

BIOLOGIA MOLECOLARE DELLA CELIACHIA

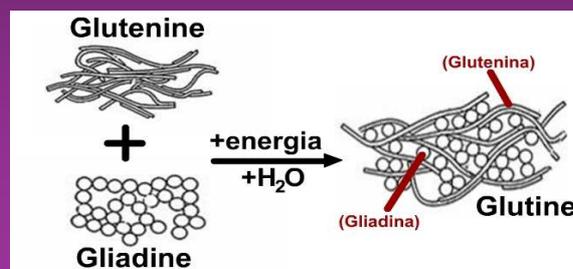
FATTORI GENETICI COINVOLTI NELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA



Definizione
della
celiachia

malattia autoimmune a carico
del sistema gastrointestinale.
➔ causa: permanente intolleranza al glutine contenuto in
farine di orzo, farro, segale, avena
in soggetti geneticamente predisposti.

Glutine ➔ Complesso lipoproteico che si forma dall'unione di due proteine la
gliadina e glutenina, in presenza di H₂O + ATP



Epidemiologia della celiachia

- 1) Colpisce ad ogni età.
- 2) Negli adulti il picco si ha nella quinta decade.
- 3) Rapporto F/M3:1
- 4) La manifestazione in età pediatrica in diminuzione.
- 5) Fino agli anni '80 era considerata una malattia rara (1:8000) ora stimata fino a 1:200
- 6) Predisposizione ereditaria associata ai geni del complesso HLA-II DQ2 (90% dei celiaci) e DQ8

HLA: HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS

DEFINIZIONE HLA: antigene leucocitario umano, conosciuto come complesso di istocompatibilità maggiore o MHC; è un gruppo di geni posti sul cromosoma 6, che gestisce la risposta del sistema immunitario alle infezioni da virus o batteri e dirige la produzione anticorpale contro le sostanze estranee o antigeni.

Comprende due classi di proteine che sono espresse sulla superficie cellulare e sono inoltre coinvolte nel riconoscimento del self dal non self; le due classi di HLA (HLA o MHC I-II) hanno differenti valenze biologiche. I geni che codificano per HLA si dividono in due classi: Classe I comprende tre loci (A, B, C); Classe II comprende i geni DP, DQ, DR.

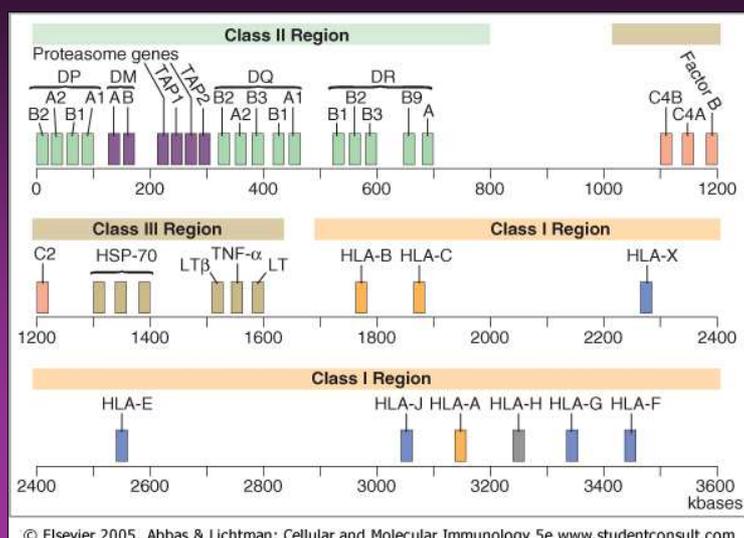
FUNZIONE: e' quella di presentare un piccolo frammento di una proteina estranea alla cellula, che può formarsi a seguito di infezione da patogeni o dopo l'insorgenza di un tumore. I linfociti T riconoscono e attaccano l'HLA non-self o l'HLA self che presenta un frammento di proteina estranea (non-self), la reazione porta alla distruzione della cellula estranea.

La posizione dei loci che codificano per l' HLA è nel braccio corto cromosoma 6; andando verso il centromero si organizzano i loci per la classe II, andando verso il telomero trovano spazio i loci che codificano per la classe I.

Struttura Cromosoma 6



MAPPA DELL' MHC UMANO



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

Human HLA Complex (chromosome 6)



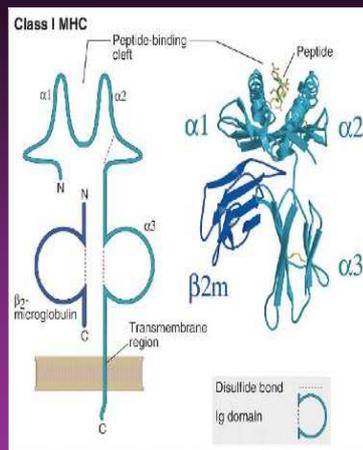
I geni HLA DR, DQ e DP, chiamati geni HLA di classe II, producono ed esprimono le glicoproteine solo su alcune cellule specializzate come macrofagi, cellule dendritiche e linfociti B.

Classe III: questi antigeni riguardano certi componenti del sistema del complemento (C2, C4 e fattore B).

I geni HLA- A, B, e C, detti geni HLA di classe I producono glicoproteine di membrana espresse in tutte le cellule nucleate dell'organismo.

Gene	Num. Allele	Num. Proteine
HLA-A	630	495
HLA-B	979	833
HLA-C	338	264
HLA-DRB1	633	521
HLA-DQA1	34	25
HLA-DQB1	90	66

Struttura HLA-I



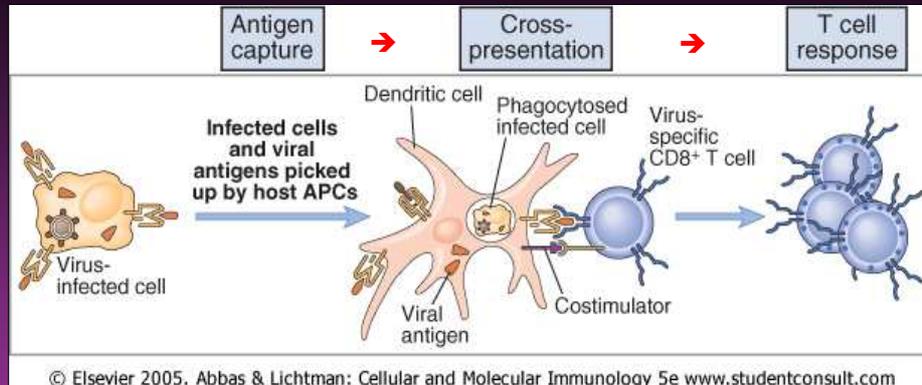
3 catene α
1 catena β

Le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (di 90 A.A.) formano una fessura detta tasca nella quale viene esposto l'antigene non-self che deriva dalla frammentazione endo cellulare di proteine virali o tumorali.

L'informazione genetica necessaria per codificare l'HLA di classe I è presente nel cromosoma 6, nella zona che va verso il telomero a differenza di quanto avviene nell'HLA di classe II dove i loci sono localizzati nella parte centromerica. Nella zona si distinguono tre loci definiti HLA-A, HLA-B e HLA-C. La funzione è quella di legare antigeni proteici di origine infettiva o tumorale (dopo averli fagocitati e ridotti a piccoli frammenti peptidici) e presentarli ai linfociti T CD8+ che hanno attività citotossica in grado di uccidere le cellule infette.

- 2 catene polipeptidiche α e β
- associate non covalentemente
- con strutture secondarie costituite da foglietti β e α -eliche.

PRESENTAZIONE ANTIGENI ALLE CELLULE T CD8+

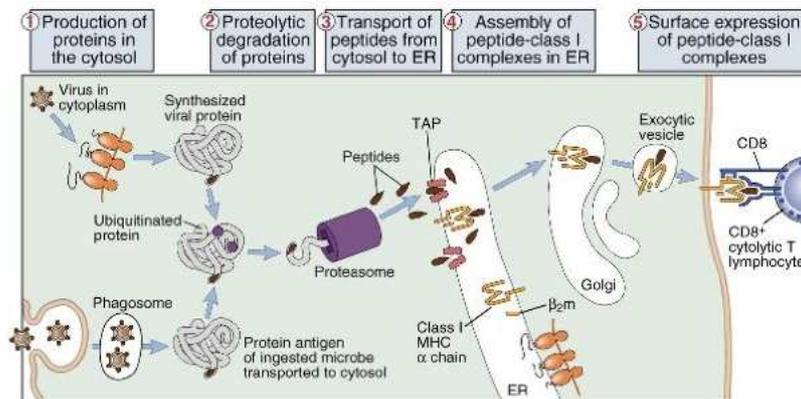


Le cellule infettate da virus, vengono catturate dalle APCs, che si trovano sulle cellule dendritiche, poi sono fagocitate all'interno del fagosoma dove gli antigeni dei virus vengono tagliati e presentati sulla superficie in presenza delle molecole MHC.

Le cellule T riconoscono gli antigeni microbici e le molecole co-stimolatrici presenti entrambi sulle APC e quindi vengono attivate.

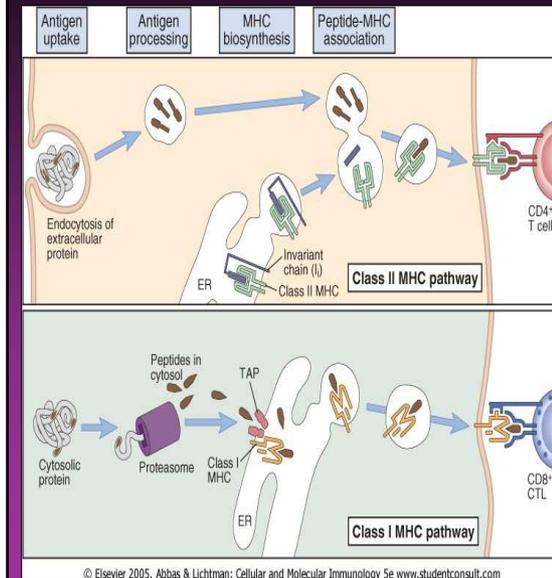
Le cellule T CD8+ che riconoscono gli antigeni presentati dalle molecole MHC di classe I, mentre le cellule T CD4+ helper riconoscono quelli associati alle molecole MHC II.

PROCESSAZIONE E PRESENTAZIONE Ag VIA MHC-I



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

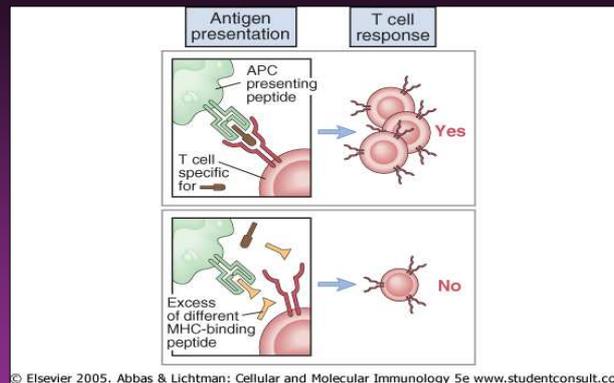
Vie di processazione e presentazione dell'antigene



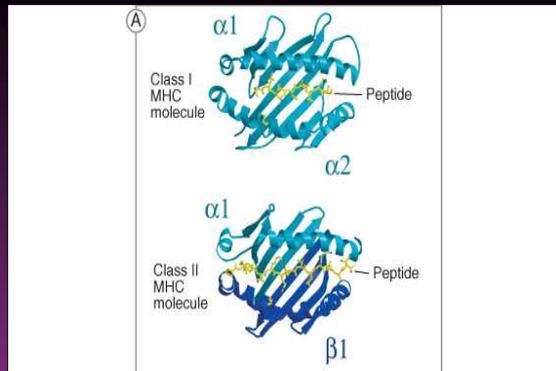
la via delle molecole MHC II, antigeni proteici extracellulari vengono catturati per endocitosi nelle vescicole. All'interno di queste vengono processati e i peptidi si legano alle molecole MHC di classe II.

la via dell' MHC I dove gli antigeni proteici all'interno del citosol vengono processati dai proteosomi e poi trasportati nel reticolo endoplasmatico dove incontrano le molecole MHC I e vi si legano.

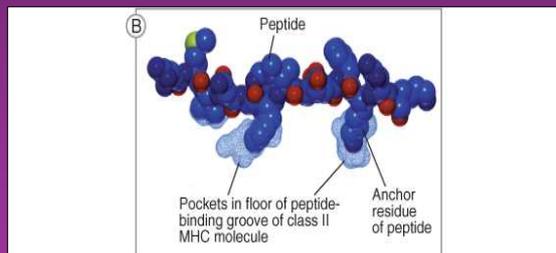
Competizione Antigenica per le Cellule T



La cellula T riconosce solamente un peptide che gli viene presentato da una molecola MHC.
Un eccesso di peptidi diversi che si legano alla stessa molecola MHC in maniera competitiva inibisce la presentazione e il riconoscimento di tale peptide da parte delle cellule T.



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



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

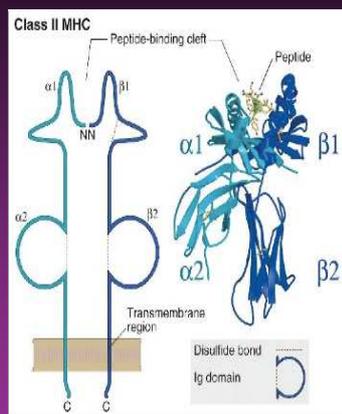
Struttura del peptide che lega le molecole MHC

A: legame dei peptidi nella tasca della molecole MHC. Le molecole di classe I usano HLA-A2, mentre quelle di classe II HLA-DR1.

La tasca della molecole di classe I è chiusa mentre quella delle molecole di classe II è aperta, le molecole di classe II legano peptidi più grandi rispetto a quelle di classe I.

B: vengono mostrati i residui di ancoraggio del peptide che si incastrano perfettamente nella tasca delle molecole di classe II.

Struttura HLA-II



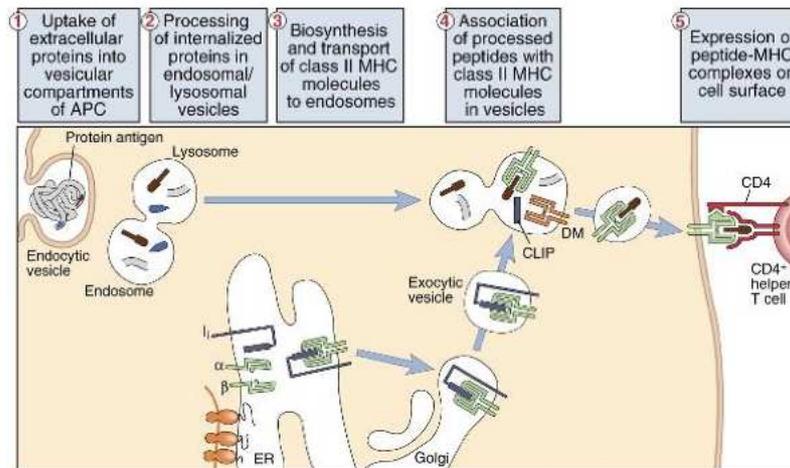
2 catene α
2 catene β

L'HLA di classe II è presente soltanto nei linfociti, nei linfociti B e T, e nelle cellule presentanti l'antigene (APC) cellule del sistema immunitario in grado di esporre antigeni sulla propria superficie di membrana attraverso l' MHC-II.

Come per l' HLA-I, l'informazione necessaria alla codifica dell'HLA di classe II è nel cromosoma 6 in posizione centromerica. Si definiscono tre regioni altamente variabili denominate DPA, DQA e DRA per le catene alpha e DPB, DQB e DRB per le catene beta. La funzione è quella di legare patogeni extracellulari (dopo averli fagocitati e ridotti a piccoli frammenti peptidici) e presentarli ai linfociti Thelper CD4+ che attivano la produzione di citochine che controllano sia la produzione di anticorpi che la risposta cellulare.

- 2 catene polipeptidiche α e β
- associate non covalentemente
- con strutture secondarie costituite da foglietti β e α -eliche.

PROCESSAZIONE E PRESENTAZIONE Ag VIA MHC-II



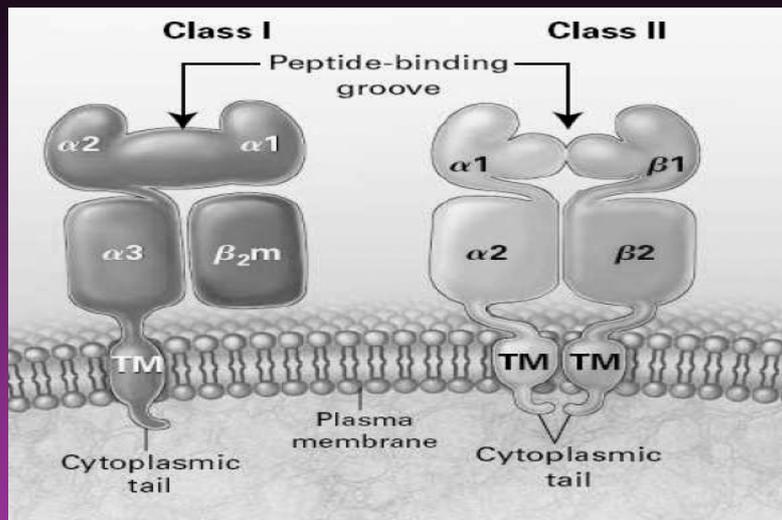
Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

Caratteristiche MHC-I II

Caratteristiche	MHC classe I	MHC classe II
Catene polipeptidiche	α (44-47 kD) β 2-microglobulina (12 kD)	a (32-34 kD) b (29-32 kD)
Localizzazione dei residui polimorfici	Domini a1 e a2	Domini a1 e b1
Siti di legame per il co-recettore cell T	Regione a3 lega CD8	Regione b2 lega CD4
Lunghezza della tasca che lega il peptide	Legano peptididi 8-11 aa	Legano peptididi 10-30 aa o più
Nomenclatura umana	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Nomenclatura murina	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Vie di processamento e presentazione dell'antigene in MCH-I,II

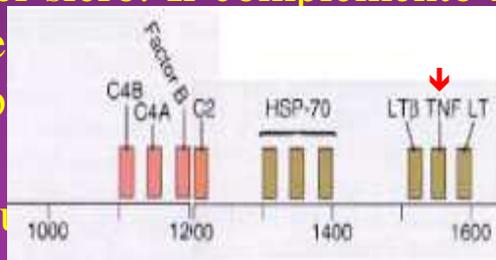
Caratteristiche	Via MHC II	Via MHC I
Composizione del complesso MHC-peptide	Catene a e b polimorfiche + peptide	Catena a polimorfica + b2-microglobulina + peptide
Tipi di APCs	Cell dendritiche, fagociti mononucleati, linfociti B; cellule endoteliali epitelio del timo	Tutte le cellule nucleate
Cellule T responsive	Cellule T CD4+	Cellule T CD8+
Fonte degli antigeni proteici	Proteine endosomiali, lisosomiali (internalizzate dall'ambiente extracellulare)	Proteine citosoliche (maggior parte sintetizzate nella cellula, possono entrare nel citosol dai fagosomi)
Enzimi responsabili della generazione dei peptidi	Proteasi endosomiche e lisosomiche (e.g. catepsina)	Proteosomi citosolici
Sito di caricamento del peptide sull'MHC	Compartimenti vescicolari specializzati	Reticolo endoplasmico
Molecole coinvolte nel trasporto del peptide e dell'MHC	Calnexina nel RE, catene invarianti nel RE, Golgi	Calnexina, calreticulina, tapasina, TAP nel RE



Struttura schematica del complesso MHC di I e II classe

HLA Classe-III

Nella regione HLA di classe III sono localizzati geni altamente polimorfici che controllano la sintesi di glicoproteine facenti parte sia della via classica che della via alternativa del complemento e di altre proteine presenti nel siero. Il complemento rappresenta un complesso di proteine che intervengono in numerosi processi del corpo e rivestono i meccanismi effettori dell'immunità.



HLA e Celiachia

Le prime osservazioni di una stretta associazione tra alcune malattie e il sistema HLA è degli anni '60; ad oggi si conoscono oltre 80 malattie immuno-mediate, in cui tale associazione appare evidente (Svegaard, Platz, Ryder 1983).

Malattia	HLA associato
Spondilite anchilosante	B27
Tiroidite sub-acuta	B35
Malattia di Graves	DR3
Miastenia grave	DR3
Malattia di Addison	DR3
Artrite reumatoide	DR4
Malattia celiaca	DR3, DR4
Narcolepsia	DQ6
Sclerosi multipla	DQ6
Diabete di tipo 1	DR3, DR4

Gene	Allele	Aplotipo Sierico
HLA-DRB1	0301	DR3
HLA-DQA1	0501	DQ2.5
HLA-DQB1	0201	
HLA-DRB1	07	DR7
HLA-DQA1	0201	DQ2.2
HLA-DQB1	0202	
HLA-DRB1	11/12	DR5
HLA-DQA1	0505	DQ7
HLA-DQB1	0301	
HLA-DRB1	0401	DR4
HLA-DQA1	0301	DQ8
HLA-DQB1	0302	

Il sequenziamento dei geni HLA DQA1, DQB1 e DRB1, responsabili della sintesi delle macromolecole HLA DQ e DR, ha rivelato che ad ogni aplotipo genico corrisponde un determinato aplotipo sierologico.

La predisposizione genetica

Incidenza nei familiari di 1° grado	10%
Incidenza nei fratelli	14%
Incidenza nei gemelli identici	80%

- Il 10-12% circa dei familiari di 1° grado dei soggetti celiaci è affetto con un rischio di almeno 20 volte maggiore di quello della popolazione generale.
- il tasso di concordanza tra gemelli monozigoti (82%) è maggiore di quello dei gemelli dizigoti (13%).
- la celiachia si associa frequentemente alla presenza di specifici geni del sistema HLA, codificanti gli eterodimeri DQ2 e DQ8, identificabili tramite gli alleli DQA1*0501/DQB1*0201 o DQA1*0501/DQB1*0202 e DQB1*0302 rispettivamente.
- L'aplotipo DQ2 è stato osservato nel 90-95% dei pazienti; l'aplotipo DQ8 è presente in circa il 5%. Esiste una quota di pazienti celiaci (meno del 2%) che non possiede né il DQ2 né il DQ8, così come è necessario considerare che circa il 25-30% della popolazione presenta i suddetti aplotipi predisponenti senza mai sviluppare la malattia.

RISCHIO HLA ASSOCIATO

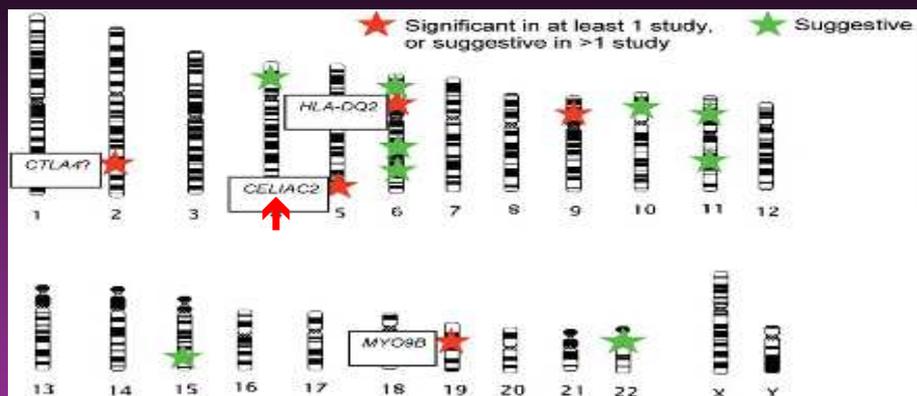
	DQ	RISCHIO %
POPOLAZIONE GENERALE	QUALSIASI	1%
POPOLAZIONE GENERALE	DQ2/DQ8+	2%
POPOLAZIONE GENERALE	DQ2/DQ8-	0%
PARENTI PRIMO GRADO	QUALSIASI	12%
PARENTI PRIMO GRADO	DQ2/DQ8+	24%
PARENTI PRIMO GRADO	DQ2/DQ8-	0%

Van Heel D.A. Hunt K , Greco L. : Genetics in coeliac disease
Best Pract Res Clin Gastroenterol , 2005

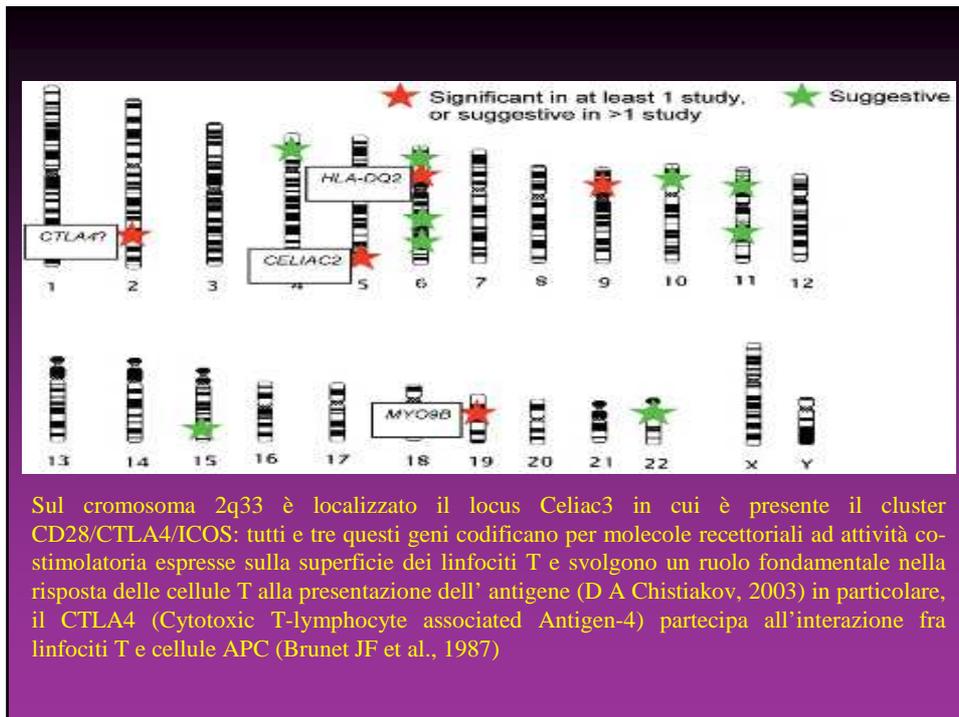
PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA CELIACHIA

HLA-DQ	TYPING SIEROLOGICO	APLOTIPO 1			APLOTIPO 2			FREQUENZA IN PAZIENTI CELIACI
		DRB1*	DQA1*	DQB1*	DRB1*	DQA1*	DQB1*	
	DR3-DQ2 / -	0301	0501	0201	-	-	-	
DQ2	DR3-DQ2 / DR3-DQ2	0301	0501	0201	0301	0501	0201	90%
	DR3-DQ2 / DR7-DQ2	0301	0501	0201	07	0201	0202	
	DR5-DQ7 / DR7-DQ2	11	0505	0301	07	0201	0202	
DQ8	DR4 - DQ8	04	0301	0302	-	-	-	2-10%

Studi di associazione genica



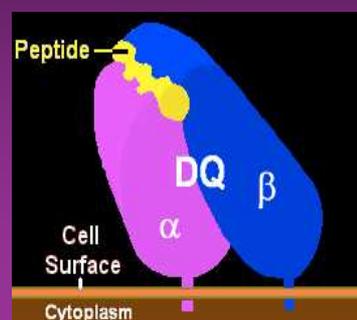
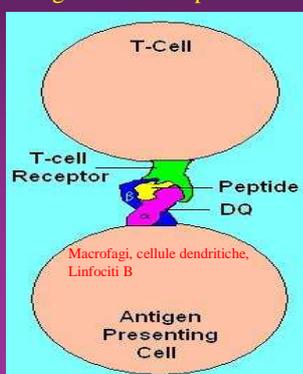
è stato possibile identificare regioni genomiche associate alla celiachia e localizzate su vari cromosomi tra cui il 2, 5, 6, 9, 15, e 19 che rivelano la complessità della malattia celiaca. Sul cromosoma 5q31-33 è localizzato il locus Celiac2 (29,30) in cui sono presenti cluster di geni che codificano per le citochine importanti nella regolazione immune e dell'inflammation.



HLA-DQ

1) E' un recettore di superficie cellulare di tipo proteico trovato nelle cellule che presentano l'antigene (APC).

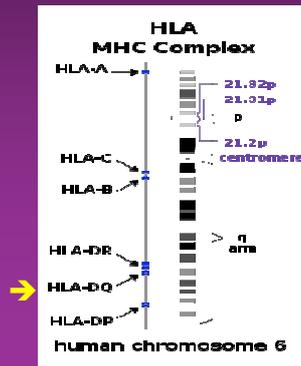
2) E' un $\alpha\beta$ eterodimero dell' MHC di classe II, le catene $\alpha\beta$ sono codificate da HLA-DQA1 e HLA-DQB1, che sono nel braccio corto del cromosoma 6; le proteine codificate da questi geni servono alla formazione dell'eterodimero DQ. La funzione è di riconoscere gli antigeni self ed in particolare i non-self quando sono presentati ai recettori MHC-II



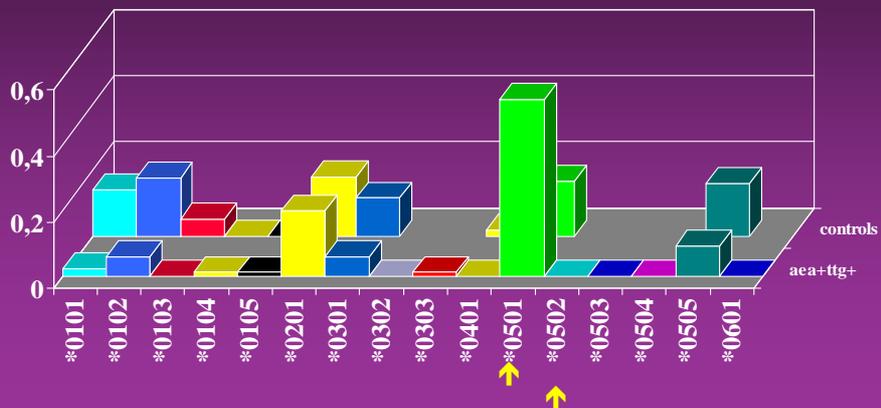
HLA-DQ

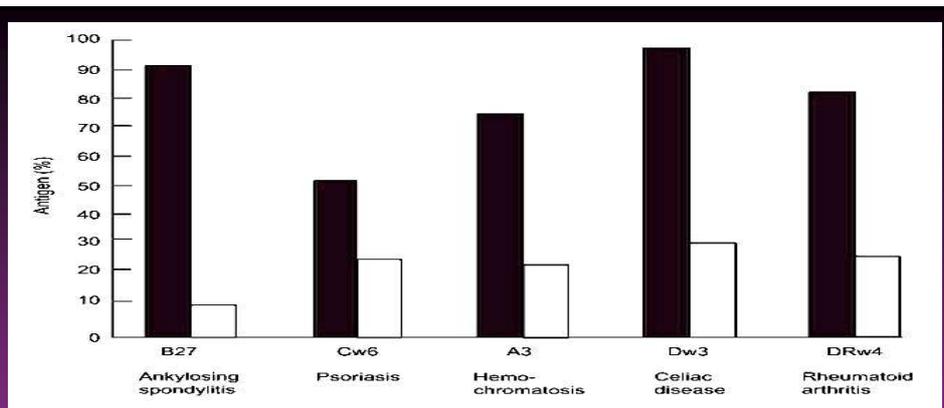
3) DQ è anche coinvolto nel riconoscimento comune di auto-antigeni, la presentazione di tali antigeni al sistema immunitario permette di sviluppare la tolleranza da una giovane età; quando la tolleranza alle proteine si perde, DQ può essere coinvolto in malattie autoimmuni come la celiachia e il diabete mellito di tipo 1.

4) Una persona produce spesso due α -catena e due β -catena varianti e quindi 4DQ isoforme. I sierotipi utilizzati attualmente sono HLA-DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, DQ6, DQ7, DQ8, DQ9.



Frequenza alleli HLA-DQA1 nella Celiachia





Correlazioni definite fra sistema HLA e malattie immunomediate.

Esempi: l'allele HLA-B27 presente nel 90% dei pazienti con spondilite anchilosante, rispetto al 9% della popolazione generale; l'aplotipo DR4-DQ8, presente nell'83% dei soggetti con artrite reumatoide contro il 24% nella popolazione generale e gli aplotipi DR3-DQ2 e/o DR4-DQ8 presenti nel 98% dei soggetti con malattia celiaca rispetto al 28% della popolazione generale.

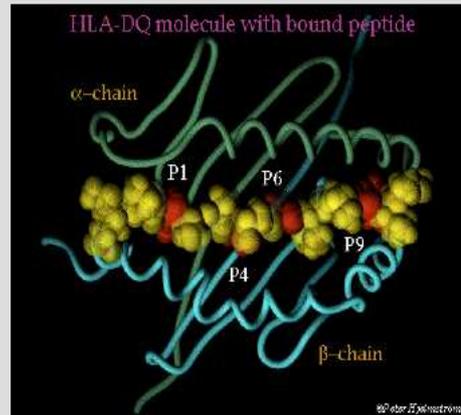
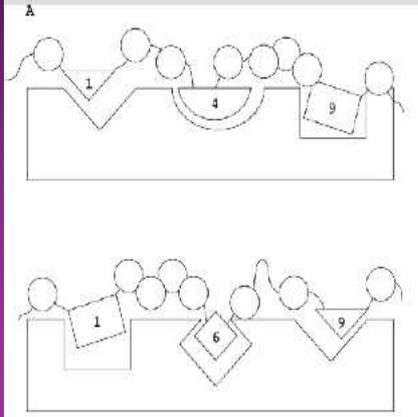
HLA-DQ 2

- 1) È un sierotipo del gruppo HLA-DQ; DQ2 è codificato dal gruppo allelico HLA-DQB1*02, che presenta due alleli comuni DQB1*0201 e DQB1*0202.
- 2) Esistono due isoforme DQ2.2 e DQ2.5, codificate dai geni DQA1*0201 e DQA1*0501 che si formano quando le DQ2 β-catene si combinano con le α-catene per formare le isoforme cis-aplotipo.
- 3) DQ2 è più comune in Europa occidentale; frequenze più alte si osservano in alcune parti della Spagna e Irlanda, questa distribuzione è correlata con la frequenza di due delle più diffuse malattie autoimmuni.
- 4) E' il secondo fattore di più alto rischio per la celiachia; ha la maggiore associazione di qualsiasi sierotipo HLA con malattia autoimmune, il 95% di tutti i celiaci sono DQ2, il 30% ha due copie di DQ2. Degli omozigoti DQ2 che mangiano grano, il rischio di lunga vita è tra il 20 e il 40% per la malattia celiaca.



HLA-peptide DQ2.5 con gliadina deamidato nella tasca vincolanti

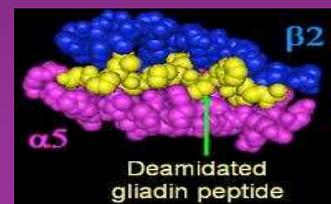
Il DQ2 presenta un sito di binding un po' diverso dalle altre molecole di classe II, con almeno 3 posizioni di ancoraggio che riconoscono preferibilmente residui carichi negativamente.



Isoforme e Aplotipi DQ2

DQ2.5: si riferisce sia ad una isoforma proteica che all'aplotipo, si forma da DQA1*0501 e DRB1*03. Con DRB1*03 diventa parte di DR3-DQ2 (doppio sierotipo che riconosce le cellule che presentano il multigene HLA e DR e l'aplotipo DQ). L'aplotipo è correlato con la celiachia, diabete giovanile (MODY Maturity onset diabetes of the young).

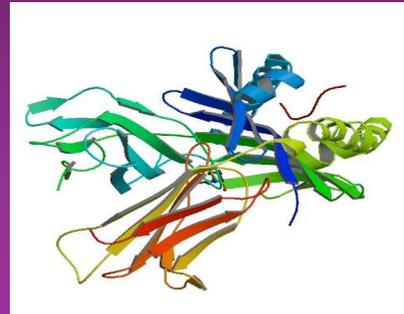
DQ2.5 celiachia: è il principale fattore di rischio genetico, la frequenza dell'aplotipo DQ2.5 è 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale; il numero di omozigoti DQ2.5 è di 10 a 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Dei 90% circa dei celiaci che portano l'isoforma DQ2.5 solo il 4% producono DQ2. Il 25% dei celiaci sono DQ2 omozigoti, tendono a mostrare un maggior danno della mucosa e sono a maggior rischio di complicanze gravi.



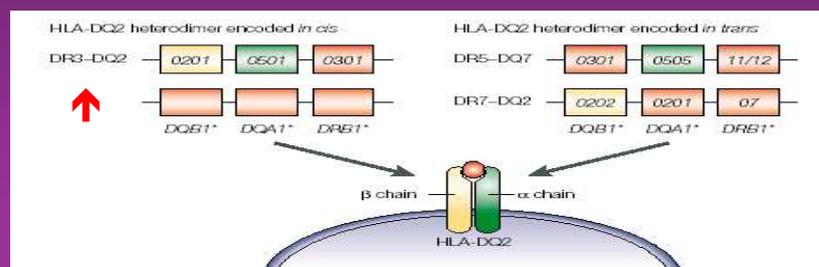
HLA-DQ8

1) L' antigene HLA-DQ8 è legato sia al diabete giovanile sia alla celiachia, il fattore di più alto rischio per il diabete di tipo 1 è il fenotipo HLA DQ8/DQ2.5; quando è legato a HLA-DR4 diventa anche fattore di rischio per il carcinoma papillare della tiroide e artrite reumatoide.

2) DQ8 raggiunge la più alta frequenza in America centrale e settentrionale del Sud America, dove la frequenza del fenotipo è quasi del 90% (77% frequenza aplotipo); una frequenza relativamente alta è nella popolazione indigena del Nord America, e nelle regioni costiere del Golfo del Messico e la valle del Mississippi.

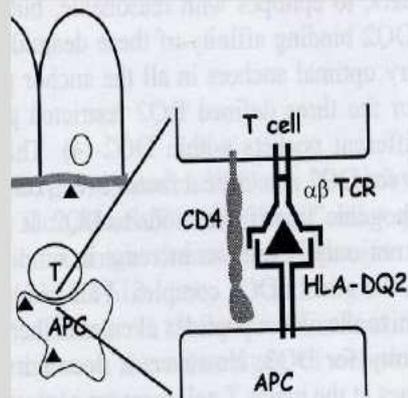


- 1) Gli aplotipi (combinazione di varianti alleliche lungo un cromosoma o segmento cromosomico, esempio i telomeri) B8-DR3-DQ2 e B18-DR3-DQ2 sono risultati legati alla celiachia.
- 2) Questi aplotipi sono diversi tra loro: l'unica sequenza CONSERVATA è la DR3-DQ2.
- 3) Nella maggior parte delle popolazioni studiate il 90% o più dei celiaci contro circa il 20-30% della popolazione generale presenta l'aplotipo DQ2 (a1*0501, b1*0201), il 5-8% l'aplotipo DQ8, il 2-5% non presenta né l'aplotipo DQ2 né l'aplotipo DQ8.



PERCHÉ HLA DQ2 e DQ8?

Cellule T isolate dalla mucosa intestinale di celiaci riconoscono i frammenti di gliadina solo se questi sono presentati da APC che portano gli HLA DQ2 o DQ8, altrimenti NON si attivano



The HLA Sequence Database currently contains 1620 allele sequences. (January 2003),
 266 HLA-A, 511 HLA-B, 128 HLA-C, 6 HLA-E, 1 HLA-F and 15 HLA-G
 3 HLA-DRA, 403 HLA-DRB,
 23 HLA-DQA1, 53 HLA-DQB1,
 20 HLA-DPA1, 101 HLA-DPB1,
 4 HLA-DMA, 6 HLA-DMB, 8 HLA-DOA and 8 HLA-DOB class II

La classificazione degli alleli HLA è tuttora in corso ed i suoi progressi sono seguiti da una commissione internazionale che ha proposto un modo convenzionale per indicare gli alleli: alla lettera che contrassegna il gene (esempio DRB1) si fa seguire il simbolo * e quindi un numero corrispondente all'allele vero e proprio (ad esempio DRB1*1301). Nella seguente tabella sono riassunte tutte le indicazioni normali ed accessorie che si possono riportare nella denominazione dell'allele.

Nomenclatura	indicates
HLA	the HLA region and prefix for HLA gene
HLA-DRB1	a particular HLA locus i.e DRB1
HLA-DRB1*13	a group of alleles which encode the DR13 antigen
HLA-DRB1*1301	a specific HLA allele
HLA-DRB1*1301N	a null allele
HLA-DRB1*13012	an allele which differs by a synonymous mutation
HLA-DRB1*1301102	an allele which contain a mutation outside the coding region
HLA-DRB1*1301102N	a null allele which contain a mutation outside the coding region

E' possibile visualizzare elenchi totali o parziali degli alleli HLA identificati, consultando i siti <http://www.worldmarrow.org/> oppure <http://www.anthonynolan.com/HIG/>; nella seguente tabella è riportata la parte alleli dell' HLA di classe.

HLA-DRA	HLA-DRB1	HLA-DRB2-9	HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DPA1	HLA-DPB1	HLA-DMA	HLA-DMB
DRA*0101	DRB1*0101	DRB2*0101	DQA1*01011	DQB1*0201	DPA1*01031	DPB1*01011	DMA*0101	DMB*0101
DRB1*01021	DRB2*01011	DQA1*01012	DQB1*0202	DPA1*01032	DPB1*01012	DMA*0102	DMB*0102	
DRB1*01022	DRB2*0101201	DQA1*01021	DQB1*0203	DPA1*0104	DPB1*02012	DMA*0103	DMB*0103	
DRB1*0103	DRB2*0101202	DQA1*01022	DQB1*03011	DPA1*0105	DPB1*02013	DMA*0104	DMB*0104	
DRB1*0104	DRB2*01013	DQA1*0103	DQB1*03012	DPA1*0106	DPB1*02014		DMB*0105	
DRB1*0105	DRB2*01014	DQA1*01041	DQB1*0302	DPA1*0107	DPB1*0202		DMB*0106	
DRB1*0106	DRB2*0102	DQA1*01042	DQB1*03032	DPA1*0108	DPB1*03011			
DRB1*0107	DRB2*0103	DQA1*0105	DQB1*03033	DPA1*02011	DPB1*03012			
DRB1*0108	DRB2*0104	DQA1*0106	DQB1*0304	DPA1*02012	DPB1*0401			
DRB1*03011	DRB2*0105	DQA1*0201	DQB1*03051	DPA1*02013	DPB1*0402			
DRB1*03012	DRB2*0106	DQA1*03011	DQB1*03052	DPA1*02014	DPB1*0501			
DRB1*03021	DRB2*0107	DQA1*0302	DQB1*0306	DPA1*02015	DPB1*0601			
DRB1*03022	DRB2*0108	DQA1*0303	DQB1*0307	DPA1*02016	DPB1*0801			
DRB1*0303	DRB2*0201	DQA1*0401	DQB1*0308	DPA1*02021	DPB1*0901			
DRB1*0304	DRB2*02021	DQA1*05011	DQB1*0309	DPA1*02022	DPB1*1001			
DRB1*03051	DRB2*02022	DQA1*05012	DQB1*0310	DPA1*02023	DPB1*11011			
DRB1*03052	DRB2*02023	DQA1*0502	DQB1*0401	DPA1*0203	DPB1*11012			

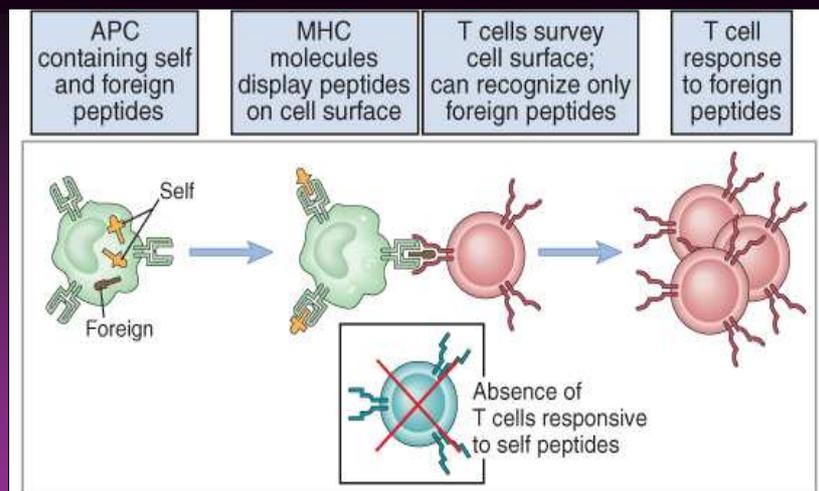
Cellule che presentano l'antigene (APC)

Sono una classe di cellule del sistema immunitario che sono grado di esporre antigeni sulla propria superficie di membrana attraverso l'MHC-II. Molte di queste cellule sono "Professional APCs" che sono in grado di esprimere costitutivamente MHC II esempio i macrofagi; altre sono invece "non-professional" esempio le cellule gliali, perchè non esprimono costitutivamente MHC II, ma solo in seguito alla stimolazione da parte di specifiche molecole (citochine). Le cellule APCs inglobano il patogeno e lo processano; poi l'antigene è esposto sulla membrana attraverso il complesso maggiore di istocompatibilità.

Tipi di cellule	Funzioni principali
Cellule dendritiche	Iniziazione della risposta delle cellule T ad antigeni proteici (priming)
Macrofagi	Effettori della risposta immunitaria cellulo-mediata
Linfociti B	Presentazione dell'antigene alle cellule T CD4+ helper nella risposta immunitaria umorale
Cellule endoteliali vascolari	Promuovono l'attivazione delle cellule T antigene-specifiche nel sito di esposizione dell'antigene
Cellule epiteliali mesenchimali	Funzione fisiologica non conosciuta

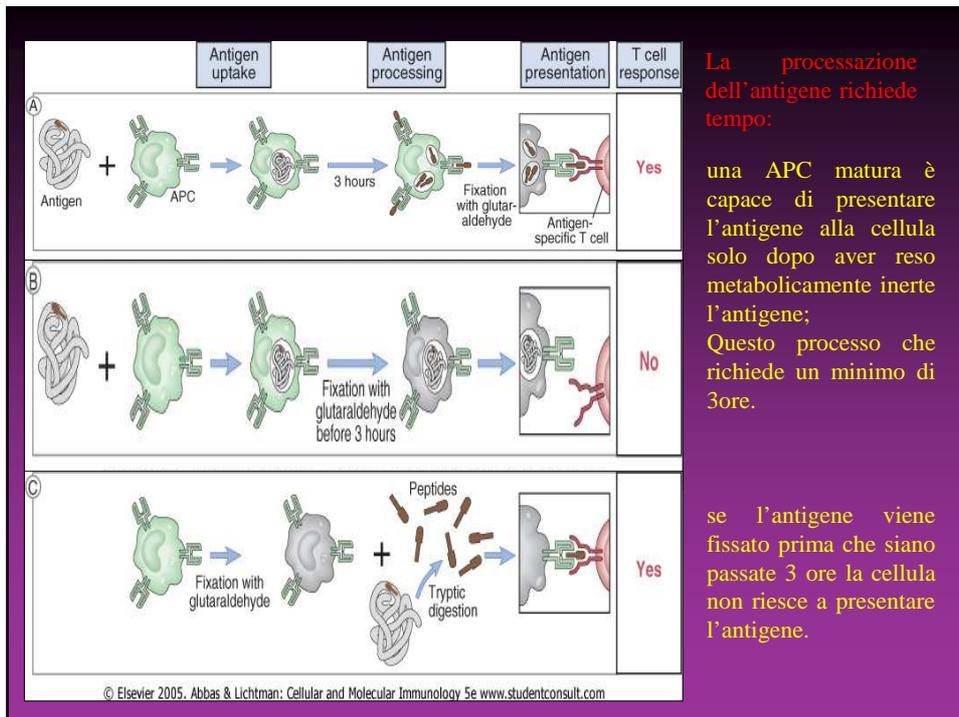
CAPTAZIONE, PROCESSAMENTO E PRESENTAZIONE DELL'ANTIGENE

- E' il meccanismo attraverso il quale avviene l'attivazione dei linfociti T da parte di cellule accessorie dette Antigen Presenting Cells (APC).
- L'attivazione dei linfociti T naive si svolge in un microambiente complesso, gli organi linfoidi secondari, dove i movimenti delle APC e dei linfociti T sono governati da limitazioni anatomiche.
- Le APC professioniste più efficienti nell'attivazione dei linfociti T naive sono le Cellule Dendritiche (DC).



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

Le APC presentano alle cellule T sia i peptidi self che quelli non-self associati alle molecole MHC; le cellule T rispondono solo a quelle estrane perchè le APC esprimono sulla superficie molecole co-stimolatrici che attivano le cellule T.



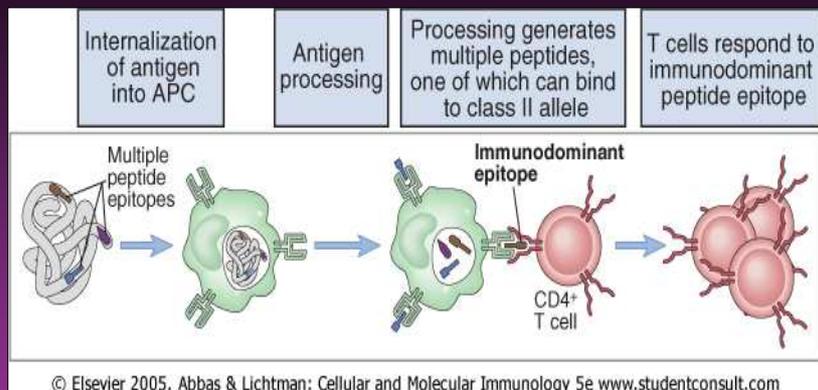
La **processazione dell'antigene richiede tempo:**

una APC matura è capace di presentare l'antigene alla cellula solo dopo aver reso metabolicamente inerte l'antigene;

Questo processo che richiede un minimo di 3ore.

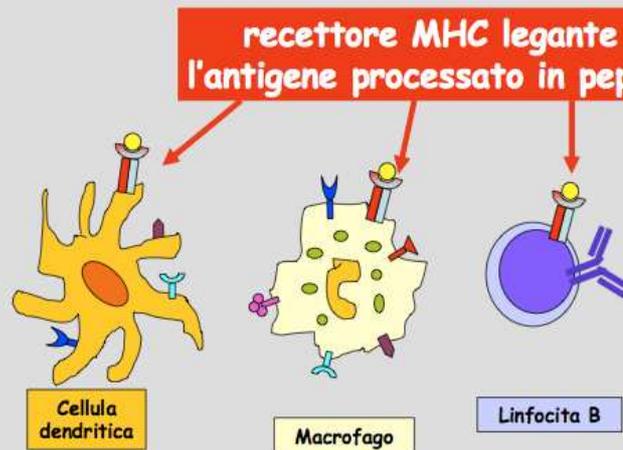
se l'antigene viene fissato prima che siano passate 3 ore la cellula non riesce a presentare l'antigene.

Immunodominanza dei peptidi

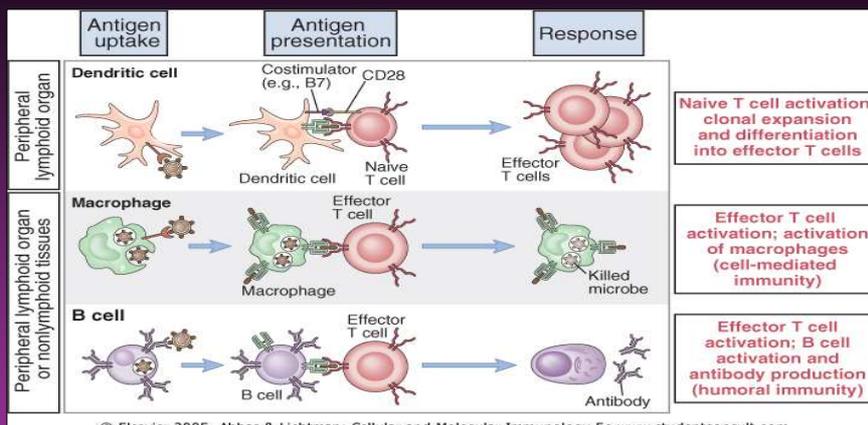


Gli antigeni proteici vengono processati per generare vari peptidi. I peptidi immunodominanti sono quelli che si legano più facilmente alle tasche delle molecole MHC II e I.

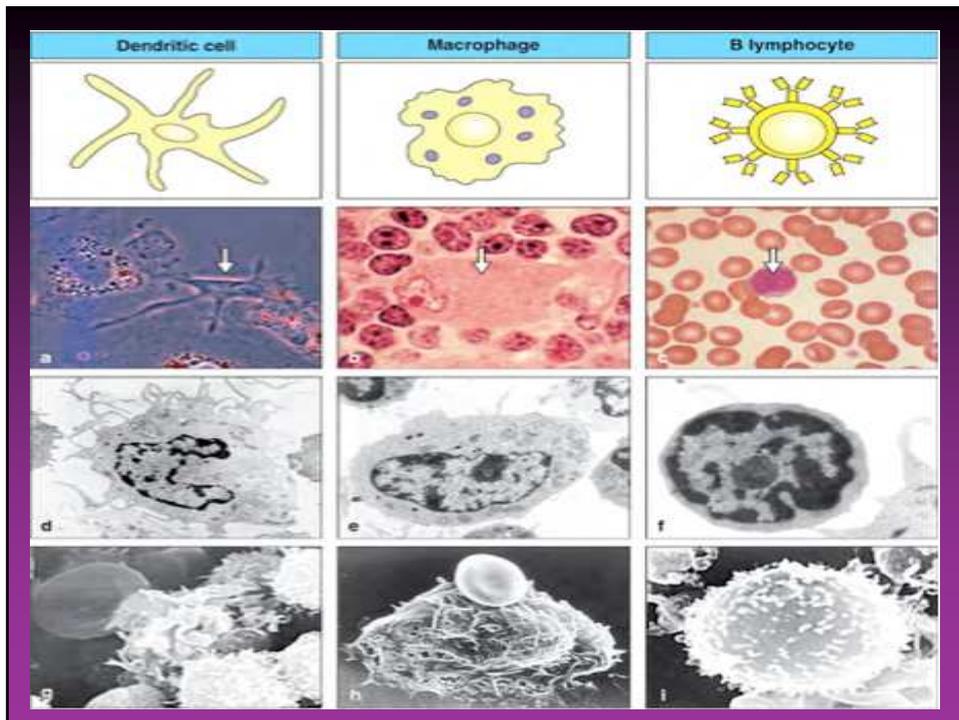
**Le APC (=Antigen Presenting Cell)
"PROFESSIONISTE" presentano l'antigene processato
ai linfociti T associato alle molecole MHC**



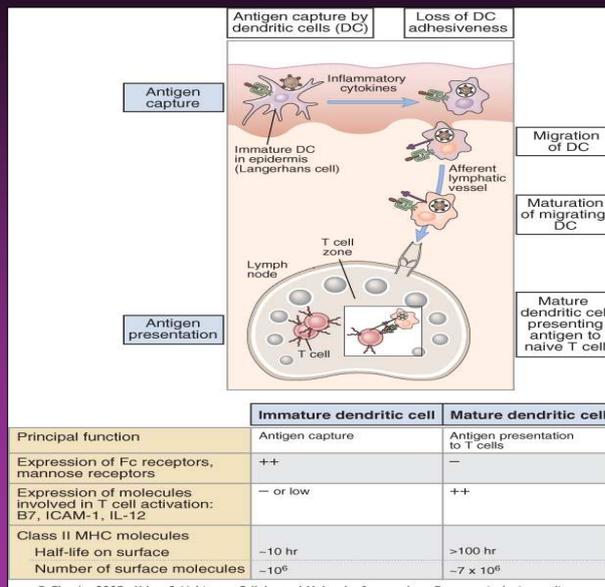
Funzioni delle diverse cellule che presentano l'antigene



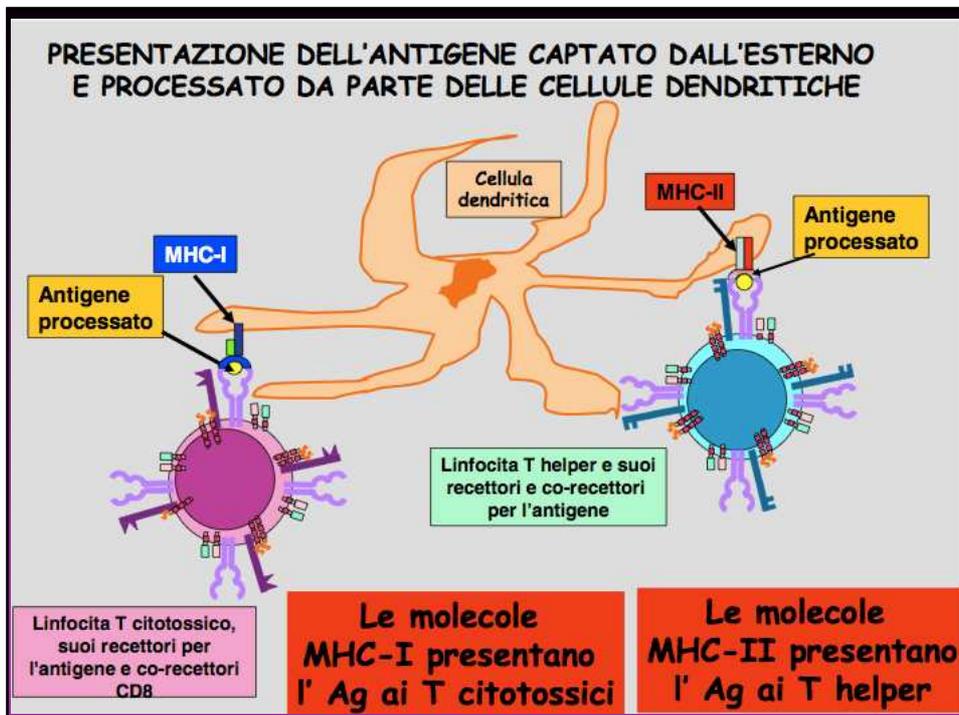
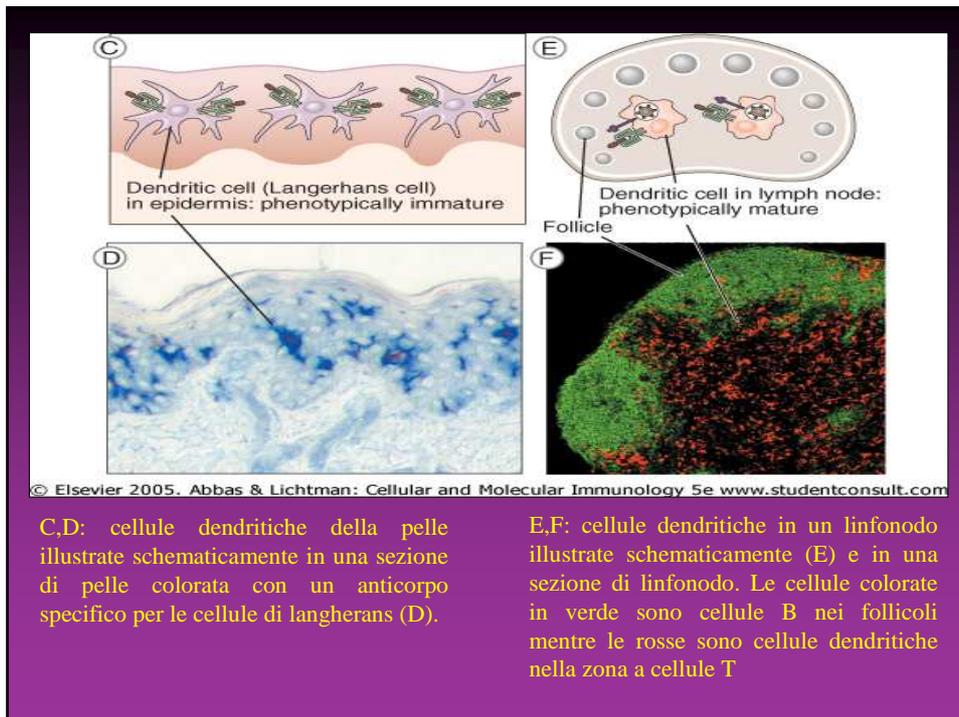
Sono rappresentati i 3 maggiori tipi di cellule che presentano l'antigene (APC) alle cellule CD4+. Hanno la funzione di presentare l'antigene ai diversi stadi e ai diversi tipi di risposta immunitaria, le cellule T effettrici attivano i macrofagi e i linfociti B tramite la produzione di citochine e tramite l'espressione di molecole di superficie.



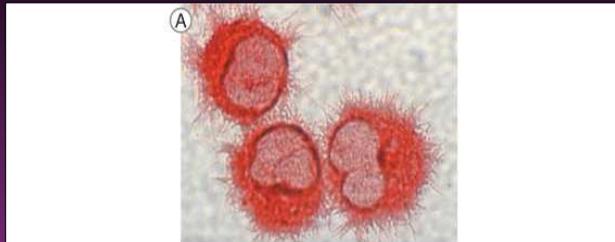
Ruolo delle cellule dendritiche nella cattura e presentazione dell'antigene



Le cellule dendritiche immature presenti nella pelle (cellule di Langerhans) catturano gli antigeniche entrano attraverso il derma e li trasportano nei linfonodi regionali. Durante questa migrazione le cellule maturano e presentano l'antigene in maniera efficiente.

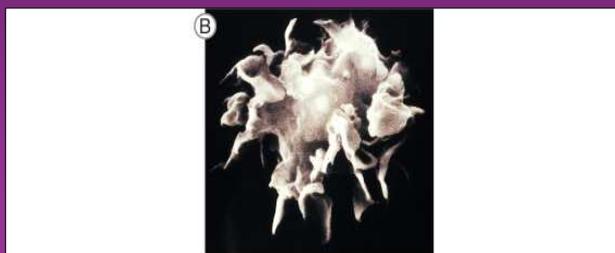


Cellule Dendritiche



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

Micrografia di cellule dendritiche derivate dai precursori del midollo osseo.



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

Micrografia elettronica di una cellula dendritica.

Da notare le protuberanze estensive della membrana.

Conclusioni

1) Affinchè la patologia si manifesti, è indispensabile la presenza del fattore ambientale rappresentato dal glutine ma è anche indispensabile una predisposizione genetica che implica la presenza dell'aplotipo HLA DQ2 (nella maggior parte dei casi) oppure HLA DQ8 (nella minoranza dei casi).

2) La positività per DQ2 o DQ8 indica una predisposizione genetica, la presenza di DQ2 e/o DQ8 (in individui di sesso femminile); individui B1*02/02, oppure pazienti affetti da malattie o sindromi autoimmuni quali Down, Turner, Williams dovranno essere sottoposti a controlli sierologici periodici.

3) L'unica azione efficace contro la celiachia è impostare una dieta priva di glutine osservata rigorosamente e per tutta la vita: per un soggetto celiaco è importante ricordare che anche tracce di glutine possono danneggiare gravemente la salute.

4) NEGATIVITA' DQ2 /DQ8: alto valore predittivo negativo (bassissima probabilità di comparsa di celiachia); POSITIVITA' DQ2/DQ8 controllo periodico anti transglutaminasi nei soggetti positivi.