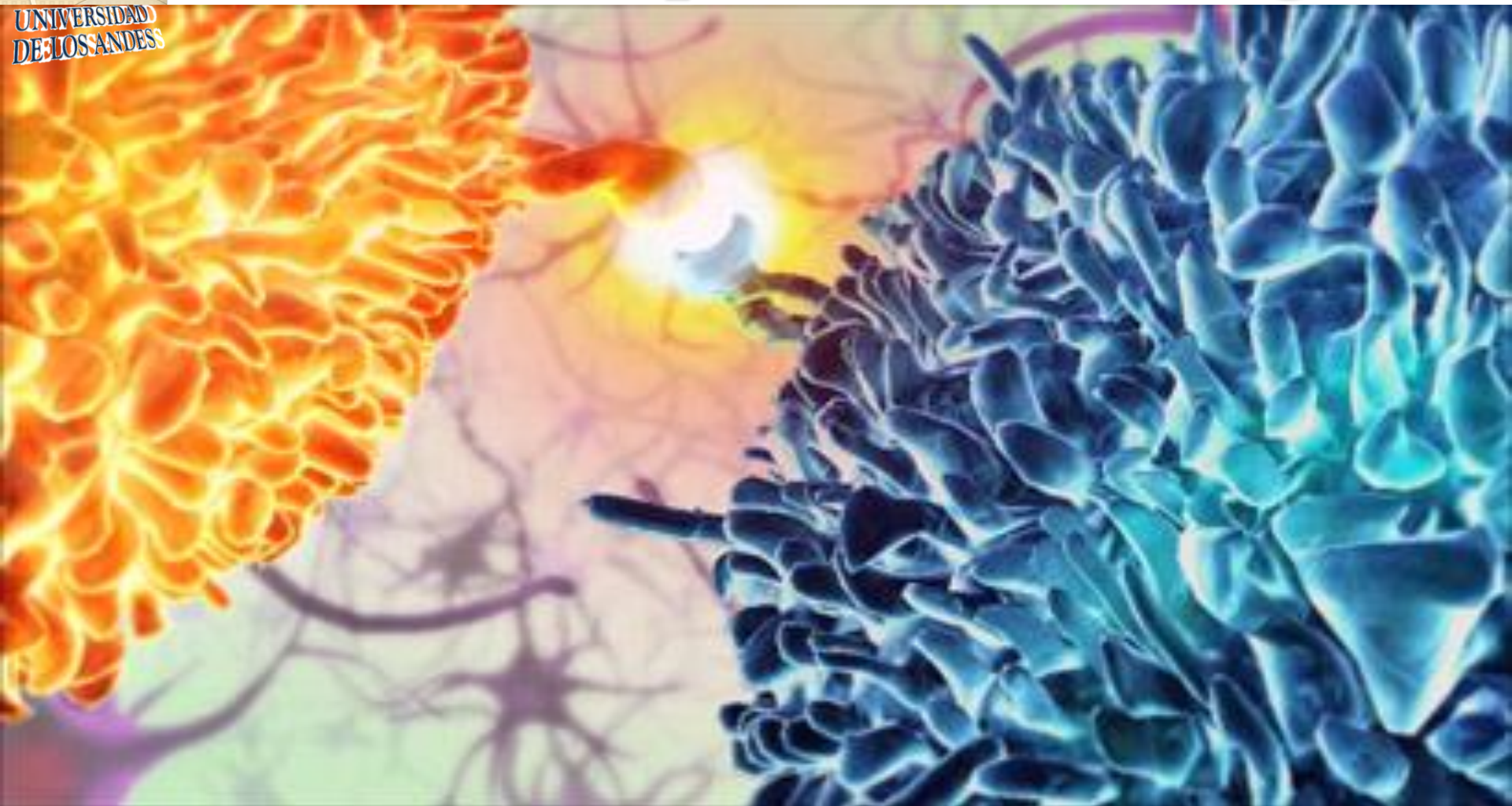


Procesamiento y presentación antigénica

UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES



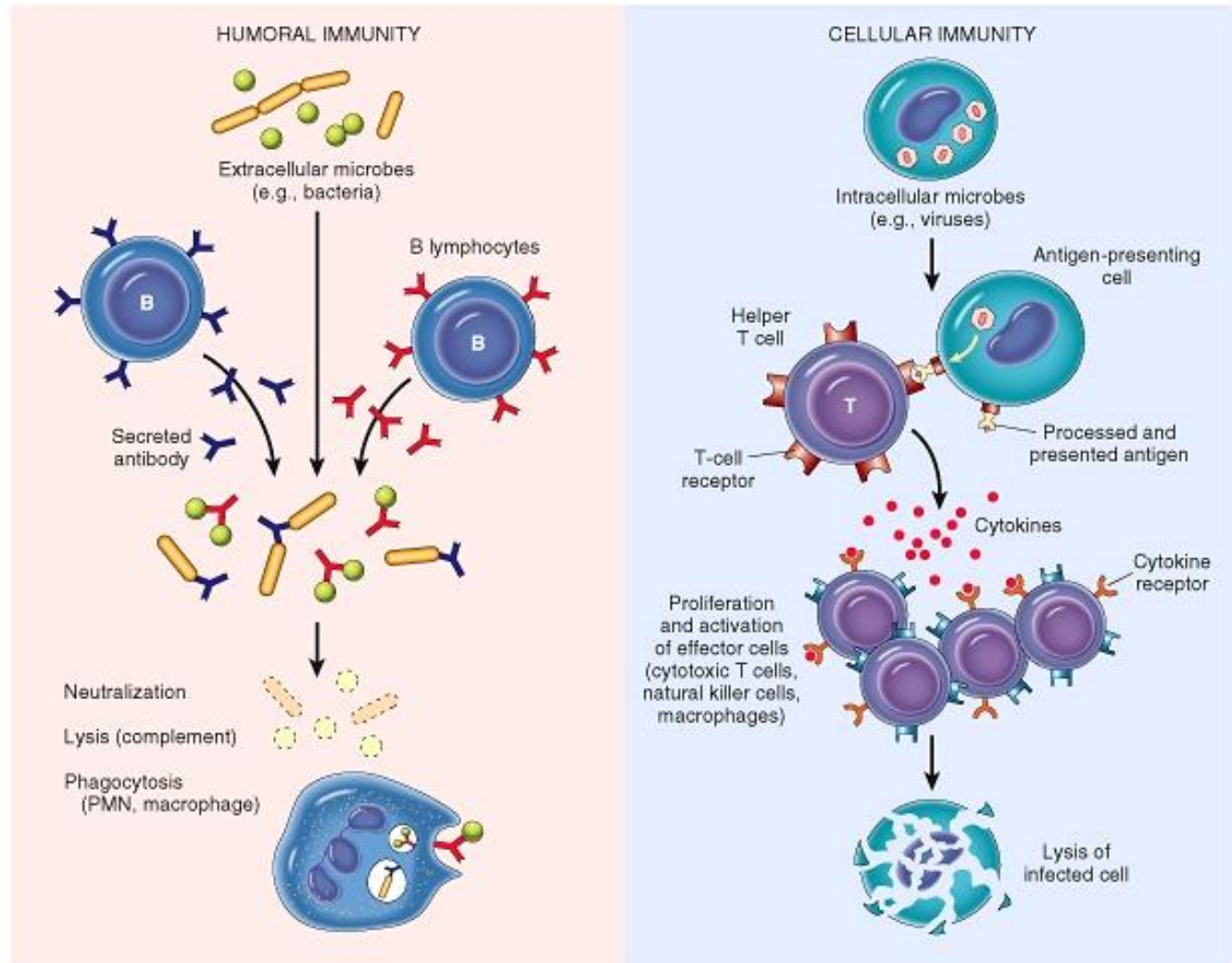
Universidad de Los Andes
Facultad de Medicina
Instituto de Inmunología Clínica

Luisa Barboza Carrillo

Contenido

- Diferencias del reconocimiento antigénico
- Conceptos básicos
- Células presentadoras de antígenos
- Complejo mayor de histocompatibilidad
- Procesamiento y presentación antigénica
 - Procesamiento vía MHC II
 - Procesamiento vía MHC I

Diferencias del reconocimiento antigénico



El linfocito T
entra en
contacto
con el
residuo
del péptido

Residuo
polimorfo
del CPH

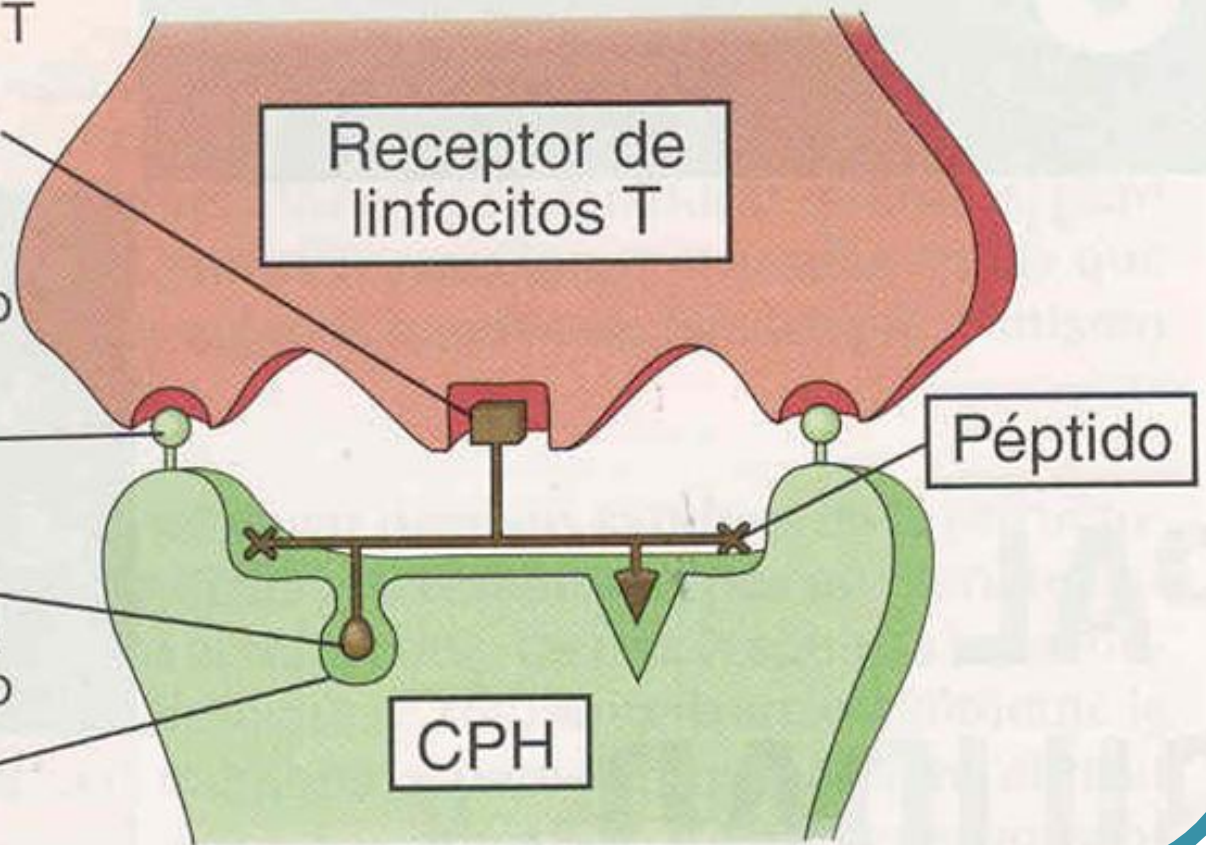
Residuo
de anclaje
del péptido

«Bolsillo»
del CPH

Receptor de
linfocitos T

Péptido

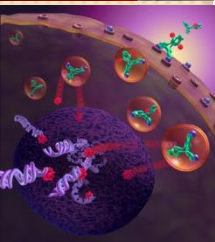
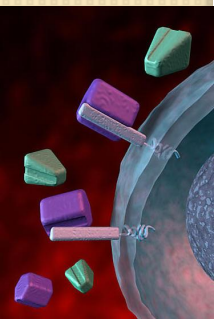
CPH



Procesamiento y presentación antigénica

Algunos conceptos

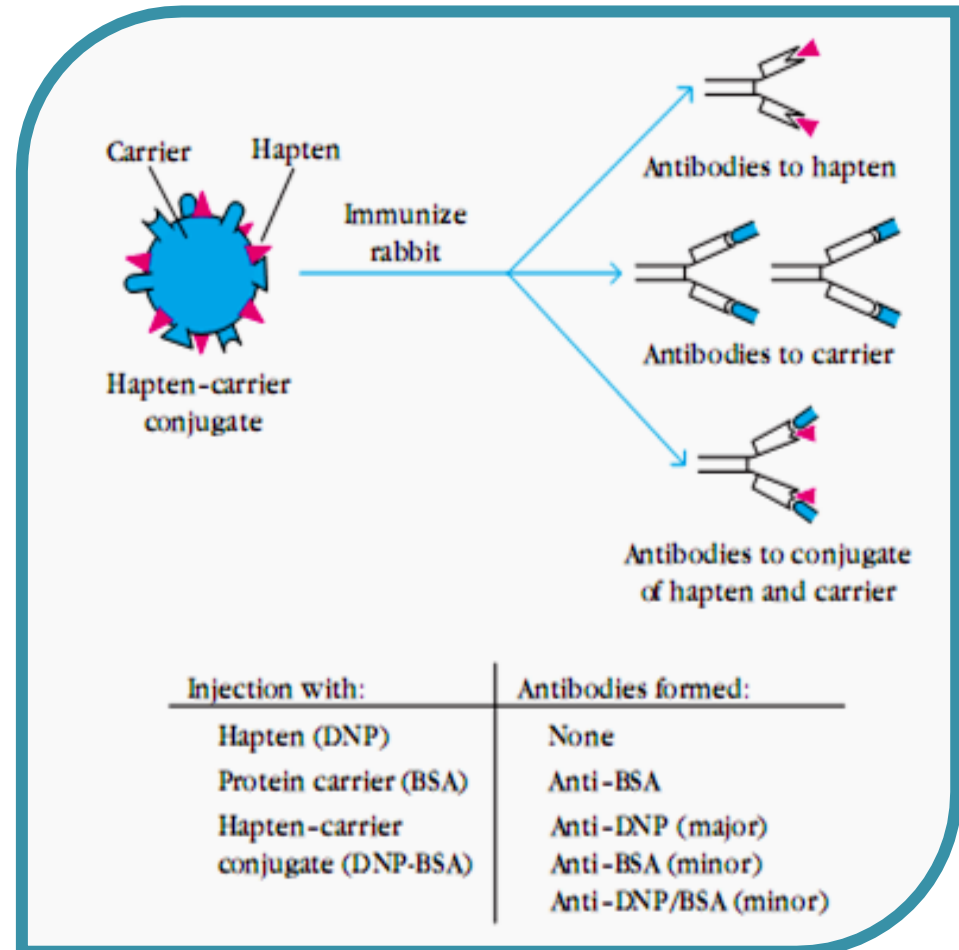
- **Antígeno:** Sustancia extraña capaz de ser reconocida por el sistema inmune, específicamente por el TCR o BCR
- **Inmunógeno:** es un antígeno que es capaz de provocar una respuesta inmune incluyendo la producción de anticuerpos vía respuesta inmune.
- **Antigenicidad:** es la capacidad de una sustancia 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

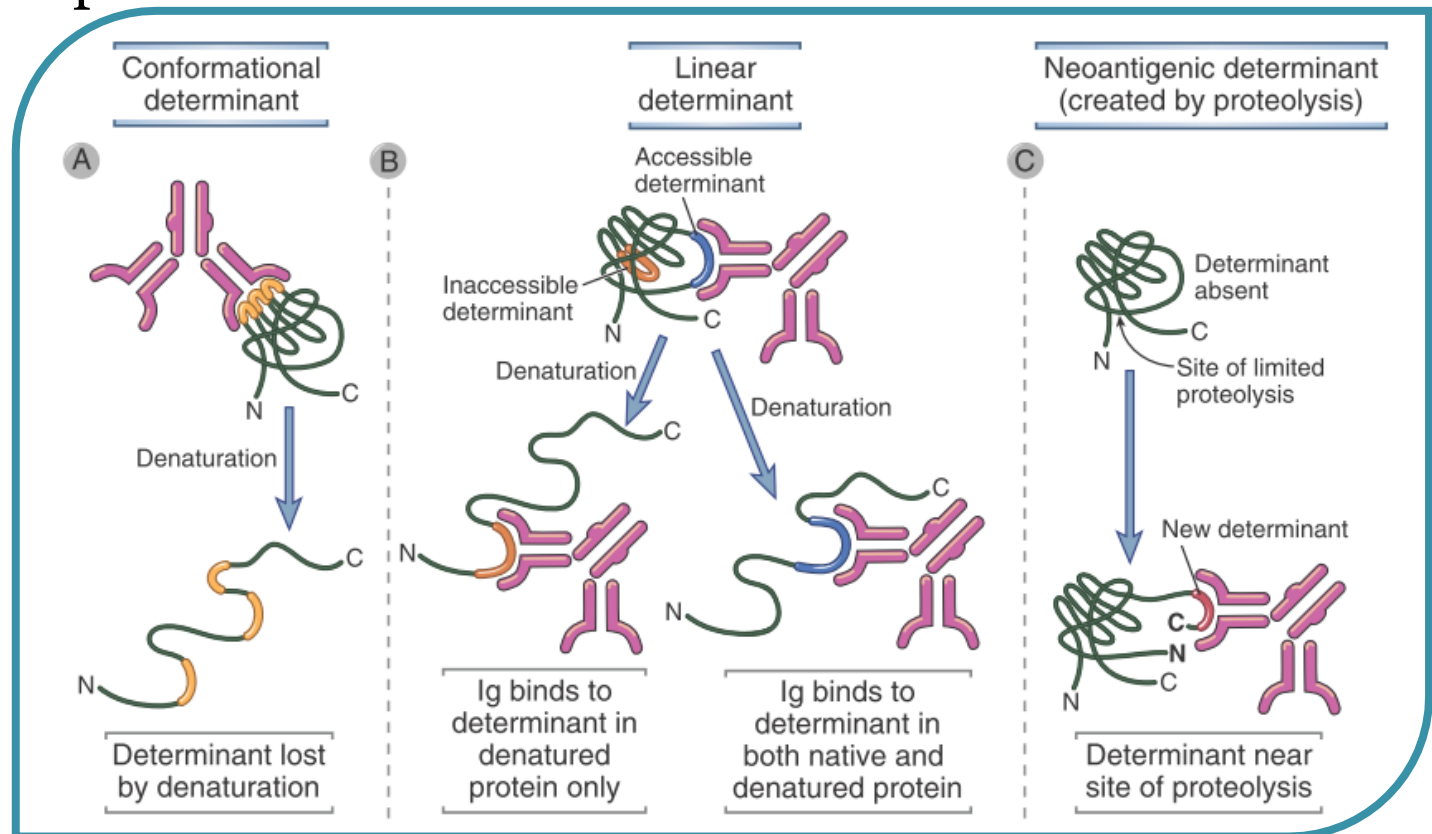
Algunos conceptos

- **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)



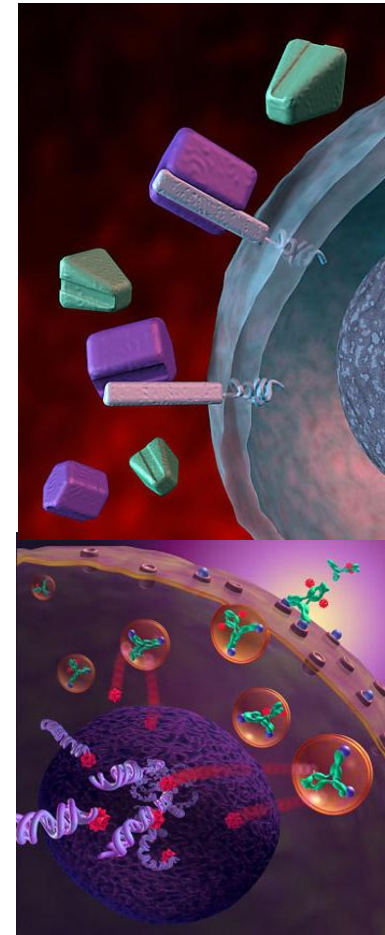
Naturaleza de los determinantes antigénicos

- Epítipo o determinante antigénico: Porción del antígeno que interactúa con el TCR o BCR o a los anticuerpos secretados



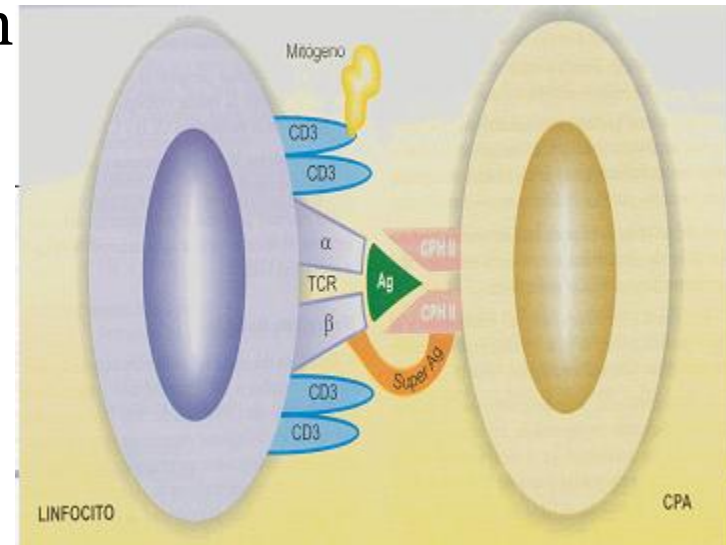
Factores que afectan la antigenicidad

- Naturaleza
 - Proteínas
 - Polisacáridos
 - Lípidos
 - Ácidos nucleicos
- Extraño
- Tamaño molecular
- Composición química y heterogeneidad
- Susceptibilidad para ser procesado y presentado
- Dosis y ruta de administración



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 citokin
 - Daño epitelial
 - Hipotensión



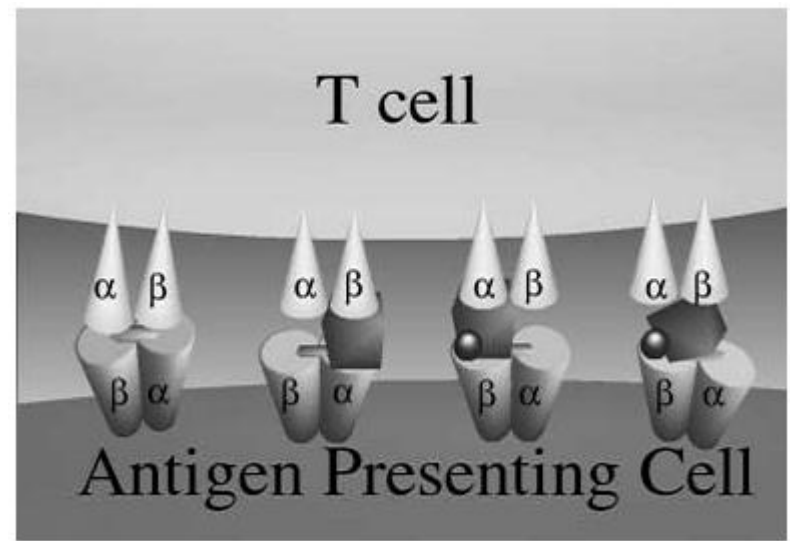
Superantígenos

■ 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



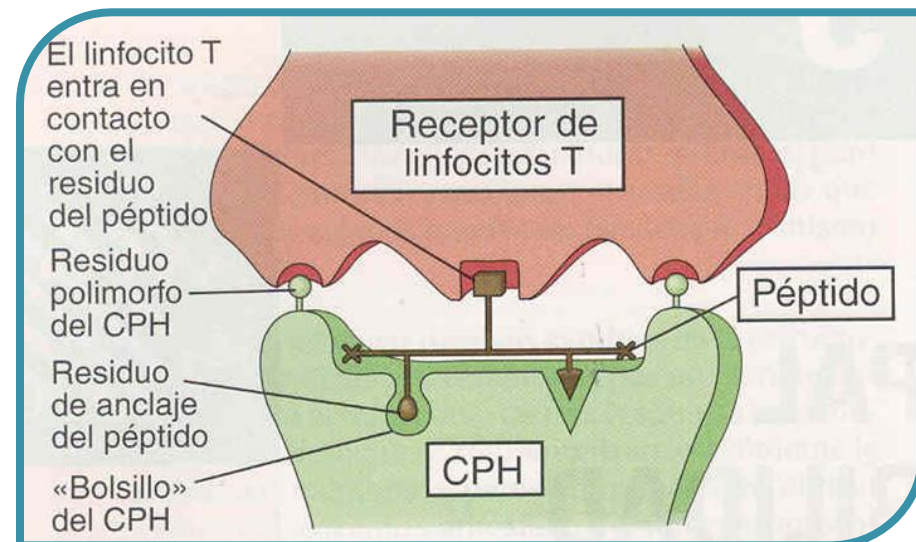
Superantígenos.

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

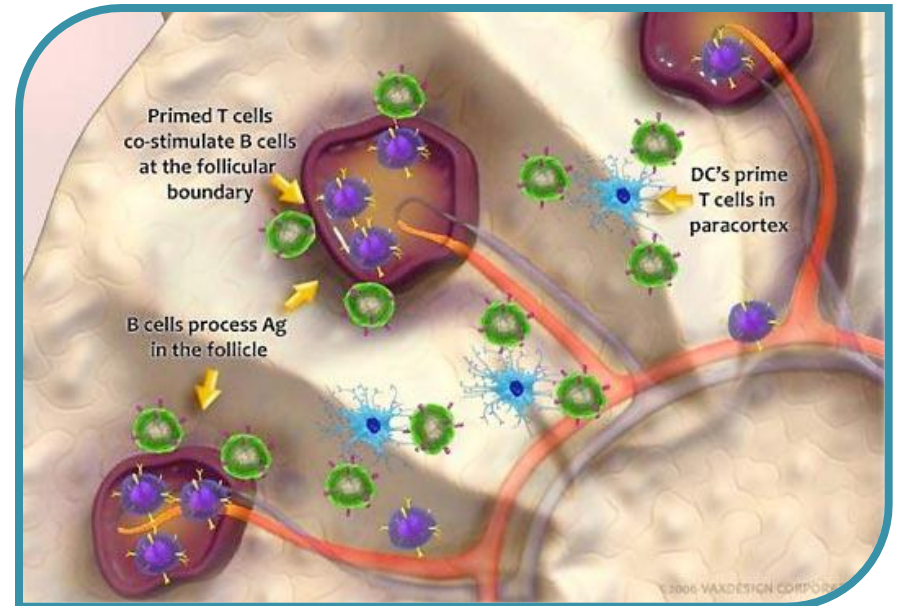
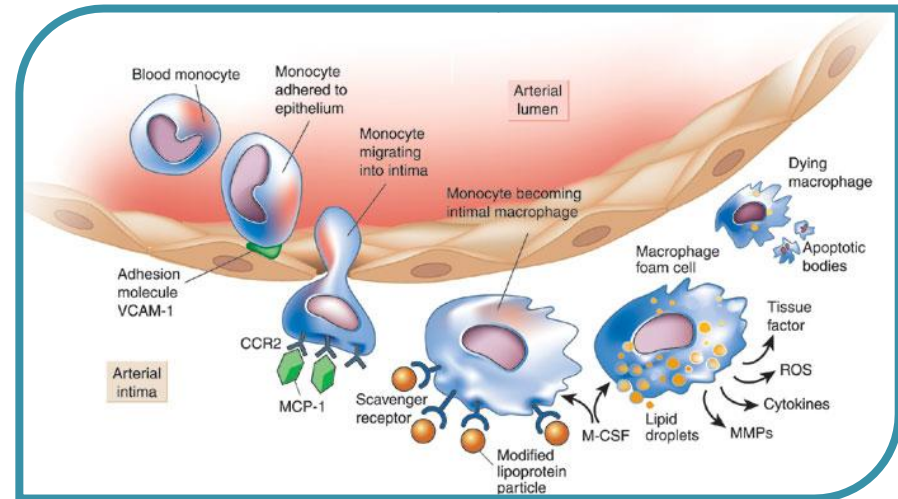
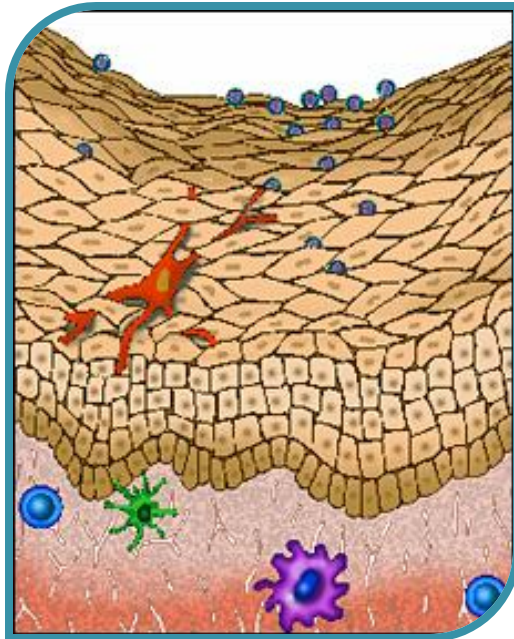
Características de los antígenos reconocidos por las células T	Explicación
La gran mayoría de las células T reconocen péptidos, no otras moléculas	Solo los péptidos son asociados a moléculas del MHC
Los linfocitos T reconocen péptidos lineales y no determinantes conformacionales	Los péptidos se unen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

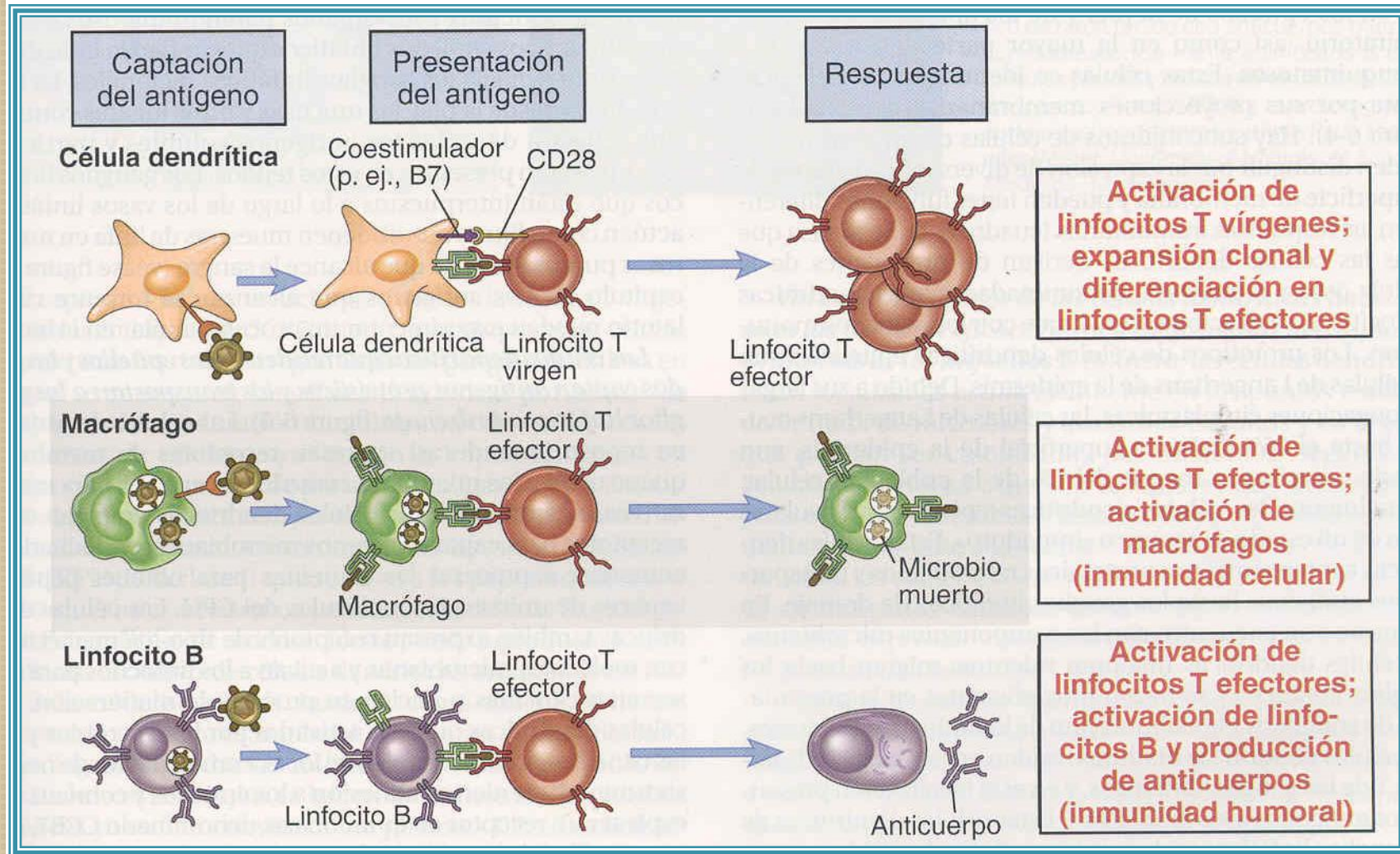
☐ Células Dendríticas (DC)

☐ Macrófagos

☐ Linfocitos B



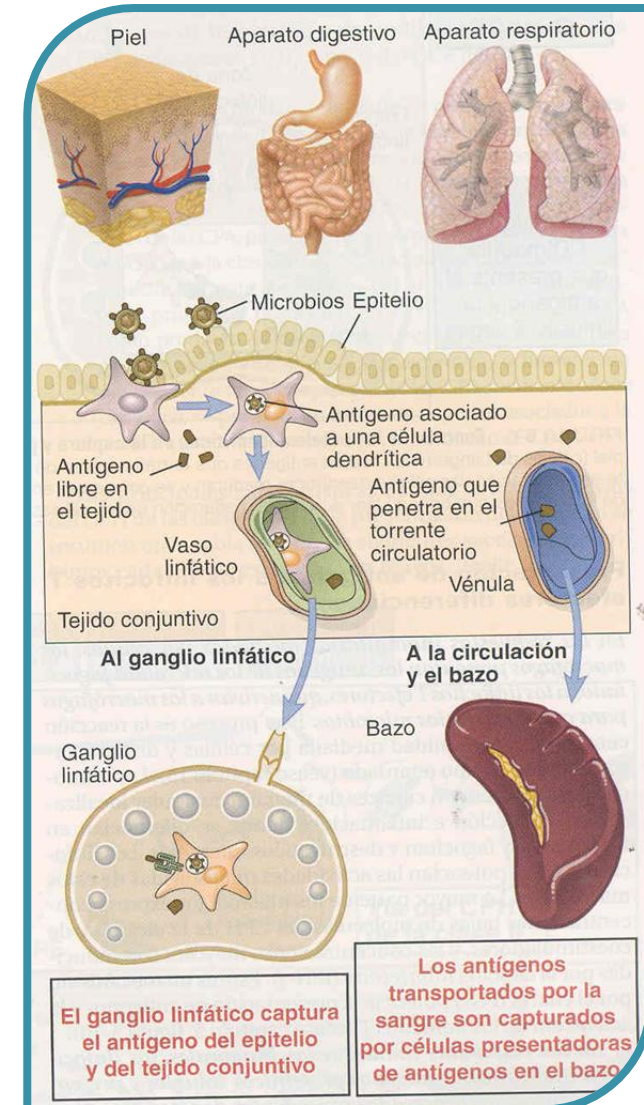
Funciones de las células presentadoras de antígeno profesionales



Captura y procesamiento antigénico

Células 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 citoquinas, quemoquinas y citoquinas

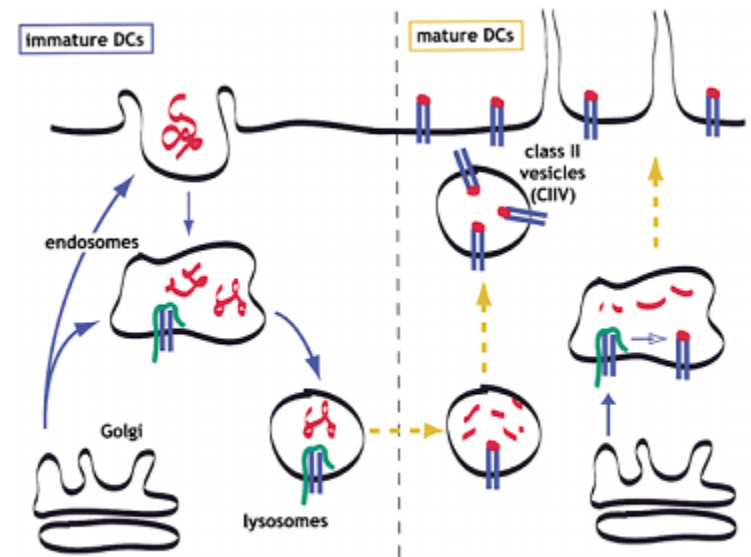
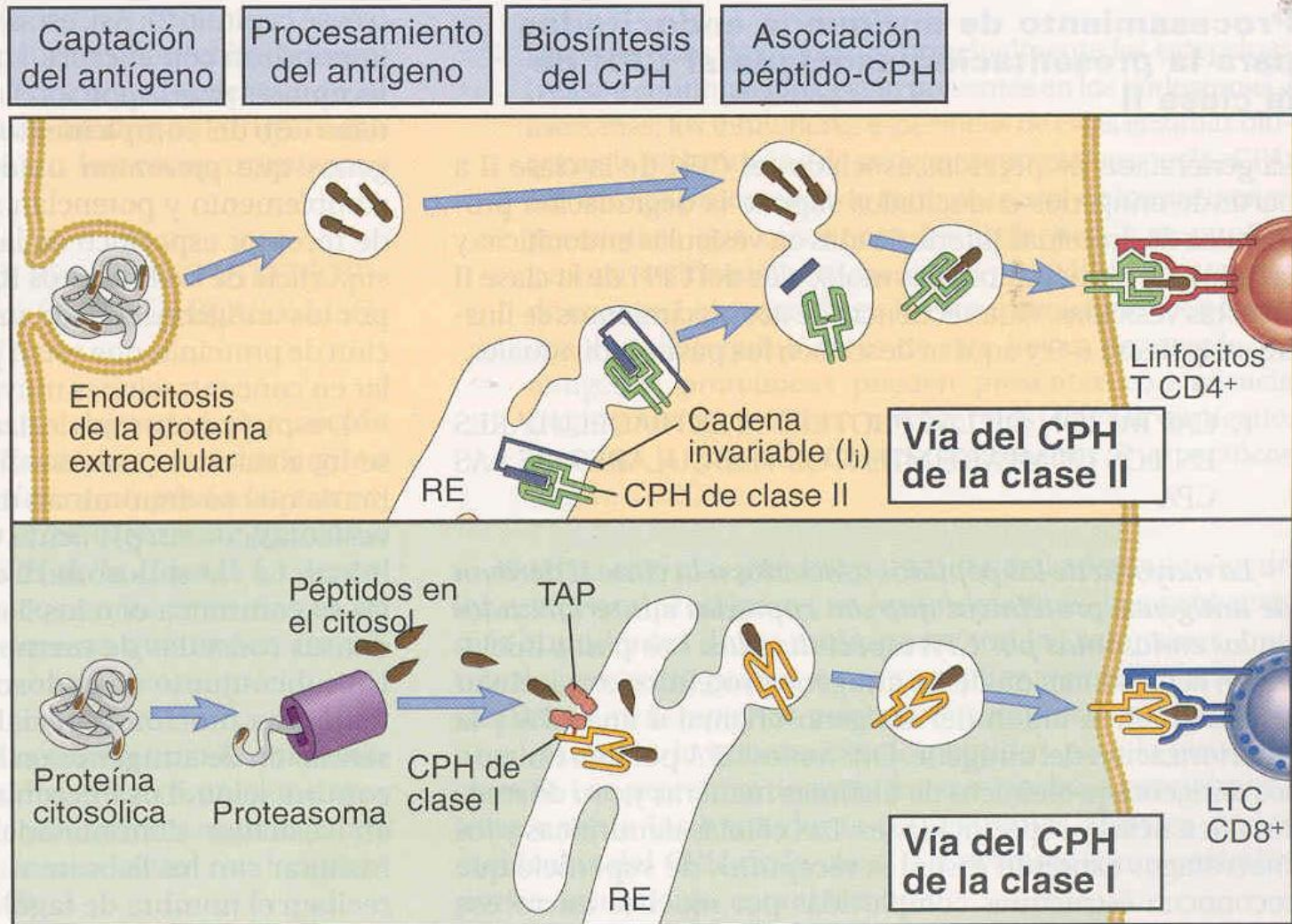


Figure 1. Dendritic Cell Maturation Induces Multiple Alterations in the Function and Intracellular Transport of MHC Class II Molecules

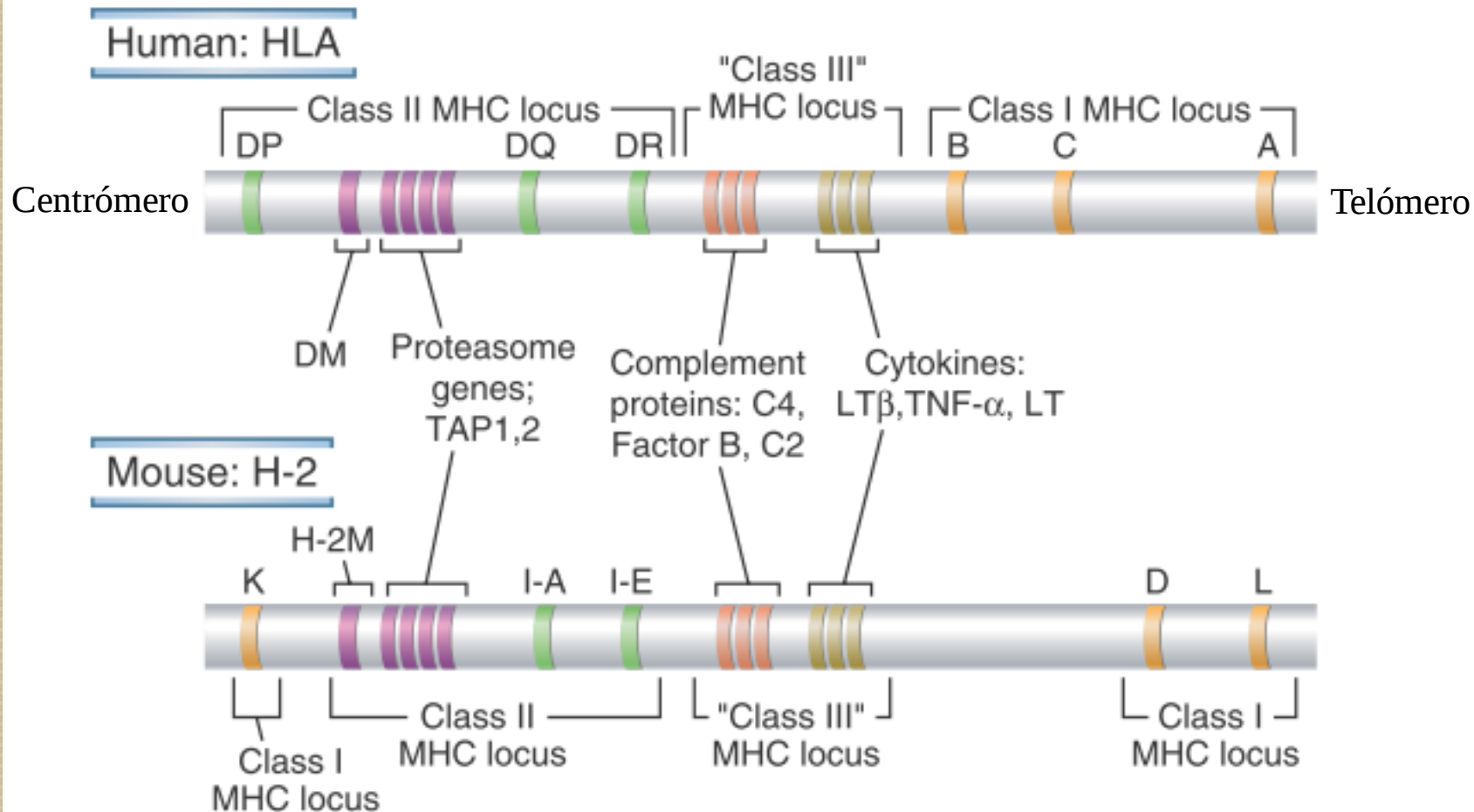
Procesamiento Antigénico



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

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

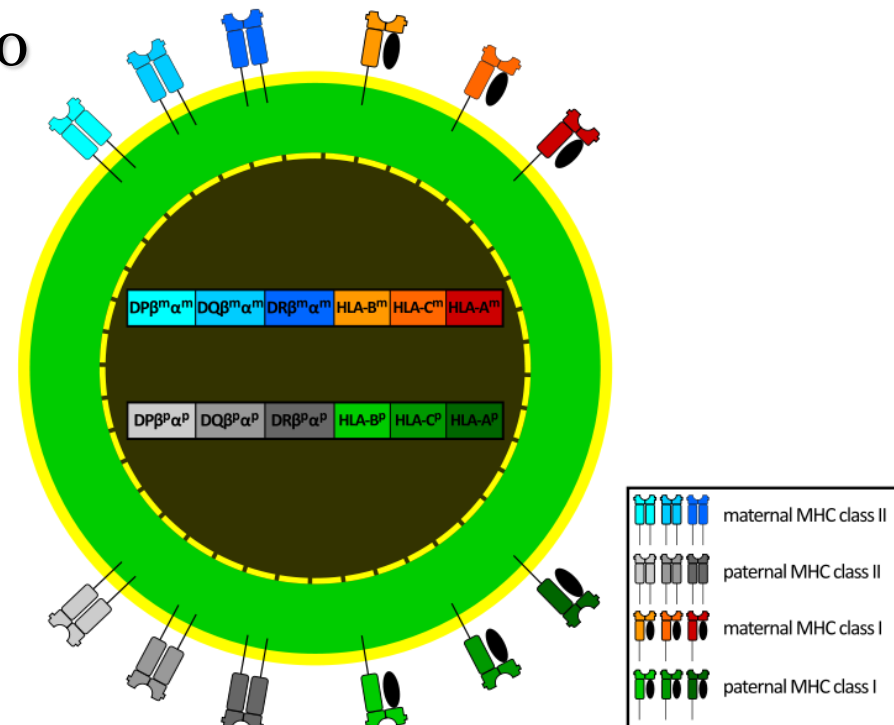
CLÁSICAS

HLA-DM, HLA-DO

NO CLÁSICAS

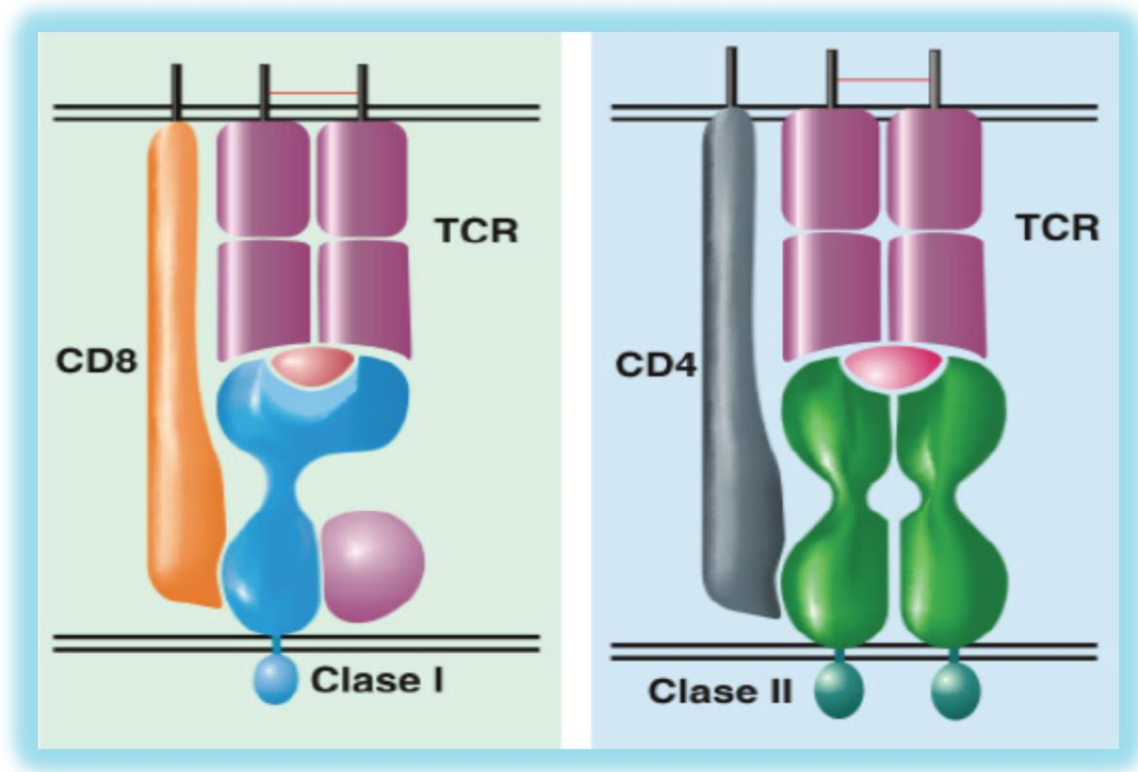
Propiedades De Los Genes Del MHC

- 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



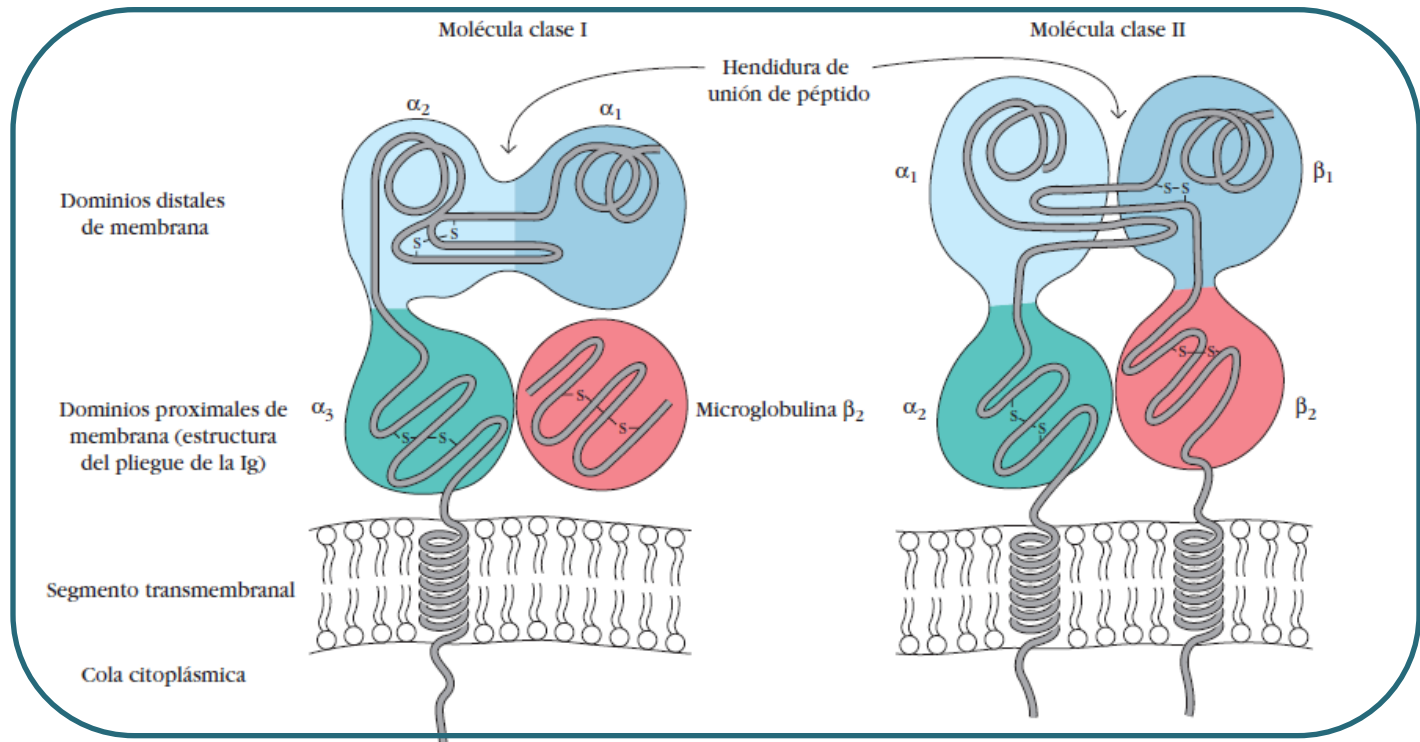
Complejo Principal De Histocompatibilidad

Productos génicos principales

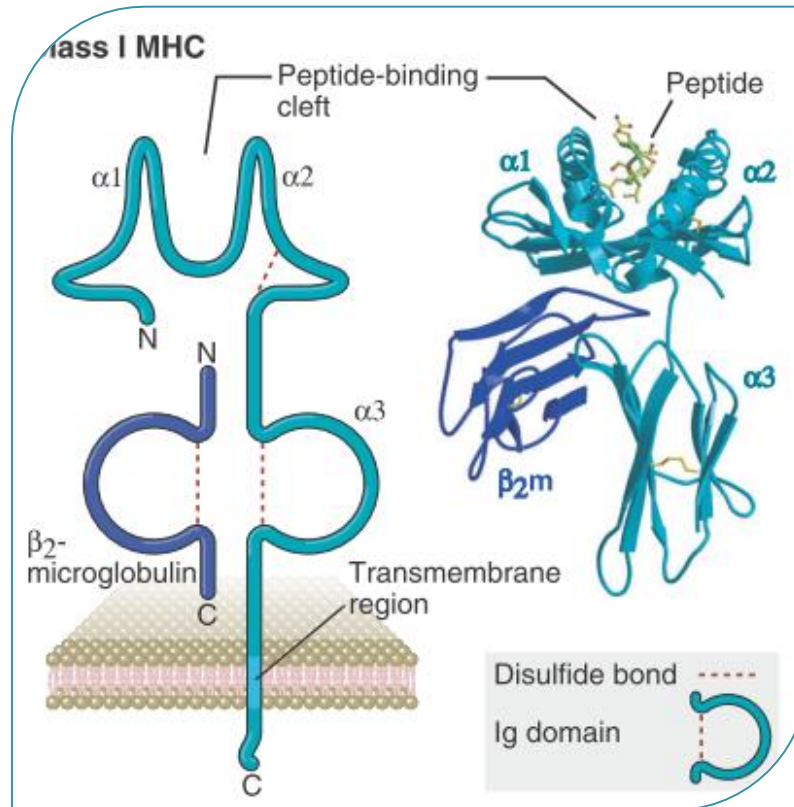


Propiedades De Las Moléculas Del MHC

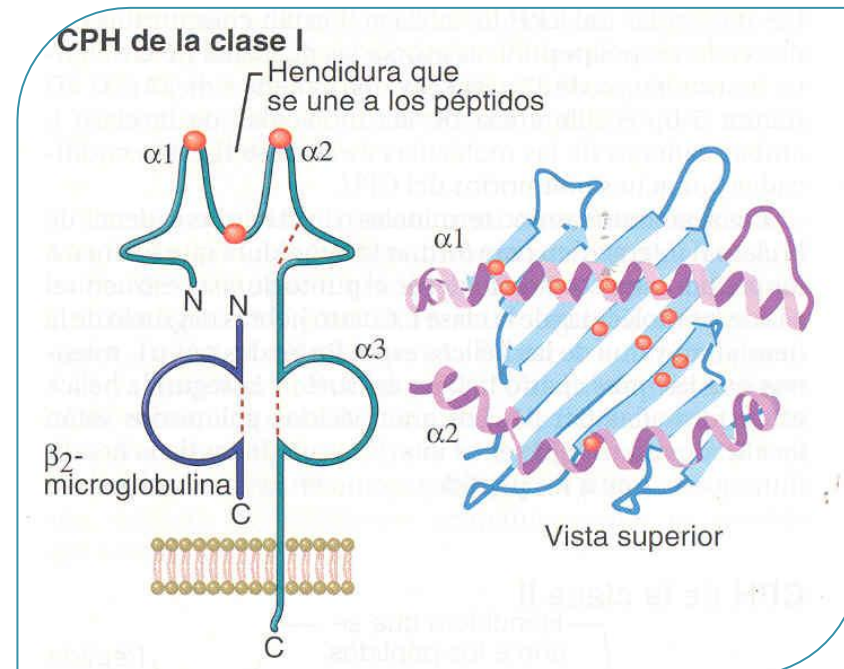
- Constan de una hendidura extracelular
 - Sitio de unión al péptido (aa polimorfos)
- Dominios tipo inmunoglobulina (no polimorfos)
 - Unión a las moléculas CD4 y CD8 de los linfocitos



Estructura Del MHC Clase I



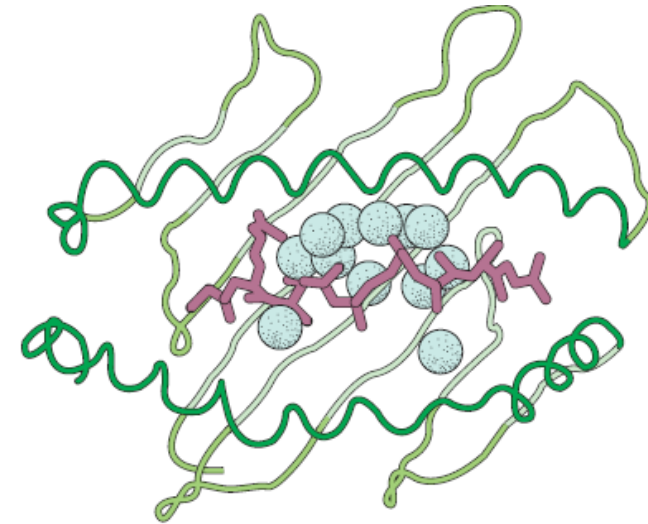
Cadena α (45 kD)
Codificada por el MHC
 β_2 -microglobulina (12 kD)
No codificada en el MHC
Fija péptidos de 8-10 aa



Estructura Del MHC Clase I

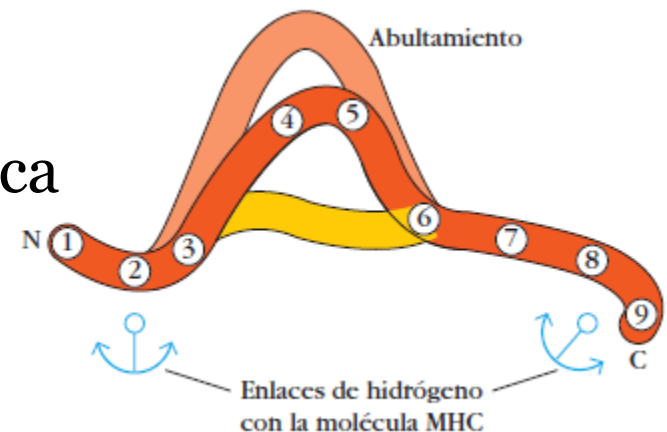
Cadena α (45 kD)

- 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

CPH de la clase II

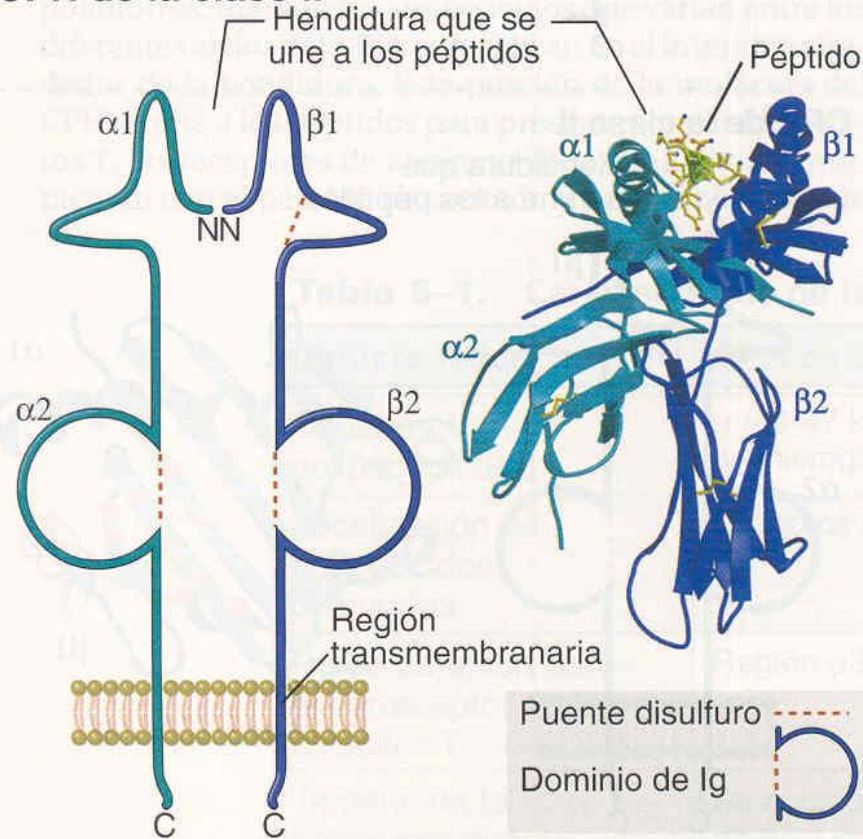
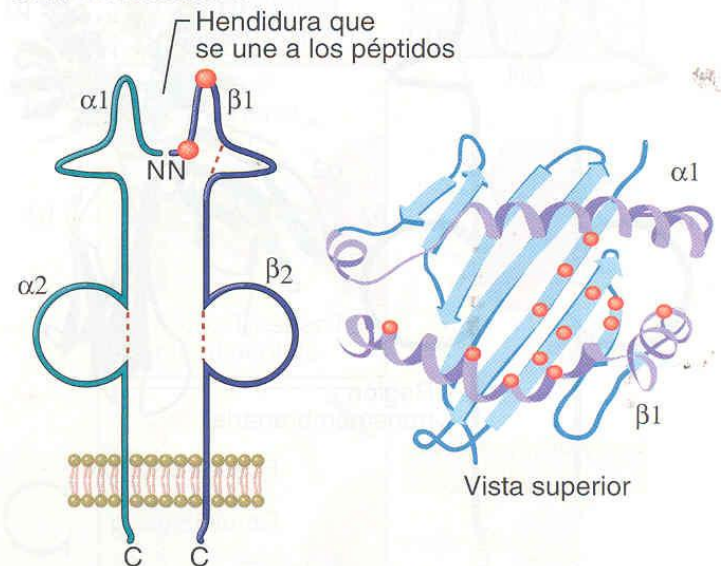


FIGURA 5-6 Estructura de una molécula del CPH de la clase II

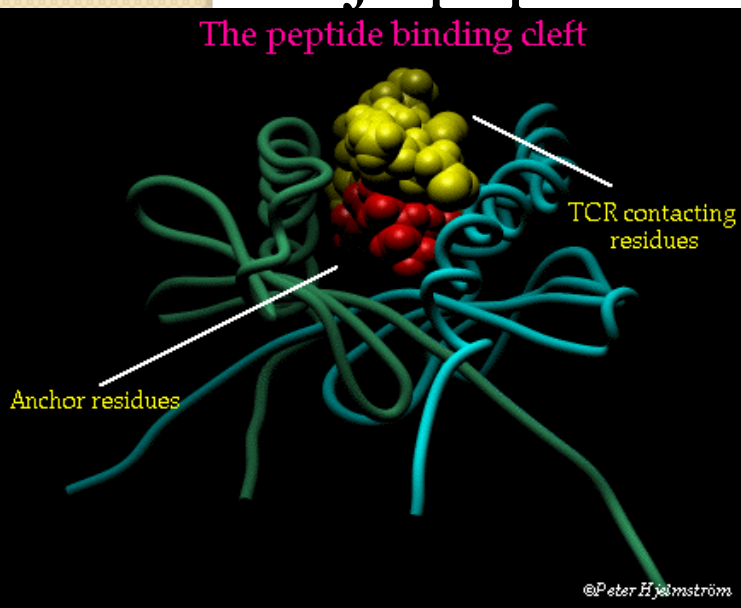
Cadena α (32-34 kD)
Cadena β (29-32 kD)
Codificadas por el MHC

CPH de la clase II



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
 - ✓ Región $\beta 2$: 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

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

Sung Yoon Choo

Moléculas del 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: TCRa Va14Ja18 (ratón) Va24Ja18 (humano)

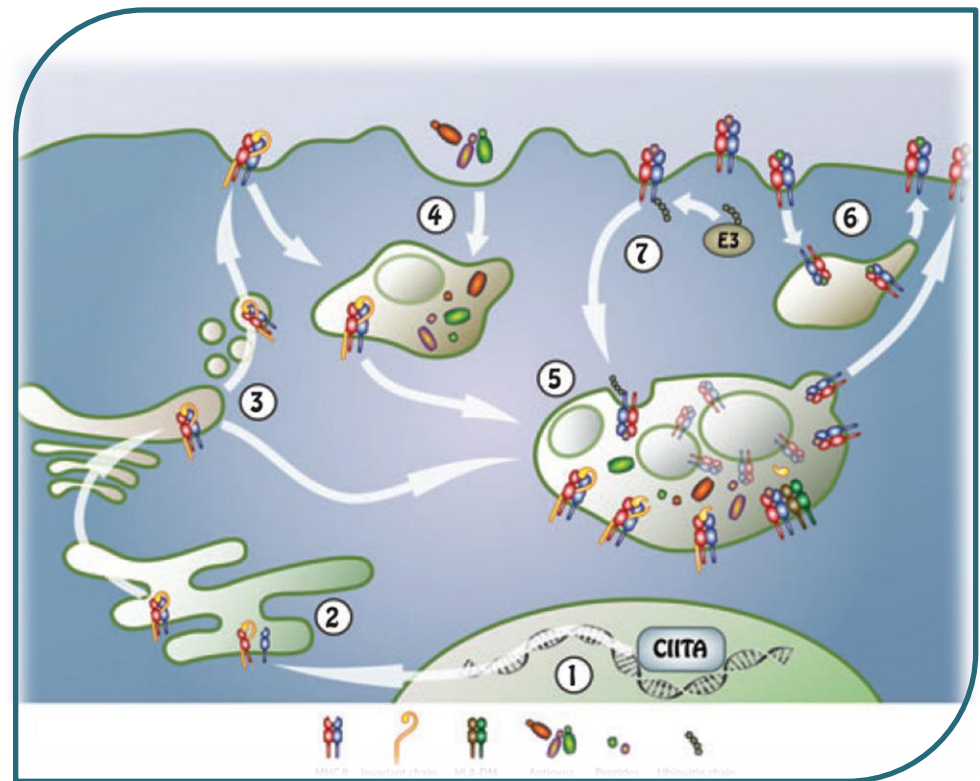
Moléculas MHC No Clásicas

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

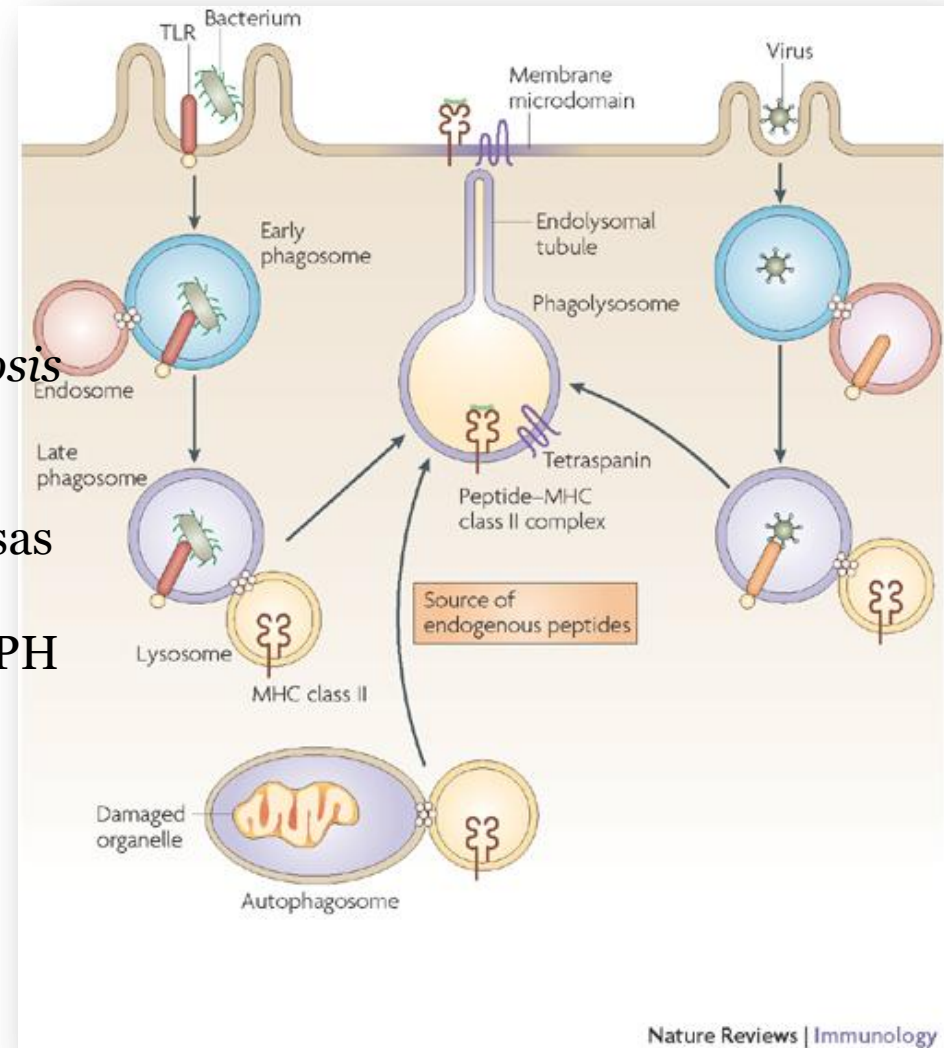
Procesamiento Y Presentación Asociado Al MHC II

- ✓ 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

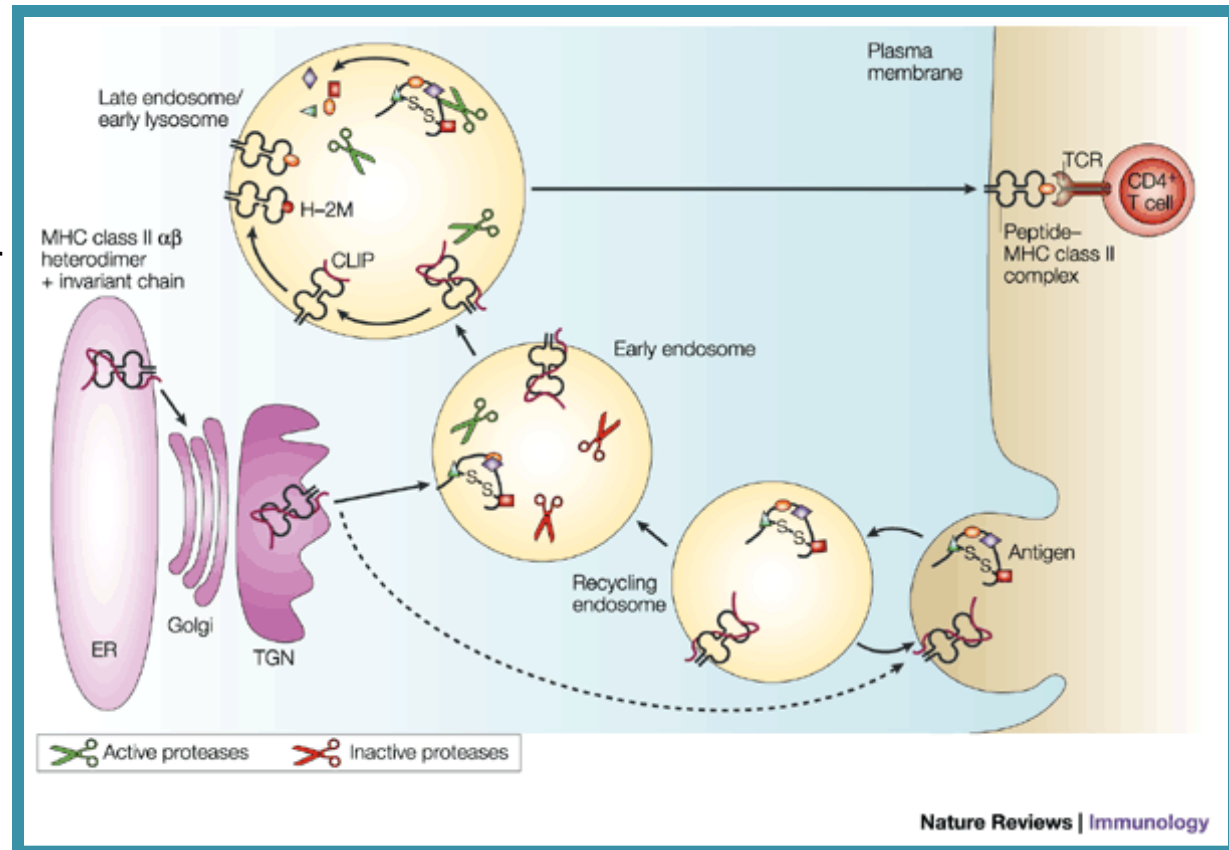
- ✓ Receptores tipo Toll (TLR4 y LPS)
- ✓ Activación y maduración de fagosomas
 - ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
 - ✓ *Legionella pneumophila*
 - ✓ *Toxoplasma gondii*
- ✓ Acidificación activación de hidrolasas y catepsinas
 - ✓ RAB27 reclutamiento de NADPH oxidasa
- ✓ TLR9
 - ✓ Catepsina K
 - ✓ Fosforilación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



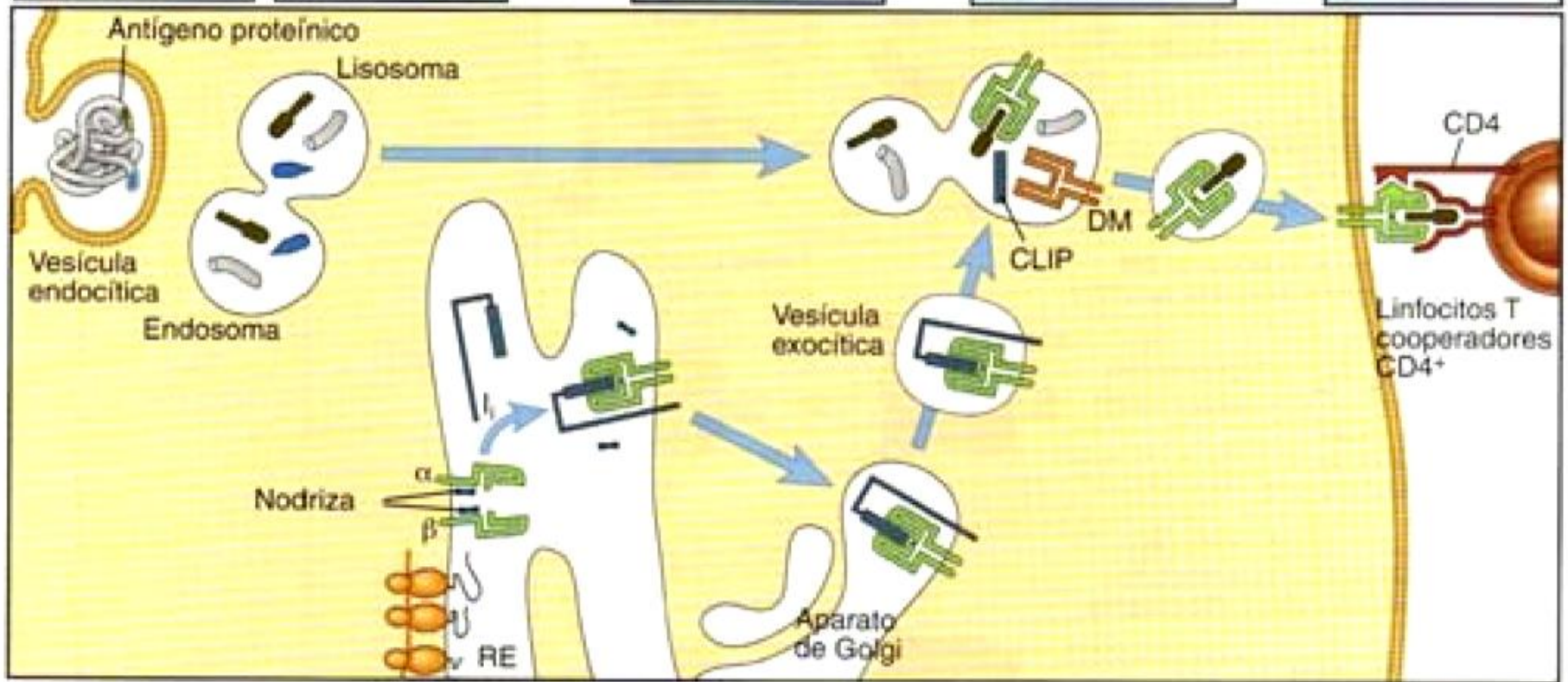
Nature Reviews | Immunology

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

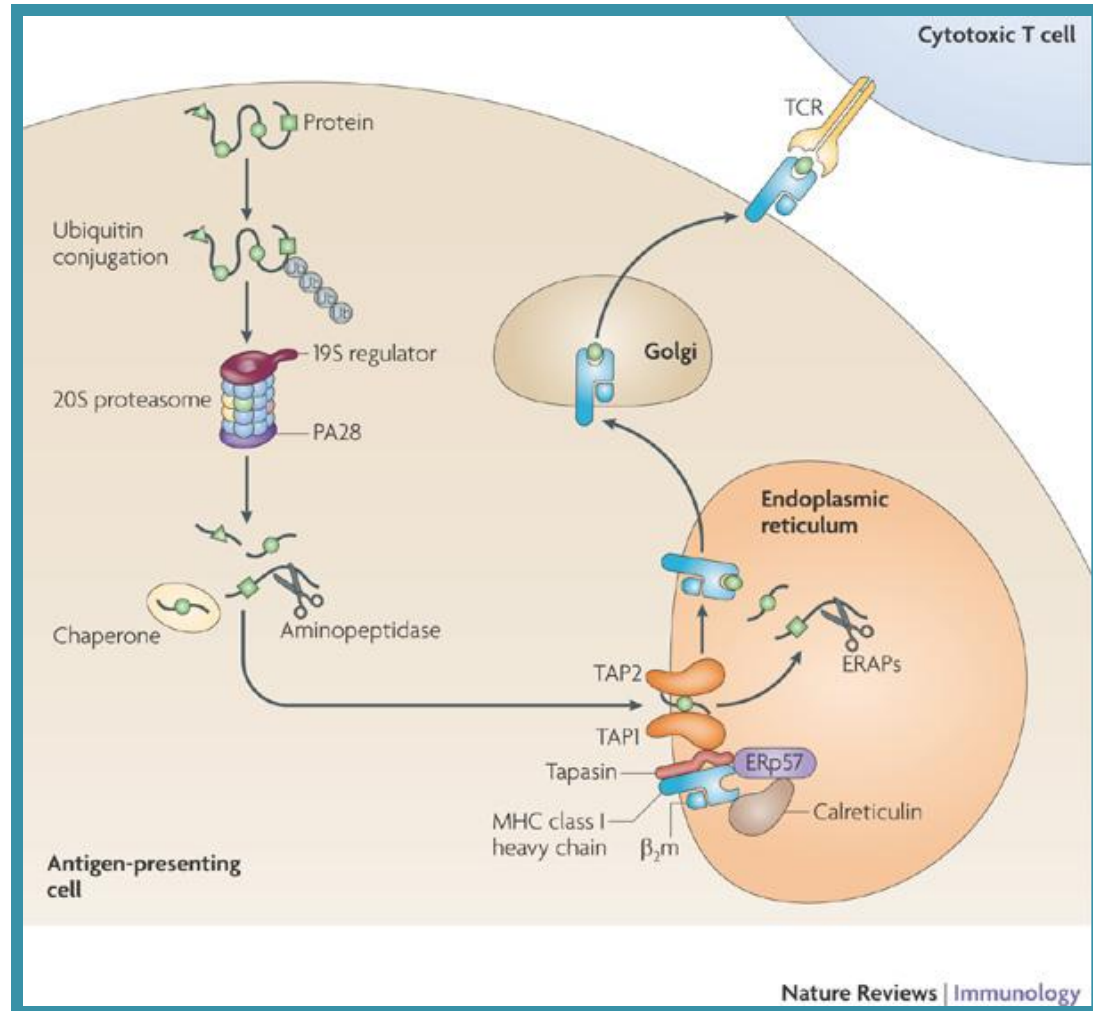


- 1 Captación de proteínas extracelulares en compartimientos vesiculares de las CPA
- 2 Procesamiento de proteínas interiorizadas en vesículas endosómicas/lisosómicas
- 3 Biosíntesis y transporte de las moléculas del CPH de la clase II hacia los endosomas
- 4 Asociación de los péptidos procesados a moléculas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



Procesamiento Y Presentación Asociado Al MHC I

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



Procesamiento Y Presentación Asociado Al MHC I

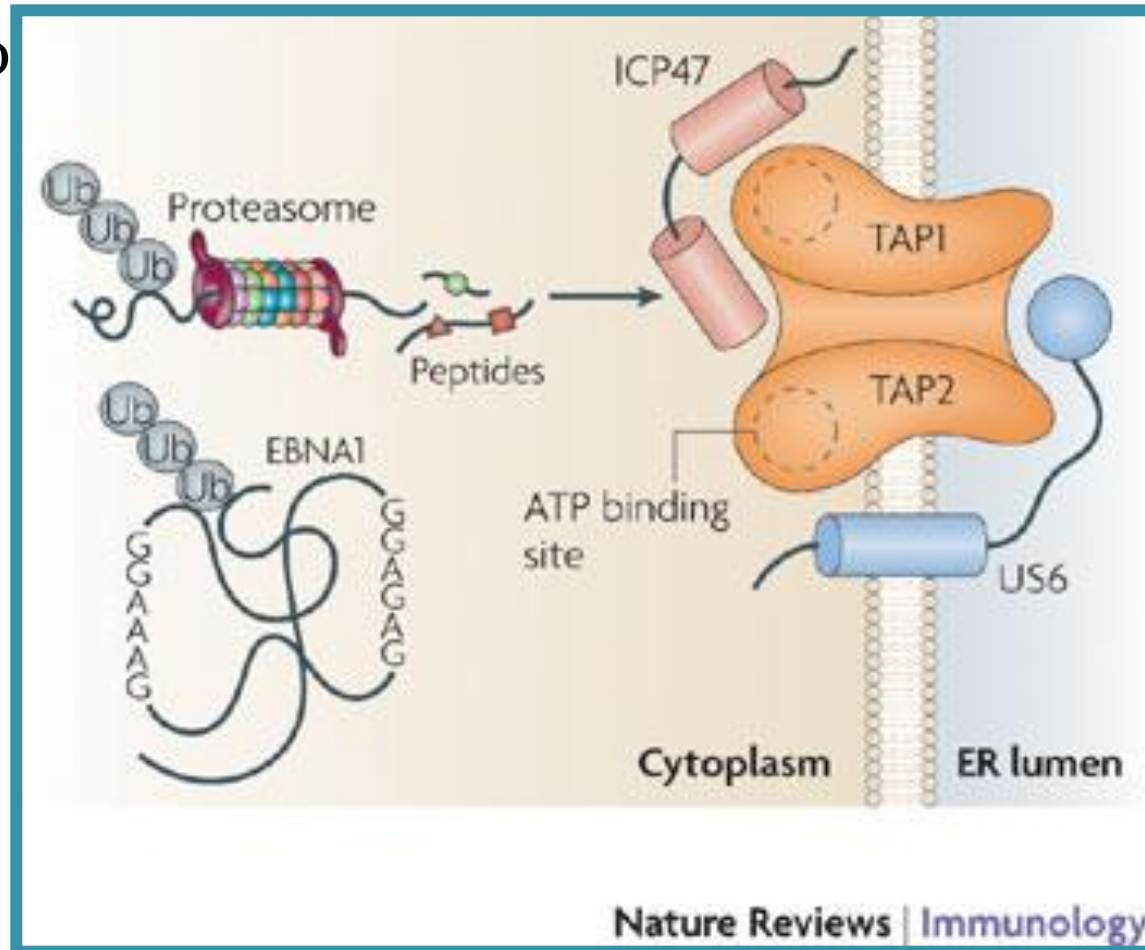
✓ Transportador asociado al procesamiento antigénico (TAP)

✓ TAP1 Y TAP2

✓ Transporte activo dependiente de ATP

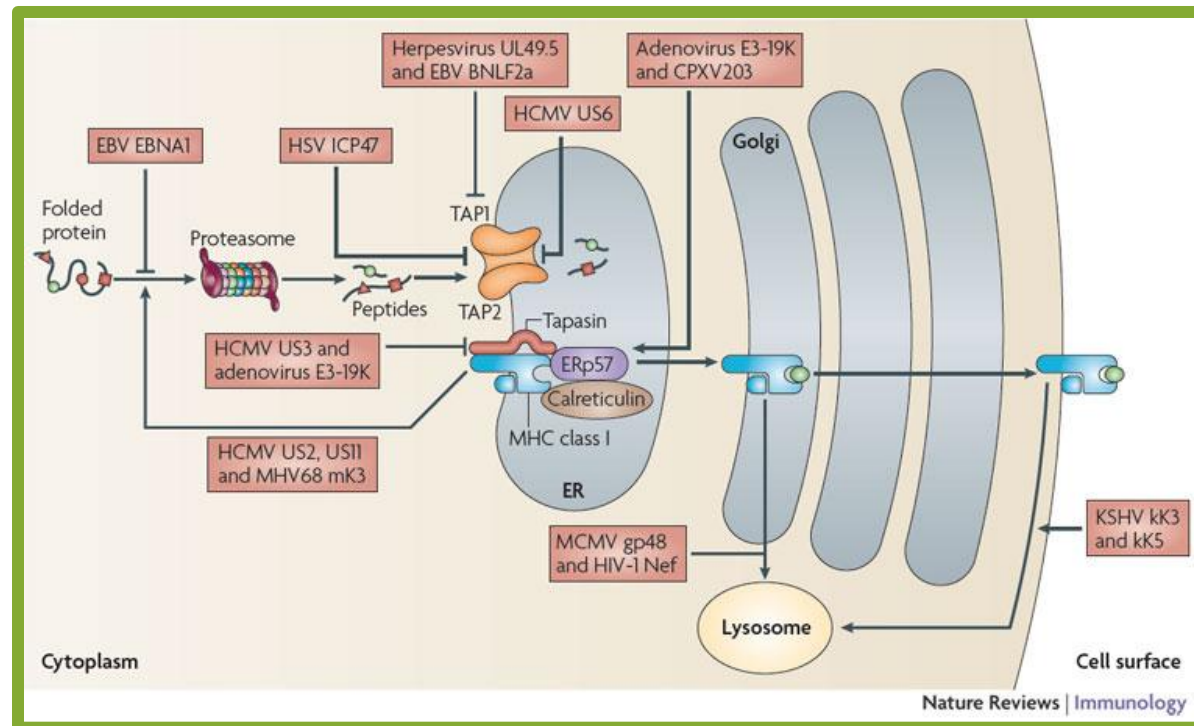
✓ Péptidos 6-30 aa

✓ Extremos carboxílicos básicos o hidrófobos



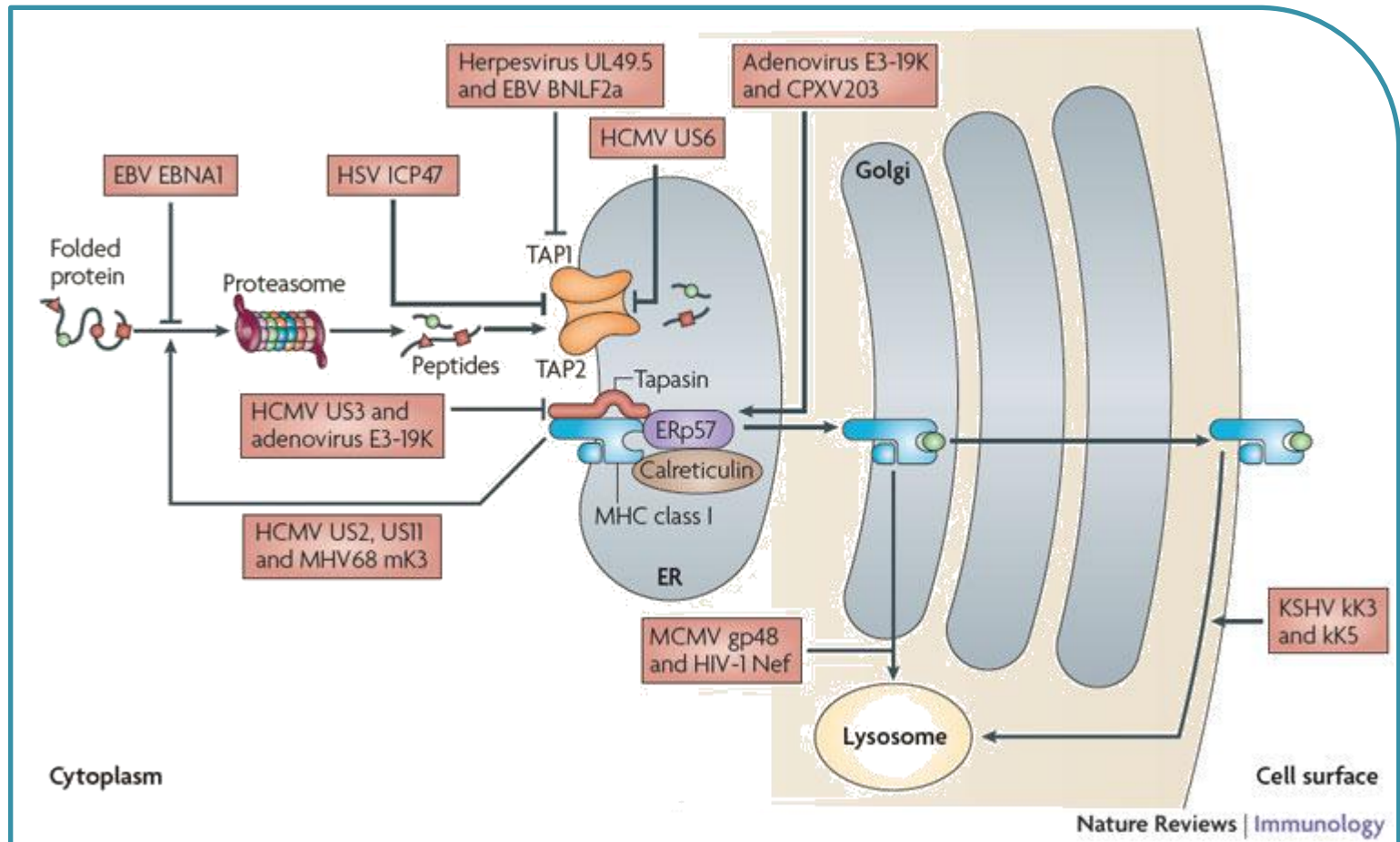
Procesamiento Y Presentación Asociado Al MHC I

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

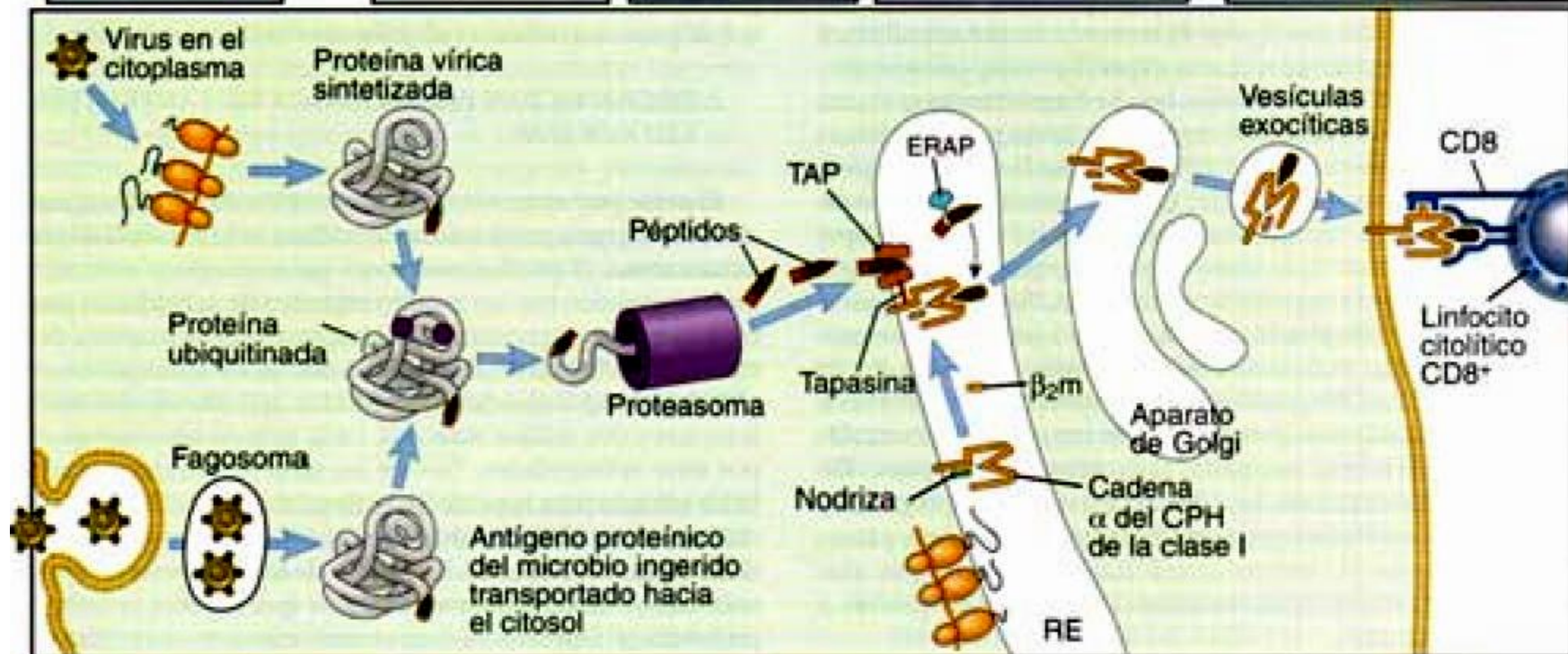


Procesamiento Y Presentación Asociado Al MHC I

✓ Evasión viral

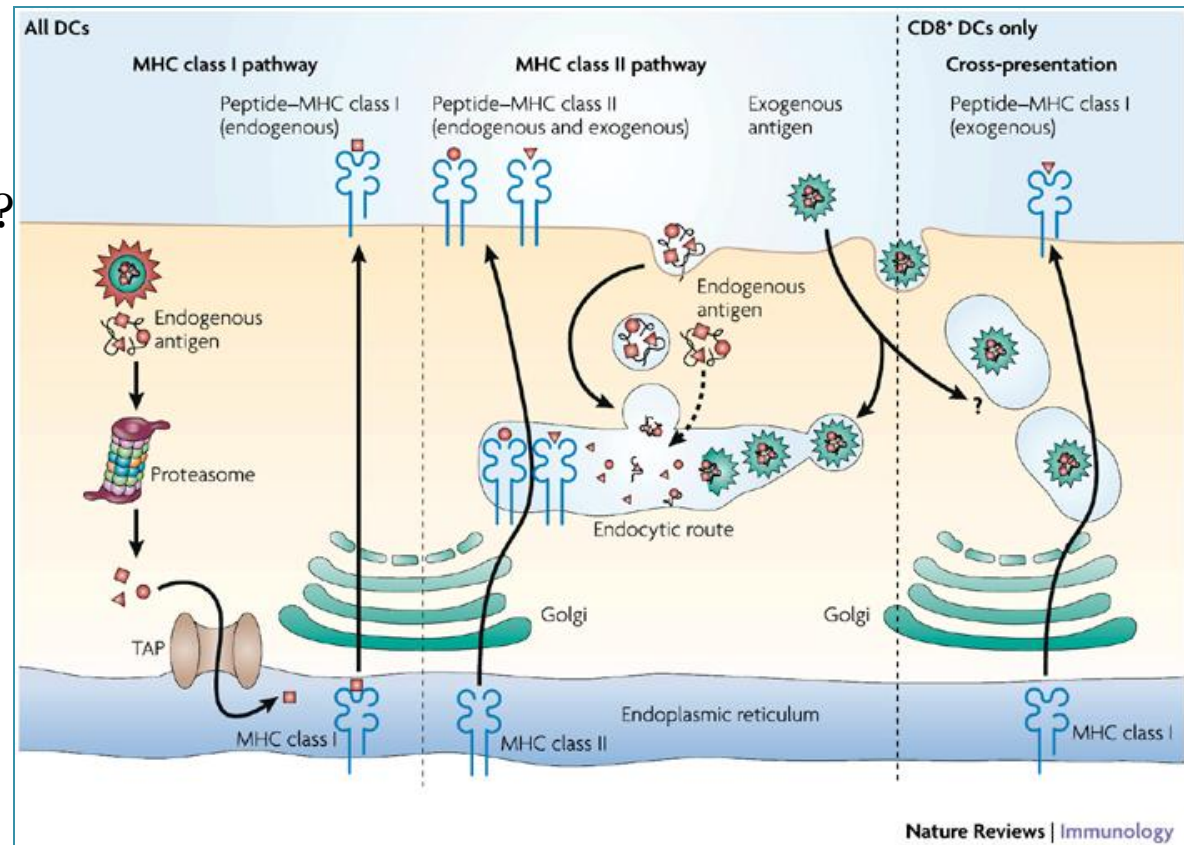


- 1 Producción de proteínas en el citosol
- 2 Degradación proteolítica de las proteínas
- 3 Transporte de péptidos desde el citosol al RE
- 4 Ensamblaje de los complejos péptido-clase I en el RE
- 5 Expresión de superficie de los complejos péptido-clase I

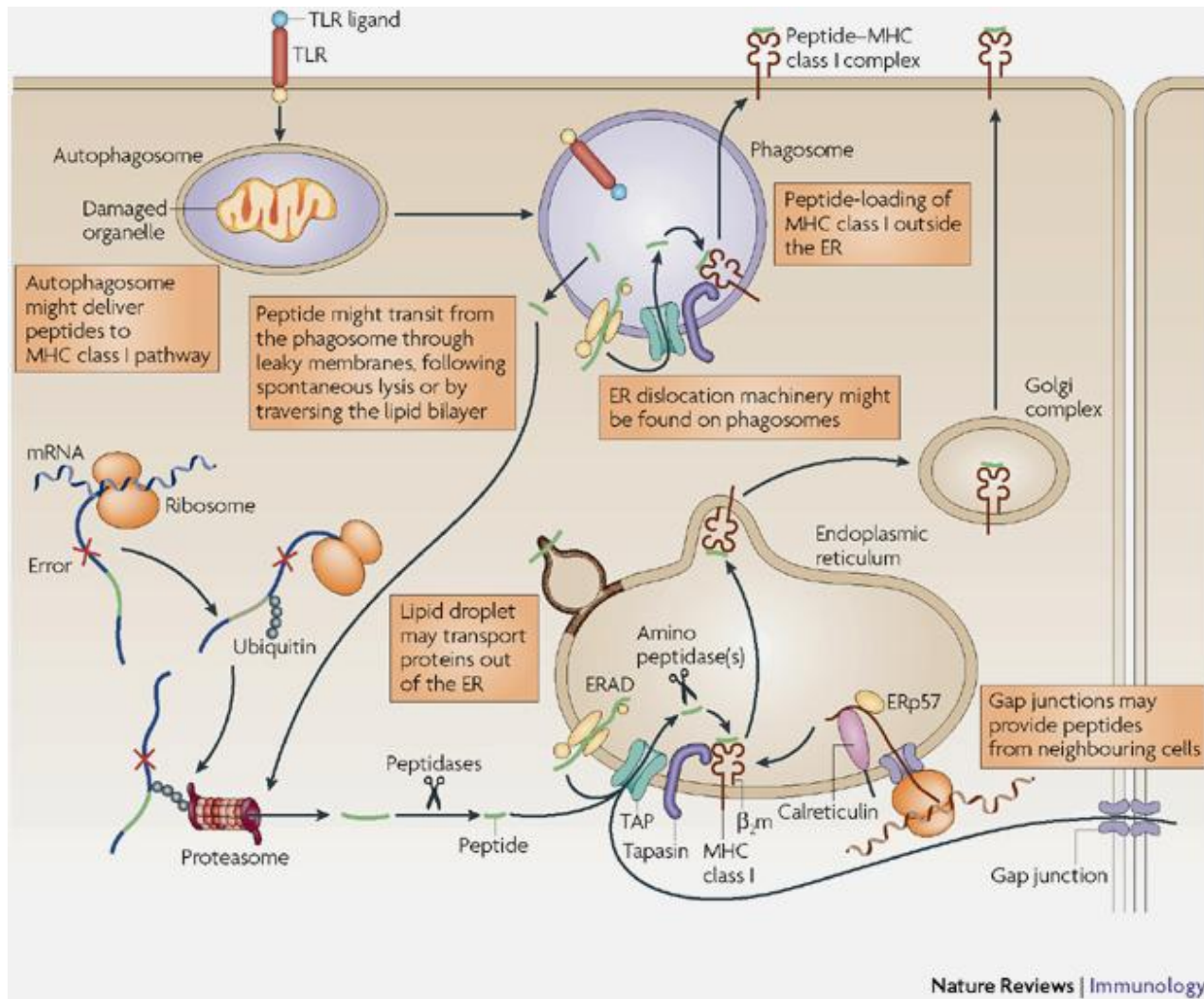


Presentación Cruzada

- ✓ 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



Resumen

