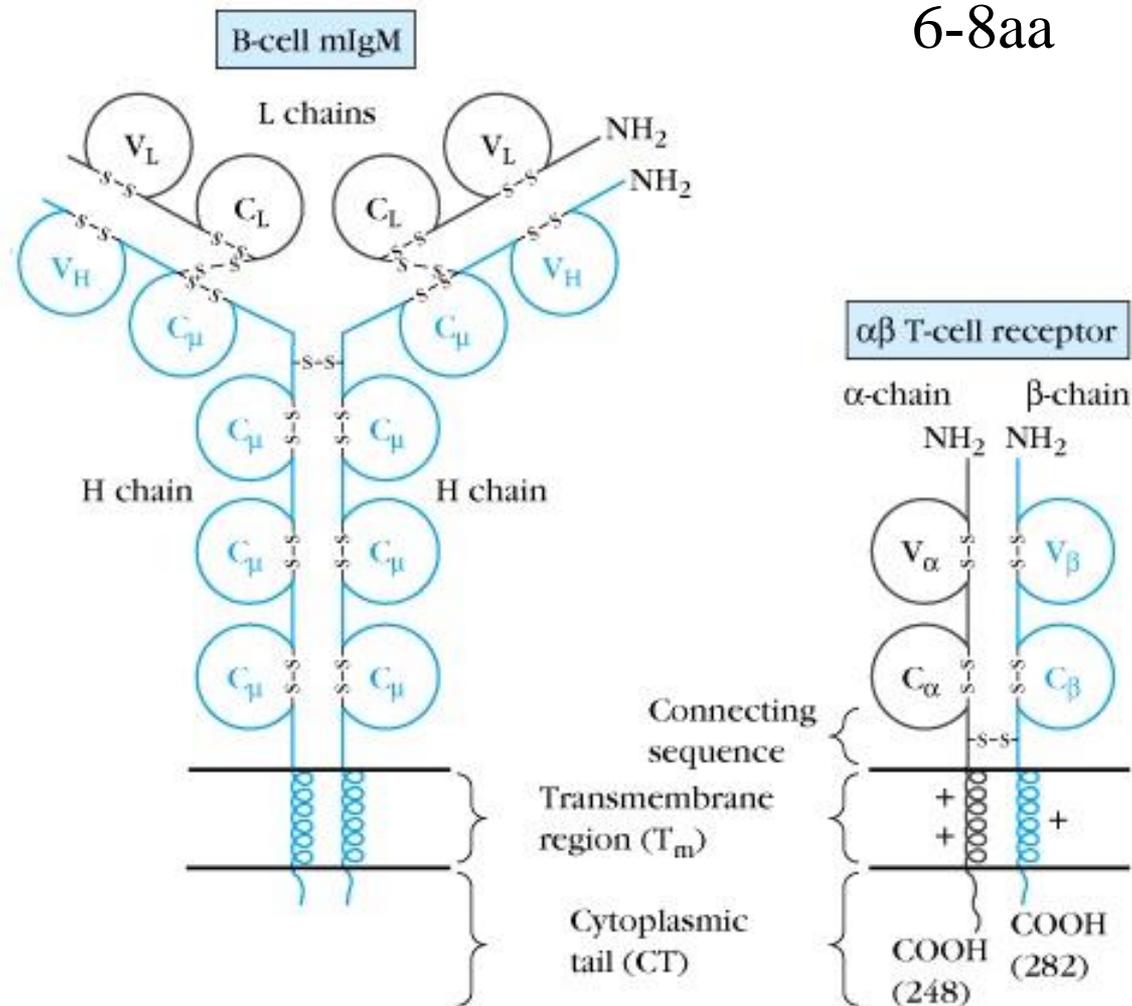
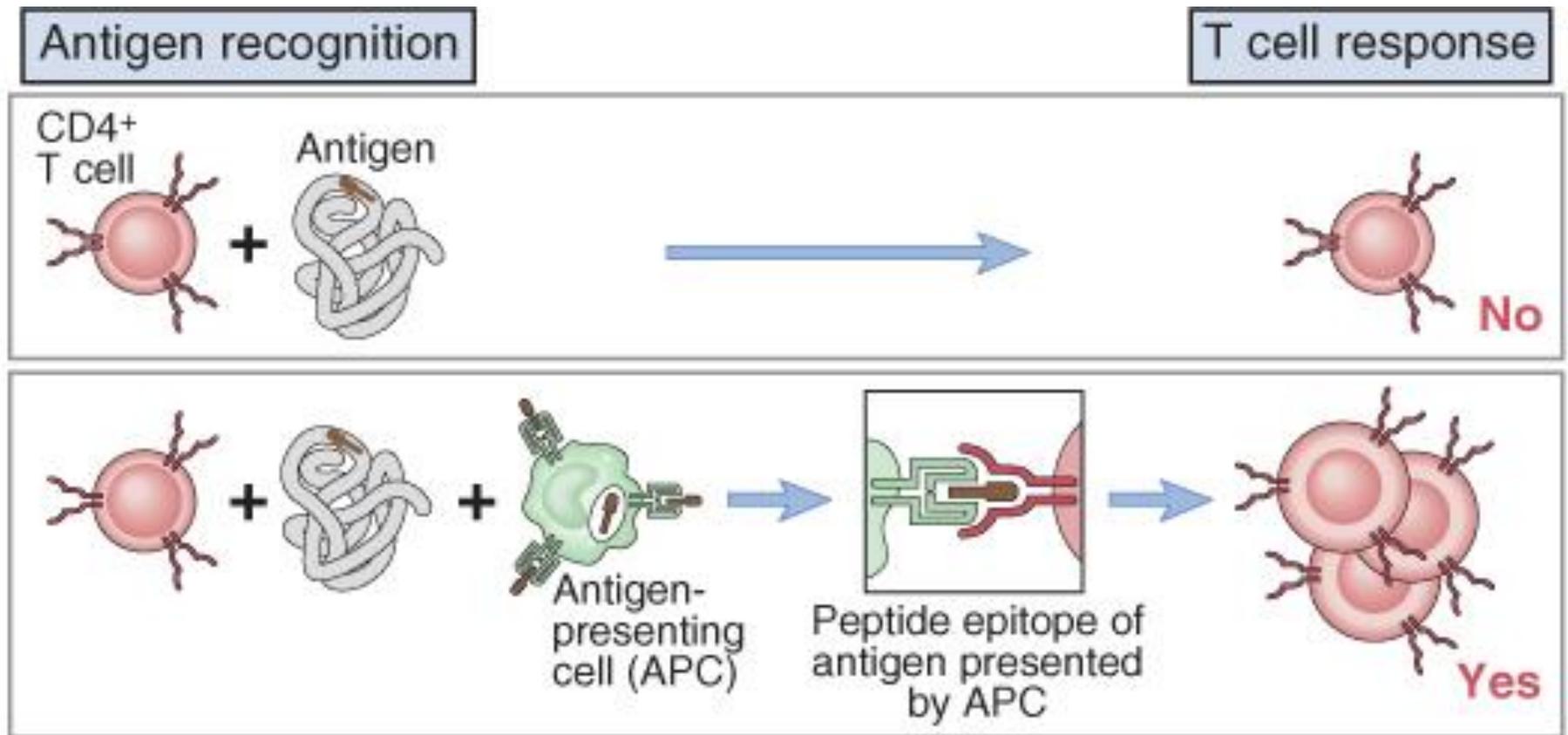


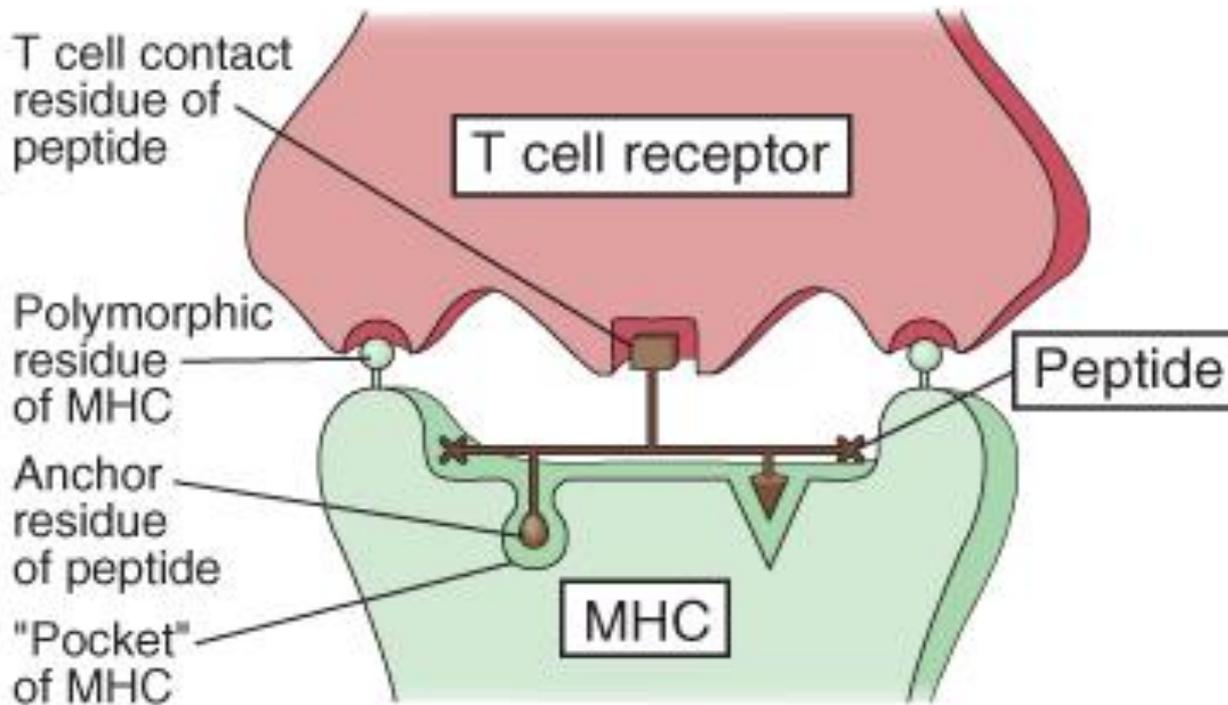
Caratteristiche di riconoscimento dell'antigene del TCR



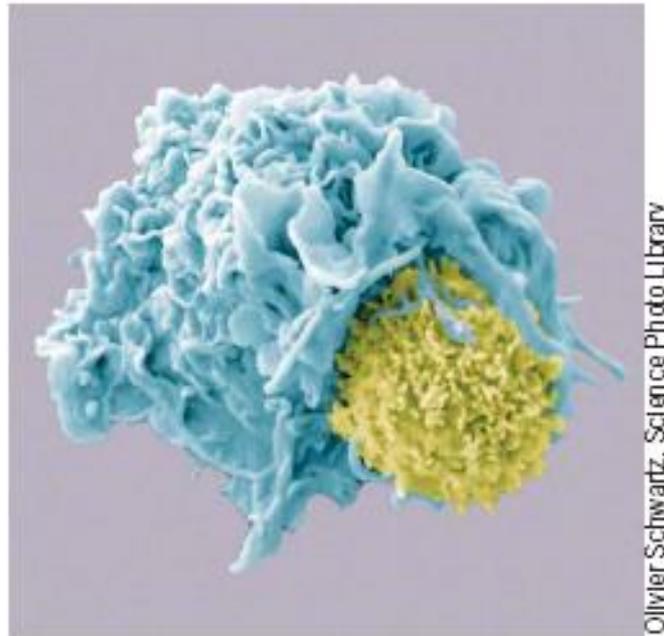
Le cellule T vedono gli antigeni processati e presentati nel contesto degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità



Il TCR riconosce i peptidi antigenici associati alle molecole del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC)



Le cellule presentanti gli antigeni



A dendritic cell and a T cell interacting.

Le cellule specializzate nella cattura e nella presentazione dell'antigene e nell'attivazione dei linfociti T sono chiamate cellule che presentano l'antigene (APC)

Le APC specializzate sono le cellule dendritiche, i linfociti B e i macrofagi

Le DCs sono le APC più importanti nell'attivare i T naïve

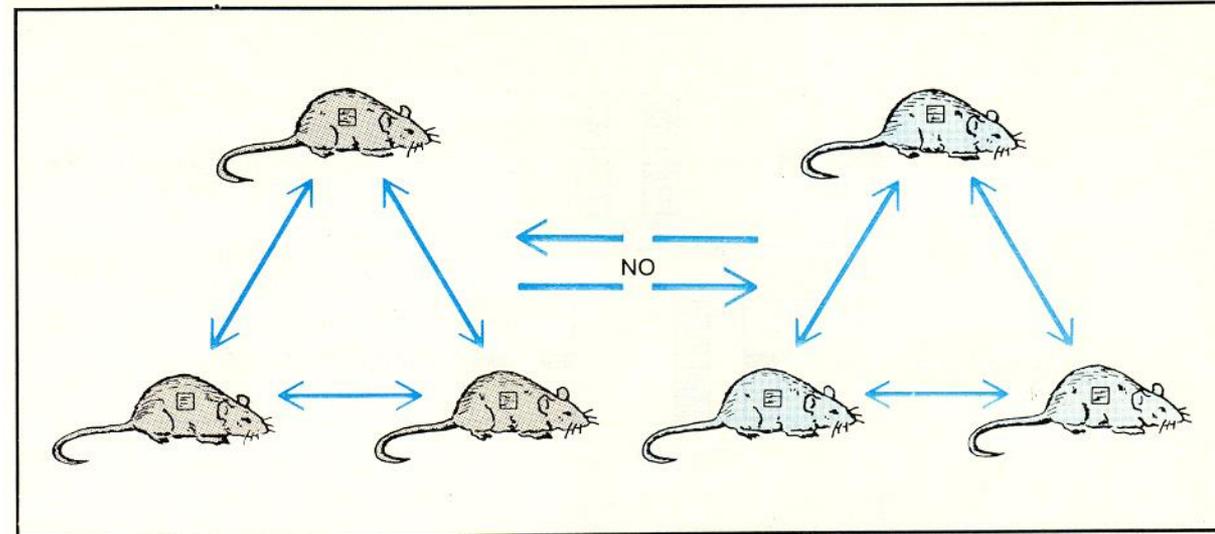
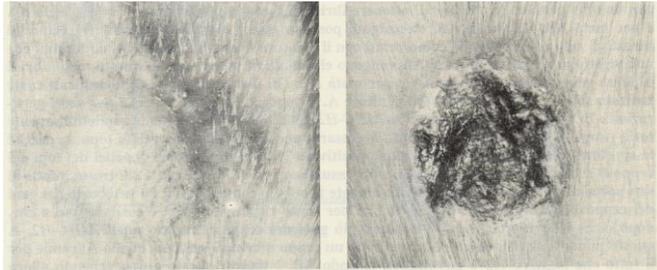
Molecole o antigeni del Complesso Maggiore di Istocompatibilità

glicoproteine di membrana cellulare
il cui ruolo è quello di presentare gli
antigeni ai linfociti T

ANTIGENI Del COMPLESSO MAGGIORE di ISTOCOMPATIBILITA'

Inducono una RI

Rigetto trapianti



15.2 I trapianti di tessuto attecchiscono solo se lo scambio avviene tra topi dello stesso ceppo isogenico i quali, come i gemelli monocoriali umani, hanno antigeni di istocompatibilità identici.

Topi inbred (singenici) o topi allogeneici

Antigeni leucocitari umani (HLA)

Le molecole umane dell'MHC sono chiamate
Antigeni leucocitari umani (HLA)

perché identificati per vie sierologiche mediante Ab
che riconoscono i leucociti.

soggetti politrasfusi, trapiantati, donne multipare
fanno anticorpi contro gli HLA

Antigeni leucocitari umani (HLA)

Vennero raccolte banche di alloantisieri da donatori immunizzati con alloantigeni (donne multipare, volontari vaccinati, soggetti politrasfusi e trapiantati) e caratterizzati i vari alloantigeni.

Dato che gli alloantigeni vengono espressi sui leucociti umani sono stati chiamati antigeni leucocitari umani (HLA)

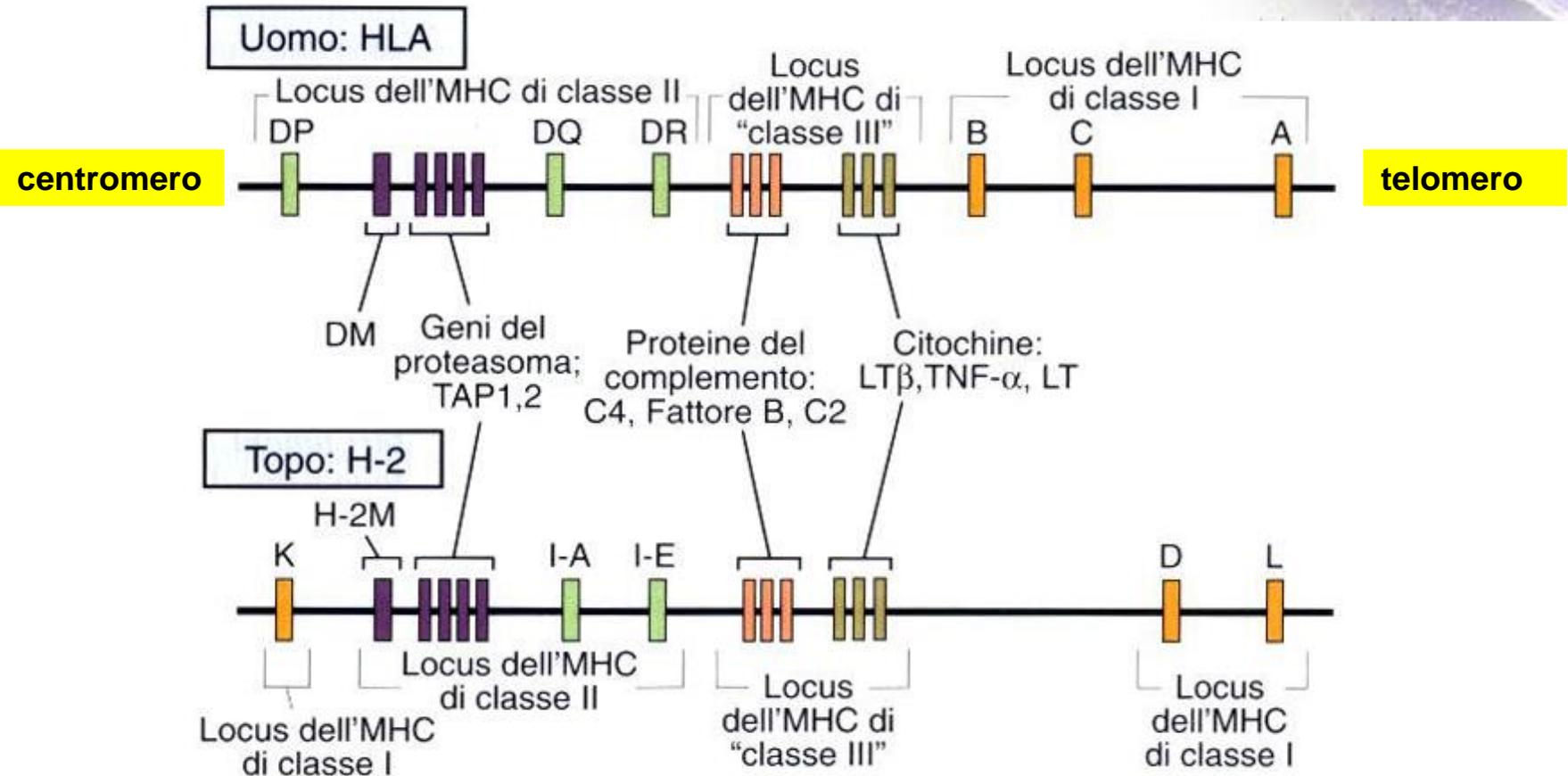
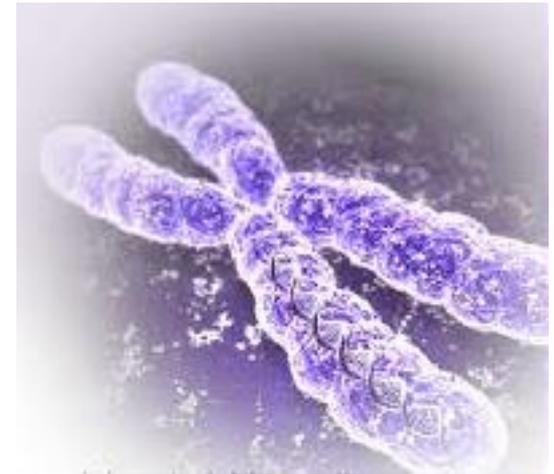
Il complesso maggiore di istocompatibilità

locus genico esteso che contiene geni altamente polimorfi responsabili del rigetto dei trapianti.

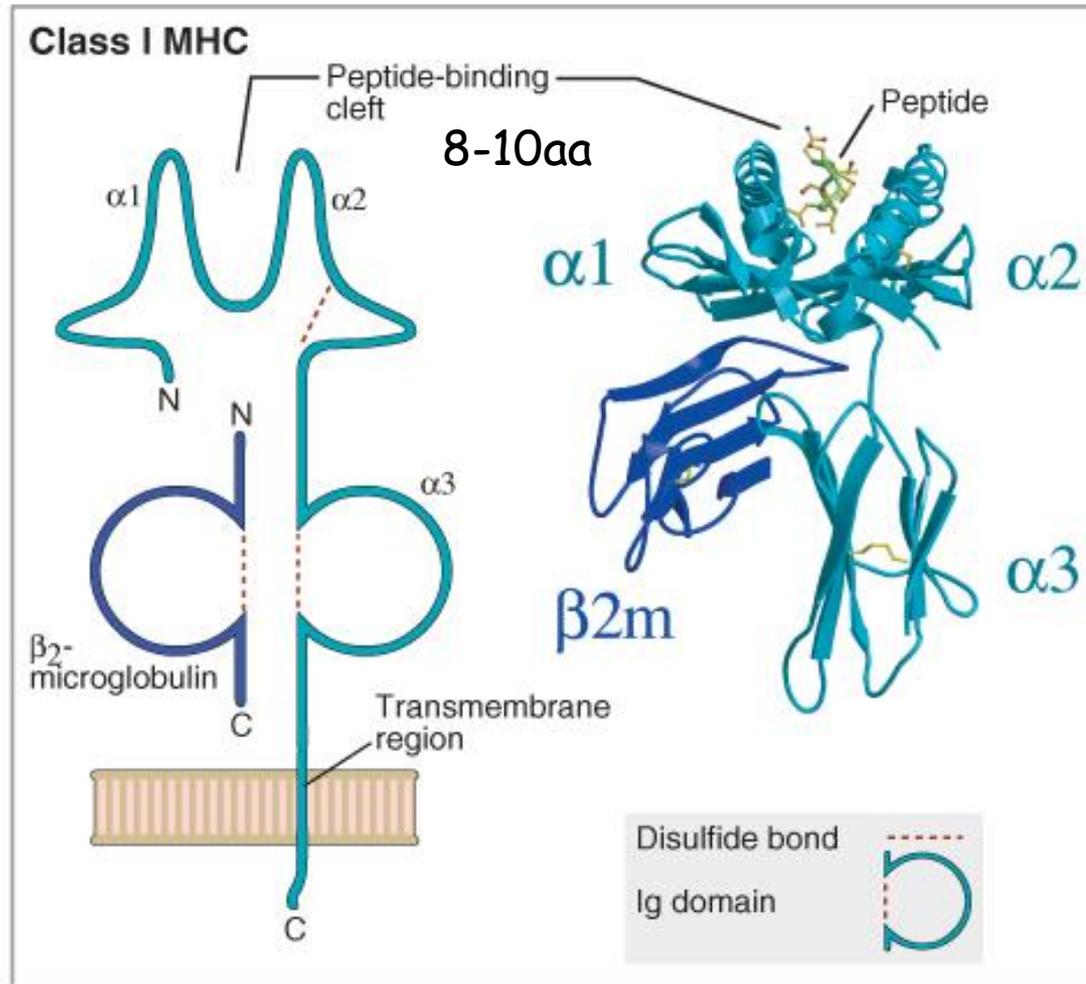
Mappa schematica dei loci dell'MHC

Tutti i geni che codificano per le proteine MHC sono presenti sul **braccio corto del cromosoma 6**

All'interno dell'MHC i geni sono distinti in **3 classi** sulla base della struttura e della funzione delle proteine che essi codificano



Struttura dell'MHC di classe I



HLA-A

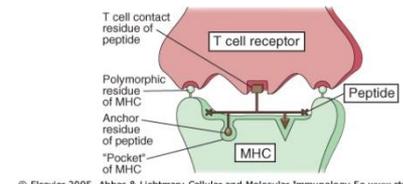
HLA-B

HLA-C

© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Presente sulla superficie di tutte le cellule nucleate

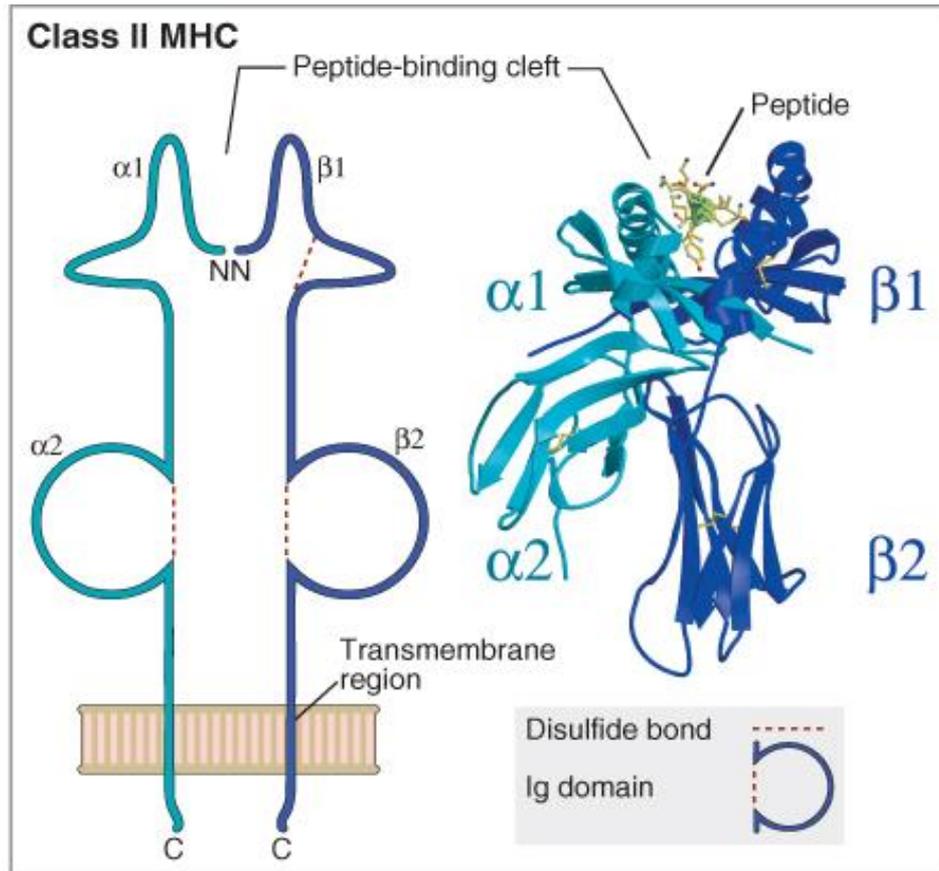
Presentano i peptidi ai linfociti T CD8+



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Struttura dell'MHC di classe II

13-18aa



HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR

© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Espressi dalle cellule APC

Presentano i peptidi ai linfociti T CD4+

Caratteristiche delle molecole MHC

Le molecole MHC di classe I sono espresse sulla membrana di tutte le cellule nucleate (niente sui globuli rossi)

Le molecole MHC di classe II sono espresse sulla membrana delle cellule che presentano l'antigene (APC): Cellule Dendritiche, Macrofagi, Cellule B

**Gli MHC sono
caratterizzati da un
elevato polimorfismo**

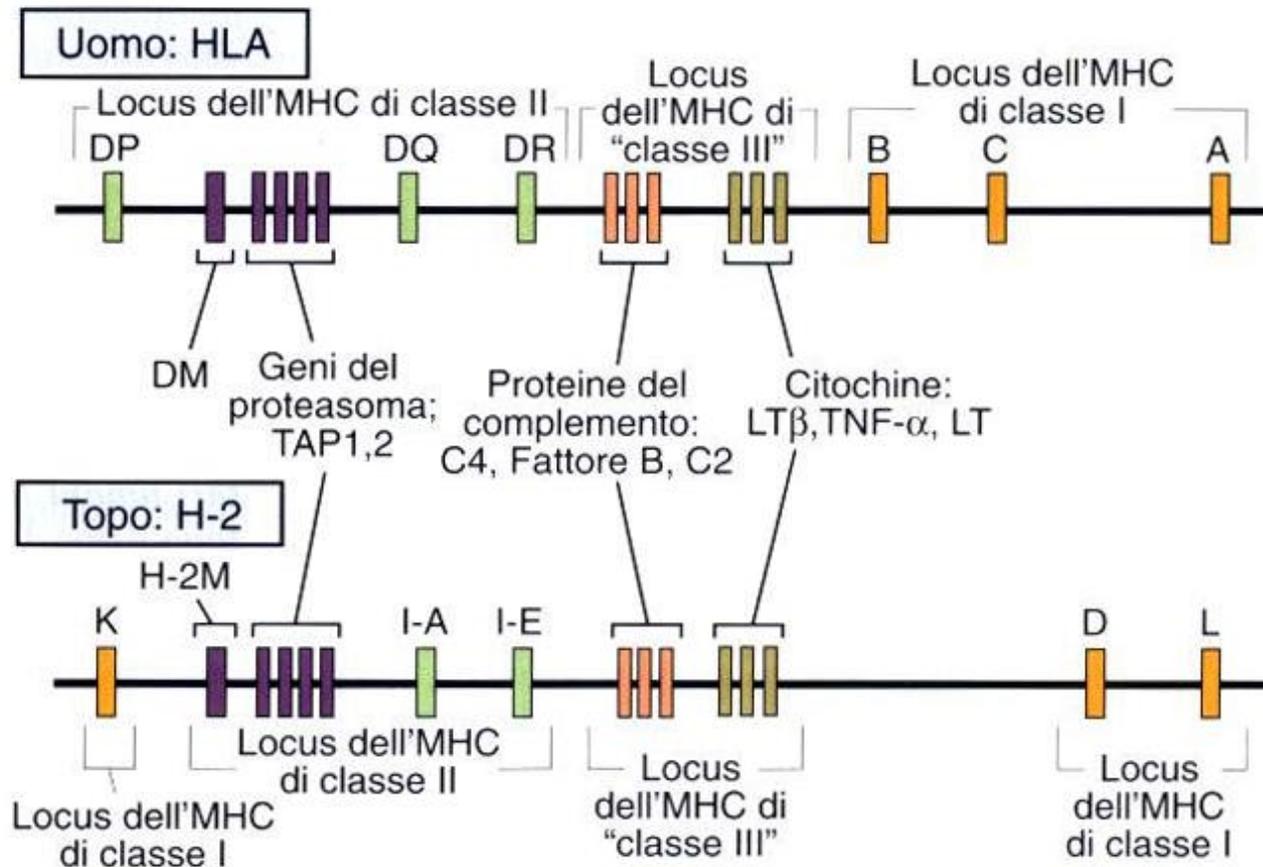
Polimorfismi di classe I

Locus	Numero di alleli (allotipi)
HLA-A	218
HLA-B	439
HLA-C	96

Polimorfismi di classe II

Locus	Numero di alleli (allotipi)
HLA-DP _A	12
HLA-DP _B	88
HLA-DQ _A	17
HLA-DQ _B	42
HLA-DR _A	2
HLA-DR _{B1}	269
HLA-DR _{B3}	30
HLA-DR _{B4}	7
HLA-DR _{B5}	12

Il complesso dei geni HLA su ciascun cromosoma viene definito APLOTIPO

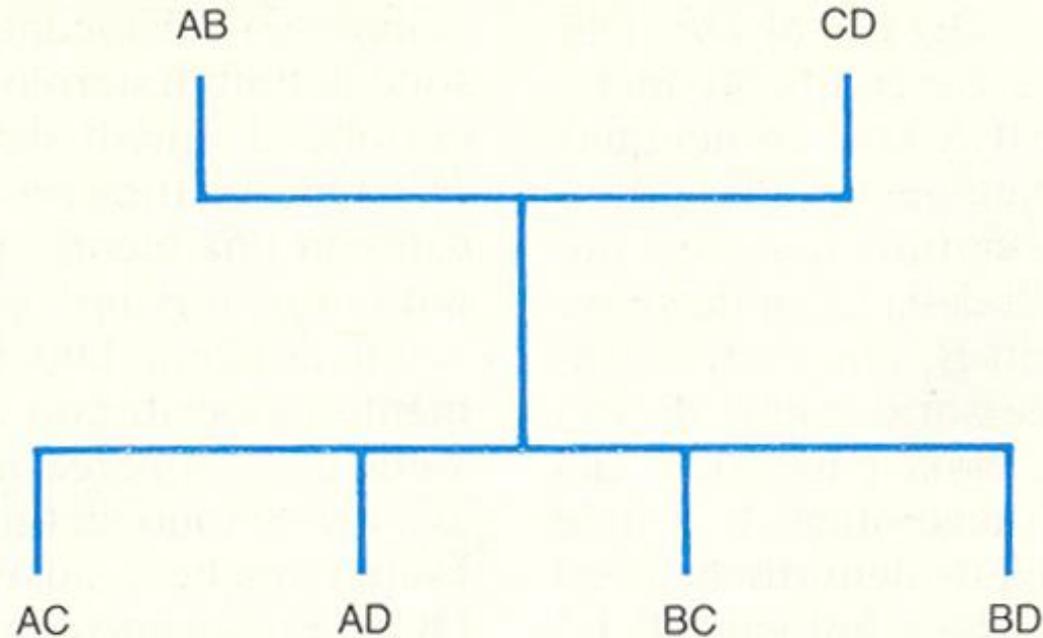


Aplotipo:

combinazione degli alleli a ogni locus di un cromosoma ereditata in blocco

**I geni per gli antigeni HLA
vengono ereditati in
modo mendeliano ed
espressi in maniera
codominante**

Trasmissione ereditaria degli aplotipi HLA



15.10 Trasmissione ereditaria degli aplotipi HLA. L'aplotipo è la combinazione degli alleli a ogni locus di un cromosoma, ereditata in blocco. Gli aplotipi paterni sono indicati con A e B e quelli materni con C e D. I figli nati dall'incrocio $AB \times CD$ ereditano uno dei due aplotipi dei genitori e avranno quindi gli aplotipi AC, AD, BC, BD. Vi è il 25 per cento di probabilità che due figli siano HLA-identici (per esempio AC, AC); il 25 che siano del tutto differenti (AC, BD) e il 50 che siano HLA-semi identici (AC, AD). In una famiglia con almeno 5 figli legittimi, due saranno necessariamente HLA-identici.

Caratteristiche dei geni MHC

- è un sistema **poligenico**
- presentano un elevato **polimorfismo**
- Vengono ereditati come **alplotipo** in modo mendeliano
- I geni vengono espressi in maniera **codominante** (sia l'allele paterno che l'allele materno)

TABELLA 7-4 ALCUNE ASSOCIAZIONI SIGNIFICATIVE TRA ALLELI HLA E RISCHIO AUMENTATO PER DIVERSE MALATTIE

Malattia	Allele HLA associato	Rischio relativo
Spondilite anchilosante	B27	90
Sindrome di Goodpasture	DR2	16
Enteropatia sensibile al glutine	DR3	12
Emocromatosi ereditaria	A3	9,3
	B14	2,3
	A3/B14	90
Diabete mellito insulino-dipendente	DR4/DR3	20
Sclerosi multipla	DR2	5
Miastenia grave	DR3	10
Narcolessia	DR2	130
Artrite reattiva (<i>Yersinia, Salmonella, Gonococcus</i>)	B27	18
Sindrome di Reiter	B27	37
Artrite reumatoide	DR4	10
Sindrome di Sjögren	Dw3	6
Lupus eritematoso sistemico	DR3	5

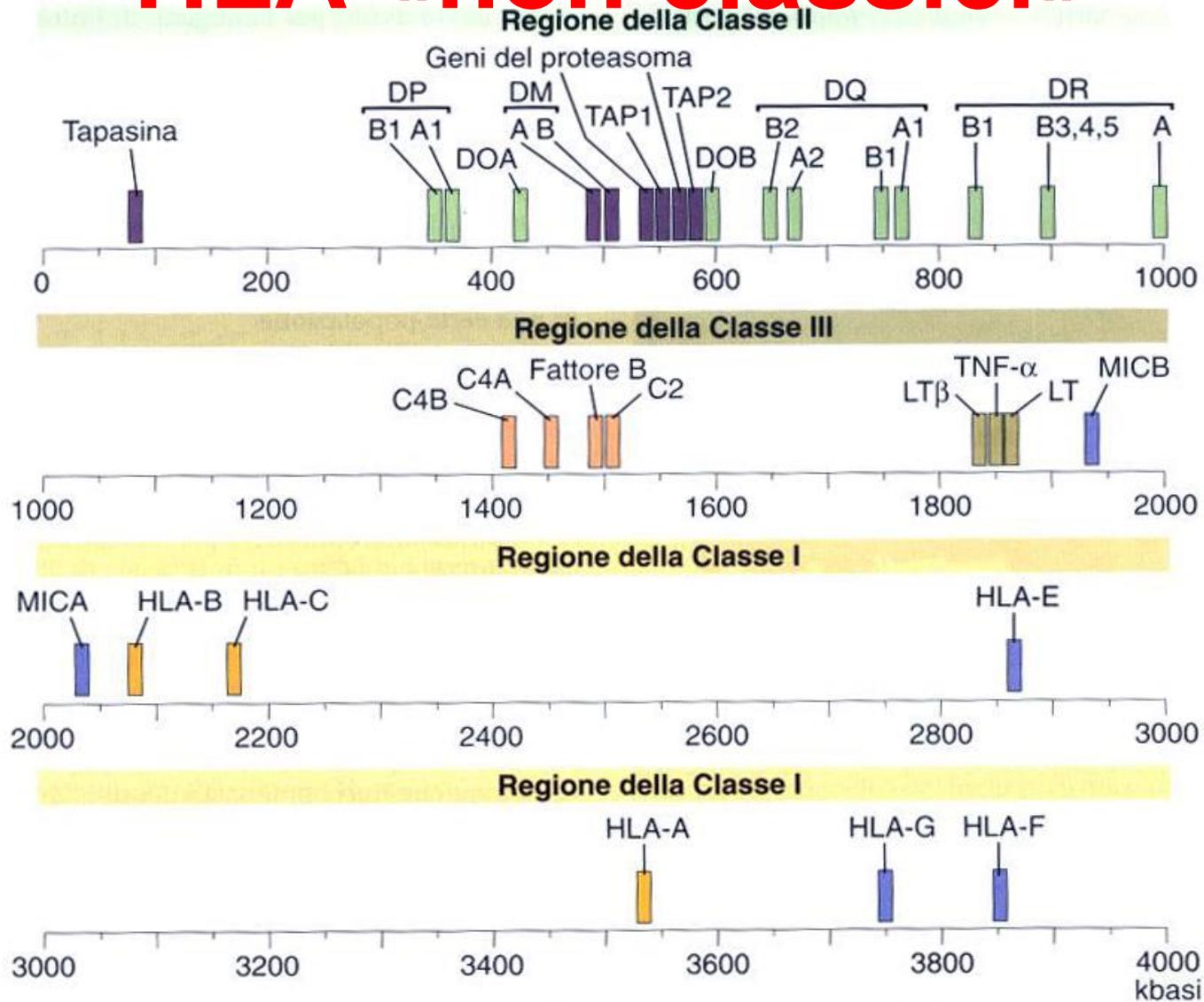
Il rischio relativo viene calcolato dividendo la frequenza dell'allele HLA nel gruppo dei pazienti per la frequenza dello stesso allele nella popolazione generale:

$$RR = \frac{(Ag^+/Ag^-) \text{ malattia}}{(Ag^+/Ag^-) \text{ controllo}}$$

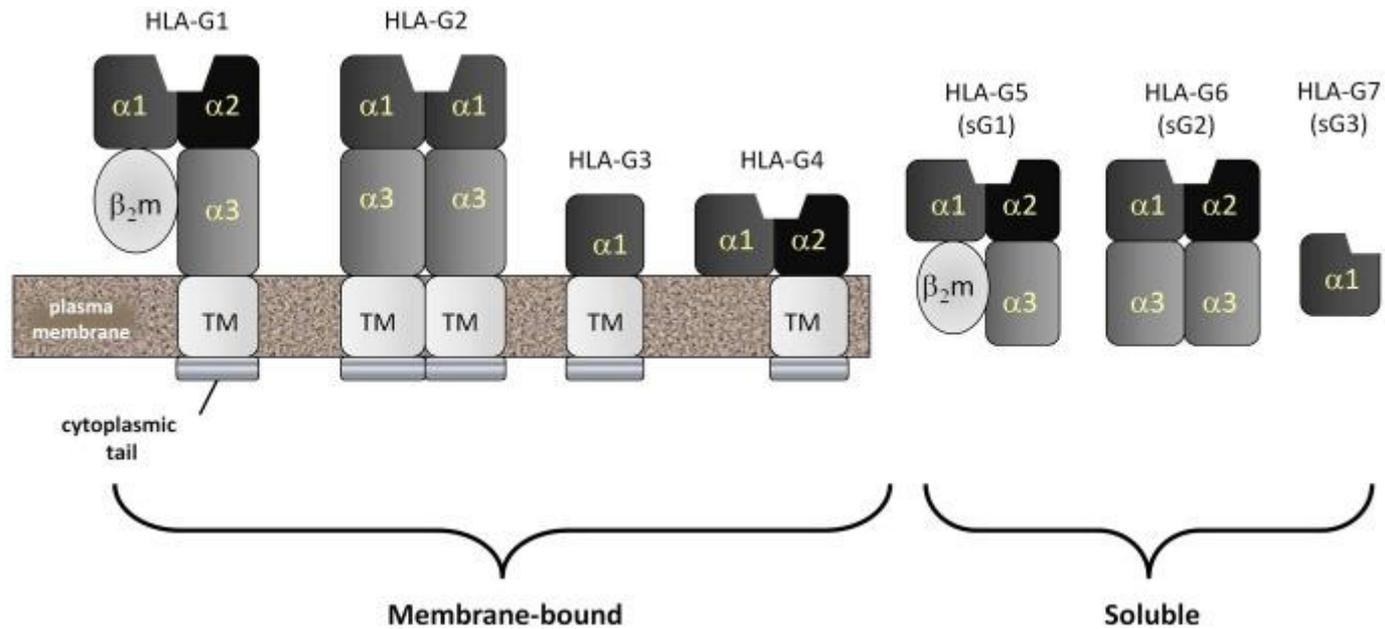
FONTE: SAM CD: *A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine*, D. C. Dale e D. D. Federman, eds., 1997, *Scientific American*, New York.

Nella regione HLA sono stati individuati più di 10 loci di classe I e 16 loci di classe II ma non tutti i geni sono espressi (pseudogeni).

Alcuni geni codificano per HLA «non classici»



HLA-G



Mechanisms of maternal-fetal tolerance

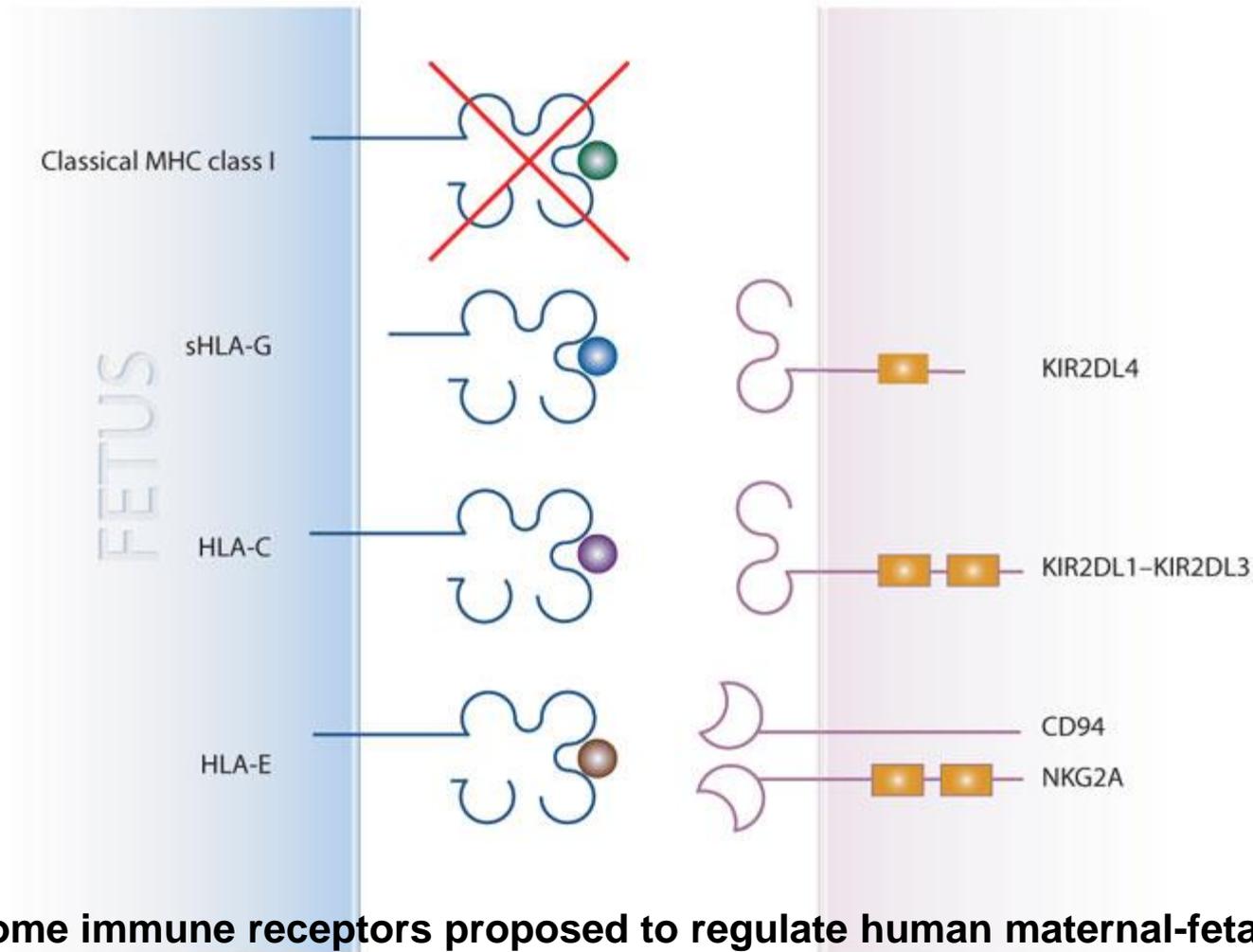
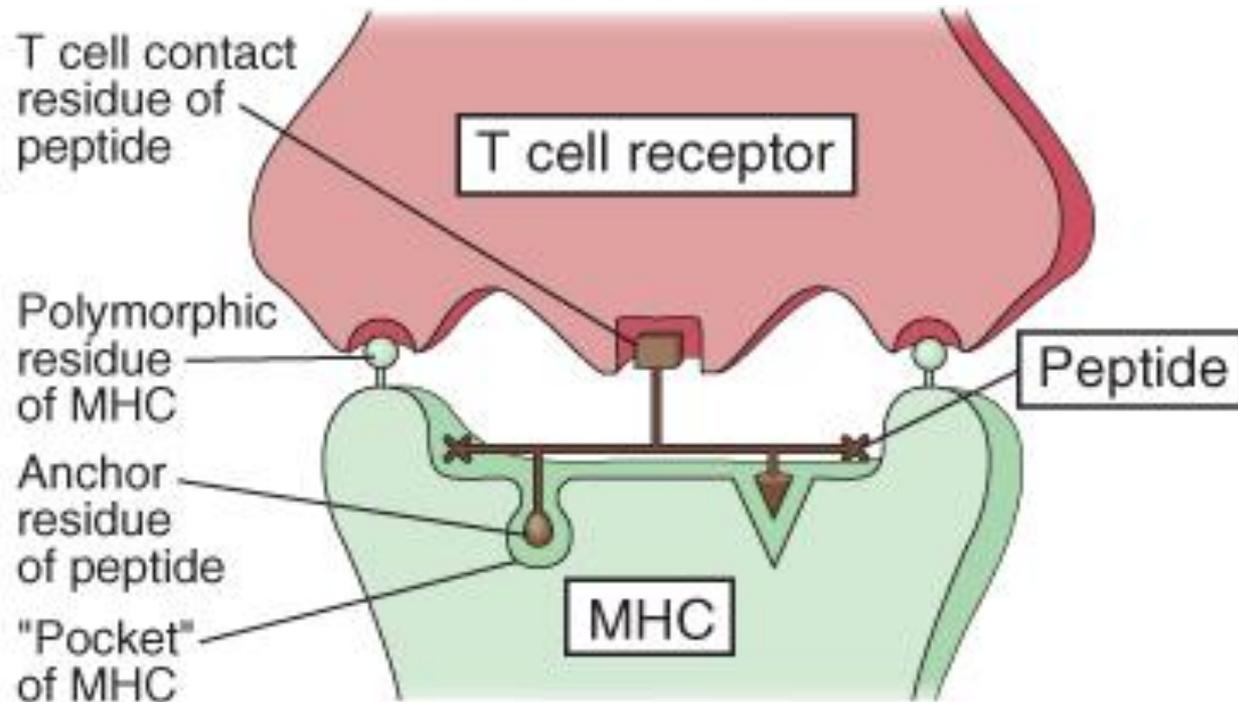


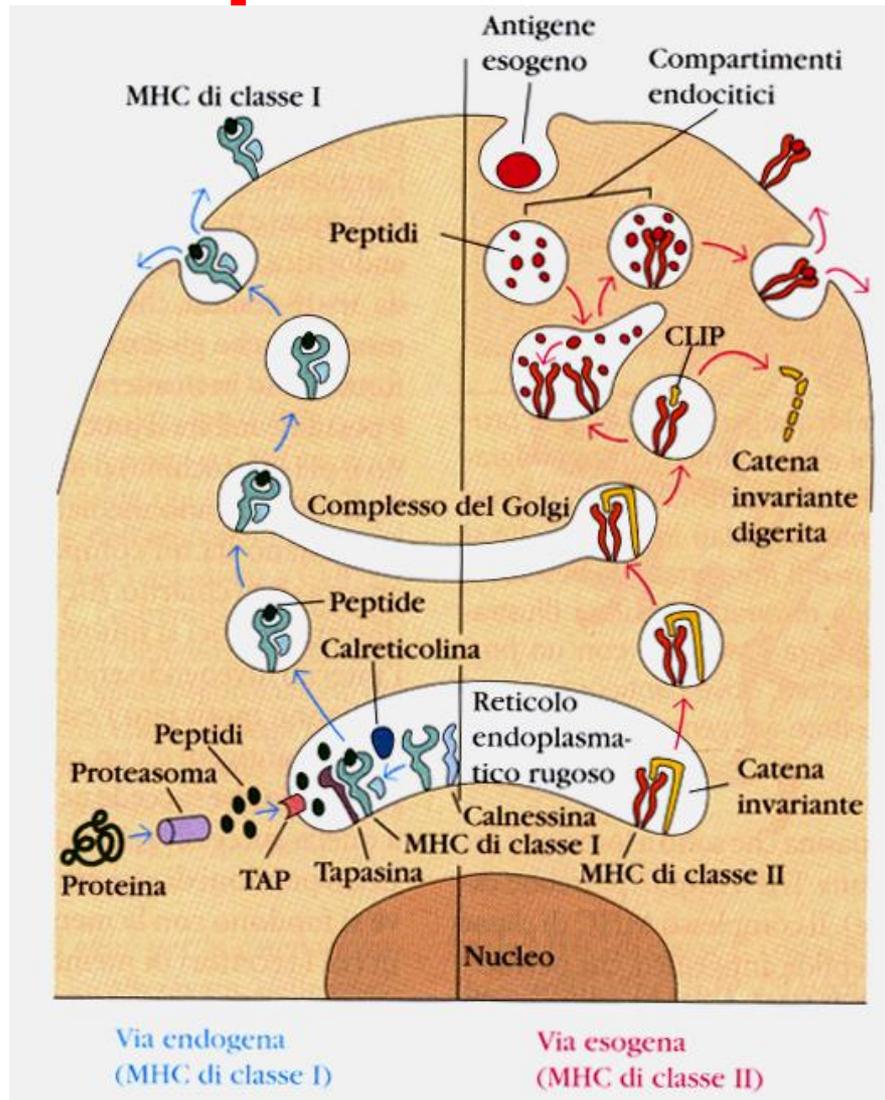
Figure 2. Some immune receptors proposed to regulate human maternal-fetal interaction.

Classical MHC class I molecules are not expressed on trophoblasts. Nonclassical HLA-C and soluble HLA-G (sHLA-G) may interact with KIR2DL1–KIR2DL3 and KIR2DL4 receptors, respectively, to block NK cell recognition and to regulate vascularization.

La processazione dell'antigene



Le due vie di processazione dell'Ag



Via endogena di processazione dell'Ag

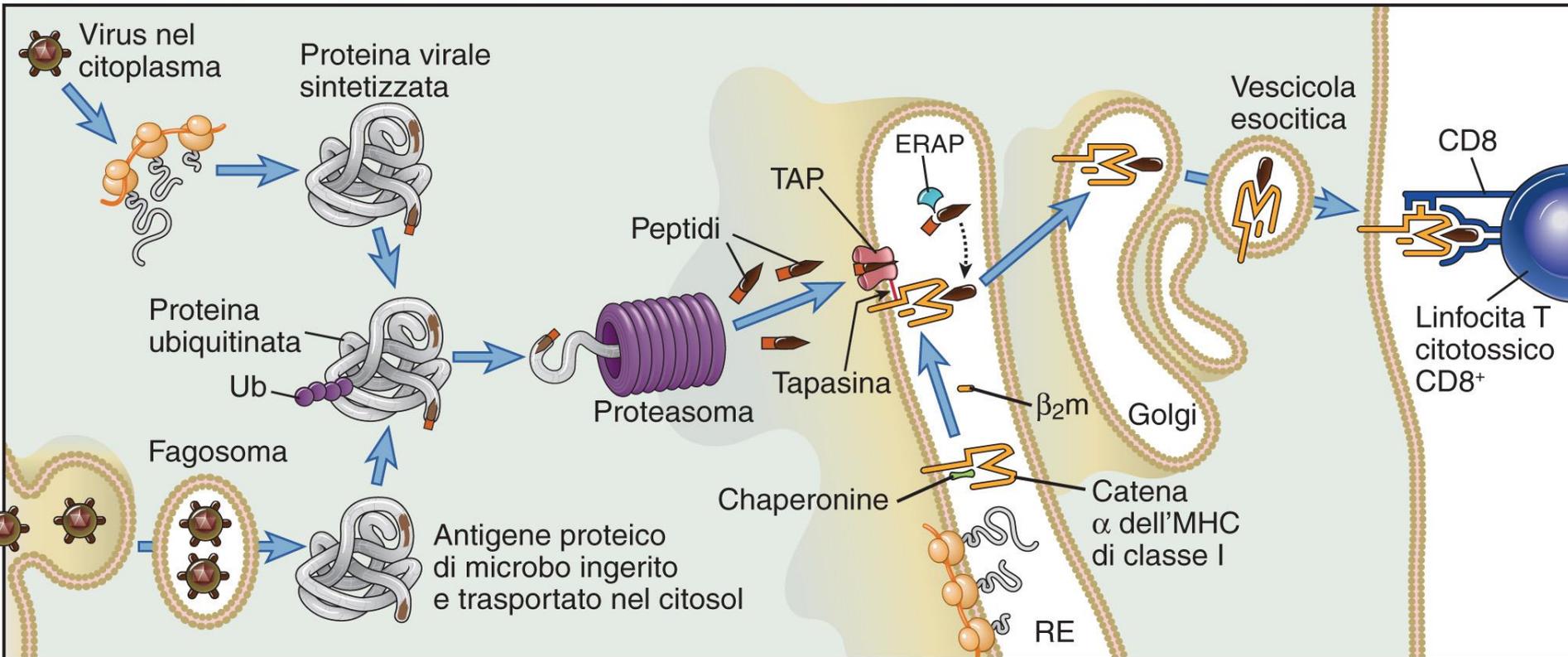
Produzione di proteine nel citosol

Degradazione proteolitica delle proteine

Trasporto dei peptidi dal citosol all'RE

Assemblaggio dei complessi peptide-MHC di classe I nell'RE

Espressione dei complessi peptide-MHC di classe I sulla membrana

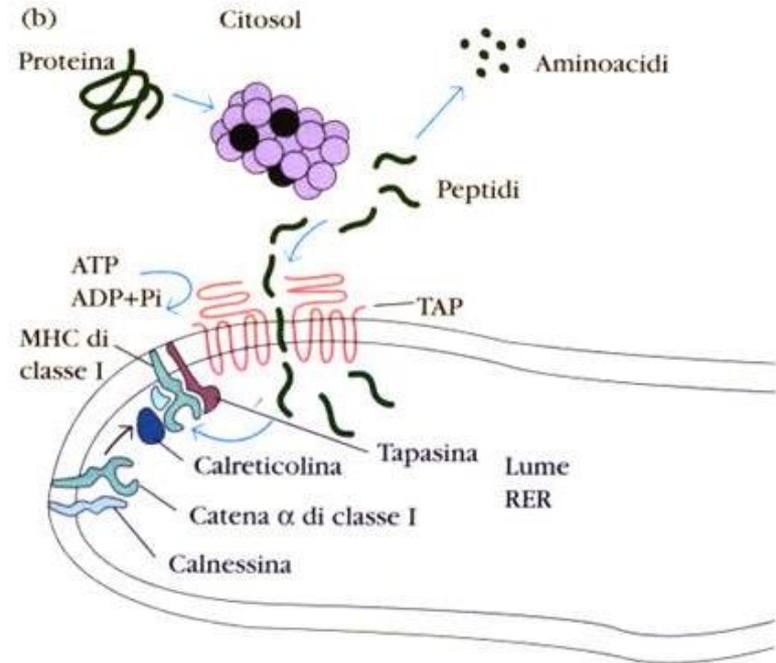
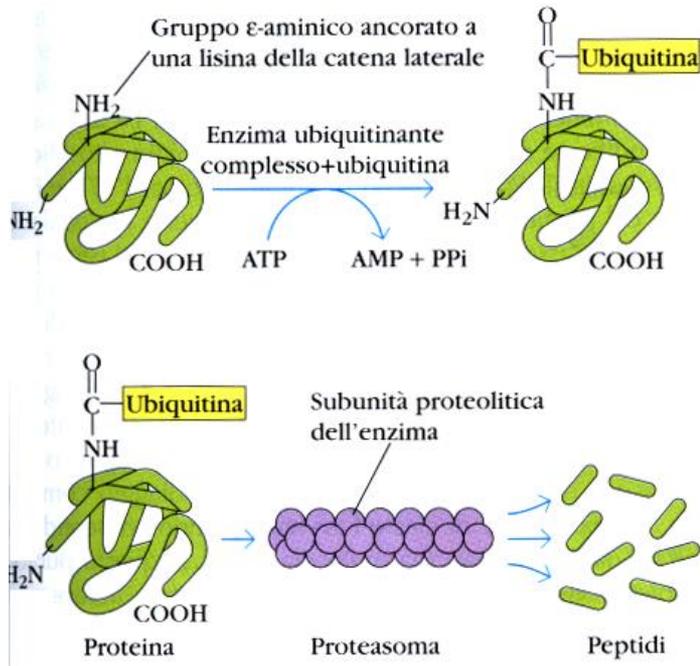


gr16.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Via di presentazione dell'antigene attraverso MHC di classe I. Gli stadi che caratterizzano la processazione delle proteine citosoliche sono descritti nel testo. β_2m : β_2 -microglobulina; ERAP (ER-associated Peptidase), aminopeptidasi associata al reticolo endoplasmatico; RE, reticolo endoplasmatico; TAP (Transporter associated with Antigen Processing), trasportatore associato alla processazione degli antigeni; Ub, ubiquitina.

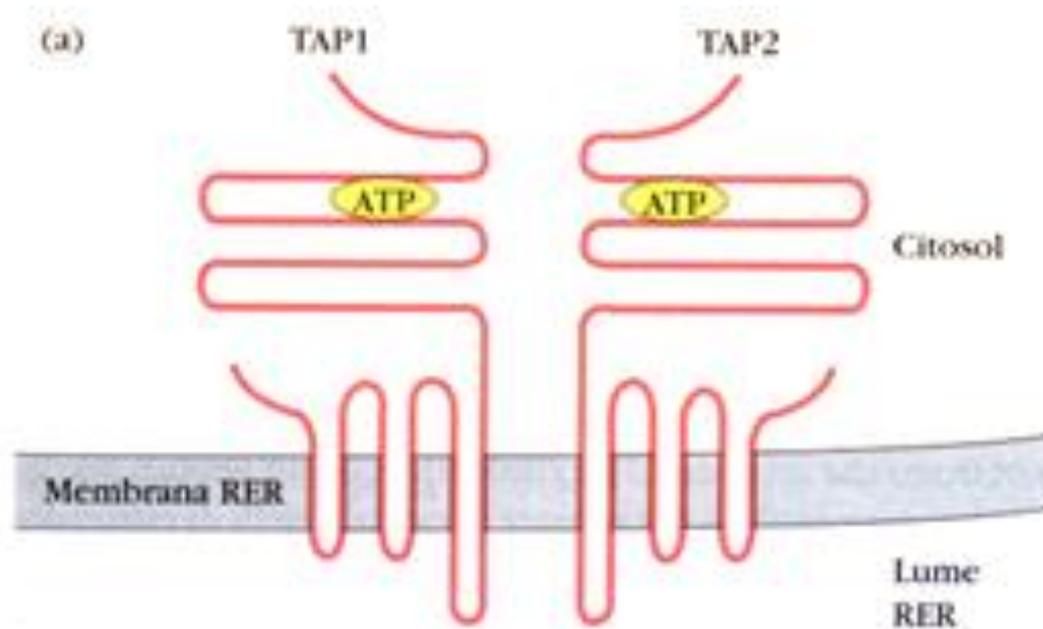
Via endogena: il ruolo del proteasoma



Immunoproteasoma: Indotto da IFN- γ e TNF- α si trova in cellule infettate da virus

Le proteine **LMP2**, **LMP7** e **LMP10** cambiano la specificità catalitica al proteasoma per favorire la produzione di peptidi che legano MHC I

Via endogena: il ruolo di TAP



TAP = trasportatore eterodimerico associato alla presentazione dell'antigene

Via endogena di processazione dell'Ag

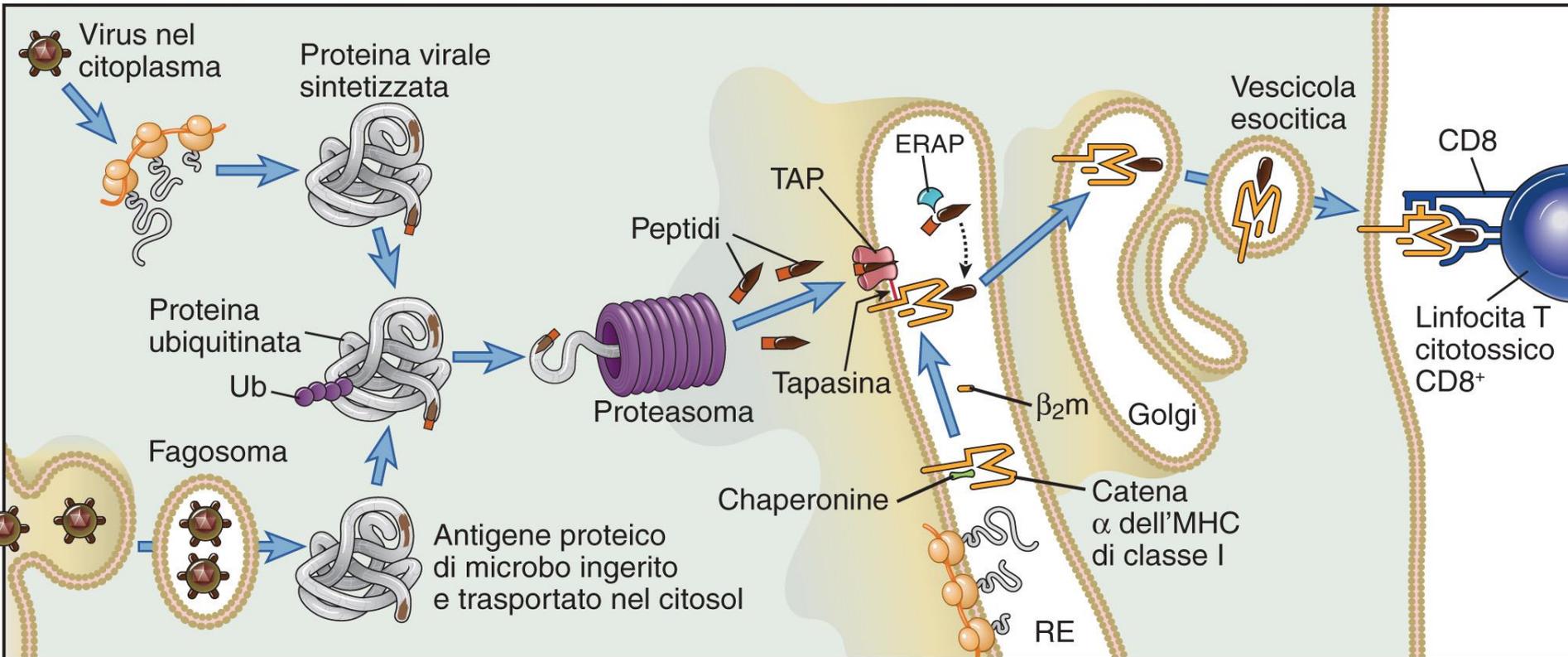
Produzione di proteine nel citosol

Degradazione proteolitica delle proteine

Trasporto dei peptidi dal citosol all'RE

Assemblaggio dei complessi peptide-MHC di classe I nell'RE

Espressione dei complessi peptide-MHC di classe I sulla membrana

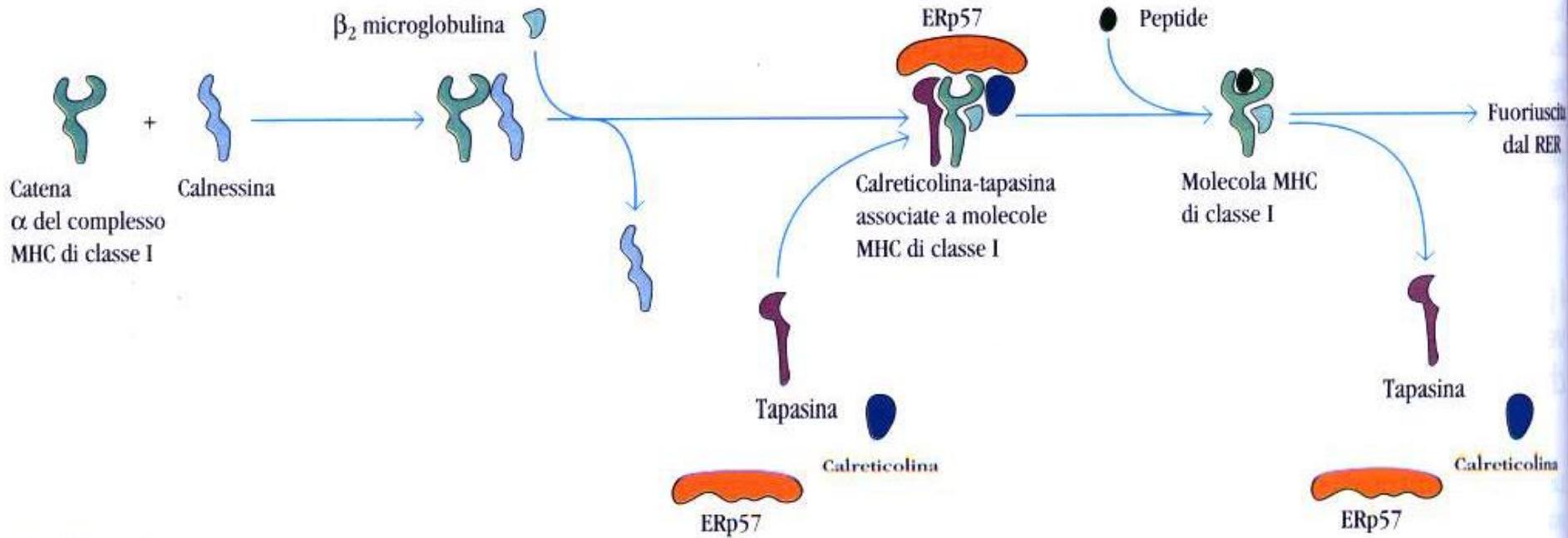


gr16.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Via di presentazione dell'antigene attraverso MHC di classe I. Gli stadi che caratterizzano la processazione delle proteine citosoliche sono descritti nel testo. β_2m : β_2 -microglobulina; ERAP (Endoplasmic Reticulum Associated Peptidase), aminopeptidasi associata al reticolo endoplasmatico; RE, reticolo endoplasmatico; TAP (Transporter associated with Antigen Processing), trasportatore associato alla processazione degli antigeni; Ub, ubiquitina.

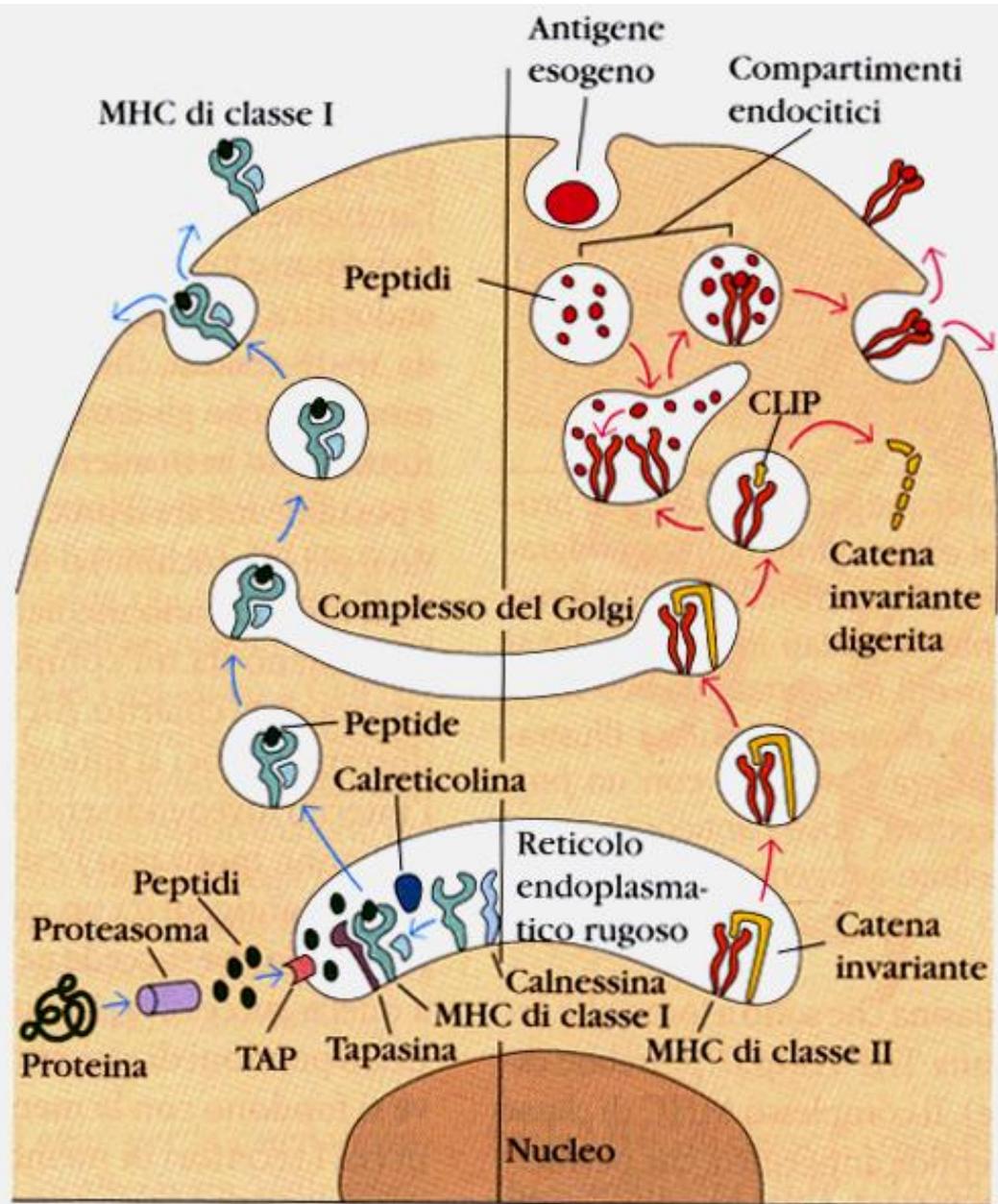
Via endogena: il ruolo delle chaperonine



Le chaperonine garantiscono il ripiegamento appropriato delle catene nascenti

Tapasina = proteina associata al trasportatore di peptidi TAP: avvicina TAP a MHC I

ERp57 = attività enzimatica. Forma legame disolfuro con tapasina.



Via endogena
(MHC di classe I)

Via esogena
(MHC di classe II)

Via esogena di processazione dell'Ag

Endocitosi, pinocitosi, fagocitosi,
endocitosi mediata da recettori

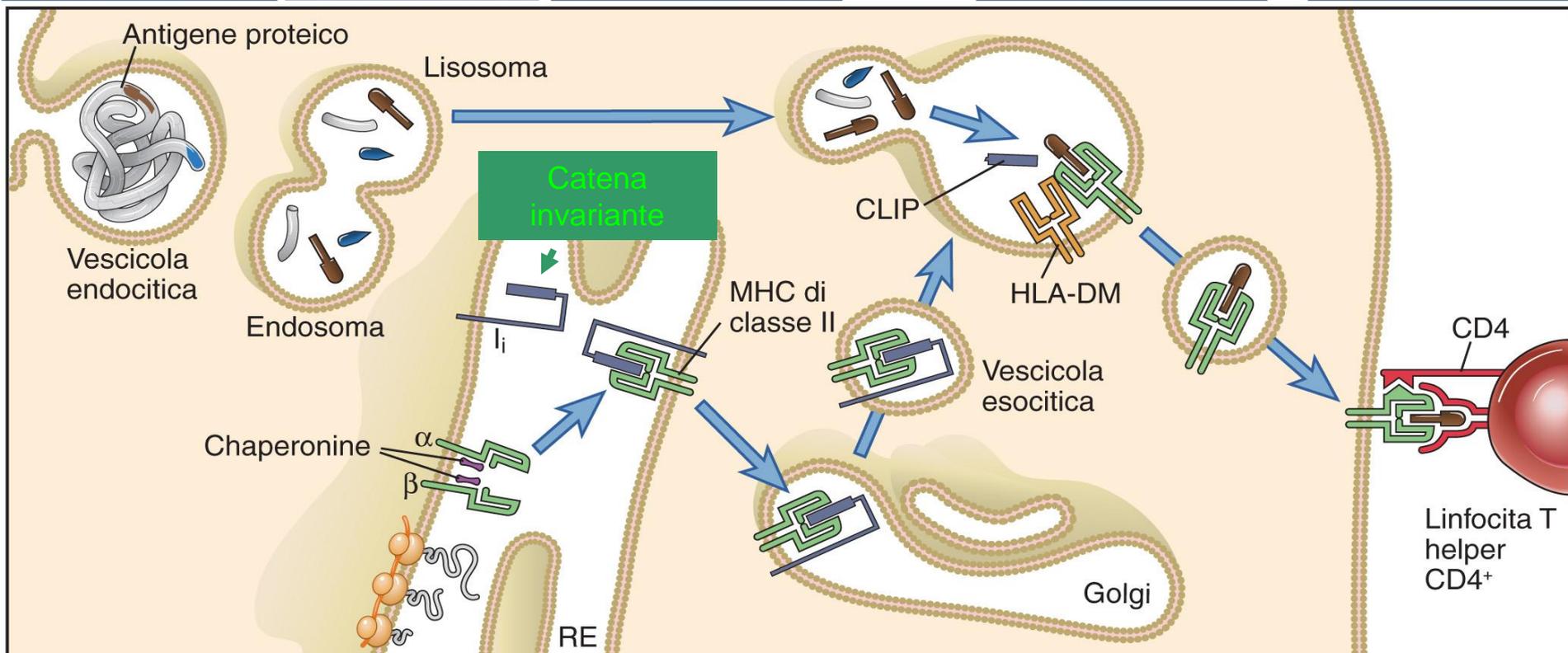
Trasporto
delle proteine
extracellulari nei
compartimenti
vescicolari
dell'APC

Processazione
delle proteine
internalizzate
nelle vescicole
endosomiali/
lisosomiali

Biosintesi
e trasporto
delle molecole
MHC di classe II
negli endosomi

Associazione
dei peptidi
processati con
le molecole
MHC di classe II
nelle vescicole

Espressione
dei complessi
peptide-MHC
sulla superficie
cellulare



Via esogena: l'incontro tra il peptide antigenico e l'MHC II

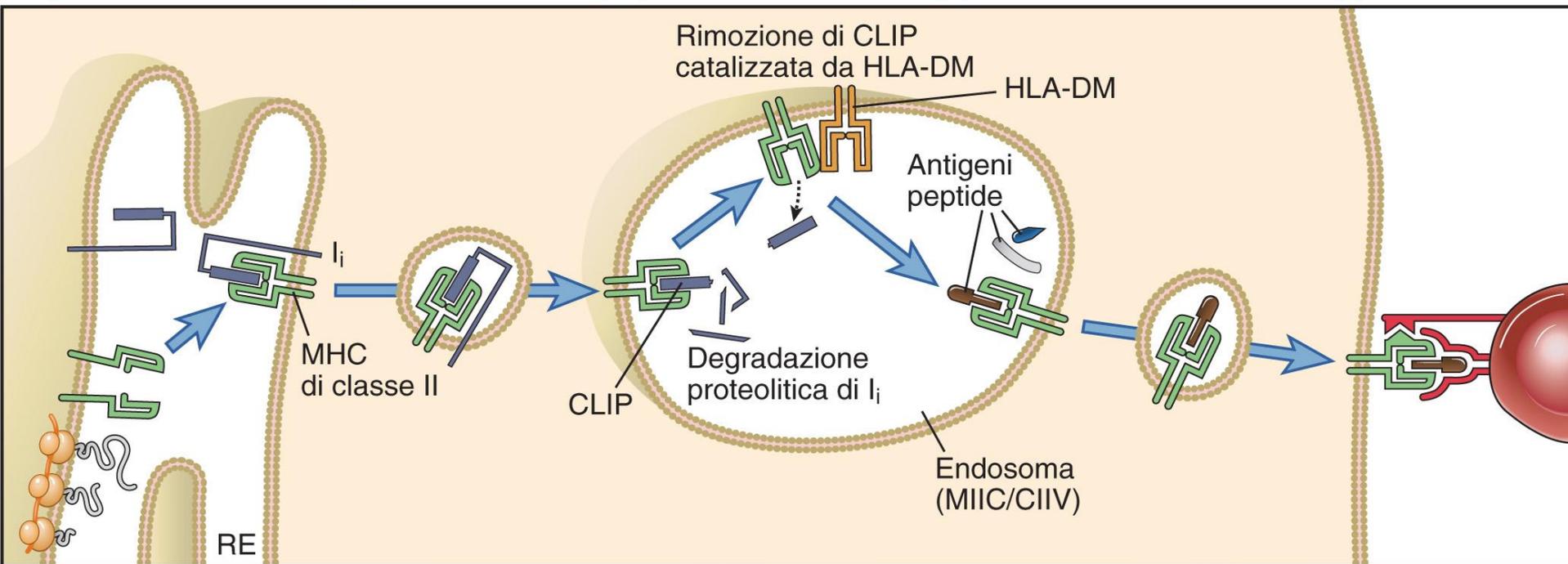
Sintesi dell'MHC di classe II nell'RE

Trasporto dell'MHC di classe II + I_i alle vescicole

Legame dei peptidi processati all'MHC di classe II

Trasporto dei complessi MHC di classe II-peptide alla superficie cellulare

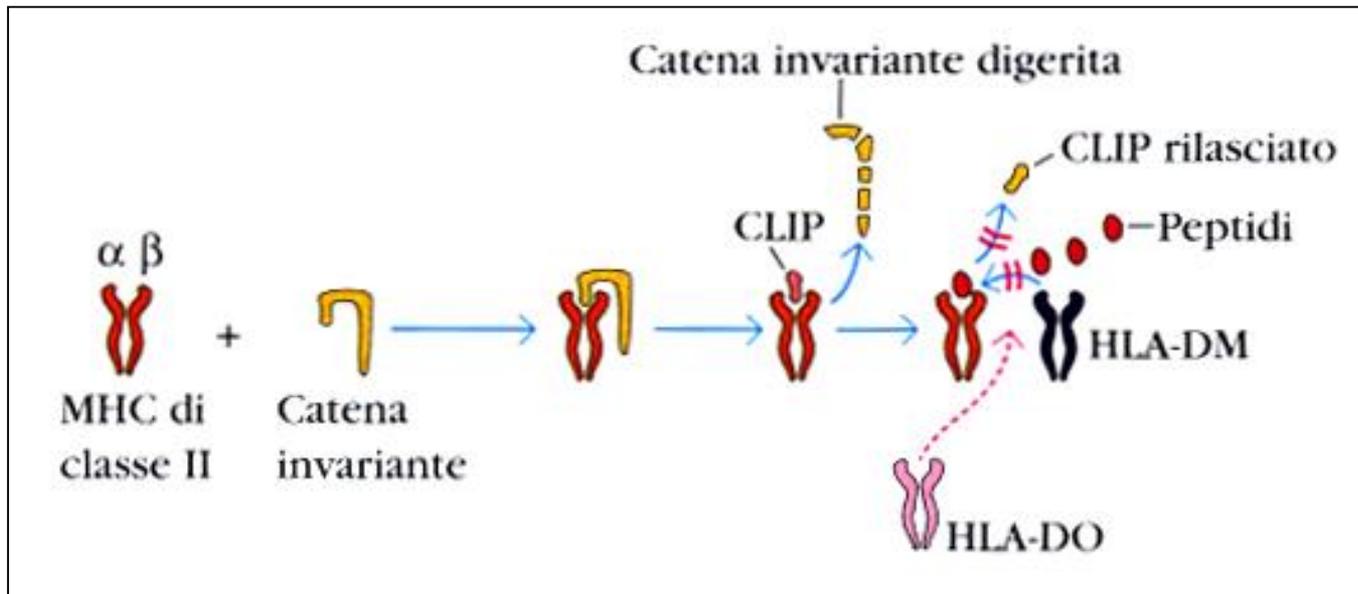
Espressione sulla membrana cellulare



HLA-DM rimuove il CLIP

HLA-DO regola la rimozione del CLIP da parte di HLA-DM

Via esogena: il ruolo della catena invariante



La cross presentazione dell'Ag

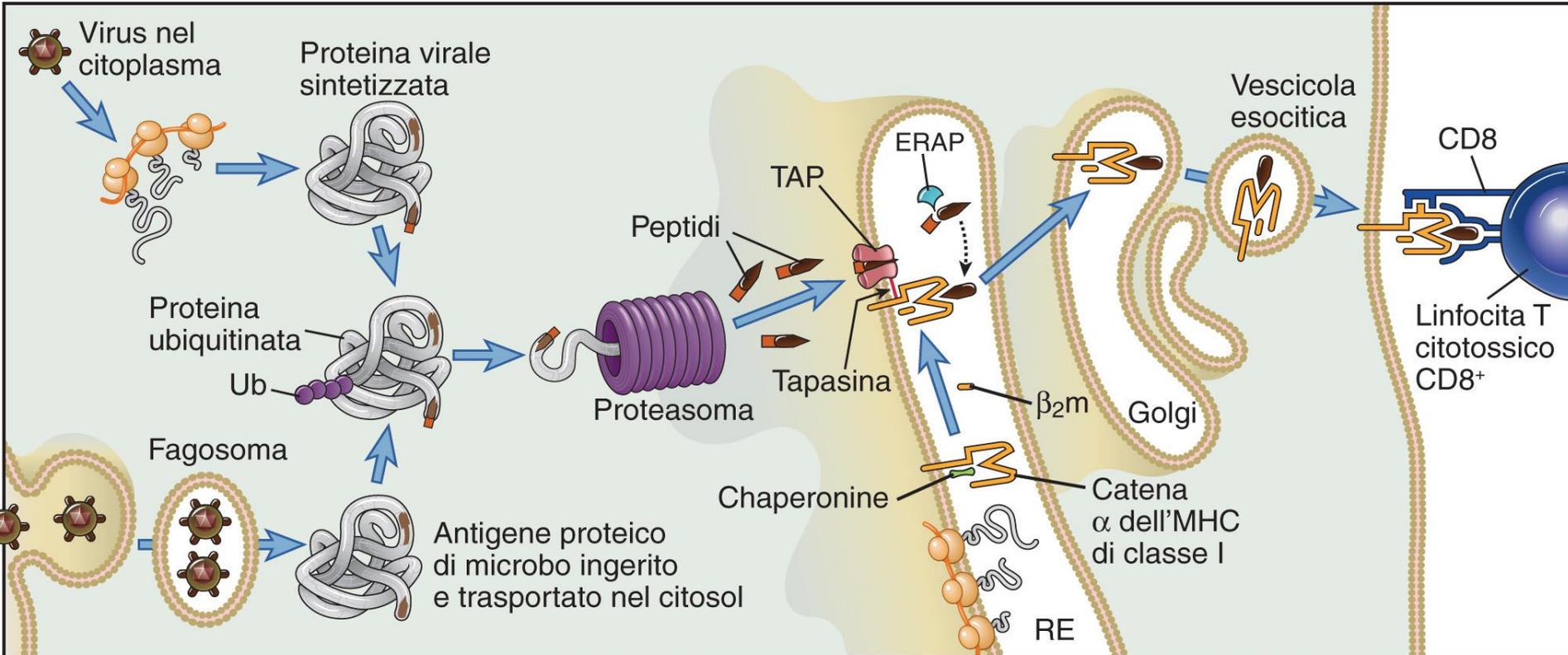
Produzione di proteine nel citosol

Degradazione proteolitica delle proteine

Trasporto dei peptidi dal citosol all'RE

Assemblaggio dei complessi peptide-MHC di classe I nell'RE

Espressione dei complessi peptide-MHC di classe I sulla membrana

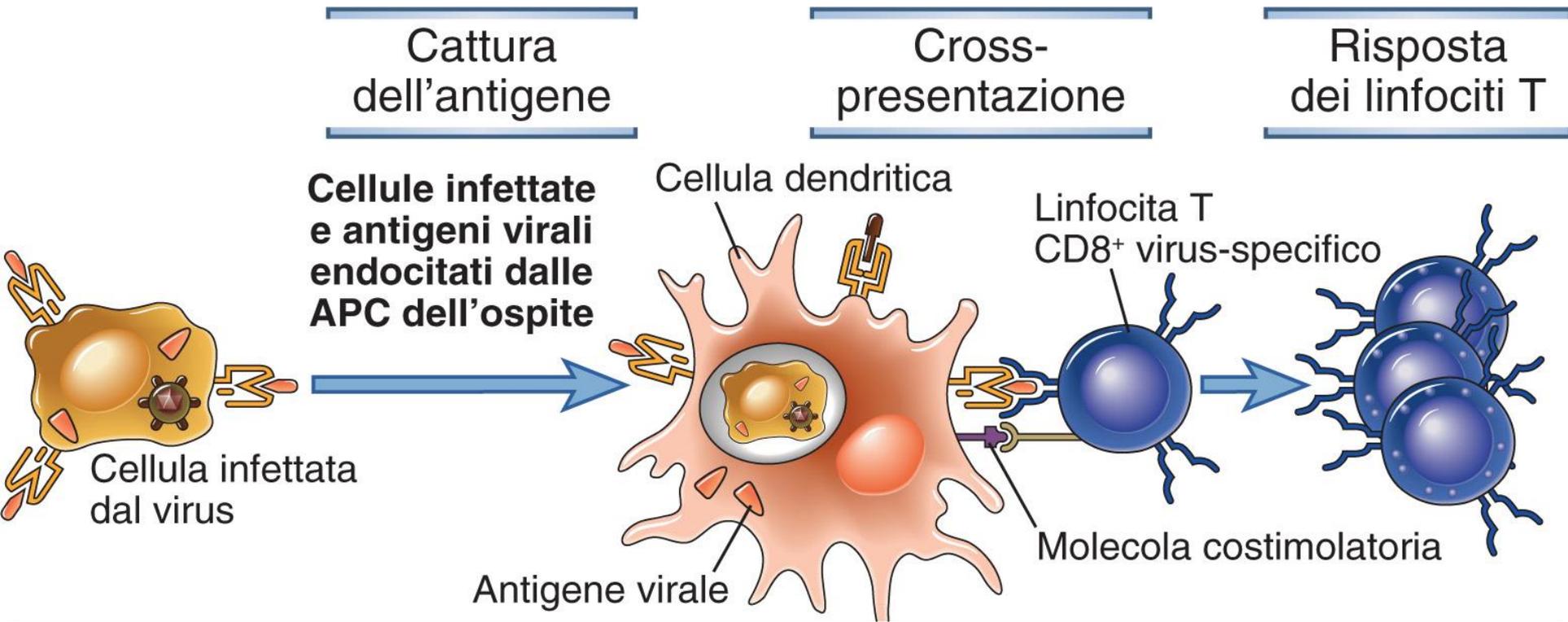


gr16.jpg

Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Via di presentazione dell'antigene attraverso MHC di classe I. Gli stadi che caratterizzano la processazione delle proteine citosoliche sono descritti nel testo. β_2m : β_2 -microglobulina; ERAP (Endoplasmic Reticulum Associated Peptidase), aminopeptidasi associata al reticolo endoplasmatico; RE, reticolo endoplasmatico; TAP (Transporter associated with Antigen Processing), trasportatore associato alla processazione degli antigeni; Ub, ubiquitina.

La cross-presentazione degli antigeni



Necessaria la fusione tra RE e i fagosomi. Da qui traslocate al citosol con meccanismi non ancora definiti

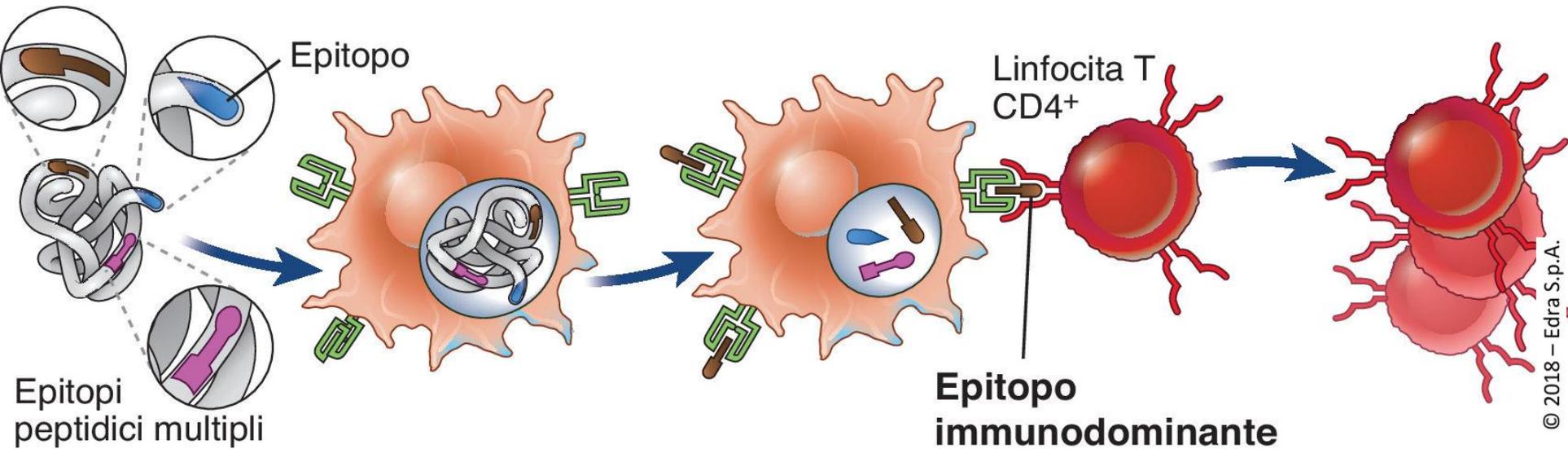
Immunogenicità degli Ag proteici

Internalizzazione
dell'antigene
da parte
dell'APC

Proces-
sazione
dell'antigene

La processazione
genera diversi peptidi,
uno dei quali può legarsi
all'allele di classe II

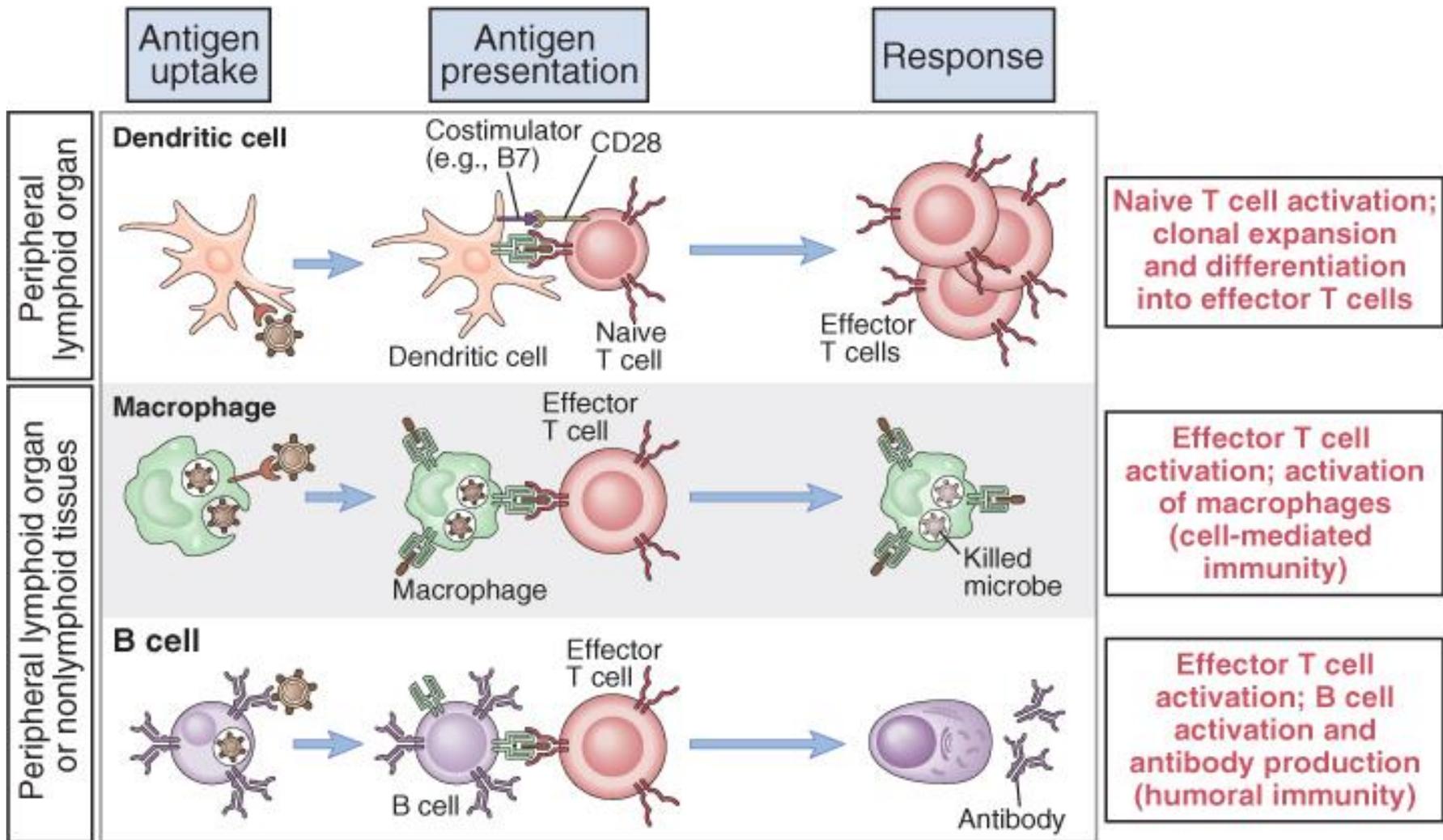
I linfociti T
rispondono
all'epitopo
immunodominante





Lesioni granulomatose necrotizzanti nella parte centrale del viso di un paziente con sindrome da difetto di TAP. Il difetto di TAP determina una condizione con sintomi caratteristici sia dell'autoimmunità, come le lesioni cutanee che compaiono alle estremità e nella parte centrale del volto, sia dell'immunodeficienza, che provoca sinusite cronica e determina infezioni polmonari ricorrenti. [Tratta da S. D. Gadola et al., 1999, *Lancet* **354**:1598, e 2000, *Clinical and Experimental Immunology* **121**:173.]

Significato fisiologico della presentazione dell'Ag associato all'MHC



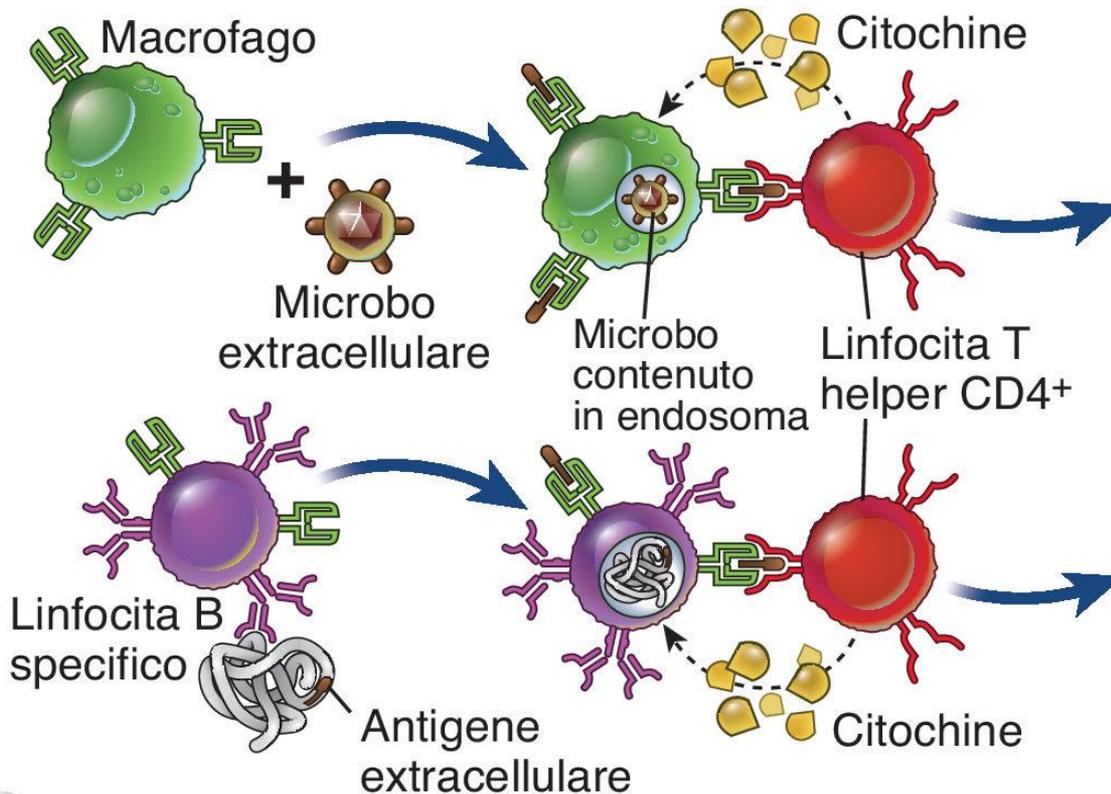
Significato fisiologico della presentazione dell'Ag associato all'MHC ai CD4+ effettori

Cattura o sintesi dell'antigene

Presentazione dell'antigene

Funzioni effettrici dei linfociti T

A Via dell'MHC di classe II: presentazione dell'antigene ai linfociti T helper



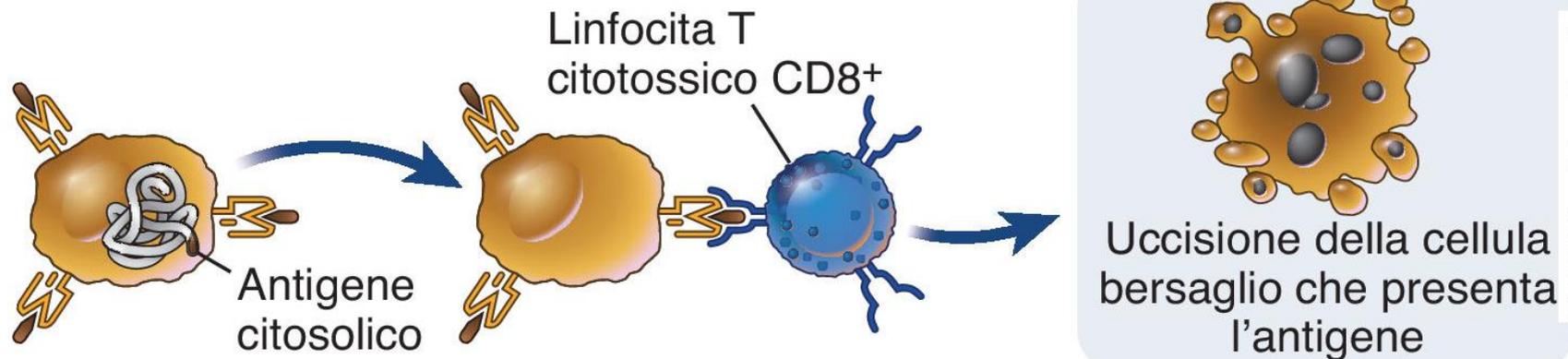
Attivazione dei macrofagi:
uccisione microbi
fagocitati

Linfociti B, secrezione
anticorpi: legame
dell'anticorpo all'antigene

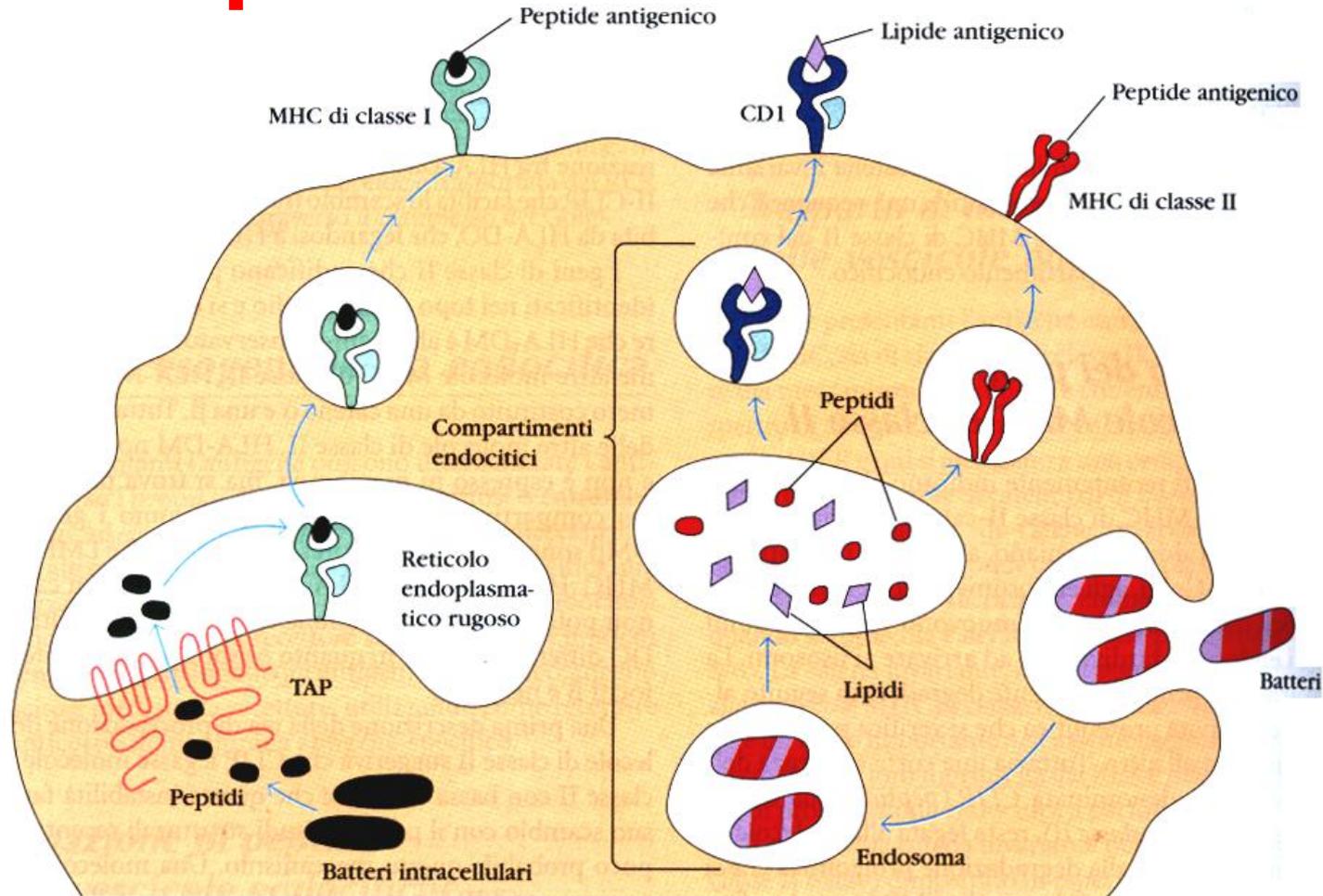
B

Significato fisiologico della presentazione dell'Ag associato all'MHC ai linfociti T effettori CD8+

Via dell'MHC di classe I: presentazione dell'antigene ai linfociti T citotossici



La presentazione degli antigeni lipidici mediante CD1



Ag non peptidici possono essere riconosciuti da NK-T (TCR ab invariante)

(5 geni CD1A-E cromosoma 1)

La processazione dell'antigene

- 2 vie di processazione dell'Ag
- Dove vengono prodotti gli MHC I e II
- Quali sono le caratteristiche degli antigeni associati a MHC I e II
- Il ruolo delle chaperonine
- Dove avviene l'associazione tra il peptide antigenico e l'MHC
- Cosa si intende per cross-presentazione degli Ag