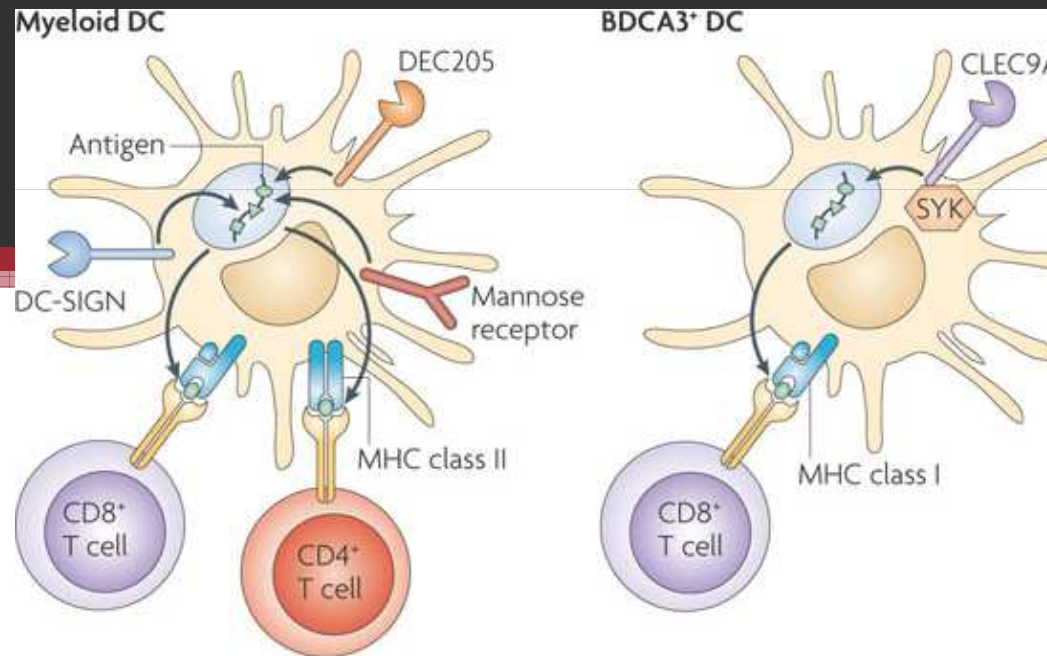
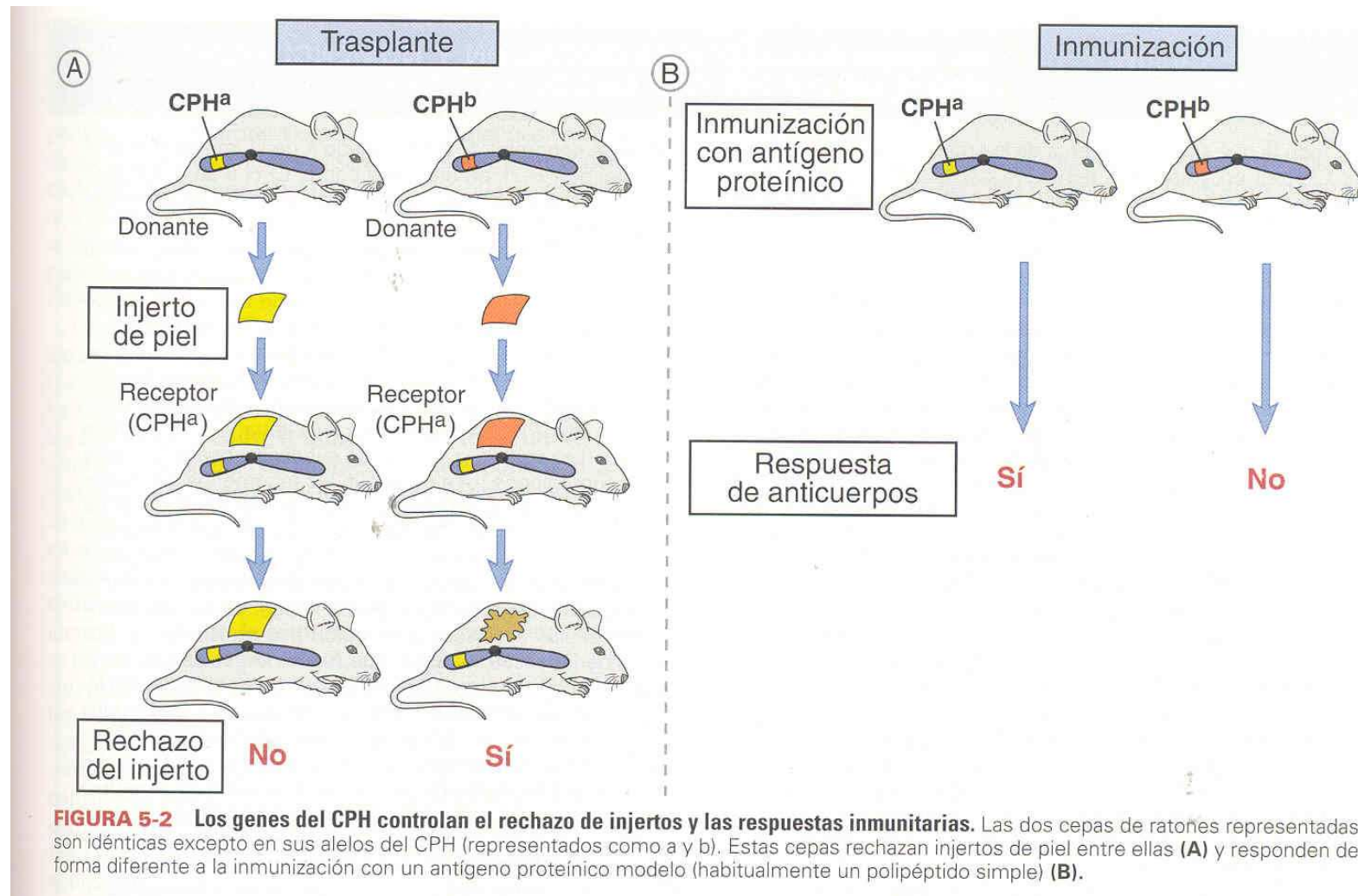


SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD



Dra. LUISA BARBOZA
FEBRERO 2012

HISTORIA



COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Conjunto de proteínas especializadas en la presentación antigénica que son codificadas por genes presentes en un locus denominado complejo principal de histocompatibilidad (CPH)

Genes altamente polimórficos

Reconocimiento intercelular

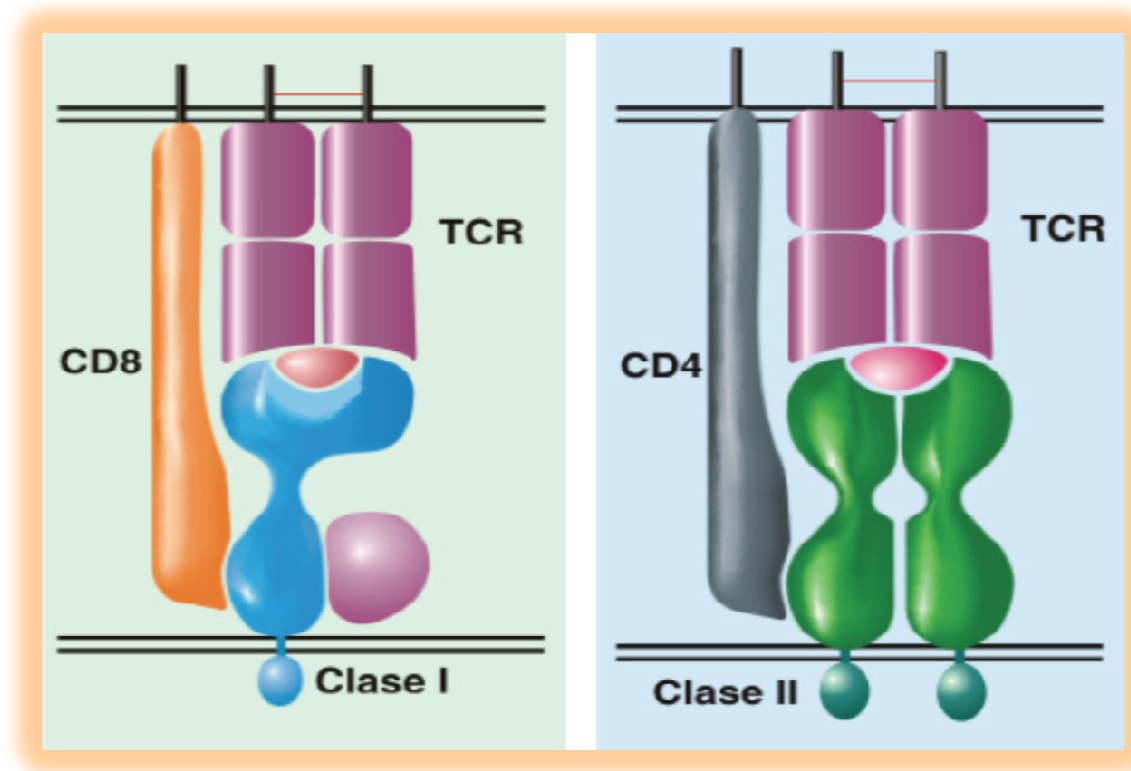
Discriminación de lo propio y no propio

Transplante de tejido entre individuos

Presentación de péptidos a los linfocitos T

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Principales productos génicos:



ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL MHC

En el humano:

- ✓ Cromosoma 6
- ✓ Complejo HLA

En el ratón:

- ✓ Cromosoma 17
- ✓ Complejo H-2

Organizados en tres regiones:

- ✓ MHC clase I
- ✓ MHC clase II
- ✓ MHC clase III

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

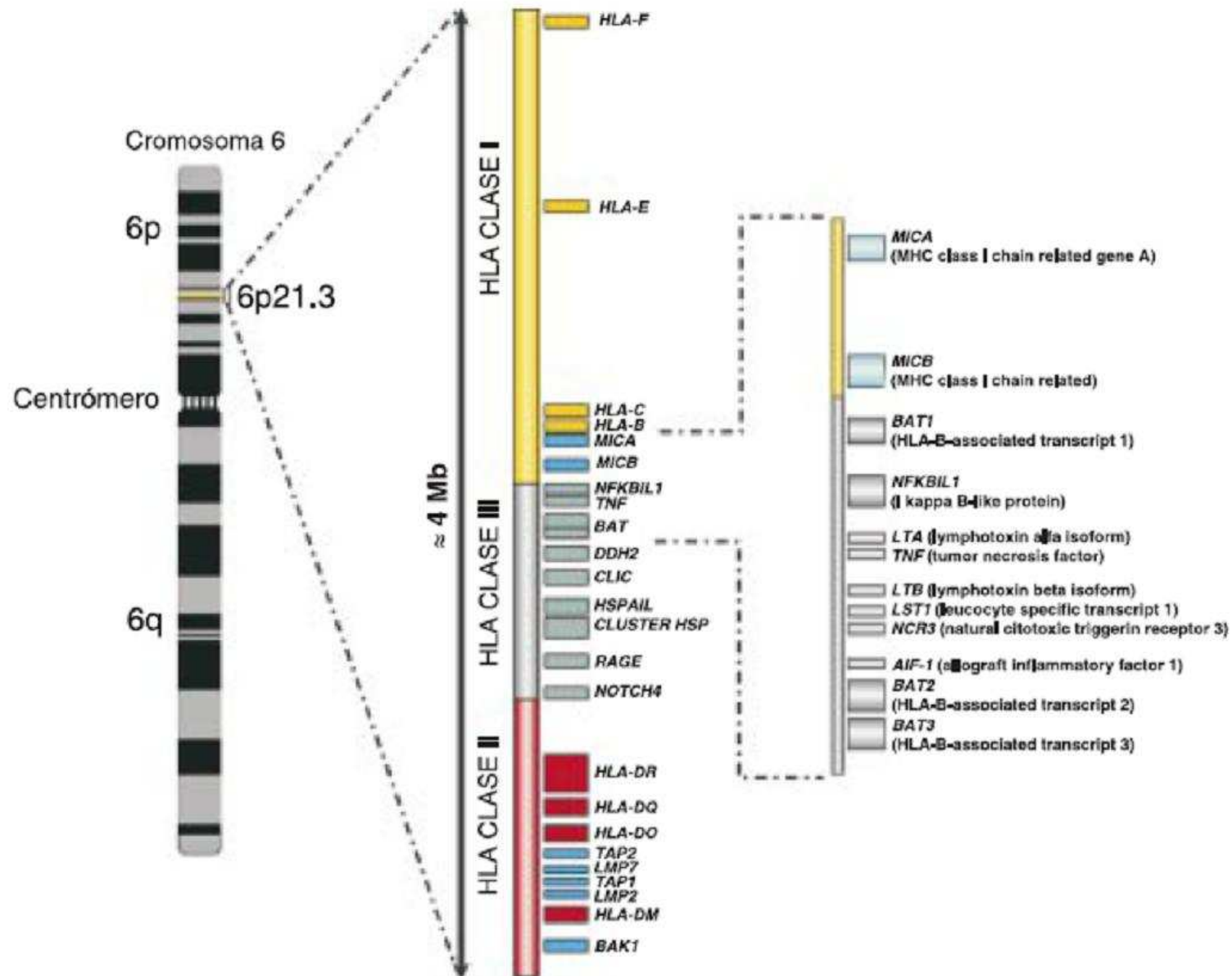
Complejo H-2 del ratón

Complejo	H-2						
Clase MHC	I	II		III		I	
Región	K	IA	IE	S		D	
Productos genéticos	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	Proteínas C'	TNF- α TNF- β	H-2D	H-2L*

*No presente en todos los haplotipos

Complejo HLA del ser humano

Complejo	HLA							
Clase MHC	II			III		I		
Región	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Productos genéticos	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	Proteínas C'	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A



GÉNETICA DEL MHC

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

MHC- I

HLA-A, HLA-B, HLA-C

CLÁSICAS

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

NO-CLÁSICAS

MHC- II

HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

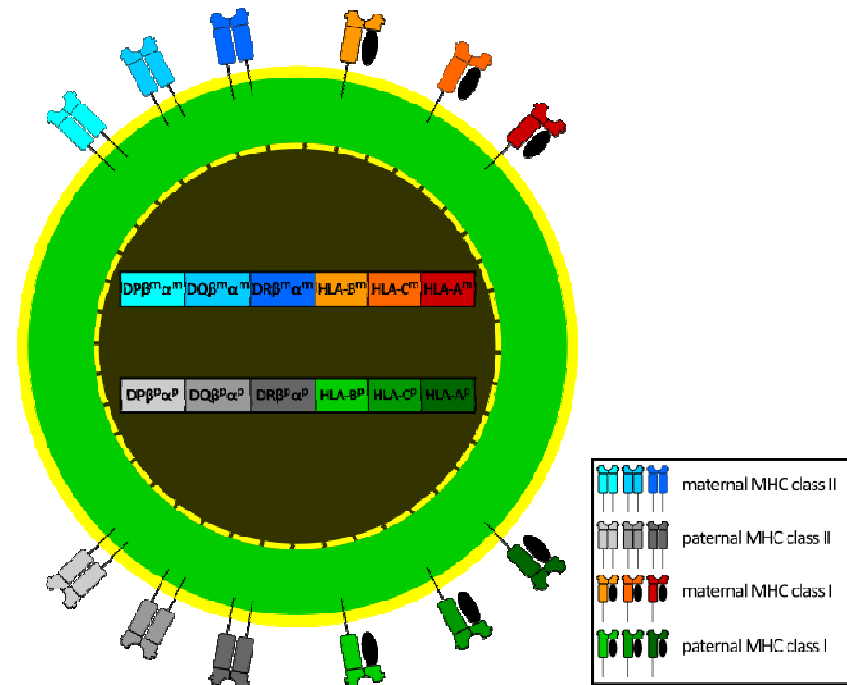
CLÁSICAS

HLA-DM, HLA-DO

NO CLÁSICAS

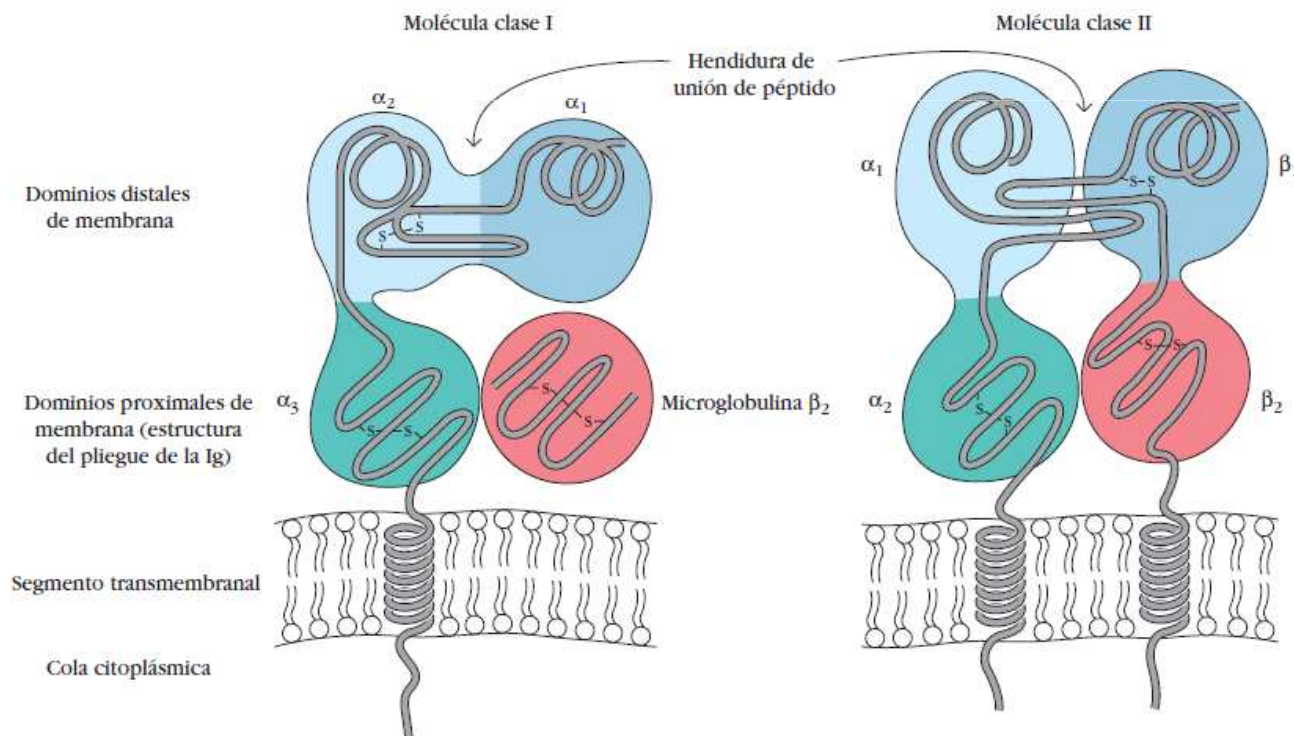
PROPIEDADES DE LOS GENES DEL MHC

- Tanto los genes de clase I como II, codifican para dos grupos de proteínas con estructura diferente, pero homólogas
- Son los genes más polimorfos del genoma
- Se expresan de manera codominante

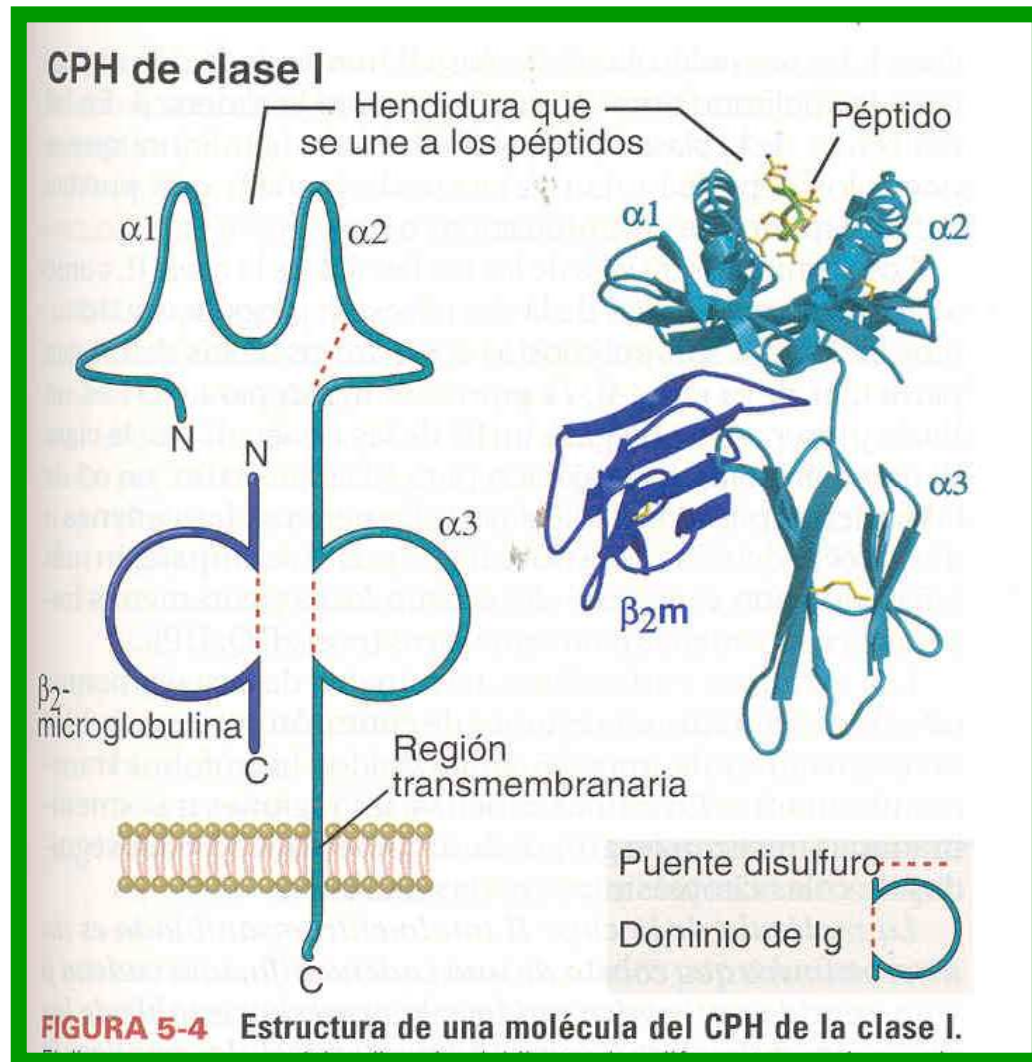


PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS DEL MHC

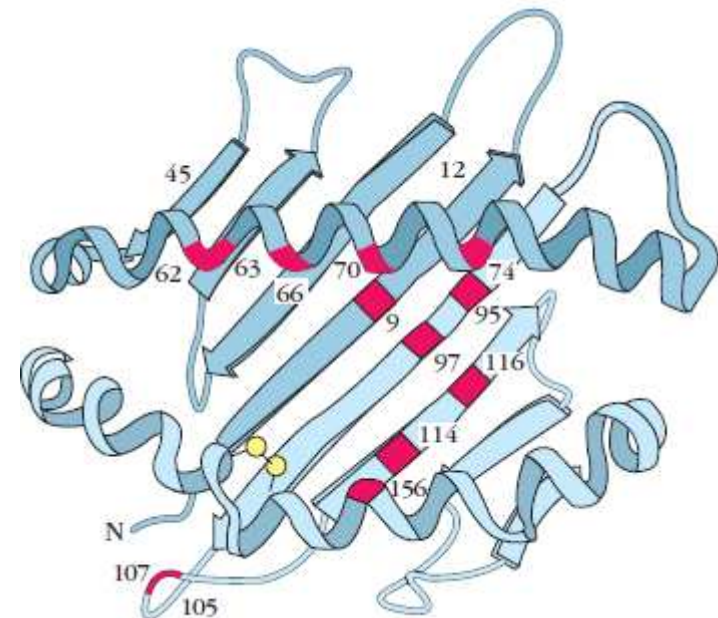
- Constan de una hendidura extracelular
 - Sitio de unión al péptido (aa polimorfos)
- Dominios tipo inmunoglobulina (no polimorfos)
 - Unión a las moléculas CD4 y CD8 de los linfocitos



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE I



Cadena α (45 kD)
Codificada por el MHC
 β_2 -microglobulina (12 kD)
No codificada en el MHC
Asociación no covalente



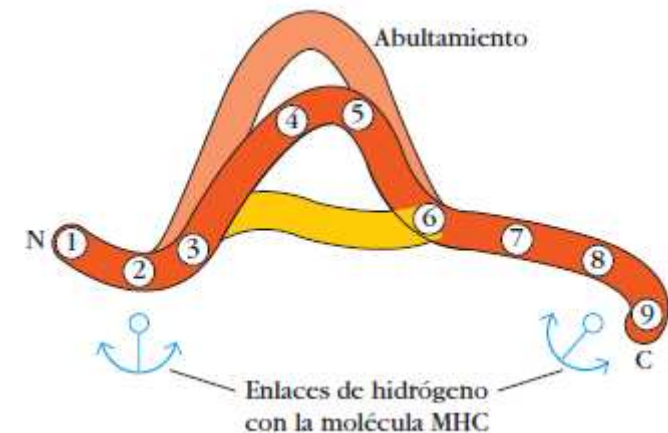
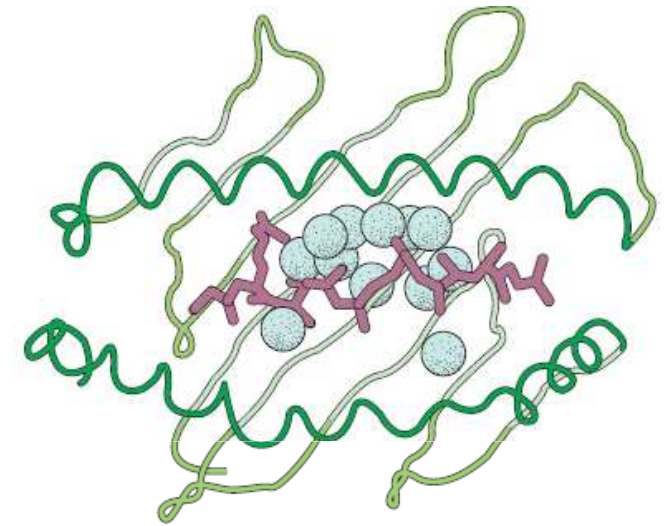
ESTRUCTURA DEL MHC CLASE I

Cadena α (45 kD)

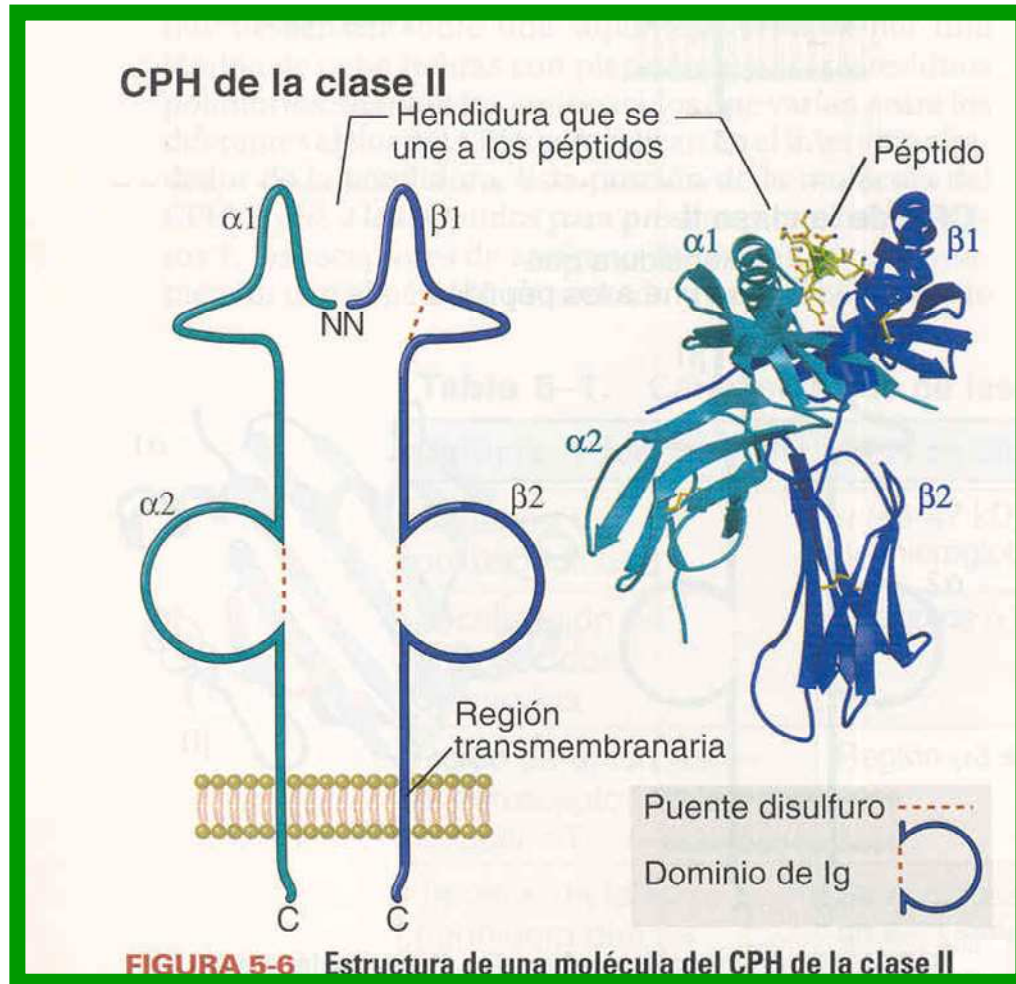
- Codificada por genes A, B y C del complejo HLA en el humano
- En el ratón:
- Dominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$
- Hendidura de unión al péptido
 - Péptidos de 8-10 aa
- $\alpha 3$: Lugar de unión a CD8

$\beta 2$ -microglobulina

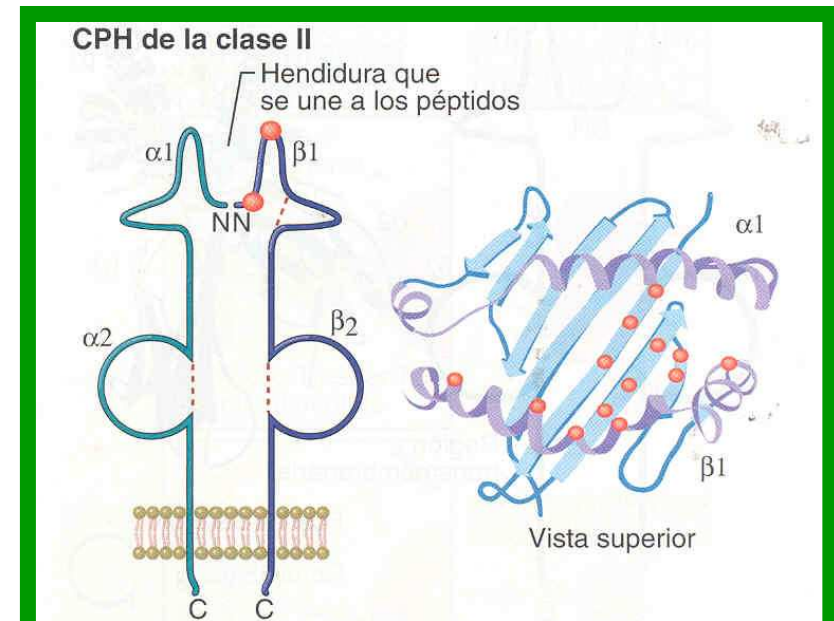
Necesaria para la expresión proteica



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

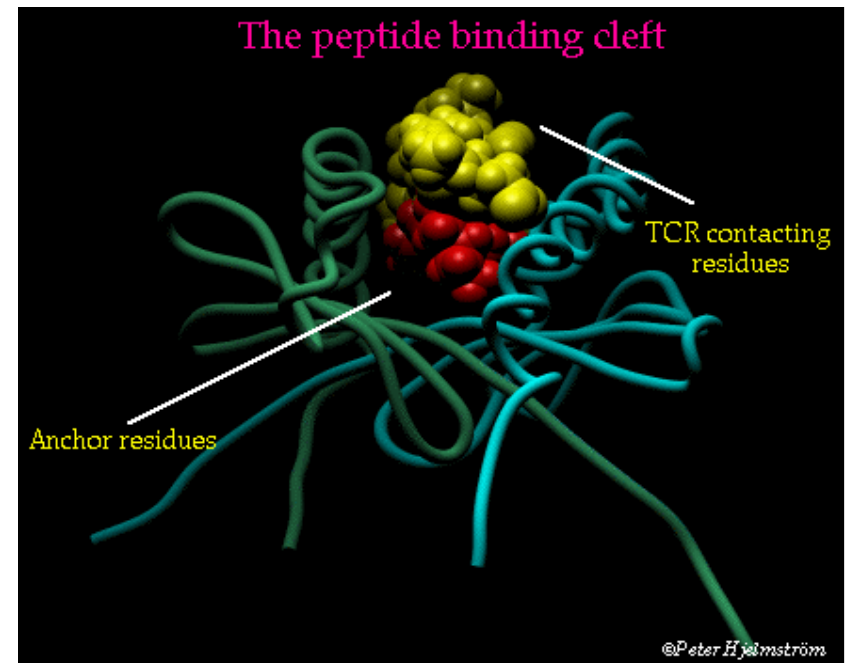


Cadena α (32-34 kD)
Cadena β (29-32 kD)
Codificadas por el MHC



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

- ✓ Asociación no covalente de las cadenas
- ✓ Unión al péptido: Regiones $\alpha 1$ y $\beta 2$
- ✓ Cadena β
 - ✓ Mayor parte del polimorfismo
 - ✓ $\beta 2$ Unión a CD4
- ✓ Fija péptidos de 10-30 aa



EXPRESIÓN DEL MHC

MHC CLASE I

Glicoproteínas de membrana expresadas en la superficie
de todas las células nucleadas
Presentación de péptidos a los linfocitos T citotóxicos

MHC CLASE II

Glicoproteínas de membrana expresadas ppal* en CPA
(macrófagos, células B y células dendríticas), células T
activadas
Procesamiento y presentación de antígenos a linfocitos T
colaboradores

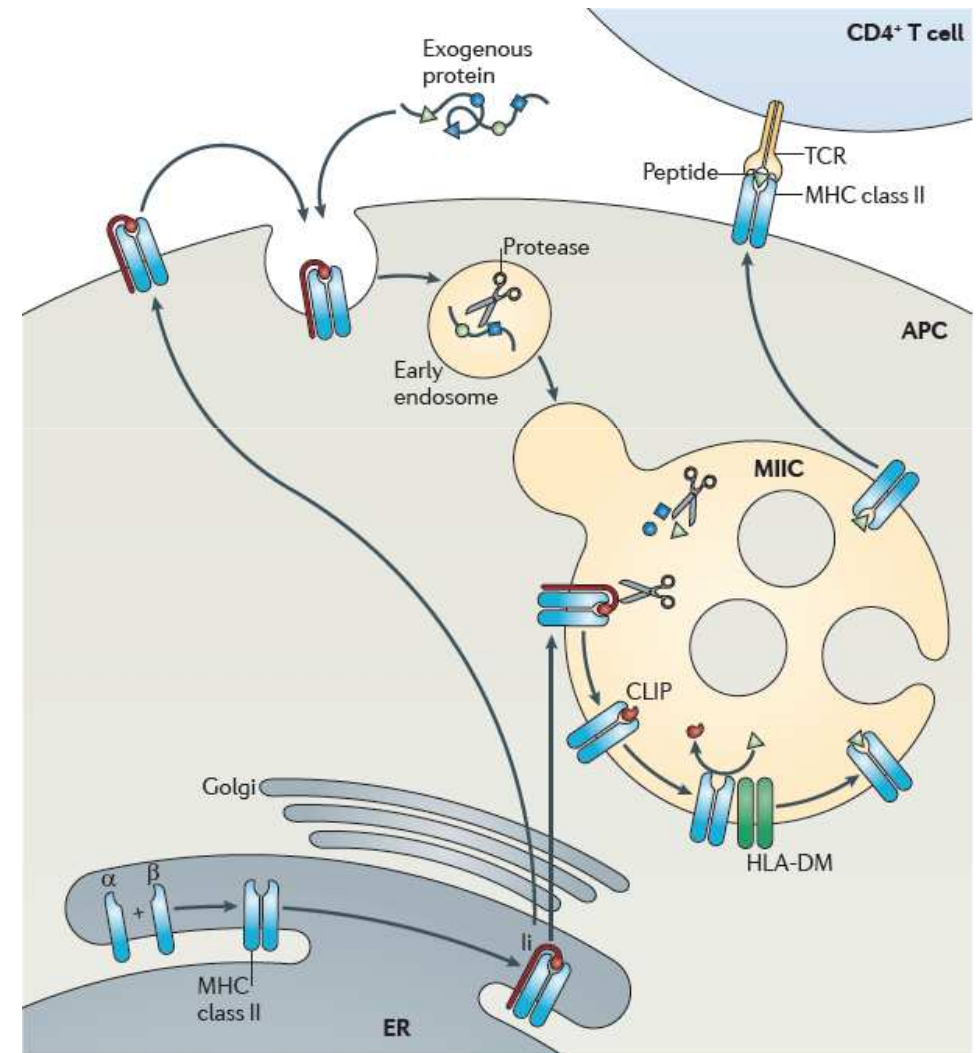
MHC CLASE III

Proteínas secretadas que participan en la respuesta
inmune:
Componentes del sistema de complemento
Moléculas implicadas en la inflamación

Sung Yoon Choo

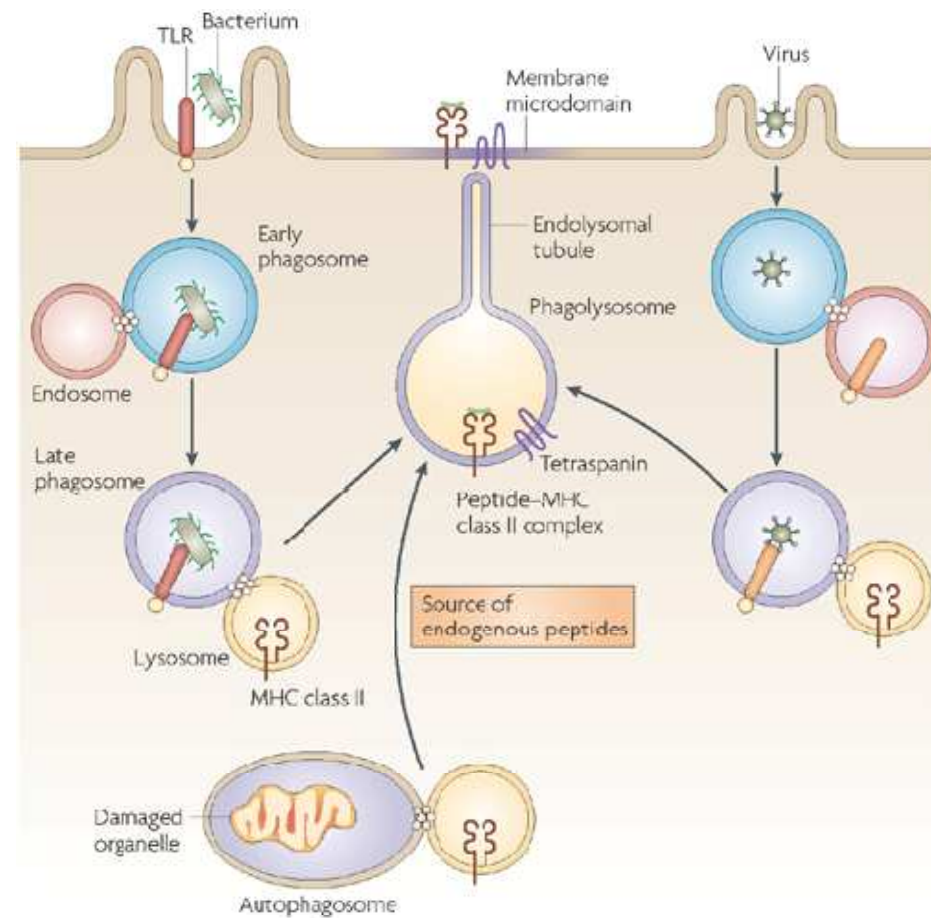
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ Antígenos exógenos
 - ✓ Receptores Fc
 - ✓ Receptores de C3b
 - ✓ Ig
- ✓ Vía endocítica
 - ✓ pH ácido
 - ✓ Enzimas hidrolíticas
 - ✓ Catepsinas
- ✓ Microbios particulados
 - ✓ Fagosoma
 - ✓ Fusión con lisosomas
- ✓ Presentación a células CD4+



PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ Receptores tipo Toll (TLR4 y LPS)
 - ✓ Activación y maduración de fagosomas
 - ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
 - ✓ *Legionella pneumophila*
 - ✓ *Toxoplasma gondii*
- ✓ Acidificación
 - ✓ Activación de hidrolasas y catepsinas
 - ✓ RAB27 reclutamiento de NADPH oxidasa
- ✓ TLR9
 - ✓ Catepsina K
 - ✓ Fosforilación de ERK1/2

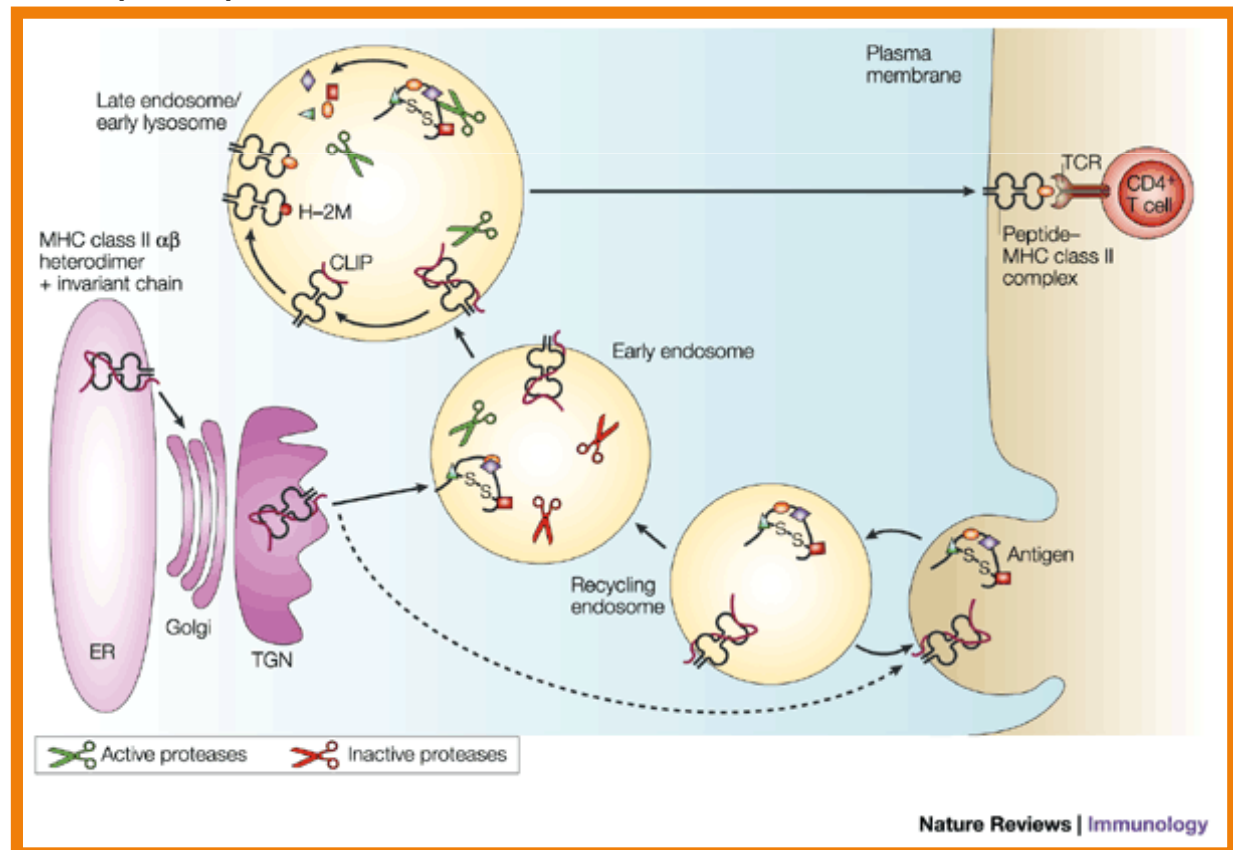


Nature Reviews | Immunology

Munz. Curr Opin Immunol. 2010; 22(1):89. Stern L. Curr Opin Immunol.2006; 18: 64. Vyas J. et al Nat Rev Immunol 2008; 8(8):607

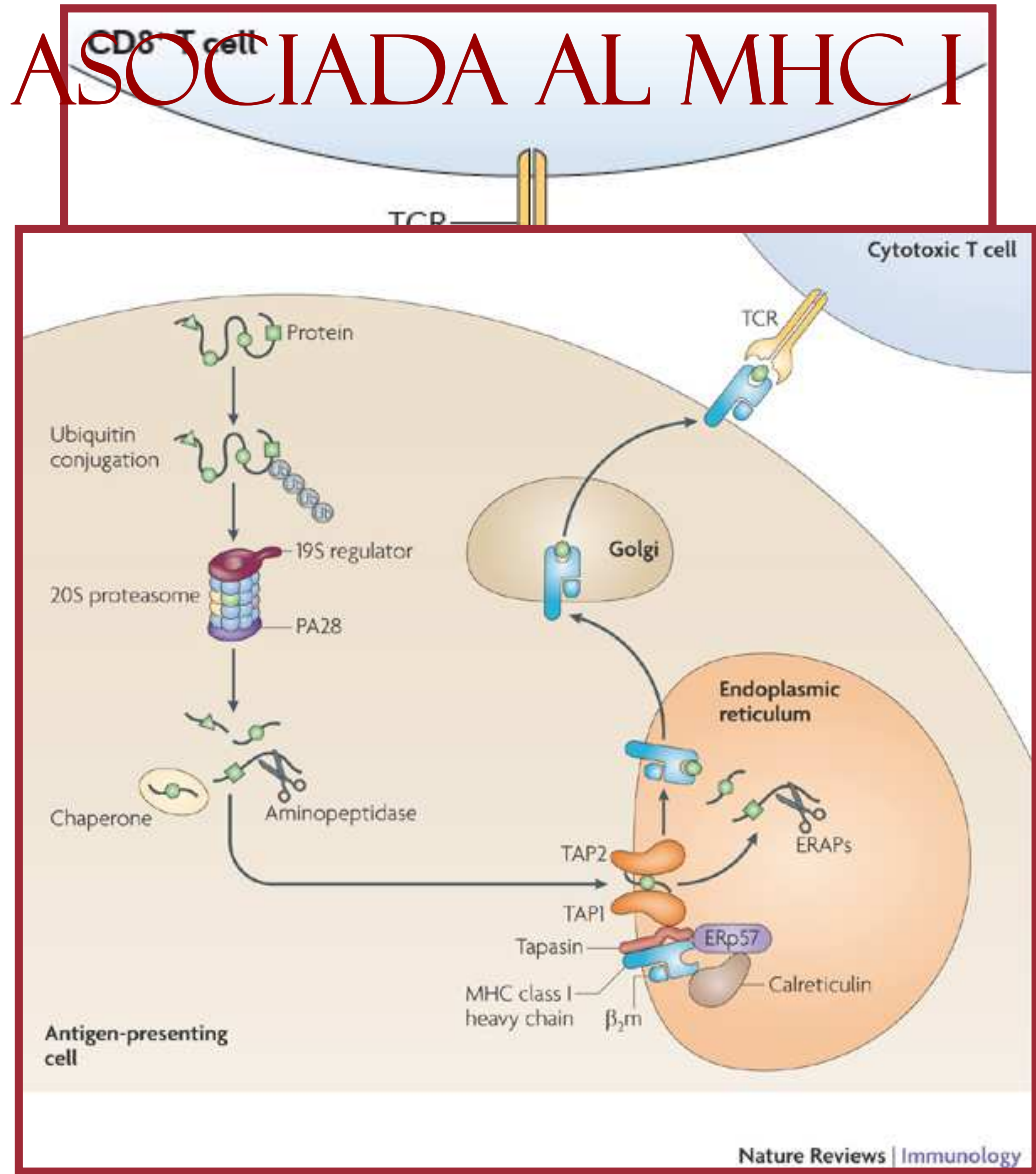
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ Síntesis de MHC clase II en el RE
 - ✓ Asociación con Ii
 - ✓ Calnexina
- ✓ Endosomas tardíos y lisosomas (MIIC)
 - ✓ Degradación de Ii
 - ✓ Catepsina S
 - ✓ CLIP
 - ✓ HLA-DM
 - ✓ Intercambiador peptídico



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

- ✓ Proteínas citosólicas
- ✓ Patógenos intracelulares
- ✓ Células tumorales
- ✓ Degradados en el proteasoma
- ✓ Complejo multiproteínico
- ✓ 700 kD
- ✓ LMP-2 y LMP-7



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

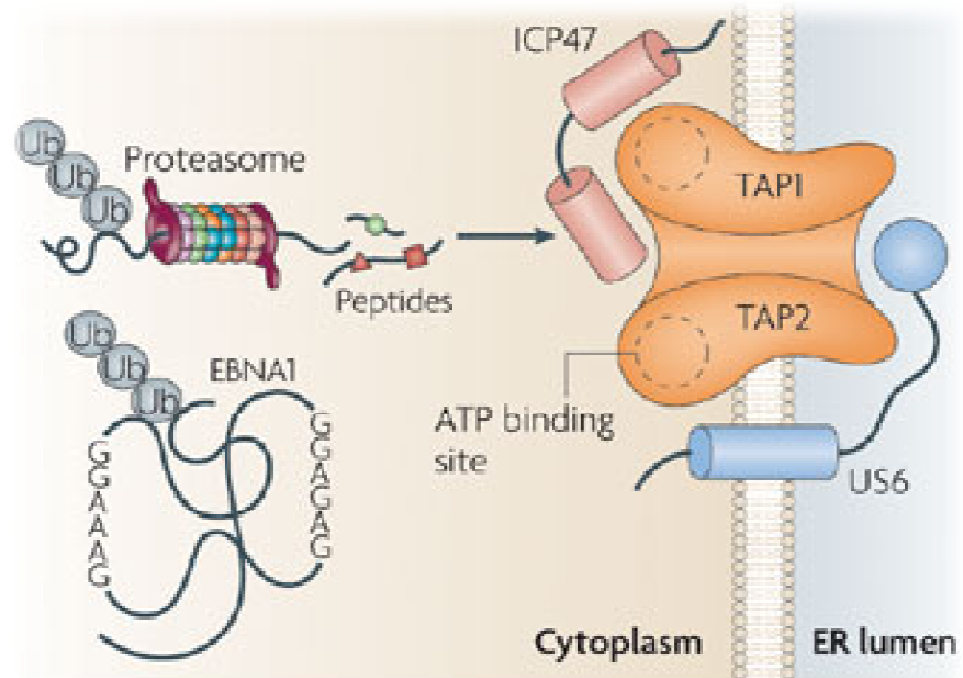
✓ Transportador asociado al procesamiento antigénico (TAP)

✓ TAP1 Y TAP2

✓ Transporte activo dependiente de ATP

✓ Péptidos 8-16 aa

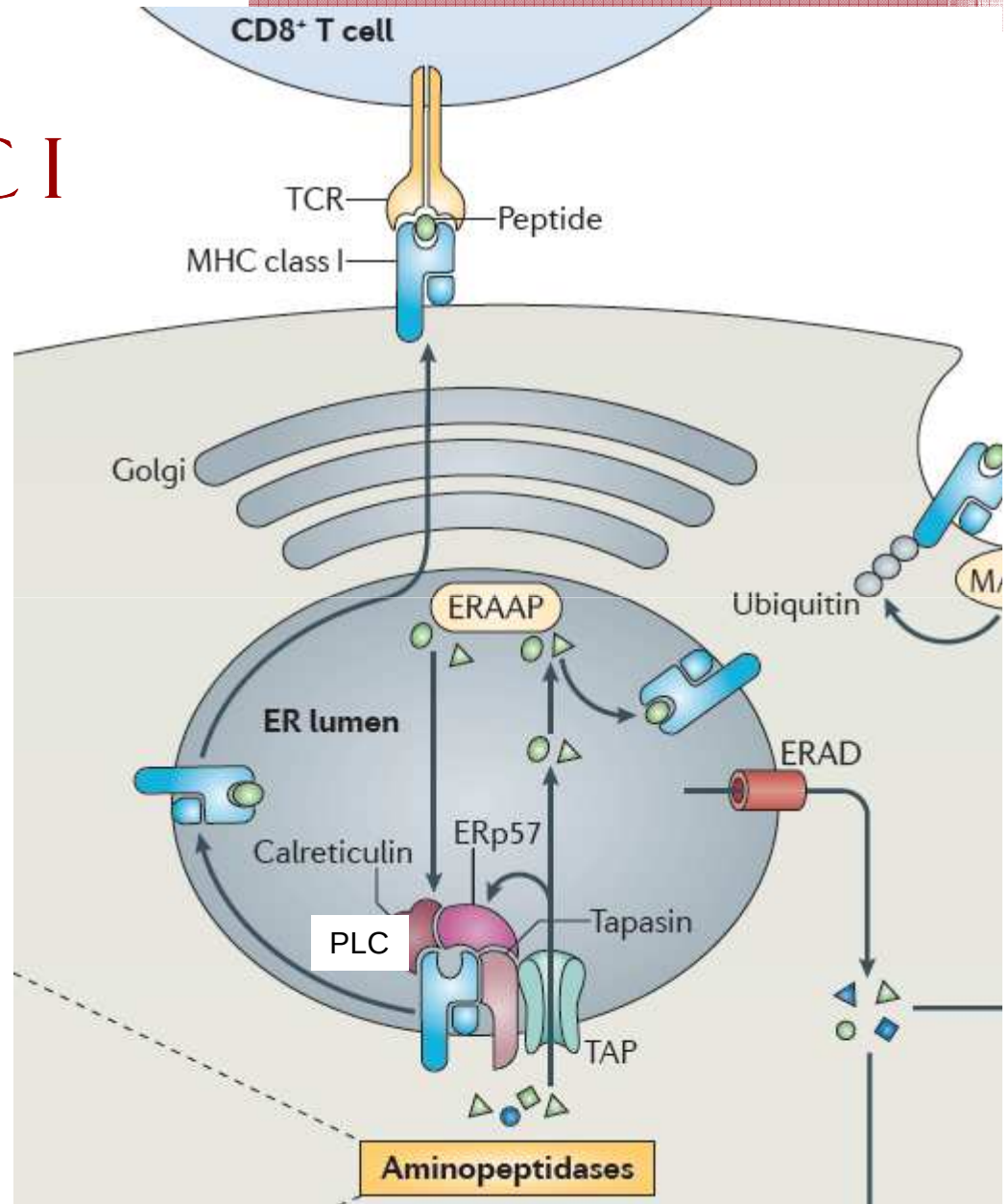
✓ Extremos carboxílicos básicos o hidrófobos



Nature Reviews | Immunology

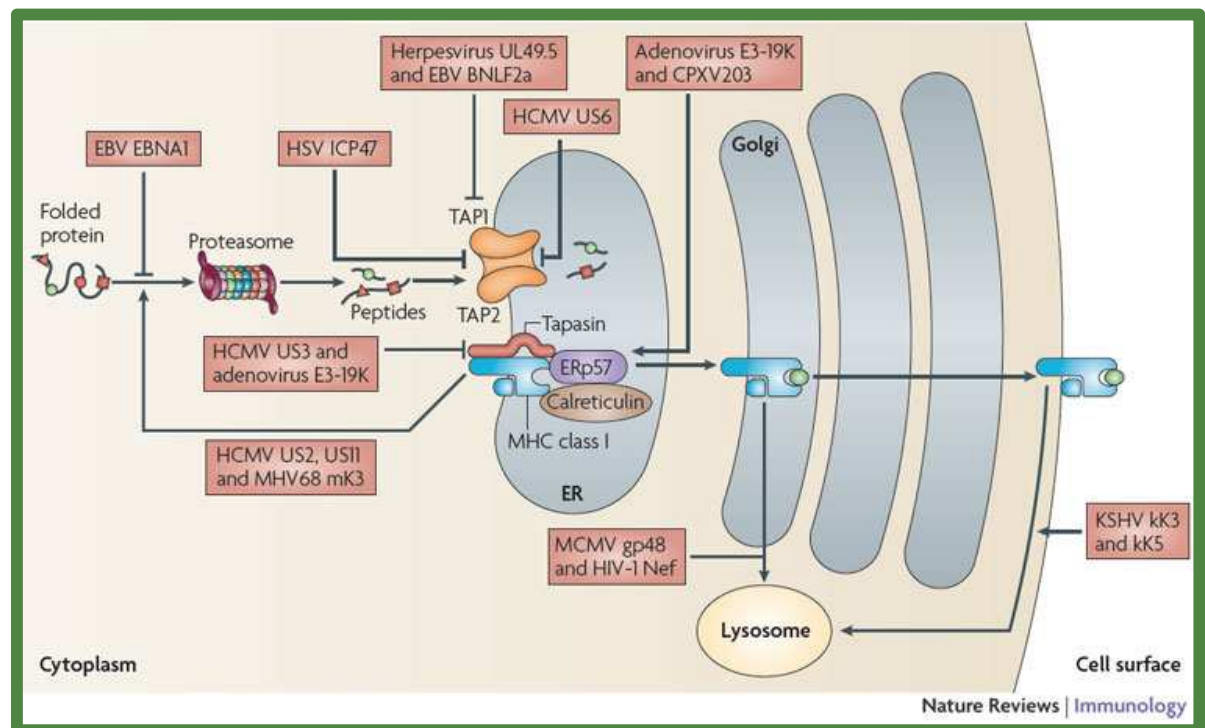
PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

- Síntesis del MHC I
 - Calreticulina, ERp57, PDI (?)
- Tapasina
 - Unión de péptidos



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

- ✓ Síntesis de cadena α y β 2 ocurre en RE
- ✓ Plegamiento
 - ✓ Calnexina y calreticulina
- ✓ Asociación MHC I/ péptido favorecida por TAP
 - ✓ Liberación de TAP

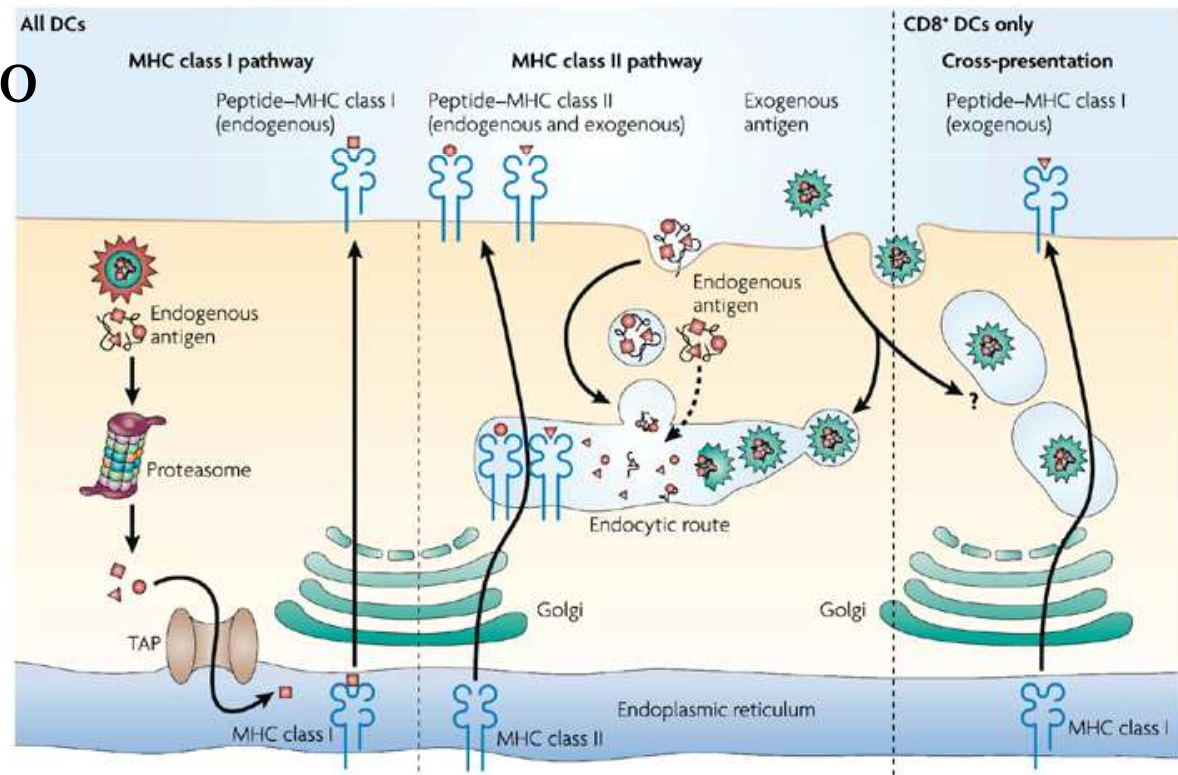


PRESENTACIÓN CRUZADA

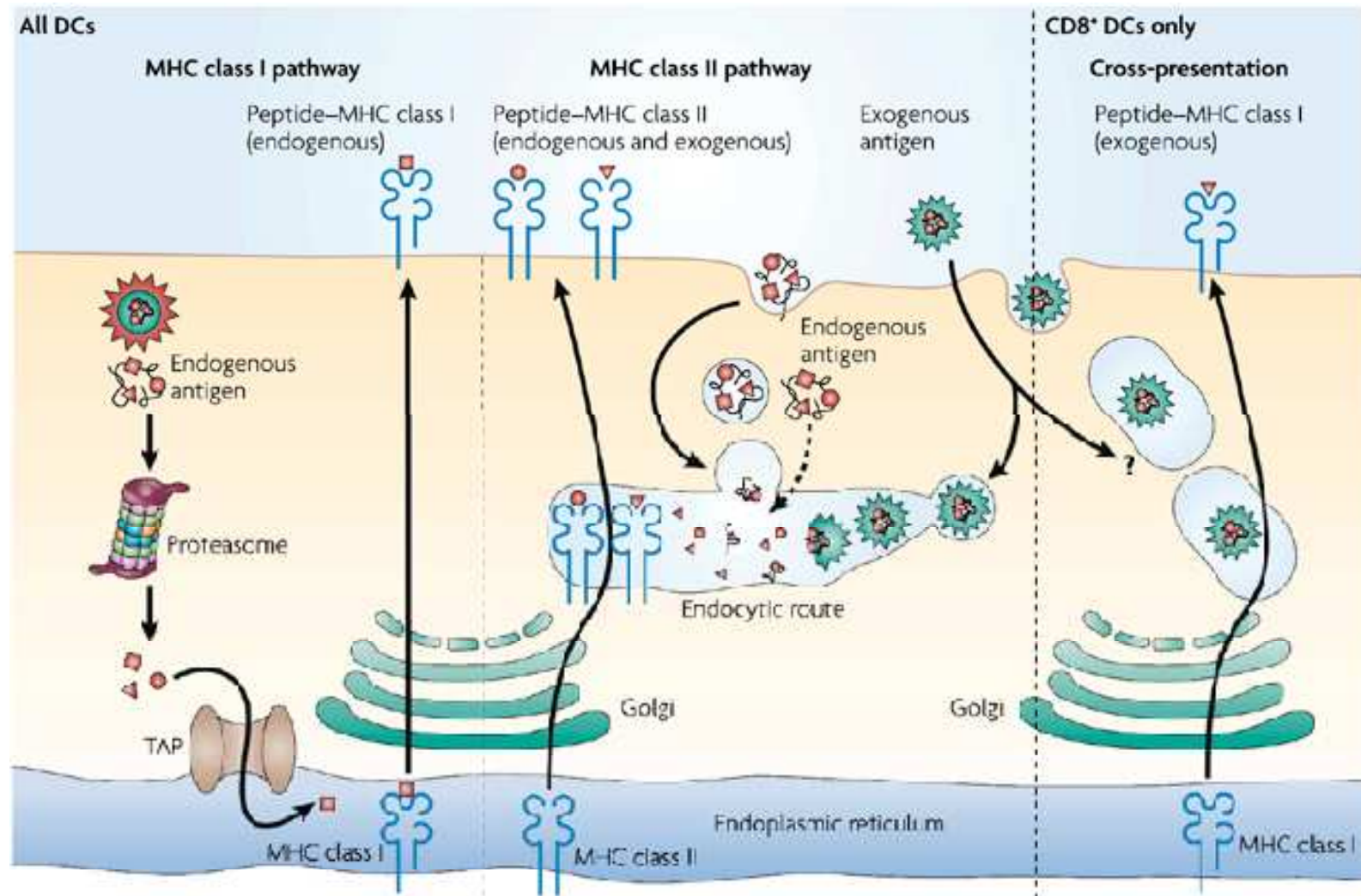
- ✓ Exclusivo de células dendríticas CD8+????
- ✓ Antígenos exógenos presentados vía MHC clase I
- ✓ Antígenos solubles (fagocitosis o CD205)

- ✓ Poco comprendido

- ✓ Compartimiento especializado?
- ✓ Acidificación diferencial?
- ✓ Transferencia directa desde el citosol?



RESUMEN



MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS

MHC CLASE I NO CLÁSICAS

- En su mayoría son pseudogenes
- Polimorfismo escaso o nulo
- Pueden presentar péptidos a células T
 - Péptidos de organismos procariotas intracelulares
- HLA-E-HLA-H, HLA-J, HLA-X
- Familia MIC (MICA, MICE)
- CD1

MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS

MHC CLASE II NO CLÁSICAS

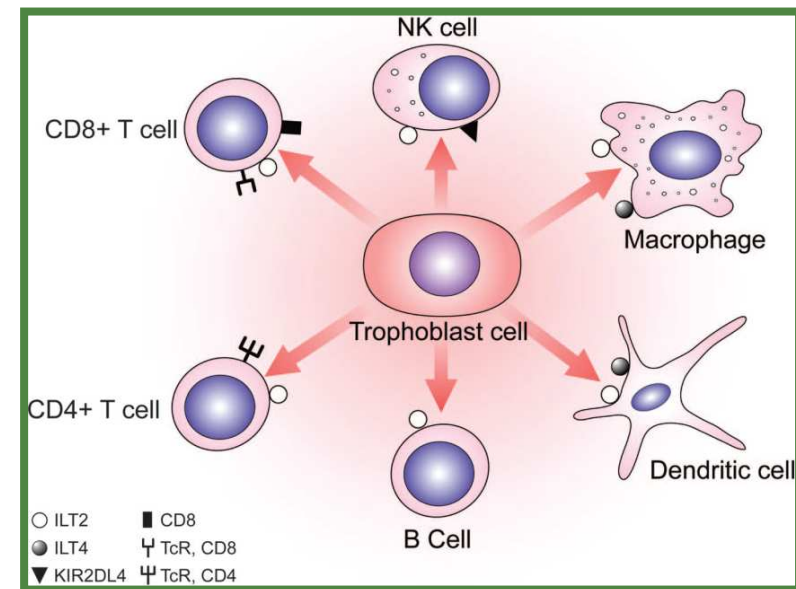
- Limitado polimorfismo
- Unión del péptido a moléculas clase II
- Regulación de la presentación de antígenos mediada por el MHC II
 - HLA-DM
 - HLA-DO

MHC NO CLÁSICAS: HLA-E

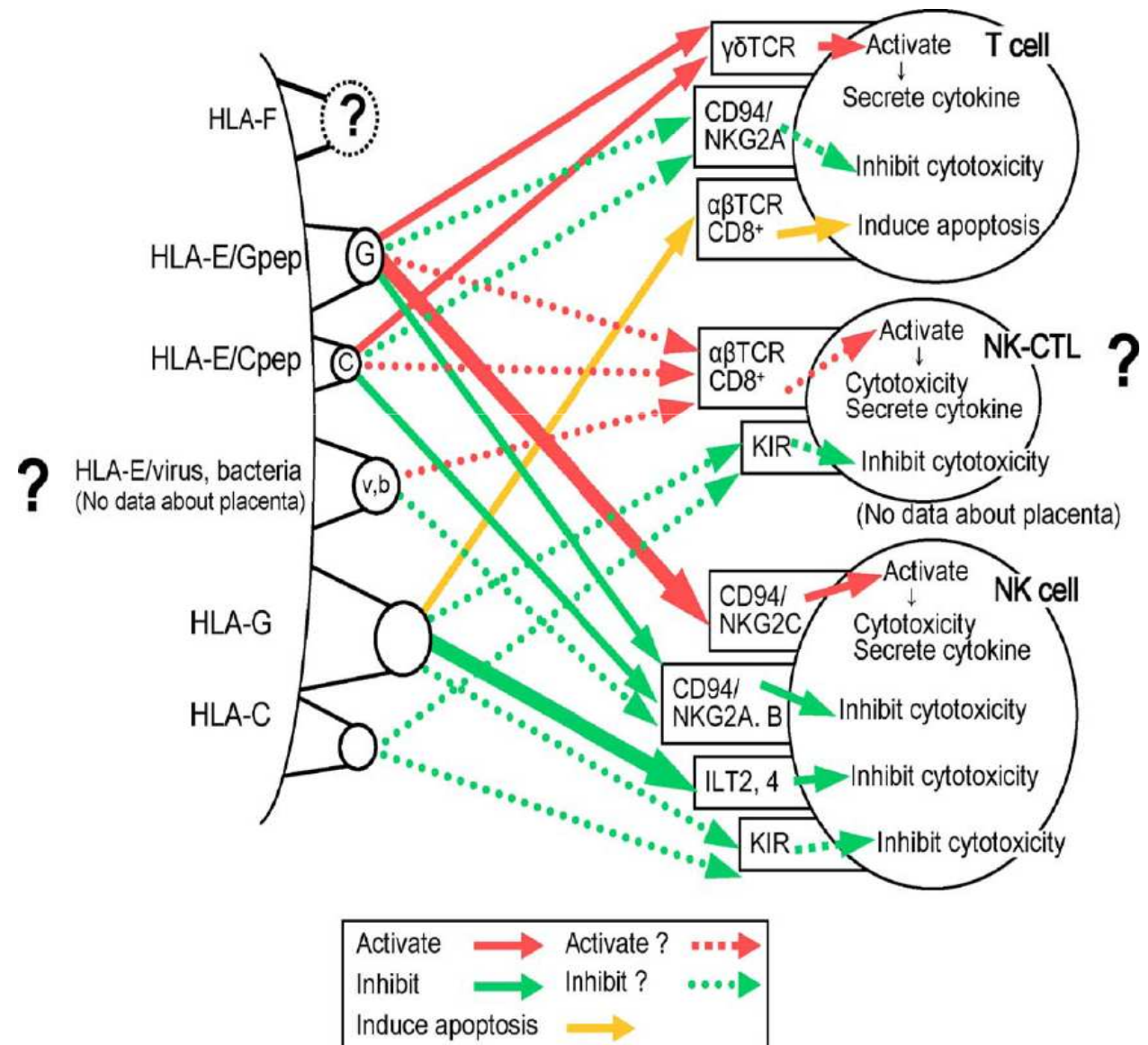
- Trofoblasto extravelloso
- Tolerancia materno-fetal
- Inhibición de citotoxicidad de NK
 - CD94/NKG2A
- Infección con HCV, HIV, CMV

MHC NO CLÁSICAS: HLA-G

- Trofoblasto, timo, cornea, páncreas...
 - 7 Isoformas (4 de membrana, 3 solubles)
- Tolerancia materno-fetal
- Escape de tumores
- Pacientes con HIV
- Inhibición de proliferación de cel T , NK y CTL



MHC NO CLÁSICAS: TOLERANCIA MATERNO-FETAL



Ishitani A et al. J Rep
Immunol 2006; 69 (2): 101

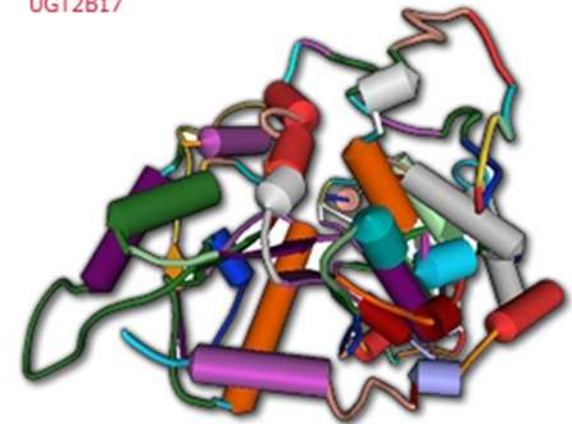
MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS: CD1

- Familia CD1: a,b,c y d
- Presente en compartimientos endosomales
- Especializada en la presentación de antígenos lipídicos
- Glicolípidos microbiales
 - NKT: TCR α V α 14J α 18 (ratón) V α 24J α 18 (humano)

ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Péptidos polimórficos
- Genes autosómicos y del cromosoma X
- Proteína H
 - Reacción aloinmune a antígenos H
- Reacción injerto contra el huésped
- Trasplantes de HSC
- Rechazo de trasplantes

Antígeno menor de Histocompatibilidad
UGT2B17



MHC-SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES

TABLE 7-4 Some significant associations of HLA alleles with increased risk for various diseases

Disease	Associated HLA allele	Relative risk*
Ankylosing spondylitis	B27	90
Goodpasture's syndrome	DR2	16
Gluten-sensitive enteropathy	DR3	12
Hereditary hemochromatosis	A3	9.3
	B14	2.3
	A3/B14	90
	DR4/DR3	20
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR4/DR3	20
Multiple sclerosis	DR2	5
Myasthenia gravis	DR3	10
Narcolepsy	DR2	130
Reactive arthritis (<i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Gonococcus</i>)	B27	18
Reiter's syndrome	B27	37
Rheumatoid arthritis	DR4	10
Sjogren's syndrome	Dw3	6
Systemic lupus erythematosus	DR3	5

*Relative risk is calculated by dividing the frequency of the HLA allele in the patient population by the frequency in the general population:

$$RR = \frac{(Ag^+/Ag^+)_{disease}}{(Ag^+/Ag^+)_{control}}$$

SOURCE: Data from SAM CD: A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine, D. C. Dale and D. D. Federman, eds., 1997, Scientific American, New York.

MHC. FUNCIONES

