

3º Taller Disciplinario de Inmunología

Tema: Estructura y función de las moléculas del CMH. Procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T.

**Instituto de Inmunología. Facultad de Cs
Médicas. UNR**

Cuas IV, 2º Piso.

BIBLIOGRAFÍA

- -Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana.
Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 5° o 6° Edición
- -Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular.
Elsevier España SA. Madrid, España. 6° Edición

¿Que moléculas pueden ser reconocidas por el SI?

Proteínas, glúcidos, lípidos, ADN

I. Adaptativa



Receptores específicos
TCR y BCR

I. Innata



RRP

ANTIGENOS/INMUNÓGENOS

● **Inmunógeno:**

Moléculas que puede de ser reconocida por los receptores de superficie de los LT o LB y que **es capaz de inducir** una respuesta inmune humoral y/o celular

● **Antígeno:**

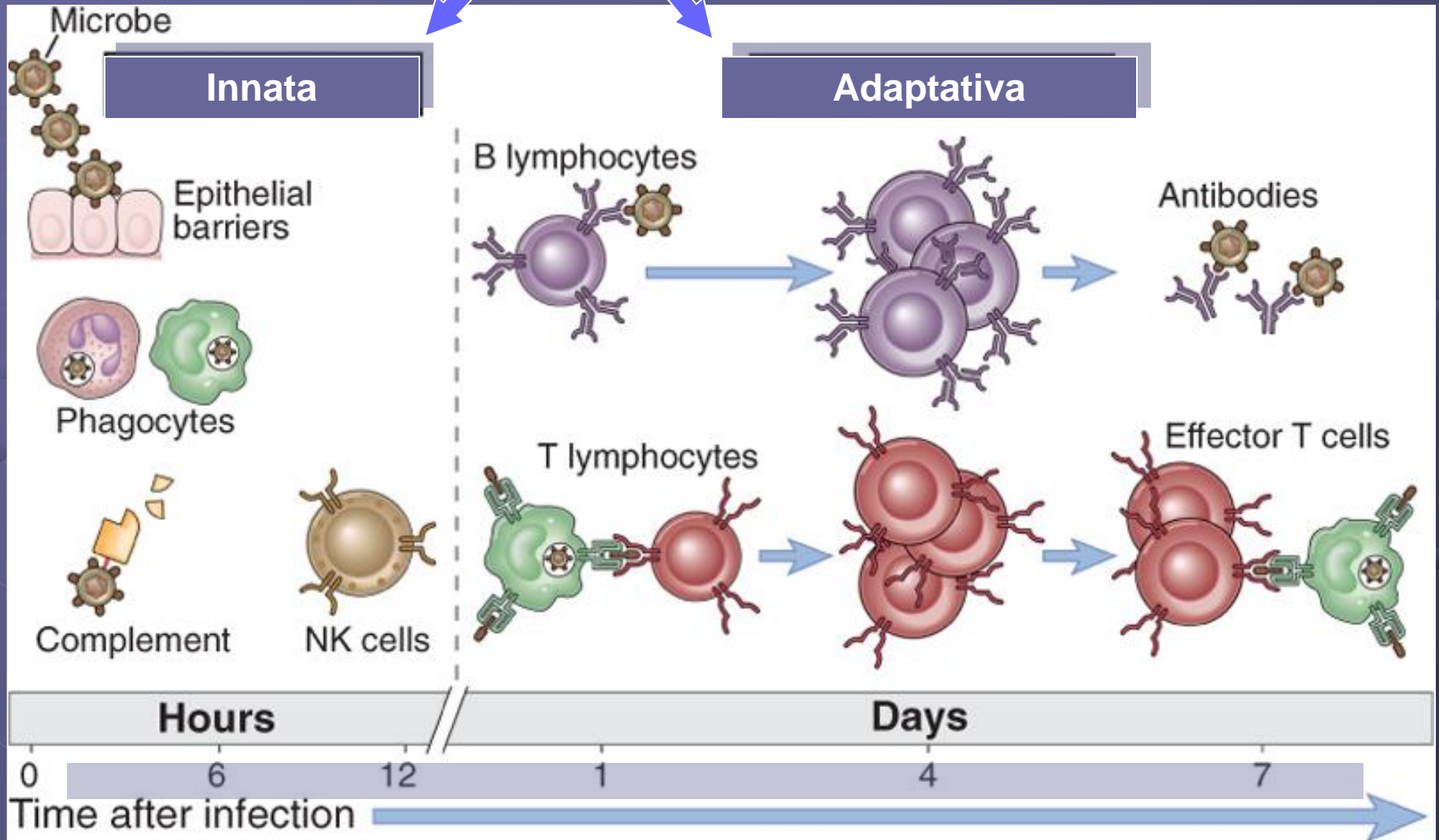
Moléculas capaz de ser reconocida específicamente por los elementos de la **RI desarrollada Ac o TCR**

(Todos los inmunógenos son antígenos; pero no todos los antígenos son inmunógenos.)

● **Hapteno:**

Moléculas de bajo peso molecular que capaz de ser reconocida específicamente por los Ac pero que no puede producir una respuesta inmune

Inmunidad

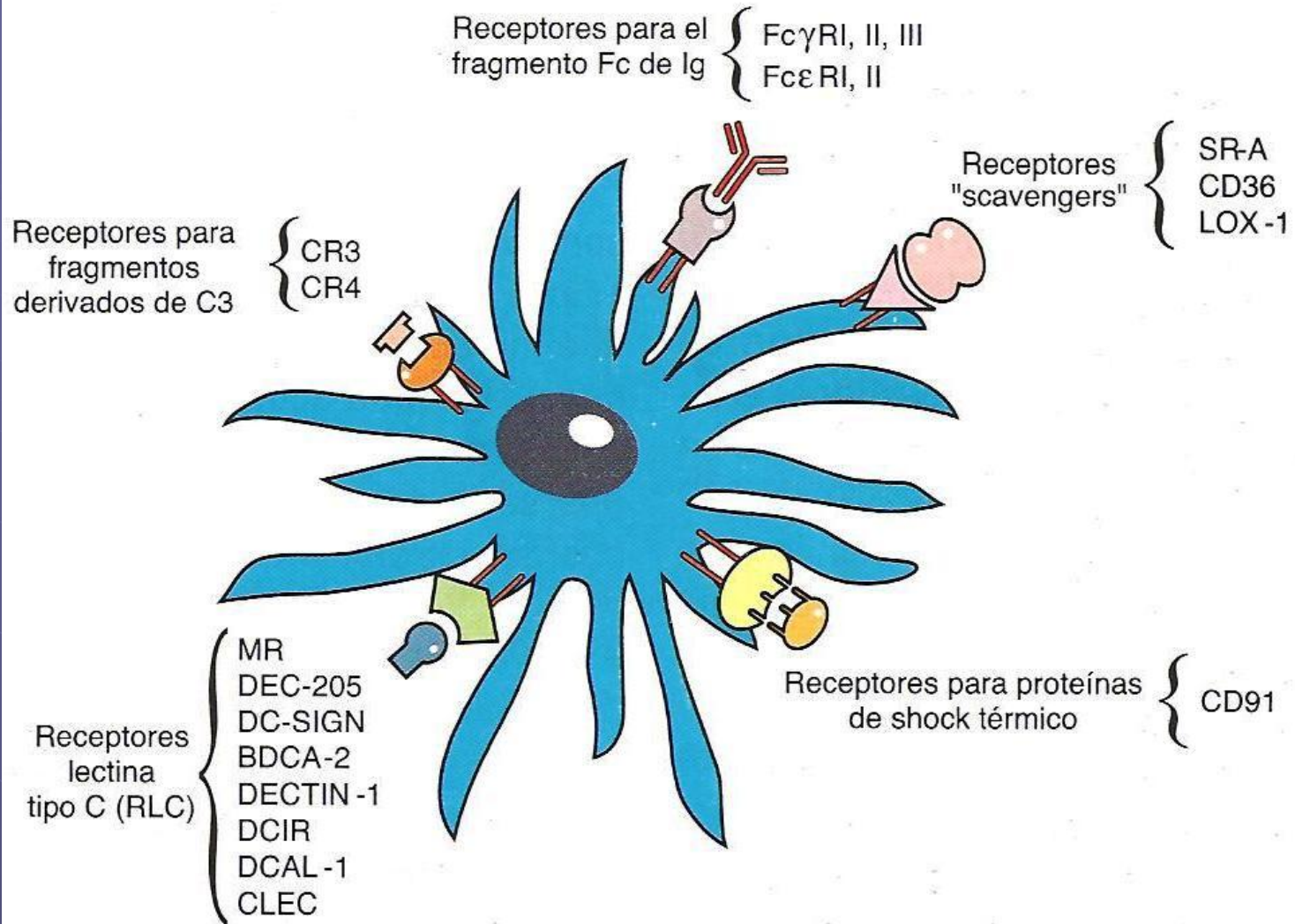


CPA

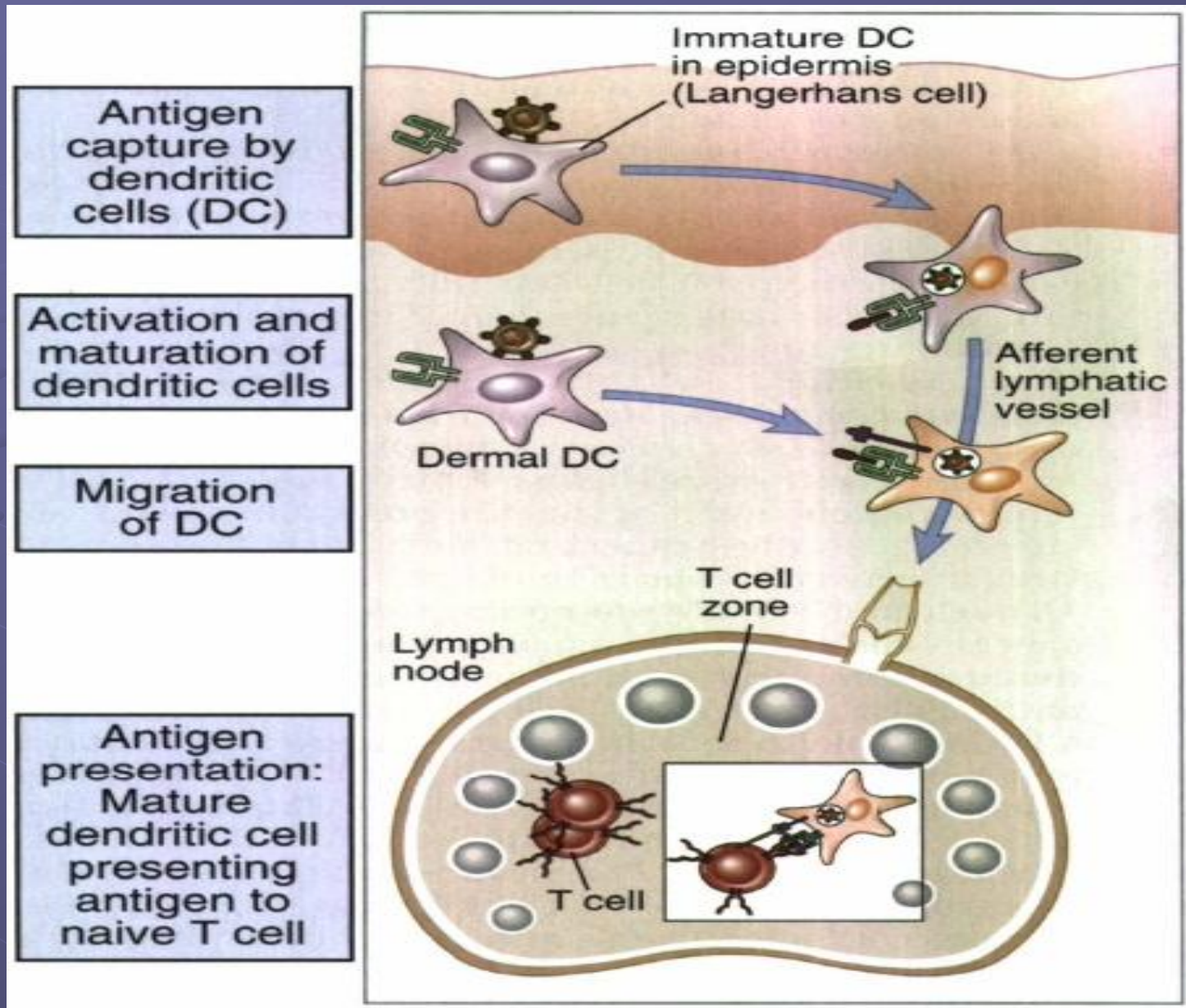
- Las CPA profesionales son las CD, los macrófagos y los linfocitos B
- La CPA capacitada por su alta expresión de MHC de clase II y de moléculas coestimuladoras para activar linfocitos T CD4+ vírgenes es la CD

TIPO CELULAR	ACTIVIDAD ENDO-CÍTICA	PROPIEDADES MIGRATORIAS	EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE CLASE II DEL CMH Y CD80/CD86	CAPACIDAD DE ACTIVAR LINFOCITOS T
Células dendríticas	Muy alta (Células dendríticas inmaduras)	Migran desde el tejido inflamado al ganglio drenante	Baja (Células dendríticas inmaduras) Muy alta (Células dendríticas maduras)	Activan a los linfocitos T vírgenes (naive) en los órganos linfáticos secundarios y a a los linfocitos T efectores en los tejidos periféricos
Macrófagos	Alta	No emigran del tejido inflamado	Baja Macrófagos no estimulados Alta Macrófagos activados	Activan a los linfocitos T efectores en los tejidos periféricos
Linfocitos B	Media	No suelen encontrarse en los tejidos inflamados	Baja Linfocitos B no estimulados Alta Linfocitos B activados	Activan a los linfocitos Thf (T foliculares) en los órganos linfáticos secundarios

Endocitosis mediada por receptores en células dendríticas



Células Dendríticas Inmaduras vs Maduras



Características principales del MHC

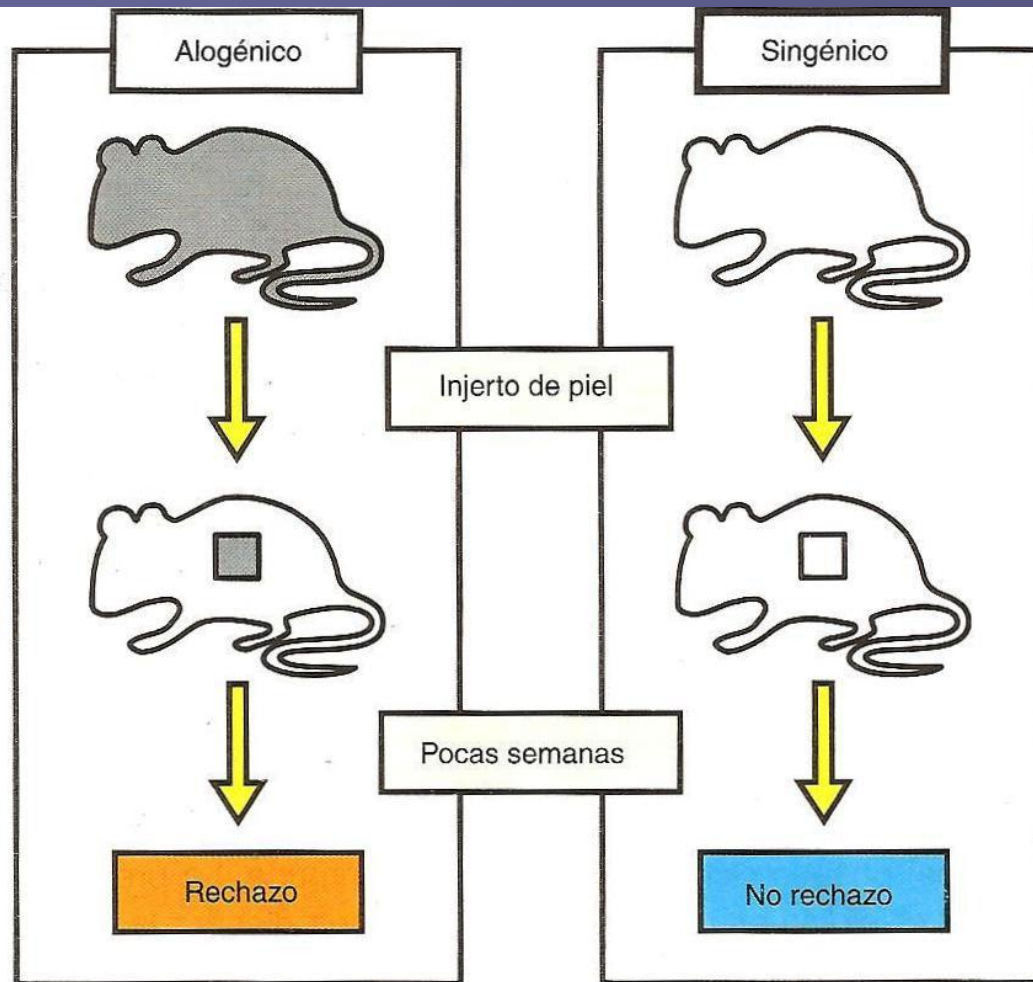


Fig. 4-1. El injerto de piel entre cepas de ratones es aceptado o rechazado, según el CMH de los animales. Si se realiza un injerto de piel entre ratones de dos cepas diferentes (representadas en gris y en blanco en la figura), al cabo de un par de semanas se produce el rechazo de la piel (necrosis y desprendimiento del tejido) debido a que difieren en su CMH. Este tipo de injerto o trasplante se denomina alógeno. En cambio, si se realiza un injerto de piel entre ratones de la misma cepa (que comparten su CMH), el injerto es aceptado en forma indefinida. Este tipo de trasplante se denomina singénico.

Características principales del MHC

- **Poligénico:** presencia de varios genes diferentes de las moléculas MHC I y MHCII
- **Polimórfico:** secuencia de un mismo gene difiere entre los individuos de una especie
- **Codominante:** como los organismos diploides se expresan los dos alelos, materno y paterno de cada gen del MHC

Características principales del MHC

- **Poligénico**

- **Polimórfico**

- **Codominante**

Organización de los genes del MHC humano HLA

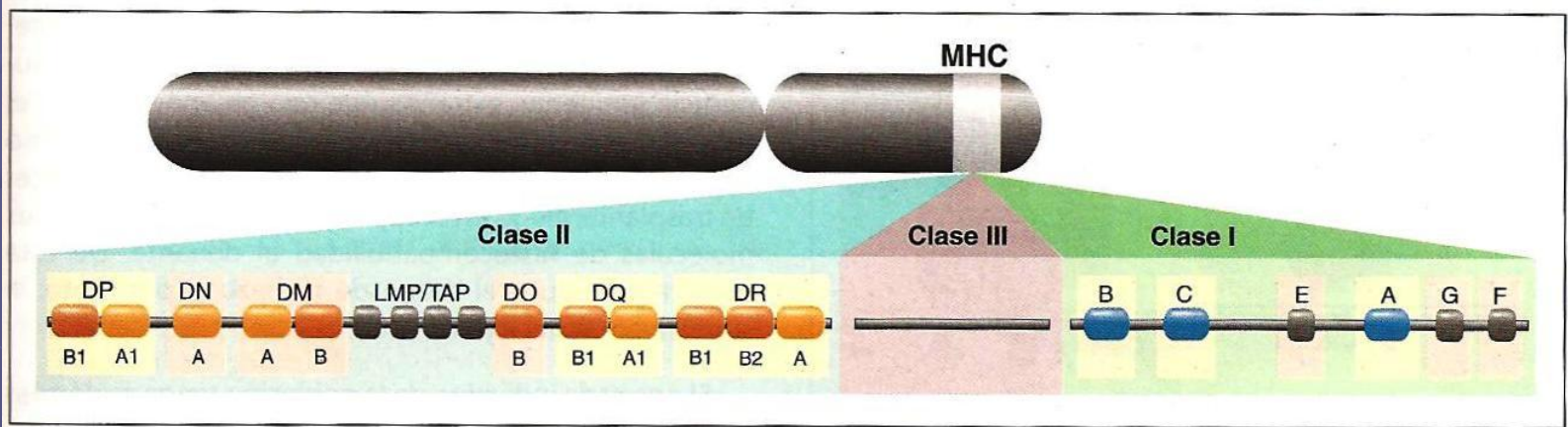
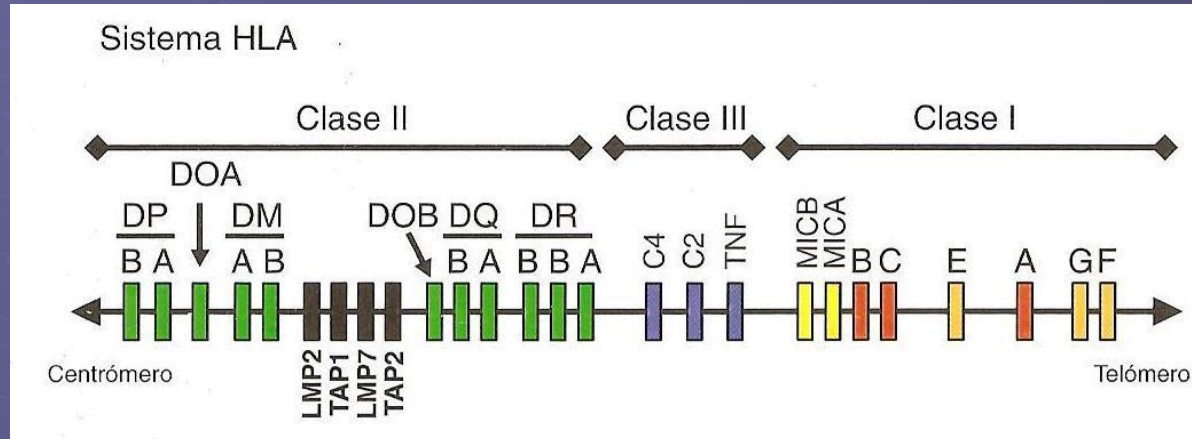


Fig. 8.4. Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad humano (sistema HLA). No todos los cromosomas contienen dos genes para la cadena β de las moléculas HLA-DR. Algunos cromosomas portan un segundo gen que codifica para otra cadena β dando lugar a genes distintos denominados DRB3, DRB4 y DRB5 (y no alelos de un mismo gen). La cadena β de las moléculas de la clase I es monomórfica y se codifica en otro cromosoma ($\beta 2$ microglobulina).

Características principales del MHC

● Poligénico

● Polimórfico

● Codominante

Tabla 8.1. Moléculas de histocompatibilidad en humanos (HLA). Este es un listado parcial del polimorfismo posible, ya que sólo recoge las moléculas para las que existen reactivos (normalmente anticuerpos) que las identifican. El polimorfismo posible, atendiendo a la secuencia genética, es mucho mayor. Algunas moléculas antes se agrupaban bajo un mismo nombre (Ej: DQ5 y 6 bajo DQ1).

HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1	B7	B55	Cw1	DR1	DQ2	DP1
A2	B703	B56	Cw2	DR103	DQ4	DP2
A203	B8	B57	Cw4	DR4	DQ5	DP3
A210	B13	B59	Cw5	DR7	DQ6	DP4
A3	B18	B60	Cw6	DR8	DQ7	DP5
A11	B27	B61	Cw7	DR9	DQ8	DP6
A23	B35	B62	Cw8	DR10	DQ9	
A24	B37	B63	Cw9	DR11		
A2403	B38	B64	Cw10	DR12		
A25	B39	B65	Cw12	DR13		
A26	B41	B67	Cw14	DR14		
A29	B42	B71	Cw15	DR15		
A30	B44	B72		DR16		
A31	B45	B73		DR17		
A32	B46	B75		DR18		
A33	B47	B76		DR51		
A34	B48	B77		DR52		
A36	B49	B78		DR53		
A43	B50					
A66	B51					
A68	B52					
A69	B53					
A74	B54					

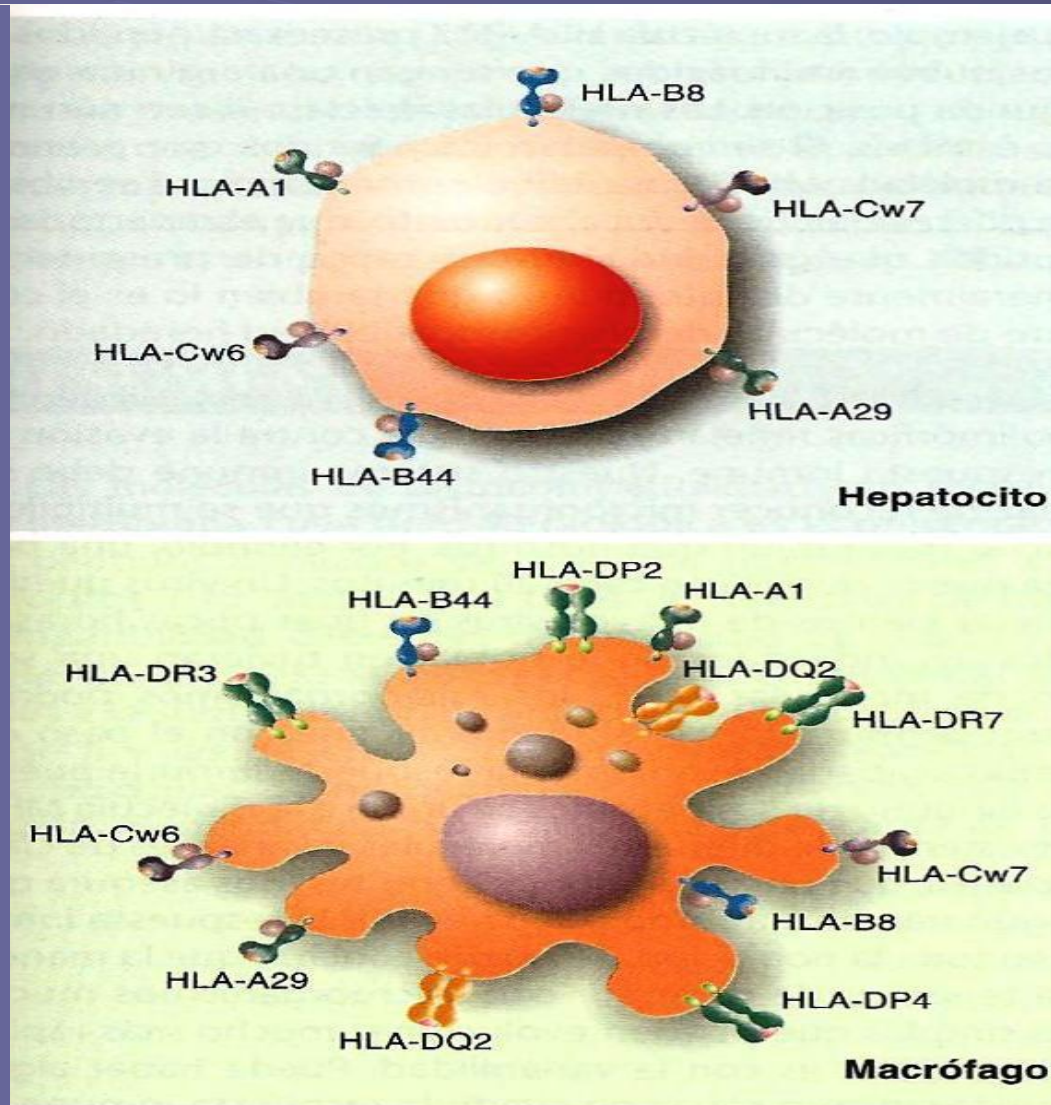
Características principales del MHC

- **Poligénico**

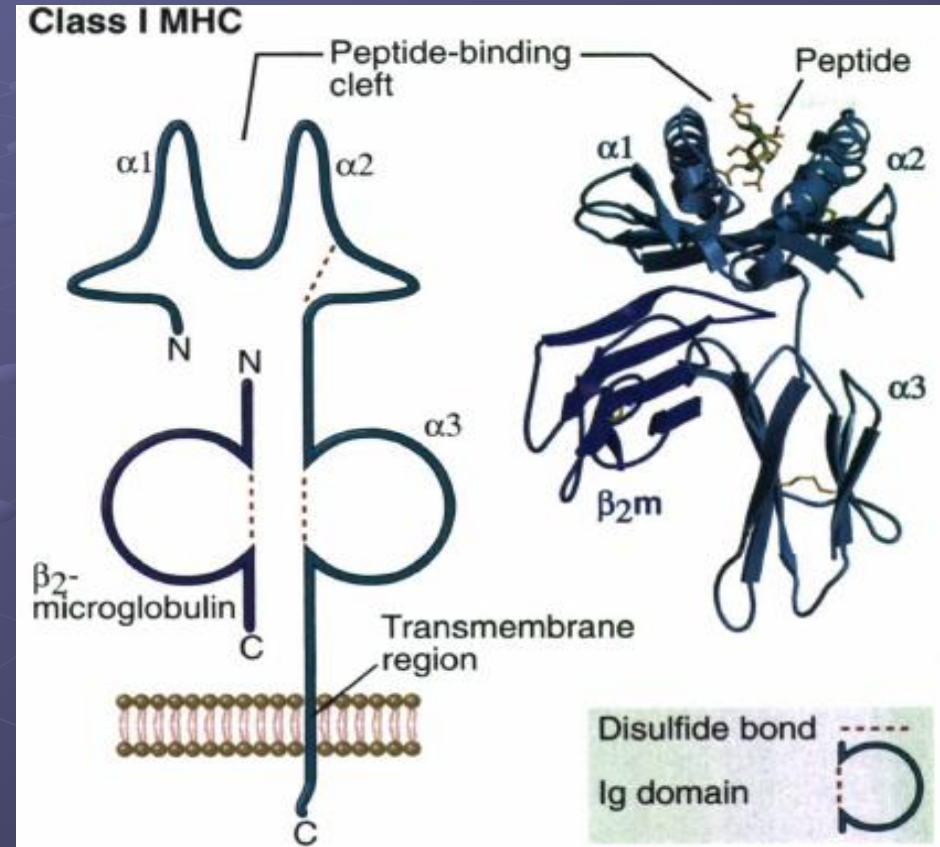
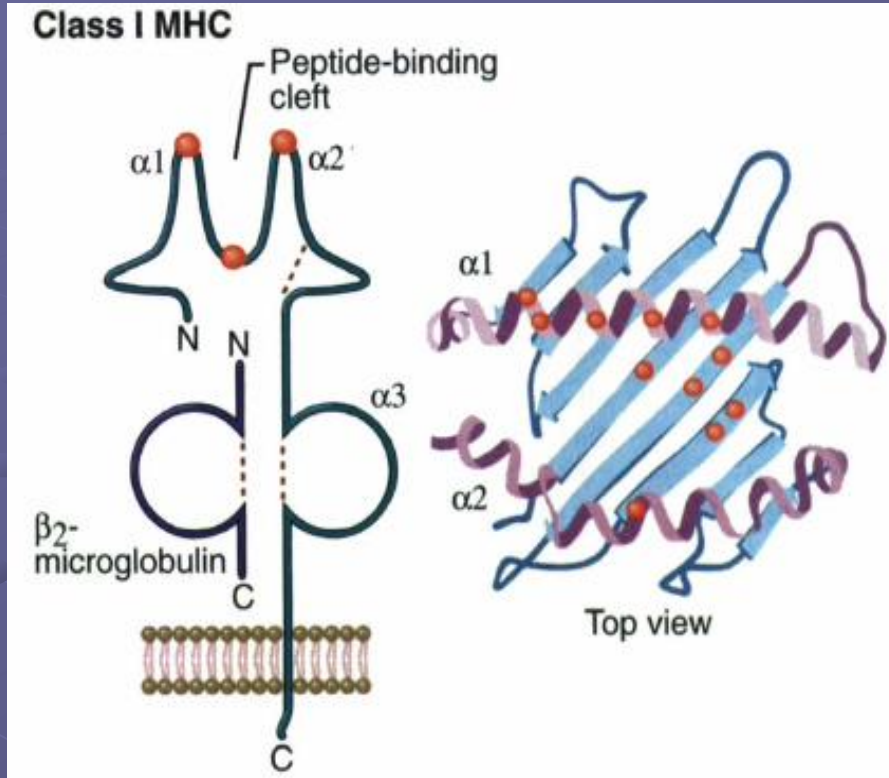
- **Polimórfico**

- **Codominante**

Moléculas de histocompatibilidad de Clase I y II en una célula somática y en una presentadora de antígeno.



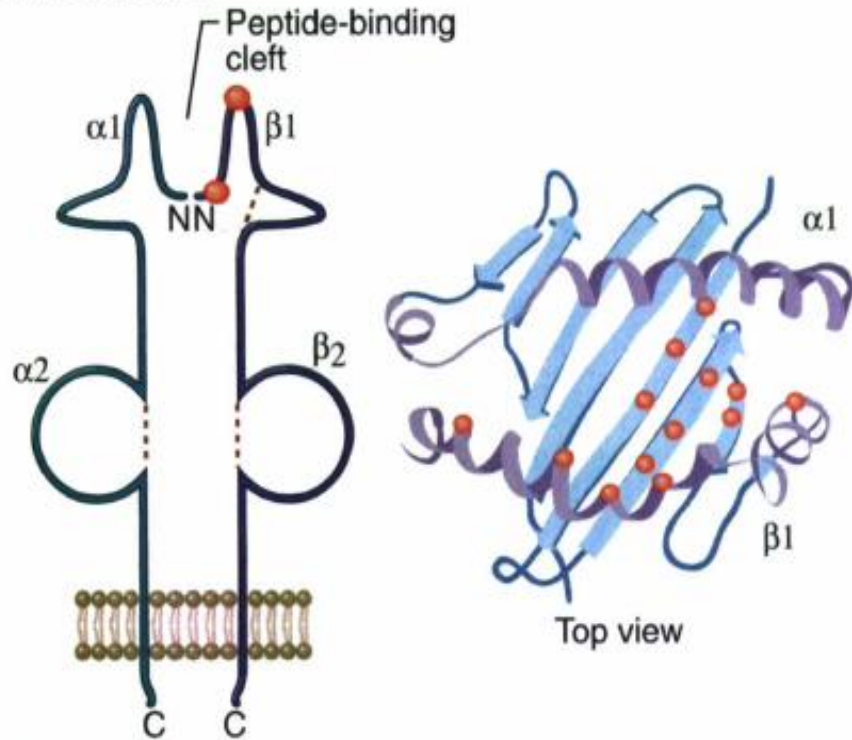
Estructura de las moléculas de clase I del CMH.



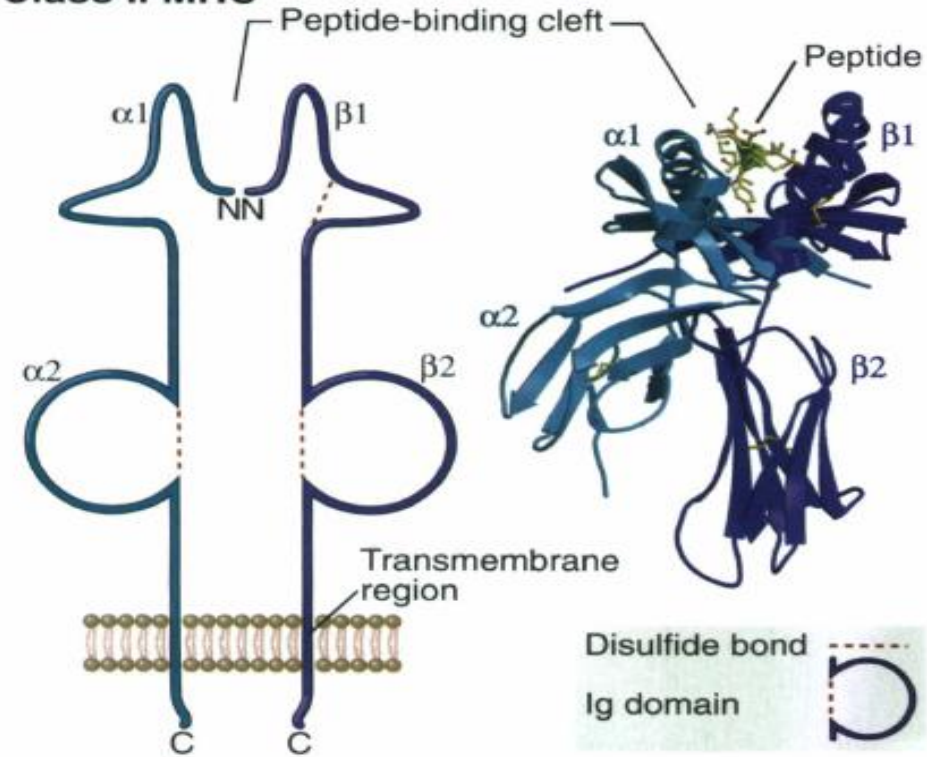
- HLA-A, HLA-B y HLA-C
- Las expresan todas las moléculas nucleadas del organismo
- Presentan péptidos a los LT CD8
- Clase de péptidos: propios de la degradación de proteínas citoplasmáticas o de infecciones intracelulares citoplasmáticas

Estructura de las moléculas de clase II del CMH.

Class II MHC

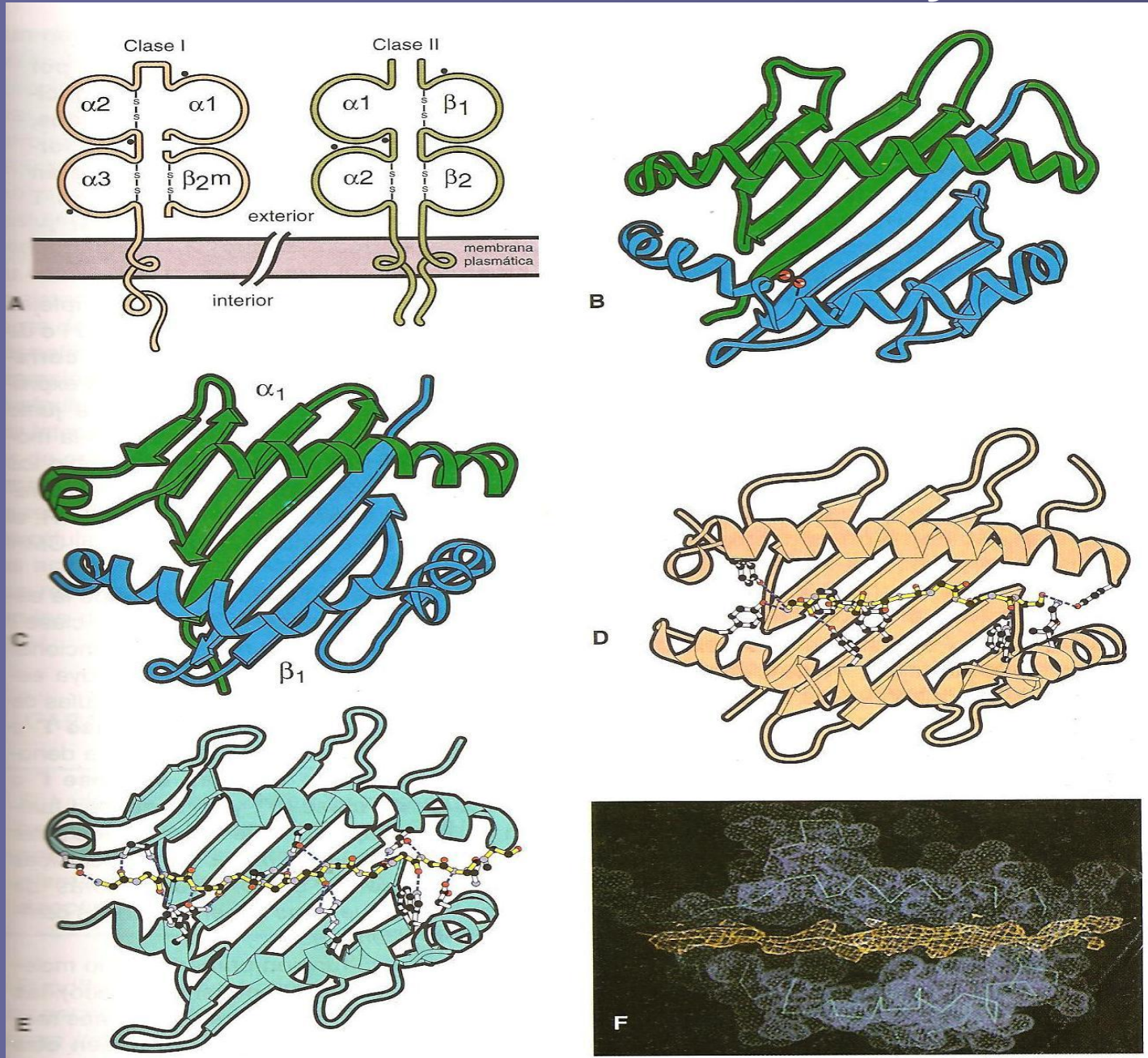


Class II MHC

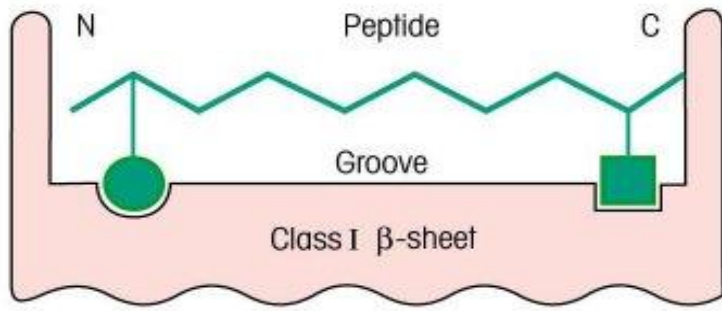


- HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR
- Se expresan constitutivamente en CPA, epitelio tímico
- Presentan péptidos a los LT CD4
- Clase de péptidos: propios de la degradación de proteínas extracelulares o de proteínas de organismos endocitados

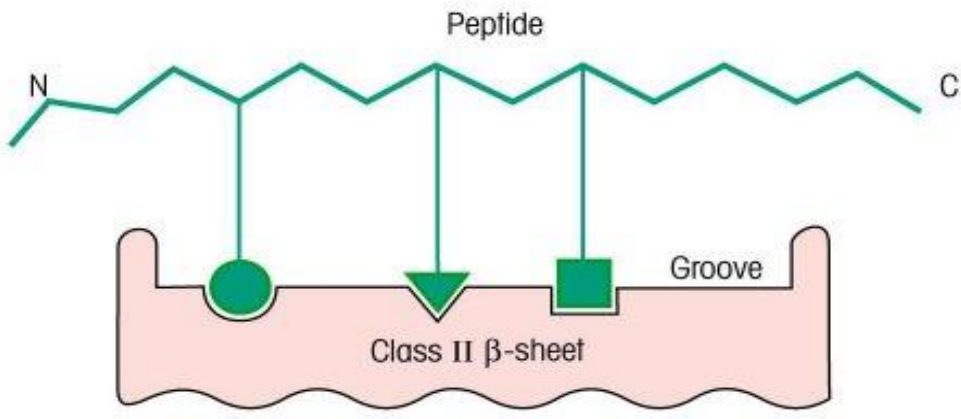
Estructura de las moléculas de clase I y II del CMH.



a Peptide binding to Class I anchor pockets

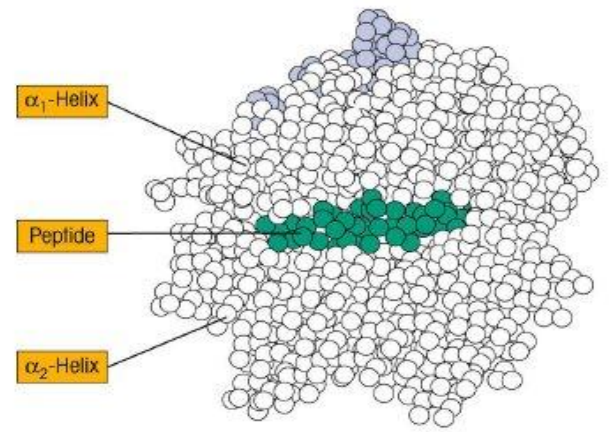


b Peptide binding to Class II anchor pockets

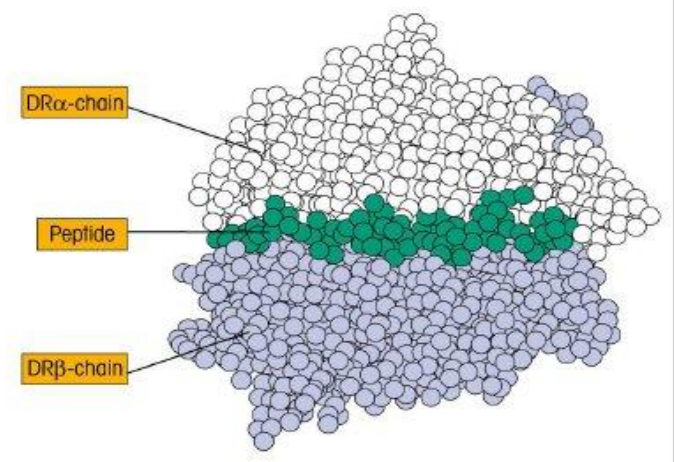


Delves *et al.* *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

a MHC Class I - bound peptide

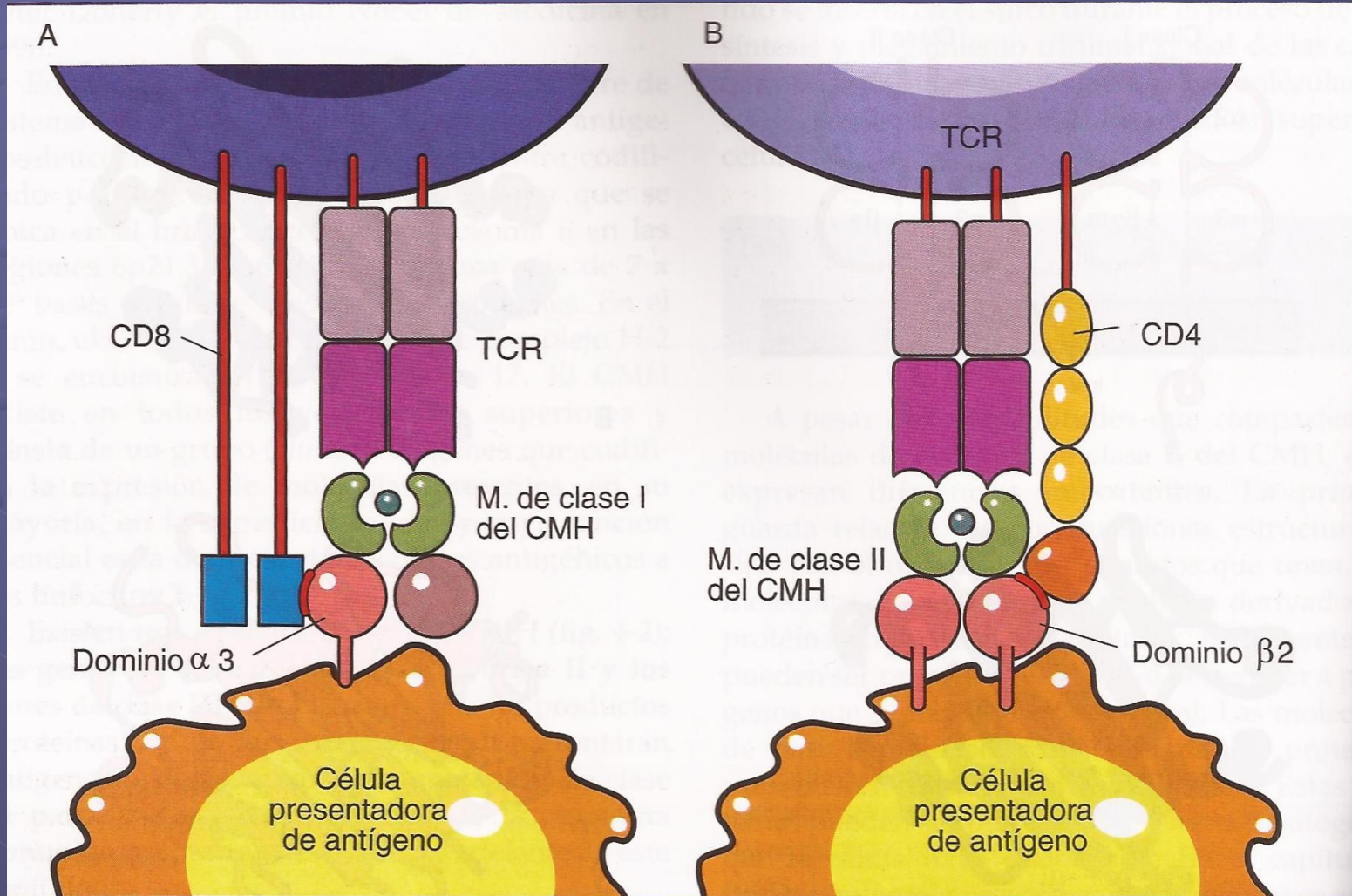


b MHC Class II - bound peptide

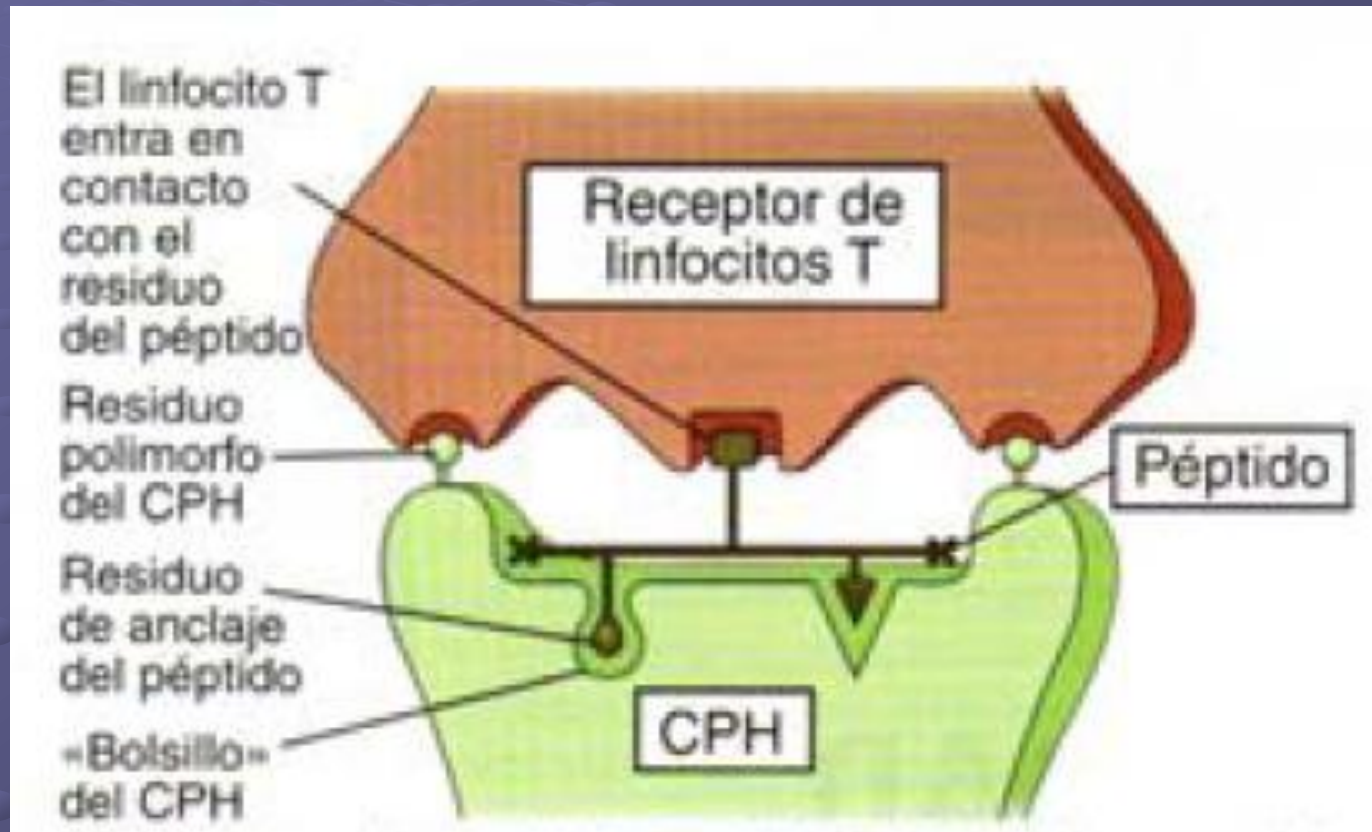


Delves *et al.* *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.
© 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

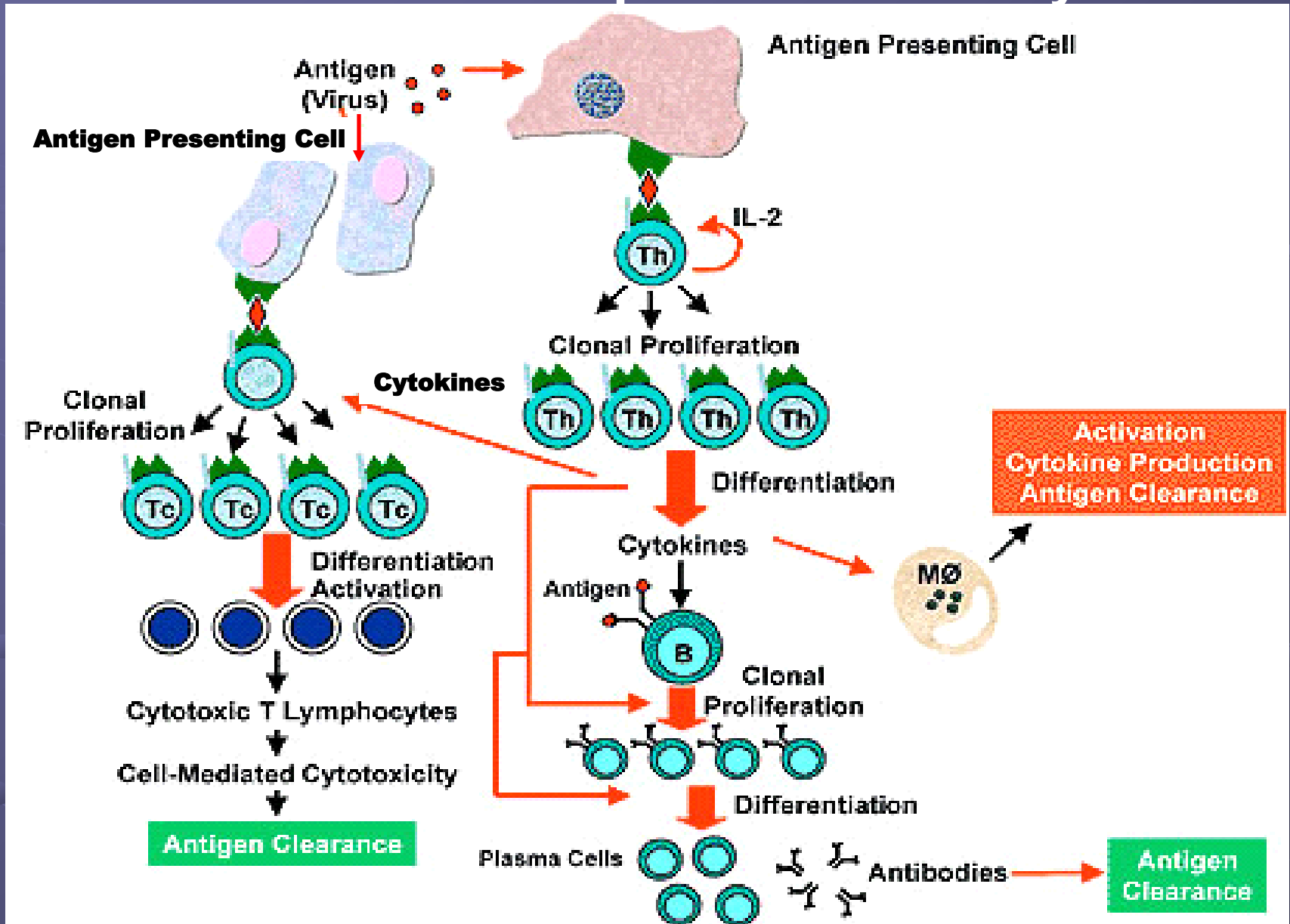
Esquema del reconocimiento del péptido antigénico, por parte del linfocitos T colaboradores CD4 y T citotóxicos CD8



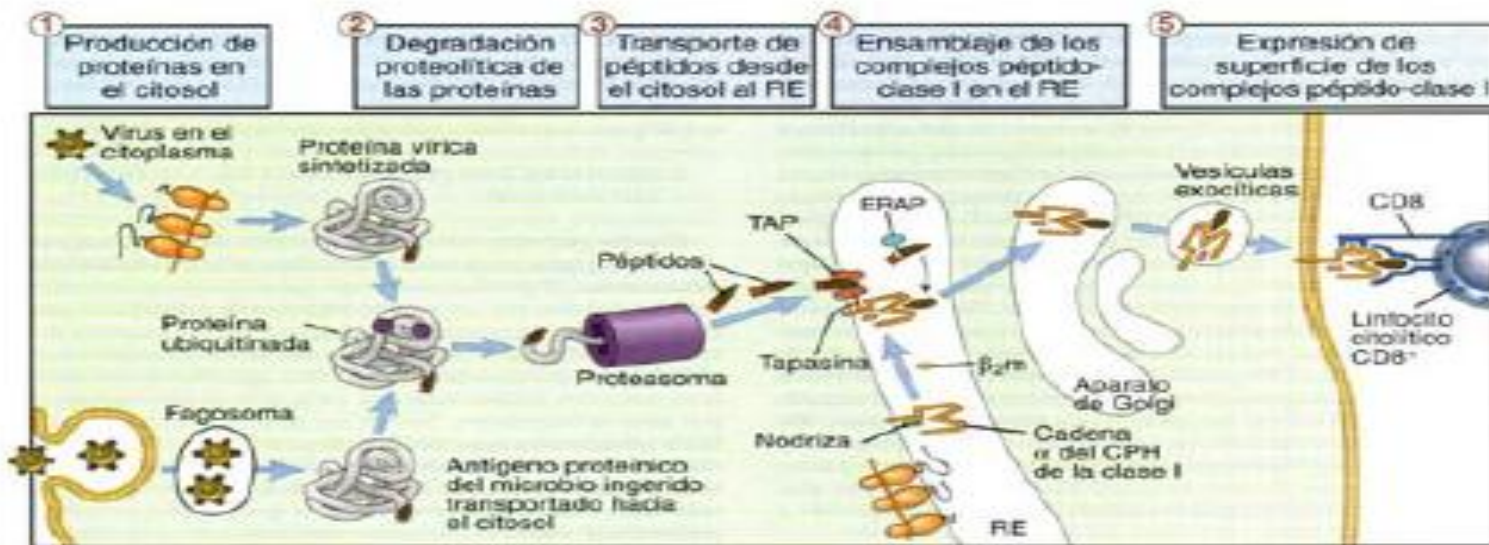
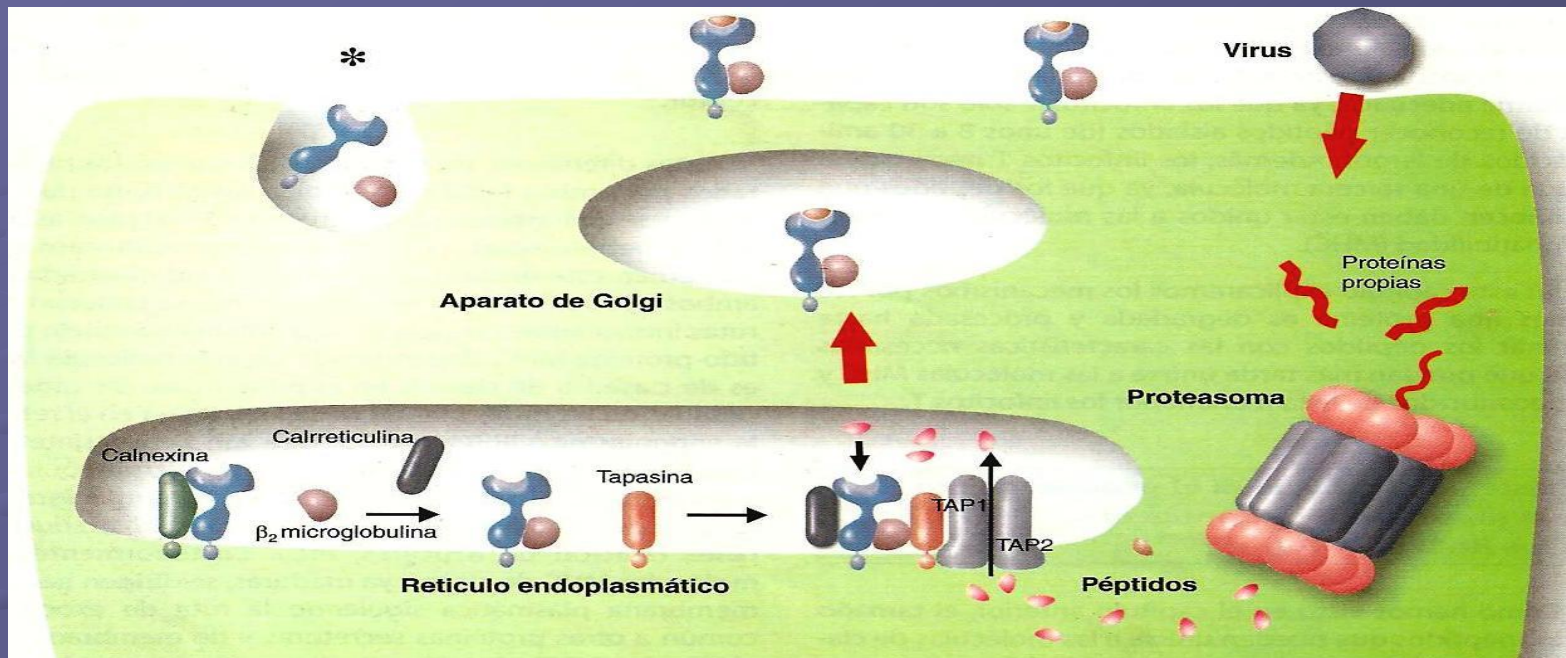
Esquema del reconocimiento del péptido antigénico, por parte del linfocitos T colaboradores, en el contexto del CMH y moléculas co-estimuladoras. Restricción por MHC



Participación de los LTh en la RI adaptativa como moduladores de la respuesta humoral y celular



Ruta de presentación por medio del CMH clase I presente en todas las células nucleadas del organismo



Organización de los genes del MHC humano HLA

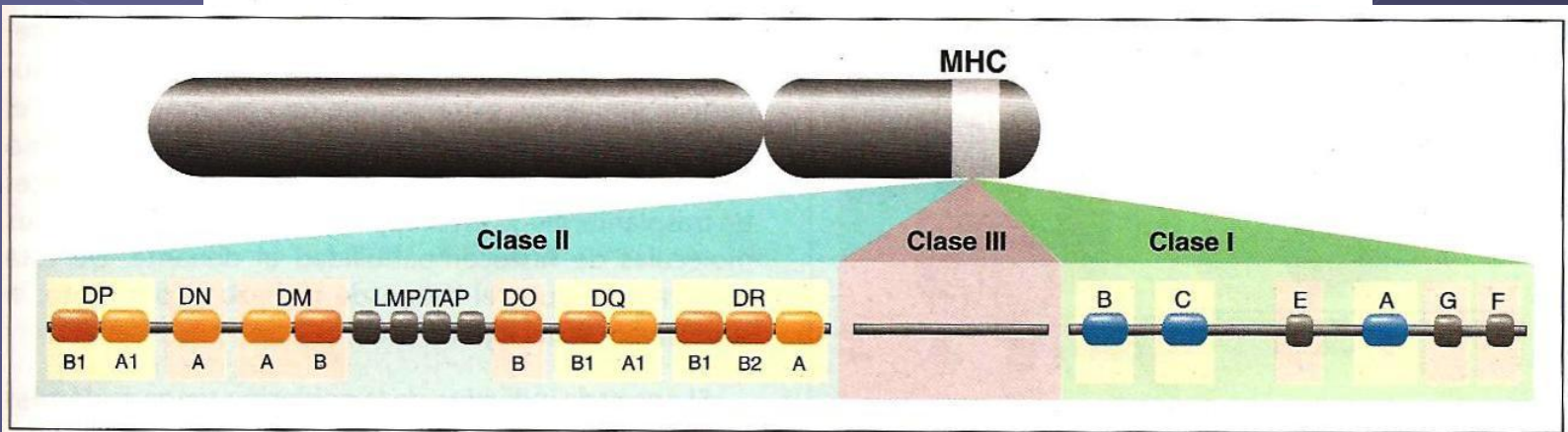
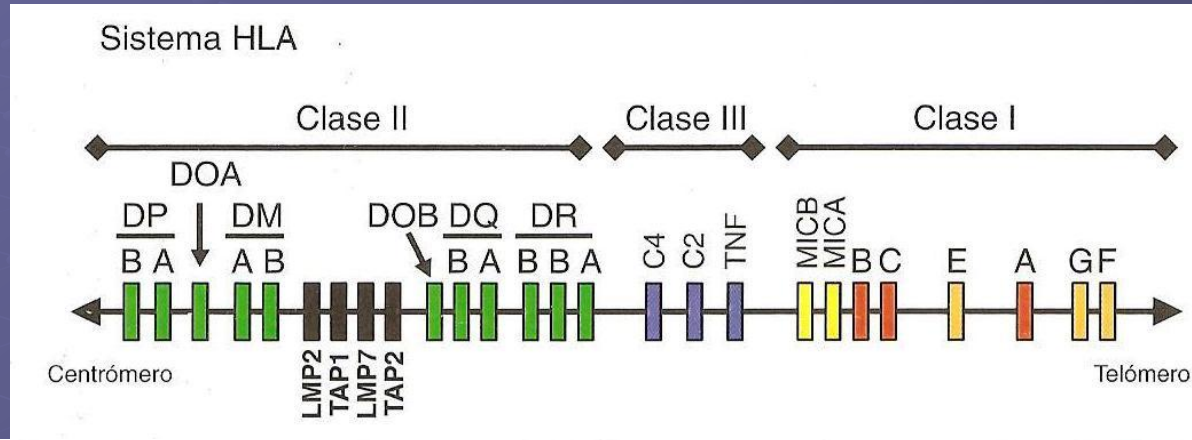
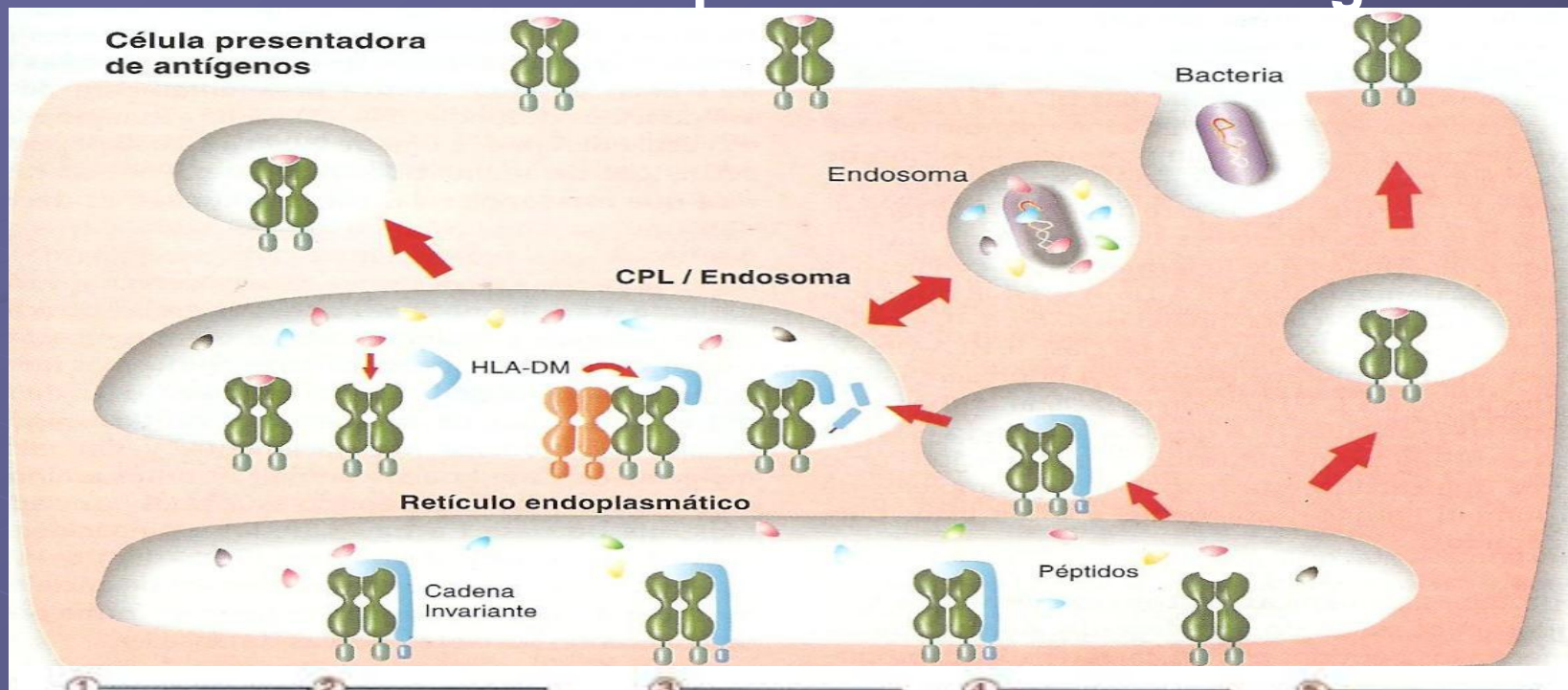
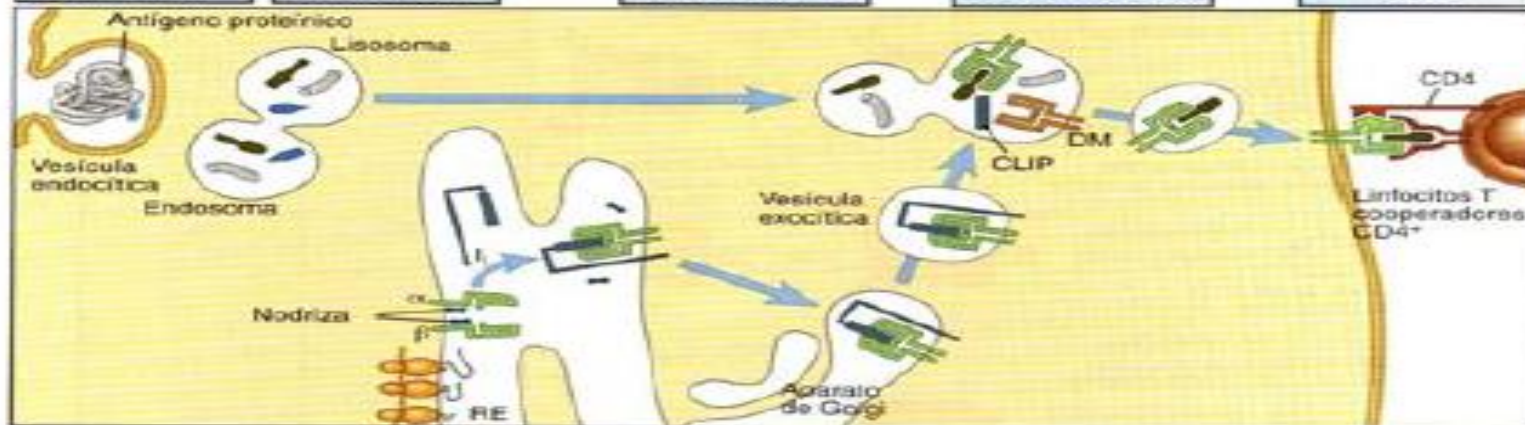


Fig. 8.4. Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad humano (sistema HLA). No todos los cromosomas contienen dos genes para la cadena β de las moléculas HLA-DR. Algunos cromosomas portan un segundo gen que codifica para otra cadena β dando lugar a genes distintos denominados DRB3, DRB4 y DRB5 (y no alelos de un mismo gen). La cadena β de las moléculas de la clase I es monomórfica y se codifica en otro cromosoma ($\beta 2$ microglobulina).

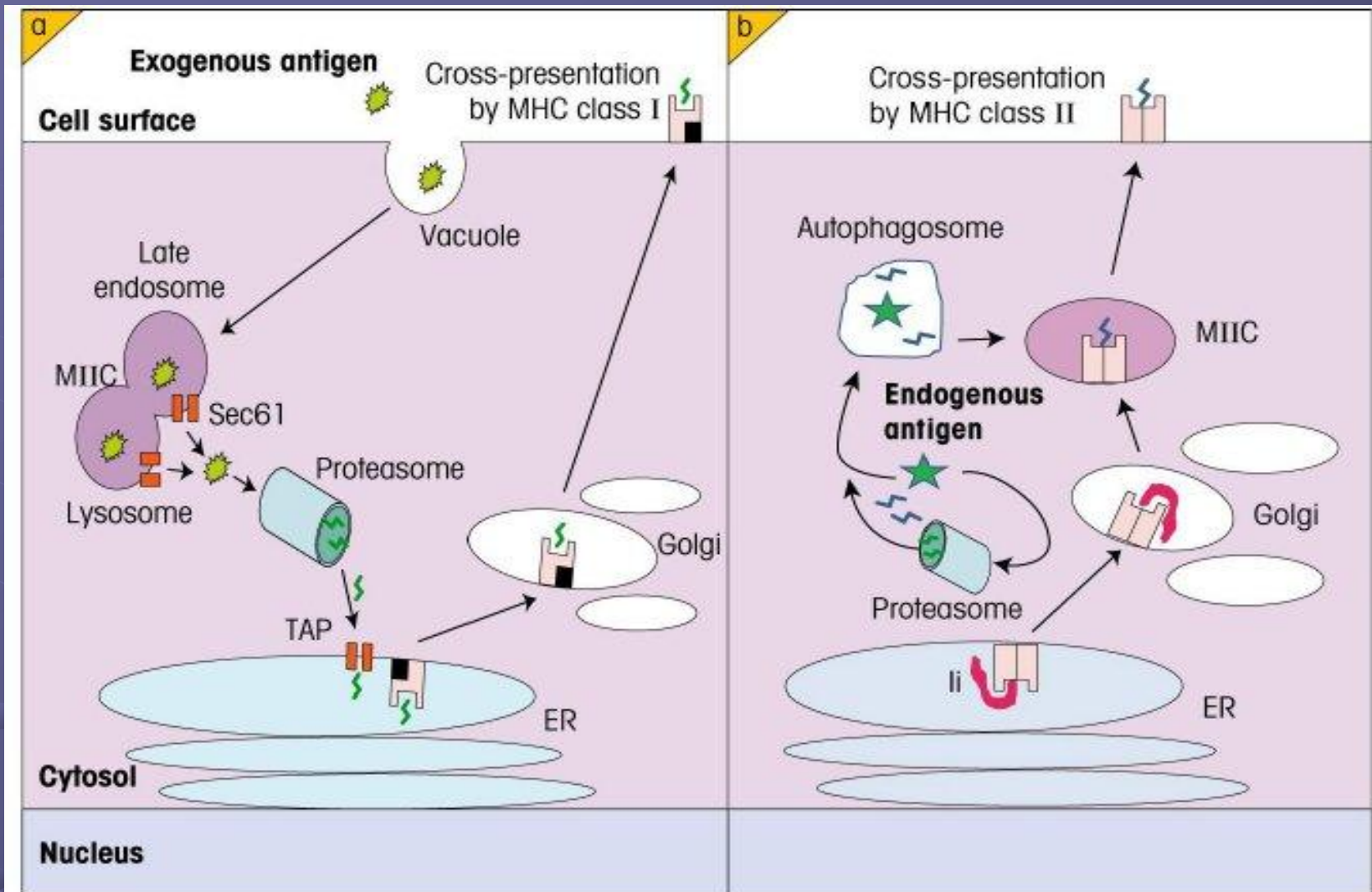
Ruta de presentación por medio del CMH clase II presente sólo en las células presentadoras de antígenos



- 1 Captación de proteínas extracelulares en compartimientos vesiculares de las CPA
- 2 Procesamiento de proteínas interiorizadas en vesículas endosómicas/lisosómicas
- 3 Biosíntesis y transporte de las moléculas del CMH de la clase II hacia los endosomas
- 4 Asociación de los péptidos procesados a moléculas del CMH de la clase II en las vesículas
- 5 Expresión de los complejos péptido-CMH en la superficie celular

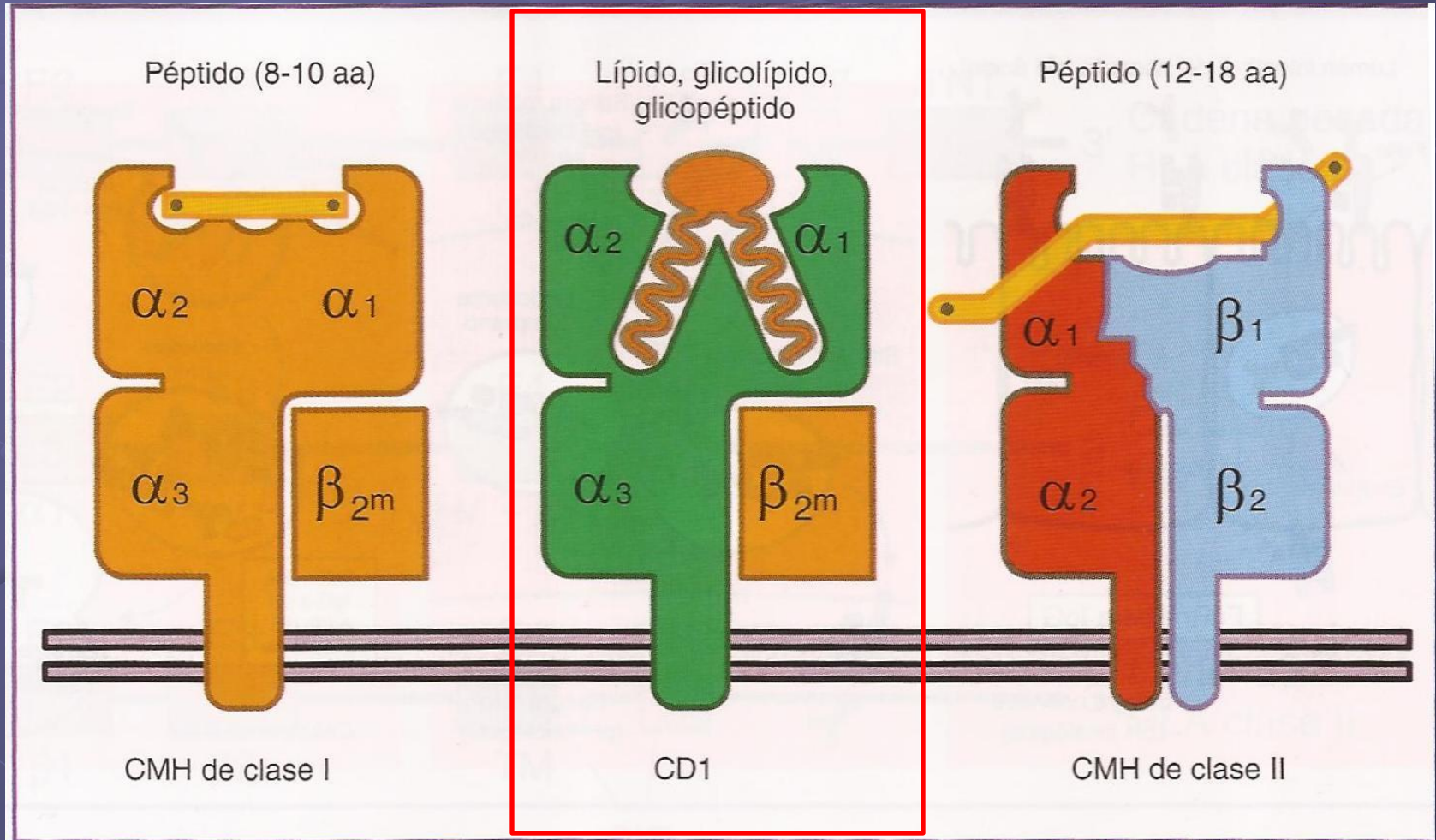


Rutas de presentación cruzada de antígenos por medio de MHC de clase I y II



¿Que moléculas pueden actuar como antígenos?

Proteínas, **glúcidos**, lípidos, ADN



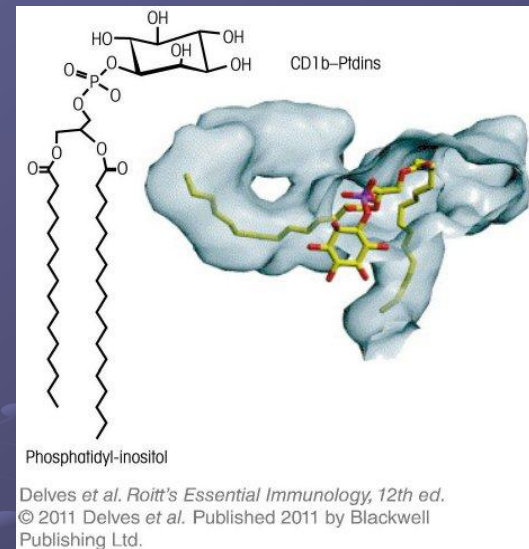
Células NKT

Representan un pequeño grupo de células T que poseen las siguientes características:

- No están restringidas por el CMH
- No reconocen los péptidos presentados por las CPA
- Expresan TCR $\alpha\beta$
- Están restringidas por CD1
- Reconocen lípidos y glicolípidos

Moléculas CD1

- Son moléculas tipo MHC clase I
- Poseen una cadena α pesada y una β 2microglobulina
- La cadena pesada posee residuos hidrofóbicos que le permiten presentar lípidos
- Se expresan en CD, monocitos, timocitos
- Los lípidos provienen tanto de microbios endocitados como de lípidos propios.



BIBLIOGRAFÍA

- -Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana.
Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 5° o 6° Edición
- -Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular.
Elsevier España SA. Madrid, España. 6° Edición