

Tolleranza

Mancata responsività a un antigene indotta da una precedente esposizione a quello stesso antigene

Antigeni tollerogeni/antigeni immunogeni

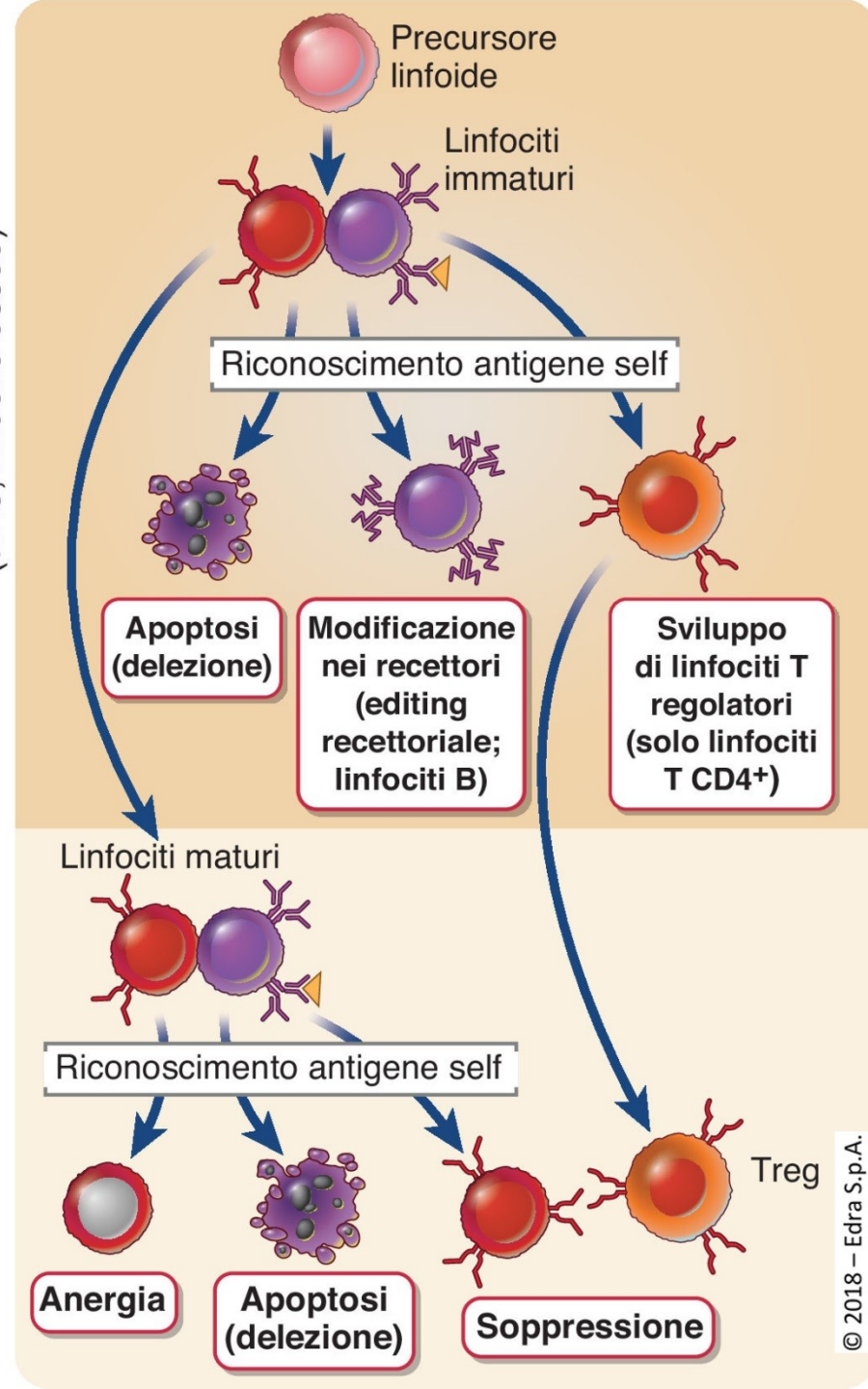
Tolleranza centrale e tolleranza periferica

- **Tolleranza centrale:**
La tolleranza verso il self viene essere indotta negli organi linfoidi primari
- **Tolleranza periferica:** avviene negli organi linfoidi secondari.

LINFOCITI MATURI

Tolleranza centrale:
organi linfoidi generativi
(timo, midollo osseo)

Tolleranza periferica:
tessuti periferici



La tolleranza periferica

Serve anche per

Prevenire risposte infiammatorie
dirette verso numerosi antigeni
innocui di origine alimentare o
presenti nell'aria

Linfociti T regolatori

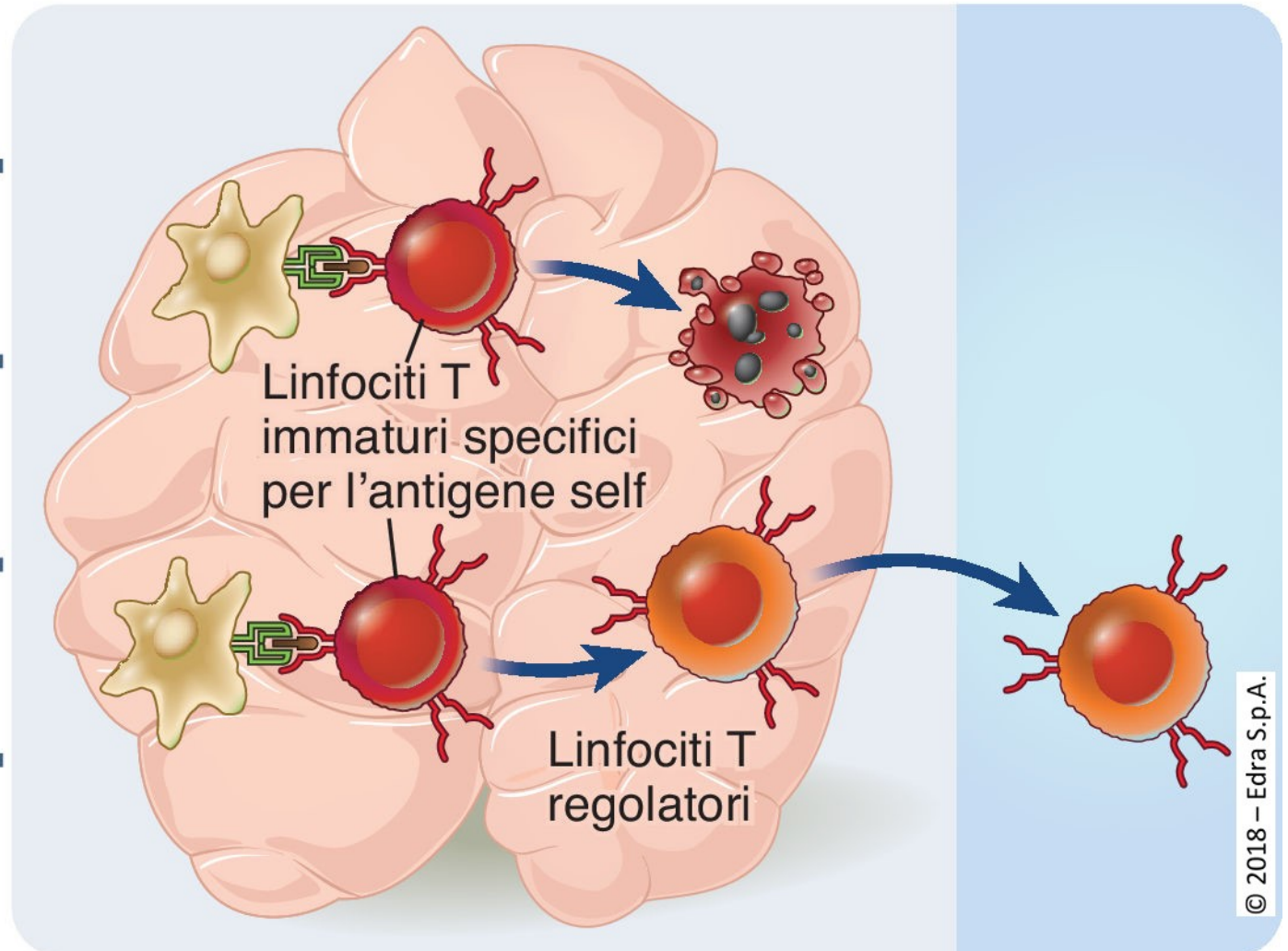
I Treg naturali

Timo

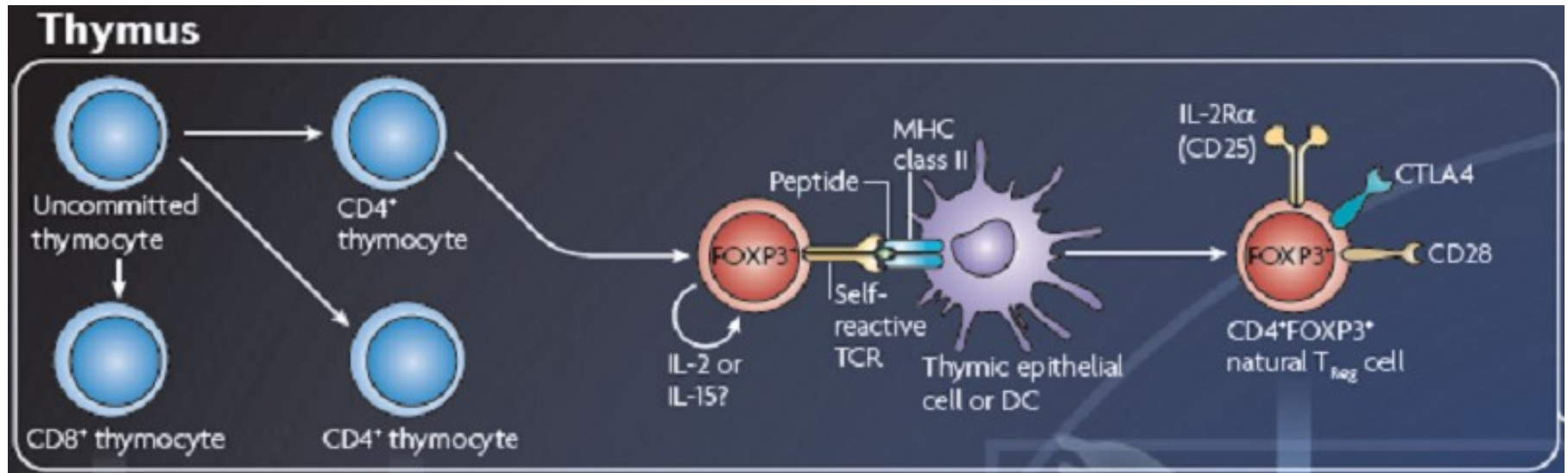
Periferia

Selezione
negativa:
delezione

Sviluppo
di linfociti T
regolatori



T reg NATURALI :



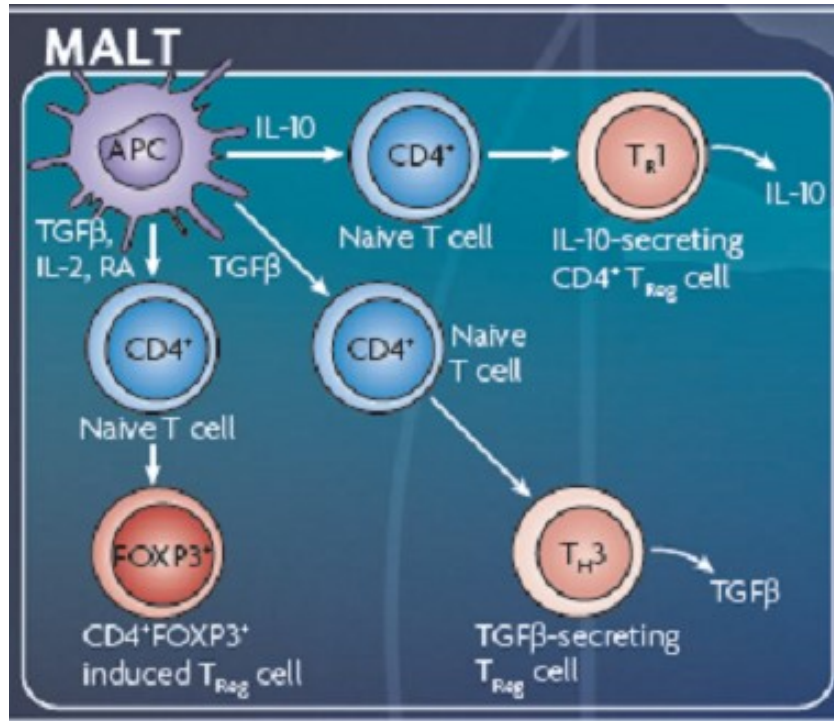
Sono cellule CD4+ che si sviluppano nel timo durante il processo di maturazione con la funzione di sopprimere la risposta nei confronti di antigeni self.

T reg ADATTATIVE

Negli organi linfoidi periferici il riconoscimento dell'antigene in assenza di una forte attivazione dell'immunità innata favorisce la generazione di Treg

T reg ADATTATIVE:

Derivano dal timo ma acquisiscono l'attività di cellule soppressorie in periferia e sono deputate a regolare la risposta non solo contro il self e ma anche contro gli antigeni non self (**Th3** e **Tr1**)



Tr1 si sviluppano in seguito all'attivazione delle cellule T mature in seguito a esposizione a concentrazioni subottimale di antigene e/o costimolazione

Th3 possono essere indotte per somministrazione orale degli antigeni

Caratteristiche fenotipiche dei T reg

CD4+

CTLA-4+

CD25+

FOXP3

FoxP3

Fattore trascrizionale svolge un ruolo cruciale nello sviluppo e funzione delle Treg

Topi KO o con mutazioni nel gene *foxp3* sviluppano sindrome autoimmune multisistemica associata all'assenza delle Treg CD25+

FoxP3

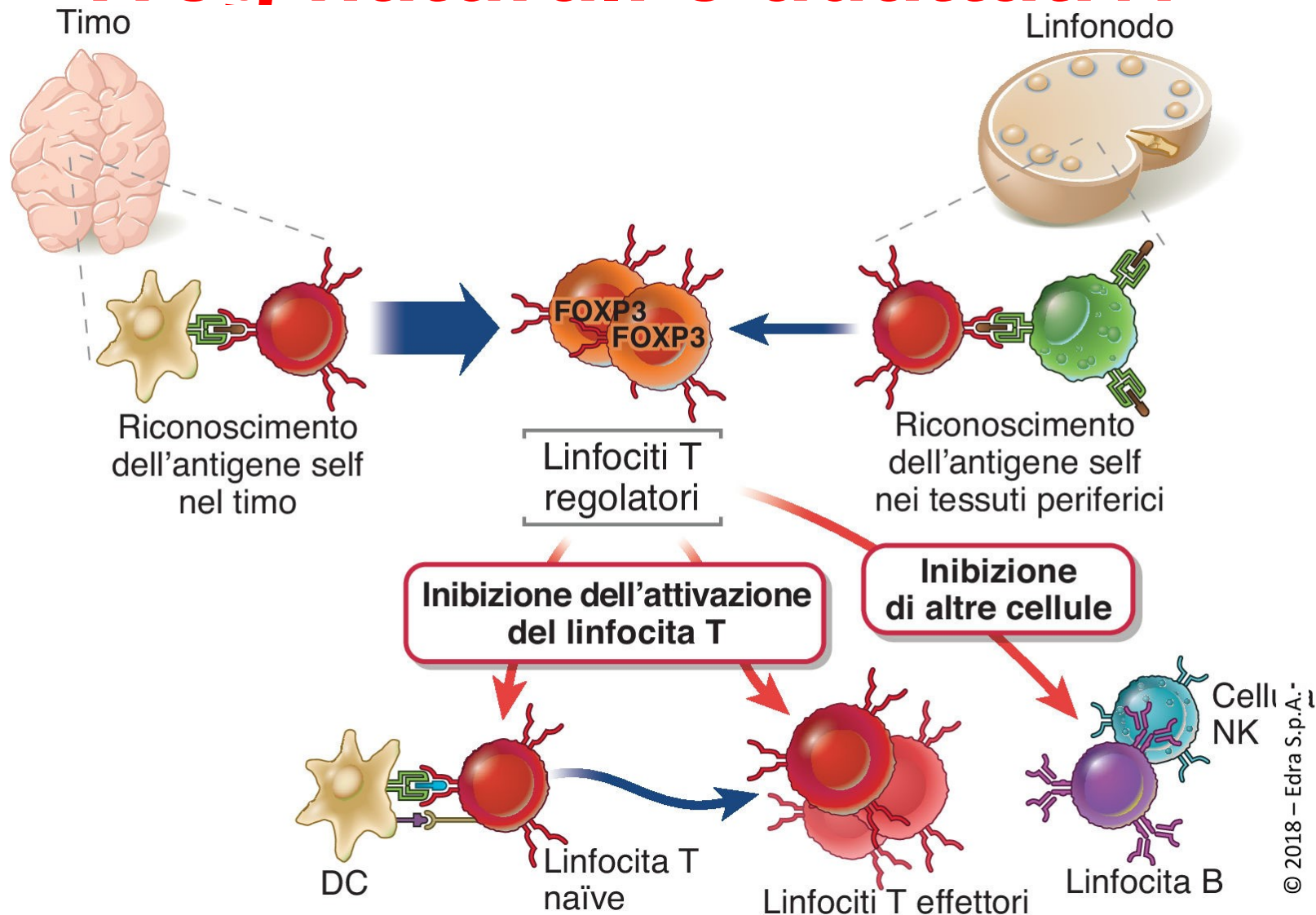
Uomo: mutazioni del gene per foxp3 sembrano essere responsabili di rara malattia autoimmune

IPEX

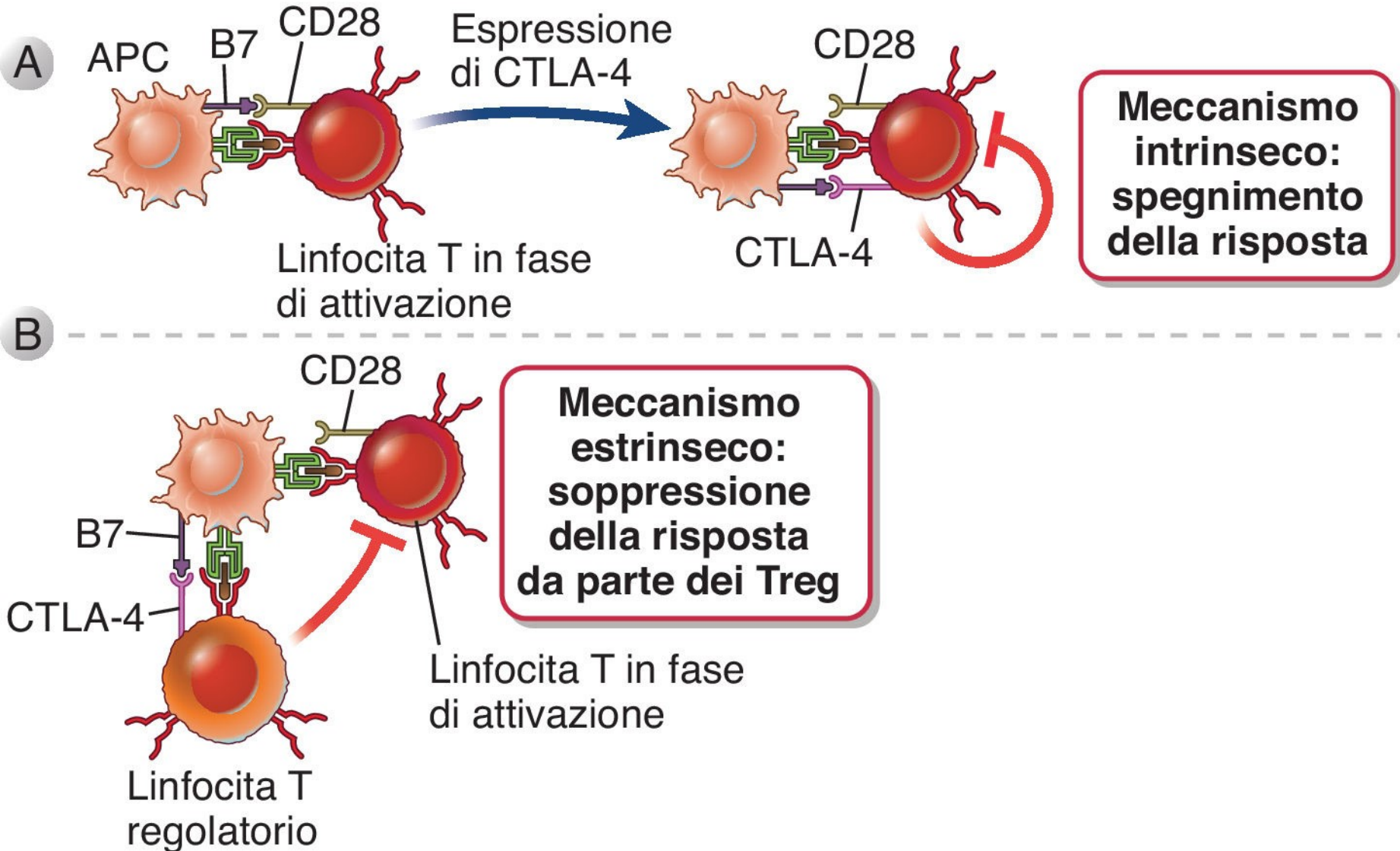
(Immune dysregulation,
Polyendocrinopathy, Enteropathy X-
linked syndrome)

associata alla mancanza di Treg

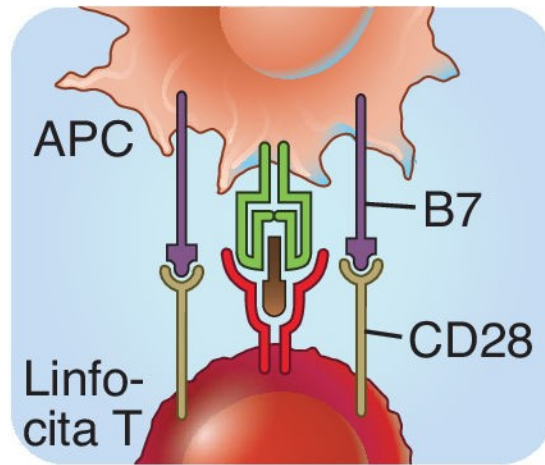
Meccanismi effettori dei Treg naturali e adattativi



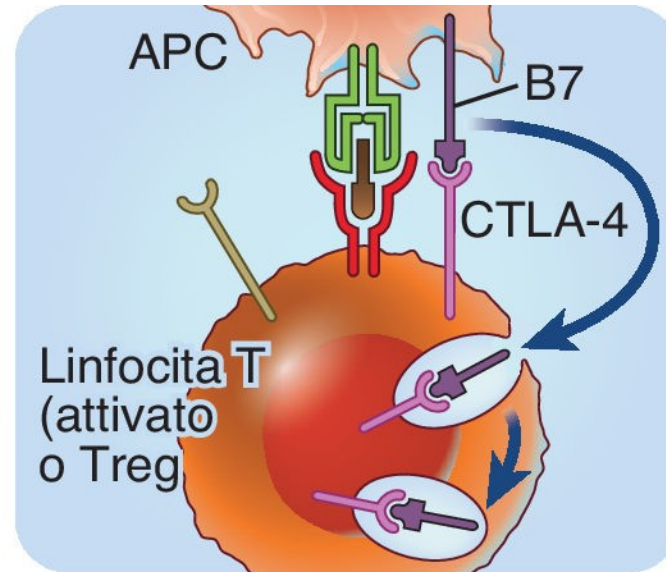
Il ruolo di CTLA-4



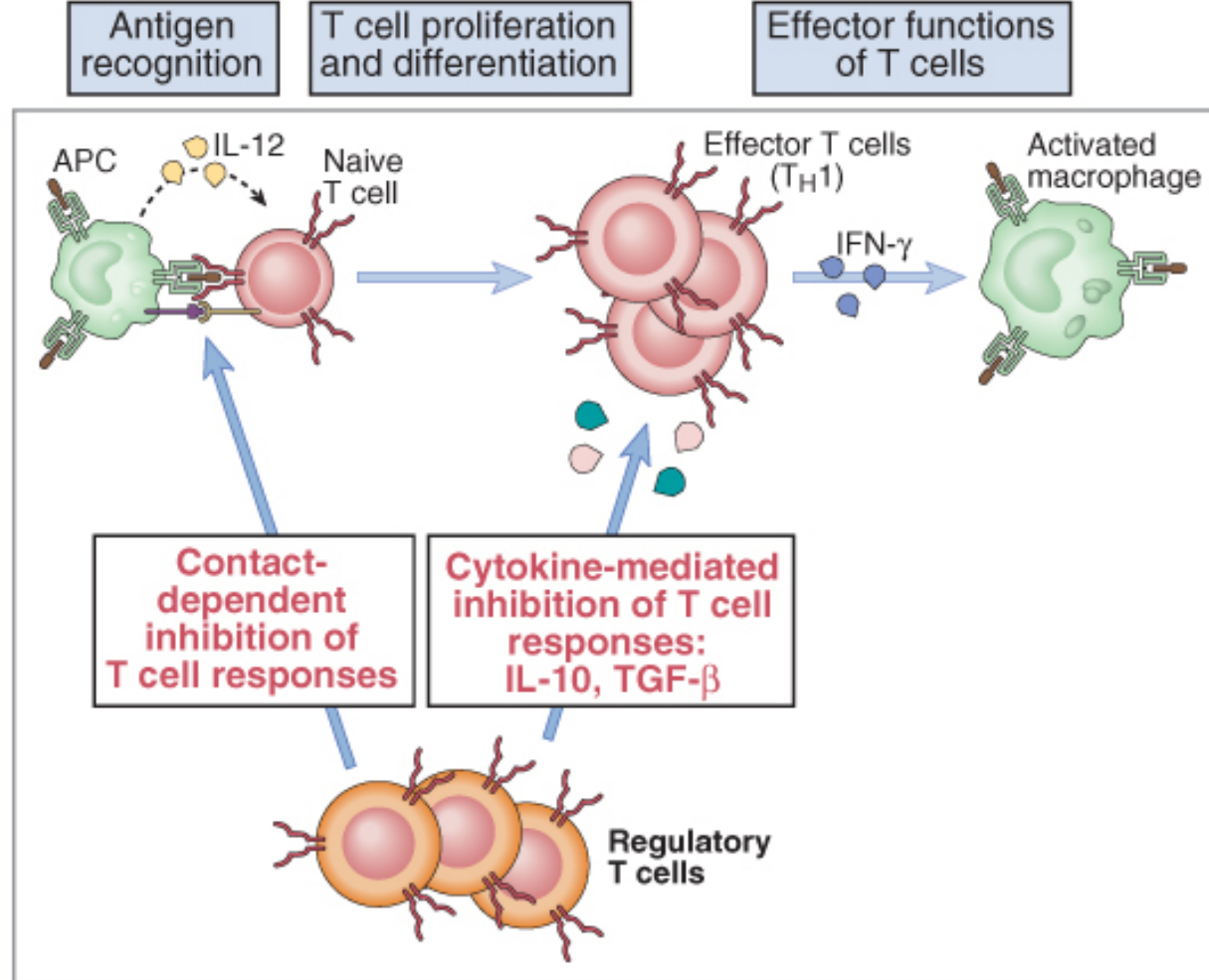
Il ruolo di CTLA-4



**Costimolazione ⇒
attivazione
linfocita T**



**CTLA-4 blocca
e rimuove B7 ⇒
mancanza
costimolazione ⇒
assenza risposta
del linfocita T**



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

Sia le Treg NATURALI che le Treg ADATTATIVE sono antigene-specifiche ma esercitano la loro azione regolatoria in maniera non specifica che può avvenire per contatto diretto con le APC o mediante il rilascio di citochine soppressive TGF- β (Th3) o IL-10 (Tr1)

TGF- β : transforming growth factor β

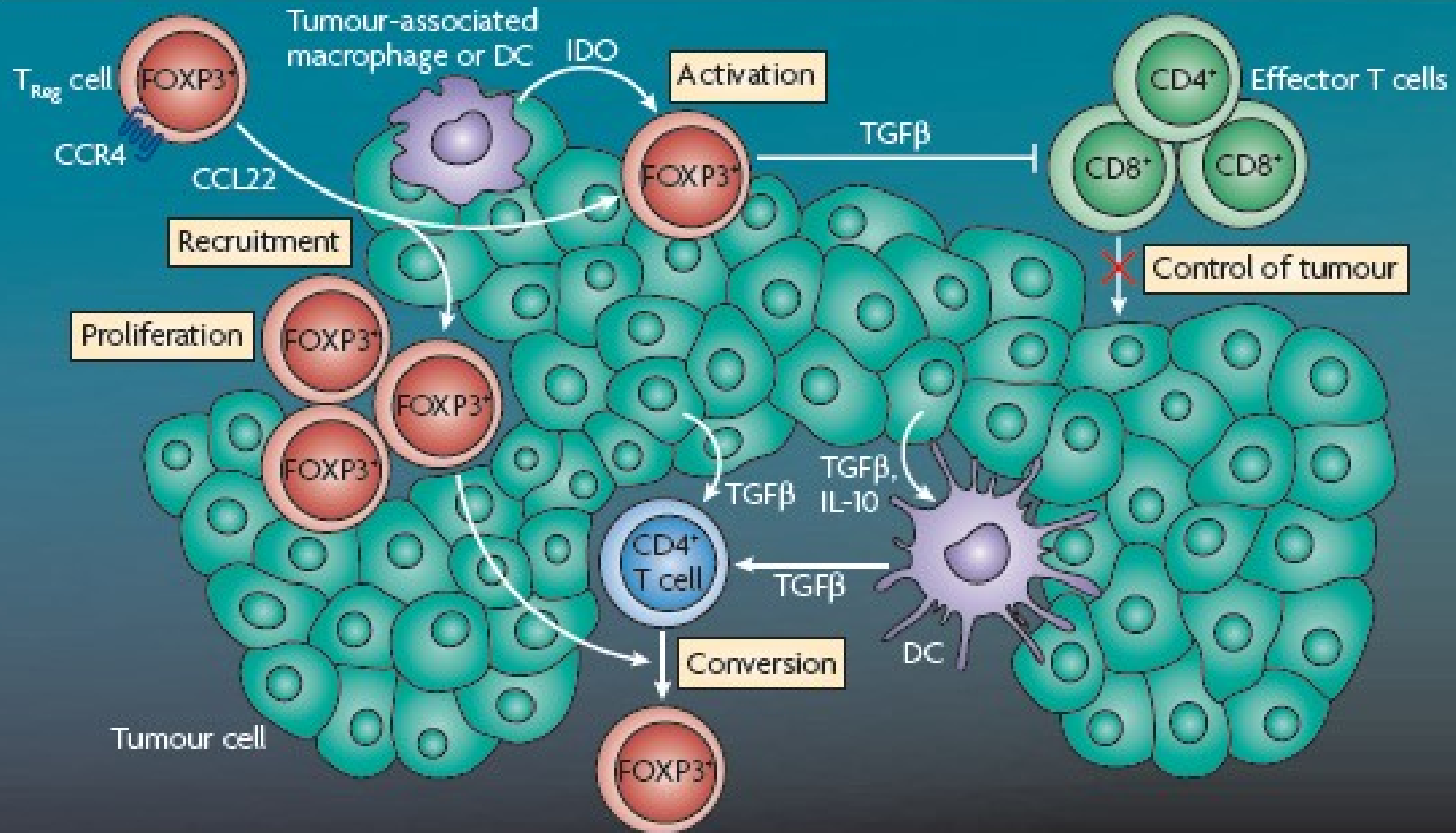
- ostacola la proliferazione e la funzione delle cellule B, dei CTL e delle NK.
- Sopprime l'attivazione di neutrofili e cellule endoteliali
- Inibisce differenziazione dei macrofagi in M1
- Induce lo scambio isotipico verso IgA

I T intestinali producendo TGF- β inibiscono le risposte infiammatorie mediate dalle cellule Th1.

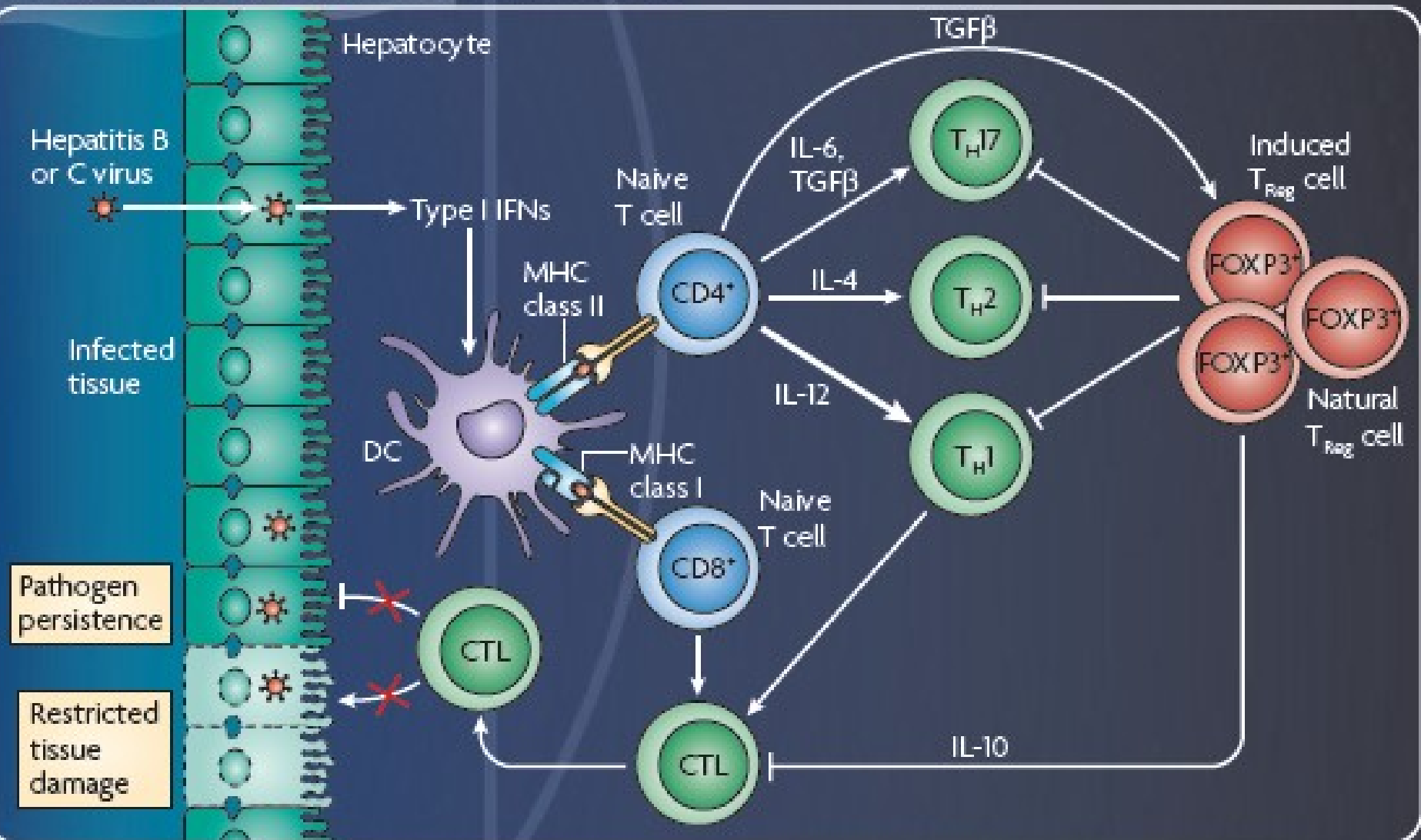
IL-10

- Inibisce produzione di IL-12 da parte di Macrofagi e DC
- Inibisce l'espressione delle molecole co-stimolatorie da parte delle APC

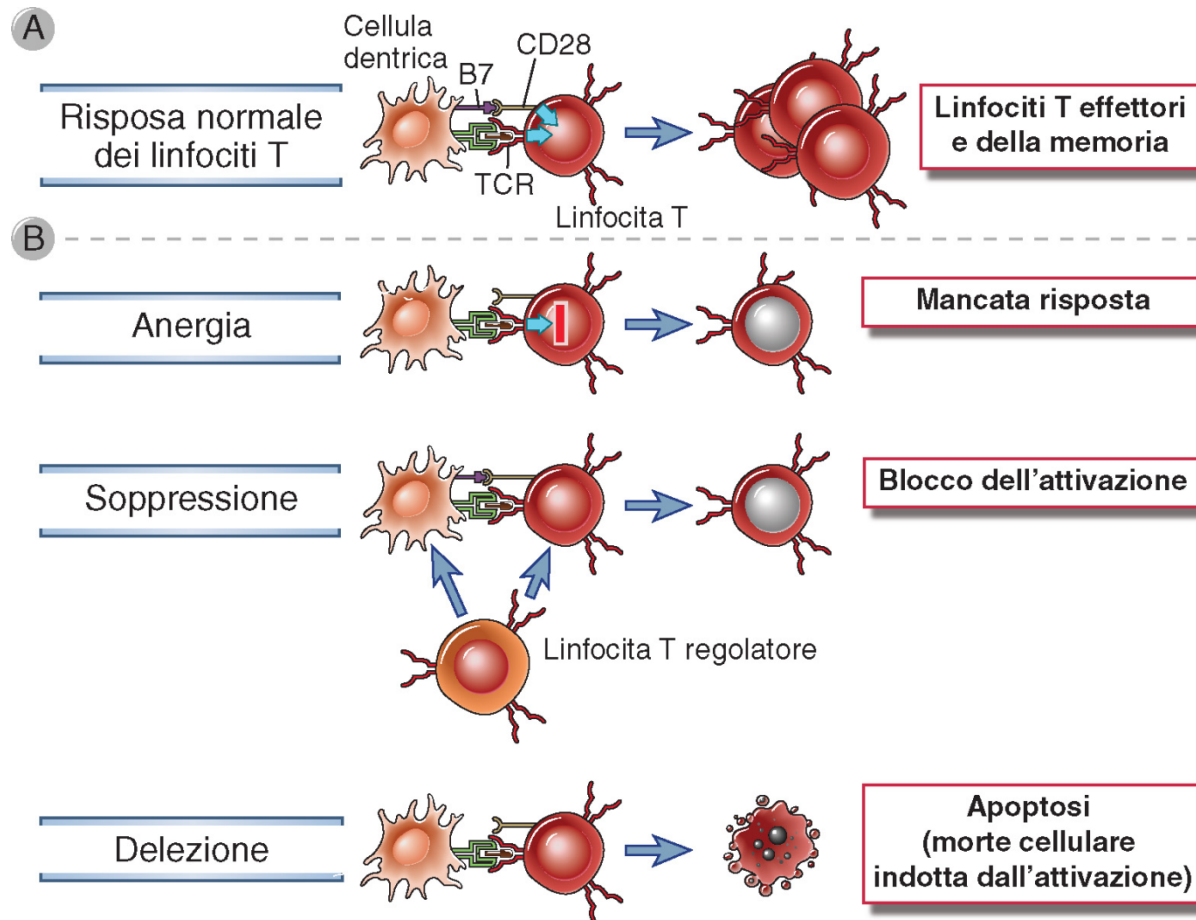
Promoting tumour progression



Establishing chronic infection



Meccanismi alla base della tolleranza periferica



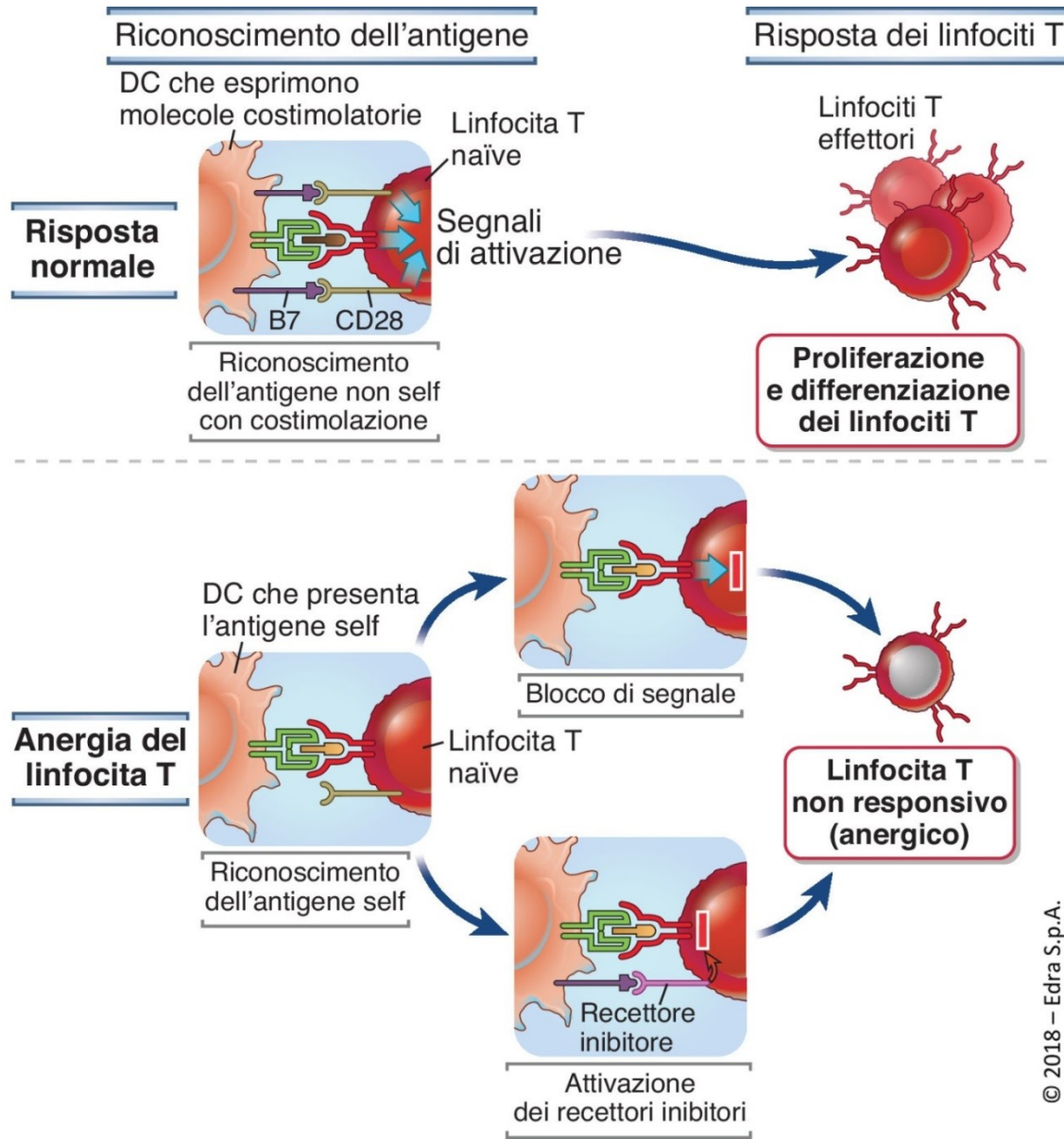
g3 pg
Immunologia cellulare e molecolare 7 ed
Meccanismi di tolleranza periferica dei linfociti T. Sono qui mostrati i segnali coinvolti in una normale risposta immunitaria (cbA/c/b) e i tre principali meccanismi di tolleranza periferica dei linfociti T (cbB/c/b).

© 2011 - Copyright Elsevier srl - Tutti i diritti riservati

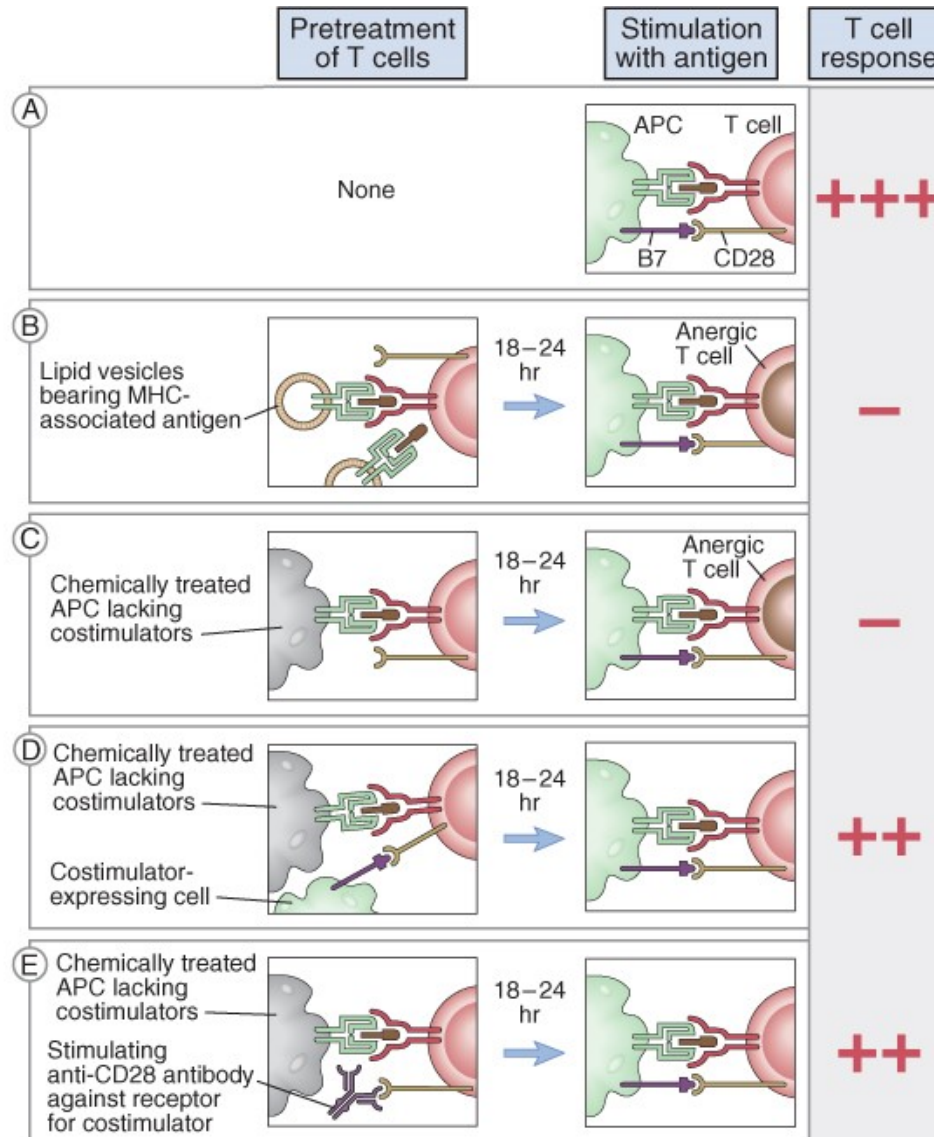
- **DELEZIONE:** Morte cellulare per apoptosi
- **ANERGIA:** inattivazione funzionale delle cellule autoreattive

Anergia

il ruolo delle molecole co-stimolatorie



Ruolo delle molecole costimolatorie B7 nell'attivazione e nell'anergizzazione dei linfociti T



Factors affecting tolerance

role of antigen

Factors which affect response	Favor immune response	Favor tolerance
➤ Physical form of antigen ➤ Route of injection ➤ Dose of antigen	➤ Large, aggregated, complex molecules, properly processed ➤ Subcutaneous or intramuscular ➤ Optimal dose	➤ soluble, aggregate-free, simple small molecules, not processed ➤ Oral or, sometimes, intravenous ➤ Very large or very small dose

E' possibile indurre la tolleranza immunologica anche nell'adulto

Tolleranza nell'adulto:

- forma dell'antigene;
- dose dell'antigene;
- via di somministrazione dell'antigene

Siti immunologicamente privilegiati

- Il privilegio immunologico è una caratteristica peculiare di specifiche aree dell'organismo in cui tessuti estranei possono essere trapiantati e sopravvivere

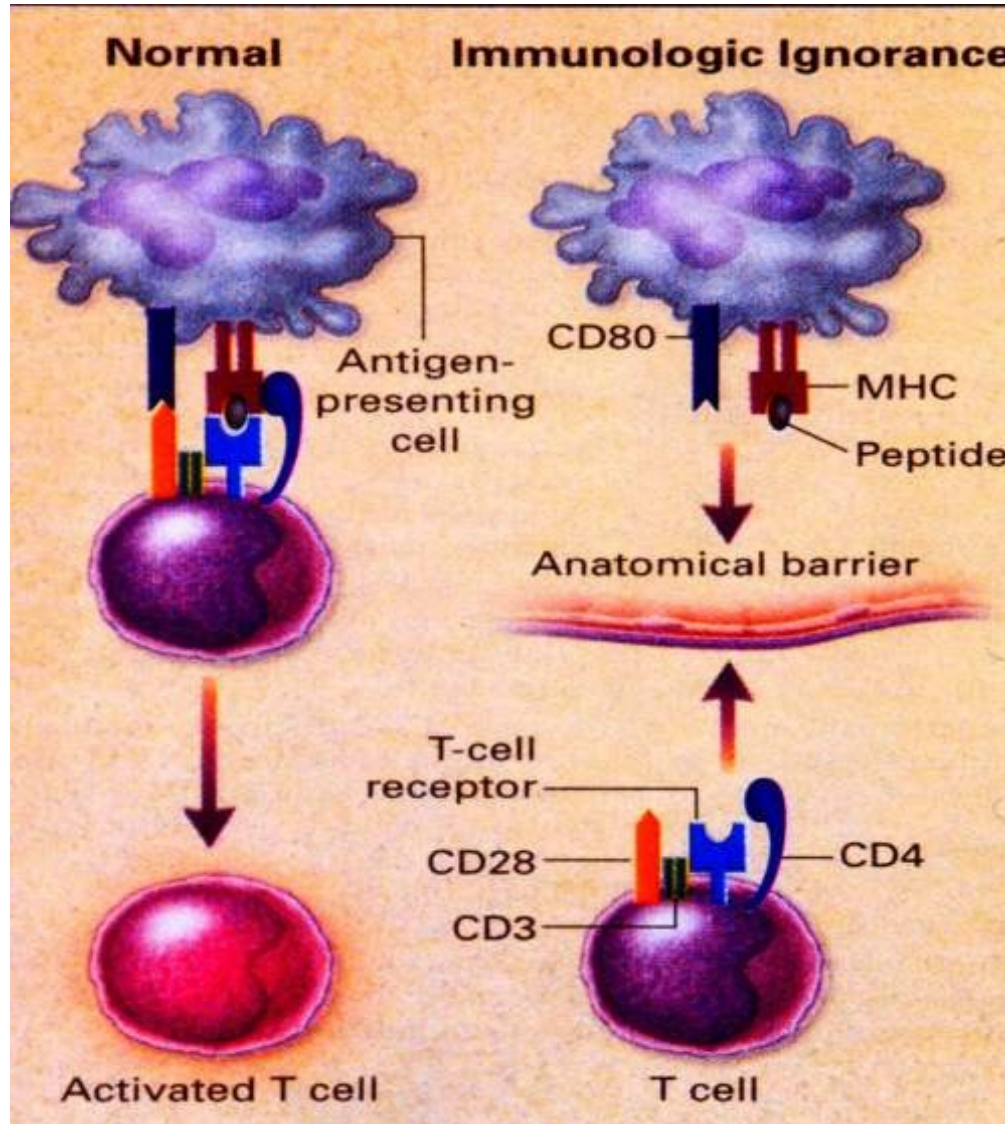


• Peter Medwar 1940

- Camera anteriore dell'occhio
- SNC
- Testicolo
- ovaio
- placenta

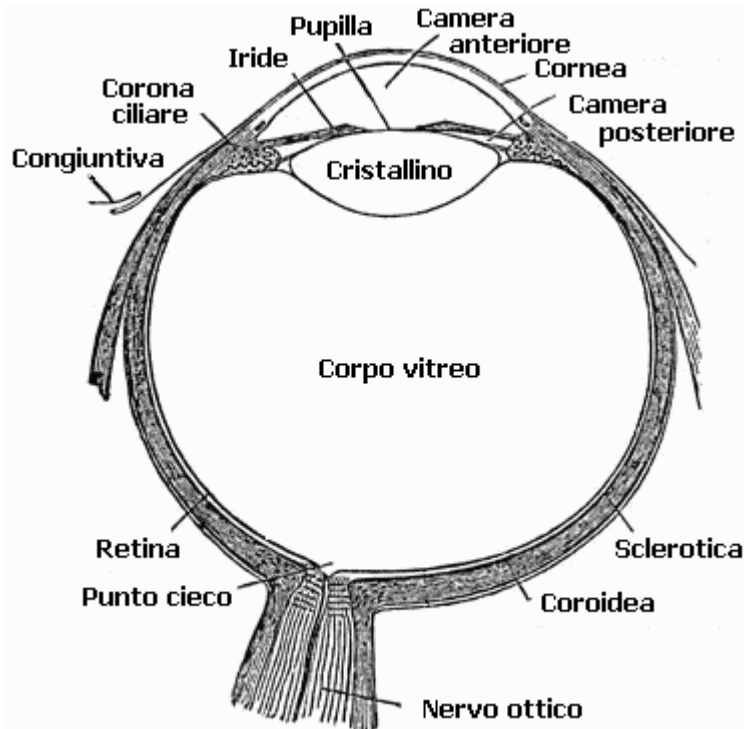
- Il meccanismi del privilegio variano a seconda del distretto coinvolto

La segregazione dell'antigene e l'ignoranza immunologica



La camera anteriore dell'occhio

- protetti da barriere isolanti dal SI
- Antigeni sequestrati: gli Ag self non esposti al SI durante lo sviluppo dei linfociti o presenti a concentrazioni basse .



Barriera emato-oculare:

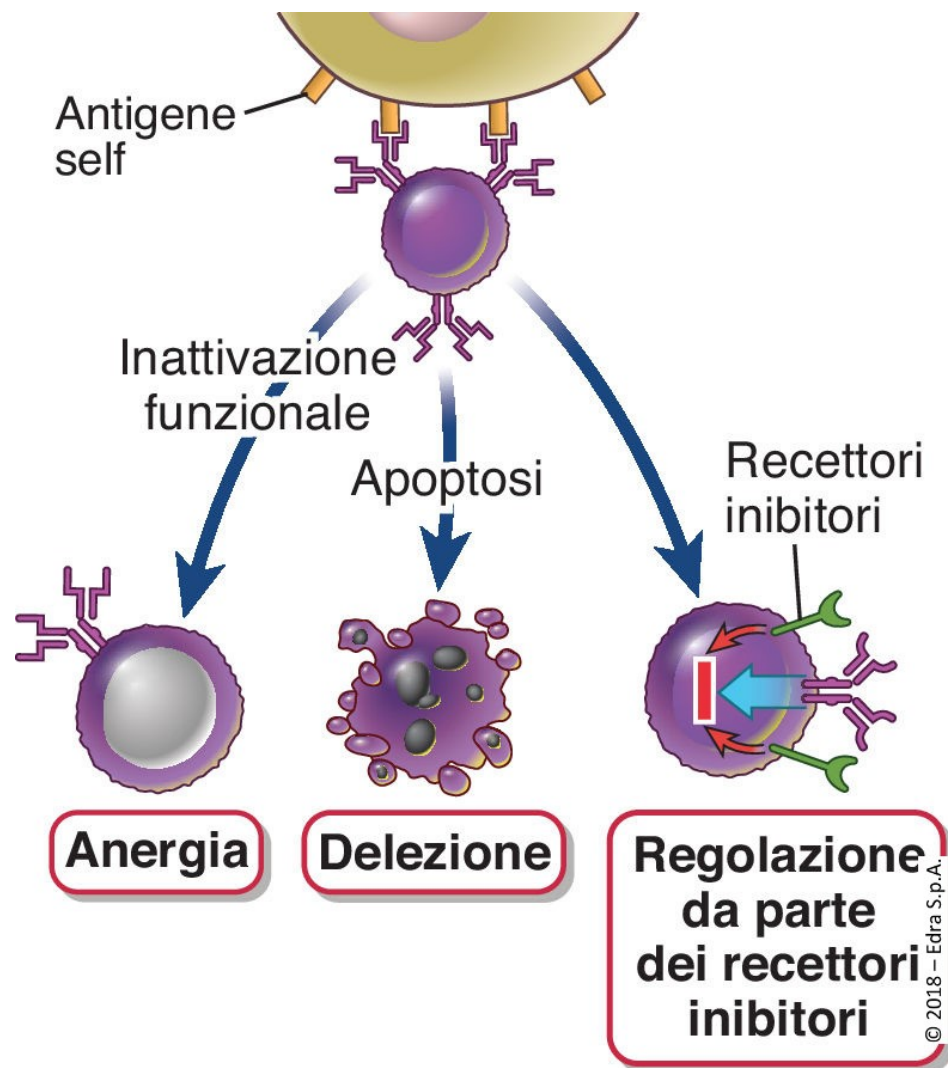
Giunzioni strette e resistenza alla permeabilità dei vasi sanguigni presenti nei tessuti adiacenti alla camera anteriore

Immunologic features of tolerance

Induction of tolerance is very similar to induction of an immune response.

Tolerance is different from
non-specific
immunosuppression, and
immunodeficiency.

La tolleranza a carico dei linfociti B



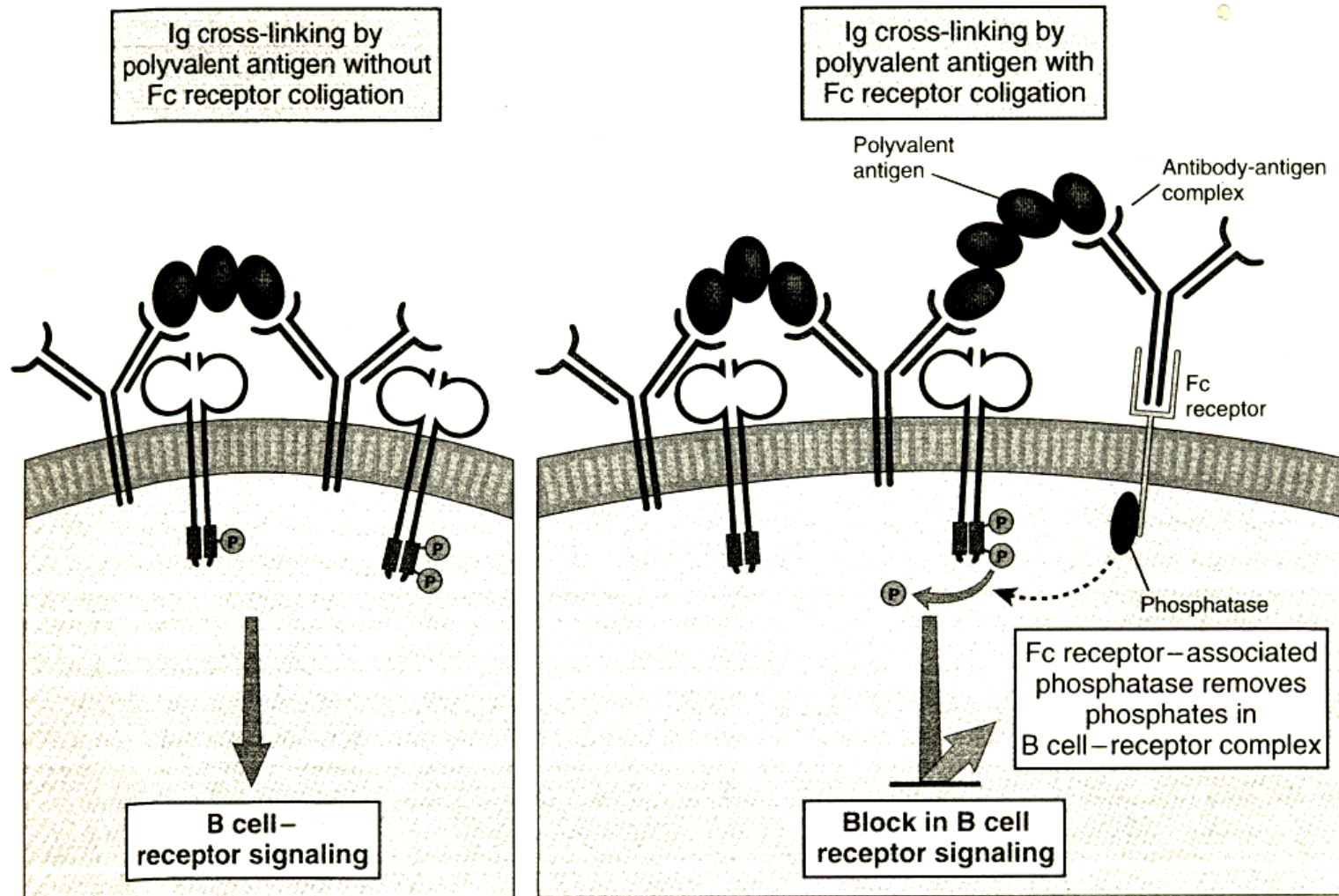
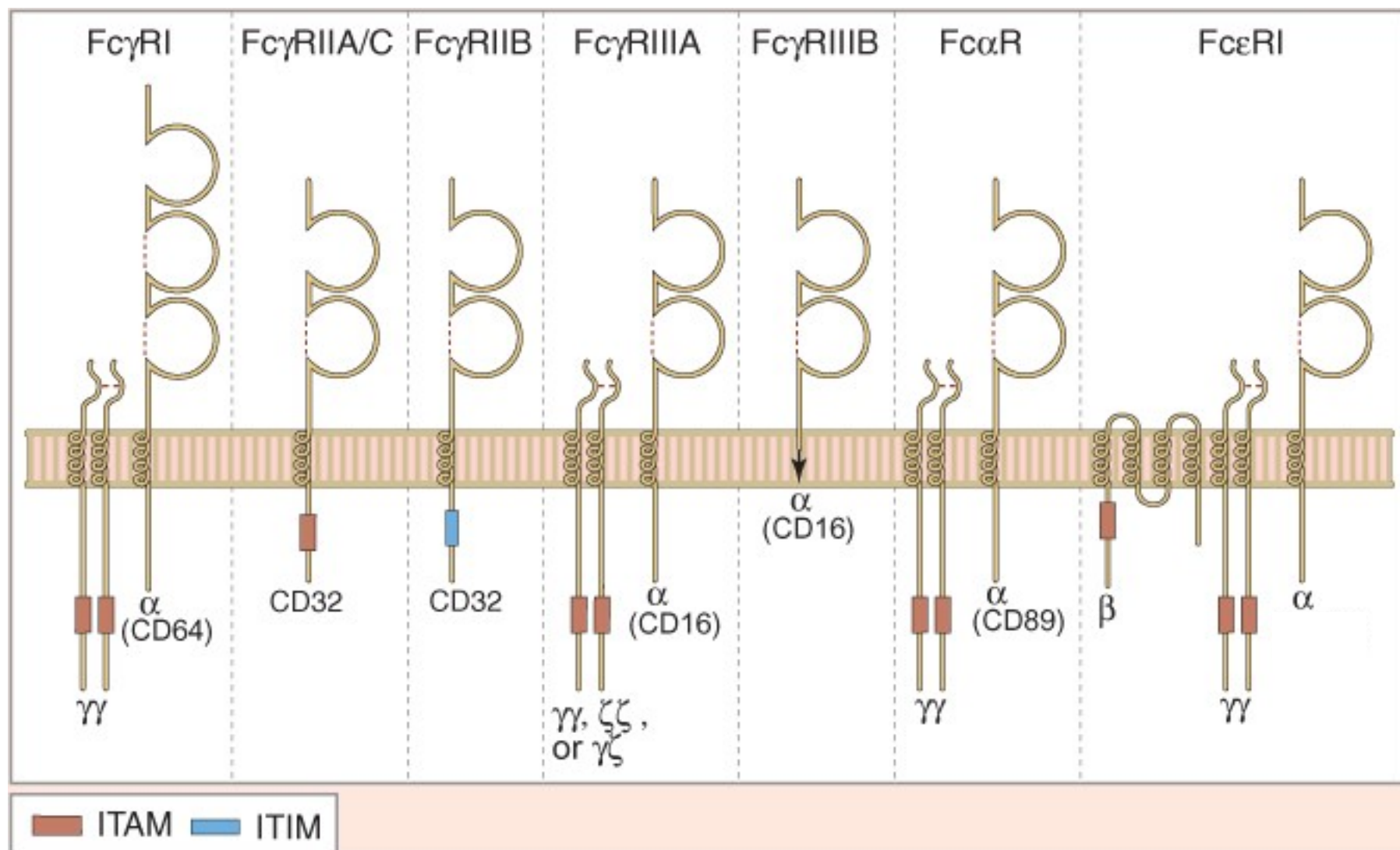


Figure 9-17 Regulation of B cell activation by antigen-antibody complexes and Ig Fc receptors.

Antigen-antibody complexes can simultaneously bind to membrane Ig (via antigen) and the Fc γ RIIB receptor via the Fc portion of the antibody. As a consequence of this simultaneous ligation of receptors, phosphatases associated with the cytoplasmic tail of the Fc γ RIIB inhibit signaling by the B cell receptor complex and block B cell activation. Fc, crystallizable fragment; Fc γ RIIB, Fc γ receptor II; Ig, immunoglobulin.

- Terapia per malattie autoimmuni
- Incompatibilità materno-fetale



Le Ig nell'induzione della tolleranza immunologica

- La somministrazione passiva di IgG insieme ad un antigene sopprime la risposta.
 - Alcuni vaccini vengono pertanto somministrati dopo 1 anno di età
 - Anticorpi anti RhD

Siti immunologicamente privilegiati il sistema nervoso centrale

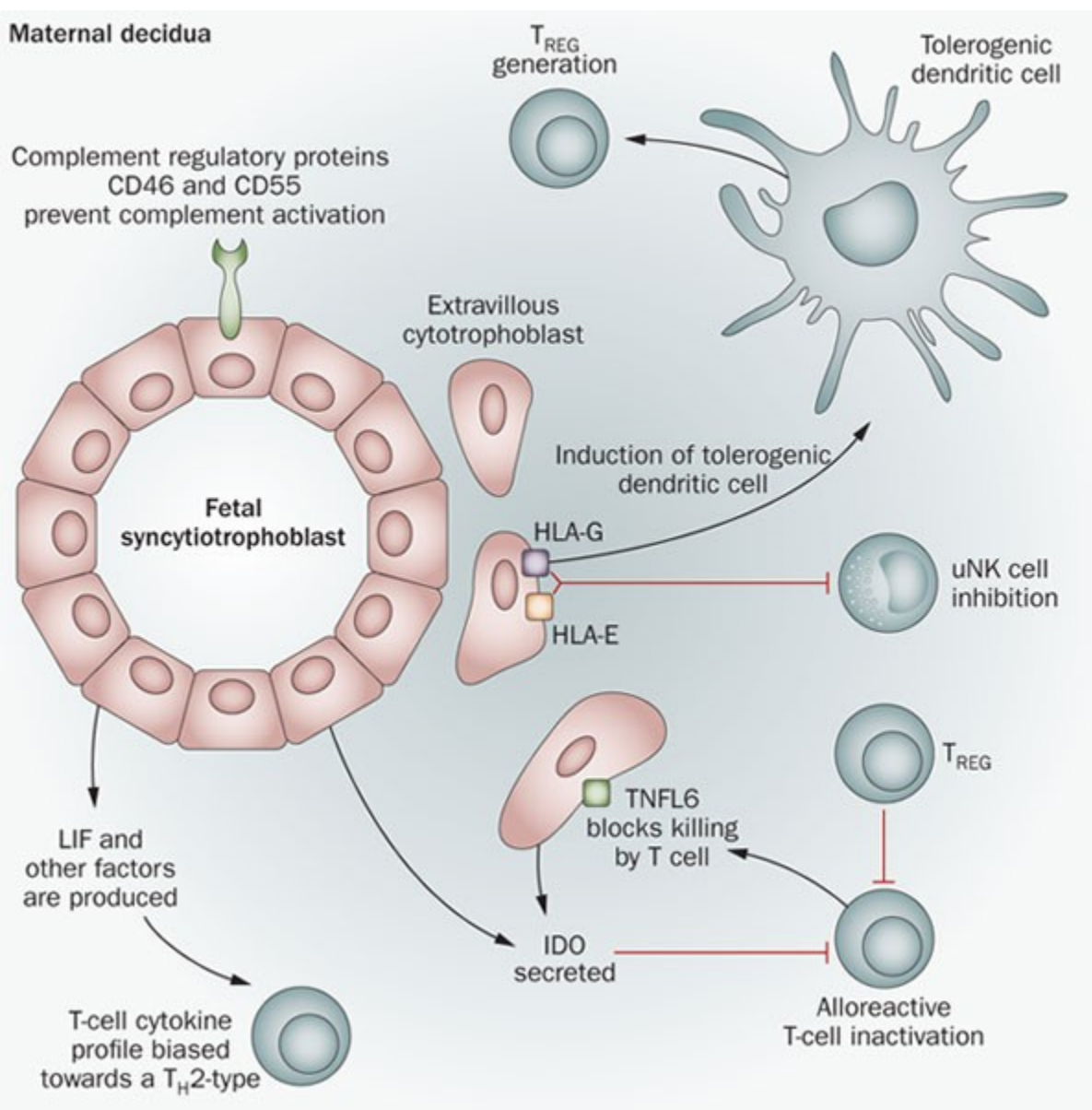
Barriera ematoencefalica

Bassi livelli MHC e molecole
costimolatrici

No drenaggio linfatico

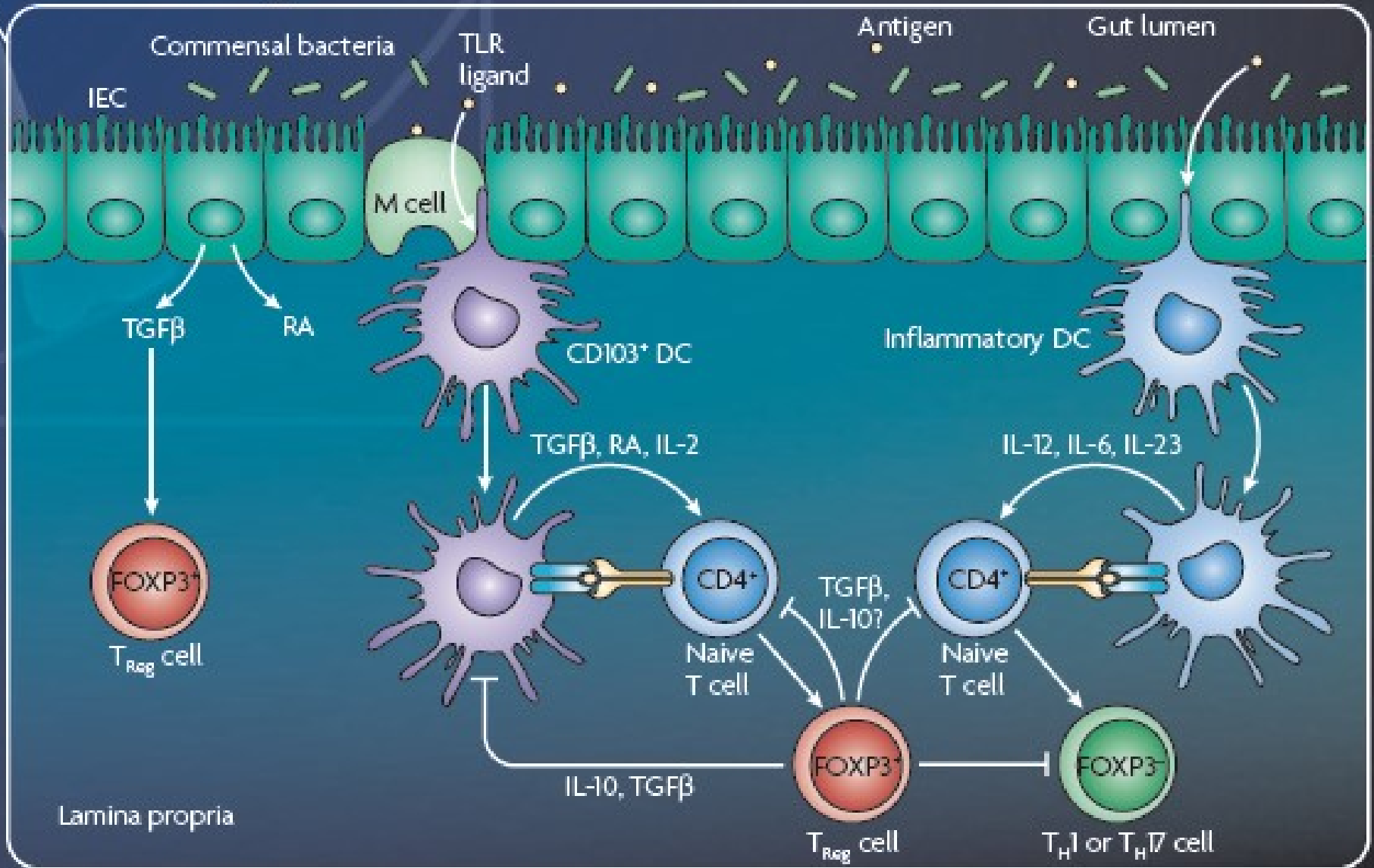
Neuroni hanno effetti
immunosoppressivi

Caratteristiche immunitarie della placenta



• Fetal tissues are shown in pink and maternal cells are blue. The fetal syncytiotrophoblast and cytotrophoblast express a number of molecules, such as IDO, LIF, CD95L and complement regulatory proteins, that nonspecifically prevent fetal allograft rejection. Maternal uNK cells are prevented from killing fetal cells by the expression of HLA-E and HLA-G; the latter may also be responsible for stimulating dendritic cells to generate TREG cells that prevent fetal alloreactivity (and may also be responsible for amelioration of thyroid autoimmunity during pregnancy by linked suppression). Full details of each mechanism is given in the text. Abbreviations: IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; LIF, leukemia inhibitory factor; TNFL6, tumor necrosis factor ligand superfamily member 6; TREG, regulatory T cells; uNK cell, uterine natural killer cell.

Maintaining intestinal homeostasis

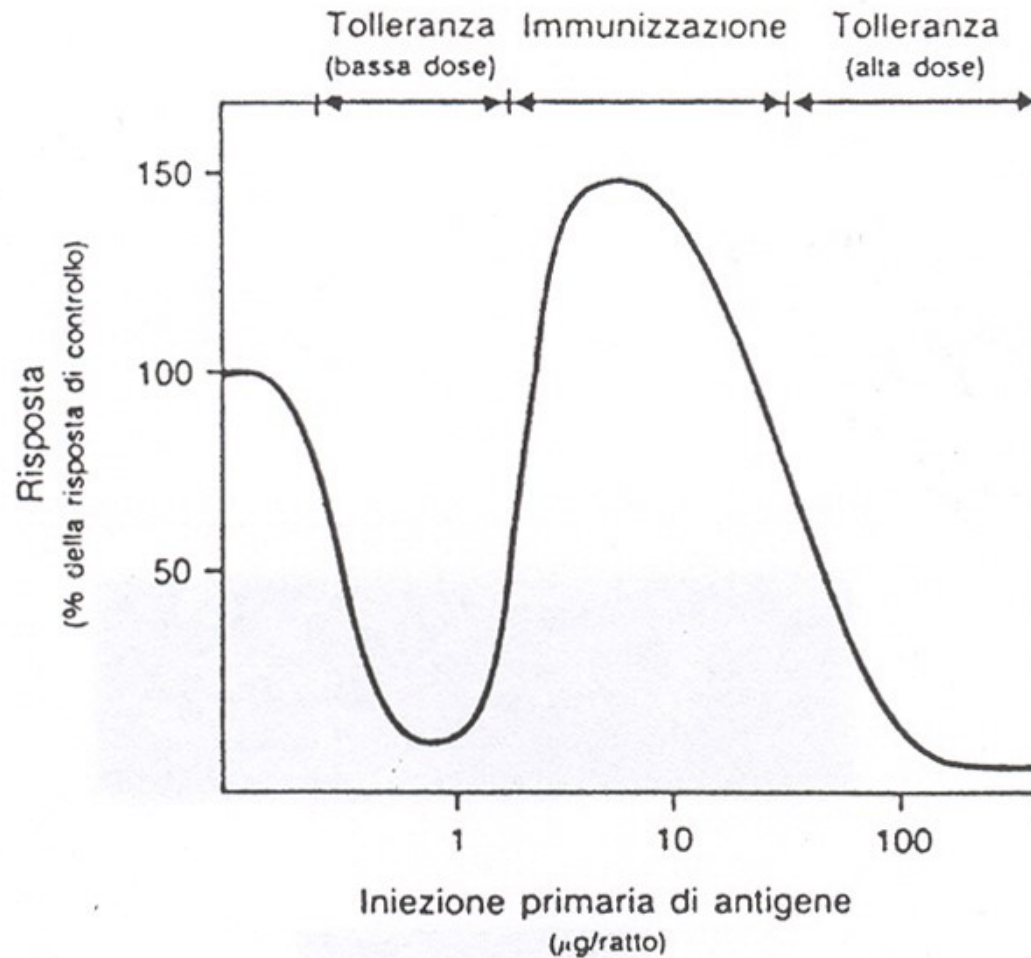


CD103⁺ mesenteric lymph node dendritic cells (DCs) that induce the development of Foxp3⁺ T_{Reg} cells. Importantly, promotion of T_{Reg} cell responses by CD103⁺ DCs is dependent on TGF- β and the dietary metabolite, retinoic acid (RA).

La tolleranza orale

- Tolleranza sistemica nei confronti di antigeni somministrati per via orale (o nasale)
- Dimostrata nei modelli animali
- Nell'uomo: somministrazione di estratto di arachidi durante la prima infanzia per via orale come terapia per l'allergia alle arachidi

La concentrazione dell'antigene



DOSE

Factors affecting tolerance

the role of host

Factors that affect response	Favor immune response	Favor tolerance
➤ Age of responding animal ➤ Differentiation state of cells	➤ Fully differentiated; memory T & B cells ➤ Older, immunologically mature	➤ Newborn (mice), immunologically immature ➤ Relative undifferentiated B cell with only IgM, T cells in the thymic cortex

Immunologic features of tolerance

- It is an antigen-induced, active process
- Like immunologic memory, it is antigen specific
- Like immunologic memory, it can exist in B cells, T cells or both
- Like immunologic memory, its easier to induce and lasts longer in T cells than in B cell

Tolleranza

- Tolleranza centrale:
 - La tolleranza verso il self viene essere indotta negli organi linfoidi primari
- Tolleranza periferica:
 - avviene negli organi linfoidi secondari.