

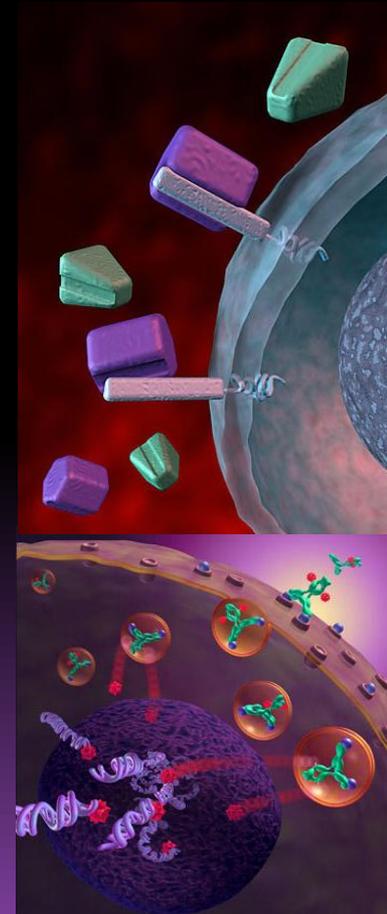


PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

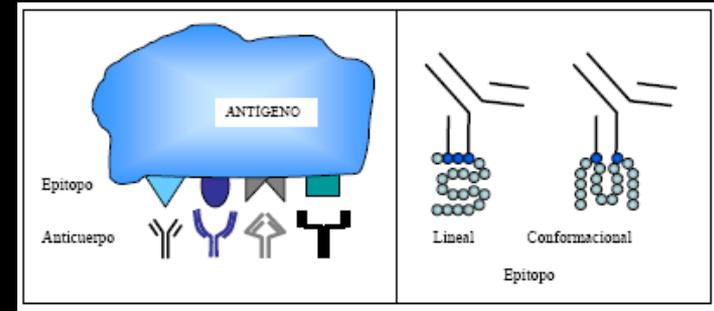
MSc. LUISA BARBOZA
MARZO 2010

PROCESAMIENTO...

- **Antígeno:** Sustancia extraña capaz de ser reconocida por el sistema inmune, específicamente por el TCR o BCR
- **Inmunógeno:** es un antígeno que es capaz de provocar una respuesta inmune incluyendo la producción de anticuerpos vía respuesta inmune.
- **Antigenicidad:** es la capacidad de una sustancia para combinarse específicamente con los productos de la respuesta inmune (anticuerpos, TCR)
- **Inmunogenicidad:** Es la capacidad de una sustancia para inducir una respuesta inmune celular u humoral



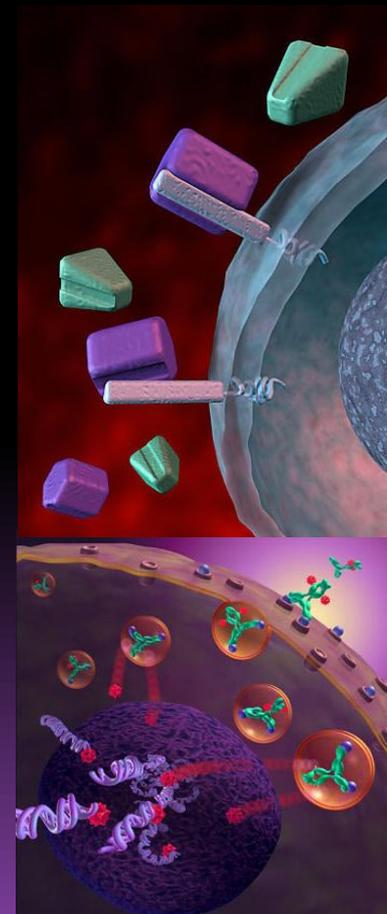
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA



■ **Hapteno:** Sustancia de bajo peso molecular que no es capaz de inducir una respuesta inmune por sí misma, pero que es capaz de reaccionar con los productos de una respuesta inmune específica (anticuerpos). Pueden comportarse como inmunógenos cuando se unen a una molécula portadora (Portador o Carrier)

■ **Epítopo o determinante antigénico:** Porción del antígeno que interactúa con el TCR o BCR o a los anticuerpos secretados

- Lineales
- Conformacionales



FACTORES QUE AFECTAN LA ANTIGENICIDAD

■ Naturaleza

- Proteínas
- Polisacáridos
- Lípidos
- Ácidos nucleicos

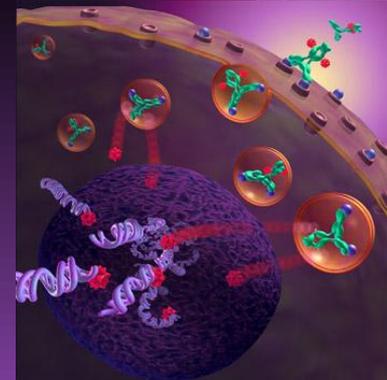
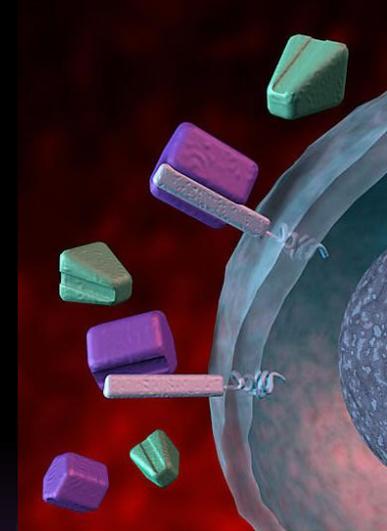
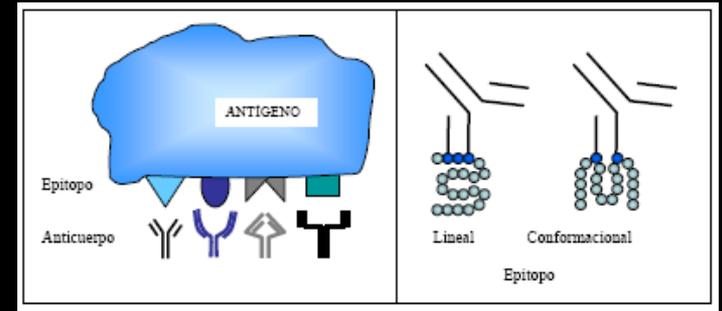
■ Extraño

■ Tamaño molecular

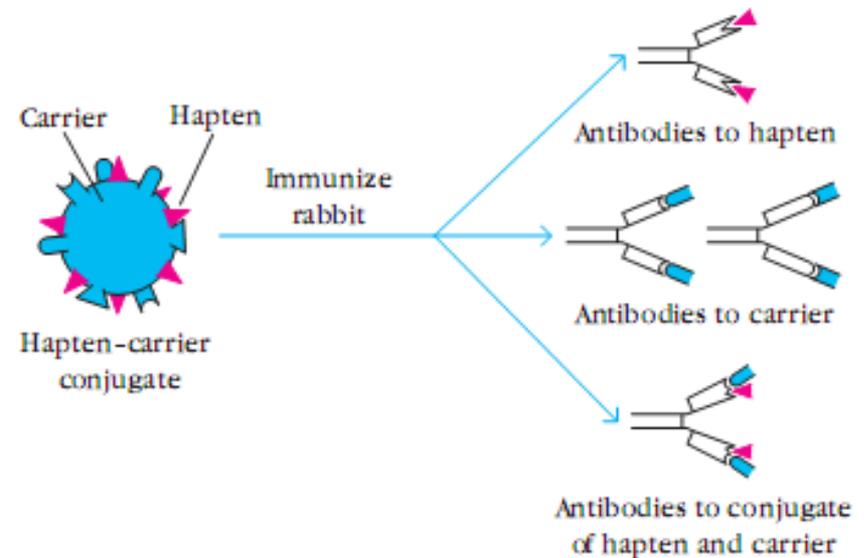
■ Composición química y heterogeneidad

■ Susceptibilidad para ser procesado y presentado

■ Dosis y ruta de administración



FENOMENO HAPTENO-ACARREADOR



Injection with:	Antibodies formed:
Hapten (DNP)	None
Protein carrier (BSA)	Anti-BSA
Hapten-carrier conjugate (DNP-BSA)	Anti-DNP (major) Anti-BSA (minor) Anti-DNP/BSA (minor)

FIGURE 3-10 A hapten-carrier conjugate contains multiple copies of the hapten—a small nonimmunogenic organic compound such as dinitrophenol (DNP)—chemically linked to a large protein carrier such as bovine serum albumin (BSA). Immunization with DNP alone elicits no anti-DNP antibodies, but immunization with DNP-BSA elicits three types of antibodies. Of these, anti-DNP antibody is predominant, indicating that in this case the hapten is the immunodominant epitope in a hapten-carrier conjugate, as it often is in such conjugates.

SUPERANTÍGENOS

■ Proteínas que se unen simultáneamente tanto a las moléculas del MCH clase II como al TCR como al TCR

■ Bacterianos

■ Virales

■ Fúngicos

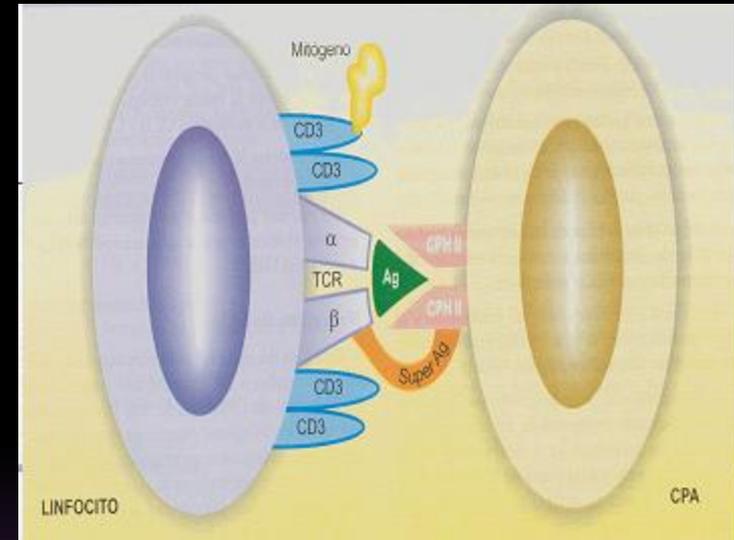
■ Proteínas intactas no procesadas

■ Activan casi un 30% de los linfocitos

■ Liberación masiva de citokinas

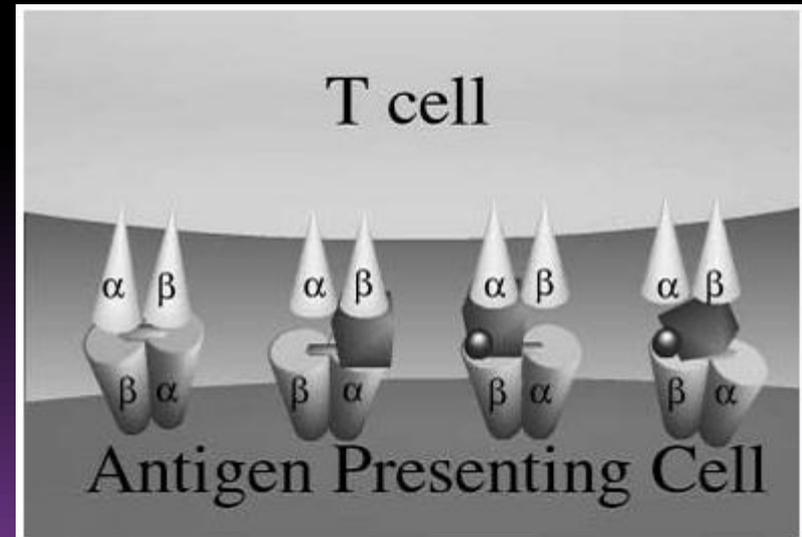
■ Daño epitelial

■ Hipotensión



SUPERANTÍGENOS

- Unión al MHC
 - Subunidad α del MHC y se extiende al sitio de unión del péptido y contacta la subunidad β (TSST-1)
 - Subunidad α del MHC sin contacto con el péptido (SEB y enterotoxina C3)
 - Subunidad β de manera dependiente de zinc e involucra múltiples sitios de contacto con el péptido (SpeC, enterotoxina K)
 - Combinación del 1º y 2º método. Enterotoxina A
- Interacción con $V\beta$ del TCR
 - Unión a CDR 1 y 2
 - Región hipervariable 4 HV4



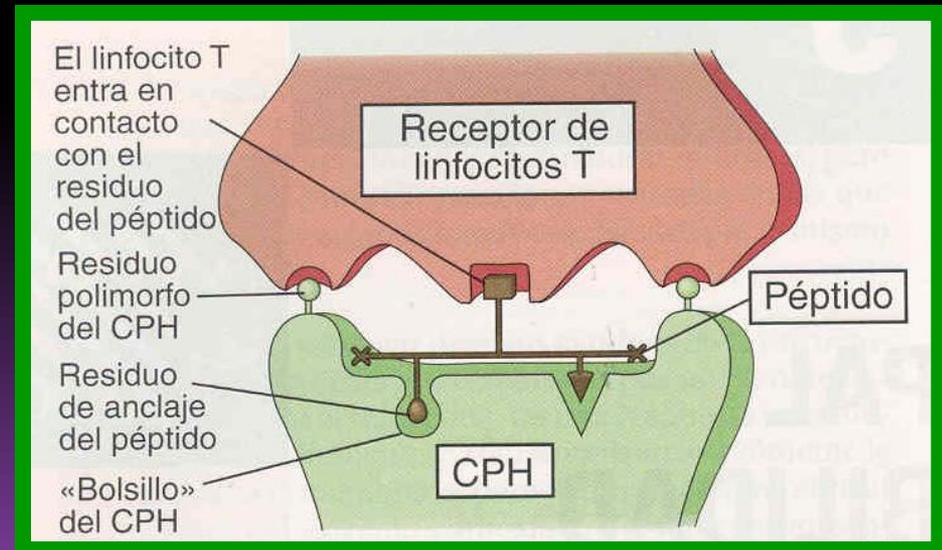
SUPERANTÍGENOS.

ENTIDADES CLÍNICAS

- Síndrome de Shock tóxico
 - Staphylococcus (TSST-I, enterotoxinas A, B, C)
 - Streptococcus
- Dermatitis atópica
 - *S. aureus* TSST-I
 - *Malassezia furfur*
- Intoxicación alimentaria
 - Enterotoxinas Staphylococcal A, B, C, D, E y H
- Síndrome de Kawasaki
 - TSST-I, SPE-B and SPE-C
- Psoriasis
 - Toxina de *S. aureus*
- Superantígenos virales (HIV)
 - Delección clonal, apoptosis y anergia

PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO

- Activación de células T no B
- Acción de proteasas
- Asociación de péptidos generados a moléculas del MCH clase I o II
- Expresión de complejos péptido antigénico/MHC en la superficie celular
- CPA

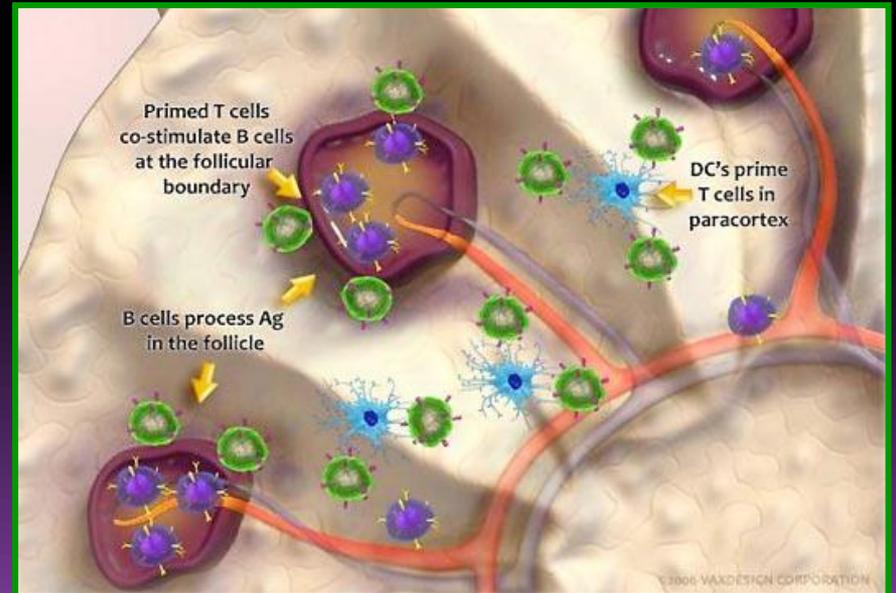
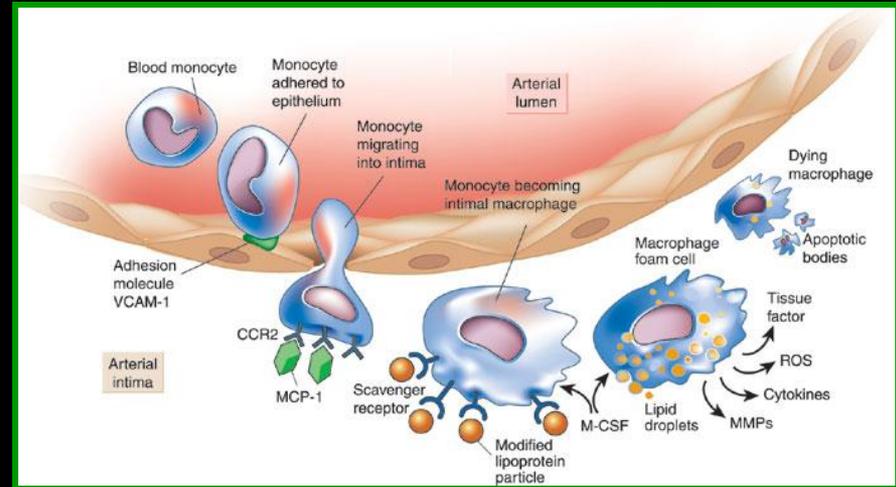
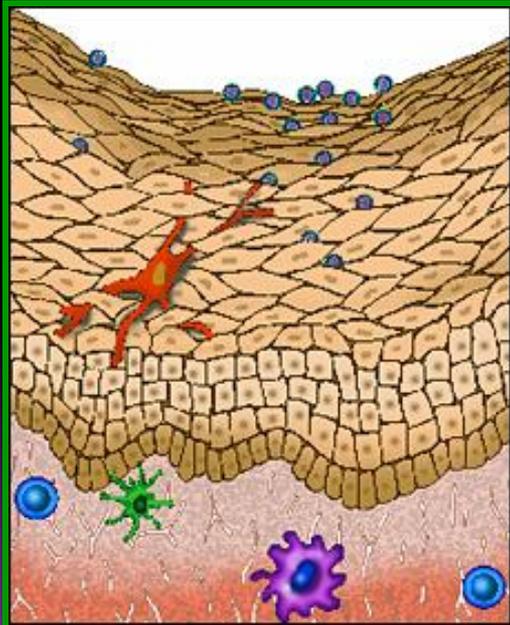


CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR LAS CÉLULAS T

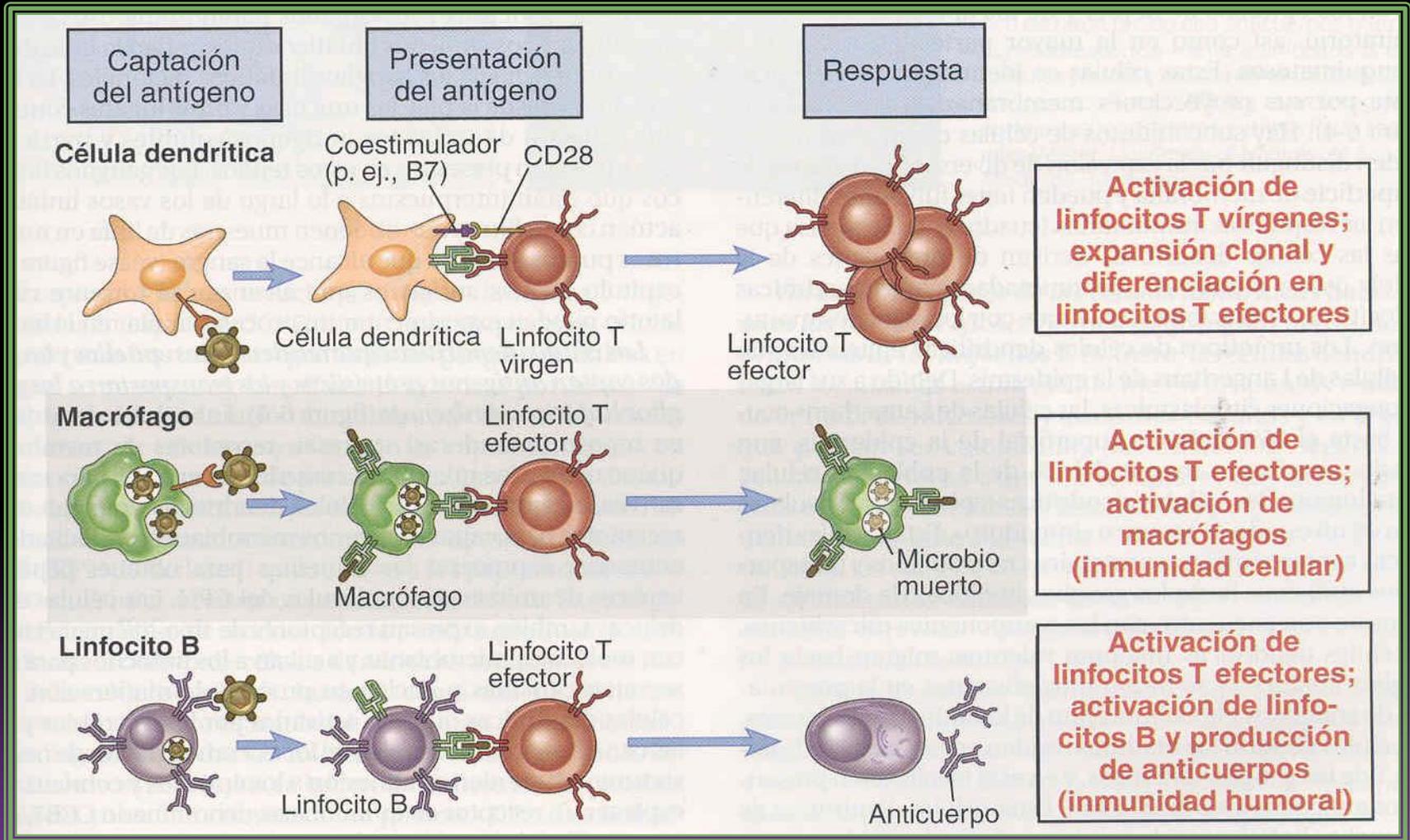
Características de los antígenos reconocidos por las células T	Explicación
La gran mayoría de las células T reconocen péptidos, no otras moléculas	Solo los péptidos son asociados a moléculas del MHC
Los linfocitos T reconocen péptidos lineales y no determinantes conformacionales	Los péptidos se unen al hoyo de presentación del MCH en una conformación lineal (extendidos) y estos péptidos extendidos no pueden formar determinantes conformacionales
Las células T reconocen antígenos en la superficie celular, no antígenos solubles	Las moléculas MHC son proteínas de membrana que se expresan péptidos asociados establemente en la superficie celular
Los linfocitos T CD4+ y CD8+ reconocen preferencialmente antígenos procesados de los pools extracelular y citosólicos, respectivamente	Las vías de ensamblaje de las moléculas del MHC aseguran que las moléculas de clase II presente preferencialmente péptidos derivados de proteínas extracelulares captadas por las CPA, y las moléculas clase I exhiben péptidos de proteínas citosólicas, las células CD4 y CD8 se unen a regiones no polimórficas de las moléculas clase II y I, respectivamente

Células presentadoras de antígeno profesionales (CPA)

- Células Dendríticas (DC)
- Macrófagos
- Linfocitos B



FUNCIONES DE LAS CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO PROFESIONAL

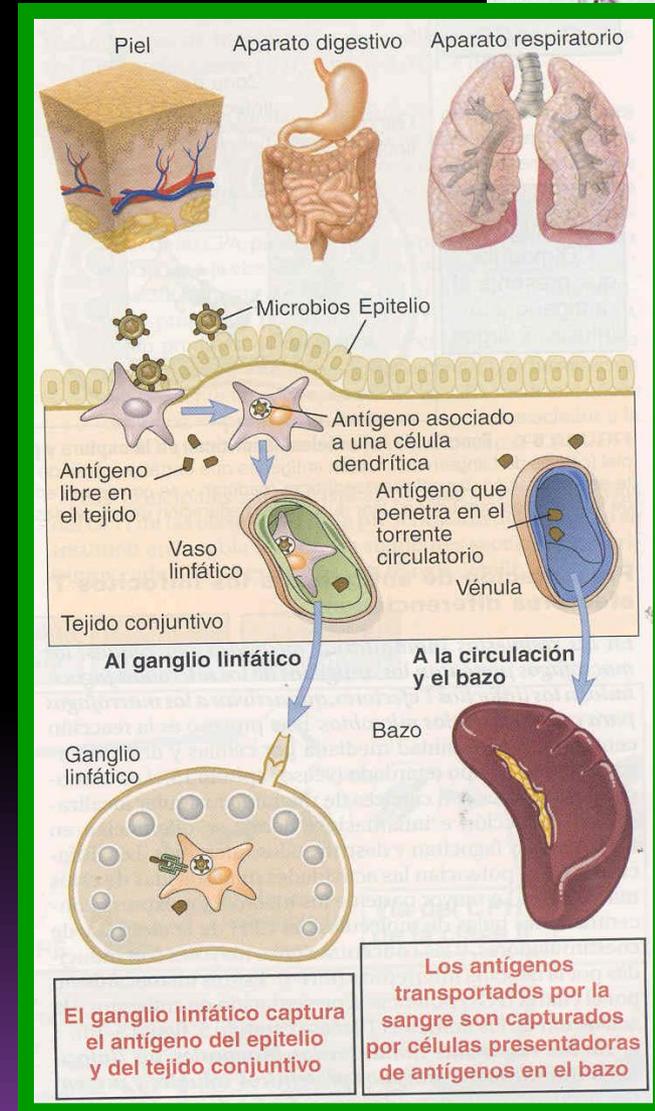


CAPTURA Y PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO



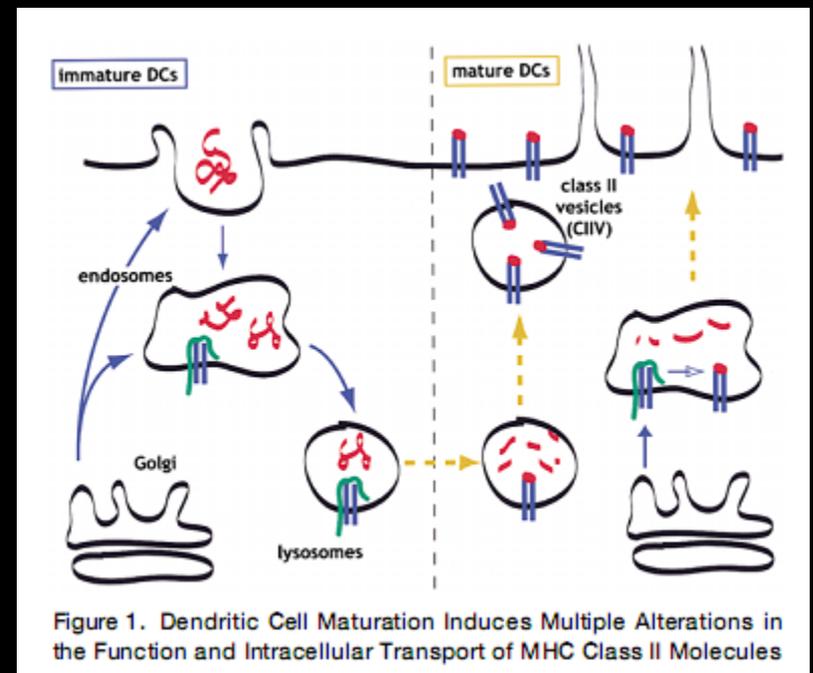
Celulas dendríticas inmaduras

- Receptores tipo Toll (TLRs)
- Receptores de lectina tipo C (CLR)
- Proteínas NOD
- Receptores tipo RIG
- Receptores FcRs
- Migración:
 - Receptores de citocinas y quemokinas



CÉLULAS DENDRÍTICAS MADURACIÓN

- Agentes microbianos
- Receptores tipo Toll
- Receptores tipo TNF (CD₄₀)
- Cambios fenotípicos y morfológicos:
 - Pérdida de receptores de endocitosis/ fagocitosis
 - Producción de complejos MHC-péptidos
 - Moléculas coestimuladoras
 - Moléculas de adhesión
 - Producción de tiales, quemoquinas y citoquinas



CÉLULAS DENDRÍTICAS

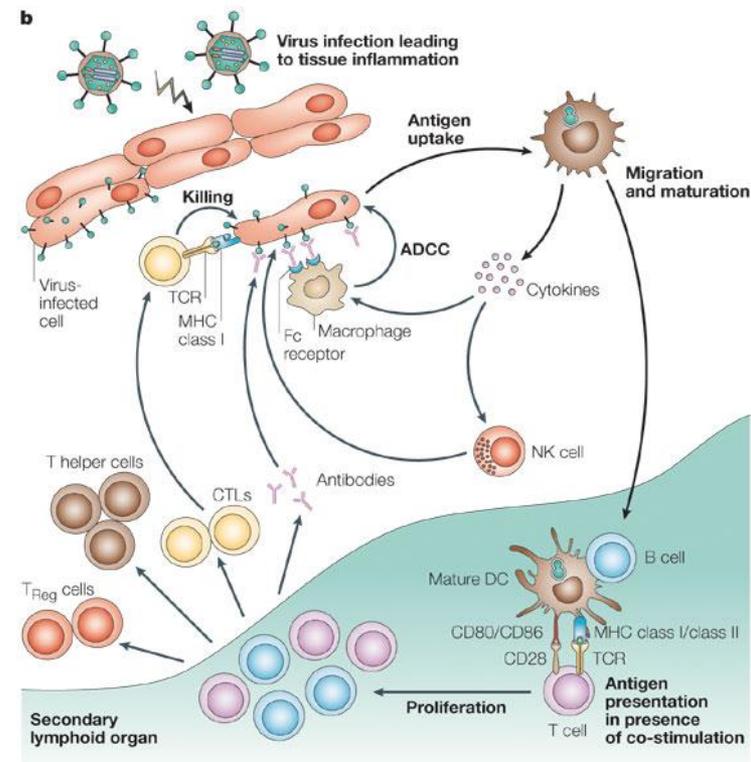
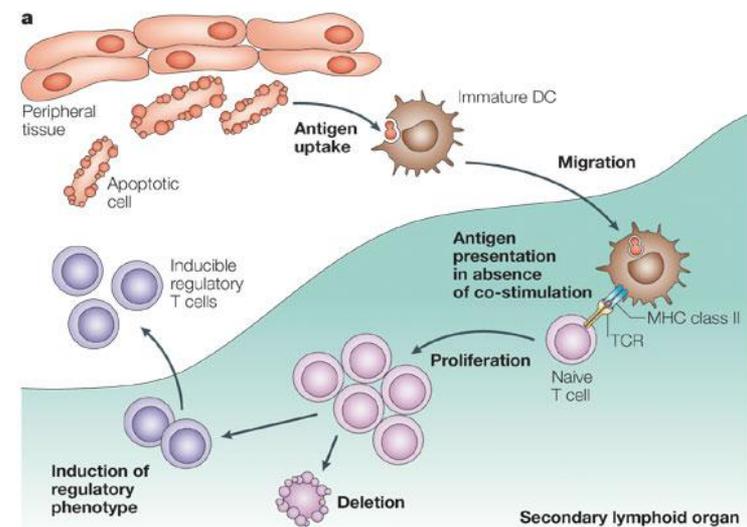
FUNCIONES

Inmaduras

- Inducción de tolerancia
- Generación de poblaciones de cel T reguladoras

Maduras

- Inmunidad
- Presentación de antígenos óptima
- Activación de cel T CD4+, CD8+ y linfocitos B
- Poblaciones reguladoras +/-

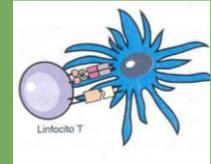


CÉLULAS DENDRÍTICAS

CD INMADURAS



CD MADURAS

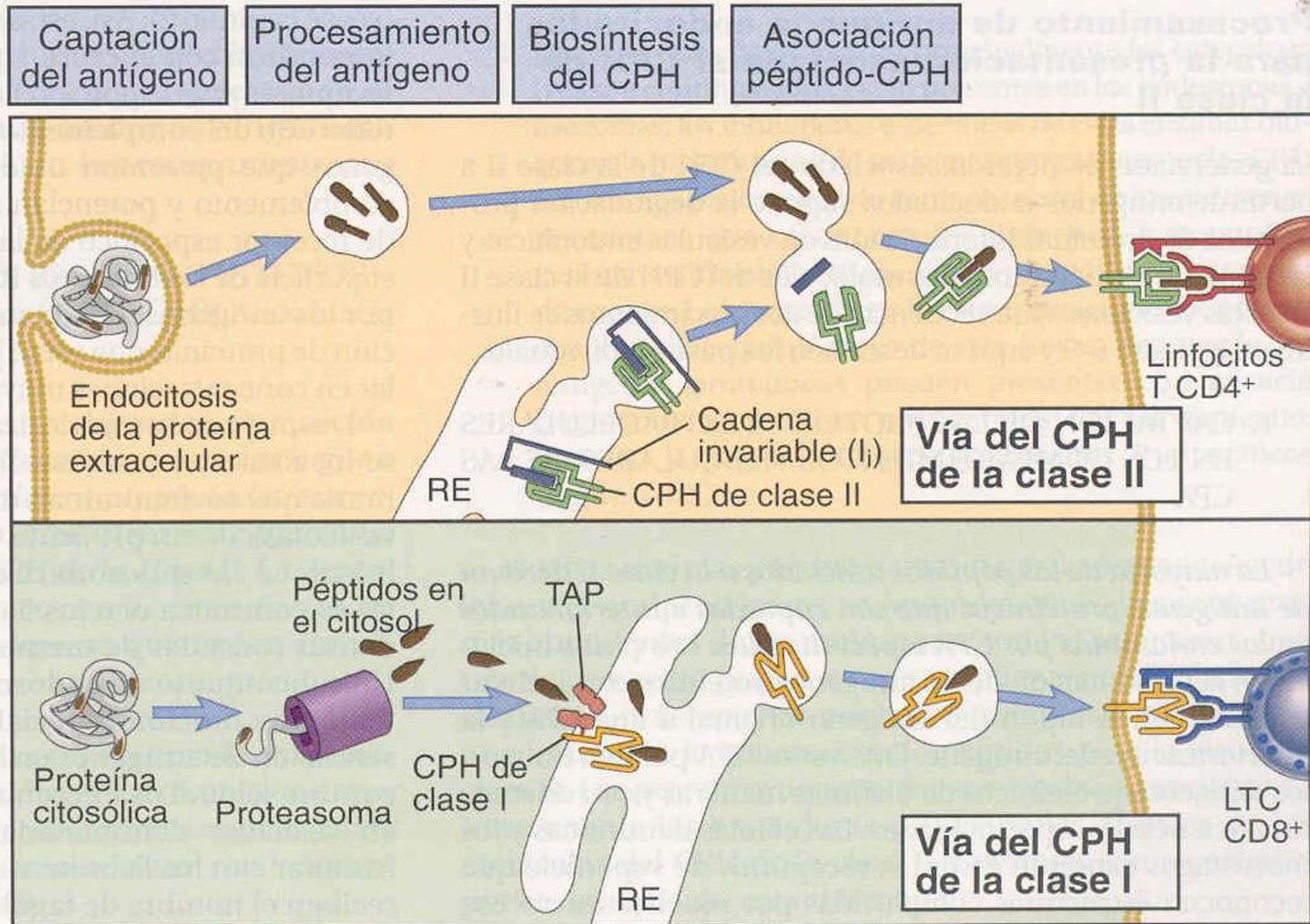


	CD INMADURAS	CD MADURAS
Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfoides secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y MHC clase I y II	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naive	Baja	Alta
Expresión de CCR7	Baja	Alta

CÉLULAS DENDRÍTICAS

	CD MIELOCÍTICAS CD8-	CD PLASMOCÍTICAS	CD MIELOCÍTICAS CD8+
Marcadores de superficie	CD11c –Alto CD11b -Alto	CD11c –Bajo CD11b –Negativo B220 -Alto	CD8 α
Factores de crecimiento	GM-CSF, ligando de Flt3	Ligando de Flt3	¿Ligando de Flt3?
Expresión de receptores tipo toll	TRL-4,5,8 alto	TRL-7,9 alto	TRL-3 alto
Ppales citoquinas que producen	TNF, IL-6	IFN tipo 1	IL-12
Presentación cruzada	+/-	+/-	++
Posibles funciones ppales	Inducción de respuesta a la mayoría de los antígenos	Inmunidad innata e inducción de respuesta de linfocitos T frente a virus	Activación de linfocitos CD8+ mediante presentación cruzada

PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO



BE

de la clase I

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

ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL MHC

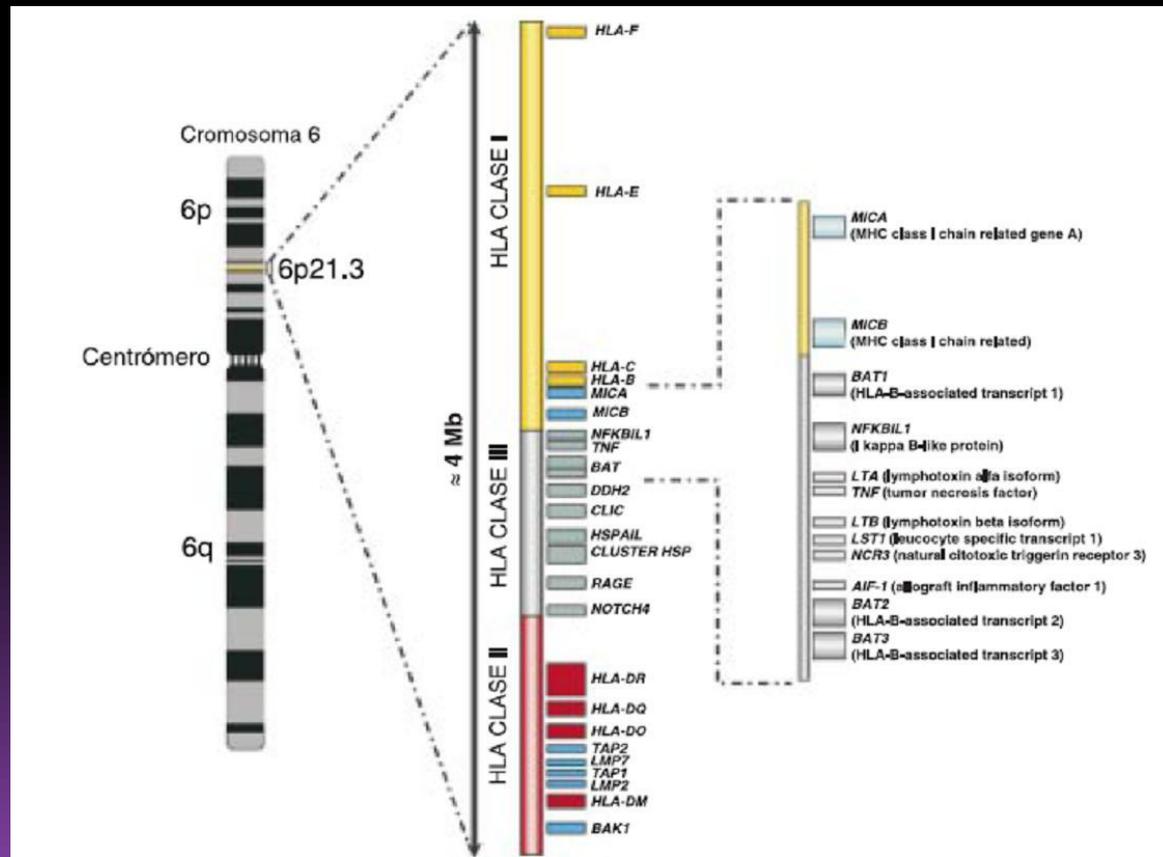
Cromosoma 6 en el humano

Cromosoma 17 en el raton

En el humano se conoce como complejo HLA, mientras que en el ratón se denomina complejo H-2

Organizados en tres regiones:

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



COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Mouse H-2 complex

Complex	H-2						
MHC class	I	II		III		I	
Region	K	IA	IE	S		D	
Gene products	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	H-2D	H-2L

Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A
---------------------	---------------------	---------------------	-------------	-------------------------------	-------	-------	-------

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA-A, HLA-B, HLA-C

CLÁSICAS

MHC- I

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

NO-CLÁSICAS

HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

CLÁSICAS

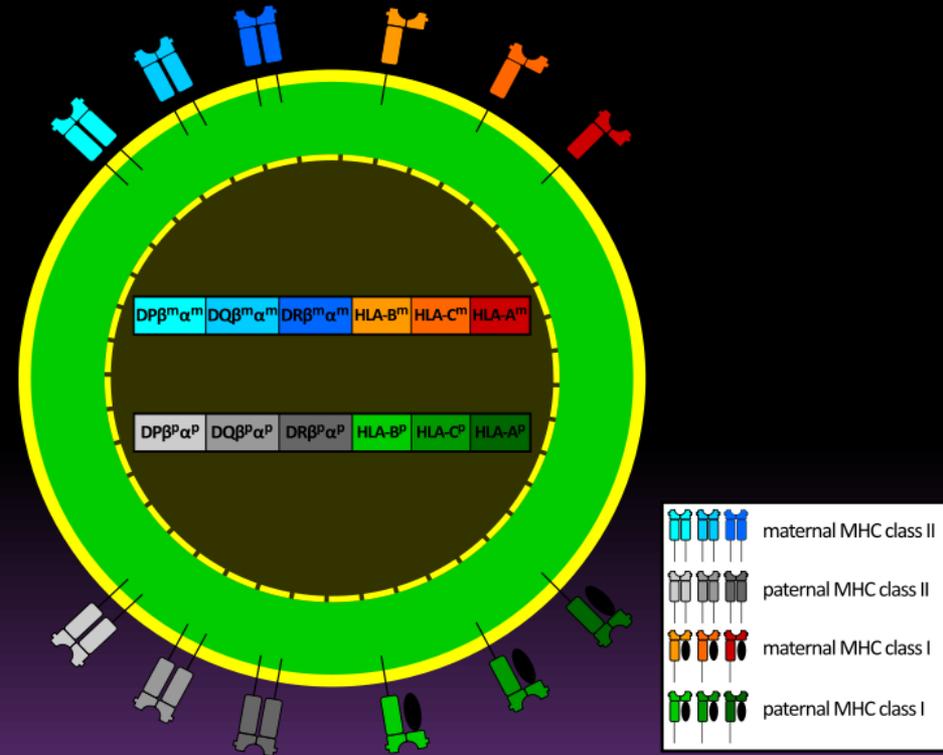
MHC- II

HLA-DM, HLA-DO

NO CLÁSICAS

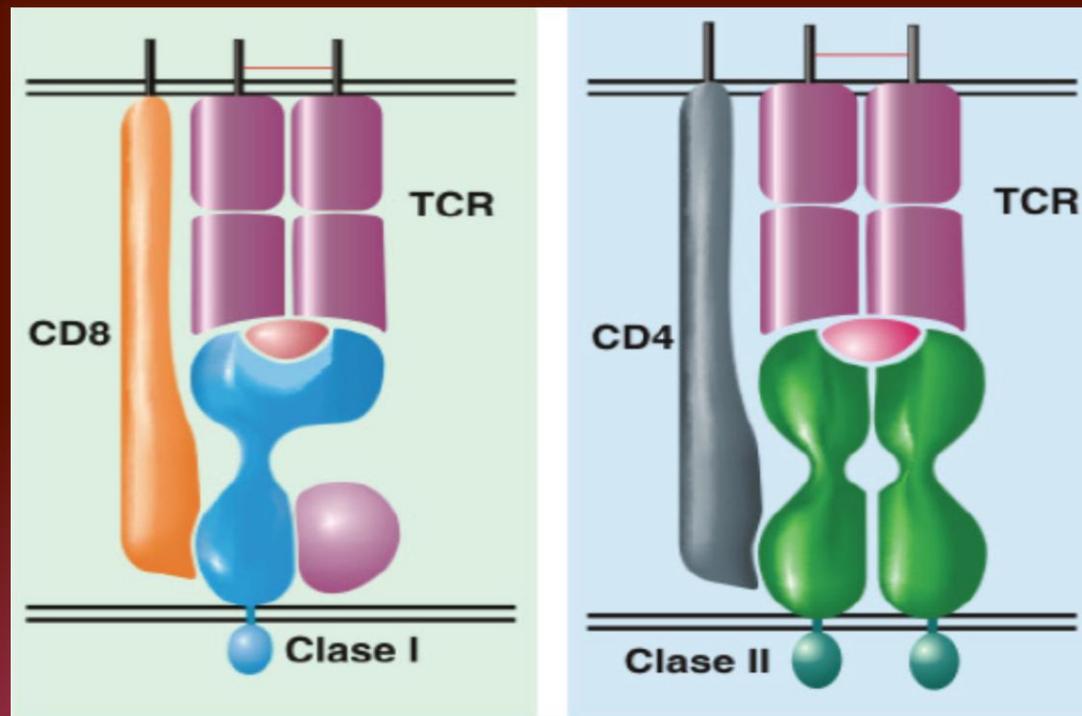
PROPIEDADES DE LOS GENES DEL MHC

- 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



COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Principales productos génicos:



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE I

CPH de clase I

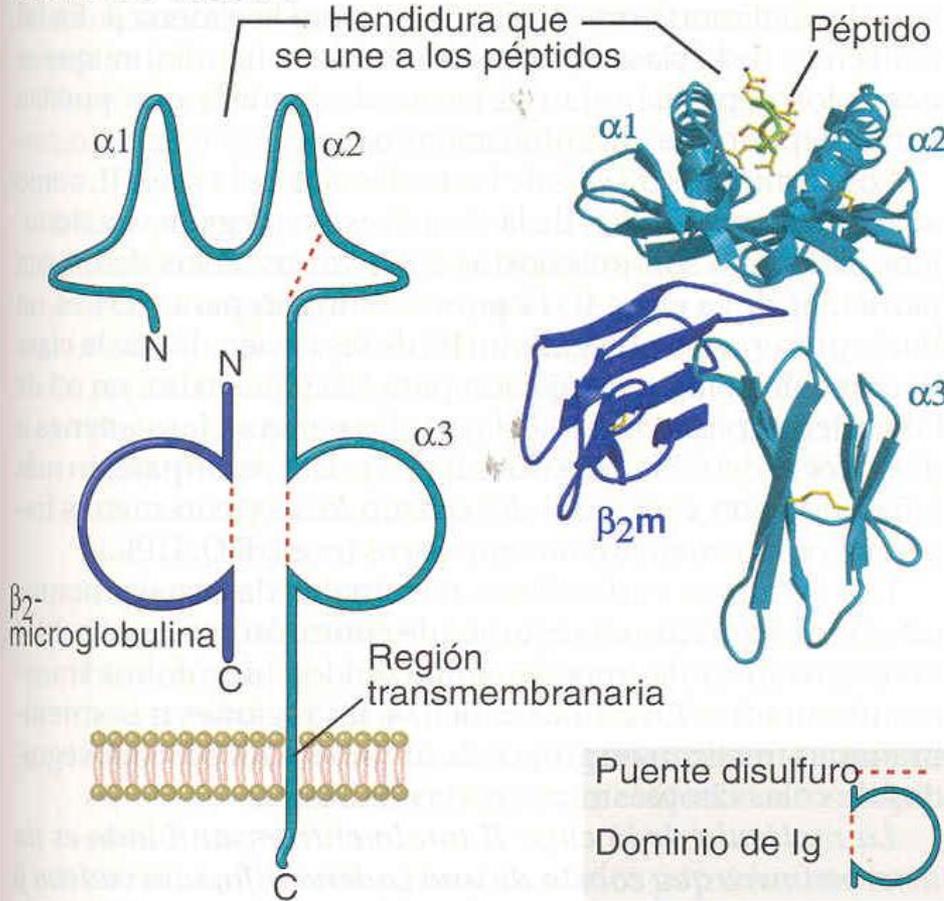
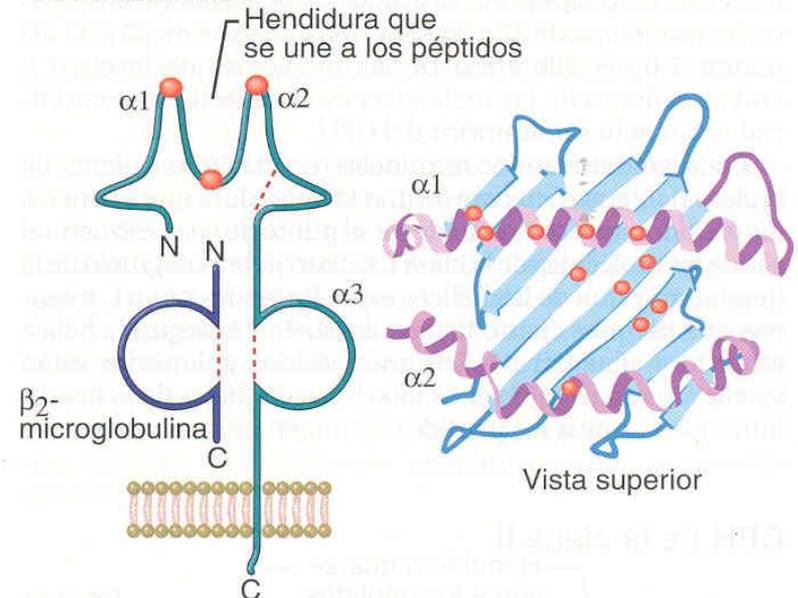


FIGURA 5-4 Estructura de una molécula del CPH de la clase I.

Cadena α (45 kD)
 Codificada por el MHC
 β_2 -microglobulina (12 kD)
 No codificada en el MHC
 Fija péptidos de 8-10 aa

CPH de la clase I



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

CPH de la clase II

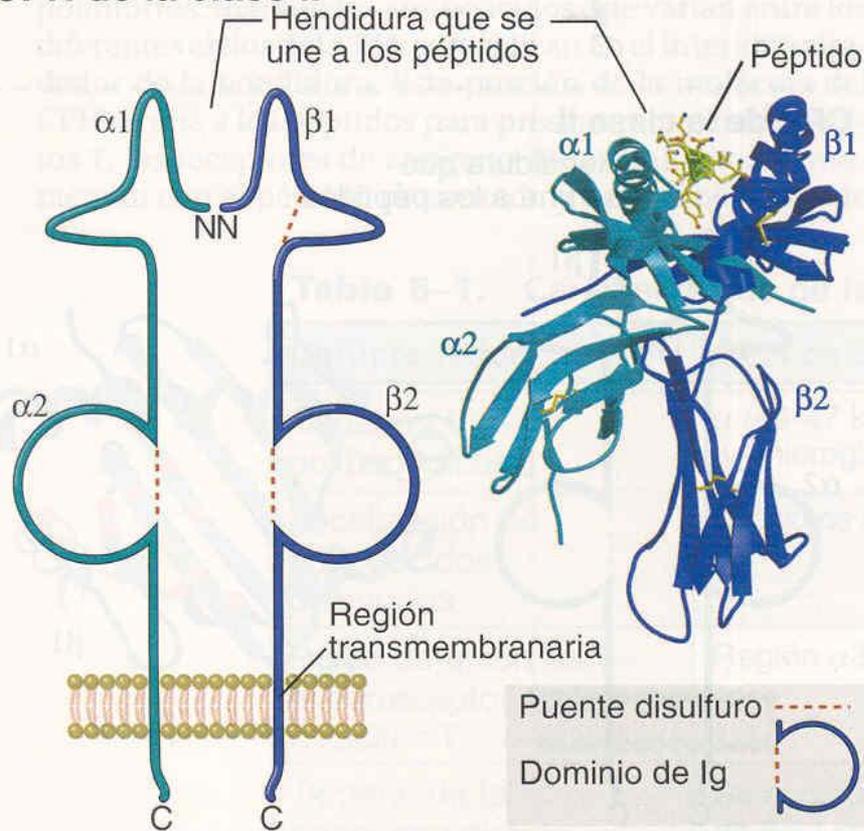
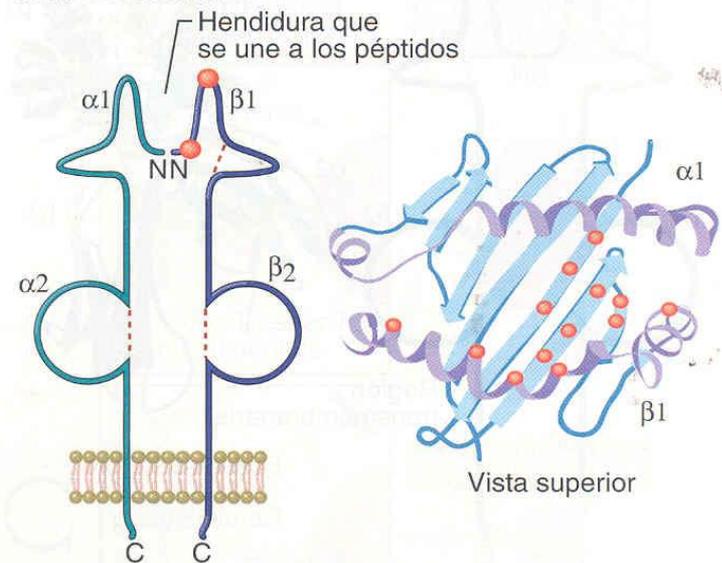


FIGURA 5-6 Estructura de una molécula del CPH de la clase II

Cadena α (32-34 kD)
Cadena β (29-32 kD)
Codificadas por el MHC
Fija péptidos de 10-30 aa

CPH de la clase II



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

Codifican para proteínas secretadas que participan en la respuesta inmune:

Componentes del sistema de complemento

Moléculas implicadas en la inflamación

Sung Yoon Choo

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
- Tolerancia materno-fetal
- Inhibición de citotoxicidad de NK
 - CD94/NKG2A
- Infección con HCV, HIV, CMV
- Familia MIC (MICA, MICE)
- CD1
 - Glicolípidos microbiales
 - NKT: TCR α V α 14J α 18 (ratón) V α 24J α 18 (humano)

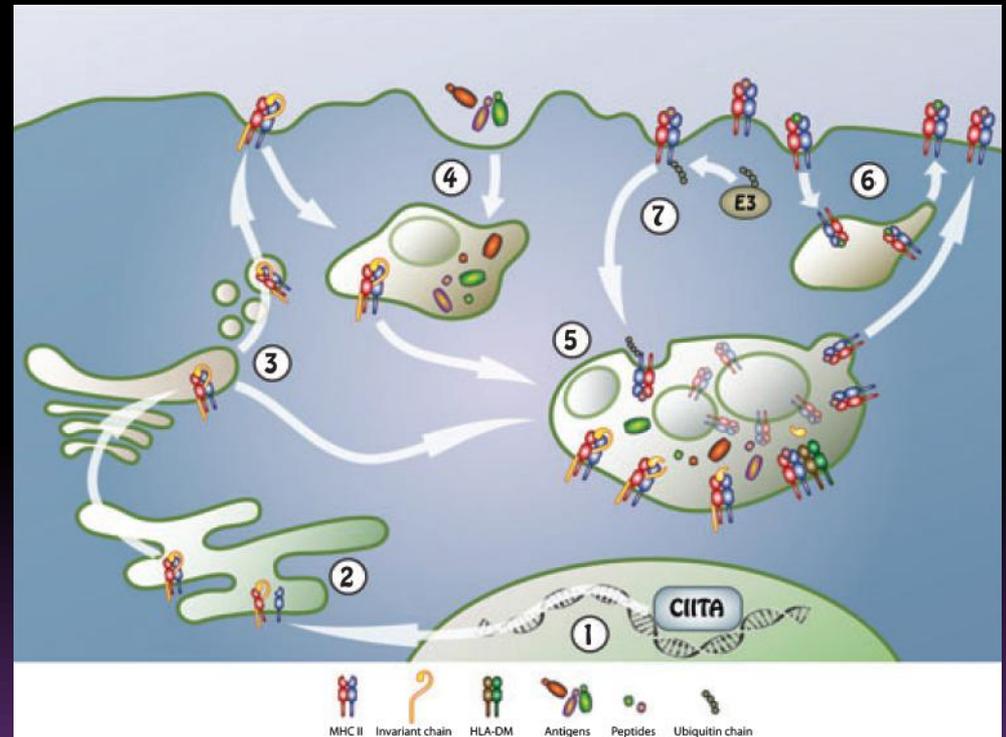
MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS

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

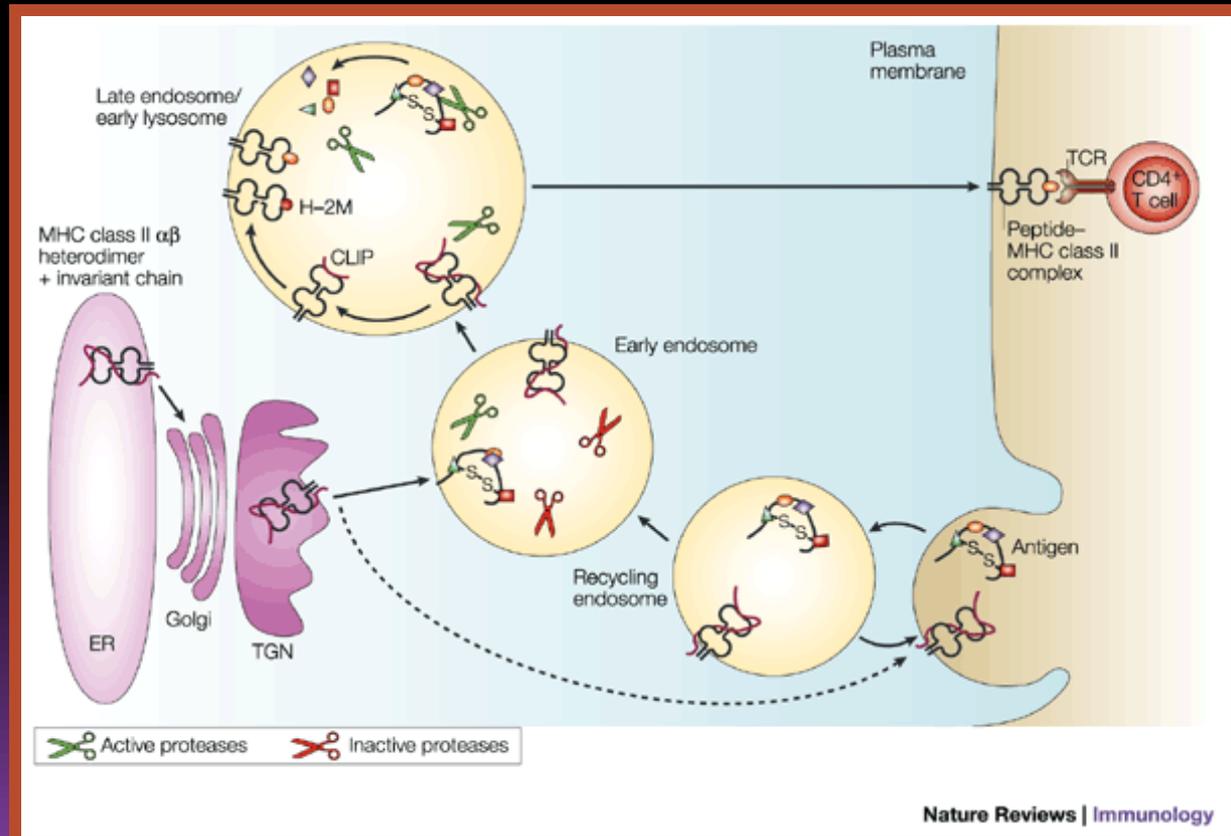
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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⁺



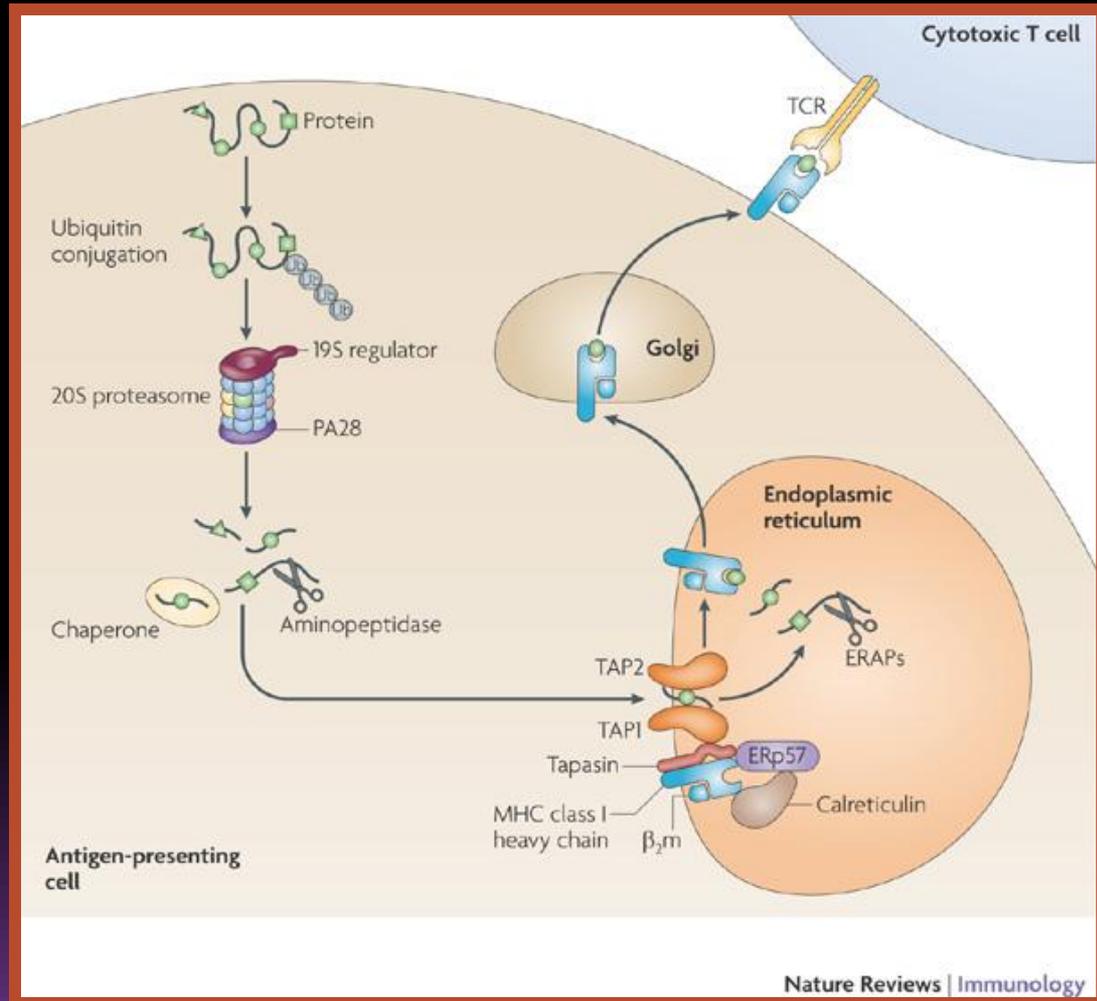
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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
- Proteasoma**
- ✓ Complejo multiproteínico
 - ✓ 700 kD
 - ✓ LMP-2 y LMP-7



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

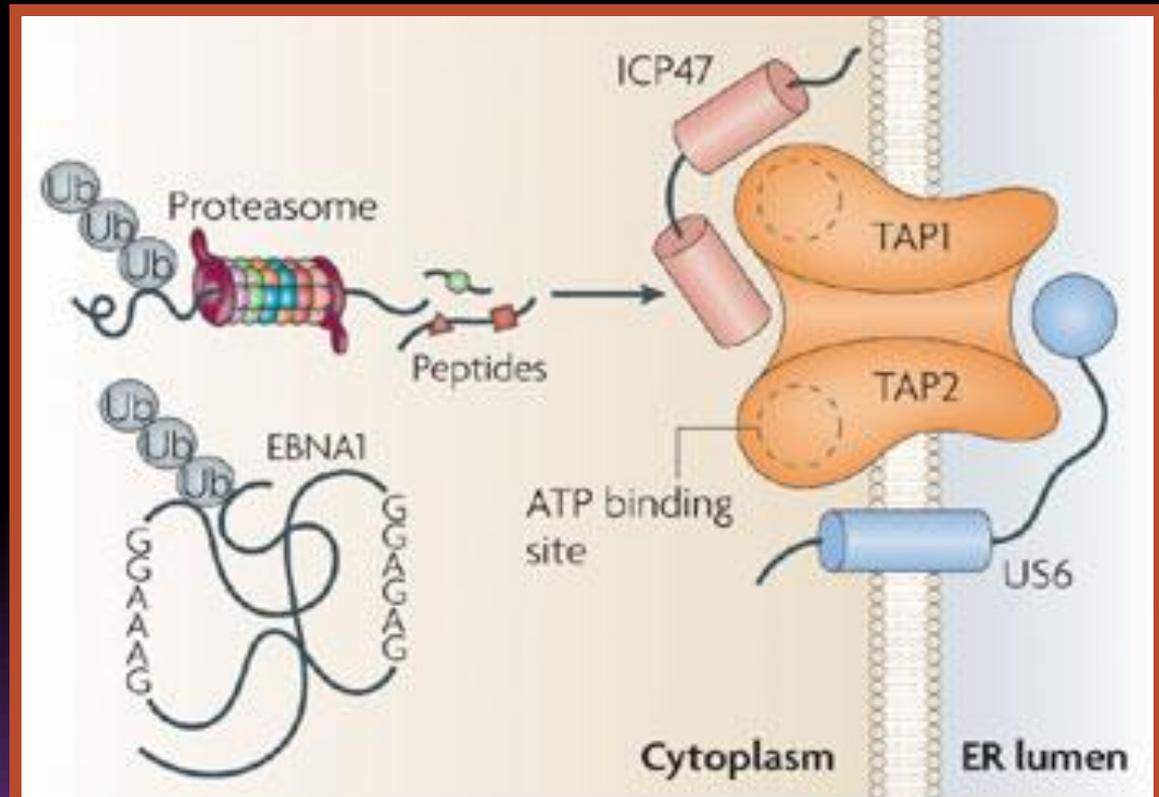
✓ Transportador asociado al procesamiento antigénico (TAP)

✓ TAP₁ Y TAP₂

✓ Transporte activo dependiente de ATP

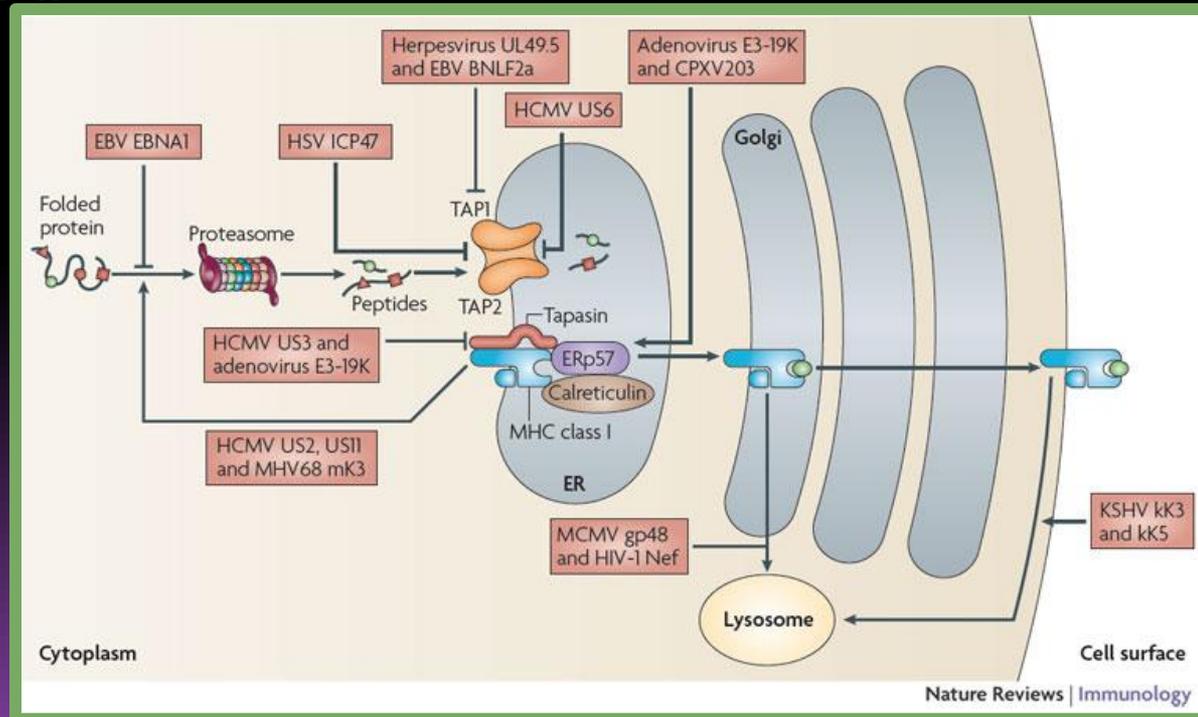
✓ Péptidos 6-30 aa

✓ Extremos carboxílicos básicos o hidrófobos



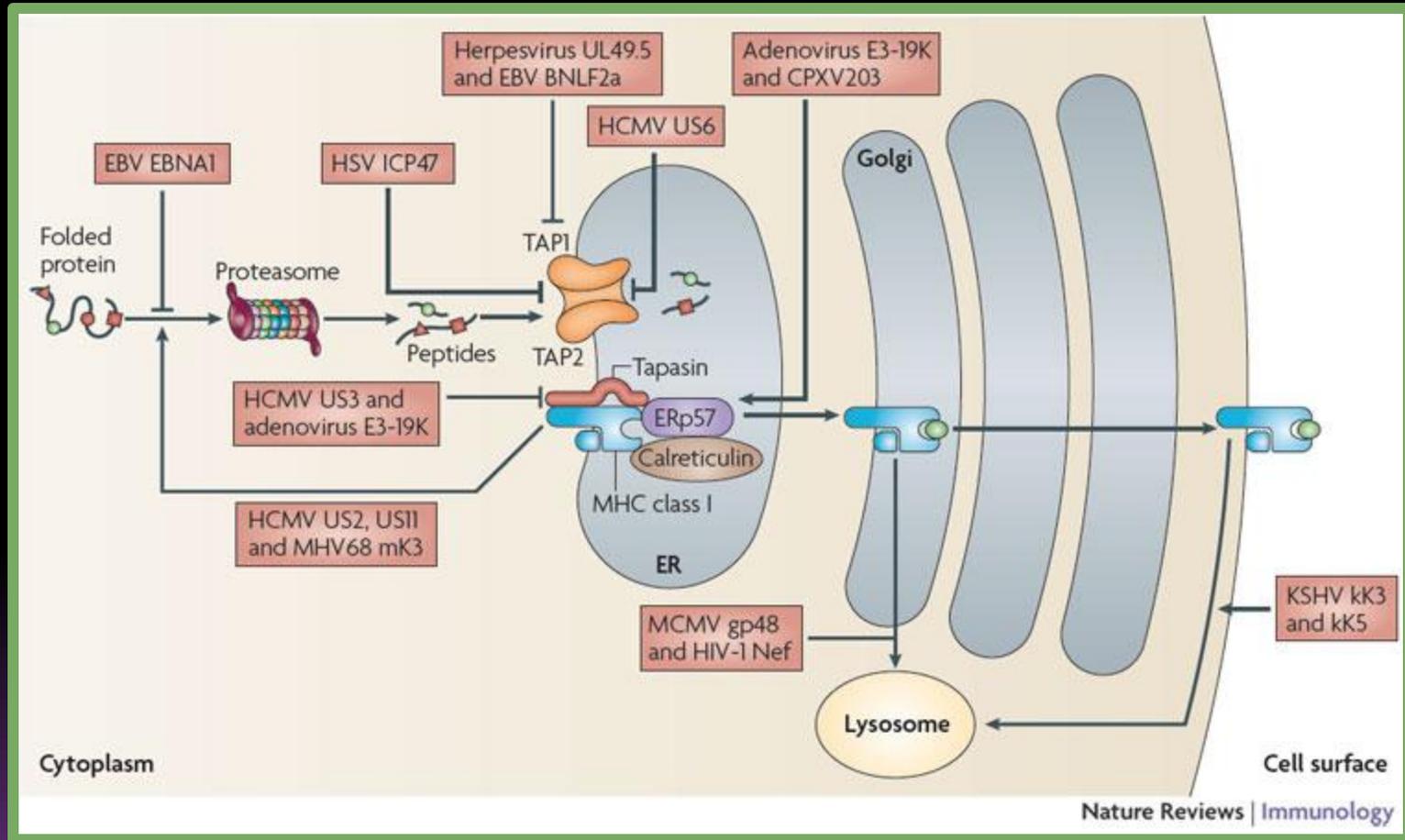
PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

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



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

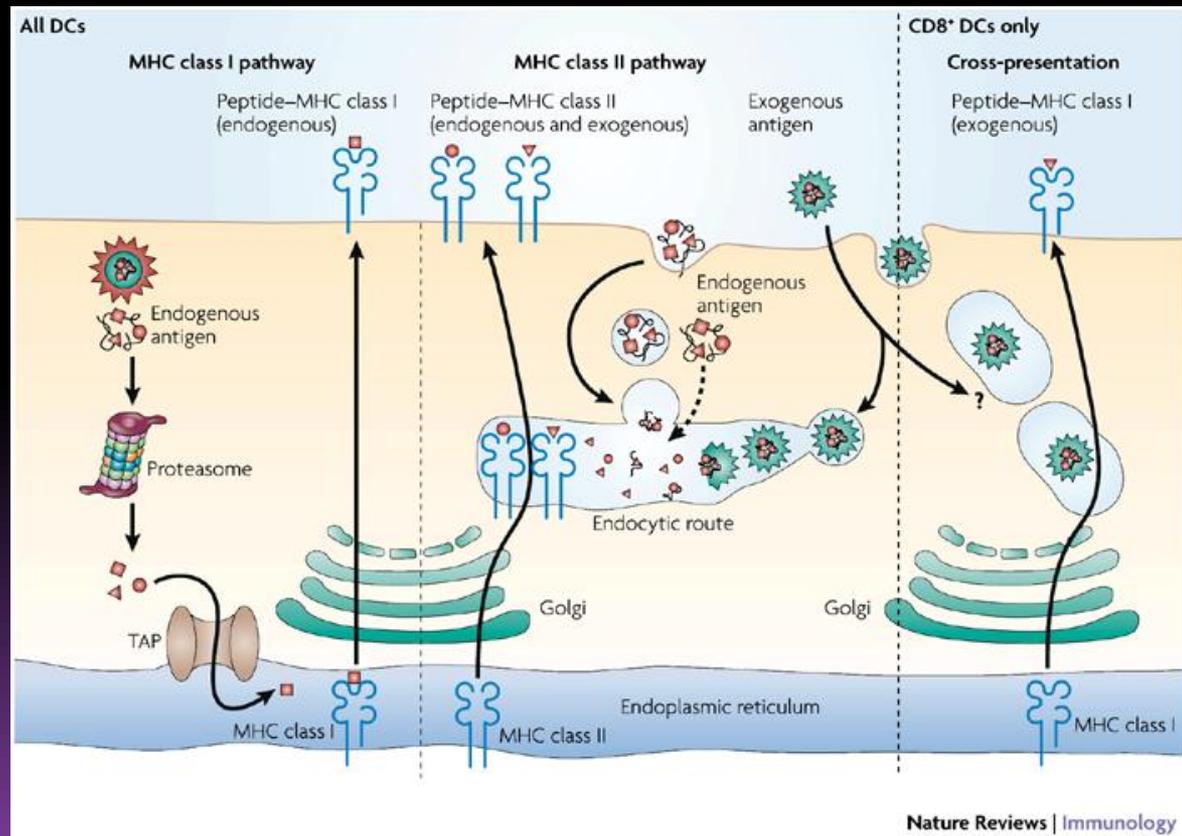
EVASIÓN VIRAL



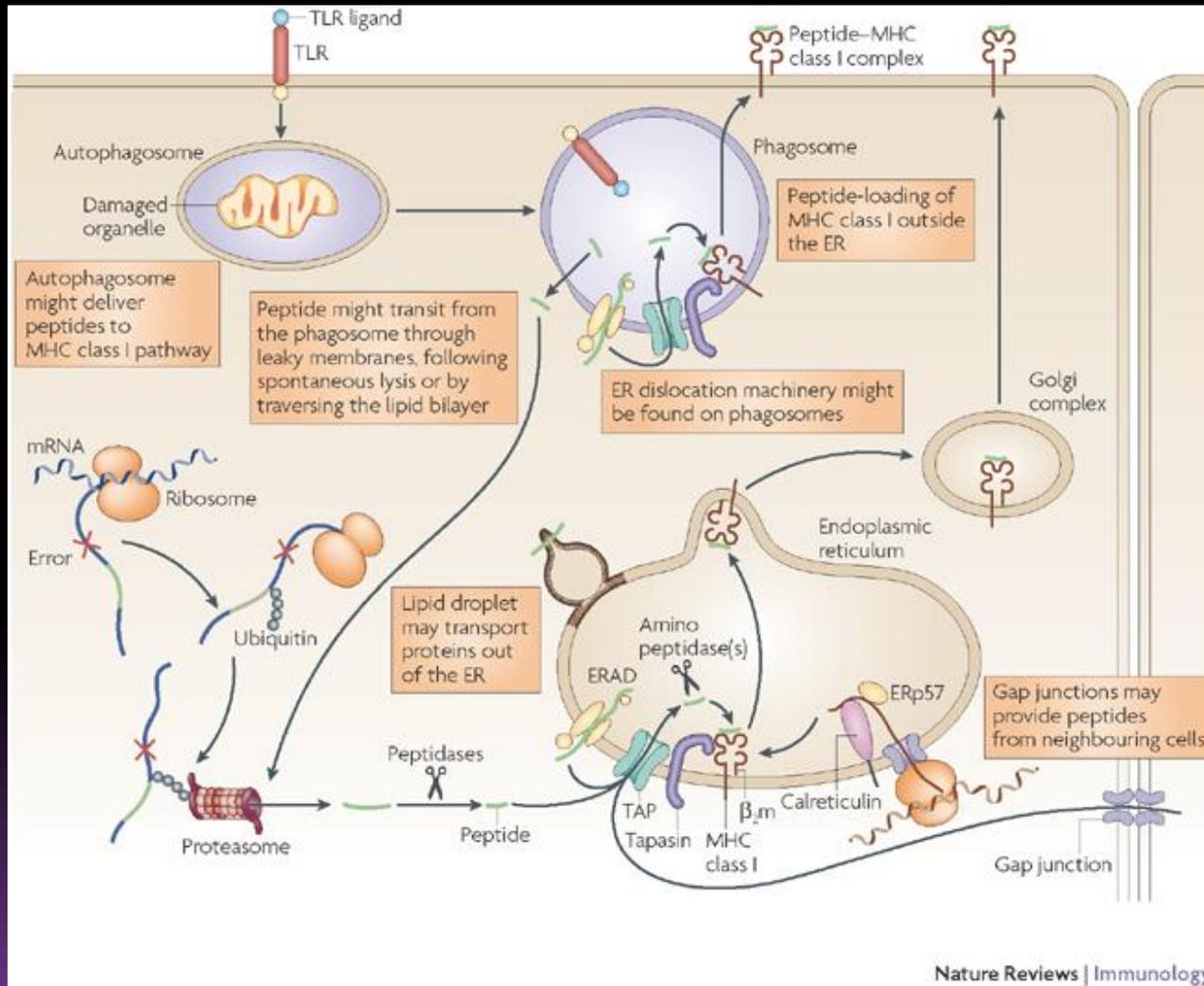
PRESENTACIÓN CRUZADA

- ✓ Principalmente 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?



PRESENTACIÓN CRUZADA



RESUMEN

