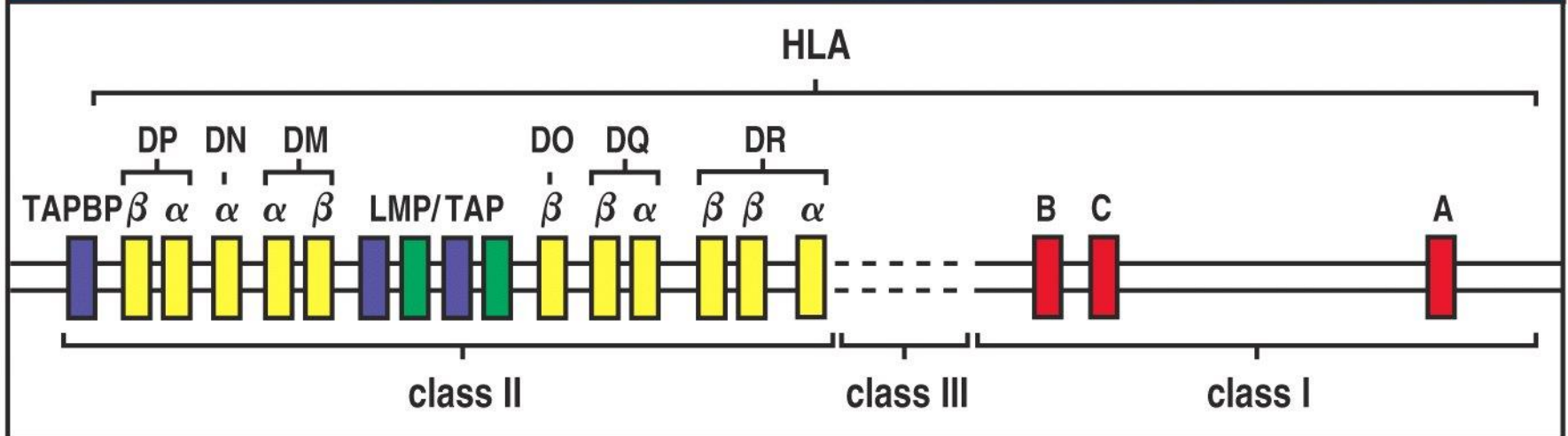


ANTIGENI

MHC

Gene structure of the human MHC



Cromosoma 6p21.3

Densità genica (5% geni)

Espressione

Codominanza

Polimorfismo

Eterozigosi

MHC Classe-III

Geni codificanti proteine con funzioni immunitarie:

Componenti del complemento

Citochine (TNF-alpha)

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
	Cellule nucleate	Cellule SI
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- †
Non-nucleated cells		
Red blood cells	-	-

Figure 3-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC - I

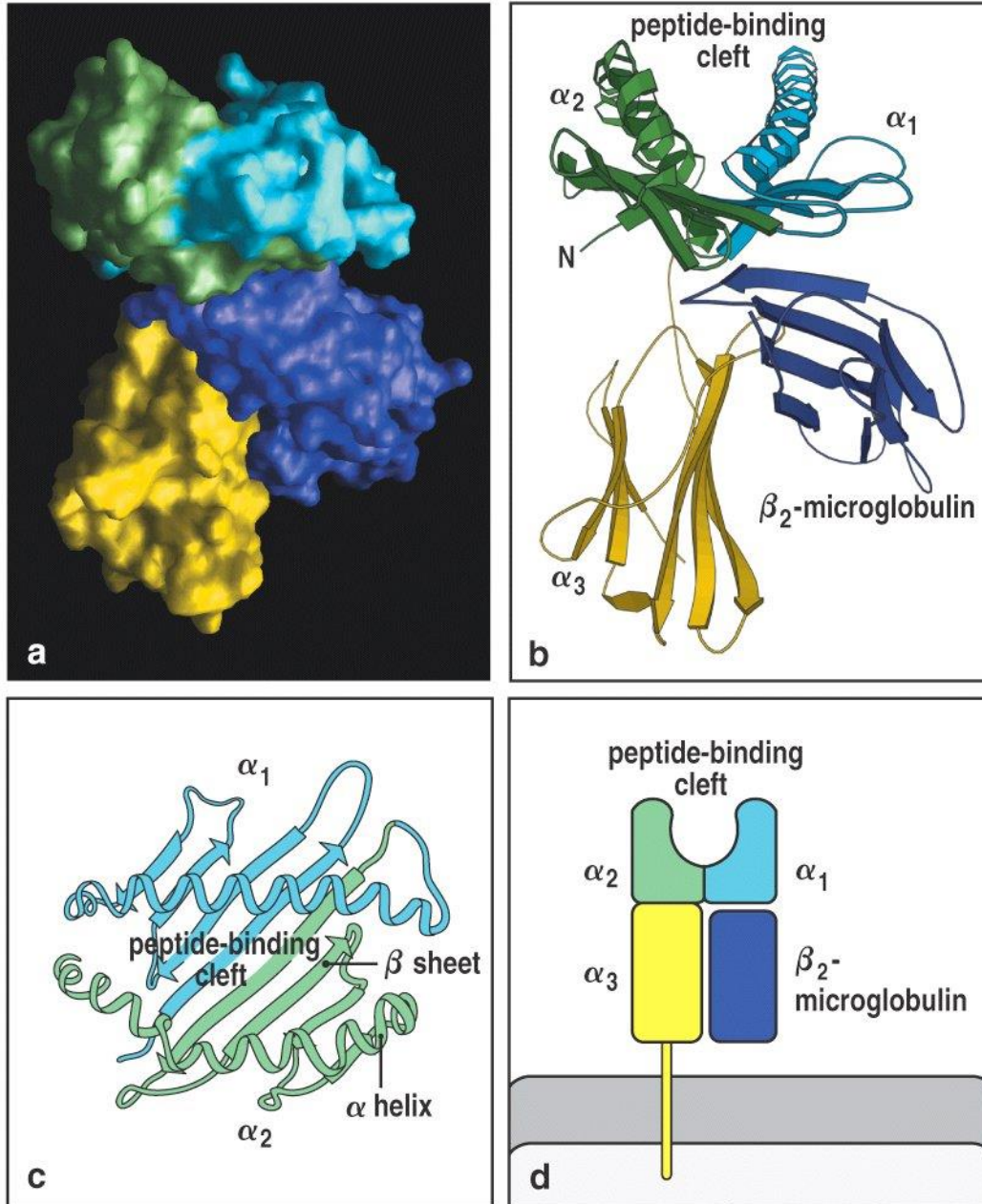


Figure 3-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC - I

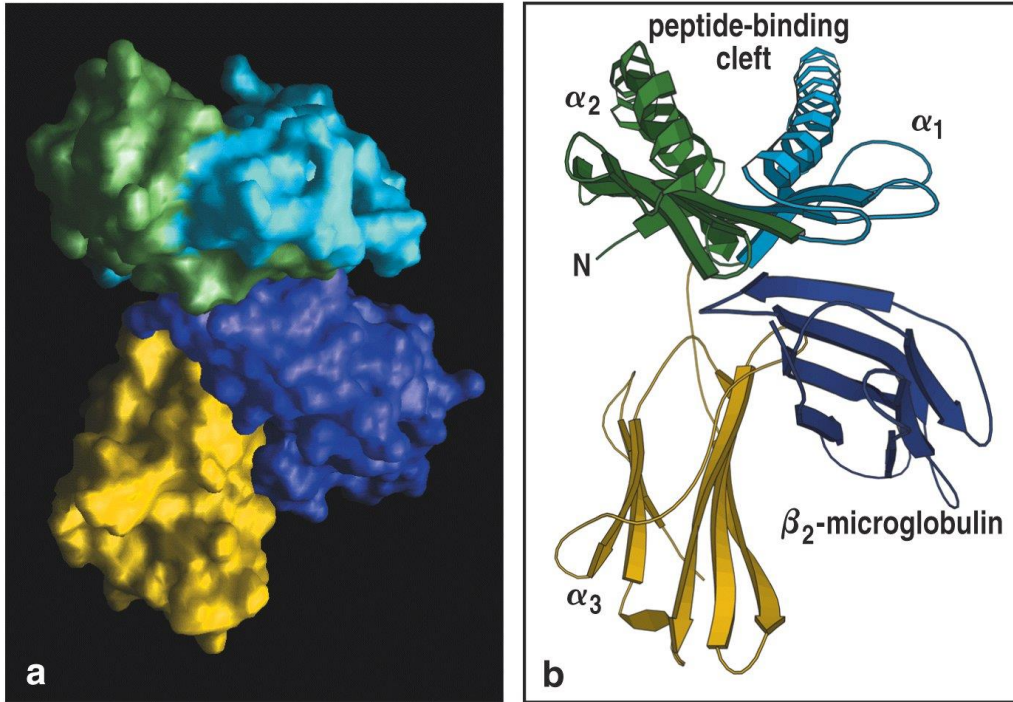


Figure 3-20 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Peptide: 8-10 aminoacidi

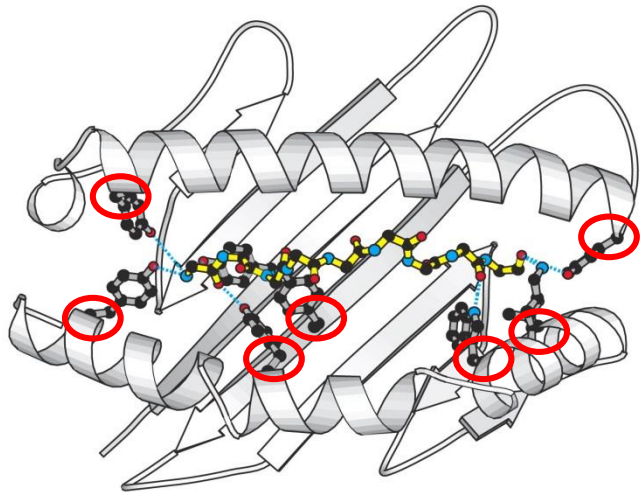


Figure 3-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Residui aa di ancoraggio

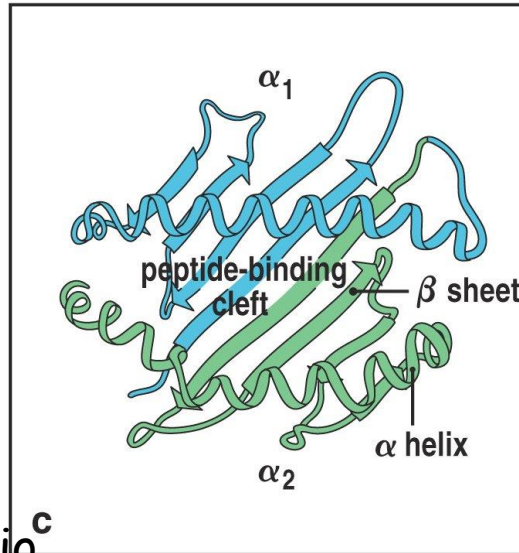
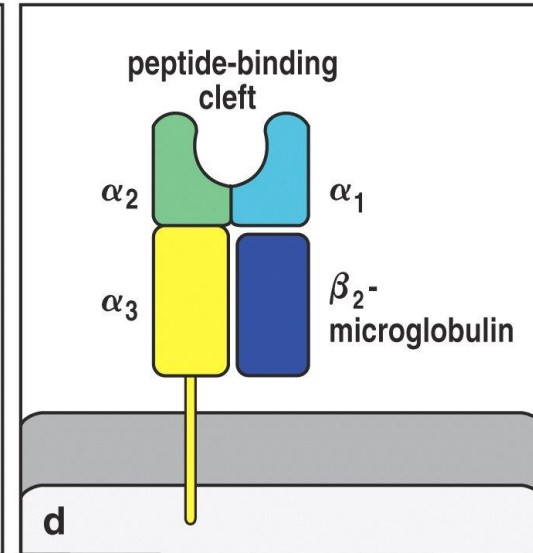


Figure 3-20 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



d

Peptidi più lunghi che entrano nel RE possono essere tagliati da ERAAP (aminopeptidase associated with antigen processing)

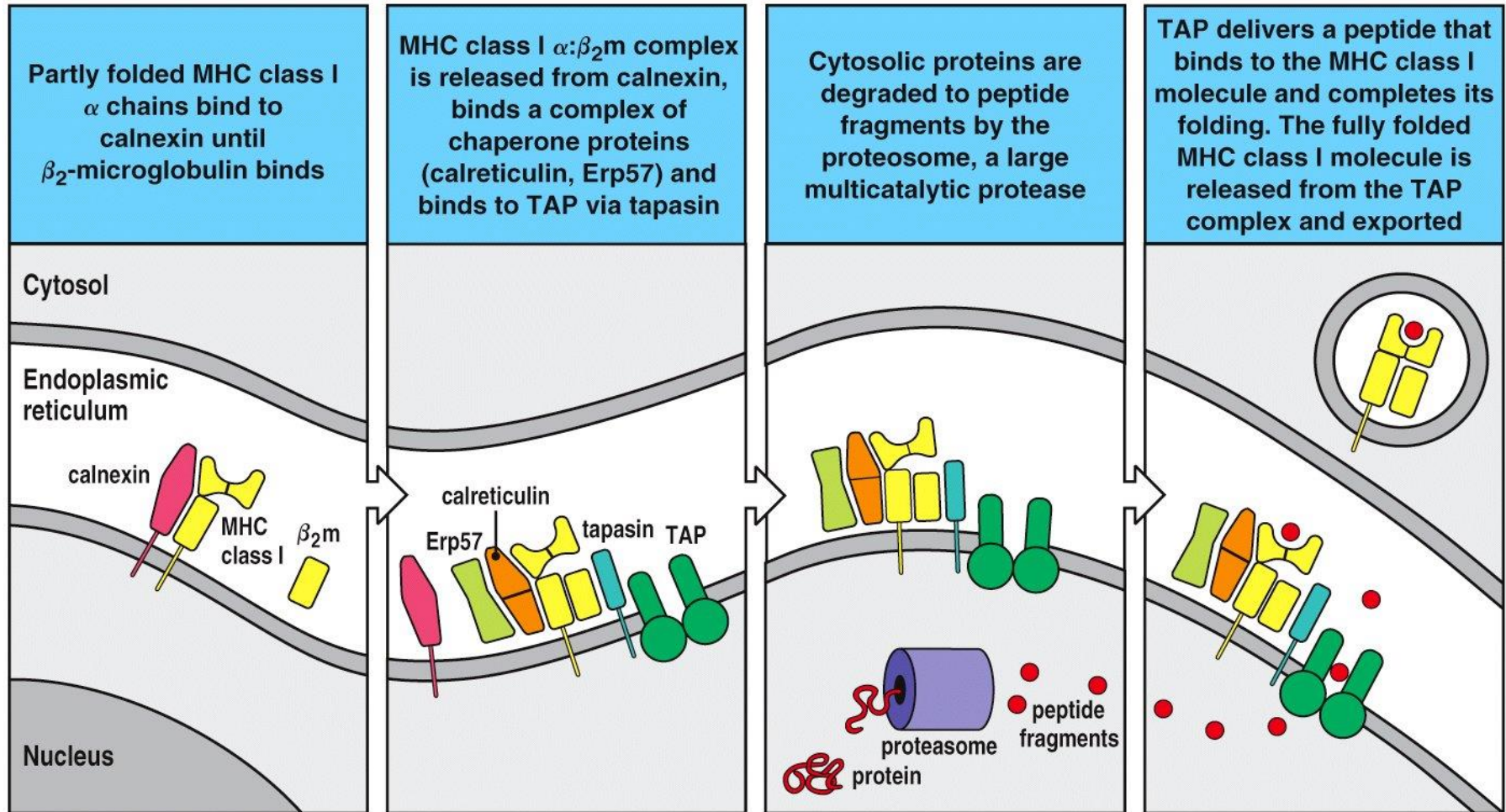


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Peptidi da comparto citoplasmatico

Calnexina: 88kD, chaperone

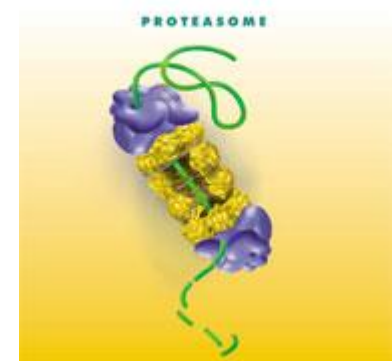
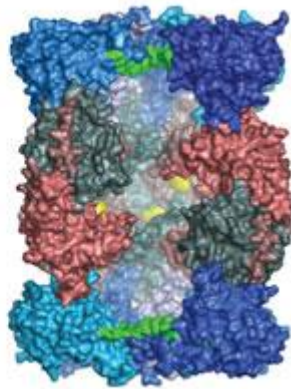
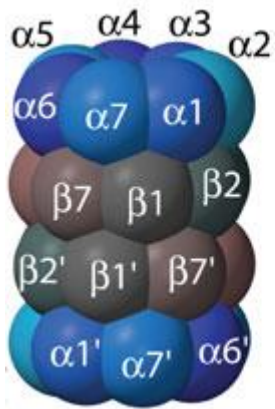
Calreticulina: chaperone

Tapasina: associazione con TAP

Erp57: controllo ponti disulfuro

PROTEOSOMA: 28 subunità con struttura cilindrica, 4 cerchi ognuno formato da 4 subunità: trypsin, chymotrypsin, and proteolytic activity

LMP: low molecular mass protein
Codificato in MHC-II



IMMUNOPROTEASOMA: produce peptidi affini a MHC
indotto da IFN

TAP1 e 2: Trasportatori associati con la processazione dell'antigene (Transporters associated with Antigen Processing-1 and -2)

Trasporto ATP-dipendente di peptidi di 8-10 aa nel lume del RE

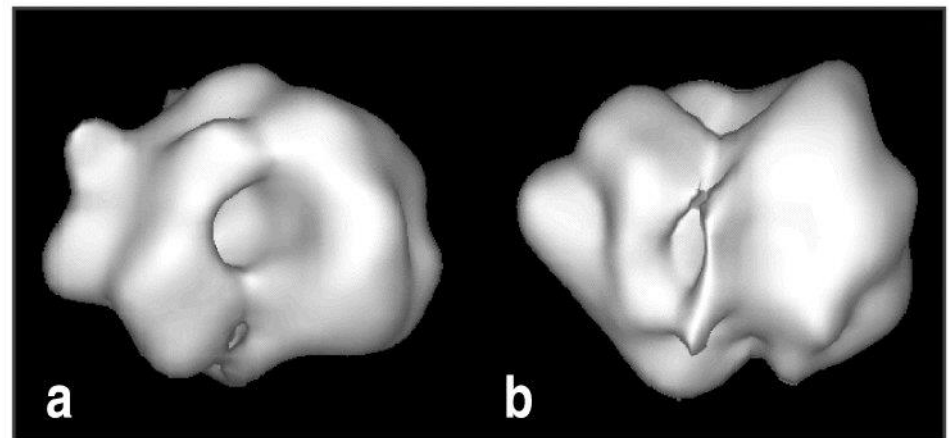
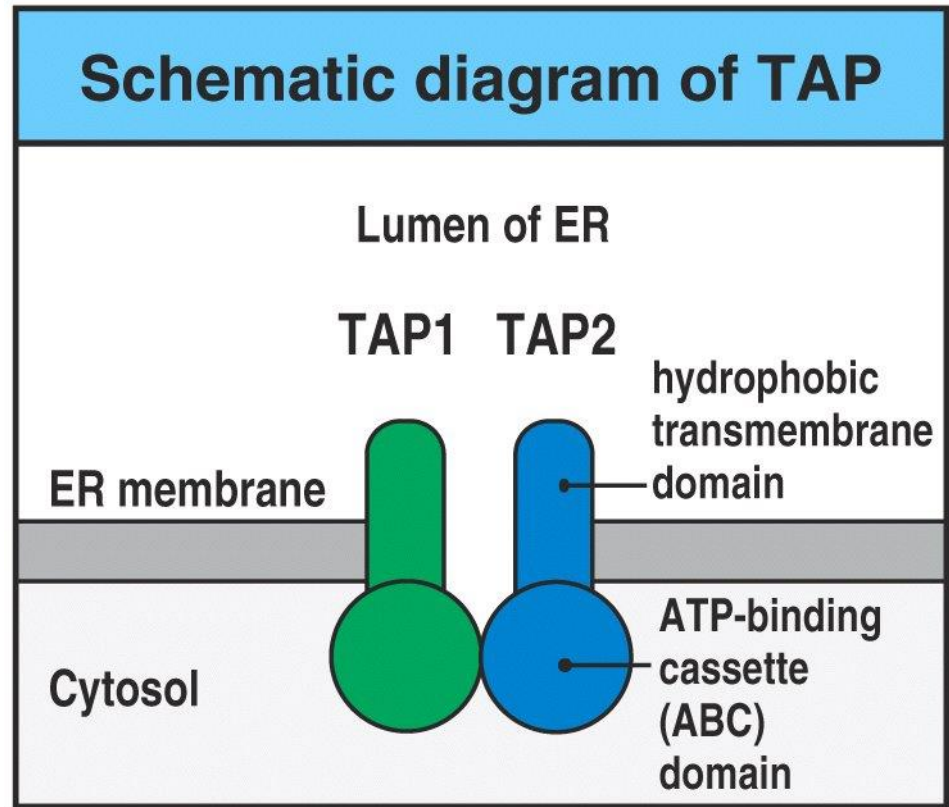


Figure 5-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC - II

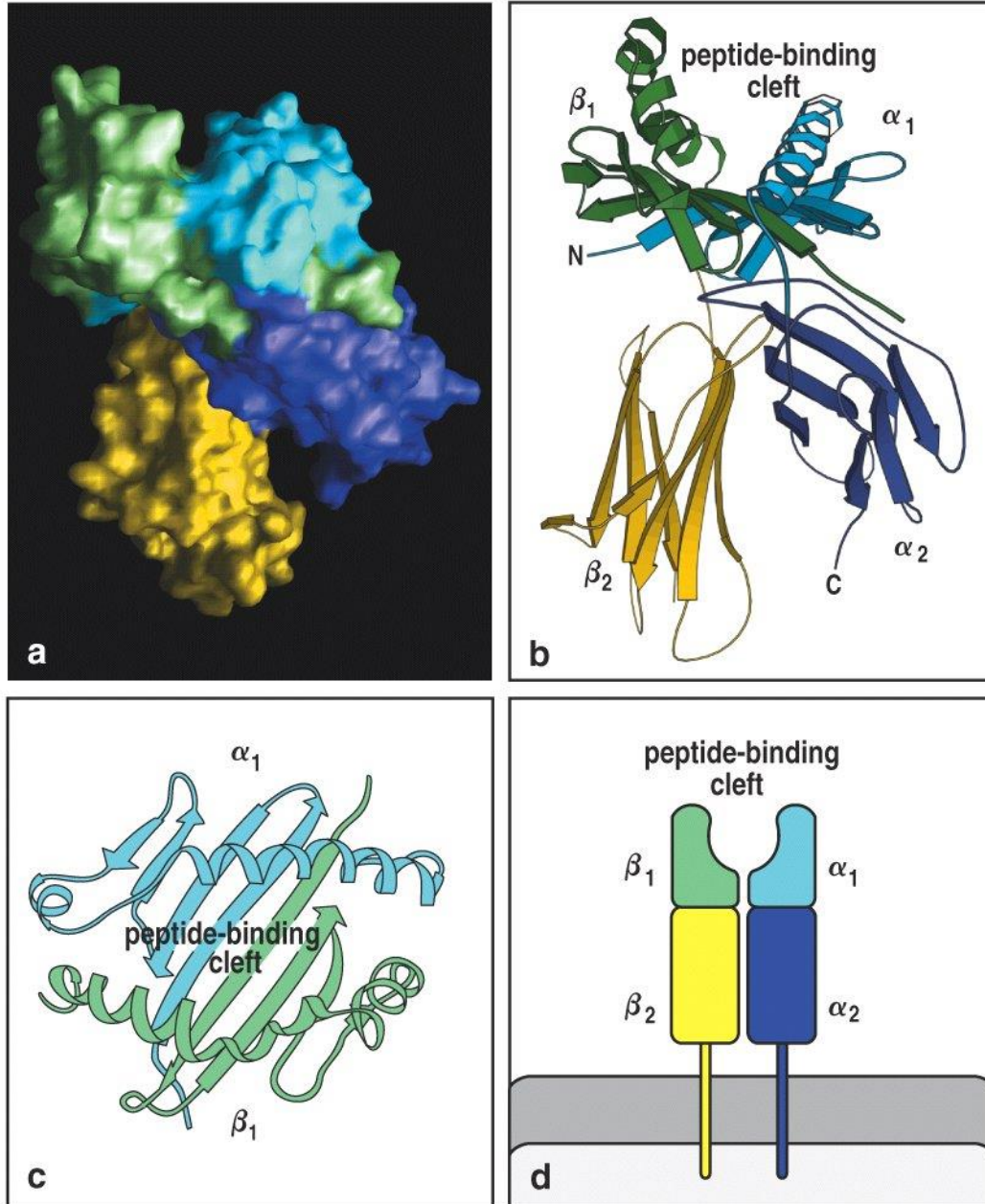


Figure 3-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC - II

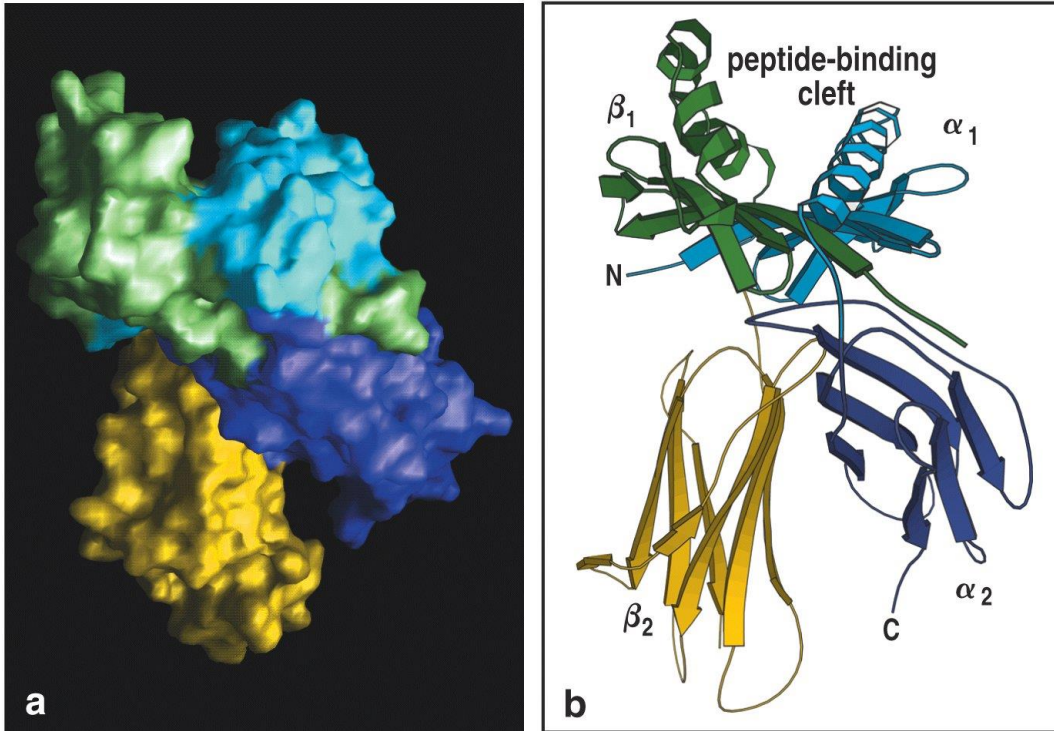


Figure 3-21 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Peptide: 13 aminoacidi

Tasca legante il peptide è aperta,
quindi ancoraggio in porzione costante

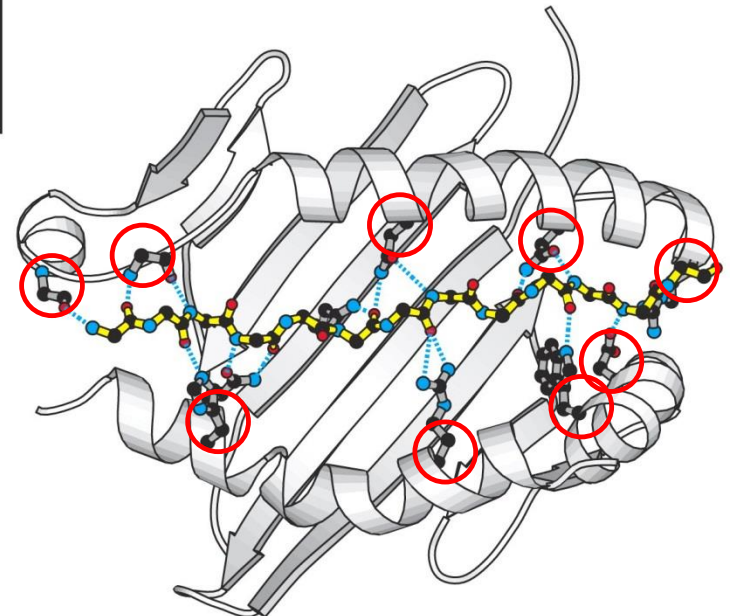


Figure 3-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC - II

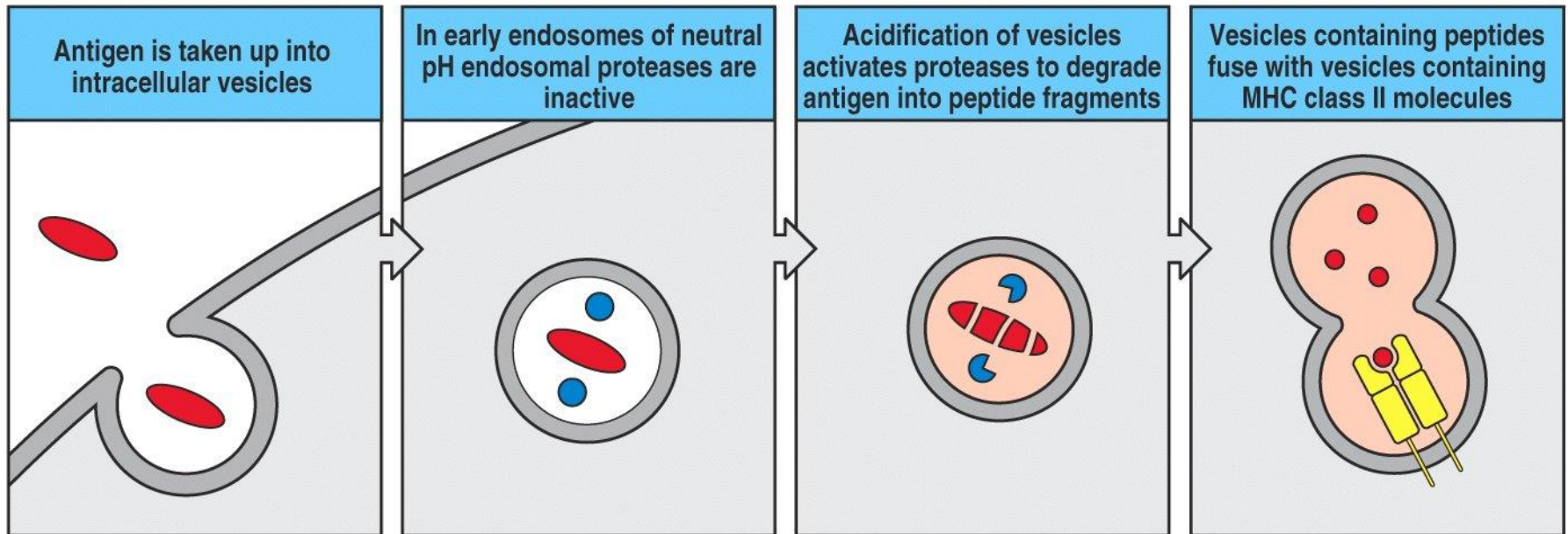


Figure 5-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Peptidi da comparto vescicolare: extracellulari o parassiti che replicano nelle vescicole intracellulari dei macrofagi (protozoi, micobatteri)

MIIC: MHC class II compartment

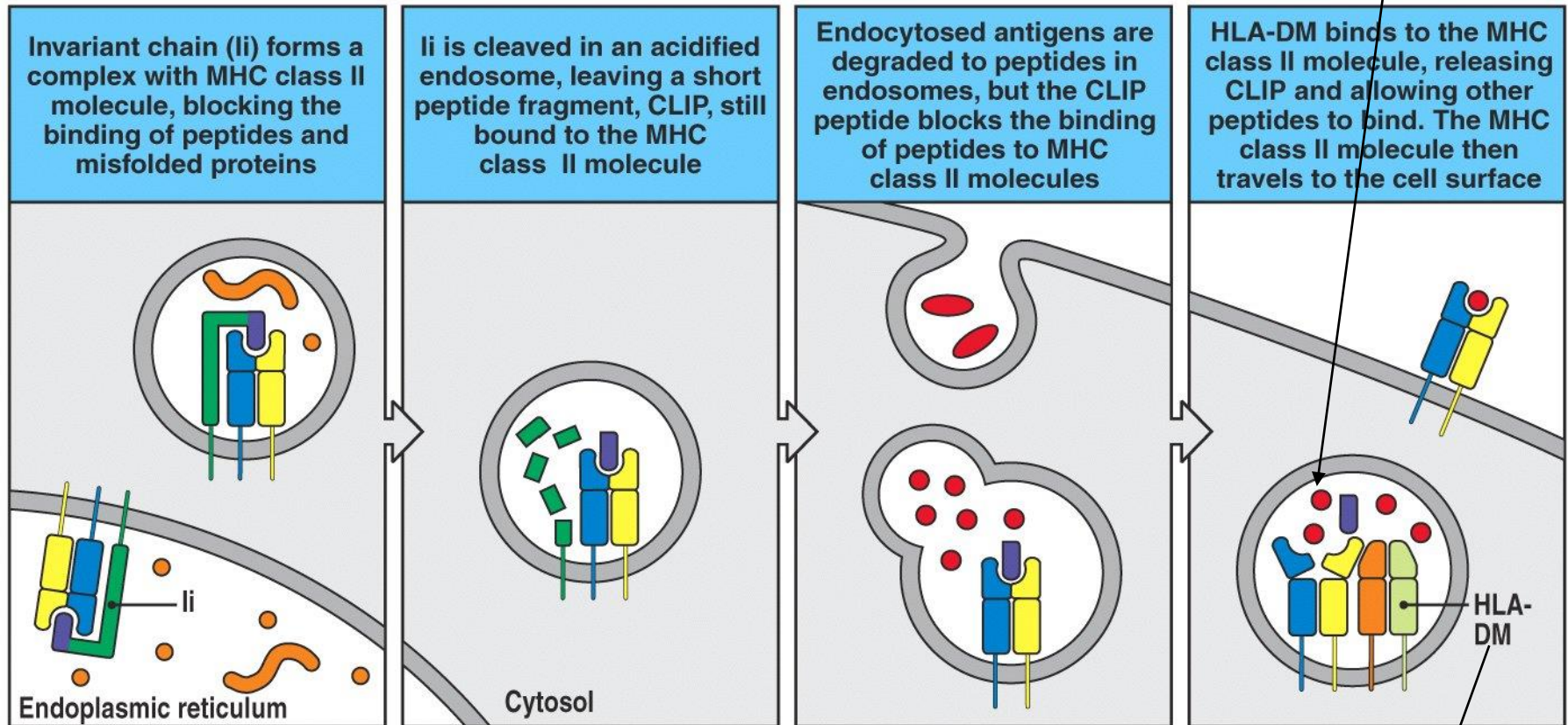


Figure 5-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Neosintetizzato in RE

Si associa con Ii

Passa in vescicola dove Ii tagliato

Catalizza il rilascio di CLIP ed il legame con il peptide

Impedisce il legame
con peptidi nel RE



CLIP: Class II associated
invariant chain

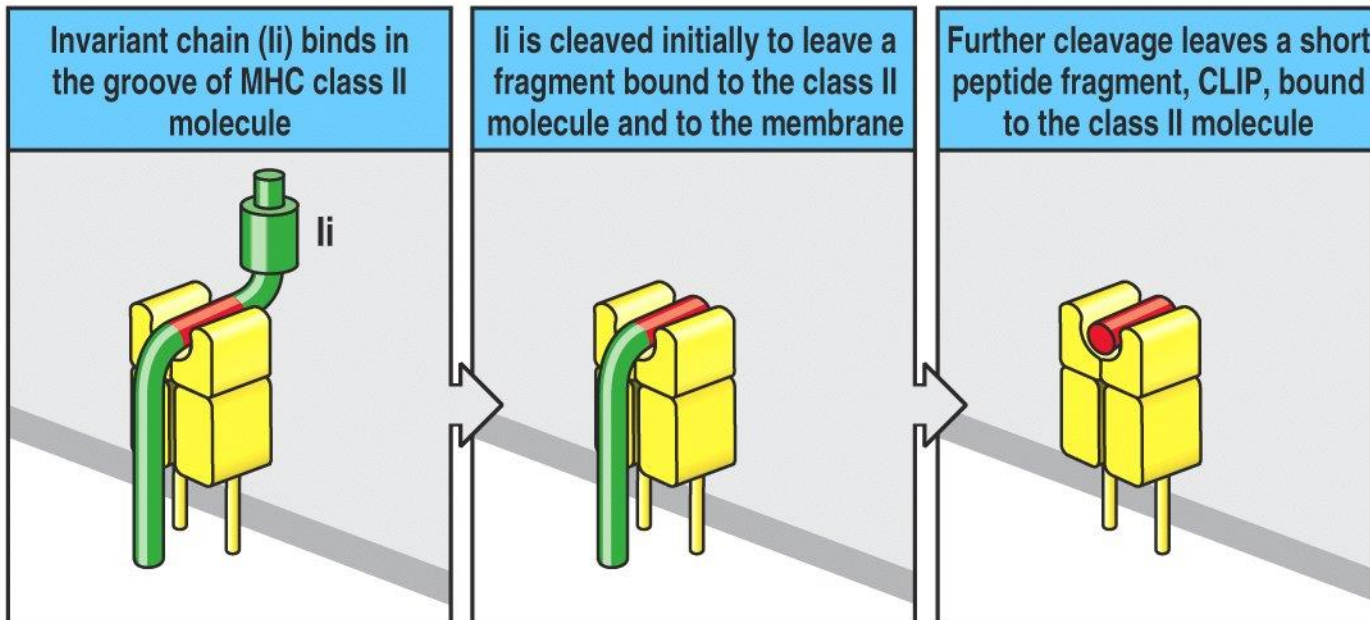


Figure 5-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

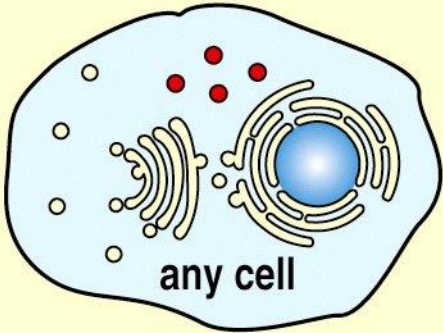
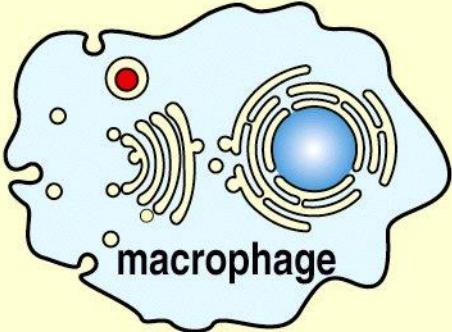
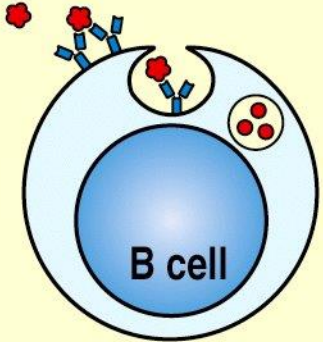
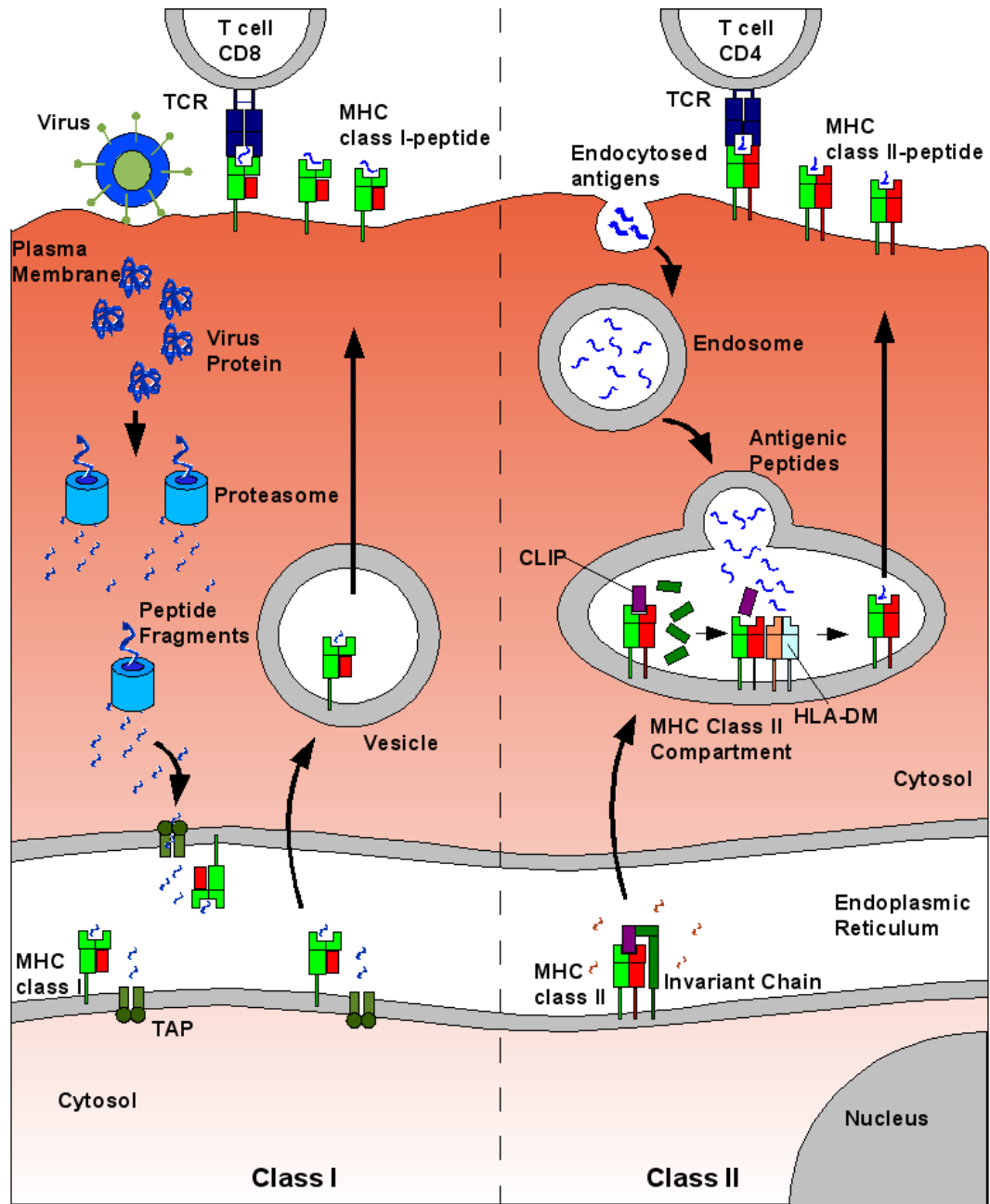
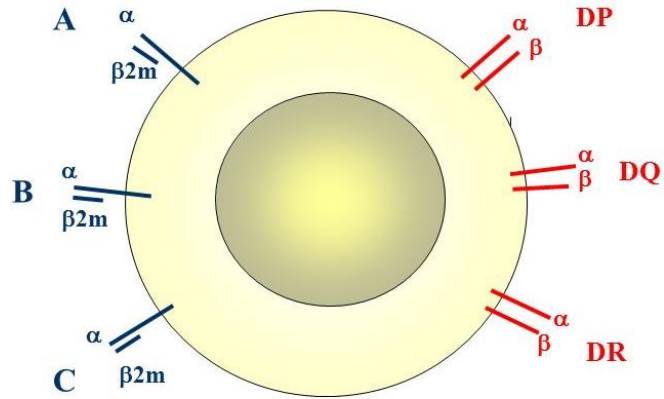
	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 <p>any cell</p>	 <p>macrophage</p>	 <p>B cell</p>
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells	CD4 T cells	CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Figure 5-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



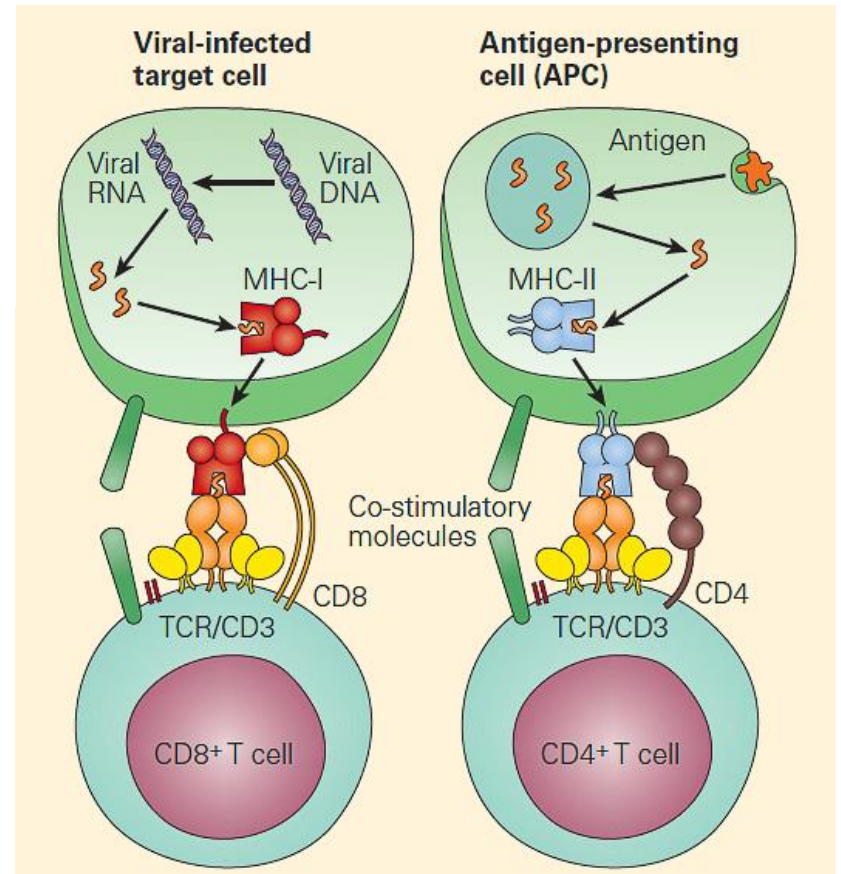
ALL NUCLEATED CELLS

DENDRITIC CELLS
MACROPHAGES
B CELLS



MHC class I

MHC class II



HLA-self restringe la specificità dei TCR:

RESTRIZIONE PER MHC SELF

SINAPSI
IMMUNOLOGICA

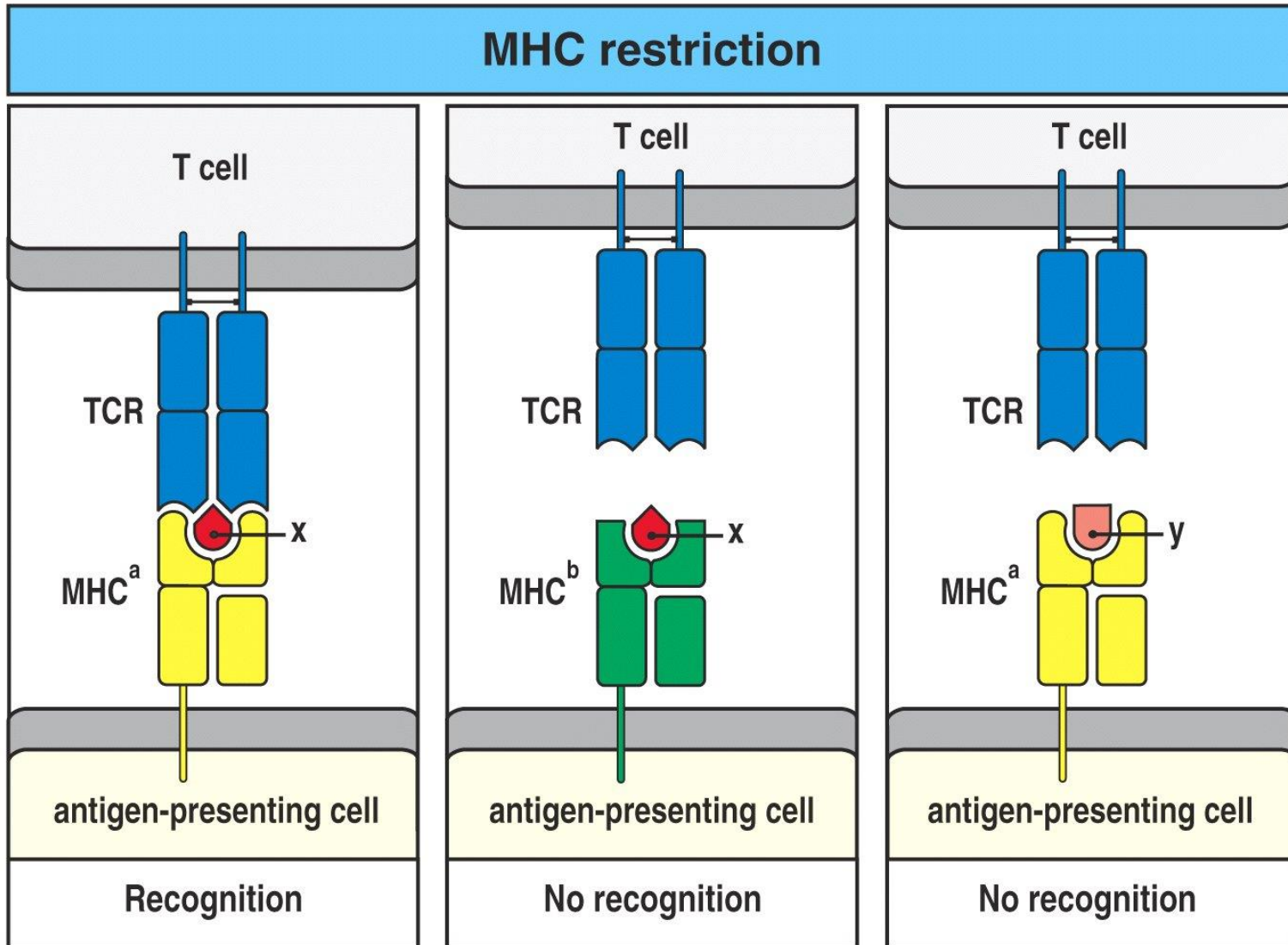


Figure 5-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

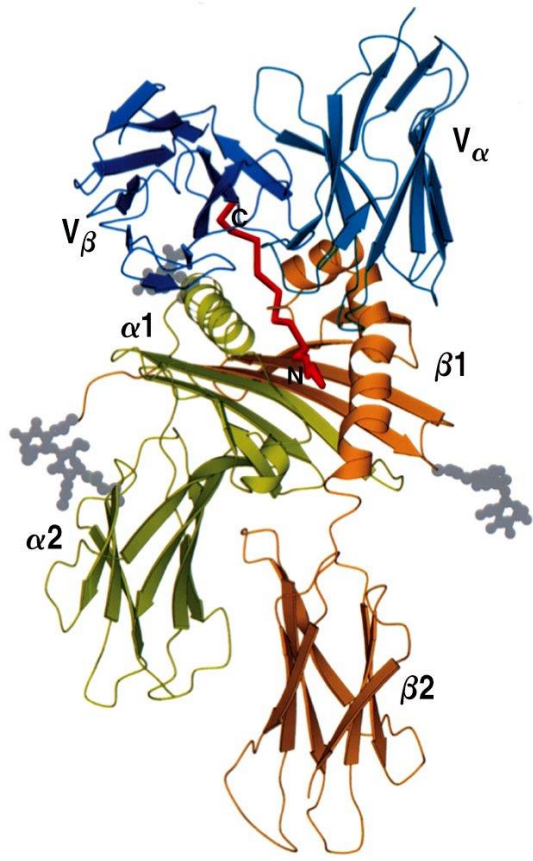
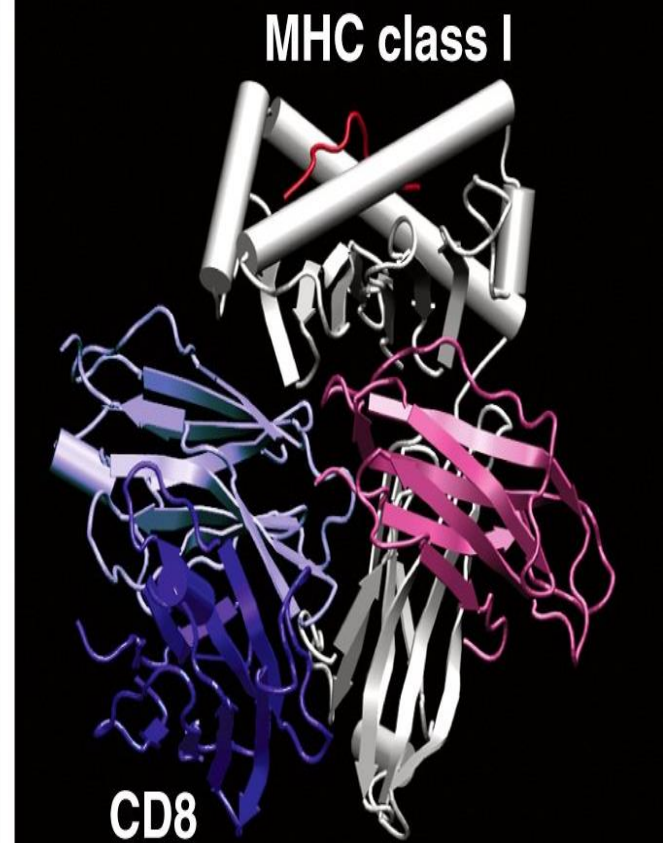


Figure 3-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



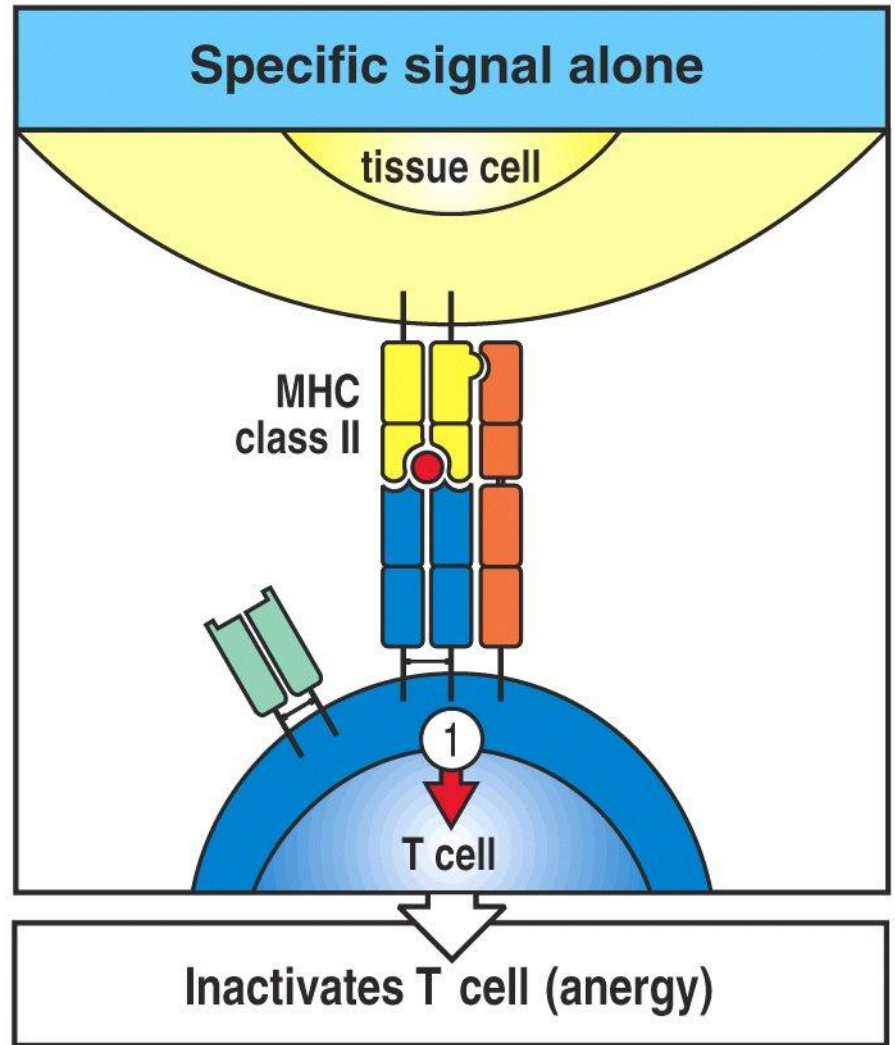
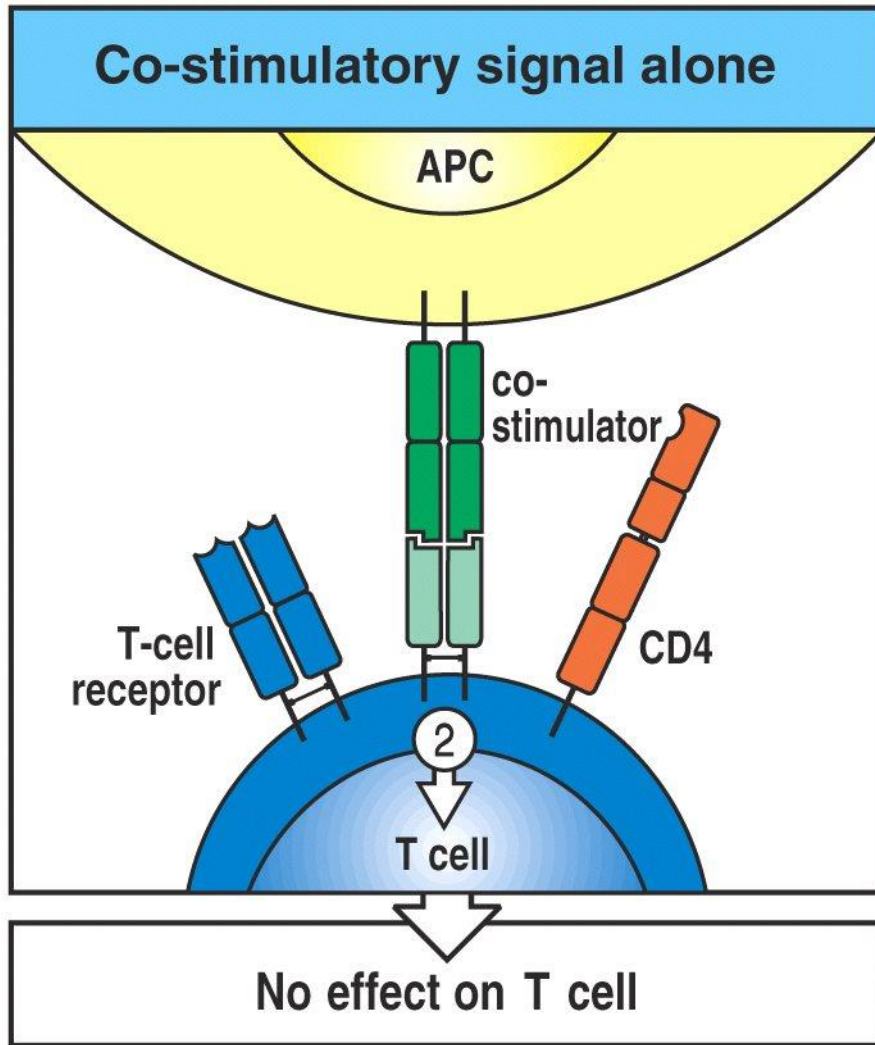


Figure 8-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

POLIMORFISMO

ALLELICO

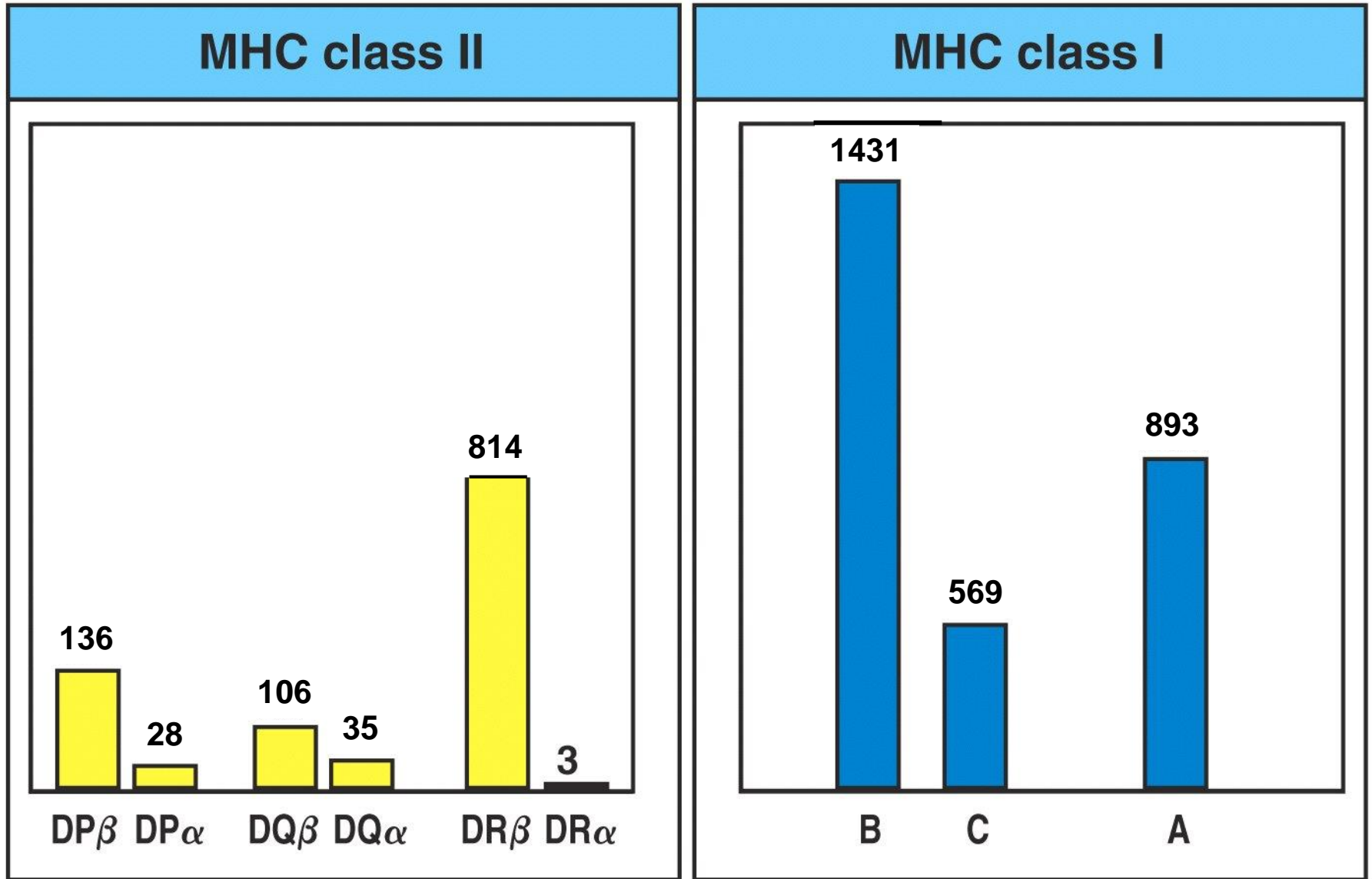


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

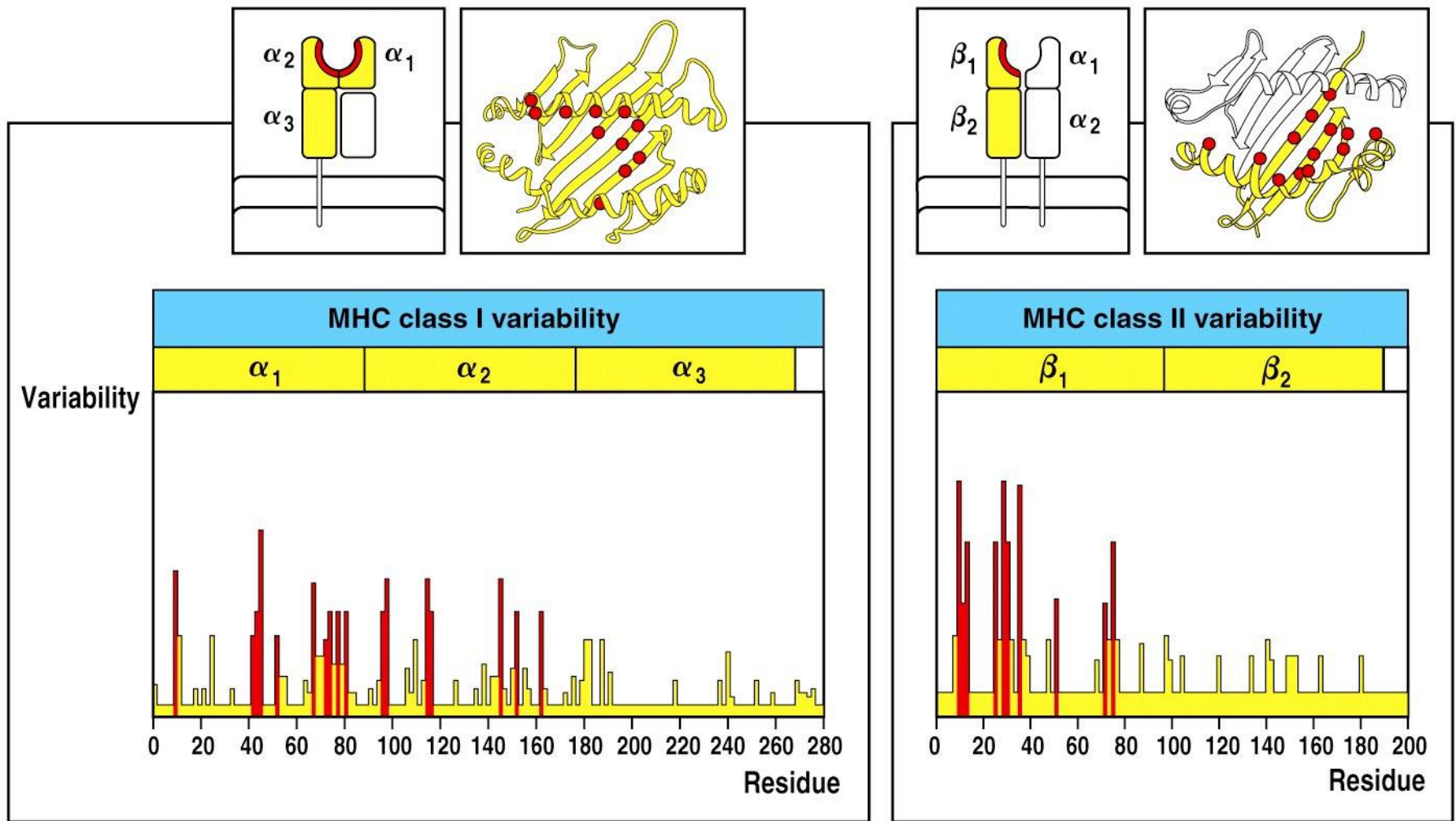


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

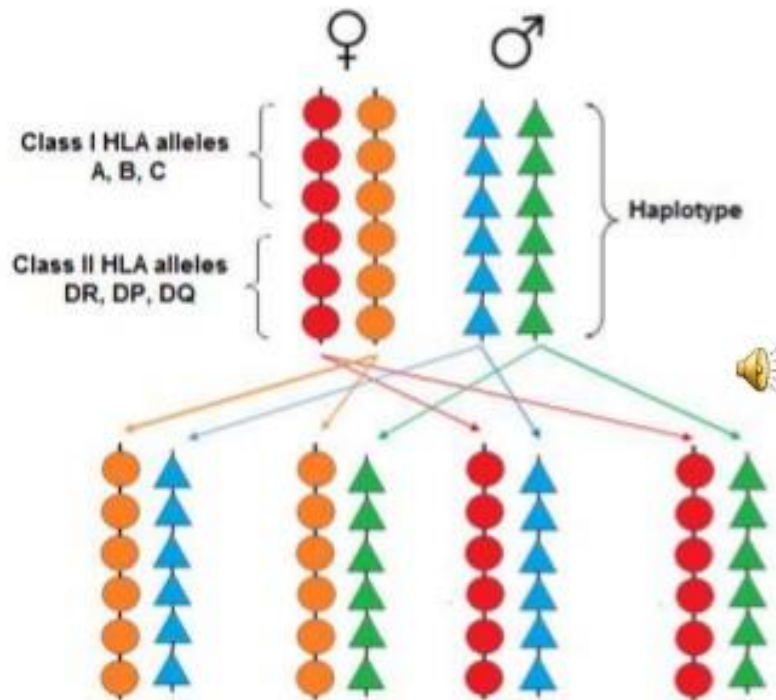
Regione polimorfica: tasca legante il peptide

Ottenuto per: mutazioni puntiformi

ricombinazione genica

conversione genica

HLA inheritance and familial matching

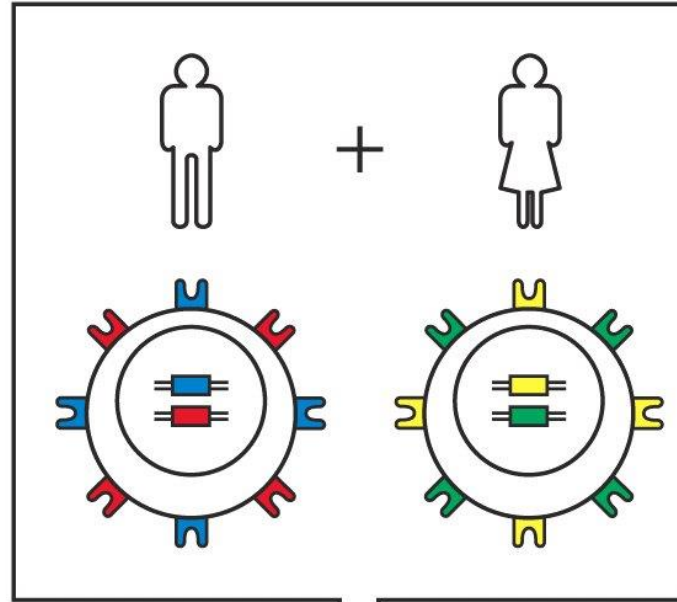


- 'Haplotype': a combination of alleles at adjacent loci on a chromosome that are inherited together.

- Breeding between two heterozygous individuals results in children with 4 possible genotypes

- There is a 1 in 4 chance of a complete match between two siblings

CODOMINANZA



Aumento eterozigosi

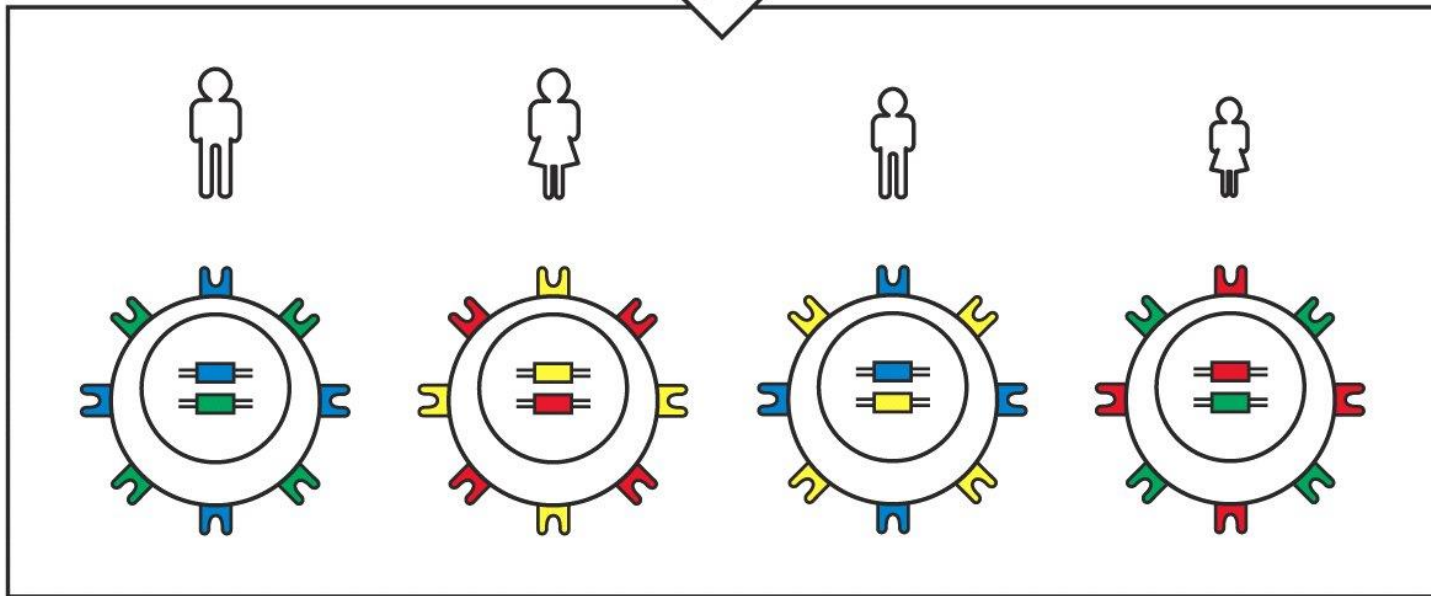
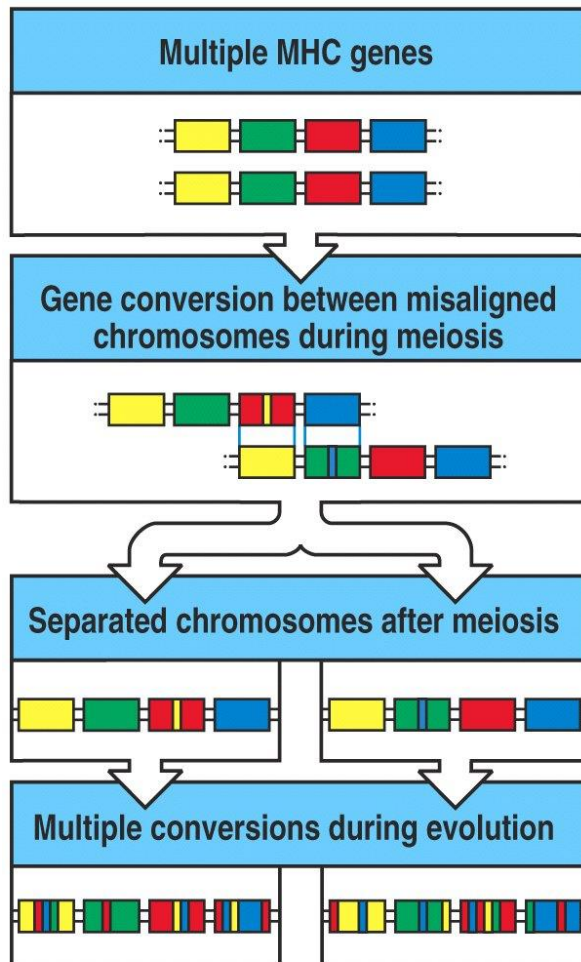


Figure 5-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nuovi alleli: mutazioni o

CONVERSIONE GENICA

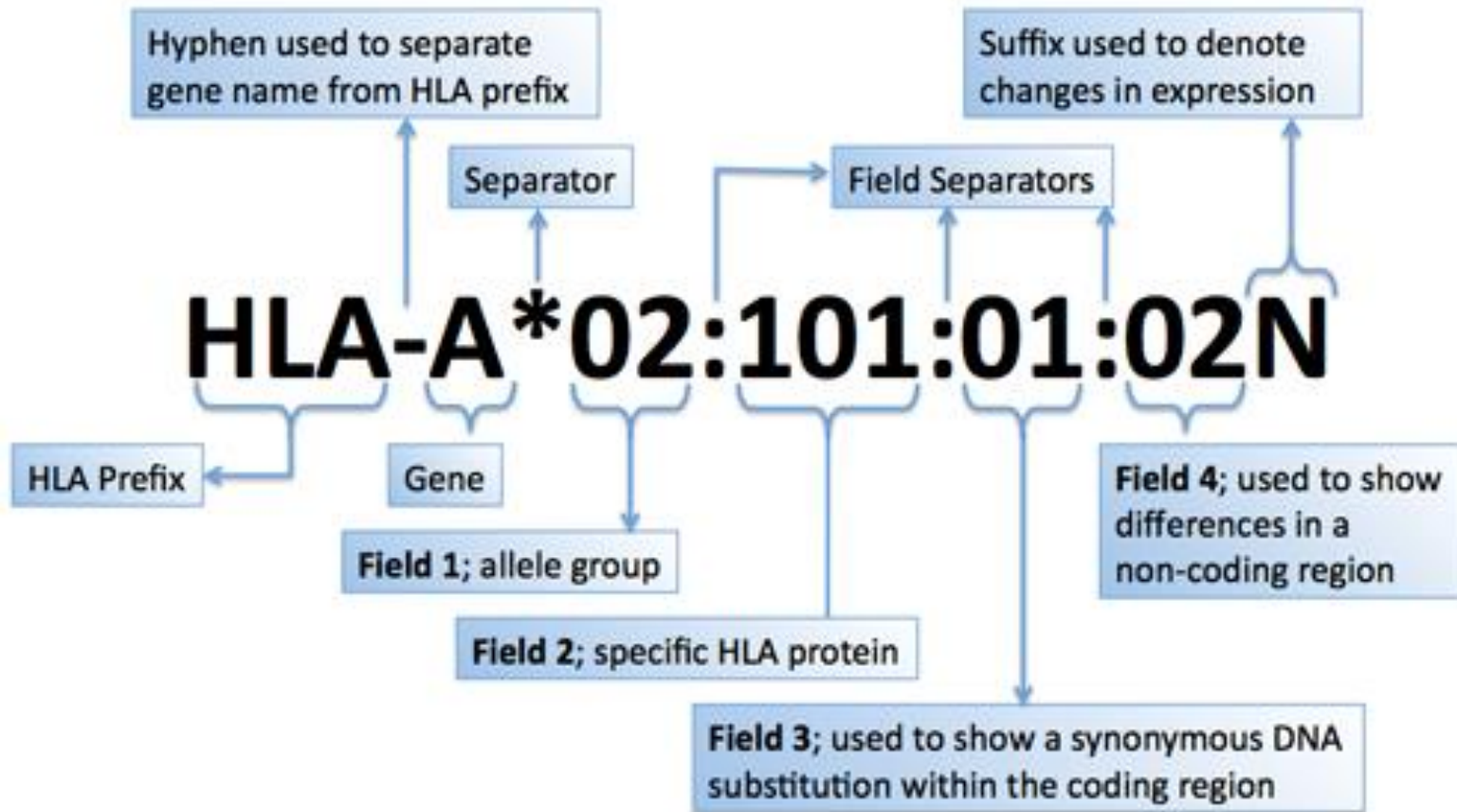


Errato allineamento tra due cromosomi

Sequenza copiata sull'altro cromosoma genera una nuova sequenza genica

NOMENCLATURA HLA:

- The prefix HLA precedes all antigens or alleles.
- A capital letter indicates a specific locus (A, B, C, or D). All genes in the region D are prefixed by the letter D followed by a second letter indicating the subregion of D (DR, DQ, DP, DM, or DO).
- Loci coding for the specific class II peptide chains are next identified: DRB1.
- Specific alleles are designated by an “*” followed by a two-digit number indicating the most closely associated serologic specificity, followed by a two-digit number that defines the unique allele. For example, the serologically defined HLA-A2 specificity actually comprises seventy-seven distinct variant alleles. These alleles are now referred to as HLA-A*02:01 through *02:99.
- Some alleles have a third two-digit number (HLA-B*35:01:01 and B*35:01:02) which indicates that the two variants differ by a silent nucleotide substitution, but not in amino acid sequence.



UTILITÀ CLINICA DELLA TIPIZZAZIONE HLA

- conferma diagnostica

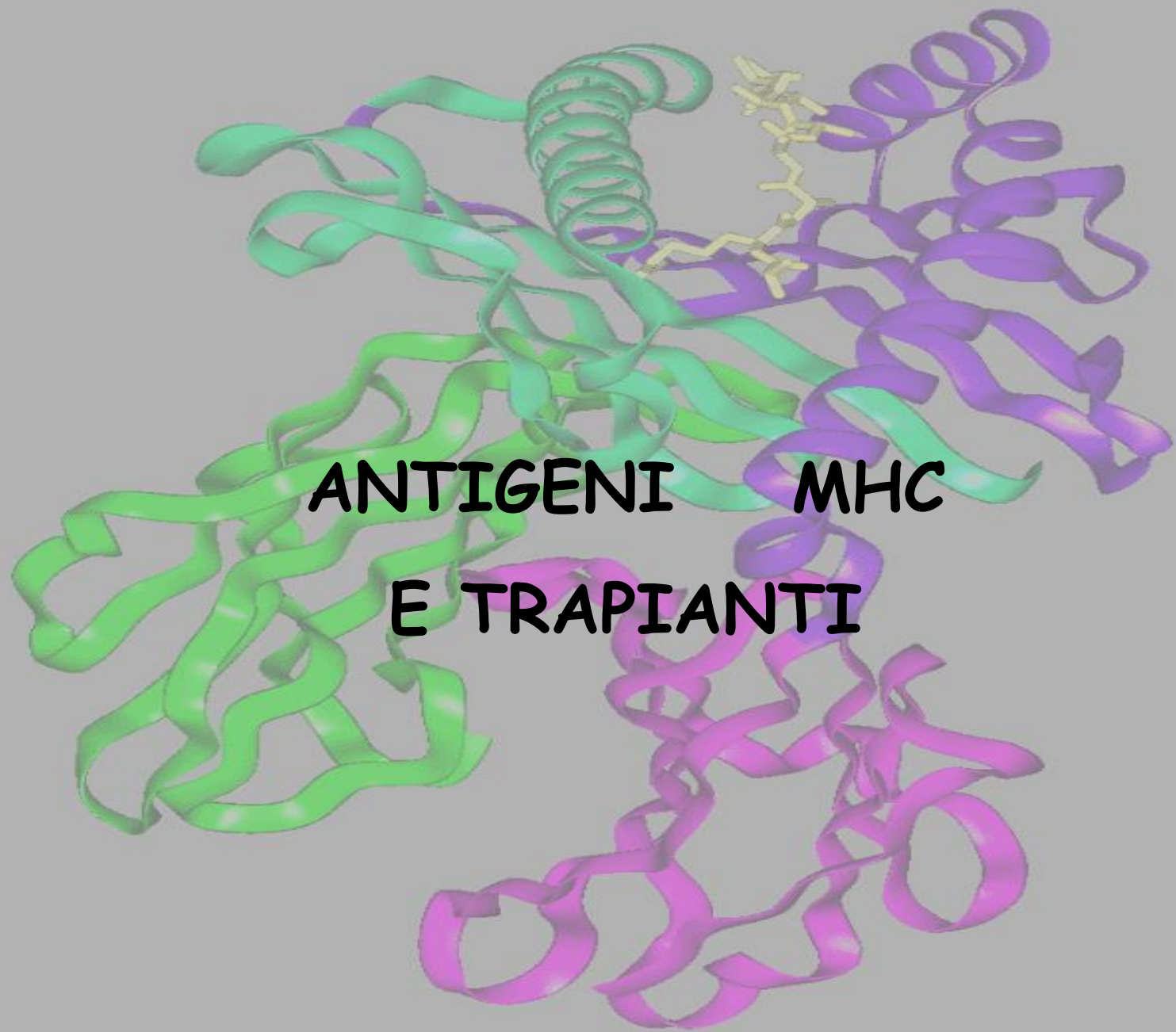
Spondilite Anchilosante, Narcolessia, Behçet

- valore prognostico

Sclerosi multipla, Artrite Reumatoide

- screening nei familiari

celiachia



**ANTIGENI MHC
E TRAPIANTI**

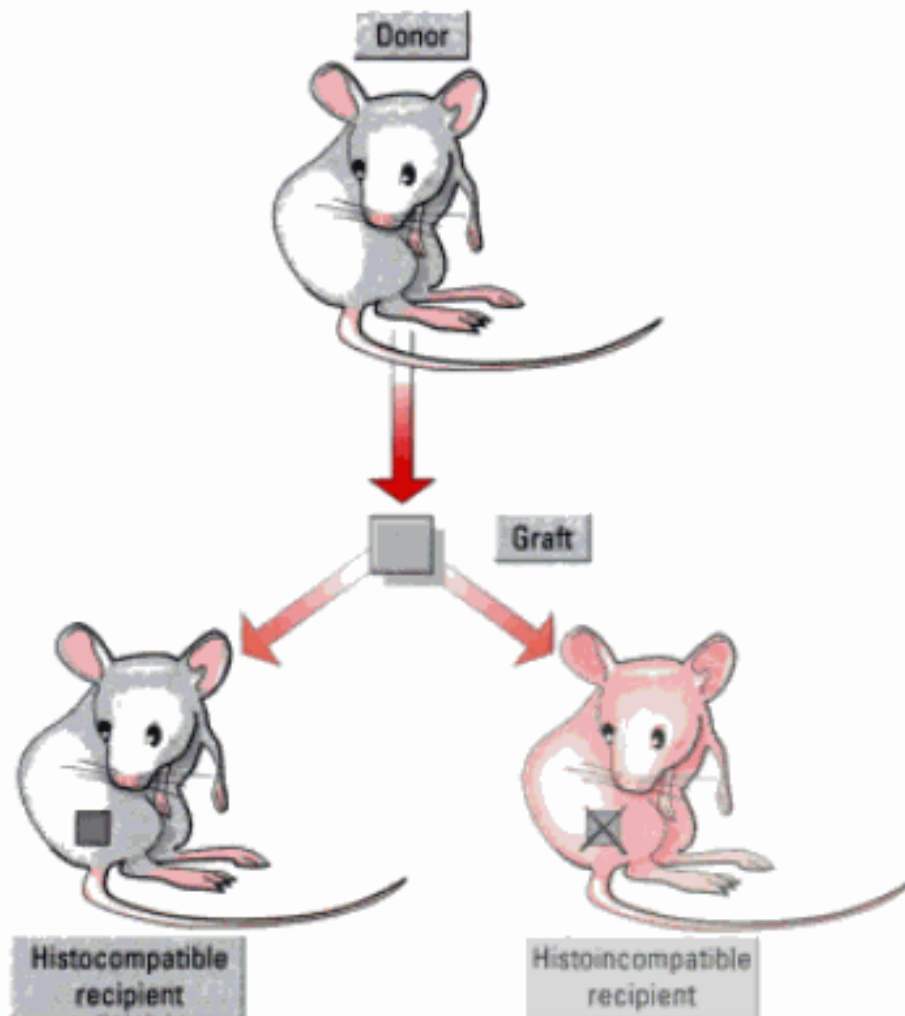


Figure 6.7 The concept of histocompatibility. A graft (e.g. a piece of skin) transferred (transplanted) from a donor onto a genetically identical recipient heals in and survives for the lifetime of the recipient lives. A similar graft is destroyed (rejected) by the host's immune system if it is transplanted onto a genetically disparate recipient. The immune response is elicited by histocompatibility antigens controlled by histocompatibility *genes*.

HLA typing and nomenclature

Donor heterozygous

HLA type: A1, -, B8, 39, DR1, 3.

Homozygous at the A locus for A1

Heterozygous at the B locus for B8 and B39

Heterozygous at the DR locus for DR1 and DR3



Recipient


HLA type: A1, 24, B39, 44, DR1, 11.

Heterozygous at each loci

1 mismatches for the B locus

1 mismatch for the DR locus

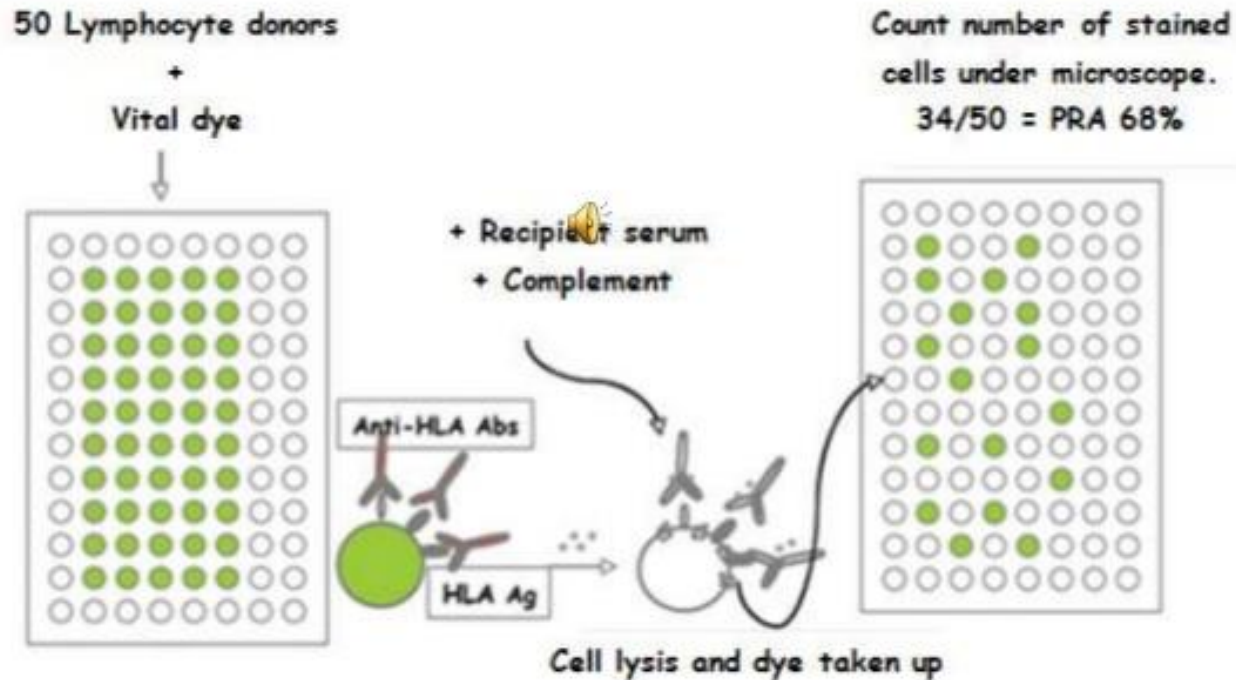
Pre-transplant tests

- %PRA: Recipient serum screened for antibodies towards HLA antigens
- ABO blood typing 
- HLA tissue typing
- Serum cross-matching **Panel Reactive Antibody**

Since HLA antibody can "come and go", it is important to test for the PRA regularly. For this reason, we mail a tube to the patient, for a blood sample, on a monthly basis.

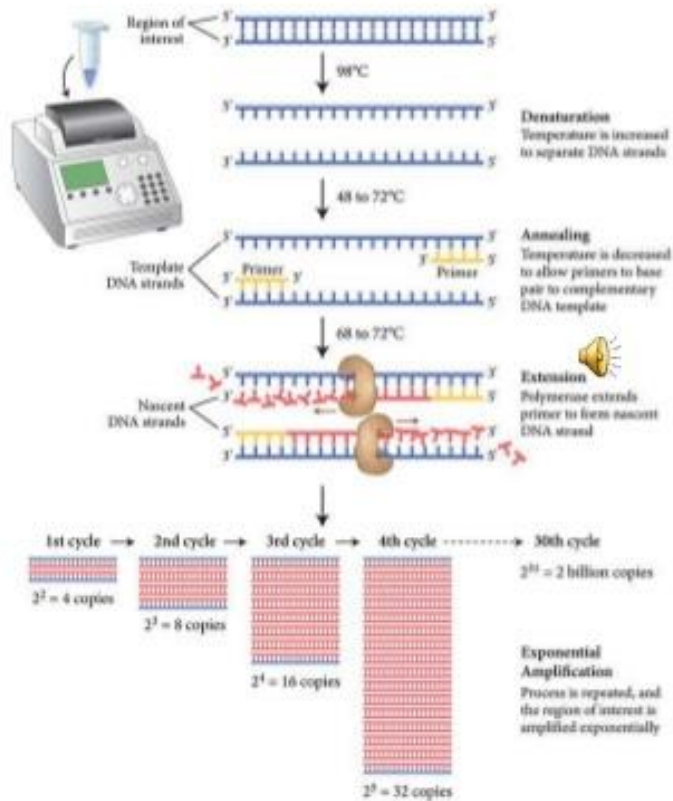
%PRA

Panel Reactive Antibody Assay for Cytotoxic Anti-HLA antibodies



Positive crossmatch

Polymerase Chain Reaction



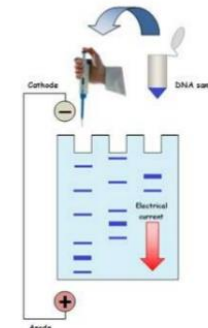
One cycle consists of...

Step 1 – denature dsDNA at 98°

Step 2 – annealing of primers by reducing the temperature

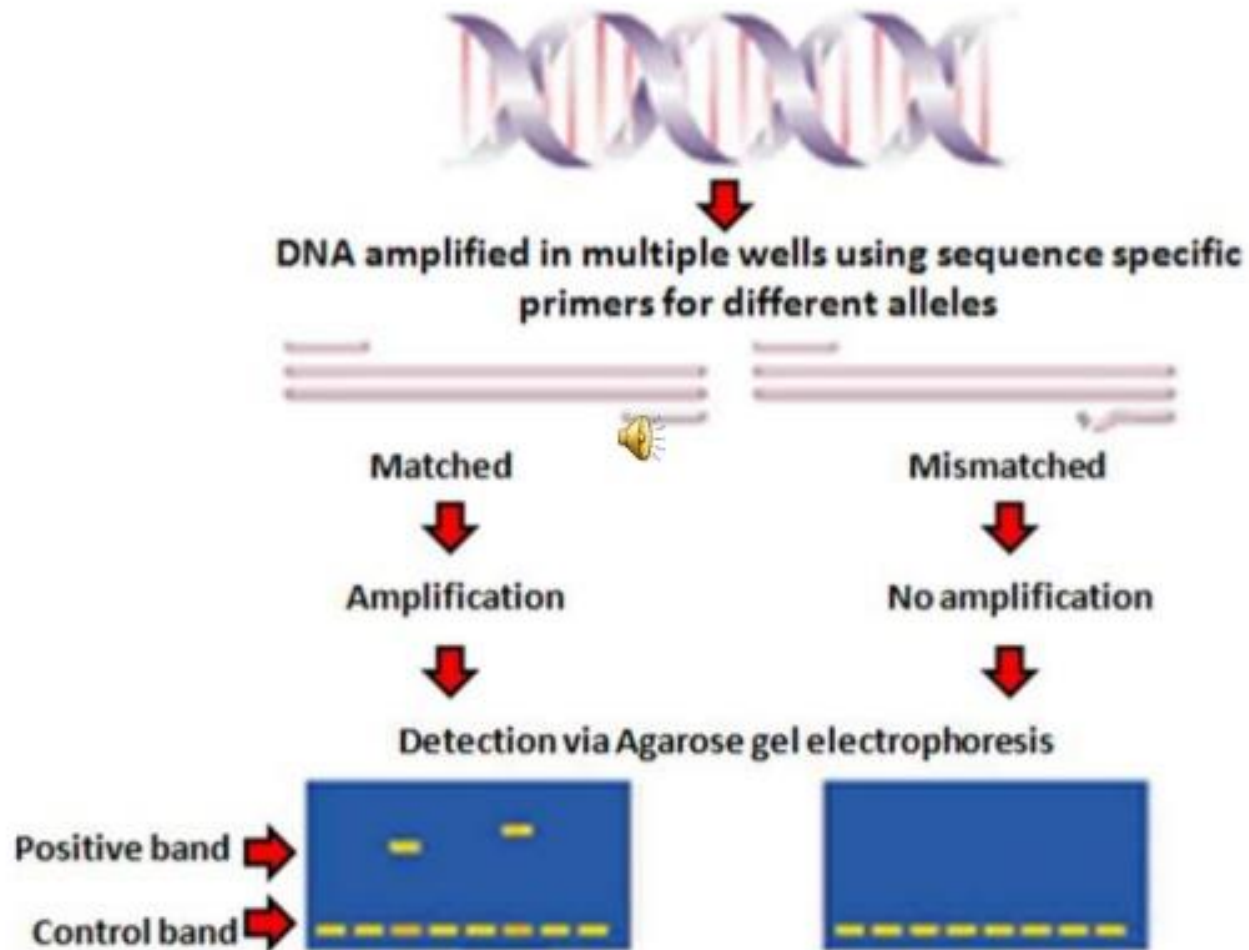
Step 3 – extension of primers by heat stable DNA polymerase

Gel electrophoresis



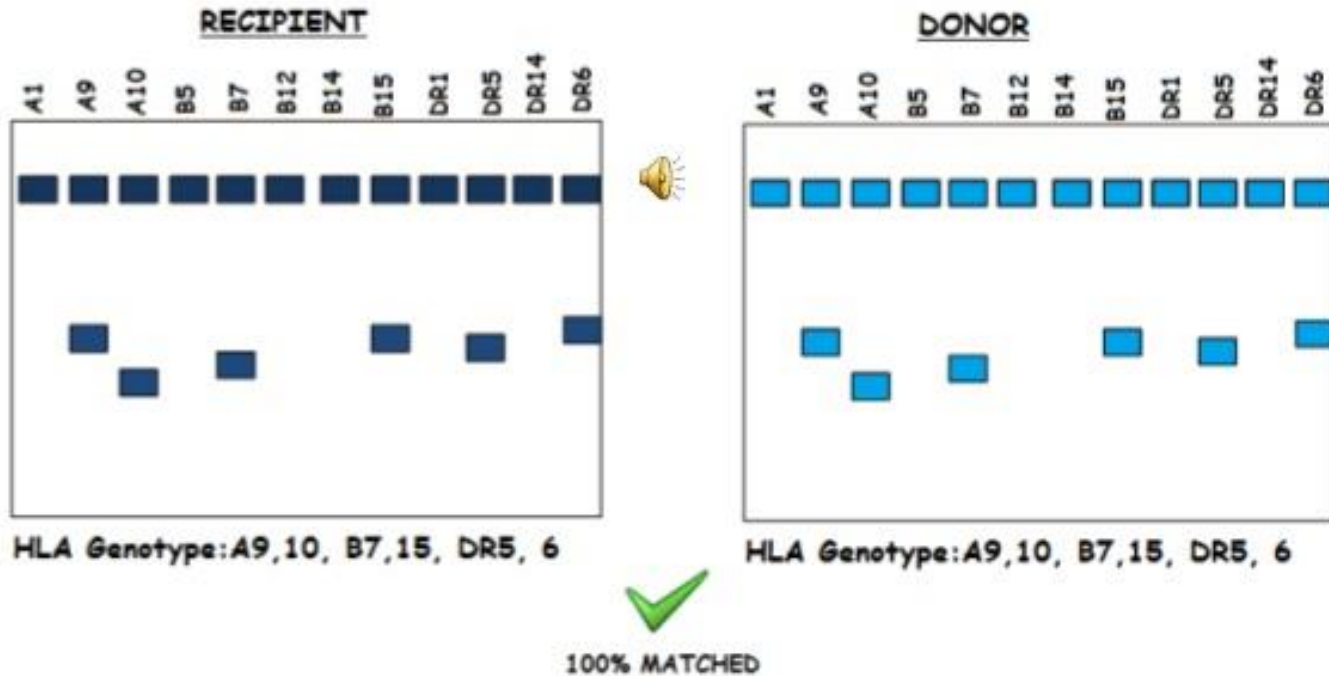
- DNA can be stained using ethidium bromide
- DNA fragments separated by size.
- Negatively charged DNA moves through the gel towards the anode

HLA Tying using SSP-PCR



HLA Matching

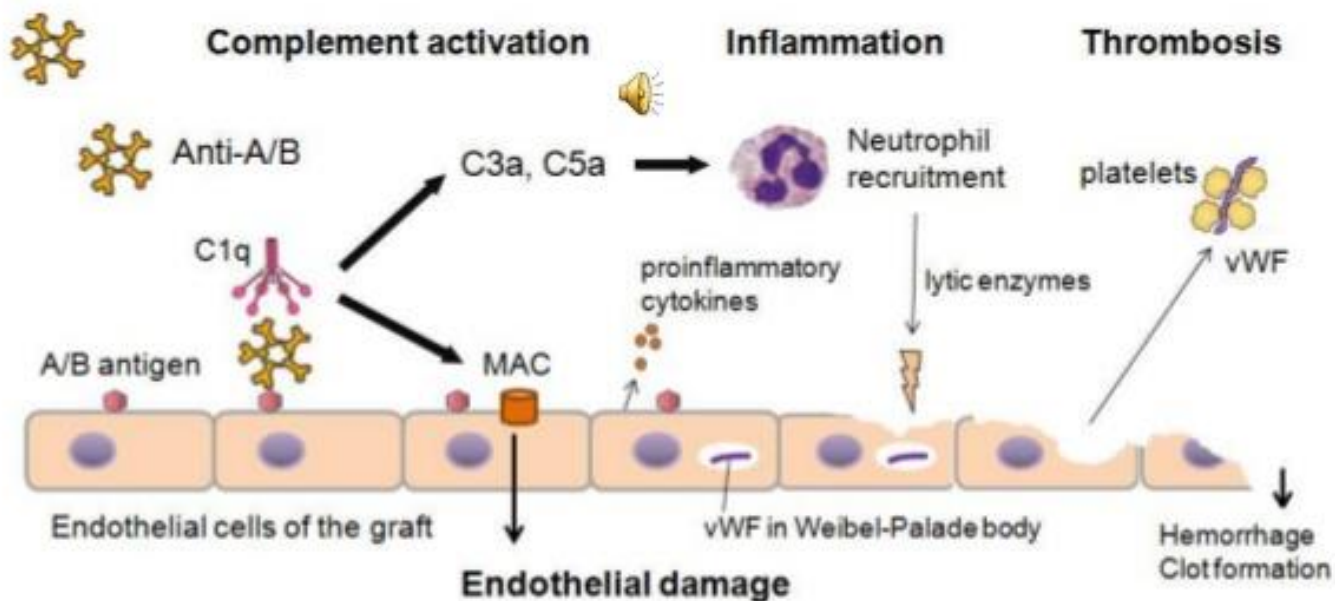
- Ideal scenario: 12 HLA match
- Important HLA antigens for Kidney transplantation: HLA-A, HLA-B, HLA-DR



Cross matching



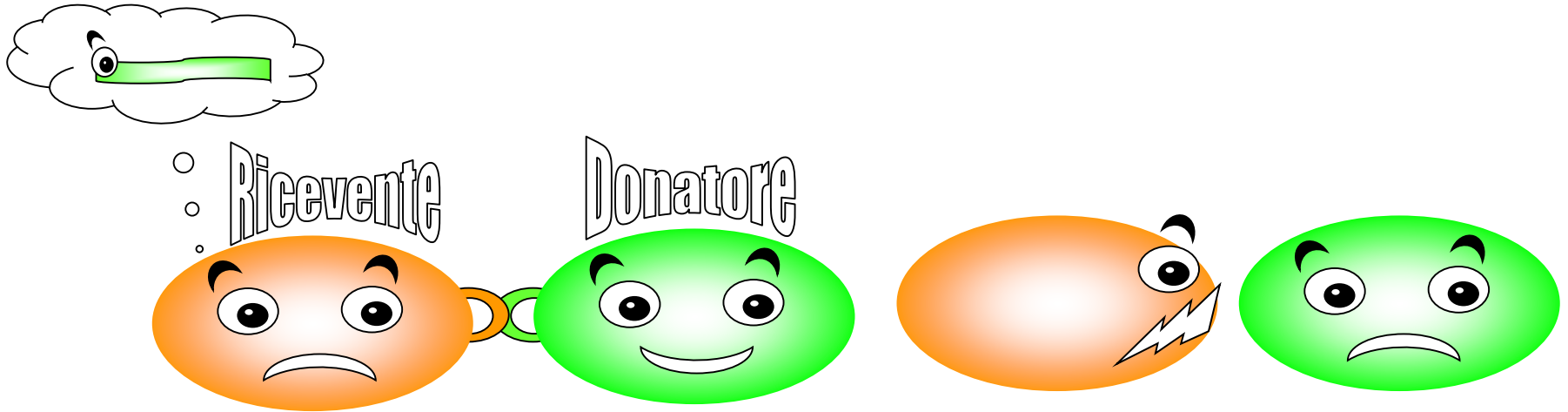
Hyper-acute (immediate) rejection



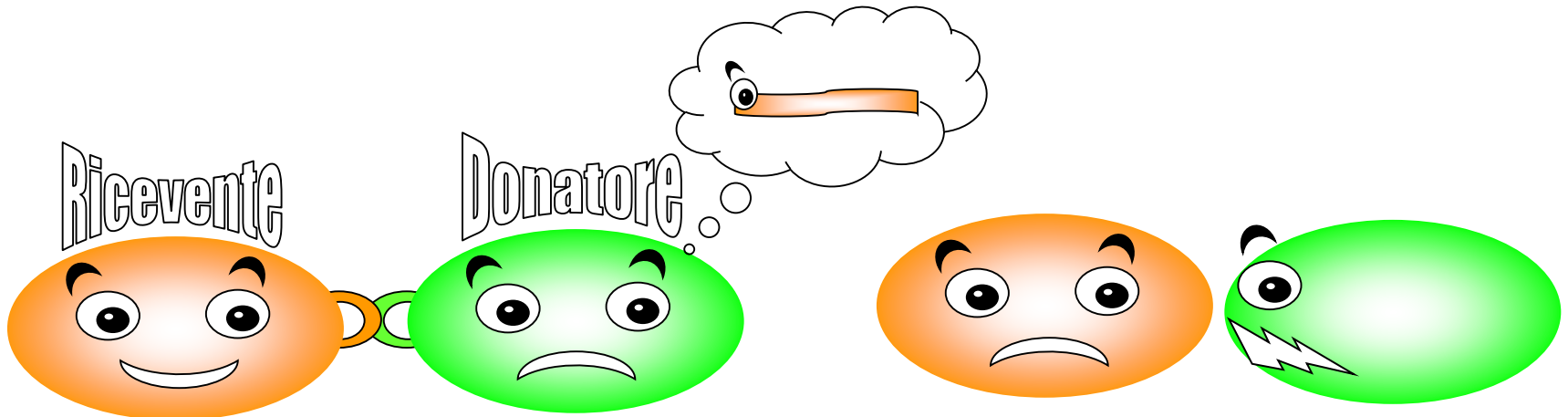
Complicanze immunologiche

Rigetto iperacuto	< 24 h	Ab preformati	Rene emorragico edematoso
Rigetto acuto accelerato	24-72 ore post-trapianto	Ab preformati	
Rigetto acuto	10° giorno-3° mese	Linfociti T e B	↑ Creatinina ↓ Diuresi Ipertensione Proteinuria
Rigetto cronico	Anni post-trapianto	Linfociti T e B	Fibrosi interstiziale

RIGETTO

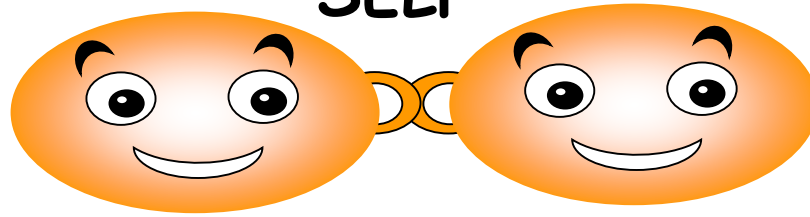


MALATTIA del TRAPIANTO contro l'OSPITE

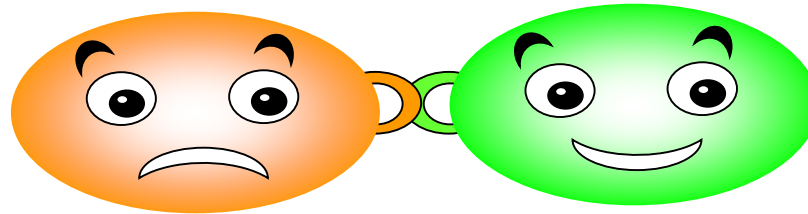


SISTEMA HLA

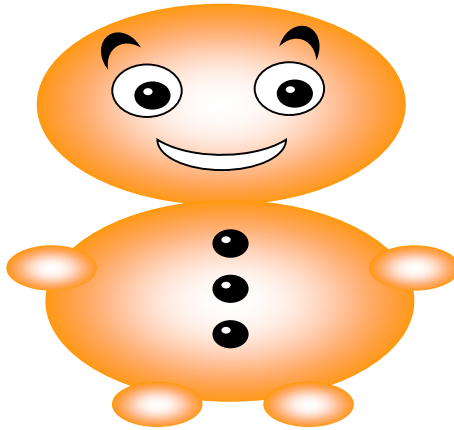
RICONOSCIMENTO
SELF



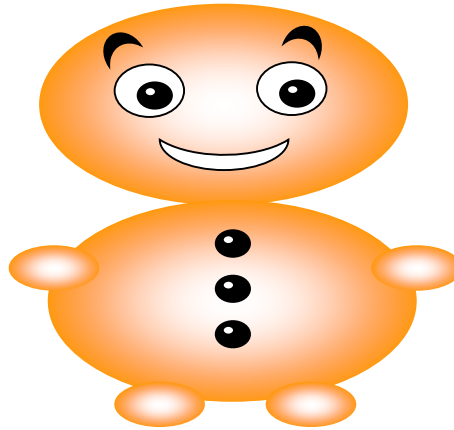
RICONOSCIMENTO
NON-SELF



Ricevente



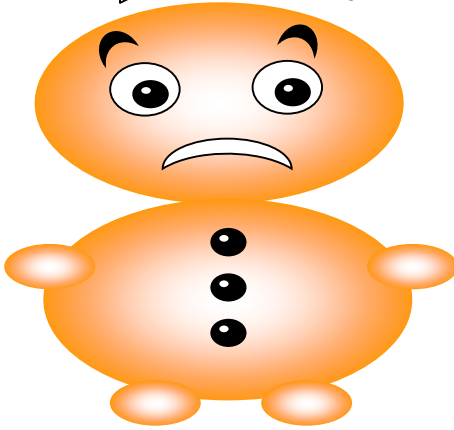
Donatore



UGUALE HLA

TRAPIANTO

Ricevente



Donatore



DIVERSO HLA

NO TRAPIANTO



Rigetto
Malattia trapianto vs ospite

RIGETTO IPERACUTO

Rapida occlusione trombotica della rete vascolare del trapianto che inizia entro pochi minuti dalla chiusura delle anastomosi tra i vasi del ricevente e dell'organo trapiantato.

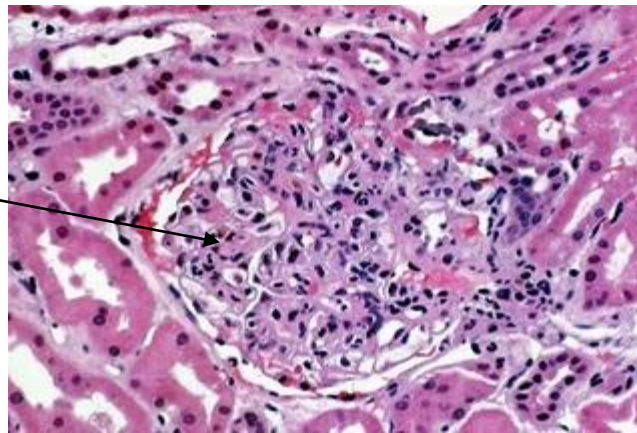
Processo infiammatorio mediato da anticorpi preformati che legano la superficie vascolare attivando la cascata infiammatoria del complemento.

Le cellule dei vasi secernono fattori in grado di mediare l'aggregazione piastrinica.

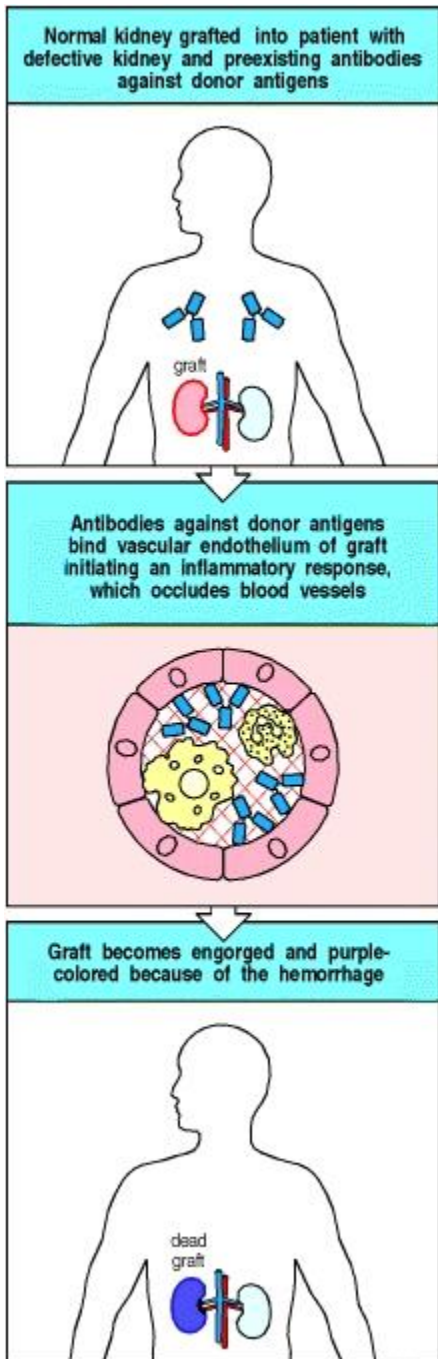
danneggiamento dei vasi favorendo la trombosi intravascolare, ischemia irreversibile e necrosi dell'organo trapiantato.

Dipende dalla presenza di anticorpi anti-HLA preformati.

Infiltrato
linfocitario



Rene



RIGETTO ACUTO

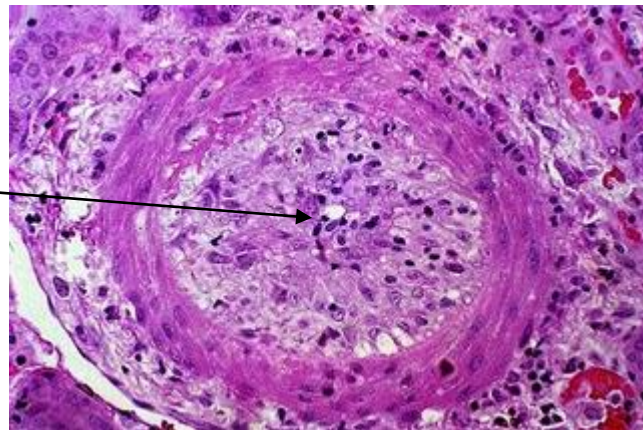
Il rigetto acuto si può presentare in diverse forme:

Vascolare = caratterizzato dalla necrosi delle cellule dei vasi sanguigni

Umorale = caratterizzato da anticorpi diretti contro gli antigeni presenti sulle cellule dei vasi

Cellulare = caratterizzato dalla produzione di citochine che richiamano linfociti T citotossici e macrofagi, che si infiltrano nel tessuto dell'organo trapiantato che necrotizza.

Infiltrato
linfocitario



Rene

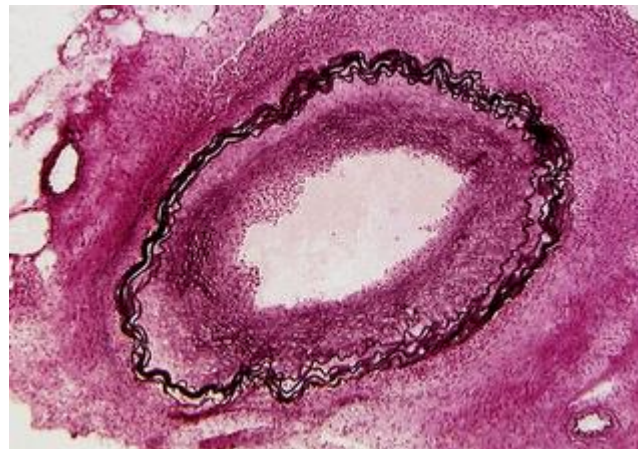
RIGETTO CRONICO

Caratterizzato da un processo di fibrosi progressiva che porta alla perdita della normale architettura dell'organo trapiantato con cicatrizzazione progressiva dei vasi.

Il danneggiamento di un trapianto allogenico può durare anni nonostante il trattamento con farmaci immunosoppressori.

Istologicamente nel rigetto cronico, le cellule del muscolo liscio vascolare proliferano nei vasi dell'organo trapiantato portandoli ad arteriosclerosi ed alla formazione di piccole ischemie.

Le molecole di adesione come ICAM-1 e i fattori di crescita come il VEGF risultano aumentati di espressione e vie biochimiche come quella della nitrossido-sintetasi appaiono sbilanciate.



Rene

In base alla legge N.91/99, è vietato solo il trapianto di cervello, testicolo ed ovaia.

Attualmente il trapianto terapeutico riguarda:

**ORGANI
SOLIDI**

CUORE	<i>salvavita</i> nelle insufficienze cardiache scompensate	(da cadavere)
POLMONE	<i>salvavita</i> nelle insufficienze respiratorie gravi	(da cadavere)
FEGATO	<i>salvavita</i> nelle insufficienze epatiche terminali e nelle epatiti fulminanti	(da cadavere e da vivente perché si riproduce)
INTESTINO	<i>salvavita</i> nelle sindromi gravi di malassorbimento	(da cadavere)
RENE	<i>rimedio</i> nelle insufficienze renali terminali (IRT) per evitare la dialisi	(da cadavere e da vivente perché doppio)
PANCREAS	<i>rimedio</i> nel diabete insulino-dipendente grave	(da cadavere)
MANO e AVAMBRACCIO	<i>rimedio</i> nelle amputazioni	(da cadavere)

TESSUTI

MIDOLLO OSSEO	<i>salvavita</i> nelle Leucemie e Talassemie insensibili alle cure mediche	(da vivente)
CORNEA	<i>rimedio</i> nella cecità cornea-dipendente	(da cadavere)
OSSA LUNGHE	<i>rimedio</i> nelle protesi e ricostruzioni	(da cadavere)

Criteri di selezione per il trapianto di Rene e Rene-Pancreas

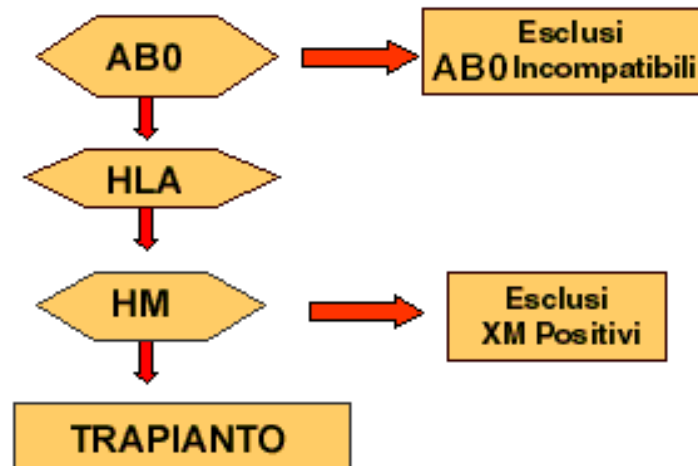
1. **Identità/compatibilità ABO** secondo le seguenti associazioni prioritarie:

- Donatore O : Riceventi O, B, A, AB
- Donatore A : Riceventi A e AB
- Donatore B : Riceventi B e AB
- Donatore AB: Riceventi AB

2. **Compatibilità HLA** (HLA-A, -B, -DR): vengono individuati 3 livelli sulla base della compatibilità HLA:

- I Livello: 0-1 mismatch
- II Livello: 2-4 mismatches
- III Livello: 5-6 mismatches

3. Negatività al crossmatch

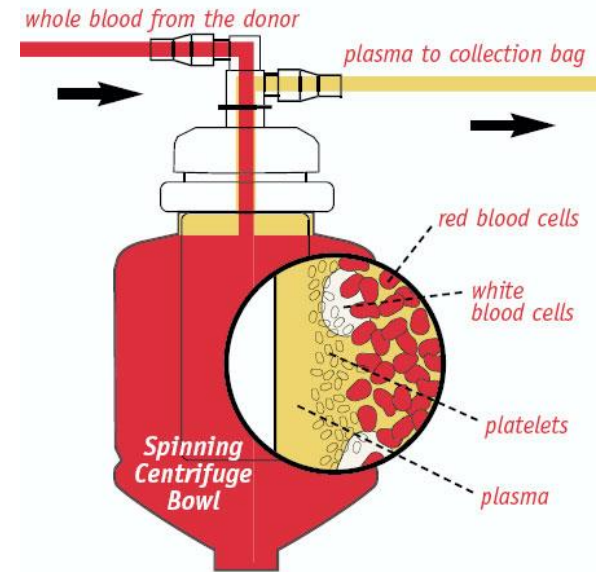


Sopravvivenza del rene trapiantato in funzione della compatibilità HLA (in parentesi il n. di mismatch)

- Vivente HLA identico (0): >95 % a 1 anno, 74 % a 10 a.; emivita 24 a.
- Cadavere (0): 85-90 % 1 a.; 65 % 10 a.; emivita 20 a.
- Vivente (3): 54 % a 10 a.; emivita 12 a.
- Cadavere (1-2): 45 % a 10 a.; emivita 10.4 a.
- Cadavere (3-4): 38% a 10 a.; emivita 8.4 a.
- Cadavere (5-6): 34 % a 10 a.; emivita 7.7 a.

The type of preconditioning done to clean the blood of antibodies before transplantation:

Plasmapheresis — to physically remove antibodies

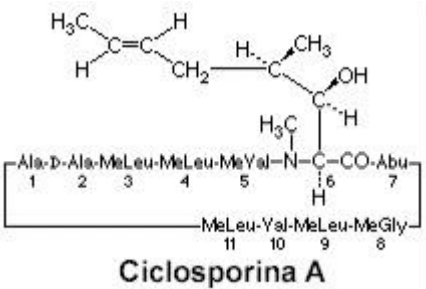


Immunoglobulin — also called gamma globulin, which appears to decrease antibody activity destructive to the graft. The mechanism is poorly understood since gamma globulin are themselves antibodies that disarm foreign antigens by binding to them.

Splenectomy — the spleen concentrates B lymphocytes around its blood vessels to fight infection so removing it in a person with very high levels of antibodies wards off graft rejection.

Anti-CD20 antibody (rituximab) — depletes the CD20 protein, which is found on the wall of most B cells.

Terapia immunosoppressiva



Ciclosporina A

Inibisce l'interleuchina 2 e la proliferazione dei linfociti T

Effetti collaterali

Nefrotossicità, ipertensione, ipertricosi,
iperuricemia, tremori



In base alla legge N.91/99, è vietato solo il trapianto di cervello, testicolo ed ovaia.

Attualmente il trapianto terapeutico riguarda:

**ORGANI
SOLIDI**

CUORE	<i>salvavita</i> nelle insufficienze cardiache scompensate	(da cadavere)
POLMONE	<i>salvavita</i> nelle insufficienze respiratorie gravi	(da cadavere)
FEGATO	<i>salvavita</i> nelle insufficienze epatiche terminali e nelle epatiti fulminanti	(da cadavere e da vivente perché si riproduce)
INTESTINO	<i>salvavita</i> nelle sindromi gravi di malassorbimento	(da cadavere)
RENE	<i>rimedio</i> nelle insufficienze renali terminali (IRT) per evitare la dialisi	(da cadavere e da vivente perché doppio)
PANCREAS	<i>rimedio</i> nel diabete insulino-dipendente grave	(da cadavere)
MANO e AVAMBRACCIO	<i>rimedio</i> nelle amputazioni	(da cadavere)

TESSUTI

MIDOLLO OSSEO	<i>salvavita</i> nelle Leucemie e Talassemie insensibili alle cure mediche	(da vivente)
CORNEA	<i>rimedio</i> nella cecità cornea-dipendente	(da cadavere)
OSSA LUNGHE	<i>rimedio</i> nelle protesi e ricostruzioni	(da cadavere)

Chi necessita il trapianto di midollo?

Neoplasie del sangue

LEUCEMIA

LINFOMA HODGKIN (si diffonde attraverso il sistema linfatico)

Malattie ereditarie del sangue

ANEMIA FALCIFORME (mutazione catena beta emoglobina)

TALASSEMIA (mutazioni catena beta emoglobina)

Priorità di selezione nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche

- Gemello omozigote
- Gemello dizigote
- Fratello o sorella con HLA-B e DR identico
- Fratello o sorella con aplotipo HLA identico
- Fratello o sorella con almeno due antigeni identici (A e/o B e DR)
- Figlio con aplotipo HLA identico
- Genitore con aplotipo HLA identico
- Parenti di primo grado

Cercare donatori al di fuori dell'ambito familiare

1: 100.000 è compatibile con chi sta aspettando il trapianto

Necessità di aumentare al massimo il numero dei potenziali donatori

Nascita in tutto il mondo dei registri nazionali di donatori non familiari



Nel 1989 nacque il Registro Italiano Donatori di
Midollo Osseo (IBMDR) all'E.O. Ospedali
Galliera di Genova



Admo Sezione di FERRARA "Paola Marchetti"

c/o AVIS Provinciale Corso Giovecca, 165 Ferrara - Tutti i giorni -

Cell. 3484011838

Segreteria Via Ravenna, 52 Giovedì dalle 15 alle 18 - Sabato
dalle 10 alle 12 Cell. 3341355618,

3341351462 ferrara@admoemiliaromagna.it

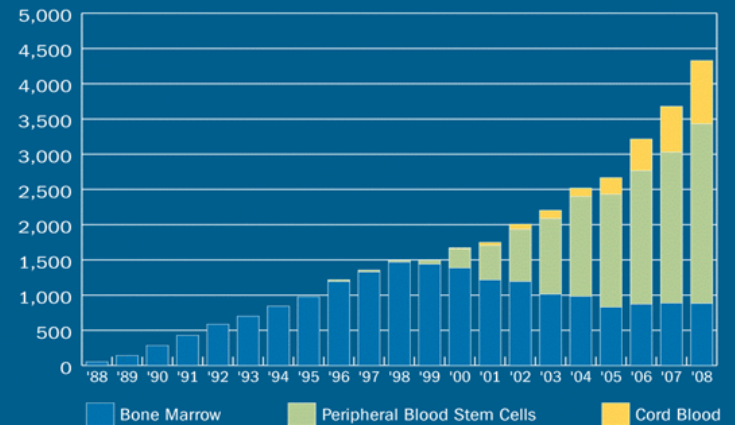
[Facebook ADMO Ferrara](#)

Orari: Lunedì dalle 14.30 alle 17.00 - Giovedì dalle 14.30 alle
17.00

Cellule ematopoietiche staminali per trapianti allogenici

- ✓ Midollo
- ✓ Sangue periferico
- ✓ Sangue da cordone ombelicale

Registry Transplants by Cell Source



Prelievo delle cellule staminali ematopoietiche

1) Aspirazione di sangue midollare mediante punture alle creste iliache posteriori (*ossa del bacino*) in anestesia totale o epidurale

Le cellule midollari prelevate si ricostituiscono spontaneamente in 7-10 giorni

2) Raccolta di cellule staminali ematopoietiche da sangue periferico mediante aferesi

Al donatore viene somministrato in più dosi nei giorni precedenti l'aferesi (prelievo dal sangue periferico degli elementi del sangue selezionati e reintroduzione in circolo degli altri) un farmaco stimolatore del midollo (fattore di crescita), che aumenta la replicazione delle cellule staminali e le mobilita dalle loro sedi naturali al sangue periferico.

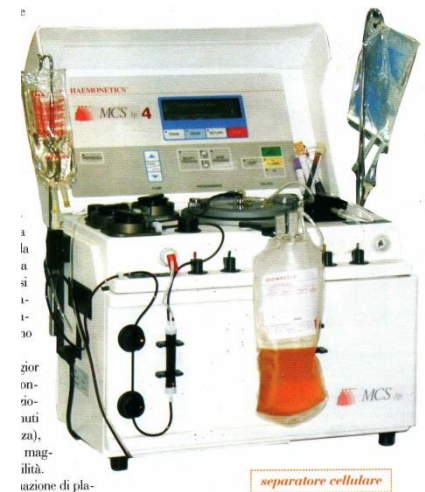
La procedura di aferesi, che non richiede ospedalizzazione, ha la durata di circa 4 ore.

Aferesi (dal termine greco "portar via") viene effettuata con l'uso di un particolare apparecchio detto "separatore cellulare":

Sterile e monouso, in modo che il sangue del donatore evita di venire in contatto con qualsiasi parte della macchina o con il sangue di altri donatori;
Biocompatibile, ossia, realizzato in modo che non modifichi il sangue del donatore.

Il sangue prelevato, da un unico accesso venoso, viene separato in globuli rossi, piastrine e plasma, raccolti in apposite sacche attraverso un sistema di valvole. Gli elementi non voluti vengono poi reinfusi al donatore insieme ad una soluzione fisiologica.

Il numero di cicli (un ciclo = prelievo + infusione), necessari per ottenere l'emocomponente desiderato, varia in base alle caratteristiche fisiche del donatore.



3) RACCOLTA del SANGUE CORDONALE

Le sacche vengono
crio-preservate



6



1

Il cordone ombelicale
viene reciso dal neonato

Il sangue viene prelevato dal
cordone ombelicale e conservato
in sacche apposite



2

Il sangue viene analizzato per il
contenuto di cellule staminali e
tipizzato per il sistema HLA



3

Il sangue viene inviato ai
centri di raccolta



4



5

Le cellule staminali
estratte dal sangue
cordonale sono conservate
in apposite sacche

We use cookies on this site to enhance your user experience. By clicking any link on this page you are giving your consent for us to set cookies.

Yes, I agree No, I want to find out more



saving the lives of people with blood cancer

Join the register Give money Contact us

Search

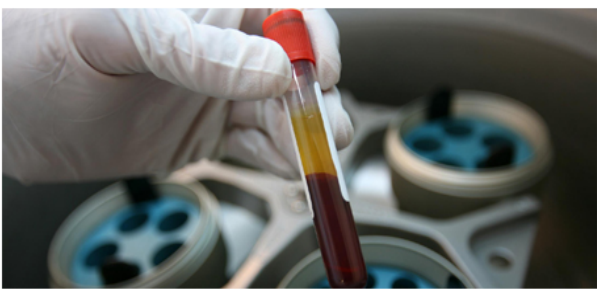
Patients and Families How we help 8 ways you could save a life Clinicians and researchers

- Services for transplant centres
Histocompatibility and Immunogenetics
HLA typing and matching guidelines
Cord blood services
Graft Identification Advisory service
Anthony Nolan Research Institute

Home | Clinicians and researchers | Histocompatibility and Immunogenetics | HLA typing and matching guidelines

HLA TYPING AND MATCHING GUIDELINES

Haematopoietic stem cell transplantation: the guidelines we use to make sure patients find the best match



Contact us

If you have further enquiries, our team is here to help.

Ask a question

Any questions?

You can enquire about our Histocompatibility and Immunogenetics services.

Enquire now



IPD - IMGT/HLA

[Overview](#) | [IMGT/HLA](#) | [KIR](#) | [MHC](#) | [HPA](#) | [ESTDAB](#) | [Contact](#) | [Support](#)

[IPD](#) > [IMGT/HLA](#)

IMGT/HLA

Release 3.19.0, 2015-01-19

The IMGT/HLA Database provides a specialist database for sequences of the human major histocompatibility complex (HLA) and includes the official sequences for the WHO Nomenclature Committee For Factors of the HLA System. The IMGT/HLA Database is part of the international ImMunoGeneTics project ([IMGT](#)).

The database uses the 2010 nomenclature designations in all tools. To aid in the adoption of the new nomenclature, all search tools can be used with both the current and pre-2010 allele designations. The pre-2010 nomenclature designations are only used where older reports or outputs have been made available to download.

Latest Developments

- [HLA-DPB1 T-Cell Epitope Algorithm](#)
- [What's new in the latest release](#)

Latest Publications

- Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JH, Flicek P, Parham P, Marsh SGE
The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases
Nucleic Acids Research (2015) **43**:D423-431

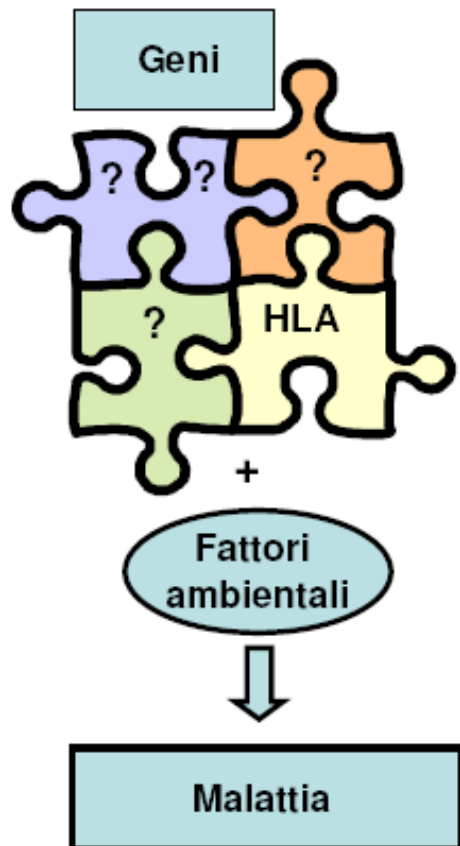
IMGT/HLA

- [About IMGT/HLA](#)
- [Access](#)
 - [Alignments](#)
 - [Alleles](#)
 - [SBT - Ambiguous Alleles](#)
 - [BLAST Searches](#)
 - [Cells](#)
 - [FTP Directory](#)
 - [HLA Dictionary](#)
 - [More Tools](#)
 - [DPB TCE Tool](#)
 - [Search Determinants](#)
 - [Statistics](#)
- [FAQ](#)
- [Links](#)
- [Publications](#)
- [Nomenclature](#)
- [Release Information](#)
- [Submissions](#)

Sponsors

The IMGT/HLA Database is sponsored by a number of institutes and companies, for further details of all our supporters and how you can help

ASSOCIAZIONE HLA E MALATTIA



- HLA è uno dei fattori genetici di suscettibilità per molte malattie, per lo più autoimmuni
- Il polimorfismo HLA garantisce alla specie resistenza ad un grande spettro di agenti patogeni ma determina diversità individuali nella capacità di legare i vari peptidi antigenici e attivare risposte immunitarie
- A partire dal 1967 (*Hodgkin*) più di 100 malattie associate
- Pub Med 32935 voci *hla and diseases* (ott 2009)

HLA and Autoimmune disease

Disease	HLA Allele
Celiac Disease	HLA-DQ8, -DQ2
Type I Diabetes	HLA-DRB1*04:01
Multiple Sclerosis	HLA-DRB1*15:01
RA (ankylosing spondylitis)	B27
Behçet's disease	HLA-B51



- La celiachia e' *unica* perchè:
 - ❖ Il fattore ambientale scatenante (glutine) e l'autoantigene (transglutaminasi tissutale) sono noti
 - ❖ L'eliminazione del glutine dalla dieta risolve completamente la malattia
- Molto raramente compare in assenza di HLA-DQ2 e -DQ8 (anche se la presenza non è sufficiente)

DQ2 = DQB1*0501; DQB1*0201

DQ8 = DQA1*0301; DQB1*0302

La **celiachia** è una intolleranza alimentare cronica nei confronti del glutine contenuto in alcuni cereali



Frumento



Segale



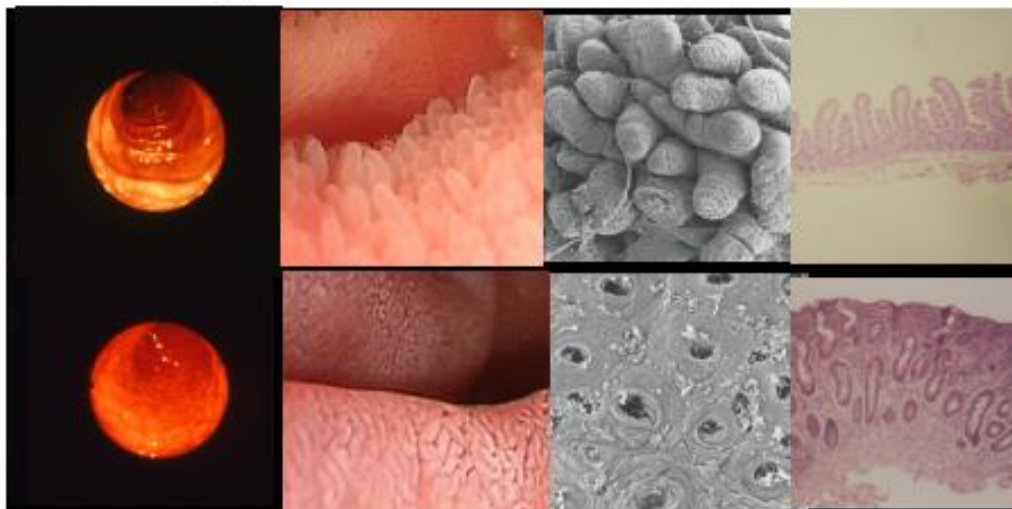
Orzo



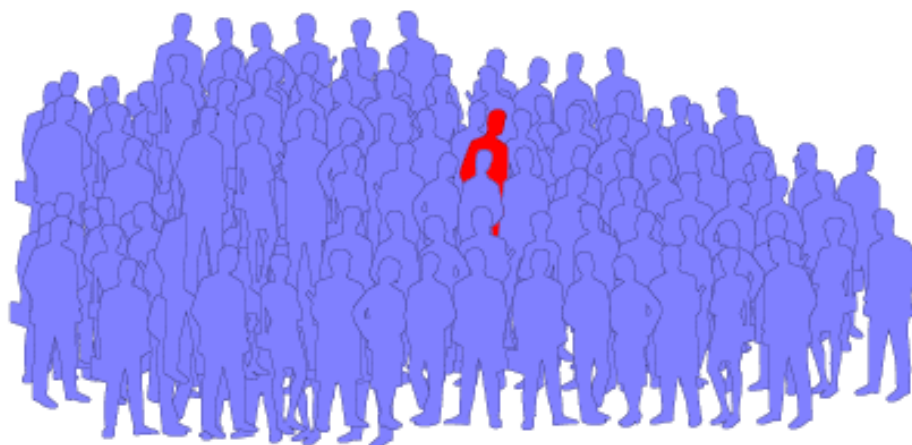
Farro

Atrofia dei villi intestinali e conseguente malassorbimento

Celiaco Normale



E' UNA MALATTIA SOCIALE: IN ITALIA CIRCA 1 PERSONA SU 100 E' CELIACA



CON TENDENZA A RICORRERE NELLE FAMIGLIE

$$\lambda_s > 10$$



MALATTIA COMPLESSA

Ambiente

Geni



Glutine

infezioni virali
allattamento
etc ...

celiachia

Celiac1: HLA

Celiac2: 5q31-q33

Celiac3: CTLA-4

4? MYO9B

The other variants are in or close to the following genes:

chromosome 1: RGS1

chromosome 2: IL1RL1 / IL18R1 / IL18RAP / SLC9A4

chromosome 3: CCR1 / CCR3, IL12A / SCHIP1 and LPP

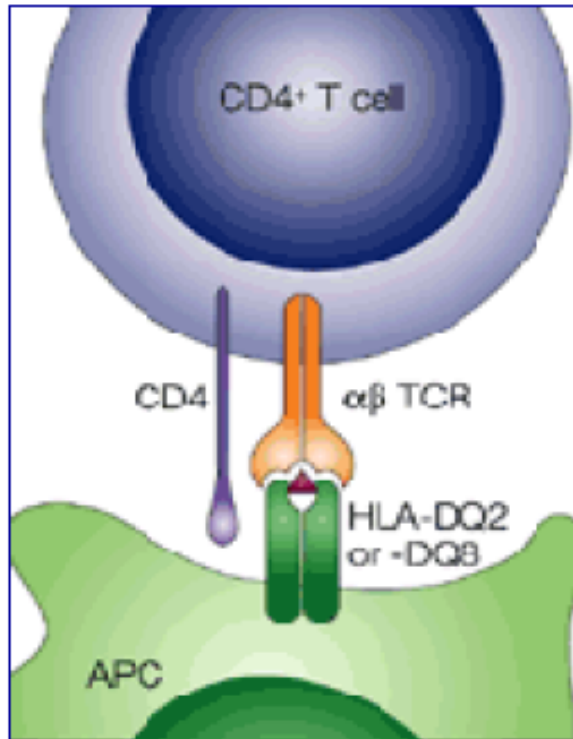
chromosome 4: IL2 / IL21

chromosome 6: TAGAP

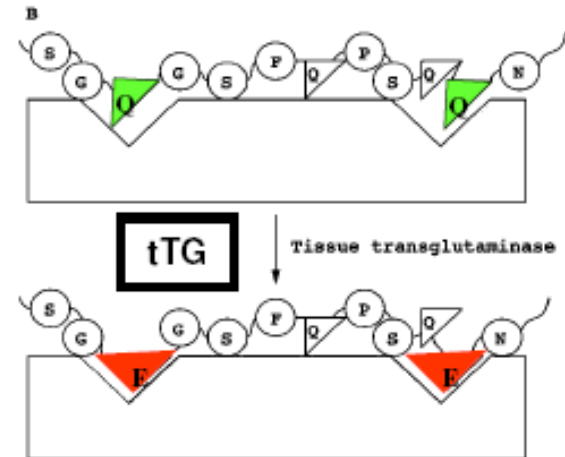
chromosome 12: SH2B3 / ATXN2

Van Heel & Wijmenga

**Soltanto gli eterodimeri
DQ2 e DQ8
legano peptidi del glutine e
attivano i linfociti T**

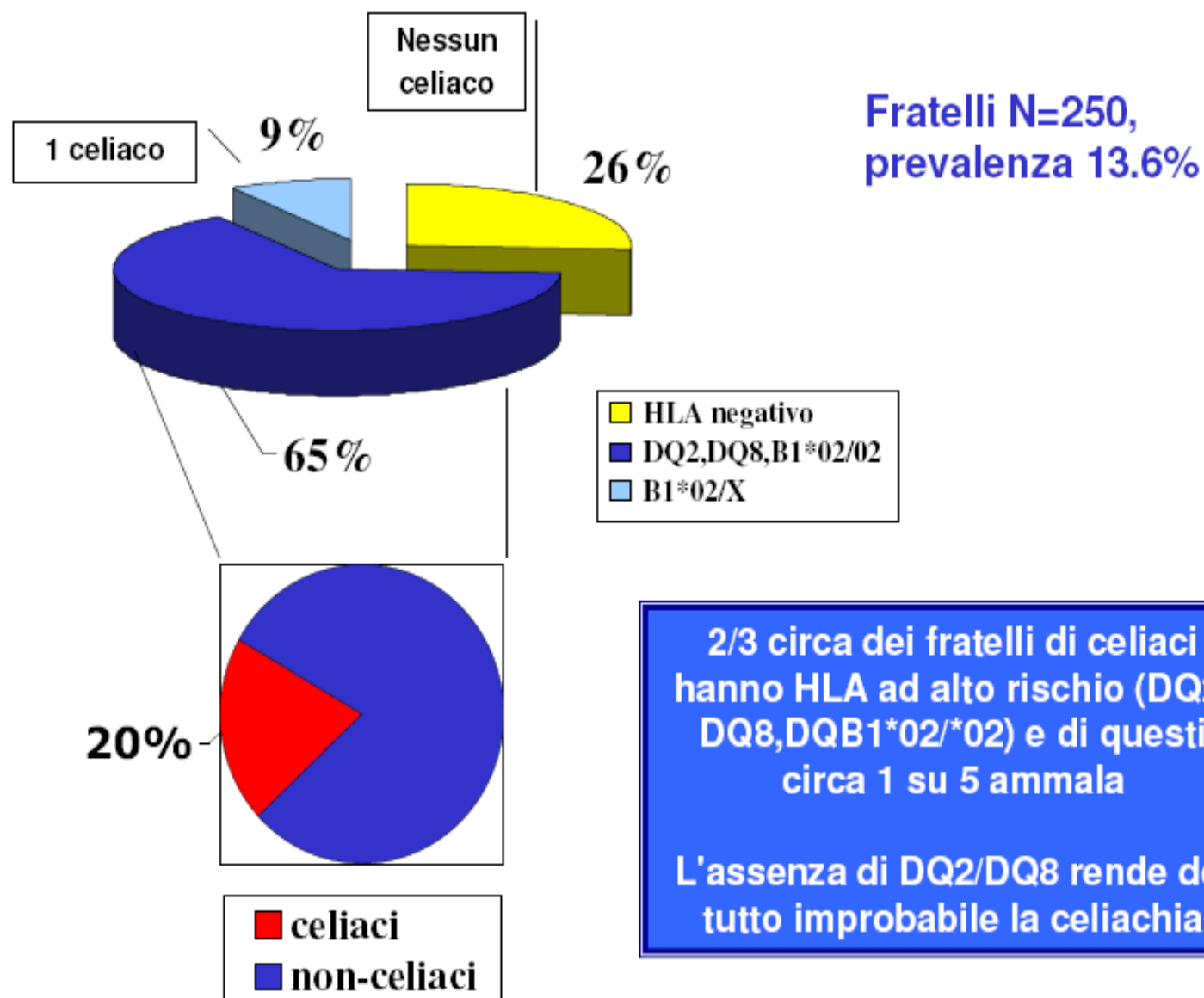


**DQ2 e DQ8 legano i peptidi del
glutine solo se deamidati da tTG**



- Il *binding motif* del DQ2 e del DQ8 prevede residui carichi negativamente
- La TG2 deamidando alcune glutammine (Q) le trasforma in acido glutammico (E)

IL TEST HLA E' PARTICOLARMENTE UTILE NEI FAMILIARI DEGLI AFFETTI



Diabete mellito tipo I e Cirrosi Biliare Primitiva

Studi sull' associazione fra diabete mellito ed antigeni HLA nella popolazione, ed anche sulla segregazione degli alleli HLA nelle famiglie con individui affetti, hanno messo in luce una significativa correlazione con gli alleli HLA di classe II DR3 e DR4: circa il 90% di pazienti diabetici possiede l'uno o l'altro di questi antigeni (vs il 35% della popolazione generale), mentre il 40% circa li possiede entrambi (vs il 5% della popolazione generale).

LES (Lupus Eritematoso Sistemico)

Da diversi studi è emerso che gli alleli HLA più frequentemente associati al LES, che sembrano conferire maggiore suscettibilità alla malattia sono: HLA-DR3 (DRB1* 0301) e HLA-DR2 (DRB1* 1501).

Sclerosi Multipla

Secondo studi condotti su popolazione caucasica, gli alleli HLA-DRB5*0101 - HLA-DQA1*0102 - HLA-DQB1*0602 e in particolar modo HLADRB1*1501 determinano maggiore suscettibilità alla MS, con un rischio di 6 volte superiore in omozigosi.

Malattie reumatologiche: Artrite Reumatoide e Spondiloartropatie

L'artrite Reumatoide: suscettibilità a sviluppare AR è data in circa il 30% dei casi dall'associazione con alplotipi HLA di classe II. Variazioni alleliche di DRB1 determinano un più alto rischio.

La Spondilite Anchilosante: associazione con l'HLA-B27. In circa il 60-90% di casi di Spondiloartropatie ad esordio giovanile è presente l'HLA-B27, l'allele più frequentemente identificato è il B27*05.

HLA ANTIGENS ASSOCIATION WITH INFECTIONS

Bacterial	Ankylosing spondylitis	HLA-B27
	Reiter's disease	HLA-B27
	Acute Anterior uveitis	HLA-B27
Viral	Dengue hemorrhagic fever	HLA-DR15
	HIV-1	HLA-DR13,-DR-2
	Hepatitis -C	HLA-A2, HLA-DR5
	Hepatitis - B	HLA-DR13
	EBV	HLA-B35.01,-A11,-B27
Parasite	Malaria	HLA-B53
	Schistosomiasis	HLA-DR3,-B5