

ATTIVAZIONE

LINFOCITI T

E

IMMUNITA' CELLULO MEDIATA

ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T

MECCANISMI MOLECOLARI

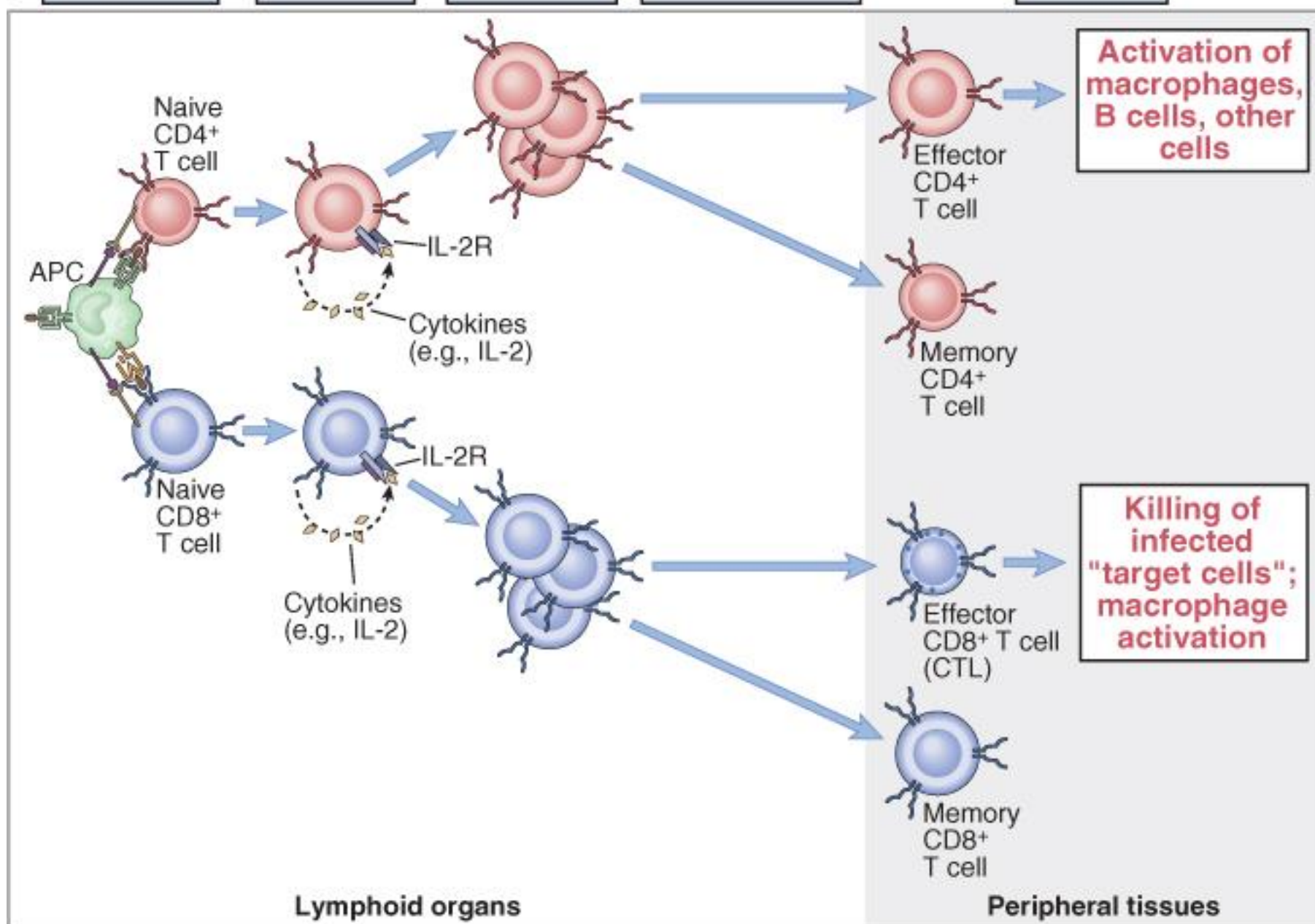
Antigen
recognition

Activation

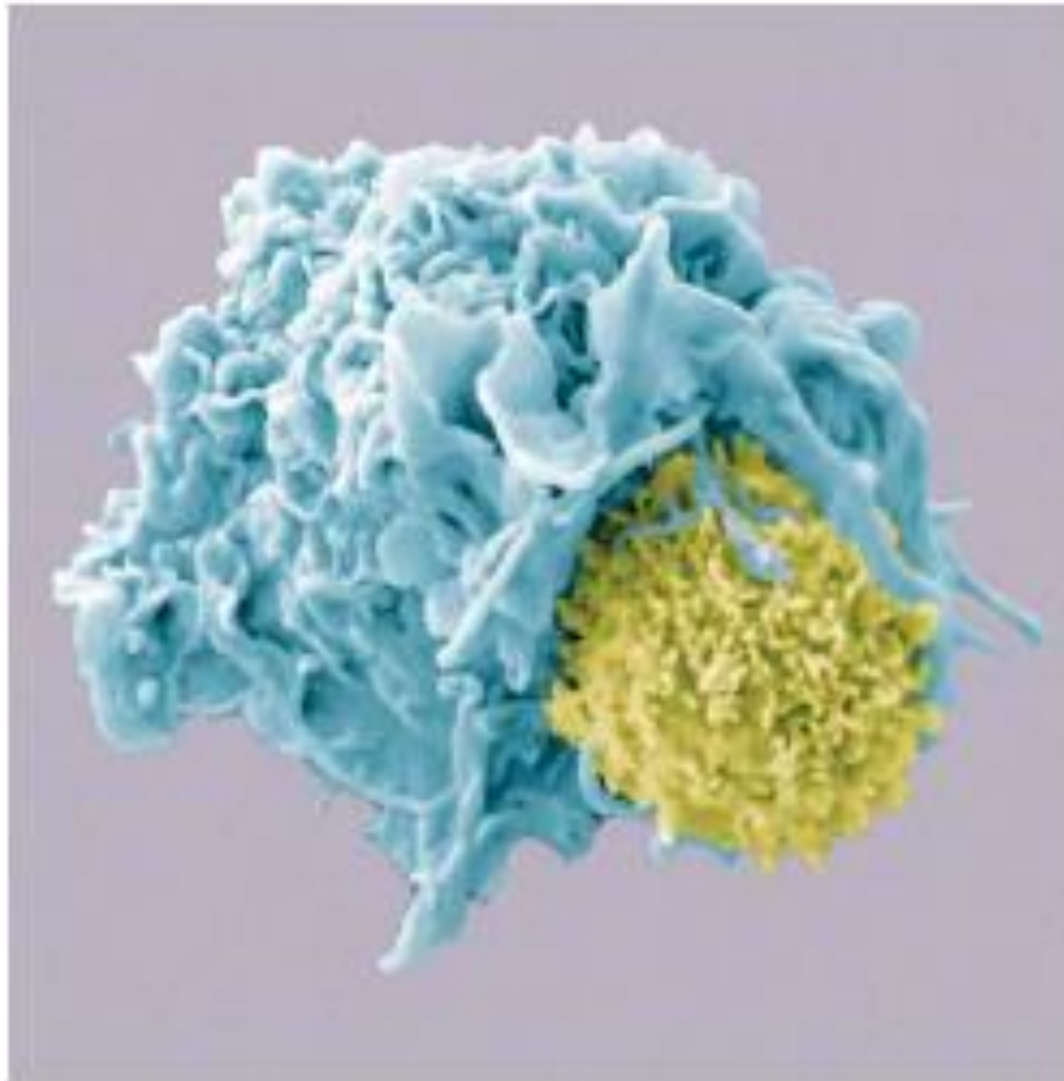
Clonal
expansion

Differentiation

Effector
functions



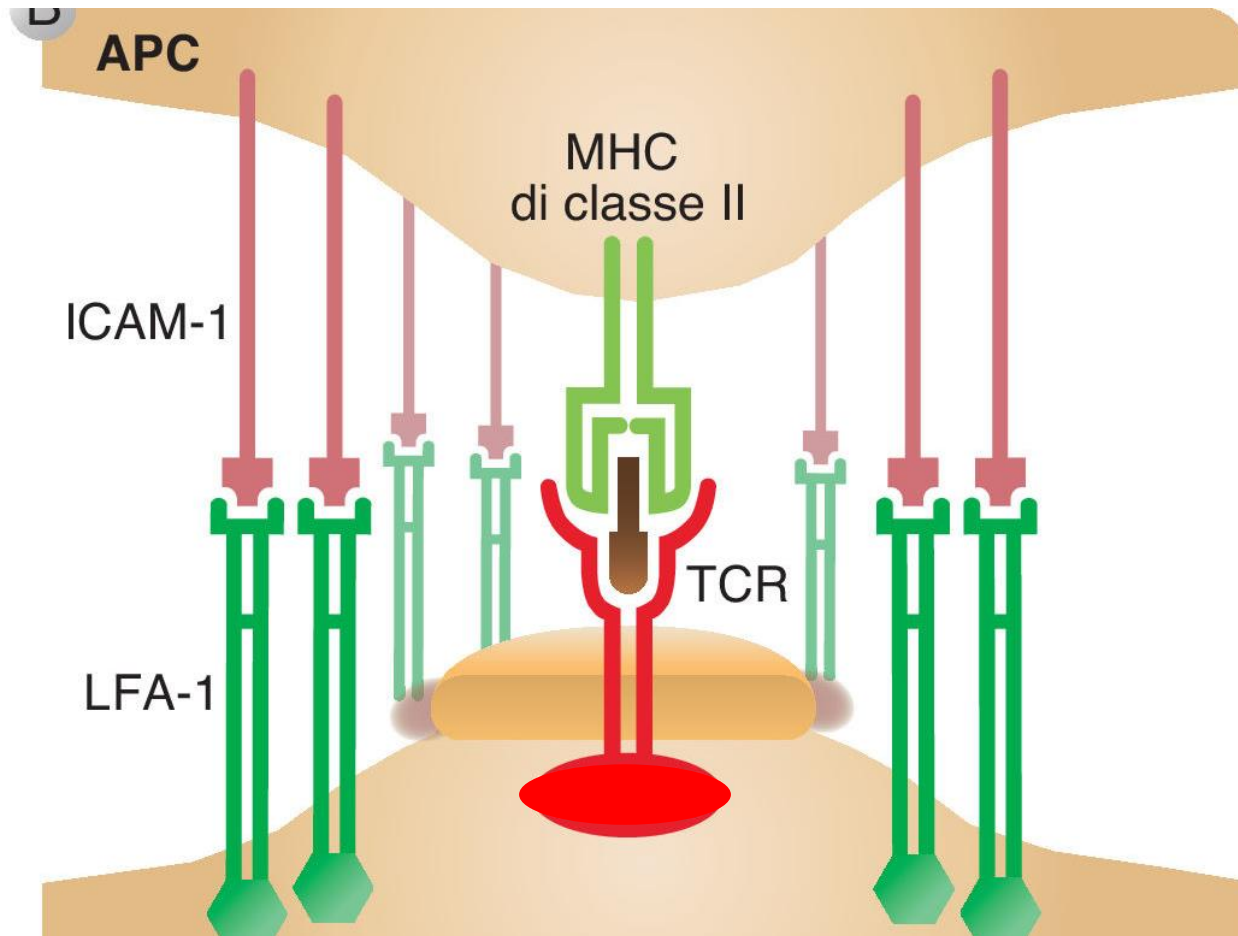
La sinapsi immunologica



Olivier Schwartz, Science Photo Library

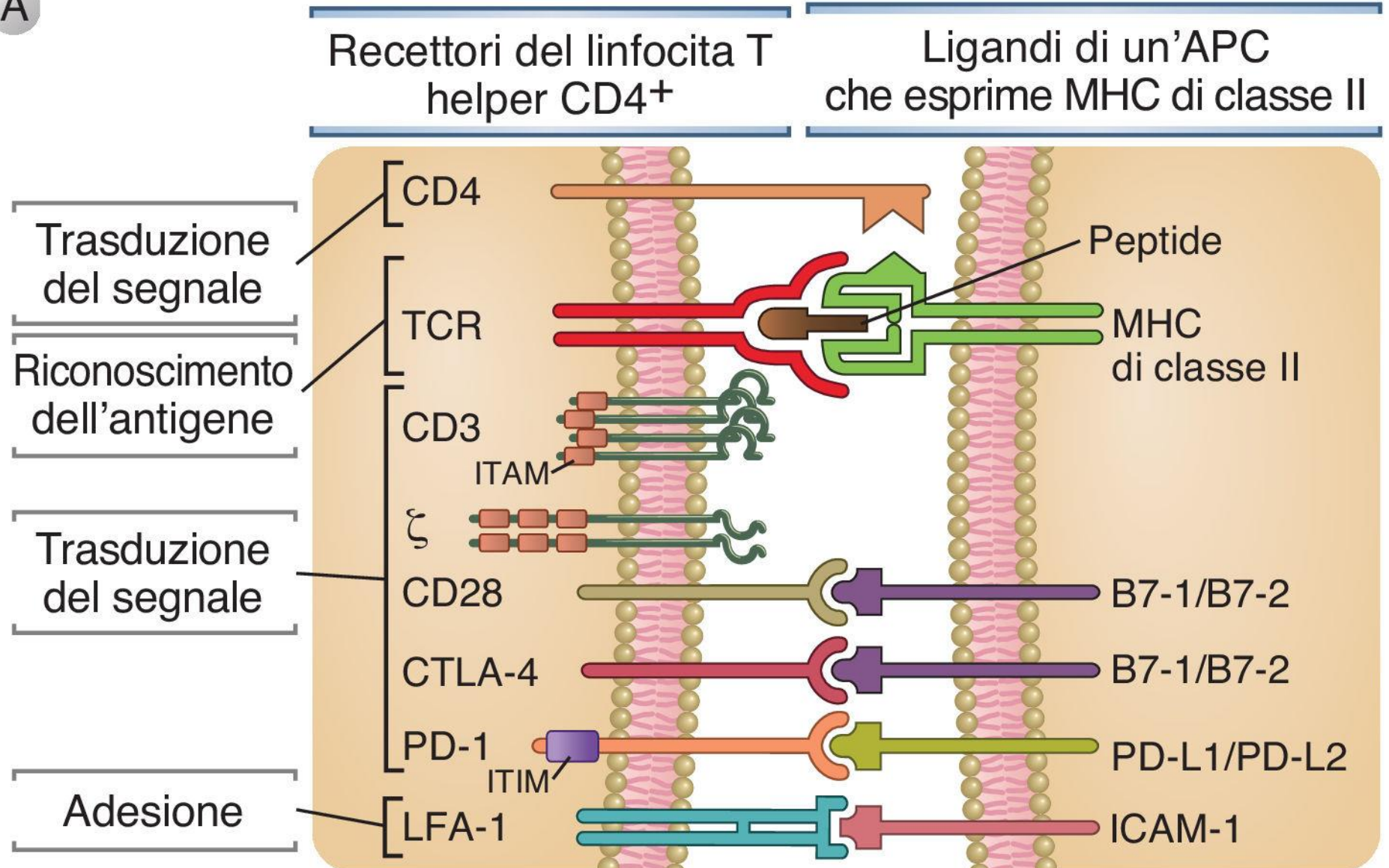
A dendritic cell and a T cell interacting.

La sinapsi immunologica



MOLECOLE COINVOLTE NELL'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T

A

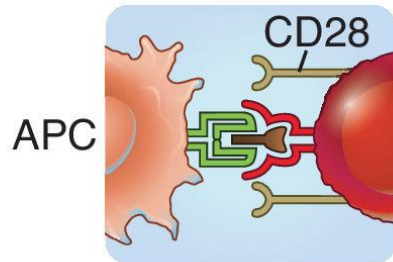


Attivazione dei linfociti T: il ruolo di CD28

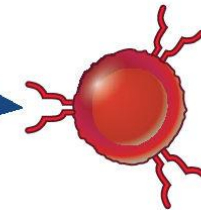
Riconoscimento dell'antigene

Risposta T

- A APC a riposo (che manca di molecole costimolatorie)

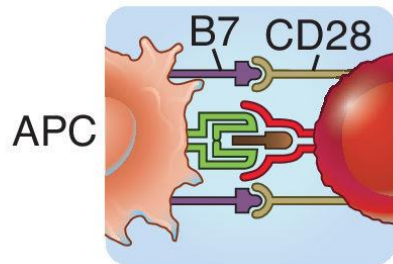


Linfocita T
naïve

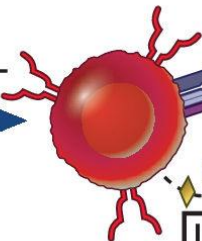


**Nessuna
risposta
o tolleranza**

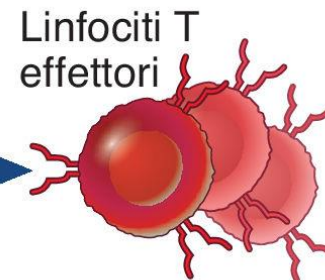
- B Microbi e risposte innate aumentano l'espressione delle molecole costimolatorie delle APC



Linfocita T
naïve



IL-2



**Sopravvivenza,
proliferazione
e differenziament
dei linfociti T**

CD80

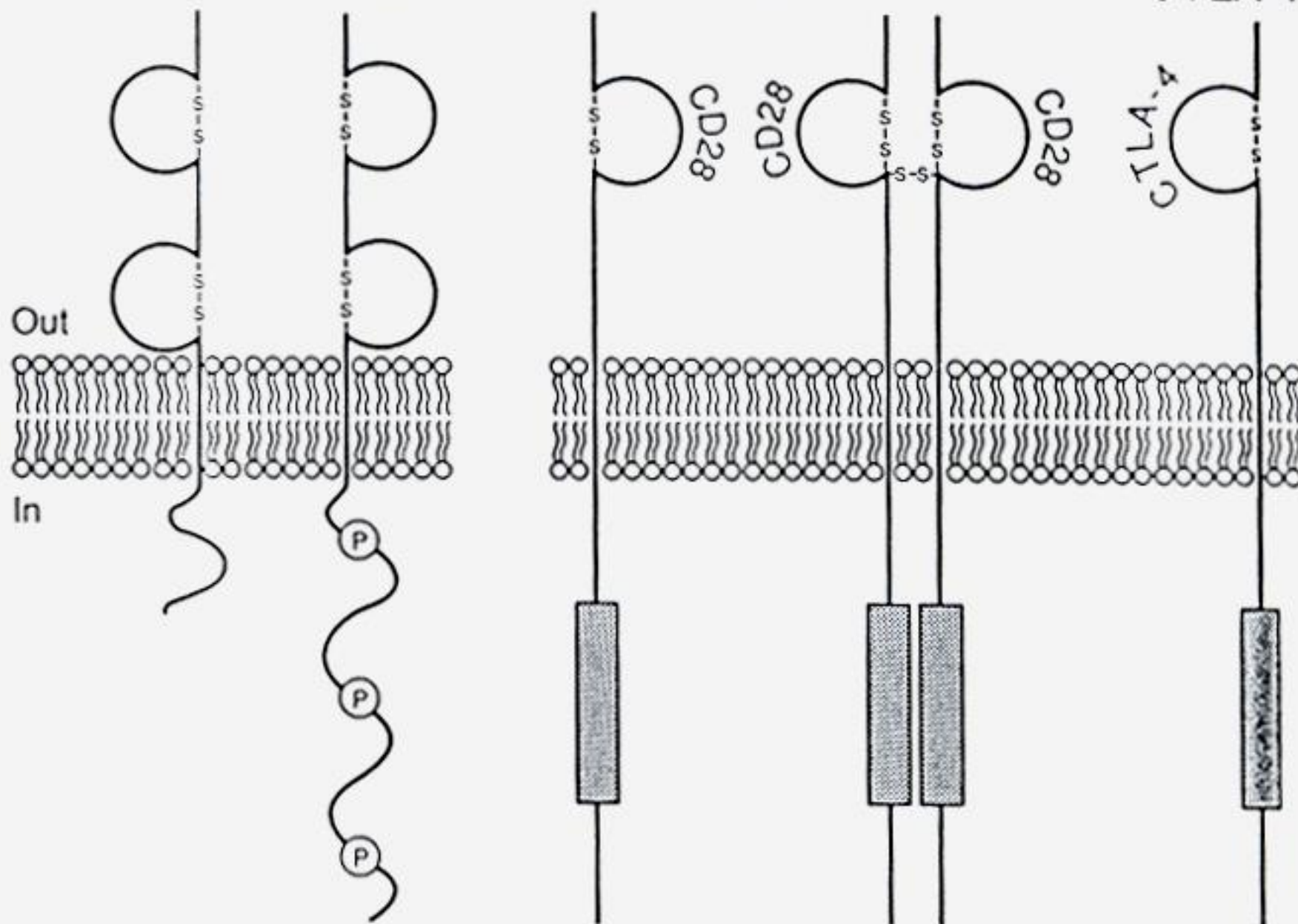
B7-1

B7-2

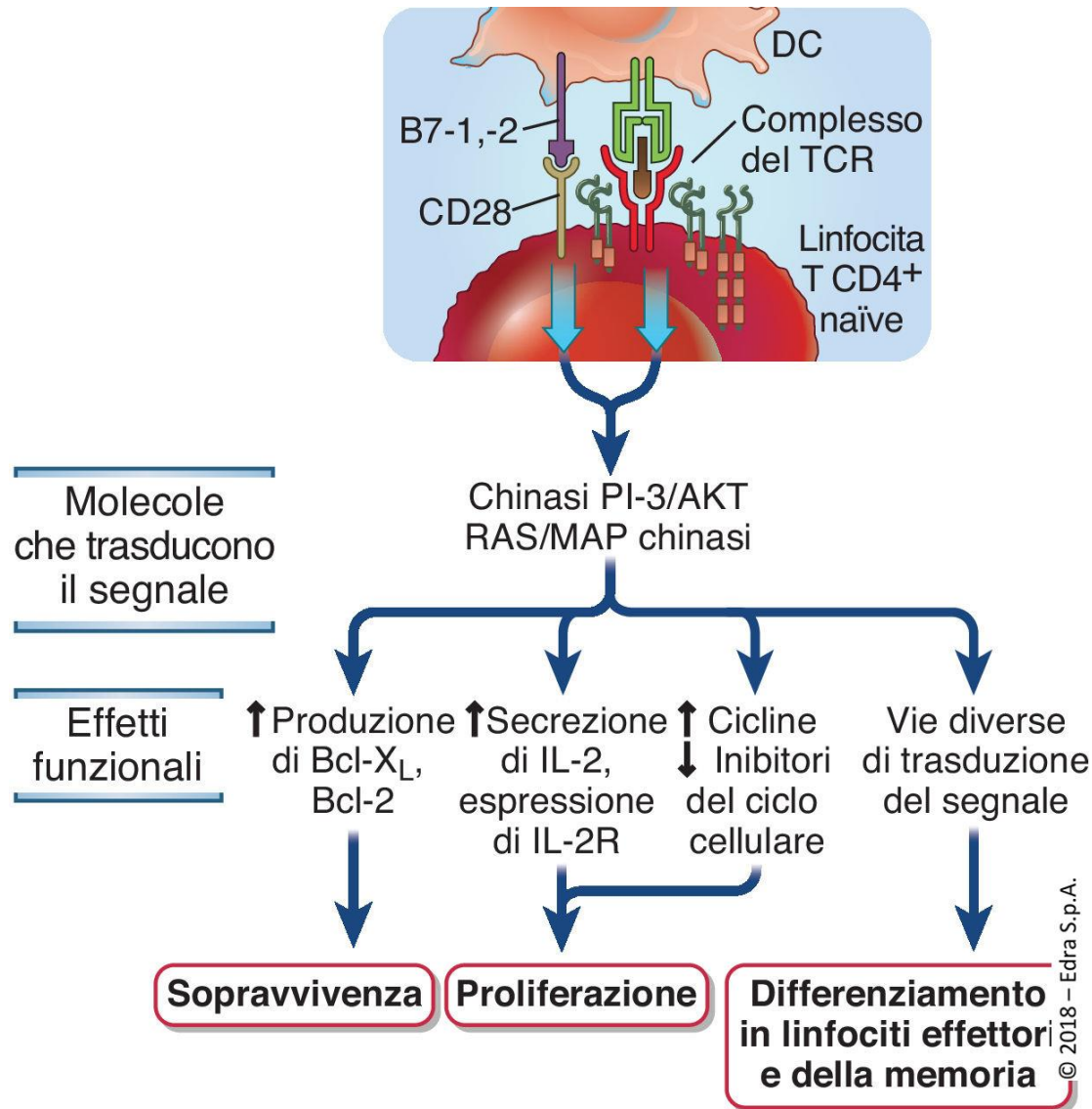
CD86

CD28

CTLA-4



Vie di trasduzione del segnale



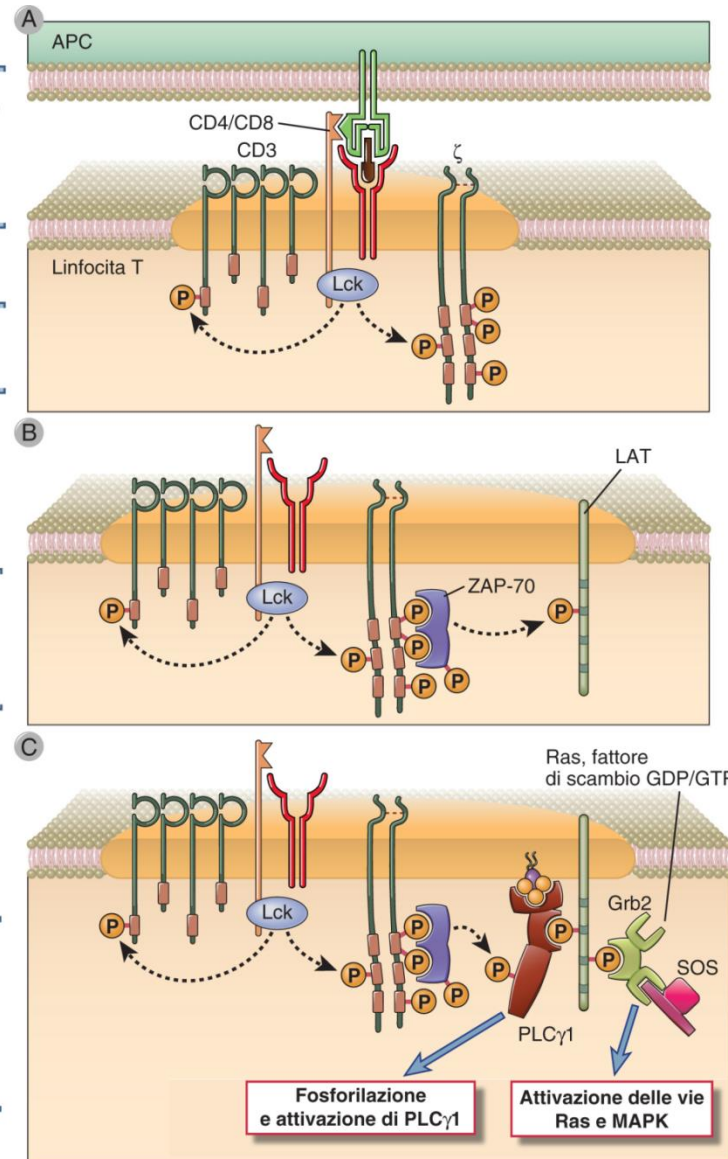
Attivazione dei linfociti T

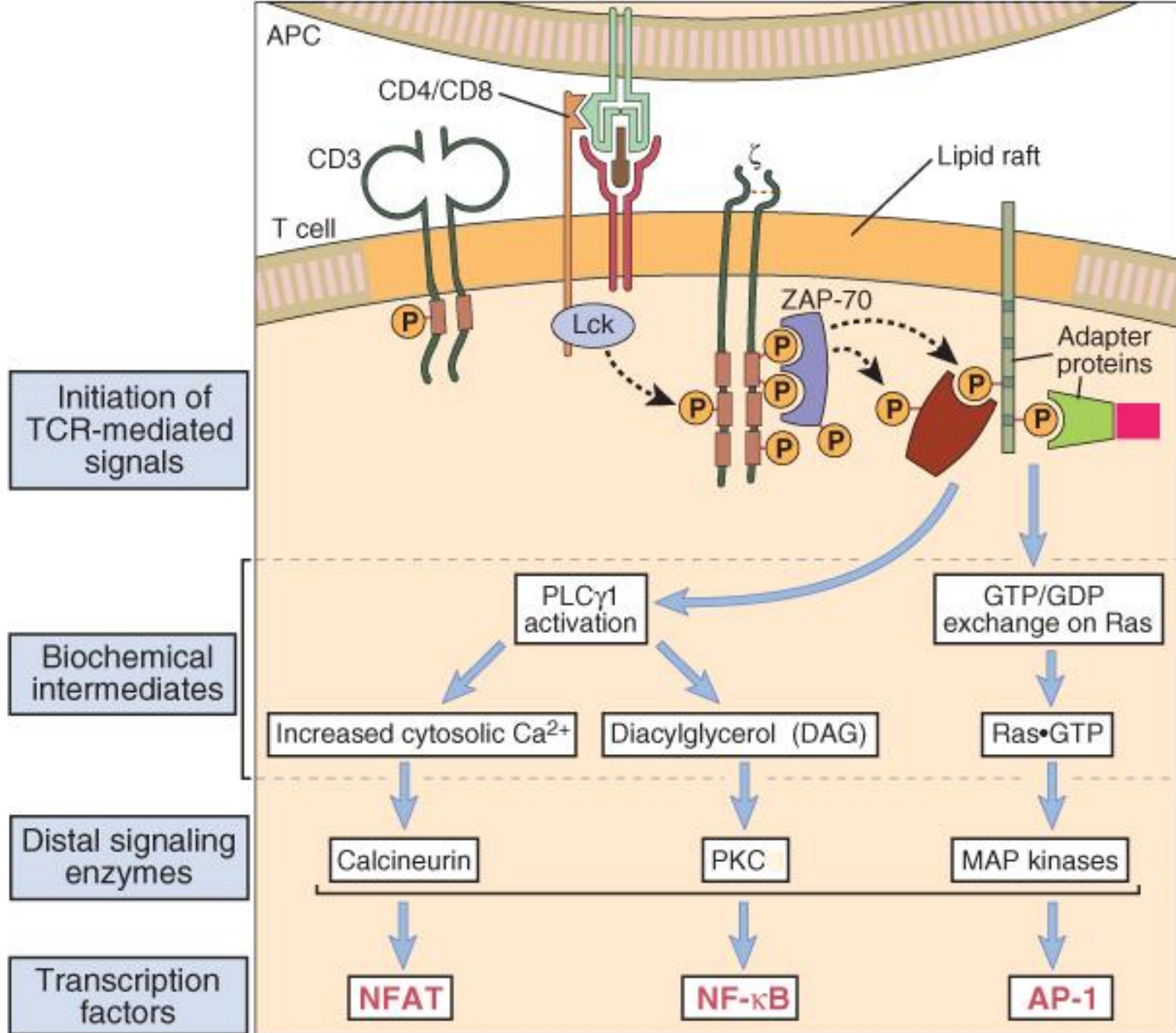
In seguito al riconoscimento dell'antigene il complesso del TCR e i corecettori vengono raggruppati nei raft di membrana

Lck fosforila le tirosine presenti nelle ITAM della catena ζ

ZAP-70 si lega alle fosfotirosine della catena ζ e fosforila le proteine adattatrici, come LAT

Le proteine adattatrici e i complessi enzimatici vengono reclutati in corrispondenza della membrana: sono attivate molteplici vie di trasmissione del segnale



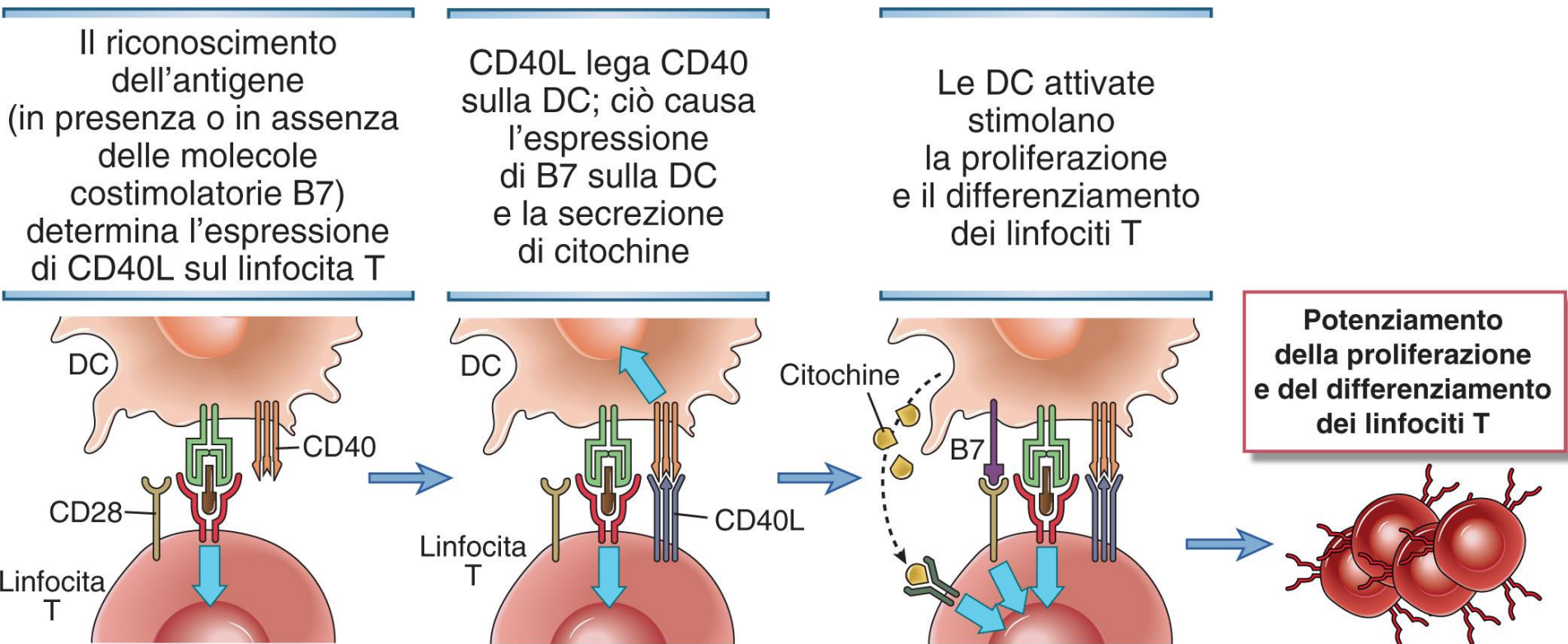


Difetto di ZAP 70

SCID (immunodeficienza grave combinata)

- **Livelli normali di CD4+
(ma non funzionanti)**
- **Deplezione di linfociti T CD8+**

CD40 migliora la capacità delle cellule APC di presentare l'Ag



gr6.jpg

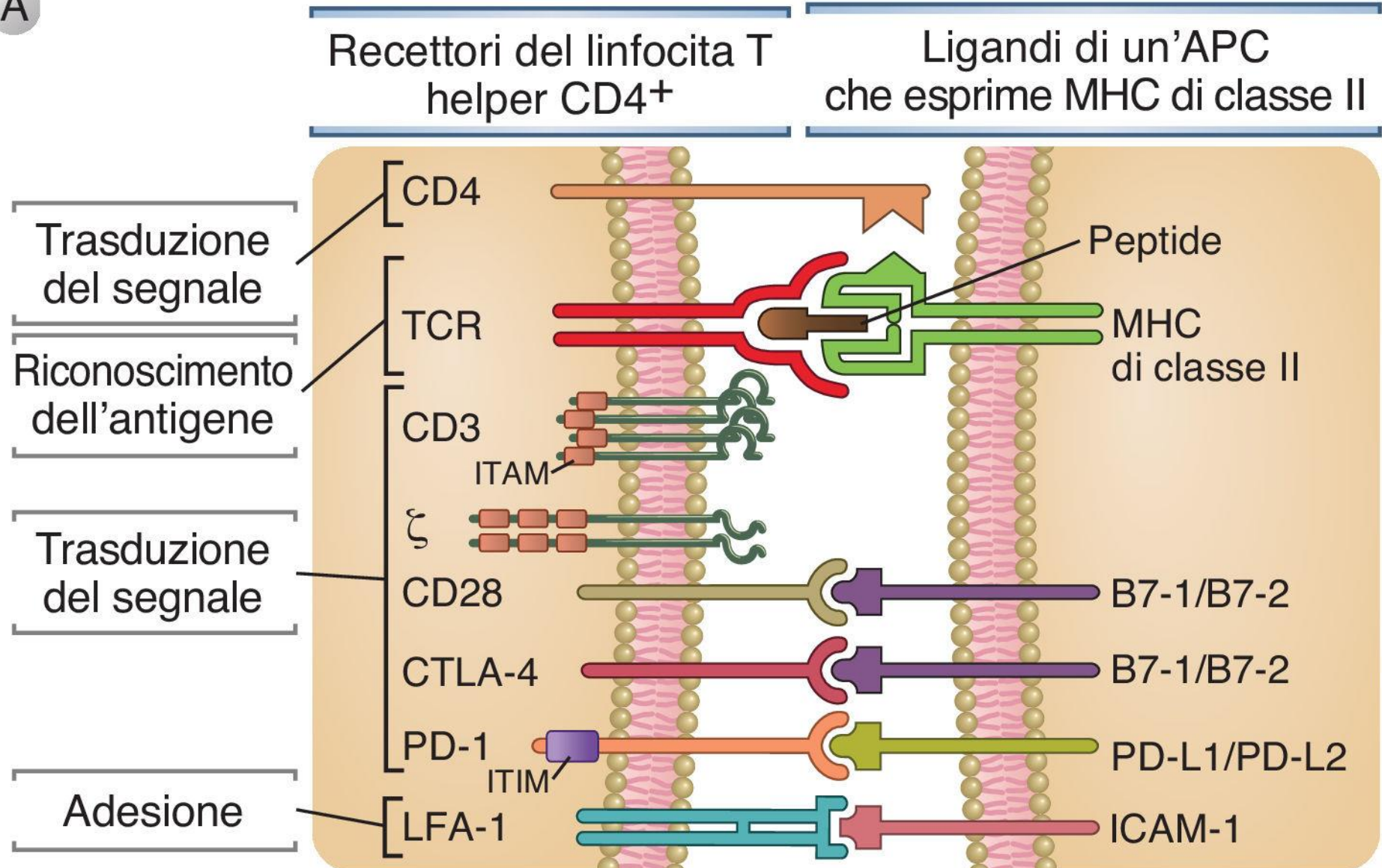
Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Fuolo di CD40 nell'attivazione dei linfociti T. I linfociti T naïve sono attivati dai complessi MHC-peptide presenti su cellule che presentano l'antigene (APC) precedentemente attivate dal riconoscimento di patogeni. Il riconoscimento dell'antigene congiuntamente alla costimolazione (non mostrato nella figura) induce l'espressione del ligando di CD40 (CD40L) sui linfociti T attivati. CD40L si lega a CD40 espresso dalle APC e stimola l'espressione delle molecole B7 e la secrezione di citochine che attivano i linfociti T. Pertanto, l'espressione di CD40L da parte dei linfociti migliora la capacità di presentare l'antigene da parte delle APC, favorendo e amplificando così l'attivazione dei linfociti T.

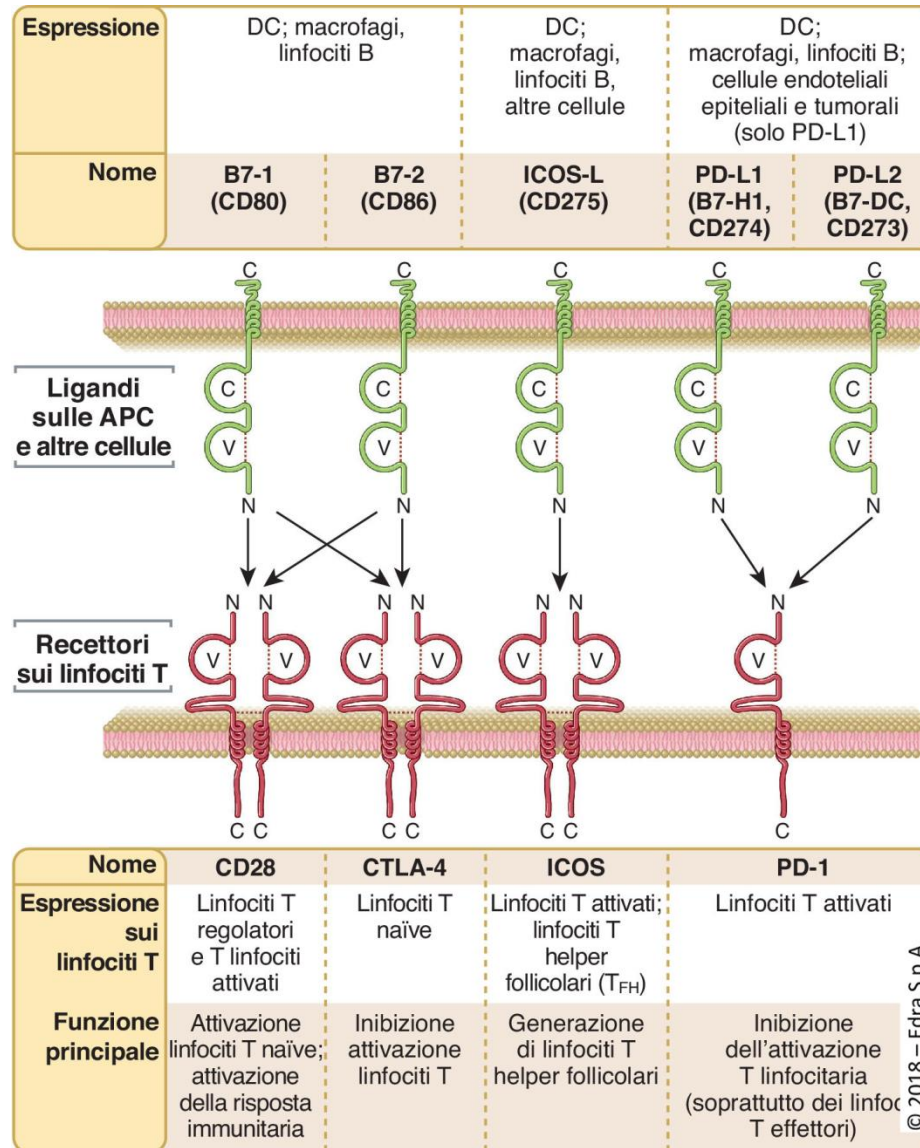
© 2011 - Copyright Elsevier srl - Tutti i diritti riservati

MOLECOLE COINVOLTE NELL'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T

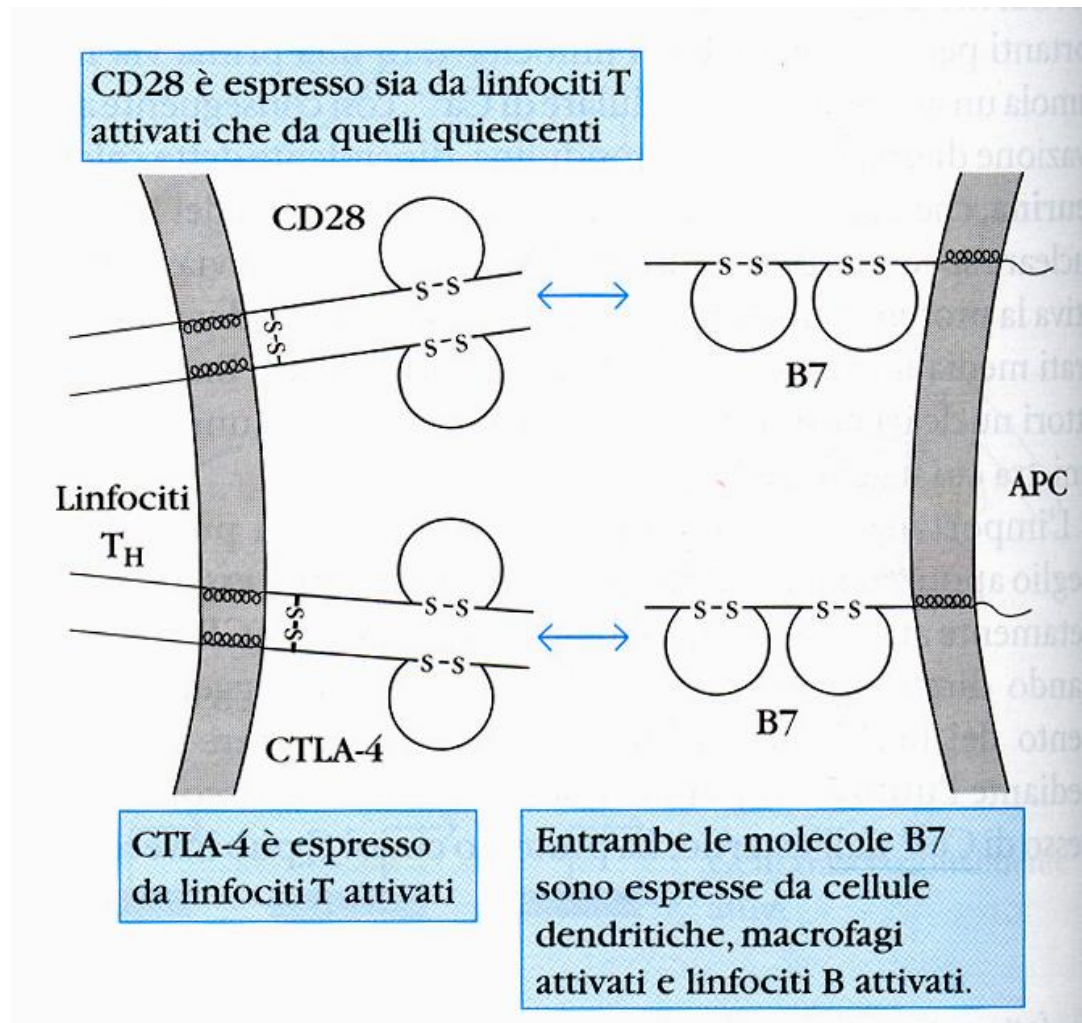
A



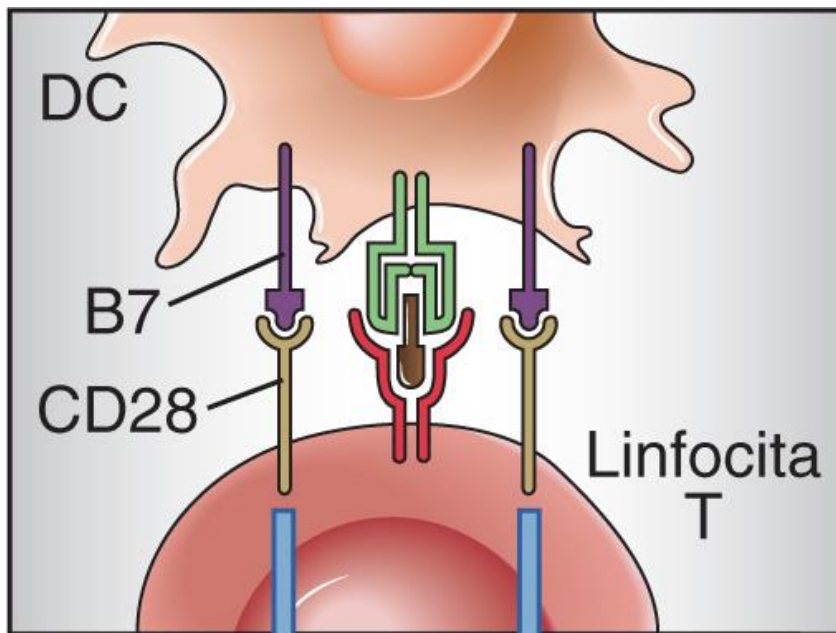
Interazioni molecolari presenti tra Linfocita T e APC



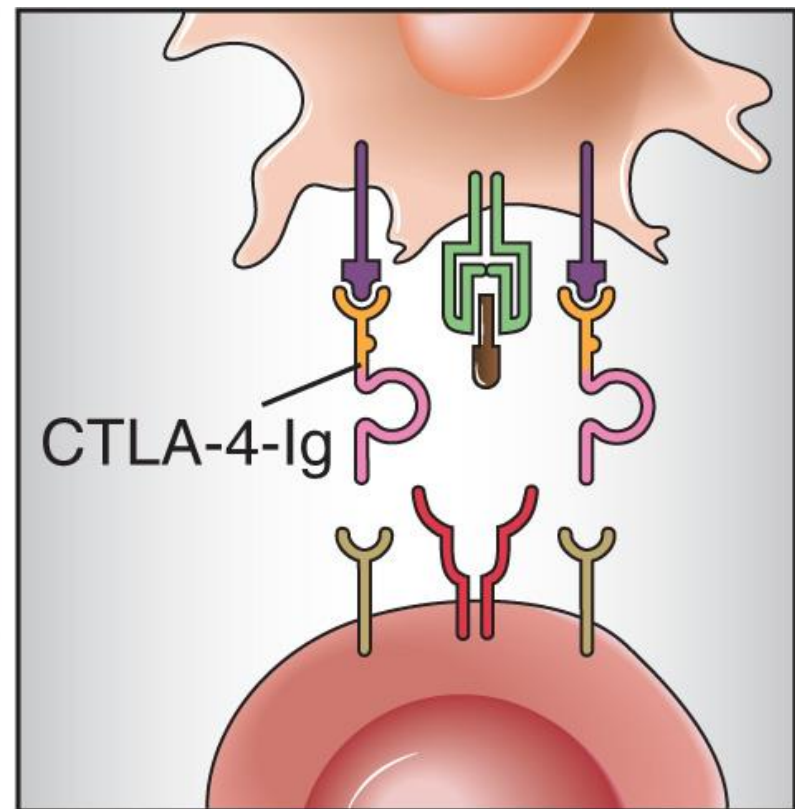
Il ruolo inibitorio di CTLA-4



IL farmaco CTLA-4-Ig

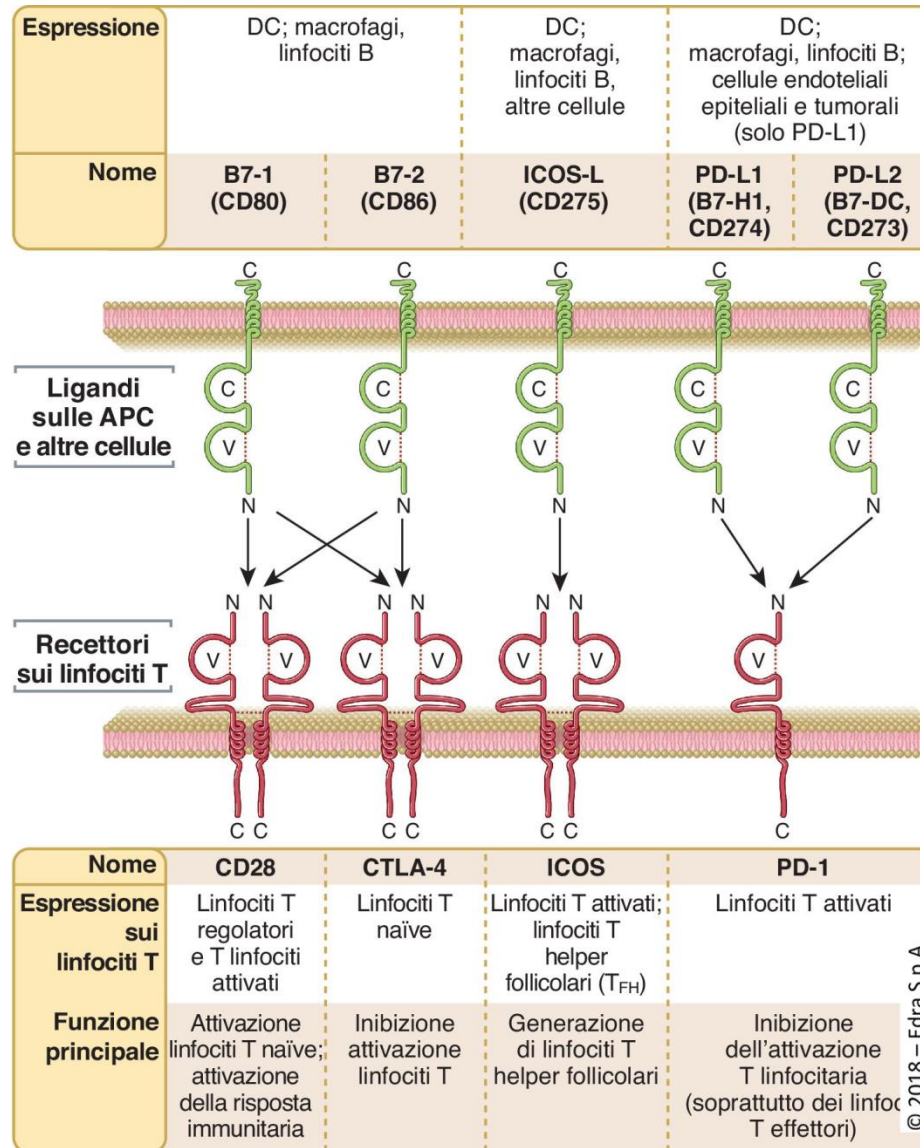


Attivazione



**Blocco
della costimolazione**

Interazioni molecolari presenti tra Linfocita T e APC



1. Espansione clonale

IL2

- E' stata inizialmente identificata per la sua capacità di stimolare la crescita delle cellule T (*T cell growth factor*)
- Stimola in maniera autocrina la crescita dei T CD4+ e paracrina dei CD8+

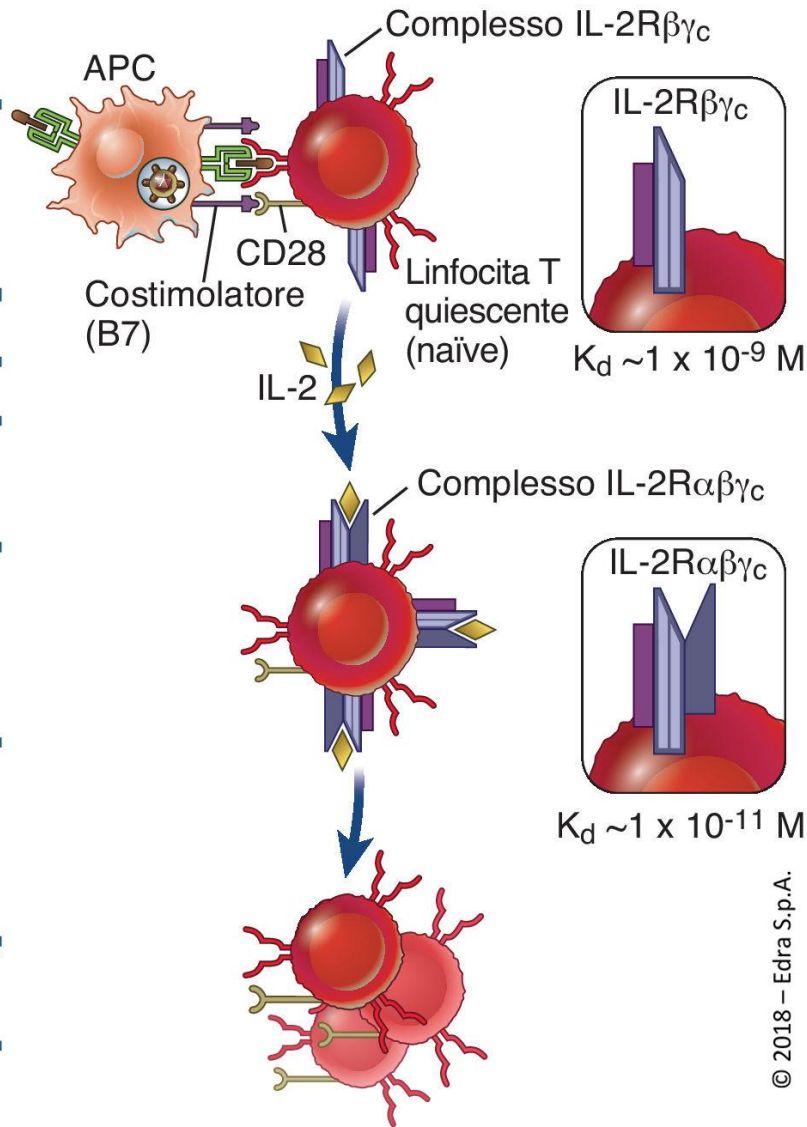
IL2R

Attivazione dei linfociti T
da parte dell'antigene
e di molecole
costimolatorie

Secrezione di IL-2

Espressione della catena
IL-2R α ; formazione
del complesso IL-2R $\alpha\beta\gamma_c$
ad alta affinità

Proliferazione dei linfociti T
indotta da IL-2



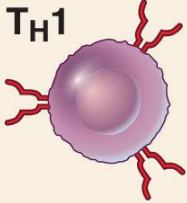
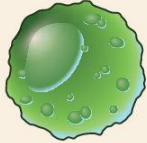
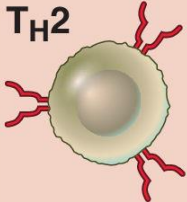
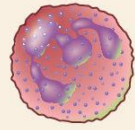
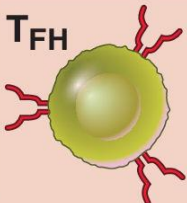
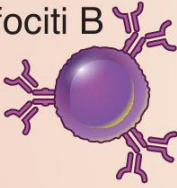
Difetto di IL-2R γ

SCID (immunodeficienza grave combinata)

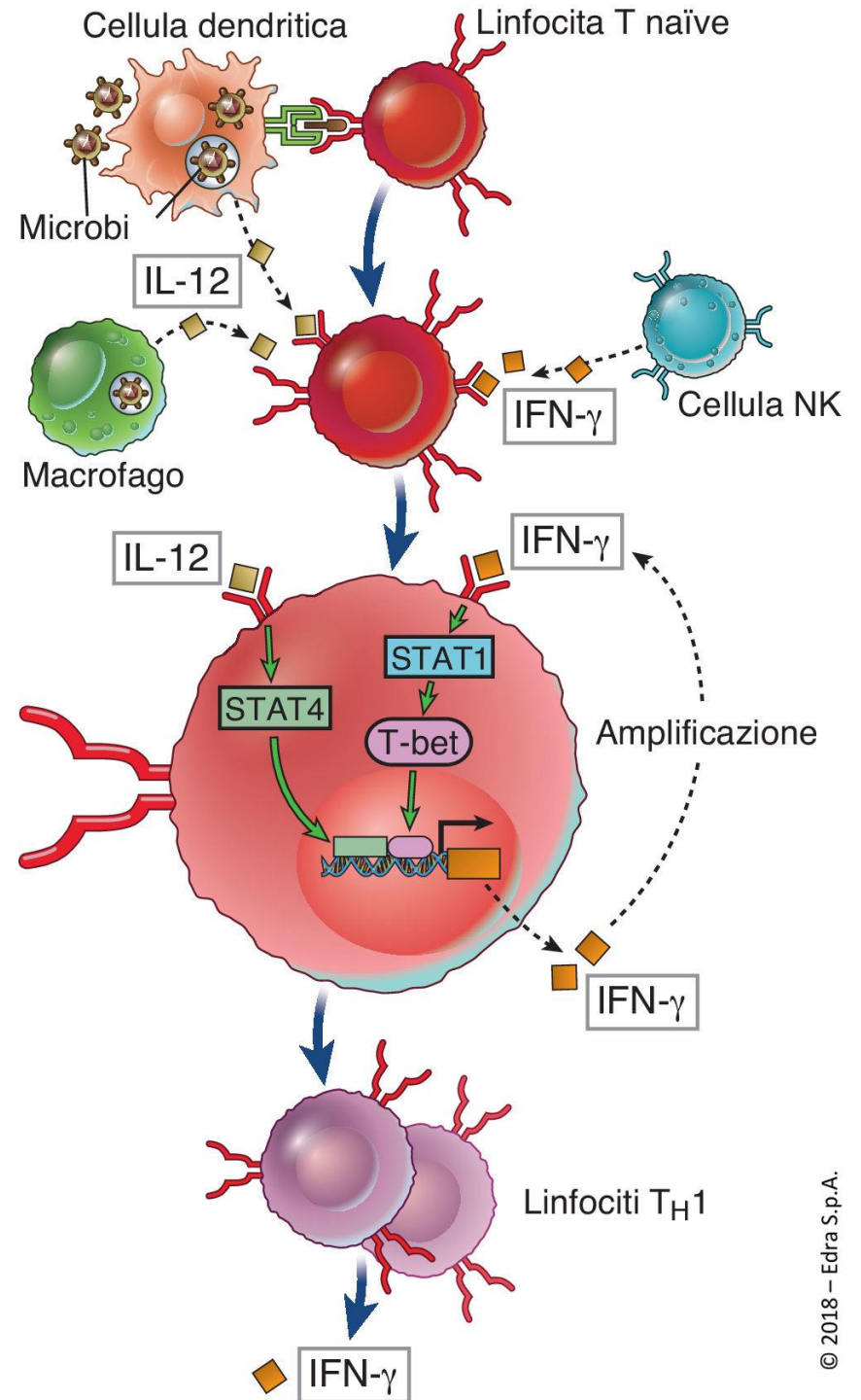
- Alterazione della trasduzione del segnale anche per IL-4, IL-7, IL-9, IL-15
- (Deficit a carico linfociti **T**, Linfociti B e NK normali)

2. Differenziamento

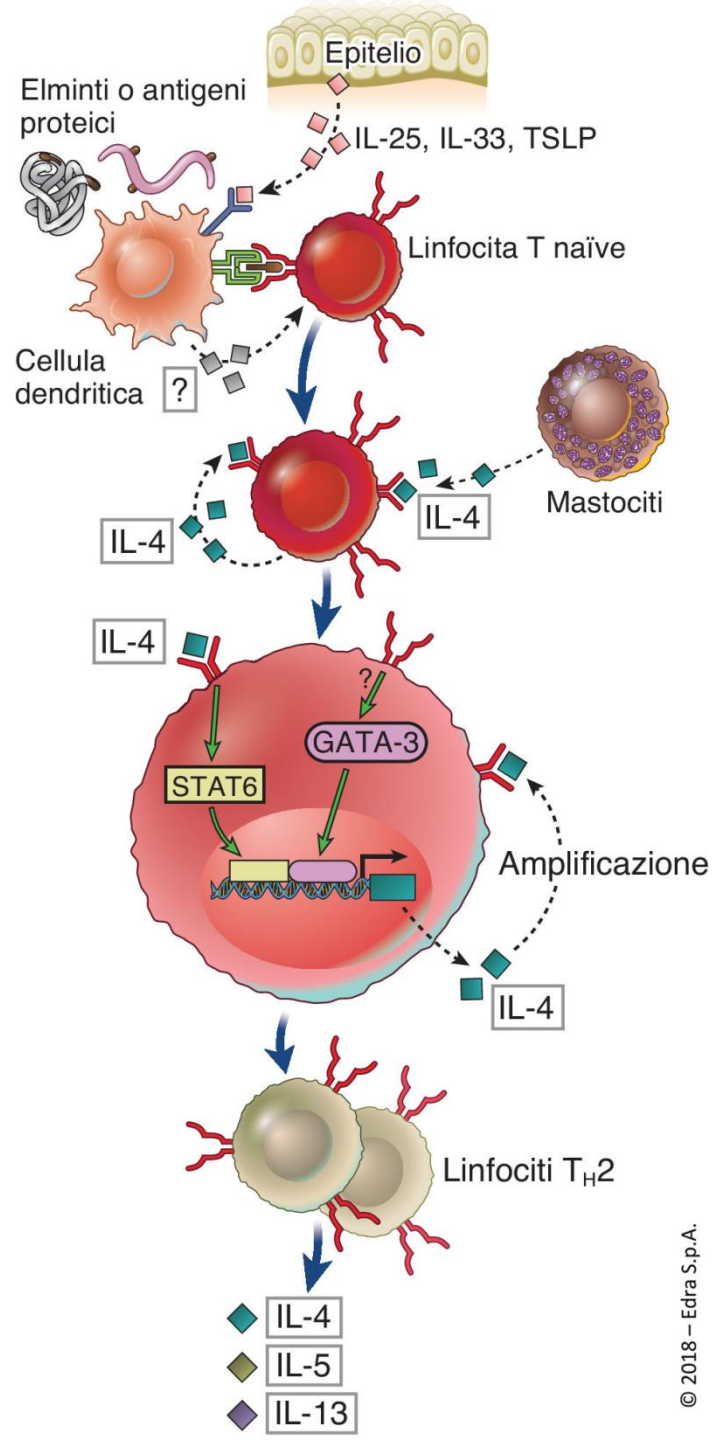
Principali sottopopolazioni di linfociti T

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)

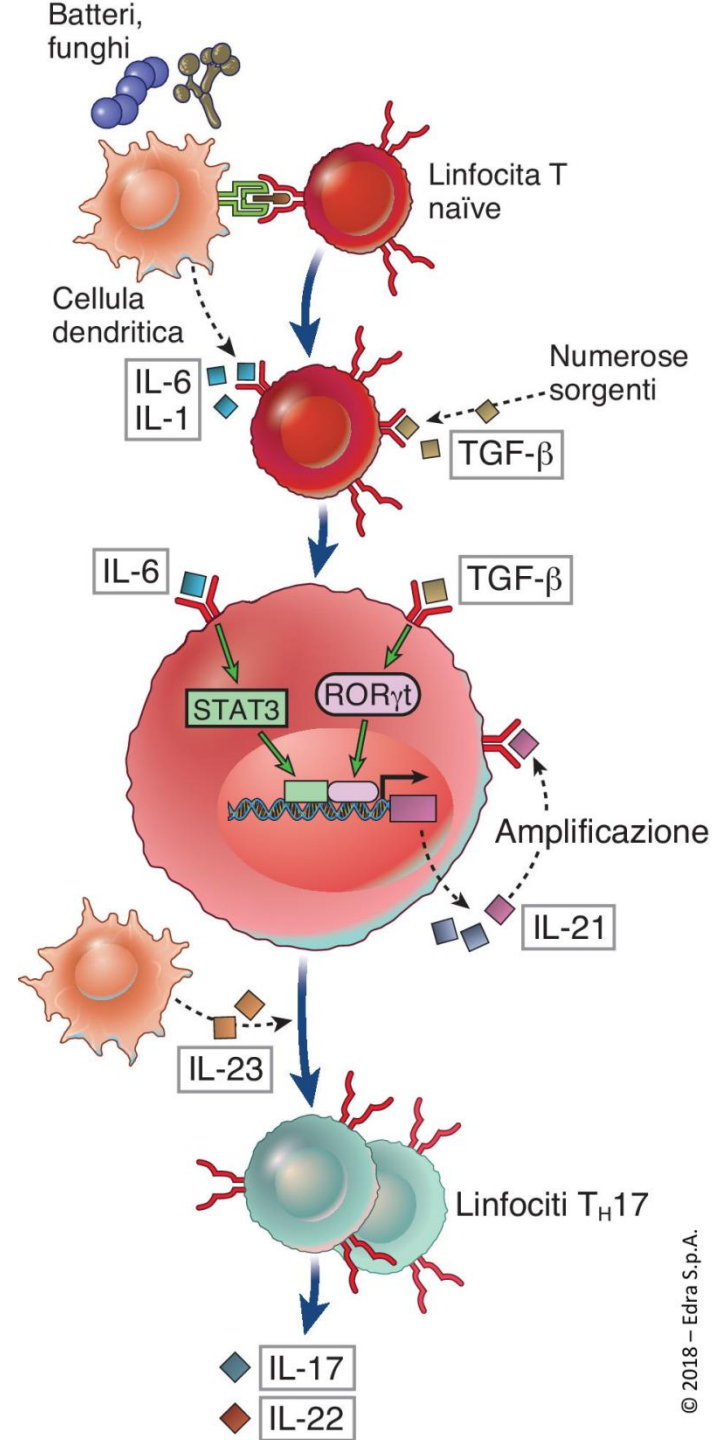
Linfociti Th1



Linfociti Th2

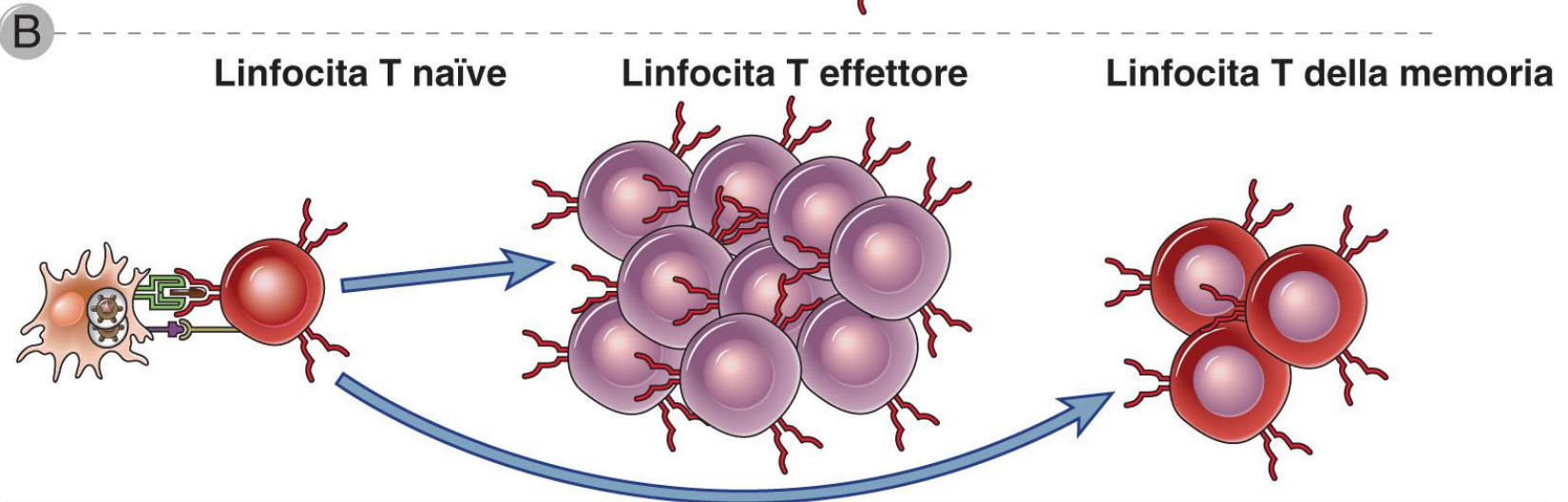
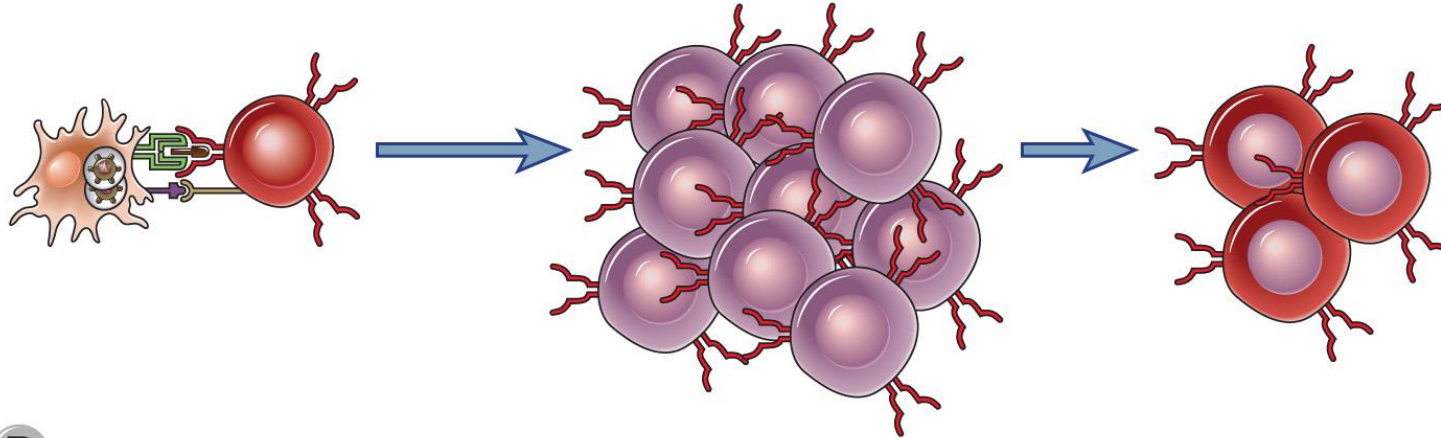


Linfociti Th17



A

Linfocita T naïve	Linfocita T effetore	Linfocita T della memoria
CD45RA ⁺	CD45RO ⁺	CD45RO ⁺
CD25 ^{lo}	CD25 ^{hi}	CD25 ^{lo}
CD127 ^{hi}	CD127 ^{lo}	CD127 ^{hi}
CD44 ^{lo}	CD44 ^{hi}	CD44 ^{hi}



gr19.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Sviluppo dei linfociti T della memoria. I linfociti T naïve si differenziano in linfociti effettori e in linfociti della memoria in risposta all'antigene e in presenza di costimolazione. Alcuni marcatori fenotipici caratteristici di queste tre popolazioni sono elencati in A. A. Modello lineare di differenziamento. Secondo questo modello, la maggior parte delle cellule effettrici muore, mentre le poche che sopravvivono si trasformano in linfociti della memoria. B. Modello ramificato di differenziamento. Secondo questo modello, i linfociti effettrici e quelli della memoria seguono un via alternativa a quella dei linfociti T attivati.

Cellule della memoria

- I linfociti T della memoria centrale esprimono CCR7 e L-selectina e si localizzano preferenzialmente a livello linfonodale
- I linfociti T della memoria effettrice si localizzano nelle sedi periferiche, soprattutto tessuti mucosi
- Più della metà dei linfociti T circolanti sono linfociti della memoria in un individuo di oltre 50 anni

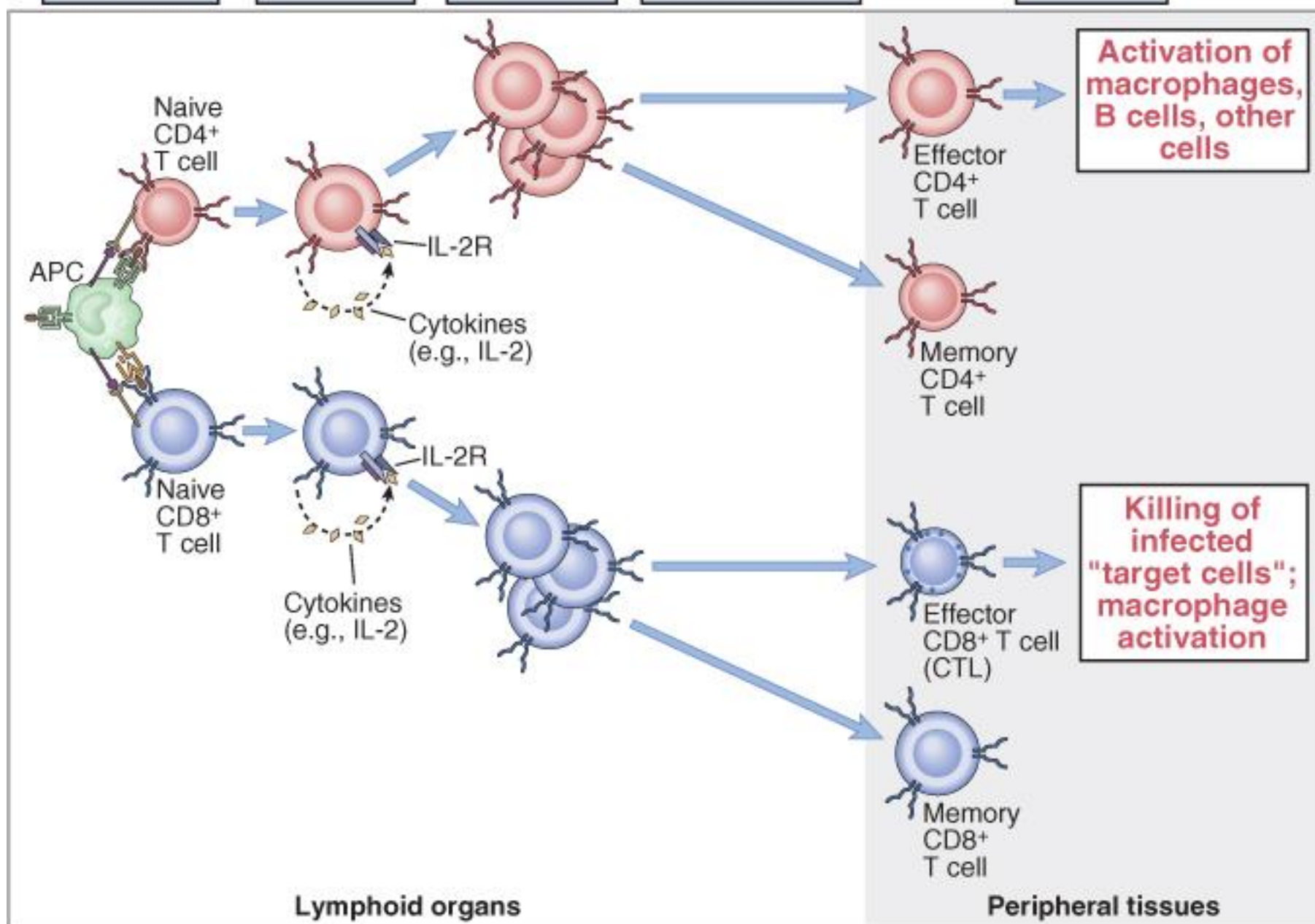
Antigen
recognition

Activation

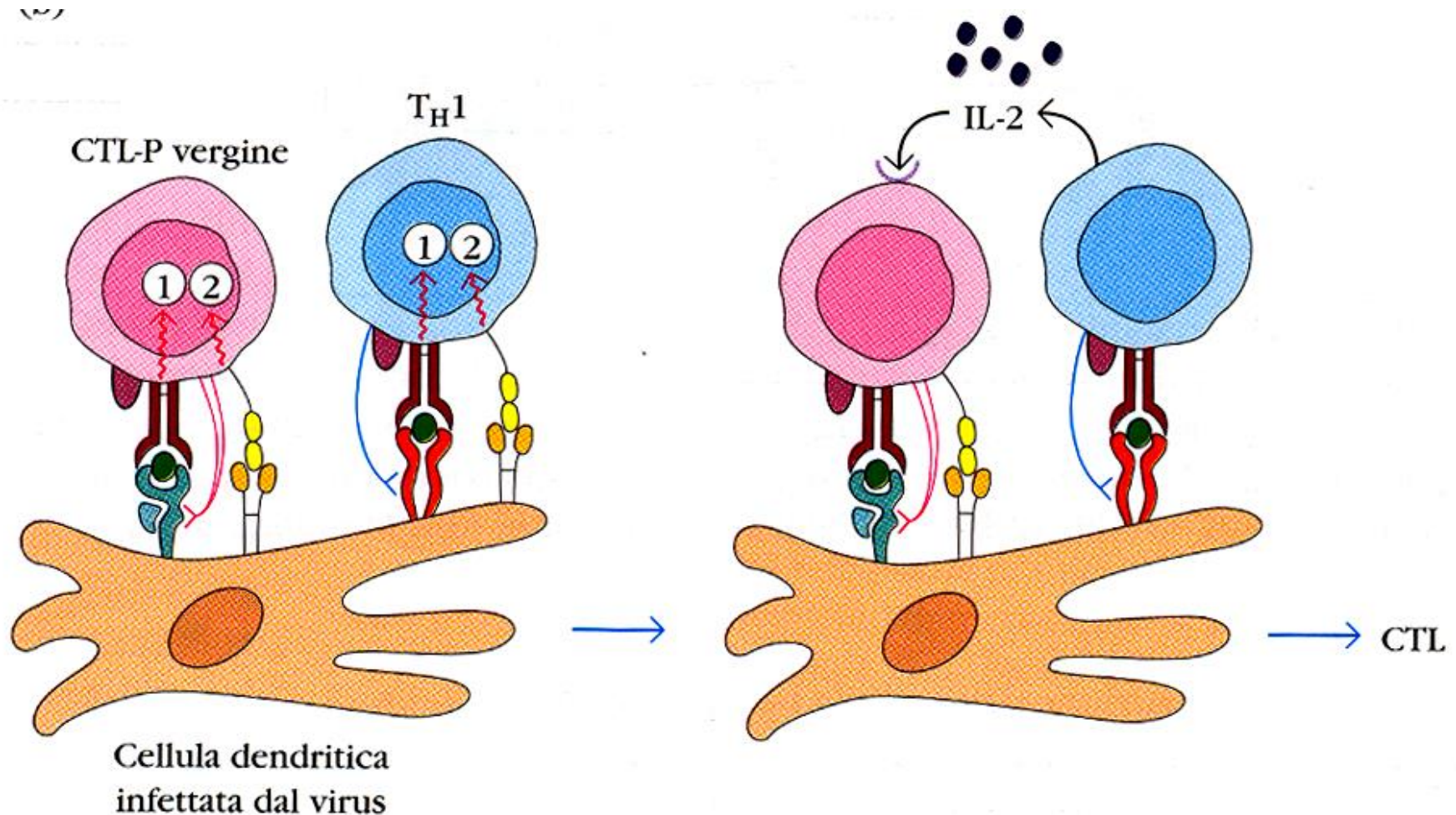
Clonal
expansion

Differentiation

Effector
functions



IL2: stimolazione paracrina dei linfociti CD8+



Meccanismi effettori dei linfociti CD8+

Il linfocita CD8+ effettore
ha il compito di uccidere
le cellule infettate da
virus e le cellule tumorali
mediante la sua attività
citotossica

