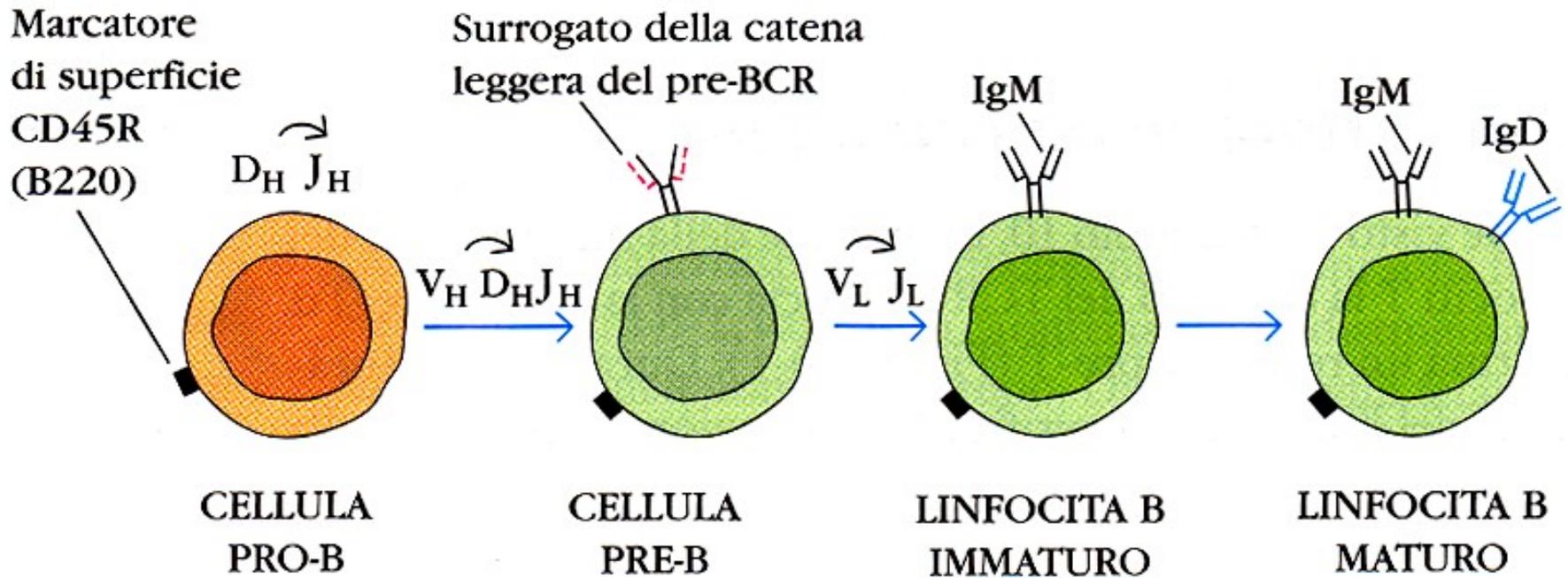


Maturazione linfociti B

Maturazione linfociti B



PRO-B	PRE-B	B IMMATURO	B MATURO
CD10			
CD19	CD19	CD19	CD19
	CD20	CD20	CD20
		CD21	CD21
			CD23
CD24	CD24	CD24	CD24
CD38			
	CD40	CD40	CD40
CD43	CD43		
CD45R	CD45R	CD45R	CD45R
MHC-II	MHC-II	MHC-II	MHC-II
cKit			
Ig α -Ig β			
		mIgM	mIgM
			mIgD

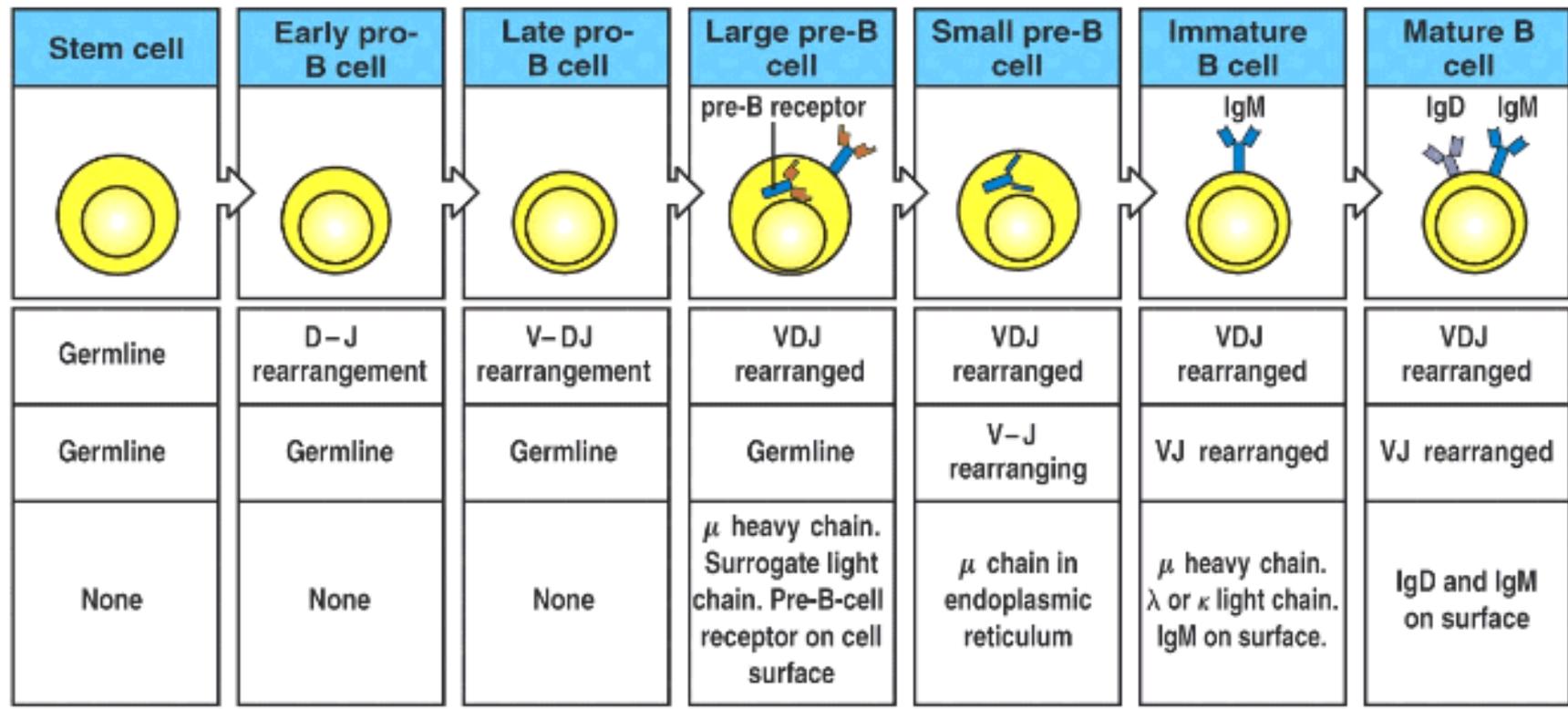


Figure 4-3 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

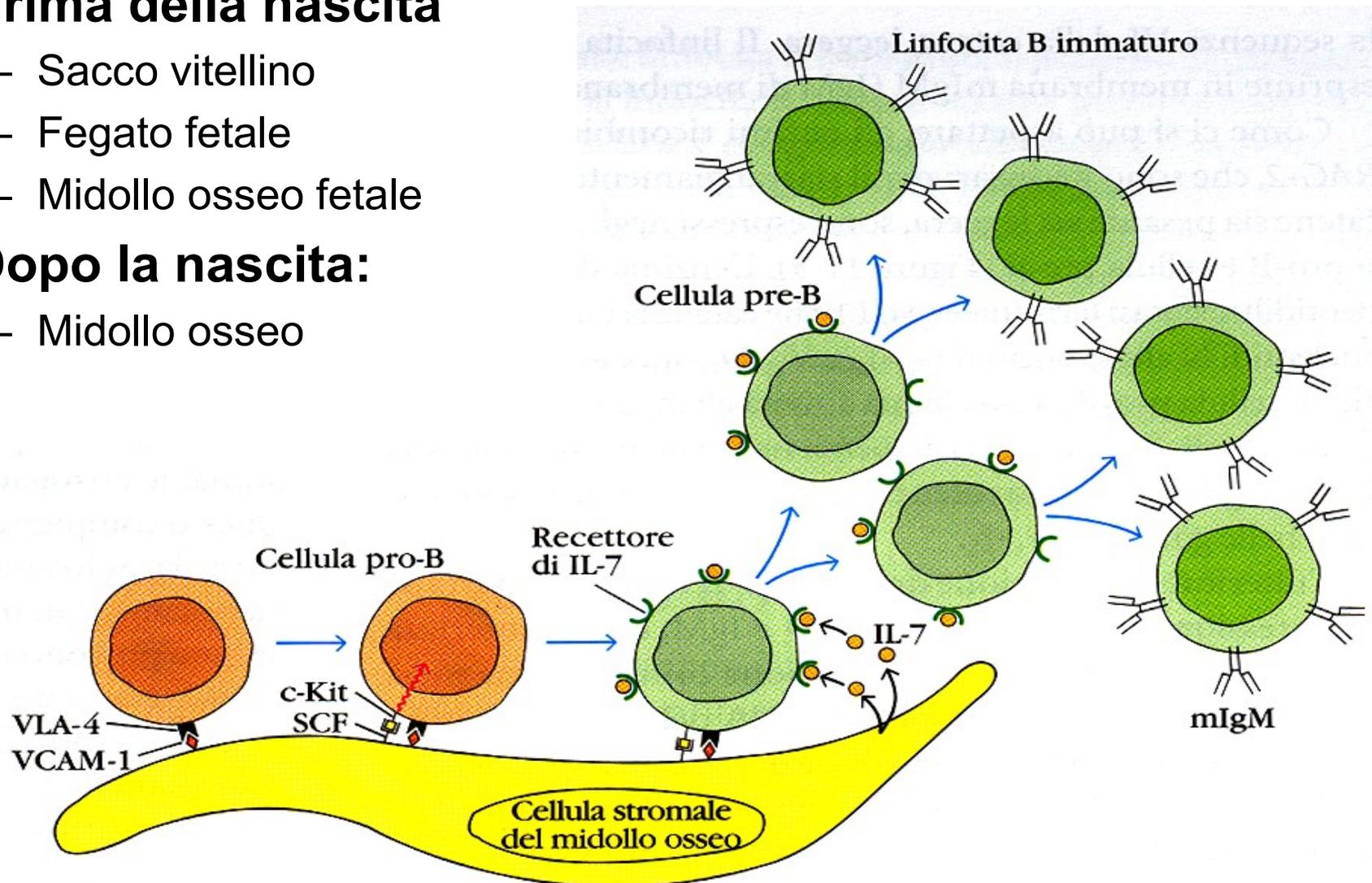
Maturazione linfociti B

- **Prima della nascita**

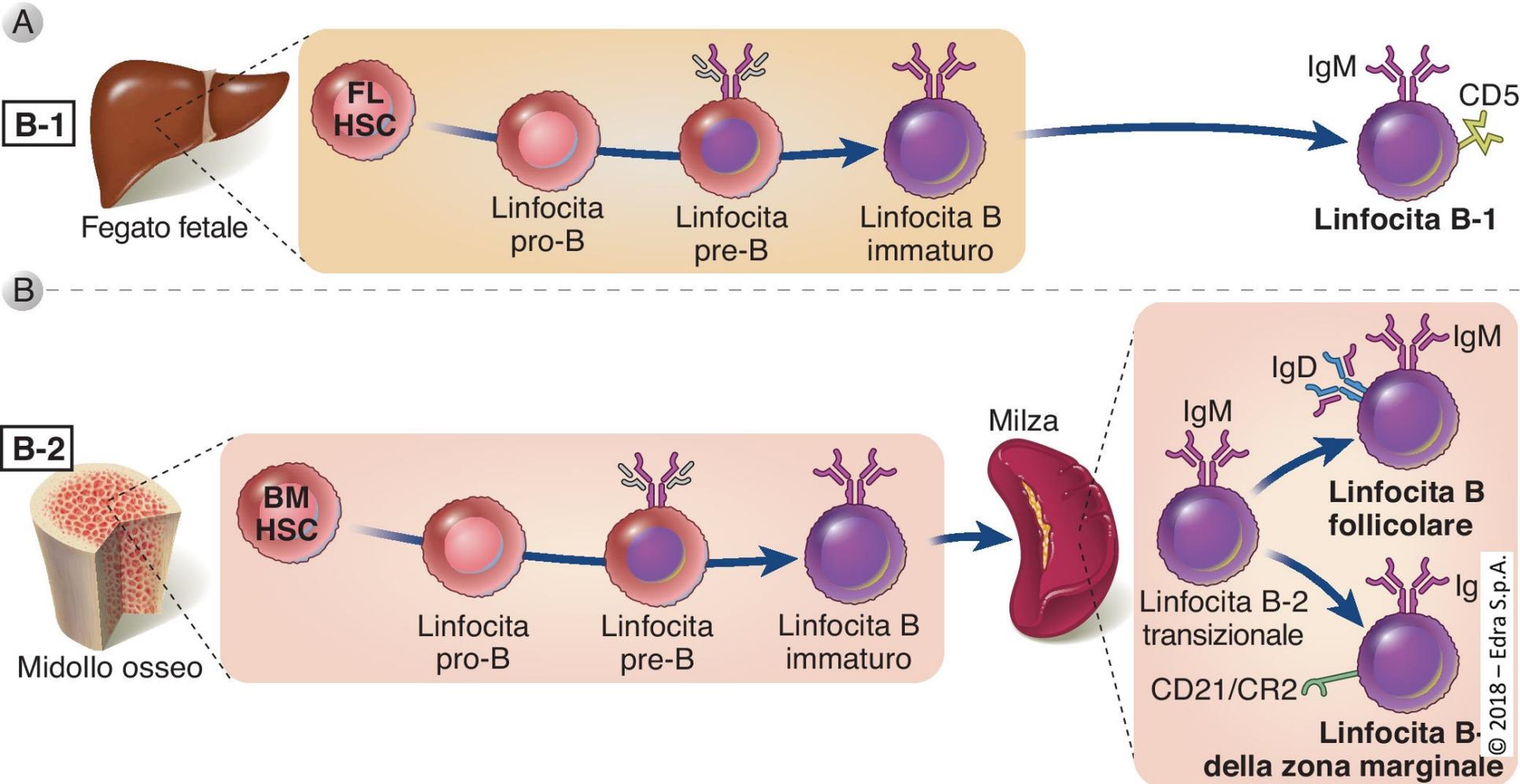
- Sacco vitellino
- Fegato fetale
- Midollo osseo fetale

- **Dopo la nascita:**

- Midollo osseo



Fasi della maturazione delle diverse popolazioni dei linfociti B



Maturazione linfociti T

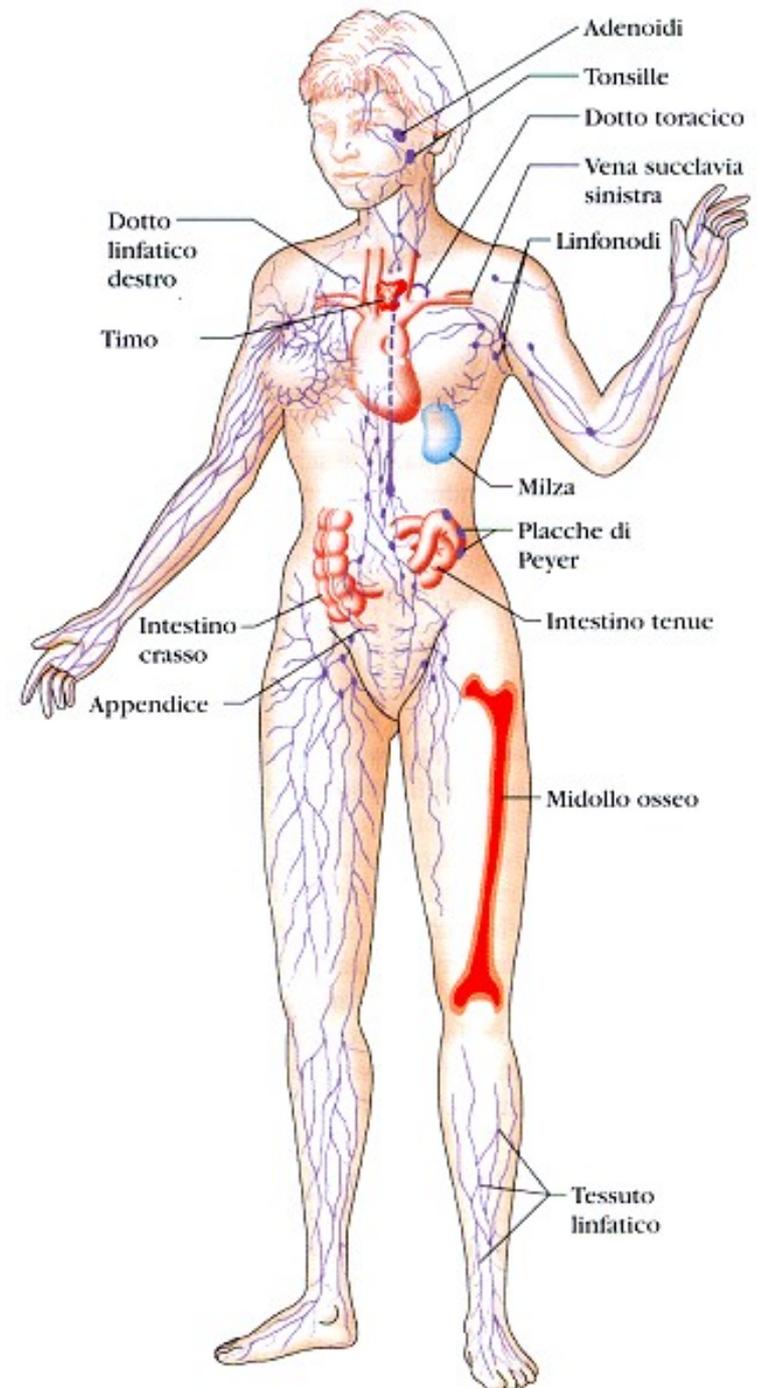
TIMO

Grande organo linfoide localizzato nella parte anteriore della cavità toracica davanti al cuore.

Durante lo sviluppo embrionale è il primo organo linfoide che compare da una bozza epiteliale che origina dalla parte mediana della terza tasca branchiale.

La maggior attività del timo si ha durante l'infanzia, si ha poi un'involuzione progressiva.

Possiede ricca rete vascolare e vasi linfatici efferenti che confluiscono nei linfonodi mediastinici



TIMO

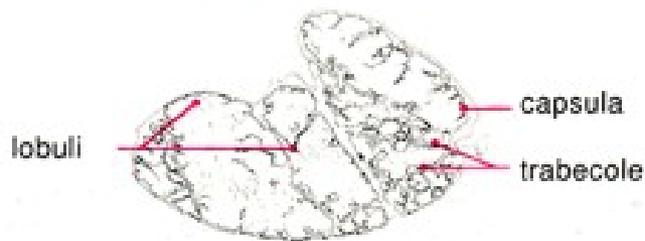
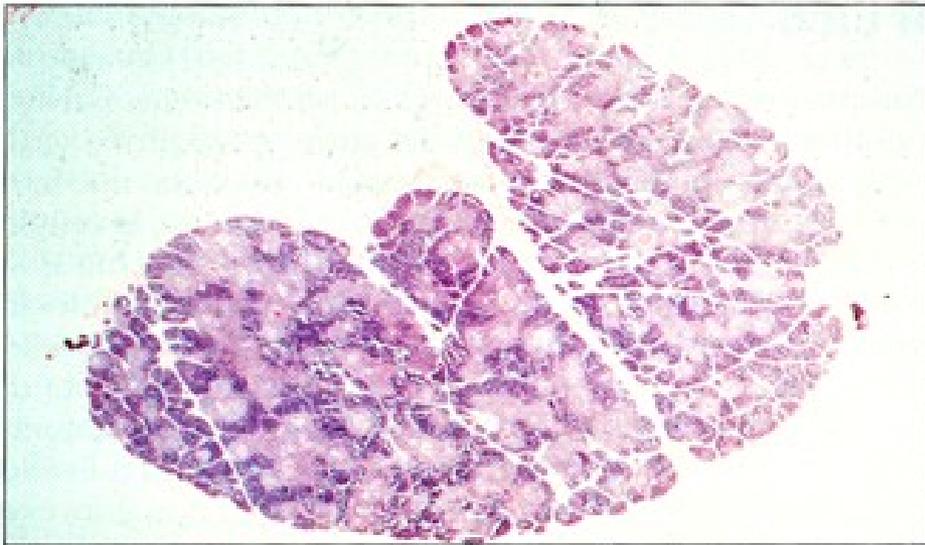


Fig. 3.2 Sezione di timo che evidenzia la struttura lobulare. Questa sezione evidenzia la capsula fibrosa con i timociti (linfociti T in sviluppo) organizzati in lobuli separati uno dall'altro da trabecole di tessuto trabecolare fibroso. Colorazione EE (ematossilina-eosina), $\times 5$.

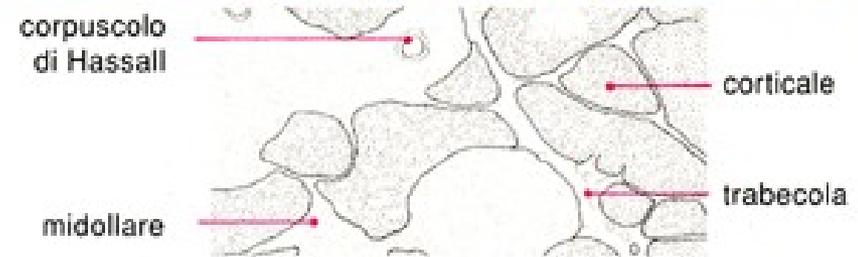
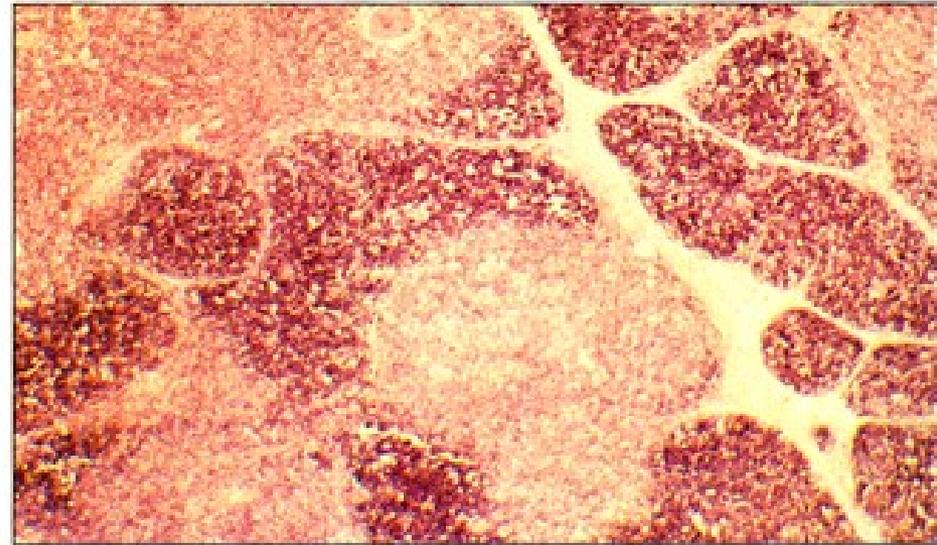
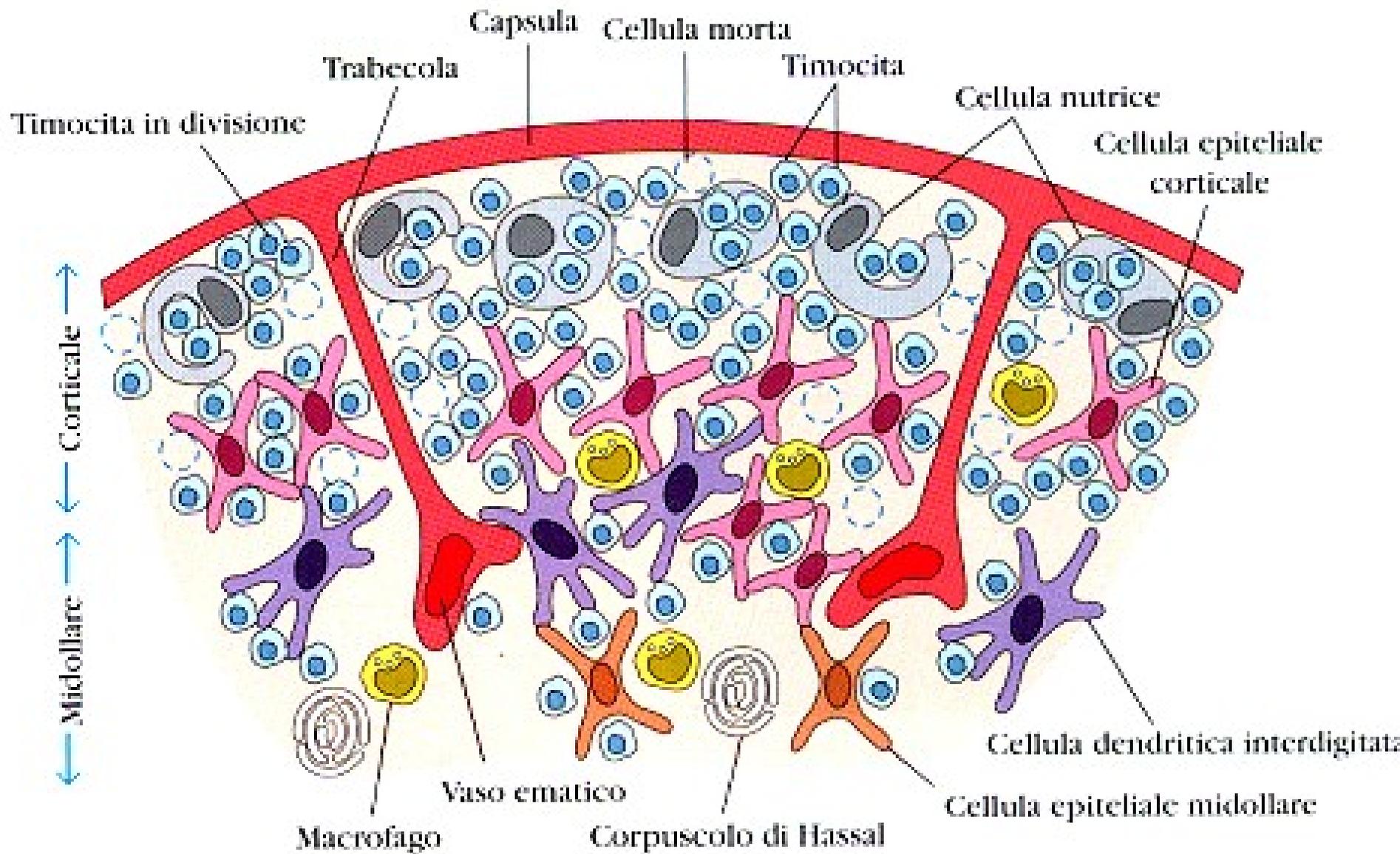


Fig. 3.3 Sezione di timo che evidenzia l'organizzazione lobulare. Sono evidenziate le due principali aree del lobulo timico: la corticale (esterna) costituita da cellule immature in attiva proliferazione e la midollare (interna) costituita da cellule mature. Nella midollare si trovano anche i corpuscoli di Hassall. Colorazione EE, $\times 25$.

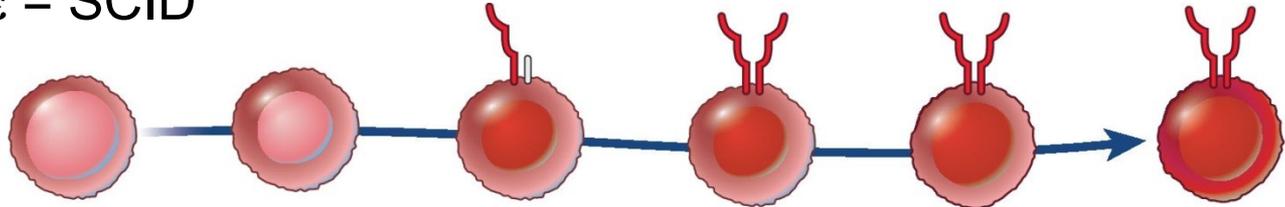
Organo bilobato suddiviso in lobuli
(corticale-midollare)



Corpuscoli di Hassal, a lamelle concentriche, derivano inizialmente da una cellula epiteliale degenerata

• Maturazione linfociti T

Difetti di CD3 ϵ = SCID

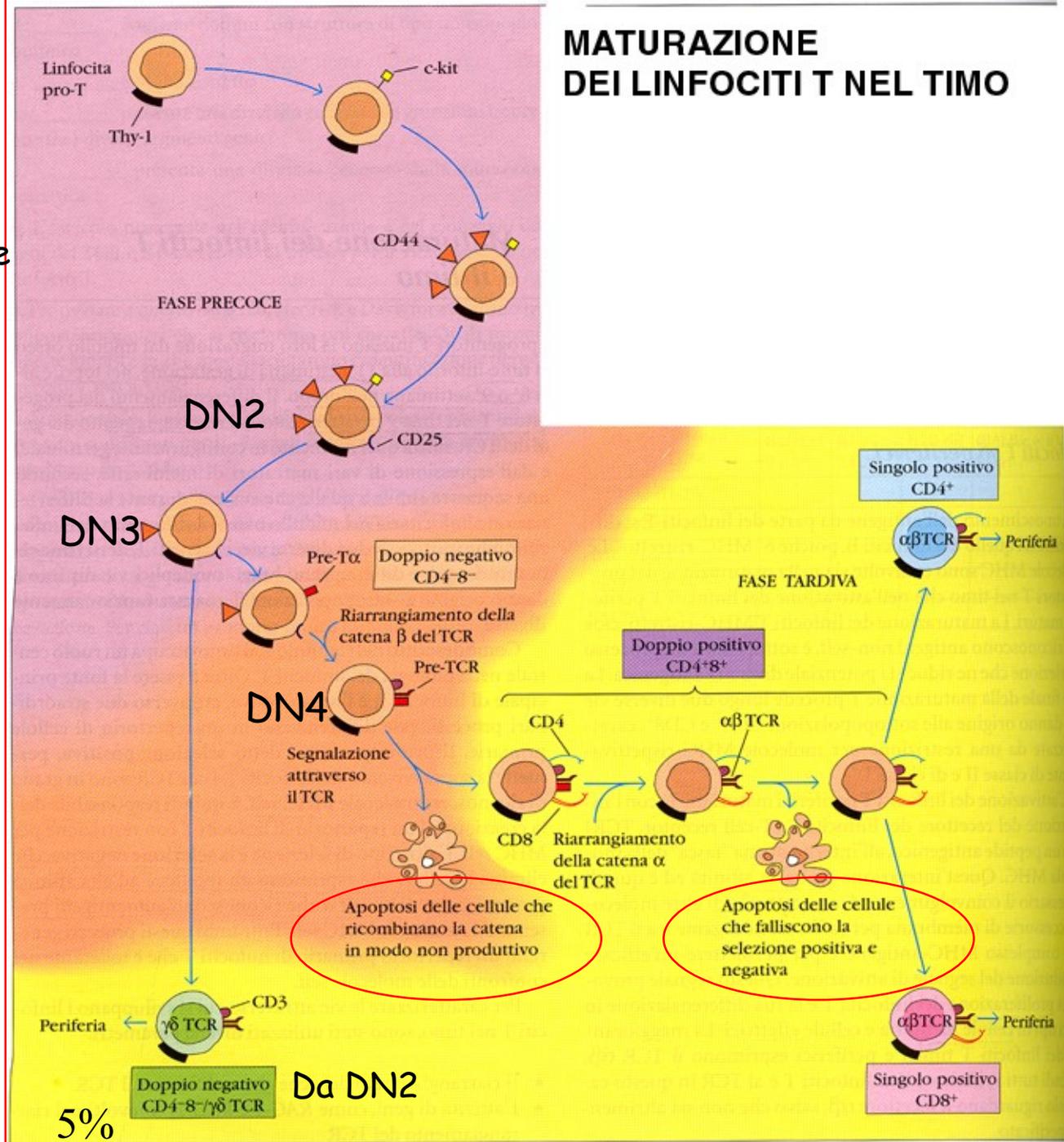


Stadio di maturazione	Cellula staminale	Linfocita pro-T	Linfocita pre-T	Linfocita doppio-positivo	Singolo-positivo (linfocita T immaturo)	Linfocita T maturo
Proliferazione	■		■			
Espressione di Rag			■	■		
Espressione di TdT		■				
TCR DNA, RNA	DNA non ricombinato (linea germinale)		Ricombinazione [V(D)J-C] del gene per la catena β ; mRNA per la catena β		Ricombinazione [V(D)J-C] dei geni per le catene β e α ; mRNA per le catene β e α	
Espressione del TCR	Nessuna	Nessuna	Recettore pre-T (catena β /pre-T α)	TCR $\alpha\beta$ di membrana		
Marker di superficie	$c-kit^+$ CD44 $^+$ CD25 $^-$	$c-kit^+$ CD44 $^+$ CD25 $^+$	$c-kit^+$ CD44 $^-$ CD25 $^+$	CD4 $^+$ CD8 $^+$ TCR/CD3 lo		CD4 $^+$ CD8 $^-$ o CD4 $^-$ CD8 $^+$ TCR/CD3 hi
Sito anatomico	Midollo osseo	Timo				Periferia
Risposta all'antigene	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Selezione positiva e negativa	Attivazione (proliferazione e differenziazione)	

MATURAZIONE DEI LINFOCITI T NEL TIMO

I linfociti T e B che si generano durante lo sviluppo fetale sono caratterizzati da una limitata diversificazione del repertorio recettoriale.

Molte cellule $T\gamma\delta$ hanno origine dalle cellule staminali del fegato fetale



SELEZIONE TIMICA

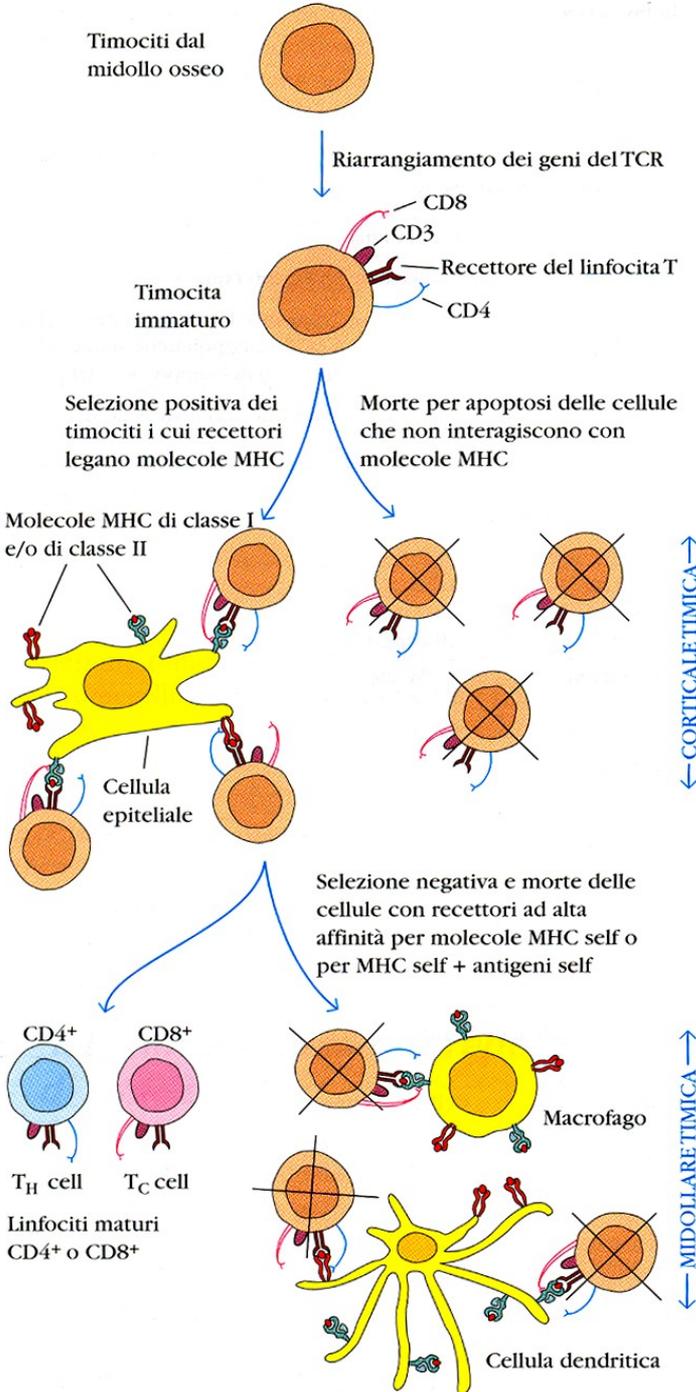


TABELLA 10-1 CARATTERISTICHE DELLA SELEZIONE TIMICA DEI LINFOCITI T

Proprietà	Selezione positiva	Selezione negativa
Distretto	Corticale	Midollare
Cellule stromali coinvolte	Cellule epiteliali	Macrofagi e cellule dendritiche
Meccanismo di selezione	Sopravvivenza dei timociti dotati di recettori per MHC self	Eliminazione dei timociti dotati di recettori ad alta affinità per MHC self o MHC self + antigeni-self
Conseguenza immunologica	Restrizione MHC self	Tolleranza al self

•SELEZIONE POSITIVA:
 SOPRAVVIVONO I TIMOCITI
 DOTATI DI RECETTORI PER MHC
 self+Ag self

•SELEZIONE NEGATIVA:
 eliminazione dei TIMOCITI DOTATI
 DI RECETTORI ad alta affinità per
 gli MHC self+Ag self

SELEZIONE TIMICA

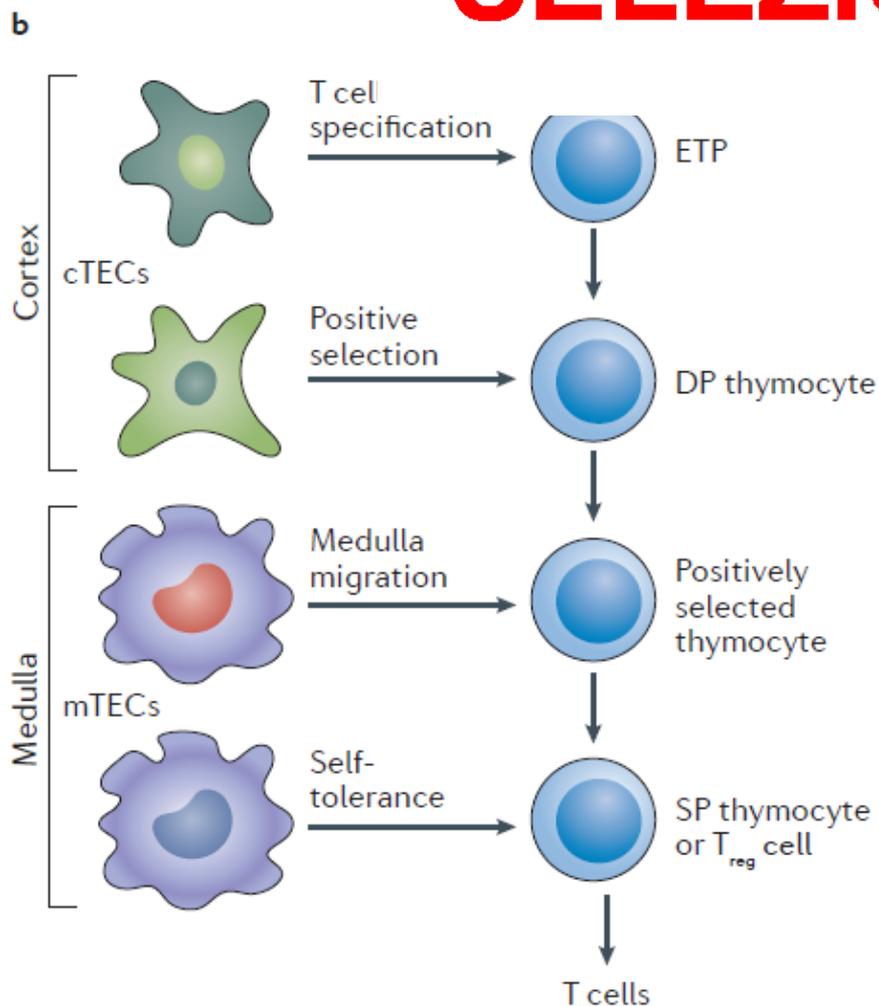
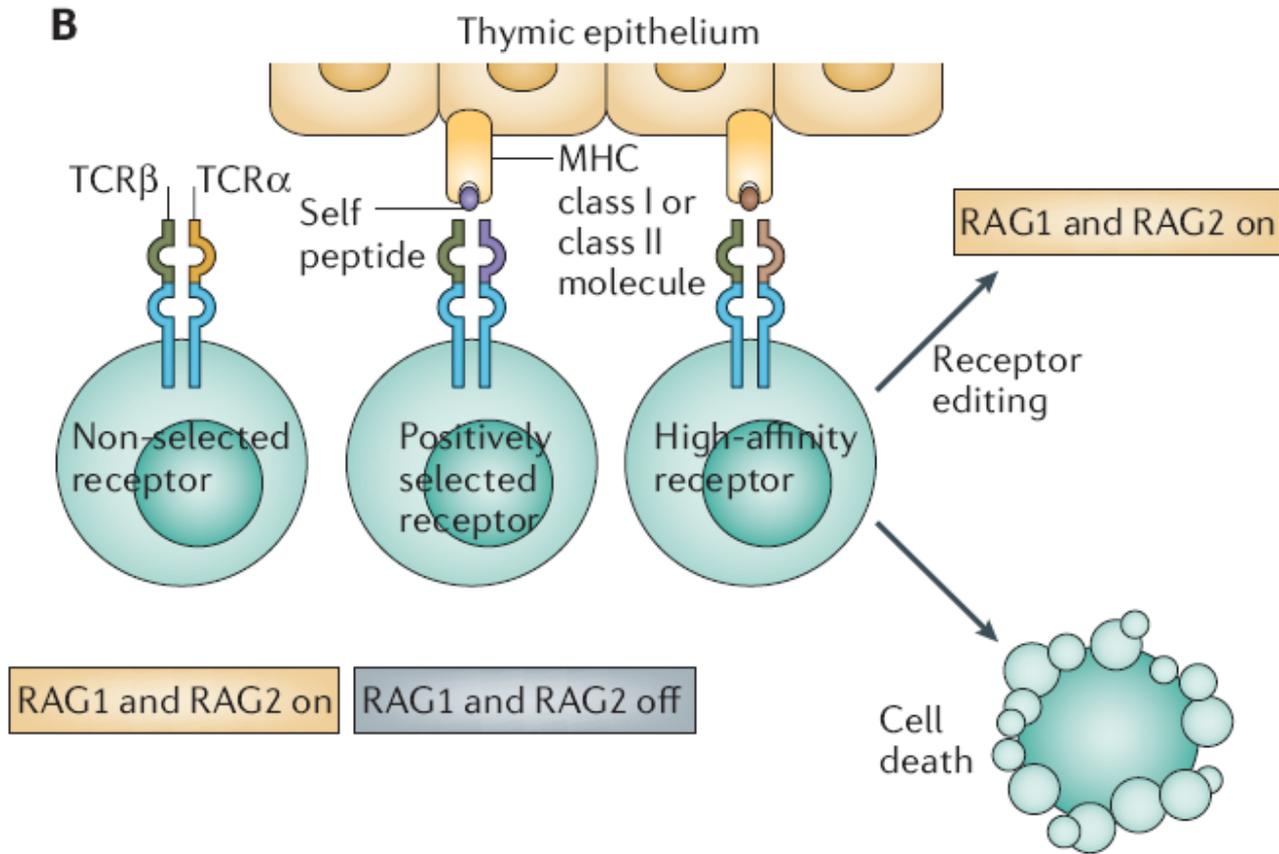


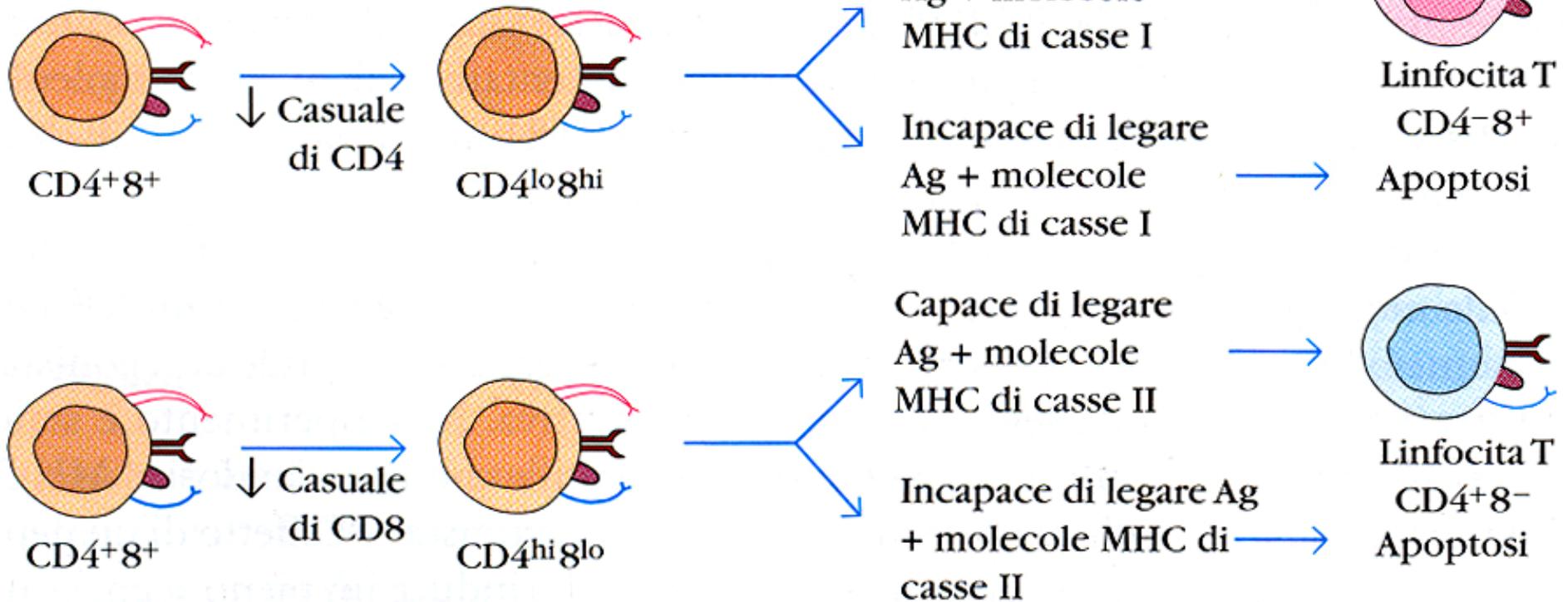
Figure 1 | **Diverse TECs constitute multiple thymic microenvironments.** **a** | The cortex–medulla architecture of the adult mouse thymus. Cortical thymic epithelial cells (cTECs) during the perinatal period are marked by expression of Venus fluorescent protein (green) under the control of the thymoproteasome component $\beta 5t^{27}$, and medullary TECs (mTECs) are marked by expression of autoimmune regulator (AIRE; red) and keratin 5 (blue). Image courtesy of I.O. **b** | cTEC and mTEC subpopulations coordinate the development and repertoire selection of T cells. Heterogeneous functions of cTECs include, although are not limited to, the specification of early thymic progenitors (ETPs) to the T cell lineage and the promotion of positive selection of newly generated $CD4^+CD8^+$ double-positive (DP) thymocytes. Different mTEC subpopulations attract the migration of positively selected thymocytes to the medullary region and establish self-tolerance in T cells by inducing negative selection of self-reactive $CD4^+CD8^-$ or $CD4^-CD8^+$ single-positive (SP) thymocytes and by promoting the generation of regulatory T (T_{reg}) cells.



B | In double-positive (CD4⁺CD8⁺) thymocytes, which express T-cell receptors (TCRs), the threshold for positive selection requires weak signalling after recognition of self-peptide–MHC complexes. Agonists, by contrast, trigger tolerance by inducing developmental arrest and either apoptosis or, possibly, receptor editing.

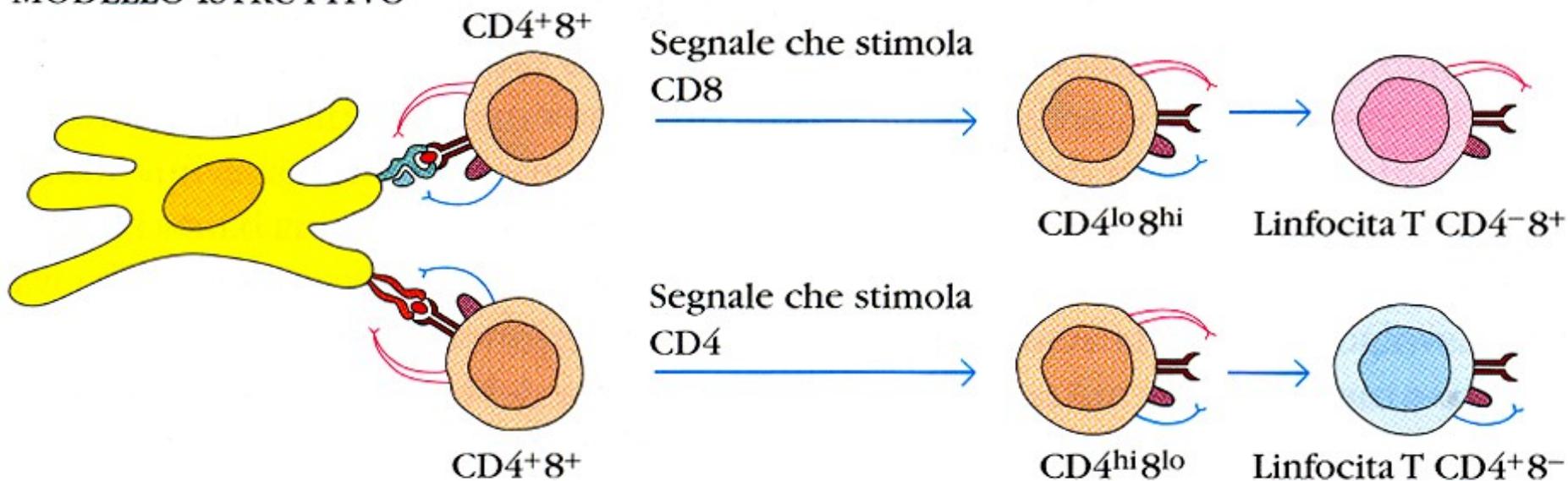
Caratteristiche della selezione timica dei linfociti T

MODELLO STOCASTICO



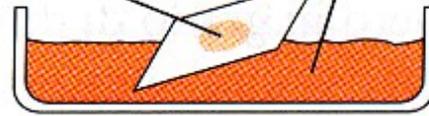
Caratteristiche della selezione timica dei linfociti T

MODELLO ISTRUTTIVO



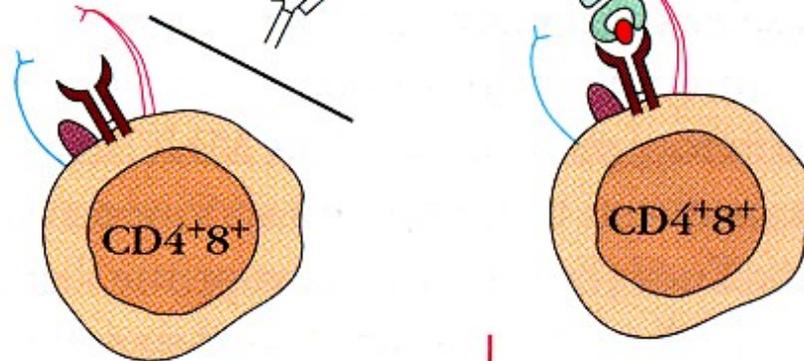
Coltura d'organo
di timo fetale

Anticorpi diretti contro
molecole MHC di classe II



Cellule epiteliali timiche

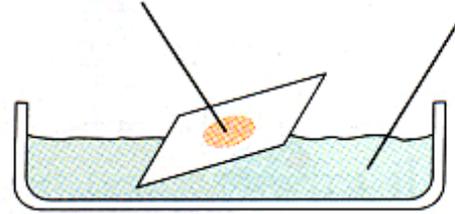
Molecola
MHC
di classe II



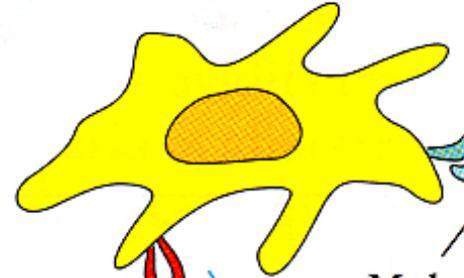
Solo linfociti T
maturi CD8⁺

Coltura d'organo
di timo fetale

Anticorpi diretti contro
molecole MHC di classe I

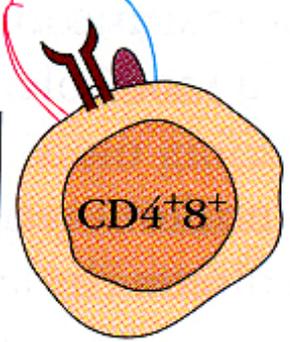


Cellule epiteliali timiche

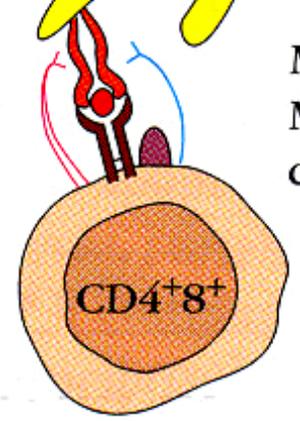


CD8

CD4



Molecola
MHC
di classe I



Solo linfociti T
maturi CD4⁺



Gene AIRE

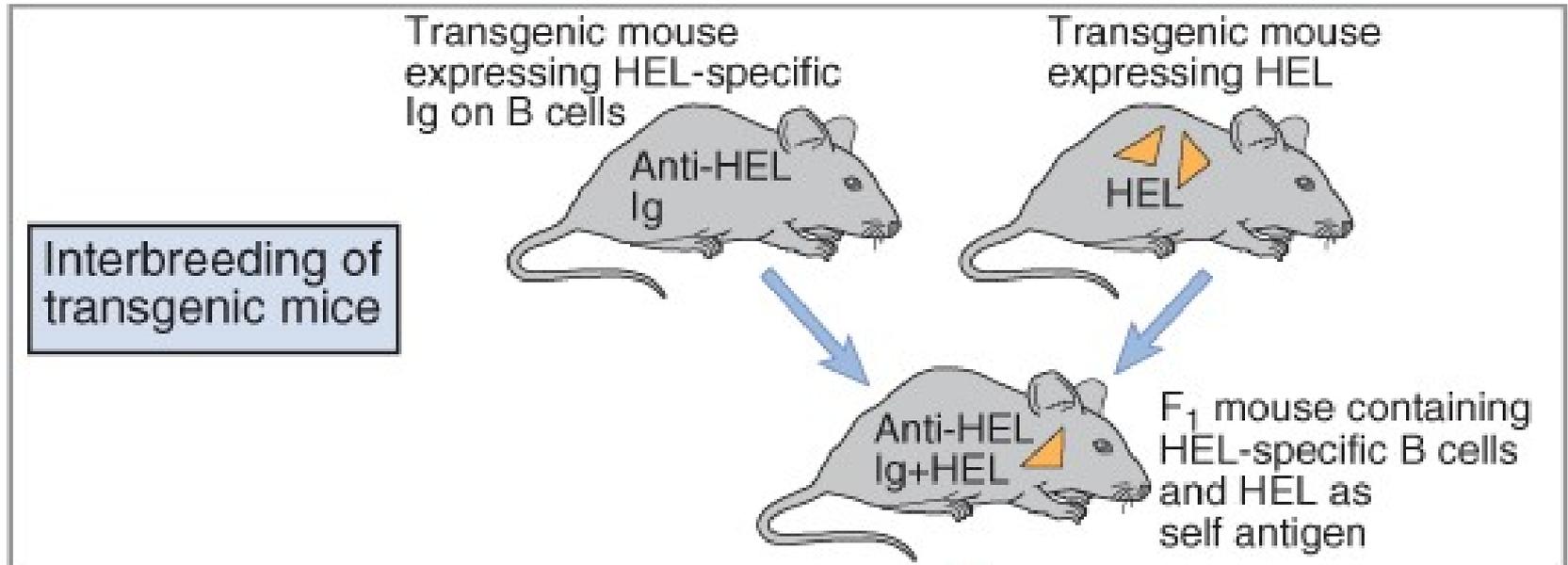
(AutoImmune REgulator)

Cellule epiteliali timiche esprimono sotto il controllo di questo gene molte proteine tessuto-specifiche

Sindrome poliendocrina autoimmune (APS)

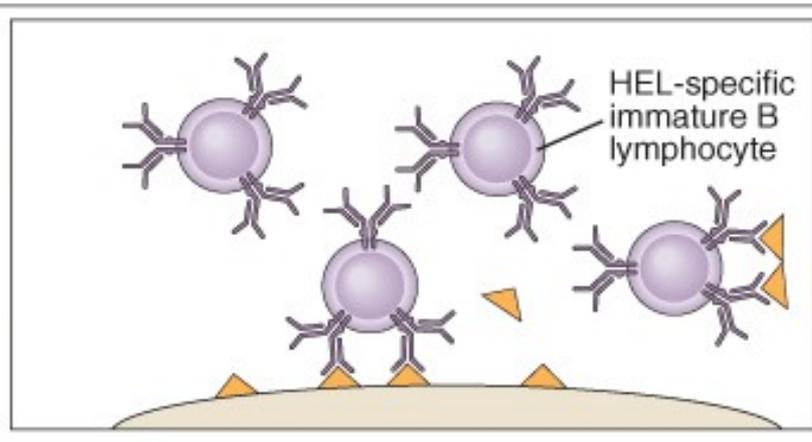
difetto di selezione negativa a livello timico per mutazioni nel gene AIRE (danni a livello di diversi organi endocrini quali ghiandole paratiroidee e surrenali e isole pancreatiche da T autoreattivi)

linfociti B: selezione dei cloni autoreattivi

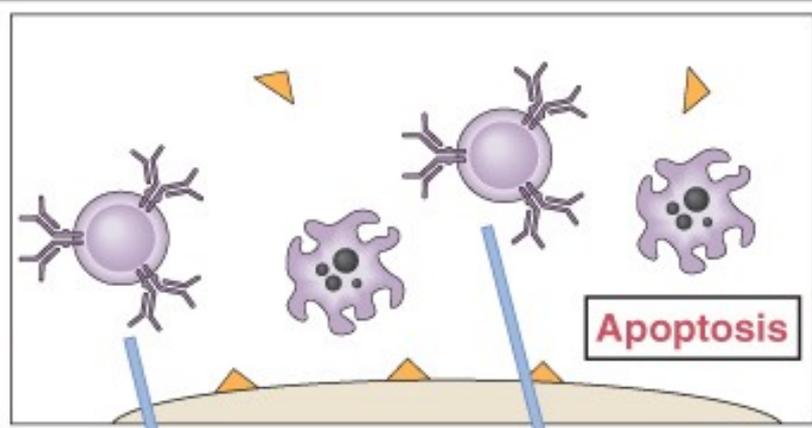


•HEL=gene per il lisozima dell'uovo di pollo

Immature HEL-specific B cells encounter membrane-bound or soluble HEL in bone marrow



Consequences of self antigen recognition in generative lymphoid organ



Down-regulation of antigen receptor expression

Change in receptor specificity (receptor editing)

Teoria della selezione clonale

(Burnet e Fenner)

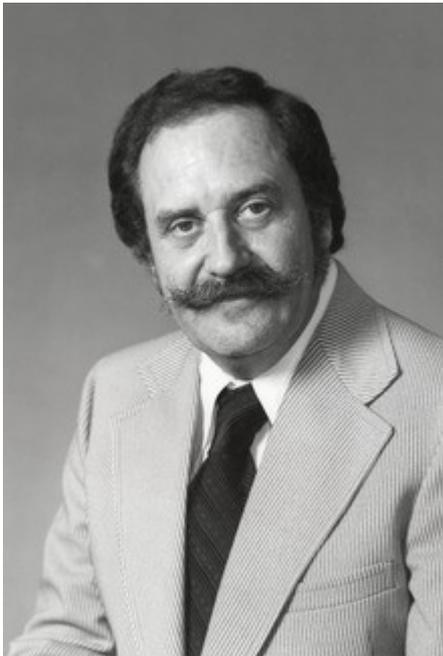
1949.

Alla base di questa teoria c'è l'assunto che il contatto di un antigene estraneo con il sistema immune durante il suo sviluppo causa l'eliminazione (**delezione**) del clone linfocitario specifico e quindi mancata risposta immunitaria.

Le osservazioni di R. Owen

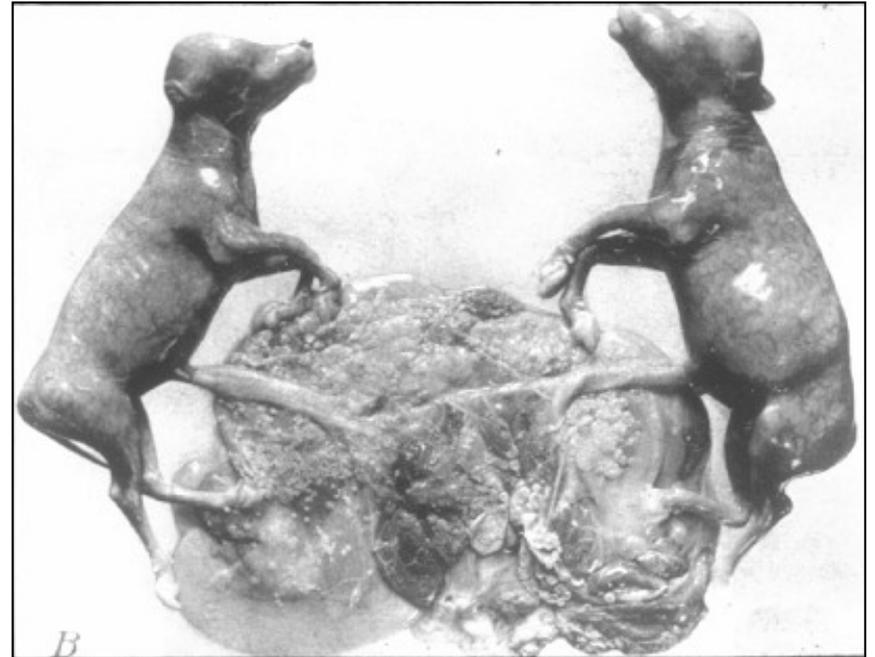
gemelli bovini non monozigoti possedevano nella vita adulta,
globuli rossi di ambedue i genotipi

a causa di un particolare sviluppo della placenta che
permetteva il passaggio di sangue da un gemello all'altro nella
vita embrionale.



Ray David Owen

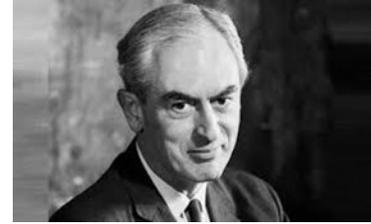
(October 30, 1915 - September 21, 2014)



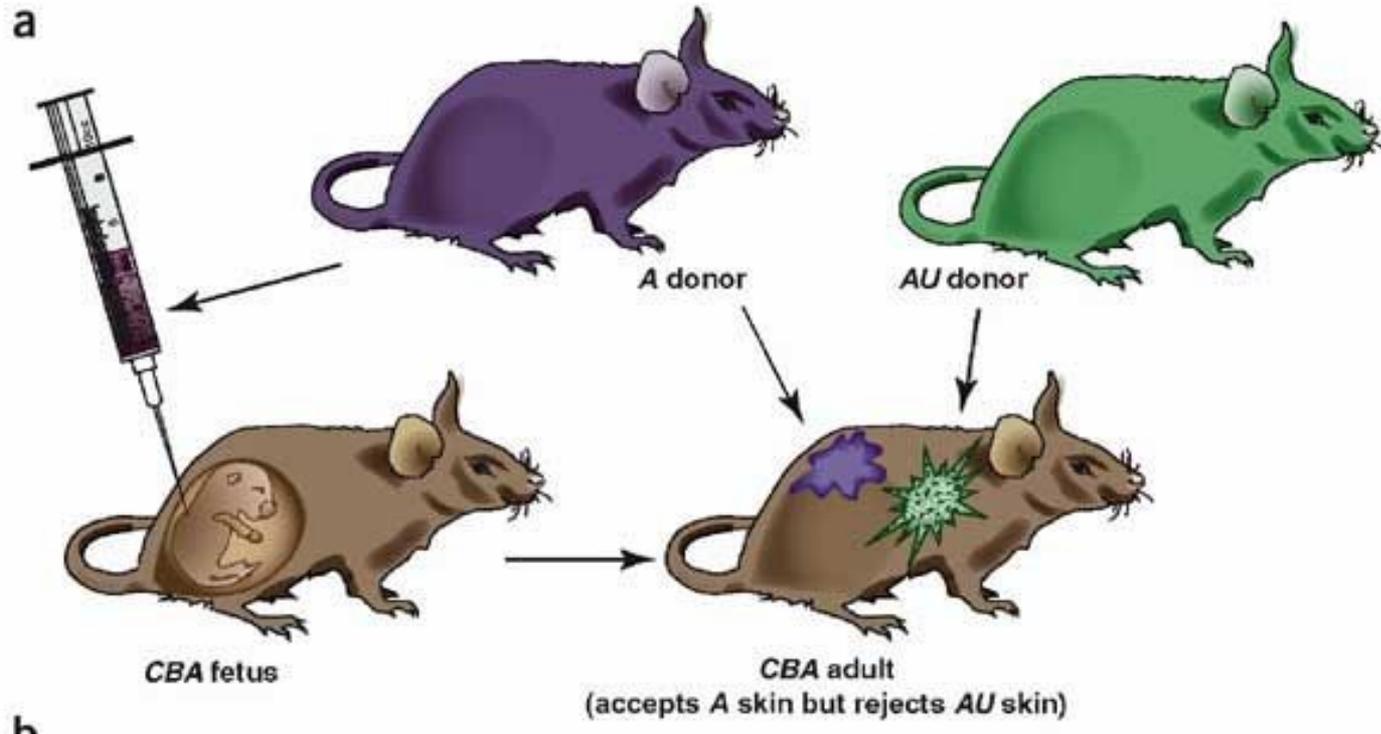
•Owen RD, 1945, "Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins", *Science*, 102: 400

Tolleranza Immunologica

P. Medawar (1953).



Billingham, R.E., Brent, L. & Medawar, P.B. *Nature* **172**, 603–606 (1953).



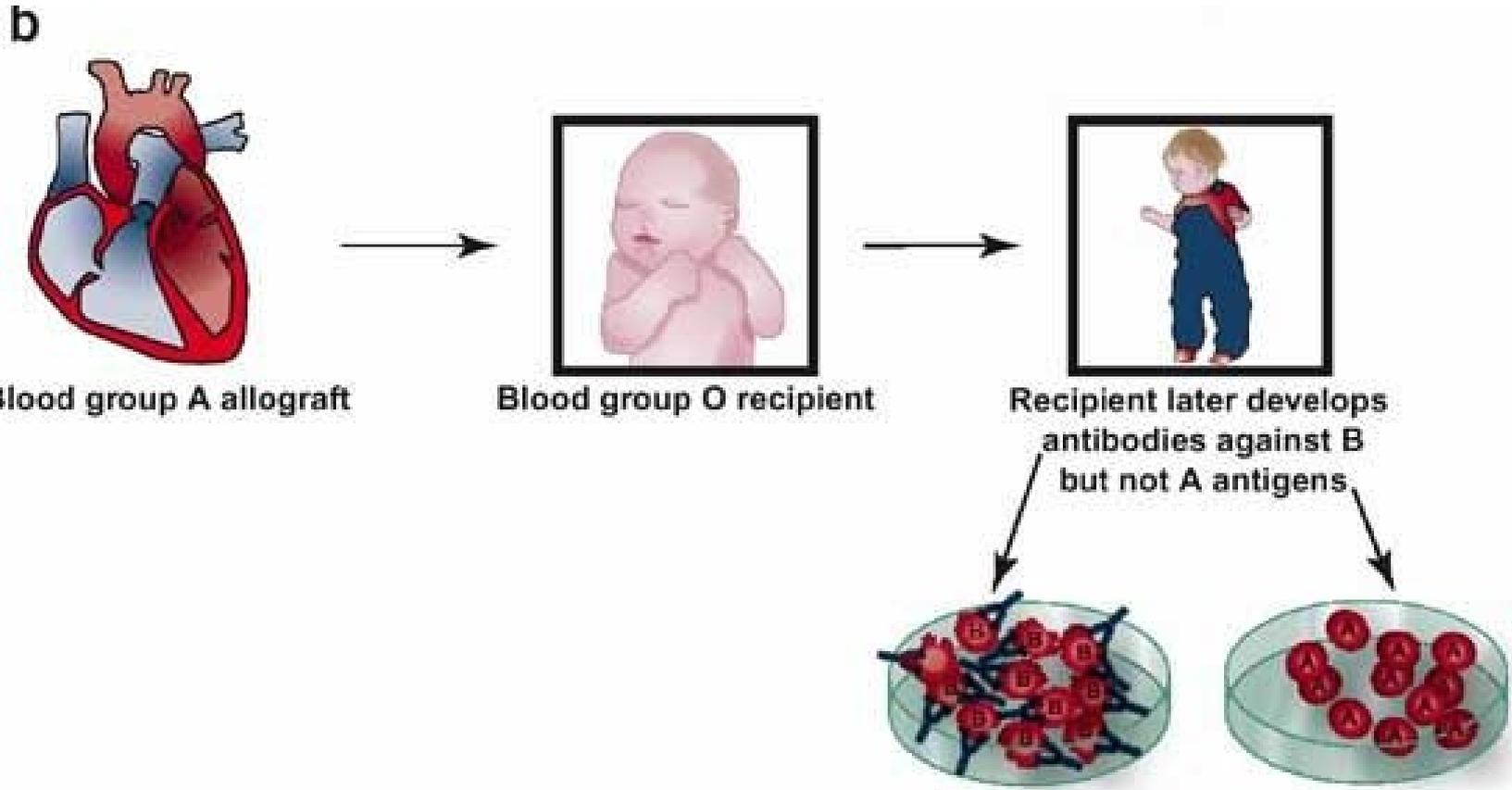
(a) In the seminal experiments of Billingham, Brent and Medawar¹, mouse fetuses from the CBA strain were injected in utero with live adult tissue cells from a genetically disparate mouse strain (strain A). Eight weeks after birth, the CBA mice were challenged with skin grafts from an adult A-strain donor. The majority of the recipients did not mount a rejection response, indicating that they had become tolerant. The same mice rejected skin grafts from a third-party donor (strain AU), indicating that tolerance is specific.

Tolleranza neonatale

cioè la non-risposta immunologica verso antigeni venuti a contatto con il sistema immunitario prima della nascita,

- ✓ è un fenomeno osservato inizialmente da R. Owen (1945)
- ✓ descritto ed utilizzato da Burnet e Fenner nell'enunciazione della teoria della selezione clonale (1949), e
- ✓ dimostrato sperimentalmente come fenomeno di Tolleranza Immunologica da P. Medawar (1953).

Fan, X. et al. Nat. Med. 10, 1227-1233 (2004)



(b) In the human studies by Fan et al., published in this issue, infants received heart grafts from ABO-incompatible donors. Hyperacute rejection was not observed and, more significantly, as the recipients got older they did not make antibodies to donor-type ABO antigens, but acquired normal titers of isohemagglutinins to ABO antigens not expressed on the donor tissue. In the example shown, a blood group O infant who received a cardiac allograft from a blood group A donor eventually made antibodies to B but not A antigen. This provides direct evidence that specific tolerance to donor blood group antigen was achieved.