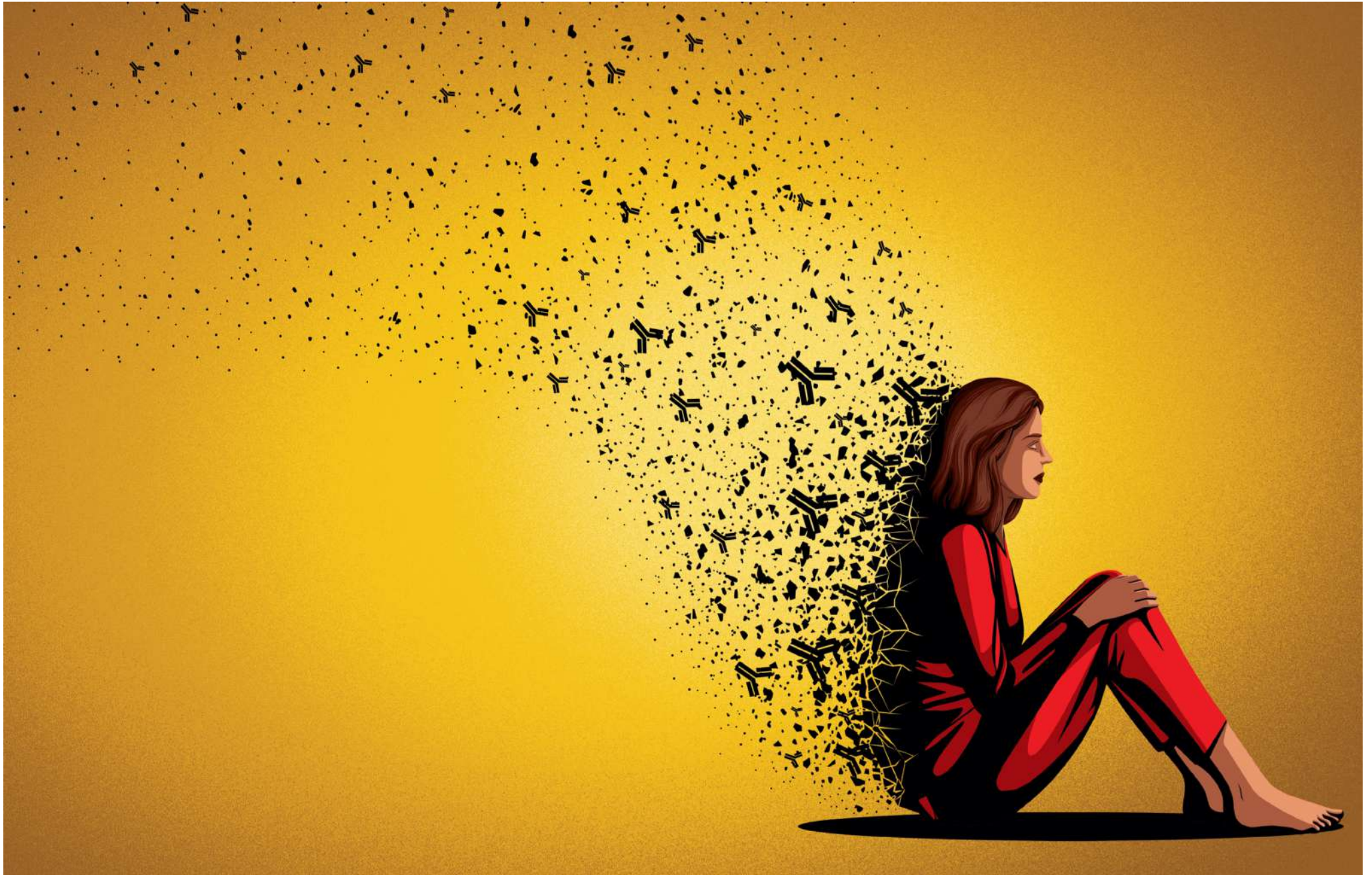
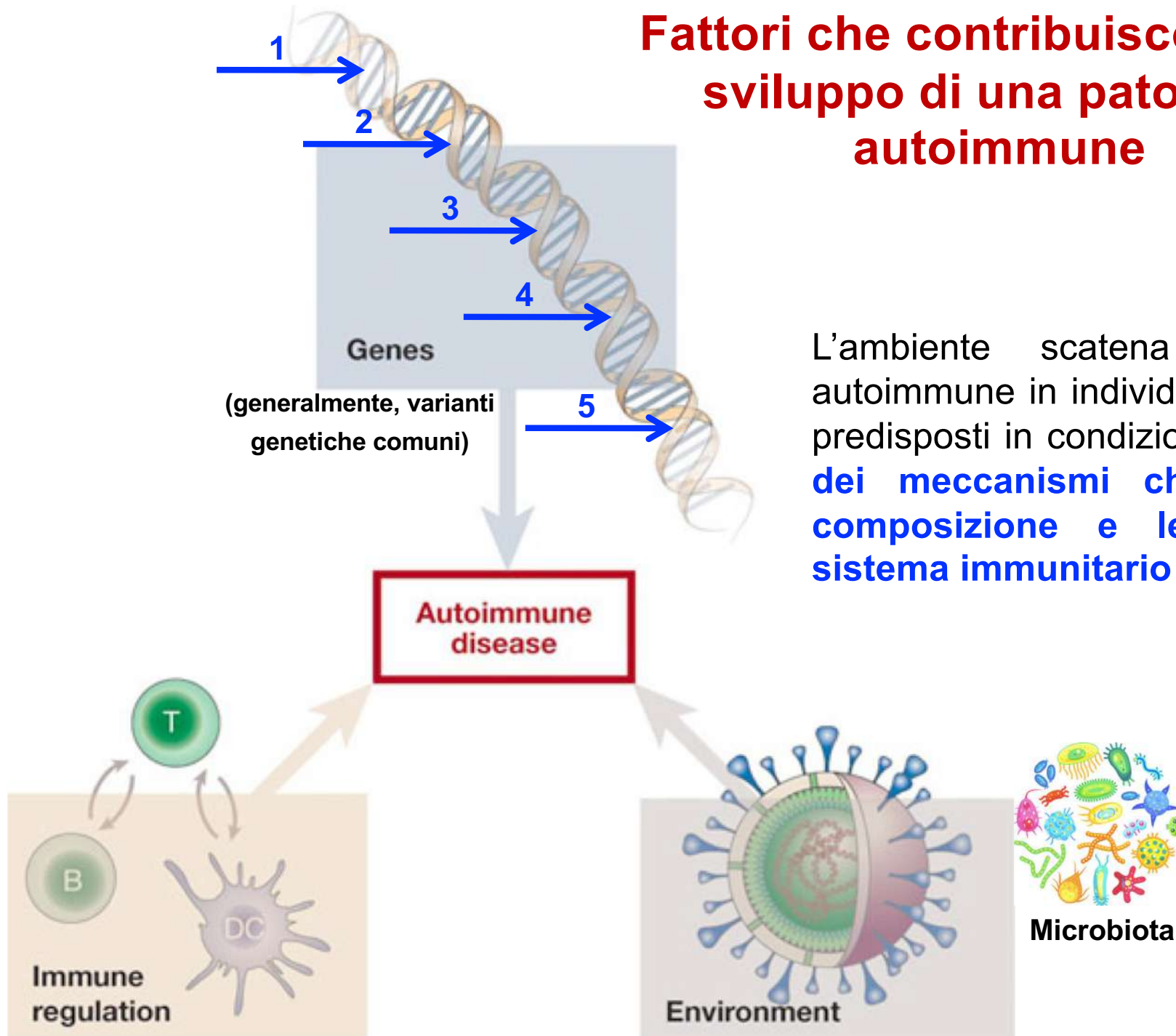


Meccanismi di tolleranza immunologica

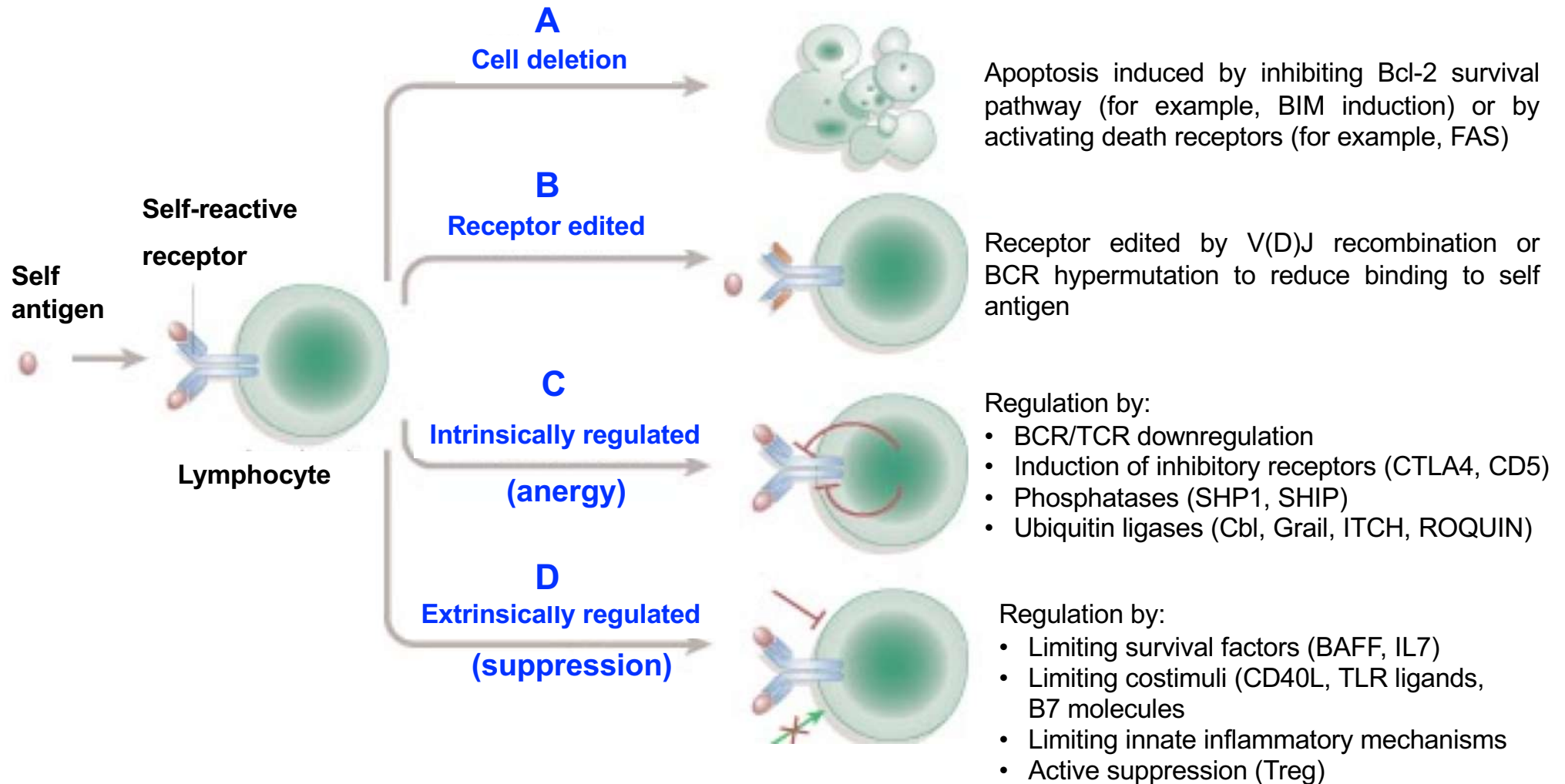


Fattori che contribuiscono allo sviluppo di una patologia autoimmune

L'ambiente scatena un processo autoimmune in individui geneticamente predisposti in condizioni di **alterazione dei meccanismi che regolano la composizione e le funzioni del sistema immunitario**



Strategie cellulari per contrastare l'effetto di recettori autoreattivi a vari stadi del differenziamento linfocitario B o T



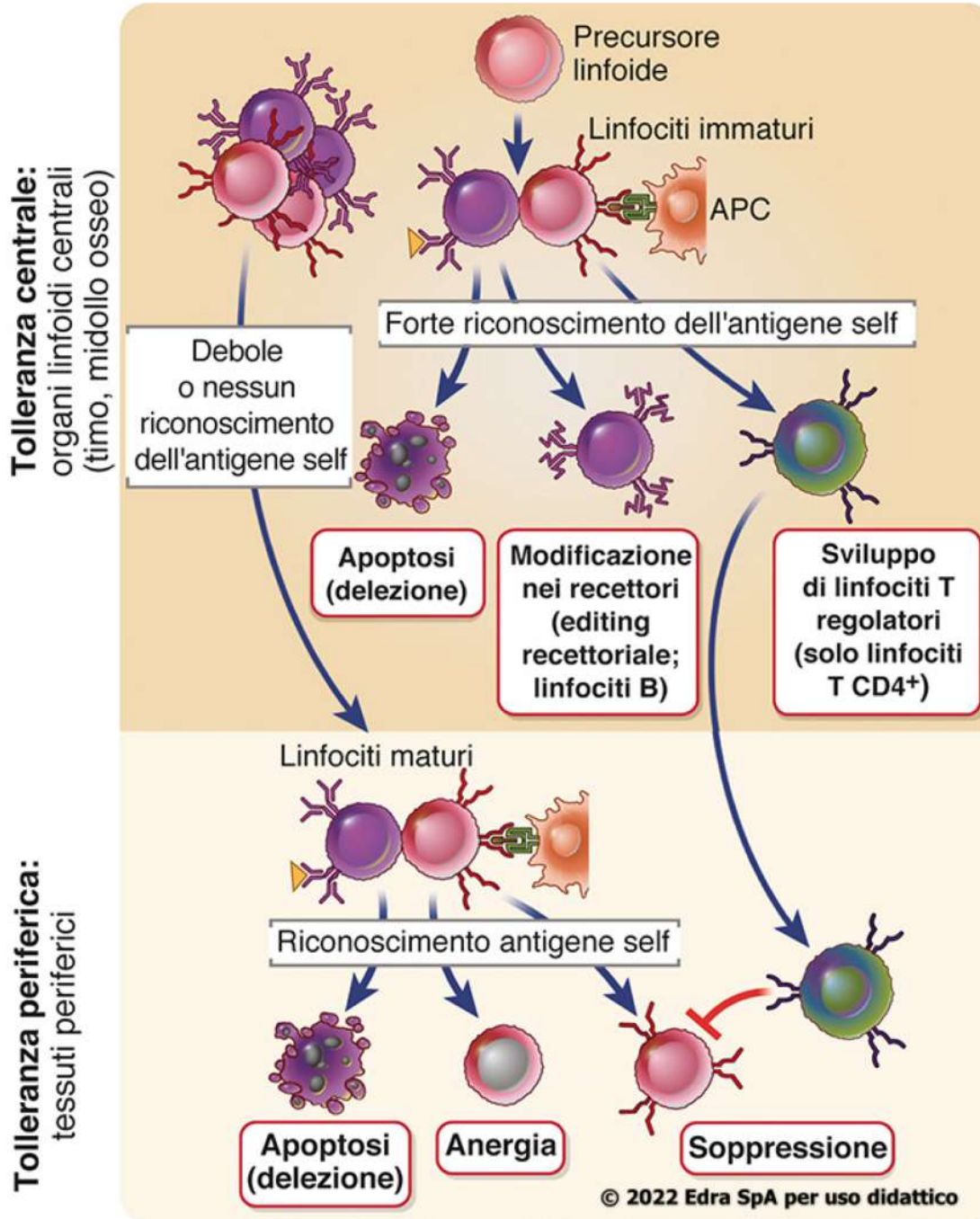
A. The cell is deleted through induction of cell death.

B. The receptor is edited to one that is less self-reactive.

C. Biochemical or gene-expression changes intrinsically dampen the self-reactive receptor's ability to activate the cell.

D. The ability of self-reactive cells or antibody to cause autoimmunity is limited by using extrinsic suppression and by limiting essential growth factors, costimuli and inflammatory mediators.

Tolleranza centrale e periferica agli antigeni self



Nella tolleranza centrale, se i linfociti immaturi specifici per gli antigeni self incontrano l'antigene negli organi linfoidi (indicati come organi centrali nel contesto dell'induzione della tolleranza) vengono eliminati, spinti a cambiare la loro specificità (solo i linfociti B), o (nel caso dei linfociti T CD4+ a differenziarsi in linfociti regolatori (Treg).

Nella tolleranza periferica, alcuni linfociti autoreattivi possono maturare e migrare nei tessuti periferici ed essere qui inattivati o eliminati in seguito all'incontro con l'antigene self o essere inibiti dai linfociti T regolatori (Treg, tolleranza periferica).

Meccanismi che inducono tolleranza dei linfociti B ad antigeni self (autologhi)

Tolleranza centrale (B immaturi) midollo osseo

Fattori determinanti:

- natura e concentrazione dell'antigene
- affinità del BCR per gli antigeni self e conseguente intensità della trasduzione del segnale

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- revisione del recettore (editing recettoriale)
- anergia

Tolleranza periferica (B immaturi) nella milza

Linfociti B transizionali (T1; T2)

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- anergia → apoptosi per esclusione follicolare

Tolleranza periferica (B maturi) nei linfonodi, altri tessuti

Meccanismi:

- inattivazione funzionale (**anergia**) con blocco della trasduzione del segnale e apoptosi (**delezione**) per ripetuta esposizione all'antigene self in assenza di fattori di crescita, segnali di costimolazione da parte di linfociti T specifici e/o di cellule dell'immunità innata. Ruolo dei recettori inibitori (FcγRIIB; CD22). Regolazione negativa da parte dei Treg.

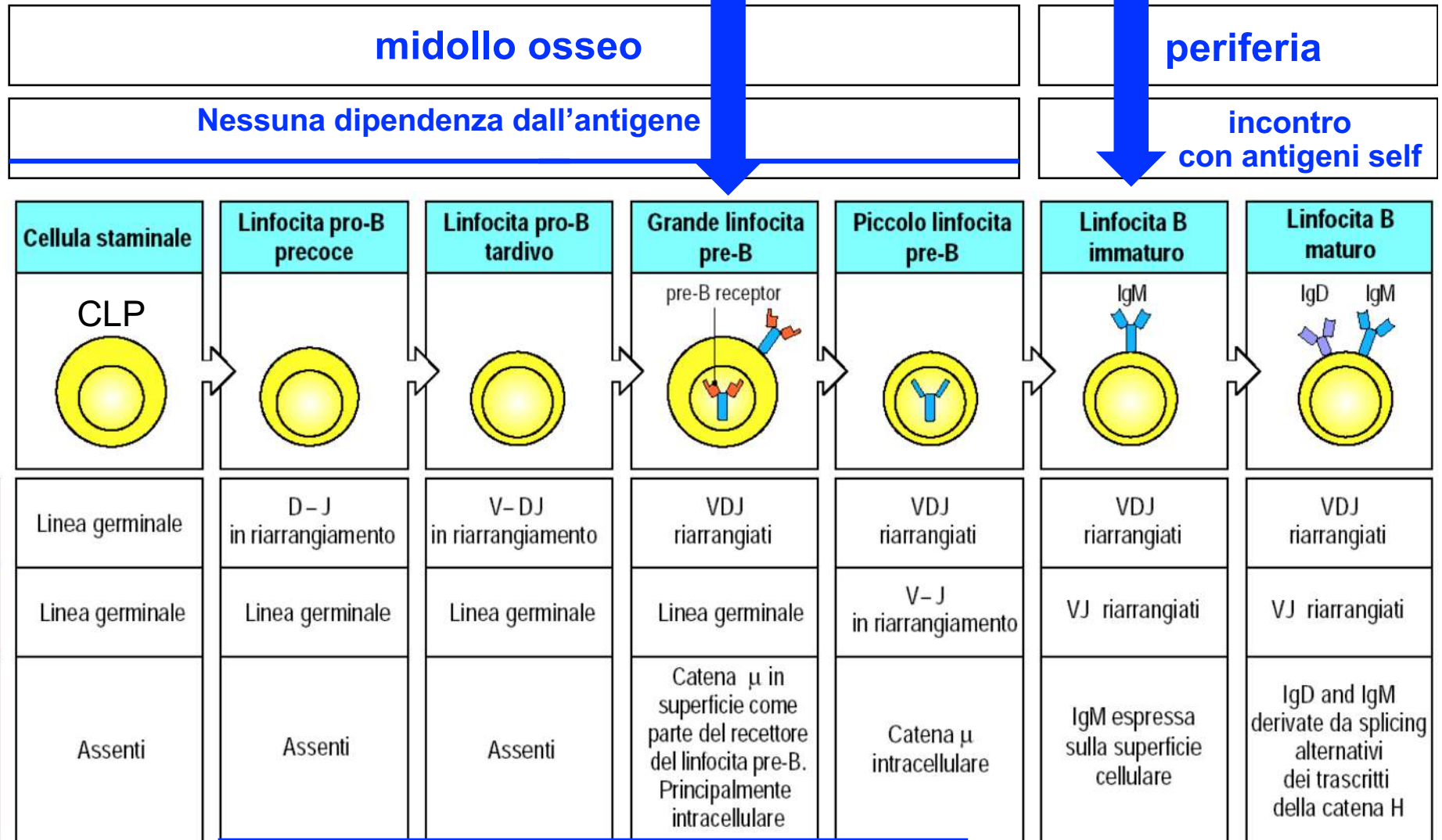
Meccanismi difettivi nelle patologie autoimmuni

Stadi di sviluppo dei linfociti B

Selezione
positiva e negativa

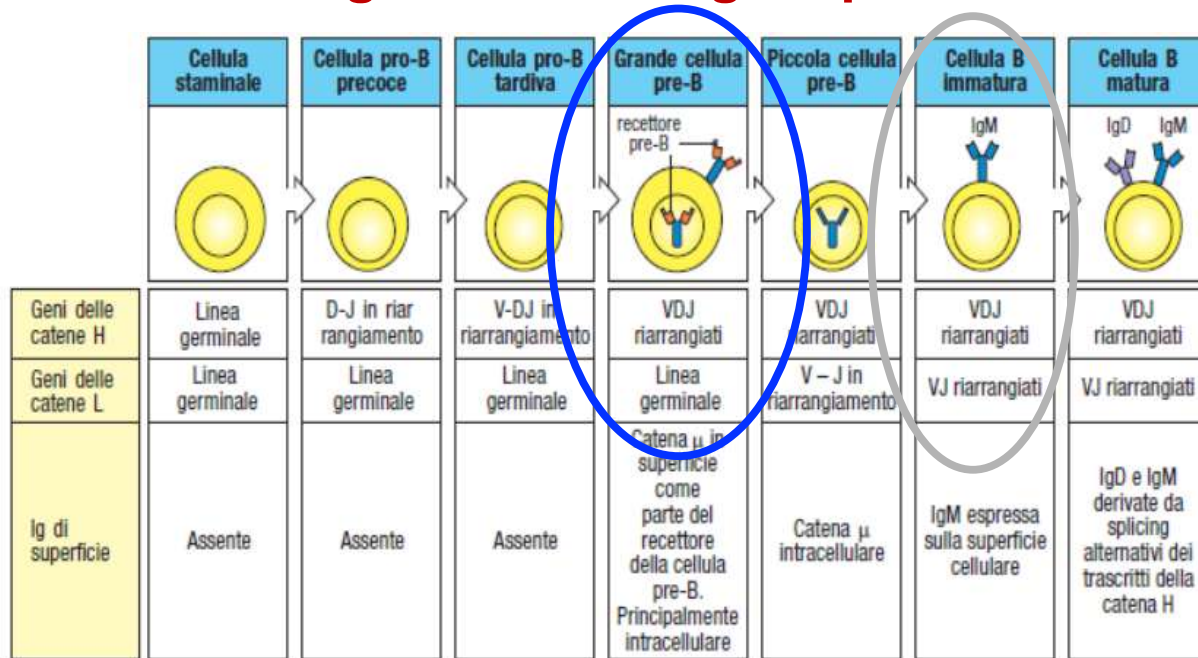
(I checkpoint)

(II checkpoint)



Obiettivo: riarrangiamento produttivo

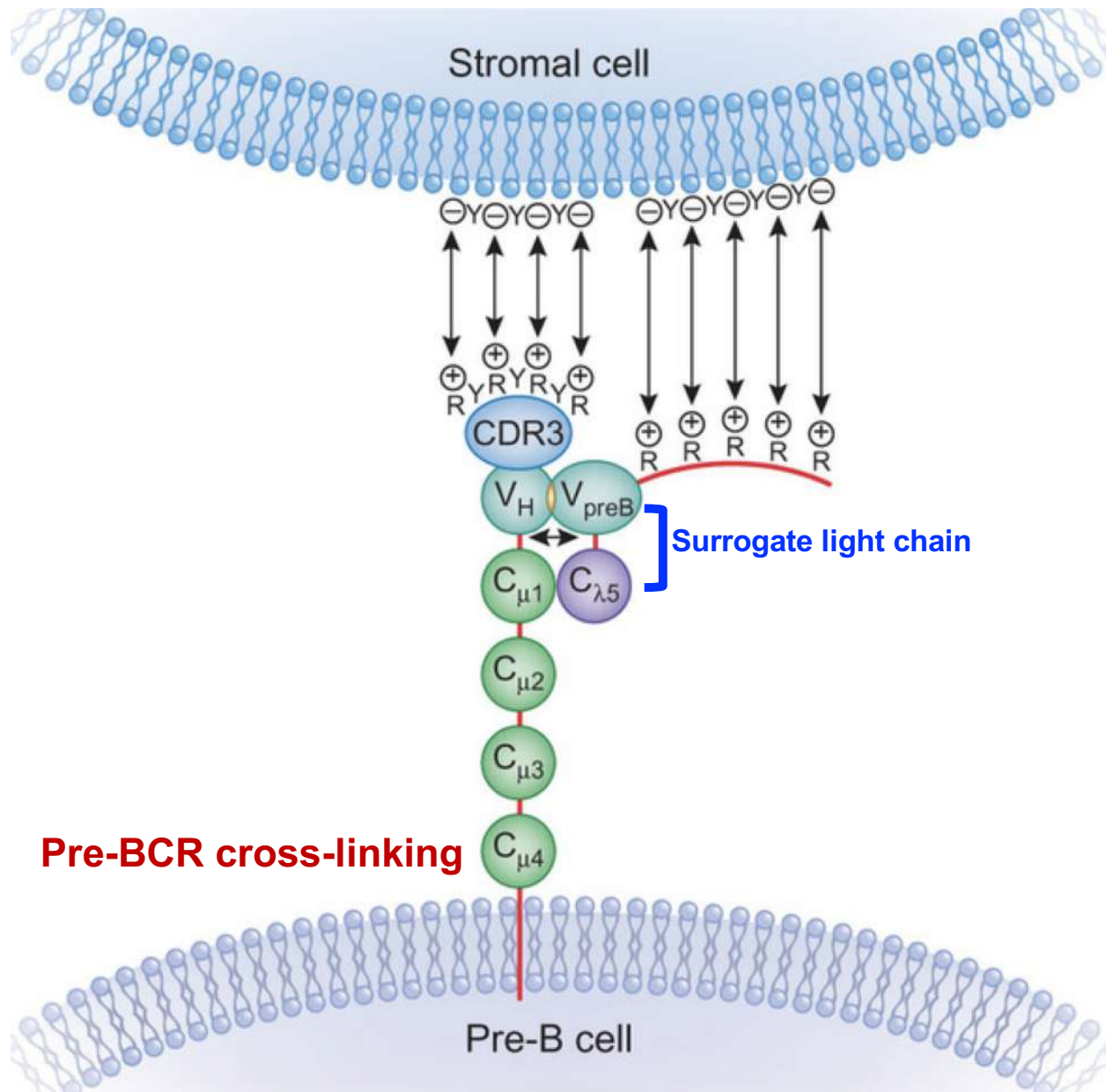
Tempistica di espressione di proteine coinvolte nello sviluppo dei linfociti B e nel riarrangiamento dei geni per i recettori BCR



Proteina	Funzione
RAG-1	Ricombinasi specifiche linea linfocite
RAG-2	
TdT	Aggiunta dei nucleotidi N
$\lambda 5$	Surrogati della catena leggera
VpreB	
Ig α	Trasmissione del segnale
Ig β	
CD45R	
Btk	
CD19	
Kit	Recettori fattori di crescita
IL-7R	
CD43	Non definita
CD24	
BP-1	

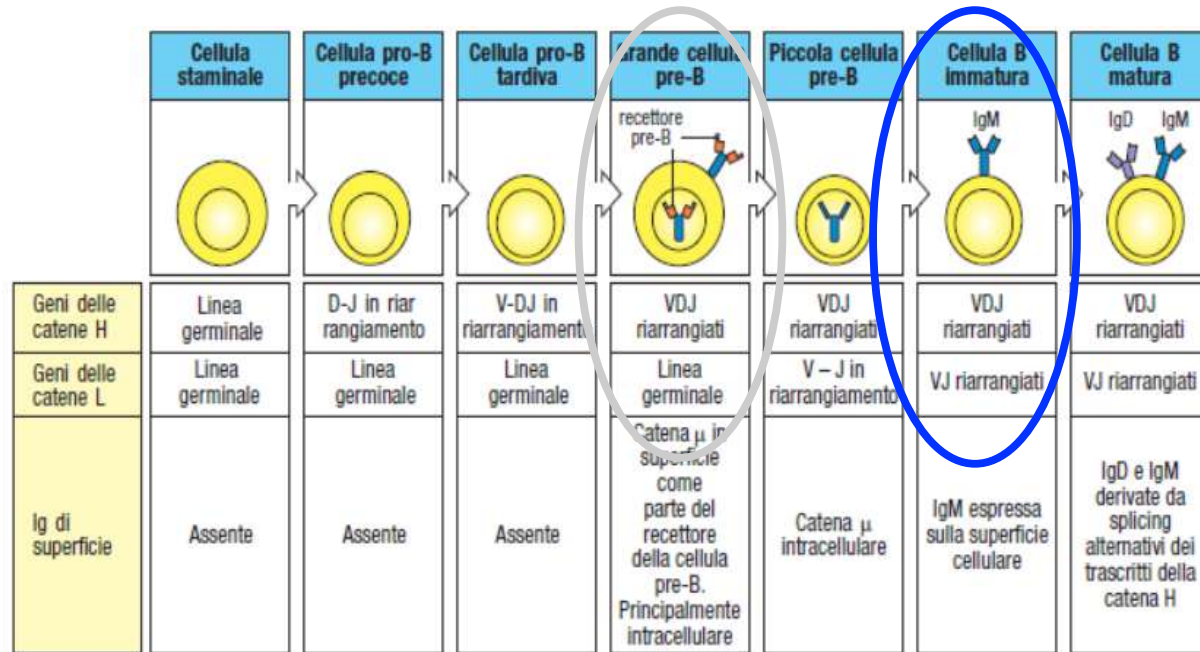
Primo checkpoint per un linfocita pre-B

Processo che può essere difettivo in SLE e RA



In the pre-BCR, the V_H domain of the μ -chain associates with the V_{pre-B} subunit of the **surrogate light chain** through classical V_H-V_L contacts (horizontal arrows). The arginine-rich non-immunoglobulin portion of the $C_{\lambda 5}$ subunit of SL chain (red line) interacts with oppositely charged residues on stromal cells or with charged molecules such as DNA. These interactions cross-link pre-BCRs and induce pre-BCR signaling. Some CDR3 regions of μ -chains may contain several arginine residues and may take over the cross-linking function of the non-immunoglobulin portion of $\lambda 5$. An accumulation of tyrosine residues in CDR3 regions may function in a similar manner.

Tempistica di espressione di proteine coinvolte nello sviluppo dei linfociti B e nel riarrangiamento dei geni per i recettori BCR

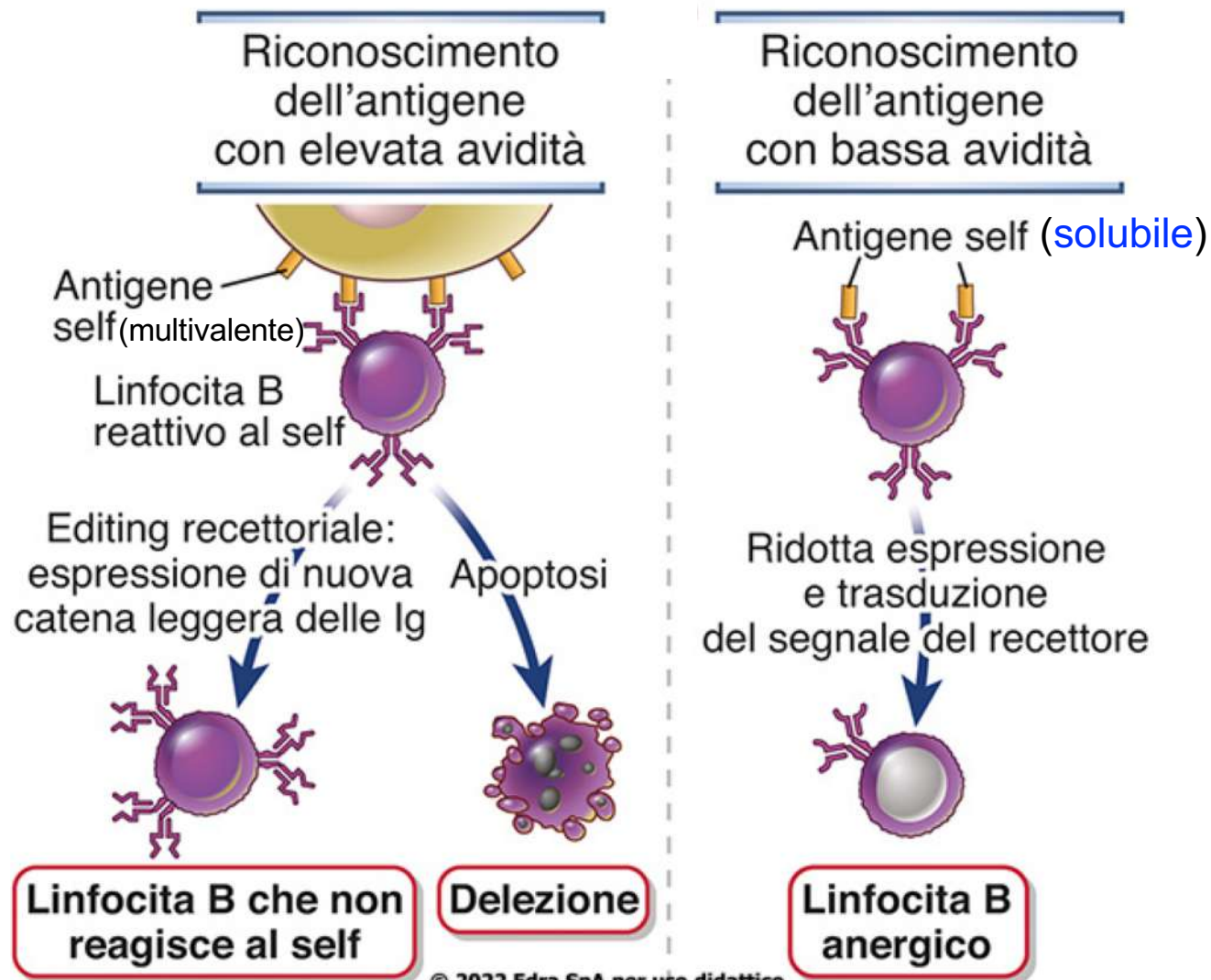


Proteina	Funzione	
RAG-1	Ricombinasi specifiche linea linfocite	
RAG-2		
TdT	Aggiunta dei nucleotidi N	
$\lambda 5$	Surrogati della catena leggera	
VpreB		
Ig α	Trasmissione del segnale	
Ig β		
CD45R		
Btk		
CD19		
Kit	Recettori fattori di crescita	
IL-7R		
CD43	Non definita	
CD24		
BP-1		
	Amino-peptidasi	

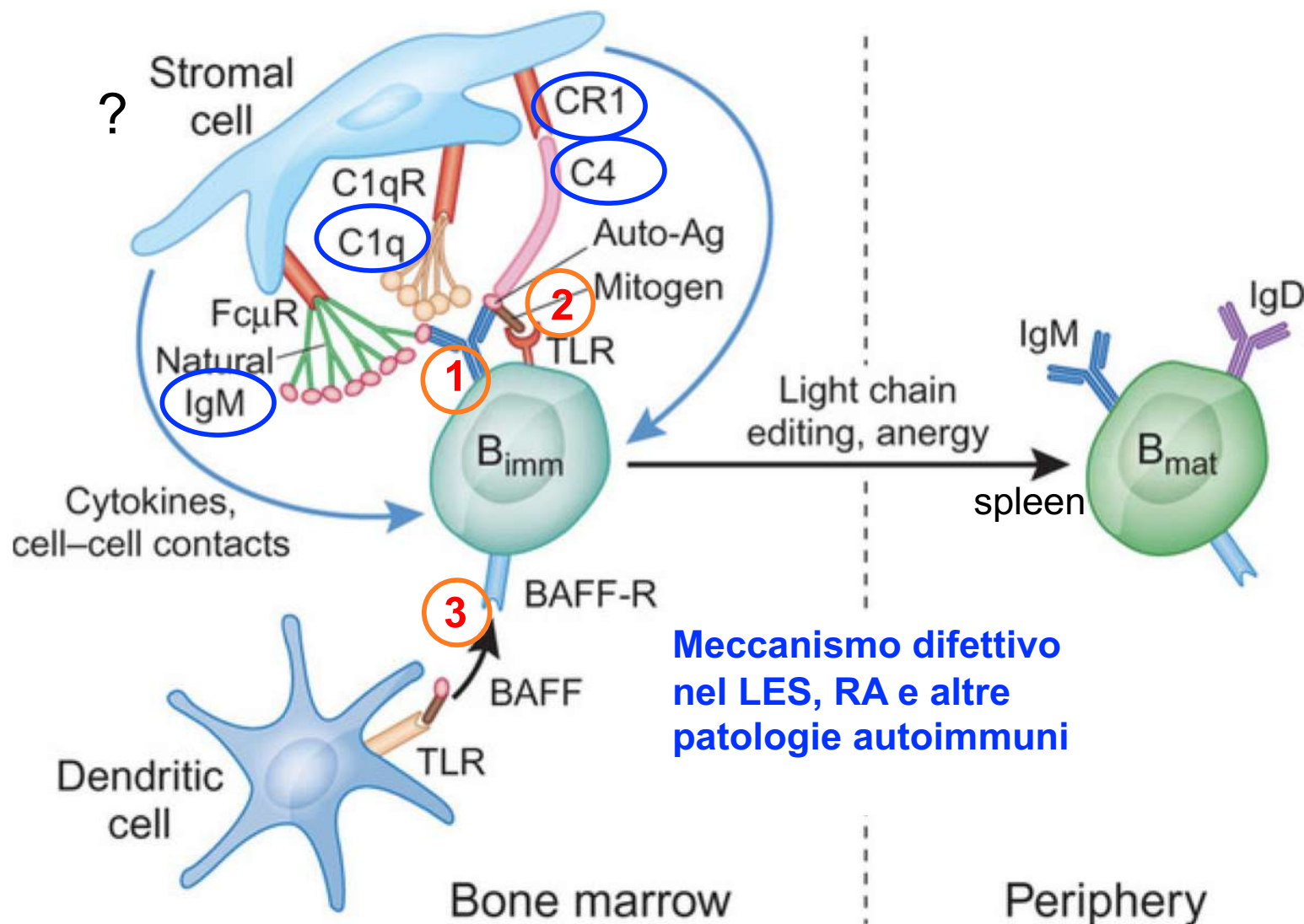
Selezione dei linfociti B immaturi che esprimono il BCR (IgM di superficie)

La natura dell'antigene self e l'affinità per il recettore determinano tre possibili esiti:

- delezione clonale
 - revisione del recettore (editing recettoriale)
 - anergia clonale
- meccanismi che riducono l'autoreattività



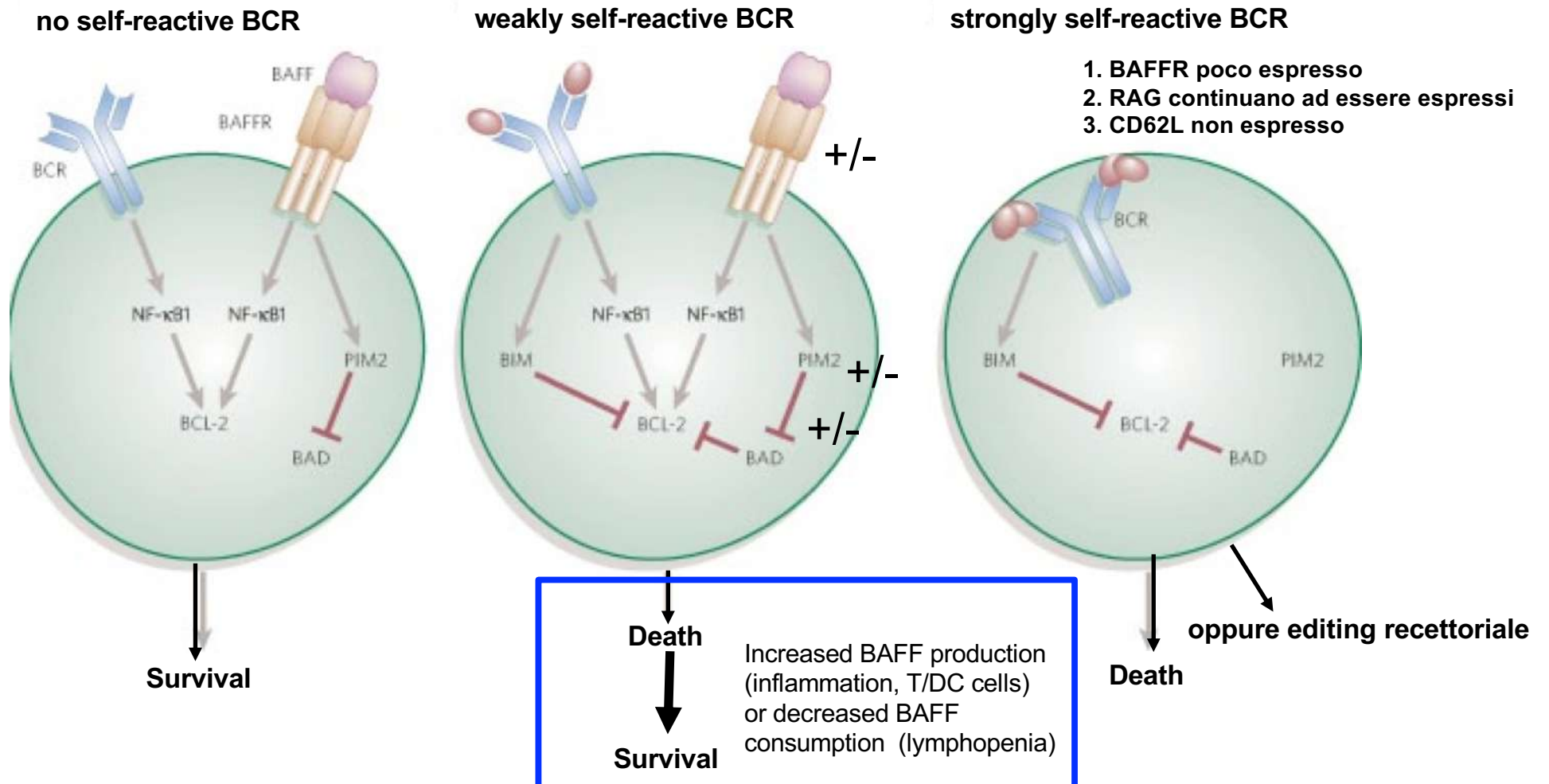
Secondo checkpoint per un linfocita B immaturo



Model of involvement of complement and natural serum IgM in B cell central tolerance. Genetic defects resulting in lupus-like autoimmune disease suggest the (hypothetical) picture in which, at the transition of immature (B_{imm}) to mature (B_{mat}) B cells, BCRs could interact with autoantigen (pink ellipses), which, in turn, would be bound by **natural serum IgM** and complement components (**C1q**, **C4**). High-avidity BCR–autoantigen (auto-Ag) interactions would induce light-chain editing, whereas low-avidity interactions would induce B cell anergy.

As-yet-unknown antigen-presenting stromal cells expressing receptors for these immune complexes would influence immature B cells through cell–cell contacts and cytokines, including B cell activating factor (BAFF), produced by dendritic cells. BAFF-R, BAFF receptor; CR1 and C1qR, complement receptors; FcR μ , IgM constant region receptor; TLR, Toll-like receptor

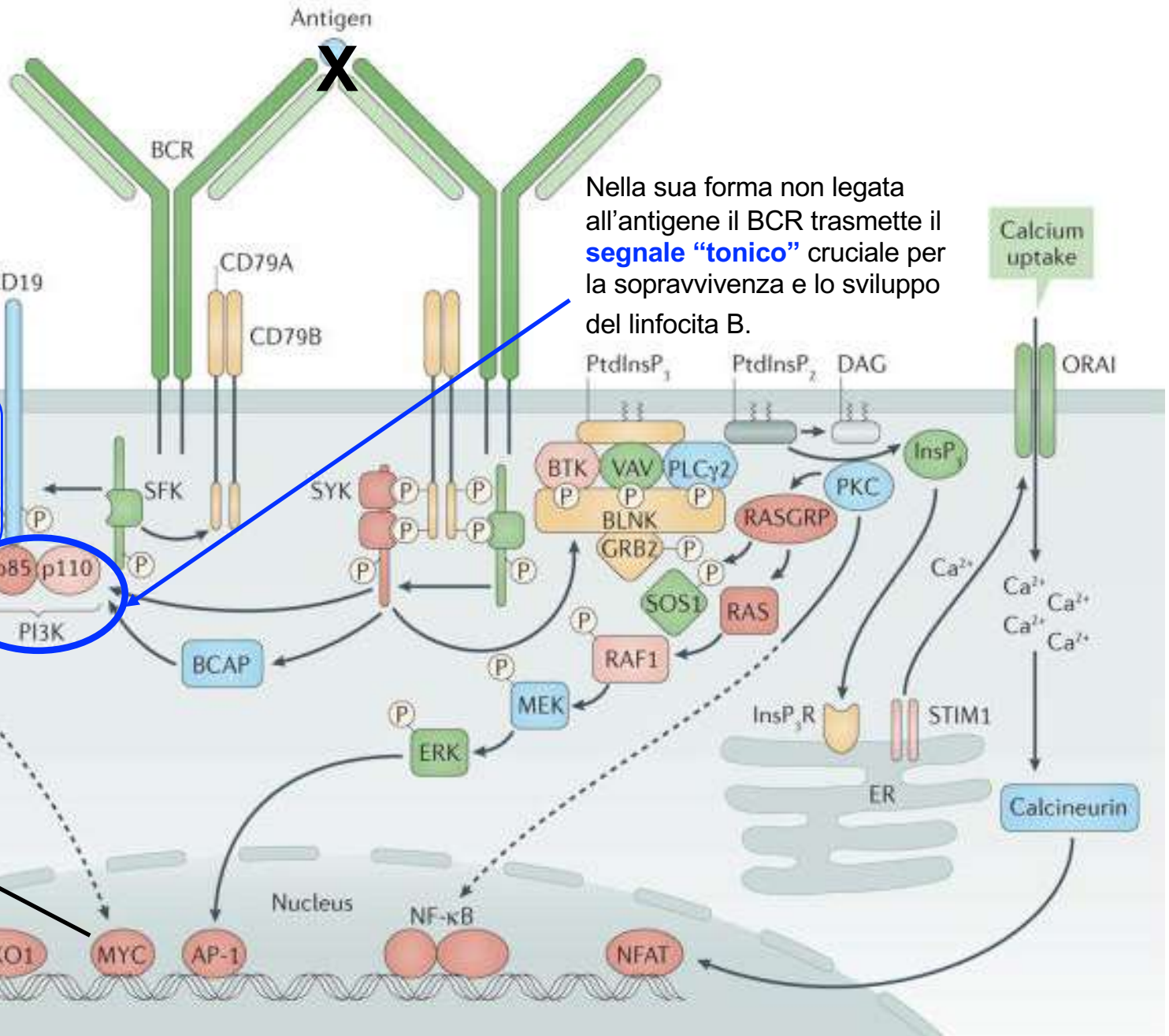
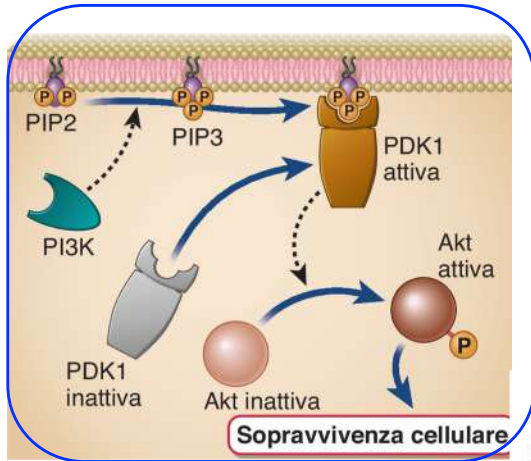
Il destino di un linfocita B autoreattivo è influenzato dall'affinità del suo BCR per l'antigene self e da fattori estrinseci



Integration of intrinsic and extrinsic apoptotic controls deletes cells with self-reactive BCRs. Three examples are shown of what is likely to be a continuum. **a**, A BCR with no self-reactivity, where BCR and BAFFR survival pathways dominate. **b**, A BCR with intermediate self-reactivity, where BCR signalling activates survival and death pathways, so that death dominates unless increased BAFF is supplied. **c**, A BCR with avid self-reactivity, where BCR internalization and maturation arrest cripples the BCR and BAFFR survival pathways, while BIM induction promotes death. BAFF=B-cell activation factor

[Anticorpi \(mAb\) antagonisti di BAFF nella cura del LES](#)

B cell receptor signalling



Nella sua forma non legata all'antigene il BCR trasmette il **segnale "tonico"** cruciale per la sopravvivenza e lo sviluppo del linfocita B.

miR 17-92
RAG
Bim

FOXO1

MYC

AP-1

NF- κ B

NFAT

B cell receptor signalling In the assembled B cell receptor (BCR), CD79A–CD79B is weakly bound by Src family kinases (SFKs). Antigen binding promotes tyrosine phosphorylation of CD79A and CD79B on their immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) Phosphorylated ITAMs recruit spleen tyrosine kinase (SYK) and upregulate its kinase activity. CD19 functions as a BCR co-receptor, leading to tyrosine phosphorylation within YXXM motifs in the cytoplasmic tail of CD19 that recruit the p85 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) (left). PI3K activation mediated through this pathway or by the adaptor protein B cell adaptor for PI3K (BCAP) mediates phosphorylation of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PtdInsP₂), generating phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PtdInsP₃), which recruits AKT, 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1), Bruton's tyrosine kinase (BTK) and other enzymes that are essential for signal propagation.

In a distinct pathway (right), B cell linker protein (BLNK) functions as a scaffold and substrate for SYK- and SFK-mediated phosphorylation, promoting the recruitment of phospholipase C γ 2 (PLC γ 2), BTK, VAV guanine nucleotide exchange factor proteins¹ and growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2). Activated PLC γ 2 hydrolyses PtdInsP₂ to diacylglycerol (DAG) and inositol-1,4,5-trisphosphate (InsP₃), which promotes Ca²⁺ mobilization through the InsP₃ receptor (InsP₃R) and opening of the plasma membrane Ca²⁺ channel ORAI. DAG recruits protein kinase C (PKC) isoforms and RAS guanyl-releasing proteins (RASGRPs).

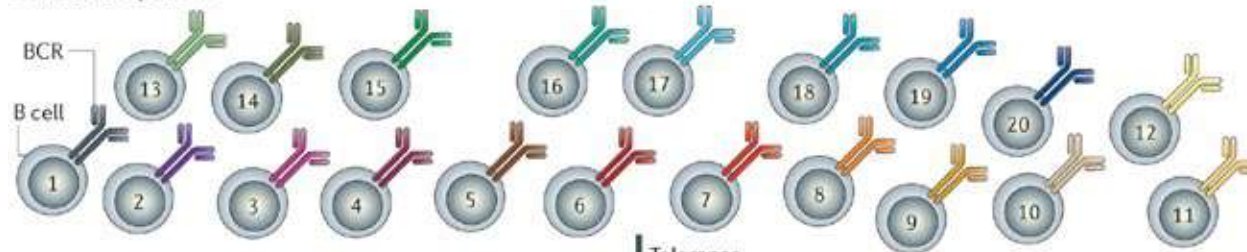
During positive selection of immature B cells, AKT activity suppresses forkhead box protein O1 (FOXO1) nuclear localization, which turns off recombination-activating gene (RAG) expression, and increases production of the transcription factor MYC, which (together with AKT) promotes cell survival.

Another BCR-triggered pathway involves the guanine nucleotide exchange factor son of sevenless 1 (SOS1), the small GTPase RAS, the serine kinase RAF1, MAPK/ERK kinase (MEK) and extracellular signal-regulated kinases (ERKs). Ca²⁺ mobilization through InsP₃R and ORAI promotes the activation of calcineurin and the nuclear localization of nuclear factor of activated T cells (NFAT). PKC activation promotes activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B). **PI3K and its downstream activities seem to be promoted in immature B cells by the unligated BCR**, whereas BCR ligation activates the BLNK pathway transiently. This leads to BCR internalization and reduced signalling through both pathways, and drives RAG expression, developmental arrest and cell starvation. AP-1, activator protein 1; ER, endoplasmic reticulum; PTEN, phosphatase and tensin homologue; STIM1, stromal interaction molecule 1.

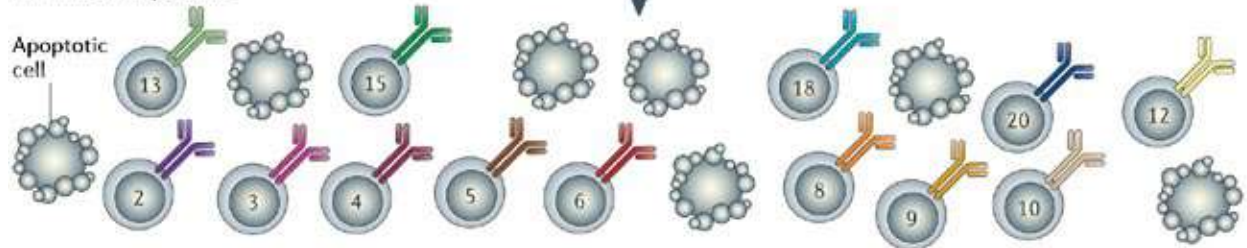
Tolleranza centrale dei linfociti B: meccanismi alternativi di selezione

a Clonal selection

Generated repertoire



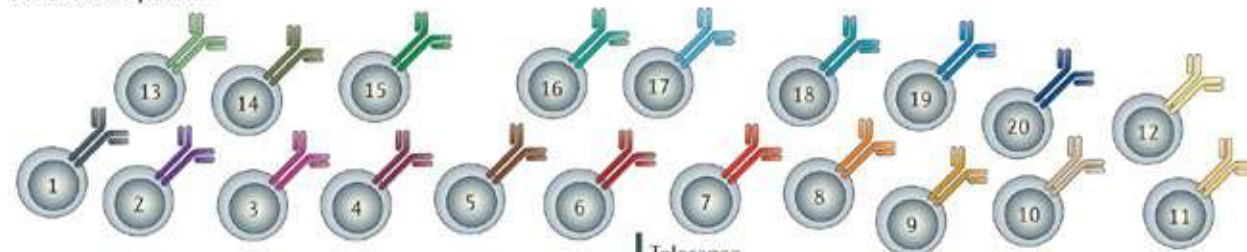
Pre-immune repertoire



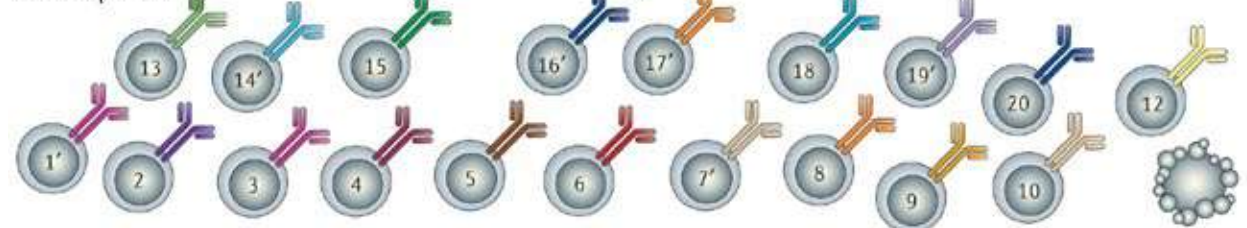
delezione clonale

b Receptor selection

Generated repertoire

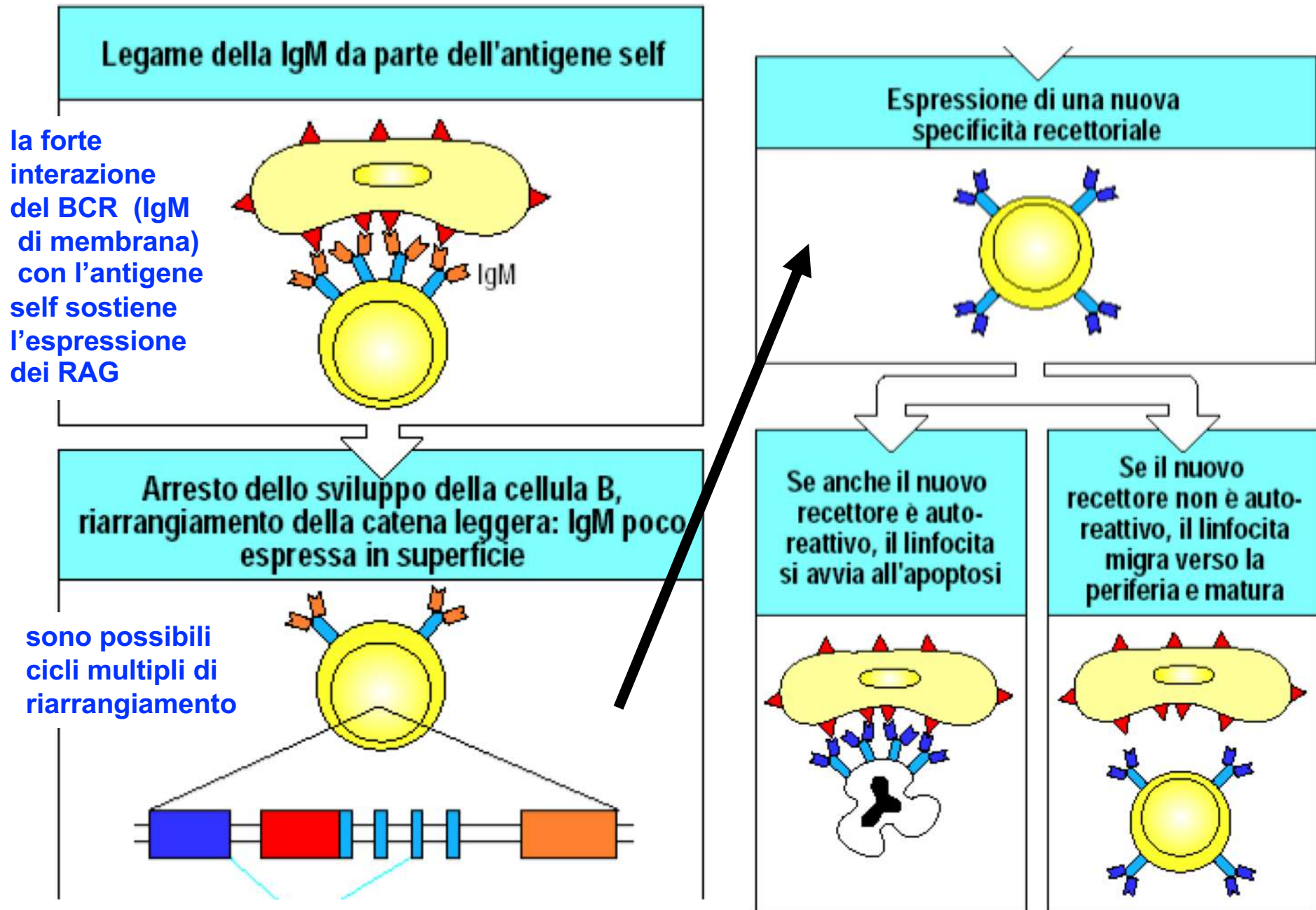


Edited repertoire

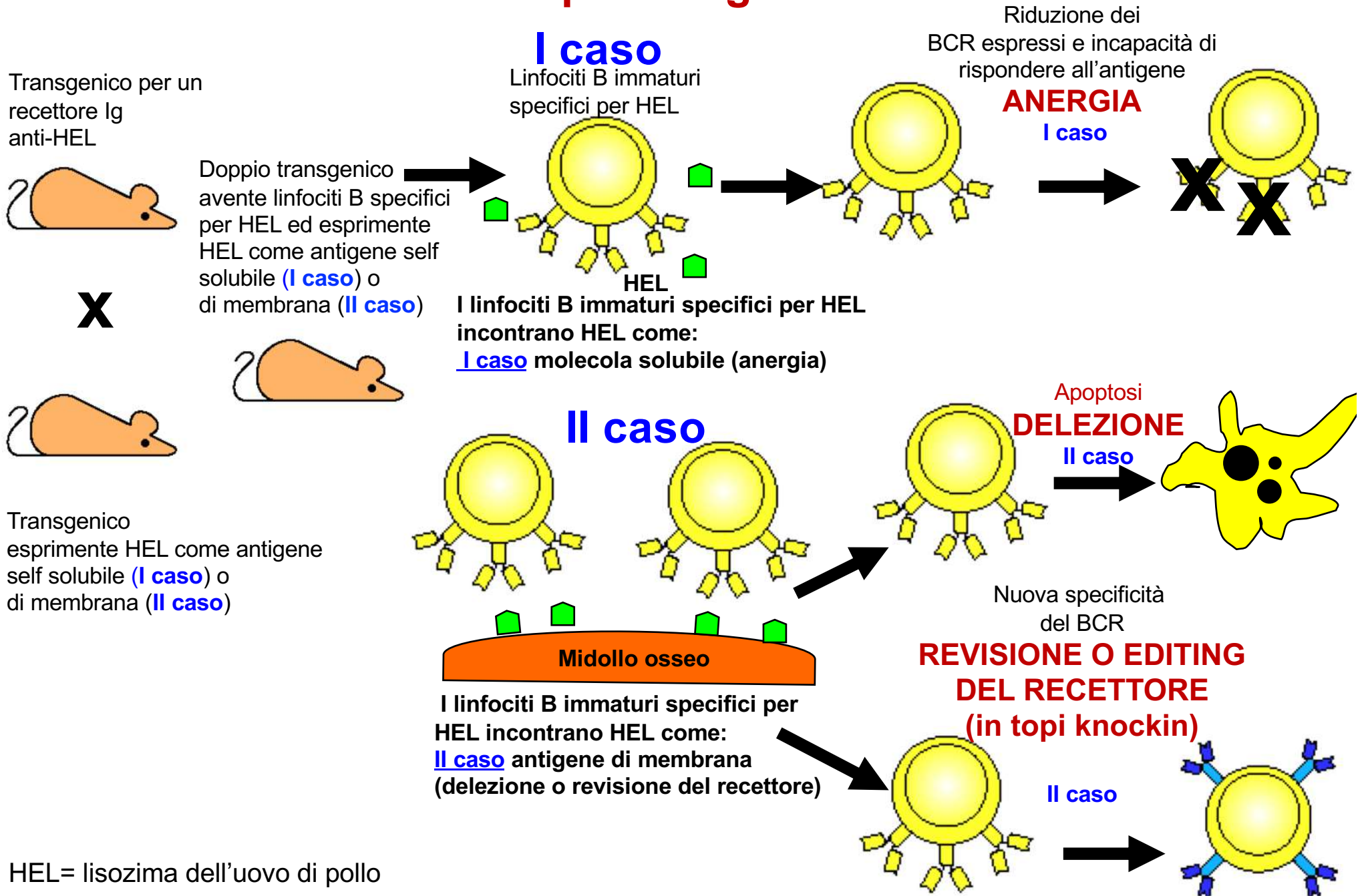


editing recettoriale

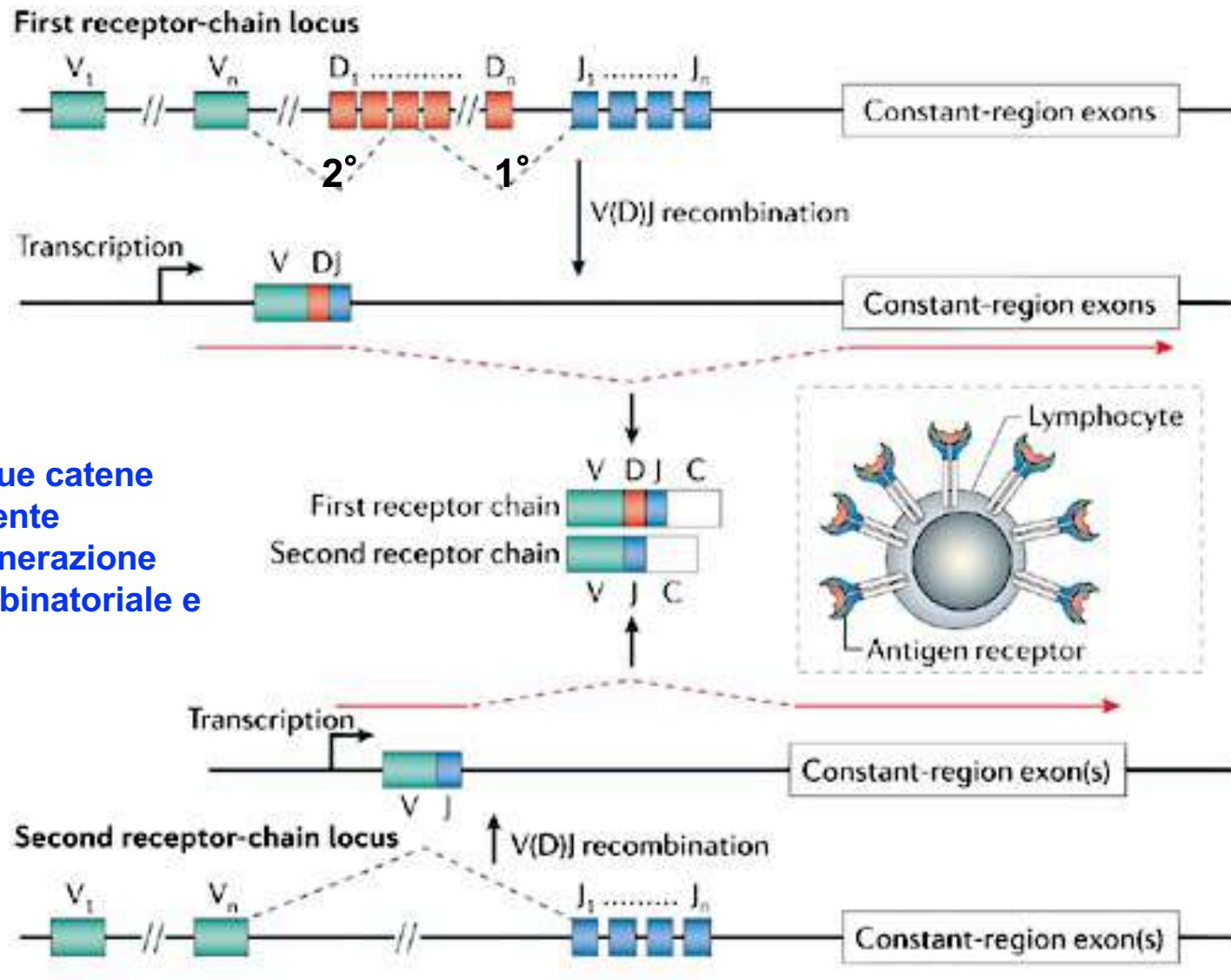
Recupero di linfociti B autoreattivi per “editing recettoriale” ovvero per sostituzione della catena leggera



Modello di studio della tolleranza centrale dei linfociti B in topi transgenici



Schema di ricombinazione V(D)J per l'assemblaggio dei geni del recettore dei linfociti B

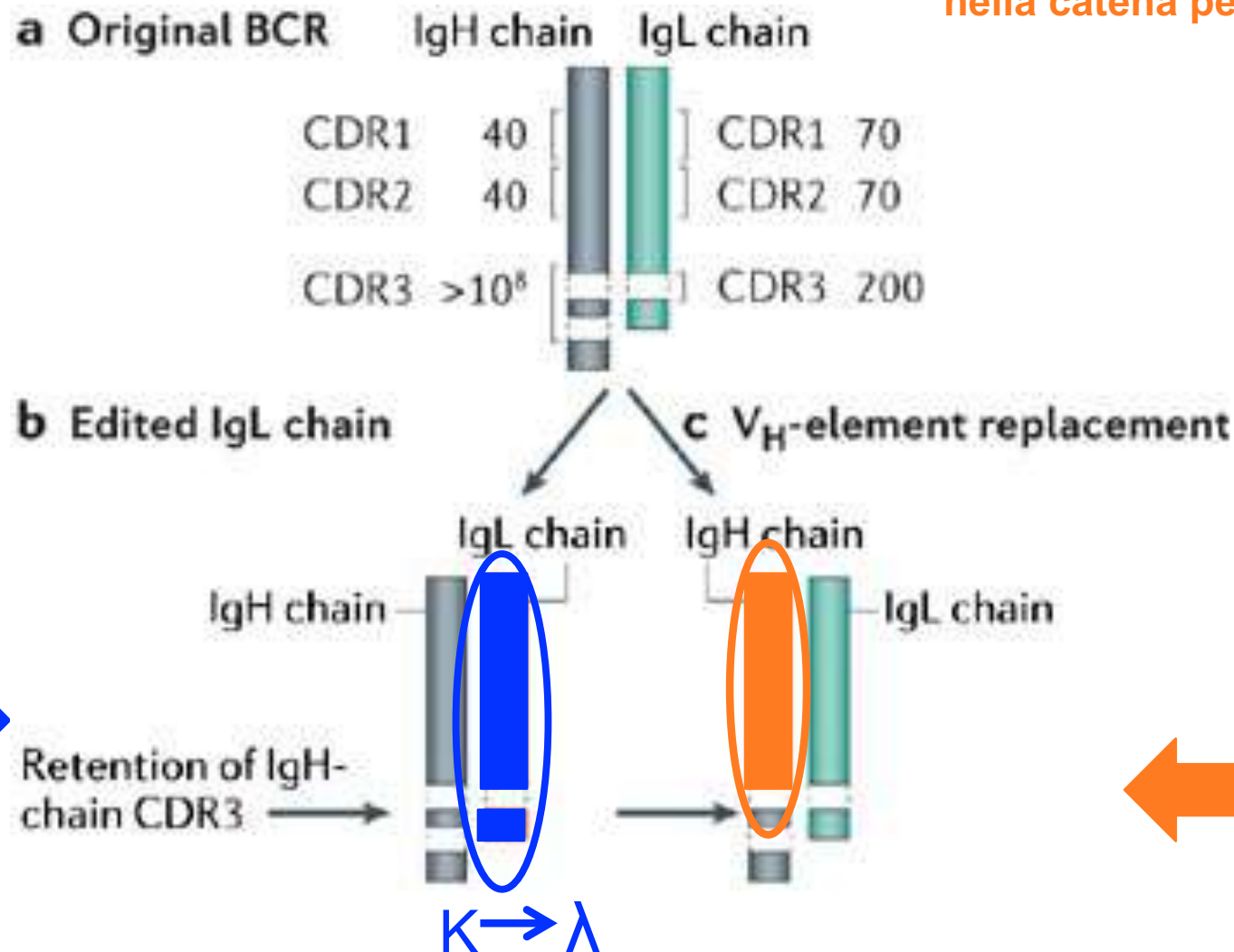


Asimmetria delle due catene recettoriali e differente contributo nella generazione della diversità combinatoriale e giunzionale

La revisione del recettore dei linfociti B (BCR) autoreattivo si può avere per un meccanismo di:

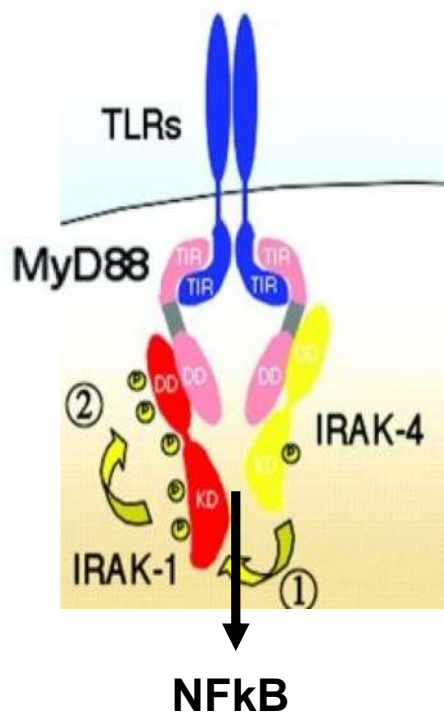
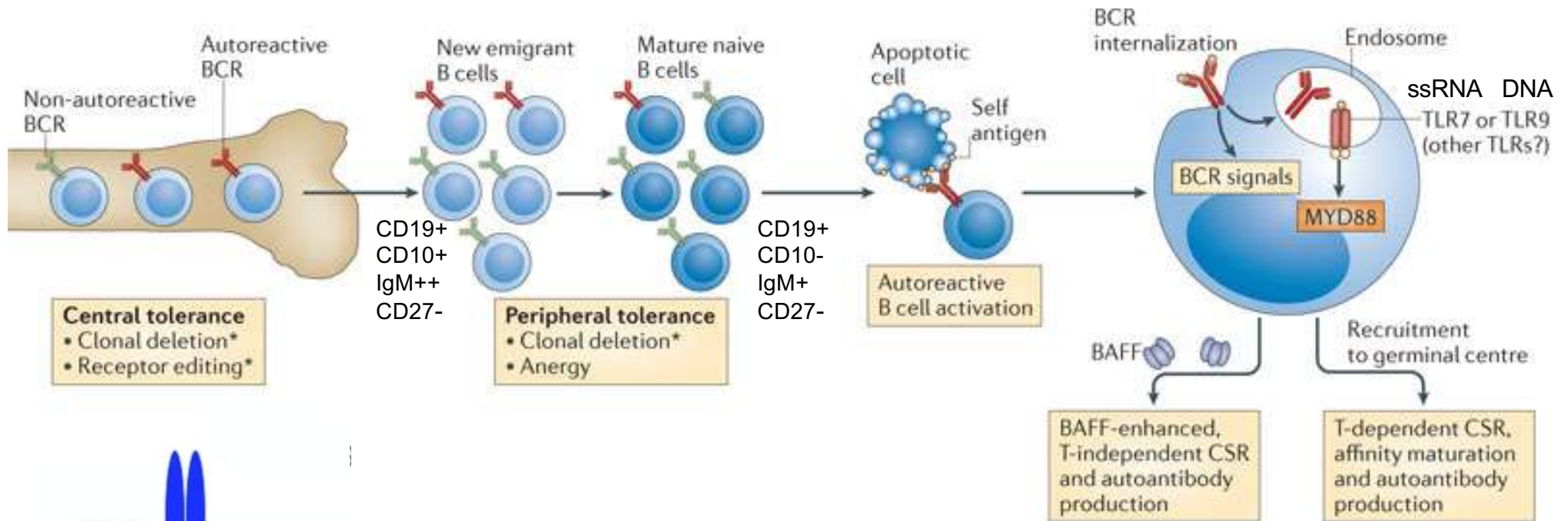
1) editing della catena leggera

2) sostituzione del segmento V_H nella catena pesante



Linfociti B con catene λ sono andati incontro ad editing recettoriale

The role of TLR signalling in B cell tolerance and autoimmunity



B cell development frequently results in the generation of autoreactive B cells.

Although the mechanisms remain to be determined, signalling through MYD88 may have an impact on tolerance mechanisms, **as greater autoreactivity is noted in both new emigrant and mature naive B cell populations in patients with inborn errors in MYD88, IL-1R-associated kinase 4 (IRAK4) or UNC93B.**

*A role for MYD88 in these processes has been implicated in human studies.

Autoreactive B cells are removed at distinct checkpoints in the bone marrow (central tolerance) and periphery (peripheral tolerance) via a combination of mechanisms, including B cell clonal deletion, receptor editing and functional anergy.

Although the mechanisms remain to be determined, signalling through myeloid differentiation primary-response protein 88 (MYD88) may have an impact on tolerance mechanisms, **as greater autoreactivity is noted in both new emigrant and mature naive B cell populations in patients with inborn errors in MYD88**, IL-1R-associated kinase 4 (IRAK4) or UNC93B. Despite intact tolerance mechanisms, autoreactive B cells also enter the mature compartment in healthy individuals. Mouse models have demonstrated the **crucial importance of dual B cell receptor (BCR) and Toll-like receptor (TLR) signalling** in the activation of autoreactive B cells. Antigen receptors on DNA- or RNA-reactive B cells can be engaged either directly by self antigens on the surface of apoptotic cells and apoptotic debris or indirectly by self antigens on antigen-presenting cells in the context of MHC class II molecules (not shown). Following engagement, BCR internalization shuttles DNA- or RNA-associated antigens to TLR7- and TLR9-containing intracellular compartments, resulting in MYD88-dependent B cell activation. The potential requirement for additional TLRs in activating autoreactive B cells with different specificities has not yet been addressed. Activated autoreactive B cells either undergo T-independent class-switch recombination (CSR) and produce autoantibodies (processes that are enhanced by B cell-activating factor (BAFF)), or recruit autoreactive T cells to germinal centres, where the autoreactive B cells undergo T-dependent CSR and affinity maturation and produce pathogenic autoantibodies.

Genes and proteins implicated in B cell central tolerance and receptor editing

Gene	Model	Comment
<i>ADA</i>	Human	Deficiency hinders tolerance
<i>AICDA</i>	Human and mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>Bcl2</i>	Mouse	Enforced expression hinders tolerance
<i>Bim</i> (also known as <i>Bcl2l11</i>)	Mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>Blnk</i>	Mouse	Deficiency hinders editing
<i>BTK</i>	Human and mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>Cbl</i> and <i>Cblb</i>	Mouse	Deficiency promotes autoimmunity
<i>CD19</i>	Human and mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>Cd45</i>	Mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>CIN85</i> (also known as <i>SH3KBP1</i>)	Human cell line	Knockdown promotes B cell survival
<i>Fkbp11</i>	Mouse	Overexpression hinders tolerance
<i>Gadd45a</i>	Mouse	Deficiency hinders editing
<i>Hcls1</i> (encodes HS1)	Mouse cell line	Deficiency hinders apoptosis
<i>IRAK4</i>	Human	Deficiency hinders tolerance
<i>Irf4</i>	Mouse	Deficiency hinders editing
<i>Itpkb</i>	Mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>mir-148a</i>	Mouse	Overexpression hinders deletion
<i>miR-17~92</i>	Mouse	Overexpression hinders deletion
<i>Myc</i>	Mouse	Knockdown hinders positive selection
<i>MYD88</i>	Human	Deficiency hinders tolerance
<i>Nfkb</i> (also known as <i>Rela</i>)	Mouse	Inhibition hinders tolerance
<i>Nras</i>	Mouse	Constitutive activity drives positive selection
<i>Pik3cd</i> (encodes p110δ)	Mouse	Deficiency hinders positive selection
<i>Pik3ca</i> (encodes p110α)	Mouse	Constitutive activity drives positive selection
<i>Pik3r1</i> (encodes p85α)	Mouse	Deficiency hinders positive selection
<i>Plcg2</i>	Mouse	Deficiency hinders editing
<i>Prkcd</i> (encodes PKCδ)	Mouse	Deficiency hinders deletion
<i>Pten</i>	Mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>PTPN22 T</i>	Human	Polymorphism hinders tolerance
<i>Raf1</i>	Mouse	Constitutive activity suppresses editing
<i>RAG1</i>	Human	Partial deficiency hinders tolerance
<i>Rasgrp1</i>	Mouse	Deficiency hinders tolerance
<i>Rasgrp1</i> or <i>Rasgrp3</i>	Mouse	Deficiency hinders apoptosis
<i>Syk</i>	Mouse	Deficiency hinders positive selection
<i>Syk</i> and <i>Zap70</i>	Mouse	Double deficiency hinders positive selection
<i>TAC1</i> (also known as <i>TNFRSF13B</i>)	Human	Mutation hinders tolerance Mutation hinders tolerance
<i>UNC93B</i>	Human	Deficiency hinders tolerance

ADA, adenosine deaminase; *AICDA*, activation-induced cytidine deaminase; *Bcl2*, B cell leukaemia/lymphoma 2; *Blnk*, B cell linker; *BTK*, Bruton's tyrosine kinase; *CIN85*, CBL-interacting protein of 85 kDa; *Fkbp11*, FK506-binding protein 11; *Gadd45a*, growth arrest and DNA-damage-inducible 45 alpha; *Hcls1*, haematopoietic cell-specific Lyn substrate 1; *IRAK4*, interleukin-1 receptor-associated kinase 4; *Irf4*, interferon regulatory factor 4; *Itpkb*, inositol-1,4,5-trisphosphate 3-kinase B; *mir-148a*, microRNA-148a; *miR-17~92*, microRNA cluster 17~92; *MYD88*, myeloid differentiation primary response 88; *Nfkb*, nuclear factor kappaB; *Pik3cd*, phosphoinositide 3-kinase catalytic delta polypeptide; *Pik3ca*, phosphoinositide 3-kinase catalytic alpha polypeptide; *Pik3r1*, phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit polypeptide 1; *Plcg2*, phospholipase C gamma 2; *Prkcd*, protein kinase C delta; *Pten*, phosphatase and tensin homologue; *PTPN22 T*, R620W allele of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22; *RAG1*, recombination-activating gene 1; *Rasgrp1*, RAS guanyl-releasing protein 1; *Syk*, spleen tyrosine kinase; *Zap70*, zeta-chain-associated protein of 70 kDa; *TAC1*, transmembrane activator and CAML interactor

Meccanismi che inducono tolleranza dei linfociti B ad antigeni self (autologhi)

Tolleranza centrale (B immaturi) midollo osseo

Fattori determinanti:

- natura e concentrazione dell'antigene
- affinità del BCR per gli antigeni self e conseguente intensità della trasduzione del segnale

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- revisione del recettore (editing recettoriale)
- anergia

Tolleranza periferica (B immaturi) nella milza

Linfociti B transizionali (T1; T2)

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- anergia → apoptosi per esclusione follicolare

Tolleranza periferica (B maturi) nei linfonodi, altri tessuti

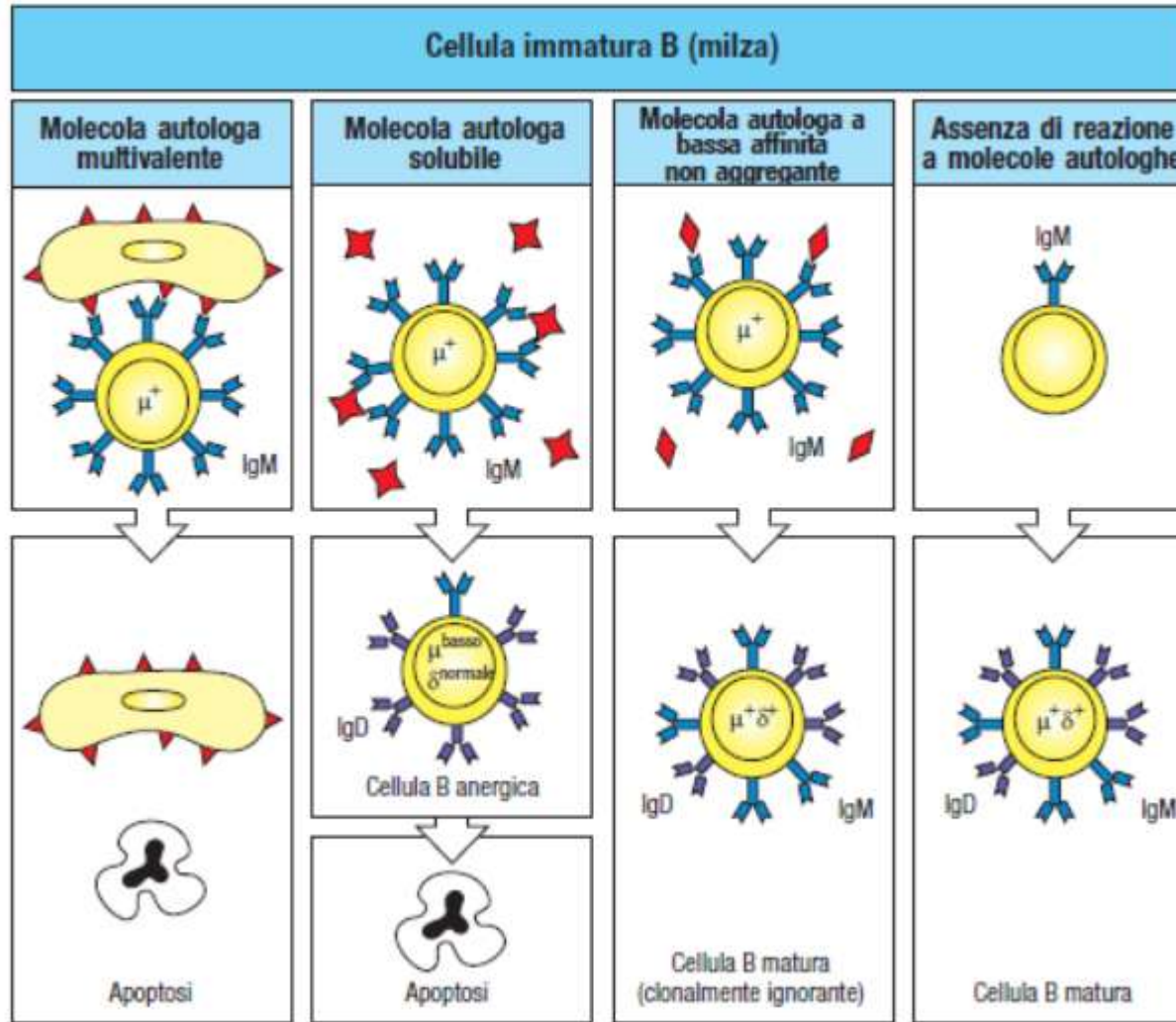
Meccanismi:

- inattivazione funzionale (anergia) con blocco della trasduzione del segnale e apoptosi (delezione) per ripetuta esposizione all'antigene self in assenza di fattori di crescita, segnali di costimolazione da parte di linfociti T specifici e/o di cellule dell'immunità innata. Ruolo dei recettori inibitori (FcγRIIB; CD22). Regolazione negativa da parte dei Treg.

Meccanismi difettivi nelle patologie autoimmuni

Tolleranza periferica nella milza

Cellule B transizionali (B immaturi)= T1 e T2

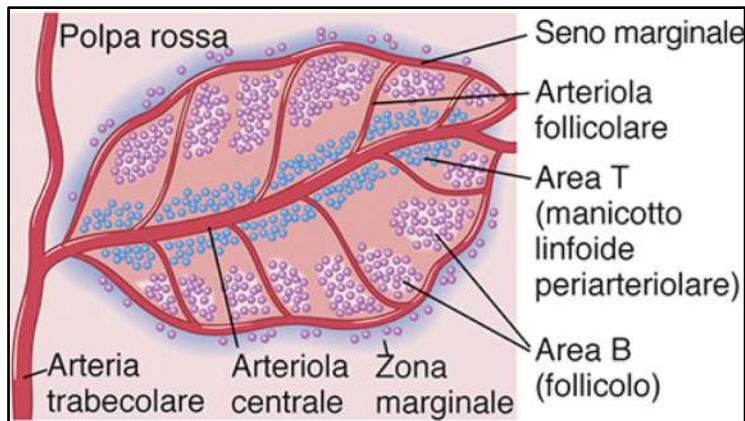


(Via mitocondriale)

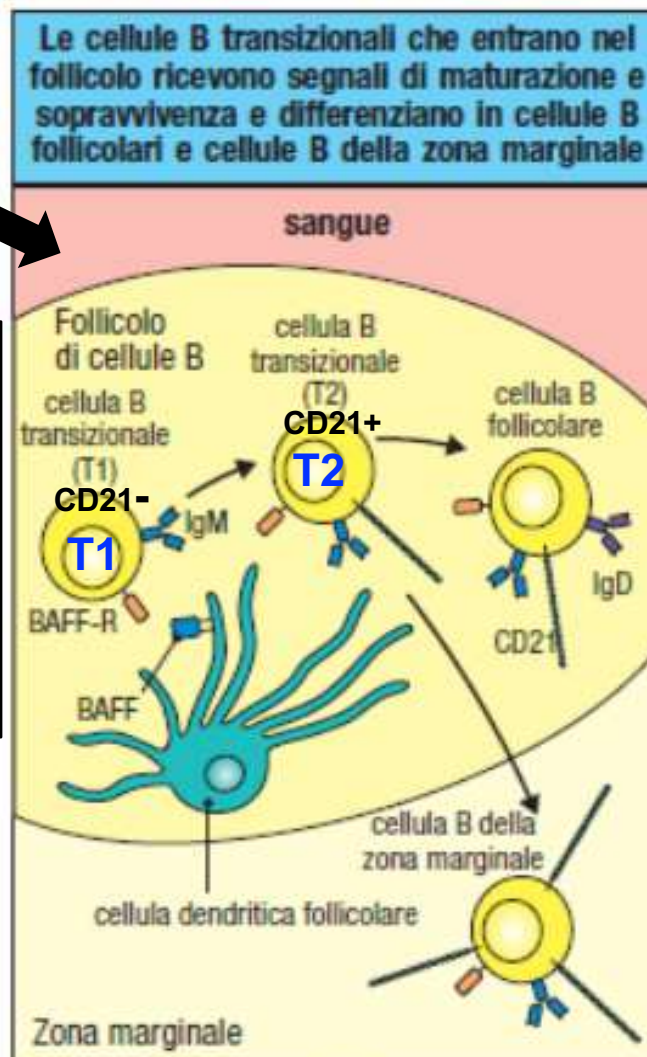
Cellule B transizionali (cellule **B ancora immature** migrate di recente dal midollo osseo ed entrate in circolo) completano la loro maturazione nella milza. Se riconoscono antigeni self possono andare in **apoptosi (delezione)** per aver ricevuto un segnale troppo forte dal BCR o diventare **anergiche** (moriranno nel giro di pochi giorni **per esclusione dai follicoli della milza**) o possono riconoscere molecola autologhe con bassa affinità e sopravvivere (**ignoranza clonale**) o non avere reazioni al self e proseguire la loro maturazione fino a diventare linfociti B maturi

Linfociti B transizionali completano la loro maturazione nei follicoli B della milza

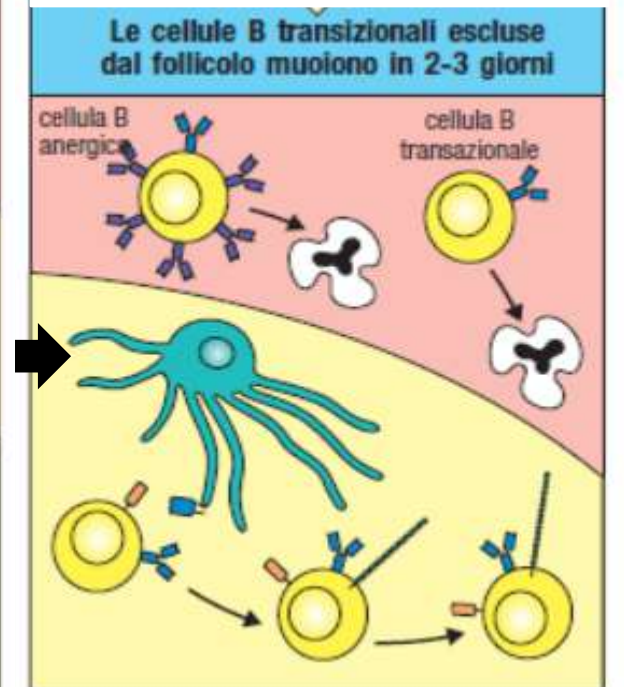
Stadi transizionali



Raffigurazione schematica della milza; in evidenza la polpa bianca con le aree T e B



Forte competizione tra linfociti B

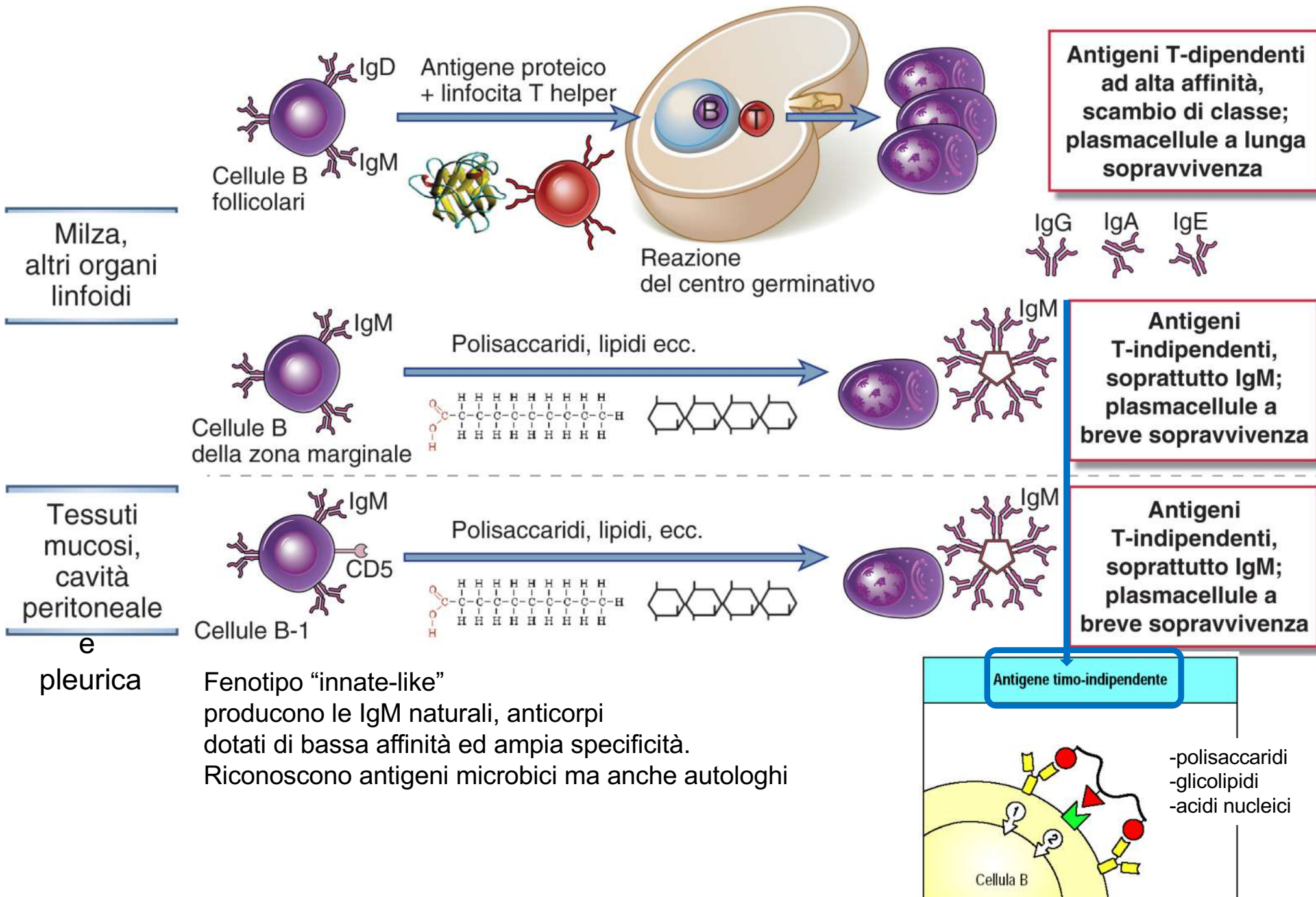


Le cellule anergiche muoiono per esclusione dai follicoli.

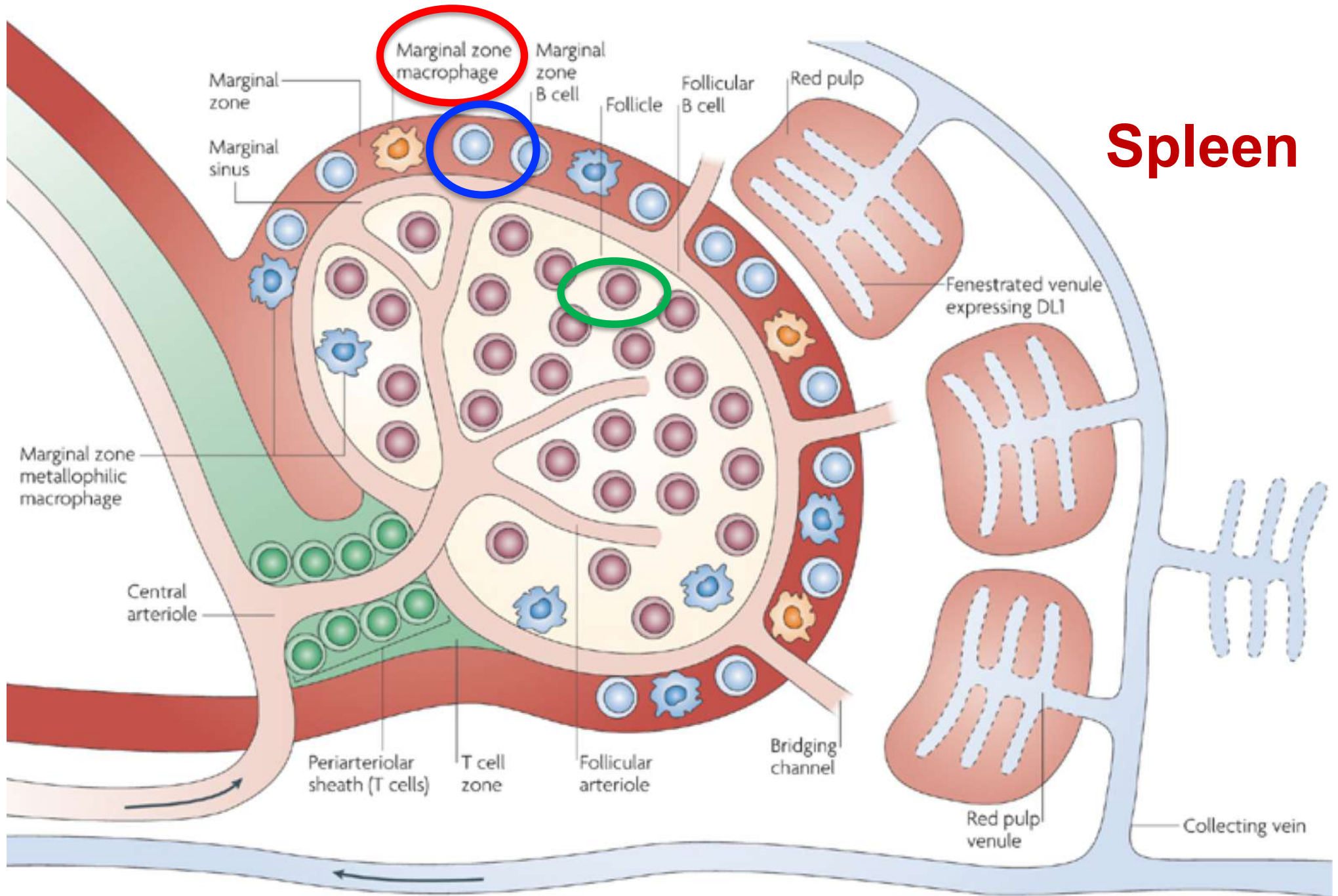
Nei follicoli della milza, avviene il passaggio da cellula B transizionale T1 a cellula B transizionale T2 che si differenzia poi in cellula B follicolare o cellula B della zona marginale.

I B transizionali (ancora non maturi) arrivano nella milza dove hanno un turnover rapido ed hanno bisogno di citochine (**BAFF**) e di segnali positivi (via BCR; **segnali deboli e costitutivi**) per la maturazione e la sopravvivenza.

Popolazioni di linfociti B coinvolte nelle risposte anticorpali ad antigeni timo-dipendenti e timo-indipendenti



Follicular and marginal zone B cells



Spleen

Meccanismi che inducono tolleranza dei linfociti B ad antigeni self (autologhi)

Tolleranza centrale (B immaturi) midollo osseo

Fattori determinanti:

- natura e concentrazione dell'antigene
- affinità del BCR per gli antigeni self e conseguente intensità della trasduzione del segnale

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- revisione del recettore (editing recettoriale)
- anergia

Tolleranza periferica (B immaturi) nella milza

Linfociti B transizionali (T1; T2)

Meccanismi:

- delezione (apoptosi)
- anergia → apoptosi per esclusione follicolare

Tolleranza periferica (B maturi) nei linfonodi, altri tessuti

Meccanismi:

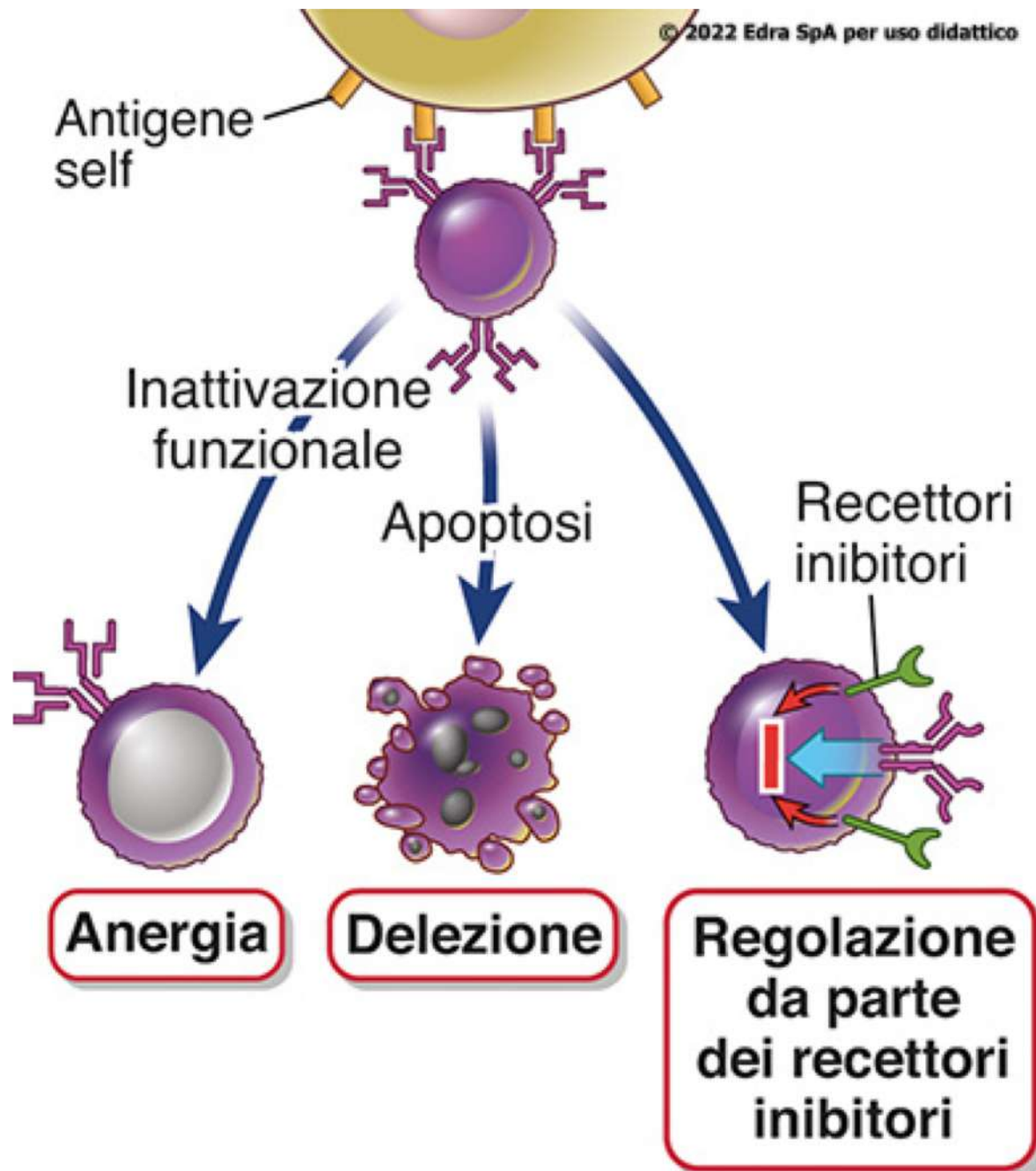
-inattivazione funzionale (**anergia**) con blocco della trasduzione del segnale e apoptosi (**delezione**) per ripetuta esposizione all'antigene self in assenza di fattori di crescita, segnali di costimolazione da parte di linfociti T specifici e/o di cellule dell'immunità innata.

Ruolo dei recettori inibitori (FcγRIIB; CD22).

Regolazione negativa da parte dei Treg (Treg follicolari o T_{FR}).

Meccanismi difettivi nelle patologie autoimmuni

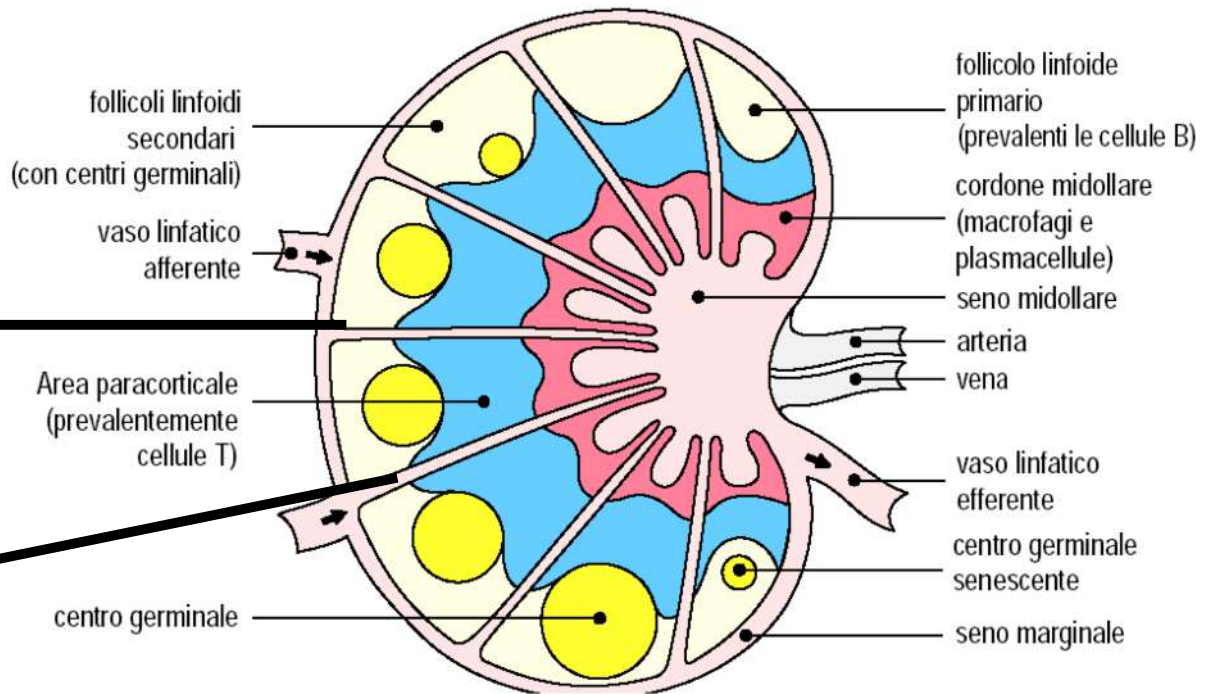
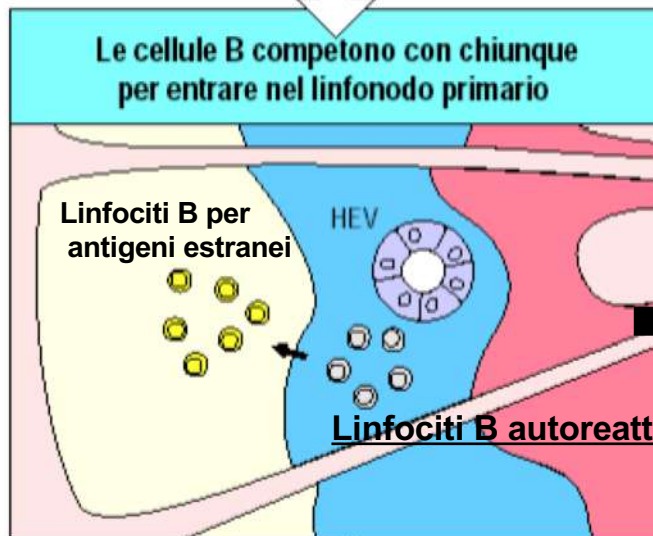
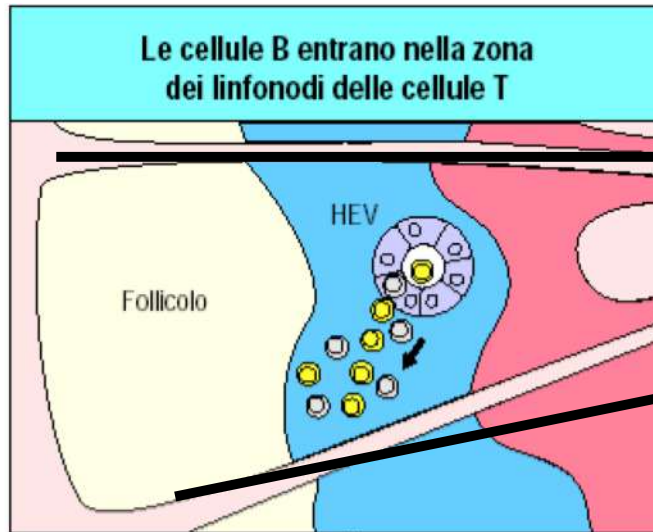
Tolleranza periferica dei linfociti B



I linfociti B che incontrano gli antigeni self nei tessuti periferici diventano anergici o muoiono per apoptosi. In alcune situazioni il riconoscimento degli antigeni self può attivare i recettori inibitori e bloccare l'attivazione dei linfociti B.

I linfociti B autoreattivi che riconoscono antigeni self in periferia non raggiungono i follicoli linfoidi primari (fenomeno dell'esclusione follicolare)

Tolleranza periferica
Organi linfoidi: milza, linfonodi



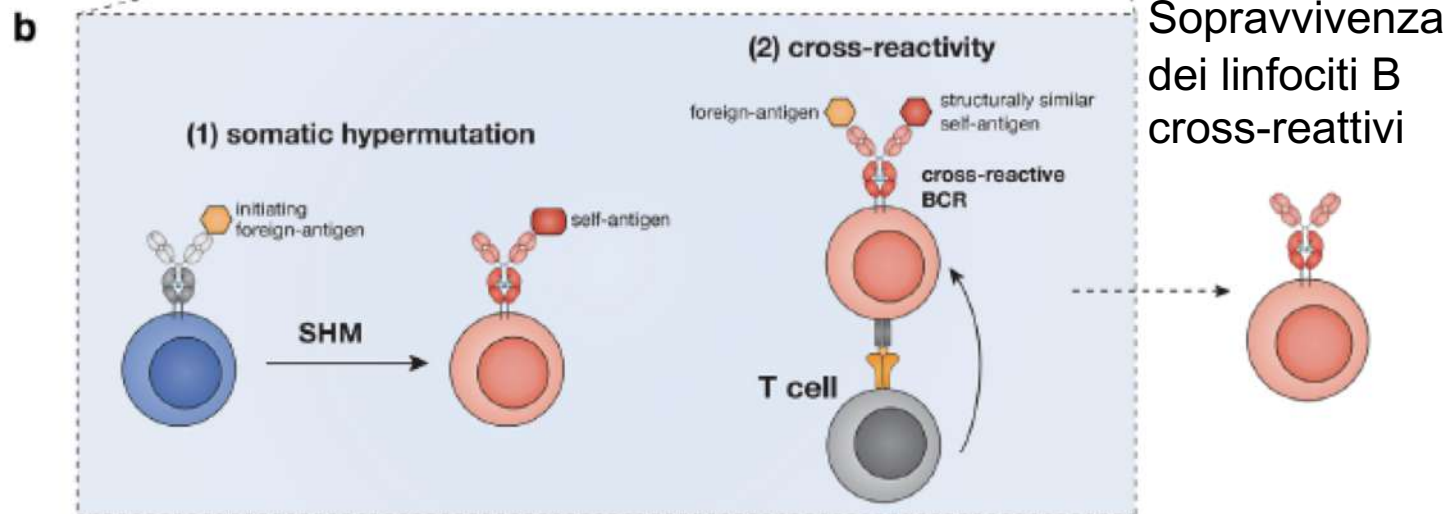
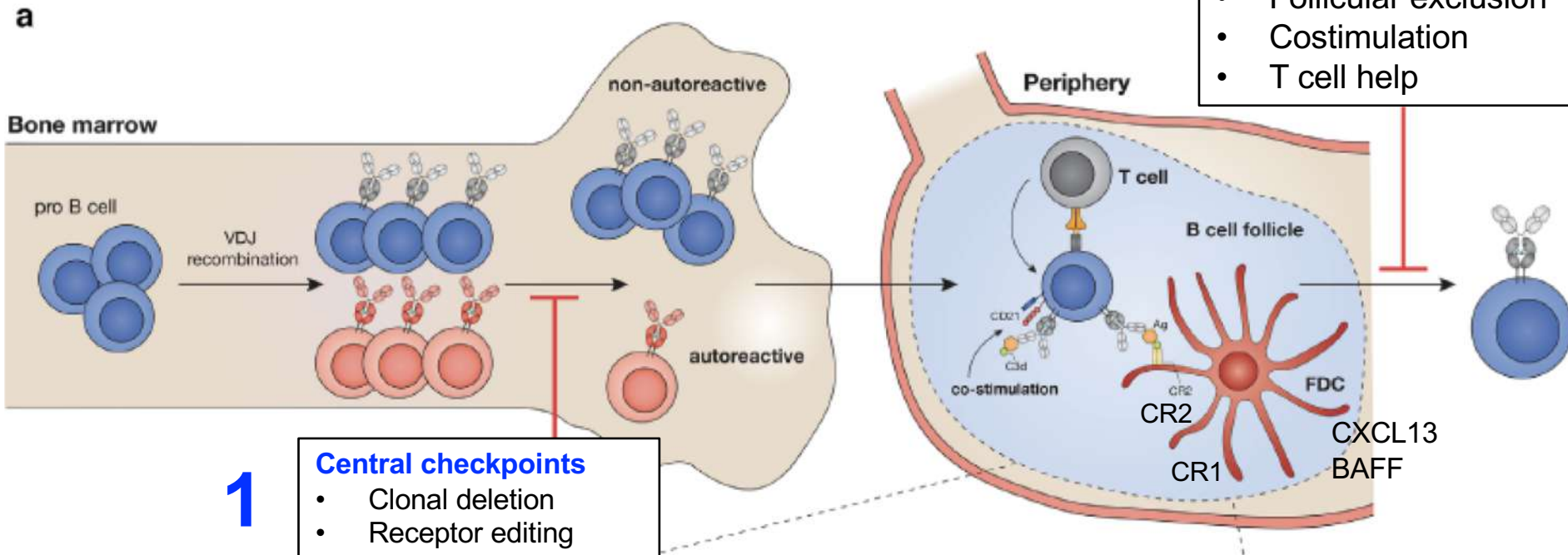
L'esposizione prolungata all'autoantigene in assenza di costimolazione riduce l'espressione di CXCR5 (recettore per CXCL13 o BLC) che attira i linfociti B verso i follicoli linfoidi primari

Checkpoints centrali e periferici per il linfociti B

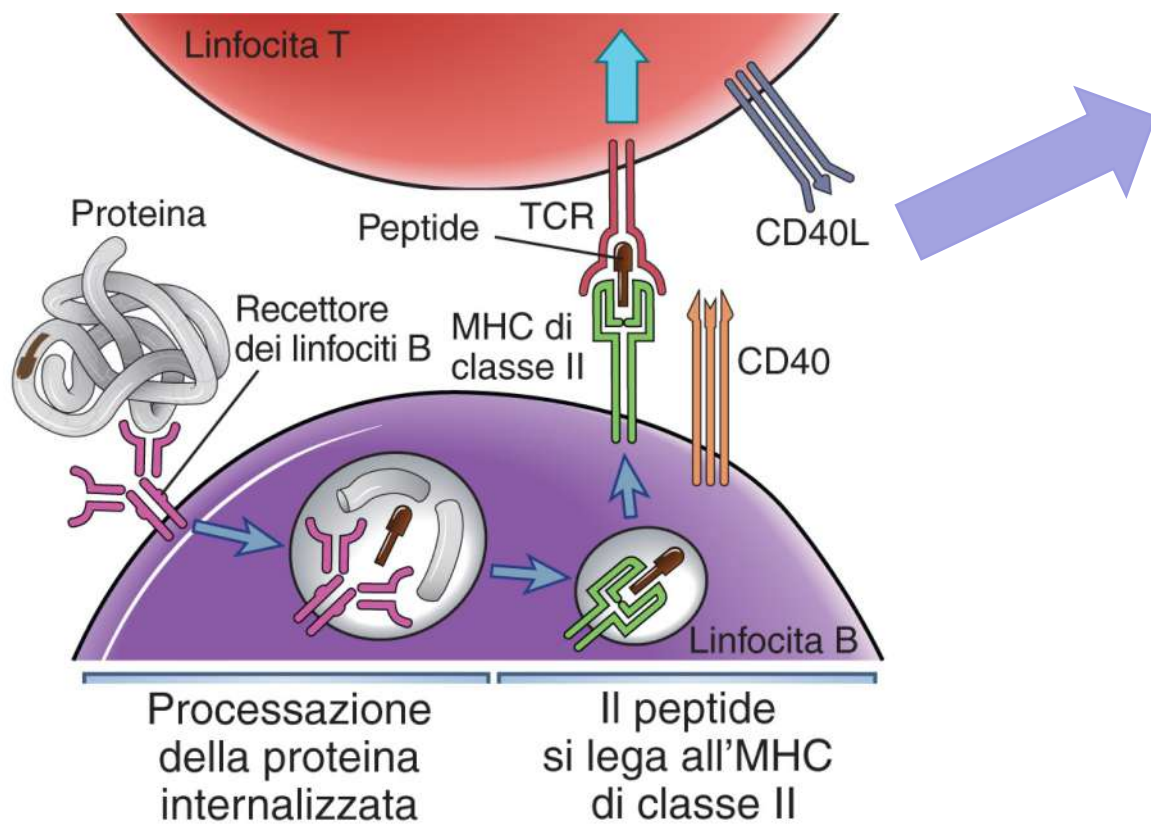
2

Peripheral checkpoints

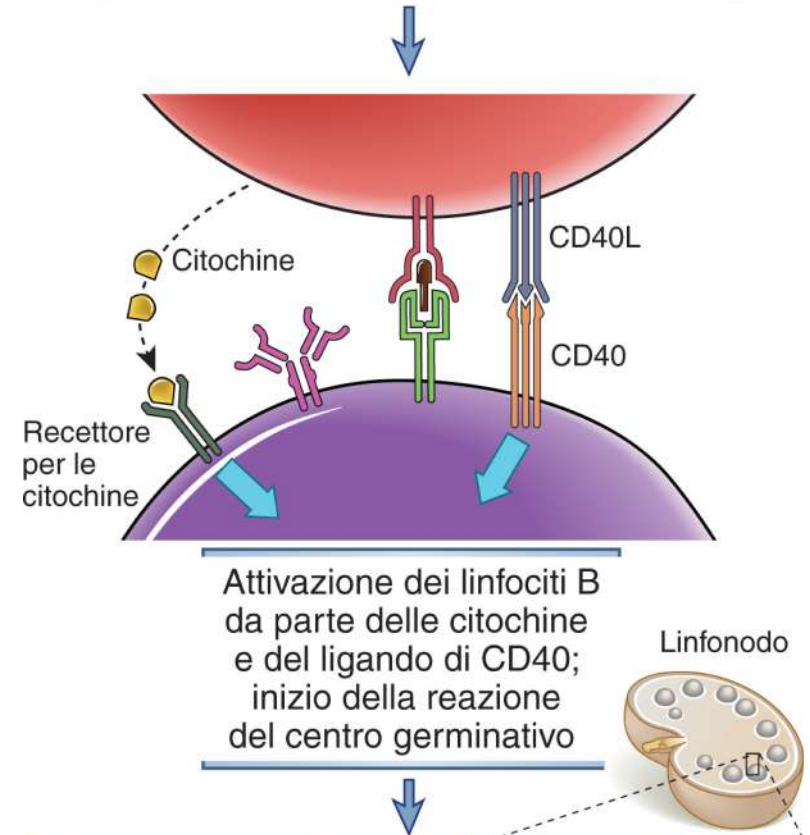
- Follicular exclusion
- Costimulation
- T cell help



Attivazione dei linfociti B da parte dei linfociti T e differenziamento a plasmacellule e cellule B della memoria

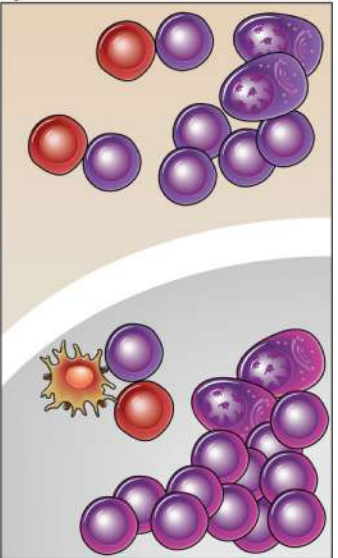


Presentazione dell'antigene da parte dei linfociti B ai linfociti T helper attivati

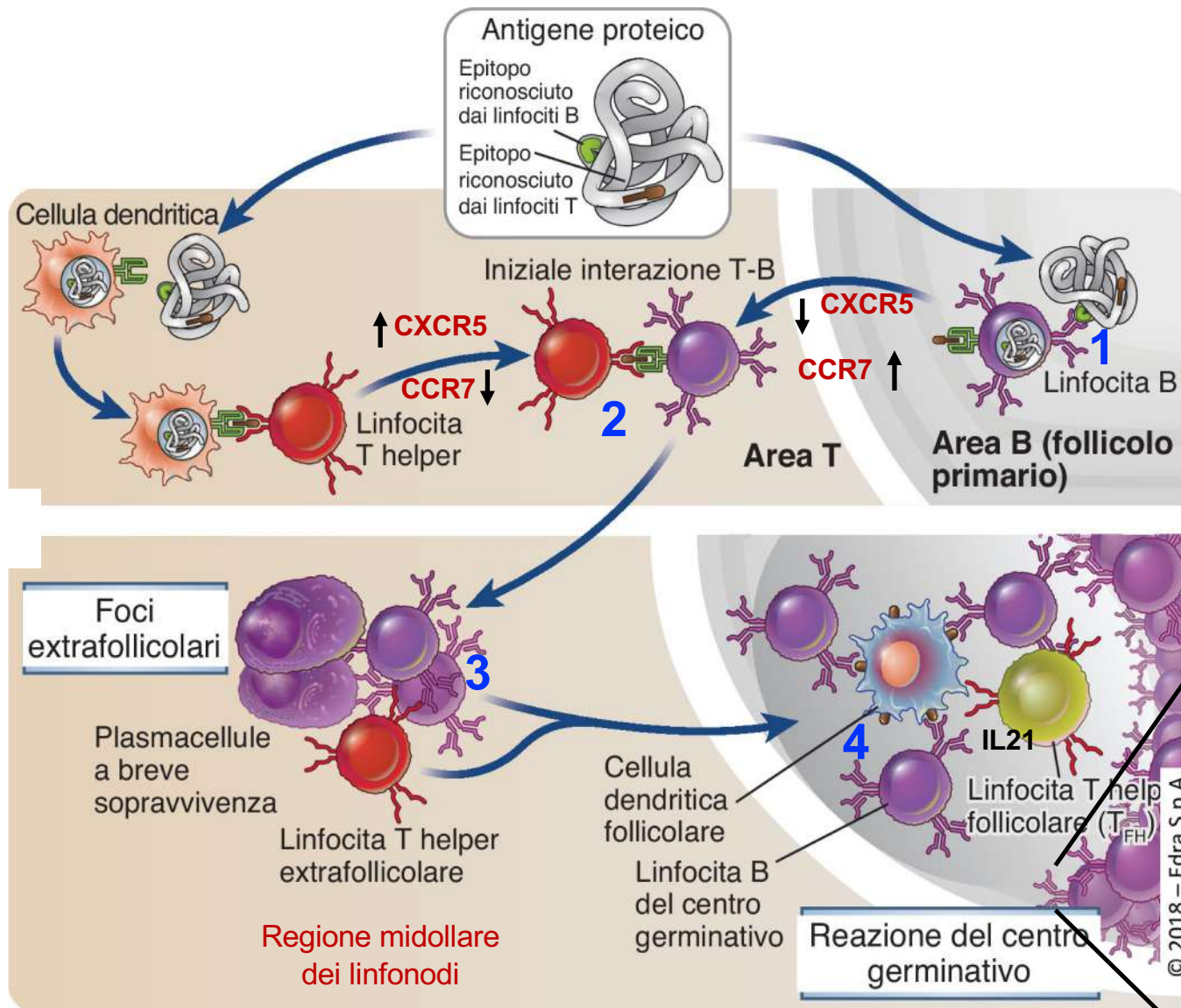


Attivazione dei linfociti B extrafollicolari; scambio di classe; mutazione somatica limitata; plasmacellule a breve sopravvivenza

Formazione del centro germinativo; scambio isotipico; maturazione dell'affinità; plasmacellule a lunga sopravvivenza, cellule della memoria

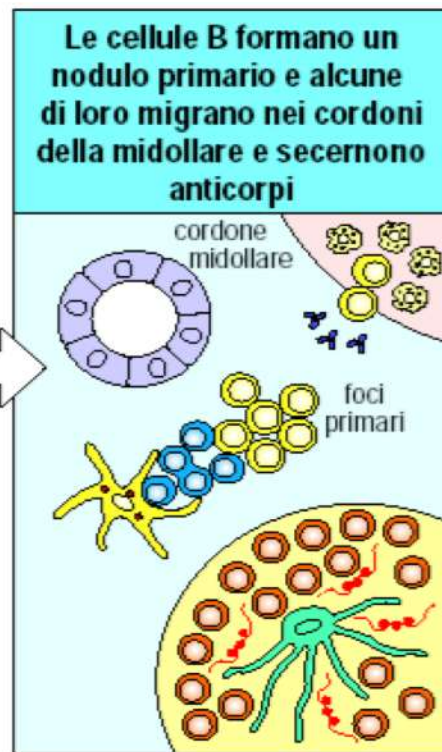
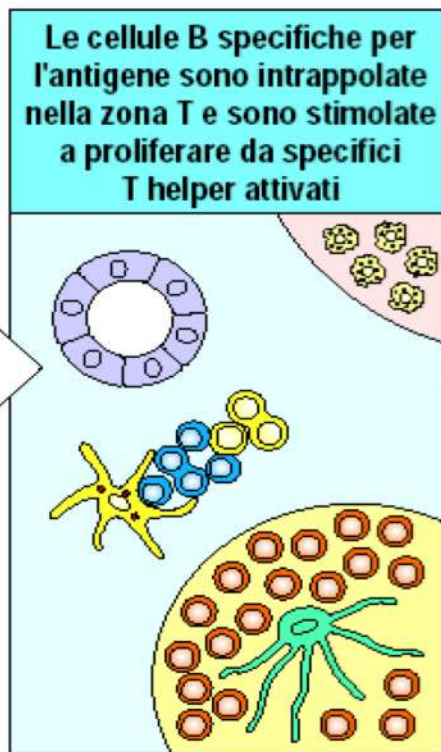
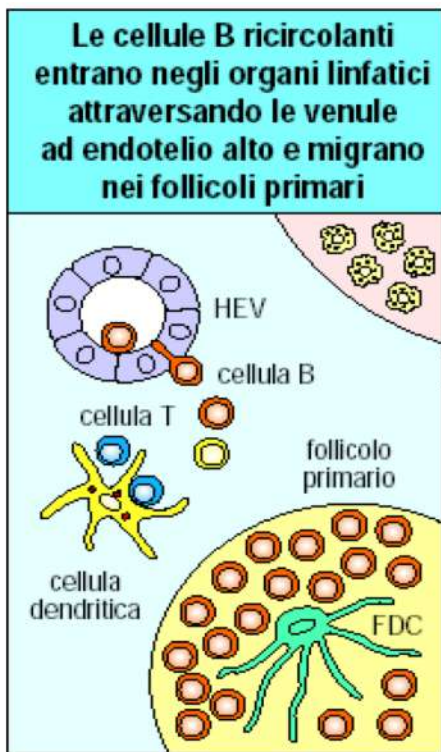


Nel linfonodo sopravvivono solo le cellule B che ricevono help dai linfociti T attivati con i quali condividono la stessa specificità antigenica

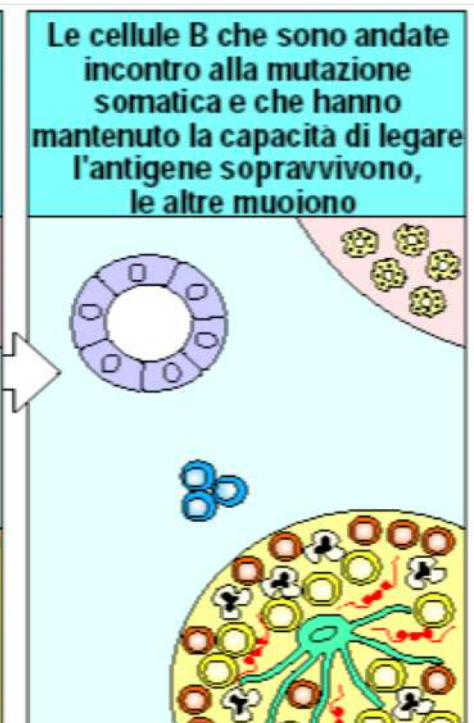


Eventi caratteristici del centro germinativo dipendenti dall'help dei linfociti Tfh (T helper follicolari):

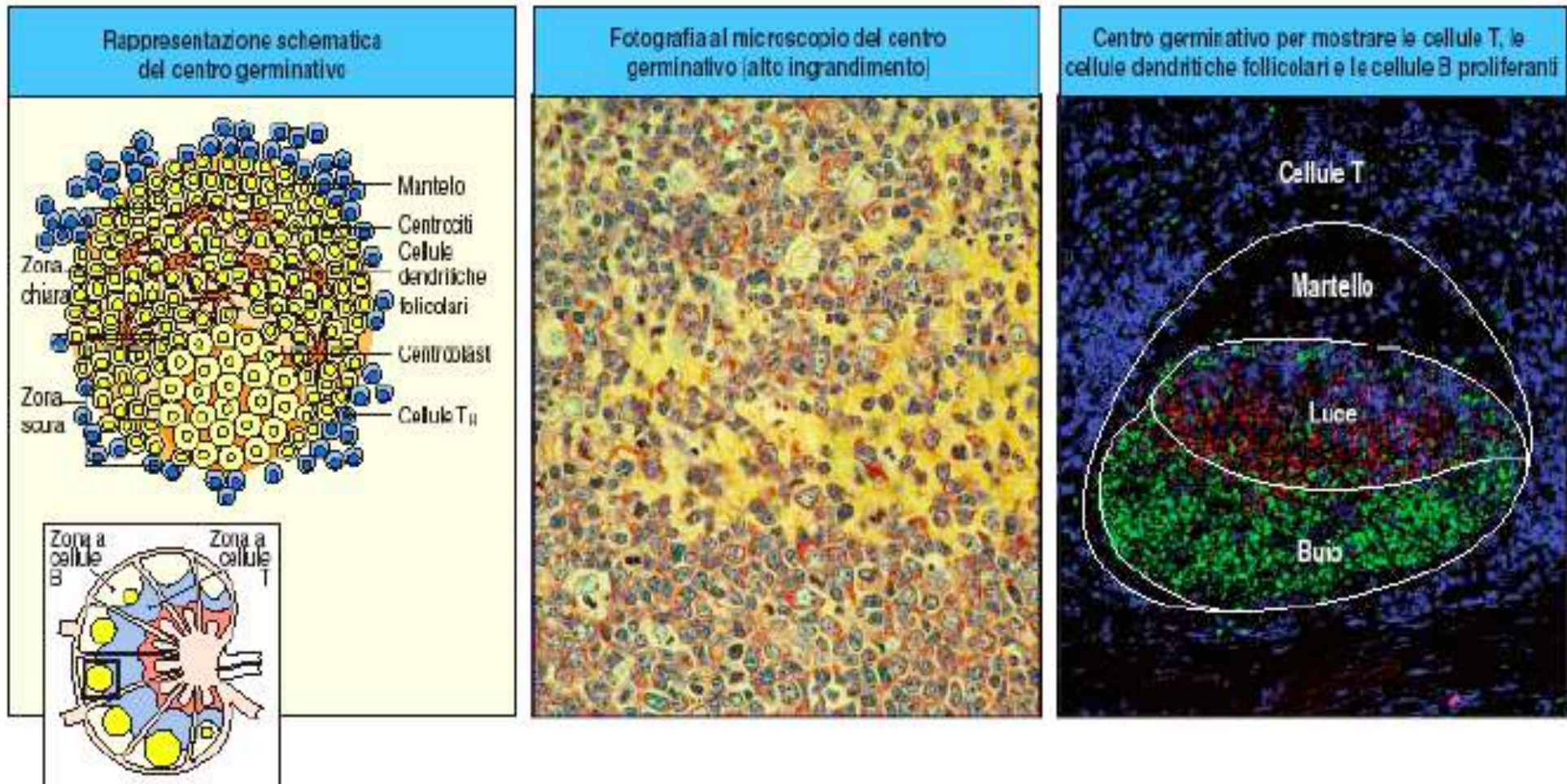
1. Maturazione dell'affinità degli anticorpi;
2. Scambio dell'isotipo;
3. Generazione di plasmacellule a lunga sopravvivenza e di linfociti B della memoria



Sequenza degli eventi durante la risposta umorale agli antigeni T-dipendenti

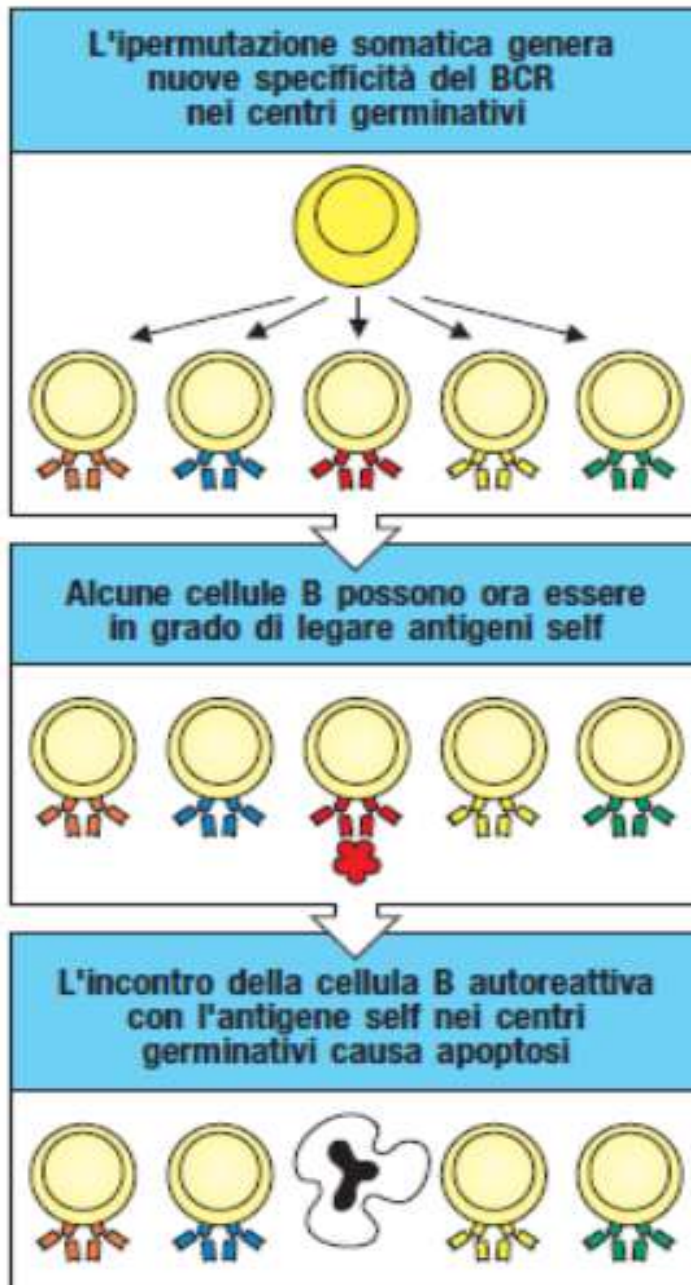


Nel centro germinativo le cellule B vanno incontro a scambio isotipico e ipermutazione somatica



e quelle che sopravvivono differenziano in plasmacellule e cellule di memoria

Eliminazione nei centri germinativi di linfociti B che dopo ipermutazione somatica diventano autoreattivi e riconoscono antigeni self abbondantemente espressi



Meccanismi non del tutto noti. Evidenze sperimentali suggeriscono l'influenza dei seguenti fattori:

- **mancata disponibilità di T helper follicolari autoreattive** (Tfh) assenza di cellule specifiche per l'antigene self e elevata competizione con altri linfociti B
- induzione di **BIM** e **FAS**
- **competizione** per specifici fattori/segnali (BAFF; CD40L; IL21; ICOS)
- presenza di **linfociti B_{reg}** che esprimono FASL e producono IL10 e TGF β
- **presenza di Treg** tra cui le recentemente identificate T regolatorie follicolari (T_{FR})