

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Dicembre 2000

numero 10

IL PUNTO SU

Il sistema immune (Terza Parte)

Giorgio Bartolozzi

LE POPOLAZIONI PRINCIPALI DI CELLULE B

Le cellule B che si sviluppano precocemente durante l'ontogenesi sono chiamate cellule B1. La maggior parte di esse esprimono sulla propria superficie la molecola di adesione e di segnalazione CD5.

Esse sono l'origine dei cosiddetti **anticorpi naturali**, rappresentati da anticorpi della classe IgM, che reagiscono spesso con antigeni differenti (dove il nome di polireattivi), inclusi i comuni patogeni e gli autoantigeni. Nella maggior parte dei casi gli anticorpi naturali hanno una bassa affinità per l'antigene.

La maggior parte delle cellule B manca della molecola CD5: poiché esse si sviluppano più tardivamente nell'ontogenesi esse sono chiamate cellule B2. Prima che esse abbiano incontrato l'antigene, le cellule B2 mature esprimono insieme gli anticorpi delle classi IgM e IgD sulla loro superficie, ma quando divengono cellule della memoria, esse passano a usare le IgG, IgA e IgE come recettori degli antigeni.

I **centri germinali**, della milza e delle linfoghiandole sono le aree dove avvengono le risposte delle cellule B. Entro questi centri germinali, le cellule B2, che incontrano l'antigene, subiscono il passaggio ad altre classi di immunoglobuline e iniziano a produrre IgG, IgA o IgE; contemporaneamente avviene l'ipermutazione somatica dei geni dei loro recettori per l'antigene che porta alla generazione di clonica con maggior e minor affinità verso l'antigene.

Le cellule della memoria e le cellule precorritrici delle plasmacellule sono formate all'interno dei centri germinali. Gli stadi finali della differenziazione delle cellule B2 in plasmacellule, secernenti anticorpi, avviene all'interno dei tessuti linfoidei secondari, al di fuori dei centri germinali. Sebbene le plasmacellule abbiano una vita corta (la loro emivita è solo di pochi giorni), alcune plasmacellule sopravvivono per settimane, specialmente entro il midollo osseo.

LE CELLULE T E IL TIMO

Le cellule staminali migrano di continuo dal midollo osseo al timo, dove esse si sviluppano in cellule T. Nonostante che alla pubertà si assista a una parziale involuzione del timo, le cellule T continuano a svilupparsi nel timo per tutta la vita. Le cellule T con recettori a/b inizialmente rimangono nel timo, dove sono sottoposte a una serie di processi selettivi (**Vedi figura n.7**).

A differenza delle molecole di anticorpi, che agiscono come recettori per gli antigeni sulle cellule B nel loro stato naturale, i recettori a/b delle cellule T riconoscono anche peptidi corti, che risultano dall'elaborazione intracellulare degli antigeni proteici, che sono presentati ai recettori delle cellule T, da parte delle molecole MHC sulla loro superficie cellulare. Gli aminoacidi riconosciuti dai recettori delle cellule T sono quelli della molecola MHC e del peptide antigenico. Così i recettori della cellula T riconoscono molecole MHC proprie dell'individuo (self) insieme con i peptidi originati dagli antigeni estranei.

Durante la selezione nel timo delle cellule T, selezione che può essere positiva o negativa, vengono caratterizzate, sulla superficie della cellula, alcune molecole con un loro ruolo nella risposta immune: esse sono identificate in base alla loro reattività verso particolari anticorpi monoclonali. Questi anticorpi sono indicati con un numero secondo una nomenclatura, nella quale un data molecola viene assegnata a un «**cluster of differentiation**» (o CD), per esempio CD1, CD2 e CD3. Questa nomenclatura CD è divenuta il modo comune per indicare queste molecole sulla superficie cellulare.

Fra queste sono particolarmente note le molecole CD4 e CD8, in riferimento allo sviluppo della cellula T. Insieme al gruppo di molecole CD3, esse formano una parte essenziale del complesso dei recettori della cellula T. Il CD4 si lega a una parte non variabile delle molecole di MHC di classe II, mentre il CD8, presente usualmente su cellule citotossiche, riconosce l'antigene presentato dalle molecole MHC di classe I.

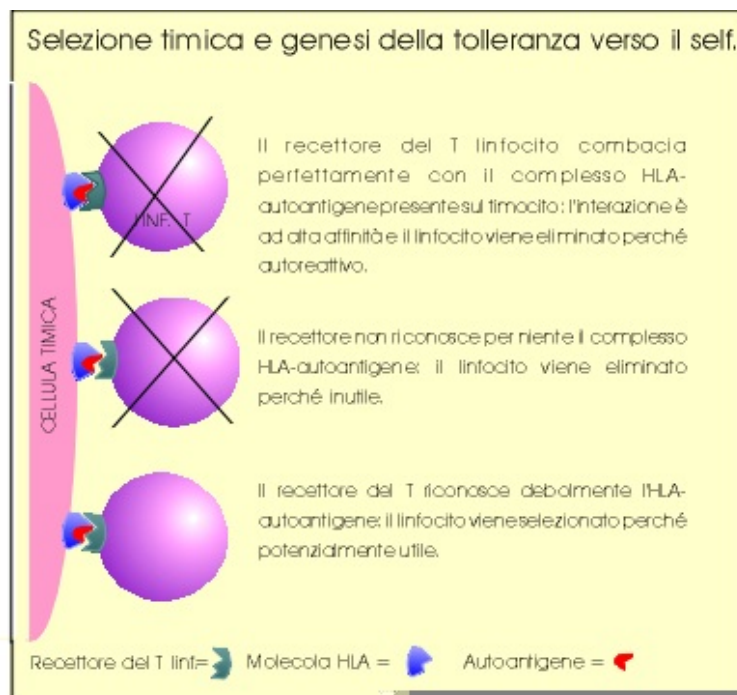


Figura n.7 – Selezione positiva e negativa nel timo.

Le cellule T necessitano di riconoscere gli antigeni estranei, presentati insieme alle molecole del complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC o HLA). Parte dei recettori della cellula T riconosce il peptide estraneo e parte riconosce la molecola self MHC.

La casualità del riarrangiamento del gene del recettore della cellula T fa sì che soltanto una minoranza delle cellule T siano capaci di superare questa prova. La maggioranza delle cellule T immature con la doppia positività CD4 e CD8 sono inutili perché i loro recettori non riconoscono affatto le molecole MHC self. Queste cellule T subiscono il fenomeno della apoptosi. Le cellule T i cui recettori abbiano varie affinità a legarsi con le molecole MHC self (usualmente contenenti un self peptide) sono positivamente selezionate fra le cellule corticali epiteliali.

D'altra parte, la maggior parte di queste cellule sono potenzialmente pericolose perché i loro recettori hanno una troppa alta affinità con un complesso di peptidi self e con molecole MHC self. Queste cellule T autoimmuni sono eliminate dall'induzione di apoptosi, quando esse interagiscono con le cellule dendritiche e con i macrofagi nella parte midollare del timo (selezione negativa). Rimangono quindi solo le cellule T che abbiano una bassa affinità verso le molecole MHC self.

Queste cellule formano un pool di cellule T, che lasciano il timo, come cellule singolarmente positive al CD4 o al CD8. Alla periferia esse hanno la potenzialità di riconoscere un complesso di peptidi estranei insieme alle molecole MHC self e a cominciare a essere attivate se l'affinità dell'interazione supera una certa soglia.

Precocemente nello sviluppo delle cellule T nel timo, le cellule T immature esprimono sia CD4 che CD8. Se esse hanno un appropriato recettore, queste cellule immature, doppiamente positive, hanno la potenzialità di riconoscere un antigene derivato da un peptide e presentato sia delle molecole MHC di

classe I che II. Ma quando la cellula è maturata nel timo, l'espressione di una di queste due molecole viene perduta, in modo che ne risulta una cellula CD4 o CD8, che riconoscono un peptide, presentato soltanto da molecole MHC della classe II o MHC della classe I rispettivamente.

Le molecole MHC della classe I sono espresse su tutte le cellule nucleate. Queste permettono alla cellula infettata di dimostrare il suo stato di sofferenza alle cellule T CD8 citotossiche e di stabilire un intimo contatto intercellulare, presentando il complesso del peptide estraneo e della molecola MHC ai recettori della cellula CD8.

Diversamente, le molecole MHC di classe II sono presenti solo su pochi tipi di cellule specializzate, come cellule presentanti l'antigene «professionali» (cellule dendritiche, cellule B e macrofagi attivati).

Una minoranza di cellule T nel timo usano i geni delle catene g/d per produrre recettori delle cellule T. Queste cellule T g/d lasciano il timo rapidamente e si sviluppano al di fuori del timo, probabilmente nell'intestino, dove esse contribuiscono alle difese delle mucose.

MECCANISMI DELLA TOLLERANZA

La selezione negativa costituisce una forma di tolleranza immunologica nella quale sono rimosse le cellule T che riconoscono una parte degli antigeni dell'organismo, all'interno del timo. Questa tolleranza, come quella delle cellule B nel midollo, viene detta **tolleranza centrale**. Deve esistere tuttavia un altro meccanismo per prevenire l'autoimmunità, perché la maggioranza degli antigeni tessuto-specifici non è presente nel timo o sono presenti in troppa piccola quantità per indurre la tolleranza.

I meccanismi che avvengono in altre parti dell'organismo sono detti **tolleranza periferica o tolleranza centrale supplementare**.

La maggior parte delle cellule B, capaci di reagire agli auto-antigeni, sottostanno alla selezione clonale, quando esse maturano nel midollo, quando la cellula B incontra alti livelli di un antigene self, sia esso solubile o costituente della membrana. La delezione delle cellule B auto-reattive può essere ulteriormente rinforzata nei centri germinali del tessuto linfoide secondario, come la milza.

Poiché la cellula B riconosce gli antigeni naturali, le molecole MHC non giocano alcun ruolo in questi processi. Per gli antigeni self che siano presenti in scarsa quantità, la tolleranza immunologica è mantenuta soltanto all'interno delle popolazioni delle cellule T. Questo è tuttavia sufficiente per mantenere la tolleranza perché essa impedisce l'aiuto essenziale per la produzione di anticorpi da parte delle cellule B auto-reattive.