# IL TCR

Daniela Dettori

# L'immunità adattativa:

↓

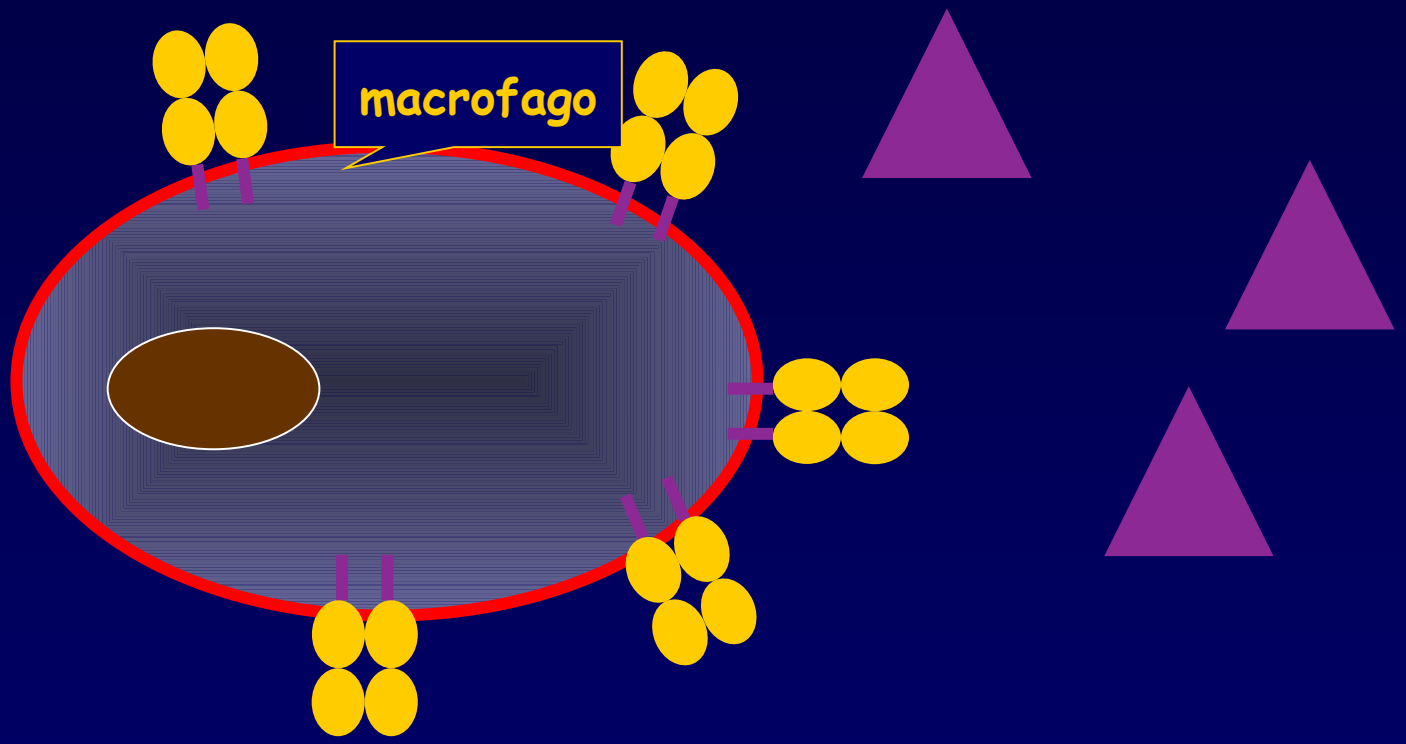
Linfociti T e linfociti B

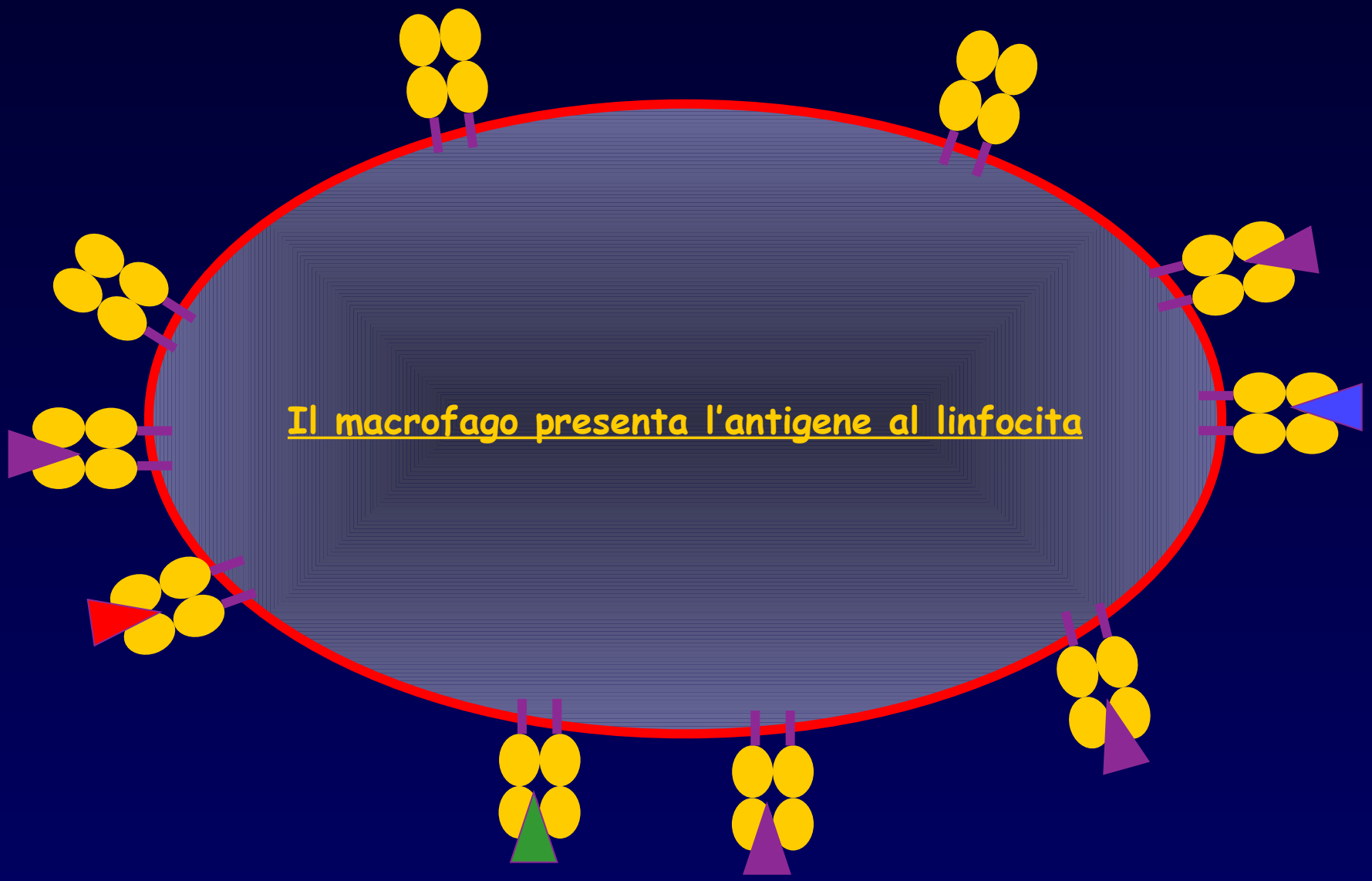
**Caratteristiche dell'immunità adattativa:**

- Filogeneticamante antica;
- lenta induzione;
- riconoscimento basato su recettori di membrana;
- recettori diversi sono espressi da cellule dello stesso tipo;
- mono-oligoclonalità;
- i geni codificanti i recettori riarrangiano;
- memoria.

# Come si induce la risposta adattativa?

Il macrofago è il fulcro della risposta immunitaria, perché con la fagocitosi ingloba l'antigene, che dopo aver digerito, esporrà in membrana in forma peptidica, permettendo ai linfociti T di riconoscerlo.




Il macrofago presenta l'antigene al linfocita

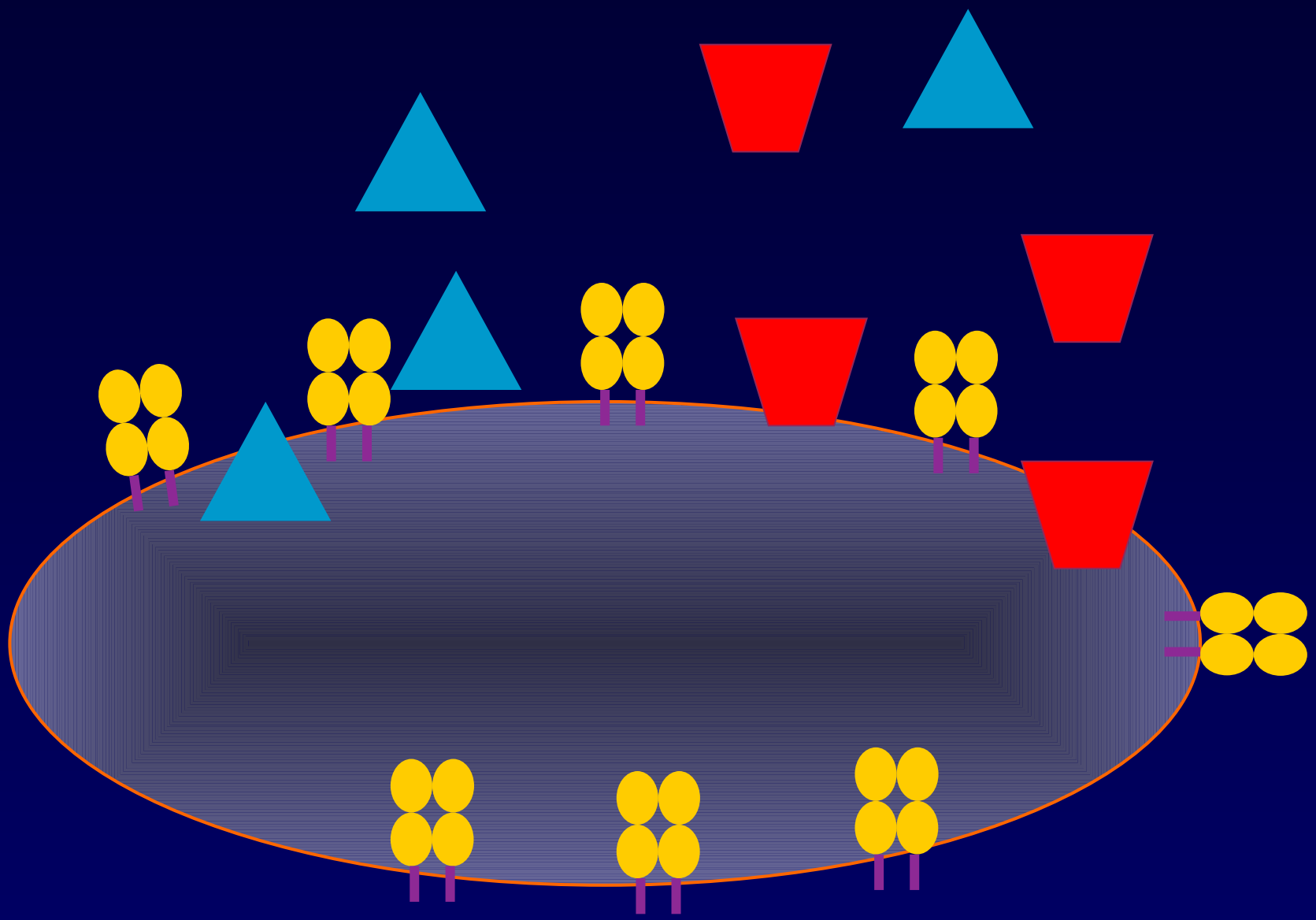
# I LINFOCITI

I linfociti T vengono prodotti nel midollo osseo per poi maturare nel timo.

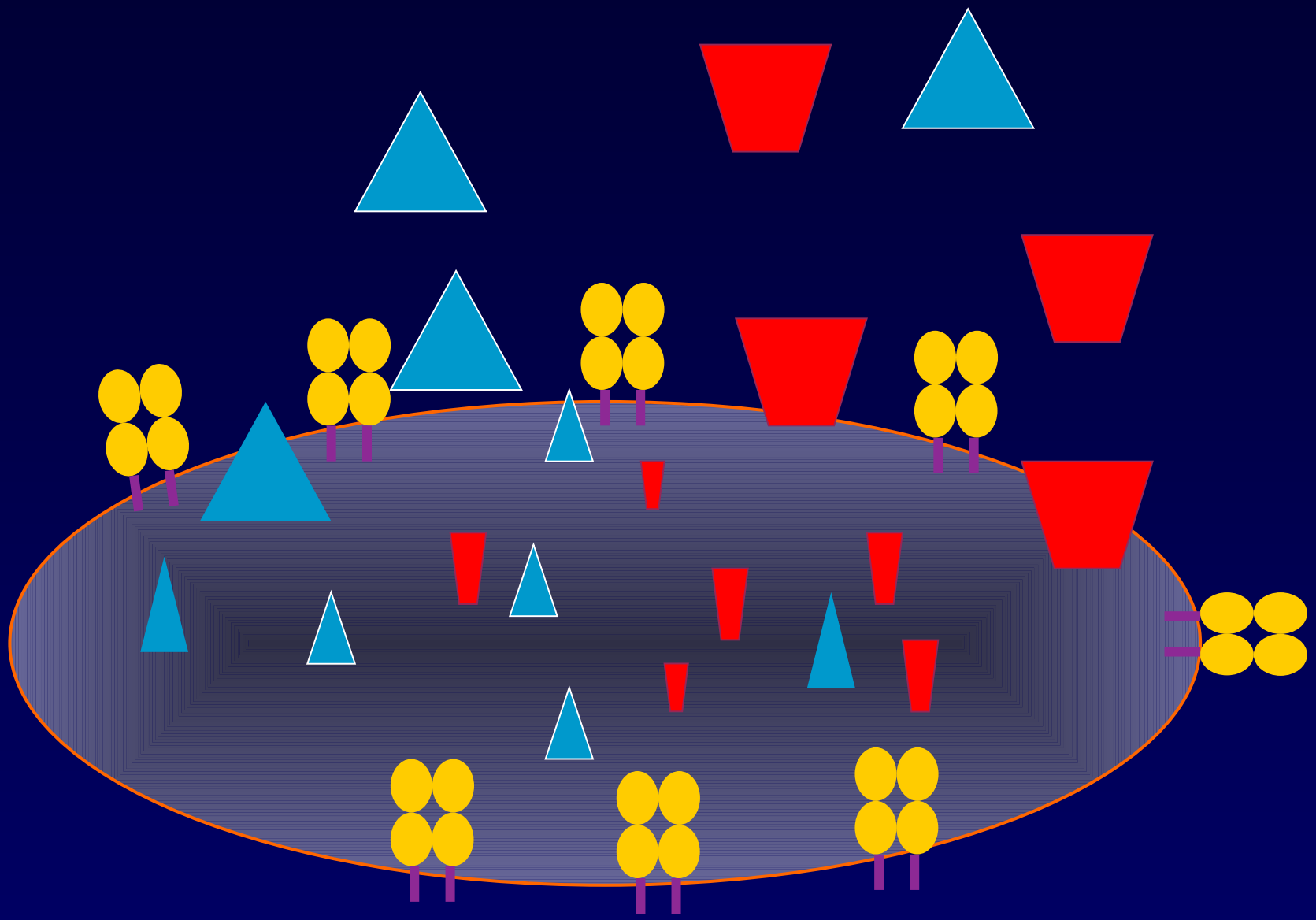
Responsabili dell'immunità cellulo-mediata

Sono denominati anche CD4 o CD8 per lo specifico marcatore di membrana che li caratterizza.

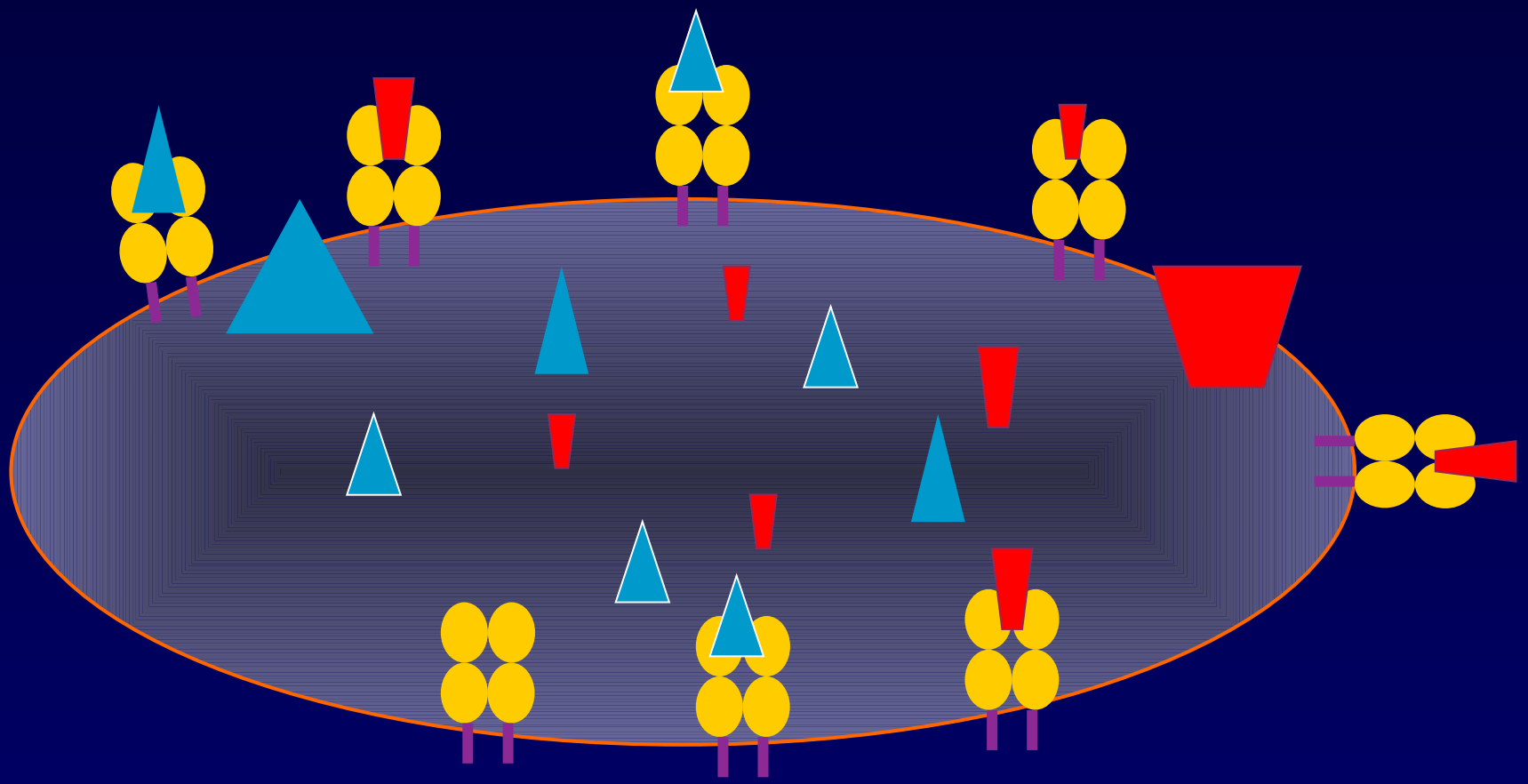
# In seguito a infezione virale



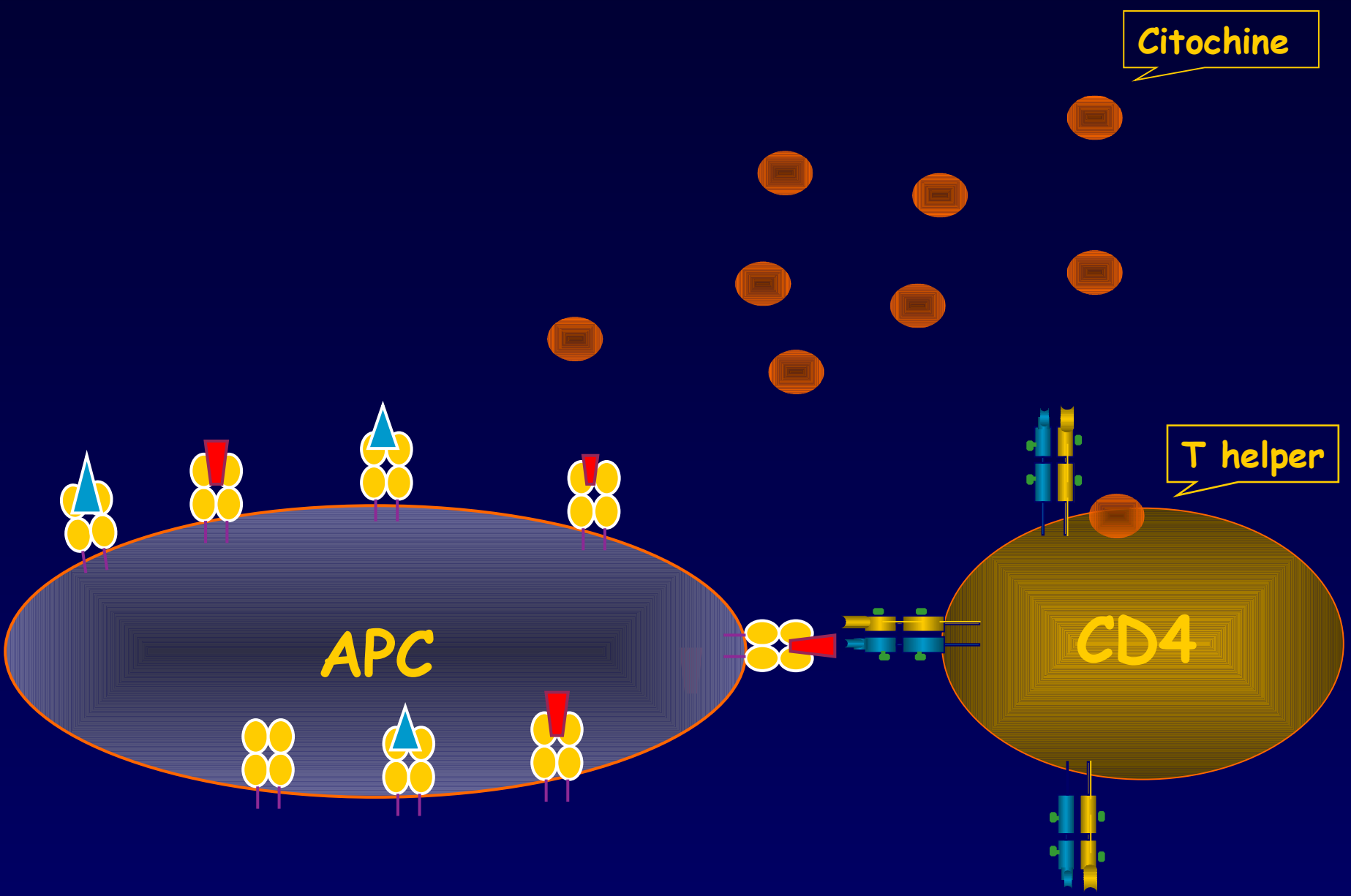
# L'antigene esogeno viene digerito



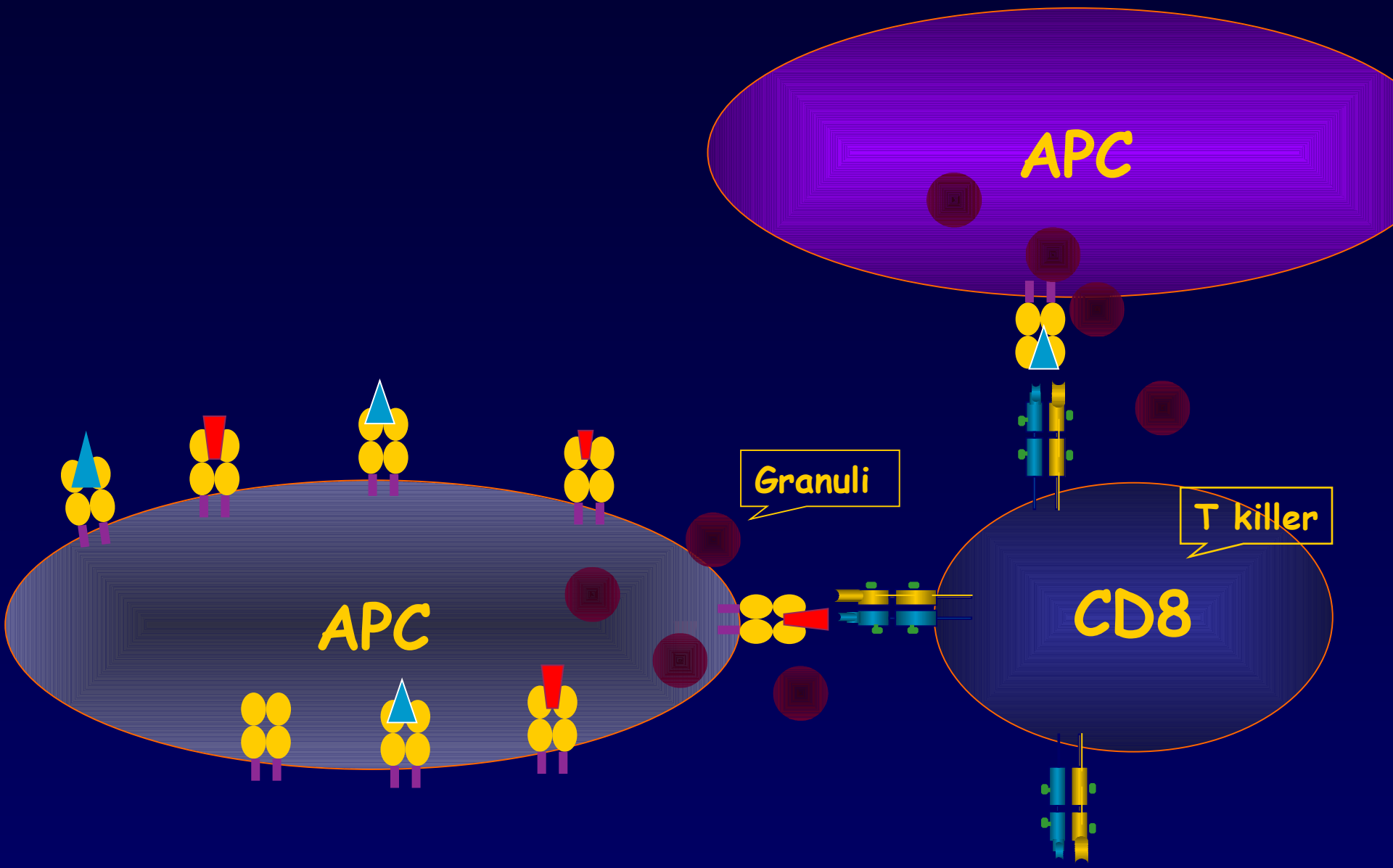
## E poi presentato come peptidi ai linfociti T



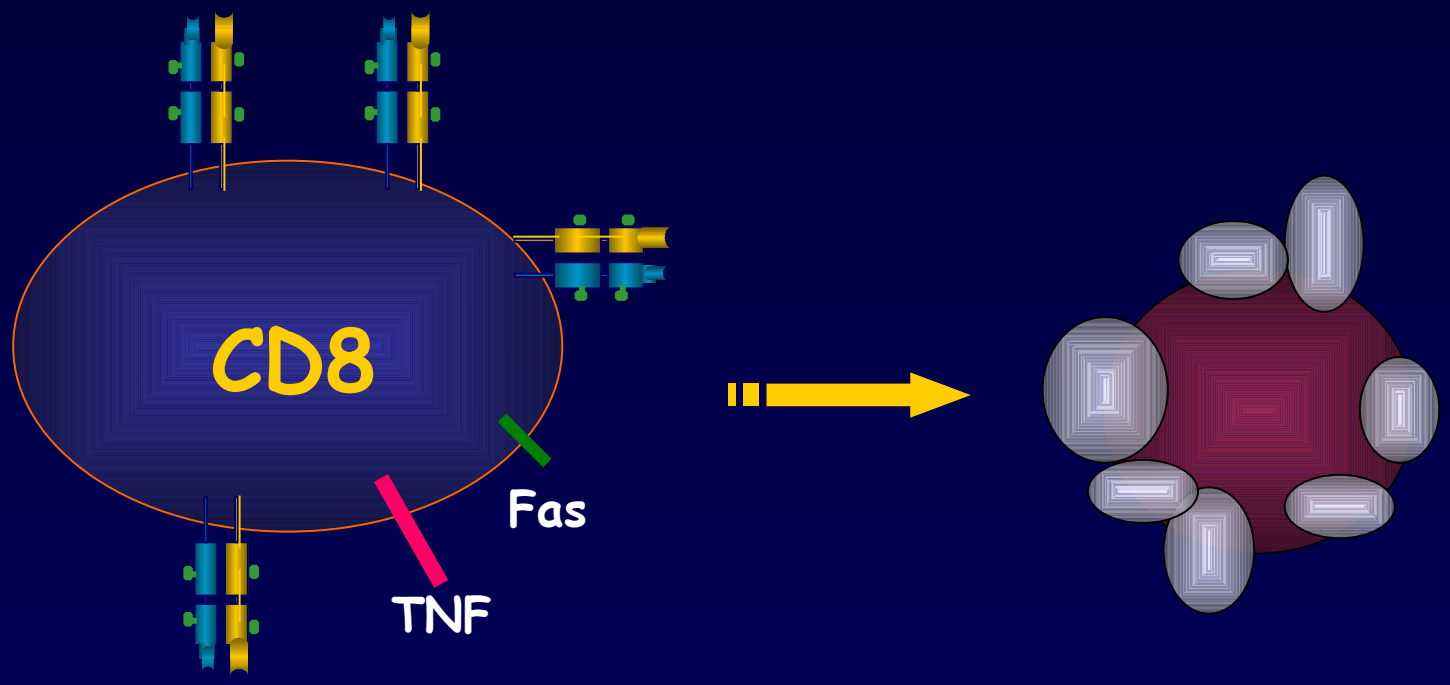
# Il linfocita T potrà o produrre molecole segnale



## O andare in circolo e indurre necrosi nelle cellule infette



# O andare in circolo e indurre apoptosi



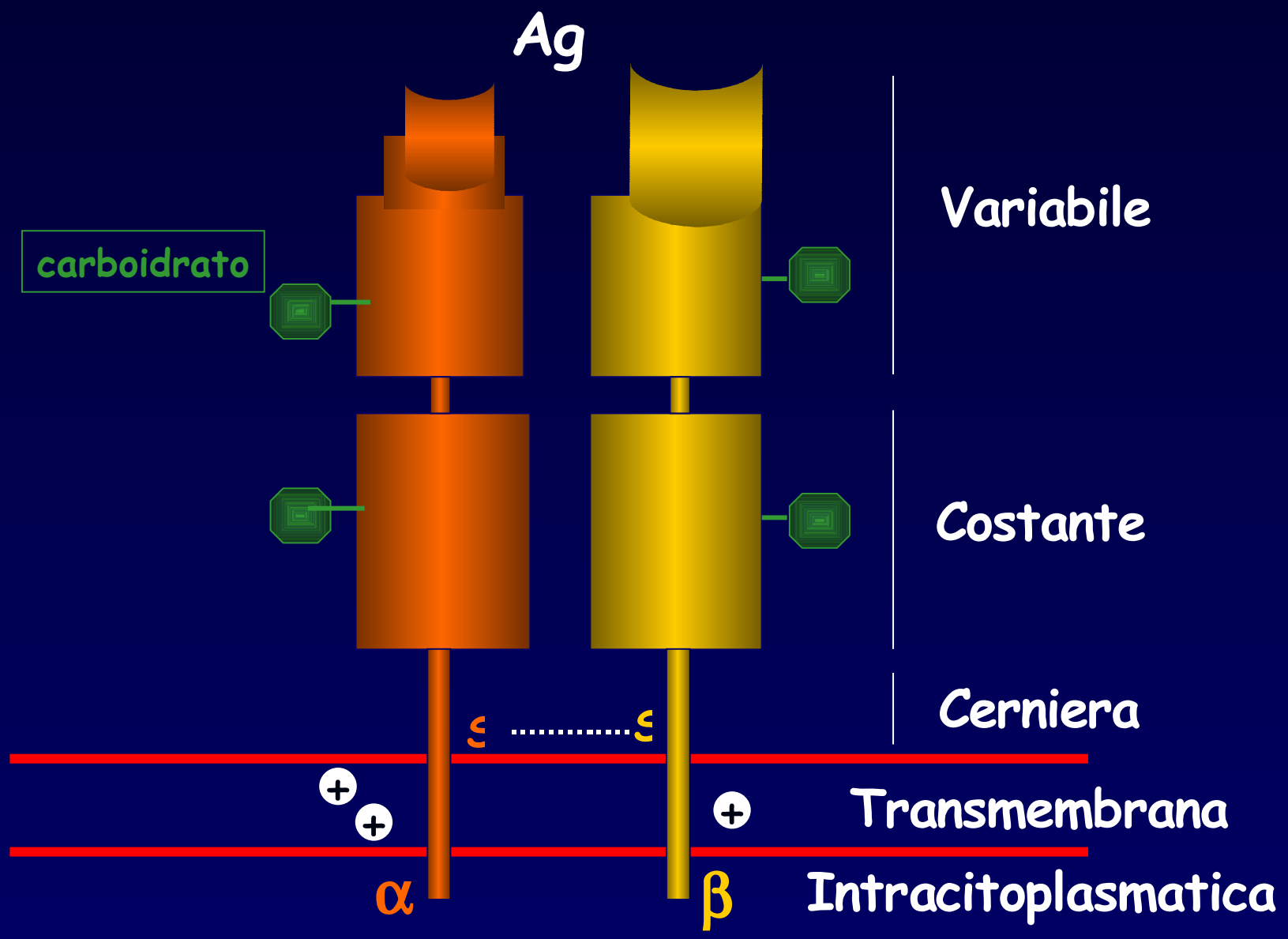
# Il TCR

Il TCR è una proteina eterodimerica costituita, nella maggior parte dei linfociti circolanti, da due diverse catene dette $\alpha$ e $\beta$ ($\gamma\,\delta$), tale recettore presenta tre domini:

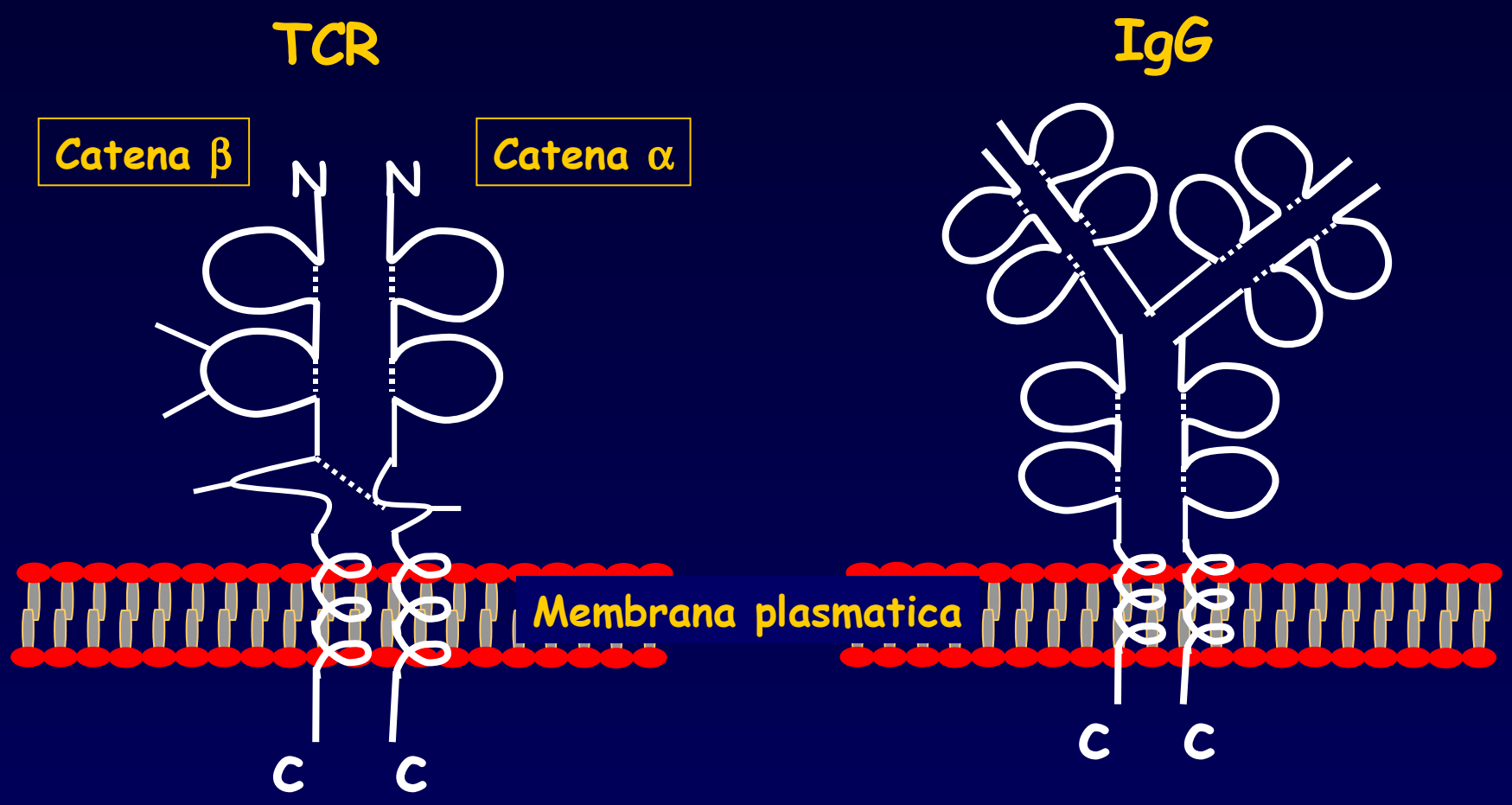
3. un dominio extrecellulare;
4. un dominio transmembrana;
5. un dominio intracellulare.

Vi è inoltre una coda intra-citoplasmatica, con legate numerose proteine.

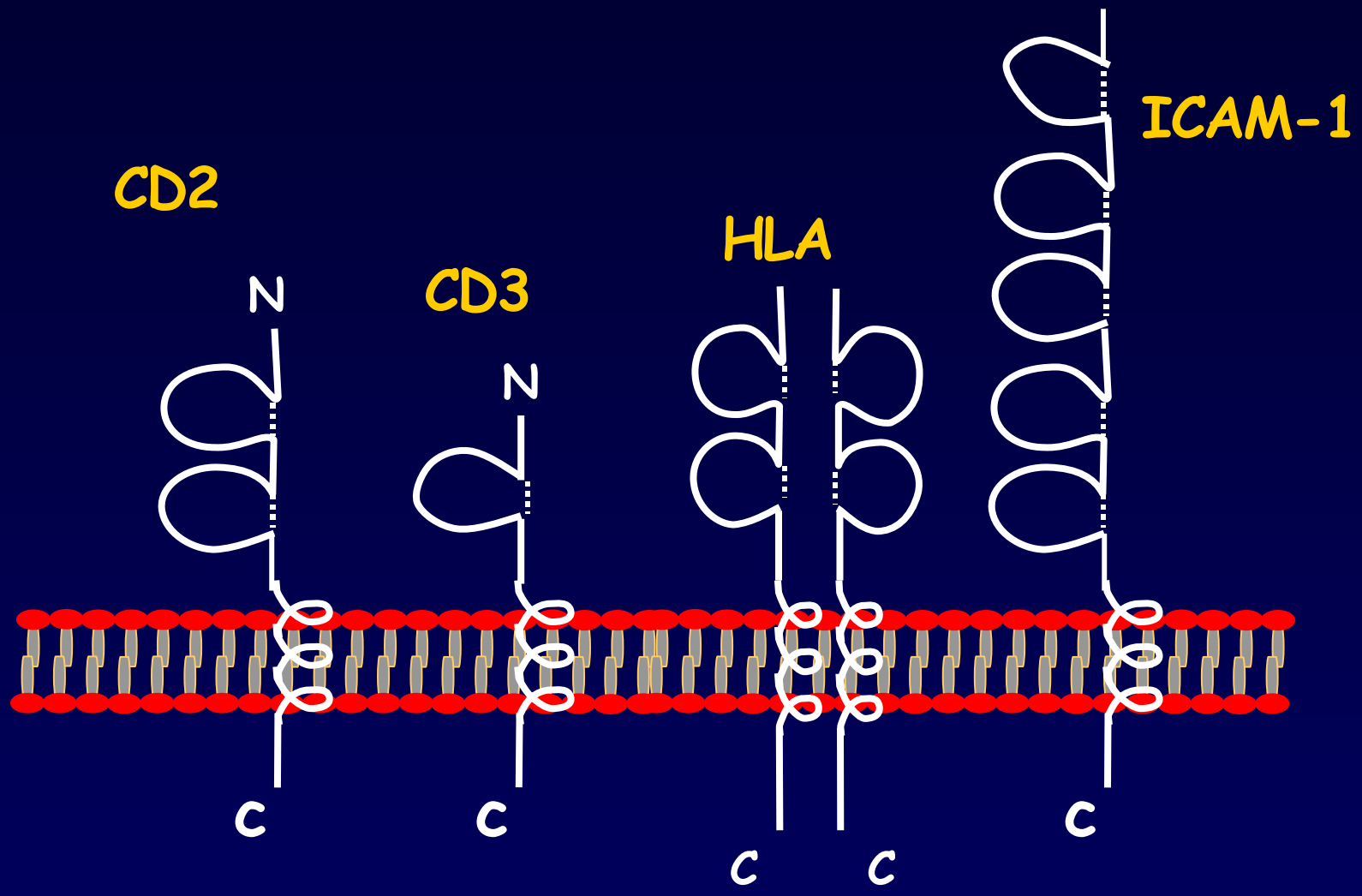
# Struttura del Recettore dei linfociti T



# Esempi di proteine della superfamiglia delle immunoglobuline



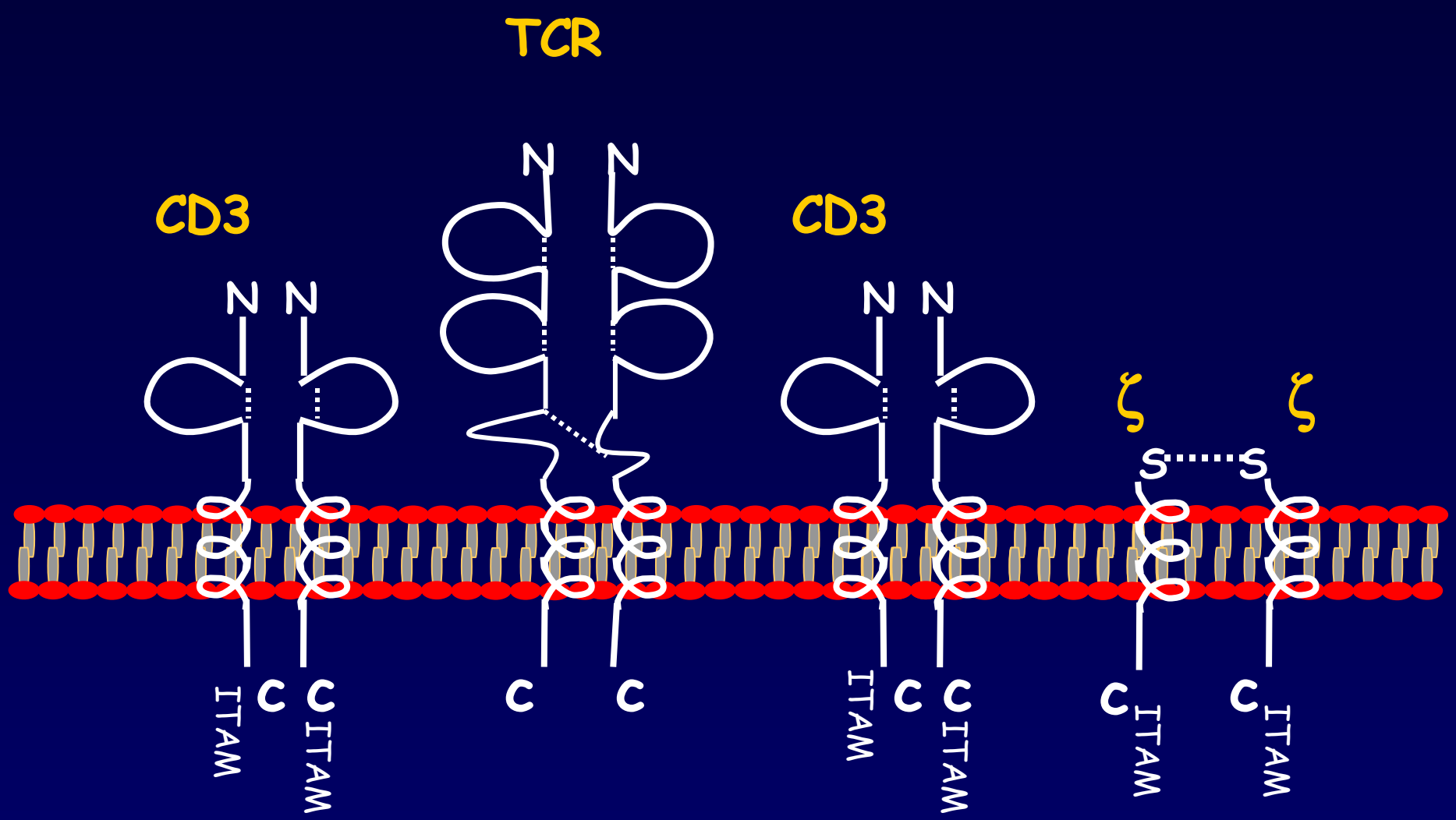
# Esempi di proteine della superfamiglia delle immunoglobuline



Il TCR è sempre accompagnato in membrana da un gruppo di proteine per formare:

**il complesso del TCR**

# Componenti del complesso TCR



# Selezione clonale

I linfociti T subiscono un processo detto selezione clonale, che consiste in:

- riarrangiamento del DNA;
- esposizione all'antigene.

# •Riarrangiamento

E' un processo molto importante per la variabilità dei linfociti.

La maggior parte di riarrangiamenti sembra avvenire per delezioni.

Il TCR $\gamma\delta$ viene sintetizzato in una fase precoce dello sviluppo delle cell T.

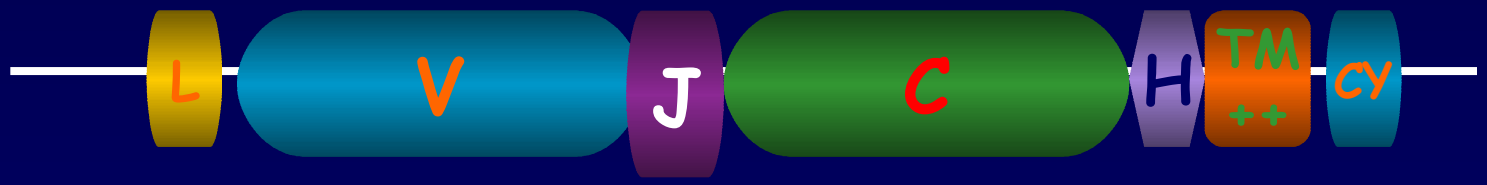
Il TCR $\alpha\beta$ (sintetizzato più tardi) è responsabile dell'immunità cellulo-mediata

# Ogni catena del TCR ha un proprio locus

Locus genico della catena α  cromosoma 14

Costituito da:

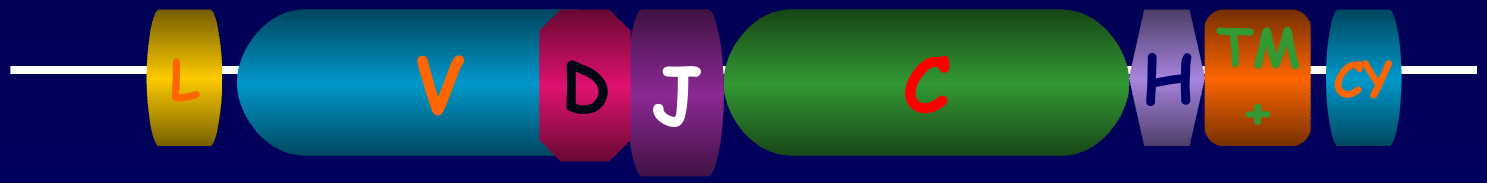
- segmenti V (100 topo, 70-80 uomo);
- segmenti J (50 topo, 61 uomo);
- segmento C



# Locus genico della catena β  cromosoma 7

Costituito da:

* segmenti V (30 topo, 75-80 uomo);
* due gruppi di segmenti J (6 per gruppo topo e uomo);
* due gruppi di segmenti D ( 2 topo, 3 uomo);
* due segmenti C ( in topo e uomo).



**Il locus della catena δ è localizzato sul cromosoma 14 tra i segmenti V e J della catena α.**

**Costituito da:**

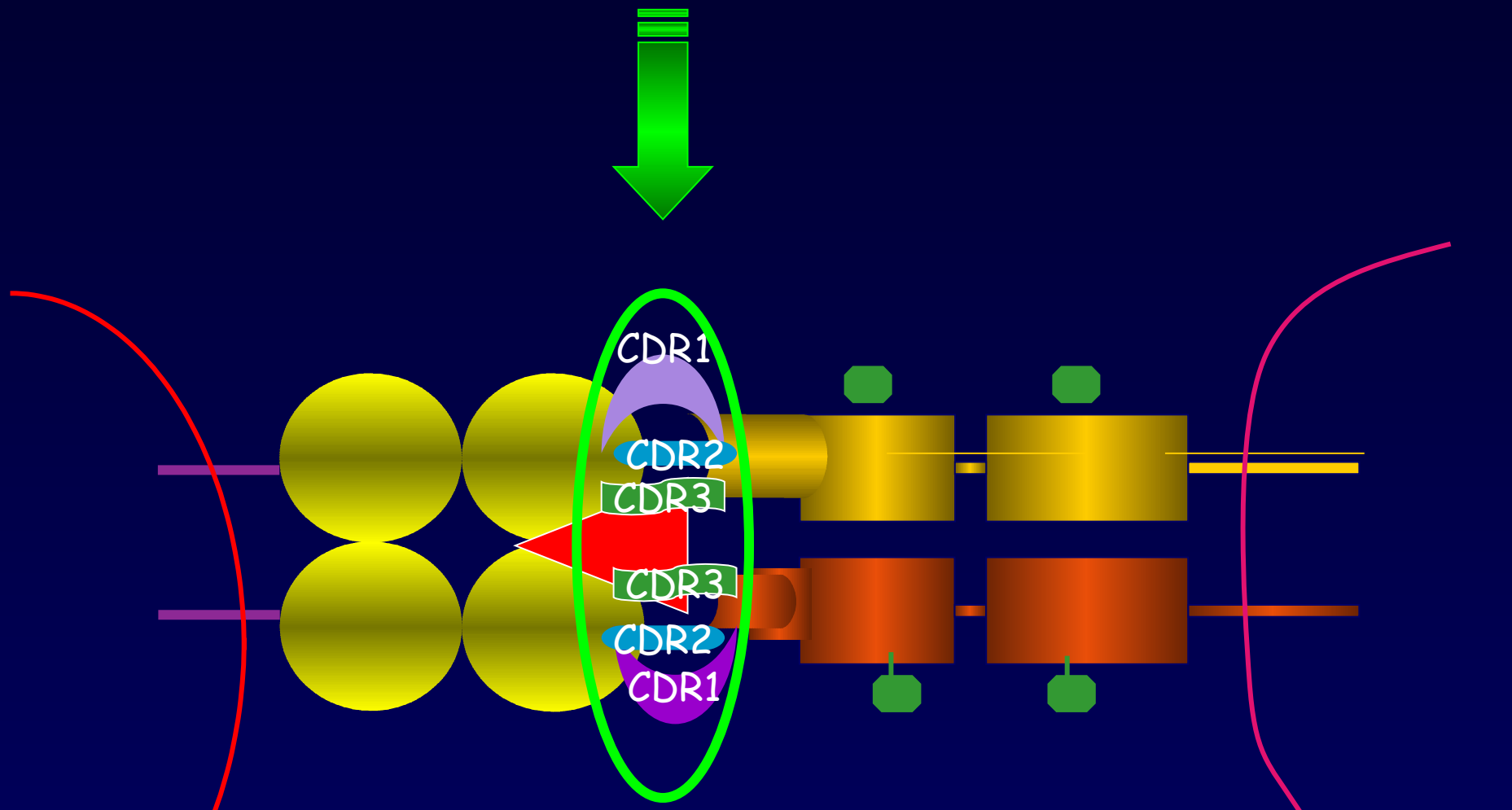
* **segmenti V (comuni alla catena α);**
* **segmenti D ( 2 in topo, 7 nell'uomo);**
* **segmenti J (della catena );**
* **segmento C**

Il locus della catena γ è invece localizzato sul cromosoma 7 e contiene un numero ridotto di segmenti genici V a monte di 5 segmenti J e 2 segmenti C.

# I CDRs

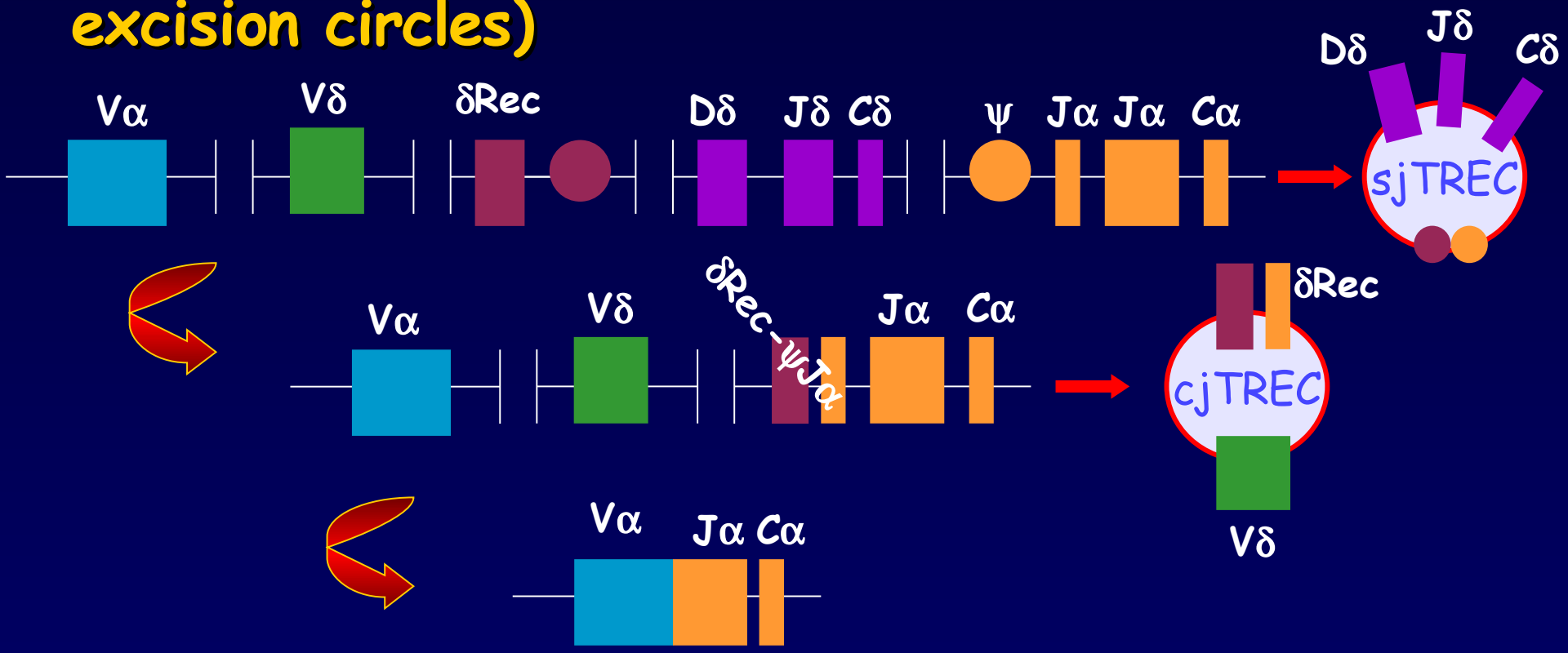
Tre loops ipervariabili, detti CDRs (complementarity-determining regions) contribuiscono al riconoscimento dell'antigene.

- CDR1 e CDR2 codificati dalla linea germinale
- CDR3 si forma durante gli eventi di ricombinazione somatica


CDR1
CDR2
CDR3
CDR3
CDR2
CDR1

# I TREC

Ogni riarrangiamento dei segmenti genici della catena α induce una delezione dei geni δ, che vengono rimossi in due tappe per dare origine ai così detti TREC (T cell receptor rearrangement excision circles)



# SNPs

Ultimamente sono stati identificati centinaia di SNPs (single nucleotide polymorphisms) nei loci genici del TCR.

In media la sequenza codificante per la regione variabile di ciascun TCR contiene 2 SNPs.

Possono perciò essere associati a disfunzioni del sist.immunitario

Benchè centinaia di SNPs siano già stati identificati nel locus β a causa della forte omologia devono ancora essere mappati.

Queste difficoltà hanno portato allo sviluppo di un database online: IMGT (the international Immuno GeneTics database).

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TRα/δ | 4 | 14 | 50 | 104 | 10 | 16 |
| TRβ | 2 | 20 | 34 | 117 | 17 | 22 |

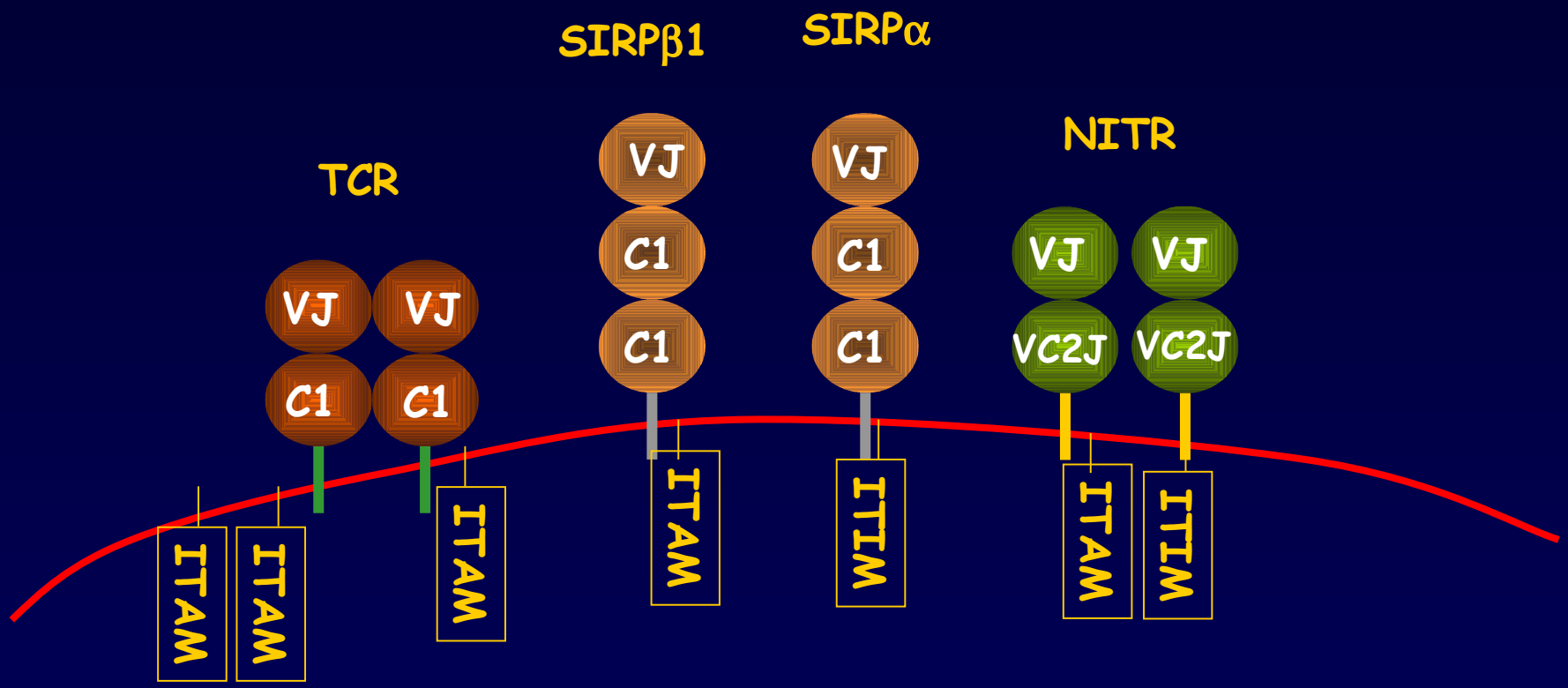
Di questi SNPs identificati 51 portano alla sostituzione di un amminoacido con conseguenze fuzionali e strutturali.

E' stata osservata una forte eteregeneità nella frequenza di SNPs tra popolazioni diverse.

# Precursore comune

I recettori antigenici risultano derivare da un membro della super famiglia Ig non-riarrangiato in seguito all'inserzione di elementi trasponibili.

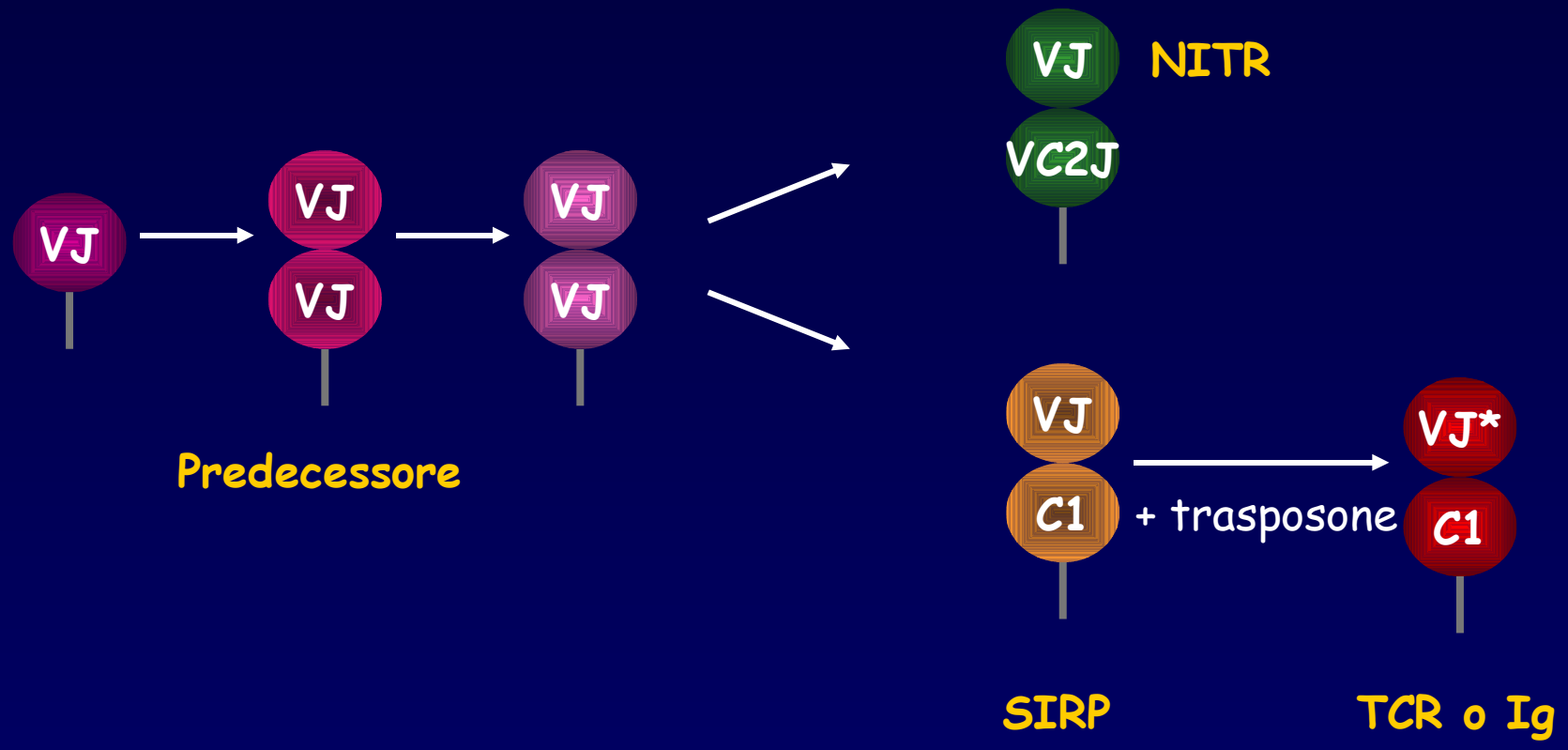
Recentemente è stata osservata una forte omologia tra il TCR e due recettori dell'immunità innata SIRPs (signal-regulatory proteins) e NITRs (novel immunotype receptor)


SIRPβ1
SIRPα
NITR
TCR
VJ
C1
VJ
C1
VJ
C1
C1
VJ
C1
C1
VJ
VJ
VC2J
VC2J
ITAM
ITAM
ITAM
ITAM
ITIM
ITAM
ITIM

Le proprietà strutturali e funzionali condivise tra recettori antigenici e SIRPs rafforzano l'idea di un antenato comune sin dai più antichi vertebrati.

Schema evolutivo

Le proprietà strutturali e funzionali condivise tra recettori antigenici e SIRPs rafforzano l'idea di un antenato comune sin dai più antichi vertebrati.



# BIBLIOGRAFIA

Litman GW, Hawke NA, Yoder JA. Novel immune-type receptor genes. Immunological Reviews 181: 250-259; 2001.

Mackelprang R et al. Sequence variation in the human T-cell receptor loci. Immunological Reviews 190: 26-39; 2002.

Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. Science 278: 1580-1581; 1997.

Marth GT et al. A general approach to single-nucleotide polymorphism discovery. Nat. Genet 23: 452-456; 1999.

Van den Berg TK, Yoder JA and Litman GW. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. Trends in immunology 25: 11-16; 2004.

Litman GW et al. Evolution of antigen receptor. Annual Rev. Immunol 17: 109-147; 1999.

Williams AF et al. The immunoglobulin superfamily; domains for cell surface recognition. Annual Rev. Immunol 6: 381-405; 1988.

Housset D and Malissen B. What do TCR-pMCH crystal structures teach us about MHC restriction and alloreactivity? 24: 429-437; 2003.