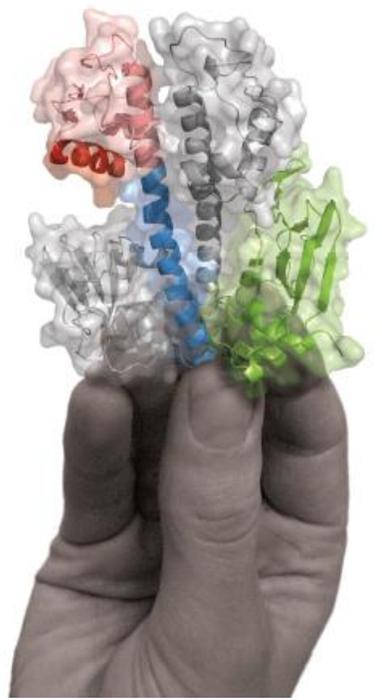




la Scienza a portata di mano

Comunicazione delle Scienze Biomediche
Prof.ssa Cristina Cerboni



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

Anno Accademico 2024-2025

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

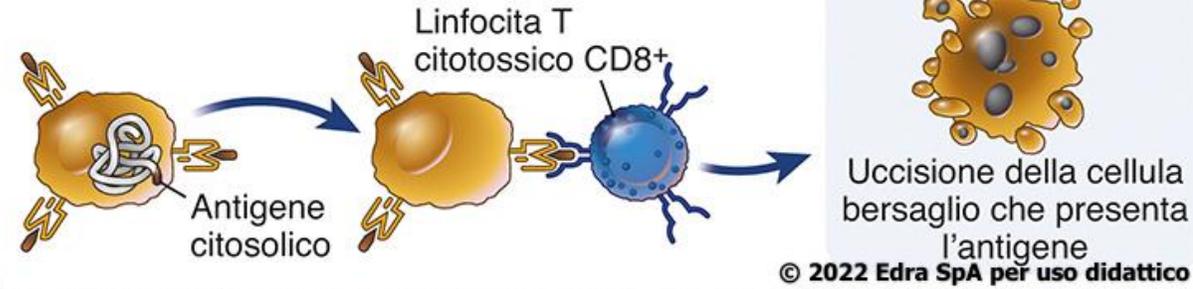
Le molecole MHC delle due classi presentano
antigeni diversi
a linfociti T diversi

Cattura o sintesi
dell'antigene

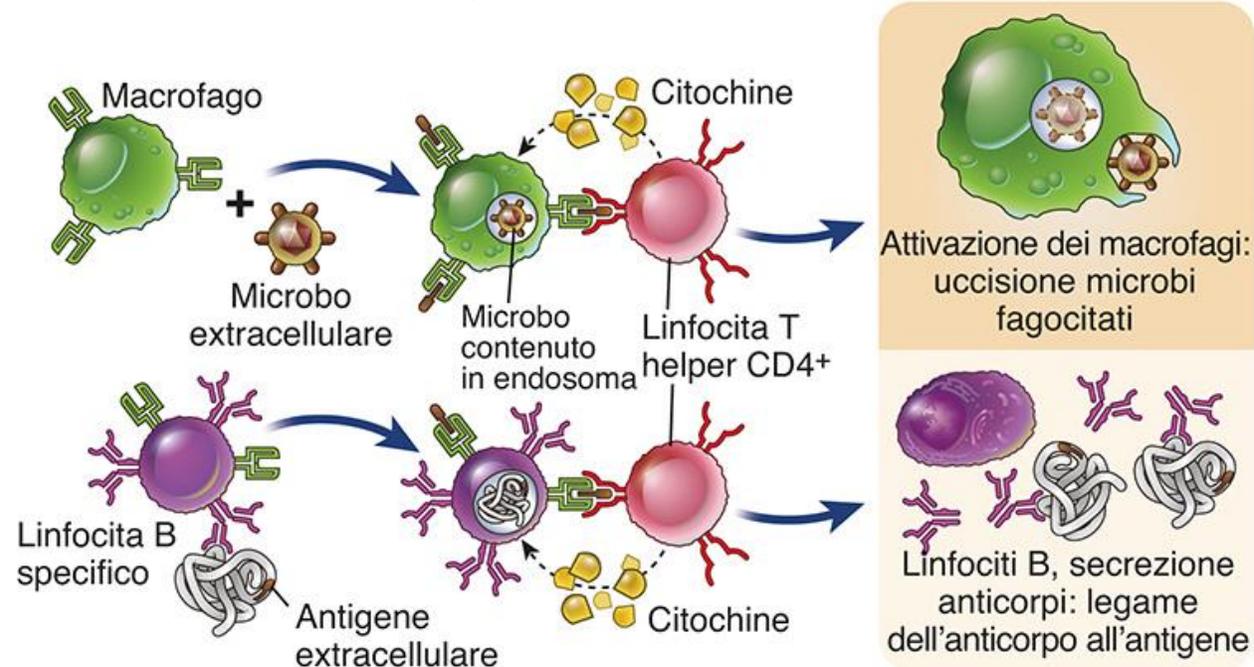
Presentazione
dell'antigene

Funzioni effettrici
dei linfociti T

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



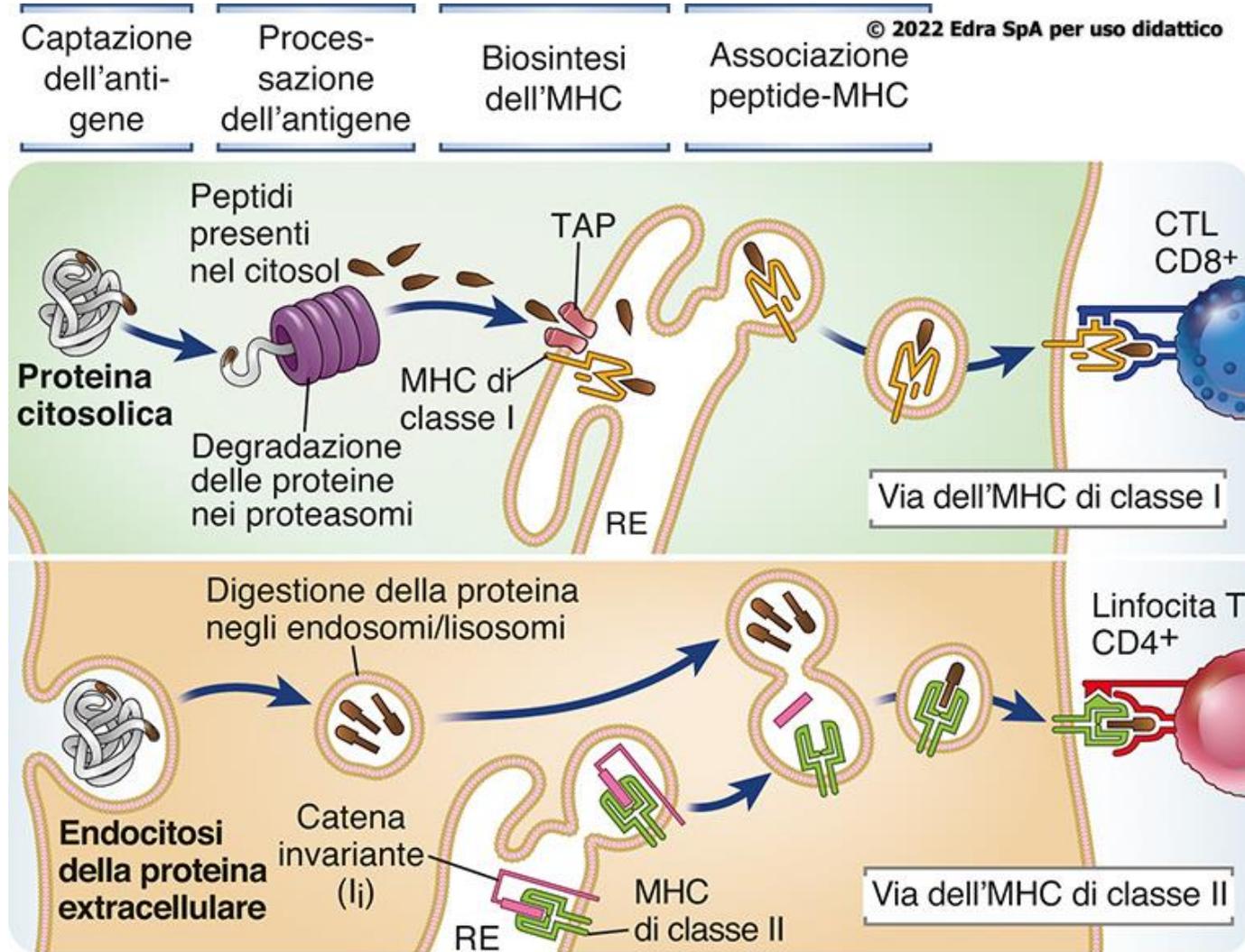
B Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



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

via endogena

via esogena



La maturazione dei linfociti T nel timo



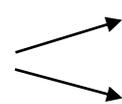
riconoscimento di antigeni estranei associati a molecole MHC autologhe

RESTRIZIONE AL SELF

non riconoscimento di costituenti propri dell'organismo

TOLLERANZA AL SELF

funzione effettrice

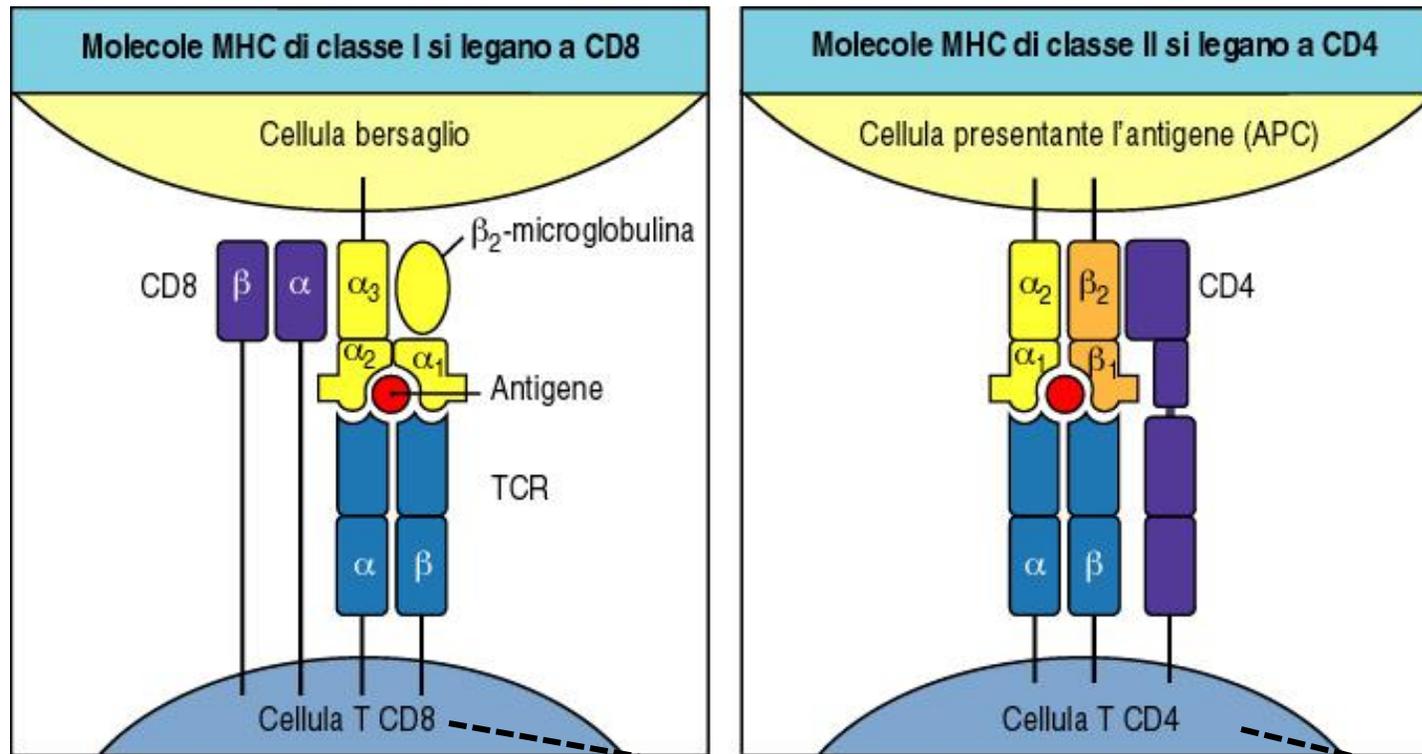


(CD8+) citotossicità

(CD4+) produzione di citochine

Cosa fanno i linfociti T maturi?

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

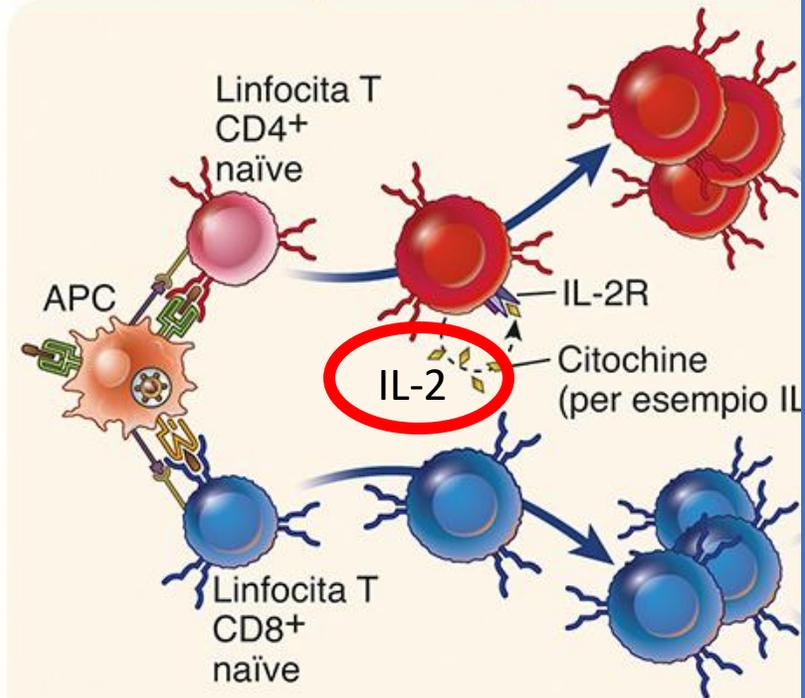


Quali sono le conseguenze dell'interazione TCR/CD8/MHC-I? e TCR/CD4/MHC-II?

I fenomeni coinvolti nella risposta dei linfociti T

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

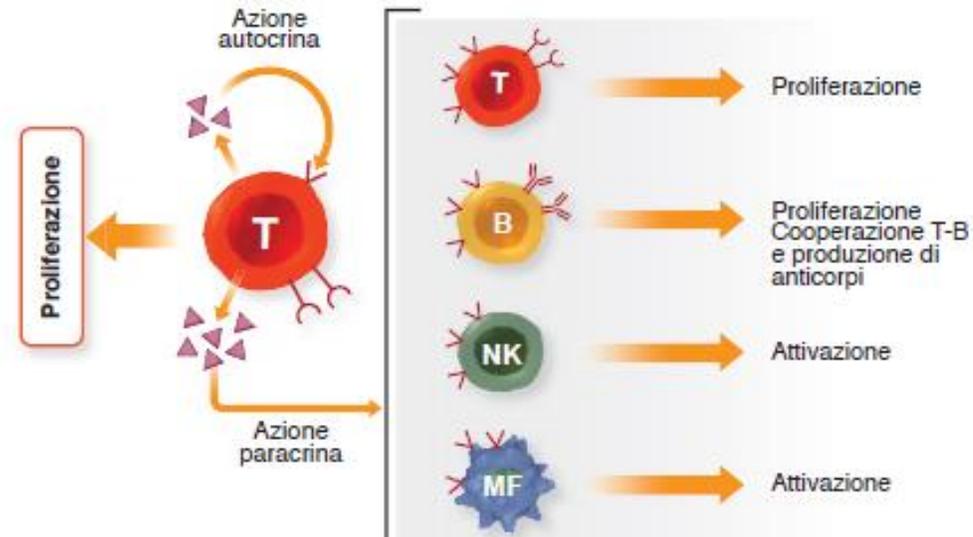
Riconoscimento dell'antigene	Attivazione del linfocita	Proliferaazione
------------------------------	---------------------------	-----------------



© 2022 Edra SpA per uso didattico

Organi linfoidi

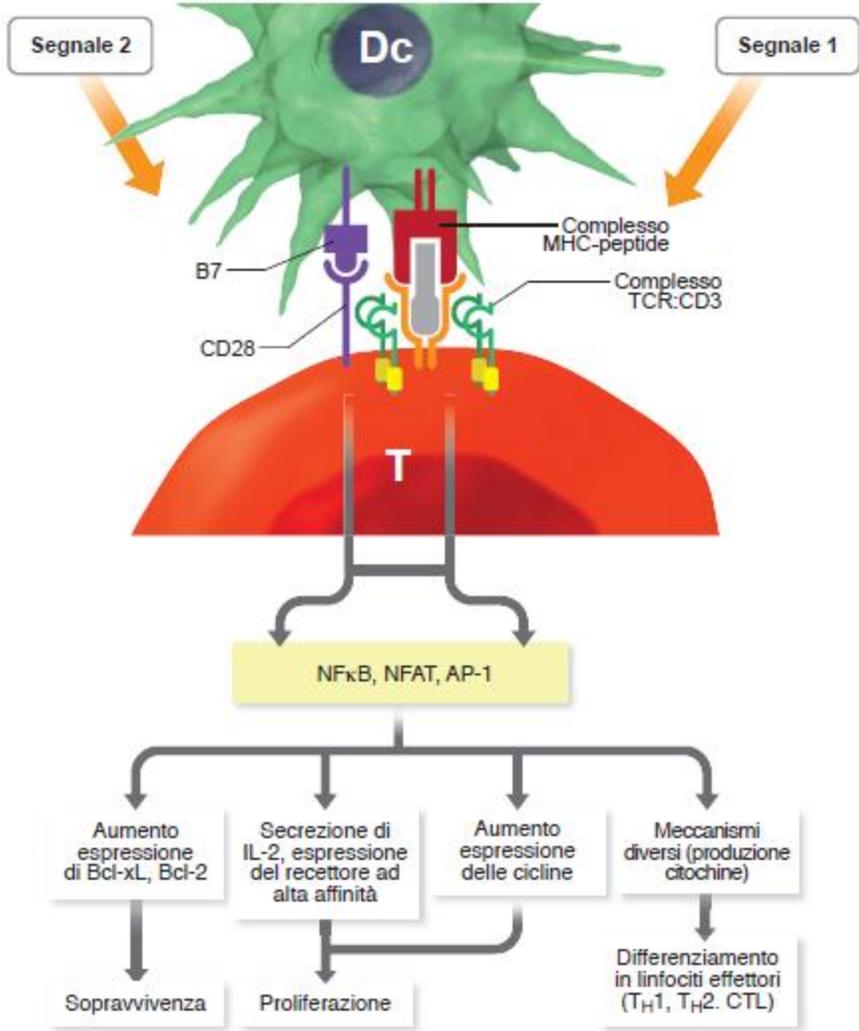
IL-2: una citochina fondamentale per i linfociti T (e non solo...)



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!

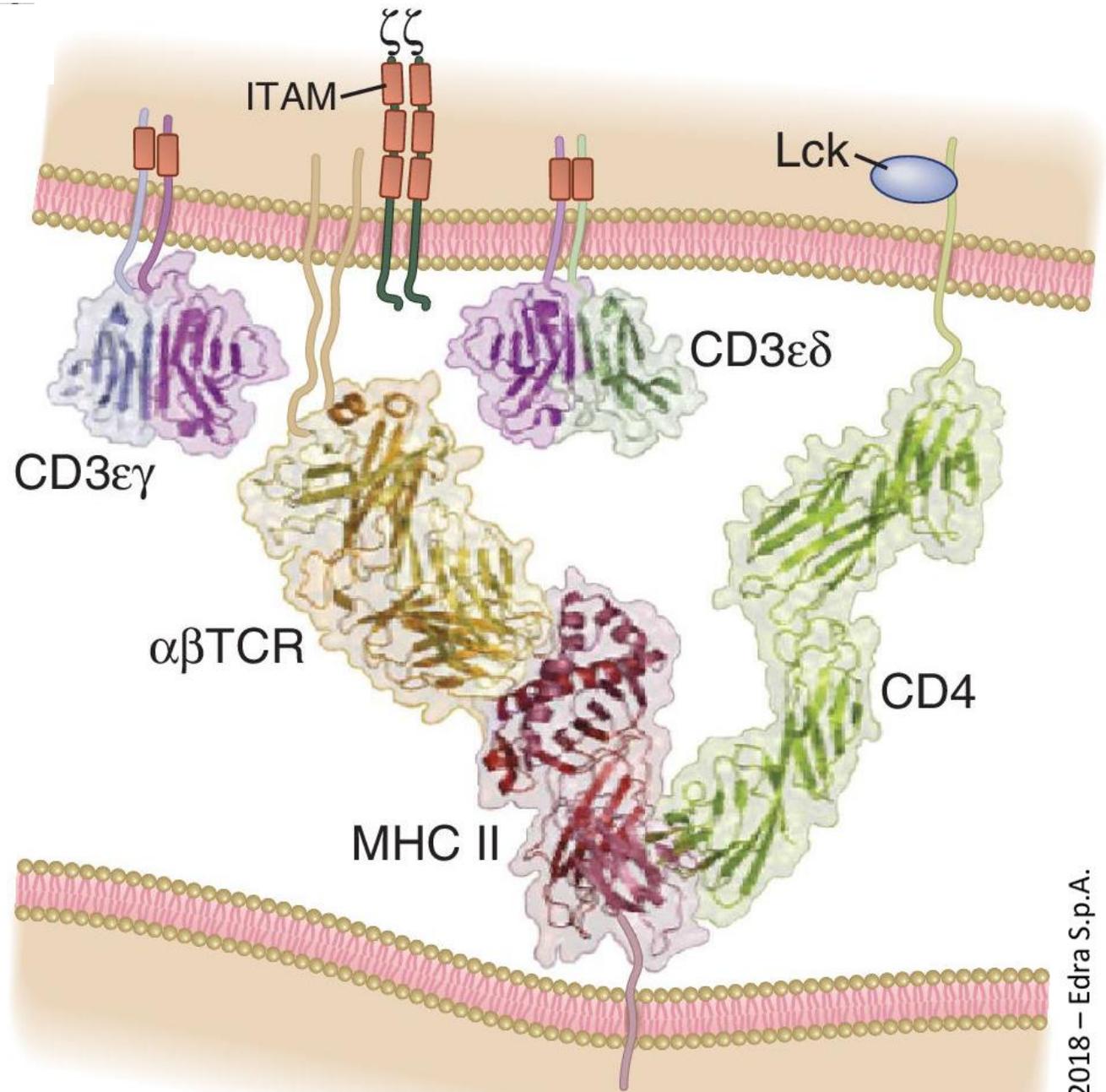
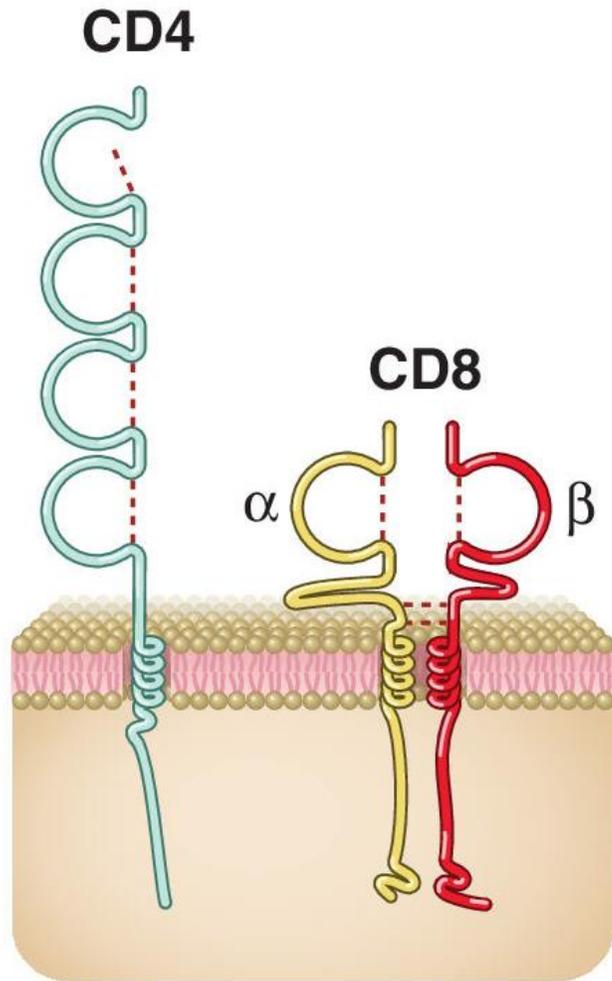


Segnale 3

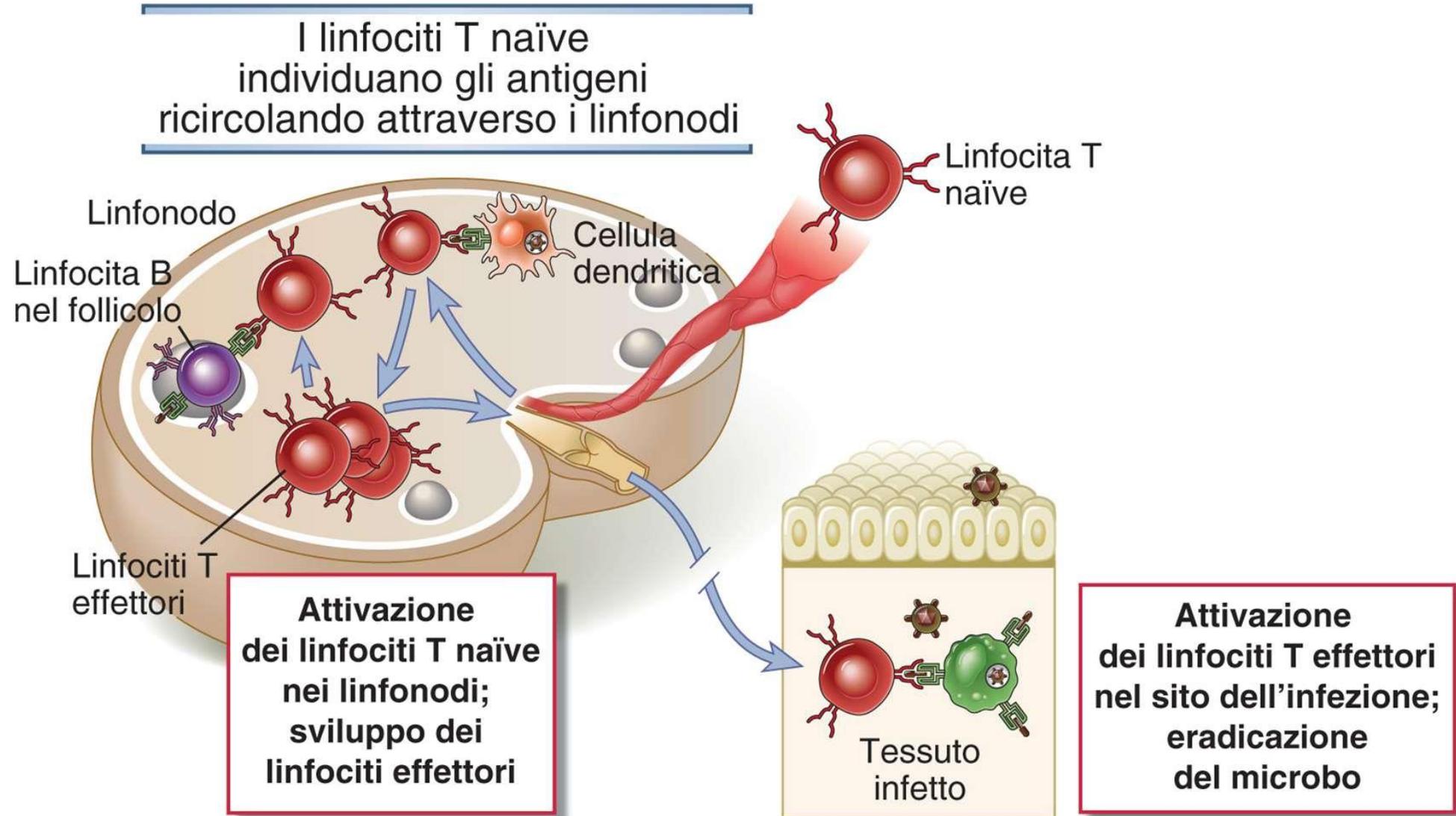
le citochine!



I co-recettori dei linfociti T



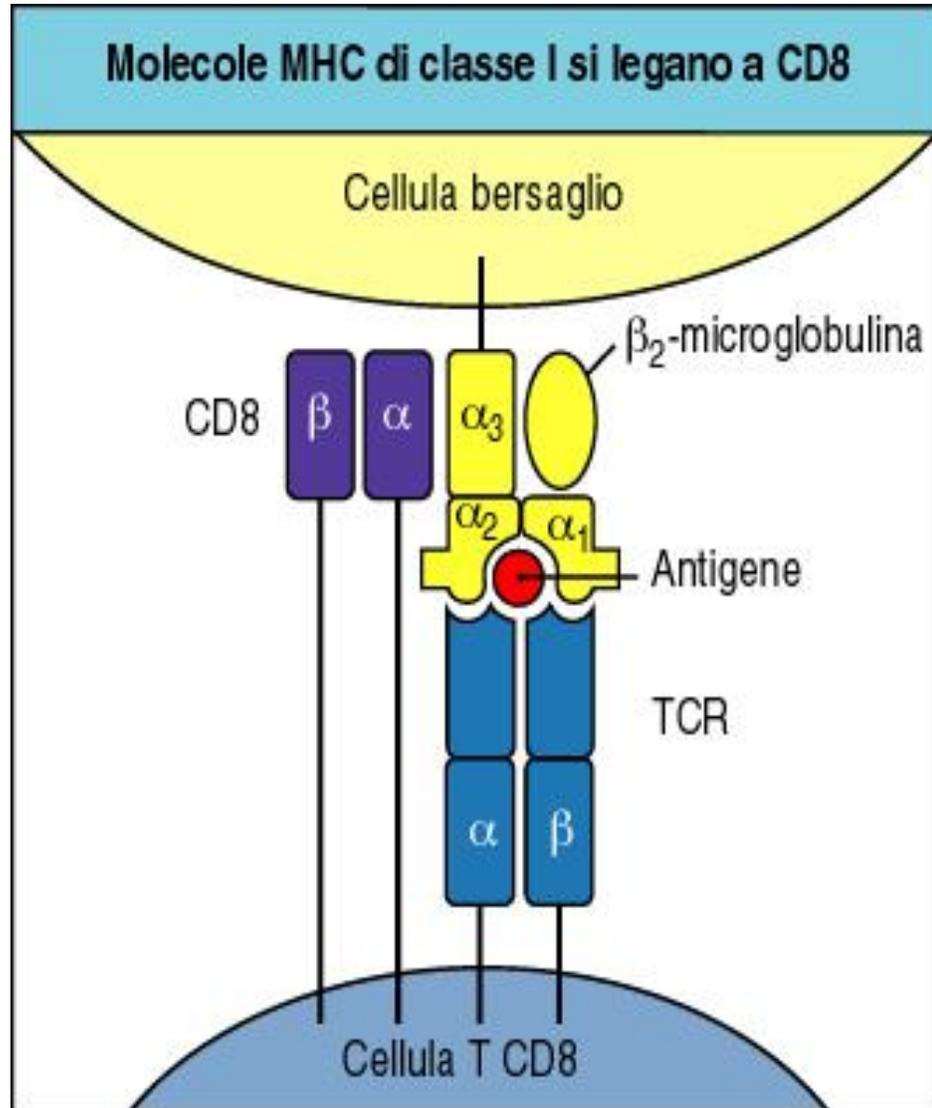
Induzione e fase effettrice della risposta immunitaria cellulo-mediata



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+

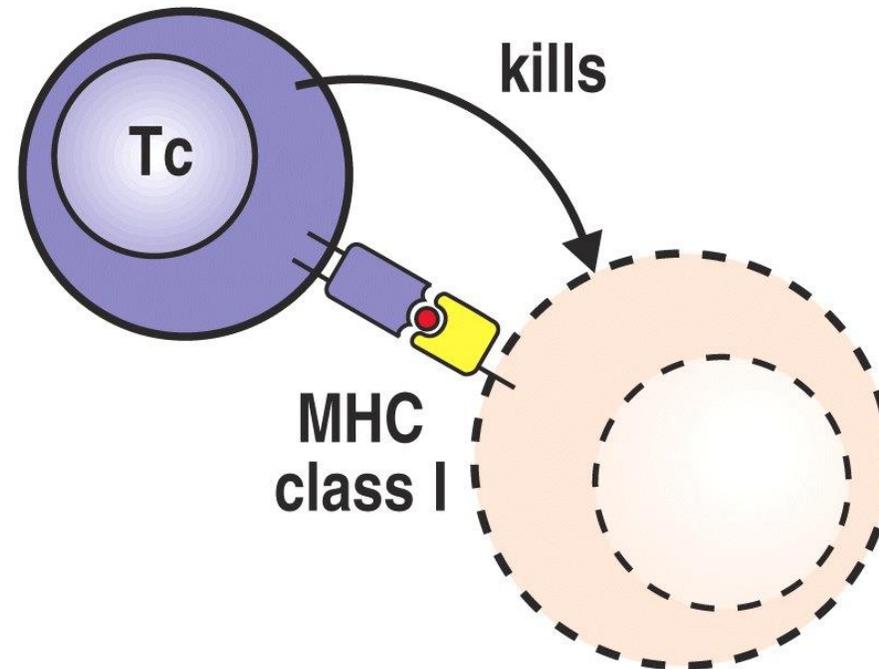


I linfociti T CD8+ riconoscono l'antigene in associazione alle molecole MHC di classe I espresse sulla superficie della cellula bersaglio.

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

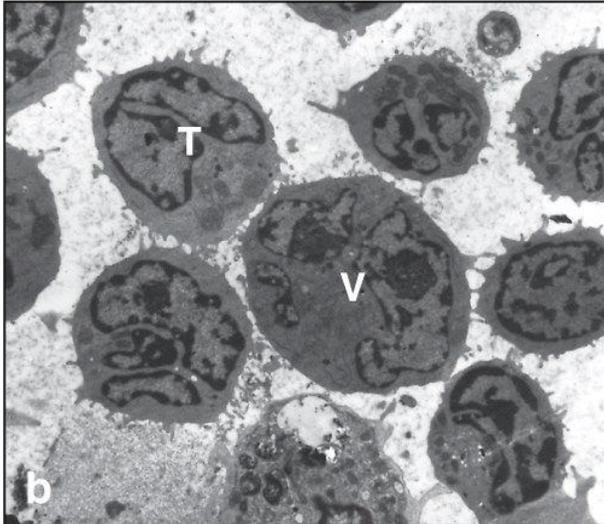
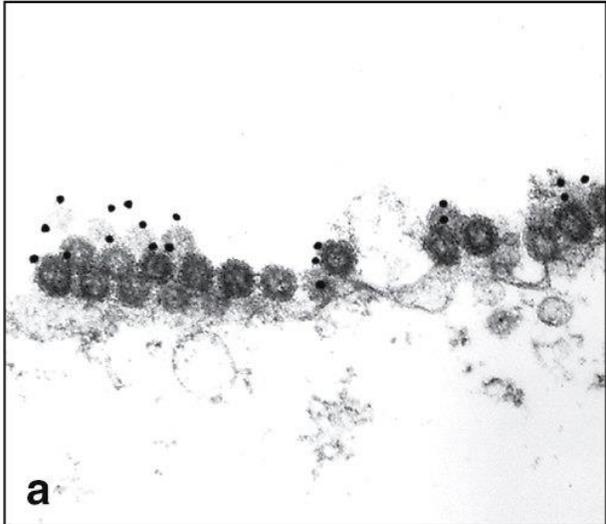
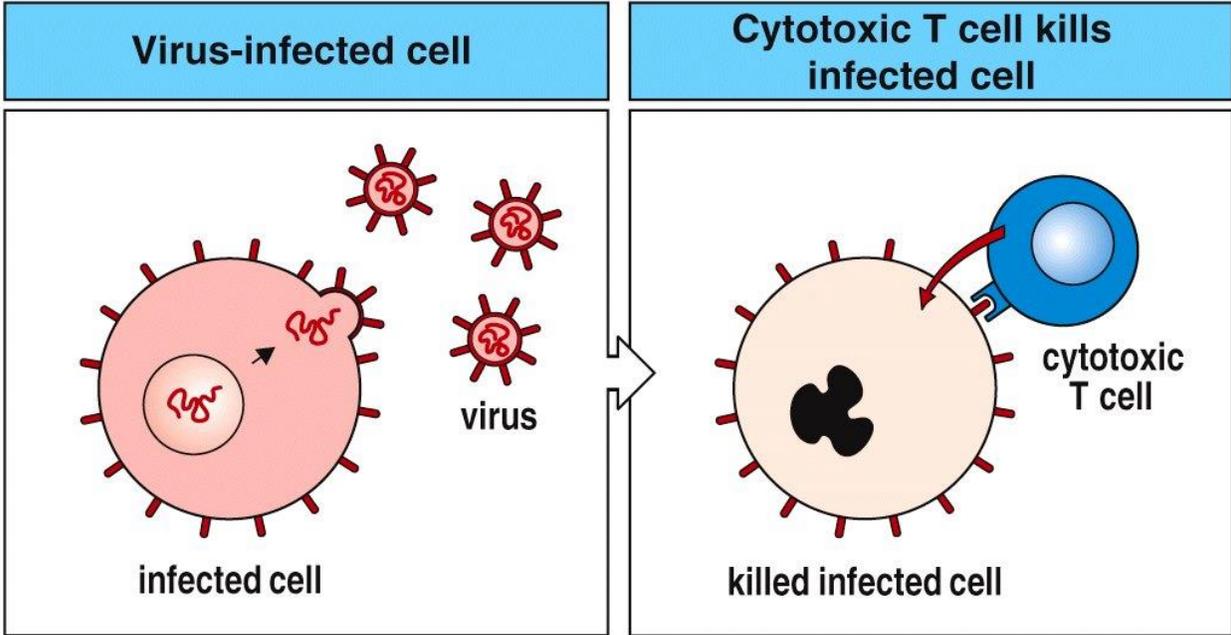
La funzione citotossica dei linfociti T

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



IL LINFOCITA T CITOTOSSICO (CTL)

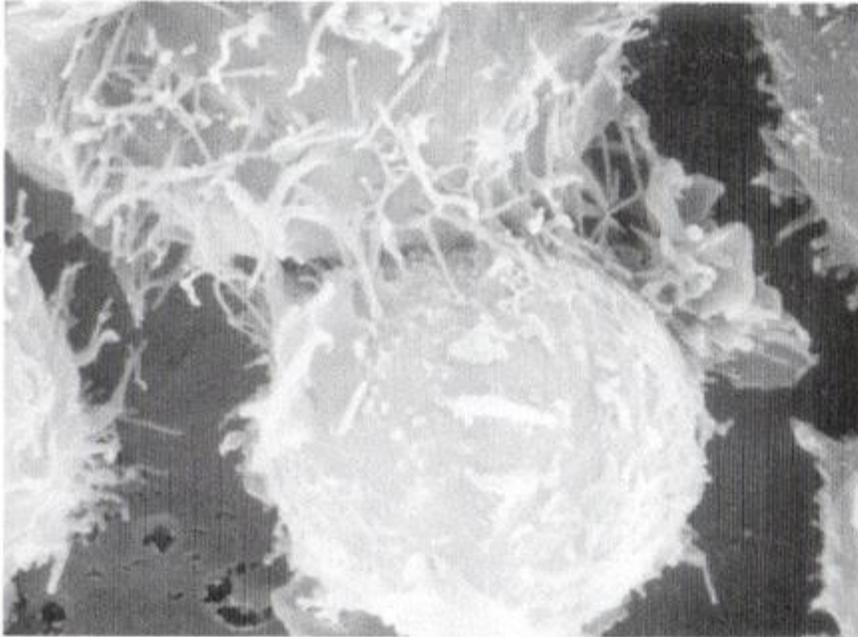
CTL: cytotoxic T lymphocyte



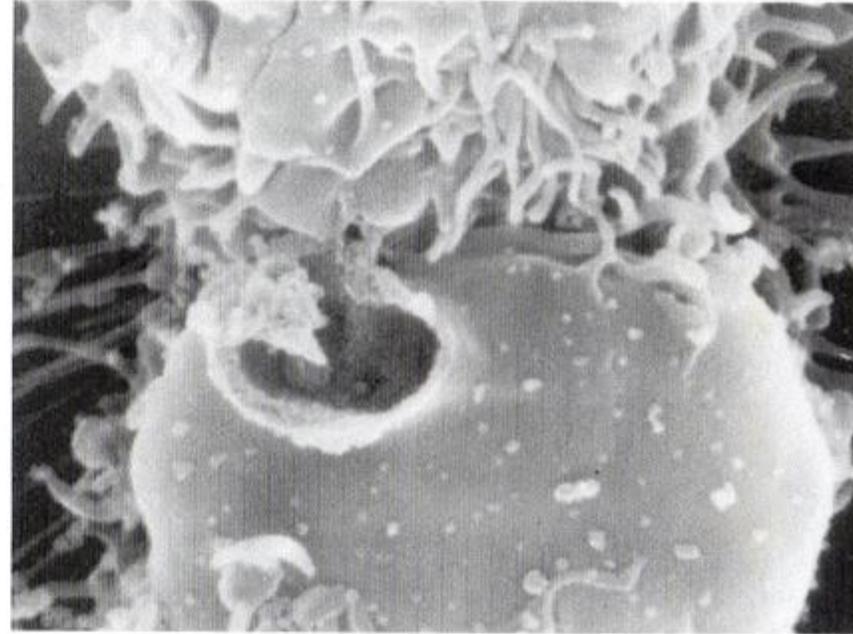
Il bacio della morte



(a)

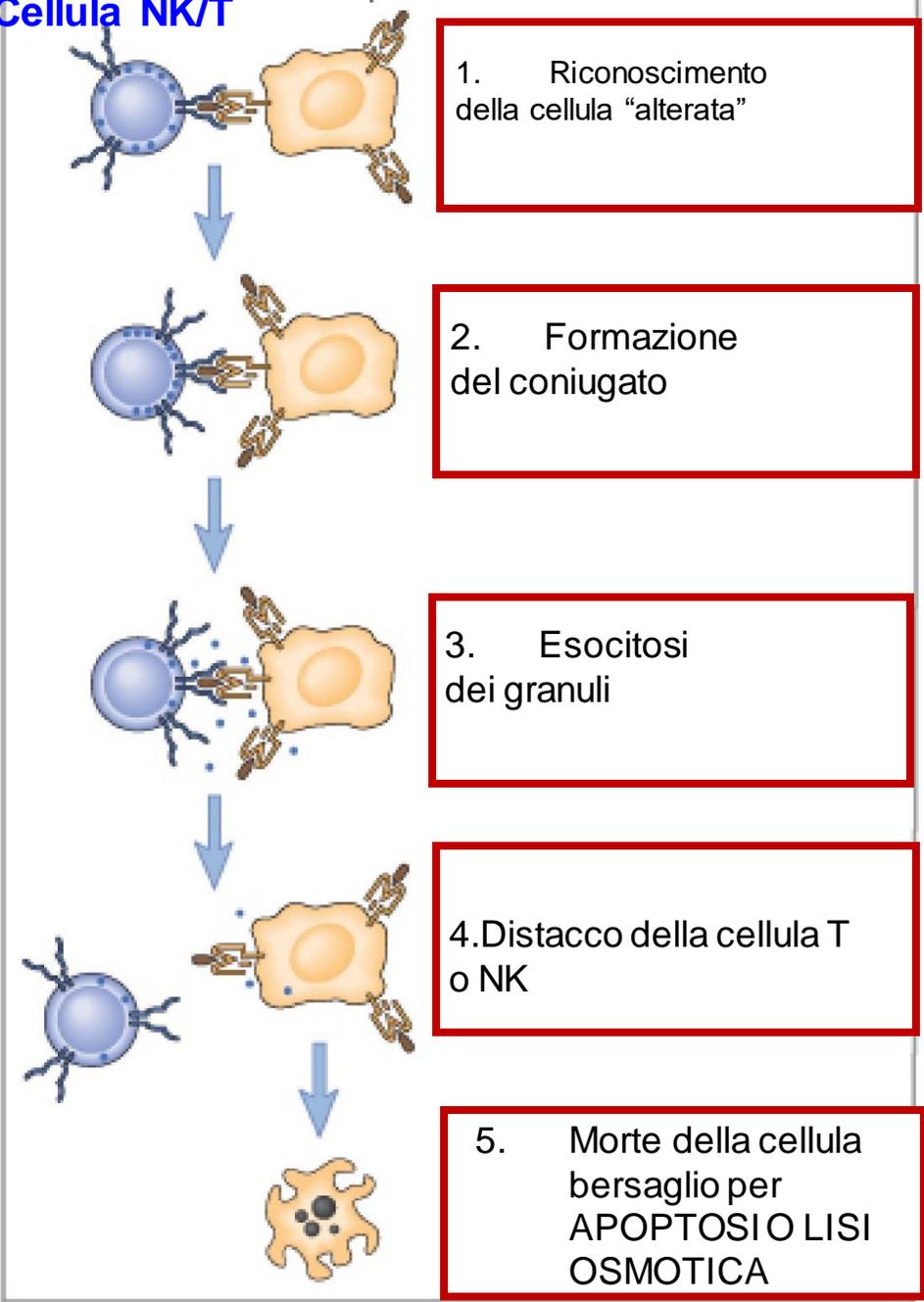


(b)



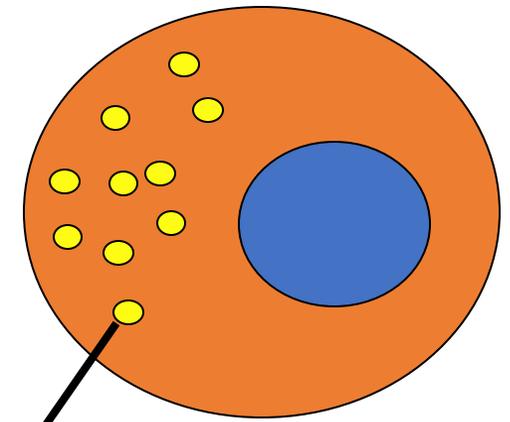
Cellula NK/T

Cellula bersaglio

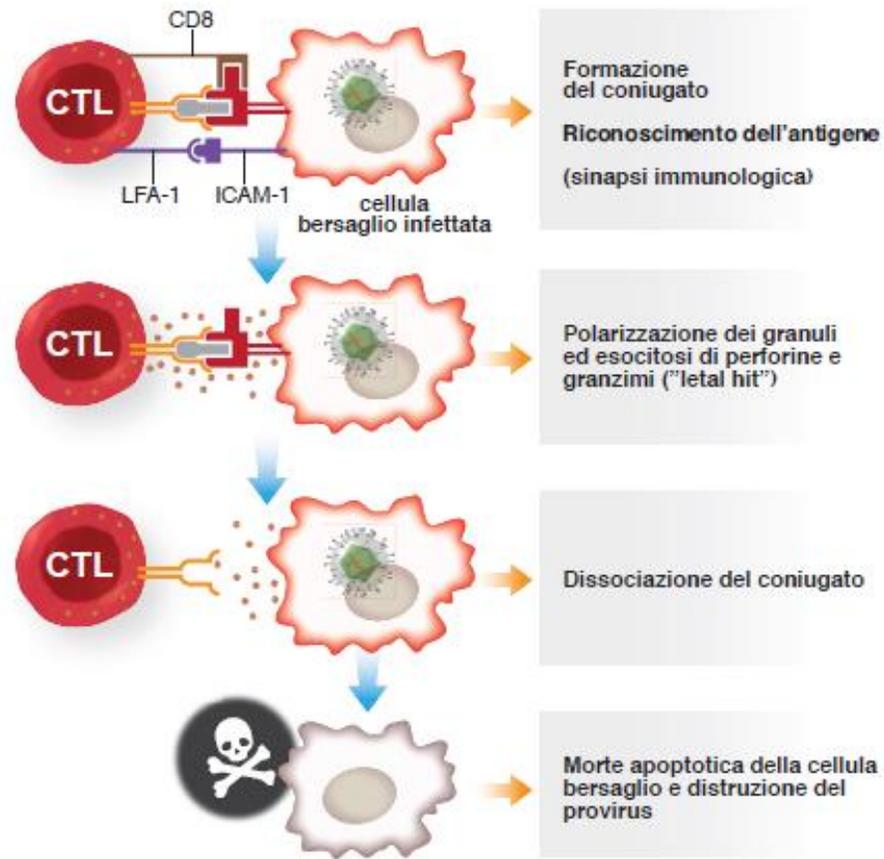


LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

LINFOCITA T CITOTOSSICO
o CELLULA NK

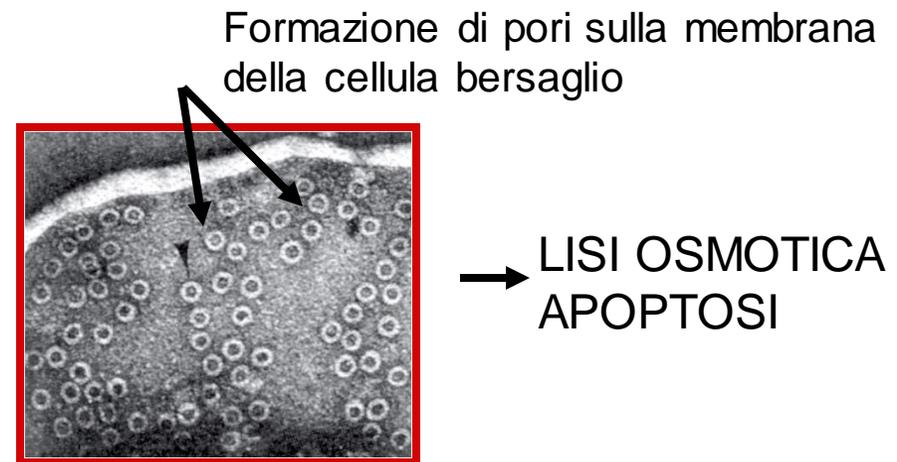
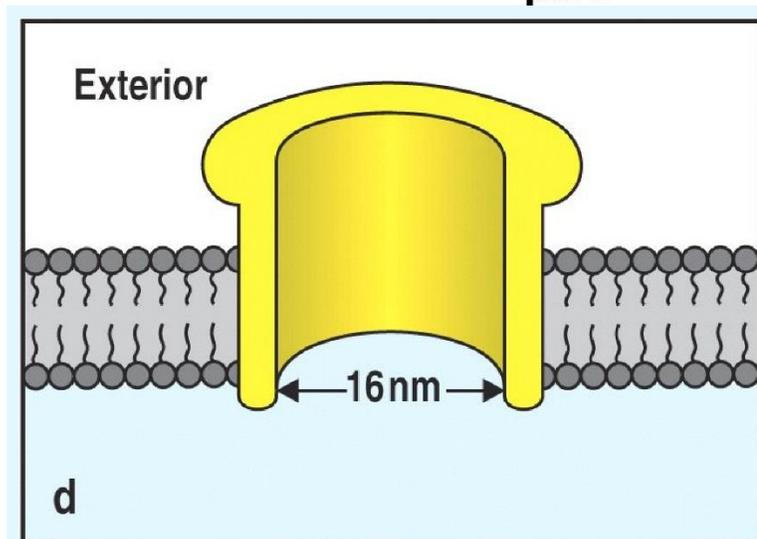
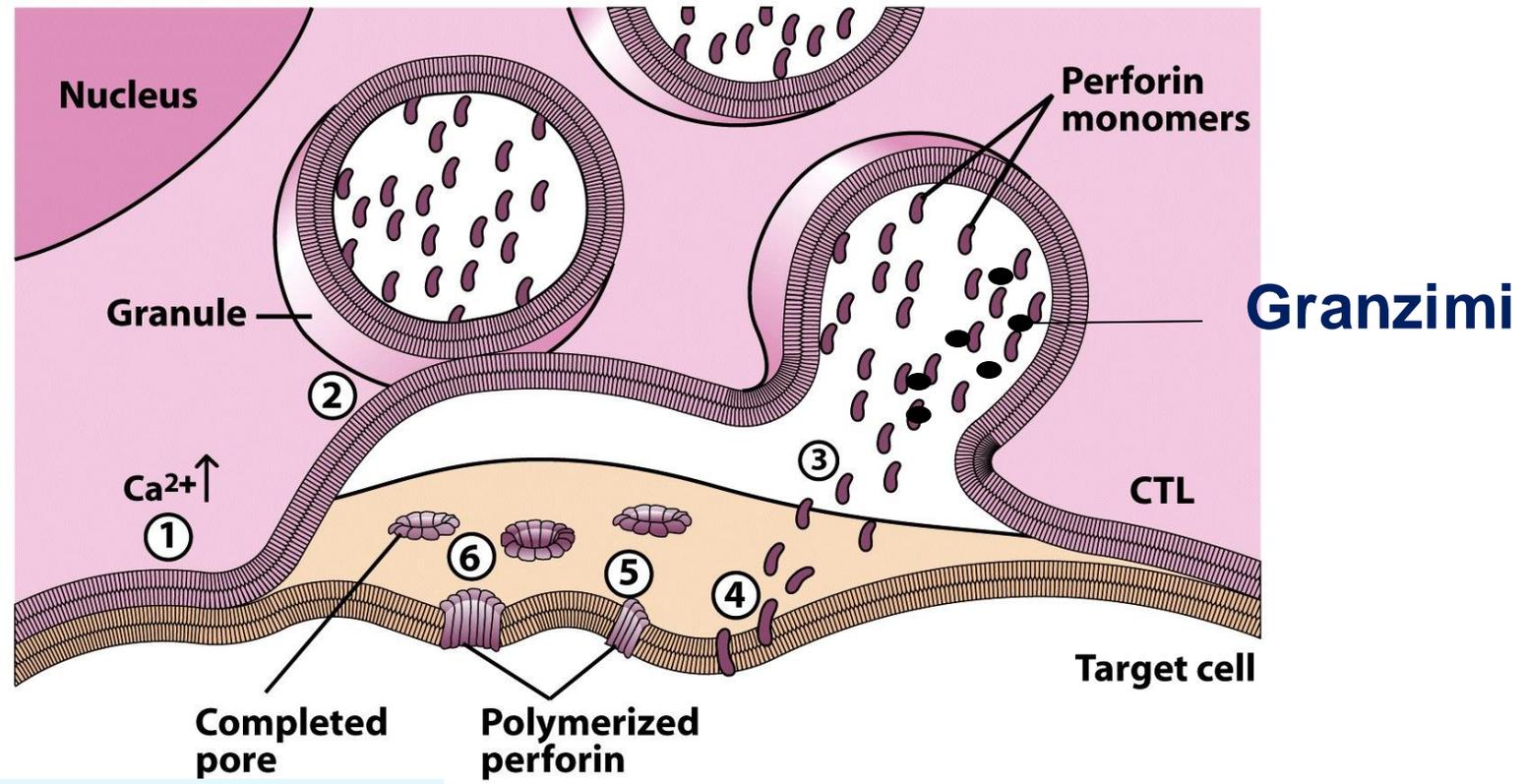


Granuli contenenti perforine e granzimi

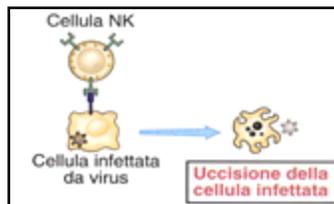
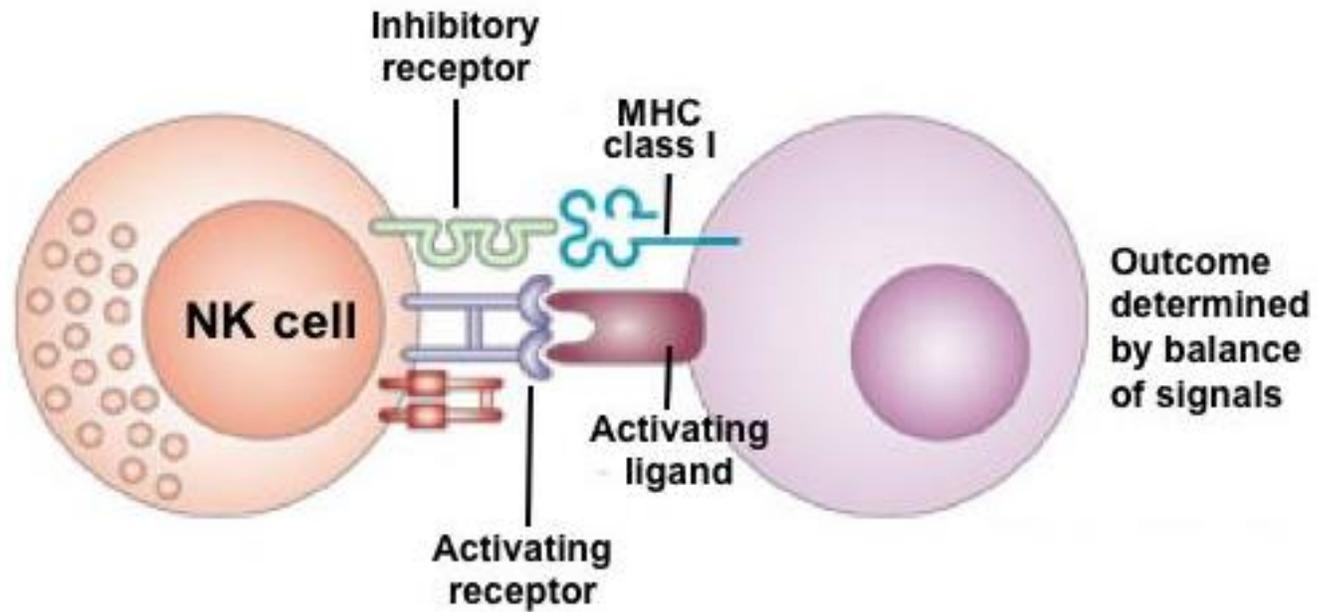


LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

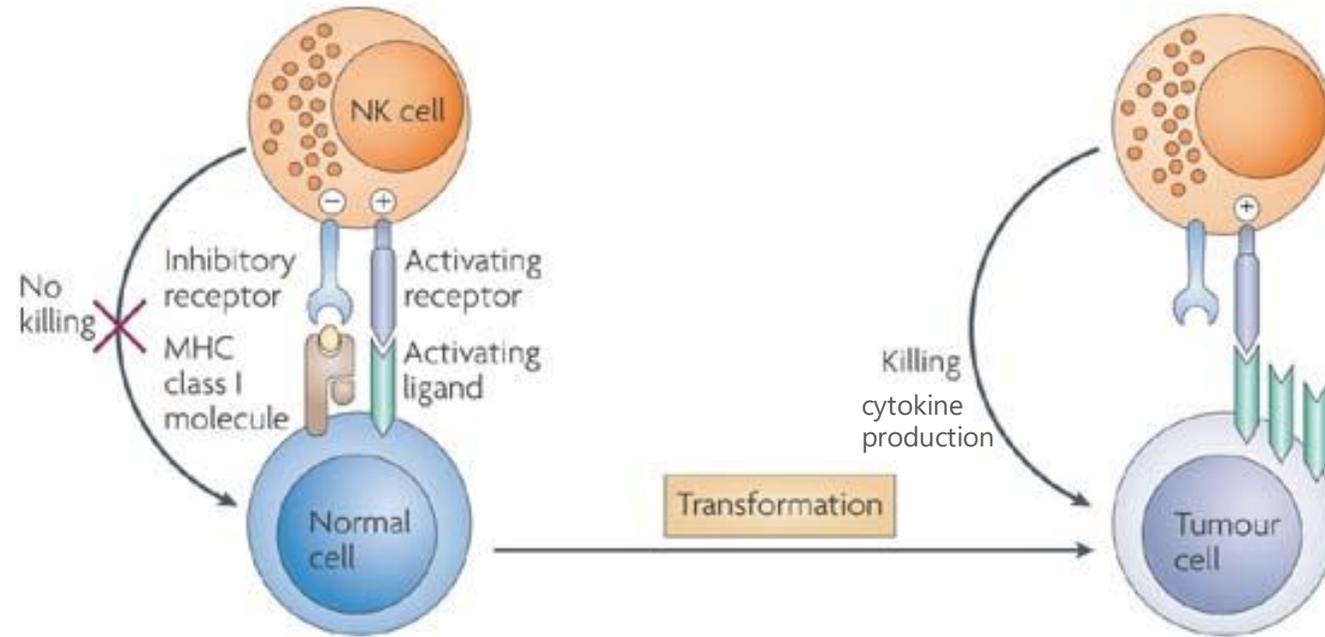
Sinergismo tra perforina e granzimi nel mediare la morte della cellula bersaglio



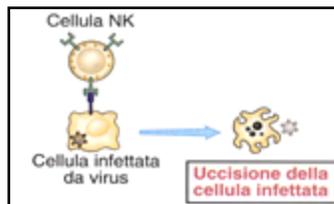
LE CELLULE NK SONO REGOLATE DA UN EQUILIBRIO DI SEGNALI ATTIVATORI E INIBITORI



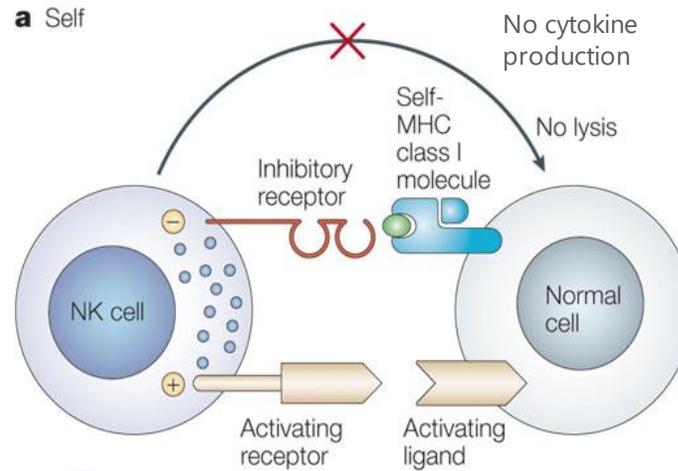
IL "MISSING-SELF"



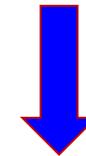
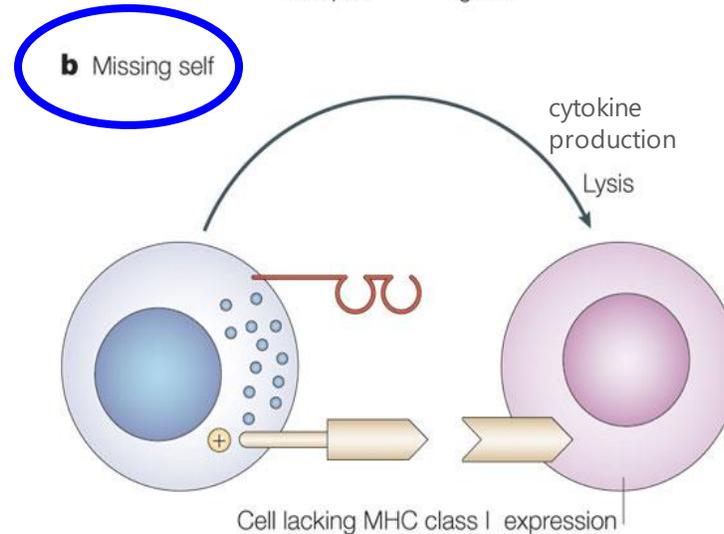
Nature Reviews | Immunology



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")



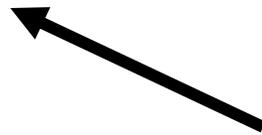
In cellule tumorali o infettate da virus, si osserva spesso una minore espressione delle molecole MHC di classe I



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

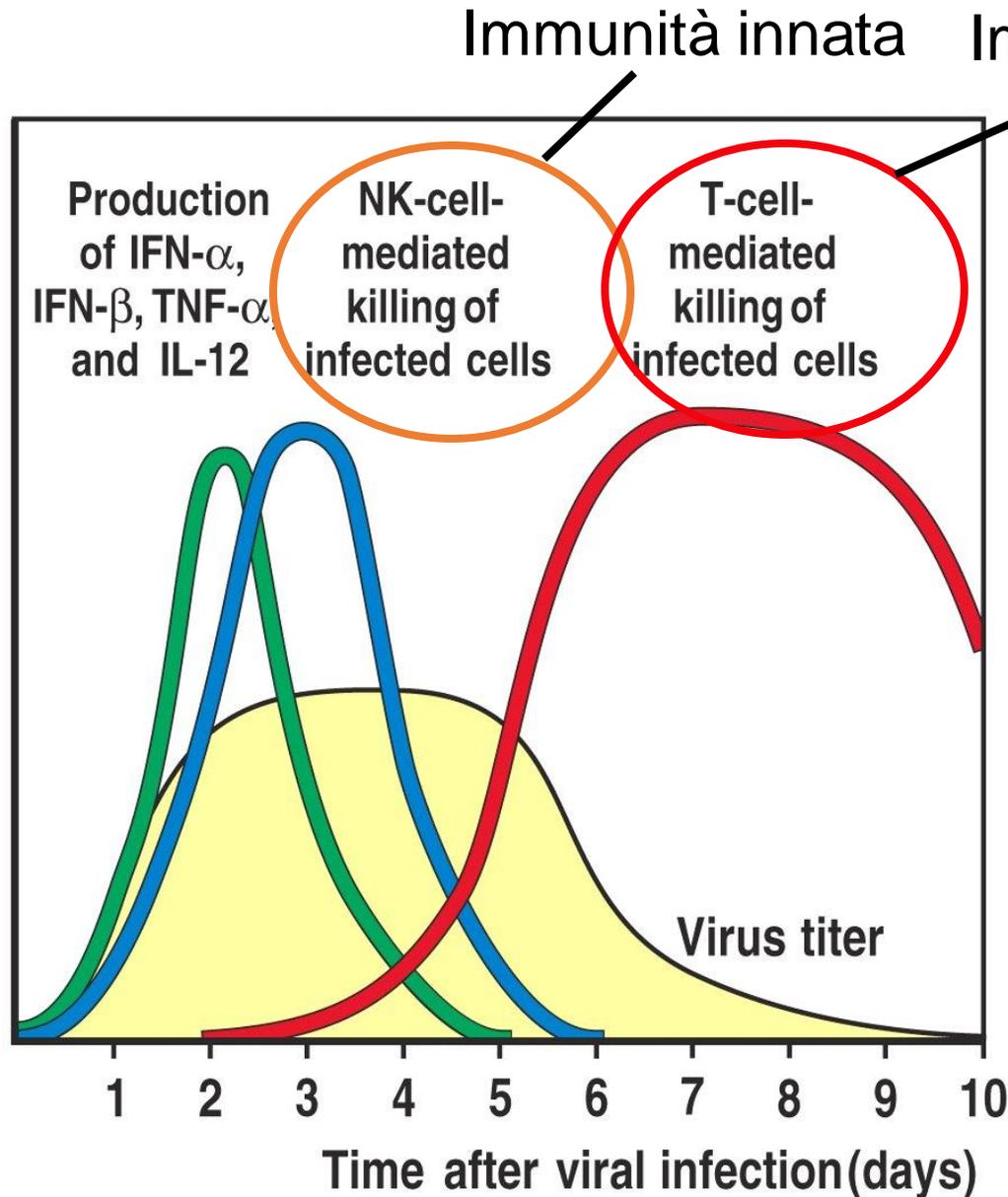
LA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

- 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?



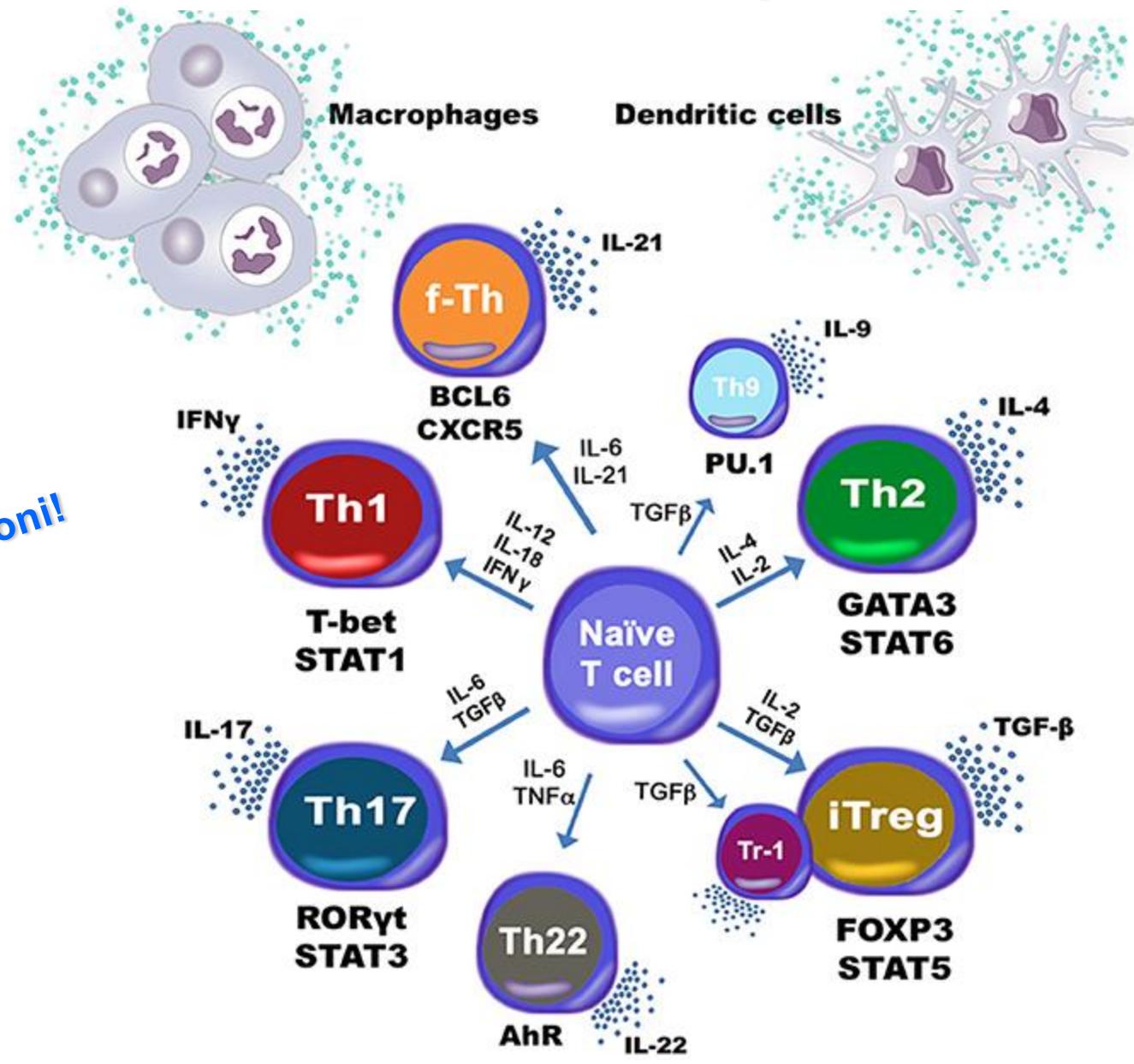
Le cellule NK e i CTL intervengono in momenti diversi della risposta immune

Strategie complementari nella difesa contro patogeni intracellulari!

Le funzioni effettrici dei linfociti T

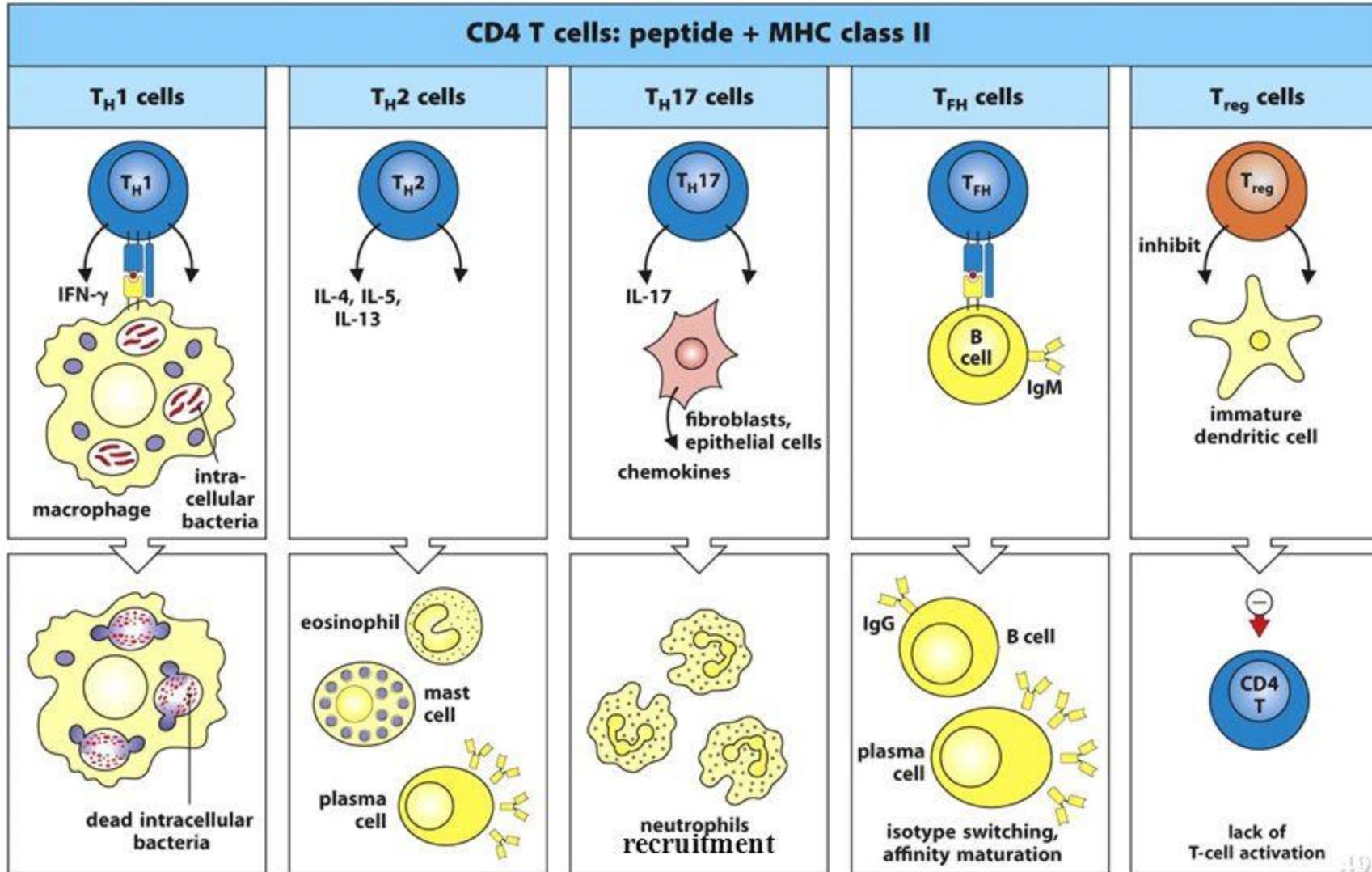
- Il **Linfocita T citotossico (CD8+)** uccide le cellule infettate.
- Il **Linfocita T helper (CD4+)** rilascia citochine e guida le risposte sia adattative che innate.

I linfociti T helper

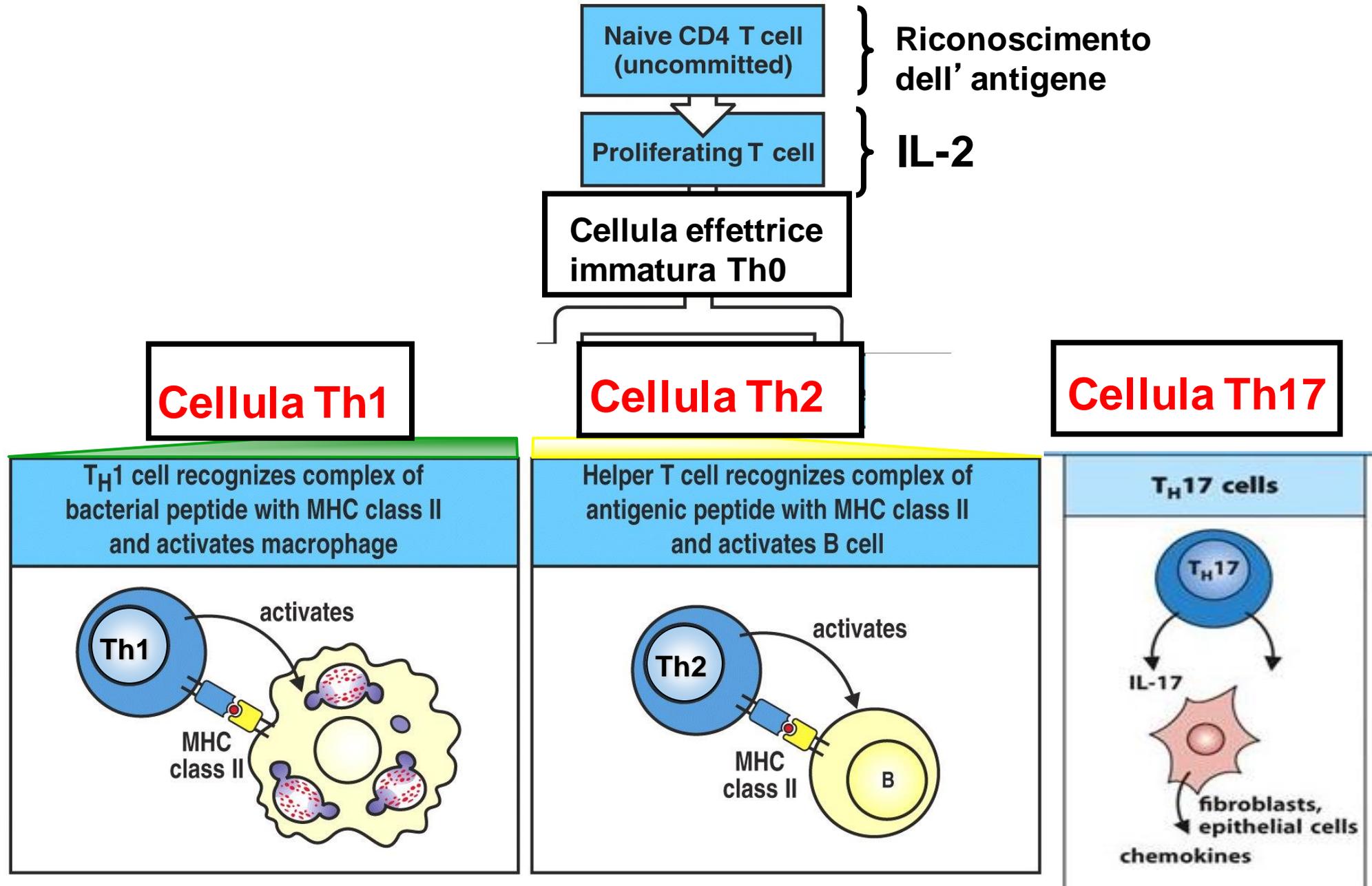


diverse sottopopolazioni!

I linfociti T helper



Th1, Th2 e Th17



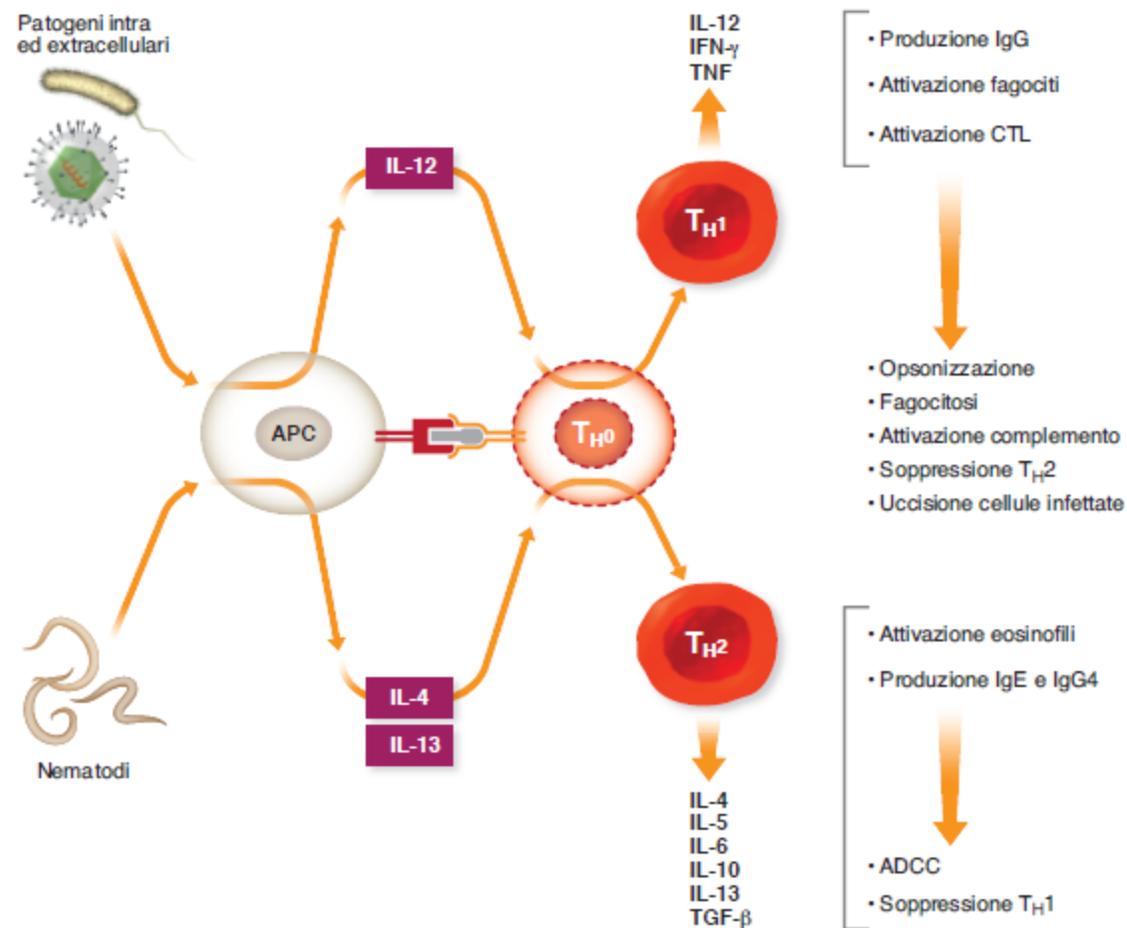


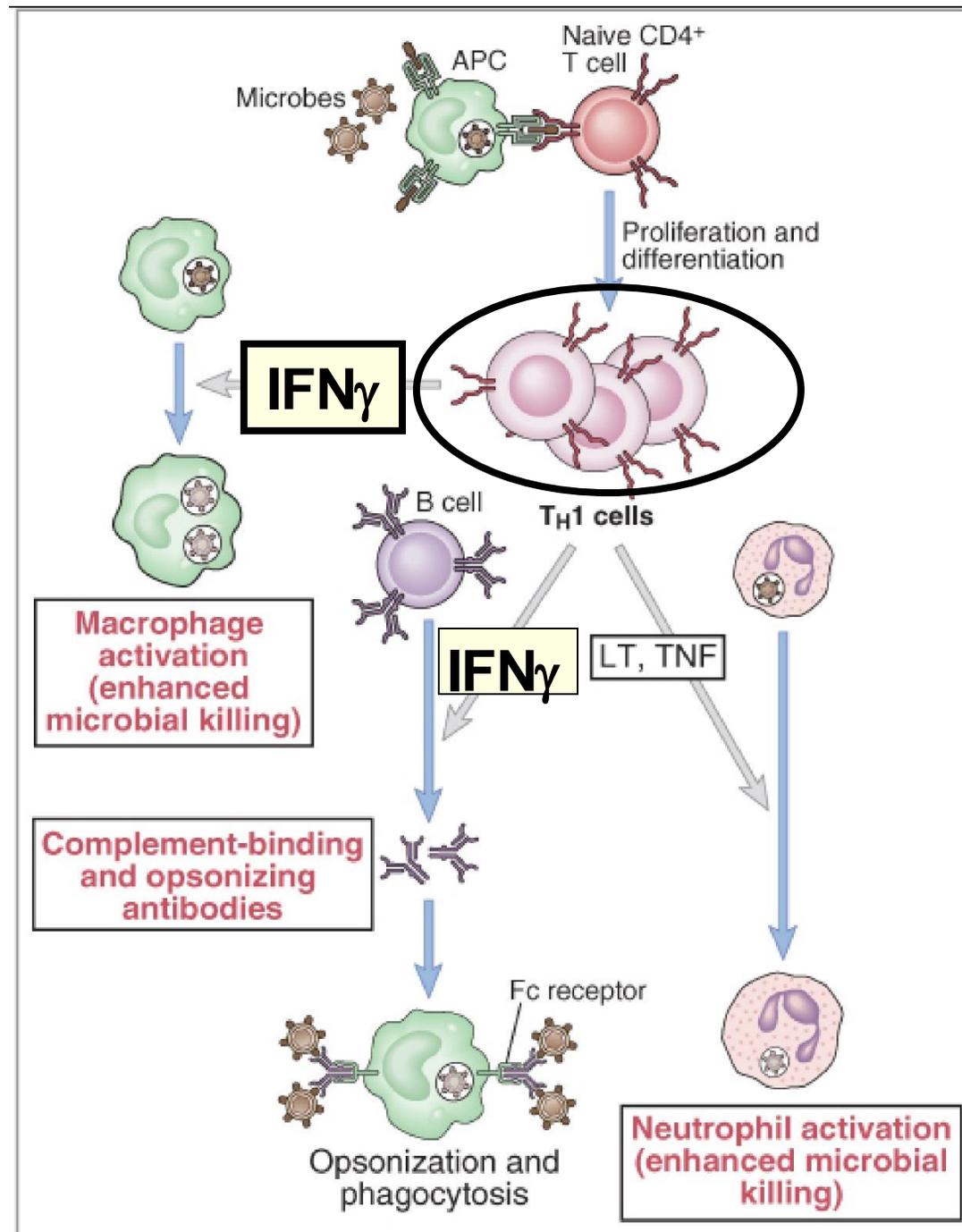
FIGURA 5.38.

Differenziazione dei linfociti T_{H1} e T_{H2}.

Se una APC si confronta con un batterio o un virus, l'APC produce IL-12, che indirizza i linfociti CD4⁺ con fenotipo T_{H0} a differenziare in cellule T_{H1}, 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_{H0} si indirizzano a sviluppare funzioni tipiche dei linfociti T_{H2}, adatte alla distruzione di quel patogeno.

I linfociti Th1 orchestrano la risposta cellulo-mediata

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



I linfociti T helper 1 (Th1)

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

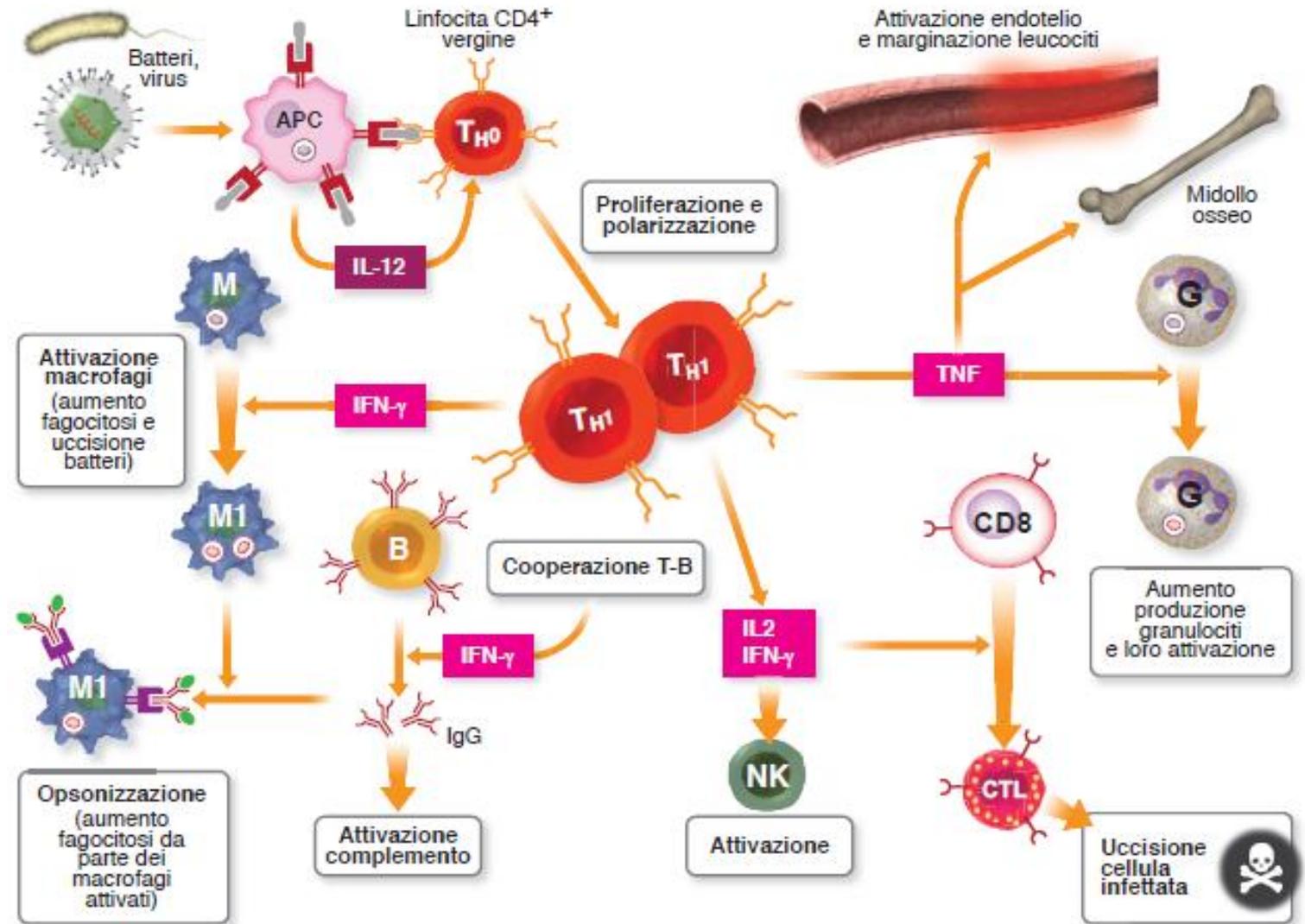
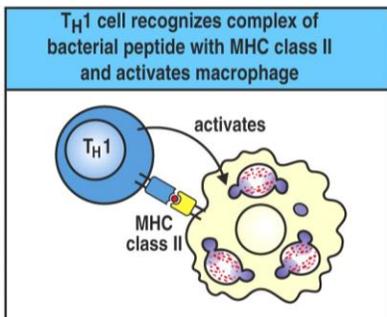
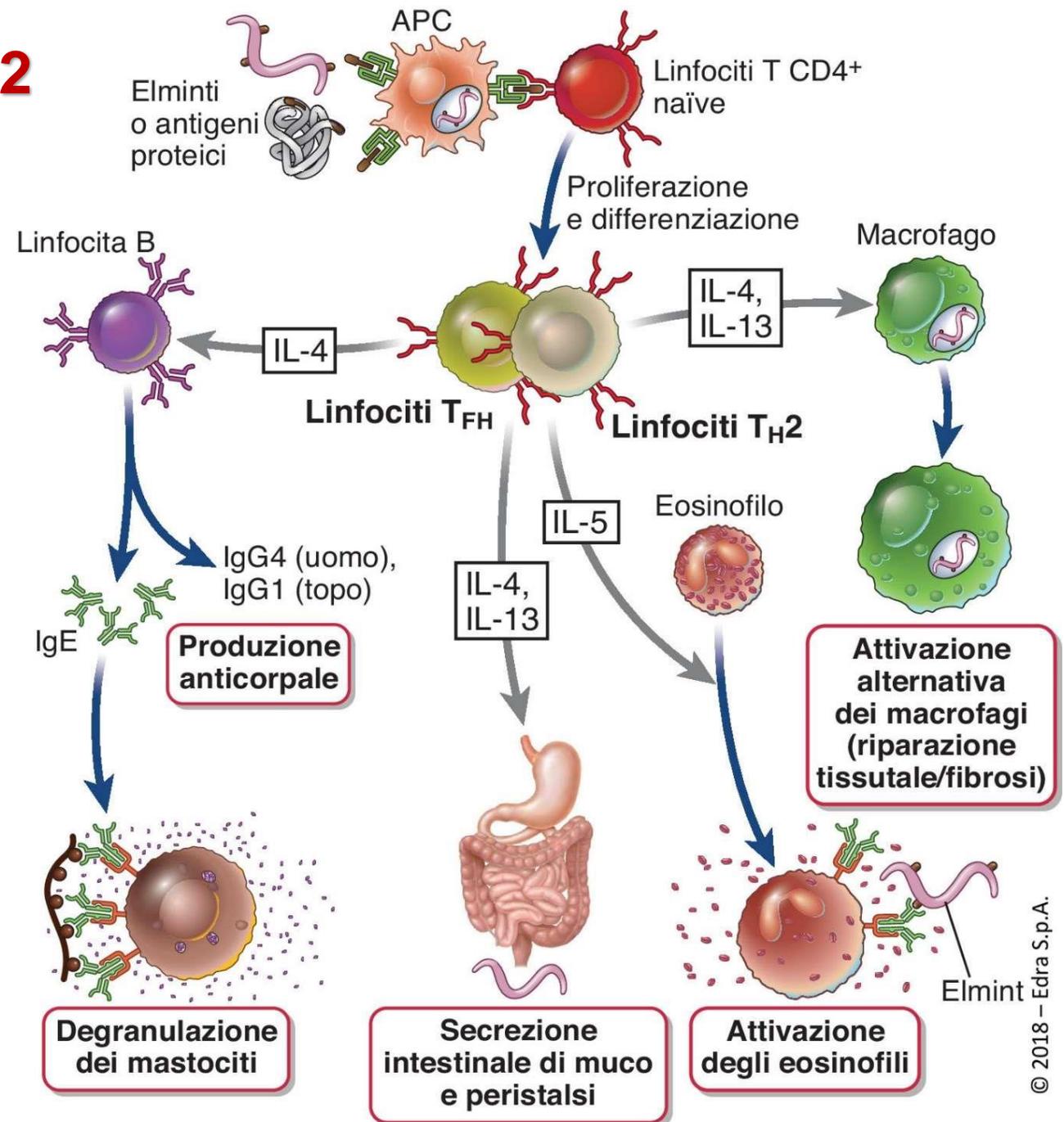


FIGURA 5.40.

Funzioni effettrici dei linfociti T_H1 . 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)

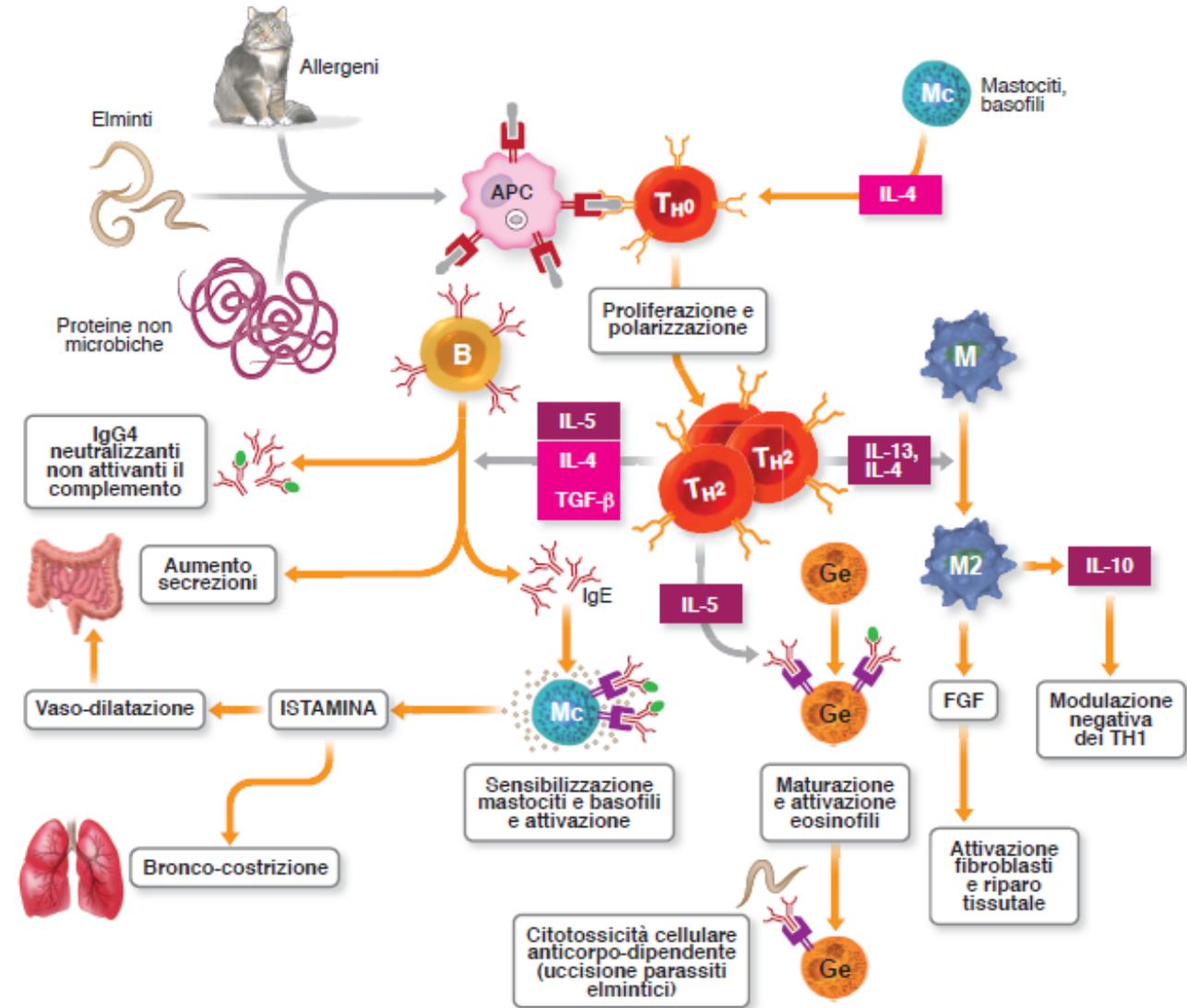
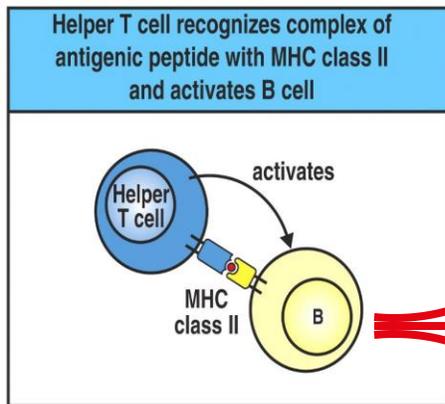


FIGURA 5.41.

Funzioni effettrici dei linfociti T_H2. 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)

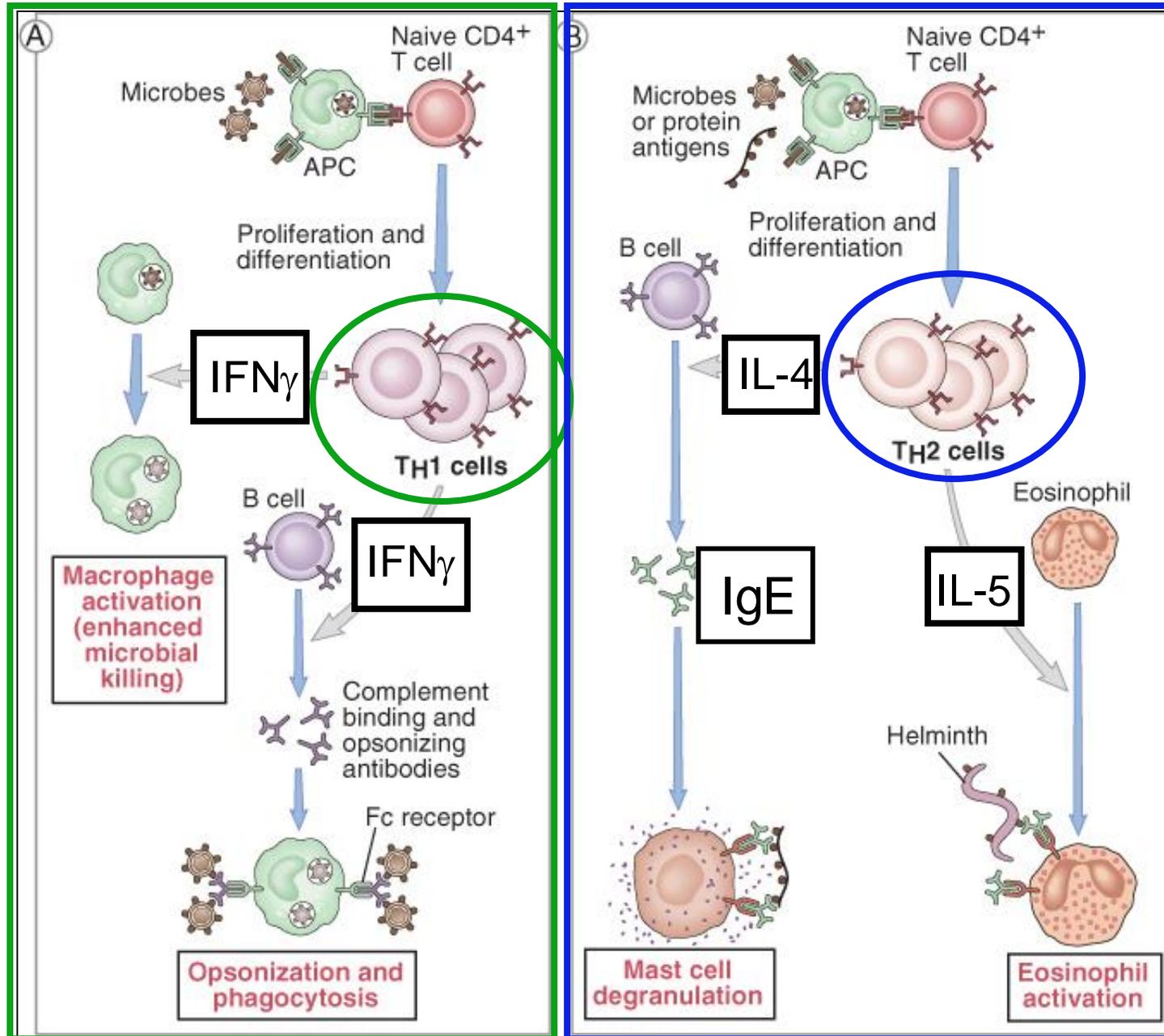


proliferazione

differenziazione

secrezione di anticorpi

Le funzioni dei linfociti Th1 e Th2



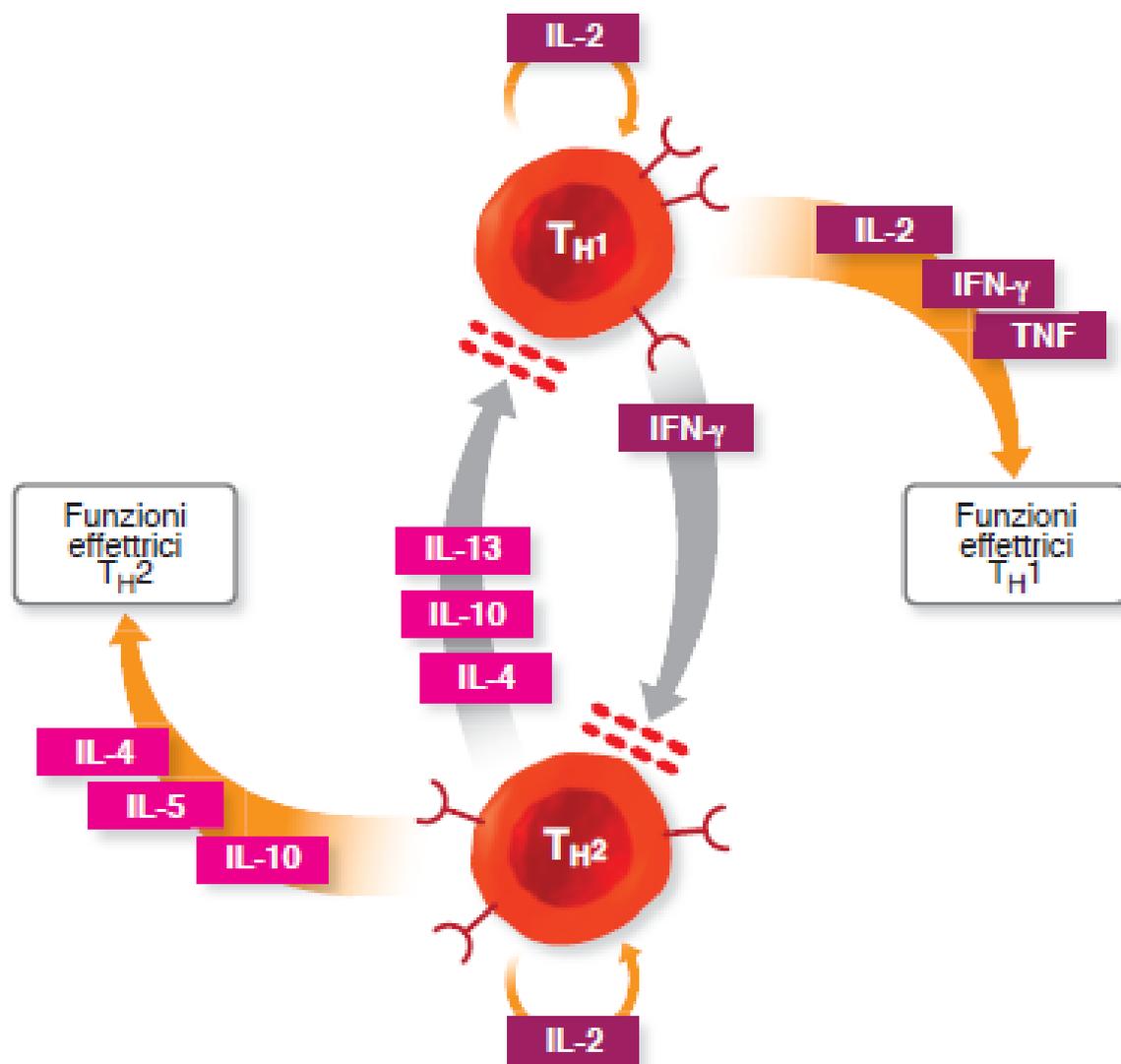


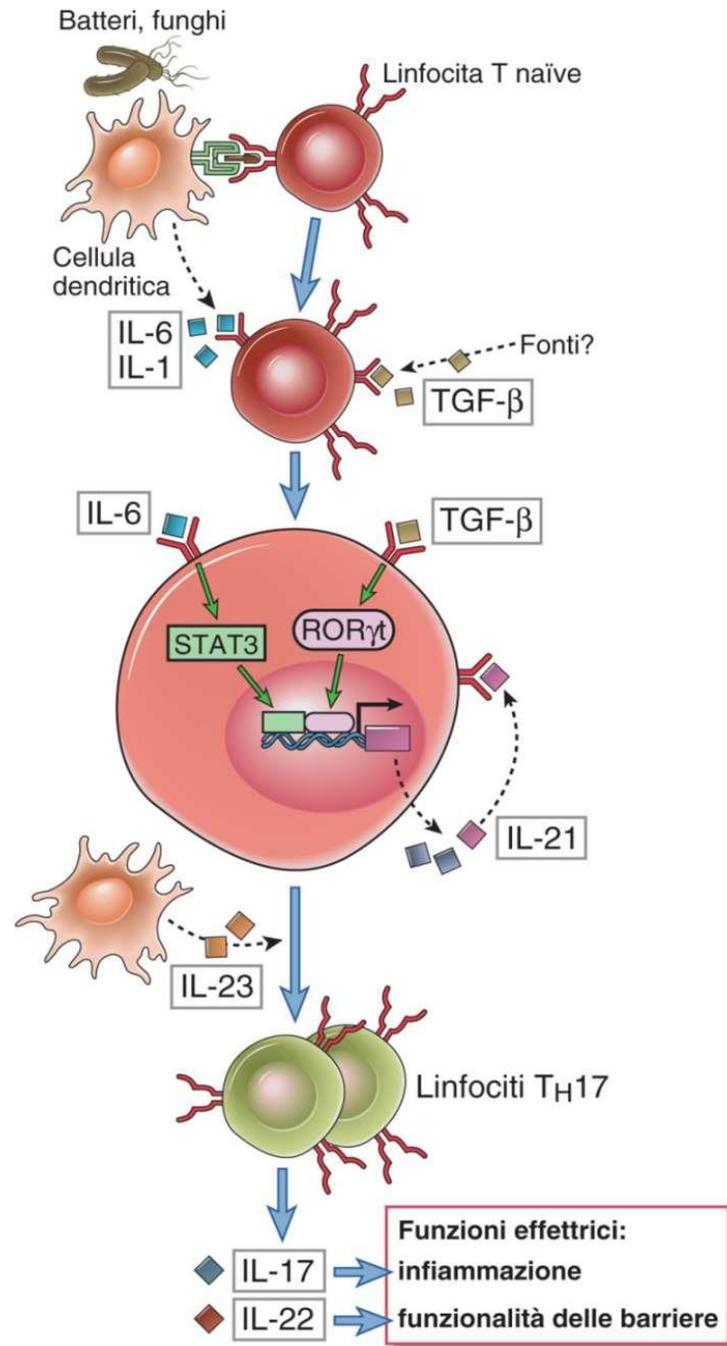
FIGURA 5.42.

Il bilanciamento delle funzioni T_H1 e T_H2 nella risposta immunitaria.

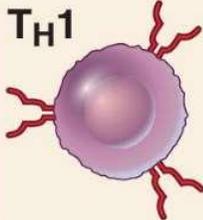
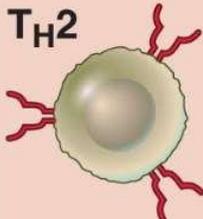
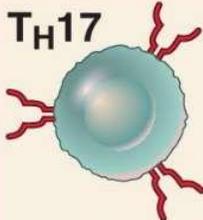
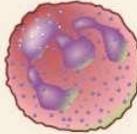
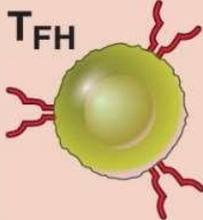
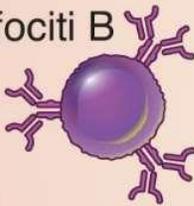
I linfociti T_H1 attivati esplicano una serie di funzioni effettrici, e tramite il rilascio di IFN- γ modulano negativamente la differenziazione dei linfociti in senso T_H2 e la loro funzione. Viceversa, i linfociti T_H2 producono una gamma di citochine diverse preposte allo svolgimento di altre funzioni, e tramite alcune di esse (IL-4 e IL-10 in particolare) modulano negativamente la differenziazione dei linfociti in senso T_H1 e la loro funzione. **In definitiva, IFN- γ e IL-4 esercitano azioni antagoniste.**

Non solo Th1 e Th2...

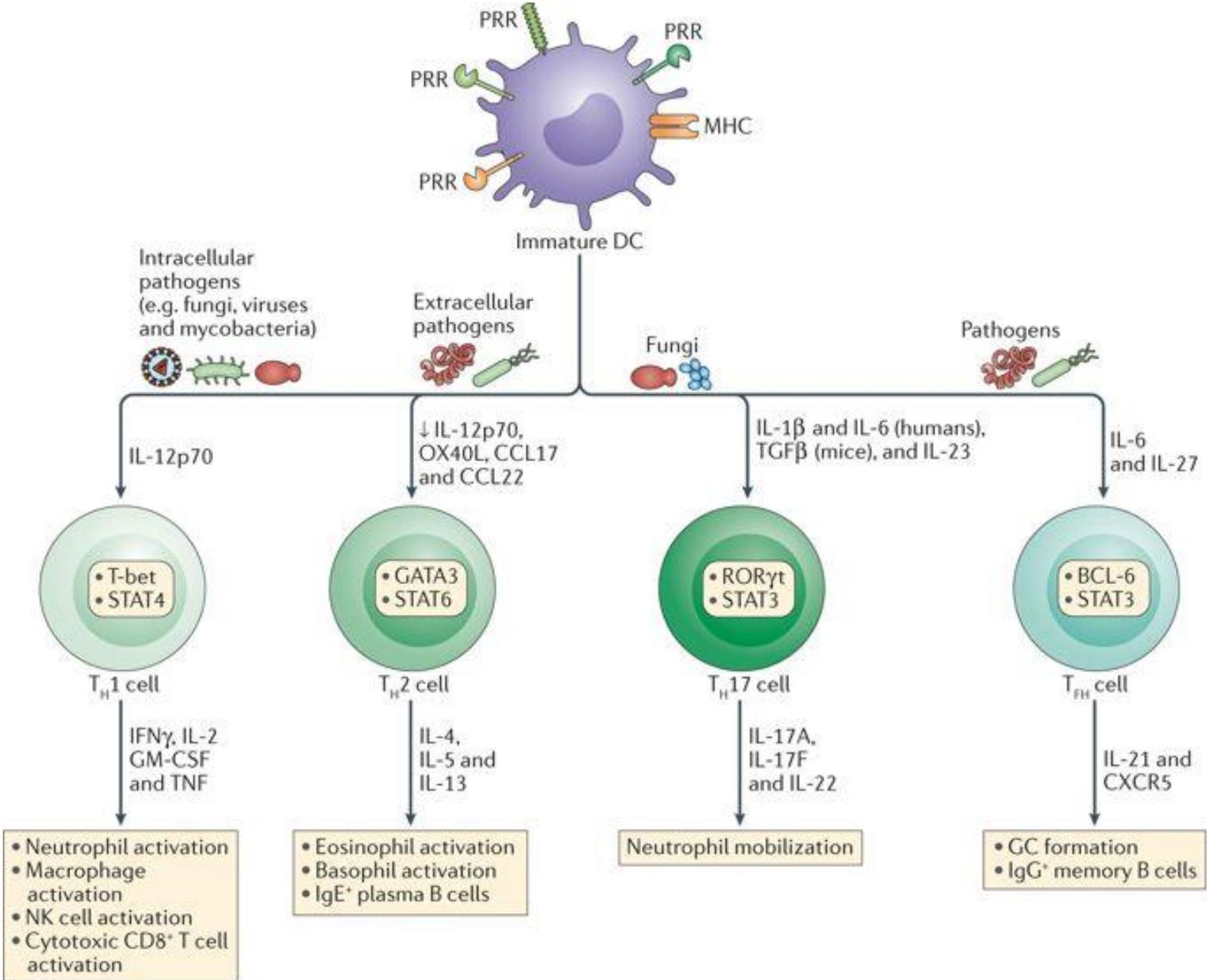
**I linfociti T helper 17 (Th17)
promuovono l'infiammazione e
contribuiscono al mantenimento
dell'integrità delle barriere epiteliali**



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
T_H1 	IFN- γ	Macrofagi 	Attivazione dei macrofagi	Patogeni intracellulari	Autoimmunità; infiammazione cronica
T_H2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinofili 	Attivazione degli eosinofili e dei mastociti; attivazione alternativa dei macrofagi	Elminti	Allergia
T_H17 	IL-17 IL-22	Neutrofili 	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Batteri extracellulari e funghi	Autoimmunità; infiammazione
T_{FH} 	IL-21 (e IFN- γ 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

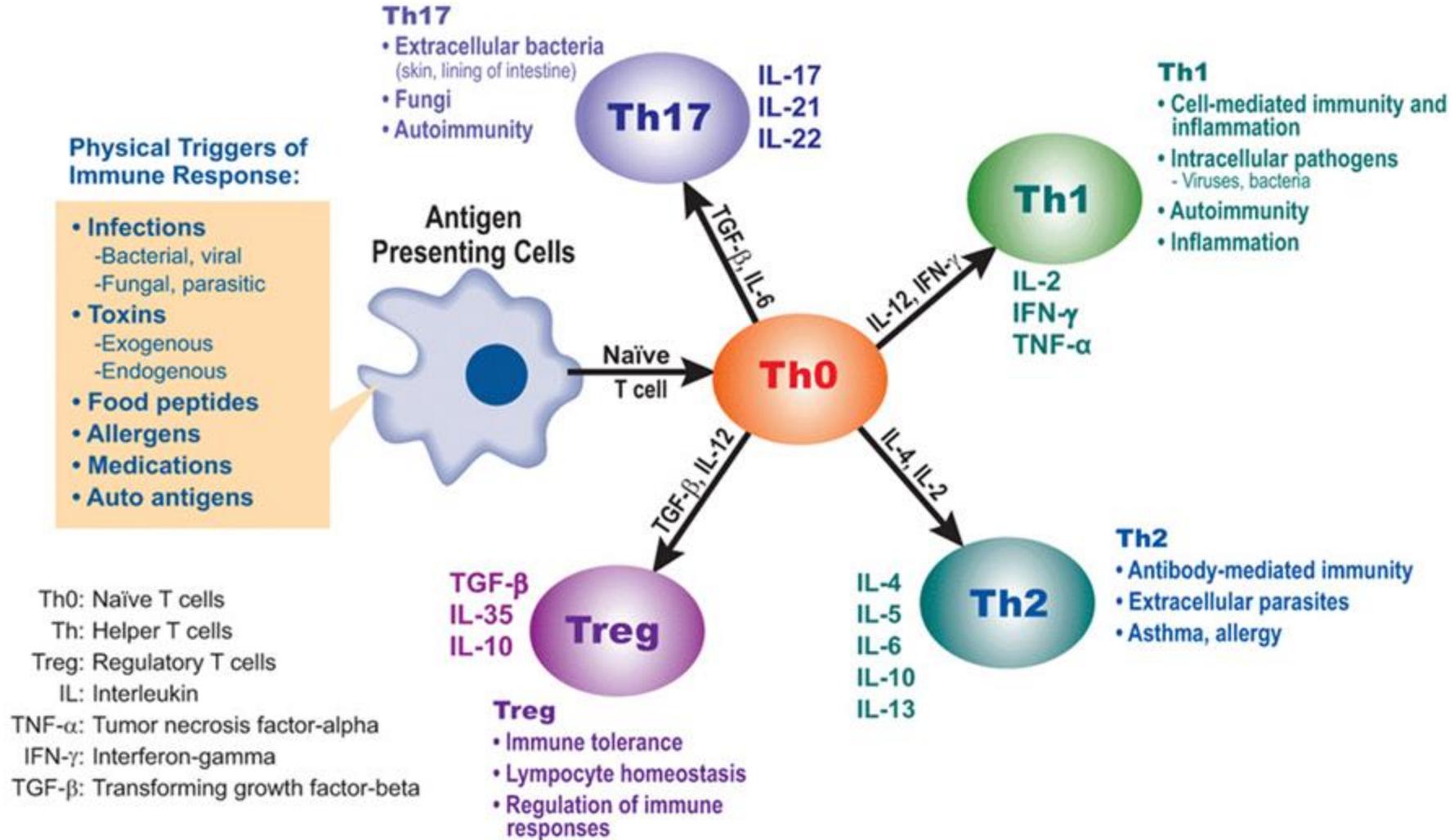


TABELLA 5.12. Patogeni che si confrontano col sistema immunitario

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.

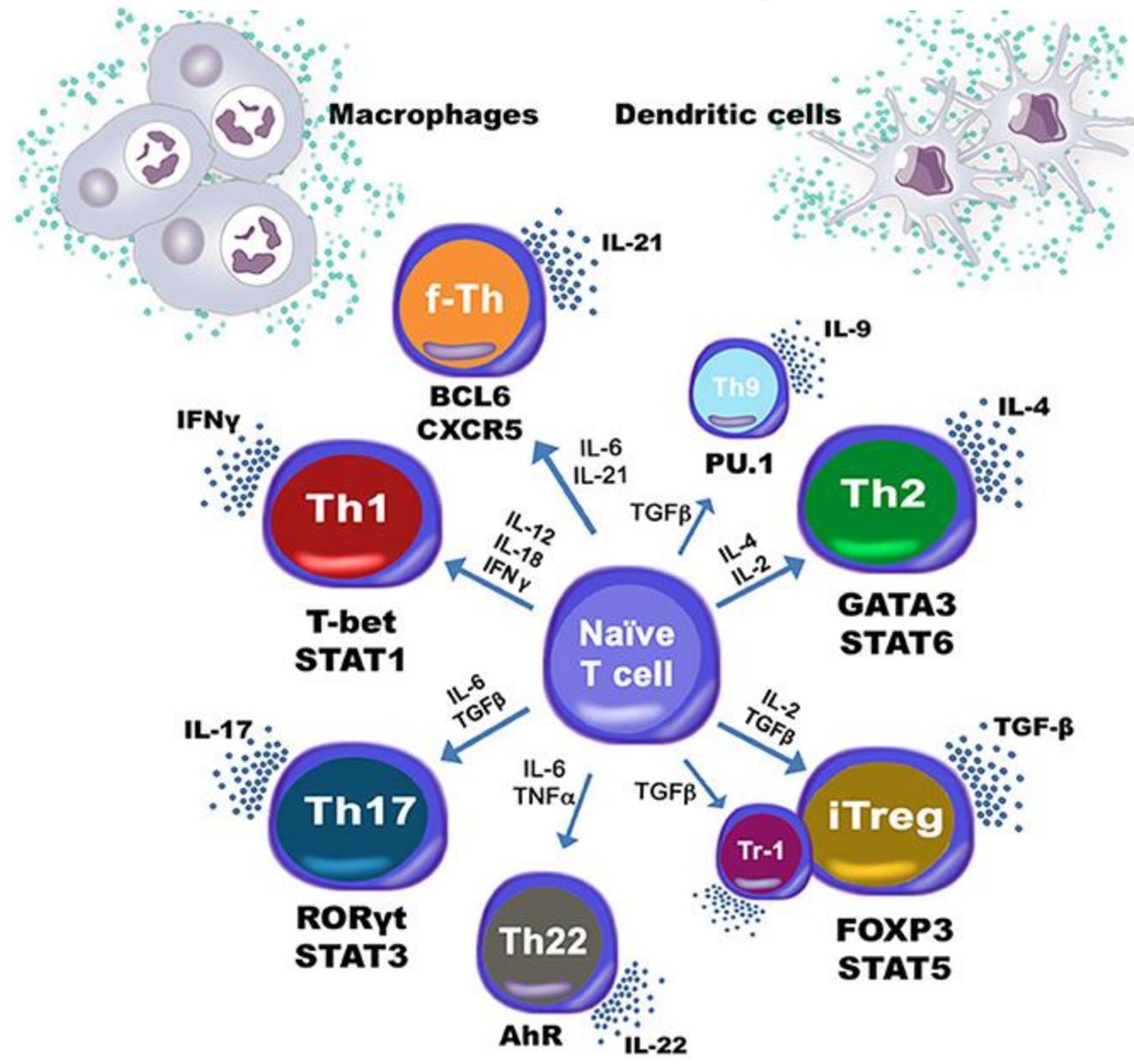
I patogeni come gli elminti (che sono combattuti prevalentemente da eosinofili e anticorpi IgE) mettono in moto una risposta Th2 perché non sono capaci di indurre da parte delle APC la produzione di IL-12, ma inducono invece produzione di IL-4.

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

CITOCHINA	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 _H 2
IL-5 / TGF-β	Linfociti T _H 2	Linfociti B, Linfociti T, Eosinofili	Scambio isotipico verso le IgA, differenziazione eosinofili, generazione Treg
IL-10	Linfociti T _H 2 e Treg, Linfociti B, APC	Linfociti T, APC	Soppressione linfociti T _H 1
IL-12	APC	Linfociti T	Differenziazione in senso T _H 1
TNF-α	Linfociti T _H 1, APC	Moltissimi	Citotossicità, attivazione endoteli, switch verso IgA, molti effetti pleiotropici
IFN-γ	Linfociti T _H 1	Linfociti B, APC, Cellule NK	Attivazione APC, attivazione NK, switch verso le IgG, Soppressione linfociti T _H 2
TGF-β	Linfociti Treg, altre cellule	Linfociti T, APC	Inibizione risposta T

I linfociti T helper



Riassumendo...

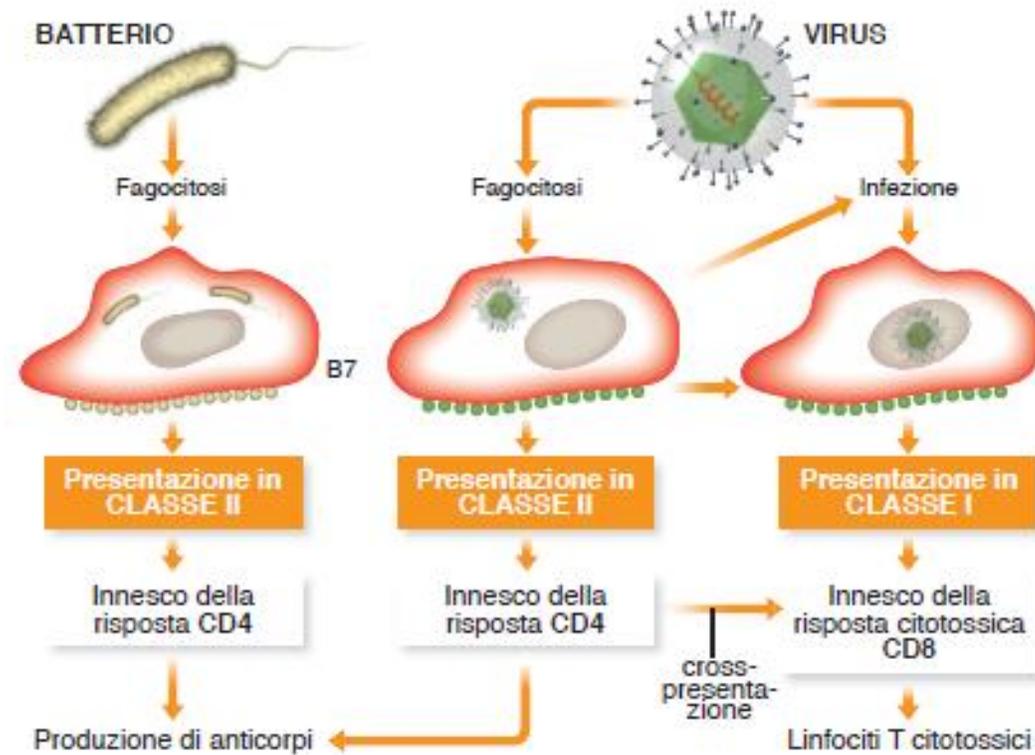
In conclusione: l'azione helper e citotossica dei linfociti T ha grande importanza in medicina

I linfociti T sono i principali responsabili:

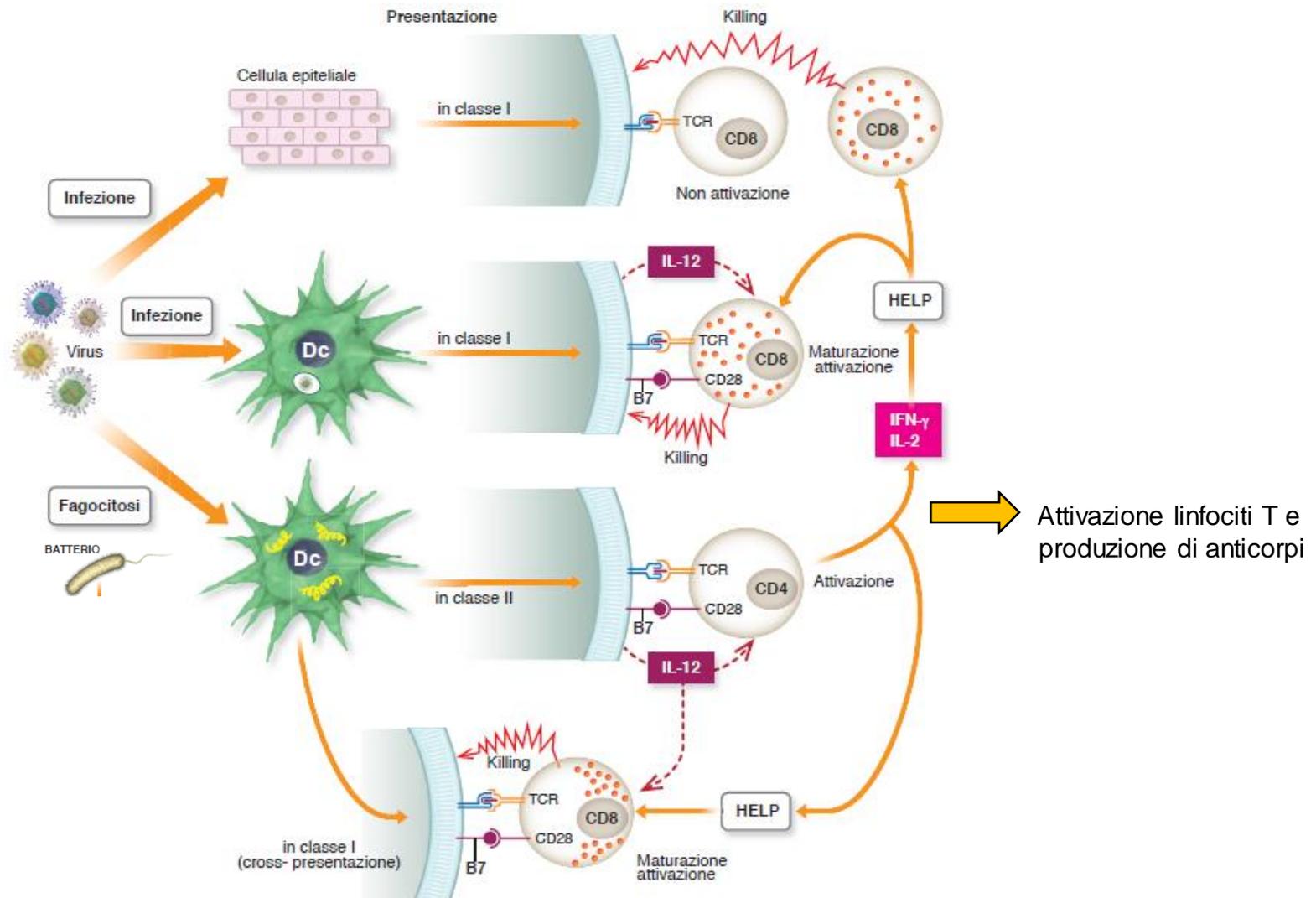
- della guarigione dalle malattie infettive;
- dell'eliminazione delle cellule con complessi MHC/peptide anomali (il rigetto dei trapianti, l'uccisione di cellule infettate da virus, di cellule tumorali, di cellule danneggiate);
- dell'attivazione della produzione di anticorpi e della scelta della classe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

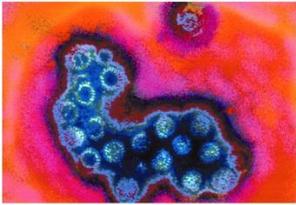
**SE I LINFOCITI T FUNZIONANO MALE:
IMMUNODEFICIENZE, INFEZIONI RICORRENTI, AUTOIMMUNITA'**

La risposta immunitaria si adatta...

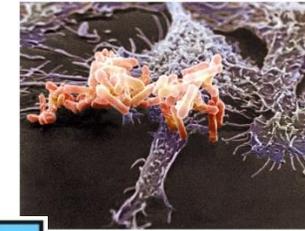


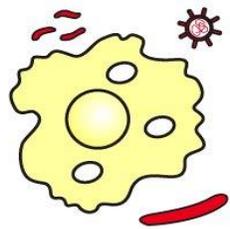
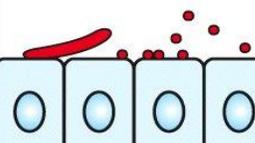
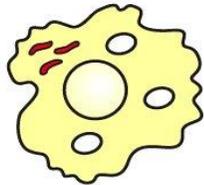
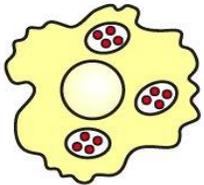
La cooperazione tra linfociti T CD4+ e CD8+





Classificazione immunologica dei patogeni: extracellulari ed intracellulari



	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses V Bacteria B Protozoa P Fungi F Worms W	B <i>Neisseria gonorrhoeae</i> B <i>Mycoplasma</i> spp. B <i>Streptococcus pneumoniae</i> B <i>Vibrio cholerae</i> B <i>Escherichia coli</i> B <i>Helicobacter pylori</i> F <i>Candida albicans</i> Worms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. B <i>Rickettsia</i> spp. B <i>Listeria monocytogenes</i> B Protozoa P	<i>Mycobacterium</i> spp. B <i>Salmonella typhimurium</i> B <i>Yersinia pestis</i> B <i>Listeria</i> spp. B <i>Legionella pneumophila</i> B <i>Cryptococcus neoformans</i> F <i>Histoplasma</i> F <i>Leishmania</i> spp. P <i>Trypanosoma</i> spp. P
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation



DIVERSE STRATEGIE DI DIFESA DA PARTE DELL'OSPITE



La risposta immunitaria si adatta...

	Cell-mediated immunity		Humoral immunity
Typical pathogens	Vaccinia virus Influenza virus Rabies virus <i>Listeria</i>	<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 _H 1 cell	T _H 1 and T _H 2 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

STRATEGIE DIVERSE PER PATOGENI DIVERSI!

TABELLA 5.12. Patogeni che si confrontano col sistema immunitario

<p>Il sistema immunitario combatte ogni agente patogeno con i meccanismi più opportuni per la sua eliminazione.</p>
<p>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.</p>
<p>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.</p>
<p>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.</p>

La risposta immunitaria si adatta...

	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T _H 1 cells	CD4 T _H 2 cells	CD4 T _H 17 cells	T _{FH} 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*)

Effector features of immune cells

2008



Innate



NK cells

Adaptive



CTL



Th1



Th2



Th17



Th22

Cytotoxic

Granzymes,
Perforin

Type I

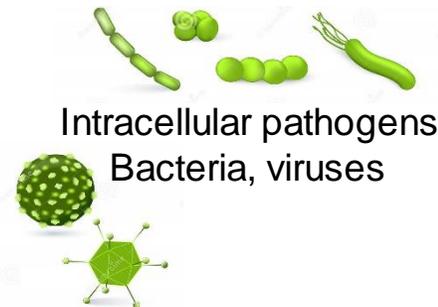
IFN-gamma, TNF-alfa,
CCL3-5

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

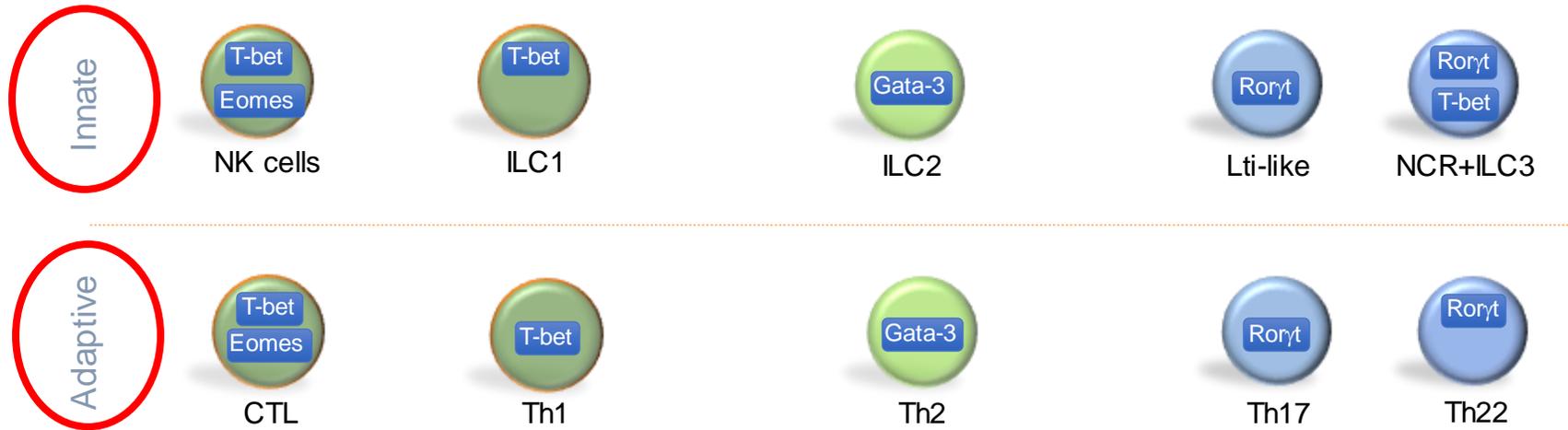


Strategie complementari nella difesa contro i patogeni!

2023



The expanding family of ILCs

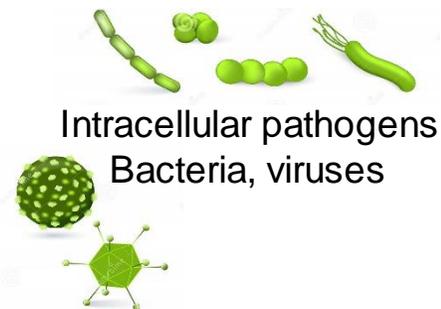


Cytotoxic
Granzymes,
Perforin

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

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

Type III
IL-17, IL-22



Extracellular pathogens
Parasites, worms



Extracellular bacteria
and fungi



Linfociti “adattativi” vs. “innati”

(3 segnali)

1. *TCR*
2. *Co-stimolazione*
3. *Citochine*

Giorni/Settimane

Linfociti “adattativi” vs. “innati”

1. TCR

2. Co-stimulation

3. Cytokines

Ore!

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

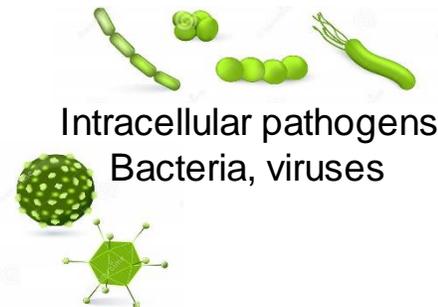
IFN-gamma, TNF-alfa,
CCL3-5

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

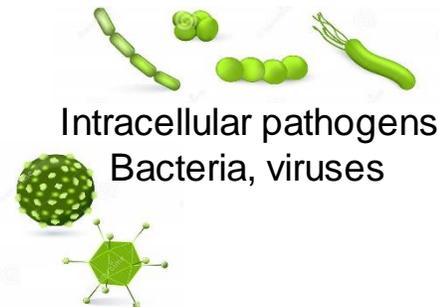
IFN-g, TNF-a,
CCL3-5

Type II

IL-4, IL-5, IL-13

Type III

IL-17, IL-22



Intracellular pathogens
Bacteria, viruses

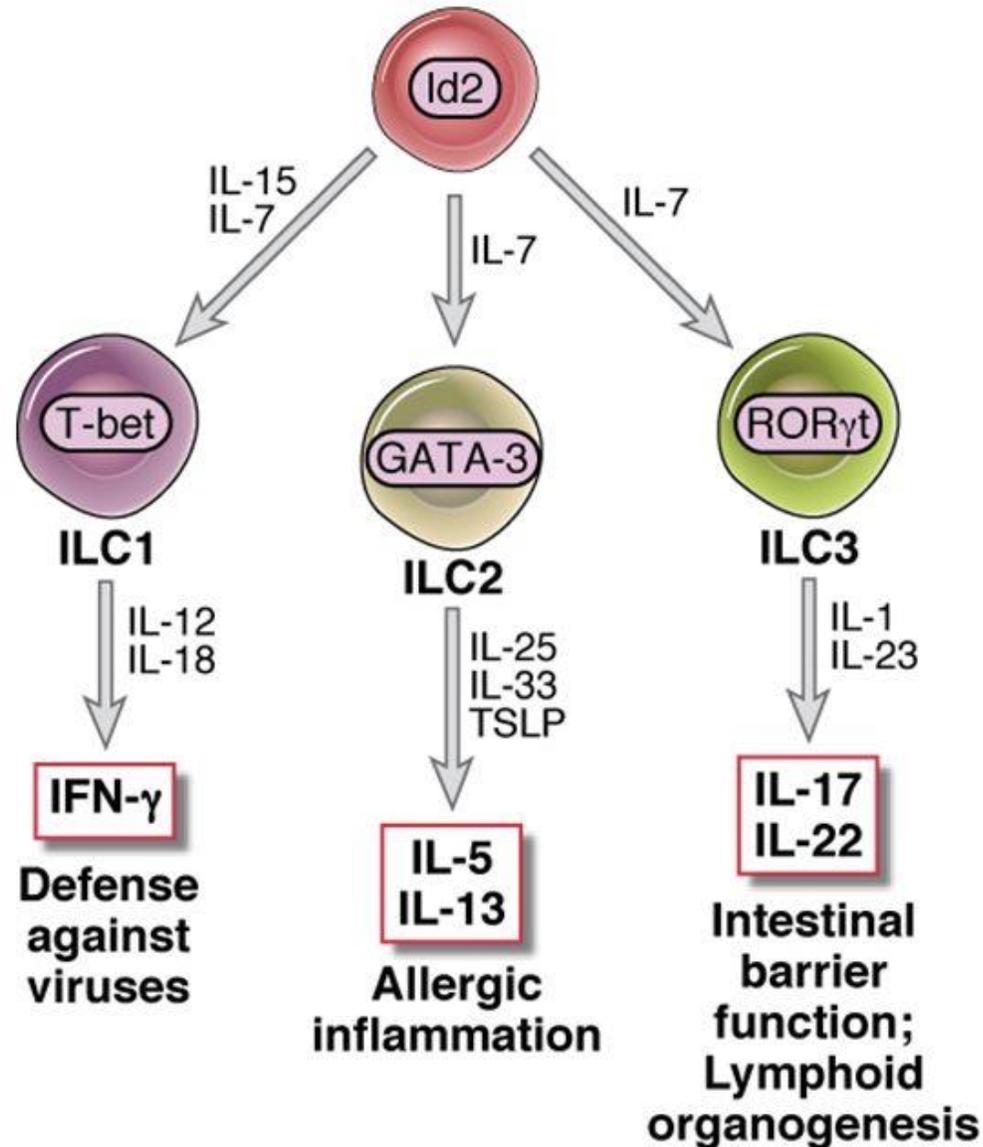
Extracellular pathogens
Parasites, worms



Extracellular bacteria
and fungi



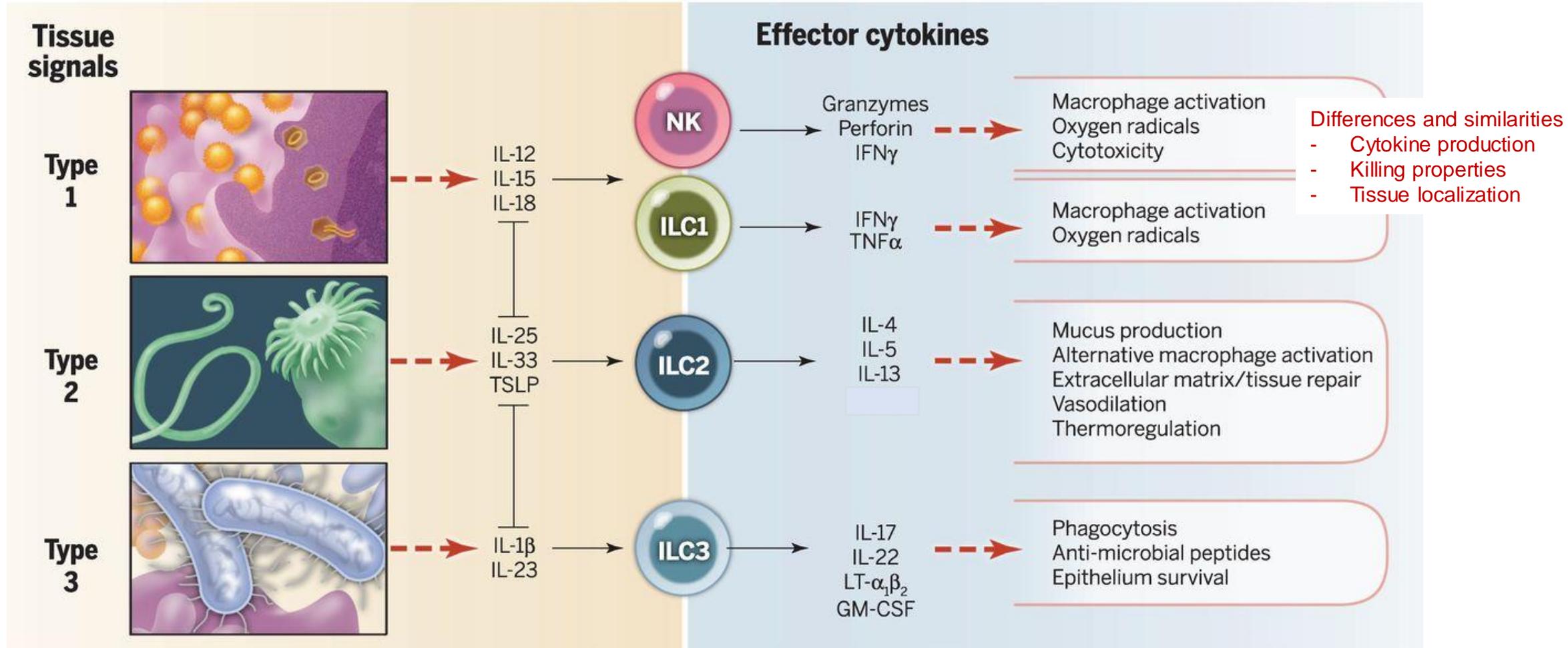
Le cellule linfoidi innate o ILCs (Innate Lymphoid Cells)



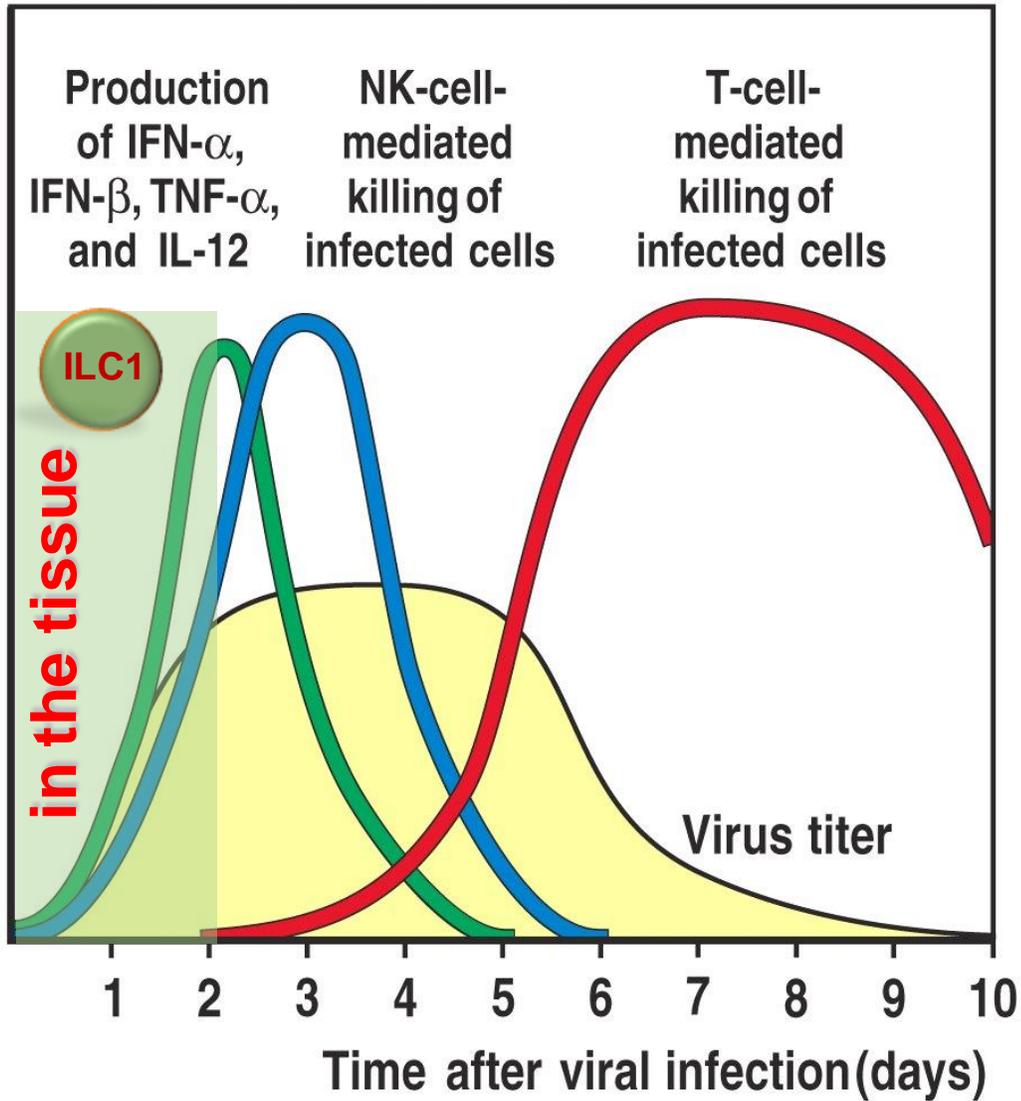
ILCs make many of the same cytokines as T cells but lack TCRs (detected in RAG-/- mice); typically respond to tissue cytokines

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!**