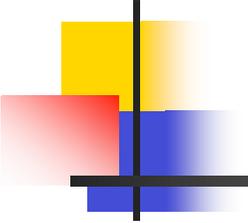
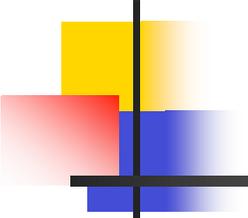


Citochine dell'immunità specifica



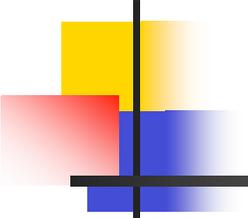
Proprietà biologiche delle citochine

- Sono proteine prodotte e secrete dalle cellule in risposta agli antigeni
- Attivano le risposte difensive:
 - infiammazione (immunità innata)
 - risposta immunitaria (immunità specifica)
- Possono agire mediante:
 - azione autocrina
 - azione paracrina
 - azione endocrina



Produzione delle citochine

- La cellula comincia a produrre citochine dopo uno stimolo
 - a) trascrizione di geni silenti (IL-2)
 - b) maturazione proteolitica di precursori inattivi (TGF- β)
- Le citochine vengono rapidamente secrete subito dopo la produzione
- Sintesi e secrezione sono processi di durata limitata

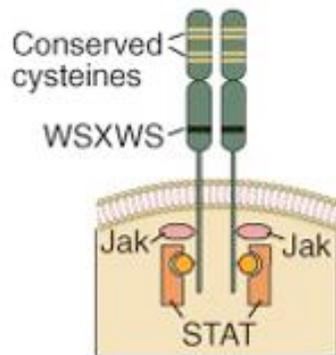


Recettori delle citochine

- Citochina extracellulare \Rightarrow Recettore di membrana \Rightarrow Trasduzione del segnale
- Livelli di espressione regolati:
 - Ag su linfociti T o B
 - Citochina stessa o altre citochine
- I recettori hanno un'affinità molto elevata ($K_d = 10^{-10}/10^{-12}$ M)
- Concentrazioni molto basse della citochina inducono la risposta

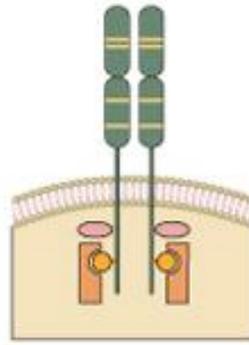
Recettori delle citochine

Tipo I



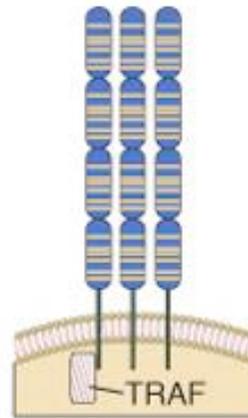
IL-2
IL-4
IL-13

Tipo II



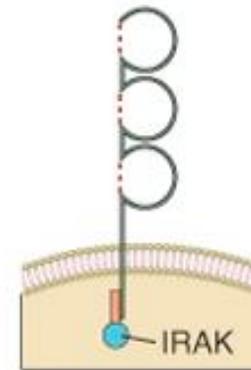
IFN- $\alpha/\beta/\gamma$

Famiglia TNF-R



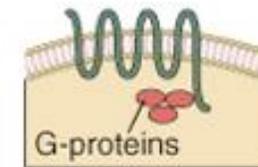
TNF
Linfotossina
Fas
CD40

Famiglia IL-1R



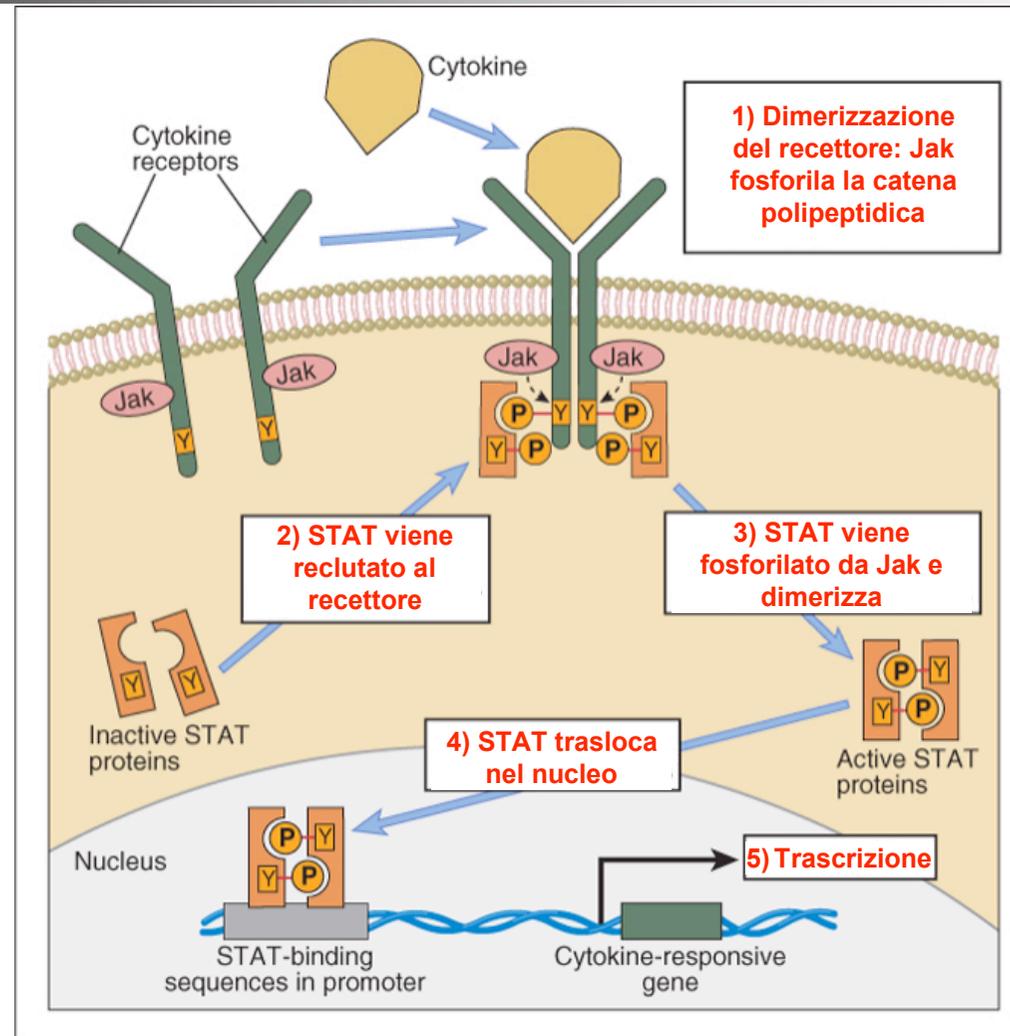
IL-1
IL-18

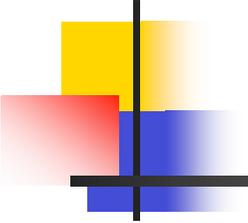
Proteine G



Chemochine

Trasduzione del segnale: Jak e STAT

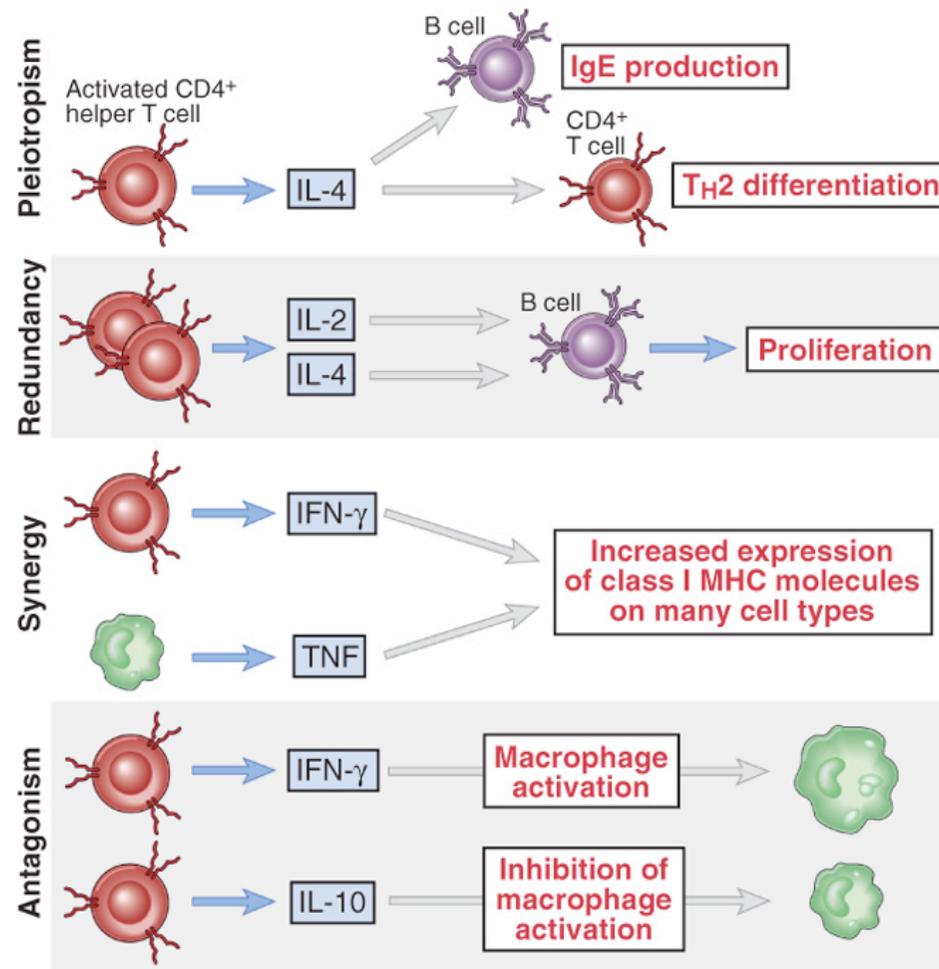


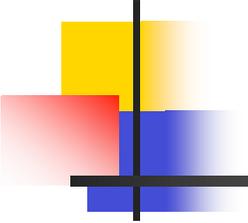


Attività biologiche delle citochine

- **Pleiotropismo** = una citochina, diverse funzioni
- **Ridondanza** = diverse citochine, una funzione
- **Sinergia** = effetto superiore alla somma delle singole citochine
- **Antagonismo** = una citochina inibisce l'effetto di un'altra

Attività biologiche delle citochine

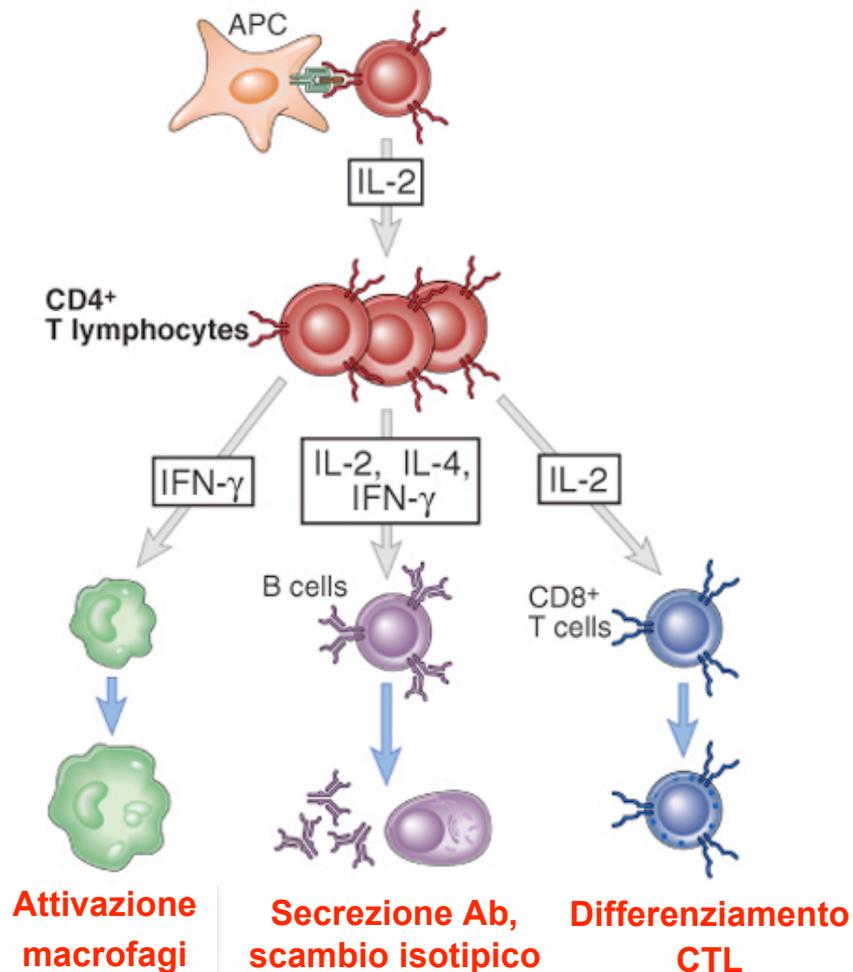


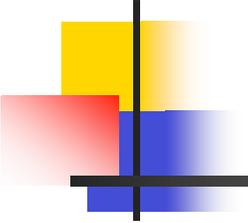


Attività biologiche delle citochine

- Modificazione dell'espressione genica:
 - Proliferazione cellula bersaglio
 - Scambio isotipico cellule B
 - Differenziamento T_H1 e T_H2
- Chemotassi (citoscheletro e migrazione cellulare)
- Morte cellulare programmata (Apoptosi)

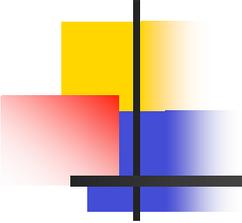
Regolazione dell'immunità specifica





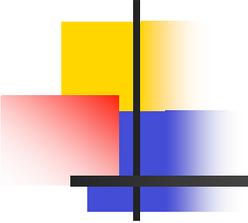
Le principali citochine della risposta specifica

- Interleuchina-2 \Rightarrow Proliferazione, Sopravvivenza
- Interleuchina-4 \Rightarrow Switch IgE
- Interleuchina-5 \Rightarrow Eosinofili
- Interleuchina-13 \Rightarrow Switch IgE
- Interleuchina-17 \Rightarrow CD4⁺ T_H17
- Interferone- γ \Rightarrow Macrofagi, MHC I e II
- Fattore di crescita trasformante- β \Rightarrow Immunosoppressione



Interleuchina-2 (IL-2)

- Fonte cellulare: linfociti T CD4⁺
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti T
 - Linfociti B
 - Cellule NK
- Azione biologica:
 - Proliferazione linfociti T
 - Proliferazione linfociti B
 - Sopravvivenza linfociti T regolatori
 - Attivazione cellule NK

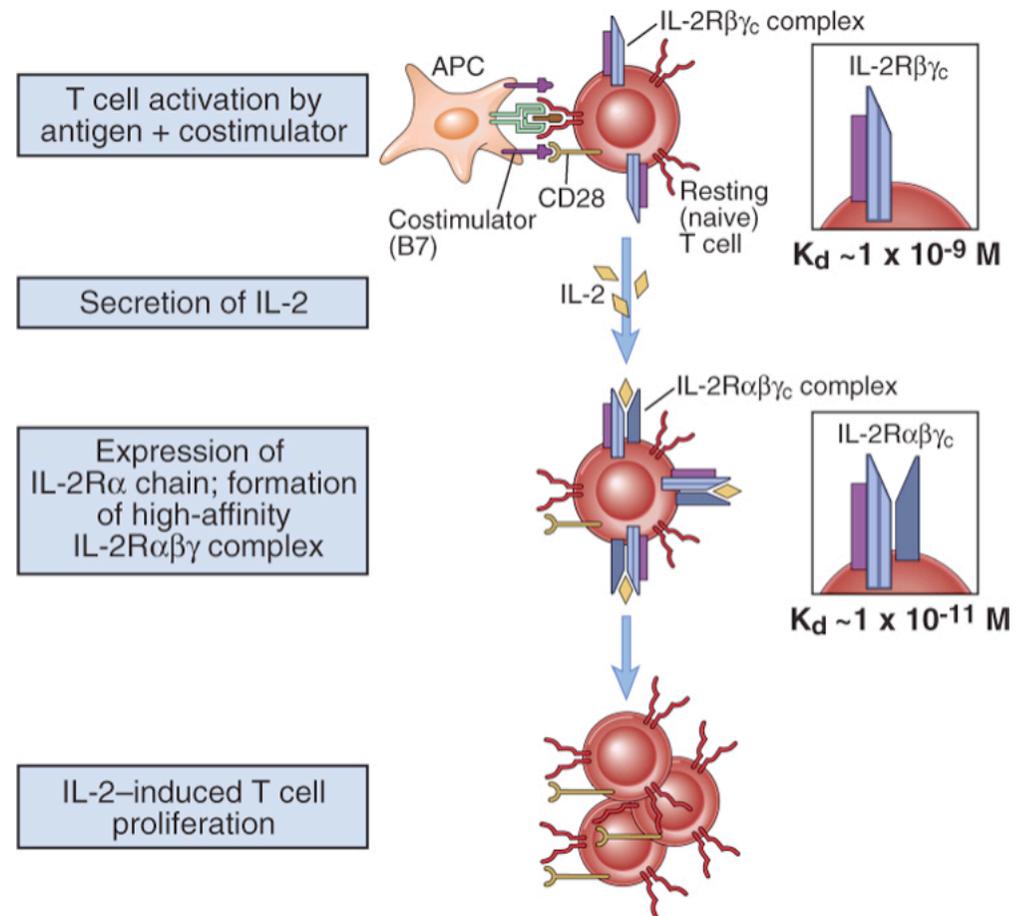


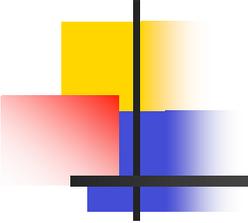
Recettore IL-2

- Recettore per citochine di tipo I: trasduzione Jak/STAT
- Costituito da 3 polipeptidi:
 - Catena α (CD25); legame IL-2
 - Catena β (IL-2/IL-15); legame+trasduzione
 - Catena γ_c (comune: IL-4/IL-7/IL-15); trasduzione
- Espressione stimolata dopo attivazione T
- Espressione costitutiva nei T regolatori (CD4⁺ CD25⁺)

Regolazione del recettore IL-2

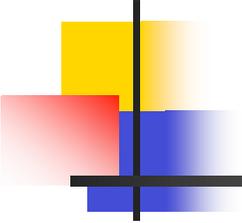
- IL-2R e' regolato da:
 - Legame Ag
 - Costimolazione
 - Legame IL-2
- Nuova sintesi IL-2R α
- Aumento sintesi IL-2R β





Azione IL-2: T regolatori

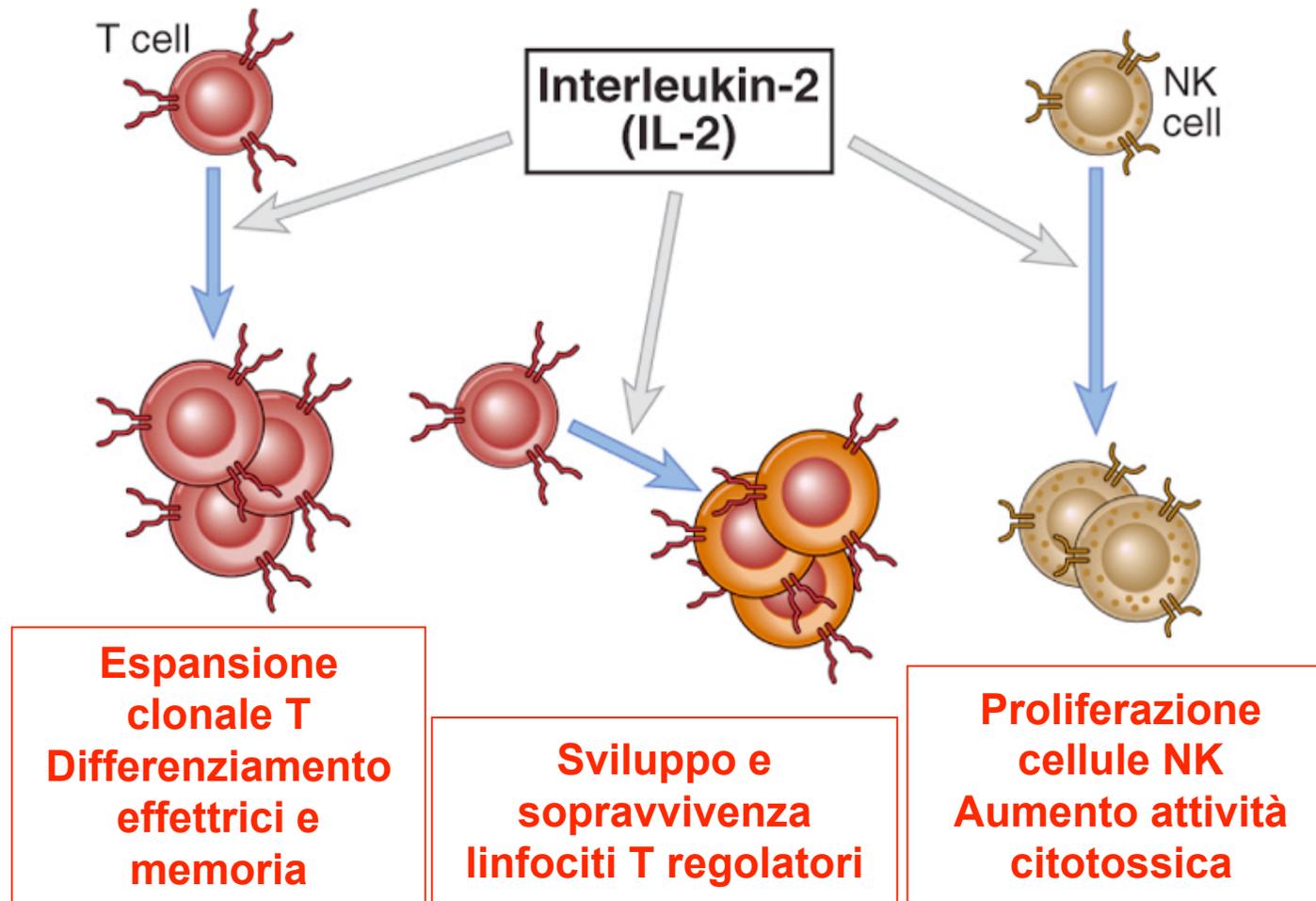
- Espressione costitutiva IL-2R = sopravvivenza T_{reg}
- Topi KO per IL-2 o IL-2R α o IL-2R β :
 - Linfadenopatia
 - Autoimmunità
 - Mancanza linfociti T regolatori
- IL-2 = regolazione immunità antigeni self

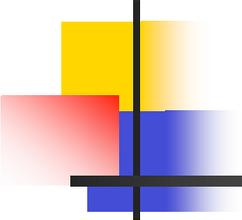


Azione IL-2: linfociti attivati

- Sopravvivenza B e T:
 - blocco apoptosi (Bcl-2)
- Proliferazione T CD4⁺:
 - sblocco ciclo cellulare
- Differenziamento T:
 - produzione citochine \Rightarrow IFN- γ e IL-4
- Proliferazione e attivazione NK:
 - induzione catena α IL-2R
 - differenziamento

Attività biologiche IL-2



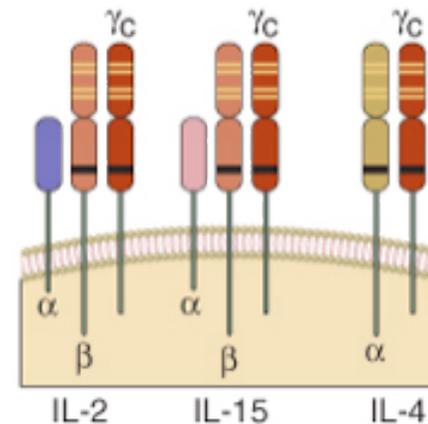


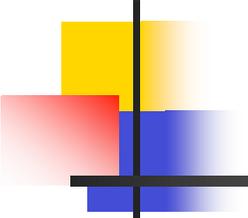
Interleuchina-4 (IL-4)

- Fonte cellulare: linfociti T CD4⁺ T_H2, mastociti, basofili
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti B
 - Linfociti T
 - Macrofagi
- Azione biologica:
 - Produzione IgE
 - Differenziamento T_H2
 - Inibizione dall'attivazione da IFN- γ

Recettore IL-4

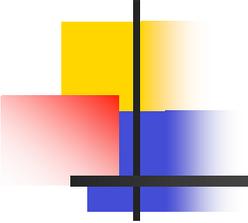
- Recettore per citochine di tipo I: trasduzione Jak/STAT
- Costituito da 2 polipeptidi:
 - Catena α (IL-4R α)
 - Catena γ_c
(comune con IL-2/IL-7/IL-15)





Azione IL-4: Scambio IgE

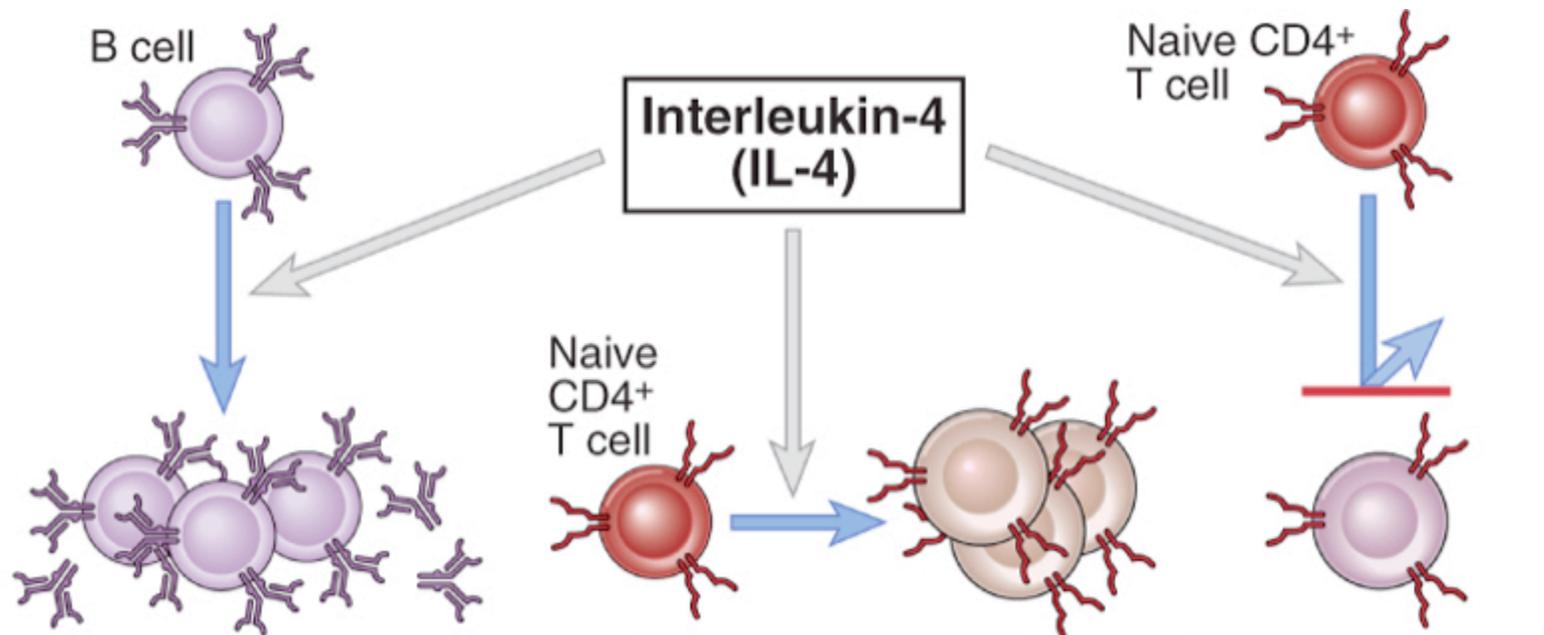
- IL-4 e' la citochina piu' importante per la produzione di IgE
- Induce lo scambio isotipico anche verso IgG4
- Inibisce lo scambio verso IgG2a e IgG3 (antagonismo con IFN- γ)
- Topi KO per IL-4:
 - Abbattimento di IgE basali (<10% del normale)
 - Niente difese mediate da eosinofili (elminti)



Azione IL-4: Sviluppo T_H2

- IL-4 e' la citochina piu' importante per l'espansione clonale dopo l'attivazione dei CD4⁺ naïve
- Antagonismo: inibisce lo sviluppo delle popolazioni T_H1 e T_H17

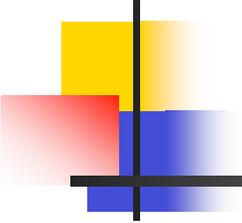
Attività biologiche IL-4



Linfociti B:
Scambio isotipico
verso IgE e IgG4

Linfociti naïve CD4:
Differenziamento ed
espansione T_H2

Linfociti naïve CD4 :
Inibizione sviluppo T_H1
e T_H17

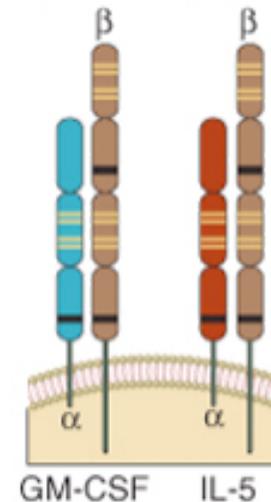


Interleuchina-5 (IL-5)

- Fonte cellulare: linfociti T CD4⁺(T_H2)
- Cellule bersaglio:
 - Eosinofili
 - Linfociti B
- Azione biologica:
 - Produzione ed attivazione eosinofili
 - Proliferazione cellule B

Recettore IL-5

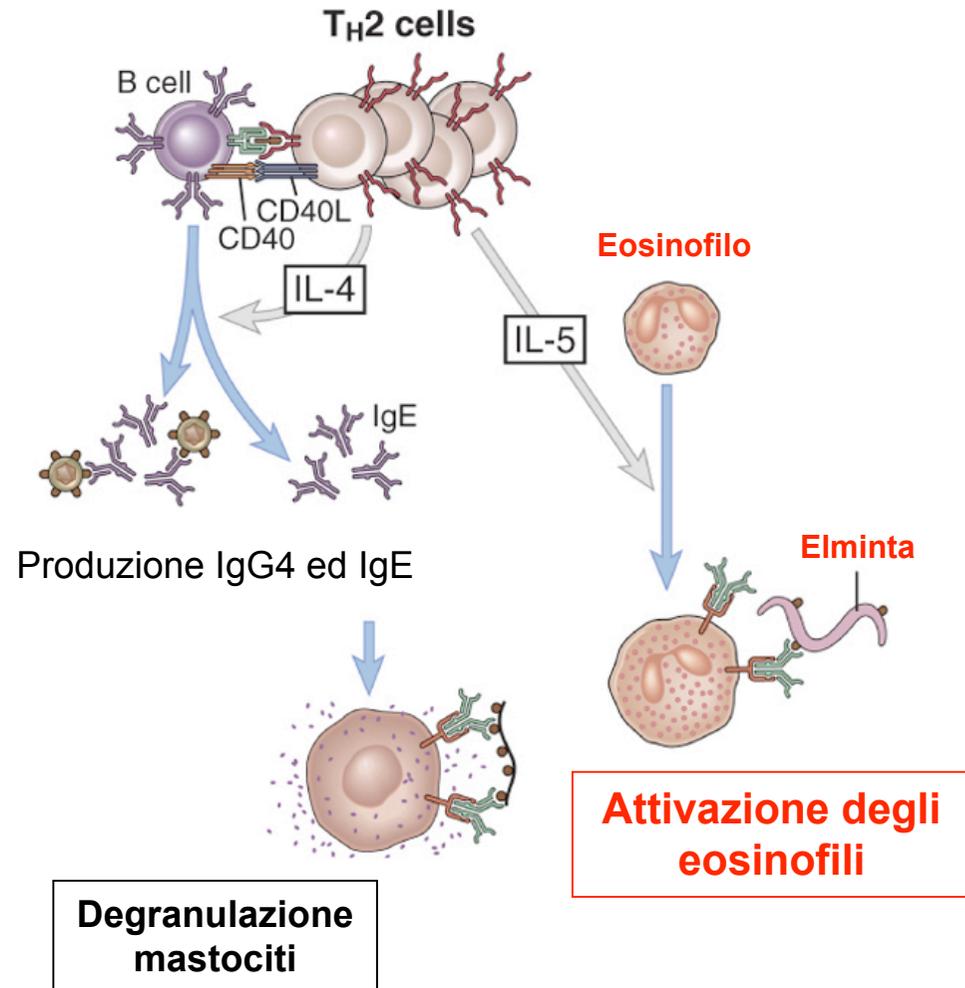
- Recettore per citochine di tipo I: trasduzione Jak/STAT
- Costituito da 2 polipeptidi:
 - Catena α (IL-5R α)
 - Catena β_c
(comune con IL-3 e GM-CSF)

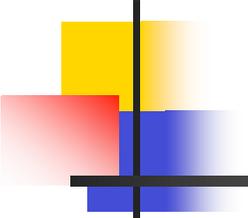


- La catena α lega IL-5: bassa affinità e niente trasduzione
- Catena α + Catena β_c : alta affinità e trasduzione

IL-5: attivazione eosinofili

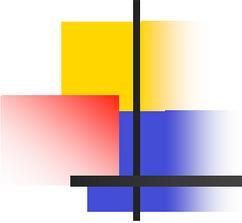
- IL-5 stimola proliferazione e differenziamento degli eosinofili
- Importante per l'eliminazione degli elminti (recettore Fc IgE)
- Topi KO:
 - deficit risposte mediate da eosinofili
 - suscettibilità infezioni da elminti





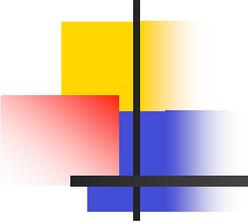
Interleuchina-13 (IL-13)

- Fonte cellulare: Linfociti CD4 T_H2, linfociti NK-T, mastociti, eosinofili
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti B
 - Cellule epiteliali
 - Fibroblasti e Macrofagi
- Azione biologica:
 - Produzione IgE
 - Produzione muco
 - Sintesi collagene



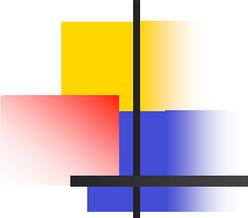
Recettore IL-13

- Recettore per citochine di tipo I: trasduzione Jak/STAT
- Costituito da 2 polipeptidi:
 - Catena IL-4R α
 - Catena IL-13R α 1
- Legame ad alta affinità con IL-13 e IL-4 (Ridondanza)
- Effetti diversi IL-4R: manca la catena γ_c (MAP chinasi)



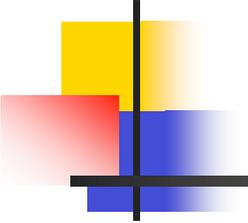
IL-4 e IL-13: Attività comuni

- Fenomeni infiammatori allergici:
 - Scambio di classe IgE
 - Azione eosinofili
- Difesa contro parassiti multicellulari (elminti)



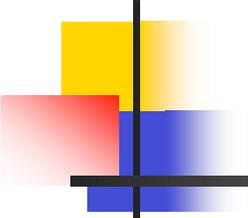
IL-4 e IL-13: Attività distinte

- IL-13 \Rightarrow Induce la produzione di collagene da fibroblasti e macrofagi (Fibrosi)
- IL-13 \Rightarrow Stimola la secrezione di muco dalle cellule mucipare dei bronchi
- IL-13 \Rightarrow Induce l'espressione di molecole d'adesione e chemochine (infiammazione)
- Coinvolta nella patogenesi dell'asma e della malattia polmonare interstiziale diffusa



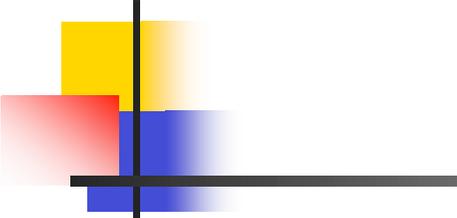
Interleuchina-17 (IL-17)

- Fonte cellulare: Linfociti T
- Cellule bersaglio:
 - Cellule endoteliali
 - Macrofagi
 - Cellule epiteliali
- Azione biologica:
 - Aumento sintesi chemochine e citochine
 - Produzione G-CSF e GM-CSF:
stimolazione Granulociti e Macrofagi



IL-17: la citochina dei T_H17

- IL-17 e' il prodotto peculiare della sottopopolazione CD4⁺ T_H17
- IL-17 = Famiglia di 6 citochine correlate
- Proinfiammatoria: stimola la produzione di IL-1 e TNF
- Coinvolta nella risposta danno tissutale:
 - Malattie Autoimmuni?
 - Malattia Infiammatoria Intestinale?



Interferone- γ (IFN- γ)

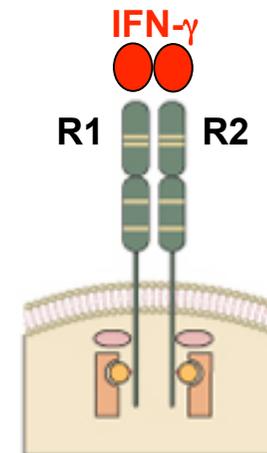
- Fonte cellulare: Linfociti T_H1, linfociti CD8⁺, cellule NK
- Cellule bersaglio:
 - Macrofagi
 - Linfociti B e T
 - APC
- Azione biologica:
 - Funzioni microbicide
 - Produzione Ab opsonizzanti
 - Differenziamento T_H1
 - Induzione MHC

Recettore IFN- γ

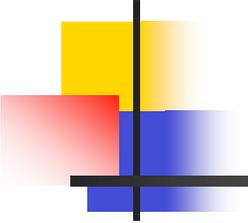
- Recettore per citochine di tipo II: trasduzione Jak/STAT

- Costituito da 2 polipeptidi:

- Catena IFN- γ R1
- Catena IFN- γ R2

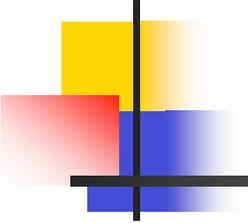


- IFN- γ e' un'omodimero: 1 subunità lega 1 catena del recettore ed induce la forma attiva (eterodimero R1-R2)



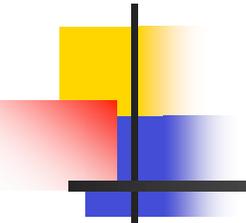
Azione IFN- γ : Attivazione macrofagi

- IFN- γ è la principale citochina dell'attivazione mediata dai T_H1
- Azione contro i microrganismi intracellulari (fagocitosi)
- Stimolo funzioni microbicide:
 - Sintesi Ossido Nitrico (NO)
 - Produzione Specie Reattive Ossigeno (ROS)



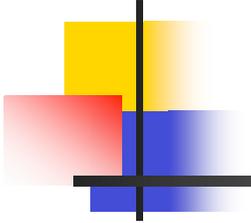
Azione IFN- γ : Differenziamento T_H1

- Differenziamento T CD4⁺:
 - 1) Induzione diretta T_H1 mediata dal fattore di trascrizione T-bet (trasduzione IFN- γ R)
 - 2) Induzione indiretta T_H1 mediata dalla produzione IL-12 (fagociti mononucleati)
 - 3) Inibizione diretta sviluppo T_H2 mediata dal blocco del fattore di trascrizione GATA-3



Azione IFN- γ : Opsonizzazione e Complemento

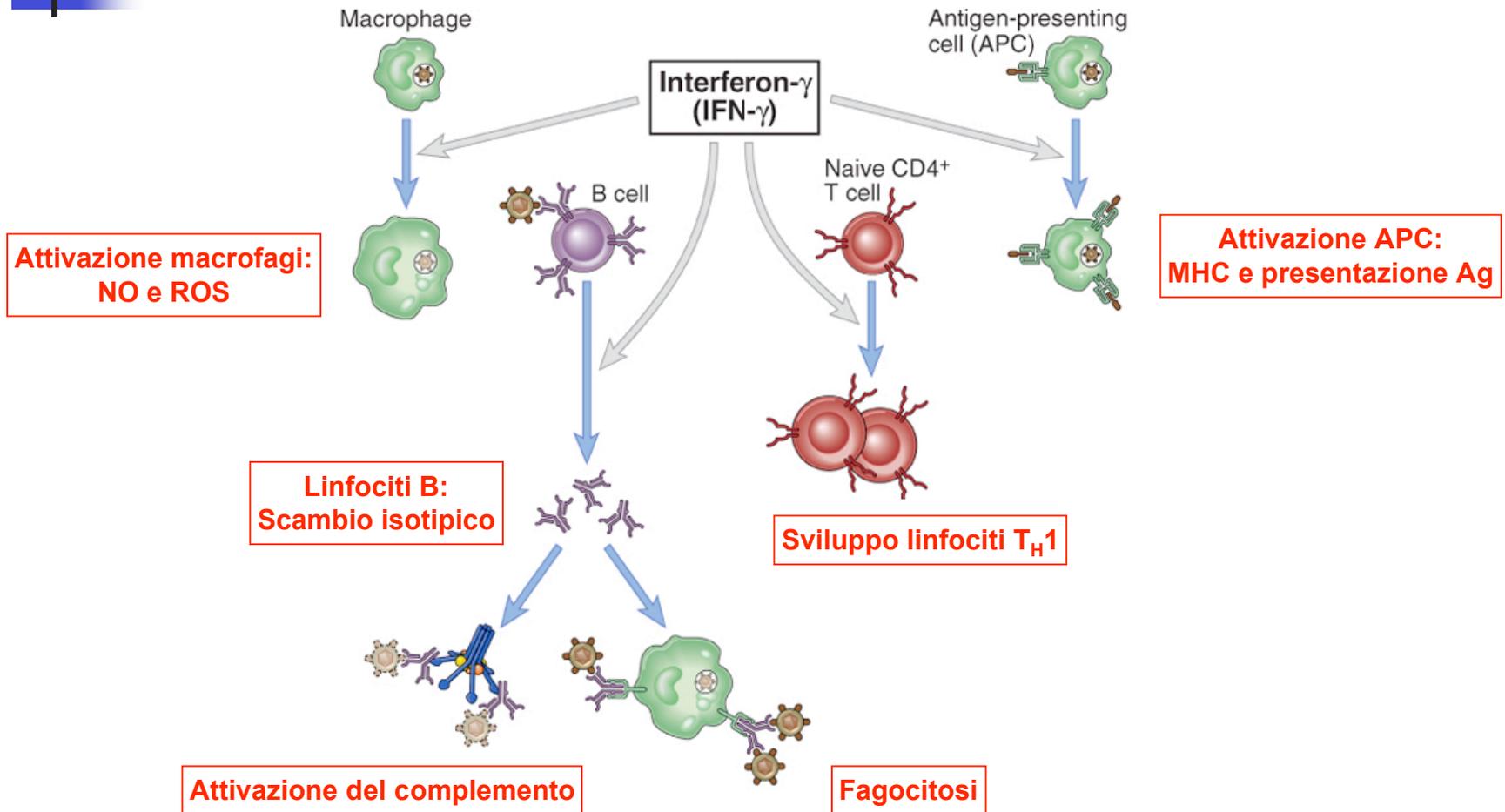
- Scambio isotipico linfociti B:
 - 1) Induzione sottoclassi IgG \Rightarrow Rivestimento patogeno
 - 2) Induzione sottoclassi IgG \Rightarrow Fissazione complemento
 - 3) Inibizione IgE e IgG1 \Rightarrow Competizione con IL-4
- Fagocitosi mediata dai recettori Fc γ e lisi mediata dal complemento

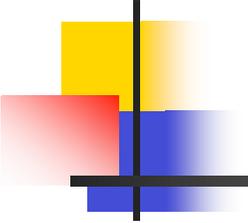


Azione IFN- γ : Presentazione Antigene

- Stimolazione APC:
 - Aumento MHC I e II
 - Espressione molecole costimolatorie (famiglia B7)
 - Produzione proteine processamento antigene (TAP, proteasoma)
- Stimolo dell'azione linfociti T verso il microrganismo intracellulare

Attività biologiche IFN- γ



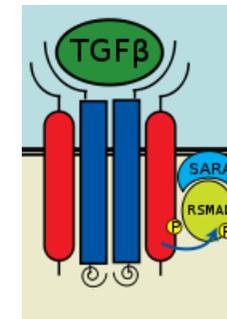
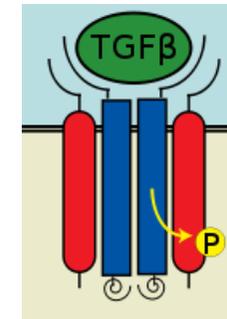


Fattore di crescita trasformante- β (TGF- β)

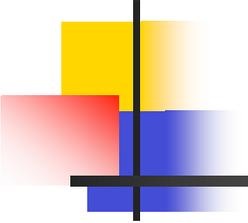
- Fonte cellulare: Linfociti T, Macrofagi
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti T e B
 - Macrofagi
 - Fibroblasti
- Azione biologica:
 - Inibizione della proliferazione cellulare
 - Produzione IgA
 - Sintesi del collagene

Recettore TGF- β

- Recettori della famiglia TGF- β :
 - trasduzione serina/treonina chinasi
 - fattori di trascrizione Smad
- Costituito da 4 polipeptidi:
 - 2 Catene TGF- β RII (legame e trasduzione)
 - 2 Catene ALK5 (chinasi per Smad)

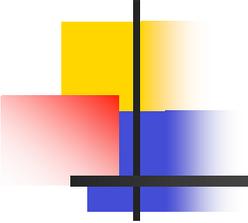


➤ TGF- β e' un'omodimero: viene sintetizzato come precursore e maturato nel Golgi prima della secrezione



Azione TGF- β : Immunosoppressione

- TGF- β = Famiglia di citochine correlate (β 1, β 2 e β 3)
- TGF- β agisce bloccando e/o terminando le risposte immunitarie ed infiammatorie:
 - media l'azione dei linfociti T_{reg} insieme a IL-10
 - blocca la proliferazione dei linfociti T effettori
 - blocca l'attivazione dei macrofagi
 - blocca lo sviluppo T_H1 e T_H2
 - blocca la proliferazione dei linfociti B



Azione TGF- β : Rigenerazione dei tessuti

- Riparazione al termine delle risposte infiammatorie ed immunitarie
 - 1) Stimolazione macrofagi e fibroblasti:
 - Sintesi collagene
 - Enzimi matrice extracellulare
 - 2) Stimolazione macrofagi e fibroblasti:
 - Produzione fattori angiogenetici