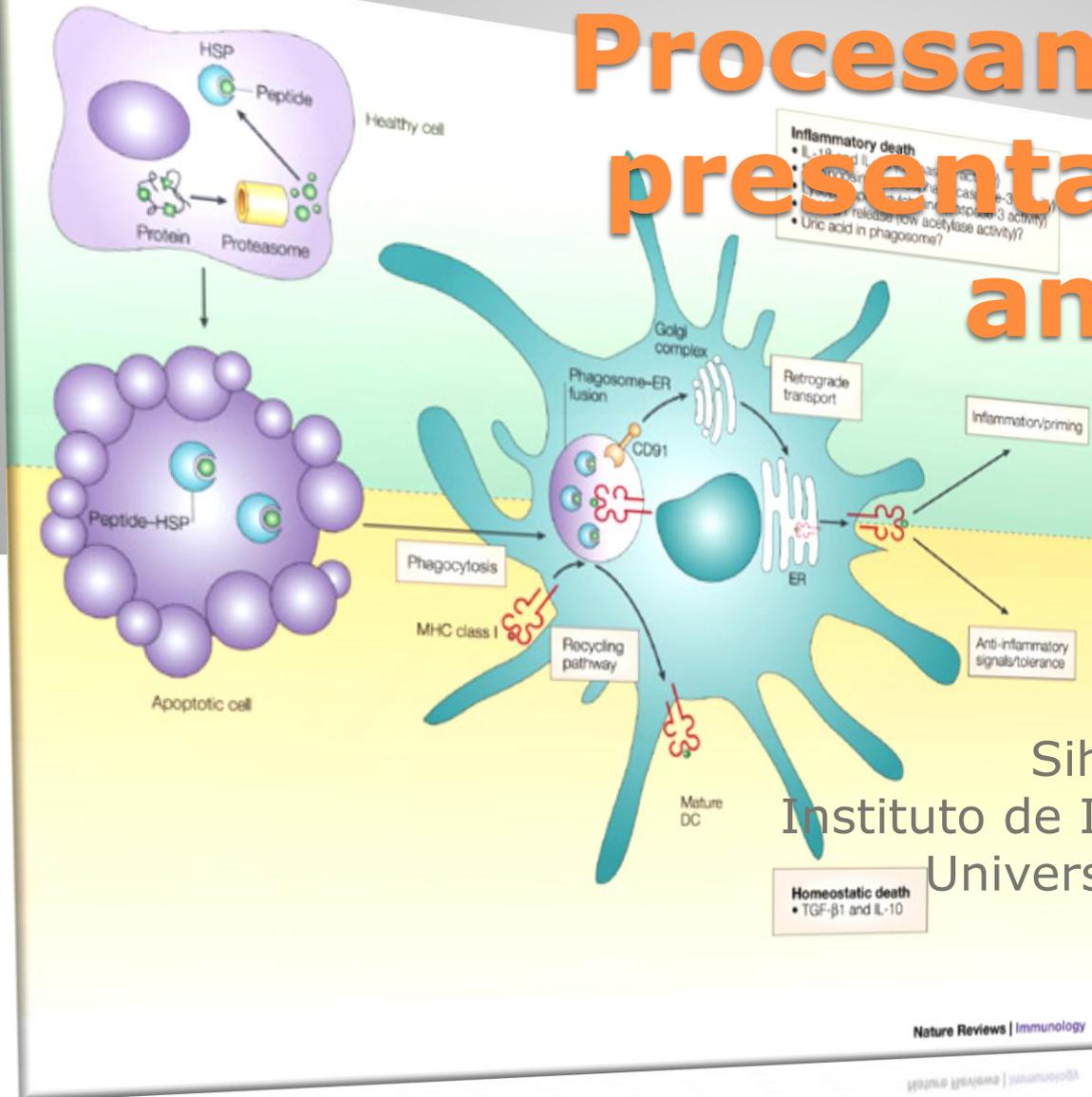


Procesamiento y presentación de antígenos



Siham Salmen Halabi
Instituto de Inmunología clínica
Universidad de Los Andes

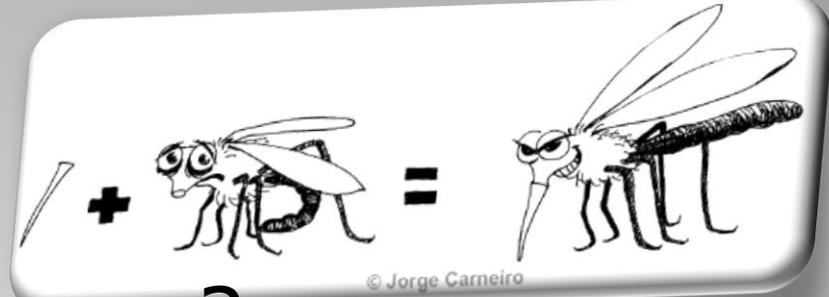
- Preguntas a responder
 - Que es un antígeno?
 - Que son las moléculas de histocompatibilidad?
 - Que son las células presentadoras de antígeno?
 - Como y donde se procesan los antígenos?
 - Como y donde se presentan los antígenos a los linfocitos T CD4+ y CD8+?

Procesamiento y presentación de antígenos

- Que es un antígeno:
 - Es toda sustancia capaz de unirse de manera específica a una Inmunoglobulina o al receptor de linfocitos T o B
 - Las inmunoglobulina o el BCR unen antígenos sin necesidad de ser procesados
 - El TCR solo une antígenos previamente procesados, en el contexto de MHC propias y en presencia de células presentadoras de antígenos



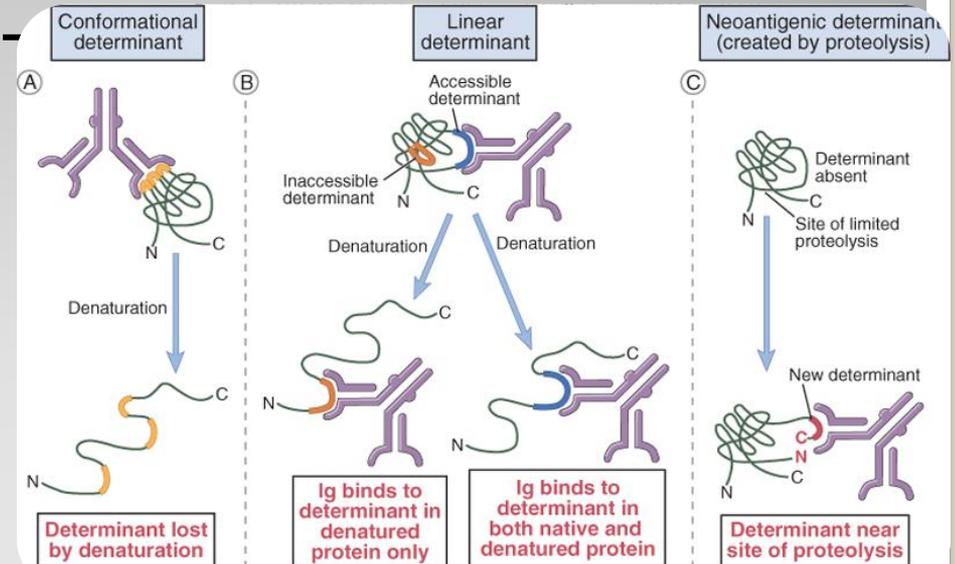
Procesamiento y presentación de antígenos



- Que es un Inmunógeno?
 - Toda sustancia capaz de activar la respuesta inmune
- Que es un Hapteno?
 - Toda sustancias que pueden unirse a los elementos de la RI pero por si mismas no pueden activarla. Para activarla requiere de un acarreador

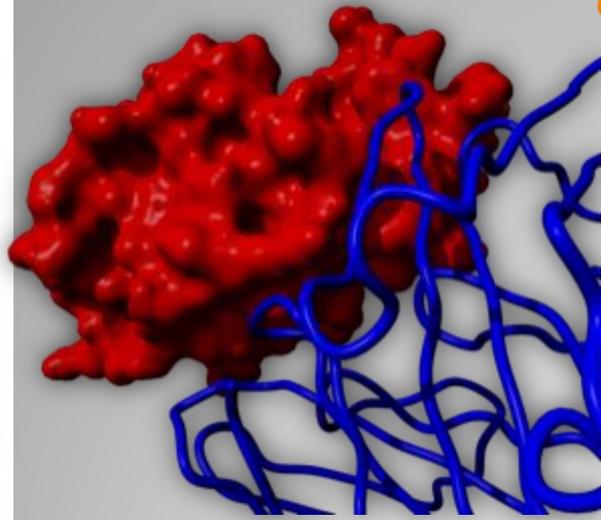
Procesamiento y presentación de antígenos

- Epitope o determinante antigénico: segmento de unión a la inmunoglobulina y al receptor de linfocitos
 - Los determinantes antigénicos pueden ser lineales o tridimensionales
- Fuerza que median la unión:
 - Puentes de hidrogeno, fuerzas electrostáticas, uniones de van der Waals, uniones hidrofóbicas



© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Procesamiento y presentación de antígenos



- Características del reconocimiento antigénico:
 - Especificidad: los anticuerpos y el TCR pueden distinguir diferencias hasta de un aa
 - Diversidad
 - Memoria

Procesamiento y presentación de antígenos

- En el caso de los linfocitos T se requiere del procesamiento previo de los antígenos por CPA propias
 - Función realizada por las Células presentadoras de Antígeno (CPA) y las moléculas de histocompatibilidad (clase I y II)
 - Los antígenos pueden ser de fuente endógena o exógena



Procesamiento y presentación de antígenos

- Complejo mayor de Histocompatibilidad
 - CMH-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)
 - Presente en células nucleadas
 - Presenta antígeno a los linfocitos T CD8
 - Presenta antígenos de origen endógenos

Procesamiento y presentación de antígenos

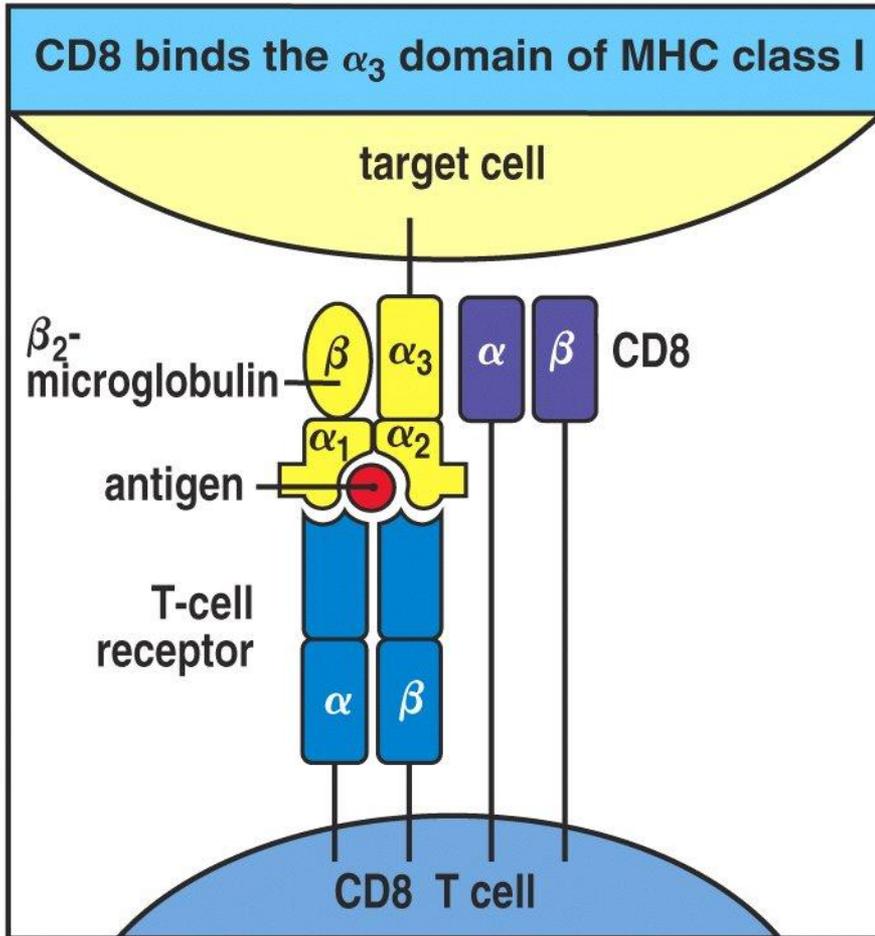
- Complejo mayor de Histocompatibilidad
 - CMH-II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ)
 - Expresado constitutivamente a las CPA y presenta Ag a los linfocitos T CD4
 - Presenta antígeno de fuente extracelular

Procesamiento y presentación de antígenos

CD 8+ T CELLS

Restringidas por MCH-I

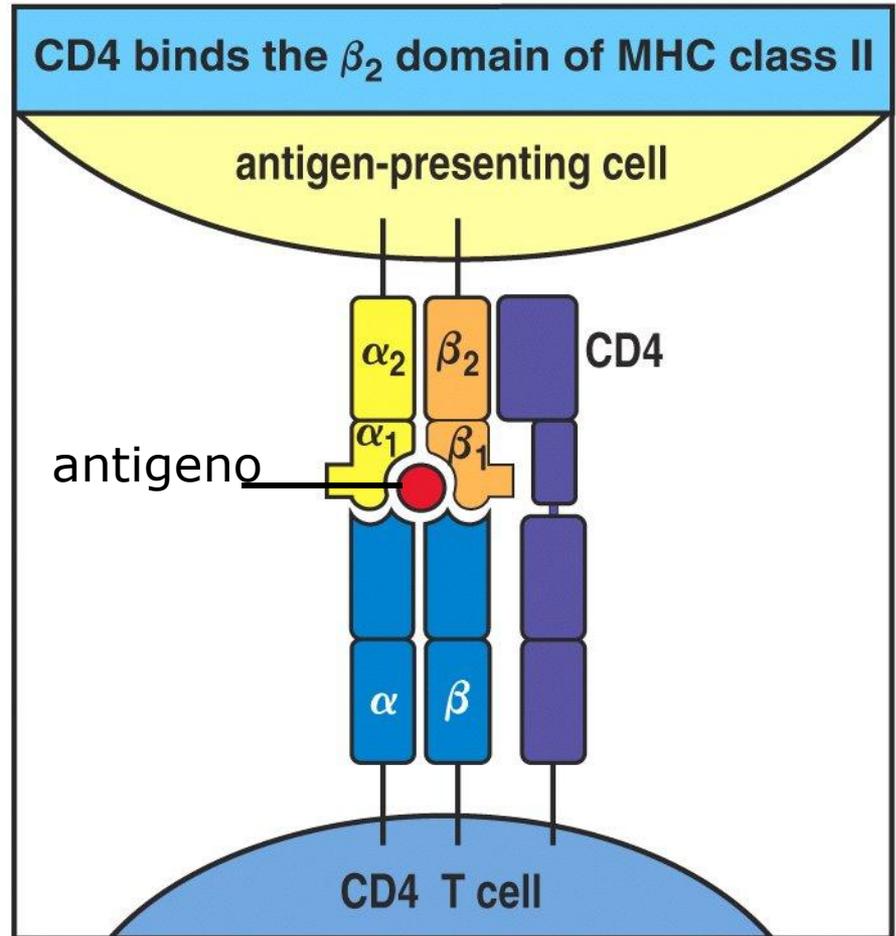
Reconocen Ag endógenos



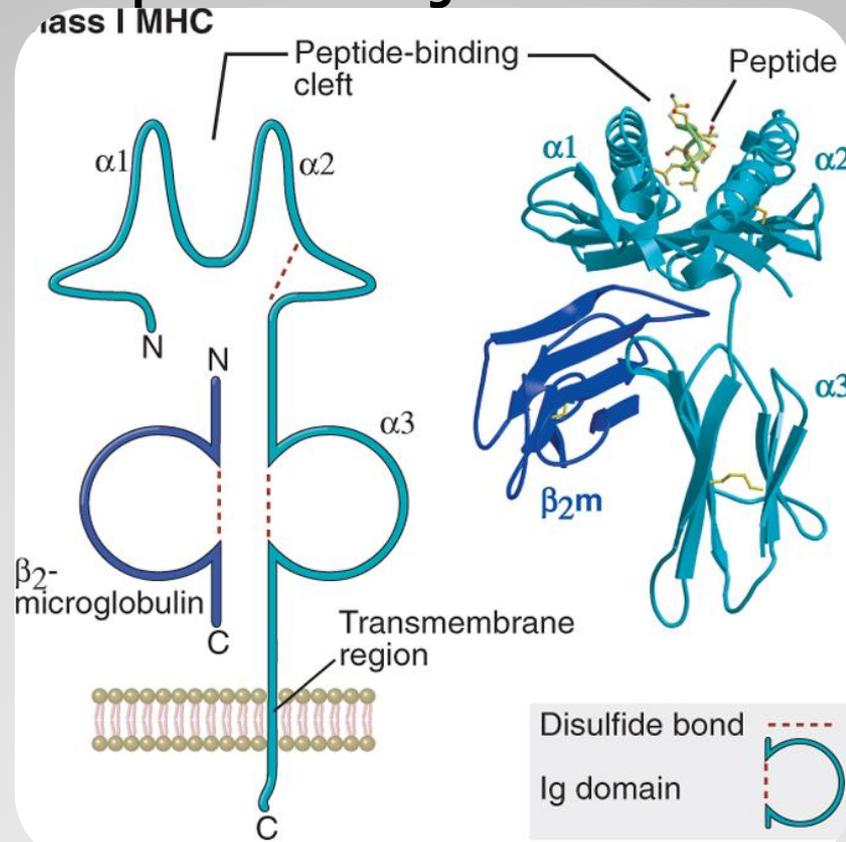
CD 4+ T CELLS

Restringidas por MCH-II

Reconocen Ag exógenos



- Dos cadenas: α y la β_2 microglobulina
- α_1 y α_2 : unión al antígeno
- La hendidura puede fijar entre 8-11 aa

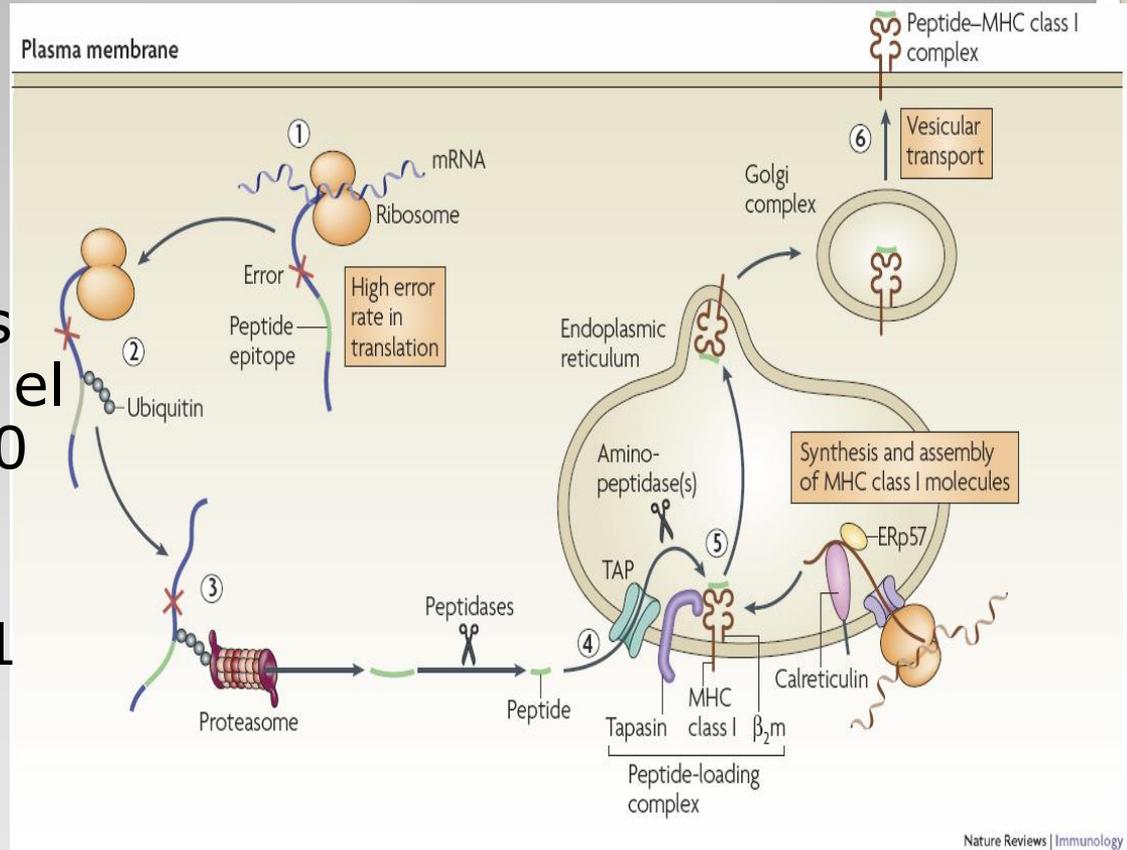


© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Estructura de las Moléculas de Histocompatibilidad de Clase I

- Mecanismo de procesamiento y presentación antigénica vía MHC-I

- Péptidos citosólicos son procesados en el proteosoma (6 a 30 aa)
- Transportados a la luz del RE por TAP1 y 2
- Expresa en la superficie



Procesamiento y presentación...

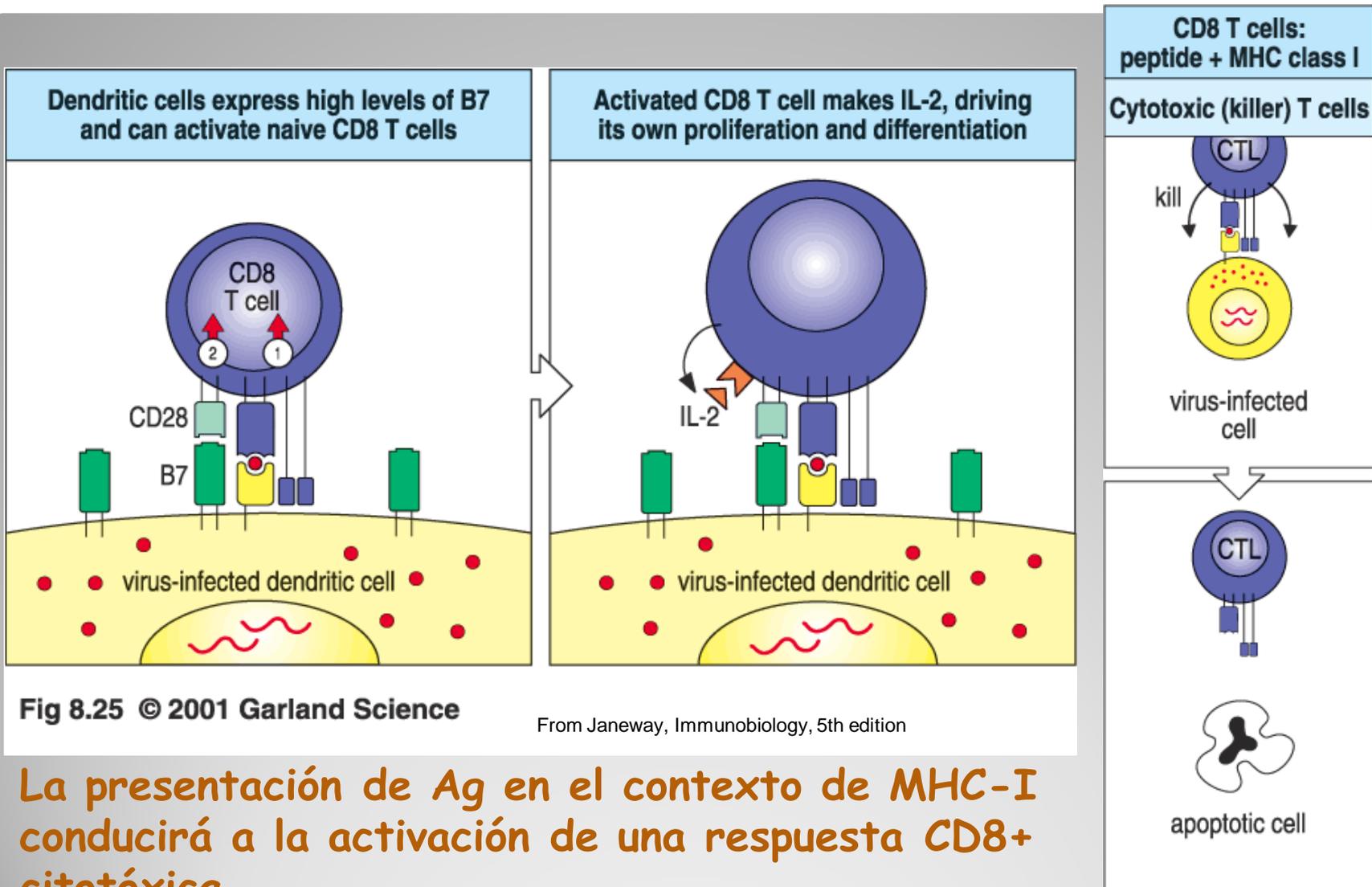


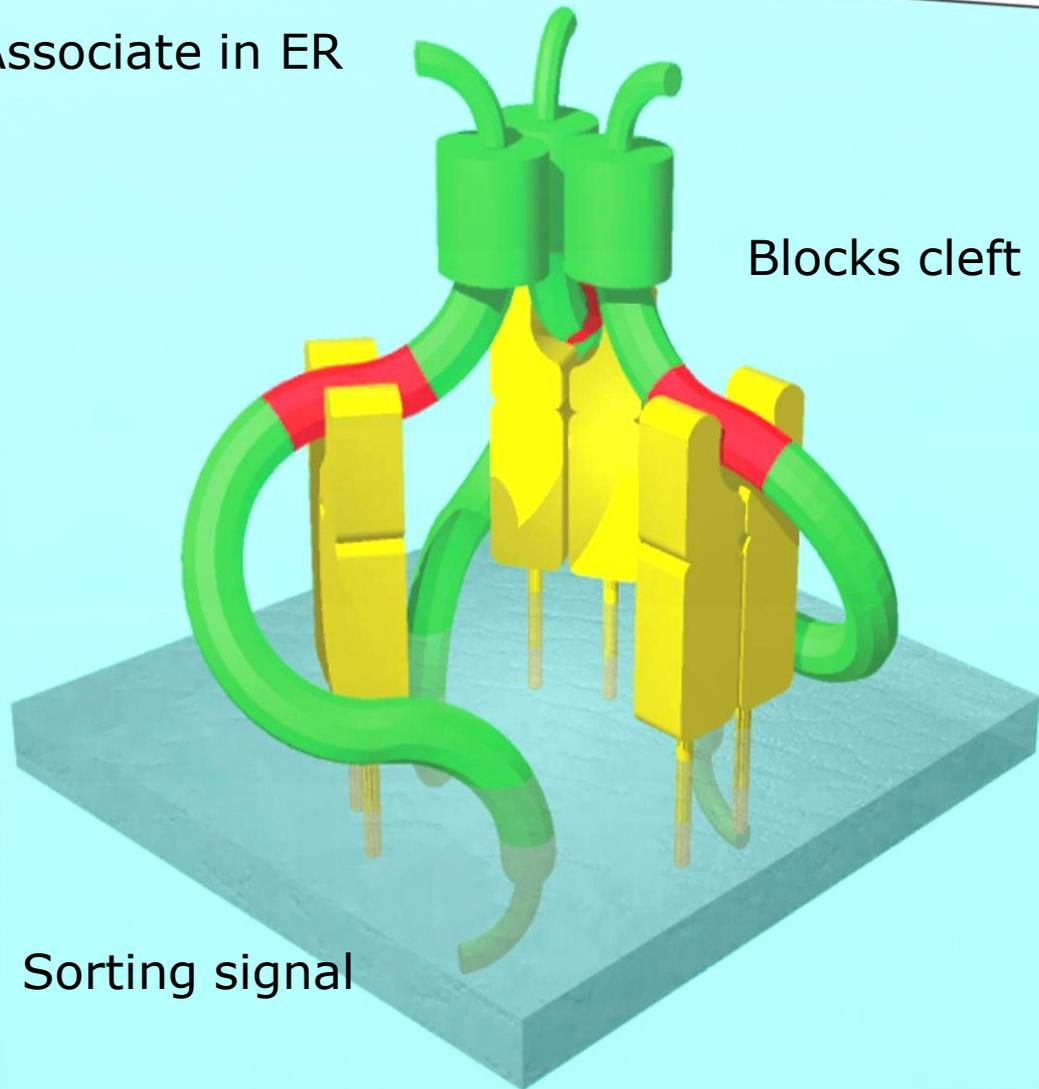
Fig 8.25 © 2001 Garland Science

From Janeway, Immunobiology, 5th edition

La presentación de Ag en el contexto de MHC-I conducirá a la activación de una respuesta CD8+ citotóxica

Invariant Chain & MHC Class II

Associate in ER

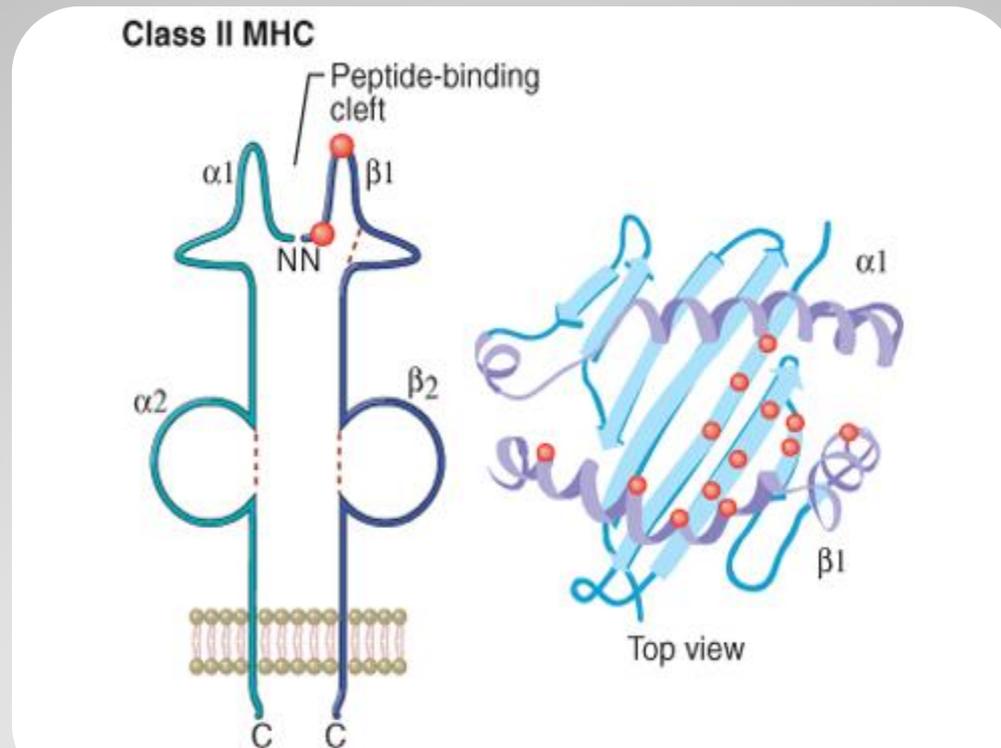


Blocks cleft

Sorting signal

- Mecanismos de captura y procesamiento antigénico a través de MHC-II

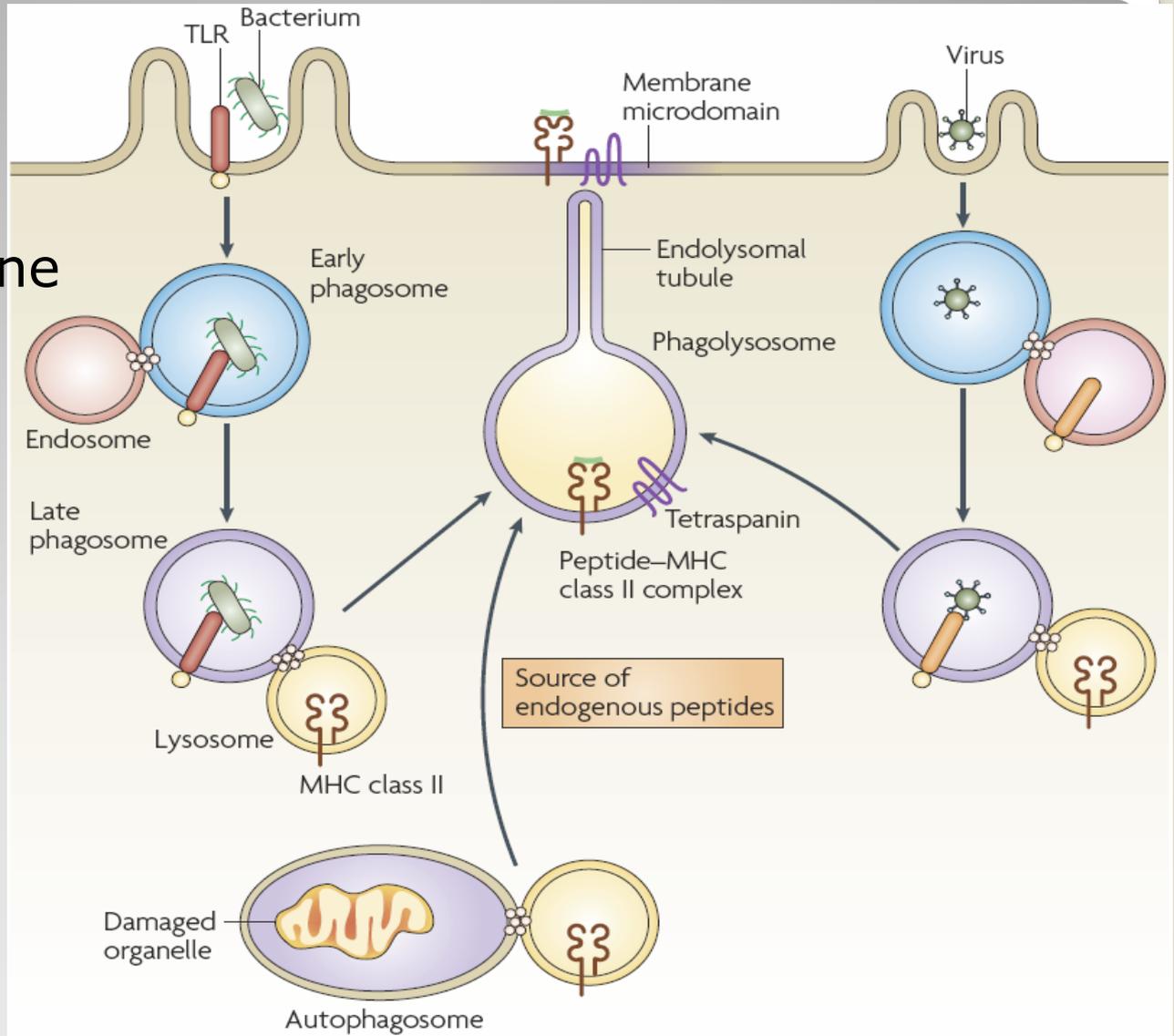
- Cadenas α y β
- $\alpha 1$ y $\beta 1$: unión al antígeno
- La hendidura puede fijar hasta 25 aa



Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

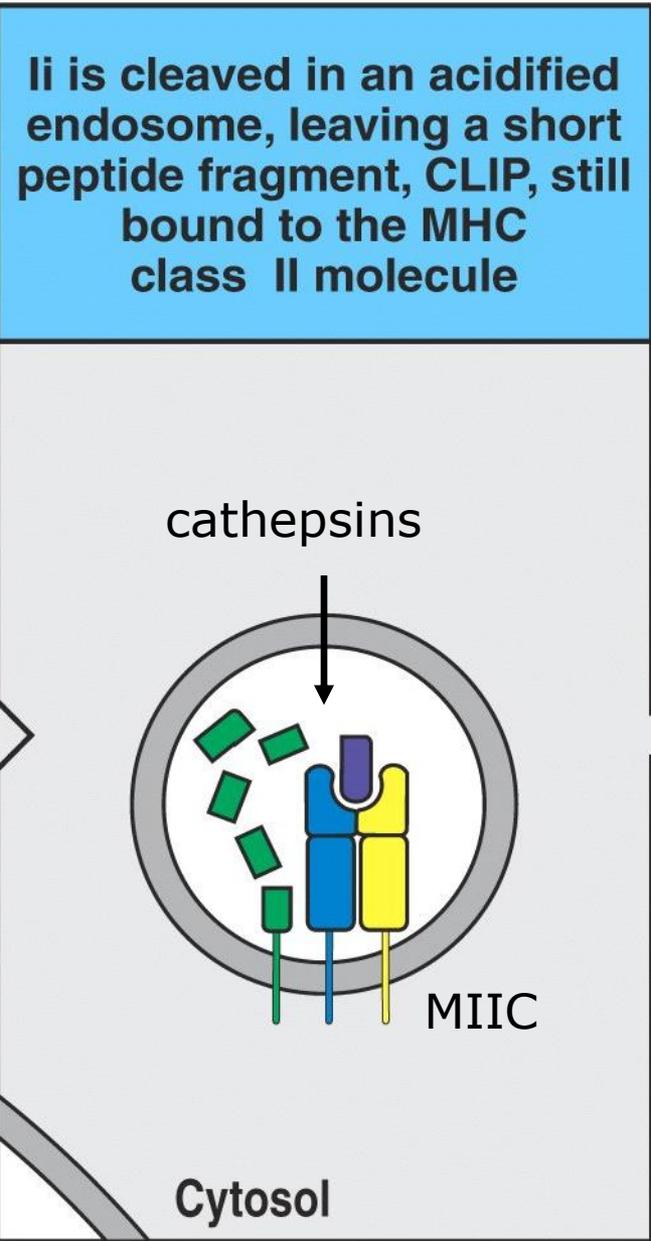
Estructura de las Moléculas de Histocompatibilidad de Clase II

- Endocitosis de antígenos
- Fusión con endosomas o lisosomas (contiene enzimas proteolíticas que funciona a pH ácido)
 - Catepsina
- Péptidos son liberados a vesículas portadoras de MHC-II

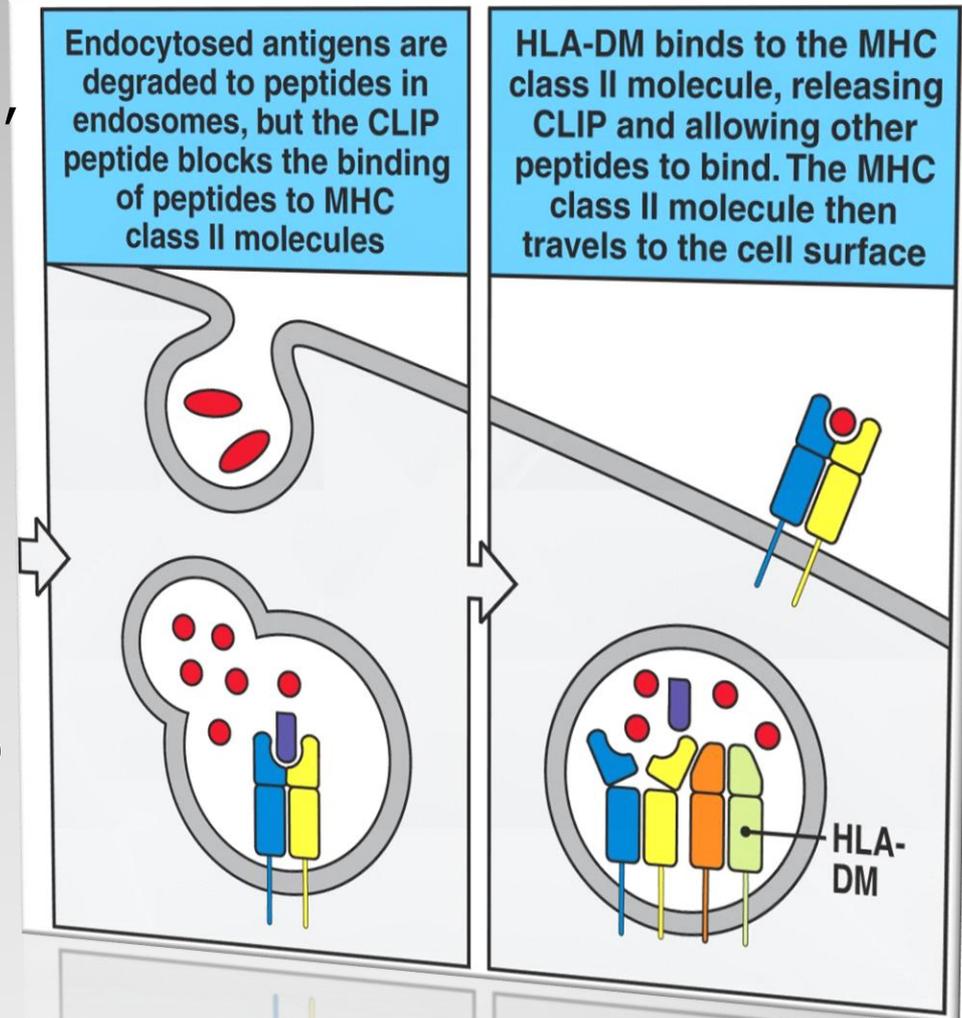


Procesamiento y presentación...

- MHC-II se encuentra asociado a una cadena invariante que ocupa la unión al Ag
- Fusión de MHC-II con lisosomas activa enzimas que degradan a la cadena invariante, que bloquea el sitio de unión al Ag



- Fusión compartimiento de MHC-II con la ruta endocítica, corta la cadena invariante y deja un segmento denominado CLIP
- Con ayuda de HLA-DM y en presencia de un péptido que compite con CLIP, este es desplazado y el péptido se une a la hendidura (10 a 30 aa)
- MHC-II-péptido es expresado en superficie



Procesamiento y presentación...

DM
HLA-

Activación de linfocitos T CD4+, para promover su diferenciación y funciones efectoras

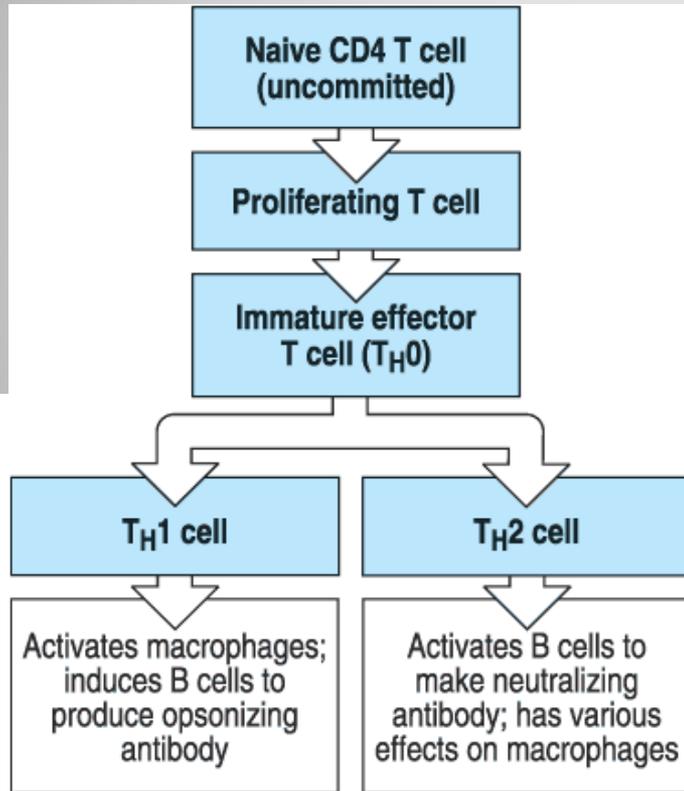
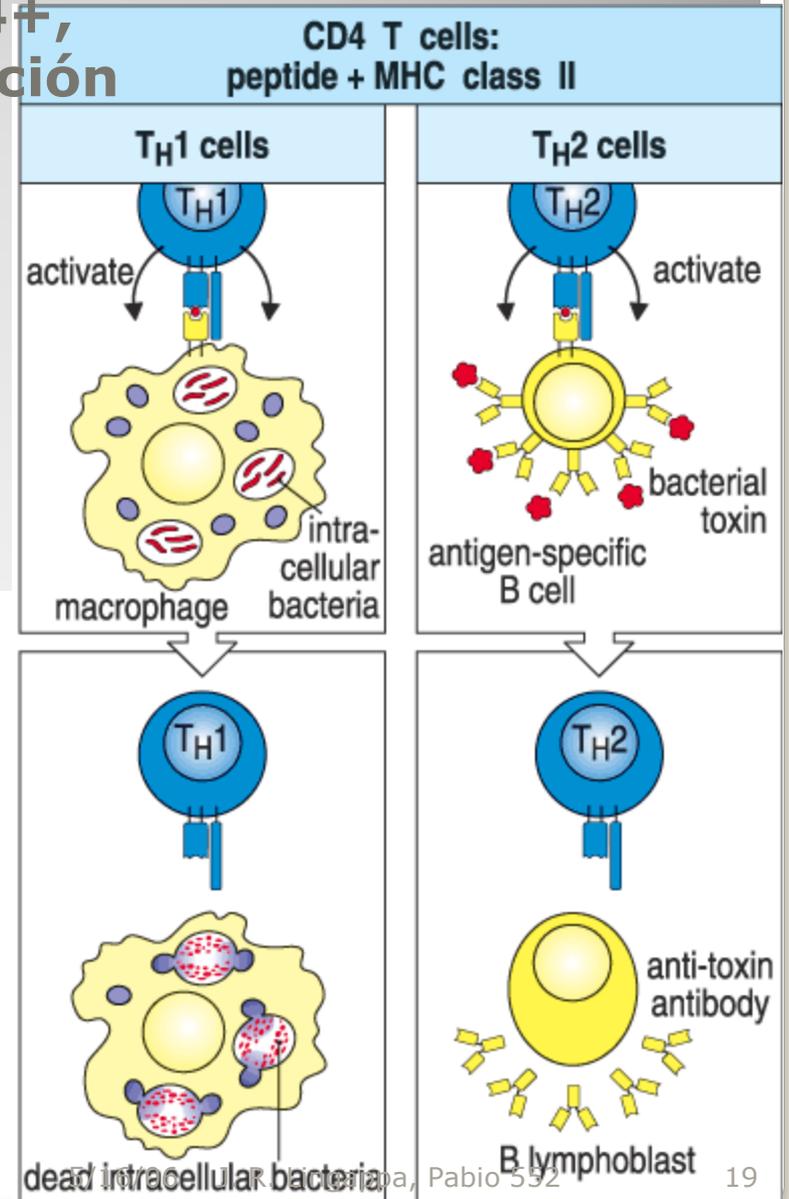
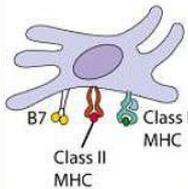
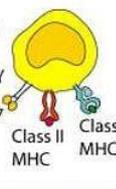
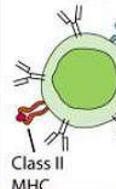
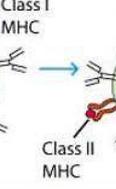


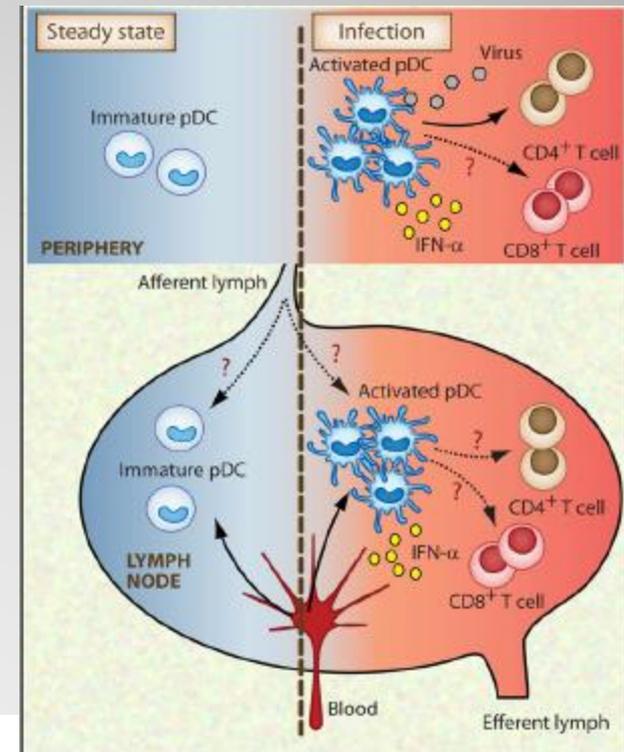
Fig 8.24 © 2001 Garland Science

From Janeway, Immunobiology, 5th edition

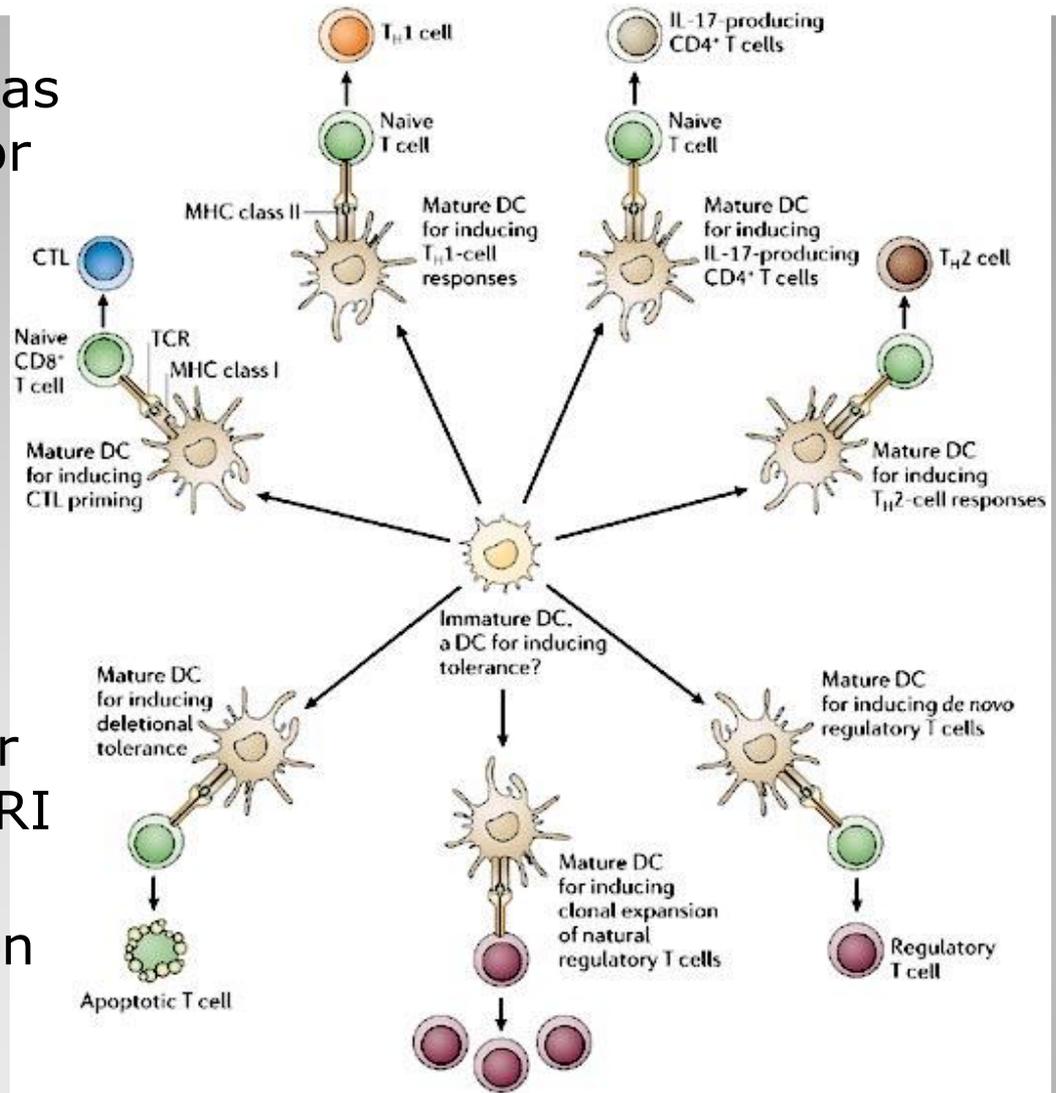


- Que células están encargadas de procesar y presentar los antígenos?
- Donde ocurren los eventos de procesamiento y presentación antigénica?

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
		Resting	Activated	Resting	Activated
					
Antigen uptake	Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells



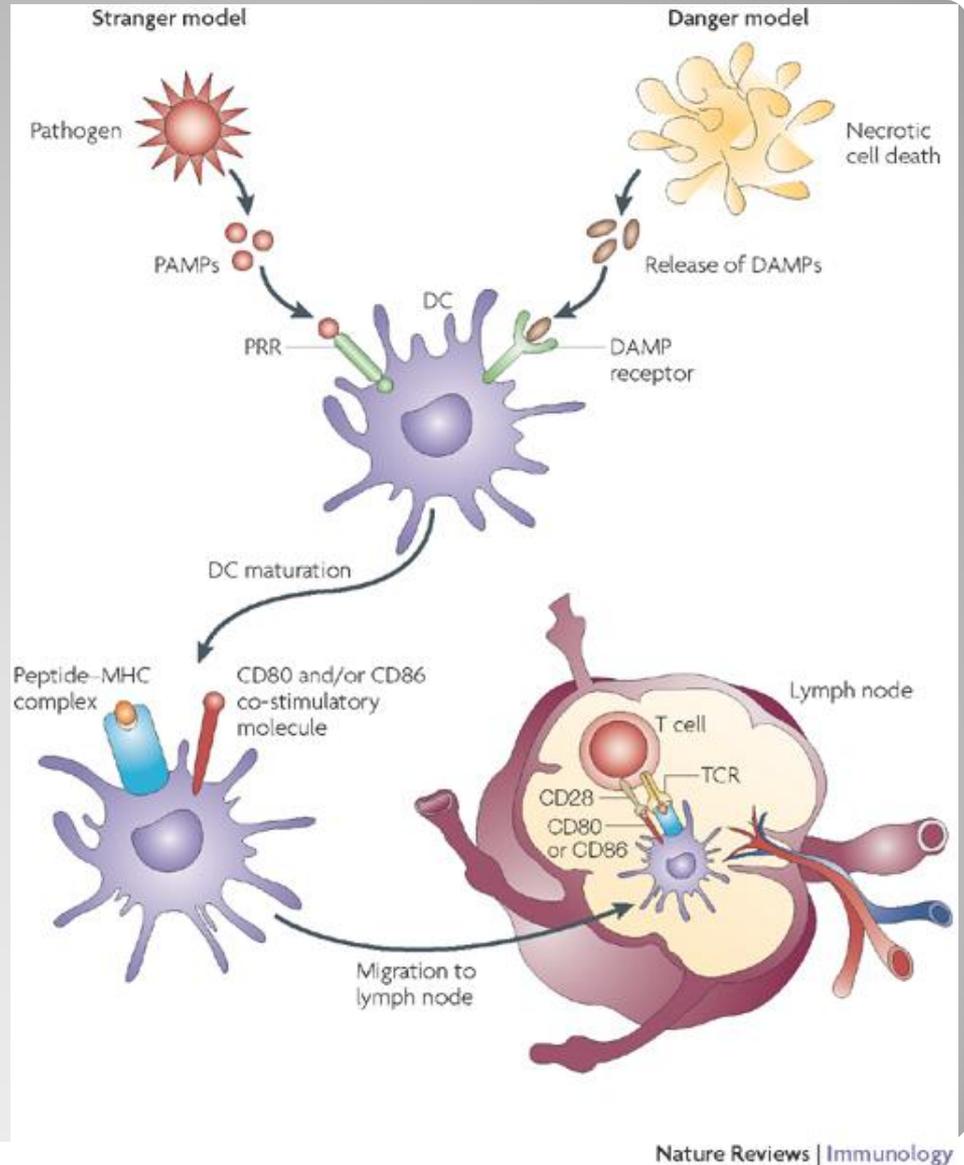
- Las Células Dendríticas son las inductoras por excelencia de la respuesta inmune primaria
- Se encuentran distribuidas en los tejidos
- Actúan como centinelas
- Son capaces conducir la polarización de la RI
- En los tejidos no inflamados mantienen un fenotipo de célula inmadura



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Immunology

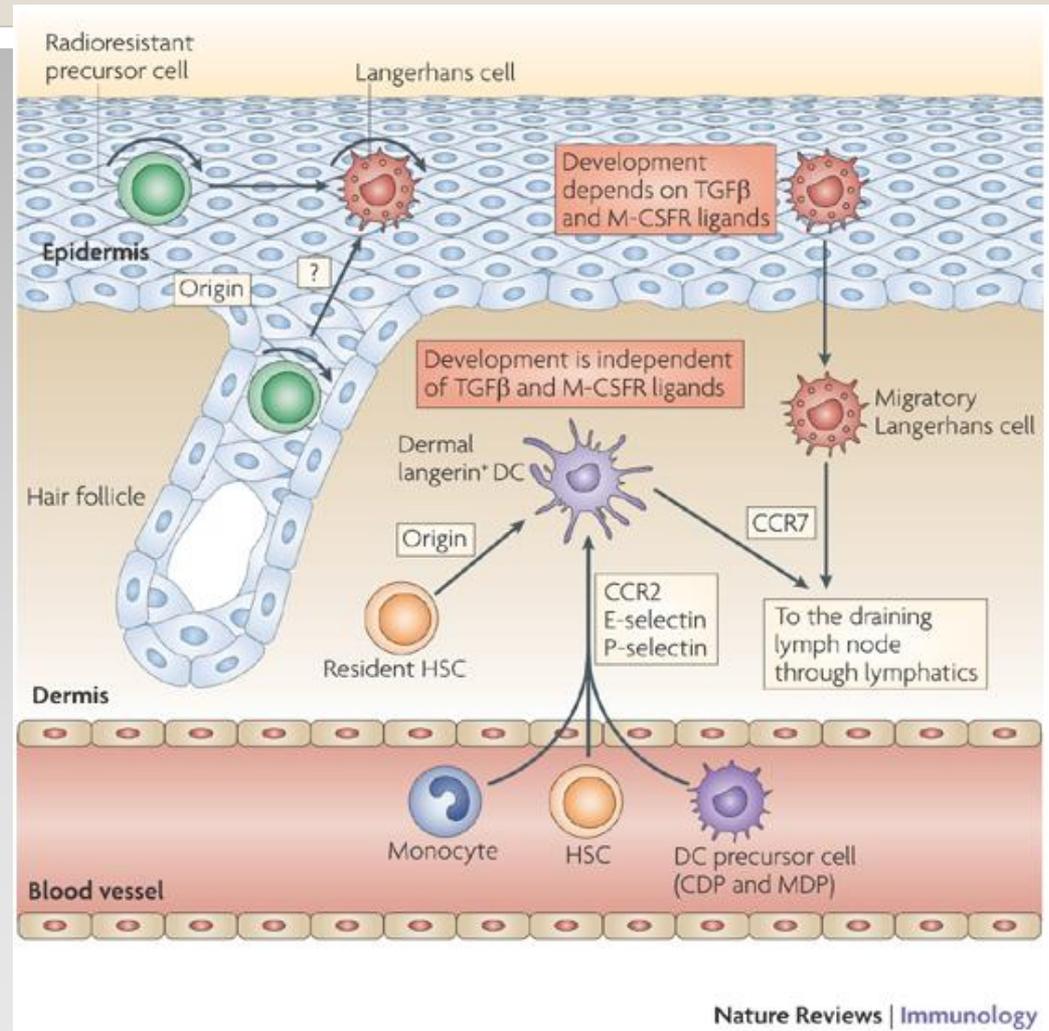
Reis e Sousa *Nature Reviews Immunology* **6**, 476-483 (June 2006) | doi:10.1038/nri1845

- Cuando son activadas por una señal de peligro, comienzan a madurar, pierden receptores de alojamiento en los tejidos periféricos y adquieren marcadores de migración hacia los tejidos linfoides: Expresión de CCR7



Procesamiento y presentación...

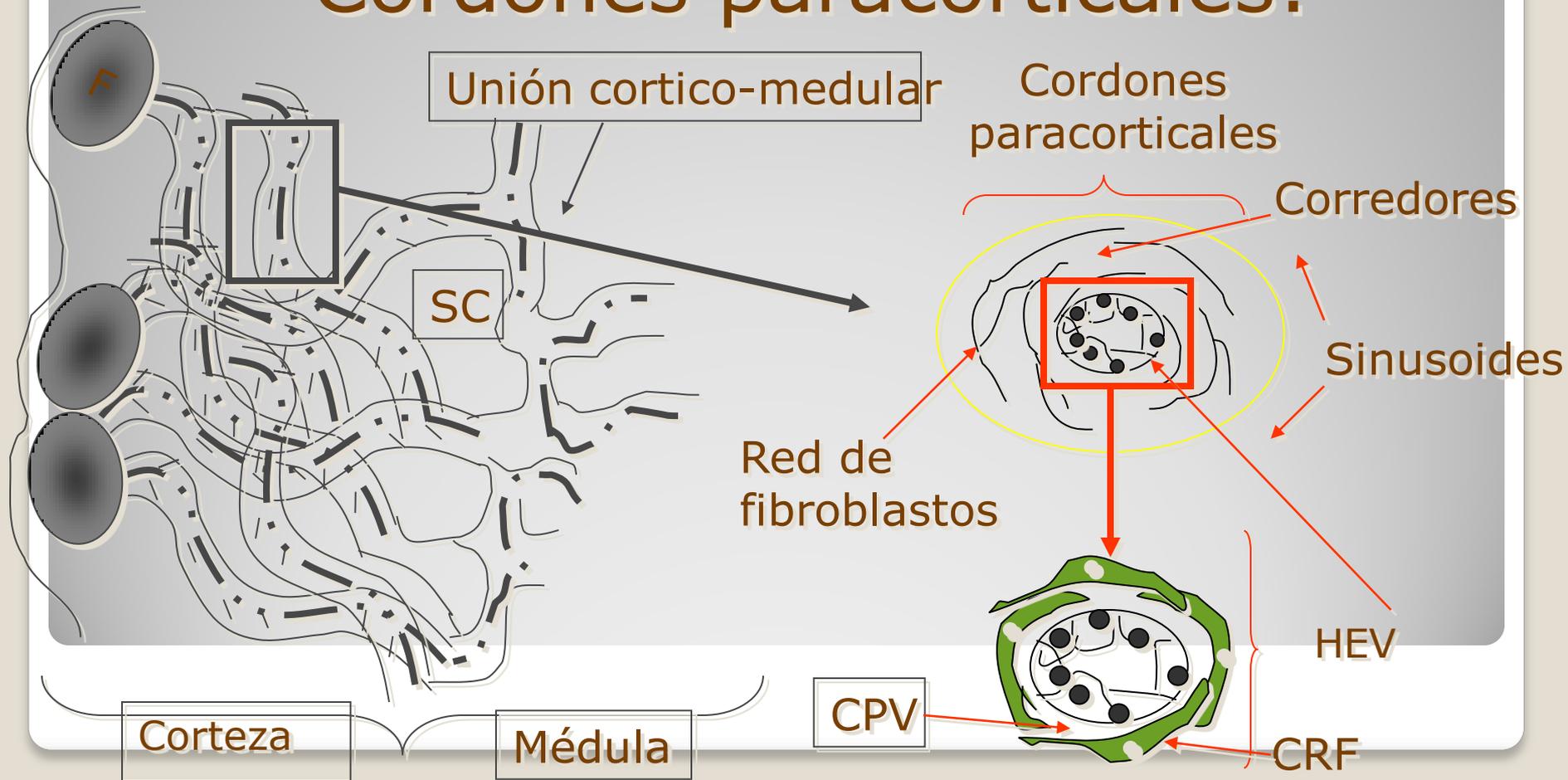
- Así van al encuentro de células T específicas para el Ag que portan en su superficie



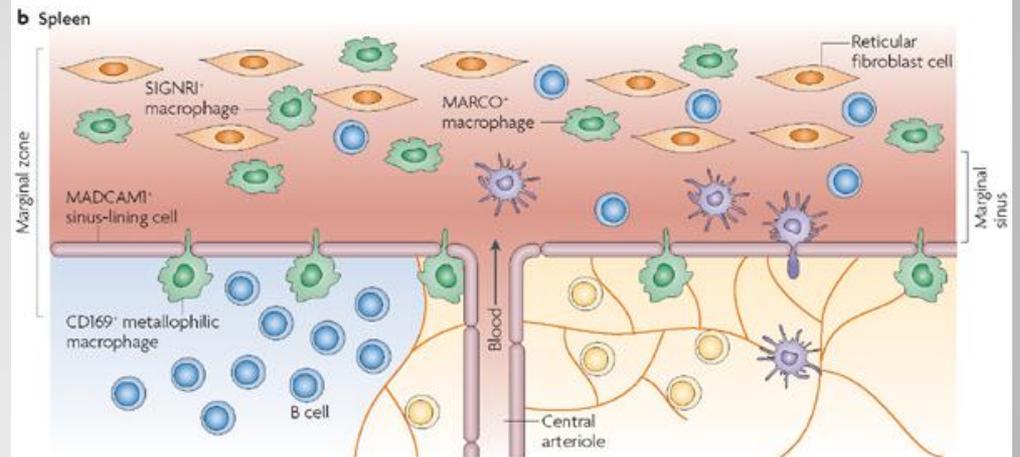
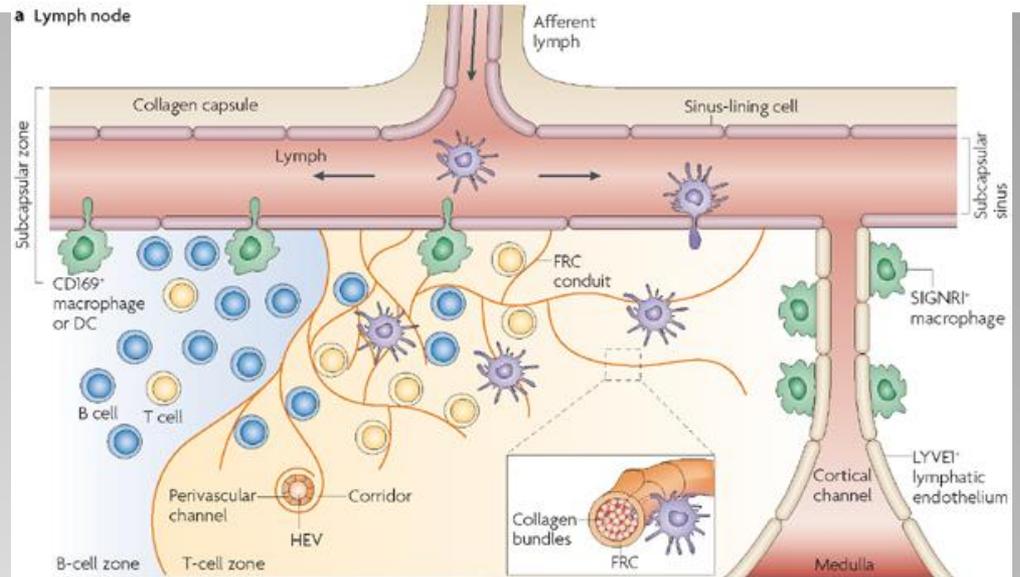
Procesamiento y presentación...

Órganos secundarios: nódulos linfáticos

Cordones paracorticales:



- Logran entrar a los nódulos linfáticos y a nivel de los cordones paracorticales inician la búsqueda de T específicas
- Una vez que esto ocurre se detienen y se inicia el establecimiento de la sinapsis inmunológica



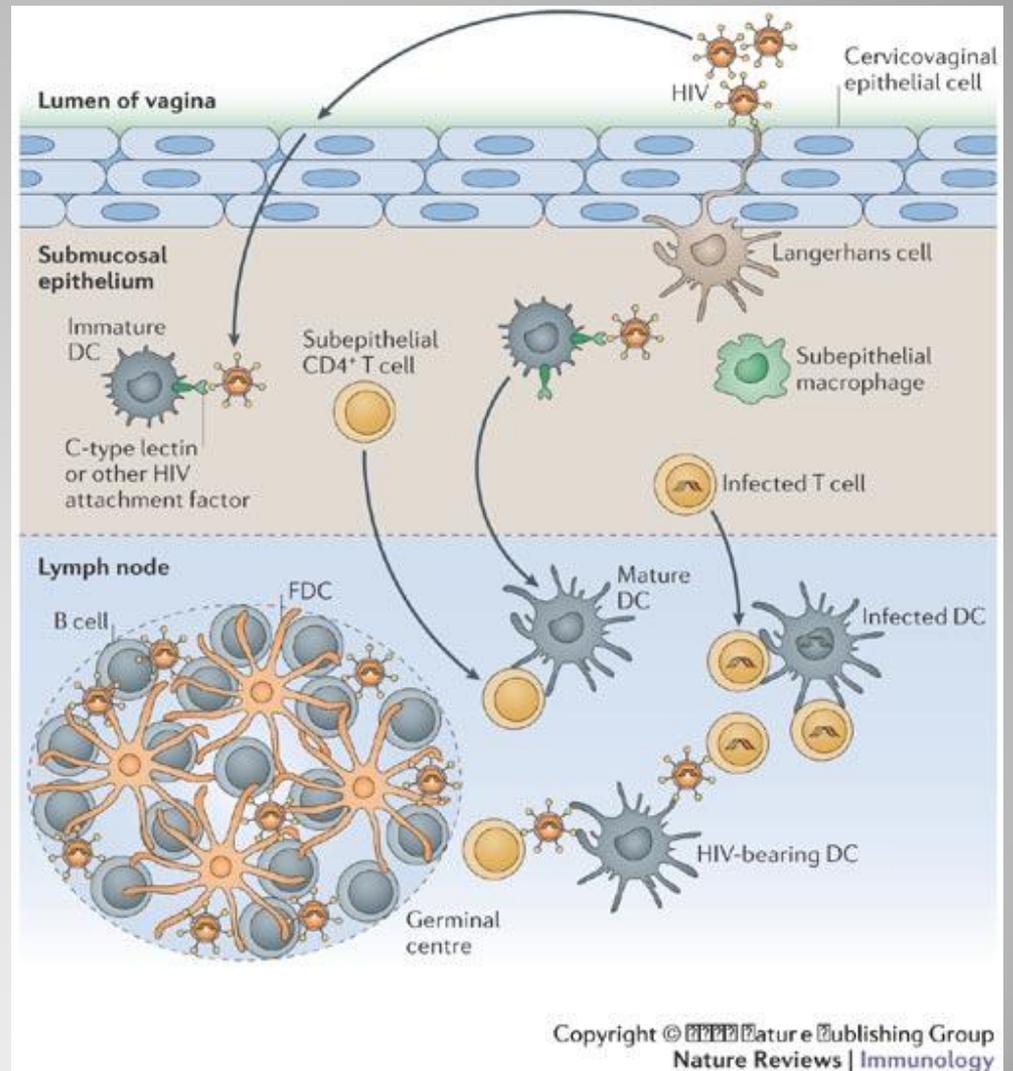
Procesamiento y presentación...

Órganos secundarios y maduración final de los linfocitos

✧ Función:

- ✧ Facilitan el trabajo de los linfocitos
- ✧ Sitios de encuentro entre células presentadoras de antígeno (APC) y linfocitos
- ✧ Proveen el microambiente adecuado para la expansión de linfocitos T
- ✧ Optimizan la activación de linfocitos B "naive"

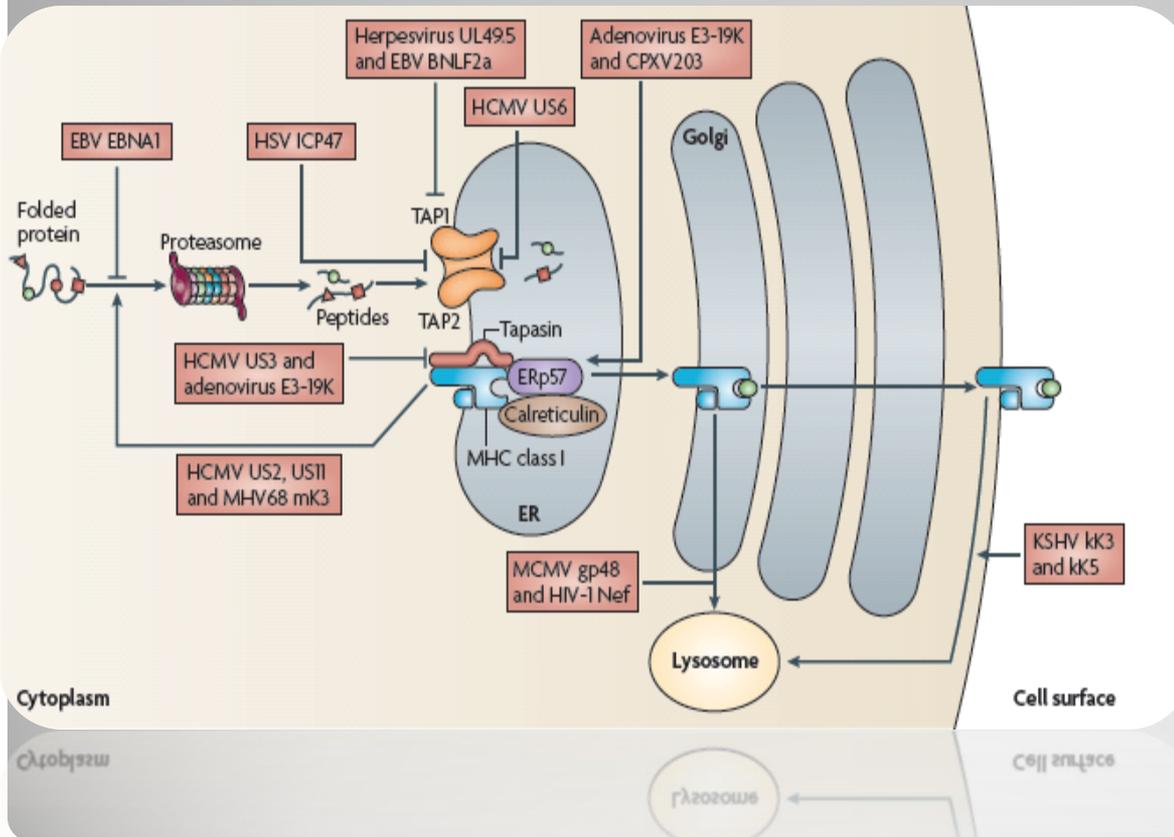
- Estos eventos son aprovechados por patógenos como el VIH para favorecer su diseminación y usan a las células dendríticas como el “Caballo de troya”



Wu and KewalRamani *Nature Reviews Immunology* 6, 859–868 (November 2006) |

doi:10.1038/nri1960

- Procesamiento antigénico y Mecanismos de evasión de la respuesta inmune



- EBNA1 del EBV impide la acción del proteosoma
- HSV bloquea a las proteínas TAP
- Proteínas del Adenovirus retienen a MHC-I en el RE
- Disminución de la expresión de MHC-I (Nef-VIH-1)

Procesamiento y presentación de antígenos