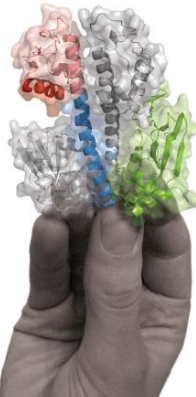




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

la Scienza a portata di mano



Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni



*L'immunità adattativa:
le funzioni dei linfociti T
(II)*

Anno Accademico 2025-2026

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

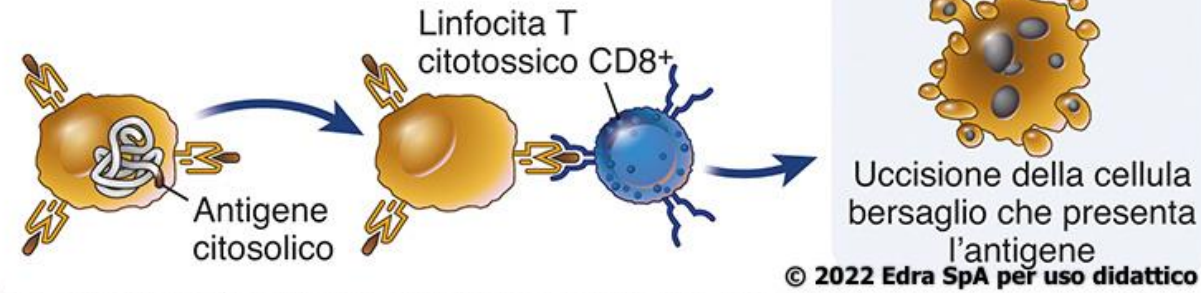
Cattura o sintesi
dell'antigene

Presentazione
dell'antigene

Funzioni effettrici
dei linfociti T

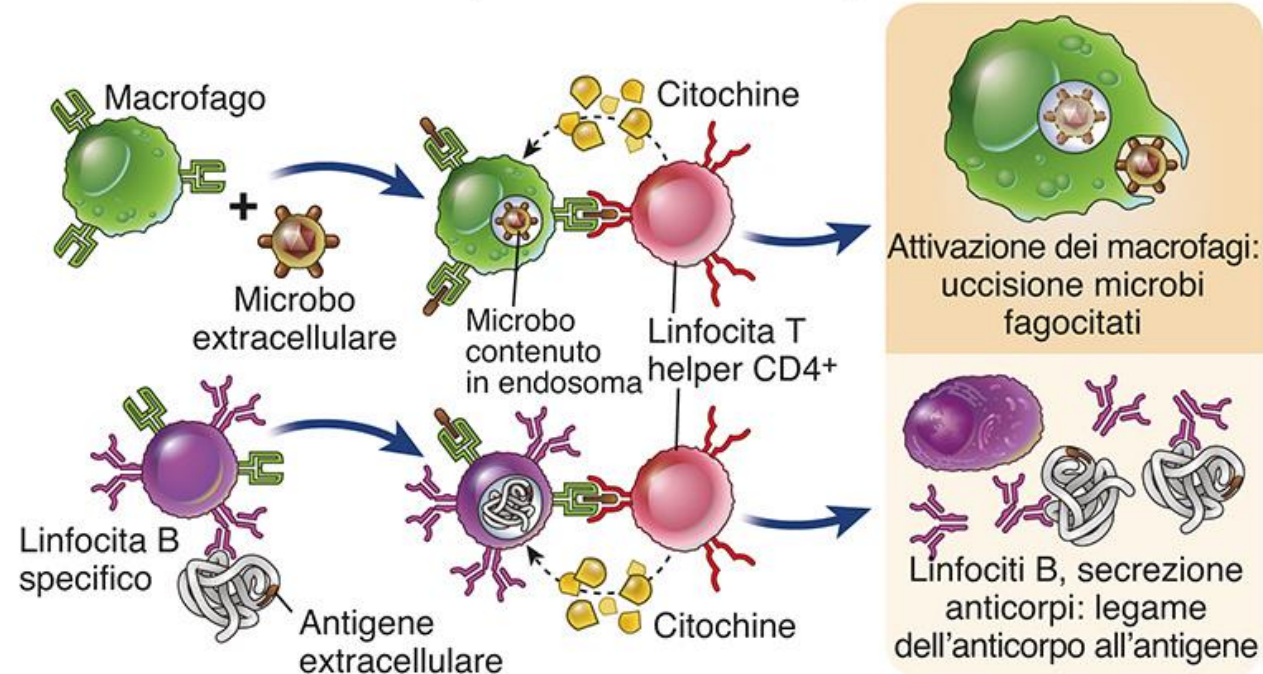
A

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



B

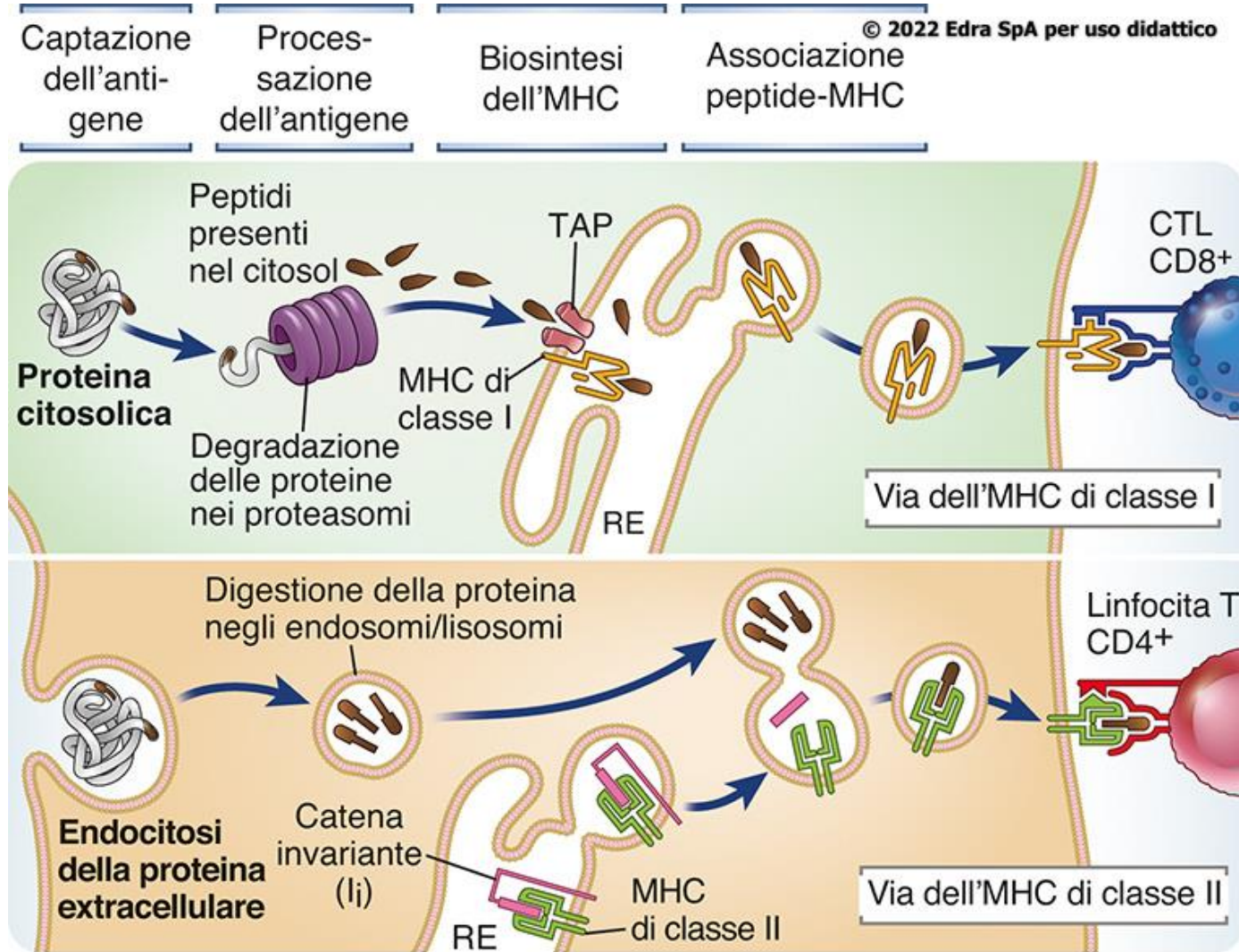
Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



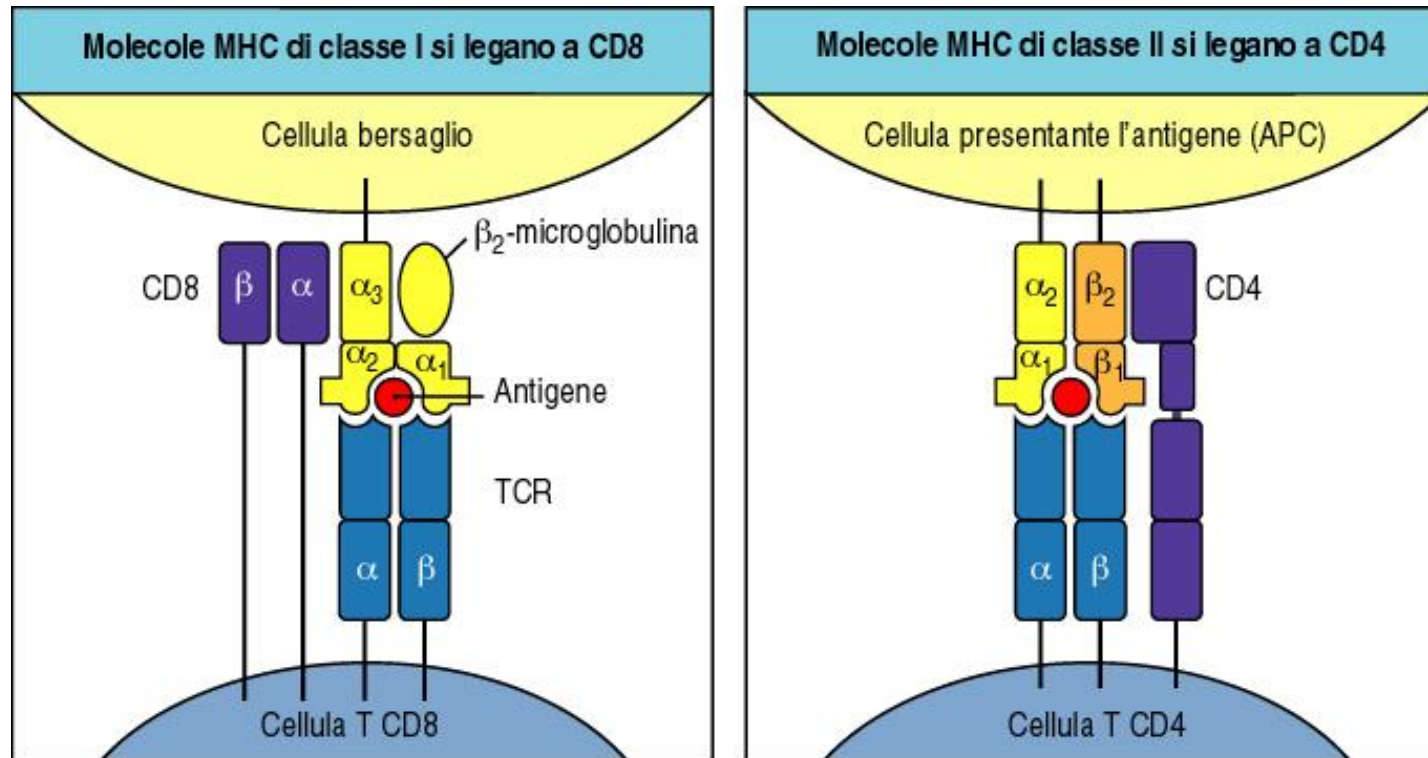
Le molecole MHC delle due classi presentano antigeni diversi a linfociti T diversi

via endogena

via esogena



- 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

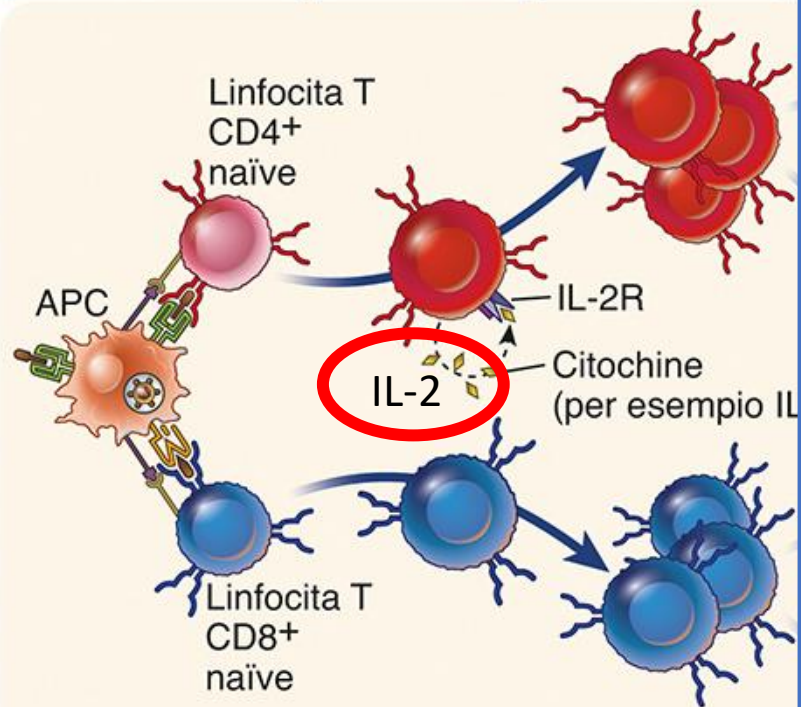


**Quali sono le conseguenze
dell'interazione
TCR/CD8/MHC-I?
e TCR/CD4/MHC-II?**

I fenomeni coinvolti nella risposta dei linfociti T

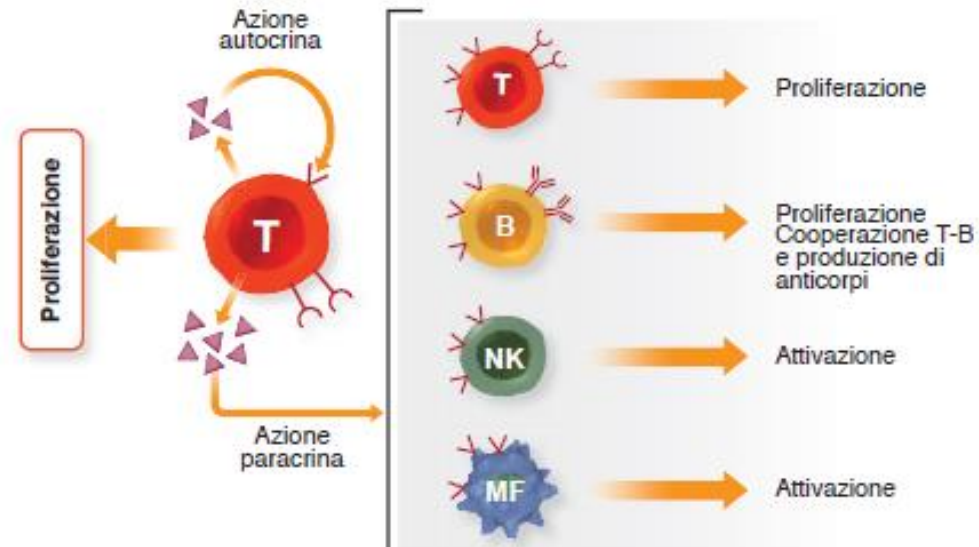
Le cellule T specifiche per l'antigene **proliferano** prima di diventare cellule effettrici

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



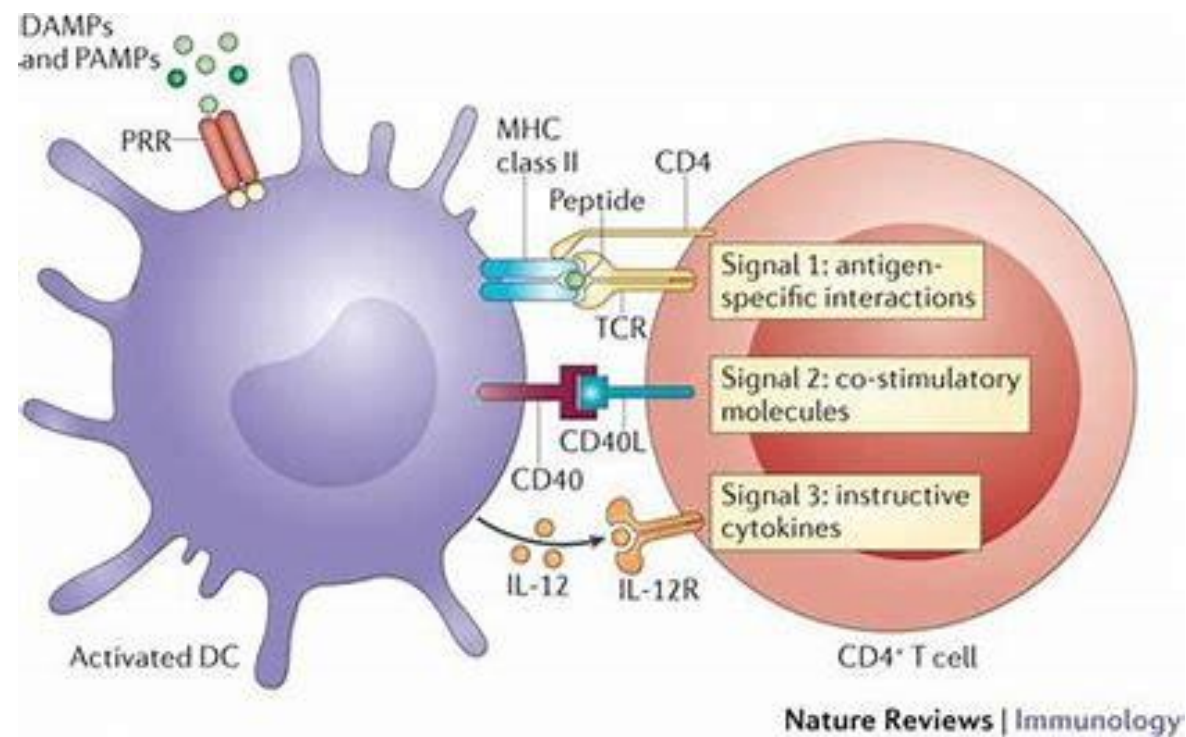
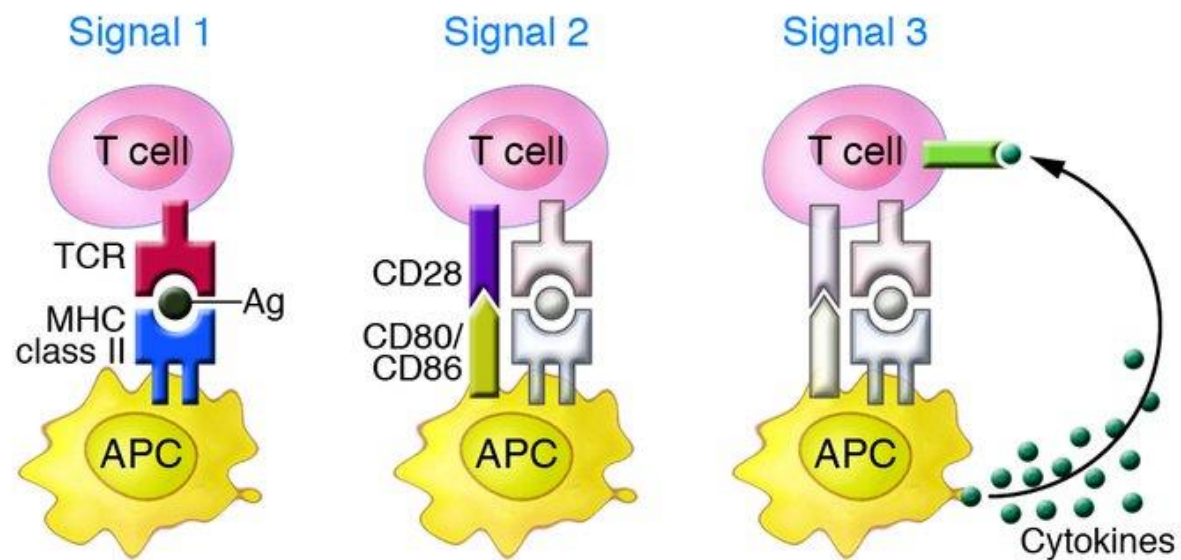
IL-2: una citochina fondamentale per i linfociti T

(e non solo...)



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

L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T RICHIEDE 3 SEGNALI

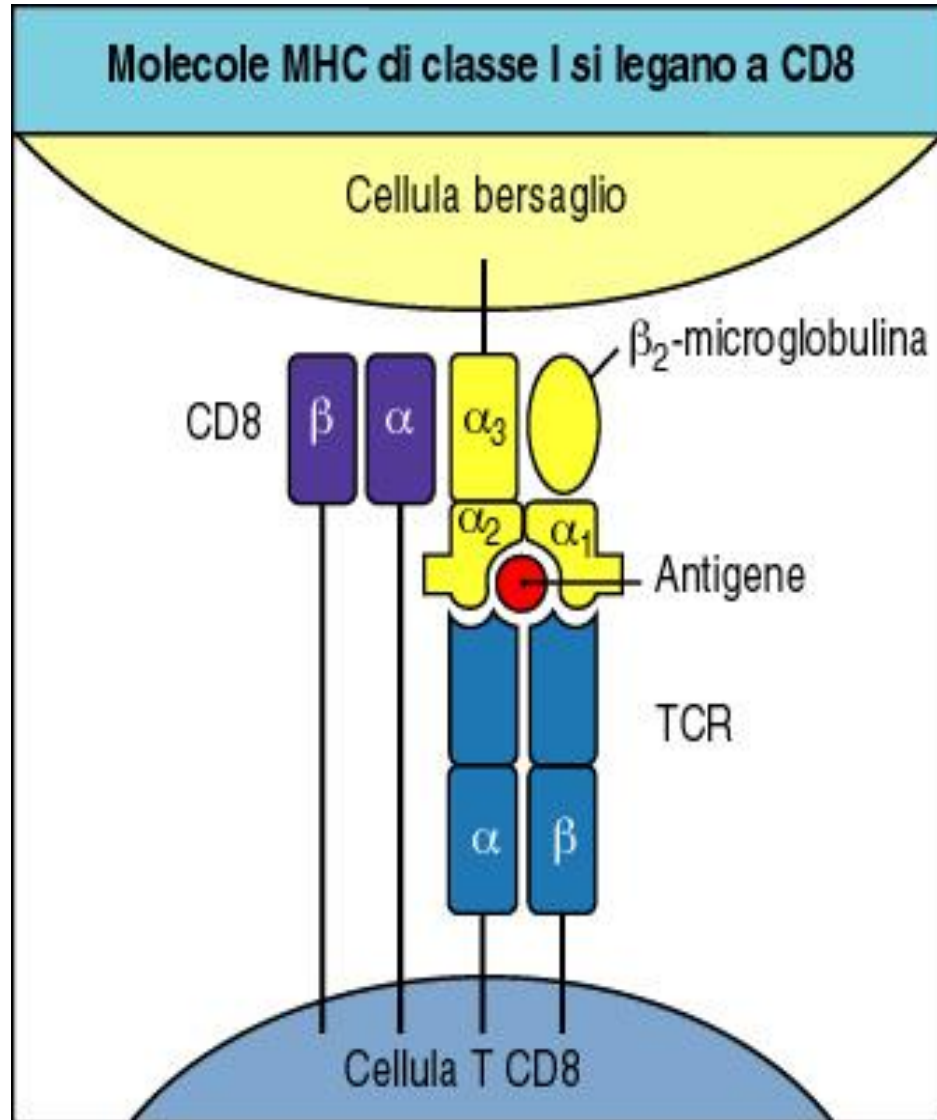


ci vuole prudenza!

Le funzioni effettrici dei linfociti T

- Il **Linfocita T citotossico (CD8+)** uccide le cellule infettate, tumorali, danneggiate, ecc.
- 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+

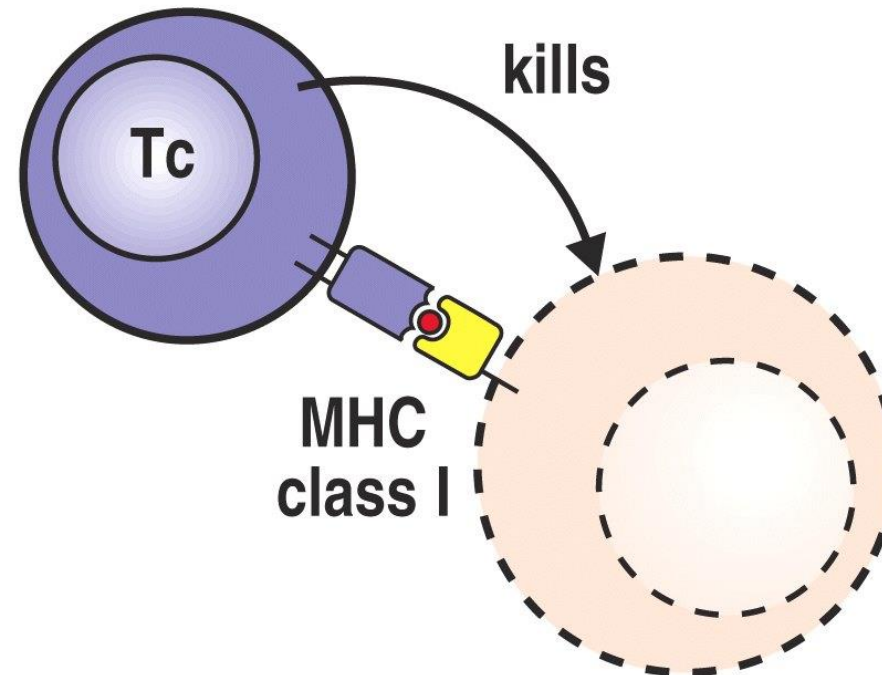


I linfociti T CD8+ riconoscono l'antigene in associazione alle molecole MHC di classe I espresse sulla superficie della cellula bersaglio.

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

La funzione citotossica dei linfociti T

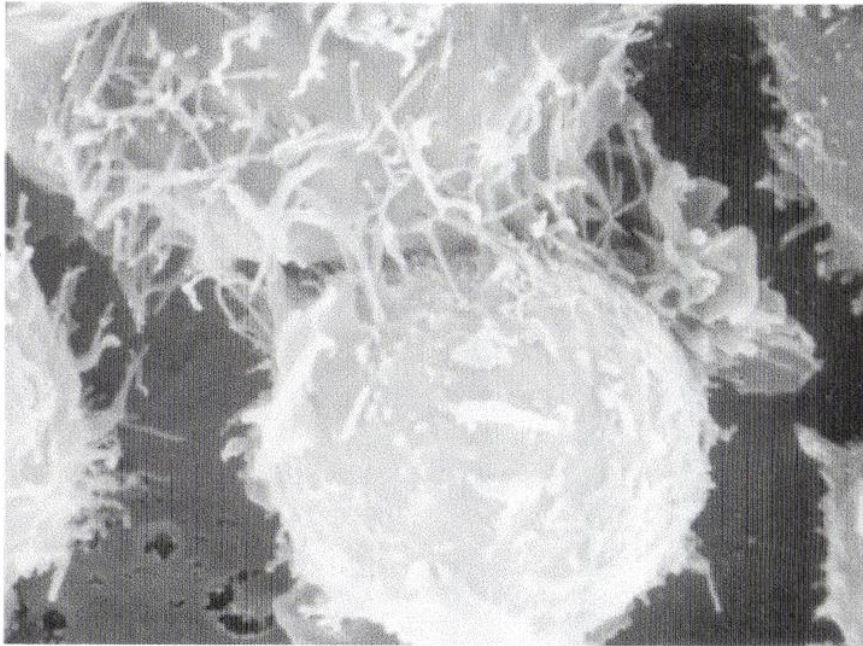
Cytotoxic T cell recognizes complex of viral peptide with MHC class I and kills infected cell



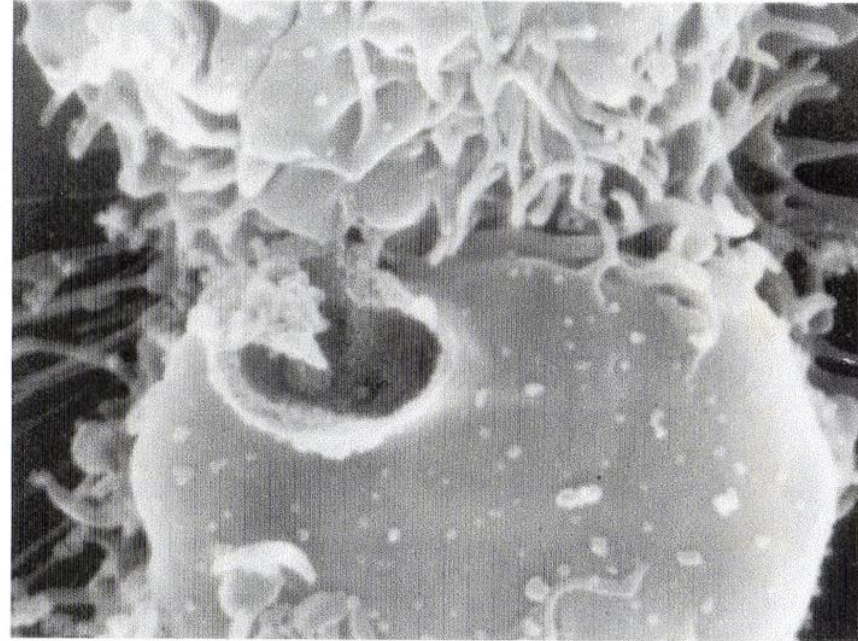
Il bacio della morte



(a)

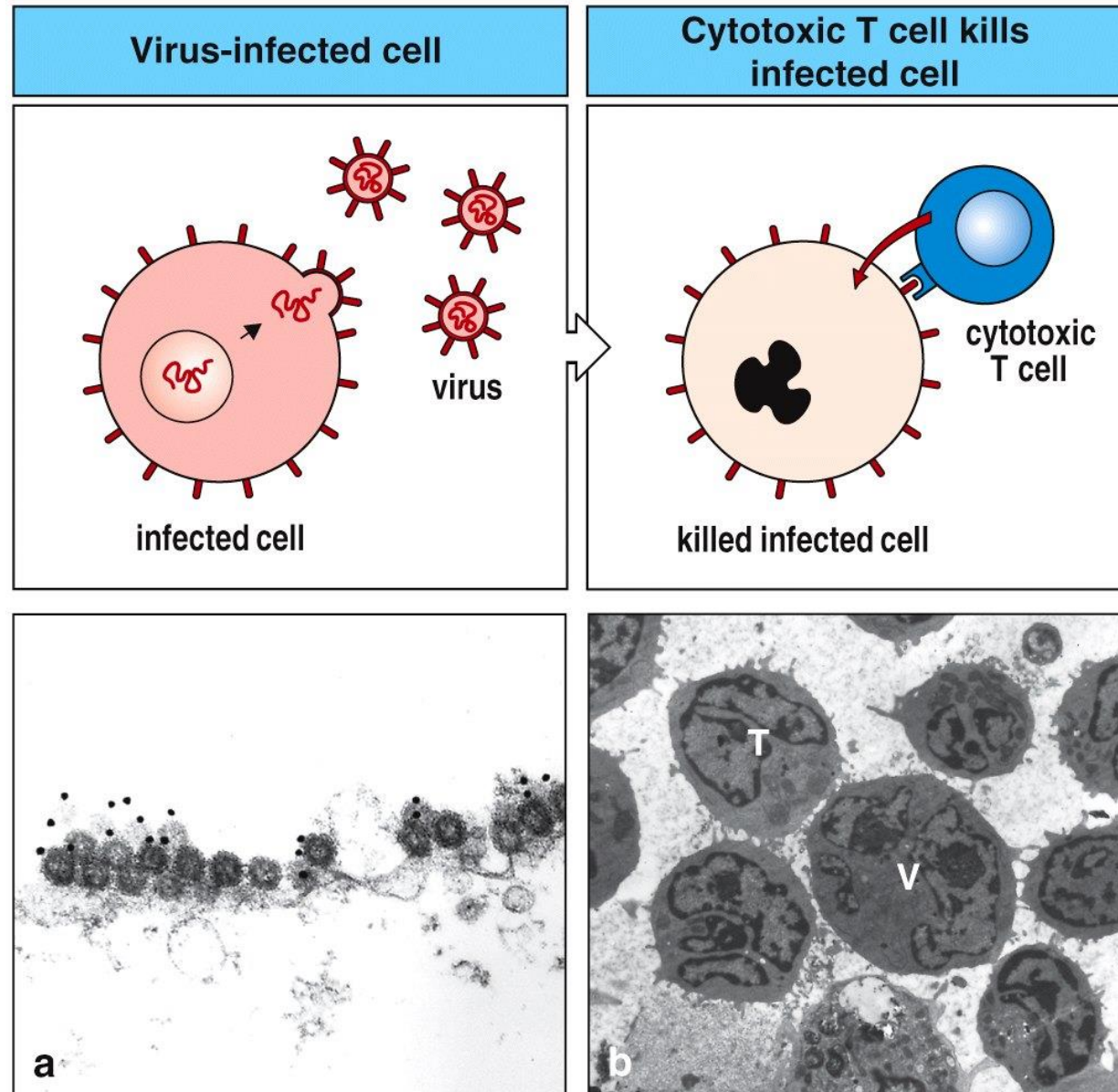


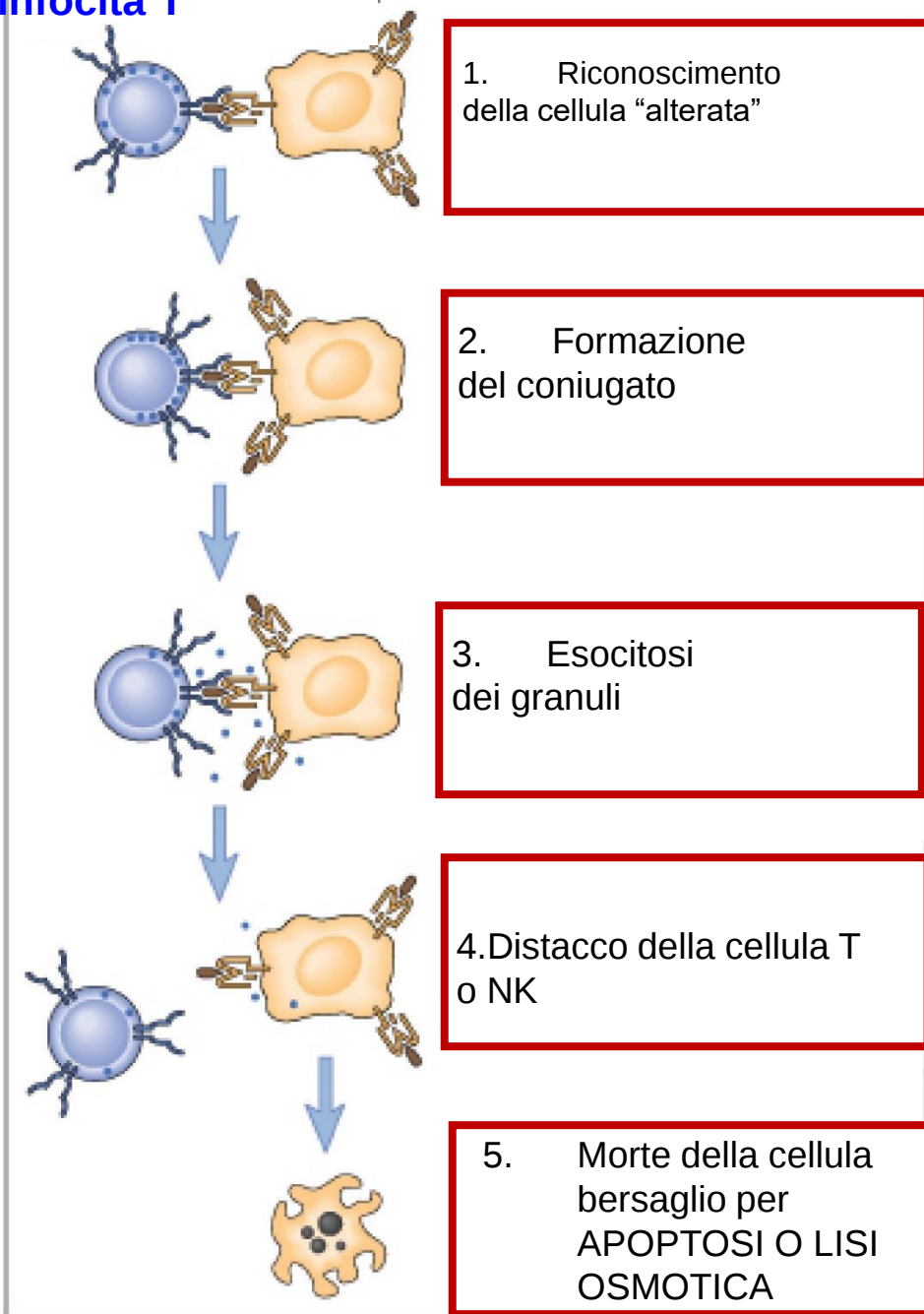
(b)



IL LINFOCITA T CITOTOSSICO (CTL)

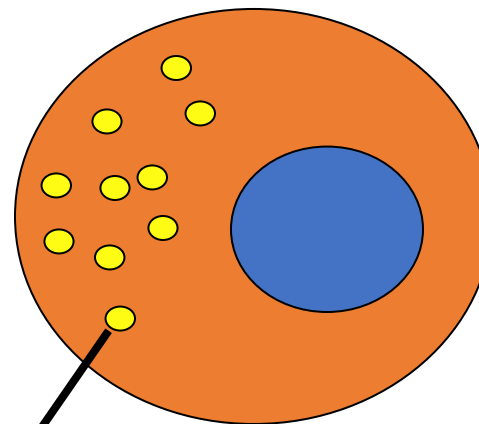
CTL: cytotoxic T lymphocyte



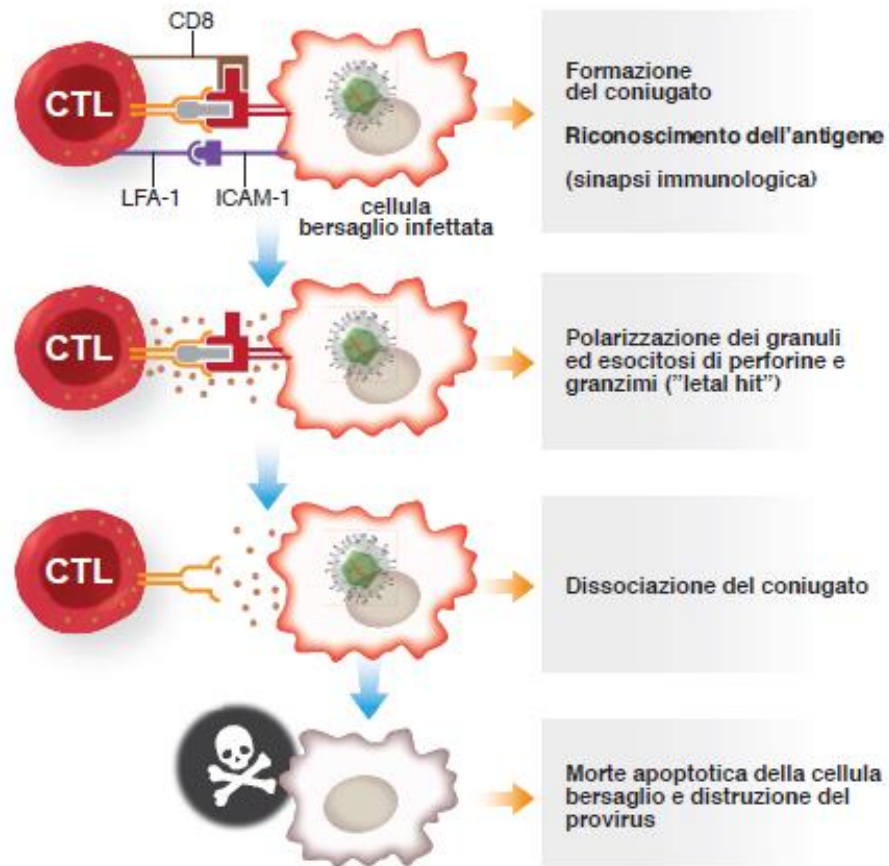


LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

**LINFOCITA T CITOTOSSICO
o CELLULA NK**

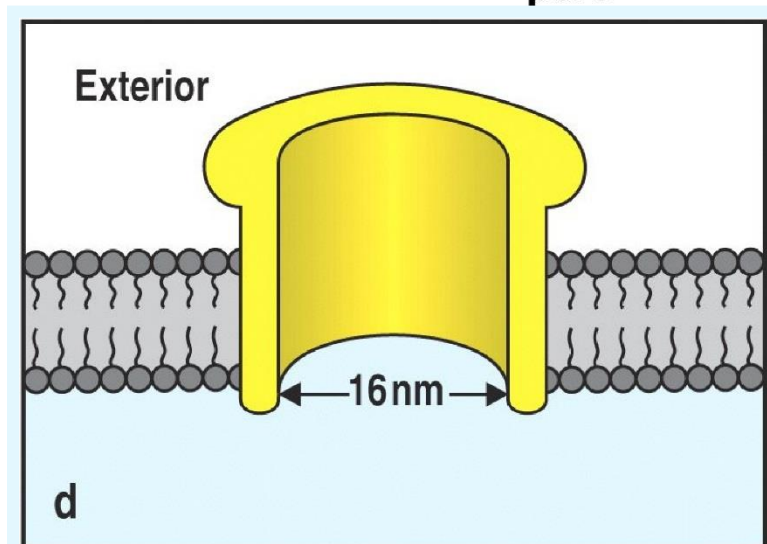
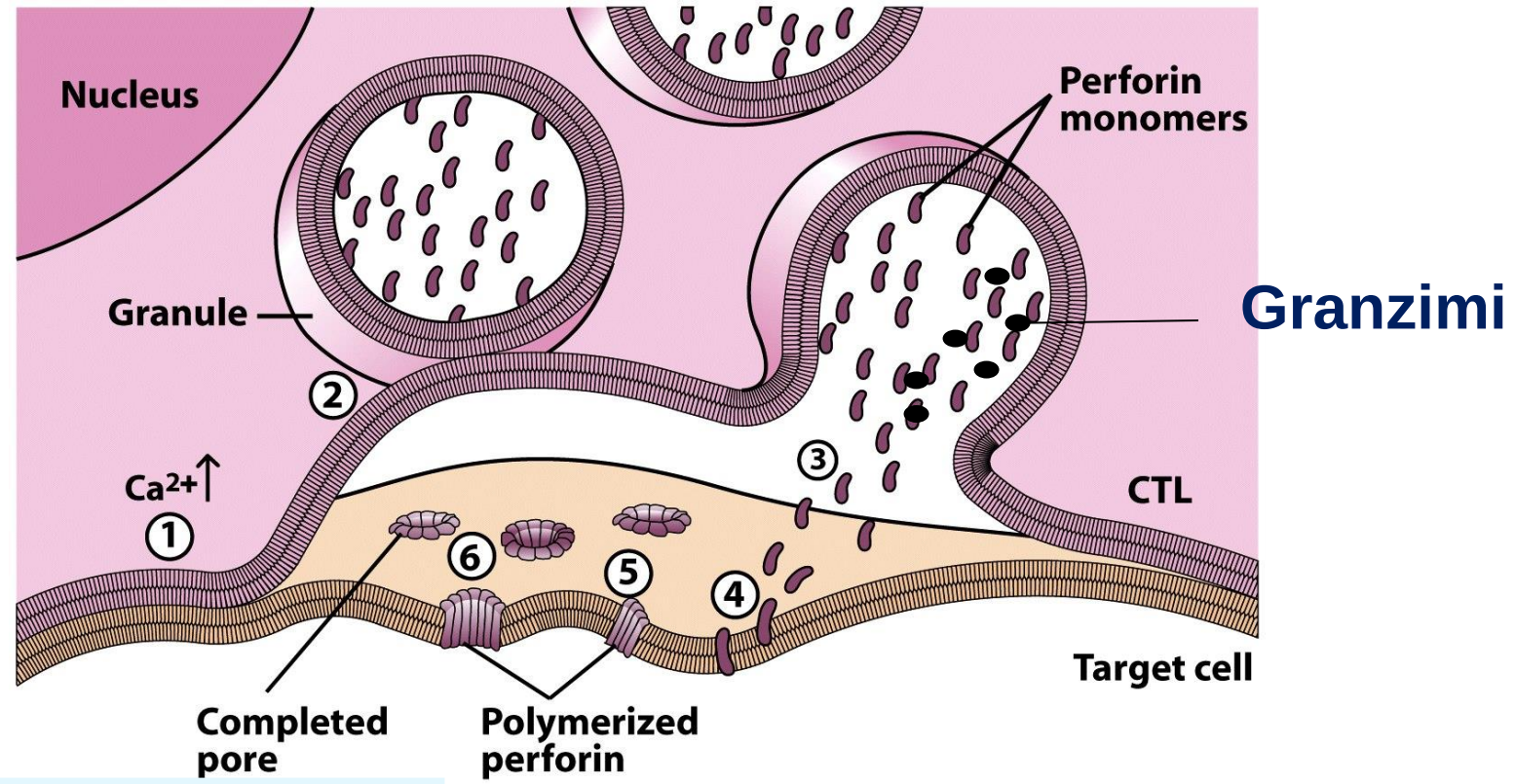


Granuli contenenti perforine
e granzimi

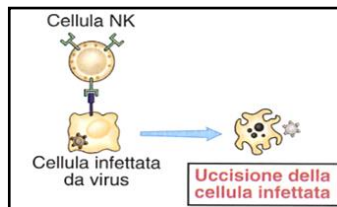
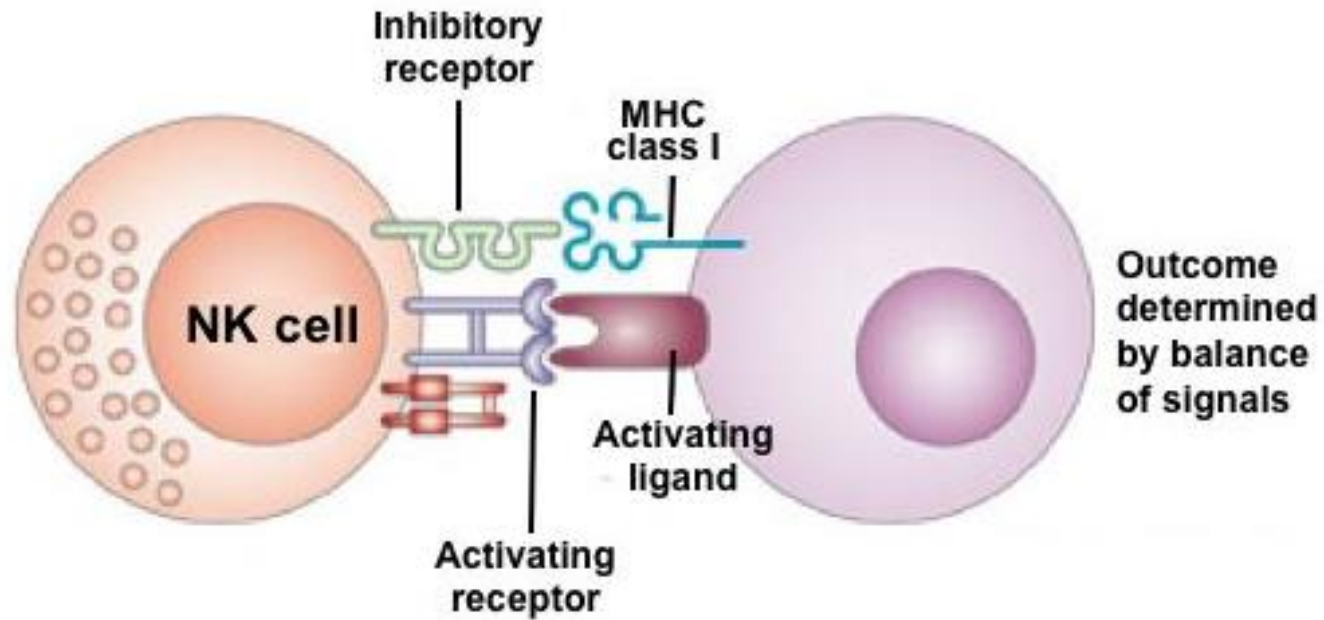


LE DIVERSE FASI DELLA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

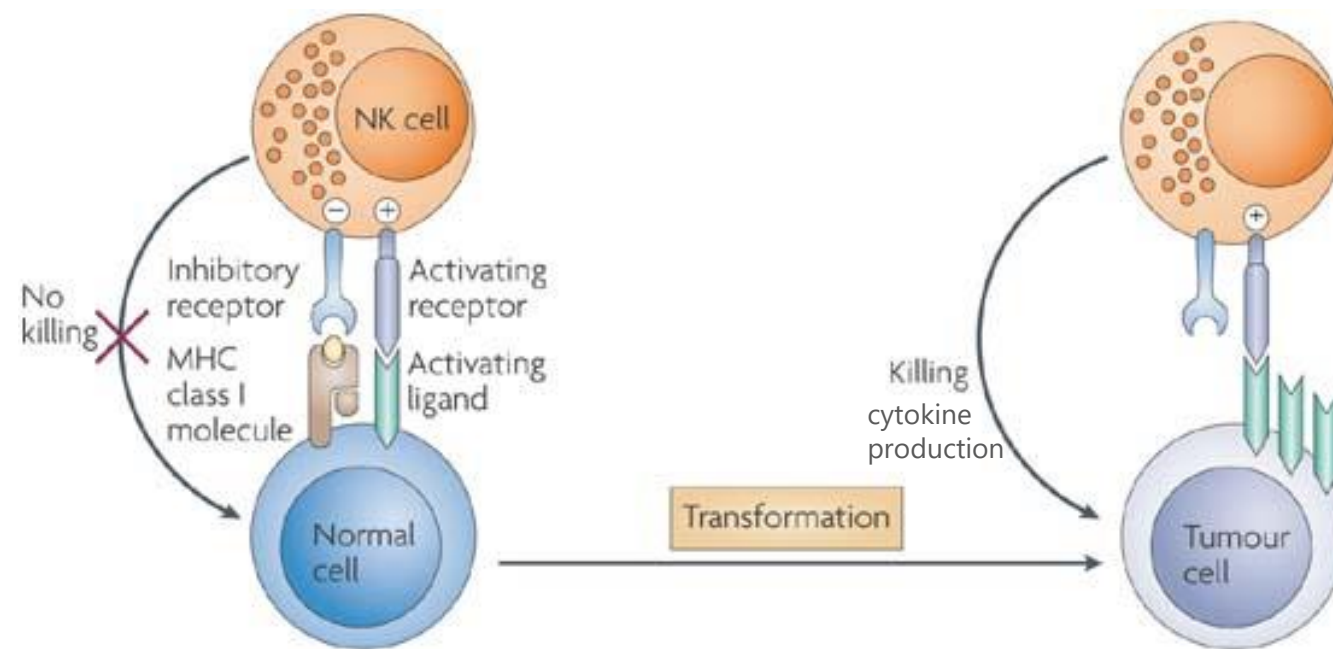
Sinergismo tra perforina e granzimi nel mediare la morte della cellula bersaglio



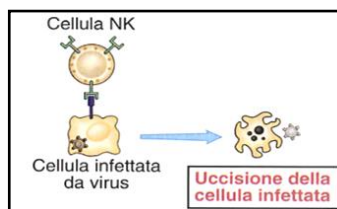
LE CELLULE NK SONO REGOLATE DA UN EQUILIBRIO DI SEGNALI ATTIVATORI E INIBITORI



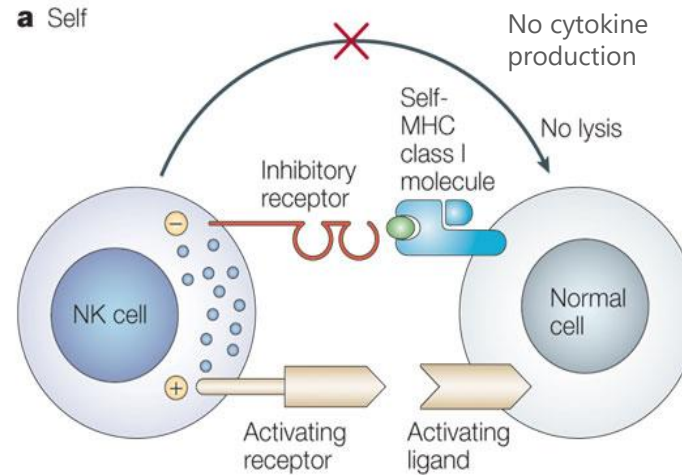
IL "MISSING-SELF"



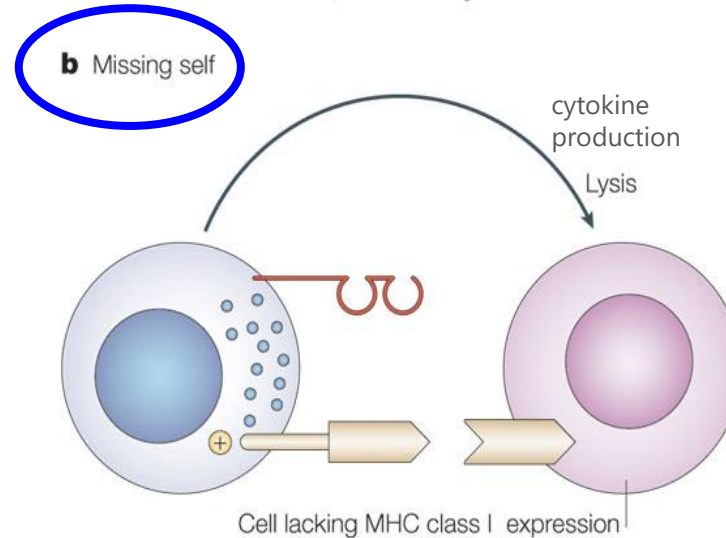
Nature Reviews | Immunology



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")



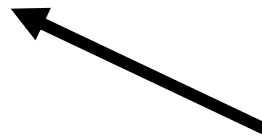
In cellule tumorali o infettate da virus, si osserva spesso una minore espressione delle molecole MHC di classe I



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

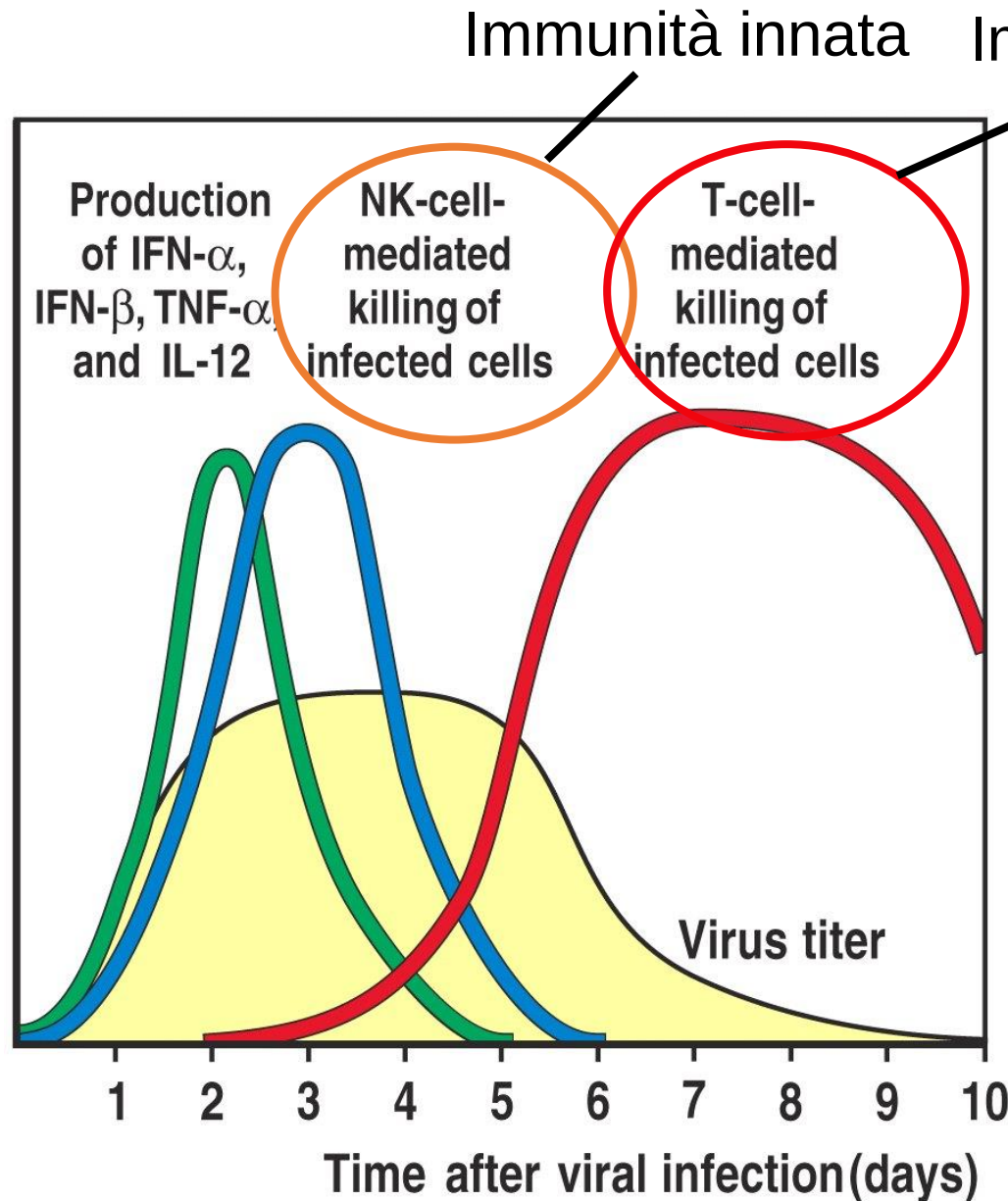
LA CITOTOSSICITA' LINFOCITARIA

- 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

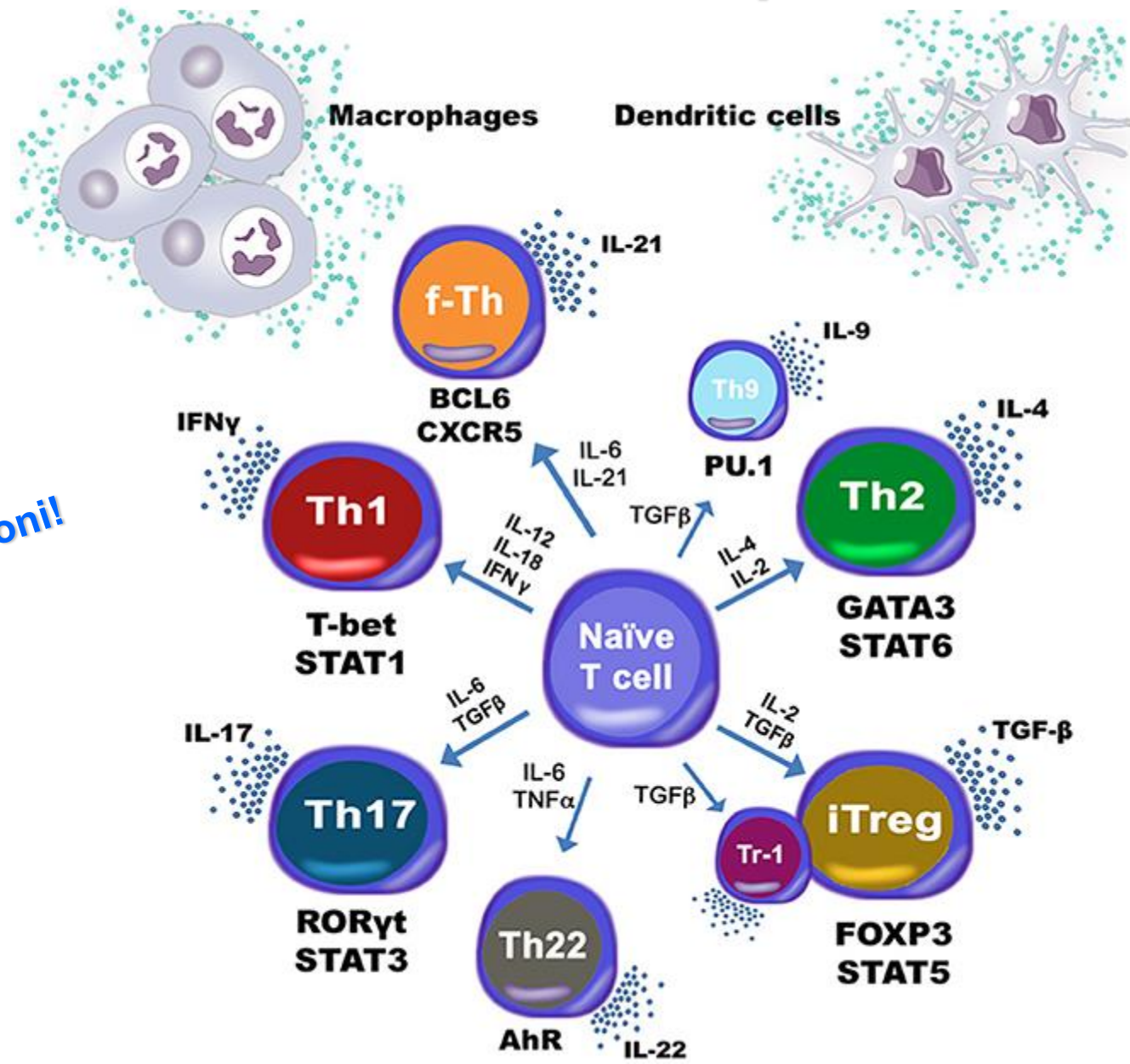
Strategie complementari nella difesa contro patogeni intracellulari!

Le funzioni effettrici dei linfociti T

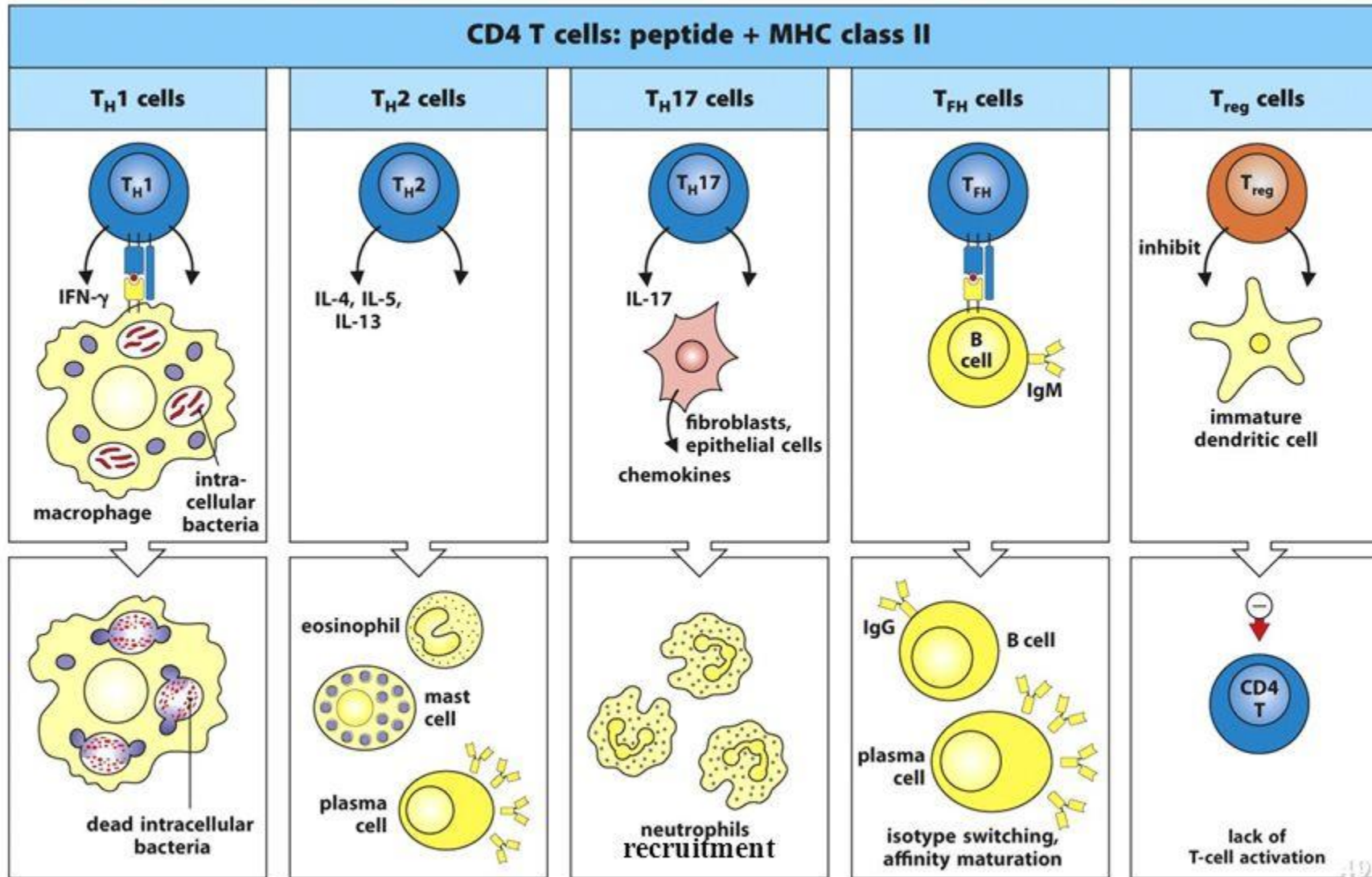
- Il **Linfocita T citotossico (CD8+)** uccide le cellule infettate, tumorali, danneggiate, ecc.
- Il **Linfocita T helper (CD4+)** rilascia citochine e guida le risposte sia adattative che innate.

I linfociti T helper

diverse sottopopolazioni!



I linfociti T helper



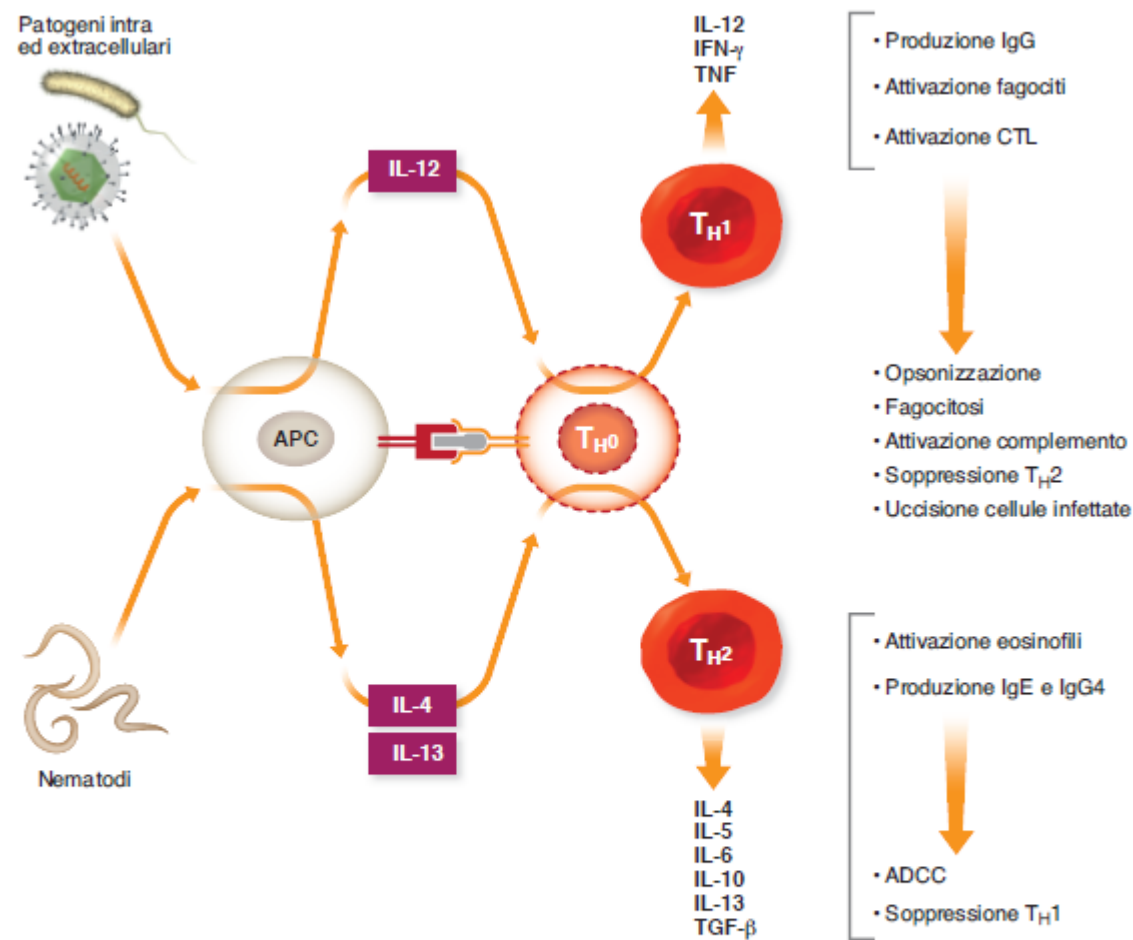


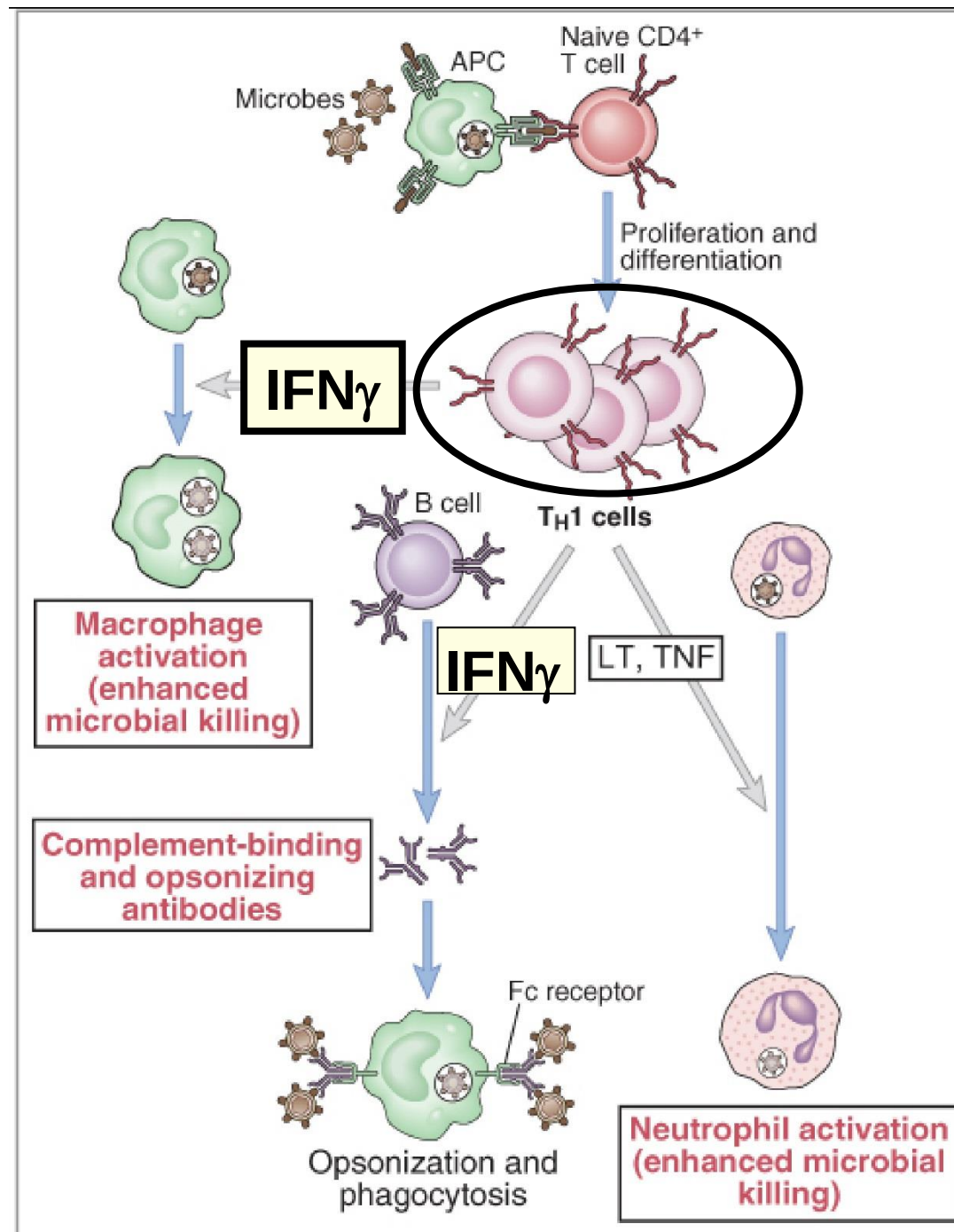
FIGURA 5.38.

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.

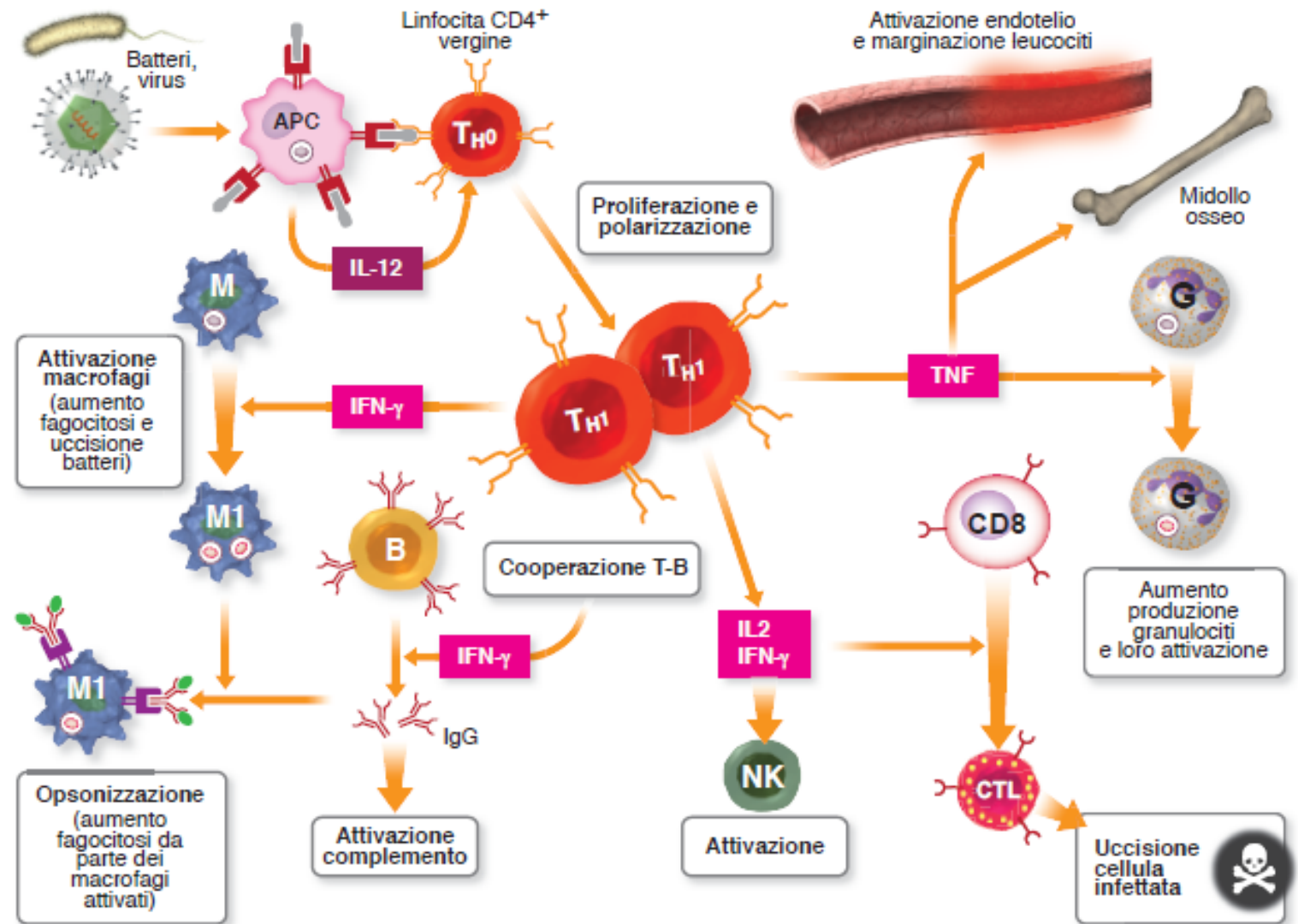
I linfociti Th1 orchestrano la risposta cellulo-mediata

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

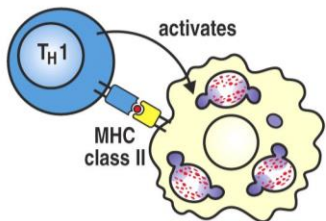


I linfociti T helper 1 (Th1)

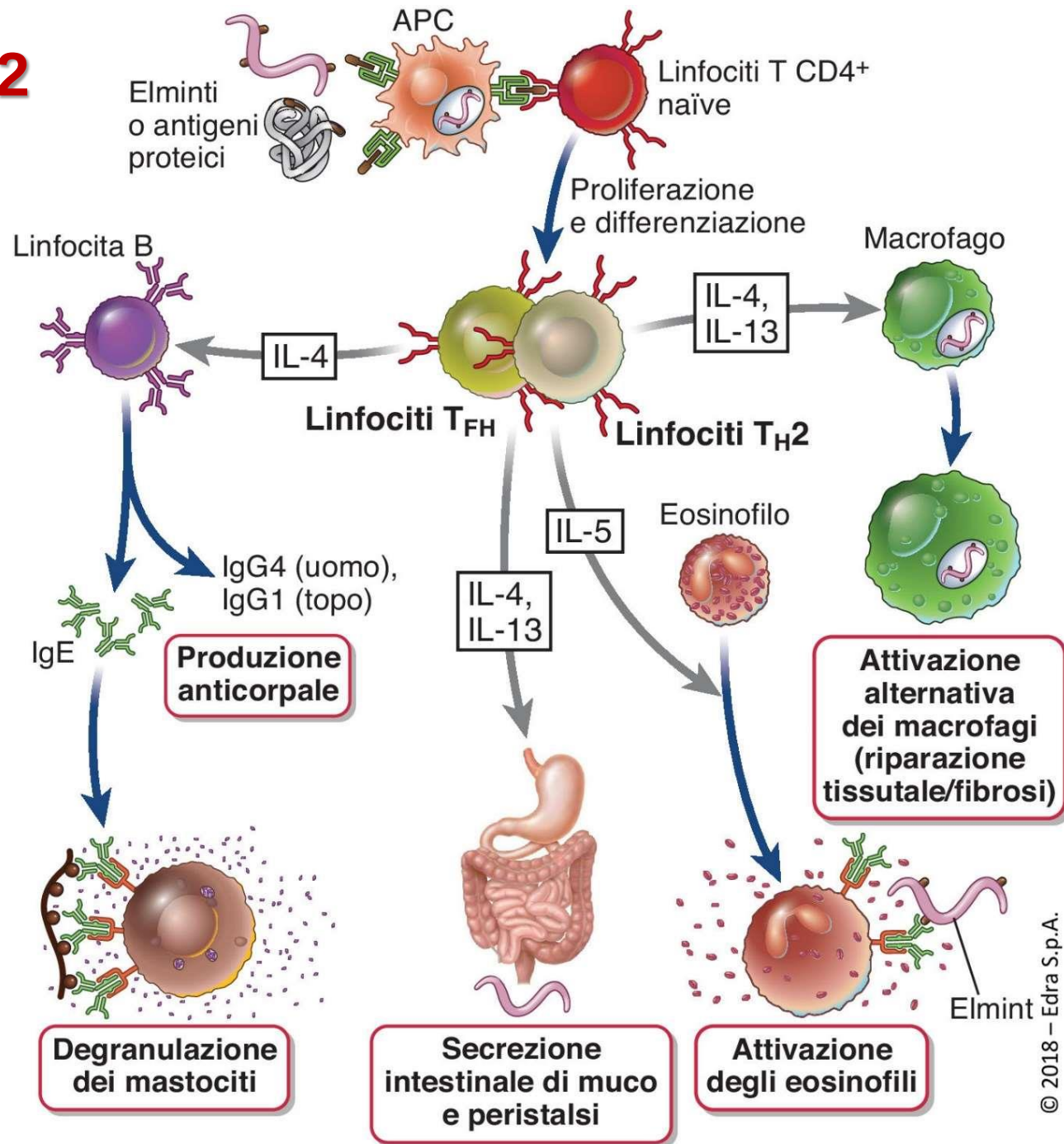
- Attivano i **macrofagi** (spec. attraverso l'IFN- γ)
- Mediano la resistenza ai patogeni intracellulari (lebbra, tubercolosi, leishmania, virus)
- Amplificano l'attivazione delle cellule NK
- Attivano i linfociti T citotossici



T_H1 cell recognizes complex of bacterial peptide with MHC class II and activates macrophage

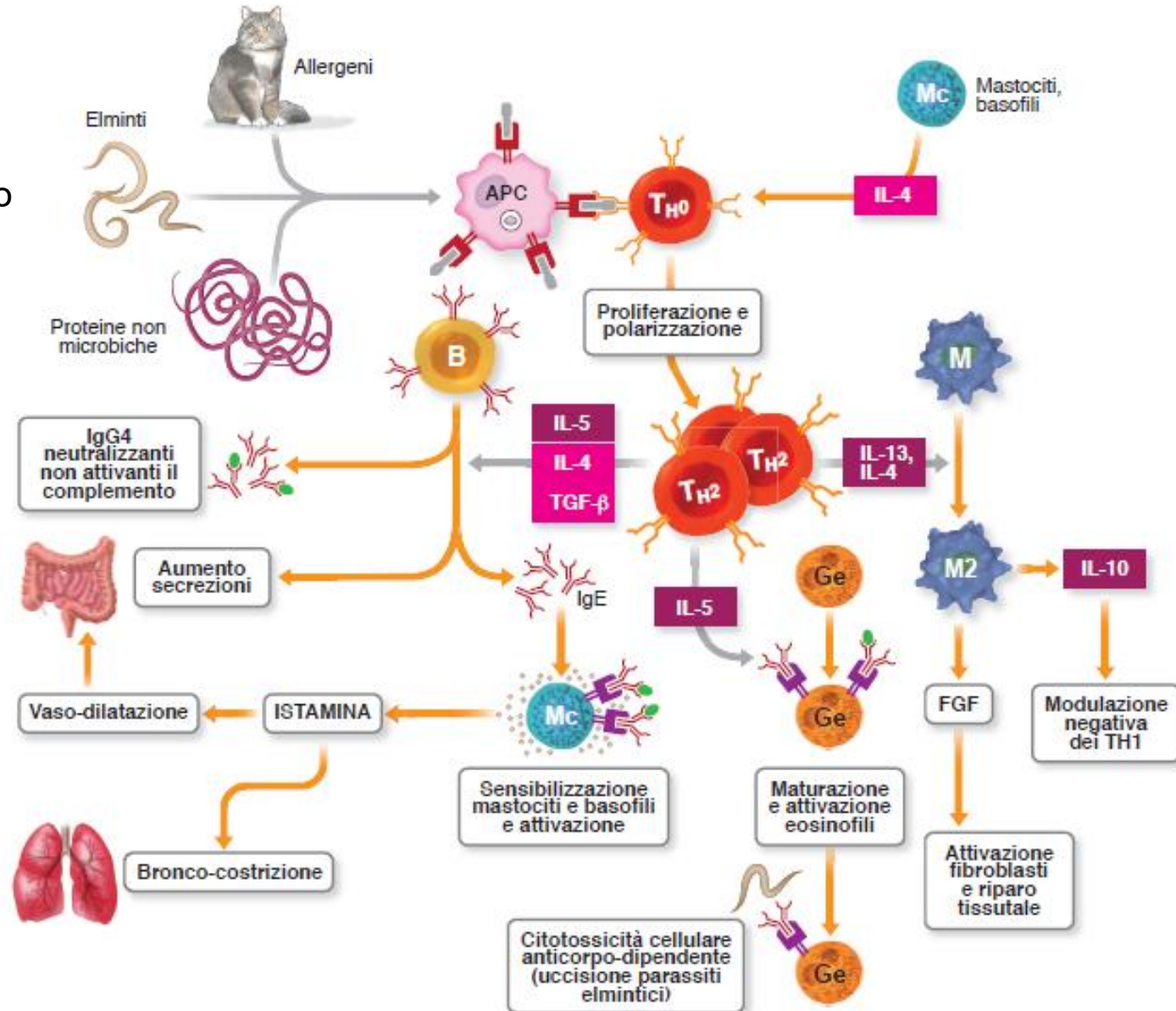


I linfociti T helper 2 (Th2)

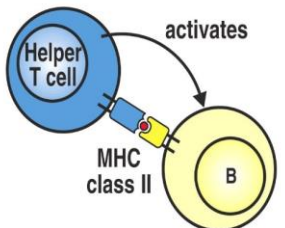


I linfociti T helper 2 (Th2)

- 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)



Helper T cell recognizes complex of antigenic peptide with MHC class II and activates B cell

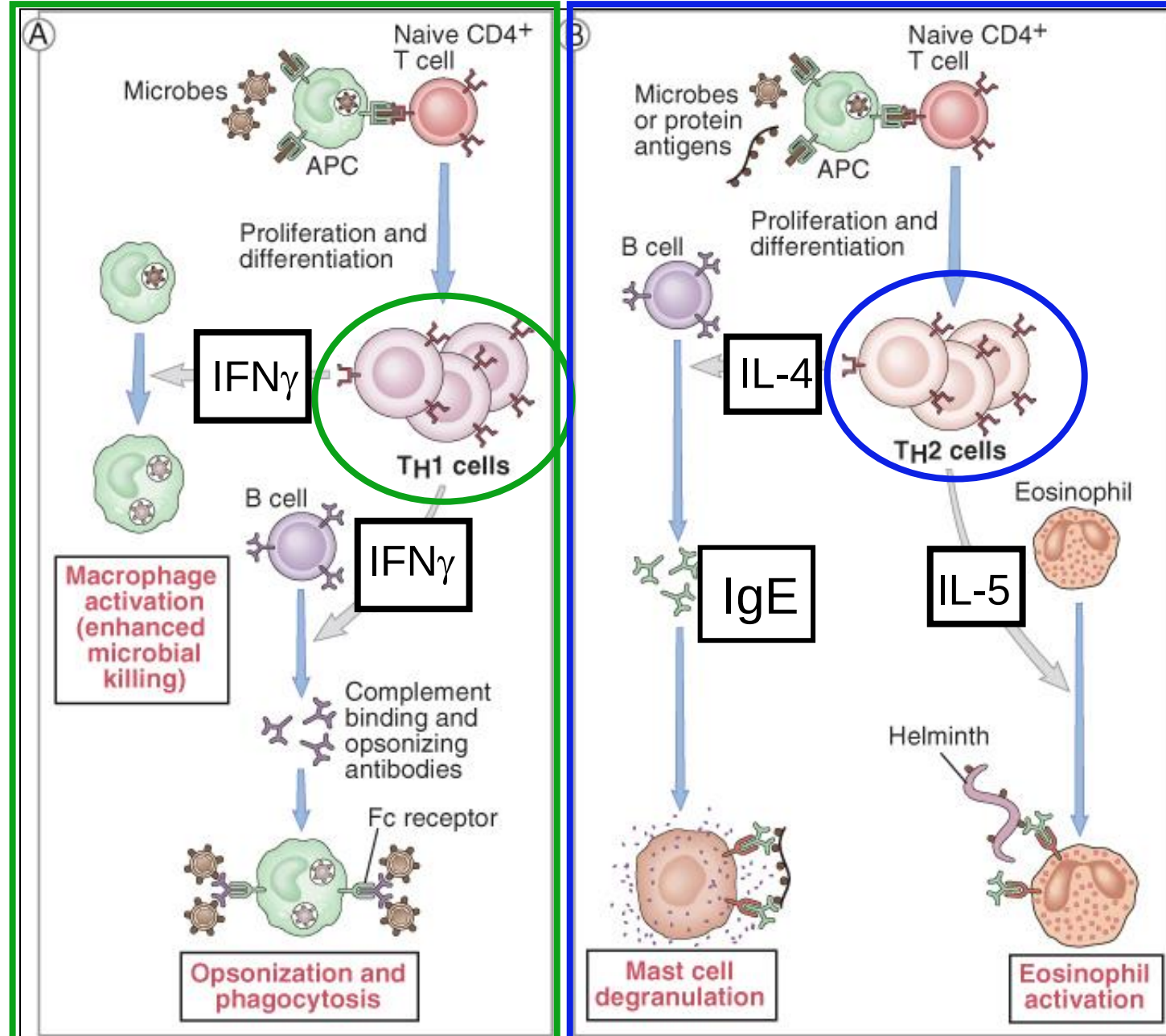


proliferazione

differenziazione

secrezione di anticorpi

Le funzioni dei linfociti Th1 e Th2



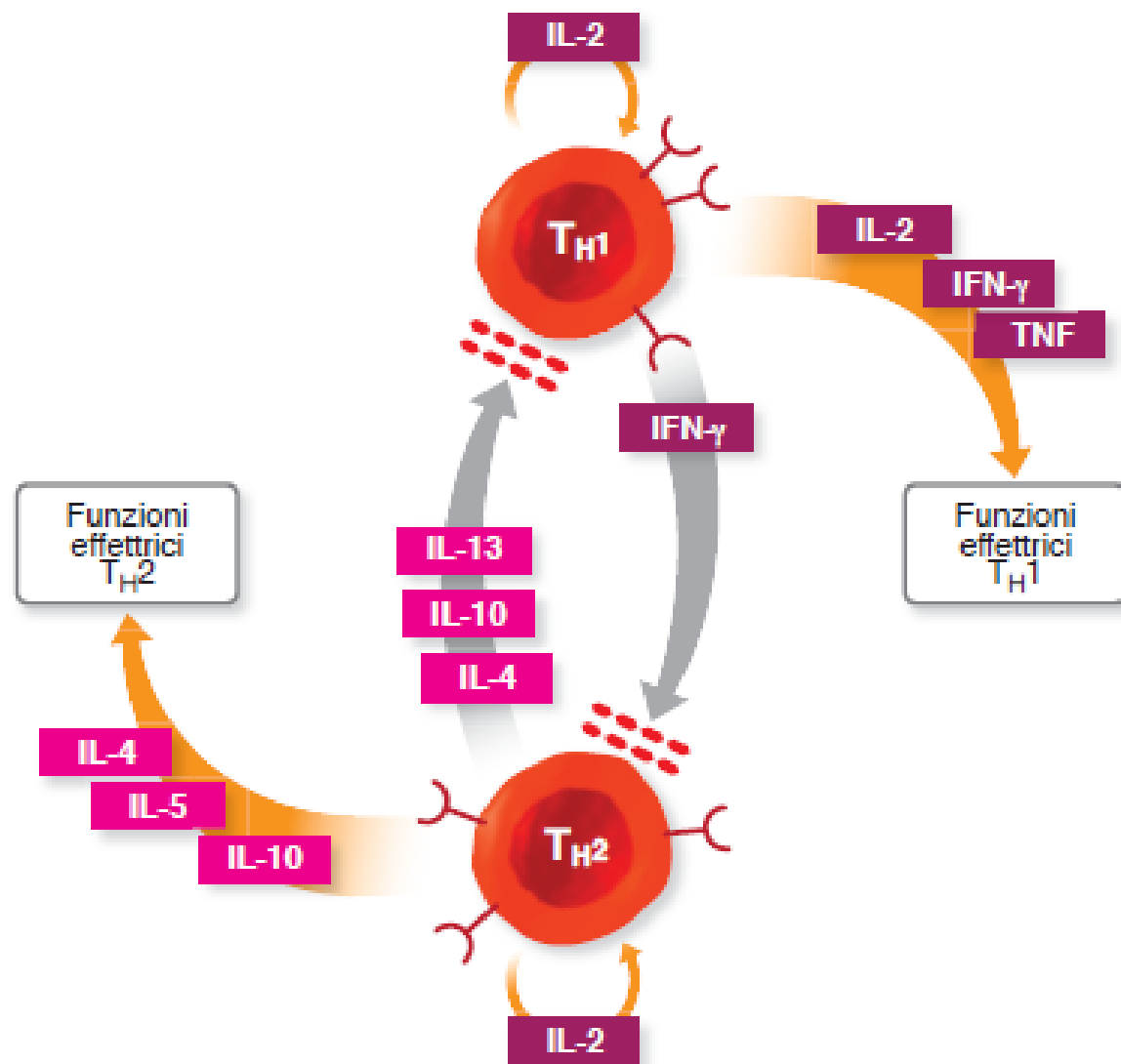


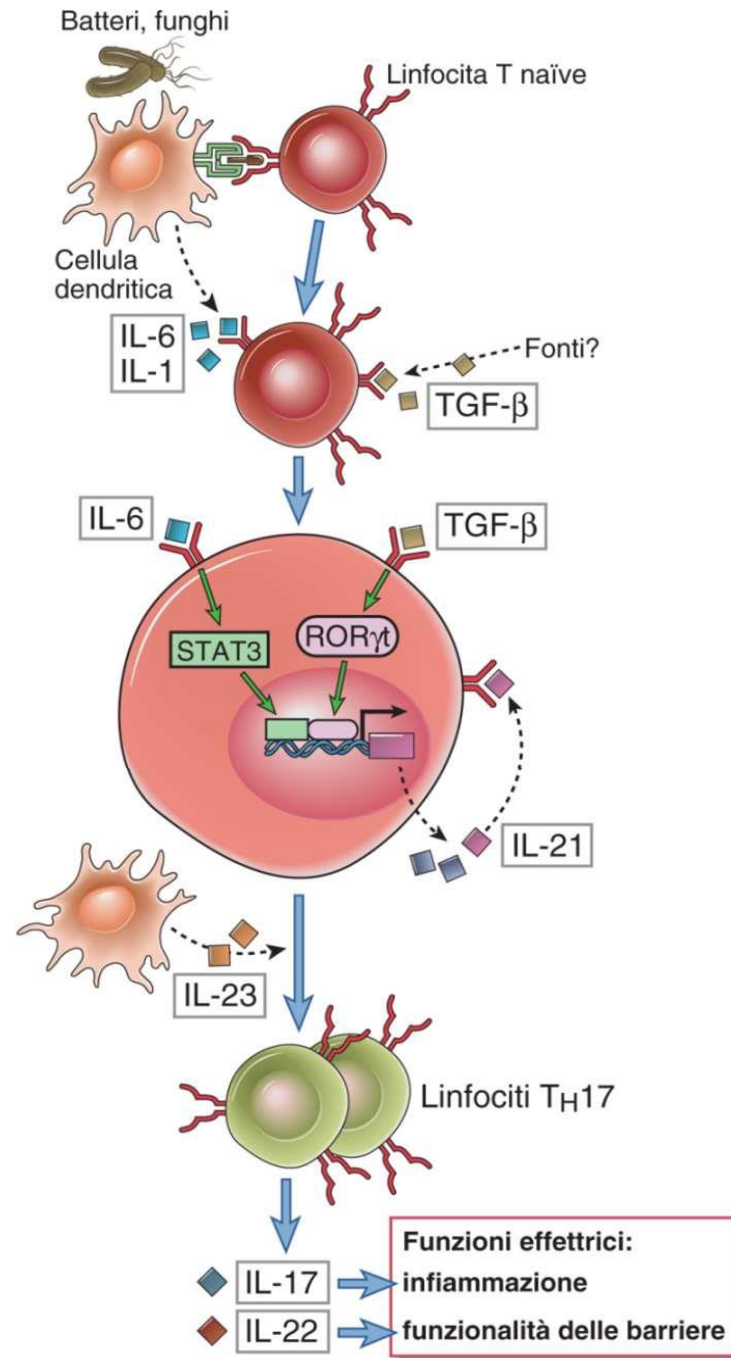
FIGURA 5.42.

Il bilanciamento delle funzioni T_H1 e T_H2 nella risposta immunitaria.

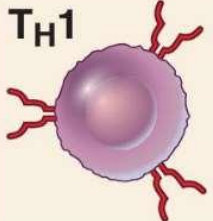
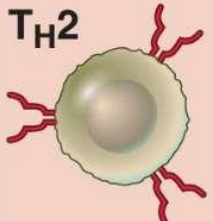
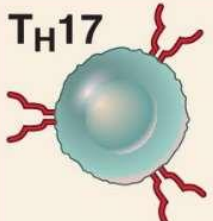
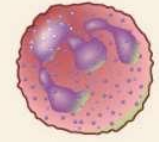
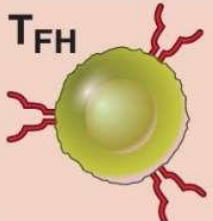
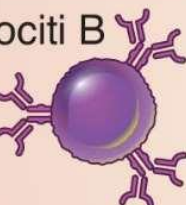
I linfociti T_H1 attivati esplicano una serie di funzioni effettrici, e tramite il rilascio di IFN- γ modulano negativamente la differenziazione dei linfociti in senso T_H2 e la loro funzione. Viceversa, i linfociti T_H2 producono una gamma di citochine diverse preposte allo svolgimento di altre funzioni, 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...

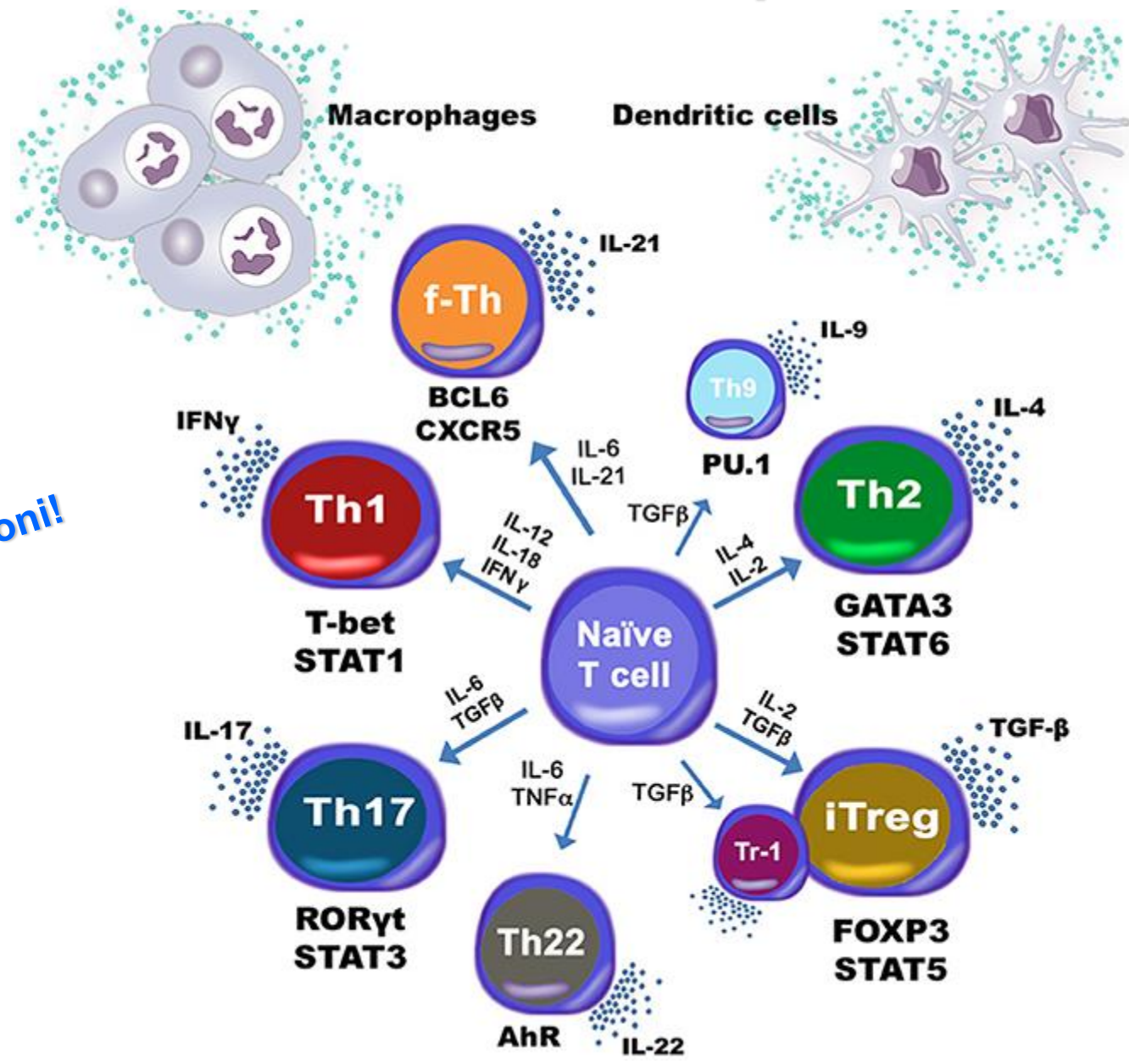
I linfociti T helper 17 (Th17)
promuovono l'infiammazione e
contribuiscono al mantenimento
dell'integrità delle barriere epiteliali



Caratteristiche delle principali popolazioni di linfociti T helper (1/2)

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)

I linfociti T helper



diverse sottopopolazioni!

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	Proliferaazione 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	Citotossicit�, 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

Riassumendo...

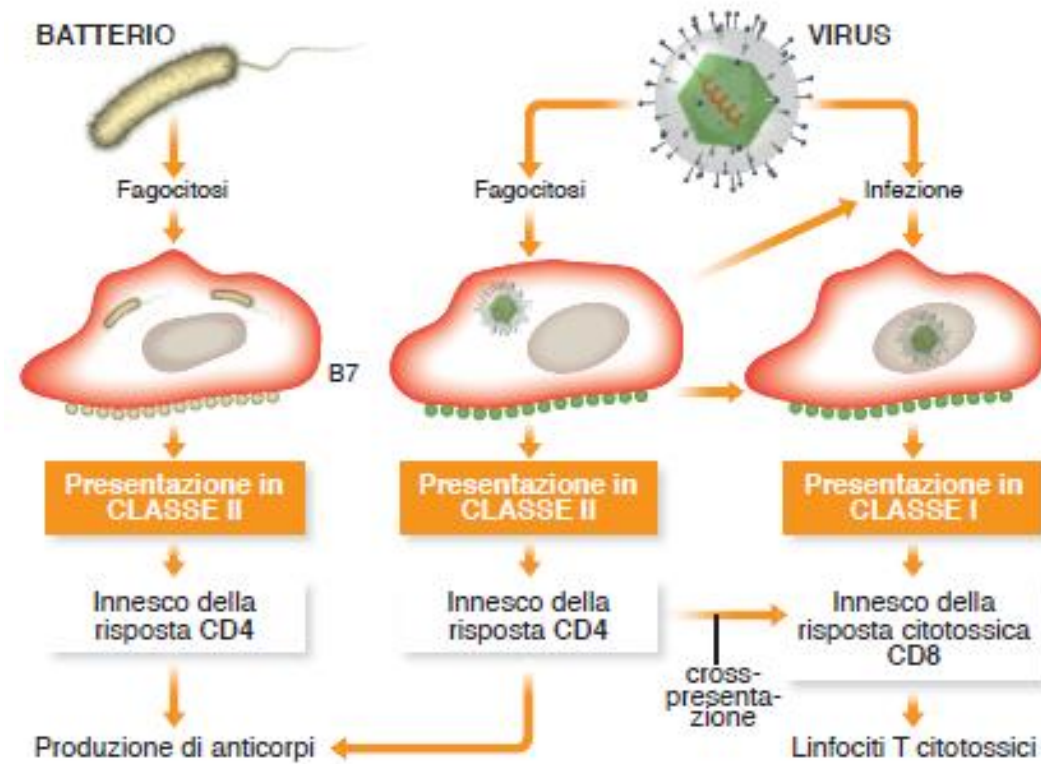
**In conclusione:
l'azione helper e citotossica dei linfociti T ha grande importanza in medicina!**

I linfociti T sono i principali responsabili:

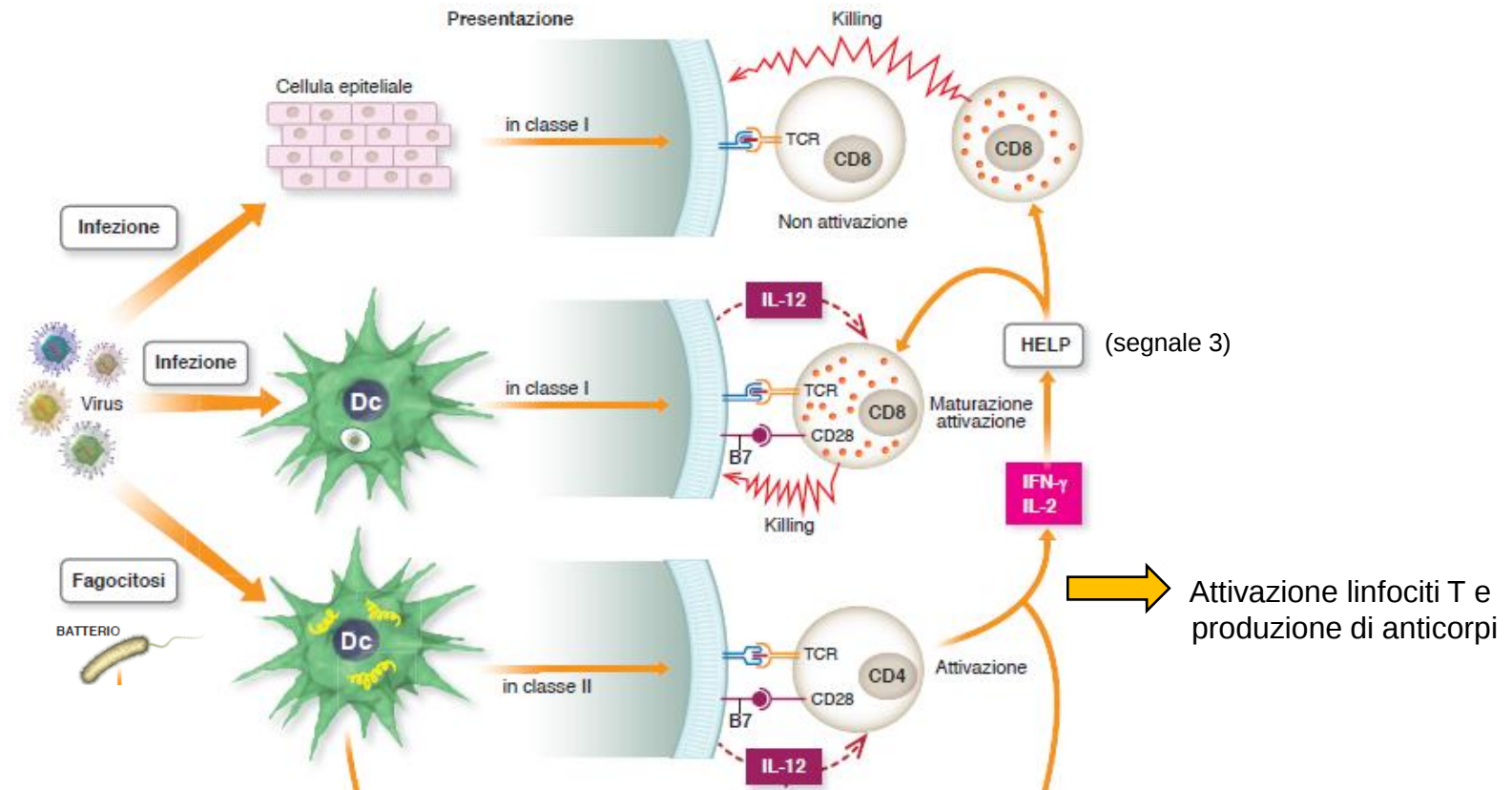
- della guarigione dalle malattie infettive;
- dell'eliminazione delle cellule con complessi MHC/peptide anomali (il rigetto dei trapianti, l'uccisione di cellule infettate da virus, di cellule tumorali, di cellule danneggiate);
- dell'attivazione della produzione di anticorpi e della scelta della classe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

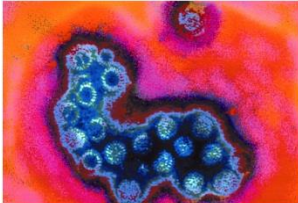
**SE I LINFOCITI T FUNZIONANO MALE:
IMMUNODEFICIENZE, INFEZIONI RICORRENTI, AUTOIMMUNITA'**

La risposta immunitaria si adatta...



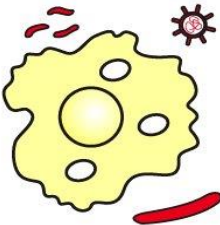
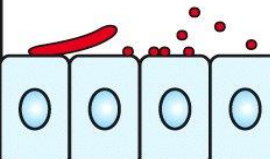
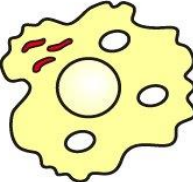
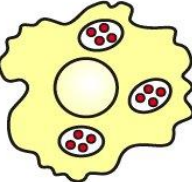
La cooperazione tra linfociti T CD4+ e CD8+





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

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.

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

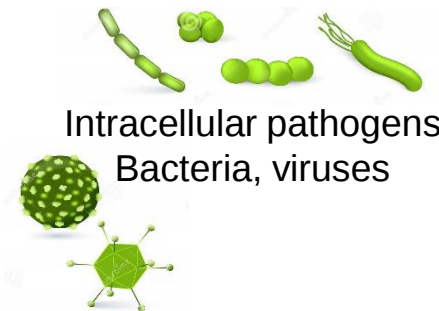
IFN-gamma, TNF-alfa,
CCL3-5

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

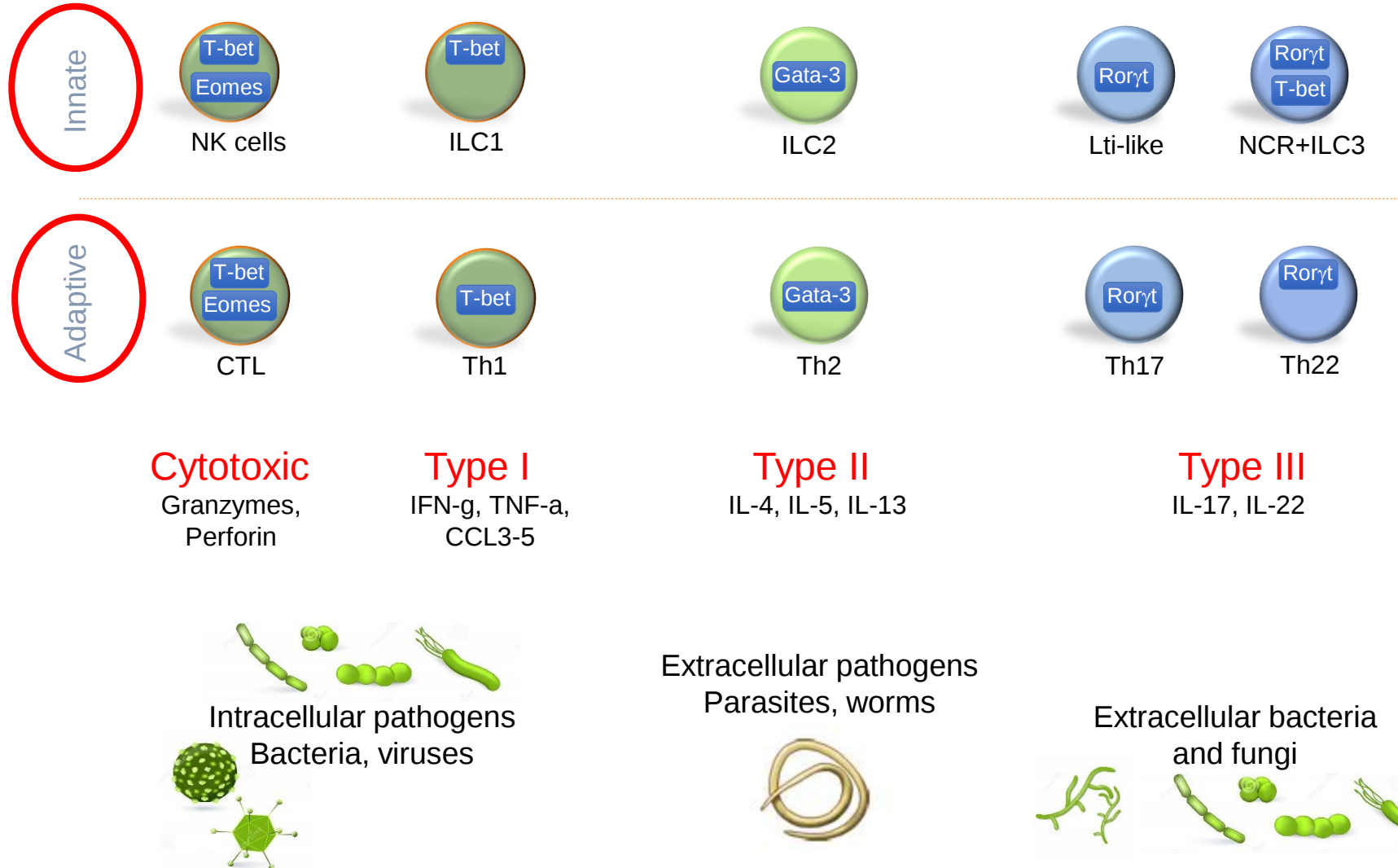


Strategie complementari nella difesa contro i patogeni!

2025



The expanding family of ILCs



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

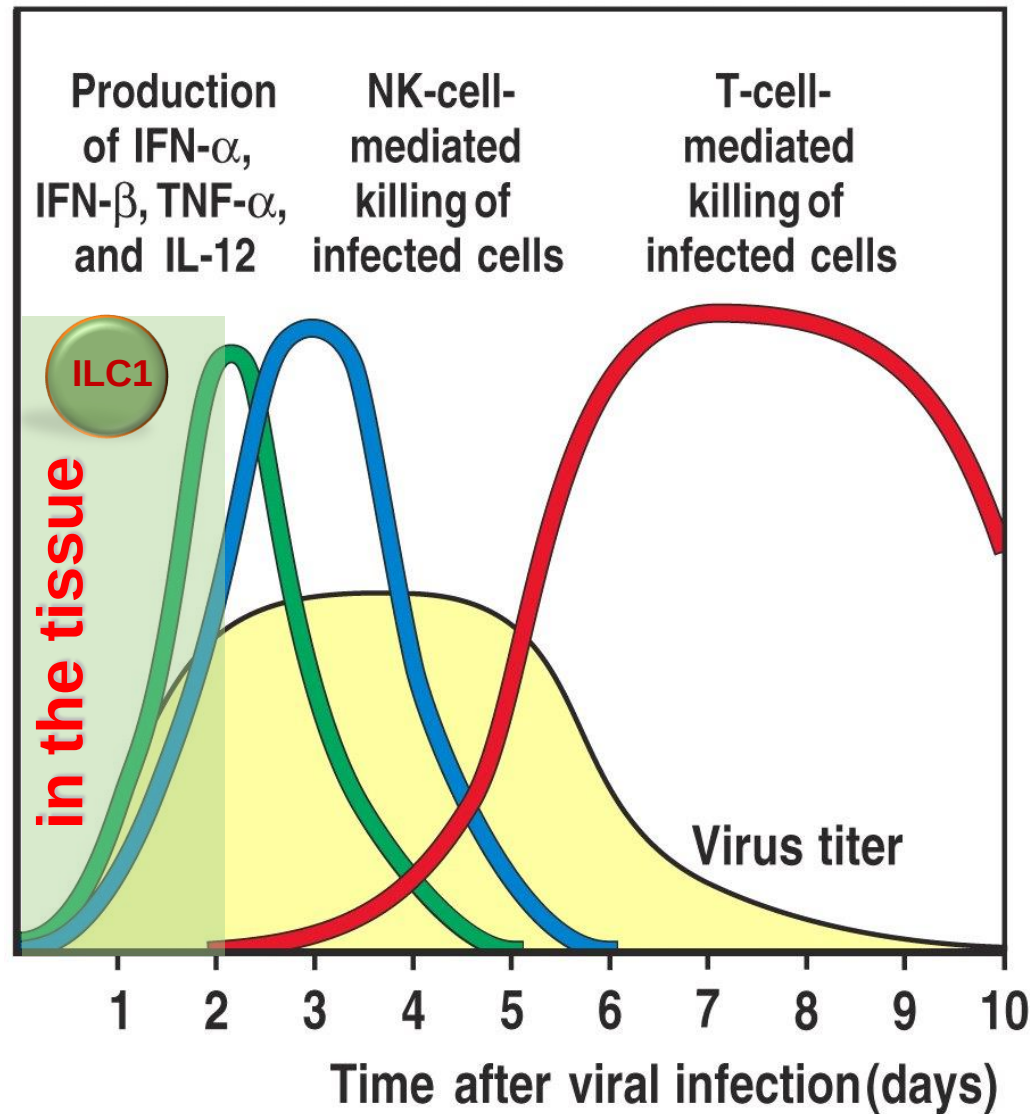
Ore!

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

Why do exist different IFN-gamma producing lymphocytes?



Complementary strategies in the defense against intracellular pathogens!



ILC1



Th1

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

ILCs HETEROGENEITY AND FUNCTIONAL SPECIALIZATION

