

## **Sistema HLA**

Sulle cellule di tutti i tessuti è presente un sistema di molecole o antigeni di istocompatibilità, codificati da un gruppo di geni strettamente uniti e polimorfi, detti **Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC)**. Nell'uomo il complesso MHC è definito **HLA (Antigeni Leucocitari Umani)** e riveste un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria, nei trapianti d'organo e nella predisposizione a malattie autoimmuni.

Sulle base di caratteristiche molecolari e funzionali dei loro prodotti, i loci HLA sono stati suddivisi in tre gruppi: loci (e relativi prodotti) di classe I, di classe II e di classe III. Esistono tre serie di molecole di classe I, codificate da tre loci HLA vicini ma distinti: **HLA-A, HLA-B, HLA-C**. Esse hanno un ruolo importante nella risposta immunologica contro antigeni "endogeni". Esistono tre serie principali di molecole di classe II: **HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP**. Le molecole HLA di classe III sono componenti del Complemento: **C2, C4 e Bf**. La **tipizzazione HLA** risulta indispensabile nel caso di trapianti di organo o di midollo osseo e per la diagnosi delle patologie HLA correlate.

### **Esempi di malattie associate con alleli HLA**

Esiste una correlazione significativa, ampiamente descritta, tra alcuni antigeni HLA e molte malattie autoimmuni. Pressochè tutte le malattie associate con la presenza di antigeni HLA di classe II sono malattie autoimmuni. Si tratta di malattie multifattoriali ed ereditarie, in cui la componente ereditaria è poligenica: cioè più geni indipendenti contribuiscono a determinarla.

#### **Diabete mellito tipo I**

Uno degli esempi più noti di malattie autoimmuni associate ad HLA. Studi sull'associazione fra diabete mellito ed antigeni HLA nella popolazione, ed anche sulla segregazione degli alleli HLA nelle famiglie con individui affetti, hanno messo in luce una significativa correlazione con gli alleli HLA di classe II DR3 e DR4.

#### **Malattia Celiaca**

Rappresenta un'intolleranza alimentare permanente al glutine caratterizzata da una risposta immunitaria inappropriata in soggetti geneticamente predisposti. È la forma più comune di intolleranza alimentare nei paesi occidentali e colpisce circa 1 individuo su 100. Si tratta di un complesso disordine genetico che coinvolge più regioni cromosomiche, di conseguenza quindi, più loci sembrano entrare a far parte nella suscettibilità alla malattia. Da diversi anni ormai è stata riportata un'associazione con l'antigene HLA-DQ8 (DQA1 0301/DQB1 0302), successivamente è stata osservata un'associazione, più stretta della precedente, con gli antigeni HLA-DR3 e DR7; in ultimo è stata ampiamente descritta un'associazione con HLA-DQ 2 (DQA1 0501/DQB1 0201). L'antigene DQ2 è presente infatti in più del 90% dei pazienti: per questo motivo è

stato per molto tempo considerato la molecola direttamente responsabile della suscettibilità alla malattia. La tipizzazione HLA è utile come test genetico di suscettibilità che valuta la maggiore o minore predisposizione di un individuo a sviluppare la malattia celiaca.

### **Malattie reumatologiche: Artrite Reumatoide e Spondiloartropatie**

L'**Artrite Reumatoide** è una malattia cronica sistemica, caratterizzata da poliartrite infiammatoria. La suscettibilità a sviluppare AR è data in circa il 30% dei casi dall'associazione con alplotipi HLA di classe II. Variazioni alleliche di DRB1 determinano un più alto rischio, con eterogeneità allelica secondo la popolazione in esame. Le Spondiloartropatie, tra cui la **Spondilite Anchilosante**, sono malattie reumatologiche croniche con interessamento assiale. L'associazione con l'HLA-B27 è molto noto, mentre ancora sconosciute sono le basi molecolari che la determinano. In circa il 60-90% di casi di Spondiloartropatie ad esordio giovanile è presente l'HLA-B27, l'allele più frequentemente identificato è il B27\*05.

### **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali**

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali comprendono: **Malattia di Crohn, Rettocolite Ulcerosa e Colite Indeterminata**. Rappresentano disordini cronici di natura multifattoriale, in cui fattori ambientali e fattori genetici contribuiscono all'insorgenza della malattia, determinando una disregolazione immunitaria in senso pro-infiammatorio del tratto gastrointestinale. Studi di associazione hanno permesso di identificare l'associazione tra Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e HLA, con una stretta correlazione genotipo/fenotipo. La Rettocolite Ulcerosa presenta un grado di suscettibilità genetica maggiore della Malattia di Crohn (60-100% vs 10%). Sono stati identificati in particolare 2 alleli HLA di classe II: DRB1\*1502 e DRB1\*0103, entrambi a bassa prevalenza nella popolazione europea. Per la Malattia di Crohn sono stati identificati invece 4 loci di suscettibilità alla malattia e che correlano con la localizzazione di malattia: DRB1\*07 con malattia ileale, DRB1\*0103 con malattia colica, DRB1\*04 e DRB3\*0301 con malattia ileo-colica. Numerosi studi sono tuttavia ancora necessari prima che l'HLA possa essere considerato un marcatore diagnostico e prognostico applicabile nella pratica clinica.

### **La tipizzazione HLA è indicata inoltre nei seguenti casi:**

In coppie con **Abortività Ripetuta** consente una fine interpretazione immunologica del fenomeno abortivo, attraverso la valutazione del grado di condivisione degli alplotipi HLA tra le coppie di partners a rischio. Determinazione di eventuale **incompatibilità genetica** tra partners o tra madre e prodotto del concepimento, nei casi di sterilità ed infertilità di coppia che non siano riconducibili ad alcuna causa



**Laboratori Campisi**

L.C. Laboratori Campisi  
Corso Vittorio Emanuele 231 - 96012 Avola (SR)  
Tel: 0931 832499 – Fax: 0931 814068  
[www.lccampisigroup.it](http://www.lccampisigroup.it) – [genetica@lccampisigroup.it](mailto:genetica@lccampisigroup.it)

organica.

Attualmente la **tipizzazione HLA** viene effettuata con metodiche di biologia molecolare.

Presso **L. C. Laboratori Campisi** si esegue genotipizzazione molecolare a bassa risoluzione:

**HLA di classe I di tipo A, B, C, HLA di classe II DQ, DR**

**Tipo di prelievo: sangue in EDTA**

**Tempi di risposta: 7 giorni**