

Immunità cellulo-mediata

Immunità specifica: caratteristiche generali

- Immunità umorale

- Riconoscimento dell'antigene mediante anticorpi
- Rimozione patogeni e tossine extracellulari

- Immunità cellulo-mediata

- Riconoscimento dell'antigene mediante TCR
- Rimozione virus e batteri intracellulari

Le fasi dell'immunità specifica cellulo-mediata

- ✓ Attivazione dei linfociti T
- ✓ Differenziamento linfociti T effettori
- ✓ Reazioni immunitarie cellulo-mediate

Attivazione linfociti T: caratteristiche generali

- **Eventi extracellulari**

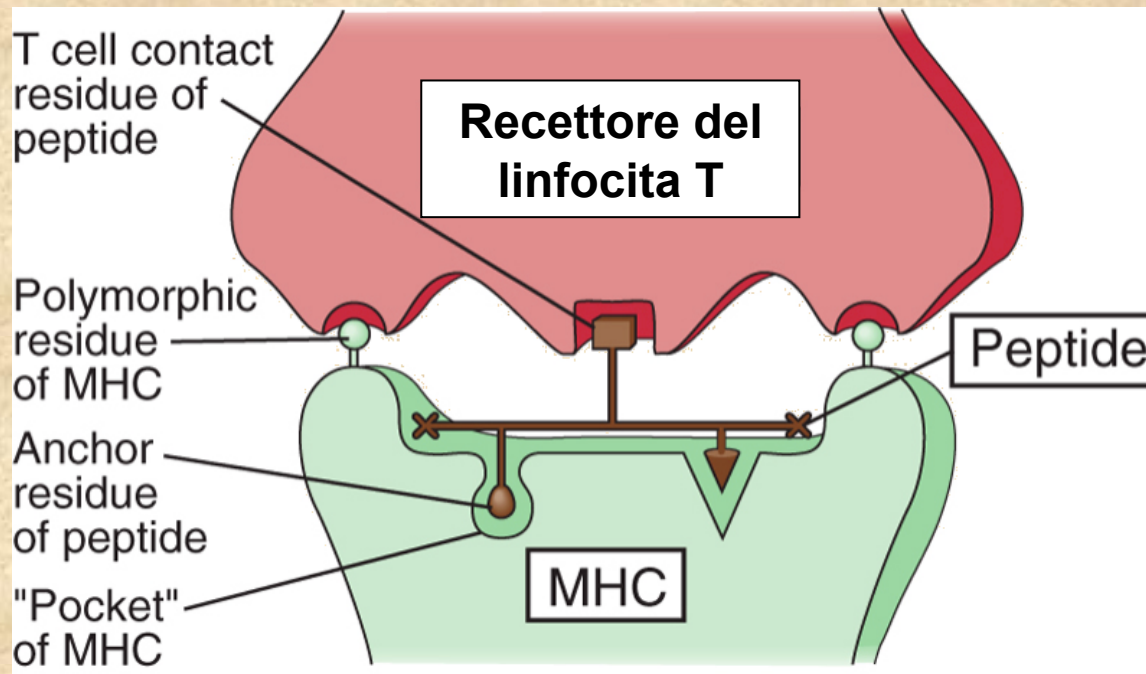
- Riconoscimento dell'antigene
- Interazione dei recettori costimolatori

- **Eventi intracellulari**

- Trasduzione del segnale:
Fosforilazione $\Rightarrow$ Cascata Protein-Chinasi $\Rightarrow$
Attivazione Fattori di Trascrizione

Riconoscimento dell'antigene

- Il recettore dei linfociti T naïve (TCR) riconosce l'antigene (Ag) legato al complesso maggiore di istocompatibilità' (MHC)

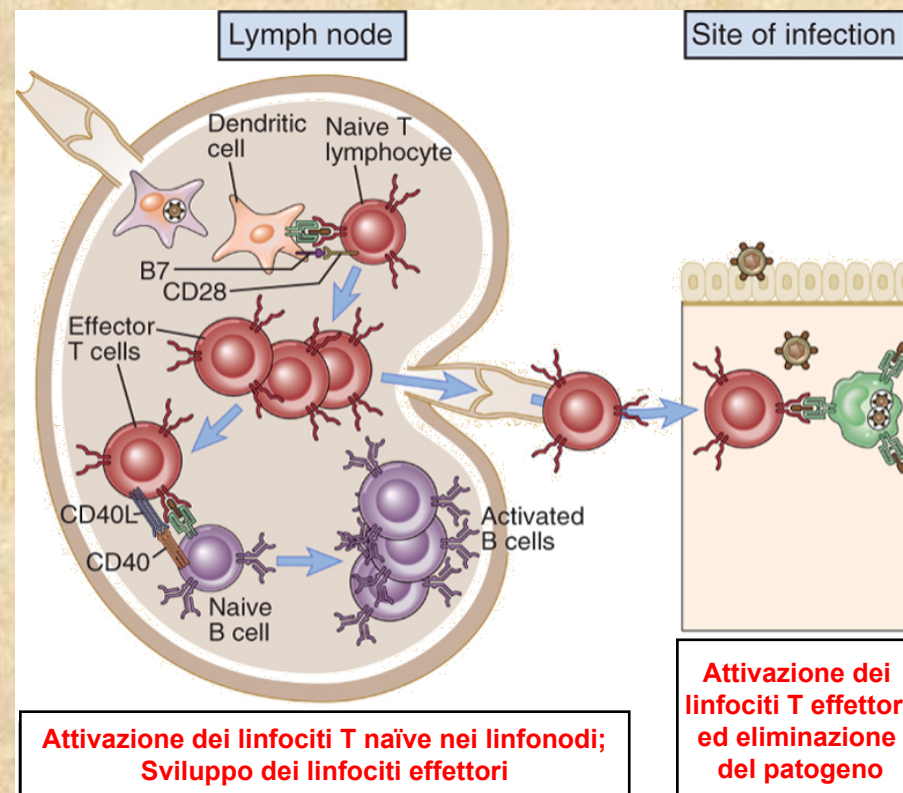


Riconoscimento dell'antigene

- I linfociti T naïve si attivano negli **organi linfoidi secondari** (linfonodi e milza)
- L'Ag viene presentato dalle **cellule dendritiche (DC) mature**
- I linfociti T attivati migrano nei tessuti periferici e nei siti di infezione

Attivazione nei linfonodi

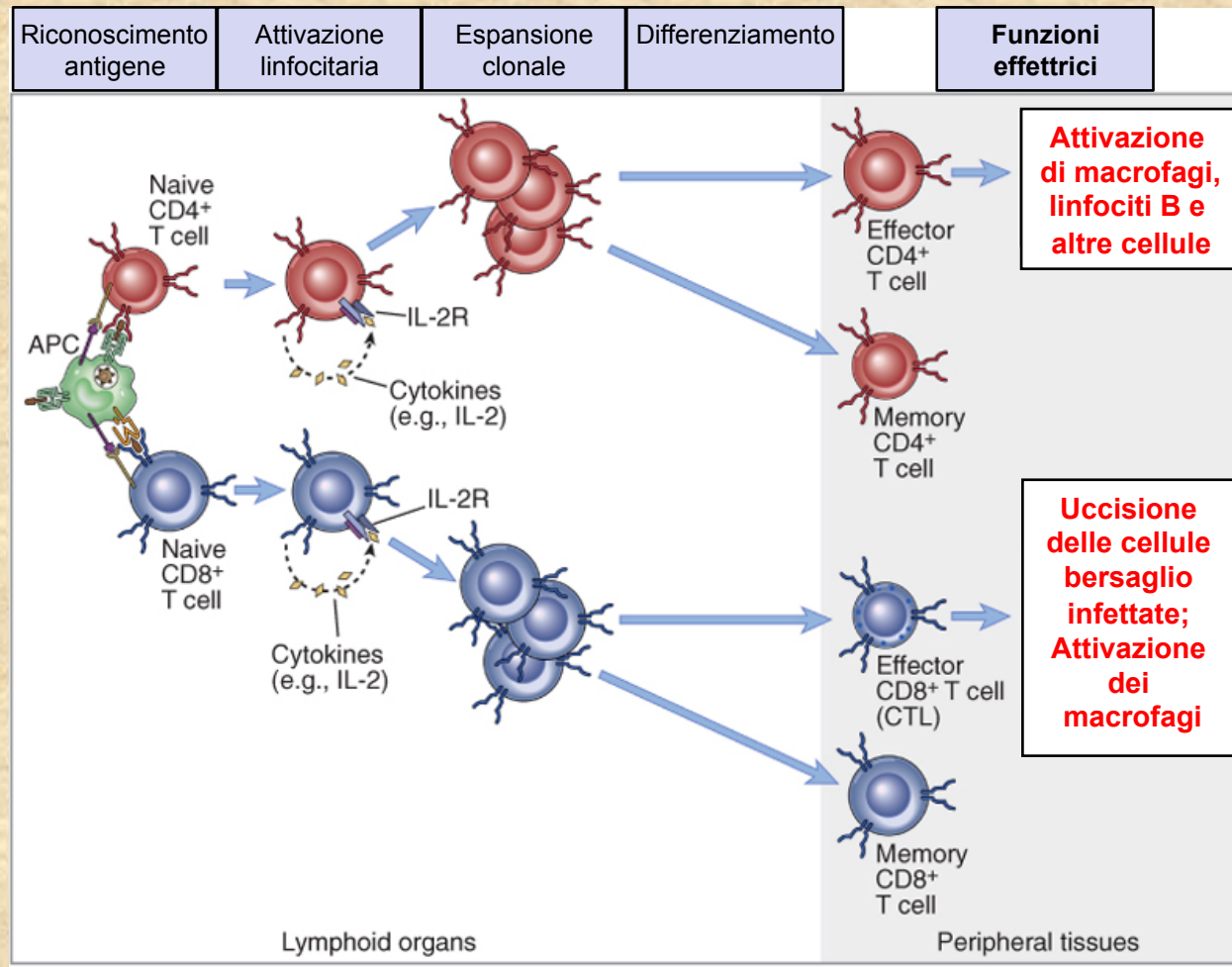
- Segnale 1 $\Rightarrow$ Interazione TCR-Ag-MHC
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Interazione CD28 (linfocita)-proteine B7 (DC)



Le fasi della risposta T

- 1) Riconoscimento Ag
- 2) Attivazione linfociti (citochine)
- 3) Espansione clonale (proliferazione)
- 4) Differenziamento (Effettori e Memoria)
- 5) Funzioni:
 - Attivazione macrofagi e cellule B
 - Citotossicità

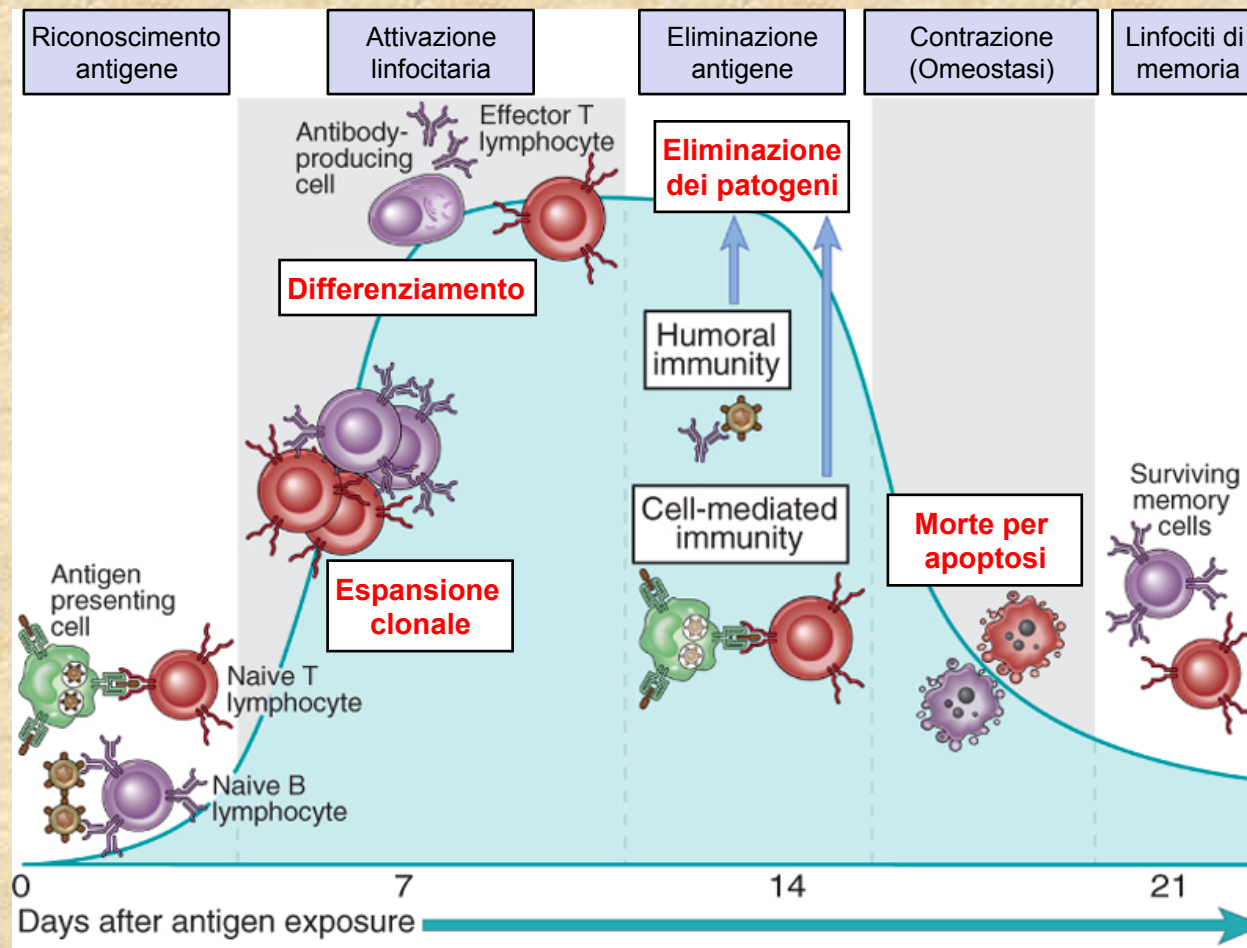
Le fasi della risposta T



Termine della fase effettrice

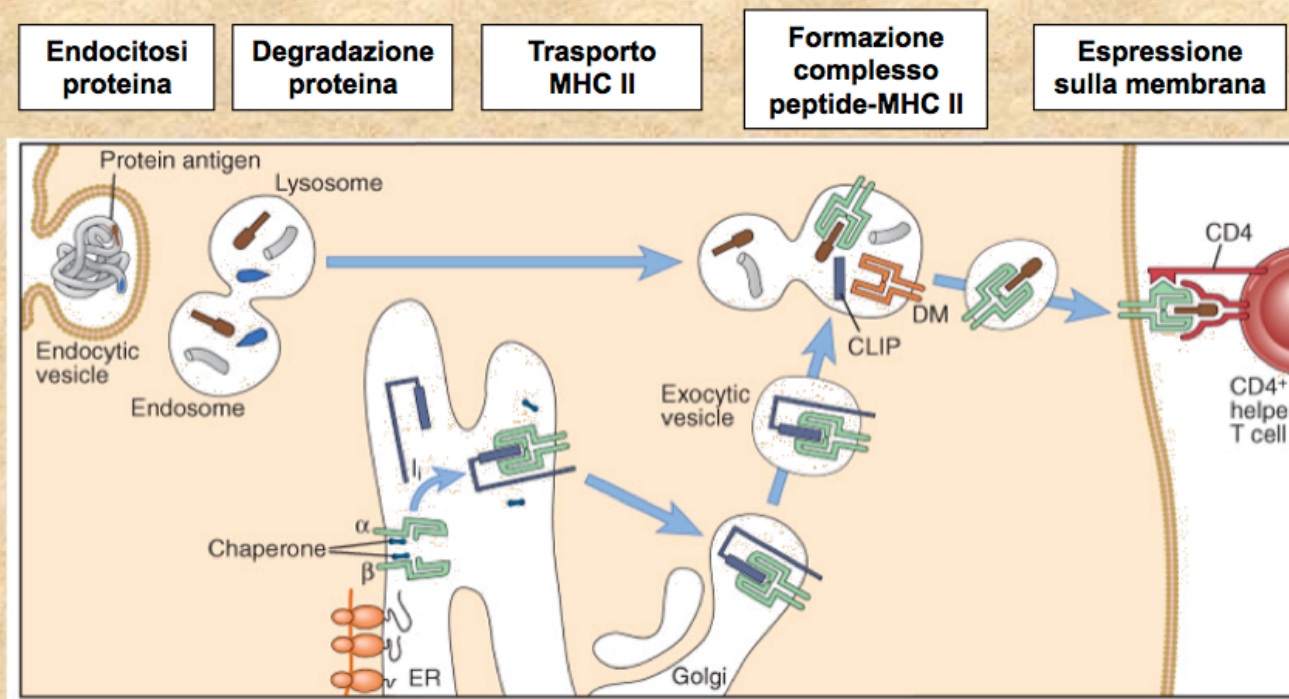
- La risposta T si attenua quando l'Ag viene eliminato
- Niente Ag = niente stimolo di sopravvivenza = Apoptosi
- Sopravvivono solamente i linfociti di memoria

Termine della fase effettrice



Attivazione cellule T CD4⁺

- Il TCR dei CD4⁺ riconosce l'Ag associato a MHC II
- Antigeni **extracellulari** endocitati dalle DC (patogeni, Ag solubili per vaccini)



Attivazione cellule T CD4⁺

- Segnale 1 $\Rightarrow$ Riconoscimento Ag
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Molecole costimolatorie (essenziale per CD4⁺) e citochine (IL-12)

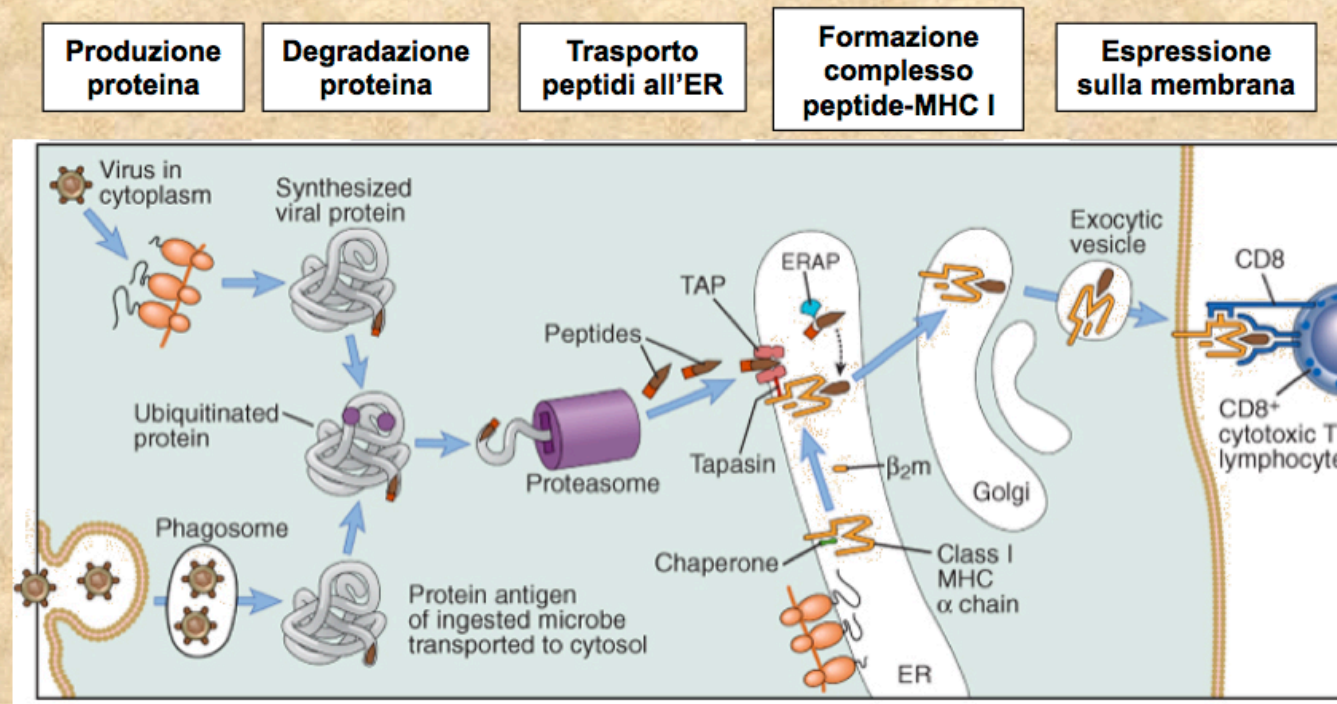
Espansione clonale $\Rightarrow$ processo autocrino mediato da IL-2
(aumento fino a **1000 volte** dei T Ag-specifici)

Differenziamento:

- CD4⁺ effettori (helper) attivano DC, macrofagi, linfociti B
- CD4⁺ di memoria rispondono alle successive esposizioni dell'Ag

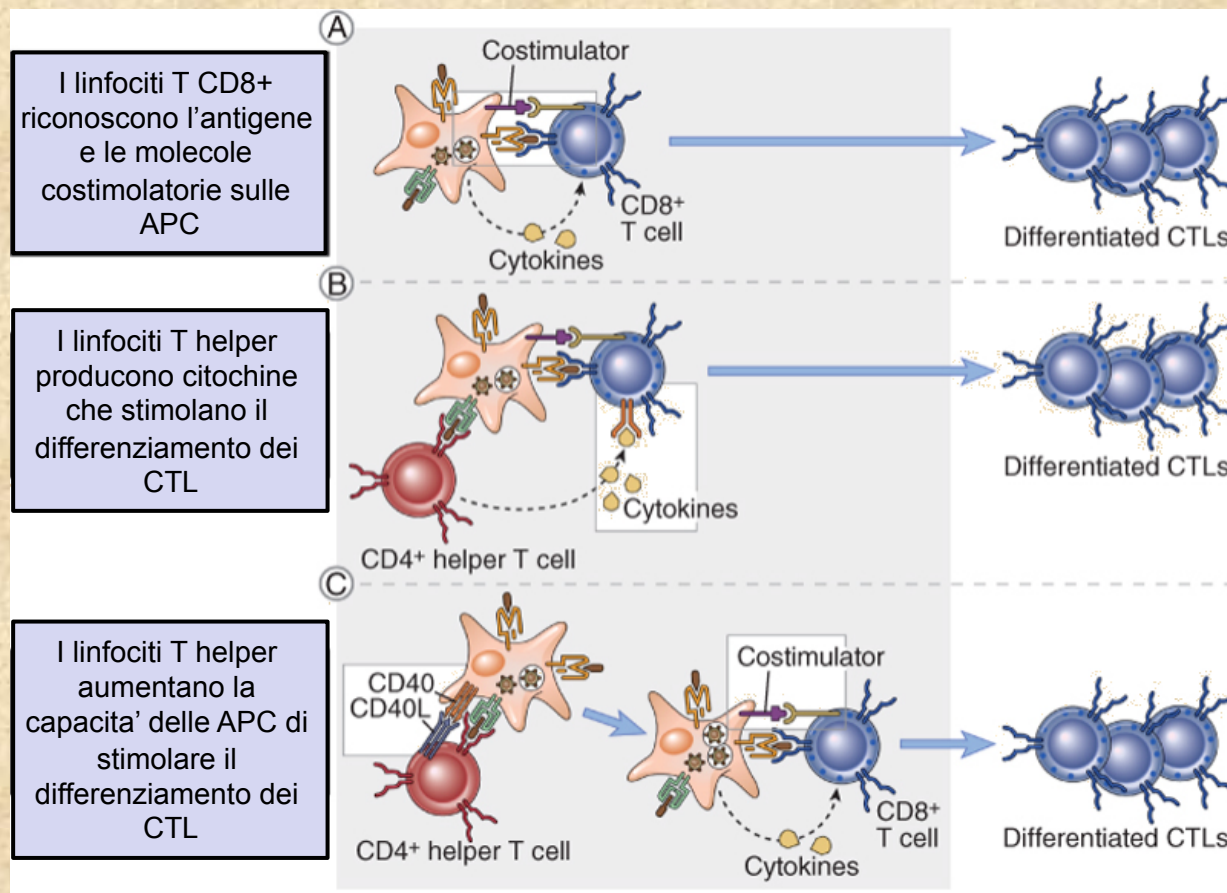
Attivazione cellule T CD8⁺

- Il TCR dei **CD8⁺** riconosce l'Ag associato a **MHC I**
- Antigeni **intracellulari** presentati dalle DC (virus, cellule tumorali ingerite)



Attivazione cellule T CD8⁺

- Segnale 2 $\Rightarrow$ Costimolo oppure **CD4⁺ helper**



Attivazione cellule T CD8⁺

- Segnale 1 $\Rightarrow$ Riconoscimento Ag
- Segnale 2 $\Rightarrow$ Molecole costimolatorie / cellule T CD4⁺

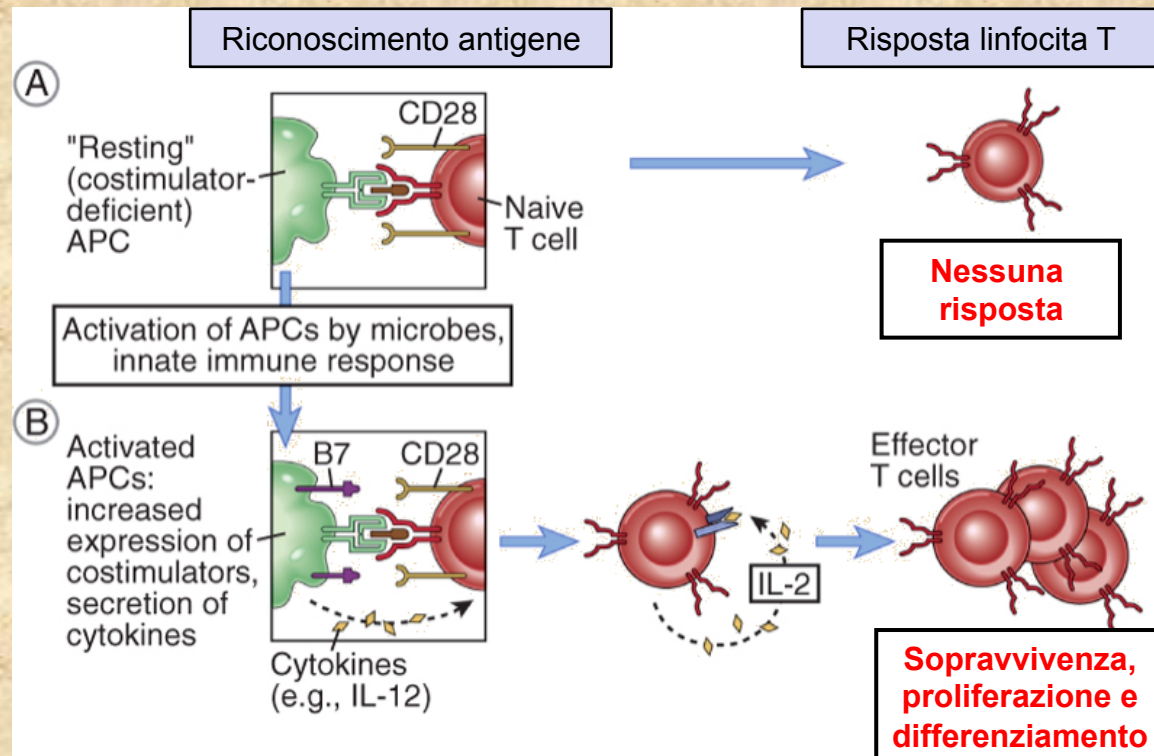
Espansione clonale $\Rightarrow$ processo autocrino mediato da IL-12, IL-15, IL-7 (aumento fino a **100.000 volte** dei T Ag-specifici)

Differenziamento:

- CD8⁺ citotossici
- CD8⁺ di memoria

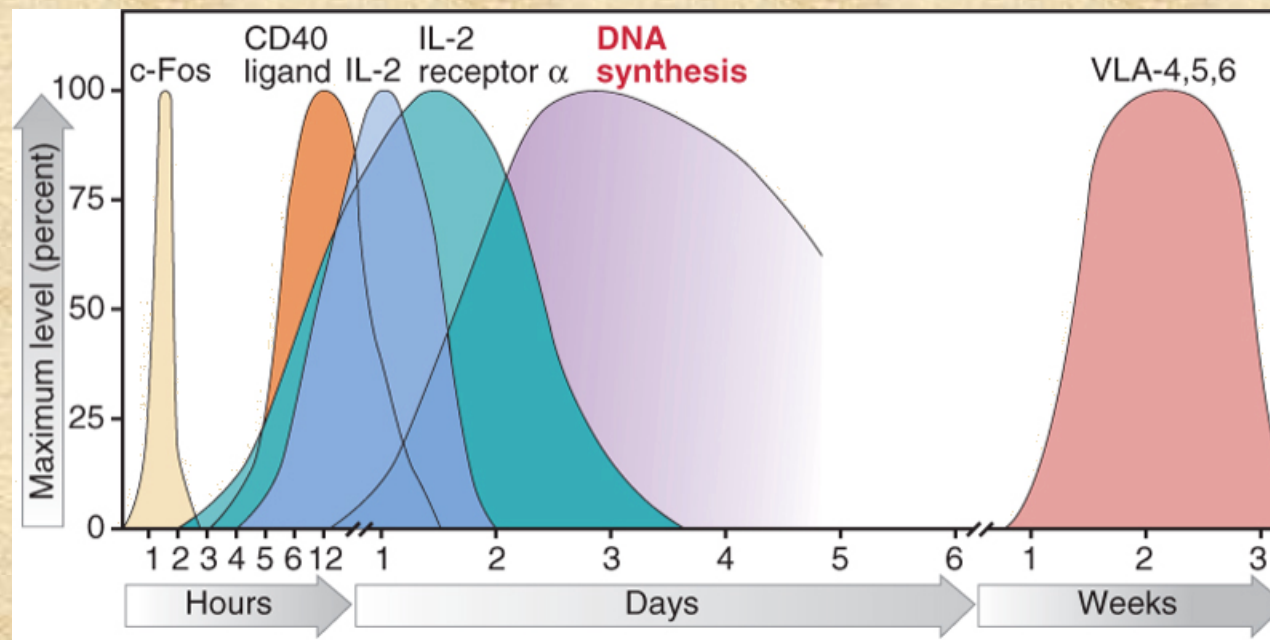
Molecole costimolatorie

- Linfocita T $\Rightarrow$ **CD28**
- APC $\Rightarrow$ molecole **B7**



Trasduzione del segnale di attivazione

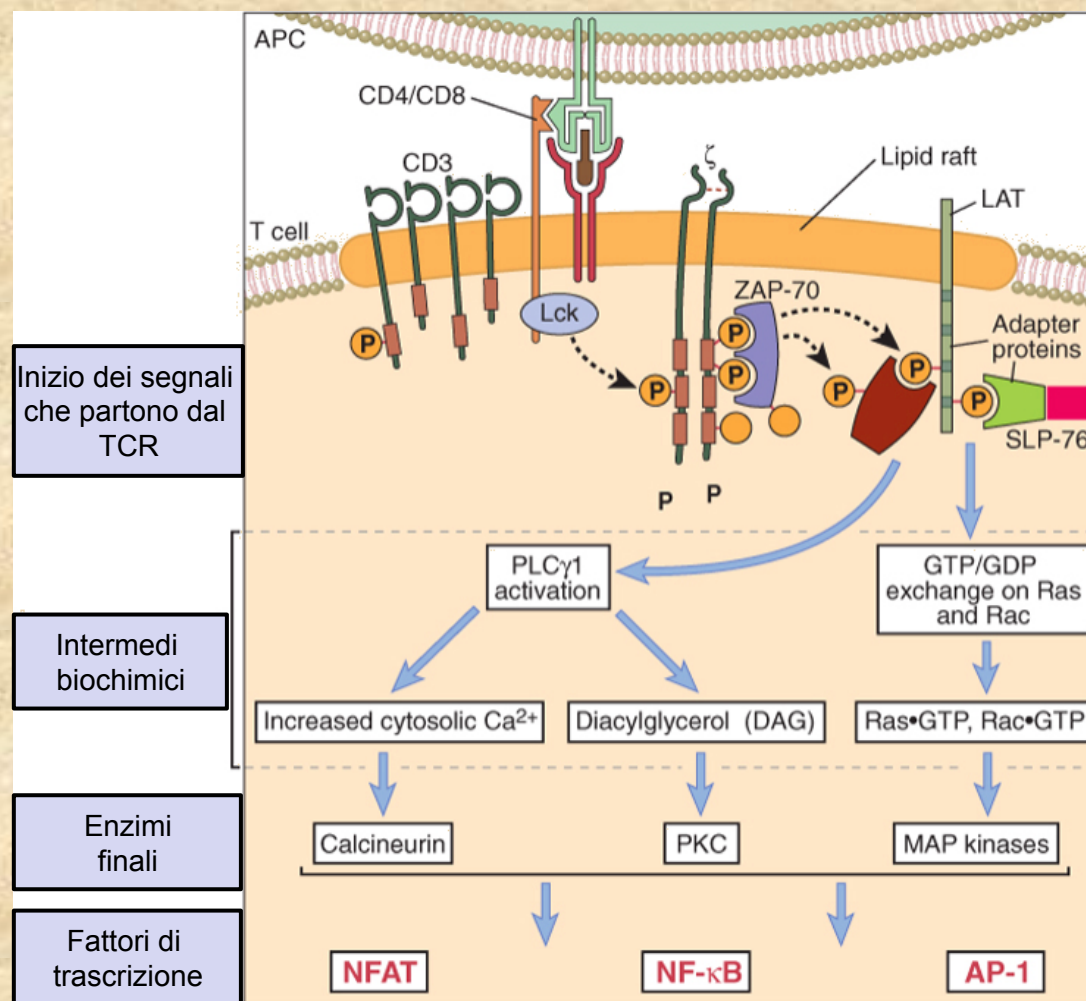
- **Eventi intracellulari:**
 - Espressione di geni silenti
 - Replicazione del DNA



Trasduzione del segnale di attivazione

- 1) Attivazione tirosin-chinasi
(Membrana cellulare)
- 2) Cascata chinasi MAP e calcineurina
(Citoplasma)
- 3) Attivazione fattori di trascrizione
(Nucleo)

Trasduzione del segnale di attivazione



Attivazione fattori di trascrizione

- Le diverse vie di trasduzione del segnale convergono nel nucleo
- Espressione di geni silenti (citochine)
- Aumento di proteine per la sopravvivenza cellulare

Proprietà biologiche delle citochine

- Sono proteine prodotte e secrete dalle cellule in risposta agli antigeni
- Attivano le risposte difensive:
 - infiammazione (immunità innata)
 - risposta immunitaria (immunità specifica)
- Possono agire mediante:
 - azione autocrina
 - azione paracrina
 - azione endocrina

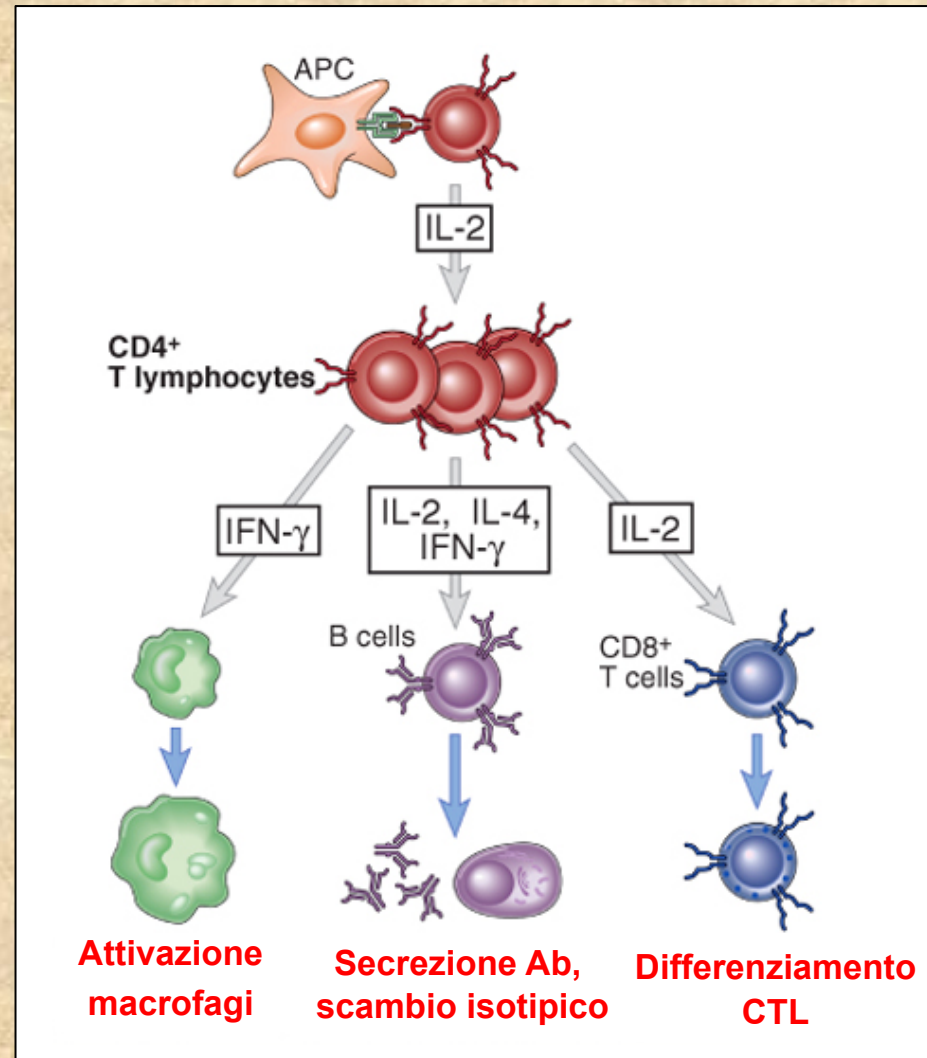
Produzione delle citochine

- La cellula comincia a produrre citochine dopo uno stimolo:
 - a) trascrizione di geni silenti (IL-2)
 - b) maturazione proteolitica di precursori inattivi (TGF- β)
- Le citochine vengono rapidamente secrete subito dopo la produzione
- Sintesi e secrezione sono processi di durata limitata

Attività biologiche delle citochine

- Modificazione dell'espressione genica:
 - Proliferazione cellula bersaglio
 - Scambio isotipico cellule B
 - Differenziamento T_H1 e T_H2
- Chemotassi (citoscheletro e migrazione cellulare)
- Morte cellulare programmata (Apoptosi)

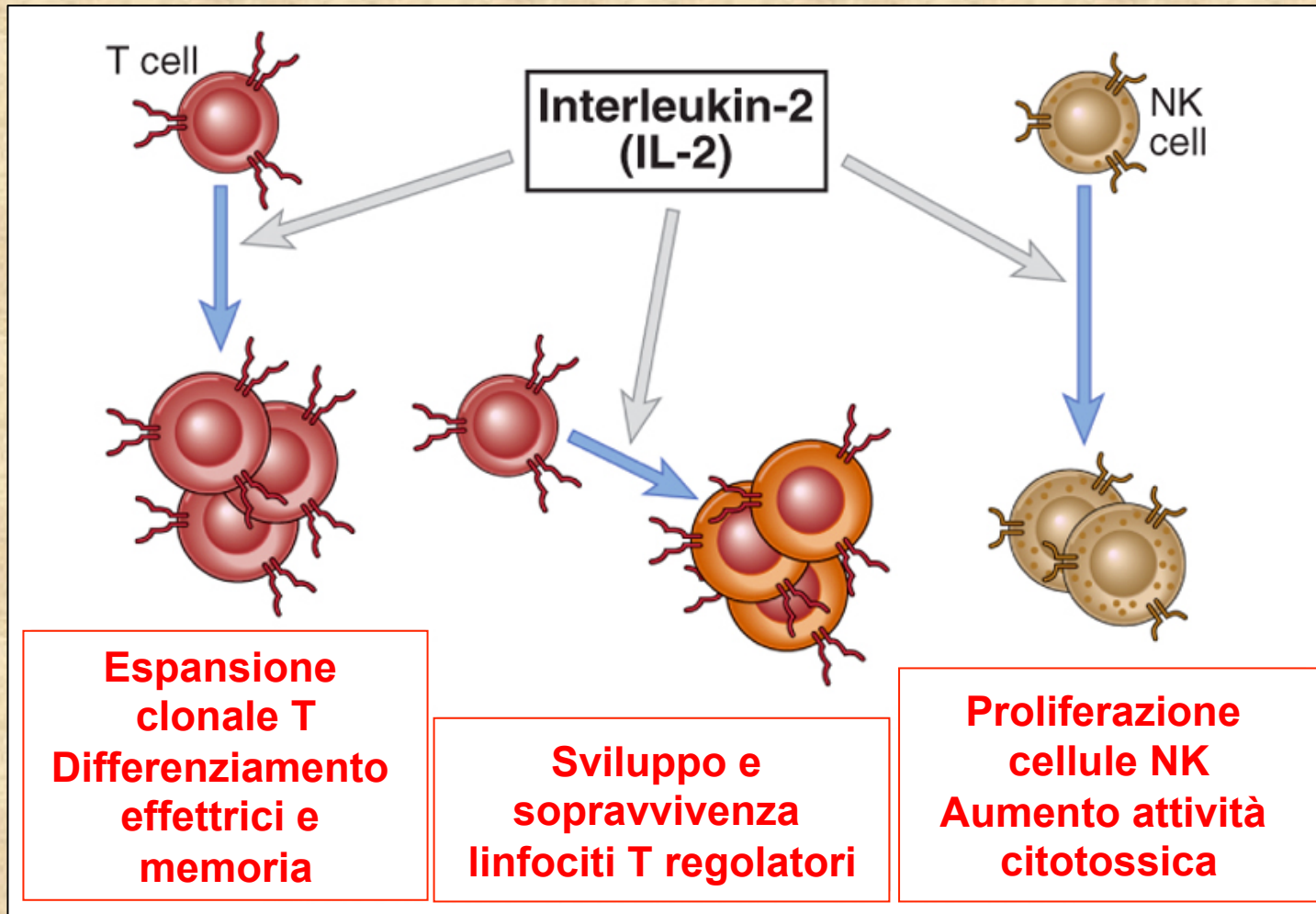
Regolazione dell'immunità specifica



Interleuchina-2 (IL-2)

- Fonte cellulare: linfociti T CD4⁺
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti T
 - Linfociti B
 - Cellule NK
- Azione biologica:
 - Proliferazione linfociti T
 - Proliferazione linfociti B
 - Sopravvivenza linfociti T regolatori
 - Attivazione cellule NK

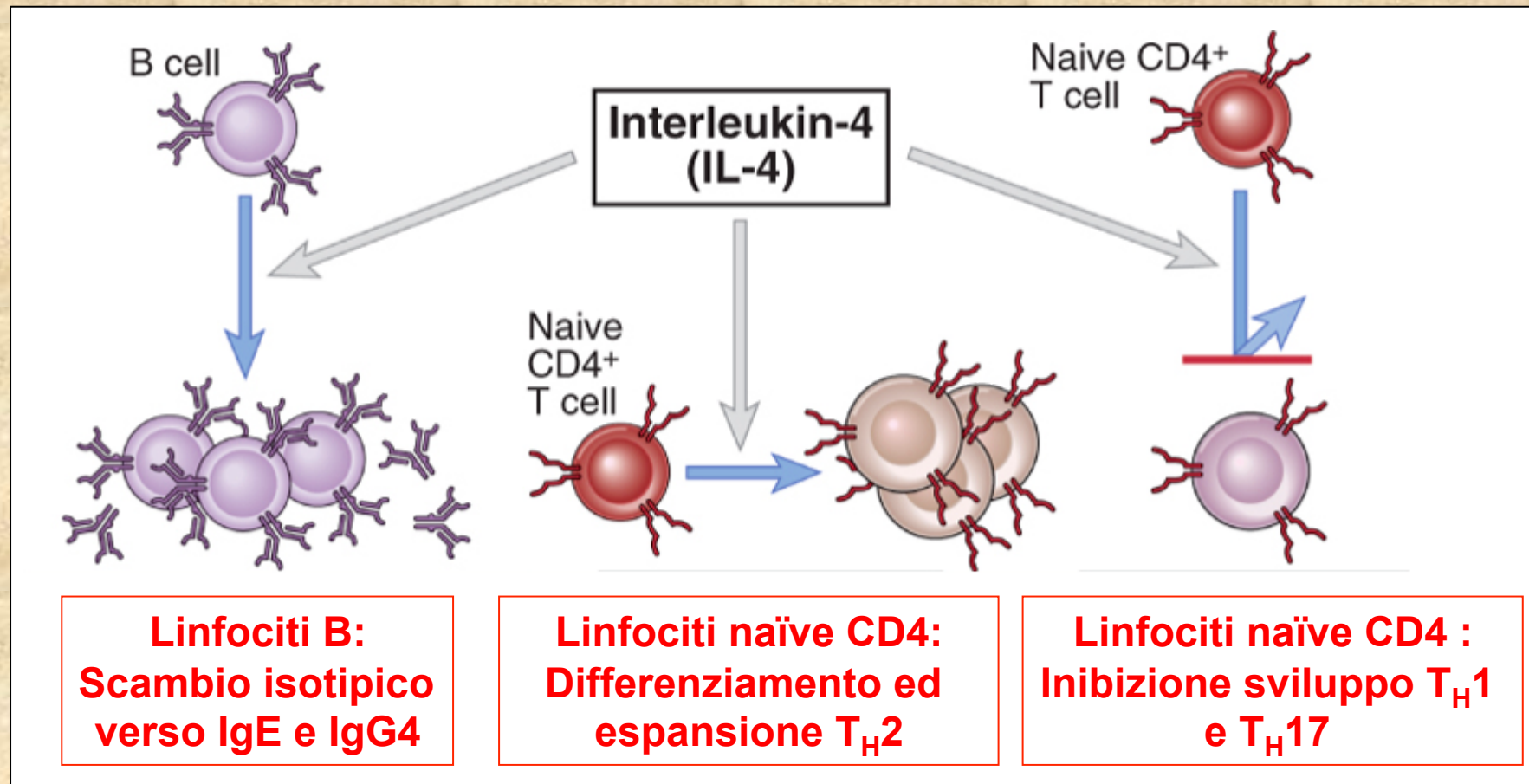
Attività biologiche IL-2



Interleuchina-4 (IL-4)

- Fonte cellulare: linfociti T CD4⁺ **T_H2**, mastociti, basofili
- Cellule bersaglio:
 - Linfociti B
 - Linfociti T
 - Macrofagi
- Azione biologica:
 - Produzione IgE
 - Differenziamento T_H2
 - Inibizione dall'attivazione da IFN- γ

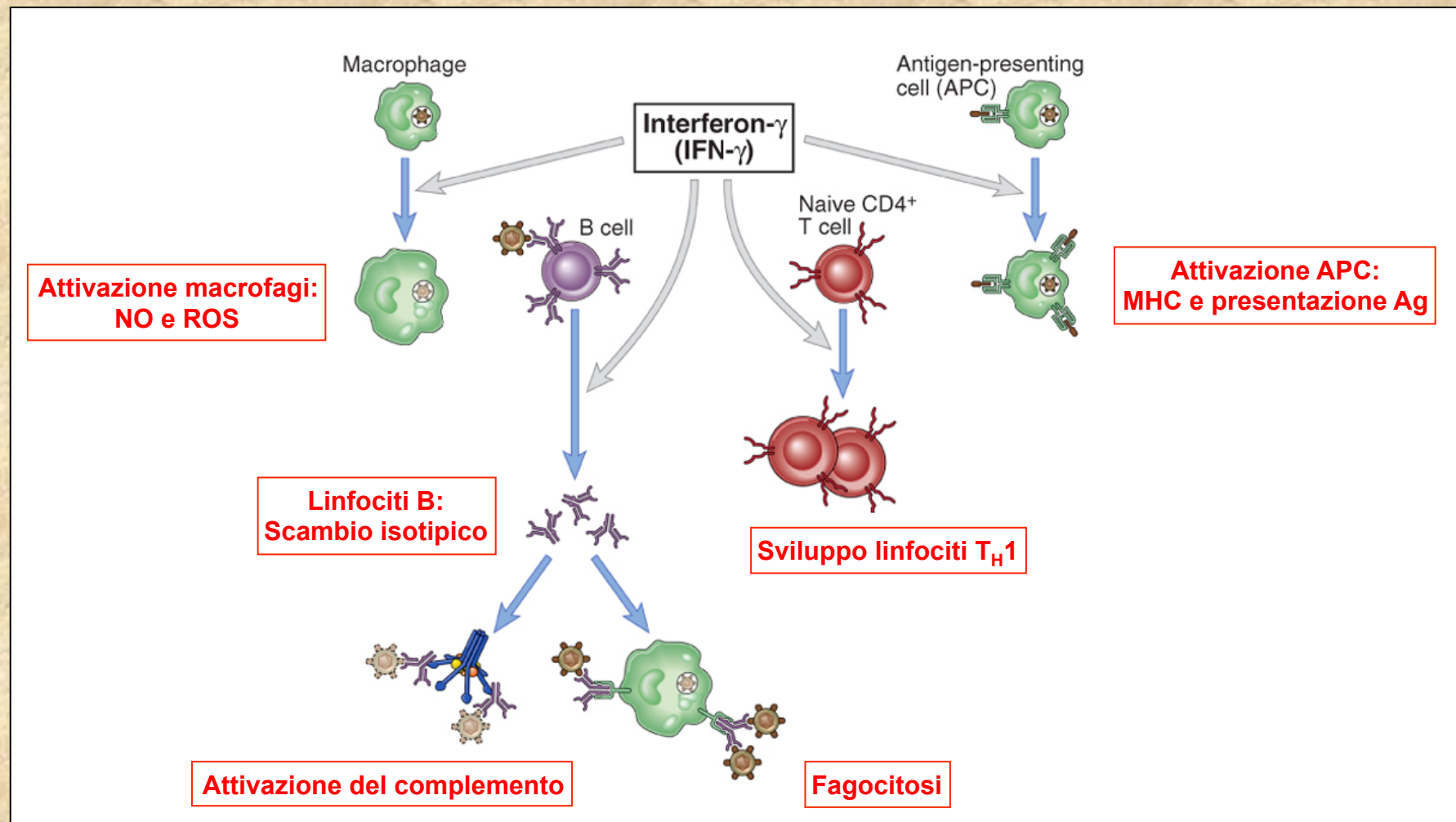
Attività biologiche IL-4



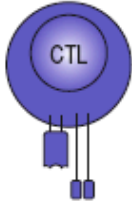
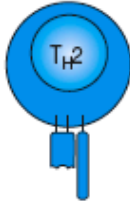
Interferone- γ (IFN- γ)

- Fonte cellulare: Linfociti CD4⁺ **T_H1**, linfociti CD8⁺, cellule NK
- Cellule bersaglio:
 - Macrofagi
 - Linfociti B e T
 - APC
- Azione biologica:
 - Funzioni microbicide
 - Produzione Ab opsonizzanti
 - Differenziamento T_H1
 - Induzione MHC

Attività biologiche IFN- γ

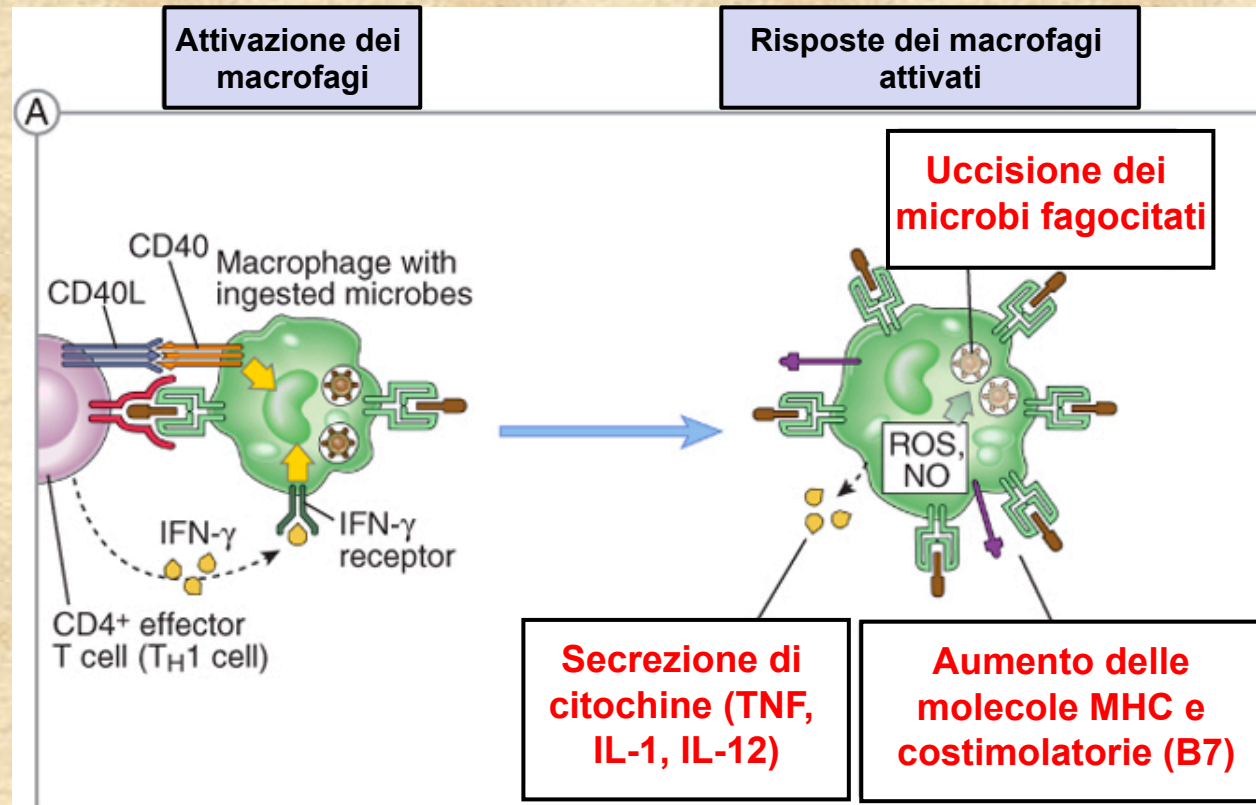


Linfociti T effettori

	Cellule T CD8 citotossiche	Cellule CD4 T _H 1	Cellule CD4 T _H 2	Cellule CD4 T _H 17	Cellule T CD4 regolatorie (vari tipi)
Tipi di cellule T effettrici					
Funzioni principali nella risposta immunitaria acquisita	Uccidono le cellule infettate da virus	Attivano i macrofagi infettati Forniscono aiuto alle cellule B per la produzione di anticorpi	Forniscono aiuto alle cellule B per la produzione di anticorpi, specialmente IgE	Aumentano la risposta dei neutrofili	Sopprimono le risposte delle cellule T
Patogeni	Virus (per esempio, influenza, rabbia, vaiolo) Alcuni batteri intracellulari	Microbi che persistono nelle vescicole del macrofago (per esempio micobatteri, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>) Batteri extracellulari	Elminti parassiti	Batteri extracellulari (per esempio, <i>Salmonella enterica</i>)	

Le risposte verso i patogeni intracellulari: Fagociti

- La **risposta specifica** contro i microrganismi all'interno dei **fagosomi** e' mediata dai **linfociti** T_H1
- L'**uccisione** dei microrganismi e' dovuta ai **fagociti** (macrofagi attivati)
- I radicali liberi (**ROS, RNS e NO**) eliminano il patogeno, ma non la cellula infetta



Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12)	TNF, IL-1: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: T _H 1 differentiation, IFN- γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification)

Le risposte verso i patogeni intracellulari: CTL

- La **risposta specifica** contro i microrganismi nel **citoplasma** e' mediata dai **linfociti T citotossici**
- L'**uccisione** dei microrganismi e' dovuta ai **linfociti T citotossici**
- I CTL inducono l'**apoptosi** della cellula bersaglio
- Eliminazione del **patogeno** e della **cellula infetta**

Le fasi dell'azione CTL

- 1) Riconoscimento Ag
- 2) Sinapsi immunologica
- 3a) Esocitosi dei granuli litici
- 3b) Interazione mediante Fas Ligand (FasL)
- 4) Apoptosi della cellula bersaglio infetta

