

SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Dr. José Angel Cova

IDIC-ULA

e-mail: jacova@ula.ve

<http://medic.ula.ve/idic/>

<http://webdelprofesor.ula.ve/medicina>

Roitt. Inmunología Fundamentos.

Regueiro González. Inmunología.

Rabinovich. Inmunopatología molecular

Rojas. Inmunología de Rojas

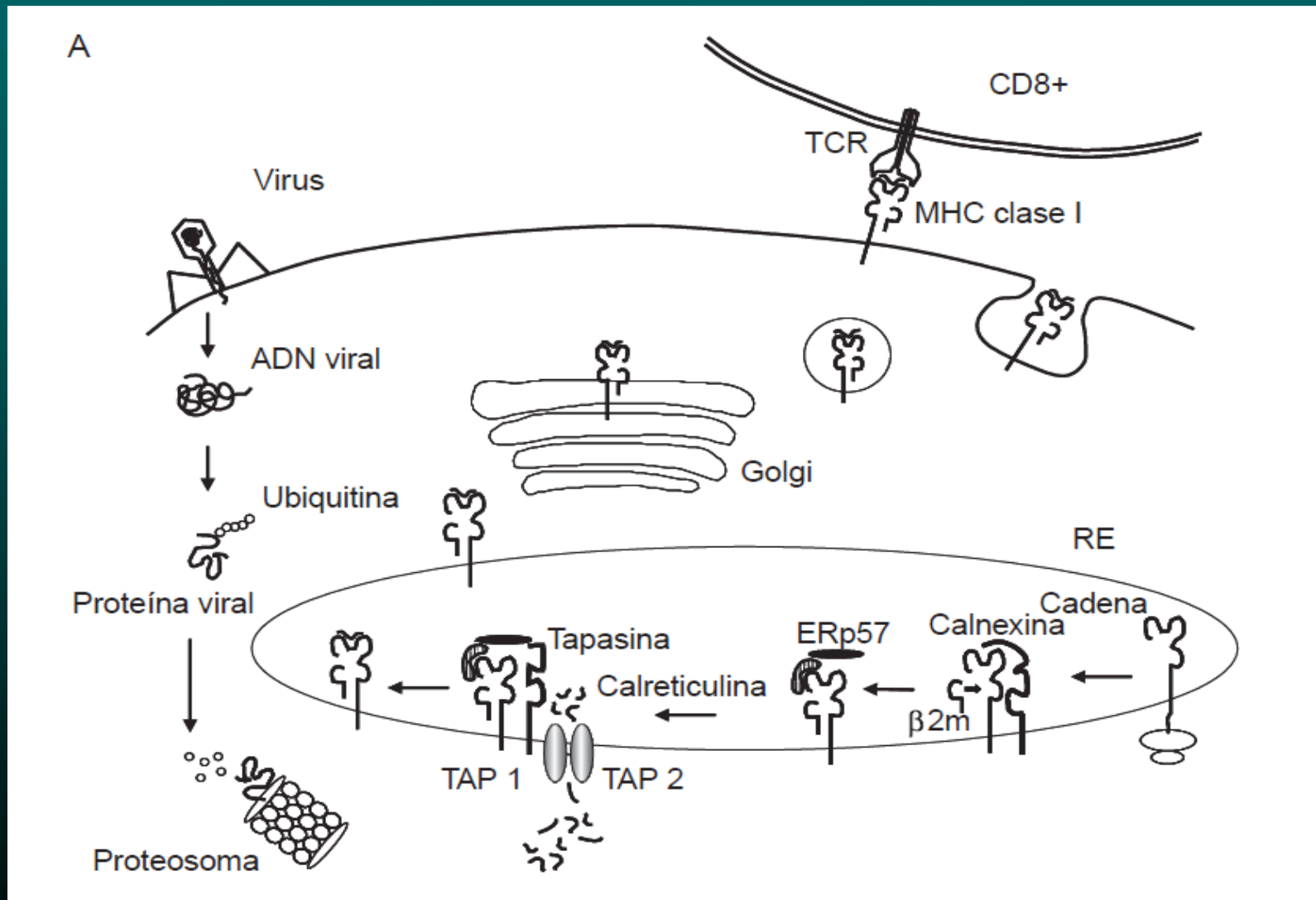
COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Trasplante
entre individuos



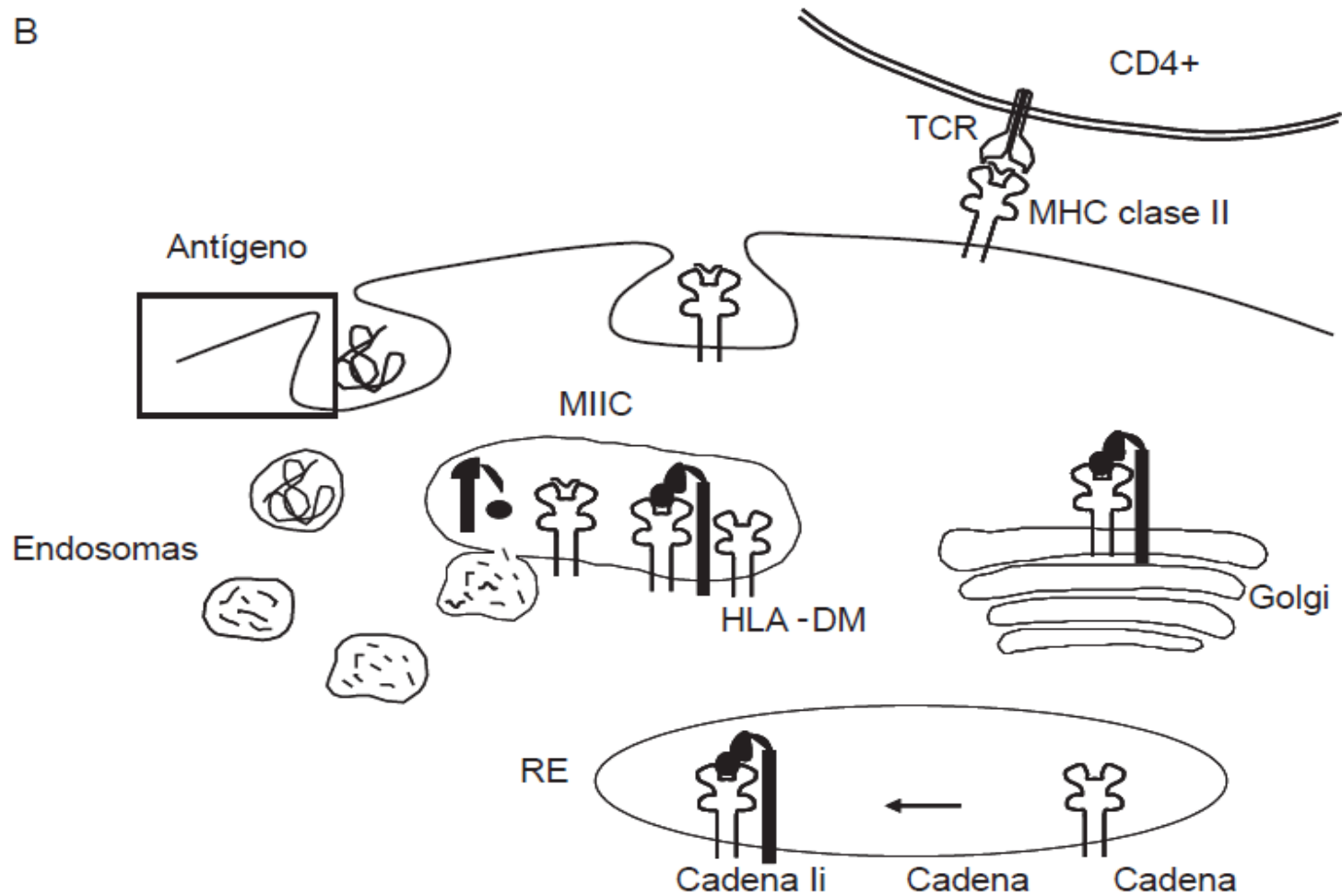
		Receptor		
		B/B	K/K	B/K
Donante	B/B	Si	NO	NO
	K/K	NO	Si	NO
	B/K	Si	Si	Si

MHC: Respuesta frente a patógenos intracelulares

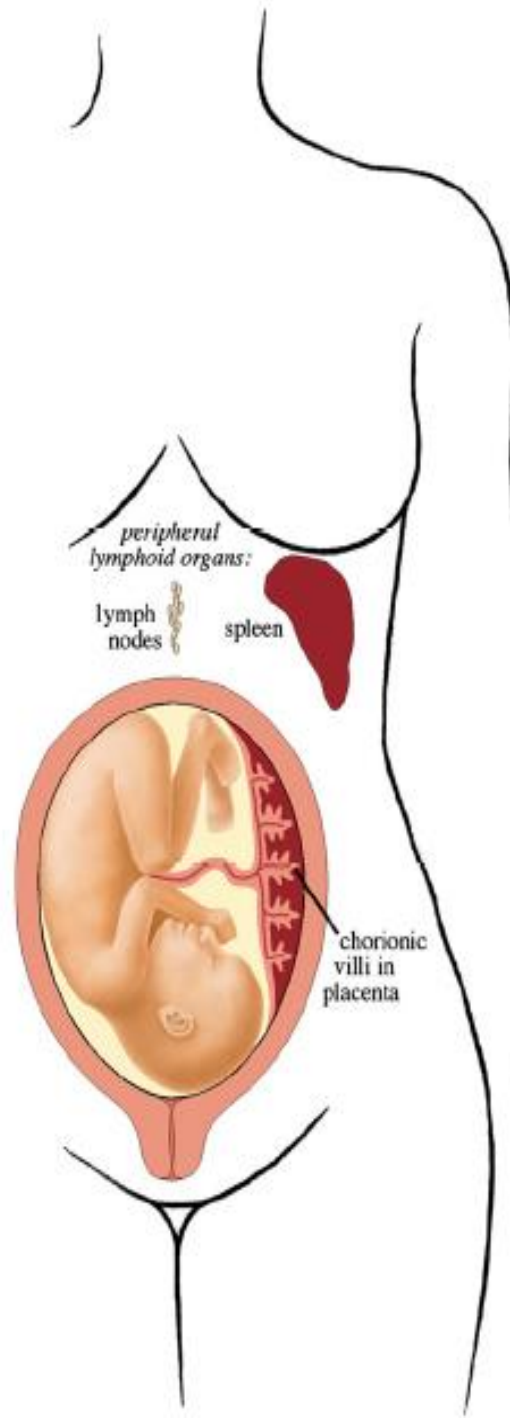


MHC: Respuesta frente a patógenos extracelulares

B



Tolerancia en el transplante



Durante el embarazo la mujer puede recibir un injerto de piel del padre, pero semanas después del parto, ese mismo injerto es rechazado

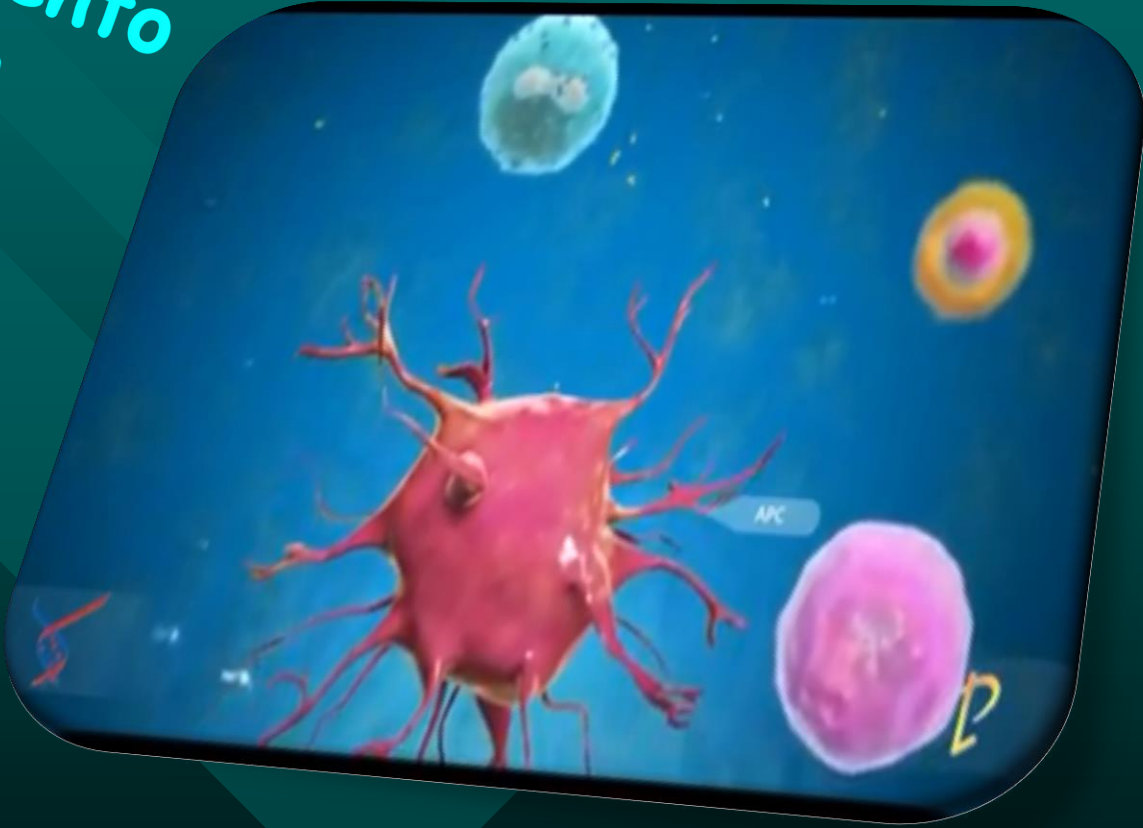
SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Conjunto de proteínas especializadas en la presentación antigénica y que son codificadas por genes presentes en un locus denominado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).

Reconocimiento intercelular

Transplante

Discriminación de lo propio y no propio



Presentación de péptidos a los linfocitos T

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

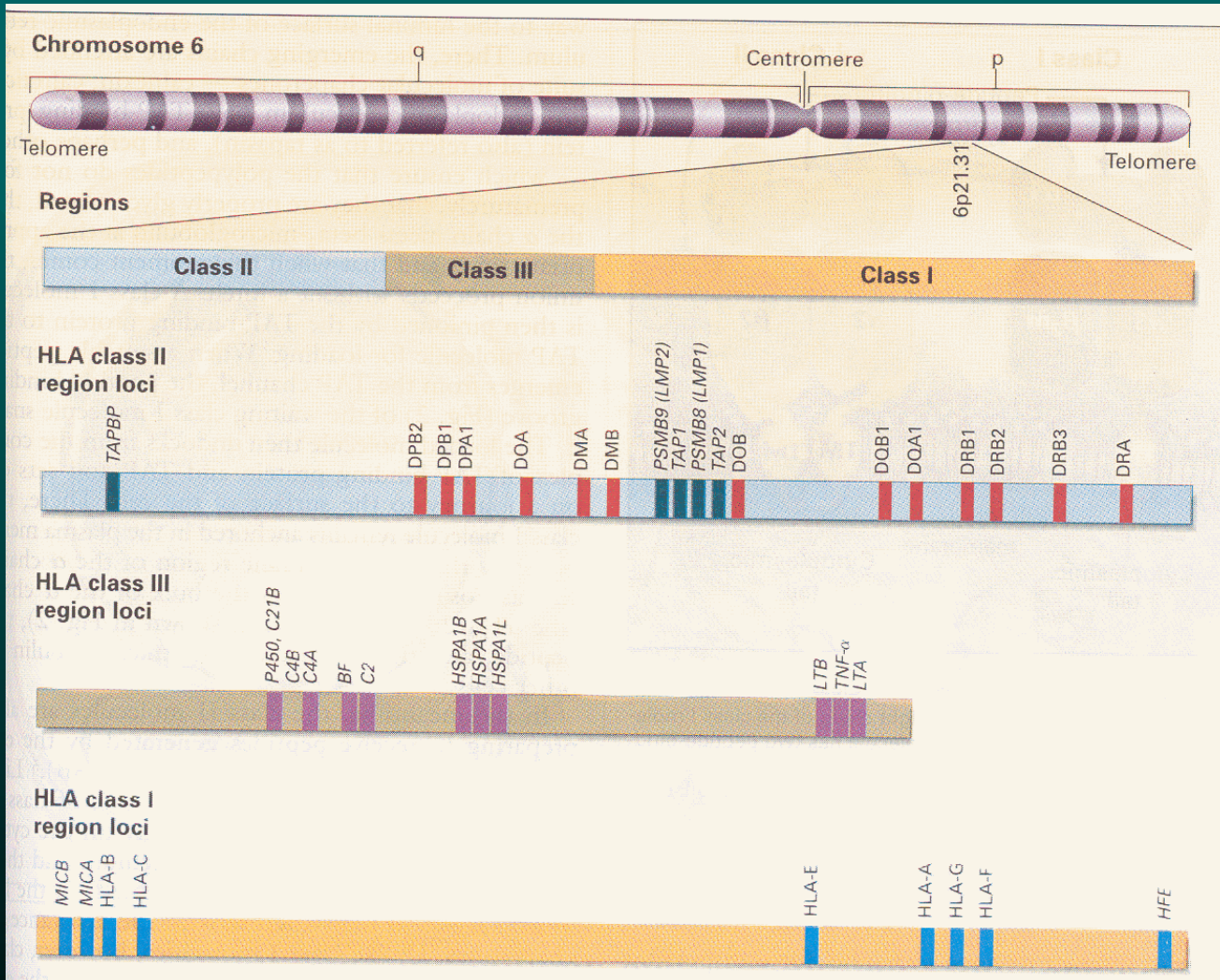
- Región de múltiples locus ubicados en el cromosoma 6 en el humano.
- Organizados en tres regiones en el cromosoma respectivo para codificar:

MHC clase I.

MHC clase II.

MHC clase III.

MHC-clásicas: Genes



Klein J et al. The HLA system (first of two parts). NEJM. 2.000; 343:702-709.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD: Nomenclatura

C	COMPLEJO HLA							T
MHC	II			III		I		
REGION	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
PRODUCTO	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

Cromosoma 6 (4000 Kb)

No incluye MHC no clásicas: HLA-E, F, G, H, DM, DO

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

MHC-I:

HLA-A, HLA-B, HLA-C

Clásicas

HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H
MICA, MICB, MIC a MICG
CD1 (a, b, c, d, e)

No
Clásicas

MHC-II:

HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

Clásicas

Ib: HLA-DM, HLA-DO

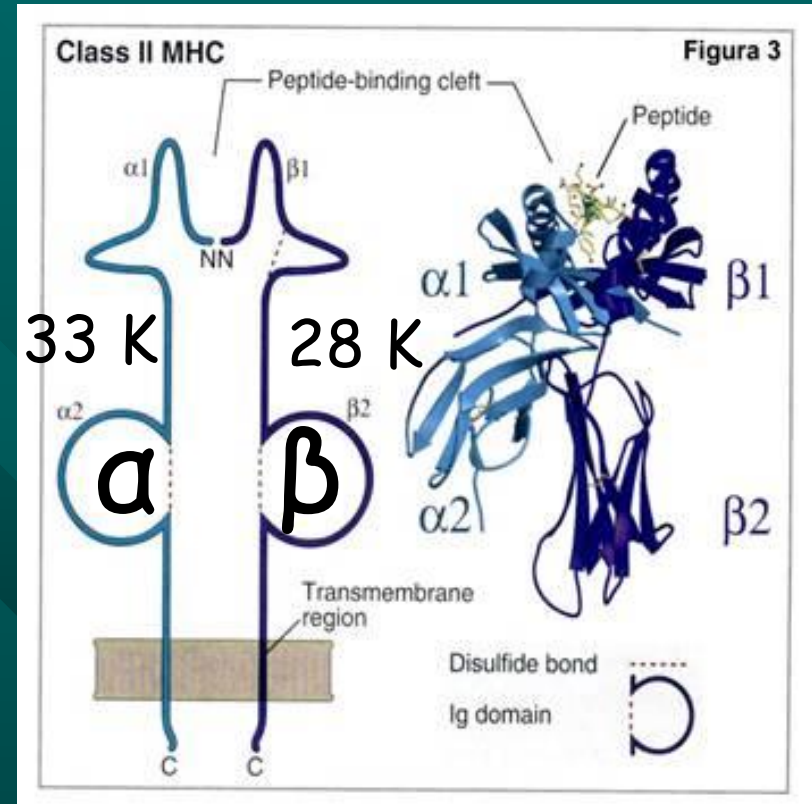
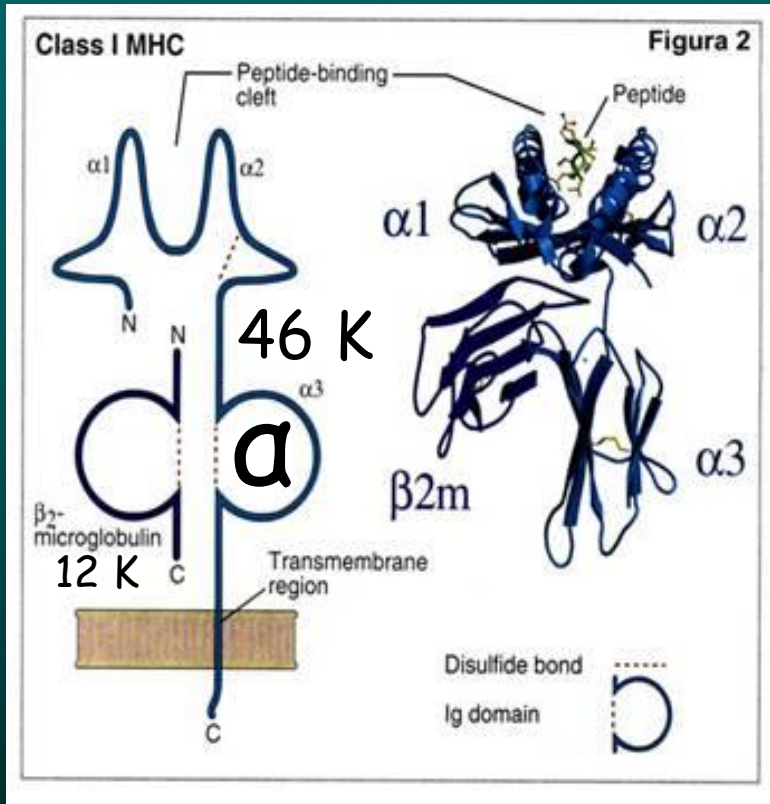
No
Clásicas

Mora S., Corado JA. Inmunología Actual. Primera Edición. 2003. pp 87.

Kumánovics A et al. Annu Rev Immunol. 2003;21:629-657.

Hughes AL et al. Immunol Today. 1999;20:22-26.

MHC-clásicas : Estructura



2 subunidades (α - $\beta 2m$)
Cadena α con 3 unidades
($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$)

2 monómeros (α - β)
Dominios $\alpha 1$ - $\beta 1$ distal
Dominios $\alpha 2$ - $\beta 2$ proximal

MHC-clásicas: Unión a péptido

MHC-I:

Polimorfismo alélico.
Requiere de a.a de anclaje presentes en el péptido.

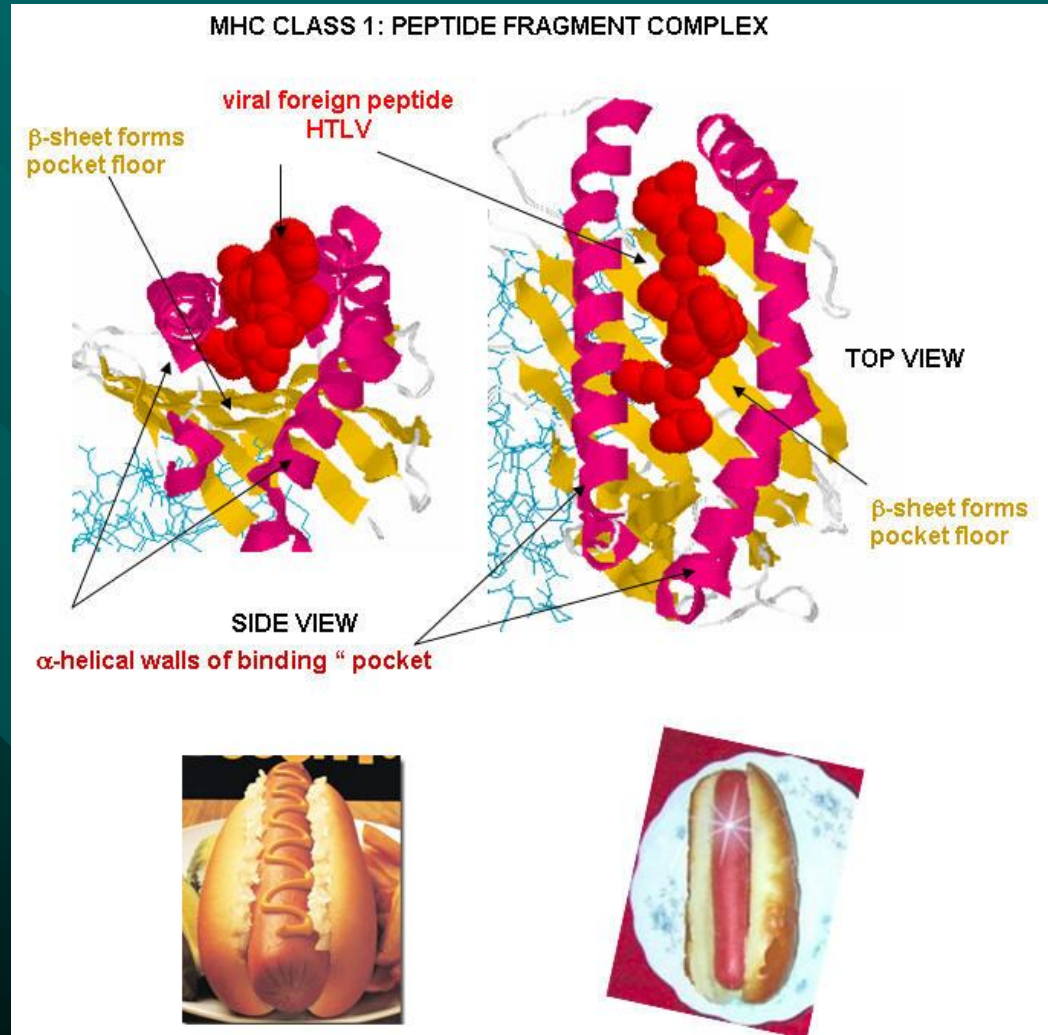
Une péptidos de 8-10 residuos (↑ Afinidad nonameros).

MHC-II:

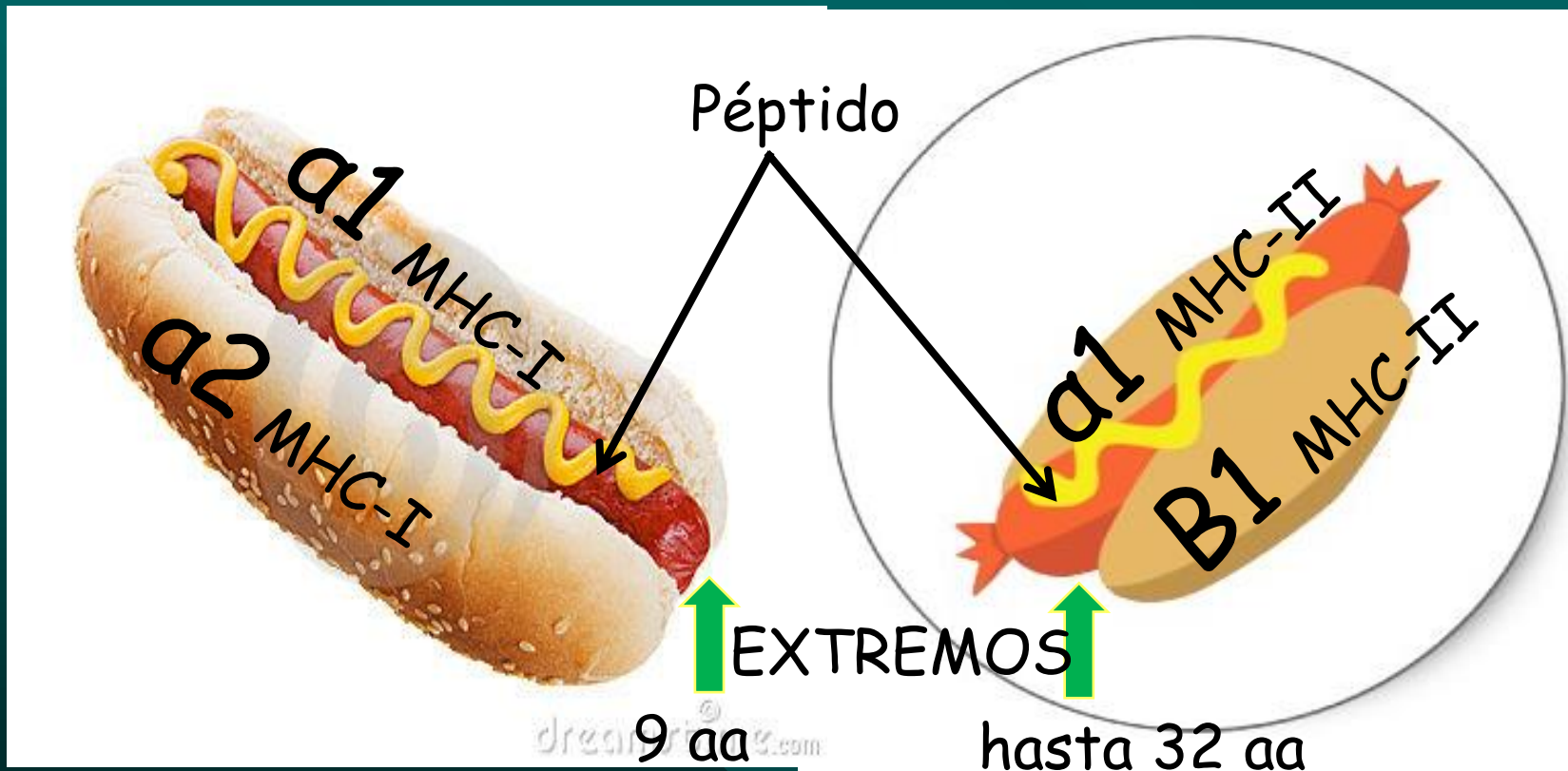
No requiere de anclajes

Une péptidos de 12-20 a.a.

Variabilidad central



MHC: unión a péptidos



MHC-I:

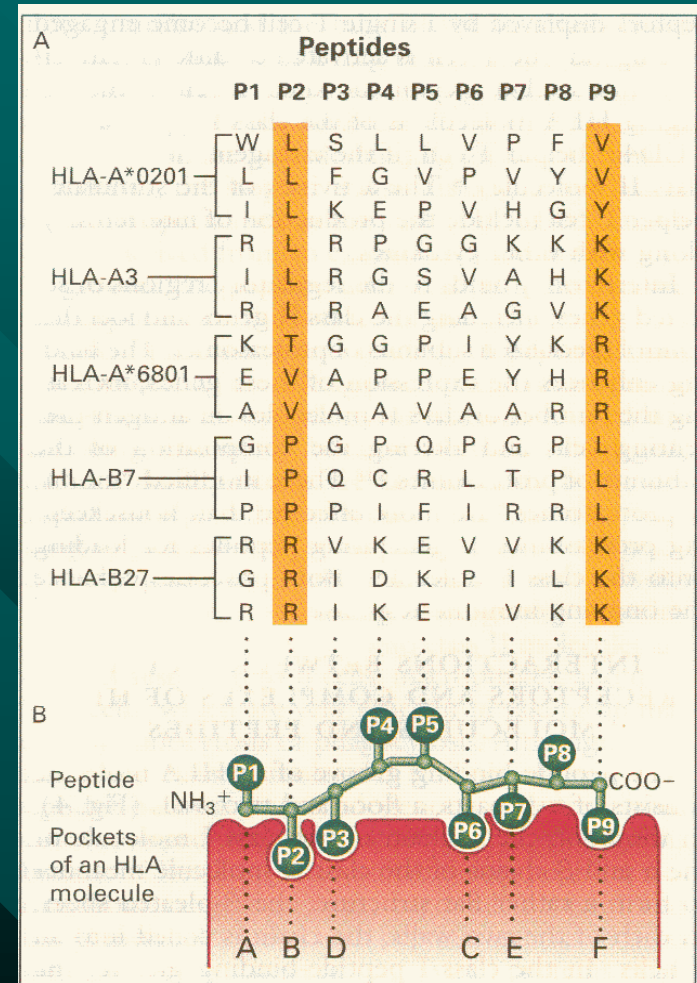
Péptidos de anclaje en la posición 2 y 9

MHC-II :

Péptidos de anclaje en el centro o core

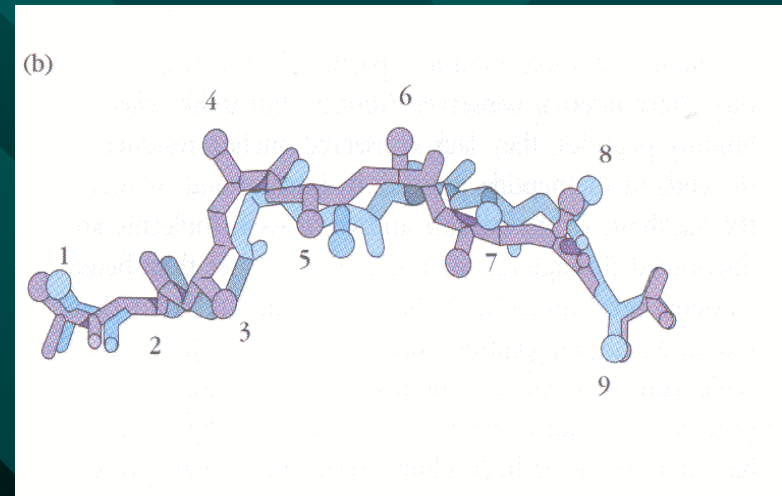
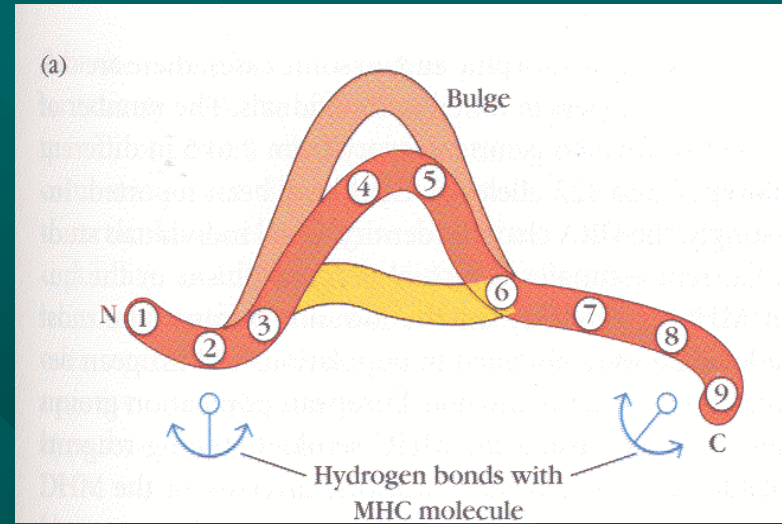
MHC-clásicas: Interacción con el péptido antigénico

- Las MHC clásicas presentan un alto polimorfismo alélico para regular la unión de los péptidos antigénicos.



MHC-clásicas: SUAg

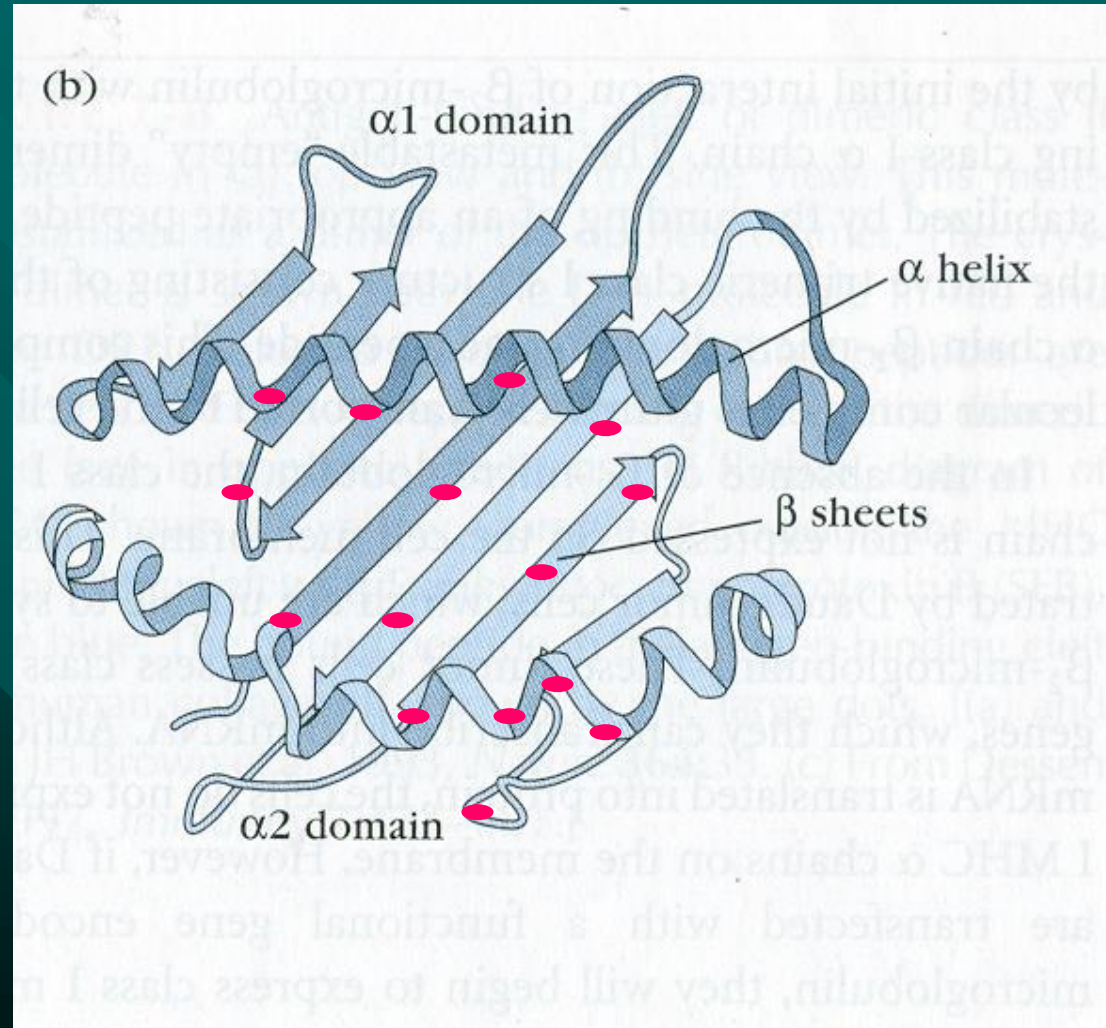
- En los péptidos 9-mericos los a.a de anclaje se localizan en la posición 2 y 9.
- Los anclajes son generalmente a.a hidrofóbicos.
- El péptido se introduce linealmente en MHC-I y luego acomoda sus anclajes formando un "abombamiento" o saliente en la parte media (interacción con TCR?)



MHC-clásicas son polimorficas

MHC-I

Mayor variabilidad de los a.a en la región plegada β



Abbas A. Inmunología Celular y Molecular. Cuarta Edición. 2.000. pp 71.

Goldsby Richard. Kuby immunology. Cuarta Edición. 2.000. pp 187.

Polimorfismo del HLA

The IMGT/HLA Sequence Database



The IMGT/HLA Sequence Database currently contains 3477 allele sequences. In addition to the physical sequences the database contains detailed information concerning the material from which the sequence was derived and data on the validation of the sequences.

Gene	Number		
	Alleles	Proteins	Null Alleles
HLA-A	733	573	48
HLA-B	1115	942	39
HLA-C	383	307	9
HLA-E	9	3	0
HLA-F	21	4	0
HLA-G	42	14	2
HLA-H	12	-	-
HLA-J	9	-	-
HLA-K	6	-	-
HLA-L	5	-	-
HLA-P	4	-	-
HLA-V	3	-	-

Gene	Number		
	Alleles	Proteins	Null Alleles
HLA-DRA	3	2	0
HLA-DRB	697	559	8
HLA-DQA1	34	25	1
HLA-DQB1	95	69	1
HLA-DPA1	27	16	0
HLA-DPB1	132	116	3
HLA-DMA	4	4	0
HLA-DMB	7	7	0
HLA-DOA	12	3	1
HLA-DOB	9	4	0
TAP1	7	5	1
TAP2	4	4	0
MICA	65	55	0
MICB	30	19	2

MHC-Clásicas: Polimorfismo

- A pesar de ese alto polimorfismo sigue existiendo un limitado número de MHC en relación con la enorme cantidad de péptidos a presentar a la célula T.
- El sistema es por lo tanto promiscuo. Una MHC es capaz de unir varios péptidos y algunos péptidos se unen a diferentes MHC.

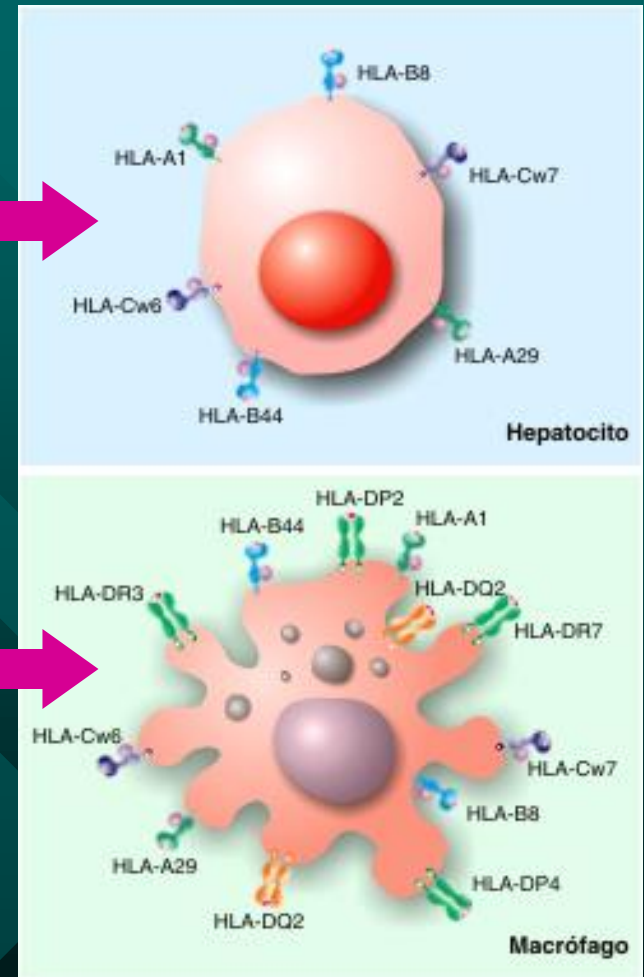
MHC clásicas: Localización y función

MHC-I:

- Casi todas las células del organismo.
- Excepción: Eritrocitos y trofoblasto

MHC-II:

- Células dendríticas y macrófagos.
- Células linfoides: Linfocitos B, linfocitos T activados

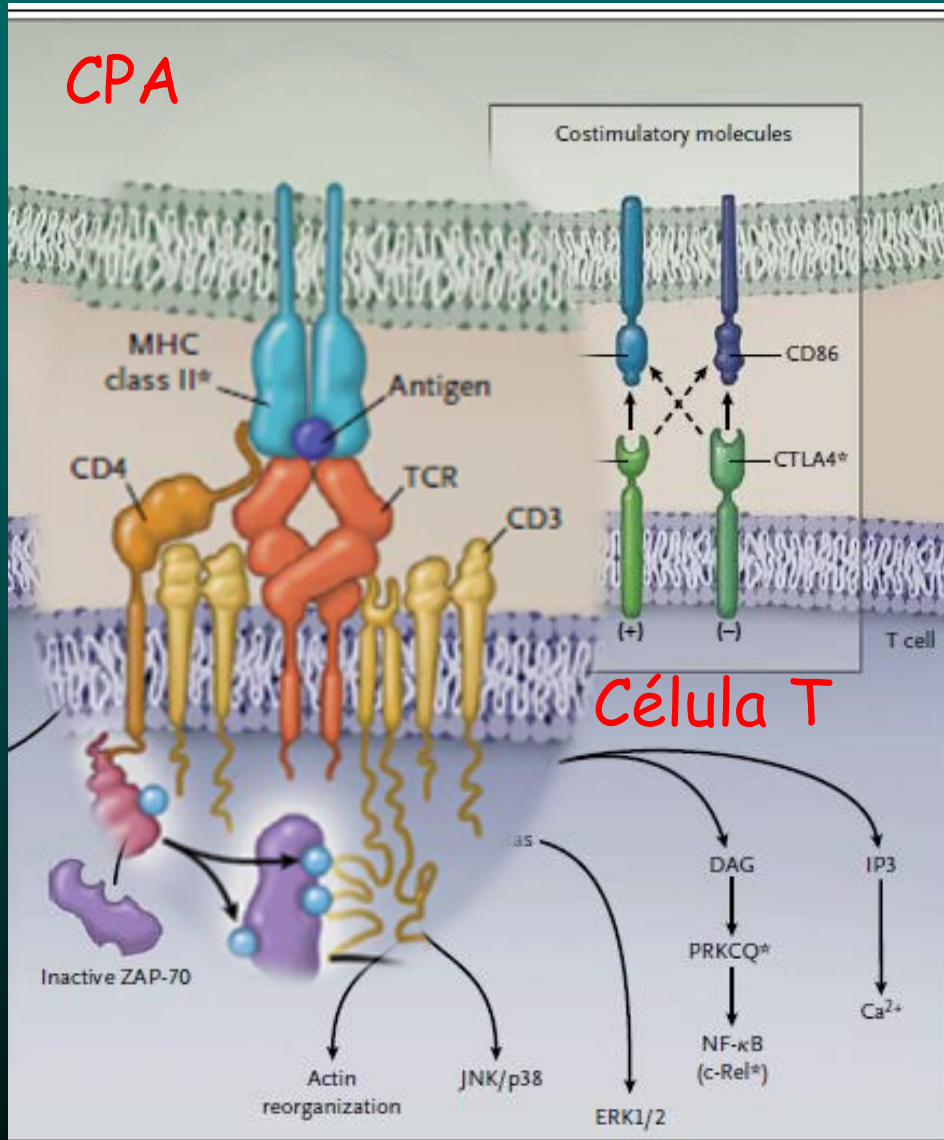


MHC clásicas: función

Funciones:

- Regulación y desarrollo de la RI.
- Selección y maduración de los linfocitos T y B.
- Procesamiento y Presentación antigénica.

Presentación restringida por MHC

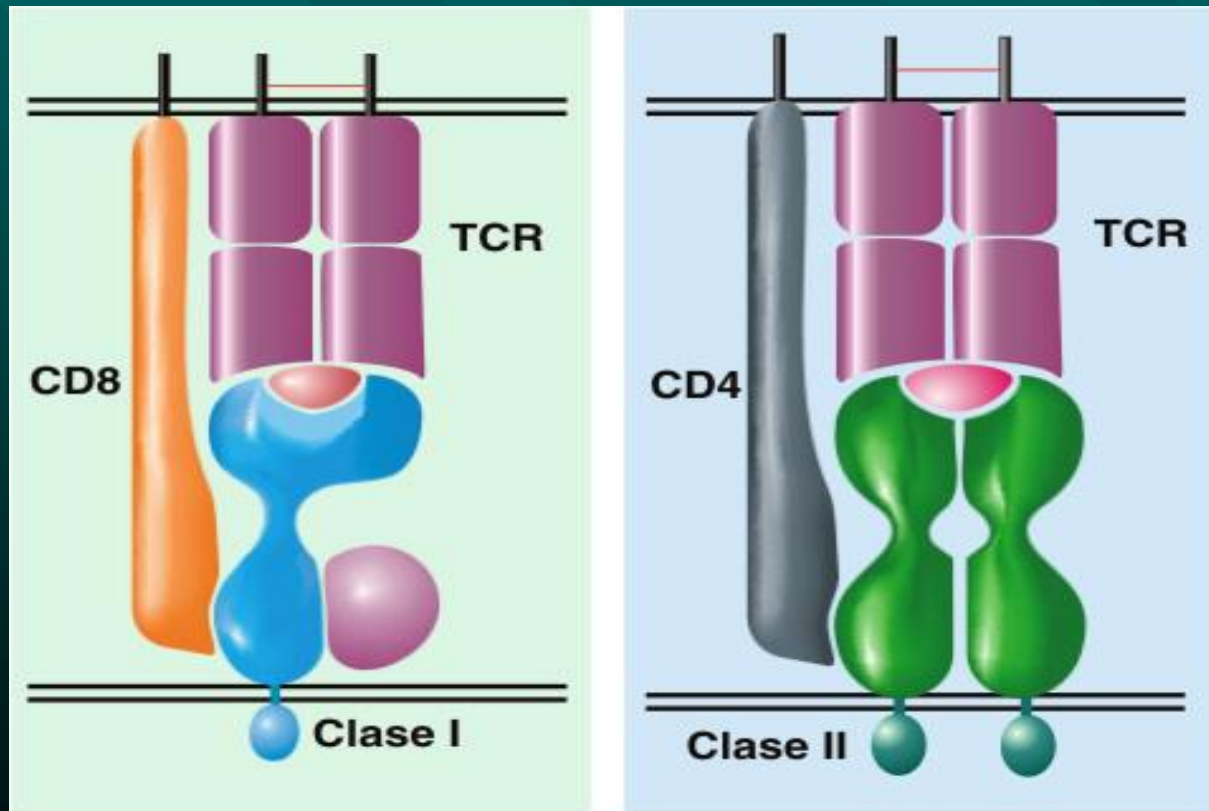


Se requiere además:
Señales
coestimuladoras no
solubles y solubles

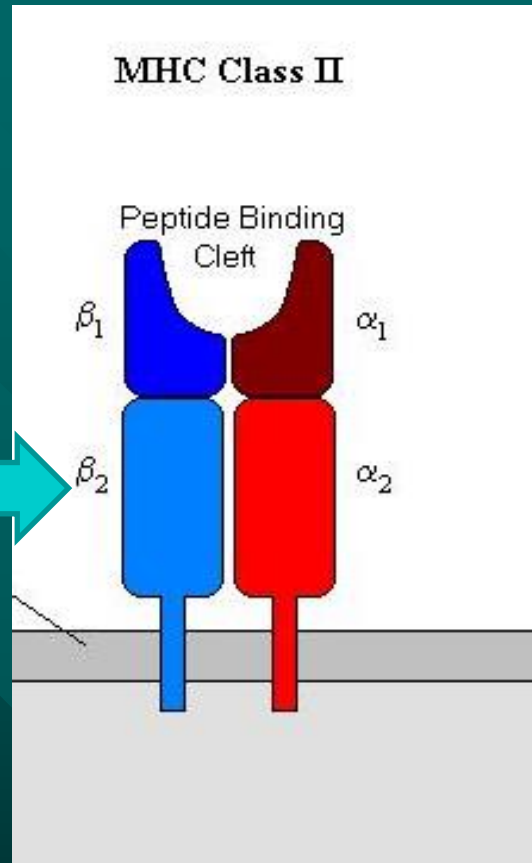
MHC clásicas: función

Citotoxicidad
celular

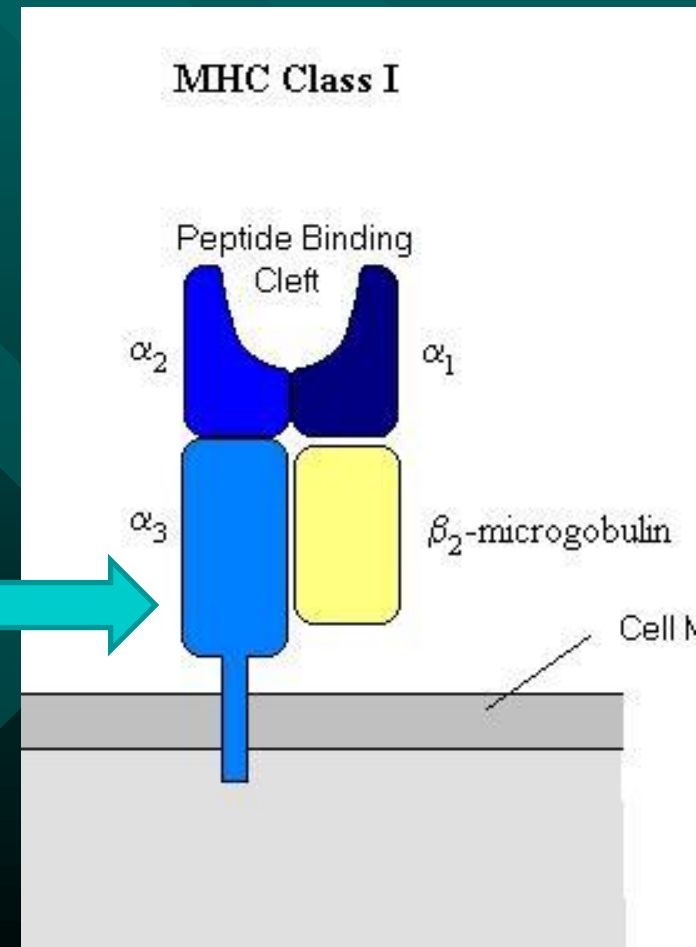
Diseño de respuesta:
TH1
TH2



Dominio β_2
Unión a CD4



Dominio α_3
Unión a CD8



MHC-no clásicas

MHC-I no clásicas:

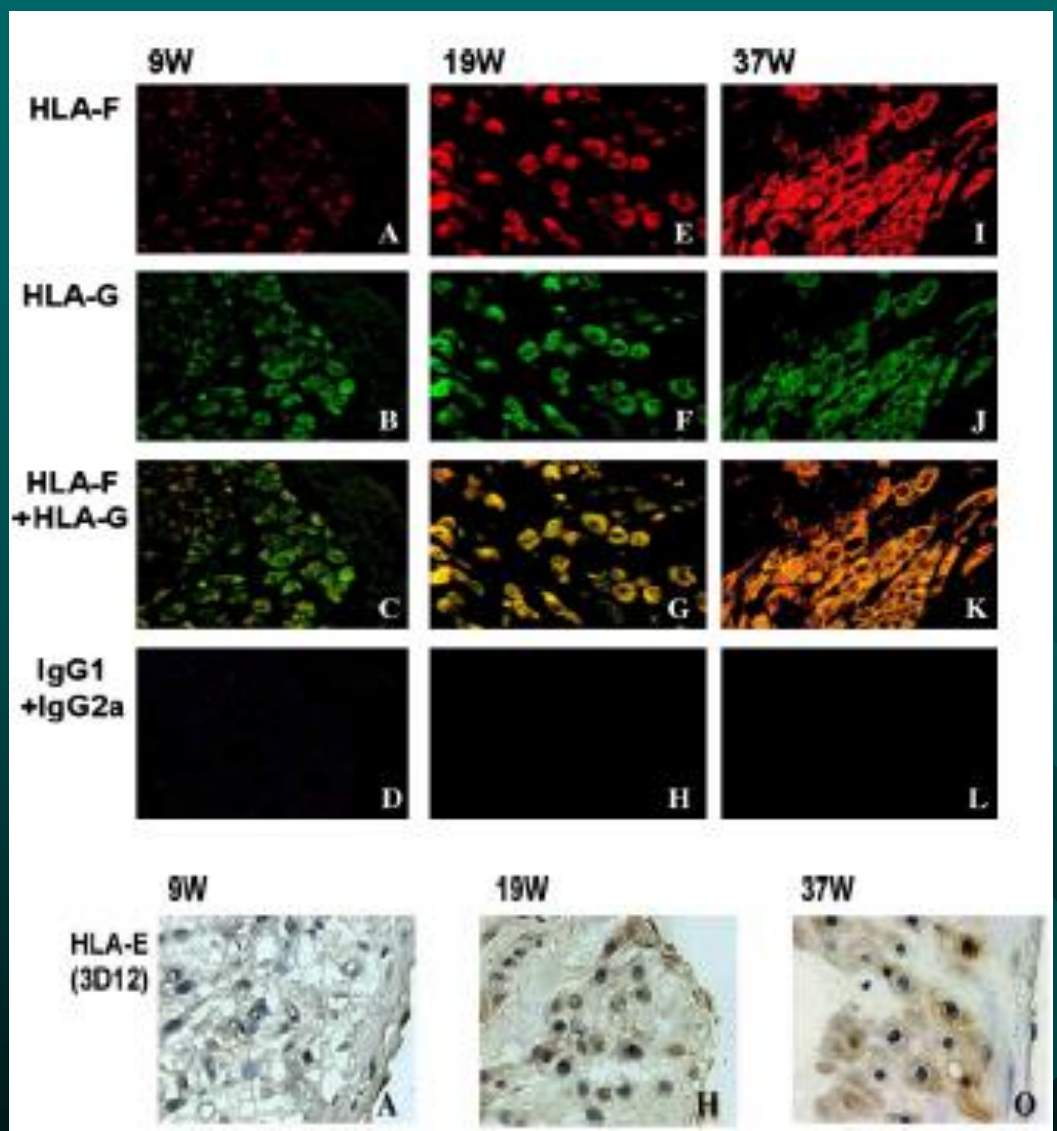
- Seudogenes en su mayoría.
- Control de Ags en la barrera feto-materna.
- Presentación de Ags de organismos procarióticos que crecen intracelular

MHC-II no clásicas:

- Colocación y selección del péptido antigénico en la MHC-II clásica.
- Polimorfismo limitado.

MHC I-no clásicas

HLA-E	Trofoblasto placentario	Previene la lisis mediada por células NK (CD94/NKG2A)
HLA-F	Trofoblasto extravascular que invade la decidua	
HLA-G	Trofoblasto placentario. Linfocitos T y Monocitos de pacientes HIV-1.	Suprime la lisis por células NK. Facilita la expresión de HLA-E.
MIC	Células de origen epitelial.	Unión a células T $\gamma\delta$. Ligando para NKG2D.
HLA-H	Epitelio intestinal, gástrico y hepático	Captación del Fe Hemocromatosis



El trofoblasto expresa:

- 1.- HLA-G.
- 2.- HLA-E.
- 3.- HLA-F.
- 4.- HLA-C.

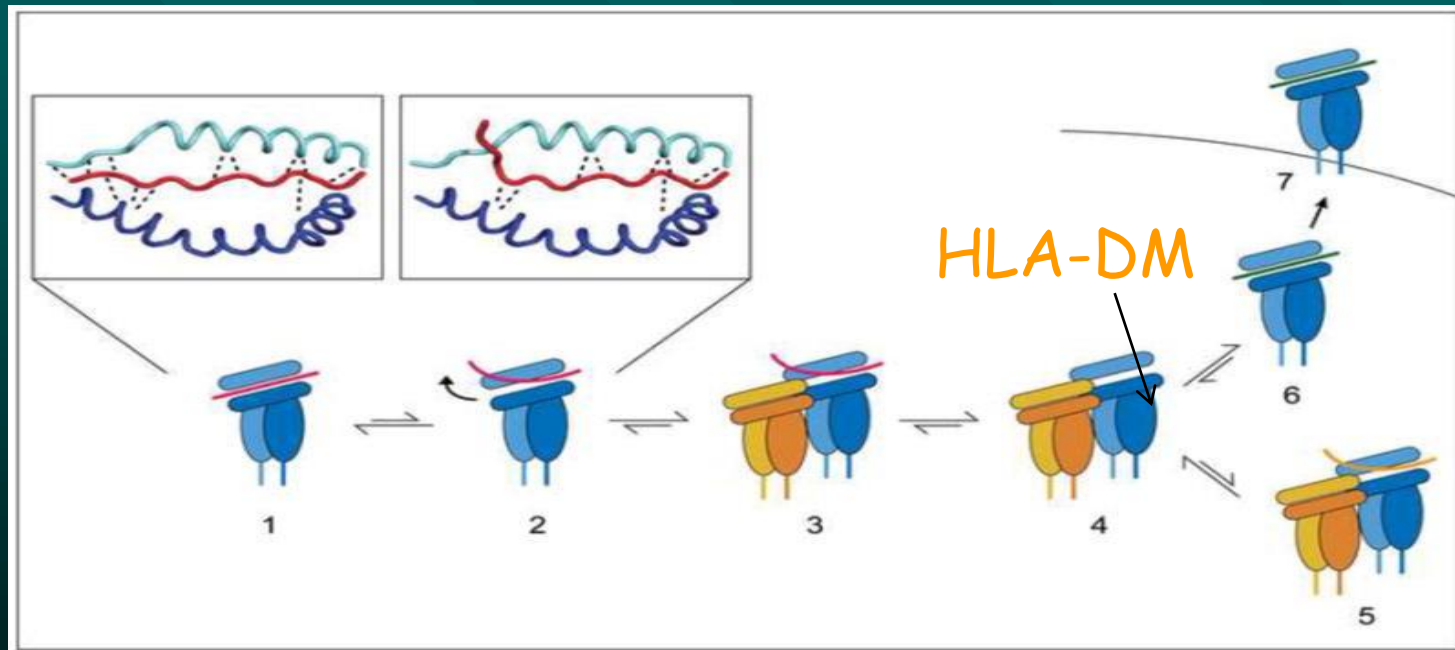
HLA-I No clásicas

HLA-I Clásicas

MHC-II no clásicas

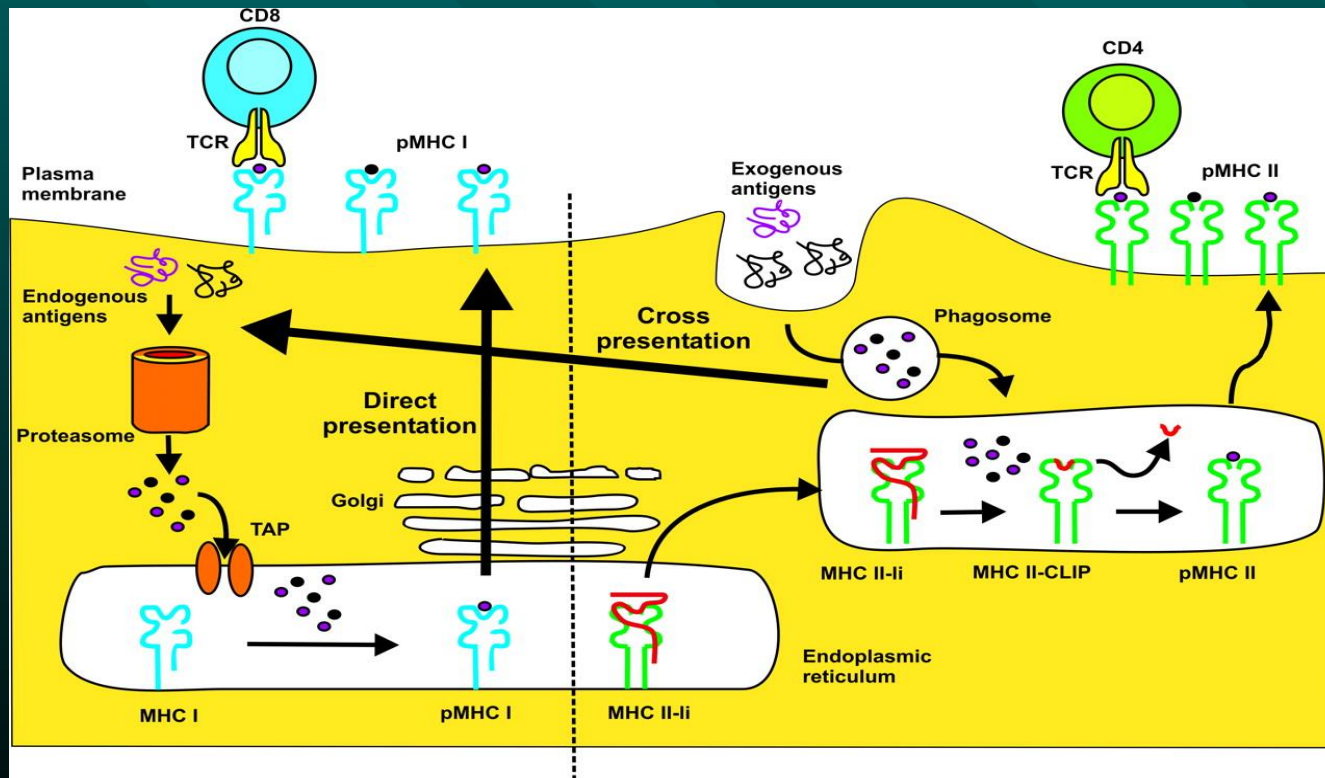
HLA-DM: actúa como molécula chaperona de péptidos antigénicos.

Evita la desnaturalización de las moléculas HLA-D.



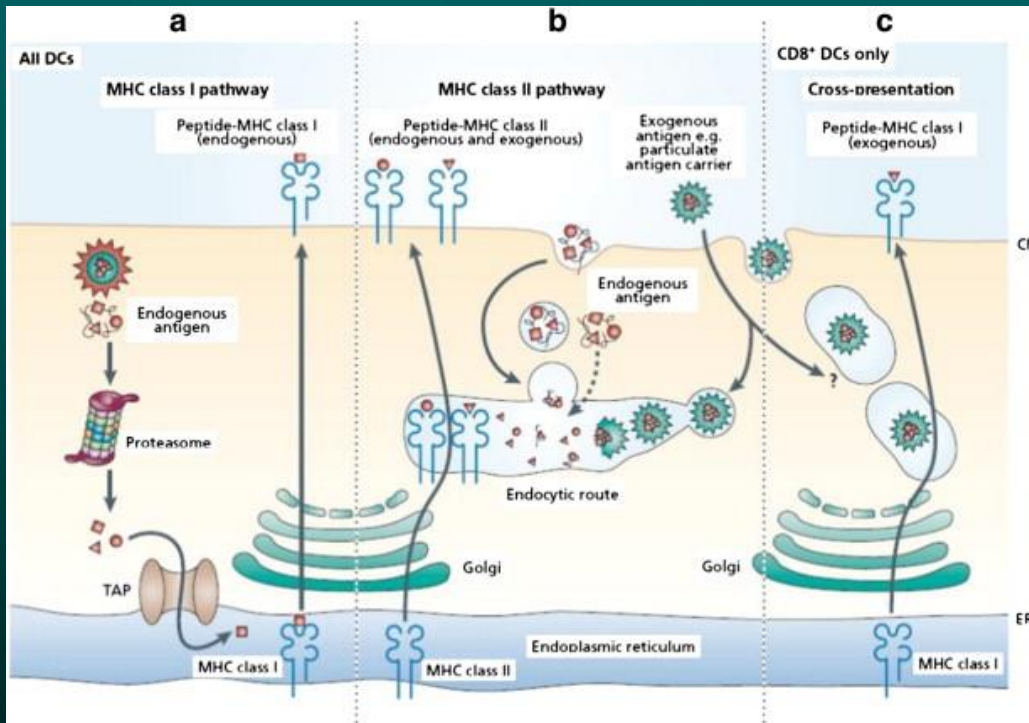
Presentación Cruzada

- Antígenos exógenos presentados vía MHC-I
- Exclusivo de las células Dendriticas
- Antígenos solubles



Presentación Cruzada:

Transferencia directa al citosol

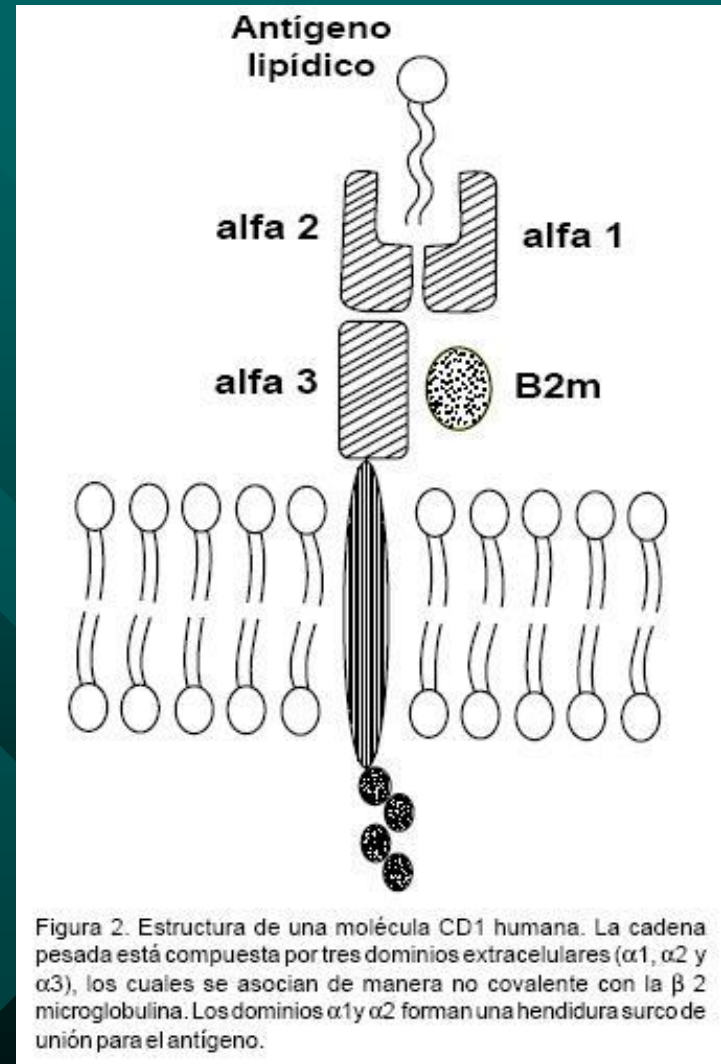


Acidificación parcial

Compartimiento especializado

CD1:

- La familia CD1 (a,b,c,d) presenta antígenos y autoantígenos, con colas lipídicas, a células T y NKT.
- Las micobacterias son los antígenos microbianos presentados por CD1.



CD1a---alfa galactosilceramida
Esponjas marinas

CD1b---ácido micólico
micobacterias

CD1c---hexosa-1-fosfoisoprenoide
micobacterias

CD1e
CD1d-----alfa galactosilceramida
Esponjas marinas

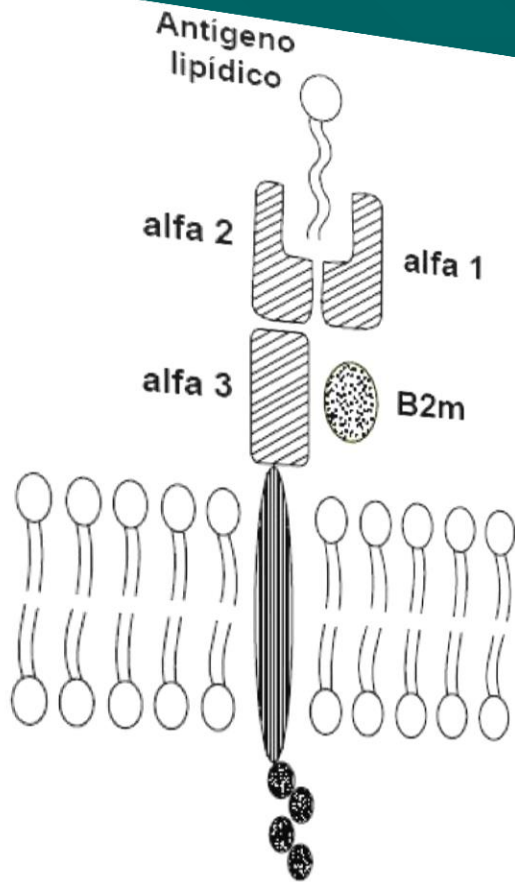


Figura 2. Estructura de una molécula CD1 humana. La cadena pesada está compuesta por tres dominios extracelulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), los cuales se asocian de manera no covalente con la $\beta 2$ microglobulina. Los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ forman una hendidura surco de unión para el antígeno.

HLA Y ENFERMEDAD

HLA-DQ4
HLA-DR4

→ Diabetes Mellitus

HLA-DRB1*0401
HLA-DRB1*0404
HLA-DRB1*0405
HLA-DRB1*0408

Artritis Reumatoidea ←

Uveitis

Espondilitis Anquilosante ← HLA-B27

HLA-DR3
HLA-DR2

→ Lupus Eritematoso sistémico

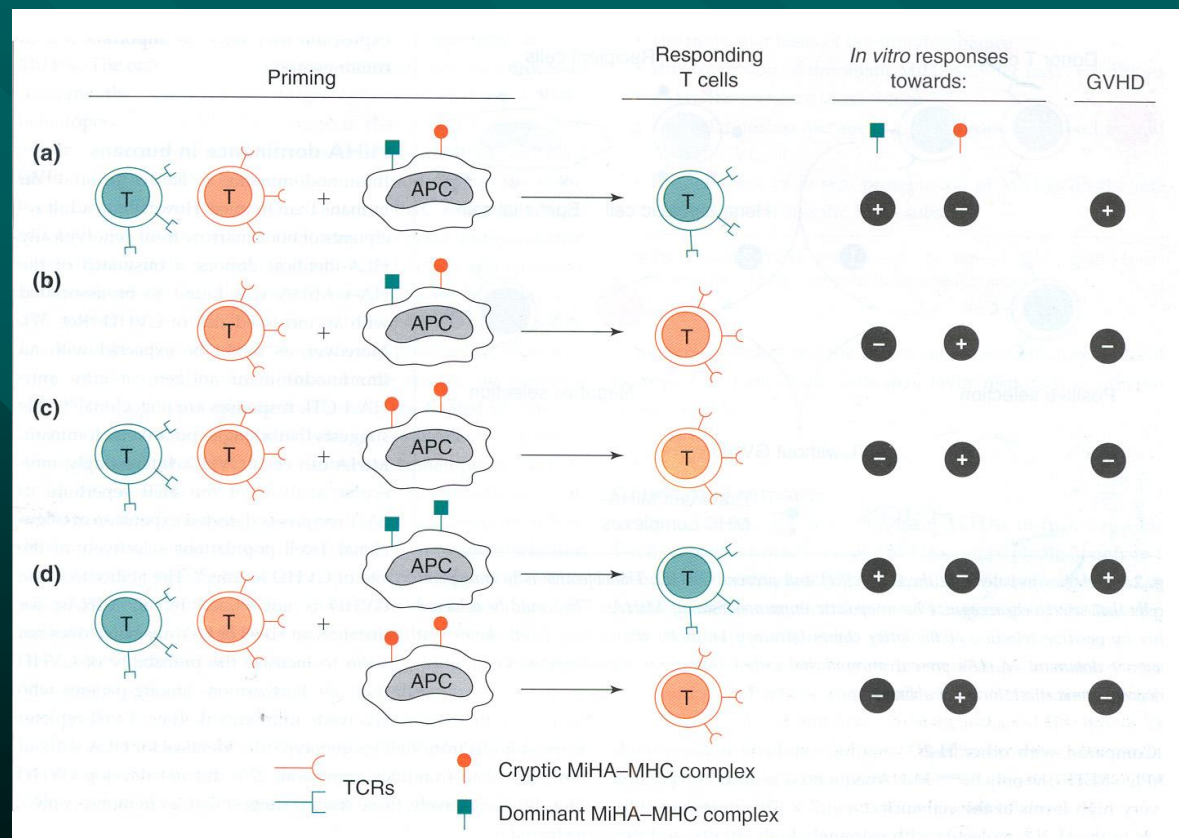
Narcolepsia ← HLA-DR2

Defectos
en HLA-G

→ Abortos espontáneos

MiHA: Antígenos Menores de Histocompatibilidad

Péptidos propios capaces de inducir una RI por células T y disparar una enfermedad injerto contra huésped cuando son presentados por MHC-I y MHC-II.



Resumen de la participación del MHC en la respuesta inmunológica





Teatro del silenzio, Italia