

MOLECULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Dr. José Angel Cova
IDIC-ULA

e-mail: jacova@ula.ve

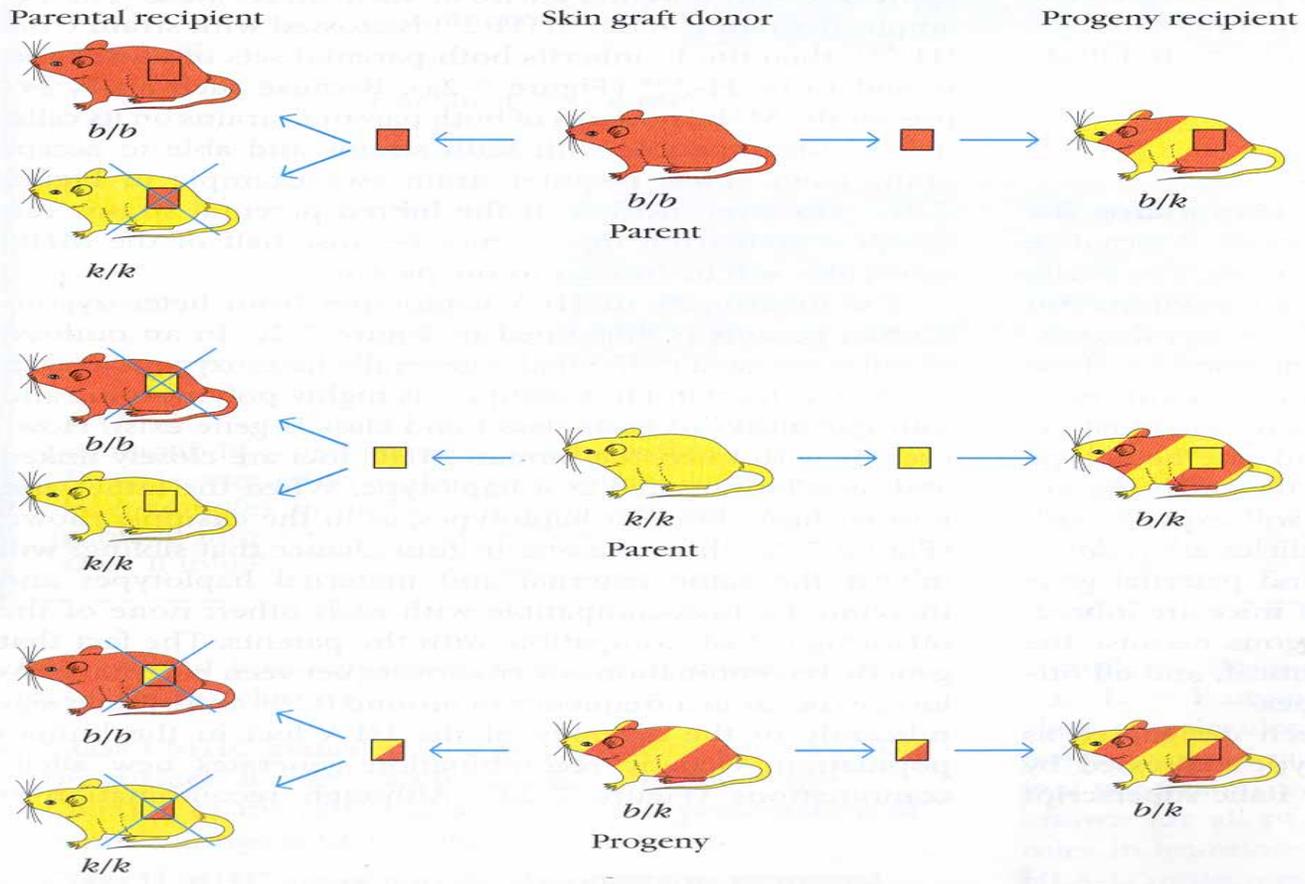
Roitt. Inmunología Fundamentos.

Regueiro González. Inmunología.

Rabinovich. Inmunopatología molecular

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes



COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- El MHC es codificado por un grupo de genes cuyos productos participan activamente en los fenómenos de reconocimiento celular, diferencias entre lo propio y no propio e histocompatibilidad de transplantes.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Región de múltiples loci ubicados en el cromosoma 6 en el humano.
- Organizados en tres regiones en el cromosoma respectivo para codificar:
 - MHC clase I.
 - MHC clase II.
 - MHC clase III.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

MHC-I :

I a: HLA-A, HLA-B, HLA-C

Clásicas

I b: HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H

I c: MICA, MICB, MIC C a MICG

I d: CD1 (a, b, c, d, e)

No
Clásicas

MHC-II :

HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

Clásicas

I b: HLA-DM, HLA-DO

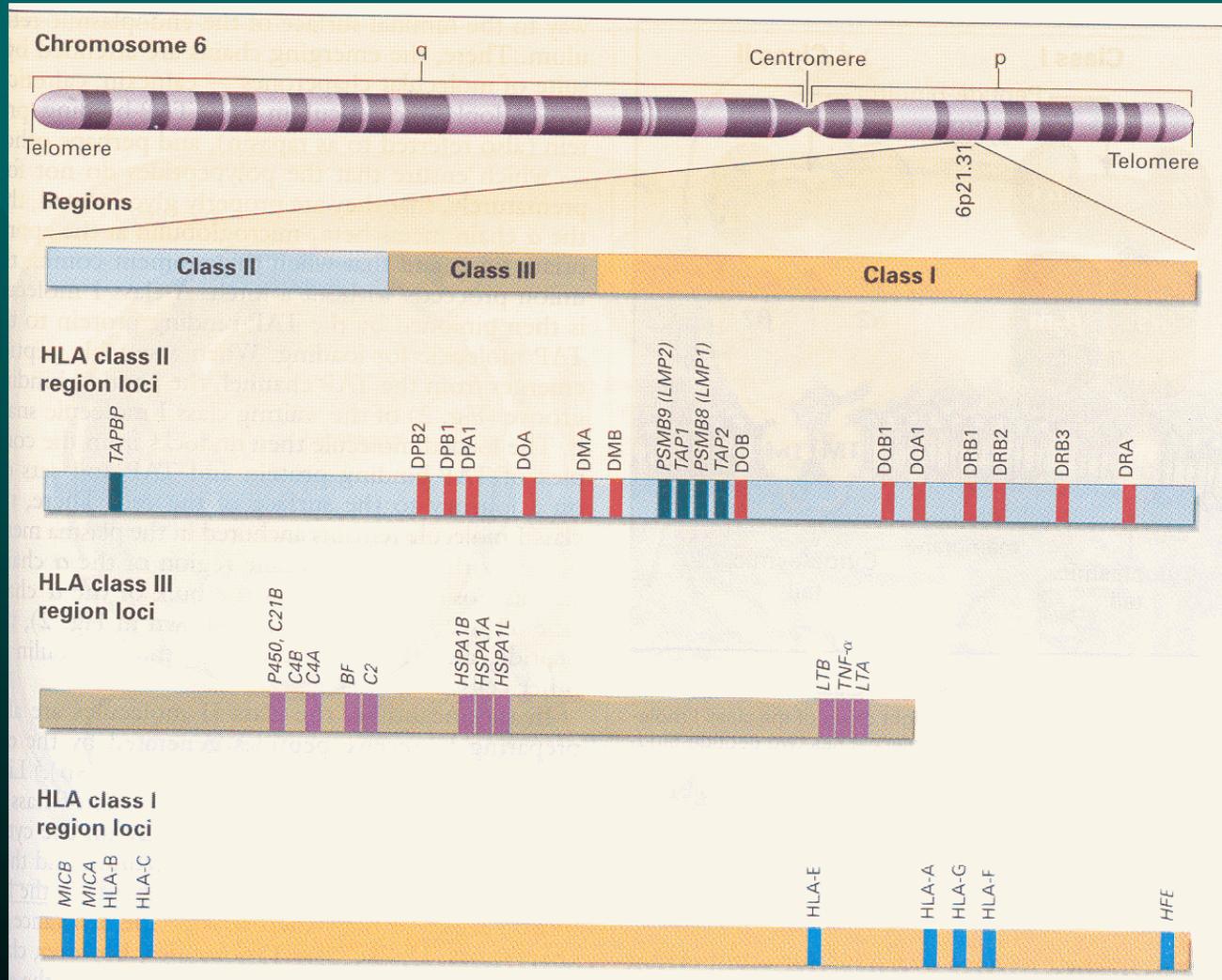
No
Clásicas

Mora S., Corado JA. Inmunología Actual. Primera Edición. 2003. pp 87.

Kumánovics A et al. Annu Rev Immunol. 2003;21:629-657.

Hughes AL et al. Immunol Today. 1999;20:22-26.

MHC-clásicas: Genes



Klein J et al. The HLA system (first of two parts). NEJM. 2.000; 343:702-709.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD: Genes

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

Cromosoma 6 (4000 Kb)

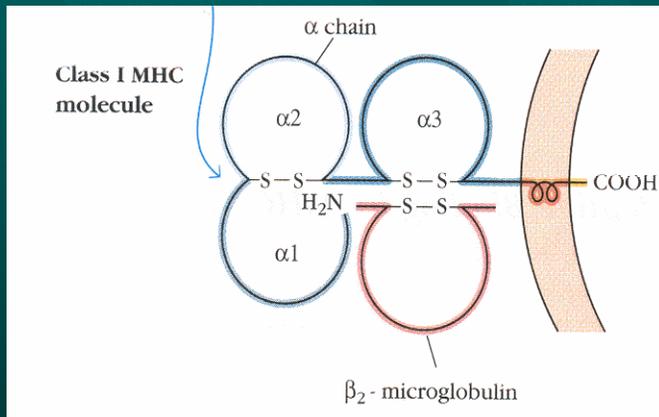
No incluye MHC no clasicas: HLA-E, F, G, H, **DM, DO**

MHC-clásicas: Estructura

MHC-clásicas : Estructura

MW
46 K

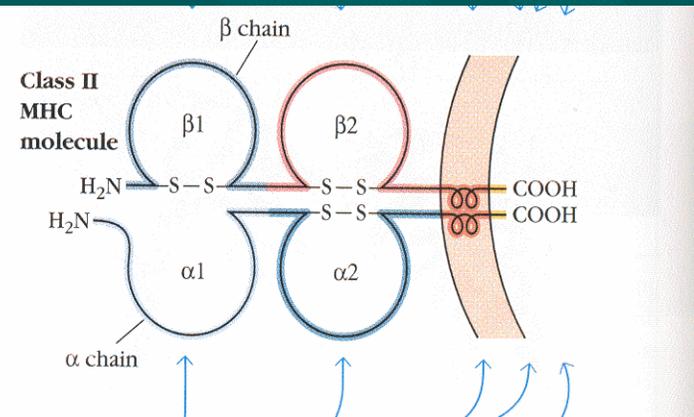
12 K



2 subunidades (α - β_2m)
Cadena α con 3 unidades
($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$)

MW
28 K

33 K



2 monomeros (α - β)
Dominios $\alpha 1$ - $\beta 1$ distal
Dominios $\alpha 2$ - $\beta 2$ proximal

MHC-clásicas: Estructura

MHC-I :

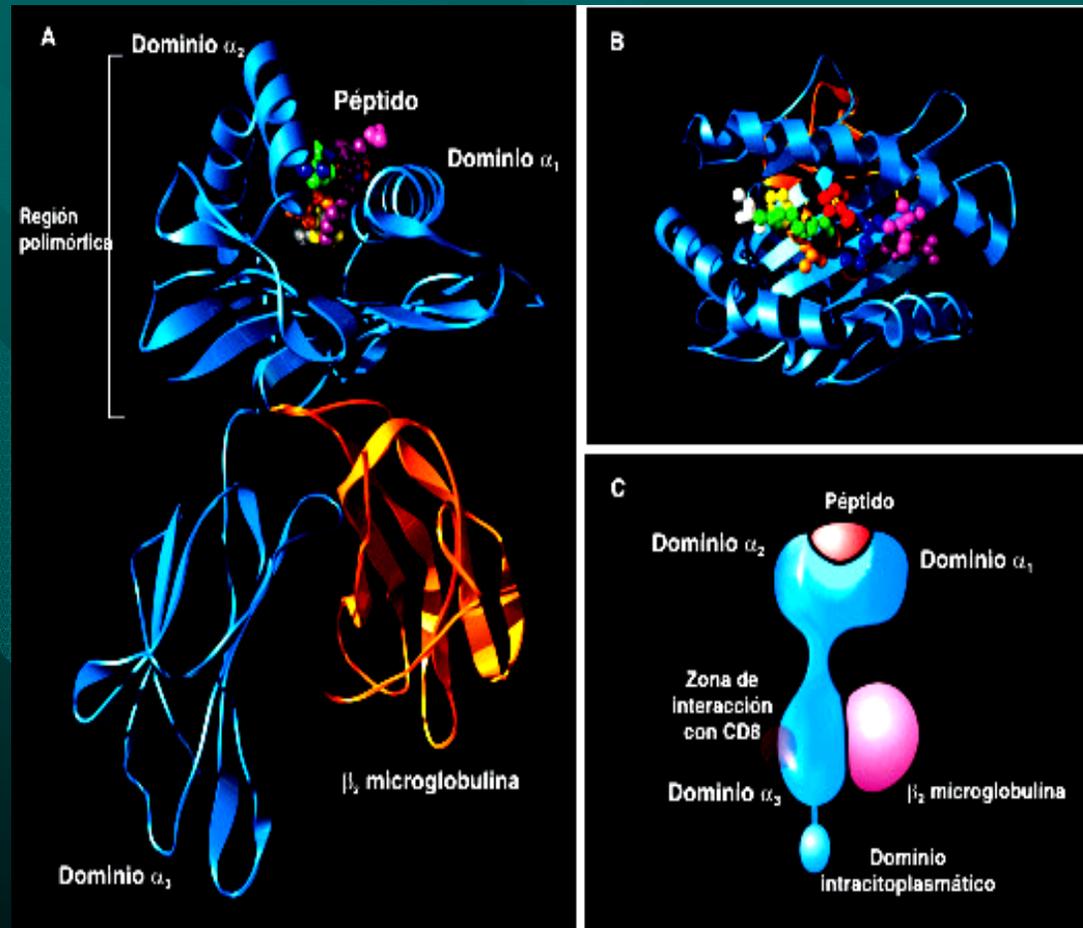
Polimorfismo alélico.
Requiere de a.a de anclaje presentes en el péptido.

Una péptidos de 8-10
residuos (↑ Afinidad
nonameros).

MHC-II :

No requiere de anclajes
Una péptidos de 12-20
a.a.

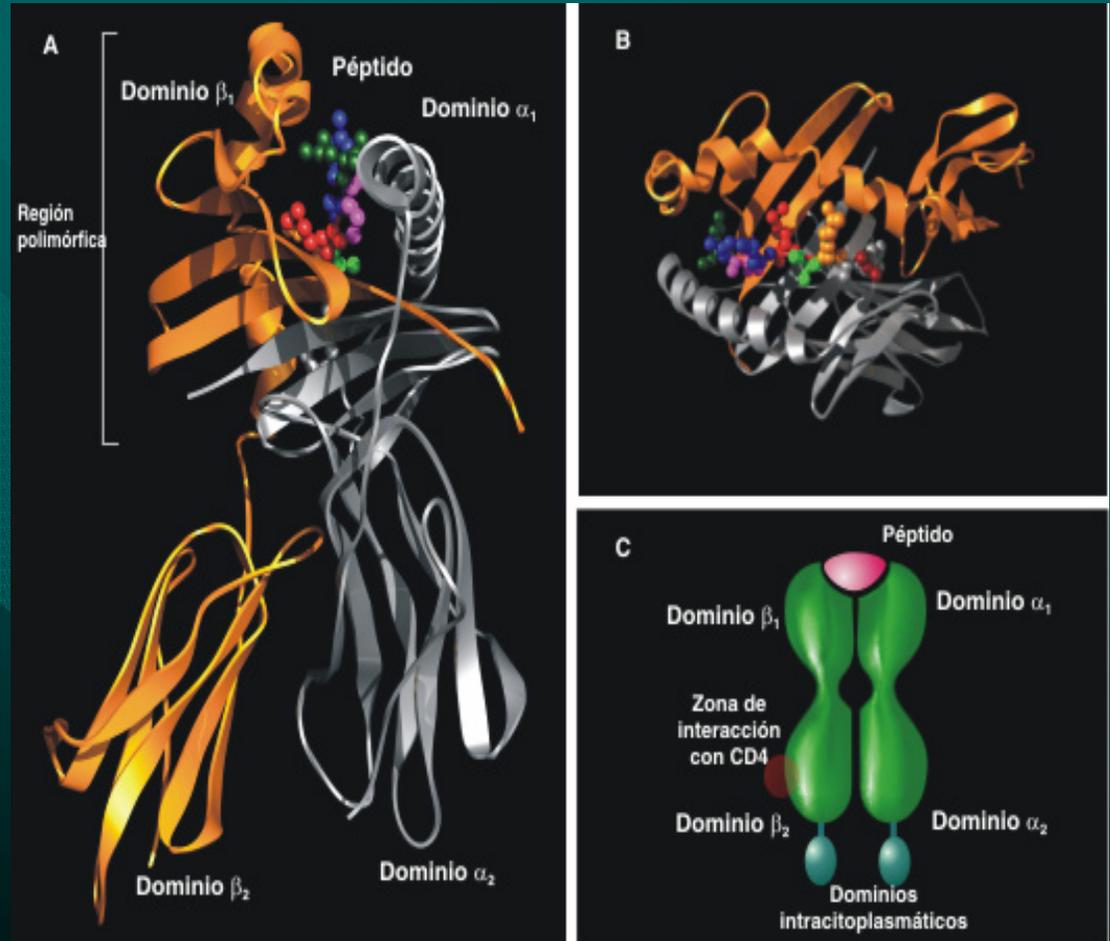
Variabilidad central



MHC-clásicas: SUAg

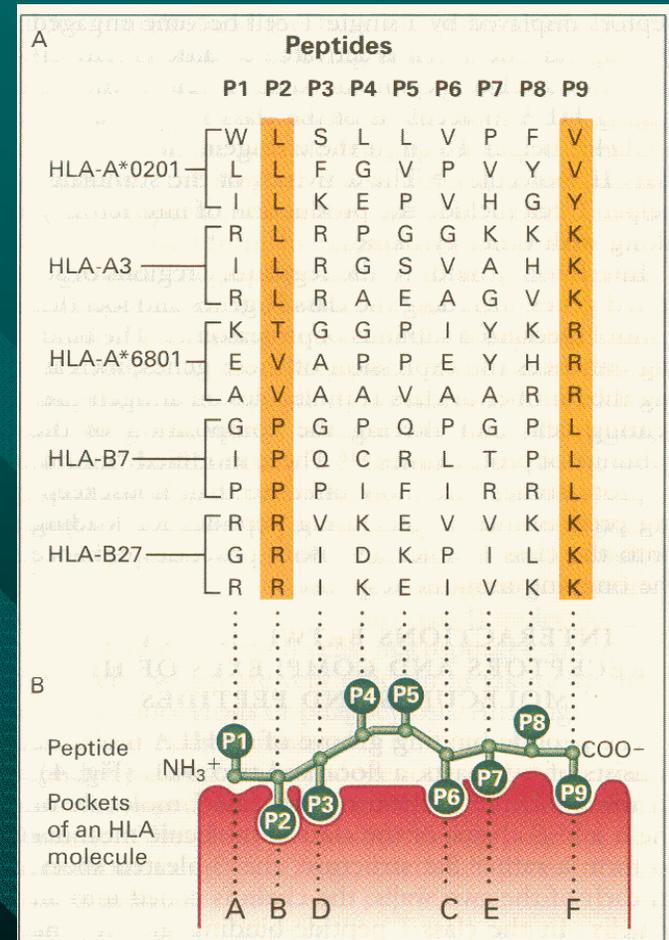
El CORE o CENTRO del péptido determina la unión al MHC-II .
Los residuos hidrofóbicos se encuentran en el centro.

La unión de los péptidos es más heterogénea que para MHC-I .



MHC-clásicas: Polimorfismo

- Las MHC clásicas presentan un alto polimorfismo alélico para regular la unión de los péptidos antigénicos.

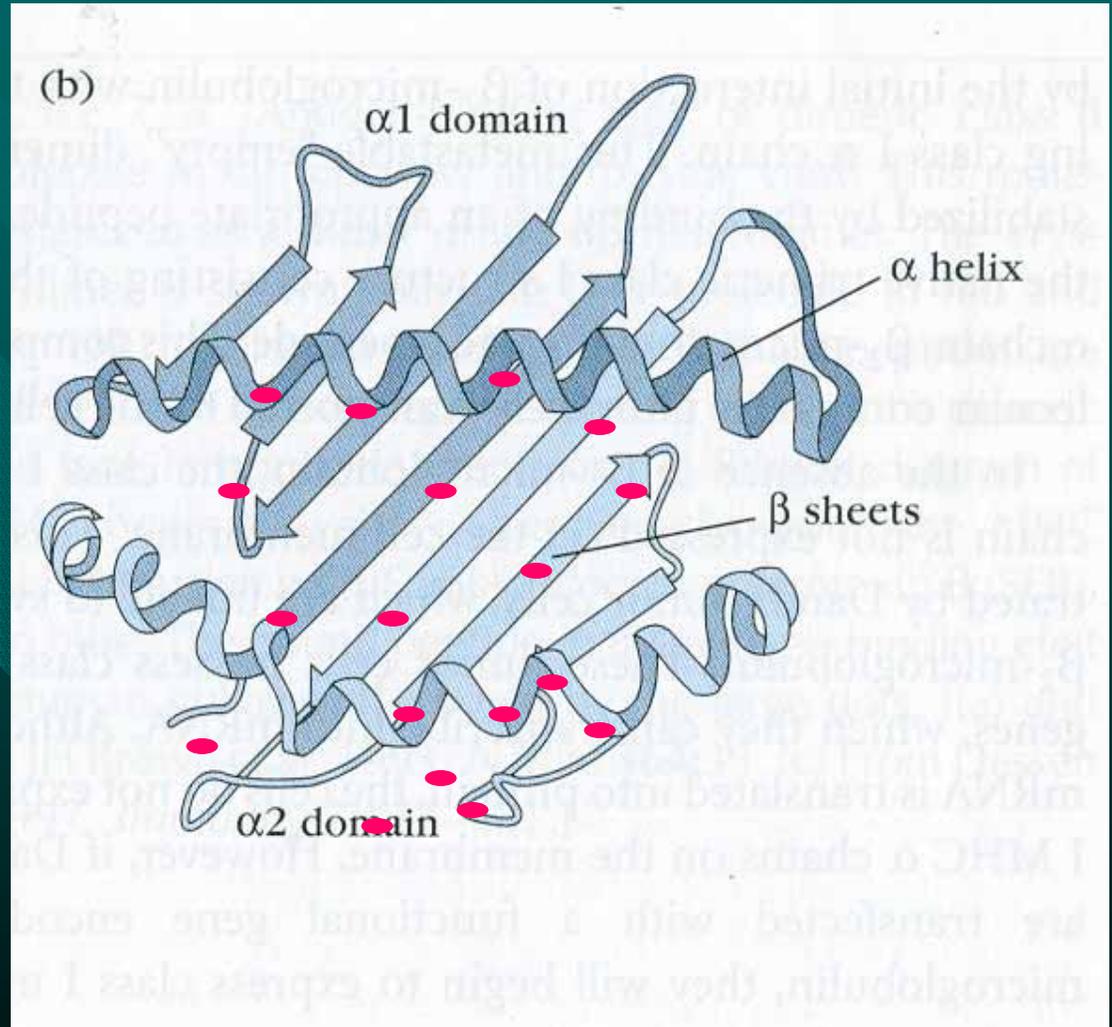


MHC-clásicas

- El polimorfismo de las MHC I y II se encuentra en regiones específicas de la molécula, principalmente en los dominios distales a la membrana y en la región de unión al Ag.
- HLA-A2 presenta 17 a.a polimorficos y de ellos 15 a.a están ubicados en el SUAg.

MHC-clásicas

MHC-I
Mayor variabilidad
de los a.a en la re-
gión plegada β

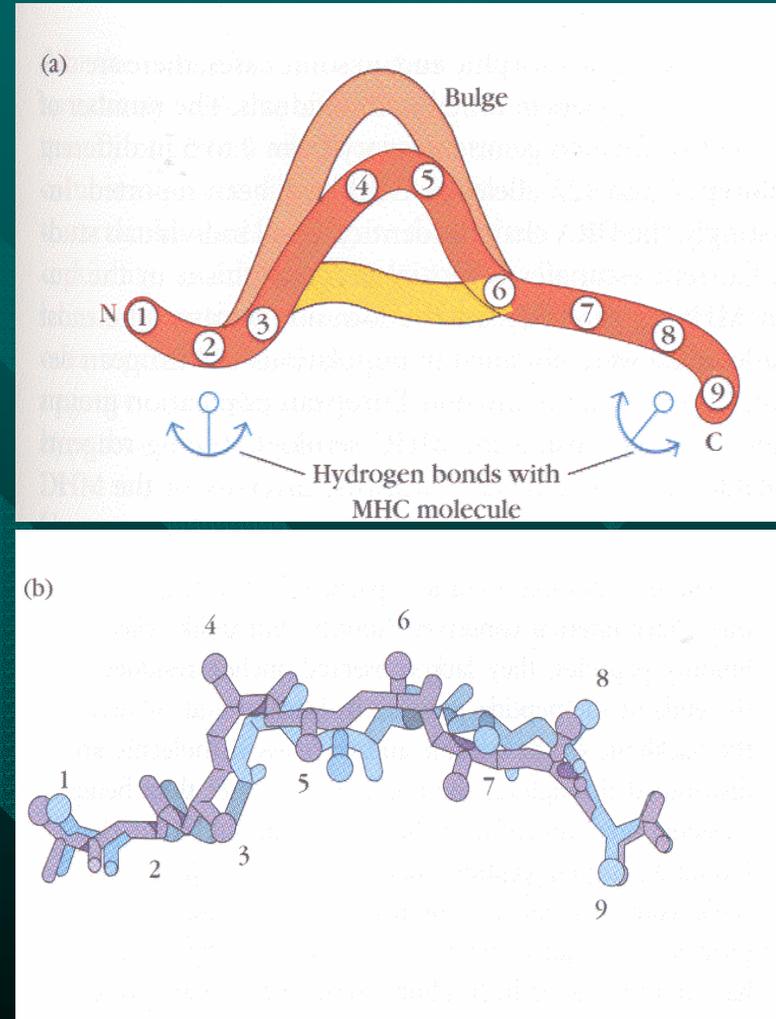


MHC-Clásicas: Polimorfismo

- A pesar de ese alto polimorfismo sigue existiendo un limitado número de MHC en relación con la enorme cantidad de péptidos a presentar a la célula T.
- El sistema es por lo tanto promiscuo. Una MHC es capaz de unir varios péptidos y algunos péptidos se unen a diferentes MHC.

MHC-clásicas: SUAg

En los péptidos 9-mericos los a.a de anclaje se localizan en la posición 2 y 9. Los anclajes son generalmente a.a hidrofóbicos. El péptido se introduce linealmente en MHC-I y luego acomoda sus anclajes formando un "BULGE" o saliente en la parte media (interacción con TCR?)



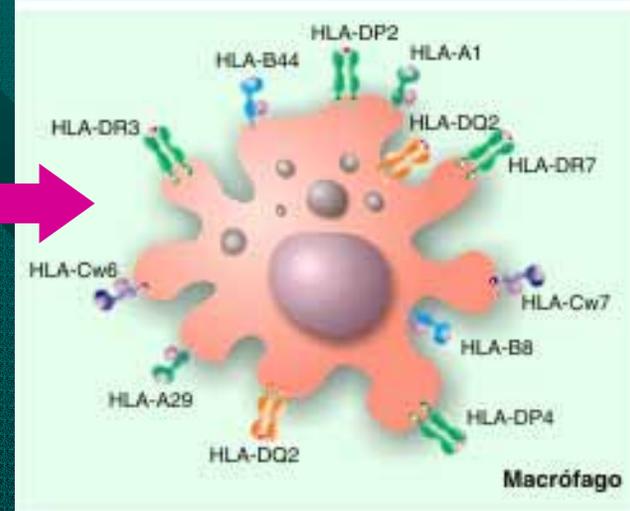
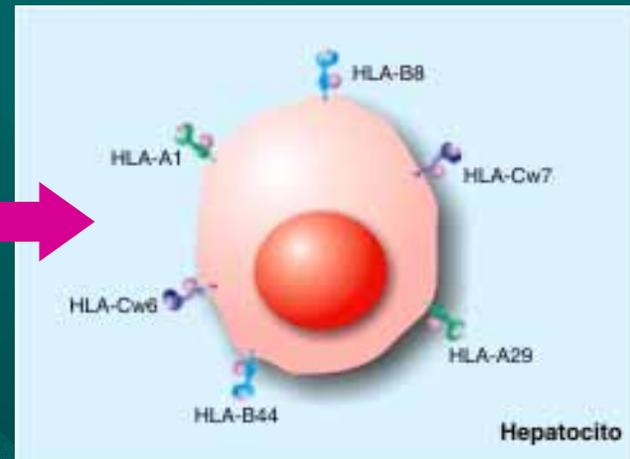
MHC clásicas: Localización y función

MHC-I:

- Casi todas las células del organismo.
- Excepción: Eritrocitos y trofoblasto

MHC-II:

- Células dendríticas y macrófagos.
- Células linfoides: Linfocitos B, linfocitos T activados



MHC clásicas: función

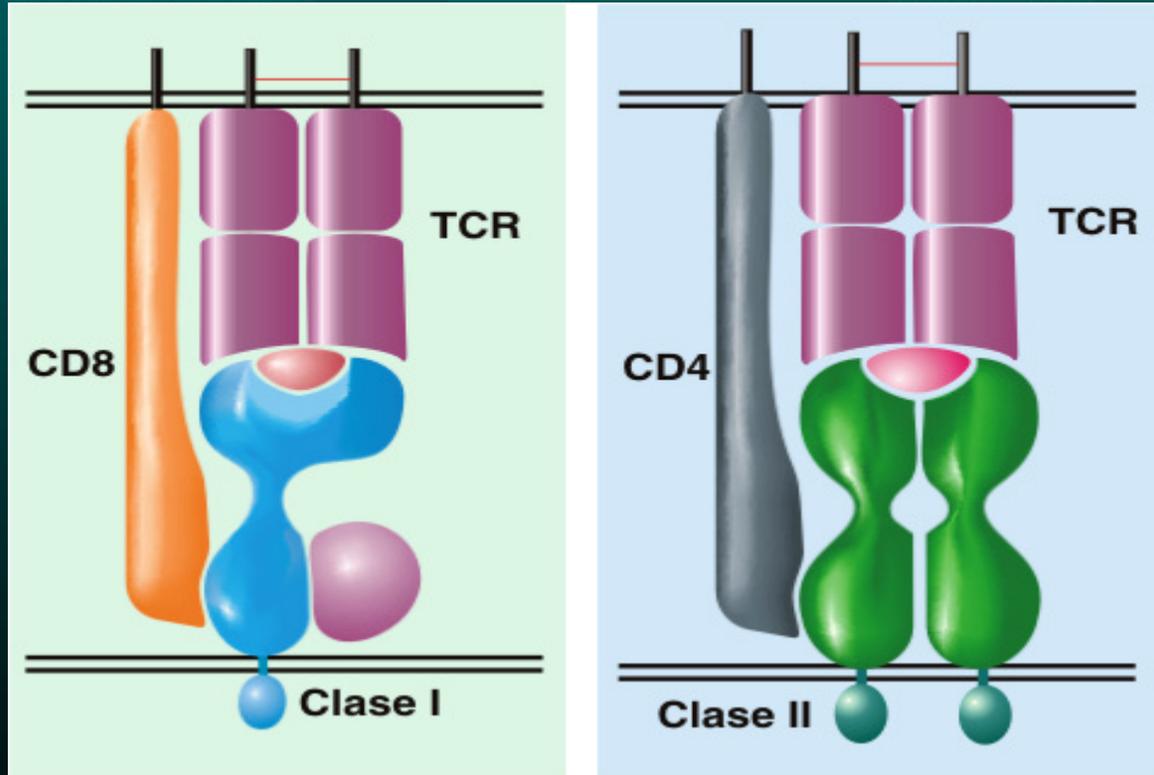
Funciones:

- Regulación y desarrollo de la RI
- Selección y maduración de los linfocitos T y B
- Procesamiento y Presentación antigénica
- Otras: Receptores hormonales, peso y olor corporal,
- Comportamiento social.

MHC clásicas: función

Citotoxicidad
celular

Diseño de respuesta:
TH1
TH2



MHC-no clásicas

MHC-I no clásicas:

- Seudogenes en su mayoría.
- Control de Ags en la barrera feto-materna.
- Presentación de Ags de organismos procarióticos que crecen intracelular

MHC-II no clásicas:

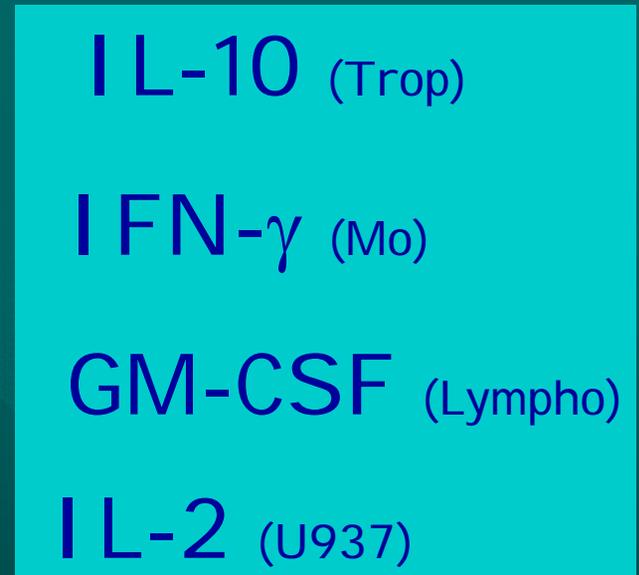
- Colocación y selección del péptido antigénico en la MHC-II clásica.
- Polimorfismo limitado.

MHC-no clásicas

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.
HLA-H	Epitelio intestinal, gástrico y hepático	Captación del Fe Hemocromatosis

MHC-no clásicas: HLA-G

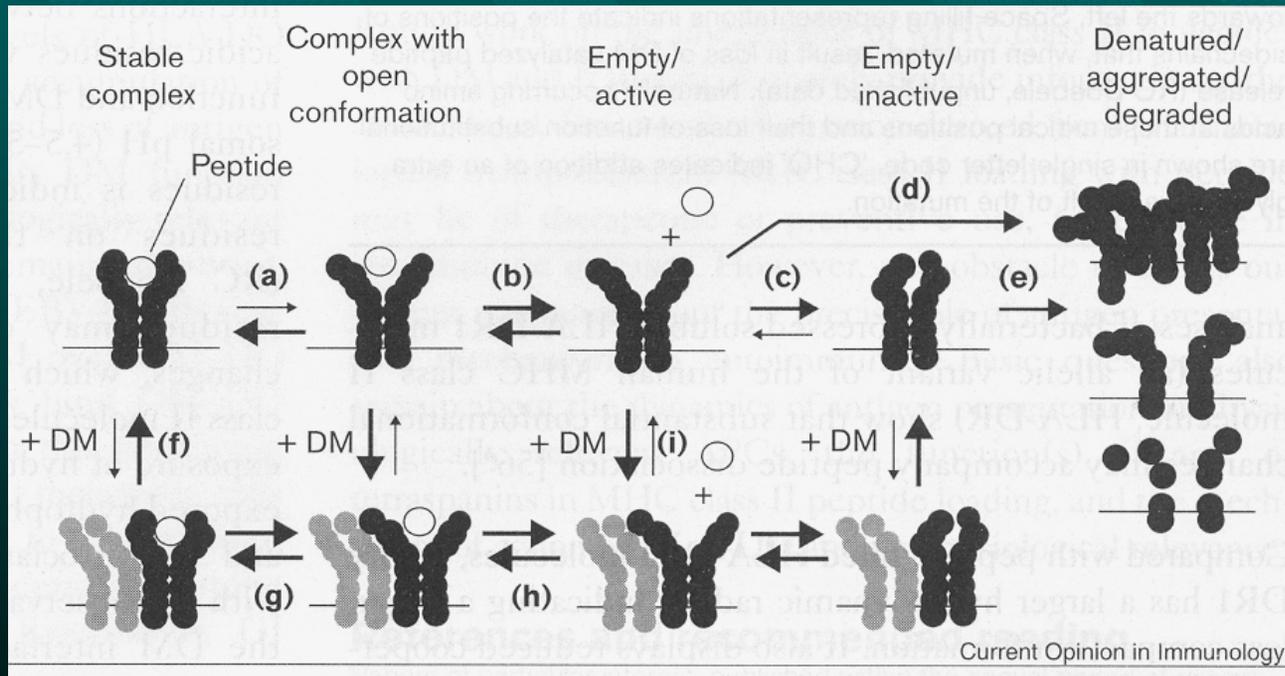
- MHC-I no clásicas
- Distribución tejido-específica
- Seis isoformas, 4 unidas a membrana y 2 solubles (G1 a G6).
- Participa en los fenómenos de tolerancia inhibiendo la lisis mediada por CTL y células NK.



MHC-no clásicas

HLA-DM actúa como molécula chaperona de péptidos antigénicos.

Evita la desnaturalización de las moléculas HLA-II.



HLA Y ENFERMEDAD

HLA-DQ8
HLA-DQ2 → Diabetes Mellitus

Artritis Reumatoidea ← HLA-DR4
HLA-DR1

Uveitis ← HLA-B27

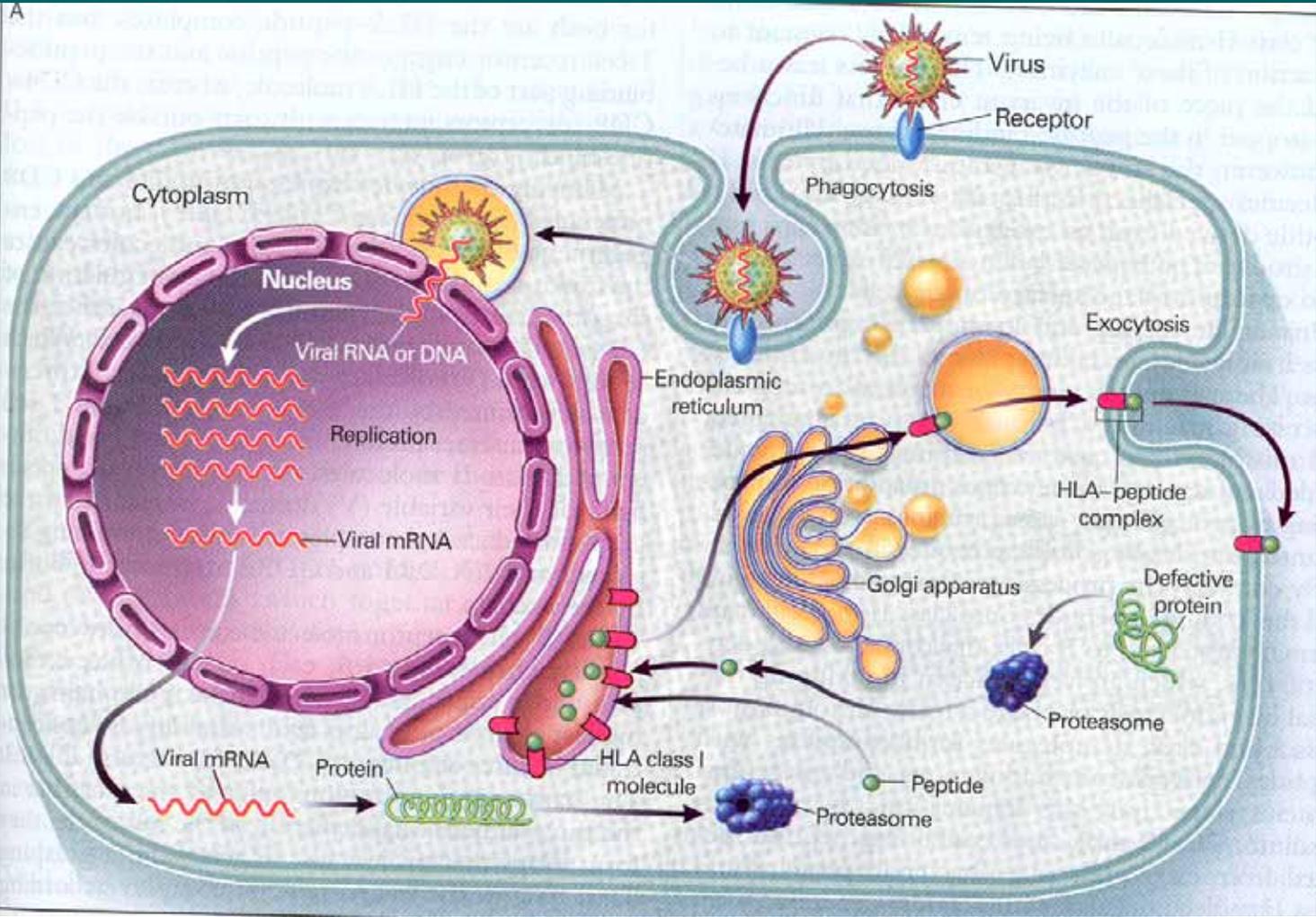
Espondilitis

HLA-B35 → Tiroiditis

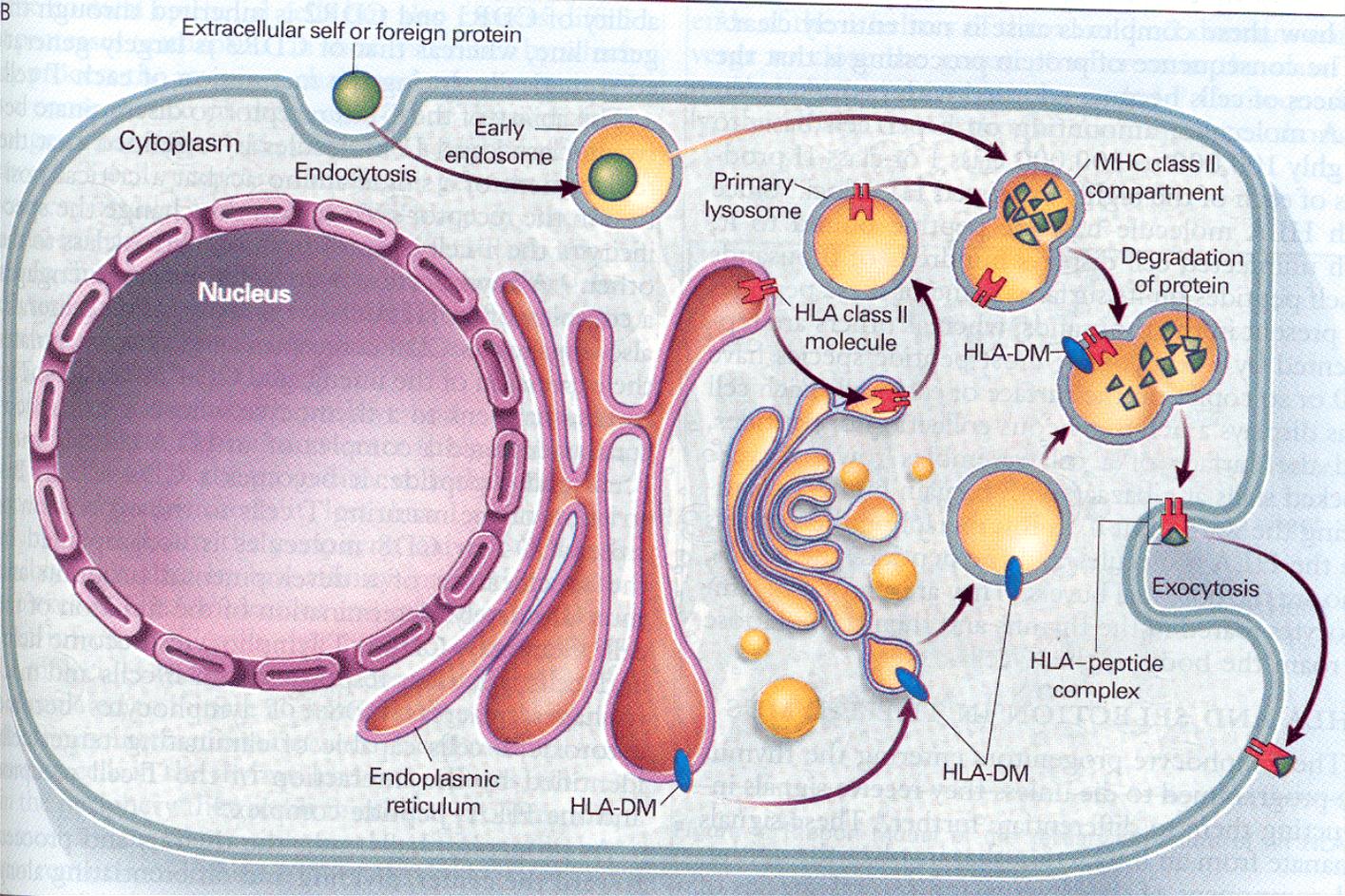
Enfermedades Musculares ← HLA-B8

Defectos en HLA-G → Abortos espontáneos

MHC: Resumen

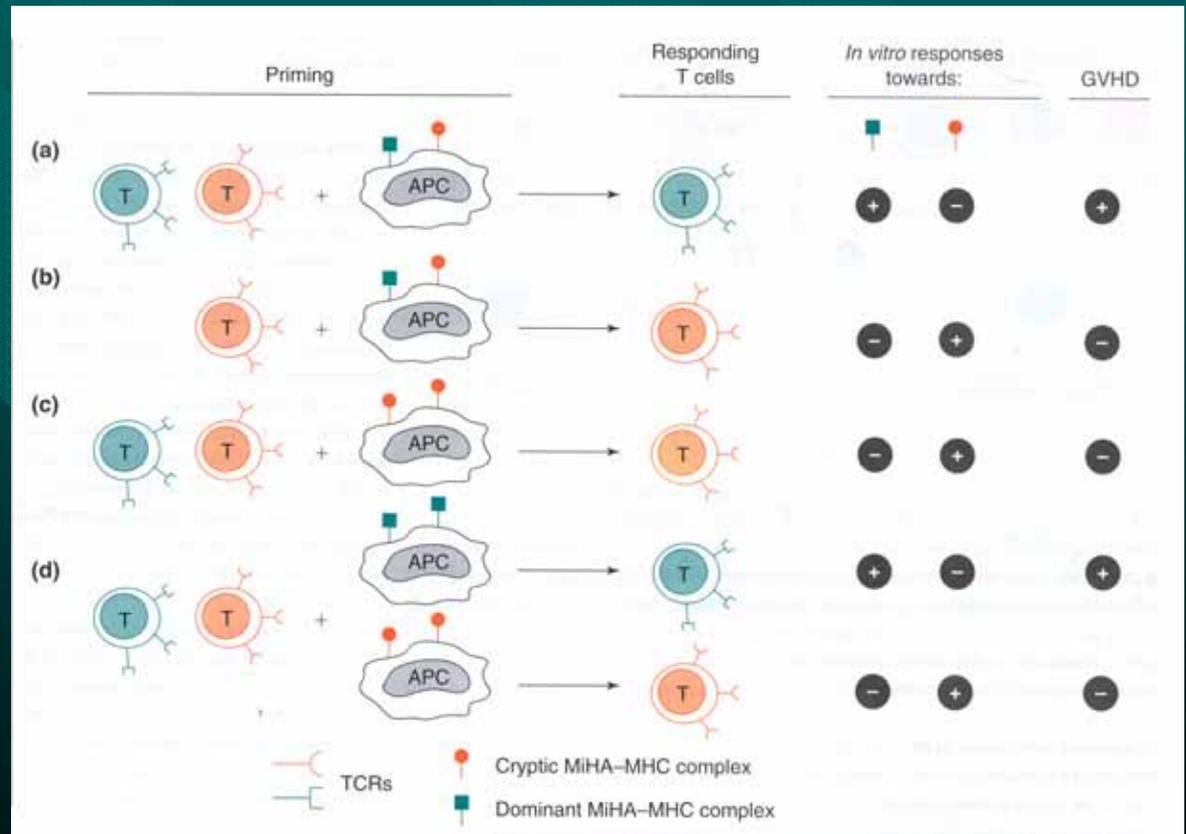


MHC: Resumen



MiHA: Antígenos Menores de Histocompatibilidad

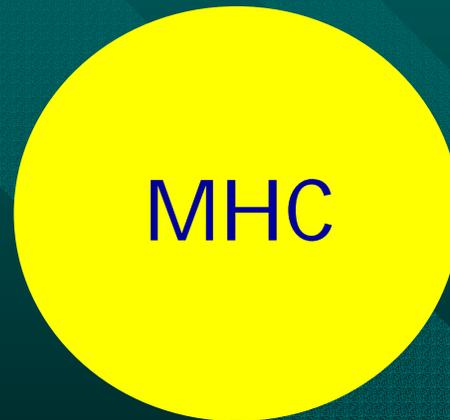
Péptidos propios capaces de inducir una RI por células T y disparar una enfermedad injerto contra huésped cuando son presentados por MHC-I y MHC-II.



Resumen de la participación del MHC en la respuesta inmunológica

Histocompatibilidad de trasplantes

Stress celular



Tolerancia Feto-materna

Lisis mediada por CTL y NK

Presentación de Ags