

# Funzioni effettrici dei linfociti T helper

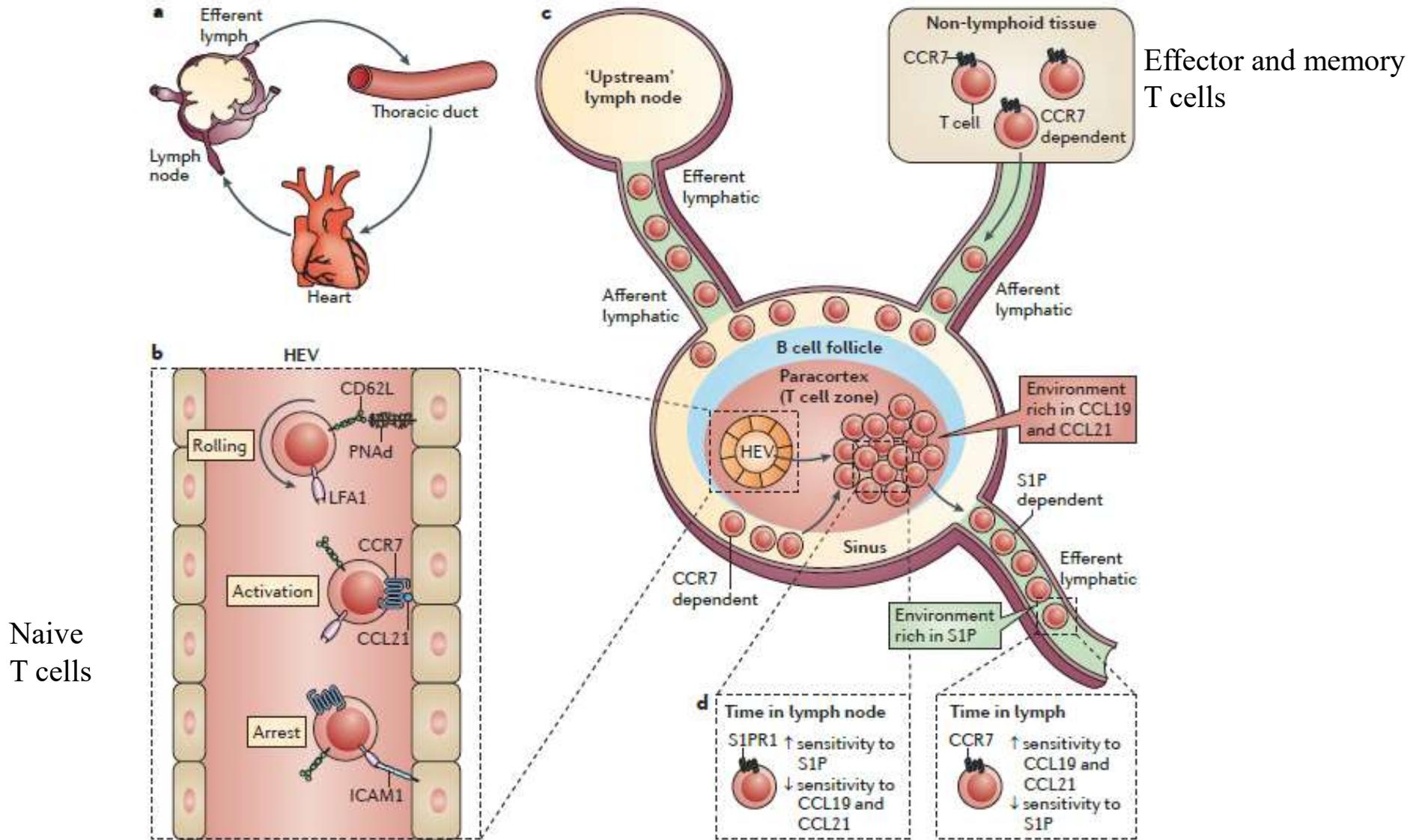
Prof Giovanni Bernardini 5/11/2024

Il materiale contenuto in questo documento è distribuito a uso interno e a puro scopo didattico

# Today's Topics

- What are the functions of helper T lymphocytes?
- How are their functions accomplished?
- How are their functions acquired?

# La ricircolazione linfocitaria

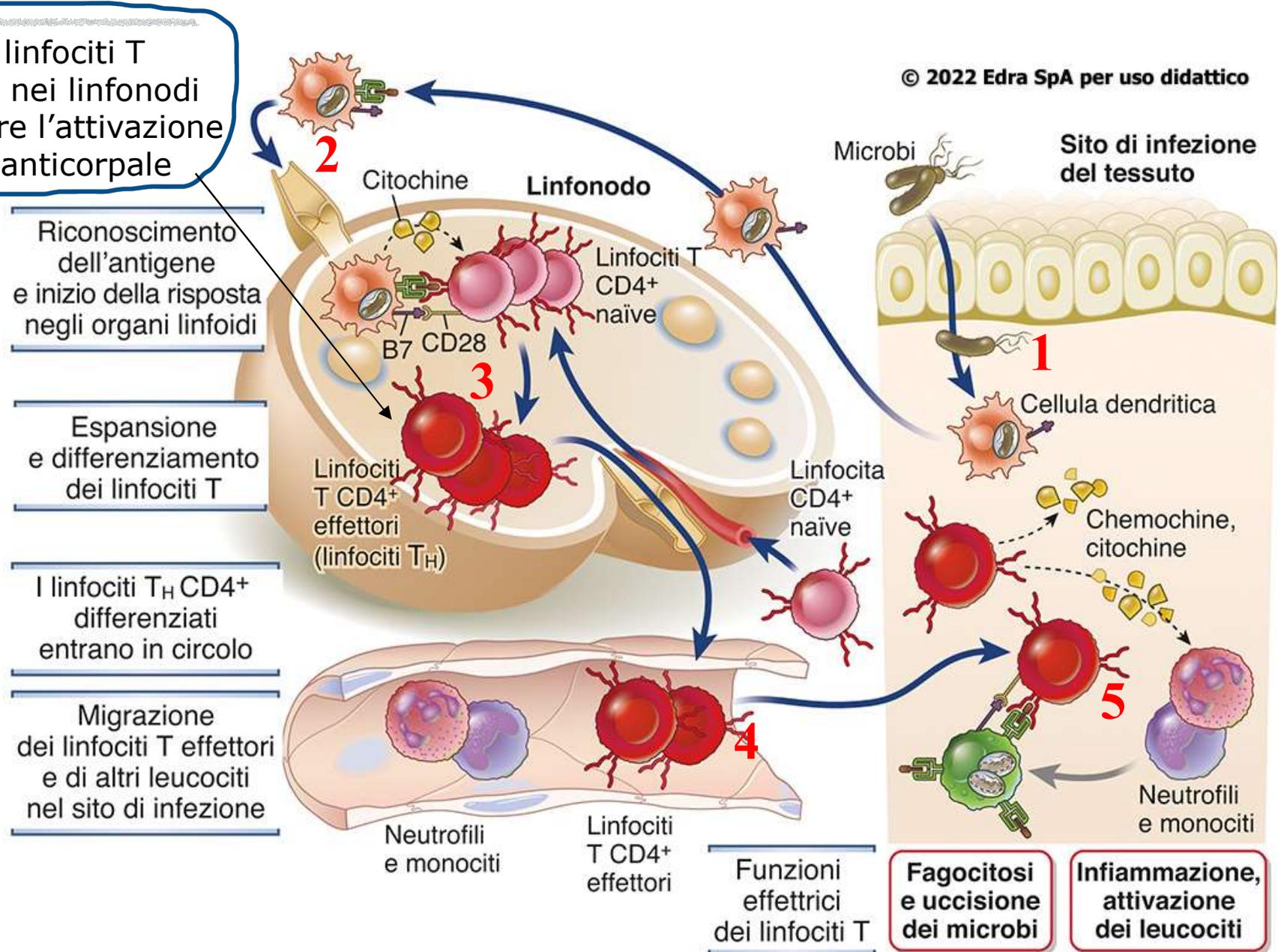


PNAd: peripheral node addressins

# Induzione e fasi effettrici dell'immunità cellulo-mediata

Una parte dei linfociti T helper rimane nei linfonodi per co-adiuvare l'attivazione della risposta anticorpale

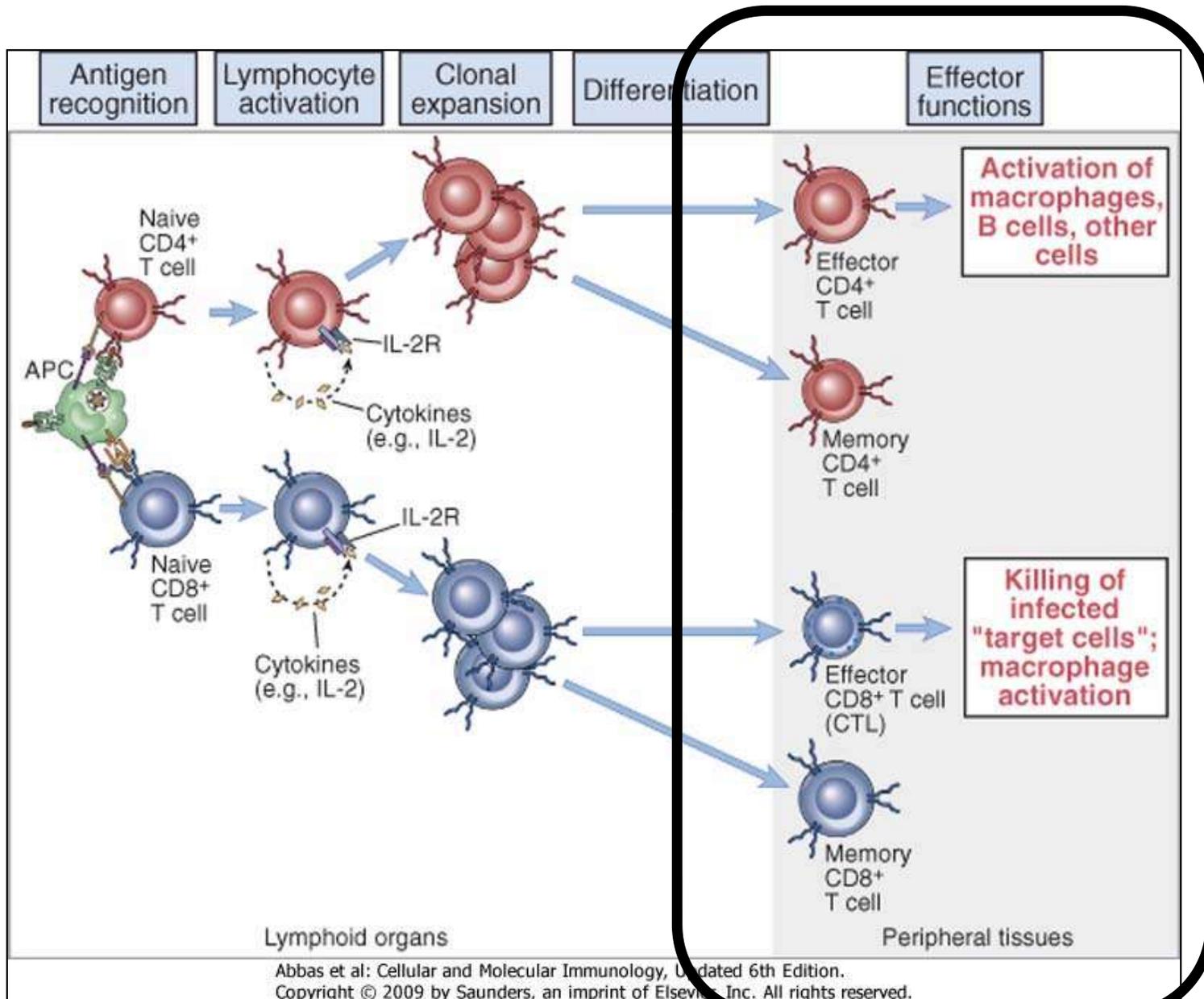
© 2022 Edra SpA per uso didattico



What happens following T cell activation?

# Differenziamento e fasi effettrici dell'immunità cellulo-mediata

I linfociti T acquisiscono **funzioni effettrici**



- What are the functions of helper T lymphocytes?

Migration to effector site (T lymphocyte in general)

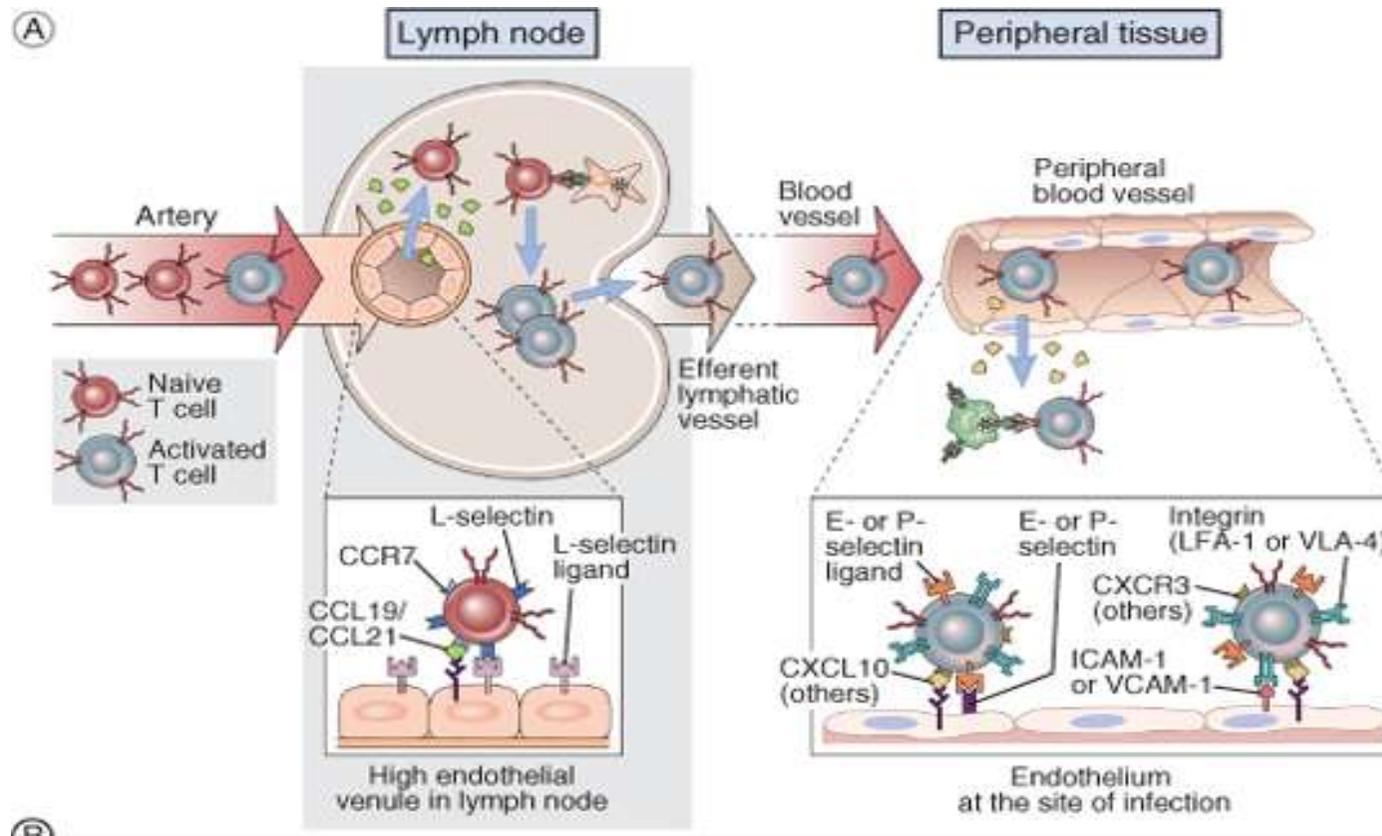
Help (regulate the function of) cells that participate to the immune response

- What are the functions of helper T lymphocytes?

### **Migration to effector site (T lymphocyte in general)**

Help (regulate the function of) cells that participate to the immune response

# Migrazione di linfociti T vergini e attivati



# **Homing inducibile e tessuto specifico**

**La stimolazione antigenica “riprogramma” le proprietà di traffico di cellule B e T “vergini” inducendo il differenziamento di **cellule effettrici** e **memoria** che**

**a- hanno migliori capacità di homing per tessuti extralinfoidi rispetto alle vergini**

**b- sono in grado di “SELEZIONARE” tessuti e organi specifici dove dirigersi ritornando preferenzialmente nel tessuto che ne ha causato l’attivazione (cioè dove è più probabile trovare l’antigene che li ha attivati).**

- What are the functions of helper T lymphocytes?

*Migration to effector site (T lymphocyte in general)*

**Help (regulate the function of) cells that participate to the immune response**

# Immune specific functions vary on the basis of the nature of the pathogen (two types of adaptive immunity)

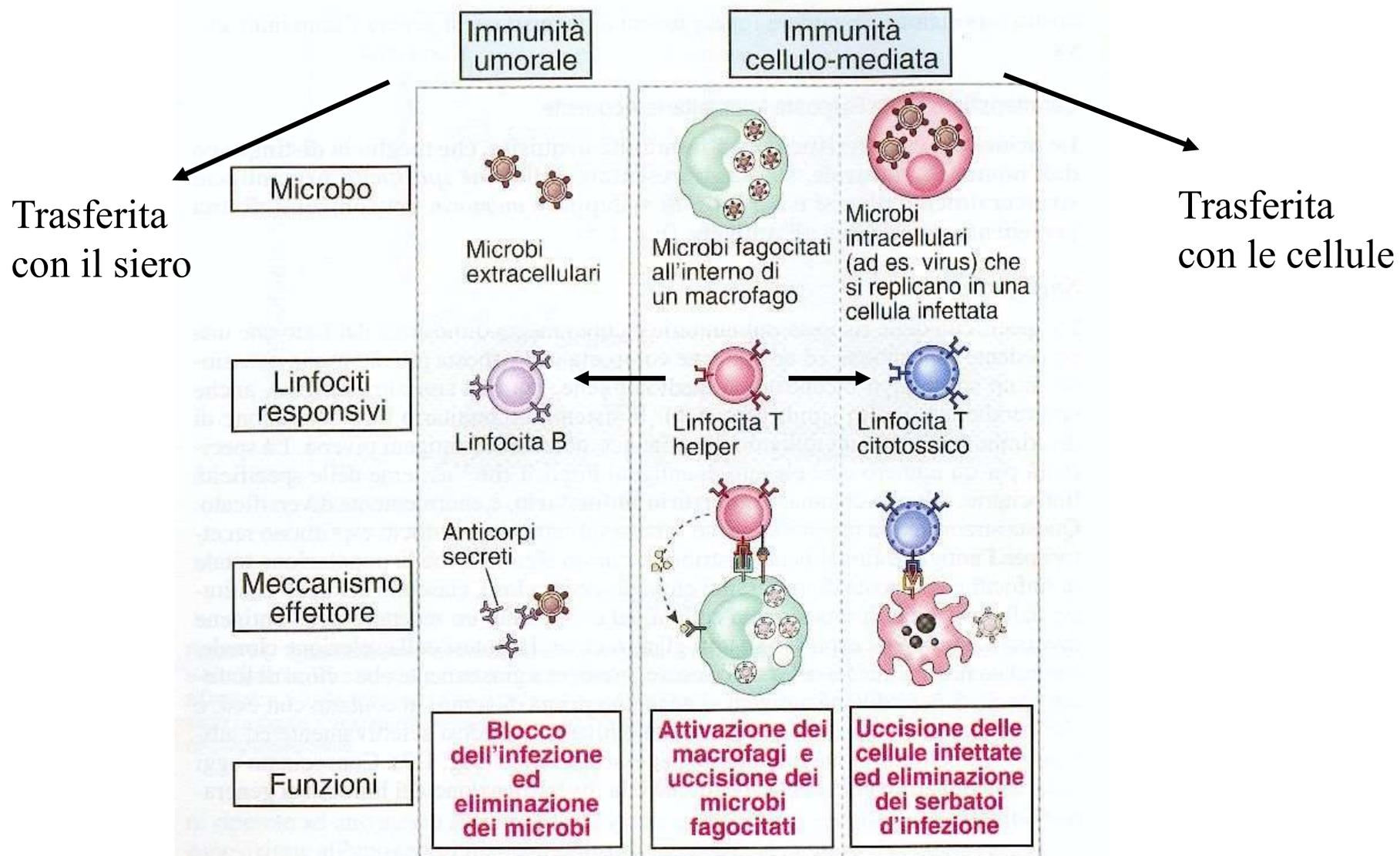
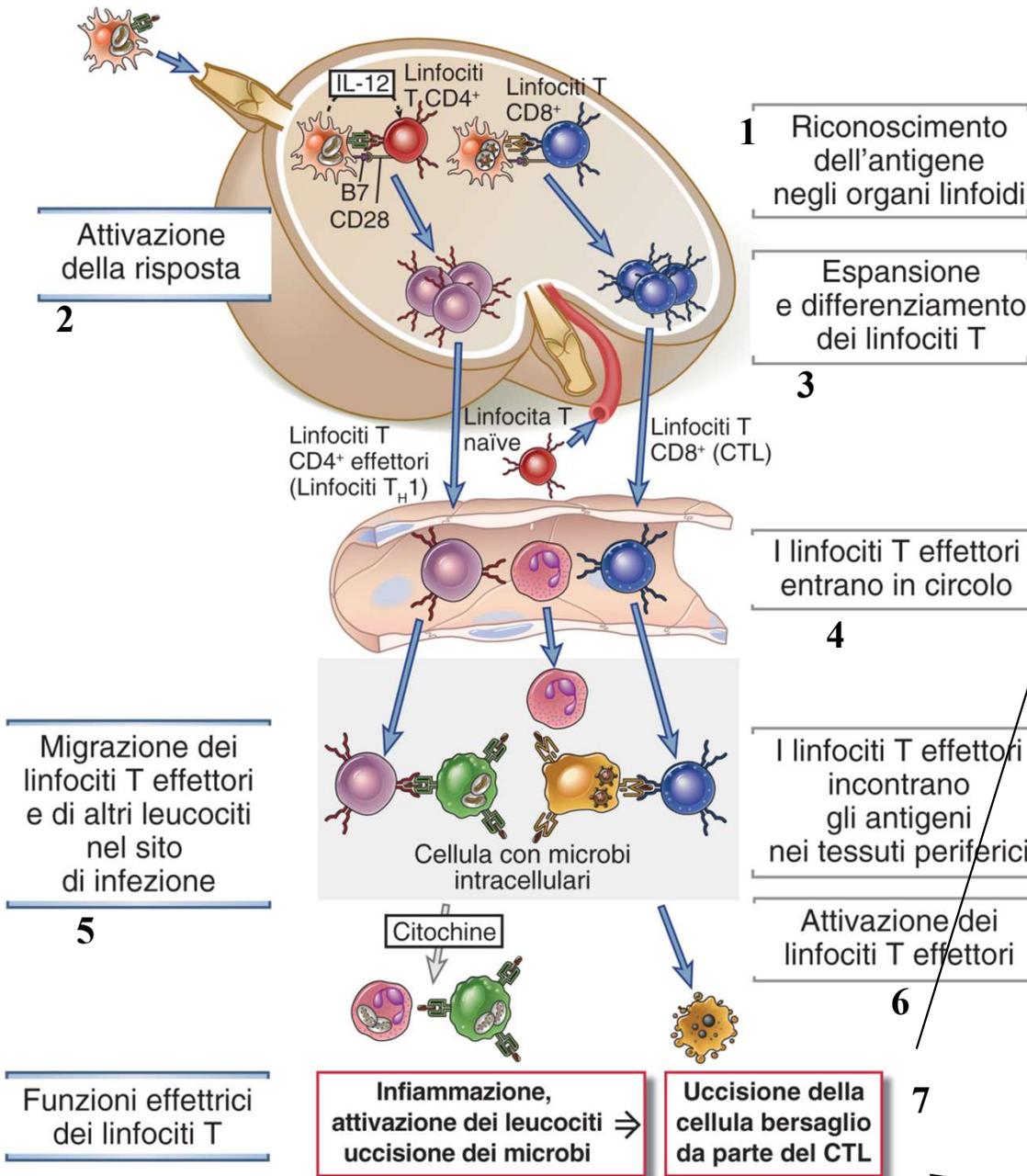


Figura 1-4. **Tipi di immunità acquisita.** Nell'immunità umorale, i linfociti B secernono anticorpi che vanno ad eliminare i microbi extracellulari. Nell'immunità cellulare, i linfociti T possono agire in due modi, attivando i macrofagi a distruggere i microbi fagocitati, o uccidendo direttamente le cellule infettate.

I linfociti T helper svolgono la loro funzione mediante **molecole di membrana** e produzione di un'ampia varietà di **citochine** in grado di attivare altre cellule più direttamente coinvolte nell'eliminazione dei microrganismi

# T helper

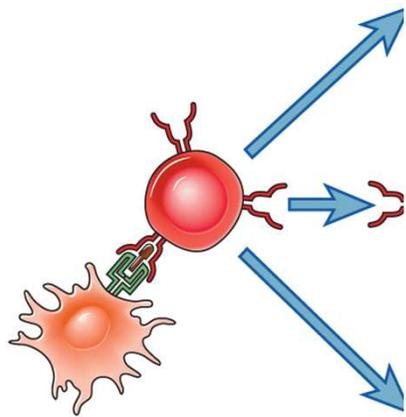


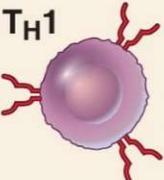
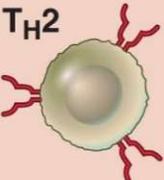
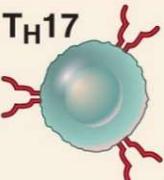
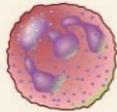
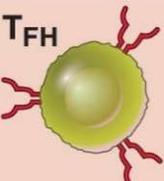
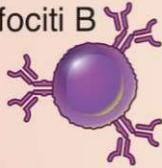
Principali reazioni immunitarie	Difesa contro
Attivazione dei macrofagi	Patogeni intracellulari
Attivazione degli eosinofili e dei mastociti; attivazione alternativa dei macrofagi	Elminti
Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Batteri extracellulari e funghi
Produzione di anticorpi	Patogeni extracellulari

g2.ppt  
 Immunologia cellulare e molecolare 7 ed  
 L'induzione e l'azione effettiva dell'immunità cellulare-mediated. Induzione della risposta negli organi linfoidi: secondari i linfociti T CD4+ (sup+/sup+) e CD8+ (sup+/sup+) riconoscono i peptidi derivati dagli antigeni proteici e presentati dalle cellule dendritiche. I linfociti T sono quindi stimolati a proliferare e a differenziarsi in cellule effettive o della memoria, per poi entrare in circolo. Migrazione dei linfociti T effettori e di altri leucociti verso il focolaio d'infezione. I linfociti T effettori e altri leucociti migrano nei vasi sanguigni verso i tessuti periferici legandosi alle cellule endoteliali che sono state attivate da citochine prodotte a livello dei tessuti infettati. Funzioni effettive dei linfociti T. I linfociti T effettori riconoscono l'antigene nei tessuti infettati, secernendo citochine che reclutano ancora più leucociti e stimolano i fagociti a eradicare l'infezione. Anche i CTL migrano nei tessuti periferici e uccidono le cellule infettate.

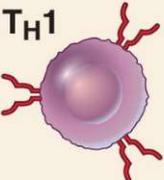
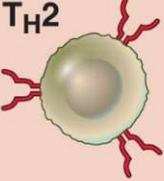
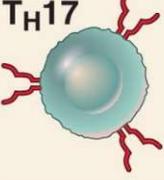
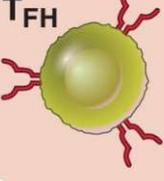
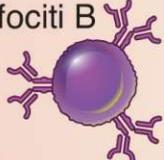
Come è possibile che una risposta così **specializzata** (e appropriata) per il microbo possa dipendere da un solo tipo cellulare in grado di produrre **risposte diversificate** a seconda del microbo coinvolto ? ...il linfocita **T CD4+**

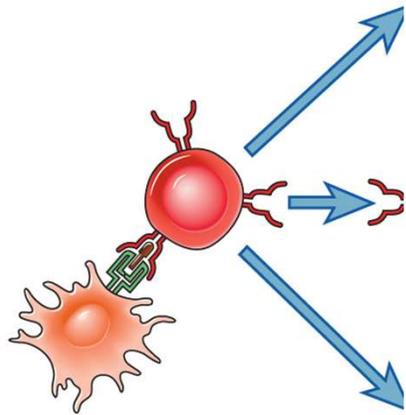
# Diverse sottopopolazioni di linfociti Th combattono patogeni diversi



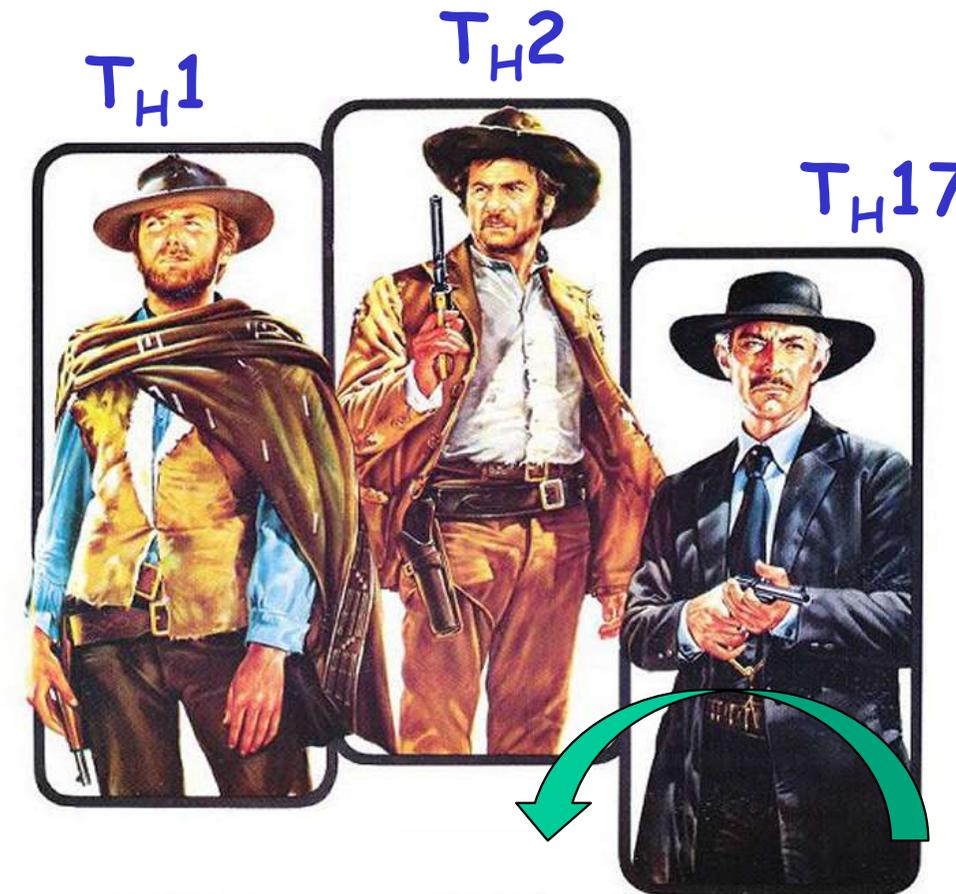
Linfociti T effettori	Citochine caratteristiche	Principali cellule bersaglio	Principali reazioni immunitarie	Difesa contro
<b>T<sub>H</sub>1</b> 	IFN- $\gamma$	Macrofagi 	Attivazione dei macrofagi	Patogeni intracellulari
<b>T<sub>H</sub>2</b> 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinofili 	Attivazione degli eosinofili e dei mastociti; attivazione alternativa dei macrofagi	Elminti
<b>T<sub>H</sub>17</b> 	IL-17 IL-22	Neutrofili 	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Batteri extracellulari e funghi
<b>T<sub>FH</sub></b> 	IL-21 (e IFN- $\gamma$ o IL-4)	Linfociti B 	Produzione di anticorpi	Patogeni extracellulari

# Diverse sottopopolazioni di linfociti Th combattono patogeni diversi ma possono svolgere un ruolo patogenetico in diverse malattie immunitarie

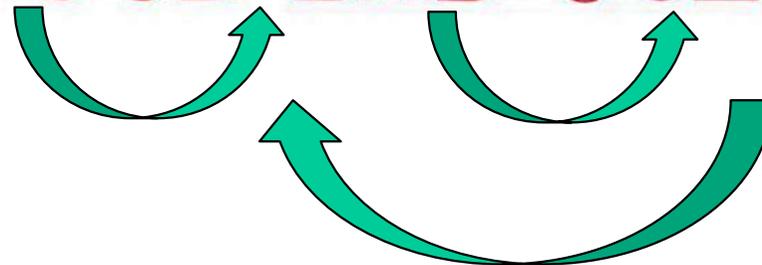
Linfociti T effettori	Citochine caratteristiche	Principali cellule bersaglio	Principali reazioni immunitarie	Difesa contro	Ruolo in patologia
 <p><b>T<sub>H</sub>1</b></p>	IFN- $\gamma$	 <p>Macrofagi</p>	Attivazione dei macrofagi	Patogeni intracellulari	Autoimmunità; infiammazione cronica
 <p><b>T<sub>H</sub>2</b></p>	IL-4 IL-5 IL-13	 <p>Eosinofili</p>	Attivazione degli eosinofili e dei mastociti; attivazione alternativa dei macrofagi	Elminti	Allergia
 <p><b>T<sub>H</sub>17</b></p>	IL-17 IL-22	 <p>Neutrofili</p>	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Batteri extracellulari e funghi	Autoimmunità; infiammazione
 <p><b>T<sub>FH</sub></b></p>	IL-21 (e IFN- $\gamma$ o IL-4)	 <p>Linfociti B</p>	Produzione di anticorpi	Patogeni extracellulari	Autoimmunità (autoanticorpi)



Effector helper T cells are divided into three main subpopulations on the basis of the produced cytokines



THE GOOD THE AND THE  
GOOD BAD UGLY



negative  
feedback

# Risposte immunitarie mediate dai linfociti $T_H1$ / $T_H2$ / $T_H17$ o T citotossici e localizzazione cellulare dei patogeni

	Cell-mediated immunity	Humoral immunity	
Typical pathogens	Vaccinia virus Influenza virus Rabies virus	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Clostridium tetani</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Polio virus <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Trichinella spiralis</i>
Location	Cytosol	Macrophage vesicles	Extracellular fluid
Effector T cell	Cytotoxic CD8 T cell	$T_H1$ and $T_H17$ cells	$T_H...$ , $T_{FH}$ cells
Antigen recognition	Peptide:MHC class I complex on infected cell	Peptide:MHC class II complex on infected macrophage	Peptide:MHC class II complex on antigen-specific B cell
Effector action	Killing of infected cell	Activation of infected macrophages	Activation of specific B cell to make antibody

Figure 8-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# I linfociti T helper coordinano due tipi di risposta

$T_H1$

risposta cellulo-mediata

$T_{H\dots}$  (es  $Th2$ ).

risposta umorale

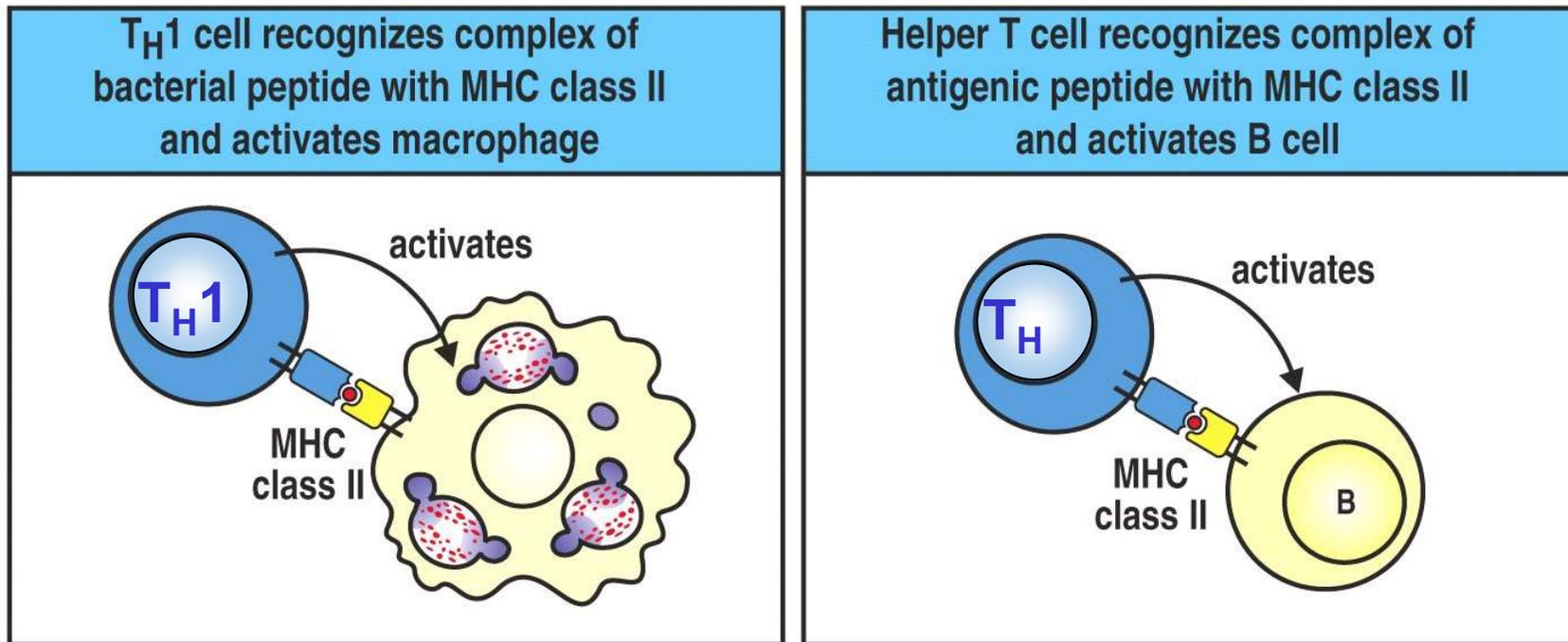
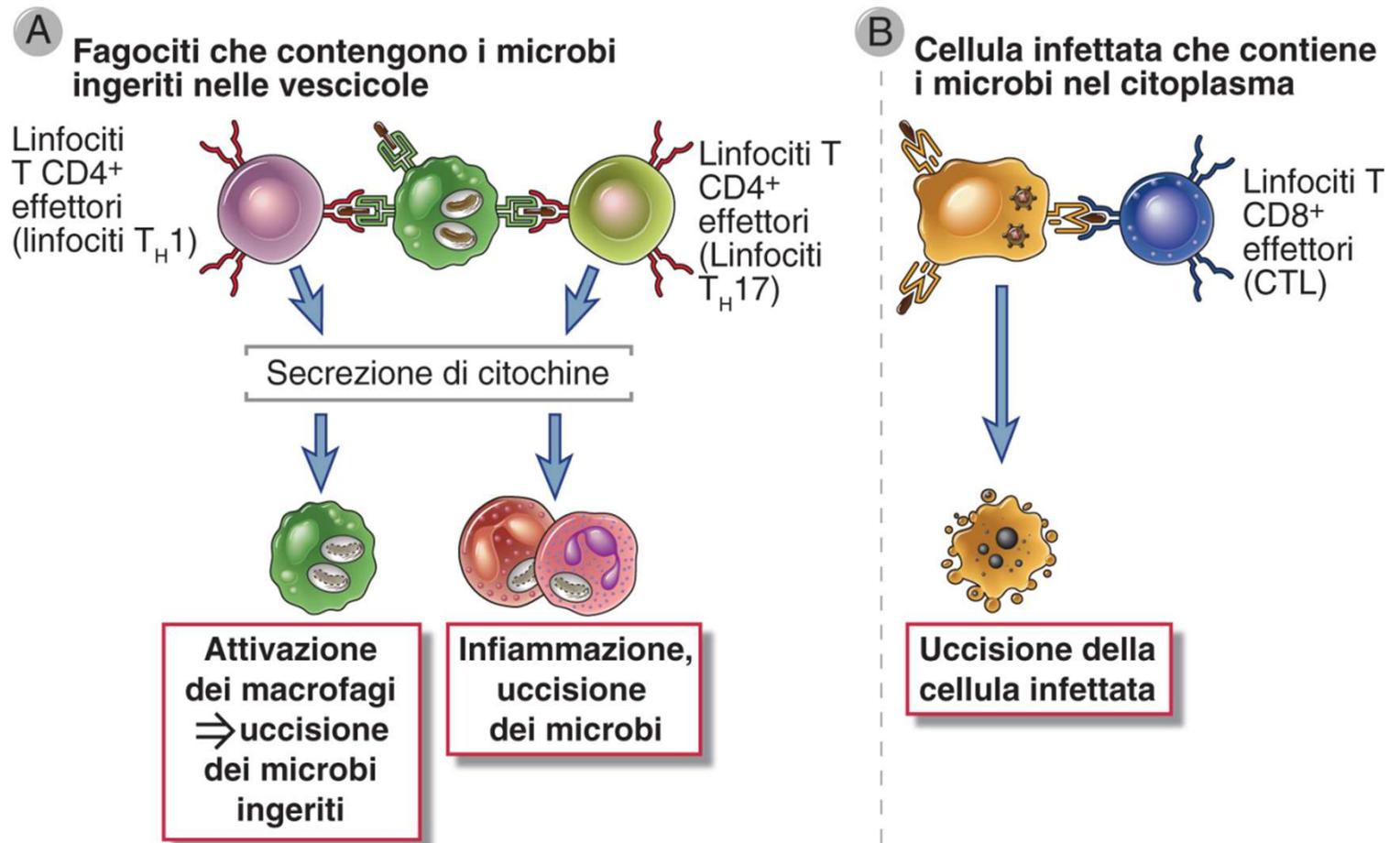


Figure 1-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Risposte cellulo-mediate attivate dai linfociti T per eliminare i microbi associati alle cellule

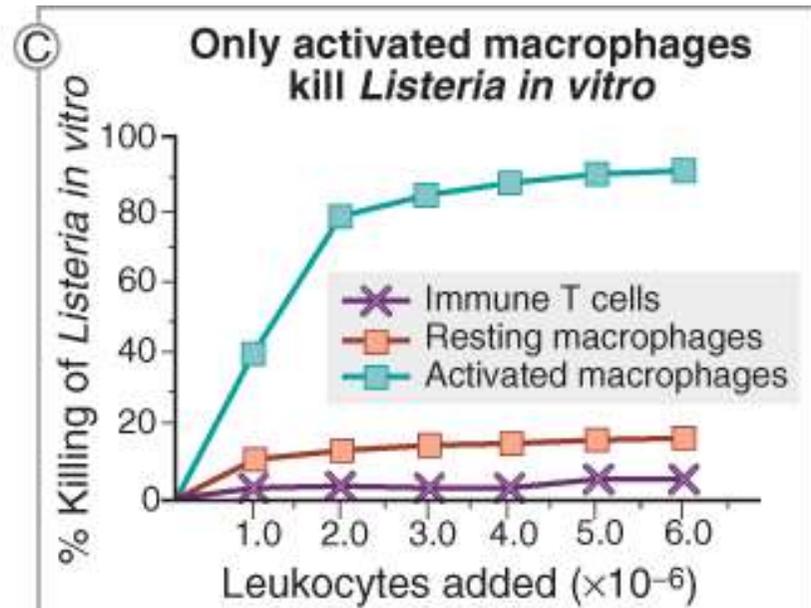
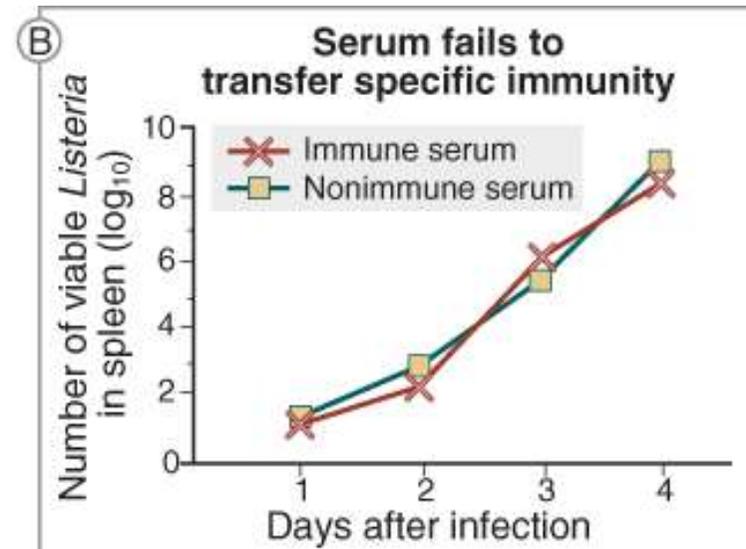
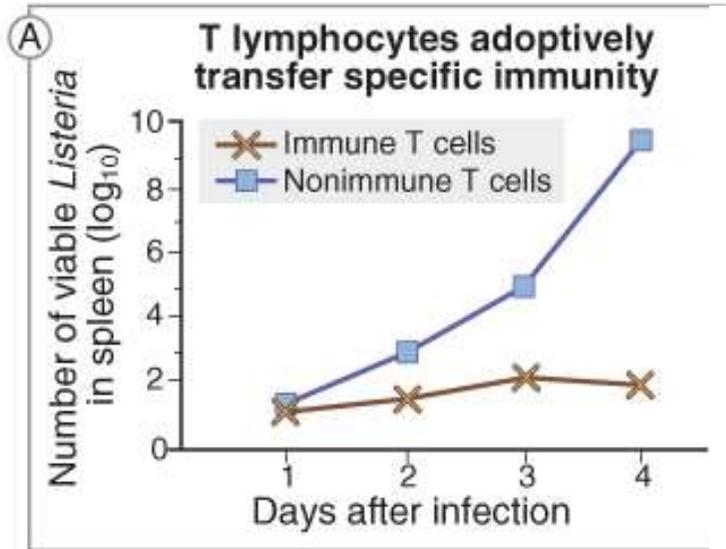


gr1.ppt

I linfociti T helper effettori promuovono l'attivazione di specifiche popolazioni di leucociti coinvolte nell'eliminazione del microorganismo che viene resa:

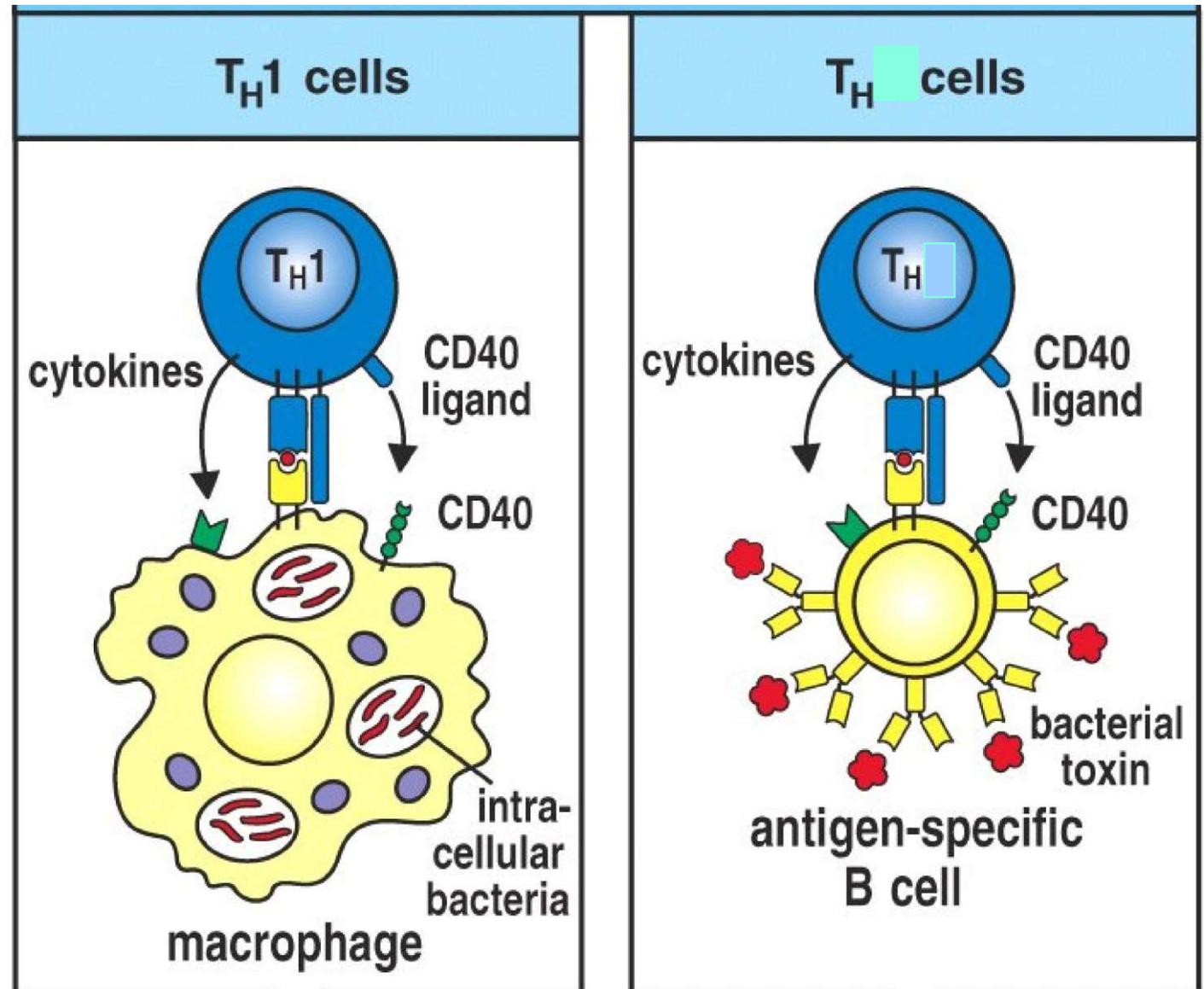
- **SPECIFICA** perché conseguente a RICONOSCIMENTO SPECIFICO
- **POTENTE/EFFICACE** perché indotta da attivazione con **CITOCHINE** e molecole di membrana

# I linfociti T sono importanti per la risposta a patogeni mediata da macrofagi



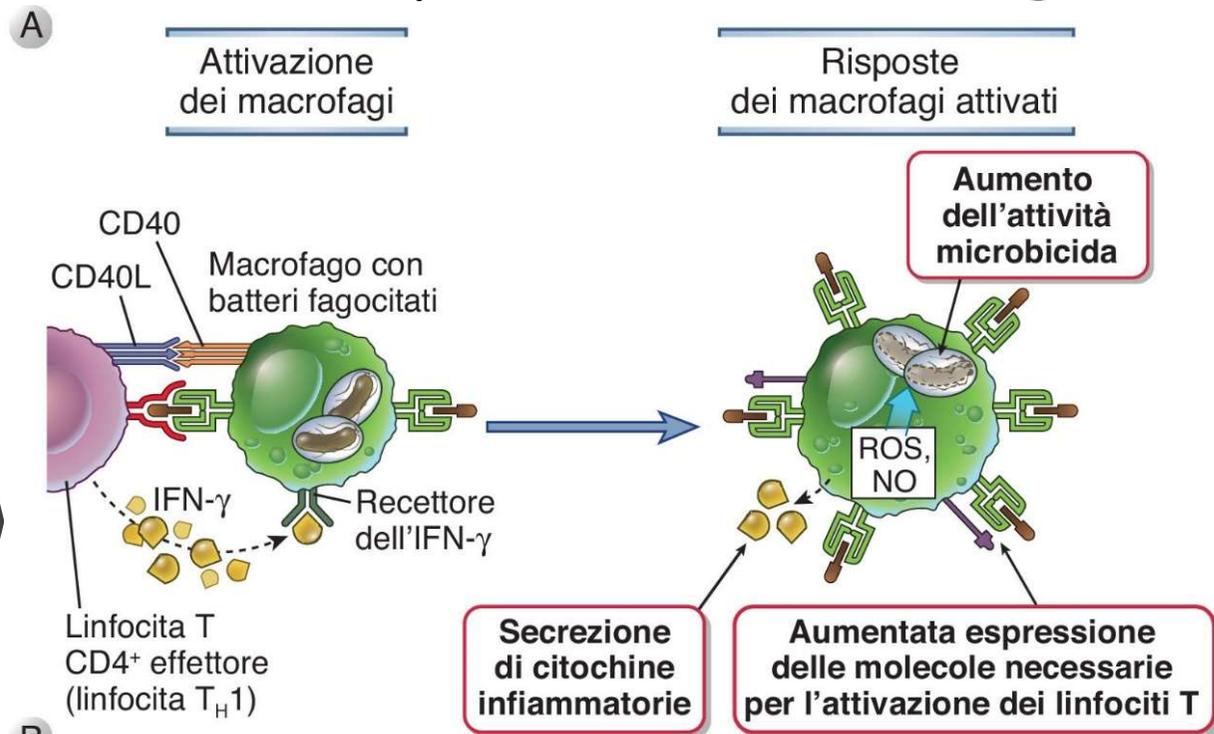
I linfociti T helper modulano le risposte funzionali di macrofagi e linfociti B mediante **interazioni tra molecole di membrana e la secrezione di citochine**

Le APC esprimono il **CD40** mentre il ligando **CD40L** è espresso dai linfociti T effettori attivati dall'antigene



# Le molecole espresse dai linfociti T helper di tipo 1 attivano una serie di risposte nei macrofagi

Il macrofago è il principale bersaglio cellulare dell'IFN $\gamma$



**B**

Risposta dei macrofagi	Ruolo nell'immunità cellulo-mediata
Produzione di ossido nitrico, produzione di enzimi lisosomiali, specie reattive dell'ossigeno	Uccisione dei microbi nei fagolisosomi (funzione effettrice dei macrofagi)
Secrezione delle citochine (TNF, IL-1, IL-12) e delle chemochine	TNF, IL-1, chemochine: reclutamento dei leucociti (infiammazione) IL-12: differenziazione dei linfociti T <sub>H</sub> 1, produzione dell'IFN- $\gamma$
Aumentata espressione delle molecole costimolatorie B7, delle molecole MHC	Aumentata attivazione dei linfociti T (amplificazione della risposta T)

**Le funzioni principali dei linfociti T helper sono mediate dalla produzione di citochine**

**Le Citochine sono una classe eterogenea di proteine secrete prodotte da vari tipi di cellule, che agiscono da segnali inter-cellulari**

La parola dall'unione della parola **cyto** (dal greco "κύτος" o kitos:cavità, cellula) + **kines** (dal greco κίνησις o kinesis o movimento)

# Modalità d azione delle citochine

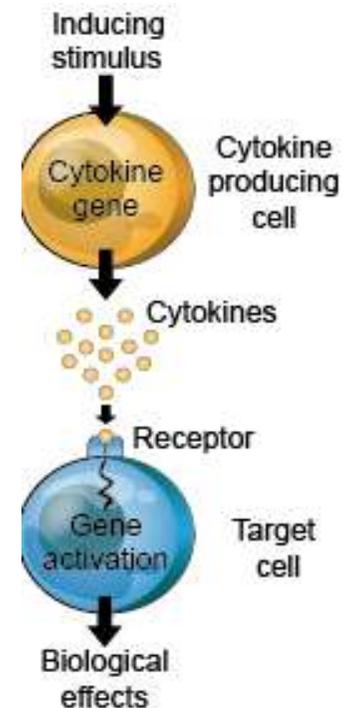
- **La secrezione di citochine e' un evento di breve durata e autolimitato** (concentrazioni basse...pico<>nanomolari)

Vengono sintetizzate rapidamente e in maniera transiente.

La produzione può essere controllata da eventi post-traduzionali.

**Interagiscono con recettori ad alta affinita' espressi sulle cellule bersaglio che ne mediano l'azione.**

L'espressione di questi recettori, e quindi la responsivita' alle citochine e' solitamente regolata da segnali esterni alla cellula.



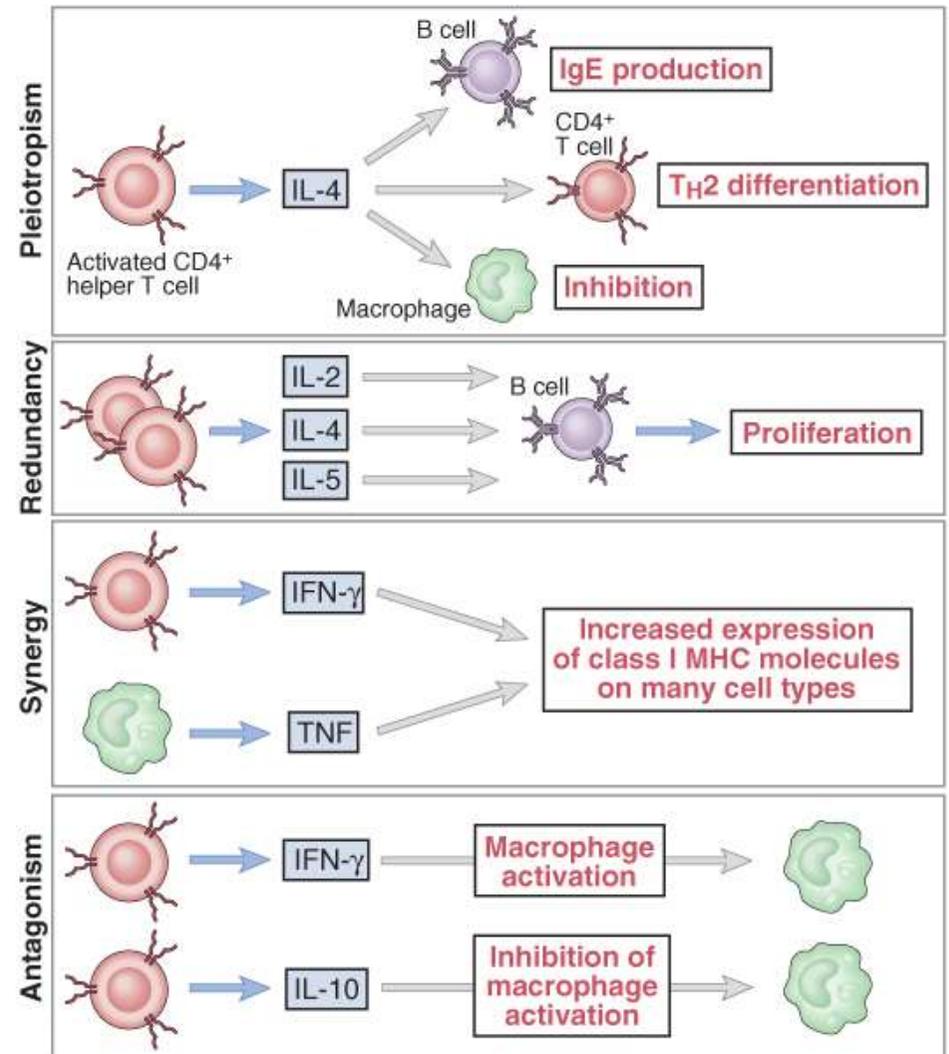
# Proprieta' delle citochine

L'azione delle citochine puo' essere svolta in maniera:

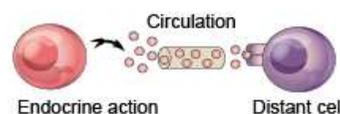
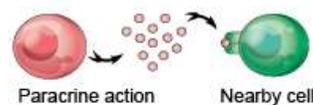
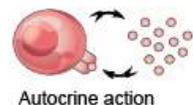
1. *Pleiotropica*
2. *Ridondante*

Possono influenzare la sintesi e azione di altre citochine:

1. in maniera *Sinergica*
2. in maniera *Antagonistica*
3. Stimolando la produzione a "cascata" di altre citochine



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



La loro azione puo' essere locale e raramente sistemica: autocrina, paracrina e a volte endocrina.

# Le citochine vengono prodotte durante la risposta infiammatoria

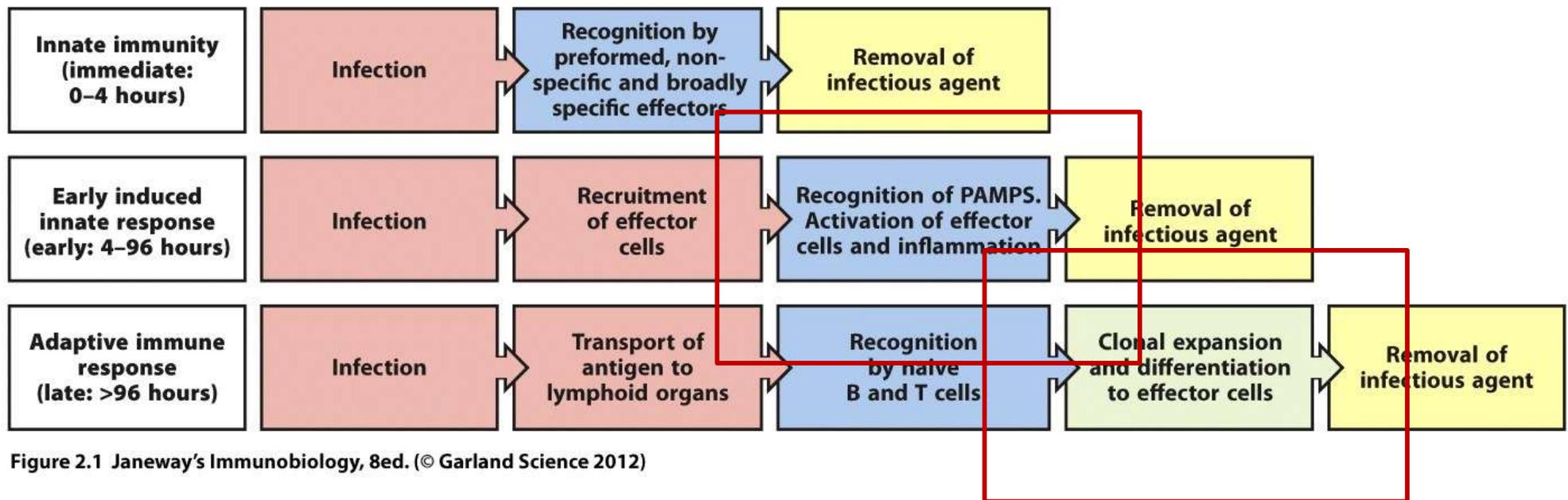


Figure 2.1 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

PAMPS: Patogen-associated molecular Pattern

# How do the cytokines of innate immunity work?

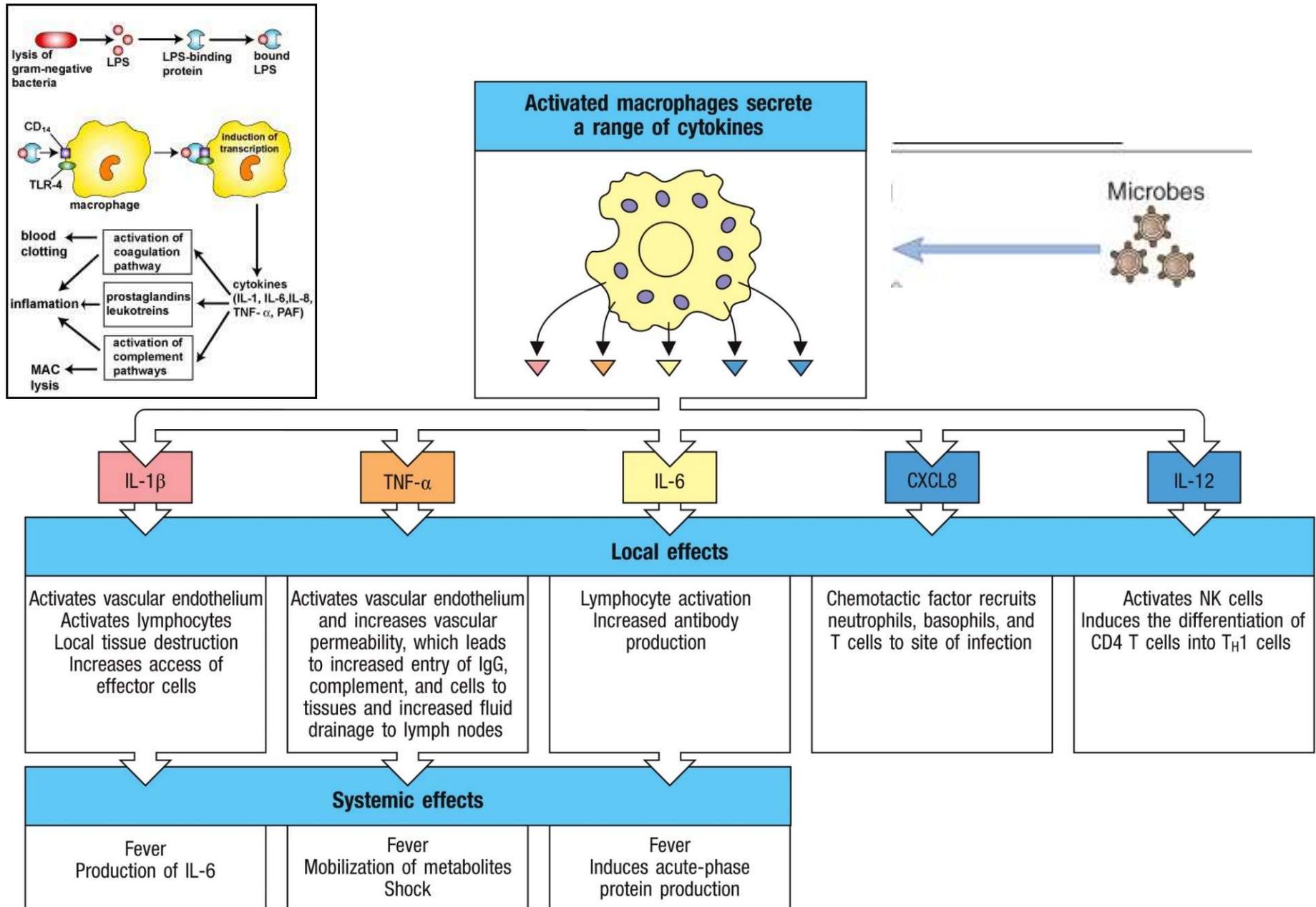


Figure 3.27 Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)

# IL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)alpha

**VIENE PRINCIPALMENTE PRODOTTO DA:**

- Fagociti Mononucleati
- Linfociti T attivati dall'antigene
- Cellule NK attivate
- Mastociti attivati

**NEI FAGOCITI E MASTOCITI LA  
PRODUZIONE PUO' ESSERE DIRETTAMENTE  
INDOTTA DA:**

- Batteri Gram negativi che producono come componente attiva l'LPS o batteri gram positivi in risposta ad acido lipoteicoico

# IL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)alpha

Studi recenti hanno dimostrato che la somministrazione di TNF può praticamente sostituire l'LPS sia nelle risposte locali che sistemiche (reazione locale e **reazione sistemica di shwartzman**).

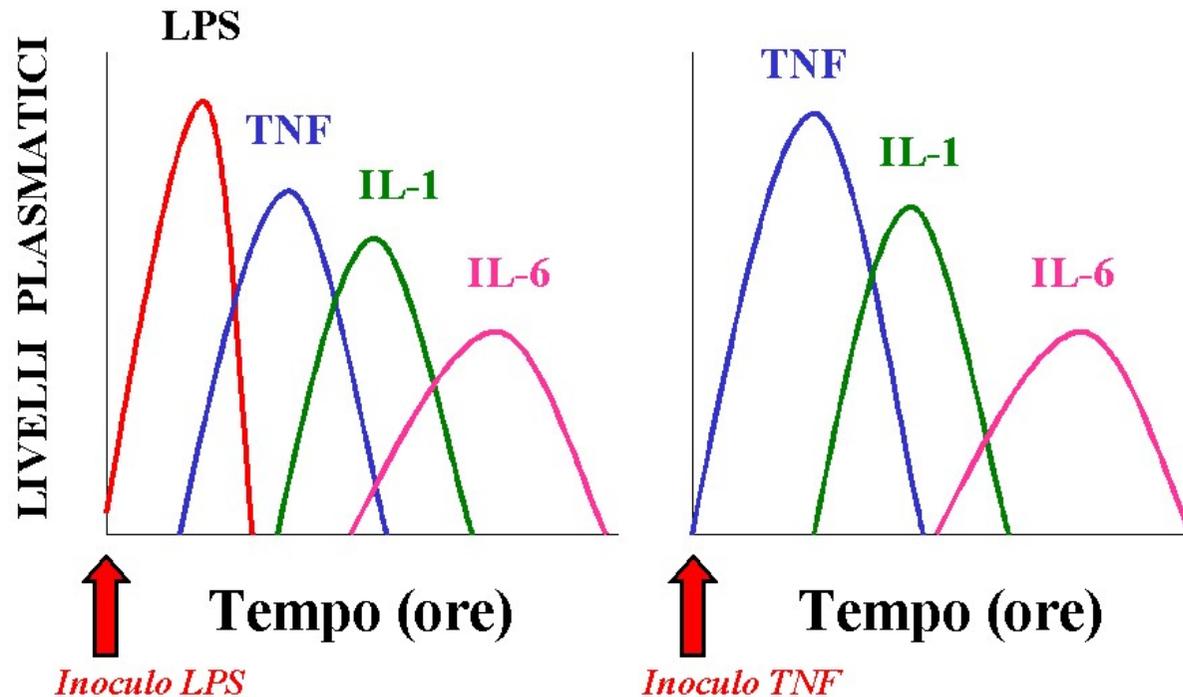
Quindi **TNF** è considerato il mediatore centrale del danno tissutale indotto da **LPS**.

## STRUTTURA DEL TNF:

E' prodotto da un singolo gene localizzato **nel cromosoma 6 dentro al locus per l'MHC**, e viene sintetizzato come **omotrimerico di MEMBRANA** successivamente clivato proteolicamente ed immesso in circolo. . Si lega ai recettori TNFR1 e TNFR2 che hanno affinità bassa ( $10^{-9}$ ,  $5 \times 10^{-10}$  rispettivamente),

# IL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)alpha

## Produzione a cascata di citochine proinfiammatorie



L'iniezione di LPS, stimola la sintesi nel plasma di ondate sequenziali di citochine, cioè l'LPS induce la produzione di TNF, che a sua volta stimola la sintesi di IL-1, la quale stimola IL-6. E' stato dimostrato che anche iniettando solo TNF, (in assenza di LPS), si ha la stessa produzione a cascata di citochine.

## AZIONI DEL TNF A BASSE DOSI: ( $10^{-9}$ )

- Agisce localmente (PARACRINO)
- Aumenta l'espressione di molecole di adesione sulla superficie delle cellule endoteliali vascolari, perciò fa "extravasare" i leucociti.
- Stimola fagociti mononucleati a produrre CHEMOCHINE, le quali contribuiscono al "Reclutamento Leucocitario"
- Attiva i leucociti extravasati.
- Co-stimolazione dei linfociti T.
- Induce l'aumento dell'espressione di molecole MHC classe I.
- Ha un ruolo nel rimodellamento tissutale: agisce come fattore angiogenetico e come fattore di crescita per i fibroblasti
- Effetto pro-apoptotico per cellule tumorali

## Effetti Sistemici:

- Si comporta da ormone
- E' un PIROGENO ENDOGENO, agisce sulle regioni regolatorie dell'omeostasi termica nell'ipotalamo inducendo la sintesi di prostaglandine che provocano un innalzamento del set-point ipotalamico, e quindi ipertermia.
- Stimola i fagociti mononucleati a produrre IL-1 e IL-6. (Cascata di Citochine indotta da TNF).
- Stimola gli epatociti a produrre le Proteine di Fase Acuta
- Attiva la Coagulazione
- Stimola il rilascio di leucociti dal midollo
- Inibisce la replicazione delle cellule staminali del midollo osseo (la somministrazione cronica di TNF puo' quindi indurre immunodeficienza)

## **AZIONI DEL TNF AD ALTE DOSI ( $10^{-7}$ )**

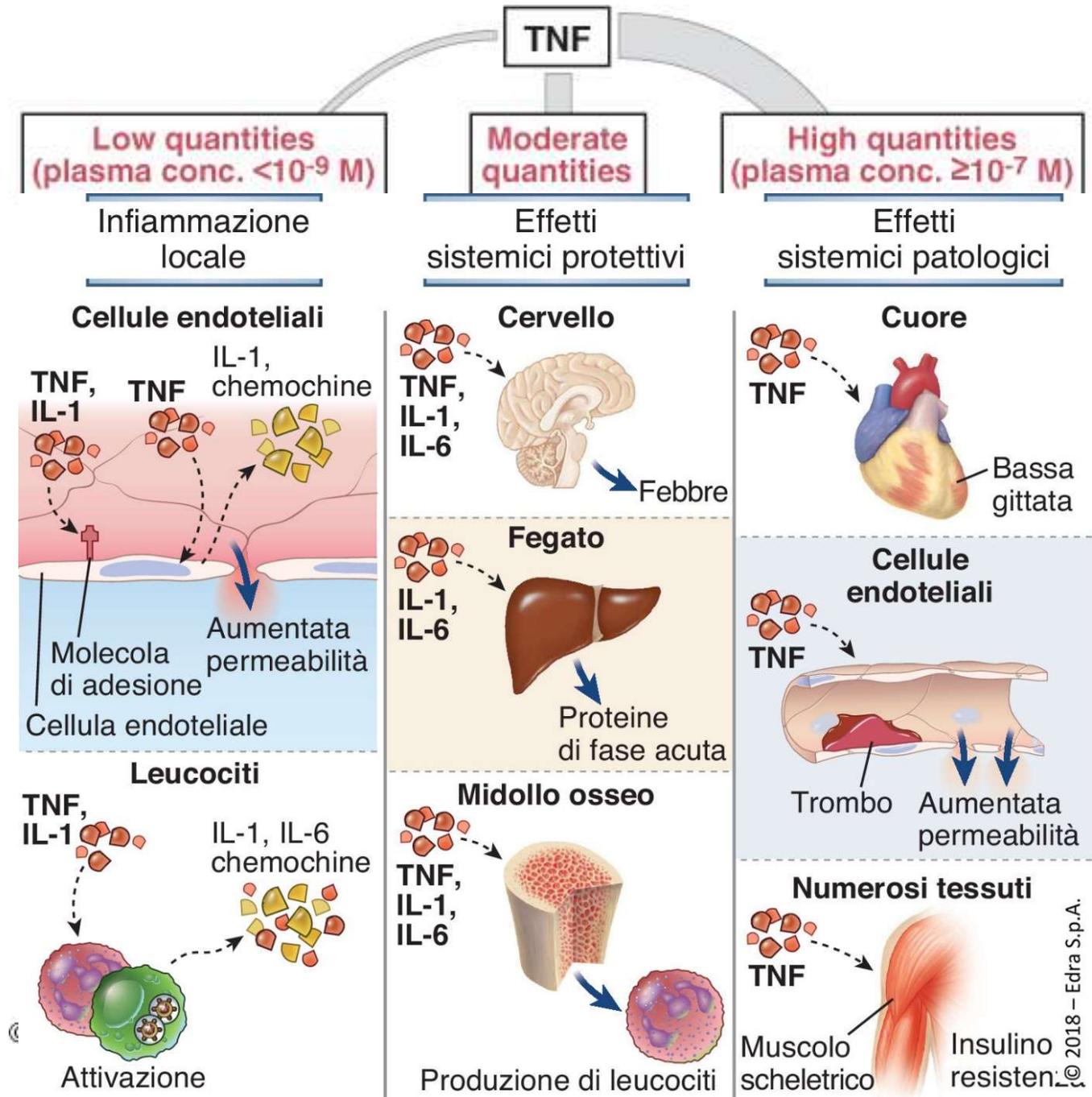
Aumenta la Permeabilità Vascolare in seguito a:

- Depressione della contrattilità miocardica
- Riduzione della Pressione Arteriosa
- Rilascio del tono della muscolatura liscia vasale, sia direttamente che indirettamente, stimolando la produzione da parte dell'endotelio di sostanze vasodilatatrici come l'ossido nitrico (NO).

Causa Trombosi intravascolare

## DIFFERENZE TRA EFFETTI DI IL-1 e di TNF

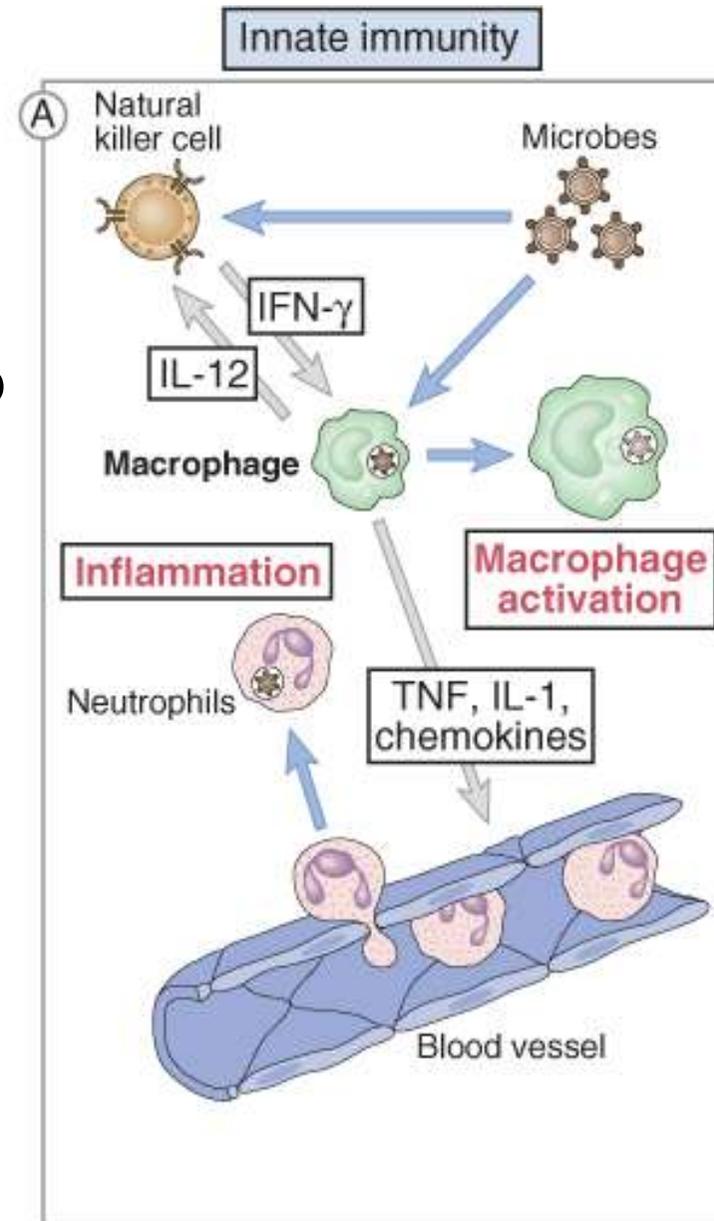
1. l'IL-1 non provoca effetti sistemici patologici (sebbene sia secreta in risposta all'LPS)
2. non è letale
3. non uccide le cellule tumorali
4. non aumenta l'espressione di molecole MHC I
5. stimola la replicazione delle cellule staminali midollari
6. è più potente come stimolo per le cellule T



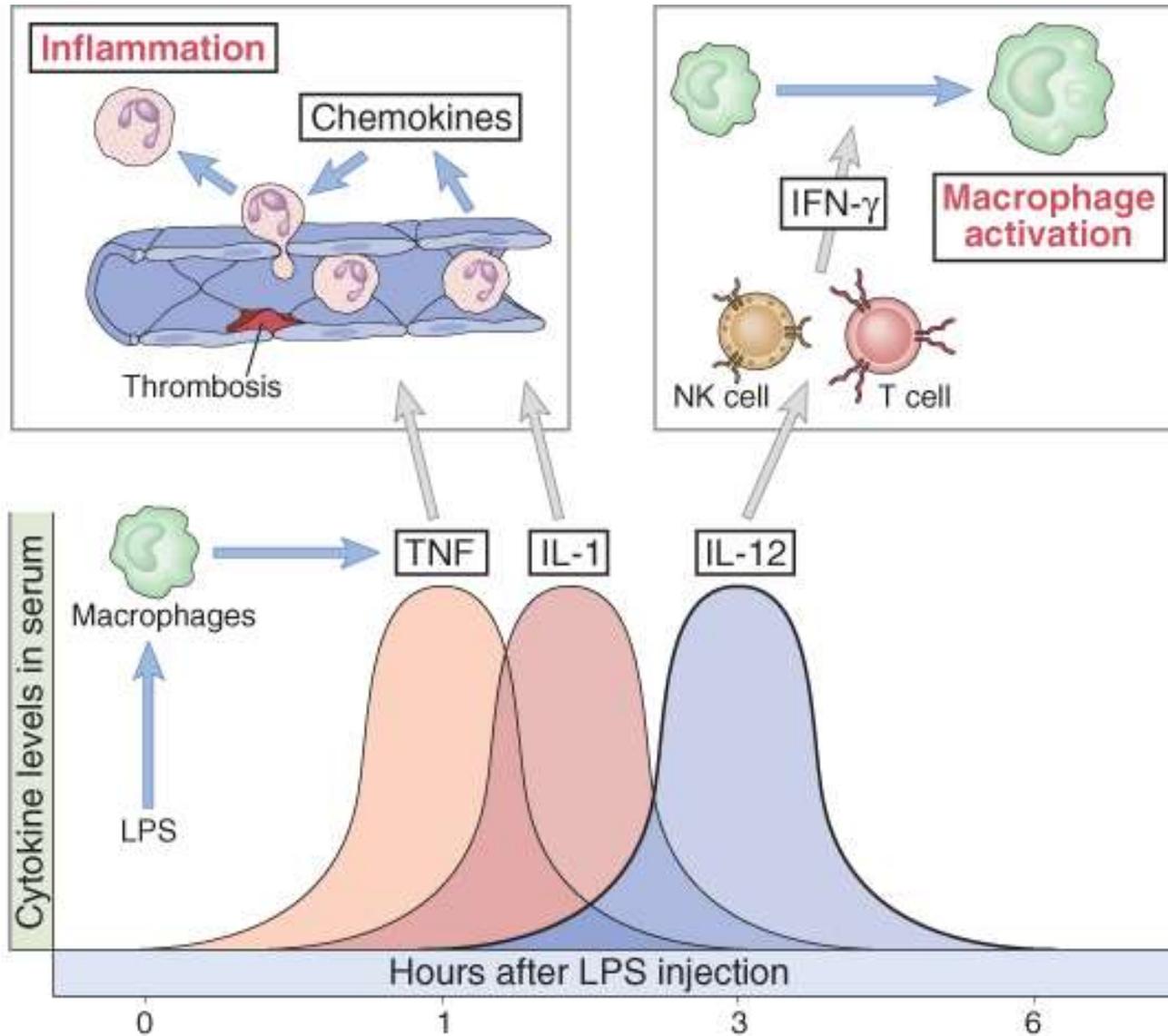
Coffe time

# Citochine dell'immunità innata

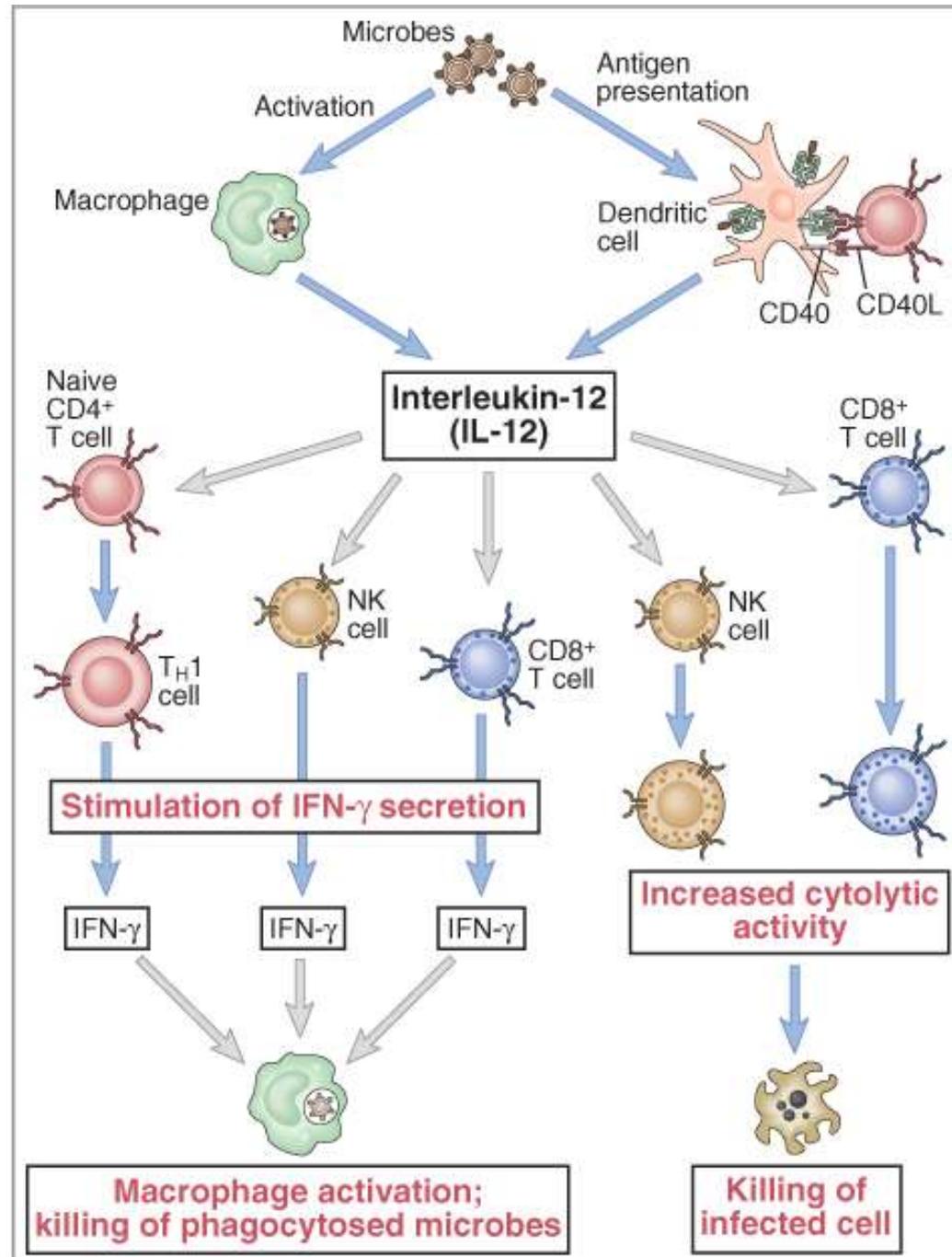
Citochine prodotte da macrofagi o cellule Natural Killer promuovono una rapida risposta infiammatoria che porta a eliminazione del microbo



# Citochine prodotte durante l'infiammazione, l'interleuchina-12



# INTERLEUCHINA-12, UNA CITOCHINA FONDAMENTALE NELLA COMUNICAZIONE TRA IMMUNITA' INNATA E ADATTATIVA



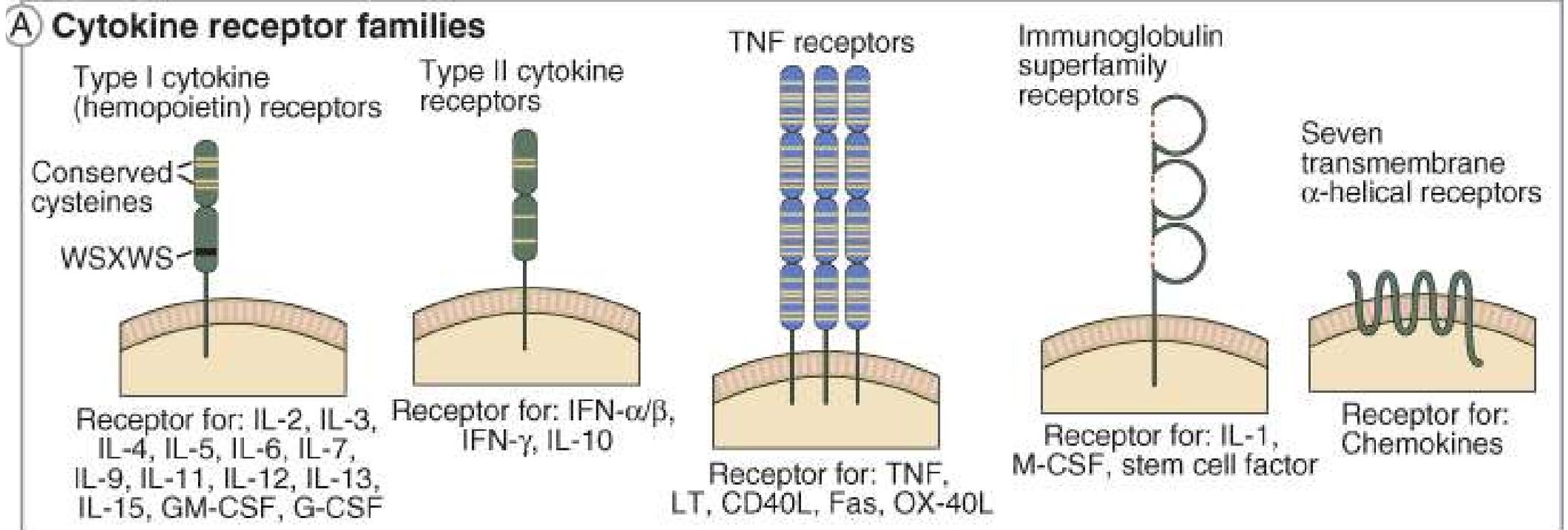
# CITOCINE DELL'IMMUNITA' ADATTATIVA

Cytokine	Size	Principal cell source	Principal cell targets and biologic effects
Interleukin-2 (IL-2)	14–17 kD	T cells	T cells: proliferation, increased cytokine synthesis; potentiates Fas-mediated apoptosis NK cells: proliferation, activation B cells: proliferation, antibody synthesis ( <i>in vitro</i> )
Interleukin-4 (IL-4)	18 kD	CD4 <sup>+</sup> T cells (T <sub>H</sub> 2), mast cells	B cells: isotype switching to IgE T cells: T <sub>H</sub> 2 differentiation, proliferation Macrophages: inhibition of IFN- $\gamma$ -mediated activation Mast cells: proliferation ( <i>in vitro</i> )
Interleukin-5 (IL-5)	45–50 kD; homodimer of 20-kD subunits	CD4 <sup>+</sup> T cells (T <sub>H</sub> 2)	Eosinophils: activation, increased production B cells: proliferation, IgA production
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	50 kD (glycosylated); homodimer of 21- to 24-kD subunits	T cells (T <sub>H</sub> 1, CD8 <sup>+</sup> T cells), NK cells	Macrophages: activation (increased microbicidal functions) B cells: isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclasses T cells: T <sub>H</sub> 1 differentiation Various cells: increased expression of class I and class II MHC molecules, increased antigen processing and presentation to T cells
Transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	25 kD; homodimer of 12.5-kD subunits	T cells, macrophages, other cell types	T cells: inhibition of proliferation and effector functions B cells: inhibition of proliferation; IgA production Macrophages: inhibition
Lymphotoxin (LT)	21–24 kD; secreted as homotrimer or associated with LT $\beta$ <sub>2</sub> on the cell membrane	T cells	Recruitment and activation of neutrophils Lymphoid organogenesis
Interleukin-13 (IL-13)	15 kD	CD4 <sup>+</sup> T cells (T <sub>H</sub> 2)	B cells: isotype switching to IgE Epithelial cells: increased mucus production Macrophages: inhibition

**Le citochine interagiscono con 5 gruppi principali di**

**FAMIGLIE DI RECETTORI PER CITOCHINE**

# FAMIGLIE DI RECETTORI PER CITOCHINE



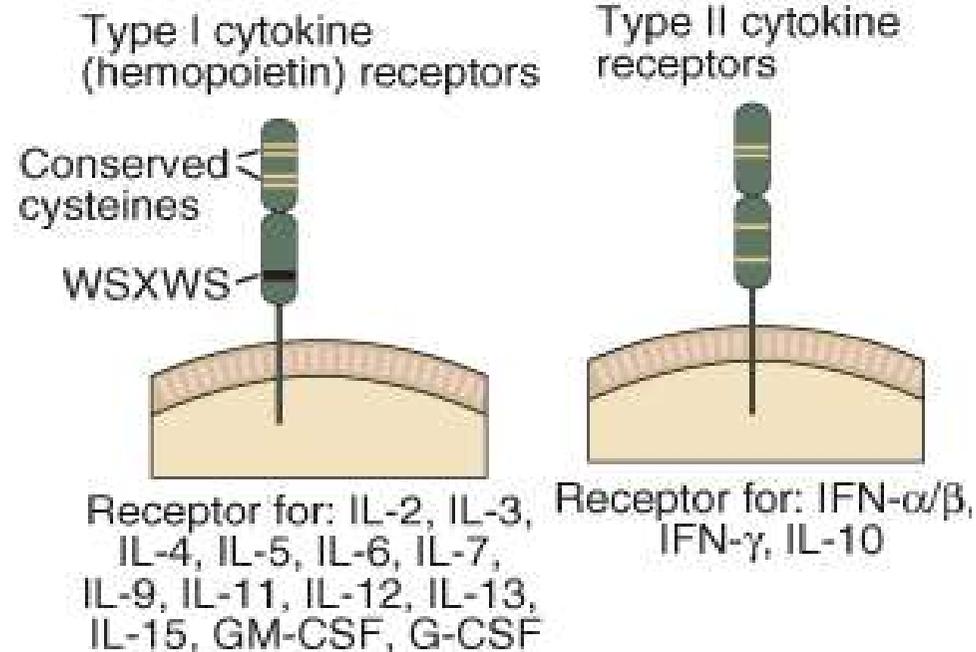
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

I recettori per citochine sono costituiti da una o più catene transmembrana con una porzione extracellulare che riconosce il ligando ed una intracellulare che trasduce il segnale.

Sono raggruppati in famiglie sulla base di omologie strutturali dei domini coinvolti nel riconoscimento e dell'utilizzo comune di meccanismi di trasduzione del segnale

# RECETTORI PER CITOCHINE di tipo I e II

## Cytokine receptor families

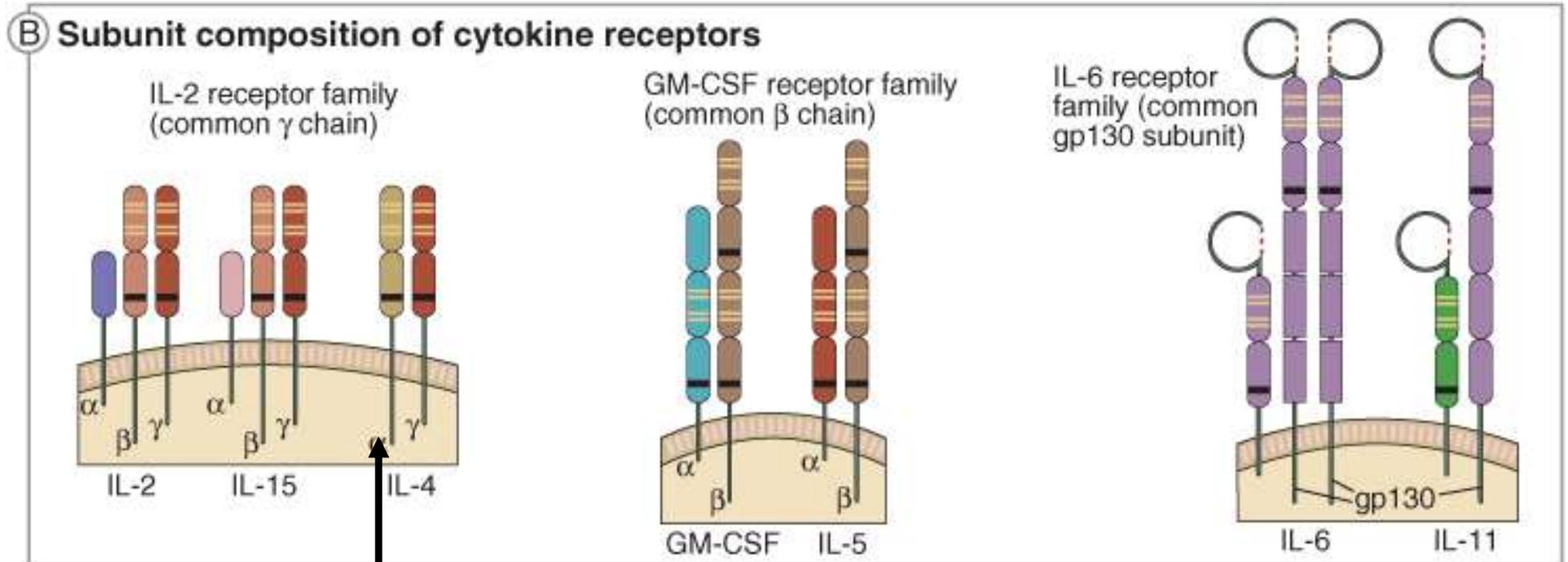


**Recettori di tipo I** : contengono una sequenza triptofano-serina-X-triptofano-serina (WSXWS) nella porzione prossimale alla membrana e una o più copie di un dominio contenente coppie di residui di cisteina.

**Recettori di tipo II**: non hanno la sequenza WSXWS conservata

Per queste due famiglie recettoriali una catena trasduce il segnale e l'altra regola l'interazione con il ligando.

## Recettori di tipo I



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

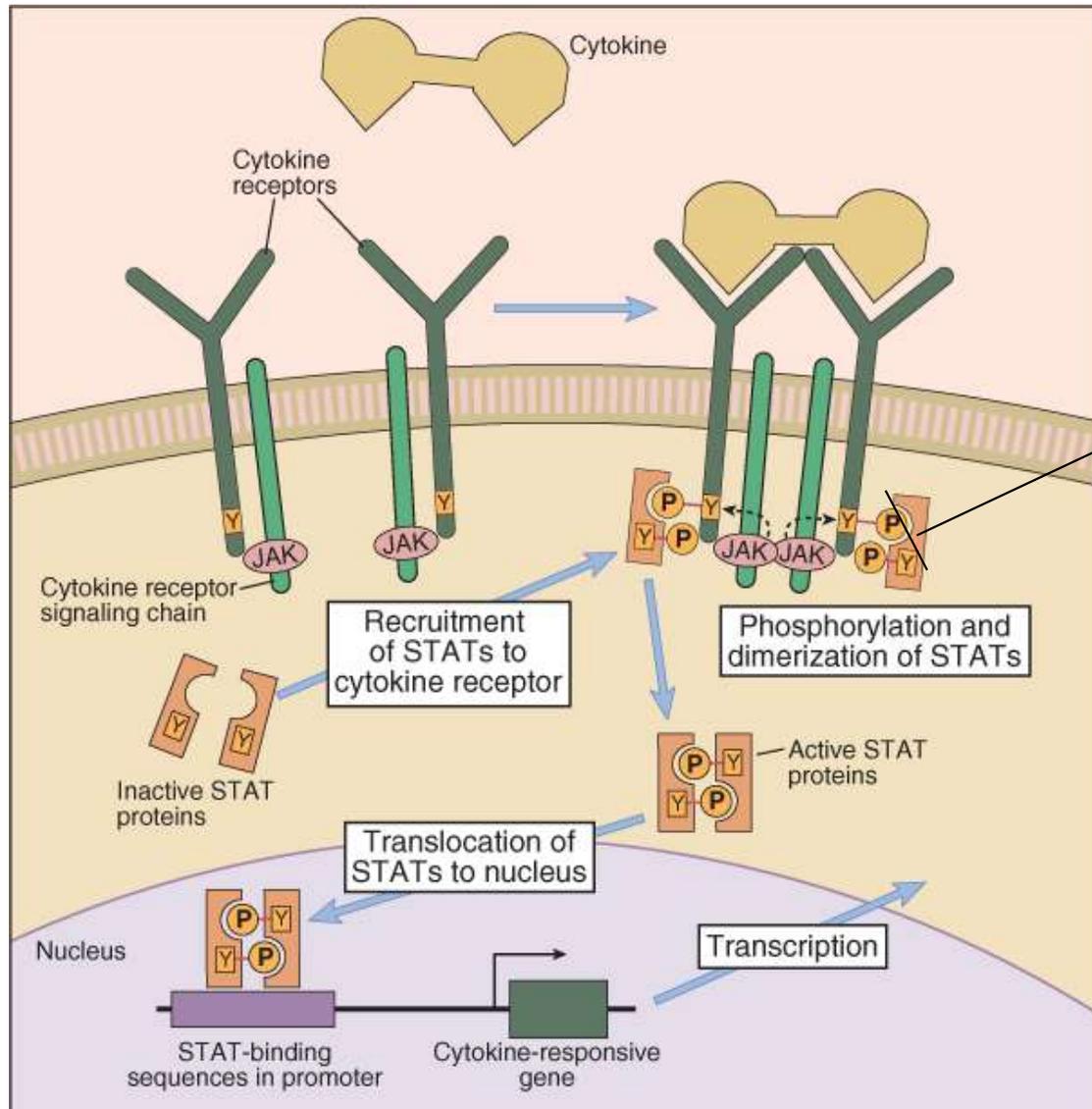
Diverse citochine possono legare diversi recettori con una catena che trasduce il segnale in comune (per esempio la catena gamma comune)

### Conseguenza:

Topi privi di IL2R $\gamma$ c (c vuol dire comune) evidenziano gravi immunodeficienze perché non rispondono a una serie di citochine.

**Vie di trasduzione del segnale dei recettori per citochine di tipo I e II**

# Vie di trasduzione del segnale dei recettori per citochine di tipo I e II



SOCS (SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING)  
Famiglia di inibitori del JAK-STAT pathway

JAK: Janus kinase

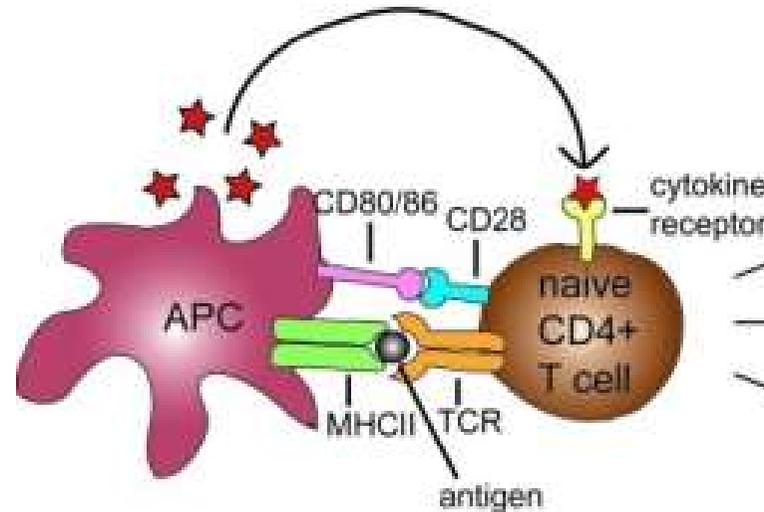
STAT: Signal transducers and activators of transcription

JAK/STAT	Involved cytokines*	Phenotype of knockout mice
STAT1	IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$	Defect in innate immunity; no response to IFNs
STAT2	IFN- $\alpha/\beta$	Defective immunity to viruses
STAT3	IL-6, IL-10	Embryonic lethal
STAT4	IL-12	Defect in T <sub>H</sub> 1 development, IFN- $\gamma$ production
STAT5a	Prolactin	Lactation defect
STAT5b	Growth hormone	Dwarfism
STAT5a and STAT5b	IL-2, IL-7, IL-9 (in addition to above)	Lactation defect, dwarfism, and defective T cell proliferation in response to IL-2
STAT6	IL-4	Defect in T <sub>H</sub> 2 development, IL-4-dependent Ig isotypes
JAK1	IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , cytokines using $\gamma_c$ and gp130 (e.g., IL-2, IL-4, IL-6)	Perinatal lethal; defective innate immunity, possible defect in neuronal viability
JAK2	Epo, IL-3, IFN- $\gamma$	Embryonic lethal, hematopoietic failure
JAK3	Cytokines using $\gamma_c$ chain (IL-7, IL-2, IL-4)	Defect in T cell maturation
Tyk2	IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, others	Defective IL-12 response of NK cells, defective immunity to viruses

\*Selected examples of involved cytokines are shown.

# Cytokines in adaptive immunity

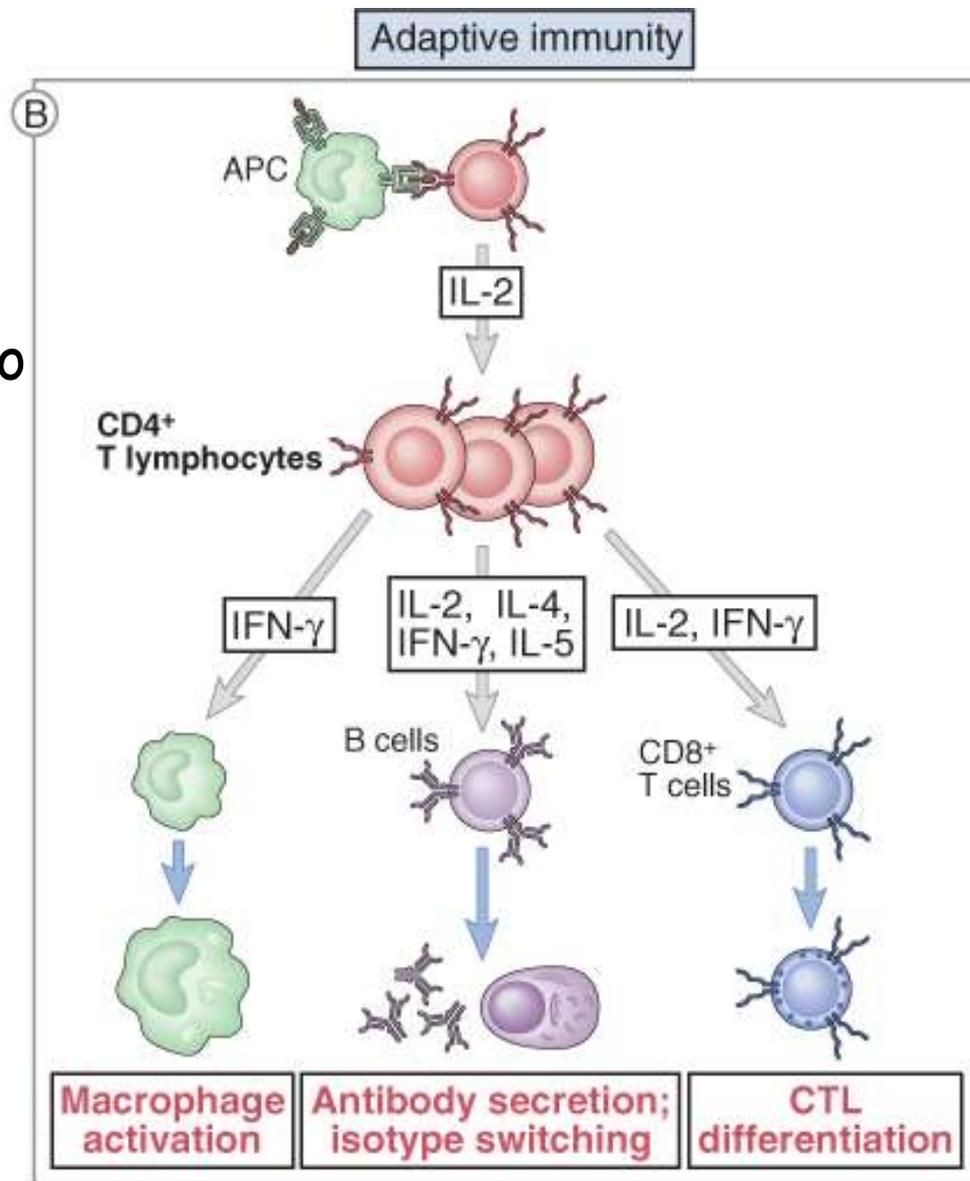
## Antigen Presentation



The function of cytokines is

- 1-To stimulate the growth and differentiation of adaptive lymphocytes in the early stages (in peripheral lymphoid tissue)
- 2-To activate the different cells, i.e. macrophages, responsible for the elimination of the antigen during the effector phase of the immune response (in the infected tissue)

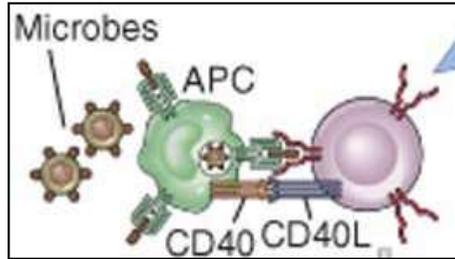
Durante la risposta adattativa:  
1-Le citochine stimolano la proliferazione e differenziamento di linfociti antigene-specifici  
2-attivano cellule effettrici (es. macrofagi)



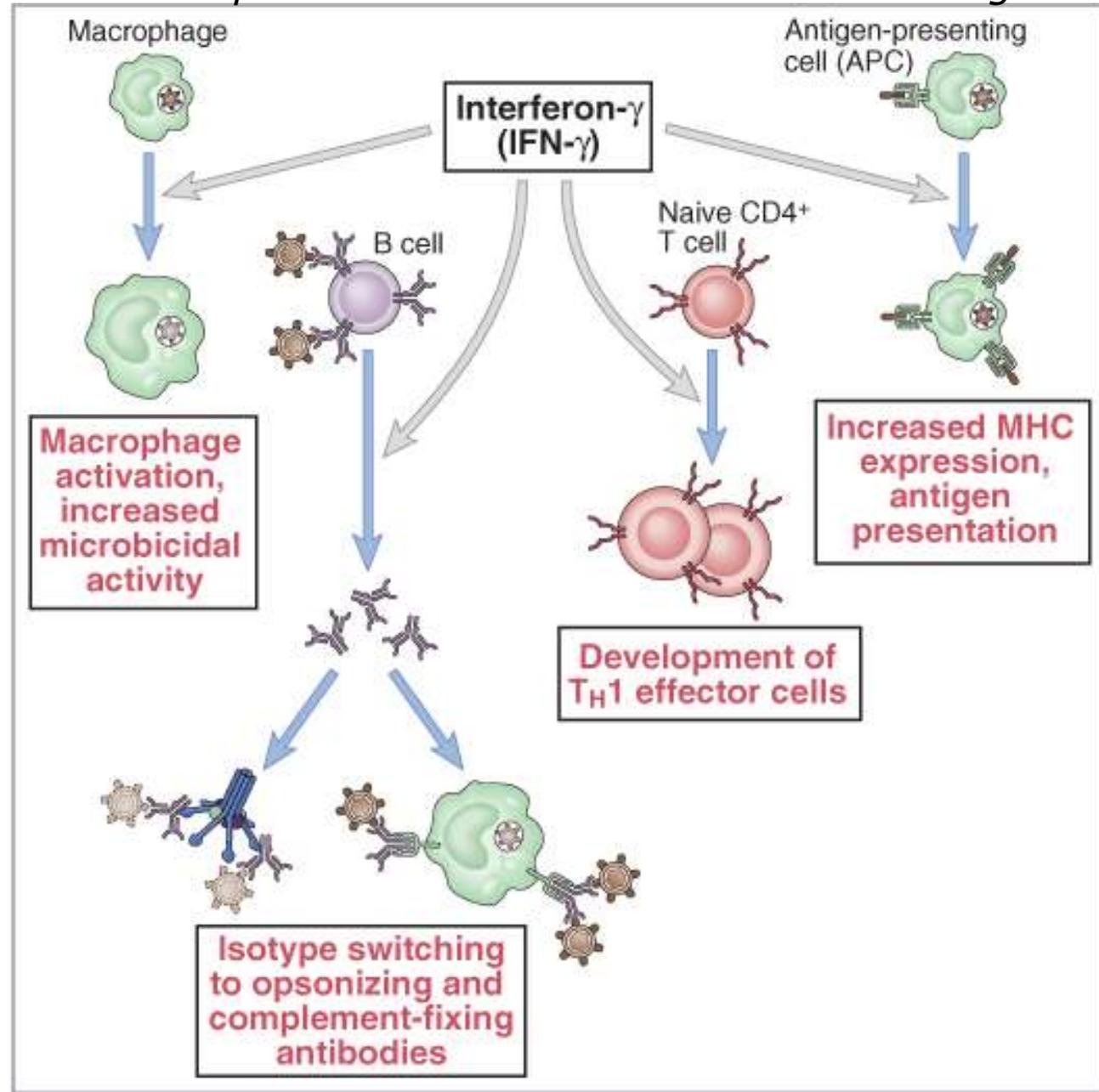
Le citochine attivano le cellule effettrici,  
cioè le cellule che direttamente eliminano i  
microbi

# Le citochine secrete dai $T_H1$ coordinano la risposta **cellulo-mediata** verso micro-organismi intracellulari

*L'interferone gamma è la principale citochina responsabile dell'attivazione dei macrofagi*

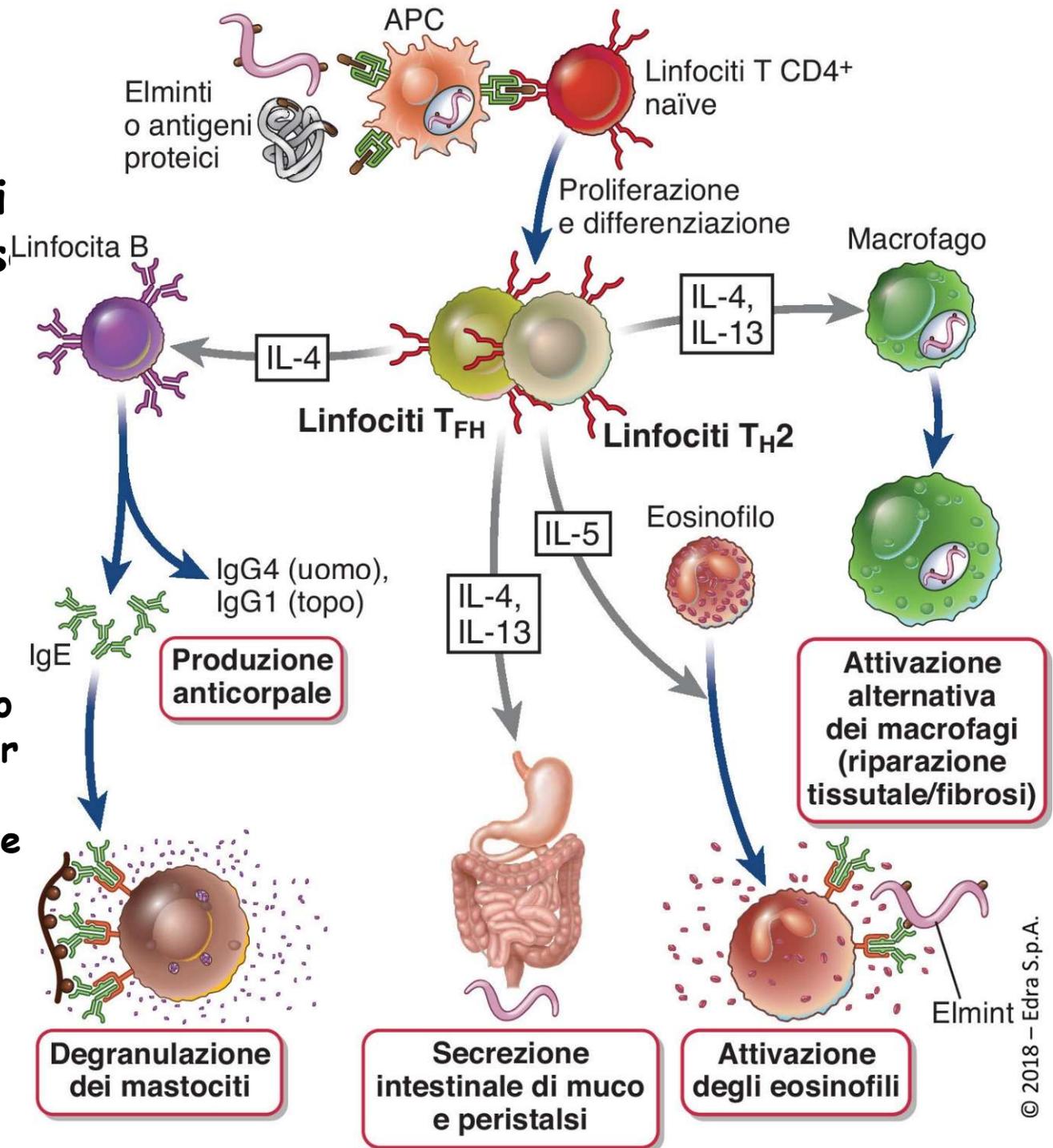


Inoltre i linfociti  $T_H1$  esprimono preferenzialmente i recettori per chemochine CXCR3 e CCR5 i cui ligandi sono prodotti durante e risposte innate a batteri e virus



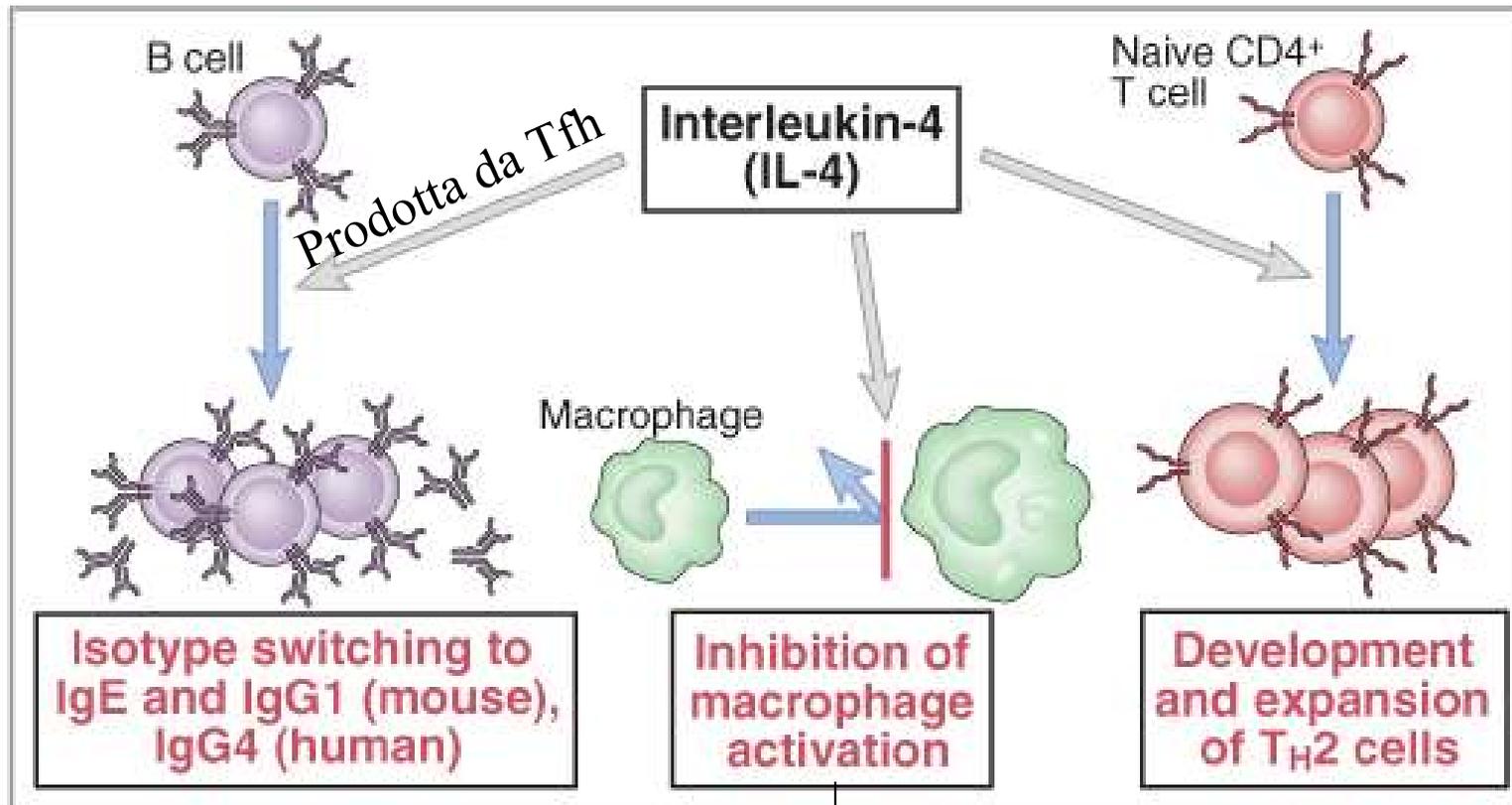
**Le citochine secrete dai  $T_H2$  stimolano le reazioni immunitarie di difesa verso le infezioni elmintiche e promuovono il riparo dei tessuti**

**Inoltre i linfociti  $Th2$  esprimono preferenzialmente i recettori per chemochine CCR3, 4 e 8 che riconoscono chemochine espresse preferenzialmente durante le infezioni da elminti e nelle risposte allergiche**



**AUMENTO DI PRODUZIONE DI FATTORI CHE RICHIAMANO EOSINOFILI**

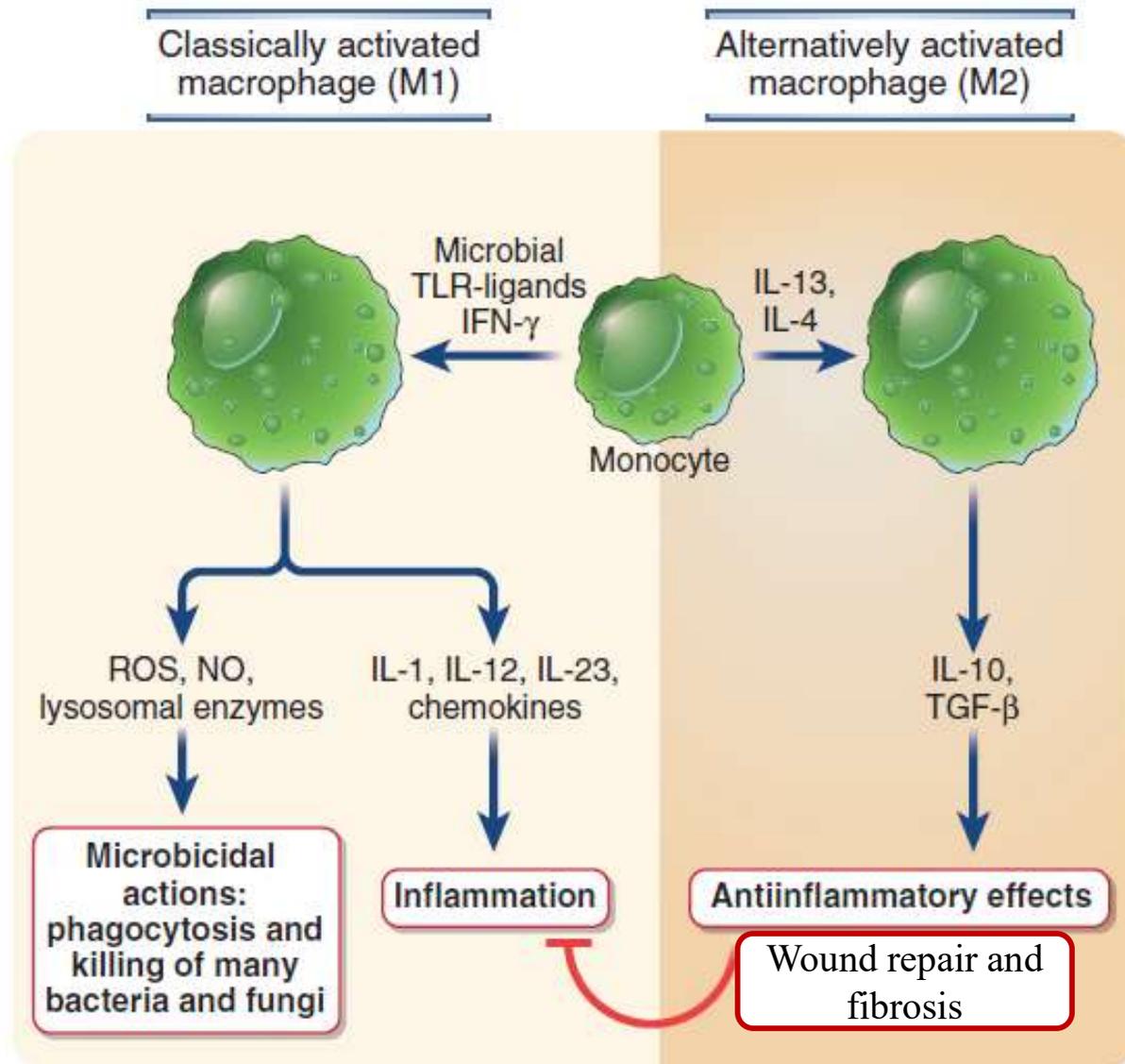
# Azioni principali dell'IL-4



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

**Attivazione alternativa**

# Classically and alternatively activated macrophages



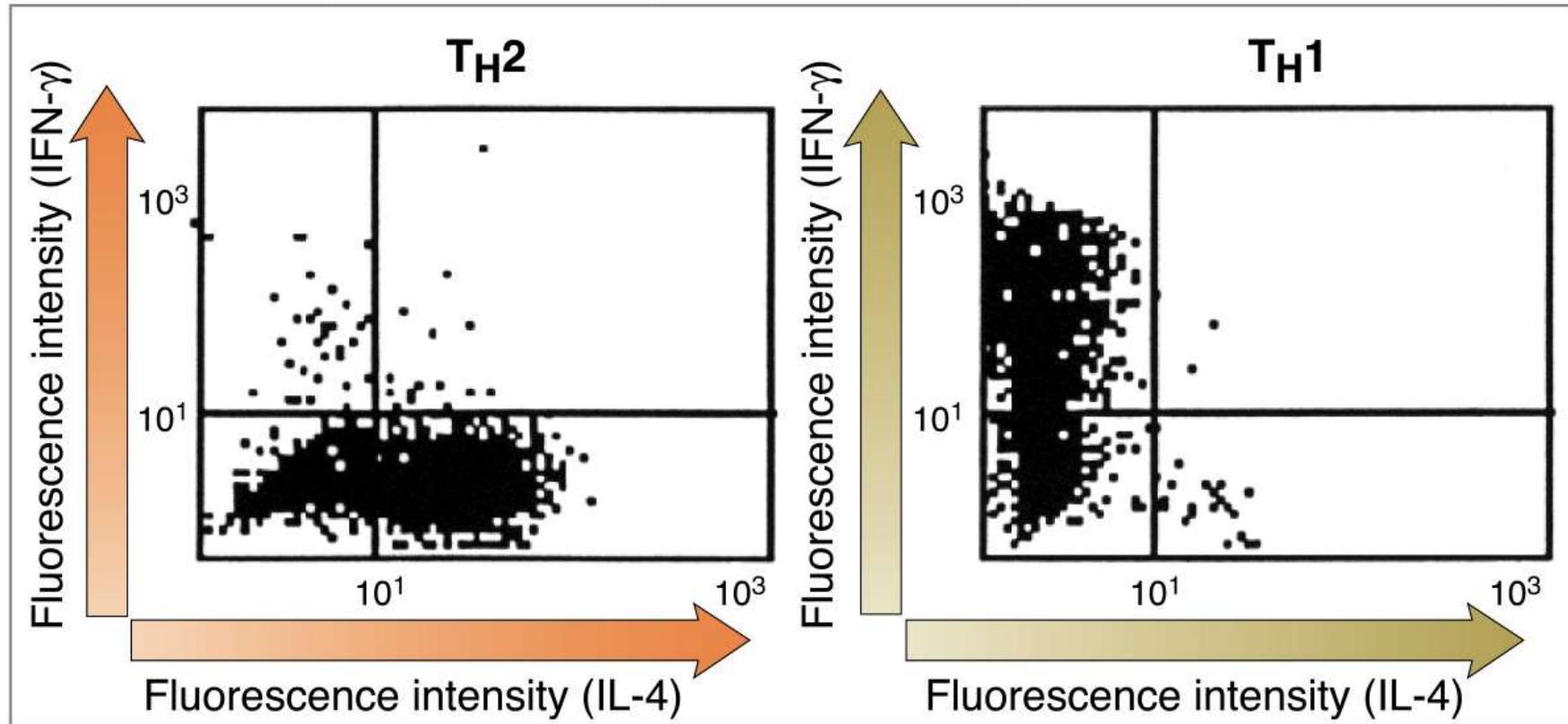
**FIGURE 10.10 Classical and alternative macrophage activation.** Different stimuli activate tissue macrophages to develop into functionally distinct populations. Classically activated macrophages are induced by microbial products and cytokines, particularly IFN- $\gamma$ , and are microbicidal and involved in potentially harmful inflammation. Alternatively activated macrophages are induced by IL-4 and IL-13 produced by Th2 cells and other leukocytes and function to control inflammation and to promote tissue repair and fibrosis. Some investigators divide the M2 macrophage population into subpopulations, some of which are mainly antiinflammatory and others are responsible for tissue repair.

**Le citochine prodotte dai linfociti T CD4+ mediano la loro funzione, ma consentono anche di identificare specifiche sottopopolazioni effettrici**

# Produzione di citochine da Th1/Th2

T cells cultured with antigen + APCs + IL-4

T cells cultured with antigen + APCs + IL-12 (+ anti-IL-4 antibody)



# Le citochine secrete dai $T_H$ coordinano la risposta **umorale**

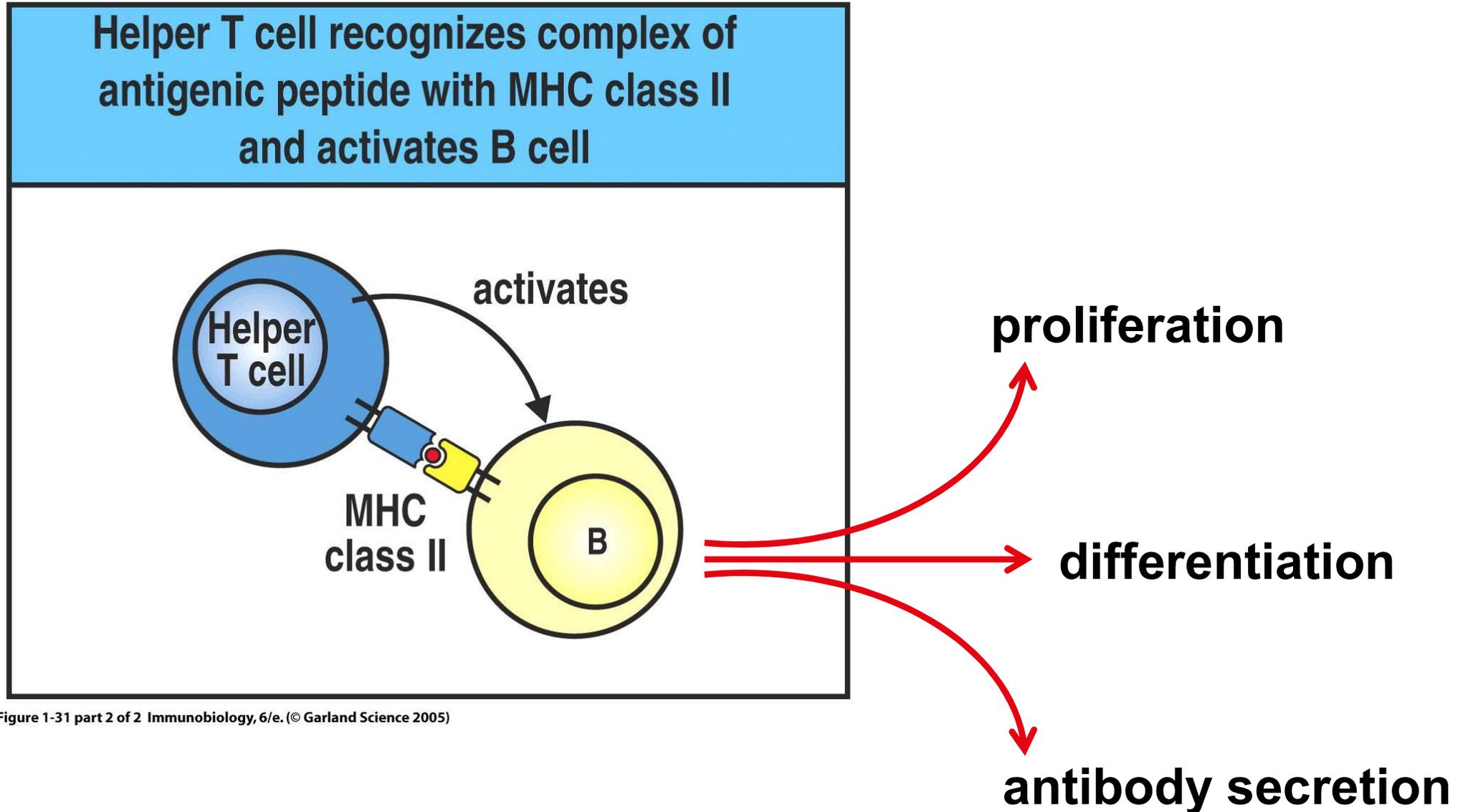
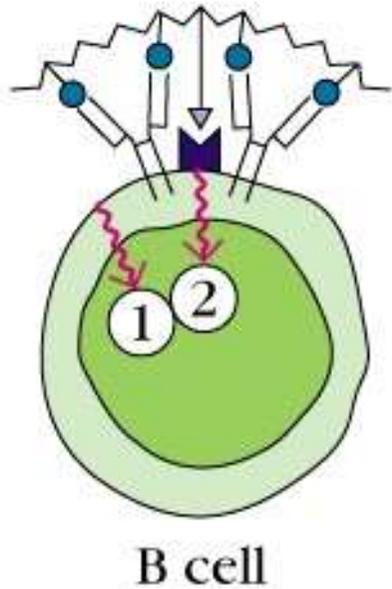


Figure 1-31 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

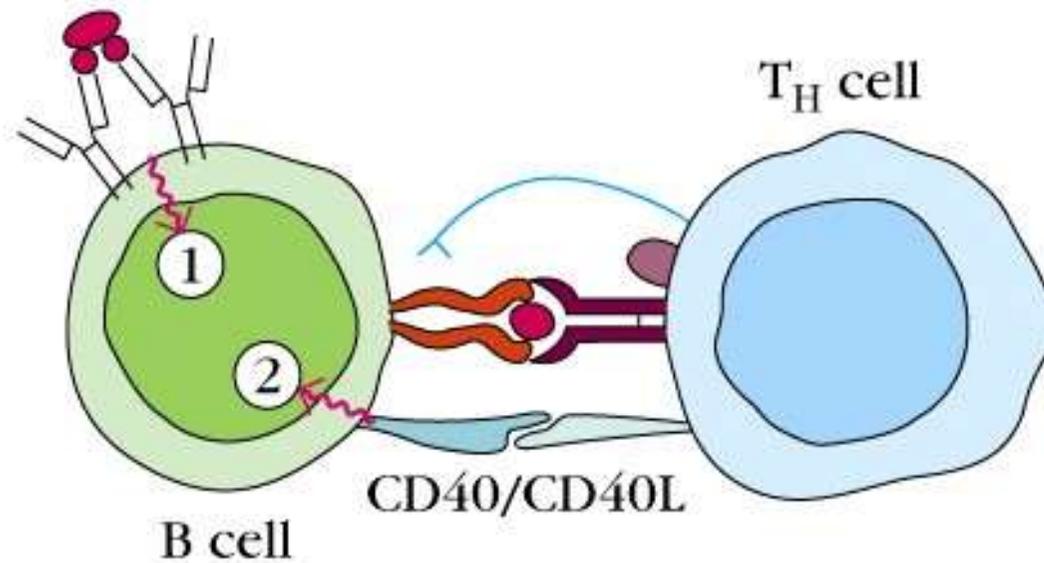
# Funzioni dei linfociti TH

## Attivazione dei linfociti B

(a) TI-1 antigen

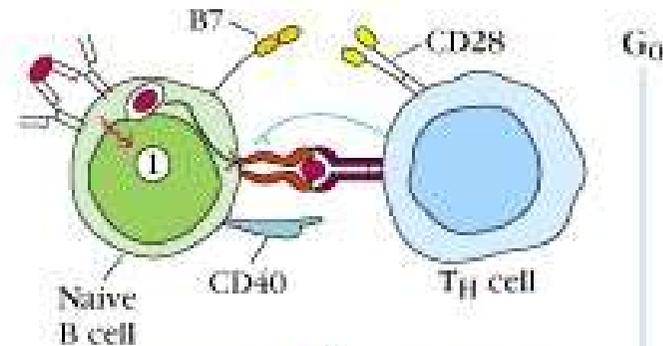


(b) TD antigen

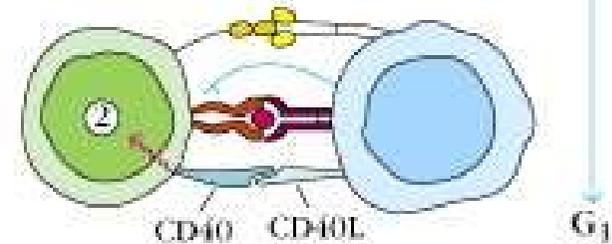


# Funzioni dei linfociti T helper

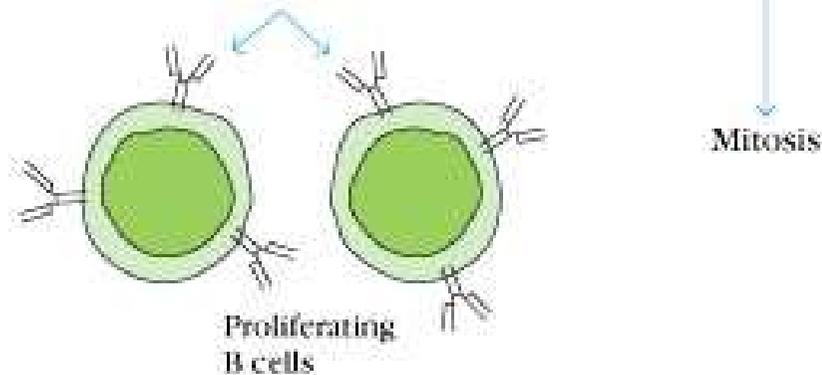
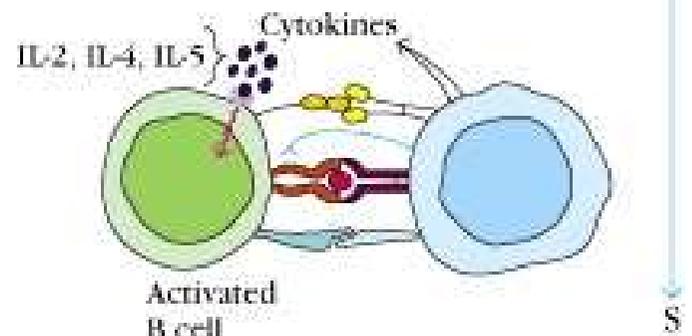
- (a) 1. Antigen cross-linkage of mlg induces signal ①, which leads to increased expression of class II MHC and co-stimulatory B7 on B cell.  
 2.  $T_H$  cell recognizes antigen-class II MHC on B-cell membrane. This plus co-stimulatory signal activates  $T_H$  cell.



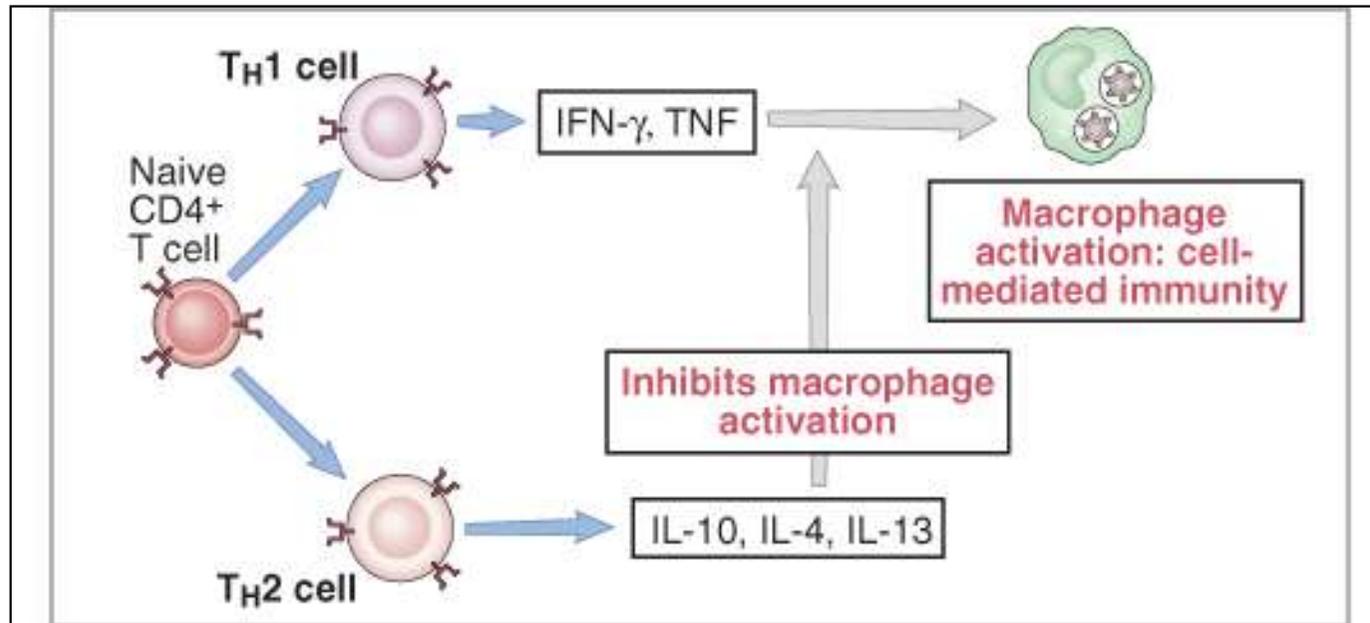
- (b) 1. Following activation of  $T_H$  cell, it begins to express CD40L.  
 2. Interaction of CD40 and CD40L provides signal ②.  
 3. B7-CD28 interactions provide costimulation to the  $T_H$  cell.



- (c) 1. B cell begins to express receptors for various cytokines.  
 2. Binding of cytokines released from  $T_H$  cell in a directed fashion sends signals that support the progression of the B cell to DNA synthesis.



# The balance between $T_H1$ and $T_H2$ cell activation determines the outcome of intracellular infections

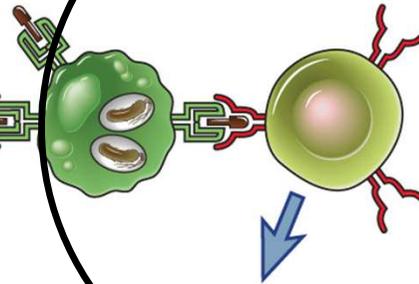
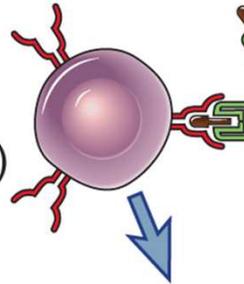


Infection	Response	Outcome
<i>Leishmania major</i>	Most mouse strains: $T_H1 \Rightarrow$ BALB/c mice: $T_H2 \Rightarrow$	Recovery Disseminated infection
<i>Mycobacterium leprae</i>	Some patients: $T_H1 \Rightarrow$ Some patients: Defective $T_H1$ or dominant $T_H2 \Rightarrow$	Tuberculoid leprosy Lepromatous leprosy (high bacterial count)

# In alcuni tipi di risposta cellulo-mediata è richiesta un'altra popolazione di linfociti T helper

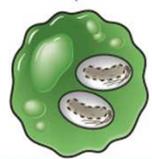
**A** Fagociti che contengono i microbi ingeriti nelle vescicole

Linfociti T CD4<sup>+</sup> effettori (linfociti T<sub>H</sub>1)

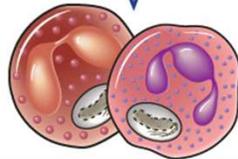


Linfociti T CD4<sup>+</sup> effettori (Linfociti T<sub>H</sub>17)

Secrezione di citochine

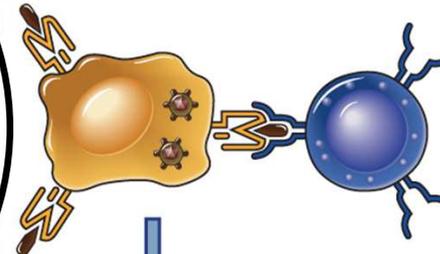


**Attivazione dei macrofagi  
⇒ uccisione dei microbi ingeriti**



**Infiammazione, uccisione dei microbi**

**B** Cellula infettata che contiene i microbi nel citoplasma



Linfociti T CD8<sup>+</sup> effettori (CTL)



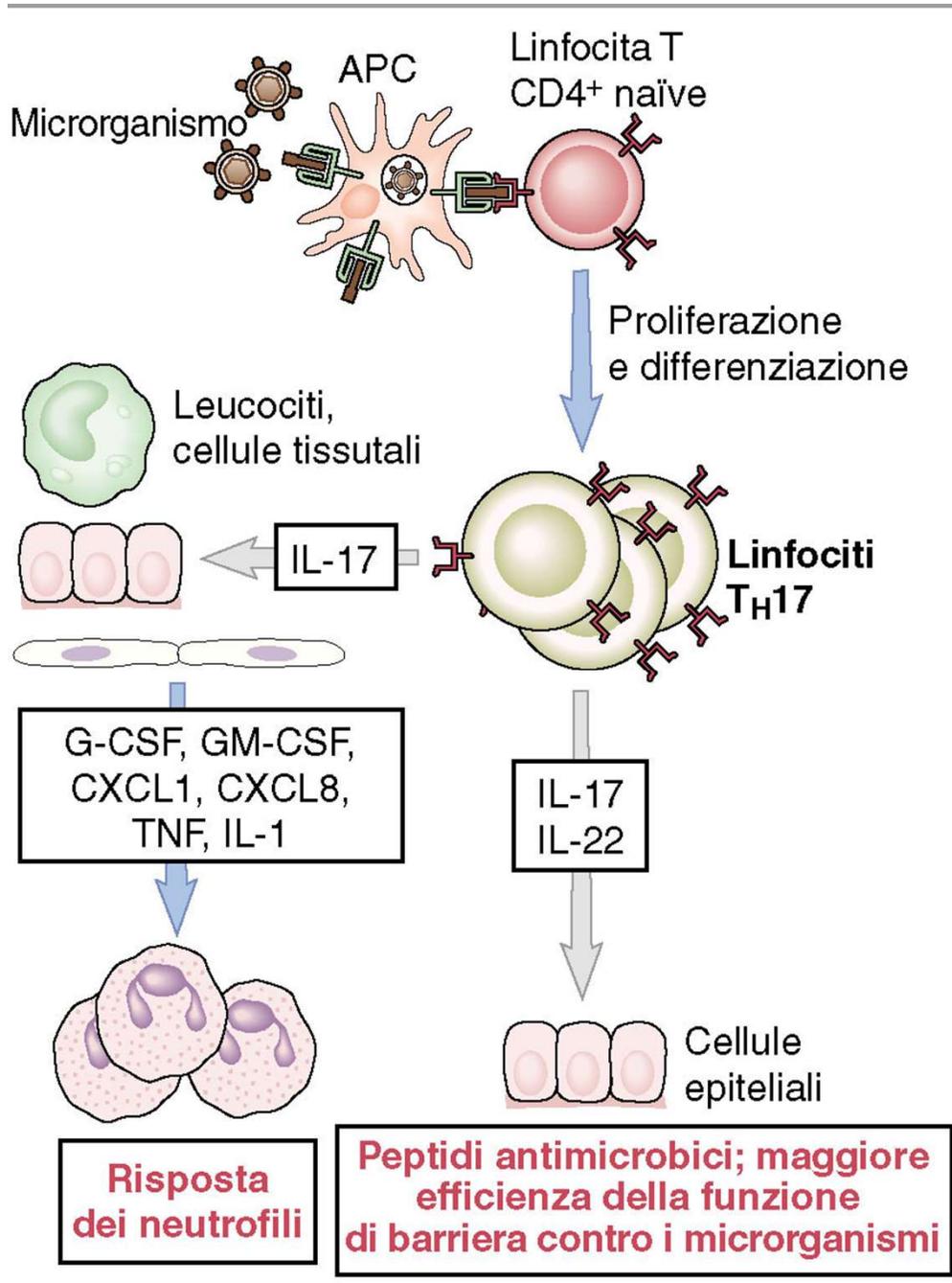
**Uccisione della cellula infettata**

gr1.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Risposte immunitarie dei linfociti T. <b>A</b>. I linfociti T CD4<sup>+</sup> riconoscono gli antigeni dei microrganismi extracellulari o fagocitati e producono citochine che stimolano l'attività microbicida e proinfiammatoria dei fagociti. Anche i linfociti CD8<sup>+</sup> possono contribuire a questi processi secernendo citochine. <b>B</b>. I CTL CD8<sup>+</sup> riconoscono gli antigeni peptidici di origine microbica associati a molecole MHC di classe I. Queste cellule sono importanti per combattere i microbi che risiedono nel citoplasma delle cellule infettate provocandone la morte.

# I linfociti Th17

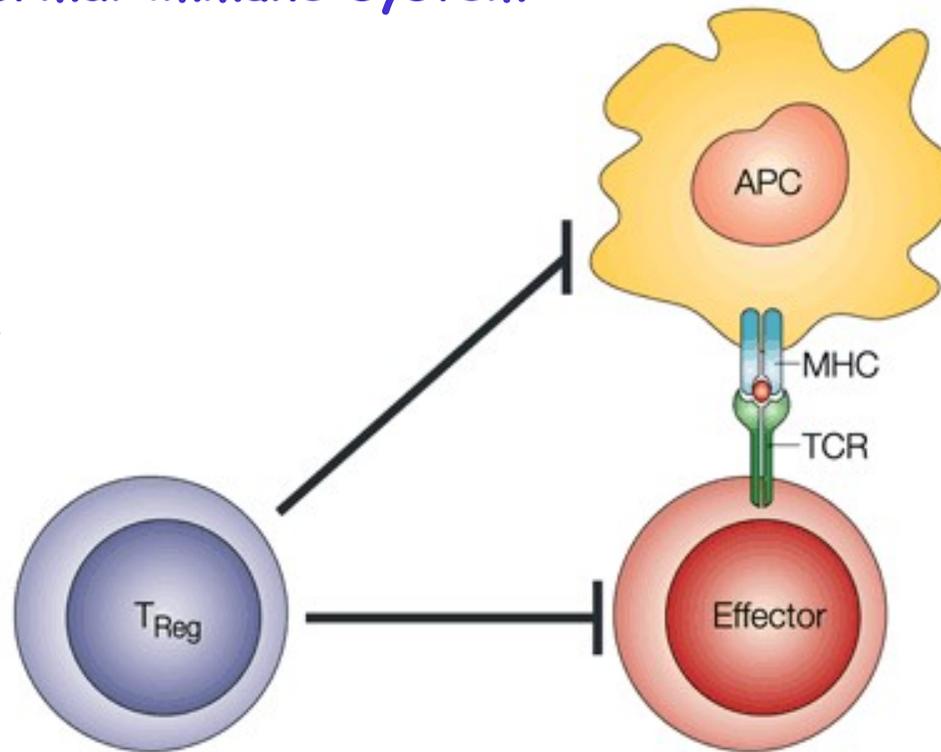


- Sono posizionati in maniera da attaccare funghi e batteri secernendo fattori che attirano e attivano neutrofili
- Proteggono le superfici esterne e interne (cute e intestino) contro **batteri extracellulari e funghi**
- Esprimono preferenzialmente il recettore per chemochine CCR6 che lega la chemochina CCL20 prodotta da cellule tissutali durante certi tipi di infezioni batteriche e fungine.

**I linfociti T regolatori controllano la risposta  
immunitaria in vivo**

## Tolerance to self antigens, also called self-tolerance, is a fundamental property of the normal immune system

Antigens that induce tolerance are called tolerogens, or tolerogenic as opposite to immunogens (or immunogenic antigens), which generate immunity



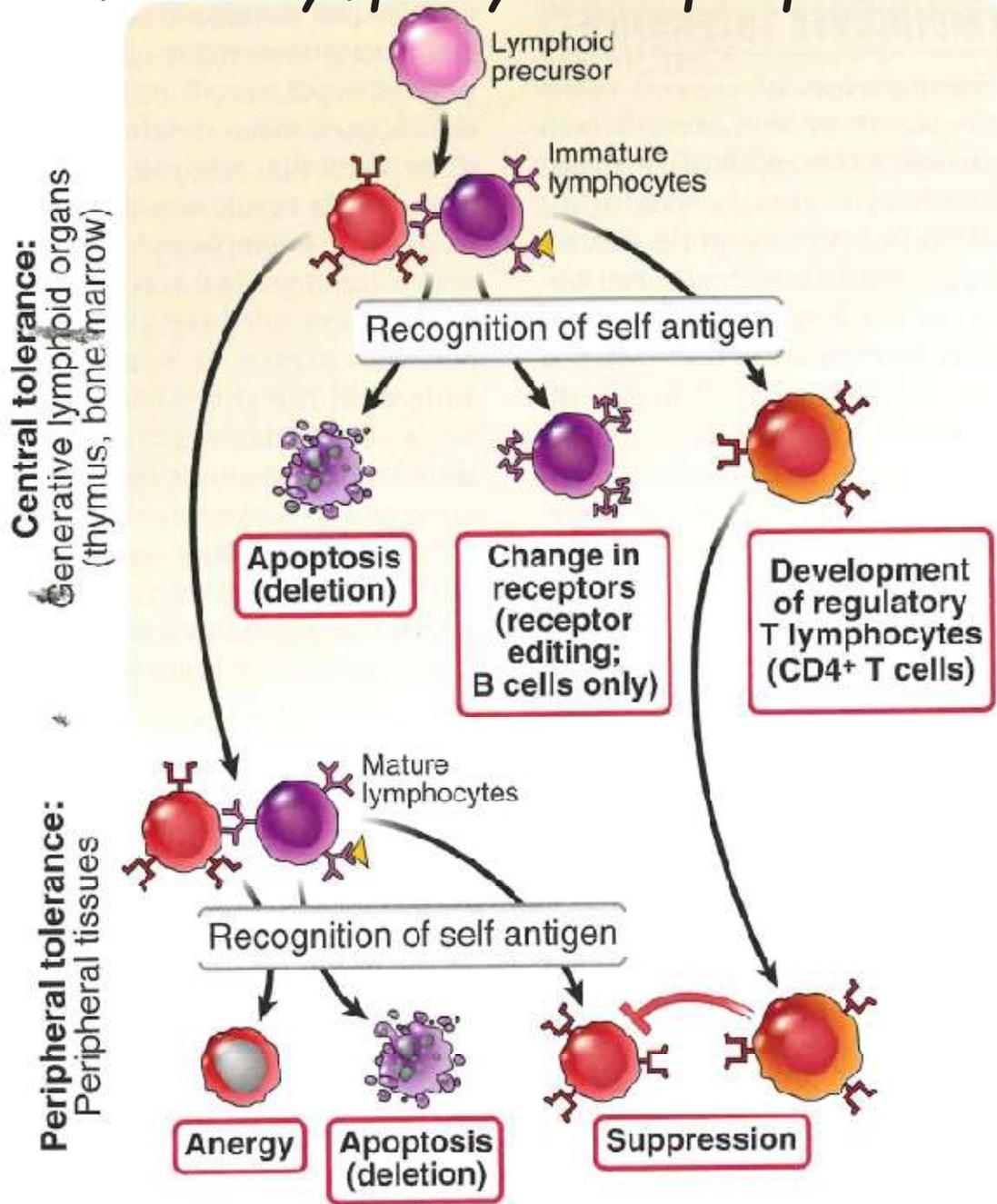
### Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

### Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

**Tolerance versus self may be induced in immature self-reactive lymphocytes in the generative lymphoid organs (central tolerance) or in mature lymphocytes in peripheral sites (peripheral tolerance)**



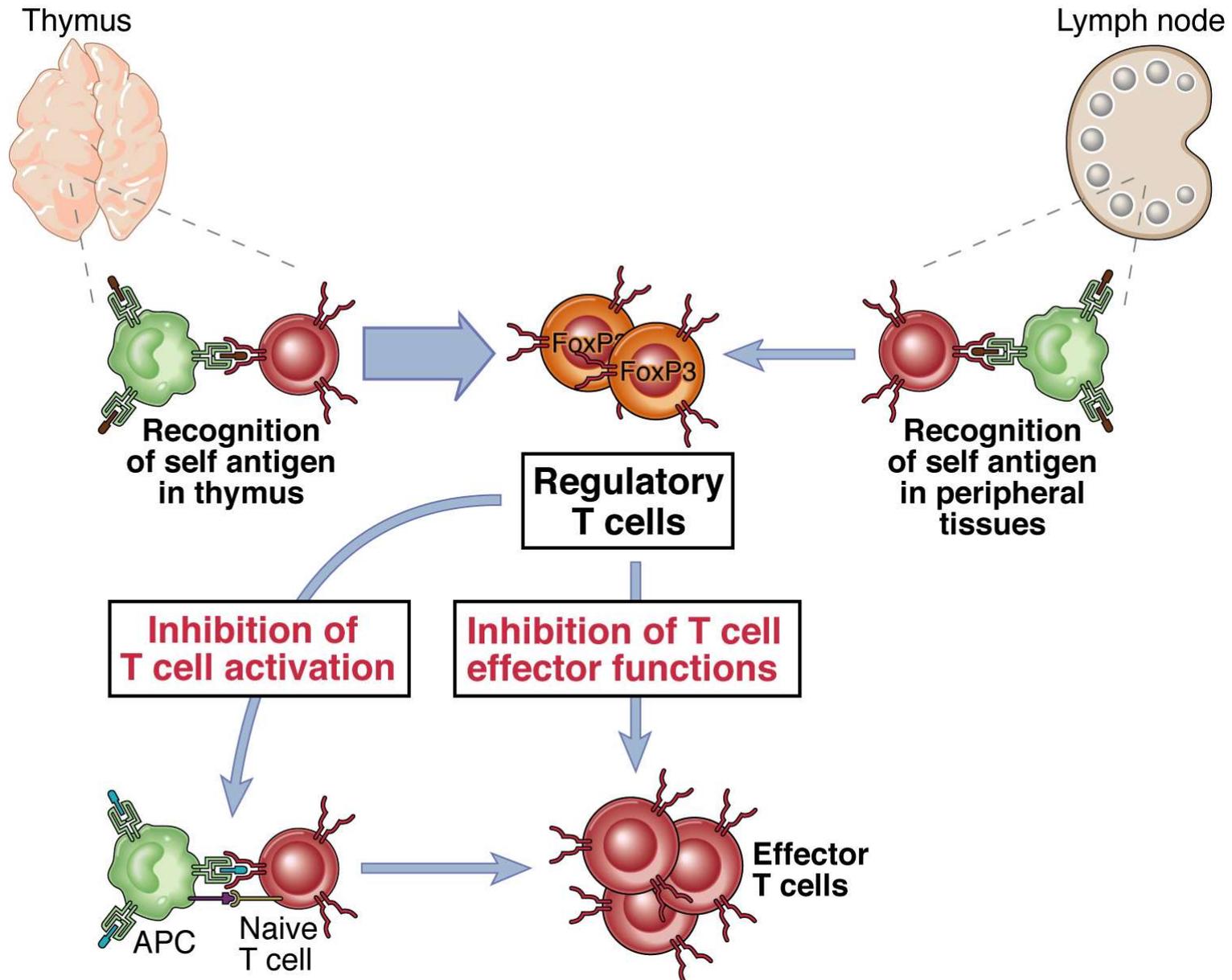
Tolerance is antigen specific, resulting from the recognition of antigens by individual clones of lymphocytes

The mechanisms of tolerance eliminate and inactivate lymphocytes that express high-affinity receptors for self antigens

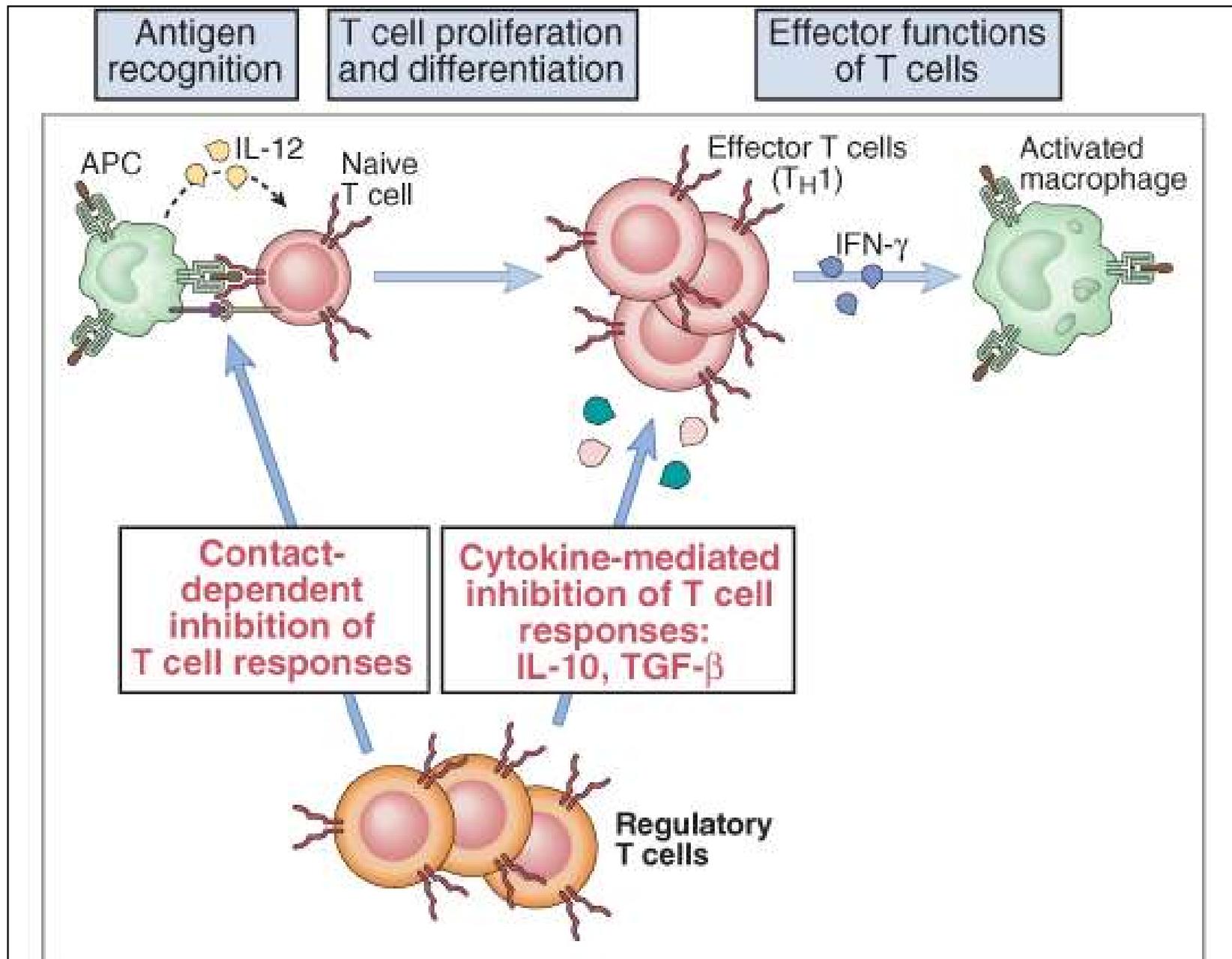
Mature lymphocytes that recognize self antigens in peripheral tissues become incapable of activation by re exposure to that antigen or die by apoptosis

**Central and peripheral tolerance is also maintained by regulatory T cells (Tregs) that actively suppress the activation of lymphocytes specific for self and other antigens**

# Treg cells suppress effector T cell responses

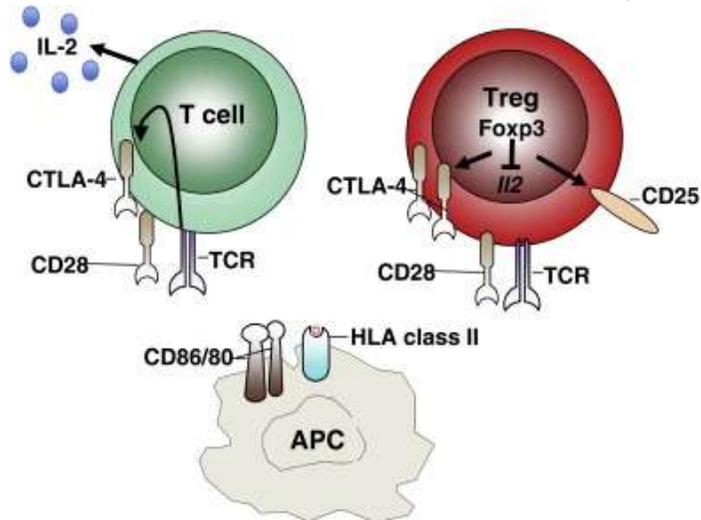


# Regulatory cells inhibit the activation and differentiation of naive T cells

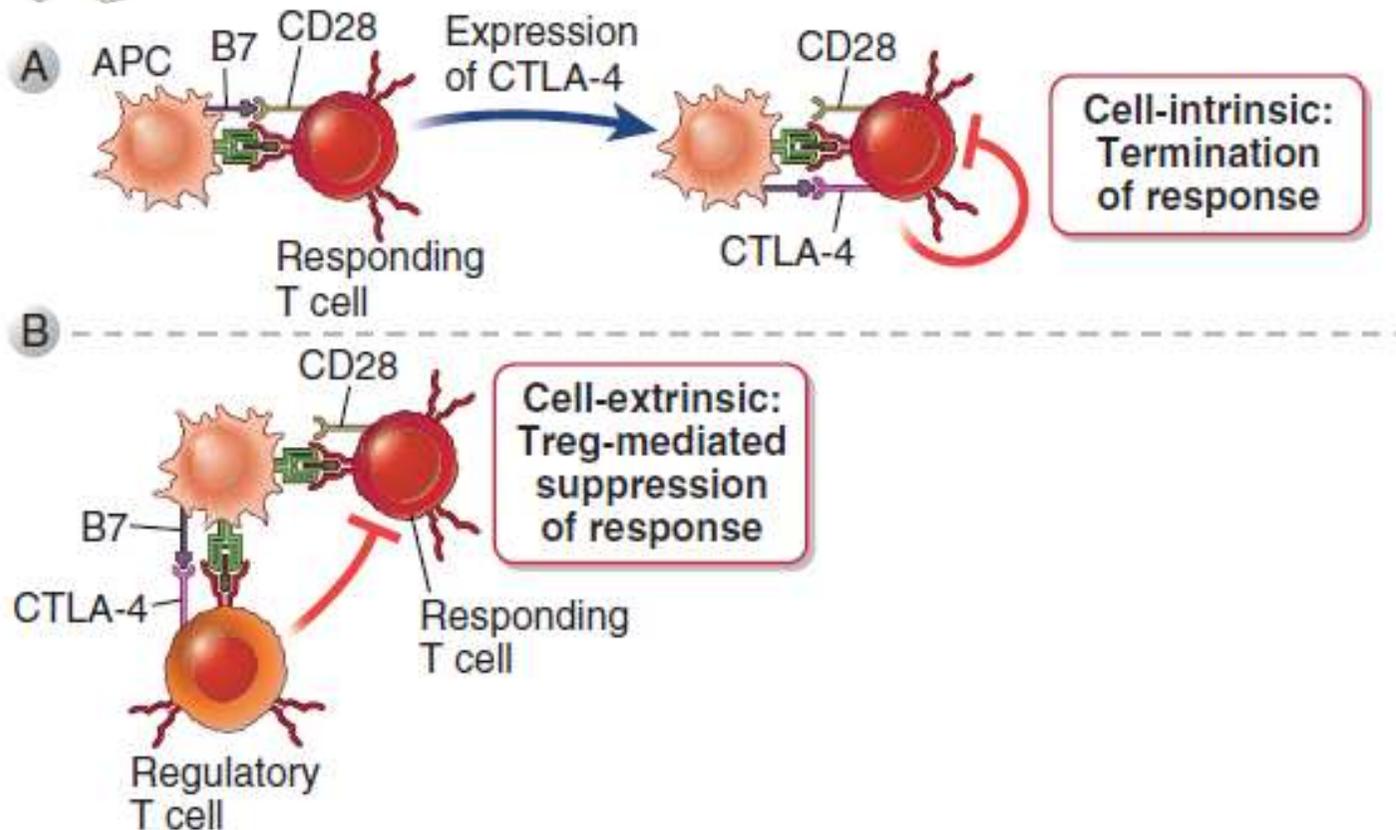


# Control of T cell response by CTLA-4

## Contact-dependent inhibition

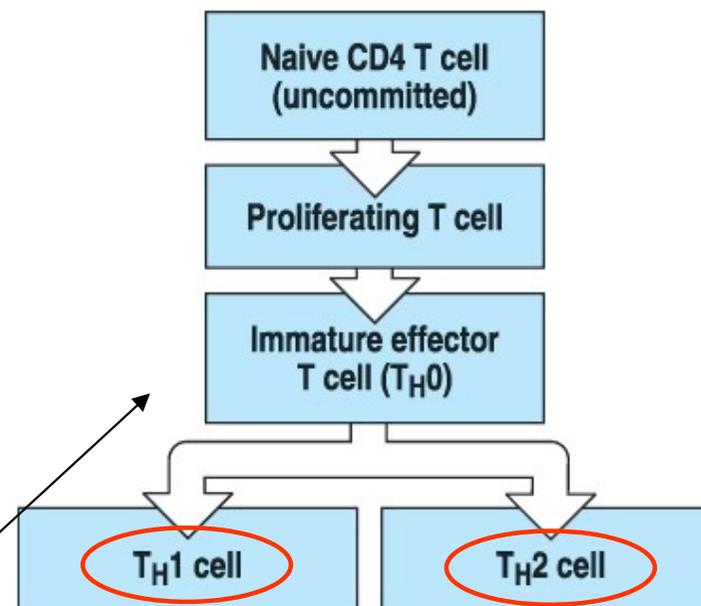
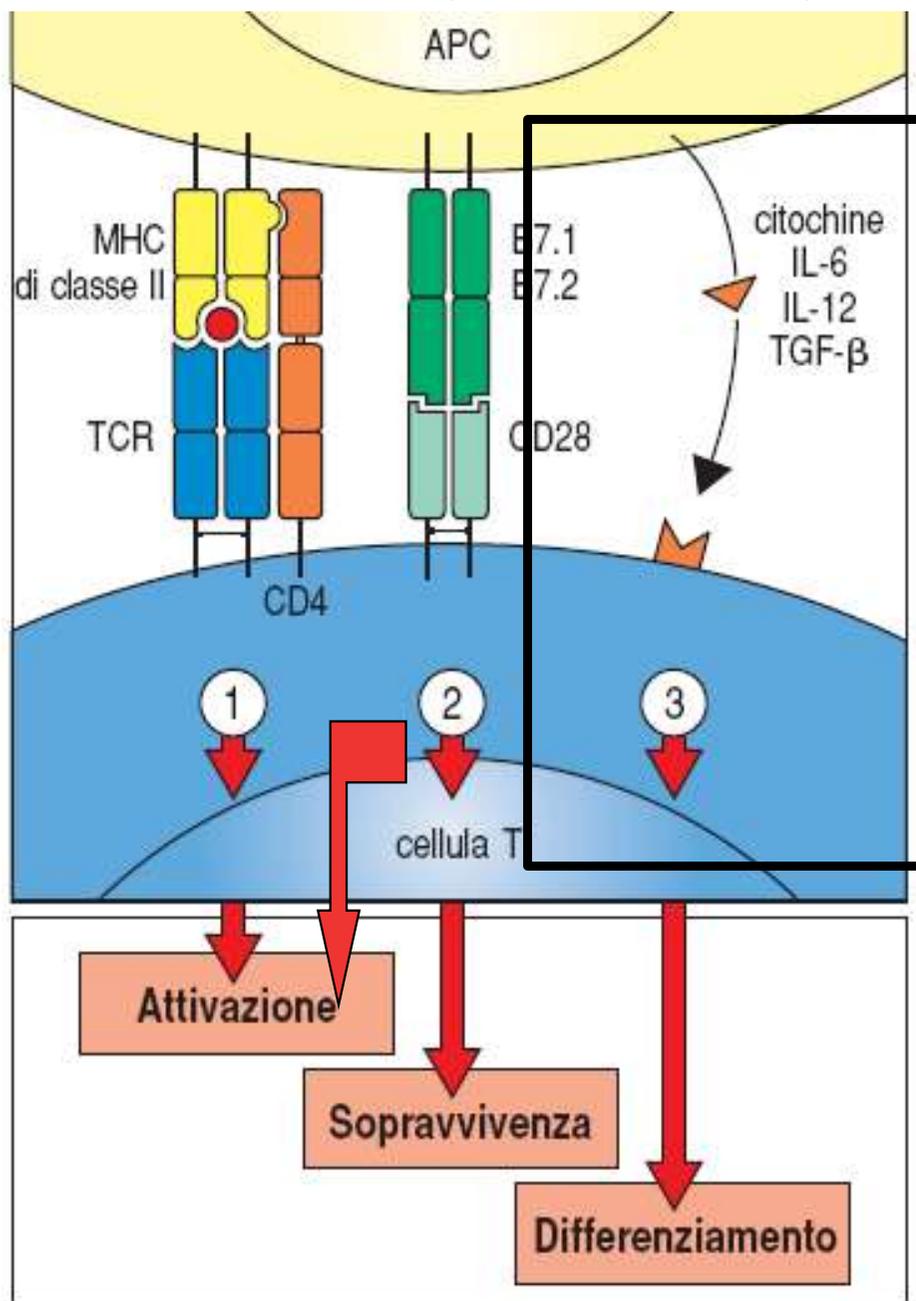


Treg cells constitutively express CTLA-4

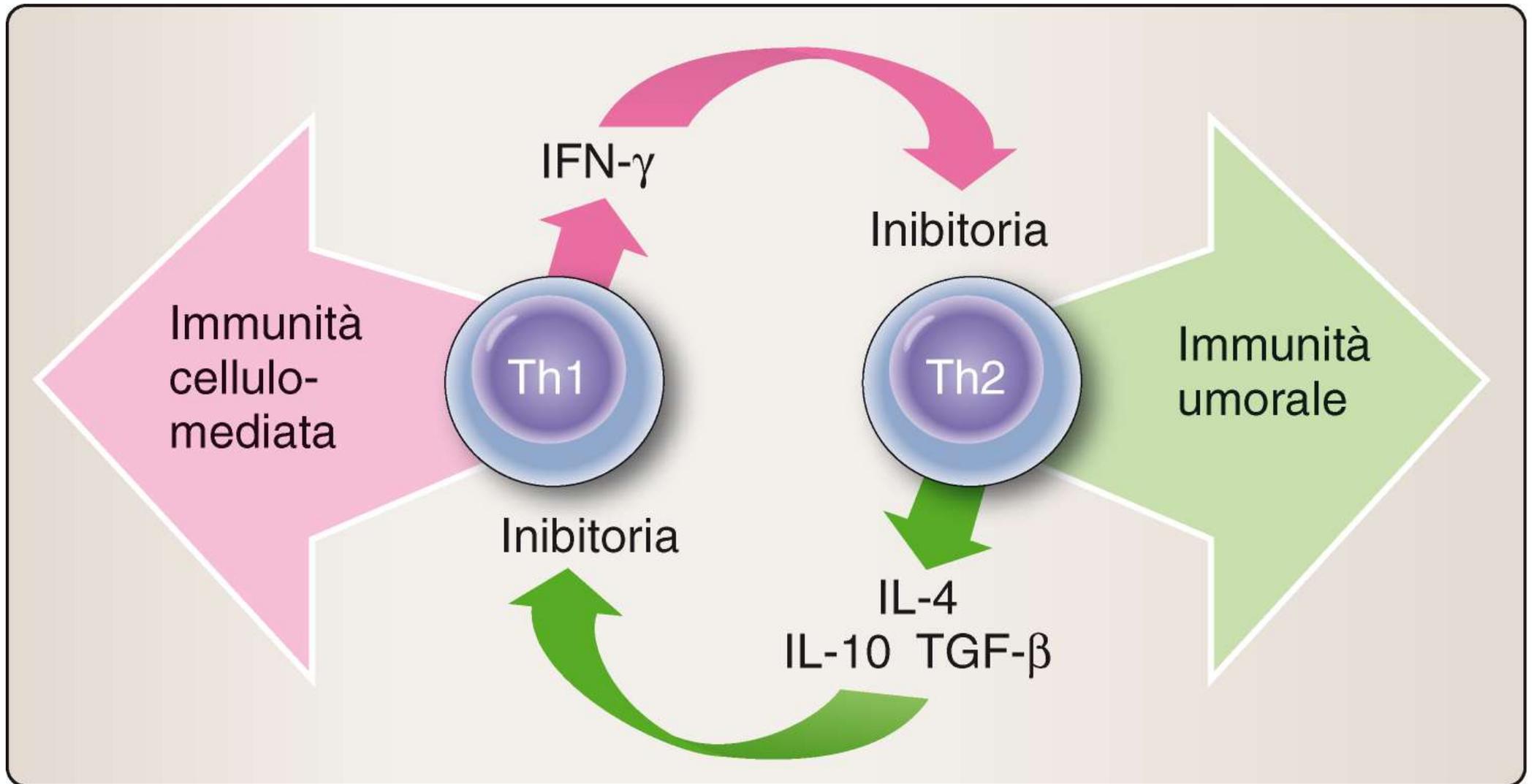


Quali segnali determinano il differenziamento delle diverse sottopopolazioni T?

Le DC promuovono la piena attivazione dei linfociti  $T_H$  vergini  $CD4^+$  e il loro differenziamento in linfociti T con funzioni specifiche tipo  $T_H1$  e  $T_H2$  e  $T_{\dots}$



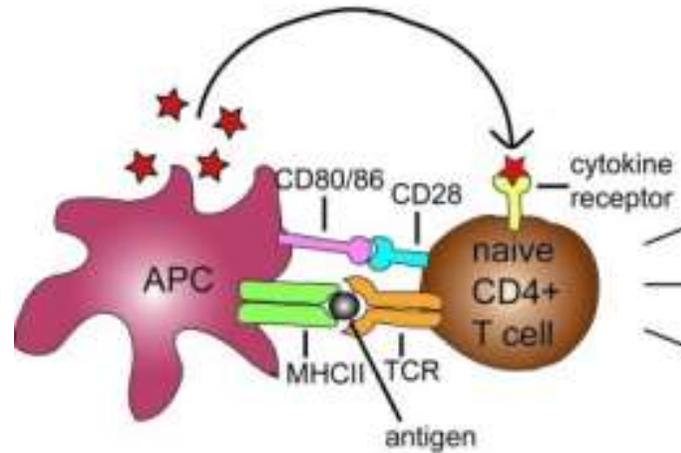
# La polarizzazione Th1/Th2



Alcune delle citochine prodotte stimolano lo sviluppo e l'espansione della stessa popolazione e inibiscono lo sviluppo delle altre. Questo consente di amplificare la risposta

# Cytokines in adaptive immunity

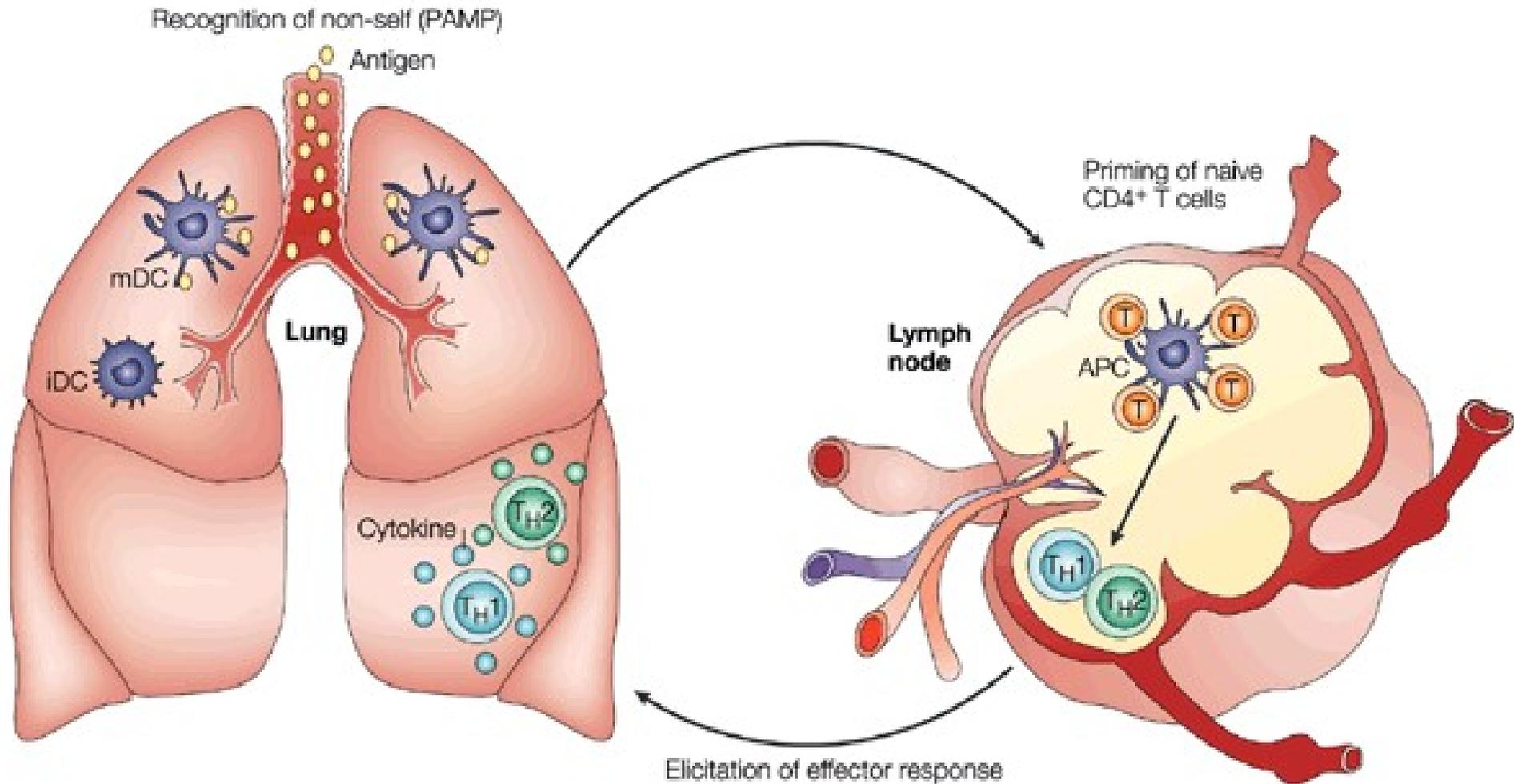
## Antigen Presentation



2-To stimulate the growth and differentiation of lymphocytes in the early stages (in peripheral lymphoid tissue)

Perché la produzione di citochine viene indotta nelle APC?

# Il riconoscimento dei PAMP da parte delle APC è necessario per l'attivazione dei linfociti T



# Third signal

T lymphocyte differentiation into different effector populations is driven by cytokines.

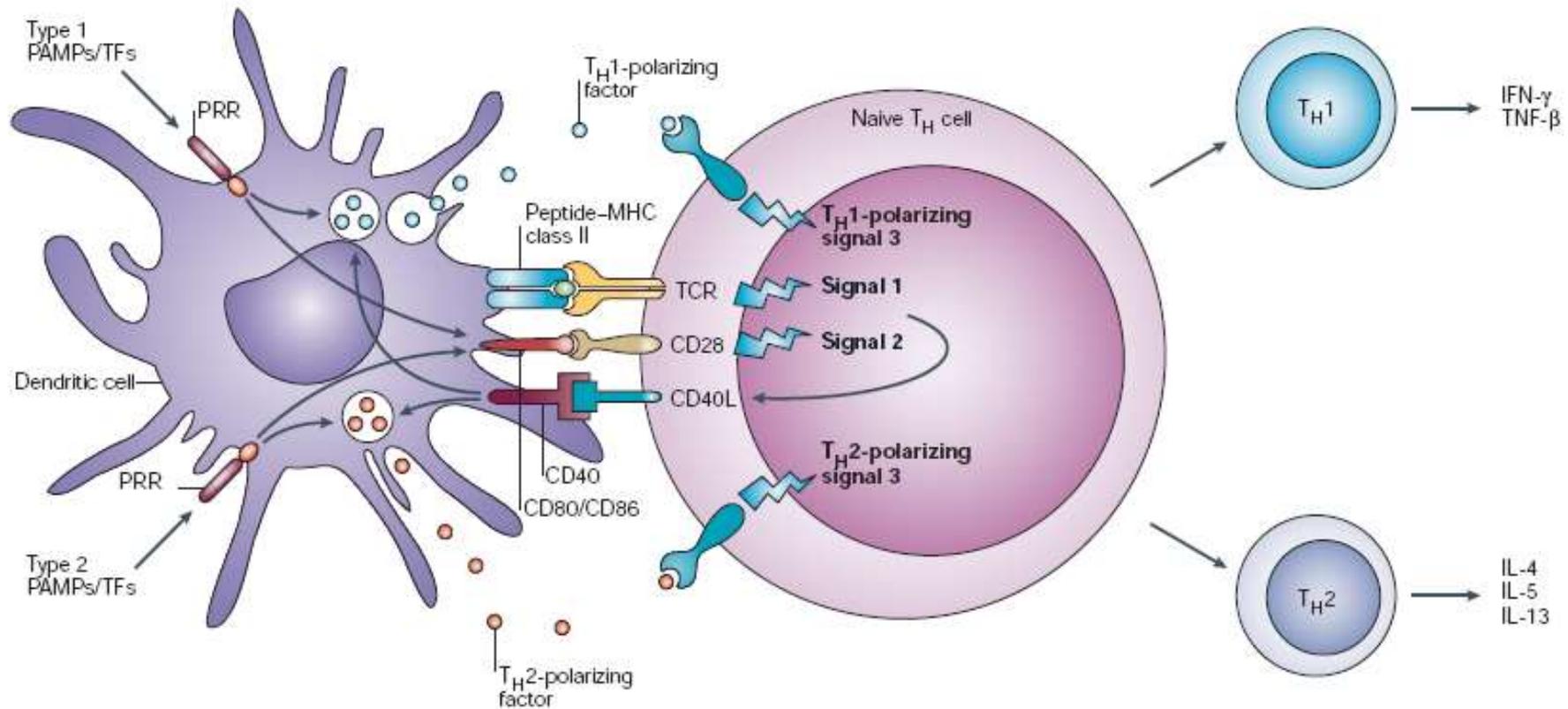
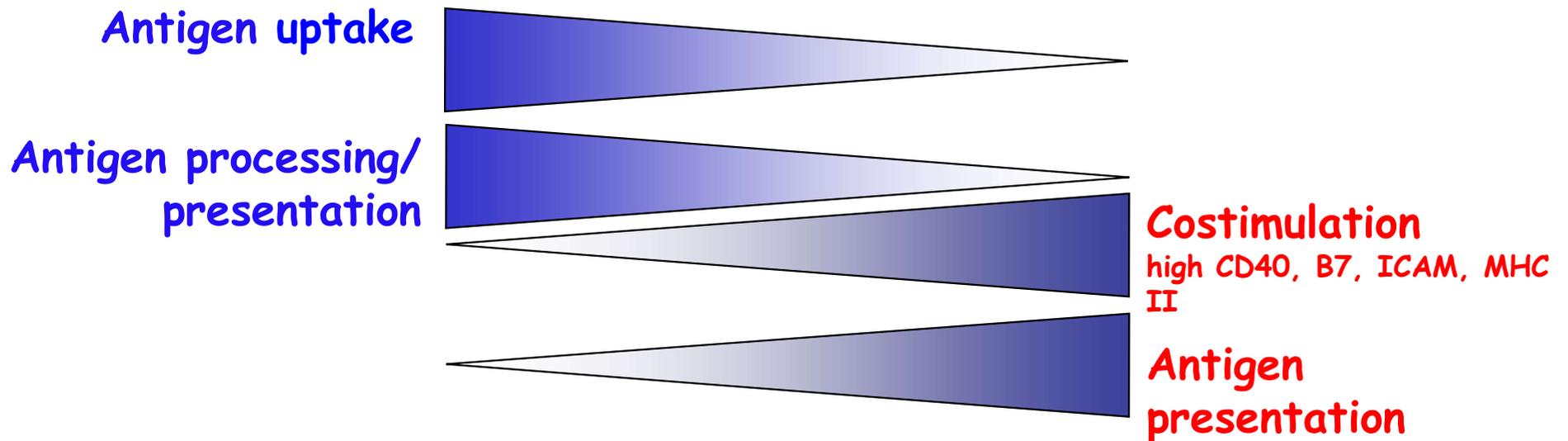


Figure 1 | T-cell stimulation and T helper 1 (T<sub>H</sub>1)/T<sub>H</sub>2-cell polarization require three dendritic cell-derived signals.

# DC maturation state determines immunity



# Dopo la fase di attivazione .....

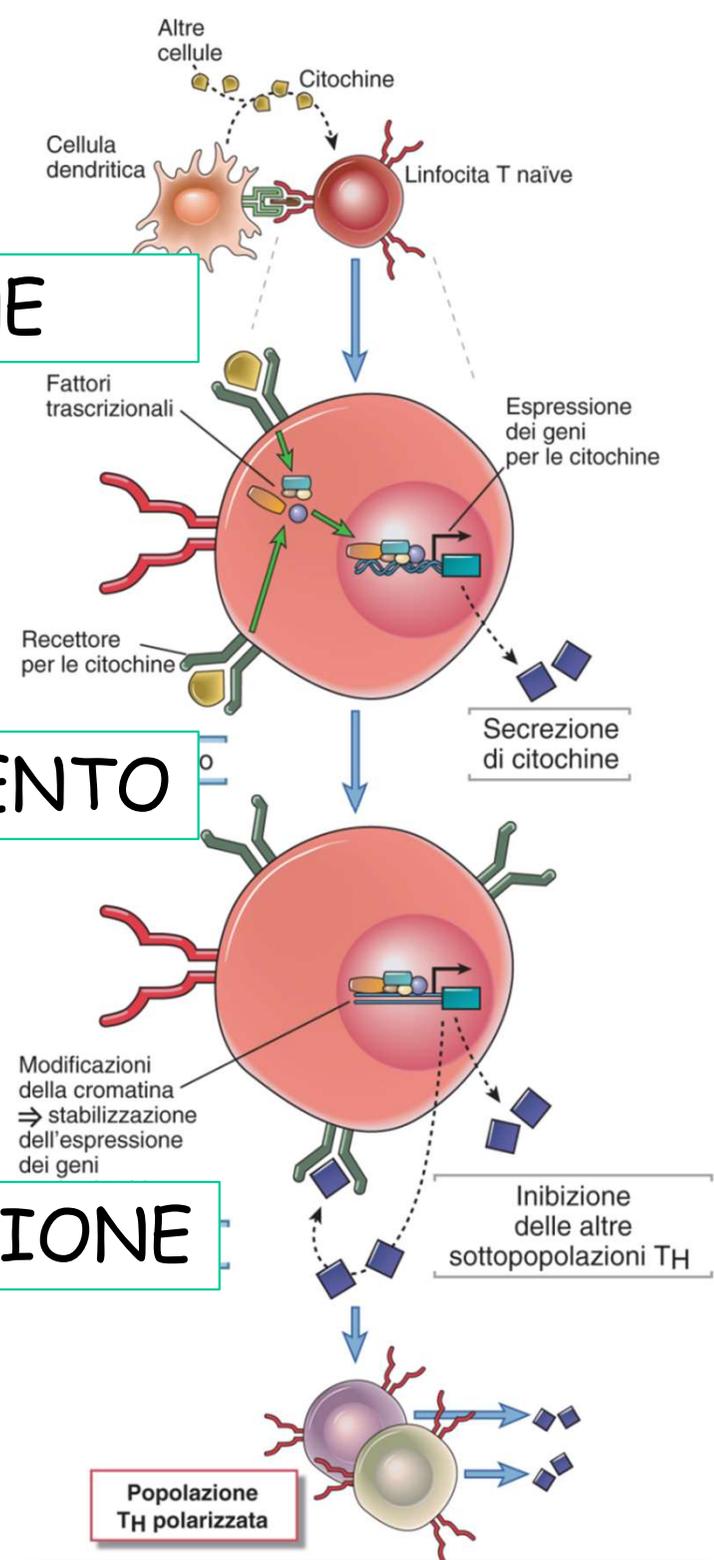
**INDUZIONE**

Il differenziamento è influenzato sia dalla forza dello stimolo antigenico che da fattori ambientali (citochine prodotte da cellule APC o da cellule limitrofe)

**INDIRIZZAMENTO**

polarizzazione guidata da citochine

**AMPLIFICAZIONE**

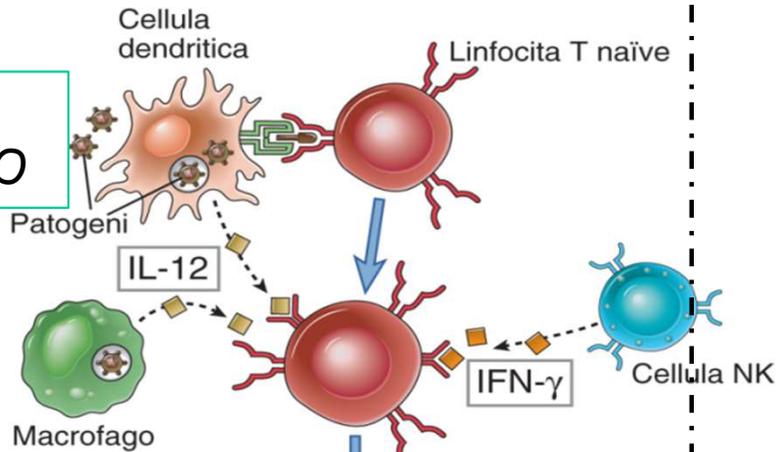


I diversi fattori di trascrizione associati alle diverse popolazioni di linfociti T determinano l'espressione delle citochine e le modificazioni della cromatina

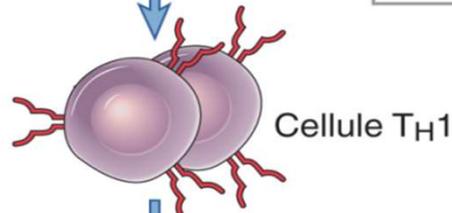
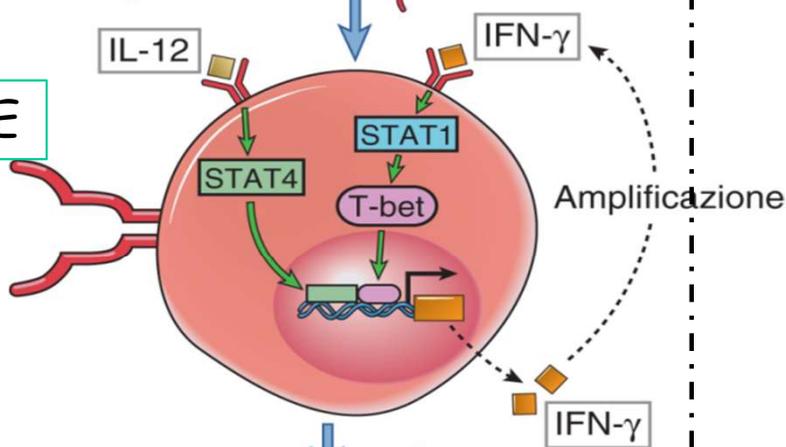
# TH1/TH2 Decision Making

## TH1

INDUZIONE e  
INDIRIZZAMENTO

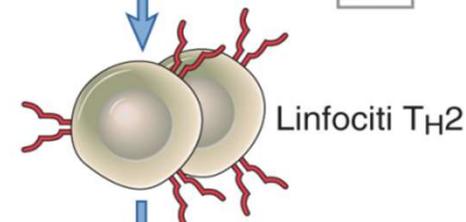
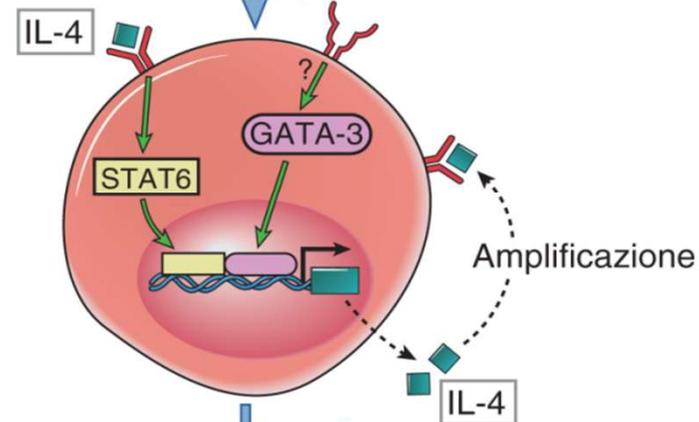
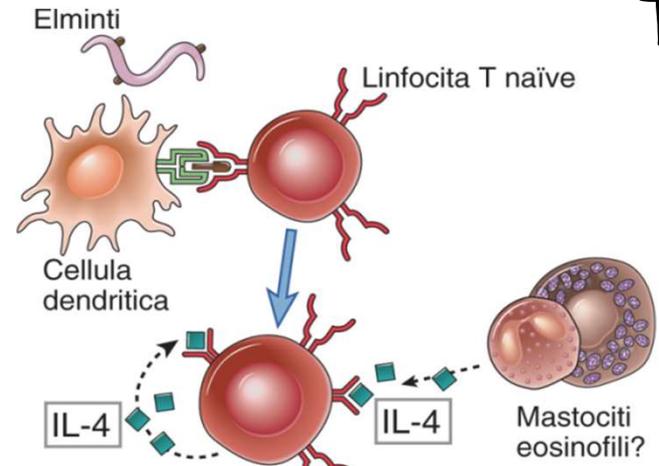


AMPLIFICAZIONE



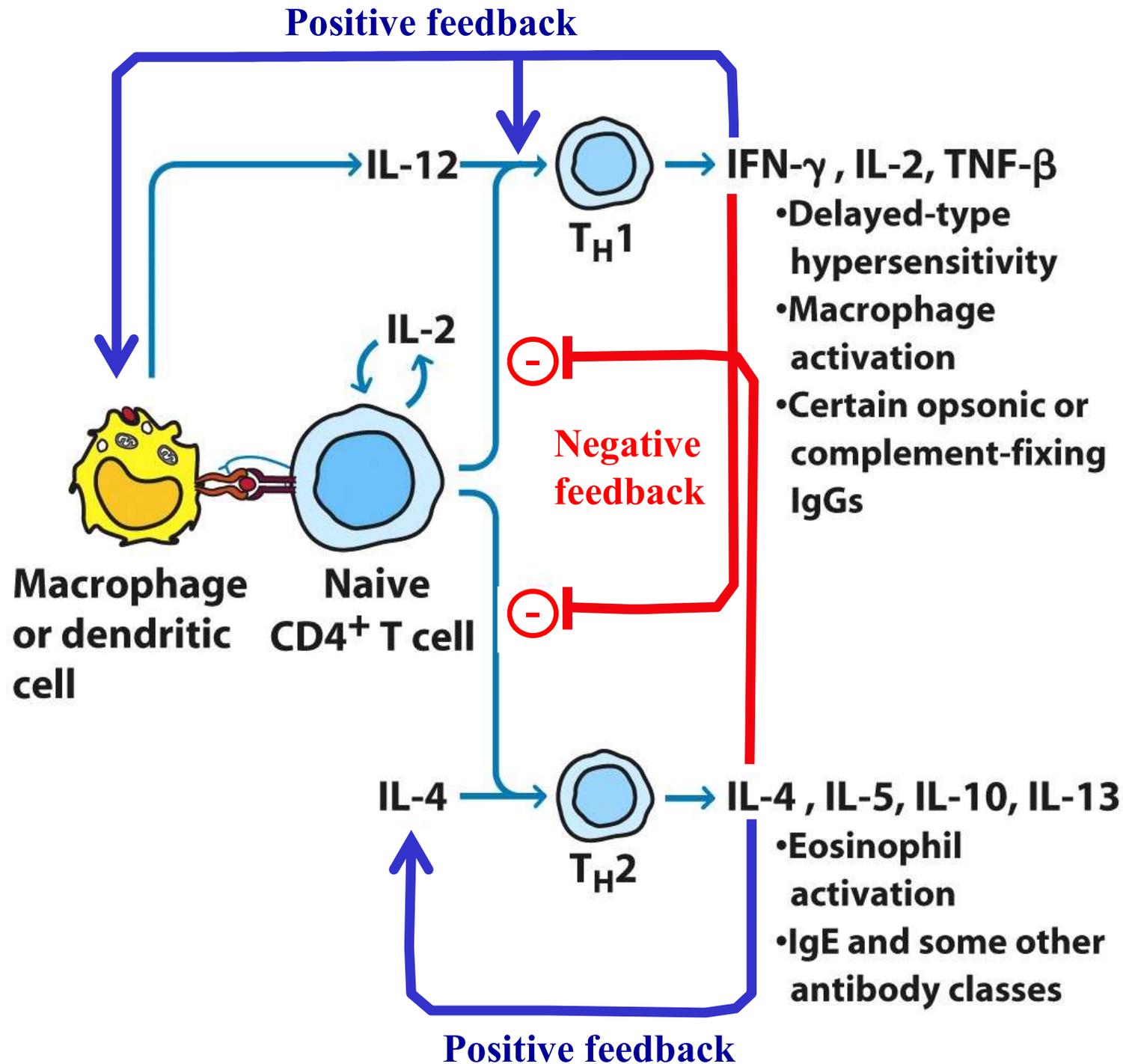
IFN-γ → **Funzioni effettrici:**  
 - attivazione macrofagica  
 - produzione di alcuni isotipi anticorpali

## TH2

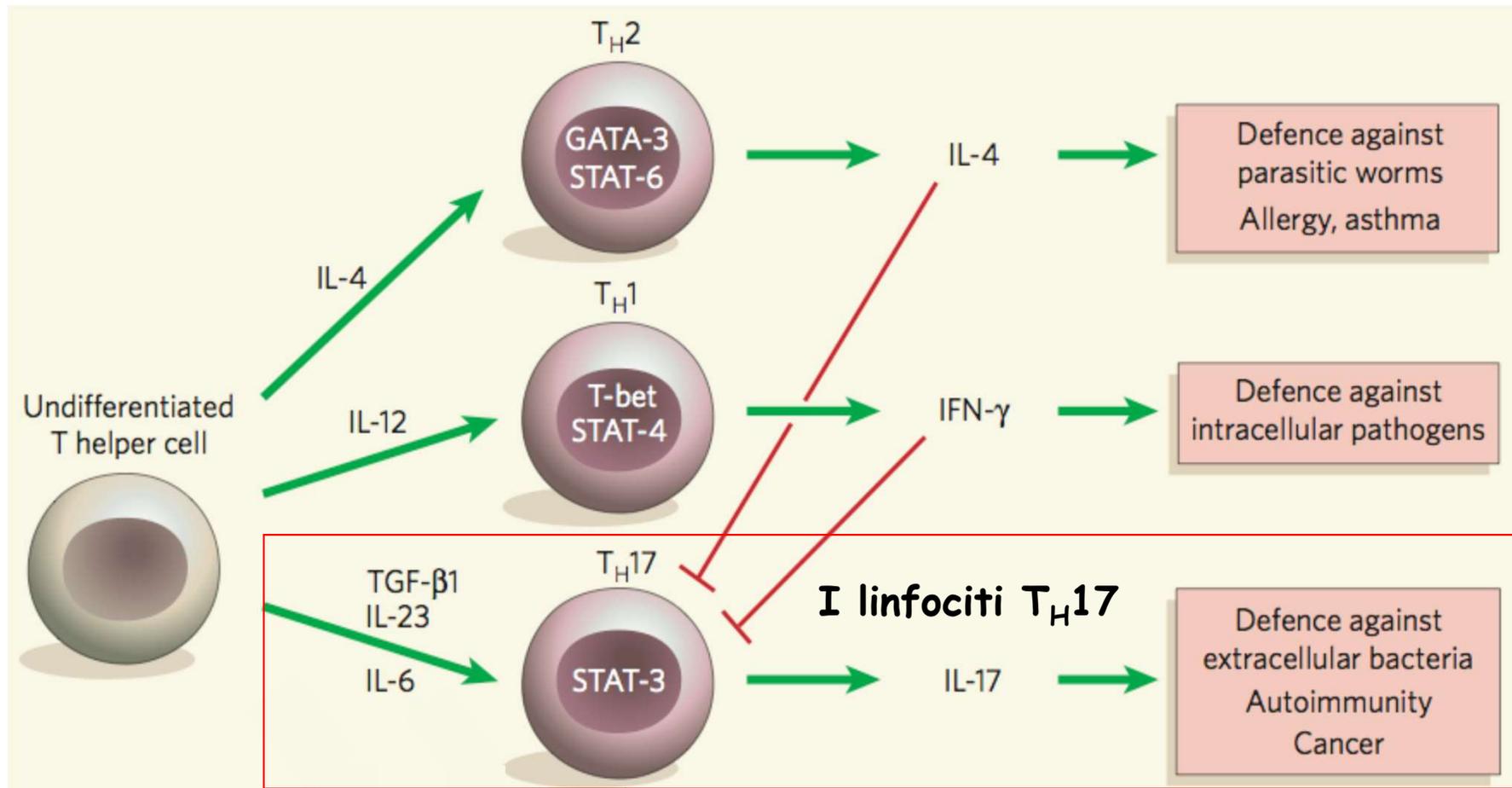


IL-4 → **Funzioni effettrici:**  
 - produzione di IgE  
 - IL-5 → attivazione degli eosinofili  
 - IL-13 → secrezioni mucosali

# Positive and negative feedback of helper T cell polarization

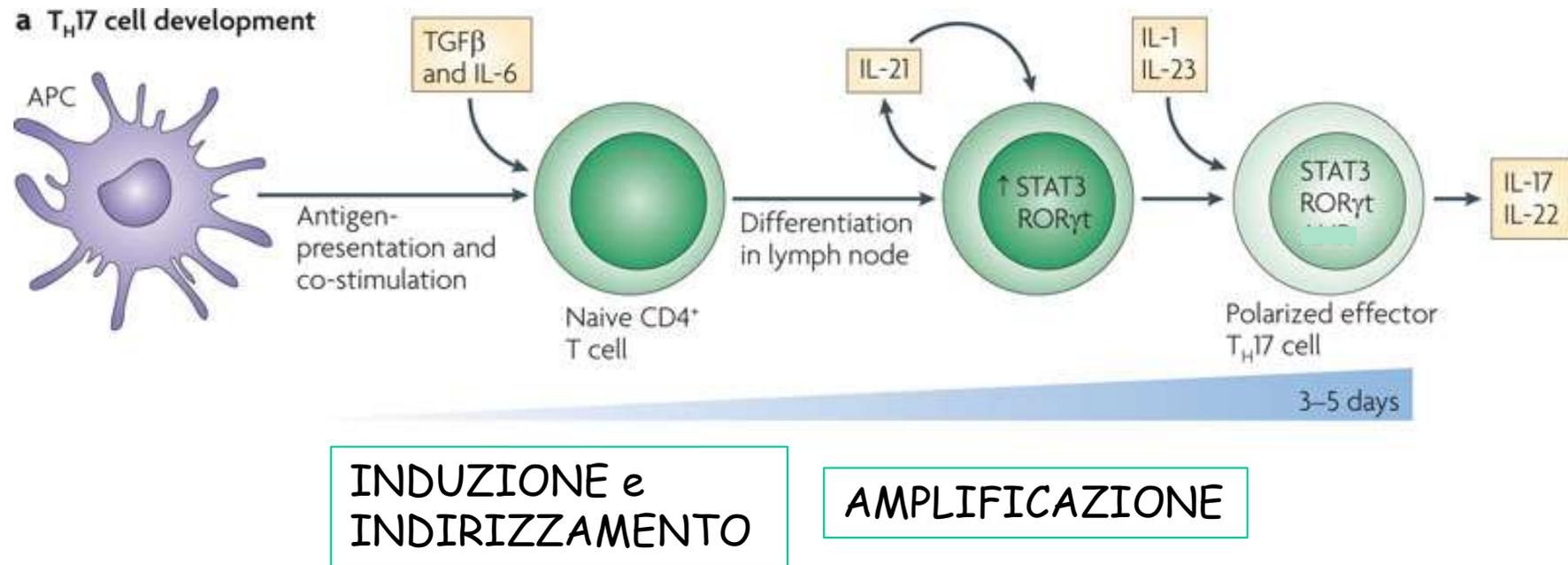


# La differenziazione delle sottopopolazioni di linfociti T CD4<sup>+</sup>



e ROR $\gamma$ T (retinoic acid receptor-related orphan receptor- $\gamma$ t )

# I linfociti Th17

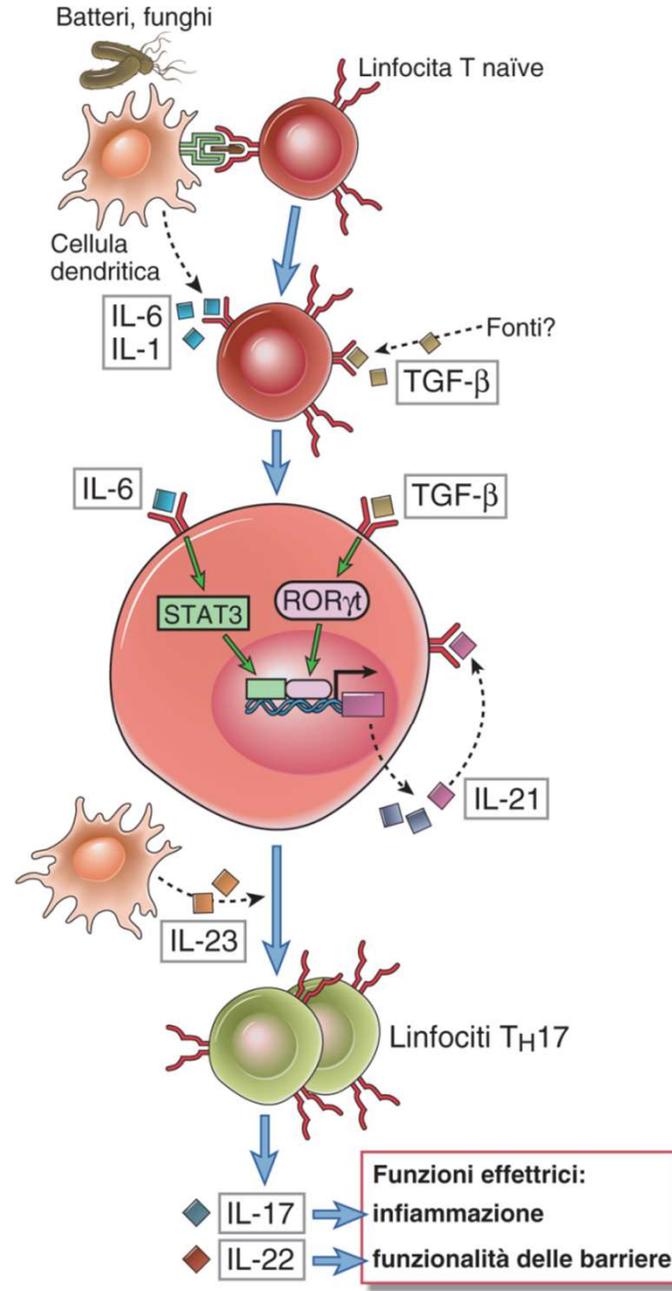


- Si generano da linfociti T naive esposti a TGF- $\beta$  in presenza di IL-6
- I linfociti rispondono esprimendo il fattore trascrizionale ROR $\gamma$ t e STAT3 e la citochina IL-21
- I fattori di trascrizione attivano la sintesi di IL-17 e del recettore di membrana per IL-23 (che consente la proliferazione delle cellule Th17)

# TH17 Decision Making

INDIRIZZAMENTO  
e INDUZIONE

AMPLIFICAZIONE



g17.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

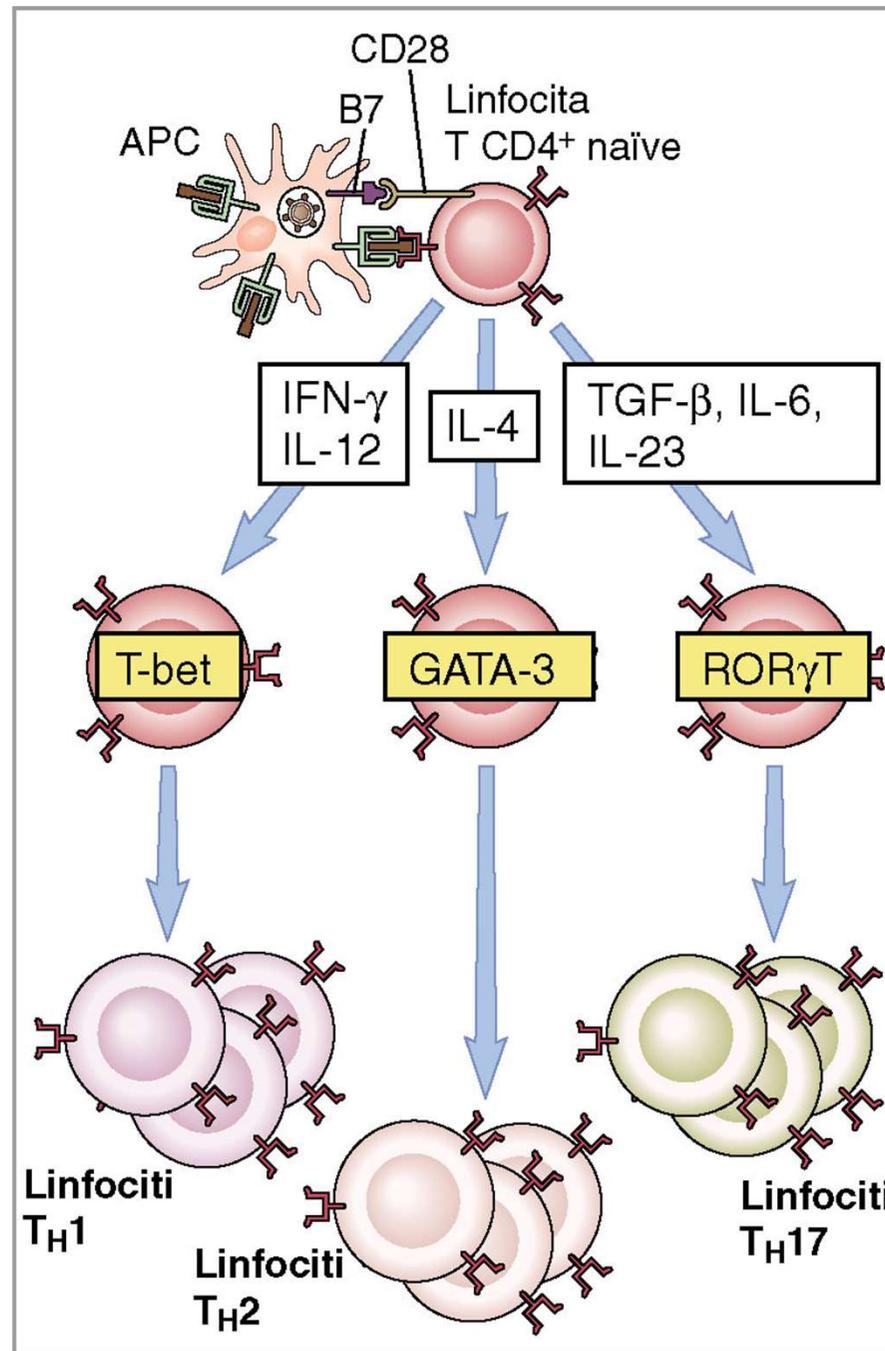
Sviluppo dei linfociti T (sub)H/IL-17, IL-1 e IL-6, prodotte dalle APC, e il TGF-β (beta, prodotto da diverse tipi cellulari, attraverso i fattori trascrizionali RORγt e STAT3. Questi a loro volta stimolano il differenziamento dei linfociti T CD4+ (sub)H/IL-17, IL-1, IL-6, e TGF-β (beta, prodotto dalle APC, in particolare in risposta ai lipidi, produce questa sottopopolazione di TGF-β (beta, sembrerebbe promuovere le risposte T (sub)H/IL-17 in maniera indiretta attraverso la soppressione delle sottopopolazioni T (sub)H/IL-1 e T (sub)H/IL-2, che indicano entrambi il differenziamento T (sub)H/IL-17 (non schematizzato in figura). IL-23, prodotta dagli stessi T (sub)H/IL-17, amplifica questa risposta.

© 2011 - Copyright Elsevier srl - Tutti i diritti riservati.

Come fanno le citochine a orientare il differenziamento dei Linfociti T?

I diversi fattori di trascrizione associati alle diverse popolazioni di linfociti T determinano l'espressione delle citochine e le modificazioni della cromatina

# Generazione di sottopopolazioni di linfociti T CD4+



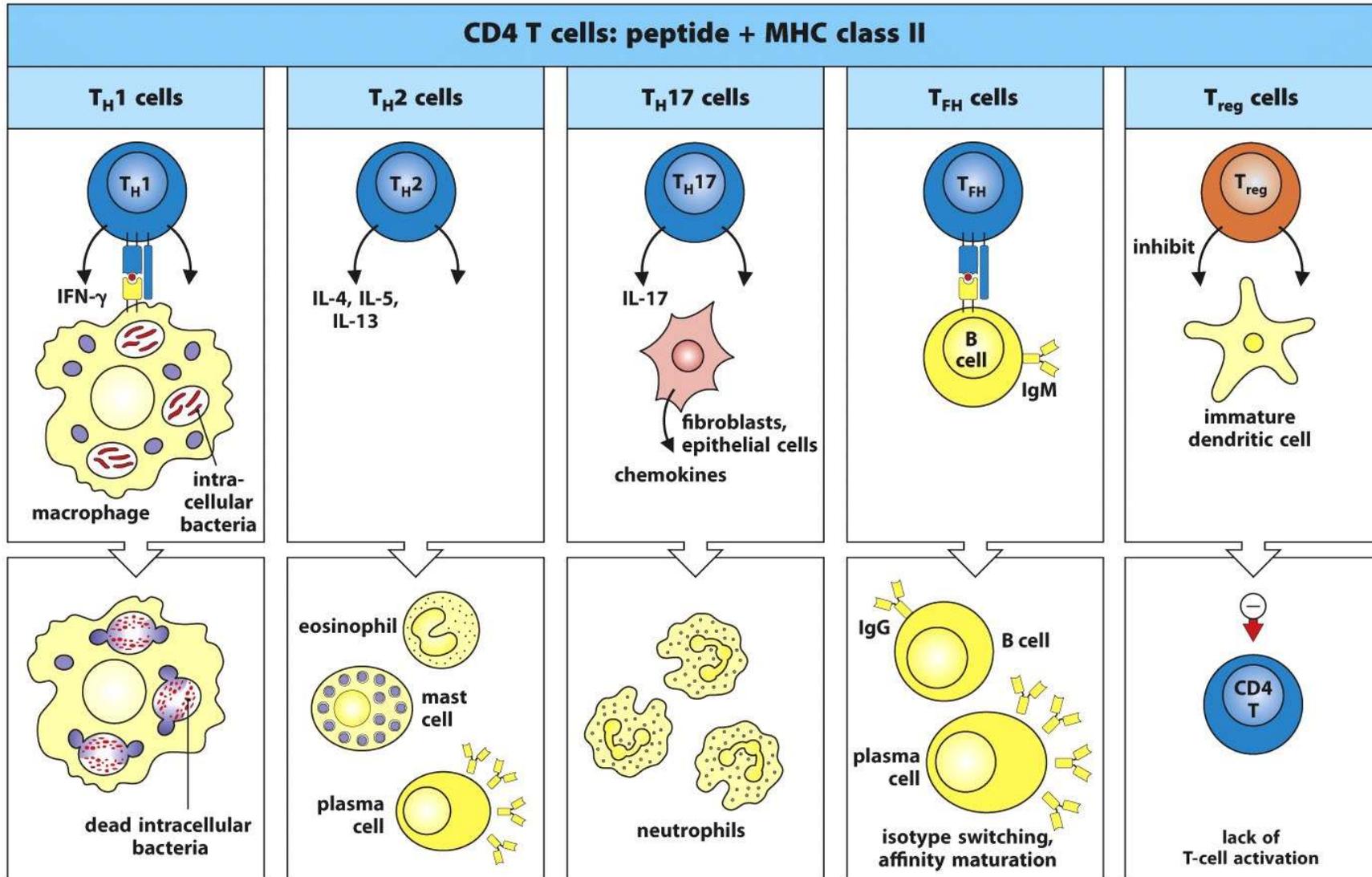


Figure 9.28 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)