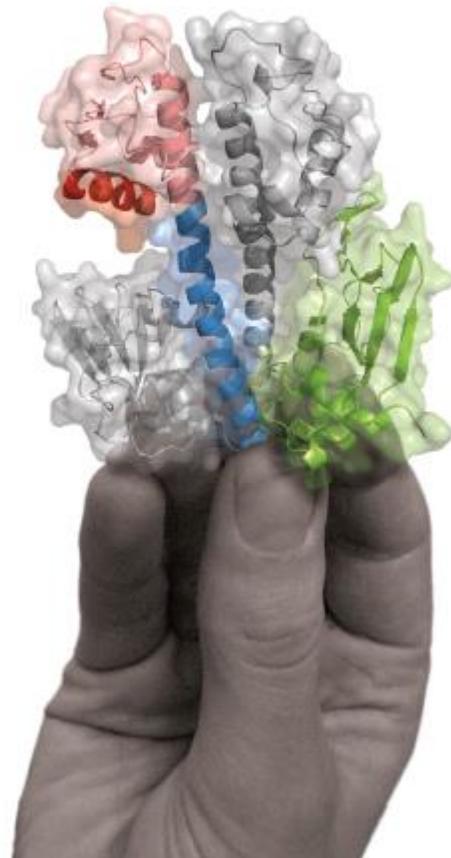




SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione  
delle  
Scienze Biomediche**

**Prof.ssa Cristina Cerboni**

*L'immunità adattativa:  
i linfociti T (II)*

Anno Accademico 2023-2024

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

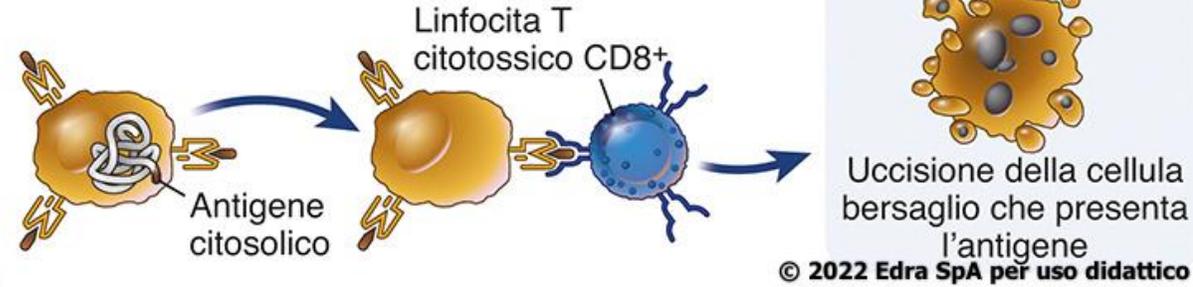
**Le molecole MHC delle due classi presentano**  
**antigeni diversi**  
**a linfociti T diversi**

Cattura o sintesi  
dell'antigene

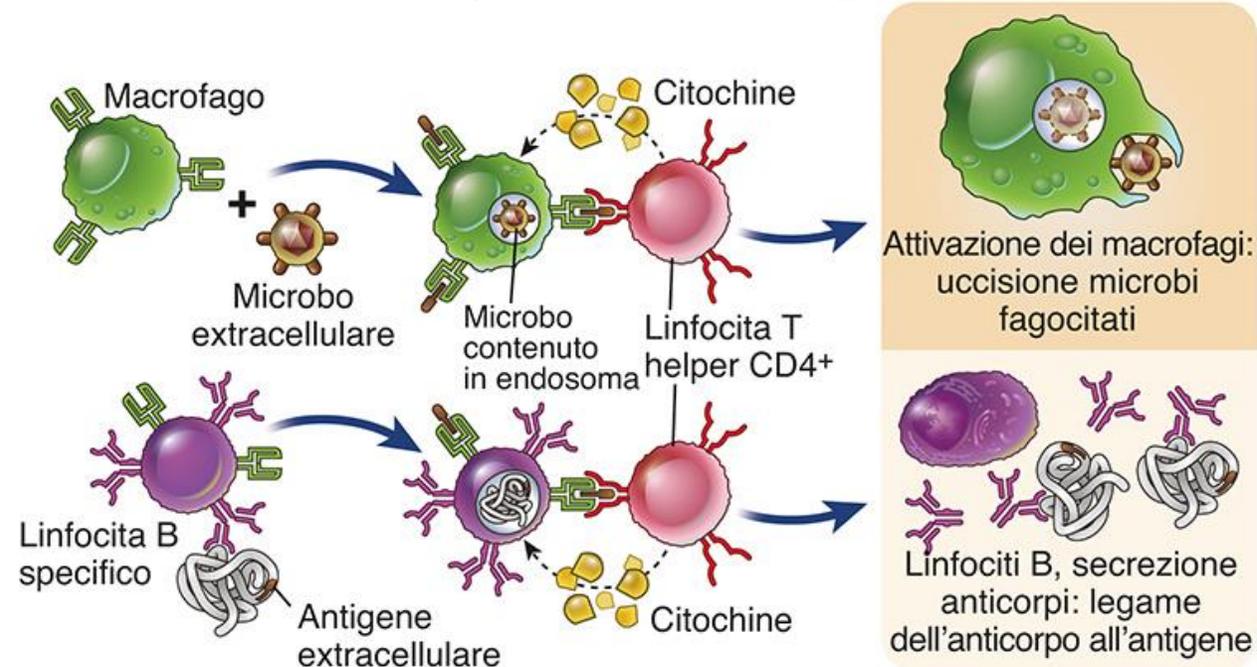
Presentazione  
dell'antigene

Funzioni effettrici  
dei linfociti T

**A** Via dell'MHC di classe I: presentazione dell'antigene ai linfociti T citotossici



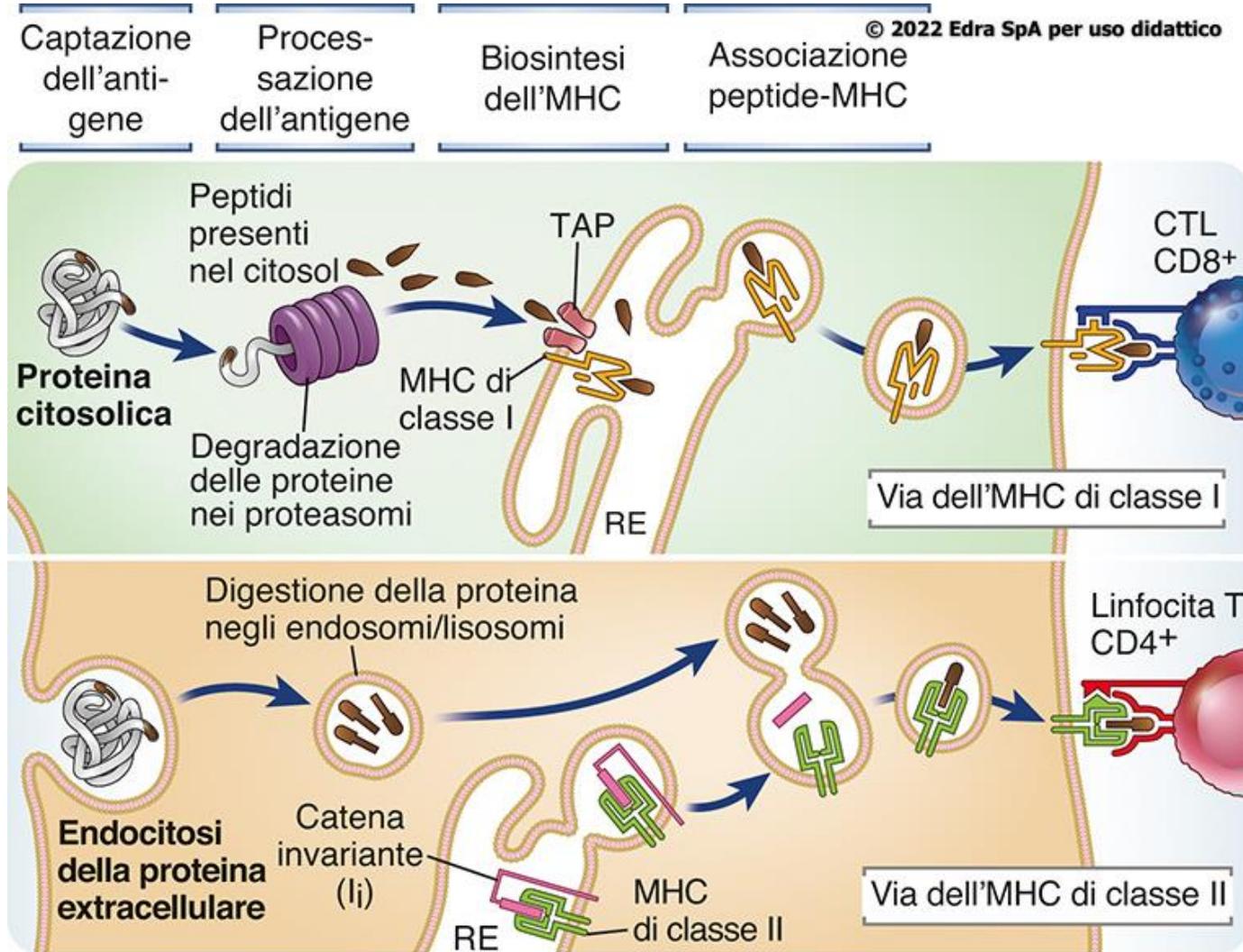
**B** Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



# Le molecole MHC delle due classi presentano antigeni diversi a linfociti T diversi

via endogena

via esogena



## La maturazione dei linfociti T nel timo



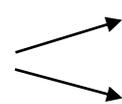
riconoscimento di antigeni estranei associati a molecole MHC autologhe

RESTRIZIONE AL SELF

non riconoscimento di costituenti propri dell'organismo

TOLLERANZA AL SELF

funzione effettrice

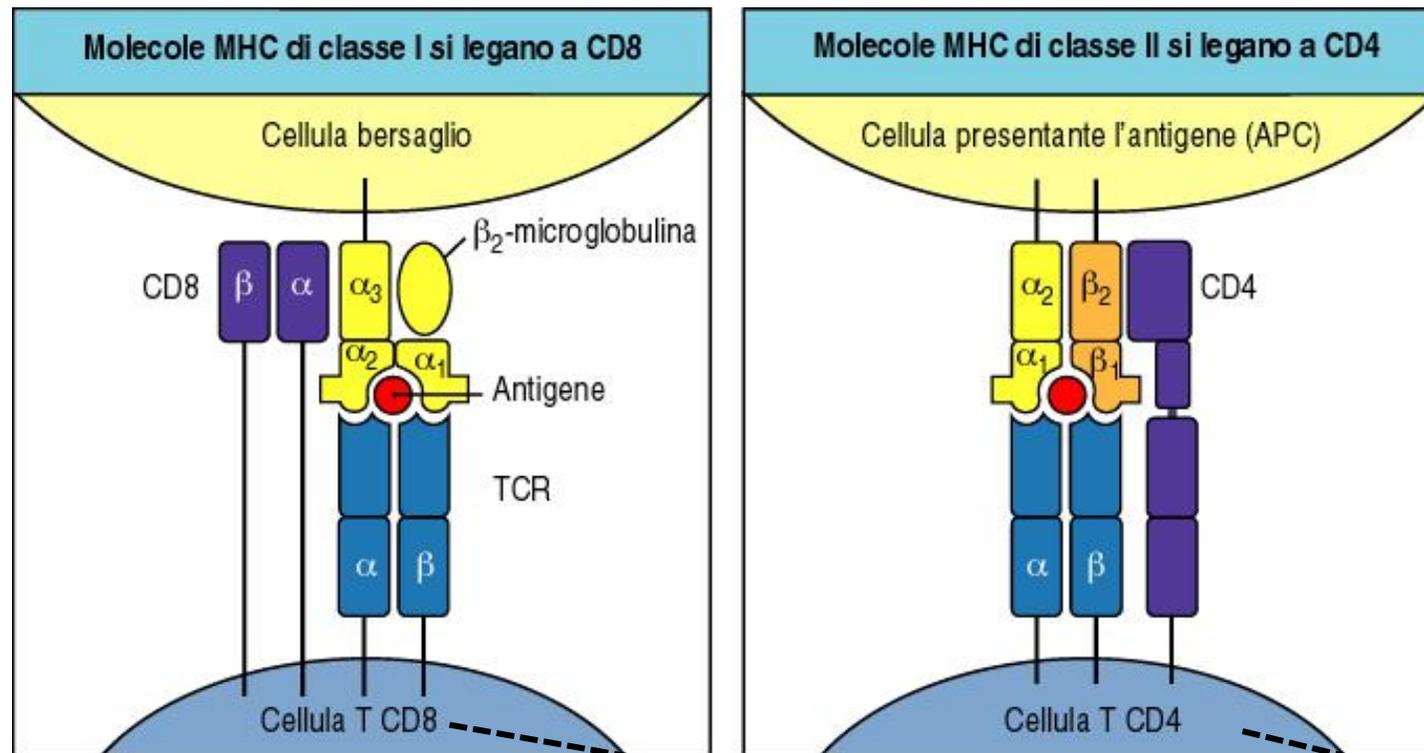


(CD8+) citotossicità

(CD4+) produzione di citochine

**Cosa fanno i linfociti T maturi?**

- Le molecole **CD8** e **CD4** sono i co-recettori dei linfociti T
- Legano **MHC-I** e **MHC-II** in regioni non polimorfiche
- Sono espressi in maniera alternativa
- Partecipano all'attivazione della cellula T

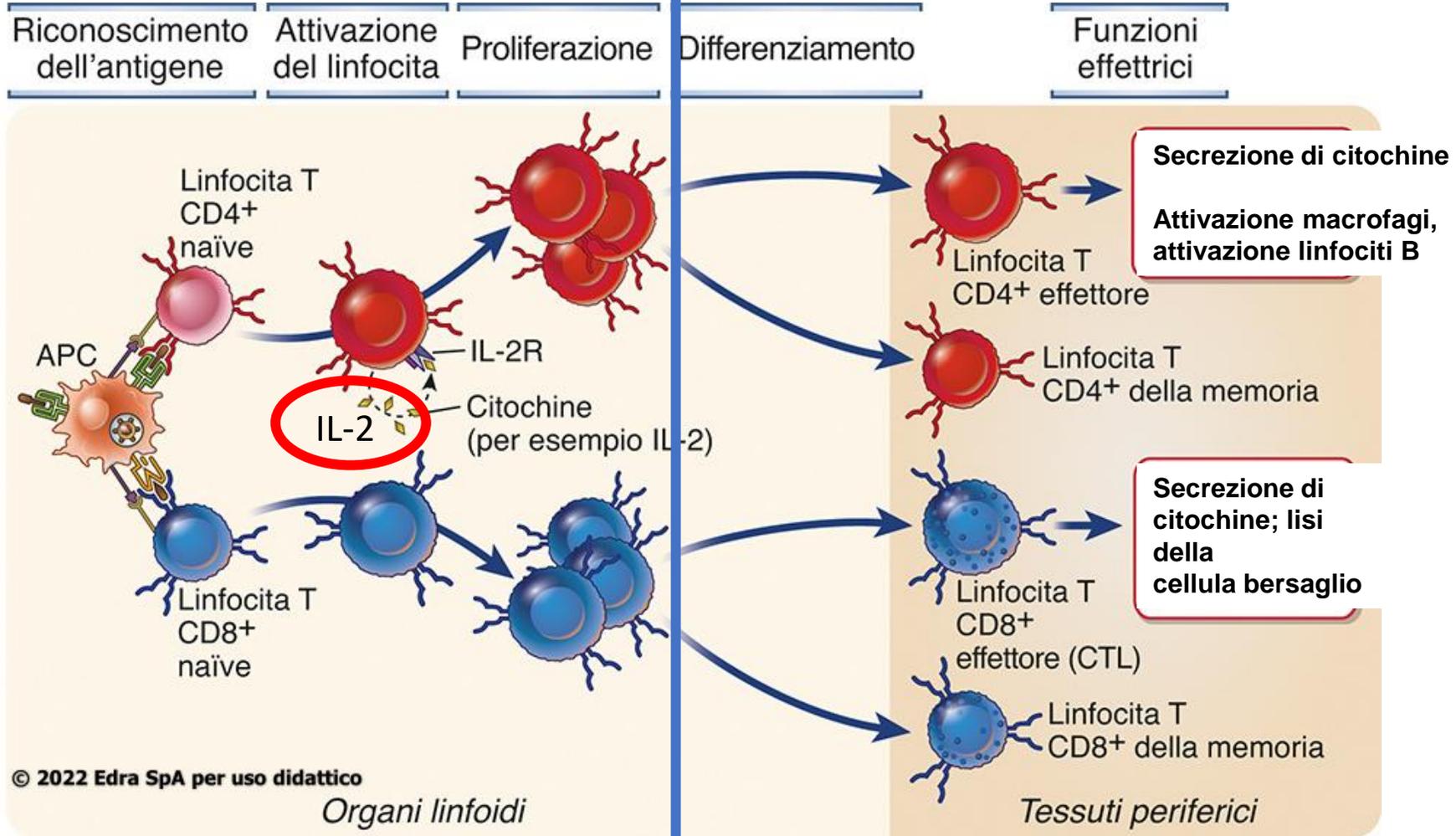


**Quali sono le conseguenze dell'interazione TCR/CD8/MHC-I? e TCR/CD4/MHC-II?**

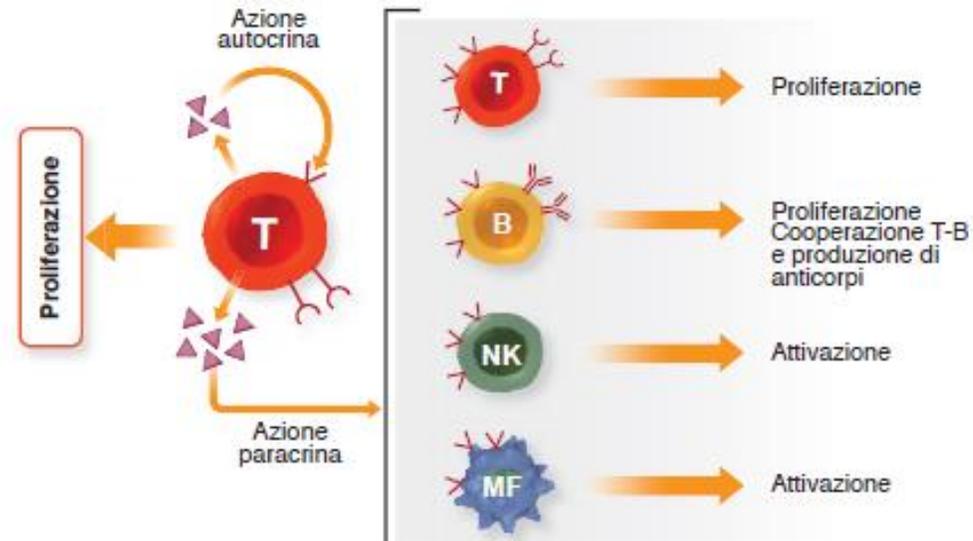
# I fenomeni coinvolti nella risposta dei linfociti T

Le cellule T specifiche per l'antigene **proliferano** prima di diventare cellule effettrici

Poi si **differenziano** e diventano cellule effettrici



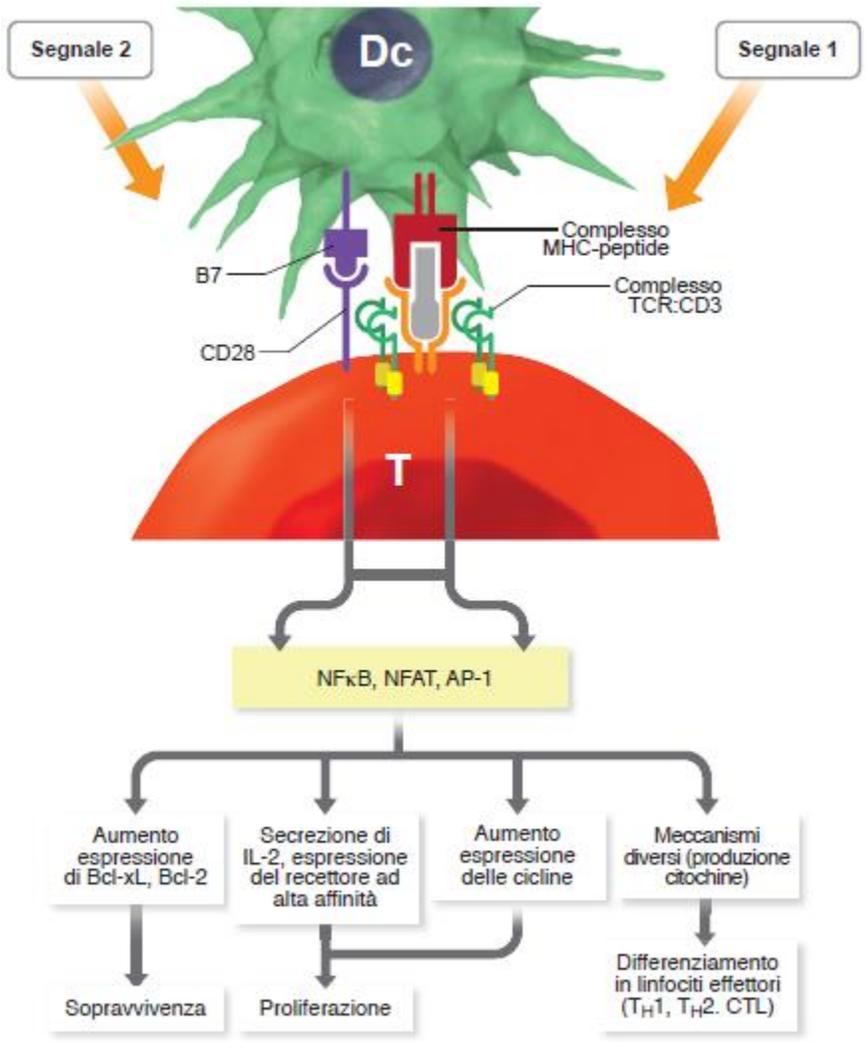
# IL-2: una citochina fondamentale per i linfociti T (e non solo...)



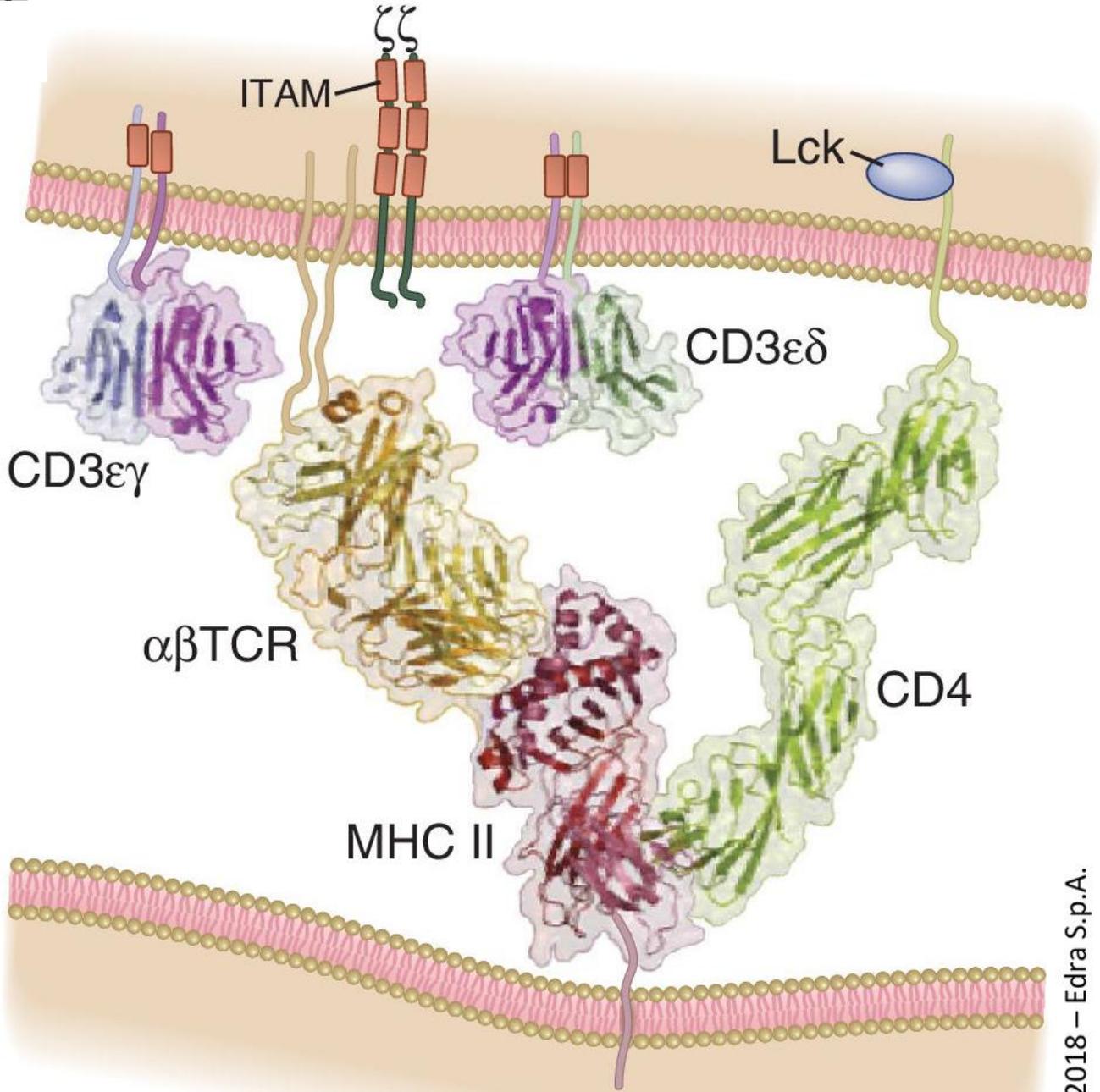
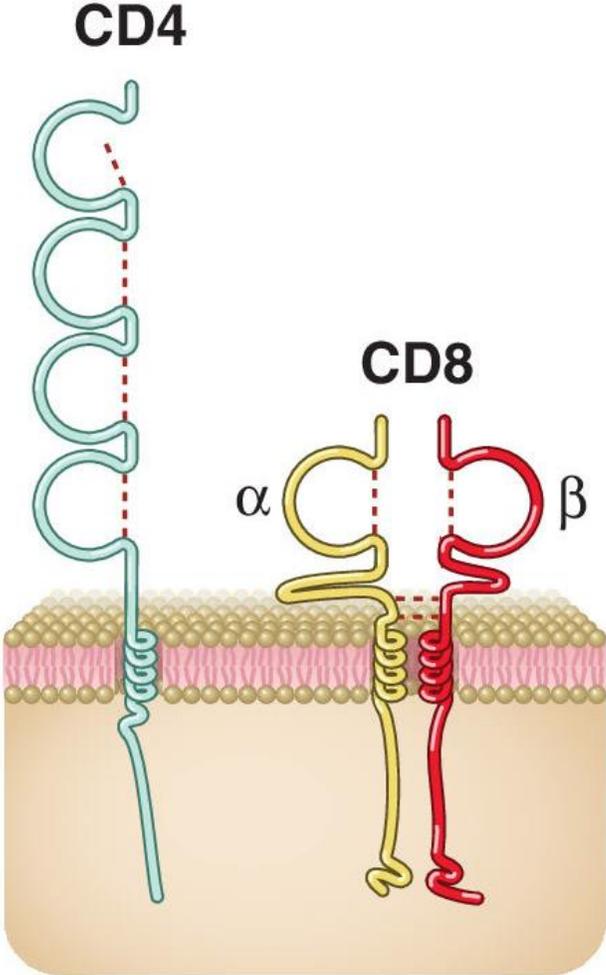
I pazienti senza recettore per l'IL-2 (SCID)

# Le cellule T hanno bisogno di almeno 2 segnali di attivazione, anzi 3!

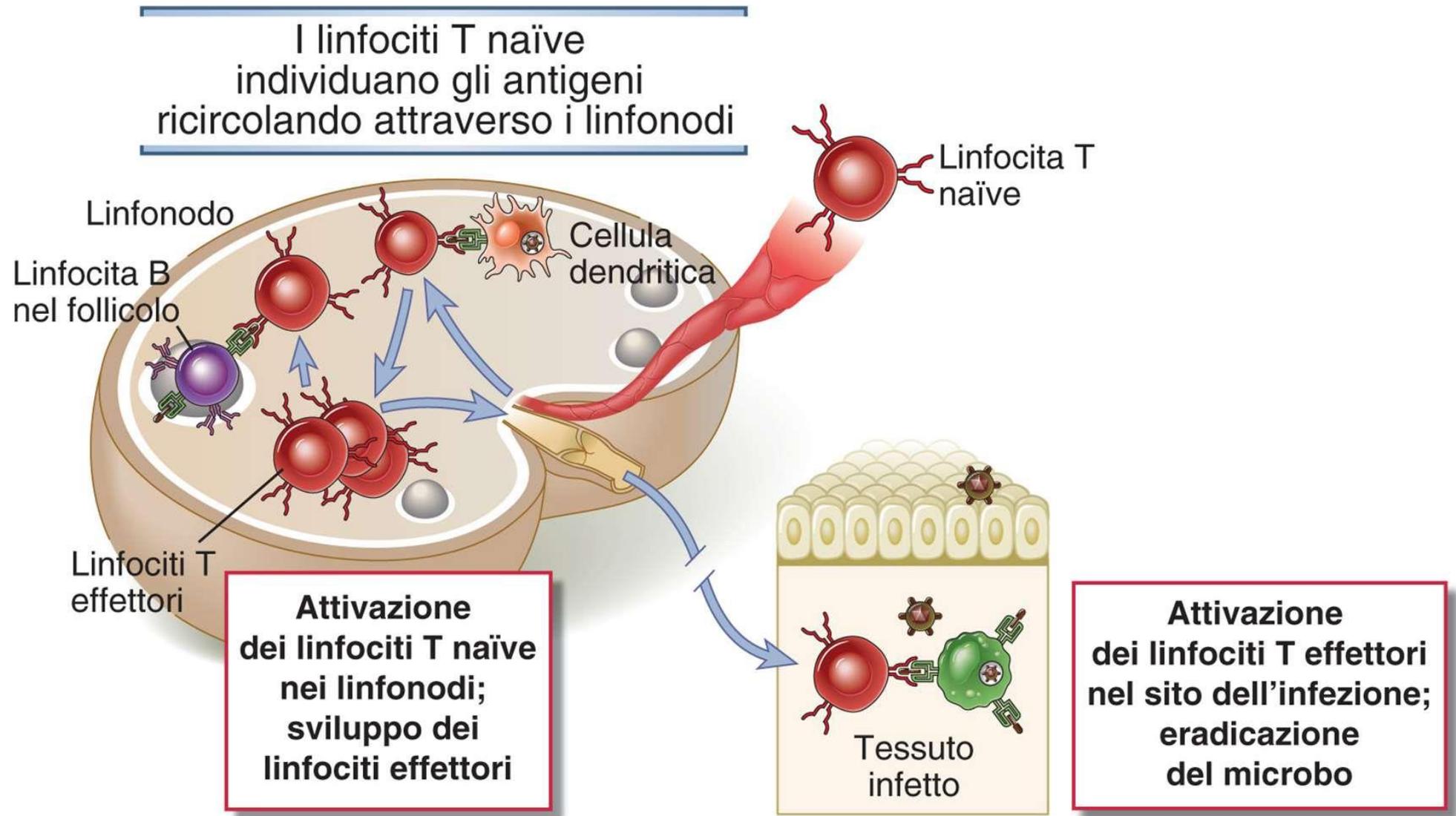
ci vuole prudenza!



# I co-recettori dei linfociti T



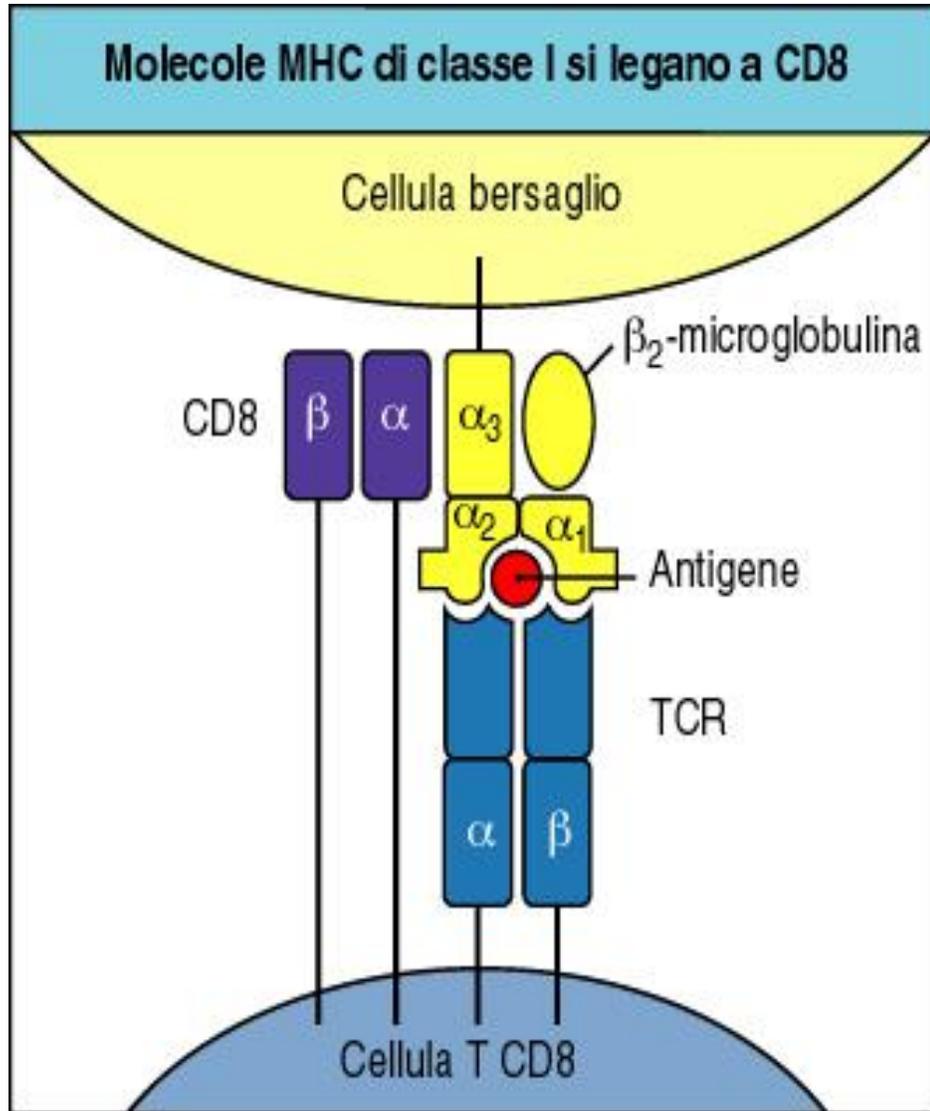
# Induzione e fase effettrice della risposta immunitaria cellulo-mediata



# Le funzioni effettrici dei linfociti T

- **Il Linfocita T citotossico (CD8+)** uccide le cellule infettate.
- **Il Linfocita T helper (CD4+)** rilascia citochine e guida le risposte sia adattative che innate.

# IL RICONOSCIMENTO DELLA CELLULA BERSAGLIO DA PARTE DEI LINFOCITI T CD8+

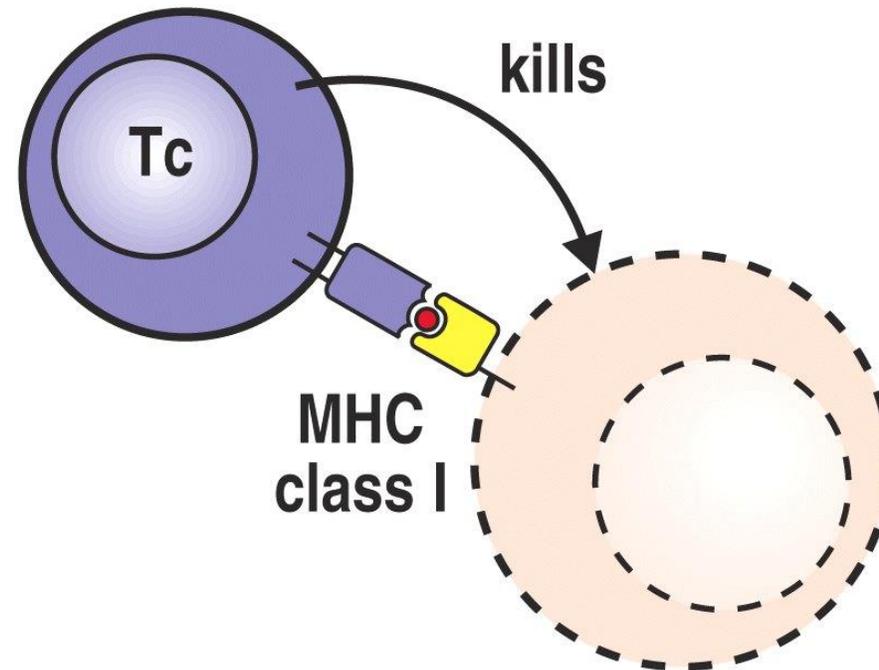


I linfociti T CD8+ riconoscono l'antigene in associazione alle molecole MHC di classe I espresse sulla superficie della cellula bersaglio.

Quando si attivano diventano linfociti T citotossici, in grado cioè di lisare la cellula bersaglio.

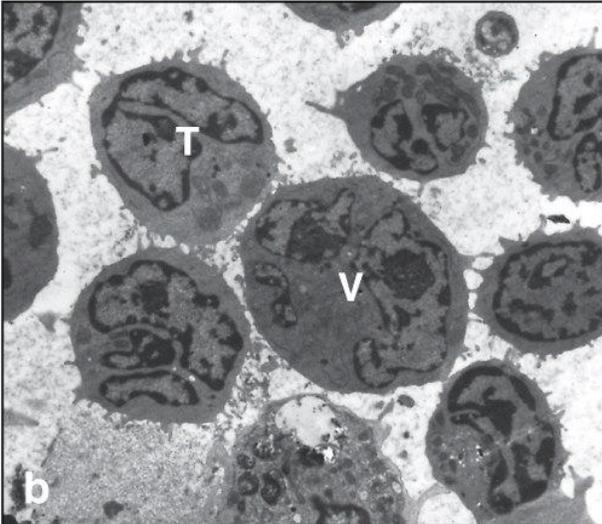
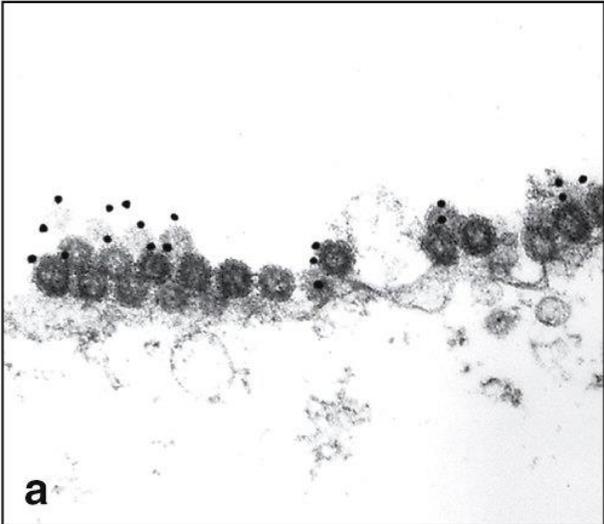
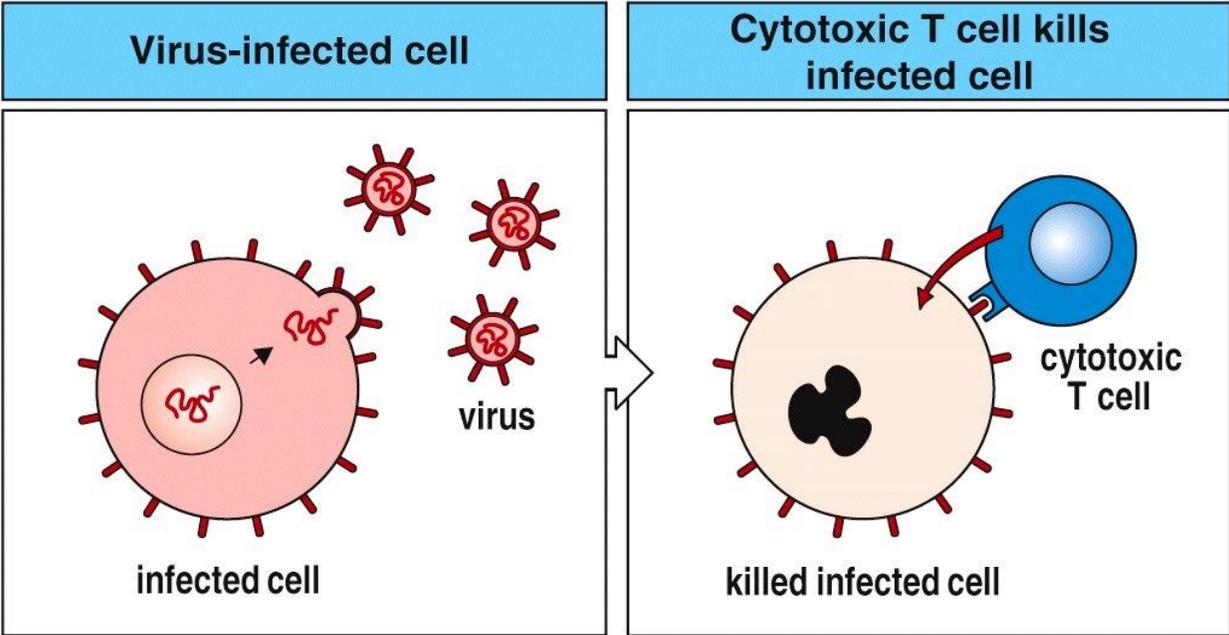
# La funzione citotossica dei linfociti T

Cytotoxic T cell recognizes complex of viral peptide with MHC class I and kills infected cell



# IL LINFOCITA T CITOTOSSICO (CTL)

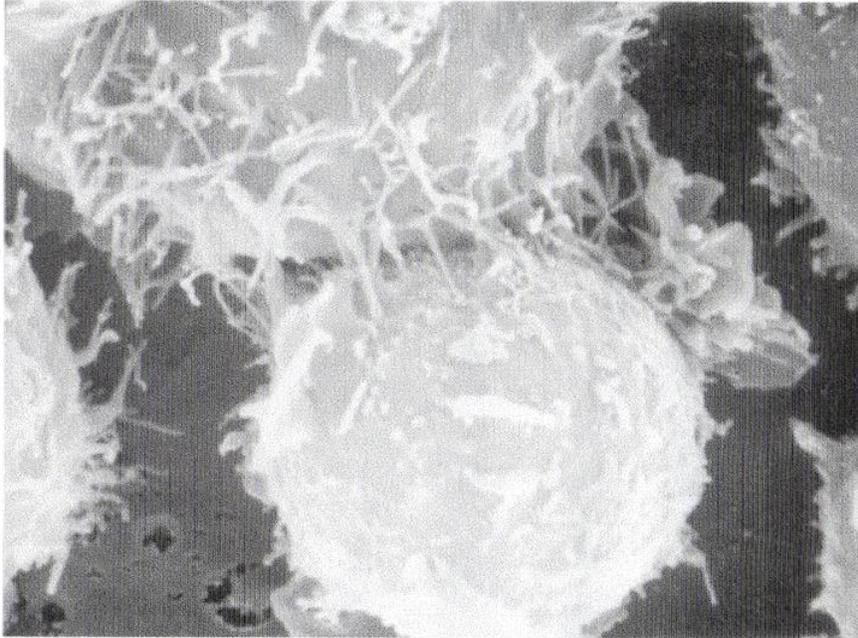
CTL: cytotoxic T lymphocyte



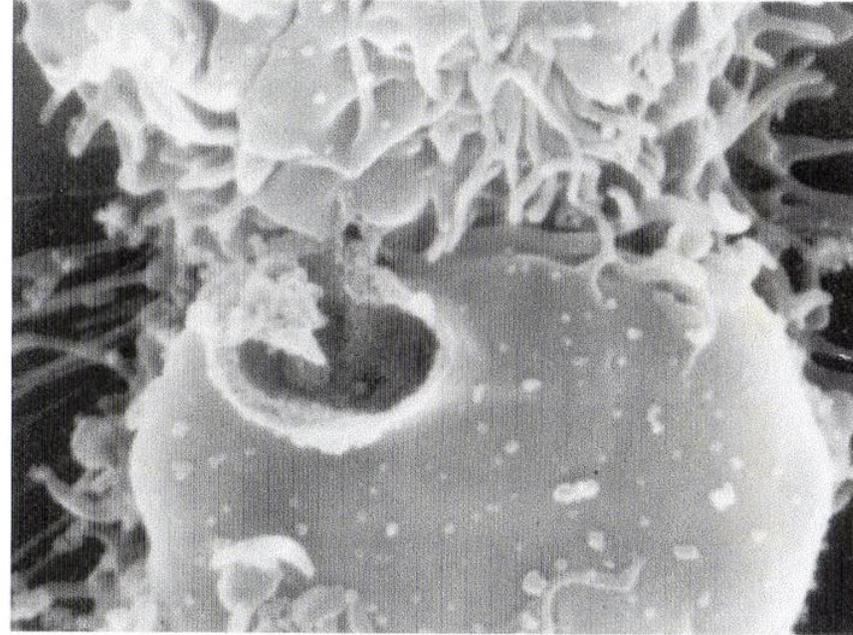
## Il bacio della morte



(a)

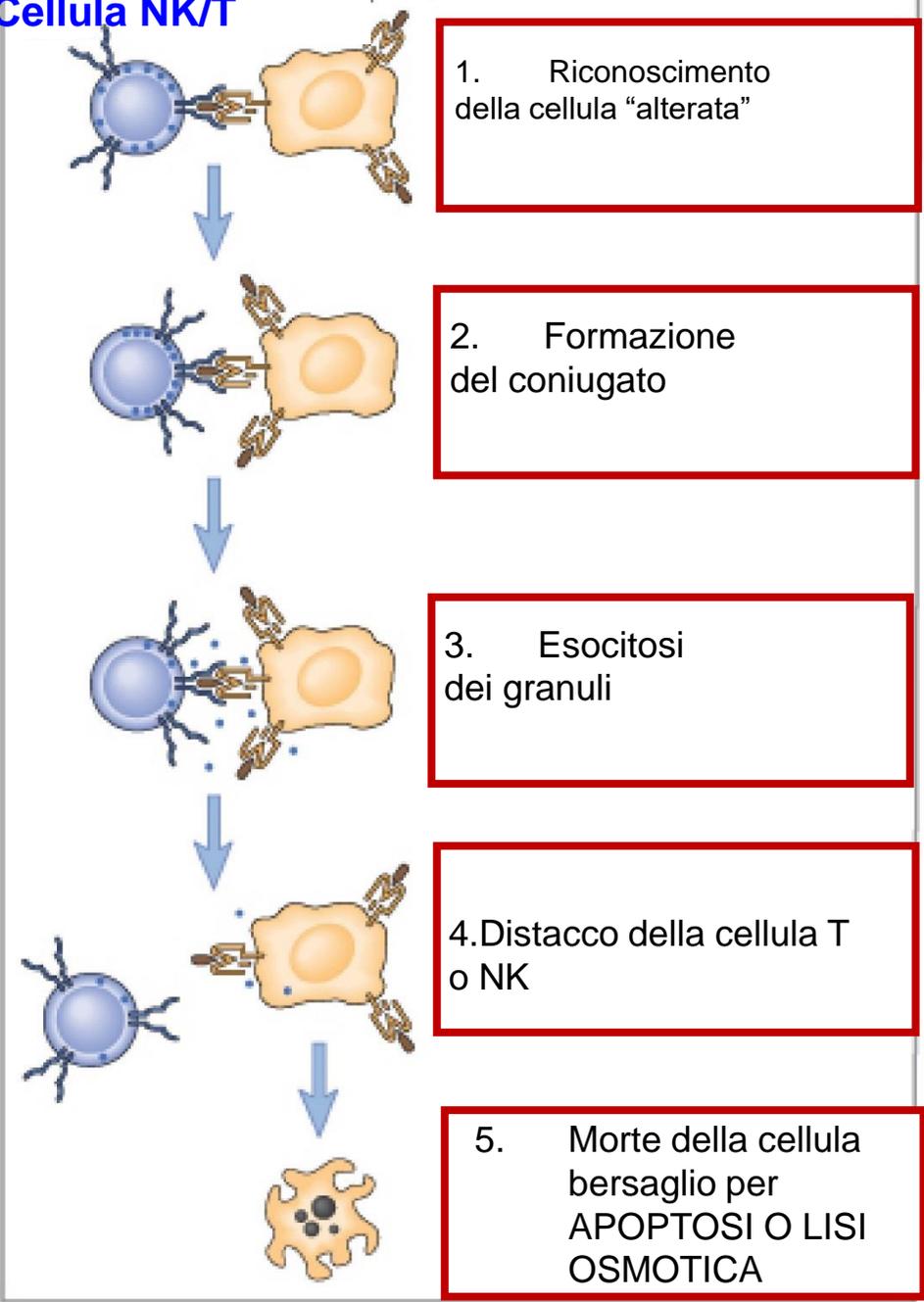


(b)



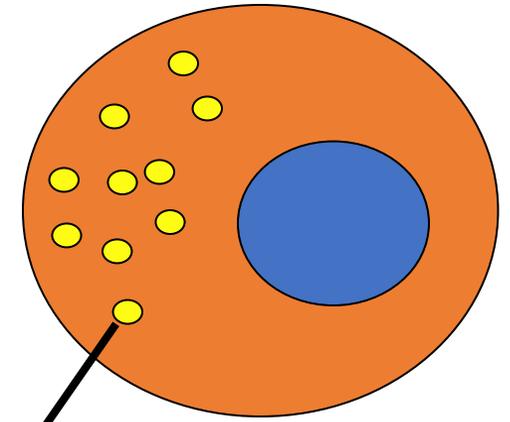
Cellula NK/T

Cellula bersaglio

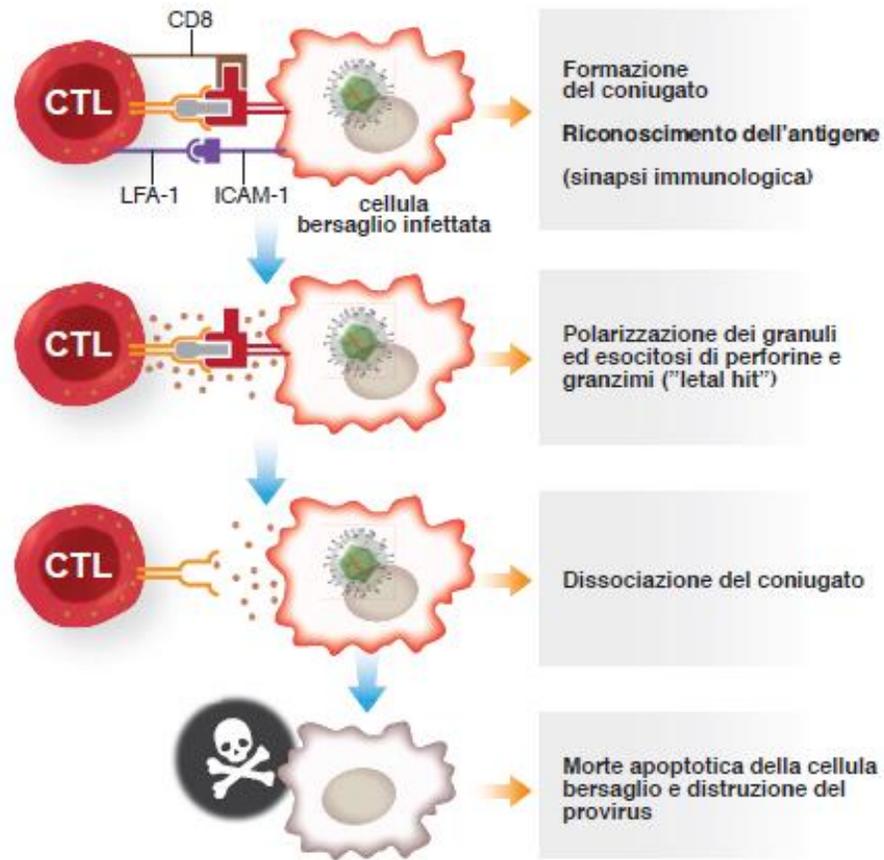


# LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

LINFCITA T CITOTOSSICO  
o CELLULA NK

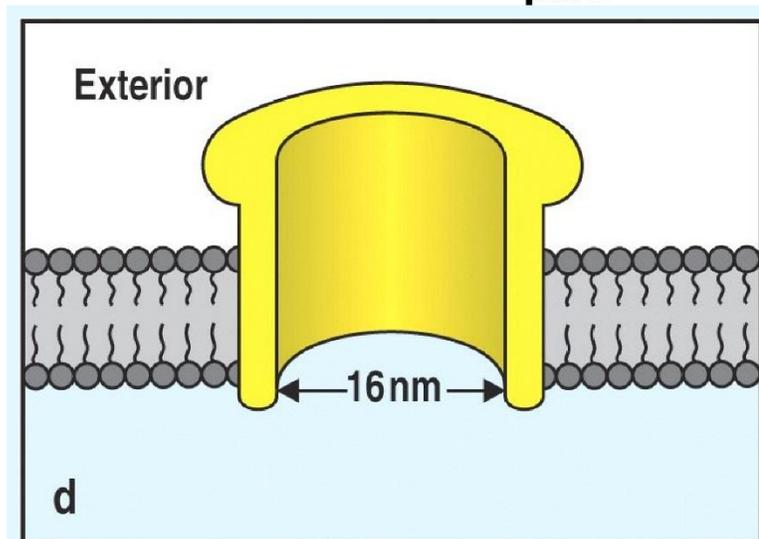
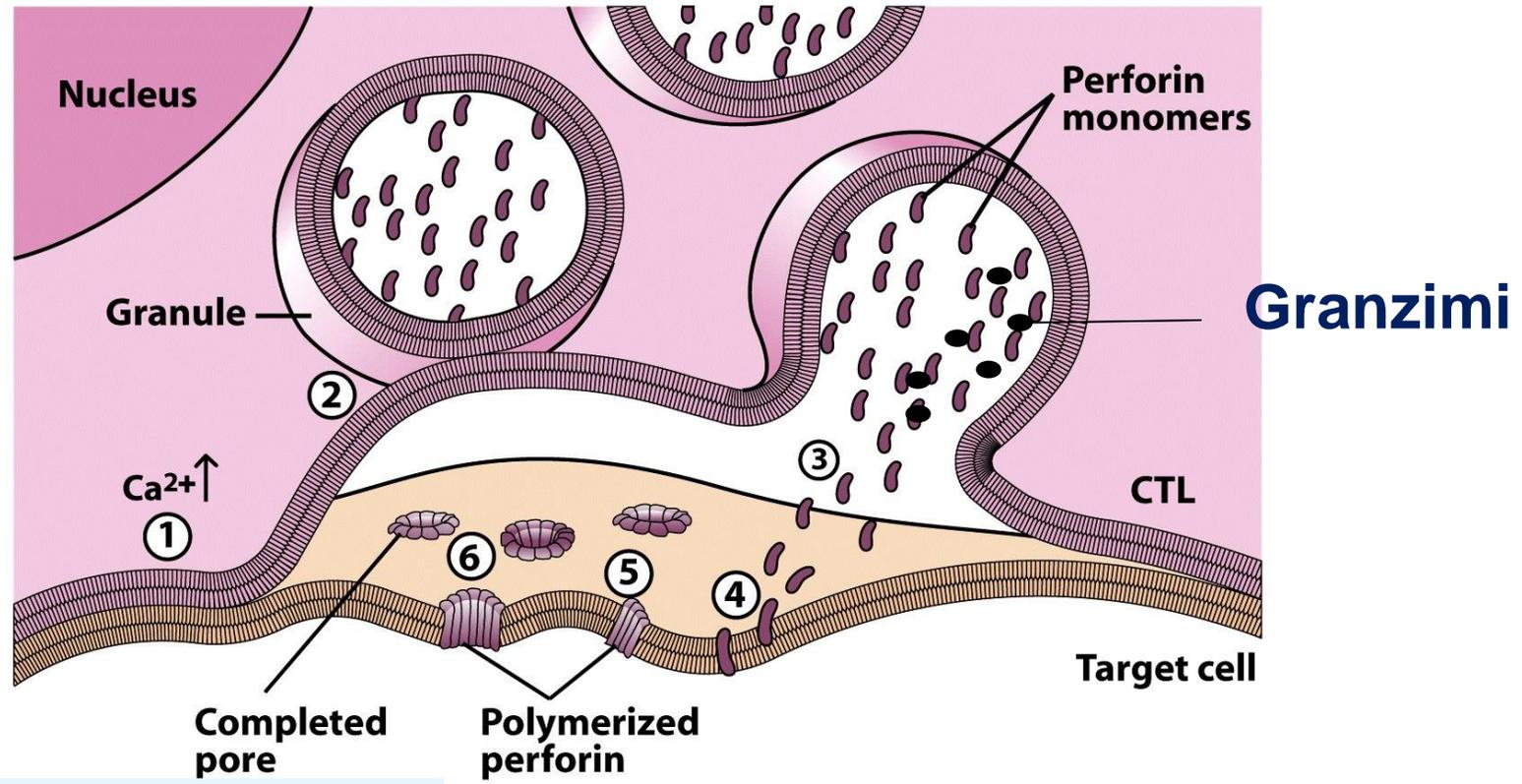


Granuli contenenti perforine e granzimi

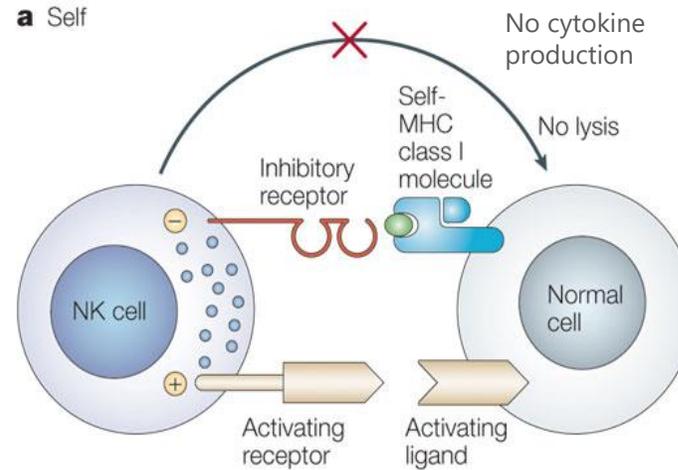


## LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

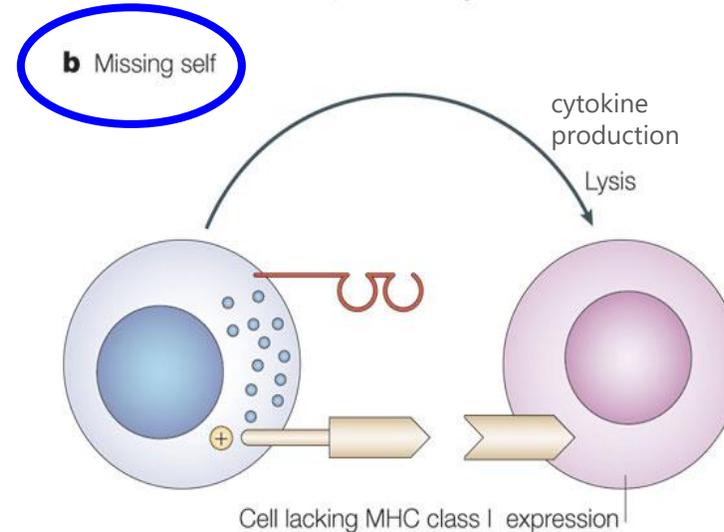
# Sinergismo tra perforina e granzimi nel mediare la morte della cellula bersaglio



# LE CELLULE NK SONO IN GRADO DI DISTINGUERE LA PRESENZA O L'ASSENZA DI MOLECOLE MHC DI CLASSE I SULLA CELLULA BERSAGLIO (IL "MISSING-SELF")



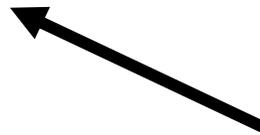
In cellule tumorali o infettate da virus, si osserva spesso una minore espressione delle molecole MHC di classe I



La perdita delle molecole MHC di classe I (**MISSING SELF**) attiva l'uccisione delle cellule bersaglio (es. infettate o tumorali)

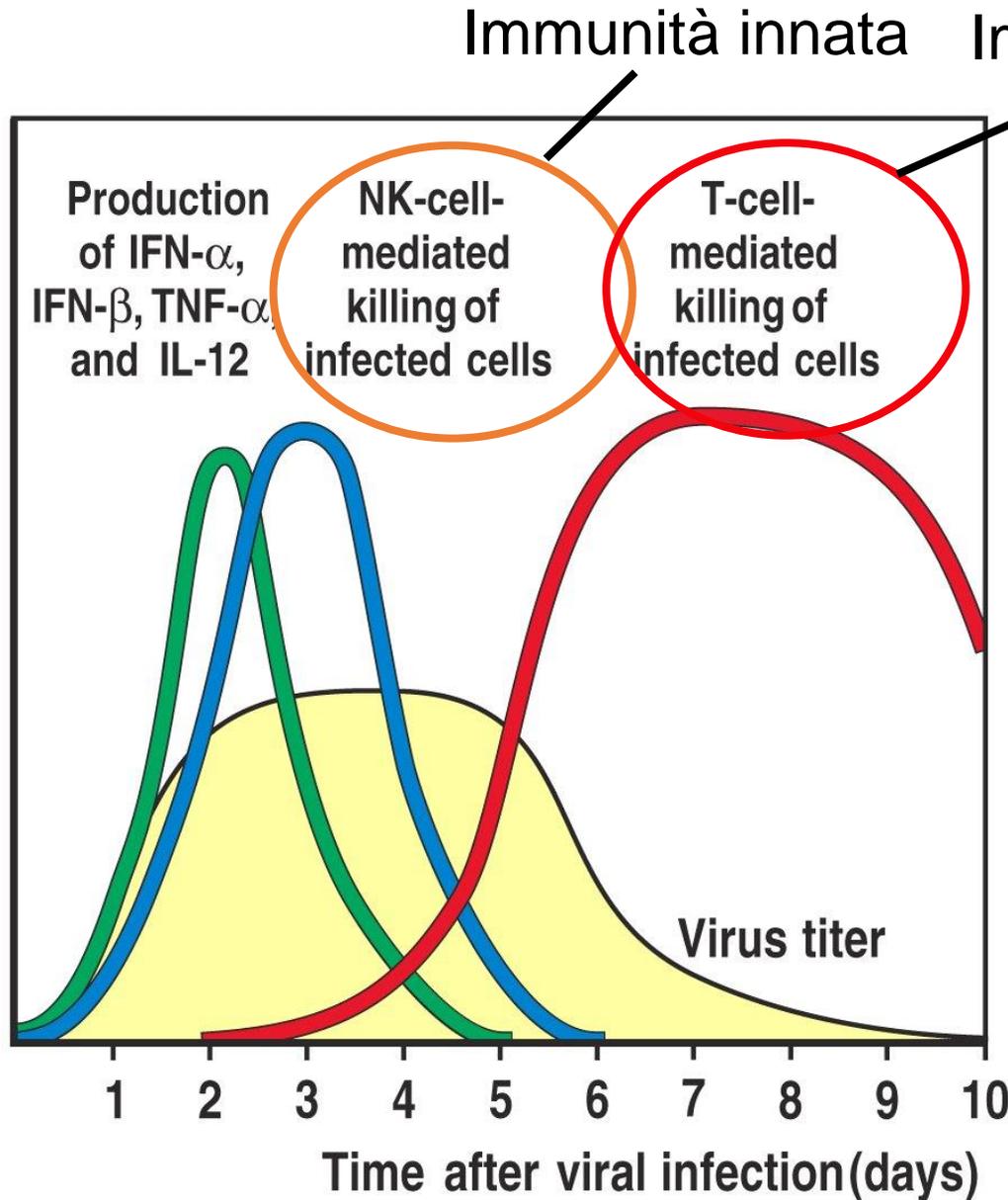
# LA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

- Attività effettrice dell'immunità cellulo-mediata
- Diretta principalmente contro:
  - cellule infettate da virus o altri agenti patogeni intracitoplasmatici
  - cellule tumorali
  - cellule allogeniche (di un altro individuo)
- 2 Principali popolazioni di linfociti citotossici:
  - Linfociti T CD8+ (CTL)
  - Cellule Natural Killer (NK)



- ✓ **Diversi** meccanismi per riconoscere la cellula bersaglio
- ✓ **Uguale** meccanismo di uccisione

# Perché esistono diverse popolazioni di linfociti citotossici?



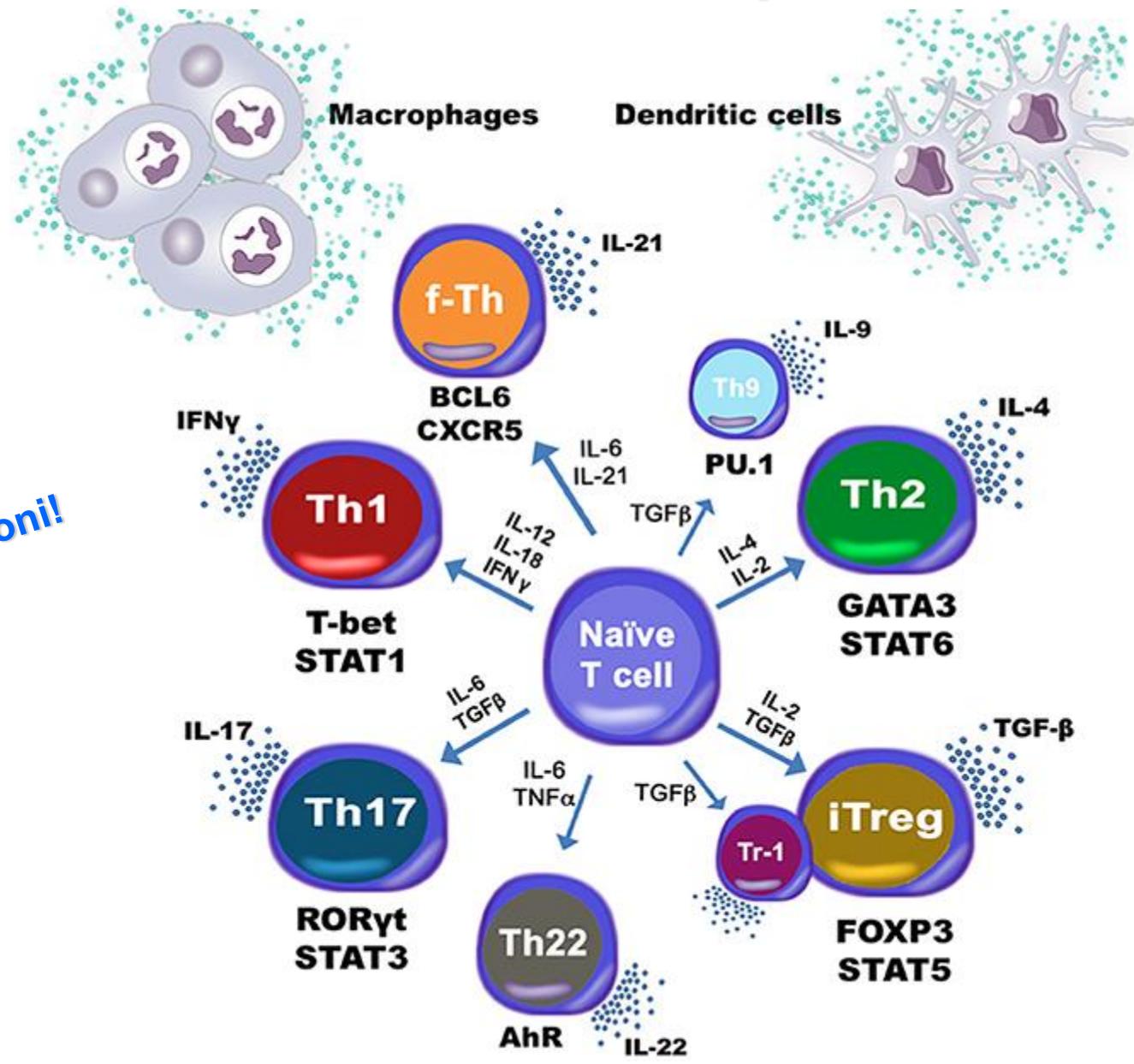
Le cellule NK e i CTL intervengono in momenti diversi della risposta immune

**Strategie complementari nella difesa contro patogeni intracellulari!**

# Le funzioni effettrici dei linfociti T

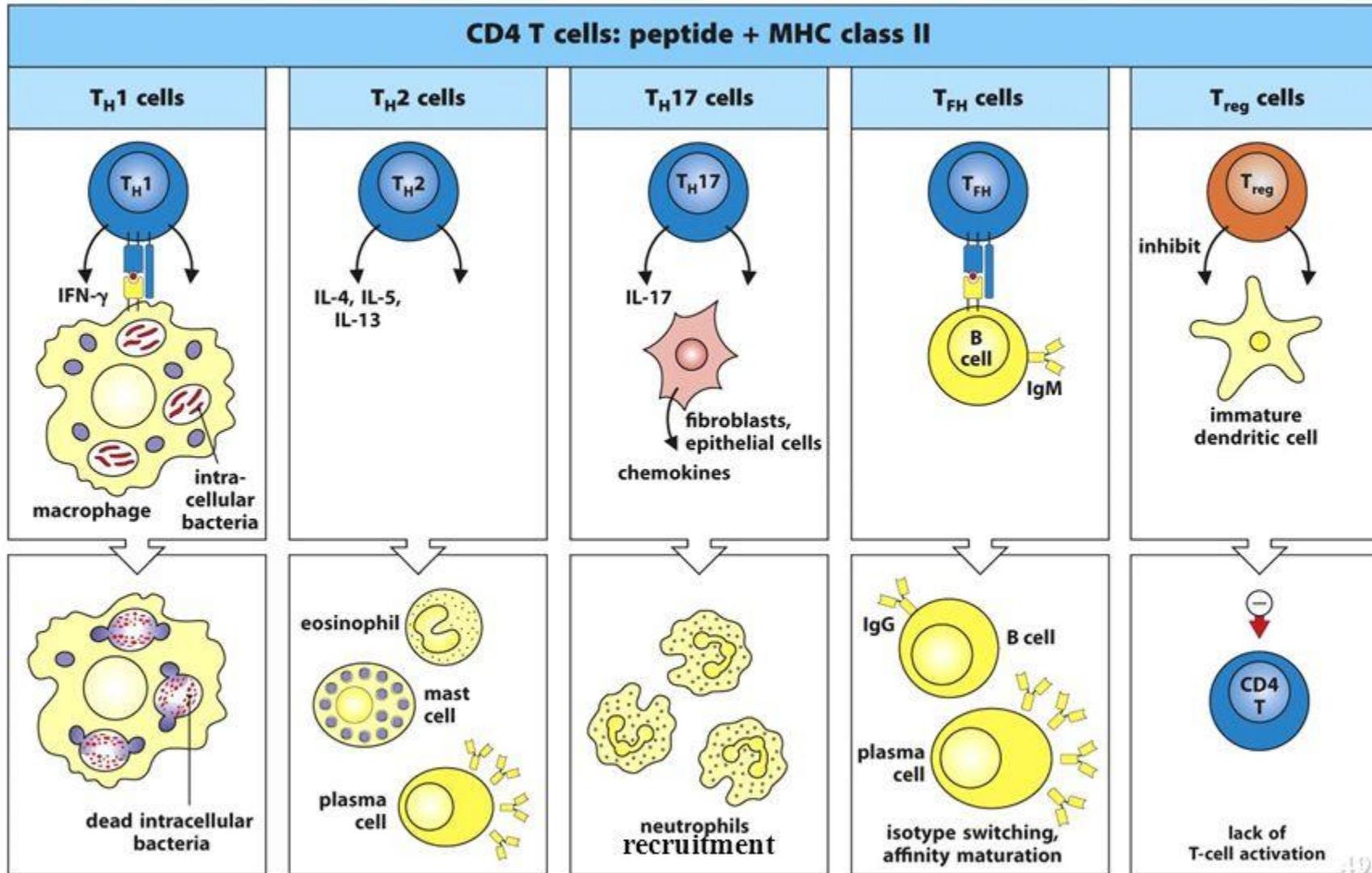
- Il **Linfocita T citotossico (CD8+)** uccide le cellule infettate.
- Il **Linfocita T helper (CD4+)** rilascia citochine e guida le risposte sia adattative che innate.

# I linfociti T helper

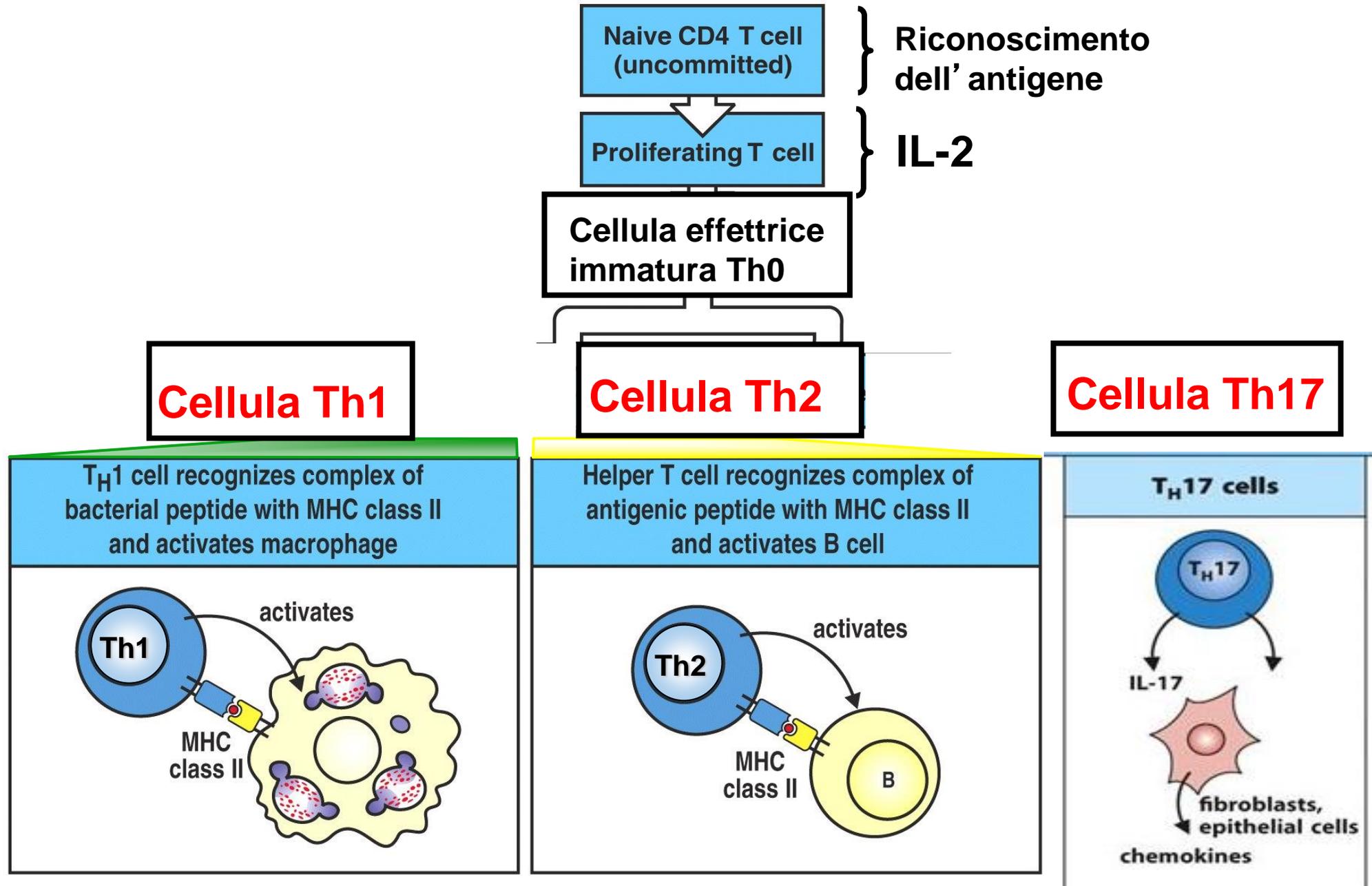


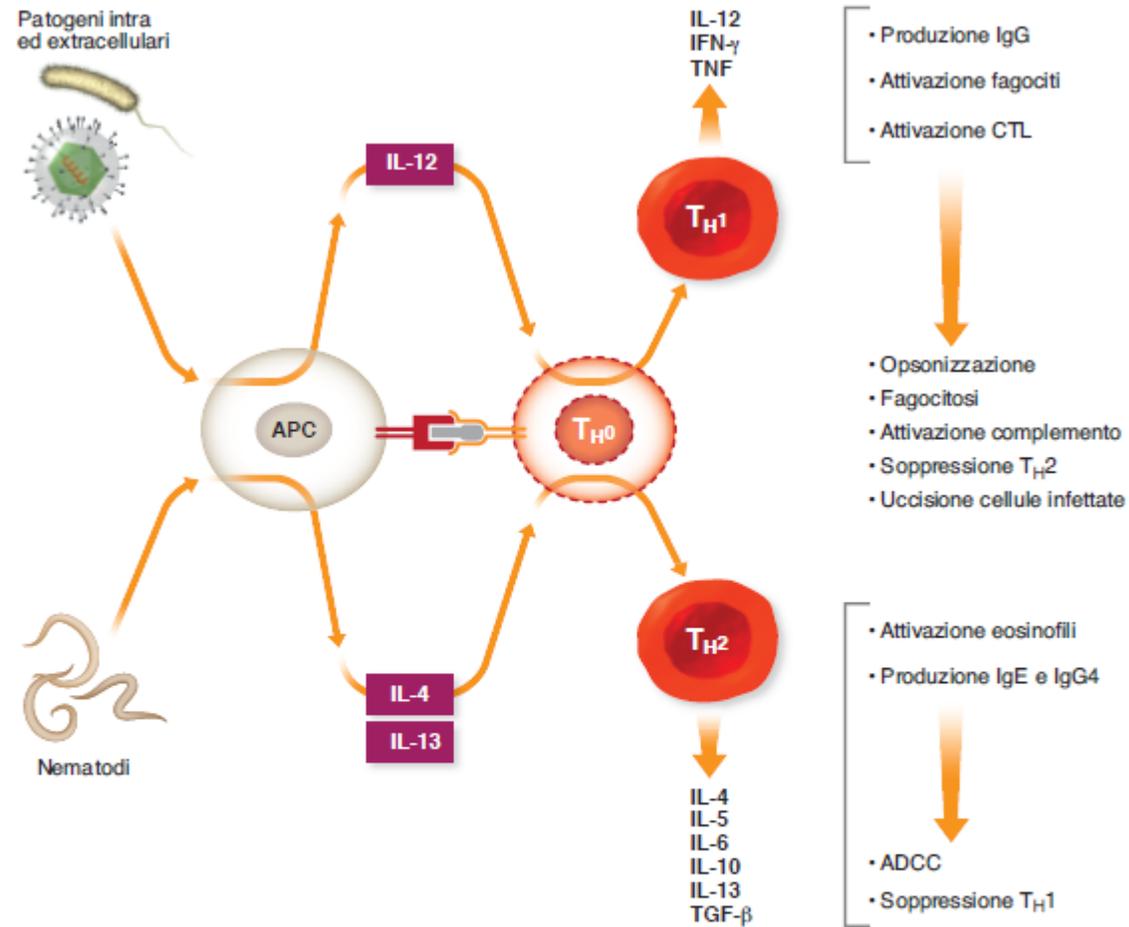
*diverse sottopopolazioni!*

# I linfociti T helper



# Th1, Th2 e Th17





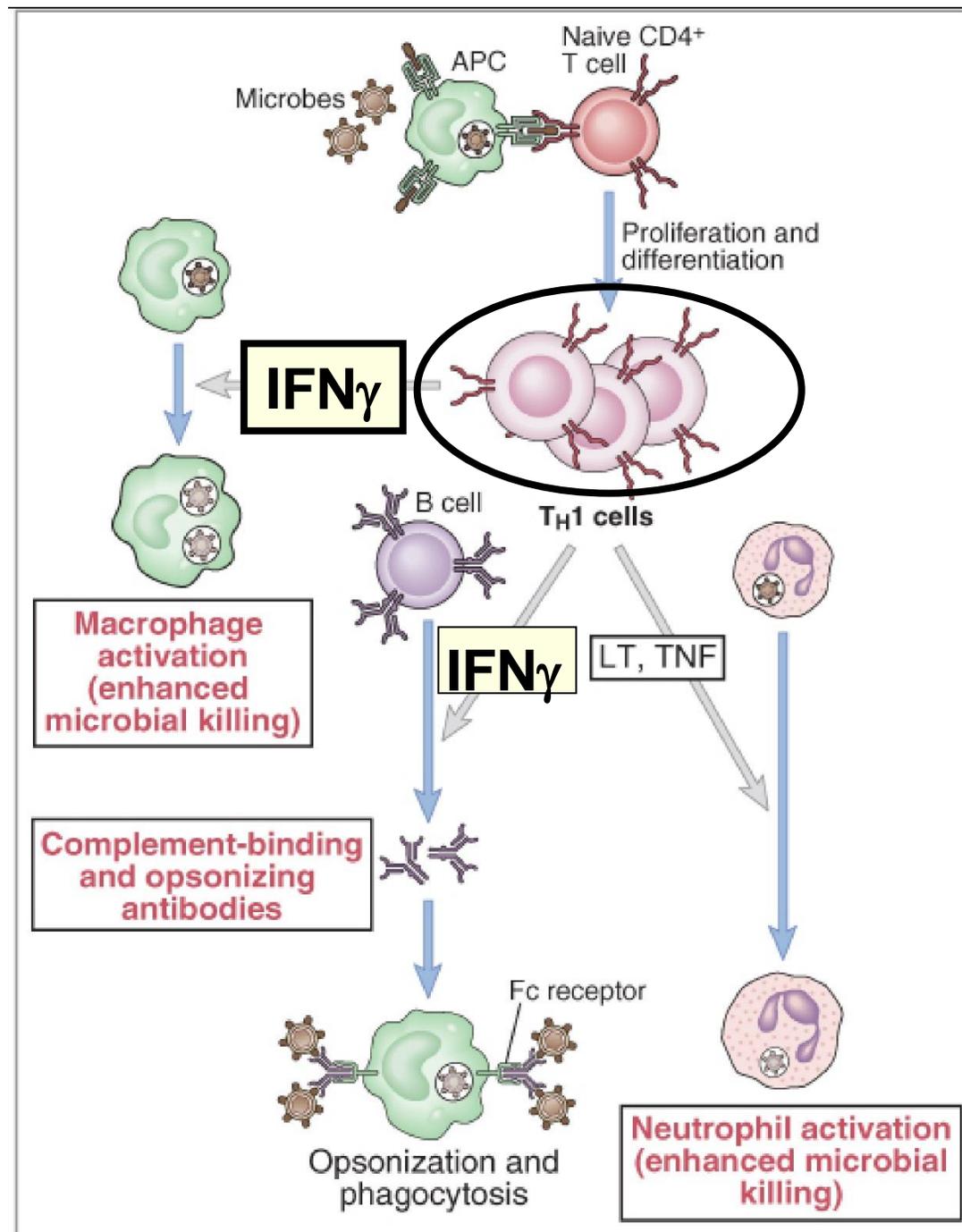
**FIGURA 5.38.**

**Differenziazione dei linfociti T<sub>H1</sub> e T<sub>H2</sub>.**

Se una APC si confronta con un batterio o un virus, l'APC produce IL-12, che indirizza i linfociti CD4<sup>+</sup> con fenotipo T<sub>H0</sub> a differenziare in cellule T<sub>H1</sub>, capaci di sviluppare azioni capaci di combattere quel determinato patogeno. Se invece l'antigene che si confronta con l'APC non induce produzione di IL-12 ma di IL-4/IL-13, i linfociti T<sub>H0</sub> si indirizzano a sviluppare funzioni tipiche dei linfociti T<sub>H2</sub>, adatte alla distruzione di quel patogeno.

# I linfociti Th1 orchestrano la risposta cellulo-mediata

Una delle principali  
citochine prodotte dai Th1  
è l'interferone  $\gamma$  ( $\text{IFN}\gamma$ )



# I linfociti T helper 1 (Th1)

- Attivano i **macrofagi** (spec. attraverso l'IFN- $\gamma$ )
- Mediano la resistenza ai patogeni intracellulari (lebbra, tubercolosi, leishmania, virus)
- Amplificano l'attivazione delle cellule NK
- Attivano i linfociti T citotossici

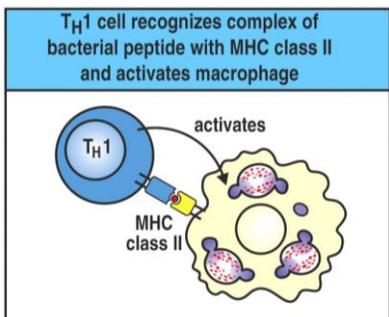
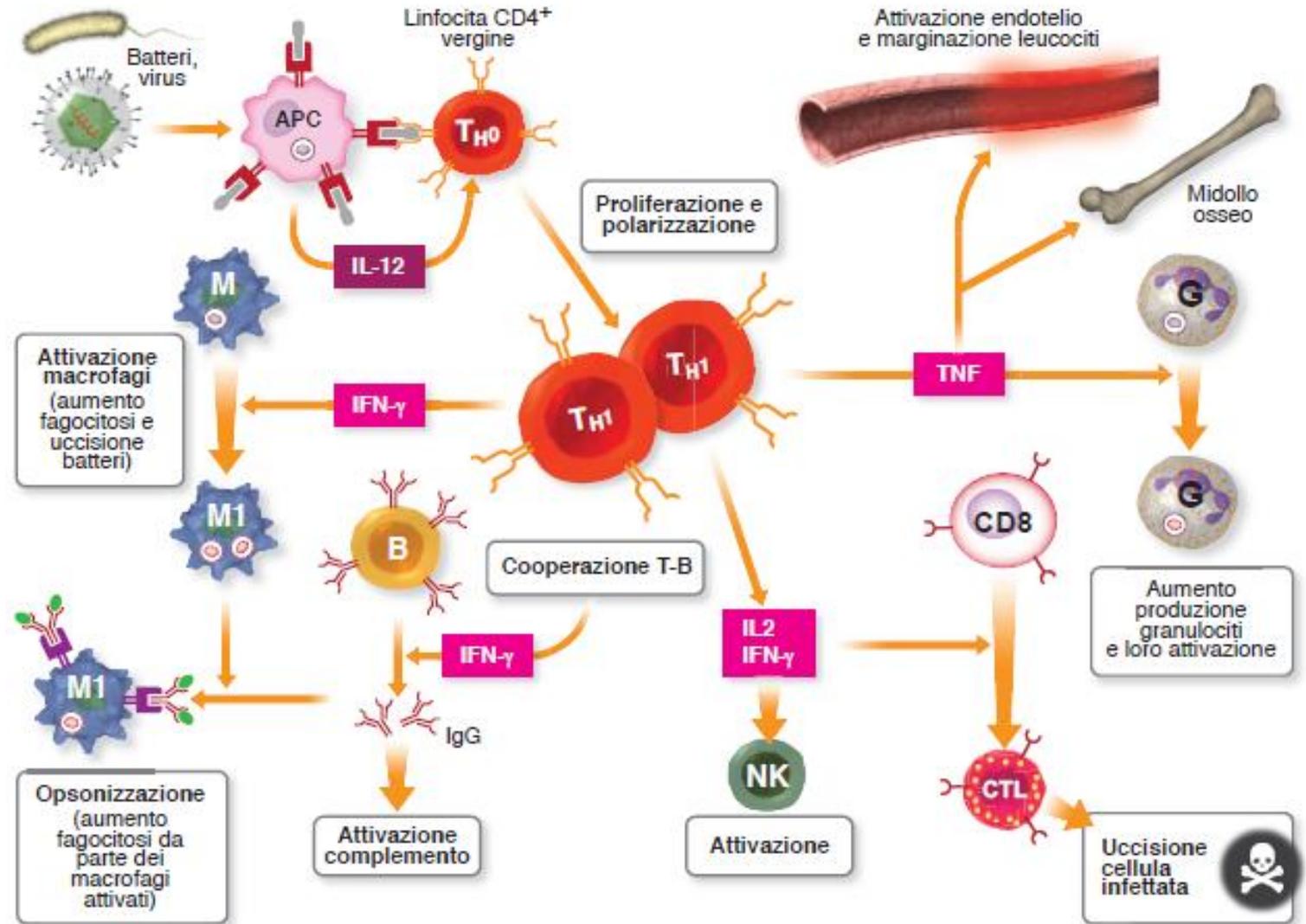
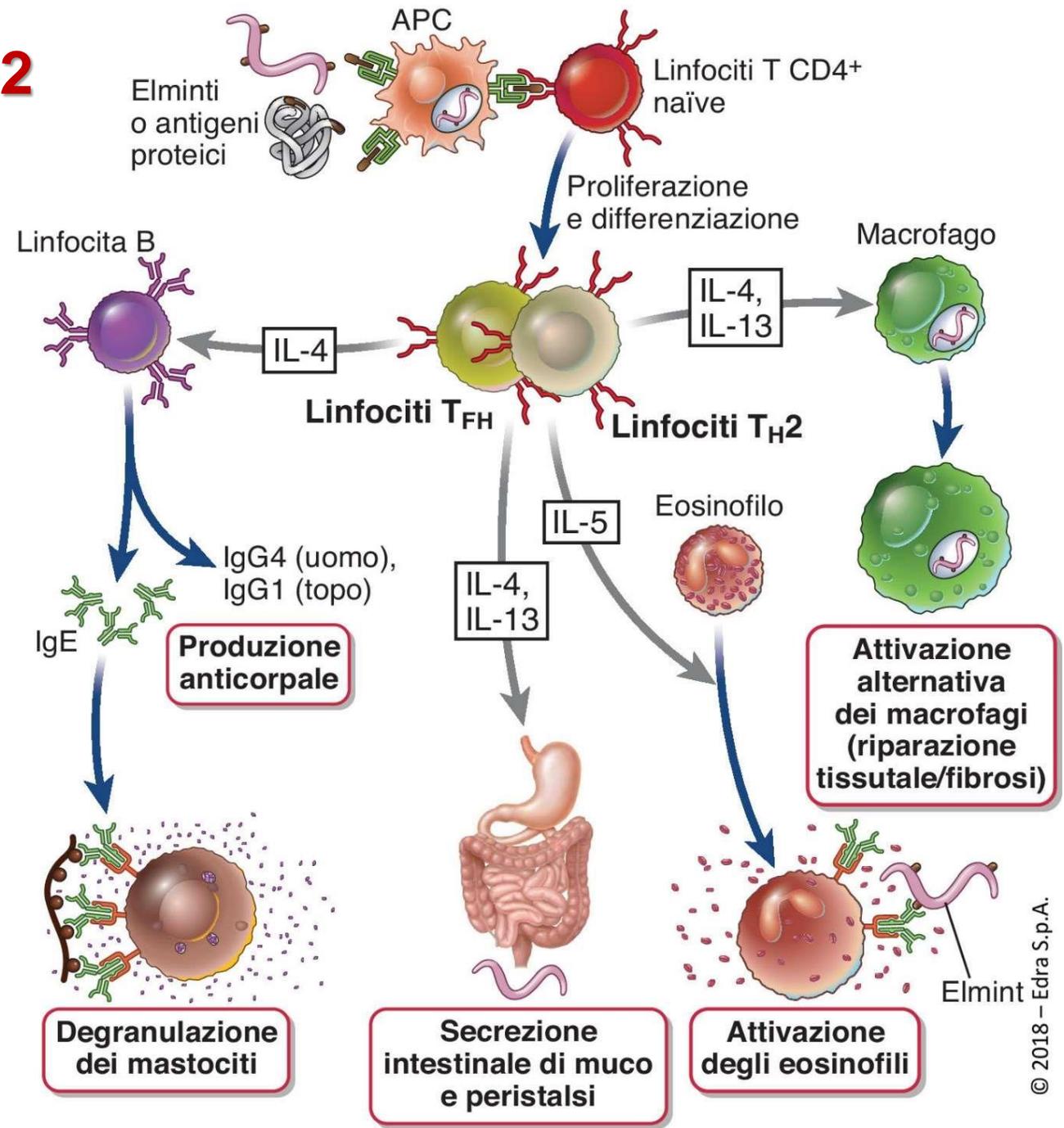


FIGURA 5.40.

Funzioni effettrici dei linfociti Th<sub>1</sub>. La figura indica anche la polarizzazione in senso M1 dei macrofagi (vedi testo).

# I linfociti T helper 2 (Th2)



# I linfociti T helper 2 (Th2)

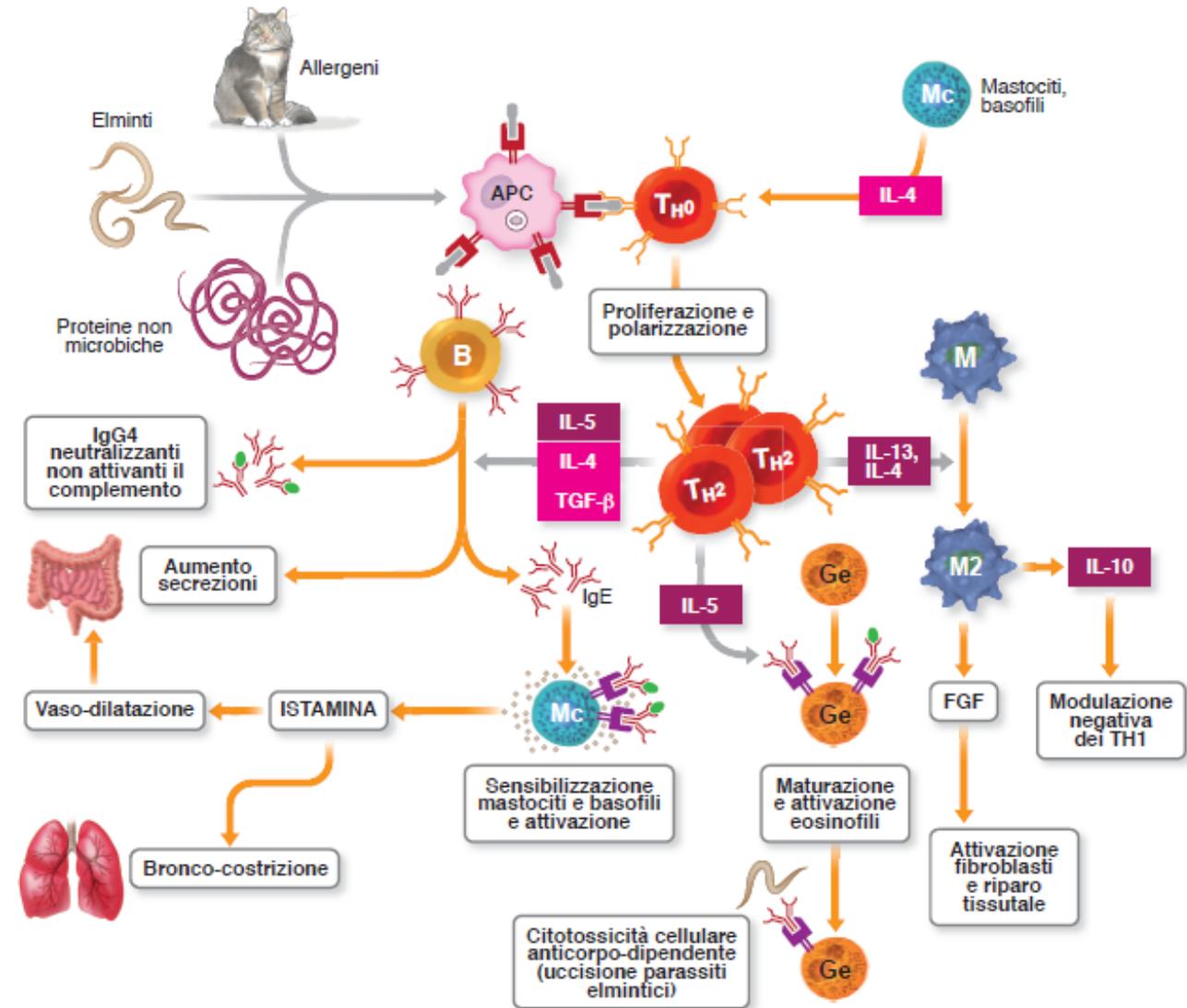
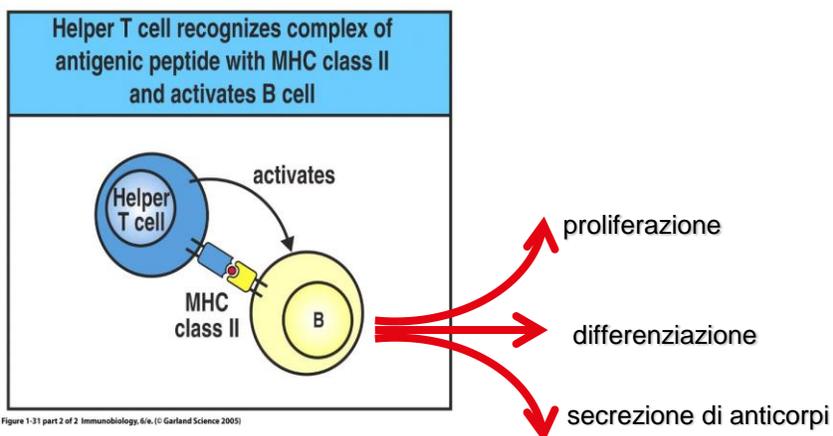
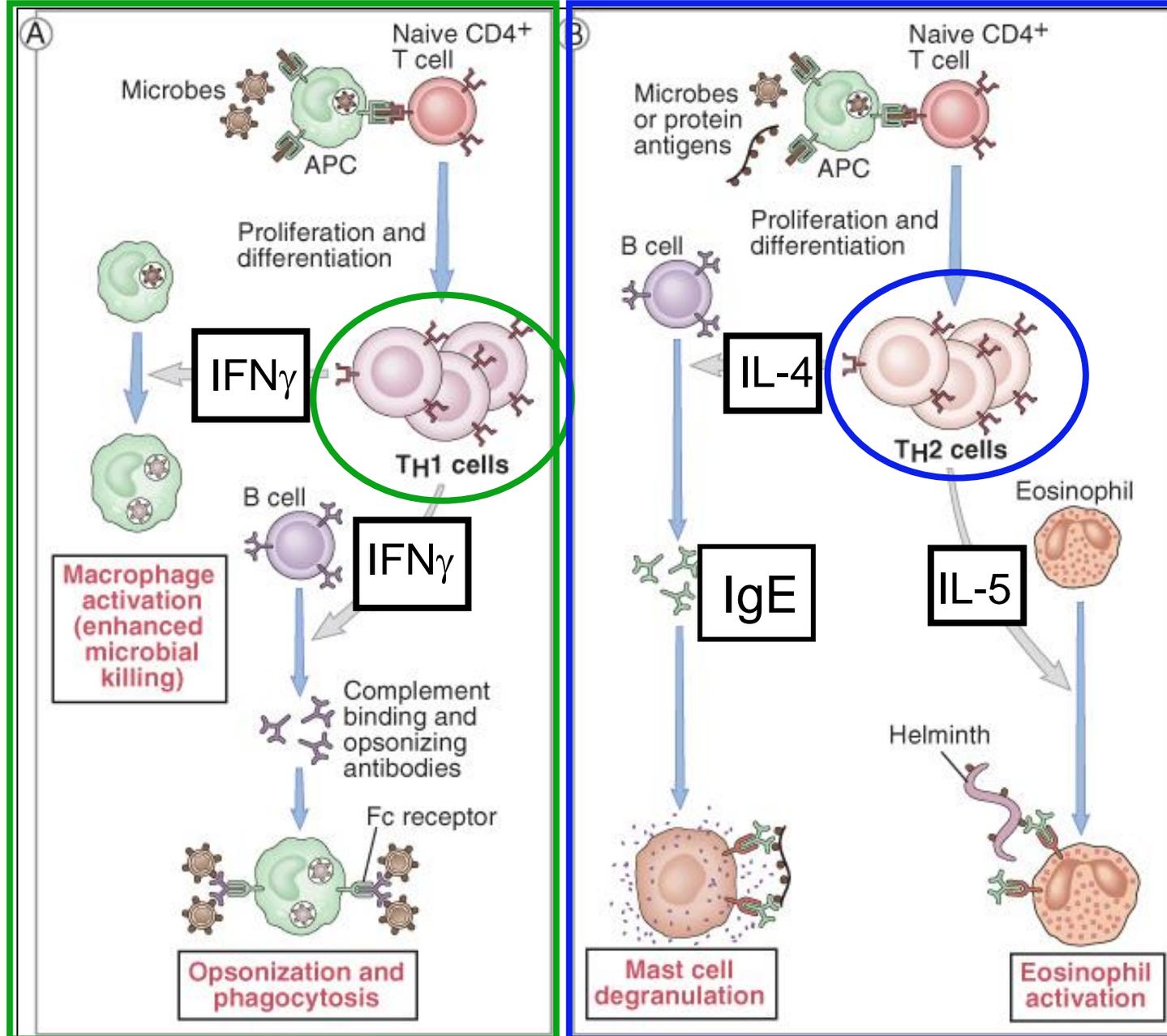


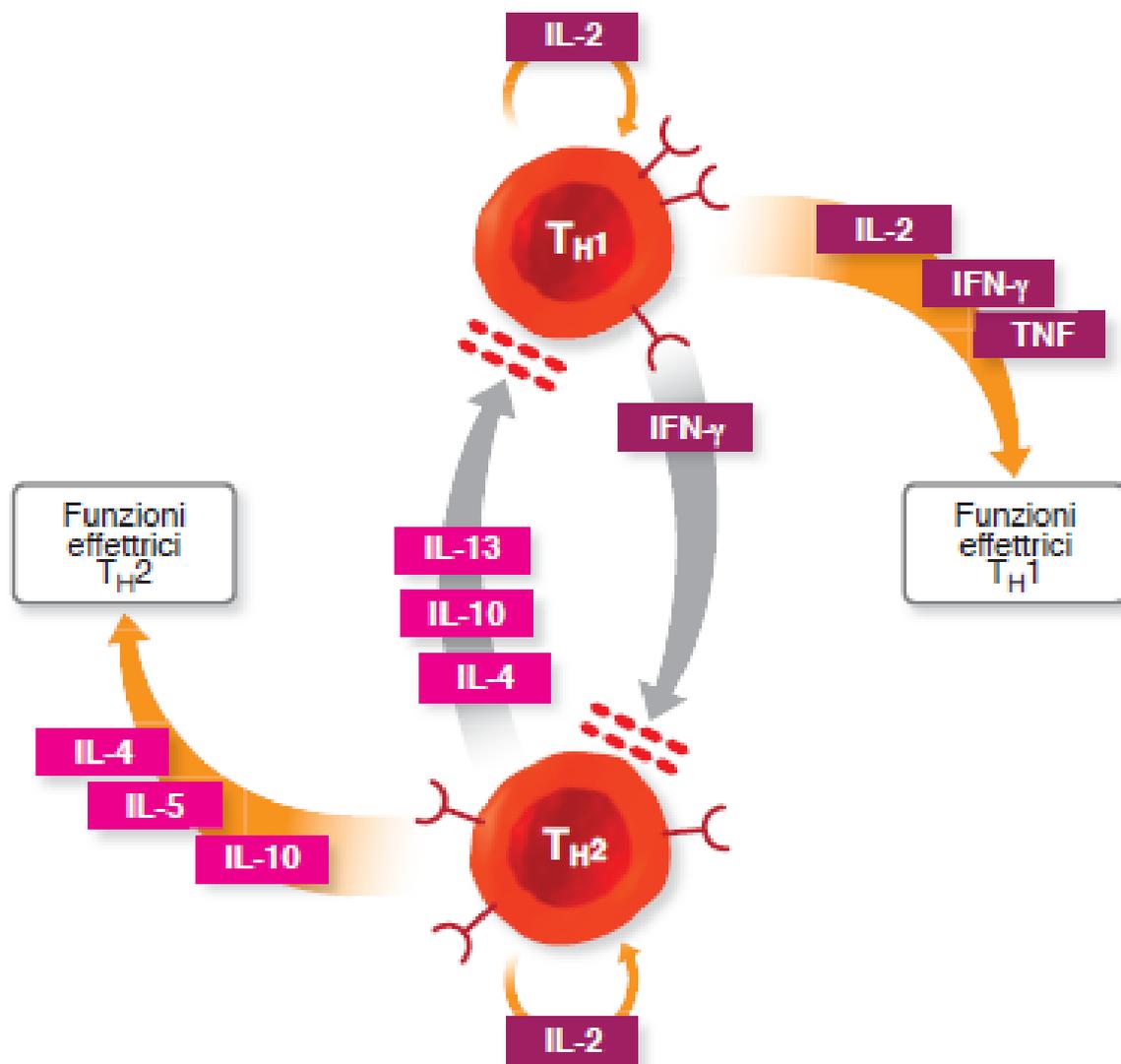
FIGURA 5.41. Funzioni effettrici dei linfociti T<sub>H2</sub>. La figura indica anche la polarizzazione verso un profilo M2 dei macrofagi (vedi testo).

- regolano l'espansione, l'attivazione e il differenziamento dei linfociti B (IL-4)
- regolano la produzione di anticorpi (IL-4)
- attivano gli eosinofili (IL-5)



# Le funzioni dei linfociti Th1 e Th2





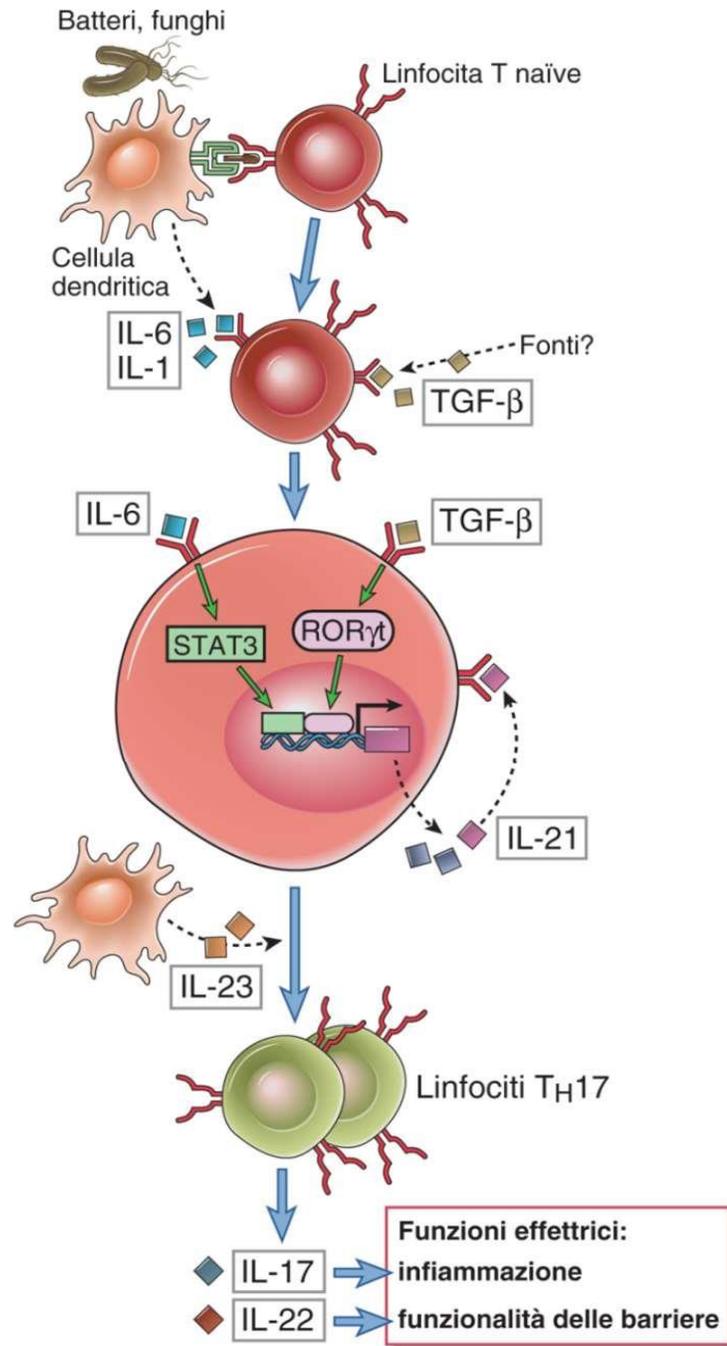
**FIGURA 5.42.**

**Il bilanciamento delle funzioni T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2 nella risposta immunitaria.**

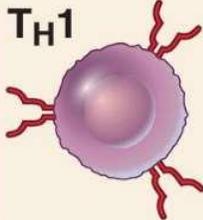
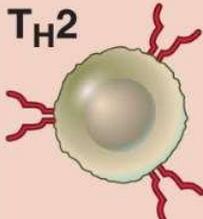
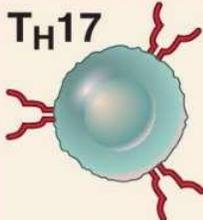
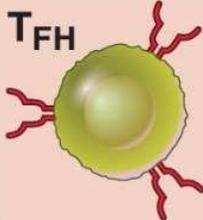
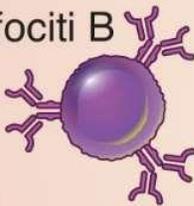
I linfociti T<sub>H</sub>1 attivati esplicano una serie di funzioni effettrici, e tramite il rilascio di IFN-γ modulano negativamente la differenziazione dei linfociti in senso T<sub>H</sub>2 e la loro funzione. Viceversa, i linfociti T<sub>H</sub>2 producono una gamma di citochine diverse preposte allo svolgimento di altre funzioni, e tramite alcune di esse (IL-4 e IL-10 in particolare) modulano negativamente la differenziazione dei linfociti in senso T<sub>H</sub>1 e la loro funzione. **In definitiva, IFN-γ e IL-4 esercitano azioni antagoniste.**

Non solo Th1 e Th2...

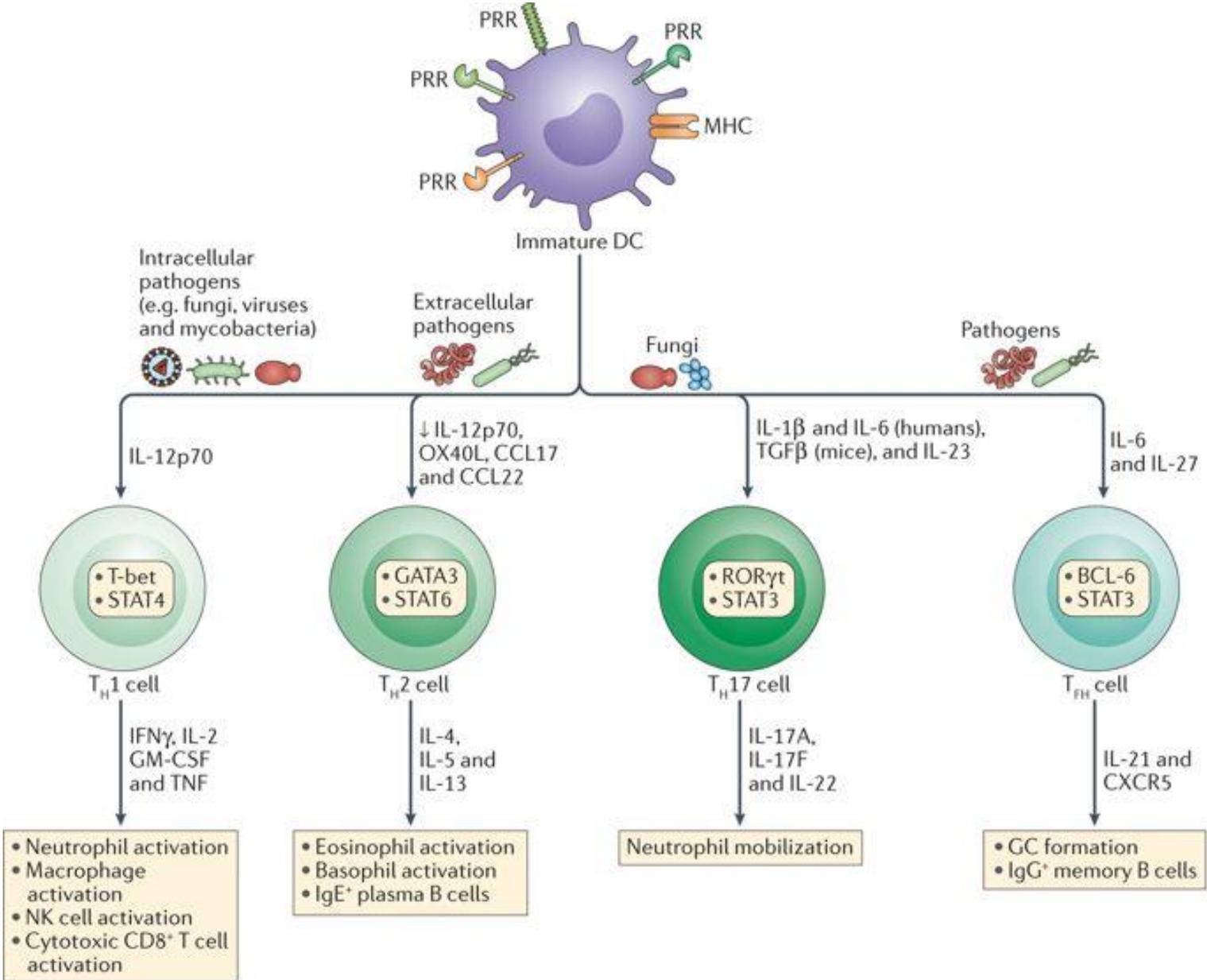
**I linfociti T helper 17 (Th17)**  
**promuovono l'infiammazione e**  
**contribuiscono al mantenimento**  
**dell'integrità delle barriere epiteliali**



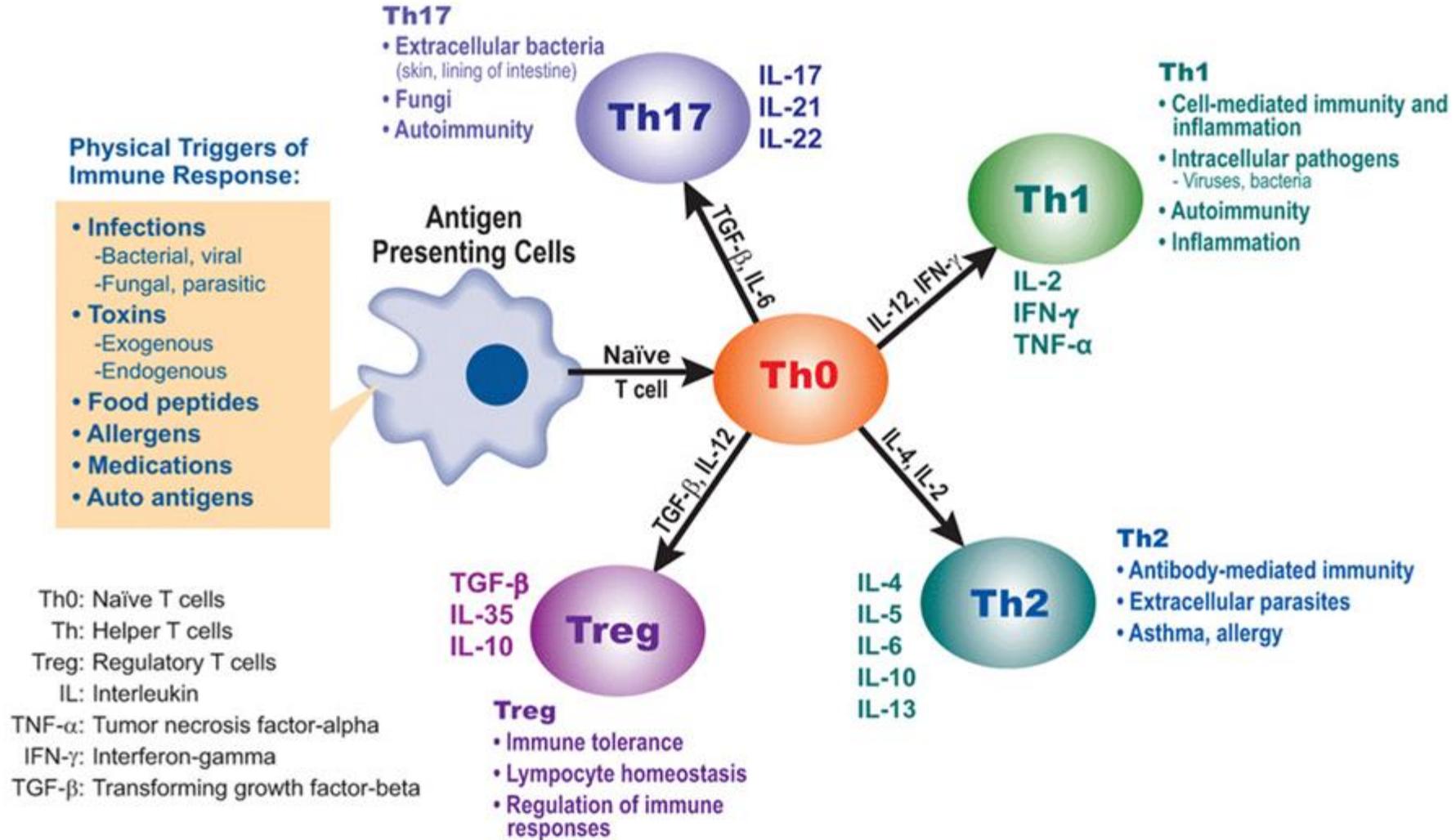
# Caratteristiche delle principali popolazioni di linfociti T helper (I)

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

# Caratteristiche delle principali popolazioni di linfociti T helper (II)



# I Infociti T helper



### **TABELLA 5.12. Patogeni che si confrontano col sistema immunitario**

**Il sistema immunitario combatte ogni agente patogeno con i meccanismi più opportuni per la sua eliminazione.**

I patogeni extra-cellulari ed intra-cellulari (che sono combattuti soprattutto da anticorpi, cellule fagocitiche e linfociti T citotossici) mettono in moto una risposta **Th1** perché sono capaci di indurre da parte delle APC la produzione di **IL-12**.

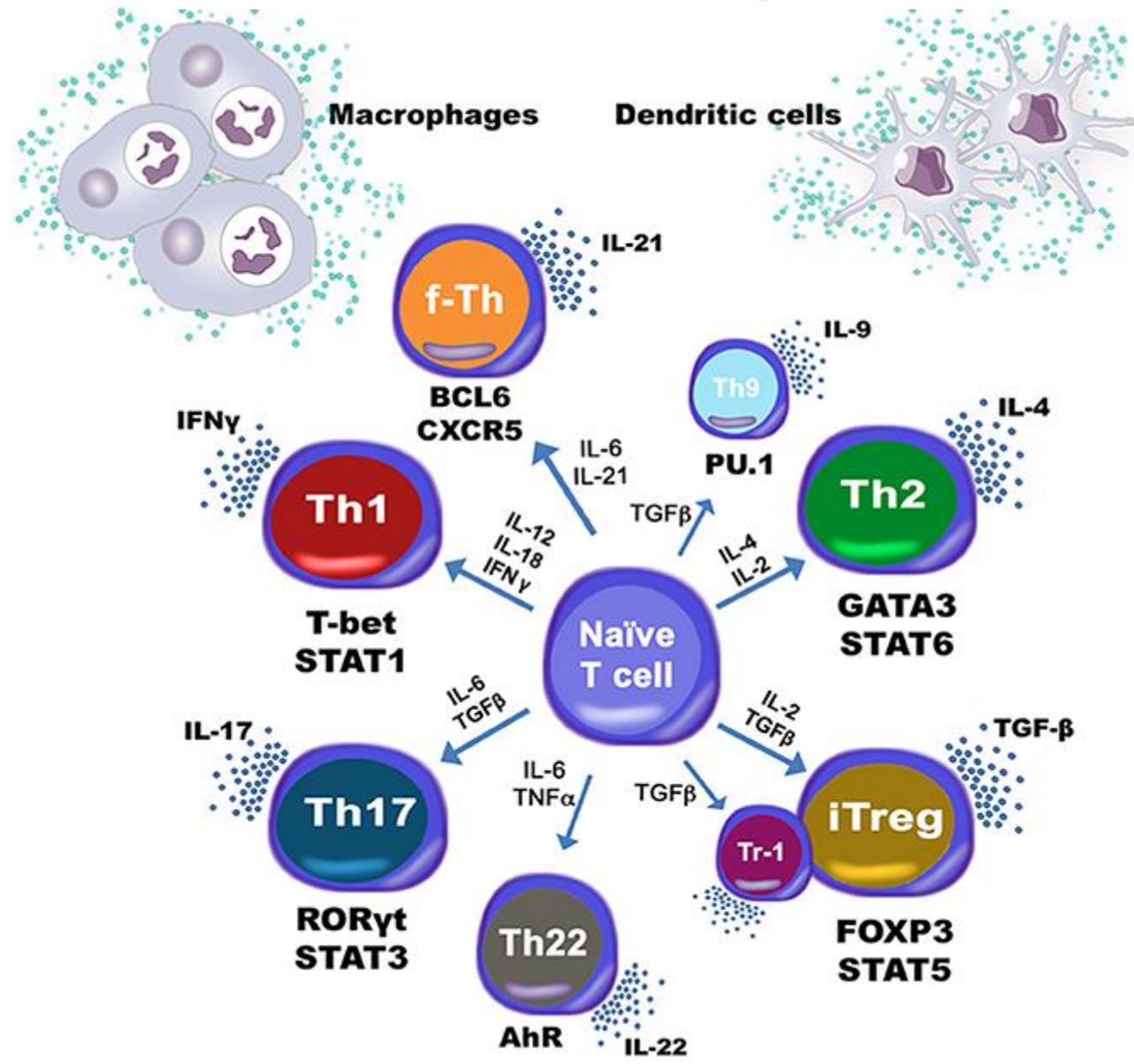
I patogeni come gli elminti (che sono combattuti prevalentemente da eosinofili e anticorpi IgE) mettono in moto una risposta **Th2** perché non sono capaci di indurre da parte delle APC la produzione di **IL-12**, ma inducono invece produzione di **IL-4**.

**E' quindi il tipo di patogeno che si confronta con la risposta innata che guida la successiva risposta specifica del sistema immunitario, tramite l'induzione delle citochine più opportune.**

**TABELLA 5.13. Caratteristiche salienti delle principali citochine coinvolte nella risposta immunitaria**

CITOCINA	SORGENTE PRINCIPALE	BERSAGLI PRINCIPALI	AZIONI PRINCIPALI
IL-2	Linfociti T	Linfociti T, Linfociti B, Cellule NK	Proliferazione linfociti T e B
IL-4 / IL-13	Linfociti T, Mastociti	Linfociti T, Linfociti B	Scambio isotipico verso le IgE Differenziazione in senso T <sub>H</sub> 2
IL-5 / TGF- $\beta$	Linfociti T <sub>H</sub> 2	Linfociti B, Linfociti T, Eosinofili	Scambio isotipico verso le IgA, differenziazione eosinofili, generazione Treg
IL-10	Linfociti T <sub>H</sub> 2 e Treg, Linfociti B, APC	Linfociti T, APC	Soppressione linfociti T <sub>H</sub> 1
IL-12	APC	Linfociti T	Differenziazione in senso T <sub>H</sub> 1
TNF- $\alpha$	Linfociti T <sub>H</sub> 1, APC	Moltissimi	Citotossicità, attivazione endoteli, switch verso IgA, molti effetti pleiotropici
IFN- $\gamma$	Linfociti T <sub>H</sub> 1	Linfociti B, APC, Cellule NK	Attivazione APC, attivazione NK, switch verso le IgG, Soppressione linfociti T <sub>H</sub> 2
TGF- $\beta$	Linfociti Treg, altre cellule	Linfociti T, APC	Inibizione risposta T

# I linfociti T helper



**Riassumendo...**

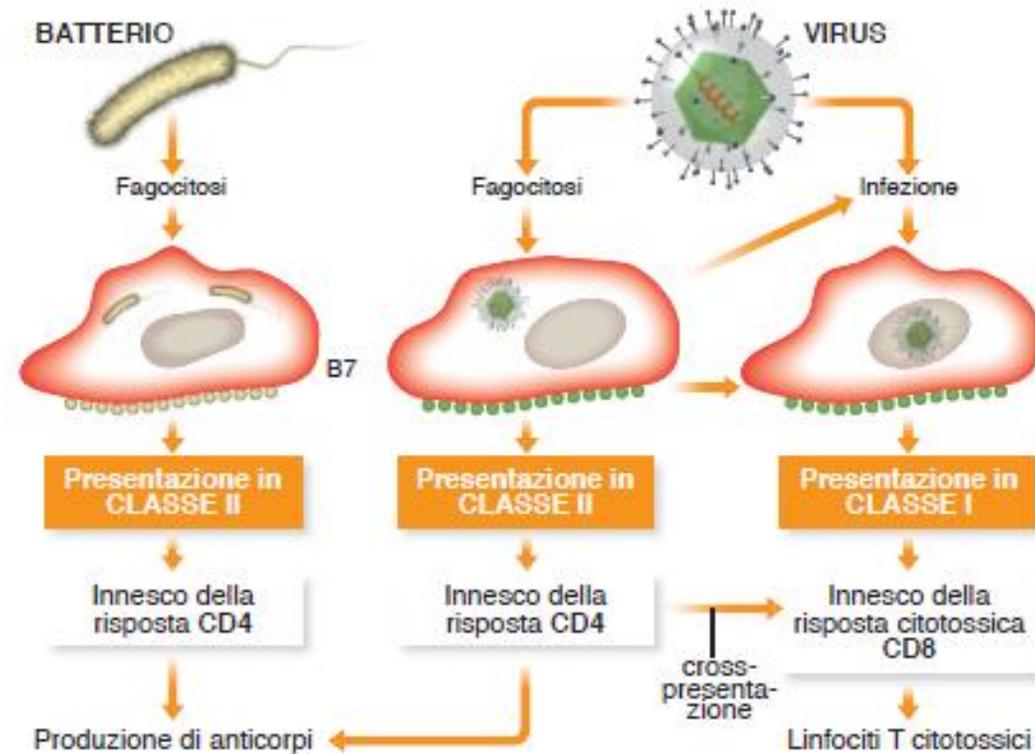
## **In conclusione: l'azione helper e citotossica dei linfociti T ha grande importanza in medicina**

I linfociti T sono i principali responsabili:

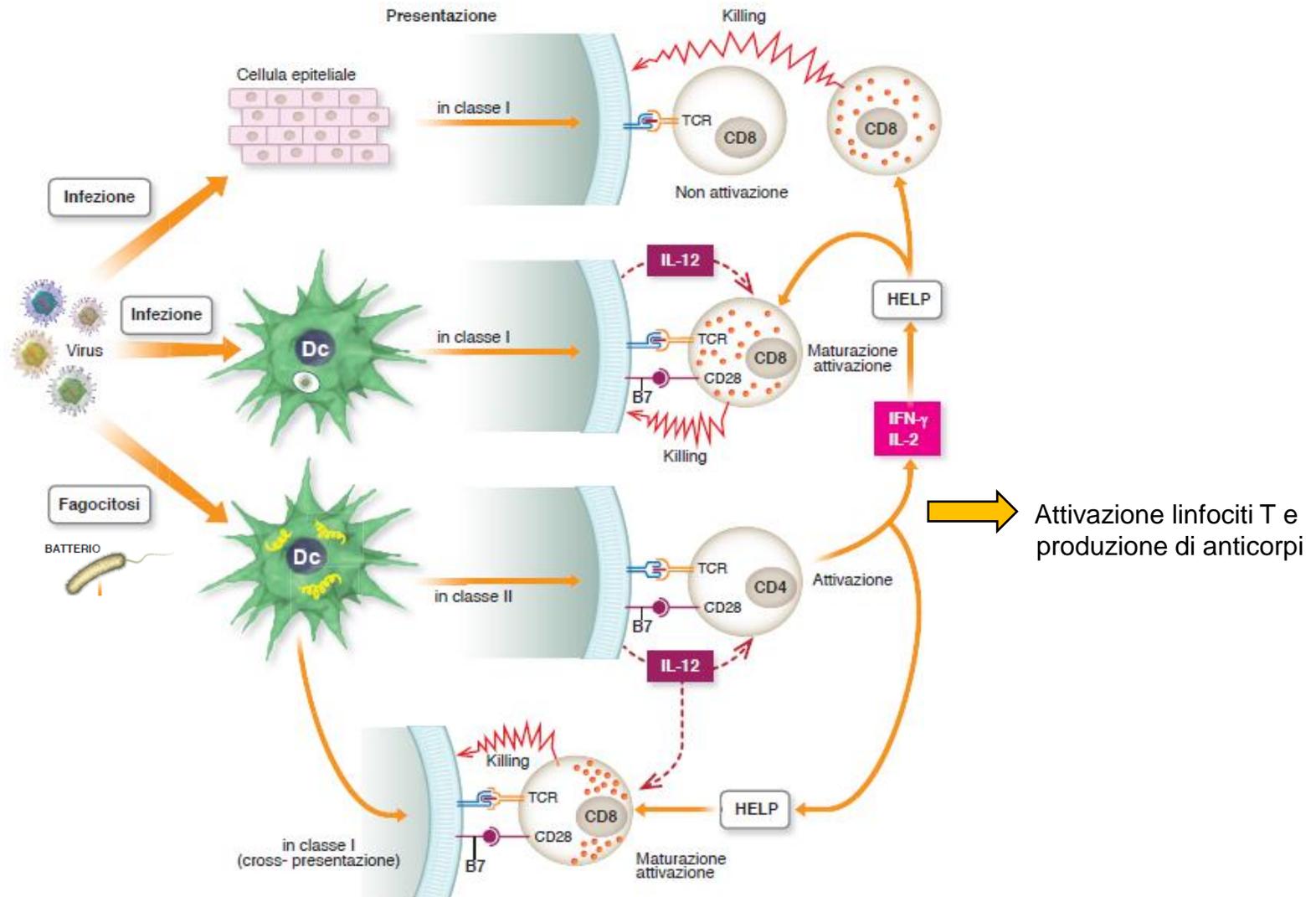
- della guarigione dalle malattie infettive;
- dell'eliminazione delle cellule con complessi MHC/peptide anomali (il rigetto dei trapianti, l'uccisione di cellule infettate da virus, di cellule tumorali, di cellule danneggiate);
- dell'attivazione della produzione di anticorpi e della scelta della classe di anticorpi;
- della regolazione delle risposte infiammatorie.

**SE I LINFOCITI T FUNZIONANO MALE:  
IMMUNODEFICIENZE, INFEZIONI RICORRENTI, AUTOIMMUNITA'**

# La risposta immunitaria si adatta...



# La cooperazione tra linfociti T CD4+ e CD8+



# La risposta immunitaria si adatta...

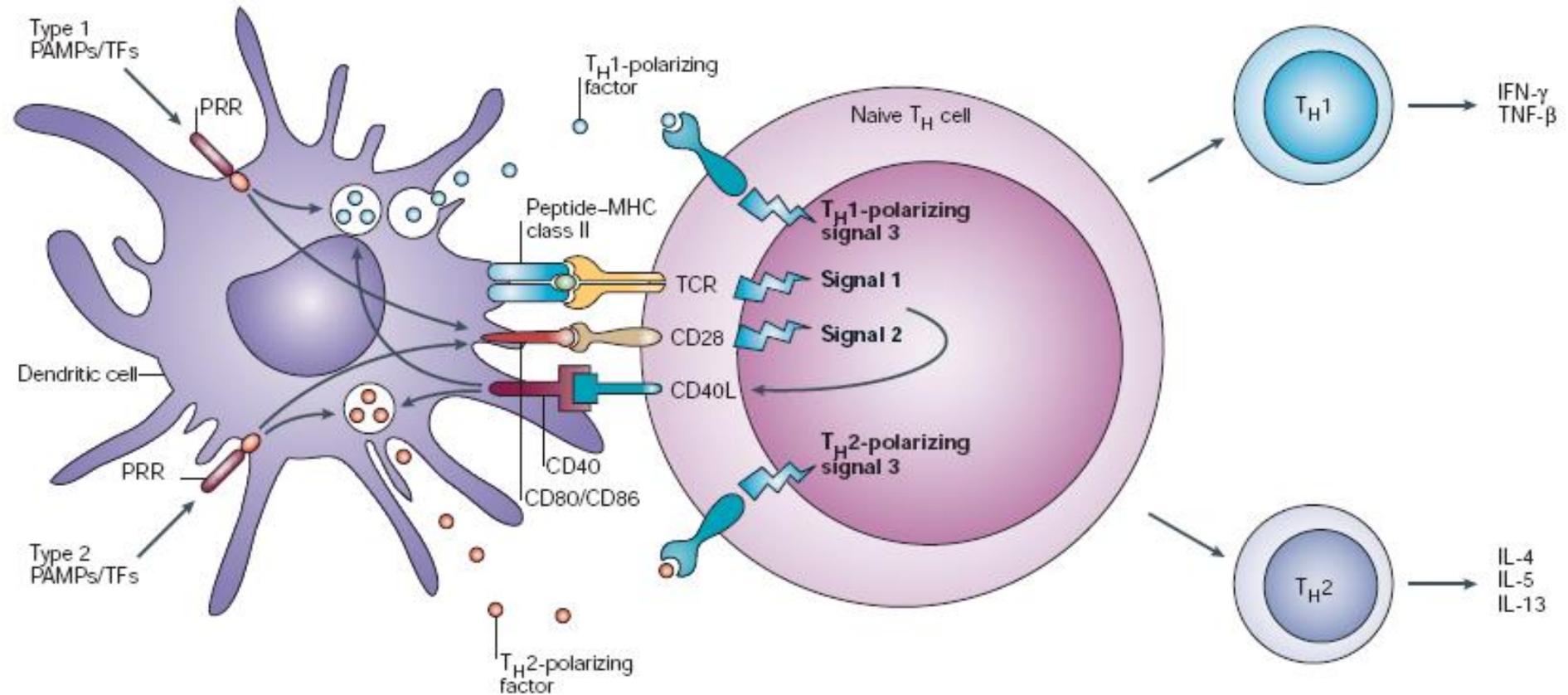
	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T <sub>H</sub> 1 cells	CD4 T <sub>H</sub> 2 cells	CD4 T <sub>H</sub> 17 cells	T <sub>FH</sub> cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell						
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response Promote barrier integrity (skin, intestine)	B-cell help Isotype switching Antibody production	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> ) Extracellular bacteria	Helminth parasites	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Fungi ( <i>Candida albicans</i> )	All types	

**Le cellule linfoidi innate o ILCs**  
**(*Innate Lymphoid Cells*)**

# *Adaptive vs. Innate* *Lymphocytes*

1. *TCR*
2. *Co-stimulation*
3. *Cytokines*

# Adaptive vs. Innate Lymphocytes



*Days / Weeks*

# *Adaptive vs. Innate Lymphocytes*

1. TCR

2. Co-stimulation

3. Cytokines

***Hours!!!***

# Le cellule linfoidi innate o ILCs (*Innate Lymphoid Cells*)

- Linfociti vs. Linfoidi (no TCR!)
- Caratteristiche e funzioni simili ai linfociti T helper (3 popolazioni con diversa produzione di citochine, importanza di fattori di trascrizione specifici)
- Attivazione diversa rispetto ai linfociti T helper: importanza delle citochine rilasciate nell'ambiente in seguito a infezioni o a danno tissutale
- Rare nel sangue, ma presenti in maggior numero nei tessuti (mucose): velocità di azione
- Progenitore linfoide comune a T e NK

# Effector features of immune cells

2008



Innate



NK cells

Adaptive



CTL



Th1



Th2



Th17



Th22

**Cytotoxic**

Granzymes,  
Perforin

**Type I**

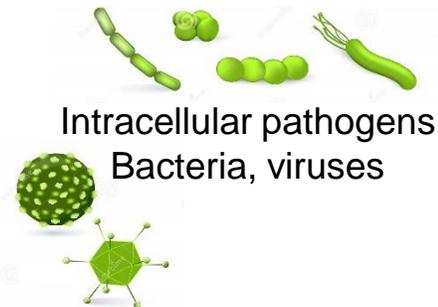
IFN-gamma, TNF-alfa,  
CCL3-5

**Type II**

IL-4, IL-5, IL-13

**Type III**

IL-17, IL-22



Intracellular pathogens  
Bacteria, viruses

Extracellular pathogens  
Parasites, worms



Extracellular bacteria  
and fungi





# The expanding family of ILCs

Innate



NK cells



ILC1



ILC2



Lti-like



NCR+ILC3

Adaptive



CTL



Th1



Th2



Th17



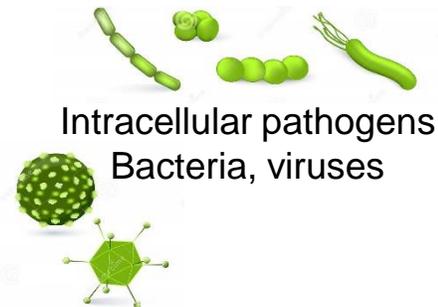
Th22

**Cytotoxic**  
Granzymes,  
Perforin

**Type I**  
IFN-g, TNF-a,  
CCL3-5

**Type II**  
IL-4, IL-5, IL-13

**Type III**  
IL-17, IL-22



Intracellular pathogens  
Bacteria, viruses

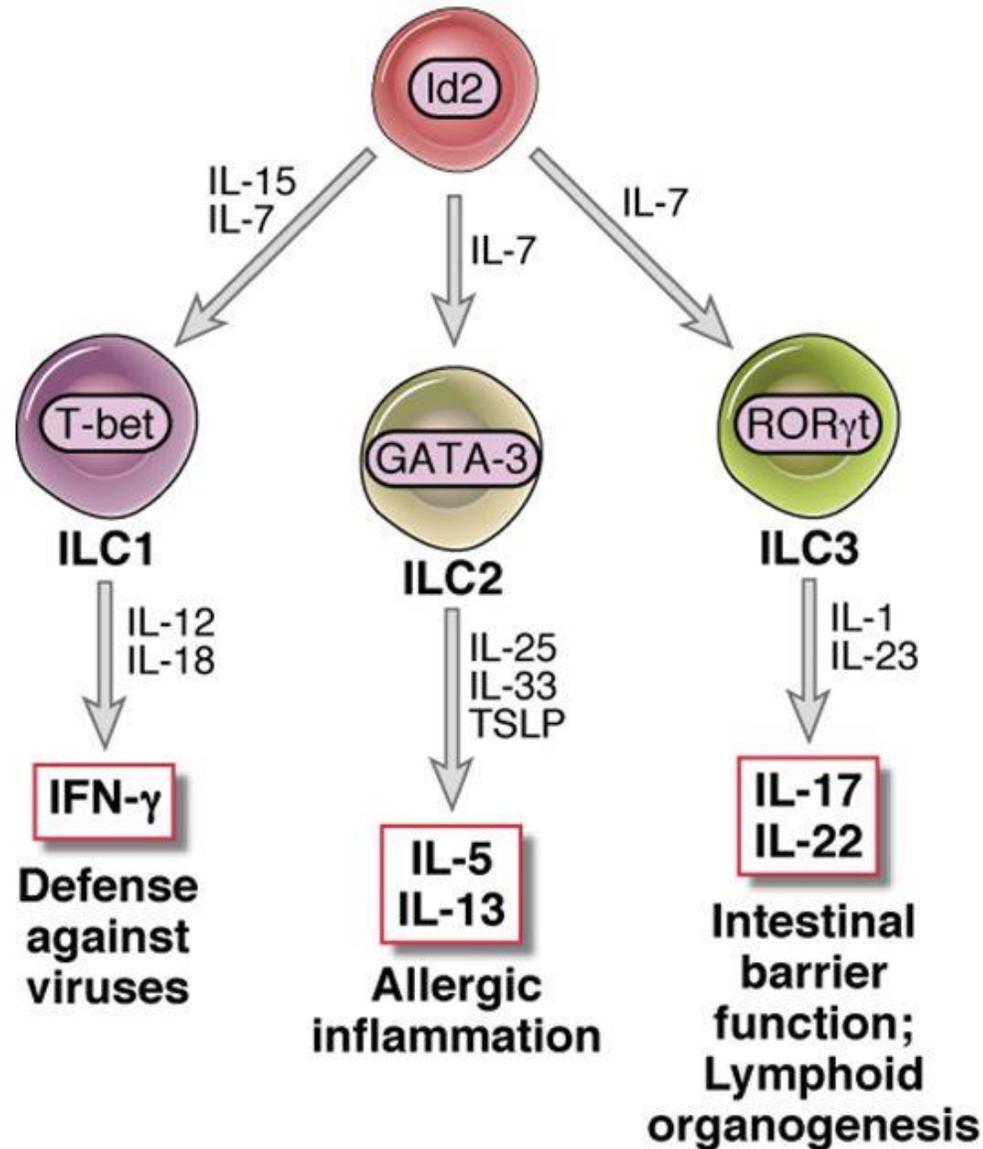
Extracellular pathogens  
Parasites, worms



Extracellular bacteria  
and fungi



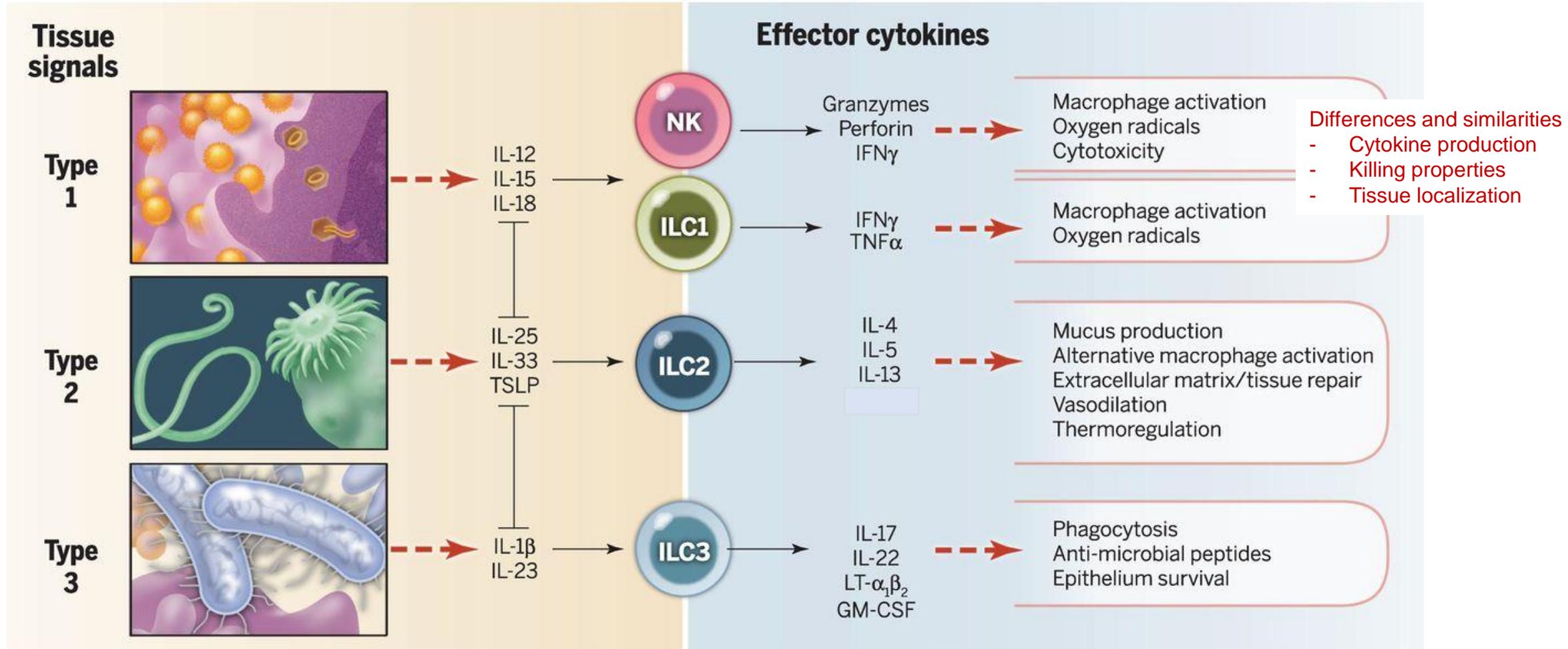
# Le cellule linfoidi innate o ILCs (Innate Lymphoid Cells)



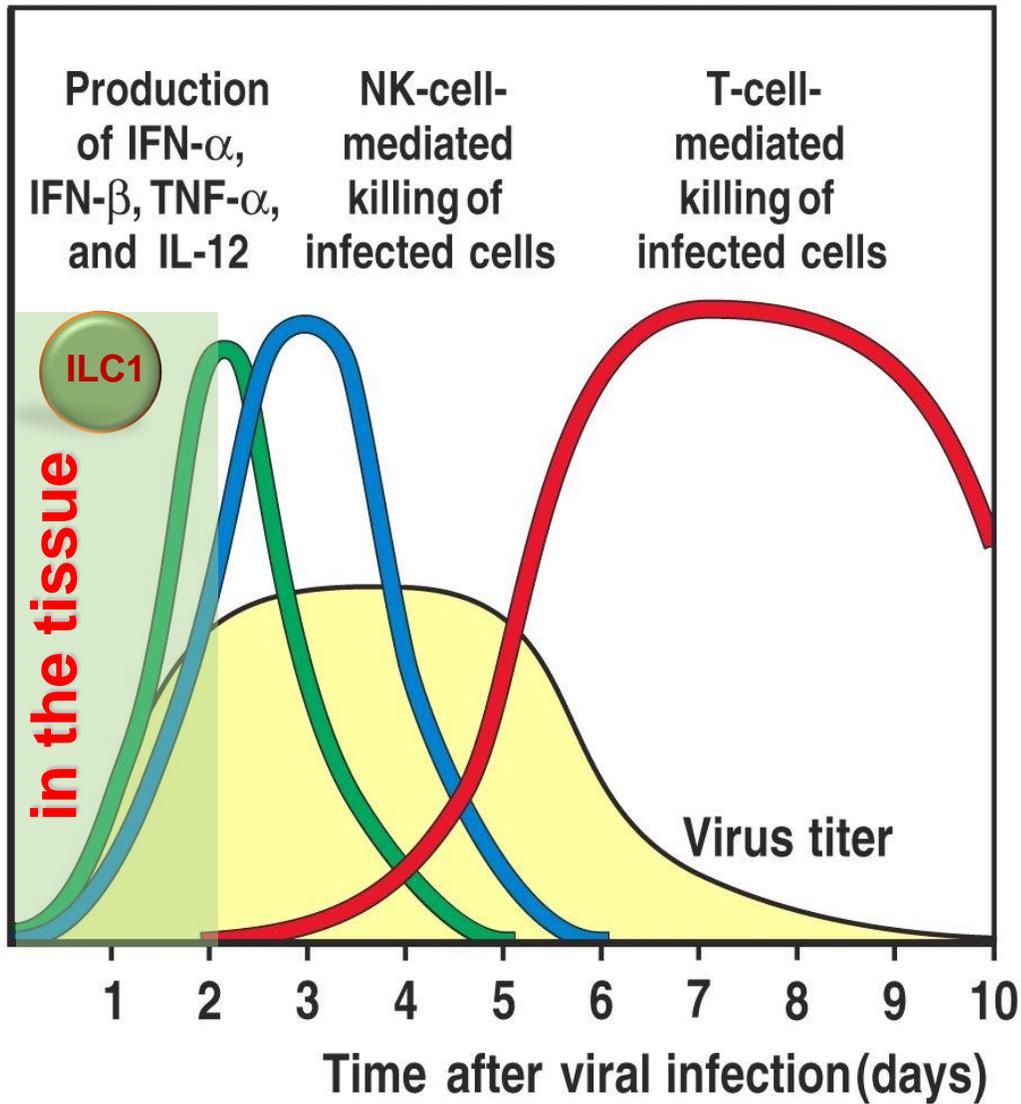
*ILCs make many of the same cytokines as T cells but lack TCRs (detected in RAG-/- mice); typically respond to tissue cytokines*

*May contribute to early cytokine responses in host defense and inflammatory diseases*

# ILCs HETEROGENEITY AND FUNCTIONAL SPECIALIZATION



**Why do exist different IFN-gamma producing lymphocytes?**



**Complementary strategies  
in the defense against  
intracellular pathogens!**