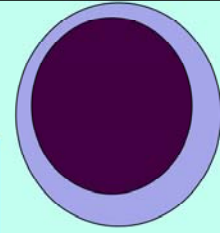


## I linfociti T: Scheda tecnica



I linfociti T sono cellule rotonde con un grande nucleo ed un citoplasma con scarsi granuli

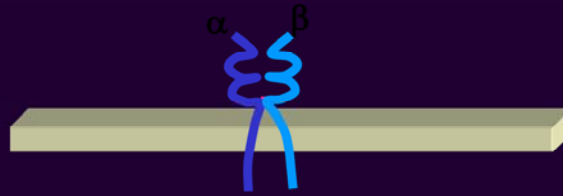
I linfociti T riconoscono le molecole HLA con peptidi con un recettore chiamato TCR (T cell Receptor)

Associato al TCR c'è un complesso di molecole, il CD3 che Portano al nucleo i segnali colti dal TCR (trasduzione del segnale)

I linfociti T sono le cellule dell'immunità adattativa responsabili della protezione verso le infezioni ad opera dei microbi intracellulari. Essi derivano da cellule staminali del midollo osseo che si differenziano nel timo, una ghiandola localizzata sotto lo sterno. Durante la maturazione i linfociti T producono ed espongono in membrana il recettore per l'antigene chiamato TCR. Ciascun recettore è in grado di riconoscere l'antigene in base alla sua struttura chimica; in particolare il TCR riconosce piccoli frammenti di proteine chiamati peptidi, solo se essi vengono presentati dalle molecole HLA di classe I o di classe II presenti sulla membrana plasmatica delle cellule APC.

Ciascun TCR è specifico e quindi riconosce un solo antigene. Il TCR espresso da un linfocita T vergine è diverso da quello di tutti gli altri linfociti T. Si stima che ogni linfocita T esprima in membrana circa  $10^5$  copie identiche dello stesso TCR. L'insieme dei linfociti diversi costituisce il repertorio linfocitario di un individuo. Più vasto è il repertorio linfocitario, maggiore è il numero dei diversi antigeni che un individuo può riconoscere. Si stima che il sistema immunitario dei mammiferi possa discriminare almeno  $10^{11}$  diversi determinanti antigenici.

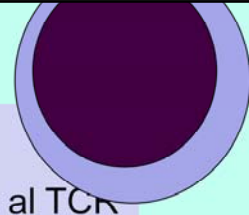
**Il recettore con cui i linfociti T riconoscono le molecole HLA legate ai peptidi (il TCR) è costituito da due catene, alfa e beta**



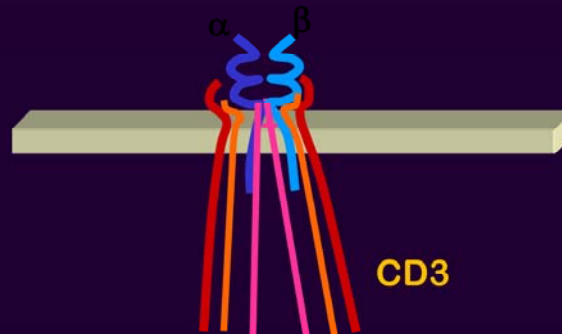
Il TCR è un eterodimero costituito da due catene polipeptidiche chiamate catena  $\alpha$  e catena  $\beta$  legate insieme da un ponte disolfuro. Entrambe le catene appartengono alla superfamiglia delle immunoglobuline. La catena  $\alpha$  pesa 40-50 KDa mentre quella  $\beta$  35-47 KDa. Ciascuna delle due catene possiede una regione aminotermine altamente variabile responsabile del riconoscimento del complesso HLA + peptide ed una regione carbossi terminale molto conservata, cioè uguale in tutti i TCR, responsabile della funzionalità del recettore. Entrambe le catene  $\alpha$  e  $\beta$ , possiedono una regione costituita da aminoacidi idrofobici che consente alle proteine di essere ancorate alla membrana plasmatica ed una regione intracitoplasmatica responsabile invece della trasduzione del segnale. La regione responsabile del riconoscimento del complesso HLA + peptide è costituita dalla regione variabile della catena  $\alpha$  e dalla regione variabile della catena  $\beta$ .

## I linfociti T: Scheda tecnica

I linfociti T vengono riconosciuti dai laboratori perchè sulla membrana hanno il CD3, associato al TCR



**Il recettore con cui i linfociti T riconoscono le molecole HLA legate ai peptidi (il TCR) è costituito da due catene, alfa e beta**

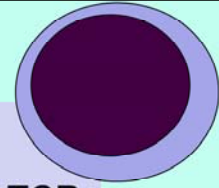


**Il TCR  $\alpha$ - $\beta$  non è in grado far arrivare i segnali al nucleo e cambiare l'attività del linfocita.**

**Per questo scopo sono necessarie varie catene ad esso associate (il CD3) che sono eguali in tutti i linfociti**

Il TCR è in grado di riconoscere gli antigeni associati alle molecole HLA di classe I o II, ma non è in grado di trasmettere il segnale all'interno della cellula in modo che il linfocita T si attivi e quindi vengano accesi i geni che codificano proteine necessarie al linfocita a dividersi. Questa funzione è svolta da un complesso di tre proteine ( $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) associate in modo non covalente al TCR e note con il nome di CD3 e da un'altra proteina coinvolta nei processi di trasduzione del segnale chiamata catena zeta ( $\zeta$ ). Il CD3 e la catena  $\zeta$  sono uguali in tutti i linfociti T e sono delle proteine transmembrana in cui la regione intracitoplasmatica è molto più lunga di quella extracitoplasmatica. Il TCR, il CD3 e la catena  $\zeta$  formano il cosiddetto "complesso del TCR", nel quale la funzione di riconoscimento dell'antigene è svolta dalle catene variabili  $\alpha$  e  $\beta$  del TCR, mentre la funzione di trasduzione del segnale è delegata alle proteine CD3 e  $\zeta$ .

### I linfociti T: Scheda tecnica



I linfociti T vengono riconosciuti dai laboratori perchè sulla membrana hanno il CD3, associato al TCR

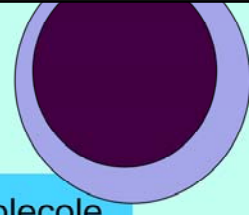
I linfociti T hanno in membrana anche le molecole CD4 oppure le molecole CD8

I linfociti sono quindi cellule conosciute come CD3+, CD4+ oppure CD3+, CD8+

I linfociti CD3+, CD4+ sono il doppio di quelli CD3+, CD8+ (rapporto CD3+ CD4+ : CD3+ CD8+ = 2 : 1)

Al “complesso del TCR” sono associate anche altre glicoproteine di membrana chiamate anche corecettori. Il TCR con i corecettori sono in grado di riconoscere il complesso HLA + peptide fornendo così al linfocita T il primo segnale di attivazione. Esistono due diversi corecettori: il CD4 e il CD8. Ogni linfocita T maturo possiede un solo tipo di corecettore. La maggior parte dei linfociti T possiede il CD4 mentre solo una parte minore di linfociti T esprime il CD8.

### I linfociti T: Scheda tecnica



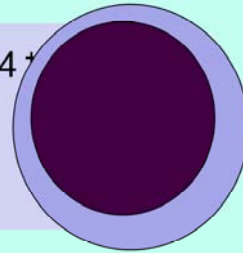
Il TCR dei linfociti T  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  riconosce le molecole HLA-II

Il TCR dei linfociti T  $CD3^+$ ,  $CD8^+$  riconosce le molecole HLA-I

Entrambi i corecettori si legano alle molecole HLA in un sito diverso da quello in cui vi è il peptide, ma il CD4 è specifico per l'HLA di classe II mentre il CD8 si può legare solo alle molecole HLA di classe I. Quindi si possono riconoscere due popolazioni differenti di linfociti T: i linfociti T CD4 e i linfociti T CD8.

## I linfociti T: Scheda tecnica

In genere, una volta attivati i linfociti T  $CD3^+ CD4^+$  secernono citochine e sono detti linfociti Th (T helper).



In genere, invece, una volta attivati i linfociti T  $CD3^+ CD8^+$  secernono perforine e grenzimi che, formando buchi sulla membrana cellulare e digerendone i costituenti, uccidono le cellule bersaglio. Questi linfociti sono conosciuti col nome di linfociti T killer

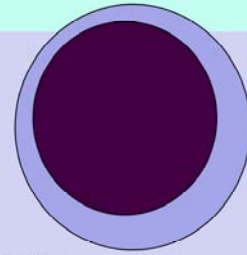
I linfociti T  $CD4$  e  $CD8$  circolano continuamente nel torrente sanguigno e linfatico passando attraverso gli organi linfatici secondari alla ricerca di antigeni microbici. Per riconoscere i microbi essi toccano le membrane plasmatiche di tutte le cellule. Quando il TCR interagisce con qualcosa di specifico, il linfocita T si attiva.

Se il linfocita T esprime il  $CD4$  esso svolgerà come funzione effettrice quella di aiutante e verrà chiamato T helper. I linfociti T helper producono molecole proteiche note con il nome di citochine fondamentali nell'attivazione di altre cellule del sistema immunitario quali: i linfociti B, i linfociti T, i macrofagi, cellule NK.

Viceversa se il linfocita T esprime il  $CD8$  esso diventerà un vero e proprio killer in grado di uccidere le cellule riconosciute come infette. I linfociti T killer svolgono dunque una funzione fondamentale nell'eliminazione delle cellule infettate dai microbi. Il linfocita T killer elimina le cellule mediante due meccanismi diversi. Può rilasciare molecole chiamate perforine che distruggono la cellula infetta creando dei veri e propri buchi nella membrana plasmatica (citotossicità perforino dipendente). In altri casi i linfociti T killer possono indurre la cellula infetta al suicidio (citotossicità da induzione di morte programmata).

## I linfociti T: Scheda tecnica

Una piccola popolazione di linfociti T  $CD3^+$  non esprime il  $CD4^+$  nè il  $CD8^+$  ed ha un TCR particolare che riconosce antigeni espressi da microbi e da cellule che non stanno bene (antigeni da stress).

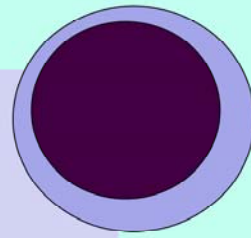


Per le caratteristiche del TCR questi linfociti T si chiamano linfociti T gamma-delta ( $\gamma\text{-}\delta$ )



## I linfociti T: Dove nascono

Nascono da precursori staminali nel midollo ematopoietico, vanno in circolo e vengono catturati nel timo.



**IL TIMO:** E' un organo posto sotto lo sterno, diviso in lobi da trabecole di connettivo. Di ogni lobo la parte esterna (corticale) è di origine epiteliale, mentre quella interna (midollare) contiene oltre alle cellule epiteliali, macrofagi e cellule dendritiche

**Atrofia adiposa post puberale**

I linfociti T derivano da cellule staminali del midollo osseo e per andare incontro a maturazione, devono migrare nel timo, che è un organo bilobato situato nel mediastino anteriore (nel torace, al di sopra dei grossi vasi del cuore). Il timo è un organo destinato ad atrofizzarsi nella vita post-puberale. Ogni lobo timico è suddiviso in molteplici lobuli, formati da una zona corticale esterna ed una zona midollare interna. La zona corticale è fittamente popolata da linfociti di varie dimensioni e per lo più immaturi, chiamati timociti. La zona midollare invece è ricca di macrofagi e cellule dendritiche, oltre che di linfociti più maturi.

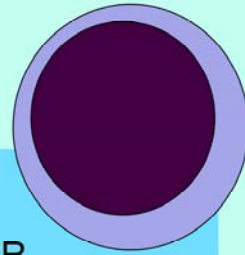
## **I linfociti T: La selezione timica**

Nel timo arrivano linfociti immaturi che non hanno il TCR.

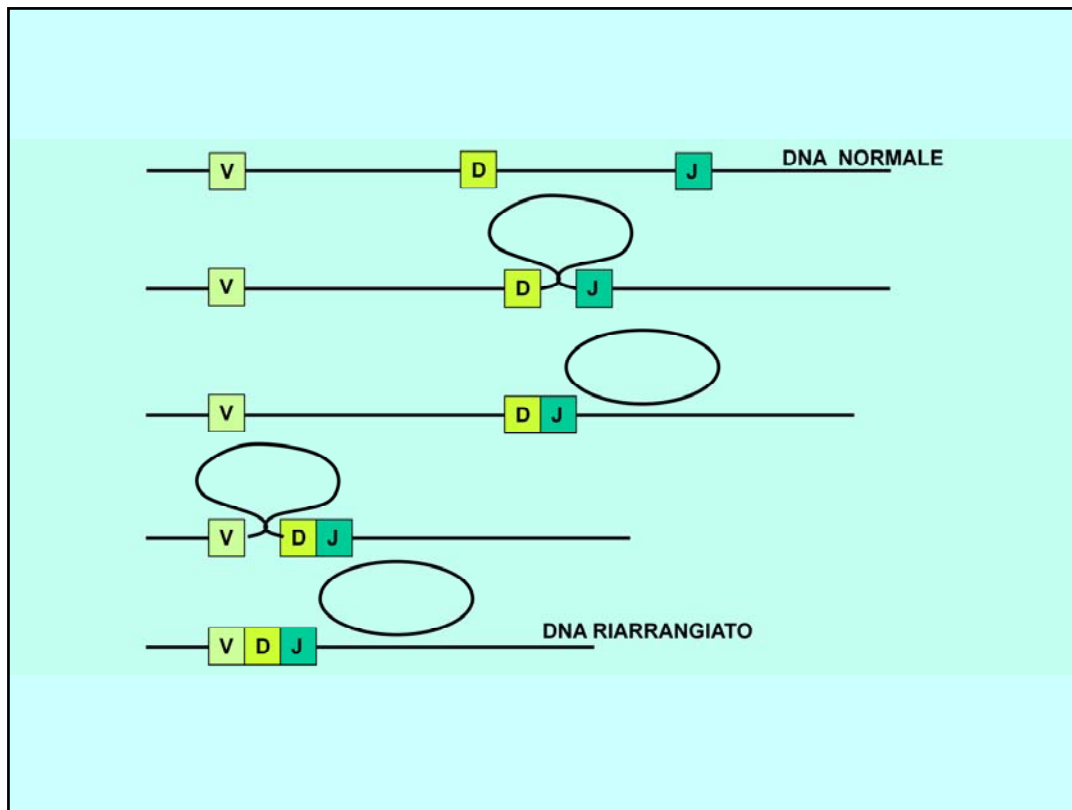
Per le particolari influenze che ricevono nel timo, i linfociti T maturano ed esprimono il TCR.

Il TCR è costituito da due catene con cui i linfociti T riconoscono le molecole HLA + peptide

I geni del TCR vengono ricombinati a caso, per cui, casualmente ogni linfocita T acquisisce un TCR diverso che reagisce contro una diversa molecola HLA + peptide



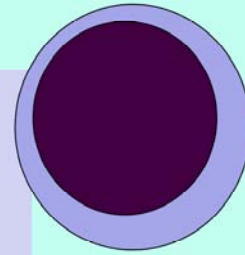
I linfociti che arrivano nel timo per essere “educati” non hanno ancora il loro TCR. Nel timo essi producono ed espongono in membrana il loro TCR.



Ogni linfocita T produce un recettore specifico per un antigene mediante un meccanismo chiamato riarrangiamento genico. Molto brevemente, le regioni variabili delle catene  $\alpha$  e  $\beta$  non sono codificate da un unico gene ma da un insieme di segmenti genici, ognuno dei quali codifica una parte della regione variabile appartenente ad una delle due catene polipeptidiche. Durante lo sviluppo ciascun linfocita sceglie a caso tra i diversi segmenti genici che ha a disposizione nel nucleo e da origine ad un unico gene suo proprio dalla cui traduzione risulterà la proteina che costituisce una delle due catene polipeptidiche. Lo stesso processo casuale è ripetuto per i segmenti genici che danno origine all'altra catena. Ogni cellula forma un unico gene per la regione variabile della molecola recettoriale, e in questo modo la specificità del recettore del linfocita, una volta stabilita, non può variare e il linfocita è in grado di esprimere un solo tipo di recettore.

## I linfociti T: La selezione timica

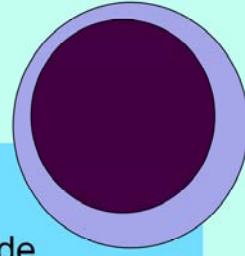
Se il caso permette di creare un vasto repertorio di recettori diversi, il caso fa sì molti dei TCR generati reagiscano verso le molecole HLA dell'individuo.



I linfociti autoreattivi vengono eliminati durante la maturazione nel timo

Tutti i linfociti T possiedono recettori specifici per un determinato antigene, attraverso i quali essi riconoscono gli antigeni estranei. Siccome il meccanismo attraverso cui i linfociti esprimono il proprio recettore per l'antigene è del tutto casuale, i linfociti potrebbero riconoscere anche antigeni "self". Ciononostante, in condizioni fisiologiche i linfociti sono incapaci di rispondere ad antigeni "self", tanto che noi siamo definiti non responsivi, o tolleranti, nei confronti dei nostri stessi antigeni. In alcune condizioni patologiche, quali le malattie autoimmuni, i linfociti perdono la tolleranza verso il "self" e riconoscono ed uccidono anche le cellule proprie dell'organismo. La tolleranza verso il "self" viene ottenuta essenzialmente attraverso il meccanismo di educazione o selezione timica. In pratica, nel timo vengono eliminati tutti quei linfociti che sono in grado di legare gli antigeni self o che non hanno un TCR funzionante. La maturazione dei timociti segue un gradiente cortico-midollare, con le cellule più mature che si localizzano nella midollare, per poi essere immesse nella circolazione sanguigna periferica e raggiungere gli organi linfatici secondari. Soltanto il 5-10 % dei linfociti che maturano nel timo sopravvive e riesce a lasciare l'organo; il 90-95 % di tutti i timociti muore all'interno della ghiandola. Si ritiene che questi timociti siano stati eliminati perché avevano sviluppato TCR in grado di riconoscere gli antigeni self, oppure per non essere stati capaci di produrre recettori per l'antigene funzionanti.

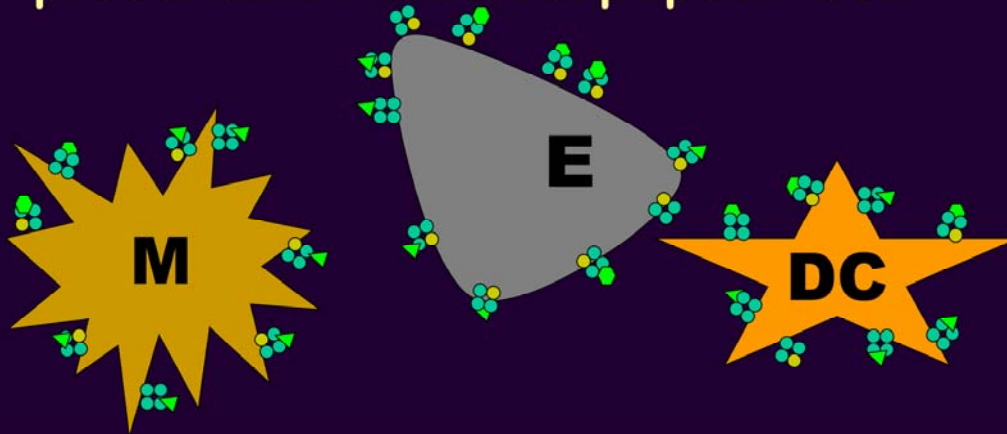
## I linfociti T: La selezione timica



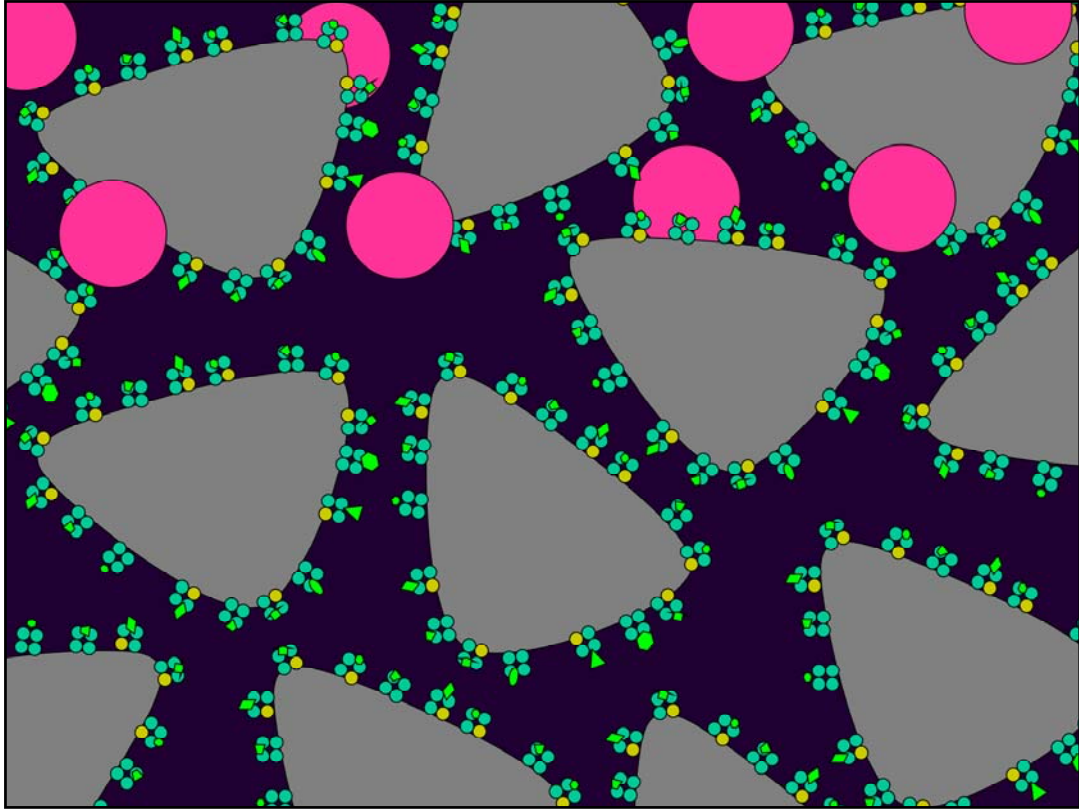
Durante la maturazione nel timo i linfociti vengono a contatto con le molecole HLA + peptide espresse dalle cellule presenti nel timo

I linfociti che hanno un TCR che si si lega bene (ad alta affinità) alle molecole HLA + peptide delle cellule del timo commette suicidio (va incontro ad apoptosi)

**Le cellule dell'epitelio timico esprimono numerose molecole di istocompatibilità che presentano numerosi peptidi “self”**

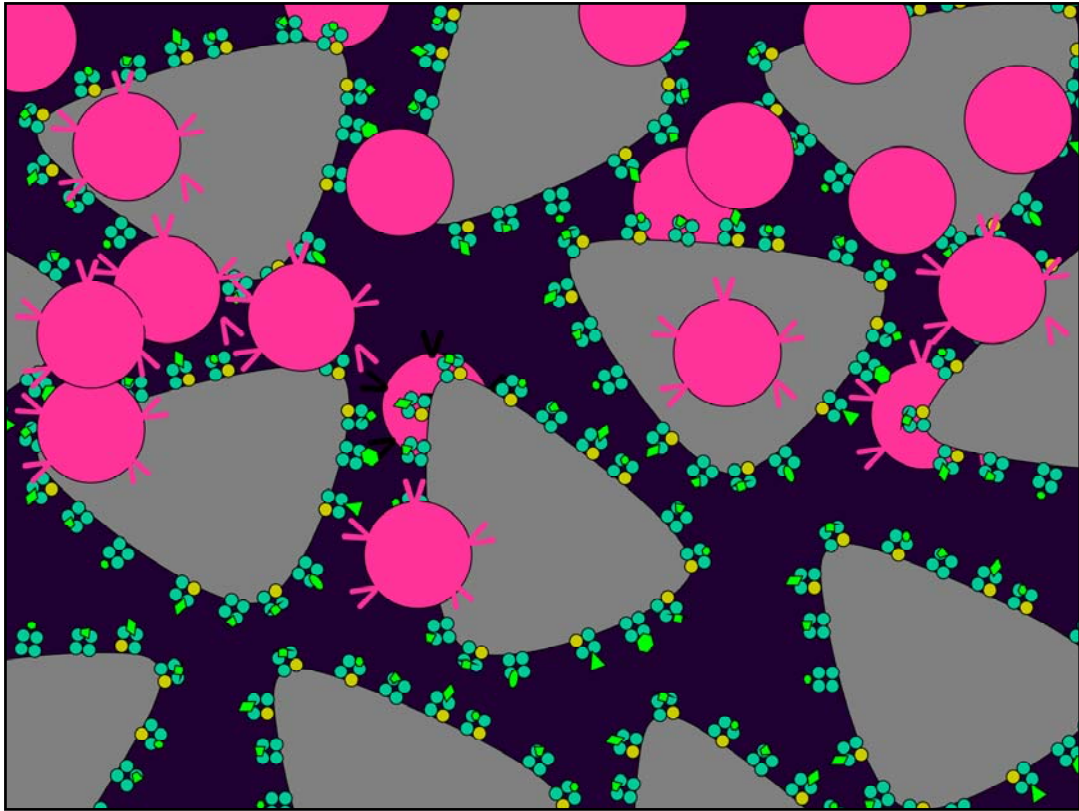


Le cellule che costituiscono la regione corticale del timo esprimono sulla membrana plasmatica numerose molecole HLA + peptide. Queste cellule hanno in pratica la funzione di presentare ai linfociti T che arrivano nel timo per maturare, tutti o quasi i peptidi “self”.



I linfociti T immaturi, senza TCR entrano nel timo e iniziano la loro maturazione.

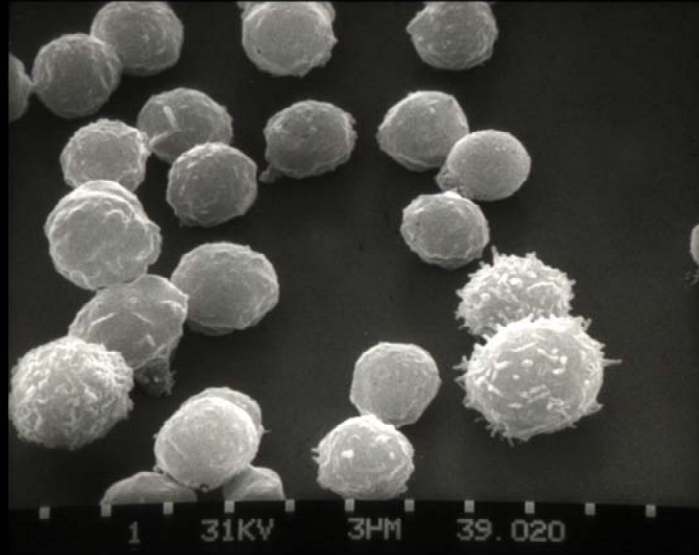




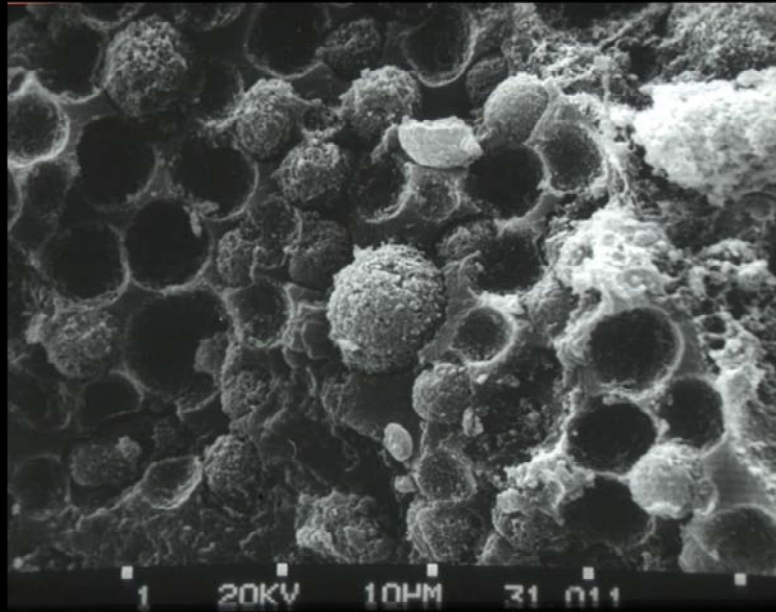
Per prima cosa espongono sulla loro superficie il TCR; se non riescono a esprimere recettori funzionali muoiono (apoptosi dei negletti) e vengono poi rimossi dai macrofagi.



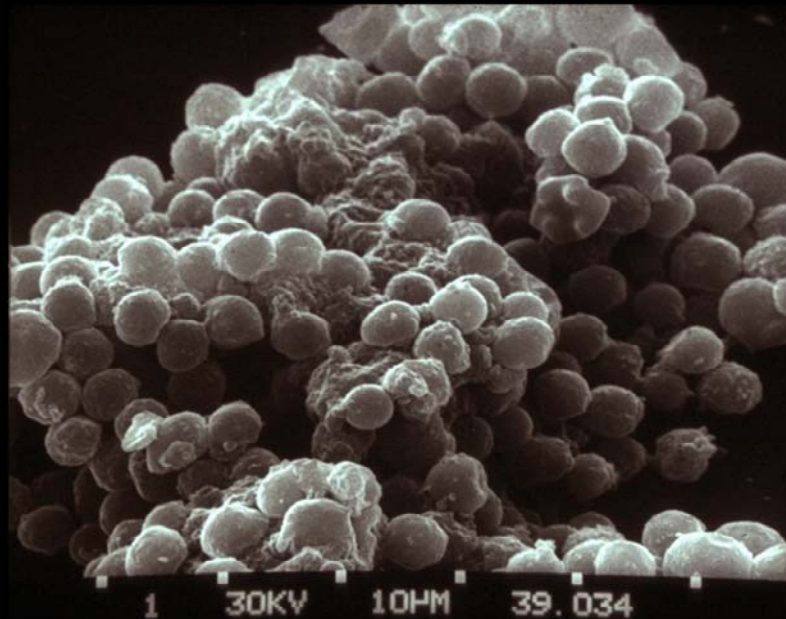
**Microscopio elettronico a scansione: Timociti staccatisi dallo stroma timico (Prof. Piero Musiani, Chieti)**



**Microscopio elettronico a scansione: Valve vuote dello stroma timico da cui si sono staccati i timociti  
(Prof. Piero Musiani, Chieti)**



**Microscopio elettronico a scansione: Timociti immersi nello stroma timico (Prof. Piero Musiani, Chieti)**



## **LA TERRIBILE EDUCAZIONE DEL TIMO:**

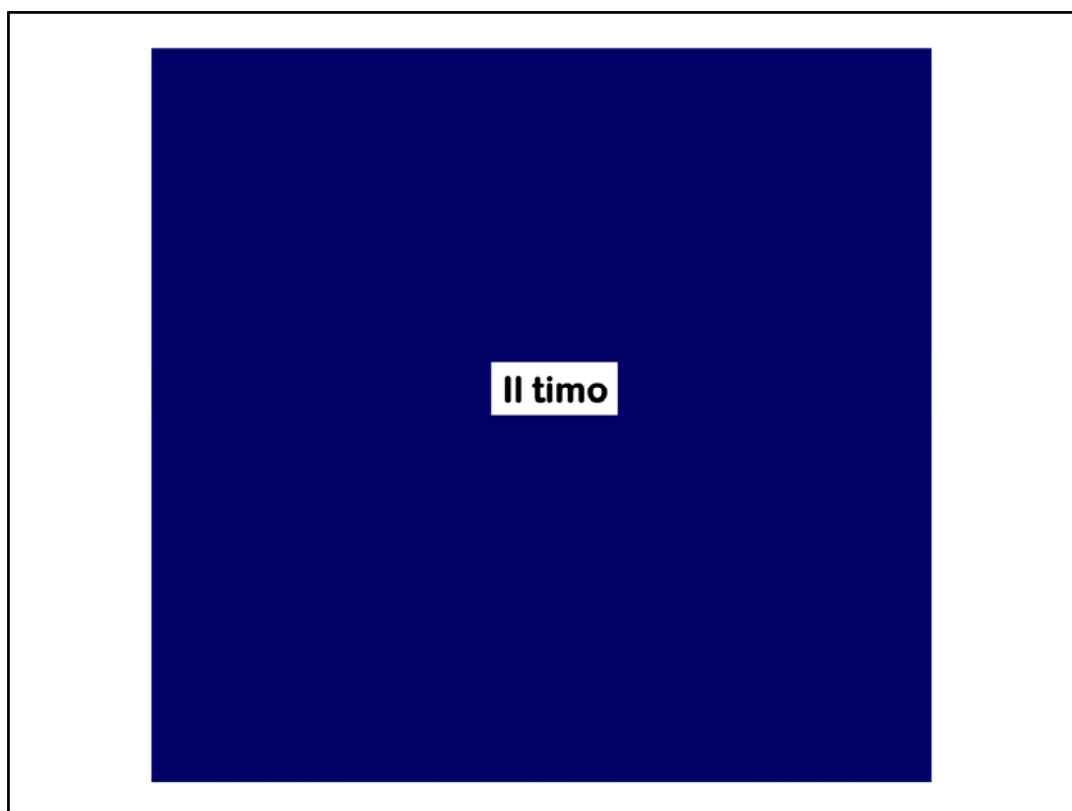
**Proliferano ed escono dal timo solo i linfociti T**

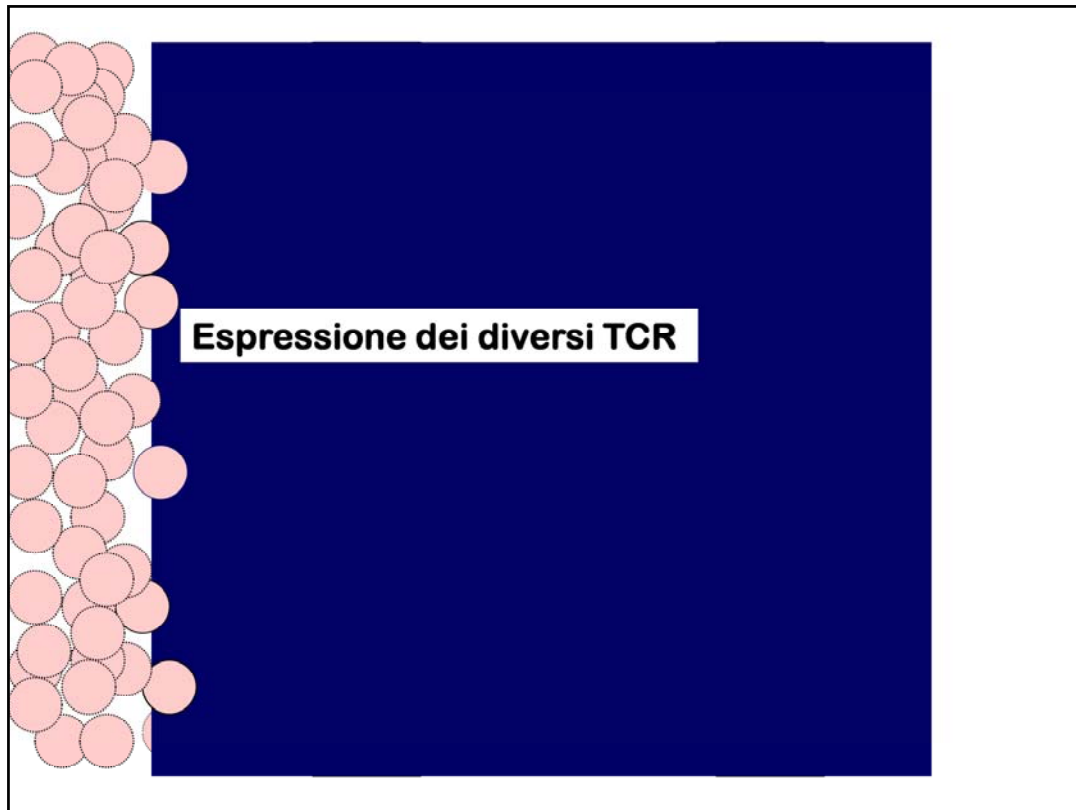
**il cui TCR riconosce a bassa affinità**

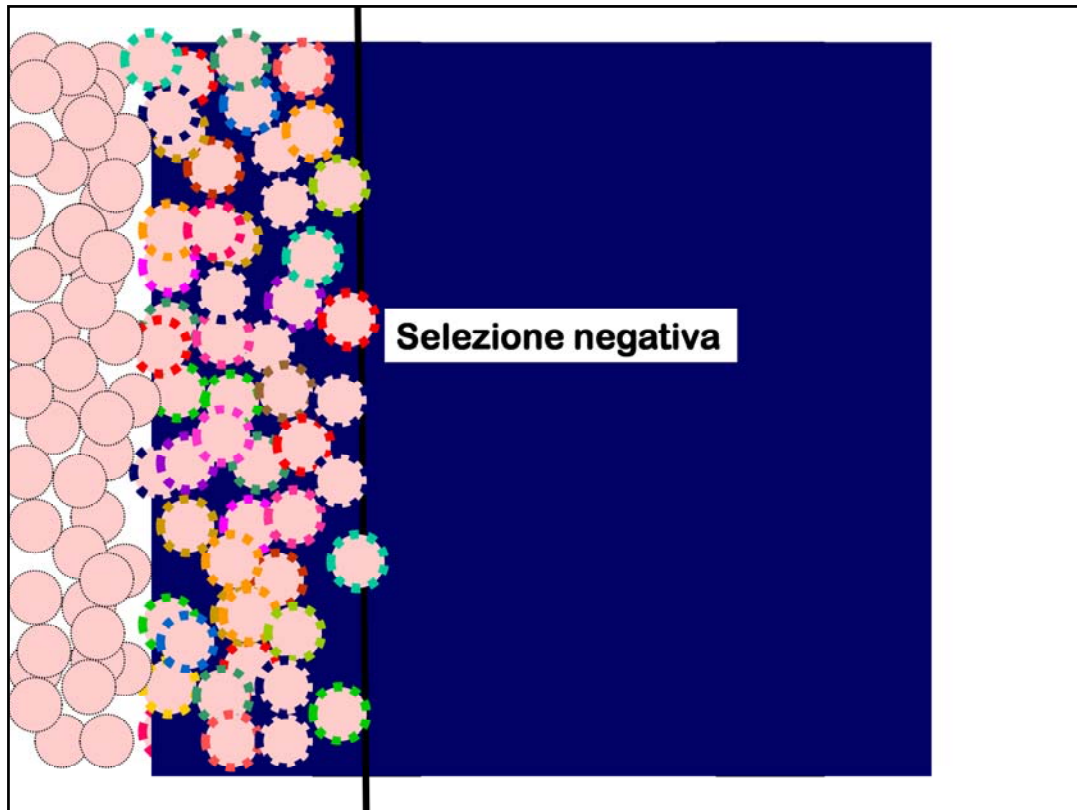
**i peptidi associati alle HLA sulla membrana delle  
cellule timiche**

**Cio' spiega la tolleranza verso se stessi**

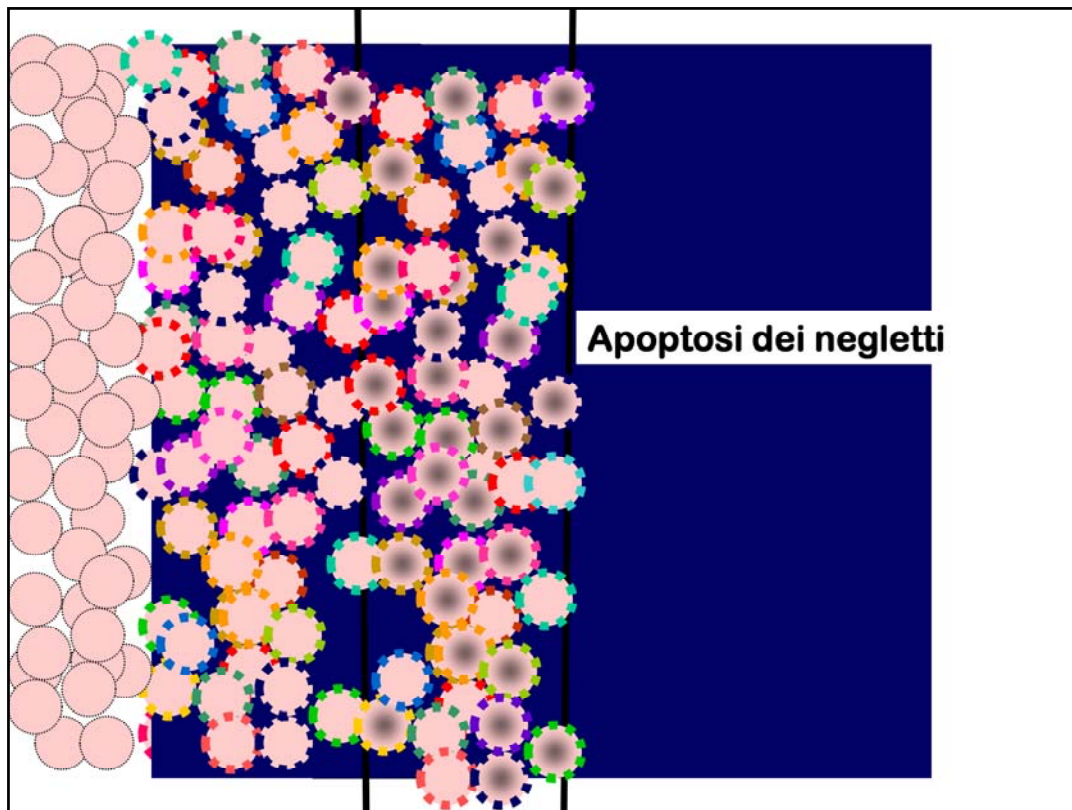
Soltanto le cellule che possiedono recettori con una bassa affinità per molecole HLA “self” interagiscono con le cellule epiteliali della corticale e vengono selezionate positivamente (selezione positiva) per la sopravvivenza e la proliferazione. A seguito della casualità nella generazione dei recettori per l'antigene, si possono formare recettori capaci di legare specificamente determinanti antigenici propri. I linfociti che si sviluppano con un corredo di recettori dotati di alta affinità per i complessi HLA+ peptide “self”, sono selezionati negativamente (selezione negativa): vanno incontro a “suicidio” per apoptosi e poi vengono rimossi dai macrofagi.

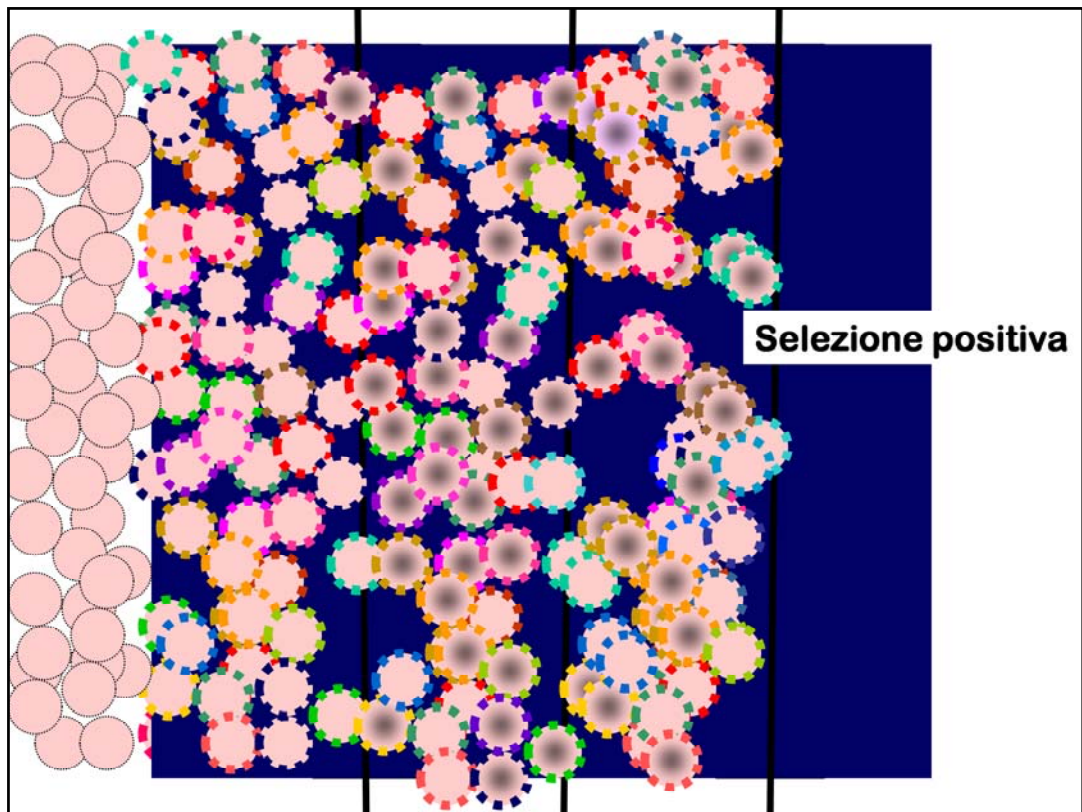


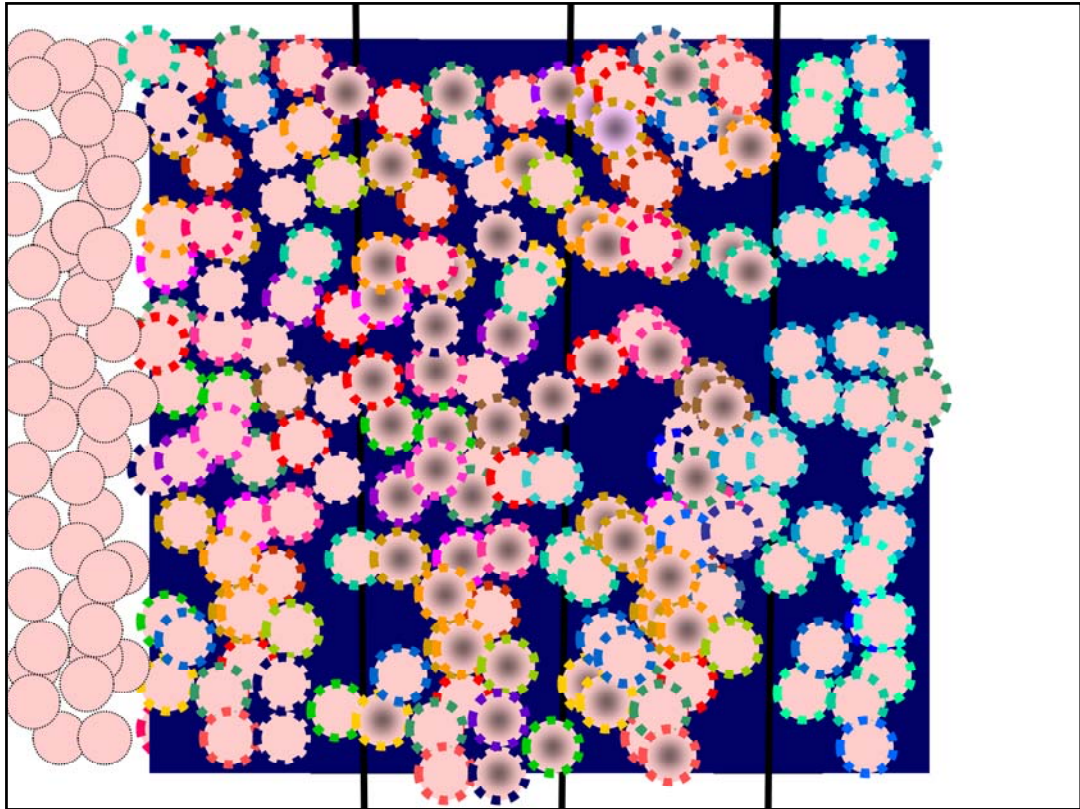


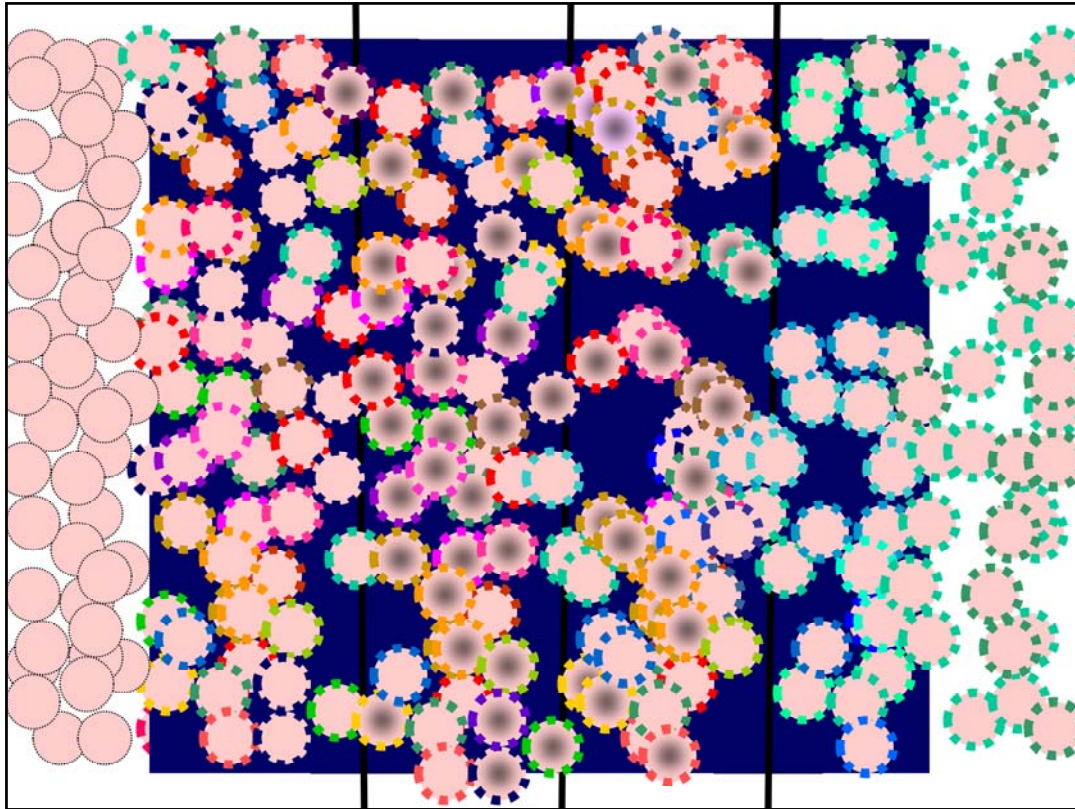








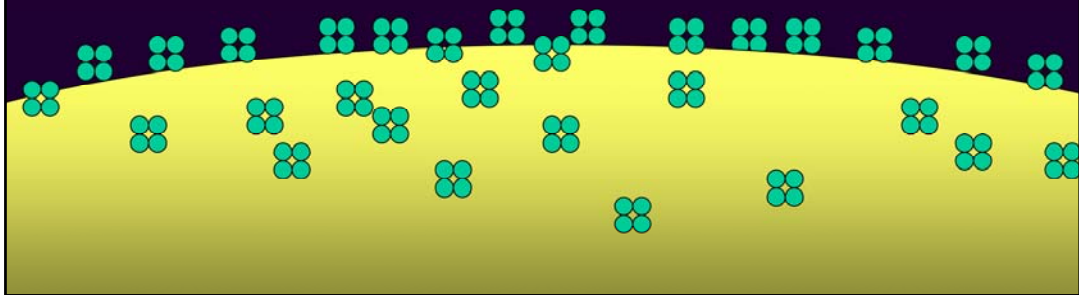




Riassumendo, i linfociti immaturi arrivano nel timo; qui ciascun linfocita produce il suo TCR. I linfociti che non riescono a produrre un recettore funzionante vengono indotti al suicidio (apoptosi dei negletti). I linfociti che hanno il TCR funzionante invece prendono contatto con le cellule epiteliali della regione corticale del timo. Se il loro TCR ha una affinità alta verso il complesso HLA + peptide "self" viene selezionato negativamente e cioè indotto al suicidio in modo che non possa lasciare il timo e distruggere le cellule dell'organismo. Se invece, il loro TCR ha una bassa affinità per il complesso HLA + peptide "self" viene selezionato positivamente. Il linfocita riceve segnali che lo inducono alla proliferazione e gli consentono di uscire dal timo e ricircolare continuamente nell'organismo.

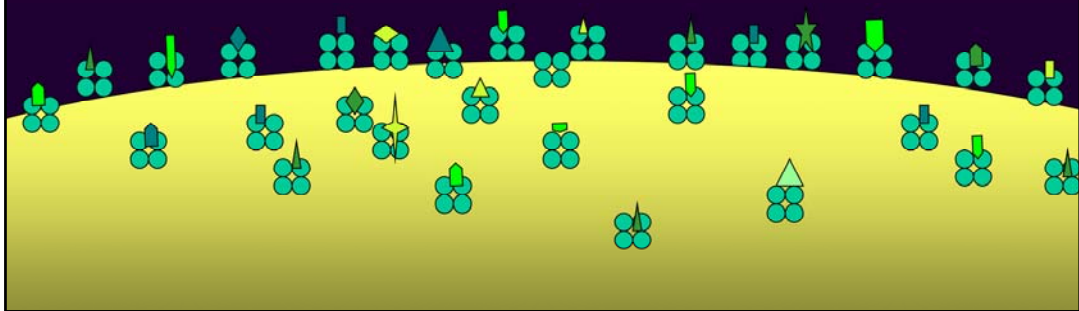


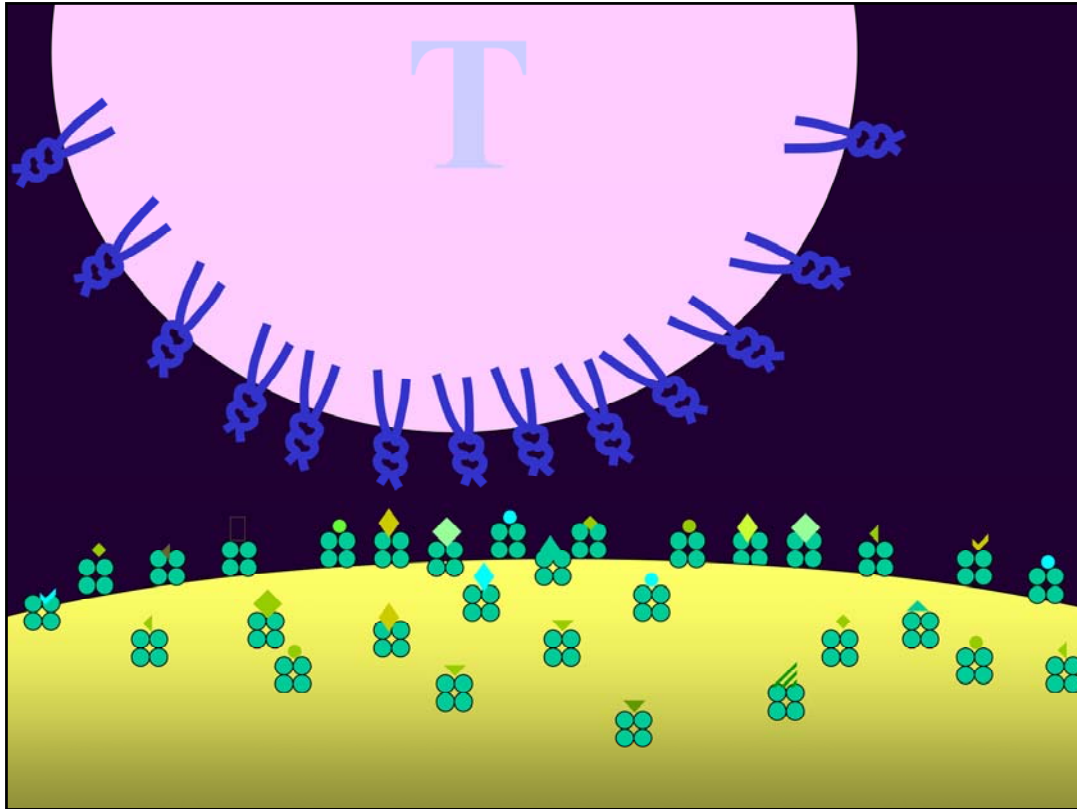
**I linfociti T circolano nel sangue alla ricerca di peptidi strani (non self) associati alle molecole HLA.**



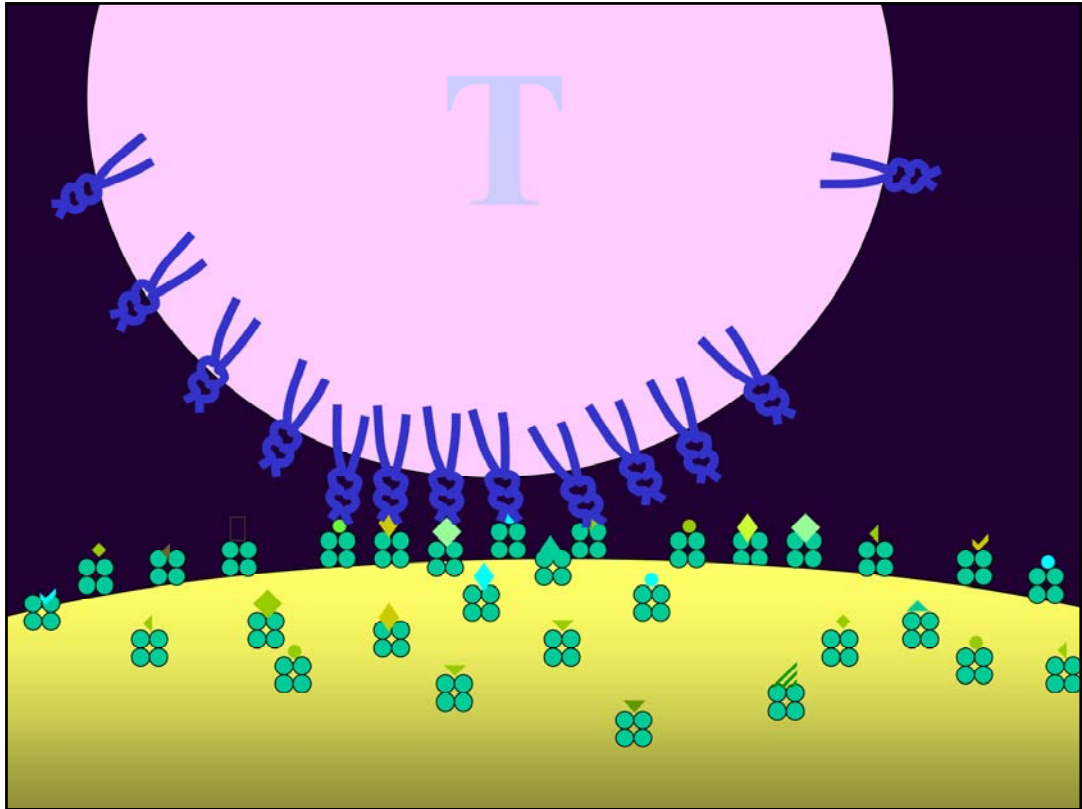
I linfociti T CD4 e CD8 circolano continuamente nel torrente sanguigno e linfatico passando attraverso gli organi linfatici secondari alla ricerca di antigeni microbici associati alle molecole HLA di classe I e HLA di classe II. Questa capacità dei linfociti T di riconoscere antigeni associati all'HLA rende l'immunità cellulo-mediata efficace verso i parassiti intra-cellulari.

**La membrana di una cellula e' ricoperta da  
molecole HLA che presentano un frammenti  
(peptidi) delle proprie proteine**

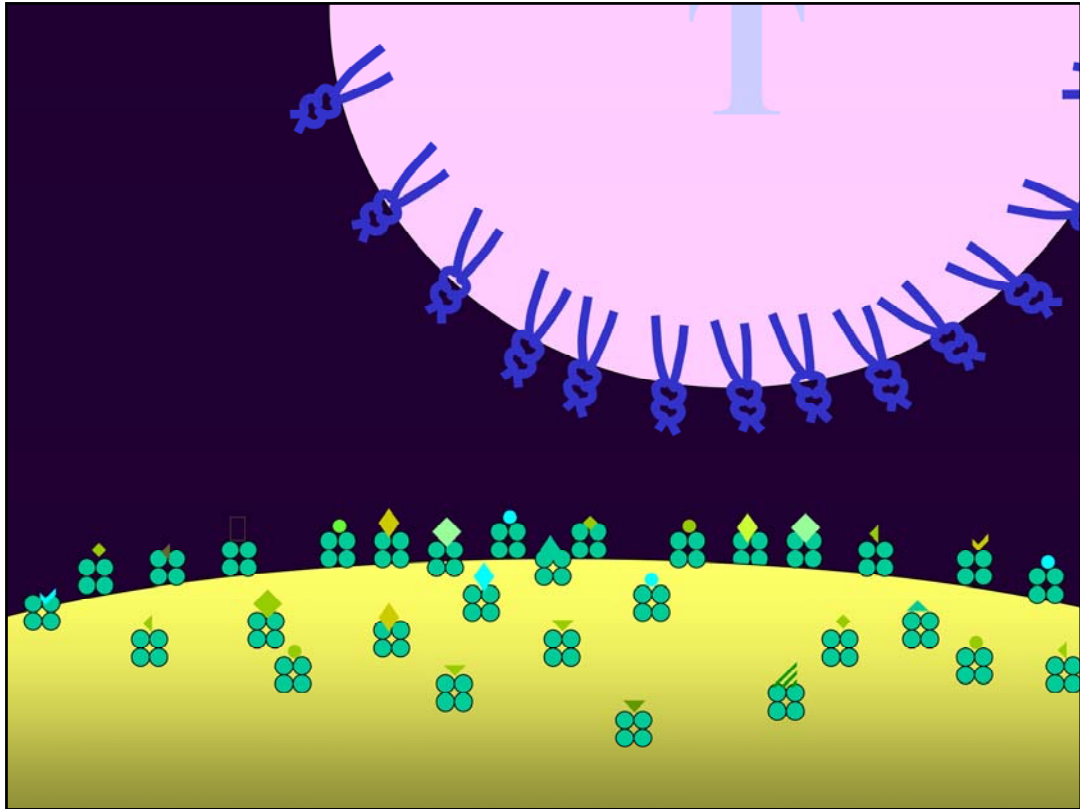




Per riconoscere i microbi essi toccano le membrane plasmatiche di tutte le cellule. Quando il TCR interagisce con un complesso HLA + peptide specifico, il linfocita T si attiva.



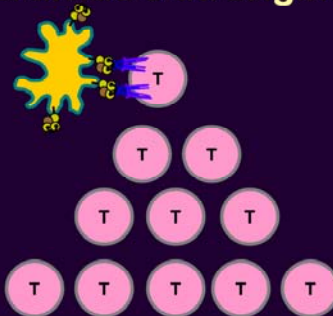




**I linfociti T circolano nel sangue alla ricerca di peptidi strani (non self) associati alle molecole HLA.**

**Se riconoscono questi peptidi sulla superficie di alcune cellule specializzate (le cellule che presentano l'antigene: cellule dendritiche, linfociti B...), il linfocita T si attiva.**

**Il linfocita attivato si divide e dà origine ad unclone di linfociti effettori/memoria**



In seguito all'attivazione, i linfociti proliferano, provocando l'espansione dei cloni di linfociti antigene-specifici, e quindi l'amplificazione della risposta protettiva. Una volta attivato, il linfocita dà origine ad un clone di linfociti effettori-memoria che vanno in circolo. I linfociti T si differenziano o in cellule memoria destinate a sopravvivere, o in cellule effettrici.

### Che cosa fanno I linfociti T effettori/memoria ?

Circolano e toccano le membrane di tutte le cellule.

Se il loro recettore TCR interagisce con qualcosa, il linfocita T si attiva.

I linfociti CD3+, CD4+ T helper (aiutanti) attivati secernono citochine, ed attivano altre cellule

I linfociti CD3+, CD8+ T killer attivati uccidono la cellula che hanno riconosciuto

I linfociti CD3, **CD4 T helper** (aiutanti) fungono da quarterback del sistema immunitario. Essi infatti dirigono l'azione secernendo molecole proteiche chiamate citochine, le quali attivano altre cellule.

I linfociti CD3, **CD8 T killer** rappresentano armi potenti in grado di uccidere le cellule che hanno riconosciuto.

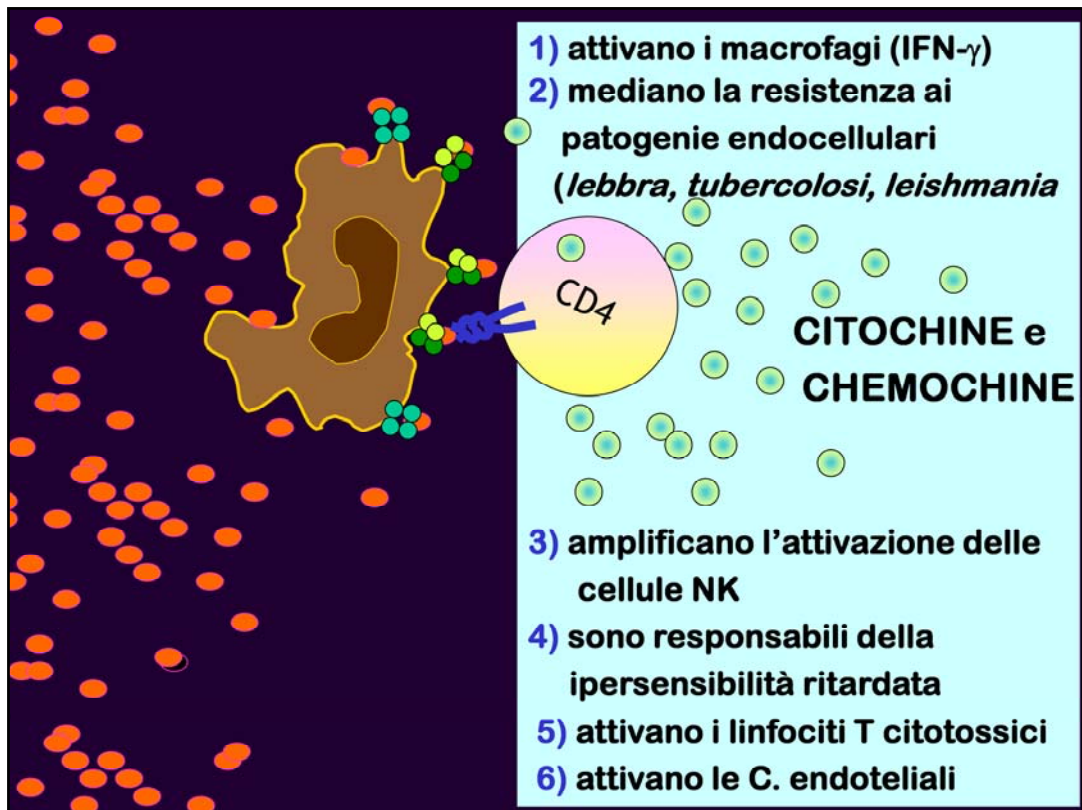
### **Linfociti CD3, CD4 T helper (aiutanti)**

Sono più numerosi dei linfociti CD3 CD8 (2:1)

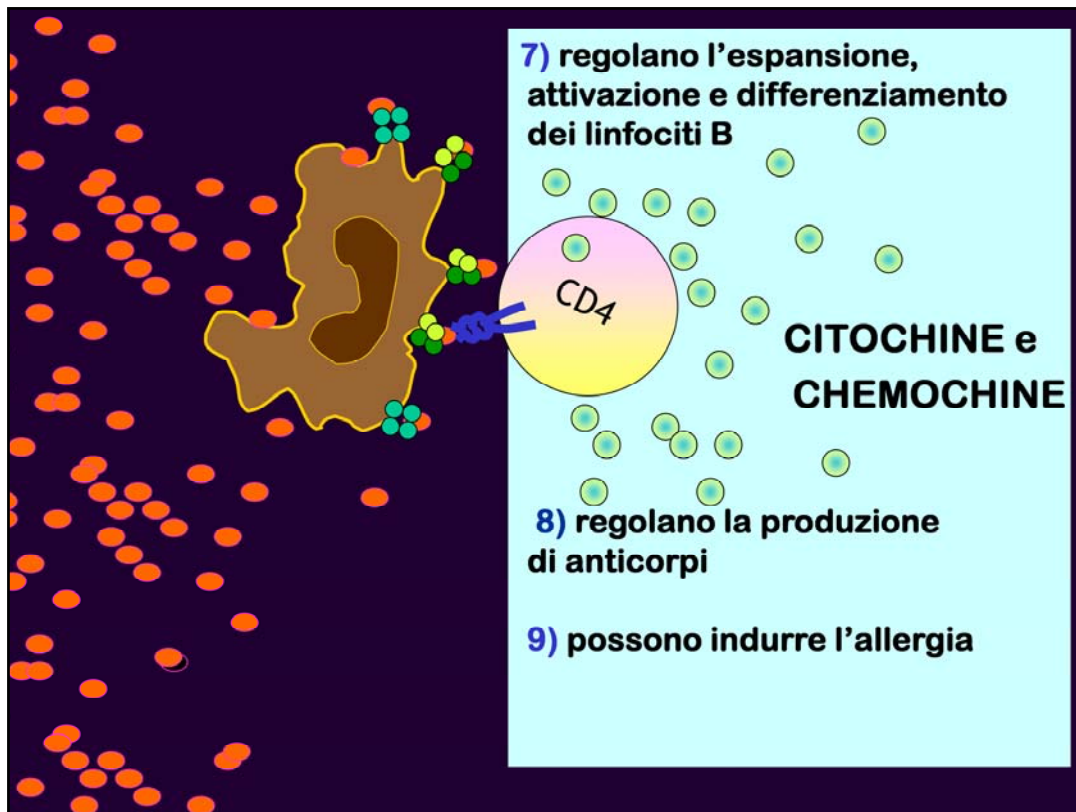
Il loro TCR riconosce i peptidi associati alle molecole HLA di classe II (DP, DQ, DR). Questi peptidi derivano dalle proteine che i macrofagi e le cellule dendritiche hanno mangiato (endocitato)

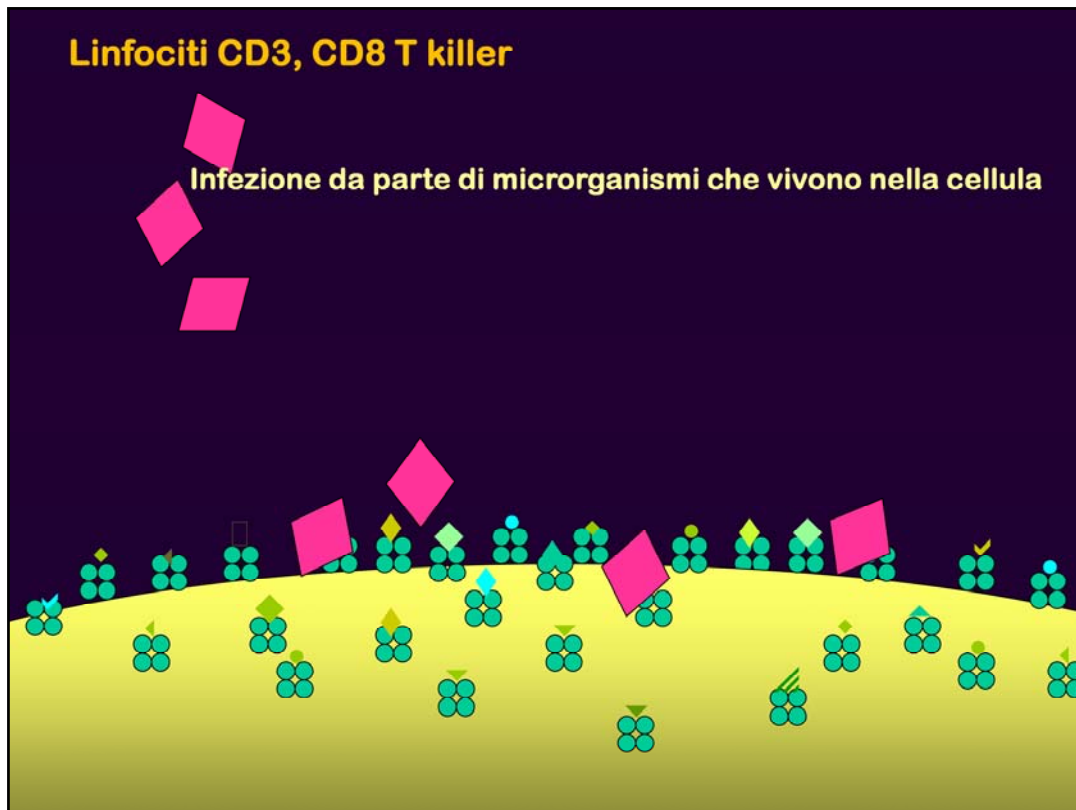
Rilasciano citochine che attivano l'infiammazione e stimolano ancora di più i linfociti CD8 (azione helper)

L'evento cardine nella generazione delle risposte immunitarie umorale e cellulo-mediata è rappresentato dall'attivazione delle cellule T CD4 chiamati anche linfociti T helper. Il processo di attivazione inizia quando il TCR e la molecola CD4 delle cellule T helper interagiscono con complessi peptide-HLA di classe II sulle celle APC che hanno endocitato i microbi e hanno presentato i peptidi microbici in superficie. L'interazione genera un segnale trasmesso dal CD3 e dalla catena  $\zeta$ . Questo segnale porta all'attivazione dei geni che codificano per una citochina chiamata interleuchina-2 (IL-2) e per il suo recettore. L'IL-2 secreta si lega poi al recettore appena espresso ed autostimola la proliferazione del linfocita T helper. Il linfocita T helper si divide ripetutamente e da origine ad una popolazione espansa di T helper antigene specifica in grado di rilasciare nell'ambiente extracellulare grandi quantità di molecole proteiche note con il nome di citochine fondamentali nell'attivazione di altre cellule del sistema immunitario (linfociti B, linfociti T, macrofagi, cellule NK) e dell'infiammazione.



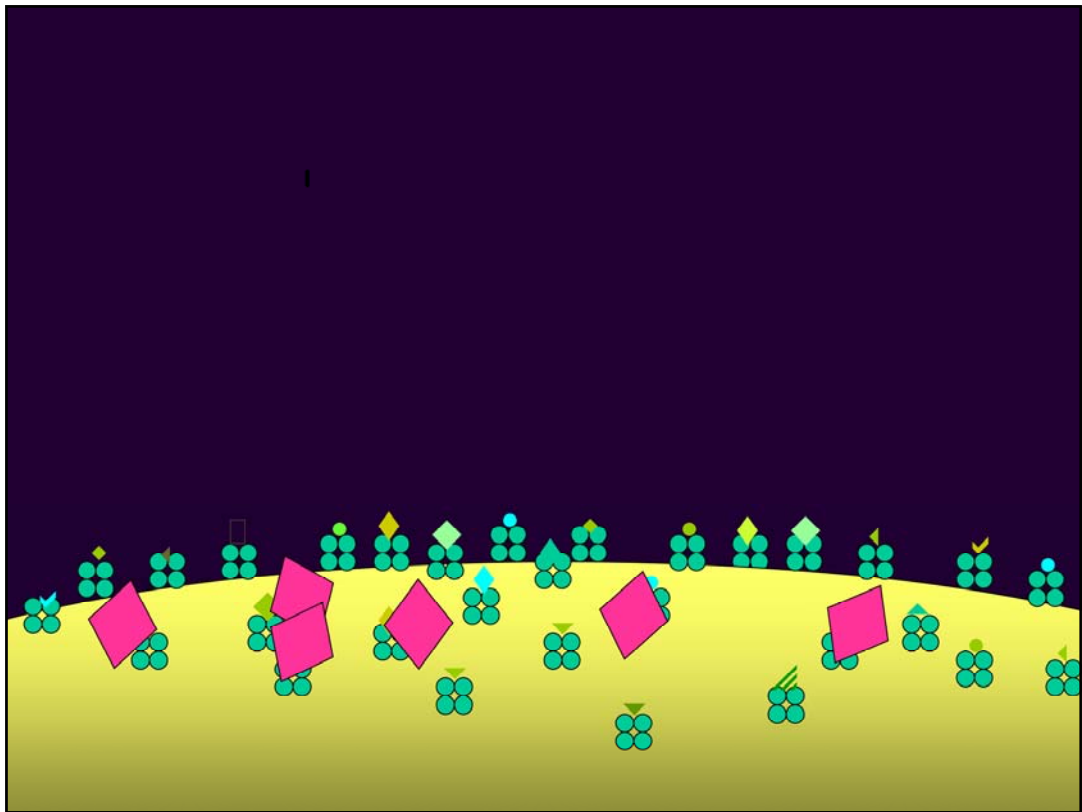
Le citochine e le chemochine secrete dalle cellule T helper svolgono numerose funzioni fondamentali nell'eliminazione dei microorganismi. Esse regolano anche la proliferazione e la differenziazione di cellule effettrici sia dell'immunità innata che di quella adattativa.



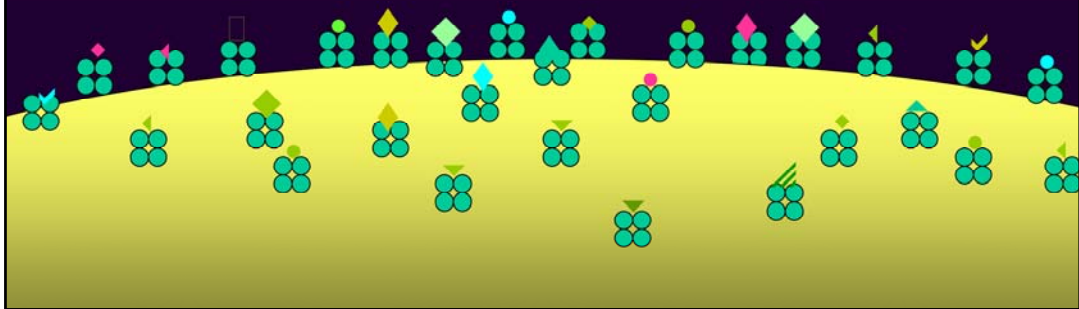


Il linfocita T CD8 positivo, in seguito al riconoscimento del complesso HLA di classe I + peptide diventa un vero e proprio killer in grado di uccidere le cellule riconosciute come infette. I linfociti T killer svolgono dunque una funzione fondamentale nell'eliminazione delle cellule infettate da virus, delle cellule tumorali o delle cellule estranee trapiantate.



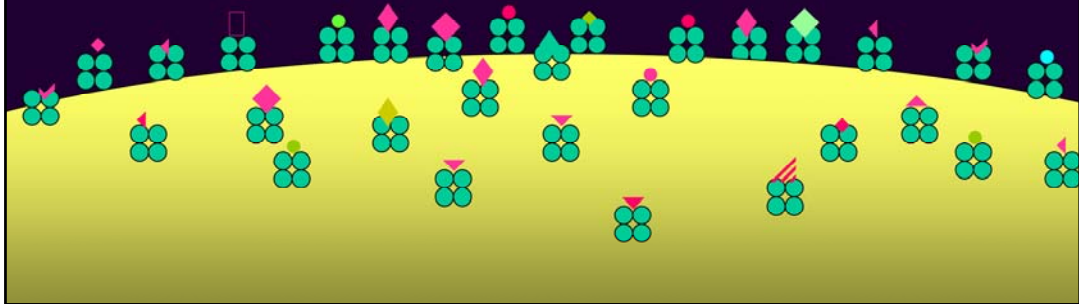


**Le proteine del microrganismo competono con  
le proteine self della cellula**

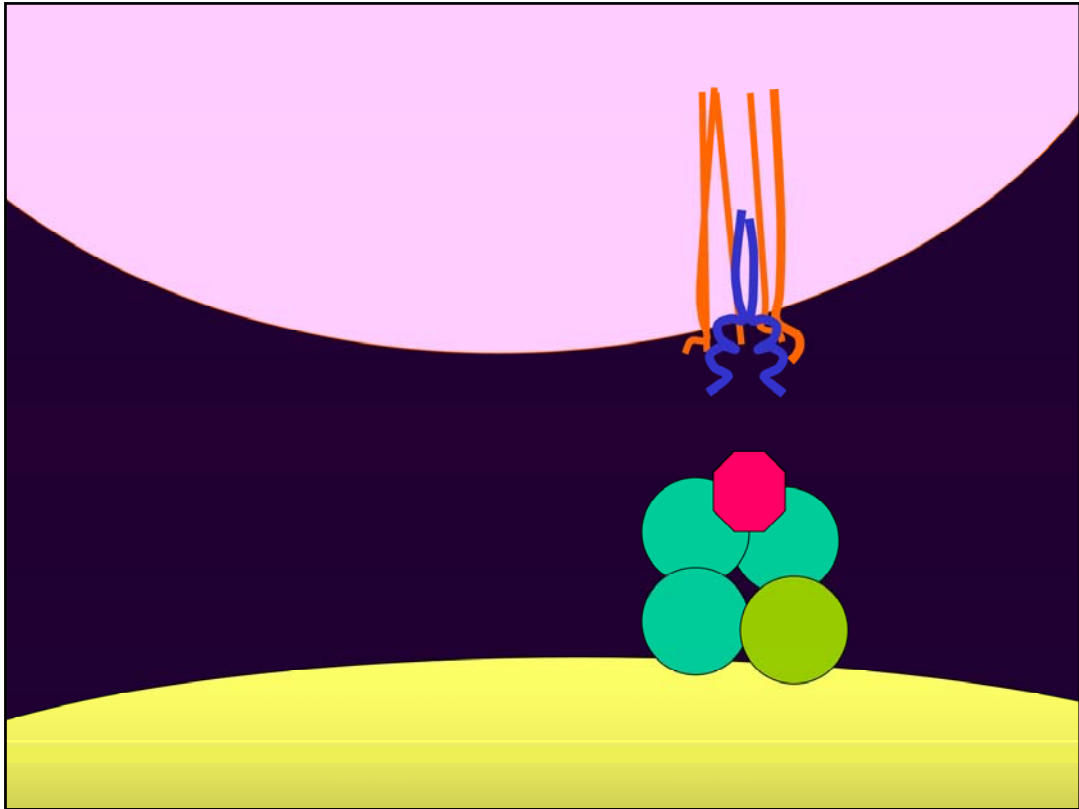


Quando un virus infetta una cellula, vengono esposti nelle molecole HLA peptidi derivanti dalle proteine virali.

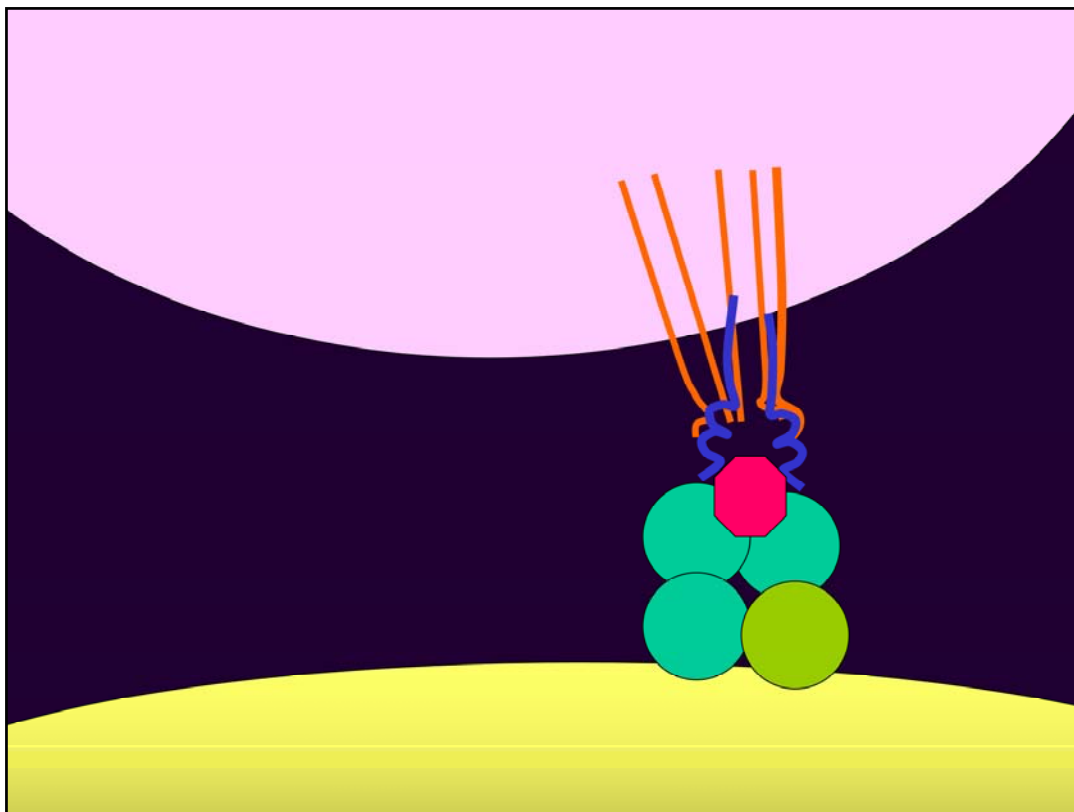
**Le proteine del microrganismo diventano piu' numerose  
delle proteine self**

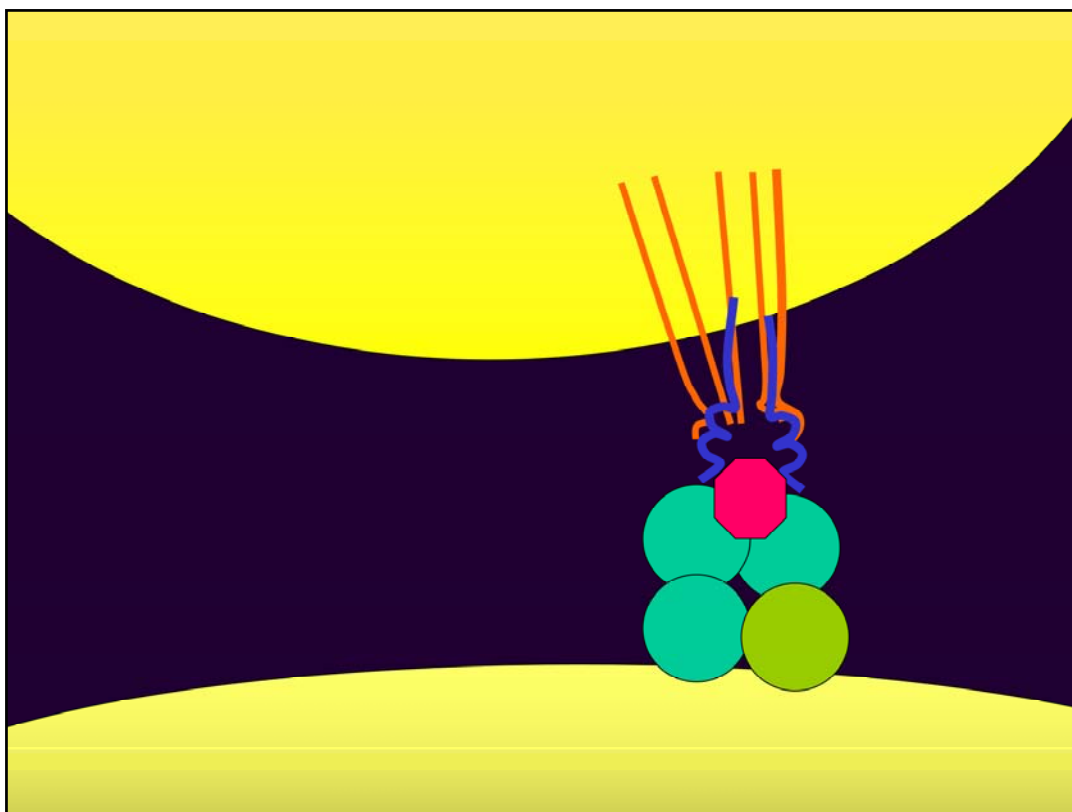


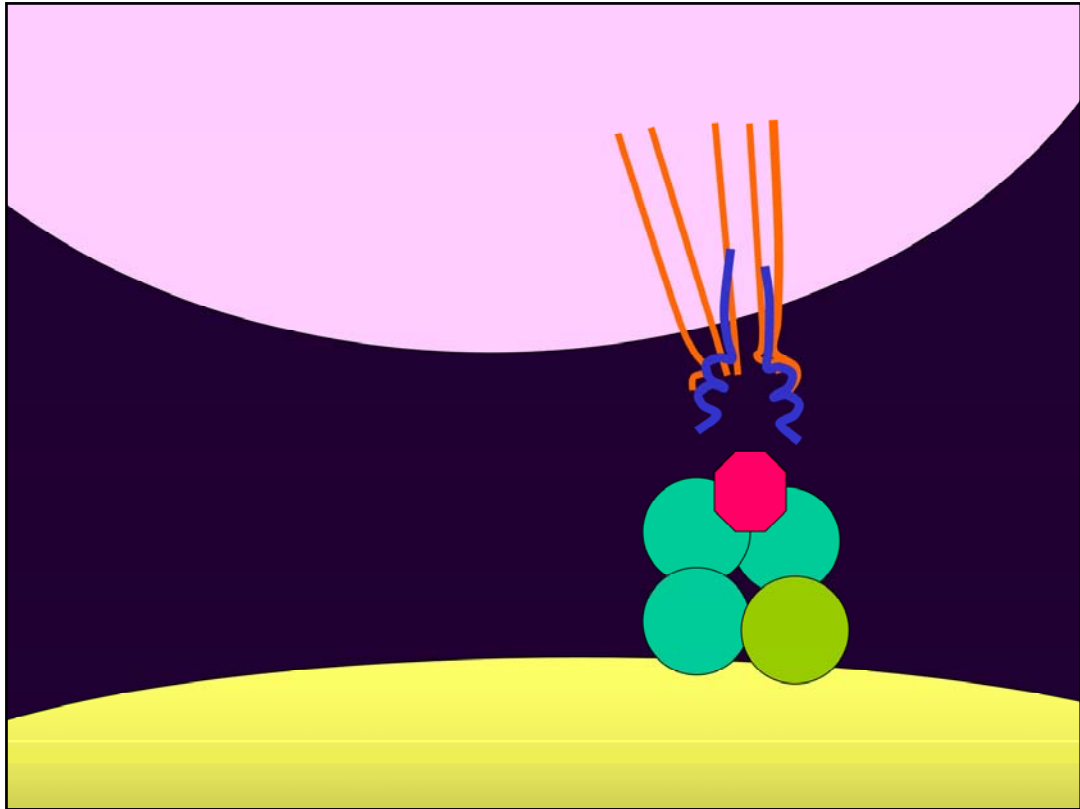
Le cellule infette sono dunque riconoscibili dai linfociti T in quanto sulla superficie le proteine virali diventano più numerosi delle cellule "self".



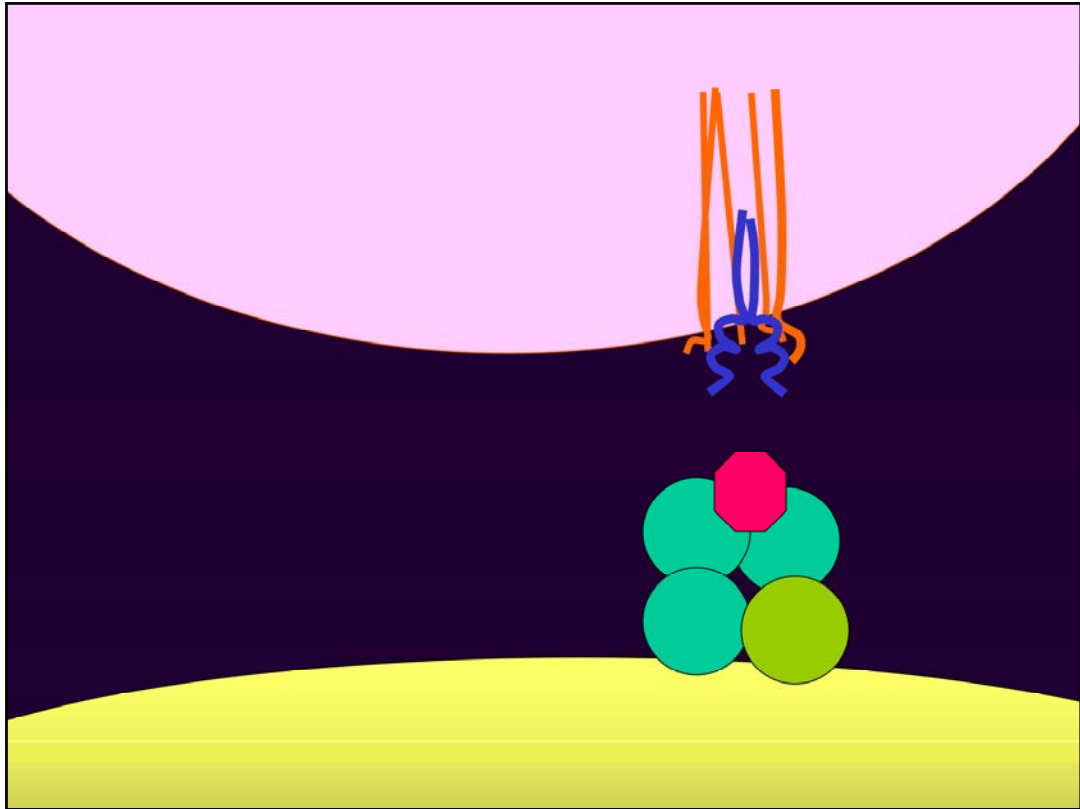
Queste I linfociti controllano ciò che avviene all'interno della cellule e rappresentano il meccanismo di difesa verso i microrganismi endocellulari.

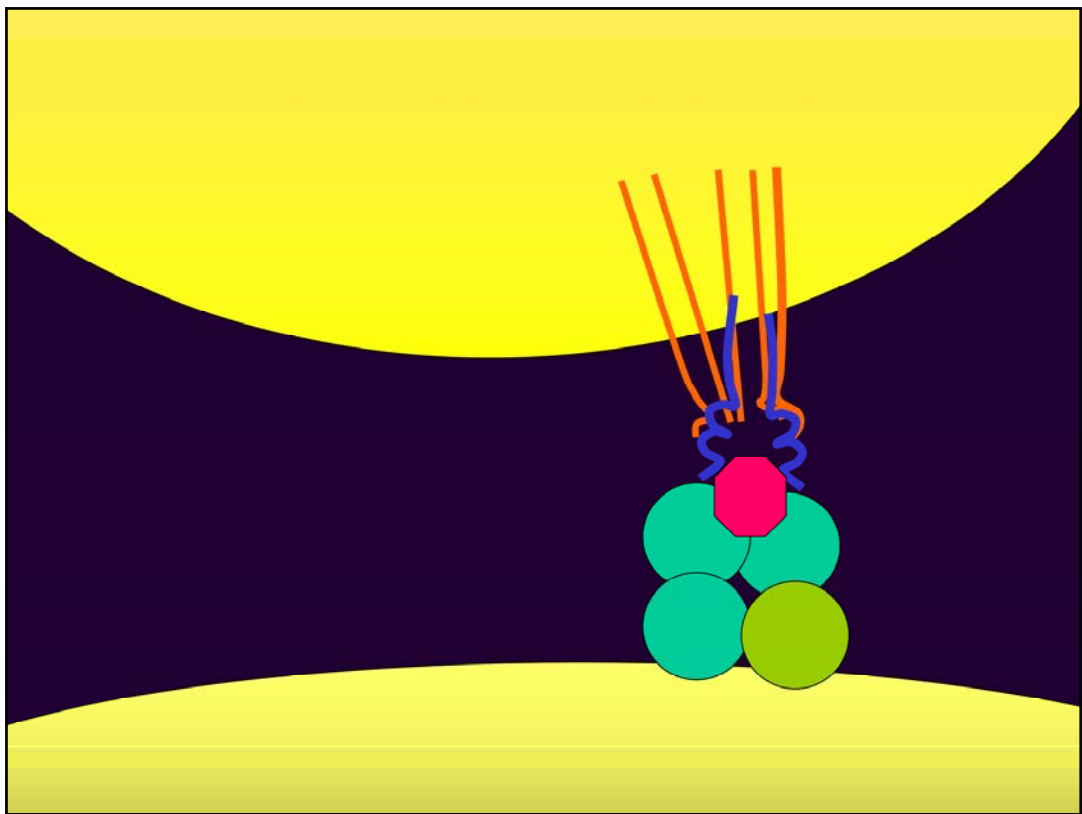


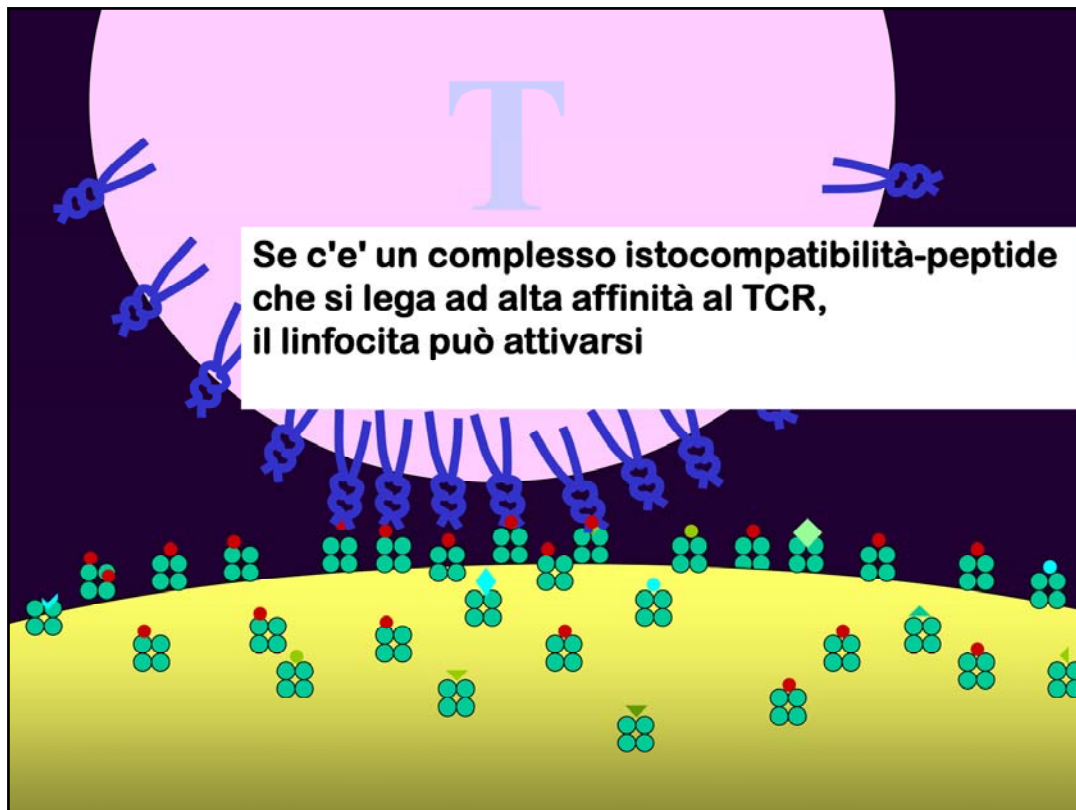




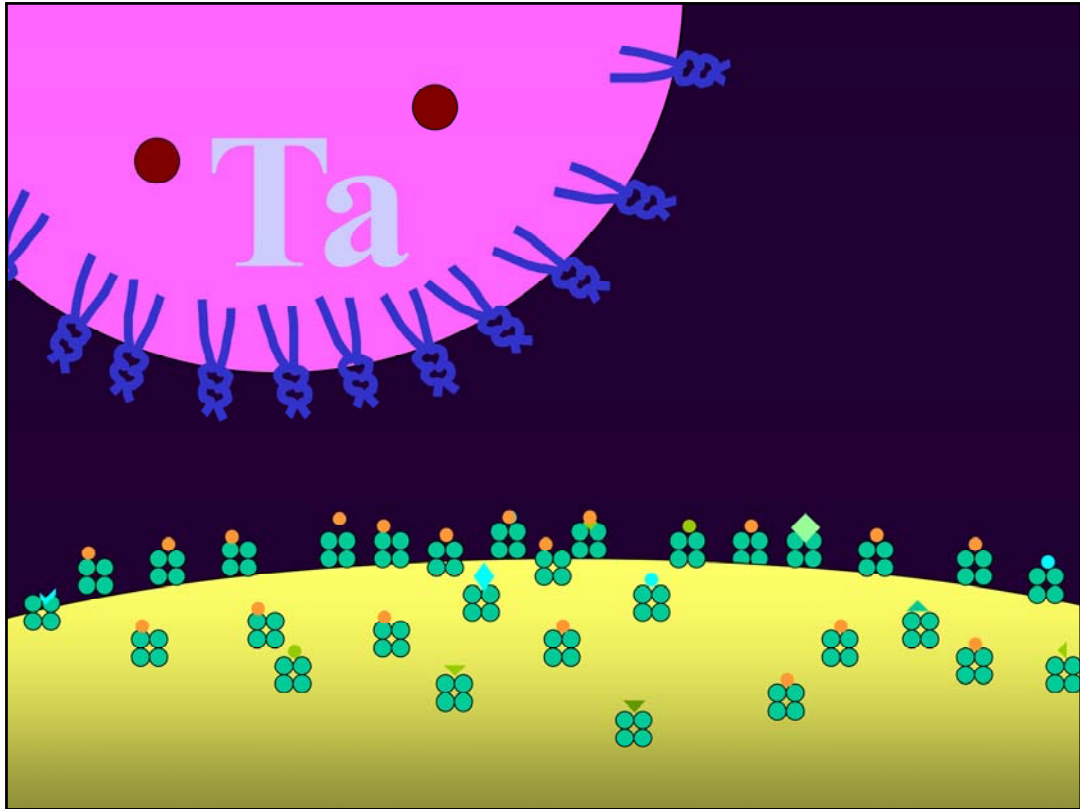


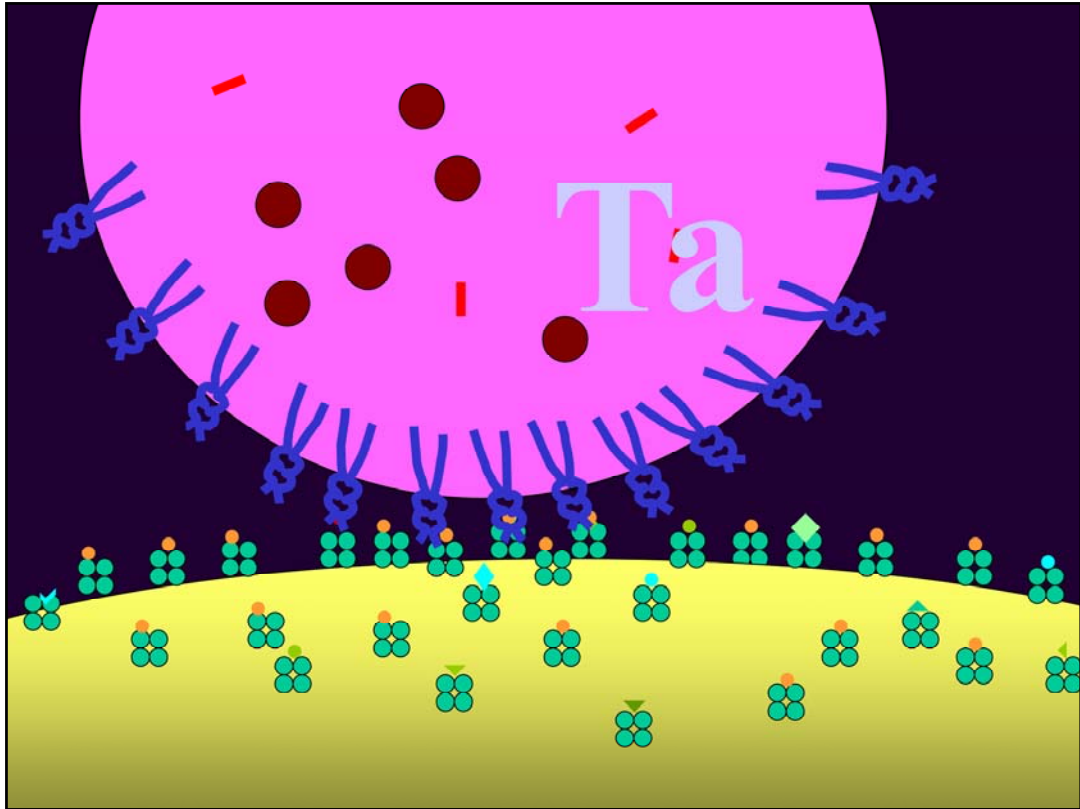


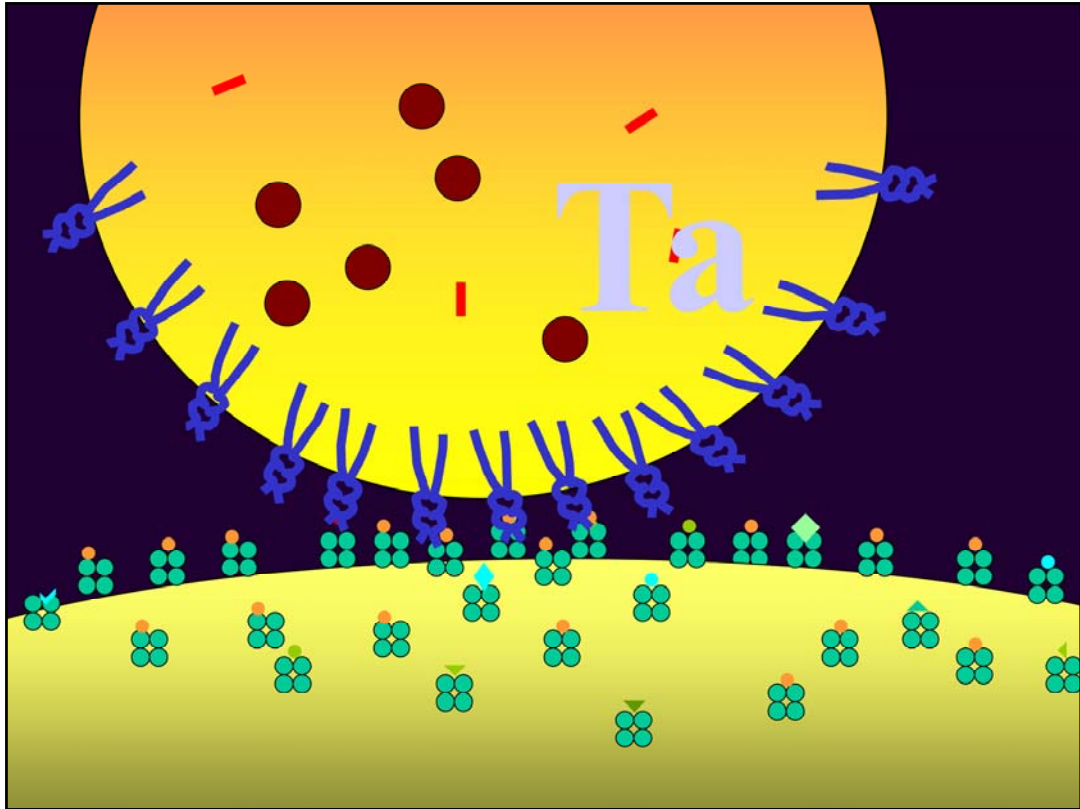


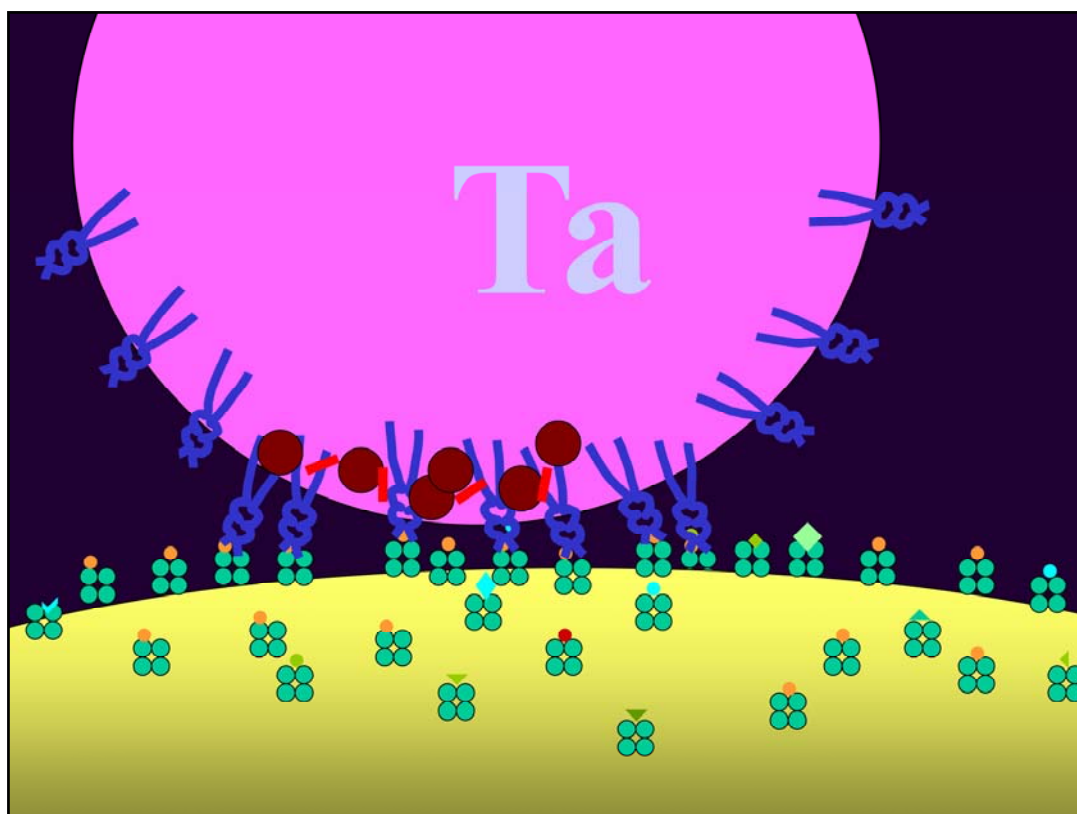


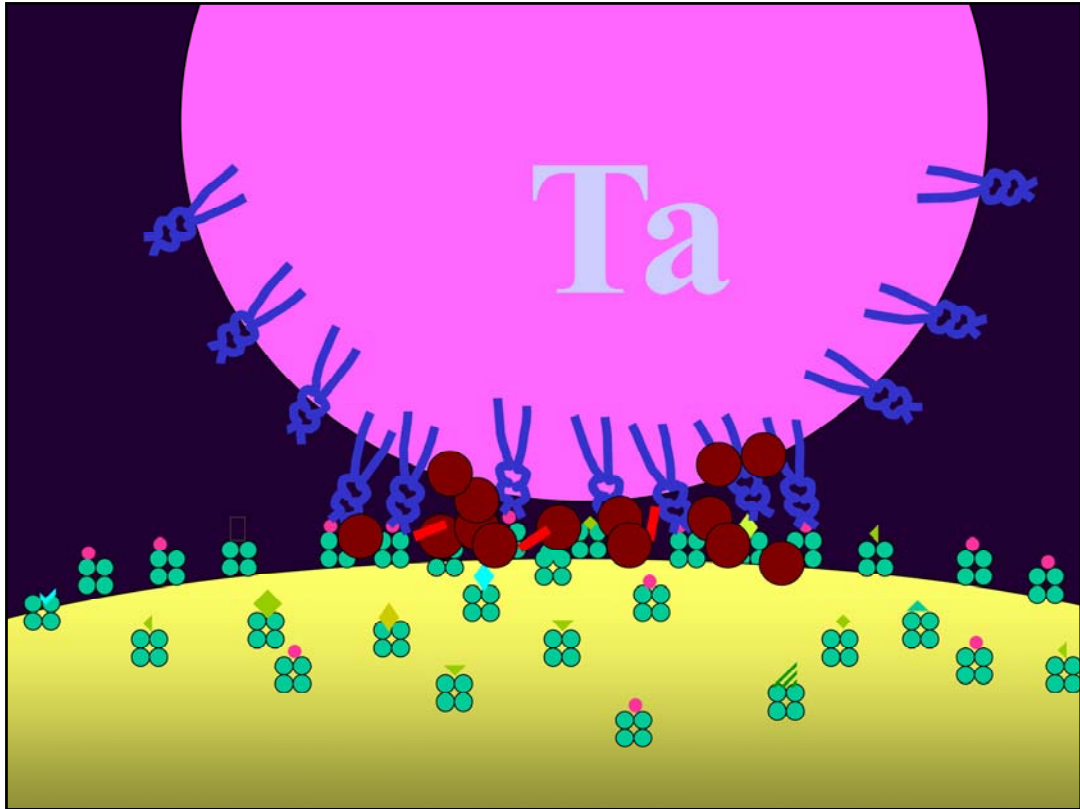
I linfociti circolano e toccano con il TCR le membrane plasmatiche delle cellule. Se riconoscono il complesso HLA + peptide specifico per il loro TCR si attivano e danno origine ad un clone di linfociti tutti con lo stesso recettore. Una parte di questi linfociti T diventano effettori altri invece danno origine ai linfociti memoria.



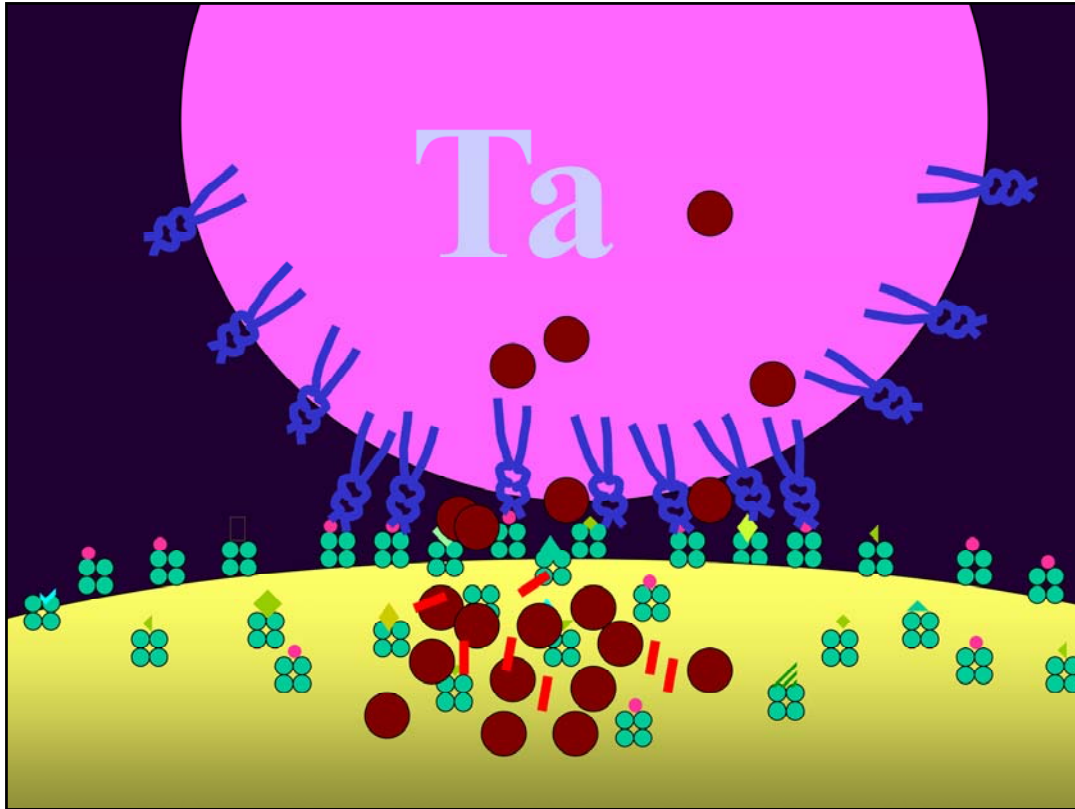




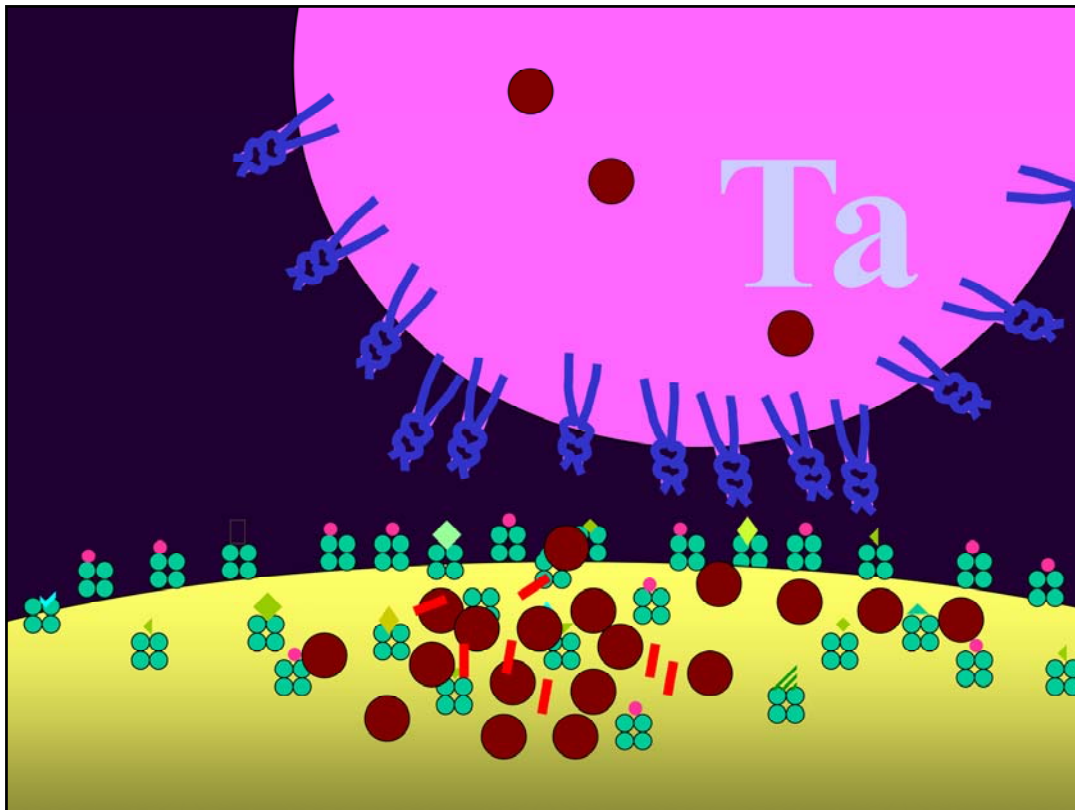




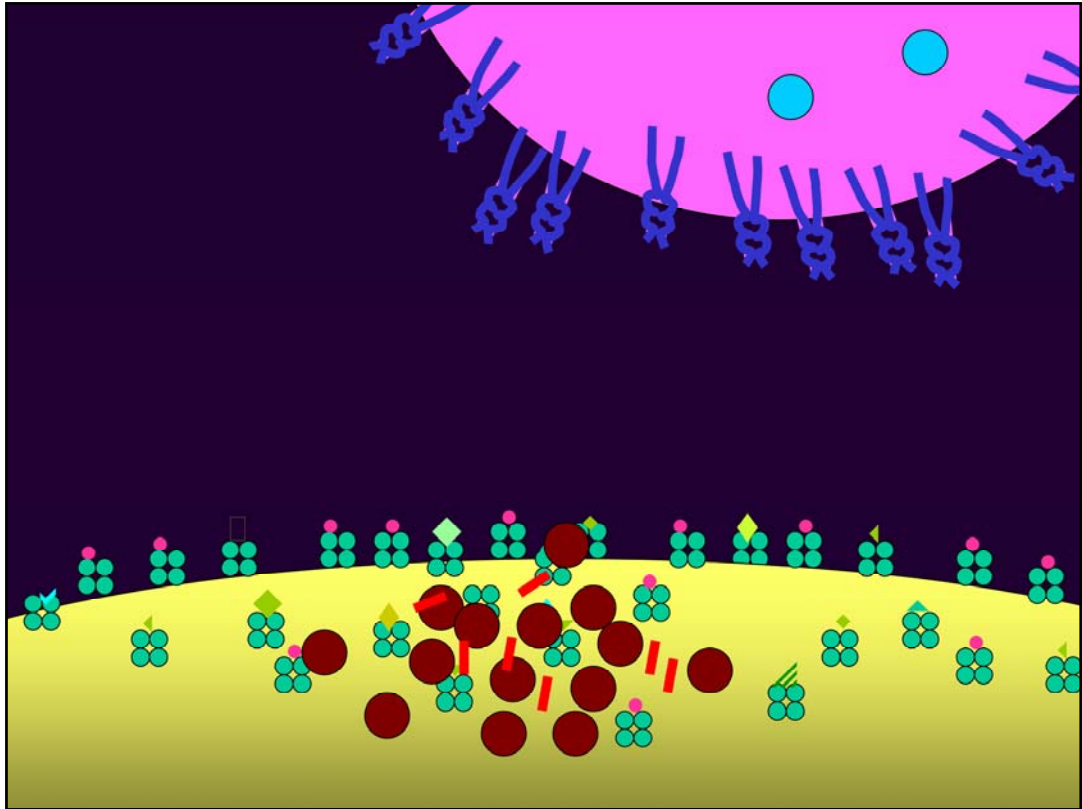


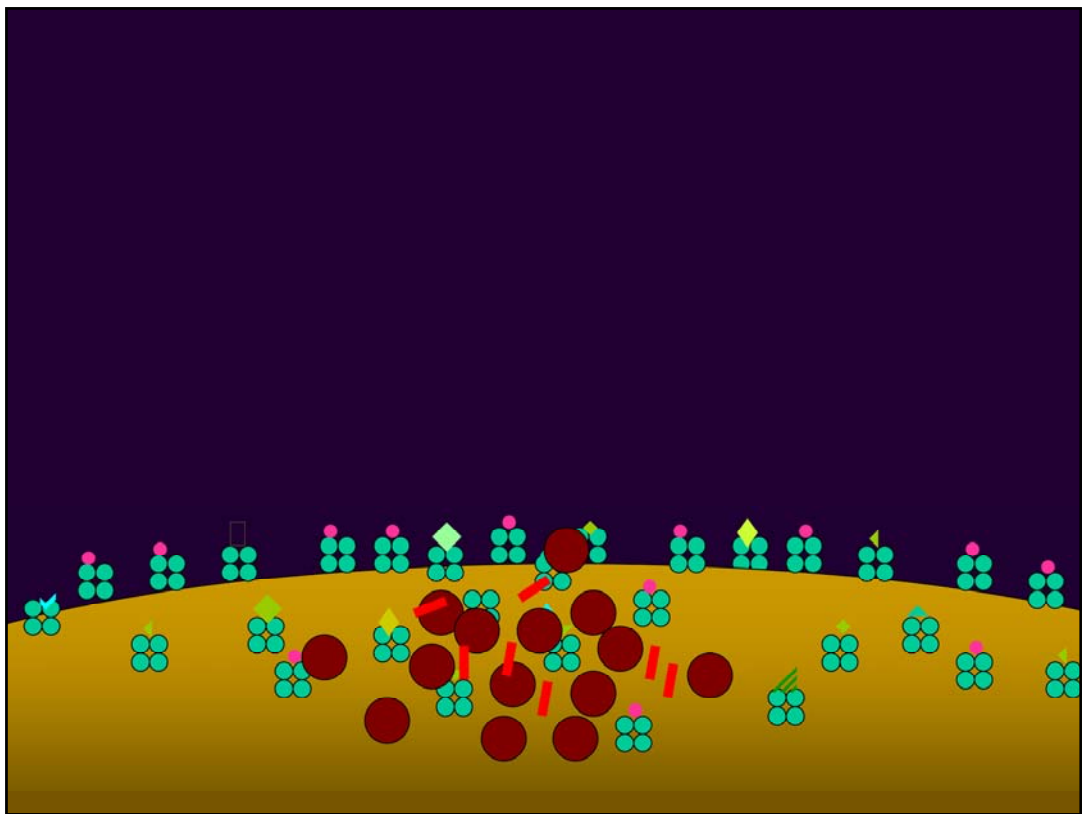


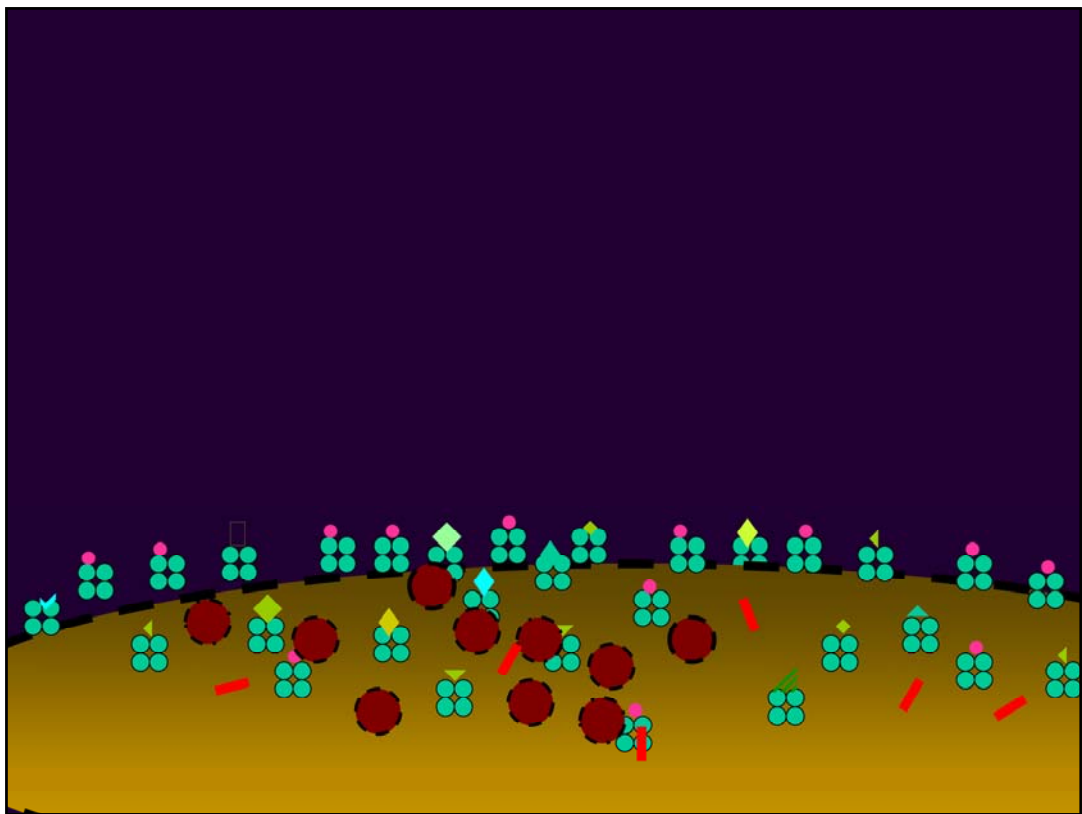
I linfociti T CD8 effettori distruggono le cellule infettate principalmente esocitando il contenuto dei loro granuli citoplasmatici. Due sono i tipi principali di proteine contenute nei loro granuli: le perforine ed i granzimi.

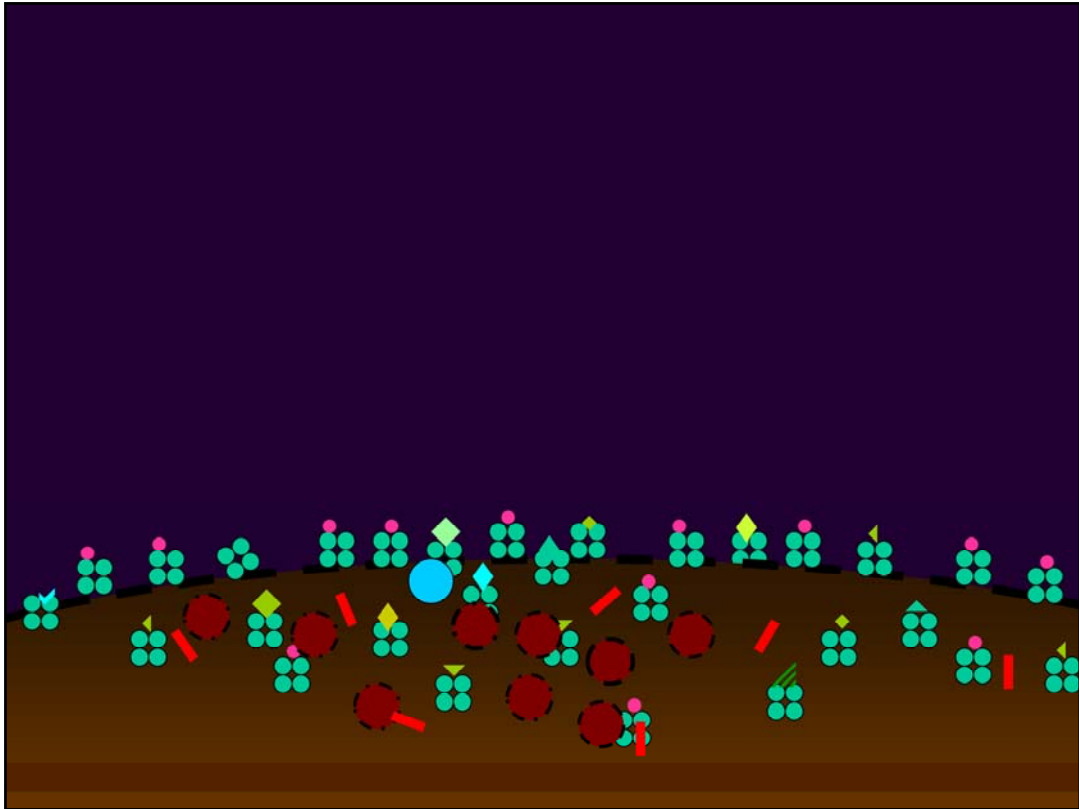


Il linfocita T poi si stacca dalla cellula riconosciuta ed è nuovamente pronto a legare altre cellule.

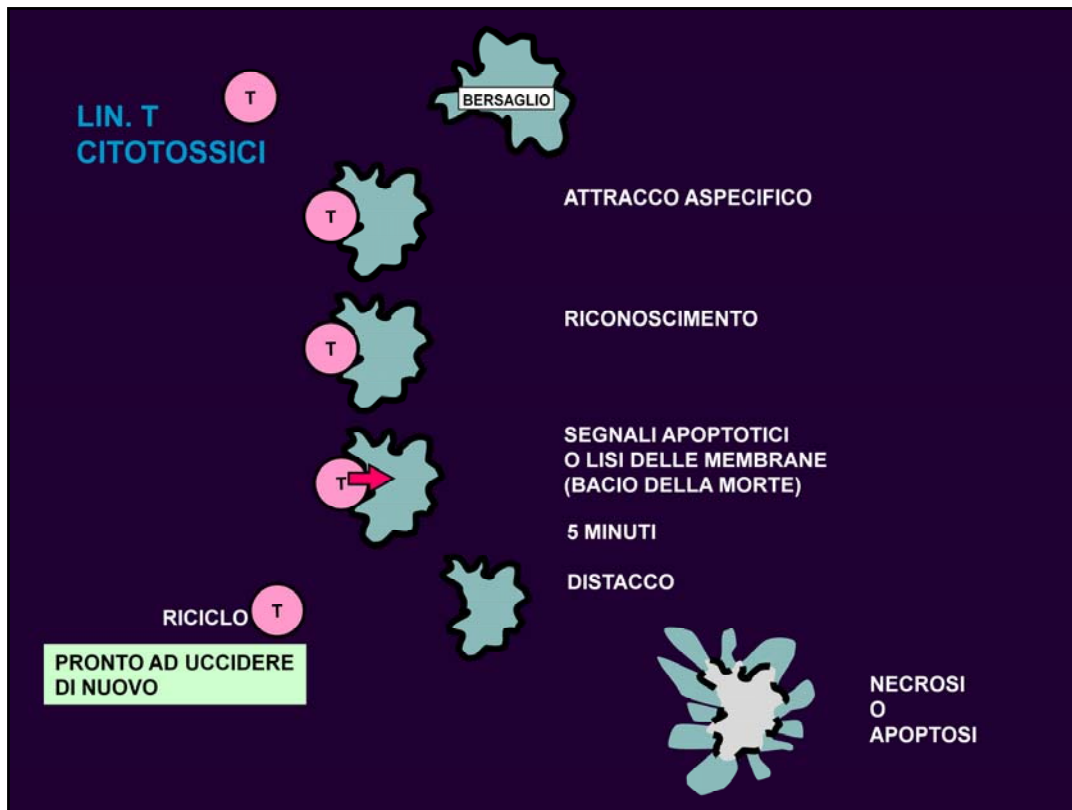








Le perforine sono proteine in grado di formare dei pori nella membrana plasmatica della cellula riconosciuta come infetta; in questo modo la cellula è destinata alla distruzione. Contemporaneamente, la formazione dei pori, consente ai granzimi di penetrare nel citoplasma della cellula infettata e di portarla al suicidio (morte apoptotica). Il suicidio è dovuto alla capacità dei granzimi di indurre la frammentazione del DNA cellulare.



I linfociti T CD8, anche detti linfociti citotossici o CTL, riconoscono i complessi peptide-HLA di classe I sulla superficie delle cellule infettate attraverso il TCR e il corecettore CD8: le cellule infettate sono spesso definite “cellule bersaglio” in quanto il loro destino è di essere eliminate dai CTL. I CTL aderiscono intimamente alle cellule infettate, soprattutto grazie alle integrine espresse sulla loro membrana che riconoscono i rispettivi ligandi sulle cellule bersaglio. A seguito di questo contatto di lì a poco la cellula bersaglio morirà. Il linfocita T invece, distaccatosi dalla cellula bersaglio prima della sua morte, è pronto per uccidere altre cellule bersaglio.

**L'AZIONE HELPER E CITOTOSSICA DEI LINFOCITI T HA GRANDE IMPORTANZA IN MEDICINA:** I linfociti T sono i

principali responsabili:

- della guarigione dalle malattie infettive
- dell'eliminazione delle cellule con peptide o HLA diverso:
  - definizione di "self" e "non self"
  - rigetto dei trapianti
  - uccisione delle cellule infette da virus
  - uccisione delle cellule mutate
- dell'attivazione della produzione di anticorpi
  - scelta della classe degli anticorpi
- della regolazione delle risposte infiammatorie
- Se i linfociti T funzionano male: infezioni ricorrenti, immunodeficienze (AIDS!)