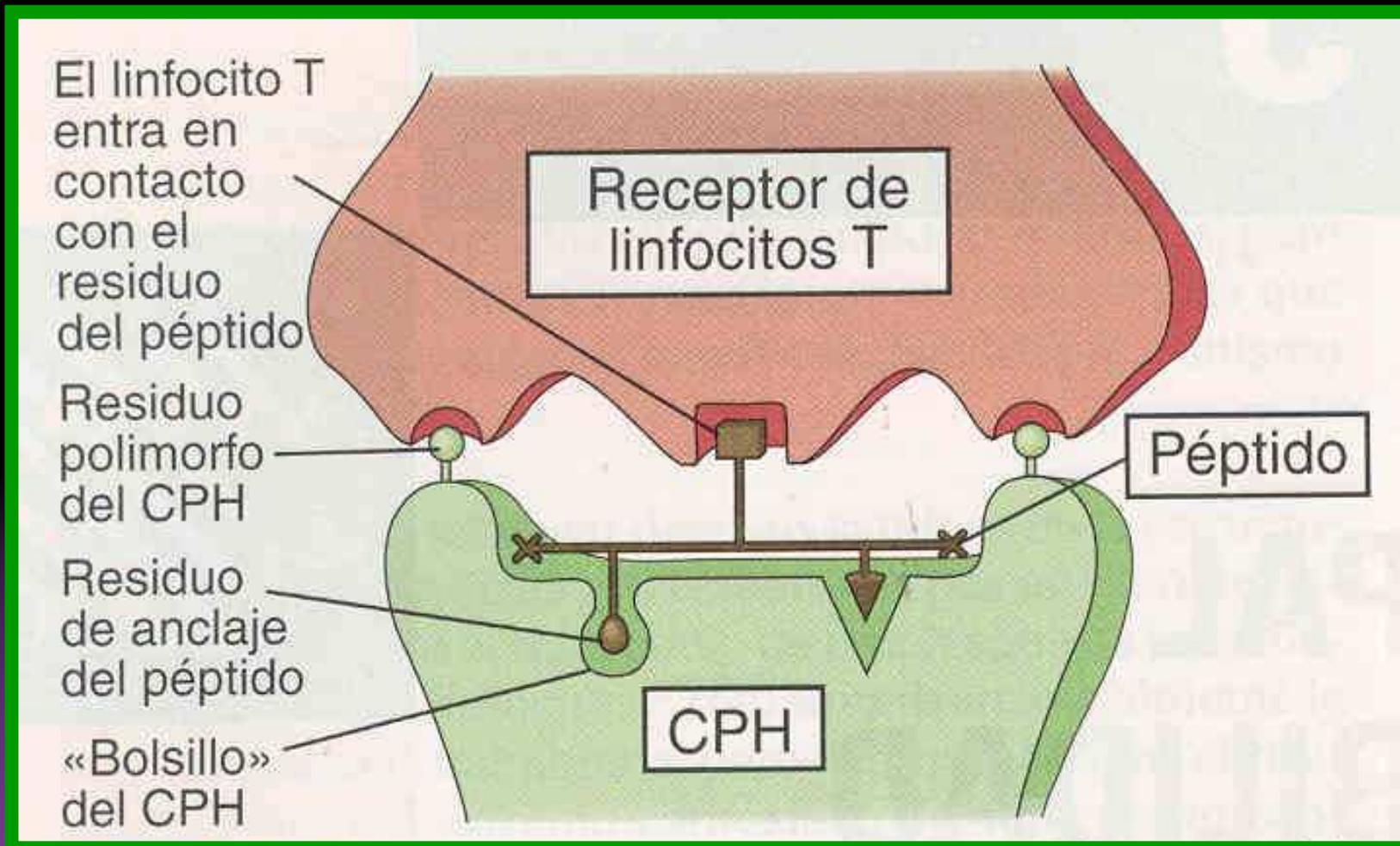




**PROCESAMIENTO Y
PRESENTACIÓN
ANTIGÉNICA**

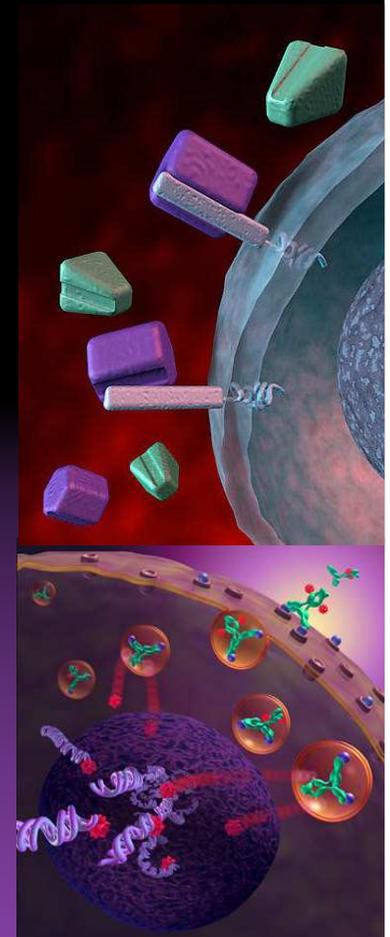
MSc. LUISA BARBOZA
ABRIL-MAYO 2011

PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO

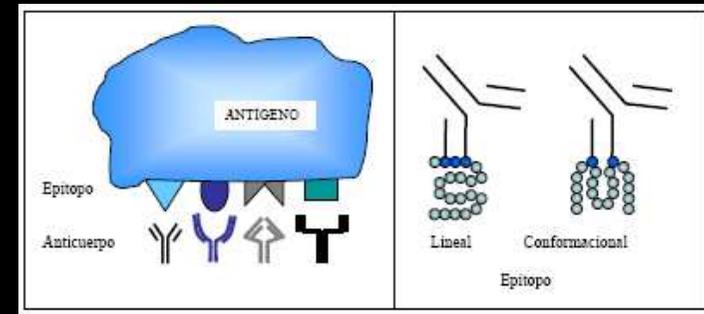


PROCESAMIENTO...

- ▣ **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



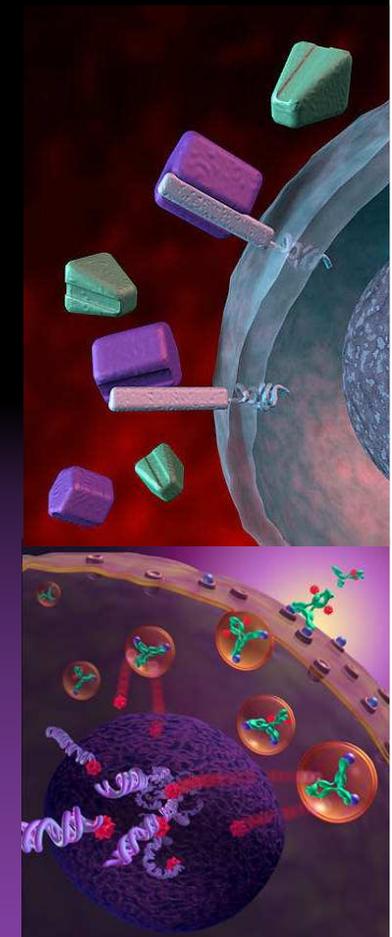
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA



■ **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

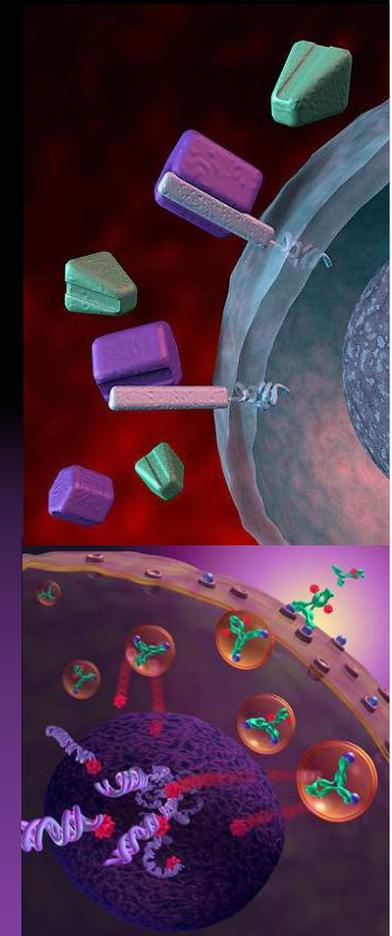
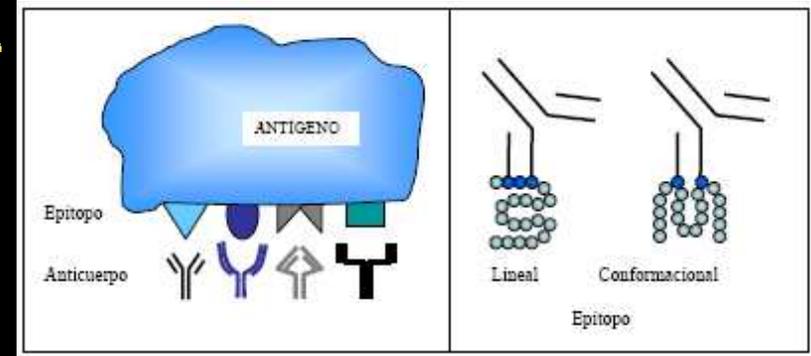
■ Extraño

■ Tamaño molecular

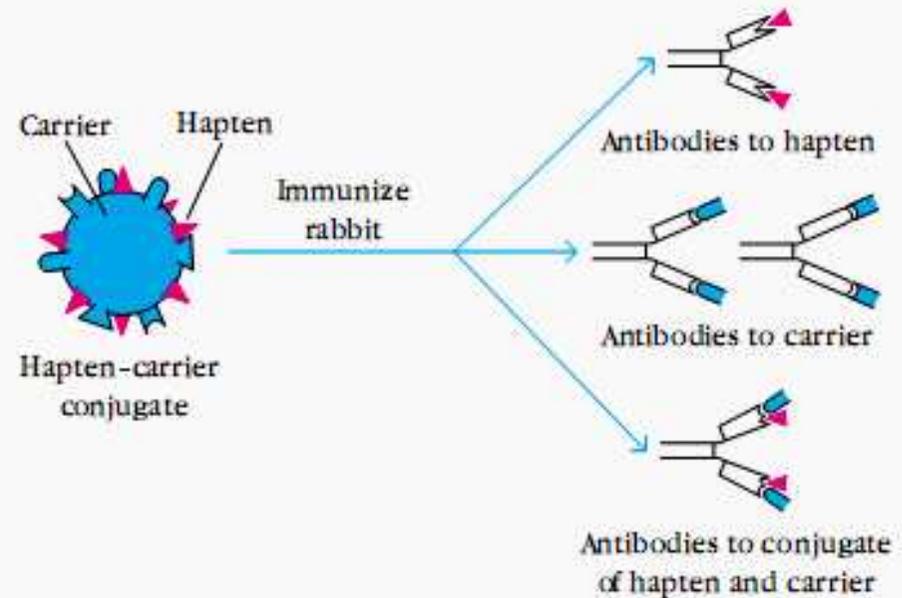
■ Composición química y heterogeneidad

■ Susceptibilidad para ser procesado y presentado

■ Dosis y ruta de administración



FENOMENO HAPTENO-ACARREADOR

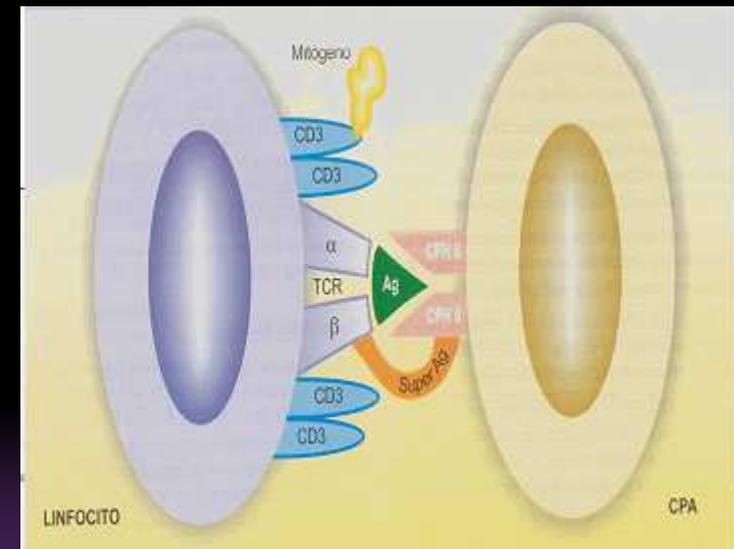


Injection with:	Antibodies formed:
Hapten (DNP)	None
Protein carrier (BSA)	Anti-BSA
Hapten-carrier conjugate (DNP-BSA)	Anti-DNP (major) Anti-BSA (minor) Anti-DNP/BSA (minor)

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.

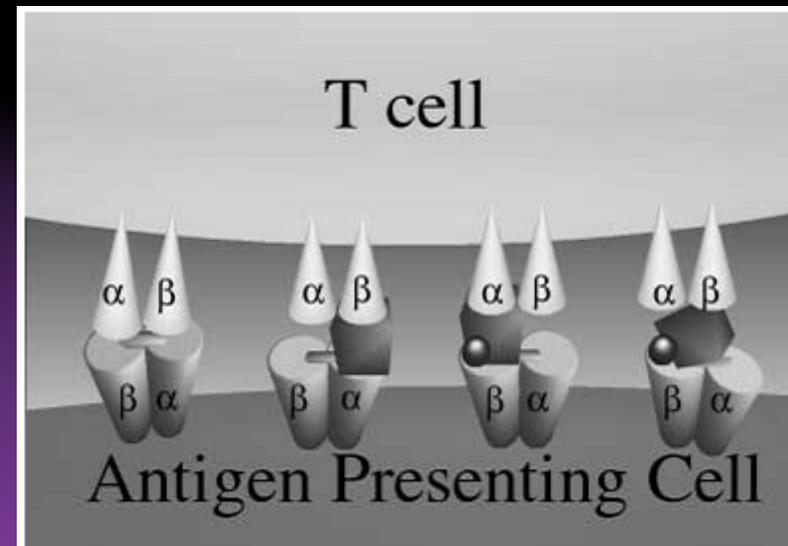
SUPERANTÍGENOS

- Proteínas que se unen simultáneamente tanto a las moléculas del MCH clase II como al TCR
- 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 β del TCR
 - Unión a CDR 1 y 2
 - Región hipervariable 4 HV₄

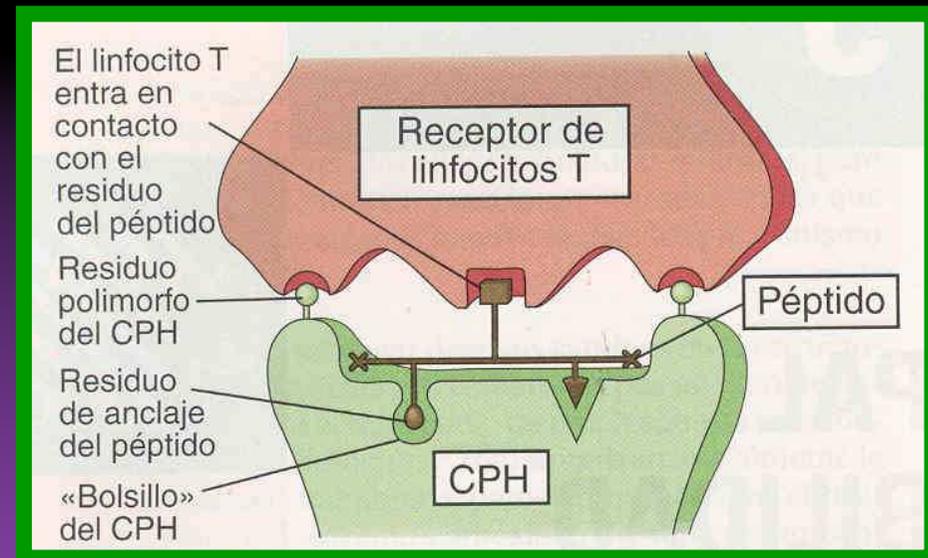


SUPERANTÍGENOS. ENTIDADES CLÍNICAS

- 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

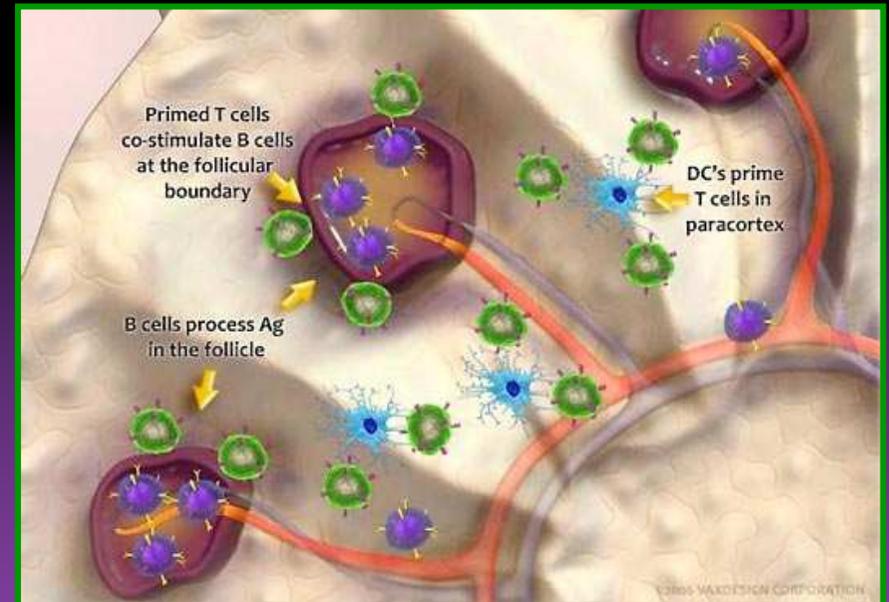
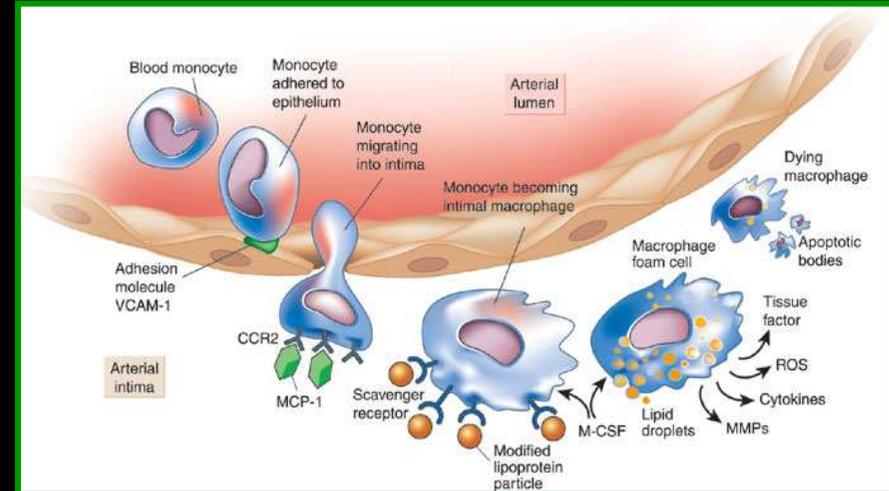


CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR LAS CÉLULAS T

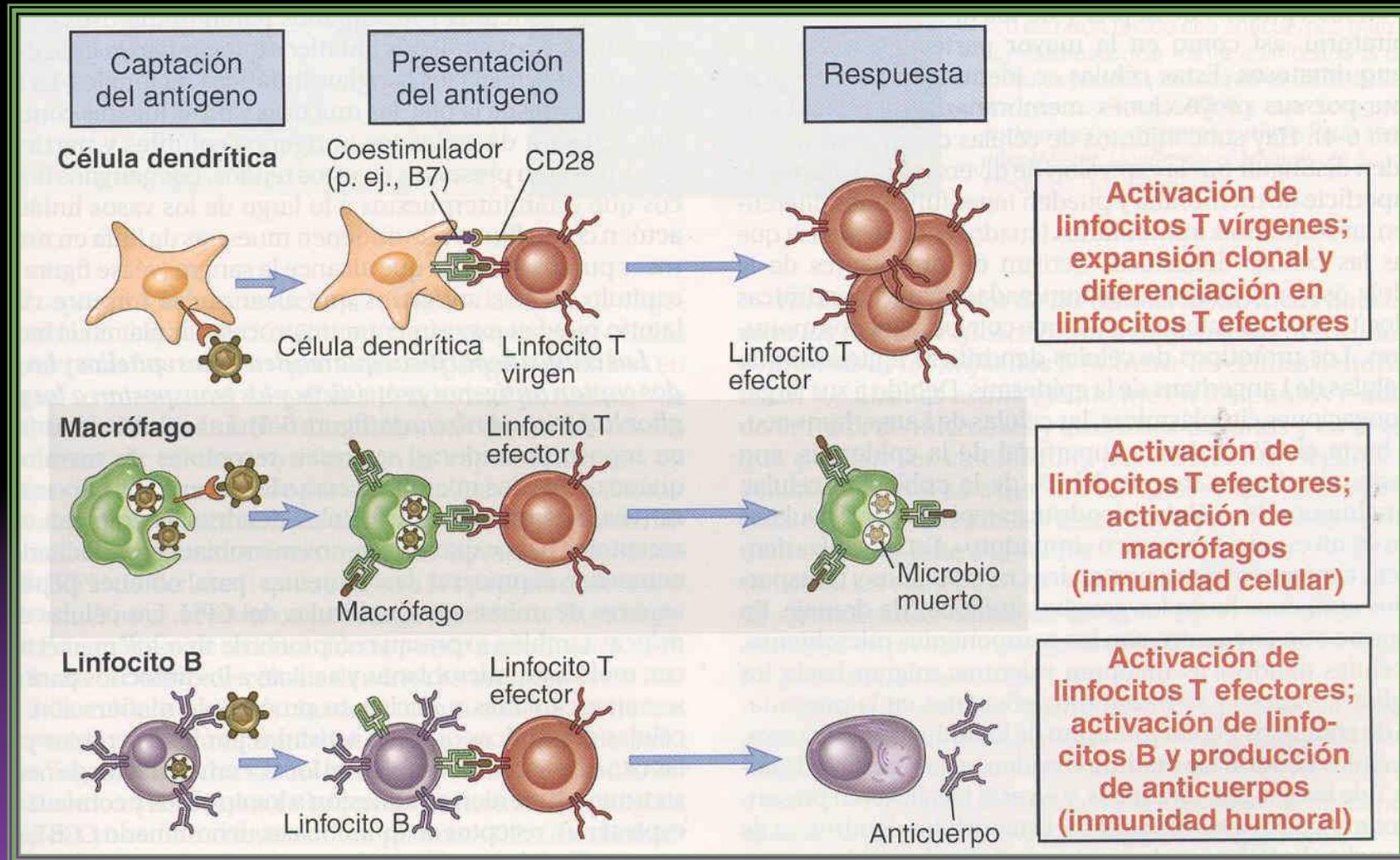
Características de los antígenos reconocidos por las células T	Explicación
La gran mayoría de las células T reconocen péptidos, no otras moléculas	Solo los péptidos son asociados a moléculas del MHC
Los linfocitos T reconocen péptidos lineales y no determinantes conformacionales	Los péptidos se unen 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 asociadas a péptidos 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

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)

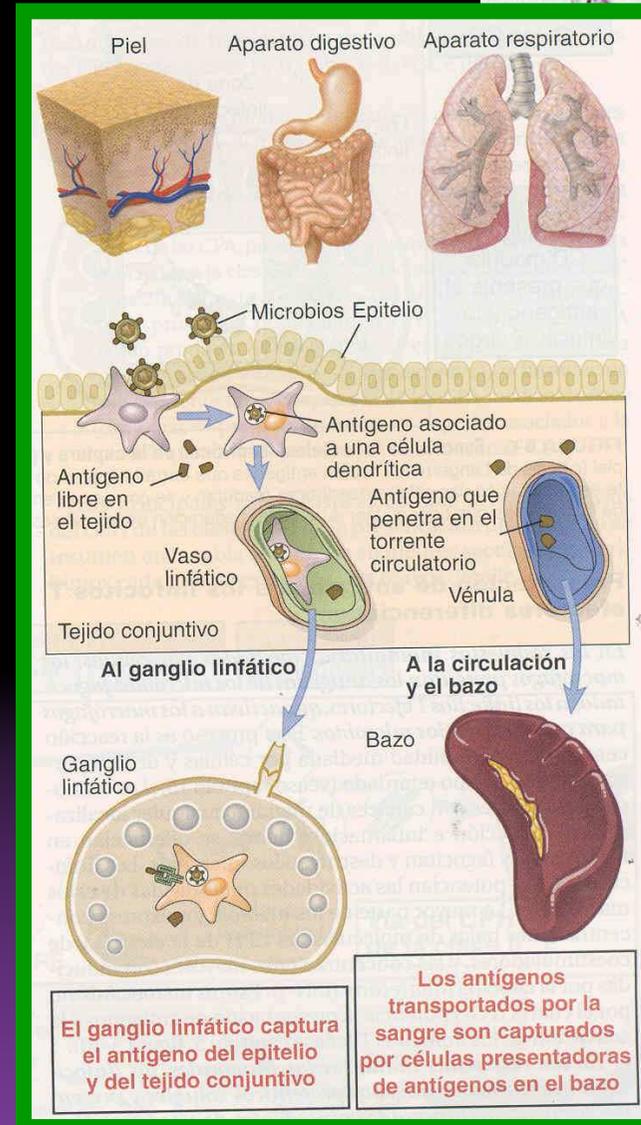
☐ Proteínas NOD

☐ Receptores tipo RIG

☐ Receptores FcRs

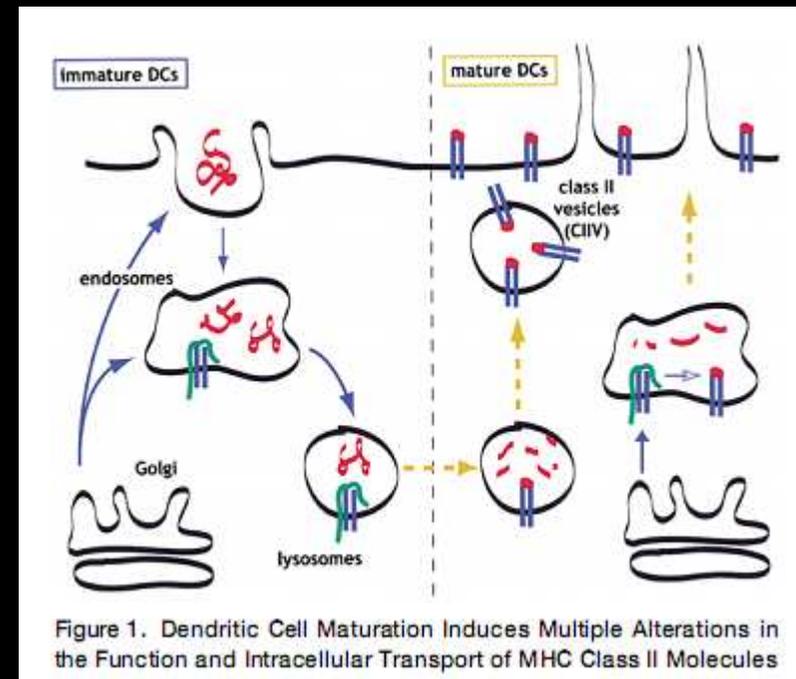
☐ Migración:

☐ Receptores de citokinas 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

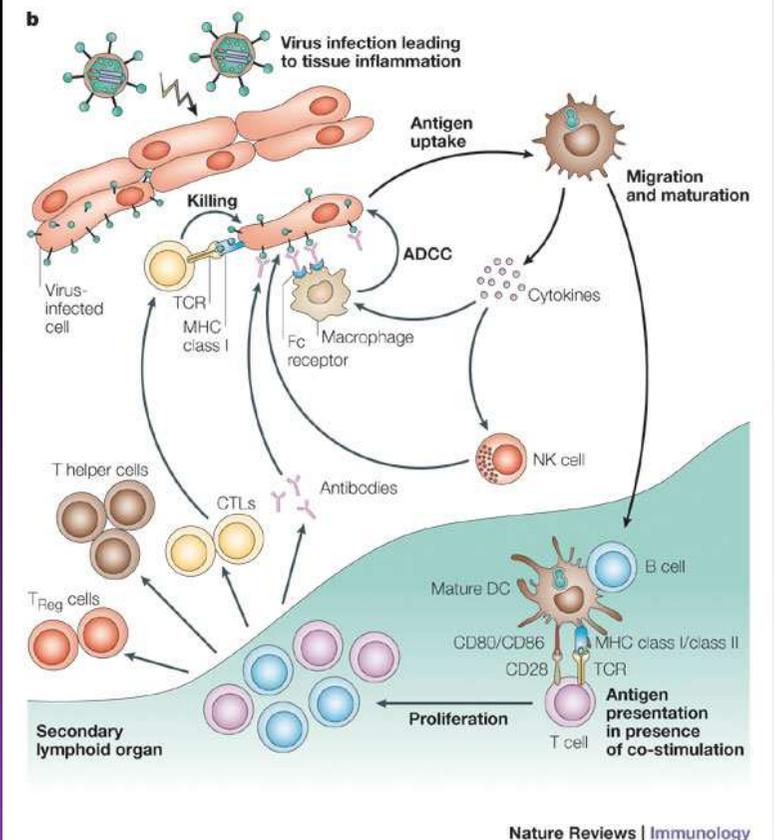
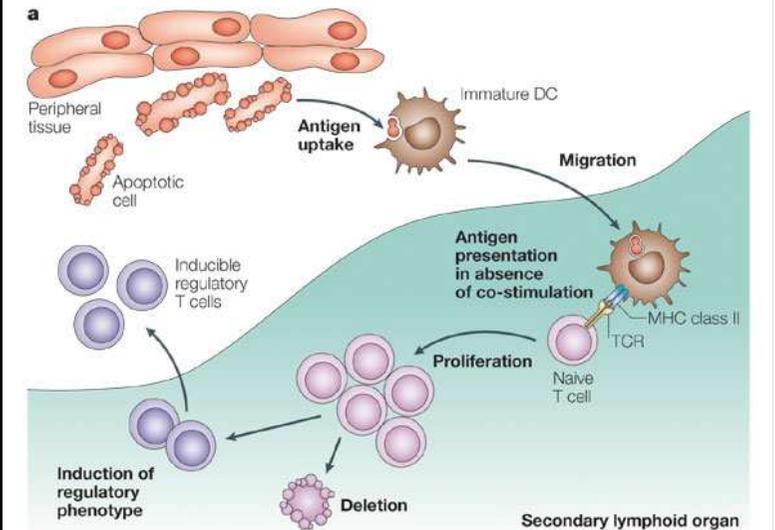
Inmaduras

- 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 +/-

Banchereau J, Palucka K. Nat Rev Immunol 2005; 5: 296

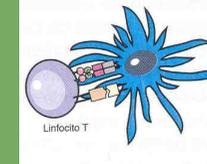


CÉLULAS DENDRÍTICAS

CD INMADURAS



CD MADURAS

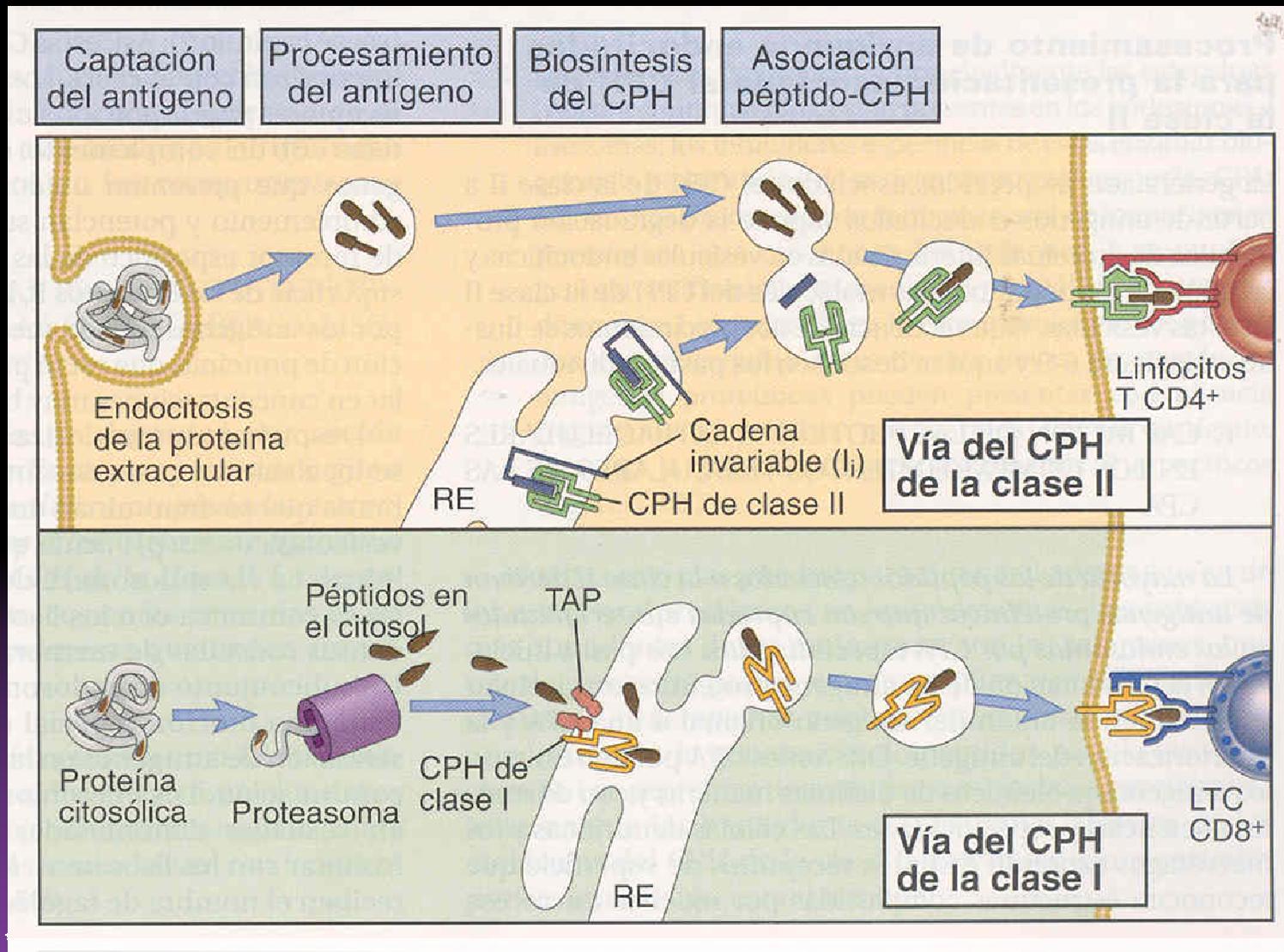


	CD INMADURAS	CD MADURAS
Ubicación	Tejidos periféricos	Órganos linfoides secundarios
Capacidad endocítica	Alta	Baja
Capacidad de procesamiento	Alta	Baja
Moléculas coestimuladoras y MHC clase I y II	Expresión baja	Expresión alta
Capacidad de presentar antígenos a linfocitos T naive	Baja	Alta
Expresión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



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

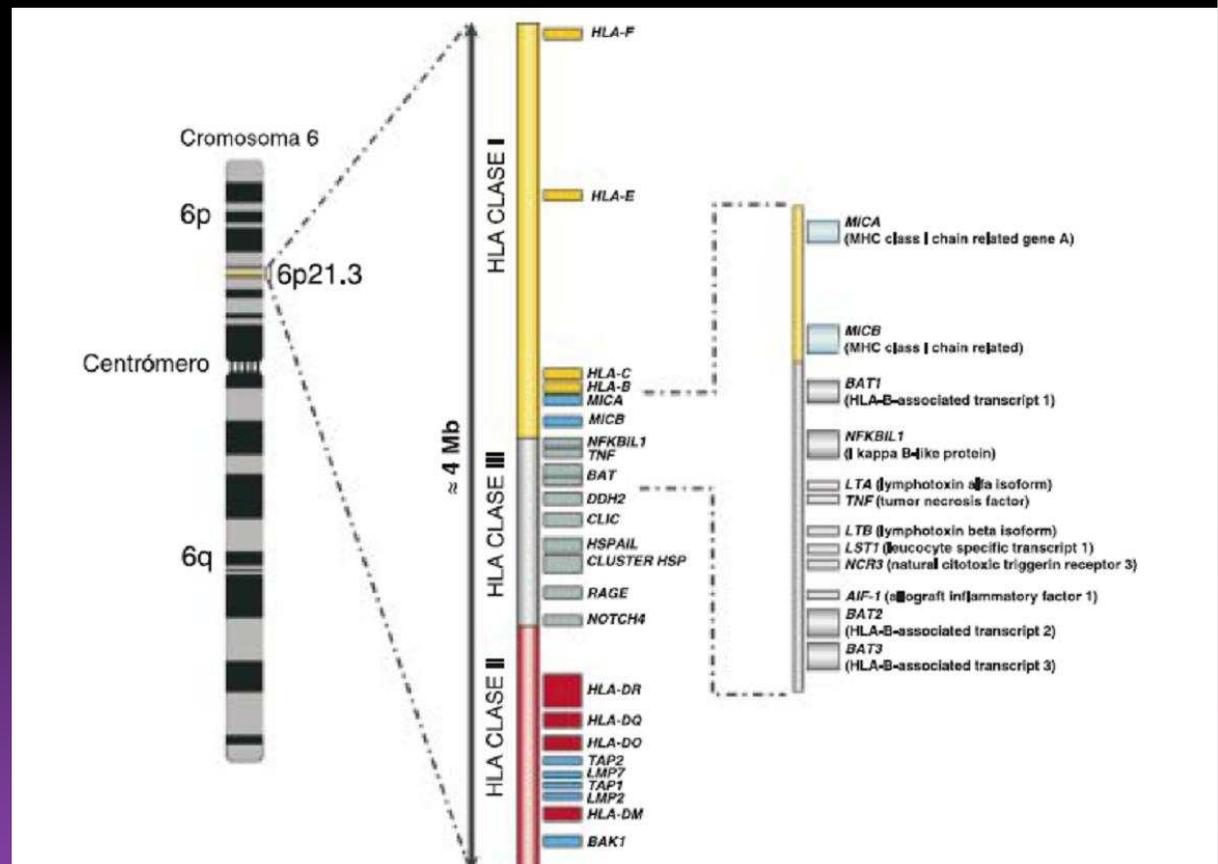
Cromosoma 6 en el humano

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

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

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

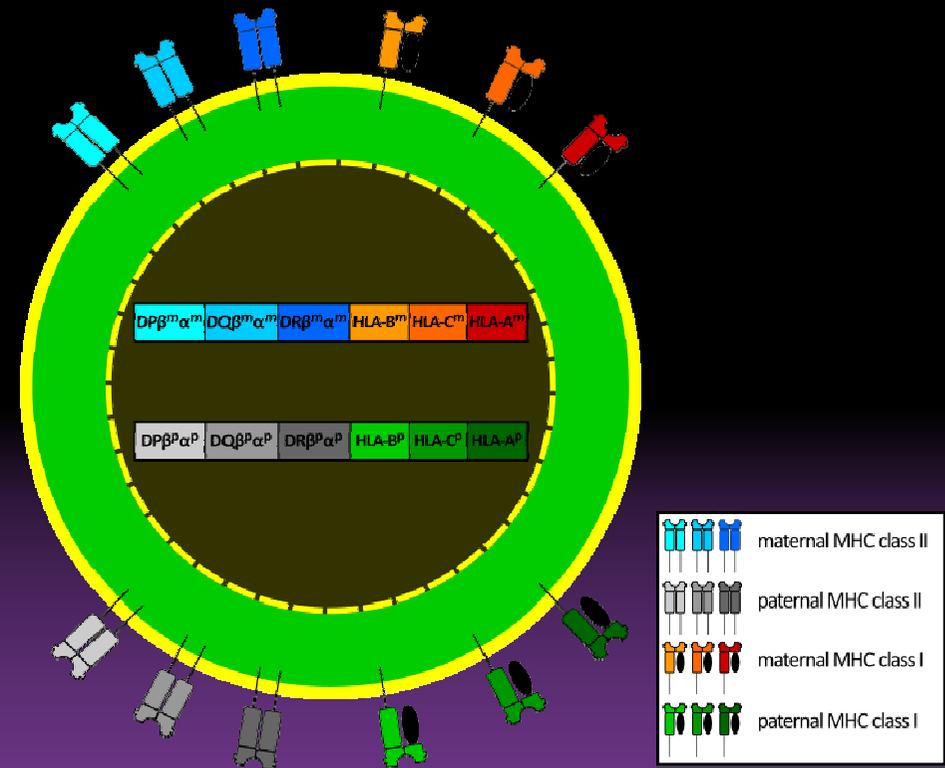
CLÁSICAS

HLA-DM, HLA-DO

NO CLÁSICAS

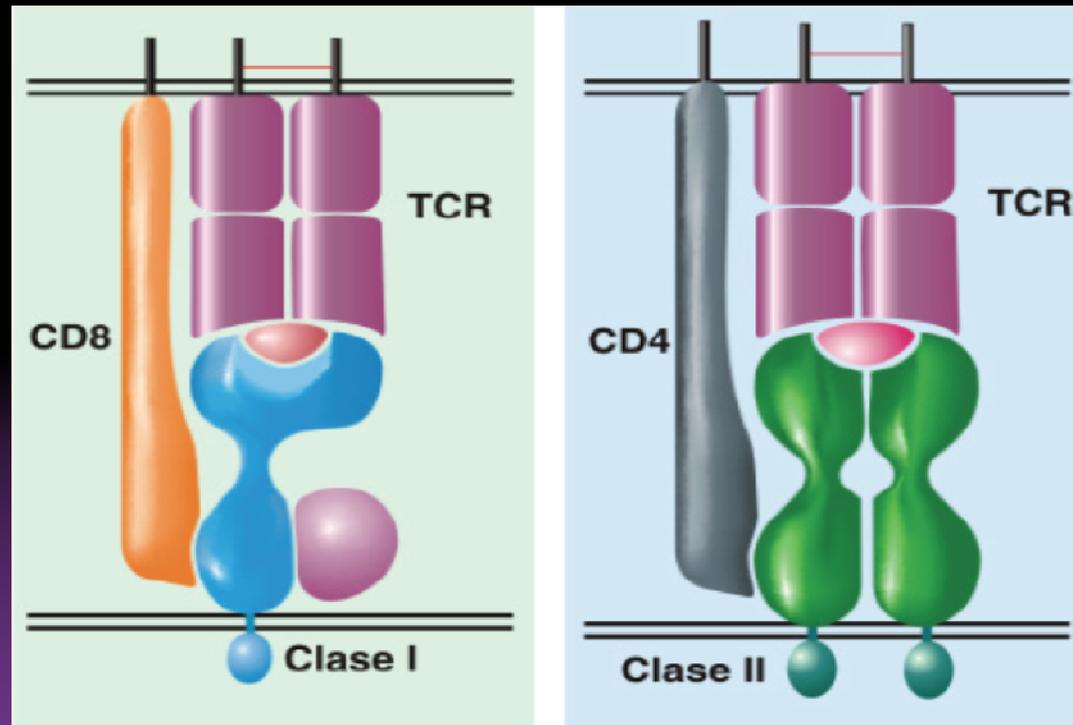
PROPIEDADES DE LOS GENES DEL MHC

- 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



COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Principales productos génicos:



ESTRUCTURA DEL MHC 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

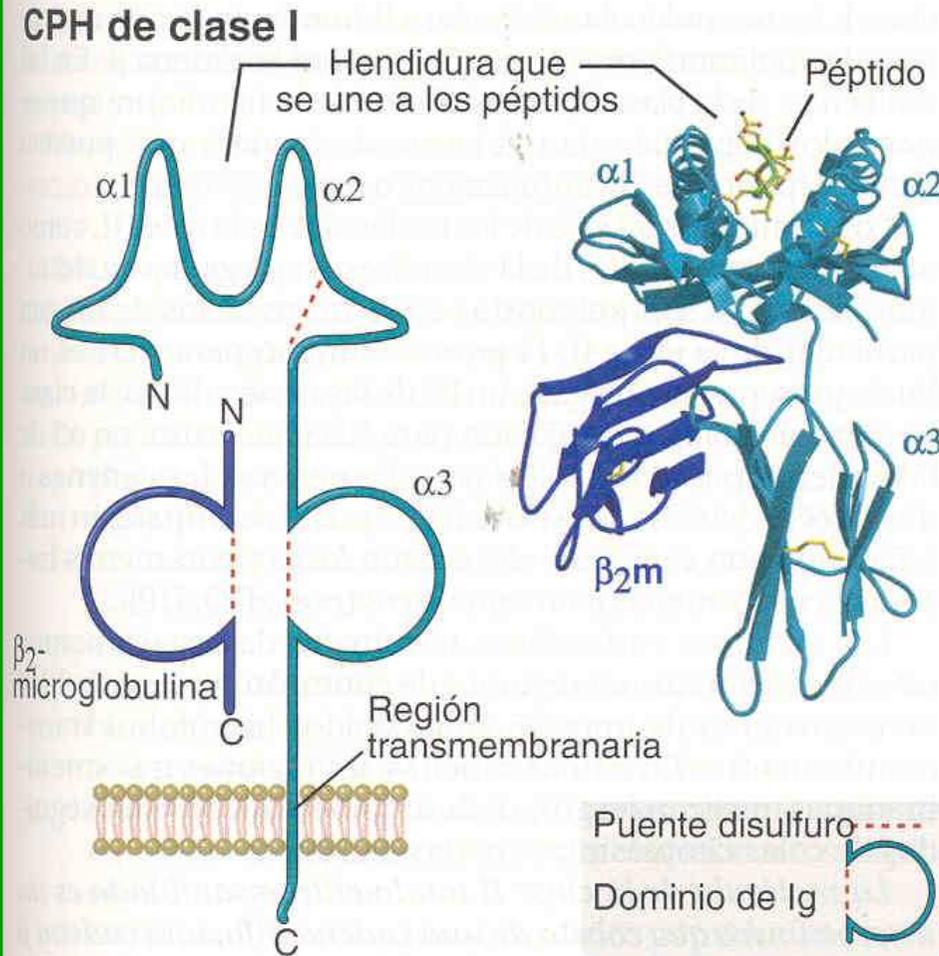
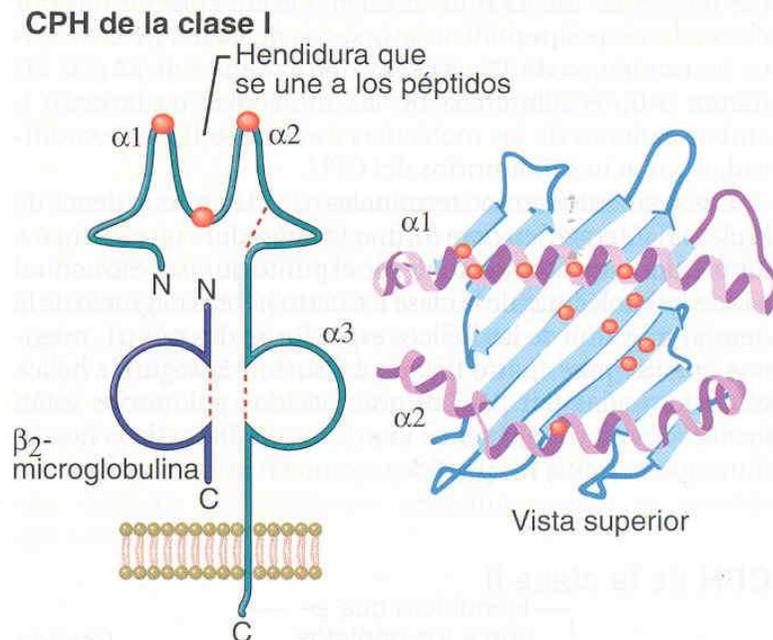


FIGURA 5-4 Estructura de una molécula del CPH de la clase I.



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: α_1 , α_2 y α_3
- Hendidura de unión al péptido
 - Péptidos de 8-10 aa
- α_3 : Lugar de unión a CD8



β_2 -microglobulina

Necesaria para la expresión proteica

ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

CPH de la clase II

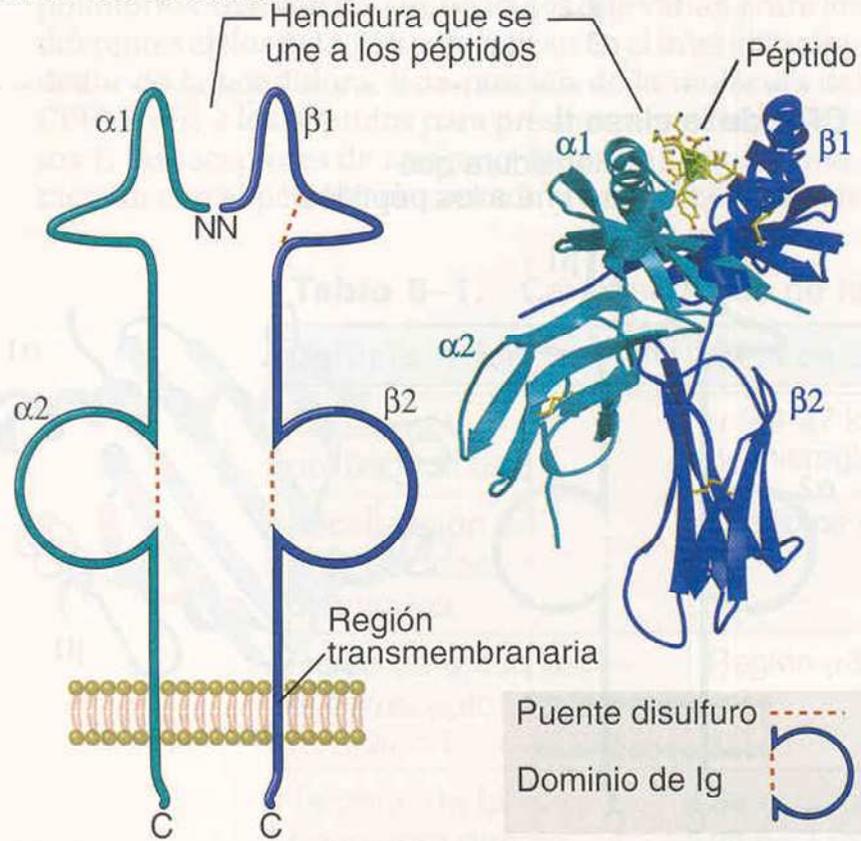
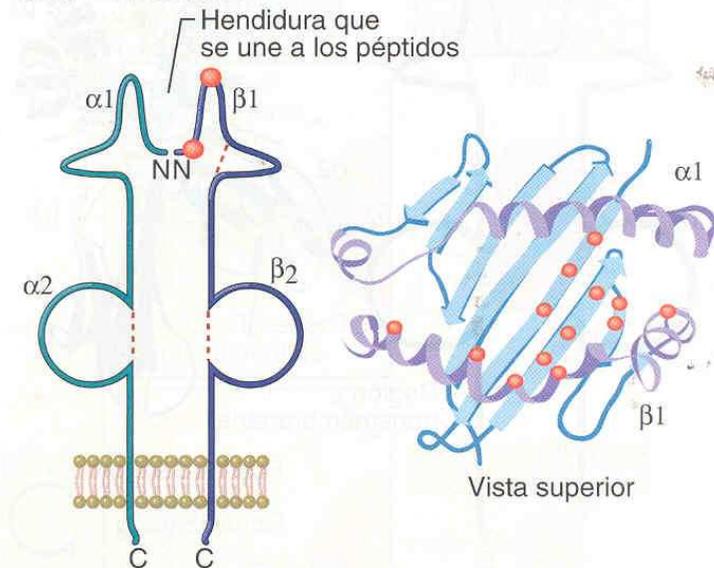


FIGURA 5-6 Estructura de una molécula del CPH de la clase II

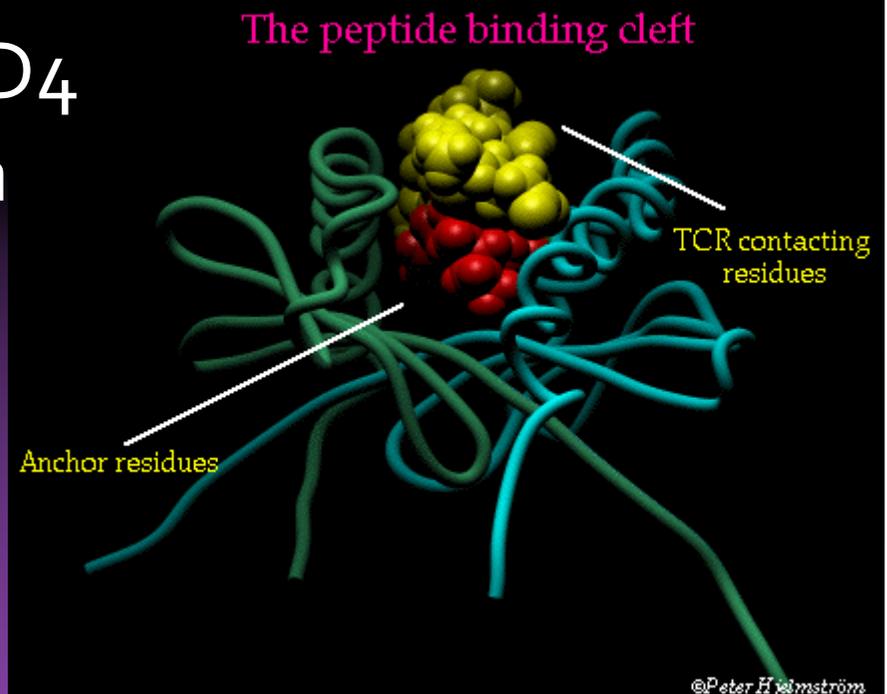
Cadena α (32-34 kD)
Cadena β (29-32 kD)
Codificadas por el MHC
Fija péptidos de 10-30 aa

CPH de la clase II



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

- ✓ Asociación no covalente de las cadenas
- ✓ Unión al péptido: Regiones α_1 y β_2
- ✓ Cadena β
 - ✓ Mayor parte del polimorfismo
 - ✓ Región β_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

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

Sung Yoon Choo

Yonsei Medical Journal
Vol. 48, No. 1, pp. 11-23, 2007

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 procariontes 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)

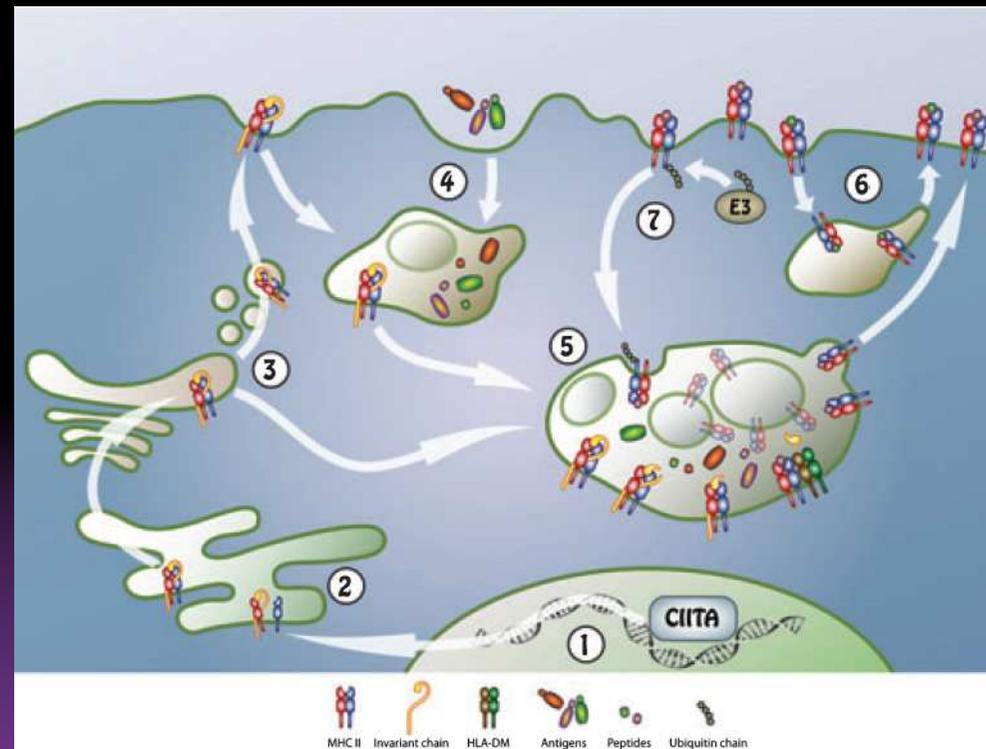
MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS

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

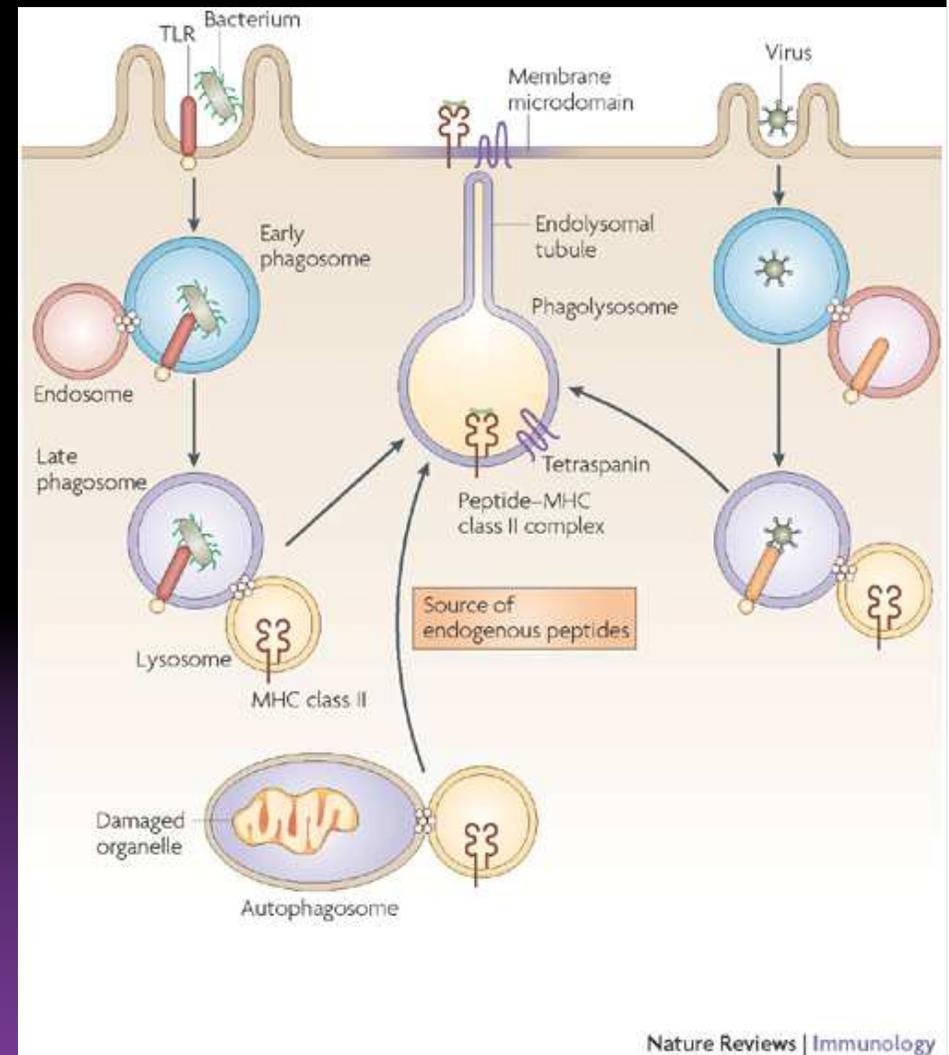
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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⁺



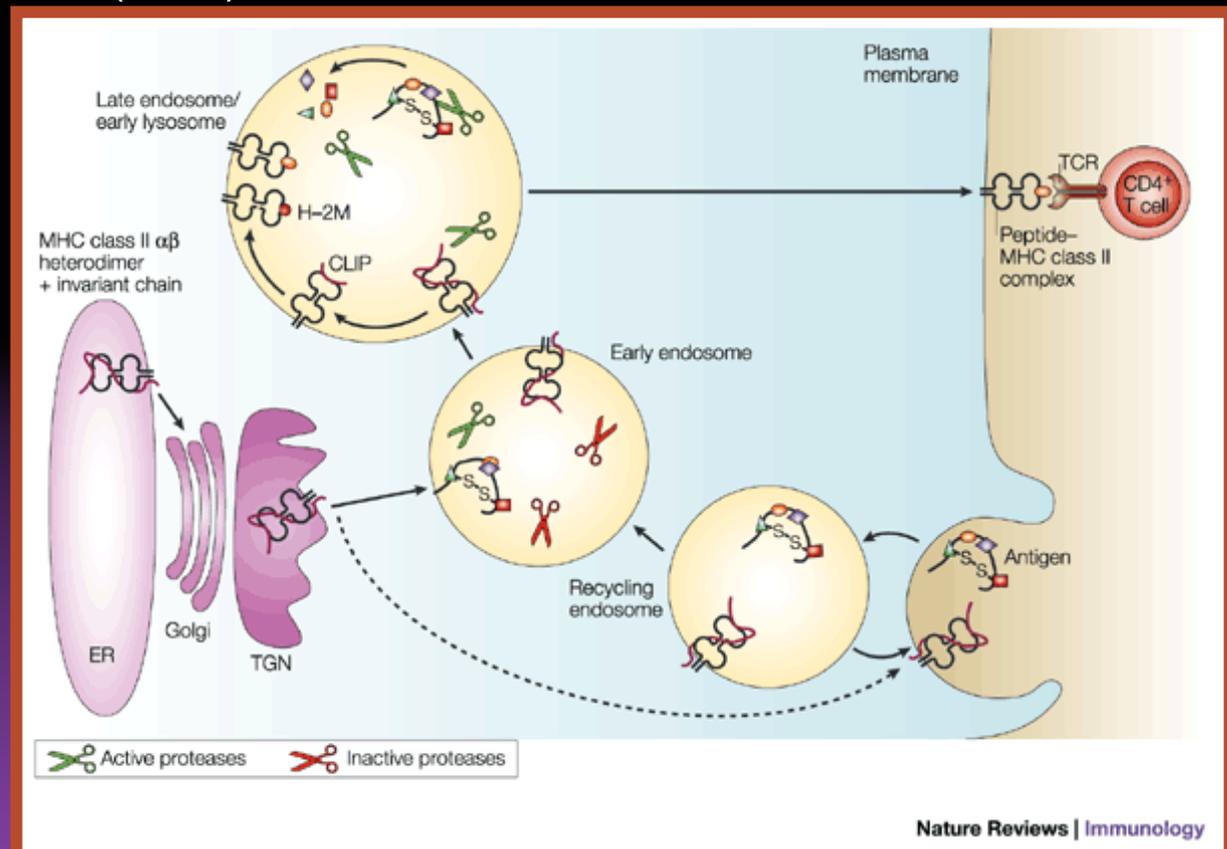
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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

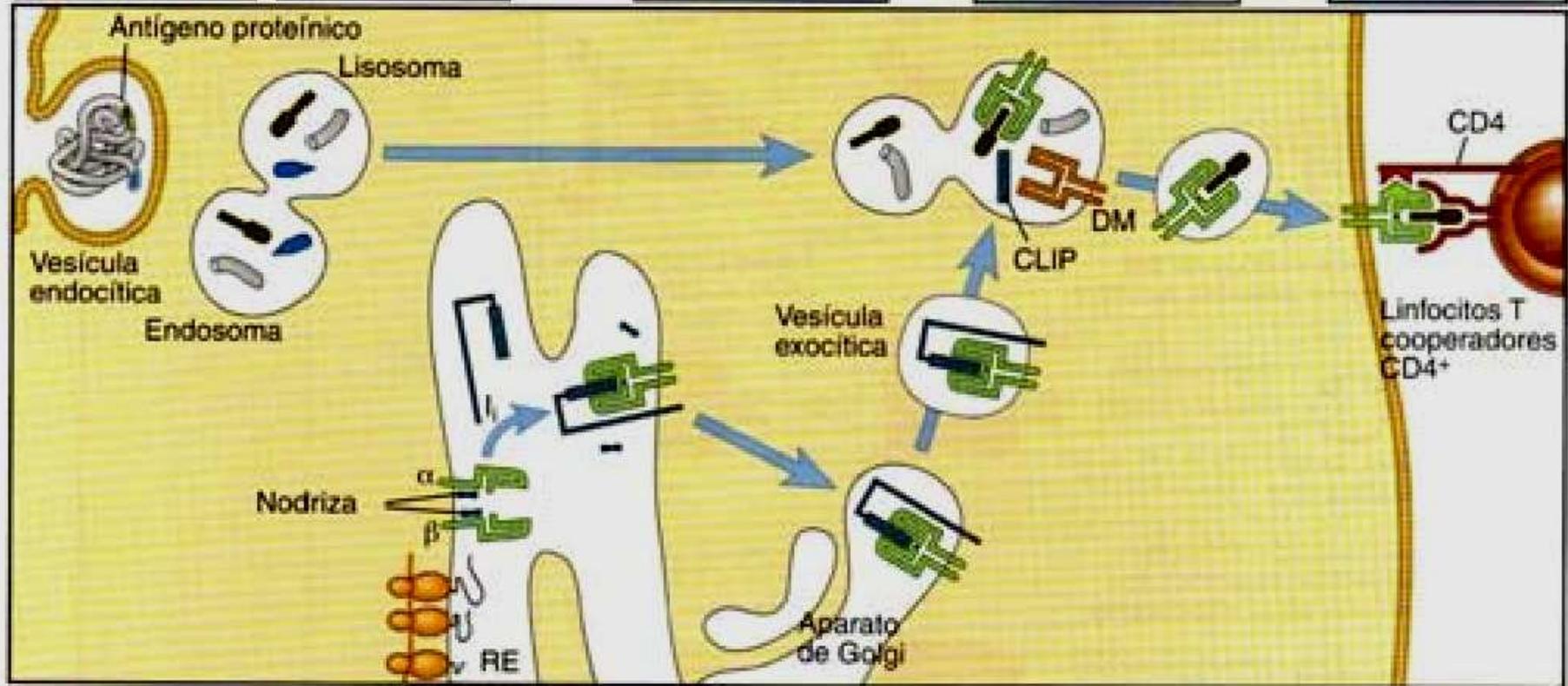


PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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

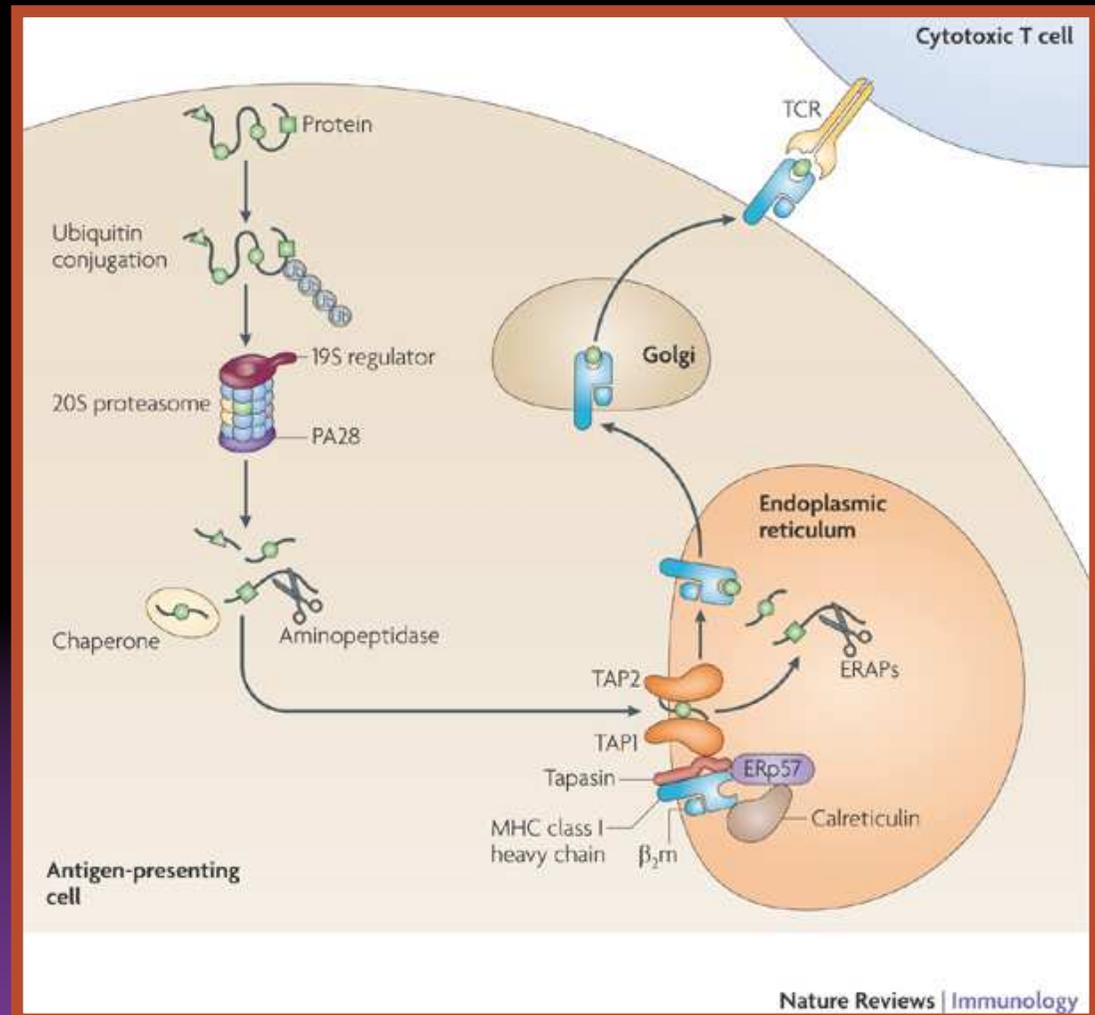


- 1 Captación de proteínas extracelulares en compartimientos vesiculares de las CPA
- 2 Procesamiento de proteínas interiorizadas en vesículas endosómicas/lisosómicas
- 3 Biosíntesis y transporte de las moléculas del CPH de la clase II hacia los endosomas
- 4 Asociación de los péptidos procesados a moléculas del CPH de la clase II en las vesículas
- 5 Expresión de los complejos péptido-CPH en la superficie celular



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

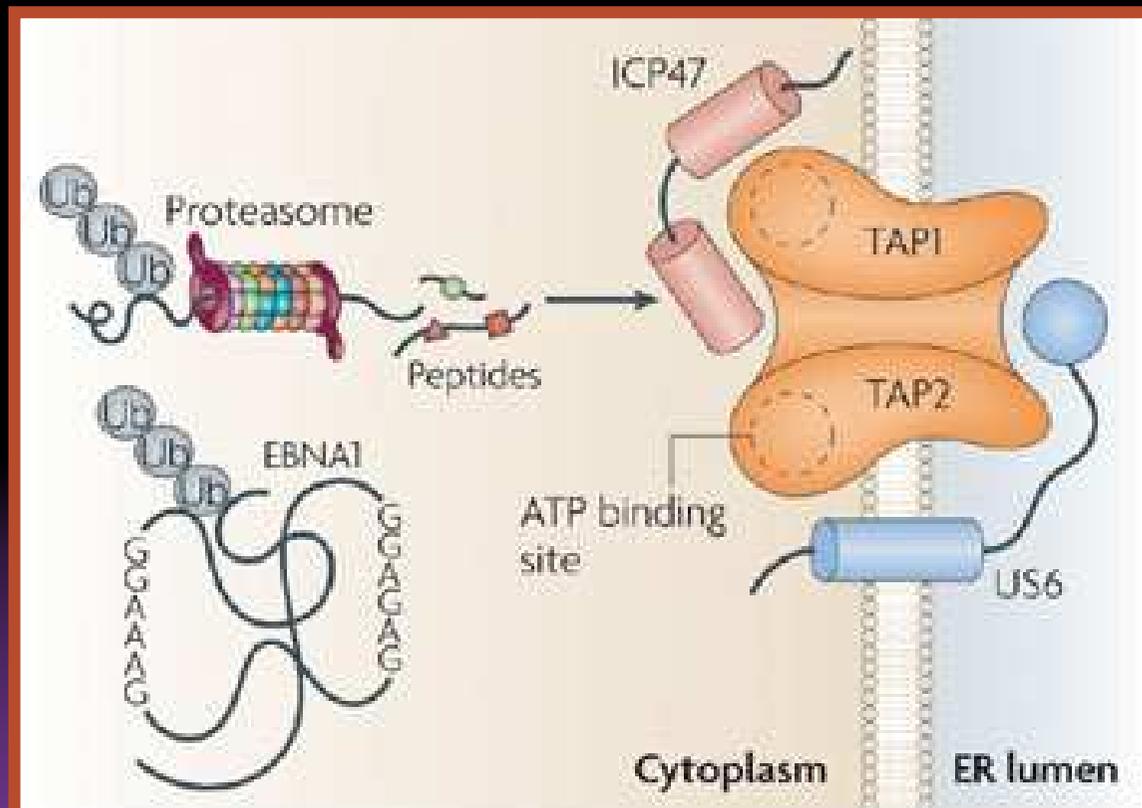
✓ Transportador asociado al procesamiento antigénico (TAP)

✓ TAP₁ Y TAP₂

✓ Transporte activo dependiente de ATP

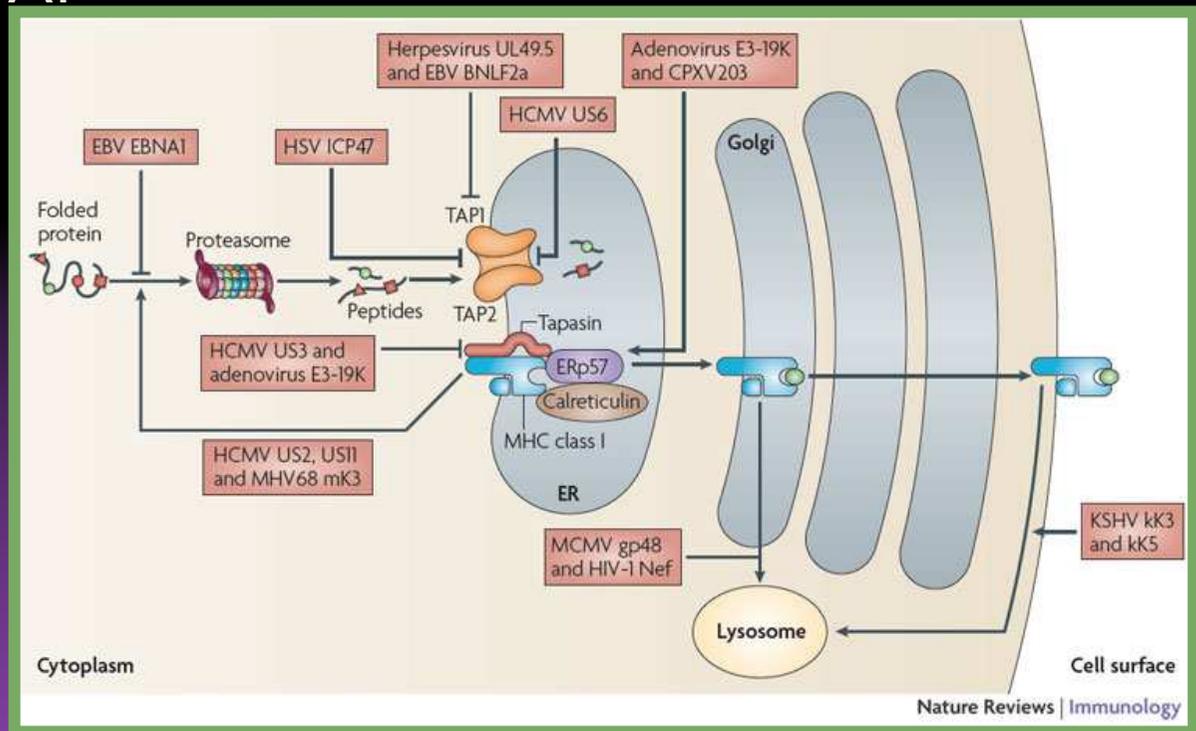
✓ Péptidos 6-30 aa

✓ Extremos carboxílicos básicos o hidrófobos



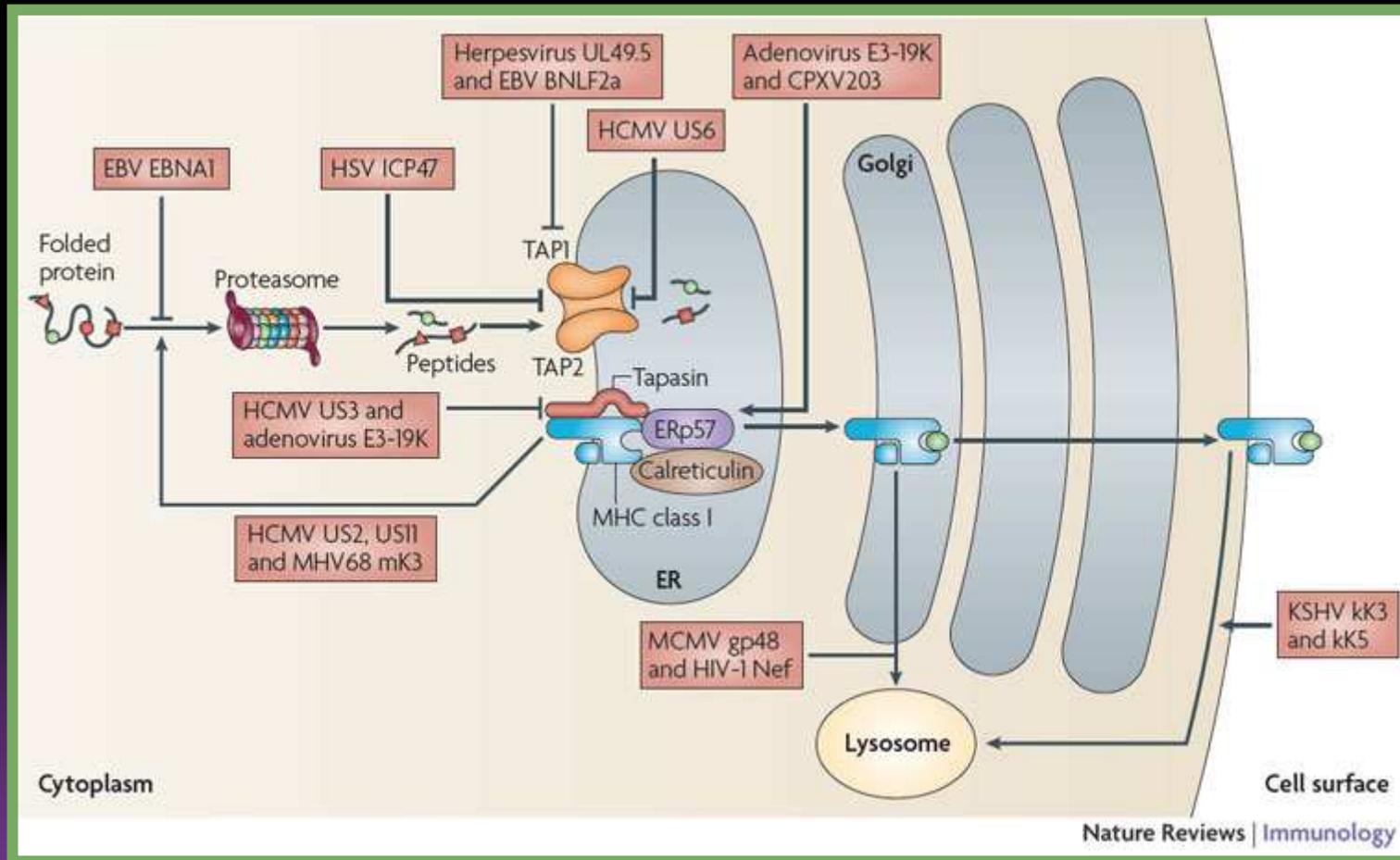
PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

- ✓ Síntesis de cadena α y β_2 ocurre en RE
- ✓ Plegamiento
 - ✓ Calnexina y calreticulina
- ✓ Asociación MHC I/ péptido favorecida por TAP
 - ✓ Liberación de TAP



PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

EVASIÓN VIRAL



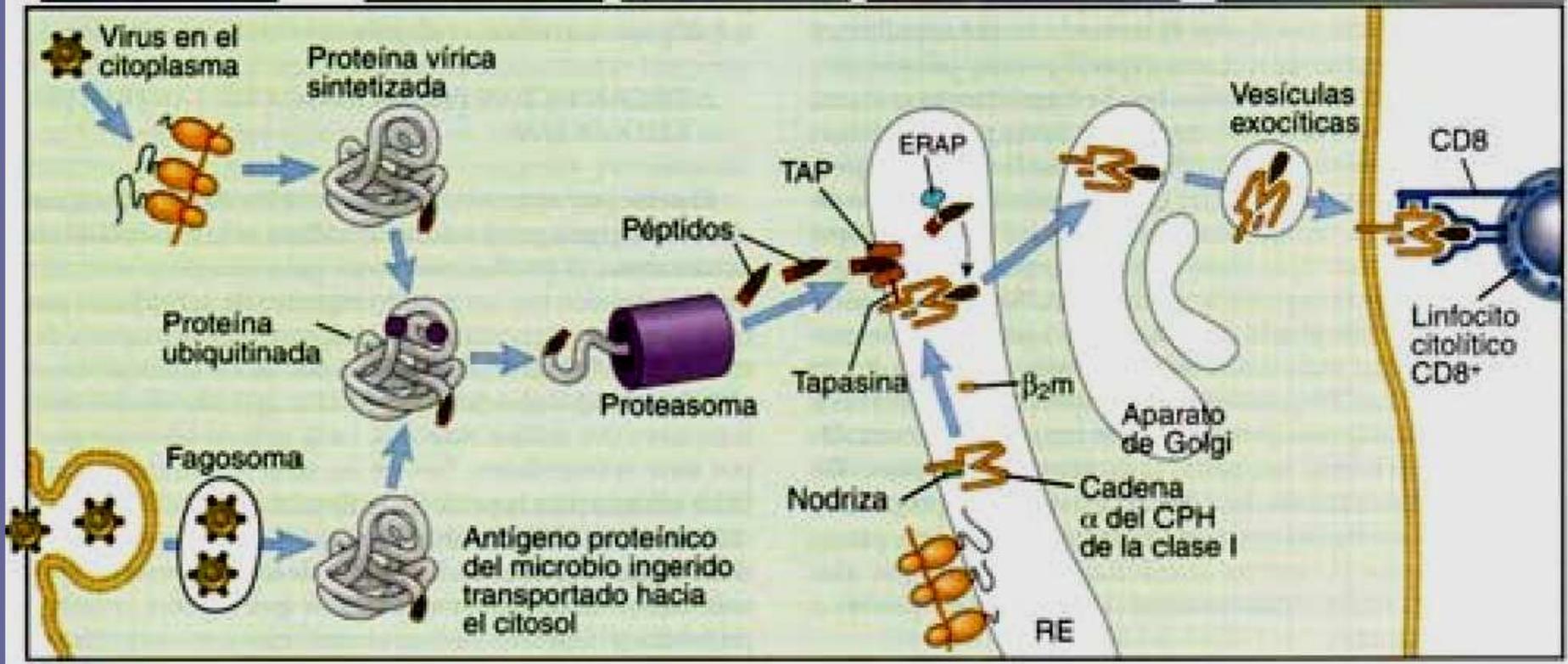
1 Producción de proteínas en el citosol

2 Degradación proteolítica de las proteínas

3 Transporte de péptidos desde el citosol al RE

4 Ensamblaje de los complejos péptido-clase I en el RE

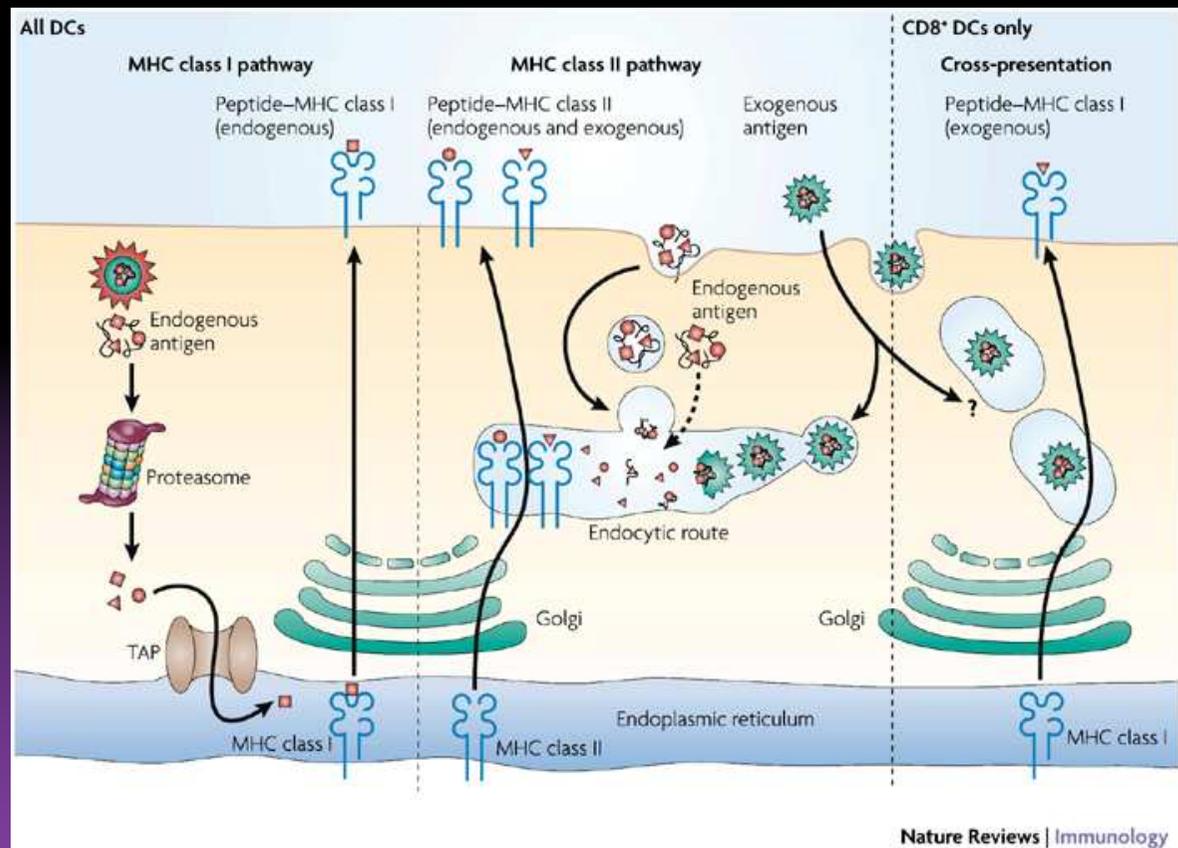
5 Expresión de superficie de los complejos péptido-clase I



PRESENTACIÓN CRUZADA

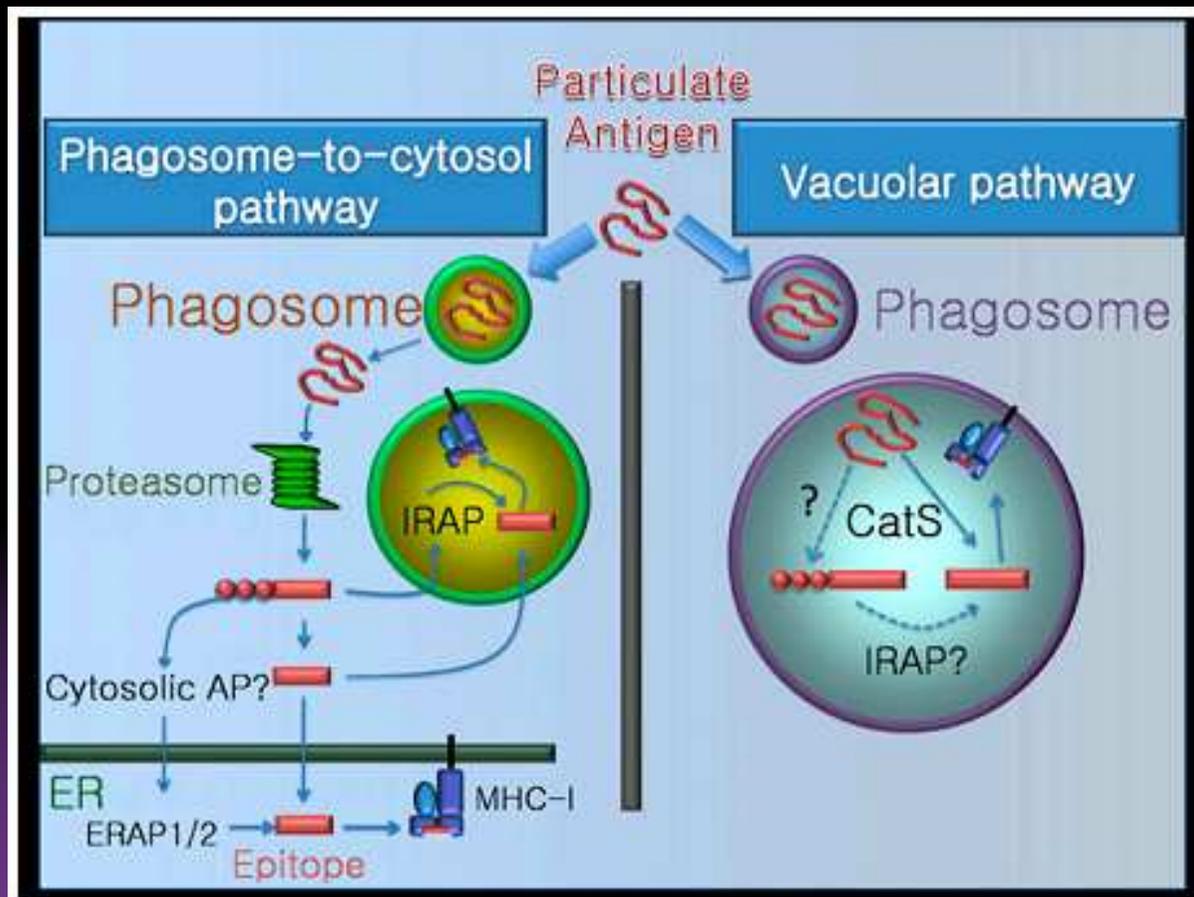
- ✓ Principalmente células dendríticas CD8+
- ✓ Antígenos exógenos presentados vía MHC clase I
- ✓ Antígenos solubles (fagocitosis o CD205)
- ✓ Poco comprendido

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



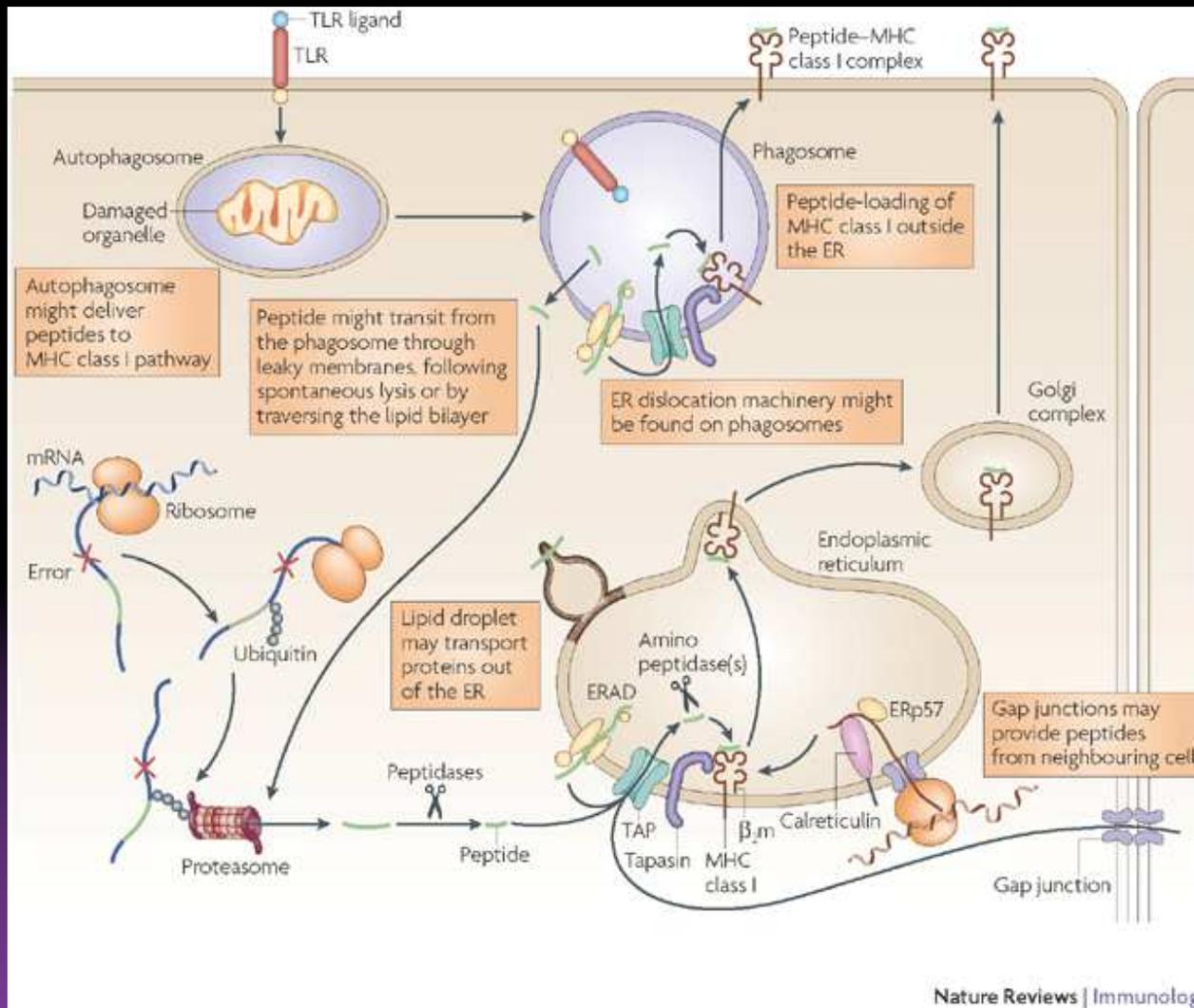
PRESENTACIÓN CRUZADA

Dependiente
de TAP
IRAP



Independiente
de TAP
CatS

PRESENTACIÓN CRUZADA



RESUMEN

