

## Citochine

### Caratteristiche delle citochine

- **La secrezione è un evento di breve durata e autolimitato:** le citochine sono prodotte ex novo e mai immagazzinate (mRNA instabili);
- **Sono pleiotropoche** (una citochina può agire su diversi tipi cellulari e attivare diversi effetti biologici) e **ridondanti** (un effetto biologico è attivato da citochine diverse);
- **Influenzano la sintesi e/o l'attività di altre citochine;**
- **Le azioni possono essere locali o sistemiche:** una citochina può stimolare la stessa cellula che l'ha prodotta (stimolazione autocrina), le cellule adiacenti (stimolazione paracrina) oppure possono agire a distanza (stimolazione endocrina);
- **Legano specifici recettori con affinità molto elevata** ( $K_d = 10^{-10}/10^{-12}$ );
- **I livelli di responsività sono regolati da segnali esterni;**
- **La risposta cellulare consiste in modificazione dell'espressione di particolari geni;**
- **La risposta cellulare è sottoposta a feedback negativo.**
- 

### Recettori delle citochine

- **Recettori di I tipo:** proteine trans membrana che dimerizza quando lega la citochina, presenta domini composti da due coppie di residui di cisteina e, prossimalmente alla membrana, una sequenza WSXWS (triptofano-serina-X-triptofano-serina). Lega citochine di I tipo (si ripiegano in quattro catene  $\alpha$ -elica) e attiva le vie di trasduzione Jak-STAT;
- **Recettori di II tipo:** proteine trans membrana che dimerizza quando lega la citochina, ha la stessa struttura dei recettori del I tipo ma manca della sequenza WSXWS. Attiva le vie di trasduzione Jak-STAT;
- **Famiglia dei recettori di IL-1:** condividono la sequenza citoplasmatica TIR;
- **Recettori per il TNF:** presentano domini extracellulari ricchi di cisteina;
- **Recettori a 7 domini  $\alpha$ -elica trans membrana:** o "recettori a serpentina", sono accoppiati a proteine G.

## Citochine dell'immunità innata

### TNF (fattore di necrosi tumorale)

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati

**Stimolo:** legame di LPS al TLR4

**Struttura:** proteina trimerica non glicosilata associata alla membrana con N-term citoplasmatico e C-term extracellulare. Ogni subunità viene tagliata da una metalloproteasi, permettendo la secrezione di TNF come proteina a forma di tronco di piramide triangolare, i cui siti per il recettore si trovano alla base e ne legano tre contemporaneamente.

**Recettori:** recettori per il TNF di tipo I e di tipo II (vd. Box 12-1). Tramite le proteine TRAF2 e RIP1, attivano NF- $\kappa$ B e AP-1.

**Attività biologiche:** quando prodotta in basse concentrazioni

- Induce l'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio, provocando reclutamento di neutrofili, monociti e linfociti;
- Stimola i macrofagi e le cellule endoteliali ad aumentare l'affinità delle integrine per i loro ligandi e promuove la secrezione di IL-1;
- Potenzia il killing intracellulare dei neutrofili e dei macrofagi.

Quando prodotta in concentrazioni elevate ha effetto endocrino:

- Induce febbre (piregeno endogeno);
- Aumenta la sintesi delle proteine della fase acuta da parte del fegato (proteina amiloide A e fibrinogeno);
- Induce danno del tessuto muscolare e adiposo (cachessia);
- Inibisce la contrattilità del miocardio con calo della pressione arteriosa e shock;
- Induce CID (Coagulazione Intravasale Disseminata) poiché aumenta la sintesi del fattore tissutale, potente attivatore della coagulazione, e inibisce contemporaneamente la produzione di fattori inibenti la coagulazione;

- Per eccessivo utilizzo di glucosio, si ha ipoglicemia e cheto acidosi
- Lo shock settico si accompagna alle sepsi gravi indotte dai batteri Gram -.

## IL-1

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati.

**Stimolo:** legame di LPS al TLR4, TNF.

**Struttura:** esistono due forme di IL-1, dette IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Legano gli stessi recettori e hanno le stesse azioni biologiche. Sono sintetizzate come precursori e secrete come forme mature. La proteasi che permette la secrezione della forma matura di IL-1 $\beta$  è la caspasi-1, la cui attivazione richiede l'assemblaggio dell'inflamosoma. NALP sono sensori citoplasmatici dell'immunità innata, fondamentali nella composizione dell'inflamosoma.

IL-1ra è un inibitore competitivo di IL-1.

**Recettori:** recettori di IL-1, attivano NF- $\kappa$ B e AP-1.

**Attività biologiche:** quando prodotta in basse concentrazioni

- Induce l'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio, provocando reclutamento di neutrofili, monociti e linfociti;

Quando prodotta in concentrazioni elevate ha effetto endocrino:

- Induce febbre (pirogeno endogeno);
- Induce la sintesi delle proteine della fase acuta da parte del fegato (proteina amiloide A e fibrinogeno).

## Chemochine

**Sorgente cellulare:** leucociti e diversi tipi di cellule tissutali

**Stimolo:** attivazione dei TLR e da TNF e IL-1.

**Struttura:** ne esistono 50, sono polipeptidi con due ponti disolfuro intracatenari. si differenziano in quattro famiglie per la disposizione dei residui di cisteina N-term. Le due principali sono la famiglia CC e la famiglia CXC.

**Recettori:** recettori a 7 domini  $\alpha$ -elica trans membrana.

**Attività biologiche:**

- Reclutano neutrofili, monociti e linfociti nel focolaio infiammatorio;
- Regolano l'homing linfocitario negli organi linfoidi secondari;
- Promuovono l'angiogenesi e il riparo delle ferite
- Intervengono nello sviluppo di diversi organi non linfoidi.

## IL-12

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati e cellule dendritiche mature.

**Stimolo:** attivazione dei TLR, dai macrofagi attivati dai linfociti T helper tramite l'interazione CD40-CD40L.

**Struttura:** etero dimero composto dalla subunità p35, caratterizzata da quattro domini globulari ad  $\alpha$ -elica, e p40, omologo al recettore per IL-6, unite da un ponte disolfuro. Appartiene a una famiglia composta da cinque citochine eterodimeriche.

**Recettori:** recettori di I tipo, un eterodimero composto da  $\beta$ 1 e  $\beta$ 2, omologhe al gp130. La p40 lega  $\beta$ 1, mentre p35 lega  $\beta$ 2. Entrambe le subunità sono necessarie per l'attivazione della via Jak-STAT.  $\beta$ 1 si associa a Tyk2,  $\beta$ 2 a Jak2 ed entrambe attivano STAT4.

**Attività biologiche:**

- Induce la secrezione di IFN- $\gamma$  da parte delle cellule NK e dei linfociti T;
- Assieme a IFN- $\gamma$ , promuove la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th1 che producono IFN- $\gamma$ ;
- Potenzia il killing intracellulare di NK e dei linfociti CTL.

## IFN (interferoni) di tipo I

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati e cellule dendritiche plasmacitoidi.

**Stimolo:** presenza di acidi nucleici virali che si legano ai TLR intracellulari (TLR3, TLR7, TLR9), attivazione dei macrofagi ad opera dei linfociti T helper tramite l'interazione CD40-CD40L.

**Recettori:** recettori di II tipo, un eterodimero composto da IFNAR1 e IFNAR2. Attivano le chinasi Jak1 e Tyk2 ed entrambe attivano STAT1 e STAT2.

**Attività biologiche:**

- Inibiscono la replicazione virale grazie a PKR16. Ha effetto paracrino;
- Potenziano l'espressione delle MHC I;
- Stimolano la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th1 che producono IFN- $\gamma$ ;
- Promuovono il sequestro dei linfociti nei linfonodi;
- Inibiscono la proliferazione di molti altri tipi cellulari.

**IL-10**

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4+ Th2 e linfociti T regolatori.

**Struttura:** citochina dimerica legata non covalentemente.

**Recettori:** recettori di II tipo, un eterodimero composto da due catene che si associano alle chinasi Jak1 e Tyk2 ed entrambe attivano STAT3.

**Attività biologiche:**

- Inibisce la produzione di IL-12, inibendo la produzione di IFN- $\gamma$  e la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th1 che producono IFN- $\gamma$ ;
- Inibisce l'espressione delle molecole costimolatorie e delle MHC II;

**IL-6**

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati.

**Stimolo:** IL-1 e TNF.

**Struttura:** omodimero le cui subunità presentano entrambe domini globulari a quattro  $\alpha$ -eliche.

**Recettori:** recettori di I tipo, un eterodimero composto da due catene che si associano alle chinasi Jak1 che attiva STAT3.

**Attività biologiche:**

- Induce la sintesi delle proteine della fase acuta da parte del fegato (proteina amiloide A e fibrinogeno);
- Stimola la proliferazione dei neutrofili a partire dai precursori midollari;
- Stimola la proliferazione dei linfociti B che diventeranno plasmacellule. Può quindi determinare la proliferazione dei mielomi.

**IL-15**

**Sorgente cellulare:** linfociti T e cellule NK.

**Stimolo:** attivazione dei TLR , dai macrofagi attivati dai linfociti T helper tramite l'interazione CD40-CD40L.

**Struttura:** citochina del I tipo, presenta omologie con IL-2.

**Recettori:** dimerico, presenta una subunità  $\alpha$ , che lega la citochina, e dalle catene IL-2/15R $\beta$  e  $\gamma_c$ . Il legame attiva la via Jak3/STAT5/Akt.

**Attività biologiche:**

- Induce la sopravvivenza delle cellule che la producono;
- Promuove la differenziazione e l'attivazione delle cellule NK.

**IL-18**

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati e cellule dendritiche.

**Stimolo:** attivazione dei TLR , dai macrofagi attivati dai linfociti T helper tramite l'interazione CD40-CD40L.

**Struttura:** citochina del I tipo, presenta omologie con IL-2.

**Recettori:** recettori di IL-1, attivano NF- $\kappa$ B e AP-1.

**Attività biologiche:**

- Induce la secrezione di IFN- $\gamma$  da parte dei linfociti T, agendo in sinergia con IL-12;
- Promuove la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th1.

## Citochine dell'immunità specifica

### IL-2

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4<sup>+</sup> naïve e effettori quando attivati, linfociti T regolatori in maniera costitutiva.

**Stimolo:** presenza di antigeni e attivazione delle molecole costimolatorie.

**Struttura:** glicoproteina globulare con quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** recettori di I tipo, è un trimero costituito dalla catena IL-2R $\alpha$ , specifica del IL-2R, che si associa non covalentemente con IL-2/15R $\beta$  e  $\gamma$ c. Attiva la via Jak3/STAT5. La catena  $\gamma$ c attiva anche la via MAPK/PI-3K

**Attività biologiche:**

- Promuove lo sviluppo e la sopravvivenza dei linfociti T regolatori che sopprimono le risposte agli antigeni self;
- Stimola la sopravvivenza dei linfociti attivati dall'antigene tramite la proteina antiapoptotica Bcl-2;
- Induce proliferazione e differenziazione di cellule NK;
- Induce la proliferazione e la sintesi di anticorpi nei linfociti B.

### IL-4

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4<sup>+</sup> th2, mastociti e basofili.

**Stimolo:** presenza di antigeni atopici e di elminti.

**Struttura:** glicoproteina globulare con quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** catena IL-4R $\alpha$  che fa parte dei recettori di I tipo e dalla catena  $\gamma$ c. Attiva la via Jak3/STAT6.

**Attività biologiche:**

- Promuove lo switching isotipico verso la classe IgE nei linfociti B;
- Promuove la differenziazione dei linfociti T CD4<sup>+</sup> in Th2 e induce proliferazione tramite stimolazione autocrina;
- Assieme a IL-13 promuove l'attivazione alternativa dei macrofagi.

### IL-5

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4<sup>+</sup> th2, mastociti e basofili.

**Stimolo:** presenza di antigeni atopici e di elminti.

**Struttura:** omodimero contenente quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** catena  $\alpha$  specifica che fa parte dei recettori di I tipo e dalla catena  $\beta$  comune. Attiva la via Jak3/STAT6.

**Attività biologiche:**

- Stimola la proliferazione degli eosinofili.

### IL-13

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4<sup>+</sup> th2, basofili ed eosinofili.

**Stimolo:** presenza di antigeni atopici e di elminti.

**Struttura:** glicoproteina globulare con quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** eterodimero composto da IL-4R $\alpha$  e dalla catena IL-13R $\alpha$ 1 che si associano alle chinasi Jak1 e Tyk2 ed entrambe attivano STAT6.

**Attività biologiche:**

- Promuove lo switching isotipico verso la classe IgE nei linfociti B;
- Promuove l'infiammazione inducendo l'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio, provocando reclutamento di granulociti e monociti;
- Promuove la fibrosi nei processi riparativi dell'infiammazione cronica;
- Stimola la produzione di muco negli epitelii bronchiali.

### IFN- $\gamma$

**Sorgente cellulare:** cellule NK, linfociti T CD8<sup>+</sup> e linfociti T CD4<sup>+</sup> Th1.

**Stimolo:** attivazione delle molecole attivatrici superficiali di cellule infettate.

**Struttura:** proteina omodimerica.

**Recettori:** recettori di II tipo, un omodimero composto da IFN $\gamma$ R1 e IFN $\gamma$ R2. Attivano le chinasi Jak1 e Jak2 ed entrambe attivano STAT1.

**Attività biologiche:**

- Attivano i macrofagi ad uccidere i microrganismi fagocitati;
- Stimola la differenziazione dei linfociti T CD4+ in Th1 e inibisce quella verso Th2;
- Promuove lo switching isotipico verso alcune sottoclassi di IgG nei linfociti B e inibisce quelli verso le IgE;
- Potenzia l'espressione delle MHC II e delle molecole costimolatorie sulle APC, aumenta il processamento di TAP, LMP-2 e LMP-7 e le molecole HLA\_DM;

**TGF-  $\beta$  (fattore di crescita trasformante  $\beta$ )**

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati, linfociti T attivati da LPS e linfociti T regolatori.

**Stimolo:** attivazione delle molecole attivatrici superficiali di cellule infettate.

**Struttura:** proteina omodimerica, sintetizzata come precursore che viene scisso nell'apparato di Golgi. È secreta in associazione da altri polipeptidi che vengono rimossi per digestione enzimatica a livello extracellulare.

**Recettori:** ALK5 e TGF- $\beta$ RII sono dotati di attività serina/treonina chinasi che fosforilano Smad2 e Smad3 che si associano a Smad4 che migra nel nucleo e regola la trascrizione dei geni bersaglio.

**Attività biologiche:**

- Inibisce la proliferazione e le funzioni dei linfociti T attivati e dei macrofagi;
- Regola la differenziazione di distinte sottopopolazioni di linfociti T;
- Promuove lo switching isotipico verso le IgA;
- Promuove i processi riparativi dopo l'attenuazione dell'infiammazione.

**Linfotossina (TNF-  $\beta$ )**

**Sorgente cellulare:** linfociti T attivati.

**Struttura:** proteina trimerica non glicosilata associata alla membrana che lega LT $\beta$ . Ogni subunità viene tagliata, permettendone la secrezione.

**Recettori:** recettori per il TNF.

**Attività biologiche:**

- Inibisce la risposta infiammatoria acuta (azione locale);
- Regola il normale sviluppo degli organi linfoidi;
- Stimola la produzione di citochine che mediano il ricircolo linfocitario.

**IL-17**

**Sorgente cellulare:** linfociti T Th17.

**Attività biologiche:**

- Stimola le cellule endoteliali e i fagociti mononucleati attivati a produrre TNF, IL-1 e induce altre cellule tissutali a produrre citochine ematopoietiche.

**IL-21**

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4+ attivati.

**Recettori:** recettori di I tipo, presentano una catena  $\gamma$ c. Attiva la via di trasduzione del segnale che comprende Jak1, Jak2, STAT1 e STAT3.

**Attività biologiche:**

- Promuove la proliferazione di linfociti T CD8+, la differenziazione delle cellule NK e induce lo scambio di classe nei linfociti B.

**BAFF e APRIL**

**Sorgente cellulare:** fagociti mononucleati attivati, monociti, cellule dendritiche, linfociti T.

**Struttura:** BAFF si trova sia in forma secreta che associata alla membrana, APRIL solo in forma secreta.

**Recettori:** TACI determina lo switching isotipico verso le IgA, BCMA la sopravvivenza delle plasmacellule a lunga vita nel midollo osseo. Agiscono producendo la proteina anti-apoptotica Bcl-2 e attivando NF- $\kappa$ B.

## Citochine ematopoietiche (CSF)

### Fattore delle cellule staminali (ligando di c-Kit)

**Sorgente cellulare:** cellule stromali del midollo osseo.

**Struttura:** proteina trans membrana o prodotta in forma secreta, codificate dallo stesso gene e differenziate per splicing alternativo.

**Recettori:** recettore c-Kit, prodotto dalle cellule staminali pluripotenti, con attività tirosina-chinasica.

#### Attività biologiche:

- Rendono le CSP responsive ad altre CSF;
- Stimola la proliferazione delle CSP;
- Favorisce la sopravvivenza dei linfociti T immaturi nel timo e dei mastociti nelle mucose.

### IL-7

**Sorgente cellulare:** cellule stromali.

**Struttura:** glicoproteina globulare con quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** catena  $\alpha$  specifica e catena  $\gamma_c$ , si associa alla chinasi Jak3.

#### Attività biologiche:

- Favorisce la sopravvivenza dei precursori immaturi di linfociti T e B.

### IL-3

**Sorgente cellulare:** linfociti T CD4+.

**Struttura:** glicoproteina globulare con quattro domini ad  $\alpha$ -elica.

**Recettori:** dimero in cui una catena lega la citochina e l'altra avvia la via Jak/STAT.

#### Attività biologiche:

- Promuove l'espansione di tutti i diversi stipiti cellulari ematopoietici.

### GM-CSF, G-CSF, M-CSF

Prodotti da linfociti T attivati, macrofagi, cellule endoteliali e cellule stromali del midollo osseo, determinano la maturazione dei progenitori midollari in cellule dendritiche (GM-CSF) o, prodotte a livello del focolaio infiammatorio, hanno azione endocrina e mobilizzano i neutrofili dal midollo (G-CSF).