



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala– PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala– PROGEN - SMIS 107623

MODUL 5 IMUNOGENETICA NOTIUNI TEORETICE



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





POCU



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Sistemul imun



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Sistemul imun

- Caracteristica principală a sistemului imun: capacitatea de a face diferențierea între *self* și *nonself*.
 - Apararea împotriva infecțiilor (bacteriene, virale sau parazitare)
 - Rol decisiv în biologia transplantului (rejet)
 - Supraveghere imună antitumorală



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Organele limfoide

- Centrale (primare):
 - maduva osoasă
 - timusul
- Periferice (secundare):
 - Ganglionii limfatici
 - Splina
 - Tesutul limfoid asociat mucoaselor



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

	Sistemul imun innascut	Sistemul imun dobandit
	nespecific	specific
Componenta celulara	Neutrofile, eozinofile, bazofile, mastocite, macrofage, celule dendritice, celule NK	Limfocite B și T
Componenta umorală	Lizozim, sistemul complement, proteina C reactivă, interferoni, citokine	anticorpi



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunitatea innascuta

- **Functia principala a celulelor sistemului imun innascut (macrofage, celule dendritice) este de a captura antigenul, de a-l procesa si de a-l prezenta limfocitelor T in contextul moleculelor complexului major de histocompatibilitate (CMH) → legatura intre imunitatea innascuta si imunitatea dobandita.**
 - Celulele dendritice amorseaza celulele T naive in vederea unui raspuns imun
 - Macrofagele amplifica raspunsul imun al LT naive amorsate
- Celulele NK → rol major in apararea antivirala si antitumorală



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Macrofagele (Mcf)

- Deriva din monocitele circulante și se regăsesc în diverse țesuturi: ganglioni, splină, ficat, plămân, peritoneu, creier)
- Nu au receptori antigen-specifiți dar au receptori pentru IgGFc → participă la citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC)
- Exprima pe suprafața molecule ale CMH de clasă I și clasă a II-a → reglate de IFN-γ
 - Antigenele prezentate în asociere cu CMH cls I sunt recunoscute de LT CD8+ (citotoxice)
 - Antigenele prezentate în asociere cu CMH cls II sunt recunoscute de LT CD4+ (helper)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

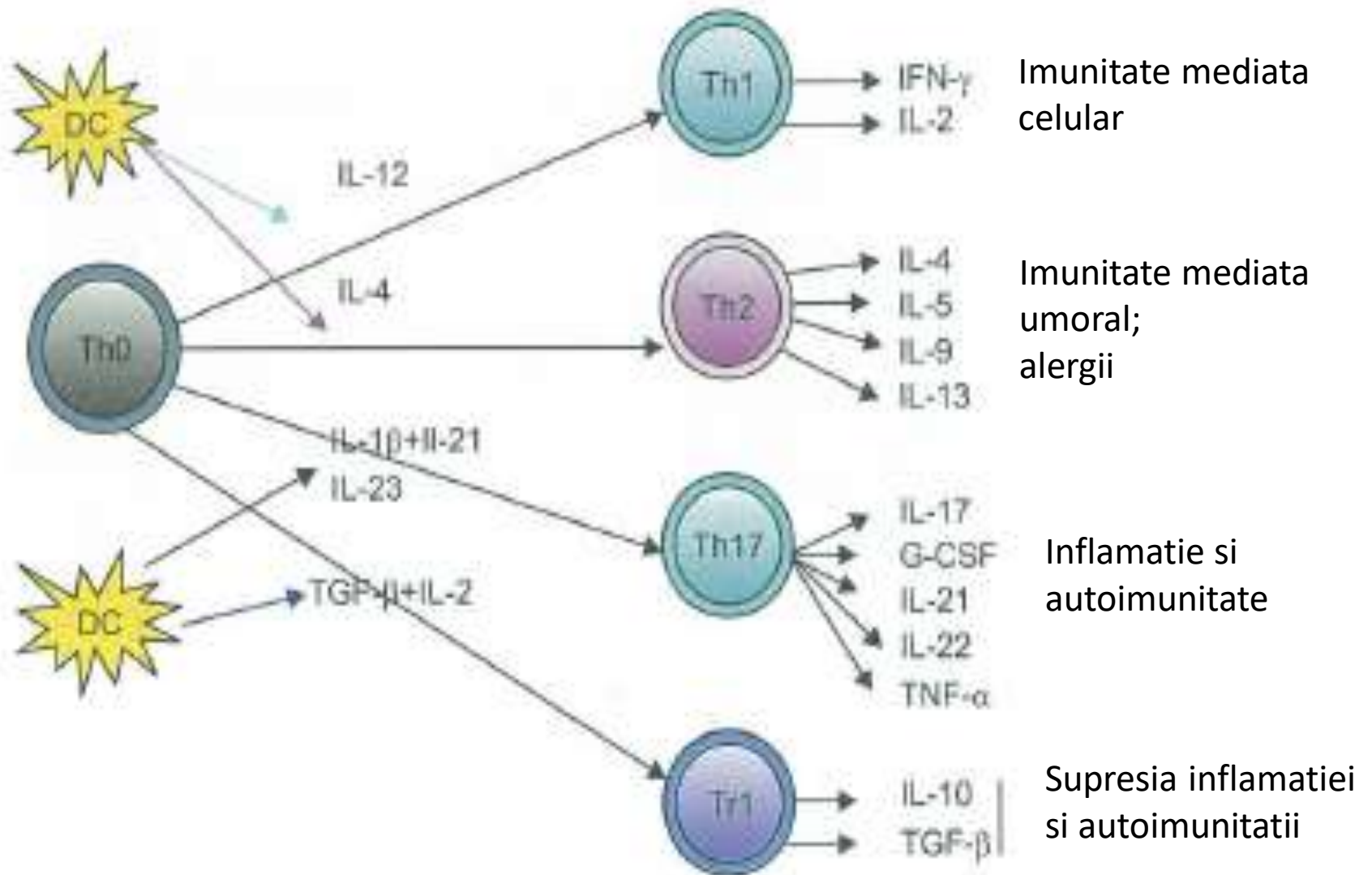
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Celulele dendritice (CD)

- Descoperite în 1973, deriva din celulele stem (CS) hematopoietice din maduva osoasă
- Au durată de viață lungă și, într-o formă imatură, se găsesc în multe țesuturi unde recunosc și ingera diverse antigene.
 - Timus: celule interdigitate
 - Piele: celule Langherhans
 - Ficat: celule Kupffer
- După ingestia antigenului începe o etapă de diferențiere și maturare care are ca rezultat creșterea expresiei unor molecule de suprafață (CMH cls II, CD40, CD80, CD86) și secreția unor citokine (IL-12, IL-10, TNF- α)
- CD în concert cu diferite citokine induc diferențierea LT CD4+ naive în celule Th1, Th2, Th17 și Treg



Rolul CD in diferentierea LT CD4+ naive



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

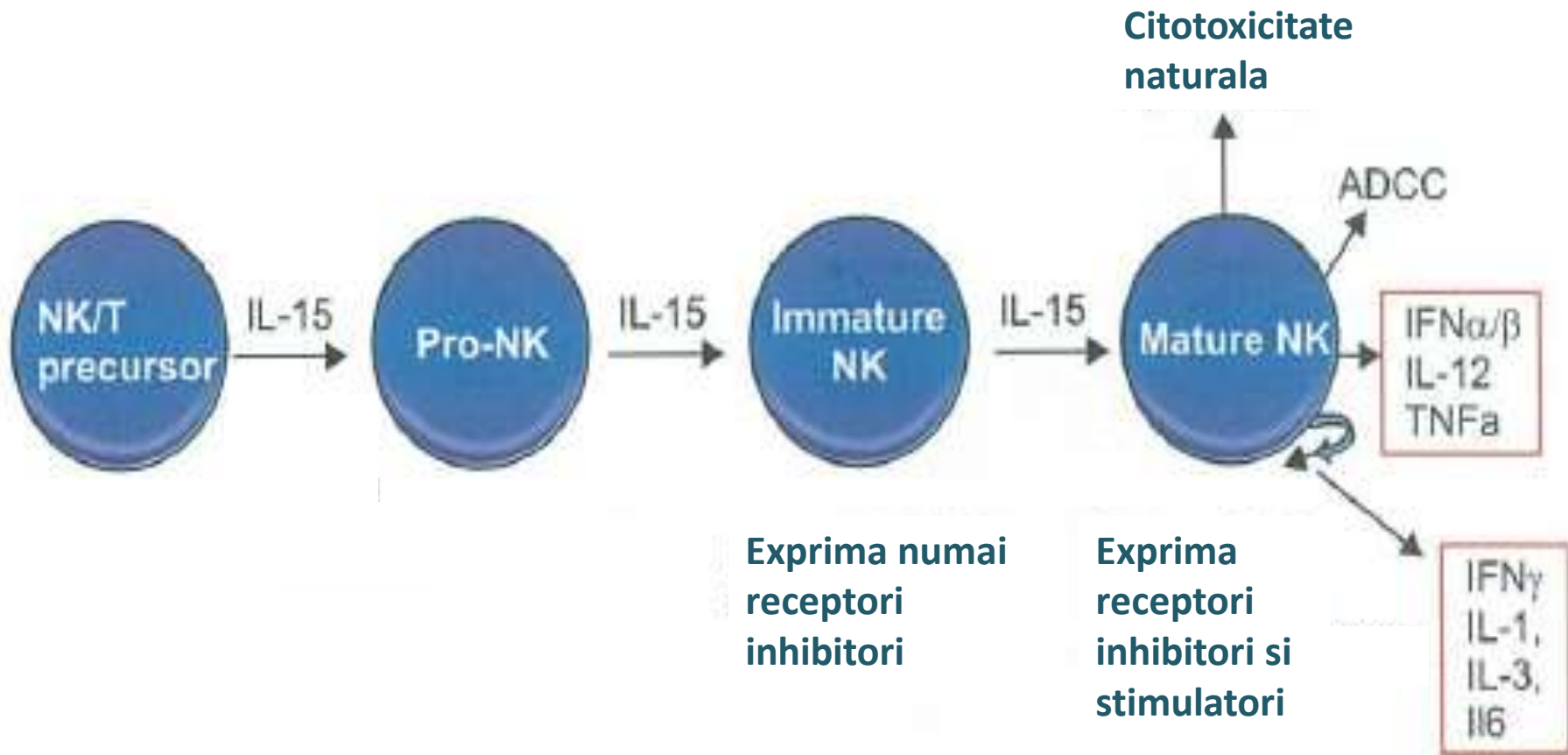
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Celulele NK

- Sunt limfocite mari granulare, fara markeri specifici de celule B sau T, dar care prezinta markerii CD56, CD57, CD16.
- Se dezvoltă în MO din celulele hematopoietice în prezența IL-15.
- Prezintă pe suprafața receptori inhibitori și stimulatori
- Distrug direct celulele infectate viral sau cu alți patogeni intracelulari și celulele care pierd expresia CMH, fără a avea nevoie de ajutorul LTh.
- **Celulele NKT** sunt un subset de limfocite similare dpdv. fenotipic și funcțional cu celulele NK clasice dar ele derivă din timus și exprimă un receptor TCR α/β dar cu un repertoriu restrâns și care nu interacționează cu peptidele antigenice asociate cu CMH de cls I sau II.
- Produc citokine specifice și Th1 și Th2
- Au rol patogen în unele boli mediate imun: boli autoimune, alergice, boli inflamatorii intestinale, cutanate și în ateroscleroza.



Dezvoltarea celulelor NK



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

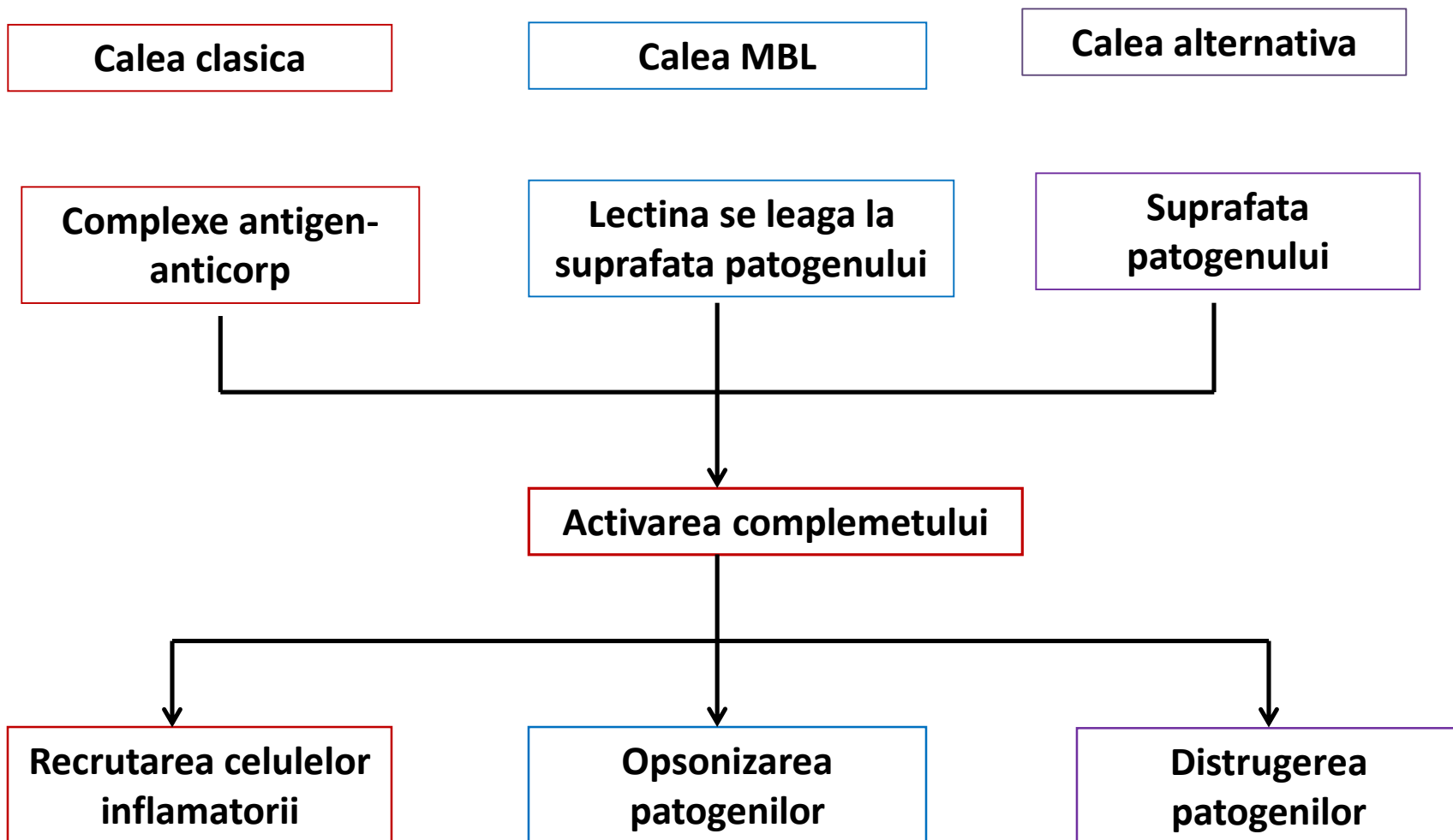
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Complementul

- Este un sistem format din aprox. 30 de proteine plasmatică sau aflate la suprafața celulelor care interacționează cu patogenii facilitând distrugerea acestora.
- Proteinele complementului sunt efectori ai RI înnașcut dar și ai RIU.
- 3 cai de activare:
 - **Calea clasică** – declanșată de complexe antigen-anticorp formate la suprafața patogenului
 - **Calea MBL (mannan-binding lectin)** – o proteină serică ce se leagă la suprafața unor bacterii încapsulate.
 - **Calea alternativă** – declanșată de anumite componente (LPZ) ale peretelui bacterian.
- Generarea C3 convertazei reprezintă punctul comun al celor 3 cai de activare → C3b opsonizează bacteriile facilitând fagocitoza
- Consecința activării cascadei complementului este generarea **complexului de atac al membranei**

**Complementul este un sistem de proteine plasmatic care
interactioneaza cu patogenii facilitand distructia acestora**





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/48/107623/08.12.2017

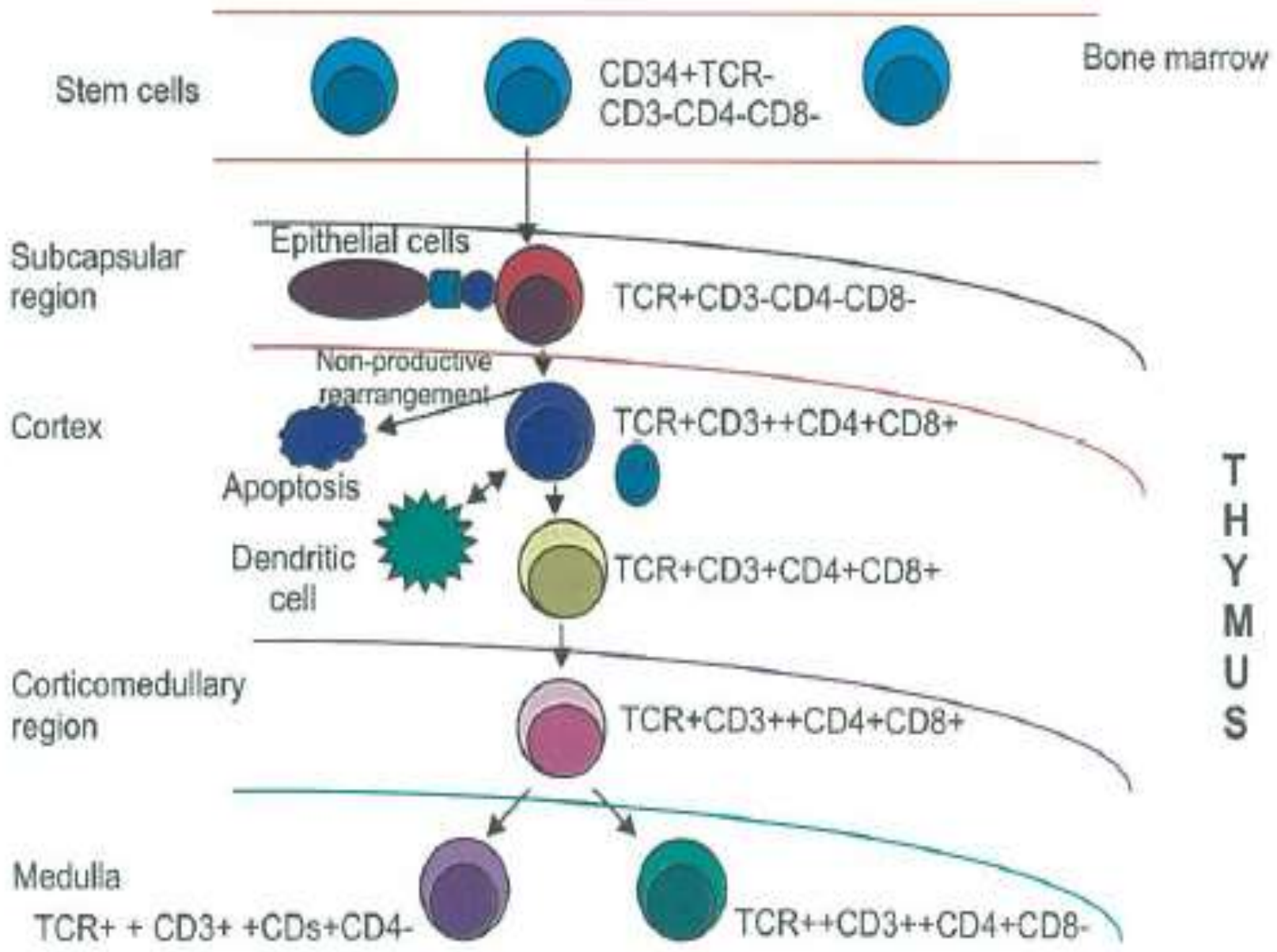
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunitatea dobândita

- Se dezvoltă după expunerea la un antigen
- Este mediata de limfocitele T și B

Ontogeneza limfocitelor T

- Celulele T derivă dintr-un progenitor limfoid comun (T și B) din măduva osoasă care migrează în timus unde, prin interacțiunea cu celulele stromale timice și cu celulele dendritice și sub influența factorilor de creștere timici, își continuă procesul de diferențiere și maturare care are ca rezultat final expresia receptorului pentru antigen al celulei T (TCR)
- Selecție pozitivă și negativă



Dezvoltarea limfocitelor T in timus



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

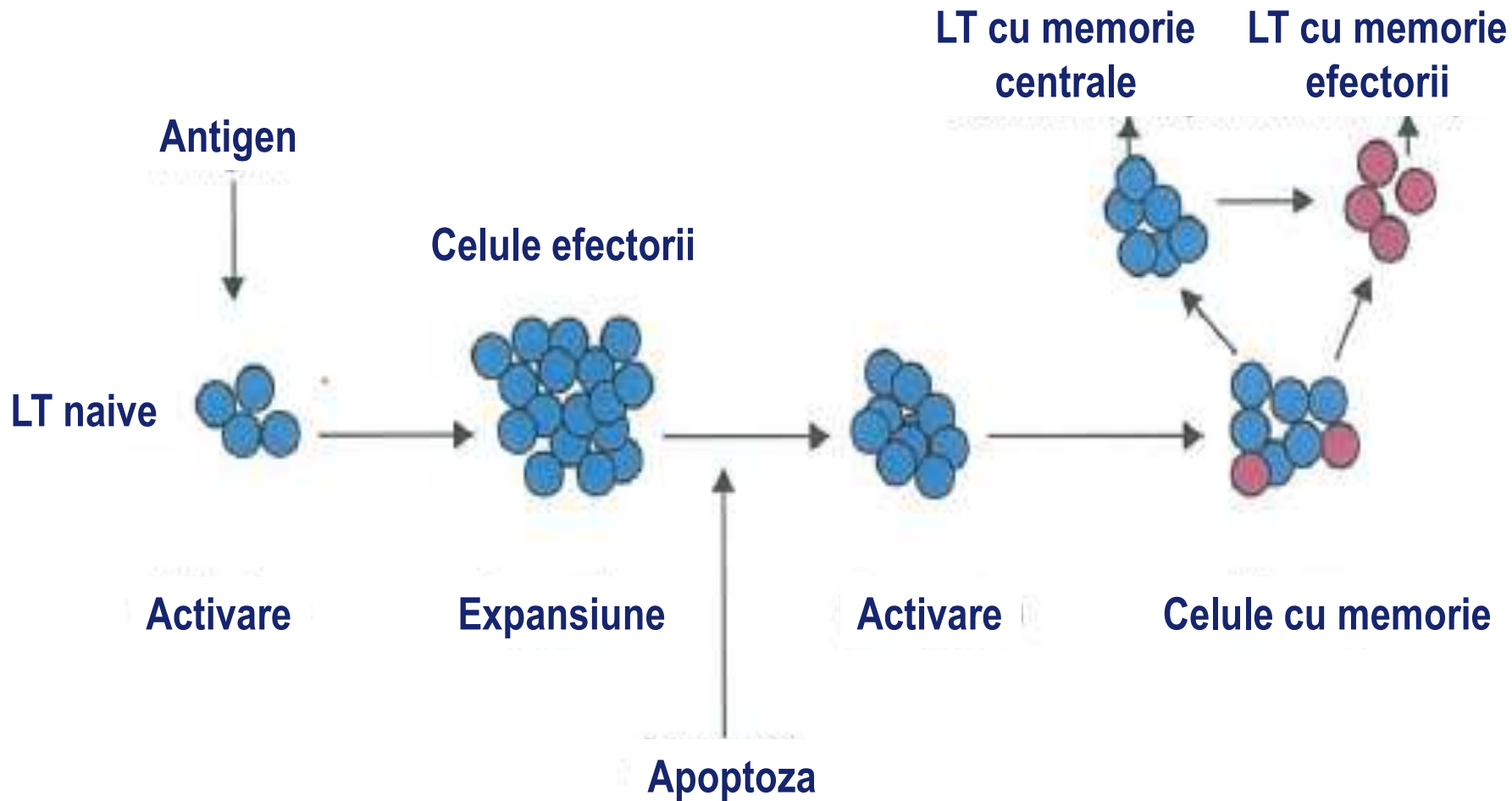
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Activarea limfocitelor T

- Necesita 2 semnale:
 - Legarea receptorului TCR de antigenul specific
 - Interacțiunea dintre moleculele costimulatoare (CD28 pe LT și CD80/86 pe APC)
- În absența semnalului costimulator, LT rămân anergice
- După expunerea la antigen, LT naive suferă o expansiune clonală antigen-specifică
- După îndepărtarea antigenului, cele mai multe LT intră în apoptoză și rămân doar un număr mic de celule T cu memorie care se distribuie la nivelul ganglionilor (LT cu memorie centrale) sau în arii extralimfoide – ficat, plămân (LT cu memorie efectorii)



**Activarea si diferentierea LT in celule efectorii si
subseturi de celule cu memorie**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Ontogeneza limfocitelor B

- Limfocitele B deriva dintr-un progenitor limfoid comun (T și B) și se dezvoltă în măduva osoasă unde interacționează cu celulele stromale și factorii de creștere produși de acestea.
- Pe parcursul diferentierii, în stadiile de celulă pro-B și pre-B, are loc procesul de rearanjament al genelor lanțurilor de imunoglobuline cu ajutorul enzimelor RAG-1 și RAG-2 (Recombination-activating gene).
- După recombinarea genelor lanțului greu se formează **receptorul pre-B**. Semnalele transmise prin acesta induc proliferarea celulei și recombinarea genei lanțului ușor având ca urmare diferentierea din stadiul pre-B în stadiul de limfocit B imatur.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

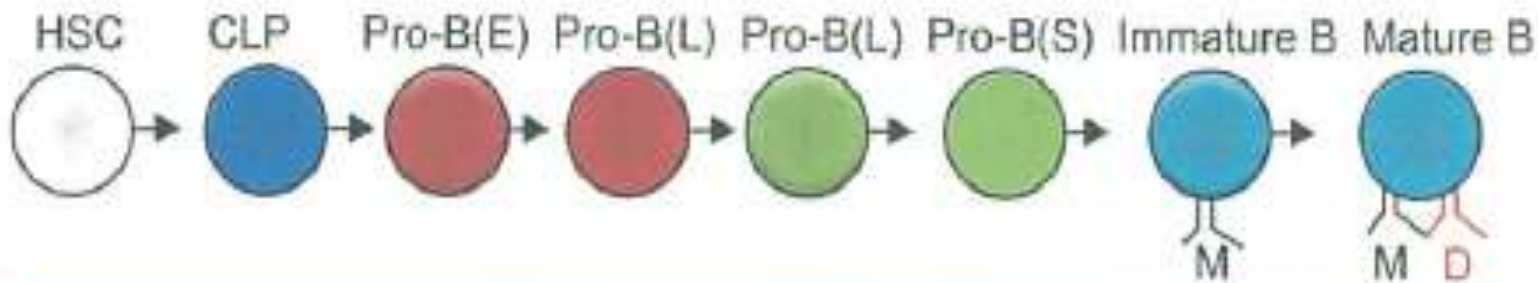
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Ontogeneza limfocitelor B

- După combinarea lanțurilor grele cu cele ușoare, celulele B exprima pe suprafața IgM și IgD cu aceeași specificitate antigenică, și devin **celule B mature naive**. Până în acest stadiu diferențierea limfocitelor B este ***antigen independentă*** și de desfășoară în măduva osoasă.
- Funcția IgD membranară nu este complet cunoscută, dar se pare că reprezintă un semnal inhibitor pentru limfocitele B autoreactive.
- Diferențierea ulterioară a LB are loc în organele limfoide periferice și este ***antigen dependentă***.



Germline	Germline	D-J	V-DJ	VDJ	VDJ	VDJ	VDJ	H chain genes
Germline	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J	VJ	VJ	L chain genes
Absent	Absent	Absent	Absent	μ chain transcript pre-BCR	Intracellular μ chain protein	Surface IgM	Surface IgM+IgD	Surface Ig
← Bone marrow						← Periphert →		Anatomical site
None	None	None	None	None	None	Negative selection receptor editing	Activation proliferation differentiation	Response to antigen
		◆			◆			RAG expression

Dezvoltarea celulelor B



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Activarea limfocitelor B

- Semnalele de activare pentru LB sunt similare acelor pentru LT.
- Activarea este inițiată de legarea antigenului la receptorul pentru antigen al LB (BCR-B cell receptor). Alte molecule care transmit semnale sunt CD19, CD81, CD21 care se asociază cu BCR sub forma unui complex.
- CD21 este receptor pentru C3d, care se leagă la patogeni microbieni → CD21 joacă un rol important în creșterea producției de anticorpi față de patogeni care activează complementul.
- CD22 are un efect inhibitor al activării LB.
- Antigenele multivalente, cu epitopi identici repetitivi, pot activa direct LB.



UNIUNEA EUROPEANĂ

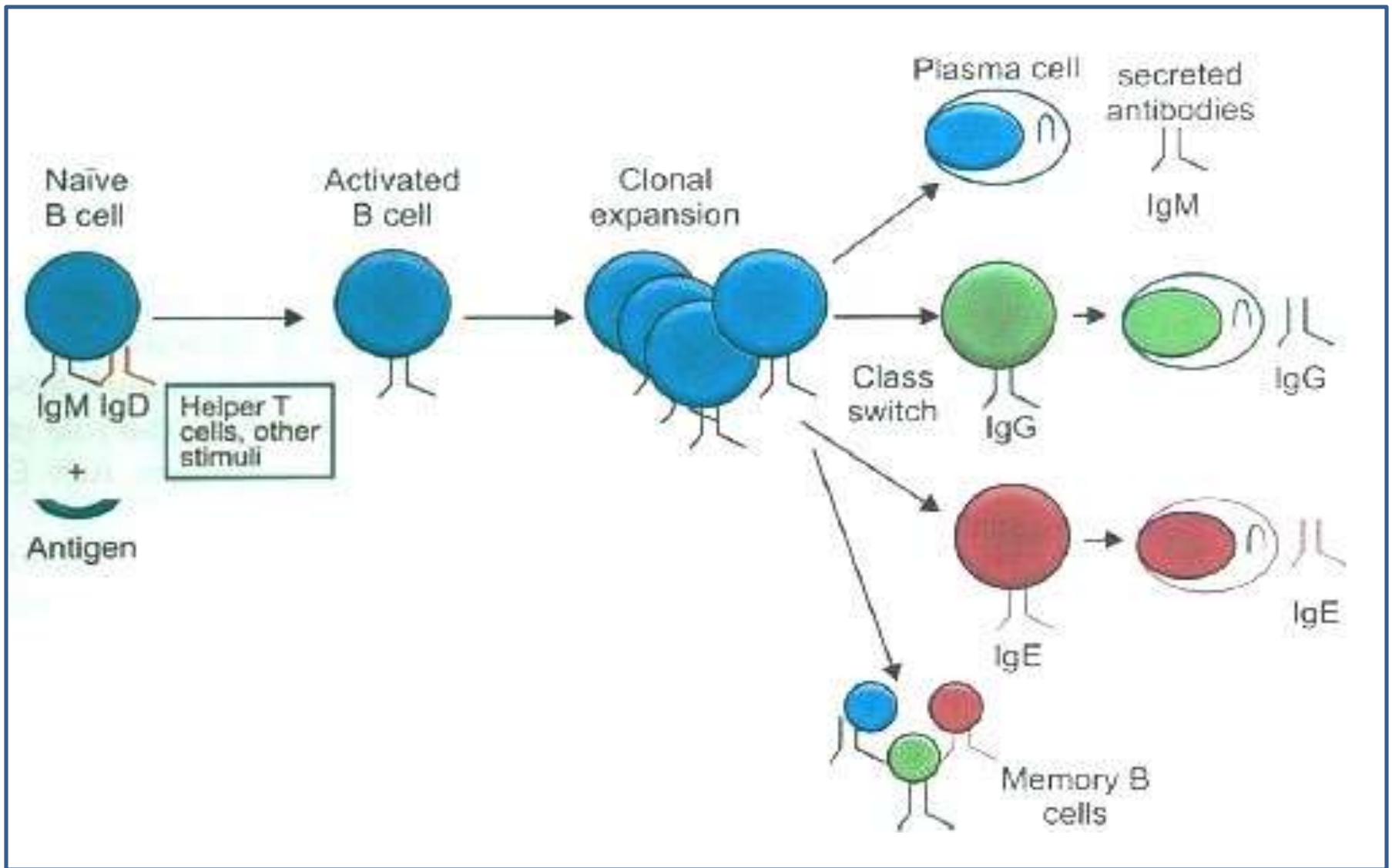


Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Activarea limfocitelor B

- Ca urmare a stimulării antigenice apar două evenimente în LB:
 - Comutarea izotipică (isotype/class switching) spre alta clasă de Ig (G, A sau E).
 - Hipermutația somatică
- Comutarea izotipică apare numai în celulele B IgM+IgD+ stimulate antigenic și nu modifică specificitatea antigenică.



Activarea, proliferarea si diferentiarea limfocitelor B



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Funcțiile efectorii ale anticorpilor

- 1) **Neutralizarea antigenului** – depinde numai de capatul Fab, deci este independentă de izotipul anticorpilor
- 2) **Activarea complementului pe calea clasică** – depinde de izotip: IgM, IgG1, IgG2, IgG3
- 3) **Opsonizare** – este izotip dependentă deoarece capatul Fc interacționează cu receptori specifici de pe celulele fagocitare (IgG1, IgG3)
- 4) **ADCC** (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Citokine și subseturi de celule T

Celulele T helper (Th) se clasifică pe baza profilului citokinelor pe care le produc și a funcțiilor efective.

- **Th1 - produc IFN- γ , IL-2 și TNF- α**
 - rol important în răspunsul imun îndreptat împotriva patogenilor intracelulari (*Mycobacteria*, *Trypanosoma*, *Leishmania*)
 - Activează funcțiile microbicide ale macrofagelor și inhibă funcția celulelor Th2
- **Th2**
 - Rol în combaterea patogenilor extracelulari, inclusiv paraziti (helminți), nu fungi
- **Th17**
 - Induc inflamație tisulară, posibil cu rol în apărarea antifungică
- **Treg** – reglează funcțiile celulelor efective



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IFN- γ

- Este un interferon de tip 1 produs de mai multe tipuri de celule ce aparțin atât RI înnașcut cât și RI dobândit (limfocite T CD4+ și CD8+, celule NK, macrofage, celule dendritice).
- Celulele NK și celulele dendritice sunt primele care secreta IFN- γ și sub acțiunea acestuia, celulele T CD4+ naive se diferențiază către linia Th1.
- Celulele T CD4+ posedă receptori pentru interferon și astfel, acesta exercită un efect autocrin asupra celulelor Th, intensificând răspunsul Th1.
- După legarea de receptorii specifici, IFN- γ induce activarea unor tirozinkinaze (JAK1 și JAK2) care induc fosforilarea unui transcriptor nuclear, STAT-1.
- Defectele genetice ale oricărui component de pe calea de acțiune a IFN vor compromite RI față de patogeni intracelulari.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POUCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IL-12

- Este produsă în principal de către macrofage, monocite și celule dendritice ca urmare a expunerii la stimuli microbieni, cum ar fi lipopolizaharidele (LPZ).
- Stimularea macrofagelor și celulelor dendritice (APC) via CD40, induce de asemenea sinteza de IL-12.
- Limfocitele T naive nu exprimă receptori pentru IL-12, deci sunt nereceptive.
- După activare, limfocitele T CD4+ exprimă un număr crescut de receptori de IL-12.
- Se pare că IL-12 este factorul care induce diferențierea limfocitelor către linia Th1, care sunt foarte sensibile la stimularea IL-12 spre deosebire de LTh2 sau LTh17.
- Deficiente genetice ale receptorului IL-12 determină o alterare a răspunsului Th1 → alături de IFN- γ , IL-12 este esențială pentru inducerea fenotipului Th1.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IL-18

- Citokina proinflamatorie produsă de macrofage și celulele dendritice activate.
- Potentează diferențierea către LTh1
- Acționează sinergic cu IL-12 pentru a intensifica producția de IFN- γ de către LTh1 mature.
- LT naive nu exprimă receptori pentru IL-18 dar LTh1 efectorii exprimă un număr crescut de receptori IL-18 (dar și IL-12) chiar în condiții de repaus.
- Semnalizarea prin intermediul IL-12 este necesară pentru inducția expresiei IL-18R.
- Deși acționează pe căi de semnalizare independente, diferite, IL-12 și IL-18 rezultatul acțiunii este sinergic și determină o creștere a răspunsului imun de tip Th1.
- Deficiențe genetice ale receptorului IL-18 determină o alterare a răspunsului Th1
- Nivele crescute de IL-18 au fost observate la pacienți cu artrita reumatoidă și boala Crohn, la care s-au găsit un număr crescut de celule Th1 în țesutul inflamator.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Limfocitele Th1 și autoimunitatea

- Celulele Th1 se asociază cu multiple boli autoimune: scleroza multiplă, LES, artrita reumatoidă, DZ tip I, boli inflamatorii intestinale, etc.
- Pentru dezvoltarea inflamației autoimune organ-specifice este nevoie de o colaborare complexă cu Th17.
- Nu este clar dacă aceste celule singure pot induce autoimunitate și inflamație. Se presupune că celulele Th17 inițiază autoimunitatea, în timp ce celulele Th1, prin intermediul IFN- γ , au rol crucial în propagarea inflamației tisulare.
- Celulele Th1 și IFN- γ joacă rolul dominant în inflamația intestinului. Neutralizarea IFN- γ sau IL-12 prin injectare de atc. anti- IFN- γ sau anti-IL-12 la gazda inhibă inflamația intestinală.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Factorii de transcripție specifici Th1

- Situsuri de legare pentru mai mulți factori de transcripție (ATF-2, AP-1, YY1, STAT) au fost identificate în regiunea promotor sau la nivelul intronilor genei IFN, dar niciunul dintre acești factori nu este direct responsabil de expresia tisulară a IFN- γ .
- Factorul ***T-bet*** induce specific secreția de IFN- γ de către celulele T CD4+ naive.
- T-bet este exprimat în organele limfoide, în special în splină, timus și ganglionii limfatici.
- Prezența IFN- γ este esențială pentru inducerea expresiei acestui factor de transcripție în limfocitele T CD4+, și acesta provine inițial din activarea celulelor NK, macrofagelor și celulelor dendritice.
- Mai departe, T-bet induce expresia IL-12R pe celulele T și astfel se inițiază și apoi se menține diferențierea către Th1.
- T-bet reglează în sens negativ răspunsul Th2 și Th17.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Diferențierea celulelor Th2 – citokine specifice

- Celulele Th2 produc în principal IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 și joacă un rol important în reacțiile alergice și în infecțiile parazitare.
- Activarea LT CD4+ naive, via TCR, în prezența IL-4, induce diferențierea către LTh2 (LT naive exprimă receptori pentru IL-4)
- Sursa primară, inițială, de IL-4 nu este foarte clară: probabil celule NK, mastocite, bazofile, eozinofile.
- Mastocitele și bazofilele produc IL-4 numai după activarea lor în urma legării IgE.
- În afara de semnalul IL-4, background-ul genetic al individului determină predominanța fenotipului Th2.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Factorii de transcriptie specifici Th2

- **STAT-6** este primul factor de transcriptie activat ca raspuns la IL-4.
- Legarea IL-4 la receptorul specific activeaza JAK1 si JAK3 si induce fosforilarea unor reziduuri specifice de tirozina din portiunea citoplasmatica a IL-4R ceea ce determina mai departe fosforilarea lui STAT-6.
- In aceasta forma fosforilata, STAT-6 se leaga la ADN-ul genomic si initiaza transcriptia genelor implicate in diferentierea celulelor T.
- Mutatii la nivelul IL-4R se asociaza cu defecte in fosforilarea STAT-6.
- Subsecvent, STAT-6 creste expresia unui alt factor de transcriptie, **GATA-3**, un factor major pentru diferentierea Th2.
- De asemenea, activarea celulelor T naive dependenta de TCR, induce direct expresia GATA-3, independent de STAT-6.
- Supraexpresia GATA-3 induce activarea genelor si sinteza de IL-4, IL-5 si IL-13, citokine specifice raspunsului Th2.
- Deletia GATA-3 in LT CD4+, determina orientarea acestora catre subtipul Th1 chiar in absenta citokinelor specifice inductoare Th1, IL-12 si IFN- γ .



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Raspunsul Th2 si inflamatiia alergica

- LTh2 sunt esentiale in apararea imuna fata de patogeni extracelulari dar un raspuns Th2 exagerat determina atopii si reactii alergice.
- Desi, in mod normal, la nivelul plamanului celulele T CD4+ sunt in numar mic, in astm, numarul lor creste foarte mult si cea mai mare parte a acestor celule sunt de tip Th2.
- Studiile arata ca celulele Th1 au un rol protectiv in astm, prezenta lor in plaman determina reducerea severitatii bolii si inflamatiia mediata Th2.
- Date recente sugereaza ca si celulele Th17 pot induce inflamatie alergica. Sensibilizarea cutanata cu antigene induce generarea de celule Th17 si infiltrat neutrofilic in plaman care poate fi indepartat prin tratament anti-IL-17.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Diferențierea celulelor Th17 – citokine specifice

- LTh17 au fost descoperite recent și ele produc un profil de citokine distinct: IL-17, IL-21, IL-22.
- TGF- β și IL-6 sunt citokinele care induc diferențierea LT CD4+ naive către subtipul TH17.
- În plus, LTh17 produc IL-21 care, printr-un mecanism autocrin amplifică expansiunea populației de celule Th17 și, mai mult, ajută LTh17 să obțină fenotipul matur prin inducerea expresiei IL-23R.
- Celulele NK produc și ele IL-21 și astfel pot induce diferențierea către Th17, în anumite condiții, în absența IL-6.
- IL-21 joacă un rol important și în activarea și expansiunea LB și induce comutarea izotipică la nivelul genelor imunoglobulinelor.
- Celulele Th17 și citokinele lor sunt asociate cu multiple boli inflamatorii și autoimune. Nivele crescute de IL-17 au fost găsite în leziuni din scleroza multiplă, psoriazis, artrita reumatoidă, etc.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IL-23

- Induce generarea de celule Th17 din celule T activate în prealabil deoarece IL-12R este exprimat numai pe celulele efectorii activate/celulele de memorie și nu pe LT naive → **IL-23 nu induce diferențierea către Th17 ci induce proliferarea, expansiunea LTh17 deja existente.** (*In vitro*, IL-23 este obligatoriu pentru menținerea culturilor de LTh17 pe termen lung).
- IL-23R sunt exprimați și pe alte celule: macrofage, celule dendritice, LT $\gamma\delta$.
- IL-23 crește expresia propriului receptor pe celulele Th17 și astfel crește receptivitatea la IL-23.
- Factorul de transcripție ROR- γ t este esențial pentru expresia IL-23R pe suprafața LTh17.
- Studii genetice arată că polimorfisme ale IL-23 se asociază cu psoriazis și spondilită ankilopoietică.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Factorii de transcripție specifici Th17

- TGF- β , IL-6, IL-21 and IL-23, citokinele care mediază diferențierea Th17 induc fosforilarea factorului de transcripție **STAT-3**.
- Alți factori de transcripție care acționează sinergic cu STAT-3 sunt: **ROR- γ t**, **ROR- α** , **Runx1**, **ICOS**.
- Recent a mai fost descris un factor, **IRF-4**, care pare să joace un rol esențial în generarea de celule Th17. Studiile au arătat că celulele T cu deficit de IRF-4 au o expresie scăzută și a factorului ROR- γ t și nu se diferențiază în celule Th17.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IL-27

- IL-27 este un inhibitor al raspunsurilor Th1, Th2 si Th17 prin inhibarea factorilor lor de transcriptie.
- Studii recente sugereaza ca IL-27 ar induce diferentierea unor celule reglatorii Tr1 producatoare de IL-10 si prin intermediul acestora ar media inhibitia Th17 si a altor celule efectorii.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Limfocitele T reglatorii

- Limfocitele T (LT) reglatorii sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei imune prin inducția toleranței periferice. Pierderea acestor celule duce la inflamatie cronică și la boli autoimune.
- Sunt descrise 2 tipuri de LT reglatorii în funcție de expresia factorului de transcripție Foxp3:
 - **CD4+CD25+Foxp3+ Treg** – generate în timus
 - **Celulele Tr1** – diferențiate din celulele CD4+ naive în organele limfoide periferice.
- Celulele Tr1 își exercită funcțiile efectorii prin intermediul IL-10. De asemenea, ele mai produc TGF- β , IL-5, cantități mici de IFN- γ și IL-2, dar nu IL-4.
- Mecanismul prin care celulele CD4+CD25+Foxp3+ Treg își exercită acțiunea supresoare nu este foarte bine cunoscut



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

IL-10

- IL-10 este sintetizată de diferite tipuri de celule imune: macrofage, monocite, celule dendritice, limfocite B și T.
- LT CD4+ care produc IL-10 se numesc și Tr1.
- IL-10 are efecte:
 - antiinflamatorii
 - supresoare asupra celulelor hematopietice
 - Inhibă capacitatea de prezentare a antigenelor prin inhibarea expresiei MHC și a moleculelor costimulatoare la nivelul APC.



POCU



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Complexul Major de Histocompatibilitate



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Structura si functiile Complexului Major de Histocompatibilitate



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Introducere

- **Complexul Major de Histocompatibilitate (CMH)** este reprezentat de un grup de gene localizate pe **bratul scurt al cromozomului 6** în regiunea 6p21.3 ce ocupă un spațiu de circa 4Mbaze de ADN.
- În ultimii 40 de ani CMH a fost cea mai studiată regiune a genomului uman ca urmare a descoperirii faptului că genele HLA (Human Leucocyte Antigen) fac parte din acest complex.
- Genele HLA sunt elemente critice de control a răspunsului imun, care joacă rolul principal în susceptibilitatea la boală și în imunologia transplantului unde sunt implicate în procesele de rejet.
- Moleculele codificate de genele HLA funcționează ca receptori pentru peptide *self* sau *nonself* și inițiază răspunsul imun prin prezentarea acestor peptide către limfocitele helper sau citotoxice.
- Pe lângă genele HLA, CMH conține alte peste 200 de gene ce codifică molecule implicate în răspunsul imun, în diferite etape.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

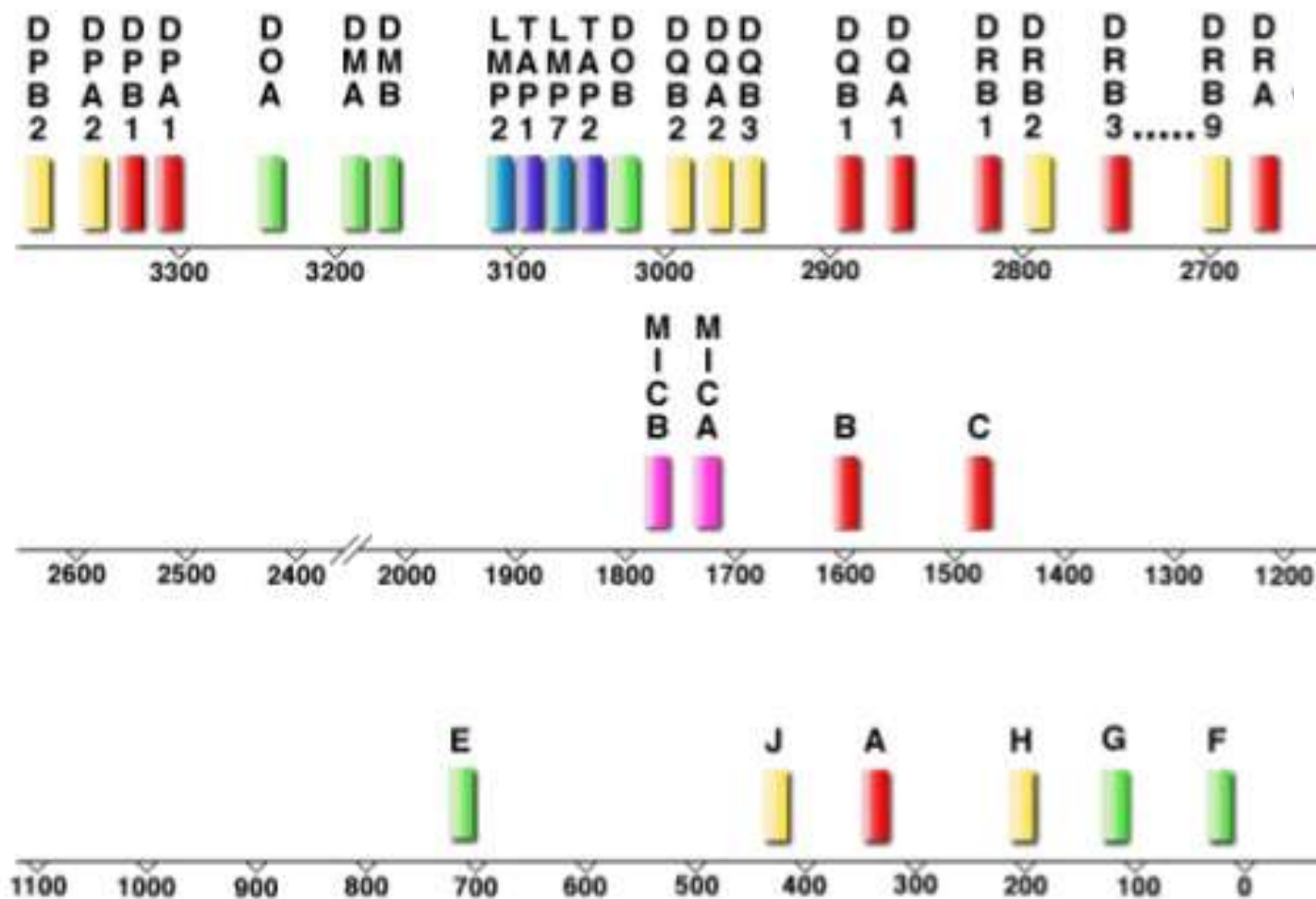
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Organizarea CMH

- CMH poate fi divizat în 3 regiuni:
 - Genele CMH de clasă I
 - Genele CMH de clasă a II-a
 - Genele CMH de clasă a III-a - molecule solubile implicate în răspunsul imun (proteine ale complementului, diverse citokine)
- Genele de clasă I și a II-a prezintă similarități structurale generale dar un mare polimorfism de la o persoană la alta.
- Genele de clasă a III-a au un polimorfism redus.

Harta detaliata a CMH



<http://www.anthonynolan.org.uk/HIG/data.html>



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele CMH de clasa I

Se clasifica in 2 grupe:

1. Genele HLA clasice: HLA-A, B, C

- Sunt cele mai polimorfe
- Produsul lor se gaseste la suprafata tuturor celulelor nucleate
- Functia lor este de a prezenta peptidele antigenice

2. Genele HLA non-clasice: HLA-E, F, G si pseudogenele H, J, K, L

- Sunt mai putin polimorfe
- Au expresie limitata
- Au functii variate fiind implicate in RI dobandit dar si inascut



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

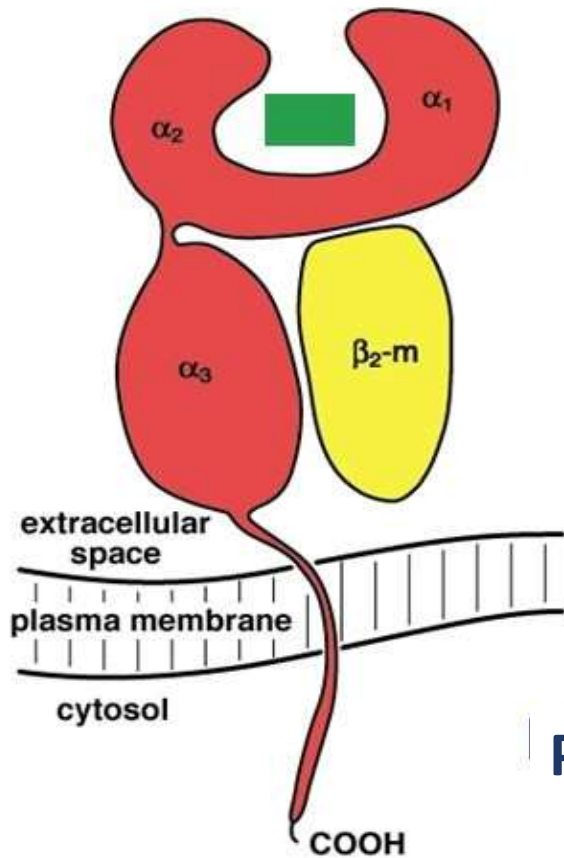
al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Moleculele și genele HLA de clasă I clasice

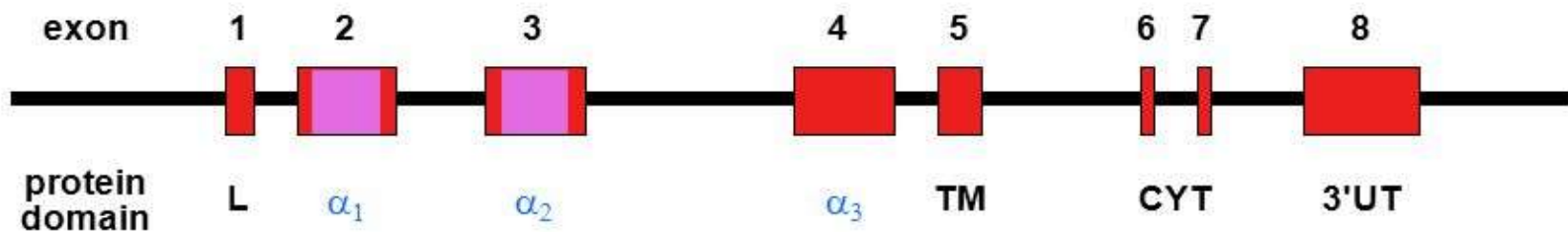
- Sunt formate din 2 lanțuri proteice: un lanț greu α (GM 32KDa) care se leagă prin legături necovalente de un lanț ușor reprezentat de β 2-microglobulina (β 2-m).
- β 2-m este codificată de o genă situată pe cromozomul 15 și este o componentă esențială în structura moleculei HLA care imprimă împachetarea corectă a moleculei.
- Studiile au arătat că deleții ale genei β 2-m determină lipsa de expresie a moleculei HLA la suprafața celulei.
- Genele lanțului greu sunt formate din 7 exoni și o regiune netranslatată la capatul 3'.

HLA clase I

Exprimat pe suprafata tuturor celulelor nucleate



Polimorfism la nivelul exonilor 2 & 3





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Domeniile $\alpha 1$ și $\alpha 2$ ale moleculei HLA formează o cavitate unde se va lega peptidul antigenic (**situsul de legare al antigenului**).
- Domeniul $\alpha 3$ se leagă de $\beta 2$ -m.
- Lanțurile α și $\beta 2$ -m se sintetizează separat și apoi se assemblează la nivelul reticulului endoplasmatic formând molecula întreagă care va lega peptidul antigenic.
- Complexul molecula HLA+peptid antigenic se exprimă pe suprafața celulei unde va fi recunoscut de limfocitele citotoxice CD8+.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA-E

- Are o structură similară moleculelor HLA de clasă I și se exprimă în majoritatea țesuturilor.
- Leagă un peptid format din 9 AA derivat din transcriptul secvenței semnal (leader) al moleculelor HLA de clasă I clasice și al moleculei HLA-G.
- Se cunosc 9 alele ale HLA-E cu afinitate diferită față de peptidul semnal.
- Complexul HLA-E+peptid se leagă la receptorul NKG2 de pe celulele NK, și are un efect inhibitor → moleculele HLA-E acționează ca indicatori ai expresiei moleculelor HLA de clasă I clasice.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA-E

- In prezenta HLA clasa I, celulele NK sunt inhibate si celulele tisulare pot functiona normal.
- Celulele tumorale pierd expresia HLA de clasa I. Aceasta ar putea fi un avantaj intr-o prima instanta deoarece limfocitele T citotoxice potente nu mai pot recunoaste peptidele endogene derivate din tumora.
- Pe de alta parte inasa, se pierde si expresia HLA-E din cauza lipsei peptidei semnal si astfel se pierde semnalul inhibitor al celulelor NK, acestea putand distruge astfel celulele tumorale.
- ***HLA-E este localizata la interfata dintre sistemul imun dobandit si cel innascut.***



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA-G

- Are o expresie tisulară limitată: trofoblast, timus, cornee, unele celule precursoră eritroide și epiteliale.
- Expresia crescută la nivelul corionului și în lichidul amniotic sugerează că ar avea rol în toleranța sarcinii.
- Are un situs de legare al peptidului unde se leagă un fragment proteic de 9 AA derivat din proteine intracelulare.
- Complexul HLA-G+peptid interacționează cu LIR-1 și LIR-2 (Leukocyte Ig-like Inhibitory Receptors) și cu receptori KIR.
- Unele celule canceroase (melanom), produc cantități crescute de molecule HLA-G solubile care inunda mediul local și inhibă celulele imune protejând astfel celulele neoplazice.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA-F

- Nu se exprima ca proteina matura pe suprafata celulara ci ramane intracelular.
- Se gaseste mai ales in celulele imune localizate in splina, amigdale, timus, trofoblast.
- Functia sa nu este pe deplin cunoscuta. Se pare ca actioneaza similar cu HLA-G deoarece se leaga la receptorii LIR-1 si LIR-2.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele CMH de clasa a II-a

Sunt dispuse în 3 regiuni: DR, DQ, DP.

Genele sunt formate din 5 exoni.

Regiunea DR

- Contine 10 gene: o gena DRA și 9 gene DRB (DRB1-9).
- Numai proteinele codificate de genele DRA, DRB1, DRB3, DRB4 și DRB5 se exprimă pe membrana celulară.

Regiunea DQ

- Contine 5 gene: 2 gene DQA și 3 gene DQB.
- Numai proteinele codificate de genele DQA1 și DQB1 se exprimă pe membrana celulară.

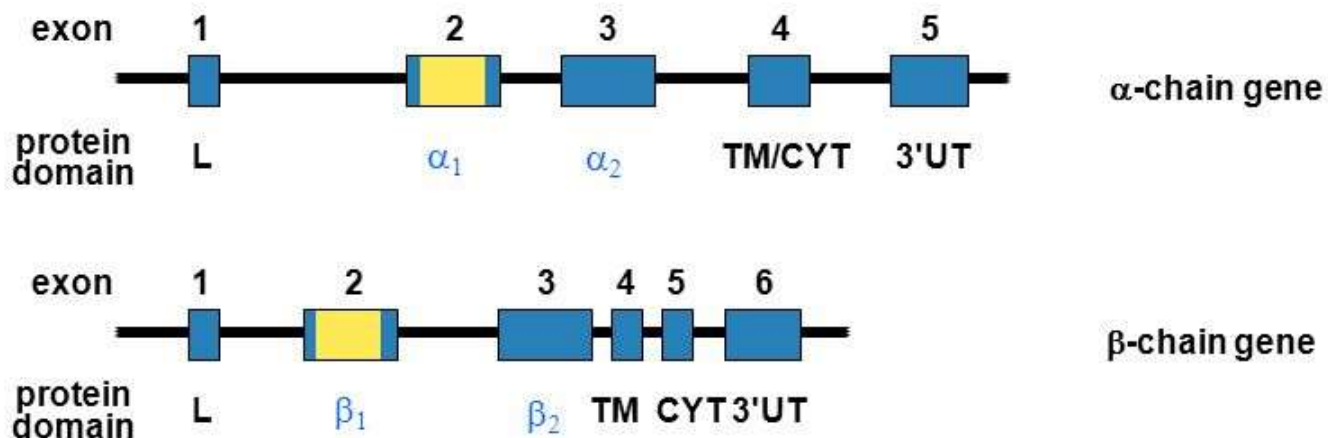
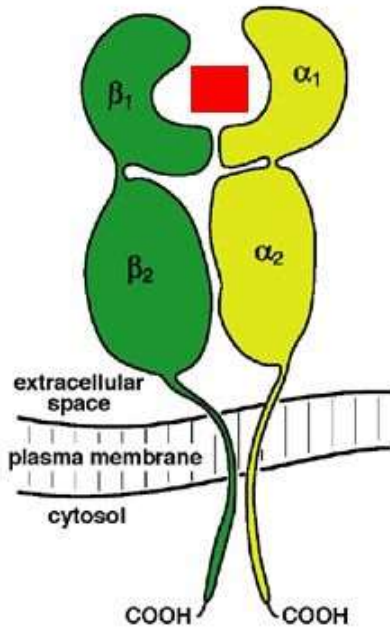
Regiunea DP

- Contine 5 gene: 3 gene DPA și 2 gene DPB.
- Numai proteinele codificate de genele DPA1 și DPB1 se exprimă pe membrana celulară.

HLA clasa a II-a

Exprimat numai pe suprafata unor celule implicate in RI

Polimorfism la nivelul exonului 2





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POUCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Moleculele HLA de clasa a II-a

- Sunt formate din 2 lanțuri peptidice, α și β , ambele codificate de gene localizate la nivelul cromozomului 6.
- Fiecare lanț peptidic are două domenii extracelulare, $\alpha 1$ și $\alpha 2$ și respectiv $\beta 1$ și $\beta 2$, un domeniu transmembranar și o coadă intracitoplasmatică.
- $\alpha 1$ și $\beta 1$ formează situsul de legare al peptidului antigenic, cu o structură de bază similară moleculelor HLA de clasa I.
- Moleculele HLA de clasa a II-a prezintă peptide derivate din antigene extracelulare, către limfocitele T helper CD4+.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele MIC (MHC class I Chain Related Genes)

- Se descriu 7 gene MIC localizate la nivelul CMH, dar numai 2 dintre aceste gene, MICA și MICB, codifica proteine functionale.
- Structura moleculelor MIC este similară cu a lanțului greu al moleculelor HLA de clasă I, cu 3 domenii extracelulare, dar nu se leagă de β 2-m și nici nu formează situs de legare al peptidului antigenic.
- Moleculele MIC-A și MIC-B sunt molecule de stres care se supraexprimă în anumite condiții, dar au distribuție celulară limitată: epitelii gastrici, celule endoteliale, monocite, fibroblaste.
- Sunt gene foarte polimorfe dar semnificația funcțională a acestui polimorfism nu este clară.
- Moleculele MIC acționează ca liganzi pentru receptorii activatori NKG2D de la nivelul celulelor NK și a celulelor T cu TCR de tip $\gamma\delta$.
- În ciuda polimorfismului lor, numai substituția unui singur AA afectează afinitatea pentru receptor. Moleculele care prezintă Met în poziția 129 au o afinitate de 10-50x mai mare decât moleculele care prezintă Val în această poziție.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Funcția moleculelor MIC

- Funcția moleculelor MIC pare să fie similară cu a moleculelor HLA-G.
- Celulele tumorale exprimă MIC-A și MIC-B și astfel ne-am aștepta ca celulele să fie omorate de către celulele NK și LT citotoxice activate. Totuși, se pare că datorită turnover-ului lor crescut, celulele tumorale eliberează cantități mari de molecule MIC solubile în micromediul înconjurător, molecule care blochează receptorii NKG2D și astfel inhibă interacțiunea dintre celulele NK/LTc și celulele neoplazice → **un mecanism prin care celulele tumorale scapă de supravegherea sistemului imun.**
- Moleculele sunt exprimate pe celulele rinichiului transplantat și s-a demonstrat că anticorpii anti-MIC se asociază cu riscul de rețet acut dar și cronic.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele CMH de clasa a III-a

- Regiunea genelor de clasa a III-a este localizată între genele de clasa I și cele de clasa a II-a și cuprinde 75 de gene din care numai 35 codifică proteine funcționale, majoritatea dintre ele cu rol în reglarea răspunsului imun:
 - Superfamilia genelor TNF
 - Genele CYP21A2 și CYP21A1P
 - Gena complementului C2 și C4



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Superfamilia genelor TNF

- Sunt 3 gene, **LTA**, **LTB** și **TNF**, care codifică citokine, mediatori ai răspunsului inflamator.
- **LTA codifică limfotoxina α** care este produsă de limfocite. Aceasta formează un heterodimer cu **limfotoxina β produsă de LTB** și astfel are o stabilitate mai mare. Complexul se mai numește și **TNF β** și acționează prin intermediul a 2 receptori, **TNFR1** și **TNFR2**. Semnalele transmise ca urmare a activării **TNFR** pot duce la apoptoza celulelor țintă
- **TNF (casetina sau TNF α)** este produsă de macrofage, sub formă solubilă dar și legată de membrană și activează receptorii **TNFR1** și **TNFR2**, activând cascada apoptotică sau inflamatorie.
- De asemenea, poate influența și proliferarea celulară.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Polimorfismul genei TNF si relevanta clinica

- Cel puțin 10 SNPs sunt descrise la nivelul regiunii promoter a genei TNF, dar semnificatia clinica nu este cunoscuta pentru toate.
- Substituirea lui G cu A in pozitia -308 se asociaza cu un nivel crescut de TNF → status inflamator.
- Mai mult, studiile au aratat ca aceasta alela apare mai frecvent la persoane cu haplotipul HLA-A1, B8, DR3, care si el este puternic asociat cu riscul de boli autoimune, la Caucazieni.
- Prezenta nucleotidului T in pozitia -857, favorizeaza legarea unui factor de transcriptie ceea ce duce in final la scaderea productiei de TNF.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele CYP21A2 și CYP21A1P

- Sunt 2 gene localizate în apropierea genelor TNF.
- Gena CYP21A2 codifică 21-hidroxilaza, enzima cheie în sinteza hormonilor steroizi.
- Sunt descrise mai multe polimorfisme ale genei rezultate din mutații punctiforme, deleții sau inserții.
- Dacă gena mutantă este prezentă sub formă homozigotă → **hiperplazia adrenală congenitală**.
- Deficiența de 21-hidroxilaza se însoțește de o scădere a producției de aldosteron și cortizol și de o creștere a nivelului de testosteron.
- Nivelul scăzut de cortizol determină, printr-un mecanism de feedback, o creștere a sintezei de ACTH → hiperplazie corticosuprarenală.
- Gena CYP21A1P este nefuncțională



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlu proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gena componentei C2 a complementului

- Are o dimensiune de 18 kb de ADN genomic și este formată din 18 exoni.
- Gena se activează ca răspuns la stimuli de fază acută și expresia ei este reglată în special de IFN γ .
- Deficiența de C2 este cel mai frecvent defect genetic al sistemului complement. Se descriu 2 mecanisme moleculare diferite:
 - **Deficiența de tip I** – deleție de 9 bp în exonul 6 ce determină apariția unui codon stop prematur => **C2 nu se sintetizează**
 - **Deficiența de tip II** – mutații punctiforme în anumite poziții critice ceea ce determină modificări în secvența de AA a proteinei => **C2 se sintetizează dar rămâne intracitoplasmatic, nu poate fi secretat.**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POUCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gena componentei C4 a complementului

- C4 este o glicoproteina de cca 200 kDa, cu rol central in cascada de activare a complementului pe calea clasica (declansata de formarea complexelor antigen-anticorp).
- C4d, un produs de clivare al C4, este considerat indicator al rejetului mediat de anticorpi, pe biopsiile din organe transplantate.
- Se descriu 2 variante ale C4, C4A si C4B, in functie de secventa de AA intre pozitiile 1101 si 1106. Diferenta esentiala este la pozitia 1106, unde C4A are acid aspartic iar C4B are histidina.
- C4A are afinitate mai mare pentru antigene.
- Deficienta de C4A este frecvent intalnita in LES.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

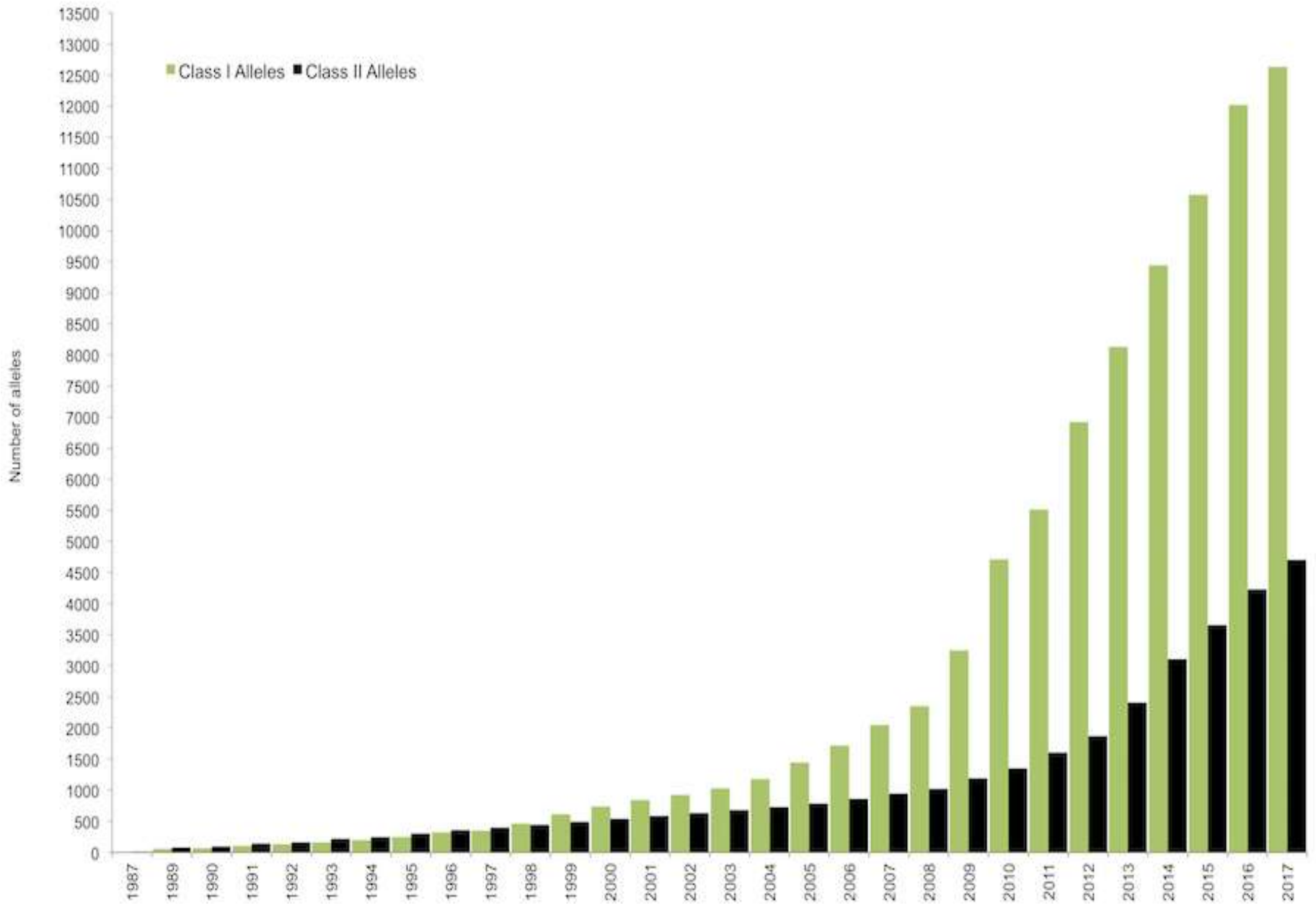
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POBU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Caracteristicile genelor HLA

- Locusurile genelor HLA sunt **extrem de polimorfe** cu multiple variante alelice la nivelul unui locus
- Alelele **se exprima codominant**
- Locusurile sunt strans legate unul de altul
- Un astfel de set de alele de pe un cromozom **formeaza un HAPLOTIP**
- **O persoana are 2 haplotipuri**, unul mostenit de la mama si altul de la tata





Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Locusurile CMH sunt **extrem de polimorfe** cu multiple variante alelice la nivelul unui locus : **total 17.331** (nov. 2017) / **18.181** (mai 2018) **alele**

➤ **13.324** alele cls.I

- HLA-A: 4.200
- HLA-B: 5.091
- HLA-C: 3.854

➤ **4.857** alele cls. a II-a

- HLA-DRB1: 2.165
- HLA-DQB1: 1.196
- HLA-DPB1: 975



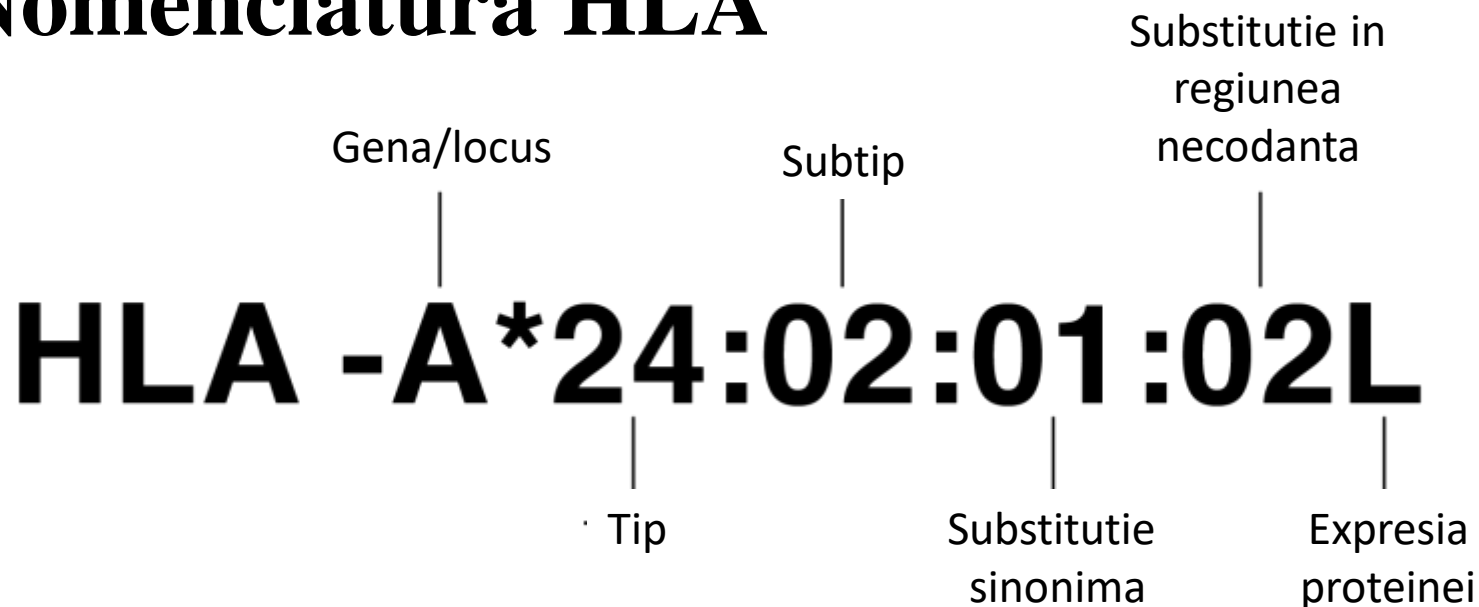
UNIUNEA EUROPEANĂ



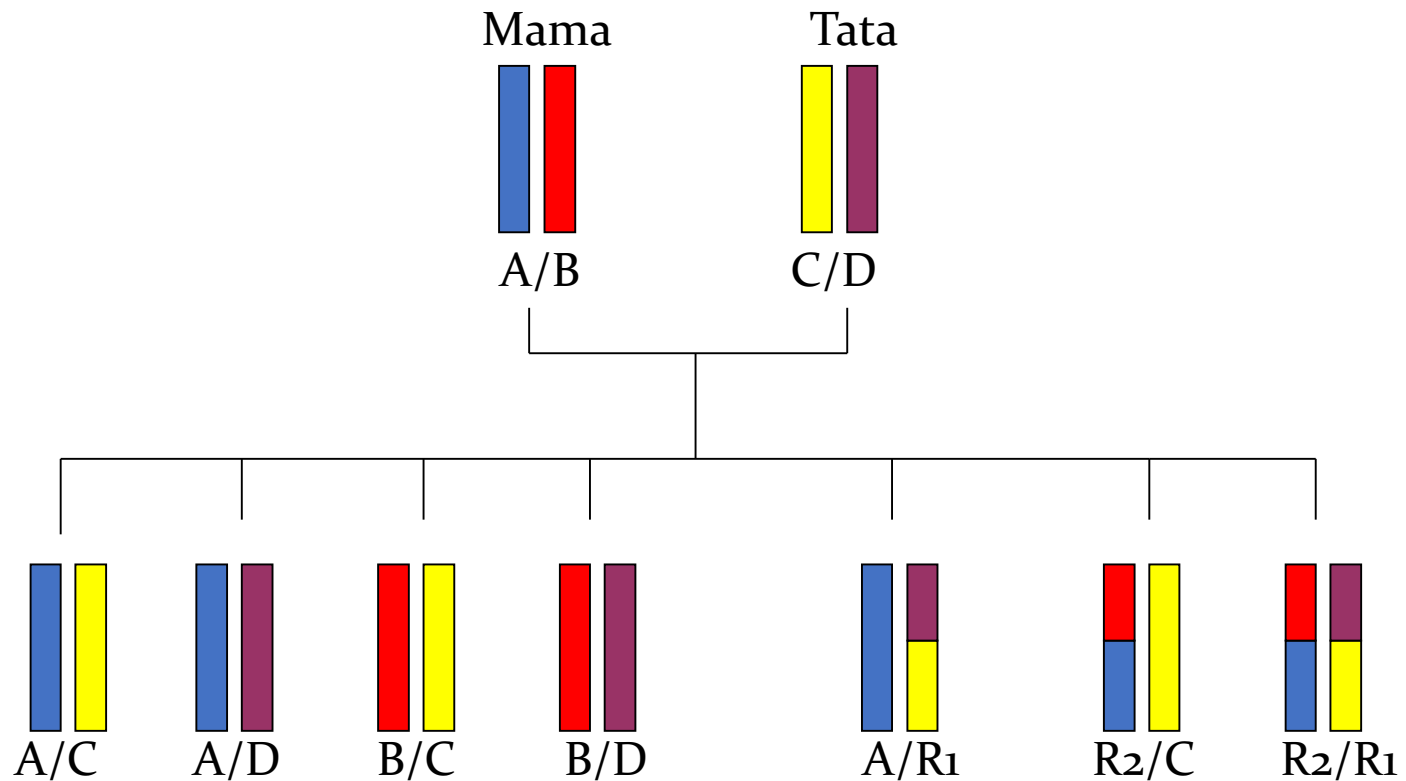
Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Nomenclatura HLA



Transmiterea genetica a alelelor CMH



Haplotipuri posibile la copii

R₁= recombinare C-D
R₂= recombinare A-B

Alele HLA	Primitor VR	Donator VLM-frate	Donor SC-sora
HLA -A*	02	02	02
HLA -B*	18, 27	18, 27	18, 27
HLA -C*	02, 07	02, 07	02, 07
HLA -DRB1*	11, 13	11, 13	11, 13
HLA -DQB1*	03, 06	03, 06	03, 06

Alele HLA	Primitor KL	Donator KA-frate	Donator KM-sora	Donator KK-frate	Donator OM-fiu	Donator OW-fiu
HLA –A*	03, 24	24, 30	24, 30	24, 30	24, 32	03, 24
HLA –B*	18, 39	14, 39	14, 39	14, 39	38, 39	18, 39
HLA –C*	07, 12	08, 12	08, 12	08, 12	12	07, 12
HLA - DRB1*	11, 13	10, 11	10, 11	10,11	11, 13	11, 13
HLA - DQB1*	03, 06	03, 05	03, 05	03, 05	03, 06	03, 06

Alele HLA	Primitor CD	Donator CEL-sora	Donator CD-sora	Donator CM-sora	Donator CMG-frate	Donator CDA-frate	Donator CFV -frate	Donator CN -frate
HLA – A*	02, 29	01, 02	01, 02	01, 02	02, 29	01, 29	02, 29	02, 29
HLA – B*	08, 18	08	08, 18	08	08, 18	08, 18	18	18
HLA – C*	07	07, 14	12, 14	07, 14	07	07, 14	07, 12	07, 12
HLA - DRB1*	11, 12	03, 12	03, 11	03, 12	11, 12	03,11	11	11
HLA - DQB1*	03	03, 05	05, 06	03, 05	03	03, 05	03, 06	03, 06

DISTRIBUTIA HLA CLASA I SI CLASA II IN TESUTURI

TESUTURI	CLASA I	CLASA II
Celulele sistemului imun		
Celule B	++	++
Celule T (numai celule activate)	++	+/-
Macrofage	++	+/-
Celule dendritice	++	++
Sistem nervos		
Periferic	++	-
Central	-	-
Dura mater	++	++
Sistem cardiovascular		
Miocard	+	-
Discuri intercalare	++	-
Sistem respirator		
Epiglota	++	++
Trahee	++	++
Sistem urogenital		
Glomerul renal	++	++
Tubi renali	++	+/-
Ficat		
Celule sinusoidale	++	++
Hepatocite	+/-	-
Endoteliu		
Capilare (exceptand creierul si placenta)	++	++
Vasele mari	++	+/-
Celulele sistemului endocrin		
Tiroida	+	+/-
Hipofiza	+	+/-
Insulele pancreatice Langerhans	++	+/-
Suprarenalele		-
Tractul gastrointestinal (epiteliu)		
Limba	++	-
Esofag	++	-
Stomac	+	++
Intestin subtire	++	-
Colon	++	-
Altele		
San (tesut glandular si epitelial)	++	++
Pancreas exocrin	-	-
Muschi	+	-
Limfatice	++	++
Fibroblasti	++	-



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rezumat

- CMH este localizat pe bratul scurt al cr. 6 și este format din 3 regiuni
- CMH cuprinde peste 200 de gene care codifică molecule/proteine majoritatea implicate în reglarea răspunsului imun.
- Cel mai bine caracterizate dar și cele mai polimorfe sunt genele HLA.
- Funcția moleculelor HLA de clasă I este de a prezenta peptide endogene către LT citotoxice, în timp ce moleculele HLA de clasă a II-a, prezintă peptide exogene către LT helper.
- Regiunea CMH de clasă a III-a cuprinde gene ce codifică molecule imunoreglatoare solubile (TNF, C4).



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Complexul Major de Histocompatibilitate Moleculele HLA



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Moleculele HLA de clasa I

- Molecula HLA de clasa I este un heterodimer format dintr-un lant greu si un lant usor (β 2-microglobulina), legate necovalent.
- Lantul greu este ancorat in membrana si are o scurta coada intracitoplasmatica.
- Desi structura genelor HLA-A, B, C si aspectul tridimensional al moleculelor sunt similare, structura primara (AA) a moleculelor este diferita semnificativ de la una la alta.
- β 2-m este nepolimorfa si se produce de obicei in exces in celula, astfel incat sa fie suficienta pentru asamblarea tuturor moleculelor HLA.
- Expresia moleculelor HLA-C este de obicei mai mica decat a moleculelor HLA-A sau B.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

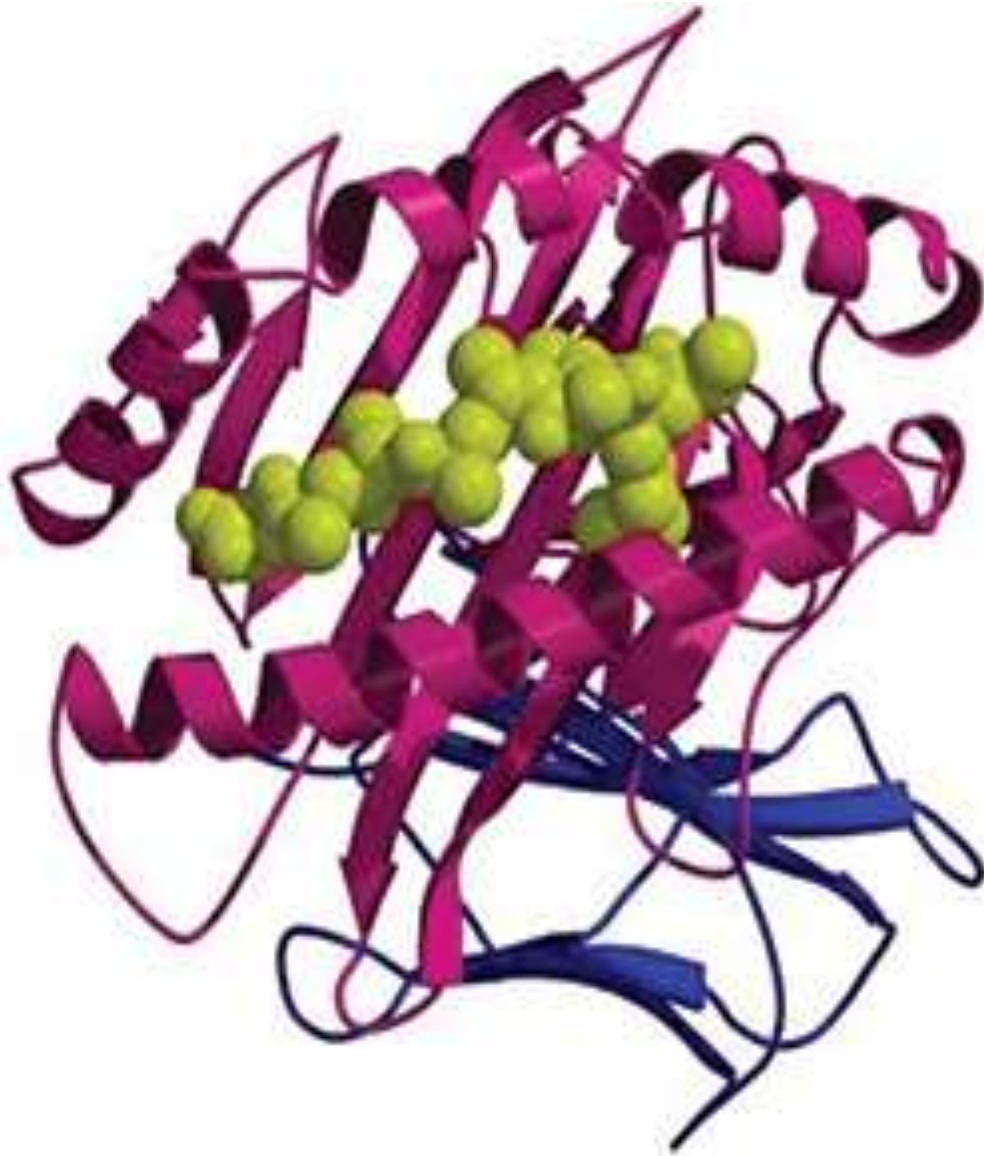
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

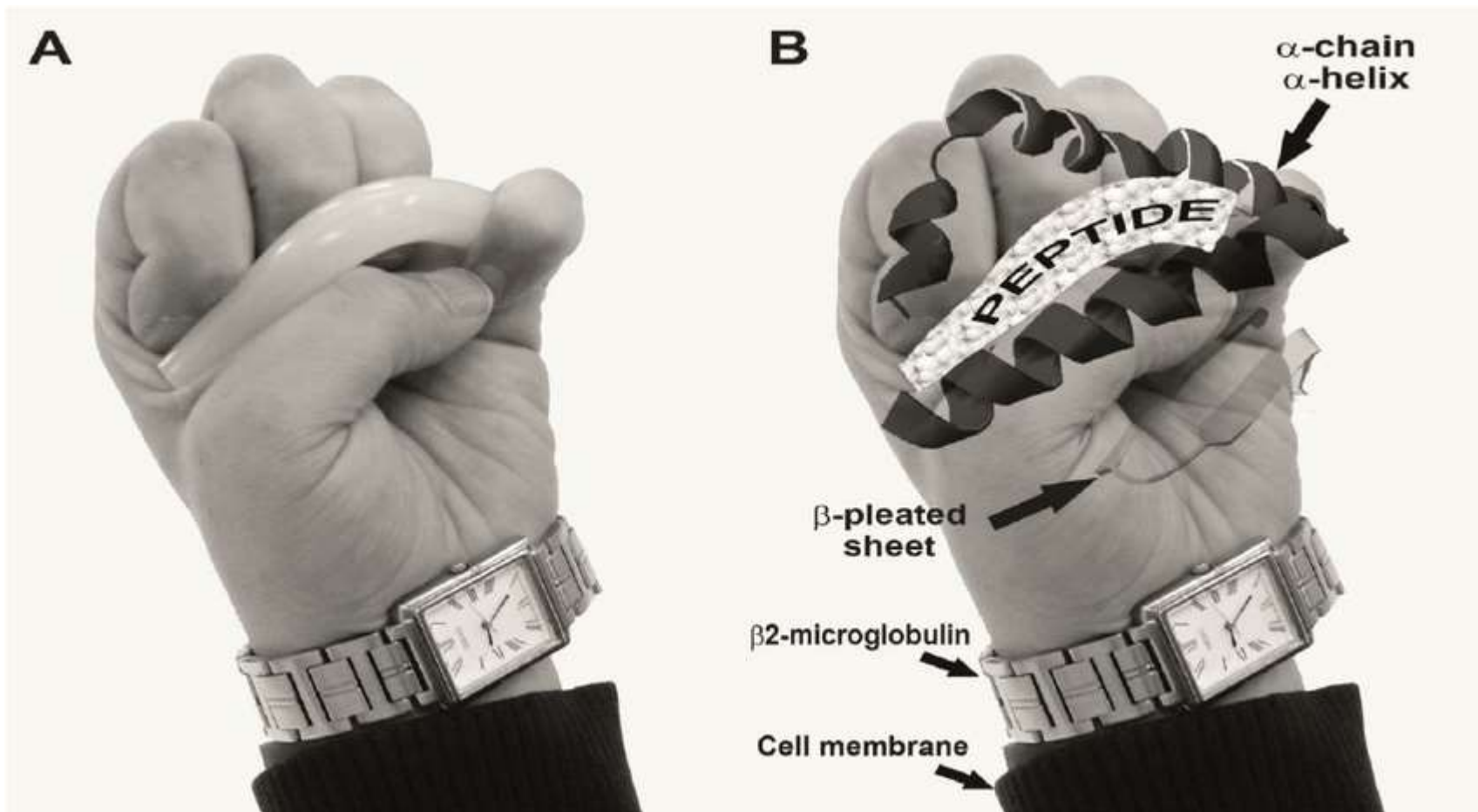
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Structura tridimensională a moleculelor de clasă I este ideală pentru captarea de peptide scurte în vederea prezentării.

- Situsul de legare al antigenului cuprinde o adâncitură (canelură) centrală de cca 25 Å, cu o serie de “buzunare” în care se potrivesc catenele laterale ale peptidului.
- Această canelură este formată de domeniile $\alpha 1$ și $\alpha 2$ ale lanțului greu iar fundul canelurii se formează prin legarea domeniului $\alpha 3$ cu $\beta 2$ -m.
- Polimorfismul moleculelor HLA rezultă din polimorfismul structural primar de la nivelul situsului de legare a antigenului. În funcție de acesta, proprietățile chimice ale “buzunarelor” variază de la un alotip la altul în ceea ce privește încărcarea electrostatică, mărimea și forma buzunarului, proprietățile hidrofobe → fiecare moleculă HLA leagă un repertoriu unic de peptide.
- Moleculele HLA de clasă I leagă peptide cu lungimea de 8-10 AA.



**O molecula HLA
care prezinta
un patogen**



Simulare a structurii moleculei HLA de clasa I si a canelurii de incarcare a peptidului



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Domeniul $\alpha 3$, cu o structură relativ conservată, interacționează cu molecula coreceptor CD8 de pe limfocitul T.
- Setul unic de peptide care se leagă la un anumit alotip HLA are în comun un “model” preferat, determinat de spațierea lanțurilor laterale ale peptidului antigenic, care se ancorează la situsul de legare.
- Antigene HLA foarte apropiate ca structură, pot avea diferențe semnificative în ceea ce privește repertoriul de peptide pe care le leagă, dar și în ceea ce privește conformația structurală cu care este legat același peptid.
- Aceste diferențe au impact pe recunoașterea și selecția LT.
- De obicei, moleculele HLA de clasă I prezintă **peptide endogene** însă unele celule dendritice specializate pot captura atg. intacte din surse exogene, le procesează și le prezintă în asociere cu HLA cls. I (**fenomenul de cross-prezentare**).



UNIUNEA EUROPEANĂ

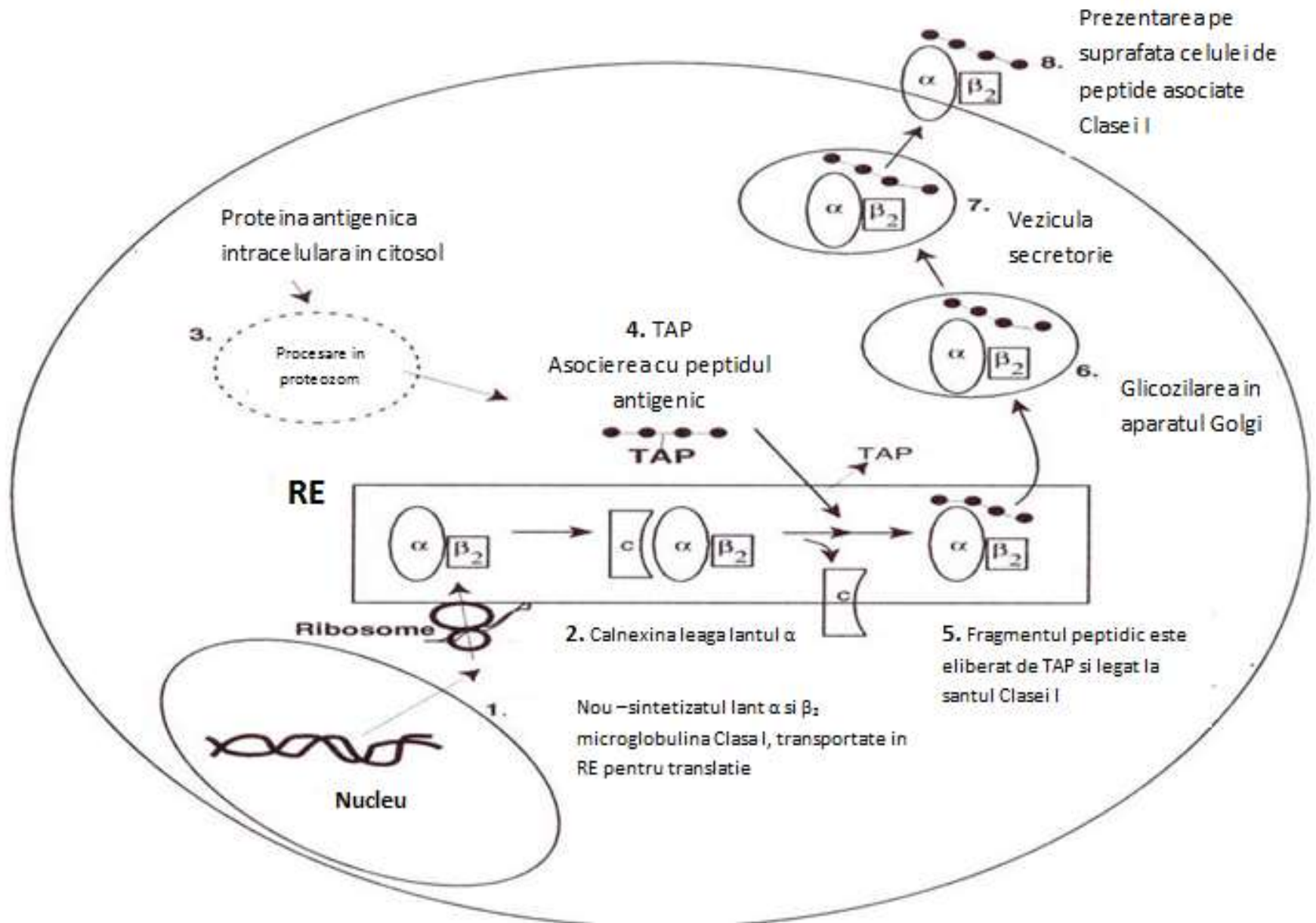


Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Procesarea atg. pe calea HLA cls. I

- Degradarea atg în peptide de 8-17 AA are loc la nivelul **proteosomilor**.
- Peptidele se cuplează cu o proteină citoplasmatică **TAP (Transporter of Antigenic Peptides)**, care le protejează de degradare și le transportă către reticulul endoplasmatic (RE).
 - Gena TAP este localizată în regiunea de clasă a II-a a CMH
- La nivelul RE, TAP se leagă de molecula HLA de clasă I și transferă peptidul antigenic către aceasta.
- Legătura TAP-HLA este intermediată de **complexul tapasina-calreticulina**.
- Tapasina are rol și de a stabiliza molecula HLA și de a împiedica ieșirea ei din RE înainte de a fi cuplata cu peptidul antigenic.
- Alotipurile HLA diferă în ceea ce privește dependența de tapasina pentru o încărcare eficientă a peptidului:
 - HLA-B*44:05 este relativ independent
 - HLA-B*44:02 este complet dependent de tapasina



Calea de procesare legata de HLA Clasa I

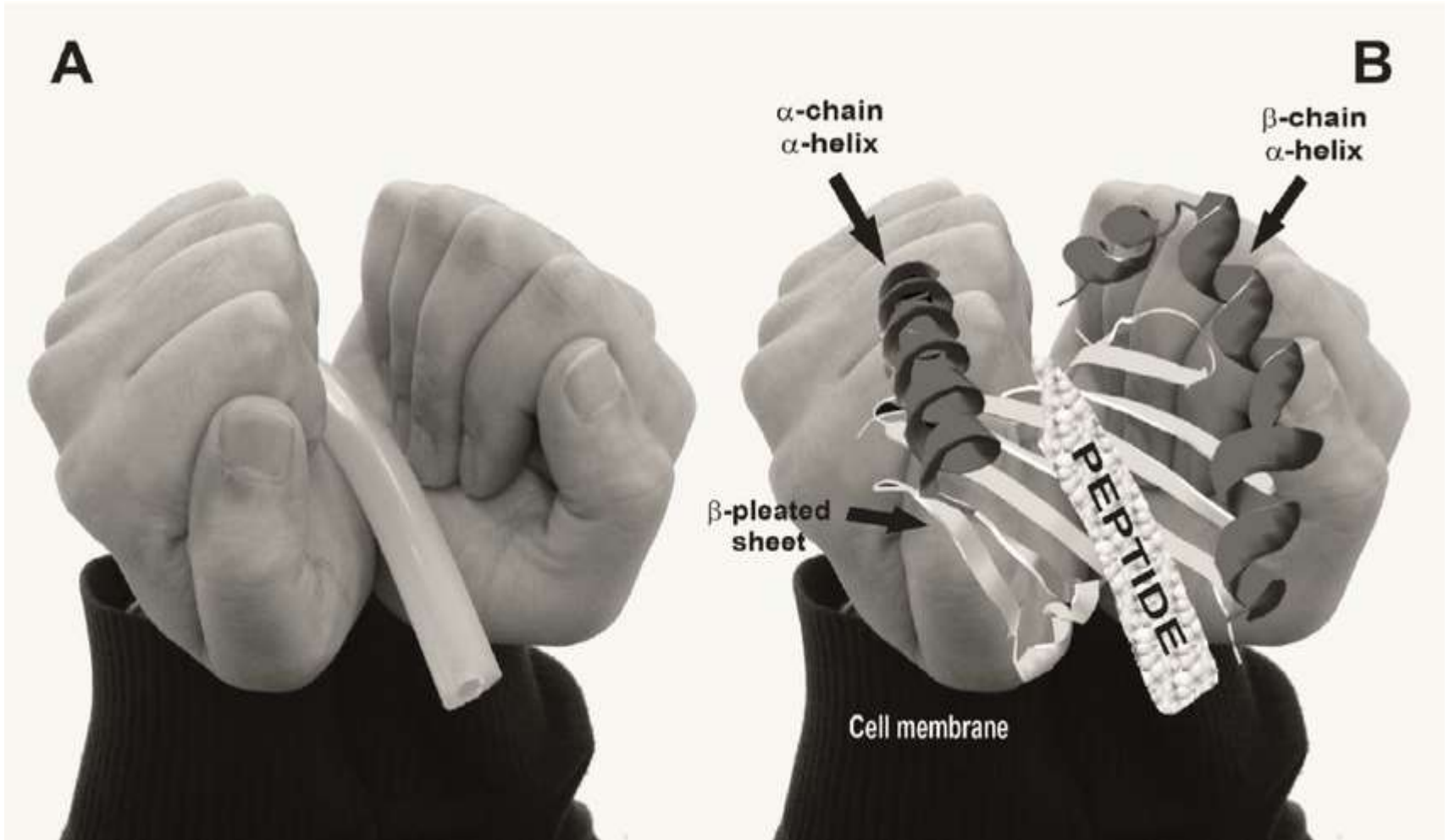


Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Moleculele HLA de clasa a II-a

- Structura globală este asemănătoare cu a moleculelor HLA de clasa I (heterodimer), dar sunt formate din două lanțuri, α și β , amândouă ancorate în membrana celulară.
- Cele 2 lanțuri se asociază necovalent, domeniile $\alpha 1$ și $\beta 1$ formează canelura în care se încarcă peptidul antigenic și aici este cel mai mare polimorfism.
- Domeniile $\alpha 2$ și $\beta 2$, relativ conservate, interacționează cu coreceptorul CD4 de pe limfocitele Th.



Simulare a structurii moleculei HLA de clasa II si a canelurii de incarcare a peptidului



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Procesarea atg. pe calea HLA cls. II

- Peptidele prezentate deriva din antigene extracelulare și procesarea acestora are loc la nivelul lizozomilor care conțin enzime proteolitice.
- Moleculele HLA de cls II se sintetizează la nivelul RE și se cuplează inițial cu o proteină numită **lantul invariant**.
- Lantul invariant previne legarea la moleculele HLA a altor peptide produse în RE și însoțește aceste molecule către o veziculă endosomală specializată (MCII).
- În mediul acid din MCII, sub acțiunea proteazei **catepsina**, lantul invariant este degradat treptat prin proteoliză și generează **CLIP (class II-associated invariant peptide)** care se fixează în canelura moleculei HLA într-o manieră asemănătoare cu peptidul antigenic.
- Vezicula MCII fuzionează cu lizozomul în care este procesat peptidul antigenic și, sub influența moleculei HLA-DM, lantul invariant este înlocuit cu peptidul antigenic.
- Complexul HLA-peptid este transportat apoi către suprafața celulei

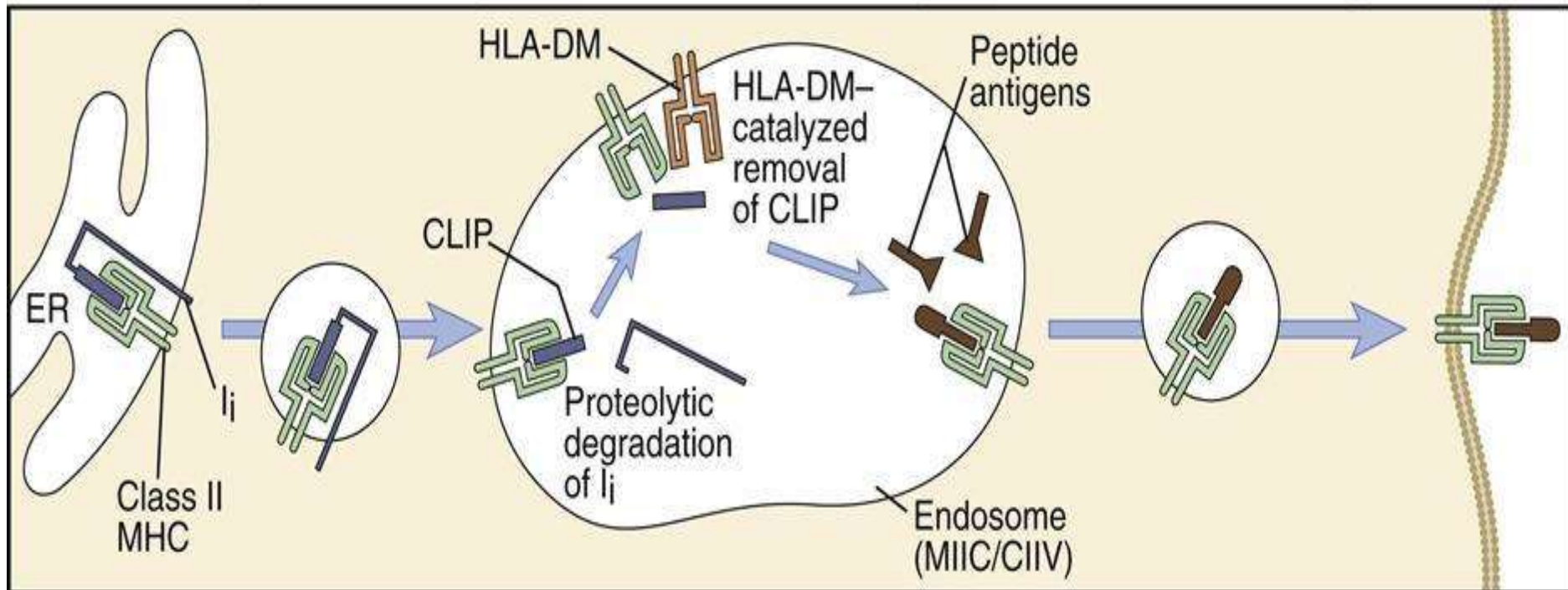
Synthesis of class II MHC in ER

Transport of class II + I_i to vesicle

Binding of processed peptides to class II

Transport of class II peptide complex to cell surface

Expression on cell surface





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Baze de date de imunogenetica

- Tiparea HLA a început prin anii 1960 prin metode serologice – puteau fi identificate doar câteva specificități.
- Tehnici de biologie moleculară - creștere explozivă a numărului de alele identificate

<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>



IPD-IMGT/HLA

- Overview
- IMGT/HLA**
- KIR
- MHC
- HPA
- ESTDAB
- Contact
- Support

IPD / IMGT/HLA

Welcome to IPD-IMGT/HLA

Release 3.32.0, 2018-04-16

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

The database uses the [2010 naming convention for HLA alleles](#) in all tools herein. To aid in the adoption of the new nomenclature, all search tools can be used with both the current and [pre-2010 allele designations](#). The pre-2010 nomenclature designations are only used where older reports or outputs have been made available for download.

Resources

- About >
- Publications >
- Releases >
- Align >
- BLAST >
- Cells >
- Dictionary >
- GitRepos >
- Links >
- Statistics >
- Nomenclature >
- Tools >
- Alleles >
- SBT Ambigs >
- DPB TCE >
- FTP >
- FAQ >
- Submissions >

Latest Developments

Recent developments of the IPD database include;

- [Online search for SBT - Ambiguous Allele](#)
- [Allele reports show source alignments](#)
- [HLA-DPB1 T-Cell Epitope Algorithm](#)
- [What's new in the latest release](#)

Latest Publications

- Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JH, Flicek P, Parham P, Marsh SGE
The IPD and IPD-IMGT/HLA Database: allele variant databases
Nucleic Acids Research (2015) **43**:D423-431
- For further IPD publications, please see our [citations page](#).

Numbers of HLA Alleles	
HLA Class I Alleles	13,324
HLA Class II Alleles	4,857
HLA Alleles	18,181
Other non-HLA Alleles	182
Number of Confidential Alleles	15

HLA Class I						
Gene	A	B	C	E	F	G
Alleles	4,200	5,091	3,854	27	30	60
Proteins	2,923	3,664	2,644	8	5	19
Nulls	200	150	144	1	0	3

HLA Class I - Pseudogenes											
Gene	H	J	K	L	P	T	U	V	W	X	Y
Alleles	12	9	6	5	5	8	0	3	11	0	3
Proteins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nulls	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HLA Class II												
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPA2	DPB1	DPB2	DMA	DMB	DOA	DOB
Alleles	7	2,464	94	4,196	65	5	975	6	7	12	12	12

Resources

- About >
- Publications >
- Releases >
- Align >
- BLAST >
- Cells >
- Dictionary >
- GitRepos >
- Links >
- Statistics >
- Nomenclature >
- Tools >
- Alleles >
- SBT Ambigs >
- DPB TCE >
- FTP >
- FAQ >
- Submissions >

Sponsors



Sequence Alignment: Release 3.32.0 (20180416)

The alignment below is a graphical representation to allow comparison of known sequences. Where discrepancies have arisen between reported sequences, the original authors have been contacted where possible, and necessary amendments to published sequences have been incorporated into this alignment. Future sequencing may identify errors in this list and the WHO Nomenclature Committee would welcome any evidence that helps to maintain the accuracy.

[Please click here to perform further alignments](#)

cDNA	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
DRB1*01:01:01	CACGTTTCTT	GTGGCAGCIT	AAGTTTGAAT	GTCATTTCCT	CAATGGGAGC	GAGCGGGTGC	GTTTGTCTGA	AAGATGCATC	TATAACCAAG	AGGAGTCCGT
DRB1*14:01:01	-----	-GA-T-CTC-	-C--C--G-	-----	-----	-----	----C----	C---A-T--	C-----G-	-----T---
DRB1*14:54:01:01	-----	-GA-T-CTC-	-C--C--G-	-----	-----	-----	----C----	C---A-T--	C-----G-	-----T---
cDNA	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
DRB1*01:01:01	GCGCTTCGAC	AGCGAGCTGG	GGGAGTACCG	GGCGGTGACG	GAGCTGGGGC	GGCCTGATGC	CGAGTACTGG	AACAGCCAGA	AGGACCTCCT	GGAGCAGAGG
DRB1*14:01:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----C---	G--C-----	-----	-----	-----G----
DRB1*14:54:01:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----C---	G--C-----	-----	-----	-----G----
cDNA	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
DRB1*01:01:01	CGGGCCGCGG	TGGACACCTA	CTGCAGACAC	AACTACGGGG	TTGGTGAGAG	CTTCACAGTG	CAGCGGCGAG	TTGAGCCTAA	GGTGACTGTG	TATCCTTCAA
DRB1*14:01:01	-----A--	-----	T-----	-----	---TG----	-----	-----	--CC-T----	-----	-----
DRB1*14:54:01:01	-----A--	-----	T-----	-----	---TG----	-----	-----	--CC-T----	-----	-----
cDNA	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
DRB1*01:01:01	AGACCCAGCC	CCTGCAGCAC	CACAACCTCC	TGGTCTGCTC	TGTGAGTGGT	TTCTATCCAG	GCAGCATTGA	AGTCAGGTGG	TTCCGGAACG	GCCAGGAAGA
DRB1*14:01:01	-----	-----	T-----G-	-----T--	-----	-----	-----	-----	-----T-	-----
DRB1*14:54:01:01	-----	-----	-----G-	-----T--	-----	-----	-----	-----	-----T-	-----
cDNA	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
DRB1*01:01:01	GAAGCTGGG	GTGGTGTCCA	CAGGCCTGAT	CCAGAAATGGA	GATTGGACCT	TCCAGACCCT	GGTGTGCTGT	GAAACAGTTC	CTCGGAGTGG	AGAGGTTTAC
DRB1*14:01:01	---A-----	-----	-----	---C-----	--C-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRB1*14:54:01:01	---A-----	-----	-----	---C-----	--C-----	-----	-----	-----	-----	-----
cDNA	610	620	630	640	650					
DRB1*01:01:01	ACCTGCCAAG	TGGAGCACCC	AAGTGTGACG	AGCCCTCTCA	CAGTGGAAATG	GA				
DRB1*14:01:01	-----	-----	---C-----	---A-----	-----	---				
DRB1*14:54:01:01	-----	-----	---C-----	---A-----	-----	---				



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Allele Frequency Database

- Contine date despre frecvențele/ distribuția alelelor HLA sub forma de genotip sau haplotip, dar și date despre genele KIR, MIC sau genele citokinelor.
- E important → se specifică date demografice despre populațiile analizate: țară, regiune, etnie, trib, urban/rural, metodele de tipare HLA, motivul pentru care s-a făcut tiparea.

Allele*Frequencies

in Worldwide Populations



- Home
- FAQs
- Links
- Publications
- Automated Access
- About us
- Contact

EUROSTAM

Menu

- Populations ▶
- HLA ▶
- HLA Epitopes (beta) ▶
- Amino Acid Analysis ▶
- KIR ▶
- Cytokine ▶
- MIC ▶
- Rare Alleles ▶
- Submit New Data ▶

Sponsors

- BAG Health Care
- Fujirebio Europe
- Illumina
- Olerup SSP AB
- Omixon
- One Lambda
- Immucor
- GenDx



Login

You are logged as: [guest](#)
[Click here to use your account](#)

The Allele Frequency Net Database

Does any of this interest you?

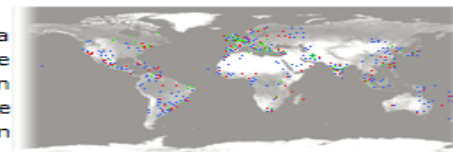
- Would you like to publish your population frequency data on HLA and KIR? (In collaboration with Human immunology)
- New search available for low resolution data when you cannot find the high resolution allele data you want

Latest developments in AFND:

- [New definition of geographical regions](#)
- [Data quality guidelines in AFND](#)
- [HLA Epitope Frequency section](#)
- [HLA and Adverse Drug Reactions section](#)
- [KIR and Disease Associations section](#)

Introduction

The **Allele Frequency Net Database (AFND)** provides a central source, freely available to all, for the storage of allele frequencies from different polymorphic areas in the Human Genome. Users can contribute the results of their work into one common database and can perform database searches on information already available.



We have currently collected data in **allele**, **haplotype** and **genotype** format. However, the success of this website will depend on you to contribute your data.

Please cite this website using our last publication: Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MH, Silva AL, Silva AL, Ghataoraya GS, Alfirevic A, Jones AR and Middleton D *Nucleic Acid Research* 2015, 28, D784-8. [Full Text]

You should also cite the original publication report of the data in your references.

Database information

Polymorphic Region	Population Studies	Gene/Allele Data	Haplotype Data	Genotype Data
HLA	1188	1173	563	-
KIR	245	244	-	162
Cytokine	124	124	-	-
MIC	63	63	22	-
Totals	1,620	1,604	585	162

The current number of frequencies stored in our database is: **134,008** (HLA), **5,996** (KIR), **4,193** (Cytokine) and **854** (MIC) from **10,509,338** individuals.

Allele*Frequencies

in Worldwide Populations



HLA > Allele Frequency Search > Classical

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA allele frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

Locus: **A** Starting Allele: Ending Allele: > (Type your allele e.g. A*01:01, etc. or leave both empty to include all alleles)

Select specific alleles (If you want to pick specific alleles, make sure your alleles are within the Start-End range above)

 Clear

Select specific populations

 Clear

Population: **Romania pop 2 (n=6936)** Country: **Romania** Source of dataset: **All Sources**

Region: **All regions** Ethnic Origin: Type of Study: Sort by:

Allele:





























































Sample Size: All Sample Year: All years Level of resolution: All (Click here for further details)

Population standard: Gold only Gold and Silver All Show frequencies: All Only positives Only negatives

Search

Displaying 1 to 15 (from 15) records Pages: 1 of 1

RESET  

Line	Allele	Population	% of individuals that have the allele	Allele Frequency (in_decimals)	Sample Size	IMGT/HLA ¹ Database	Distribution ²	Haplotype ³ Association	Notes ^a
1	A*01	 Romania pop 2	0.1200 	0.1200	6,936	See			
2	A*02	 Romania pop 2	0.2600 	0.2600	6,936	See			
3	A*03	 Romania pop 2	0.0900 	0.0900	6,936	See			
4	A*11	 Romania pop 2	0.0800 	0.0800	6,936	See			
5	A*23	 Romania pop 2	0.0300 	0.0300	6,936	See			
6	A*24	 Romania pop 2	0.1200 	0.1200	6,936	See			
7	A*25	 Romania pop 2	0.0300 	0.0300	6,936	See			
8	A*26	 Romania pop 2	0.0500 	0.0500	6,936	See			
9	A*29	 Romania pop 2	0.0200 	0.0200	6,936	See			
10	A*30	 Romania pop 2	0.0200 	0.0200	6,936	See			
11	A*31	 Romania pop 2	0.0200 	0.0200	6,936	See			
12	A*32	 Romania pop 2	0.0400 	0.0400	6,936	See			
13	A*33	 Romania pop 2	0.0300 	0.0300	6,936	See			
14	A*36	 Romania pop 2	0.0400 	0.0400	6,936	See			
15	A*68	 Romania pop 2	0.0300 	0.0300	6,936	See			

Notes:

Allele*Frequencies

in Worldwide Populations



KIR » Allele/Gene Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find KIR allele / gene frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

Gene: Starting Allele: Ending Allele: (Select your allele or leave both empty to include all alleles)

Select specific alleles (If you want to pick specific alleles, make sure your alleles are within the Start-End range above)

Clear

Population: Country: Source of dataset:

Region: Ethnic Origin: Type of study: Sort by:

Sample Size: Sample Year: Level of resolution: (Click [here](#) for further details)

Show frequencies: All Only positives Only negatives

Search

Displaying 1 to 17 (from 17) records

Pages: 1 of 1

RESET

Line	Allele	Population	% of individuals that have the allele/gene	Allele Frequency (3 decimals)	Sample Size	IPD-KIR Database ¹	Distribution ²	Notes ³
1	2DL1	Romania KIR	93.5		123	See		
2	2DL2	Romania KIR	43.5		123	See		
3	2DL3	Romania KIR	56.5		123	See		
4	2DL4	Romania KIR	100.0		123	See		
5	2DL5A	Romania KIR	16.1		123	See		
6	2DL5B	Romania KIR	23.4		123	See		
7	2DP1	Romania KIR	94.4		123	See		
8	2DS1	Romania KIR	15.3		123	See		
9	2DS2	Romania KIR	47.6		123	See		
10	2DS3	Romania KIR	33.9		123	See		
11	2DS4	Romania KIR	83.1		123	See		
12	2DS5	Romania KIR	23.4		123	See		
13	3DL1	Romania KIR	75.8		123	See		
14	3DL2	Romania KIR	100.0		123	See		
15	3DL3	Romania KIR	100.0		123	See		
16	3DP1	Romania KIR	100.0		123	See		
17	3DS1	Romania KIR	25.8		123	See		



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alte baze de date

- *Bone Marrow Donors Worldwide*
- *dbMHC Anthropology* – date despre alelele HLA și asocierea lor cu sănătatea/boli/antropologie
- *The IPD-KIR Database* – baza de date oficială a Comitetului de Nomenclatura KIR
- *Immune Epitope Database* – conține date legate de anticorpi și epitopii celulelor T, la oameni și alte specii



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Frecvențele alelelor HLA in populatia romaneasca



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Analiza frecvențelor și a distribuției alelelor HLA de clasă I și clasă a II-a poate fi utilizată pentru:

- Studii antropologice ce permit stabilirea unor relații filogenetice între diferite grupe populacionale/etnice
- Identificarea alelelor rare și estimarea probabilității găsirii unui donator histocompatibil



UNIUNEA EUROPEANĂ

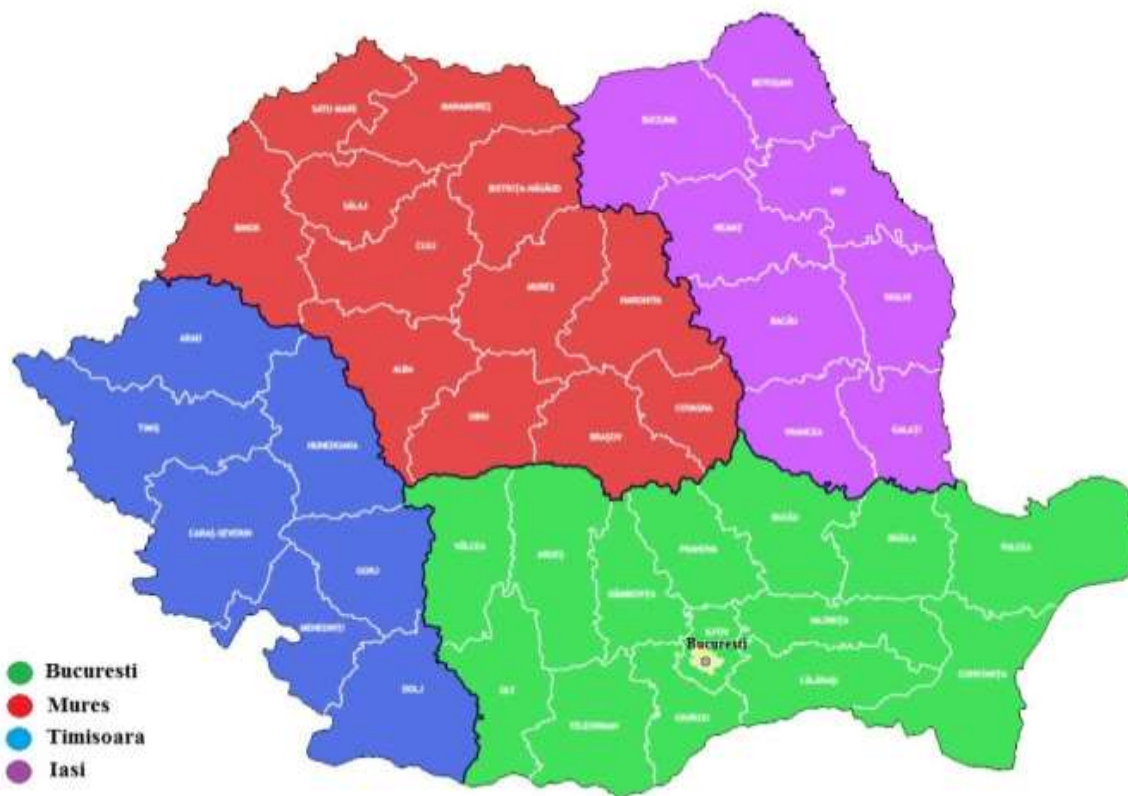


Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENETICA medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Scopul: evaluarea distribuției alelelor HLA în cele 4 regiuni istorice ale României și compararea cu alte țări Europene





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

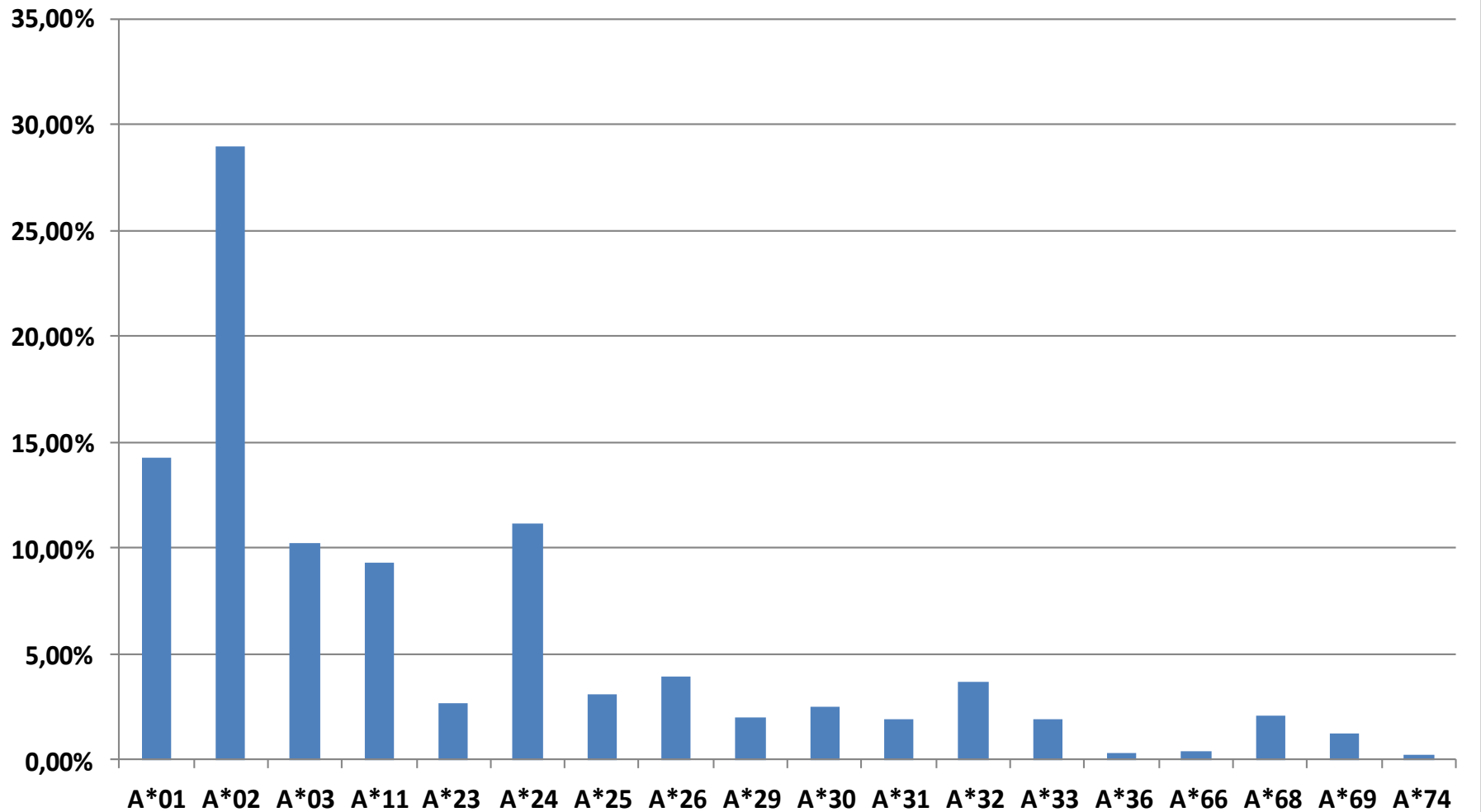
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Material si metoda

- Au fost analizate rezultatele tipizării HLA obținute de la 3940 de donatori (donatori înrudiți și donatori neînrușiți înscrși în Registrul Donatorilor Voluntari de CSH)
 - 6760 alele HLA-A
 - 6415 alele HLA-B
 - 6065 alele HLA-DRB1

- Au fost utilizate metode de biologie moleculară
 - **SSP rezoluție joasă/medie** (Ready Gene HLA-A/B/DRB1, Innotraining) și **rezoluție înaltă** (AllSet Gold SSP HLA-A/B/DRB1, Invitrogen)
 - **SSOP Luminex** (Lab Type , One Lambda)

Frecvente alele HLA-A in Romania



La nivel de rezolutie inalta cele mai frecvente alele au fost:

A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, A*26:01

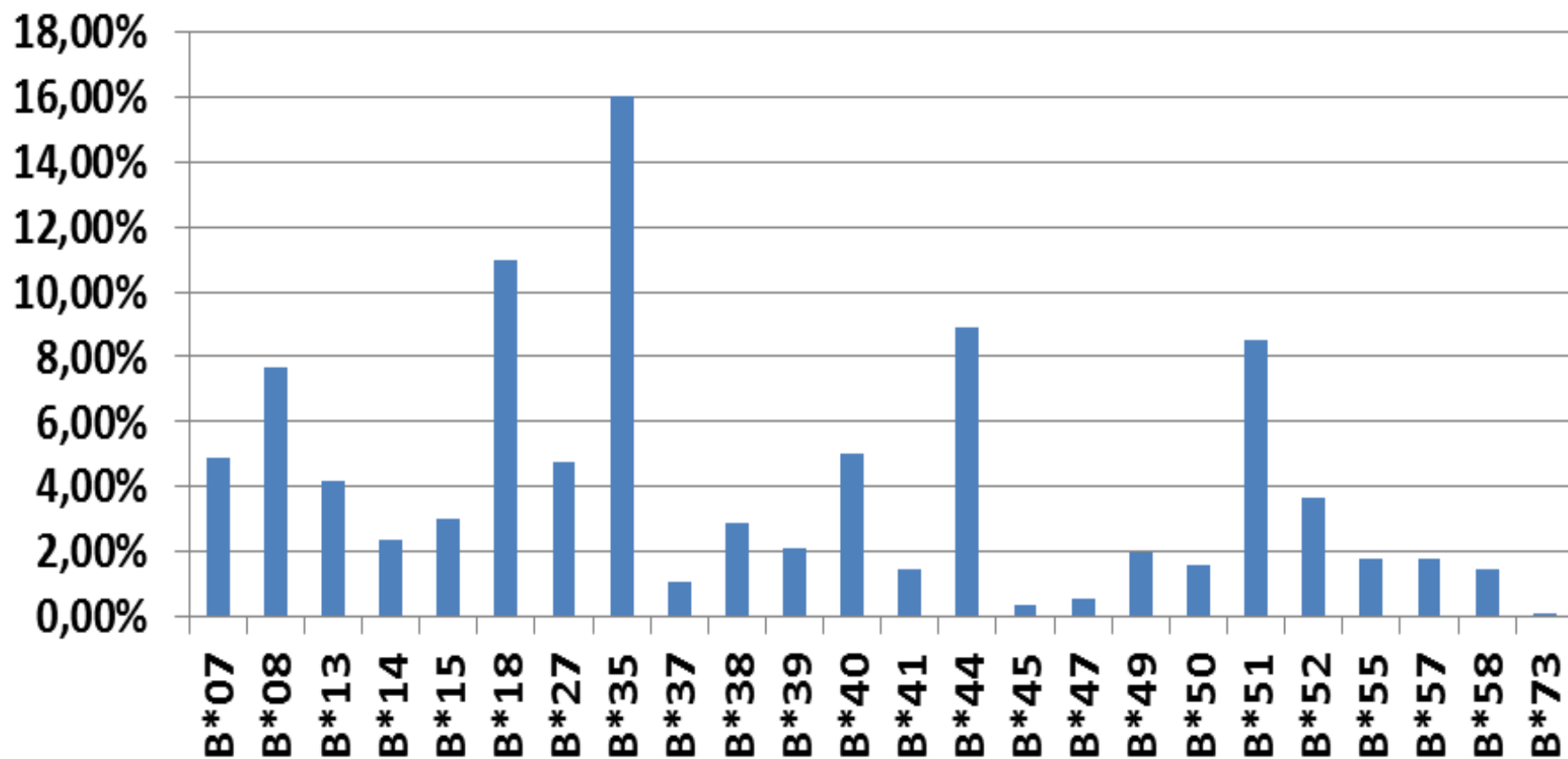
Frecventa alelelor HLA-A in Romania comparativ cu alte tari

Alele	Romania	Italia	Franta	Germania	Serbia	Turcia	Bulgaria
A*01	14,3	12,1	13,2	15	14,3	6,6	7,3
A*02	29	25,4	29,1	29,2	29,5	21,9	34,5
A*03	10,2	11,4	13,2	11,5	11,3	10,9	4,6
A*11	9,3	8	8,1	9,1	8,1	6,1	7,3
A*23	2,7	2,5	2,5	2,4	2,2	5,3	5,5
A*24	11,2	12,2	9,7	10,5	11,1	21,3	11,8
A*25	3,1	1,9	1,9	2,3	2,6	1,3	2,7
A*26	3,9	5	3,4	3,4	6	13,5	7,3
A*29	2	3,6	5,1	2,7	0,7	1,5	0,9
A*30	2,5	5	3,1	2,3	2,1	1,3	1,8
A*31	1,9	2,5	2,9	2,3	1,9	2,9	1,8
A*32	3,7	4,1	4	3,8	4,8	2,8	8,2
A*33	1,9	2,2	1,3	1,3	2,5	1,1	1,8
A*36	0,3	0,1	-	-	-	-	-
A*66	0,4	0,1	0,3	0,4	0,4	-	-
A*68	2,1	3,9	3,8	4,1	4,2	3,5	1,8
A*69	1,2	-	0,1	0,1	0,2	-	1,8
A*74	0,2	-	0,1	0,1	-	-	-

Distributia alelelor HLA-A in cele 4 regiuni istorice ale Romaniei

Alele	Pop. Generala (%)	Banat (%)	Moldova (%)	Transilvania (%)	Muntenia (%)
A*01	14,3	13	13,5	21,2	10,7
A*02	29	24	30,8	27,4	31,1
A*03	10,2	12,6	12,1	7,5	9,9
A*11	9,3	10,6	9	9,9	8,5
A*23	2,7	3,4	1,5	2,4	3,3
A*24	11,2	11,1	10,2	9,6	12,8
A*25	3,1	5,5	3,9	1,7	2,5
A*26	3,9	1,9	4,2	3,8	4,5
A*32	3,7	1,5	3,2	4,1	4,5
A*33	1,9	0,6	1,6	2,4	2,2
A*69	1,2	4,5	1,6	0,3	0,2

Frecvente alele HLA-B in Romania



La nivel de rezolutie inalta cele mai frecvente alele au fost:

B*35:01, B*18:01, B*51:01, B*14:02, B*07:02

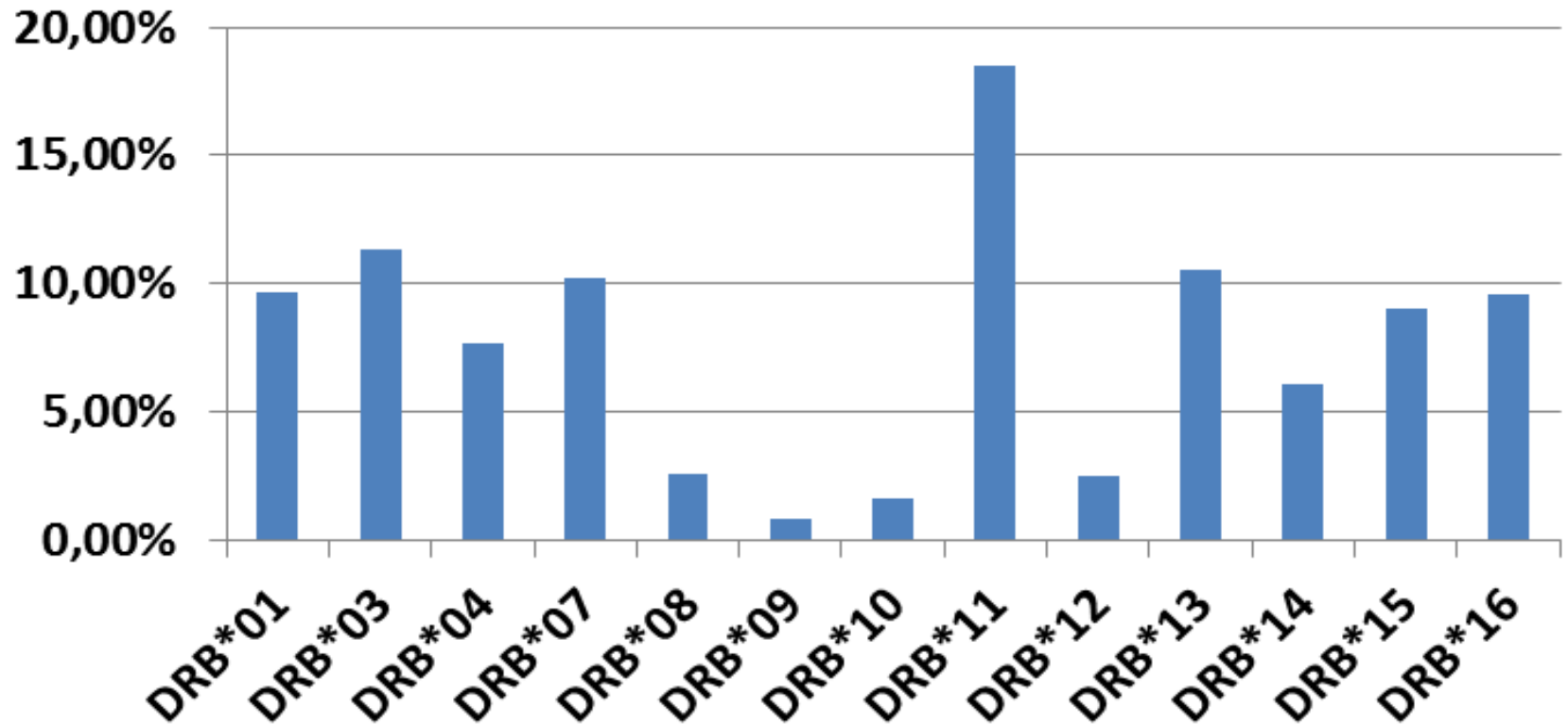
Frecventa alelelor HLA-B in Romania comparativ cu alte tari

Alele	Romania	Italia	Franta	Germania	Serbia	Turcia	Bulgaria
B*07	4,9	5,7	6,5	6,1	5	3,9	4,5
B*08	7,7	5,9	9,4	10	8,6	3,5	1,8
B*13	4,2	3,4	1,9	3,2	3,3	4,4	2,7
B*14	2,4	3,6	4,3	2,5	3,2	-	0,9
B*18	11	9,7	8,1	7,6	9,9	3,1	10
B*27	4,8	3,9	3,8	4,3	5	2,8	7,3
B*35	16	15,9	13,9	14	13,1	14	12,7
B*38	2,9	3,5	2	2,2	5,6	3,3	3,6
B*39	2,1	2,7	2,2	2	3,1	1,1	0
B*40	5	4,7	5,5	6,6	3,6	5,8	4,5
B*44	8,9	9,2	11,2	10,8	9,2	13,4	8,1
B*49	2	3,6	2,4	1,4	2,9	6,6	1,8
B*50	1,6	1,8	1,3	1,3	1,1	5	2,7
B*51	8,5	10,4	7,3	7,2	11,9	15,8	20,9
B*52	3,7	1,4	1,6	0,9	1,2	1,7	3,6
B*55	1,8	2,6	1,8	1,4	1,1	7,1	1,8

Distributia alelelor HLA-B in cele 4 regiuni istorice ale Romaniei

Alele	Pop. Generala (%)	Banat (%)	Moldova (%)	Transilvania (%)	Muntenia (%)
B*07	4,9	5,7	6,3	2,3	5,2
B*08	7,7	5,5	7,8	12,2	5,7
B*13	4,2	4,9	4,4	4,9	3,3
B*14	2,4	2,1	2,6	2,1	2,5
B*15	3	3,2	2,4	3,1	3,1
B*18	11	10,6	11,5	9,8	11,7
B*27	4,8	5,7	5	4,5	4,5
B*35	16	10,6	16,4	19,9	15,4
B*38	2,9	2,3	4,7	1,7	2,9
B*40	5	3	5	5,2	5,6
B*44	8,9	7,2	9,7	9,4	8,8
B*49	2	0,9	1,6	3,1	2
B*50	1,6	2,6	1,3	1	1,7
B*51	8,5	10,4	7,8	5,9	9,8
B*52	3,7	6,2	1,6	3,5	4
B*55	1,8	2,6	1,2	1,7	2
B*57	1,8	4	1,9	1	1,3
B*58	1,5	3	1,3	1	1,4

Frecvente alele HLA-DRB1 in Romania



La nivel de rezolutie inalta cele mai frecvente alele au fost:

DRB1*03:01, DRB1*16:01, DRB1*11:01, DRB1*15:02, B*07:01

Frecventa alelelor HLA-DRB1 in Romania comparativ cu alte tari

Alele	Romania	Italia	Franta	Germania	Serbia	Turcia	Bulgaria
DRB1*01	9,7	9	10,8	11,1	10,3	3,6	6,4
DRB1*03	11,3	10,1	11,3	10,6	10,9	9,6	8,2
DRB1*04	7,7	8	9,4	13,2	9	13,1	12,7
DRB1*07	10,2	12,7	12,1	12,6	9,1	11,7	6,4
DRB1*08	2,6	3,2	3,5	3,3	3,1	0,2	4,5
DRB1*09	0,8	0,8	0,8	1	0,4	6,8	0
DRB1*10	1,6	1,7	-	0,9	1,1	0,6	0
DRB1*11	18,5	20,8	16,8	19,5	16,9	35,4	23,7
DRB1*12	2,5	-	1,2	1,9	1,9	0,4	0
DRB1*13	10,5	15,7	11,9	12,9	13,2	6,2	13,6
DRB1*14	6,1	-	3,7	3,1	5,4	4,3	1,8
DRB1*15	9	13,1	11,2	14,2	9,8	5,4	5,4
DRB1*16	9,6	-	2,2	2,4	10,9	2,7	17,3

Distributia alelelor HLA-DRB1 in cele 4 regiuni istorice ale Romaniei

Alele	Pop. Generala	Banat	Moldova	Transilvania	Muntenia
DRB1*01	9,7	12,7	7,8	10,7	9
DRB1*03	11,3	11,2	10,4	13	10,7
DRB1*04	7,7	8,1	10,1	3,3	9
DRB1*07	10,2	10,5	8,6	14,4	8,2
DRB1*08	2,6	1,8	4,1	3,7	1,3
DRB1*09	0,8	-	0,7	1,5	0,6
DRB1*10	1,6	2,9	0,7	2,2	1,3
DRB1*11	18,5	16	16,4	18,5	20,8
DRB1*12	2,5	3,5	4,1	2,2	1,4
DRB1*13	10,5	9,4	11,2	10,4	10,6
DRB1*14	6,1	4,4	5,6	7,4	6,2
DRB1*15	9	4,6	12,7	7,4	9,7
DRB1*16	9,6	14,9	7,5	5,2	11,4



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- In Romania, cele mai frecvente alele (>10%) sunt:
 - HLA-A: A*02 (31%), A*01 (10.7%) si A*24 (12.8%);
 - HLA-B: B*35(16%), B*18(11%);
 - HLA-DRB1: DRB1*11, DRB1*03 si DRB1*13;
- In Transilvania, A*01 are cea mai mare frecventa (21,2%) iar DRB1*04 are cea mai scazuta frecventa (3,3%), statistic semnificativa ($p < 0.05$), daca comparam cu alte tari Europene si cu celelalte regiuni din Romania;
- B*52 are o frecventa crescuta in Banat (6,2%) si pare sa fie valoarea maxima comparativ si cu alte tari europene;
- Italia, Franta, Germania, Serbia, Romania formeaza un cluster unitar diferit semnificativ statistic de clusterul format de Turcia si Bulgaria
- In Romania se diferentiaza doua cluster: [Muntenia & Moldova] versus [Banat si Transilvania]



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- Analiza diferențelor genetice dintre populația României și alte populații europene caucazoide concorda cu ipoteza originii europene a românilor;
- În viitor, cu siguranță, populațiile europene vor deveni mult mai polimorfe din punct de vedere al distribuției alelelor HLA;
- Studiul permanent și rezultatele obținute privind distribuția alelelor HLA au o importanță deosebită în stabilirea strategiilor de tipizare HLA în cadrul Registrului Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem, în susținerea efortului de a găsi donatorul cu cea mai bună histocompatibilitate pentru pacienții aflați pe listele de așteptare pentru transplant;



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Receptorii si genele KIR



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Celulele Natural Killer (NK)

- Sunt limfocite mari, granulare, derivate din maduva osoasă (5-15% în sângele periferic).
- Exerciți un efect de citotoxicitate directă, independentă de antigen, prin intermediul granzimei și perforinei.
- Când sunt activate secreta citokine proinflamatorii: IFN- γ , TNF- α , GM-CSF.
- IFN- γ – citokina marker a celulei NK:
 - Induce un RI de tip Th1
 - Activează macrofagele, APC
 - Efect antiproliferativ pe celulele infectate viral și pe celulele tumorale.
- Fenotipic: CD3⁻, CD56⁺, CD16[±]



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

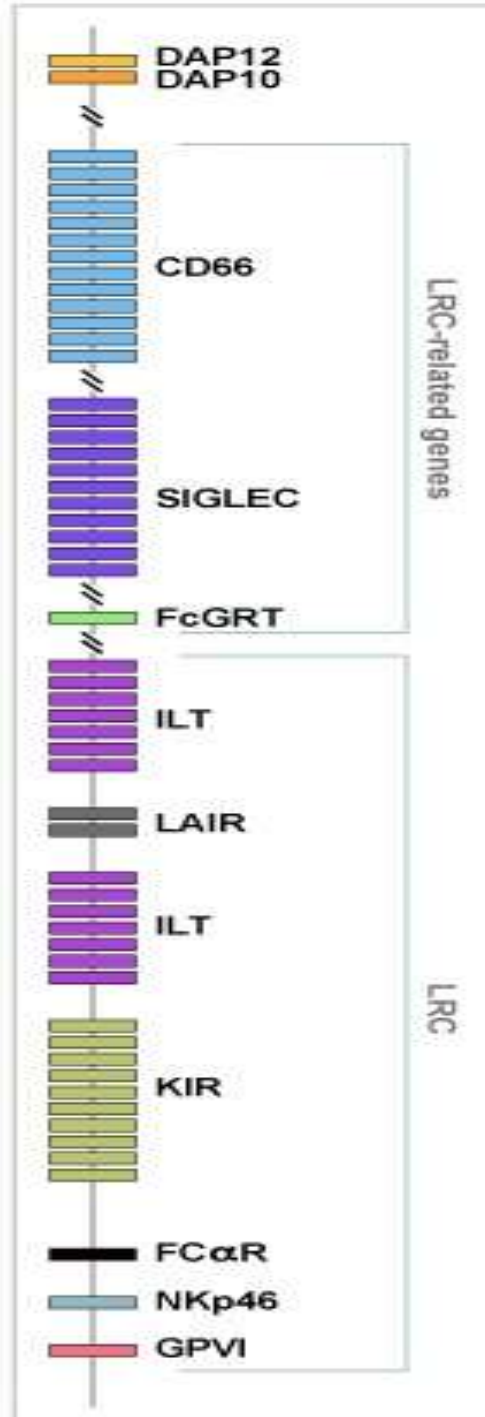
al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Receptorii celulelor NK – receptorii KIR

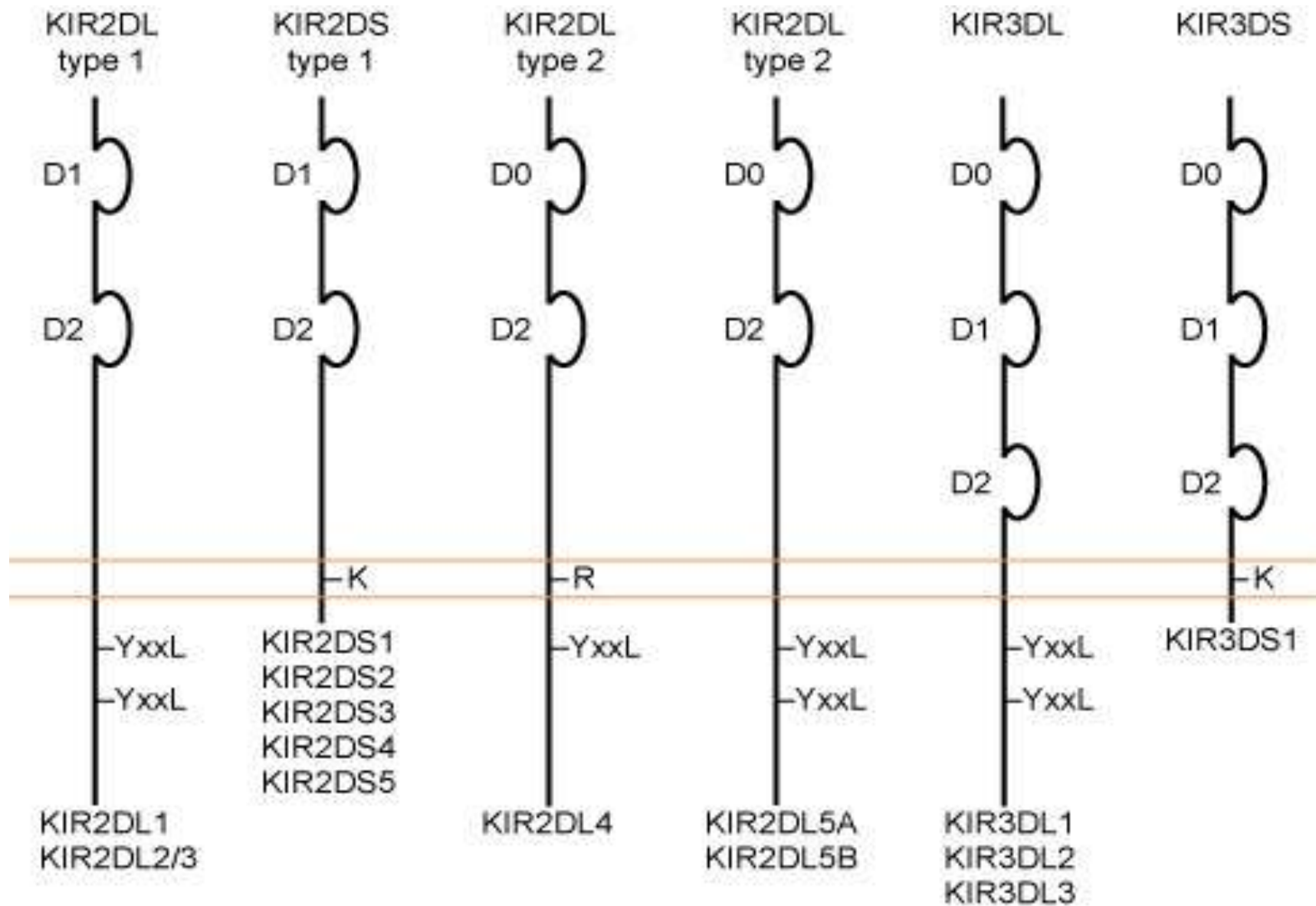
- 2 familii de receptori → cu efecte activatoare și inhibitoare
 - killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR)
 - killer cell lectin-like receptors (KLR)
- 14 tipuri de receptori KIR, denumiți în funcție de numărul de domenii extracelulare și de lungimea fragmentului intracitoplasmatic: KIR2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4 și 2DS5.
- Locusul KIR se găsește pe cromozomul 19, în cadrul complexului LRC (Leukocyte Receptor Complex)
- 2 haplotipuri:
 - **Grup A:** format din aceleași gene - KIR3DL3-2DL3-2DP1-2DL1-3DP1-2DL4-3DL1-2D54-3DL2
 - **Grup B:** conține gene variate, diferite de cele din haplotipul A



19q13



Complexul LRC



Structura si nomenclatura receptorilor KIR



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele KIR

- Frecvențele celor 2 haplotipuri variază în diferite grupuri populationale:
 - Caucazieni și africani - cele 2 haplotipuri sunt relativ egale
 - Nordul Asiei (China, Japonia, Coreea) – predomină haplotipul A
 - Nativi din India, Australia, America – predomină haplotipul B
- Pe lângă diversitatea haplotipurilor, fiecare genă KIR prezintă polimorfism al secvenței de nucleotide → identificate 224 alele KIR
 - Genele inhibitorii sunt cele mai polimorfe (KIR3DL1 are 46 de variante)
 - Genele activatoare sunt în general conservate
- Polimorfismele alelice sunt situate în regiunea unde receptorul vine în contact cu ligandul specific



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Liganzii receptorilor KIR

Liganzii receptorilor KIR sunt moleculele HLA cls. I .

- Receptorii din grupul KIR2D recunosc în general molecule HLA-C
 - **KIR2DL1** recunosc HLA-C care are Lys în poziția 80 (grupul C2 –Cw*02/04/05/06/15)
 - **KIR2DL2 și 2DL3** recunosc HLA-C care are Asp în poziția 80 (grupul C1 –Cw*01/03/07/08)
 - Semnalul inhibitor transmis de KIR2DL2/3 este mult mai slab decât cel transmis de KIR2DL1.
 - **KIR2DL4** se leaga la moleculele HLA-G
- **KIR3DL1** se leaga la epitopul Bw4 care este prezent pe 40% din moleculele HLA-B și pe unele molecule HLA-A (A23, 24, 25, 32)
- **KIR3DL2** recunosc alte molecule HLA-A (A3 și A11)
- Liganzii celorlalți receptori KIR inhibitori și a celor activatori nu sunt pe deplin cunoscuți



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Diversitatea combinațiilor genotipurilor KIR-HLA

- Deoarece genele KIR se găsesc pe cr. 19 iar genele HLA pe cr. 6, transmiterea acestor gene către descendenți se face în mod independent => o mare diversitate de perechi KIR-HLA.
- Celulele NK de indivizii homozigoti AA, exprimă max 4 receptori inhibitori (2DL1, 2DL3, 3DL1 și 3DL2) și 1 receptor activator (2DS4).
- Indivizii cu haplotipuri AB sau BB, exprimă maxim 5 receptori inhibitori (2DL1, 2DL2, 2DL5, 3DL1 și 3DL2) și 2-6 receptori activatori.
- Funcționarea receptorilor inhibitori depinde de disponibilitatea liganzilor lor specifici → cei mai mulți indivizi posedă liganzi pentru 2-3 receptori KIR inhibitori (20% din indivizi posedă doar o pereche KIR-HLA inhibitorie).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Persoanele la care predomina un repertoriu KIR-HLA inhibitor sunt mai protejate în ceea ce privește bolile autoimune dar sunt mai susceptibile la infecții și neoplazii.
- Persoanele la care predomina un repertoriu KIR-HLA activator sunt mai susceptibile la boli autoimune dar mai protejate față de infecții virale sau cancere.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Implicatiile clinice ale interactiunii KIR-HLA



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

KIR in transplantul medular (TM)

- In TM haploidentic, studiile au evidentiat un posibil rol al celulelor NK in medierea efectului antileucemic, reducerea severitatii GVHD si cresterea supravietuirii postTx.
- Dupa TM, celulele NK reconstituite provin din celulele stem ale donatorului => receptorii KIR ai donatorului si liganzii HLA ai primitorului vor determina gradul de aloreactivitate al celulelor NK.
 - Primitorii care prezinta mai multe combinatii receptor-ligand inhibitorii dezvoltă forme mai usoare de GVHD.
 - Primitorii care prezinta mai multe combinatii receptor-ligand activatorii prezinta un efect mai mare de GVT.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

KIR in transplantul de organ solid (TOS)

- Celulele NK nu sunt afectate de tratamentul imunosupresor administrat în TOS.
- Celulele NK recunosc și reacționează față de alogrefa prin 3 mecanisme:
 1. **Recunoașterea “missing-self”** – dacă alogrefa nu exprimă liganzi HLA pentru receptorii KIR inhibitori ai primitorului, celulele NK se vor activa și eliberează granule citolitice.
 2. **Recunoașterea “induced-self”** – alogrefa poate exprima proteine de stres care să funcționeze ca liganzi pentru receptorii KIR activatori.
 3. **Citotoxicitate mediata de anticorpi (ADCC)** – celulele NK posedă receptori pentru capatul Fc al IgG.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

KIR in infectii

- In infectia HIV, pacientii homozigoti pentru HLA-Bw4, prezinta o evolutie prelungita a bolii, cu scaderea lenta a nr de celule T CD4+ si progresie mult mai lenta catre SIDA.
- In infectia VHC, homozigotismul pentru KIR2DL3 si ligandul sau HLA-CAsn80, confera protectie fata de cronicizarea infectiei, mai ales daca inoculul a fost mic.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- Celulele NK sunt mai mult decât simpli “ucigasi”, fiind implicate în controlul și clearance-ul celulelor tumorale și a celulelor infectate viral, în reglarea RI înăscut, în rejeț, autoimunitate și mentinerea sarcinii.
- Celulele NK utilizează diferiți receptori KIR inhibitori și activatori pentru a deosebi celulele sănatoase de cele bolnave.
- Funcțiile efectorii ale celulelor NK depind de numărul și tipul receptorilor KIR exprimați și de disponibilitatea liganzilor specifici, ținând cont că genele KIR și genele HLA sunt localizate pe cromozomi diferiți și se transmit independent => o mare varietate de combinații KIR-HLA care va determina susceptibilitatea sau rezistența la anumite boli a unui individ .
- Receptorii KIR inhibitori recunosc molecule HLA de cls. I.
- Receptorii KIR activatori recunosc proteine asociate cu infecțiile virale sau cu neoplaziile.



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Controlul genetic al raspunsului imun



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- În ultimii ani, progresele obținute în studiul moleculelor suprafețelor celulare și al imunologiei au deschis noi concepte privind rolul structurilor de la suprafața celulelor în desfășurarea răspunsului imun.
- Clasic, interacțiunea dintre imunologie și genetică începe din momentul în care o mare varietate de aloantigene devin potențial imunogene la un individ anume.
- De ex., la o persoană Rh- (D-, c-) antigenul D este mult mai imunogen decât antigenul c.
- Pattern-ul familial privind susceptibilitatea la agenți infecțioși sugerează că rezistența/susceptibilitatea sunt caracteristici moștenite.
- Mai multe gene sunt implicate în controlul susceptibilității/rezistenței la boală.
- În prezent, datorită progreselor făcute în ceea ce privește tehnicile de analiză a genelor, studiile au permis identificarea genelor potențial implicate dar rolul lor în susceptibilitatea la boală nu este încă pe deplin clarificat.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Recunoașterea antigenelor *non-self*

- Moleculele de la suprafața celulelor imune joacă un rol crucial în recunoașterea antigenelor non-self și în reglarea răspunsului imun.
- Receptorul pentru antigen al limfocitului B este molecula de **imunoglobulina** – recunoaște direct antigenul
- Receptorul pentru antigen al limfocitului T este **TCR** (T Cell Receptor) – recunoaște antigenul numai dacă acesta este prelucrat de către APC și prezentat în asocieră cu moleculele CMH = **conceptul de restricție CMH**
 - LT CD4+ X HLA cls II
 - LT CD8+ X HLA cls I



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

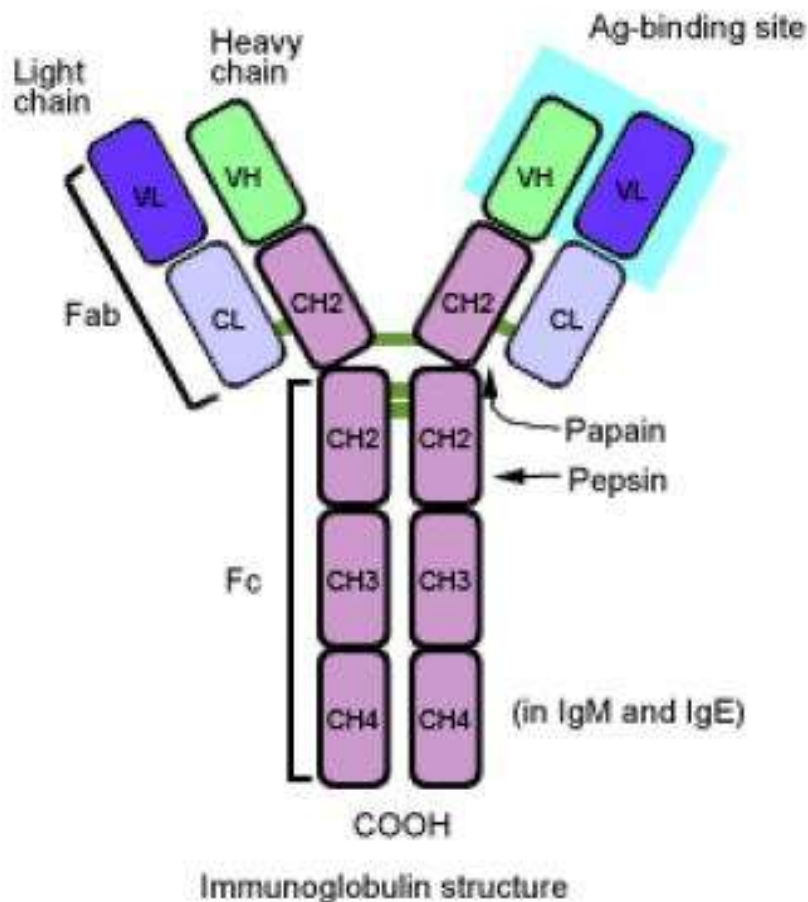
Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALA a personalului medical în GENETICA medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

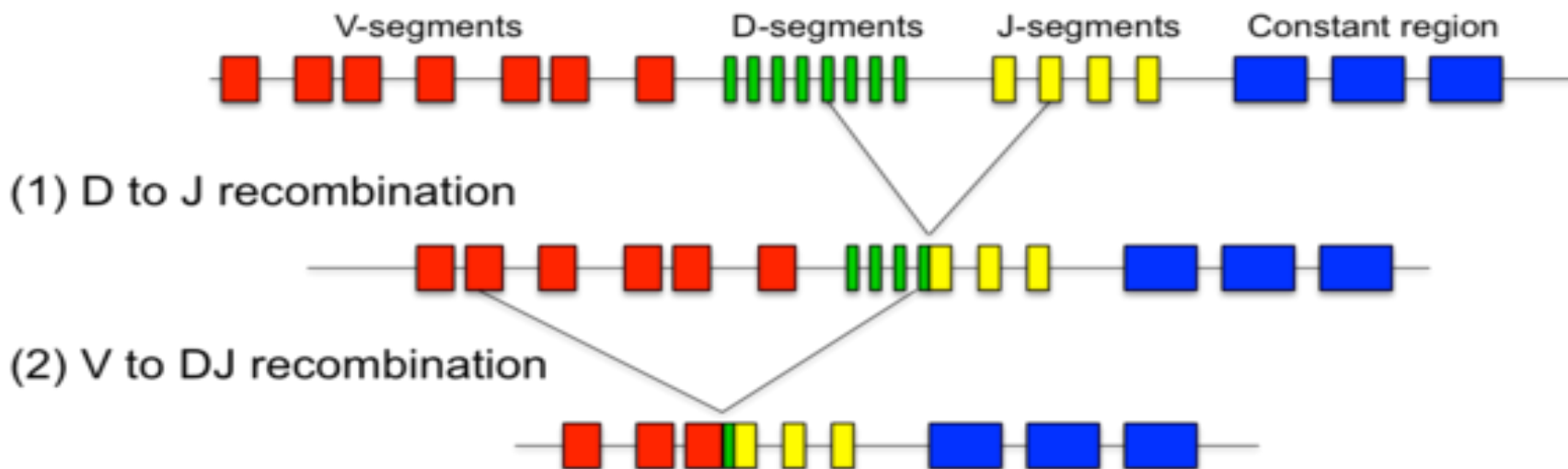
Imunoglobuline



- Secretate de către LB
- 5 izotipuri (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE)
- Formate din 2 lanțuri grele (de tip α , γ , δ , μ , ϵ) și 2 lanțuri ușoare (k , λ), unite prin punți disulfidice
- Specificitatea anticorpilor este dată de structura lor la nivelul zonei variabile.

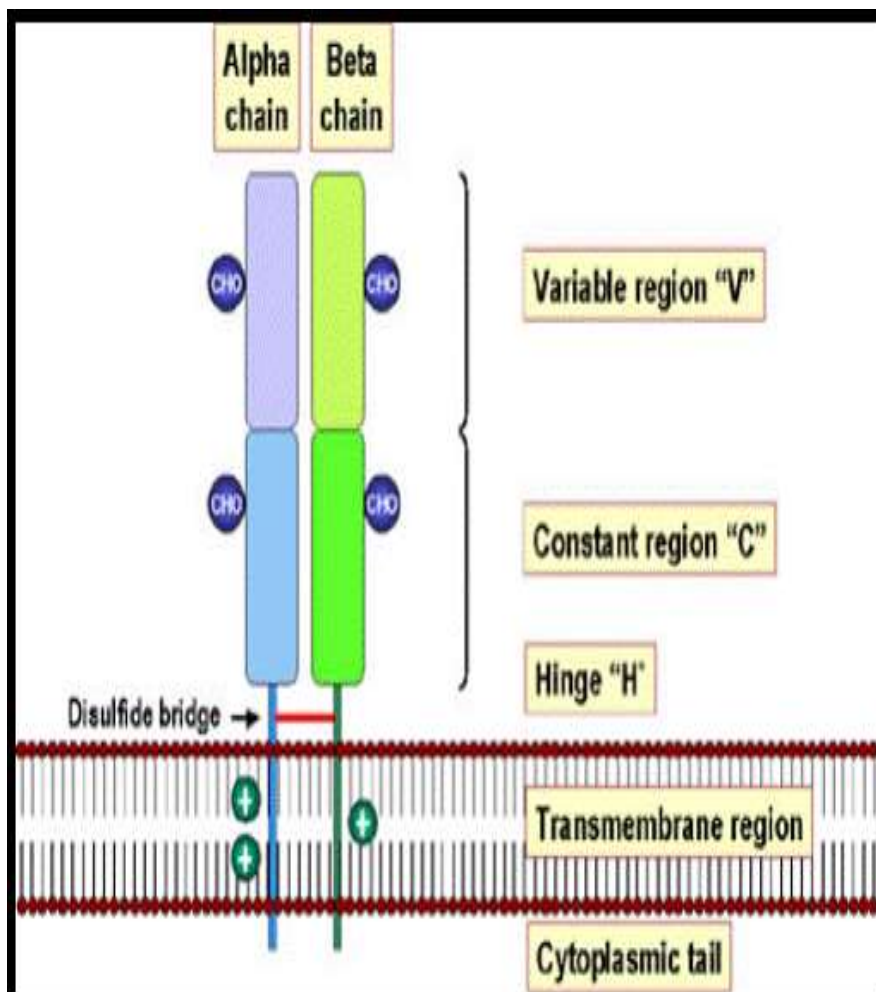
Rearanjamentul genelor de Ig

Germline configuration:



- 44 segmente V (variable), 27 segmente D (diversity), 6 segmente J (joining)
- 3×10^{11} combinatii posibile
- Rearanjamentul este catalizat de 2 enzime **Recombination Activating Genes: RAG-1** și RAG-2

Receptorul pentru antigen al celulei T (TCR)



- Heterodimer format din doua lanturi: $\alpha\beta$ sau $\gamma\delta$
- Ambele lanturi au o regiune variabila (V) si o regiune constanta (C)
- Regiunea V contine regiunile hipervariabile care determina specificitatea fata de antigen
- Fiecare clona de celule T exprima receptori cu o singura specificitate



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

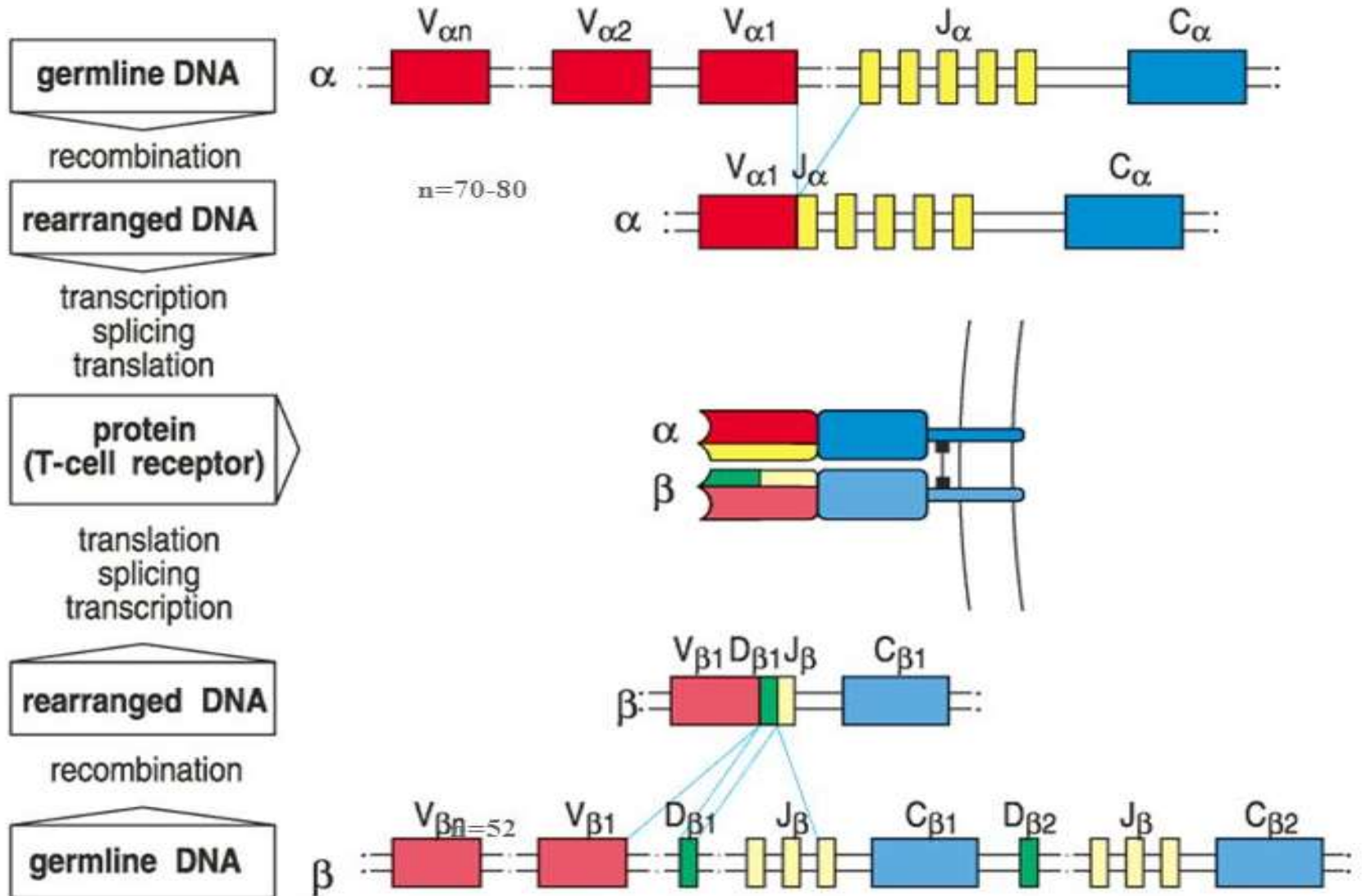
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rearanjamentul genelor TCR

- Variantele multiple de TCR rezulta printr-un mecanism de rearanjament al genelor TCR
- Se desfasoara in timus
- Aceleasi enzime, RAG-1 si RAG-2, sunt utilizate pentru rearanjamentul TCR ca si la Ig
- Spre deosebire de Ig, la care functia biologica este dependenta de izotip care este determinat de structura regiunii C (conservate) a lanturilor grele, TCR are doar rolul de a recunoaste antigenul => regiunea C a lanturilor α si β ale TCR este mult mai simpla si are rol doar de ancorare a receptorului la suprafata celulara.
- Gena lantului α are doar regiunile V, J si C, in timp ce gena lantului β are si regiunea D.





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanisme de generare a variabilității Ig și TCR

- Rearanjamentul genelor începe la întâmplare pe unul dintre cromozomi, întâi pentru lanțurile grele și apoi pentru lanțurile ușoare, pe același cromozom sau pe celălalt.
- Combinații aleatorii ale segmentelor V, D, J, C
- **N-addition** ("N" number of random nucleotides) – adăugarea la întâmplare de nucleotide între 2 fragmente de gene, sub influența Tdt (**Terminal deoxynucleotidyl transferase**) → risc de generare a unui codon STOP => rearanjament neproductiv → moartea celulei.
- **Hipermutație somatică** care apare numai în cazul Ig.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Haplotipurile MHC influențează răspunsul imun la un antigen

- Studiile efectuate pe linii de soareci au demonstrat că factorii genetici au un rol important în răspunsul imun.
- Liniile de soareci cu haplotipuri MHC diferite au capacități diferite de a produce anticorpi specifici față de un antigen. Această funcție depinde de moleculele MHC de clasă a II-a și este specifică pentru fiecare antigen.
- Topologia situsului de legare a peptidului antigenic la nivelul moleculei MHC depinde în mare parte de secvența de aminoacizi care formează acest situs, iar această secvență variază de la un haplotip la altul.
- Structura lanțului peptidic și complementaritatea lui cu situsul de legare al moleculei MHC determină în final care peptid se leagă la un anumit antigen HLA.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Haplotipuri HLA protectoare in infectii

- **HLA-B*53:01** si **HLA-DRB1*13:02** – scad riscul formelor severe de malarie
- **HLA-DRB1*13:02** – creste clearance-ul VHB → risc mai mic de cronicizare a infectiei.
- **HLA-A*02** – reduce riscul de dezvoltare a bolii ca urmare a infectiei cu HTLV-1. Incarcatura virala a fost considerabil mai mica la persoanele cu HLA-A*02 si s-a corelat si cu un numar crescut de celule T citotoxice virus-specifice.
- Heterozigotismul la nivelul MHC de clasa I dar cu absenta alelelor **HLA-B*35** si **HLA-C*04** se asociaza cu o evolutie mai buna in infectia HIV.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene non-HLA care moduleaza raspunsul imun-1

- Aceste gene sunt localizate în afara regiunii MHC, sunt mai puțin polimorfe și de aceea contribuie mai puțin la variațiile privind susceptibilitatea la o boală. Totuși efectele lor se văd boli autoimune, alergii sau infecții.

Sistemul complement

- Deficiente ale C1q, C1r și C1s – predispoziție pentru LES și nefrită lupică
- Deficiente ale C3 – susceptibilitate crescută la infecții bacteriene
- Deficiente ale C2, C3, C4 – predispoziție pentru boli cu complexe imune. Deficiența de C2 în forma homozigotă este cea mai frecventă deficiență a sistemului complement asociată cu lupus



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene non-HLA care modulează răspunsul imun-2

Citokinele

- Polimorfisme ale genelor ce codifică receptori de citokine se corelează cu o susceptibilitate crescută la infecții, imunodeficiențe sau boli inflamatorii.
- Starea clinică este dependentă de care gena citokină este afectată:
 - Mutatii în gena **IL-7R** determină deficiențe ale lanțului γ al receptorului, lanț care este, în același timp, un component și al receptorilor pentru IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 și IL-15 => afectează numărul și activarea LT și a celulelor NK => impact pe funcția celulelor B.
 - Mutatii în gena **IFN- γ R** sau **IL-12R** se asociază cu susceptibilitate crescută la infecții cu micobacterii



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene non-HLA care modulează răspunsul imun-3

Citokinele

- Mutatii în regiunea promotor a genelor citokinelor influențează nivelul de expresie a acestora → astfel de polimorfisme se asociază cu riscul de apariție a unor boli autoimune dar și cu susceptibilitatea la infecții
 - Polimorfisme în regiunea promotor a $TNF\alpha$ au fost observate în cazuri cu malarie cerebrală
- Unele gene pot influența susceptibilitatea la o anumită infecție dar nu prin afectarea RI:
 - CCR-5 este un co-receptor utilizat de virusul HIV -1 pentru a pătrunde în macrofage.
 - Mutatii care inactivează acest co-receptor au fost observate la unii indivizi cu origini europene → homozigotii pentru această mutație sunt foarte rezistenți la infecția HIV



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- Multiple gene implicate în răspunsul imun influențează susceptibilitatea la infecții sau boli autoimune
- Defectele genetice se însoțesc deseori de o depreciere serioasă a sistemului imun
- Un polimorfism funcțional este evident în mod particular la nivelul genelor CMH de clasă I și a II-a
- Rol important au și polimorfismele în structura sau în expresia și a altor multiple gene non-HLA



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

CMH si transplantul



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Introducere

- O limitare majoră în transplantul de organ solid (TOS) sau de celule stem hematopoietice (CSH) este disponibilitatea donatorilor potriviți din punct de vedere genetic.
- Pe parcursul dezvoltării, sistemul imunitar al unei persoane recunoaște componentele normale ale organismului ca self și dezvoltă toleranță față de moleculele MHC self exprimate pe suprafața celulelor.
- În cazul unui transplant, sistemul imunitar al primitorului va genera anticorpi față de antigenele HLA ale donatorului ceea ce duce la distrucția /rejetul țesutului transplantat.
- => cea mai bună opțiune este un donator care este identic HLA cu primitorul.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

TIPURI DE TRANSPLANT

TRANSPLANT	GREFA	DONATOR/RECEPTOR
Singeneic	Izogrefa	Identici genetic (gemeni identici)
Alogeneic	Alogrefa	Membrii ale aceleiasi specii, neidentici genetic
Xenogeneic	Xenogrefa	Apartin unor specii diferite



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe
al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul potrivirii HLA în transplantul medular



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Introducere

- Primele proceduri de transplant medular au fost efectuate în cazuri cu sindroame de imunodeficiență.
- În prezent are mai multe indicații: aplazii medulare, sdr. mielodisplazice, boli ereditare ale eritrocitelor (talasemii, hemoglobinopatii), boli maligne hematologice (leucemii acute/cronice, limfoame), tumori solide, boli metabolice.
- > 20.000 de transplanturi sunt raportate anual în registrele internaționale
- Surse de celule stem:
 - donatori înrudiți identici HLA sau haploidentici
 - donatori neînrușiți HLA identici
 - sange din cordon ombilical.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Selectia donatorilor

- Cel mai probabil, un donator compatibil este găsit printre membrii familiei
- Se recomandă tiparea HLA pentru toate 6 locusurile (A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) a tuturor membrilor familiei (parinti și frati) pentru stabilirea haplotipurilor și a identității HLA.
- Șansa de a găsi între frați, un donator compatibil HLA 100%, este de 25%, iar un donator haploidentic 50% → toți pacienții au părinții sau copiii haploidentici.
- În cazul căsătoriilor între consanguini există șanse crescute ca părinții și copiii să fie compatibili 100%.
- **Frații HLA identici rămân donatorii alogeneici ideali.**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020. Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Selectia donatorilor

- Situatii in care o aparenta identitate HLA se dovedeste falsa:
 1. Unul sau amandoi parintii sunt homozigoti pentru anumite alele HLA pe care le-a mostenit pacientul.
 2. Homozigotism aparent la tipare HLA de rezolutie joasa.
 3. Recombinari genice
 4. Posibila paternitate alternativa, cand amandoi tatii, din intamplare, au alele identice pe anumite locusuri.
- Un pattern neobisnuit a fost observat in familiile pacientilor leucemici → o frecventa mai mare a fratilor sanatosi HLA identici intre ei.
- Pentru pacientii care nu au un frate compatibil, testarea HLA trebuie exinsa la verii de gradul I.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020. Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Selectia donatorilor neinruditi

- Donatori din registrele internationale
- Probabilitatea ca 2 indivizi neinruditi sa aibe acelasi genotip este de 1 la 150 milioane.
- Probleme mari sunt cand pacientii apartin unor grupuri etnice minoritare sau provin din etnii mixte si au alele/haplotipuri HLA rare.
- 1973 - primul TM de succes de la donator neinrudit.
- 1974 – primul registru al donatorilor voluntari de maduva osoasa: Anthony Nolan Bone Marrow Trust in UK – 682.825 donatori
- National Marrow Donor Program (NMDP) in SUA este cel mai mare registru – 19 mil. Donatori inregistrati + 249.000 unitati de sange din cordon ombilical.
- Registrul Roman – 54.563 donatori, 175 transplanturi intermediare



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul potrivirii HLA în TM

- ~ 30% din pacienți găsesc un donator compatibil în cadrul familiei
- 70-80% din pacienți găsesc un donator compatibil în registre
- Se efectuează și transplanturi cu 1-2 mismatch-uri HLA
 - Mismatch la nivelul HLA cls. I -> asociat cu lipsa greșirii
 - Mismatch la nivelul HLA cls. I -> asociat cu risc crescut de GVHD acut
- Aceste riscuri sunt independente de alți parametri cunoscuți care pot influența evoluția posttransplant: vârsta, sex, statusul CMV, boala de bază, etc.
- O analiză univariată -> supraviețuirea cumulată la 3 ani:
 - 45% - 0 MM
 - 31% - 1 MM
 - 23% - > 1 MM



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
 Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
 Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gradul de potrivire HLA	Nr. De cazuri studiate	Supraviețuirea	
		1an	5 ani
0 MM	1840	52%	37%
1 MM	985	43%	29%
2 MM	633	33%	22%
3 MM	275	0%	0%
4 MM	91	0%	0%

Efectul mismatch-ului HLA asupra supraviețuirii

Petersdorf EW, C Anasetti, PJ Martin, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. Blood 2004;104:2976-80.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mismatch-ul HLA-DP

- Potrivirea locusului DP a fost luată în considerare mult mai târziu, din momentul în care a fost posibilă tiparea HLA prin metode de biologie moleculară.
- Legătura strânsă care există între locusurile DR și DQ nu este la fel de evidentă și pentru locusul DP => multe perechi potrivite la nivelul locusului DRB1, prezintă mismatch-uri la nivelul locusului DPB1.
- **Studiu efectuat la Anthony Nolan Trust pe 423 perechi** → dintre perechile compatibile 100% la nivelul locusurilor A, B, C, DRB1 și DQB1, numai 29% au fost compatibile și DPB1.
- Mismatch-ul HLA-DPB1 se asociază cu risc crescut de GVHD acută severă dar cu un risc scăzut de recădere a bolii.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genotiparea HLA antenatala

- Genotiparea se face din ADN obținut din biopsia vilozitatilor coriale în săptămâna 10 de gestație.
- Screening-ul antenatal permite:
 - identificarea mutațiilor talasemice → poate influența alegerea tratamentului și data transplantului
 - Identificarea unui frate potențial donator și planificarea stocării de sânge din cordonul ombilical.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

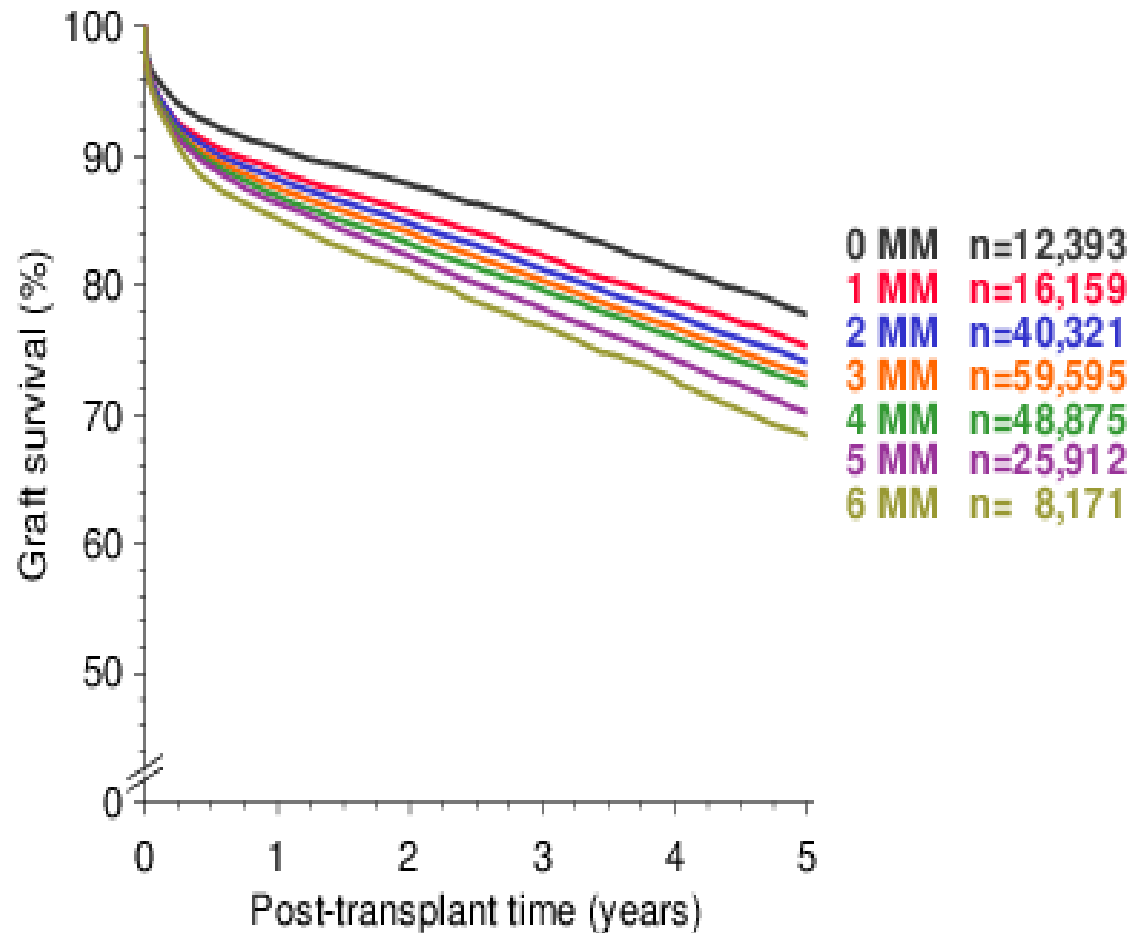
al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul potrivirii HLA în transplantul renal

- Pe lângă potrivirea HLA, în TOS este foarte important tipul donatorului: viu sau în moarte cerebrală.
- Avantajele donatorului viu:
 - Potrivire HLA cât mai bună
 - Suficient timp pentru a efectua toate testele de compatibilitate sau pentru a efectua proceduri de desensibilizare în cazul unor pacienți imunizați.
 - Timpul de ischemie rece mult redus
- Tiparea HLA se face la nivel de rezoluție joasă/medie → se recomandă o potrivire de cel puțin 50%.
- Cel mai important este potrivirea la nivelul locusurilor A, B, DRB1: potrivirea HLA-B este mai importantă decât potrivirea HLA-A.
- Mismatch-urile HLA-C, DQB1, DPB1 au un impact mai mic pe evoluția postTx

HLA-A+B+DR Mismatches

Deceased Donor, First Kidney Transplants 1990-2016





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul potrivirii HLA în transplantul cardiac (TC)

- Impactul potrivirii HLA în transplantul cardiac este același ca în transplantul renal
- Este mai dificil de aplicat aceleași reguli în practica clinică:
 1. Lista de așteptare în TC nu este suficient de mare pentru a realiza o strategie de matching eficientă
 2. Timpul de ischemie rece tolerat de inimă este de 4 (max 6h)
 3. Este mai importantă potrivirea mării cordului
 4. Statusul clinic al primitorului decide poziția pe lista de așteptare



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul potrivirii HLA în transplantul hepatic (TH)

- În transplantul hepatic, testarea histocompatibilității joacă un rol redus în selectarea unui primitor pentru un donator anume
- Potrivirea HLA de clasă I poate crește semnificativ supraviețuirea grefei la primitor
- În țesutul hepatic, antigenele **HLA de clasă I** se găsesc numai la nivelul epiteliului biliar, nu și în hepatocite
- **Antigenele HLA de clasă II** se găsesc la nivelul celulelor Kuffer și celulelor endoteliale
- Anticorpi citotoxici
- Crossmatch - un cross-match pozitiv este asociat cu episoade de rețet precoce.
- Mărimea alogrefei este importantă: >0.8% din greutatea primitorului



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alorecunoasterea



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alore cunoașterea mediata de limfocitele B

- LB sunt responsabile cu RI umoral.
- Anticorpilor anti-HLA donor-specifici se asociază cu rejecția alogrefei (rejecție hiperacută, acută sau cronică).
- Foarte important: primitorul va dezvolta anticorpi numai împotriva epitopilor care nu sunt prezenți pe antigenele HLA proprii.
- Situații care se însoțesc de imunizarea anti-HLA:
 - Sarcina/avorturi în luna mare
 - Transfuzii
 - Transplant în antecedente



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alore cunoașterea mediata de limfocitele T CD8 +

- LT CD8+ sunt celule citotoxice care recunosc molecule HLA de cls. I.
- O molecula HLA provenita de la donator, chiar daca este identica cu a primitorului, poate deveni imunogena daca ea contine peptide derivate din proteinele prezente la donator (atg. minore de histocompatibilitate).
- Cu cat moleculele HLA ale donatorului si primitorului sunt mai asemanatoare structural (diferente de 1 aminoacid) cu atat raspunsul T citotoxic este mai puternic, pe cand o molecula HLA cu multipli epitopi diferiti s-ar putea sa nu determine niciun RI.
- Acest paradox s-ar datora procesului de selectie pozitiva din timpul dezvoltarii timice a LT => daca o molecula alogena este foarte diferita de moleculele self, individul probabil ca nu are in repertoriul sau celule T cu receptori specifici pentru aceste molecule straine.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Aloreconoasterea mediata de limfocitele T CD4 +

- Activarea celor 2 tipuri de celule efectorii (LB și LT citotoxice) este dependentă de celulele T helper CD4+.
- LT CD4+ reactionează față de moleculele HLA de cls. II care sunt exprimate în principal pe APC.
- Există 2 tipuri de aloreconoastere: directă și indirectă

Aloreconoasterea directă

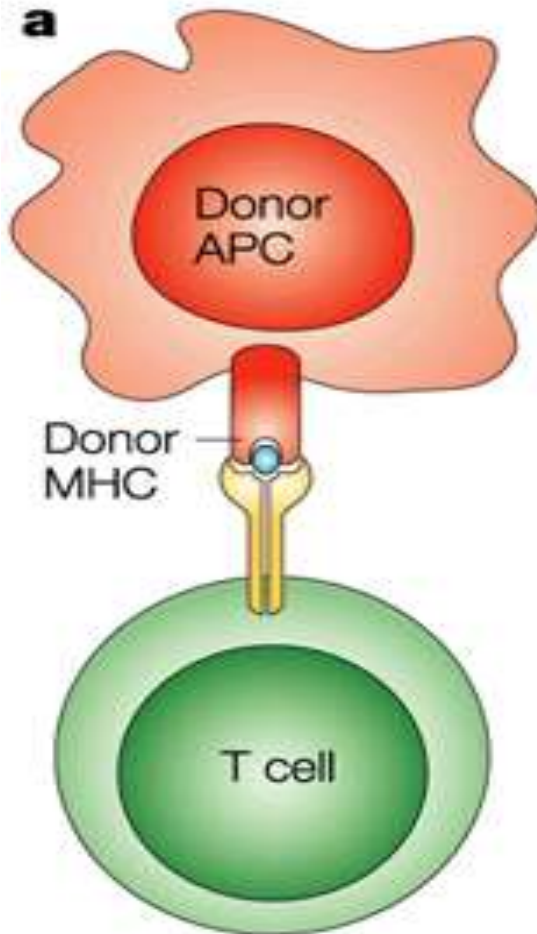
- LT CD4+ ale primitorului recunosc moleculele HLA de cls. II întregi ale donatorului prezentate direct de către APC ale donatorului
- Apare în primele luni postTx.

Aloreconoasterea indirectă

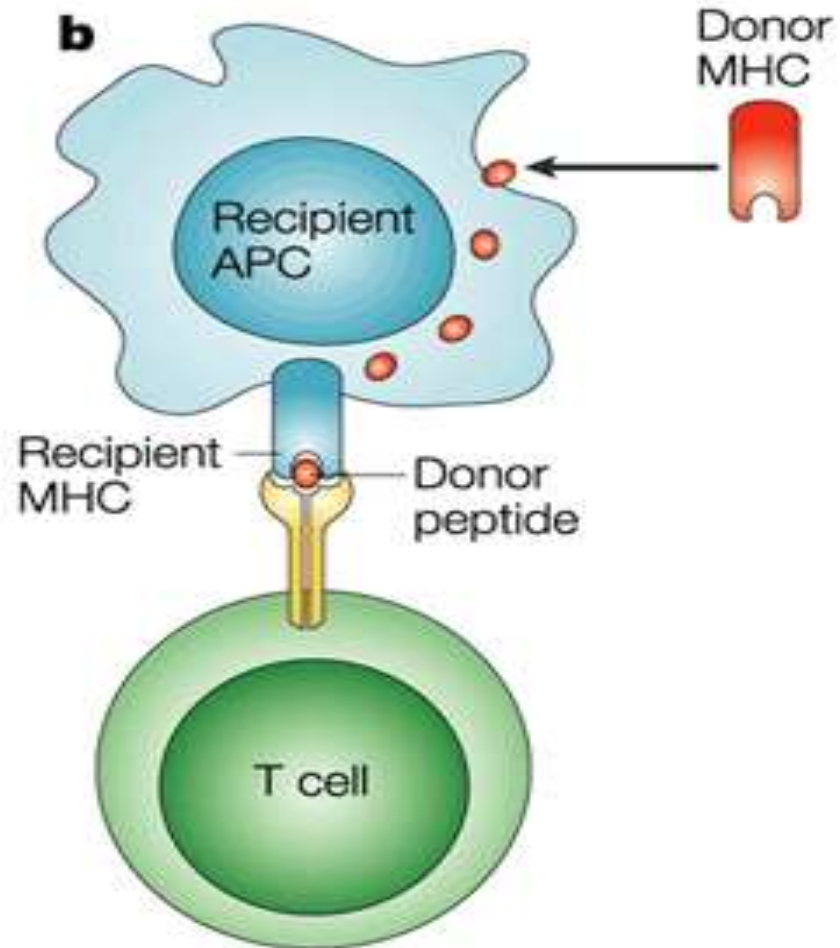
- Apare mai târziu după Tx
- Moleculele HLA ale donatorului sunt captate și procesate de către APC ale primitorului și apoi prezentate sub formă de peptide antigenice către LT CD4+

Raspunsul imun al gazdei contra alogrefei

Alorecunoastere directa



Alorecunoastere indirecta





Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
 Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
 INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alorecunoasterea mediata de celulele NK

- Alorecunoasterea mediata de celulele B și T implica recunoasterea moleculelor HLA straine.
- Celulele NK reactioneaza pe baza unui alt mecanism de alorecunoastere bazat pe absenta moleculelor HLA proprii (“missing self” model).
- Anumite molecule HLA de clasa I sunt liganzi pentru receptorii KIR de la suprafata celulelor NK
 → in mod normal celulele NK sunt inhibate de moleculele HLA proprii.

Receptor KIR	Ligand
2DL1	HLA-C (Cw2, 4, 5, 6)
2DL2, 2DL3	HLA-C (Cw1, 3, 7, 8)
3DL1	HLA-Bw4
3DL2	HLA-A3/A11

- Daca receptorii KIR nu se asociaza cu moleculele HLA self, ei determina activarea celulelor NK
 => liza celulelor tinta.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul aloreactivității celulelor NK în TM

- 2002 – studiu condus de Velardi și Perugia – pacienții cu LAM care au primit TM de la un donator haploidentic cu posibilă aloreactivitate NK, au o rată de supraviețuire la 5 ani de 60%, în timp ce primitorii care au primit TM de la donatori fără potențială aloreactivitate NK au avut o rată de supraviețuire de numai 5%.
- Supraviețuirea mai mare s-a datorat **incidentelor semnificativ mai mici a recăderilor de boală, rejektului și GVHD.**
- **Aceste efecte nu au fost observate și în cazul LAL.** Se presupune că incapacitatea celulelor NK de a distruge celulele limfoblastice maligne s-a datorat lipsei de pe suprafața acestora a unor molecule ligand acesorii, cum ar fi ICAM-1.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Monitorizarea posttransplant a anticorpilor anti-HLA

- Cu toate că supraviețuirea pe termen scurt a alogrefei în cazul TOS ajunge la 88-90% în primul an postTx, episoadele de rețet acut nu pot fi evitate - > majoritatea sunt mediate umoral = anticorpi anti-HLA specific donatorului.
- Evidențierea depozitelor de C4d la ex histochimic al biopsiilor renale = marker al rețetului acut.
- Monitorizarea anticorpilor anti-HLA = test util de diagnostic și identificare a primitorilor cu rețet acut și cu risc de disfuncție precoce de grefa.
- Celulele endoteliale sunt țintele principale ale acestor anticorpi.
- Criteriile de definire a rețetului acut sunt:
 - Manifestări clinice de disfuncție de grefa (creșterea nivelului de creatinina)
 - Depozite de C4d
 - Prezența de atc circulanți donator specifici (DSA)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

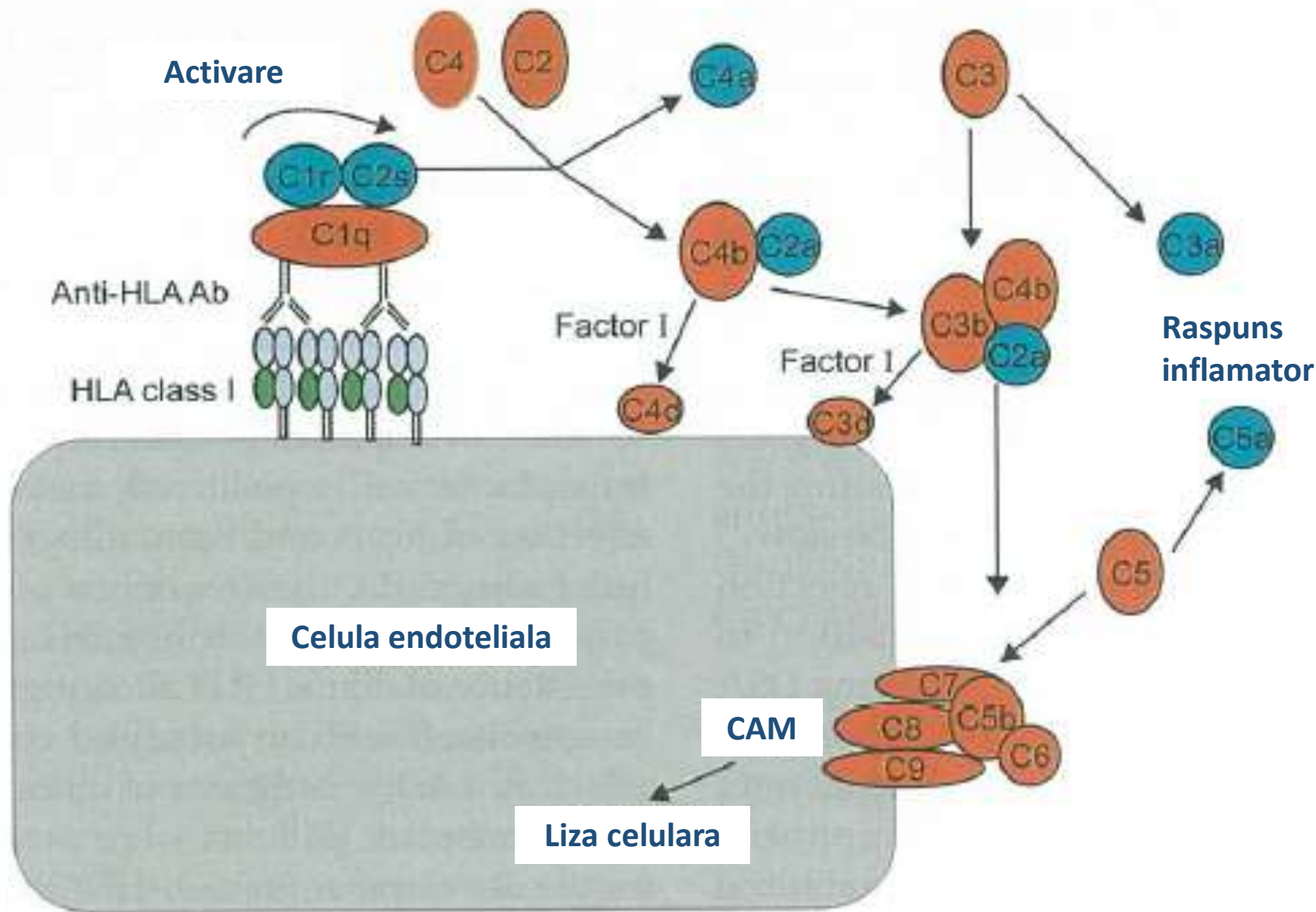
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanismele rejetului acut

- Legarea anticorpilor la moleculele HLA de pe suprafața celulelor endoteliale, determina leziuni ale alogrefei prin mai multe mecanisme, majoritatea dependente de complement:
 - Formarea complexului de atac al membranei
 - Recrutarea de celule inflamatorii de către componentele solubile ale C. (anafilatoxine).
 - Fagocitoza mediata de C.
 - Activarea celulelor endoteliale urmata de sinteza de citokine proinflamatorii (IL-1 α , IL-8, proteina chemotactica pentru monocite-1) => recrutarea de neutrofile și monocite
 - Stimularea celulelor NK, macrofagelor și neutrofilelor prin intermediul receptorilor pentru Fc al anticorpilor → Mcf. activate produc TNF- α și IL-1 α care contribuie la activarea celulelor endoteliale



Mecanismele rejetului acut



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rejetul cronic mediat umoral

- Rejetul cronic este o cauza majora de pierdere a alogrefei in TOS, care afectaeaza pana la 40% din primitori in primii 5 ani postTx.
- Arterioscleroza la nivelul alogrefei, care duce la ocluzie vaselor = markerul rejetului cronic.
- Criteriile de diagnostic a rejetului cronic:
 - Manifestari clinice de disfunctie de grefa (cresterea nivelului de creatinina)
 - Prezenta de atc circulanti donator specifici (DSA)
 - Depozite de C4d
 - Infiltrat inflamator cu celule mononucleare insotit de proliferarea intimei arteriolelor
- Se presupune ca rejetul cronic se datoreaza legarii atc la moleculele HLA de cls. I de la nivelul celulelor endoteliale si a muschiului neted.



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Anticorpri non-HLA

- Existența anticorpilor anti antigene non-HLA a fost sugerată de prezența rejecției acute în cazul transplantului între frați HLA-identici.
- Caracterizarea acestor atc non-HLA este dificilă → cei mai mulți atc par să fie îndreptați împotriva unor autoantigene ce aparțin celulei endoteliale (sunt denumiți și atc anti-celula endotelială) dar și împotriva altor molecule:
 - **Receptorul de angiotensina de tip 1 (AT-1R)**- legarea atc determină activarea unui factor de transcripție ce reglează expresia unor gene implicate în răspunsul inflamator și în coagulare
 - **Vimentina** -> atc anti-vimentina determină activarea celulelor endoteliale. În TC se asociază cu vasculopatia alogrefei cardiace.
 - **Moleculele MICA și MICB** – mecanismul prin care acționează acești atc nu este cunoscut



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- Dezvoltarea atc anti-HLA postTx reprezintă principala cauză a rejetului cronic → influențează supraviețuirea pe termen lung a alogrefei.
- În cazul TR, atc anti-HLA apar mult mai devreme decât creșterea creatininei serice → Monitorizarea acestor atc este utilă pentru diagnosticarea precoce a pacienților cu risc de rejet acut și inițierea terapiei.
- Mecanismele de acțiune ale acestor atc sunt în principal mediate de complement
- Complementul activează celulele endoteliale → sinteza crescută de citokine proinflamatorii.
- Atc non-HLA (anti-AT-1R, anti-vimentina sau anti-MICA/MICB) ar trebui monitorizați deoarece contribuie la procesul de rejet



POCU



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

HLA si boli asociate



INSTITUTUL
FUNDENI





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genetica DZ de tip I

- DZ tip I este o boala în care celulele β pancreatice care produc insulina sunt distruse printr-un mecanism autoimun.
- Dovezi că DZ tip I are o bază genetică → rata de concordanță între gemenii identici ajunge până la 70% și este mult mai mare decât între gemenii neidentici.
- Studiile au arătat că genele locusurilor HLA sunt cele care induc cea mai mare susceptibilitate.
- Primele observații au arătat că alelele B*08:01 și B*15:01 sunt mult mai frecvent întâlnite la persoanele cu DZ tip I decât în populația de control.
- Ulterior, odată cu descoperirea antigenelor HLA de clasă a II-a, s-a văzut că asocierea este mult mai puternică cu HLA-DR3 și DR4, iar asocierea cu HLA-B apare secundară.
- Riscul relativ este mai mare la heterozigotii DR3, DR4 decât la homozigotii DR3,DR3 sau DR4,DR4.
- DQ8 a fost observat în asociere cu DR4. Secvențierea genei DQB a arătat că prezenta unui singur AA, ac. aspartic, în poziția 57 este protectivă pentru DZ, iar prezenta oricărui alt AA crește susceptibilitatea la boala.

DR, DQ	DRB1-DQB1	Asocierea cu DZ tip I	Risc
DR4, DQ8	04:05/01-03:02	susceptibilitate	crecut
DR4, DQ8	04:04/07-03:02	susceptibilitate	sczut
DR4, DQ8	04:03/06-03:02	protectie	sczut
DR4, DQ7	04:08-03:04	susceptibilitate	crecut
DR4, DQ7	04:01-03:04	protectie	intermediar
DR4, DQ2	04:05-02:01	susceptibilitate	crecut
DR3, DQ2	03:01-02:01	susceptibilitate	intermediar
DR7, DQ2	07:01-02:01	protectie	sczut
DR7, DQ9	07:01-03:03	protectie	crecut
DR8, DQ8	08:01-03:02	susceptibilitate	intermediar
DR4, DQ4	04:04-04:02	susceptibilitate	sczut
DR2, DQ1	15:01-06:02	protectie	crecut



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genetica DZ de tip I

- Asocierea cu **alelele DP**:
 - Haplotipul DPA1*01:03-DPB1*04:02 → rol protector
 - Haplotipul DPA1*01:03-DPB1*03:01 → crește riscul de boală
- Asocierea cu **alelele HLA de clasă I**: se pare că au rol independent
 - A*24:02/03 – asociat cu distrucția accelerată a celulelor β și cu progresia bolii
 - A*24:07 – rol protector
 - B*39:06 – asociat cu debutul bolii la vârsta mai fragedă



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene non-HLA asociate cu DZ tip I

- Rezultatele GWAS (14.000 bolnavi, 3.000 control) → genele *INS*, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL2RA*
- ***INS*** – este un VNTR localizat la nivelul genei insulinei (alelele scurte, cu 20-63 repetitii -> risc de 2x mai mare de DZ tip I)
- Mecanismul prin care determina apariția DZ nu este cunoscut, se presupune că afectează transcripția genei insulinei și a genei factorului de creștere insulin-like 2 (IGF2).
- ***CTLA4*** – este un homodimer exprimat pe suprafața LT activate cu rol în reglarea funcțiilor LT. Se leagă de moleculele CD80/CD86 de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen și induce scăderea sintezei de IL-2.
 - gena se găsește pe cr. 2 -> prezintă G în locul A în poziția 49 a genei și se asociază cu susceptibilitate de boală
- ***IL2RA*** (Receptorul de IL-2)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Gene non-HLA asociate cu DZ tip I

- **PTPN22** (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22) – este o gena localizată pe cr. 1 ce codifică o fosfatază cu rol în reglarea activării limfocitelor T.
 - Substituația C1858T în codonul 620 se asociază cu risc de DZ tip I. Această substituție nucleotidică determină la nivel de proteină înlocuirea Arg cu Triptofan => modificări structurale la nivelul situsului activ al proteinei => răspuns imun exagerat => tendința la autoimunitate
 - Mutatii la nivelul acestei gene se întâlnesc și în alte boli autoimune: artrita reumatoidă, LES, b. Graves
 - Asociate cu risc crescut de dezvoltare a atc anti-GAD
- **IL2RA** (Receptorul de IL-2)
 - 5 SNPs (rs11594656, rs2104286, rs3118470, rs41295061 și rs706778) par a fi asociate cu DZ tip I



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genetica DZ de tip II

- Boala cu determinism genetic?
 - Frecvența mai mare la anumite grupuri etnice
 - Agregarea familială a bolii: riscul unui descendent de a face diabet este de 3,5x mai mare dacă unul dintre părinți este diabetic și ajunge la 6,1 dacă ambii părinți sunt diabetici.
 - Concordanța > 80% între gemenii monozigoti comparativ cu 50% între gemenii dizigoti.
- Studiile sugerează că DZ tip II este o boală poligenică și heterogenă, în care sunt implicate gene multiple și în diferite combinații.
- Nu este bine demonstrat care este contribuția relativă a fiecărei gene



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genetica DZ de tip II

2 forme genetice de DZ tip II:

- **Formele monogenice:** MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), diabetul neonatal, sdr. de rezistență la insulină
 - Sunt forme rare, < 5% din totalul cazurilor de DZ tip II
- **Formele poligenice**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

MODY

- Este un tip de diabet non-insulino-dependent care se transmite dominant autosomal și se manifesta la adulți tineri (< 25 de ani) de conformație slabă.
- Criteriile clinice:
 - Debutul bolii înainte de vârsta de 25 de ani
 - Corecția hiperglicemiei fără insulină
 - Absența cetonuriei în evoluția bolii
 - Transmitere AD la cel puțin 3 generații



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

MODY

S-au identificat 6 gene MODY diferite:

- 1. MODY 1** – mutații în gena *HNF4A* de pe cr 20 care afectează dezvoltarea și funcțiile celulelor β pancreatice
- 2. MODY 2** – mutații în gena *glucokinazei (GCK)* de pe cr 7.
 - Cca 20% din cazurile MODY
 - Hiperglicemie ușoară, stabilă care rareori necesită tratament
- 3. MODY 3** – mutații în gena *HNF1A* care afectează transportul și metabolismul glucozei
 - Se cunosc peste 300 de mutații diferite
 - Cel mai frecvent tip de MODY, complicat de obicei cu retinopatie și nefropatie



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

MODY

4. **MODY 4** – mutații în *gena insulin promoter factor 1 (IPF1)*, factor de transcripție care reglează transcripția genei insulinei și induce dezvoltarea celulelor pancreatice

- Mutații homozigote în exonul 1 al IPF1 -> ageneză pancreatică

5. **MODY 5** – mutații în *gena HNF1B*

- Rezistență la insulină și pierderea celulelor β => hiperglicemie severă care nu răspunde la sulfoniluree, cetoacidoză.
- Deoarece, în mod normal, HNF1B este foarte bine exprimat și la nivelul rinichiului și ficatului, mutațiile genei se asociază și cu disfuncții renale și hepatice.

6. **MODY 6** – mutații în *gena NEUROD1*, care este importantă pentru dezvoltarea pancreasului și transcripția genei insulinei.

- Extrem de rar (numai câteva cazuri raportate)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Formele poligenice de DZ tip II

- De obicei e vorba de SNPs-uri care influențează expresia genei sau au ca rezultat modificări în structura proteinei codate.
- Aceste polimorfisme sunt prezente și la persoanele sănătoase => variantele genice se asociază cu risc crescut de boală => determină susceptibilitatea la boală, nu determină obligatoriu boala.
- **Gena PPAR-γ** (Peroxisome Proliferator Activated Receptor-γ) - este un factor de transcripție implicat în adipogeneză și metabolismul glucidic → mutația Pro12Ala
- **Gena PC-1** (plasma cell glycoprotein 1) – afectează receptorul de insulină și interferează cu semnalele insulinice.
 - Mutația K121Q se asociază cu rezistență la insulină și fenotip aterogenic => debut timpuriu al diabetului și risc crescut de infarct miocardic.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Formele poligenice de DZ tip II

- **Gena PGC-1 α** (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α) – cofactor implicat în oxidarea acizilor grași și gluconeogeneza
 - Mutatia Gly482Ser → activitate scăzută a PGC-1 α → rezistență la insulină și risc crescut de DZ tip II
- **Gena IRS-2** (Insulin Receptor Substrate-2) – rol în transmiterea semnalelor insulinice
 - Mutatia Gly1057Asp – risc scăzut de DZ la indivizii slabi dar risc crescut la indivizii obezi.
- **Gena adiponectinei** – rol în homeostazia glucozei și lipidelor
 - 2 SNPs-uri, +45T/G în ex 2 și +276G/T în intronul 2, se asociază cu DZ tip II.
- **Gena FTO** (Fat mass and obesity-associated protein)
 - Mutatiile rs9939609 T/A și rs7193144 C/T în intronul 1 se asociază cu DZ tip II

1. <i>PPAR g</i> gene (Pro12Ala)	Lyssenko et al., 2005	Pro12Ala polymorphism protective in Caucasians
2. <i>PPAR g</i> gene (Pro12Ala)	Radha et al., 2006	Pro12Ala polymorphism not protective in south Asians
3. <i>PGC-1 α</i> gene (Thr394Thr, Gly482Ser)	Bhat et al., 2007	Associated with type 2 diabetes
4. <i>PGC-1 α</i> gene (Thr394Thr)	Vimaleswaran et al., 2005; 2006	Associated with type 2 diabetes and with body fat.
5. <i>PGC-1 α</i> gene (Gly482Ser)	Liang et al., 2006	Associated with the development of insulin resistance and T2D
6. <i>PGC-1 α</i> gene (Gly482Ser)	Ek et al., 2001	Associated with relative risk of type 2 diabetes in a European population
7. <i>PC-1</i> gene (K121Q)	Bacci et al., 2005	Associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes
8. <i>PC-1</i> gene (K121Q)	Abate et al., 2005	Associated with type 2 diabetes
9. <i>PC-1</i> gene (K121Q)	González-Sánchez et al., 2003	Has no significant impact on insulin sensitivity
10. <i>IRS-2</i> gene (Gly1057Asp)	Bodhini et al., 2007a	D1057D genotype susceptible to diabetes by interacting with obesity
11. <i>IRS-2</i> gene (Gly1057Asp)	Okazawa et al., 2003	It is not associated with β-cell dysfunction
12. <i>TCF7L2</i> gene (rs7903146)	Sanghera et al., 2008a	Associated with type 2 diabetes in Asian Indians
13. <i>TCF7L2</i> gene (rs7903146)	Chandak et al., 2007	Associated with type 2 diabetes
14. <i>TCF7L2</i> gene (rs12255372; rs7903146)	Bodhini et al., 2007b	Associated with type 2 diabetes in Asian Indians
15. <i>TCF7L2</i> gene (rs7903146)	Grant et al., 2006	T allele of rs7903146 associated with an increased risk of T2D
16. Adiponectin gene	Vimaleswaran et al., 2008	+10211T→G Associated with type 2 diabetes
17. Adiponectin gene	Stumvoll et al., 2002	SNP 45 is associated with obesity in a German population
18. Adiponectin gene (+45T/G; +276G/T)	Hara et al., 2001; Menzaghi et al., 2002; Vasseur et al., 2002	Significantly associated with T2D and adiponectin level in Japanese population and with insulin resistance in some Caucasian populations
19. <i>FTO</i> gene	Yajnik et al., 2009	Associated with type 2 diabetes in south Asian Indians
20. <i>FTO</i> gene	Frayling et al., 2007	Associated with body mass index
21. <i>FTO</i> gene	Dina et al., 2008, Chang et al., 2008	Associated with obesity related traits
22. <i>CAPN10</i> gene	Ling et al., 2009	Associated with insulin secreting function



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunogenetica bolii celiace

- Boala celiaca este o afectiune a intestinului subtire determinata de de un raspuns imun inadecvat la ingestia de gluten, caracterizata clinic prin malabsorbție iar histopatologic prin atrofi e viloză și infiltrat limfocitar în epiteliu și lamina propria.
- Componenta genetica puternica → rata de concordanta:
 - 90% la gemeni monozigoti
 - 20% la gemeni dizigoti
 - 10% la rudele de gradul I
- Susceptibilitatea genetica este asociata puternic cu anumite **alele HLA de clasa a II-a**.
- În patogeneza bolii rol central au limfocitele T CD4+ → din mucoasa intestinala au fost izolate LT CD4+ specifice pentru gluten.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunogenetica bolii celiace

- 90-95% din pacienti exprima **molecula HLA-DQ2** formata dintr-un lant α codat de alela HLA-DQA1*05:01 si un lant β codat de alela HLA-DQB1*02:01.
- 5-10% din pacienti exprima **molecula HLA-DQ8** formata dintr-un lant α codat de alela HLA-DQA1*03:01 si un lant β codat de alela HLA-DQB1*03:02.
- Riscul de a dezvolta boala celiaca este de 5x mai mare la homozigoti decat la heterozigoti pentru DQ2.
- Prezenta antigenelor DQ2 si DQ8 este necesara dar nu suficienta pentru a determina boala celiaca.
- DQ2 si DQ8 pot lega peptide derivate din gliadina numai daca acestea au fost modificate enzimatic sub actiunea transglutaminazei tisulare



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA si spondilita ankilopoietica

- 1973 → se descopera asocierea intre HLA-B27 si spondilita ankilopoietica (SA).
- Exista variatii etnice/rasiale:
 - 50% din pacientii afroamericani cu SA primara au HLA-B27
 - 90-95% din pacientii scandinavi cu SA primara au HLA-B27
- Persoanele homozigote pentru HLA-B27 au risc de 3x mai mare de a dezvolta SA decat heterozigotii.
- **Tiparea HLA-B27 nu trebuie facuta de rutina, ca test de diagnostic sau de screening pentru SA la pacientii care prezinta dureri lombare sau artrita.**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA și spondilita ankilopoietică

- Prezența HLA-B27 poate identifica persoanele cu risc crescut pentru SA dar valoarea practică a screening-ului în populația generală este limitată:
 - Nu există mijloace de prevenire a apariției bolii;
 - Cei mai mulți indivizi cu B27 nu vor dezvolta niciodată SA;

De reținut:

1. **Dacă ex. clinic sugerează diagnosticul de SA dar aspectul radiologic este normal/echivoc, prezența HLA-B27 permite diagnosticul prezumtiv de SA;**
2. **La pacienții cu dureri lombare/artrită dar la care ex. clinic și radiologic nu sugerează SA, tiparea HLA-B27 nu este recomandată pentru că un rezultat pozitiv tot nu permite enunțarea diagnosticului de SA**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Polimorfismul HLA-B*27

- Se cunosc 74 de alele specifice HLA-B*27
- **B*27:05, B*27:04 și B*27:02** sunt puternic asociate cu SA.
- B*27:01, B*27:03, B*27:07, B*27:08, B*27:10, B*27:14, B*27:15, B*27:19 și B*27:24 → cel puțin câte un pacient cu SA a fost raportat.
- HLA-B*27:15 este prezent la populația asiatică → toți cei 5 pacienți cu SA cu acest genotip au avut un debut juvenil al bolii
- nu este pe deplin elucidat de ce anumite numai genotipuri HLA-B27 se asociază cu SA.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Ipoteze privind rolul patogenic al HLA-B*27

- HLA-B27 prezintă peptide antigenice către LT CD8+ cu o eficiență mult mai mare decât alte antigene HLA de clasă I → protecție față de unele infecții virale
 - Clearance viral spontan în infecția VHC
 - Rol protectiv în infecția HIV → progresie lentă a bolii
- 1. **HLA-B27 prezintă un peptid microbial "artritogenic"?** → nu a putut fi identificat un astfel de peptid
 - Pacienții cu HLA-B*27:05 posedă celule T specifice față de o peptidă self (peptidul intestinal vasoactiv-VIP) pe când cei cu HLA-B*27:09 nu prezintă astfel de celule T.
 - Prezentarea unei proteine virale derivată din membrana EBV determină o conformație structurală a B*27:05 identică cu cea întâlnită la prezentarea VIP → crosreactivitate → activarea clonelor de celule T



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Ipoteze privind rolul patogenic al HLA-B*27

2. **HLA-B27 devine autoantigenic** din cauza unor omologii structurale cu anumite proteine microbiene?
3. Moleculele B27 au tendința de a se impacheta lent și distorsionat la nivelul reticulului endoplasmic → studiile pe soareci au arătat că un exces de astfel de molecule defecte reprezintă un trigger al RI.
4. Lanțurile grele din compoziția moleculei B27 pot forma homodimeri la suprafața celulei → similitudini cu moleculele HLA de clasă a II-a => pot fi recunoscute de celulele T CD4+



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Alte gene care predispun la SA

- **Gene HLA:**

- HLA-B*40:01 -> crește de 3x riscul de SA, independent de HLA-B*27
- HLA-B*14:03 -> populația din vestul Africii

- **Gene non-HLA:**

- Supraexpresia **genei receptorului de IL-23**
- Polimorfisme ale **genei ERAP1** – implicată în scindarea peptidelor antigenice în RE, la lungimea optimă pentru a fi prezentate de către moleculele HLA cls. I
- Polimorfisme ale **genei IL-1A** -> modulator al răspunsului Th1.



UNIUNEA EUROPEANĂ

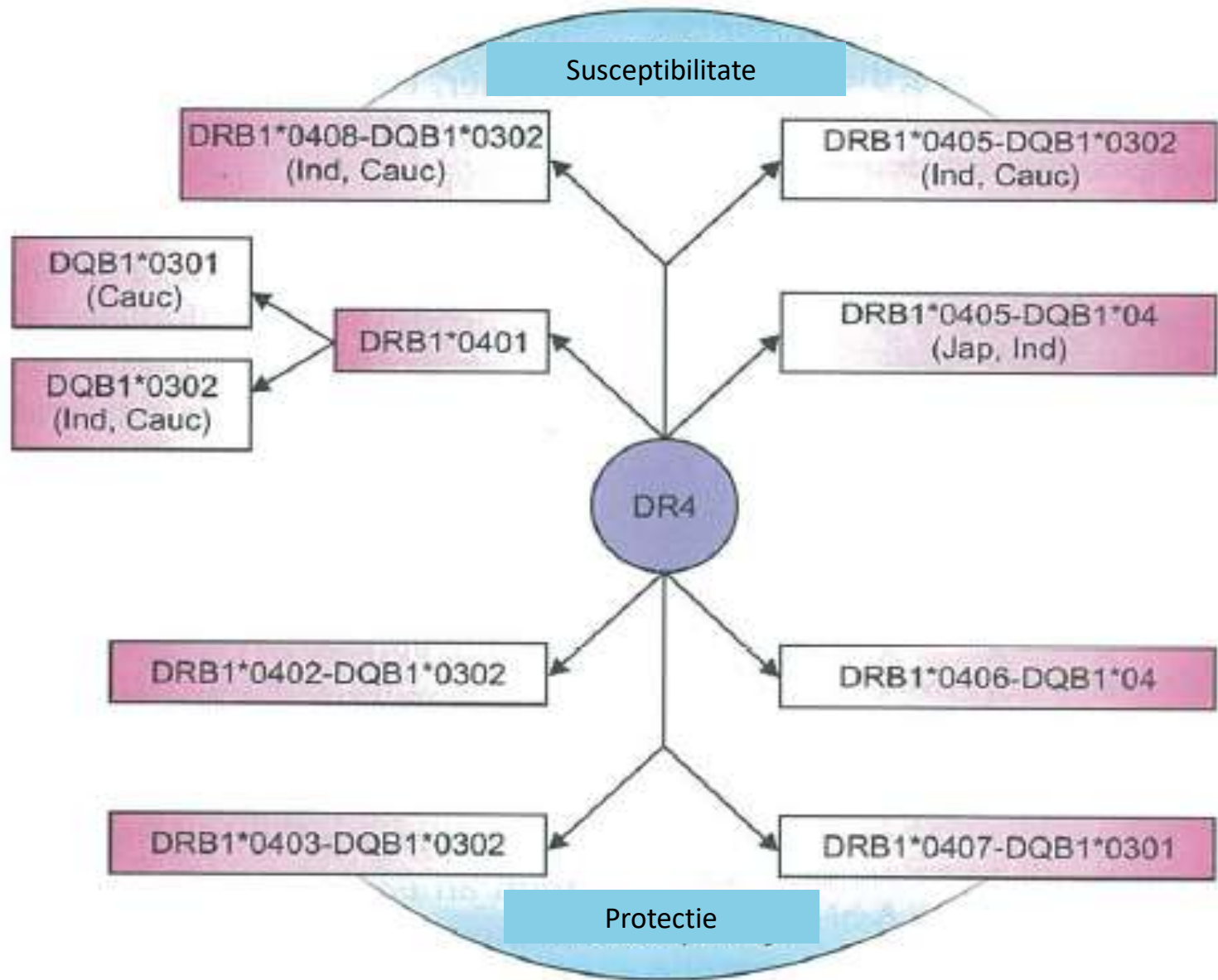


Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunogenetica artritei reumatoide (AR)

- AR = boala cronică caracterizată prin inflamația sinovialei articulațiilor => dizabilitatea articulațiilor
- Boala autoimună – factor reumatoid (FR) și anticorpi anti-peptide ciclice citrullinate.
- **Boala multifactorială - predispoziție genetică + factori de mediu (contribuție relativ egală)**
- Asocieră în general cu **HLA clasa a II-a** (DRB1, DQB1)
 - DRB1*04:01/04:04/04:05/04:08 – susceptibilitate la boala
 - DRB1*04:02 – rol protectiv
 - DRB1*01:01/ 01:02/10:01/14:02 – susceptibilitate la boala
- Susceptibilitatea prezintă variații etnice: DRB1*04:01/04:04 la caucazieni, DRB1*04:05 la asiatici (japonezi), DRB1*03:01 (arabi), DRB1*09 (chileni)



Genotipurile HLA-DRB1 *04 si susceptibilitatea pentru artrita reumatoida



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Imunogenetica artritei reumatoide (AR)

- La pacienții cu AR care sunt negativi pentru HLA-DRB1*04 există o probabilitate foarte mare ca mamele lor să fie purtătoare ale acestor gene
- Microchimerismul din timpul sarcinii
- Antigenele paternale se pare că nu influențează susceptibilitatea la AR.
- **Alte gene asociate cu AR:**
 - Genele TNF
 - TRAF-1 (tumor necrosis factor associated factor 1)
 - PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22)- proteina ce reglează receptorii de pe suprafața celulelor B și T



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele HLA si infectia HIV

- Mutatii ale genelor unor proteine implicate in raspunsul imun sunt implicate in rezistenta la infectia HIV, ritmul de progresie a bolii, eficacitatea medicamentelor antiretrovirale.
- **Genele HLA cls. I** au cea mai puternica asociere cu progresia bolii si nivelul incarcaturii virale.
- In infectia HIV, moleculele HLA au rol in:
 - RI dobandit mediat celular -> prezentarea epitopilor HIV catre limfocitele T citotoxice
 - RI innascut -> activarea celulelor NK prin interactiunea cu receptorii KIR



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Genele HLA și infecția HIV

- 1999 – studiu făcut pe 498 indivizi infectați HIV cu seroconversie:
 - Homozigotii pentru cel puțin 2 locusuri HLA cls. I au evoluat semnificativ mai rapid către SIDA decât heterozigotii.
 - Homozigotii pentru un singur locus au avut o rată de progresie intermediară
 - Homozigotismul la nivelul locusului B are cea mai puternică asociere cu progresia accelerată către SIDA, în timp ce homozigotismul numai la nivelul locusului C se pare că nu are un efect semnificativ.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Efectul alelelor HLA individuale asupra progresiei SIDA

- Pe baza efectului asupra progresiei SIDA, alelele HLA pot fi împartite în trei categorii:
 1. Asociate cu progresie lentă a bolii
 2. Asociate cu progresie rapidă a bolii
 3. Fără influență semnificativă asupra bolii – majoritatea alelelor
- Alelele **HLA-B*27, B*35 și B*57** – au fost identificate în toate studiile ca fiind alelele care influențează cel mai semnificativ evoluția bolii.
 - HLA-B*27 și B*57 oferă protecție puternică
 - Epitopul public HLA-Bw4 are rol protector
 - HLA-B*35 conferă un risc foarte ridicat de progresie rapidă a bolii
- Alte asocieri HLA sunt în general slabe și inconsistente în diferite studii



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul protectiv al HLA-B*27 in infectia HIV

- Efectul protectiv al B*27 rezulta din faptul ca el recunoaste si prezinta epitopul HIV KK-10.
- Blocarea epitopului KK-10 suprima replicarea virala si astfel intarzie progresia bolii.
- Nu exista dovezi clare ca un anumit subtip HLA-B27 ar fi mai protectiv decat altul.
- HLA-B*27 exercita un efect protectiv si in alte infectii virale:
 - Clearance viral spontan dupa infectie VHC acuta
 - Risc scazut de cc nasofaringian dupa infectia cu EBV



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul protectiv al HLA-B*57 în infecția HIV

- **HLA-B*57:01** la europeni și **HLA-B*57:03** la africani sunt alelele care conferă cea mai puternică protecție privind progresia către SIDA a infecției HIV.
- Molecula HLA-B57 leagă trei epitopi imunodominanți: TW10, KF11, ISW9 => activarea LT citotoxice specifice menține un nivel scăzut al viremiei.
- B*57 este și ligand pentru receptori KIR => implicat în imunitatea mediata de celulele NK => sporește efectul protectiv



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALĂ a personalului medical în GENETICA medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul HLA-B*35 in infectia HIV

- Alelele HLA-B*35 sunt primele alele care au fost asociate cu progresia rapida spre SIDA
- Susceptibilitatea este dependenta de subtipul B*35, mult mai puternica la B*35:02 si B*35:03 decat la B*35:01

HLA clasa a II-a si progresia spre SIDA

- Haplotipul DRB1*13- DQB1*06 → asociat cu supresia infectiei HIV

Haplotipuri HLA si progresia spre SIDA

- Haplotipuri asociate cu evolutie rapida spre SIDA: A1-B8-DR3-DQ2, A11-Cw4-B35-DR1-DQ1
- Haplotipuri asociate cu evolutie lenta spre SIDA: A1-B57-DR1, A2-B44-DR4, A11-B35-DR1



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA și hipersensibilitatea la tratamentul antiretroviral

- Există o mare variabilitate în ceea ce privește hipersensibilitatea la terapia HAART.
- Abacavirul poate fi fatal la pacienți cu o anumită predispoziție genetică => **HLA-B*57:01, mai ales dacă se prezintă ca haplotip B857:01-DRB1*07 → 2-8% din pacienți prezintă sindromul de hipersensibilitate la Abacavir**
- Ghidurile privind tratamentul HIV recomandă ca **obligatoriu screening-ul pentru HLA-B*57:01** înainte de a prescrie abacavir.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA si hipersensibilitatea la medicamente

- Reacțiile adverse la medicamente sunt:
 - **Tip A** – predictibile, dependente de doza, determinate de acțiunea farmacologică a medicamentului
 - **Tip B** – impredictibile, mediate imunogenetic (alele HLA de cls I și a II-a): antiretrovirale, alopurinol, anticonvulsivante, AINS
- Reacțiile de tip B mai frecvente:
 - Reacții de hipersensibilitate
 - Sdr. Stevens-Johnson/Necroliza epidermală toxică
 - Inflamații ale organelor interne: hepatită, pancreatită
 - Eruptii cutanate/exanteme
 - Lupus indus medicamentos

Sindrom	HLA asociat
Sdr. Stevens-Johnson/Necroliza epidermala toxica	
Alopurinol Carbamazepin, Fenitoin Sulfonamide	B*58:01 B*15:02 A29, DR7, B38
Reactii de hipersensibilitate	
Abacavir Alopurinol Nevirapine	B*57:01 B*58:01 DRB1*01:01
Rash cutanat tardiv	
Aminopeniciline Carbamazepin	A2, DRw52 A*31:01
Afectare hepatica	
Amoxicilina-clavulanat Flucloxacilin	DRB1*15:01 B*57:01
Agranulocitoza	
Clozapin Levamisol	B38, DR4, DQ3 B27
Lupus indus medicamentos	
Hidralazina, Procainamida, Isoniazida, Metildopa, Quinidina	DR4



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente

- Sdr. caracterizat clinic prin febra, rash cutanat, anomalii hematologice (limfocitoza, eozinofilie) și afectarea organelor interne (hepatita, pancreatita, nefrita interstitală).
- Simptomele apar după 1-3 săptămâni de administrare a medicamentului și dispar după întreruperea tratamentului.
- La unii pacienți, pot apărea la câteva luni de la rezoluția sindromului, manifestări autoimune: tiroidita autoimună, LES
- **Patogeneza:**
 1. Ipoteza haptenei
 2. Ipoteza interacțiunii farmacologice – în anumite circumstanțe, medicamentul interacționează direct cu moleculele HLA și receptorul celulei T (TCR)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA și imunitatea feto-materna

- Sarcina este o alogrefa naturală -> **paradox imunologic** care implică o imunomodulare și o imunosupresie locală fără compromiterea răspunsului imun sistemic al mamei.
- Dereglări ale acestui delicat echilibru duc la **esecul implantării ovulului, avort spontan** și complicații ca **preeclampsia** sau **anomalii placentare**.
- Mecanismul toleranței sarcinii: lipsa expresiei moleculelor HLA de cls. I (A, B) la nivelul trofoblastului => țesuturile care sunt în contact cu circulația maternă nu pot fi recunoscute de către celulele T citotoxice și ca urmare acestea nu pot fi activate.
- Lipsa moleculelor HLA la nivelul trofoblastului face ca aceste celule să fie susceptibile la liza mediata de celulele NK => se găsesc molecule HLA cls. Ib (G, E, F) dar acestea au un polimorfism redus.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA-G și imunitatea feto-materna

- Moleculele HLA-G sunt recunoscute de către imunoglobulin-like receptori care sunt exprimați de limfocitele T și B, celulele NK și macrofage și exercită un efect inhibitor asupra acestor celule → induc apoptoza limfocitelor T CD8+ alloreactive pe calea Fas-Fas ligand și previn proliferarea limfocitelor T CD4+.
- Expresia diminuată/aberrantă a antigenelor HLA-G este asociată cu complicații ale sarcinii: eșec al implantării la FIV, preeclampsie, avort spontan.
- Mecanismul toleranței mediat de HLA-G:
 - Limfocitele T maternelor specifice recunosc moleculele solubile HLA-G (sHLA-G) și sunt forțate să se "sinucidă".
 - sHLA-G interacționează cu receptorii KIR inhibitori și previne atacul celulelor NK asupra placentei.
 - O mare parte din sHLA-G sunt produse de celulele imunocompetente ale mamei, nivele scăzute fiind observate la femeile cu avorturi spontane repetate.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

HLA și avortul spontan recurent (ASR)

- Patogeneza ASR nu este complet elucidată. Au fost emise 2 observații/teorii:
- **Teoria genetică:** cu cât potrivirea antigenelor HLA între părinți este mai mare cu atât crește riscul de ASR (probabilitatea ca un făt să fie neviabil în cazul în care părinții au alele comune la nivelul a trei locusuri HLA este de $\frac{3}{4}$). HLA-DR și DQ (în special DQA1*05:05) comune la părinți, predispun la avort.
- **Teoria imunotrofică:** postulează că, pentru o creștere fetală corespunzătoare, este necesar ca mama și fătul să aibă antigene HLA diferite și să existe un răspuns imun. S-a observat că celulele materne care recunosc antigene fetale produc anumite citokine care induc proliferarea trofoblastului și susțin sarcina.

Incompatibilitatea HLA între mama și făt, conferă un avantaj în ceea ce privește fertilitatea și succesul reproductiv.



POCU



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 - 2020

Formarea **PRO**fesională a personalului
din sistemul medical din România în
GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

Imunogenetica cancerului



INSTITUTUL
FUNDENI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

INTRODUCERE



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

CANCERUL ESTE O PROBLEMA A SISTEMELOR DE CONTROL DIN ORGANISM

- Odata ce o persoana ajunge la maturitate, proliferarea majoritatii celulelor inceteaza.
- **Proliferarea celulelor de-a lungul ciclului lor de viata trebuie sa fie controlata cu atentie pentru a se asigura ca se produce la locul si la momentul potrivit.**
- Cancerul apare atunci cand mai multe sisteme de control dintr-o celula sunt afectate. Aceste sisteme de control sunt de doua tipuri:
 - **sisteme care promoveaza inmultirea celulelor (proliferare) si**
 - **sisteme de aparare care protejeaza impotriva cresterii “necontrolate” a celulelor.**
- Ocazional unul dintre sistemele de control ale proliferarii poate functiona eronat si o celula incepe sa se inmulteasca in mod inadecvat → acea celula a facut primul pas spre a deveni o celula canceroasa.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Deoarece sistemele de control sunt alcătuite din proteine, de obicei o funcționare defectuoasă apare când o genă specifică uneia dintre aceste proteine este mutantă.
- O genă care în urma mutațiilor poate determina o înmulțire necontrolată a celulelor se numește **proto-oncogenă** iar versiunea mutantă a acestei gene este numită **oncogenă**.
- Pentru a se proteja împotriva funcționării defectuoase a sistemelor care promovează proliferarea, celulele dispun de sisteme interne de apărare. Aceste sisteme de apărare sunt de două tipuri generale: **sisteme care ajută la prevenirea mutațiilor** și **sisteme care gestionează aceste mutații odată ce ele au loc**.
- Proteinele care asigură protecția împotriva creșterii necontrolate a celulei, sunt numite **proteine supresoare tumorale** iar genele care le codifică se numesc **anti-oncogene sau gene supresoare tumorale**.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

De reținut:

- fiecare celulă normală are atât **proto-oncogene** cât și **gene supresoare tumorale**. Lucrurile devin periculoase atunci când proto-oncogenele suferă mutații, astfel încât celulele proliferază în mod inadecvat și genele supresoare tumorale sunt mutate astfel încât celula nu mai poate să se apere împotriva proto-oncogenelor → **cancerul apare atunci când sistemele de control din interiorul unei celule, atât cele de promovare a creșterii, cât și cele de apărare sunt “corupte”**.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

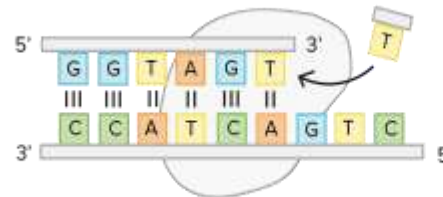
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului din sectorul medical
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Prevenirea și corectarea mutațiilor ADN

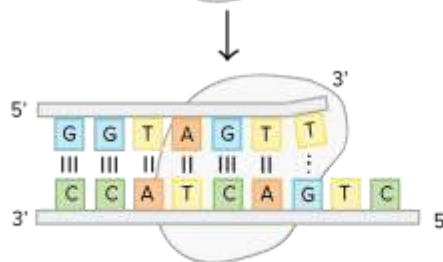
- Există 3 mecanisme principale de corectare sau de reparare a erorilor de replicare a ADN-ului:
 - **“Proofreading”** – corectează erorile în timpul replicării ADN-ului
 - **“Mismatch repair”** – care repara erorile de împerechere a bazelor nucleotidice după terminarea replicării
 - **Mecanisme de reparare a leziunilor ADN-ului** – care detectează și corectează leziunile apărute în timpul ciclului celular

Proofreading

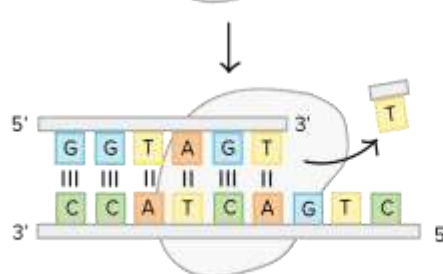
- Este procesul prin care, în timpul replicării ADN-ului, ADN-polimeraza își verifica permanent “munca”, verifica fiecare baza nucleotidică pe care o adaugă → un nucleotid greșit inserat este imediat îndepărtat și înlocuit cu cel corect, înainte de a continua sinteza de ADN.



Polimeraza adaugă nucleotide incorecte



Polimeraza detectează perechile de nucleotide incorecte



Polimeraza acționează ca endonuclează și îndepărtează nucleotide incorecte



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POEU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mismatch repair

- Procesul se desfășoară imediat după sintetizarea unui lanț ADN.
- În acest mod se repară și inserțiile sau delețiile mici care pot apărea când polimeraza “alunecă” pe template-ul de ADN.
- Etape:
 1. Un complex de proteine recunoaște și se leagă la perechile de nucleotide imperecheate greșit
 2. Un alt complex de enzime taie lanțul de ADN în apropierea defectului și îndalță secvența respectivă
 3. ADN-polimeraza refăce secțiunea cu nucleotide corecte
 4. ADN-ligaza etanșează lanțul ADN

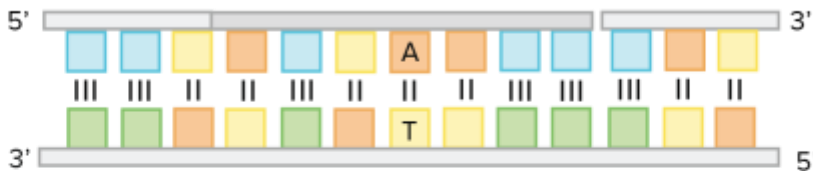
ADN nou



template



Inlocuirea ADN-ului



Lipirea bresei



O greșeala de împerechere este detectată în ADN-ul nou sintetizat

Lanțul ADN nou este tăiat și nucleotidele greșite împreună cu altele câteva alăturate sunt îndepărtate

Secvența lipsă este înlocuită cu nucleotide corecte de către ADN-polimeraza

ADN-ligaza etanșează legăturile între secvența nou formată și restul lanțului nucleotidic



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

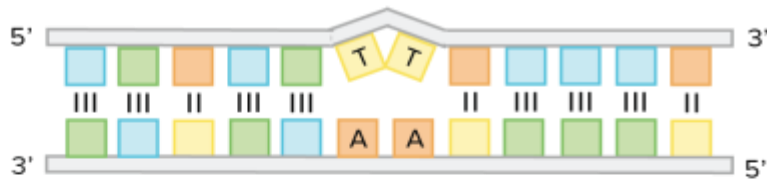
Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

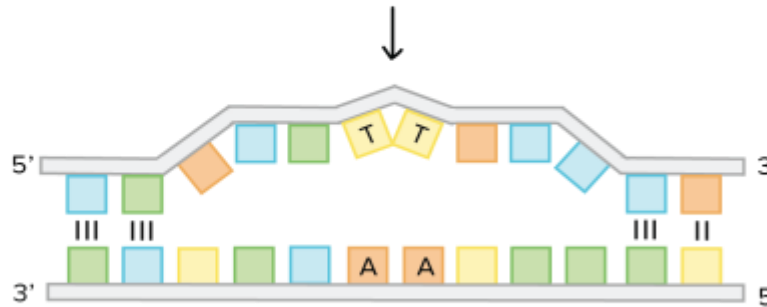
Mecanisme de reparare a leziunilor ADN-ului

- Leziunile ADN-ului pot apărea în orice moment pe parcursul ciclului de viață al unei celule ca urmare a unor reacții chimice care pot apărea spontan în celulă sau sub influența unor factori externi (UV, radiații X, substanțe chimice).
- Procesele de reparare a leziunilor includ:
 1. **Inversarea reacțiilor chimice care au produs leziunea** – Ex.: demetilarea guaninei
 2. **Excizia de nucleotide și reparare** – corectează leziuni care distorsionează dublul helix
 3. **Repararea rupturilor lanțului dublu de ADN (rupturi cromozomiale)**
 - Cele două capete se pot lipi → se pot pierde/adauga nucleotide => **mutatii**
 - ADN-ul de pe cromozomul omolog, neafectat, este folosit ca șablon pentru refacerea secvenței din cromozomul rupt

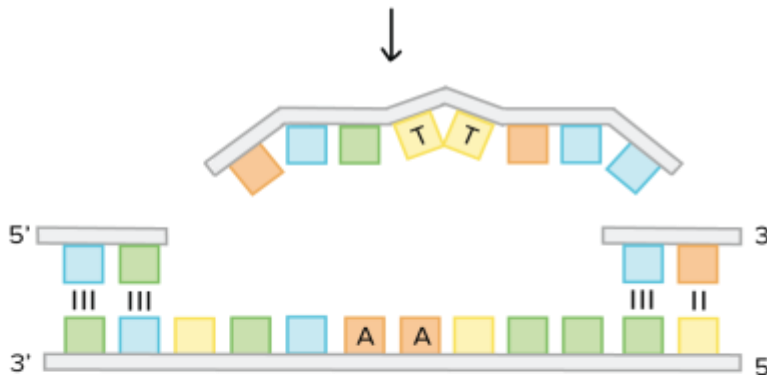
Excizia de nucleotide



Radiatiile UV produc dimeri de timina



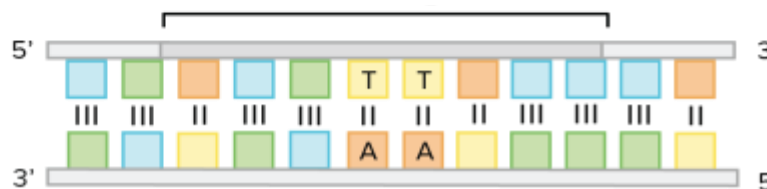
Odata detectati dimerii de timina, ADN-ul inconjurator se desface ca o bula



Enzimele taie regiunea lezata in afara bulei



ADN nou



ADN-polimeraza reface lantul excizat si ligaza il lipeste



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Raspunsul imun antitumoral



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Una din funcțiile sistemului imun înnașcut este de a preveni proliferarea și de a distruge celulele transformate malign → **supraveghere imuna.**
- Celulele canceroase au 2 trăsături importante care explică în parte patogeniza cancerului:
 1. Capacitatea de a-și modifica metabolismul celular astfel încât să suporte ritmul de proliferare intens
 2. Abilitatea de a evita recunoașterea imuna și distrucția de către limfocitele T și B, macrofage și celulele NK.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

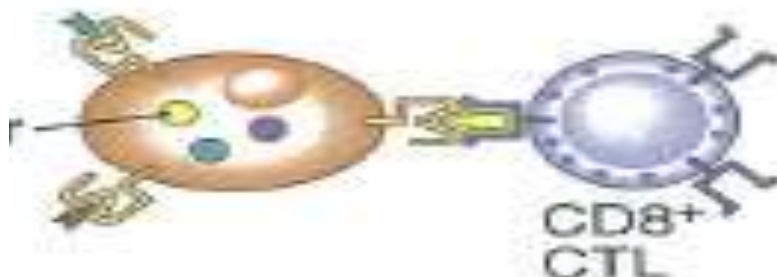
Antigene tumorale

- Celulele maligne exprima diferite tipuri de molecule care pot fi recunoscute de catre sistemul imun ca si antigene straine.
 - experimental s-a observat ca aceste antigene tumorale sunt de multe ori variante mutante ale unor proteine normale
- in cancererele umane spontane, acest tip de proteine mutante se intalneste mult mai rar
→ mutatii ale unor oncogene sau gene supresoare tumorale
- Uneori antigenele tumorale sunt proteine normale dar care sunt fie supraexprimate, fie exprimate in tesuturi unde n-ar trebui sa se gaseasca in mod normal
- In neoplaziile induse de virusuri oncogene, antigenele tumorale sunt de obicei produse ale virusului
 - **Antigene specifice tumorii** – sunt exprimate numai in/pe celulele tumorale: AFP – exprimata in carcinomul hepatocelular
 - **Antigene asociate tumorii** – exprimate si pe celule normale: antigenul asociat melanomului (MAGE) este exprimat in melanom dar in testicul

**Proteine self
mutante**



**Produsul unor
oncogene sau gene
supresoare
mutante**



**Supraexpresia sau
expresia aberanta a
unor proteine self**



Virusuri oncogene



Celulele tumorale exprima diferite tipuri de antigene tumorale



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanismul imun al rejetului tumoral-1

- **Citoliza mediata de LT citotoxice (CTL)** = principalul mecanism imun prin care sunt distruse celulele tumorale
- Majoritatea antigenelor tumorale care induc un RI sunt proteine sintetizate endogen în citosol care sunt expuse apoi la suprafața celulei ca peptide asociate moleculelor HLA de cls. I.
- Sub această formă, antigenele sunt recunoscute de către limfocitele T citotoxice CD8+ (CTL).
- Celulele tumorale deriva virtual din orice tip de celulă nucleată => aceste celule sunt capabile să prezinte peptide asociate HLA cls. I, însă deseori celulele tumorale nu exprimă molecule HLA de cls. I sau molecule costimulatoare.
- **Răspunsul CTL împotriva tumorii este mai frecvent indus de recunoașterea antigenelor tumorale pe APC care au ingerat celule sau antigene tumorale.**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanismul imun al rejetului tumoral-2

- APC (ex: celule dendritice) procesează antigenele tumorale și le expun pe suprafața celulei asociate cu molecule HLA de cls. I și cls. II => astfel sunt recunoscute de limfocitele T CD4+ și CD8+.
- În același timp, APC exprimă molecule costimulatoare care transmit un “semnal secundar” de activare a LT (**proces numit cross-prezentare**).
- Odată ce LT CD8+ naive se diferențiază în celule CTL efectorii, ele sunt capabile să distrugă celulele tumorale fără a avea nevoie de costimulare sau de ajutorul LTh.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

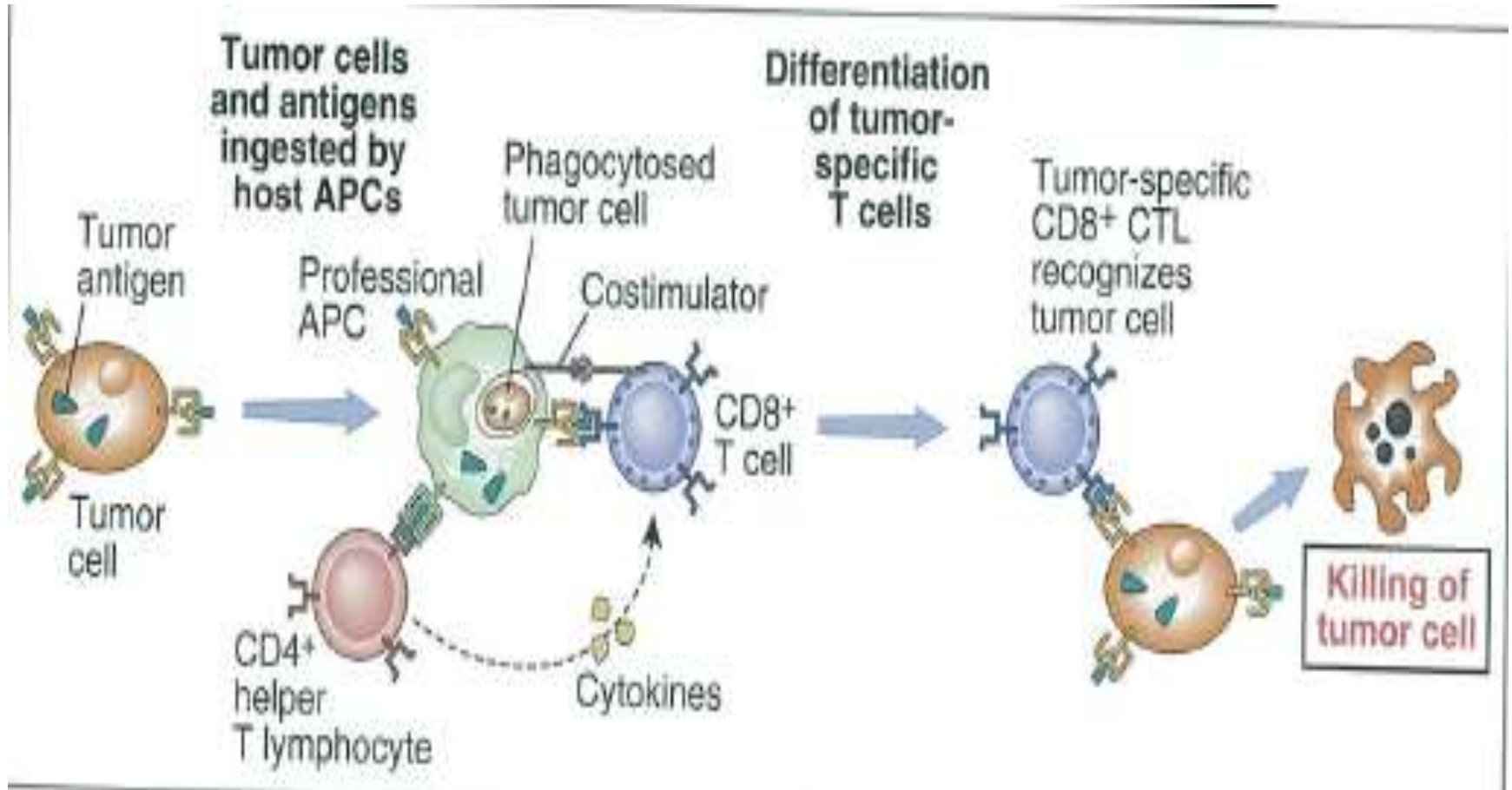
Alte mecanisme imune anti-tumorale

- La unii pacienți a fost evidențiat și un **raspuns imun mediat de LT CD4+ cu detectia de anticorpi specifici antitumorali** dar studiile nu au adus dovezi clare că acești anticorpi protejează efectiv împotriva creșterii tumorale.
- Studiile experimentale *in vitro* au arătat că **macrofagele activate și celulele NK** sunt capabile să distrugă celulele tumorale dar, rolul protector al acestor mecanisme *in vivo* nu este clar.
- La oameni, există exemple de terapii pentru cancer în care macrofagele activate joacă un rol major în distrucția tumorii. De fapt, **unul dintre tratamentele standard pentru cancerul de vezică este injectia cu BCG**, un tratament care este extrem de eficient în eliminarea tumorilor superficiale, probabil prin acțiunea macrofagelor hiperactivate.

Inducerea raspunsului celulelor T CD8+ impotriva celulelor tumorale

Inducerea raspunsului limfocitelor T impotriva celulelor tumorale

Faza efectoare a raspunsului CTL impotriva celulelor tumorale





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical în GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanisme de evitare a răspunsului imun de către tumori

Răspunsul imun esuează deseori în a stopa creșterea tumorală deoarece:

1. Este ineficient

- celulele proliferază într-un ritm mult mai rapid decât sunt distruse de către CTL
- RI este slab pentru că multe antigene tumorale sunt slab imunogene, ele fiind foarte asemănătoare cu proteinele self

2. Celulele tumorale evita sistemul imun

- Nu mai exprimă antigenele care sunt ținta atacului imun ("antigen loss variants")
- Scad expresia moleculelor HLA cls. I → aici pot interveni celulele NK care detectează tocmai lipsa acestor molecule.
- Unele tumori sintetizează citokine (TGF- β) care inhibă RI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

RELAȚIA ÎNTRE IMUNITATEA INNĂSCUTĂ, INFLAMAȚIE ȘI CANCER



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/48/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Introducere

- 1863 - Rudolf Virchow a evidențiat prezența leucocitelor în țesuturile neoplazice și a făcut prima conexiune între inflamație și cancer
- 1966 – Peyton Rous – premiul Nobel pentru descoperirea virusului sarcomului Rous.
- În anii următori au fost descoperite alte virusuri ARN/ADN oncogene, care produc tumori maligne la rozătoare după o latență scurtă.
- La om, evidențierea relației virus-cancer este mai dificilă:
 - Limfomul Burkitt – particule virale EBV
 - Carcinoame hepatocelulare – VHB, VHC
 - Cancerele cervicale – HPV 16 și 18
 - Sarcomul Kaposi – HHV-8



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Relatia între inflamatie si cancer-1

- Micromediul inflamator este ocupat de o gamă largă de celule, care include macrofage, celule dendritice, celule T și celule NK.
- Dintre acestea, macrofagele asociate tumorii (TAM, tumor-associated macrophages) și celulele T sunt adesea celulele predominante în tumori.
- Microorganismele infecțioase declanșează inflamația prin activarea unor receptori care recunosc anumite pattern-uri structurale specifice bacteriilor cum sunt componentele peretelui celular și acizii nucleici → **scopul major constă în eliminarea organismelor invadante.**
- Eradicarea inadecvata a patogenilor
- Semnalizarea inflamatorie prelungita
- Defecte ale mecanismelor inflamatoare

Inflamatie
cronica



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Relatia între inflamatie si cancer-2

- Starile inflamatorii cronice → leziuni genomice → initiaza tumorigeneza
- Mecanism efector antibacterian → **producerea radicalilor liberi** (specii reactive de oxigen, radical hidroxil, superoxid, intermediari reactivi ai nitrogenului)
- Radicalii liberi → leziuni oxidative si nitratarea bazelor ADN → **creste riscul mutatiilor ADN**
- **NF-κB** este un factor de transcriptie ADN, care regleaza expresia multor gene si care joaca un rol cheie in reglarea RI in infectii.
- Supraexpresia NF-κB induce tumorigeneza prin 2 cai principale:
 - Prevenirea mortii celulelor cu potential malign
 - Stimularea producerii de citokine proinflamatorii de catre celulele mieloide si limfoide → promoveaza proliferarea neoplazica



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALĂ a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul citokinelor în progresia tumorală-1

- **TNF- α** produs de celulele tumorale sau de celulele inflamatoare din micromediul tumoral
 - induce genele care codifică molecule antiapoptotice dependente de NF-kB → promovează supraviețuirea celulelor
 - Promovează angiogeneza și metastazarea
 - Deprimă supravegherea imună prin supresarea celulelor T și a macrofagelor activate
- **IL-6** – majoritatea genelor țintă ale IL-6 sunt implicate în progresia ciclului celular și în apoptoză → rol în promovarea proliferării și antiapoptotic.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALĂ a personalului medical în GENETICA medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POUCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul citokinelor în progresia tumorală-2

- **IL-12** – activitățile antitumorale ale IL-12 se bazează pe capacitatea de a promova imunitatea adaptativă Th1 și răspunsurile CTL.
- **IL-10** – efectele sunt de obicei antitumorale (mediază apoptoza și supresează angiogeneza)
- **TGF-β** – poate să accelereze progresia tumorală
 - Carcinoamele secreta adesea în exces TGF-β și răspund la el prin invazie tisulară și metastazare
 - Inhibă celulele specifice CD8+
 - modificările induse de TGF-β în micromediu favorizează angiogeneza



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul macrofagelor în progresia tumorală

- Macrofagele deriva din celulele stem medulare CD34+, ajung în torrentul circulator ca monocite și apoi sunt extravazate în țesuturi unde se diferențiază în macrofage țesuturi complet diferențiate, cu fenotipuri diferite:
 - Celulele microgliale în creier
 - Celulele Kupffer în ficat
 - Celulele Langerhans în piele
- Indiferent de fenotip, au funcții comune:
 - Capacitatea de a acționa împotriva infecțiilor bacteriene
 - Reglarea turnover-ului celular normal
 - Participarea la activitatea de reparare și remodelare țesuturi



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Tumor-associated macrophages (TAM)

- Monocitele intră în nodulii tumorali prin vasele sangvine ca urmare a chemoatrăției realizată de chemokine cum ar fi factorul 1 de stimulare a coloniilor (CSF-1) sau VEGF
- Macrofagele de la nivelul situsului inflamator din tumorile primare și secundare prezintă un fenotip distinct și sunt denumite **macrofage asociate tumorilor (tumor-associated macrophages-TAM)**
 - Procesează și prezintă antigenele tumorale către celulele T
 - Produc citokine imunostimulatoare care induc proliferarea și activarea funcțiilor antitumorale ale limfocitelor T și celulelor NK.
- Numărul TAM este în general mai ridicat în tumorile care prezintă niveluri ridicate ale hipoxiei.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALĂ a personalului medical în GENETICA medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul TAM in progresia tumorală-1

- **Rol in invazia tumorală**

- TAM sunt prezente in ariile de distructie a membranei bazale in leziunile incipiente
- Mcf din aceste arii au un nivel crescut al enzimelor proteolitice

- **Rol in cresterea tumorală**

- Infiltratia cu TAM se coreleaza cu proliferarea celulelor tumorale determinata prin valoarea Ki-67 si a indicelui mitotic

- **Rol in metastazare**

- Prezenta unui numar mare de TAM in tumorile primare se coreleaza cu precocitatea metastazarii → favorizeaza eliberarea celulelor metastatice si stabilirea tumorilor secundare



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul TAM in progresia tumorală-2

- **Rol in angiogeneza**

- TAM eliberează citokine proangiogenice și factori de creștere: VEGF, TNF- α , IL-8
- TAM exprimă enzime modulatorie ale angiogenezei (matrix metaloproteinaze, ciclooxygenaza-2)
- TAM migrează în ariile hipoxice unde vascularizația este necesară pentru supraviețuirea celulelor tumorale și sintetizează reglatori angiogenici.

- **Imunosupresia TAM**

- Celulele tumorale secreta IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β 1 care inhibă activitatea citotoxică a TAM
- IL-10, TGF- β 1 scad expresia HLA cls. II pe Mcf => limitează capacitatea de prezentare a antigenelor tumorale către limfocite



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

MicroARN – implicatii in carcinogeneza



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetics medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Introducere

- microARN-urile sunt molecule de ARN mici (20-22 nucleotide), non-codante, înalt conservate, care sunt implicate în reglarea expresiei unor gene cruciale în proliferarea, diferențierea, metabolismul sau apoptoza celulară.
- microARN-urile se formează inițial în nucleu prin transcrierea unor secvențe de ADN, de obicei de la nivelul intronilor, apoi transcriptul este exportat în citoplasma unde mai suferă unele procese de clivare enzimatică => miARN matur
- miARN interacționează cu ARN-ul mesager (mARN) și inhibă expresia acestuia → în infecțiile virale, miARN derivate din virusuri reglează infecția virală.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanismul de acțiune al miARN

- miARN se leaga la capatul 3'UTR al mRNA tinta pe baza complementarității secvențiale dintre primele 5-7 nucleotide.
- Un miARN poate avea situsuri de legare pe mai multe tinte iar o tinta poate fi represată de mai multe miARN.
- Acționează prin clivarea sau inhibarea translației mRNA tinta

Funcțiile biologice ale miARN

- Rolurile biologice ale miARN în celulele mamiferelor nu sunt încă bine cunoscute:
 - **miR-1 și miR-133** – funcții în dezvoltarea mușchilor scheletici
 - **miR-223** - rol în diferențierea granulocitară
 - **miR125b și miR124a** – rol în diferențierea celulelor SNC



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlu proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

miARN si cancerul - 1

- Studiile sugereaza ca mai multe miARN tintesc transcripte care codifica proteine implicate direct sau indirect in progresia in ciclul celular si in proliferarea celulara.
- miARN sunt exprimate diferit in tesuturile normale si in tesuturile tumorale. Aceste diferente sunt tumor-specifice si deseori asociate cu prognosticul.
 - Supraexpresia miR-155 = supravietuire scazuta in cc pulmonar
 - Supraexpresia miR-21 in glioblastoame, cc de san si pancreas
 - Supraexpresia miR-221, miR-222 si miR-146 in carcinomul tiroidian
 - in LLC se observa depletia miR-15 si miR-16 si o supraexpresie a proteinei antiapoptotice *Bcl-2*.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

miARN si cancerul - 2

- Ipotețic, un miARN care are ca țintă o oncogenă, va acționa ca un supresor tumoral, în timp ce un miARN care are ca țintă o genă supresoare sau o genă implicată în diferențierea celulară, va acționa ca o oncogenă.
 - miR-15 și miR-16 inhibă oncogenă *Bcl-2*
 - let-7 inhibă expresia protooncogenei *Ras* în cc pulmonar
 - miR-17-92 este supraexprimat în limfoamele cu celule B. el pare să acționeze printr-un efect antiapoptotic în tumorile induse de oncogenă *c-myc*
 - miR-21 funcționează ca o oncogenă. Blocarea miR-21 în culturi de celule de glioblastom, determină activarea căii caspazelor => creșterea apoptozei celulelor



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Specii de miARN studiate în Centrul de Imunogenetica Fundeni

microARN	Locus	Rolul în dezvoltarea tumorală	Semnificația clinică
miR-152	17q21.32	Proliferare celulară, invazivitate, angiogeneza	Biomarker de diagnostic de precizie
miR-145	5q32	Proliferare celulară, apoptoza, invazivitate, metastazare	Biomarker de diagnostic
miR-182	7q32	Invazivitate, migrare	Biomarker de diagnostic și prognostic
miR-124	8p23.1	Migrare și invazivitate	Biomarker pentru diagnostic sau pentru predicția răspunsului la tratament
miR-126	9q34.3	Crestere și proliferare celulară, adeziune, invazivitate, metastazare	Biomarker de prognostic pentru progresia tumorală
miR-139	11q13.4	Invazivitate, migrare și angiogeneza	Biomarker de prognostic pentru recurență și metastazare



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

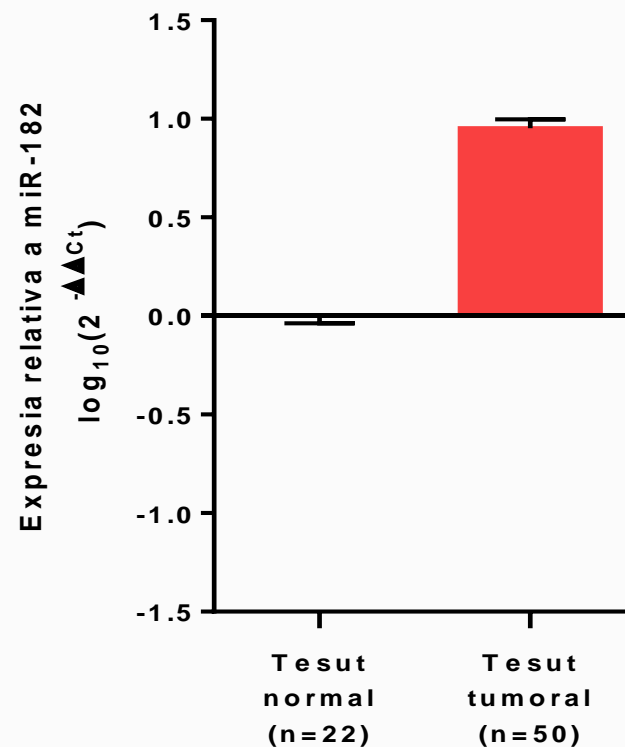
Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

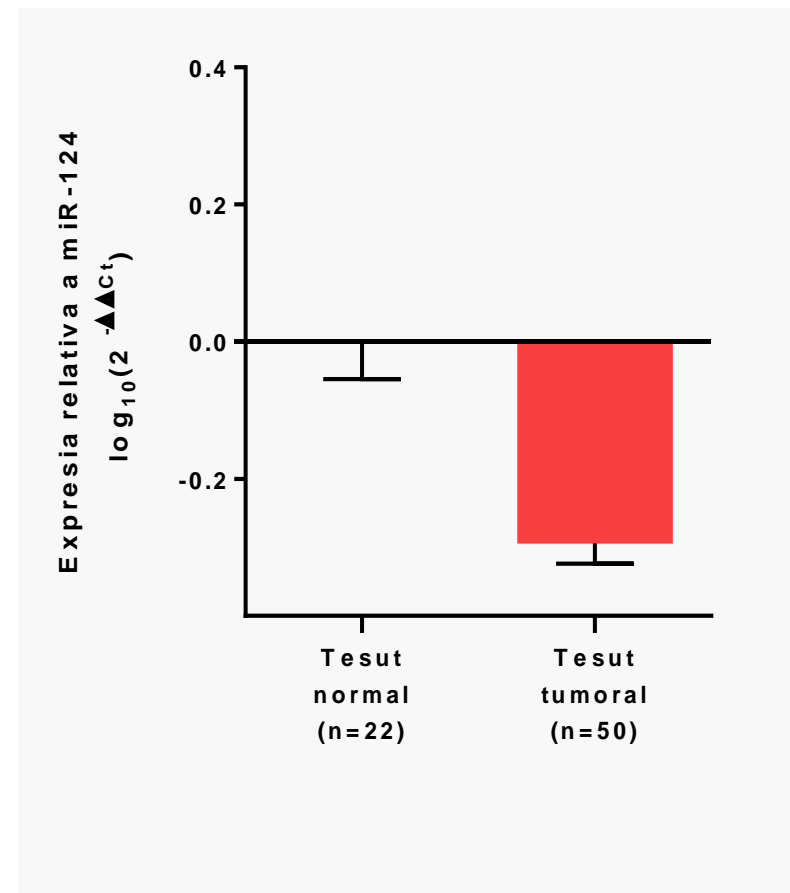
Analiza nivelului de expresie a miR-182

- Supraexpresia → creșterea semnificativă a celulelor tumorale, inhibarea apoptozei, creșterea invazivității și metastazarea la distanță
- Corelat cu supraviețuirea scăzută a pacienților



Analiza nivelului de expresie a miR-124

- Rol în controlul al căilor de proliferare și al ciclului celular
- Scaderea expresiei → creșterea semnalelor de proliferare și cu un prognostic general nefavorabil





UNIUNEA EUROPEANĂ



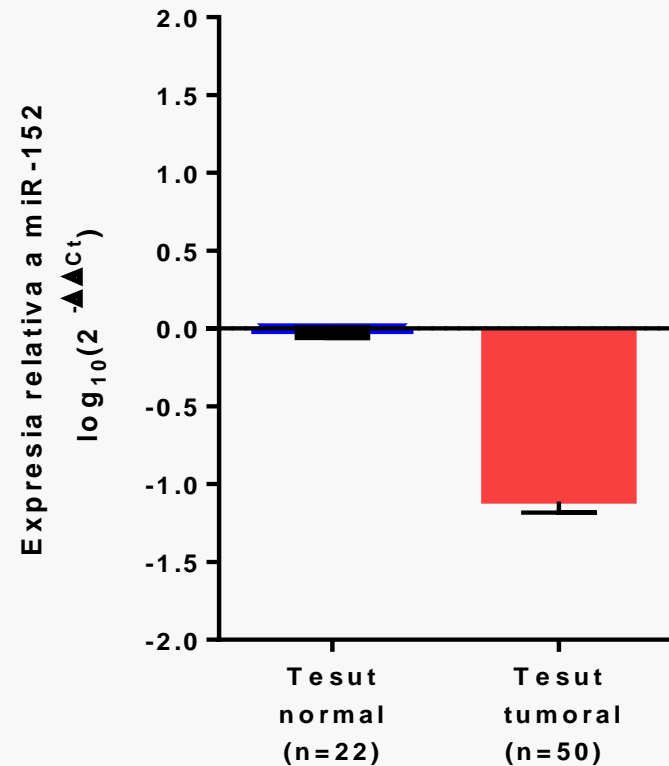
Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Analiza nivelului de expresie a miR-152

- Funcții în diferite căi de semnalizare implicate în reducerea proliferării celulare și apoptoza
- Subexpresia → tumorigeneza, migrarea celulară și invazivitate
- Tinta terapeutică





UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Concluzii

- **Datele preliminare arata ca selectia speciilor de microARN este importanta pentru diagnosticul de precizie, stadializarea si prognosticul pacientilor.**
- Nivelurile expresiei microARN-urilor selectate sunt asociate cu recurenta, metastazarea oferind informatii prognostice.
- Cercetarea profilurilor microARN aduce o contributie importanta in stadializare, prognostic, evaluarea recurentei si a raspunsului la tratament.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Telomeraza – implicatii in oncologie



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Telomerele

- Telomerul reprezintă o regiune de ADN repetitiv situat la capătul fiecărui cromozom, având rolul de a împiedica unirea a doi cromozomi și de a reduce la minim pierderea informației genetice în timpul procesului de replicare.
- Telomerii sunt alcătuiți din câteva mii de repetiții ale unei secvențe scurte de ADN – **TTAGGG**.
- Deoarece ADN-polimeraza este incapabilă să copieze capetele ADN-ului din cromozomi, cu fiecare replicare celulară se pierd aproximativ 30-200 repetiții => **scurtarea telomerelor**
- Când telomerele ajung la o anumită lungime critică, celula nu se mai divide și intra într-un stadiu de latență/îmbătrânire.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Telomeraza

- Telomeraza este o enzima specială care controlează și restabilește secvențele repetitive pierdute. Este alcătuită dintr-o proteină (TERT) și un lanț de acid ribonucleic (TR).
- La majoritatea celulelor, producerea telomerazei este blocată, cu excepția celulelor stem și leucocitelor.
- mutațiile apărute în genele responsabile de sinteza telomerazei determină predispoziție la cancer precum și defecte în procesul de reînnoire a celulelor stem → supraexpresia genei TERT a fost observată în > 90% din cancerele umane.
- Telomeraza este implicată și în reglarea expresiei genice, proliferare celulară, apoptoză, adeziune celulară și migrare => contribuție importantă la procesul de oncogeneză



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Rolul telomerazei în cancer

- Mecanismele prin care gena hTERT este activată și cum contribuie ea la progresia tumorală nu sunt încă elucidate.
- Regiunea promotor a genei hTERT este constituită numai din secvențe GC și lipsesc nucleotidele T și A.
- În cazurile cu supraexpresia hTERT s-au observat 2 mutații frecvente: **C>T în poziția -124 și -146**
- Mutațiile au fost detectate în toate stadiile sau gradele de cancer => reprezintă un eveniment care apare precoce în procesul de carcinogeneză
- Expresia telomerazei poate fi influențată și de alți factori care acționează posttranscripțional sau la nivel epigenetic: remodelarea cromatinei, metilarea AND-ului, modificarea histonelor.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFESIONALĂ a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Telomeraza - tinta terapeutica in neoplazii

- Deoarece telomeraza este exprimata in majoritatea tipurilor de cancer = prima tinta in dezvoltarea unor terapii antineoplazice.
- Obiectivul principal al terapiilor anti-telomeraza este de a induce selectiv apoptoza celulelor canceroase cu un efect minim pe celulele normale.
- Multiple abordari: vaccinuri, oligonucleotide antisens, molecule mici inhibitoare a genei hTERT
 - **BIBR1532** este un inhibitor de telomeraza care actioneaza prin ruperea legaturii dintre componenta proteica TERT si ARN → necesita trialuri clinice
 - **Imetelstat** este o oligonucleotida antisens care se leaga la TR => inhibitia completa a activitatii enzimei → este in studii clinice



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Telomeraza - tinta terapeutica in neoplazii

- Principalul dezavantaj al terapiilor care tintesc activitatea telomerazei este timpul lung necesar de administrare continua a tratamentului pana se obtine o reducere semnificativa a masei tumorale.
- Scurtarea telomerelor necesita mai multe cicluri de diviziune celulara pana se ajunge la lungimea critica ce induce moartea celulara → in acest timp, multe celule tumorale continua sa creasca ceea ce necesita asocierea unei alte metode terapeutice.
- O strategie noua este de a incorpora nucleotide modificate in structura telomerelor => disfunctii ale telomerelor => moarte celulara



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROFesionala a personalului medical in GENetics medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Vaccinuri anti-telomeraza

- In celulele canceroase, degradarea telomerazei la nivelul proteasomilor determina formarea de fragmente peptidice care sunt expuse la suprafata celulei tumorale ca antigene asociate cu moleculele HLA cls. I → astfel pot deveni tinta celulelor T citotoxice.
- → scopul imunoterapiei anti-telomeraza este de a sensibiliza sistemul imun astfel incat sa genereze si sa activeze celule CD8+ specifice pentru hTERT care sa atace celulele tumorale ce exprima peptide hTERT
- 3 vaccinuri in studiu:
 - **GV1001 si Vx001** – peptide cu structura similara cu cea din situsul activ al TERT
 - **GRNVAC1** – are la baza celule dendritice autologe carora li s-a incorporat mARN ce codifica hTERT si LAMP1 (adjuvant) -> TERT este degradat la nivelul lizozomilor => raspuns imun CTL policlonal pentru toti epitopii exprimati de TERT



Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020. Axă prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe

Titlul proiectului: Formarea Profesională a personalului medical în GENetica medicală- PROGEN - SMIS 107623

Contract POJU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Vaccinuri anti-telomeraza

- Trialurile clinice au aratat rezultate promitatoare cu toate 3 vaccinurile in tumorile telomeraz-pozitive, cu efecte minime pe celulele normale si fara fenomene de autoimunitate → sunt necesare studii multicentrice pentru a determina toxicitatea pe termen lung.