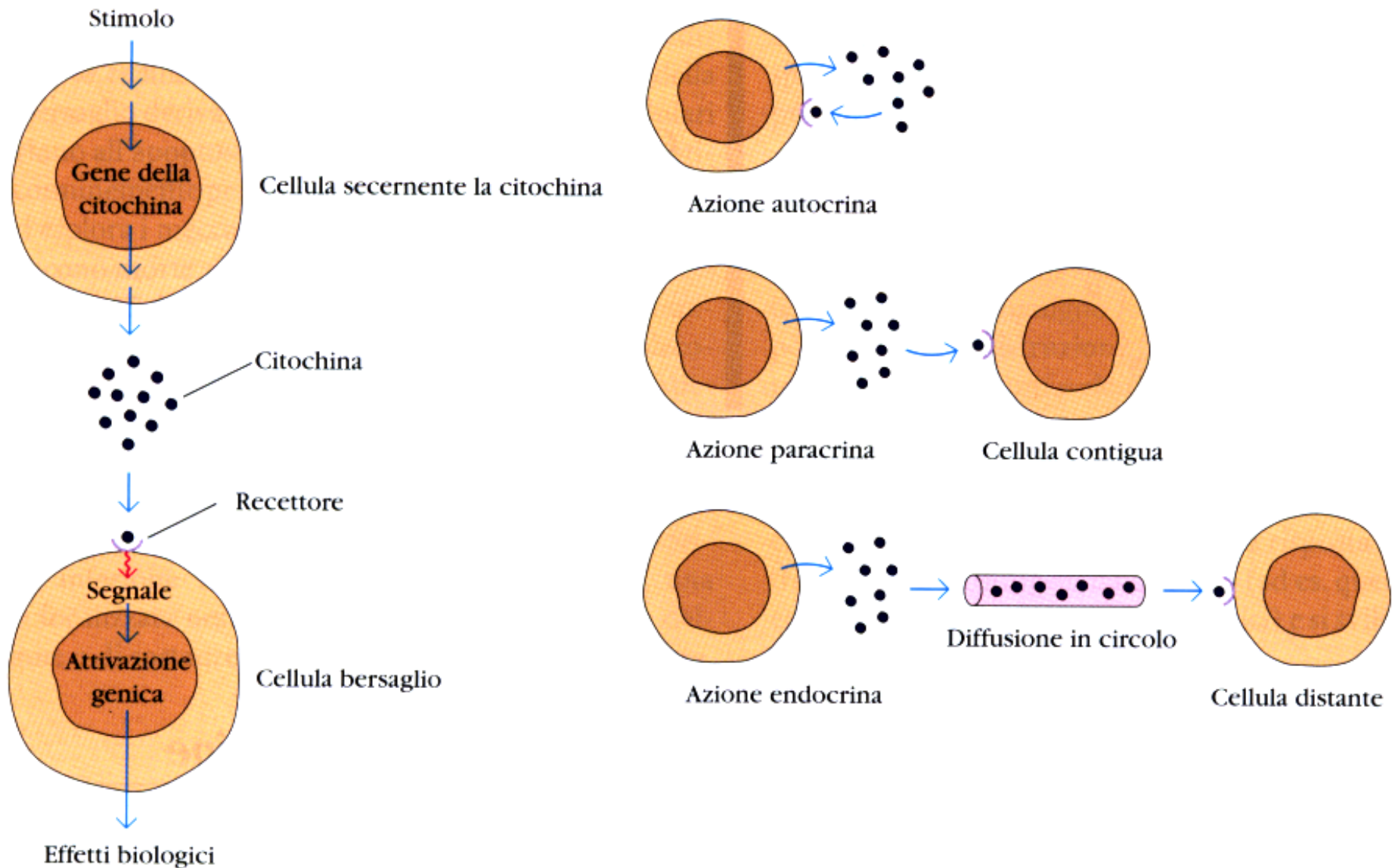


La prima risposta dell'immunità innata al danno tissutale comporta la secrezione di

CITOCCHINE

- Piccole proteine (15-30kDal)
- Riconosciute da recettori
- Secrete da diversi tipi cellulari

Le citochine possono avere sia effetti locali che sistemici



Le interleuchine

- La gran parte delle citochine sono per convenzione chiamate **interleuchine** ad indicare che queste sono prodotte dai leucociti ed agiscono sui leucociti

Citochine

MEDIATORI E REGOLATORI DELL'IMMUNITA' INNATA

Ovvero quelle che sono anche considerate "Citochine Infiammatorie", prodotte principalmente da Fagociti Mononucleati per potenziare o inibire le reazioni infiammatorie. Esse sono:

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, chemochine, IFN- α , IFN- β (interferoni di tipo primo)

2. MEDIATORI E REGOLATORI DELL'IMMUNITA' SPECIFICA

Ovvero le "Citochine Immunitarie", prodotte soprattutto da linfociti T in risposta ad un riconoscimento antigenico specifico, per stimolare e sfruttare al massimo le risposte infiammatorie. Esse sono:

IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, IFN- γ ,

3. STIMOLATORI DELLA CRESCITA E DIFFERENZIAZIONE DEI LEUCOCITI IMMATURI

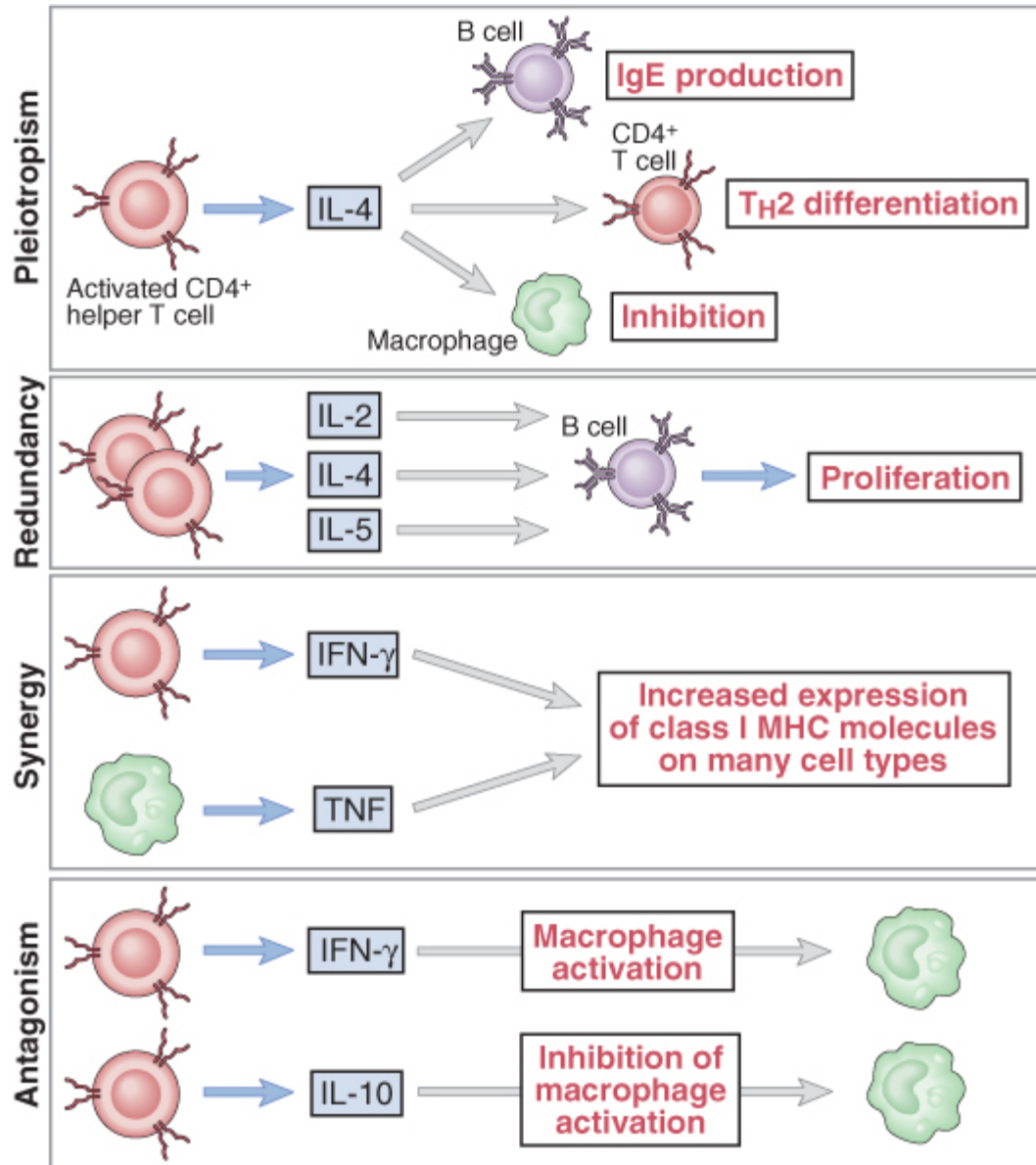
Ovvero i "Fattori di crescita Emopoietici".

Essi sono:

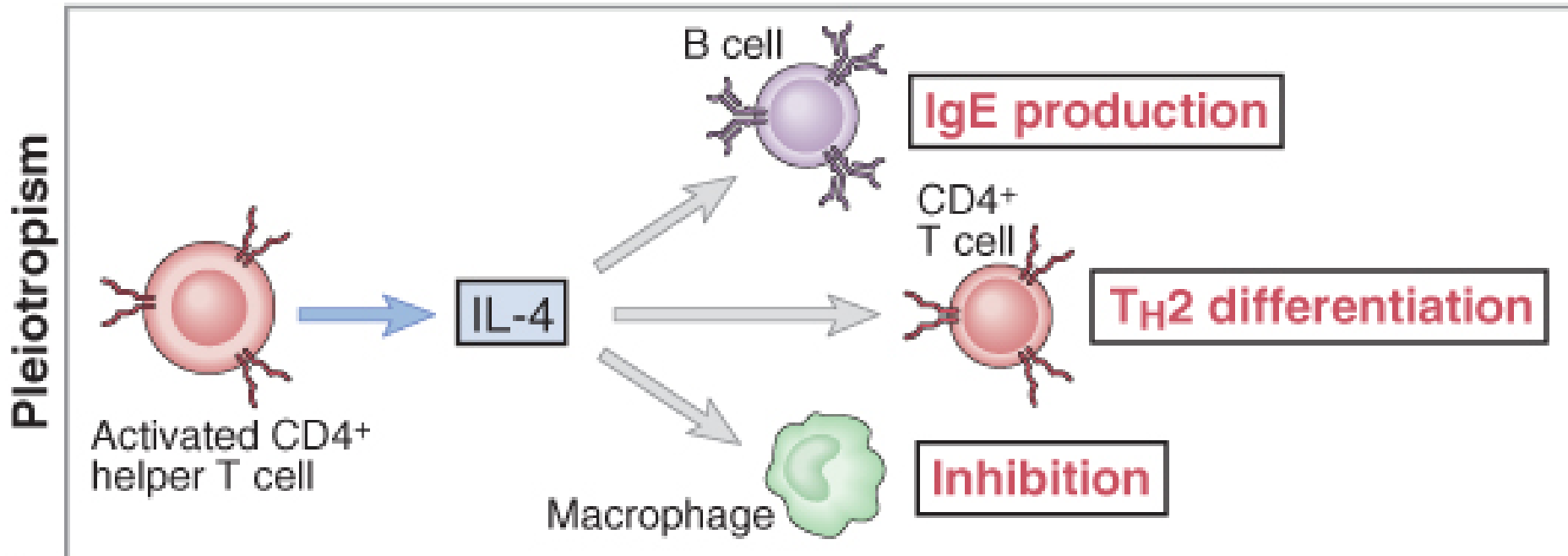
SCF (fattore delle cellule staminali), GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-3, IL-7

CSF (colony stimulating factors)

Proprietà delle citochine

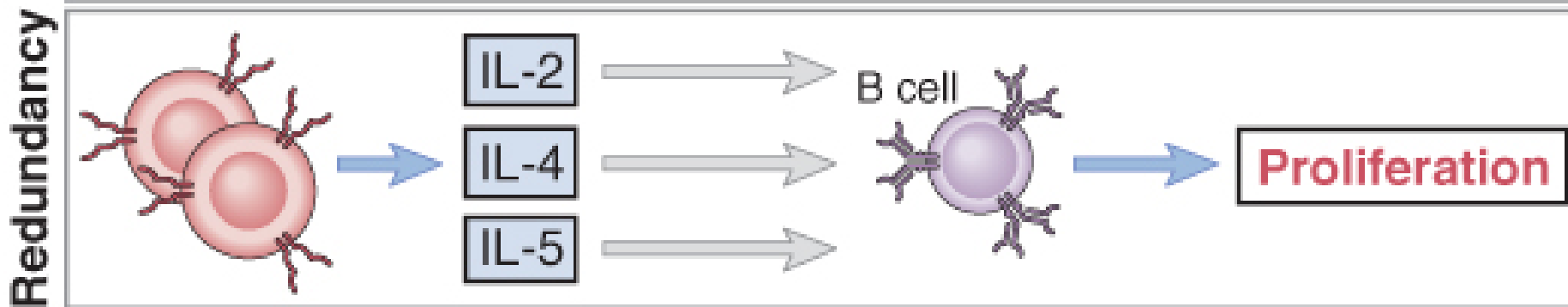


Proprietà delle citochine: pleiotropismo



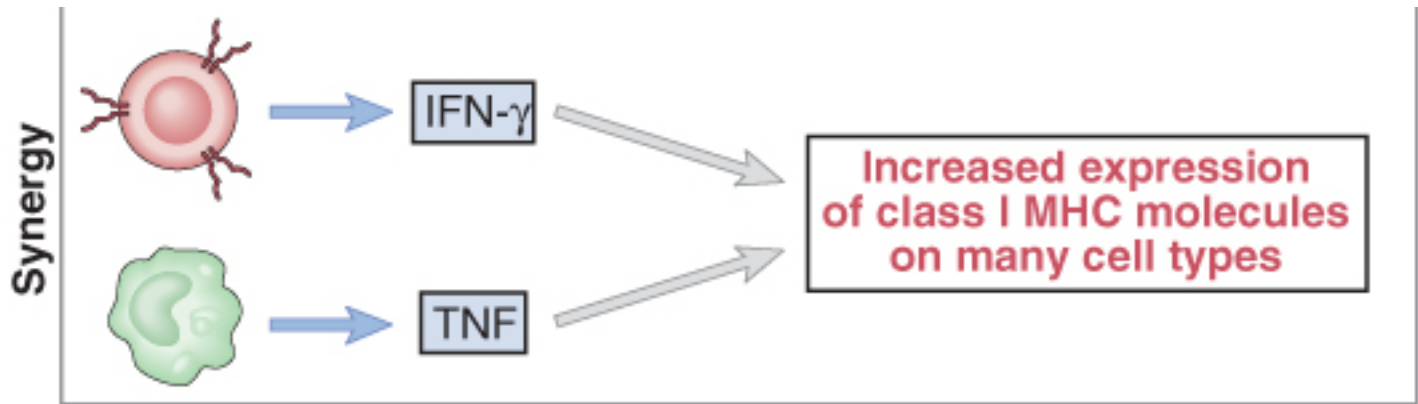
Una citochina dotata di svariati effetti biologici su più cellule bersaglio ha un effetto pleiotropico

Proprietà delle citochine: ridondanza



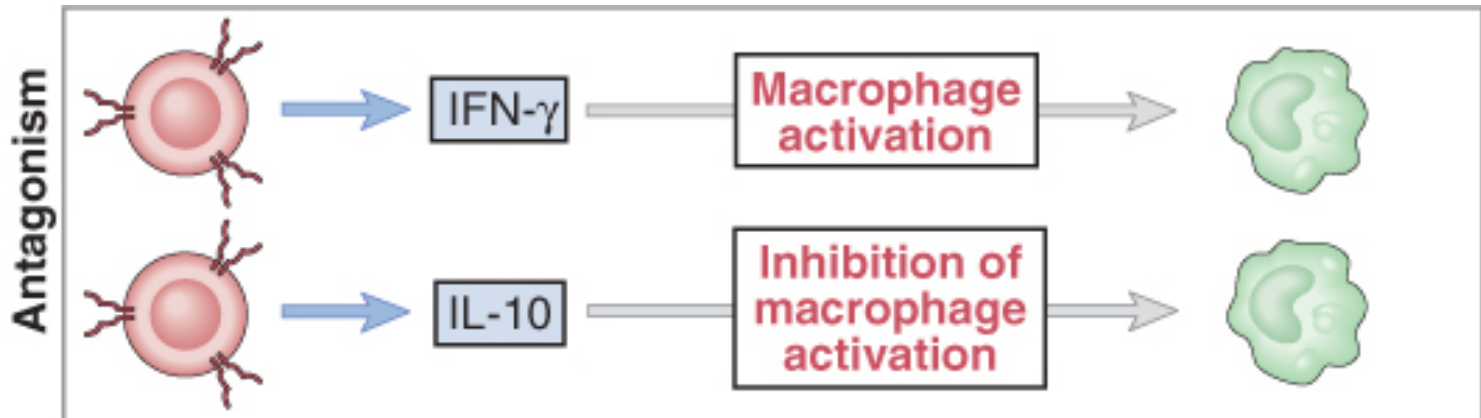
Due o più citochine mediano effetti simili

Proprietà delle citochine: sinergia



L'effetto combinato di due citochine sull'attività cellulare è maggiore della somma degli effetti di ciascuna citochina presa individualmente

Proprietà delle citochine: antagonismo



L'effetto di una citochina inibisce o controbilancia l'effetto di un'altra citochina

Principali famiglie di recettori per le citochine

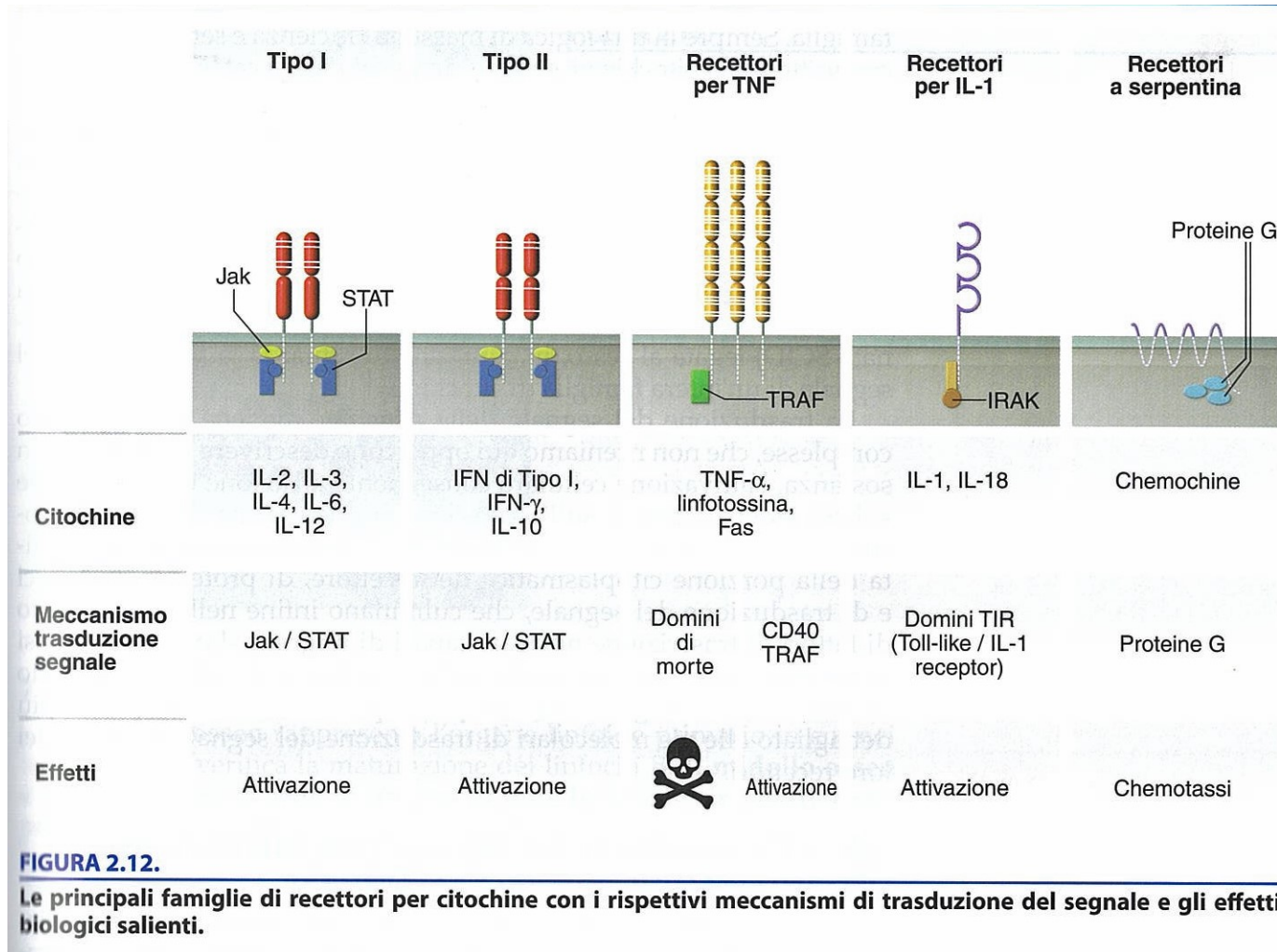
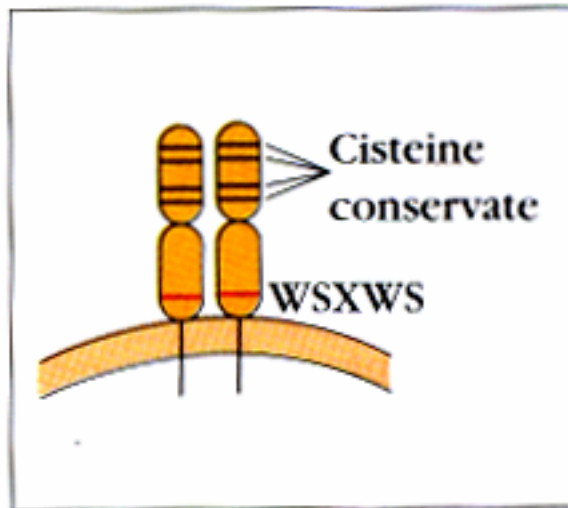


FIGURA 2.12.

Le principali famiglie di recettori per citochine con i rispettivi meccanismi di trasduzione del segnale e gli effetti biologici salienti.

Recettori di classe I

(b) Recettori per le citochine di classe I (emopoietine)



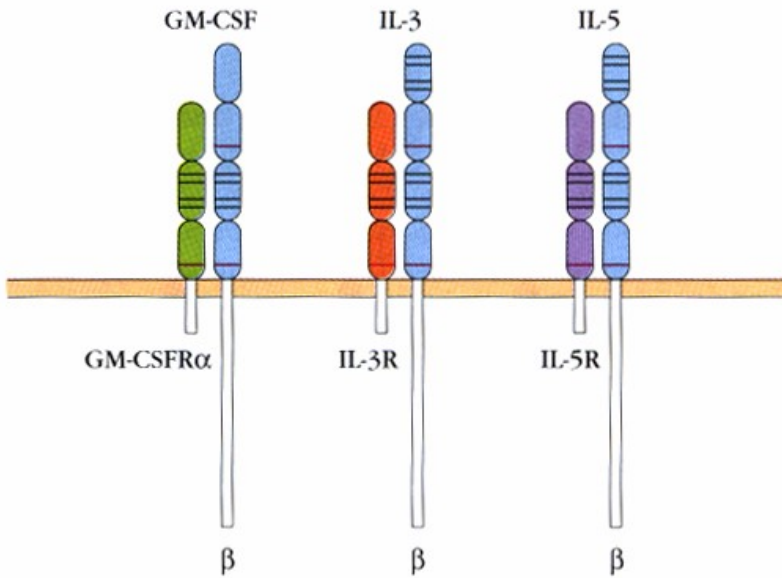
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Ormone della crescita
IL-12	Prolattina

Maggior parte dei recettori per le citochine del SI ed ematopoietico

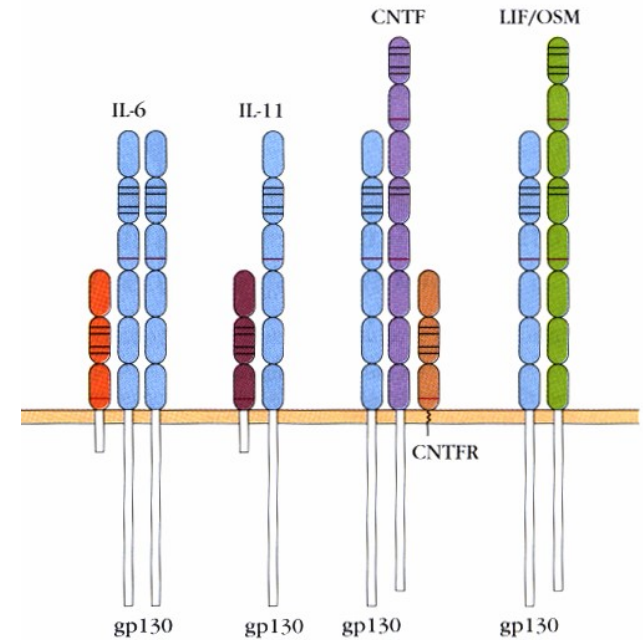
Motivi aa conservati WSXWS (triptofano-serina-X-triptofano-serina) e 4 cisteine in posizioni conservate

1 o 2 subunità specifiche per la citochina e una subunità trasducente il segnale non specifica.

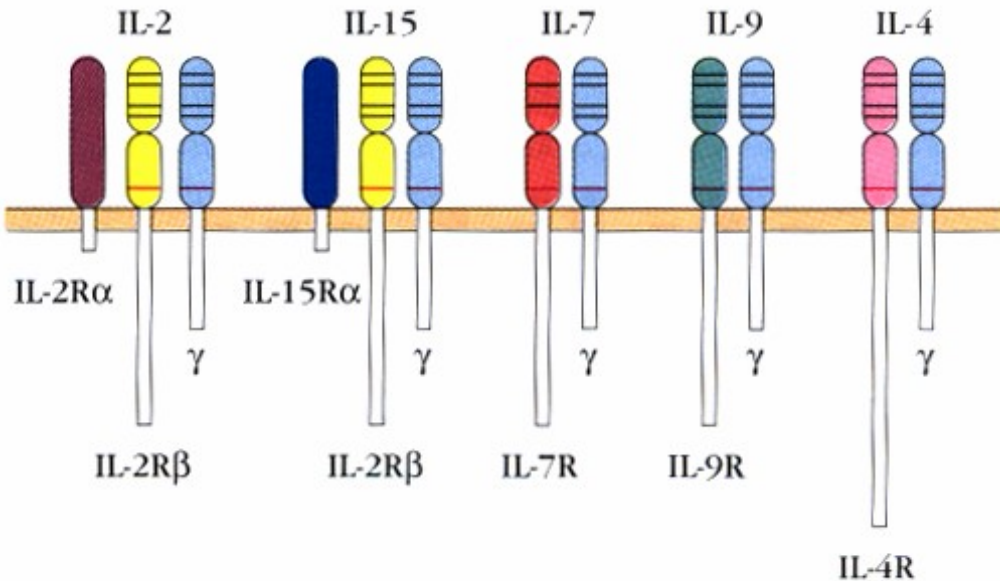
(a) Sottofamiglia del recettore di GM-CSF (subunità β comune)



(b) Sottofamiglia del recettore di IL-6 (subunità gp130 comune)



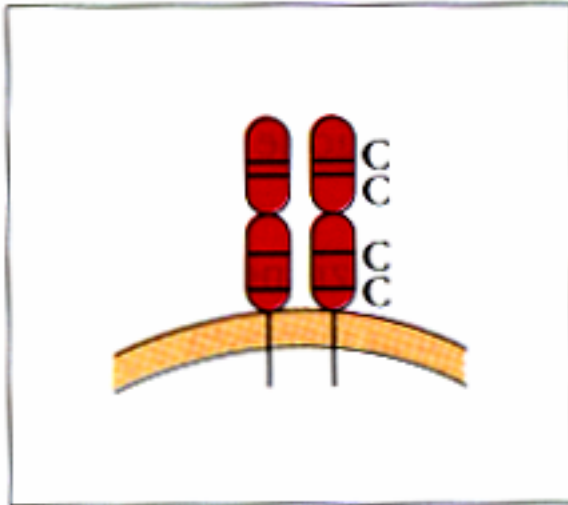
(c) Sottofamiglia del recettore di IL-2 (subunità γ comune)



Condividono tra di loro le subunità deputate alla trasduzione del segnale. Questo spiega la ridondanza e l'antagonismo esibiti da alcune citochine

Recettori di classe II

(c) Recettori per le citochine di classe II (interferoni)



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

IL-19

IL-20

IL-22

IL-24

IL-26

IL-28

IL-29

Interferone α : DC plasmacitoidi, fagociti mononucleati

Interferone β : fibroblasti

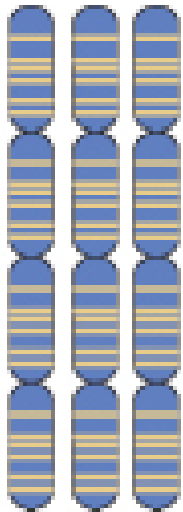
Interferone γ : linfociti T

Interferone: interferire con le infezioni virali.

Recettori per TNF

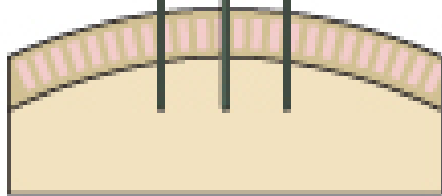
Grande famiglia di proteine caratterizzate da domini conservati ricchi di cisteina

TNF receptors



TNF- α
TNF- β
CD40
Fattore di crescita nervosa (NGF)
FAS

β_1



Receptor for: TNF,
LT, CD40L, Fas, OX-40L

Il Fattore di necrosi tumorale (TNF)

- Il TNF è prodotto come una proteina transmembrana arrangiata in uno stabile omotrimerico.
- diventa una citochina solubile omotrimerica (sTNF) grazie al taglio proteolitico di una metalloproteasi detta enzima convertitore il TNF alfa (ossia TACE)

Il Fattore di necrosi tumorale (TNF)

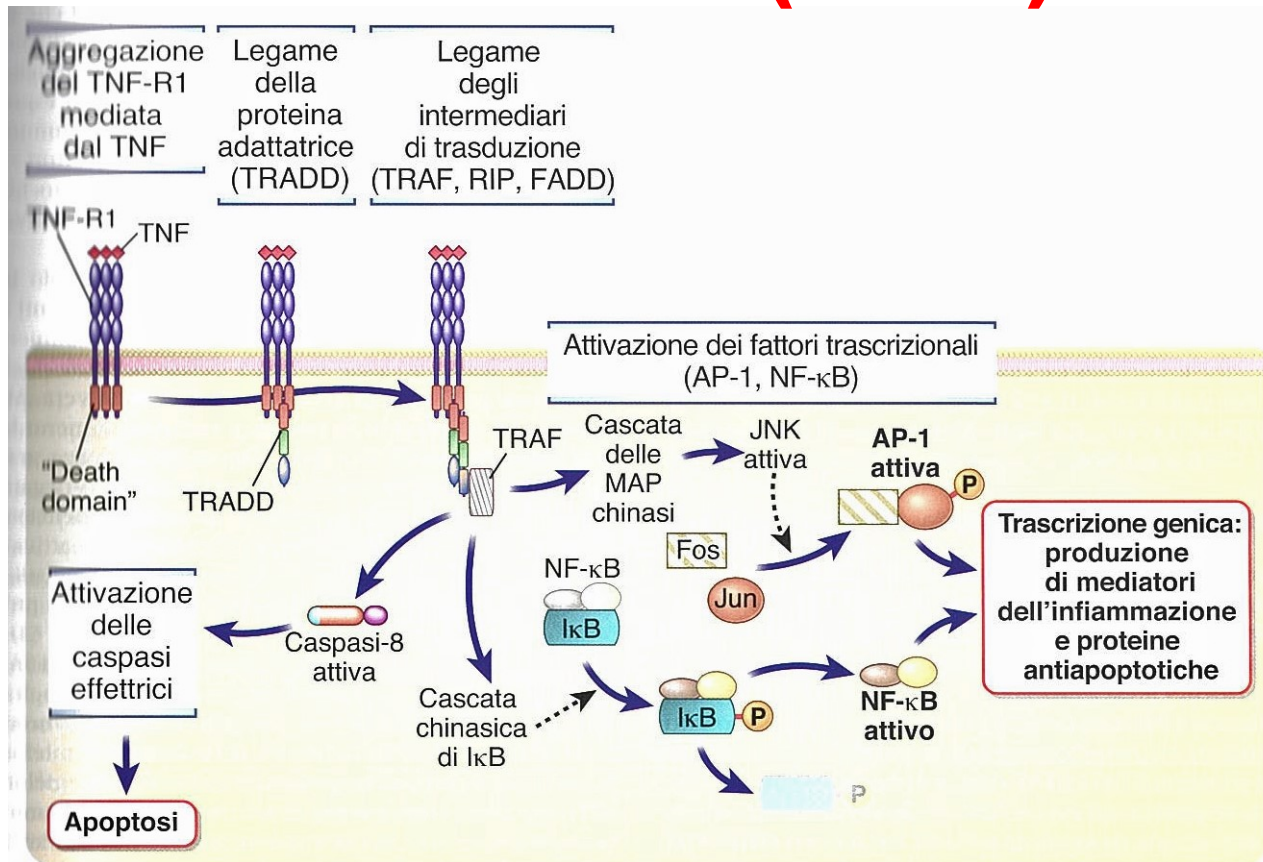
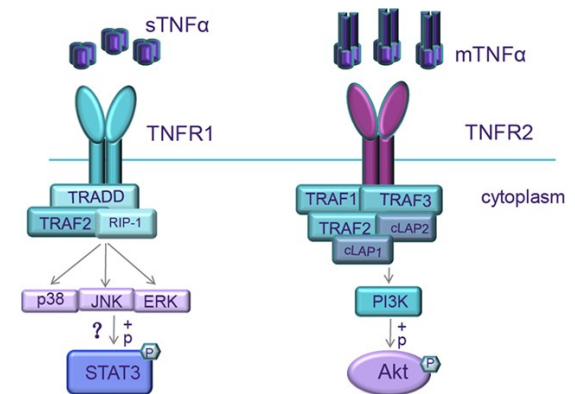


FIGURA 7.24 La trasduzione del segnale del recettore del TNF porta all'attivazione di **NF-κB** e delle **MAP chinasi** oppure alla morte per **apoptosi**. L'attivazione del recettore per il TNF di tipo I determina il reclutamento di una proteina adattatrice chiamata TRADD, la quale a sua volta attiva le molecole TRAF (ubiquitina ligasi E3) e la chinasi RIP1. Come conseguenza, si ottiene a valle l'attivazione delle vie di NF-κB e della MAP chinasi JNK, oppure l'induzione della morte per apoptosi. FADD (*Fas-Associated Death Domain*), dominio di morte associato al Fas; RIP (*Receptor-Interacting Protein*), proteine interagenti con il recettore; TRADD (*TNF Receptor-Associated Death Domain*), dominio di morte associato al recettore TNF; TRAF (*TNF Receptor-Associated Factor*), fattore associato al recettore per il TNF.

TNF-R

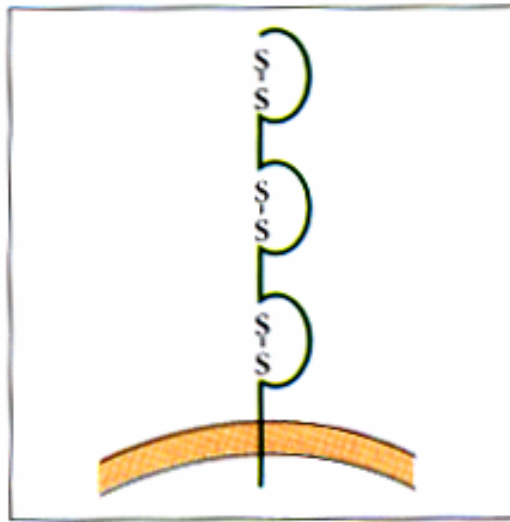
- **TNF-R1 (55kD)** è espresso costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e può essere attivato completamente sia dalla frazione di TNF legata alla membrana sia dalla forma trimerica solubile.
- **TNF-R2 (75 kD)** si trova solo nelle cellule immunitarie e risponde solo alla forma omotrimerica integrale del TNF.

il legame al TNF-R2 induce sopravvivenza e proliferazione cellulare



Famiglia dei recettori per IL-1

(a) Recettori della superfamiglia delle immunoglobuline

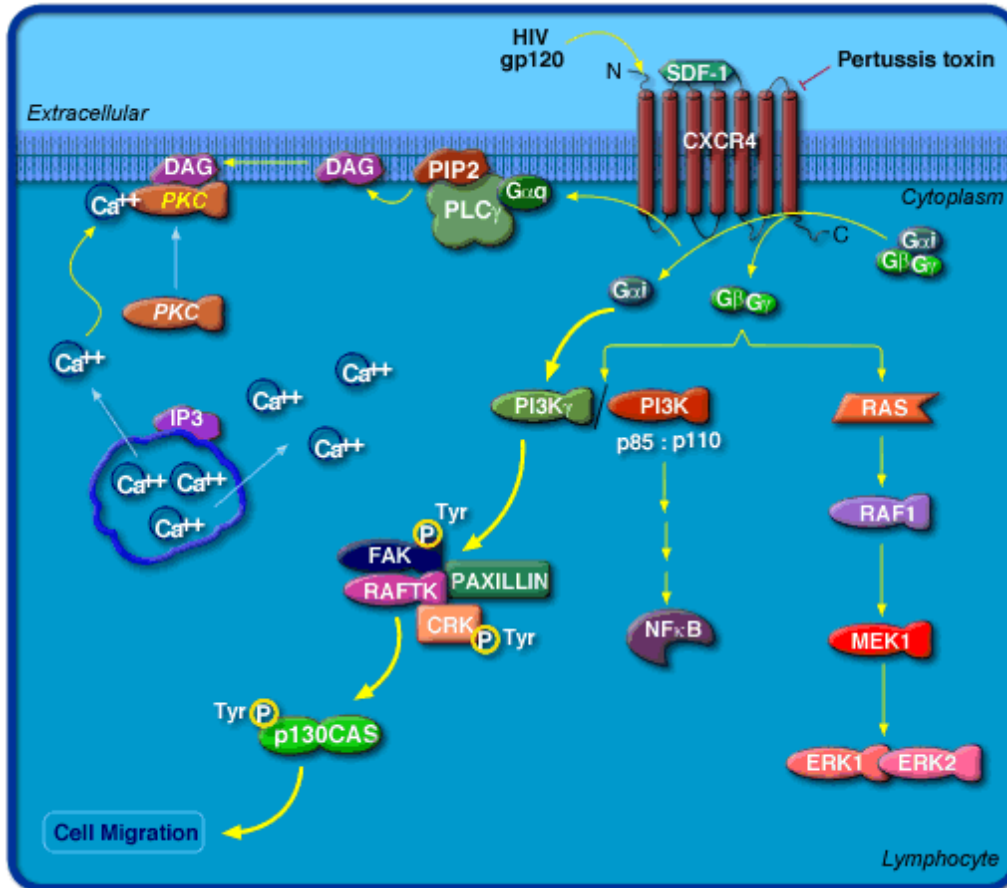


IL-1
M-CSF
C-Kit
IL-18

IL-1 prodotta principalmente da fagociti ma anche da cellule endoteliali e cheratinociti,

Ha funzione analoga a quella del TNF

Recettori per le chemochine



- Molecole recettoriali accoppiate a proteine G
- Sette domini ad alfa-elica che attraversano la membrana plasmatica

Chemochine

grande gruppo di proteine a basso peso molecolare
(8-12kD) della famiglia delle citochine

La loro funzione consiste nel

-attivazione e nel reclutamento (chemiotassi) dei
leucociti nei siti di flogosi

-(***chemochine infiammatorie***)

-regolare il traffico dei leucociti nell'organismo in
condizioni omeostatiche

-(***chemochine omeostatiche***)

Monocyte binds adhesion molecules on vascular endothelium near sites of infection and gets chemokine signal

The monocyte migrates into the surrounding tissue

Monocyte differentiates into a macrophage and migrates to the site of infection

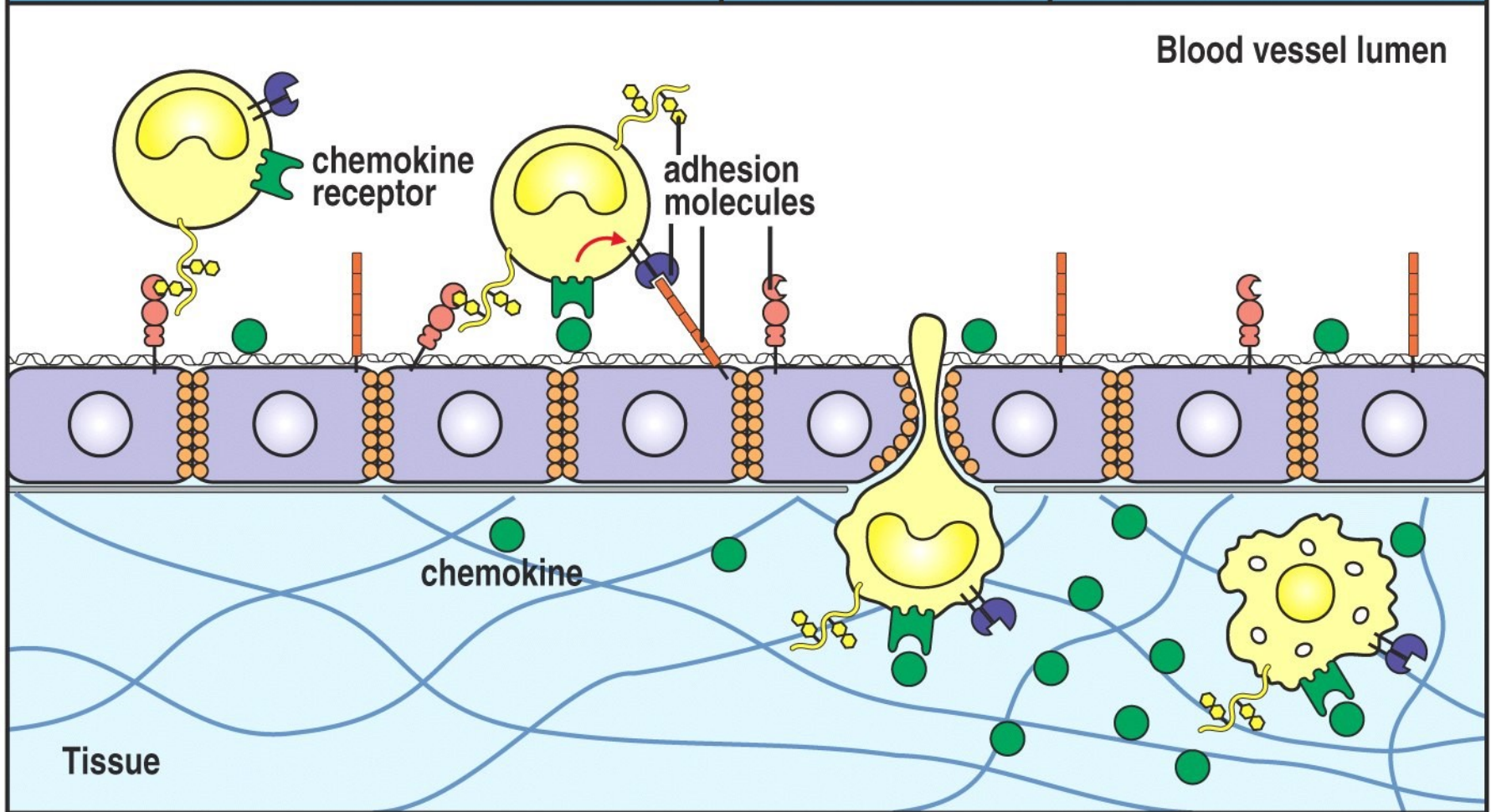


Figure 2-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Le chemochine si legano a:

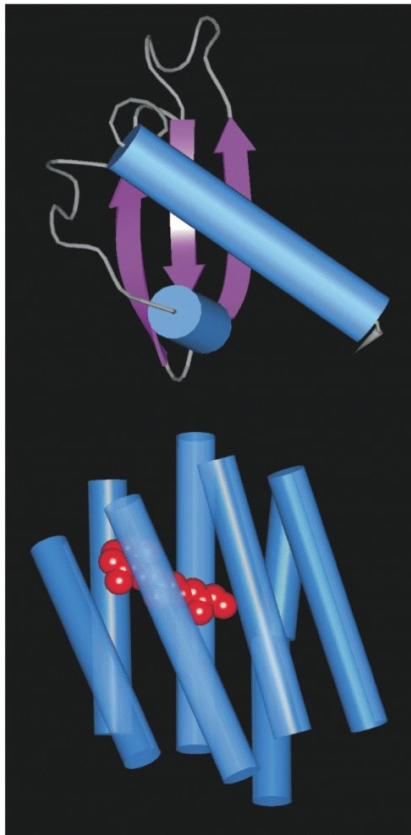
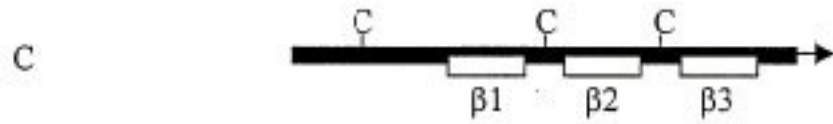
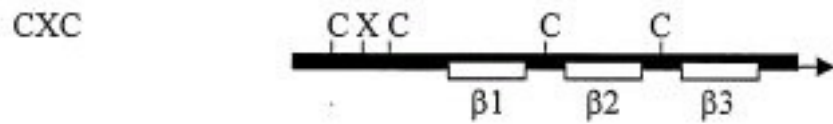


Figure 2-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Eparansolfati sulle cellule endoteliali (EC)
- Glicosamino glicani del glicocalice di cellule residenti stromali
- Glicosamino glicani della matrice extracellulare

Struttura delle diverse sottofamiglie di chemochine



- tre beta-foglietti ($\beta 1$ - $\beta 2$ - $\beta 3$)
- Un' alfa-elica al terminale carbossilico.
- Fino a quattro cisteine in posizioni conservate all'estremità amino-terminale

Funzioni delle CC chemochine

Chemokine	Original name	Chemokine receptor	Major function
CC chemokines			
CCL1	I-309	CCR8	Monocyte recruitment and endothelial cell migration
CCL2	MCP-1	CCR2	Mixed leukocyte recruitment
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5	Mixed leukocyte recruitment
CCL4	MIP-1 β	CCR5	T cell, dendritic cell, monocyte, and NK cell recruitment; HIV coreceptor
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Mixed leukocyte recruitment
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5,	Mixed leukocyte recruitment
CCL9/CCL10		CCR1	
CCL11	Eotaxin	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H ² recruitment
CCL12	Unknown	CCR2	Mixed leukocyte recruitment
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL14	HHC-1	CCR1, CCR5	
CCL15	MIP-1 δ	CCR1, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2	
CCL17	TARC	CCR4	T cell and basophil recruitment
CCL18	DC-CK1	?	
CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7	T cell and dendritic cell migration into parafollicular zones of lymph nodes
CCL20	MIP-3 α	CCR6	
CCL21	SLC	CCR7	T cell and dendritic cell migration into parafollicular zones of lymph nodes
CCL22	MDC	CCR4	T cell and basophil recruitment
CCL23	MPIF-1	CCR1	
CCL24	Eotaxin-2	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H ² recruitment
CCL25	TECK	CCR9	Astrocyte migration
CCL26	Eotaxin-3	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H ² recruitment
CCL27	CTACK	CCR10	Dermal cell migration
CCL28	MEC	CCR10	Dermal cell migration

La gran parte delle CC chemochine induce il reclutamento di monociti e linfociti

Funzioni delle CXC chemochine

CXC chemokines			
CXCL1	GRO α	CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL2	GRO β	CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL3	GRO γ	CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL4	PF4	CXCR3B	Platelet aggregation
CXCL5	ENA-78	CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL7	NAP-2	CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	Neutrophil recruitment
CXCL9	Mig	CXCR3	Effector T cell recruitment
CXCL10	IP-10	CXCR3, CXCR3B	Effector T cell recruitment
CXCL11	I-TAC	CXCR3	Effector T cell recruitment
CXCL12	SDF-1 α/β	CXCR4	Mixed leukocyte recruitment; HIV coreceptor
CXCL13	BCA-1	CXCR5	B cell migration into follicles
CXCL14	BRAK		
CXCL16	–	CXCR6	
C chemokines			
XCL1	Lymphotactin	XCR1	T cell and NK cell recruitment
XCL2	SCM-1 β	XCR1	
CX ₃ C chemokines			
CX ₃ CL1	Fractalkine	CX ₃ CR1	T cell, NK cell, and macrophage recruitment; CTL and NK cell activation

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

La gran parte delle CXC chemochine induce il reclutamento di neutrofili e linfociti

CITOCHINE

dell'immunità innata

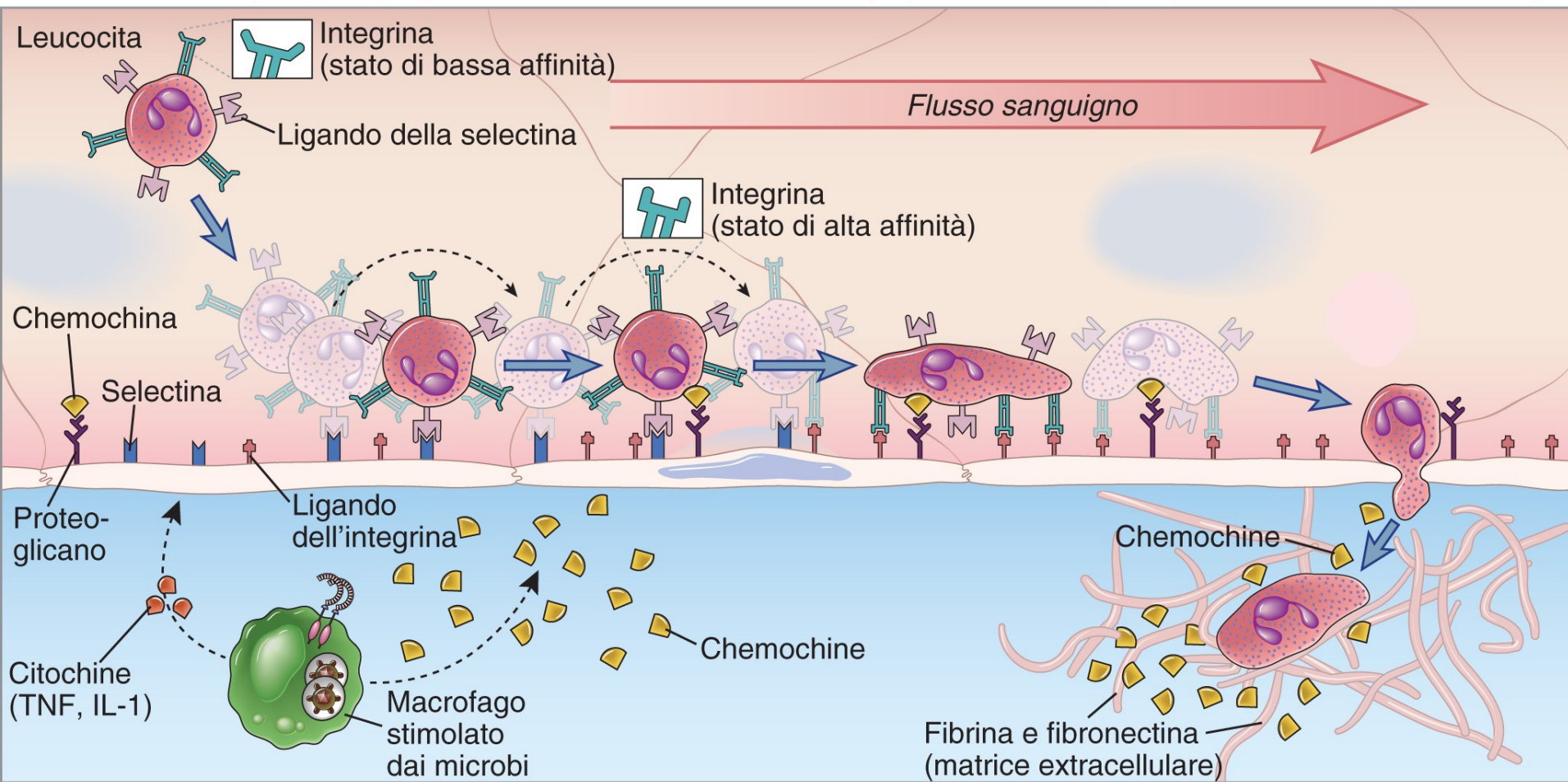
Cellule dendritiche e macrofagi
attivati sono le principali fonti di
citochine

Rolling

Attivazione delle integrine a opera delle chemochine

Adesione stabile

Migrazione attraverso l'endotelio



gr3.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Il processo di reclutamento leucocitario procede per interazioni sequenziali tra leucociti e cellule endoteliali. I macrofagi che hanno incontrato un microbo nel focolaio infiammatorio producono citochine (come TNF e IL-1) che attivano le cellule endoteliali delle vene a produrre selectine, ligandi delle integrine e chemochine. Le selectine sono responsabili della debole interazione tra leucociti e cellule endoteliali, che determina il fenomeno del rolling. Le chemochine prodotte nel tessuto infettato o dalle cellule endoteliali si legano alla superficie delle cellule endoteliali e interagiscono con i rispettivi recettori espressi dai leucociti che stanno effettuando il rolling, con la conseguente attivazione delle integrine. Le integrine, una volta assunto lo stato di alta affinità, legano i rispettivi ligandi, che appartengono alla superfamiglia delle Ig, espressi sulla superficie delle cellule endoteliali, e promuovono l'adesione salda dei leucociti sull'endotelio. A questo punto, i leucociti procedono sino alle giunzioni presenti tra una cellula endoteliale e l'altra e migrano attraverso la parete vascolare. Neutrofili, monociti e linfociti T utilizzano essenzialmente gli stessi meccanismi per migrare dal sangue ai tessuti.

Le principali citochine prodotte dai macrofagi

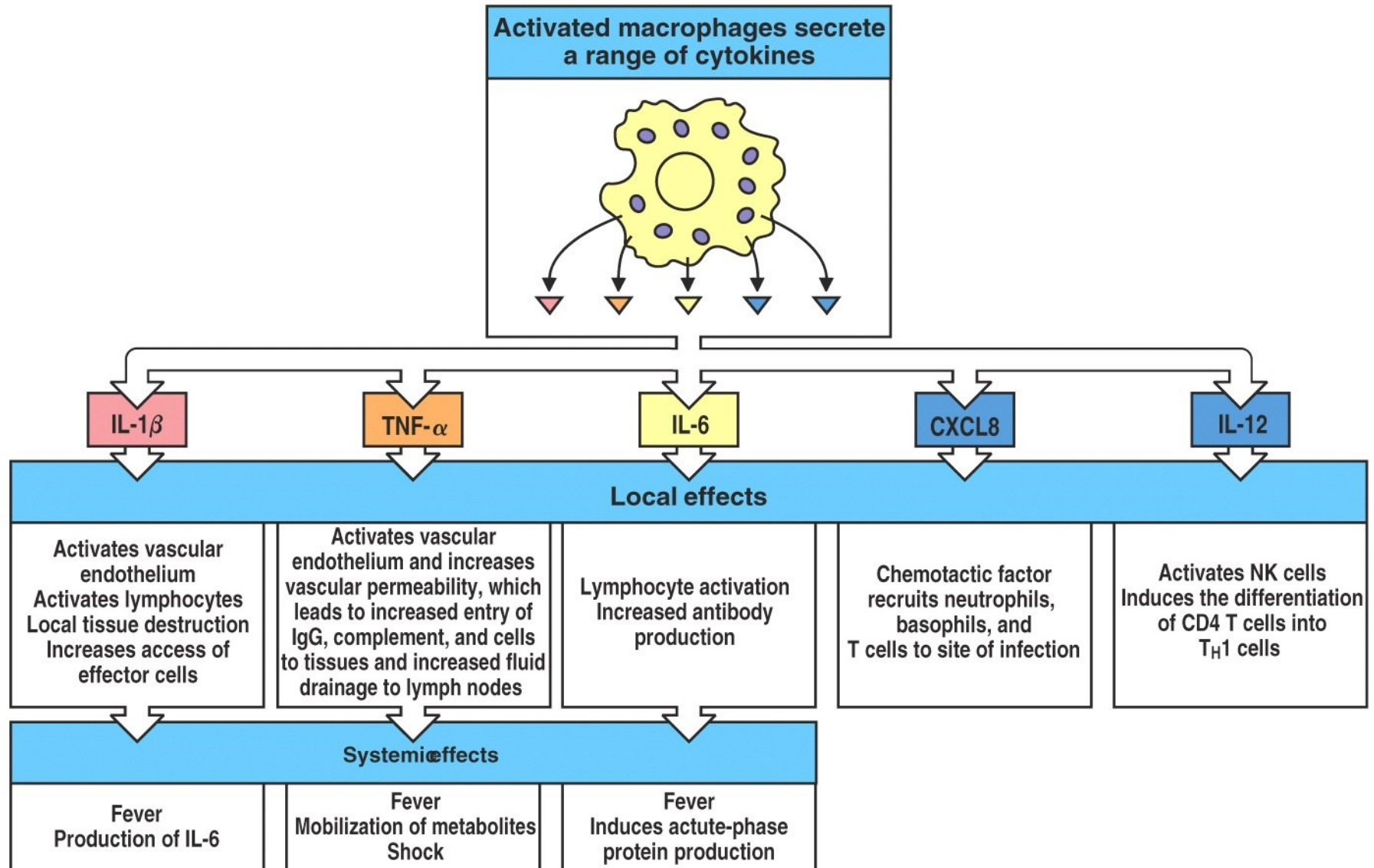
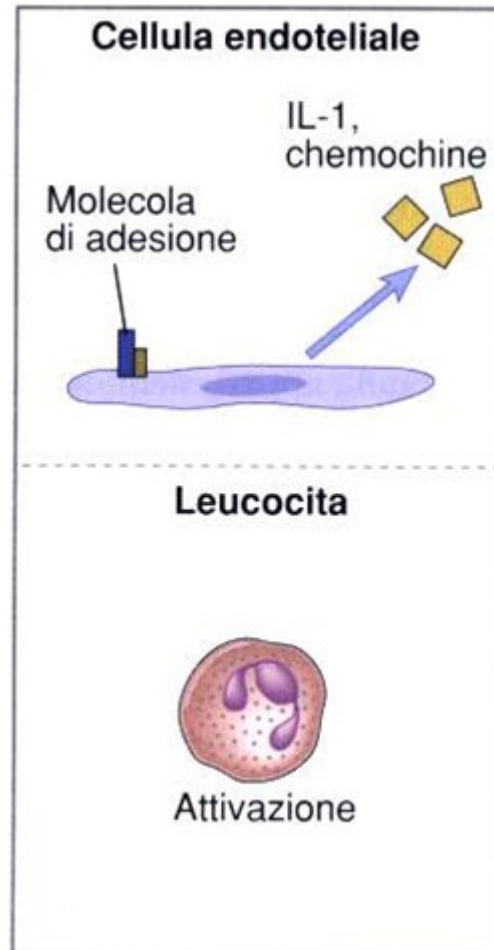
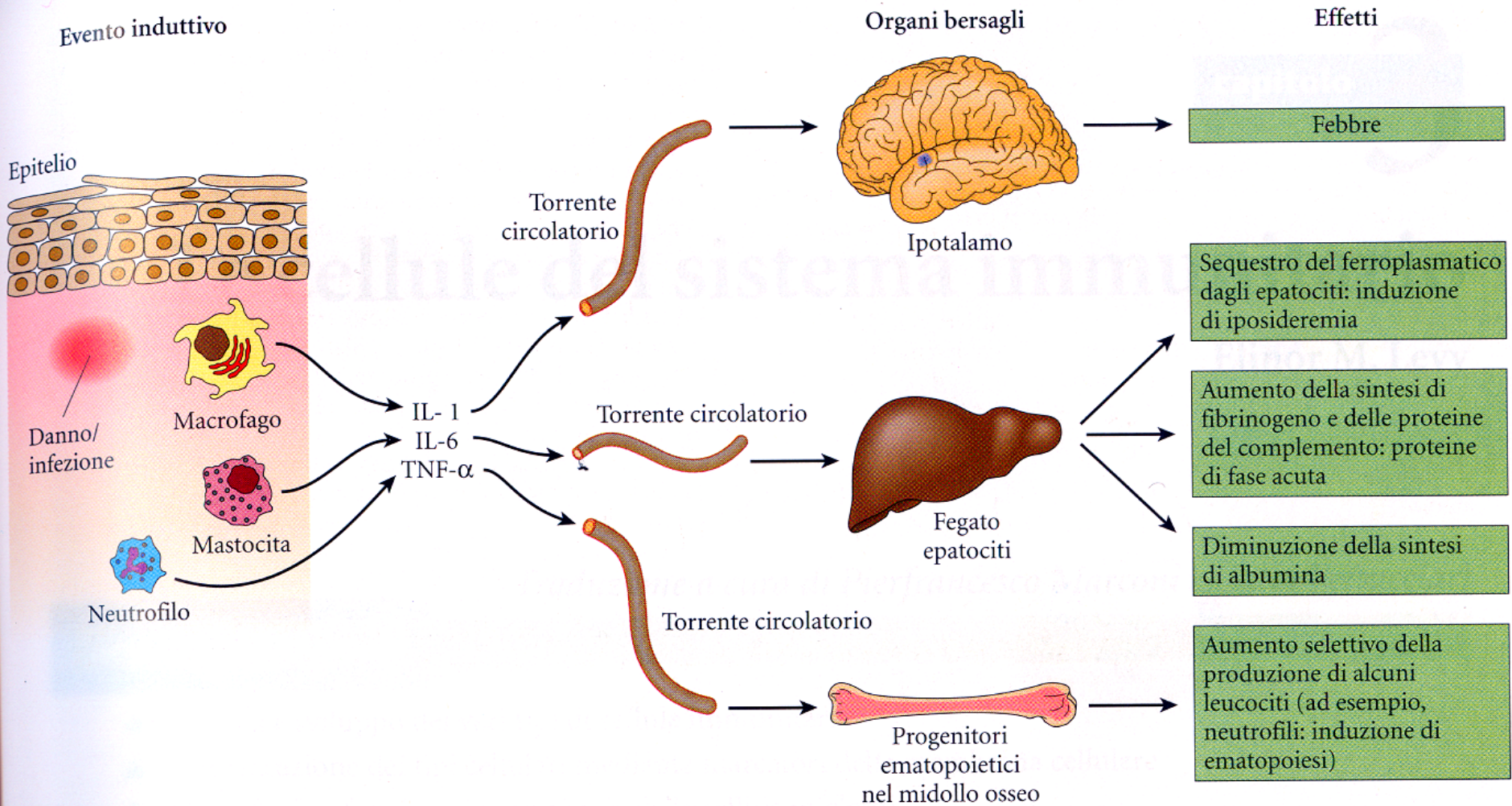


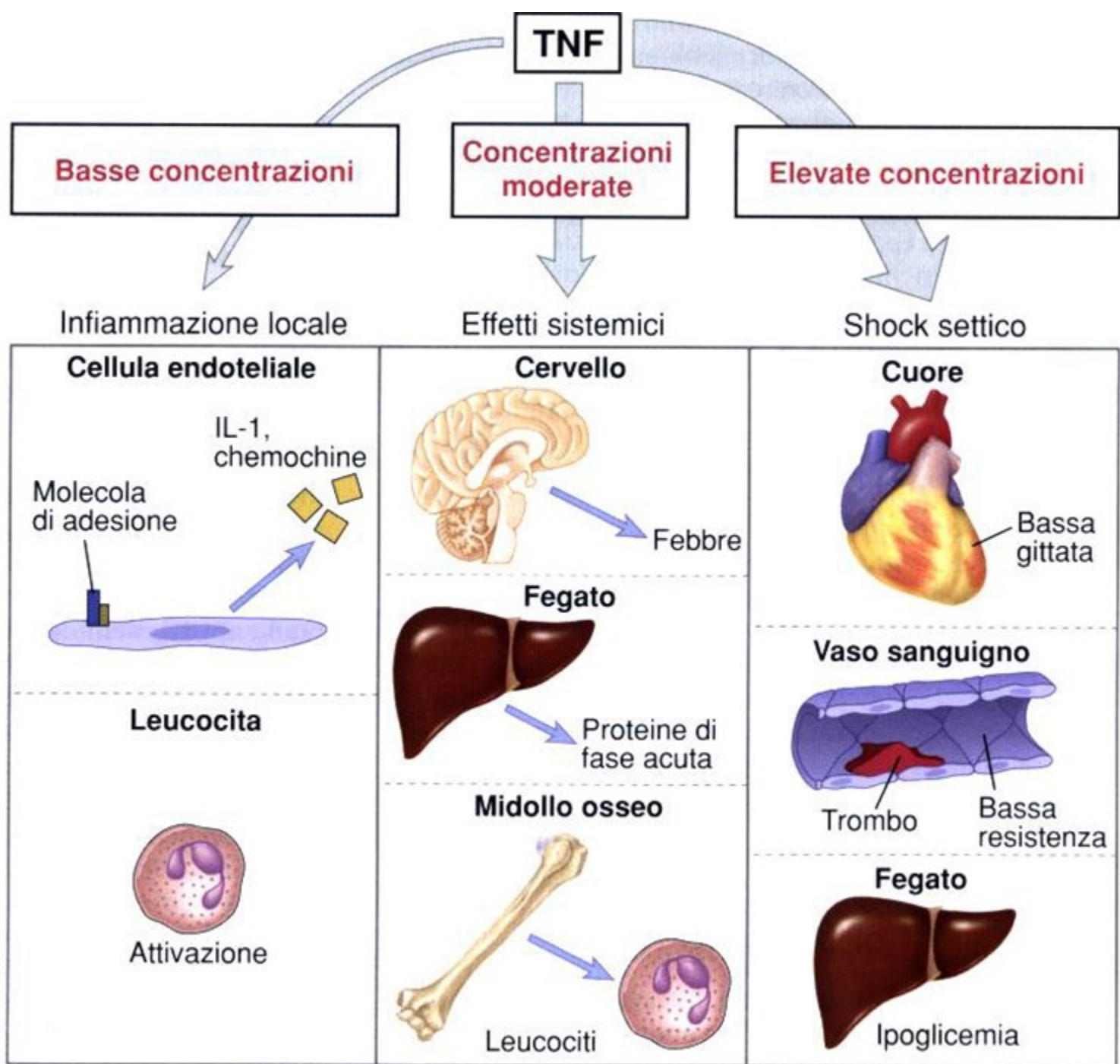
Figure 2-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

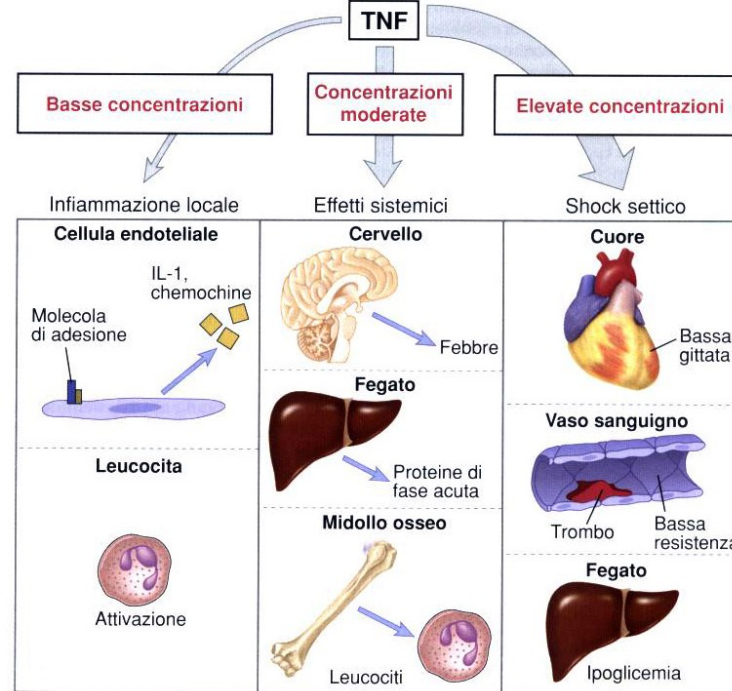
Le funzioni del TNF e dell'IL-1



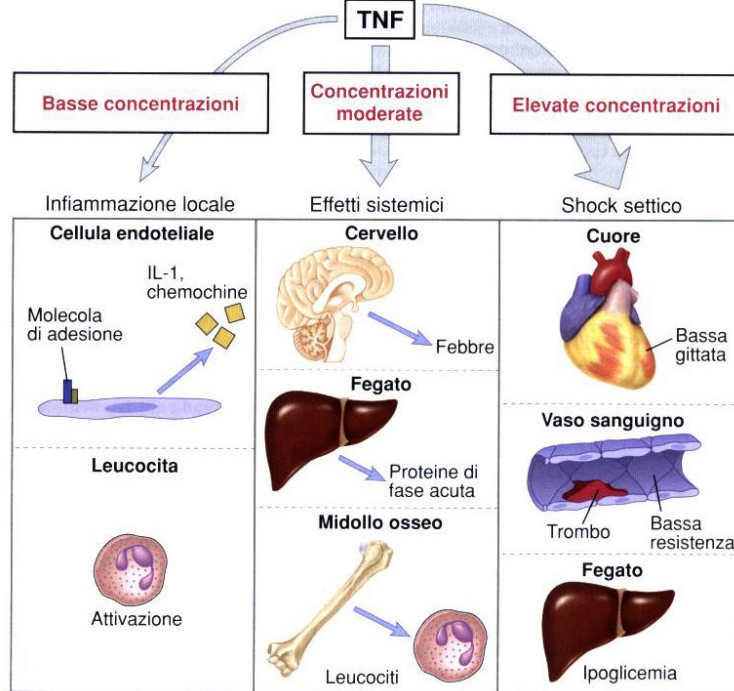
Le risposte della FASE ACUTA







- Inibita la contrattilità del miocardio
- Agisce sul tono della muscolatura vascolare causando caduta della pressione arteriosa e shock



- Può causare trombosi intravascolare in seguito alla perdita delle normali proprietà anticoagulanti all'endotelio

TNF

Basse concentrazioni

Concentrazioni moderate

Elevate concentrazioni

Infiammazione locale

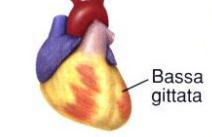
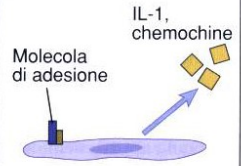
Effetti sistemici

Shock settico

Cellula endoteliale

Cervello

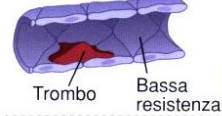
Cuore



Leucocita

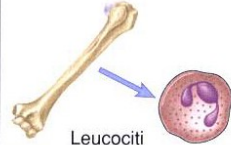
Fegato

Vaso sanguigno



Midollo osseo

Fegato



- eccessiva utilizzazione del glucosio da parte del tessuto muscolare e
- incapacità epatica di ripristinare normali valori glicemici

Abbassamento della glicemia a livelli non compatibili con la vita

Shock settico

sindrome che spesso si accompagna alle sepsi gravi indotte da batteri Gram-.

Colasso cardiocircolatorio, coagulazione intravasale disseminata (CID) e gravi alterazioni metaboliche.

Ciò è dovuto a induzione della produzione di TNF da parte dell'LPS

