

MOLECULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Dr. José Angel Cova
IDIC-ULA

e-mail: jacova@ula.ve

<http://www.ula.ve/medicina/idic>

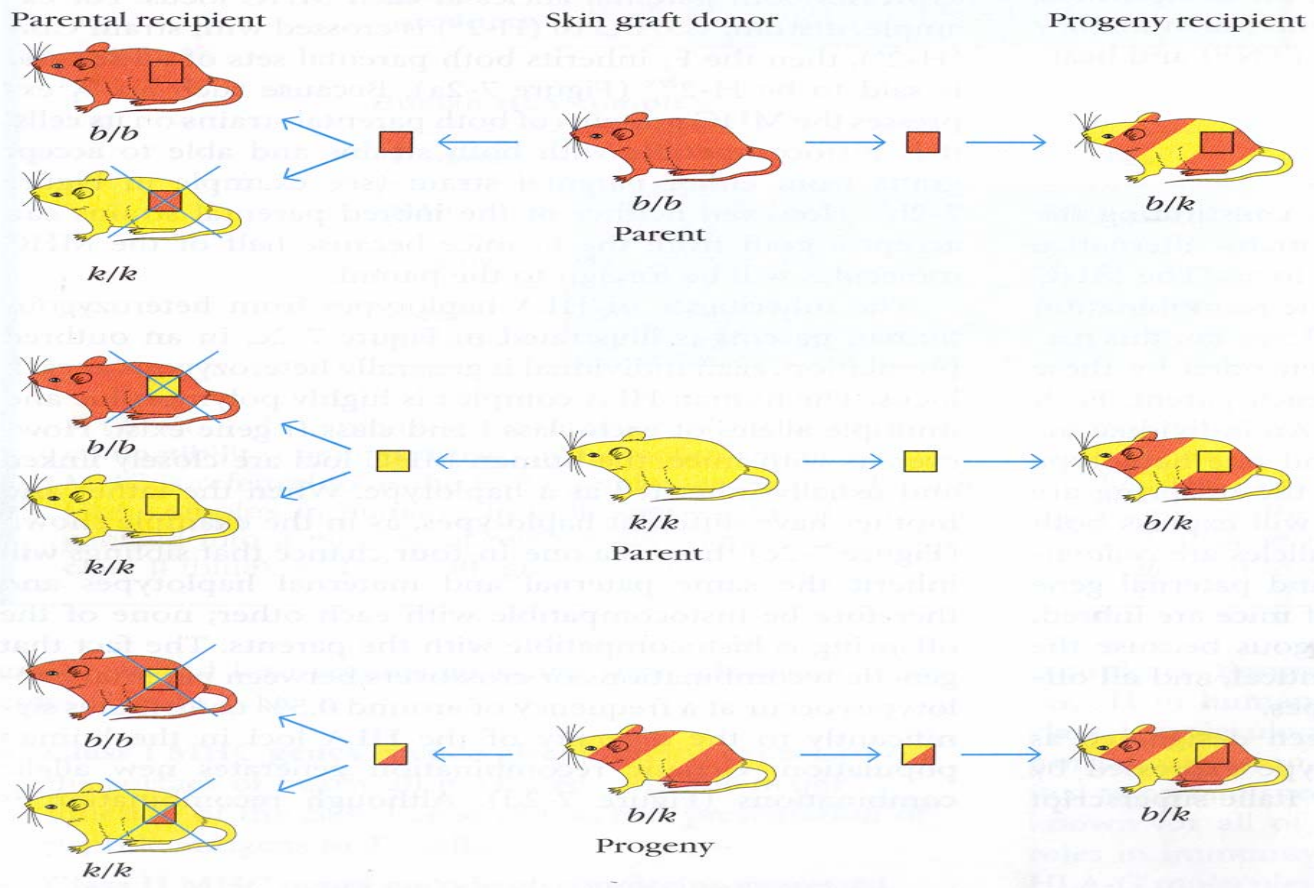
Roitt. Inmunología Fundamentos.

Regueiro González. Inmunología.

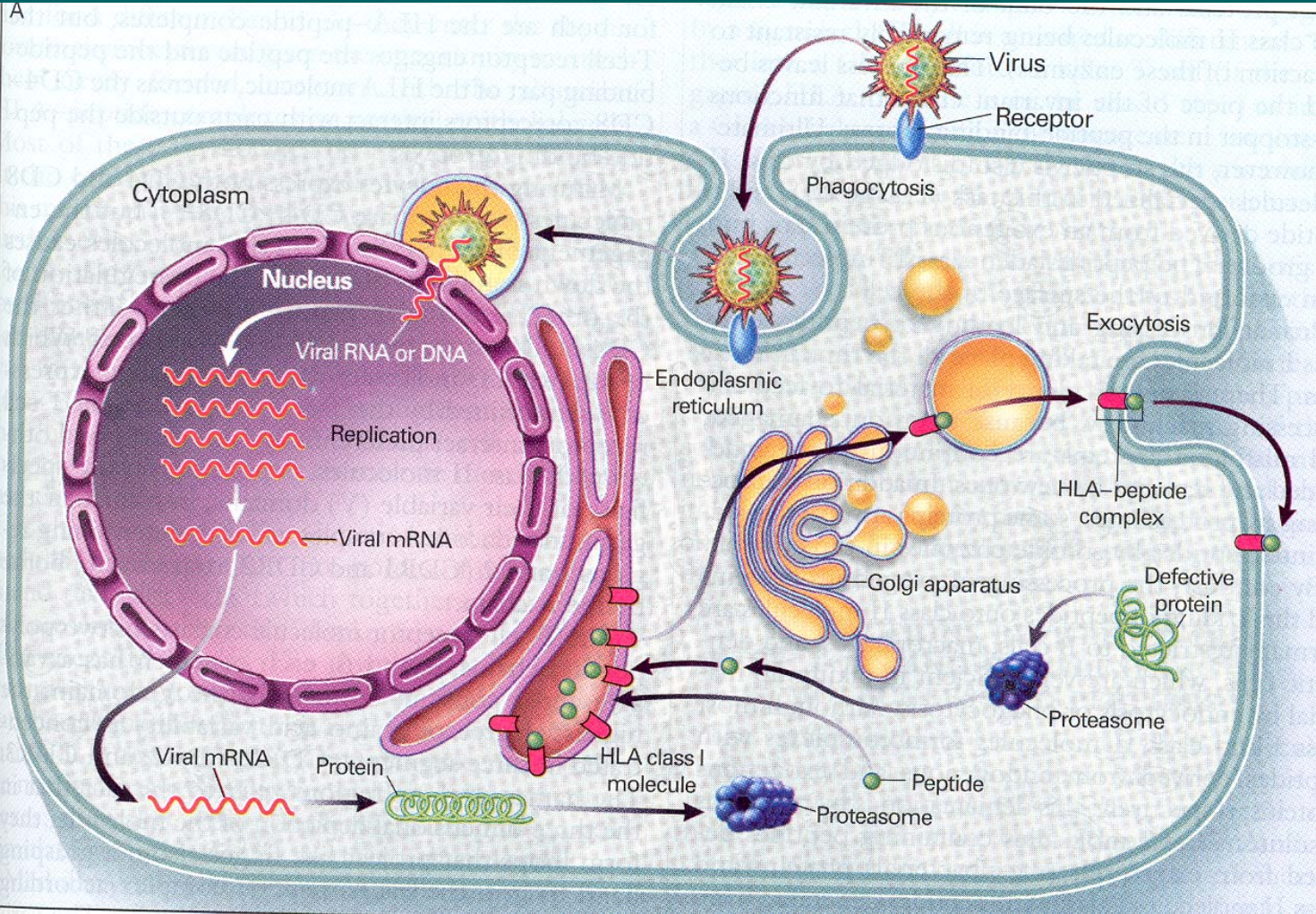
Rabinovich. Inmunopatología molecular

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

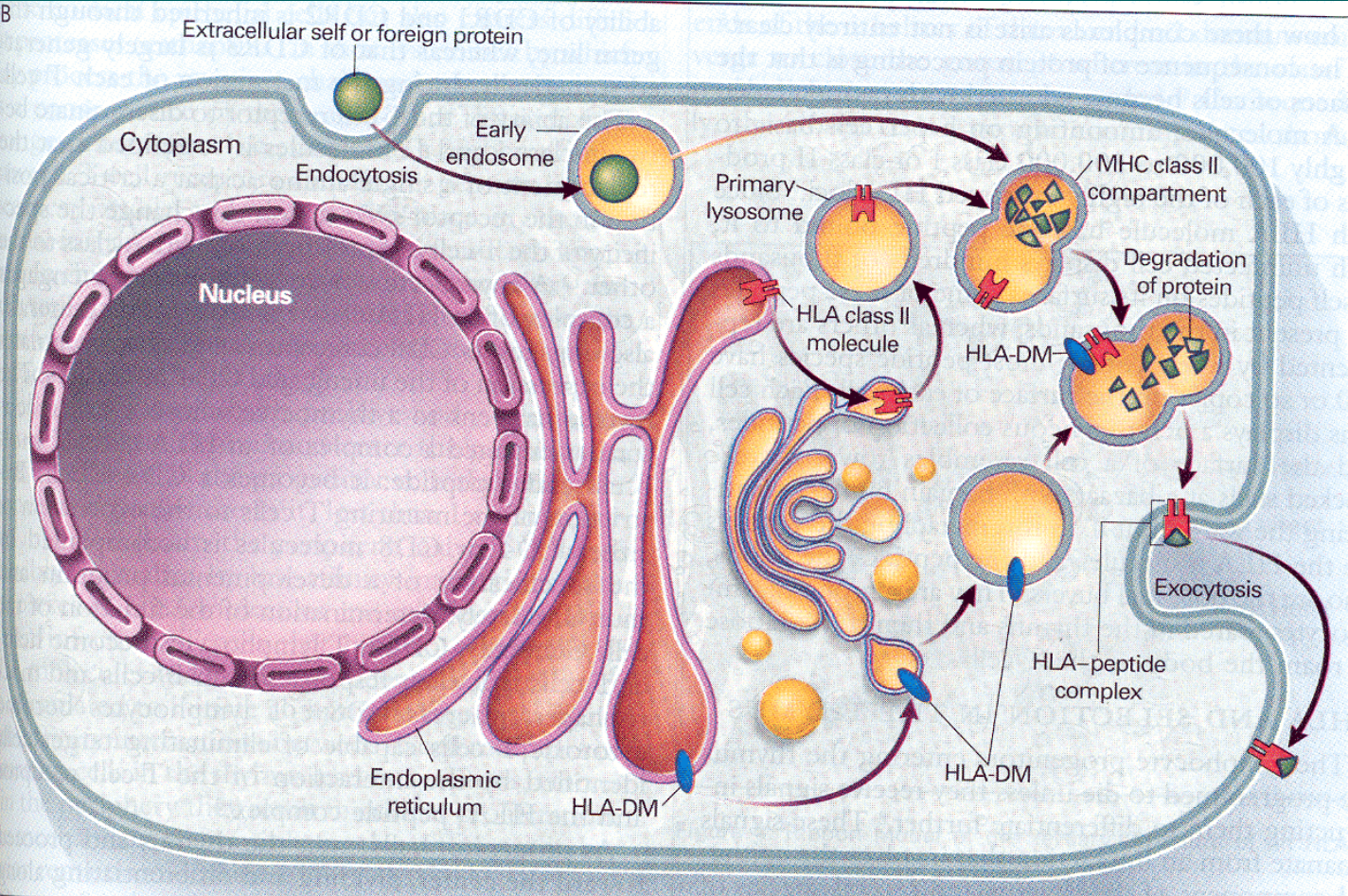
(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes



MHC: Resumen



MHC: Resumen



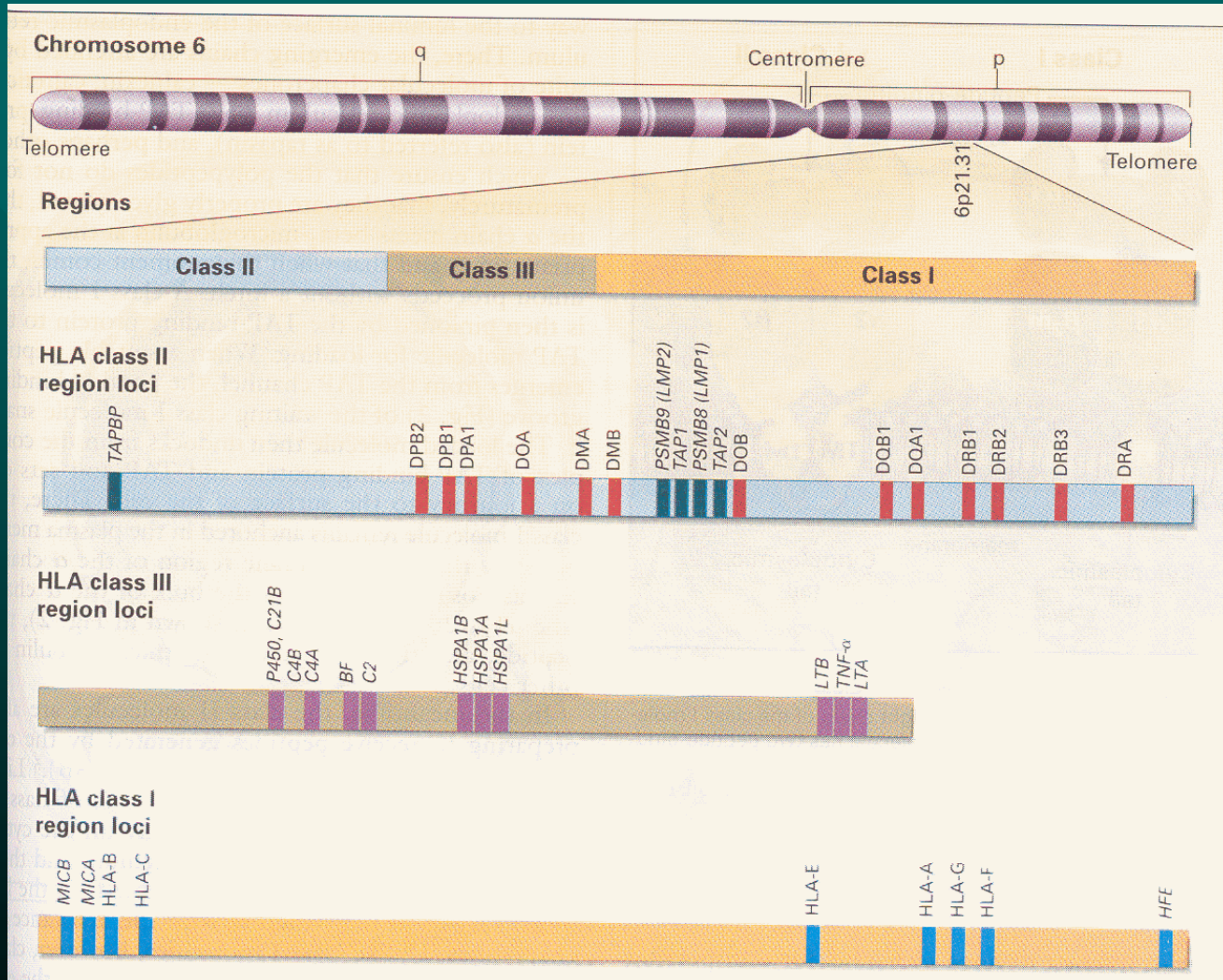
COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- El MHC es codificado por un grupo de genes cuyos productos participan activamente en los fenómenos de reconocimiento celular, diferencias entre lo propio y no propio e histocompatibilidad de transplantes.

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

MHC-I:

Ia: HLA-A, HLA-B, HLA-C

Clásicas

Ib: HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H

Ic: MICA, MICB, MIC C a MICG

Id: 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.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD: Genes

COMPLEJO HLA								
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)

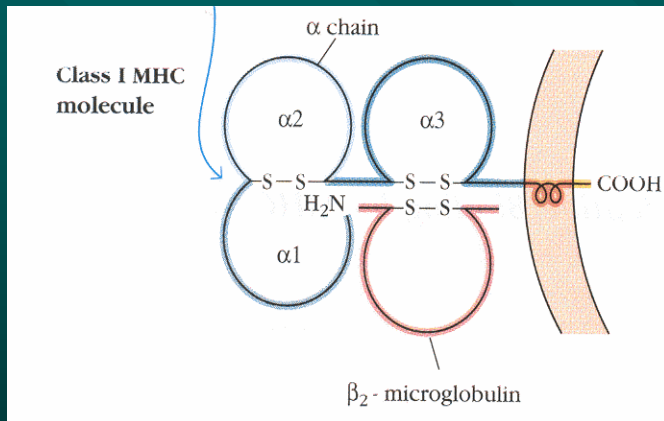
No incluye MHC no clasicas: HLA-E, F, G, H, DM, DO

MHC-clásicas: Estructura

MHC-clásicas : Estructura

MW
46 K

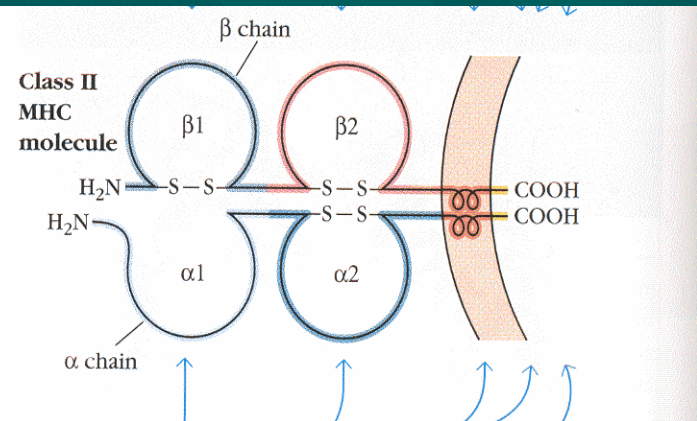
12 K



2 subunidades (α - β 2m)
Cadena α con 3 unidades
(α 1, α 2, α 3)

MW
28 K

33 K



2 monomeros (α - β)
Dominios α 1- β -1 distal
Dominios α 2- β -2 proximal

MHC-clásicas: Estructura

MHC-I:

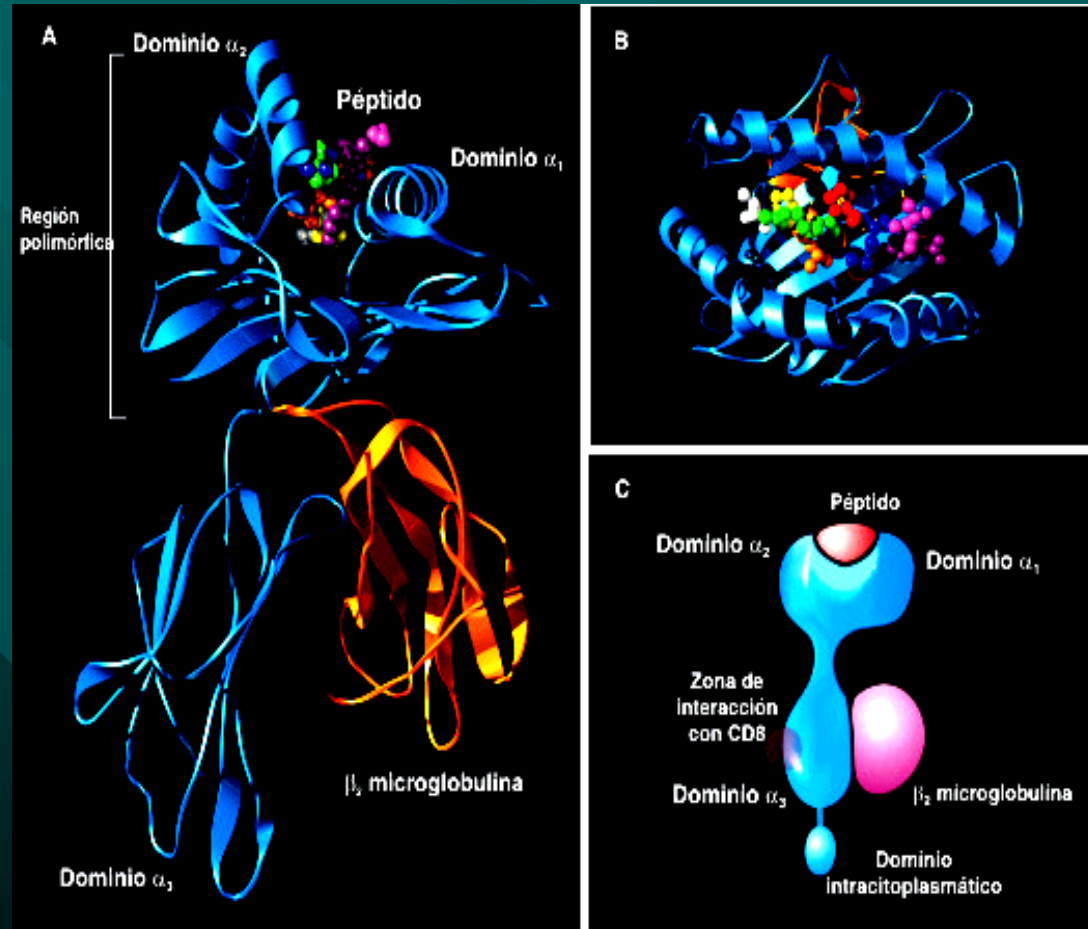
Polimorfismo alélico.
Requiere de a.a de anclaje presentes en el péptido.

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

MHC-II:

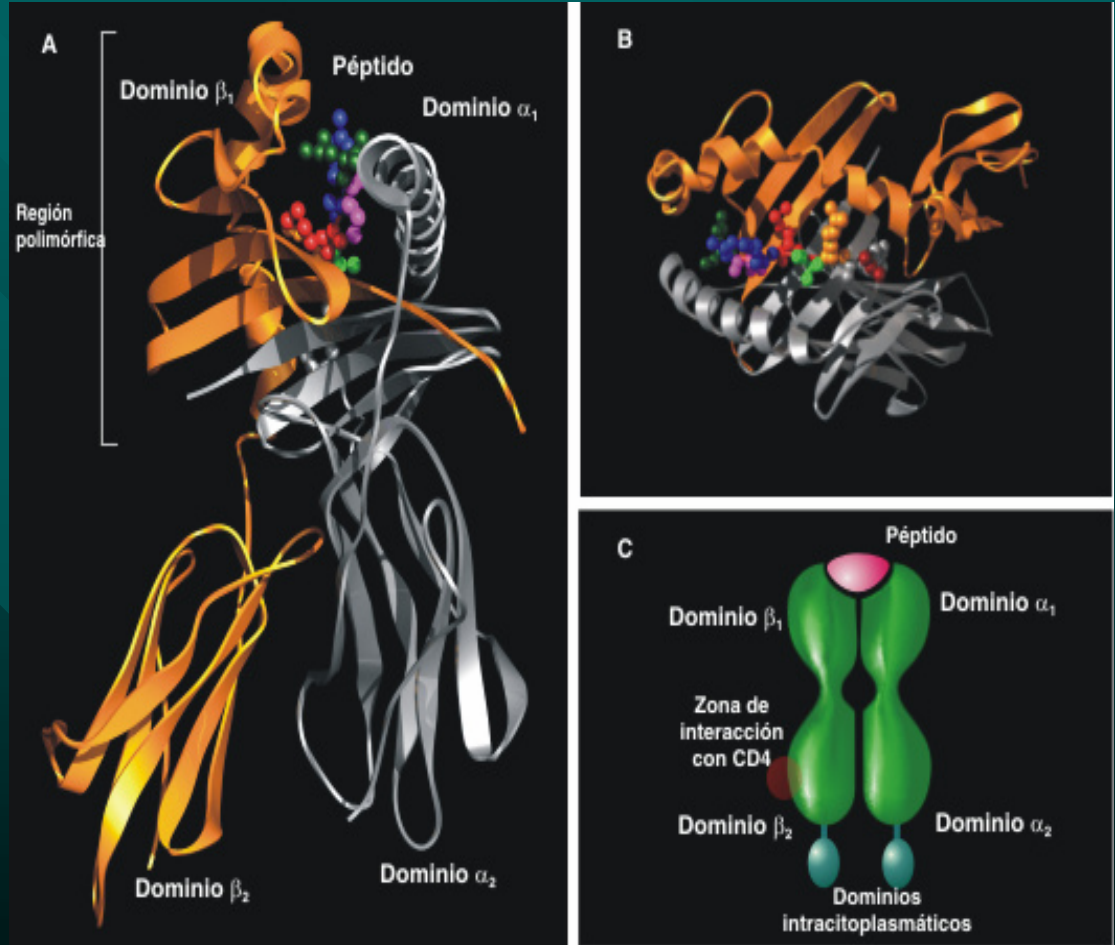
No requiere de anclajes
Una péptidos de 12-20 a.a.

Variabilidad central



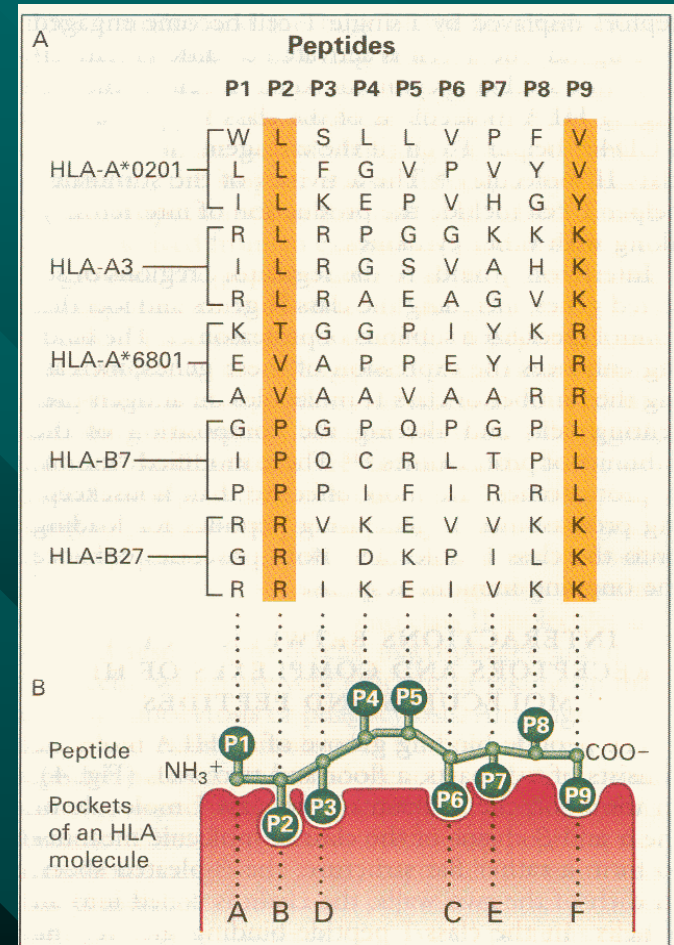
MHC-clásicas: SUAg

El CORE o CENTRO del péptido determina la unión al MHC-II .
Los residuos hidrofóbicos se encuentran en el centro.
La unión de los péptidos es más heterogenea que para MHC-I.



MHC-clásicas: Polimorfismo

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



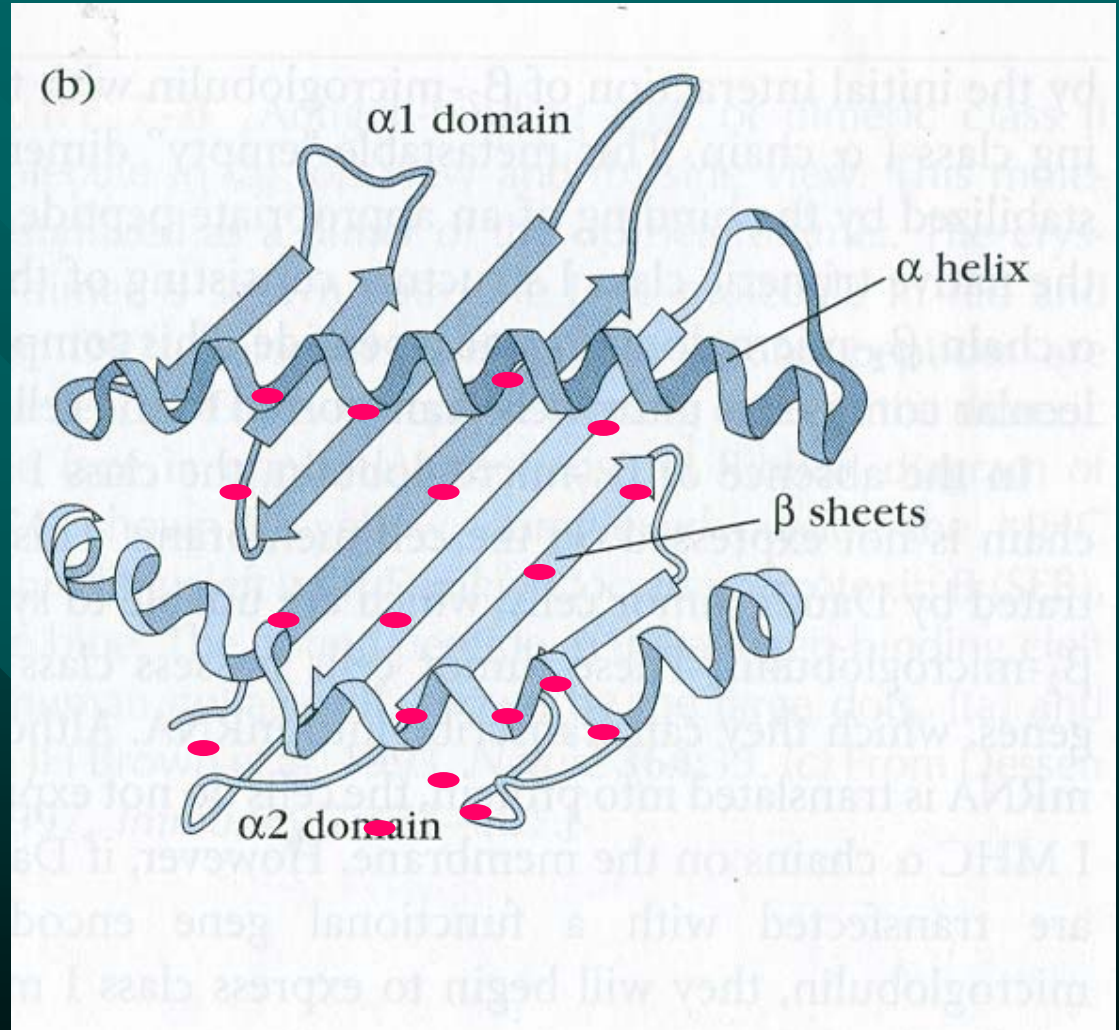
MHC-clásicas

- El polimorfismo de las MHC I y II se encuentra en regiones específicas de la molécula, principalmente en los dominios distales a la membrana y en la región de unión al Ag.
- HLA-A2 presenta 17 a.a polimorficos y de ellos 15 a.a están ubicados en el SUAg.

MHC-clásicas

MHC-I

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

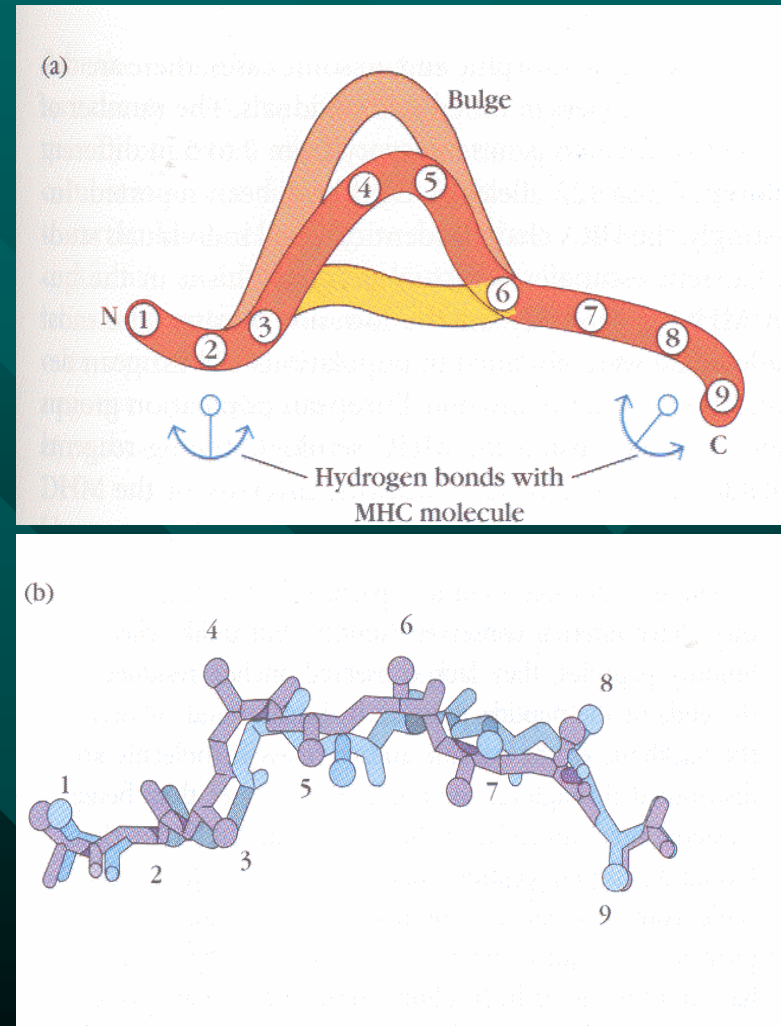


MHC-Clásicas: Polimorfismo

- 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: 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?)



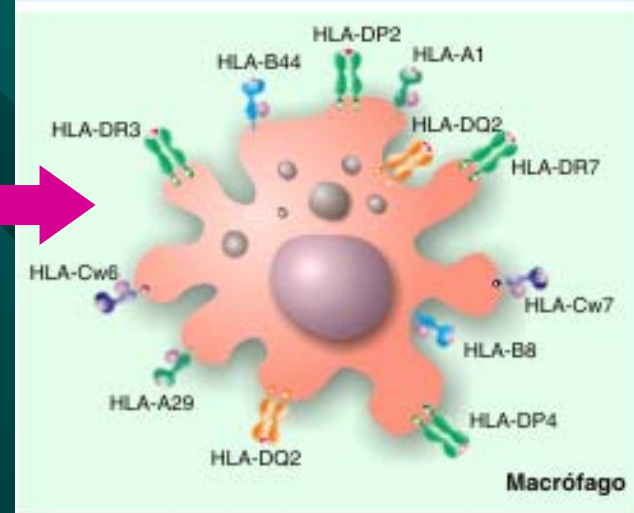
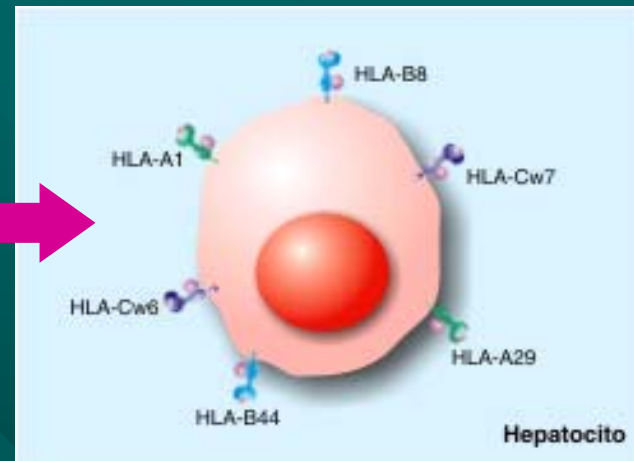
MHC clásicas: Localización y función

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

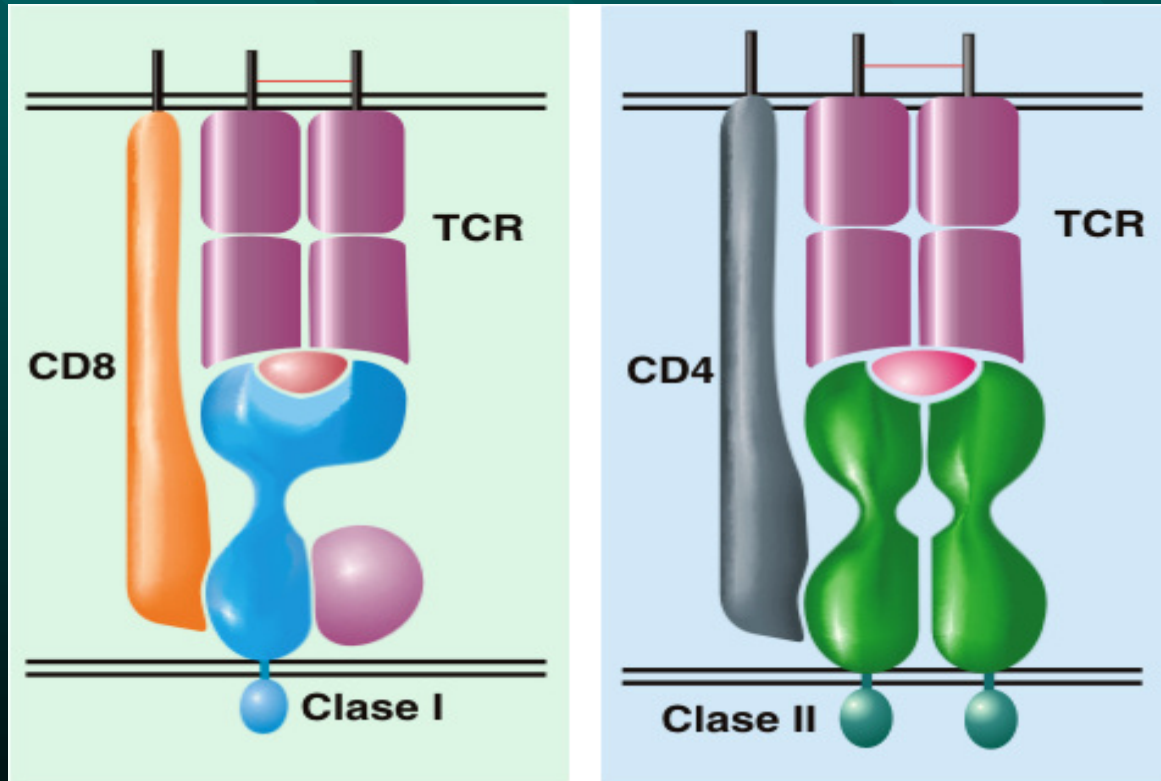
Funciones:

- Regulación y desarrollo de la RI
- Selección y maduración de los linfocitos T y B
- Procesamiento y Presentación antigénica
- Otras: Receptores hormonales, peso y olor corporal,
- Comportamiento social.

MHC clásicas: función

Citotoxicidad
celular

Diseño de respuesta:
TH1
TH2



MHC-no clásicas

MHC-I no clásicas:

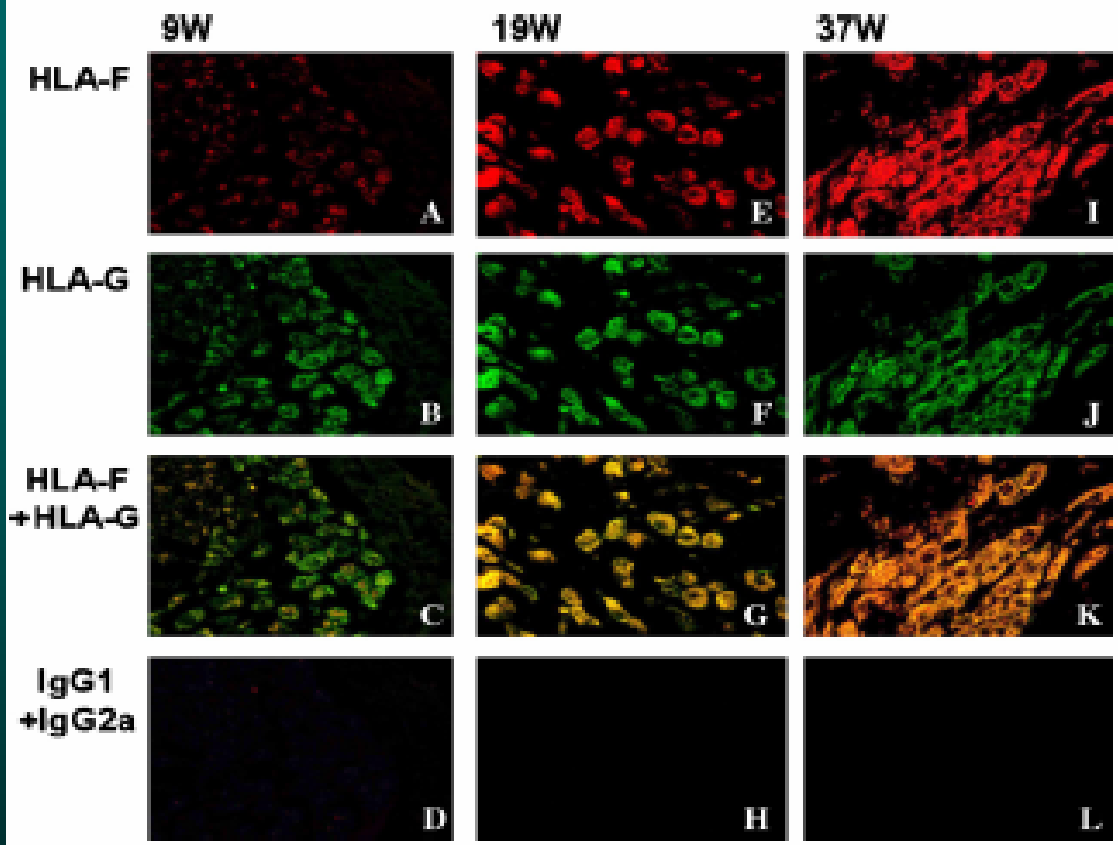
- Seudogenes en su mayoría.
- Control de Ags en la barrera feto-materna.
- Presentación de Ags de organismos procarióticos que crecen intracelular

MHC-II no clásicas:

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

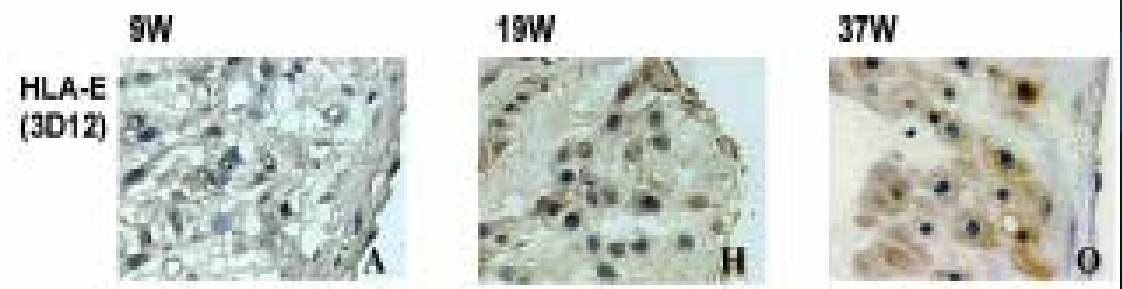
MHC-no clásicas

HLA-E	Trofoblasto placentario	Previene la lisis mediada por células NK (CD94/NKG2A)
HLA-F	Trofoblasto extraveloso 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. } HLA-Ib
- 2.- HLA-E. } HLA-Ib
- 3.- HLA-F. } HLA-Ib
- 4.- HLA-C. } HLA-Ia



MHC-no clásicas: HLA-G

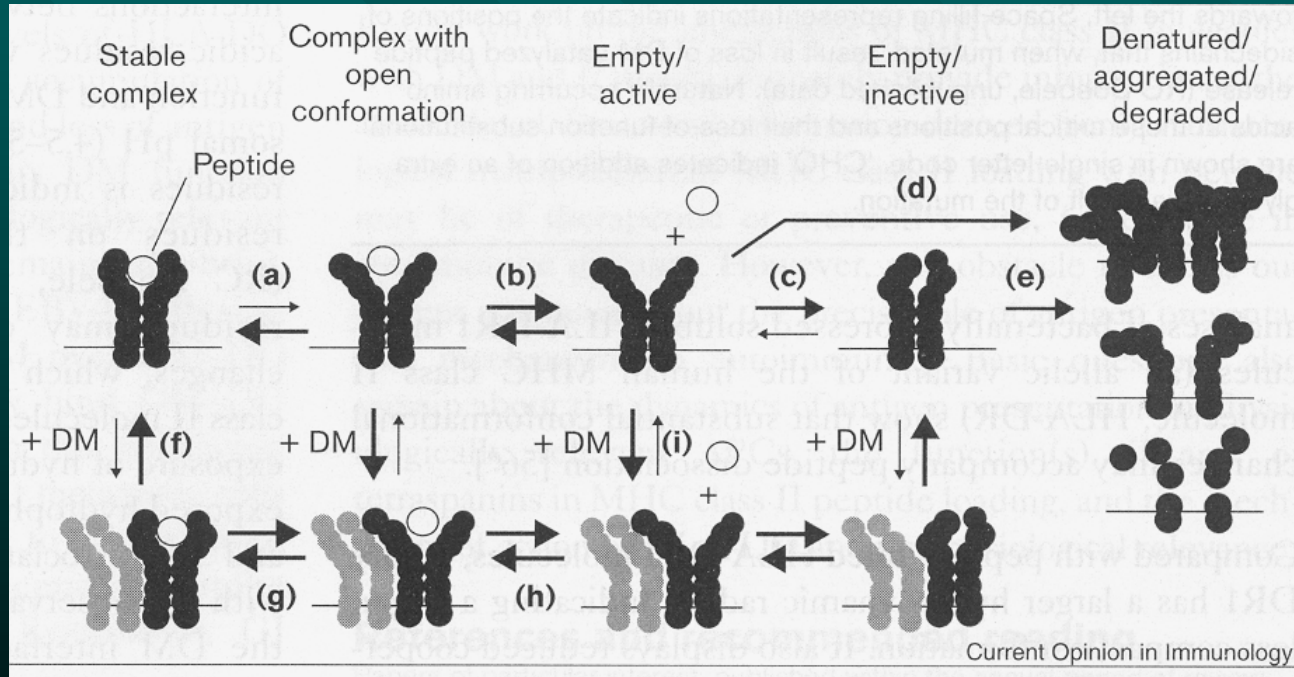
- MHC-I no clásicas
- Distribución tejido-específica
- Seis isoformas, 4 unidas a membrana y 2 solubles (G1 a G6).
- Participa en los fenómenos de tolerancia inhibiendo la lisis mediada por CTL y células NK.



MHC-no clásicas

HLA-DM actúa como molécula chaperona de péptidos antigénicos.

Evita la desnaturalización de las moléculas HLA-II.



HLA Y ENFERMEDAD

HLA-DQ8
HLA-DQ2 → Diabetes Mellitus

Artritis Reumatoidea ← HLA-DR4
HLA-DR1

Uveitis ← HLA-B27

Espondilitis

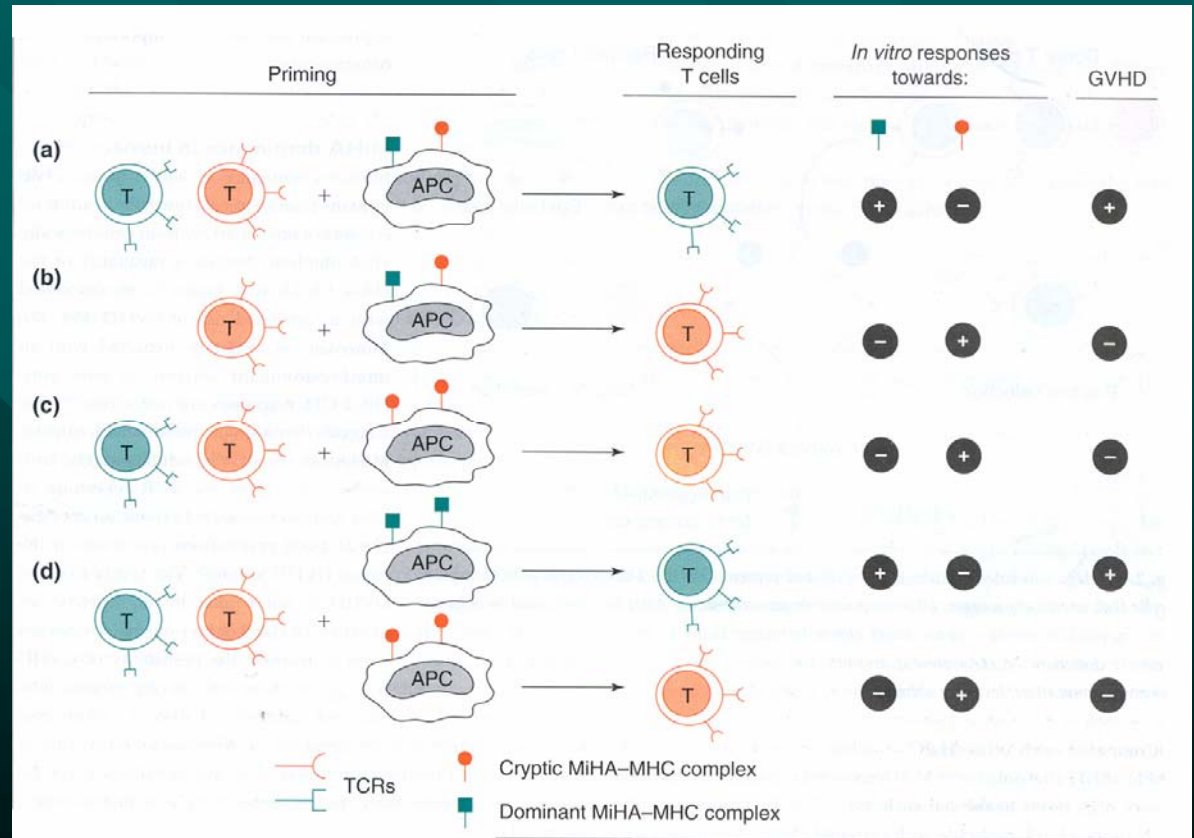
HLA-B35 → Tiroiditis

Enfermedades Musculares ← HLA-B8

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

Histocompatibilidad de trasplantes

Stress celular



Tolerancia Feto-materna

Lisis mediada por CTL y NK

Presentación de Ags