

Procesamiento y Presentación antigénica

José Angel Cova
Universidad de Los Andes
Instituto de Inmunología Clínica
e-mail: jacova@ula.ve

Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos



P
A
M
P



R.I:
Humoral
Celular

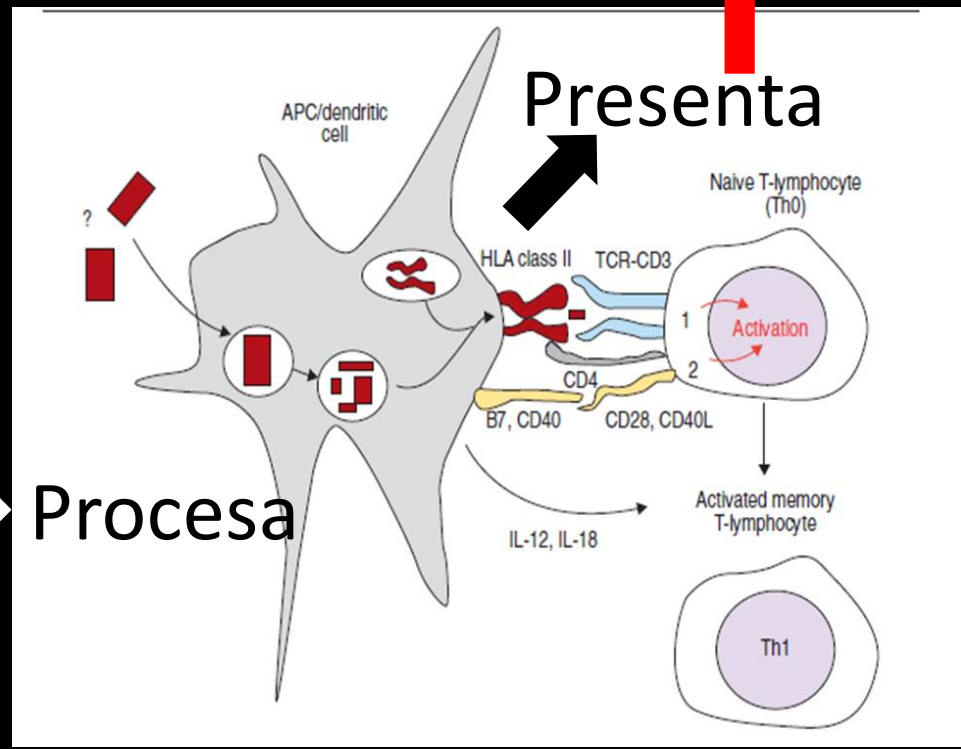


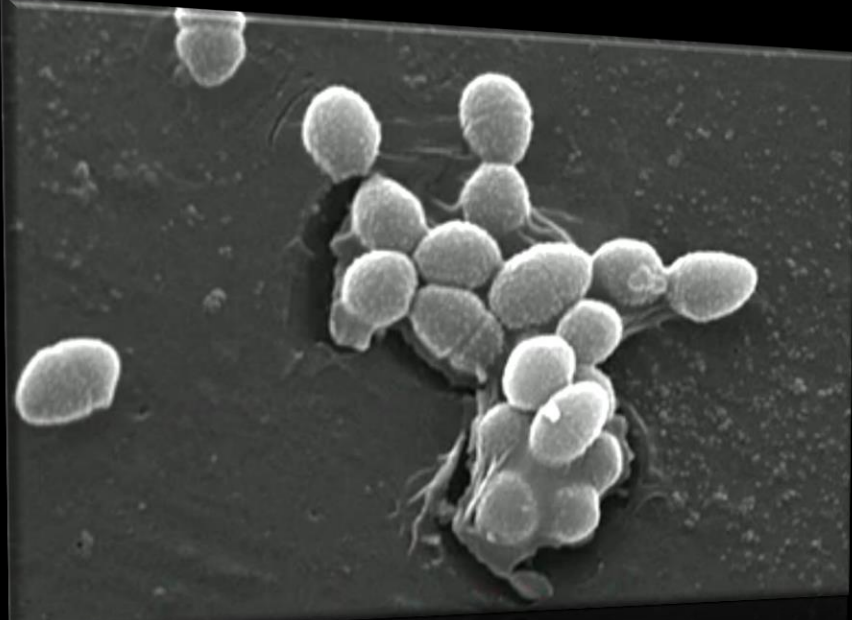
Reconocimiento:

PRRs



Fagocitosis





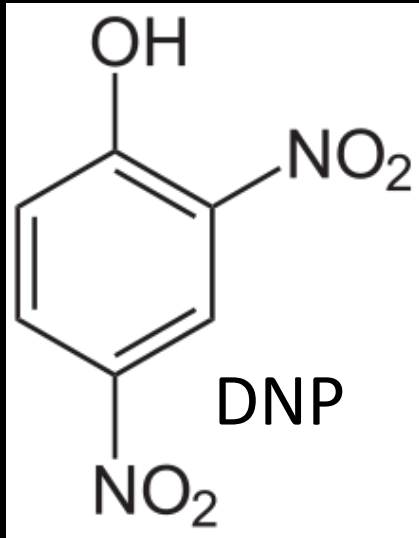
Las dos primeras definiciones sin ser iguales, son semejantes. Suelen usarse indistintamente

Antígeno: Es toda molécula que pueda ser reconocida por receptores específicos que para ella tiene los linfocitos tanto B como T.

Inmunógeno: Es todo Ag que además de ser reconocido por células T y B es capaz de inducir en ellos una respuesta inmune específica contra él

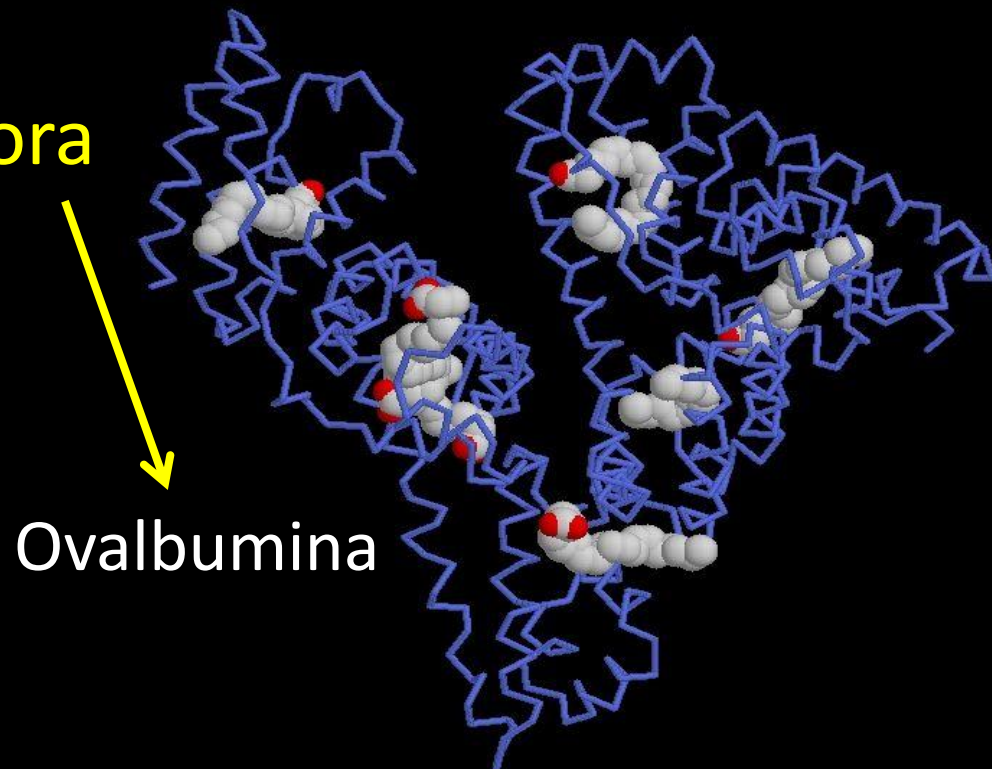
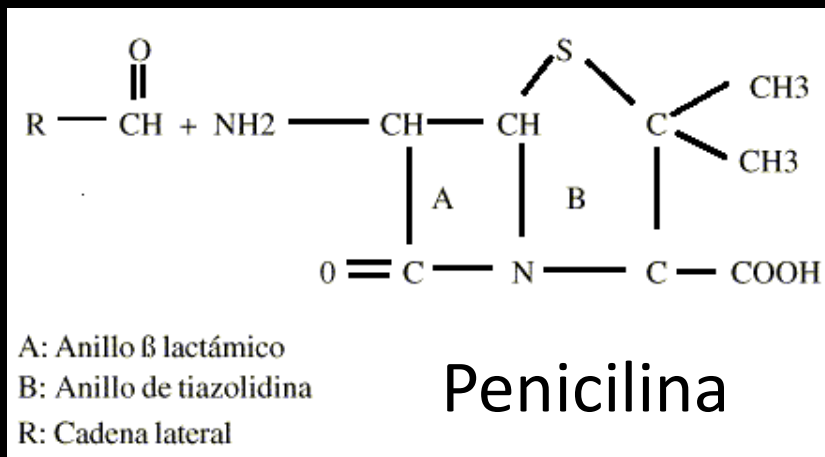
Haptenos: Moléculas no inmunogénicas

Haptenos y moléculas portadoras



Moléculas químicamente incapaces de inducir una R.I por sí solas, pero sí lo hacen cuando se asocian a una

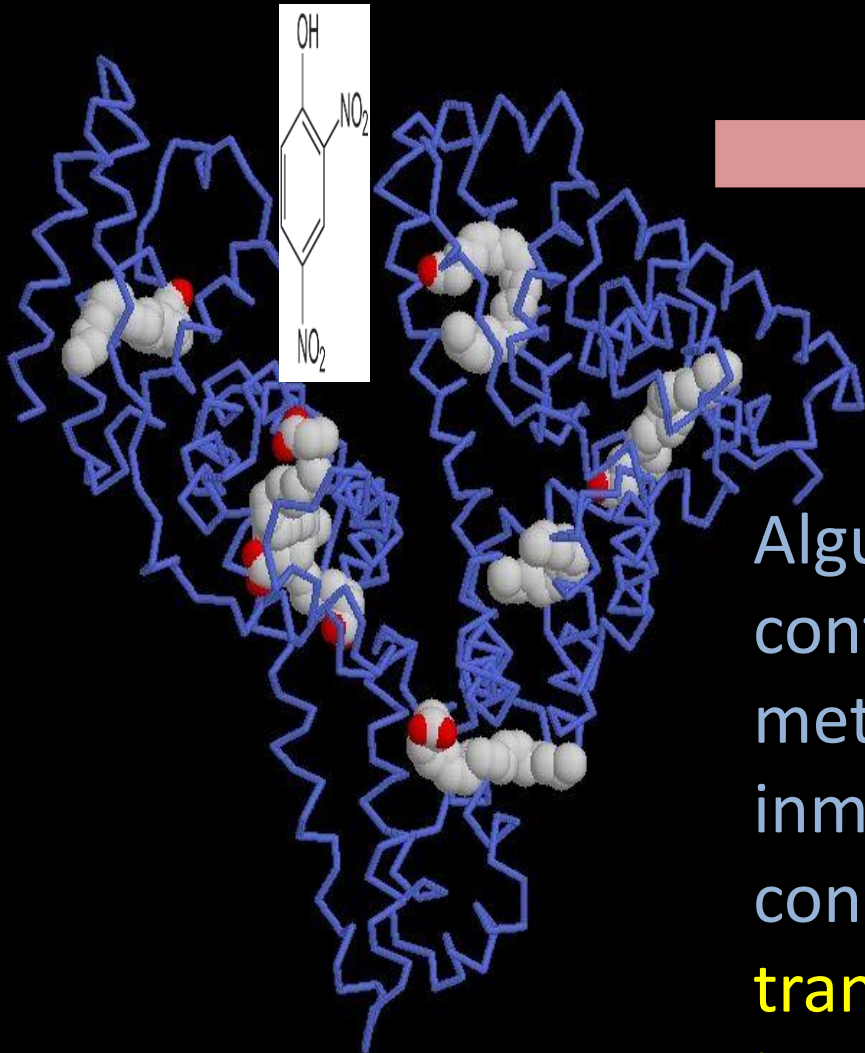
molécula transportadora



Haptenos y moléculas portadoras

http://webdelprofesor.ula.ve/medicina/jacova/docencia/segundo_modulo_diapositivas.pdf

Rojas W y cols. Inmunología de Rojas. 2012:101-123.



Anti-DNP
Anti-OVA
Anti-Conjugado
(Nuevos epitopes)

Algunas de las reacciones alérgicas contra fármacos se debe a que metabolitos de estos, sin capacidad inmunogénica de por sí, se asocian con **moléculas proteicas transportadoras** y se convierten en **inmunógenos**.

Propiedades de los Antígenos

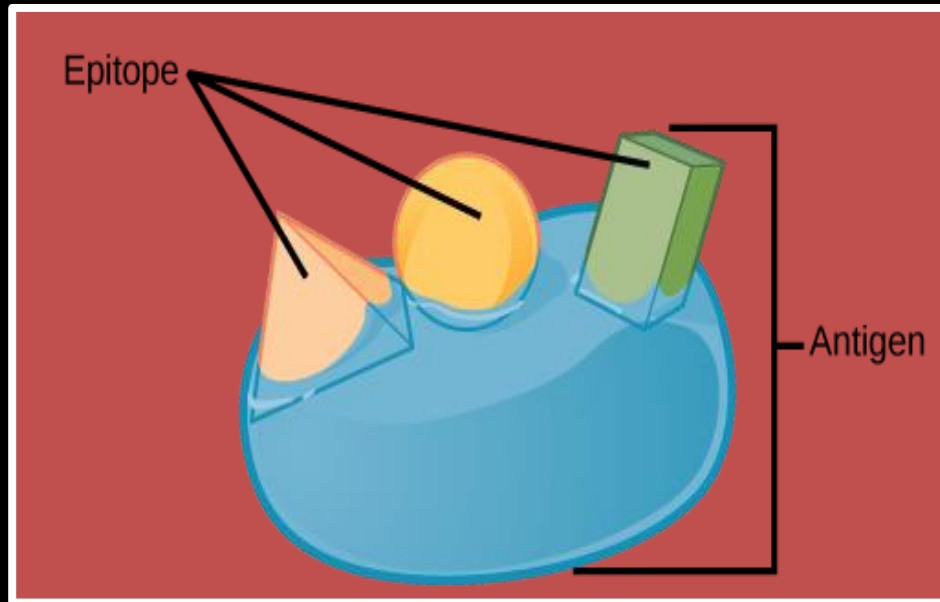
Tamaño molecular
(5 a 100 KDa)

Configuración
espacial (levo vs
dextro)

Características
químicas

Vías de entrada

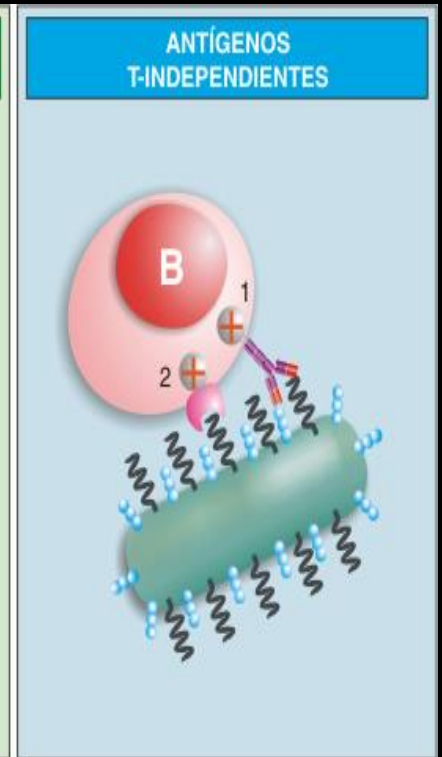
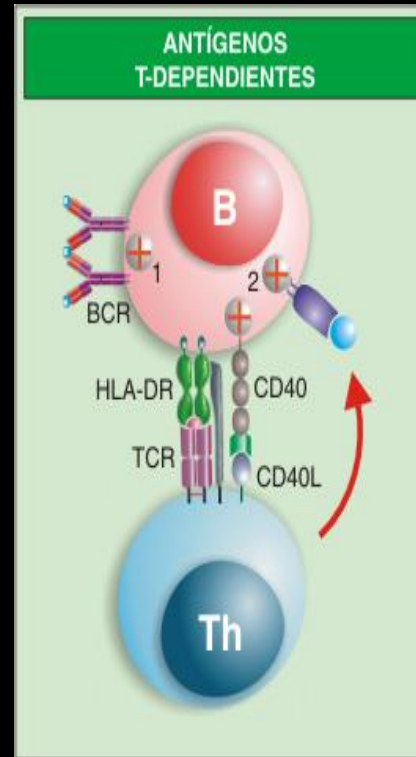
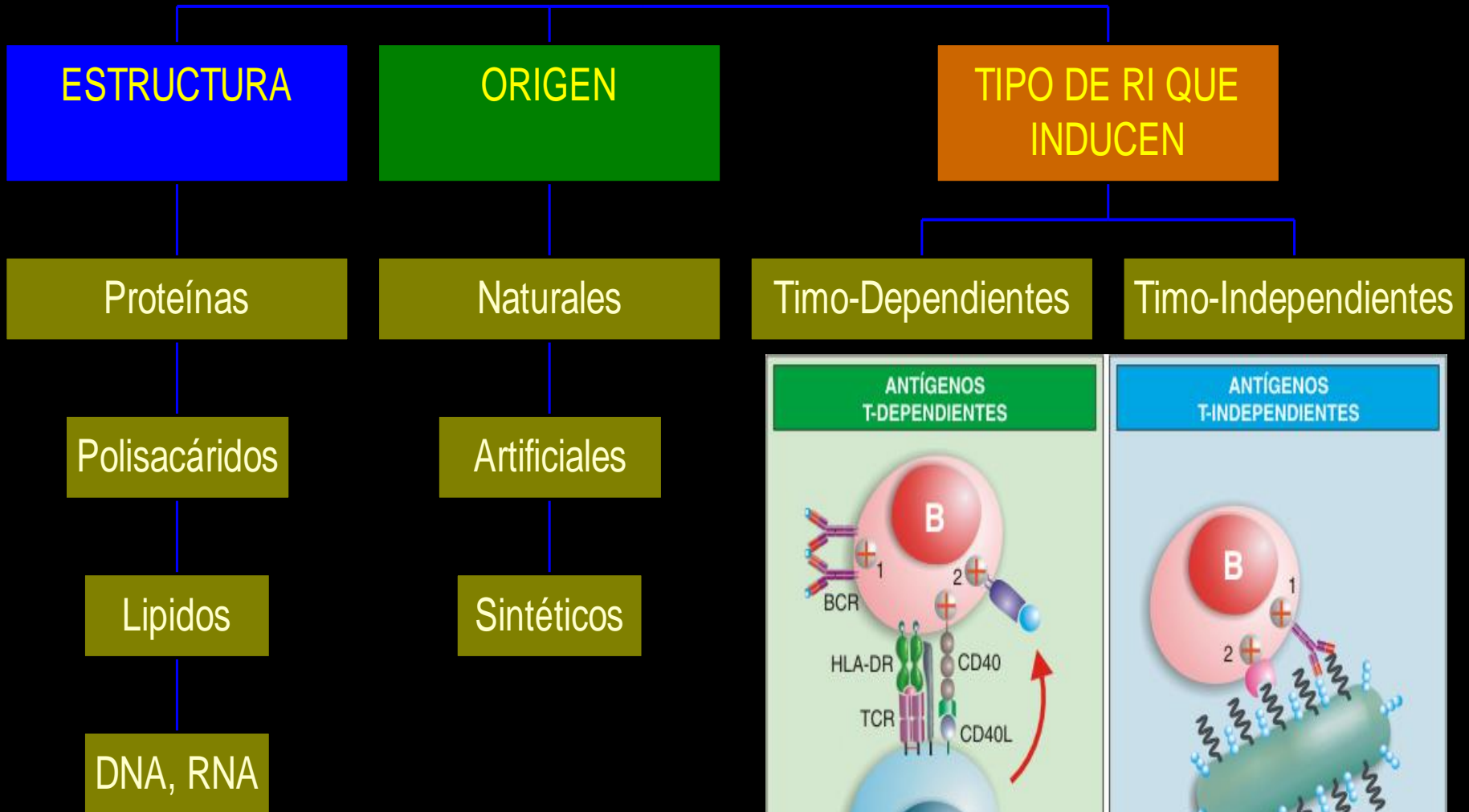
Complejidad



Carga
eléctrica

Extraña

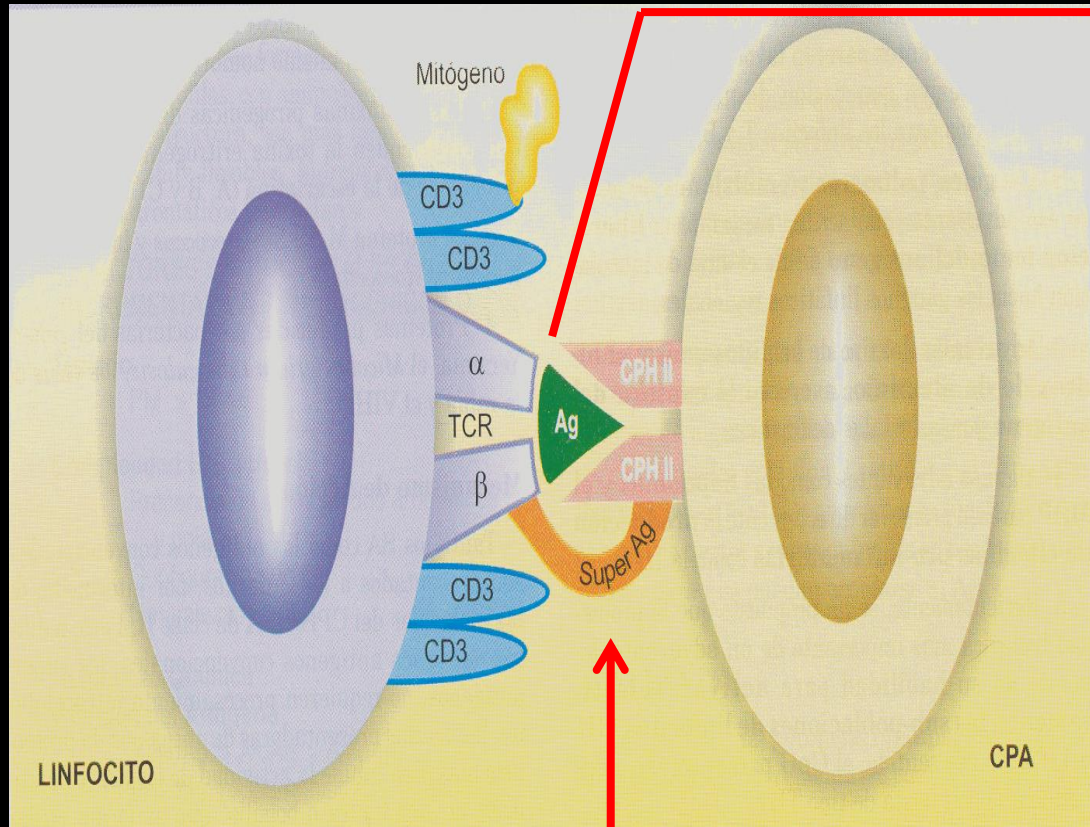
Tipos de Antígenos



Regueiro J. Inmunología. Biología y Patología del sistema inmune. 2003. Ed Panamericana.

Clases de Antígenos

Exógenos=Extracelular



Xenoantígenos

Aloantígenos

Autoantígenos

Alergenos

Mitógenos

Ags ocultos

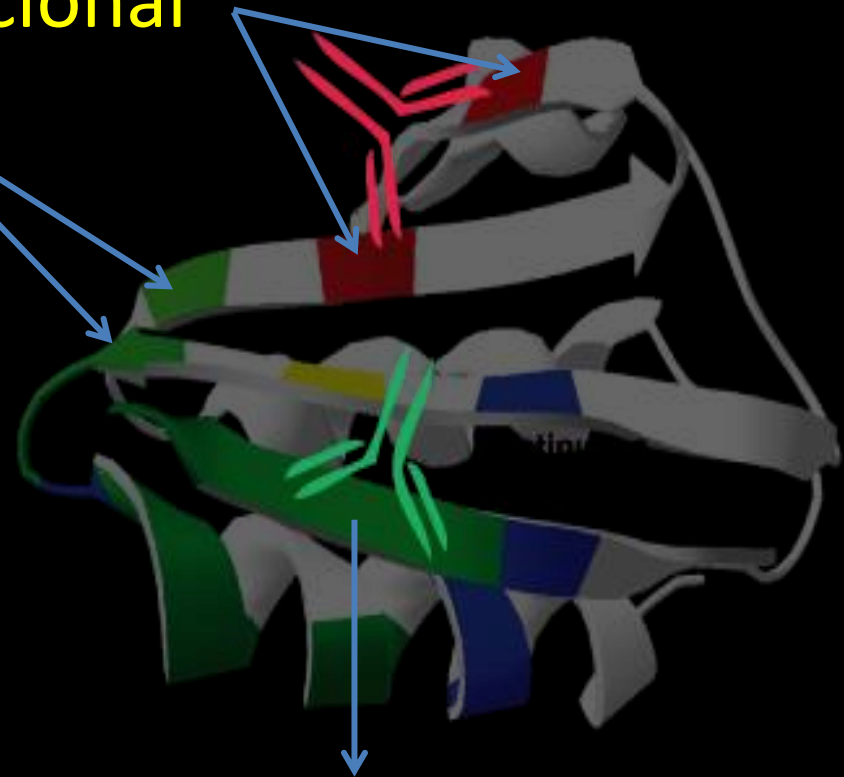
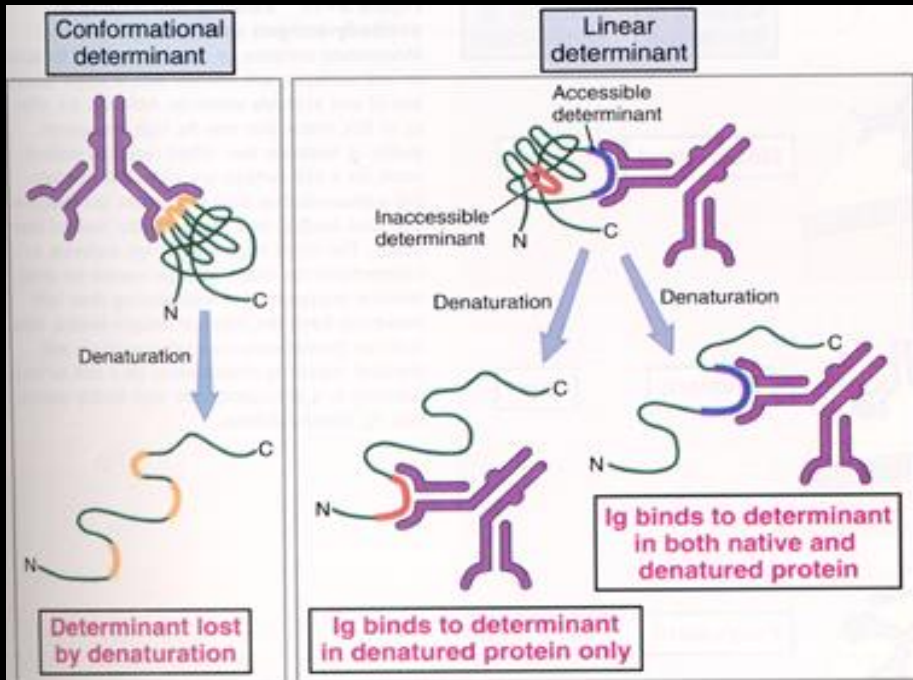
Ags Tumorales

Endógenos=Intracelular

SuperAntígenos

Determinante antigénico o Epitope: Es la porción de una macromolécula (8-15 a.a) responsable de inducir una R.I

Epítoto conformacional o discontinuo



Epítoto lineal o continuo

Epítopes de célula B y T

Goldsby Richard. Kuby immunology. Cuarta Edición. 2.000. pp 174-197

Características	L.B	L.T
Interacción con el Ag	Binario: IgS y Ag	Trimolecular: Ag, MHC y TCR
Unión de Ag solubles	SI	NO
Requiere moléculas HLA	HLA e IgM membrana	SI, es Indispensable
Naturaleza química	Proteína, Polisacárido, Lípido	Proteína, Lípido, Glicolípido
Propiedades de los epítopes	Accesibles, hidrofílicos, lineales y conformacionales	Lineales producidos por procesamiento antigénico

Superantígenos (SAg):

Son proteínas virales o bacterianas que se unen simultáneamente al dominio V β del TCR y a la cadena α del MHC-II.

- Inducen activación policlonal de células T
- Sobreproducción de citocinas llevando a toxicidad sistémica
- Inducen selección negativa en el timo eliminando clonas V β correspondiente a la especificidad del SAg

SAg Exógenos



S. aureus:

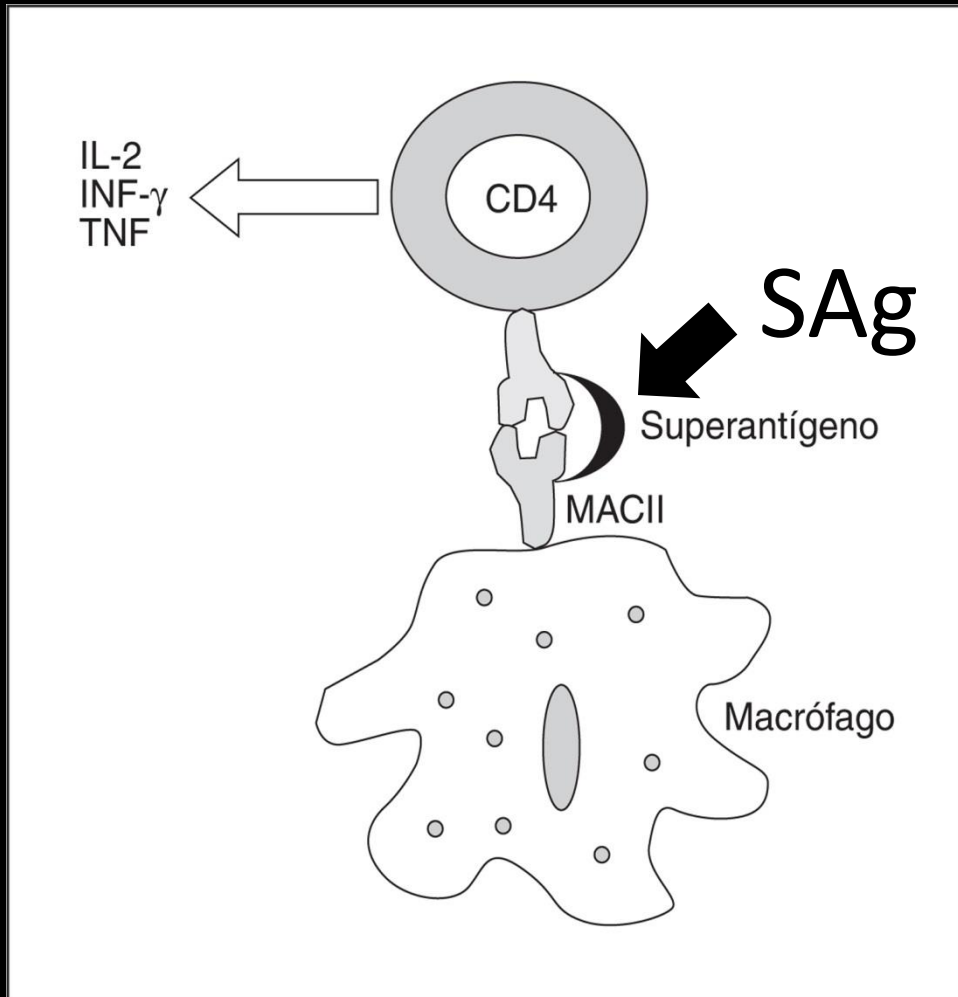
- Enterotoxina A, B y C
- Toxina del síndrome de choque tóxico (TSST-1)

S. pyogenes:

- Exotoxinas A, B y C
- Proteína M

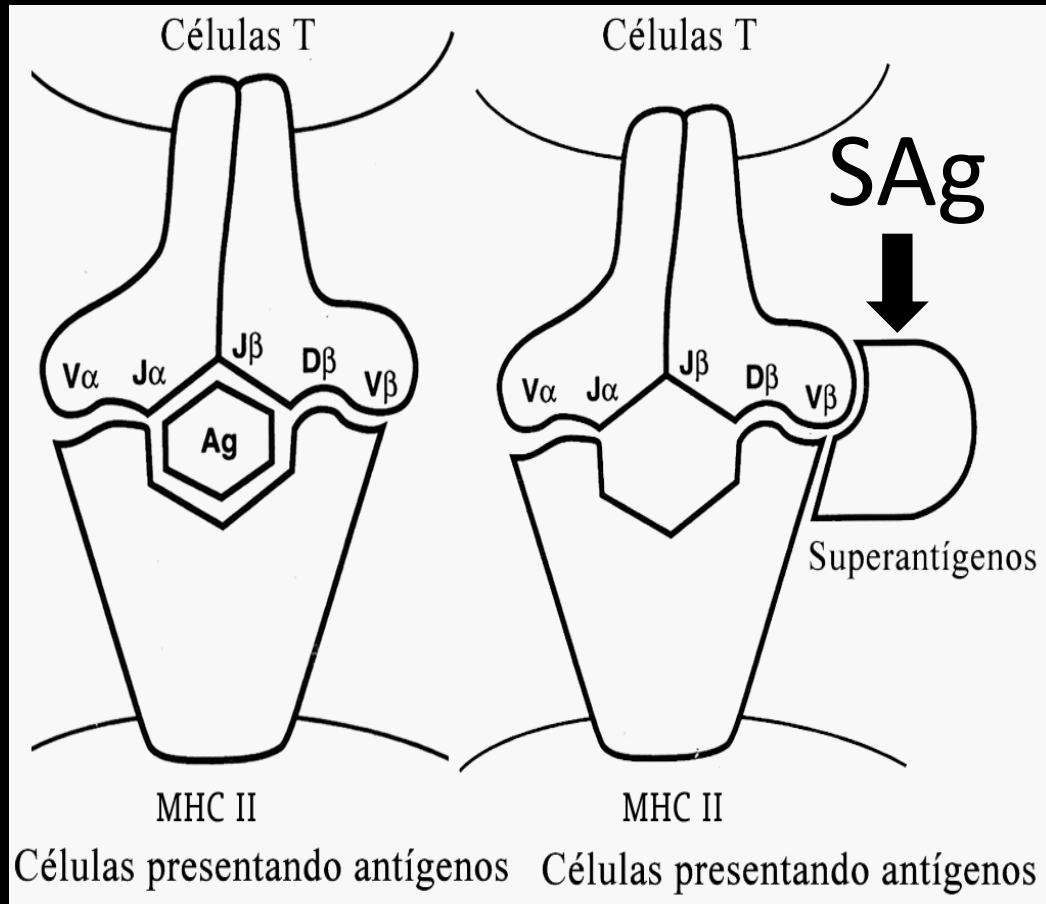
P. aeruginosa:

- Exotoxina A



<http://Superantigenos de Ortiz>

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



SAg Endógenos



HIV

Herpes virus

Epstein-Barr?

Virus de tumor

mamario del ratón

Un Ag convencional activa el **0,001 a 0,0001 %** de los linfocitos T. Los SAg activan hasta el **20%** de estas células en sangre.

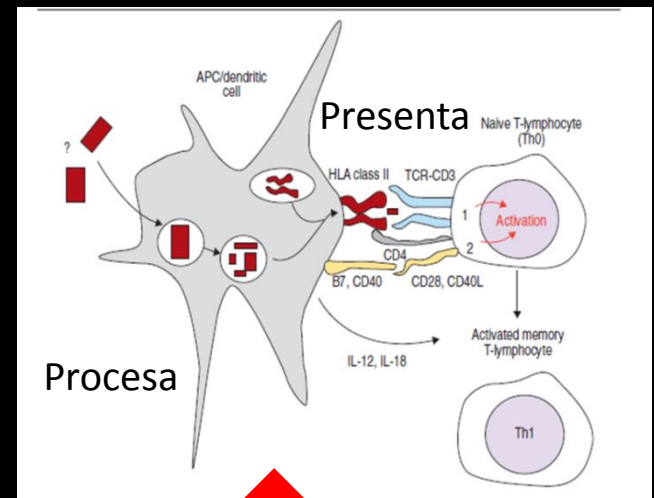
Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)

Receptores de reconocimiento de PAMP (PRRs)



R.I:
Humoral
Celular

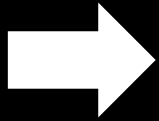


P

A

M

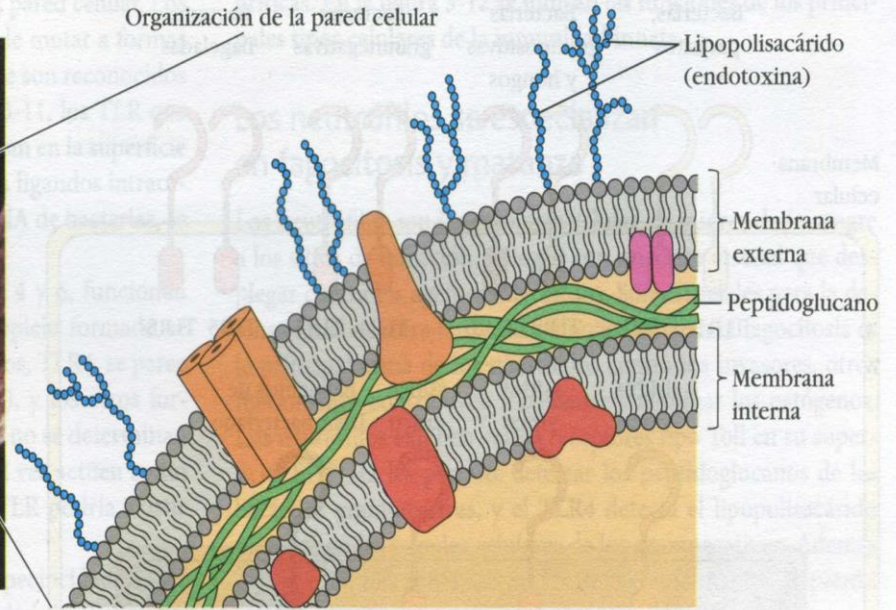
P



Célula bacteriana (*E. coli*)



Organización de la pared celular



Lipopolisacárido (endotoxina)

Membrana externa

Peptidoglicano

Membrana interna

FIGURA 3-9 Lipopolisacárido (LPS) en la pared celular de *E. coli*. El LPS es un potente estímulo de la inmunidad innata. [Micrografía de Gary Gaugler/Visuals Unlimited.]

Peptidoglicano, Zymosan (hongos)

Lipoarabinomano (Mycobacterias)

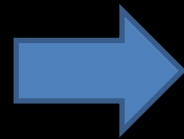
Lipopolisacaridos (gram negativas)

ssRNA, dsRNA (virus)

Flagelina (bacterias)

Acidos lipoteicoicos (gram positivas)

CpG DNA no metilado (Virus)



Reconocimiento:

PRRs

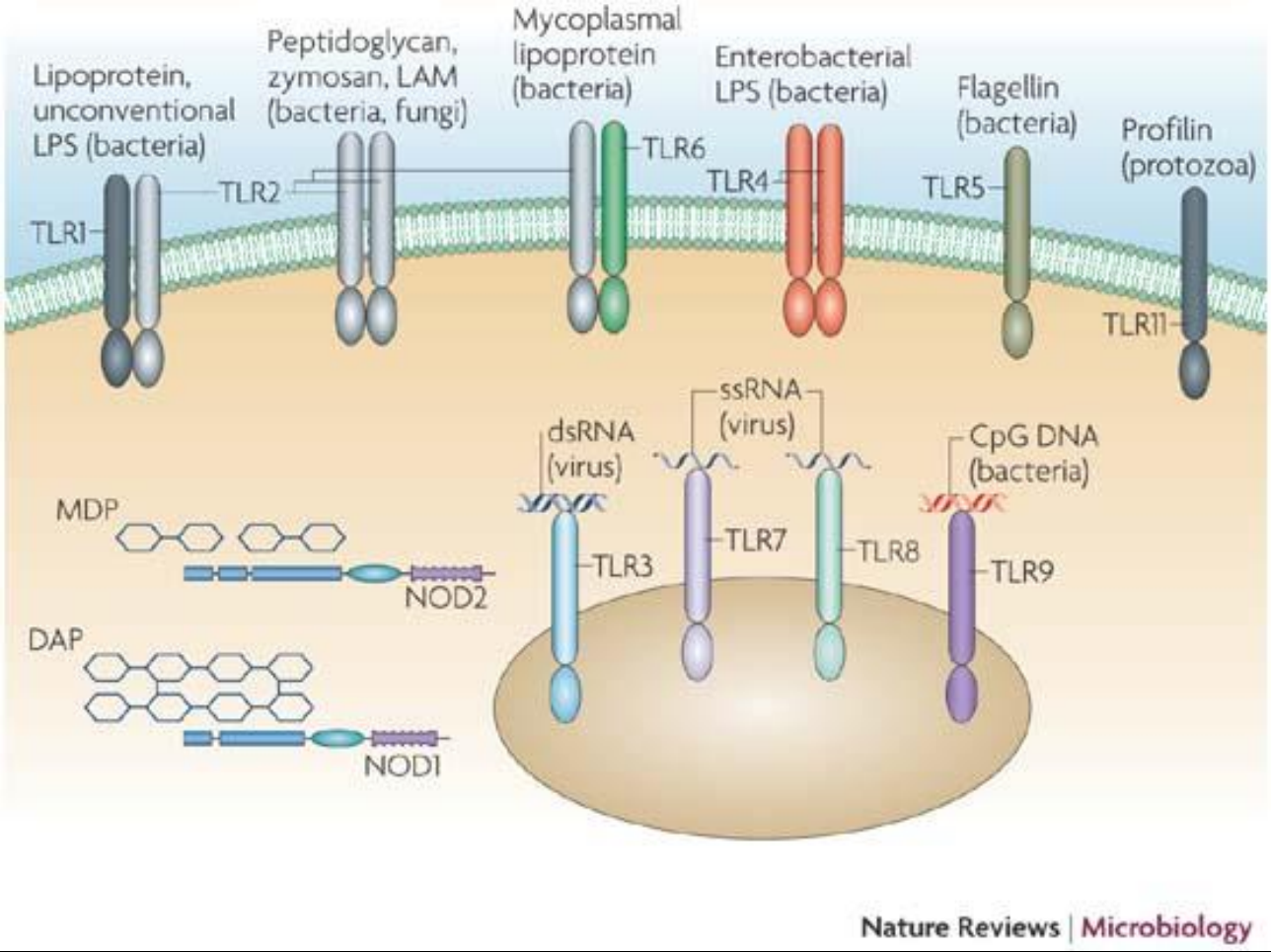


Receptores de reconocimiento de las células de la inmunidad innata (PRRs):

Receptores	Tipos	Ligandos
FcR	Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, Fc α RI, Fc ϵ RII	IgG, PCR, IgA opsonizada, IgE.
Complemento	CR1, CR3, CR4	MBL, iC3b opsoniz
Integrinas	α 5 β 1, α 4 β 1, α v β 3	Fibronectina, Vitronectina
Scavenger	MARCO, SRA	LPS, Ac lipoteicoico
Manosa	CD206	Manosa
CD14		LPS, peptidoglicano
TLR	TLR 1 a TLR 10	Varios
NLR	NOD 1, NOD 2	Dominios de Oligomerización

Familia de Recptores like Toll y sus ligandos

Algunos TLR son de superficie y otros son citoplasmáticos



TLR1---LPS

TLR2---Peptidoglycan, Zymosan, LAM

TLR4---LPS enterobacteria

TLR5---Flagelin

TLR6---Mycoplasma

TLR11---Profilin

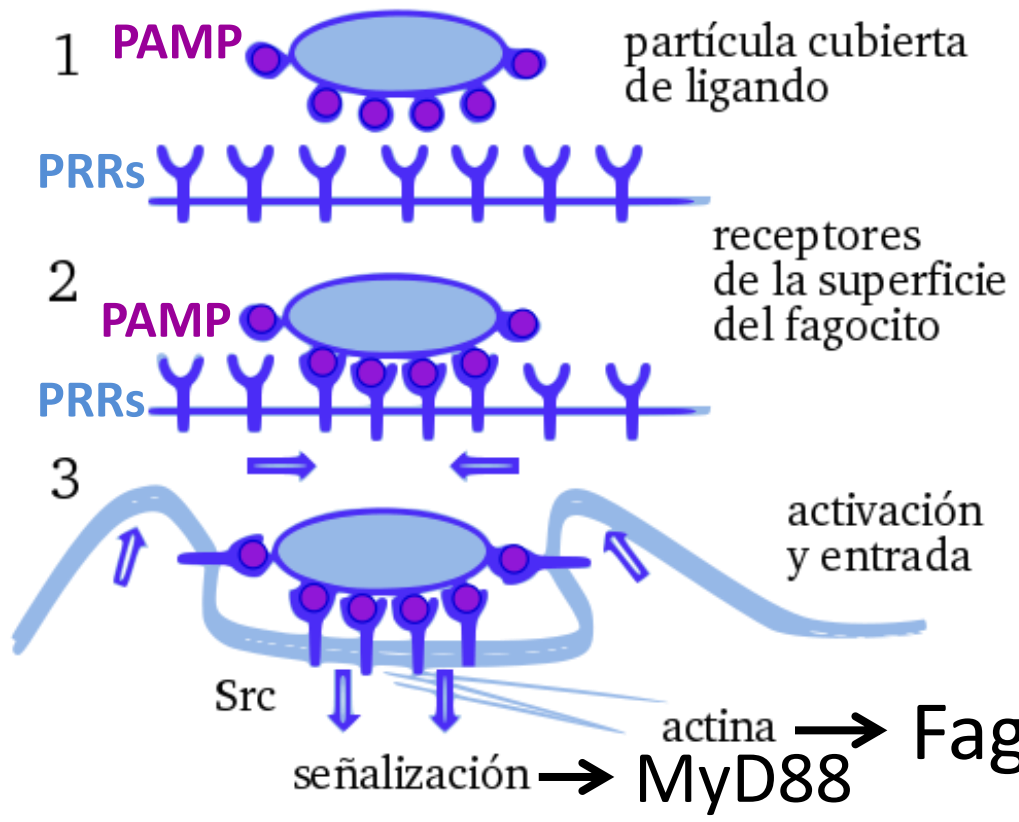
TLR3----dsRNA

TLR7----ssRNA

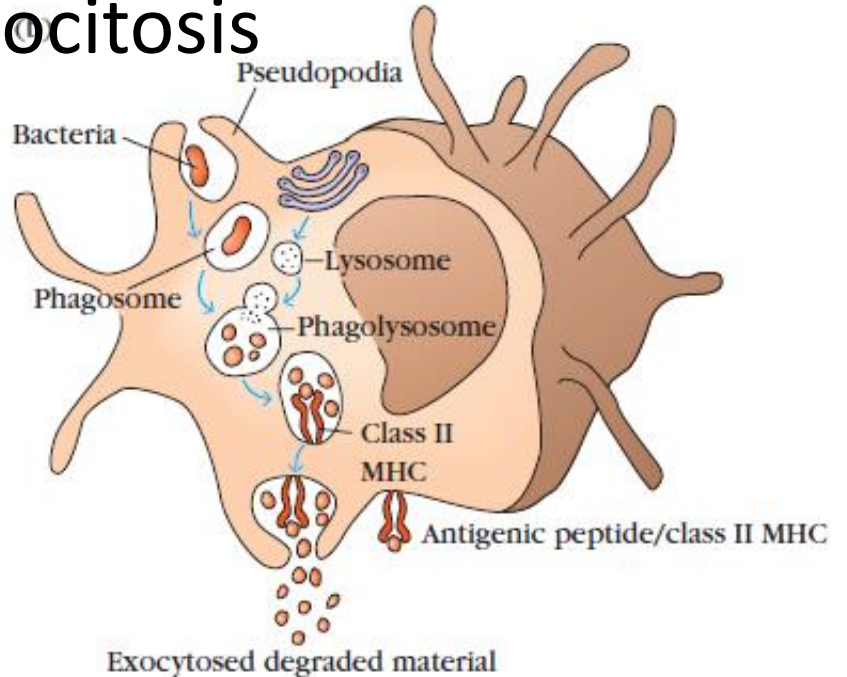
TLR8----ssRNA

TLR9----CpG DNA





Fagocitosis

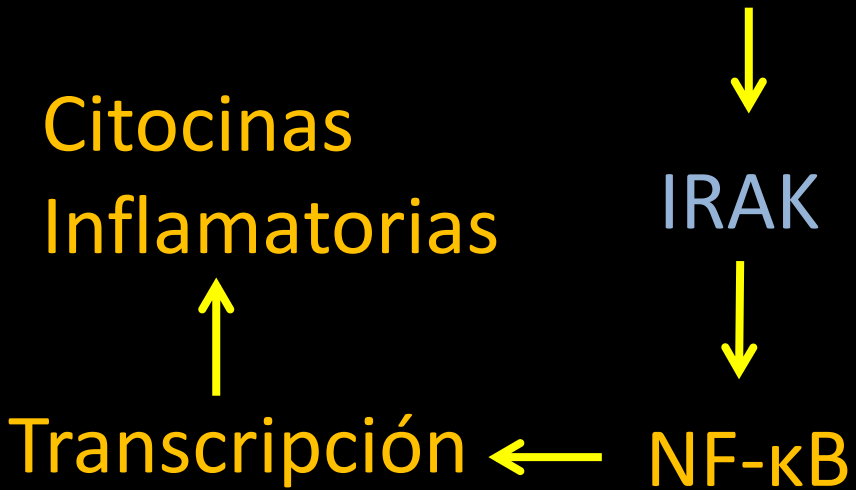


Citocinas
Inflamatorias

Transcripción

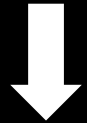
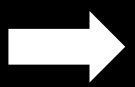
IRAK

NF-κB



Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos

P
A
M
P



Reconocimiento:
PRRs



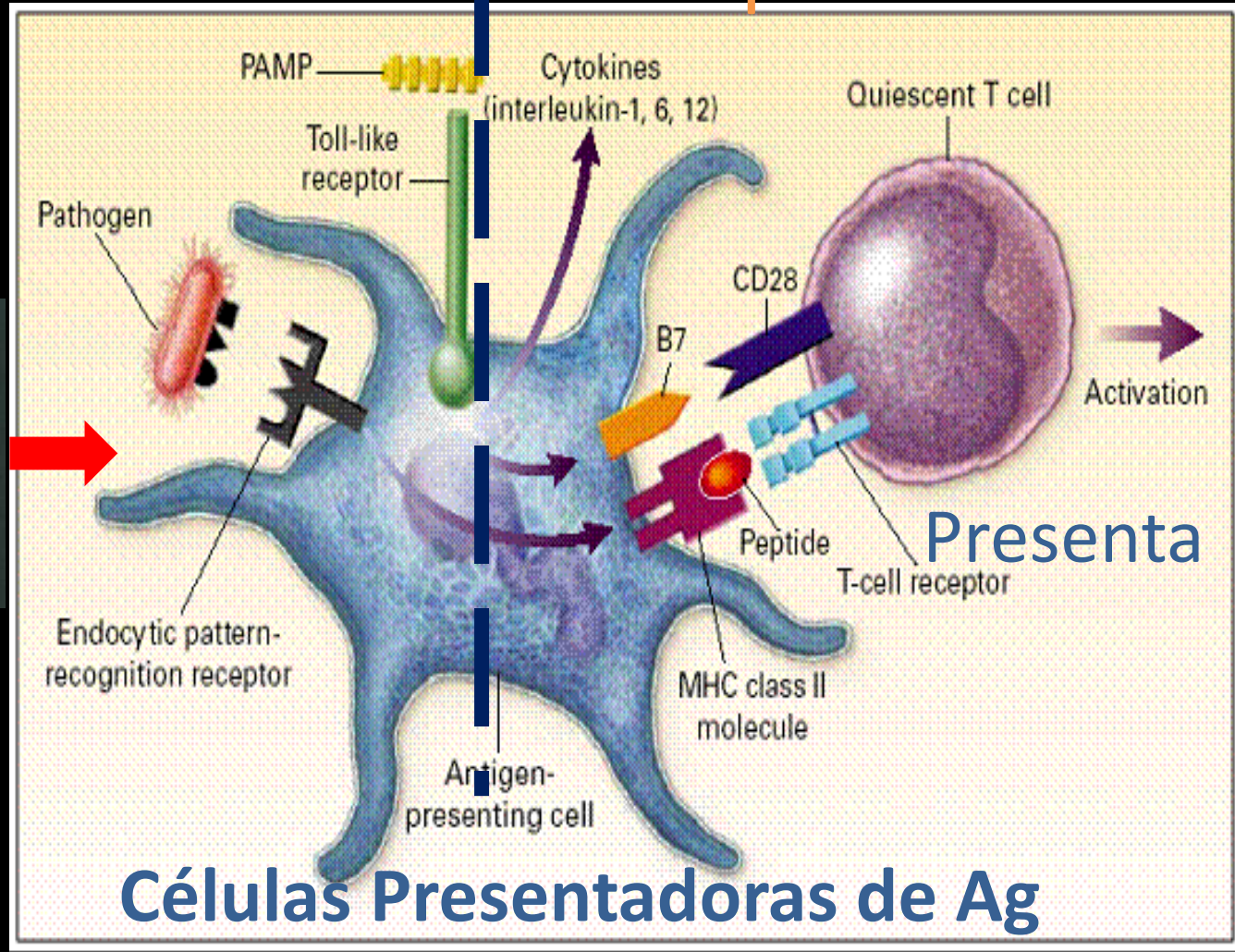
Fagocitosis



R.I:
Humoral
Celular



Innata Adaptativa

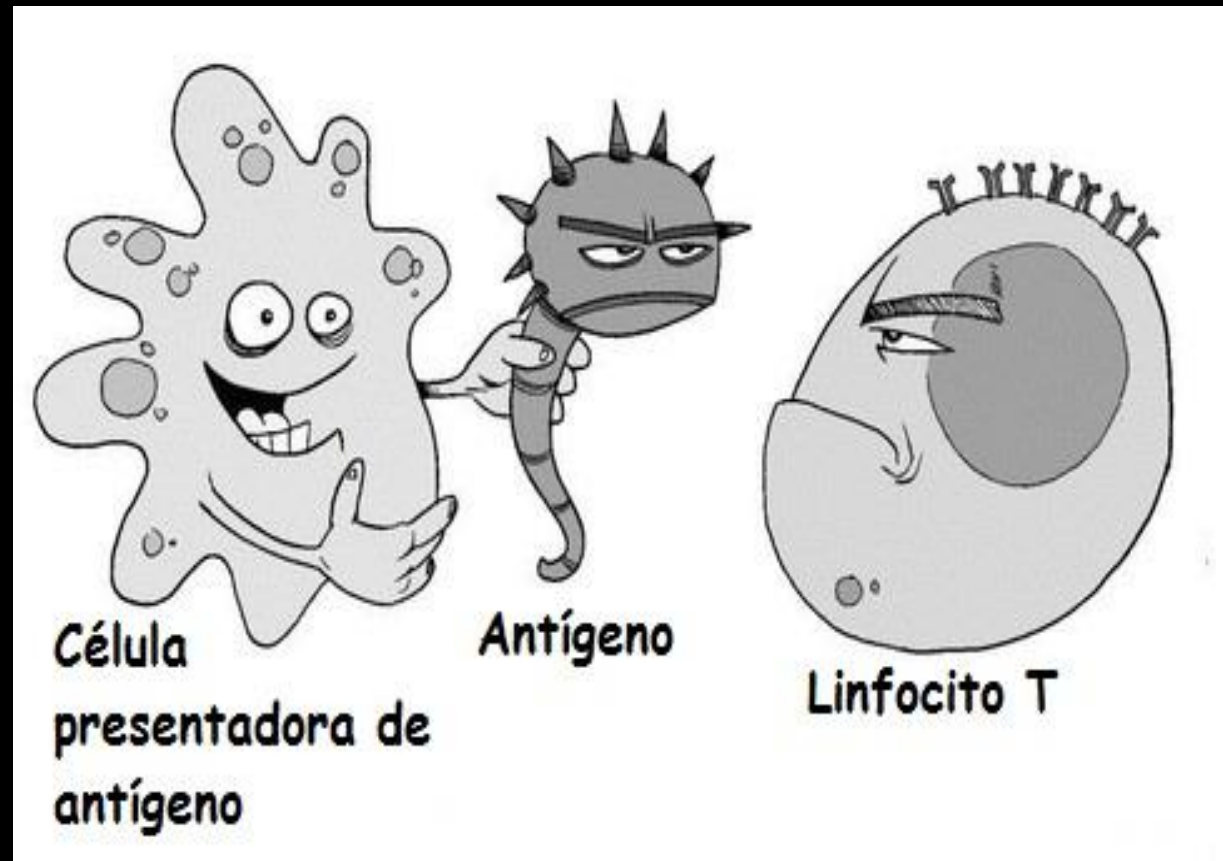


Células Presentadoras de Ag

Células Presentadoras de Ag profesionales

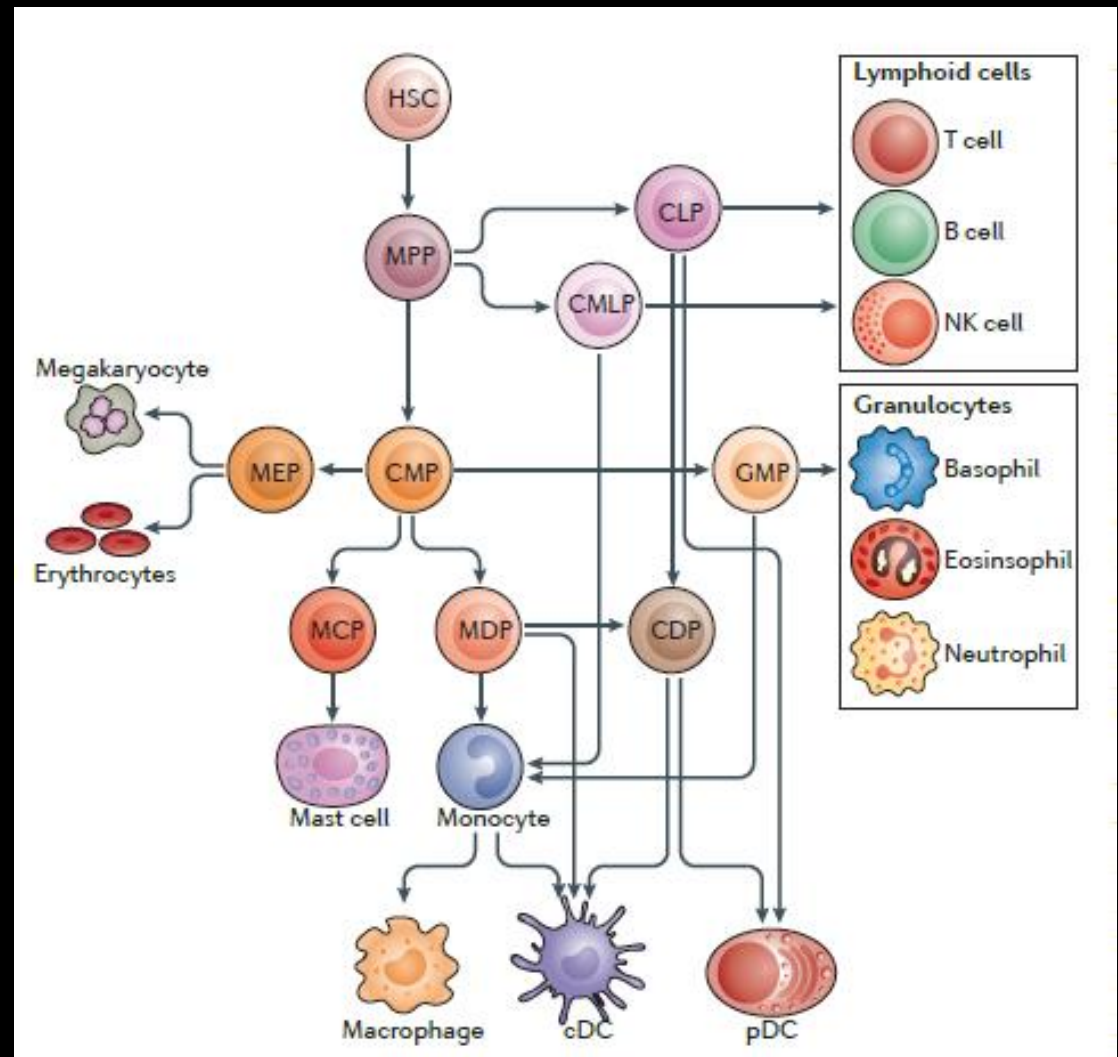
Expresan:

- HLA-II
- Moléculas coestimuladoras



Maduración de las células sanguíneas

Las células presentadoras de antígenos (CPA) derivan de la médula ósea, específicamente del progenitor hematopoyético.



Tipos de CPAp

CPAp	CMH-II	FUNCION
Dendriticas	Constitutiva	Presentación de Ags a Linfocitos T ingenuos. Inicio de las respuestas de células T frente a Ag proteicos
Macrófago	Baja	Fase de inducción y efectora de la RI
Linfocito B	Constitutiva	Presentación del Ags a las células T, principalmente de memoria.

Otras Células Presentadoras de Antígenos (CPA no profesionales)

- Fibroblastos (piel)
- Células de la Glia (Cerebro)
- Células beta del páncreas
- Células tiroideas
- Células epiteliales del Timo

Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos



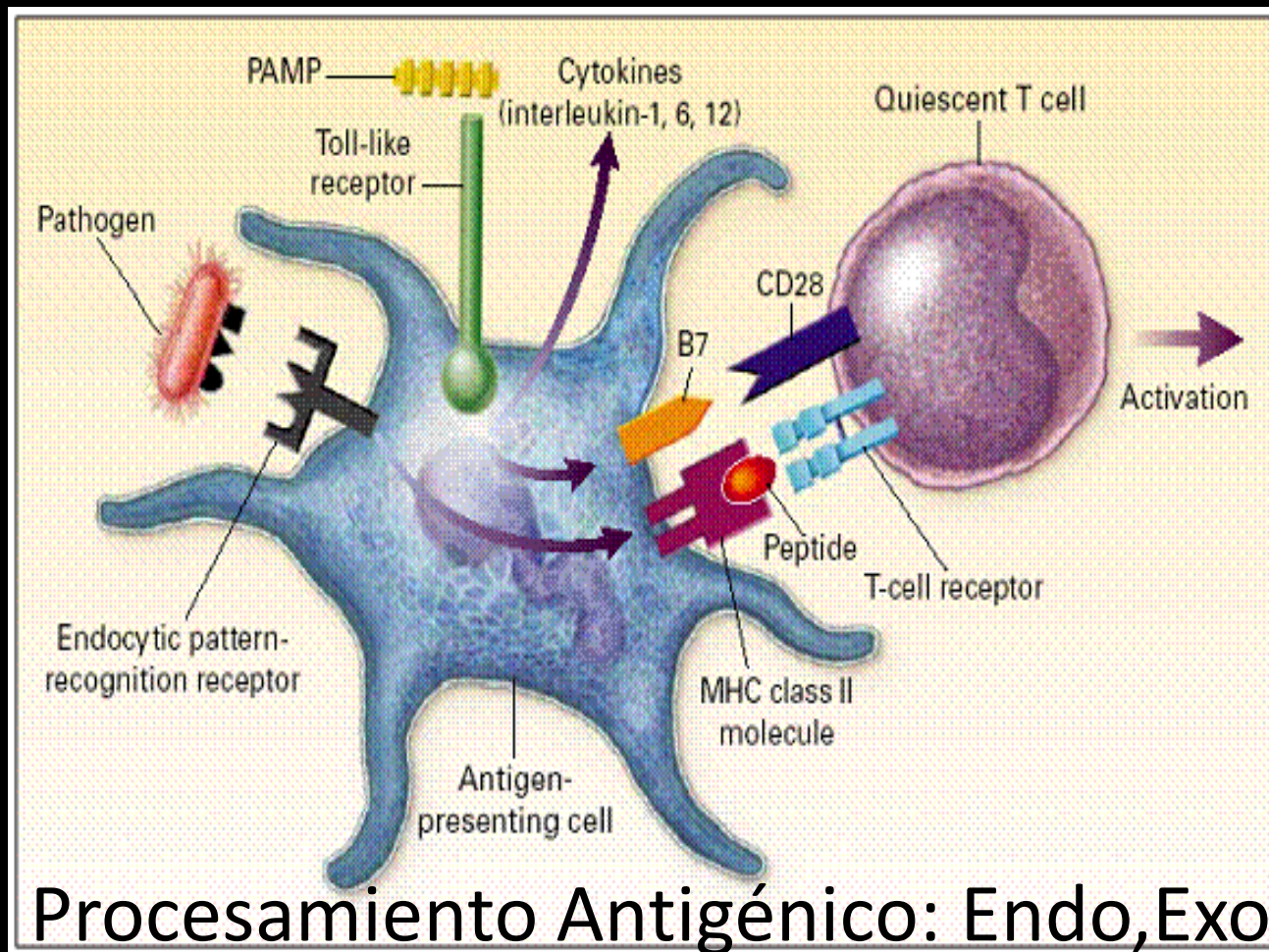
P
A
M
P



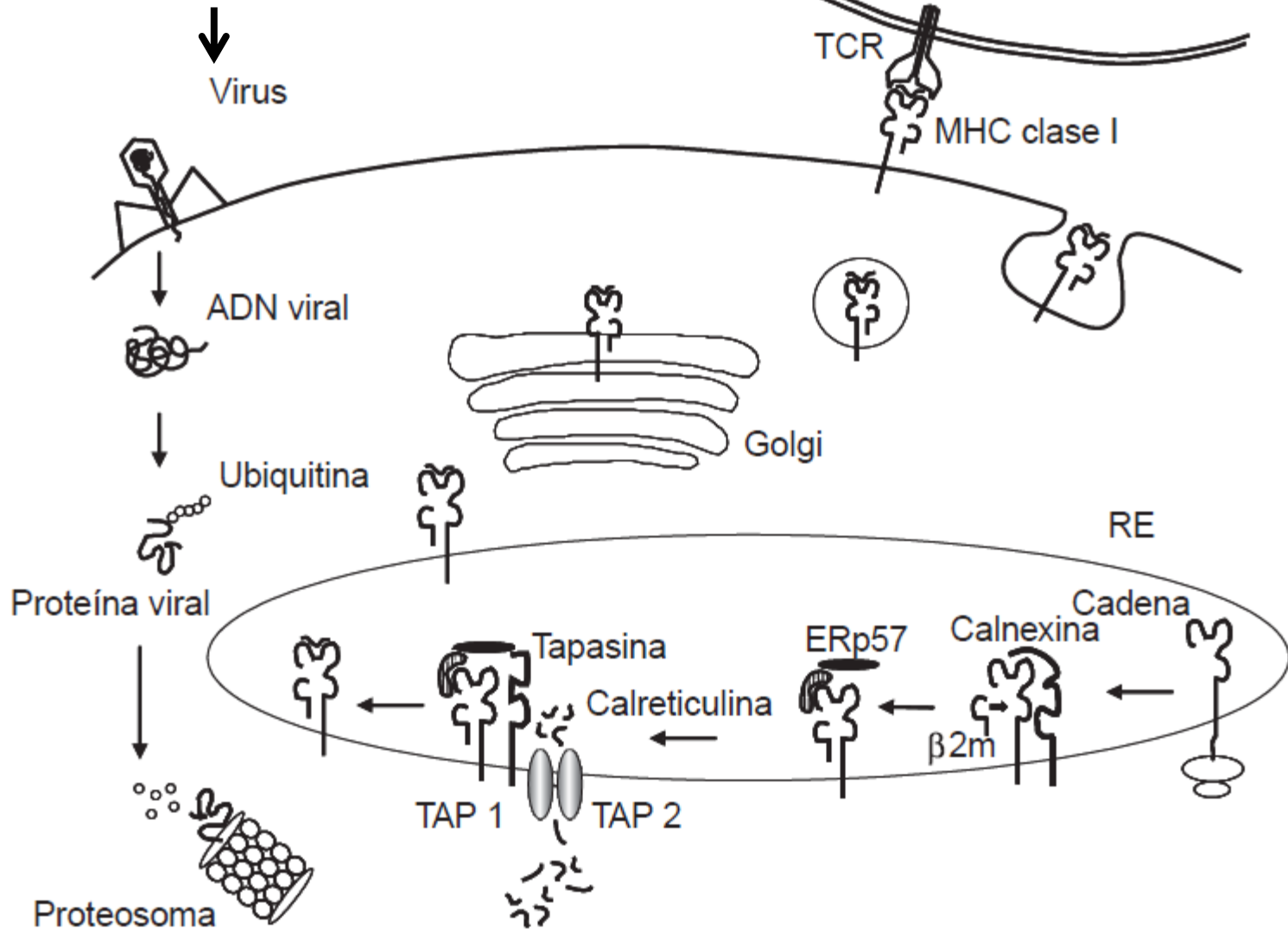
Reconocimiento:
PRRs



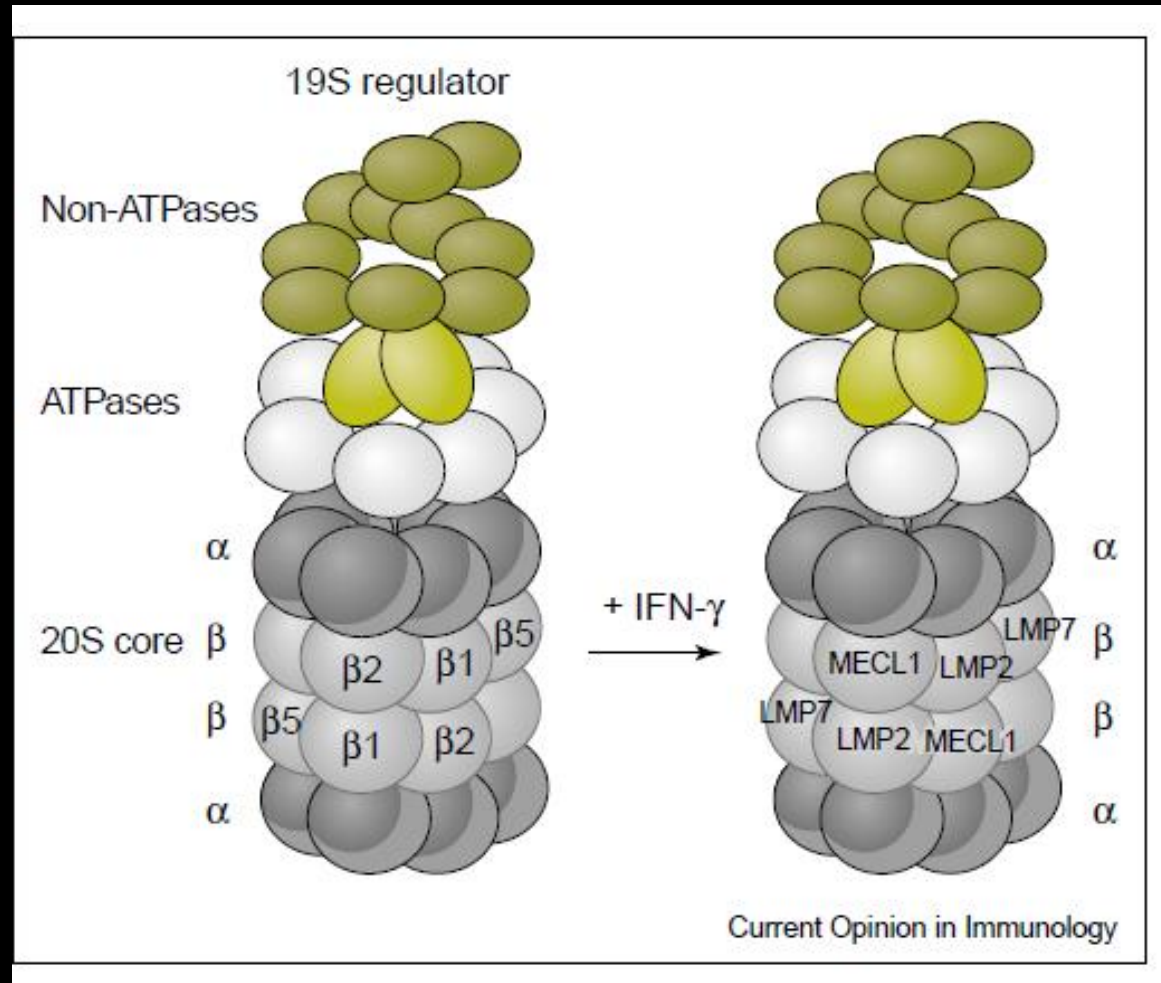
R.I:
Humoral
Celular



A Ags Endógenos

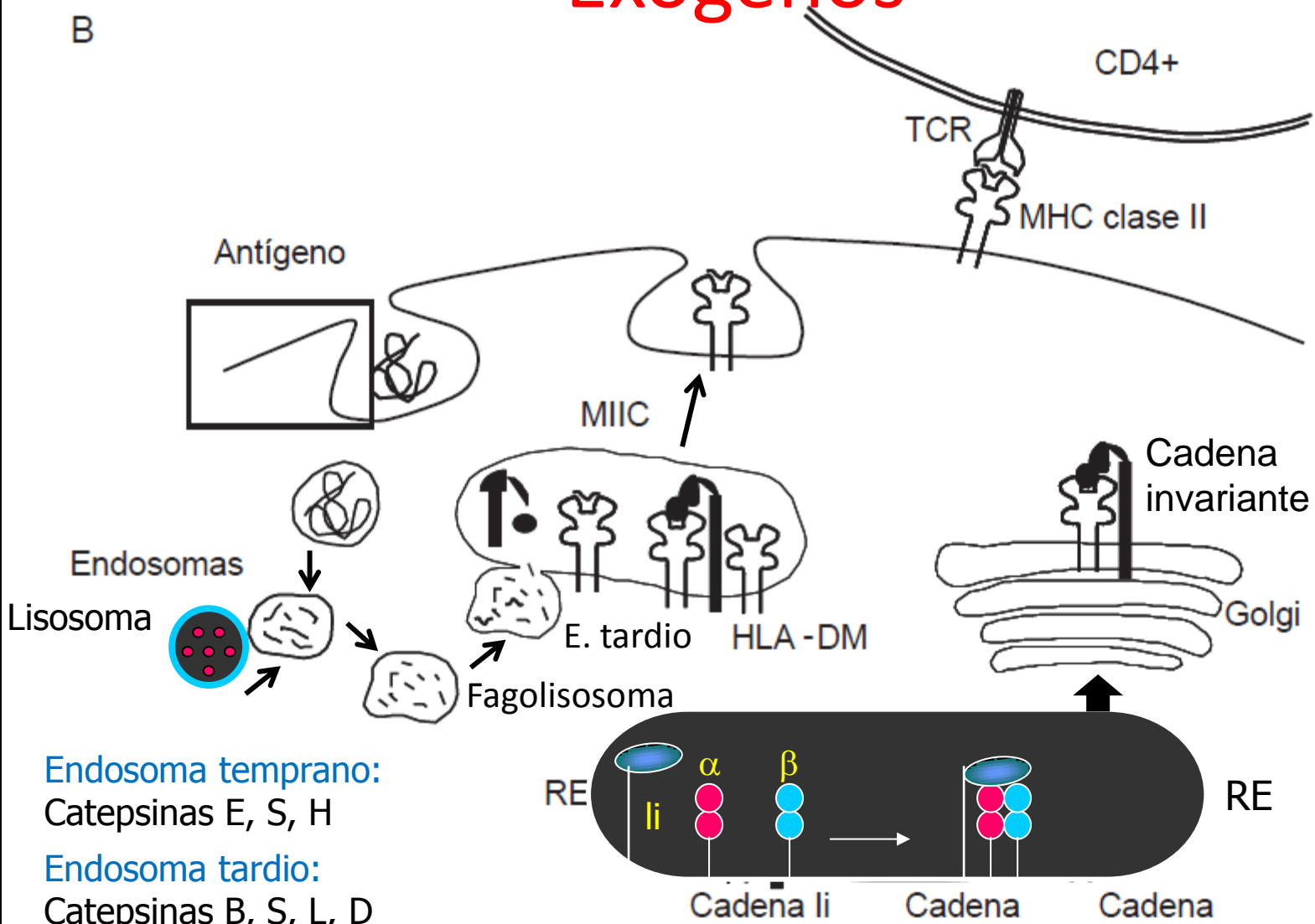


Estructura del proteosoma



Ags Exógenos

B

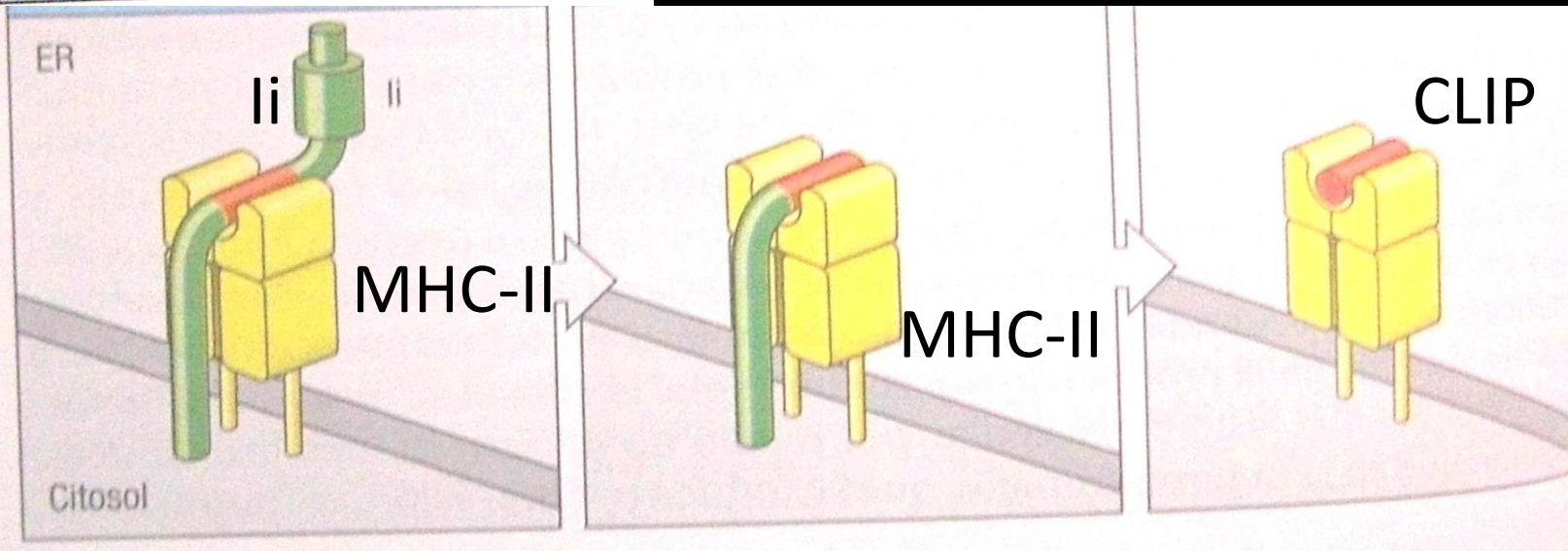


Endosoma temprano:
Catepsinas E, S, H

Endosoma tardio:
Catepsinas B, S, L, D

Estructura de la cadena invariante

Cadena invariante



Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos



P
A
M
P



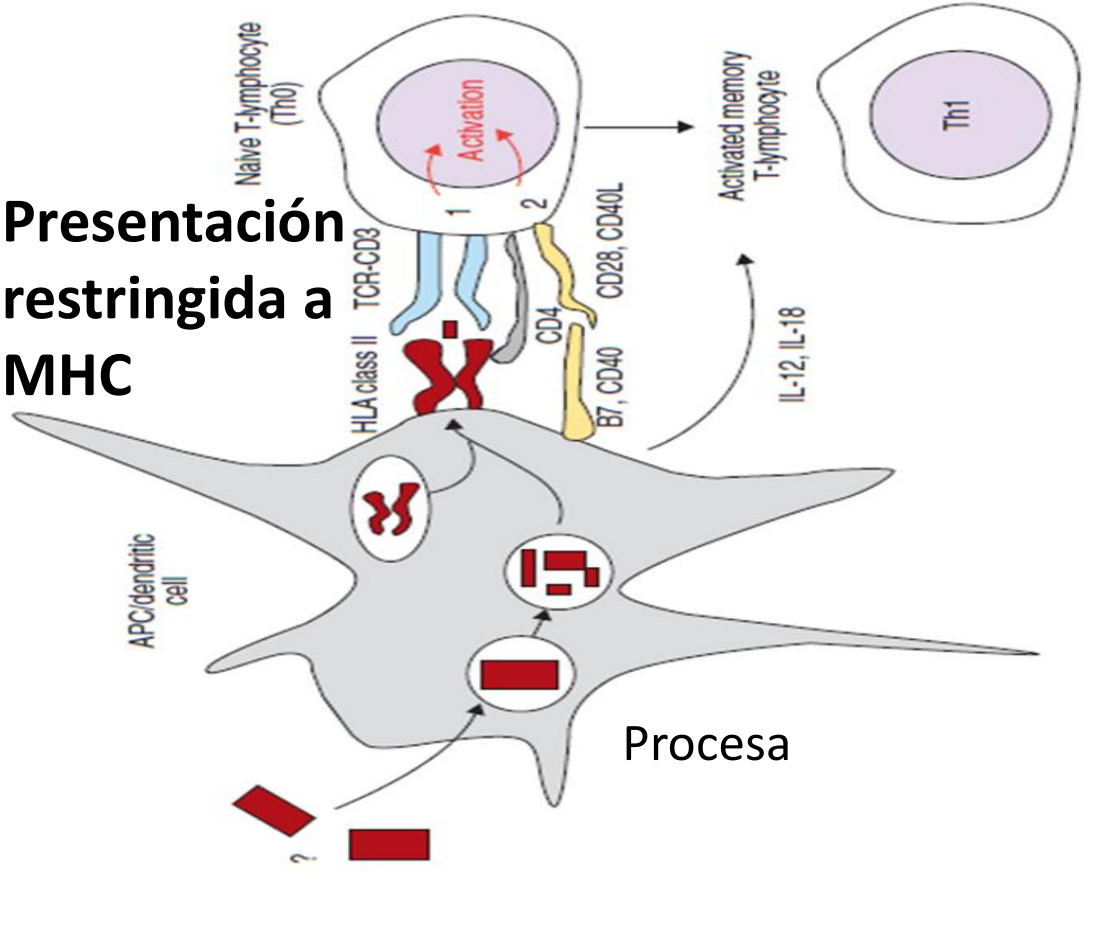
Reconocimiento:
PRRs



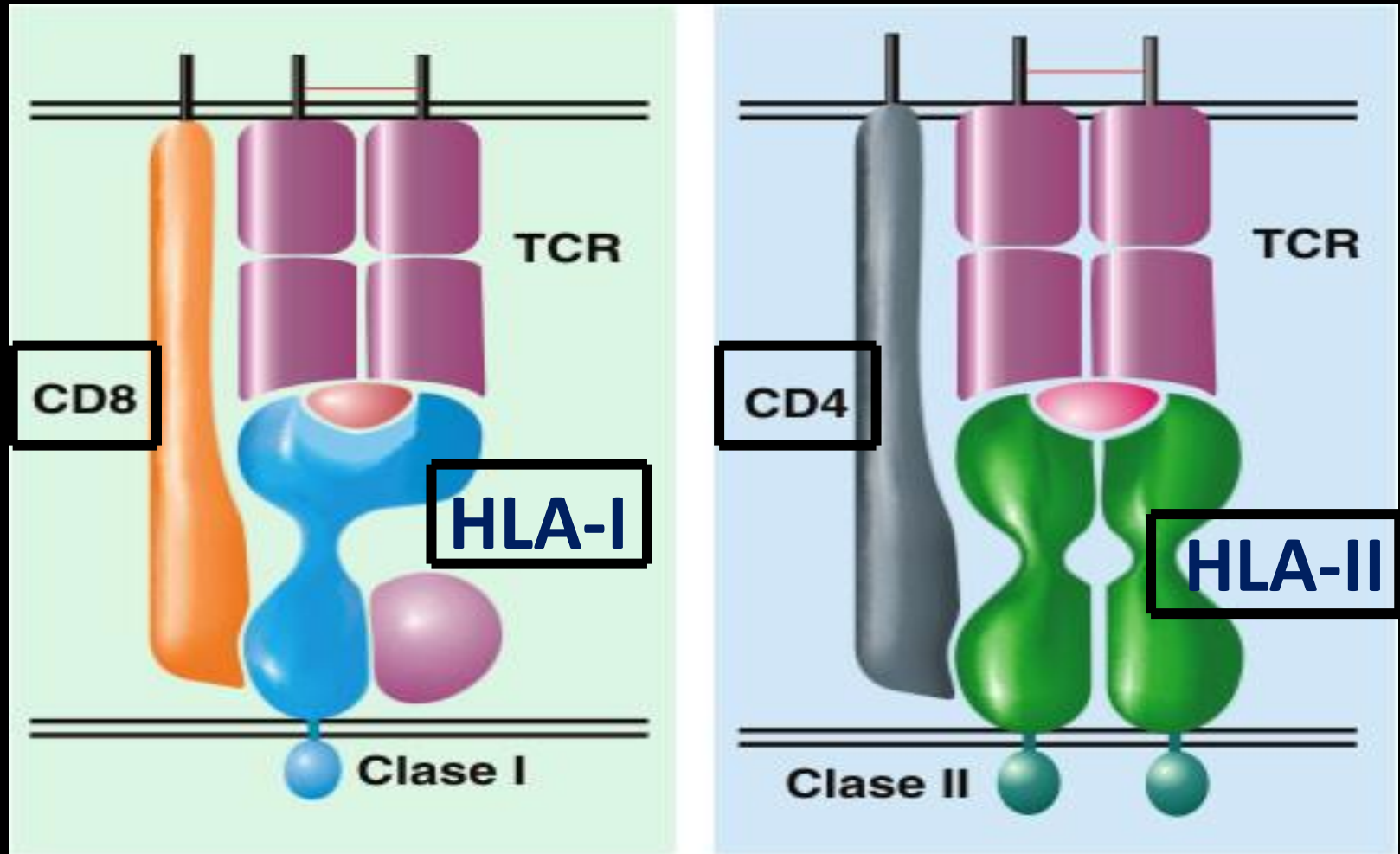
R.I:
Humoral
Celular



Presentación restringida a MHC



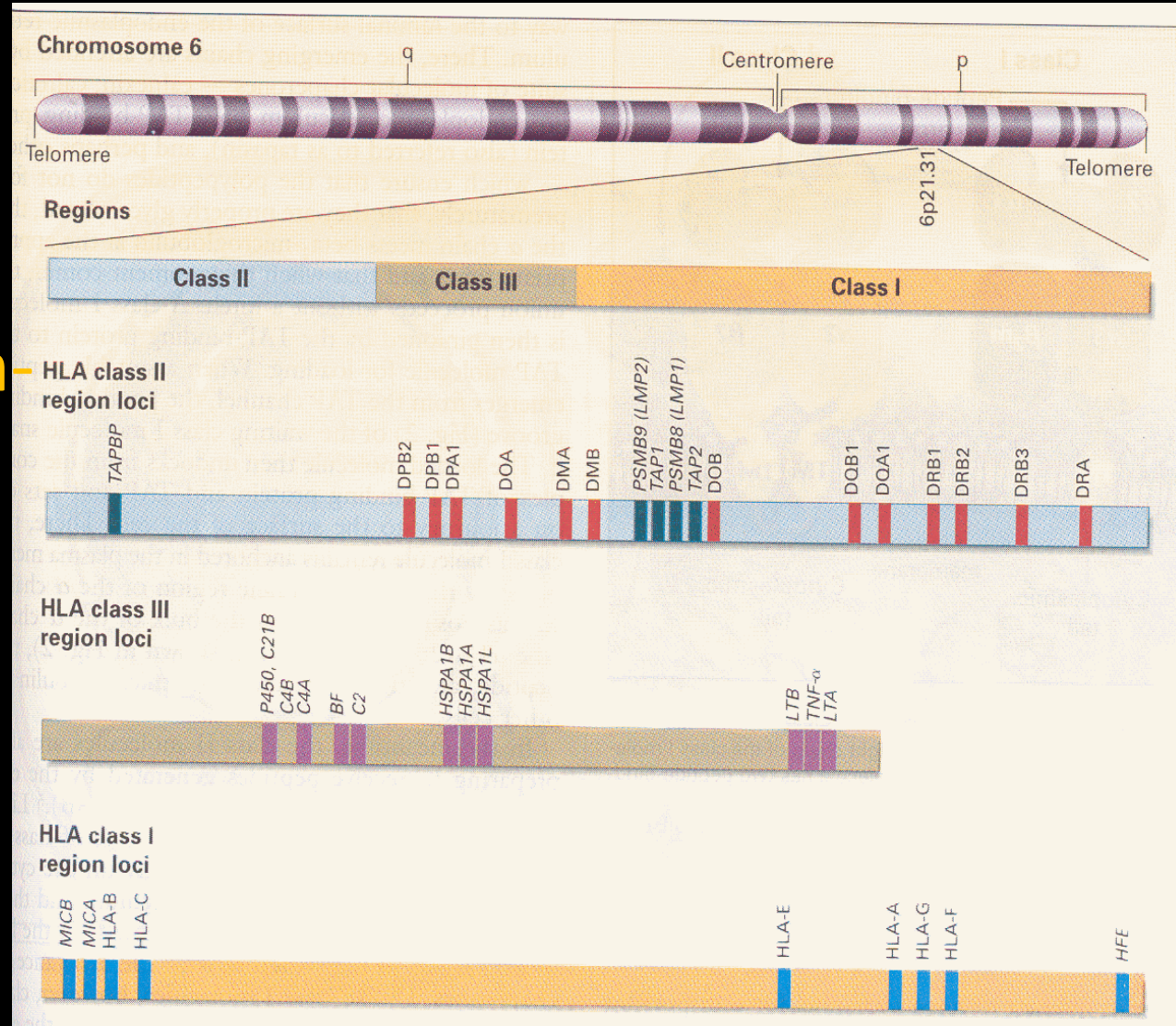
Presentación restringida a MHC

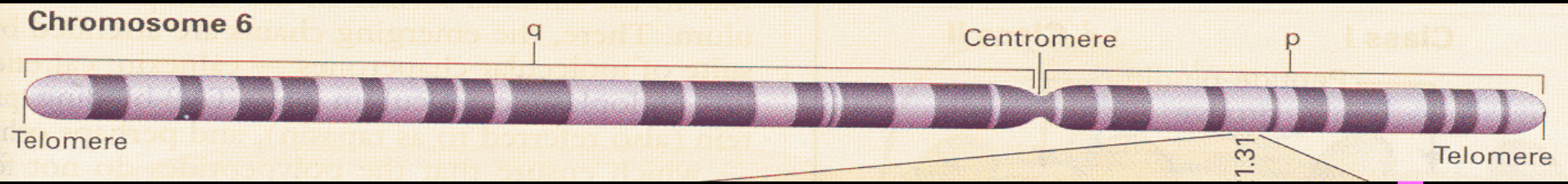


Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Localizados en el cromosoma 6p21

Moléculas que participan activamente en los fenómenos de reconocimiento celular, diferencia entre lo propio y no propio y aceptación de transplantes.





El locu es extenso, polimorfo, poligénico y de expresión codominante

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

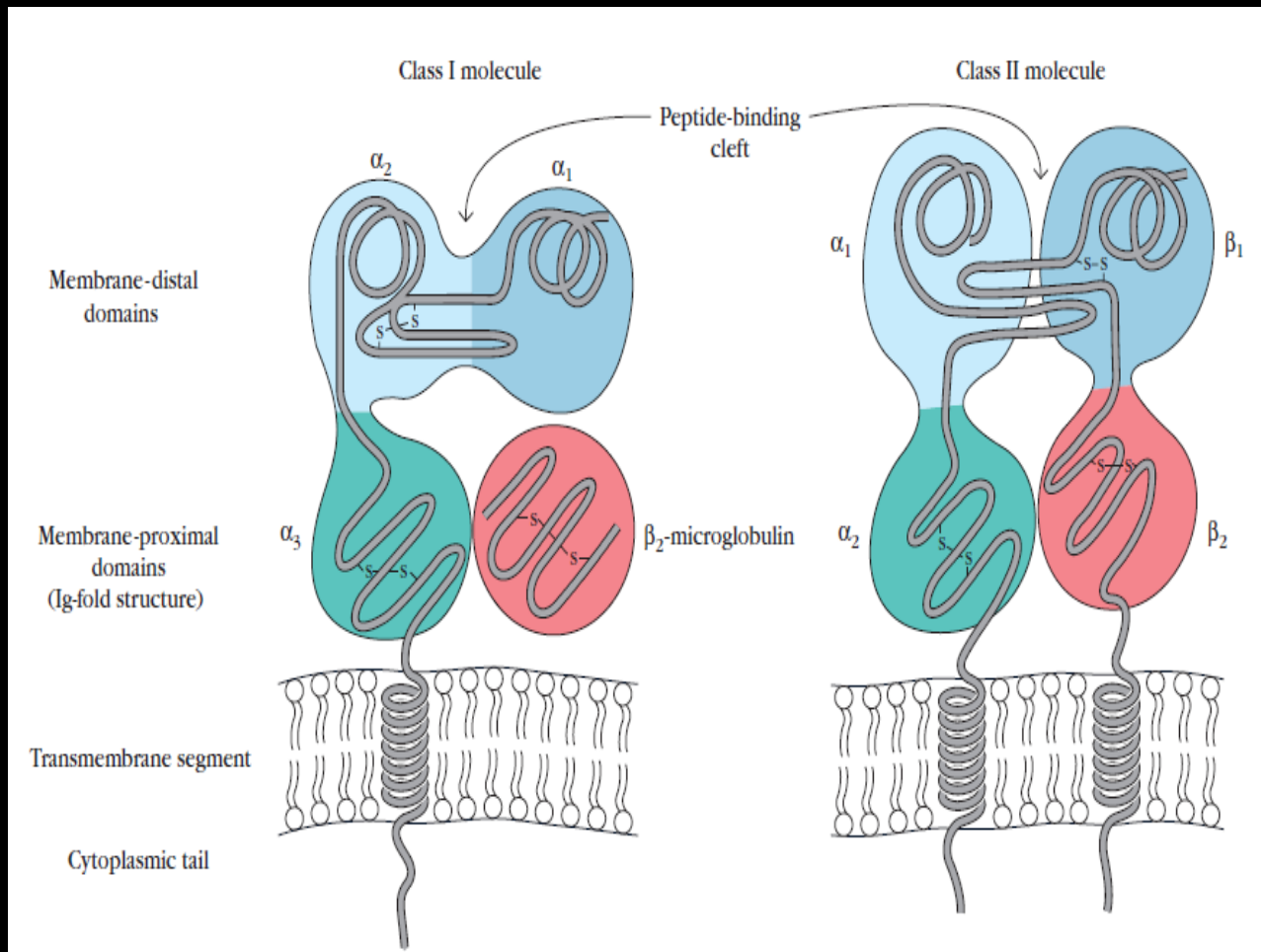
MHC: Estructura

MHC-I:

Requiere de a.a de anclaje en el péptido.
Une péptidos de 8 a 10 residuos (mayor afinidad por los nonámeros).

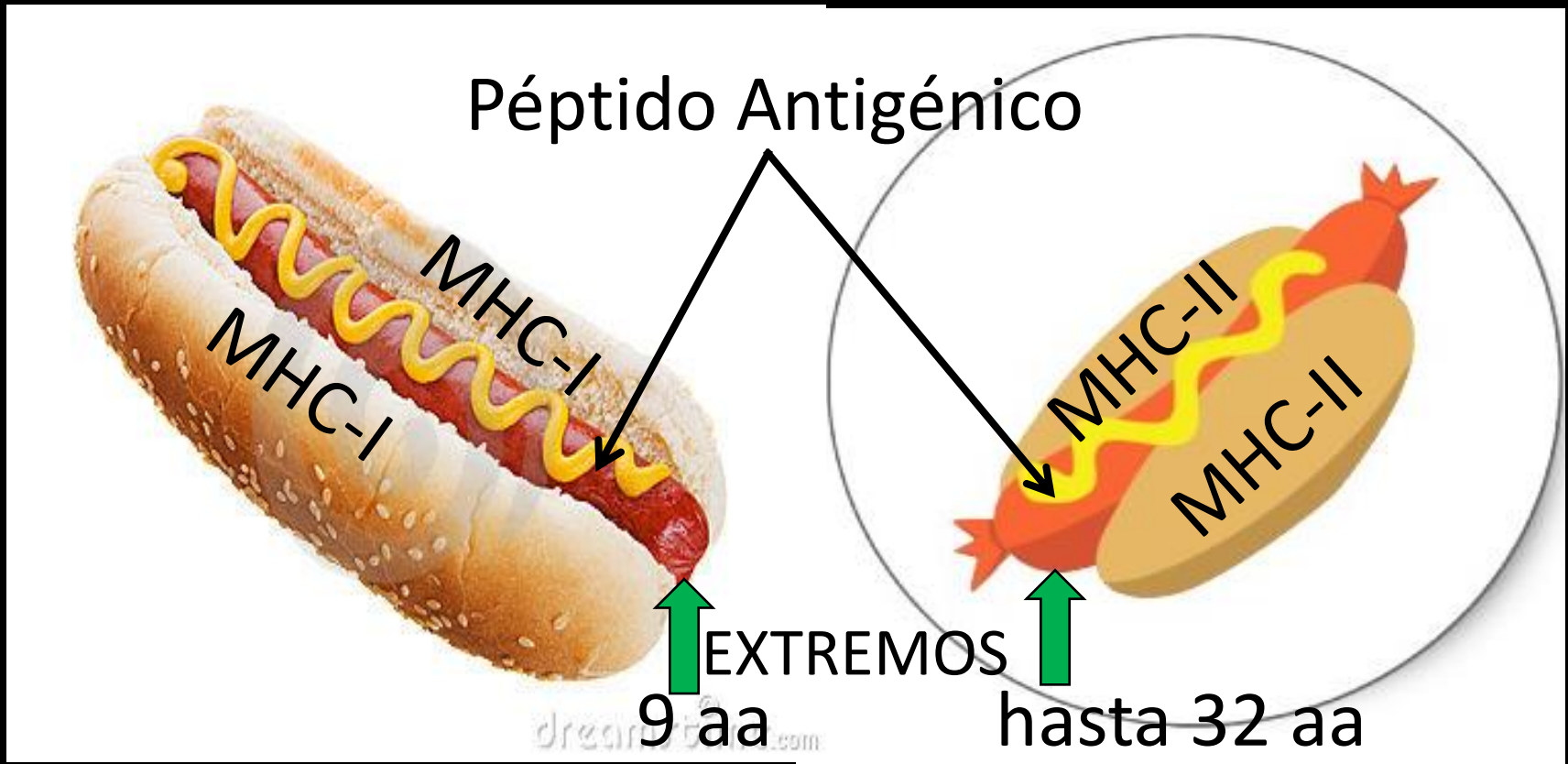
MHC-II:

Une péptidos de 12 a 32 a.a



Abbas A y cols. Inmunología Molecular. 2002:58-65.
Roitt I. Inmunología, Fundamentos. 10 ed. 2003:78-88

MHC: Localización



HLA-I:

Casi todas las células nucleadas

HLA-II:

CPA, Epitelio tímico
Linfocitos T activados

Coestimulación

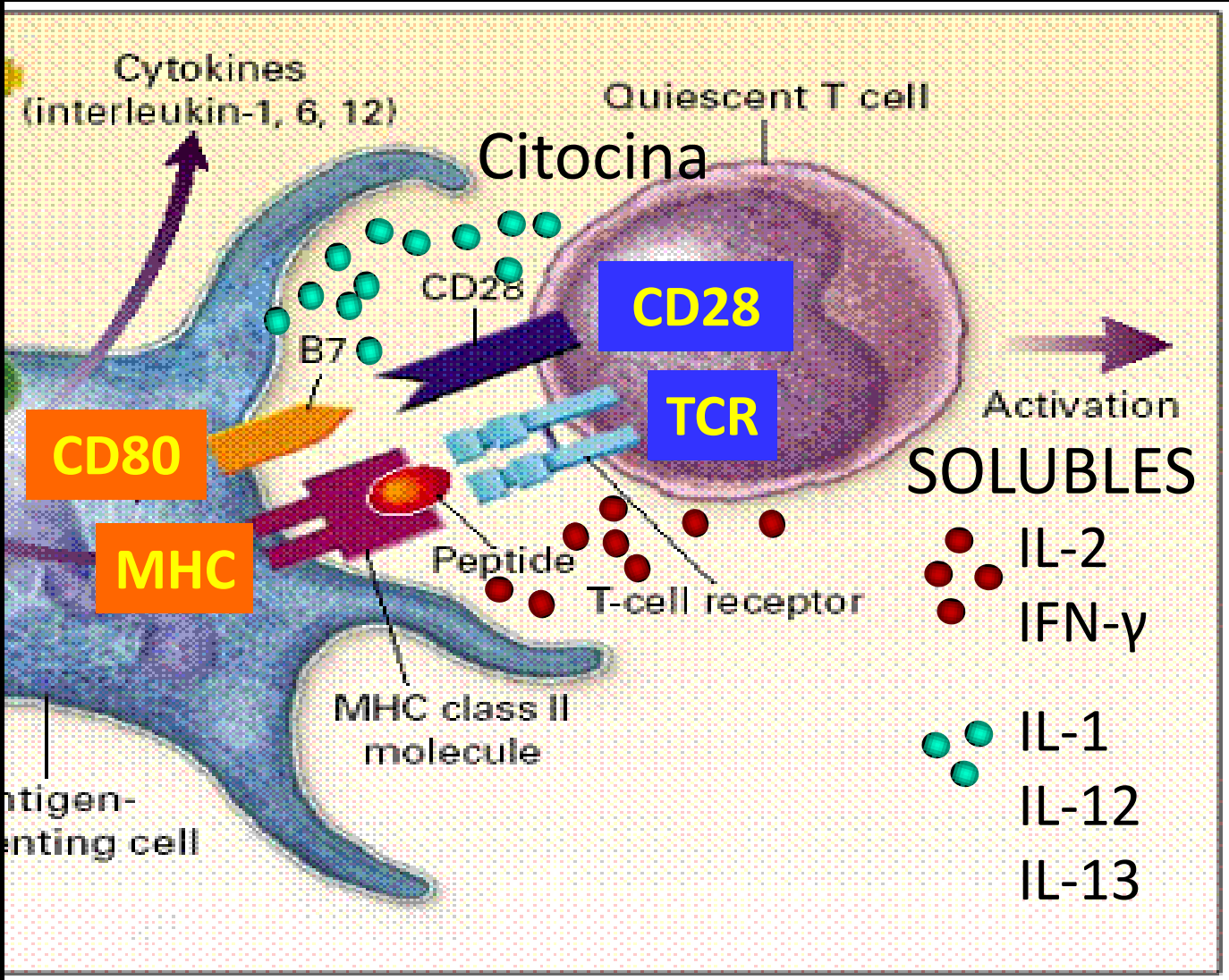
APC

Célula T
CD4 ó CD8



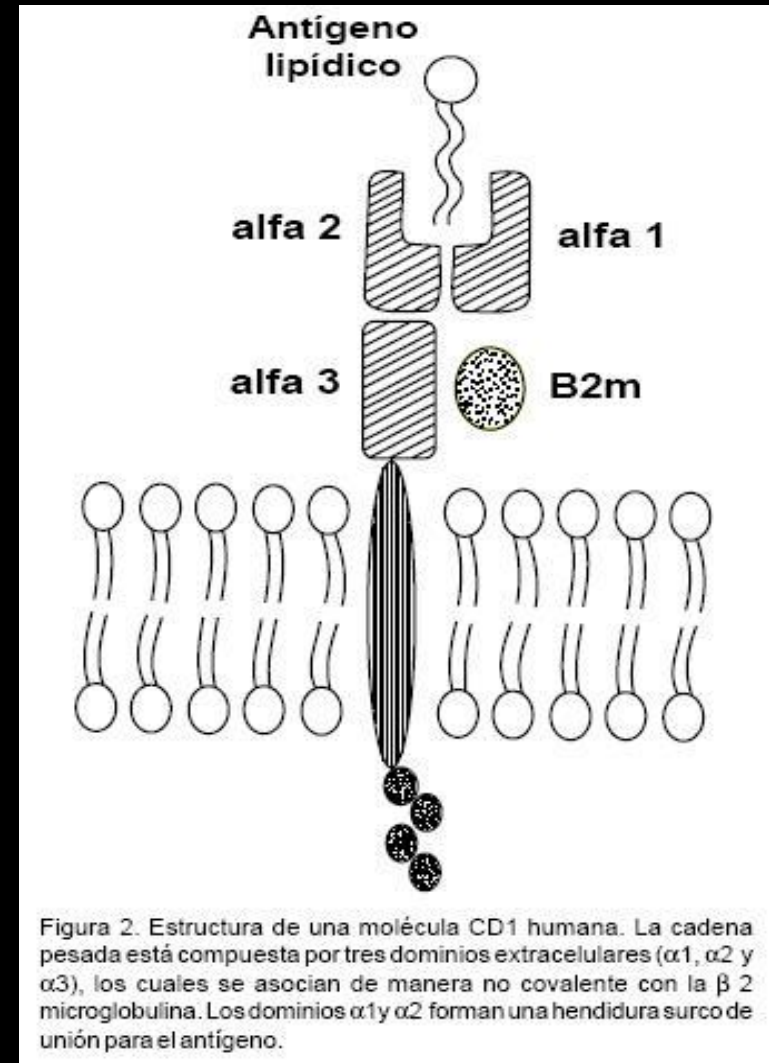
NO SOLUBLES

- CD-80/CD28
- CD40/CD40L
- CD58/CD2



Otras formas de presentación: CD1

- La familia CD1 presenta Ags y autoAgs, con colas lipídicas, a células T y NKT.
- Las micobacterias son los antígenos microbianos presentados por CD1.



Antígenos presentados por CD1:

CD1a---alfa galactosilceramida
Esponjas marinas

CD1b---ácido micólico
micobacterias

CD1c---Fosfoisoprenoide
micobacterias

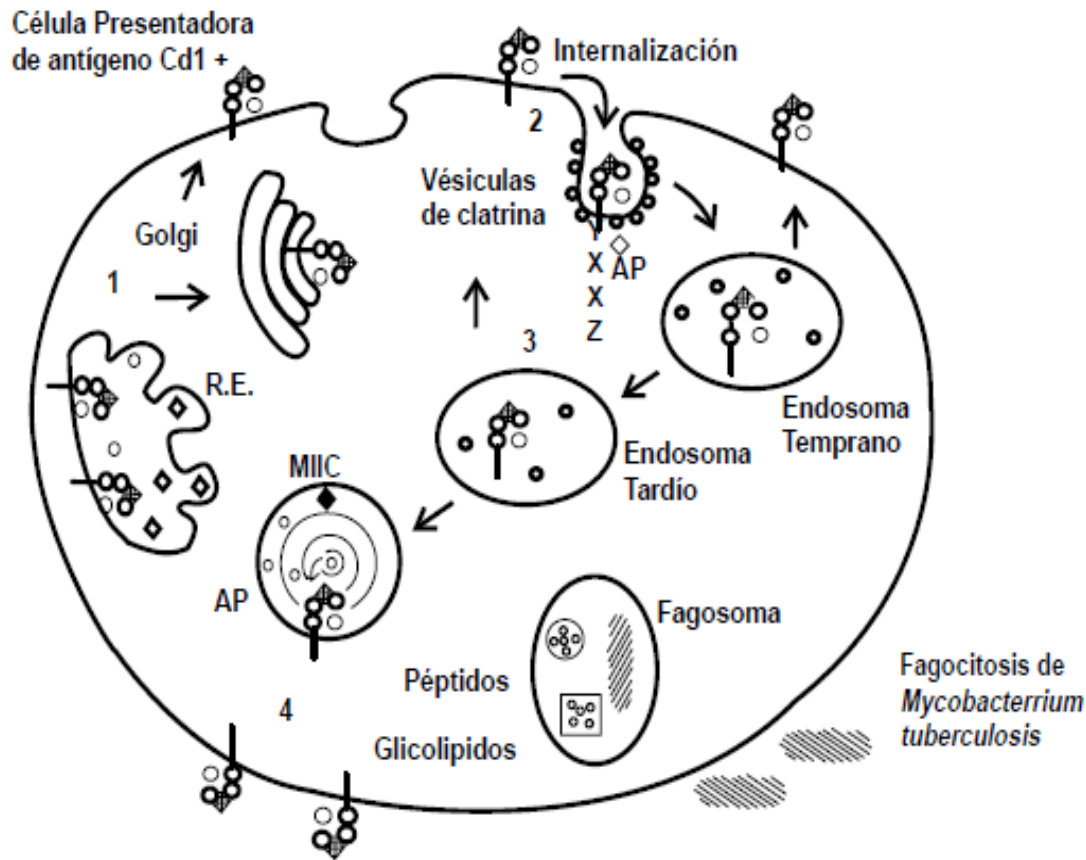
CD1d
CD1e

alfa galactosilceramida
Esponjas marinas



Museo Bottero, Colombia

CD1b es sintetizada en el RE , se asocia a un glicolípido endógeno y es transportada a la superficie.



Luego CD1b es internalizada en compartimientos endosomales en donde los lípidos endógenos son removidos y un glicolípido exógeno es colocado.

Sada-Ovalle, I y cols. Gac Méd Méx. 2005;141:35-41.

Matsuda J et al. Curr Opin Immunol. 2001;13:19-25.

Otras moléculas presentadoras de antígenos

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.
Hfe	Epitelio intestinal, gástrico y hepático	Captación del Fe Hemocromatosis

Otras formas de Presentación: Presentación cruzada

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

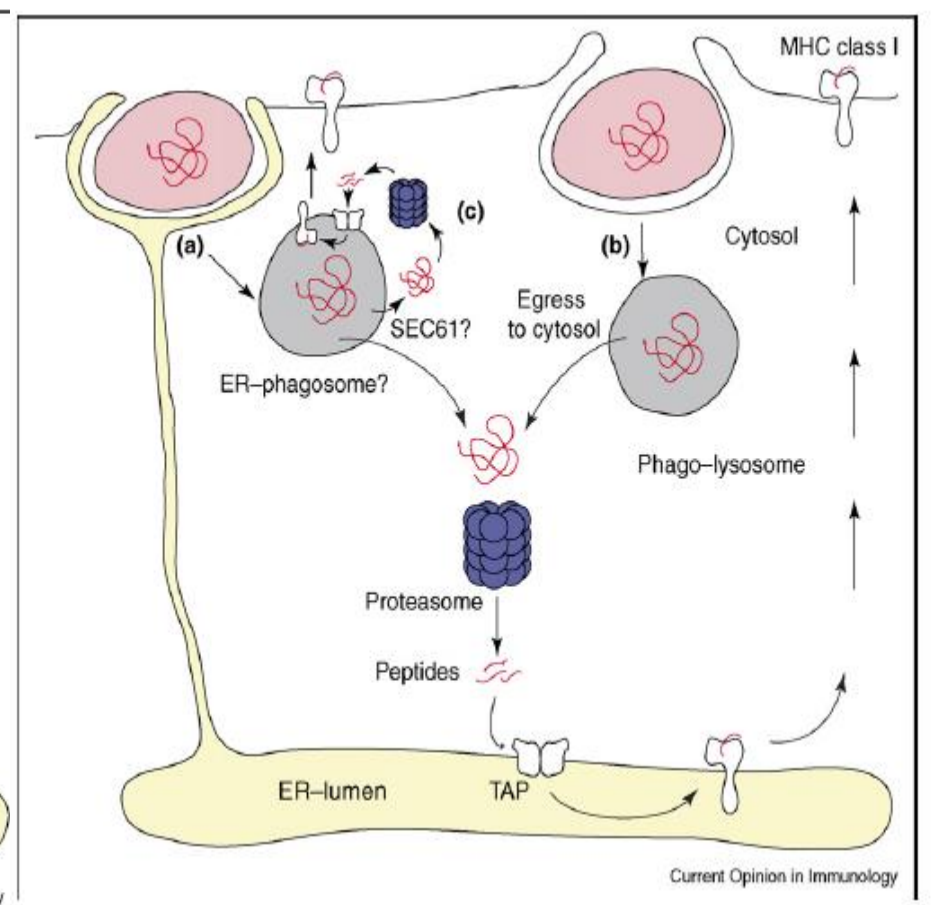
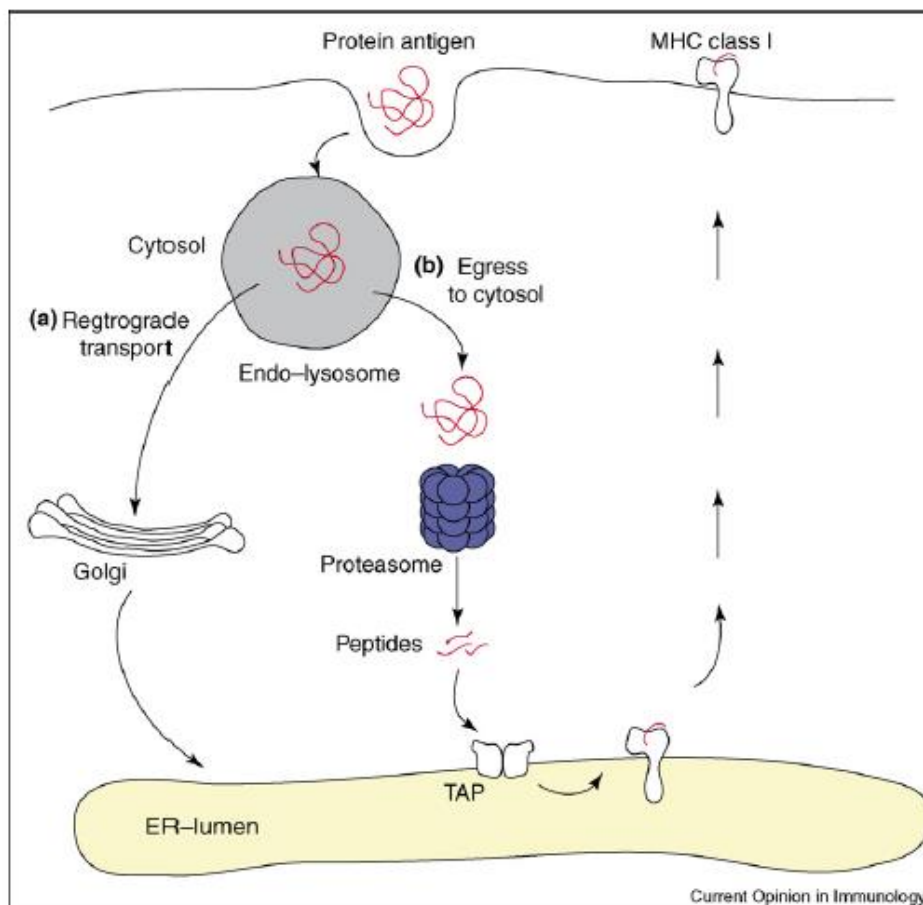


Modelos propuestos de PC:

Modelo Fagosoma Citosol

Ruta retrograda

ERGosoma



Bacterias
Virus
Parásitos
Alergenos



P
A
M
P

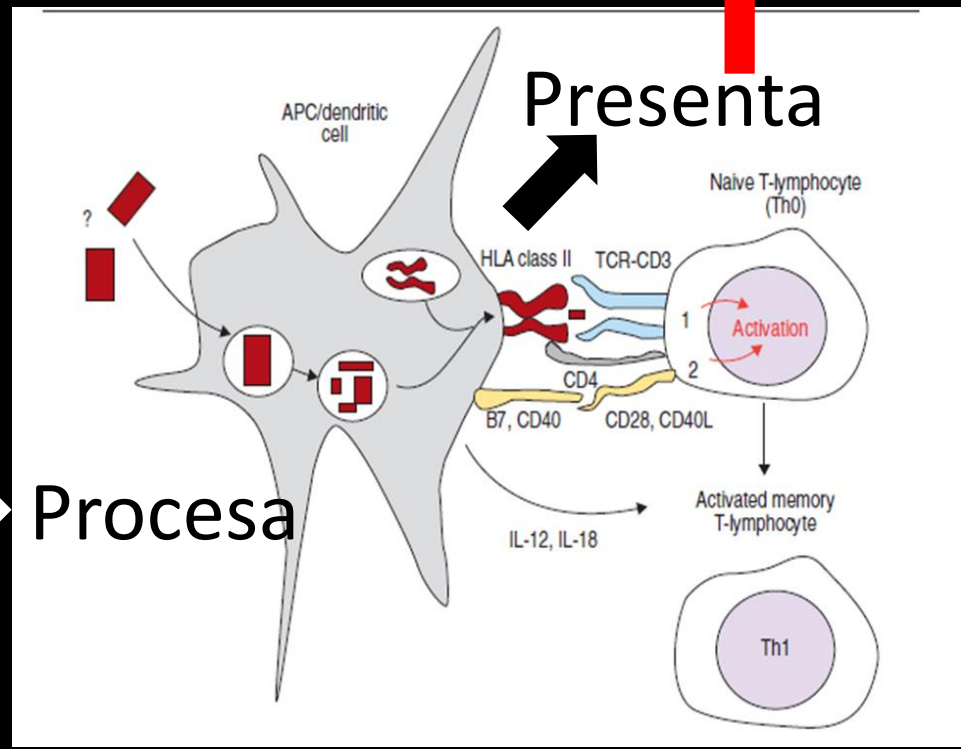


R.I:
Humoral
Celular



Reconocimiento:

PRRs





Teatro del silenzio, Italia