

IL SISTEMA MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA'

DEFINIZIONE

- Molecole presenti sulla membrana delle cellule di tutti i tessuti; esse determinano se un trapianto è immunologicamente **compatibile** con il ricevente
- Sono per questo chiamati **antigeni di istocompatibilità**
- Provocano il “**rigetto** “ di tessuti trapiantati con molecole di superficie diverse da quelle del ricevente (antigeni), sono quindi in grado di stimolare una risposta immunitaria

DEFINIZIONE

- Coinvolti nella discriminazione tra **self e non self** e nel **riconoscimento dell'antigene** da parte dei linfociti T
- Codificati da un gruppo di geni strettamente uniti e altamente polimorfici detti **COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA'** (MHC)
- Nell'uomo l'MHC è definito **HLA** (human leukocyte antigens), in quanto evidenziato per la prima volta sui globuli bianchi

RUOLO DEGLI HLA NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA

**PERMETTONO IL RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE
DA PARTE DEI LINFOCITI T:**

- **a differenza dei linfociti B, i linfociti T riconoscono solo antigeni estranei di natura proteica, non in forma libera o solubile, ma solo se frammentati e associati alle molecole MHC presenti sulla superficie di altre cellule**
- **per questo motivo l'MHC influenza la risposta immunitaria e la suscettibilità alle malattie**

IL LOCUS MHC

- Localizzato sul braccio corto del **cromosoma 6**
- Suddiviso in **3 regioni**: classe II, classe III, classe I
- La regione di **CLASSE I** contiene tre loci: **HLA A, B, C** che codificano per gli antigeni di classe I
- La regione di **CLASSE II (D)** contiene i loci **DP, DQ, DR**, che codificano per gli antigeni di classe II
- La regione di **CLASSE III** non codifica per HLA
- L'insieme dei geni HLA , presenti in un singolo cromosoma e definito **APLOTIPO**

Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A



linfociti B,
cellule dendritiche,
monociti/macrofagi



Tutte le cellule
dell'organismo

POLIMORFISMO, POLIGENIA DEI GENI HLA E LORO ESPRESSIONE

- Il complesso MHC è **poligenico**, ci sono cioè numerosi geni che codificano per le proteine della classe I e II
- Per ogni gene del complesso MHC esistono numerosi alleli: **polimorfismo**
- L'espressione degli alleli è **codominante**: ciascun individuo esprime i prodotti degli alleli paterni e materni ed entrambe le molecole partecipano alla presentazione dell'antigene
- I geni HLA sul cromosoma 6 sono posti così vicino che vengono ereditati come un unico gene: **APLOTIPO**
- Ciascun individuo ha perciò un aplotipo paterno e uno materno
- Per la classe I ogni individuo esprime 6 diversi alleli polimorfi: ogni cellula avrà 6 diverse molecole HLA di classe I
- Per la classe II, anche se ogni individuo eredita 6 geni, ci possono essere diverse combinazioni tra le catene alfa e beta e ogni APC può esprimere da 10 a 30 diverse molecole HLA di classe II.

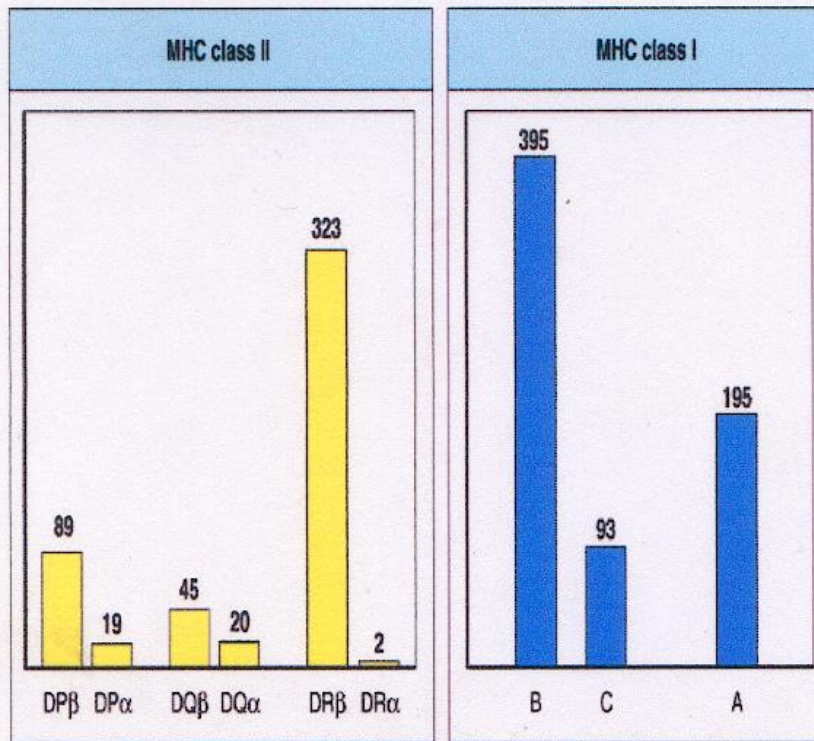


Fig 5.12 © 2001 Garland Science

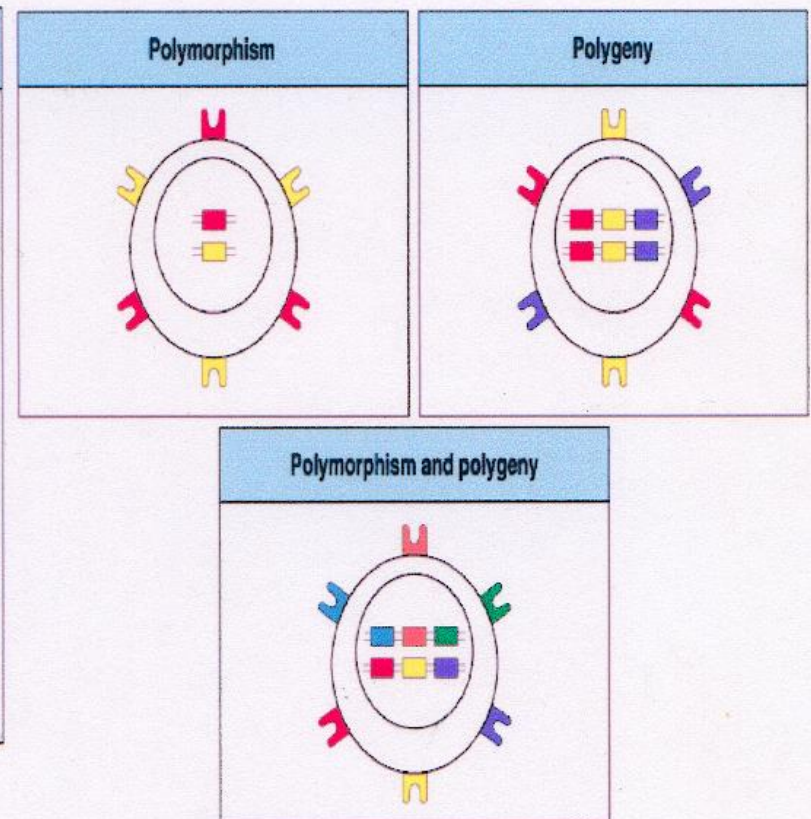


Fig 5.14 © 2001 Garland Science

STRUTTURA E FUNZIONE DELLE MOLECOLE HLA DI CLASSE I

- Formate da **due catene polipeptidiche**, una catena pesante α , codificata dai geni A, B, C, del p.m. di circa 44 kDa e da una catena leggera proteica, denominata β_2 **microglobulina**, codificata da un gene posto sul cromosoma 15
- Le molecole di **CLASSE I** sono espresse da **TUTTE LE CELLULE NUCLEATE** dell'organismo
- La loro funzione è quella di presentare ai **linfociti T citotossici CD8⁺ (CTL)** i peptidi antigenici anomali (cellule infettate da virus o tumorali) o di cellule non self (trapianti)

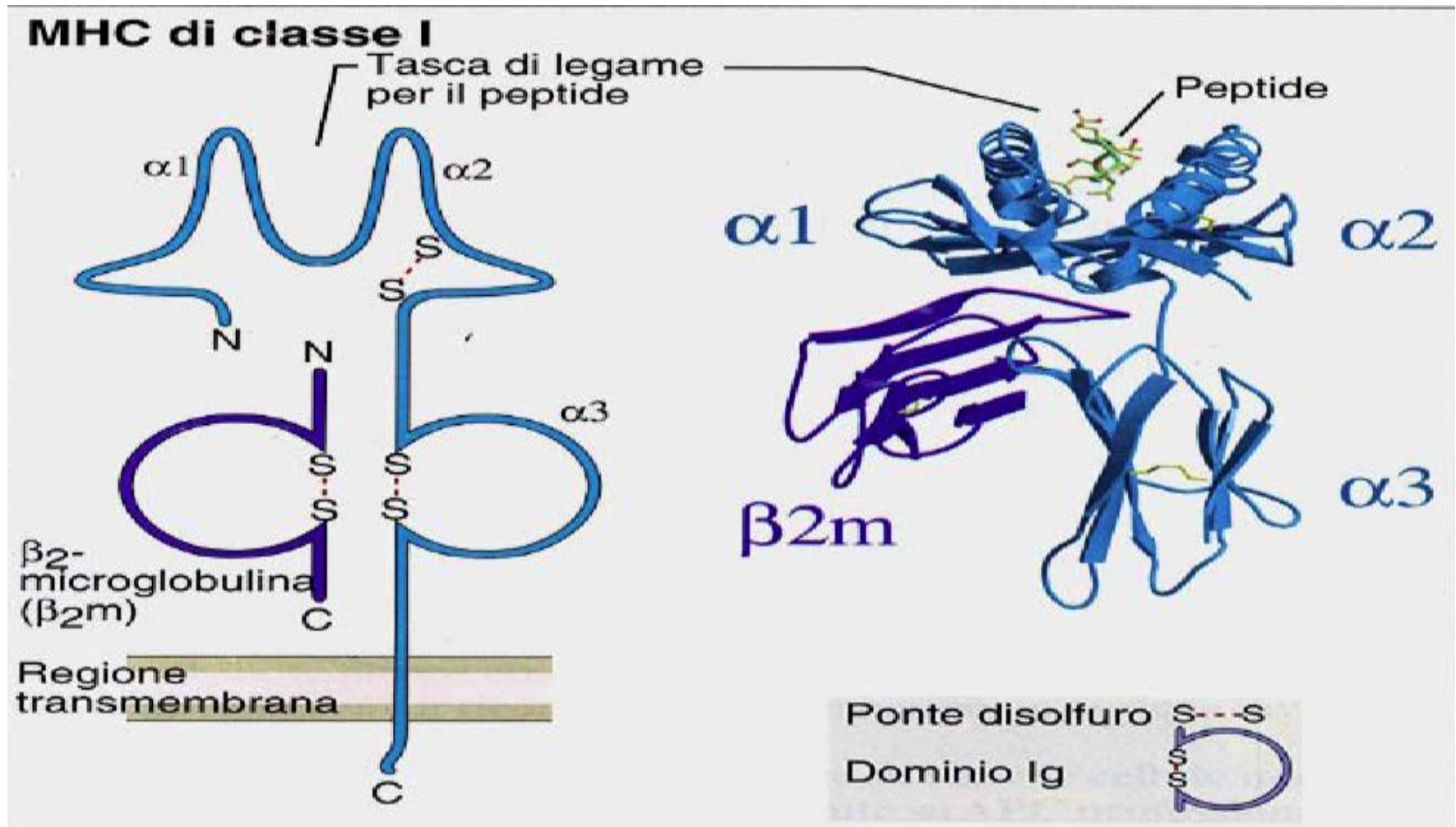
STRUTTURA E FUNZIONE DELLE MOLECOLE HLA DI CLASSE I

Nella catena α distinguiamo 4 regioni:

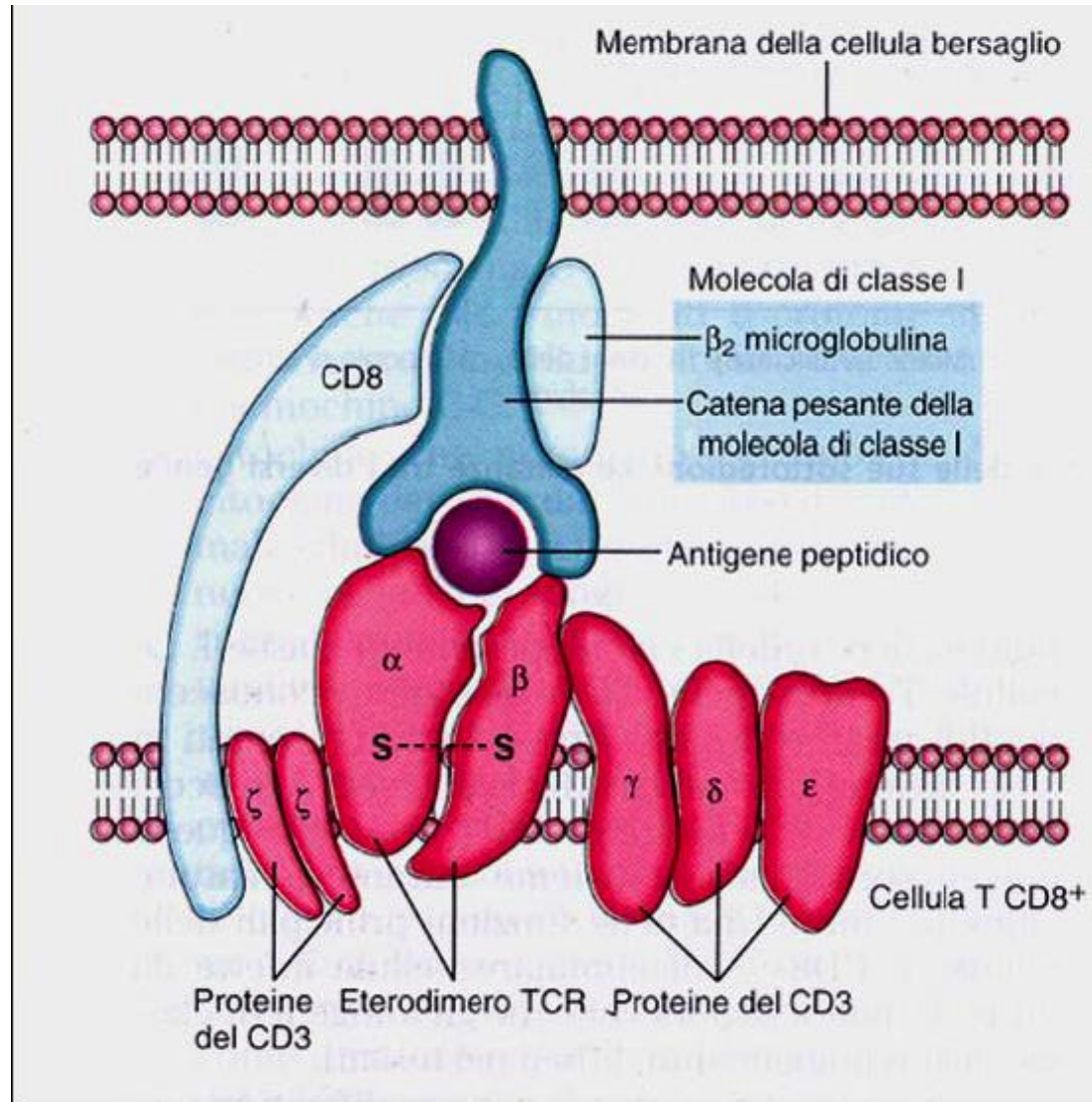
- di legame al peptide antigenico**
- regione extracellulare di tipo Ig**
- regione transmembrana**
- regione intracitoplasmatica**

La β_2 microglobulina non interagisce con l'antigene e con la membrana cellulare, ma è legata covalentemente alla catena α

STRUTTURA DELLE MOLECOLE HLA DI CLASSE I



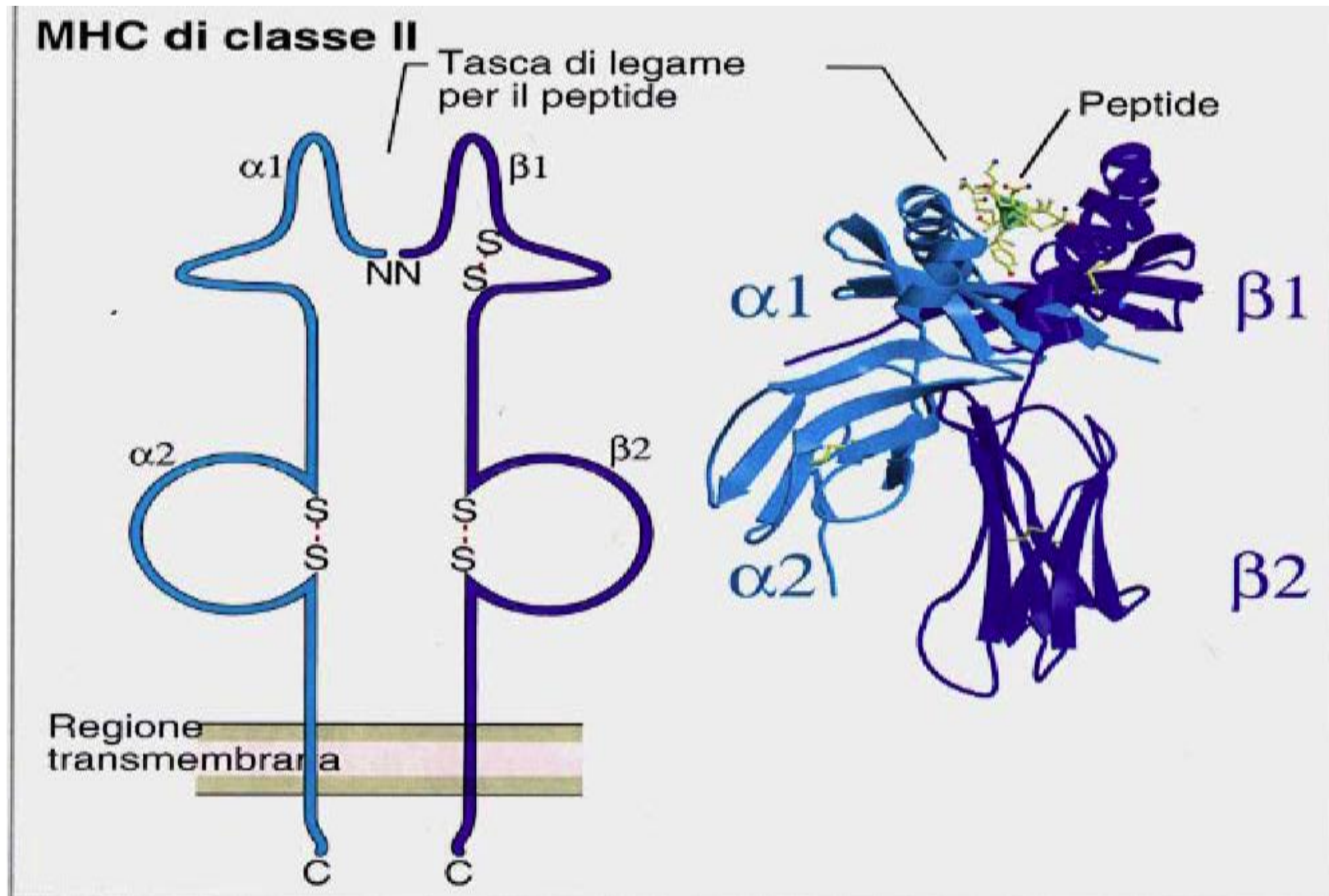
INTERAZIONE TRA MHC DI CLASSE I E TCR



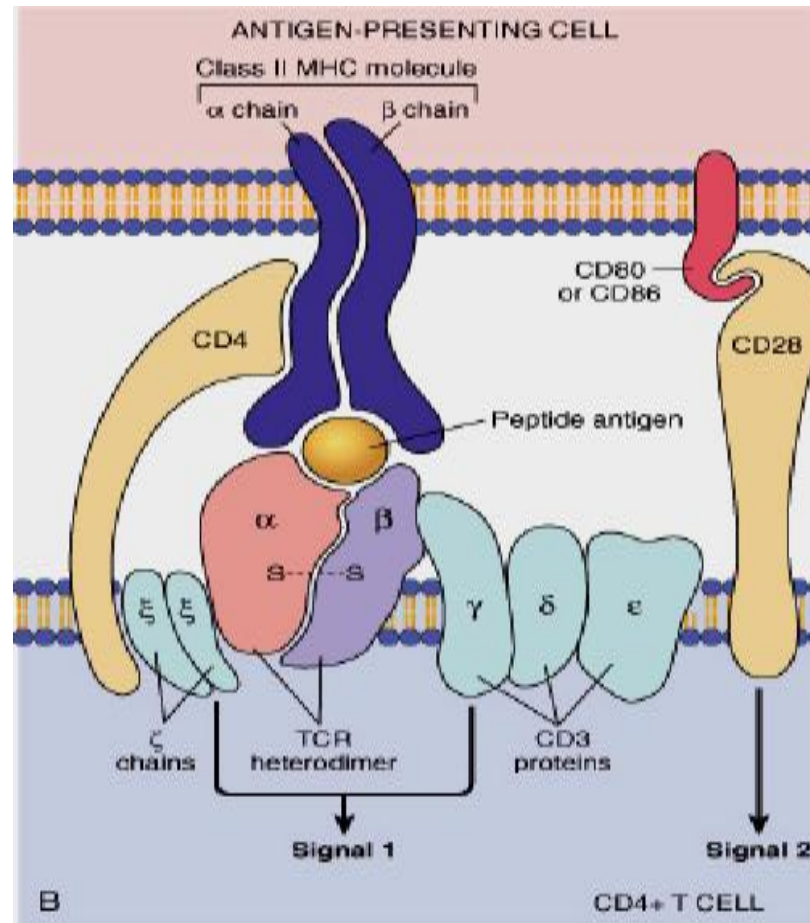
LE MOLECOLE HLA DI CLASSE II

- La regione di **CLASSE II** è divisa in tre loci: **DP, DQ, DR**
- Le molecole di MHC di classe II sono costituite da due catene polipeptidiche simili, α (32-34 kDa) e β (29-32 kDa), associate non covalentemente
- Gli antigeni di CLASSE II sono espressi solo sulle **APC** (linfociti B, cellule dendritiche, macrofagi, cellule di Langherans); sono espresse anche sui linfociti T, quando attivati
- La loro funzione è la presentazione del peptide antigenico ai **linfociti T helper CD4⁺**

LE MOLECOLE HLA DI CLASSE II



INTERAZIONE TRA MHC DI CLASSE II E TCR



IL LEGAME CON L'ANTIGENE DEGLI HLA DI CLASSE I

- La porzione delle molecole di classe I che lega gli antigeni proteici (tasca) si trova all'estremità aminoterminale della catena α , ed è detta segmento α_1
- Ogni molecola MHC ha un solo sito di legame per il peptide e ne può legare solo uno per volta
- I peptidi che si legano alla tasca della molecole di classe I derivano dalla frammentazione (**processazione**) a livello del citoplasma di proteine endogene (**VIA CITOSOLICA**) e hanno una lunghezza di 9-11 amminoacidi

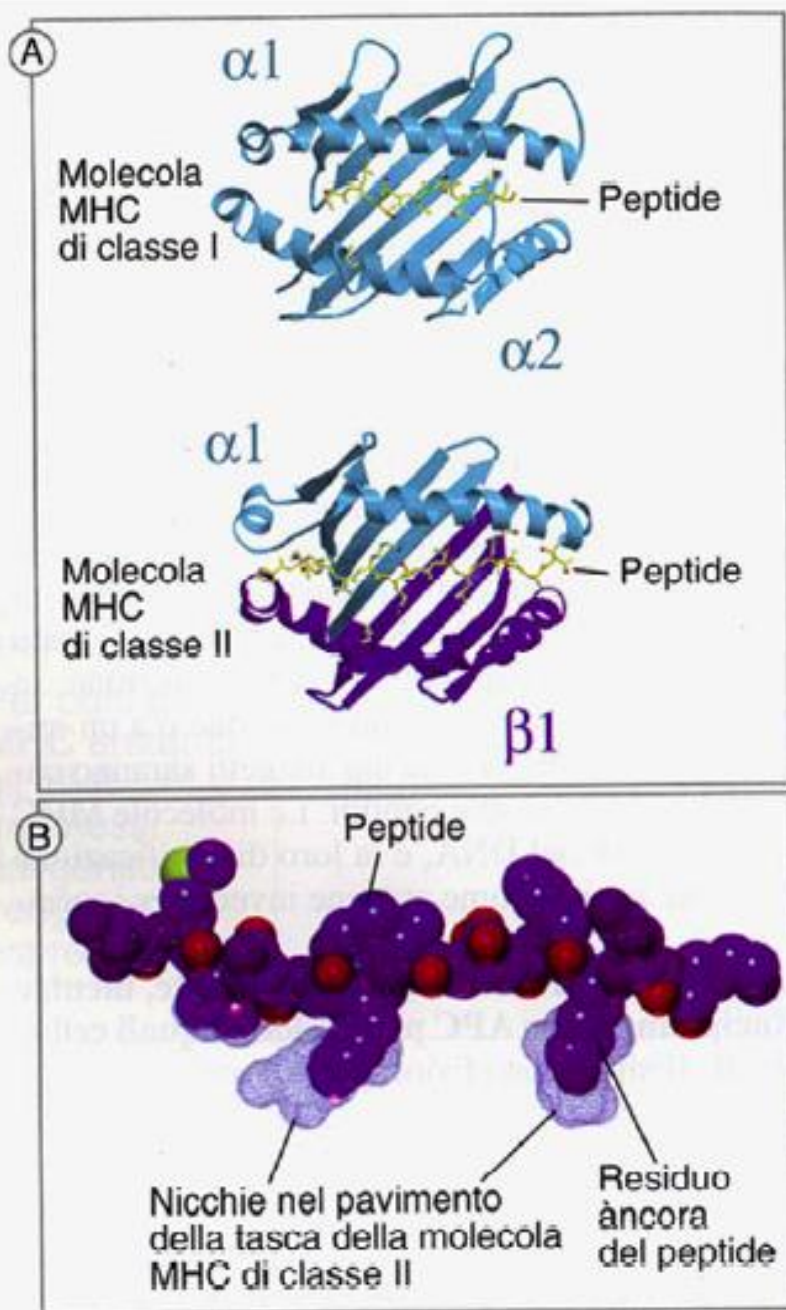
IL LEGAME CON L'ANTIGENE DEGLI HLA DI CLASSE I

- Il legame del peptide con la molecola HLA non è specifico, ma è PROMISCUO, cioè l'HLA può legare peptide diversi, ma solo uno alla volta
- I peptidi legati da un determinato HLA sono molto omologhi
- Il segmento α_3 contiene il sito di legame al CD8 dei linfociti T citotossici.

IL LEGAME CON L'ANTIGENE DEGLI HLA DI CLASSE II

- La regione (tasca) della molecola di classe II che lega il peptide è formata dai segmenti α_1 e β_1 delle due catene
- I peptidi che si legano alla tasca delle molecole di classe II hanno una lunghezza da 10 a 30 amminoacidi
- I peptidi che si legano alle molecole di classe II derivano dalla frammentazione di **proteine ESOGENE** nel **FAGOLISOSOMA** delle **APC**, attraverso la **via ENDOCITICA**
- Il segmento α_2 e β_2 contiene il sito di legame al **CD4** dei **linfociti T helper**.

LA TASCA DI LEGAME DELLE MOLECOLE MHC



VIE DI PROCESSAZIONE DELL'ANTIGENE

- Gli **antigeni esogeni** (proteine estranee o batteri extracellulari) sono fagocitati dalle **APC** e presentati ai **linfociti T helper CD4+** in associazione alle **molecole MHC di classe II**: **CICLO ENDOCITICO**
- Gli **antigeni endogeni** (da un'infezione virale o da un processo neoplastico) sono degradati nel citosol e presentati dalle **cellule bersaglio** ai **linfociti T citotossici CD8+** associati alle molecole **MHC di classe I**: **CICLO CITOSOLICO**.

VIA CITOSOLICA

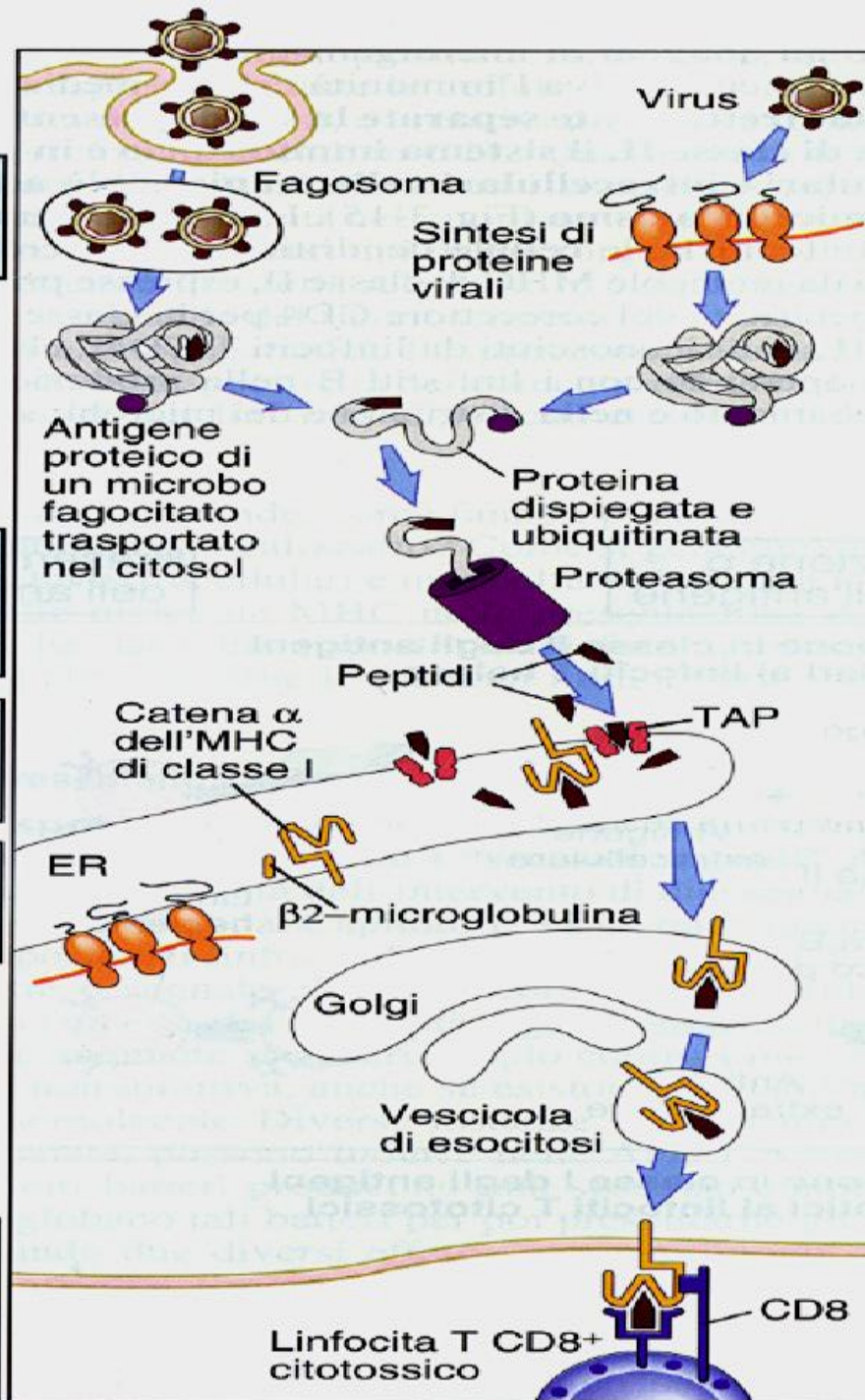
Produzione
di proteine
nel citoplasma

Degradazione
enzimatica delle
proteine
citoplasmatiche

Trasporto dei
peptidi dal citosol
all'ER

Assemblaggio dei
complessi MHC-
peptide nell'ER

Espressione dei
complessi MHC-
peptide sulla
superficie
della cellula



VIA ENDOCITICA

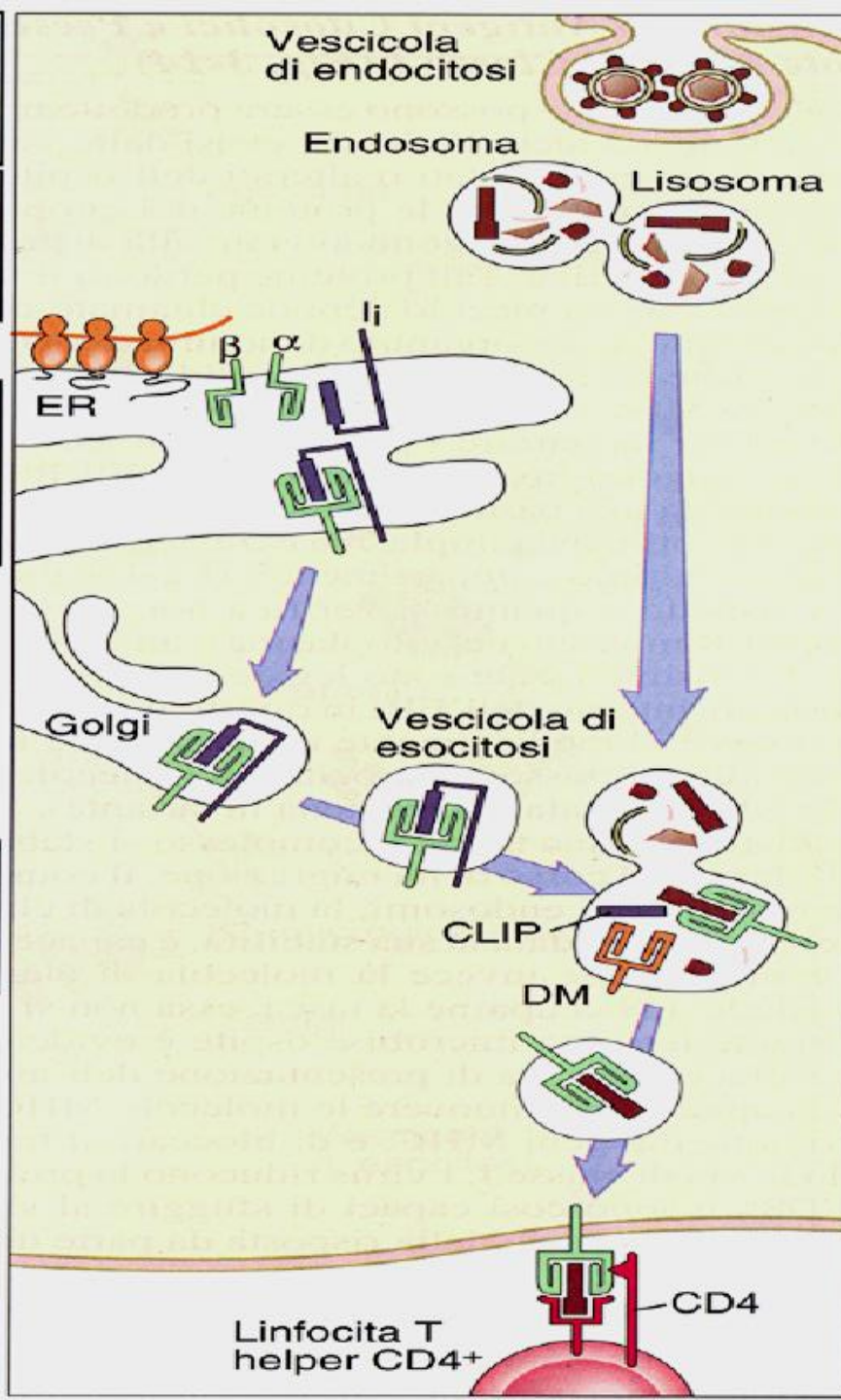
Captazione delle
proteine extracellulari
nel compartimento
vescicolare delle APC

Processazione delle
proteine internalizzate
nelle vescicole
endosomiali/lisosomiali

Biosintesi
e trasporto
delle molecole MHC
di classe II
agli endosomi

Associazione dei
peptidi con molecole
di classe II a livello
delle vescicole

Espressione dei
complessi
MHC-peptide alla
superficie cellulare

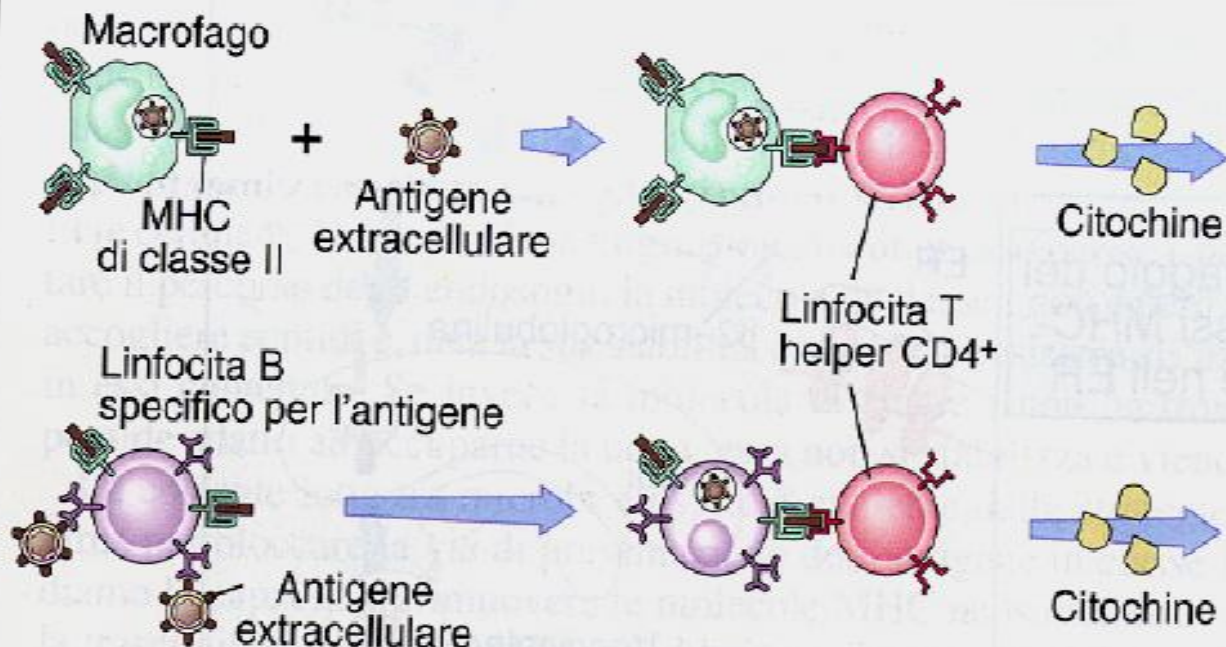


Captazione o
sintesi dell'antigene

Presentazione
dell'antigene

Funzioni
effettrici T

A Presentazione in classe II degli antigeni extracellulari ai linfociti T helper

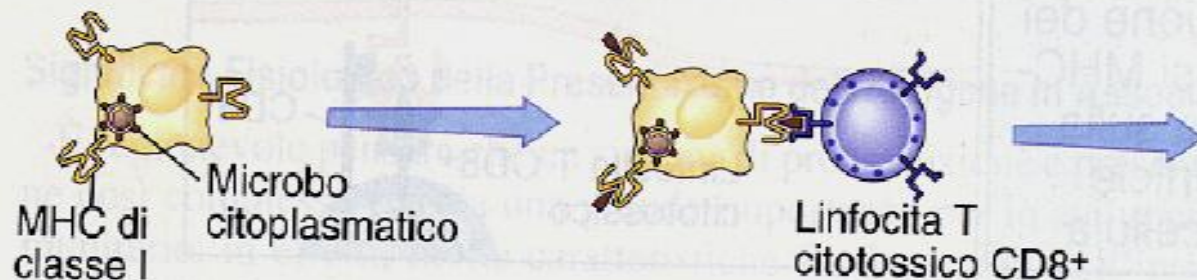


**Attivazione dei
macrofagi:
distruzione
dell'antigene
fagocitato**



**Secrezione di anticorpi
da parte dei linfociti B:
legame degli anticorpi
all'antigene**

B Presentazione in classe I degli antigeni citoplasmatici ai linfociti T citotossici



**Lisi della cellula
bersaglio esprimente
l'antigene**