

RUOLO DEI LINFOCITI T REGOLATORI “CD4+CD25+” NELLE INFEZIONI SOSTENUTE DA BATTERI INTRACELLULARI FACOLTATIVI

Paolo Pasquali

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Una popolazione di linfociti murini con fenotipo CD4+ esprime naturalmente il recettore CD25 ed è positiva per il gene Foxp3. Queste cellule, chiamate “regolatorie” sono considerate cellule in grado di influenzare l’equilibrio che si instaura tra la risposta immunitaria dell’ospite e i microrganismi patogeni. Nonostante siano stati chiariti alcuni meccanismi attraverso cui queste cellule esplicano il loro ruolo, un quadro chiaro ed esaustivo è ancora assente. Il progetto si pone quindi l’obiettivo di indagare il ruolo delle cellule regolatorie in due diversi modelli di infezione: il primo è causato da *Brucella abortus* che induce un’infezione cronica, il secondo da *Salmonella Typhimurium* che invece induce un’infezione acuta ad esito letale.

In sintesi i risultati fin qui ottenuti possono essere così sintetizzati:

- Utilizzando modelli di infezioni sperimentali comparando l’infezione in topi depleti di cellule T CD4+CD25+ con infezioni in topi normali è stato osservato che i primi sono in grado di controllare meglio l’infezione da *Brucella abortus*, ma non quella da *Salmonella Typhimurium*. Questi dati sono stati confermati mediante l’impiego di topi privi di linfociti (SCID) in cui sono state re-introdotte le differenti subpopolazioni linfocitarie (linfociti T CD4+CD25-; linfociti T CD4+CD25+; linfociti T CD4+CD25- e linfociti T CD4+CD25+), in cui è stato osservato che la presenza di cellule regolatorie favorisce le infezioni ad andamento cronico sostenute da *Brucella abortus* ma non modifica l’esito di quelle ad andamento acuto sostenute da *Salmonella Typhimurium*.
- Le cellule regolatorie sono in grado di modulare l’attività delle cellule effettrici (linfociti T CD4+CD25-) in maniera sia antigene specifica che antigene aspecifica.

Questi risultati ci consentono di affermare che le cellule regolatorie non hanno un effetto marcato sulla risposta immunitaria di tipo innato che condiziona le infezioni ad andamento acuto come quelle utilizzate nel nostro progetto sostenute da *S. Typhimurium* e che potrebbe essere possibile individuare tali cellule come target farmacologici per potenziare una risposta immunitaria in grado di controllare efficacemente l’infezione da *B. abortus*, modello paradigmatico di altre infezioni ad andamento cronico.

Pubblicazioni conseguite nell’ambito del progetto

Adone R, Ciuchini F, Marianelli C, Tarantino M, Pistoia C, Marcon G, Petrucci P, Francia M, Ricciardi G, Pasquali P. Protective Properties of Rifampin-Resistant Rough Mutants of *Brucella melitensis*. *Infection and Immunity* 2005;73:4198-204.

- Ammendola S, Ajello M, Pasquali P, Kroll SJ, Langford PR, Rotilio G, Valenti P, Battistoni A. Differential contribution of sodC1 and sodC2 to intracellular survival and pathogenicity of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis. *Microbes and Infections* 2005;7:698-707.*
- Ammendola S, Pasquali P, Pacello F, Rotilio G, Castor M, Libby SJ, Figueroa Bossi N, Bossi L, Fang F, Battistoni A.. Regulatory and structural differences in the Cu-Zn-superoxide dismutases of *Salmonella enterica* and their significance for virulence. *Journal of Biological Chemistry* 2008;283:13688-99.*
- Pasquali P, Ammendola S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Rotilio G, Battistoni A. Attenuated *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* lacking ZnuABC transporter (*S. Typhimurium* SA 186) confer immune-based protection against challenge infections in mice. *Vaccine* 2008;26:3421-6.
- Pasquali P, Thornton A, Vendetti S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Ruggeri F, Battistoni A, Shevach E. CD4+CD25+ T regulatory cells limit effector T cells and favor the progression of brucellosis in mice. Sottomesso.

Brevetti

- Battistoni A, Pasquali P, Ammendola S. *Salmonella enterica* strains with reduced pathogenicity, method for their preparation and uses thereof. Patent No. PCT/IT2007/000410. 21 giugno 2006.*

* Sebbene non strettamente collegato agli argomenti del progetto, contiene informazioni acquisite durante lo svolgimento del progetto stesso