

Dermatite da contatto

La dermatite allergica da contatto è una comune patologia della pelle causata dalla risposta di ipersensibilità ritardata diretta contro antigeni che entrano in contatto con la pelle.

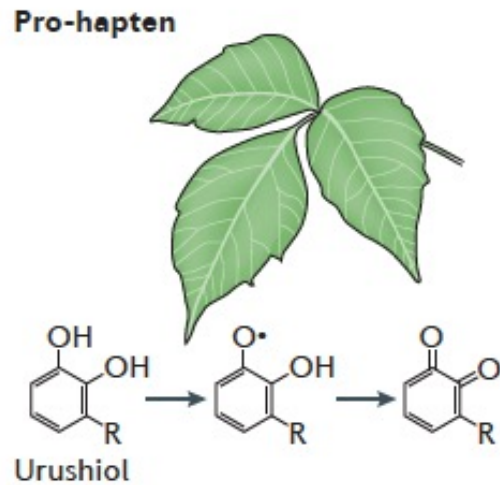
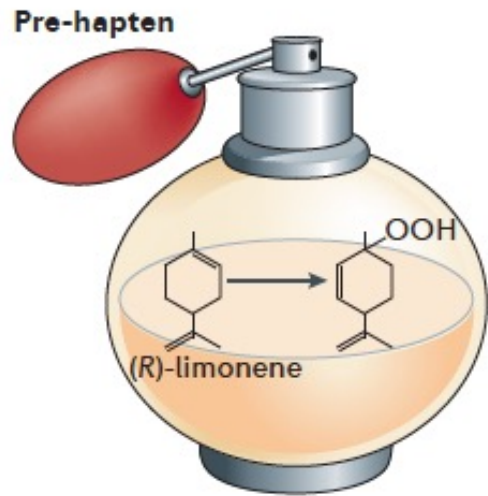


Dermatitis on arm

La dermatite allergica da contatto è caratterizzata da una reazione infiammatoria (dermatite) con un intenso eritema, edema e vesciche.

Fra le malattie professionali è la patologia della pelle più frequente (20%) ed è responsabile della perdita di 4 milioni di giorni di lavoro ed ha un costo di 400 milioni di dollari all'anno.

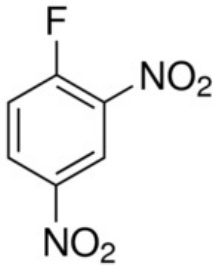
La maggior parte dei composti che causano dermatite da contatto con una rilevanza clinica sono piccole molecole con un $PM < 500$ Dalton chimicamente reattive. Queste molecole reagiscono con proteine autologhe per generare neo-antigeni (haptens).



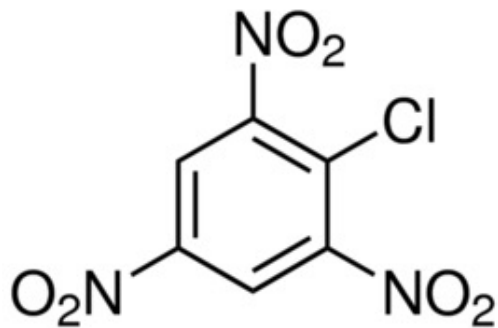
Gli allergeni da contatto sono comunemente presenti nei cosmetici, nella gioielleria, nei prodotti per l'igiene personale, ma anche nelle piante e nell'ambiente. Possono essere composti inorganici come il Nickel o organici come alcuni coloranti o fragranze.

Caratteristiche degli apteni

sensibilizzanti utilizzati nel modello animale



DNFB



TNCB

sensibilizzanti nell'uomo

Nickel

Cromo

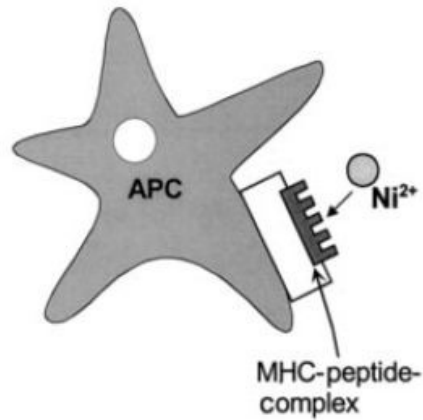
limonene



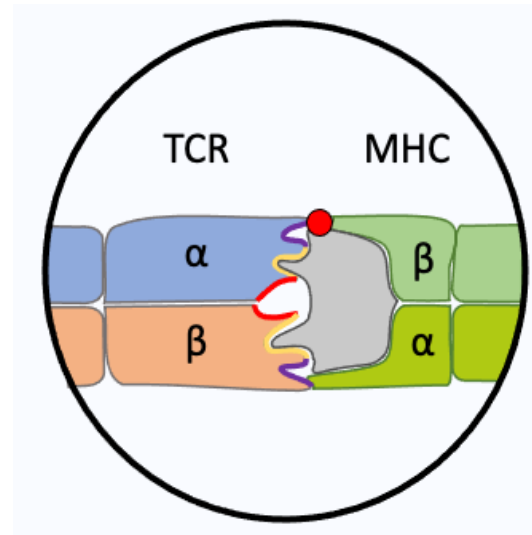
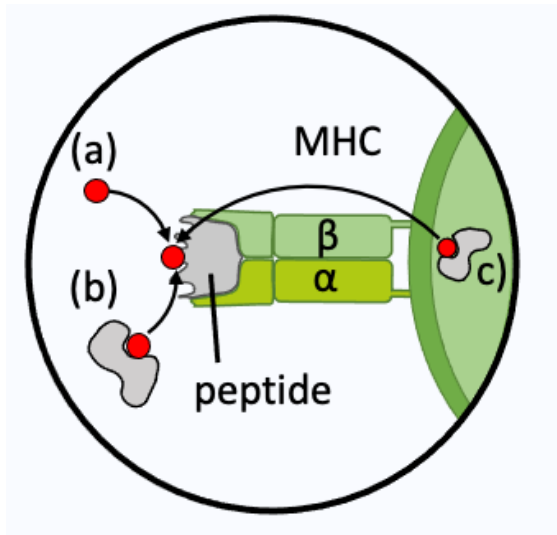
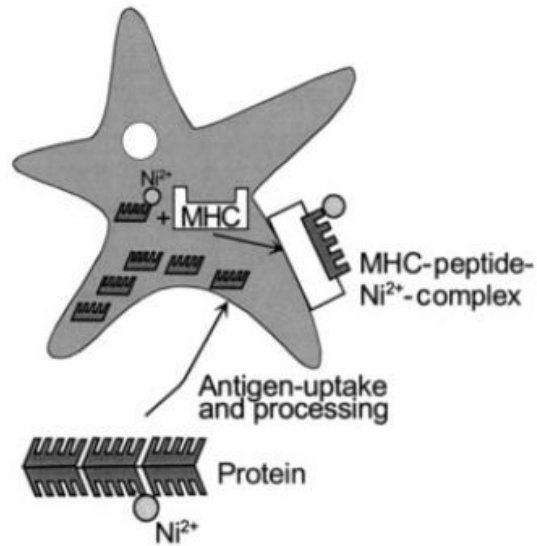
Gli apteni sono piccoli composti in grado di penetrare nella pelle e di reagire con proteine self sia attraverso modificazioni covalenti che non.

Generazione di neo antigeni

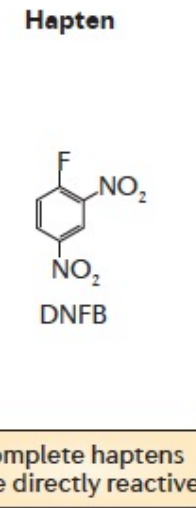
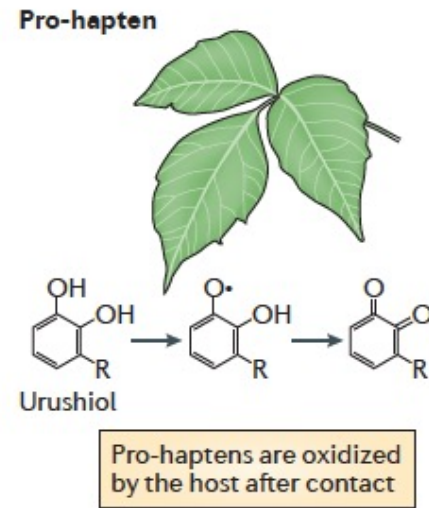
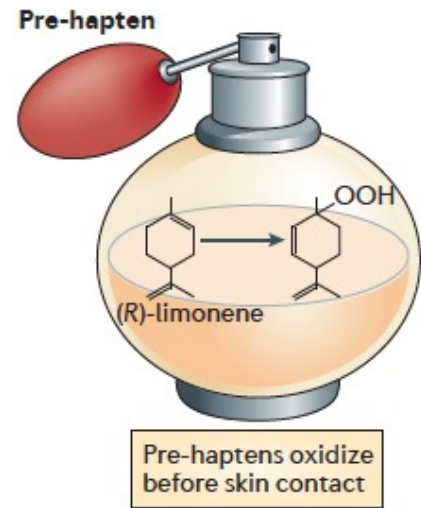
A Processing independent



B Processing dependent



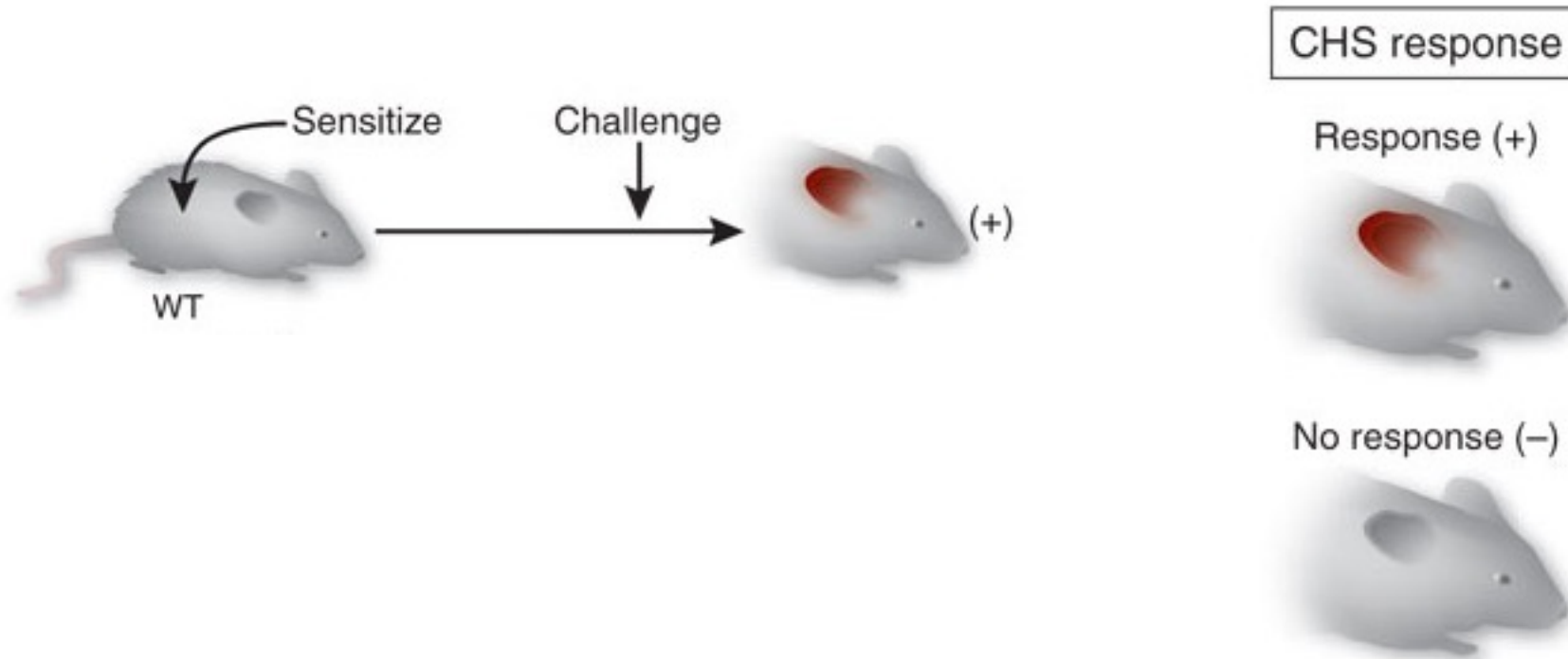
La maggior parte dei sensibilizzanti da contatto sono piccole molecole che da sole non sono immunogeniche. Nel processo di aptenizzazione i sensibilizzanti reagiscono con proteine cellulari dando origine a antigeni in grado di attivare linfociti T. Le molecole cellulari che formano legami con gli apteni possono essere le molecole MHC o proteine cellulari che devono essere processate.



Gli apteni sono composti in grado di formare legami con proteine dell'ospite. I pro-apteni non sono chimicamente reattivi ma devono essere convertiti da enzimi dell'ospite per diventare chimicamente reattivi (citocromo P450, alcol deidrogenasi). I pre-apteni sono trasformati in apteni attraverso una semplice trasformazione chimica (es: ossidazione dell'aria).

Contact hypersensitivity

L'ipersensibilità da contatto è un sistema sperimentale utilizzato per studiare la dermatite allergica da contatto umana. Questo modello utilizza i topi e consiste nell'applicazione sull'addome di apteni che sono composti lipofilici (es: dinitrofluorobenzene) in solventi organici. Dopo 5-7 giorni lo stesso composto viene applicato sull'orecchio o sulla zampa dell'animale. Il rigonfiamento che si osserva è indice della risposta effettrice generata.

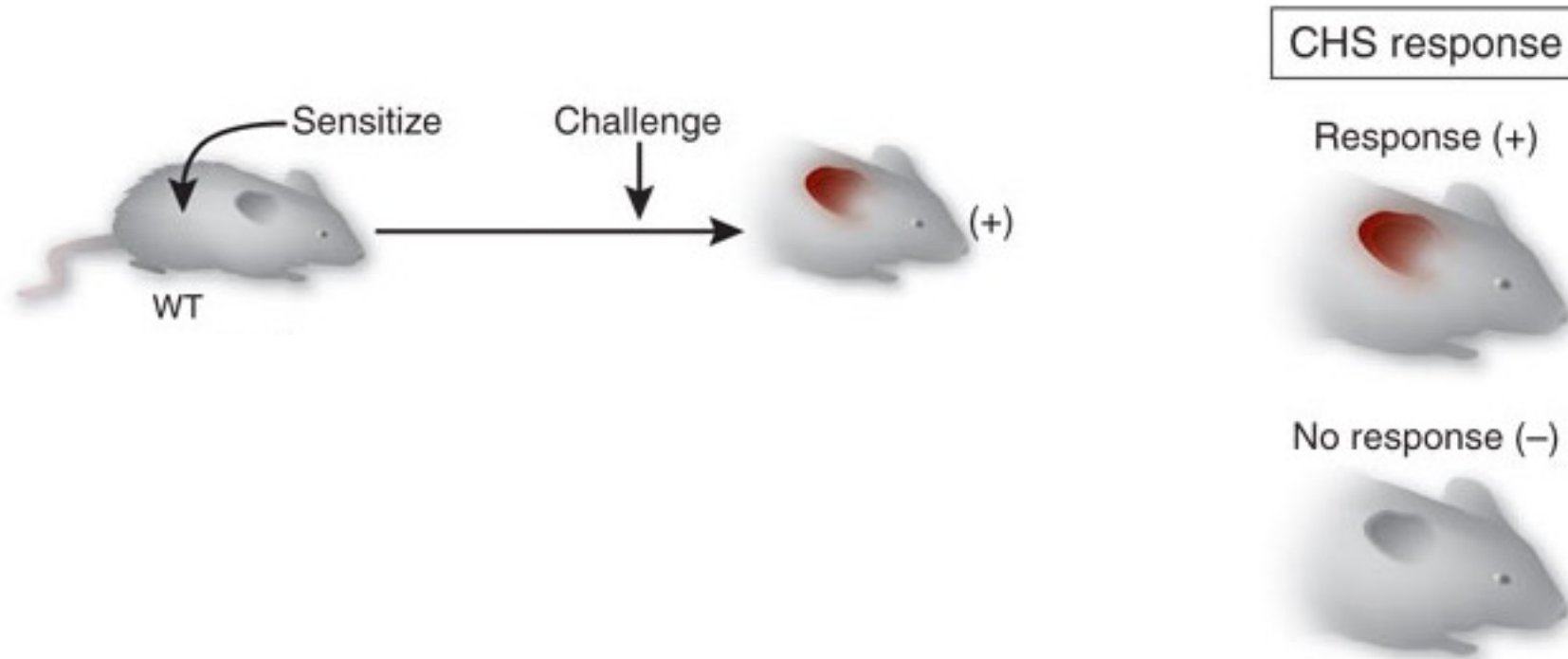


Allergen	Allergic response	Mechanism(s) of recognition	Comment
Dinitrofluorobenzene (DNFB), trinitrochlorobenzene (TNCB)	Contact hypersensitivity in mice	Induce hyaluronic acid degradation products that activate TLR2 and TLR4, and induce ATP release that leads to inflammasome activation ^{20,29}	Commonly used experimental haptens

Contact hypersensitivity

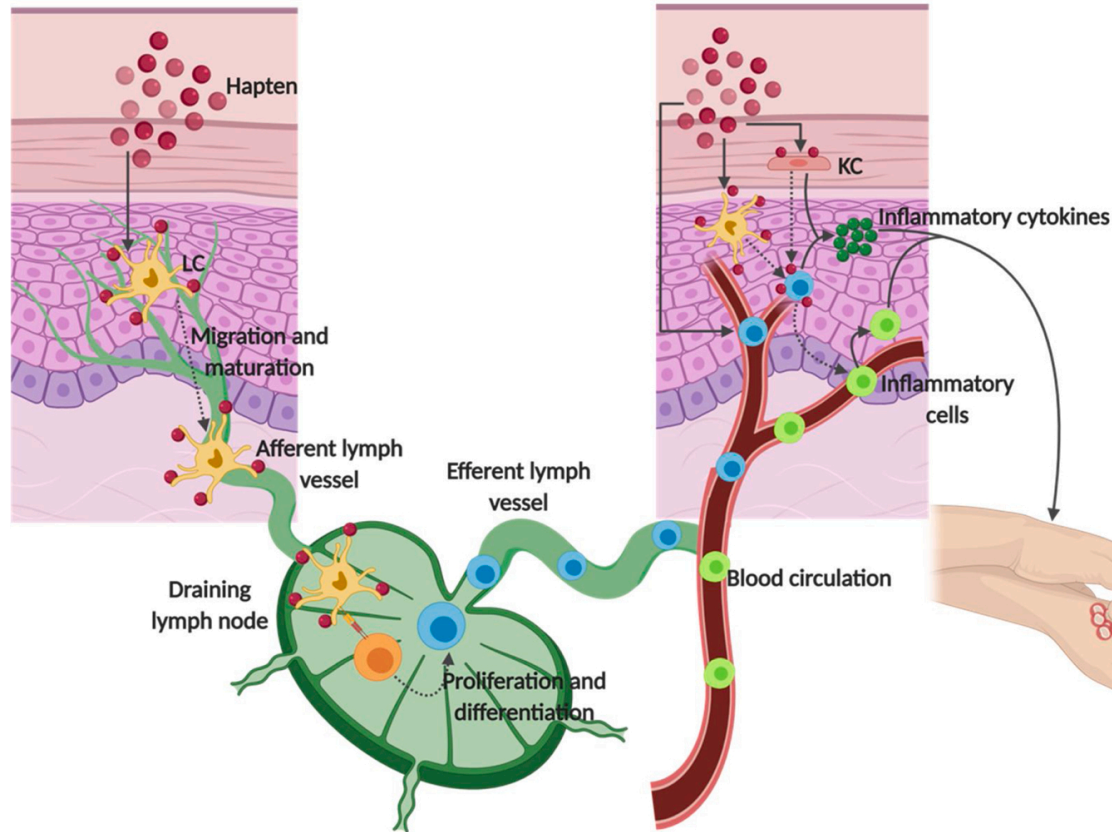
Nell'uomo la dermatite allergica da contatto si sviluppa dopo ripetute esposizioni al composto sensibilizzante. Nel modello animale sono applicati composti lipofilici per 1-2 giorni e a distanza di 5 giorni viene ri-applicato il composto.

L'ipersensibilità da contatto è considerato un esempio di risposta di ipersensibilità di tipo IV e rappresenta un modello di studio appropriato di dermatite allergica da contatto.



Allergen	Allergic response	Mechanism(s) of recognition	Comment
Dinitrofluorobenzene (DNFB), trinitrochlorobenzene (TNCB)	Contact hypersensitivity in mice	Induce hyaluronic acid degradation products that activate TLR2 and TLR4, and induce ATP release that leads to inflammasome activation ^{20,29}	Commonly used experimental haptens

Fasi che caratterizzano lo sviluppo della dermatite allergica da contatto: i) fase di sensibilizzazione e ii) fase effettrice



Fase di sensibilizzazione (induzione, fase afferente):

in questa fase avviene il riconoscimento del complesso aptene-proteina autologa da parte del sistema immune dell'individuo e questa fase determina la generazione di linfociti T CD4+ e T CD8+ specifici per il complesso aptene-proteina nei linfonodi.

Fase effettrice (fase efferente) in questa fase i linfociti T specifici per il complesso aptene-proteina autologa migrano nella pelle inducendo la morte dei cheratinociti e promuovendo il processo infiammatorio.

Fase di sensibilizzazione

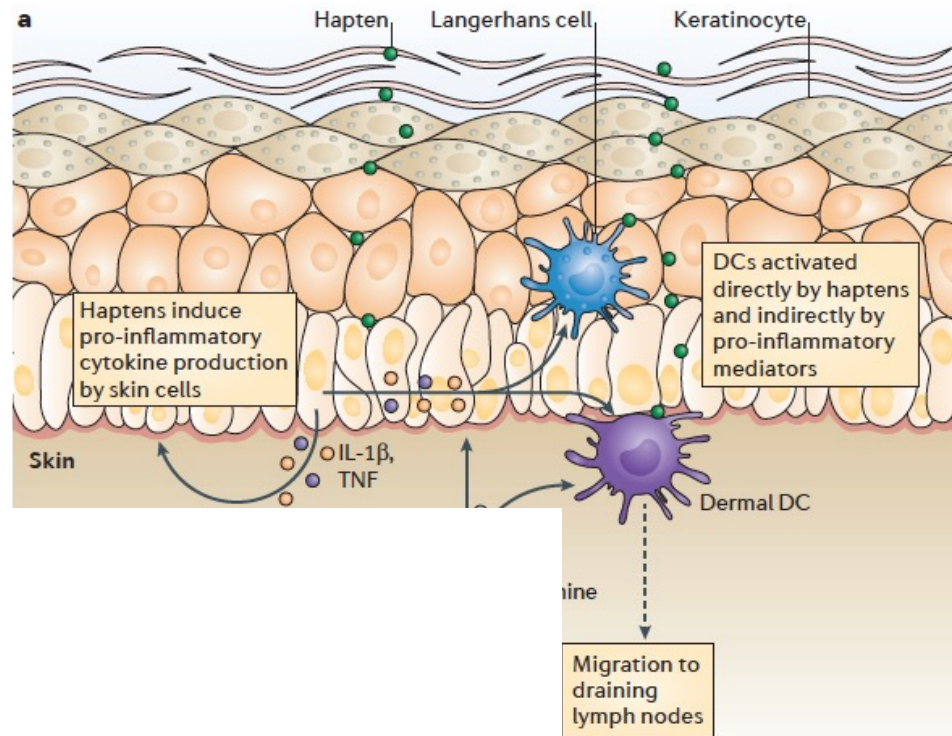
Questa fase ha luogo al primo contatto dell'aptene con la pelle.

La capacità dell'aptene di indurre sensibilizzazione dipende da due caratteristiche:

i) capacità di attivare direttamente le cellule dendritiche o di attivare le cellule della pelle inducendole a secernere citochine pro-infiammatorie in grado di attivare le cellule dendritiche.

ii) capacità di generare nuovi antigeni interagendo con molecole autologhe.

gli apteni devono attraversare lo strato corneo della pelle per poter reagire con le cellule dell'immunità innata e con le proteine

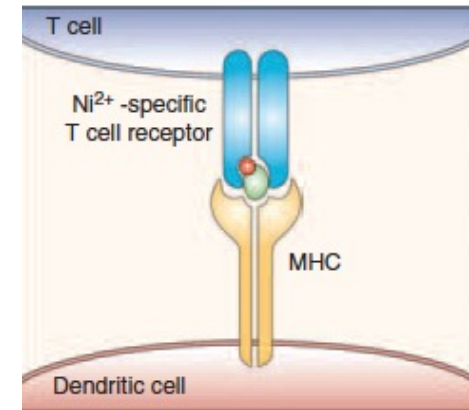
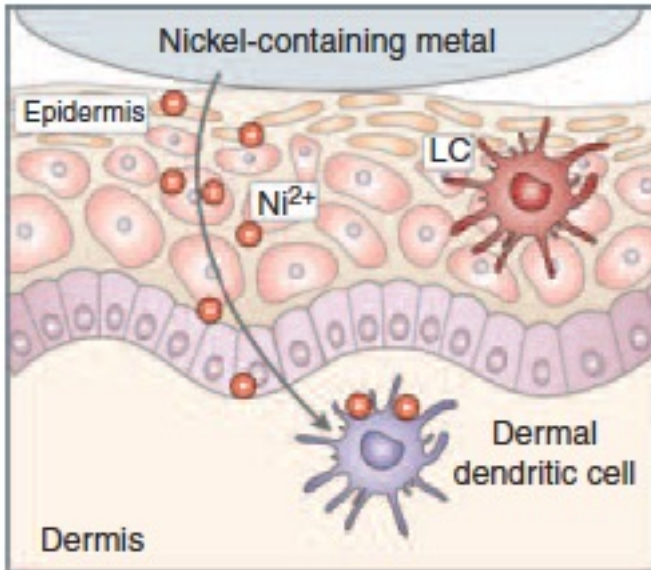


Box 2 | Essential steps for the induction of allergic contact dermatitis

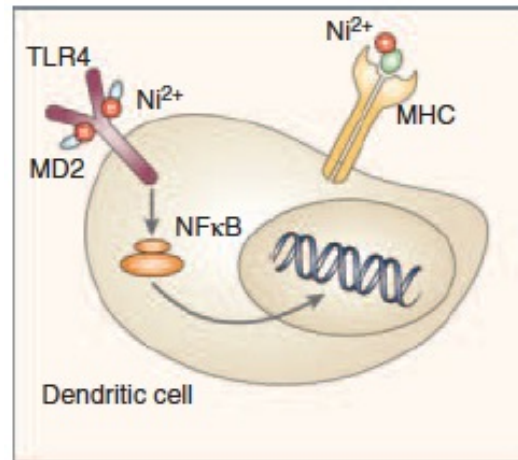
- Percutaneous penetration of the hapten
- Haptenization of self proteins
- Epidermal and dermal inflammation
- Dendritic cell activation and migration from the skin to local lymph nodes

Fase di sensibilizzazione

Nella fase di sensibilizzazione l'aptene penetra nella pelle.



L'aptene reagisce con le molecole MHC o con altre proteine dell'individuo modificando il "self" in "non self"



L'aptene attiva le cellule dendritiche inducendone la maturazione condizione necessaria affinché possano essere attivati i linfociti T specifici per i complessi proteina-aptene.

Attivazione delle cellule presentanti l'antigene da parte del Nickel

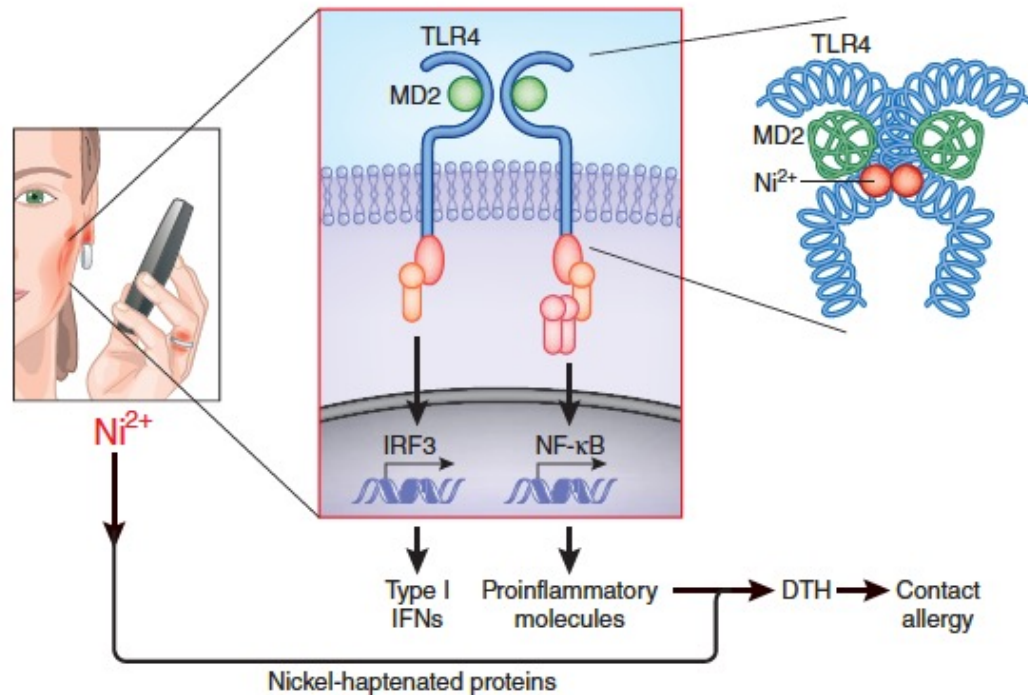
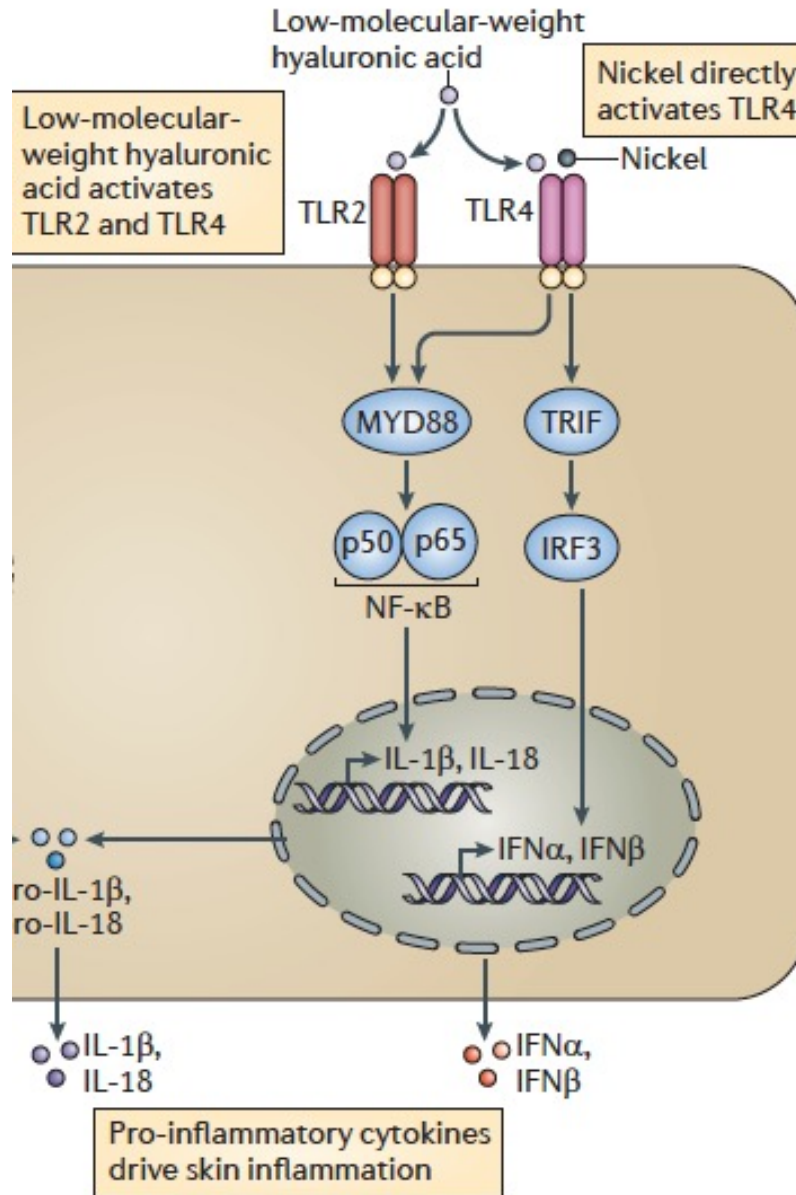


Figure 1 Contact allergy, shown as erythema in this figure, is commonly induced by nickel ions present in nickel-containing jewelry such as rings and earrings, as well as in nickel-containing cellular telephones. Nickel ion (Ni^{2+}) is shown to bind directly to TLR4, particularly at histidine residues located in the region of interaction where TLR4-MD2 molecules form homodimers with one another. This binding is sufficient for activation of TLR4 (in the absence of LPS) and the subsequent transcription of IRF3 and NF- κ B. The later production of type I interferons (IFN) and proinflammatory molecules provides a necessary and cooperative signal that synergizes with delayed-type hypersensitivity (DTH) responses triggered by nickel-haptenated proteins, leading to contact allergy.

Il Nickel è un potente attivatore delle cellule dendritiche. Nella fase di sensibilizzazione l'interazione Nickel-TLR4 serve ad attivare, far maturare e a mobilitare le DC che andranno nei linfonodi dove presenteranno gli antigeni modificati dal Ni^{2+} ai linfociti T. I Toll like receptor sono una famiglia di recettori espressi dalle cellule dell'immunità innata (epiteliali, DC monociti, macrofagi, neutrofili) che riconoscono i pathogen associated molecular patterns (PAMPs). La stimolazione dei TLR induce nella cellula dendritica la secrezione di citochine proinfiammatorie, l'espressione del CCR7, e aumenta l'espressione dei ligandi del CD28 attraverso l'attivazione del fattore trascrizionale NF- κ B.

Gli apteni attivano i Toll like receptors

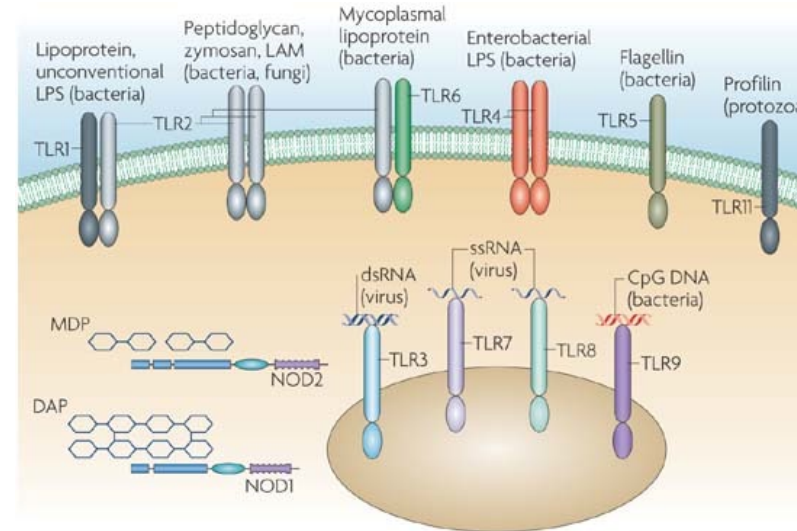
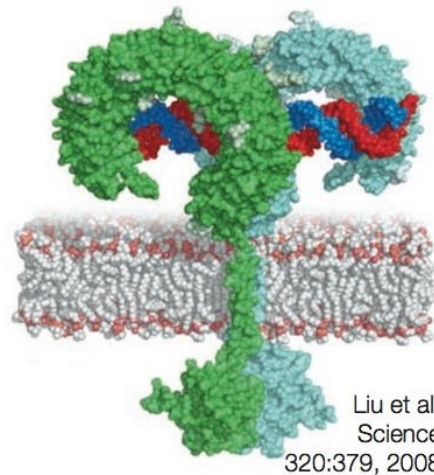


Non tutti i composti che causano dermatite da contatto attivano direttamente i TLR. Nel modello murino è stato dimostrato che in assenza di TLR2 e TLR4 gli animali non sono sensibilizzati e non sviluppano la reazione al TNCB. I TLR2 e TLR4 riconoscono derivati a basso peso molecolare dell'acido ialuronico che sono formati in seguito alla produzione di specie reattive dell'ossigeno indotte dall'aptene sulle cellule della pelle.

Struttura e localizzazione dei TLR

I toll like receptors sono glicoproteine integrali di membrana contenenti nella regione extracellulare ripetizioni di sequenze ricche in leucina definite Leucin Rich Domain (LRC).

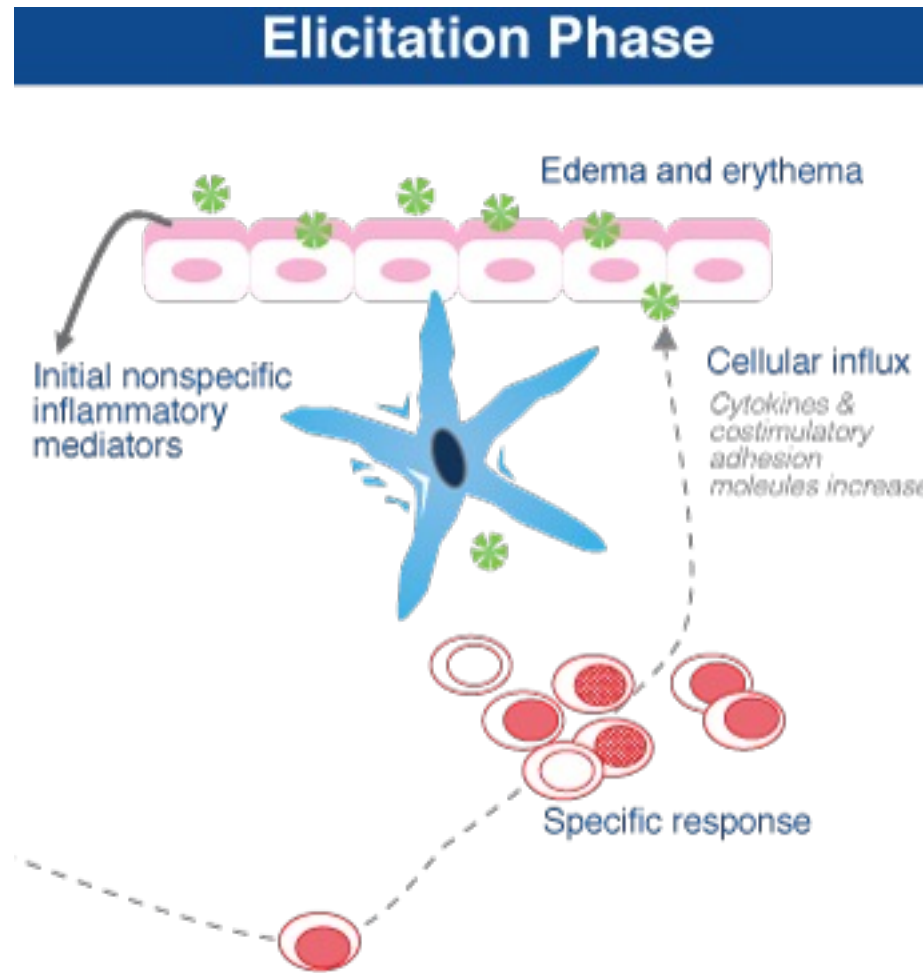
La regione intracitoplasmatica contiene un dominio responsabile dell'attivazione cellulare definito TIR (Toll/IL-1 receptor homology domain).



In base alla localizzazione i TLRs possono essere distinti in TLRs di membrana e TLRs presenti nelle vescicole intracitoplasmatiche quali RE, endosomi e lisosomi.

Il TLR4 è stato il primo TLR descritto e si lega al LPS una componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi. **TLR1-10** nell'uomo

Fase effettrice

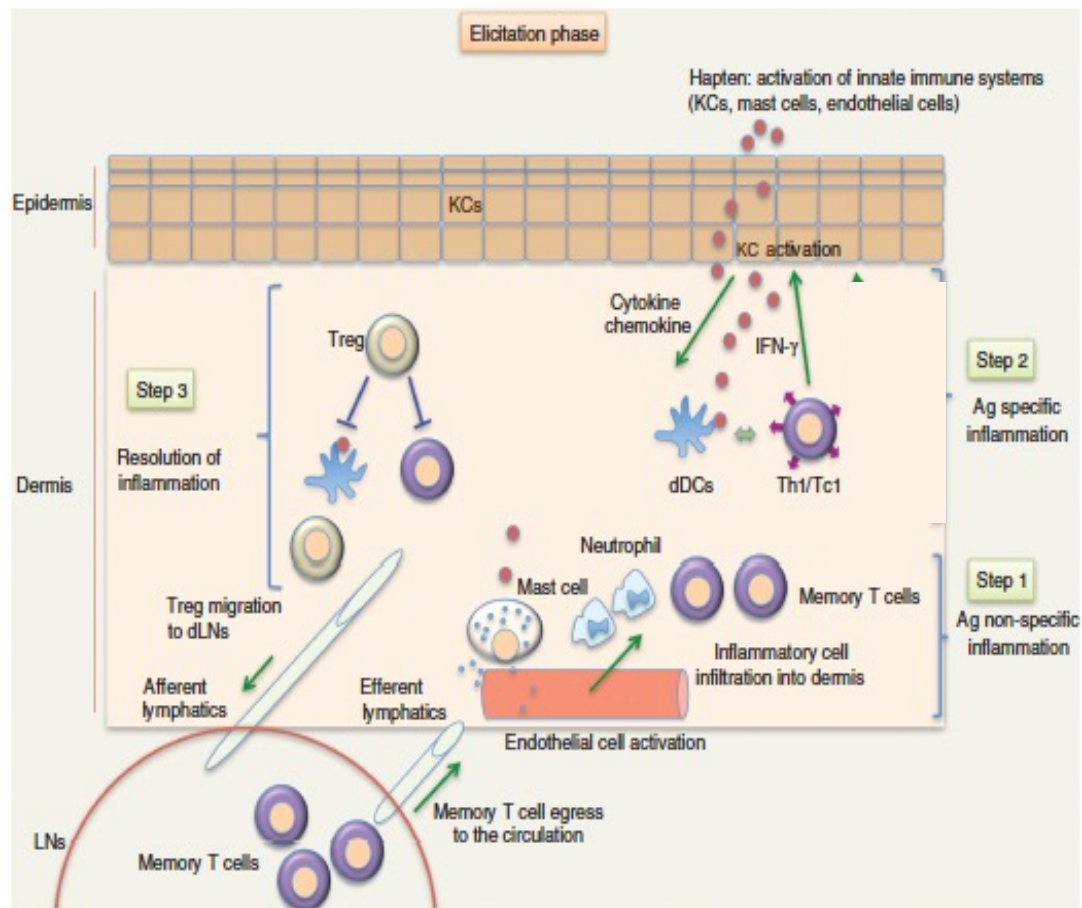


Il danno tissutale nella dermatite allergica da contatto o ipersensibilità da contatto è tipicamente mediato dai linfociti T CD8+.

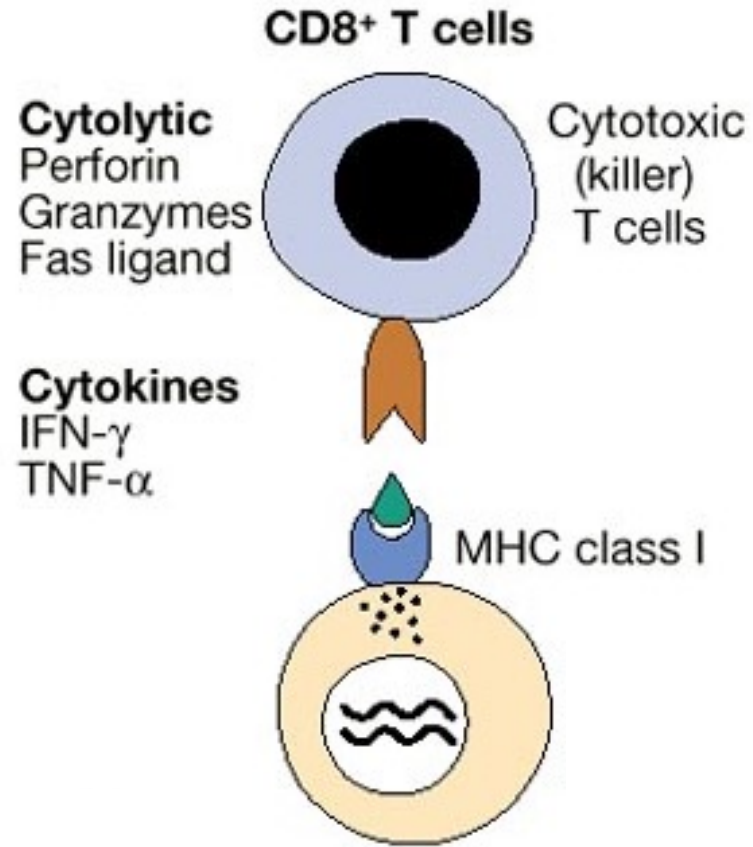
Nel modello murino è stato dimostrato che:

- i) i topi KO per le molecole MHC di classe I non sviluppano ipersensibilità da contatto
- ii) i topi deficienti nelle molecole MHC di classe II sviluppano ipersensibilità da contatto in modo più pronunciato.

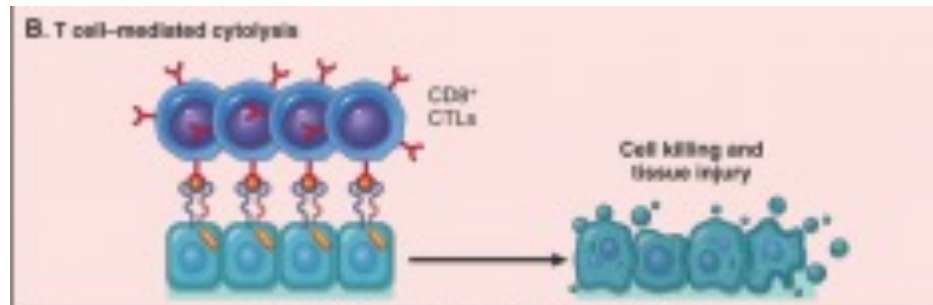
L'infiammazione nella fase effettrice



Il processo infiammatorio all'inizio della fase effettrice è mediato dall'azione dell'aptene sulle cellule dell'immunità innata in particolare sui cheratinociti, i neutrofili e i mastociti. Tali cellule rilasciano citochine quali il TNF- α e l'IL-1 β che agiscono sulle cellule endoteliali inducendo l'espressione di molecole d'adesione come ICAM e le P/E selettine. Le modificazioni dell'endotelio guidano i linfociti T circolanti e specifici per i neo-antigeni a trasmigrare nel tessuto.



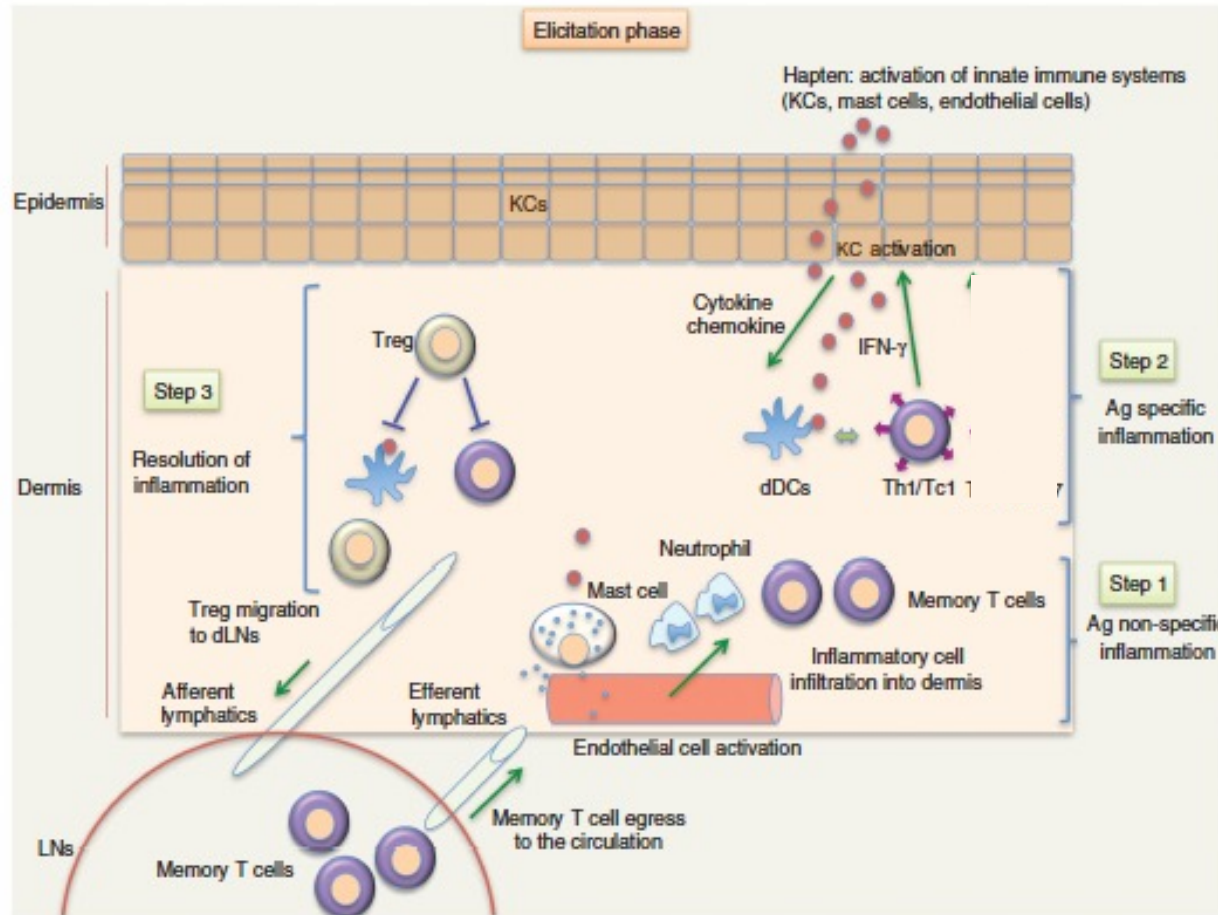
Keratinocytes



I linfociti T CD8⁺ mediano il danno tissutale nella ipersensibilità da contatto mediante la distruzione dei cheratinociti attraverso l'interazione FAS-FASL.

Inoltre i linfociti T CD8⁺ contribuiscono insieme ai linfociti T CD4⁺ alla produzione di citochine quali TNF- α , IFN- γ .

L'IFN- γ è un attivatore dei cheratinociti nei quali induce l'espressione delle molecole HLA di classe II, molecole di adesione ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie.



In seguito alla migrazione dei linfociti T nel tessuto, ha inizio l'infiammazione mediata dai linfociti T. In particolare i linfociti che infiltrano il tessuto in seguito all'interazione con le cellule presentanti l'antigene secernono IFN- γ stimolando i cheratinociti a produrre chemochine che richiamano altri linfociti T. Anche i linfociti T regolatori infiltrano i siti infiammati. I Treg sopprimono la risposta infiammatoria nel modello murino attraverso la produzione di IL-10 e attraverso la generazione di adenosina che sopprime l'attivazione dei leucociti.

Dermatite da contatto indotta dal Nickel

La dermatite da contatto è una malattia infiammatoria della pelle caratterizzata da lesioni eczematose. Il Nickel rappresenta il più comune allergene da contatto con più del 10% di individui positivi allo skin test. Il Nickel induce una dermatite da contatto causata da una reazione di ipersensibilità ritardata. Nelle reazioni di ipersensibilità da contatto causate da composti chimici applicati alla pelle, il danno tissutale è mediato dall'azione litica dei linfociti T CD8+ e dalla amplificazione del processo infiammatorio attraverso la produzione di IFN- γ e TNF- α da parte dei linfociti T CD4+ e CD8+.

Allergen	Allergic response	Mechanism(s) of recognition	Comment
Nickel	Allergic contact dermatitis in humans	Engages two histidine residues in human TLR4; does not bind to mouse TLR4 (REF. 32)	Most common contact allergen; barrier disruption increases the rate of sensitization ³⁶

Meccanismo di presentazione del Nickel

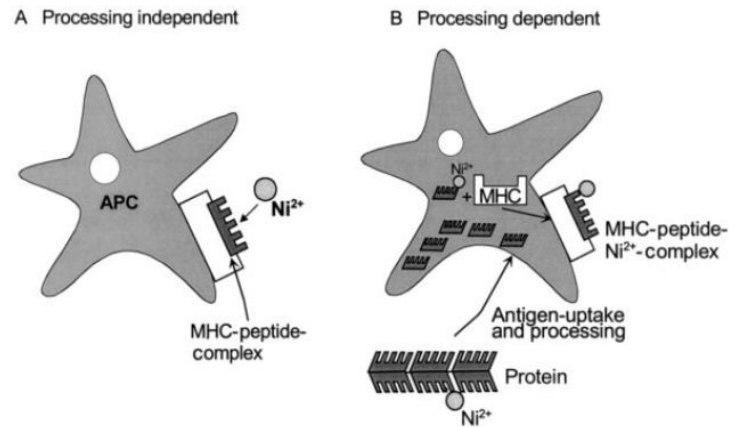
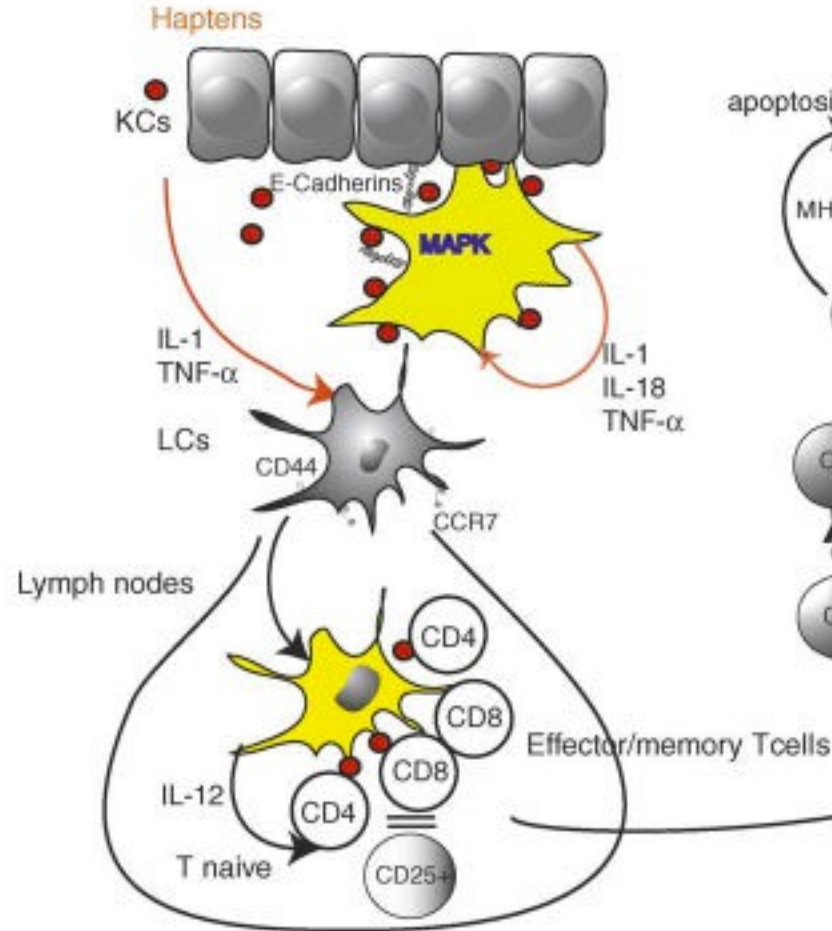


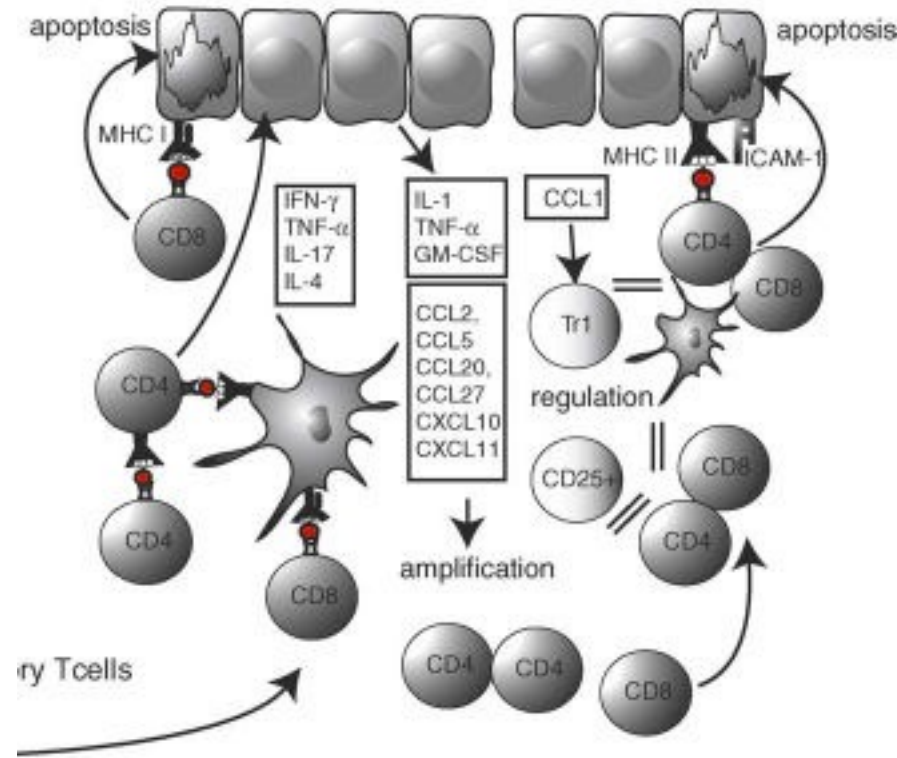
Figure 1. Mechanisms of metal ion (e.g., Ni^{2+}) presentation. Two pathways of metal ion presentation are outlined: A) To become a complete antigen, the metal ion binds directly to a MHC-bound peptide (processing-independent presentation). B) The metal ions form coordinative bonds to cysteine or histidine residues of soluble or membrane-bound proteins. The modified proteins are taken up by antigen-presenting cells (APC), and are processed and presented to T cells as metal-peptide complexes on MHC molecules.

Il nickel è un metallo ampiamente presente in natura che deve legarsi a proteine per diventare immunogenico. I meccanismi attraverso i quali l' Ni^{2+} viene presentato includono il legame dell' Ni^{2+} alla molecola MHC o il legame a proteine cellulari che sono processate e presentate in associazione alle molecole MHC.

Fase di sensibilizzazione



Le cellule DC della cute sono attivate dal nickel e migrano nei linfonodi dove attivano le cellule Th1 e i linfociti T CD8+.



I linfociti T CD8+ e Th1 specifici per i complessi Nickel proteina autologa migrano nella zona dove è penetrato il Nickel e specialmente i linfociti T CD8 causano la lisi dei cheratinociti che hanno legato il nickel. I linfociti T CD4+ e CD8+ attraverso la produzione di citochine attivano i cheratinociti e altre cellule dell'immunità innata che a loro volta attraverso la produzione di citochine sostengono il processo infiammatorio.

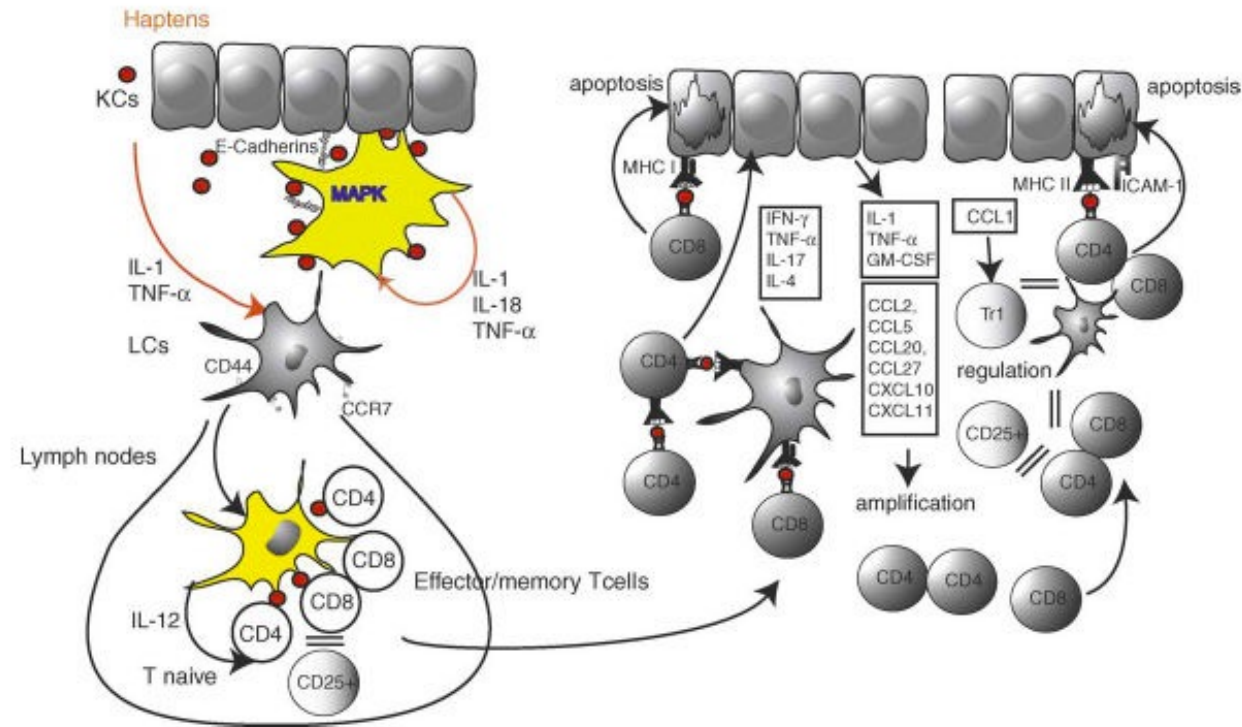


Fig. 1. Expression and regulation of allergic contact dermatitis to nickel. Nickel activates skin dendritic cells promoting their migration to regional lymph nodes, where T cell priming occurs. Memory/effector T cells, thanks to the expression of skin homing receptors, are rapidly recruited at the site of nickel challenge. Keratinocyte apoptosis is mostly due to the intervention of nickel-specific CD8⁺ T cells. Type 1 cytokines released by activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells activate keratinocytes and other resident cells, which in turn release cytokines and chemokines for the amplification of the inflammatory reaction. CCL1, produced by keratinocytes, dendritic cells and activated T cells is critical for the recruitment of regulatory T cell subsets. Tr1, through the release of IL-10 blocks the activation of T cells by impairing the antigen presenting function of dendritic cells. CD25⁺ T cells inhibit the activation of both effector and naive T cells through a cell-to-cell contact mechanism.

Nel modello murino è stato dimostrato che nelle reazioni allergiche da contatto il danno tissutale è mediato principalmente dalle cellule T CD8+ che sono in grado di lisare i cheratinociti che presentano il metallo in associazione alle molecole di classe I del MHC.

Anche nell'uomo un accumulo di cellule T CD8+ è stato dimostrato in reazioni di ipersensibilità da contatto. Le citochine Th1 rilasciate dai linfociti T CD4+ e CD8+ sono coinvolte nell'amplificazione del processo infiammatorio.

In particolare l'IFN- γ attiva i cheratinociti che a loro volta producono citochine e chemochine responsabili del reclutamento di linfociti T.

Malgrado il ripetuto contatto con il metallo la maggior parte degli individui non sviluppa risposte immuni clinicamente evidenti.

- Negli individui non allergici linfociti T CD4+ specifici per il metallo sono facilmente isolati.
- Linfociti T CD8+ sono rari negli individui non allergici.
- Circa il 20% delle cellule Nickel specifiche negli individui non allergici produce IL-10 che è in grado di bloccare la maturazione delle cellule dendritiche.
- Cellule T regolatorie CD4+ CD25+ potrebbero modulare la risposta al Nickel negli individui non allergici.

Patch test



Il patch test è una procedura diagnostica standardizzata necessaria per confermare la dermatite da contatto.

In questo test i potenziali sensibilizzanti sono applicati sulla schiena del paziente . Dopo 2 giorni il sito di applicazione di ciascun sensibilizzante viene valutato.

Un patch test positivo è indicato dalla presenza di dermatite che ricapitola la fase effettrice della dermatite da contatto.

Questo test permette di identificare il sensibilizzante.

Il trattamento della dermatite da contatto consiste nell'evitare il sensibilizzante. La dermatite viene trattata con corticosteroidi.

Immunologia dei trapianti

Con il termine trapianto ci si riferisce a interventi chirurgici che salvano la vita. Il trapianto viene utilizzato per correggere un deficit funzionale del ricevente.

Il trapianto è la procedura che prevede il prelievo di cellule, tessuti, organi da un individuo ed il reinserimento in un individuo solitamente diverso. Il trapianto è il trattamento più indicato per gravi disturbi di cuore, polmone, rene, fegato e del sistema ematopoietico. Il trapianto è di organo solido nel caso di cuore, polmone, rene, fegato, di tessuto nel caso di trapianto di midollo o di cellule emopoietiche.

Il soggetto che fornisce il tessuto da trapiantare rappresenta il donatore mentre quello che lo riceve è il ricevente.

Trapianto fra due individui geneticamente identici: trapianto singenico

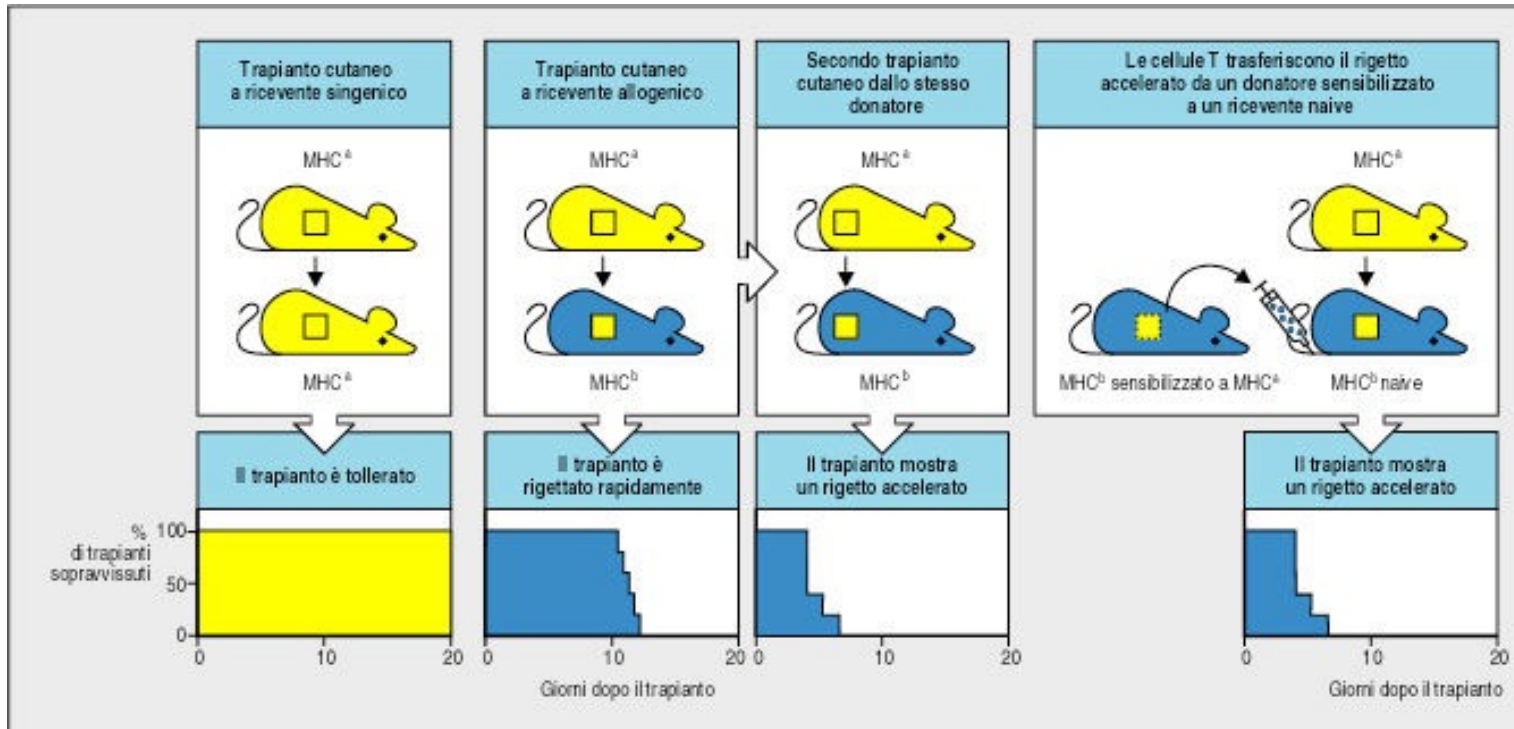
Trapianto fra due individui geneticamente diversi: trapianto allogenico

Trapianto fra due individui di diversa specie: trapianto xenogenico

Trapianto all'interno dello stesso individuo: trapianto autologo

Il trapianto tra individui geneticamente diversi induce il rigetto

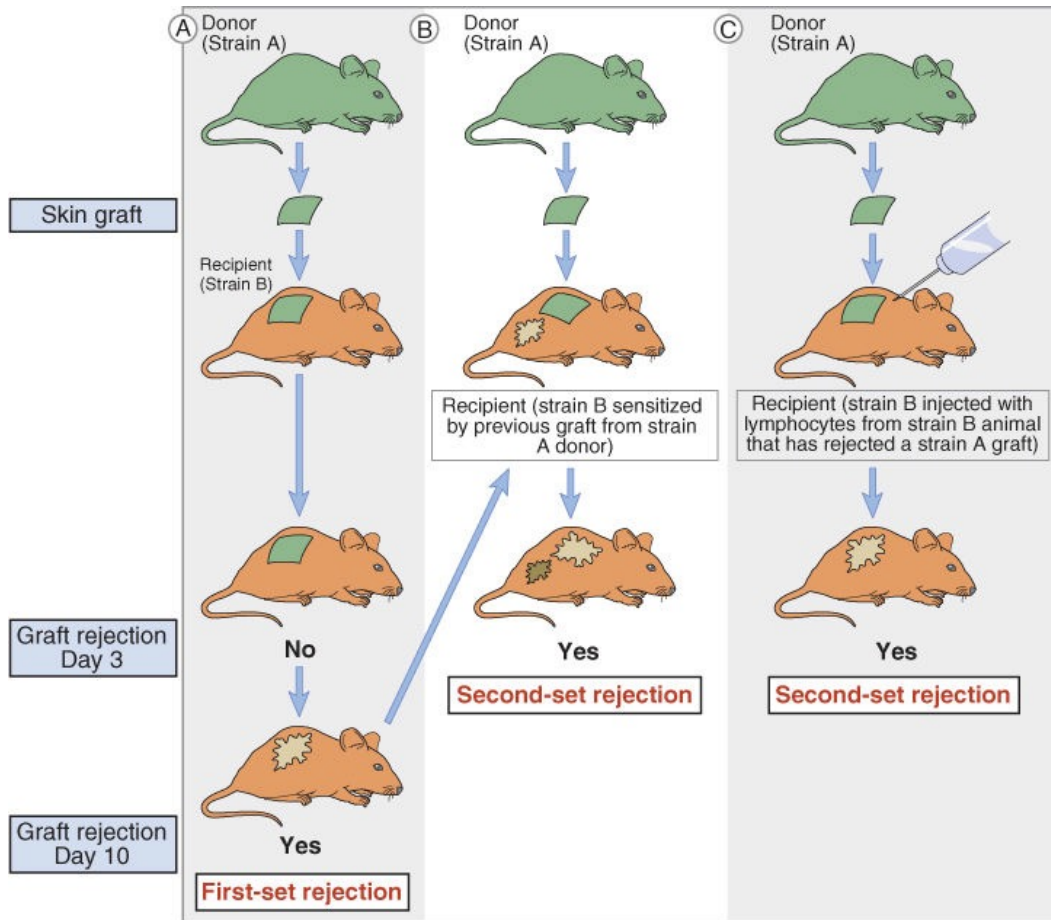
Il rigetto del trapianto rappresenta il principale ostacolo al successo dei trapianti. Questo problema si è presentato sin dai primi tentativi di sostituire la pelle di individui ustionati. Il primo a descrivere il fenomeno del rigetto del trapianto fu Earl C. Padgett nel 1932 che osservò che il trapianto di pelle da donatori casuali non sopravviveva. In un periodo di 1-2 settimane la pelle trapiantata andava incontro a necrosi con distacco e perdita dell'impianto cutaneo. Queste osservazioni spinsero i ricercatori a studiare i trapianti cutanei in modelli animali.



Topi imbred o singenici = topi con identiche sequenze nucleotidiche in ogni locus cromosomico.

Topi congenici= topi con identiche sequenze nucleotidiche in tutti i loci cromosomici tranne uno.

Il rigetto del trapianto presenta le caratteristiche tipiche delle risposte immuni.



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

Medawar studiando l'attecchimento di trapianti di pelle dimostra che mentre gli individui che erano stati sottoposti ad autotrapianto accettavano il tessuto, gli individui sottoposti ad allotrapianto lo rigettavano (1943).

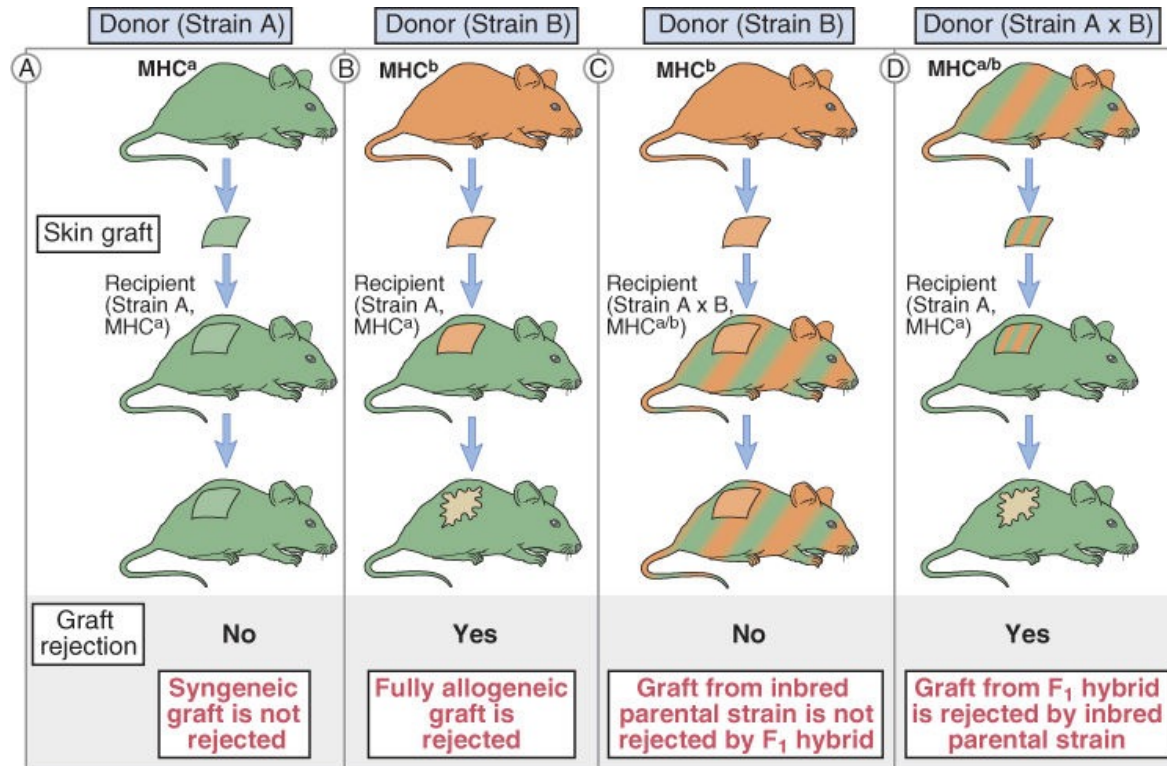
Esperimenti di trapianto di cute su topi di ceppo diverso dimostrano che il trapianto veniva rigettato in 7-10g. Rigetto primario

Un secondo trapianto dallo stesso donatore nello stesso ricevente viene rigettato nel giro di tre giorni. Rigetto secondario.

L'evidenza che il rigetto del trapianto è specifico e ha una memoria dimostra il coinvolgimento della risposta immunitaria adattativa in tale processo.

La capacità di montare un rigetto secondario contro il trapianto di cute può essere ottenuta trasferendo in un topo di ceppo B i linfociti T di un topo di ceppo B che ha già ricevuto un trapianto da un topo di ceppo A (Mitchison 1954).

Il riconoscimento delle cellule trapiantate è condizionato da geni polimorfi ereditati da entrambi i genitori ed espressi in modo codominante.

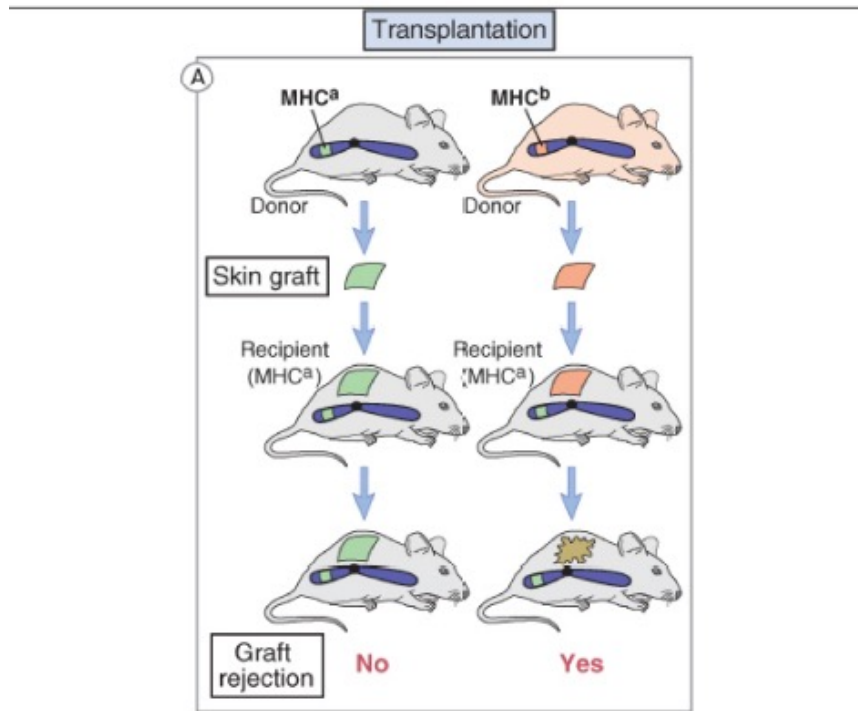


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Esperimenti di trapianto di cute fra ceppi di topi consanguinei e fra genitori e la prole di due diversi ceppi hanno dimostrato che:

- Organi trapiantati fra due animali identici non sono rigettati.
- Organi trapiantati fra due animali geneticamente diversi sono rigettati.
- La prole derivante dall'incrocio di due animali di ceppo diverso non rigetta trapianti provenienti da i due genitori.
- Le molecole responsabili della reazione di rigetto sono polimorfe e sono codominanti.

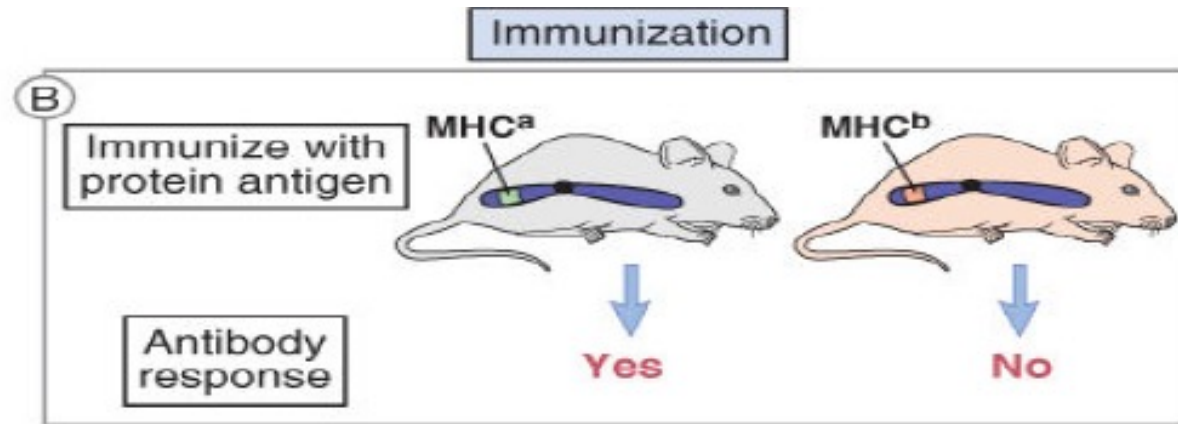
Identificazione del locus maggiore di Istocompatibilità come regione genica responsabile del rigetto del trapianto



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

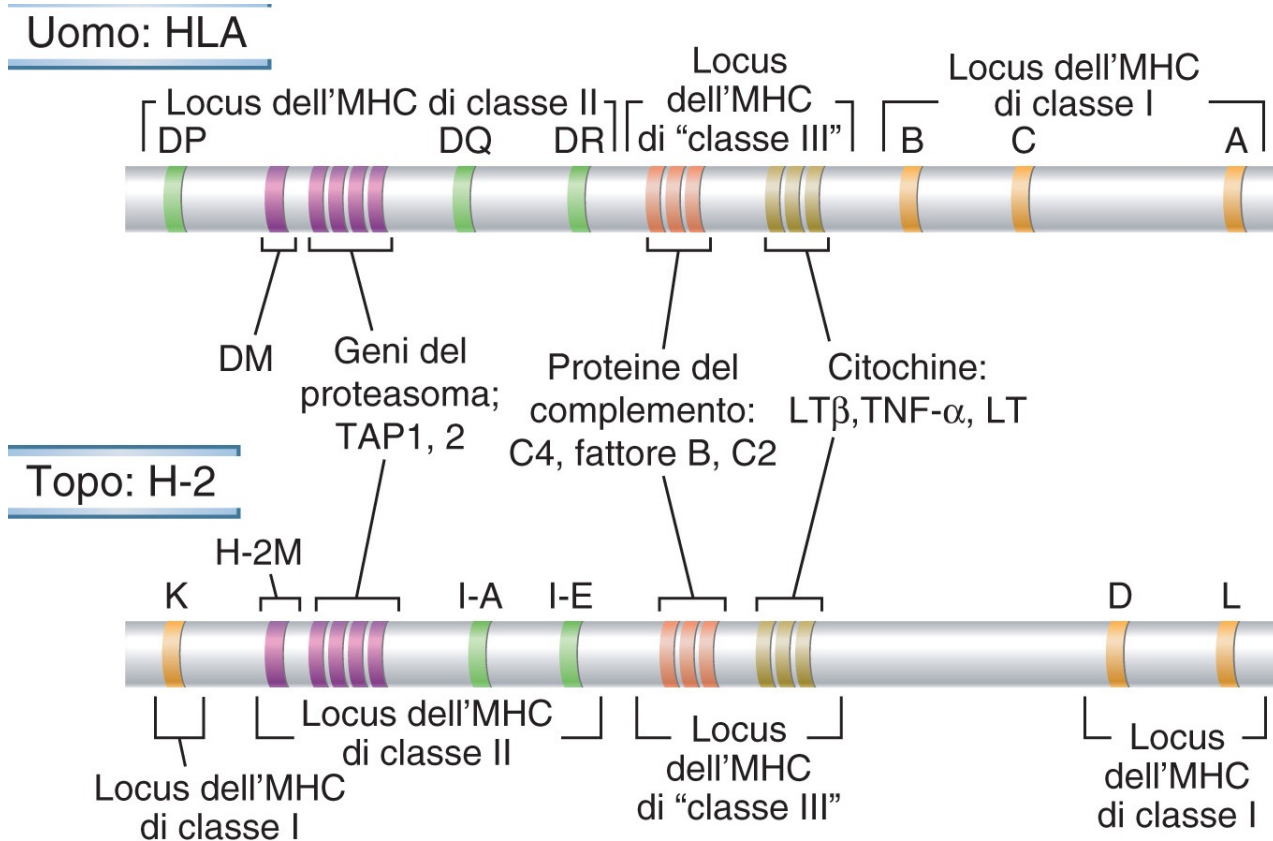
Generando ceppi congenici di topi che rigettavano i trapianti, Snell e collaboratori identificano il locus maggiore di istocompatibilità come il locus genetico responsabile del rigetto del trapianto (anni '50). La regione genetica che controllava il rigetto del trapianto e conteneva diversi geni venne definita Major Histocompatibility complex (MHC).

I geni del maggior Complesso di Istocompatibilità sono fondamentali in tutte le risposte immunitarie



B. Benacerraf e H McDavitt studiando la risposta anticorpale di ceppi di topi congenici identifica i geni della risposta immunitaria e li mappa nell'MHC (anni '70).

Mappa dei loci dell'MHC

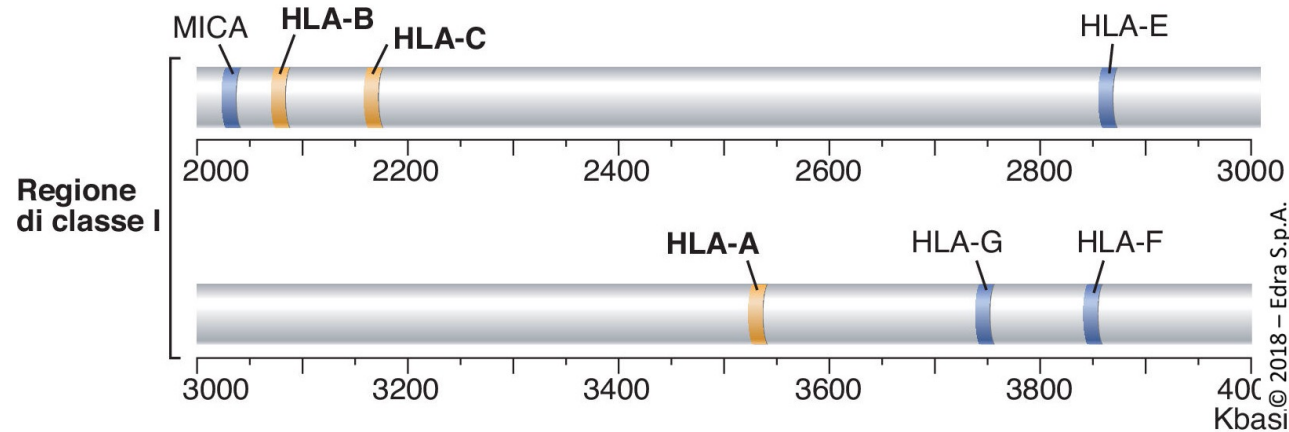


Il locus MHC presenta due tipi di geni polimorfi (classe I e classe II). Le molecole MHC di classe I e II sono strutturalmente distinte e entrambe sono coinvolte nella presentazione dell'antigene. Le molecole MHC di classe I e II presentano gli antigeni ai linfociti T $CD8+$ e $CD4+$ rispettivamente.

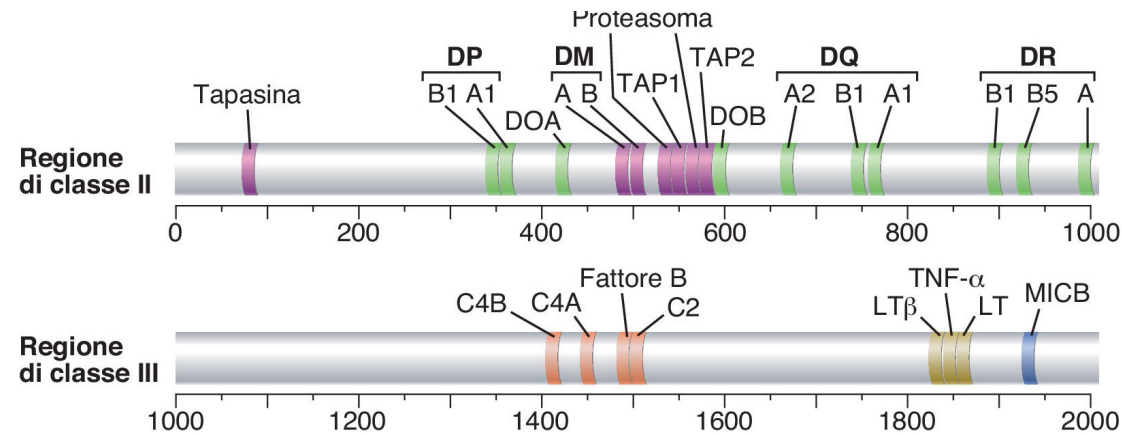
Molecole MHC di classe I

I geni MHC di classe I sono 3 e sono denominati HLA-A, -B, -C. Queste molecole sono costituite da una catena α e una catena invariante definita β_2 -microglobulina (gene localizzato sul crom.15).

Le molecole HLA di classe I sono espresse costitutivamente su quasi tutte le cellule nucleate.



Molecole MHC di classe II

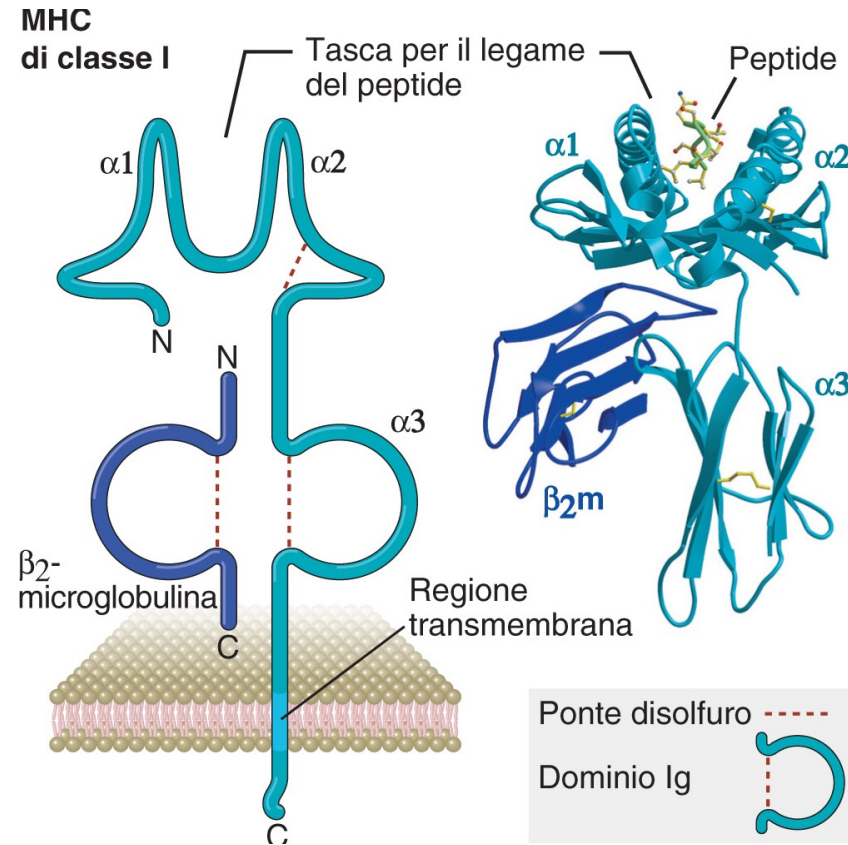


All'interno del locus dell'MHC di classe II sono presenti i geni codificanti le catene α e β che costituiscono le molecole HLA di classe II. Tali molecole sono il DP, DQ e il DR.

I loci DP, DQ e DR contengono geni distinti che codificano per la catena α e β .

Le molecole HLA di classe II sono espresse costitutivamente dalle DC, dai macrofagi e dai linfociti B.

Molecole MHC di classe I



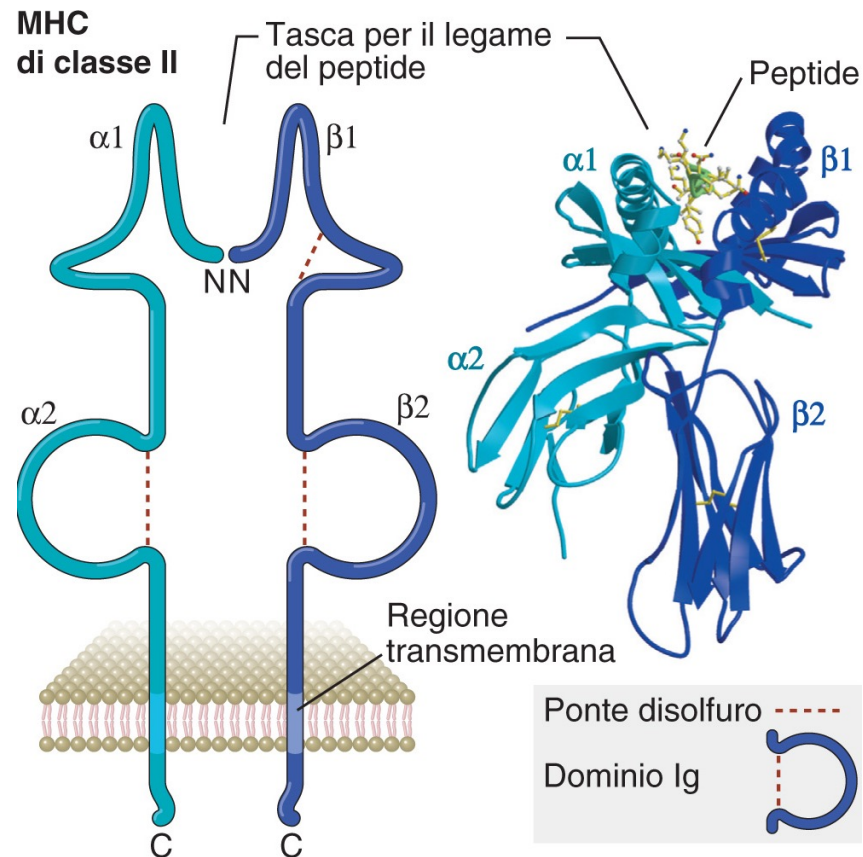
Le molecole MHC di classe I sono costituite da due catene polipeptidiche non legate covalentemente: la catena α e la β_2 -microglobulina. Nella catena α i domini $\alpha 1$ e $\alpha 2$ formano la tasca di legame con il peptide costituita da un pavimento a foglietto β di otto filamenti antiparalleli e due pareti ad α -elica. La tasca è capace di legare peptidi di 9-11aa.

Il dominio $\alpha 3$ è conservato in tutte le molecole di classe I e contiene una regione che lega il corecettore CD8.

La molecola MHC completamente assemblata presenta un peptide legato alla sua tasca.

La presenza del peptide autologo o antigenico stabilizza le molecole MHC di classe I sulla membrana.

Molecole MHC di classe II



I segmenti N-terminali $\alpha 1$ e $\beta 1$ delle catene delle molecole di classe II interagiscono fra loro per formare la tasca di legame con il peptide.

4 nastri che compongono il pavimento e 1 α -elica sono formati da $\alpha 1$, gli altri 4 nastri del pavimento e l'altra α -elica sono formati da $\beta 1$.

I residui polimorfi sono localizzati nelle regioni $\alpha 1$ e $\beta 1$ e nell'uomo il polimorfismo maggiore si ha nella catena β .

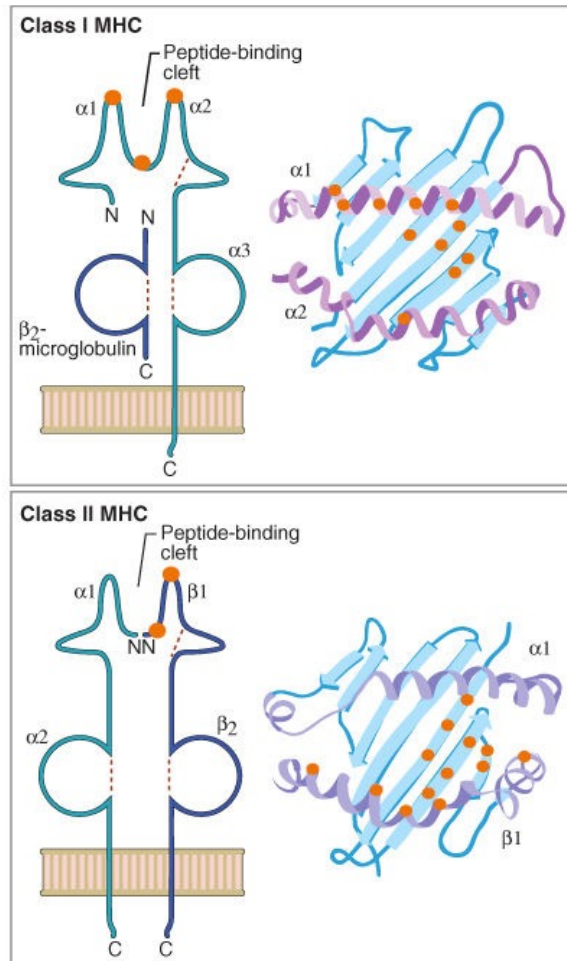
I segmenti $\alpha 2$ e $\beta 2$ non sono polimorfi.

Un segmento della regione $\beta 2$ è responsabile dell'interazione con il CD4

Le molecole MHC di classe II legano peptidi di 15-30aa.

La molecola MHC completamente assemblata presenta un peptide legato alla sua tasca

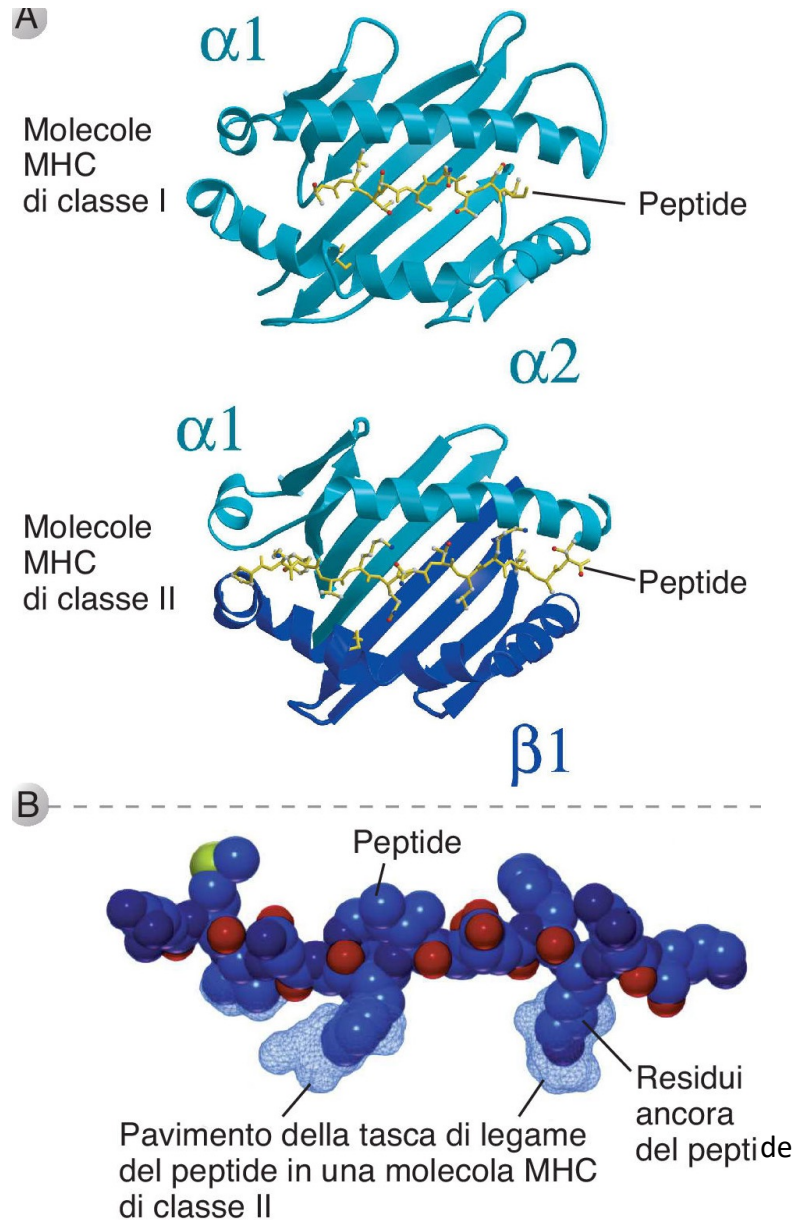
Molecole MHC di classe I e II



Le molecole MHC sono altamente polimorfiche. Ciascun gene presenta molti alleli.

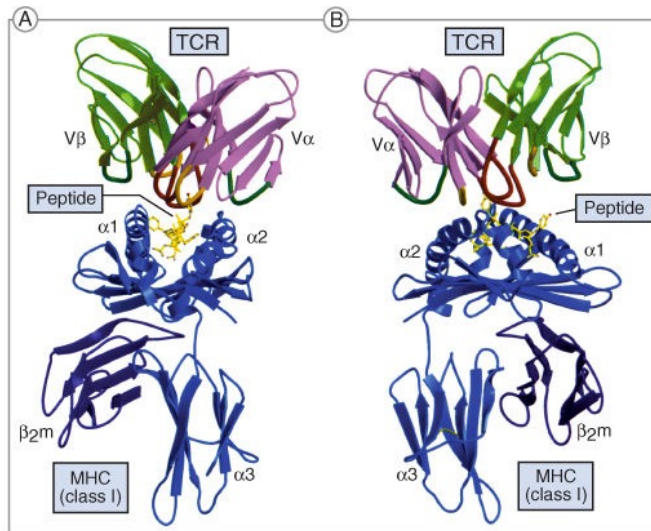
- Ogni molecola MHC contiene una vera e propria tasca a cui si legano i peptidi da presentare ai linfociti T.
- I residui aminoacidici polimorfi delle molecole MHC sono situati all'interno e nelle vicinanze della tasca di legame per il peptide
- Le regioni non polimorfiche contengono siti di legame per i recettori CD4 e CD8.

Basi strutturali del legame dei peptidi alle molecole MHC

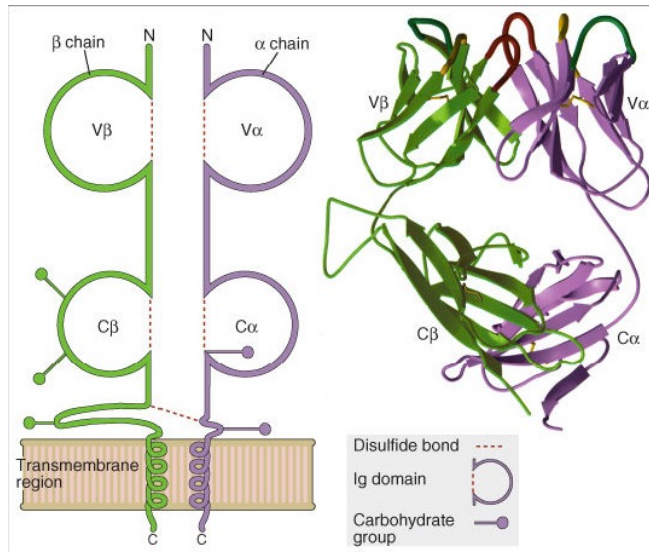
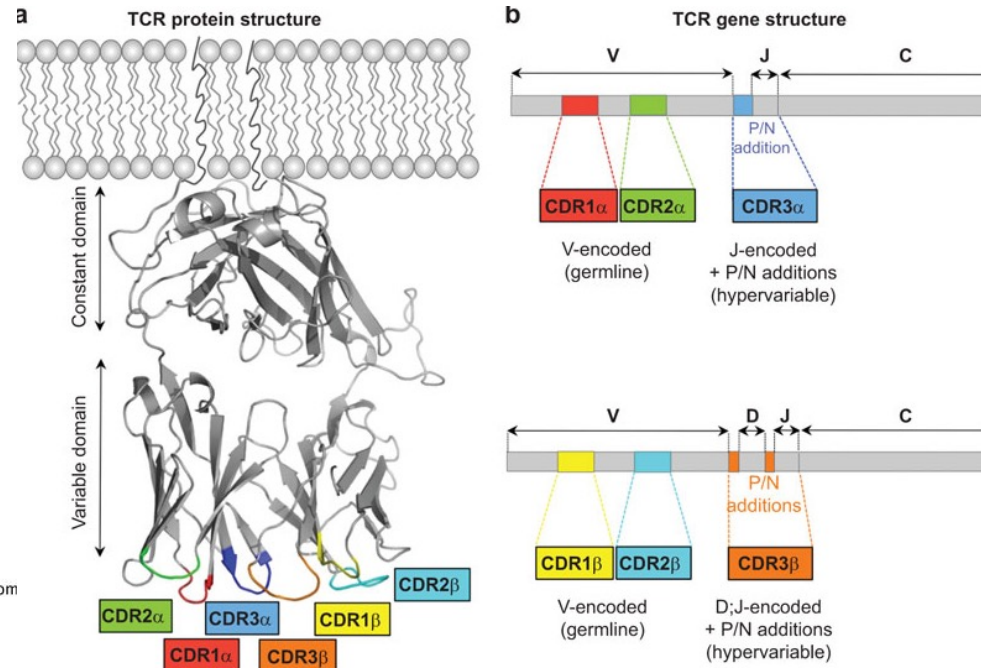


- Il legame dei peptidi alle molecole MHC è una interazione non covalente tra residui presenti nel peptide e nella tasca MHC.
- Il foglietto β del pavimento della tasca forma nicchie a cui si adattano le catene laterali dei residui aminoacidici del peptide. Per esempio molte molecole MHC di classe I possiedono una nicchia idrofobica in cui si posiziona un aminoacido idrofobico all'estremità COOH del peptide. Questi residui aa prendono il nome di residui ancora.
- Molti dei residui all'interno o in prossimità della tasca delle molecole MHC sono polimorfi facendo sì che differenti alleli leghino peptidi diversi.
- Una porzione del peptide legato rimane esposta all'imboccatura della tasca della molecola MHC e le catene laterali degli aa di questa porzione sono riconosciute dal TCR

Interazione TCR-MHC+peptide

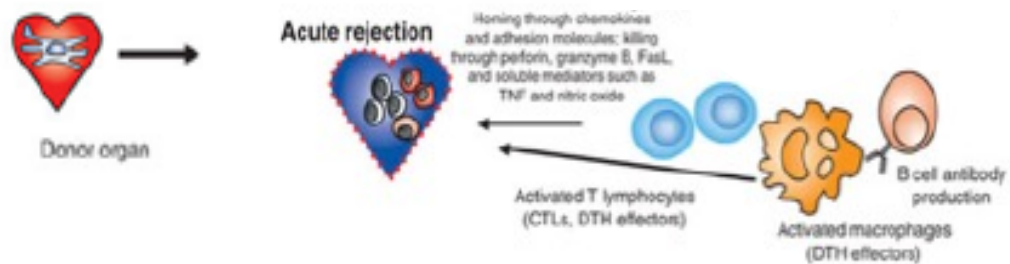


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

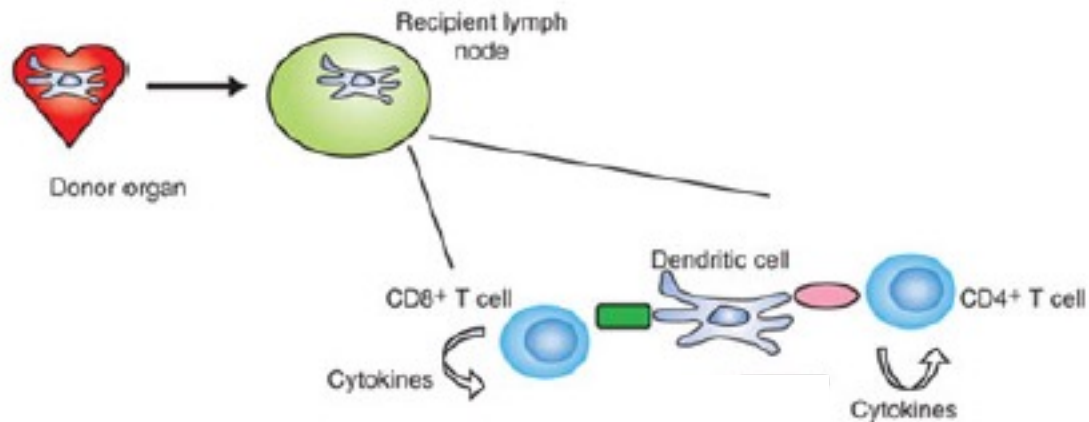


Nel riconoscimento classico il sito di legame del complesso MHC+peptide da parte del TCR è una superficie planare formata dalle CDR (complementarity determining regions) della regione V della catena α e della catena β del TCR. Il CDR1 e il CDR2 contattano l'MHC il CDR3 il peptide.

Il rigetto del trapianto è mediato dai linfociti T specifici per molecole MHC alloreattive

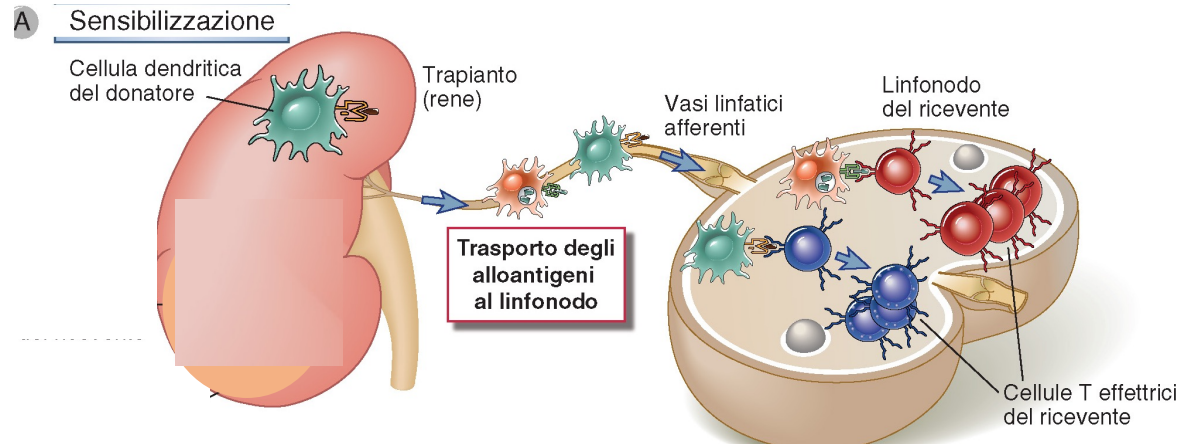


I linfociti T del ricevente sono in grado di riconoscere i complessi costituiti dalle molecole MHC+peptidi del donatore. Questi linfociti T sono definiti alloreattivi e mediano il danno vascolare e parenchimale dell'organo trapiantato. I linfociti T possono riconoscere le molecole MHC allogeniche intatte (riconoscimento diretto) o sotto forma di peptidi associati alle molecole MHC autologhe



L'attivazione dei linfociti T alloreattivi avviene negli organi linfoidi secondari attraverso la presentazione diretta, indiretta o semidiretta delle molecole MHC del donatore.

L'induzione (priming) delle risposte alloreattive avviene nei linfonodi da parte delle cellule dendritiche del donatore o del ricevente



Diversi studi hanno dimostrato che la maggior parte dei linfociti T alloreattivi riconoscono le molecole MHC allogene associate ai peptidi del donatore. I meccanismi attraverso i quali questi complessi sono presentati alle cellule T del ricevente sono stati al centro di numerosi studi. Più di 30 anni fa è stato proposto che le

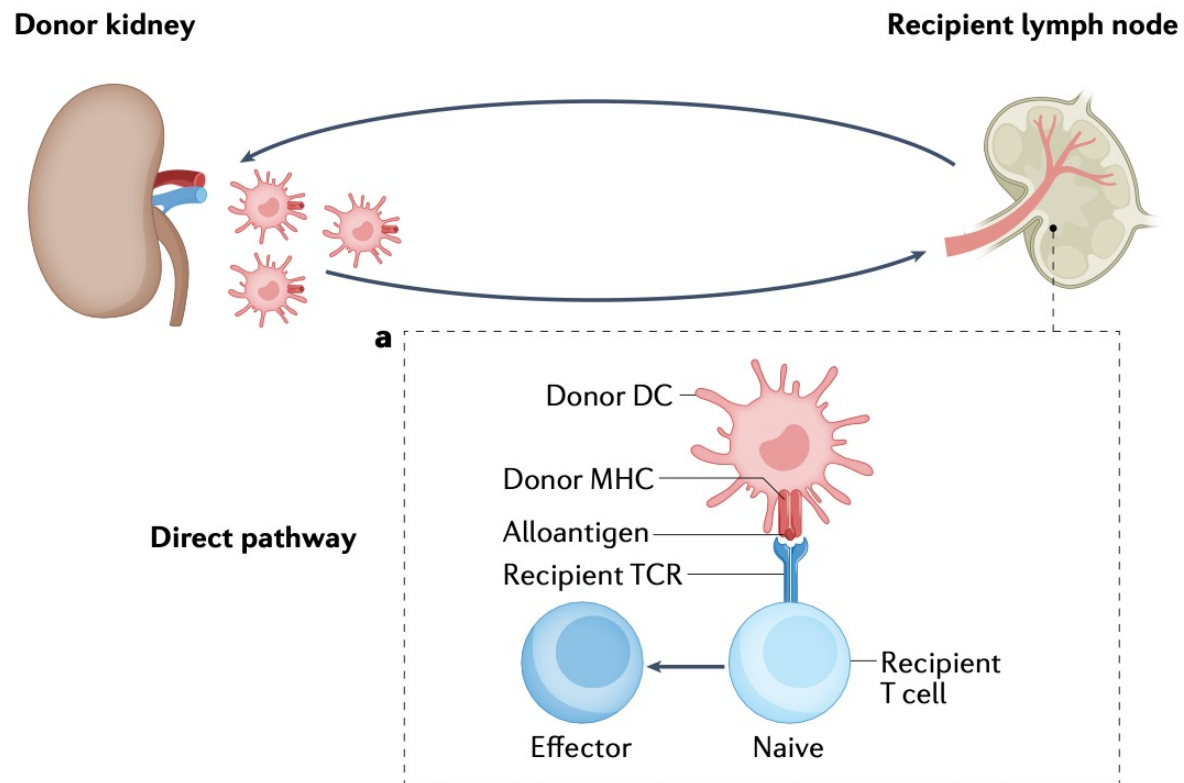
- le DC del donatore sono le principali antigen presenting cells (APC) responsabili dell'attivazione dei linfociti T alloreattivi. Le DC del donatore presentano i complessi MHC del donatore intatti + il peptide.

Questa teoria è stata sostenuta dalle evidenze che:

- l'organo da trapiantare (tiroide o dell'ovaio) se mantenuto in coltura per diversi giorni o depletato dei leucociti prima di essere trapiantato perde la capacità di indurre il rigetto. Ipotesi: il rigetto del trapianto richiede la presenza di cellule presentanti l'antigene del donatore.
- Esperimenti di trasferimento di linfociti T, linfociti B, macrofagi o cellule DC singenici con il donatore al momento del trapianto hanno dimostrato che il trasferimento di queste ultime si associava a rigetto del trapianto.

Direct pathway of alloantigen presentation.

Via diretta di presentazione degli alloantigeni



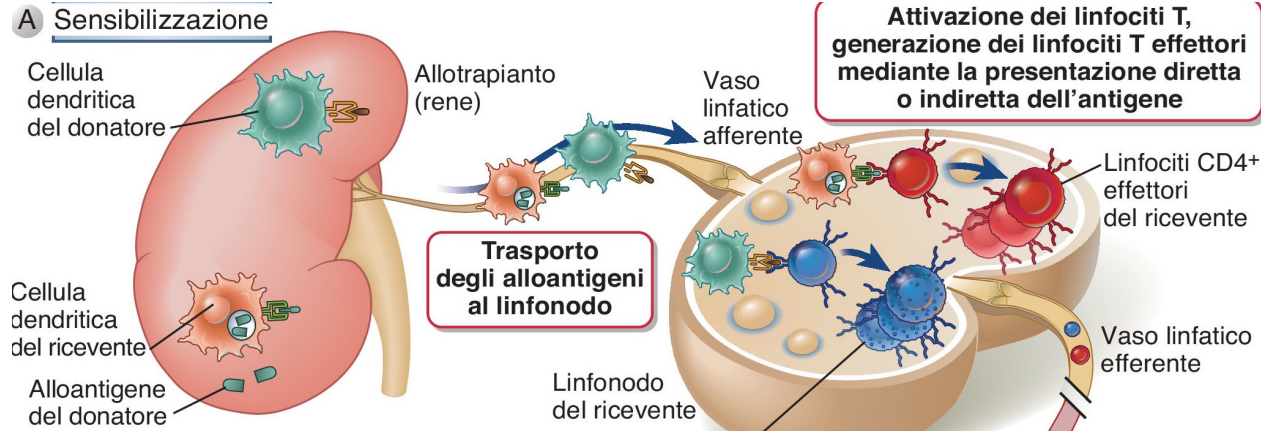
Nel pathway diretto di presentazione degli alloantigeni le DC del donatore migrano dall'organo trapiantato al linfonodo dove attivano i linfociti T alloreattivi.

Il rigetto del trapianto non avviene negli animali che mancano di organi linfoidi secondari

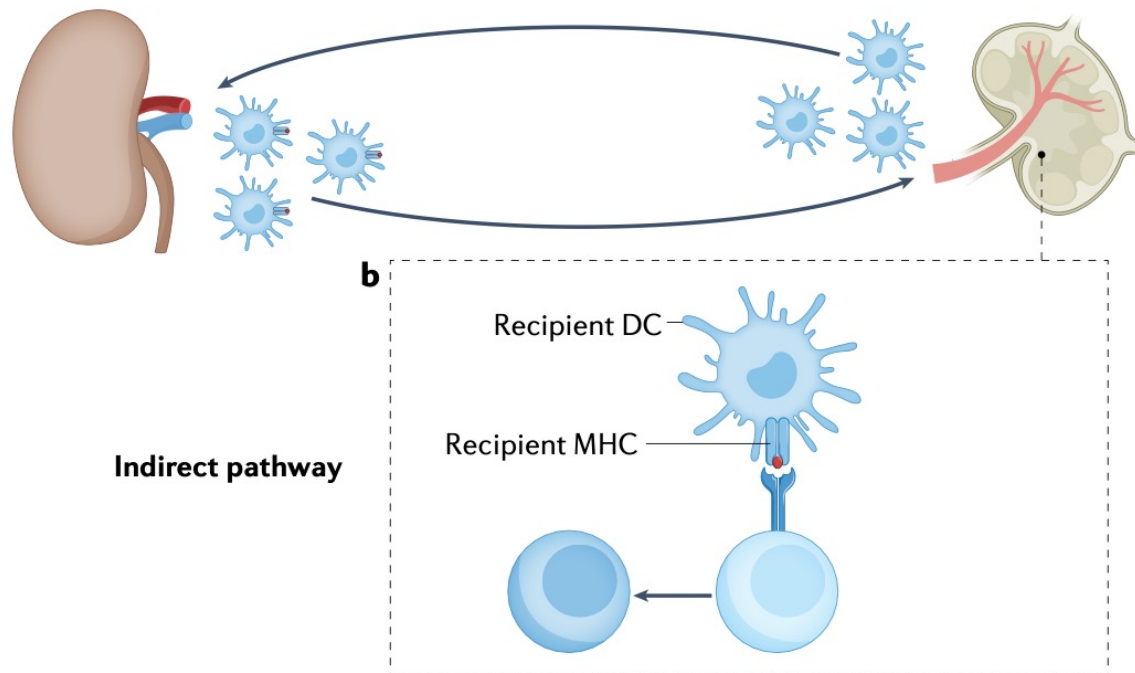
La sensibilizzazione agli alloantigeni presentati dalle cellule dendritiche avviene nei linfonodi.

Evidenze che le APC (antigen presenting cells) sono presenti nei linfonodi del ricevente.

Via indiretta di presentazione degli allo-antigeni

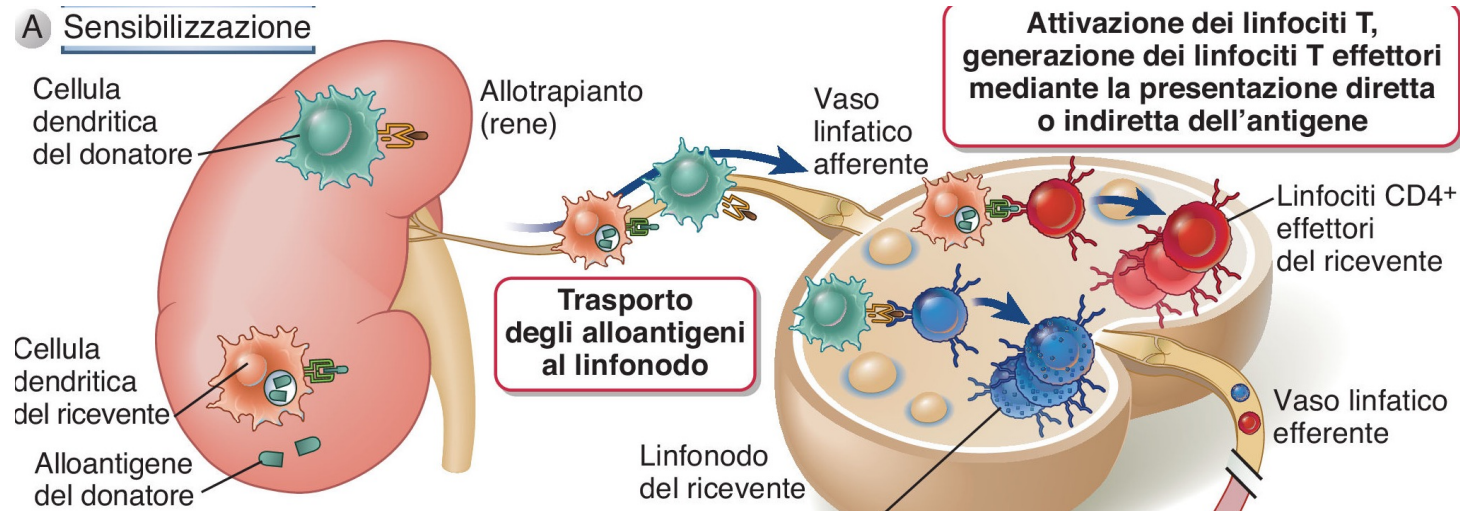


Studi successivi hanno dimostrato che i trapianti nel tempo perdono le DC del donatore e l'organo trapiantato è ripopolato dalle DC del ricevente. E' stato quindi proposto che gli allo-antigeni potessero essere riconosciuti nel modo convenzionale e cioè essere processati e presentati in associazione con le molecole MHC del ricevente.



Nella via indiretta di presentazione degli allo-antigeni, le DC del ricevente migrano nel trapianto, catturano gli antigeni del donatore e li presentano nei linfonodi ai linfociti T. citi nodi ai linfociti

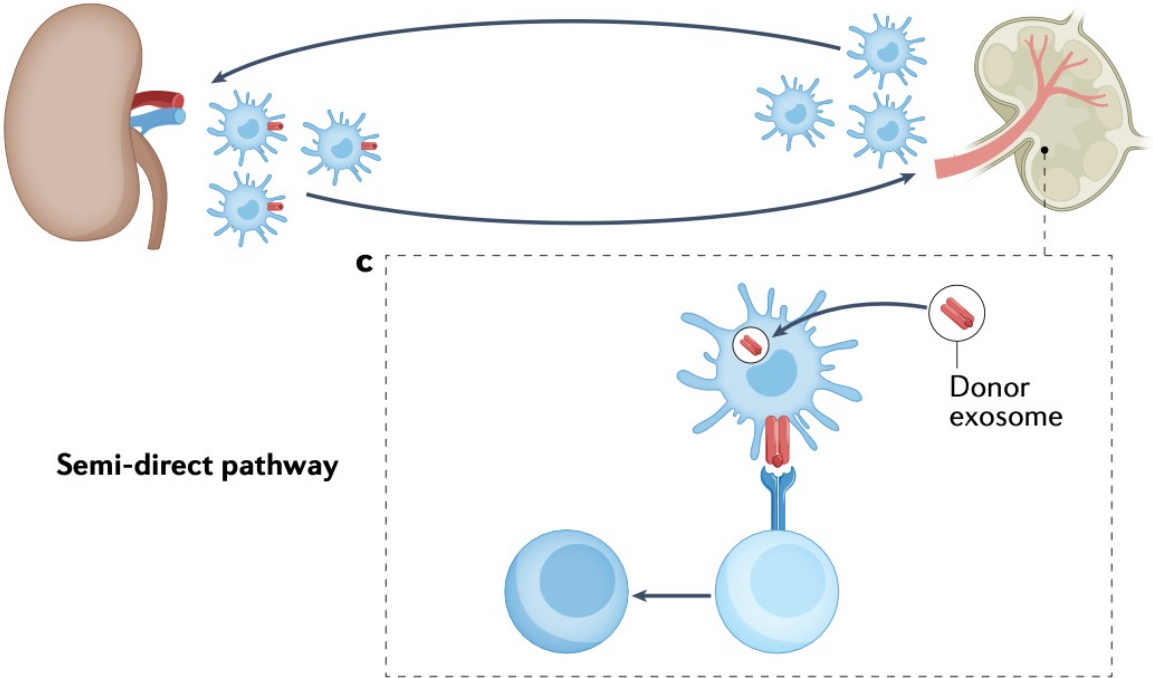
L'induzione (priming) delle risposte alloreattive avviene nei linfonodi da parte delle cellule dendritiche del donatore o del ricevente



Oltre alle DC del donatore anche le DC del ricevente possono stimolare i linfociti T alloreattivi e provocare il rigetto del trapianto.

Per esempio nei trapianti di rene del ratto era stato osservato che la deplezione delle cellule dendritiche del donatore non impediva il rigetto del trapianto anche se questo si manifestava più lentamente. **Indirect pathway of alloantigen presentation**

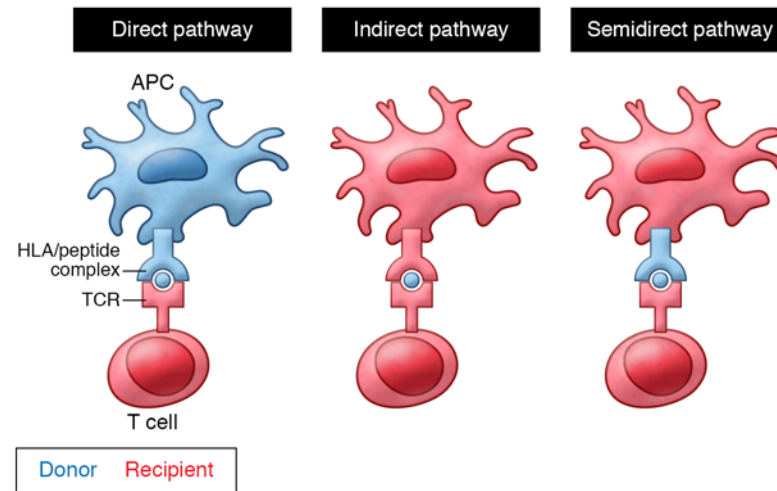
Via semi-diretta di presentazione degli allo-antigeni



Semi-direct pathway

Ulteriori studi hanno dimostrato che le molecole MHC allogeniche (del donatore) possono essere trasferite alle cellule dendritiche del ricevente dalle DC del donatore o da altre cellule attraverso esosomi o vescicole. In questo caso i complessi MHC+peptide interi del donatore decorano la membrana plasmatica delle DC del ricevente. Questa via prende il nome di **via semi-diretta**.

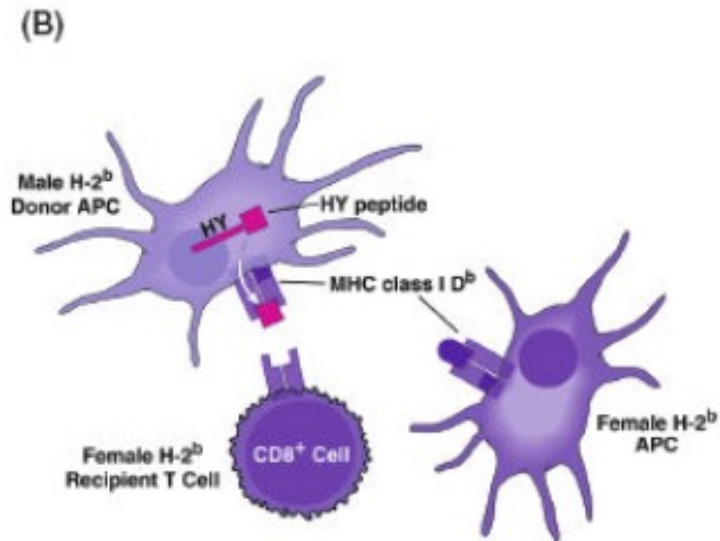
Diversi modi di alloriconoscimento



La risposta T alloreattiva ha inizio quando i linfociti T riconoscono gli alloantigeni presentati dalle APC mature derivanti sia dal trapianto (APC del donatore) o dal ricevente (APC del ricevente).

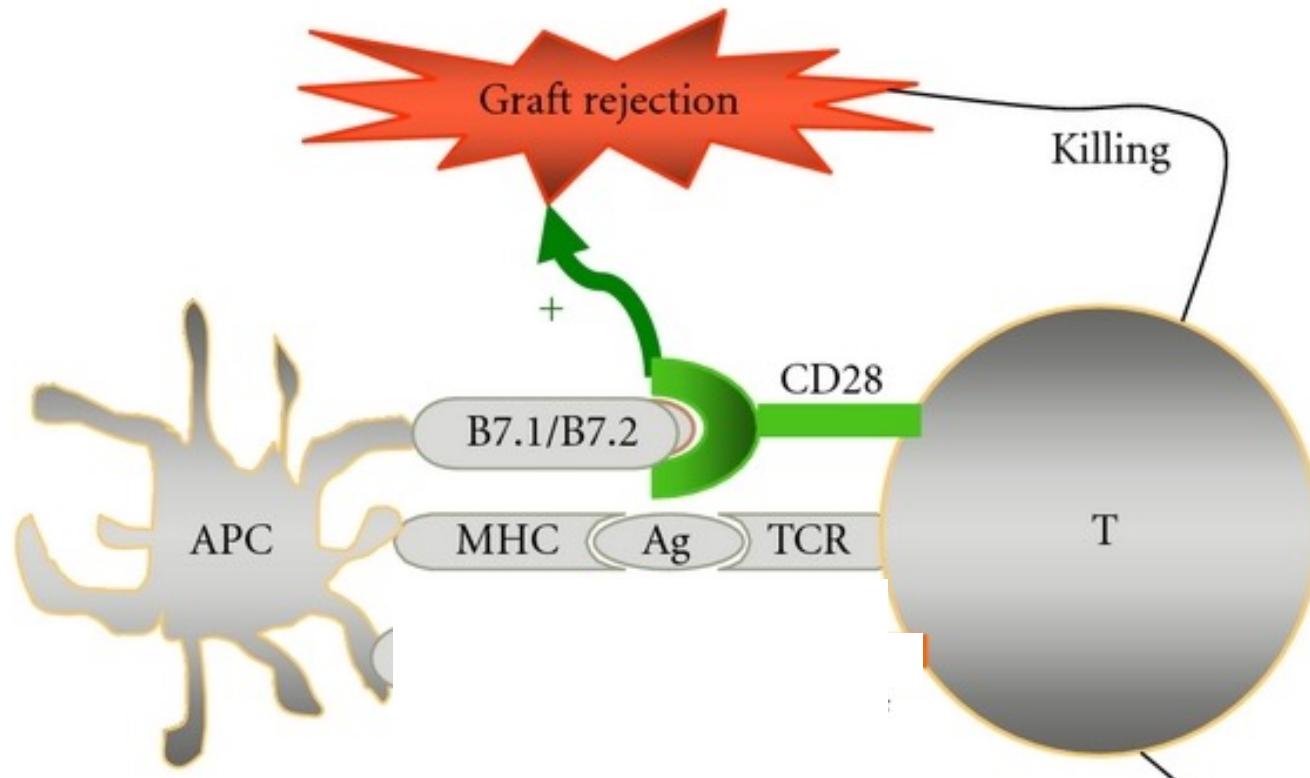
Figure 1. Pathways of allorecognition. Schematic illustration of the three major pathways of allorecognition: direct, indirect, and semidirect. In the direct pathway, donor antigen-presenting cells (APCs) interact directly with recipient T cells. In indirect recognition, recipient APCs present processed donor allogeneic peptides to recipient T cells, similar to more typical immune responses. In the semidirect pathway, recipient APCs acquire donor HLA molecules that present peptides directly to recipient T cells.

Antigeni minori di istocompatibilità



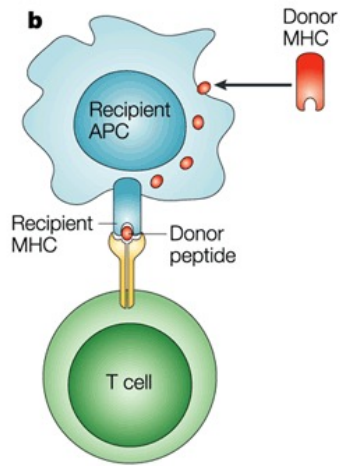
Oltre al riconoscimento delle molecole MHC del donatore le cellule T del ricevente possono essere attivate dagli antigeni minori di istocompatibilità (mH). Un mH è definito come un peptide derivato dal donatore e presentato dalla cellula APC del donatore che esprime la stessa molecola MHC del ricevente. Es le cellule T CD8⁺ di topi femmine di ceppo C57BL/6 mediano il rigetto del trapianto di cute da un topo maschio singenico. Antigene H-Y è un antigene minore di istocompatibilità codificato da un gene localizzato sul cromosoma Y e quindi espresso solo dai maschi.

Il riconoscimento degli alloantigeni da parte del TCR e la costimolazione da parte del CD28 sono necessari per l'attivazione dei linfociti T alloreattivi

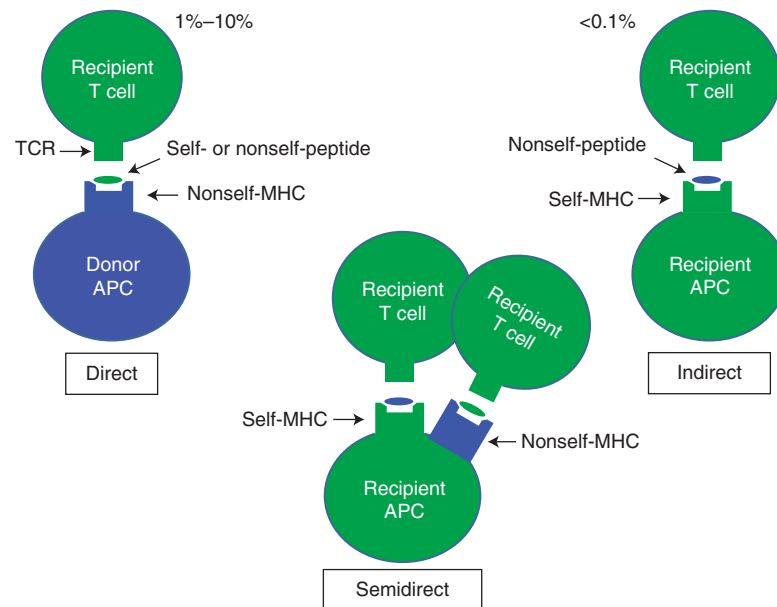


Nel modello murino
Il blocco della
costimolazione da
parte del B7
aumenta la
sopravvivenza dei
trapianti.

Natura degli alloantigeni presentati per via indiretta



Frequenza dei linfociti T alloreattivi



Molti degli antigeni presentati per via indiretta includono:

- le regioni polimorfiche delle molecole MHC del donatore.
- antigeni minori di istocompatibilità
- molecole espresse dall'organo trapiantato come la miosina cardiaca nei trapianti di cuore.

• La frequenza di linfociti T alloreattivi attivati per via indiretta è inferiore di quella dei linfociti T attivati per via diretta.

• I linfociti T CD4⁺ attivati per via diretta ed indiretta differenziano in linfociti Th1 produttori IFN- γ .

Figure 1. Pathways of alloantigen presentation. The three pathways of alloantigen presentation (direct, indirect, and semidirect) are shown. The frequency (%) of T cells that react to a specific pathway is indicated where known. APC, antigen-presenting cell; MHC, major histocompatibility complex molecule; TCR, T-cell receptor for antigen. (From Kaplan et al. 2012; reprinted, with permission, from John Wiley and Sons © 2012.)