

HLA

(Human Leucocitary Antigen)

**Genele care asigură
Imunitatea adaptivă**

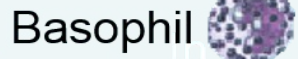
Hematopoietic Cells



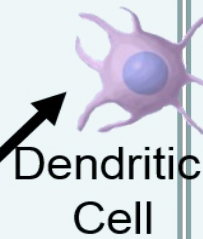
Hematopoietic Stem Cell

Myeloid Progenitor Cell

Lymphoid Progenitor Cell



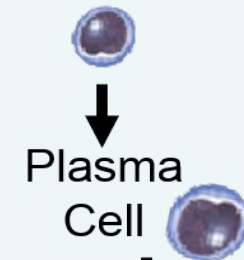
Natural Killer Cell



T Lymphocytes

- Helper cells
- Regulatory cells
- Cytotoxic cells

B Lymphocyte



Plasma Cell



Innate

Adaptive

Antibodies

Baza imunității adaptive:

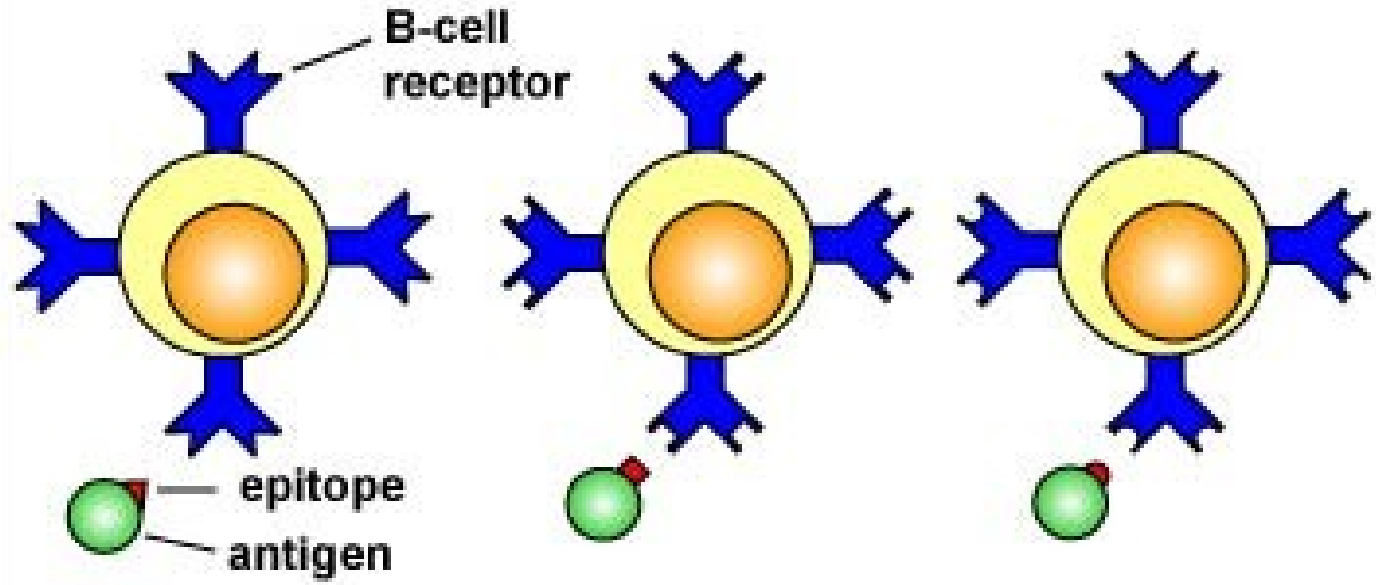
- Limfocitele B și T expresează la suprafață receptori care pot să recunoască antigenii străini.

- Receptorii limfocitelor B pot recunoaște de sine stătător un antigen.

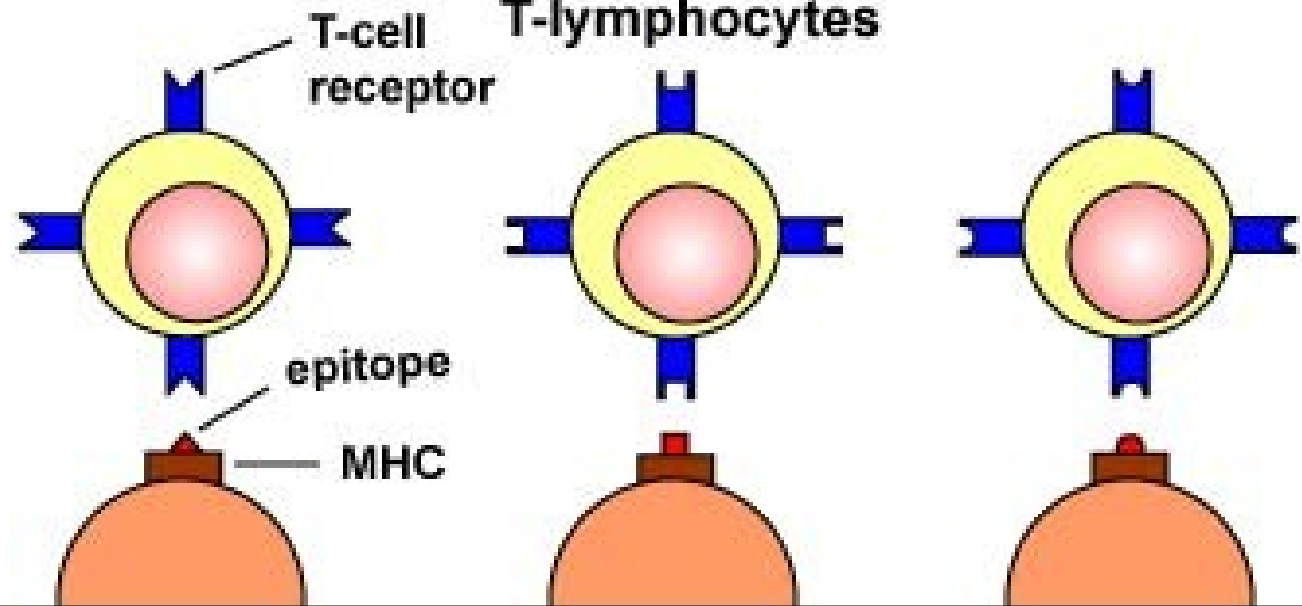
Receptorii limfocitelor T recunosc antigenul (sau fragmentele de antigen = epitop) din proteinele străine, dacă acesta este expresat pe suprafața altor celule somatice sau imune.

Aceste fragmente de antigen trebuie să fie inserate în „șanțul sau ulucul” unor molecule speciale, expresate pe suprafața altor celule somatice sau imune, definite ca **molecule ale complexului de histocompatibilitate majoră**.

B-lymphocytes



T-lymphocytes



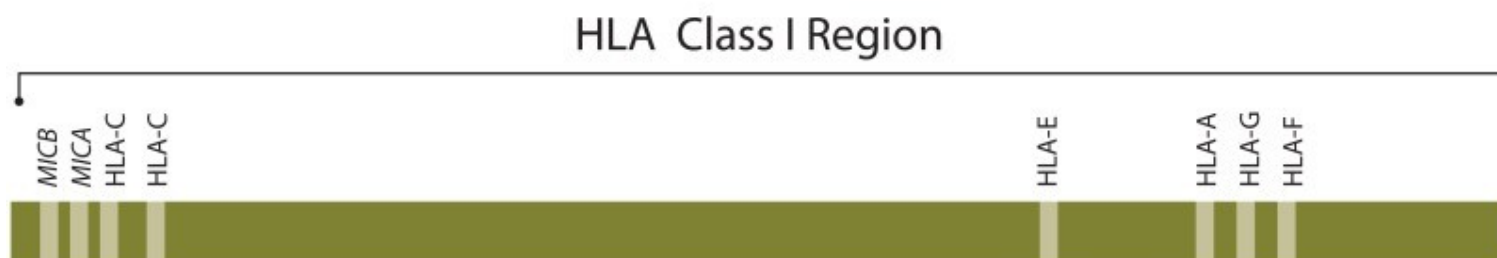
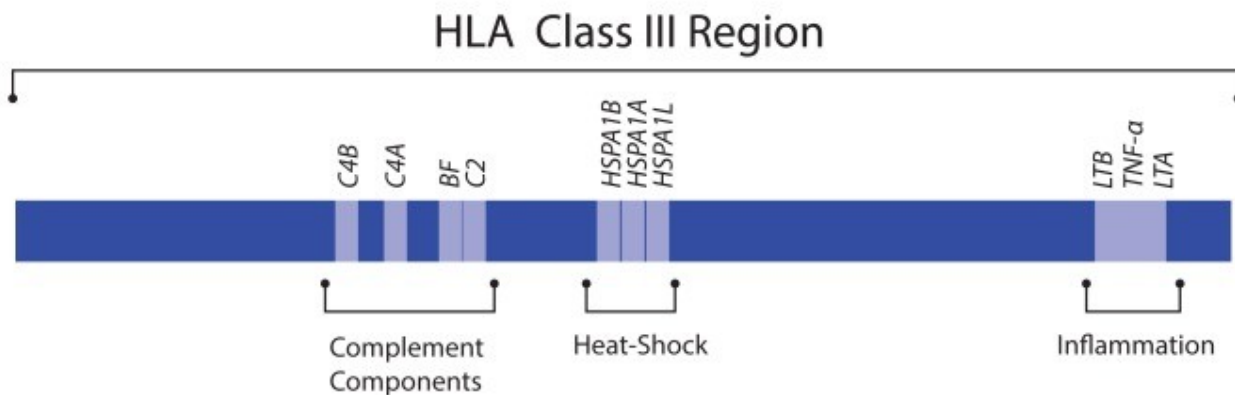
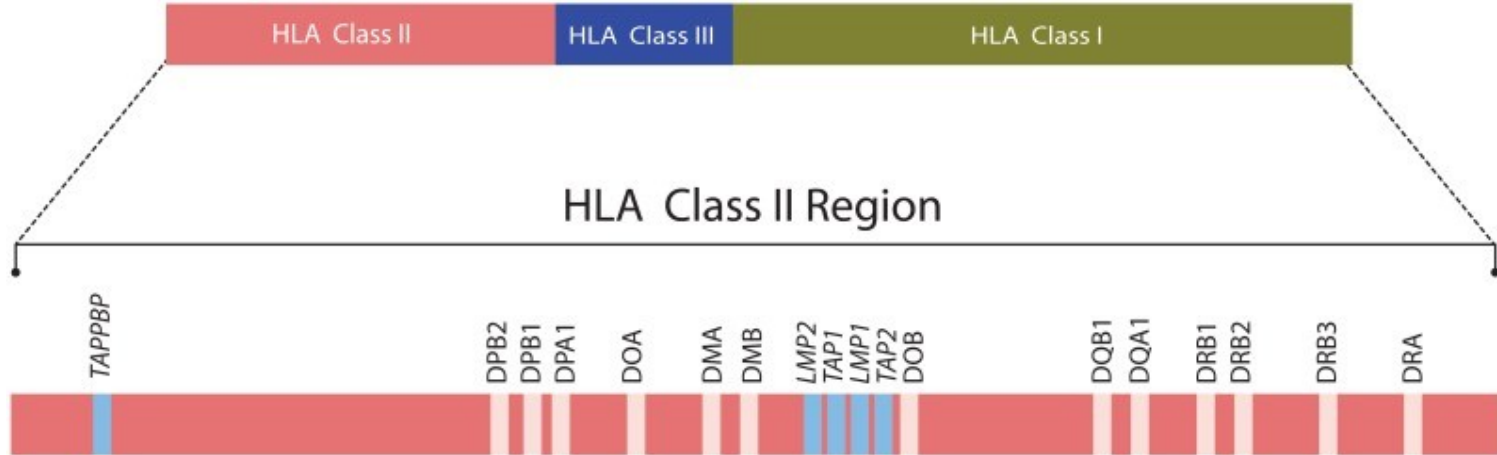
MHC I

MHC II

Complexul major de histocompatibilitate

Un termen de evidențiere a unui grup de gene (300-400) de expresie a diferitor proteine, factori și molecule de prezentare a antigenelor, care sunt angrenate în complexul funcțional al sistemului imun.

Antigenul HLA (human leukocyte antigen) sau complexul de gene HLA este un fragment important al complexului de gene MHC și este justificat ca un sinonim al MHC.



**Jean Dausset,
Jan van Rood,
George Snell
1954**

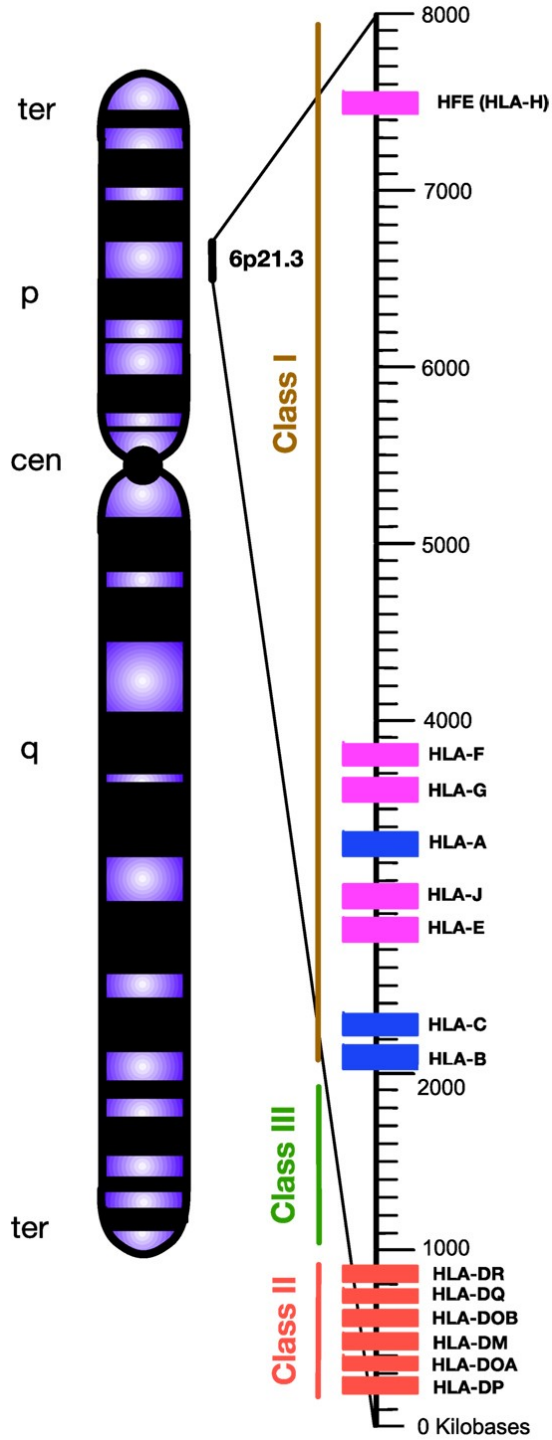
Denumirea de HLA

**În 1980 – Premiul Nobel
pentru caracterizarea
MHC și elucidarea
principiilor de
transplant și a riscului
de rejet al grefei.**

HLA – antigene ce expresează factorii iminenți ai imunității pe celulele albe (HLA-II), precum pe toate celelalte celule nucleare (HLA-I).
Sau, HLA I este în celula albă și în toate alte celule, iar HLA II – numai în celulele albe.

Complexul de gene HLA este identificat pe **brațul scurt** al cromozomului 6 – 6**p**21.3.

Genele MHC conțin în medie 3,6 megabaze de nucleotide, expresia cărora este atribuită nu numai funcțiilor sistemului imun, dar și altor funcții celulare.



p – brațul scurt al cromozomului

q - brațul scurt al cromozomului

Genele HLA III sau MHC III sunt responsabile de expresia unor citokine proinflamatoare, cum ar fi TNF- α .

Canonul clasic

Moleculele MHC I sau MHC II sunt expresate pe suprafața celulelor somatice și imune pentru a asigura realizarea controlului continuu și perfect (exact) din partea limfocitelor T (CD8 și respectiv CD4): ligand-receptor.

Dacă aceste molecule sunt asociate cu epitopul antigenului străin atunci CD8 și CD4 trebuie să asigure prin diferite mecanisme distrugerea celulelor – entitatea răspunsului imun adaptiv.

Particularități generale de structură a MHC

Fiecare moleculă de MHC constă din 3 compartimente:

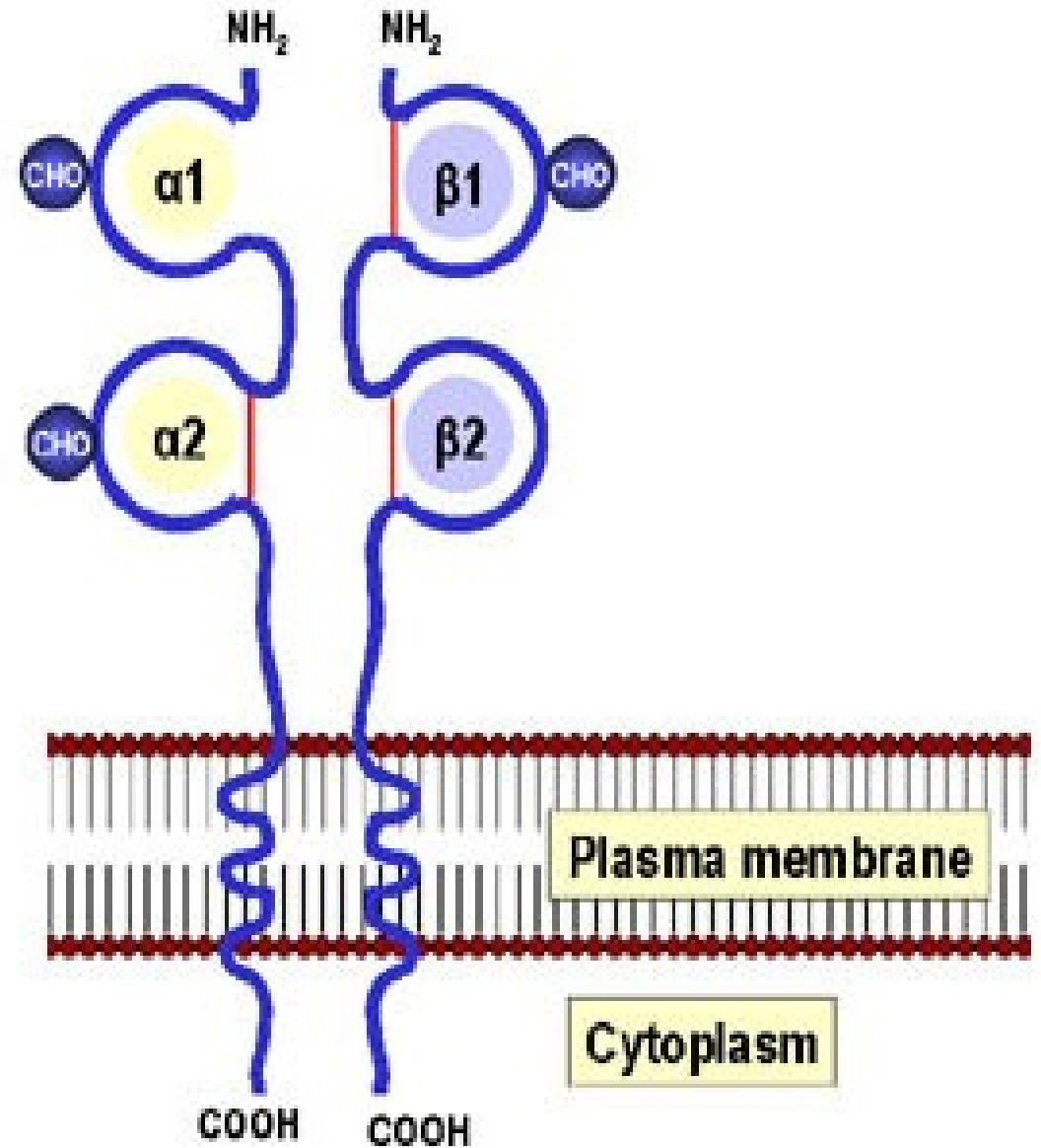
- 1. Fragmentul extracelular ce leagă proteina străină în formă de pâlnie, susținută prin reziduri de diferiți aminoacizi.**
- 2. Fragmentul transmembrantar.**
- 3. Fragmentul citoplasmic.**

Molecula MHC I constă din lanțul lung greu alpha (α 1-2-3) și lanțul scurt leu care reprezintă o β 2-microglobulină.

Molecula MHC II constă din 2 lanțuri similare: alpha și beta.

Structura MHC II

- Two polypeptide chains
 - α and β
 - approx equal length



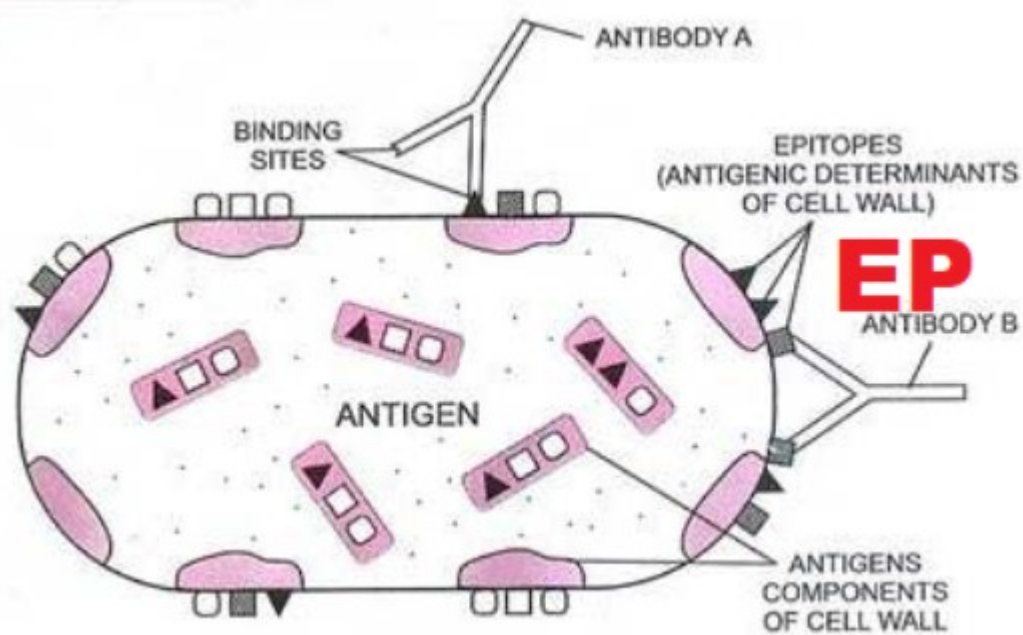
HLA I gene (HLA I – A, B, C) sunt expresate de celulele somatice (excepția neuronii centrali), chiar și plachete. Sunt denumite și ca celule prezentatoare de antigen către CD8.

HLA II gene (HLA II – DP, DQ, DR) sunt expresate de celulele prezentatoare de antigen către CD4 – celule specializate:

- Limfocitele B
- Celulele dendritice
- Macrofage
- Limfocitele T activate
- Celulele epiteliale ale timusului
- Celulele Langerhanse
- Celule endoteliale

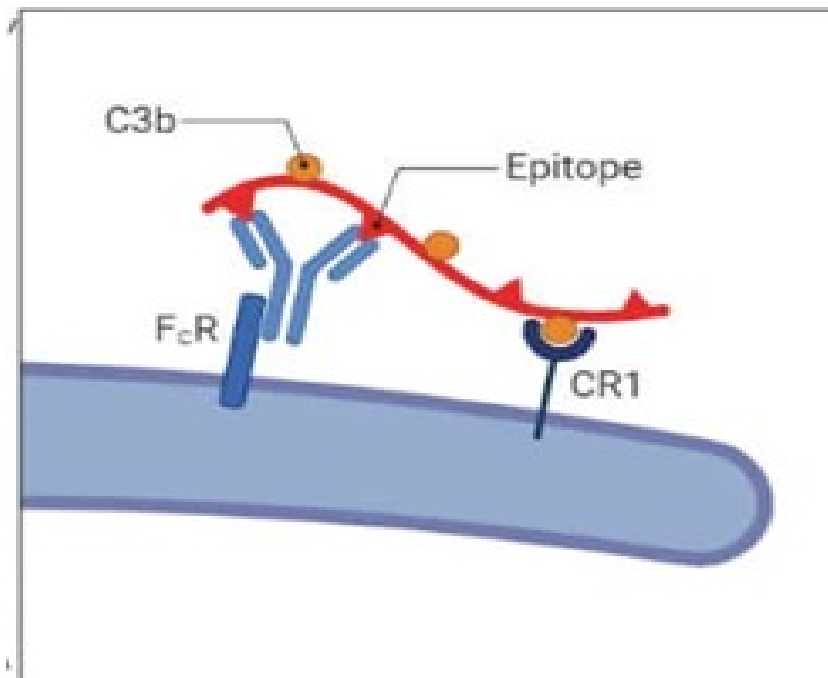
Misiunea principală a MHC I și MHC II:

- MHC I - recunoașterea endoantigenului străin și prezentarea epitopului non-self antigen limfocitelor T-CD8 prin procesarea (degradarea) intracitozolică - proteazom.
- MHC II - recunoașterea exoantigenului străin și prezentarea epitopului non-self antigen limfocitelor T-CD4 prin procesarea (degradarea) intracitozolică – endozom și lizozom.



Epitopul conține:

- 1-5 monosaharide sau
- 5-8 aminoacizi



C3b – complementul de opsonizare

FcR – receptorul fagocitului pentru Fc-Ac

3 tipuri generale de antigene:

- 1. Exoantigene sau eteroantigene**– Ag produse în afara organismului și sunt străine sistemului imun gazdă (ex. antigenelor infecțioase).
- 2. Endoantigene** – Ag produse în celulele organismului gazdă: de ex. Ag eritrocitelor sau Ag produse de către celulele infectate cu bacterii și virusuri sau de celulele-cancer.
- 3. Autoantigene**- Ag formate de celulele proprii, care în mod normal, nu ar provoca un răspuns imun, dar un sistem imunitar sensibilizat va genera un atac și dezvoltarea unei boli autoimune.

Particularități importante:

▶ Exoantigenele vor intra în organism prin calea orală, paranterală și inhalatorie (microorganisme, toxine, alimente, proteinele grefelor, polen, etc.)

■ Exoantigenul viral poate deveni endoantigen, când virusul va infecta celular gazdă.

Endoantigenele vor fi procesate de MHC tipul I.

Exoantigenele vor fi procesate de MHC tipul II.

Particularități importante:

Epitoapele liniare sunt recunoscute de limfocitele T.

Epitoapele conformaționale, ca structură exprimată de regiunea flexibilă a antigenului terțiar prin fuzionarea rezidurilor de aminoacizi (în medie 10-16) din diferite bucle ale proteinei, sunt recunoscute de limfocitele B.

- Prezența aceluiași epitoape pe diferite antigene consolidează fenomenul de **reacție încrucișată a antigenelor**.

Prezentarea epitopului antigenului de către MHC I limfocitelor CD8

Antigenele străine procesate de MHC I sunt antigene intracelulare derivate de virusuri, proteine anormale stocate în citozol, proteine anormale sintetizate de ribozomi, etc.

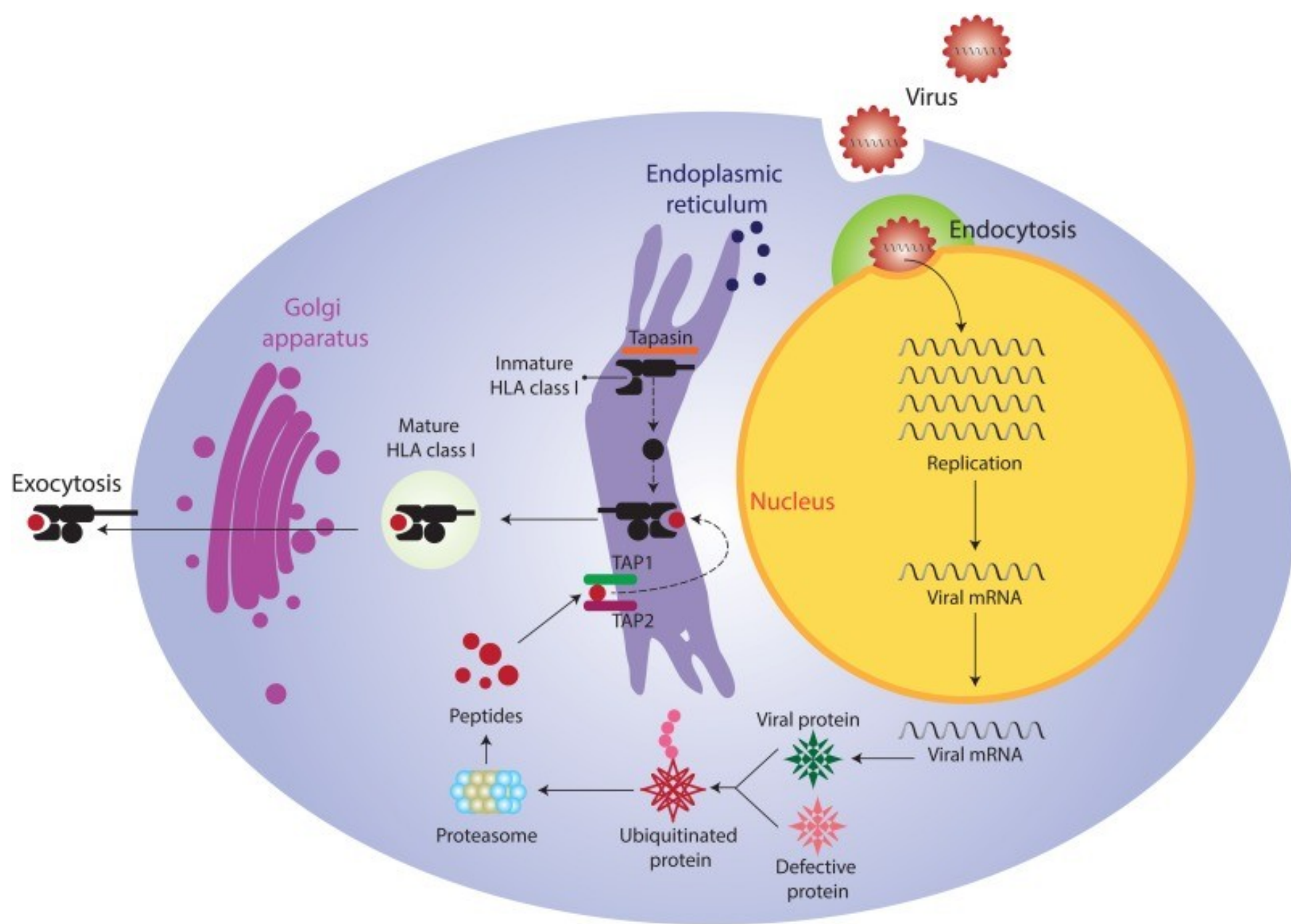
Asamblarea moleculelor de clasa I cu peptide antigenice necesită coordonarea mai multor procese:

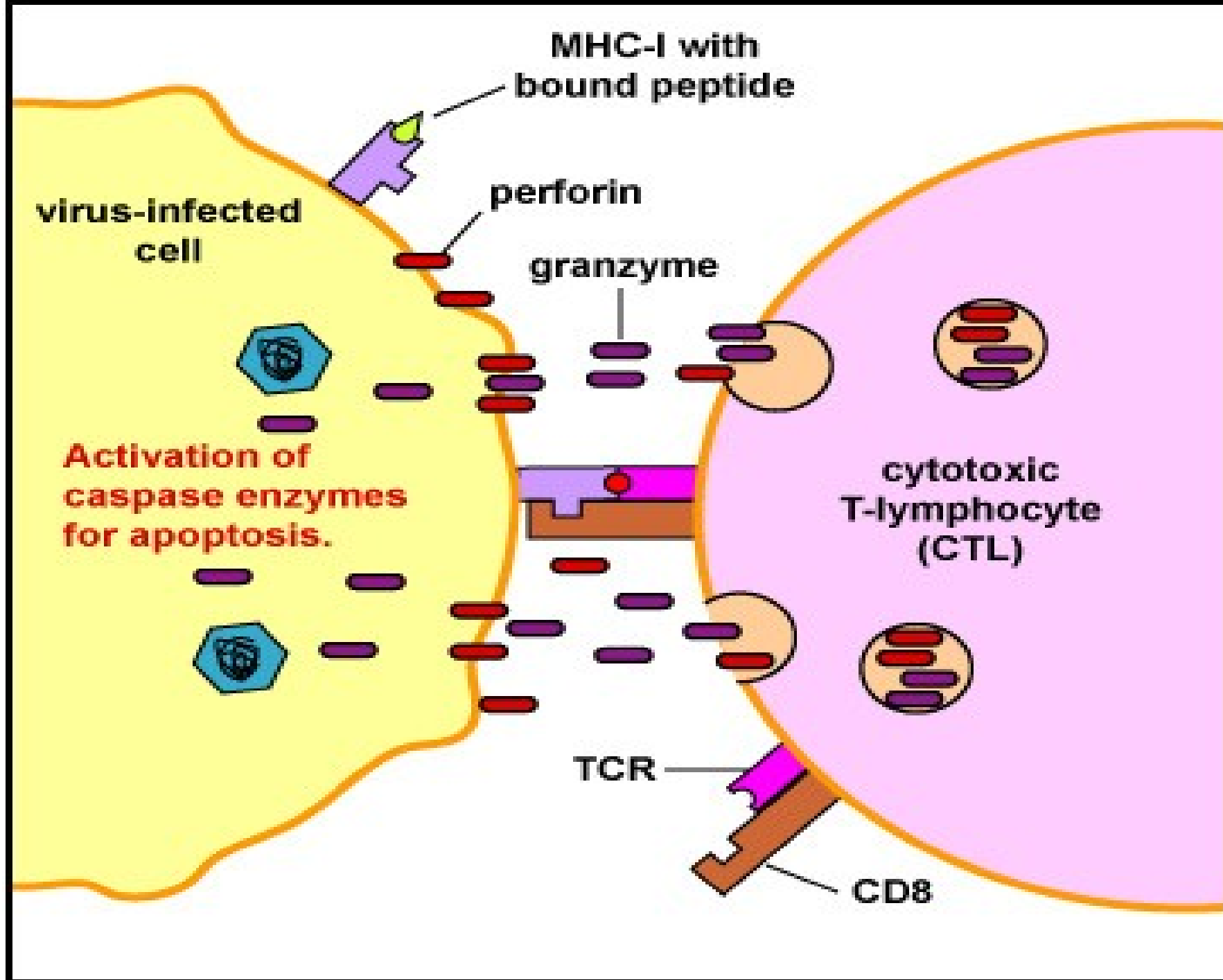
- Formarea prin scindare în proteosom a peptidelor ce conțin epitopul antigenic cu dimensiuni mai mici față de cele inițiale.
- Transportul lor spre reticulul endoplasmatic.
- Încărcarea acestora în zona moleculelor de clasa I în curs de dezvoltare din reticulul endoplasmatic.

Multe dintre aceste polipeptide sunt ubiquitinate, deci marcate pentru degradare în proteazom. **Latină: *ubique-omniprezent***

Transportul proteinelor în reticulul endoplasmatic (RE) este realizat prin 2 carieri, TAP-1 și TAP-2, proces ce utilizează energia ATP-ului. (TAP – transporter associated antigen processing).

- ▶ Moleculele HLA I sunt sintetizate în ribozomi și translocate în RE unde acestea sunt structural asamblate ordonat și leagă peptidele transportate de TAP, proces facilitat de o glicoproteină numită Tascina.
- ▶ Complexele formate din HLA I și peptide părăsesc RE și prin aparatul Golgi se mișcă spre membrană unde prin exocitoză vor fi expuse și ulterior recunoscute de către limfocitele CD8.





Prezentarea epitopului antigenului de către MHC II limfocitelor CD4

Exoantigenele străine (proteinele exogene – derivate din patogenii extracelulari) sunt prin fagocitoză sau internalizare inserate în celula prezentatoare de antigen, unde în endozoame (acestea deseori fuzionează cu lizozomi) sunt degradate până la proteine mai mici.

CPA (celulele prezentatoare de antigen) expresează receptori speciali, care prin internalizare vor asigura pătrunderea proteinei străine în citozol.

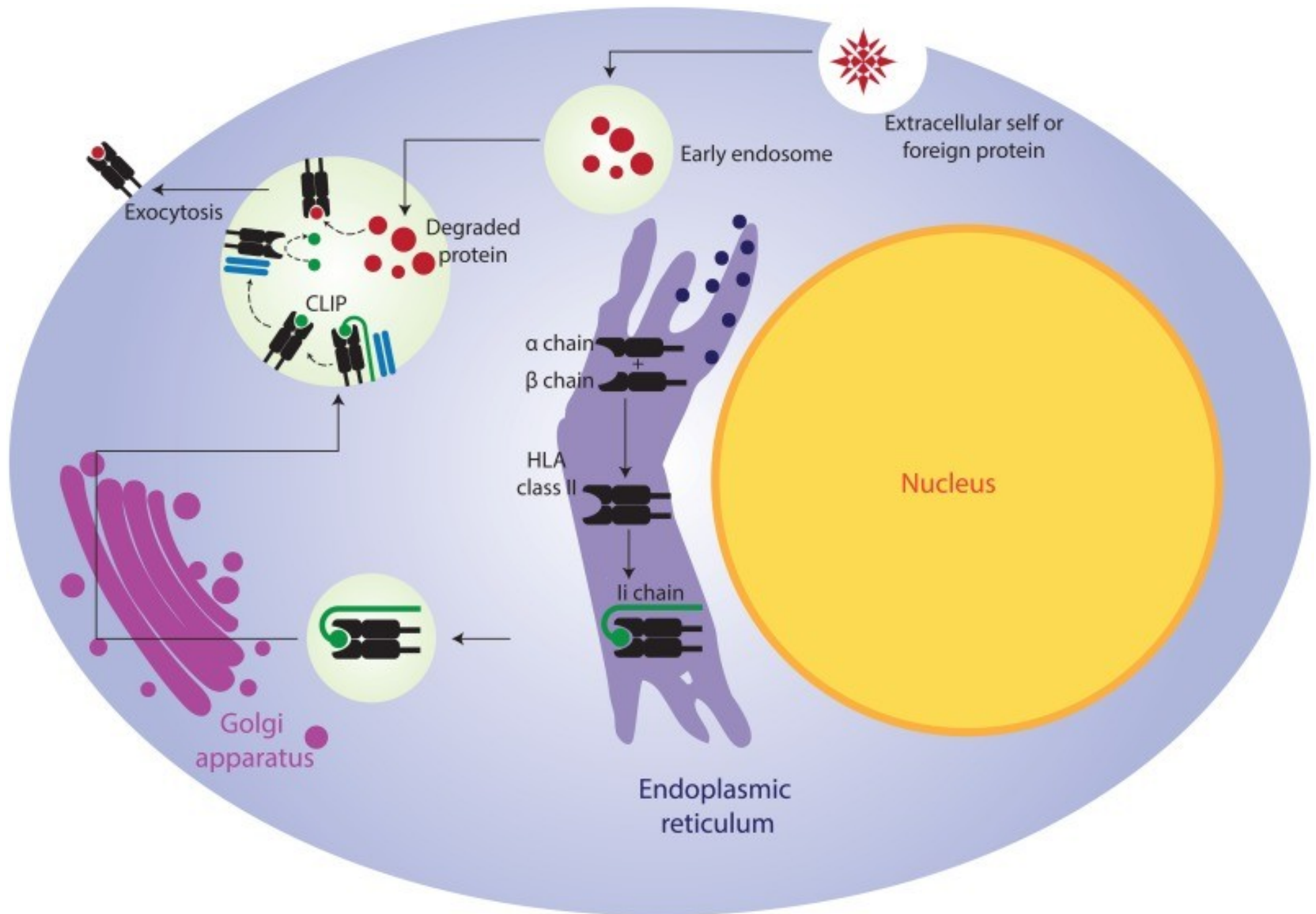
HLA II assemblează în RE 2 lanțuri (α și β) în asociere cu un lanț de proteină unimorfogenică, definită ca lanț invariant (Li), interacțiunea cu care stabilizează structura HAL II.

Li este ancorat în membrana RE, iar partea citozolică direcționează sortarea intracelulară a moleculelor MHC II, care apoi prin aparatul Golgi se îndreaptă către compartimentul HLA II, iar proteina Li ulterior este degradată.

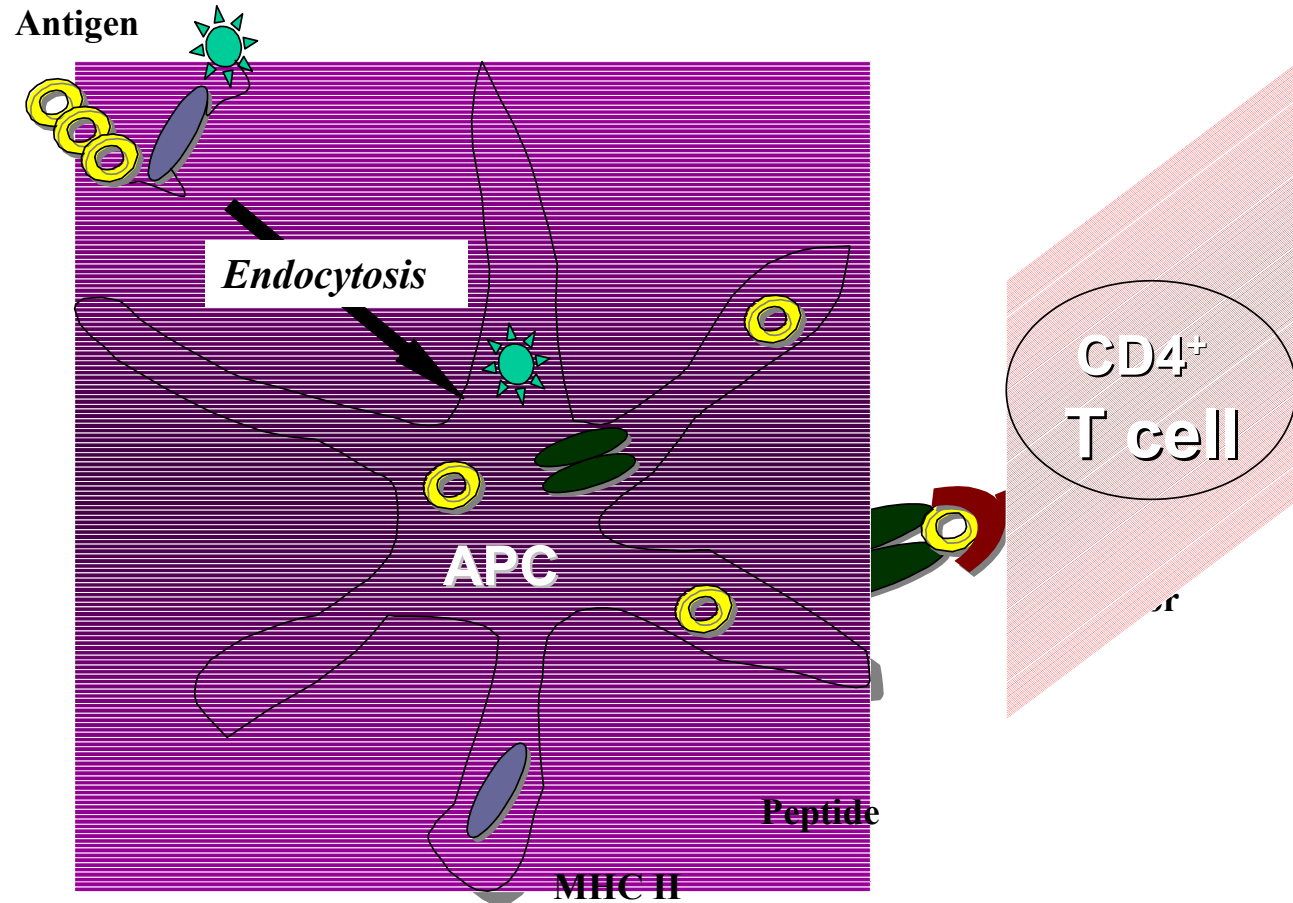
Degradarea proteinei LI va permite asocierea moleculei MHC II la proteina exogenă derivată din procesarea antigenului exogen în endozom-lizozom.

Catepsinele sunt proteaze importante în degradarea nu numai a antigenului exogen, dar și a lanțului invariant în compartimentul MHC II, cu formarea unei proteine din 24 de aminoacizi, denumită ca CLIP (**Class II-associated invariant peptide**).

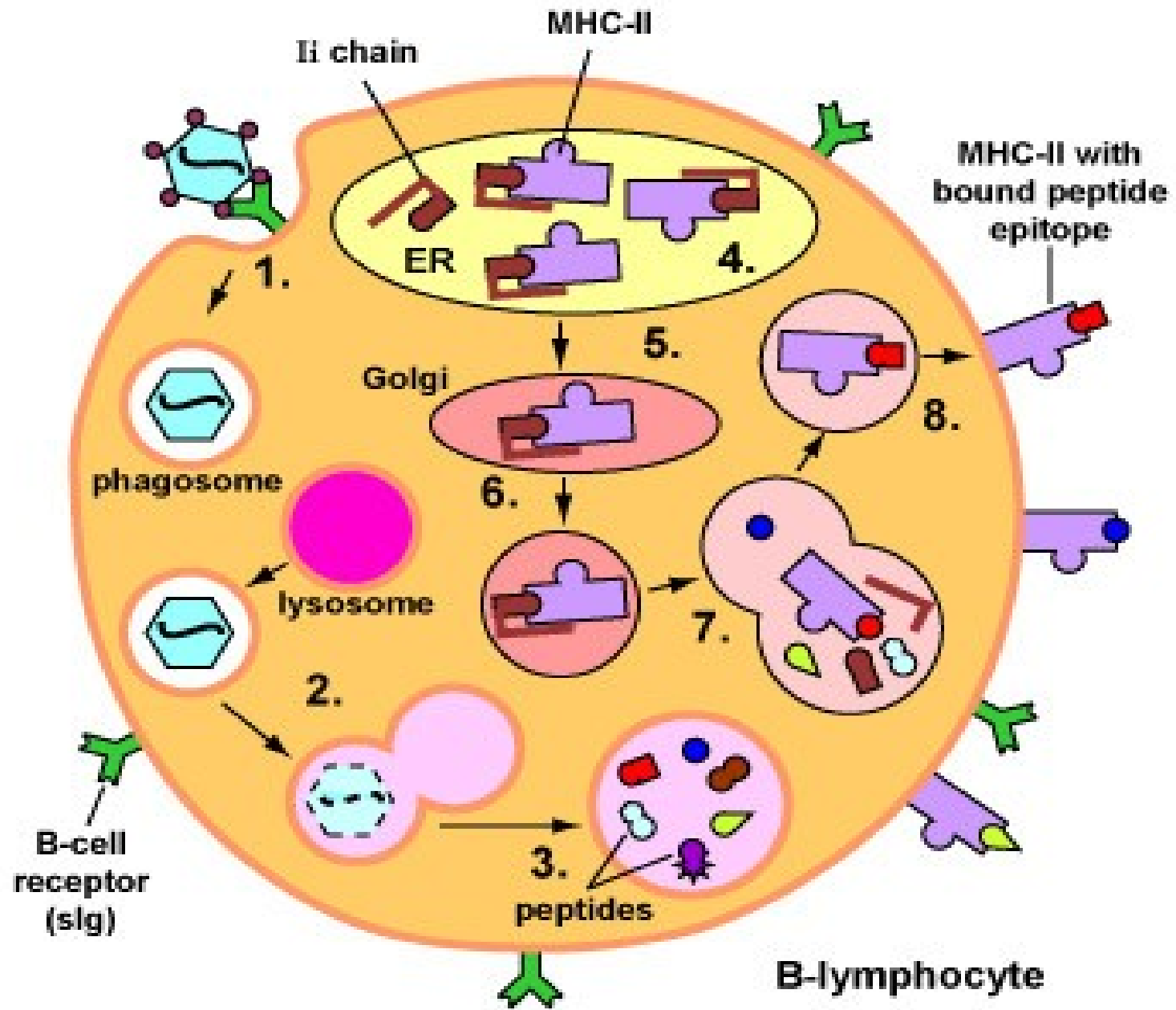
Complexul MHC II și antigenul ce conține epitopul specific sunt prin exocitoză expuse limfocitelor CD4 pentru recunoaștere.

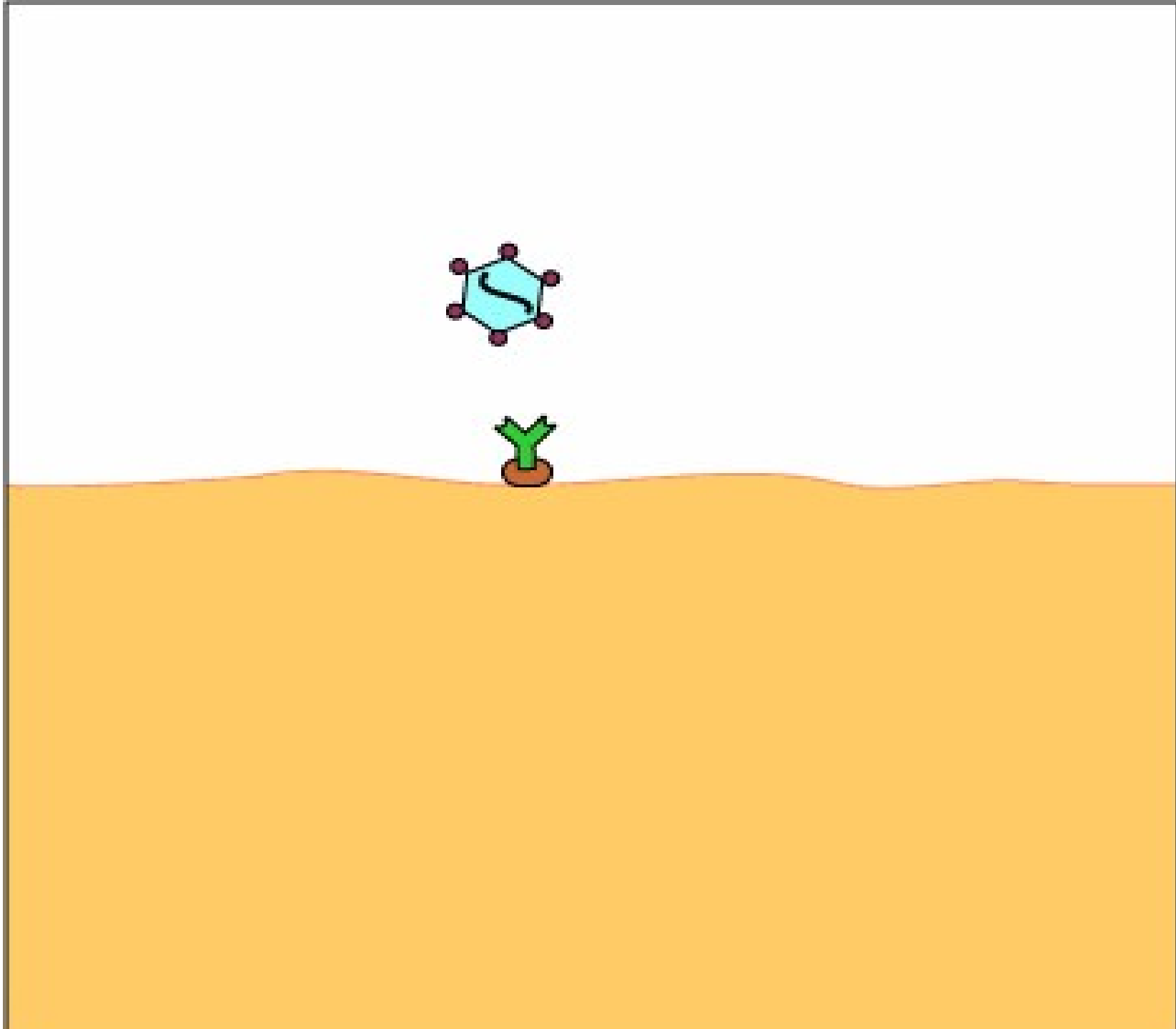


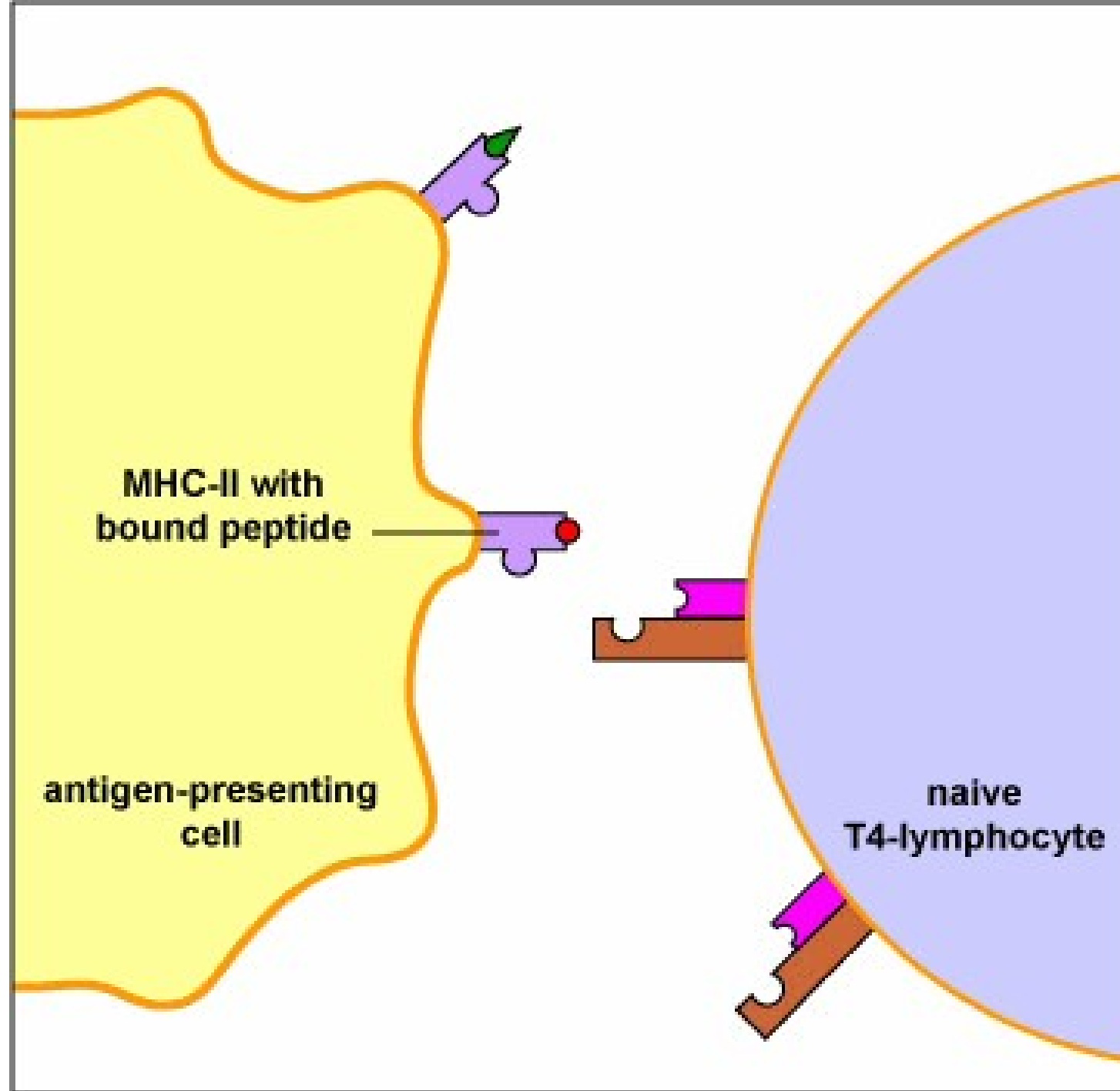
T cell Recognition of Antigen on an APC



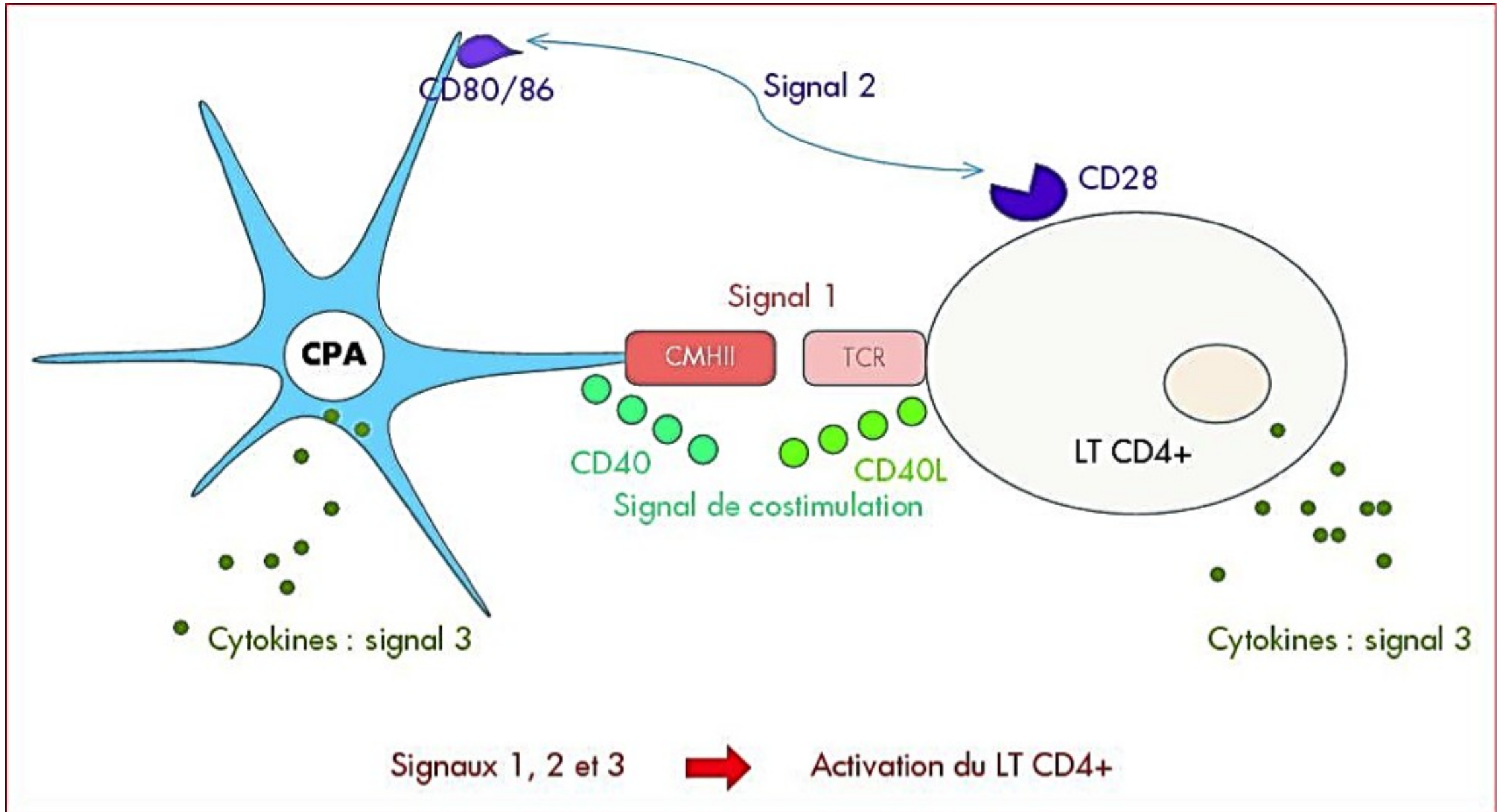
Antigen-presenting cells (APCs): monocytes, macrophages, dendritic cells, B cells







Sistemul CD40 L/CD40 R - un sistem de semnalizare costimulatorie



2 postulate:

1. Celulele prezentatoare de antigen (CPA) profesionale (celulele dendrite foliculare și tisulare, macrofagele, limfocitele B pot prezenta pe membrană ambele

CMH I și CMH II

2. CPA neprofesionale - toate celulele nucleate prezintă doar Ag în asociație numai cu moleculele

CMH de clasa I

◆ Celulele dendritice sunt unicele CPA profesioniste capabile de a activa limfocitele T naive.

● Celulele dendritice **tisulare** sunt CD din țesuturi **imature** și joacă rolul de santinelă – au capacitate înaltă de *captare* a antigenelor, dar manifestă capacitate redusă de prezentare a Ag.

▶ Celulele dendritice **foliculare** devin **mature** în urma captării Ag și migrării spre ganglionii limfatici. Ele au capacitatea de *a prezenta Ag* și de *activare a limfocitelor T*, dar pierd capacitatea de captare a Ag.

Prezentarea Ag limfocitelor B poate fi realizata prin intermediul **celulelor dendritice foliculare** din splină și ganglioni limfatici.

Aceste celule nefagocitare fixează prin intermediul receptorilor membranari Ag polizaharidice sau proteice prezentându-le ulterior limfocitelor B.

Cross-prezentare – prezentarea încrucișată:

Celulele prezentatoare de antigen (CPA) profesionale pot prezenta antigenul exogen și limfocitelor T naive CD8, utilizând calea citozolică și calea vacuolitică.

Sub acțiunea interferonului-gamma unele celule somatice pot prezenta MHC II

Cross-prezentare – prezentarea încrucișată:

Calea citzolică:

După fagocitarea de către CPA exoantigenul este procesat (degradat) în proteosom.

Ulterior antigenul este transportat spre RE prin intermediul carierilor TAP, unde este procesat (scindat) sub acțiunea aminopeptidazelor și apoi încărcat pentru interacțiunea cu moleculele MHC I.

Cross-prezentare – prezentarea încrucișată:

Calea vacuolitică:

Antigenele internalizate sunt degradate de către catepsinele S în fagozom și ulterior încărcate în complexul HLA I.

Ulterior complexul MHC I și antigenul cu epitop este îndreptat spre membrana CPA prin mecanismul de reciclare vacuolitică unde Ag este recunoscut de T-CD8.

Într-o CPA ambele căi de prezentare a antigenului pot fi în exercițiu.

Remarcabil:

Unele gene MHC I pot expresa molecule cu efect diferit de sistemul imun adaptiv, cum ar fi:

1. HLA-G, care are rol în protejarea fătului de răspunsului imun agresiv al mamei.
2. HLA-E, care prezintă peptide pentru unii receptori ai celulelor NK, natural killer [NK].

Schema finală:

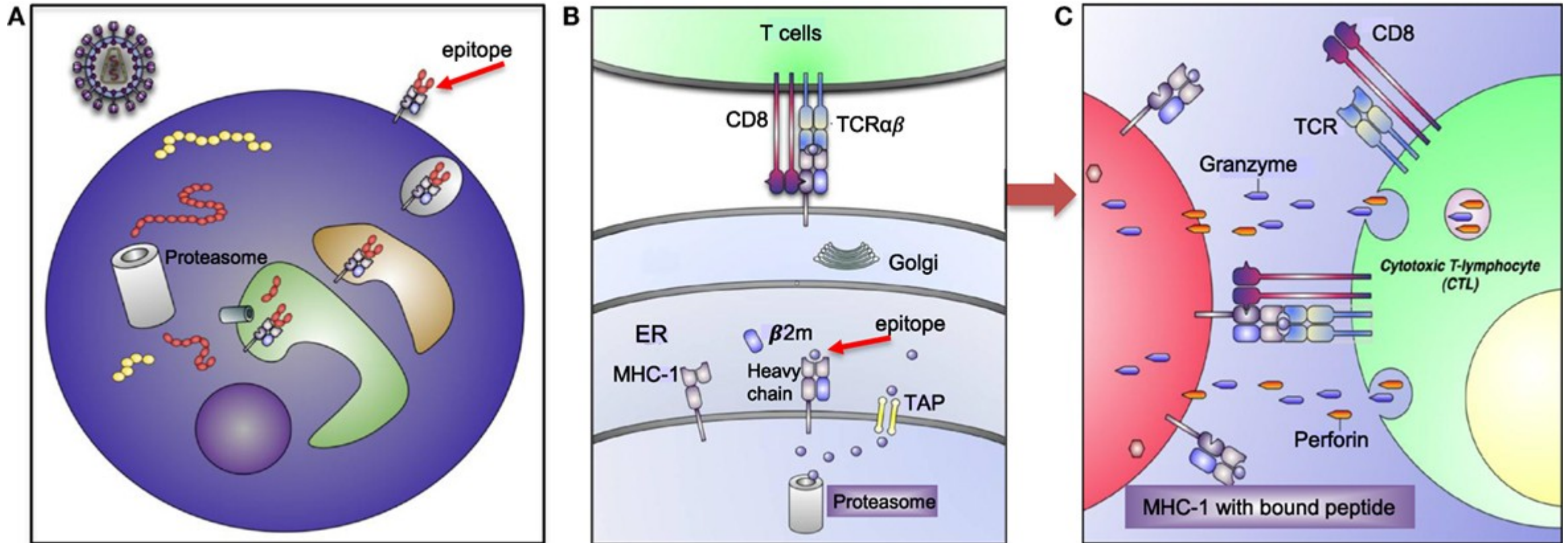
MHC I – celula infectată – endoantigen – prezentarea epitopului către CD8 (limfocitul citotoxic) – recunoașterea epitopului de către receptorul glicoproteic al CD8 – eliberarea de:

Perforină: moartea prin citoliză

Granzime A și B: moartea prin apoptoză (granzima B)

TCR – receptor pentru epitopul antigenului

CD8 – receptor pentru MHC I

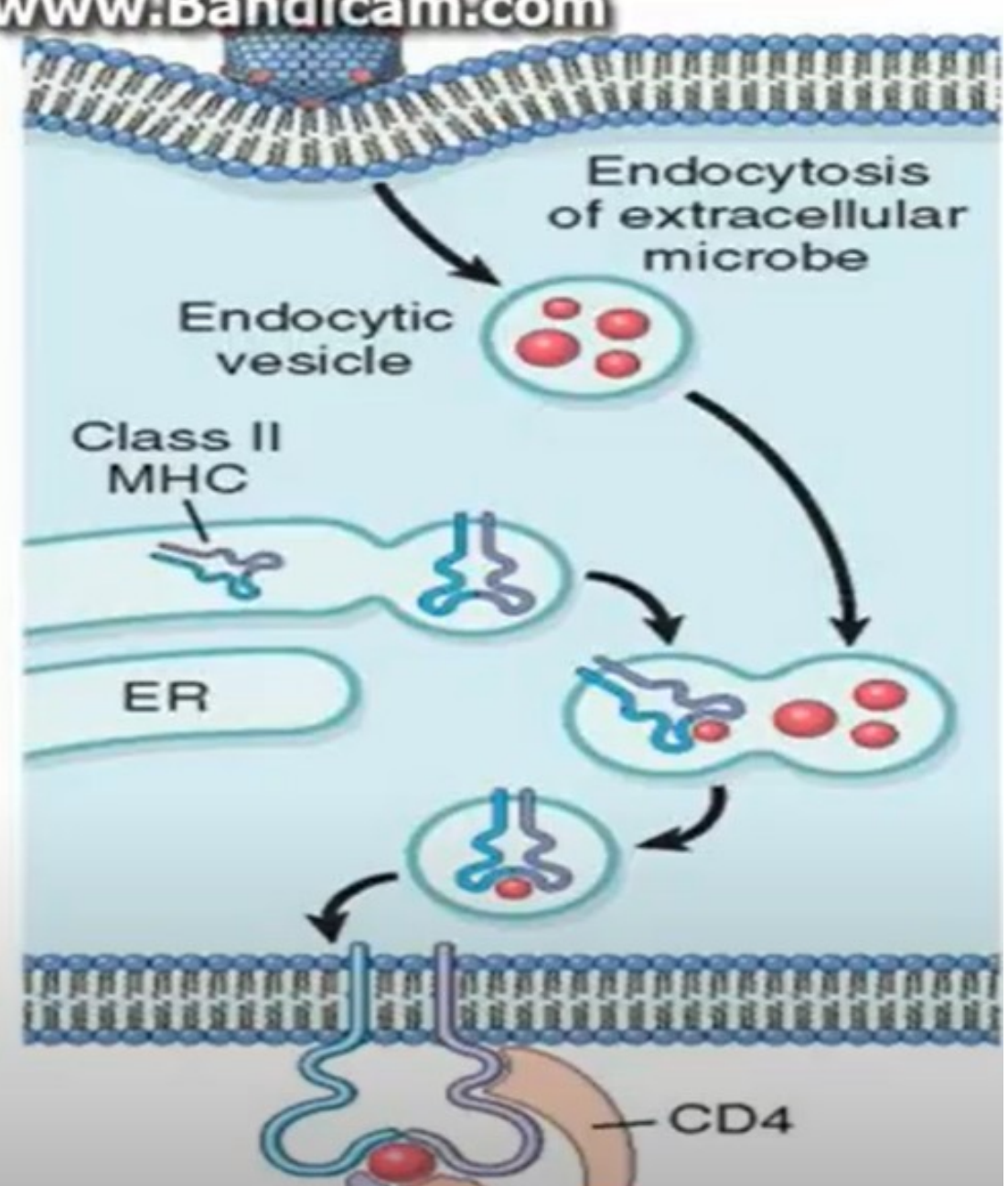
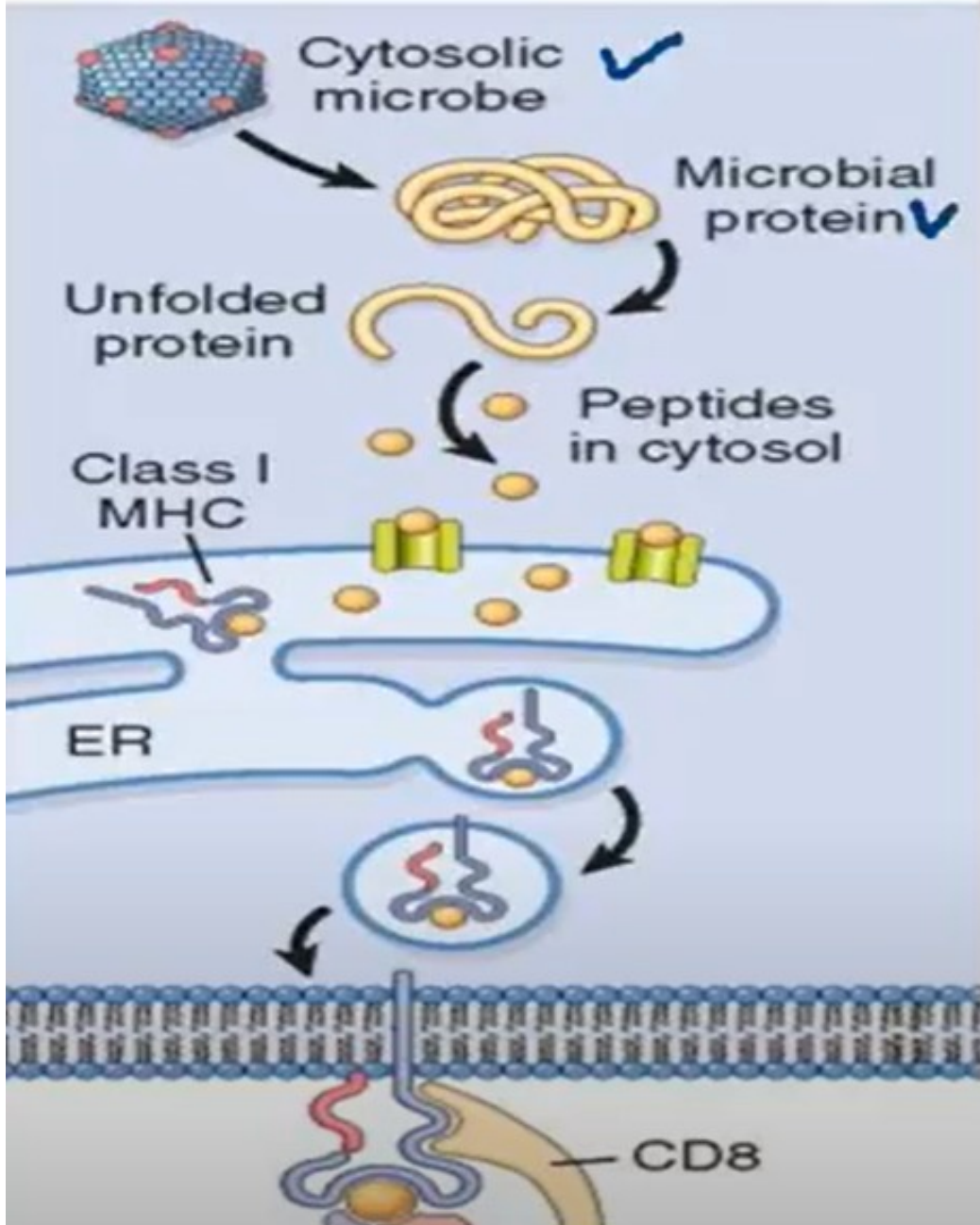


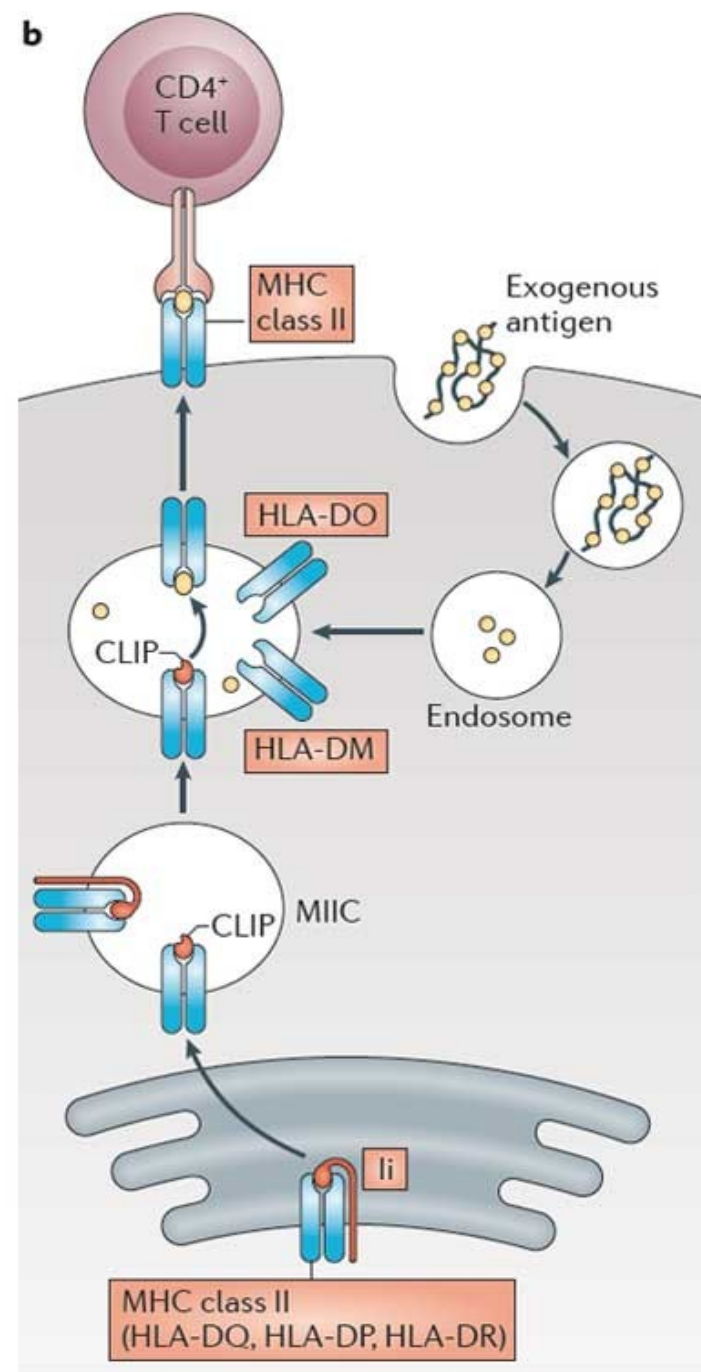
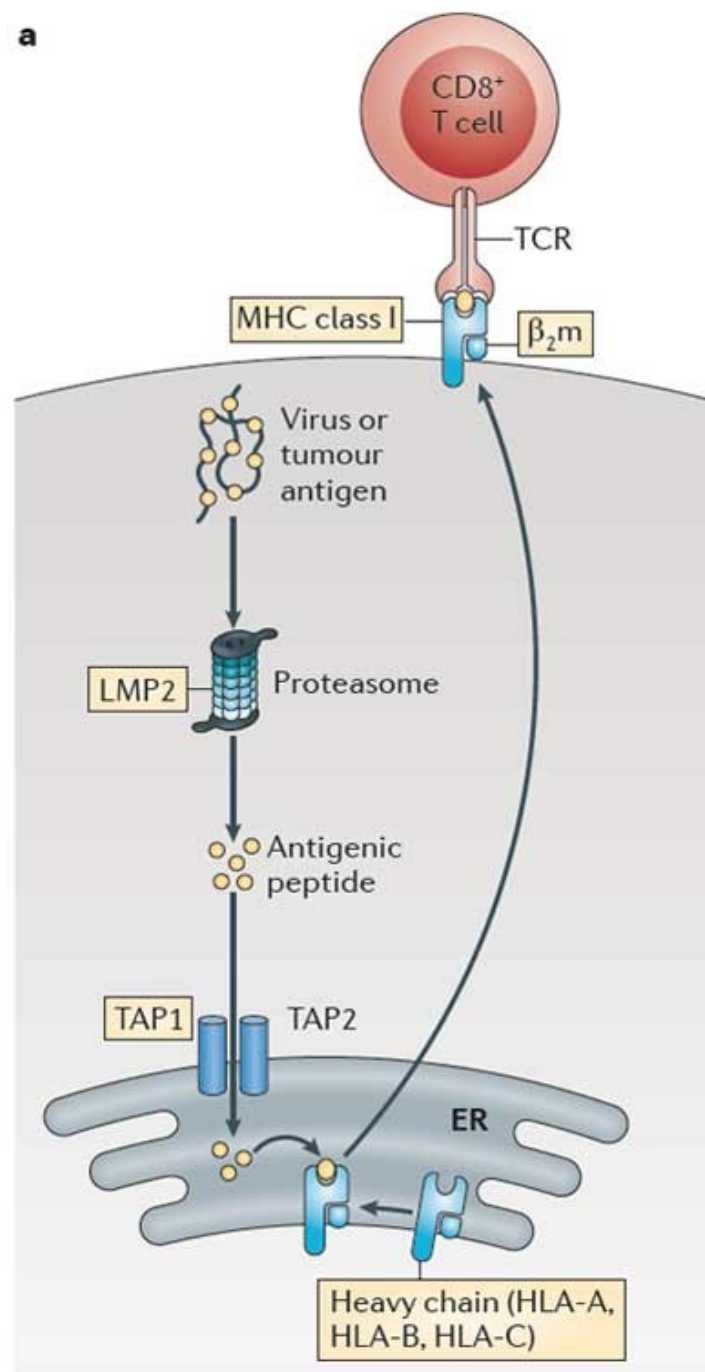
Celulele T-CD8 se vor activa, dacă acestea vor recunoaște atât antigenul străin prin receptor specific, cât și antigenul moleculelor MHC I prin moleculele CD8.

Dacă moleculele MHC I de pe suprafața celulelor somatice sunt periclitate, atunci activarea limfocitelor T-CD8 este compromisă, fapt ce va afecta nimicirea celulelor infectate și a celulelor tumorale. CD8 sunt molecule ale T-CD8 cu efect co-stimulator.

În mod analogic se realizează și acțiunea de recunoaștere a exoantigenului de către limfocitele T-CD4.

Legătura CD-4 cu MHC II conduce la eliberarea de limfocitele T helper (CD4) a diferitor citokine.





**Celulele killer (NK) expresează receptor special către moleculele MHC I:
NK-immunoglobulin-like receptor (KIR) – Killer-Immunoglobulin-Receptor**

Celulele NK procesează receptor ce inhibă activitatea KIR pentru a evita atacul eventual al NK asupra celulelor normale.

NK pot ataca celule anormale (infectate, tumorale) care expresează la nivel micșorat moleculele MHC I, conducând prin aceasta la incompetența CD8.

Prin urmare, acțiunea citolitică a NK asupra celulei infectate sau asupra celulei tumorale poate compensa activitatea scăzută a CD8, când există incompetența HLA I.

Transplantul de organe (eg. rinichi, măduva hematogenă) este o condiție când moleculele MHC I ale grefei donorului nu sunt recunoscute de limfocitele T CD8 și, respectiv CD4, ca proprii, fapt ce poate conduce la distrugerea celulelor transplantate și rejețul grefei prin citoliză, apoptoză și declanșarea răspunsului inflamator.

Ajustarea între moleculele HLA-A, HLA-B și HLA-DR este o condiție importantă și decisivă privind evitarea rejețului transplantatului.

Grefele corneale nu necesită acest gen de ajustare, până când într-un proces inflamator se creează condiții de acces la grefă a limfocitelor T (CD4).

Tipuri de grefe:

- 1. Autografe (transplant de piele din o regiune a corpului în alta).**
- 2. Isogrefe (transfer de țesut între persoane cu status genetic identic, ex., gemeni).**
- 3. Alogrefe sau homogrefe (transplant de țesut de la o persoană la altă persoană din aceeași specie).**
- 4. Xenografe sau heterogrefe (transplant de țesut între specii diferite de organisme biologice).**

Mecanisme de distrugere a grefelor **și timpul:**

1. Celulele T-CD8 active – modelul hipersensitivității celulare de tip IV.
2. Limfocitele B, care vor produce anticorpi - modelul hipersensitivității umorale de tip II (reacție citolitică susținută de anticorpi, precum și activarea clasică a complementului și opsonizare).
 - ▶ **Reject hiperreactiv – primele câteva ore.**
 - ▶ **Reject acut – 10-30 de zile**
 - ▶ **Reject cronic sau întârziat – luni și chiar ani.**

Mutații în genele HLA și incidența diferitor boli somatice

HLA-MHC I (A, B, C)

HLA-B27 – o variantă a genei HLA-B (8% în populație)

HLA-B27 – 26 de alele ce codifică 24 de subfamilii de proteine

HLA-B2701 – HLA-B2725

Gena HLA-B27 este asociată cu incidența înaltă a bolilor reumatice, cum ar fi:

- ◆ Spondiloartrita anchilozantă (bărbați > femei = 8:1) **HLA-B27>80%**
- ◆ Artrita psoriazică
- ◆ Artrita reactivă

Pentru aceste maladii HLA-B27 este un marker diagnostic notabil!

N.B. gena HLA-B27 nu se întâlnește în rândul japonezilor, astfel că la această etnică sunt de uz alți markeri.

HLA-B27

Gena HLA B27 este asociată de asemenea cu uveită (>70%) și cu colita Crohn.

Pe plan patogenetic:

Teoria plauzibilă:

Gena schimbă structura microbiomului intestinal (trilioane de bacterii, virusuri, ciuperci, etc.). Acesta controlează sistemul imunitar, iar HLA-B27 poate perturba nativitatea lui funcțională.

Pacienții cu SA (spondiloartrită anchilozantă) au un microbiom mai puțin divers, cu bacterii mai dăunătoare și o barieră intestinală care poate permite toxinelor și microbilor să translocheze bariera intestinală, determinând un răspuns inflamator.

Dovadă: microbii care ar trebui să fie găsiți numai în intestin apar uneori în articulațiile pacienților cu SA.

HLA-B27

Pe plan patogenetic:

Teoria plauzibilă – ipoteza peptidei artritogenice:

Atunci când HLA-B27 formează o legătură cu o peptidă dintr-o sursă microbială, declanșează un răspuns al celulelor T-CD8 către o **autopeptidă cu o structură similară cu peptida microbială.**

Dovezi pentru acest mecanism au apărut la pacienții care dezvoltă artrită reactivă după infecții cu salmonella sau chlamydia, care declanșează un răspuns specific al celulelor T HLA-B27 CD8.

IL-23 este elevată la pacienții cu HLA-B27, această citokină fiind implicată în răspunsul imun-inflamator.

HLA-B27

Pe plan patogenetic:

Teoria plauzibilă – ipoteza mimicrii moleculare:

Structural molecula HLA-B27 se impune prin secvențe comune de aminoacizi cu diferite bacterii.

Astfel, anticorpii formați pot reacționa nu numai cu epitopul antigenului microbial, dar și cu molecula HLA-B27 expresată pe celulele somatice.

HLA-B27

Pe plan patogenetic:

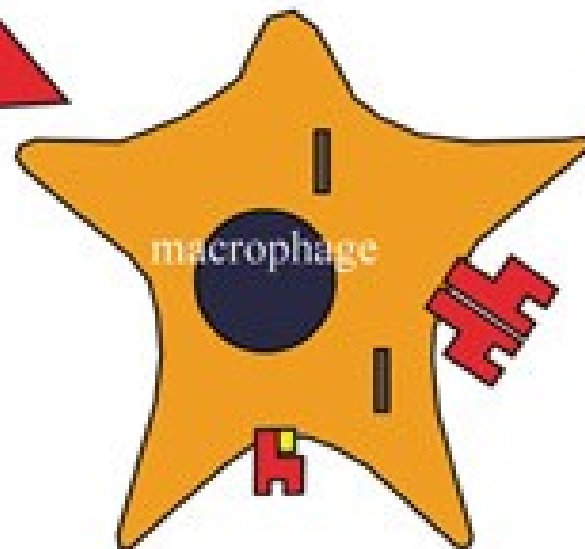
Teoria plauzibilă – ipoteza receptorului poartă:

Molecula HLA-B27 este utilizată de microorganismele, care o recunosc, drept poartă de intrare în celulă.

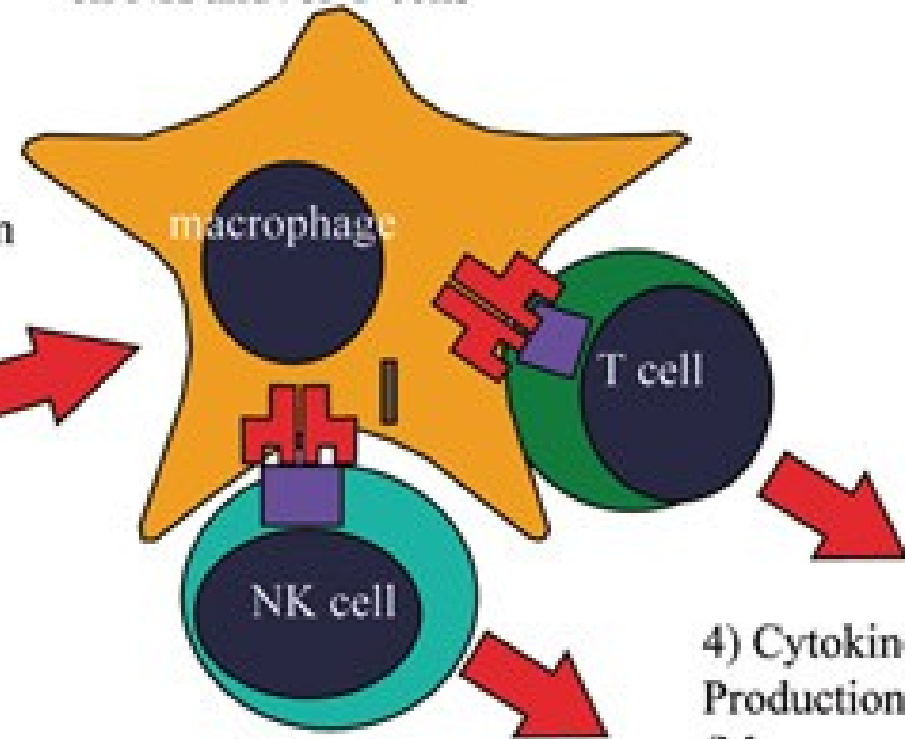
1) Infection of Monocyte/ macrophage with triggering bacteria



2) HC-B27 homodimer expression



3) Interaction of HC B27 with receptors on NK and /or T cells



4) Cytokine Production /Memory or effector function

Key  bacterium

 HLA-B27

 HC-B27 (homodimer)

 NK receptor

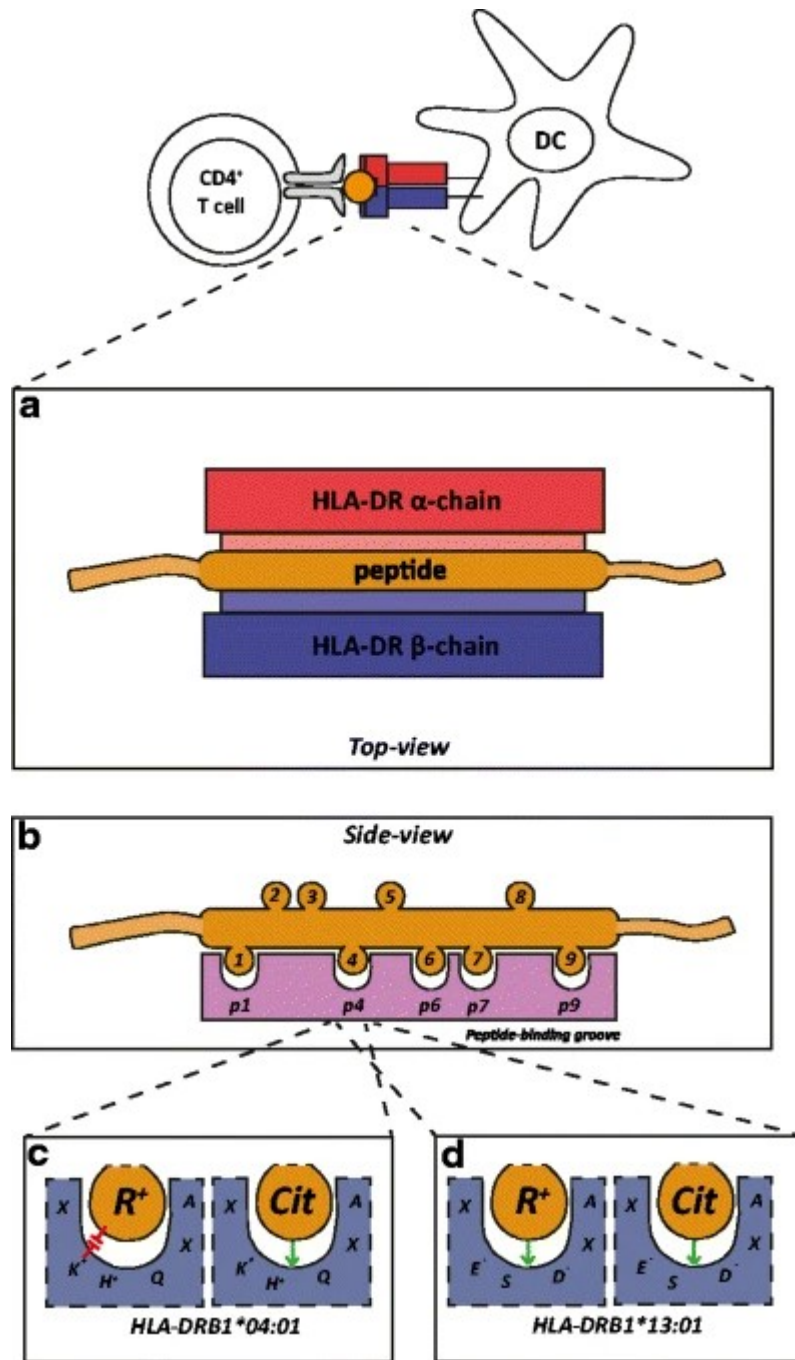
Arthritis Research

Mutații în genele HLA și incidența diferitor boli somatice

HLA-MHC II (DR, DP, DQ)

Polimorfismul genetic al MHC II este > comparativ cu MHC I

Prezența variantei MHC II-DRB1 se asociază cu artrita reumatoidă.



În cazul HLA-DRB1 MCH II prezintă limfocitelor T-CD4 antigenul proteinelor cu conținut mare de citrulină (aminoacid obținut din arginină sau ornitină) din lichidul sinovial.

Drept urmare se răspunsul inflamator se intensifică.