

HLA E CELIACHIA

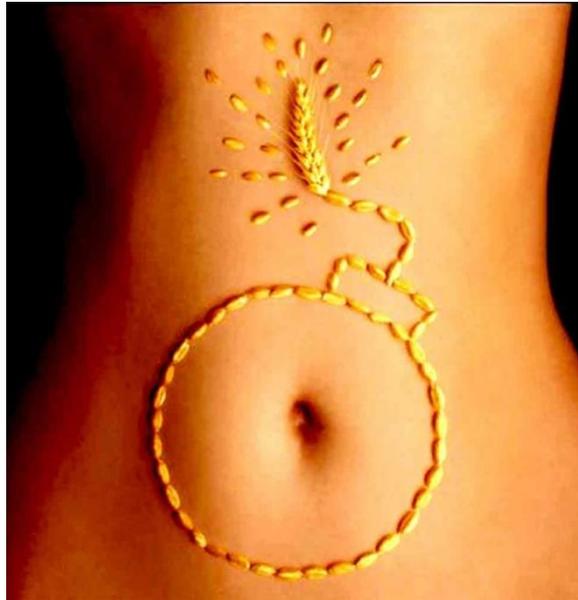
Annamaria Pasi
Laboratorio di Immunogenetica



**Servizio di Immunoematologia e Trasfusione e
Centro di Immunologia dei Trapianti
PAVIA**

Summer School AIBT Pesaro, 6-9 Giugno 2016

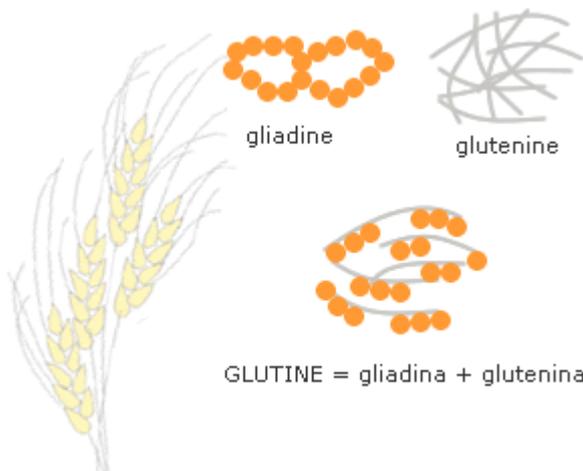
CHE COS'È LA MALATTIA CELIACA?



La malattia celiaca è un'enteropatia cronica immunomediata scatenata, in individui geneticamente predisposti, dall'ingestione del glutine.



CHE COS'È IL GLUTINE?



Il glutine è la componente proteica delle farine di grano, orzo e segale



QUANDO È STATA SCOPERTA?

La descrizione della celiachia risale al I secolo DC ma il legame con il glutine è stato definito nello scorso secolo.

1945: Willem-Karel Dicke



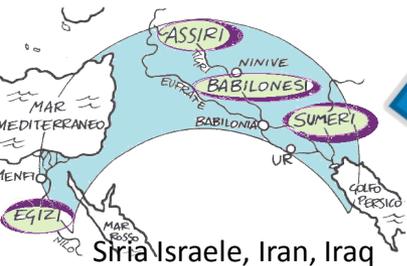
1924 S.V. Haas

1908 G.A. Herter

1889: Gibbons

1888: Samuel Jones Gee

Areteo di Cappadocia



Nell'Ospedale dei Bambini di Utrecht identificò nella farina di grano la causa della malattia.

Miglioramento dei sintomi nei celiaci con la dieta a base di banane

“Infantilism from chronic intestinal infection» eccessivo sviluppo di germi intestinali)

“The celiac affection in children” sostanze tossiche assorbite dagli alimenti indigeriti danneggiavano l'organismo del bambino

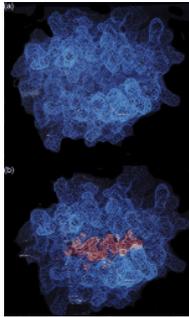
Primo a segnalare la celiachia nel bambino descrivendo il quadro della forma tipica

I secolo D.C. : “diatesi celiaca” o “alterazione intestinale” da κοιλία , koilia “intestino, ventre”) “koiliakos” coloro che soffrono negli intestini.

10.000 anni fa: coltivazione dei cereali

La 'linea del tempo' della Celiachia

La 'linea del tempo' del HLA (tratto da Thorsby 2009)



Una molecola HLA

1973, HLA-B27 associato a spondilite anchilosante

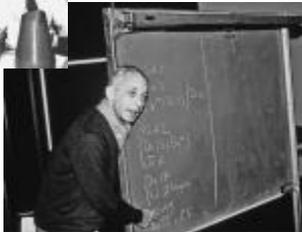


Paul I. Terasaki

1964, microinfocito-tossicità complemento dipendente



Jon van Rood



Jean Dausset

1958, lavori fondamentali per la scoperta del 'complesso HLA umano' MAC, HLA-A2



Peter A. Gorer

1936, il primo Ag responsabile di rigetto



1974, restrizione MHC



Peter Doherty, Rolf Zinkernagel

1967, III IHWS concetto di alplotipo HLA



Ruggero Ceppellini

1960, HLA-A1, A2, A3

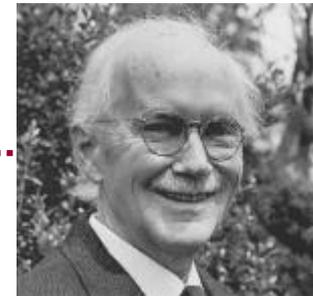


Erik Thorsby
Rose Payne



Julia e Walter
Bodmer

1946-50, histocompatibility locus 2, o H-2 (MHC del topo)



George D. Snell

Z.M. Falchuk, G.N. Rogentine, W. Strober
Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy

J. Clin. Invest., 51 (1972), pp. 1602–1605

P.L. Stokes, P. Asquith, G.K. Holmes, P. Mackintosh, W.T. Cooke
Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease

Lancet, 2 (1972), pp. 162–164

ANNI '70

ANNI '80

R. Tosi, D. Vismara, N. Tanigaki, G.B. Ferrara, F. Cicimarra, W. Buffolano, *et al.*

Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity

Clin. Immunol. Immunopathol., 28 (1983), pp. 395–404

L.M. Sollid, G. Markussen, J. Ek, H. Gjerde, F. Vartdal, E. Thorsby

Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer

J. Exp. Med., 169 (1989), pp. 345–350



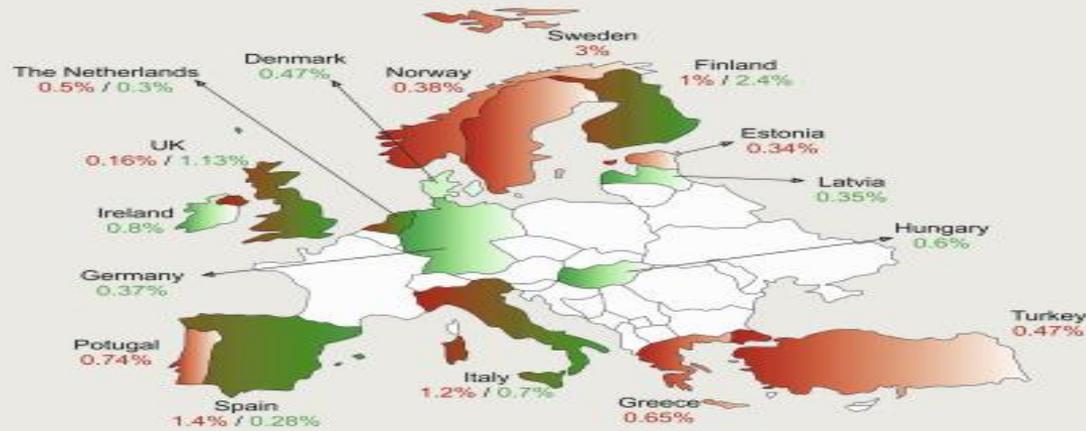
RAGAZZA DI COSA I SECOLO A.C

Ricercatori e medici dell'Università Cattolica e del Policlinico A. Gemelli di Roma hanno rinvenuto i geni che predispongono alla malattia da intolleranza al glutine in un reperto archeologico battezzato "ragazza di Cosa"

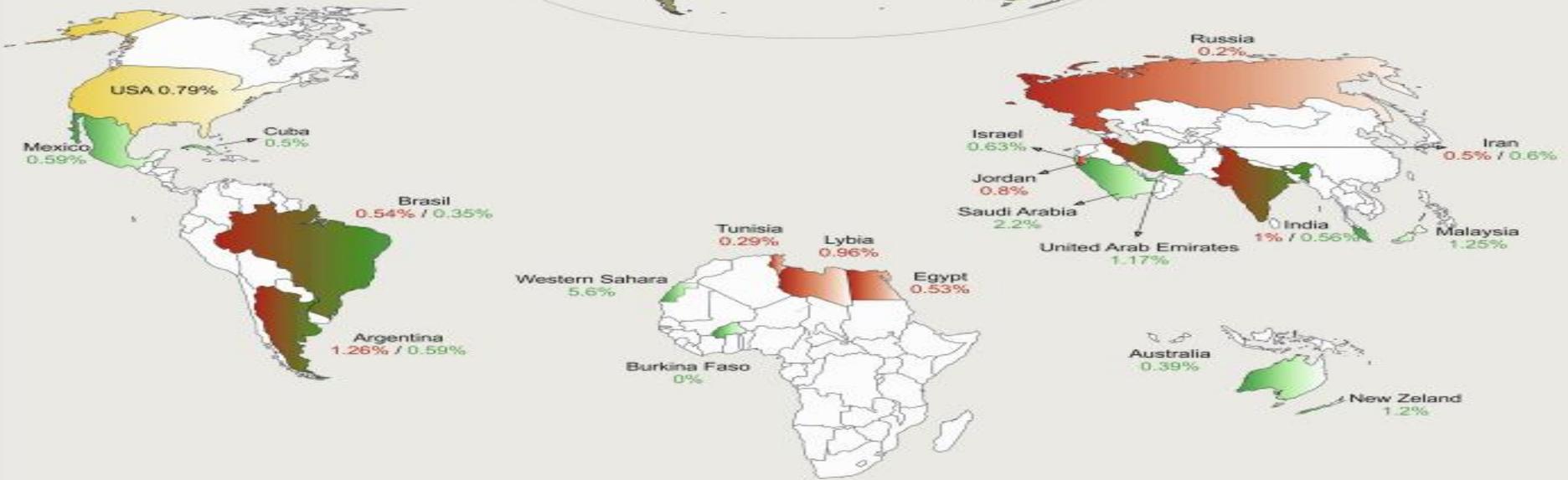
**E' stato estratto il DNA da un frammento di osso e da un molare è stato ricercato la presenza delle varianti DQ8, DQ2.2 e DQ2.5.
Nel DNA della ragazza di Cosa e' risultato presente il gene DQ2.5.**

QUAL È LA FREQUENZA DELLA CELIACHIA?

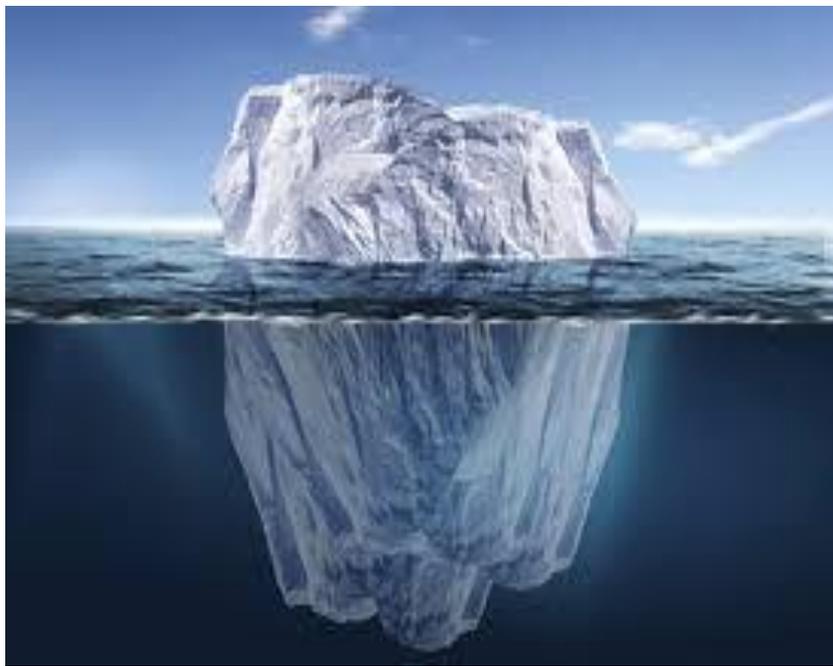
La prevalenza della celiachia nella popolazione generale dei paesi occidentali è di circa l'1% con valori più elevati nell'Europa Occidentale e nel Nord Europa



LA FREQUENZA DELLA CELIACHIA NEL MONDO



■ Studies including only children
■ Studies including only adults
■ Studies including children and adults



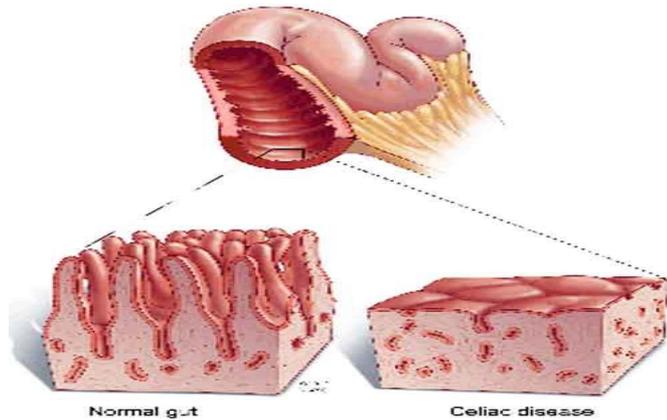
UN ICEBERG CHE STA EMERGENDO

La celiachia viene rappresentata come un iceberg
la cui punta è rappresentata dai soggetti
diagnosticati ed il sommerso dai soggetti non
riconosciuti o tardivamente riconosciuti

QUAL È LO SPETTRO DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE?



- **CLASSICA TIPICA:** solitamente tra i 6 mesi di vita e i due anni, dopo l'introduzione del glutine nella dieta. Il bambino presenta tipicamente scarsa crescita, diarrea cronica, astenia, irritabilità, ipotonia muscolare.
ATIPICA: forma che si presenta nell'adulto e può insorgere a qualsiasi età, anche geriatrica.
- ✦ **FORMA SILENTE:** del tutto asintomatica nonostante la presenza dell'atrofia della mucosa intestinale.
- 📌 **FORMA POTENZIALE:** forma latente nella quale la mucosa risulta normale ma sono presenti gli anticorpi caratteristici della malattia

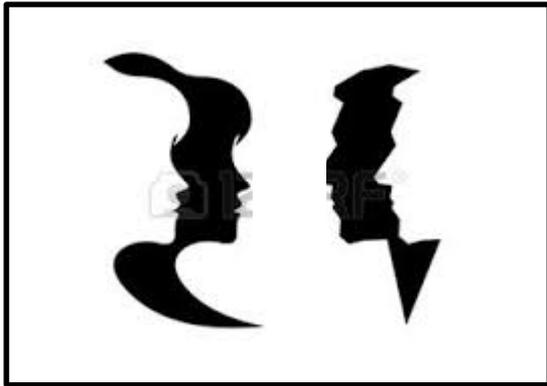


Ricerca degli anticorpi

- ✓ Anti-endomisio EMA
- ✓ Anti-transglutaminasi ANTI-TTG
- ✓ Anti-gliadina (soprattutto nei bambini)

COME SI FA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA?

Per diagnosticare la malattia celiaca
sono necessari accertamenti
istologici, sierologici e.... *genetici*



- La concordanza tra gemelli monozigoti: superiore dell'85%.
- Viceversa la concordanza tra gemelli dizigoti: 20%

QUAL È IL CONTRIBUTO DELLA GENETICA?

La Celiachia è una malattia multifattoriale con forte componente genetica.

Il maggior contributo genetico è fornito dal locus HLA

HLA-DQ2 (HLA-DQ2.5 E DQ2.2) E HLA-DQ8



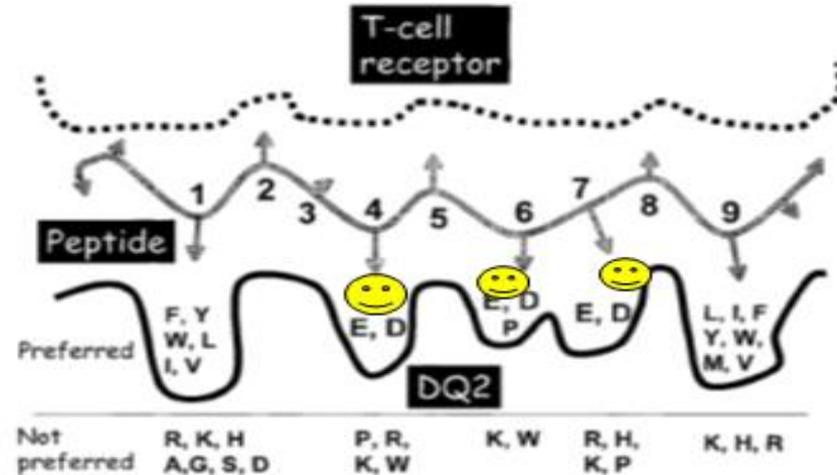
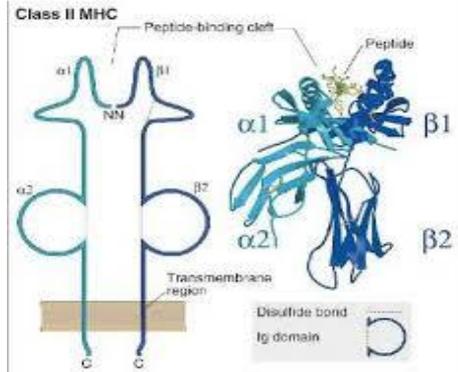
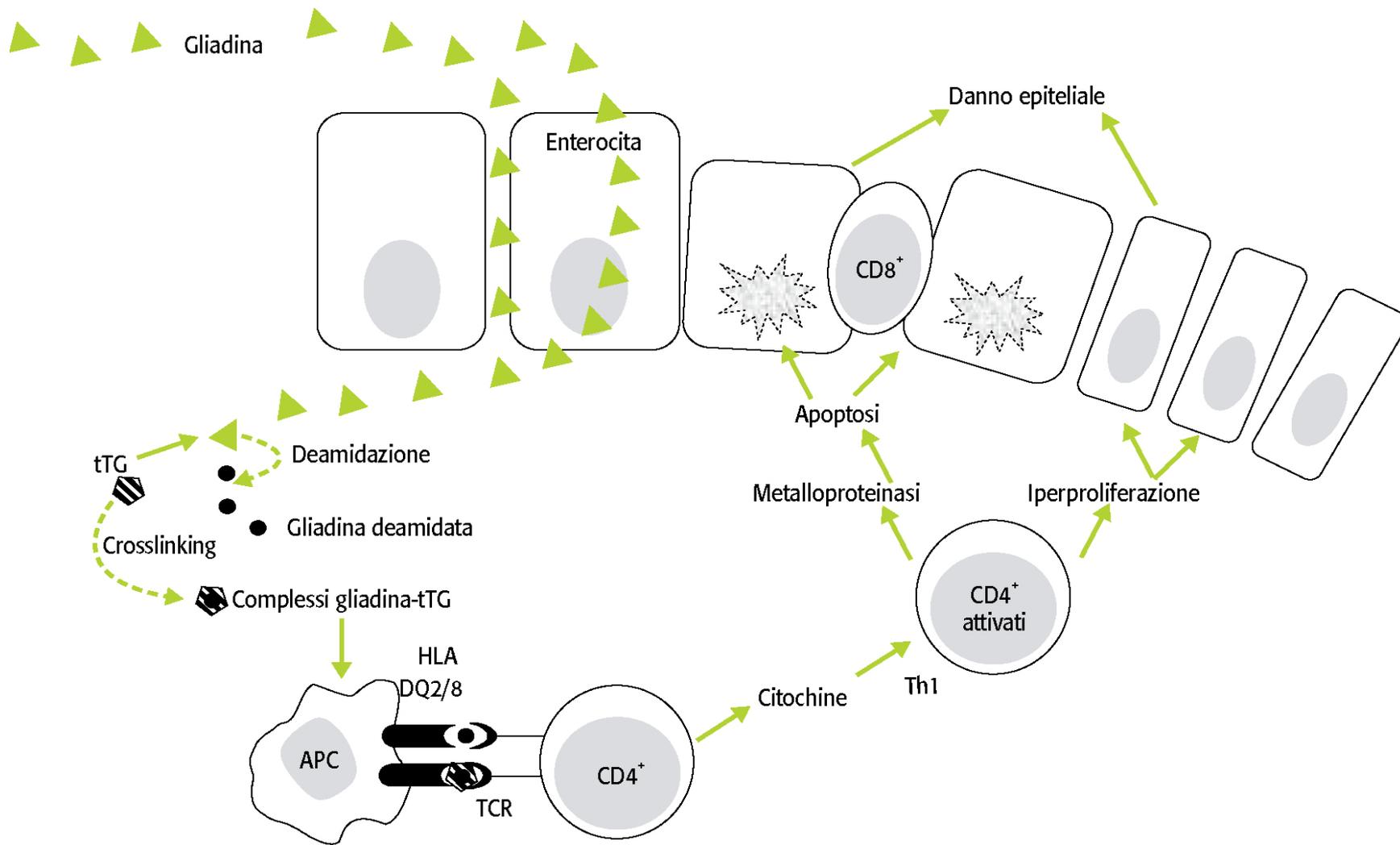


Figure 2 Schematic depiction of the peptide binding groove of HLA-DQ2 (i.e. HLA-DQ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*02$)) with the peptide-binding motif displayed with the one letter code for the amino acids. A bound peptide and a TCR recognizing the peptide:HLA complex are also indicated. This motif description is based on a compilation of results from references 96-100.

DQ2 >>> residui carichi negativamente alle posizioni P4, P6, P7

I PEPTIDI DI GLIADINA, DEAMINATI DALLA TRANSGLUTAMINASI, FORMANO UN COMPLESSO HLA- ANTIGENE, CHE VIENE RICONOSCIUTO DAI T CD4+



La GLIADINA è responsabile della reazione immunitaria

Le Gliadine differiscono da cereale a cereale
Sono generalmente tetrapeptidi con varie subunità

La subunità α (A-gliadina) è la più tossica

© 2000 Nature America Inc. • <http://medicine.nature.com>

ARTICLES

TABLE 1

Epitope	Derived from protein	Presentation element	Recognized by patients	Reference
DQ2- γ -I-gliadin	γ -gliadin	DQ2	Infrequently	(118)
DQ2- α -I-gliadin	α -gliadin	DQ2	Frequently	(119)
DQ2- α -II-gliadin	α -gliadin	DQ2	Frequently	(119)
DQ8- α -I-gliadin	α -gliadin	DQ8	Frequently?	(120)
DQ8-I-glutenin	Glutenin	DQ8	Not known	(121)

VRVVPVPOLOP ONPSQQOQOE QVPLVQQQF **PGQQQOEPPQ QPYPOPOPEP SQOPYL QLOP FPQPQLPYPQ**
 1 11 21 31 41 51 61
 PQSFPPQOPY PQPQPQYSQP QQPISQQAAQ QQQQQQQQQQ QQQLQQLIQ QQLIPCMDVV LQQHNIAHAR
 71 81 91 101 111 121 131
 SQVLQOSTYO LLQELCCQHL WQIPEQSQCQ AIHNVVHAIL LHQQKQQQQ PSSQV⁵⁷SFQQP LQQYP LGQGS
 141 151 161 171 181 191 201
 ERPSQQNPQA QGSVQPQLP QFEEIRNLAL QTLPAMCNVY IAPYCTIAPF GIGFTN
 211 221 231 241 251 261

Fig. 1 Amino-acid sequence of A-gliadin A-gliadin 57-73 Q65E is the dominant epitope (bold); sequences identified as bioactive in other studies are underlined.

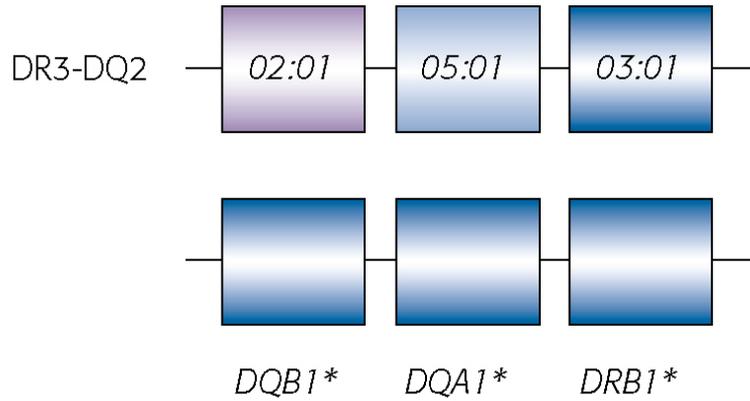
ARTICLES

In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope

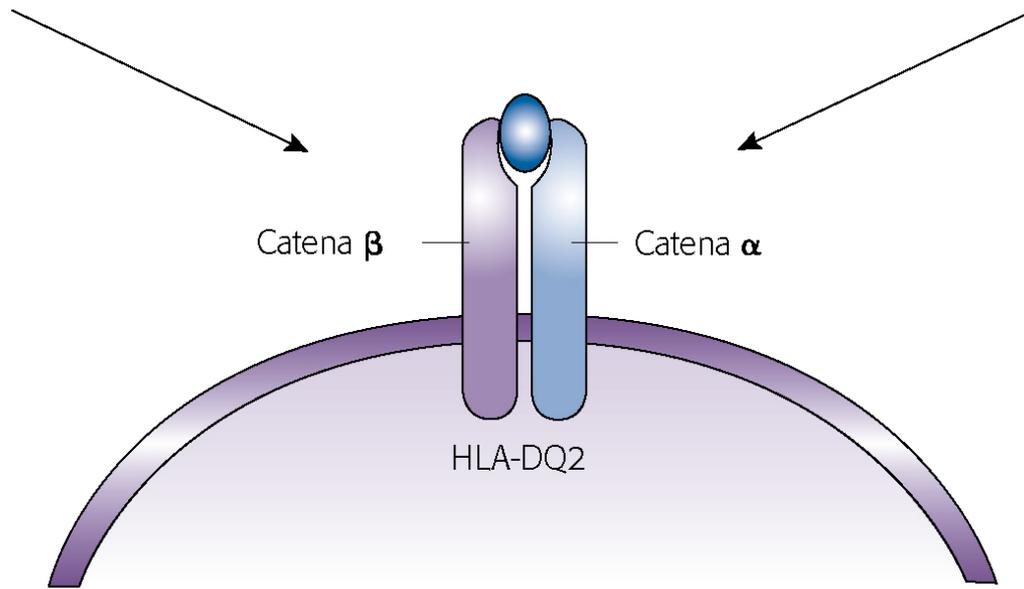
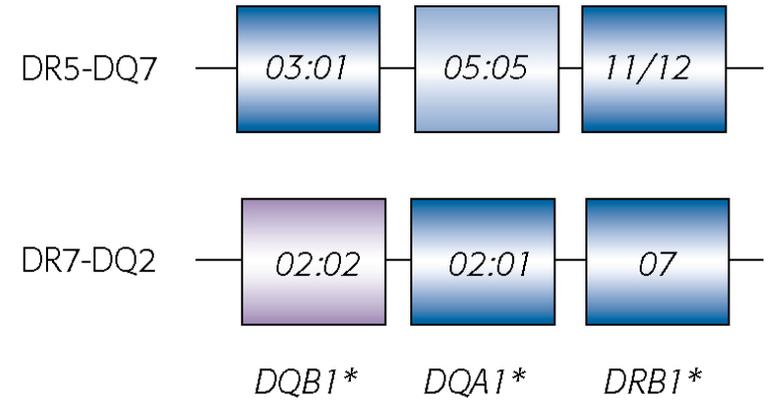
ROBERT P. ANDERSON^{1,2}, PILAR DEGANO¹, ANDREW J. GODKIN¹,
 DEREK P. JEWELL² & ADRIAN V.S. HILL¹

¹Institute of Molecular Medicine and ²Gastroenterology Unit, Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford OX3 9DU, UK
 Correspondence should be addressed to bob.anderson@nfm.ox.ac.uk

Eterodimero HLA-DQ2 codificato in *cis*



Eterodimero HLA-DQ2 codificato in *trans*



HLA-DQ2 EFFETTO DOSE

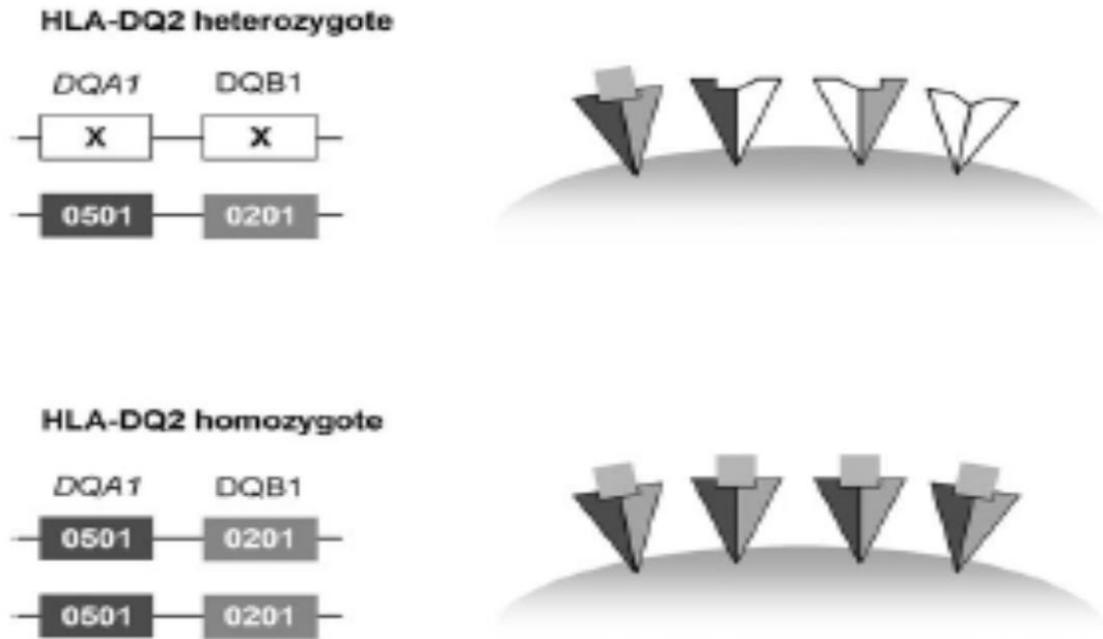
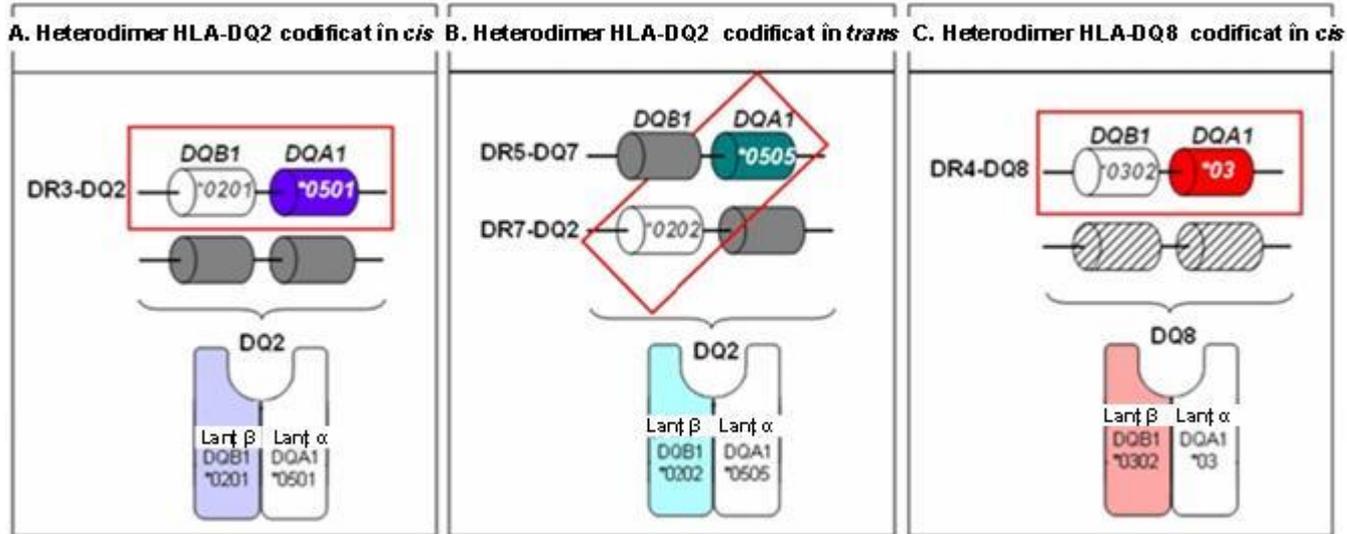


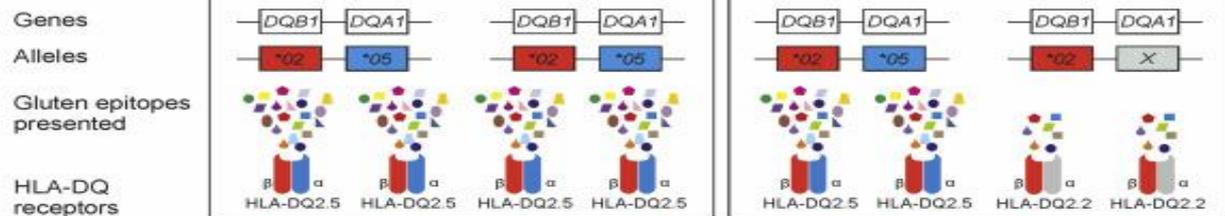
FIGURE 2 Gluten binding capacity of APCs homozygous or heterozygous for HLA-DQ2. Transdimer formation in HLA-DQ2 heterozygotes results in significantly decreased gluten presentation.



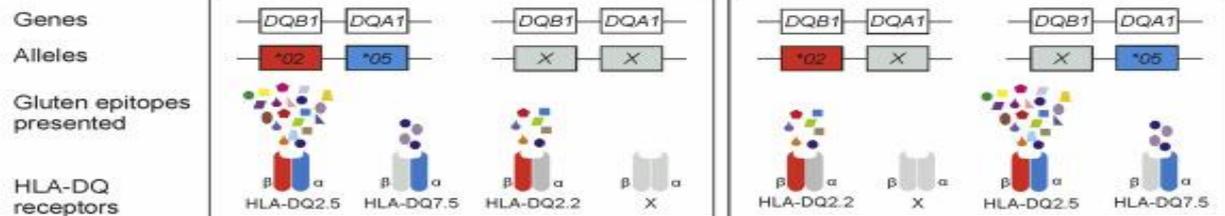
Quasi tutti i pazienti (5-10%) non portatori del DQ2 presentano l'eterodimero DQ8.

Il 5-8% di pazienti non esprimono né DQ2 né DQ8 ma la maggior parte di questi presenta una metà dell'eterodimero DQ2 e più spesso DQB1*02

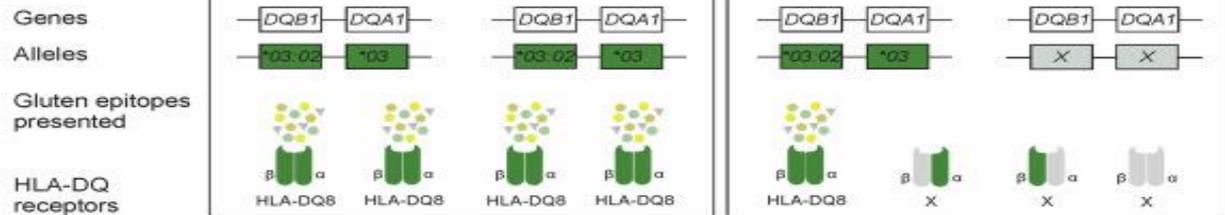
HIGHEST



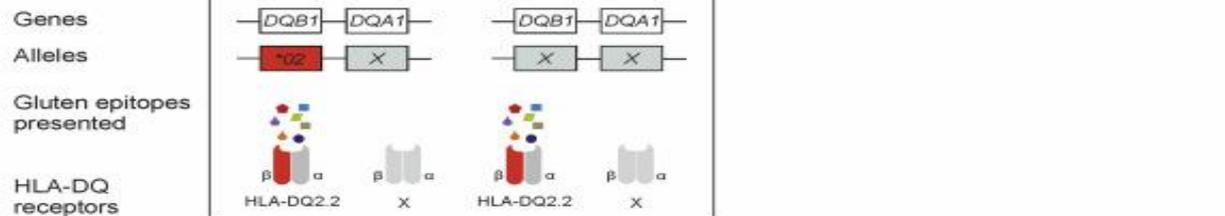
HIGH



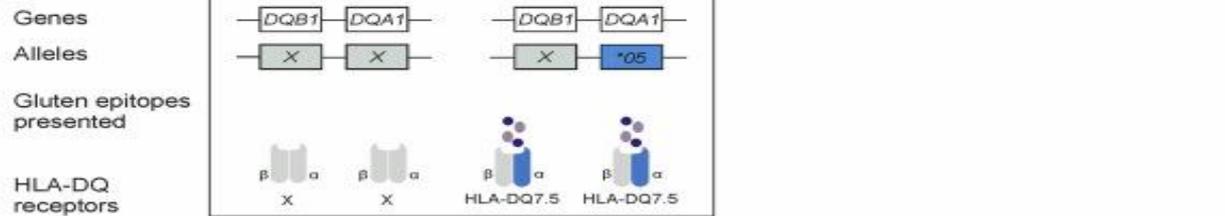
MILD



LOW



?



CONDIZIONE NECESSARIA MA NON SUFFICIENTE

- ▶ La tipizzazione HLA ha un basso valore predittivo positivo ma....
 - ▶ Ha un valore predittivo negativo assoluto
- ✚ Il 30-35% della popolazione generale e il 60-70% dei familiari di primo grado hanno questi antigeni senza avere la malattia

HLA E NON SOLO

Contributo da parte di :

Altri geni al di fuori del sistema HLA

Epigenetica

Microbioma

Table 1
Celiac disease associated genetic risk variants.

Study	Locus	Candidate gene/s	Function	Reference		
Pre-GWAS	6p21	<i>HLA-DQA1, HLA-DQB1</i>	Gluten recognition and CD4 ⁺ T cell presentation	[23,24]		
GWAS 1	4q27	<i>KIAA1109, ADAD1, IL2, IL21</i>	<i>IL2, IL21</i> : B- and T-cell activation and proliferation	[36]		
Follow-up of GWAS 1	1q31	<i>RGST3</i>	B-cell activation and proliferation. Cell signaling and migration	[40]		
	2q12	<i>IL1RL1¹, IL18R1, IL18RAP^{1,2}, SLC9A4</i>	<i>IL1RL1, IL18R1, IL18RAP</i> : pro-inflammatory role; <i>SLC9A4</i> : maintenance of cellular pH homeostasis			
	3p21	<i>COR1³, CCR2³, CCR3³</i>	Cell differentiation, recruitment and signaling			
	3q25	<i>IL12A^{2,3}, SCHIP1^{2,3}</i>	<i>IL12A</i> : Regulation of Th1 differentiation; <i>SCHIP1</i> : tumor suppression			
	3q28	<i>LPF^{2,3}</i>	Structural role at sites of cell adhesion in maintaining cell shape and motility			
	6q25	<i>TACAP²</i>	T cell activation and modulation of cytoskeletal changes			
	12q24	<i>SH2B3^{1,2,3}, ATXN2</i>	<i>SH2B3</i> : innate immune response and T cell signaling; <i>ATXN2</i> : stabilization of mRNAs			
	2q31	<i>ITGA4, UBE2E3¹</i>	<i>ITGA4</i> : cell adhesion, migration, and activation of immune cells; <i>UBE2E3</i> : ubiquitination			
	2p16	<i>REL, PUS10</i>	<i>REL</i> : NF- κ B signaling pathway; <i>PUS10</i> : posttranscriptional nucleotide modification			
	6q23	<i>OLIG3, TNFAIP3</i>	<i>OLIG3</i> : neuronal development; <i>TNFAIP3</i> : NF- κ B signaling pathway and TNF-mediated apoptosis			
	2q33	<i>CTLA4, ICOS³, CD28³</i>	T and B cell activation and proliferation (<i>CD28, ICOS</i> : stimulation; <i>CTLA4</i> : inhibition)			
	18p11	<i>PTPN2</i>	T-cell differentiation and activation			
	GWAS 2	1p36	<i>TNFRSF14¹, MMEL1¹</i>		<i>TNFRSF14</i> : signal transduction pathways influencing immune response; <i>MMEL1</i> : phosphate metabolism and homeostasis	[43]
	Immunochip	1p36	<i>RUNX3</i>		T cell differentiation in the thymus	[48]
1q32		<i>C1orf106</i>	Unknown function			
2p13		<i>PLEK^{1,2}, FBXO48</i>	<i>PLEK</i> : cytoskeletal reorganization			
3p21		<i>CCR4, GLIB1</i>	<i>CCR4</i> : cell differentiation, recruitment and signaling; <i>GLIB1</i> : hydrolysis of glycoconjugates			
3q13		<i>ARHGAP31³</i>	Protein trafficking and cell growth			
6q15		<i>BACH2</i>	Regulation of humoral and cellular immunity			
6q22		<i>PTPRK, THEMIS</i>	<i>PTPRK</i> : barrier function, CD4 ⁺ T cell development; <i>THEMIS</i> : thymic differentiation of CD4 ⁺ T cells			
8q24		<i>PVT1</i>	Participation in recurrent translocations			
10q22		<i>ZME21¹</i>	Regulation of transcription factors activation			
11q23		<i>EVS1</i>	Differentiation, survival and proliferation of lymphoid cells			
16p13		<i>CITA</i> and other genes	<i>CITA</i> : regulation of HLA class II genes transcription			
16p13		<i>SOC3¹, PRM1, PRM2</i>	<i>SOC3</i> : negative regulation of cytokine signaling; <i>PRM1</i> and <i>PRM2</i> : germ cell development			
21q22		<i>ICOSLG</i>	T and B cell activation and proliferation			
1q23		<i>FASLG, TNFSF18</i>	<i>FASLG</i> : survival, activation and co-stimulation of T cells			
2q32		<i>STAT4</i>	T cell differentiation			
6p25		<i>IRF4</i>	Lymphocyte specific regulator of TIR signaling. Involved in innate and adaptive immunity			
7p14		<i>ELMO1^{1,2,3}</i>	Involved in phagocytosis and cell migration			
10p15		<i>PFKFB3, PRKCCQ</i>	<i>PFKFB3</i> : regulation of oxidative stress; <i>PRKCCQ</i> : T cell activation and NF- κ B signaling pathway			
11q23		<i>POU2AF1, C11orf93(COLCA2)</i>	<i>POU2AF1</i> : B-cell development and function			
11q23		<i>TREH, DDX6</i>	<i>TREH</i> : hydrolysis of trehalose, stress-response protein; <i>DDX6</i> : mRNA degradation and suppression of protein translation			
14q22	<i>ZFP96L1</i>	Regulation of the response to growth factors, wound healing				
15q24	<i>CLK3, CSK¹, ULK3¹</i> and other genes	<i>CLK3</i> : regulation of alternative splicing; <i>CSK</i> : regulation of cell growth, differentiation, migration and immune response; <i>ULK3</i> : autophagy and regulation of the Hedgehog signaling pathway				
21q22	<i>UBASH3A¹</i>	T-cell signaling and T-cell apoptosis				
2q11	<i>UBE2L3^{1,2}, YDJC</i>	<i>UBE2L3</i> : NF- κ B signaling pathway and ubiquitination				
Xq28	<i>HCFCT, TMEM187², IRAK1</i>	<i>HCFCT</i> : control of the cell cycle and transcriptional regulation; <i>IRAK1</i> : innate immunity				
Study of rare variants	1q25	<i>NCF2</i>	Oxidative stress	[51]		
Genome wide linkage study	1q41	<i>DUSP10</i>	Innate immunity and oxidative stress	[49]		
Fine mapping MHC	6p21	<i>HLA-B</i>	Peptide recognition and CD8 ⁺ T cell presentation	[31]		
	6p21	<i>HLA-DPB1¹</i>	Peptide recognition and CD4 ⁺ T cell presentation			
	6p21	<i>HLA-F¹</i>	Peptide recognition and CD8 ⁺ T cell presentation			
	6p21	<i>B3GALT4¹</i>	Synthesis of gangliosides			
Meta-analysis of Immunochip data	20q13	<i>ZNF335</i>	Regulation of gene expression, chromatin remodeling	[50]		
	1p31	<i>NBA</i>	Differentiation of myeloid lineages. Central nervous system development			

A description has not been included for genes with still unknown or unclear function.

The described cis-eQTLs genes are indicated by superindices: ¹peripheral blood, ²intestinal tissue and ³thymic tissue.

HLA E NON SOLO

Contributo da parte di :

Altri geni al di fuori del sistema HLA

Epigenetica

Microbioma



EPIGENOMA: L'INTERRUTTORE CHE ACCENDE E SPEGNE I GENI

Fattori esterni possono determinare
modificazioni a livello del genoma che
vengono espressi solo fenotipicamente



HLA E NON SOLO

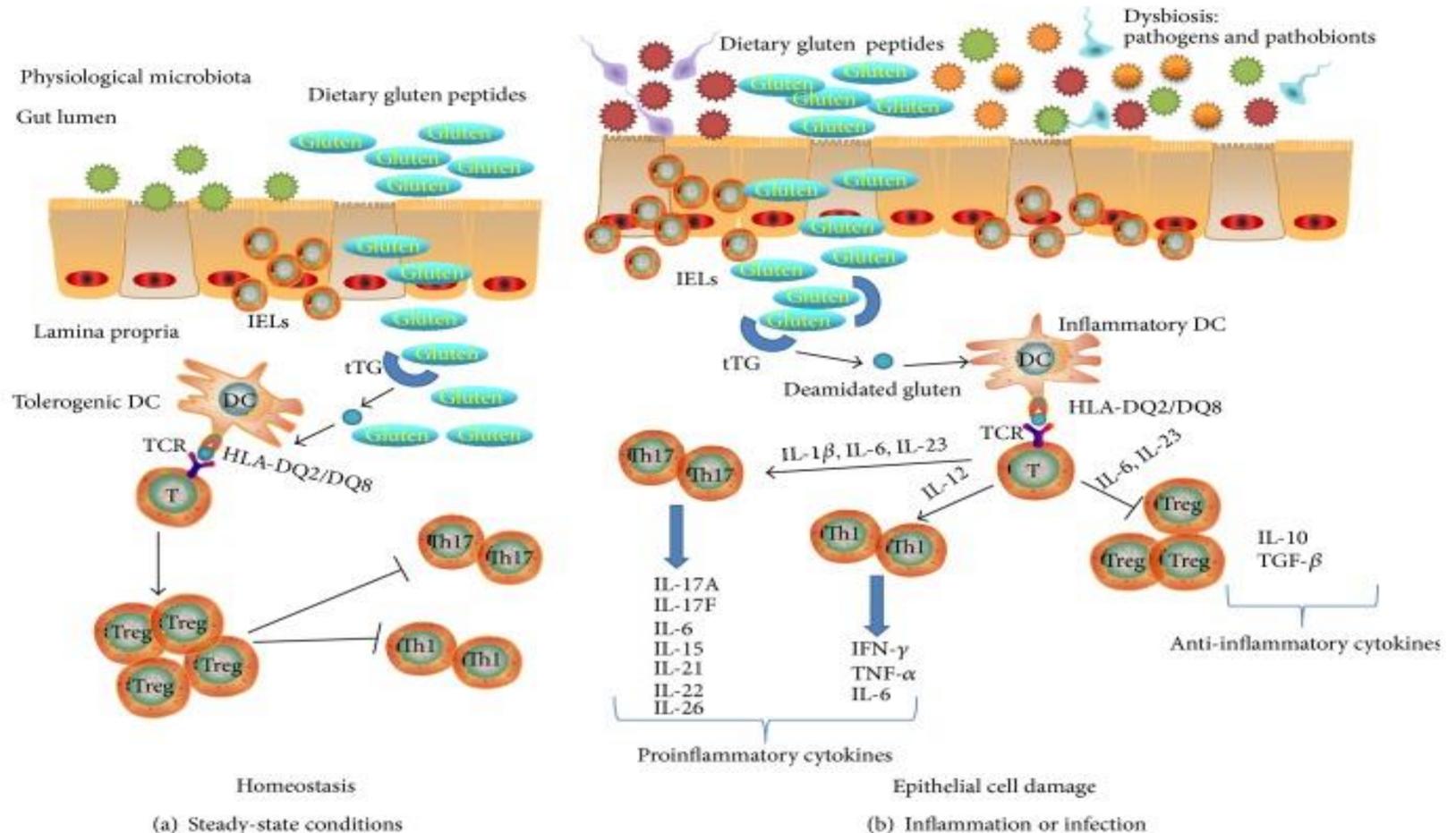
Contributo da parte di :

Altri geni al di fuori del sistema HLA

Epigenetica

Microbiota

INTERCONNESSIONE TRA SISTEMA IMMUNITARIO, MICROBIOTA E FATTORI AMBIENTALI NELLA PATOGENESI DELLA CD



La disbiosi



abnorme accumulo o incremento della virulenza di alcune popolazioni commensali di batteri che

 da simbionti diventano patobionti.

Le infezioni

possono distruggere l'omeostasi intestinale portando

- una infiammazione cronica e ad un danno tissutale
- eventualmente ad una ridotta tolleranza del glutine.

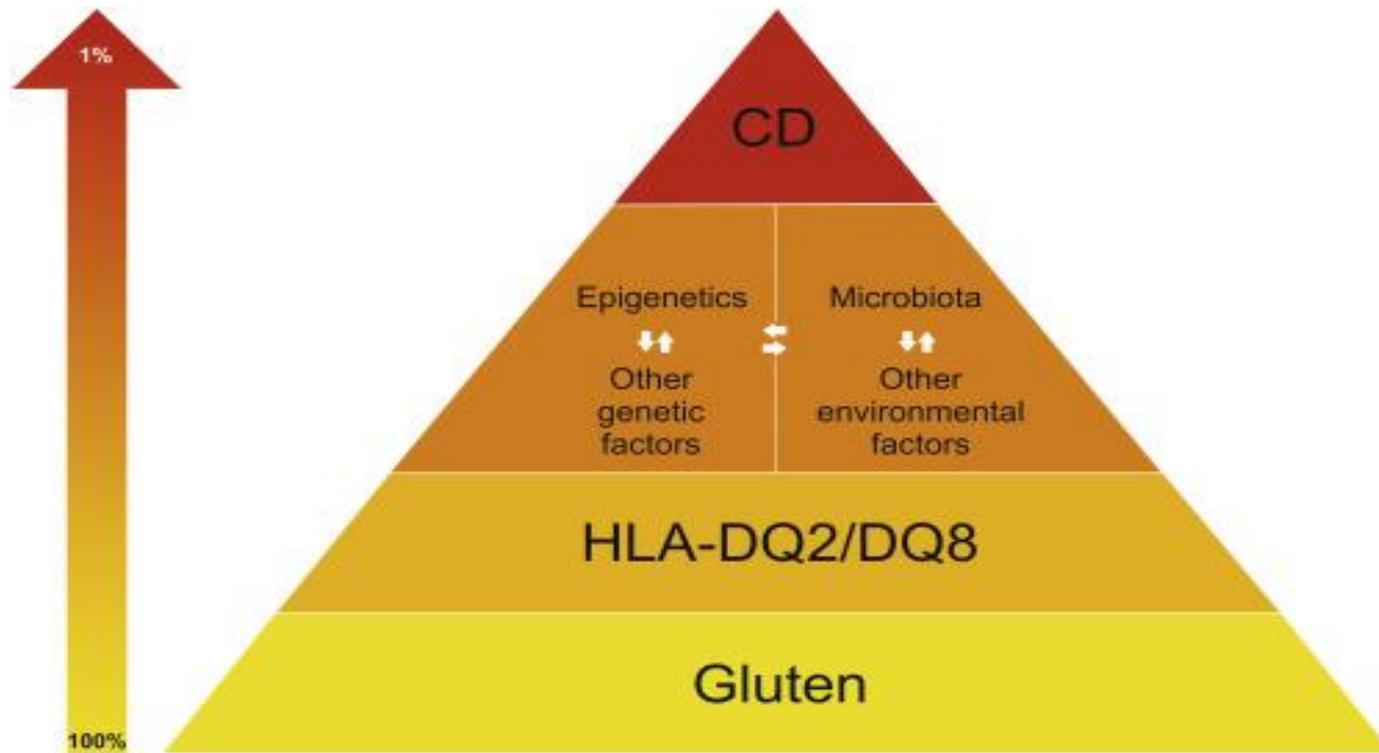
In soggetti geneticamente predisposti

- Spesso le infezioni sono state considerate input iniziale nello sviluppo di patologie immunomediate

Le infezioni possono ridurre la tolleranza immunologica dell'ospite per mezzo di differenti meccanismi.

- Una delle principali ipotesi:

è basata sul concetto della cross reattività, conosciuta anche come «mimetismo molecolare», che consiste nella somiglianza tra gli epitopi degli autoantigeni e gli epitopi degli antigeni ambientali dannosi.



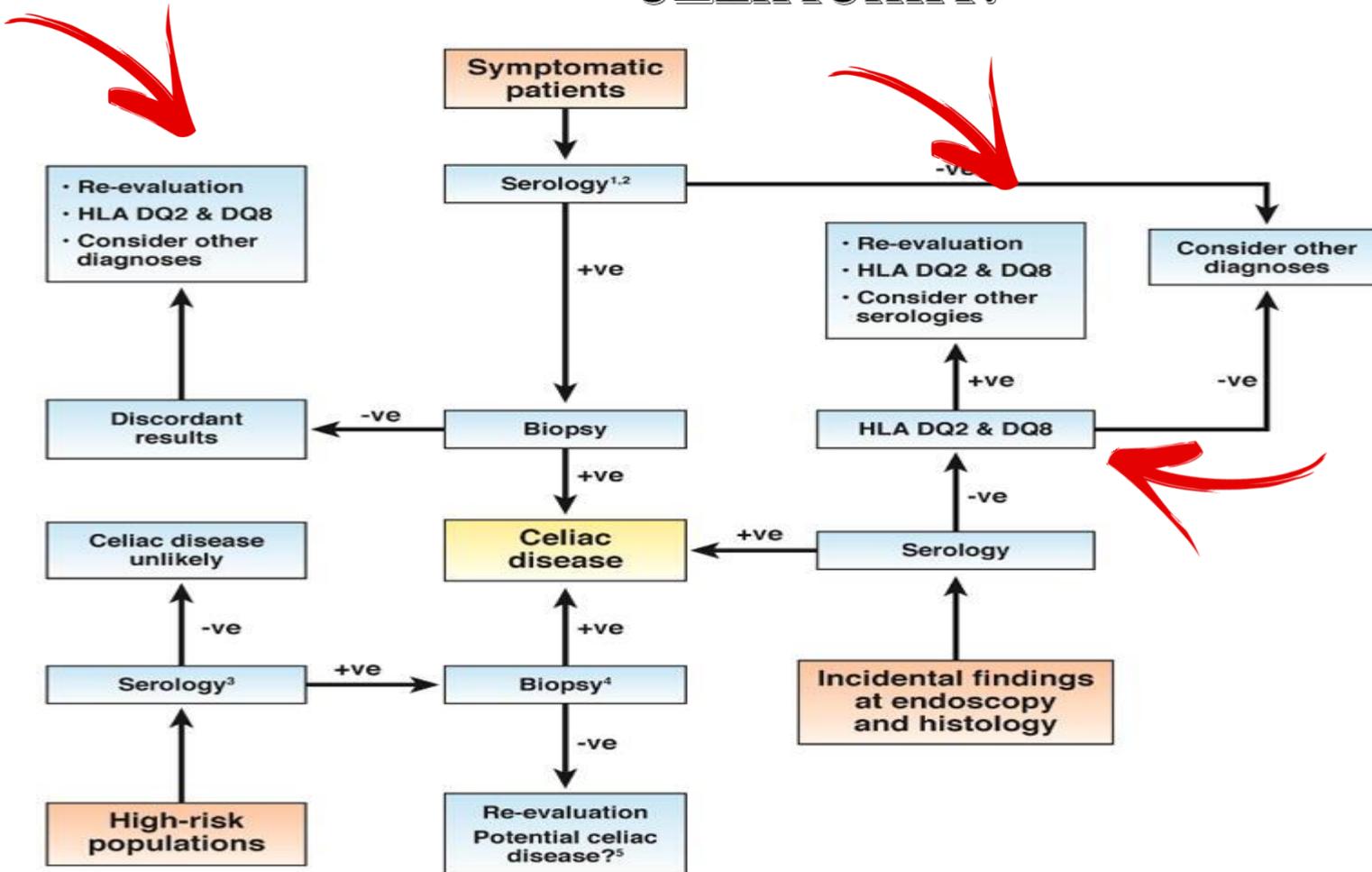
Multiple hits theory for CD development.

Gluten is the quintessential trigger of celiac disease, which does not exist without gluten-containing food ingestion. HLA-DQ2/DQ8 receptors are also necessary factors, since they are involved in gluten presentation to CD4⁺ T cells.

However, additional hits are required for disease development: a complex interplay between other genetic variants and environmental stimuli, which may impact in deregulation of the immune system and integrity of the epithelial barrier function.

Epigenetics and microbiota clearly contribute to add more complexity to the pathogenic model.

QUANDO LA TIPIZZAZIONE HLA PUÒ ESSERE UNO STRUMENTO UTILE NELLA DIAGNOSI DELLA CELIACHIA?



QUANDO LA TIPIZZAZIONE HLA PUÒ ESSERE UNO STRUMENTO UTILE NELLA DIAGNOSI DELLA CELIACHIA?

- Familiarità di primo grado
- Dermatite erpetiforme
- Sindrome di Down, Williams, Turner
- Sindrome di Addison
- Diabete mellito di tipo I
- Tiroidite autoimmune

L'assenza del DQ2 e DQ8 rende la celiachia altamente improbabile, per cui l'analisi HLA contribuisce a definire una popolazione che non ha bisogno di eseguire test sierologici nel tempo

IL MORBO CELIACO È UNA PATOLOGIA RICORRENTE IN ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI

la dieta aglutinata determina
un miglioramento del quadro clinico di alcune comorbidità

Table 3. Autoimmune disorders associated with celiac disease through screening.

Conditions	Prevalence of celiac disease
Type 1 diabetes mellitus	1% to 16% ^{19-23,104,105}
Autoimmune thyroid disease (adult)	2% to 4.9% ^{41,42,75-78}
Pediatric autoimmune thyroid disease	7.8% ⁸¹
Primary biliary cirrhosis	3% to 7% ²⁶⁻²⁷
Crohn's disease	19% ²⁴

GENI PLEIOTROPICI: MALATTIE AUTOIMMUNI DIVERSE CON SUBSTRATO GENETICO IDENTICO

TABLE 1. Selected genes associated with T1D and related autoimmune diseases

Gene	Associated diseases
HLA	
DR3-DQ2, DR4-DQ8	T1D
DR3; DR5	AIT
DR3-DQ2	CD
DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DRB1*0404)	AD
MIC-A	T1D
	CD
	AD
PTPN22	T1D
	AIT
	AD
CTLA-4	T1D
	AIT

Geni pleiotropici oltre a geni specifici per la malattia



Entrambi i geni interagiscono in epistasi fra loro

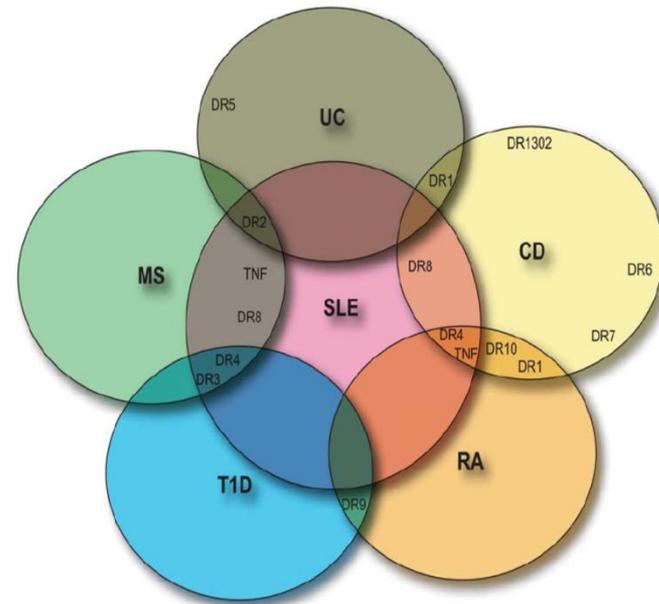


Figure 3. Illustration of the principal shared and distinct MHC haplotype associations in six immune-mediated diseases demonstrated by this pooled analysis. This Venn diagram illustrates the principal shared and distinct MHC haplotype associations in MS, T1D, SLE, UC, CD, and RA demonstrated by this pooled analysis. SLE is displayed at the centre of the figure, because it is a multisystem autoimmune disease, while the surrounding diseases are predominantly, though not exclusively, organ-specific. The HLA-DR variants indicated in the figure represent their respective extended haplotypes; TNF-alpha polymorphisms signify association at this gene alone. doi:10.1371/journal.pgen.1000024.g003

Defining the role of the MHC in Autoimmunity: a Review and pooled analysis. M. Fernando, PLoS Genetics 2008

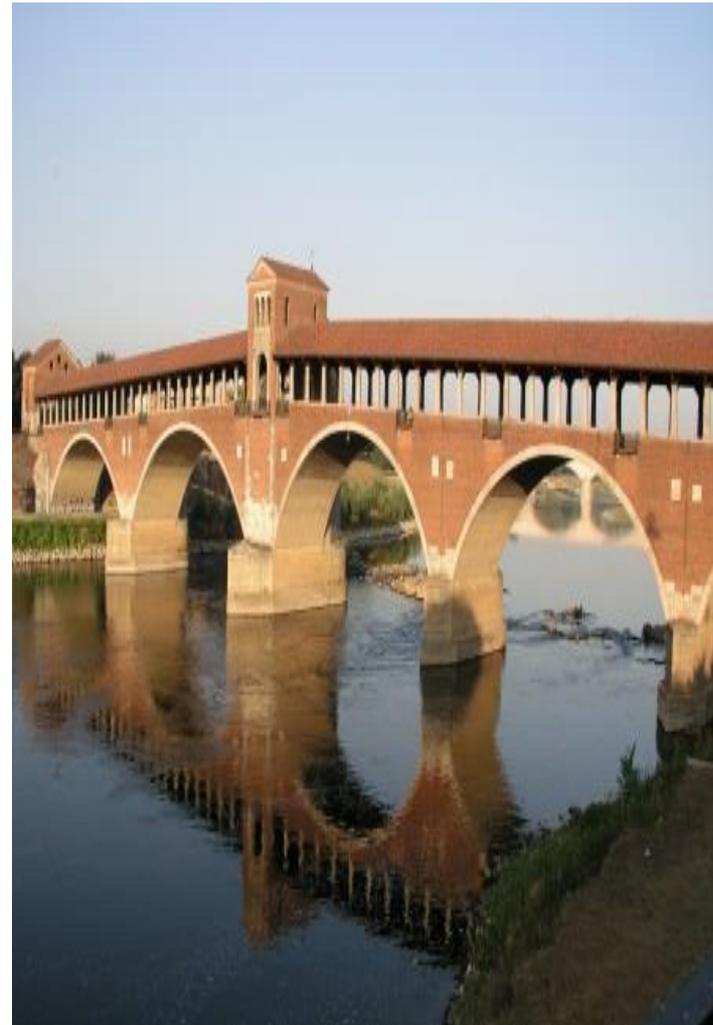
L'esperienza di Pavia

**Targeting the immunogenetic diseases
with the appropriate HLA molecular typing:
critical appraisal on 2666 patients
typed in one single centre**

Guarene M, Capittini C, De Silvestri A, Pasi A,
Badulli C, Sbarsi I, Cremaschi
AL, Garlaschelli F, Pizzochero C, Monti MC,
Montecucco C, Corazza GR, Larizza D,
Bianchi PE, Salvaneschi L, Martinetti M..
Biomed Res Int. 2013;2013:904247.

**Common immunogenetic profile in children
with multiple autoimmune diseases: the
signature of HLA-DQ pleiotropic genes.**

Larizza D, Calcaterra V, Klersy C, Badulli C,
Caramagna C, Ricci A, Brambilla P,
Salvaneschi L, Martinetti M.
Autoimmunity. 2012 Sep;45(6):470-5



Obiettivo: creare un algoritmo HLA-DQ- mediato predittivo di patologie autoimmuni multiple in età pediatrica

- Stratificazione a mezzo degli eterodimeri HLA-DQA1 e DQB1 di 334 pazienti pediatrici affetti da IDDM (N=164), celiachia (N=52), tiroidite autoimmune (N=118) in espressione singola o multiple.
- Consideriamo eterodimeri di suscettibilità al celiaco la presenza in cis o in trans dell'aplotipo HLA-DQA1*05, DQB1*02 (chiamato aplotipo del celiaco) e di suscettibilità all'IDDM la presenza di in cis o in trans dell'aplotipo DQA1 52arg, DQB1 57nonasp.
- Abbiamo focalizzato l'attenzione sull'effetto dose di queste specifiche combinazioni.

Algoritmo eterodimeri HLA-DQ

	DM 0	DM 1	DM 2	DM 4
CD 0				
CD 1		CD+ATD (4.0) CD (3.0) ATD (2.27) DM+ATD+CD (1.9) DM (0.6) DM+ATD (0.4)	DM+ATD+CD (5.39) DM+ATD (4.49) DM (3.0) CD+ATD (1.49) DM+CD (1.34) CD (1.38) ATD (1.03)	
CD 2			CD (3.1) DM+CD (2.4) CD+ATD (2.1) CD+DM+ATD (1.6) DM+ATD (1.47) DM (1.18) ATD (1.01)	
CD 4				DM+CD (36.4) DM (23.8) CD+ATD (13.48) DM+ATD+CD (12.1) DM+ATD (11) CD (10.8) ATD (2.9)

(OR)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

**LABORATORIO HLA
PAVIA**

Ilaria Sbarsi

Marco Guarene

Anna Luisa Cremaschi

Rosalia Cacciatore

Paola Bergamaschi

Cinzia Pizzochero

Cristina Monti

...and last but not least

Miryam Martinetti