



Università degli Studi di Padova
**Corso di Laurea in
BIOTECNOLOGIE**
Piano di studi Farmaceutico
Anno Accademico 2045-2025

Insegnamento di
Immunologia Farmaceutica

Le citochine



05-03-25

Susanna Mandruzzato (susanna.mandruzzato@unipd.it)

Proprietà biologiche delle citochine

- Proteine a basso peso molecolare
- Hanno una breve emivita
- Prodotte da diverse cellule del sistema immune con molteplici attività biologiche (pleiotropismo)
- Hanno funzioni biologiche a volta ridondanti
- Possono indurre o inibire la produzione di altre citochine
- Inducono i loro effetti biologici attivando specifici recettori di membrana
- Hanno attività autocrina o paracrina
- La loro azione si esplica nell'arco di alcune ore e richiede la produzione de novo di mRNA e sintesi di specifiche proteine



Hanno un ruolo fondamentale nelle interazioni cellulari e nella risposta immunitaria!

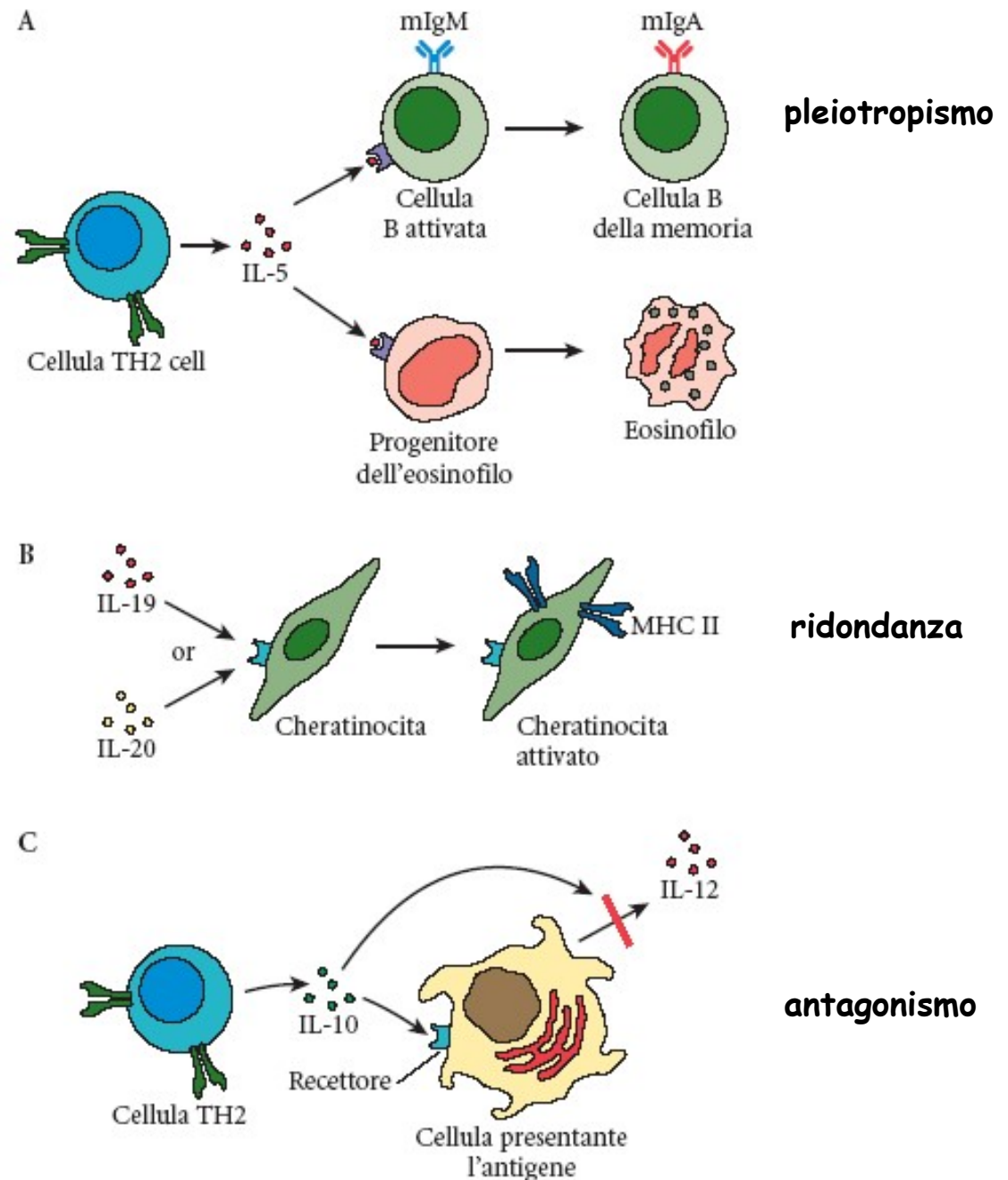
Properties of Cytokines

- Produced by cells involved in both natural and adaptive immunity
- Mediate and regulate immune responses
- Secretion is limited
 - Not store pre-formed
 - Synthesis initiated by gene transcription and mRNA is short lived
 - Produced as needed
- Can be produced by many cell types and act on many cell types (pleotropic)

Cells That Make Cytokines and Their Function

- A Variety Of Cells Are Capable Of Making Cytokines
- However The Biggest Producers: $M\Phi$ and T_H
- Cytokines Are Involved In
 - Hematopoiesis
 - Adaptive Immunity
 - Innate Immunity
 - Inflammation

Figura 15.5 L'attività delle citochine è caratterizzata da diverse proprietà. (A) Il pleiotropismo è la proprietà di una citochina (per esempio IL-5) di agire su diverse cellule bersaglio, inducendo effetti diversi in ognuna di esse. (B) La ridondanza è la proprietà di due diverse citochine di causare effetti sovrapponibili nella stessa cellula bersaglio. Nell'esempio illustrato, IL-19 ed IL-20 possono indurre le stesse risposte infiammatorie nei cheratinociti poiché le due citochine si legano allo stesso recettore. (C) L'antagonismo consiste nella capacità di una citochina di inibire l'attività di un'altra citochina. In questo caso, IL-10 inibisce l'attività di IL-12 bloccando la sintesi di IL-12 stessa.



Activation of Cells = Production of Cytokines

- Production of CKs is usually part of immune cell activation.
- Cytokines are produced in response to different stimuli (e.g. antigen receptor, cytokine/chemokine receptor).

Properties of Cytokines

- Can influence synthesis of other cytokines
 - Cascades - *e.g.* $\text{TNF} \rightarrow \text{IL-1} \rightarrow \text{IL-6}$
 - Enhance or suppress production of other cytokines
 - Positive or negative effects on immune responses
- Can influence the action of other cytokines
 - Antagonistic
 - Additive
 - Synergistic
- Bind to receptors with high affinity

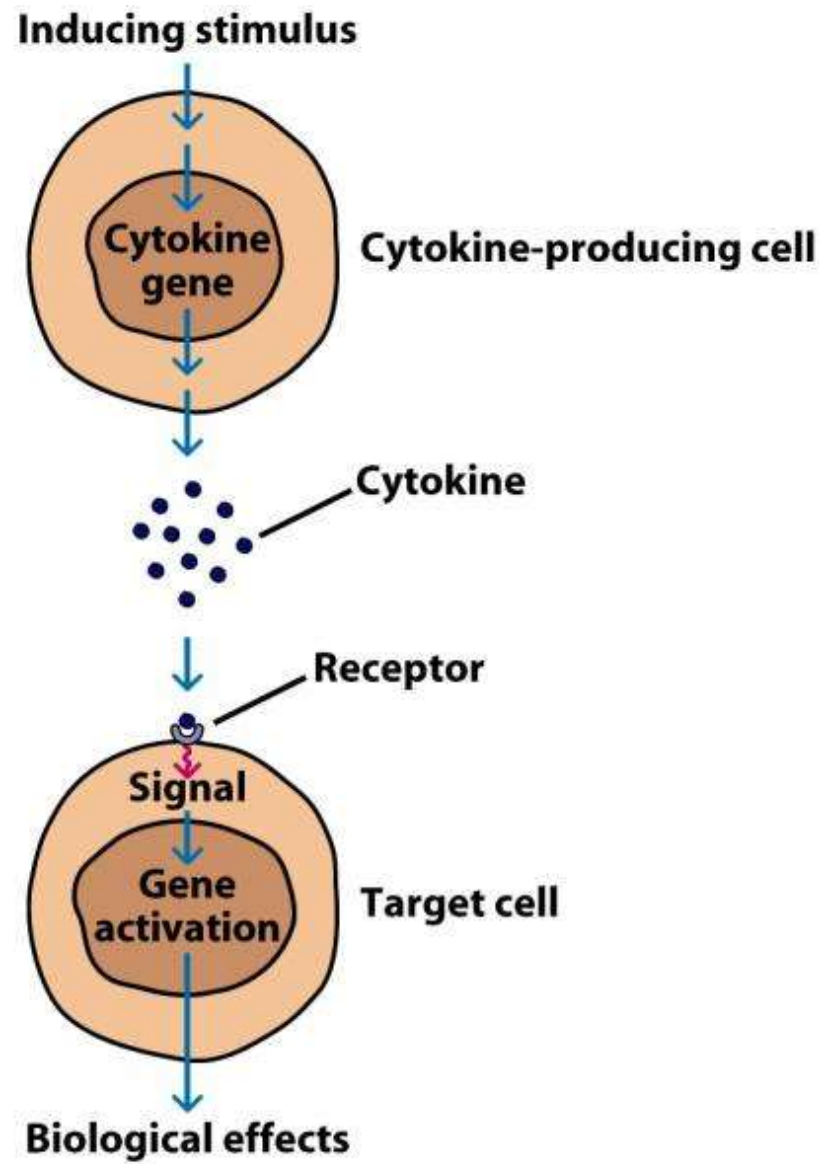
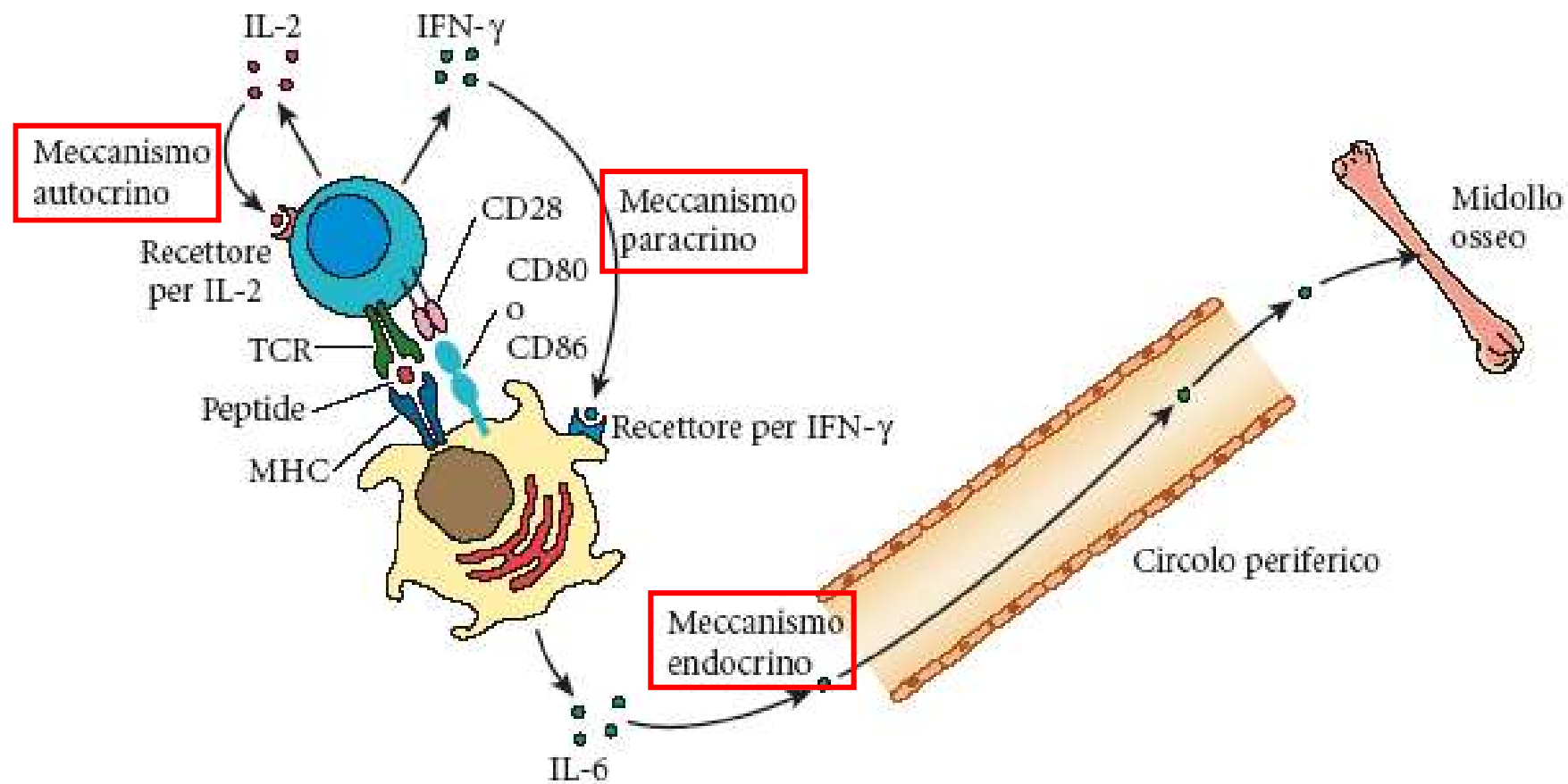


Figure 12-1a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Nomenclatura delle citochine

name	abbreviation	examples
interleukins	IL	IL-1, IL-2 etc
interferons	IFN	IFN α , IFN β , IFN γ
tumour necrosis factors	TNF	TNF α , TNF β
growth factors	GF	NGF, EGF
colony stimulating factors	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF
chemokines	–	RANTES, MCP-1, MIP-1 α

Cytokine Receptor Families by Their Structures

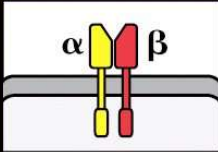
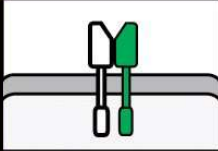
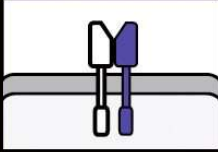
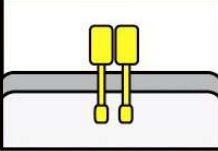
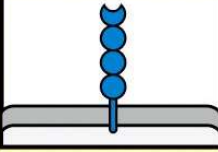
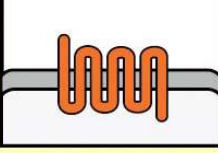
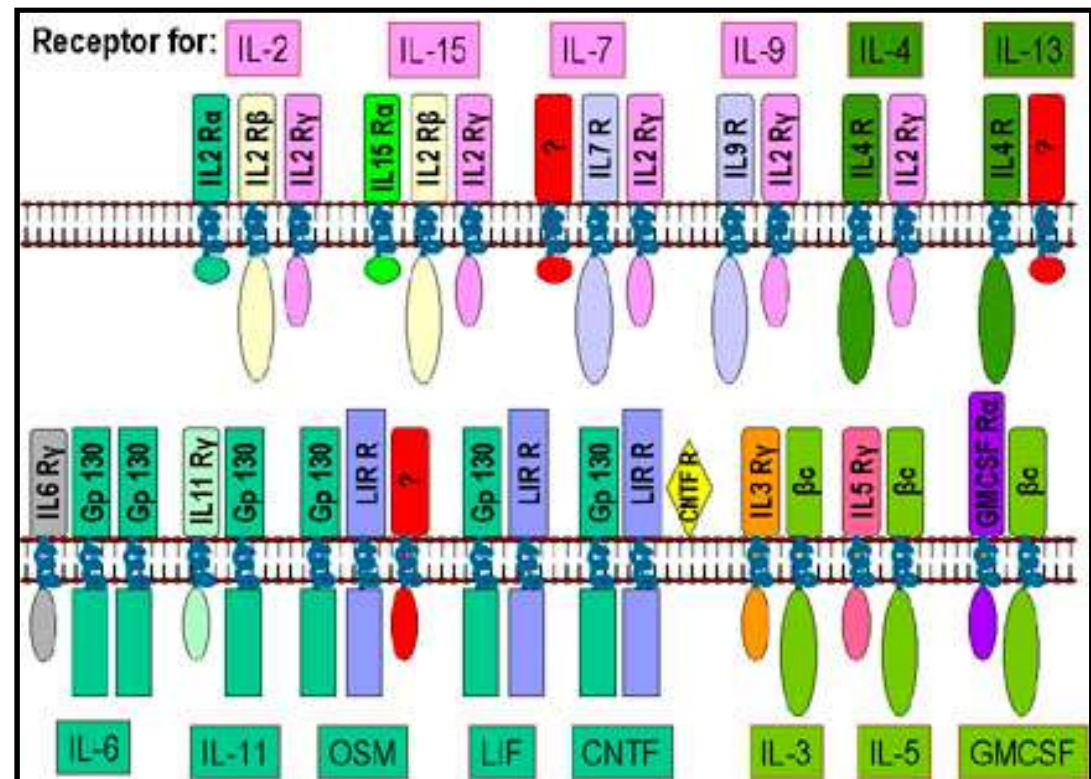
Class I cytokine receptor (hematopoietin-receptor family) (wsxws motif for α -helical cytokine)		Receptors for erythropoietin, growth hormone, and IL-13
		Receptors for IL-3, IL-5, and GM-CSF share a common chain, CD131 or β_c (common beta chain)
		Receptors for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 and IL-15 share a common chain CD132 or γ_c (common gamma chain). IL-2 receptor also has a third chain, a high-affinity subunit IL-2R α (CD25)
Class II cytokine receptor		Interferon- α , - β , and - γ receptor, IL-10 receptor
TNF-receptor family		Tumor necrosis factor (TNF) receptors I and II CD40, Fas (Apo1, CD95), CD30, CD27, nerve growth factor receptor
Chemokine-receptor family (serpentine)		CCR1–10, CXCR1–5, XCR1, CX3CR1

Figure 8-33 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Properties of Cytokines

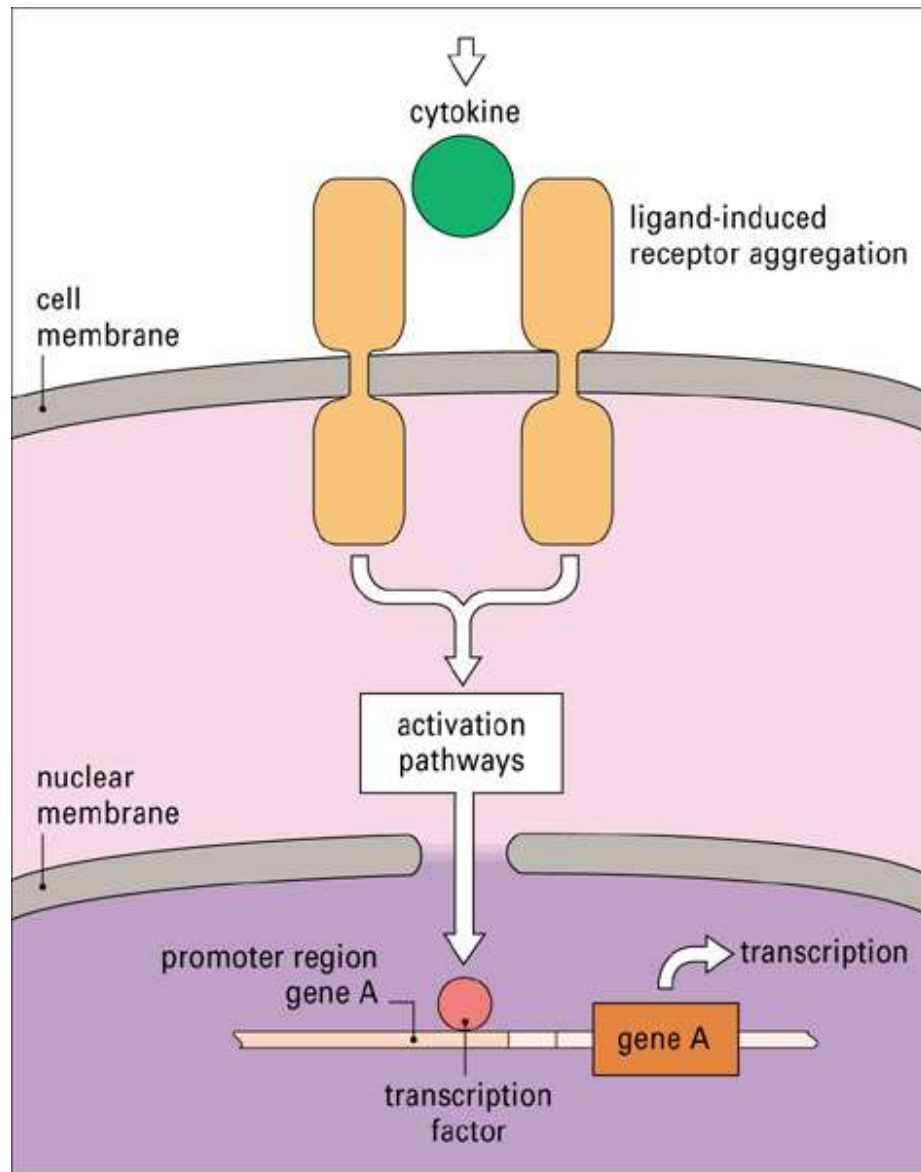
- Can have similar actions (redundant)
 - Can share receptors
 - Defect in a unique component can have little effect
 - Defect in a shared component can have profound effects
 - *e.g.* IL-2R γ defect X-linked SCID



X-Linked SCID -Severe Combined Immunodeficiency Common γ chain Deficiency

- Mutation in γ chain so unable to signal through IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15.
- Immunocompromised patient susceptible to infections.
- Severe combined immunodeficiency (SCID) is very rare, genetic disorder, SCID is often called “bubble boy disease”
- Severe combined immunodeficiency is characterized by low to absent T cells and a low, high, or normal number of B cells and natural killer cells. Most infants develop opportunistic infections within the first 3 months of life.

Modello base di azione delle citochine



1) legame al recettore

2) aggregazione del recettore

3) attivazione delle chinasi citoplasmatiche

4) produzione di fattori attivanti la trascrizione

5) ingresso nel nucleo

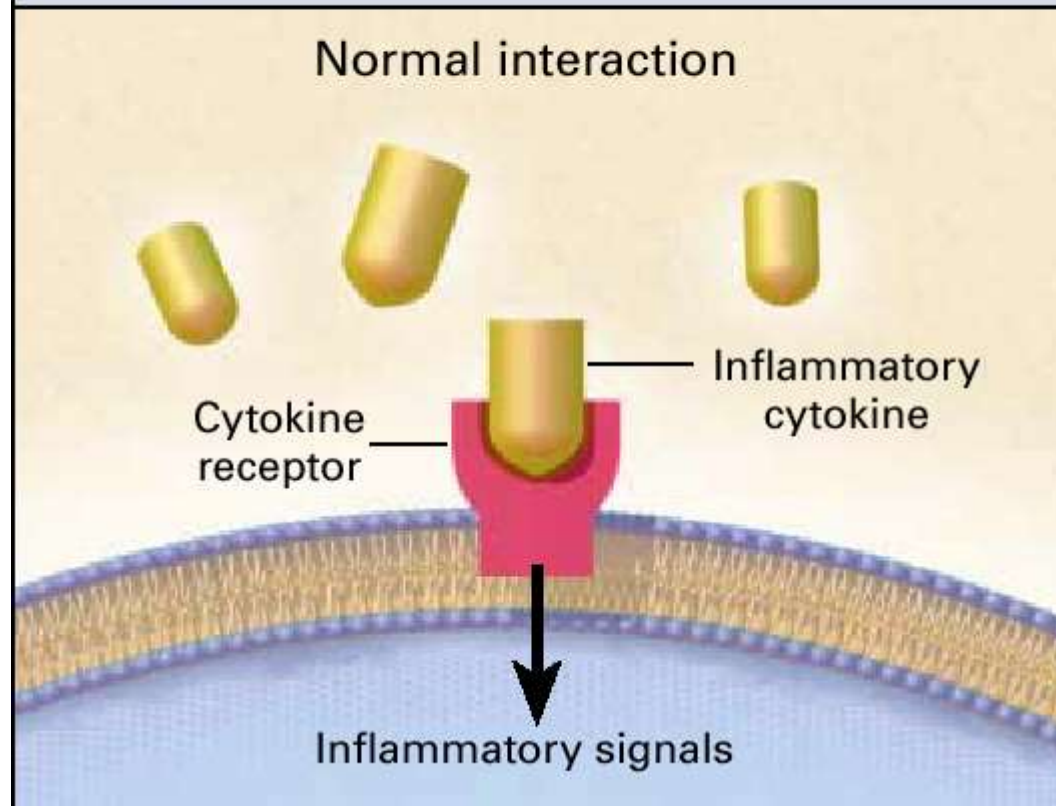
6) legame alle regioni promotrici

→ ATTIVAZIONE GENICA

Typical proteins induced by cytokines

Induced molecules	Example
• Cell to cell adhesion molecules	Actions of $\text{TNF}\alpha$, and IL-1 on endothelium.
• Cell to matrix adhesion molecules	Induction of integrins on T cells by IL-2.
• Inducible nitric oxide synthase	Induced in macrophages by $\text{IFN}\beta$ and $\text{IFN}\alpha$
• Extracellular proteases	Activation of osteoclasts by IL-1.
• Acute phase proteins	Induced in hepatocytes by IL-6.
• Lipid-metabolizing enzymes	Induced in adipocytes by $\text{TNF}\alpha$.
• Cytokines	GM-CSF induces macrophage M-CSF and G-CSF
• Cytokine receptors	IL-1 enhances IL-2R synthesis in activated T cells
• MHC molecules	Induced by $\text{IFN}\gamma$ in many cell types
• Inhibitors of transcription	Action of $\text{IFN}\alpha$ and $\text{IFN}\beta$ on many cell types

Cytokine-Receptor Interaction



PRINCIPALI CITOCHINE INFIAMMATORIE DELL'IMMUNITÀ INNATA

La prima risposta immunitaria all'infezione e al danno tissutale è la secrezione di citochine

Tre delle più importanti citochine pro-infiammatorie sono:

TNF

IL-1

IL-6

Fattore di necrosi tumorale (TNF)

- Il TNF è un mediatore della risposta infiammatoria acuta in risposta a batteri e ad altri patogeni
- Il TNF è prodotto principalmente da macrofagi, DC e altri tipi cellulari
- TNF è detto anche $\text{TNF}\alpha$ per distinguerlo da $\text{TNF}\beta$ detto anche *linfotossina*
- La produzione di $\text{TNF}\alpha$ è stimolata da un gran numero di PAMP e DAMP
- In corso di infezioni da Gram – e + , che rilasciano grandi quantità dei ligandi dei TLR si possono produrre elevate quantità di TNF. Tali livelli possono portare allo shock settico.
- TNF è anche responsabile dell'infiammazione che si osserva in parecchie malattie infiammatorie croniche e farmaci anti-TNF sono il perno di queste malattie

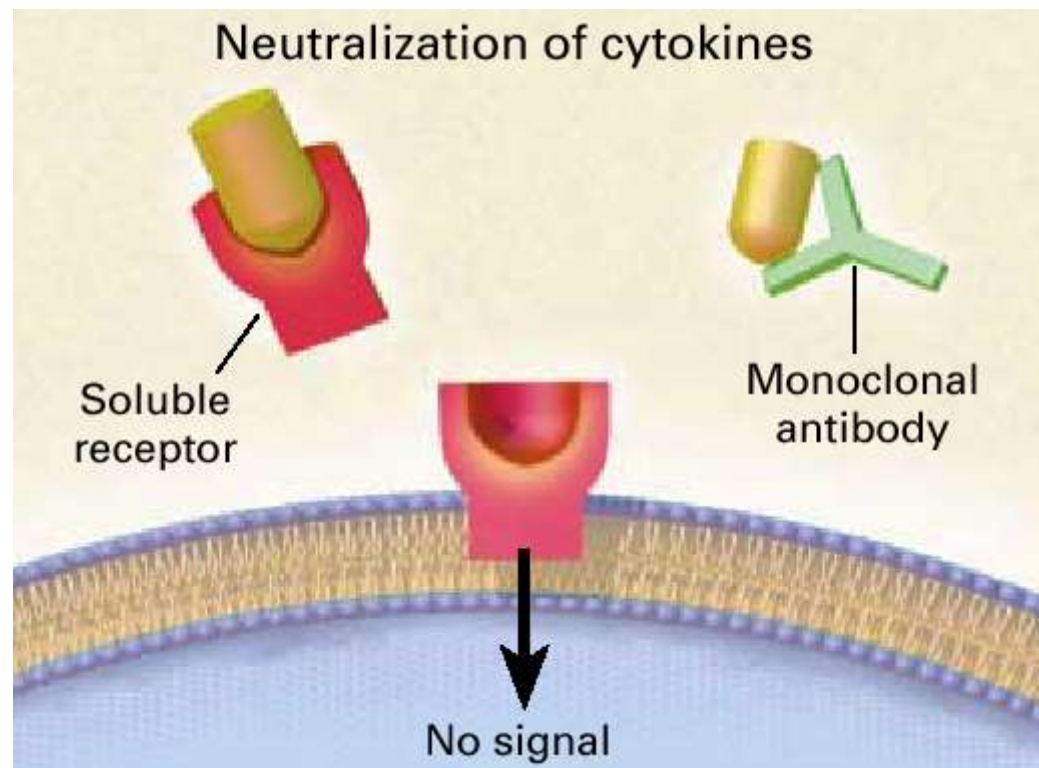
Principale attività biologica:

Induzione del reclutamento di neutrofili e monociti nel focolaio infiammatorio e attivazione delle funzioni microbicide di queste cellule.

Diseases with High TNF- α Levels

- TNF è coinvolto nella patogenesi di reazioni infiammatorie locali dannose per l'ospite, quali quelle che si verificano in corso di malattie autoimmuni.
- **Examples of such diseases are:** Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease and psoriasis

Meccanismo d'azione farmaci anti-TNF



Farmaci biologici anti-TNF

- Etanercept. Proteina ricombinante di fusione tra il recettore solubile del TNF e la porzione Fc di una Ig
- Infliximab (Remicade). Anticorpo monoclonale anti TNF chimerico (topo-uomo)
- Adalimumab (Humira). Anticorpo monoclonale anti TNF totalmente umano
- Onercept. Proteina ricombinante recettore p55 umano