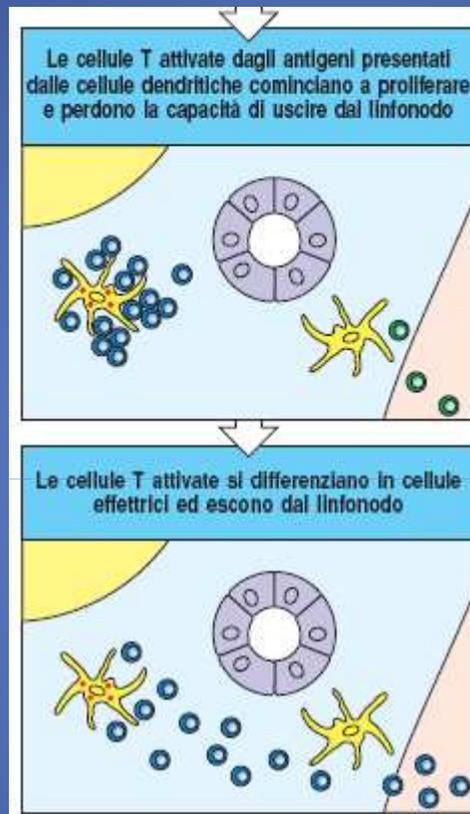
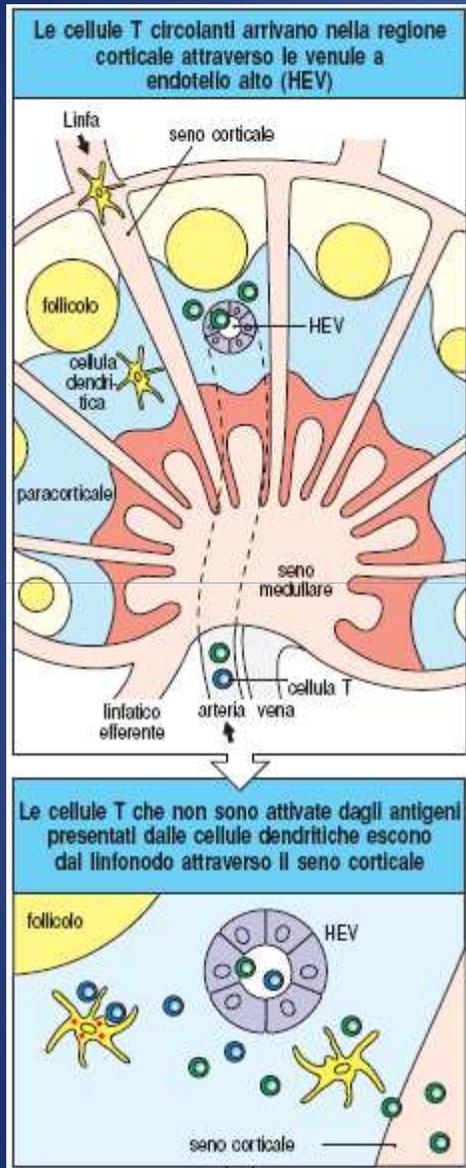


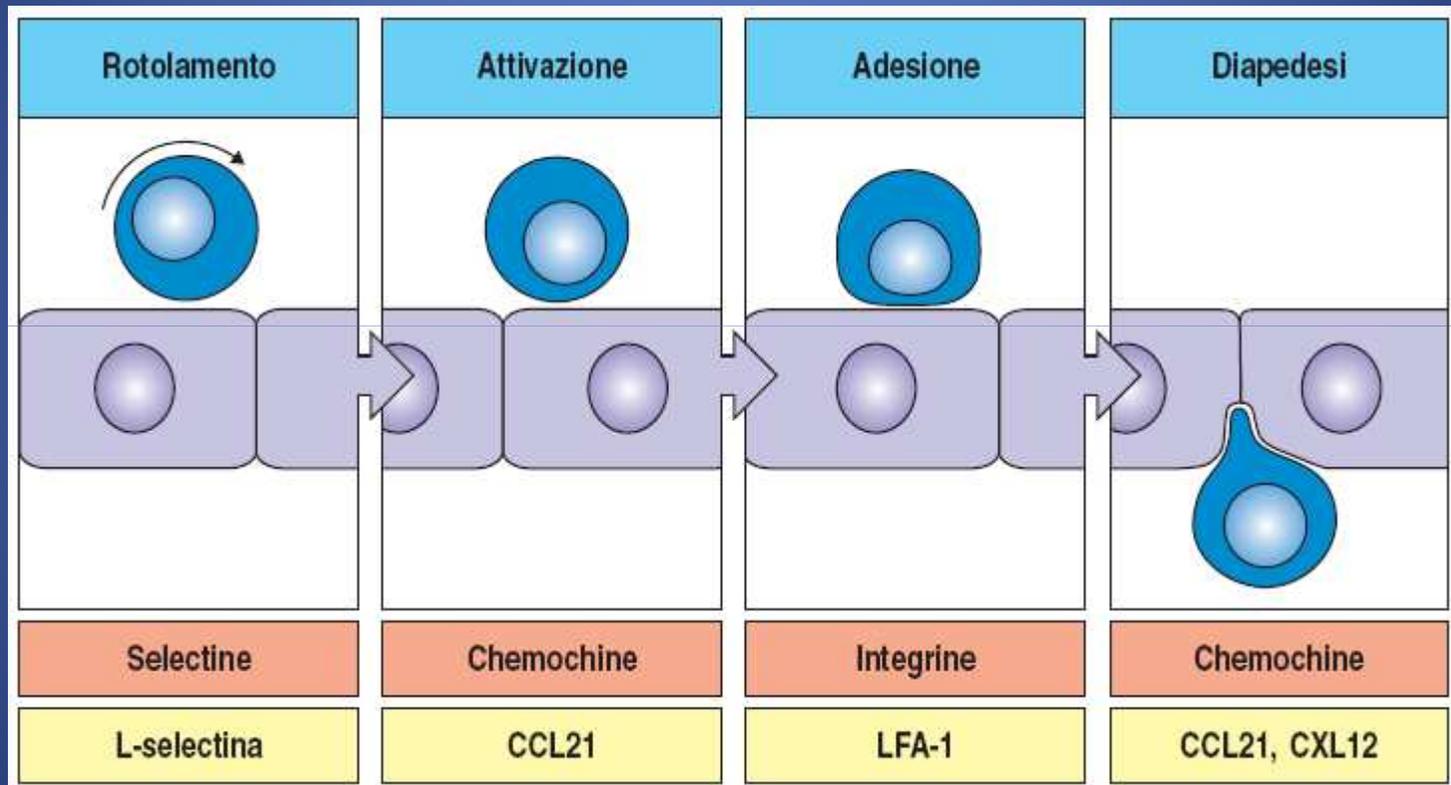
Argomento della lezione

Differenziazione delle cellule Th in sottopopolazioni effettrici con funzioni diverse

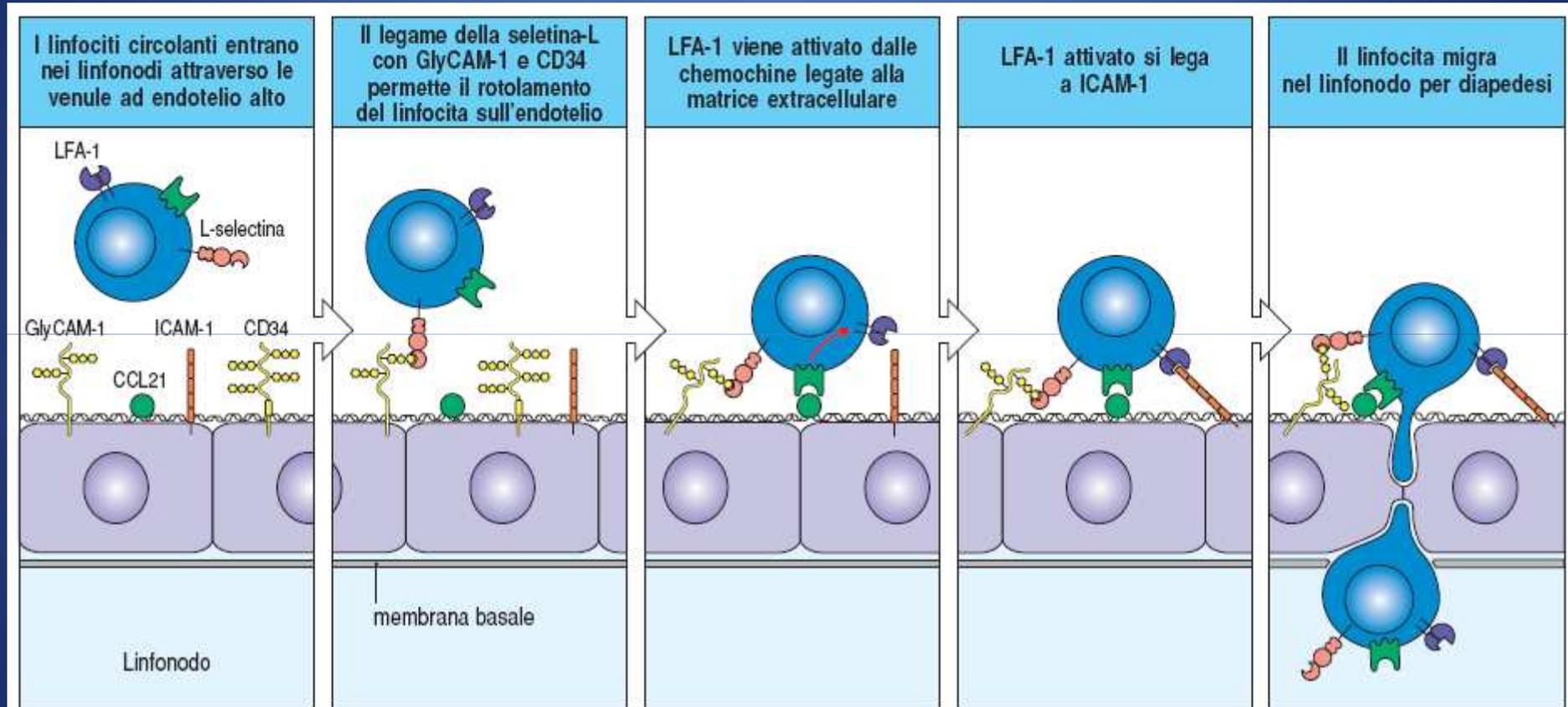


I linfociti Th naive incontrano l'Ag presentato dalle cellule APC negli organi linfatici secondari

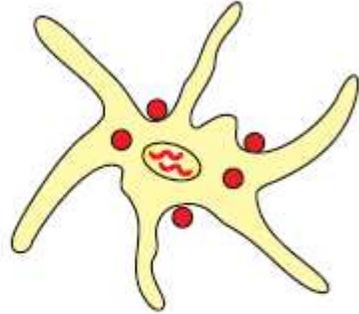
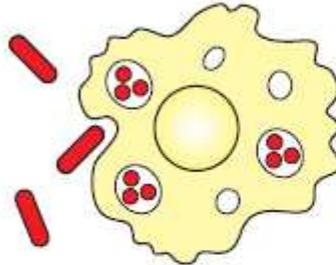
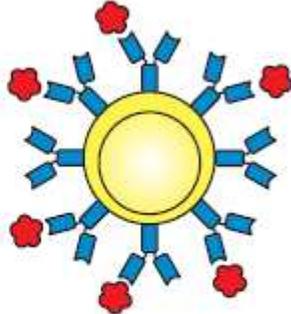
Ruolo delle molecole d'adesione e delle chemochine nell'ingresso delle cellule T naive nei linfonodi

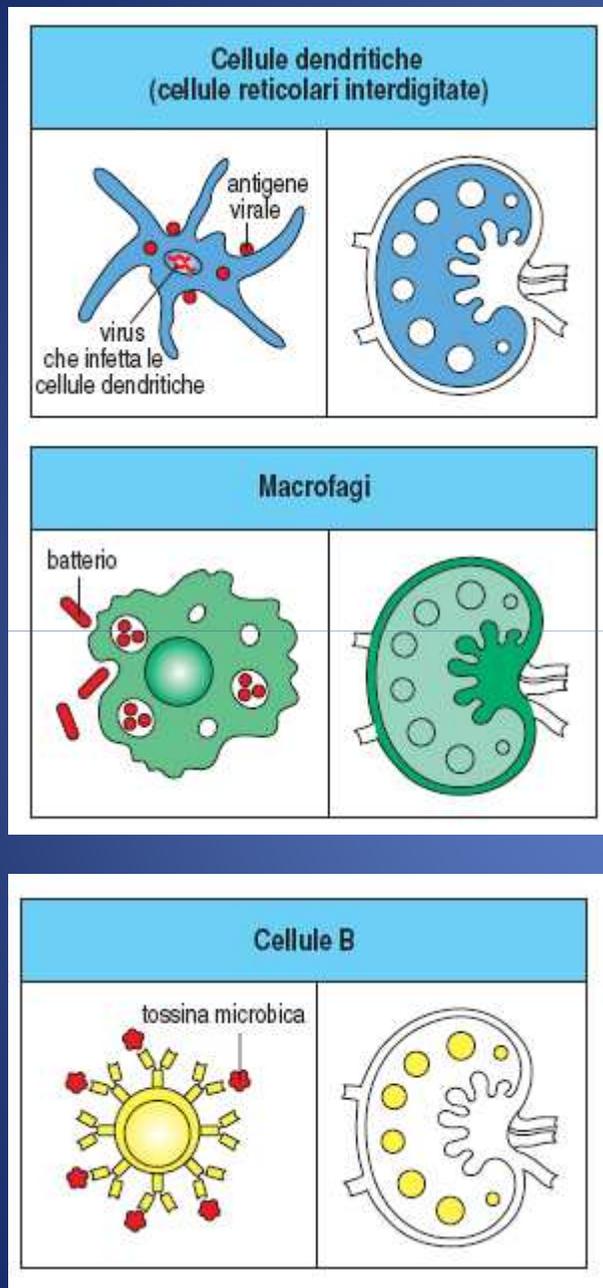


I linfociti T naive entrano nei tessuti linfoidei attraverso le pareti delle HEV



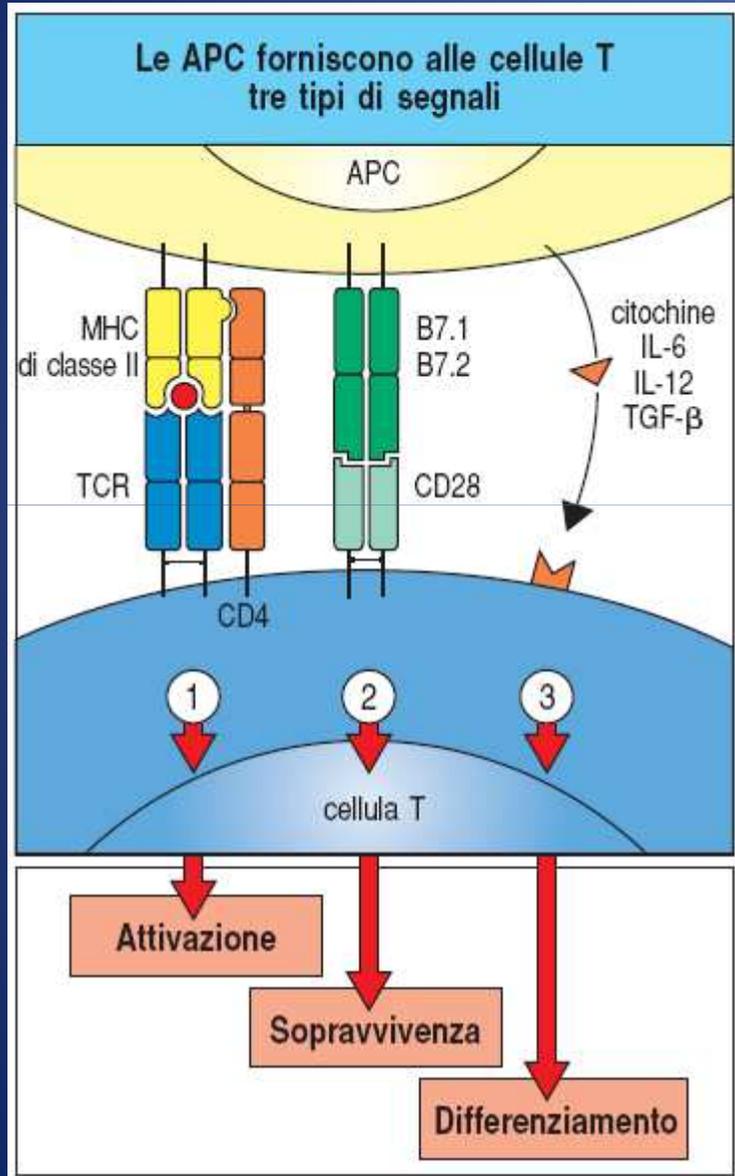
Differenze tra le APC

	Cellule dendritiche	Macrofagi	Cellule B
			
Cattura dell'antigene	+++ Macropinocitosi e fagocitosi da parte delle cellule dendritiche tessutali Infezione virale	+++ Fagocitosi	++++ Recettore antigene specifico (Ig)
Espressione MHC	Bassa su cellule dendritiche tessutali Alta su cellule dendritiche nei linfonodi	Inducibile dai batteri e dalle citochine da - a +++	Costitutiva aumenta dopo attivazione da +++ a ++++
Co-stimolazione	Costitutiva in cellule dendritiche mature ++++	Inducibile da - a +++	Inducibile da - a +++
Antigene presentato	Peptidi Antigeni virali Allergeni	Antigeni particolati Batteri extracellulari e intracellulari	Antigeni solubili Tossine Virus
Localizzazione	Ubiquitaria	Tessuto linfoide Tessuto connettivo Cavità	Tessuto linfoide Sangue periferico



La distribuzione delle diverse APC nel linfonodo

Le cellule T naive per trasformarsi in cellule effettrici necessitano di 3 segnali di attivazione

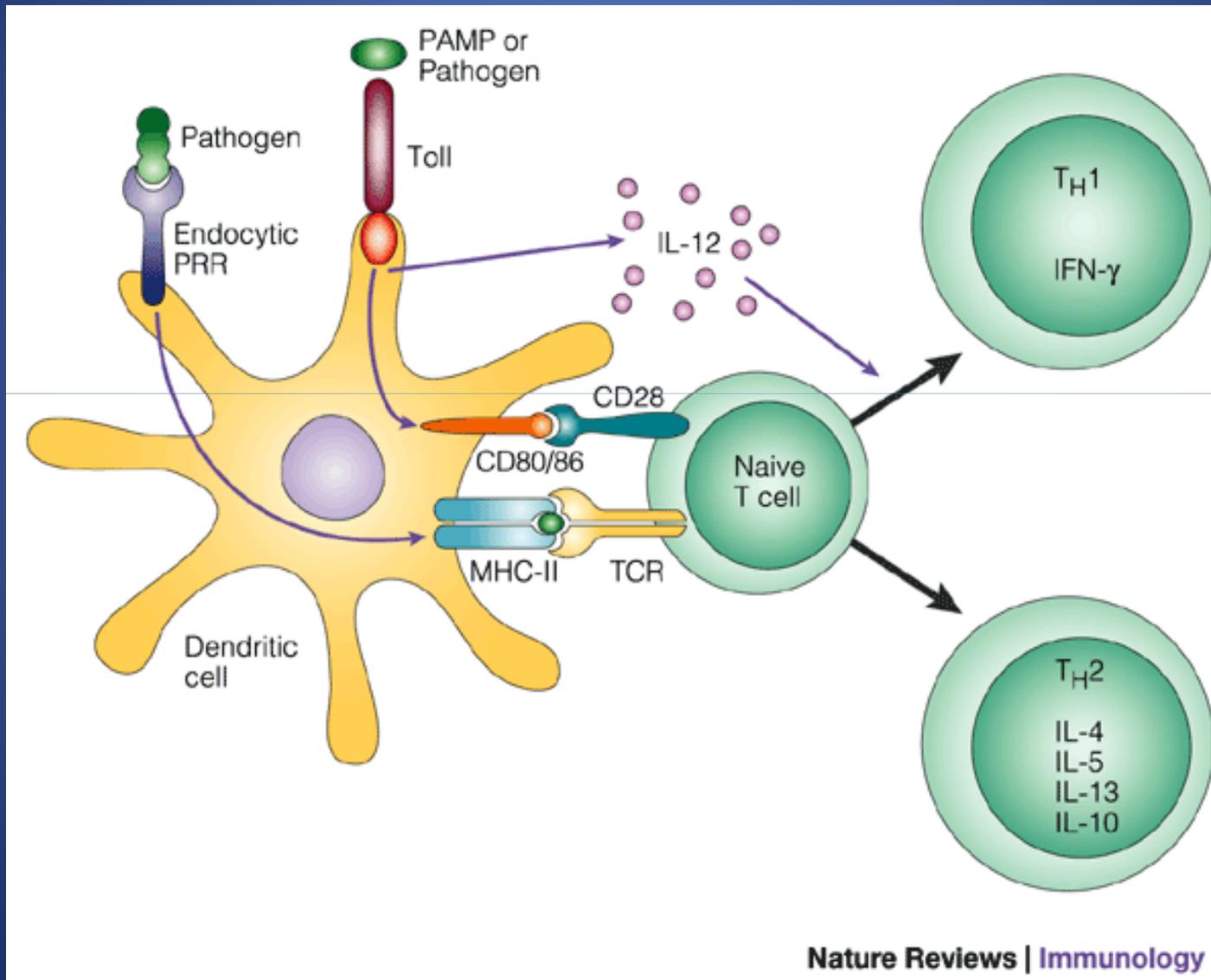


1° segnale: interazione TCR-peptide:MHC

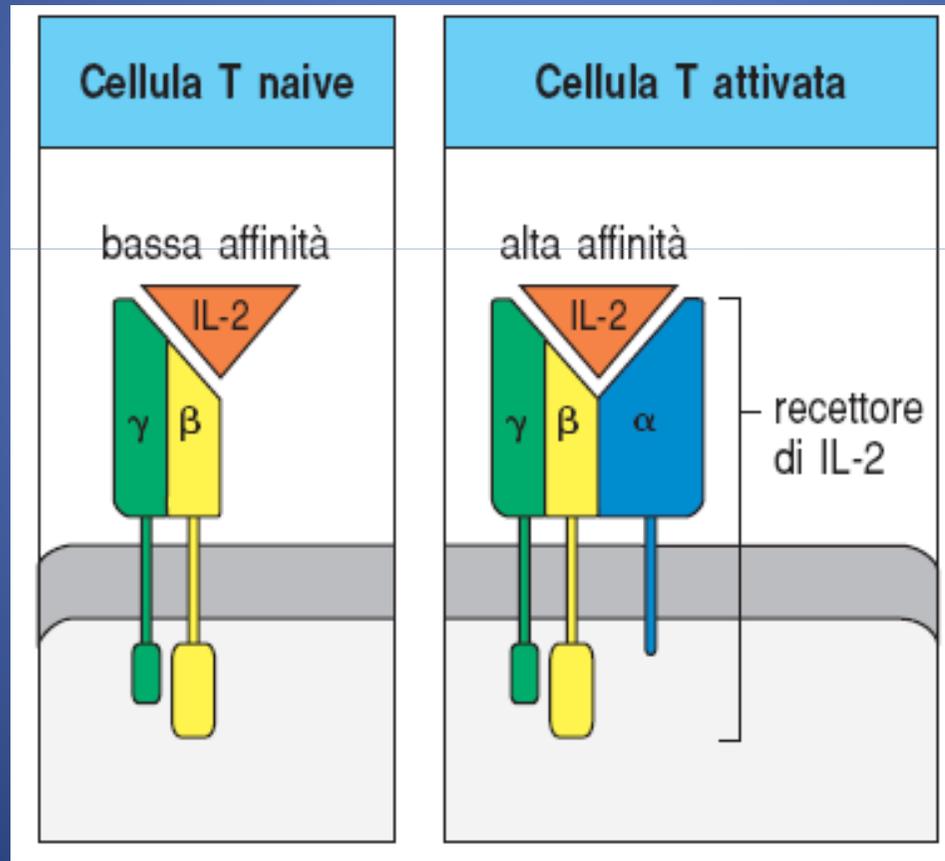
2° segnale: interazione CD28:B7.1/B7.2

3° segnale: citochine rilasciate dalla cellula APC

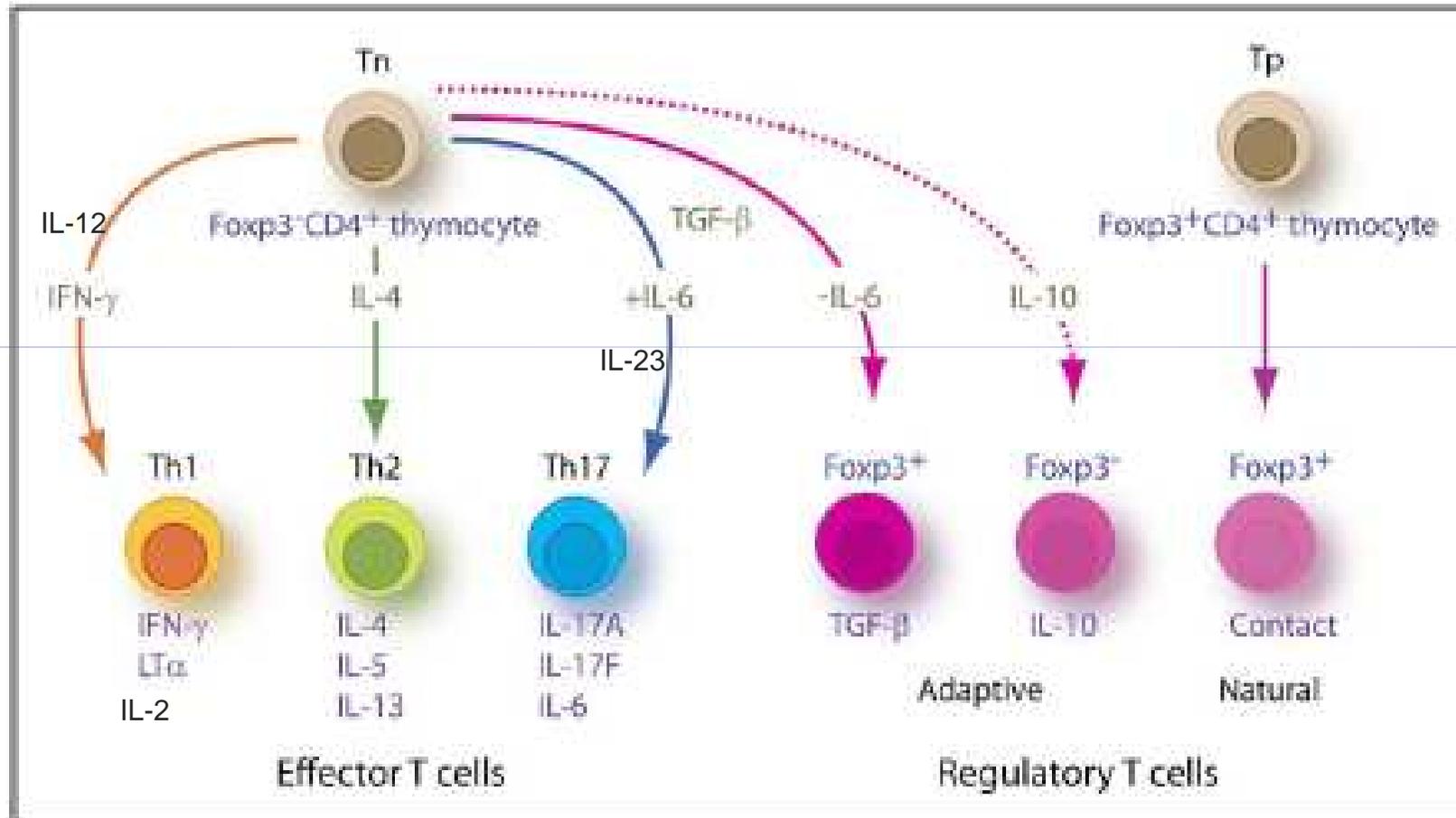
L'induzione delle molecole costimolatorie (CD80/86) nelle cellule APC è stimolata dai PAMPs



Il riconoscimento dell'Ag induce l'attivazione dei fattori di trascrizione AP-1 e NFκB essenziali per la produzione dell'IL-2 e della catena α del suo recettore. Il legame tra CD28/B71.2 aumenta la produzione dell'IL-2 . Tutti questi eventi inducono la replicazione e la sopravvivenza della cellula T



Il segnale 3 (citochine prodotte dalle APC) determina la differenziazione dei CD4 in cellule effettrici diverse



Differenziazione delle sottopopolazioni CD4 Th1/TH2

The Discovery of Th1 and Th2

- In 1986, T.R. Mosman and R.L. Coffman observed that individual clones of mouse helper T cells could be separated into two classes depending upon the specific cytokines the cells secrete in response to antigenic stimulation.

J. Immunol. 1986



Differenziazione Th1/Th2

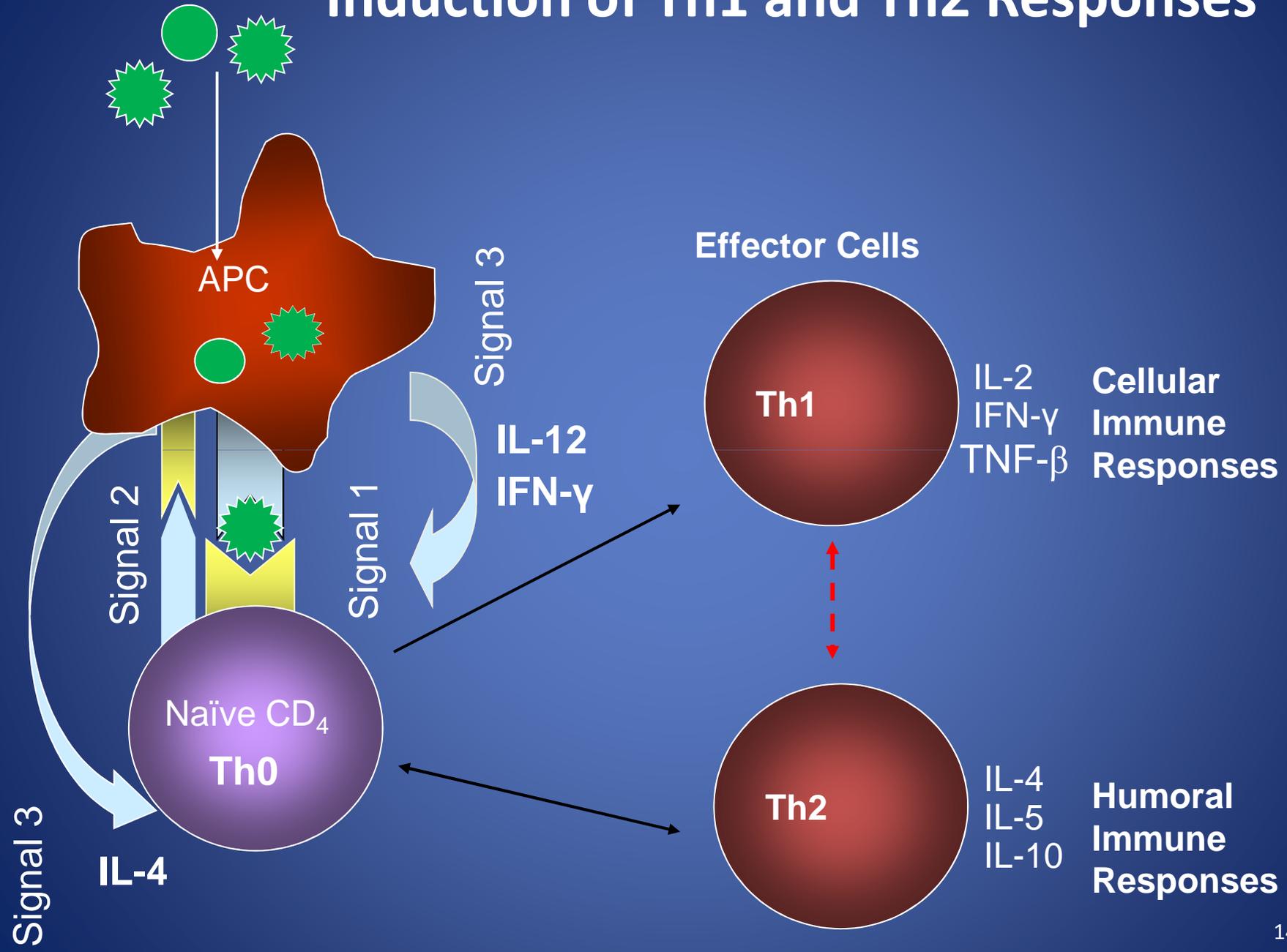
Derivano da un precursore comune (Th0)

Nella differenziazione sono importanti gli Ag e le citochine prodotte dalle cellule APC:

- Th1 (IL-12 e INF- γ) che attivano STAT1/4 e T-bet
- Th2 (IL-4) che attiva STAT6 e GATA-3

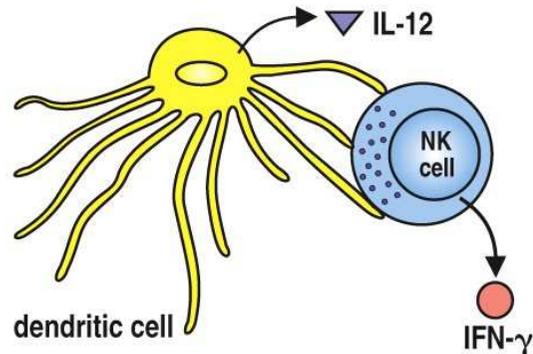
Th1 e TH2 una volta differenziati producono un set di citochine differenti

Antigens Induction of Th1 and Th2 Responses

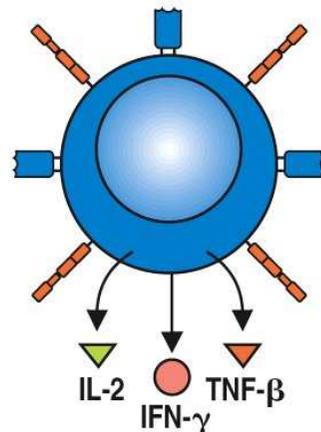


Influenza dei diversi Ag sul differenziamento delle cellule T CD4

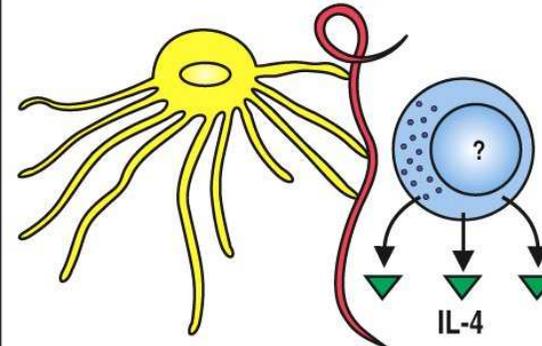
Viruses and some bacteria induce IL-12 secretion by dendritic cells that can activated NK cells to produce IFN- γ



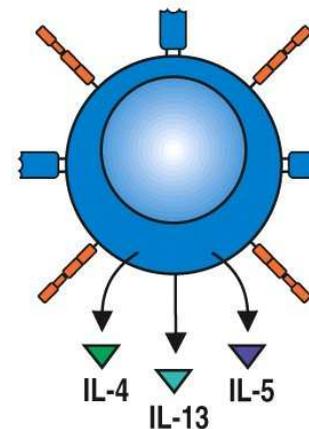
Native CD4 T cells activated in the presence of IL-12 and IFN- γ are committed to differentiate into T_H1 cells



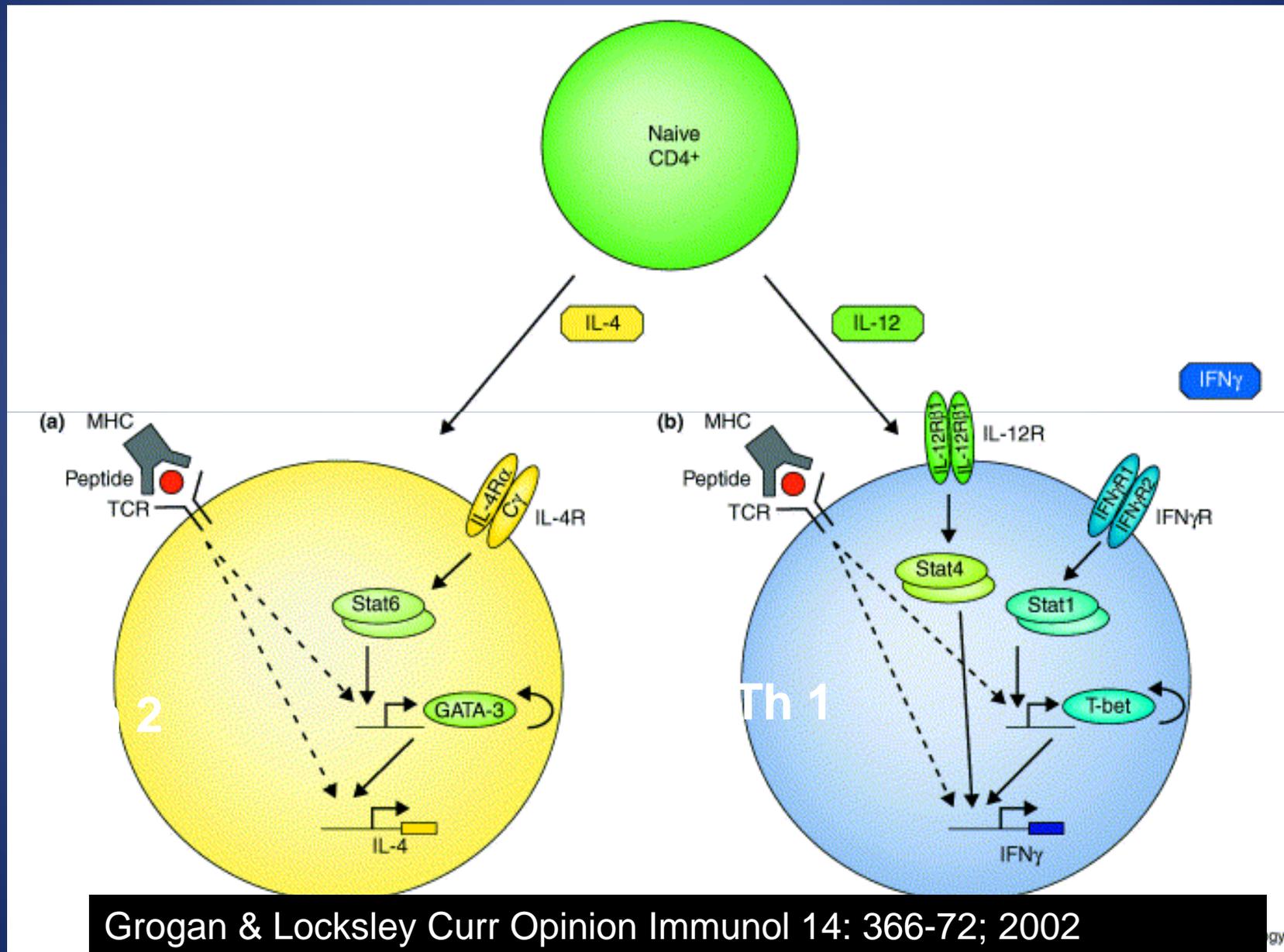
Other pathogens (eg, worms) do not induce IL-12 expression by dendritic cells but may cause the synthesis and secretion of IL-4



Native CD4 T cells activated in the presence of IL-4 are committed to differentiate into T_H2 cells



Citochine e fattori di trascrizione importanti nella differenziazione in Th1/Th2



Molecules Involved in Th1/TH2 Differentiation (a)

	T _H 1 cells		T _H 2 cells	
	Molecule	Cellular expression	Molecule	Cellular expression
Toll-like receptor (ligand)	TLR2 (bacterial peptidoglycan) TLR4 (LPS) TLR5 (flagellin) TLR9 (unmethylated DNA)	Receptor: dendritic cells		
Cytokine	IL-12 IL-27	Monocytes, macrophages and dendritic cells	IL-4	NK T cells, mast cell
	IFN- γ TNF- α LT	TH1 lymphocytes, NK cells, macrophages	IL-4 IL-13 IL-5 IL-9 IL-10	T _H 2 lymphocytes
Signaling molecule (downstream from)	Stat-4 (IL-12) Stat-1 (IFN- γ) T-bet (Stat-1)	TH1 lymphocytes	Stat-6 (IL-4, IL-13) GATA3 (Stat-6) c-Maf (TCR signaling)	T _H 2 lymphocytes

Figure 10-11 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

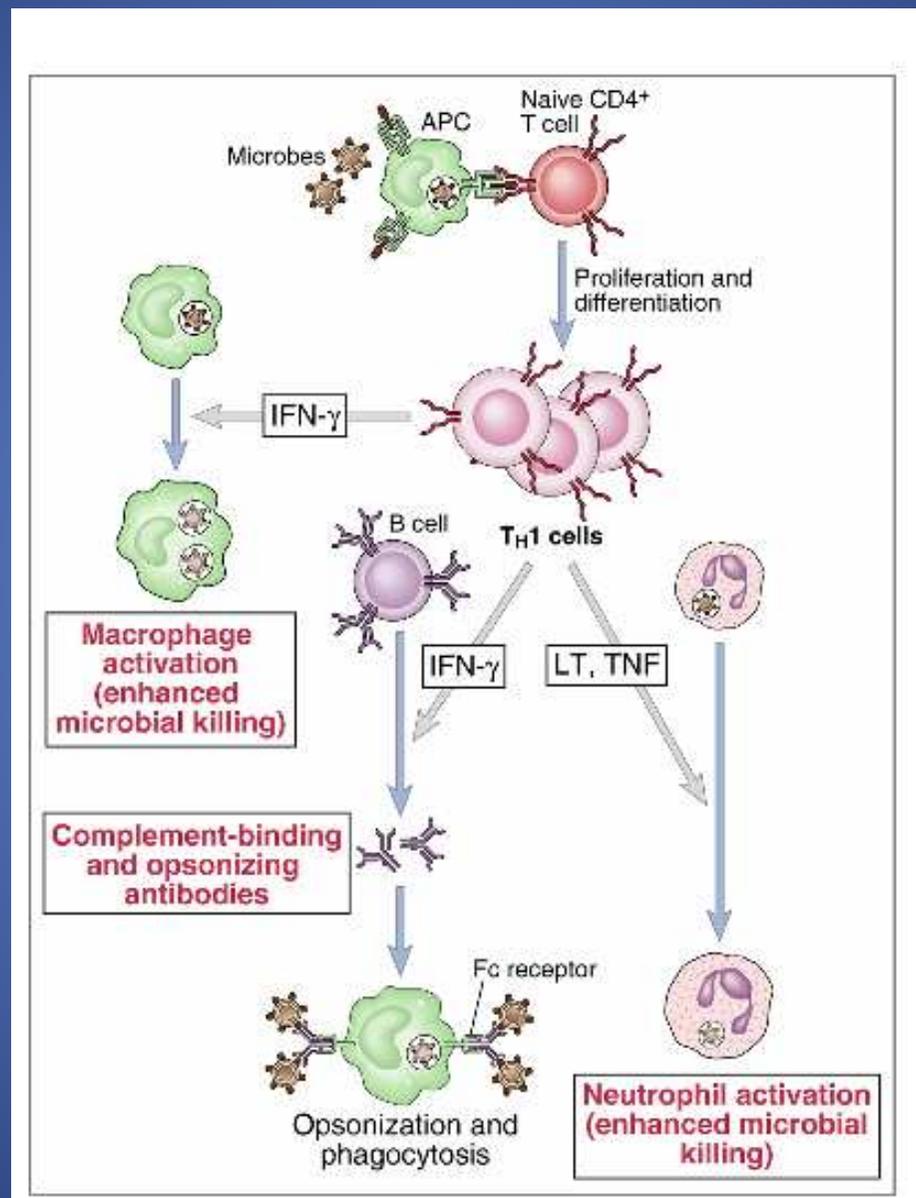
Molecules Involved in Th1/Th2 Differentiation (b)

	T _H 1 cells		T _H 2 cells	
	Molecule	Cellular expression	Molecule	Cellular expression
Chemokine (receptor)	CCL3, CCL4, CCL5 (CCR5, CCR1) (MIP, RANTES)	Chemokines: activated macrophages, dendritic cells, endothelial cells Receptors: dendritic cells	CCL2 (CCR2) (MCP)	Chemokine: monocytes / dendritic cells Receptor: dendritic cells
	CCL3, CCL4, CCL5 (CCR5, CCR1) CXCL10 (CXCR3)	Chemokines: dendritic cells, TH1 lymphocytes Receptors: TH1 lymphocytes	CCL17, CCL22 (CCR4)	Chemokines: epithelial cells, macrophages, T _H 2 lymphocytes Receptors: T _H 2 lymphocytes
			CCL1 (CCR8)	Chemokine: T _H 2 lymphocytes, endothelial cells, macrophages Receptor: T _H 2 lymphocyte, vascular smooth muscle
			CCL5, CCL7, CCL11, CCL13, CCL24, CCL26 (CCR3)	Chemokine: epithelial cells, macrophages, T _H 2 lymphocytes Receptor: Basophils, eosinophils, mast cells, epithelial cells

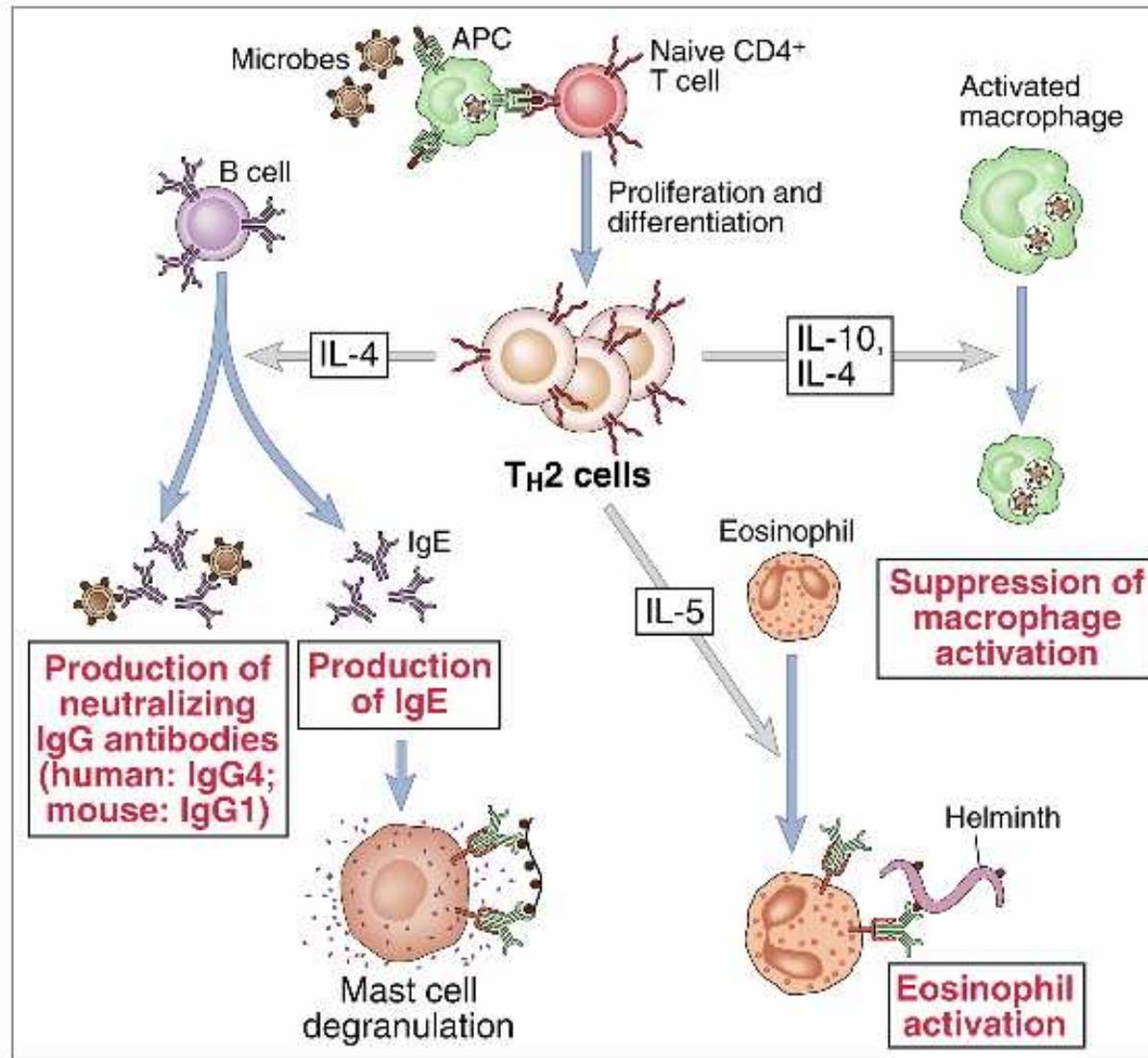
Figure 10-11 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IL-4 and IFN- γ are mutually antagonistic in Th1/Th2 development

Effector Functions of Th1 Cells



Effector Functions of Th2 Cells



The Th1/Th2 Paradigm in Human Diseases (1)

● Transplantation rejection and tolerance

- Th1—DTH—rejection
- Th2—tolerance

Successful pregnancy and unexplained recurrent abortion

- Successful pregnancy Th2/Tho
- Recurrent abortion—Th1

Allergic disorders

- Th2 cells—the involvement of the mast cell/eosinophil/IgE-producing B cell in the pathogenesis of allergy

The Th1/Th2 Paradigm in Human Diseases (2)

● Autoimmune disorders

- Autoimmune thyroid diseases—Th1
- Multiple sclerosis (MS)—Th1 profile
- Insulin-dependent diabetes mellitus—Th1 profile
- Systemic sclerosis (SSc)—Th2 profile
- Graves' disease—Th2 profile

ALTRI SUBSETS CELLULE T EFFETTRICI

Recentemente è stato identificato un altro subset di T helper cells denominato *Th17* fortemente implicato nell'immunità innata contro le infezioni (specie verso batteri extracellulari) oltre che nei fenomeni autoimmuni (per es. artrite reumatoide, malattia di Crohn ,psoriasi)

Zheng Y et al. Nature Feb 2007

Furuzawa-Carballeda J et al. Autoimmun Rev Jan 2007

Th 17 cell functions

Production of IL-17 cytokines family (IL-17, IL-21, IL-22) which leads to the **chemoattraction of neutrophils**

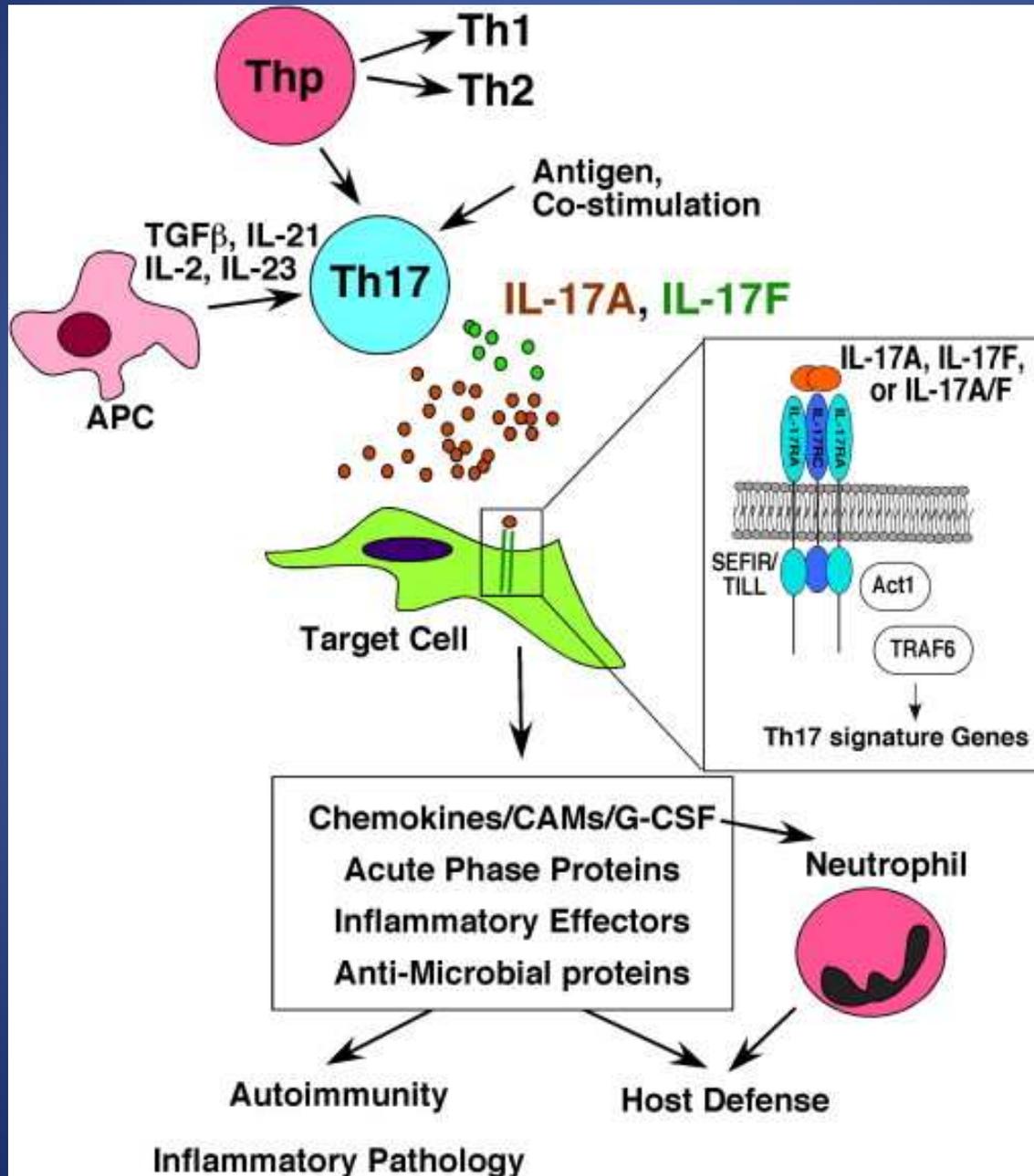
Accumulating data suggest that Th17 are highly pro-inflammatory and that Th17 cells with specificity for self-antigens lead to severe autoimmunity (psoriasis, Crohn's disease, multiple sclerosis)

IL-17 FAMILY

<u>IL-17 family ligands</u>	<u>Produced by</u>	<u>Binding receptor(s)</u>
IL-17 (IL-17A, CTLA-8)	T cells (T _{H17})	IL-17RA, IL-17RC (IL-17RL)
IL-17A/F heterodimer	T cells	IL-17RA, IL-17RC
IL-17B	Numerous tissues	IL-17RB?
IL-17C	Prostate, fetal kidney	
IL-17D	Numerous tissues	
IL-17E/IL-25	Numerous tissues	IL-17RB (IL-25R)
IL-17F	T cells	IL-17RA, IL-17RC
vIL-17 (ORF13)	H. Saimiri	IL-17RA, IL-17RC?

It is currently believed that IL-17 regulates innate immunity. Activates PMNs and expression of anti-microbial genes.

Th17 cell lineage development



Gaffen. An Overview of IL-17 function & signaling. *Cytokine*. 43(3): 402-407, 2008.

Cellule T regolatorie (Treg)

T-regulatory cells (Tregs)

La tolleranza periferica T è un processo immunologico dimostrato nell'autoimmunità, nel cancro, nelle infezioni, nei trapianti e nelle allergie.

E' stata individuata una famiglia eterogenea di cellule T ad attività regolatoria (Treg) che giocano un ruolo chiave nella tolleranza periferica.

Si tratta di popolazioni di cellule T, sia naturali che inducibili, diverse tra loro nello sviluppo, specificità, meccanismi d'azione.

Bluestone JA et al. Nat Rev Immunol 2003

Regulatory T cells in the periphery

- Naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ Foxp3 Treg; develop in thymus
- Tr1 cells - produce IL-10; induced following interaction with DC in presence of immunosuppressive cytokines
- Th3 cells - produce IL-10 and TGF- β , usually found at mucosal surfaces
- Induced Treg - induced express Foxp3 in presence of TGF- β

Table 1 | A comparison of natural and adaptive regulatory T cells

Feature	Natural T _{Reg} cells	Adaptive T _{Reg} cells
Site of induction	Thymus	Periphery
CD28–CD80/CD86 dependent	Yes	No
IL-2 dependent	Yes	Yes
CD25 expression	Yes (high)	Variable
Specificity	Self-antigens in thymus	Tissue-specific antigens and foreign antigens
Mechanism of effector-cell suppression	T-cell–T-cell/APC contact, cytokine independent	T-cell–T-cell/APC contact, cytokine dependent

APC, antigen-presenting cell; IL-2, interleukin-2; T_{Reg} cell, regulatory T cell.

Cellule Treg naturali

Cellule Treg naturali CD4⁺CD25⁺

Originano dal timo, esprimono *Foxp3*, CD62L ed agiscono soprattutto mediante meccanismi da contatto che coinvolgono *CTLA-4*, TGF-beta di membrana e anche rilasciano citochine (IL-10 e TGF-beta)

Prevengono risposte patologiche verso antigeni self e non self ed i fenomeni autoimmuni; nell'uomo la loro presenza è ridotta nelle malattie autoimmuni; sopprimono le risposte immuni ai tumori

Read S et al. J Immunol 2006

Shimizu J Nat Immunol 2002

Bluestone JA et al. Nat Rev Immunol 2003

Il legame del CD28 con il B7 trasmette un segnale co-stimolatorio, mentre il legame tra il CTLA-4 e il B7 blocca l'attivazione della cellula

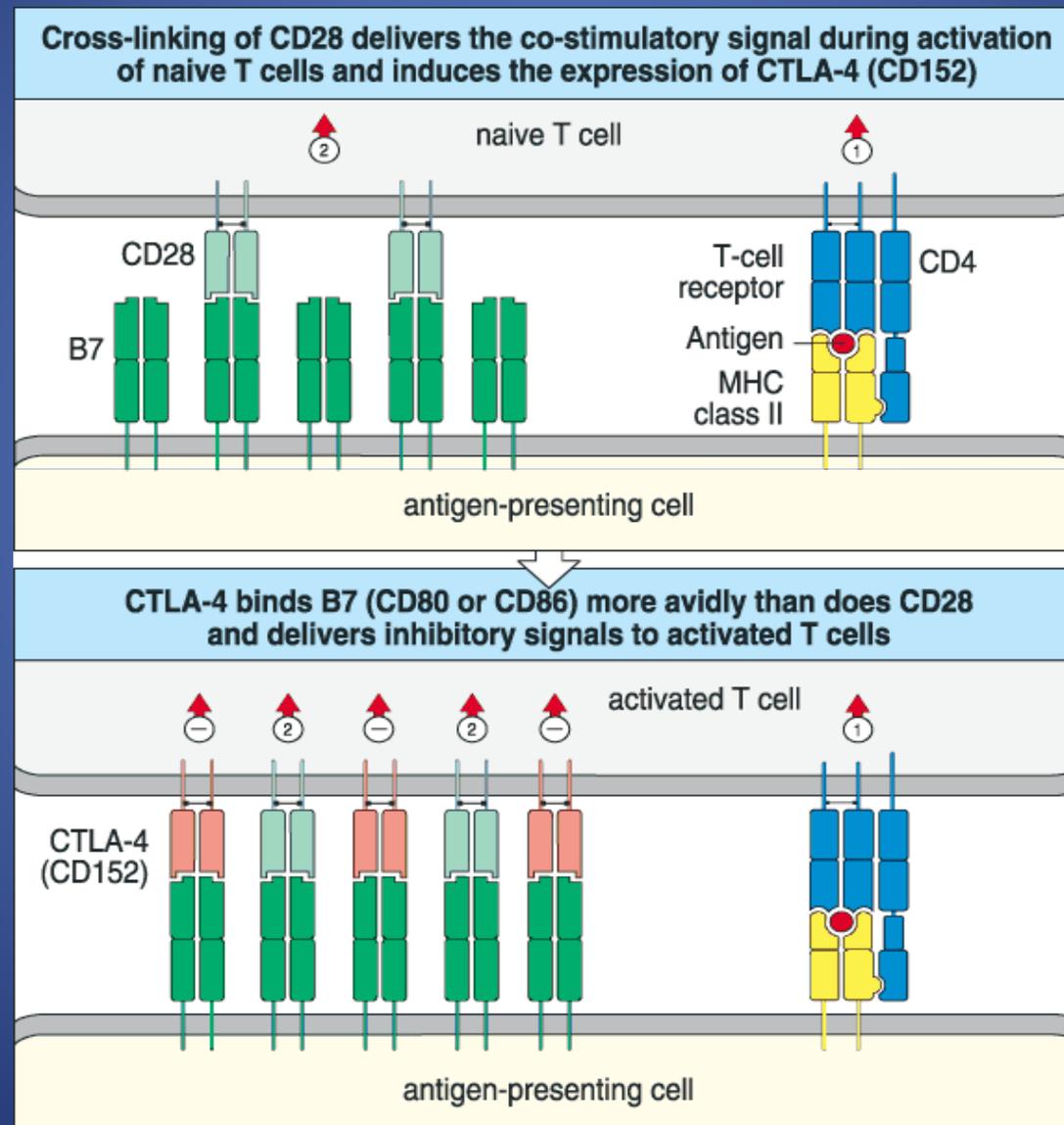


Fig 8.12 © 2001 Garland Science

Cellule Treg acquise

Tr1 cells

Sono coinvolte nella tolleranza periferica T-cellulare essendo capaci di re-direzionare una risposta immune inappropriata verso allergeni o autoantigeni. Possono essere indotte dalla presenza di *IL-10* prodotta da cellule dendritiche immature ed utilizzano vari meccanismi soppressivi, primi tra tutti la produzione di IL-10 ed in minor misura di TGF-beta

Taylor A et al., Immunology 2006
Levings MK et al., Blood 2005

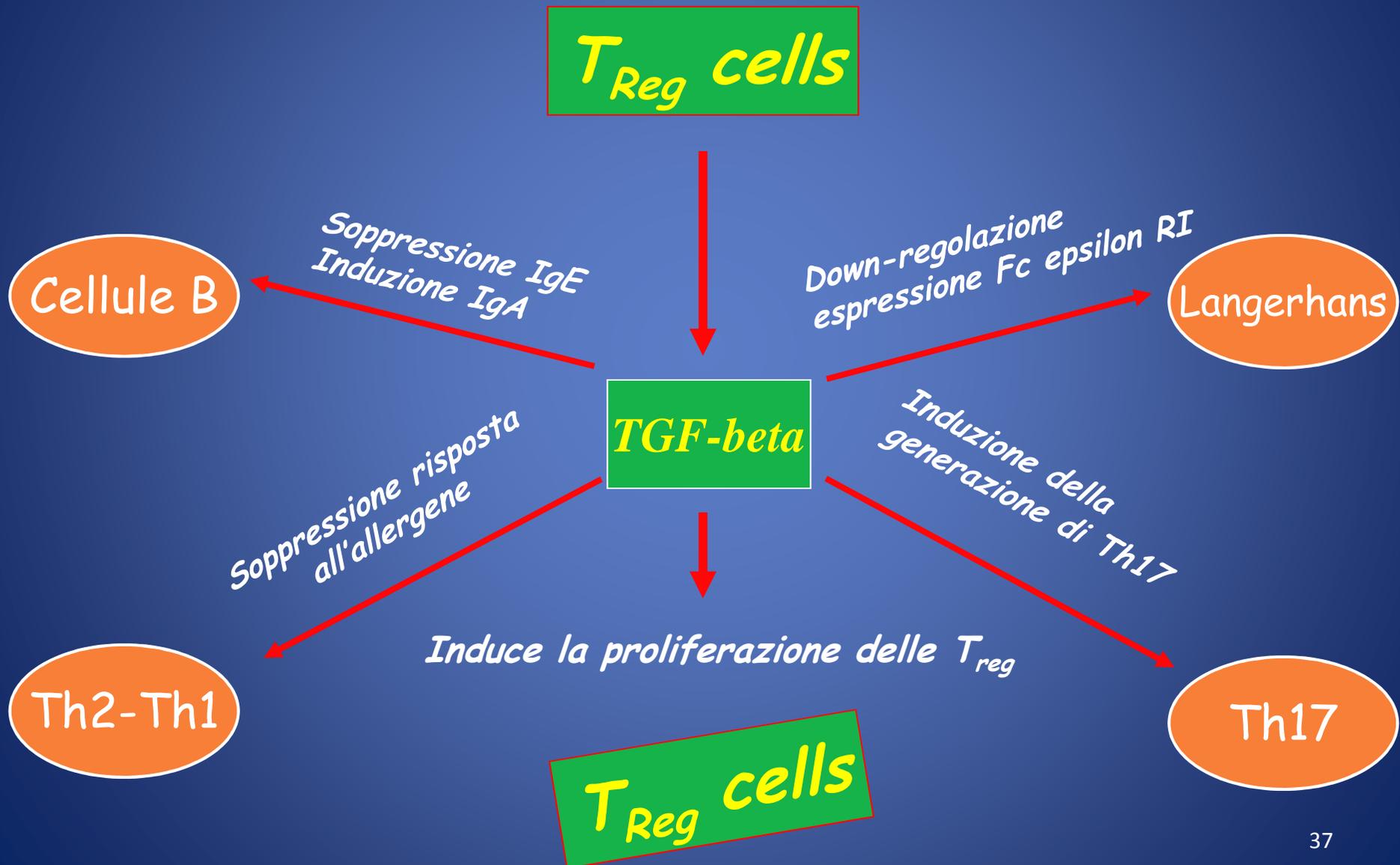
Th3 cells

Sono caratterizzate da una prevalente produzione di TGF-beta e da una minore produzione di IL-10 dopo attivazione con determinati antigeni (orali)

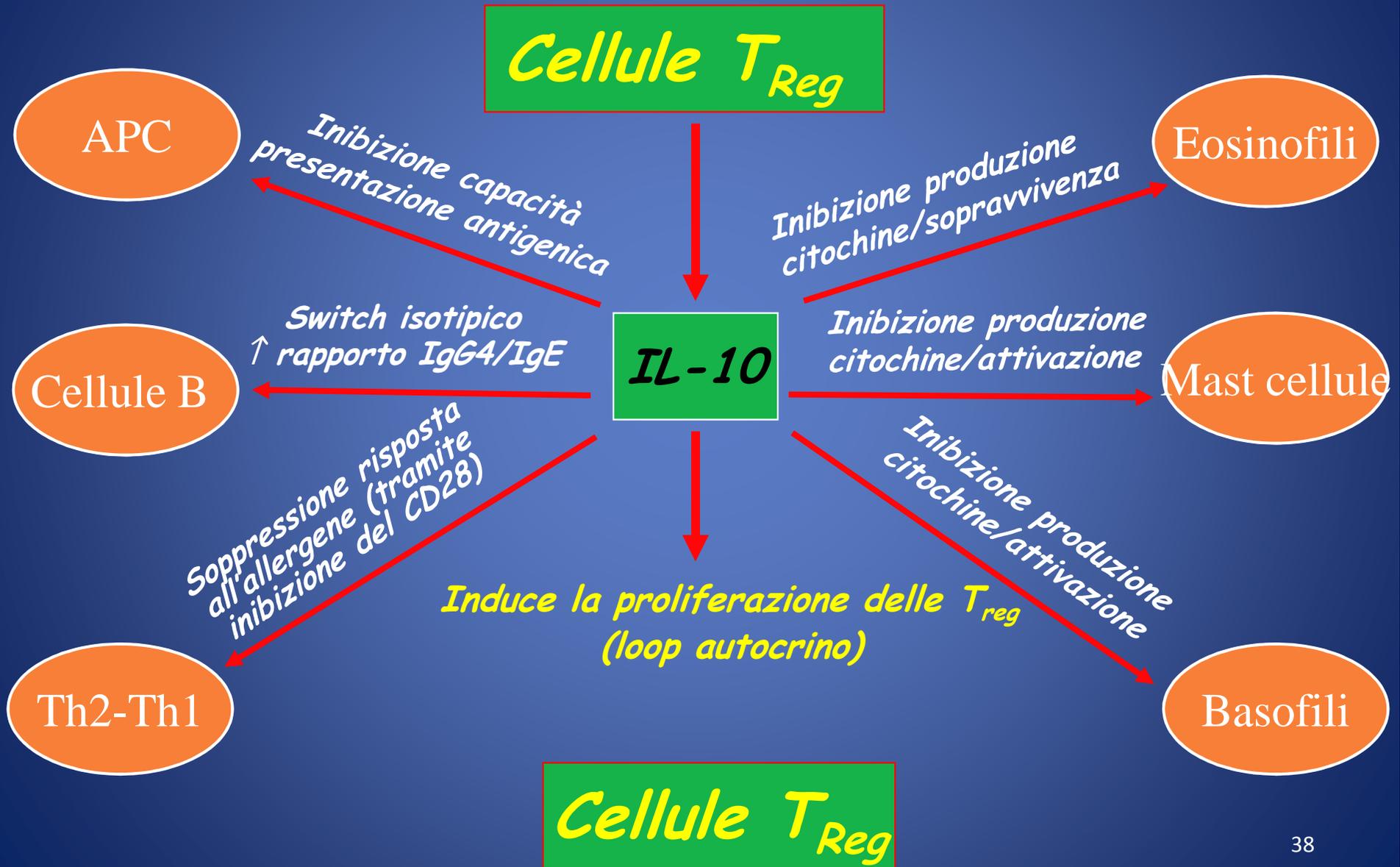
La produzione di *TGF-beta* induce un incremento di IgA e dà una spiegazione del ruolo di queste cellule nel contesto dell'immunità periferica mucosale verso gli antigeni nei soggetti sani

Jutel et al. Eur J Immunol 2003

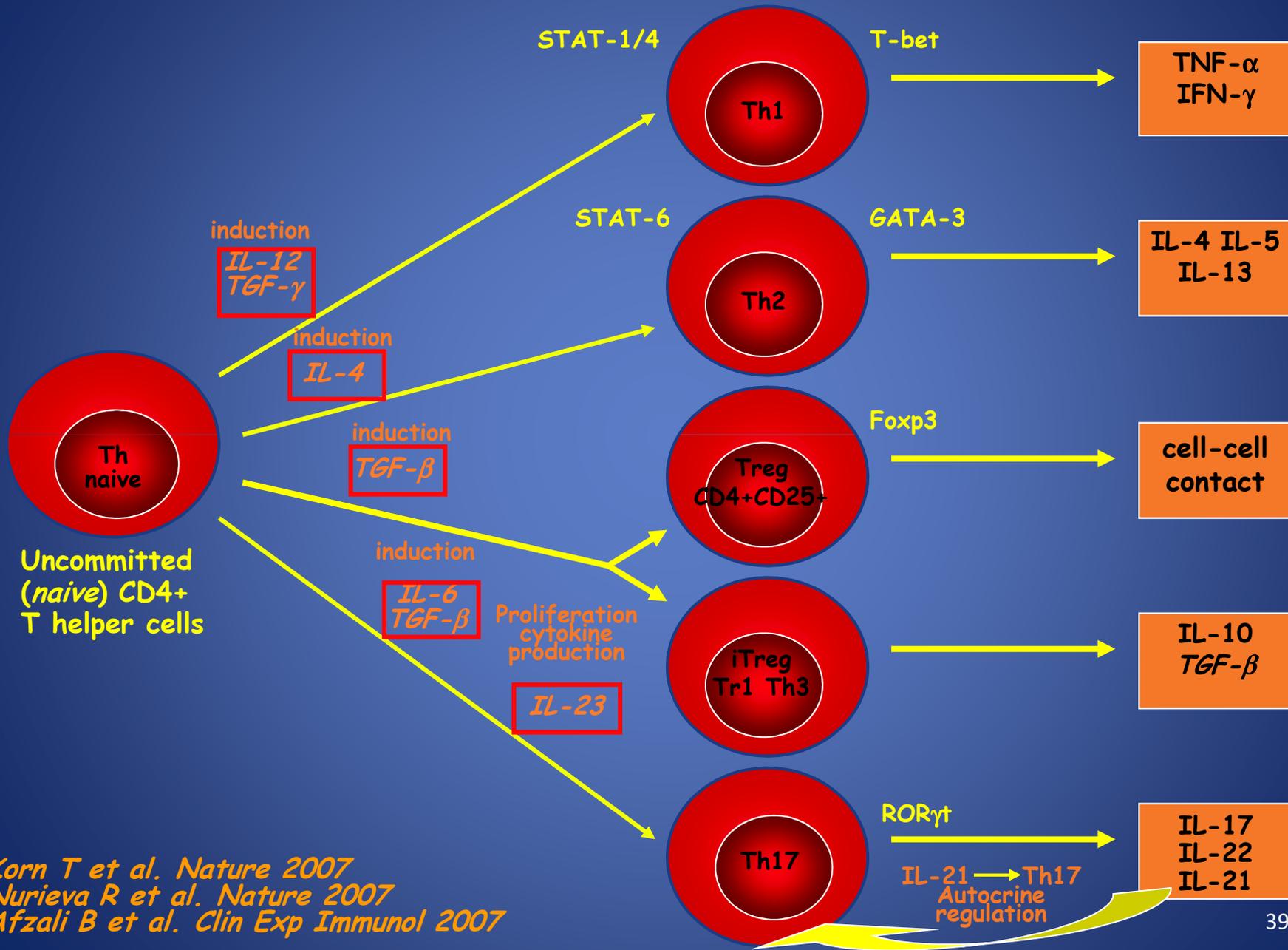
TGF-beta: azioni sulle cellule del S.I.



IL-10: azioni sulle cellule del S.I.



T helper cell commitment towards specific lineages



Korn T et al. Nature 2007
 Nurieva R et al. Nature 2007
 Afzali B et al. Clin Exp Immunol 2007

Ciascun sottogruppo dei linfociti CD4 può regolare la differenziazione degli altri

