

Sbobinatore: Massimiliano Lupia, Chiara Fazari

Argomenti: sistema linfatico, immunità innata e acquisita, tipologie di linfociti e maturazione dei linfociti.

Il **sistema linfatico** ha **tre funzioni**:

-1 al livello dei villi intestinali, al centro, vi è il vaso chilifero, che assorbe i lipidi e li porta al sangue attraverso il dotto chilifero che fa parte del sistema linfatico;

-2 funzione immunitaria: preserva l'organismo dall'attacco di batteri e virus per mezzo di due sistemi di protezione: **immunità innata** e **immunità** specifica;

-3 per mezzo della linfa ha il compito di raccogliere il liquido interstiziale in eccesso, nei tessuti dove non c'è vascolarizzazione non vi è il tessuto linfatico; quindi è in grado di assorbire queste sostanze che non sono entrate in circolo nei capillari venosi e riportarli nel circolo venoso attraverso due condotti: il dotto toracico di sinistra e dotto toracico di destra.

Il sistema immunitario è come un'orchestra: i linfociti-T mediano la risposta cellulare, gli anticorpi sono creati dai linfociti-B e sono delle speciali proteine (IgG, IgM, IgD...) prodotti dall'evoluzione differenziativa; linfociti-B che caratterizzano l'*immunità umorale*, caratterizzata dalla produzione di molecole che girano nel sangue e nella linfa che viaggiano alla ricerca di antigeni. I linfociti-T riconoscono gli antigeni proteici per mezzo di una cellula detta "**presentante l'antigene**" (**APC**): in caso di presenza di una proteina dannosa per l'organismo, questa viene prima catturata da una cellula presentante l'antigene, la quale prende la proteina, ne spezza l'antigene che viene posto sulla superficie della membrana e in un certo senso lo rende riconoscibile dal linfocita-T. Quest'ultimo comprende cosa deve distruggere, invece l'anticorpo prodotto dal linfocita-B va in giro nel sangue e può riconoscere le sostanze non proteiche e distruggerle.

• Vi è una similitudine tra i tre sistemi nervoso, immunitario ed endocrino.

Hanno molte caratteristiche in comune: permettono tutti al soggetto di riconoscere e memorizzare informazioni (si salta l'esempio del nervoso perché se ne parla in 29 sbobine <3).

Funzionamento memoria immunitaria: quando un soggetto prende un'infezione la prima volta vi è una risposta immunitaria molto debole rispetto alla seconda, poiché i linfociti, durante la prima risposta, oltre ad aver distrutto gli antigeni, hanno creato molte cellule in grado di combattere lo stesso antigene nel caso in cui si dovesse ripresentare; le funzioni sono quelle di *riconoscimento* e *distruzione dell'antigene*, ma allo stesso tempo di *prevenzione* di un'ulteriore interazione dell'antigene con l'organismo (si crea quindi una memoria e quindi altre cellule in grado di distruggere quel particolare antigene). Anche **il sistema endocrino** ha caratteristiche simili, perché attraverso gli ormoni si può comunicare con tutto l'organismo per mezzo del riconoscimento dell'ormone da parte del suo recettore; l'incontro recettore-ormone è simile a quello tra linfocita-antigene e quindi, anche nel sistema endocrino, si può ipotizzare una certa memoria (ad esempio quella data dalla cronobiologia che fa sì che avvengano i cicli periodicamente).

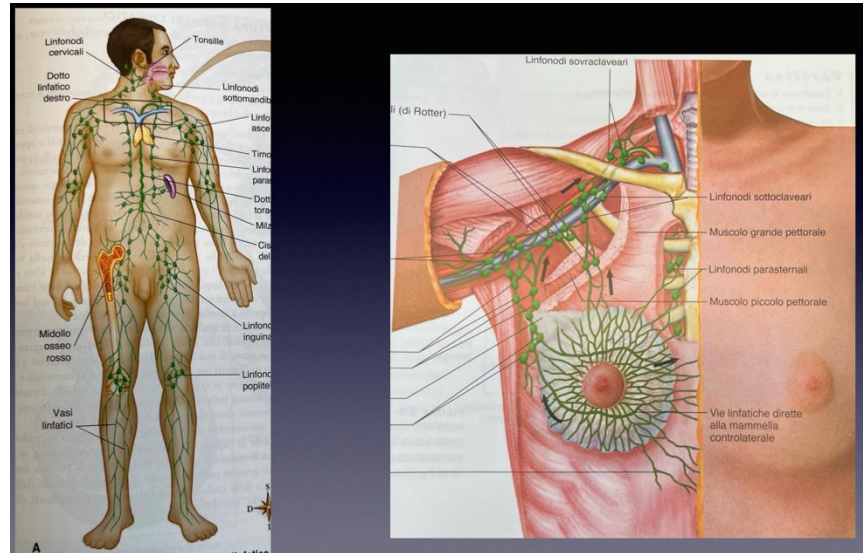
Nel sistema linfatico vi sono molte *stazioni*, ovvero i **linfonodi**. I linfonodi sono stazioni lungo i vasi linfatici nei quali può scatenarsi una guerra tra gli agenti estranei e le cellule soldato dell'organismo (linfociti-T e linfociti-B). Quando vi è "una guerra" in questi linfonodi si può riscontrare un ingrossamento, causato appunto dall'accumulo di cellule immunitarie e antigeni nei linfonodi. Questa 'guerra' non avviene nei vasi linfatici, che hanno il compito di trasportare le cellule immunitarie e gli antigeni in queste stazioni che permettono il combattimento. Questi linfonodi sono presenti in stazioni particolari: a livello del collo, a livello ascellare, a livello

inguinale, a livello del mediastino... ((Non verranno trattate tutte le stazioni poiché verranno viste in altri corsi)).

- I linfonodi aumentano di dimensioni per due motivi: infezione o metastasi. In caso di metastasi le cellule, dopo essersi staccate dalla zona di origine del tumore ed essere diventate mobili, iniziano a vagare o per via vascolare o per via linfatica ma, dato che linfatico e vascolare condividono certe strade, si possono comunque riscontrare ingrossamenti linfonodali a causa di queste cellule.

Nell'immagine sono presenti i linfonodi ascellari e, in particolare, si parla di cancro della mammella.

Oggi, grazie alle nozioni di istologia sulla composizione e sul drenaggio linfatico della mammella, in alcuni casi non viene più eseguita la mastectomia (= asportazione in toto della mammella e di tutti i linfonodi ascellari), la quale molte volte è causa di un linfedema perché, essendo i linfonodi stazioni dove si



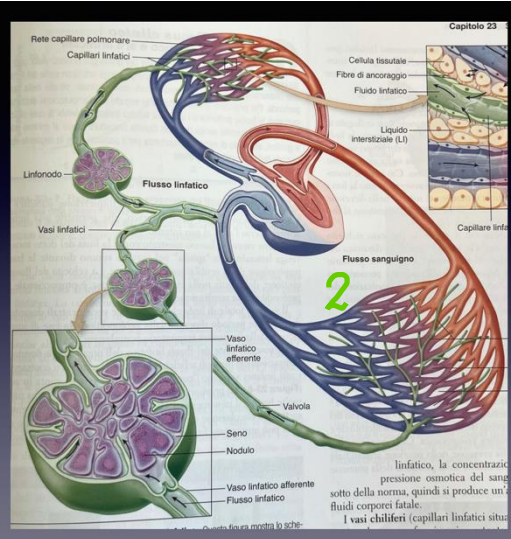
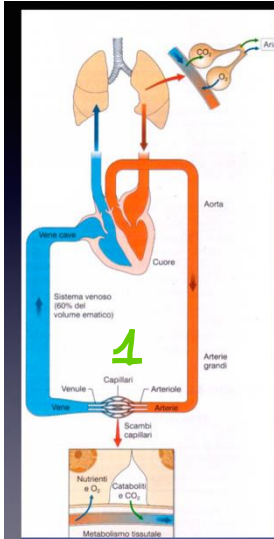
viene a raccogliere il sistema linfatico del braccio, non avendoli più, è come se ci fosse un blocco nel tratto, che causa appunto l'edema. Oggi, in alcuni casi, con alcuni tumori, si può eseguire la cosiddetta quadrantectomia (solo se il tumore viene preso precocemente, in tempo), ossia l'asportazione parziale (e non totale, come nel caso della mastectomia) del seno, con annessa rimozione del **linfonodo sentinella**, che è il primo linfonodo, il quale, nel caso di una metastasi, sarebbe il primo ad essere colpito. Questo intervento di quadrantectomia è molto utile, perché si può 'salvare' parte della mammella ed evitare la rimozione totale di essa.

Grazie ad un colorante si può evidenziare il primo linfonodo (sentinella) per rimuoverlo. Lo si analizza e, qualora esso sia sano, anche i successivi probabilmente lo saranno e quindi non dovranno essere rimossi.

NB: Il primo linfonodo, di solito, fa parte degli ascellari

- Per quanto riguarda il tumore alla mammella, come terapia, sono utili gli antiestrogeni. Ormai si caratterizza una cellula tumorale in base a quanti estrogeni ha, in base a quanti recettori per fattori di crescita ha. In base a ciò, si prende la decisione che si ritiene più giusta per quanto concerne l'asportazione del tumore.

--- La diffusione della quadrantectomia è una vittoria tutta italiana che si deve a **Umberto Veronesi**, che negli anni Settanta comprese che la mastectomia era un intervento troppo aggressivo per tumori molto piccoli le cui cellule si riproducono in maniera poco aggressiva. Dal 1973 avviò uno studio su 700 donne, metà delle quali sottoposta alla tradizionale **mastectomia totale**, mentre l'altra metà sottoposta a **quadrantectomia** seguita da radioterapia. ---



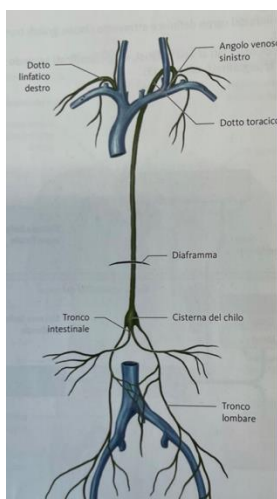
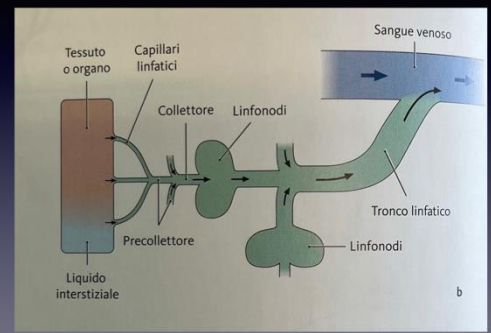
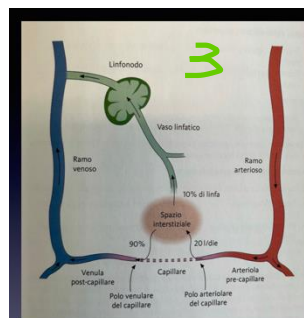
Nell'immagine è presente sia la circolazione vascolare che il circolo linfatico. La circolazione vascolare è una circolazione doppia (perché sono presenti il piccolo e il grande circolo) e completa. Nell'immagine sono individuabili i *capillari* (1, in figura, dove avvengono gli scambi) e l'*origine dei vasi linfatici* (2, in figura), i quali originano a fondo cieco.

Nel circolo linfatico NON c'è una pompa centrale ('non c'è un cuore pulsante') e dunque, il liquido interstiziale, viene immesso nel circolo della vena post-capillare (circa il 90%), mentre una parte (circa il 10%) va nel linfonodo (schema immagine n°3). Se la quasi totalità di questo liquido non venisse ripresa dalla vena, in pochi giorni si

assisterebbe alla comparsa di un edema interstiziale (da ricordare che i linfedemi trasformano gli arti in 'legnosi').

Vasi linfatici che, nascendo a fondo cieco, si chiamano *capillari linfatici*. Accrescono le loro dimensioni, diventando *precollettori* prima e *collettori* poi. Una volta superato il 'checkpoint' del linfonodo diventano *postcollettori*, fino a diventare veri e propri *tronchi linfatici*, i quali vanno a sboccare nel sistema venoso.

Anche nella cute, ma non nell'epidermide, ci sono dei vasi perforanti (superficiali) che scaricano nei collettori (profondi).



Nell'immagine qui di fianco è proposta la **cisterna del chilo** (zona diaframmatica), una dilatazione dei dotti linfatici a livello addominale che raccoglie i lipidi assorbiti dall'intestino e li riporta sostanzialmente a sinistra, dove è presente il dotto raccoglitore più importante della linfa, il **dotto toracico**. (raccoglie quasi tutta la linfa del corpo)

Avendo una chiave (antigene = elemento in grado di scatenare una difesa che porta alla distruzione dello stesso, es. virus, batterio, cellula...) che non cambia, la si può riconoscere solo avendo sempre la stessa serratura (anticorpo o recettore). Si ha bisogno quindi di serrature (anticorpi) che cambiano in base a come cambiano le chiavi (antigeni).

- L'immunità innata combatte quindi contro strutture che non variano.
- I batteri, ovviamente, non sempre rimangono invariati, ma subiscono mutazioni. L'immunità innata non sempre è sufficiente. C'è bisogno quindi di un'immunità che si adegui ai cambiamenti. (c'è bisogno quindi di costruire nuove serrature (anticorpi) in base alle nuove chiavi che sono state create). Questa è **l'immunità specifica o adattiva**.

A prescindere dagli antigeni, l'organismo va a creare un sacco di nuove serrature (anticorpi): questo per essere più pronto nel caso di attacco da parte di una nuova chiave (antigene).

Qualora questo attacco avvenga, la prima volta l'organismo dispone di poche serrature, sufficienti però a combattere la chiave (antigene). Nel caso di un secondo attacco, grazie alla memoria, sono state costruite un sacco di nuove serrature (anticorpi) che quindi riescono a difendere l'organismo in maniera più pronta e tempestiva dall'attacco della chiave (antigene).

Serrature (anticorpi) che vengono prodotte dai linfociti T e dai linfociti B.

- Si avranno tanti linfociti T quante chiavi (antigeni) vengono esposti (*immunità cellulare*).
- Il linfocita B, invece, costruisce gli anticorpi e li lascia liberi di circolare (sono loro che 'vanno a caccia' di antigeni, di chiavi) (*immunità umorale*).

Dove vengono costruiti i linfociti T e i B?

Entrambi nel midollo osseo, dove sostanzialmente vi sono due nicchie: una di deposito e una attiva. Maturano in due luoghi: i linfociti B terminano la maturazione nel midollo osseo, mentre i linfociti T terminano la loro maturazione nel timo (da qui la lettera 'T').

Si hanno due stazioni:

- organi linfoidi primari:
 - midollo osseo, dove ho l'inizio della maturazione dei linfociti B
 - timo, dove ho la maturazione dei linfociti T
- organi linfoidi secondari (dove avviene 'la guerra'):
 - linfonodi
 - milza

battaglia tra antigeni e anticorpi che avviene anche nel MALT: sistema linfatico annesso alle mucose (*diffuso*), che è un primo luogo di contatto con agenti nocivi (bisogna ricordare che qualsiasi cellula per entrare nel corpo deve passare dalla bocca, dal naso, dalla cute, da superfici quindi in contatto con l'ambiente esterno)

Su queste superfici sono quindi presenti una prima batteria di anticorpi (la seconda è nell'organismo), costituita da: **IgG, IgA, IgD, IgE, IgM**.

Le IgG passano dalla placenta per cui, se la madre è immunizzata da alcune malattie, trasferisce l'immunità anche al bambino (immunità passiva)

Le IgA sono anticorpi che si possono ritrovare nel latte materno, nella saliva o nelle lacrime.

II PARTE

Nella figura sono rappresentati i principali meccanismi dell'immunità innata e adattativa.

L'immunità adattativa è variabile e si divide in due meccanismi principali: meccanismo B e meccanismo T.

B → immunità umorale - anticorpi

T → immunità cellulare - recettori di membrana

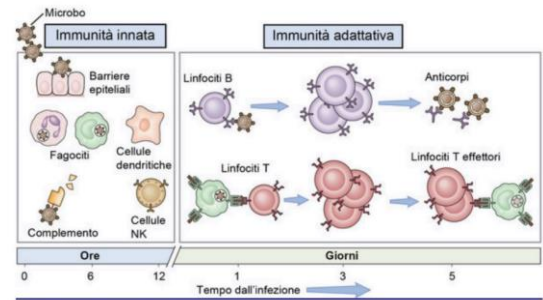


Figura 1-3 Principali meccanismi dell'immunità innata e adattativa.

L'immunità innata è invariata, si serve di una cascata di sostanze, che prende il nome di **complemento**, che va ad aiutare la distruzione cellulare. Questo tipo di immunità non varia, poiché esistono recettori che riconoscono gli antigeni/microbi che hanno caratteristiche invariati, dunque rimangono sempre uguali.

Grazie a queste caratteristiche i recettori dei fagociti possono riconoscere gli antigeni e fagocitarli.

Invece i linfociti B, che rappresentano l'immunità adattativa, hanno diversi recettori di membrana che possono riconoscere un microbo specifico (Esempio: è come se avessero tante serrature diverse che prima o poi incontreranno una chiave adeguata).

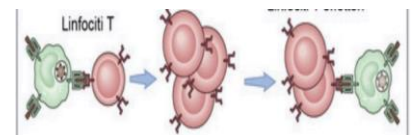
Nel momento in cui avviene il legame col microbo, si ha un aumento del numero del linfocita B con lo specifico recettore, e, successivamente, si trasformano in **plasmacellule**.

La plasmacellula è un Linfocita B che matura dopo l'incontro con l'antigene e che produce **anticorpi** (o immunoglobuline), che andranno a circolare nel sangue in cerca di altri antigeni.

In questo caso infatti gli antigeni circolano liberamente nel sangue o nella linfa.

Questo avviene solo quando il microbo **NON** è proteico, poiché nel caso fosse proteico la plasmacellula avrebbe bisogno di un aiuto dato da un tipo specifico di linfocita T, il linfocita T helper.

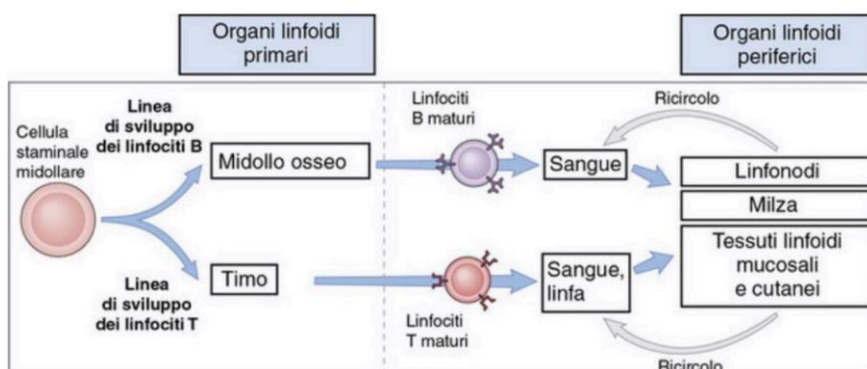
Il linfocita T invece espone un recettore specifico, che a differenza del linfocita B non è un'immunoglobulina. In questo caso l'antigene non è libero come nel caso precedente, ma è presentato da **cellule presentanti l'antigene** (cellula verde nell'immagine).



Queste cellule spezzettano il microbo, lo processano e lo espongono sulla membrana, dopodiché lo presentano al linfocita T.

Se quest'ultimo riconosce l'antigene che viene presentato si avrà una moltiplicazione cellulare, ma, a differenza delle plasmacellule, non si produrranno anticorpi.

Se il linfocita è un linfocita T citotossico allora la cellula viene direttamente distrutta.



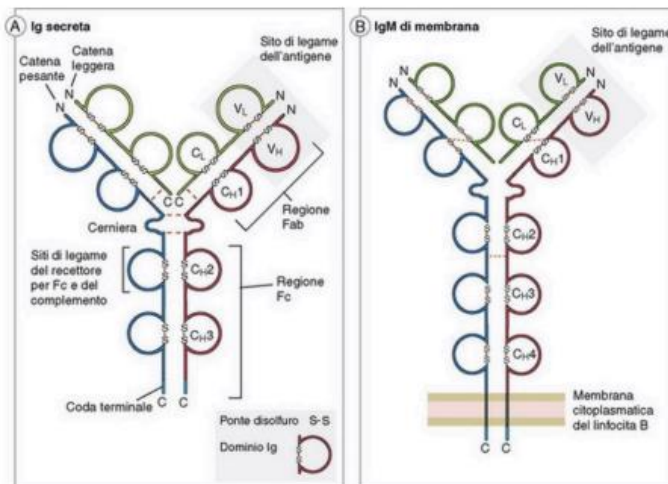
La linea mieloide (B e T) si forma nel midollo osseo, dopodiché il linfocita B inizia la maturazione nel midollo osseo e la termina negli organi linfoidi secondari, quando incontra l'antigene.

Il linfocita T invece inizia la maturazione nel midollo osseo e la termina nel Timo, da questo infatti i linfociti T prendono il loro nome.

Ricapitolando:

Dopo l'incontro con l'antigene il linfocita B si trasforma in plasmacellula e produce anticorpi che libera in circolo, mentre il linfocita T si serve di recettori che non libera in circolo.

Struttura degli anticorpi: immunoglobuline G (IgG) e M (IgM)

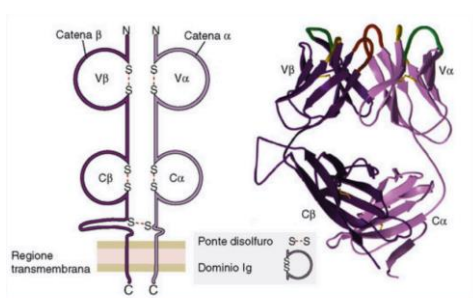
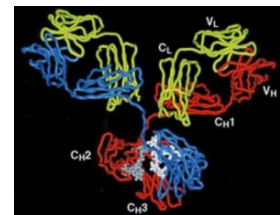


Hanno una struttura a Y e sono formati da 4 catene, 2 leggere e 2 pesanti, unite fra loro mediante ponti di solfuro.

Queste catene hanno una grande variabilità genetica.

Il macrofago riconosce l'antigene sempre con lo stesso recettore, che non varia mai, perché l'antigene espone sempre delle "chiavi" uguali, che il macrofago riconosce.

Invece gli anticorpi esposti dalle cellule B o i recettori dei linfociti T mutano, e questo fenomeno prende il nome di ipermutazione somatica. Vengono dunque attivati dei geni che modificano queste "serrature" (che sono rappresentate dai recettori dei T o dagli anticorpi dei B) per andare a trovare sempre "chiavi" diverse.



Il frammento FC è inserito nella membrana della cellula, mentre i frammenti Fab sono come delle "antenne" che sporgono verso l'esterno.

Il frammento Fab è variabile, mentre FC è fisso.

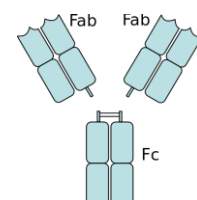
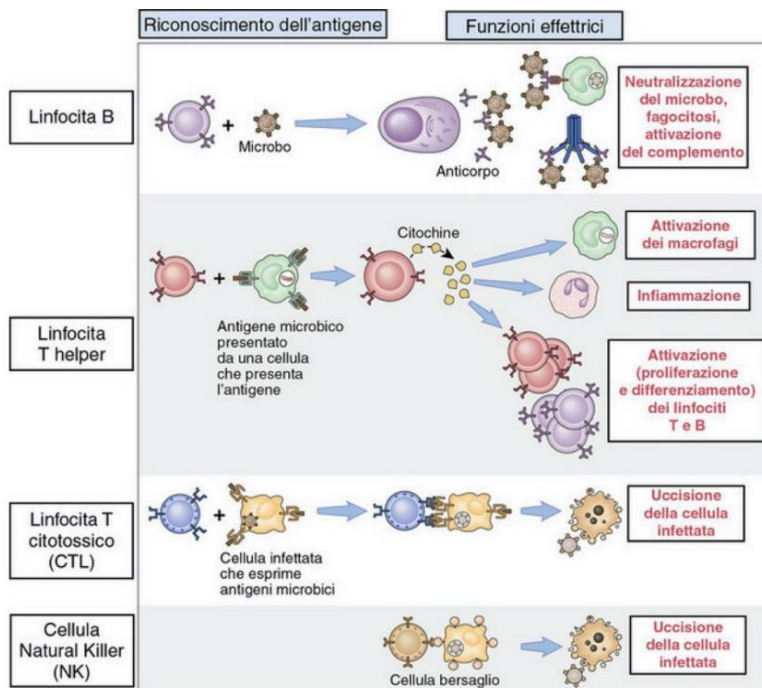


Figura 4-5 Struttura del recettore per l'antigene per le cellule T (TCR).

Tipi di linfociti



Come detto in precedenza, il linfocita B incontra un microbo e produce degli anticorpi specifici che rilascia in circolo.

Quando un anticorpo di un linfocita B (o un recettore di una cellula T) incontrano un microbo (antigene) può capitare che non lo riconosca bene. Esempio: quando si guarda una fotografia sfocata, si identifica una persona ma si hanno dei dubbi a riconoscerla.

Più un linfocita riconosce un microbo e più lo distrugge in maniera definitiva. Dopo questo primo incontro, il linfocita infatti cerca di modificare la

sua "serratura" in modo tale da poter riconoscere totalmente l'antigene quando si presenterà nuovamente.

Quindi il primo incontro tra linfocita e antigene avviene con una serratura meno specifica, dopo il primo incontro (che avviene sempre nella stessa infezione) il linfocita si specializza e produce "serrature" migliori (anticorpi o recettori, a seconda del tipo di linfocita).

Nel caso del linfocita B, il microbo viene riconosciuto direttamente, mentre nel caso del linfocita T sono necessarie cellule che presentano l'antigene.

• Linfociti T:

- **Linfocita T Helper:** in questo caso il recettore del linfocita riconosce la cellula presentante l'antigene e produce delle citochine che richiamano i macrofagi, linfociti B e linfociti T citotossici. Non sono quindi responsabili della distruzione diretta della cellula.
- **Linfocita T Citotossico:** il recettore del linfocita riconosce la cellula infetta che esprime antigeni microbici e ne causa la morte.

→ CD4+ e CD8+

CD significa *cluster of differentiation*, si riconoscono in base alle proteine che presentano sulla membrana, la + invece indica che sono presenti queste proteine.

Se il linfocita è CD4+ sarà un linfocita T Helper, mentre se è CD8+ sarà un linfocita T citotossico.

- **Cellula Natural Killer:** uccidono le cellule bersaglio. Possono essere sia cellule linfocitarie sia cellule non linfocitarie.

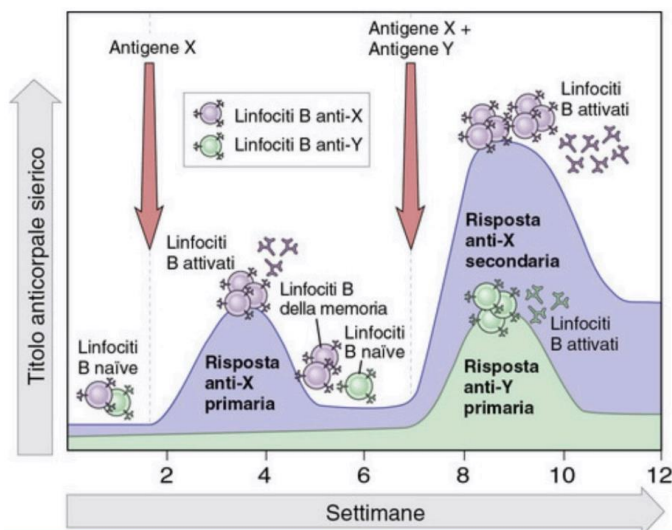


Figura 1-7 Risposta primaria e secondaria.

mentre per i linfociti verdi la risposta sarà attenuata in quanto è una risposta primaria.

Infatti dopo il primo incontro, il linfocita B viola aveva costruito non solo anticorpi specifici, ma anche **cellule della memoria**.

Caratteristiche della risposta immunitaria adattativa

Caratteristica	Significato funzionale
Specificità	Garantisce una risposta specifica contro ciascun antigene
Diversità	Permette al sistema immunitario di rispondere a un'ampia varietà di antigeni
Memoria	Comporta risposte più intense in presenza di esposizioni ripetute agli stessi antigeni
Espansione clonale	Aumenta il numero di linfociti antigene-specifici capaci di fronteggiare i microbi
Specializzazione	Genera risposte ottimali per combattere i diversi tipi di microbi
Contrazione e omeostasi	Permette al sistema immunitario di rispondere a nuovi antigeni
Mancata reattività al self	Impedisce danni all'ospite nel corso delle risposte ad antigeni estranei

Nell'immagine sono rappresentati linfociti B contro l'antigene X (in viola) e contro l'antigene Y (in verde)

Il microbo x non costruisce le serrature che servono per riconoscerlo, perché sono già presenti a causa dell'evoluzione.

Nel primo caso vi è solo l'attacco dell'antigene X:

-Risposta primaria

Il linfocita B viola riconosce il microbo X, mentre quello verde non ha nessuna reazione.

Nel secondo caso vi è l'attacco dell'antigene X+ e dell'antigene Y:

Quando capita una nuova infezione con i due microbi, i linfociti B viola avranno una risposta maggiore in quanto è un risposta secondaria,

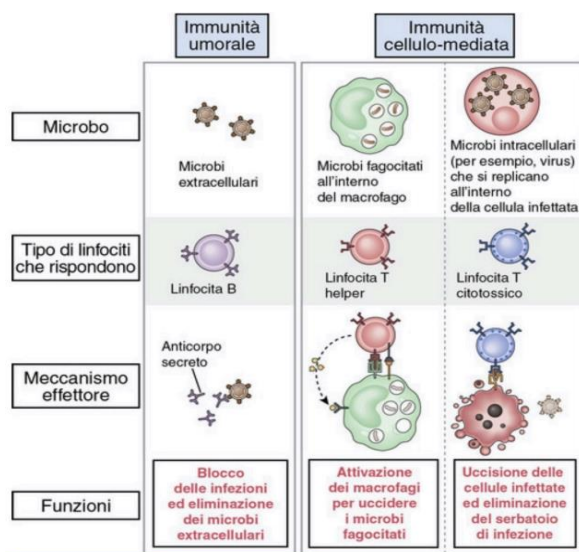
Una delle differenze con l'immunità innata è che questa è specifica solo rispetto alle proprietà invarianti dei microbi e ad esempio i recettori dei macrofagi NON variano. Ma il microbo non possiede solo queste invarianti, presenta anche componenti che variano continuamente che sono seguite dai recettori dei T o dagli anticorpi (ipermutazione somatica).

Ci sono due tipi di ipermutazione somatica:

-I geni che permettono di variare i recettori, che riconoscono gli anticorpi bene ma non in modo ottimale

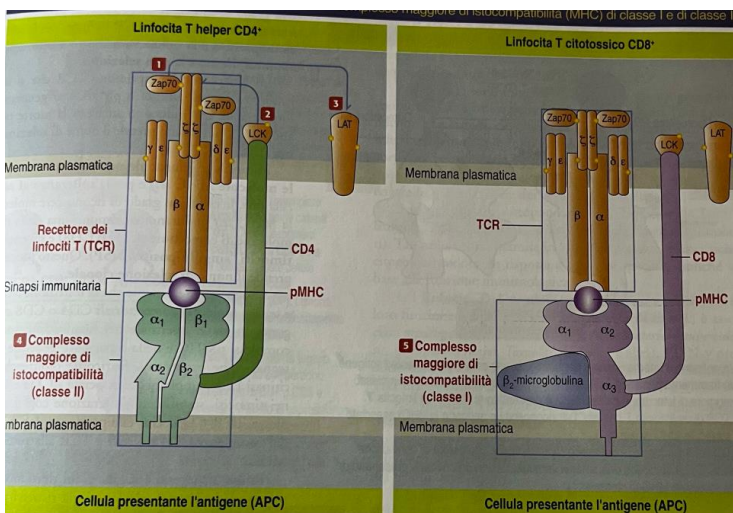
-Le nuove variazioni che avvengono dopo un primo contatto, grazie a nuove ipermutazioni

Tipi di immunità adattativa



L'anticorpo può distruggere il microbo se non è proteico e può eliminare anche la tossina. Mentre il linfocita T CD8+ (citotossico) e CD4+ (helper) hanno funzioni diverse: Citotossico uccide direttamente, mentre Helper deve richiamare altre cellule specializzate.

Figura 1-4 Tipi di immunità adattativa.



A sinistra si osserva il linfocita T Helper CD4+. La cellula presentante l'antigene ha legato il microbo, lo ha spezzettato e ne ha esposto un pezzettino sulla superficie di membrana, formando il **Complesso Maggiore di istocompatibilità (MHC)**.

L'MHC presenta due classi: I e II.

L'MHC di classe I è associato ai CD8+, mentre l'MHC di classe II è associato ai CD4+.

Questo significa che il linfocita T per riconoscere un antigene ha bisogno che questo sia presentato da una delle "sue" cellule, ovvero una cellula self.

Che differenza c'è tra le due classi?

Tutte le cellule dell'organismo (eccetto i neuroni del sistema nervoso centrale, i globuli rossi e alcune cellule della linea germinale) esprimono proteine MHC di classe I, mentre solo alcune cellule che svolgono la funzione di presentare l'antigene ai linfociti T (APC, Antigen presenting cells), ovvero cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B e i linfociti T attivati, esprimono proteine MHC di classe II. (Questo argomento verrà approfondito in immunologia)

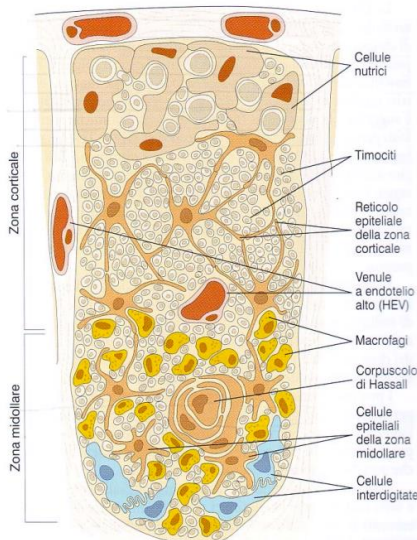
Da questo discorso si evince che per poter riconoscere un antigene, i linfociti T CD4+ e CD8+ hanno bisogno che siano le cellule self a presentarlo. Per capire che è una cellula self, i linfociti riconoscono il complesso MHC. Questo meccanismo è un riconoscimento restrittivo ed è vincolato dal sistema maggiore di istocompatibilità.

Questo significa che i linfociti non riconoscono tutti i microbi, ma solo quelli che vengono presentati dalle cellule del corpo in cui è.

Si definisce riconoscimento ristretto dal complesso di istocompatibilità.

Quindi il linfocita T non riconosce il microbo “a caso”, ma c’è sempre bisogno della cellula presentante l’antigene!

• TIMO



Il Timo è deputato alla maturazione dei linfociti T, che diverranno T helper e T citotossici.

Nel timo sono presenti anche macrofagi, cellule epiteliali interdigitate e **timociti**.

Questi ultimi sono i precursori dei linfociti helper e citotossici, che matureranno grazie alle cellule epiteliali timiche, che si dividono in cellule epiteliali timiche della corticale e della midollare.

Il timo è suddiviso in due lobi, ognuno dei quali possiede una zona corticale esterna e una midollare interna.

Dopo la pubertà il timo involge, rimpicciolendosi e sostituendo il tessuto ghiandolare con quello adiposo.

Si parla di “educazione timica” del linfocita, ovvero far

riconoscere ai linfociti T solo le cellule non-self; quando si ha un errore in questo processo si andrà incontro a malattie autoimmuni.

Il linfocita arriva nel timo dal midollo osseo, attraverso il sangue. Tra la zona midollare e corticale c’è un confine chiamato linea cortico-midollare, dove arrivano i vasi sanguigni.

Questi vasi hanno delle peculiarità, si definiscono ad endotelio alto, che ci trovano anche nei linfonodi, e servono a far uscire il linfocita dal territorio sanguigno e a farlo entrare nel timo.

Attraverso degli agganci, le selettine (proteine), il linfocita si aggancia all’endotelio e lascia il vaso per entrare nel timo. Questo meccanismo si chiama *Diapedesi* = Passaggio di elementi cellulari del sangue attraverso lo spessore delle pareti dei capillari senza che vi siano lesioni delle stesse.

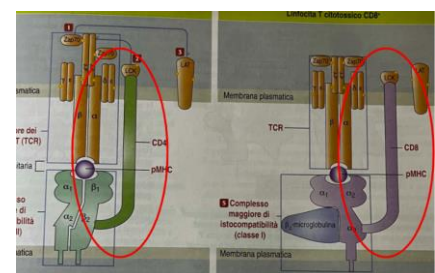
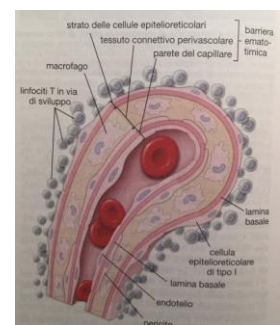
Una volta giunto nella linea cortico-midollare, il linfocita arriva nella parte alta della zona corticale (a livello delle cellule nutritrici). In questo momento il linfocita viene definito **doppio negativo**, in quanto non è né CD4 né CD8.

Arriva poi nella parte bassa della zona corticale, dove diventa **doppio positivo**, cioè possiede il gancio CD4 e il gancio CD8, ma non è ancora maturato, quindi non è né uno né l’altro.

Quindi il linfocita a questo punto presenta entrambi i ganci (ovvero le strutture cerchiare in rosso nell’immagine).

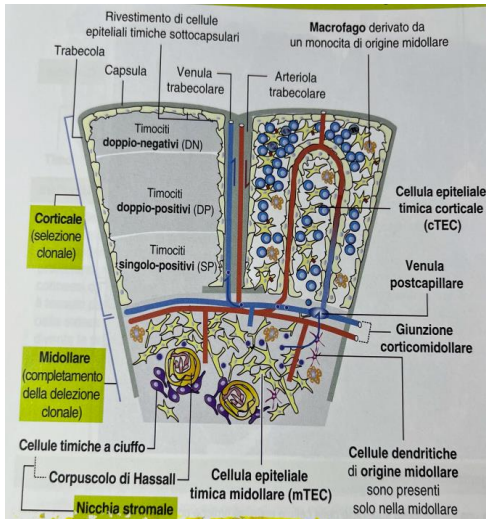
Questi ganci li ha costruiti poiché durante la via maturativa ha riconosciuto il complesso maggiore di istocompatibilità II e I.

Alla fine di questo processo si ha una selezione positiva, da cui si otterrà una cellula **singolo-positiva**.



Durante la maturazione i linfociti T vanno incontro a numerosi eventi di selezione che portano a una drastica riduzione della quantità a favore della qualità dei pochi rimasti. Senza selezione, infatti, si avrebbero moltissimi linfociti T inutili o potenzialmente pericolosi.

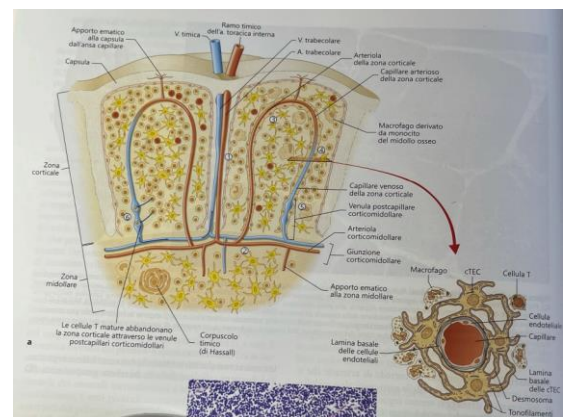
Selezione positiva → A questi linfociti vengono presentati dei peptidi self legati alle molecole MHC di classe I o II: le cellule che legano le MHC self sopravvivono, mentre le altre vanno incontro ad apoptosi.



Nell'immagine è osservabile il processo di maturazione che avviene all'interno della midollare.

Se i linfociti T al termine del processo di maturazione riconoscessero tutte le molecole dell'organismo, le distruggerebbero.

Quando si arriva nella parte finale della zona midollare, si avranno linfociti **singolo-positivi**, quindi CD4+ e CD8+, che riconoscono le molecole bersaglio attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità.



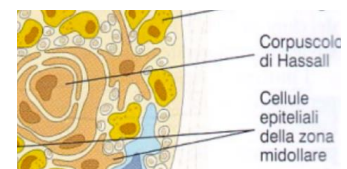
La selezione negativa avviene praticamente in tutti gli stadi della maturazione e riguarda il legame con i peptidi self. Per evitare la produzione di linfociti autoreattivi e pericolosi, tutte le cellule che legano con alta affinità il complesso MHC-peptide self vengono destinate all'apoptosi.

Il sistema di istocompatibilità è composto da molte molecole, i linfociti si specializzano solo nel riconoscimento di alcune di esse. Se invece le riconoscono tutte vengono indotte ad apoptosi.

Esempio

- Trapianto di rene: sono presenti cellule con il complesso maggiore di istocompatibilità di Mario Rossi anziché di Barni Tullio, quindi i linfociti riconoscono le cellule come estranee, dunque NON SELF e si attivano.

I corpuscoli di Hassall, ovvero delle strutture caratteristiche del timo, costituiscono centri di accumulo del 90% dei timociti non maturati. A livello di questi corpuscoli esistono linfociti che non riconoscono tutte le molecole non-self, ma anziché essere indotti ad apoptosi diventano **linfociti regolatori**.

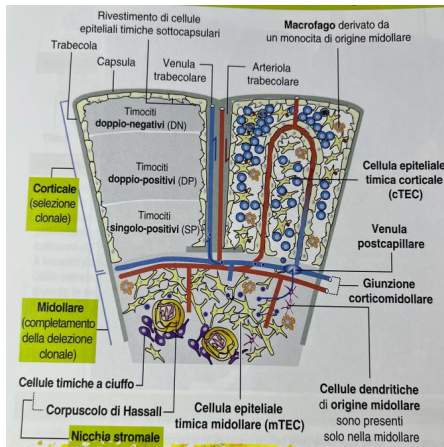


Questi linfociti servono ad aiutare a non far nascere l'autoimmunità periferica.

Per non far creare linfociti che autodistruggono la persona, si ricorre a questa soluzione:

I linfociti T regolatori sono cellule CD25+ che si differenziano dai linfociti CD4+ immaturi in seguito all'incontro con l'antigene per ragioni ancora non chiarite. La loro funzione è quella di modulare la risposta immunitaria e contribuire alla tolleranza al self. (questo discorso si approfondirà in altre

materie, è importante ricordare solo che esistono questi linfociti regolatori e che servono a non far nascere l'autoimmunità).



La barriera emato-timica ha il compito di prevenire il possibile scambio di sostanze tra il sistema circolatorio ed i linfociti T immaturi presenti nel timo, creando un ambiente confinato che impedisce che le cellule T immature entrino in contatto con antigeni non-self, in quanto il contatto con gli antigeni, in questa fase dello sviluppo cellulare, causerebbe la morte delle cellule T per apoptosi.

E' formata dai capillari sanguigni continui nella corteccia timica, rinforzati da cellule reticolari epiteliali di tipo 1, a volte chiamate cellule epiteliali timiche, e macrofagi.