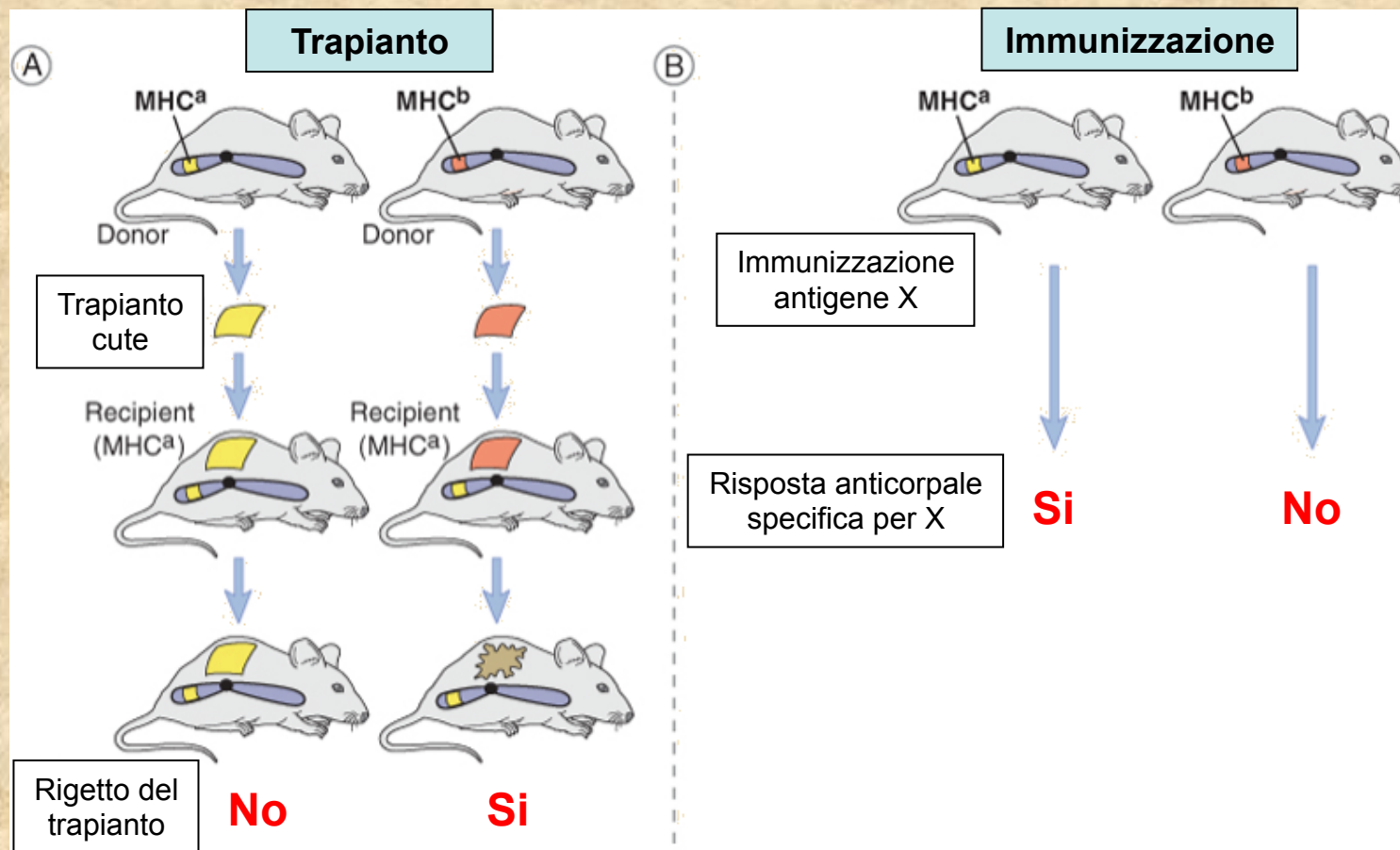


***Complesso Maggiore di
Istocompatibilita'
(MHC)***

Scoperta dell'MHC

- I geni dell'MHC sono stati inizialmente identificati come responsabili del rapido rigetto dei tessuti trapiantati.
- I geni dell'MHC sono polimorfi:
Forme alternative presenti in diversi individui di una popolazione.
- Studi con ceppi di topi hanno dimostrato che i geni dell'MHC sono anche coinvolti nel controllo delle risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate:
 - Risposta/Non-Risposta all'Ag

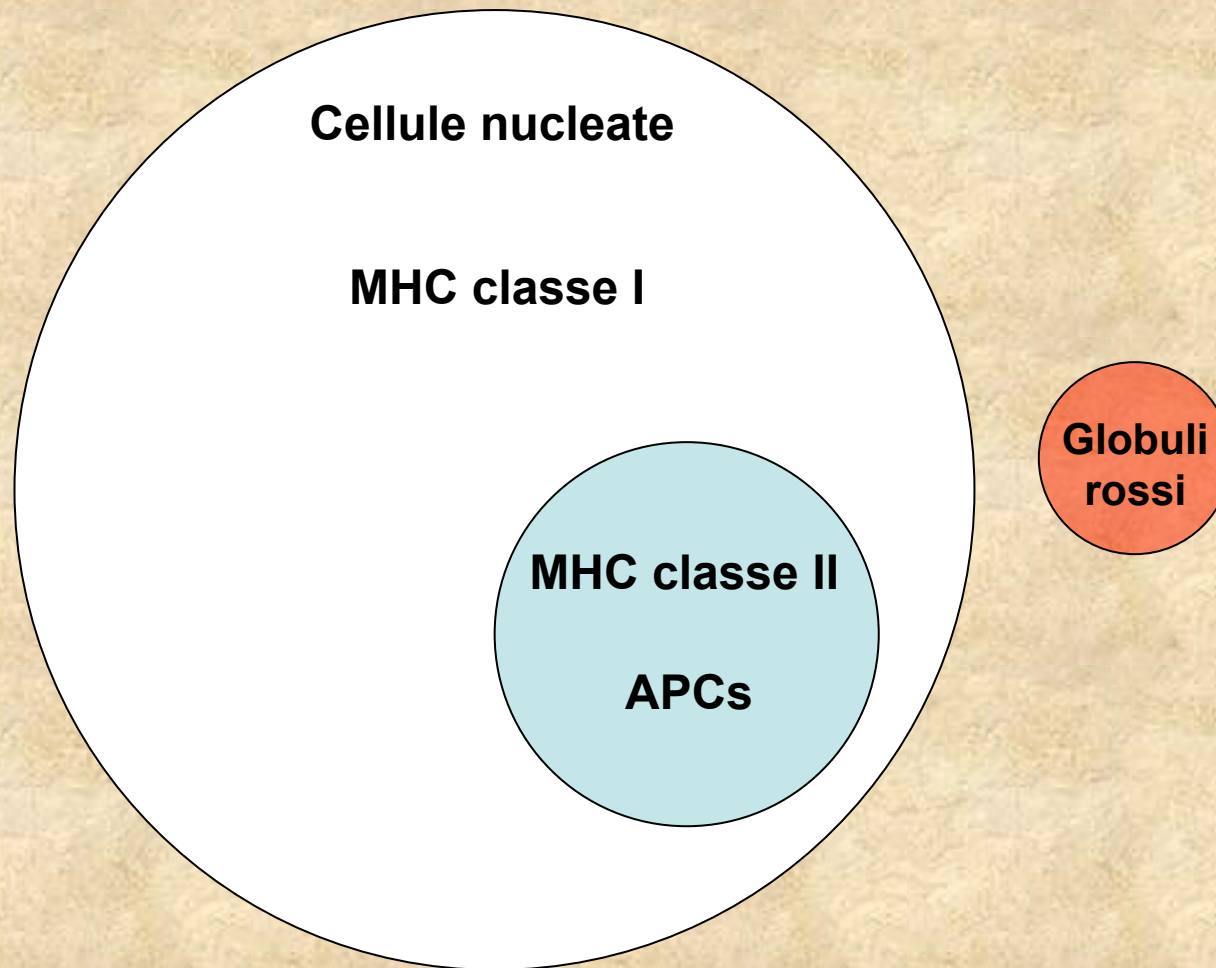
Scoperta dell'MHC



Caratteristiche dei geni MHC

- Esistono 3 tipi di molecole codificate dall'MHC
 - Classe I
 - Classe II
 - Classe III
- 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

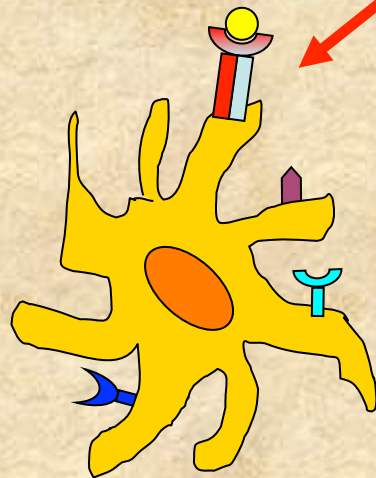
Espressione MHC



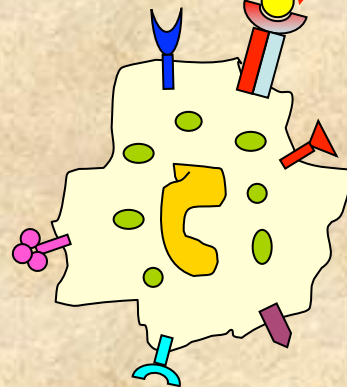
Cellule che presentano l'antigene (APC)

Le APC “Professioniste” presentano ai linfociti T l'antigene associato alle molecole MHC II

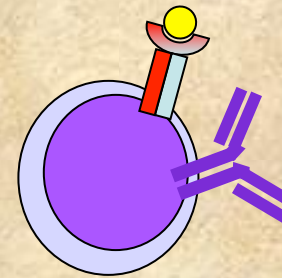
Recettore MHC legante
l'antigene processato in peptidi



Cellula
dendritica



Macrofago



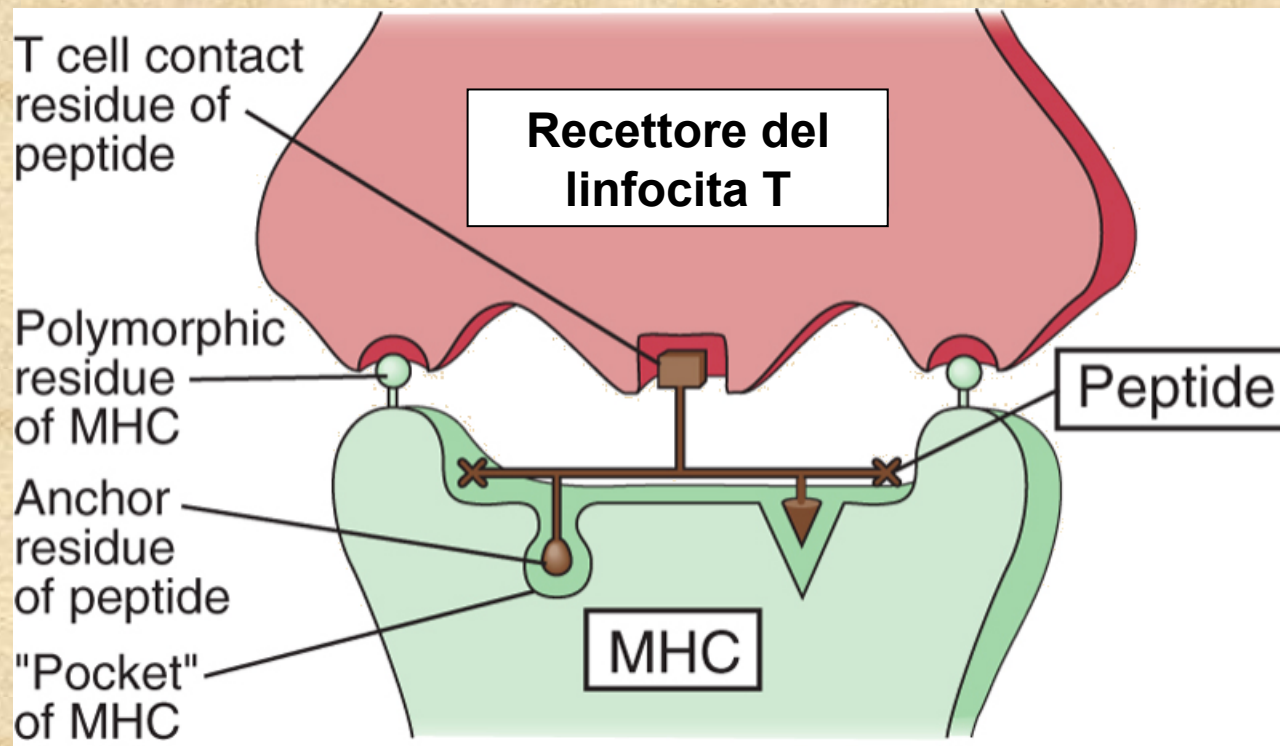
Linfocita B

Scoperta del recettore delle cellule T (TCR)

- Il ruolo dei geni MHC nella risposta immune e' stato chiarito quando si e' scoperto in che modo il TCR riconosce l'Ag.
 - Il TCR riconosce i peptidi antigenici associati alle molecole MHC
- Le cellule T riconoscono una parte dell'Ag legato non-covalentemente all'MHC sulla superficie di un'altra cellula.
 - Le cellule T citotossiche (CTL) riconoscono i peptidi legati all'MHC classe I
 - Le cellule T helper (Th) riconoscono i peptidi legati all'MHC classe II

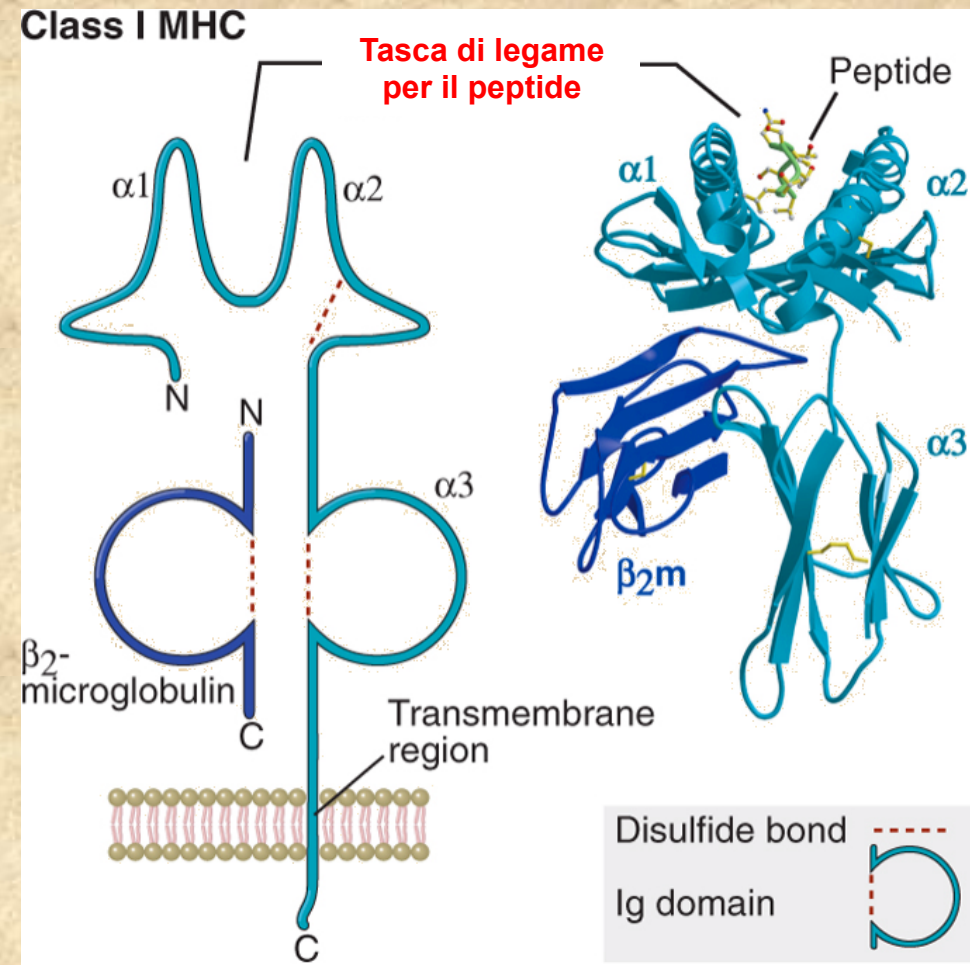
Struttura MHC e TCR

- Le strutture tridimensionali delle molecole MHC e del TCR sono state determinate mediante la cristallografia a raggi X.



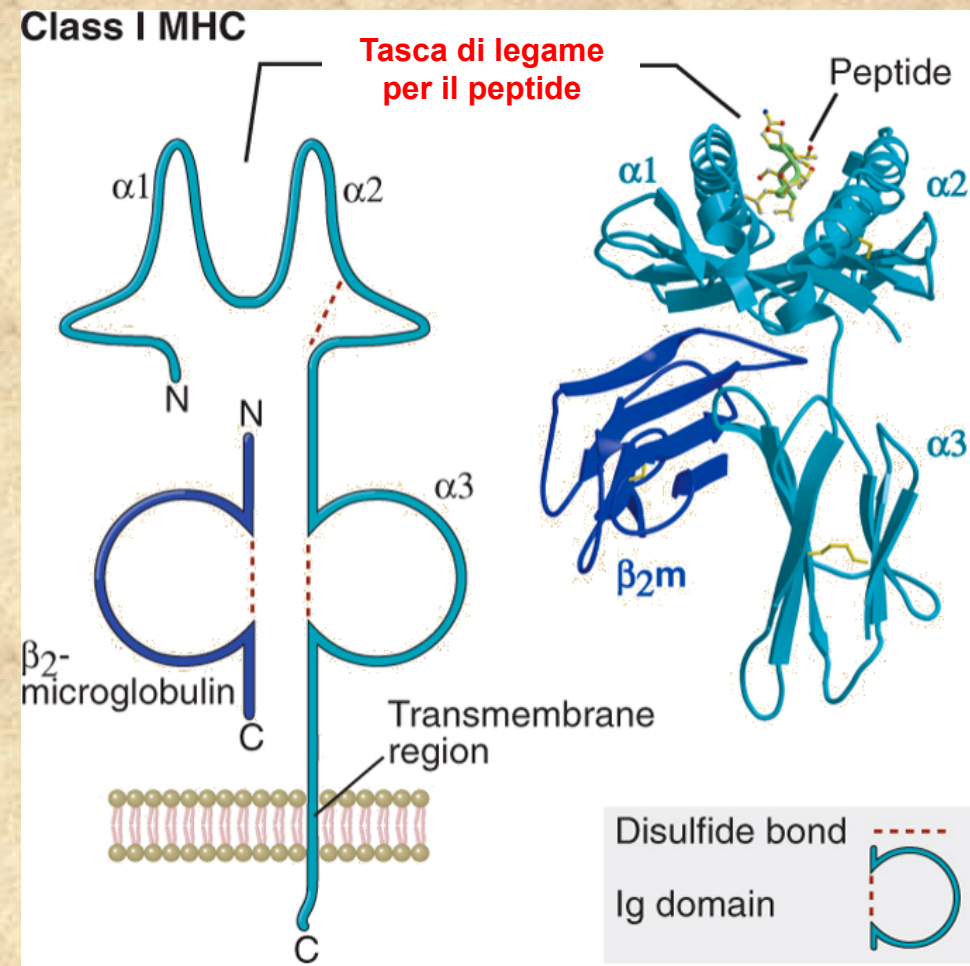
Struttura MHC di classe I

- 2 catene polipeptidiche:
 - Catena α
 - β_2 -microglobulina
- 4 regioni:
 - La parte extracellulare lega l'Ag ed il TCR
 - La parte transmembrana ancora il complesso alla membrana plasmatica



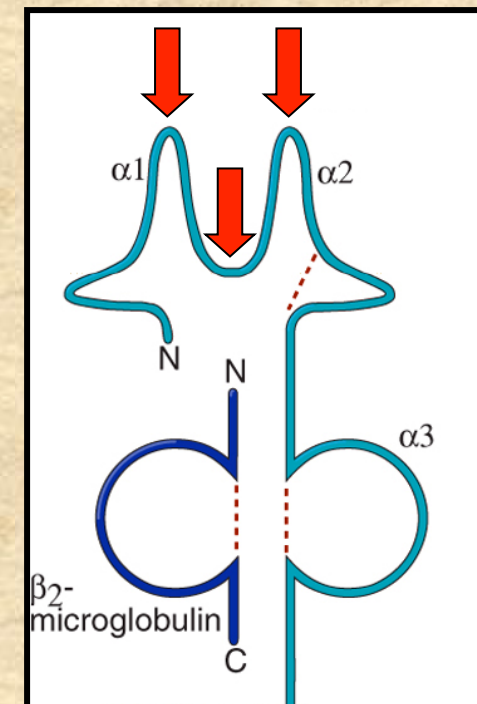
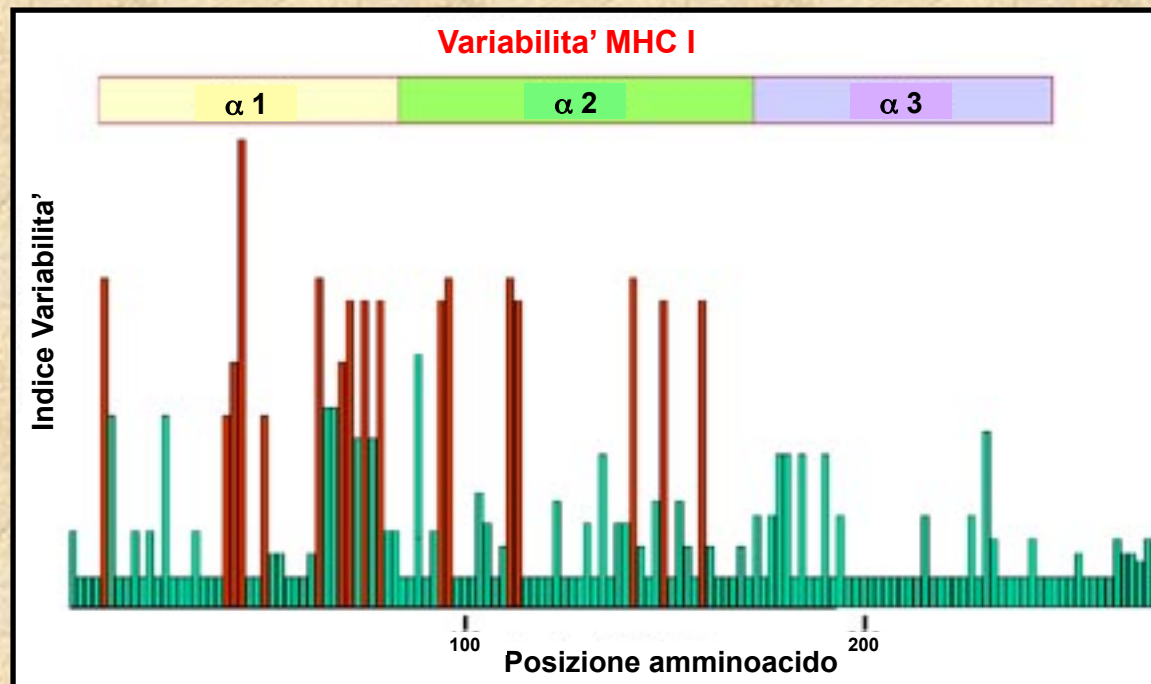
Struttura MHC di Classe I

- 4 regioni
 - Il dominio $\alpha 3$ lega il CD8 dei CTL
 - La tasca di legame per il peptide e' formata dai domini $\alpha 1$ e $\alpha 2$
- La β_2 -microglobulina stabilizza il complesso



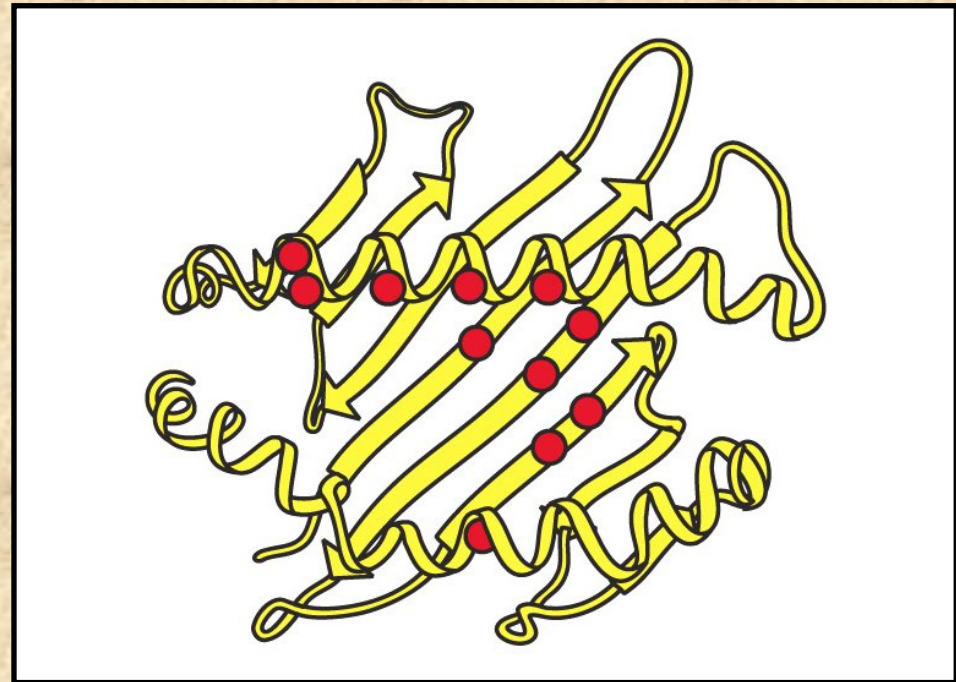
Struttura MHC di Classe I

Variabilità della catena α (tasca di legame)



Struttura MHC di Classe I: Tasca di legame per l'Ag

- La tasca contiene una superficie che lega l'Ag
- Molti residui di questa tasca sono polimorfi
- La tasca può alloggiare peptidi lunghi **8-11** amminoacidi



Struttura MHC di Classe I: Tasca di legame per l'Ag

- Specifici amminoacidi del peptide (Ag) sono richiesti per l'ancoraggio alla tasca
 - Si possono legare peptidi diversi alla stessa tasca
 - 1 MHC lega 1 peptide alla volta

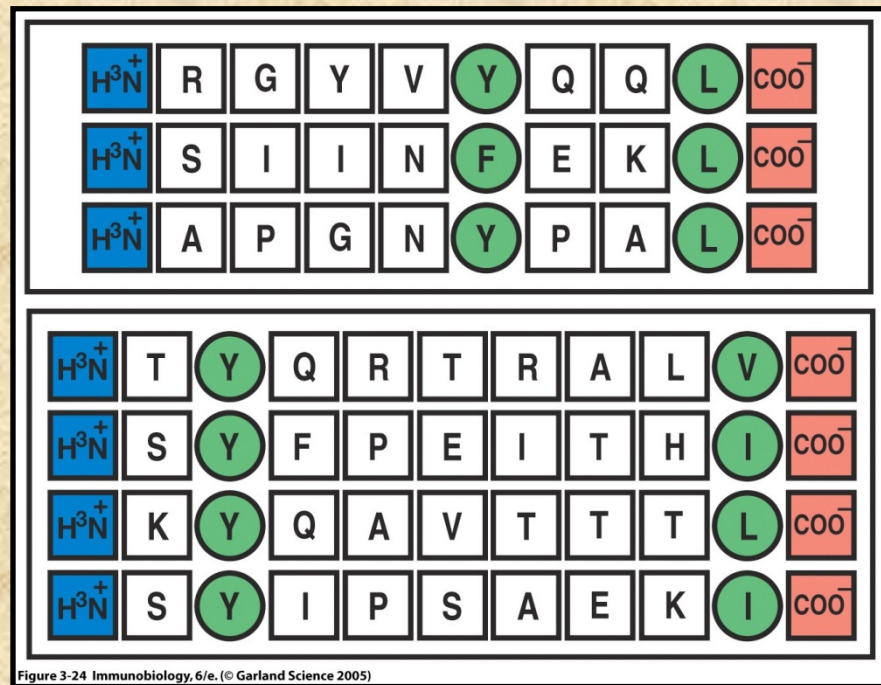


Figure 3-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

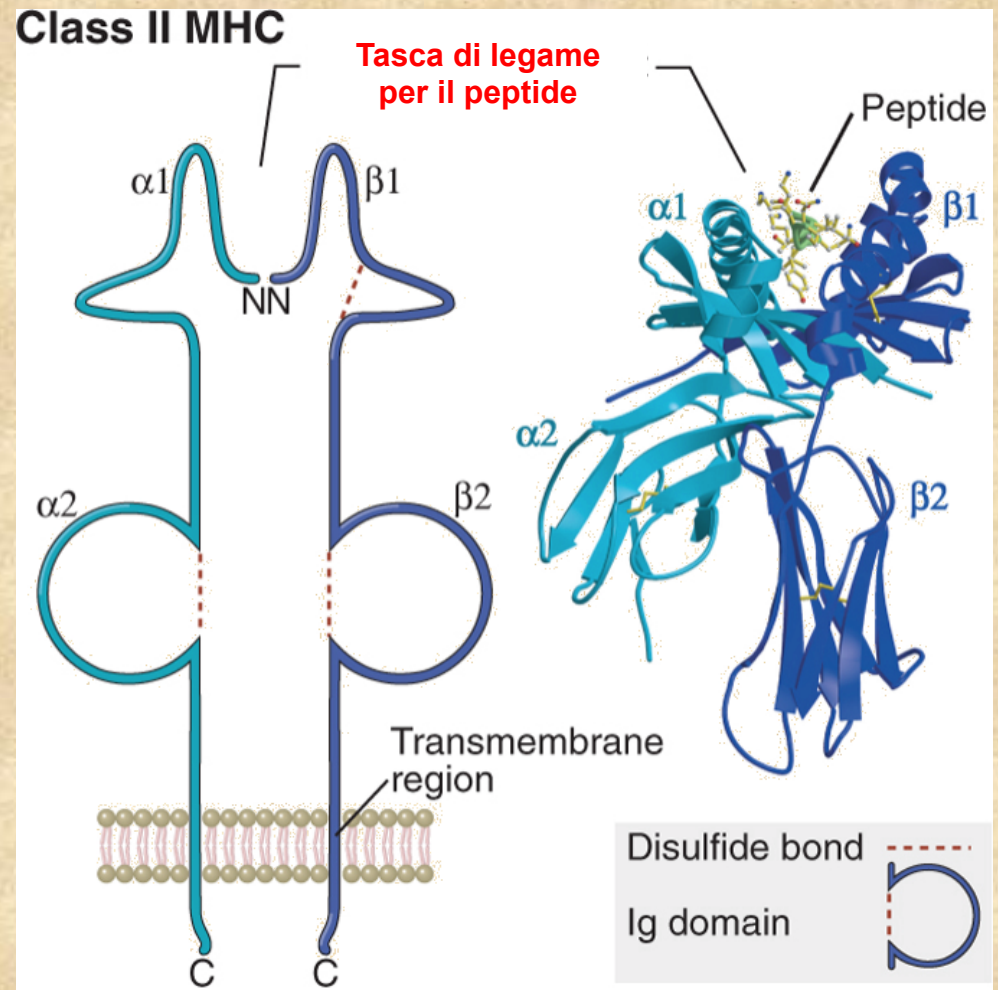
Polimorfismi di classe I

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

Gli MHC nell'uomo sono chiamati HLA (antigeni leucocitari umani) perche' identificati per vie sierologiche mediante Ab che riconoscono i leucociti durante le trasfusioni.

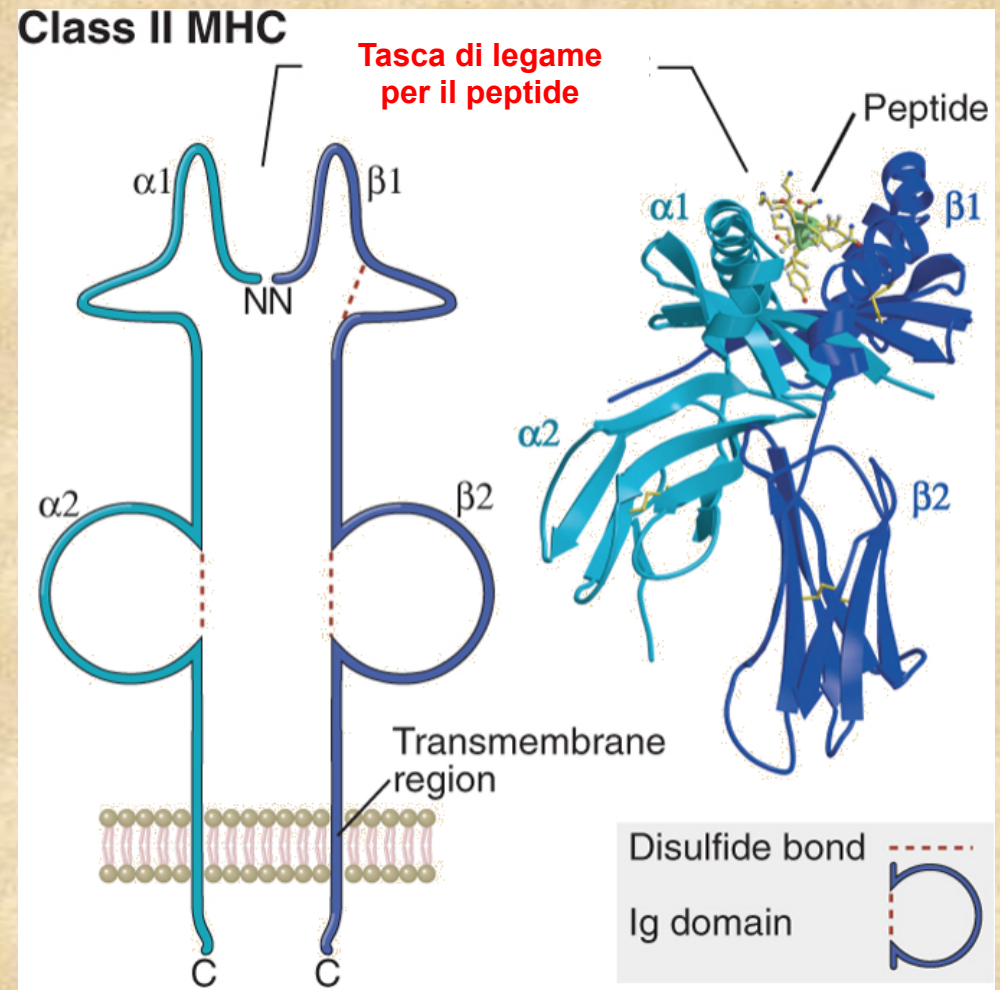
Struttura MHC di classe II

- 2 catene polipeptidiche:
 - Catena α
 - Catena β
- 4 regioni:
 - La parte extracellulare lega l'Ag ed il TCR
 - La parte transmembrana ancora il complesso alla membrana plasmatica



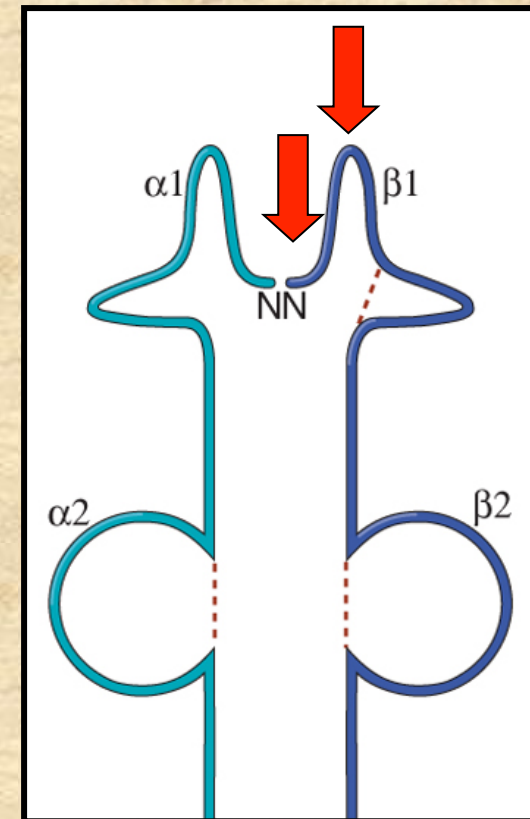
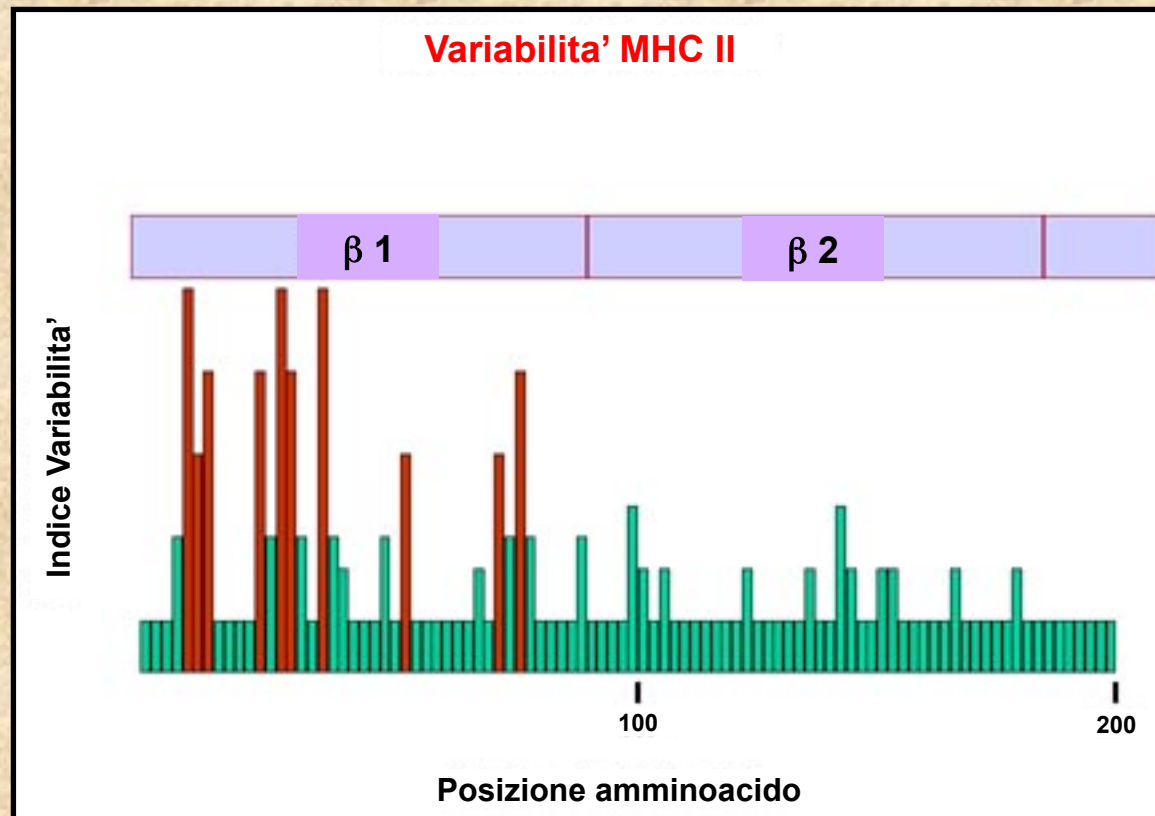
Struttura MHC di classe II

- 4 regioni:
 - Il dominio $\beta 2$ lega il CD4 dei T helper
 - La tasca di legame per il peptide e' formata dai domini $\alpha 1$ e $\beta 1$



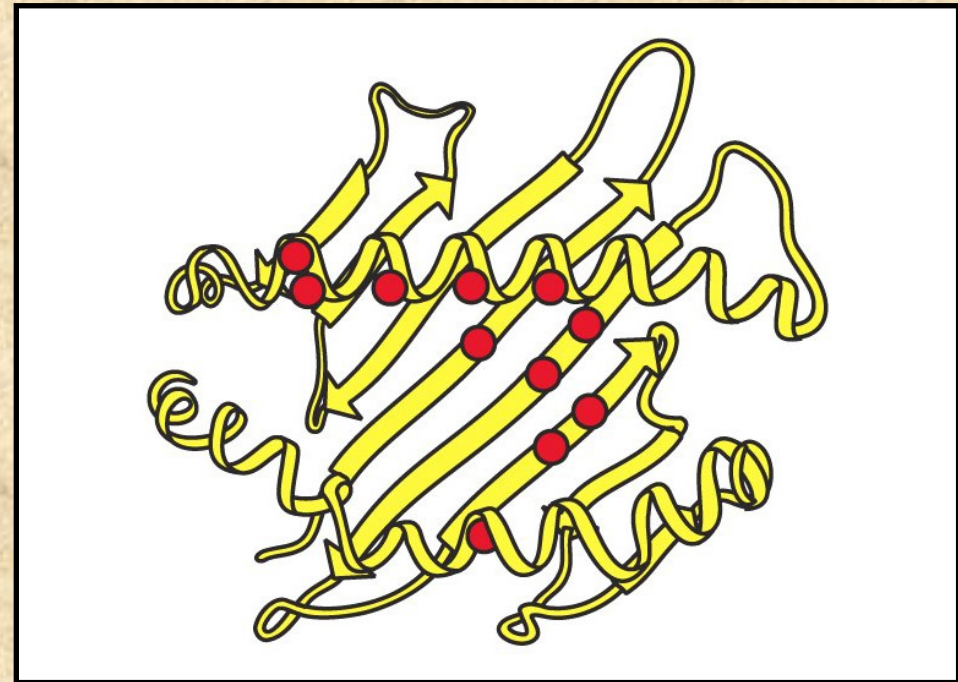
Struttura MHC di classe II

Variabilita' della catena β (tasca di legame)



Struttura MHC di Classe II: Tasca di legame per l'Ag

- La tasca contiene una superficie che lega l'Ag
- Molti residui di questa tasca sono polimorfi
- La tasca può alloggiare peptidi lunghi **10-30** amminoacidi



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

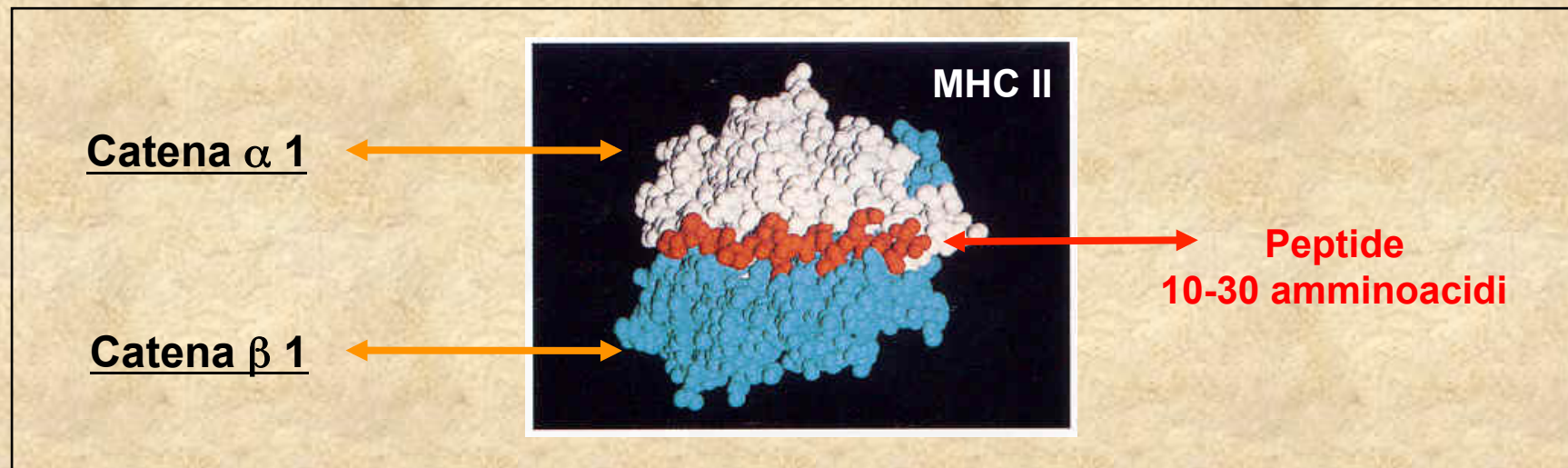
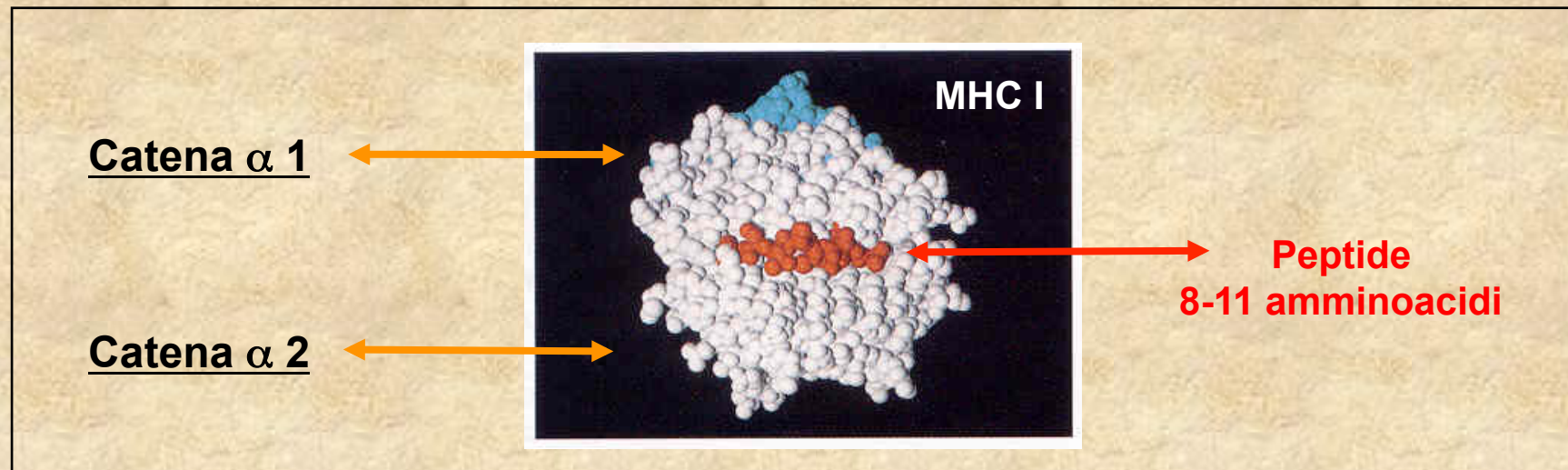
Caratteristiche interazione peptide-MHC

- L'MHC e' parzialmente specifico nel legame dell'Ag, mentre la specificita' finale nel riconoscimento avviene soprattutto grazie al TCR dei linfociti.
- Ogni molecola MHC ha 1 solo sito di legame. Ogni molecola MHC puo' legare peptidi diversi in tempi diversi.

Caratteristiche interazione peptide-MHC

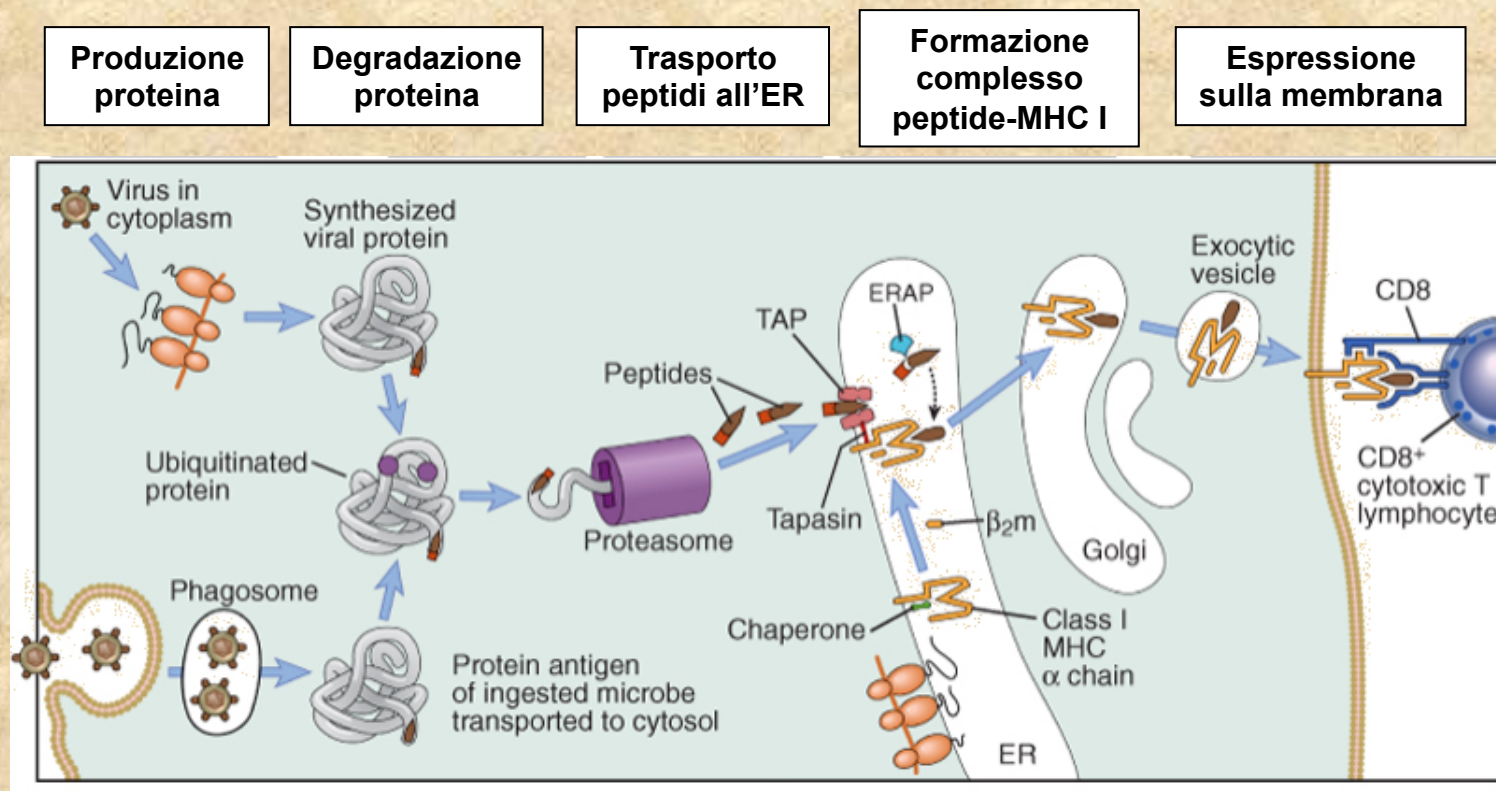
- I peptidi che si legano all'MHC hanno una struttura simile che favorisce l'interazione.
- Il complesso tra i peptidi antigenici e l'MHC ha una velocità di dissociazione molto lenta (fino a giorni).
- Le molecole MHC sono legate alla membrana cellulare; il riconoscimento da parte dei linfociti T richiede il contatto cellula-cellula.

Caratteristiche interazione peptide-MHC



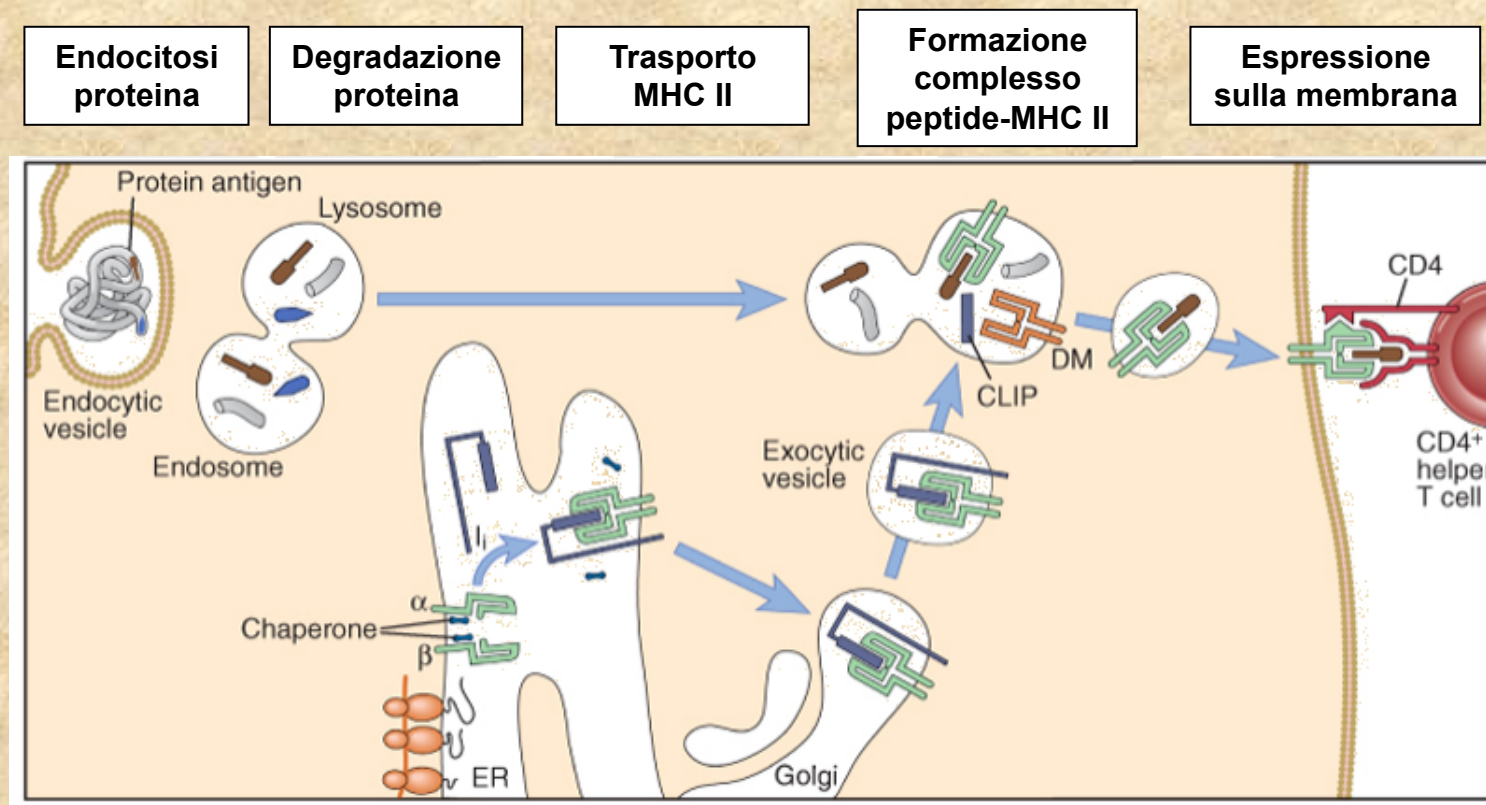
Via di presentazione MHC I

1) Proteina nel citosol $\Rightarrow$ 2) Degradazione proteasoma $\Rightarrow$ 3) Trasporto nel Reticolo Endoplasmatico $\Rightarrow$ 4) Complesso peptide-MHC I $\Rightarrow$ 5) Trasporto del complesso sulla membrana plasmatica



Via di presentazione MHC II

- 1) Proteina extracellulare ⇒
- 2) Degradazione in endosomi e lisosomi ⇒
- 3) Trasporto MHC II negli endosomi ⇒
- 4) Complesso peptide-MHC II ⇒
- 5) Trasporto del complesso sulla membrana plasmatica

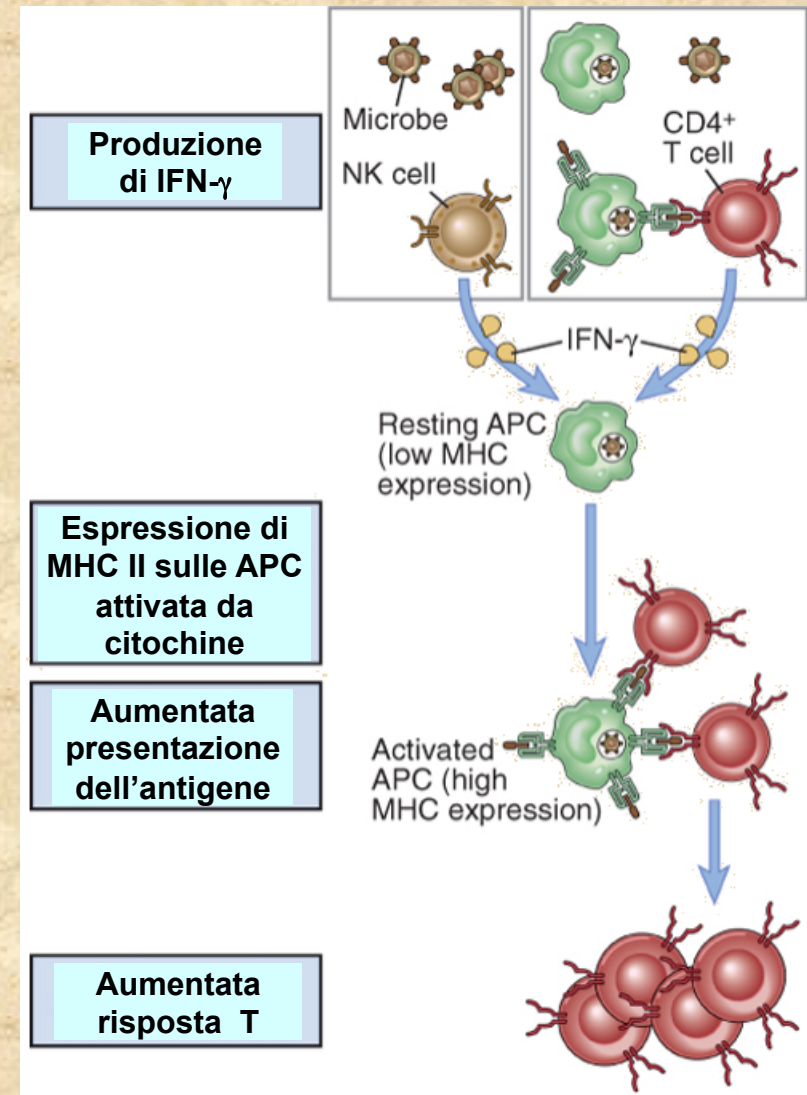


Espressione delle molecole MHC

- Classe I: sempre espresse sulle cellule nucleate
- Classe II: espresse solo su Cellule Dendritiche, Linfociti B e Macrofagi (APC)

Espressione delle molecole MHC

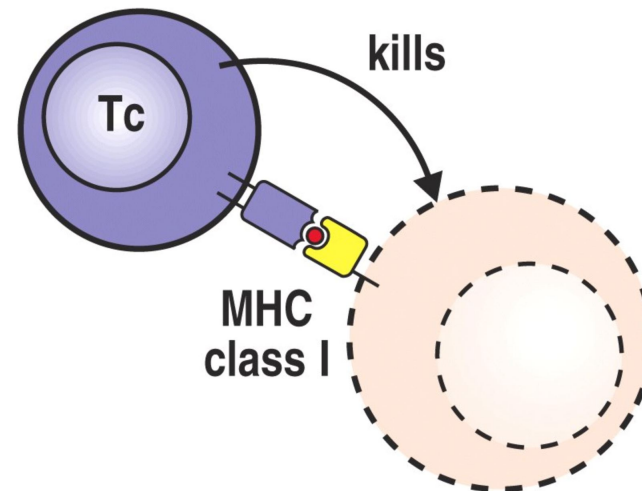
- L'espressione dell'MHC aumenta in presenza delle citochine prodotte durante la risposta immunitaria:
 - Classe I → Interferoni (IFN- α , - β e - γ) e TNF
 - Classe II → soprattutto IFN- γ



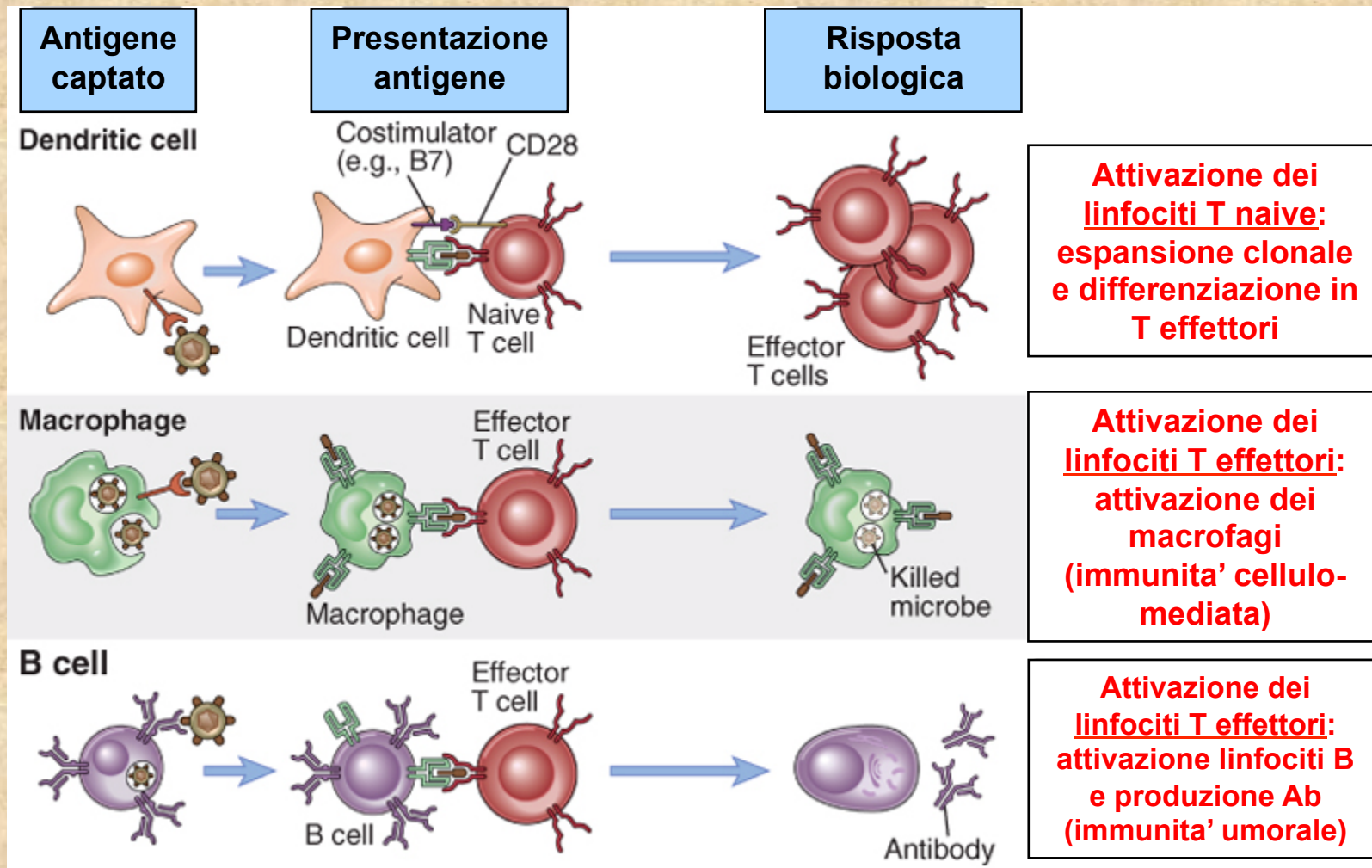
Interazione MHC I con CTL CD8⁺

- La cellula infettata presenta il peptide estraneo legato all' MHC I
- Il recettore del linfocita citotossico riconosce il complesso peptide-MHC I
- Il linfocita citotossico uccide la cellula infettata

Il CTL CD8⁺ riconosce il peptide virale legato a MHC I ed uccide la cellula infettata

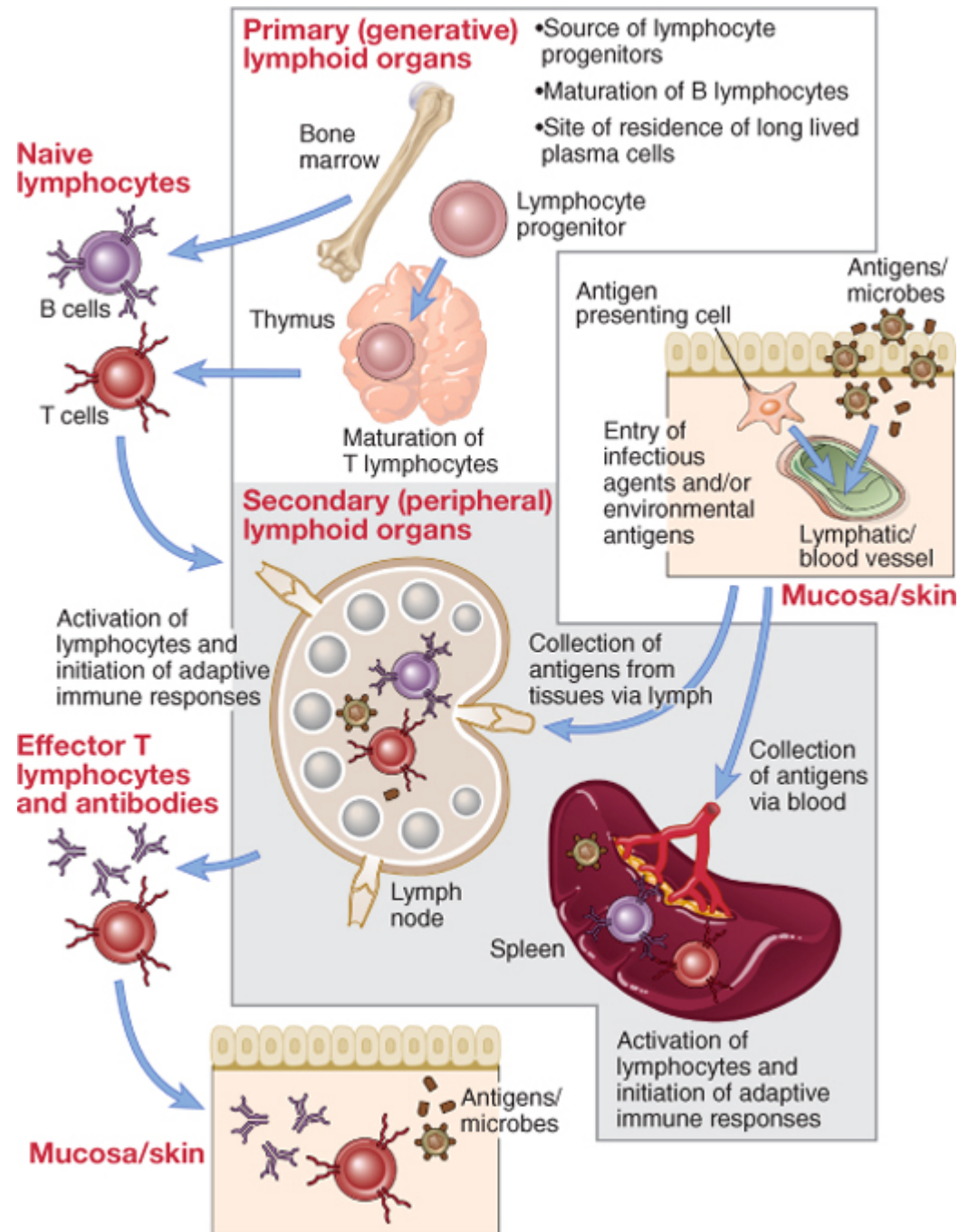


Interazione MHC II con Th CD4⁺

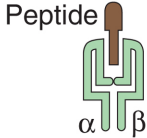


Riconoscimento dell'antigene

- I linfociti T naïve si attivano negli organi linfoidi secondari (linfonodi e milza)
- L'Ag viene presentato dalle cellule dendritiche (DC) mature
- I linfociti T attivati migrano nei tessuti periferici e nei siti di infezione



Riassunto caratteristiche MHC

Caratteristica	MHC I	MHC II
Composizione del complesso col peptide	Catena α + β_2 -microglobulina 	Catena α + Catena β 
Cellula APC	Tutte le cellule nucleate	-Cellule Dendritiche -Macrofagi -Linfociti B
Risposta Linfociti T	Linfociti T CD8 ⁺	Linfociti T CD4 ⁺
Fonte dell'antigene proteico	Proteine citosoliche (Patogeni citosolici)	Proteine extracellulari (Patogeni extracellulari e tossine)
Risposta biologica	Morte dell'APC infettata	-Attivazione APC (morte patogeno) -Attivazione Cellule B (produzione Ig)