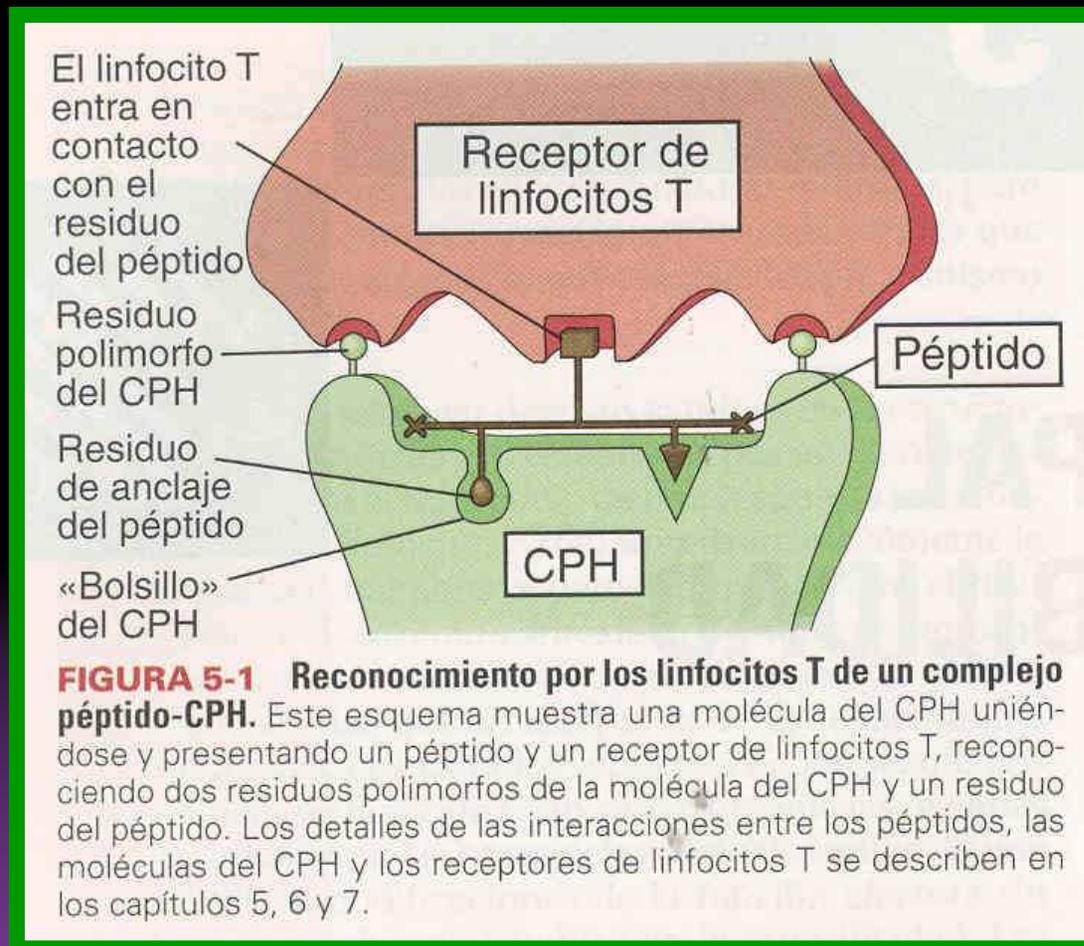


SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

DRA. LUISA BARBOZA



HISTORIA

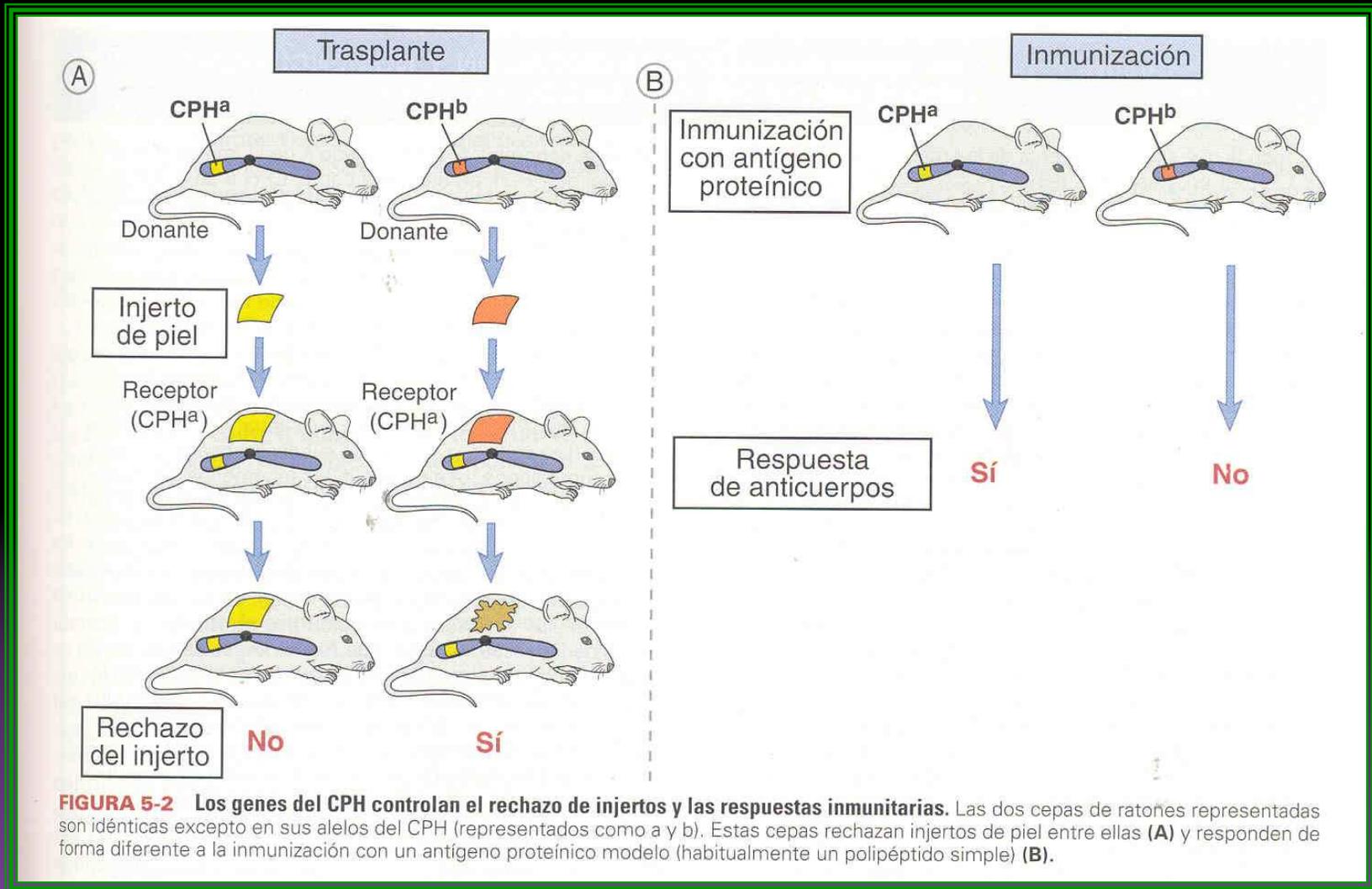


FIGURA 5-2 Los genes del CPH controlan el rechazo de injertos y las respuestas inmunitarias. Las dos cepas de ratones representadas son idénticas excepto en sus alelos del CPH (representados como a y b). Estas cepas rechazan injertos de piel entre ellas (A) y responden de forma diferente a la inmunización con un antígeno proteínico modelo (habitualmente un polipéptido simple) (B).

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Conjunto de proteínas especializadas en la presentación de antígenos codificadas por genes presentes en un locus denominado complejo principal de histocompatibilidad (CPH)

COMPLEJO PRINCIPAL 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

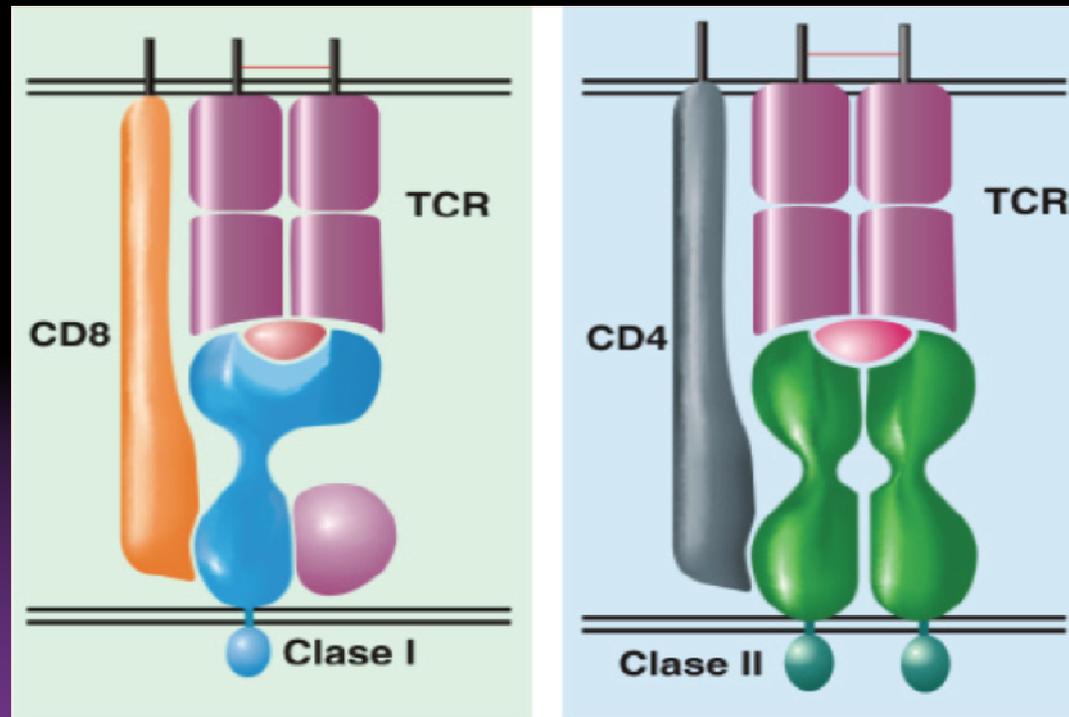
Discriminación de lo propio y no propio

Transplante de tejido entre individuos

Presentación de péptidos a los linfocitos T

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Principales productos génicos:



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

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

ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL MHC

En el humano:

- ✓ Cromosoma 6
- ✓ Complejo HLA

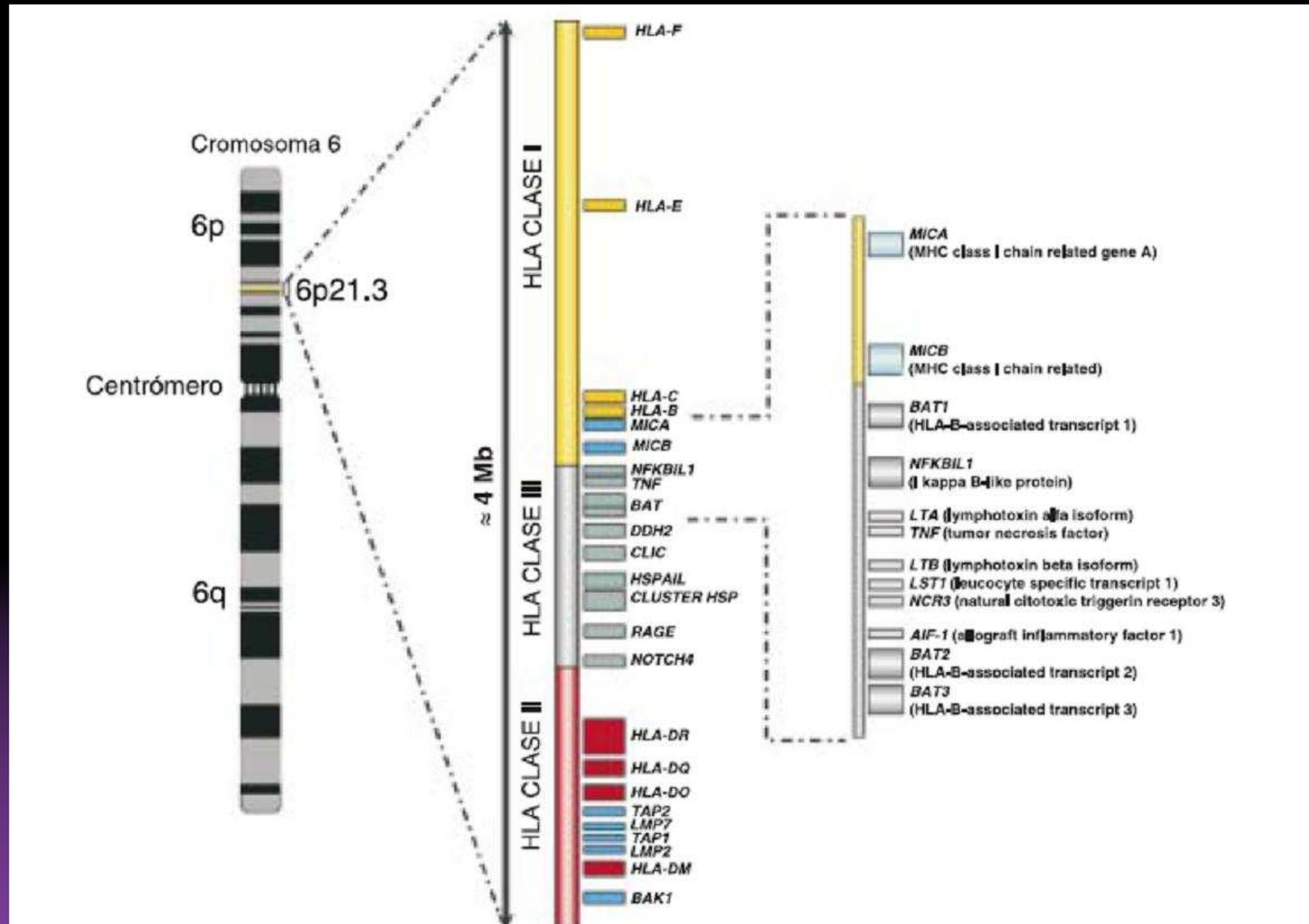
En el ratón:

- ✓ Cromosoma 17
- ✓ Complejo H-2

Organizados en tres regiones:

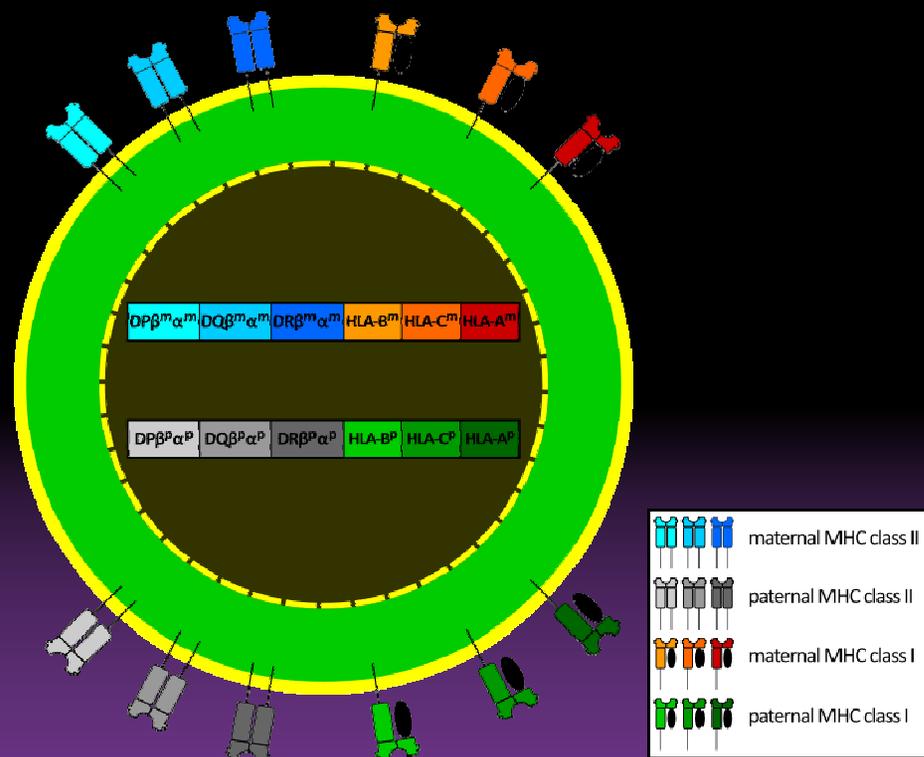
- ✓ MHC clase I
- ✓ MHC clase II
- ✓ MHC clase III

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD



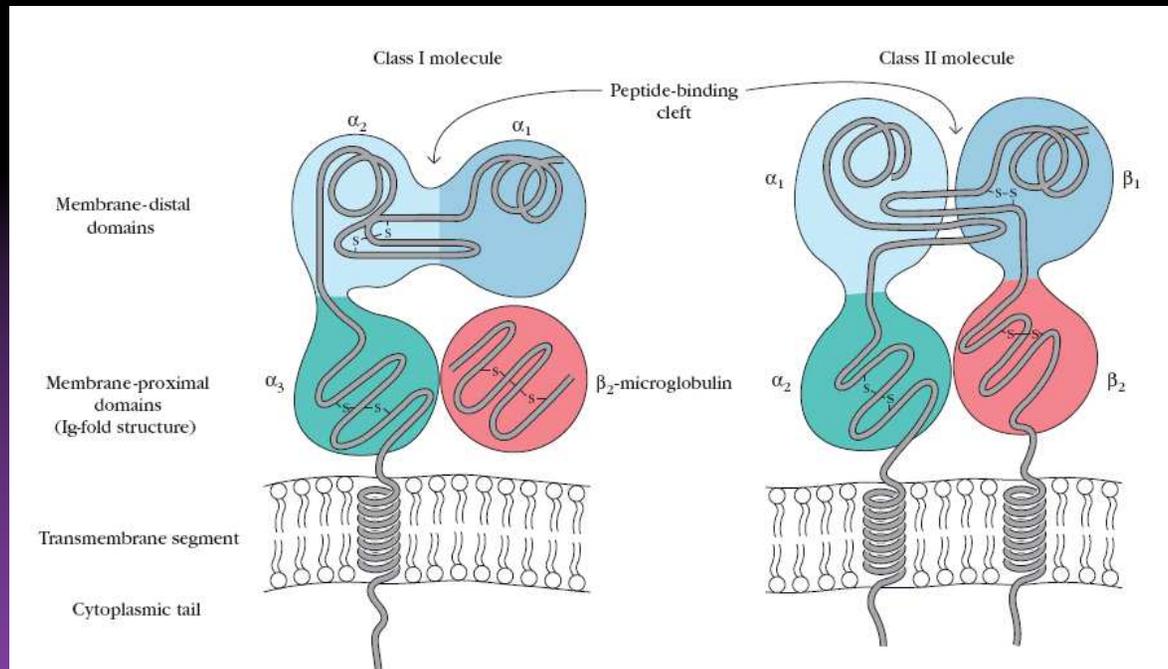
PROPIEDADES DE LOS GENES DEL MHC

- 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



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
 Asociación no covalente

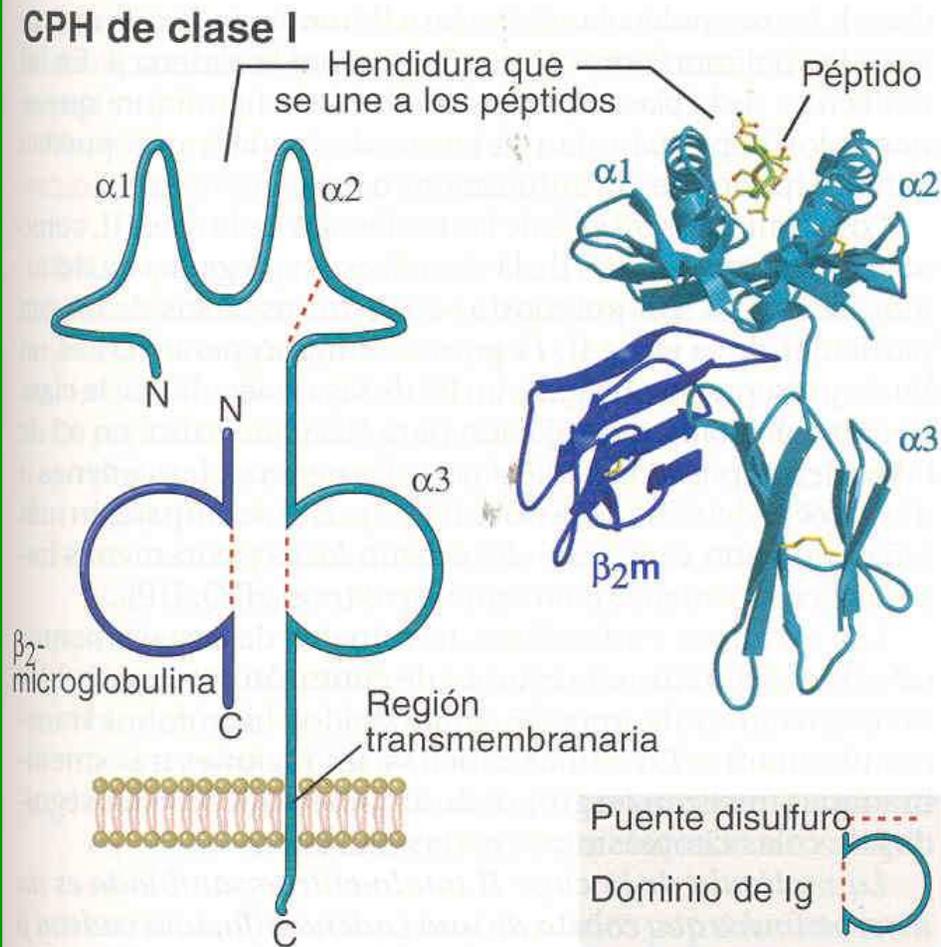
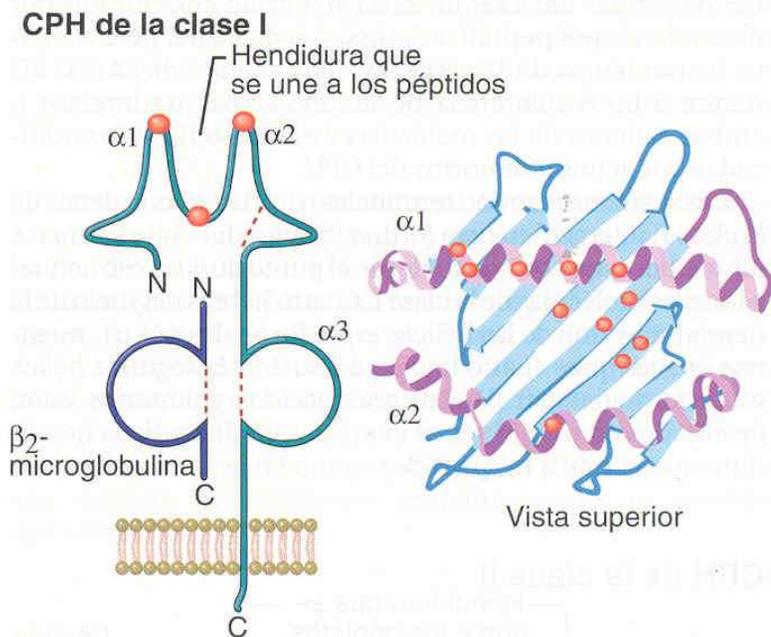


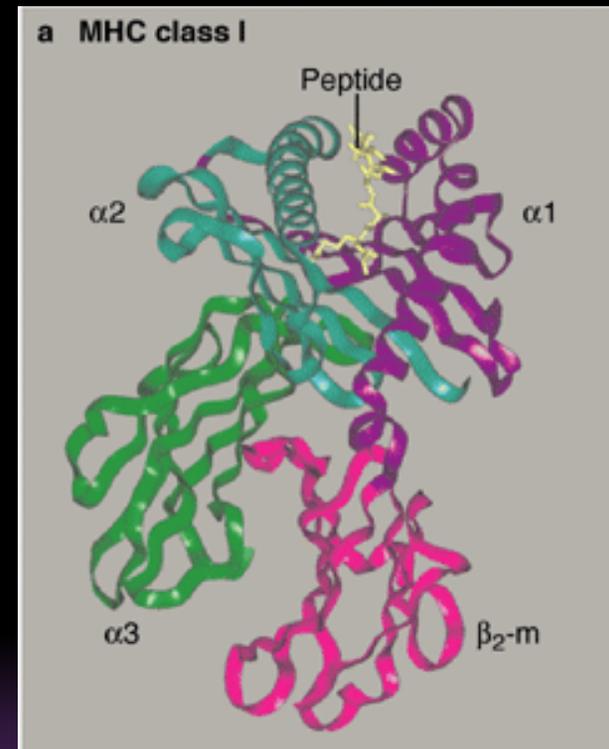
FIGURA 5-4 Estructura de una molécula del CPH de la clase I.



ESTRUCTURA DEL MHC CLASE I

Cadena α (45 kD)

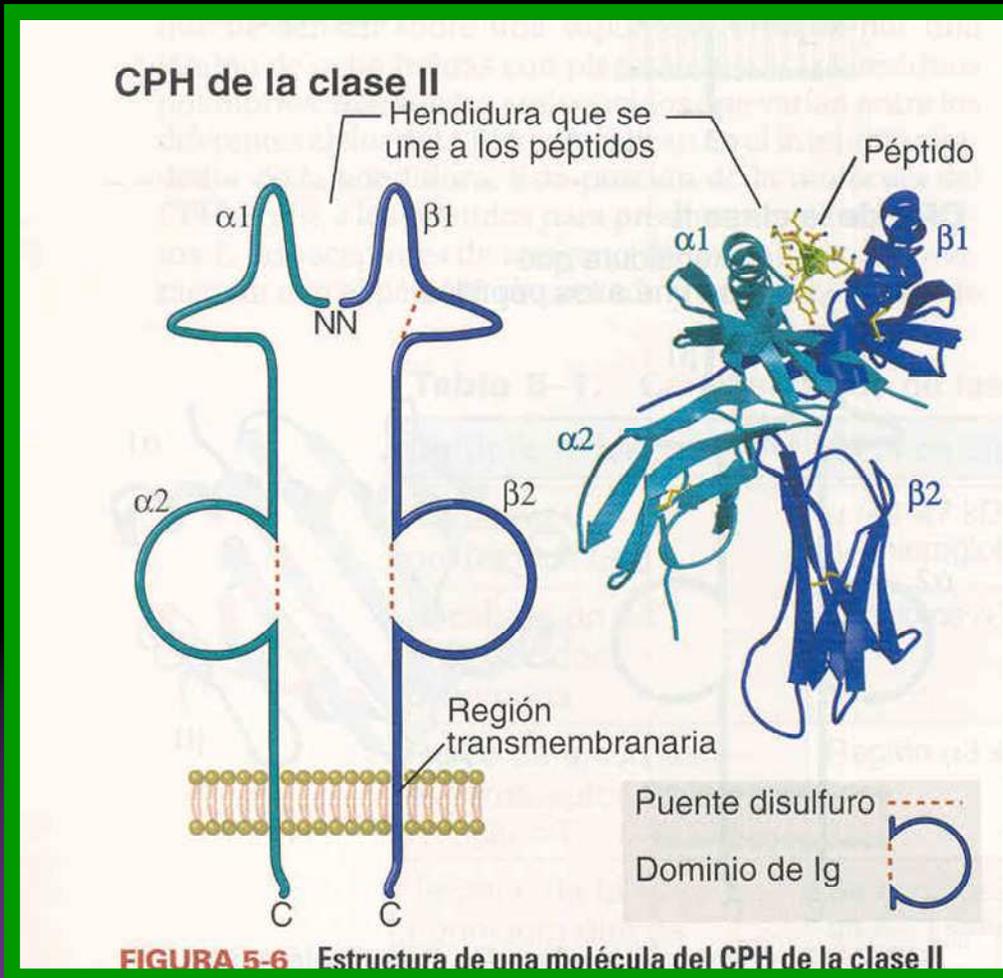
- Codificada por genes A, B y C del complejo HLA en el humano
- En el ratón:
- Dominios: α_1 , α_2 y α_3
- Hendidura de unión al péptido
 - Péptidos de 8-10 aa
- α_3 : Lugar de unión a CD8



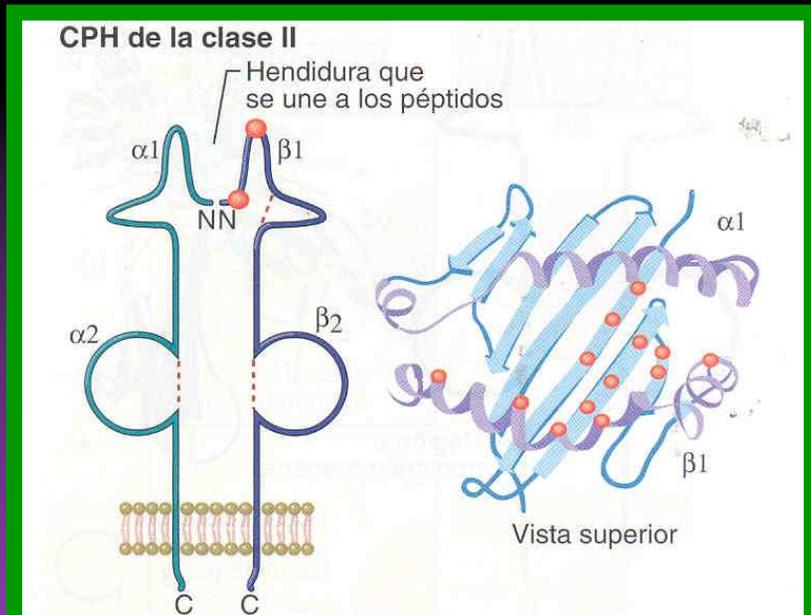
β_2 -microglobulina

Necesaria para la expresión proteica

ESTRUCTURA DEL MHC CLASE II

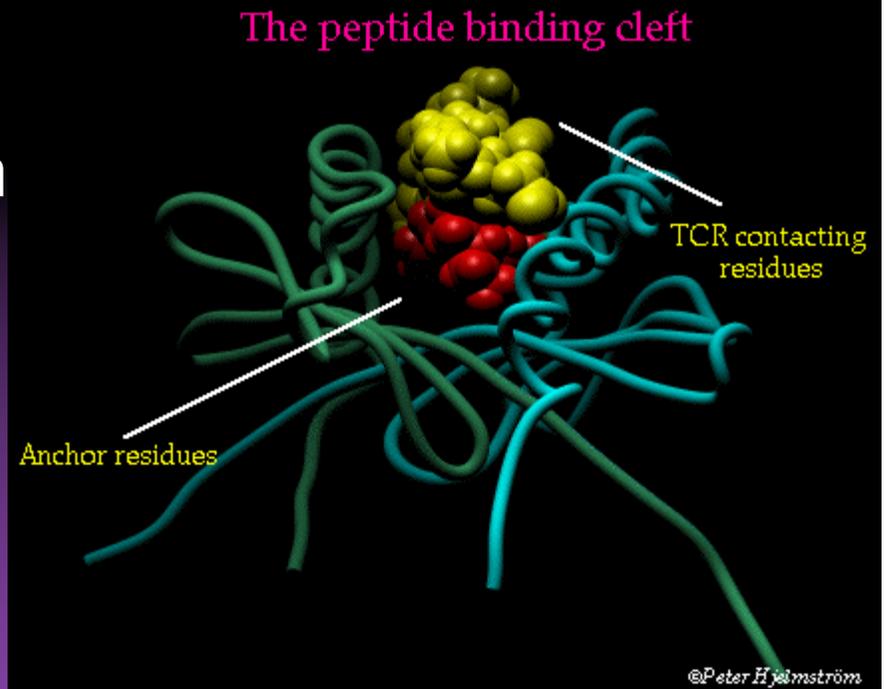


Cadena α (32-34 kD)
Cadena β (29-32 kD)
Codificadas por el MHC



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
 - ✓ 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

Proteínas secretadas que participan en la respuesta inmune:

Componentes del sistema de complemento

Moléculas implicadas en la inflamación

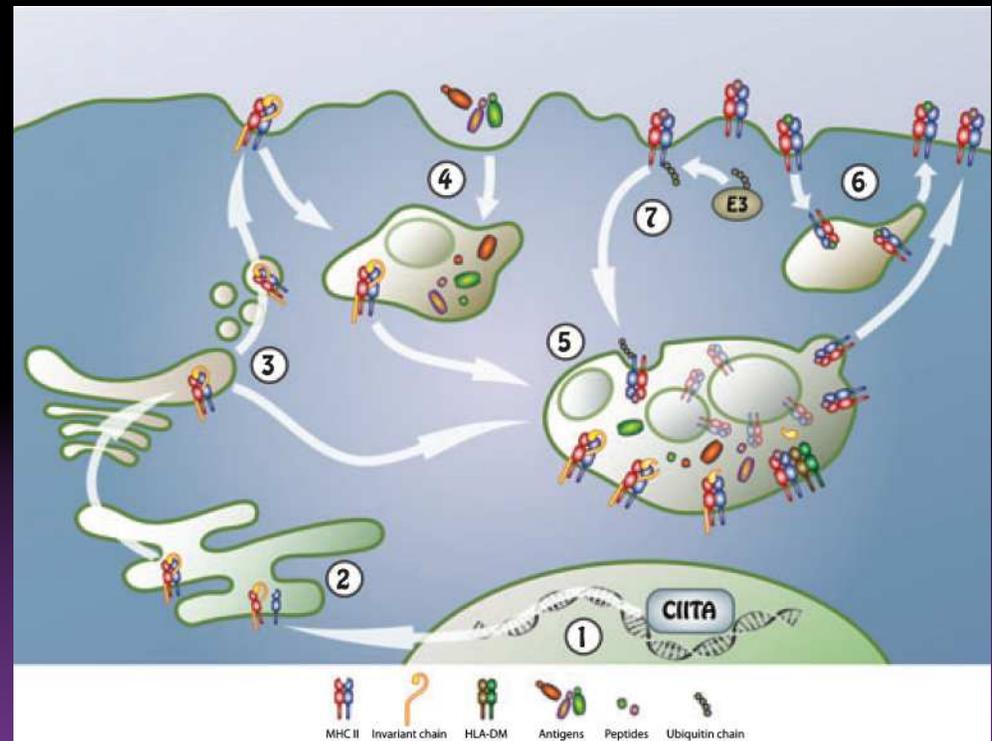
Sung Yoon Choo

Yonsei Medical Journal

Vol. 48, No. 1, pp. 11-23, 2007

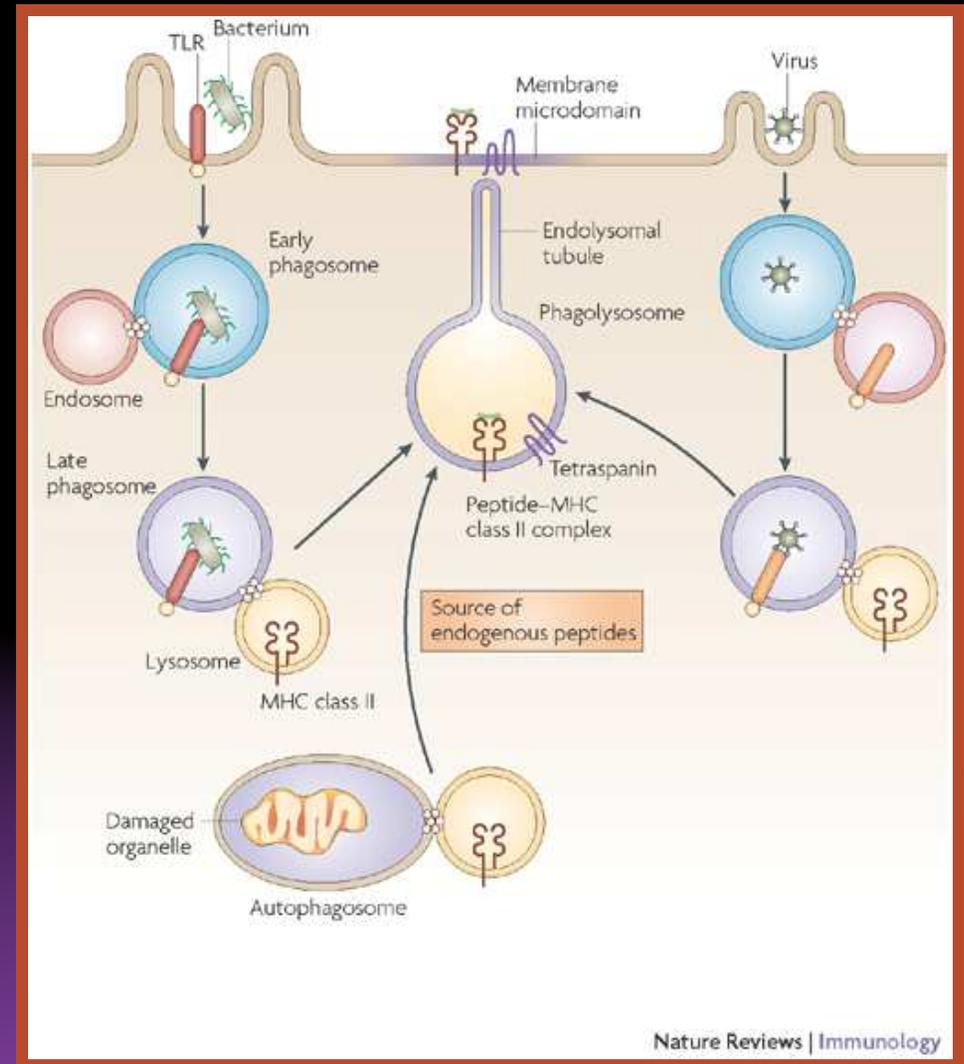
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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+



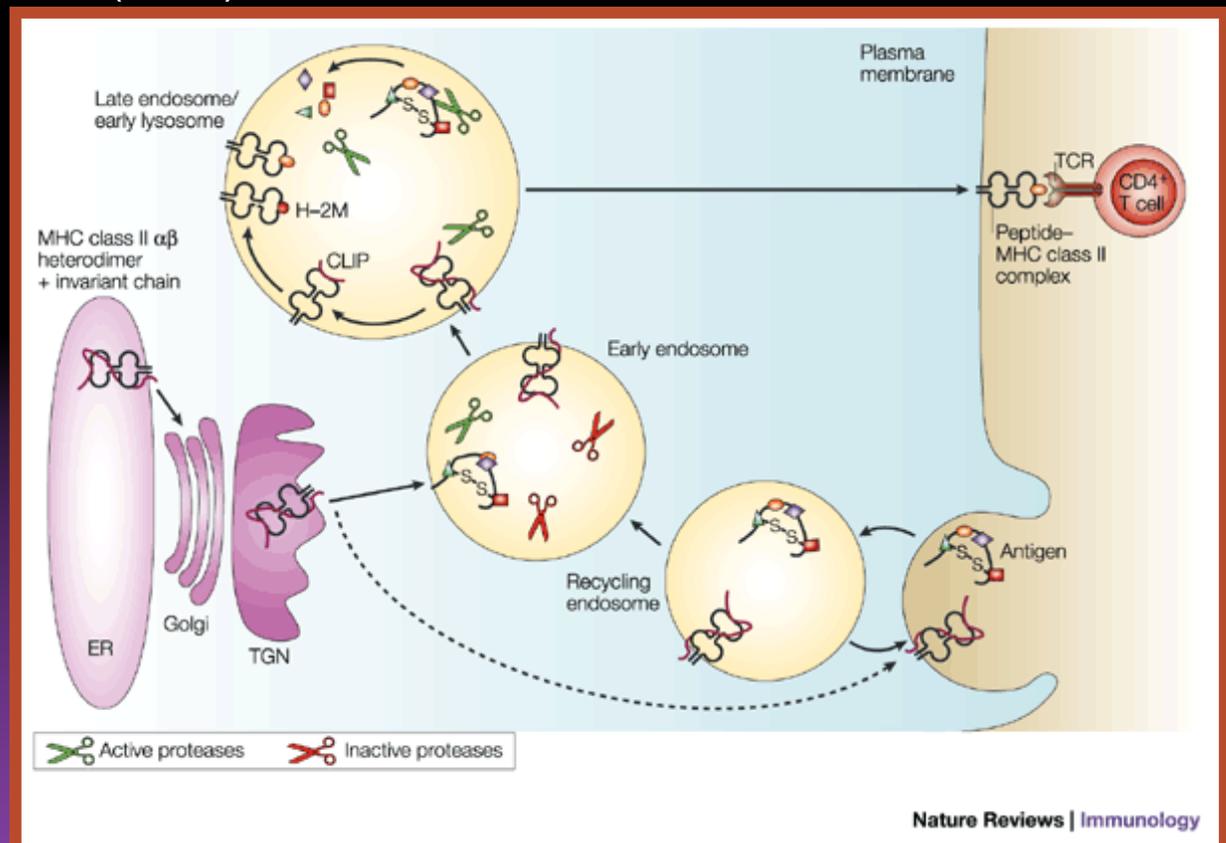
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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



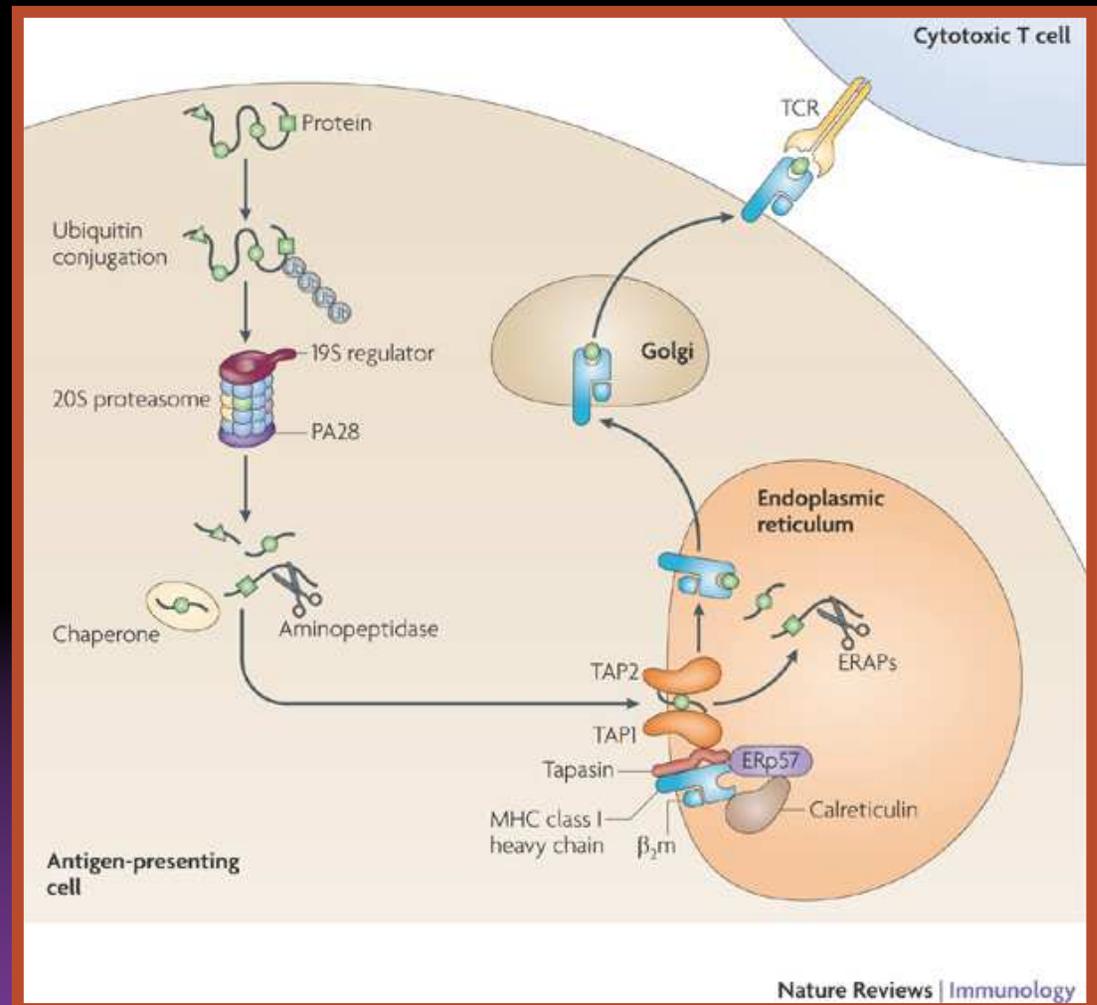
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ASOCIADO AL MHC II

- ✓ 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



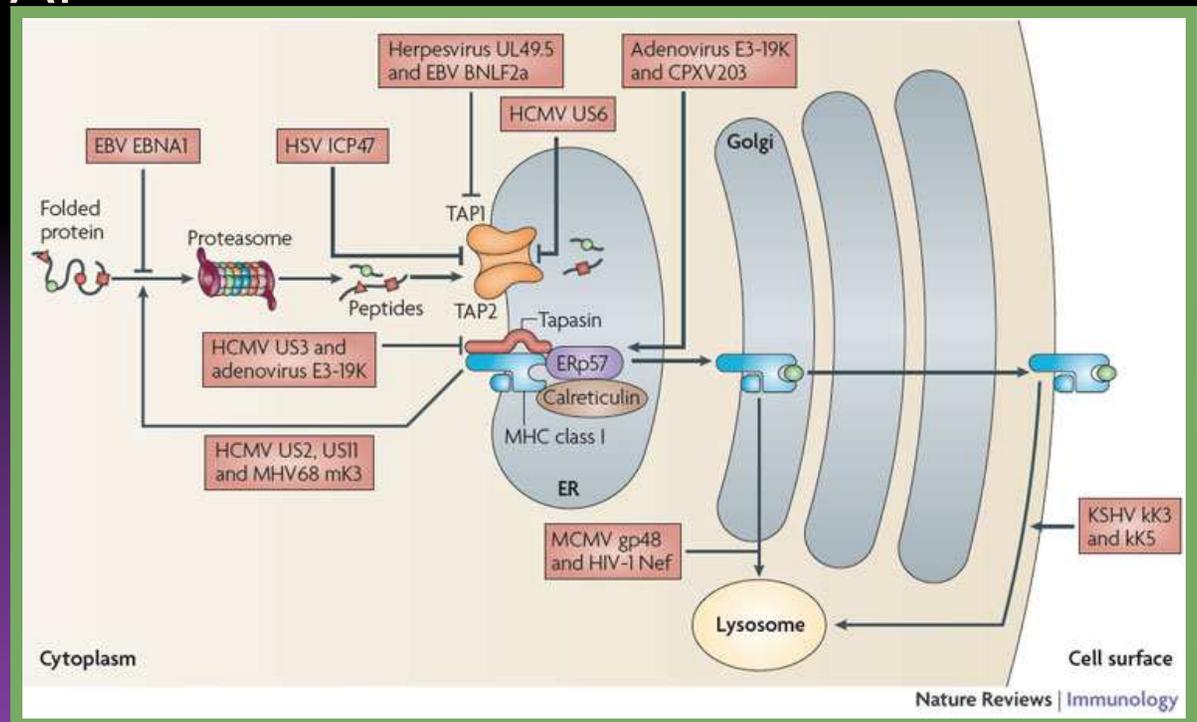
PRESENTACIÓN ASOCIADA AL MHC I

- ✓ 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

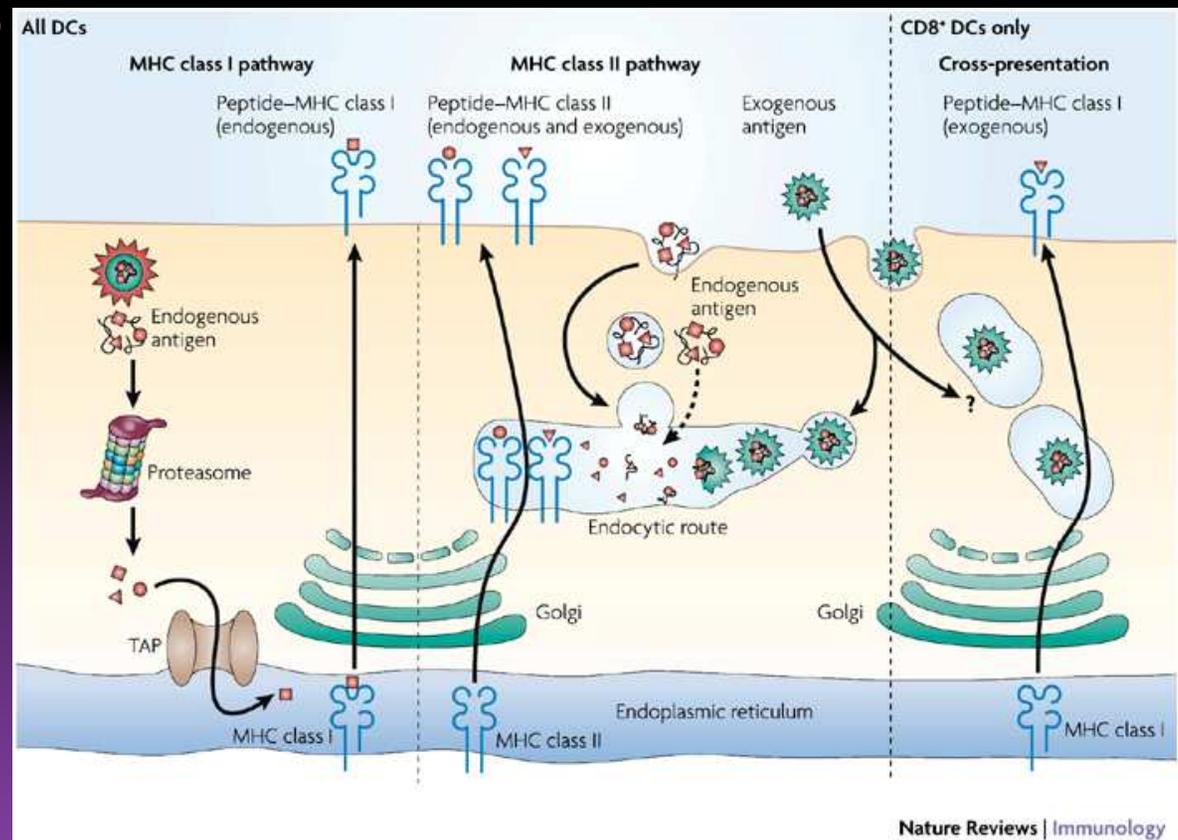
- ✓ Síntesis de cadena α y β_2 ocurre en RE
- ✓ Plegamiento
 - ✓ Calnexina y calreticulina
- ✓ Asociación MHC I/ péptido favorecida por TAP
 - ✓ Liberación de TAP



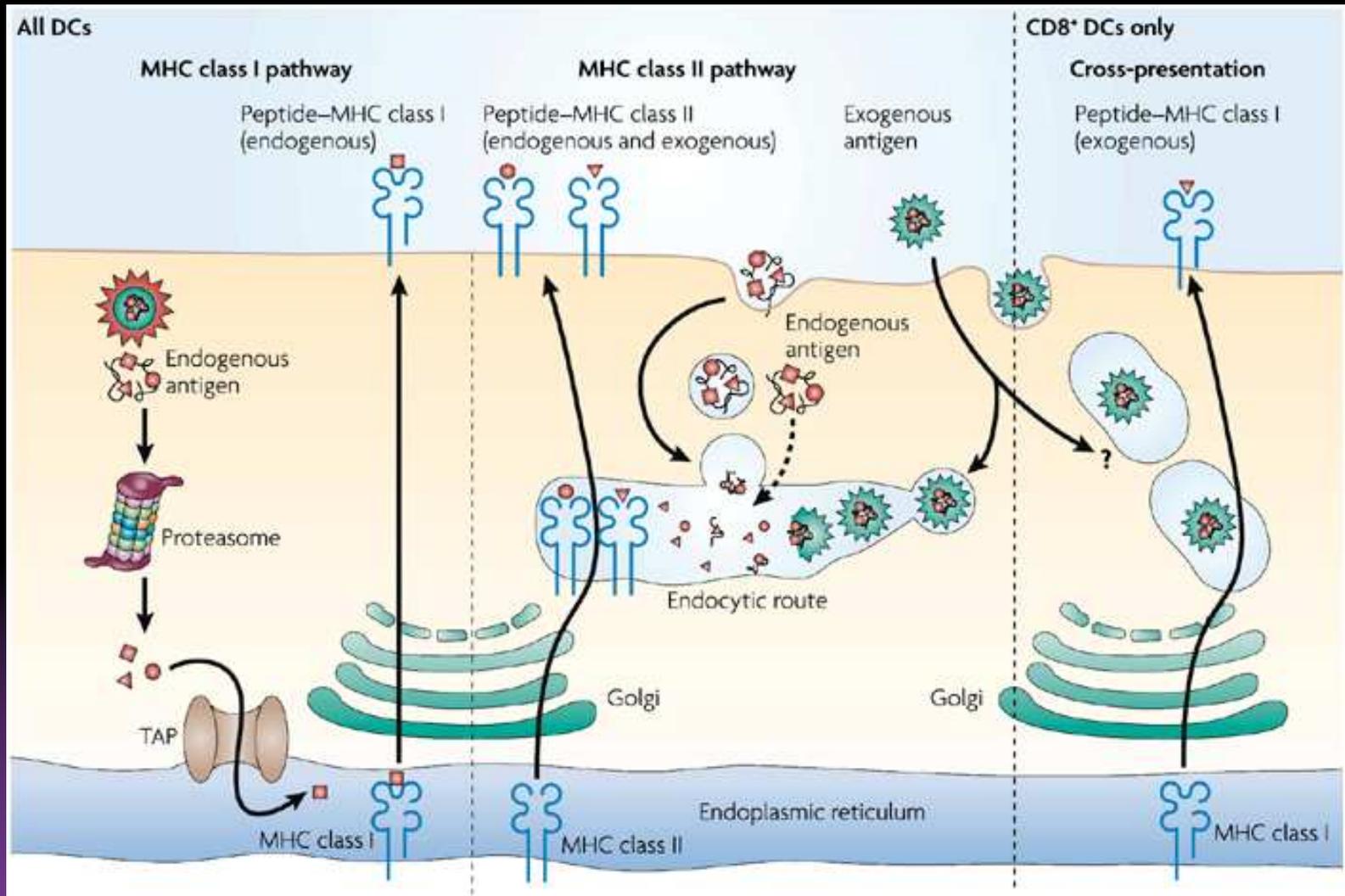
PRESENTACIÓN CRUZADA

- ✓ Exclusivo de 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?



RESUMEN



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
- ▣ Familia MIC (MICA, MICE)
- ▣ CD₁

MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS

MHC CLASE II NO CLÁSICAS

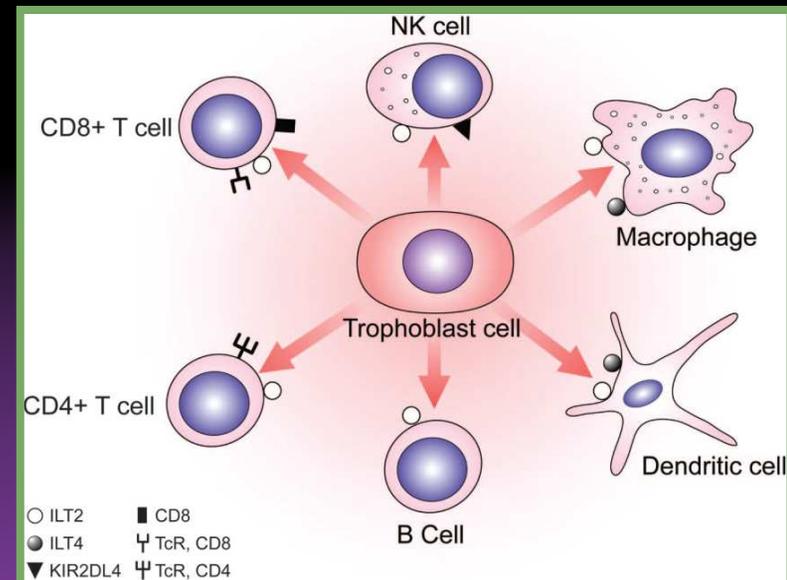
- Limitado polimorfismo
- Unión del péptido a moléculas clase II
- Regulación de la presentación de antígenos mediada por el MHC II
- HLA-DM
- HLA-DO

MHC NO CLÁSICAS: HLA-E

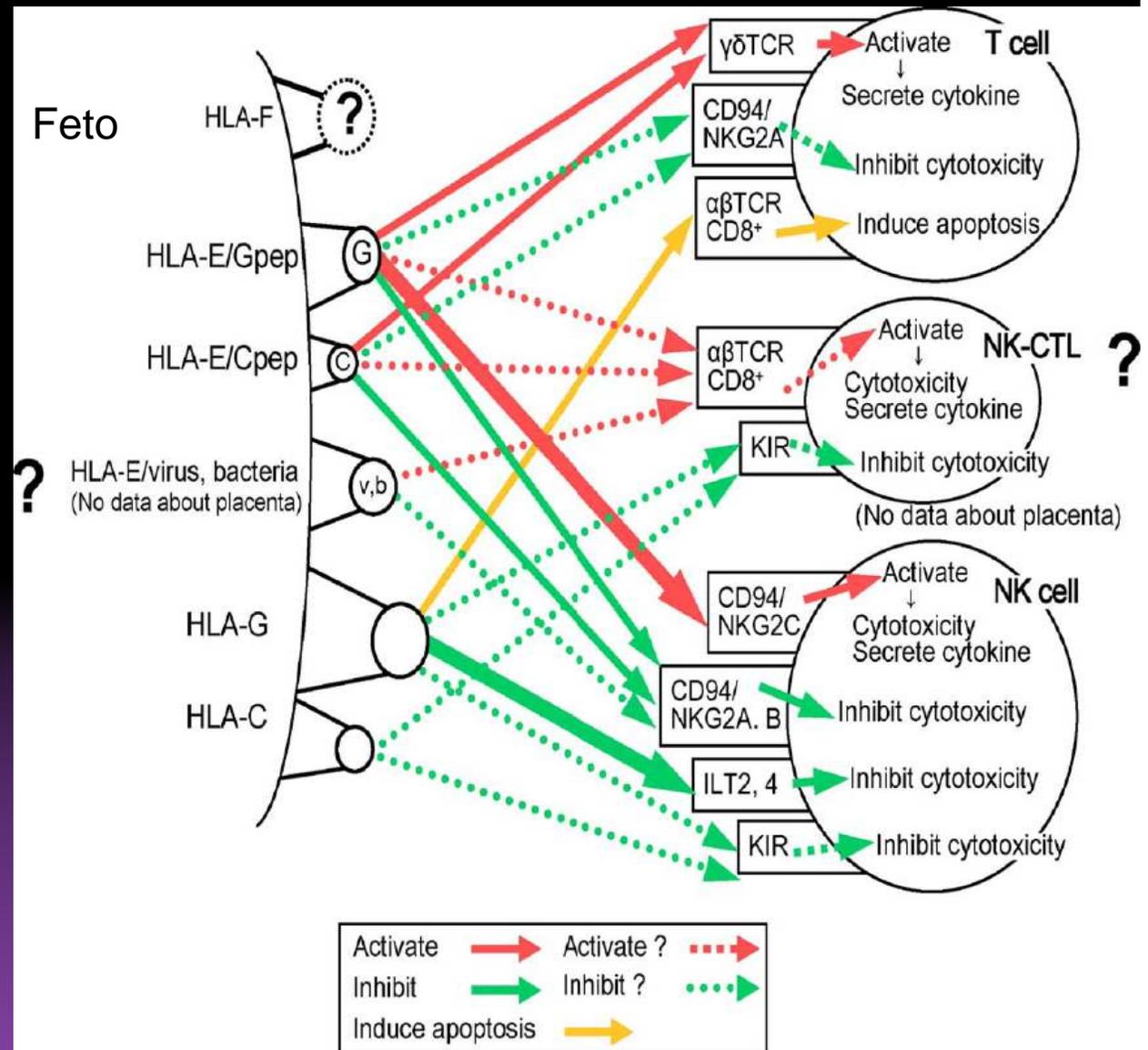
- ▣ Trofoblasto extravelloso
- ▣ Tolerancia materno-fetal
- ▣ Inhibición de citotoxicidad de NK
 - CD94/NKG2A
- ▣ Infección con HCV, HIV, CMV

MHC NO CLÁSICAS:HLA-G

- ▣ Trofoblasto, timo, cornea, páncreas...
 - 7 Isoformas (4 de membrana, 3 solubles)
- ▣ Tolerancia materno-fetal
- ▣ Escape de tumores
- ▣ Pacientes con HIV
- ▣ Inhibición de proliferación de cel T , NK y CTL



MHC NO CLÁSICAS: tolerancia materno-fetal



MOLÉCULAS MHC NO CLÁSICAS: CD1

- Familia CD1: a,b,c y d
- Presente en compartimientos endosomales
- Especializada en la presentación de antígenos lipídicos
- Glicolípidos microbiales
 - NKT: TCR α V α 14J α 18 (ratón) V α 24J α 18 (humano)

MHC-SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES

TABLE 7-4 Some significant associations of HLA alleles with increased risk for various diseases

Disease	Associated HLA allele	Relative risk*
Ankylosing spondylitis	B27	90
Goodpasture's syndrome	DR2	16
Gluten-sensitive enteropathy	DR3	12
Hereditary hemochromatosis	A3	9.3
	B14	2.3
	A3/B14	90
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR4/DR3	20
Multiple sclerosis	DR2	5
Myasthenia gravis	DR3	10
Narcolepsy	DR2	130
Reactive arthritis (<i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Gonococcus</i>)	B27	18
Reiter's syndrome	B27	37
Rheumatoid arthritis	DR4	10
Sjogren's syndrome	Dw3	6
Systemic lupus erythematosus	DR3	5

*Relative risk is calculated by dividing the frequency of the HLA allele in the patient population by the frequency in the general population:

$$RR = \frac{(Ag^+ / Ag^-) \text{ disease}}{(Ag^+ / Ag^-) \text{ control}}$$

SOURCE: Data from SAM CD: A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine, D. C. Dale and D. D. Federman, eds., 1997, Scientific American, New York.

MHC FUNCIONES

