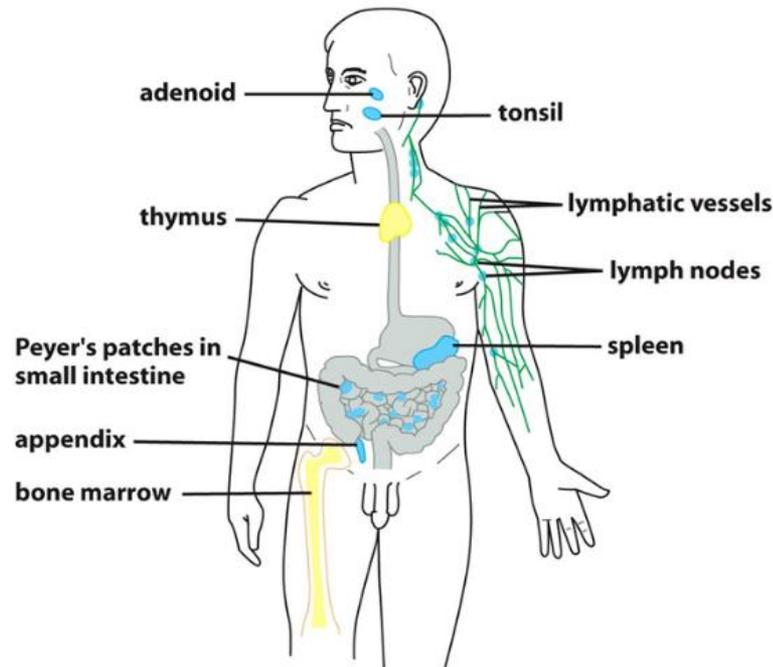


Tessuto linfatico (o linfoide)

Costituisce il sistema linfatico *formato da vasi e organi* in cui avviene *il trasporto e la filtrazione della linfa*



Le cellule principali del tessuto linfatico sono i **linfociti** che **elaborano la risposta immunitaria** dell'organismo verso agenti esogeni o endogeni riconosciuti come estranei (proteine, batteri, virus, o cellule estranee – rigetto dei trapianti)

LINFIA: tessuto connettivo liquido

- **Ultrafiltrato del liquido interstiziale dei tessuti, costituito da una componente corpuscolata e da una componente liquida**

Componente corpuscolata: principalmente **linfociti T** (14000/ μ l), pochissime altre cellule (granulociti. macrofagi).

Componente liquida: **composizione simile a quella del plasma** (acqua elettroliti, proteine, tra cui il fibrinogeno, lipidi), ma *variabile* a seconda del tessuto (ad esempio, la linfa proveniente dall'intestino o chilolinfia, durante la digestione è ricca di lipidi sotto forma di lipoproteine)

- Coagula lentamente e da origine ad un coagulo bianco

CLASSE	MARCATORI
Linfociti B (e plasmacellule)	CD19, CD21, MHC classe II
Linfociti T T helper T citotossico T reg T $\gamma\delta$ T NK (NK T cells)	CD3 CD4 CD8 Foxp3, (CD4) TCR $\gamma\delta$ TCR $\alpha\beta$, (NK1.1, CD16, CD56), CD1d-ristrette

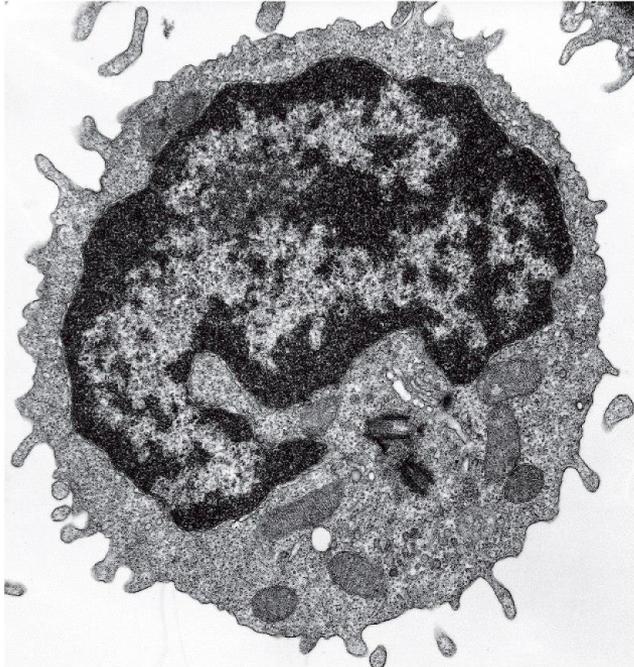
Linfociti T citotossici (CD8+) che una volta attivati uccidono cellule infettate da patogeni intracellulari (ad es. virus)

Linfociti T helper (CD4+), che i) **stimolano le cellule B** a produrre anticorpi contro patogeni extracellulari (o i loro prodotti tossici); ii) **attivano i macrofagi** a distruggere patogeni intracellulari che si moltiplicano nei loro fagosomi; iii) **stimolano i linfociti T citotossici** a uccidere le cellule infettate da patogeni intracellulari e le cellule tumorali; iv) **stimolano una cellula dendritica a mantenersi nello stato attivato.**

Linfociti T regolatori (Foxp3+), che mantengono la tolleranza immunologica contro antigeni propri dell'organismo e prevengono l'eccessiva risposta dei linfociti T nelle infezioni croniche

Linfociti T $\gamma\delta$ si trovano negli epiteli e nella mucosa intestinale. Possono riconoscere proteine, lipidi e molecole microbiche

Linfociti NKT hanno caratteristiche comuni tra linfociti T e cellule NK; spesso promuovono l'attività delle NK secernendo IFN gamma.

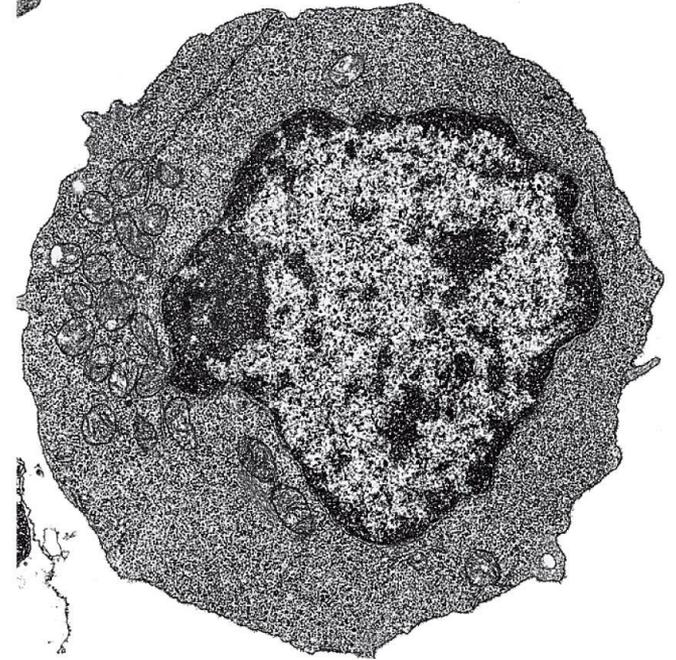


resting T or B cell

1 μ m



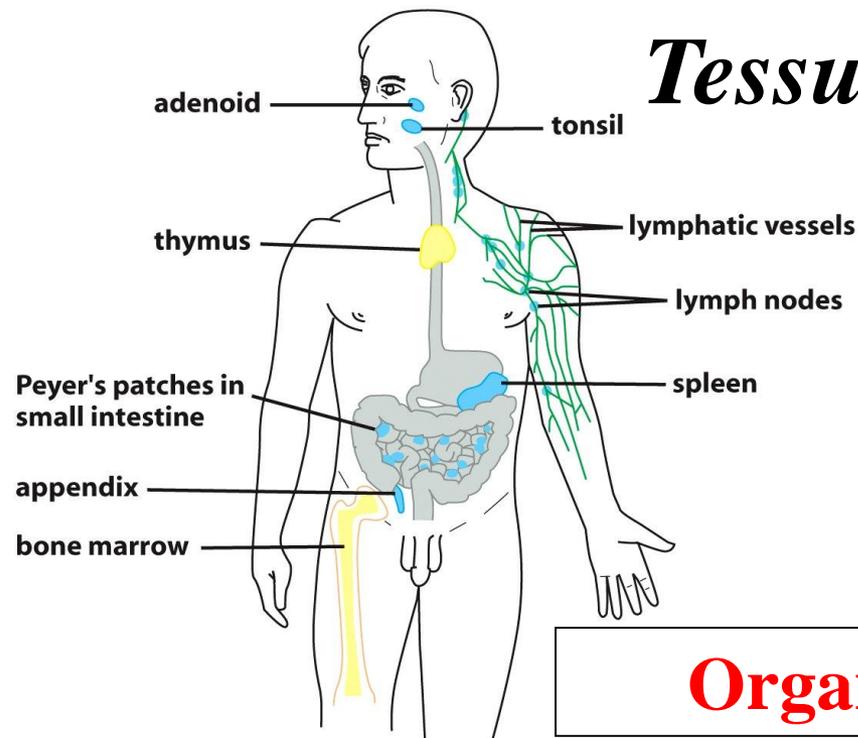
effector B cell (plasma cell)



effector T cell

1 μ m

Tessuto linfoide: vasi e organi



Organi linfoidi

Primari (dove i linfociti vengono prodotti)

Midollo osseo

Timo

*Borsa di Fabrizio
(negli uccelli)*

Fegato nella vita fetale

Secondari (periferici, dove i linfociti maturano e stazionano)

Linfonodi

Milza, Appendice, placche di Peyer, appendice, tessuto linfoide diffuso

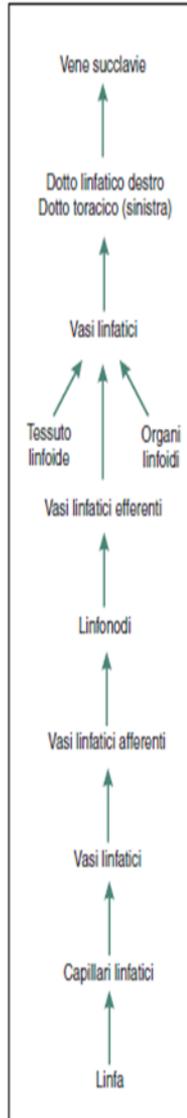
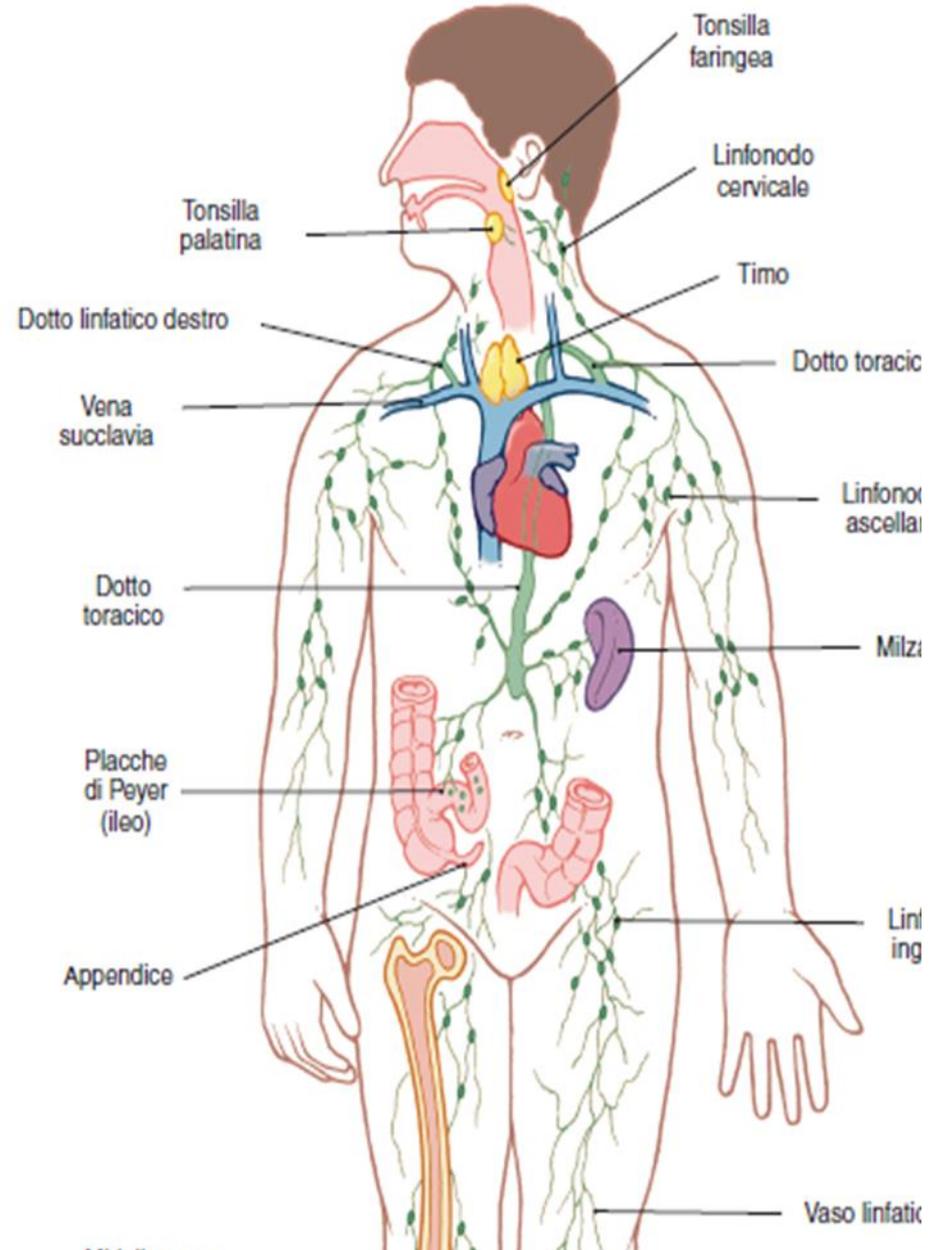
Vasi del sistema linfatico, sistema circolatorio aperto che nasce in periferia e trasporta la linfa prima ai linfodi e poi al sistema circolatorio sanguigno

Capillari linfatici

Vasi linfatici

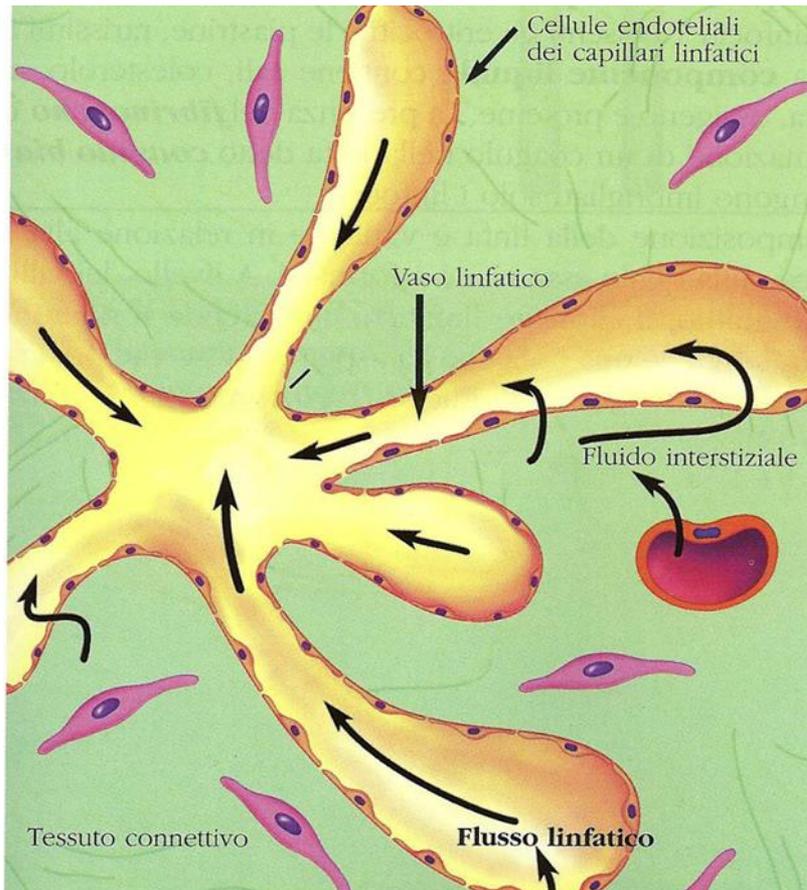
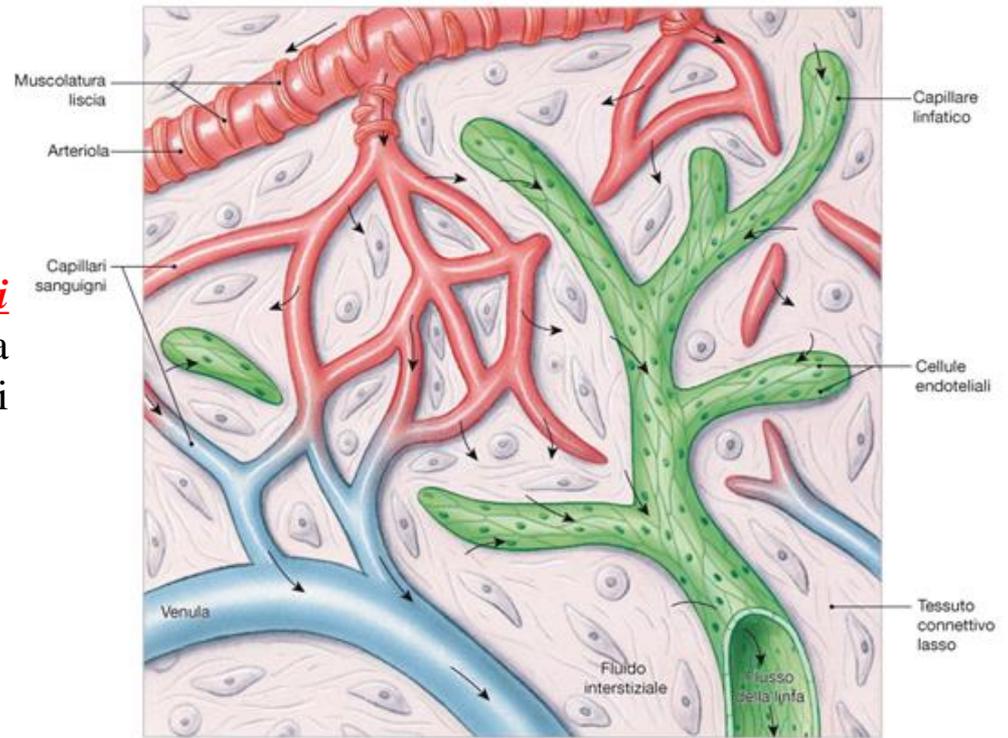
Dotti linfatici: *dotto toracico* (porta la linfa da parte sup. sinistra e parte inferiore) e *dotto linfatico destro* (linfa parte sup. destra) che sfociano nel circolo venoso (grandi vene alla base del collo): *continuo fluire di liquido*

Giornalmente si riversano dal dotto toracico al torrente sanguigno 2-4 litri di linfa



VASI LINFATICI: endotelio, connettivo e muscolatura liscia; *sono dotati di valvole unidirezionali*

Lo *spostamento della linfa all'interno dei vasi* linfatici avviene per l'attività della muscolatura liscia, delle valvole, in parte tramite i movimenti delle diverse parti del corpo



Capillari linfatici, a fondo cieco, drenano il liquido interstiziale e lo portano ai linfonodi (dove viene filtrato e arricchito di linfociti)

Come si forma la linfa e qual' è il suo percorso nei vasi?

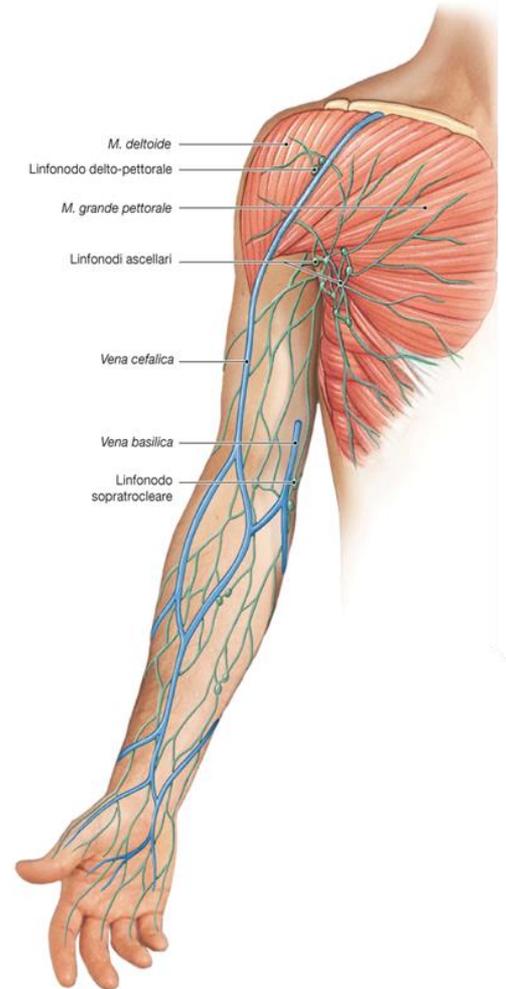
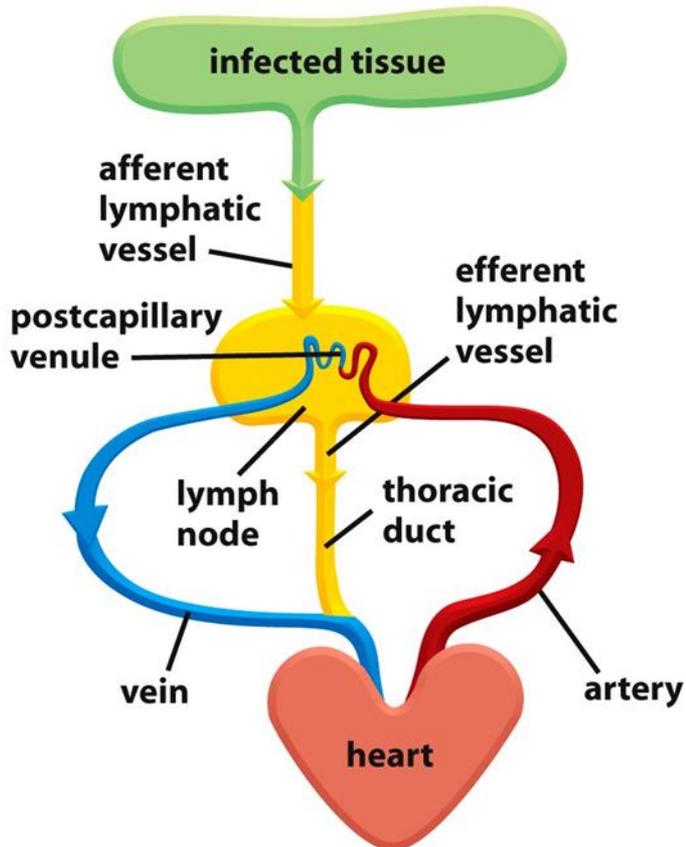
Essudato dei capillari sanguigni

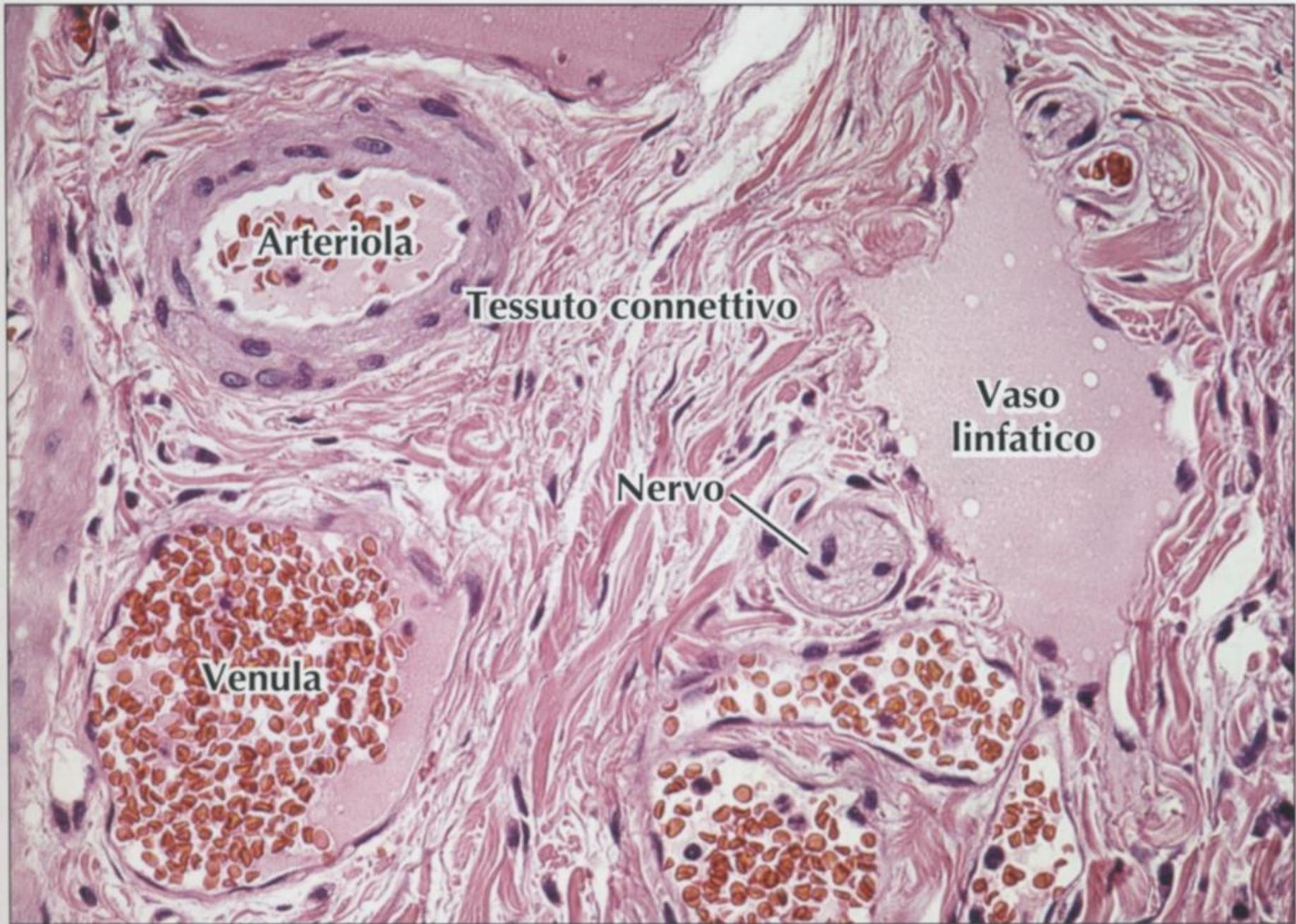
Fluido interstiziale

Capillari Linfatici

Linfonodi

Circolo Venoso





Arteriola

Tessuto connettivo

Vaso linfatico

Nervo

Venula

Il sistema immunitario comprende i meccanismi di difesa -risposta immunitaria- mirati ad eliminare gli agenti estranei potenzialmente patogeni (siano essi proteine, batteri, virus, o cellule estranee – rigetto dei trapianti).

Per fare questo, il sistema immunitario è in grado di distinguere gli antigeni propri dell'organismo (*self*) da antigeni esterni (*non-self*), ed è ***tollerante*** verso gli antigeni *self* presenti nell'organismo

PROPRIETA' DEL SISTEMA IMMUNITARIO

RICONOSCIMENTO DELLE STRUTTURE



APPARTENENTI
ALL'ORGANISMO (SELF),
nei confronti delle quali è tollerante



ESTRANEE (NON SELF)

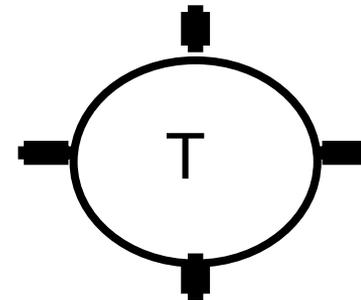
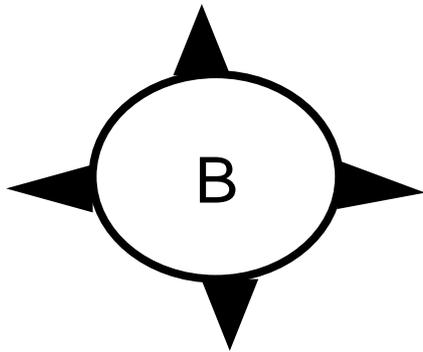
ANTIGENE

MATERIALE riconosciuto come **NON SELF** CAPACE DI EVOCARE UNA RISPOSTA IMMUNITARIA

DI SOLITO E' UNA MACROMOLECOLA CHE POSSIEDE UNA REGIONE RICONOSCIBILE DALLE CELLULE IMMUNOCOMPETENTI E SI CHIAMA:

EPITOPO O DETERMINANTE ANTIGENICO

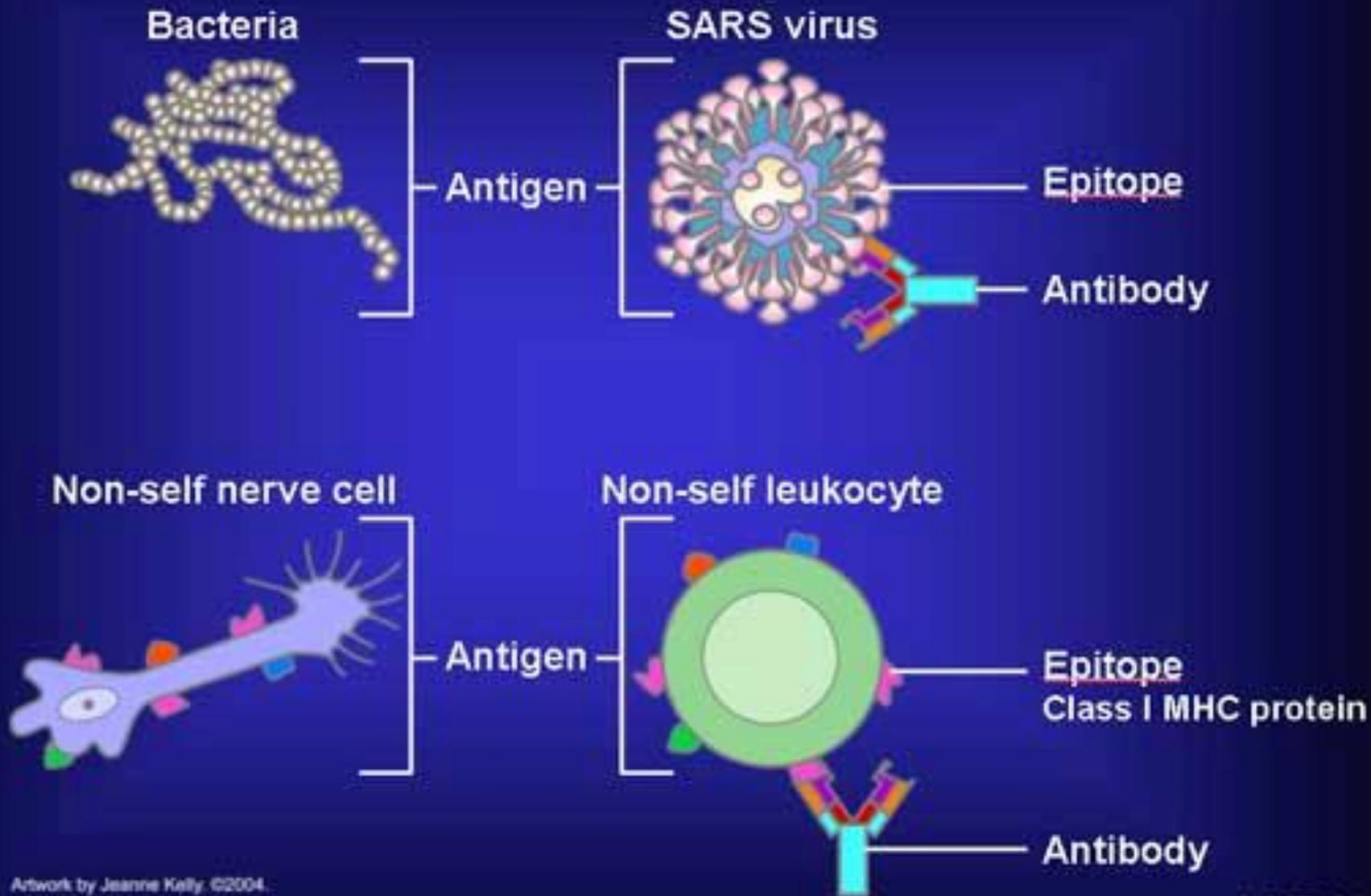
IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE E' POSSIBILE PERCHE' I LINFOCITI POSSEGGONO SULLA LORO SUPERFICIE DEI RECETTORI SPECIFICI PER QUEL DETERMINATO ANTIGENE



▲ E' UN'ANTICORPO DI MEMBRANA

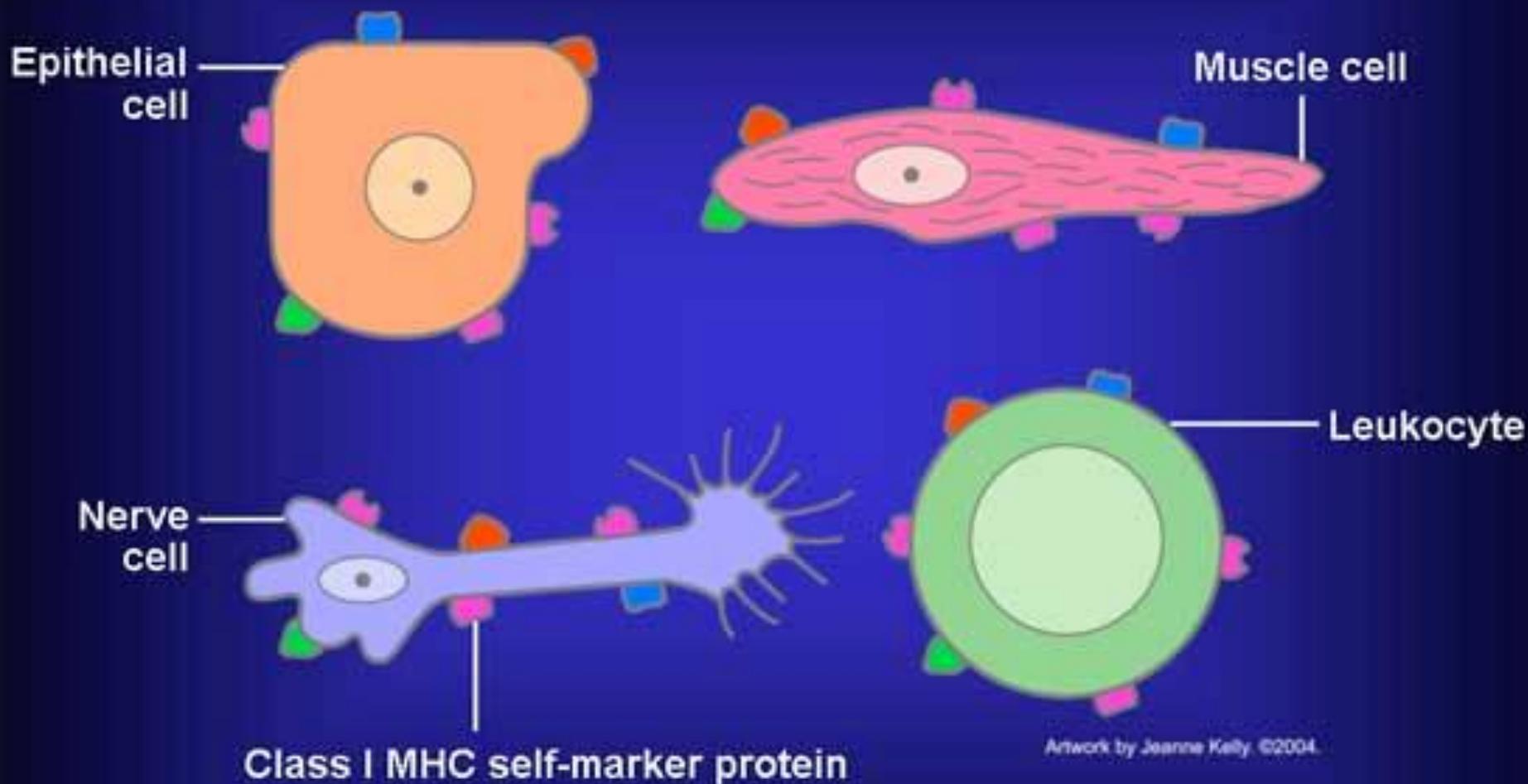
■ E' UN RECETTORE (TCR = T cell receptor)

Markers of Non-Self

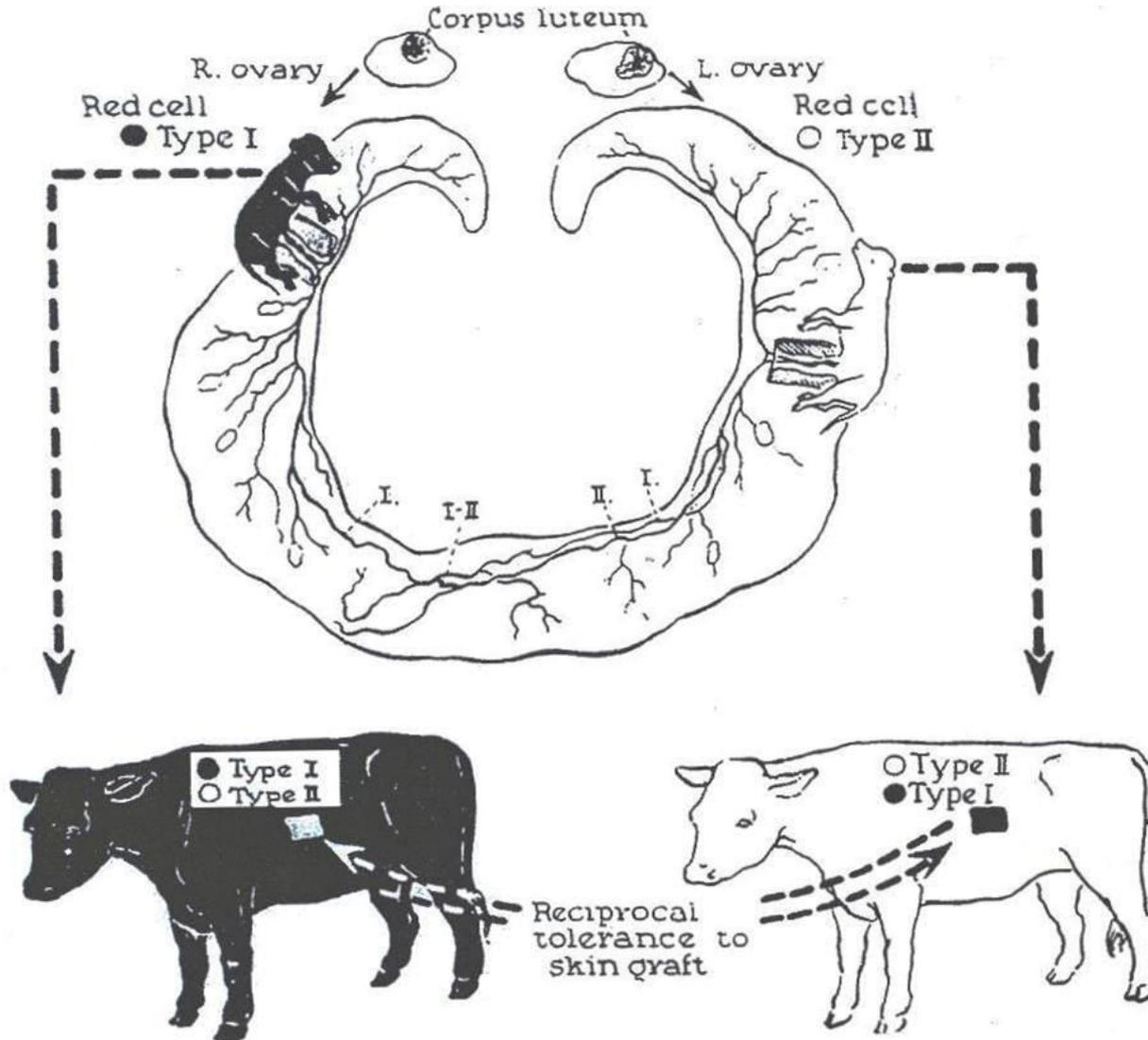


Artwork by Jeanne Kelly. ©2004.

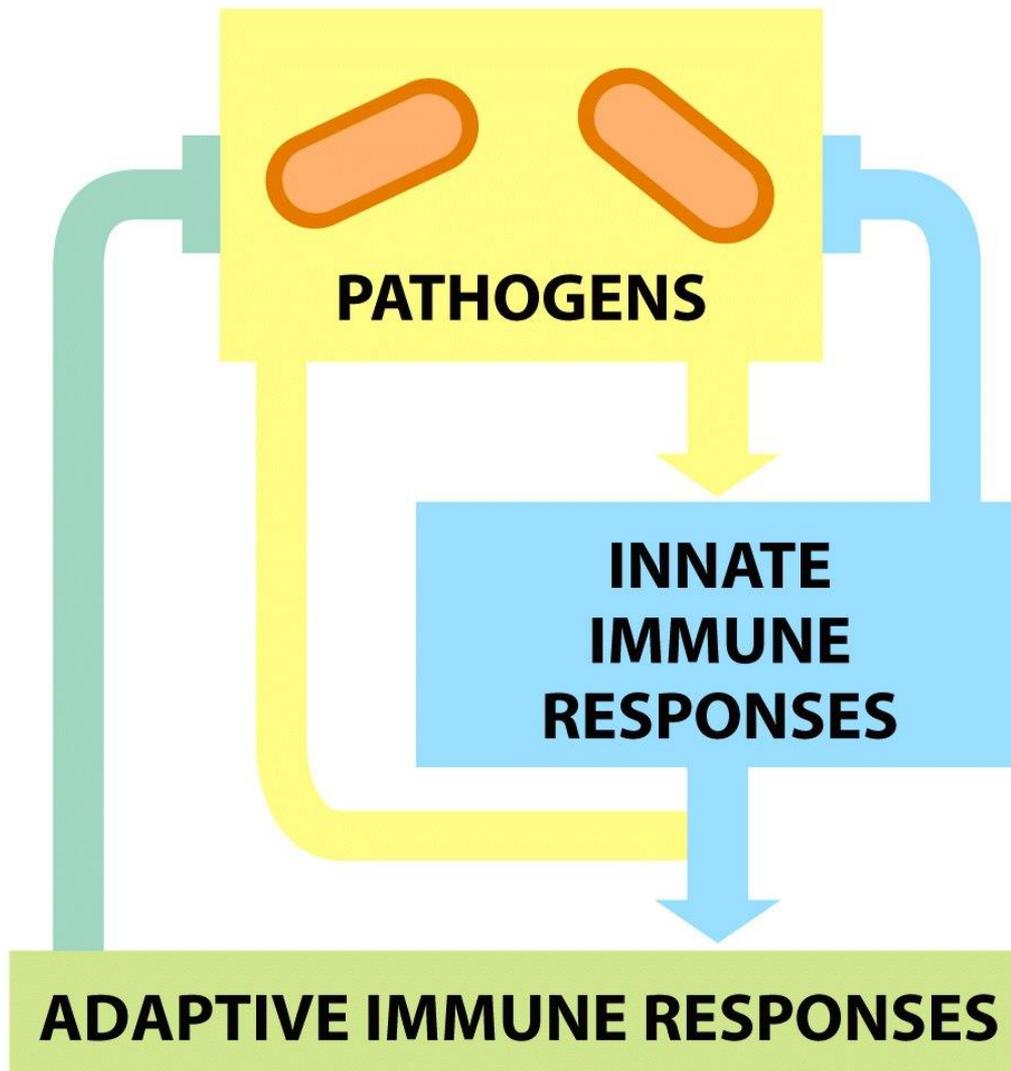
Markers of Self



Il riconoscimento del self è un processo di TOLLERANZA IMMUNOLOGICA ACQUISITA



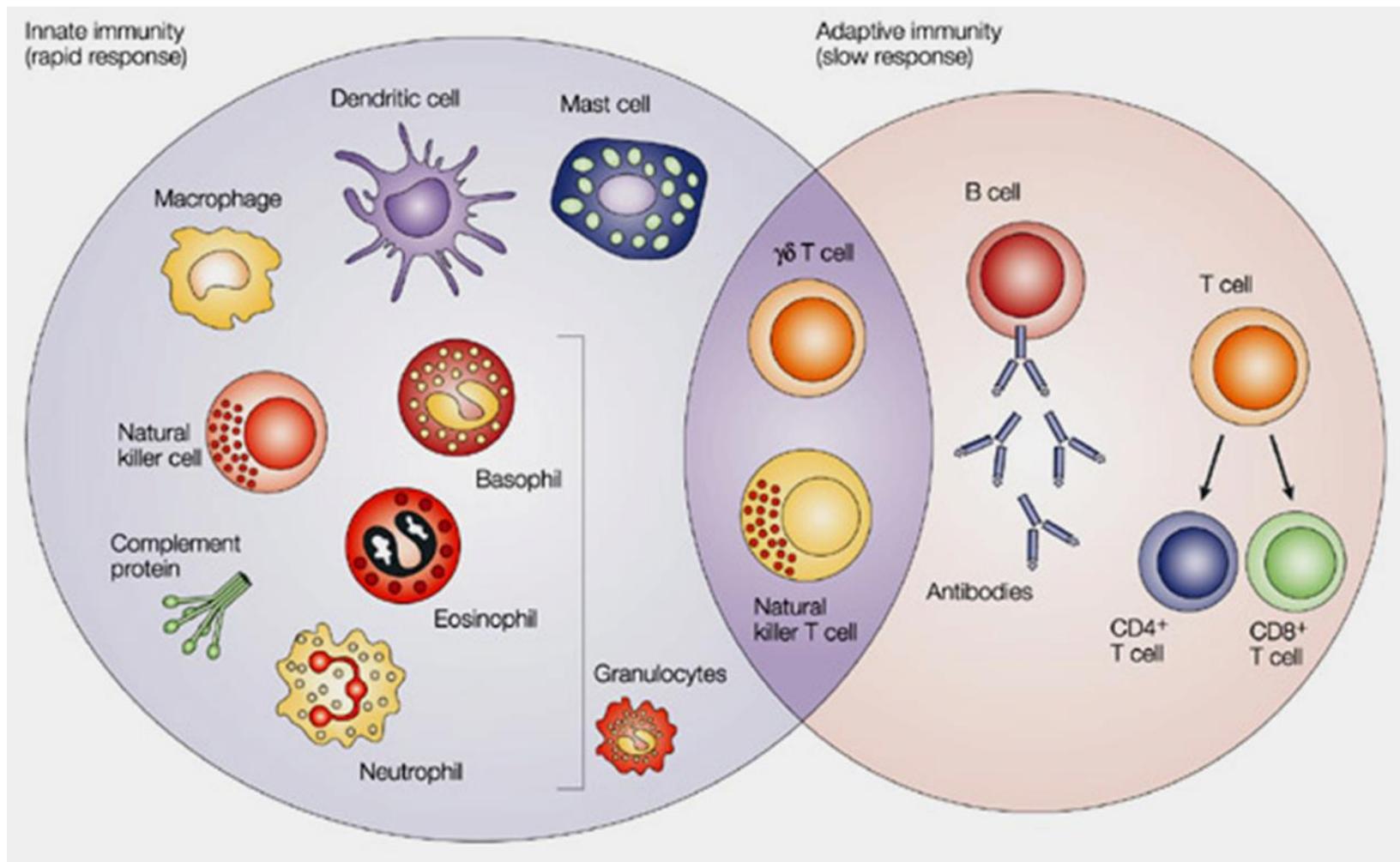
L'esposizione del sistema immunitario IMMATURO di un feto agli antigeni dell'altro feto rende il sistema immunitario TOLLERANTE (Owen 1945)



Sistema immunitario innato (immunità naturale): *risposta poco specifica, ma veloce.*

Costituisce la prima barriera di difesa, viene attivato in pochi minuti e non produce cellule della memoria. Precede nell'evoluzione gli anticorpi dell'immunità adattativa.

Sistema immunitario adattativo (immunità acquisita): *risposta pre-programmata, specifica, ma lenta* (richiede giorni per attivarsi)



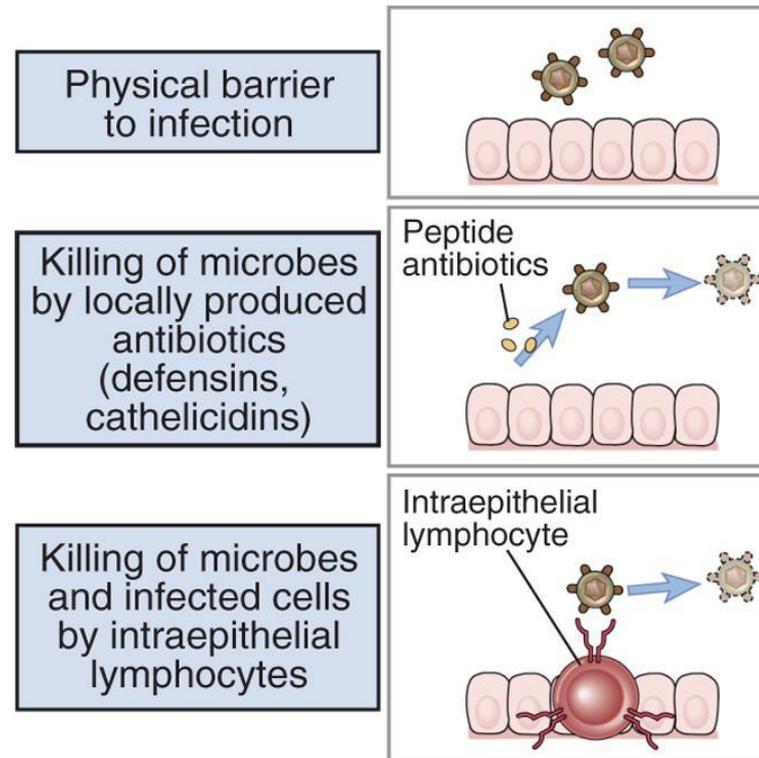
Le $\gamma\delta$ T cells e le NK T cells hanno funzioni sia nella risposta innata che in quella adattativa

IMMUNITA'

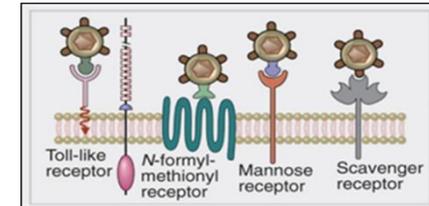
INNATA

Meccanismi di Immunità Innata: *predeterminati poco specifici*

1. barriere chimico-fisiche (epiteli, pH, muco)
2. sostanze secrete (ad es, difensine, lisozima)
3. cellule specializzate (granulociti, macrofagi, mastociti, cellule NK, cellule dendritiche o DC, linfociti T $\gamma\delta$) e complemento



Le cellule responsabili della risposta innata monitorano la presenza di “invasori” attraverso **recettori di riconoscimento (PRR, Pattern Recognition Receptors)** che riconoscono **molecole comuni ai patogeni PAMP** (schemi molecolari associati al patogeno, Pathogen Associated Molecular Patterns) ma assenti nell'organismo..

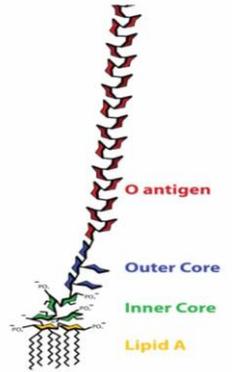


.. e rispondono mediante...

- **induzione dell'infiammazione** (attraverso produzione di citochine, chemochine, etc)
- **fagocitosi** (macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche)

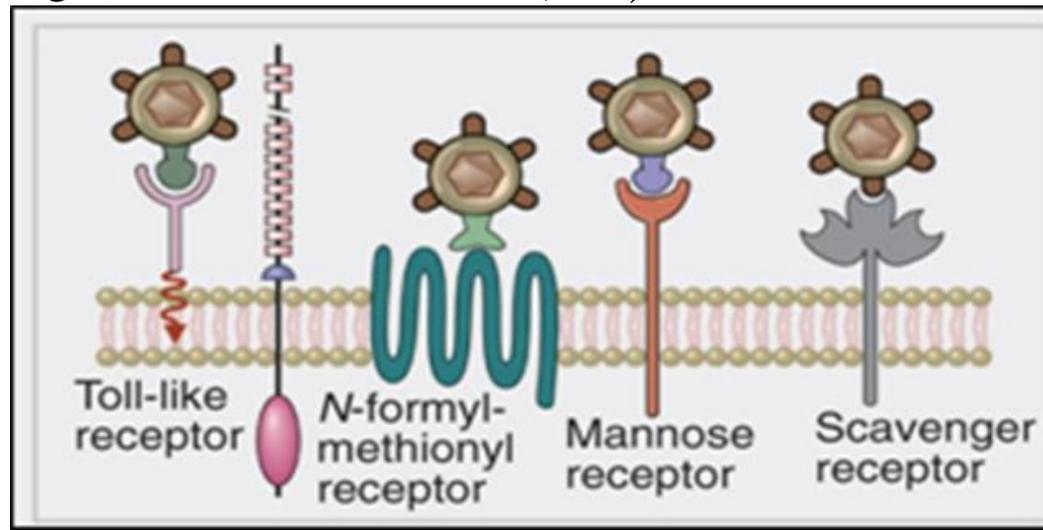
Schemi molecolari associati al patogeno, Pathogen Associated Molecular Patterns (**PAMP**) che possono essere espressi sulla membrana o solubili

- *Lipidi di parete batterica* (lipolisaccaride (LPS) dei batteri gram-negativi)
- *Proteine batteriche* (flagelli, peptidoglicano, formilmetionina)
- *RNA a singolo e doppio filamento virali*, etc
- *Carboidrati batterici o fungini* (mannosio, fruttosio)

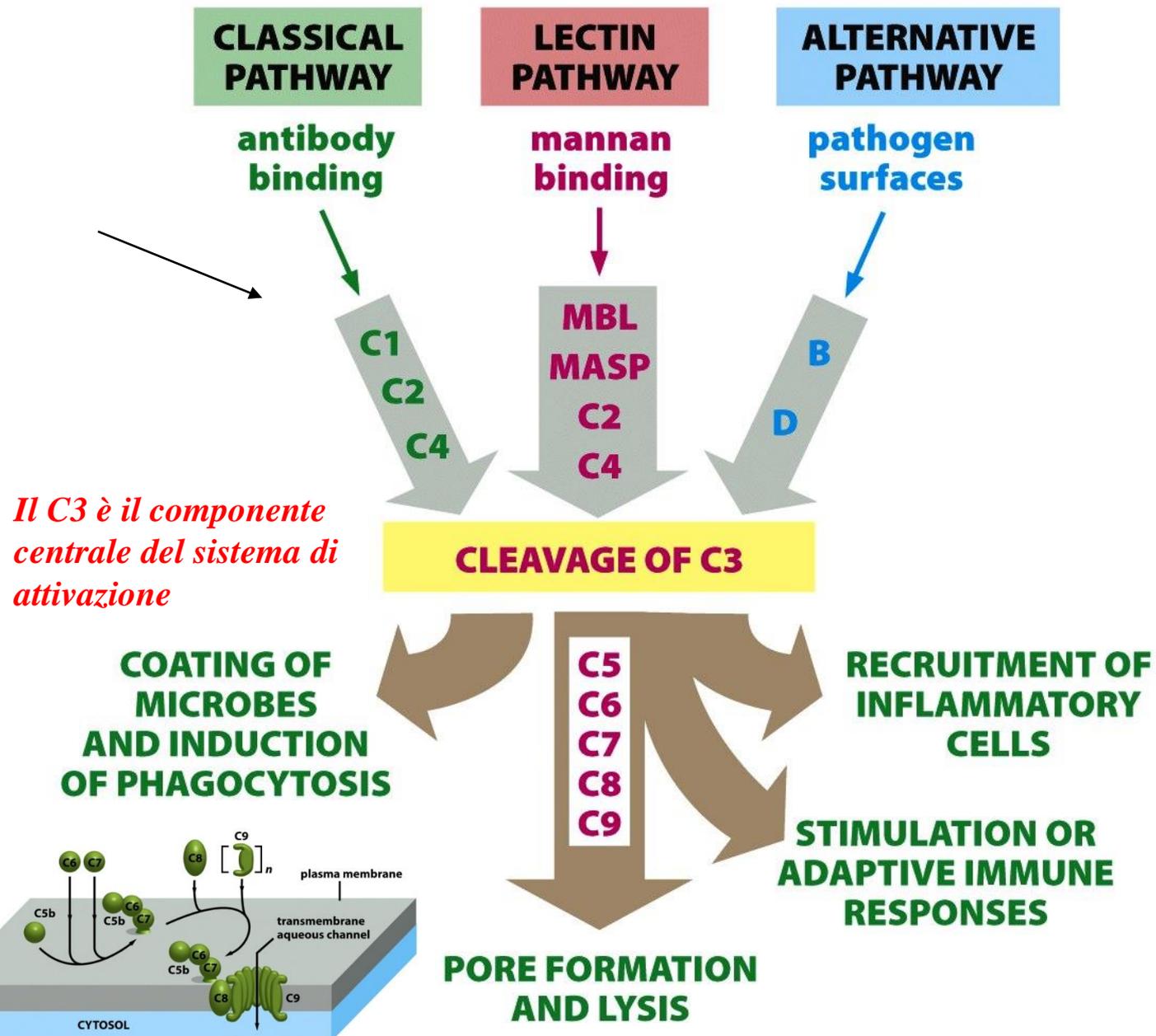


Recettori di riconoscimento di schemi (PRR), «sensori» del pericolo e posizionati in modo strategico

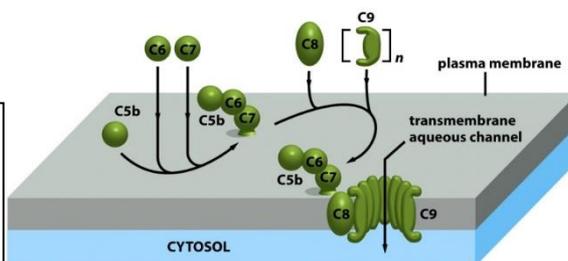
- 1) *Componenti del sistema del complemento* (solubili)
- 2) *Recettori Toll-like* (TLR), classe principale di recettori per l'immunità innata (di membrana, endosomiali, etc,)
- 3) *Lectine di tipo C* (recettore per mannosio e mannani, composti glucidici dei batteri)
- 4) Altri (recettori scavenger, recettori 7 alfa eliche, etc)



TRE CASCADE PROTEOLITICHE ATTIVATRICI



L'azione del complemento si svolge sulla superficie delle cellule: complessi di attacco alla membrana

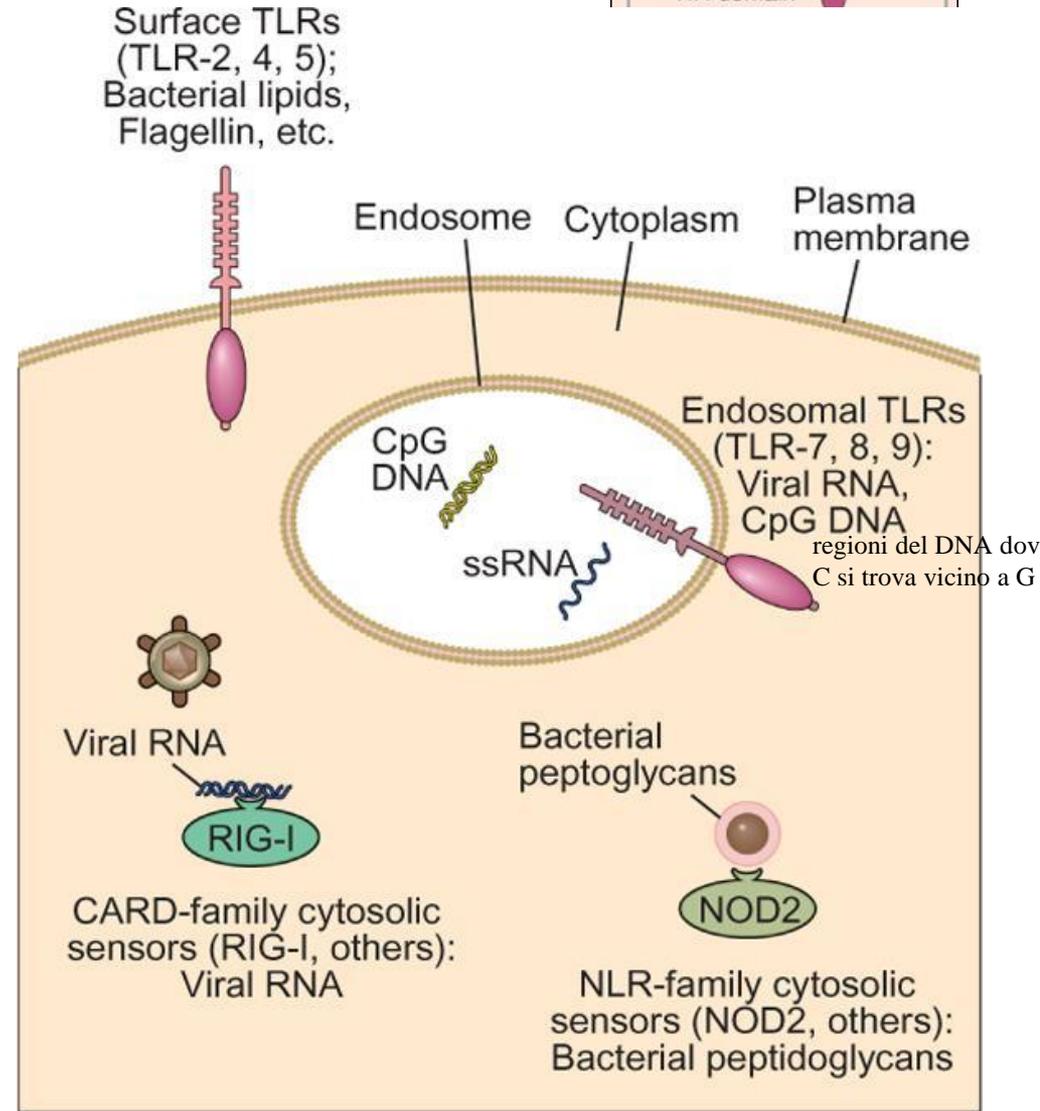
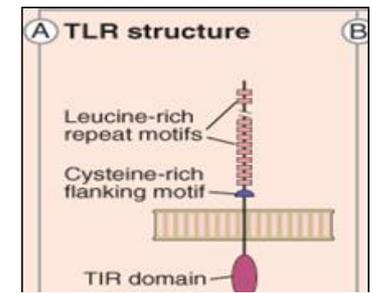


Recettori Toll-like

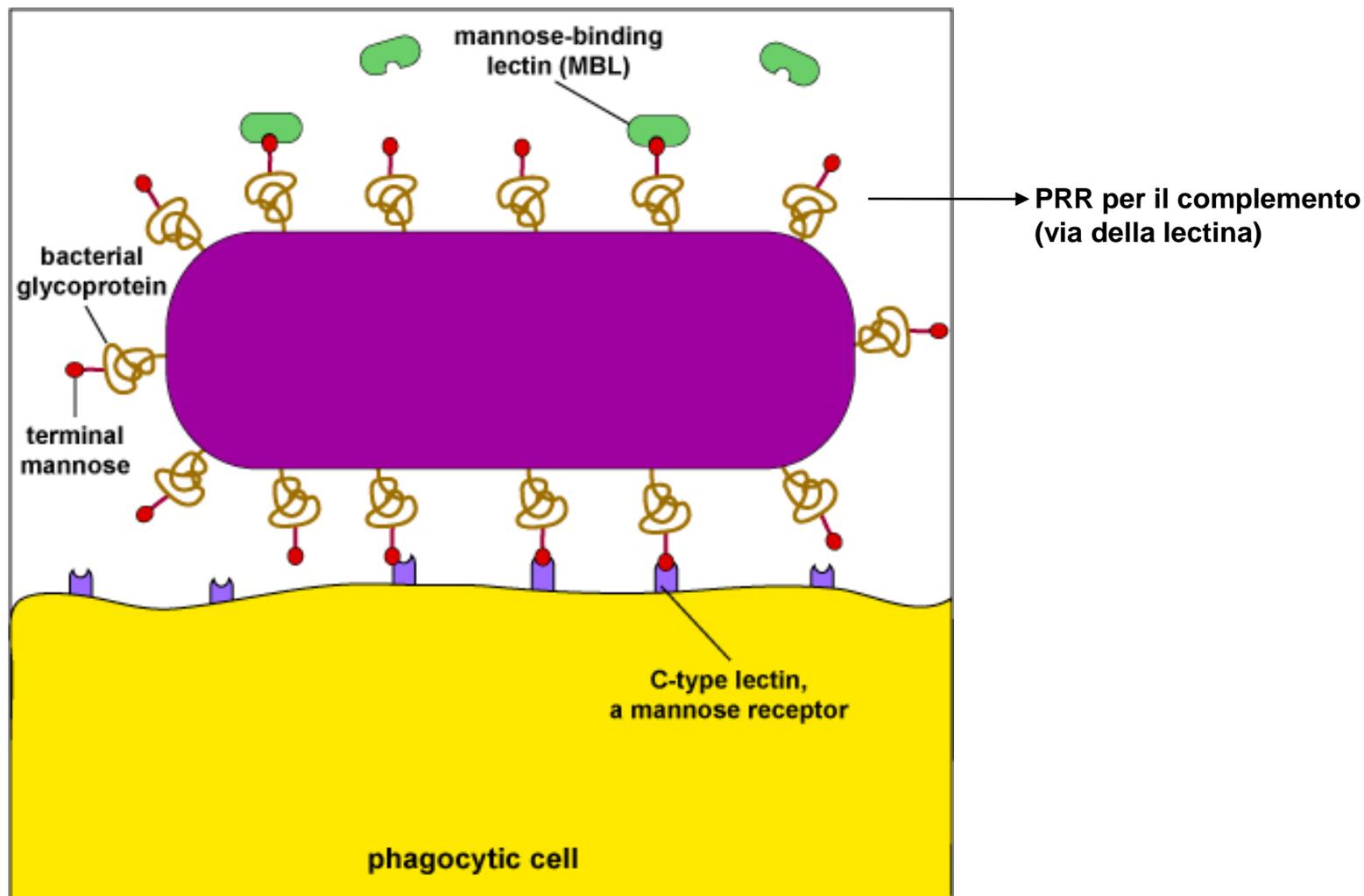
(TLR) espressi sulla superficie di cellule che mediano l'immunità innata (macrofagi, neutrofili) ma anche su cellule epiteliali del tratto epiteliale e respiratorio *agiscono regolando una risposta trascrizionale*

Alcuni TLR (TLR-1,-2,-4,-5,-6) sono recettori transmembrana, riconoscono molecole espresse dai batteri o virus e dopo il inducono l'attivazione di geni coinvolti nell'immunità innata (citochine infiammatorie, molecole di adesione all'endotelio, etc), alcuni mediano la fagocitosi

... **altri sono intra-endosomiali**



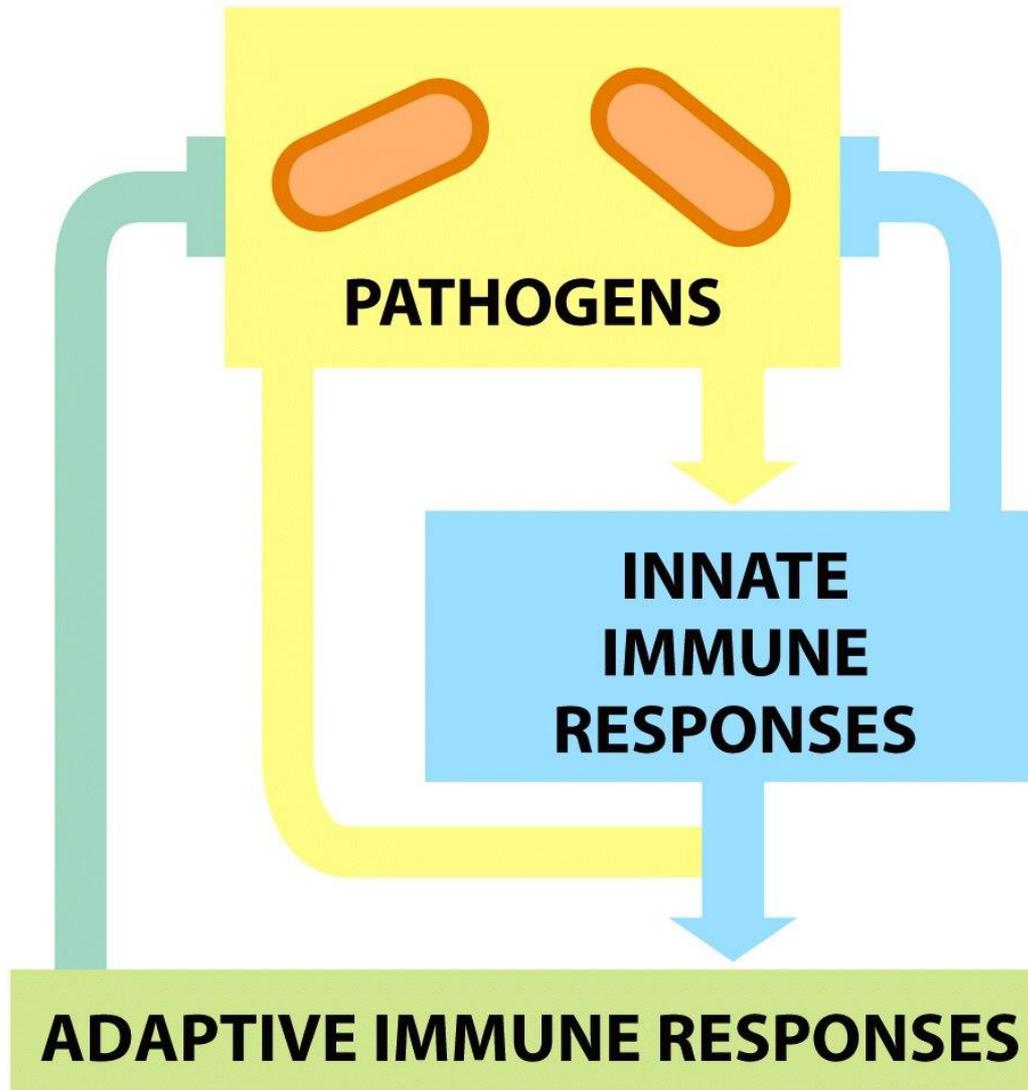
Esempio di PRR che inducono la fagocitosi: la *Lectina C* o recettore per il mannosio



Le **lectine di tipo C** sono proteine transmembrana calcio-dipendenti che **legano alcuni polisaccaridi batterici**: recettore per il mannosio (in pareti cellulari batteriche)
Sono espresse da **macrofagi e cellule dendritiche**.

IMMUNITA' ADATTATIVA

La risposta adattativa viene stimolata dalla risposta innata, oltre che dal patogeno direttamente



Immunità adattativa

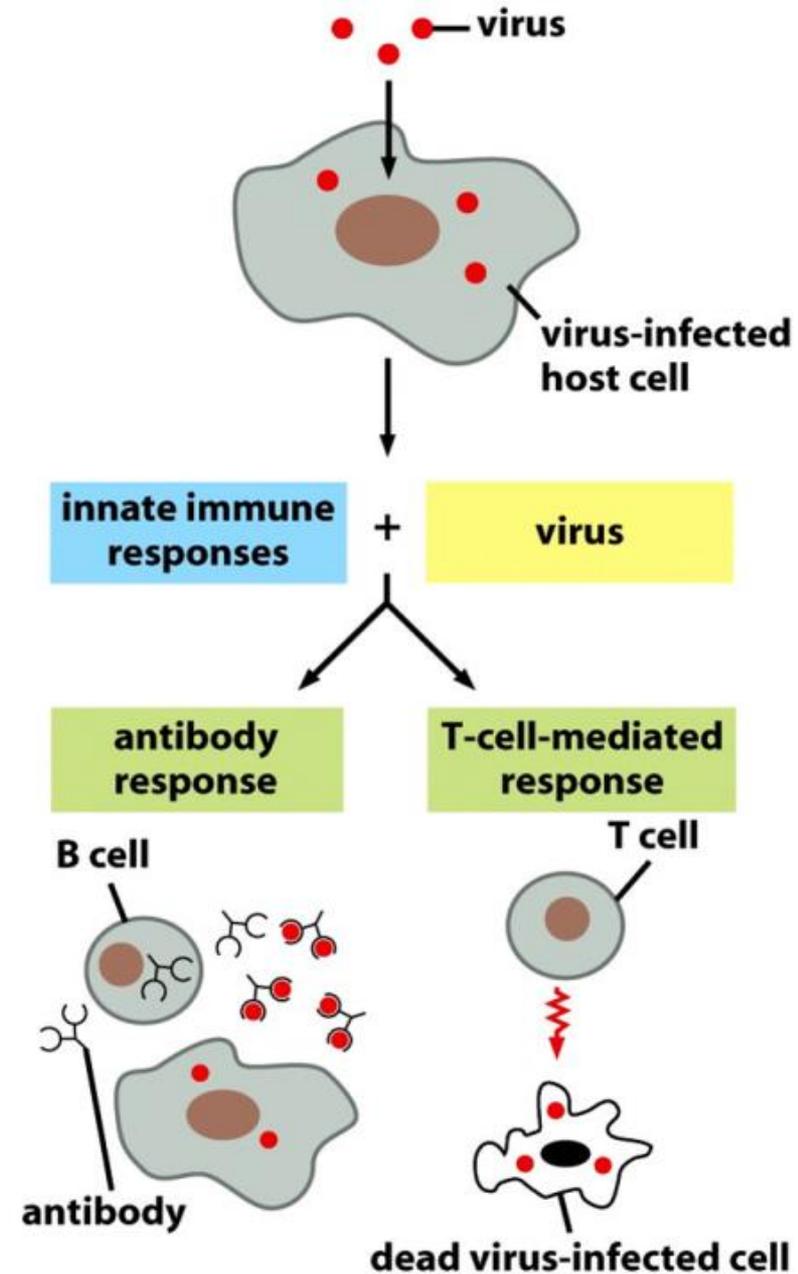
Risposta altamente specifica per milioni di antigeni diversi **che si basa:**

- sul riconoscimento di un antigene (*non self*)
- sulla conoscenza del *self*

Due tipi di risposte:

1. umorale, legata alla produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.

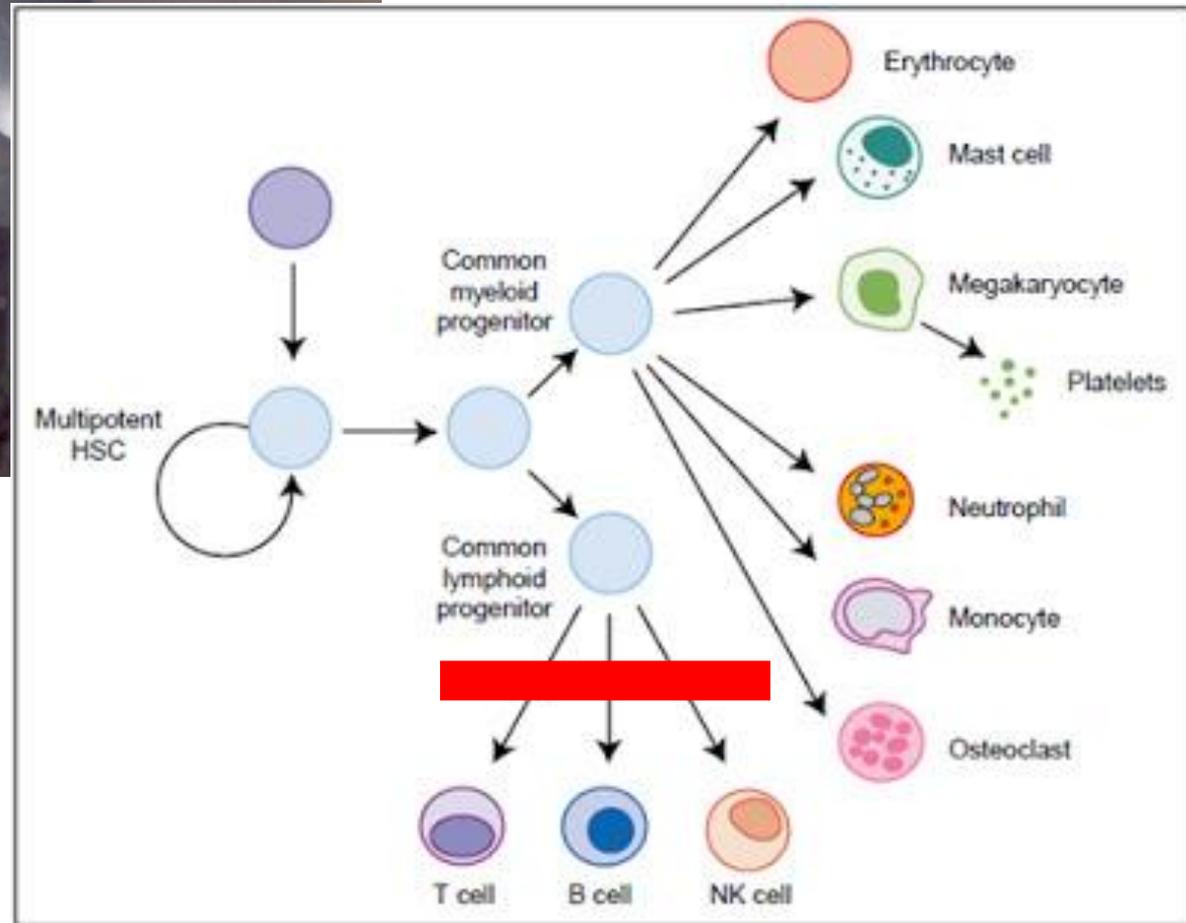
1. cellulare, orchestrata dai linfociti T, che porta a distruzione dell'agente patogeno da parte di cellule *killer*



Immunodeficienza congenita (ADA-SCID, SCID-X...)

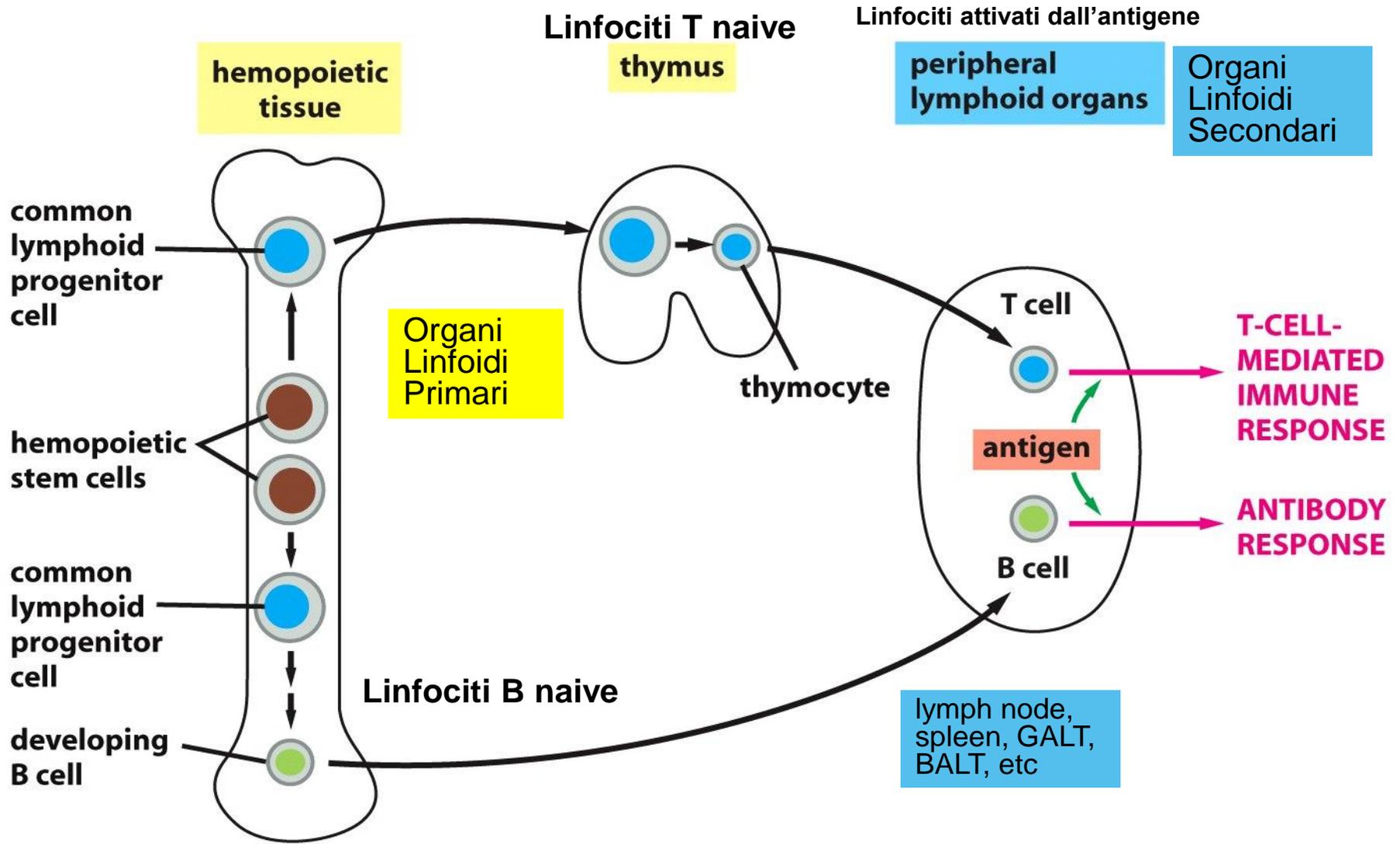


Queste sindromi sono causate dalla mutazione di un gene che impedisce lo sviluppo dei linfociti (Adenosina Deaminasi, Recettore dell'IL2, etc.)

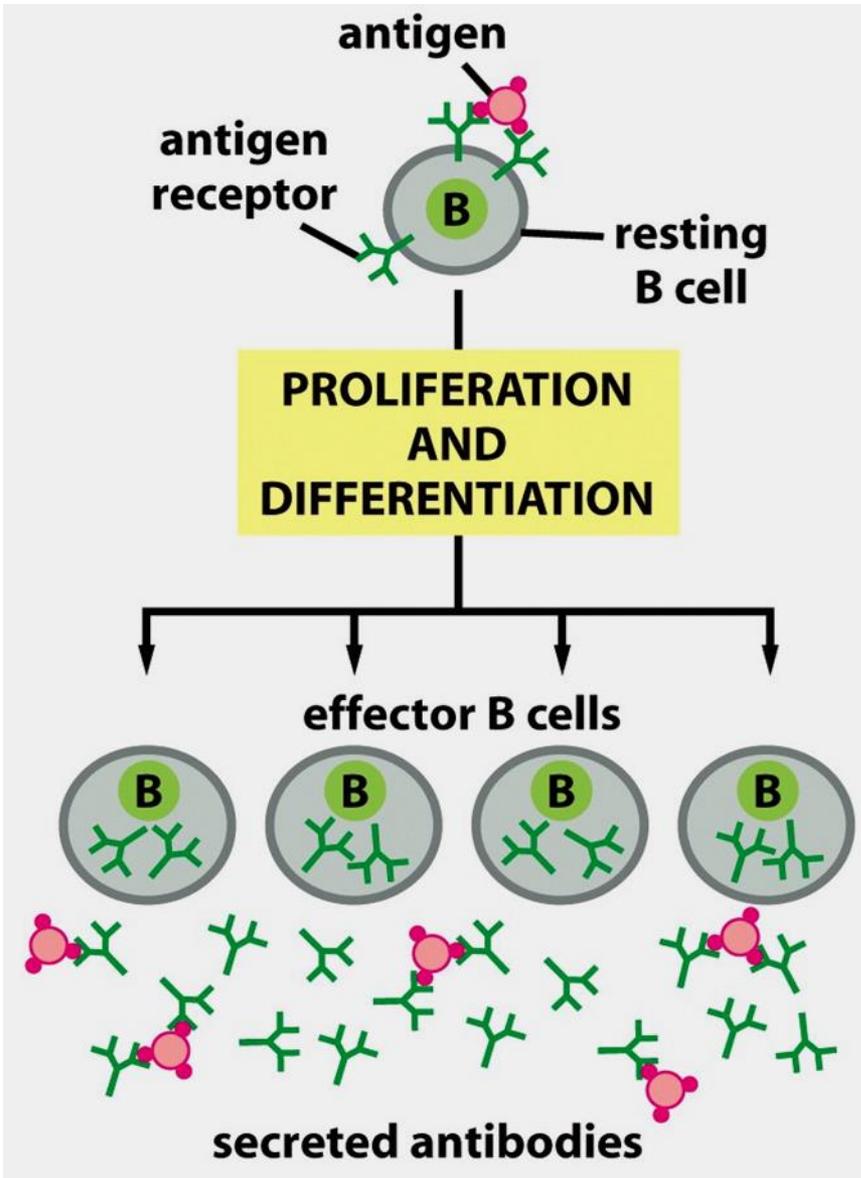


Completa mancanza di
risposte immunitarie adattative

I linfociti T e B si originano e svolgono la propria funzione in organi diversi



LINFOCITI B



La **prima forma di anticorpo** prodotta da una cellula B *naive* non viene secreta, ma è **inserita nella membrana plasmatica e funziona da recettore per un certo Ag: viene «determinato» a reagire contro un certo Ag ancora prima di venirne a contatto**

Le cellule B hanno circa 10^5 di questi recettori sulla membrana

Quando **incontra il suo specifico antigene**, il linfocita B **prolifera** e le cellule del clone che ne deriva diventano, **cellule effettrici secernenti quantità elevate di anticorpi plasmacellule** (5000 per cellula al secondo).

La gran parte delle plasmacellule durano in vita parecchi giorni ma poi muoiono; alcune si localizzano nel midollo osseo dove rimangono in vita per mesi o anni secernendo anticorpi.

Gli anticorpi costituiscono il 20 % del proteine totali del plasma

Anticorpo: due catene leggere identiche (L) e due identiche pesanti (H) legati da ponti disolfuro

Le catene leggere possono essere di tipo κ o di tipo γ

Le catene pesanti possono essere: γ , α , μ , δ , ϵ (determinano le classi di Ig)

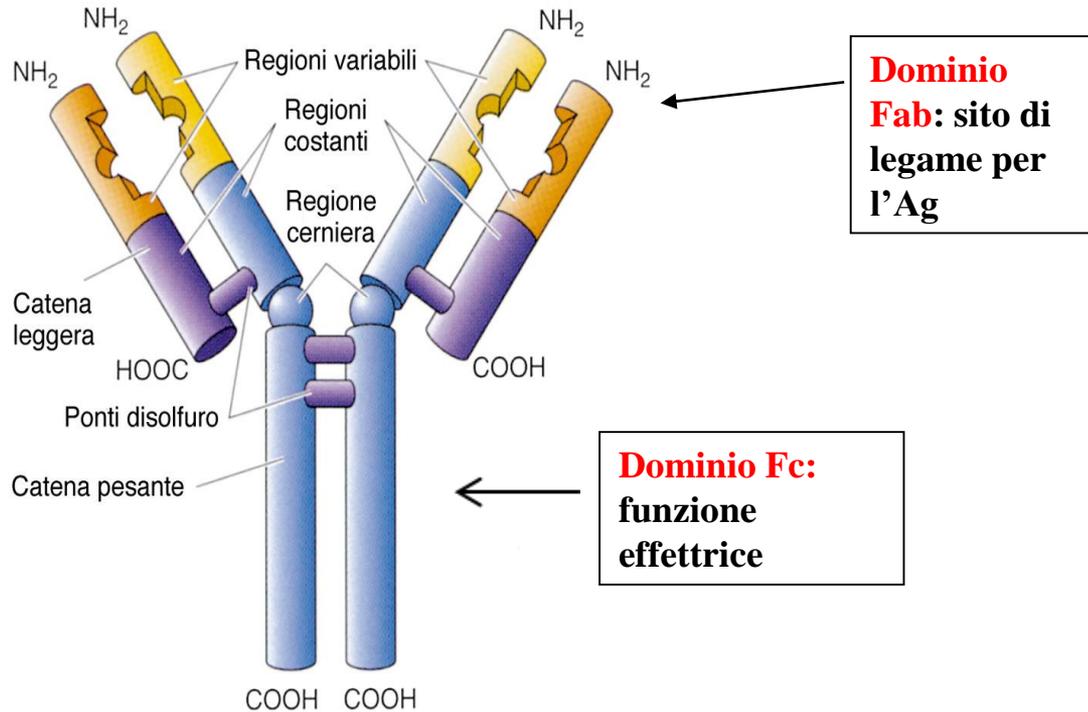
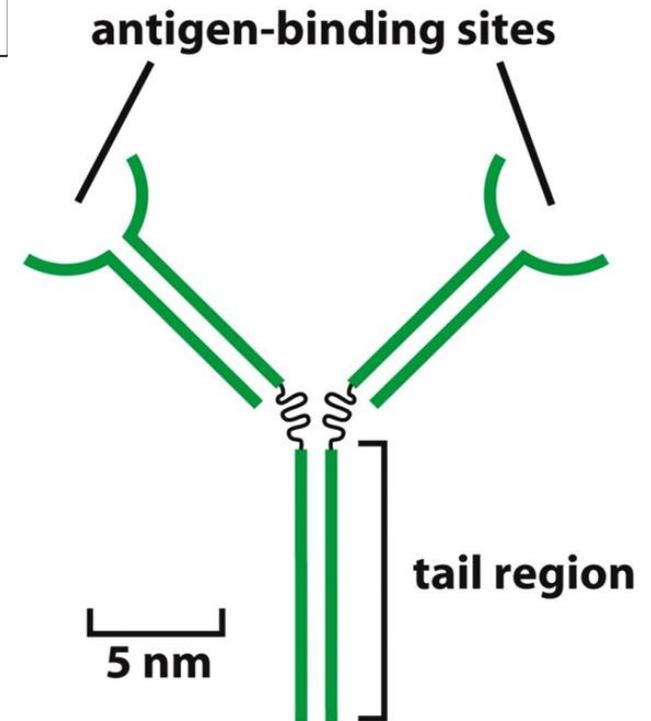
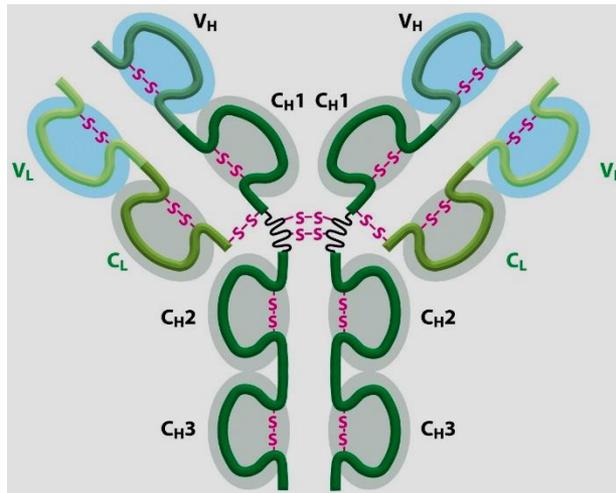
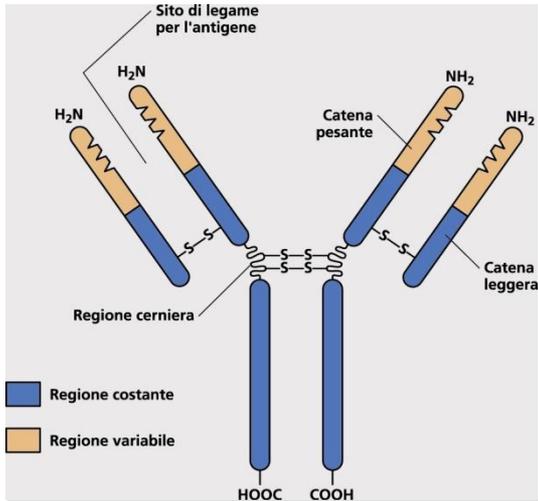


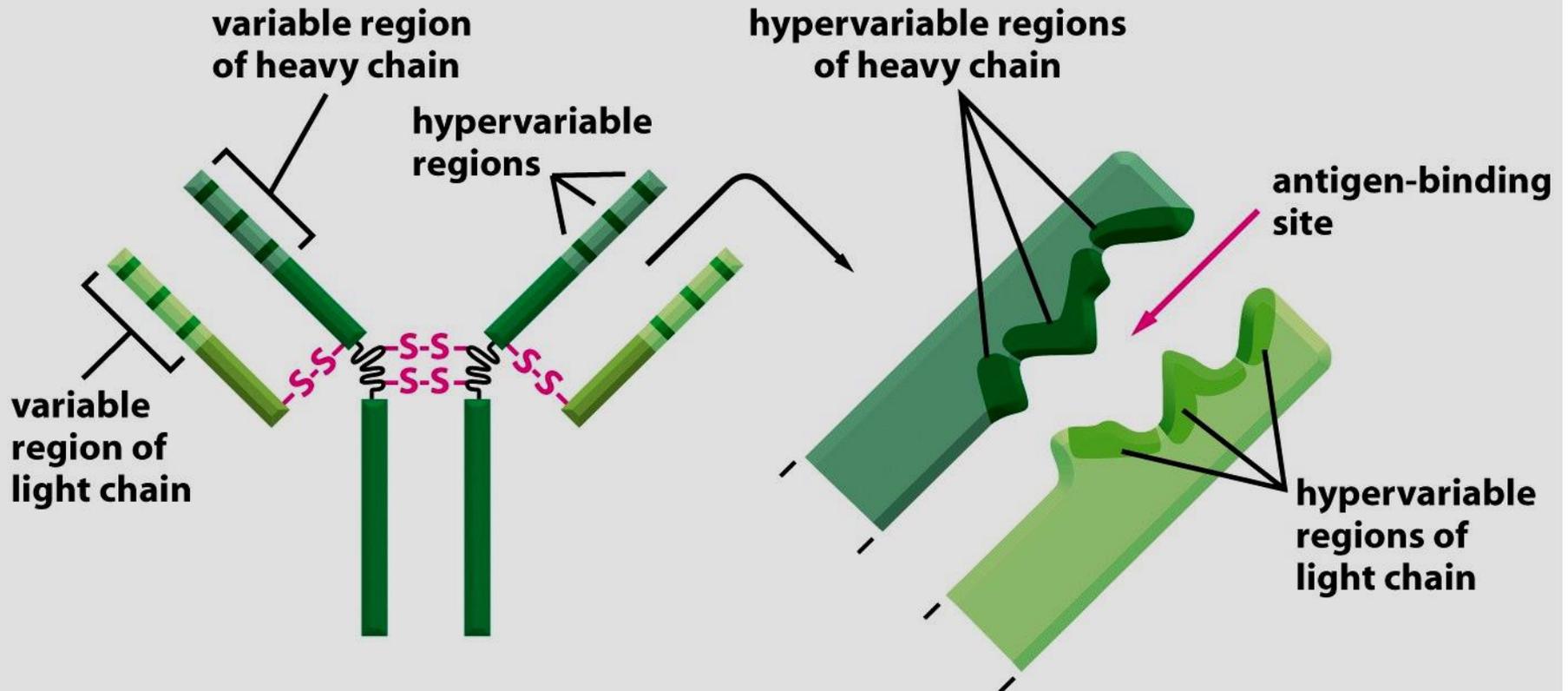
Figura 12-1



REGIONE VARIABILE DEGLI ANTICORPI



Sistemi particolari di controllo fanno sì che **una cellula B produca soltanto un tipo di anticorpo**, quindi con una definita catena leggera e con una specifiche sequenze delle parti variabili delle catene leggere e pesanti.



Cinque classi di Anticorpi e numerose sottoclassi

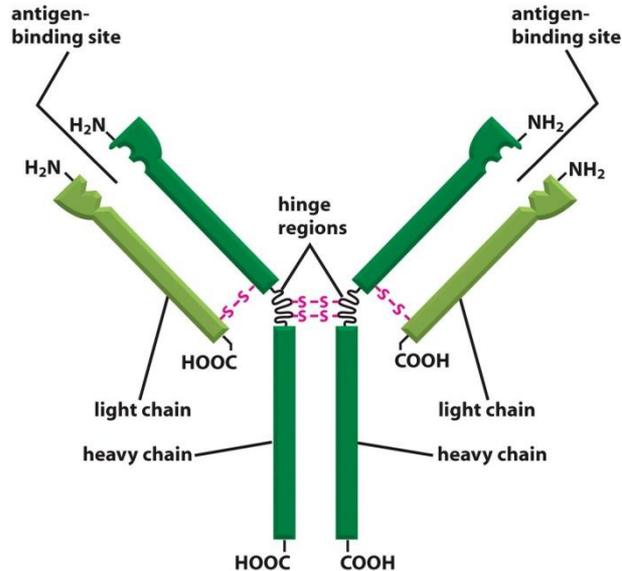


Figure 25-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

IgG, IgD, IgE

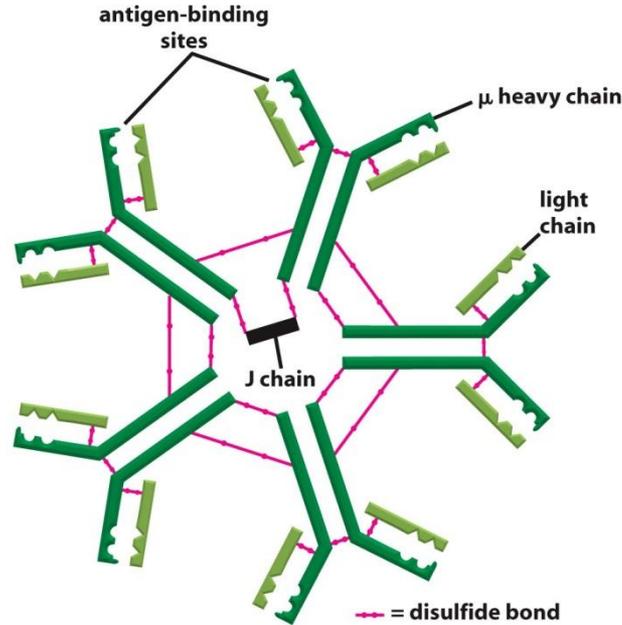


Figure 25-23 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

IgM: pentameri legati da catene Joining

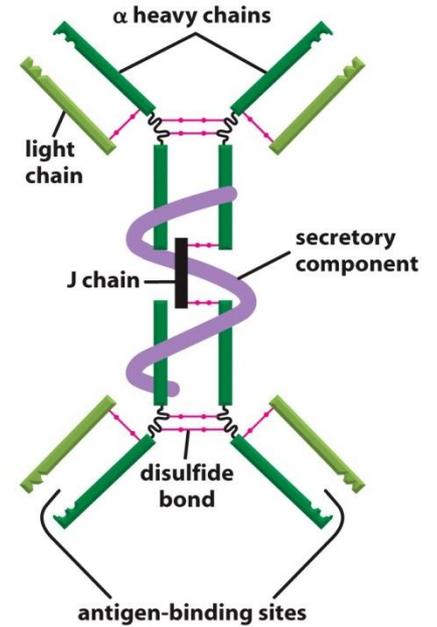
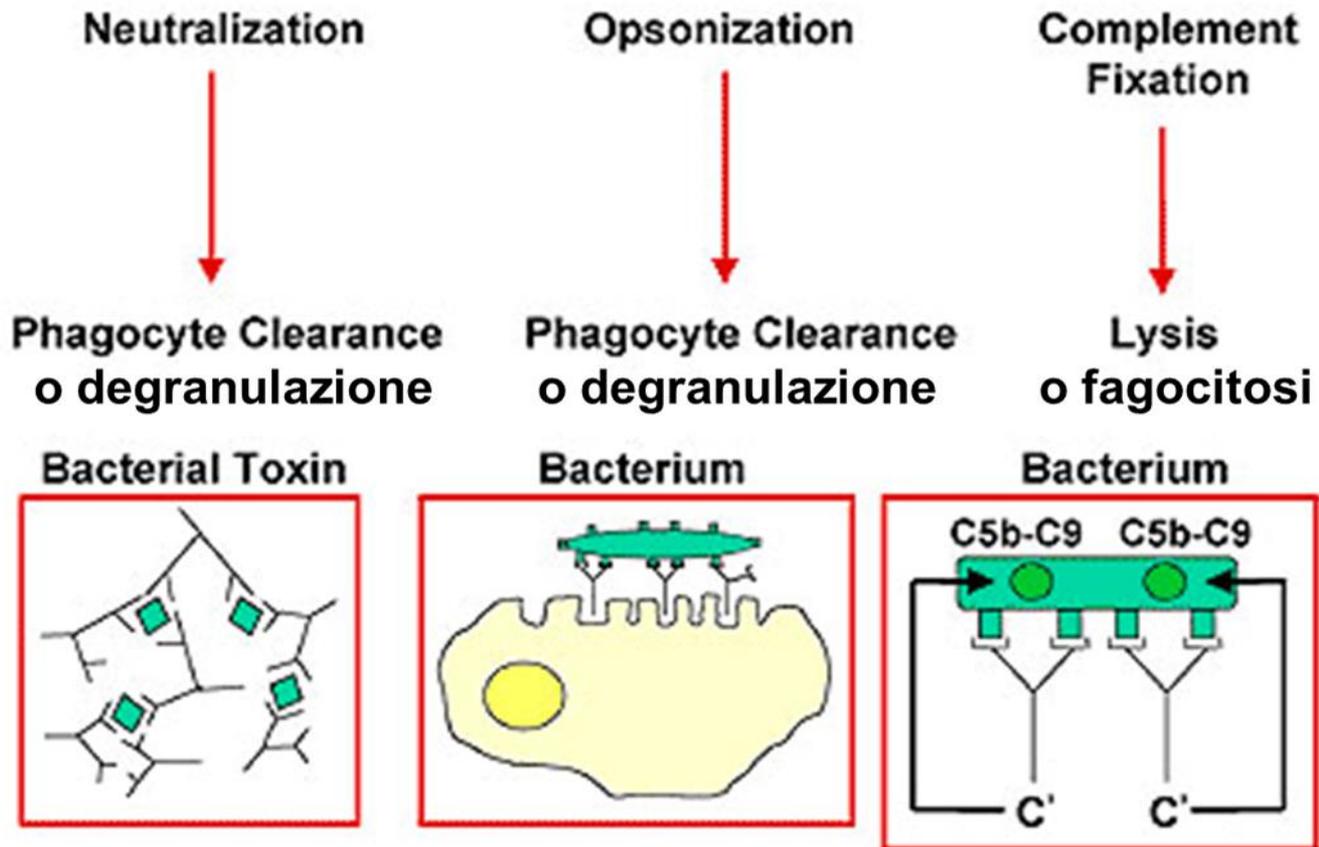


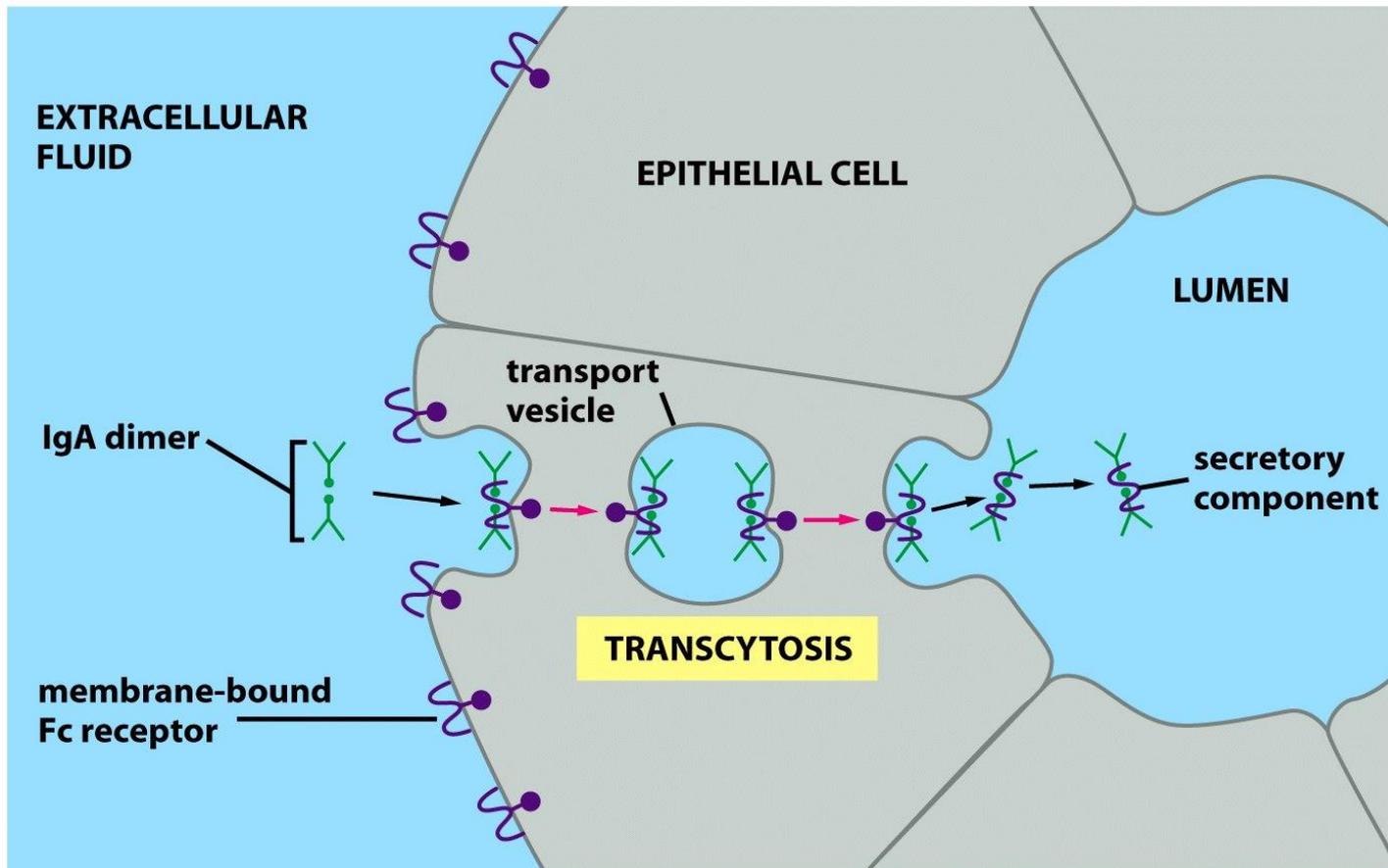
Figure 25-25 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

IgA: monomeri assemblati in dimeri; nelle secrezioni

Eliminazione dell'antigene



Alcune sottoclassi sono in grado di attraversare per transitosi le cellule della placenta e quelle dell'intestino legandosi ai recettori per Fc



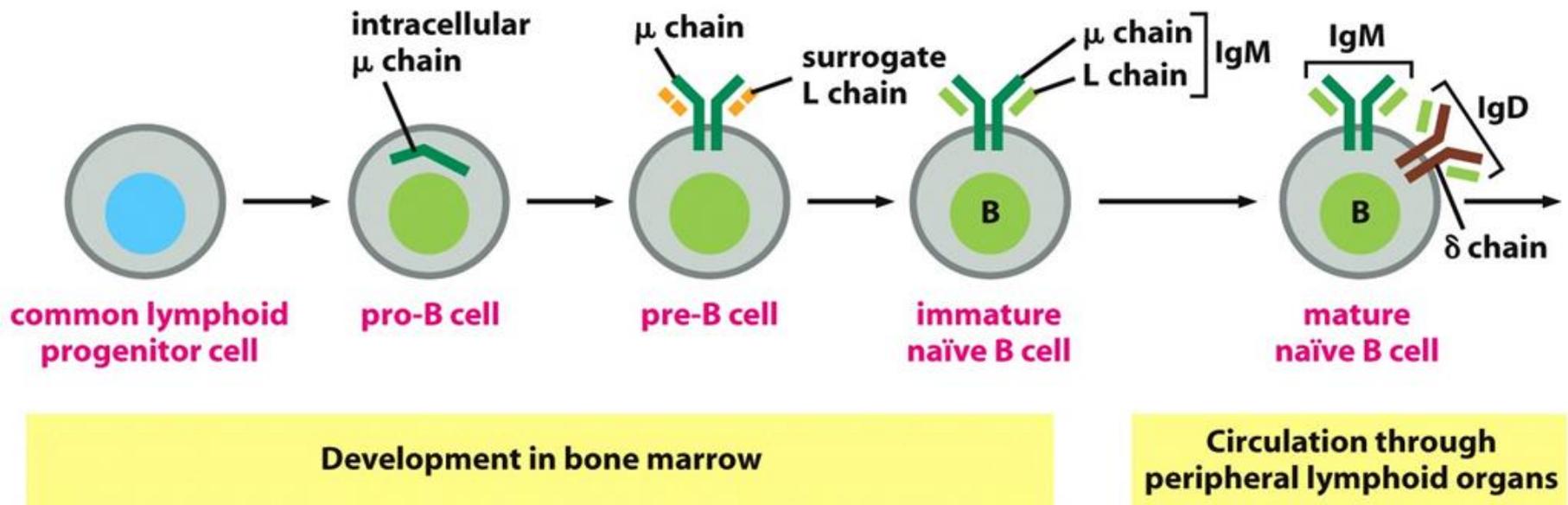
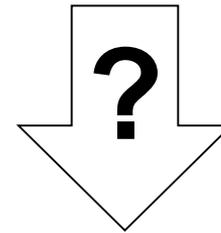
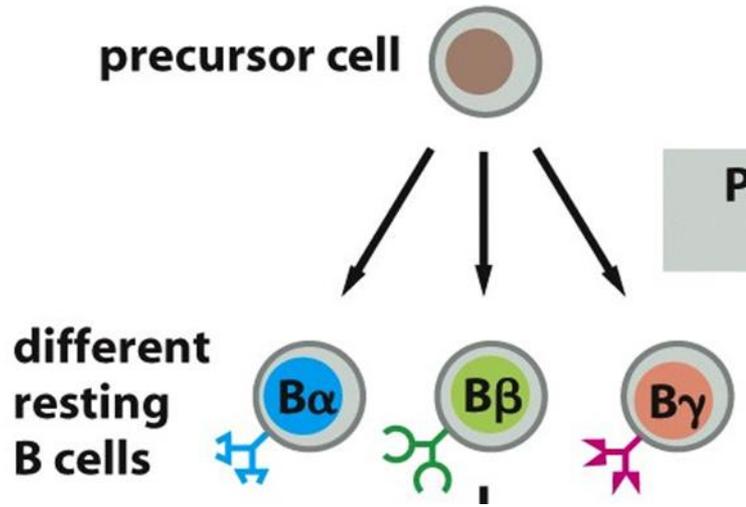


Figure 25-22 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Le prime cellule che producono Ig producono catene μ e quindi IgM o una IgD che, inserendosi sulla membrana cellulare, diventano il loro primo recettore (BCR, beta cell receptor)

OGNI LINFOCITA B PRODUCE UN ANTICORPO DIVERSO

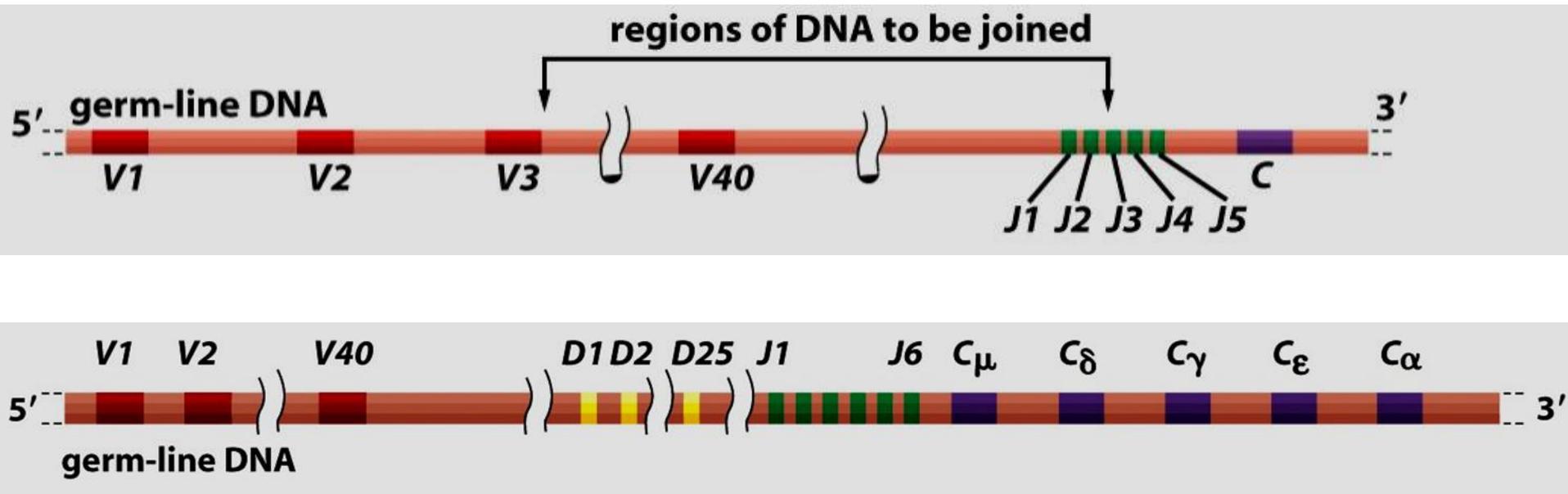
Genoma comune a tutte le cellule somatiche



Anticorpi (e quindi *geni codificanti* per gli anticorpi) differenti tra loro

Avviene un processo di ricombinazione somatica del DNA genomico

GENERAZIONE DELLA VARIABILITA' DEGLI ANTICORPI



Nella linea germinale i **geni delle catene leggere** codificano:

- 40 **possibili** segmenti variabili (V).
- 5 corti **segmenti di connessione** (J, *joining segments*)
- una **parte costante** C della catena leggera.

I **geni delle catene pesanti** presentano un'ulteriore regione che codifica per 25 possibili **segmenti di diversità** (D, *diversity*) e 5 diverse **parti costanti** C

GENERAZIONE DELLA VARIABILITA' DEGLI ANTICORPI

Durante il suo sviluppo, in ogni linfocita B:

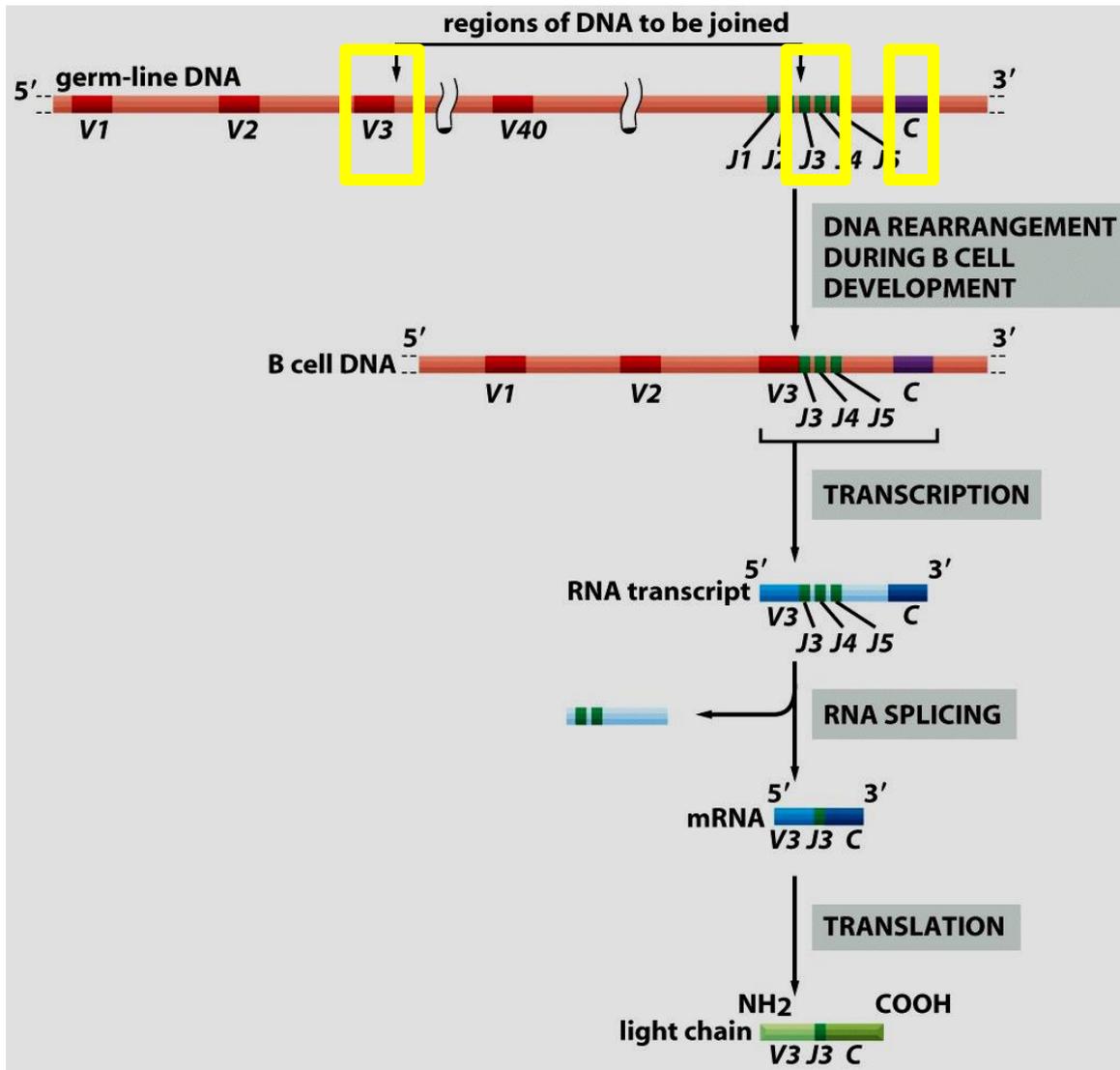
A) Viene scelto solo un allele per la catena H e L

B) Viene ricombinata la sequenza codificante mantenendo UNA SOLA delle possibili varianti (**diversificazione combinatoria VDJ**)

C) La ricombinazione del DNA avviene in maniera volutamente imprecisa, in modo che il numero dei possibili siti aumenta a 10^{12}

D) Esistono inoltre meccanismi di **ipermutazione somatica** dopo che la cellula B ha incontrato l'antigene

E) Durante la maturazione Ag-dipendente si osserva il fenomeno del **class-switching**

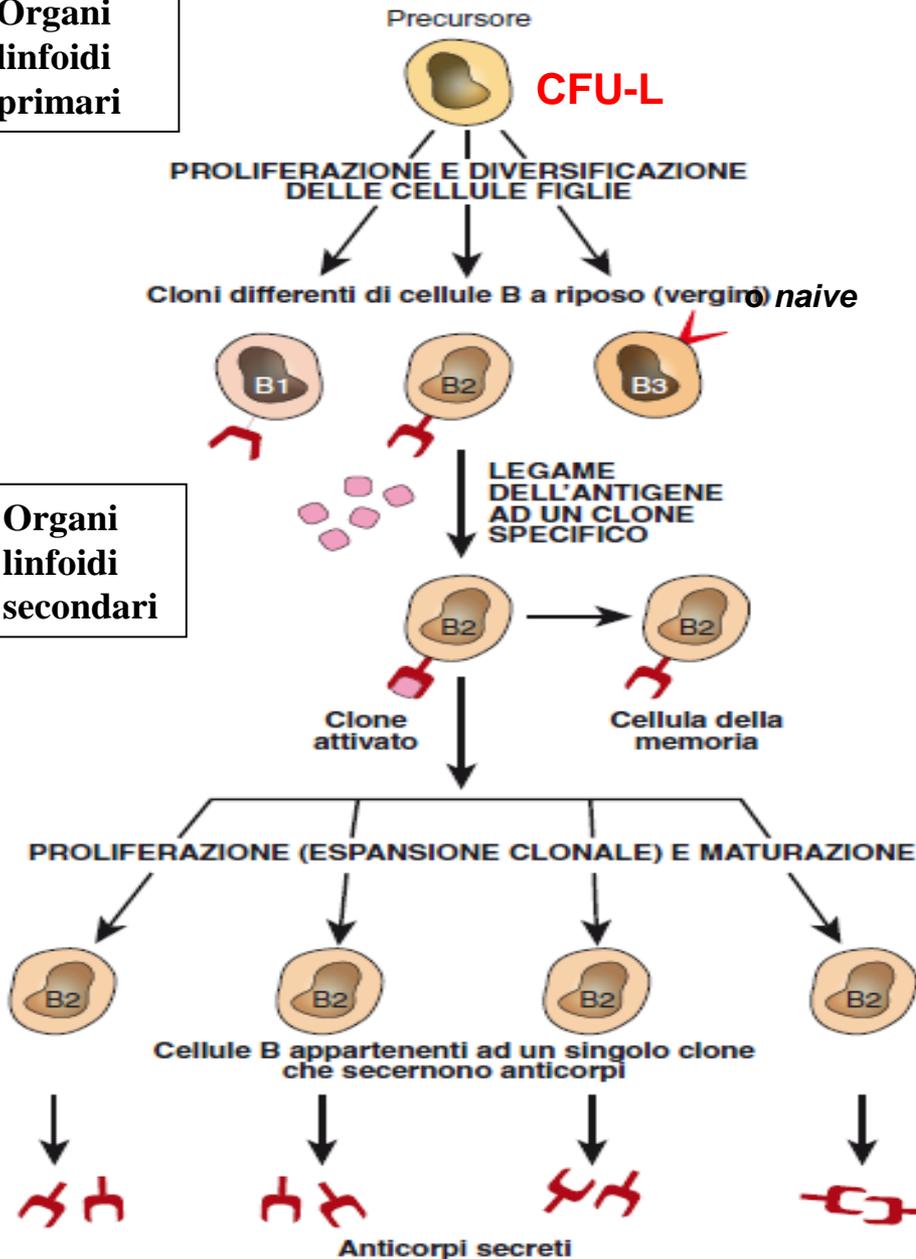


TEORIA DELLA SELEZIONE CLONALE

Due fasi:

Organi linfoidi primari

Organi linfoidi secondari



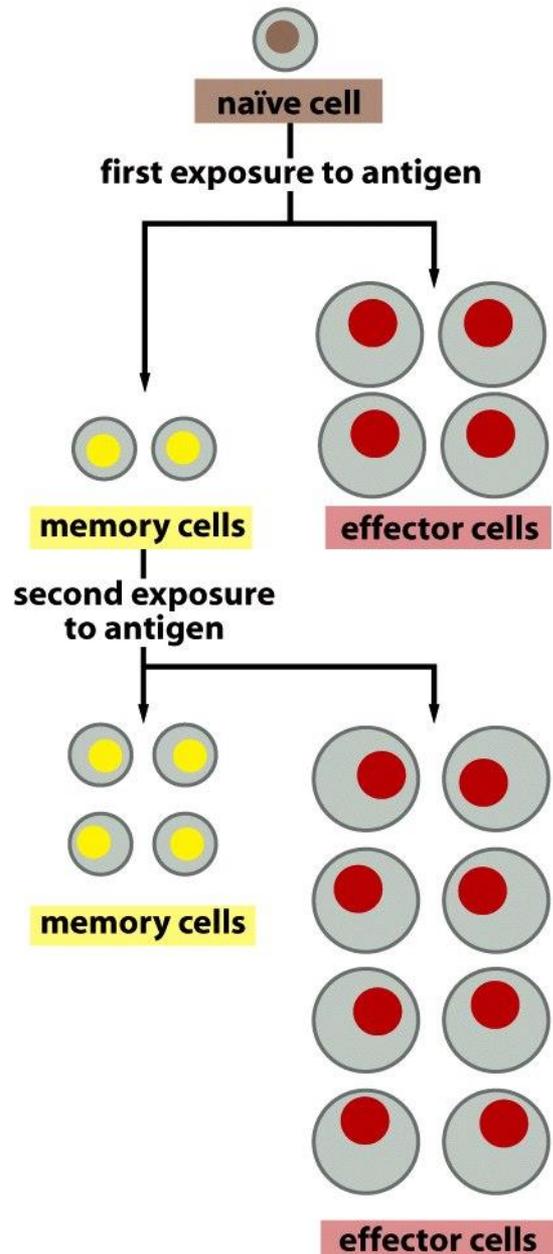
1) In **organi linfoidi primari**, generazione di un'enorme varietà di linfociti, in modo casuale, che producono UN anticorpo (recettore). Il **processo è indipendente dall'esposizione all'antigene**

Tanti linfociti = tanti Ac diversi = tanti possibili Ag riconosciuti

2) Successivamente, in un **organo linfoide secondario**, l'incontro ed il legame con un antigene al recettore **seleziona** e attiva il linfocita in grado di riconoscerlo, facendolo proliferare (**espansione clonale**) e trasformare in una plasmacellula oppure in una cellula della memoria

La capacità di rispondere all'antigene pre-esiste agli antigeni stessi ma poi viene ulteriormente raffinata (ipermutazione e successiva mutazione)

Il sistema immunitario adattivo mantiene la memoria del precedente incontro con un Ag



Nel caso di linfociti B, plasmacellule, a vita breve, che producono soprattutto IgM.

Nel corso della seconda esposizione ad un antigene, si originano **cellule B della memoria e plasmacellule a vita lunga**; queste ultime si stabiliscono nel midollo osseo

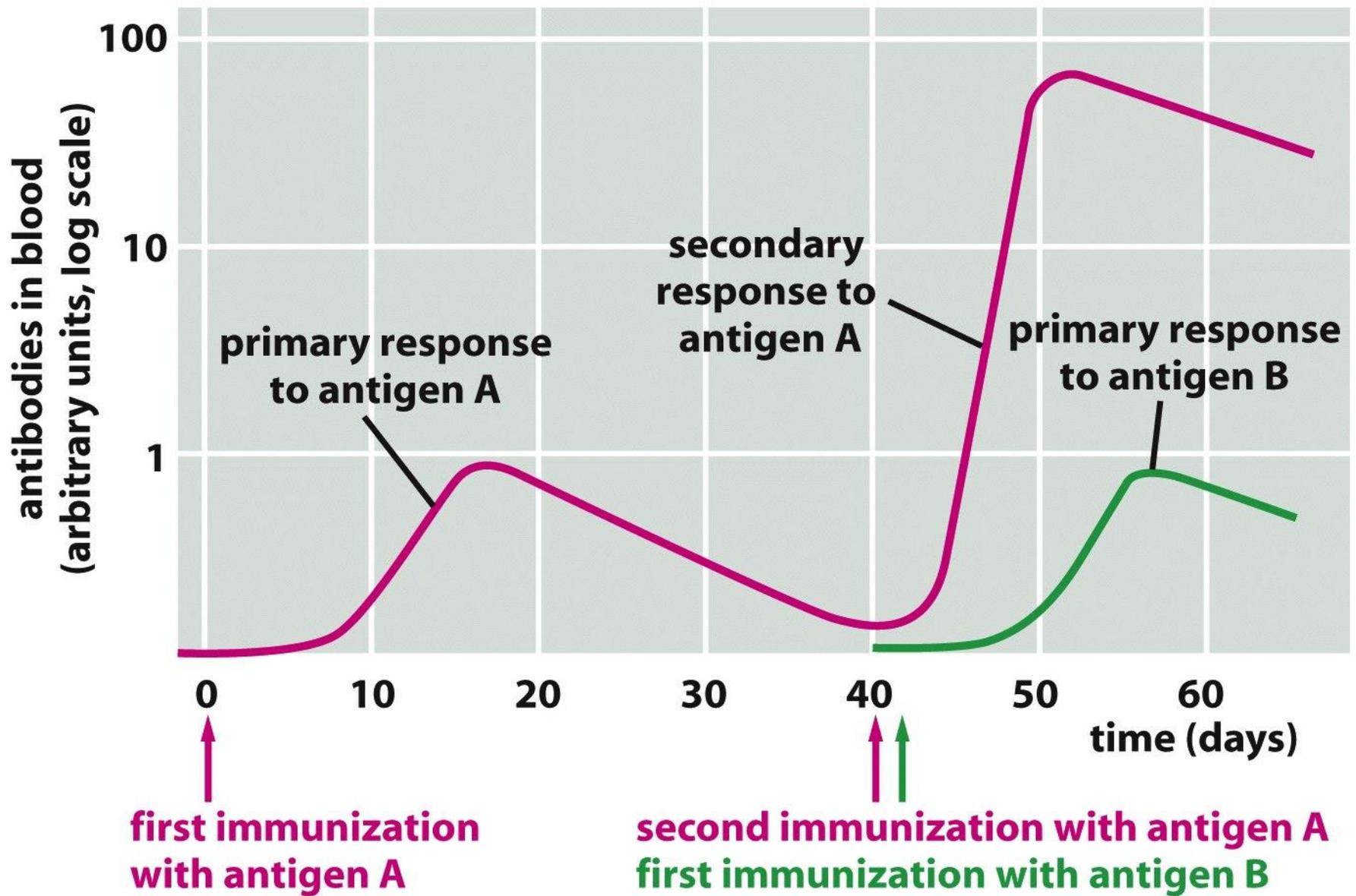


Figure 25-10 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

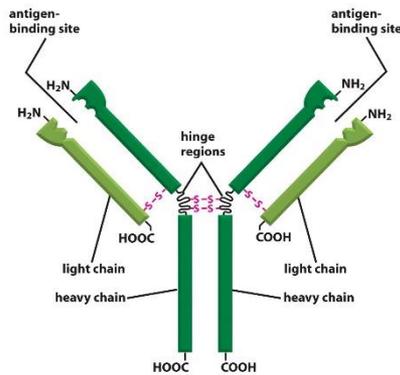
Dopo l'esposizione all'Ag, avviene il cambiamento di classe (class switching)

Risposta primaria : prevalentemente IgM, inizio IgG

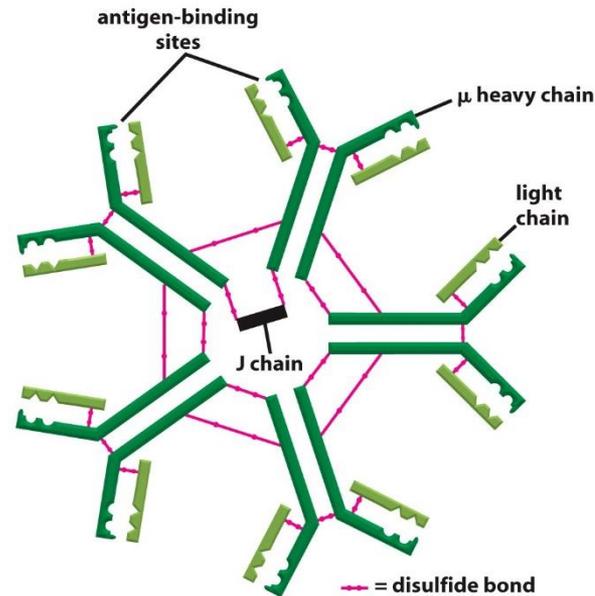
Risposta secondaria: prevalentemente IgG (più IgE, IgA)

Le due fasi sono indotte dalla presenza dell'antigene e, solitamente, richiedono, l'intervento di linfociti T helper.

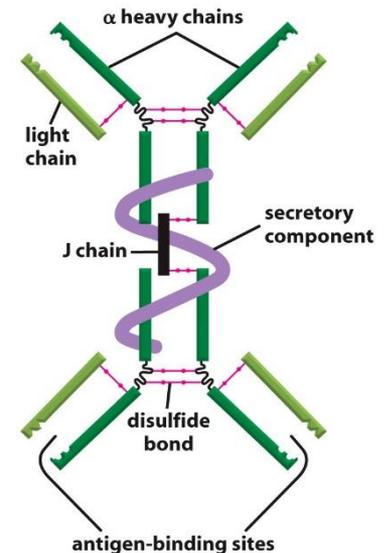
Risposta secondaria
IgD, IgG, IgE



Risposta primaria
IgM

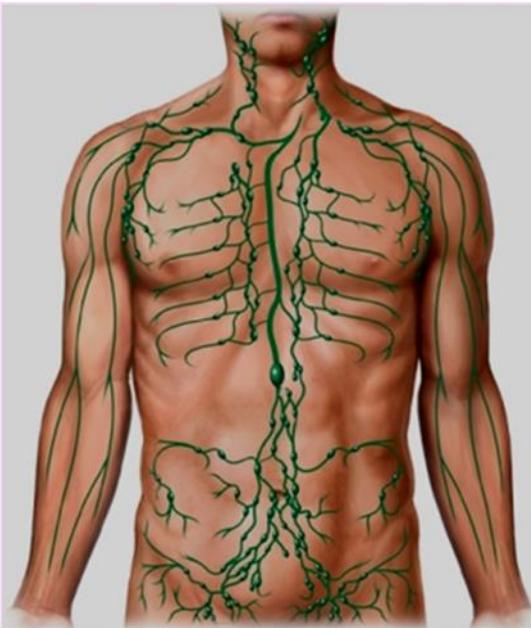


IgA



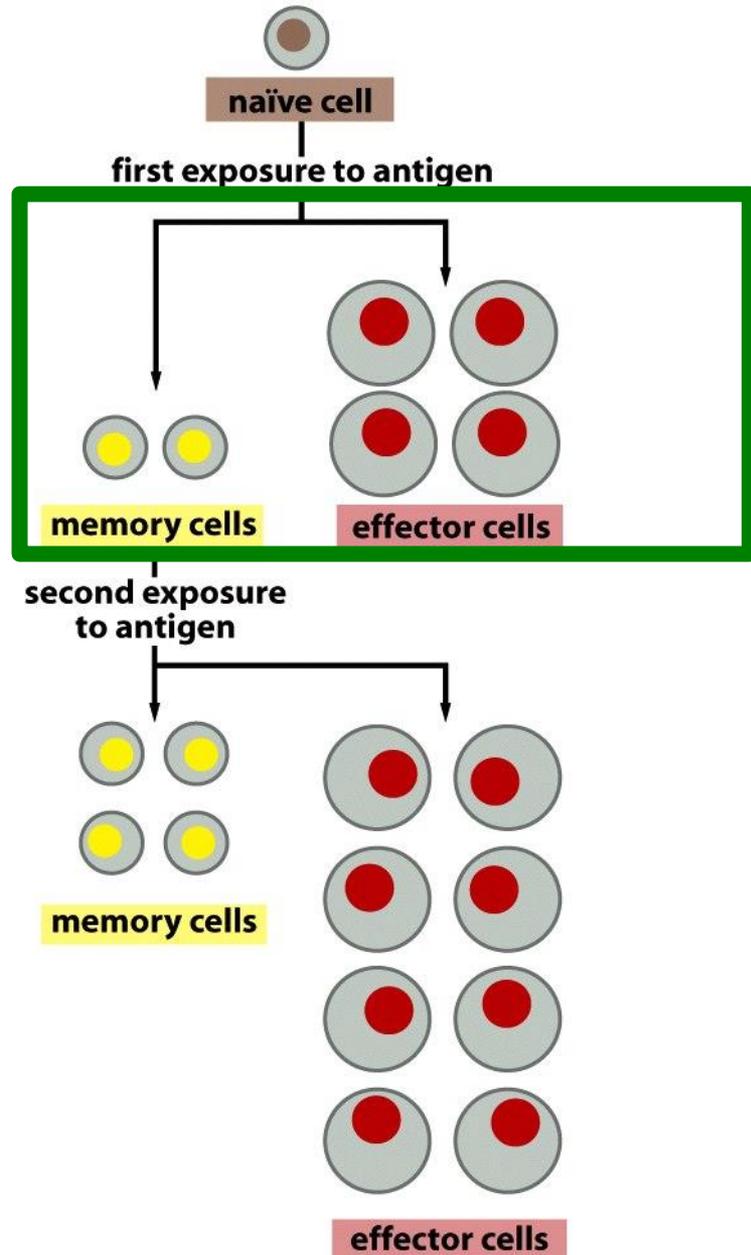
La prima esposizione all'antigene dei linfociti avviene nei linfonodi

Nei linfonodi



Linfonodi
Il corpo umano ne contiene 600-700.

Alcune aree del nostro organismo sono particolarmente ricche di linfonodi (pelvi, collo, ascelle, etc.)



Gli Ag arrivano ai linfonodi periferici (pelle, apparato respiratorio) **o agli organi linfoidi associati all'intestino o alla milza.**

I linfociti circolano continuamente tra un organo linfoide e l'altro tramite linfa e sangue. Questo ricircolo termina solo se **il linfocita viene attivato dal suo Ag** nel qual da origine a cellule effettrici (i linfociti B, anche a cellule della memoria)

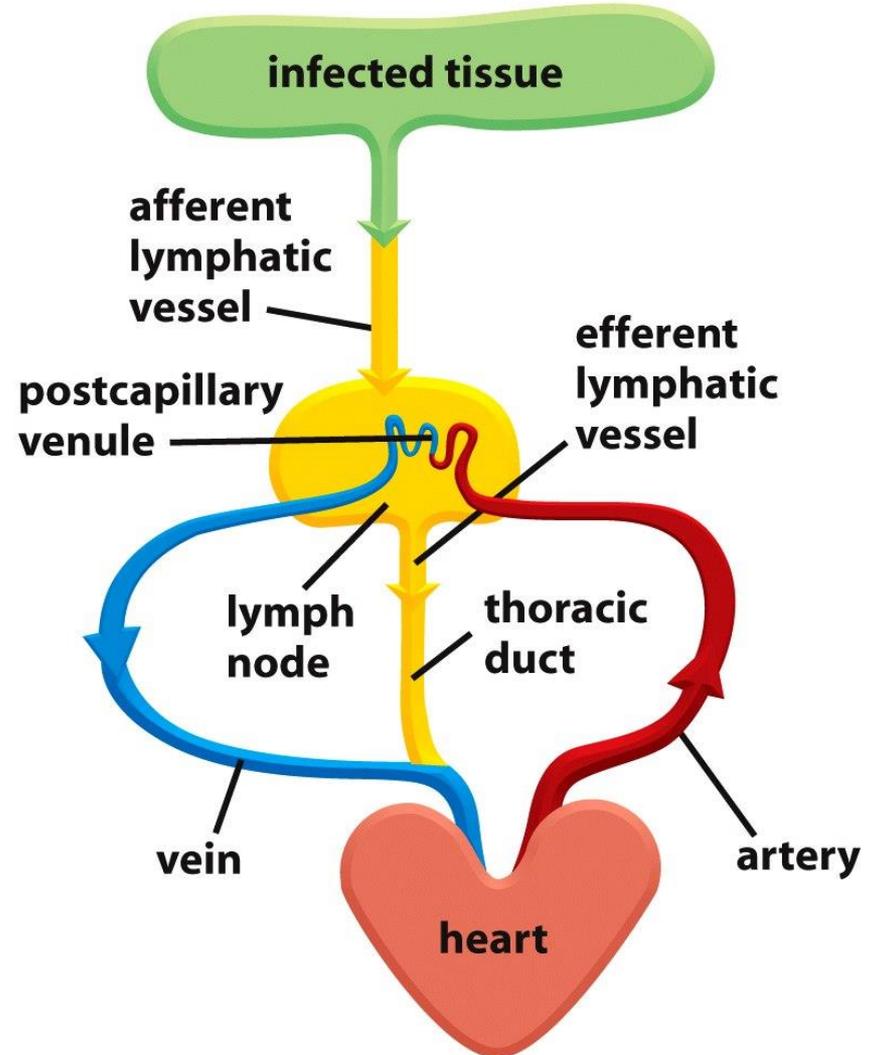
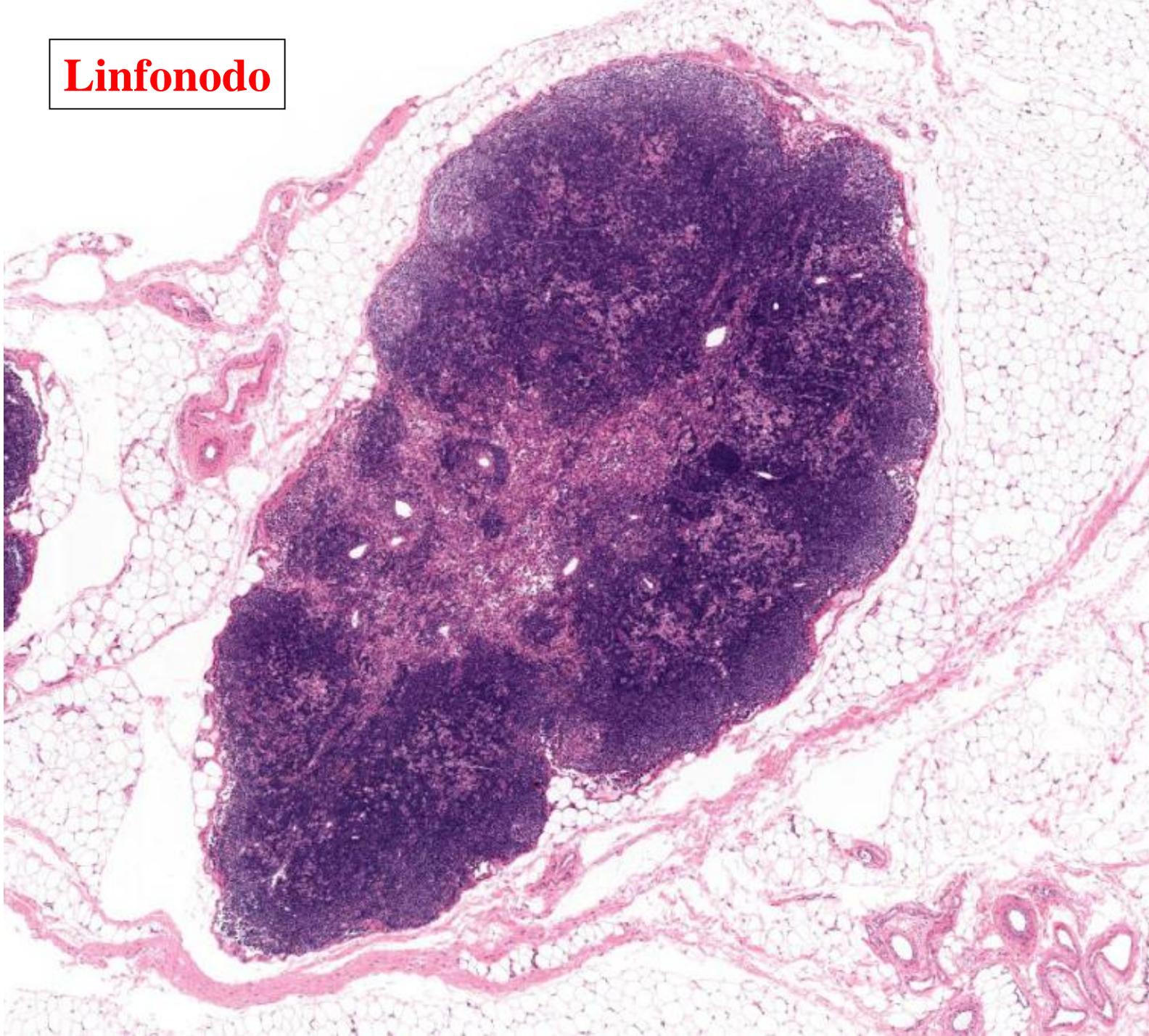
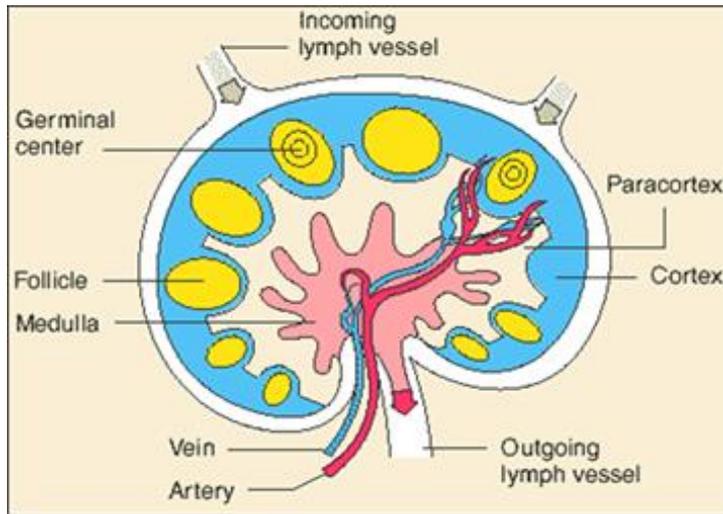


Figure 25-14 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Linfonodo

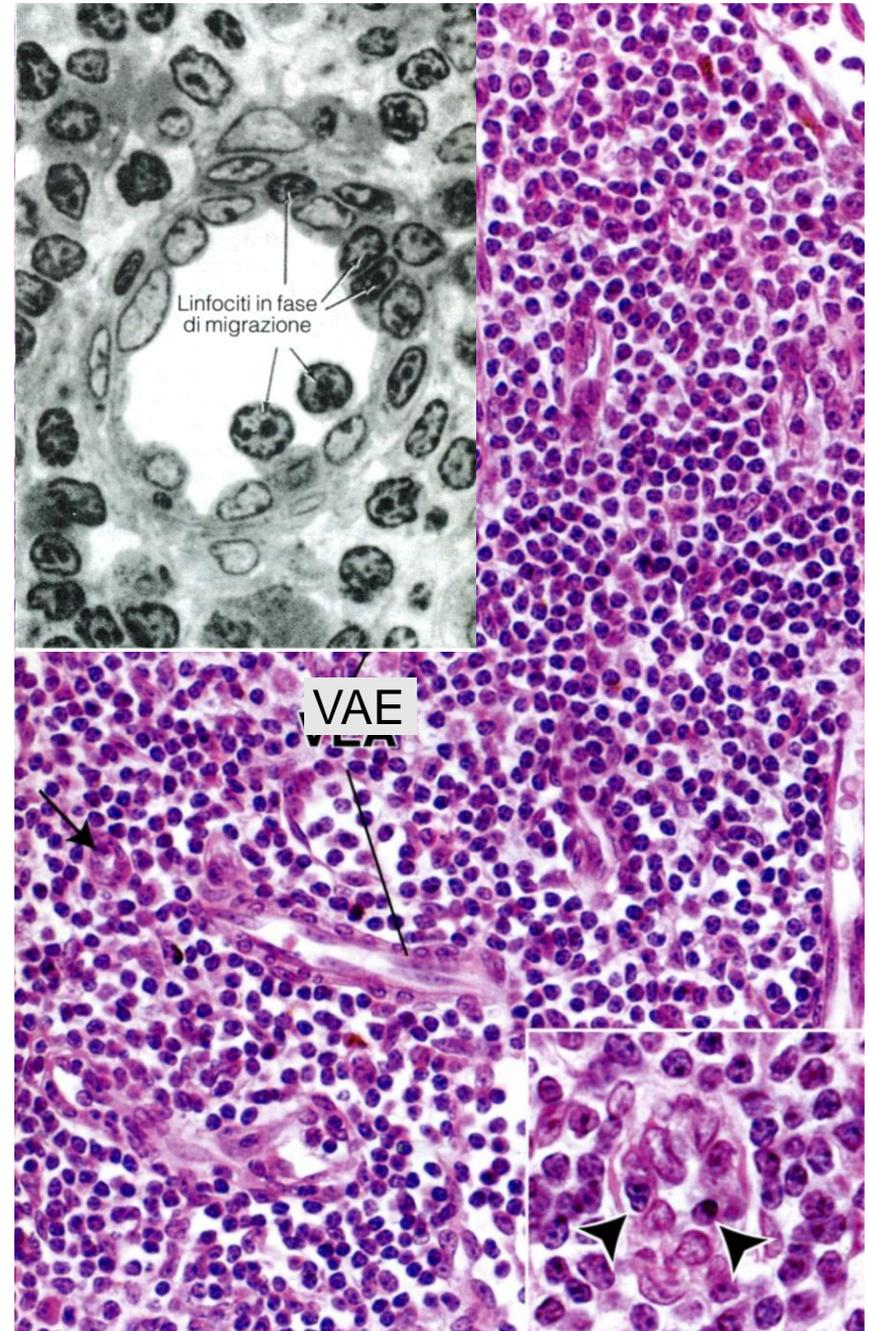


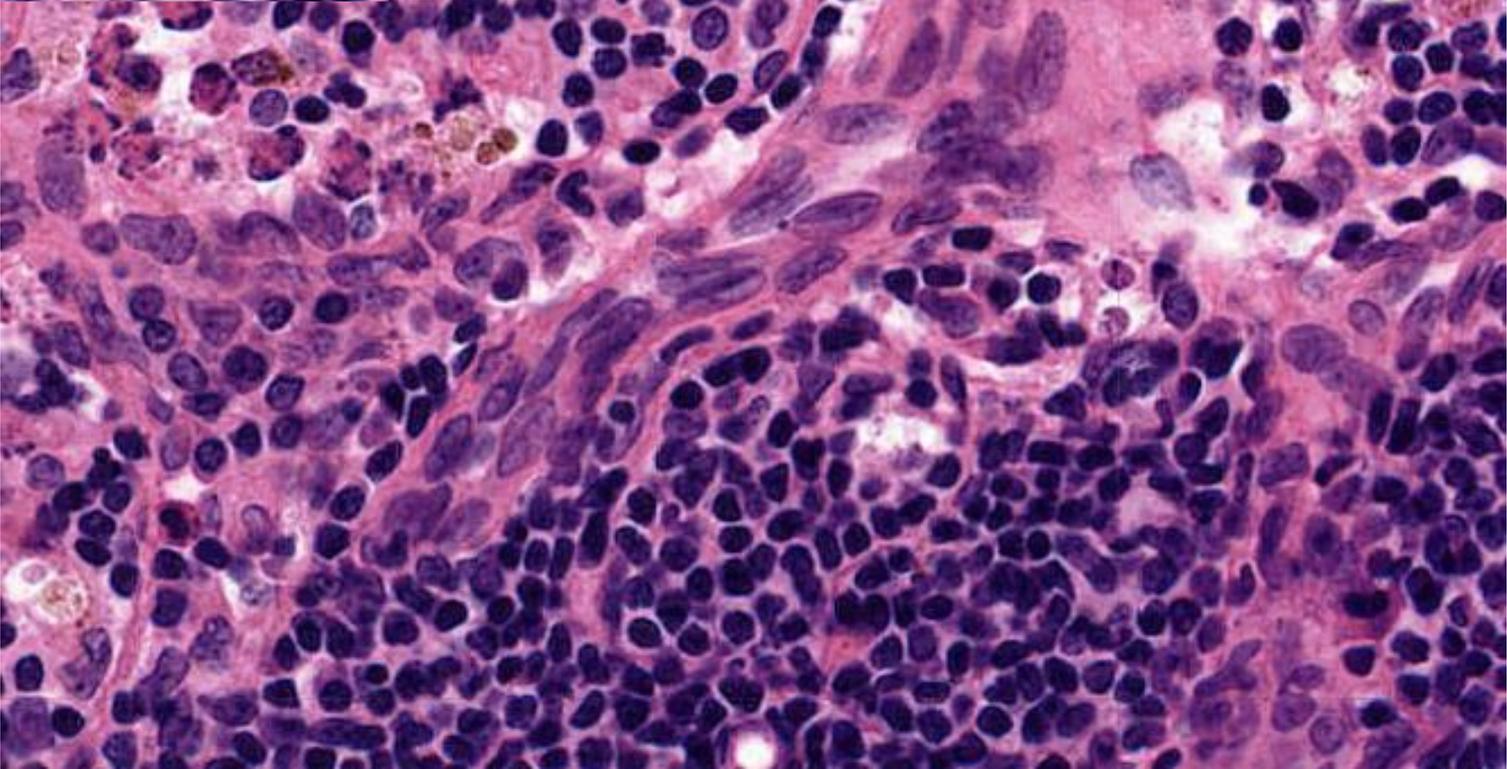
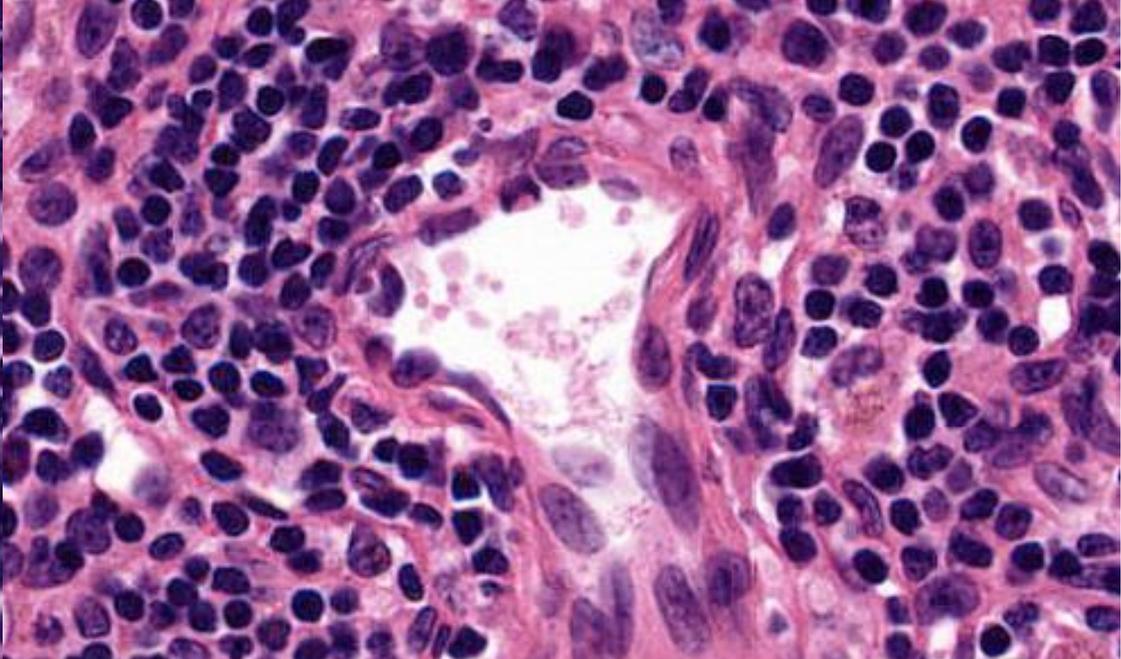
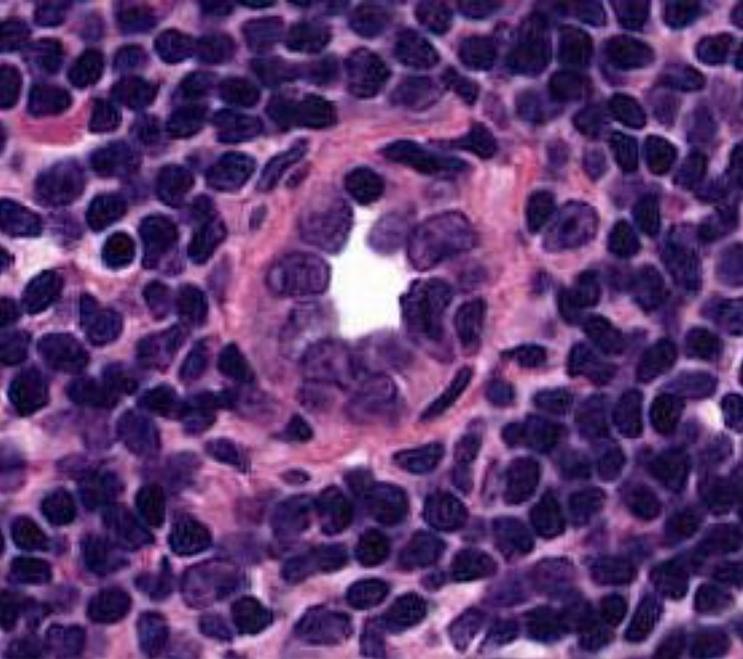
LINFONODO



I vasi del linfonodo presentano cellule alte, e per questo sono detti **vene ad alto endotelio** (VAE) sono siti di entrata dei linfociti nel linfonodo (paracorticale).

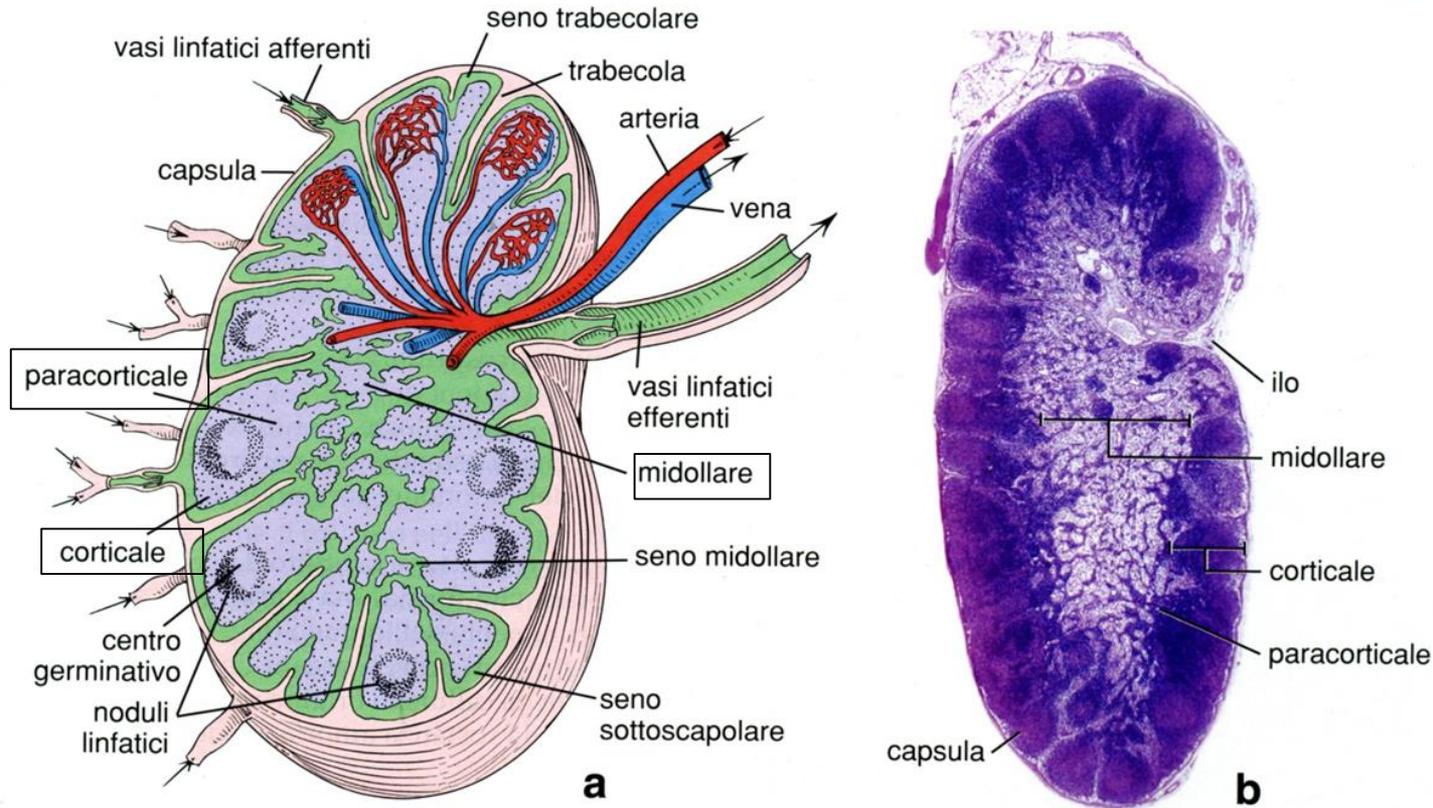
Sono uniche nel nostro organismo sia dal punto di vista strutturale che dal punto di vista funzionale: consentono la fuoriuscita fisiologica delle cellule linfocitarie





LINFONODI: stazioni di filtrazione della linfa.

Aggregazioni compatte e circoscritte di linfociti in cui si sviluppa la risposta **immunitaria** e si genera anche la memoria immunologica

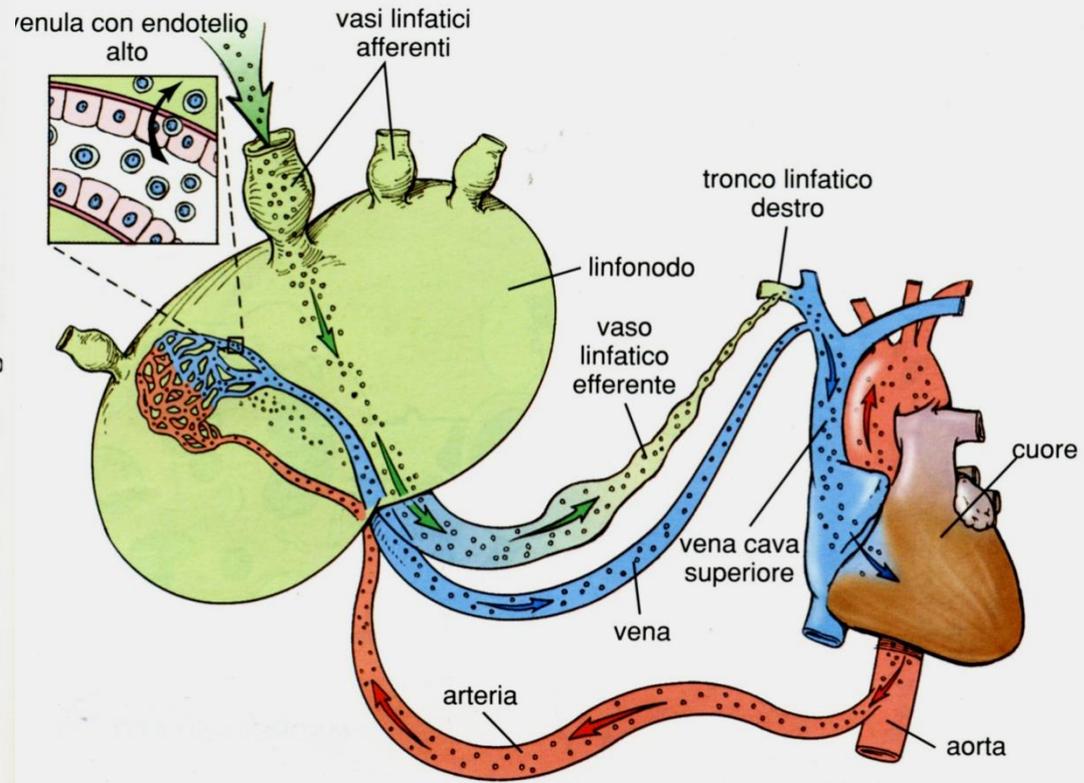
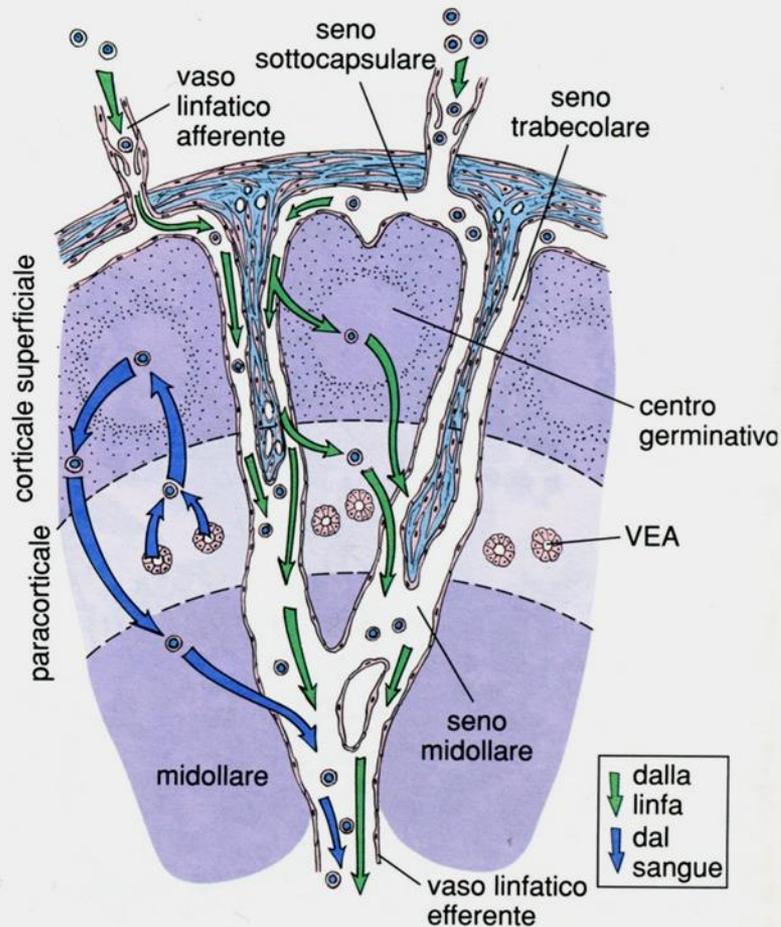


Corticale. Organizzata in **follicoli o noduli linfatici**, aggregazioni di linfociti, prevalentemente di tipo **B** e quando si attivano per l'incontro con Ag sviluppano una parte centrale più chiara chiamata **centro germinativo**, dove sono **Paracorticale**. In quest'area sono localizzati prevalentemente i linfociti T

Midollare. Il tessuto linfatico è in forma di aggregati cordonali (**cordoni linfatici**), costituiti prevalentemente da plasmacellule, macrofagi attivati e linfociti. Tra i cordoni si trovano i **seni linfatici della midollare**

Altri seni linfatici (ampi canali rivestiti da cellule endoteliali): *seno sottocapsulare, seno trabecolare, seni midollari*

CIRCOLAZIONE DEI LINFOCITI NEL LINFONODO



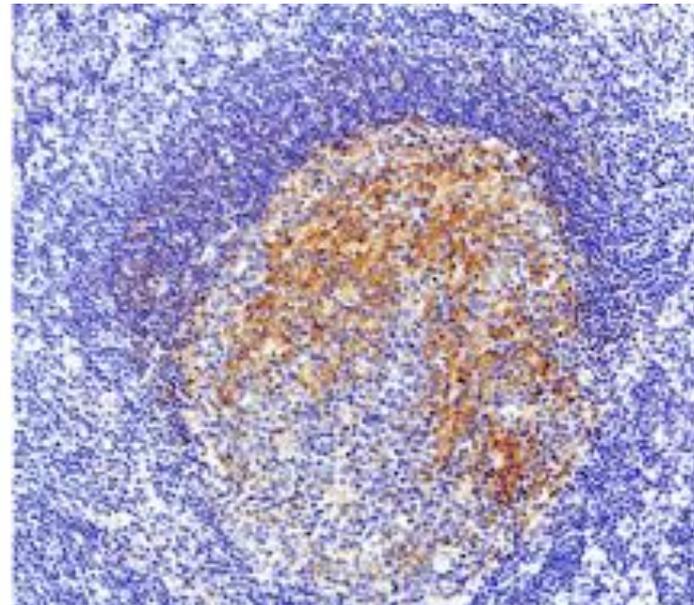
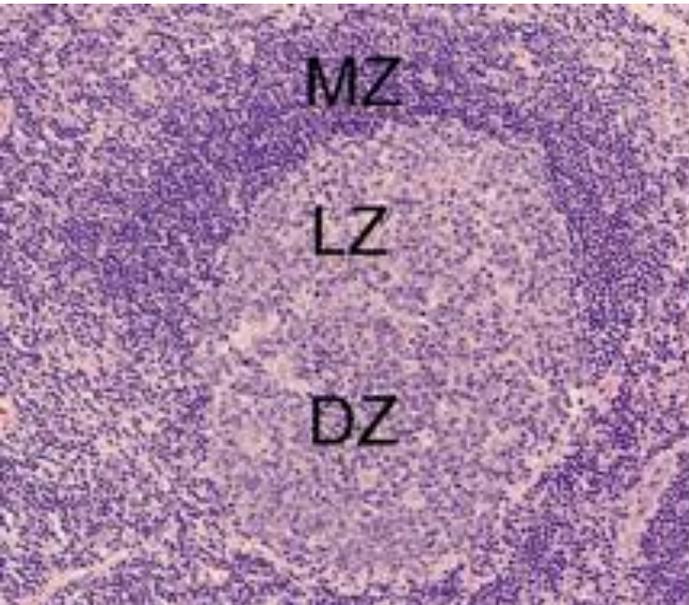
- **I linfociti entrano nel linfonodo** o con la linfa lungo i vasi linfatici o dal sangue attraversando le VEA. **I B** si localizzano prevalentemente nei follicoli linfatici, mentre **i T** sono prevalenti nella paracorticale attratti da molecole chemiotattiche (chemochine).
- **Se non incontrano i loro antigeni specifici**, i linfociti proseguono nei seni midollari trasportati dal flusso di linfa ed **escono dal linfonodo**, arrivando poi nel sangue seguendo i vasi linfatici.
- **Se incontrano il loro specifico antigene, rimangono nel linfonodo** e si attivano nella risposta immunitaria (cellule effettrici, cellule della memoria).

CENTRI GERMINATIVI

Nei centri germinativi si distinguono morfologicamente tre zone:

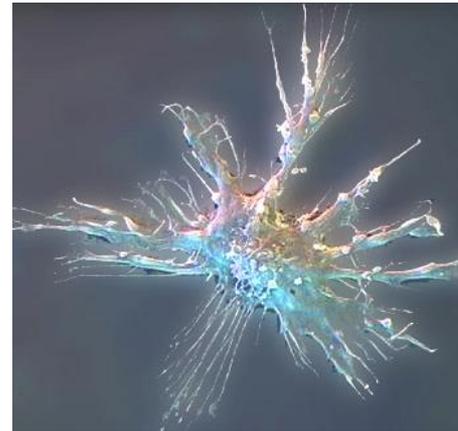
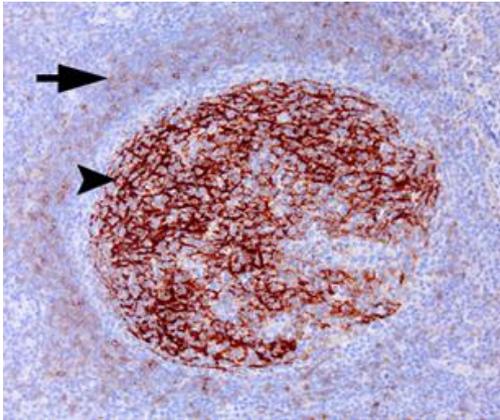
Zona mantellare (MZ), periferica, contenente linfociti B naive a riposo.

Zona densa (DZ), popolata da cellule B in attiva proliferazione



Zona chiara (LZ), le cui cellule sono chiamate **centrociti**. Questa zona è particolarmente ricca di cellule particolari, le cellule dendritiche follicolari.

LE CELLULE CHE PRESENTANO L'ANTIGENE (APC)



In senso stretto il termine APC va usato per quelle cellule specializzate che possono attivare i T linfociti che non sono mai stati esposti all'antigene

Le APC esprimono MHCI e MHCII che legano frammenti di Ag

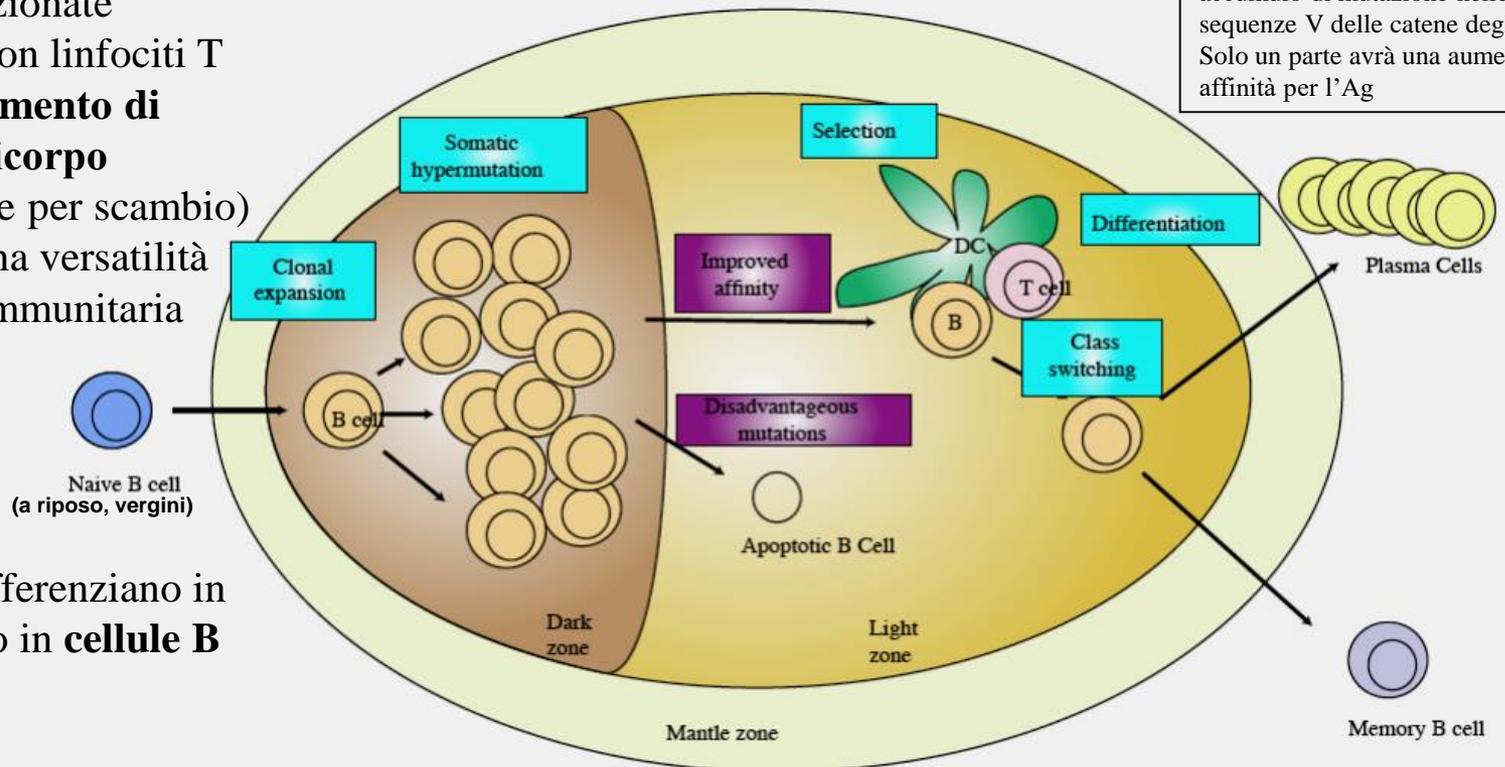
Tra le APC “professioniste” sono da ricordare le **cellule dendritiche** (si differenziano da cellule progenitrici del midollo osseo), che svolgono estensivamente questa funzione e i **macrofagi**. Le cellule dendritiche non attivate aiutano le cellule T auto-reattive a diventare tolleranza

Una volta endocitato l'antigene (microorganismo patogeno o altro), le APC lo frammentano, espongono i frammenti sulla loro superficie legati ai MHC, e migrano nei linfonodi, dove interagiscono con i linfociti T, attivandoli.

MATURAZIONE DEI LINFOCITI B NEL CENTRO GERMINATIVO

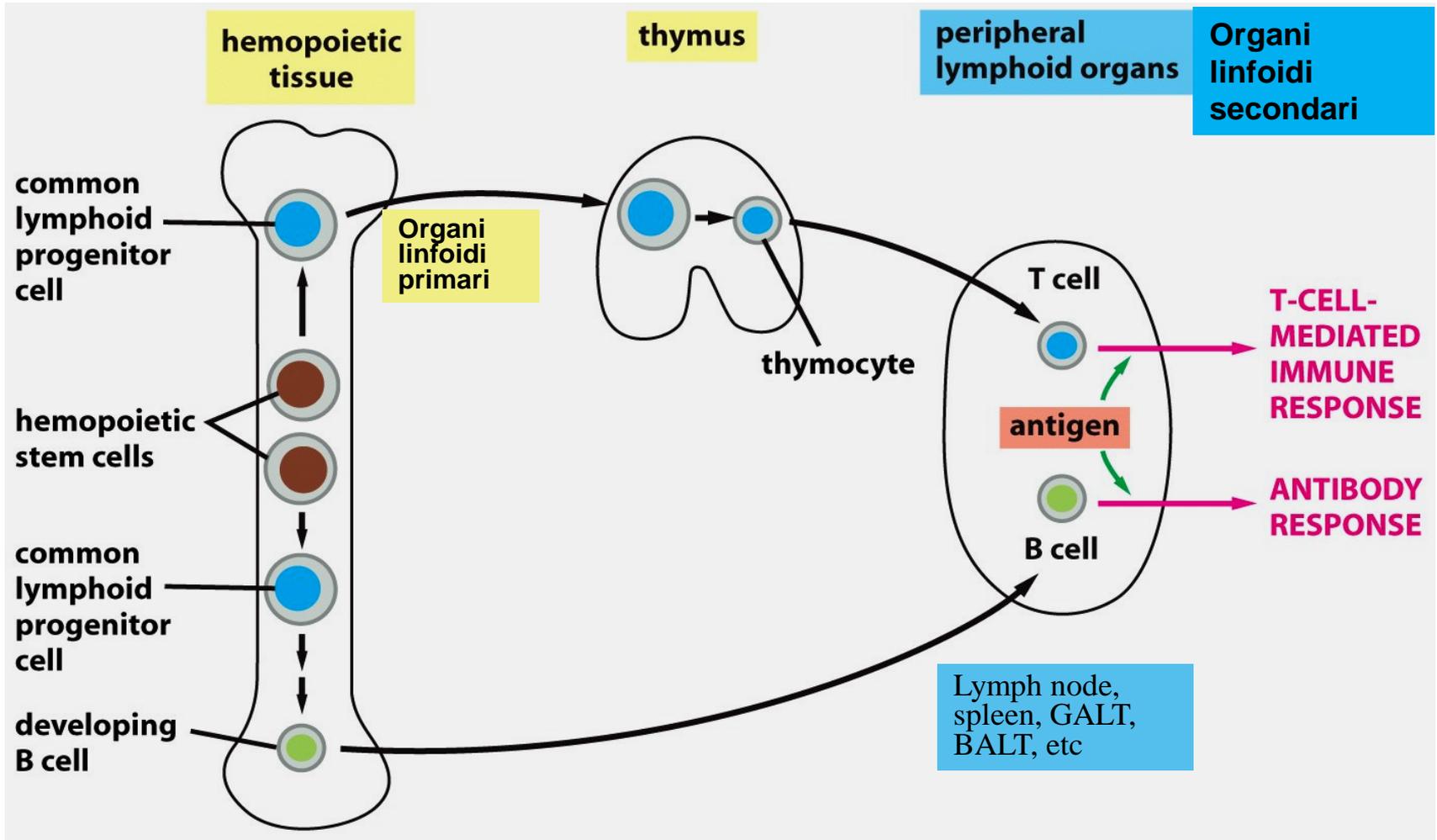
1. **Linfociti B** naive incontrano l'Ag
2. Migrano nei follicoli linfatici e proliferano nella **zona densa** o scura.
3. Le cellule vanno incontro a **ipermutazione somatica** (*), processo che porta alla formazione di cloni cellulari diversi, ognuno dei quali produce una particolare variante dell'anticorpo originale (**maturazione dell'affinità dell'Ac per l'Ag**)
4. Un segnale non identificato delle cellule dendritiche follicolari fa migrare le cellule nella **zona chiara**, dove vanno vengono selezionati i cloni che producono anticorpi con **alta affinità per l'antigene** mentre quelli con anticorpi a bassa affinità muoiono per **apoptosi**.

5. Le cellule selezionate interagiscono con linfociti T helper: **cambiamento di classe dell'anticorpo** (ricombinazione per scambio) che consente una versatilità nella risposta immunitaria migliore



6. Le cellule si differenziano in **plasmacellule** o in **cellule B della memoria**.

DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI T E B



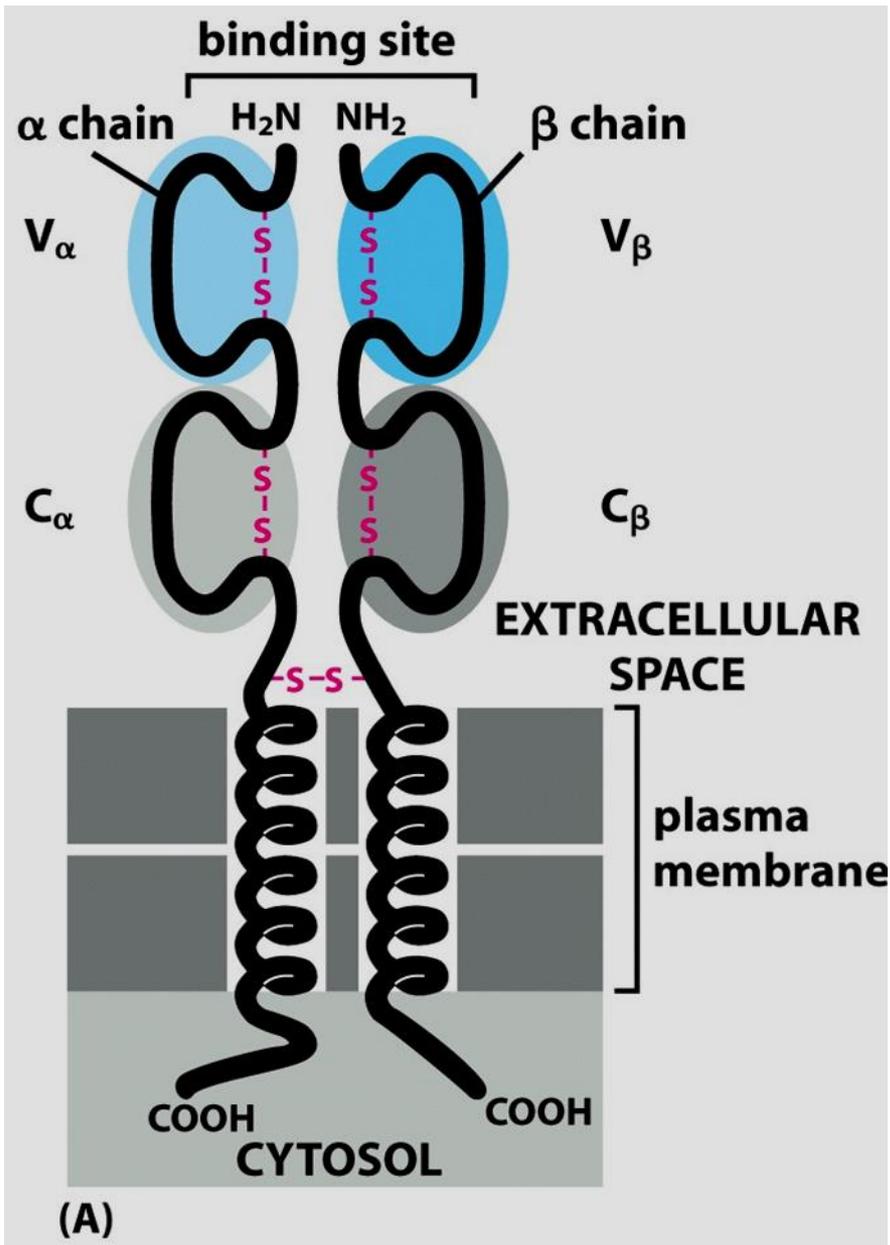
Il timo è l'organo linfoide primario dei linfociti T

CLASSE	MARCATORI
Linfociti T T helper T citotossico T reg T $\gamma\delta$ T NK (NK T cells)	CD3 CD4 CD8 Foxp3, (CD4) TCR$\gamma\delta$ TCR$\alpha\beta$, (NK1.1, CD16, CD56), CD1d-ristrette

Su ogni cellula T si trova uno di **due possibili tipi di recettori diversi (TCR)**:

- 1) **TCR $\alpha\beta$** costituito da una catena α ed una catena β ; utilizzano come co-recettori il CD4 o il CD8 (90-95% dei linfociti T circolanti)
- 2) **TCR $\gamma\delta$** costituito da catene γ e δ , non utilizzano come co-recettori il CD4 e il CD8

IL RECETTORE PER L'ANTIGENE DEI LINFOCITI T



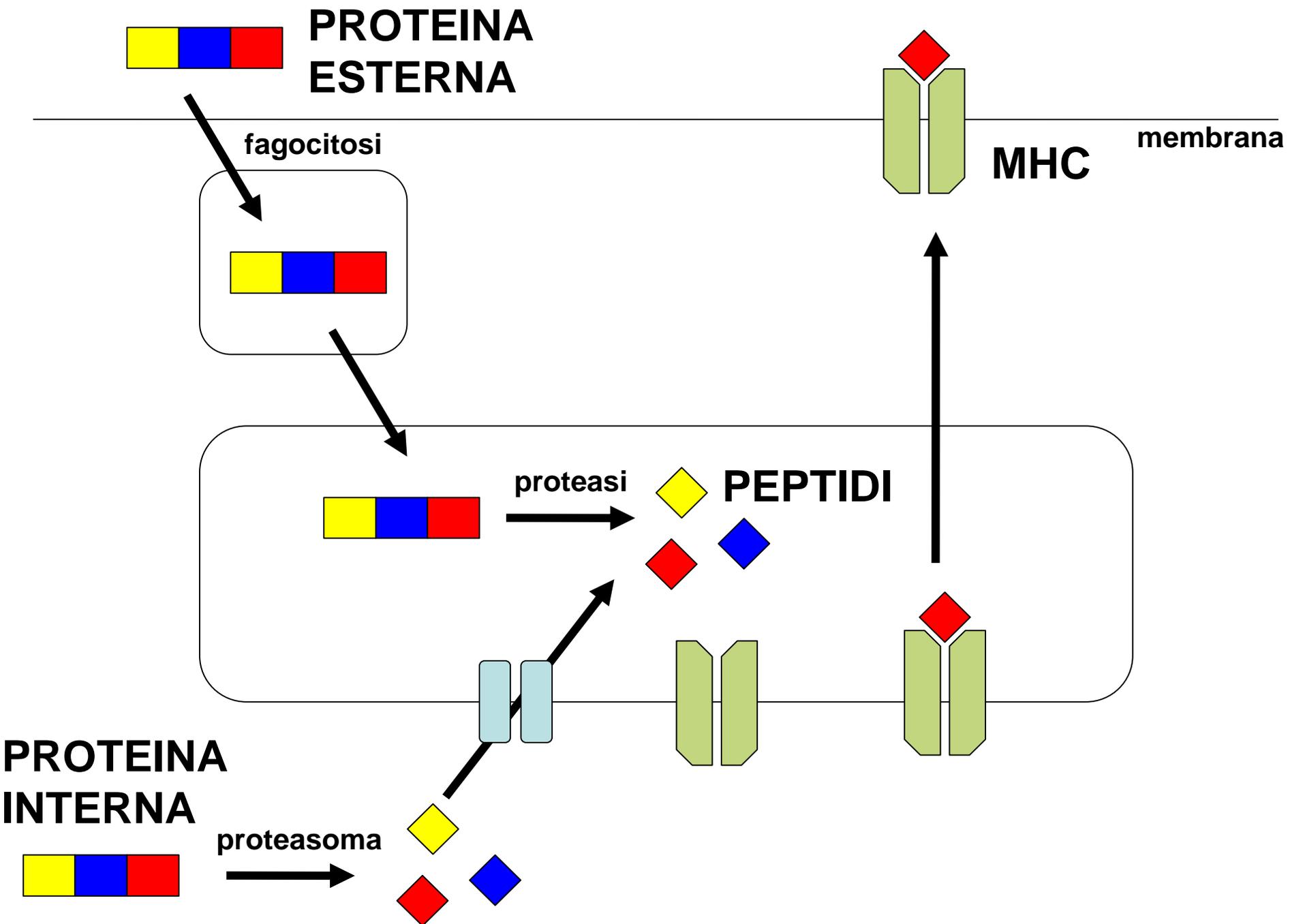
I linfociti T richiedono uno specifico recettore di membrana per gli Ag chiamato **TCR** (T cell receptor) **che subisce ricombinazione nel timo** (sulla maggior parte delle cellule T sono composti da una catena alfa e da una catena beta, in una minoranza da catene delta e gamma).

Il TCR riconosce l'Ag solo se viene presentato dalle APC (cellule che presentano l'antigene) **legato al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex)**.

In pratica, il linfocita T vede l'Ag cioè il mondo esterno solo se presentato dalle APC nel contesto dell'MHC. L'MHC quindi costituisce una specie di identità immunologica dell'individuo.

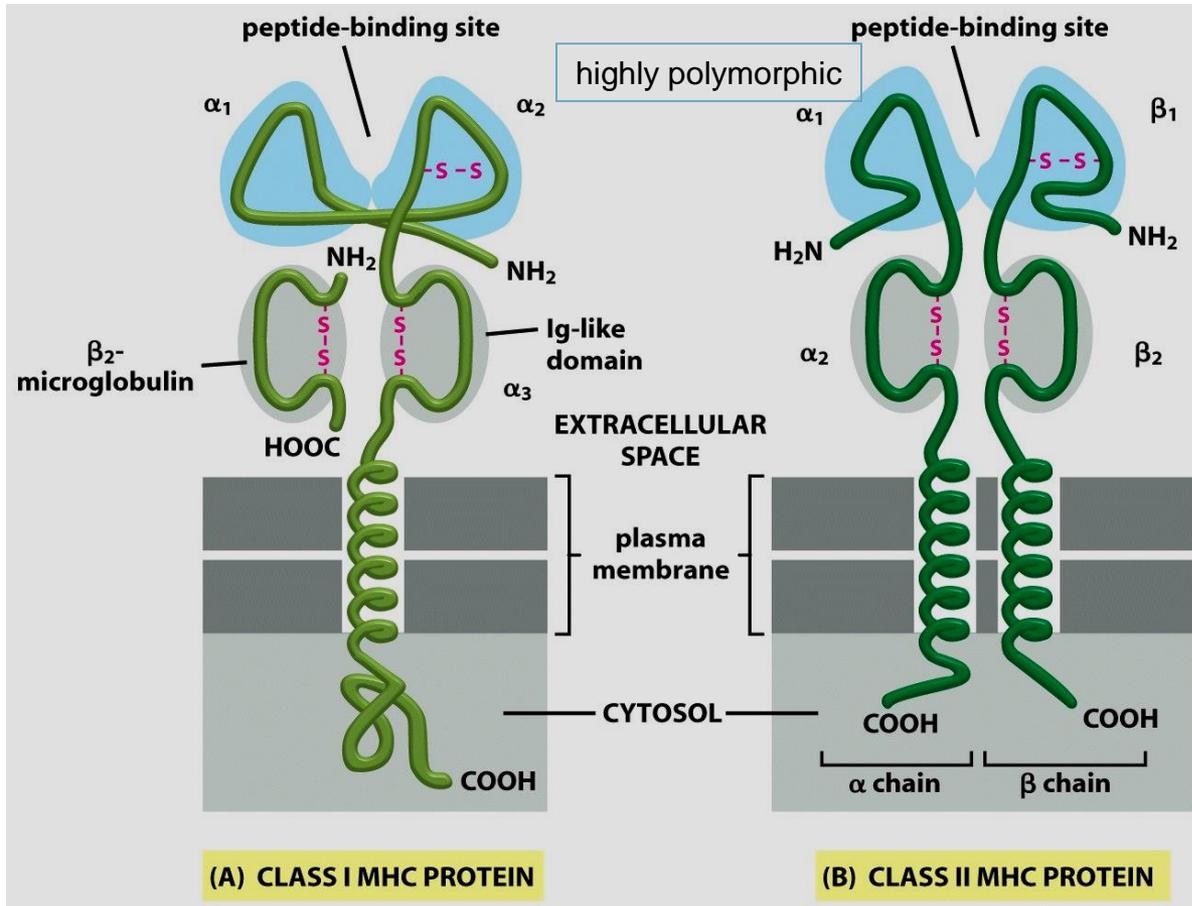
Una volta attivate dall'Ag, **il bersaglio delle cellule T effettrici sono altre cellule dell'organismo**, che vengono o uccise o stimolate nella risposta immunitaria.

Poiché queste cellule devono esibire un antigene legato alle proteine MHC, esse stesse sono delle APC.



Proteine del complesso maggiore di istocompatibilità

(MHC): gruppo di proteine implicate nell'immunità.



Le **proteine MHC di classe I** sono espresse da quasi **tutte le cellule nucleate**:

- presentano molecole (piccoli peptidi di 8-10 aa) non-self ai linfociti T citotossici (**cellule MHC I- ristrette**)
- sono riconosciute anche dal **co-recettore CD8**

Le **proteine MHC di classe II** sono espresse da **cellule dendritiche, macrofagi, cellule epiteliali del timo** e poche altre cellule:

- presentano peptidi estranei (12-20 amino acidi) ai linfociti T helper e regolatori (**cellule MHC II- ristrette**),.
- Sono riconosciute dal **co-recettore CD4**.

Geni polimorfici (molti alleli)

Identificate come Ag principali nel rigetto dei trapianti

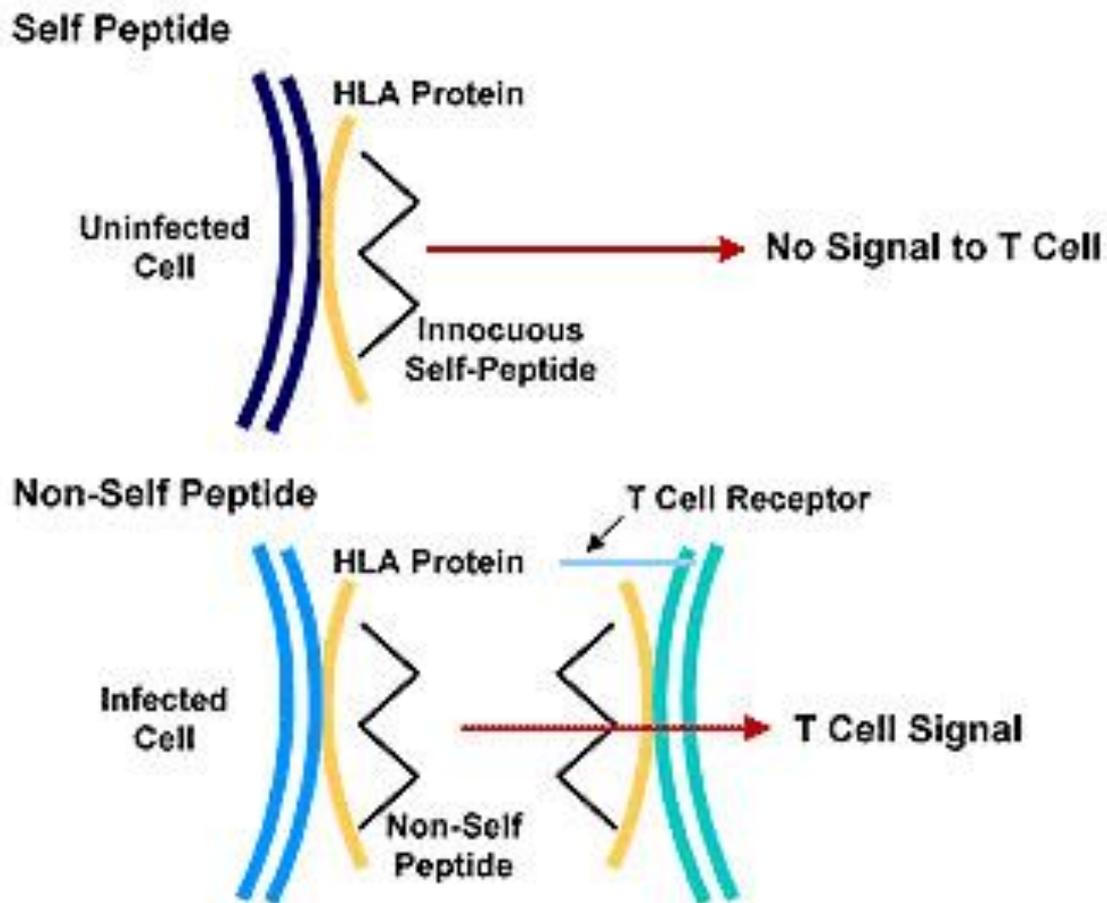
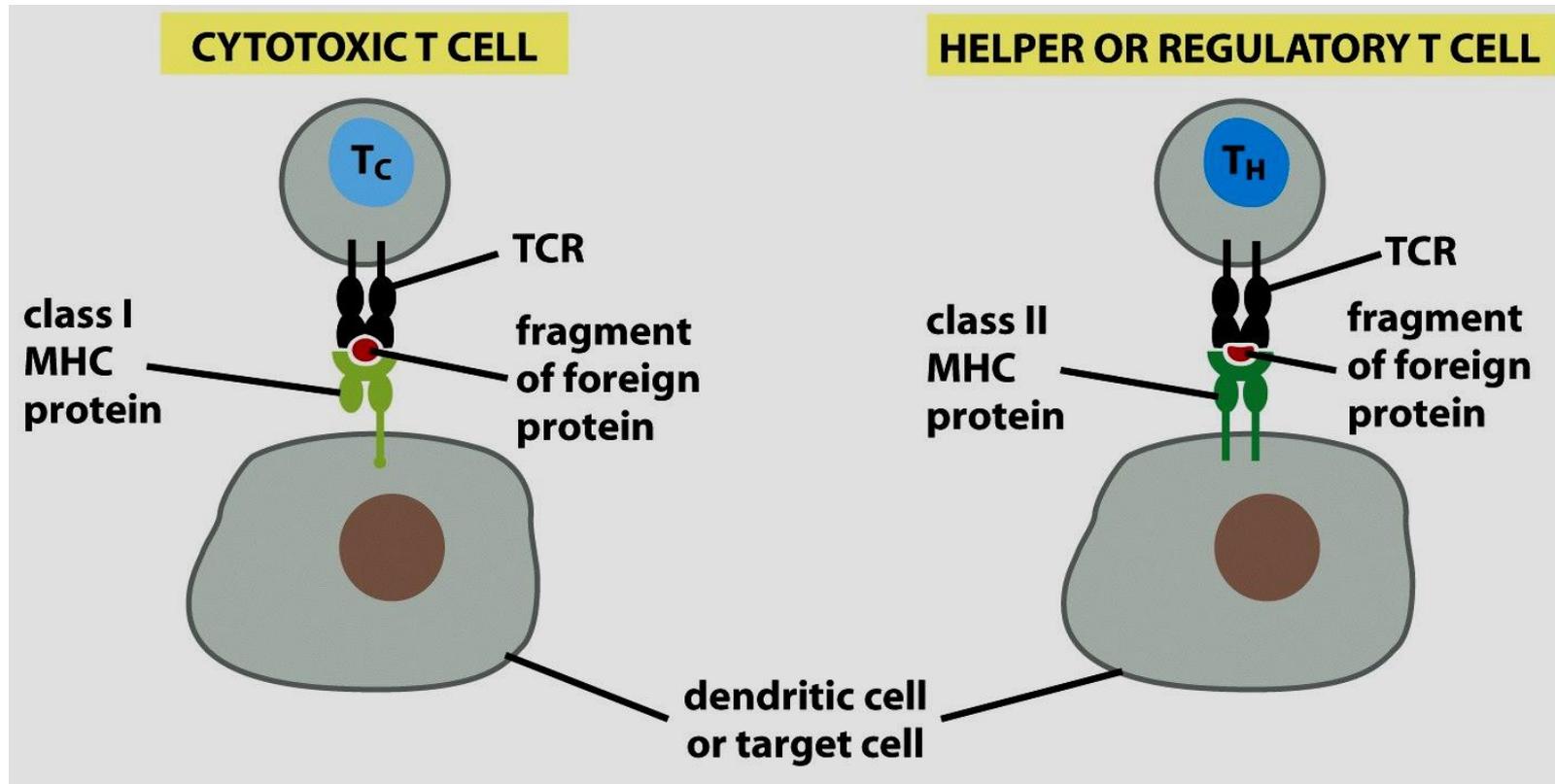


Figure 18. Association between HLA protein and self – non-self peptides.

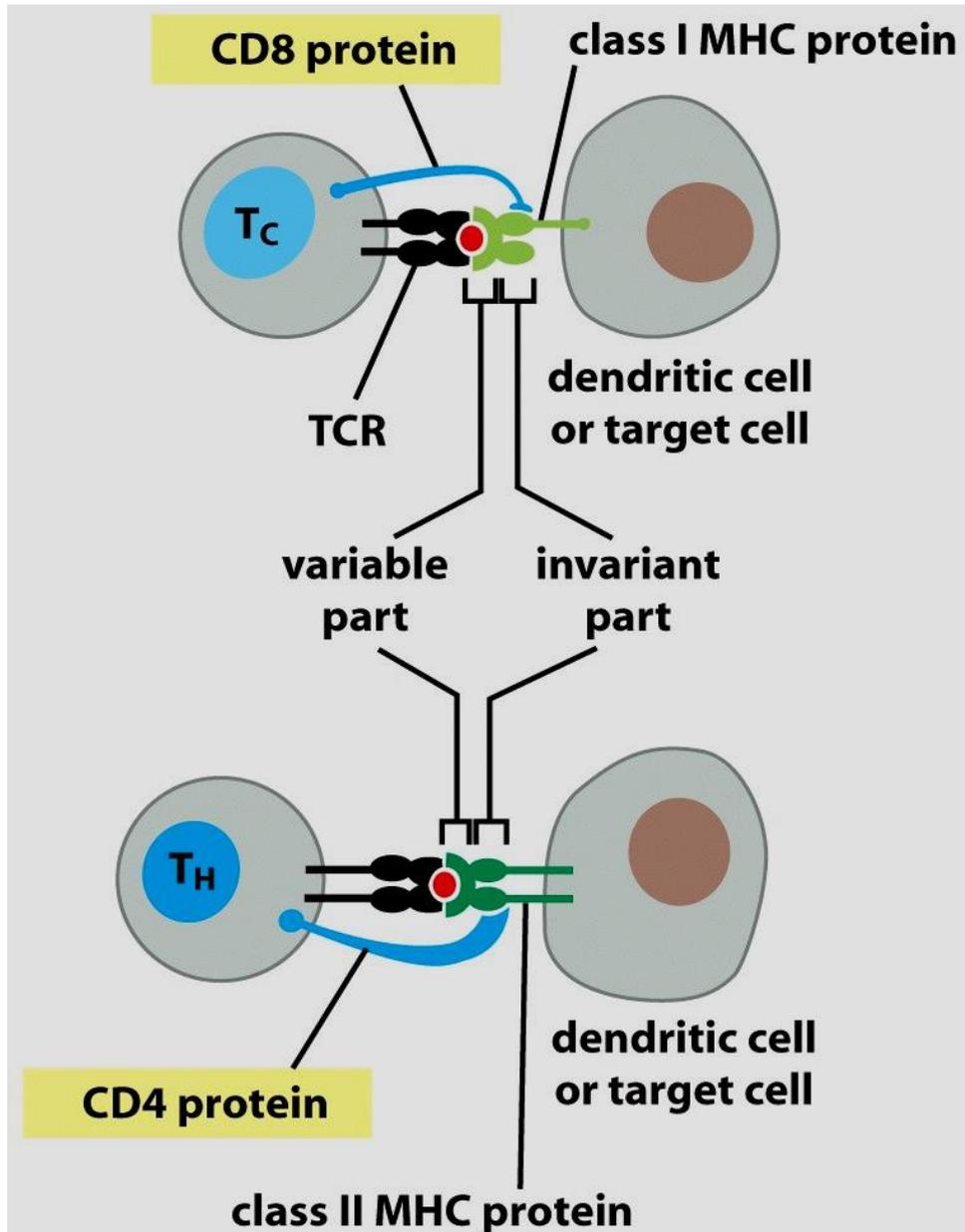
RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE DA PARTE DEI LINFOCITI T



Per i linfociti T citotossici il riconoscimento è **MHC I-ristretto**, mentre per i linfociti T helper e T reg il riconoscimento è **MHC II-ristretto**.

Il fenomeno per cui uno specifico antigene viene riconosciuto dalle cellule T soltanto quando è legato alle proteine del MHC della APC viene designato come **restrizione MHC** o **riconoscimento dell'antigene MHC-ristretto**.

I CO-RECETTORI CD4 E CD8



L'affinità del TCR per il complesso peptide-MHC di una APC è per troppo bassa per poter mediare una interazione funzionale tra le due cellule

Servono dei **recettori accessori** (co-recettori):

-**CD4**, che riconosce la parte invariante delle molecole MHC e presente sulla membrana dei linfociti T helper (e regolatori)

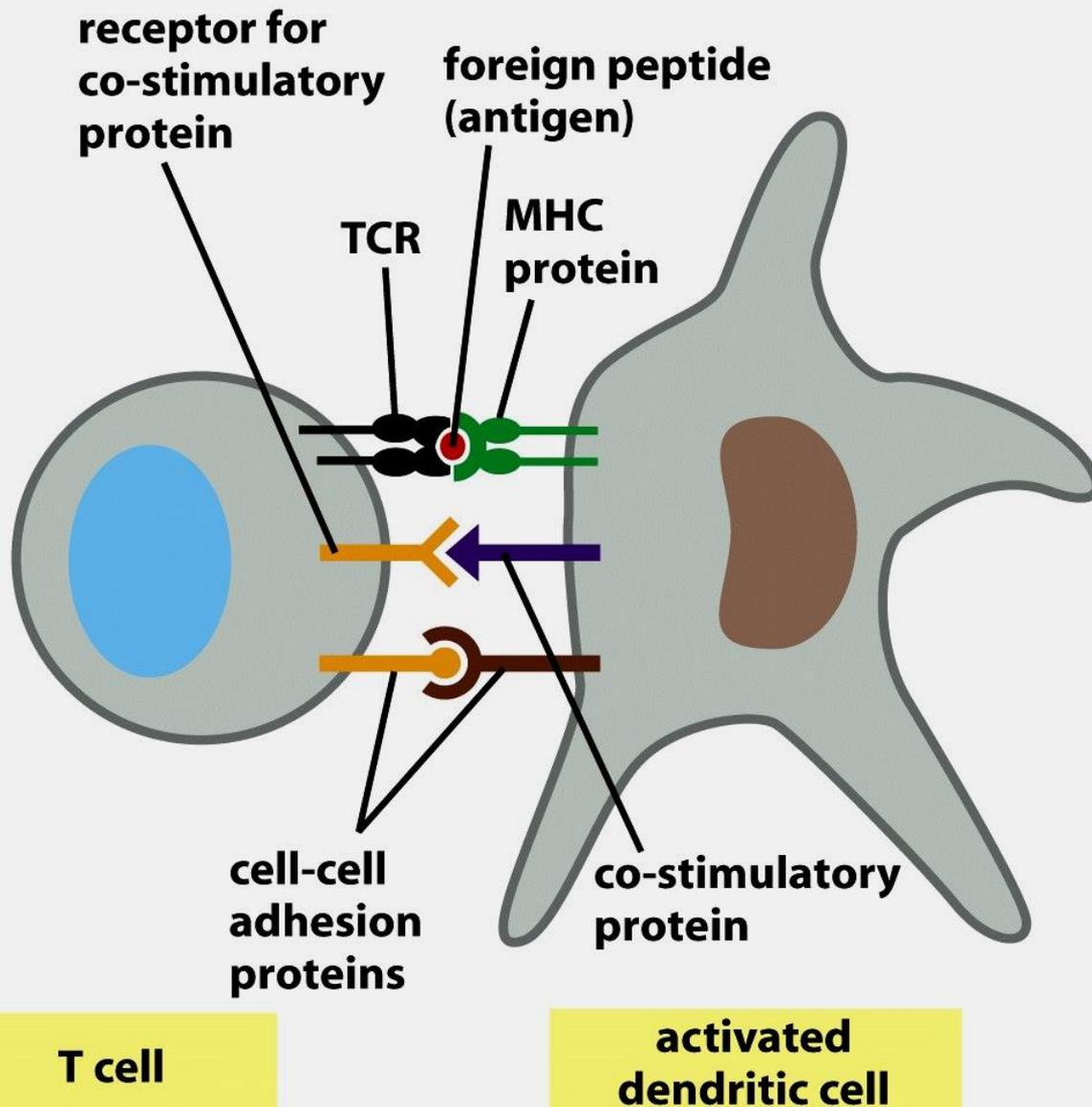
-**CD8**, che riconosce la parte invariante delle molecole MHC I e si trova sulla membrana dei linfociti T citotossici

CD4 e CD8 riconoscono la parte invariante delle rispettive proteine MHC e perciò sono anche importanti nel guidare i linfociti alle giuste cellule con cui devono interagire:

I linfociti T CD4+ (helper) mediano la risposta specifica contro microrganismi incorporati in cellule (macrofagi, dendritiche, etc)

I linfociti T CD8+ citotossici mediano la risposta contro cellule che producono Ag; es: cellule che contengono virus)

MOLECOLE IMPLICATE NELL'INTERAZIONE TRA LINFOCITI T E APC



Nell'attivazione dei linfociti T da parte delle APC vengono utilizzati tre tipi di complessi proteici di membrana .

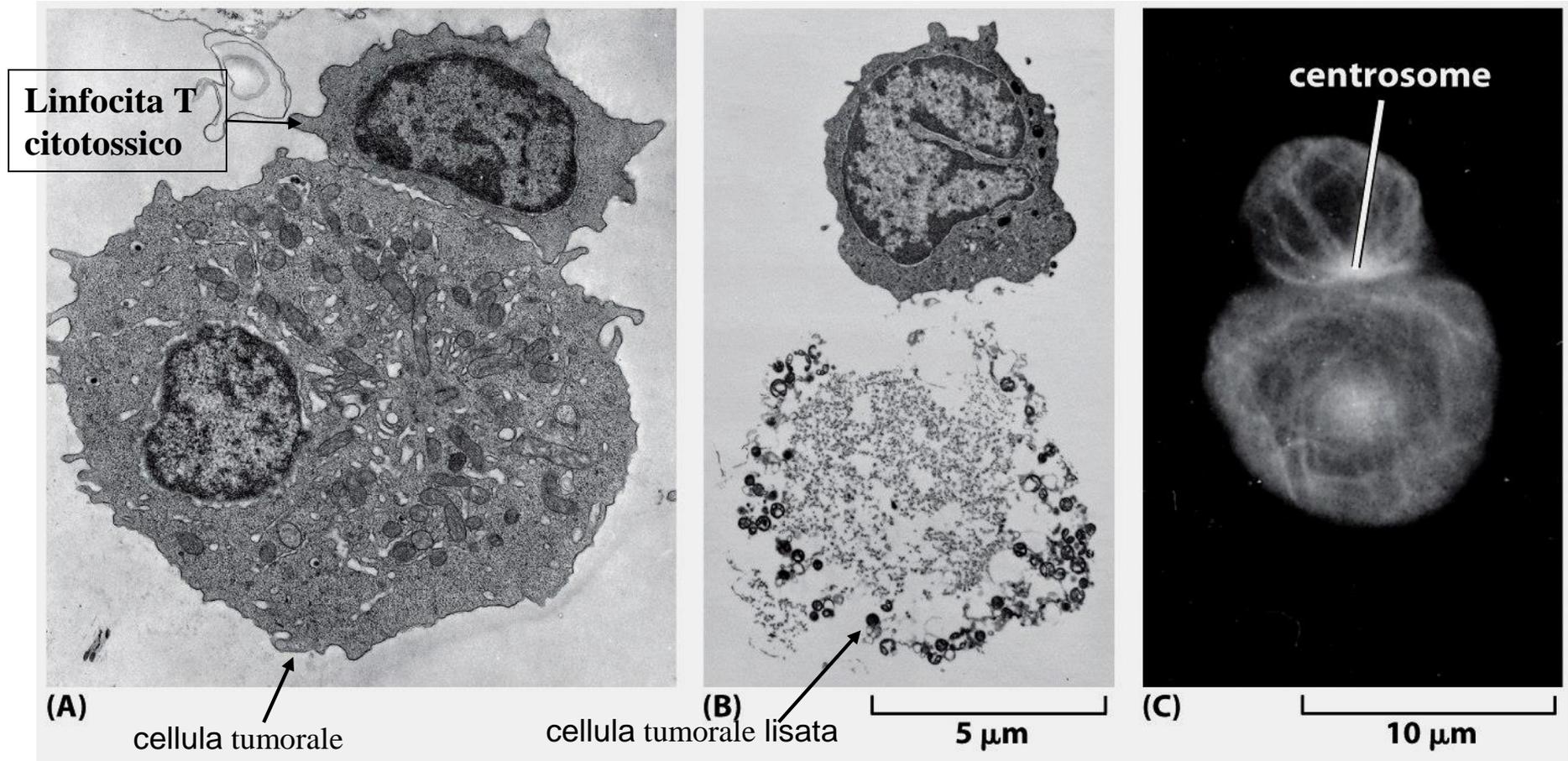
1. **Proteine MHC**, che presentano l'antigene al TCR. Nel complesso sono incluse anche le proteine CD4 o CD8, non rappresentate nella figura.

2. **Proteine co-stimolatorie**, la cui interazione aumenta la segnalazione tra le due cellule.

3. **Proteine di adesione cellula-cellula**, che stabilizzano l'interazione tra le due cellule per un tempo sufficientemente lungo (ore) da permettere l'attivazione del linfocito.

Le cellule dendritiche attivate, inoltre, producono citochine in grado di determinare il tipo di cellula T helper effettrice e il sito in cui essa migrerà successivamente.

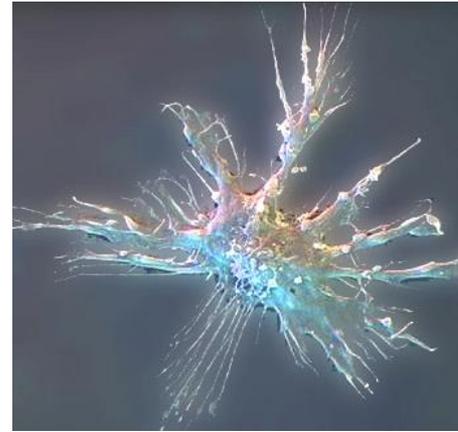
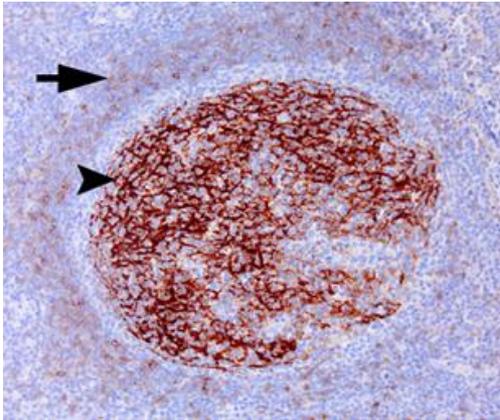
SINAPSI IMMUNOLOGICA



Tra il linfocita e le cellule con le quali interagisce (cellula bersaglio da lisare o APC) si stabilisce una stretta interazione in cui le cellule scambiano segnali reciproci, detta **sinapsi immunologica** (i TCR si aggregano insieme ai vari co-recettori, molecole di adesione e altre proteine).

In questo modo viene impedito l'invio di segnali da parte delle cellule T effettrici ad altre cellule vicine.

LE CELLULE CHE PRESENTANO L'ANTIGENE (APC)



In senso stretto il termine APC va usato per quelle cellule specializzate che possono attivare i T linfociti che non sono mai stati esposti all'antigene

Le APC esprimono MHCI e MHCII che legano frammenti di Ag

Tra le APC “professioniste” sono da ricordare le **cellule dendritiche** (si differenziano da cellule progenitrici del midollo osseo), che svolgono estensivamente questa funzione e i **macrofagi**. Le cellule dendritiche non attivate aiutano le cellule T auto-reattive a diventare tolleranza

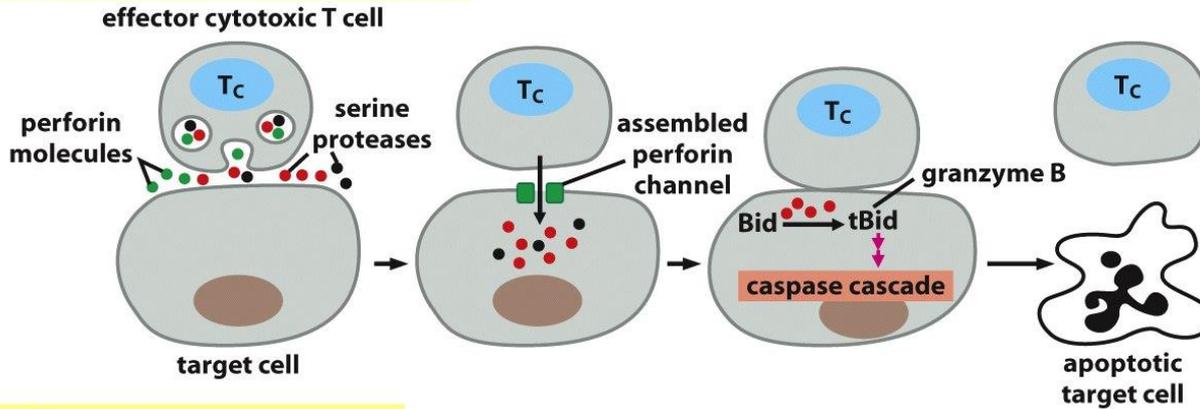
Una volta endocitato l'antigene (microorganismo patogeno o altro), le APC lo frammentano, espongono i frammenti sulla loro superficie legati ai MHC, e migrano nei linfonodi, dove interagiscono con i linfociti T, attivandoli.

Il meccanismo di azione delle cellule T e B è diverso:

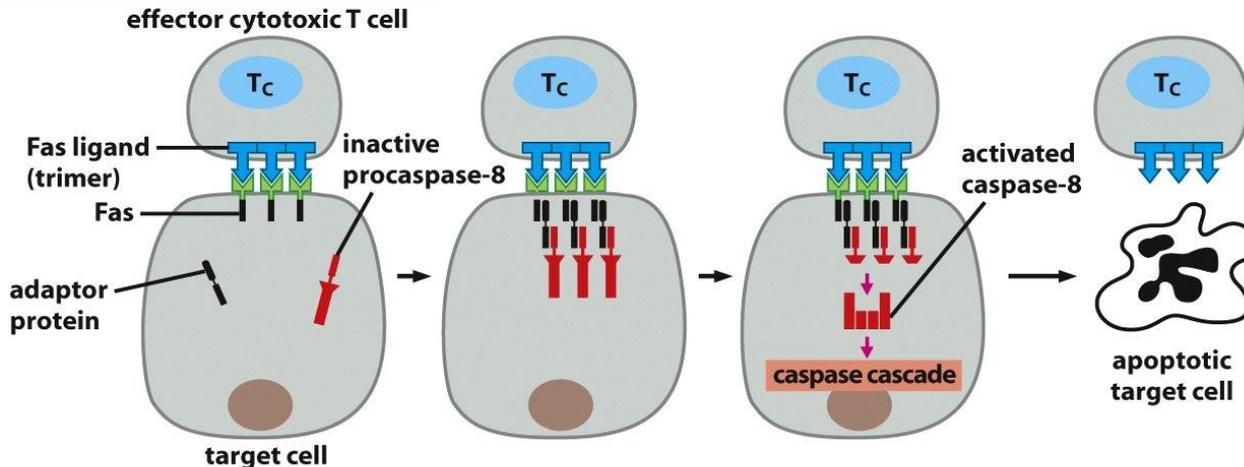
- *Le cellule T sono stimulate dall'antigene estraneo* a proliferare e a trasformarsi in cellule effettrici *soltanto quando è presentato loro da cellule specializzate chiamate cellule che presentano l'antigene (APC)*: il TCR non riconosce l'intera molecola di antigene, ma dei frammenti di degradazione prodotti dalle APC ed esposte sulla loro superficie da speciali proteine, chiamate *proteine del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)*.
- *Le cellule T agiscono a breve distanza* (interno organo linfoide o nel sito di infezione) mentre le cellule B, tramite gli Ac, agiscono anche a lunga distanza.
- *Il bersaglio delle cellule T effettrici sono altre cellule* dell'organismo infettate, che vengono o uccise o stimulate nella risposta immunitaria, quello dei linfociti B sono patogeni extracellulari o intracellulari

Come i linfociti T citotossici uccidono le cellule bersaglio infettate (patogeni intracellulari) inducendone l'apoptosi

A Perforin-dependent killing



B Fas-dependent killing

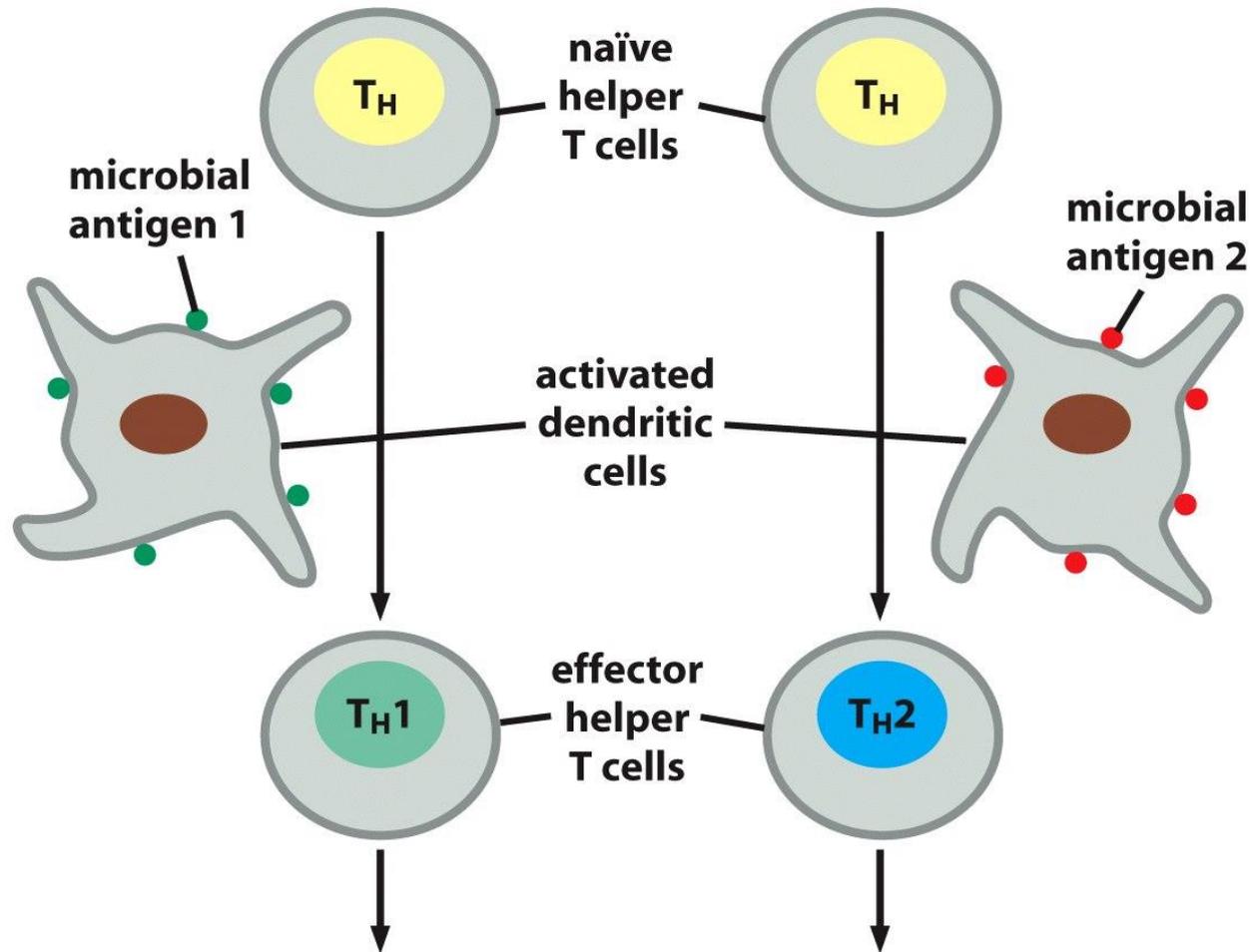


Fasi di azione:

- Riconoscimento dell'Ag
- Sinapsi immunologica
- Esocitosi di granuli litici o interazione mediante Fas-ligando
- Apoptosi della cellula bersaglio

Come i linfociti T helper attivano altre cellule del sistema immunitario

(aiutano i linfociti B a produrre Ac per patogeni extracellulari, attivano i macrofagi e i linfociti T citotossici)



Patogeni intracellulari

activate macrophages,
cytotoxic T cells, and
B cells

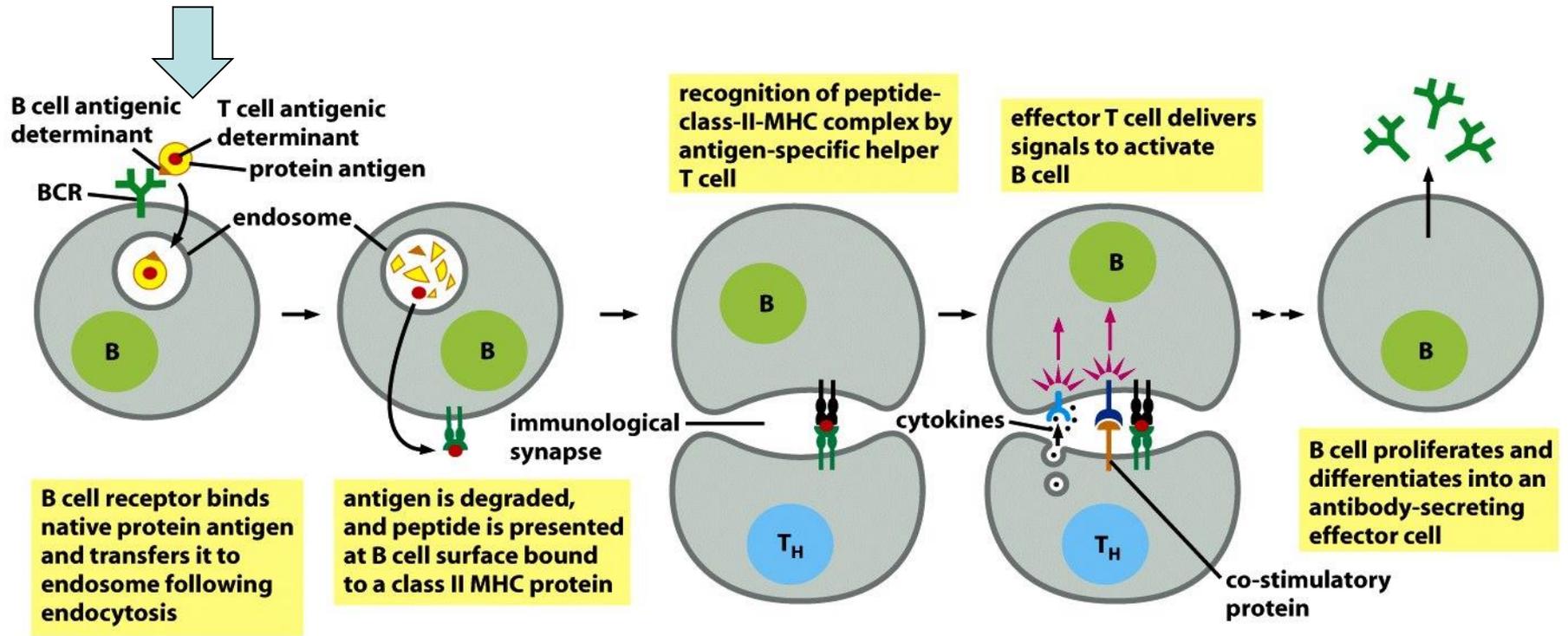
activate
B cells

Patogeni extracellulari

Il infocita B presenta l'Ag ai linfociti Th

Solo se anche il Th riconosce l'Ag la cellula B viene attivata

(sistema di *tolleranza periferica* a "doppia mandata")



TIMO

(l'ho presentata come ghiandola ma è soprattutto un organo linfoide)

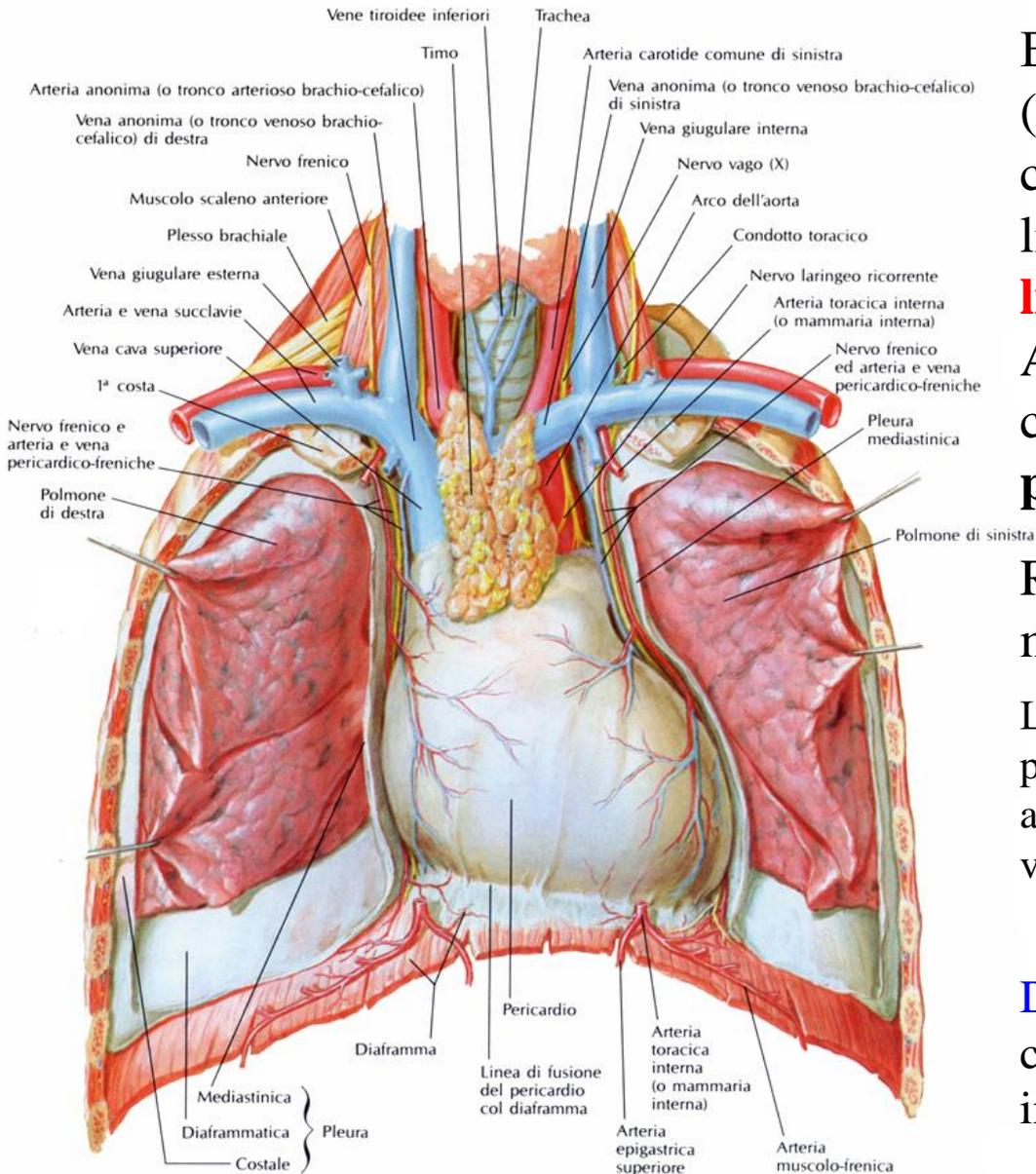
È una **ghiandola endocrina** (secerne ormoni peptidici che controllano la maturazione de linfociti) ed è anche un **organo info-epiteliale**.

Assieme al midollo osseo costituisce gli **organi linfoidi primari**

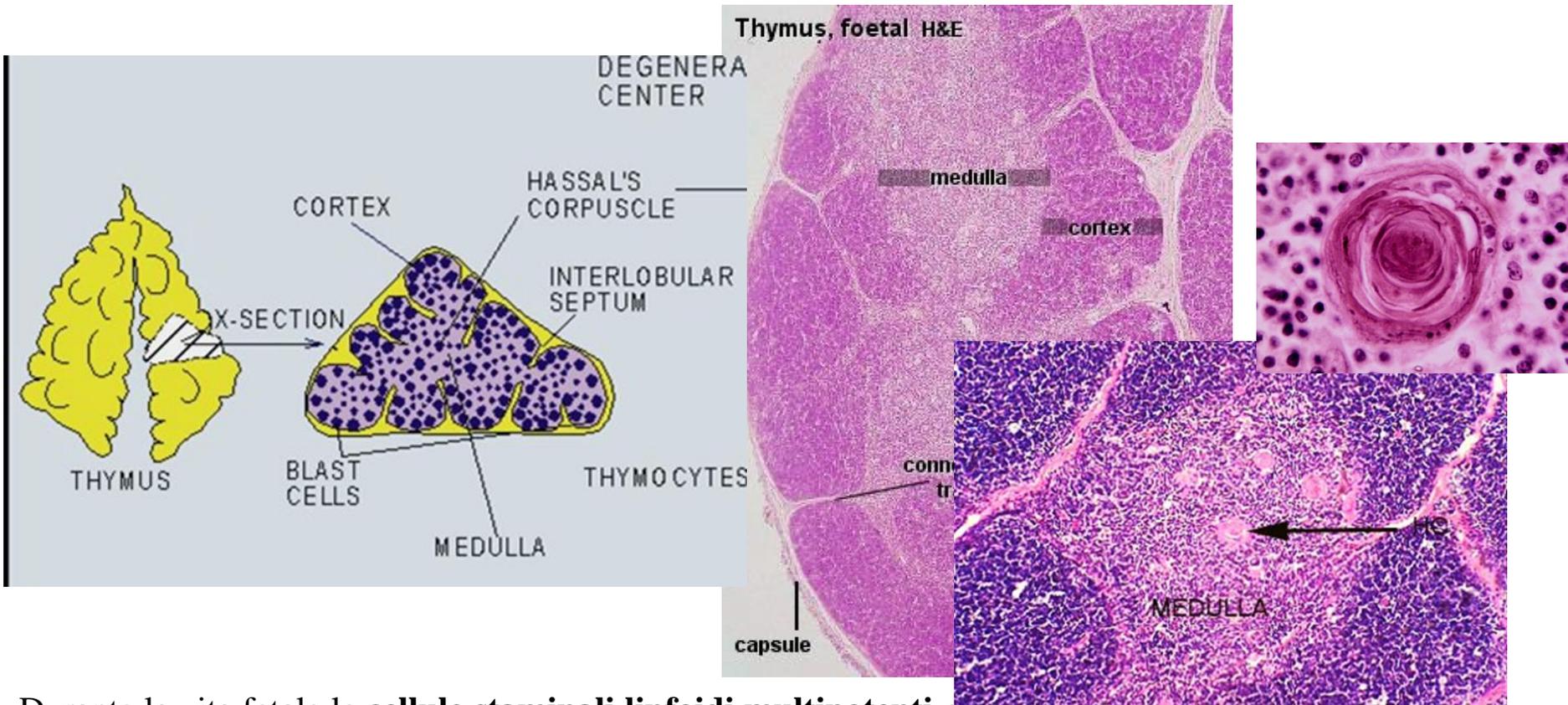
Rosso durante l'infanzia, giallo a maturità.

L'organo cresce di volume fino alla pubertà (~ 35 g) e poi va incontro ad atrofia (5 g a 75 anni) e il suo parenchima viene sostituito da grasso

Diviso in lobuli, ognuno costituito da corticale (dove i linfociti T diventano immunocompetenti) e midollare



TIMO: composto da **corticale e midollare**; suddiviso in **lobi** o logge da trabecole

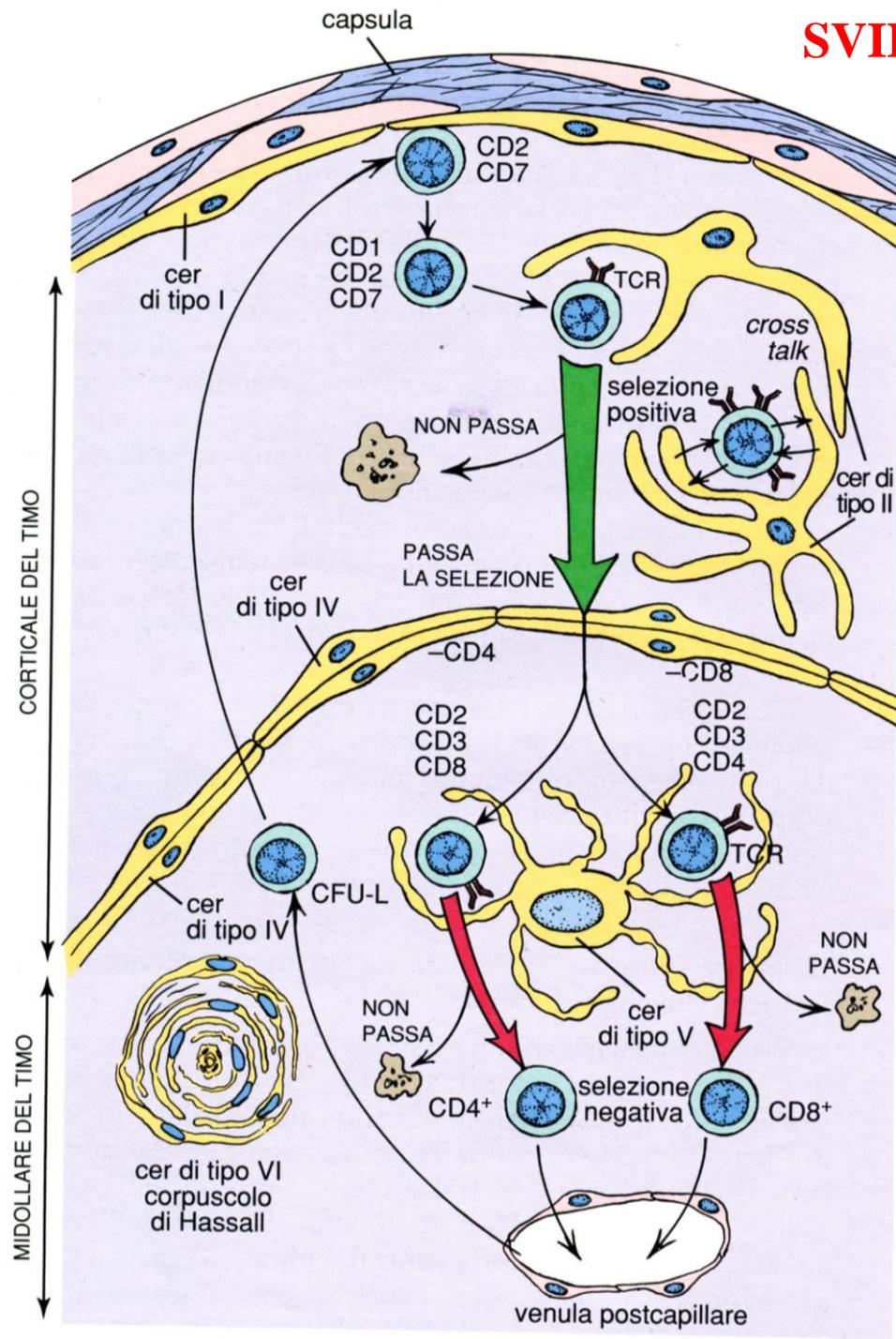


Durante la vita fetale le **cellule staminali linfoidi multipotenti** o cellule precursori linfoidi comuni (CLPC) o CFU-L (colony forming units-lymphoid) derivate dal midollo osseo si differenziano nel timo in linfociti T attraverso un processo chiamato **educazione dei linfociti T**.

I **corpuscoli di Hassall** sono costituiti da cellule epitelio-reticolari, la maggior parte morte.

La loro **funzione** sembra legata alla **formazione dei linfociti T regolatori**. Secernono TSLP (thymic-specific lymphopoietin)

SVILUPPO DELLE CELLULE T NEL TIMO



I precursori dei linfociti T provenienti dal midollo osseo entrano nel timo a livello della paracorticale

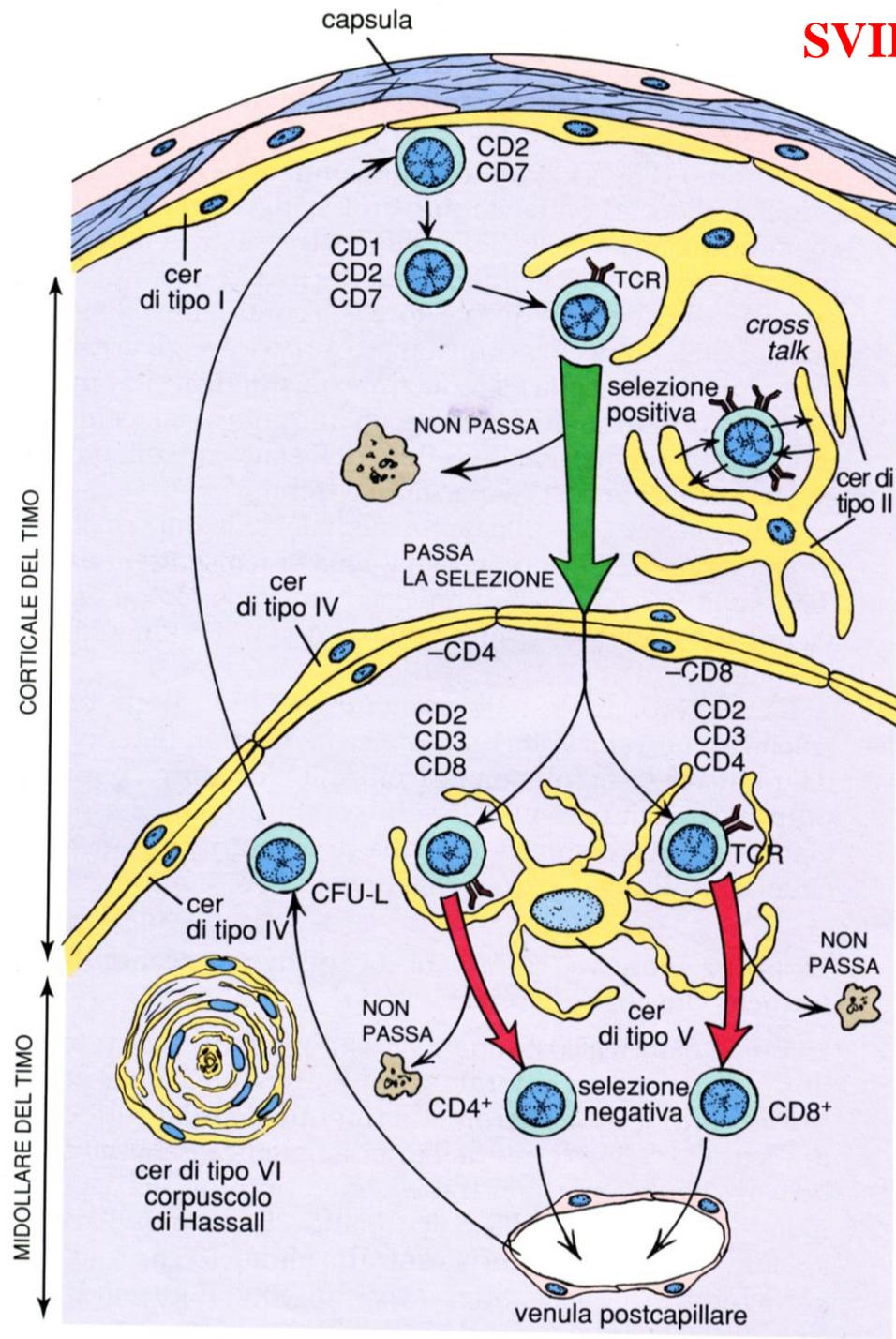
A questo momento non esprimono ancora CD8 e CD4 (timociti doppi negativi)

Nella **corticale** ha luogo una duplice selezione delle cellule T:

1) Selezione β : solo le cellule in cui avviene un riarrangiamento funzionale del gene codificante per il TCR β sopravvivono e iniziano ad esprimere CD8 e CD4 (timociti doppi positivi).

Le cellule epitelioreticolari del timo sono di tipi diversi, distinti da I a VI, a seconda della loro localizzazione (I-III nella corticale; IV-VI nella midollare).

SVILUPPO DELLE CELLULE T NEL TIMO



I precursori dei linfociti T provenienti dal midollo osseo entrano nel timo a livello della corticale

A questo momento non esprimono ancora CD8 e CD4 (timociti doppi negativi)

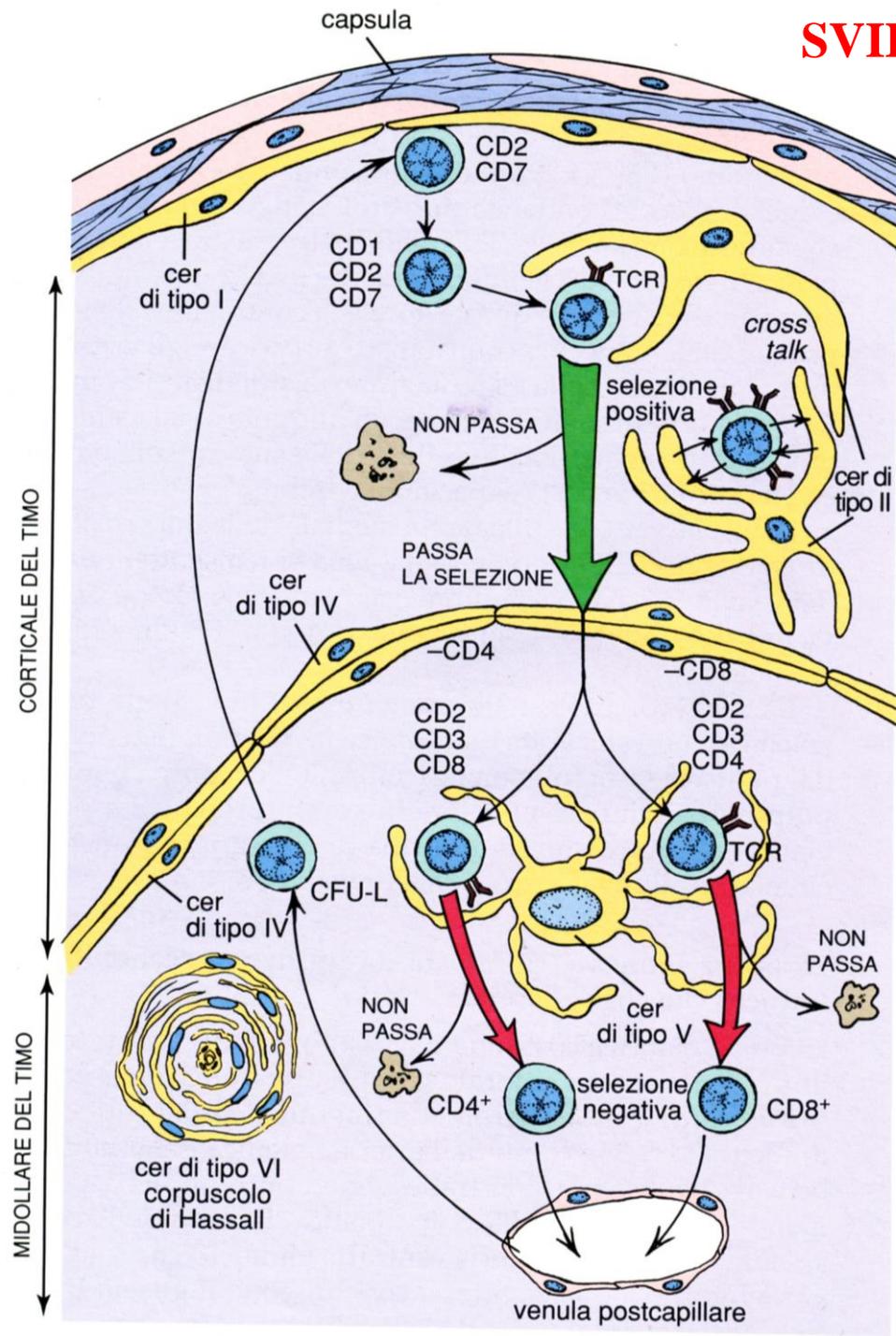
Nella **corticale** ha luogo una duplice selezione delle cellule T:

1) Selezione β : solo le cellule in cui avviene un riarrangiamento funzionale del gene codificante per il TCR β sopravvivono e iniziano ad esprimere CD8 e CD4 (timociti doppi positivi).

1) Selezione positiva. Solo le cellule capaci di interagire con le proteine del complesso MHC sopravvivono.

Le cellule che interagiscono con il MHC di classe II o di classe I diventano eventualmente positive solo per CD4 (*helper*) o per CD8 (*citotossici*), rispettivamente.

SVILUPPO DELLE CELLULE T NEL TIMO



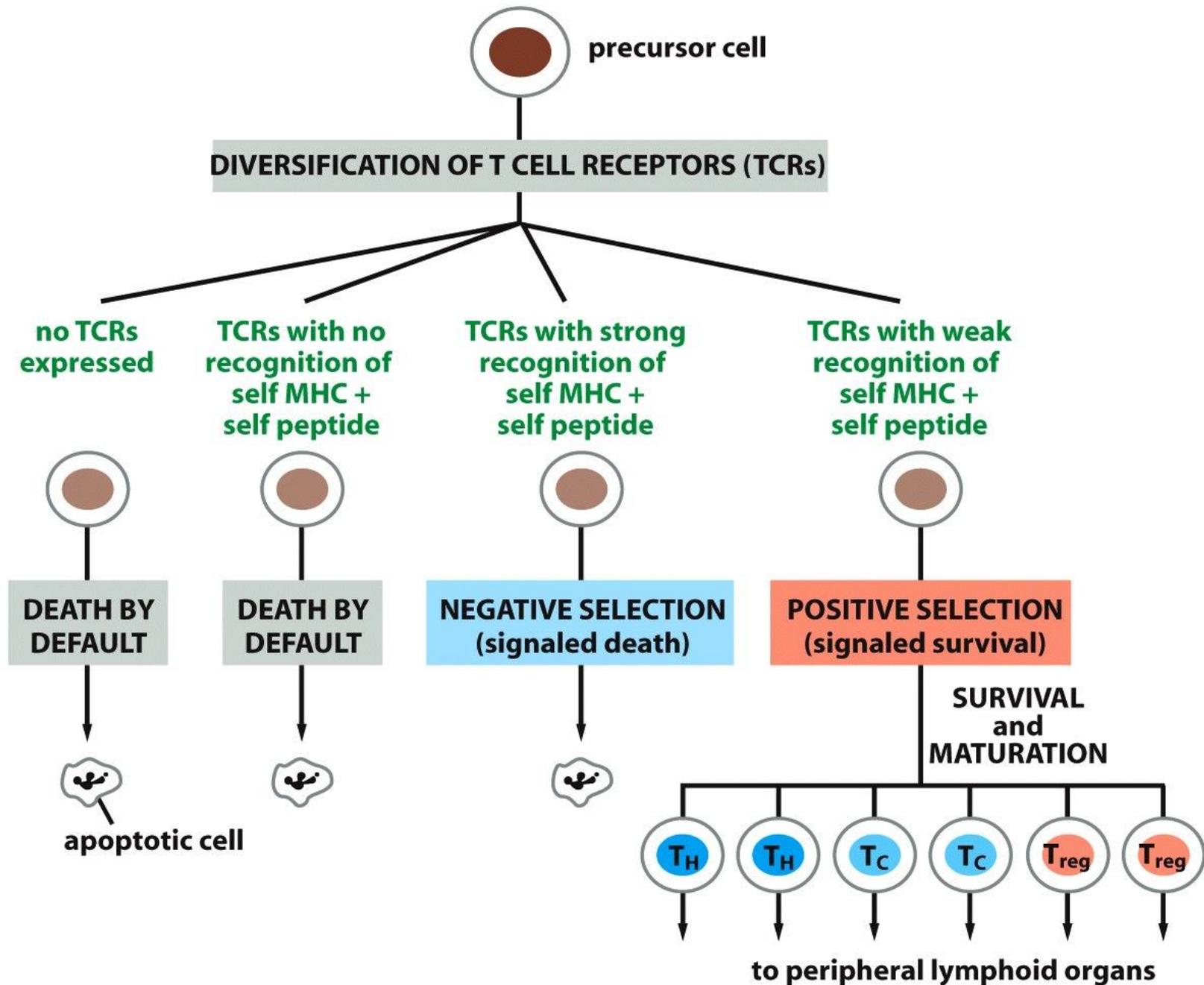
I linfociti T che riescono a passare le due prime fasi di selezione nella corticale migrano nella **midollare**

Nella **midollare** ha luogo una

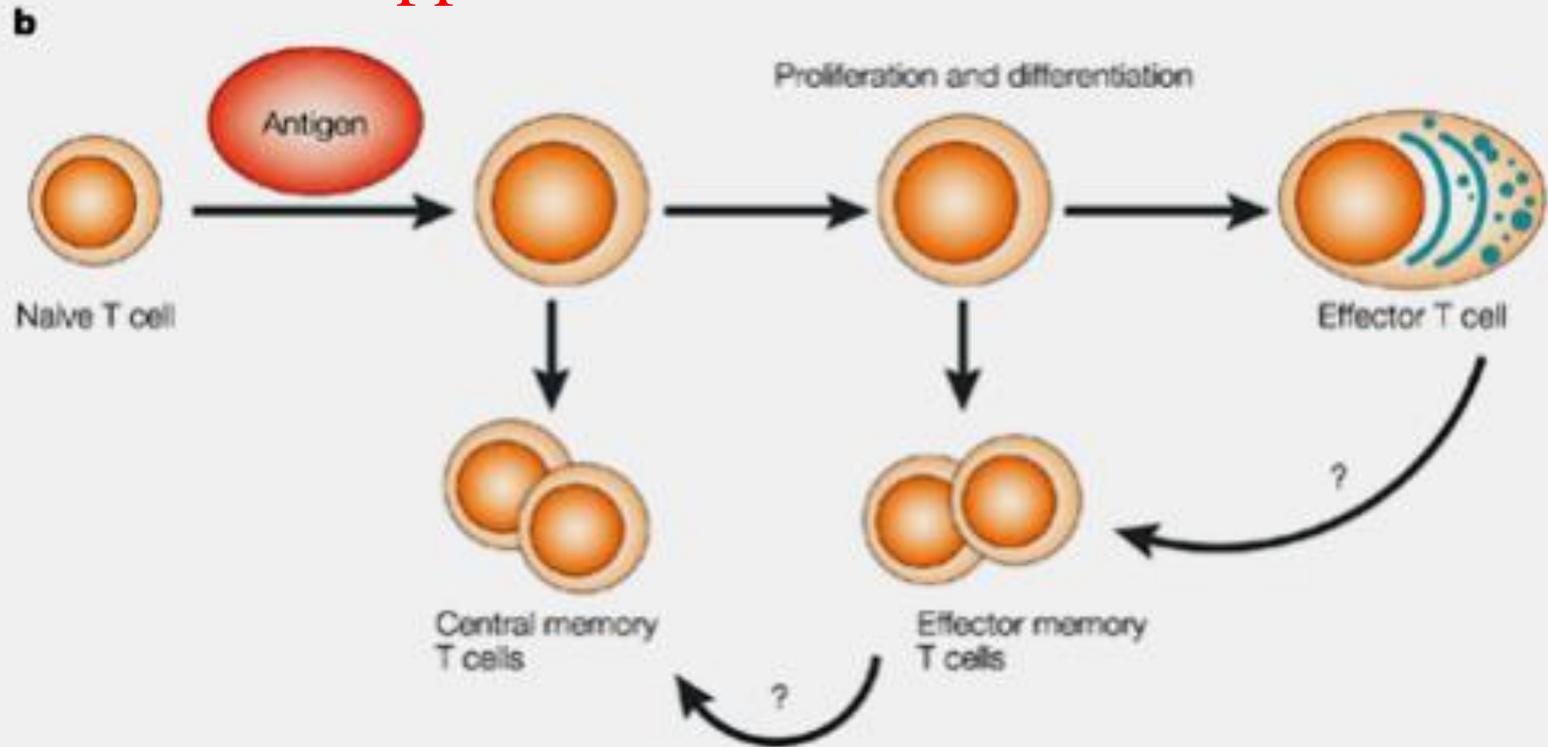
3) Selezione negativa, in cui vengono rimosse le cellule capaci di legare fortemente il complesso peptidi "self"-MHC, mentre sopravvivono quelle in cui tale legame è debole.

Le **cellule epitelioreticolari** del timo sono di tipi diversi, distinti da I a VI, a seconda della loro localizzazione (I-III nella corticale; IV-VI nella midollare).

SELEZIONE o "educazione" DELLE CELLULE T NEL TIMO



Sviluppo di cellule T della memoria

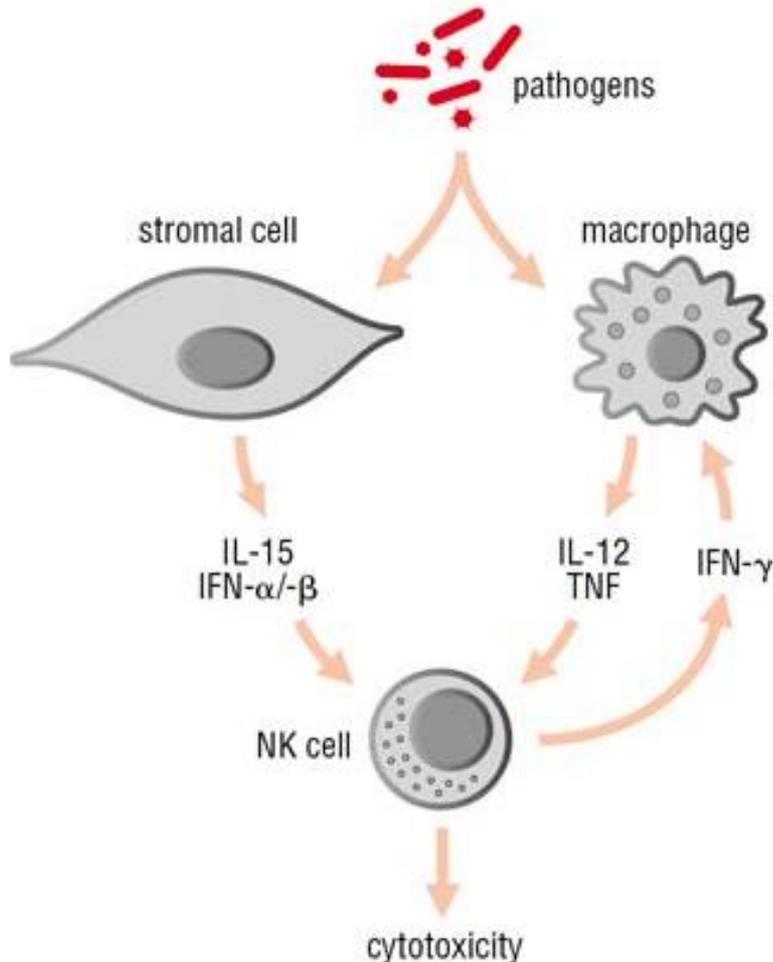


Dopo attivazione, i linfociti T *naive* si differenziano in cellule effettrici (helper o citotossiche). Le cellule T della memoria sono generate per divergenza da questa via differenziativa o direttamente dalle cellule T effettrici.

Esistono **due sottogruppi di cellule T della memoria**: **quiescenti**, che ricircolano dal sangue agli organi linfoidi secondari, ed **effettrici**, che migrano attraverso i tessuti e reagiscono con una risposta molto rapida alla riattivazione con l'antigene.

Natural Killer (NK)

- Originano dal midollo osseo
- Non presentano recettori delle cellule T (BCR o TCR)
- Vengono attivati da PRR



Difendono l'organismo da virus e cellule tumorali, riconoscendoli perchè non presentano MHC I (quindi sono "invisibili" ai linfociti T)



NK cells

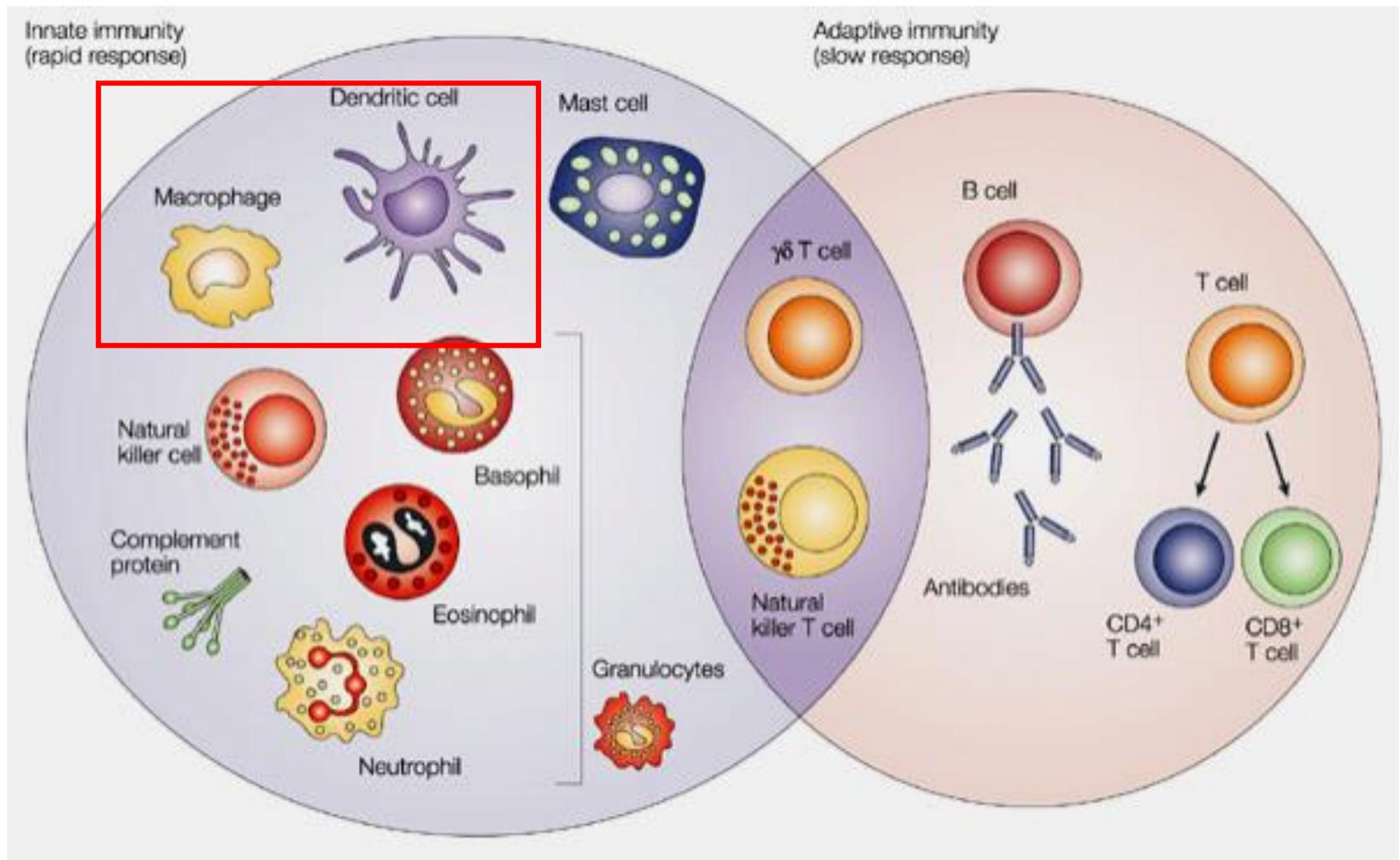


NKT cells

I due tipi cellulari differiscono per il fenotipo, per origine e per le funzioni

Le NK NON sono linfociti T e quindi non esprimono il recettore TCR (e neanche IG di superficie come e I linfociti B), non esprimono il CD3, ma altri marker (CD16, CD56 etc)

Le cellule NKT hanno caratteristiche comuni tra linfociti T e cellule NK; spesso promuovono l'attività delle NK secernendo IFN gamma



Macrofagi e cellule dendritiche si attivano direttamente quando riconoscono tramite i PPR un microorganismo patogeno ma possono anche presentare l'Ag alle ai linfociti; perciò contribuiscono anche all'immunità adattativa