

# CELLULA DENDRITICA

Anello di unione fra immunità innata e adattativa, migra nei linfonodi dove si trovano i linfociti T-Helper

Cellule dendritiche: a differenza dei macrofagi e dei neutrofili, non sono in grado di fagocitare l'antigene, ma lo catturano e lo espongono sulla propria superficie

Dopodiché le cellule dendritiche migrano nei linfonodi dove avviene l'incontro con i linfociti B e T.

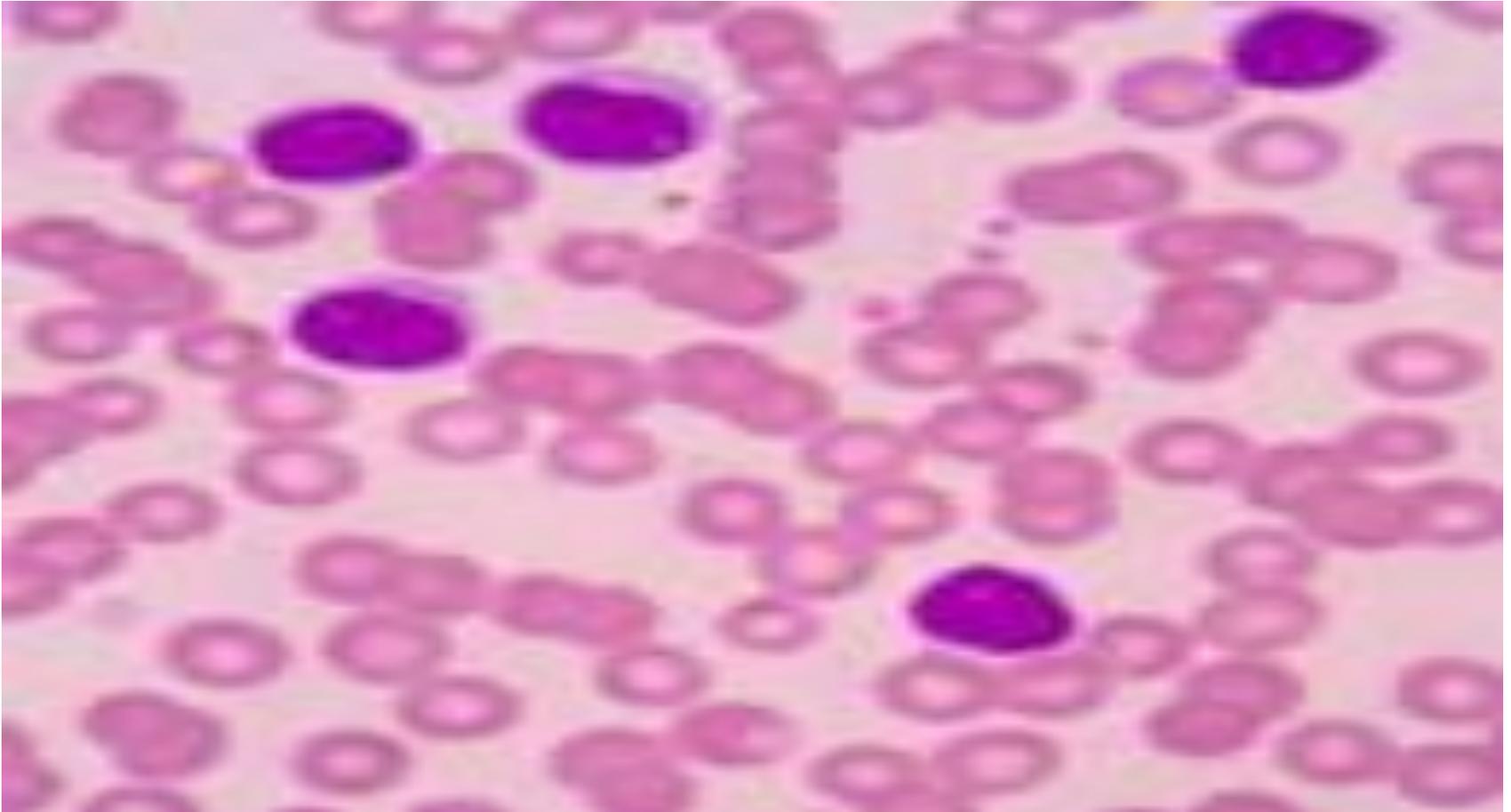
In questo modo l'antigene esternalizzato viene riconosciuto dalle cellule "killer" (i linfociti T citotossici) che danno via alla risposta immunitaria specifica.

Non a caso, le cellule dendritiche si concentrano a livello di quei tessuti che fungono da barriera con l'ambiente esterno, come la pelle ed il rivestimento interno di naso, polmoni, stomaco ed intestino.

# CELLULA DENDRITICA



# LINFOCITI



# LINFOCITI

2 tipi principali di linfociti sono

Le cellule **T** (che originano nel midollo osseo, ma migrano e maturano nel Timo )

Le cellule **B** (che originano e maturano nel midollo osseo)

I linfociti sono fra loro indistinguibili dal punto di vista morfologico, ma sono diversi nella funzione immunologica

Ogni linfocita riconosce un antigene specifico attraverso un determinato recettore di superficie.

in seguito all'attivazione dei linfociti B si formano sia CELLULE EFFETTRICI che parteciperanno attivamente alla risposta immunitaria sia CELLULE DELLA MEMORIA, che hanno il compito di riconoscere l'antigene in caso di eventuale successiva invasione.

# LINFOCITI

I linfociti **B** producono anticorpi, che si legano all'antigene specifico e contribuiscono così alla sua distruzione.

I linfociti **T** sono a loro volta suddivisi in linfociti T helper e linfociti T citotossici.

I T helper organizzano l'azione di diverse cellule dell'immunità (come linfociti B, T e macrofagi) e stimolano la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B in risposta agli antigeni.

I linfociti T citotossici invece sono in grado di distruggere altre cellule.

# LINFOCITI T

Sono responsabili dell'immunità cellulo-mediata (attiva contro i patogeni intracellulari, come i virus ed alcuni batteri).

guidano cellule e molecole di difesa nel posto giusto, nella quantità giusta e nel momento giusto

determinano l'uccisione delle cellule contaminate

determinano il rigetto dei trapianti

hanno un'azione antitumorale.

Intervengono a vari livelli stimolando e coordinando la risposta immunitaria; con alcune loro sottopopolazioni partecipano direttamente all'eliminazione dell'antigene intracellulare.

# LINFOCITI T

Le cellule T si sviluppano dalle cellule staminali pluripotenti del midollo osseo che migrano nel timo, dove vengono sottoposte a una rigorosa selezione.

La maturazione delle cellule T nel timo avviene durante lo sviluppo fetale (CD4, CD8)

Qui i linfociti imparano a distinguere gli antigeni SELF da quelli esogeni in modo da non attaccare i tessuti propri dell'organismo.

Di norma, possono maturare e uscire dal timo solo i linfociti T che apprendono a ignorare gli antigeni SELF.

# LINFOCITI T

Durante la selezione, le cellule T che interagiscono con un auto-antigene vengono eliminate mediante apoptosi \*, limitando la probabilità di autoimmunità.

Sopravvivono soltanto le cellule T che possono riconoscere gli antigeni non-self; queste cellule lasciano il timo per raggiungere il sangue periferico e i tessuti linfoidei.

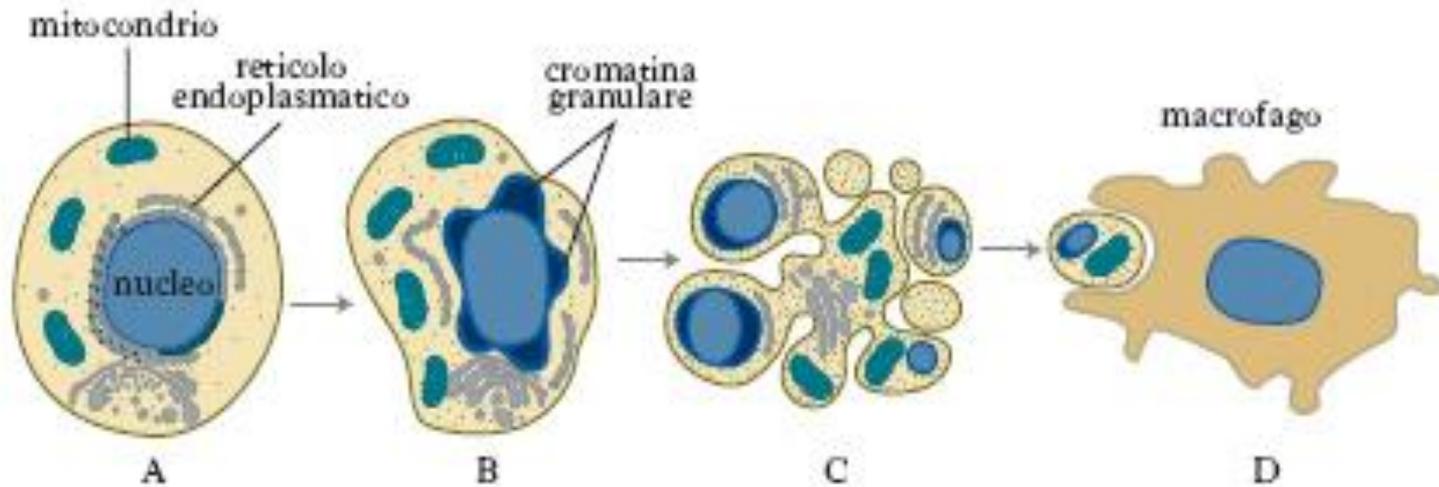
I piccoli linfociti del timo, continuamente immessi nel sangue, avrebbero una durata media estremamente breve, di uno o due giorni, e per questo sono chiamati piccoli linfociti a vita breve

Purtroppo i virus, nel loro continuo modificarsi, possono «ingannare» i linfociti T, quindi divenire non più attaccabili dal nostro sistema immunitario

# LINFOCITI T- apoptosi

\* Fenomeno controllato geneticamente che determina la morte programmata di una cellula a un certo punto del suo ciclo vitale; sono stati identificati geni che codificano proteine necessarie per attuare una morte programmata della cellula

Esiste infatti un programma di morte cellulare che concorre al modellamento dell'individuo in via di sviluppo, necessario affinché gli organi assumano la loro forma corretta.



# LINFOCITI T

Si distinguono in sottogruppi, che sono:

- ✓ Linfociti T Helper o TH - Facilitano la formazione di anticorpi, aiutando i linfociti B.
- ✓ Linfociti T Suppressor o TS - Esercitano una attività citotossica, ossia di neutralizzazione nei confronti delle cellule nocive per l'organismo e includono: Linfociti Natural Killer, Linfociti T citotossici CD8.
- ✓ Linfociti T Reg o regolatori - Mediano la risposta dei linfociti T helper e dei linfociti T natural killer al fine di modulare la risposta immunitaria, evitando che sia eccessiva e abnorme.

Le cellule Ts e Treg, hanno la funzione di concludere inibendo la risposta immune.

# LINFOCITI T

I **linfociti TH1** rilasciano **IL-1 e 2** e **interferone  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )** prodotti in risposta a microbi da parte di cellule dendritiche, macrofagi e linfociti NK.

inoltre sono coinvolti prevalentemente nella difesa contro i patogeni intracellulari (i virus).

La funzione si estrinseca nell' attivare i macrofagi per l'uccisione dei microbi.

I **linfociti TH2** : sono particolarmente abili a indurre le cellule B a produrre anticorpi (immunità umorale), per questo sono coinvolte prevalentemente nelle risposte immunitarie contro i patogeni extracellulari (i batteri e i parassiti) tramite l'attivazione di mastociti ed eosinofili

In base al tipo di patogeno che induce lo stimolo, le cellule TH1 e le cellule TH2 possono, in una certa misura, diminuire a vicenda la propria attività, consentendo a una delle risposte, TH1 o TH2, di predominare.

.....

# LINFOCITI T

I **linfociti TH17** rilasciano **IL-6**, **IL-1** e **IL-23** in seguito alla stimolazione di funghi e batteri (soprattutto nel tratto gastrointestinale) richiamando i leucociti in sede di infezione

E stimolano l'infiammazione tissutale

I pazienti che presentano immunodeficienze con alterazioni a carico delle cellule TH17 sono particolarmente suscettibili all'infezione da *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*.

**IMPORTANTE** : i linfociti svolgono solo un ruolo di attivatori e non partecipano attivamente alla distruzione dei patogeni, compito invece assegnato ai macrofagi.

Tutti questi tipi di cellule secernono **diverse citochine**

# LINFOCITI T

La tipizzazione linfocitaria è un esame indispensabile per diagnosticare le malattie del sangue e del sistema immunitario.

Serve a scoprire malattie autoimmuni, immunodeficienze primarie e secondarie (AIDS), leucemie linfatiche acute e croniche; è inoltre preziosa nelle persone sottoposte a trapianto d'organo per valutare la risposta linfocitaria al trapianto e l'eventuale rigetto.

Poiché i linfociti sono suddivisi in diverse sottopopolazioni l'interpretazione dei risultati della tipizzazione linfocitaria è molto complessa ed è opportuno che venga effettuata da uno specialista immunologo o ematologo.

# LINFOCITI T

La distinzione tra le diverse cellule TH è rilevante sul piano clinico :

- La risposta di cellule TH di tipo 1 (TH1) è specifica di alcune malattie autoimmuni (il diabete di tipo 1, la sclerosi multipla);
- mentre la risposta di cellule TH di tipo 2 (TH2) induce la produzione di IgE che può causare lo sviluppo di malattie allergiche, così come stimola le cellule B a produrre autoanticorpi in alcune malattie autoimmuni (p. es., il morbo di Graves, la miastenia grave)
- Le cellule Th17, mediante il loro ruolo nell'infiammazione, possono inoltre contribuire nei disturbi autoimmuni come la psoriasi e l' artrite reumatoide.

# LINFOCITI B

Originano dalle cellule staminali del midollo osseo; presenti nel sangue, nella milza, nei linfonodi e nel tessuto linfoide associato alle mucose.

Dopo il riarrangiamento casuale dei geni che codificano le immunoglobuline (Ig), le cellule B collettivamente hanno la possibilità di riconoscere un numero pressoché illimitato di antigeni unici.

Il riarrangiamento genico si verifica in determinate fasi a livello del midollo osseo durante lo sviluppo delle cellule B.

A questo punto, qualsiasi cellula che interagisca con un antigene self viene eliminata dalla popolazione di cellule B immature mediante l'inattivazione o il processo di apoptosi.

# LINFOCITI B

L'eliminazione di queste cellule garantisce che il sistema immunitario abbia meno probabilità di riconoscere gli antigeni SELF come estranei (**tolleranza immunologica**) .

Le cellule B che non vengono rimosse (ossia, quelle che riconoscono gli antigeni non-self) continuano la differenziazione fino allo stadio di cellule B-mature (naive) per poi lasciare il midollo osseo e colonizzare gli organi linfoidi periferici, dove possono incontrare gli antigeni.

# LINFOCITI B

Riconoscono direttamente l'Ag tramite Ab di superficie; una volta attivati vanno incontro in parte a proliferazione e maturazione in cellule specializzate che secernono gli anticorpi (plasmacellule), e in parte in cellule della memoria (che hanno la stessa funzione delle precedenti ma sono più longeve e per questo continuano a circolare per periodi molto più lunghi rispetto alle plasmacellule, a volte anche per tutta la vita dell'organismo).

Le cellule della memoria garantiscono una rapida produzione di anticorpi qualora si ripresentasse un certo agente patogeno per la seconda volta.

Ogni linfocita B esprime sulla propria membrana qualcosa come 150.000 anticorpi (recettori) identici e specifici per lo stesso antigene. Il legame antigene-anticorpo è estremamente specifico: esiste un anticorpo per ogni possibile antigene. Una plasmacellula matura può produrre fino alle 30.000 molecole di anticorpi al secondo

# LINFOCITI B

I linfociti B possono essere paragonati a tante sentinelle, ognuna delle quali è capace di riconoscere un solo ben preciso antigene grazie alla presenza dei recettori (anticorpi) sulla propria membrana esterna.

Quando durante il lungo peregrinare nel sangue, un linfocita B incontra il proprio Ag, prolifera diverse volte dando origine a cellule figlie dette cloni; una parte della popolazione clonale si attiva in **plasmacellule (ciclo vitale di circa 7 giorni)**

la rimanente quota funge da **serbatoio di memoria** contro future infezioni, che verranno contrastate in maniera più rapida ed efficace (**ciclo vitale lungo**)

I pazienti affetti da immunodeficienze delle cellule B (es. l' agammaglobulinemia legata al cromosoma X) sono particolarmente suscettibili alle infezioni batteriche ricorrenti

# CELLULE NATURAL KILLER

Cellule mononucleate con un nucleo rotondo e un citoplasma granulare; maturano in vari organi linfoidi fra cui: linfonodi, milza, tonsille, timo e il midollo osseo dai quali poi entrano nel circolo ematico

Le cellule NK costituiscono una sottopopolazione di linfociti in grado di produrre diverse citochine ([l'IFN-gamma](#), [l'IL-1](#), [il TNF-alfa](#)); sono una fonte importante di IFN-gamma.

Con la secrezione dell'interferone-gamma le cellule NK possono influenzare l'immunità acquisita promuovendo la differenziazione delle cellule T-helper di tipo 1 (TH1) e inibendo quella delle cellule TH2.

le cellule NK riconoscono e attaccano il bersaglio (cellule infette o disfunzionali) causandone la rottura della membrana (lisi cellulare) o inducendone direttamente la morte (apoptosi cellulare) :

Sono in grado di indurre l'eliminazione di cellule infettate da virus e cellule tumorali.

# CELLULE NATURAL KILLER

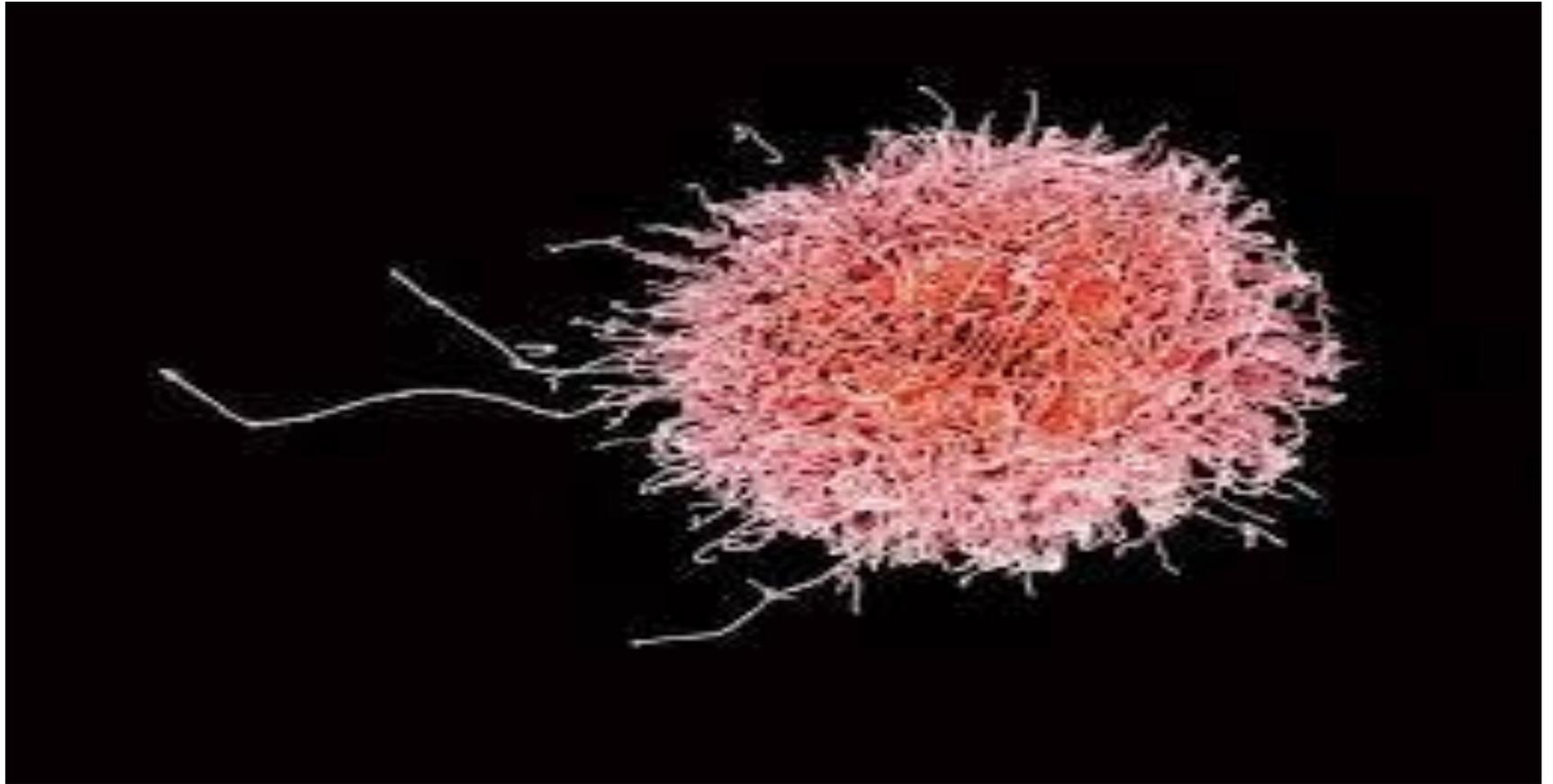
recenti evidenze suggeriscono che alcune cellule NK hanno una forma di memoria immunologica.

I pazienti con deficit a livello delle cellule NK (es. alcuni tipi di immunodeficienza combinata grave) sono particolarmente sensibili all' herpes virus e alle infezioni da papillomavirus umano, inoltre la loro alterazione può contribuire allo sviluppo di malattia autoimmune.

Infatti :

Sembrano svolgere un ruolo importante nella regolazione della risposta autoimmune e sono associate a malattie come la sclerosi multipla (SM), l'artrite reumatoide (AR) e il lupus eritematoso sistemico (LES) : in queste patologie la loro funzione pare essere compromessa e, capire come questo accada, permetterebbe di progettare delle terapie che ne ripristinino la funzione.

# CELLULE NATURAL KILLER



# CELLULE NATURAL KILLER

