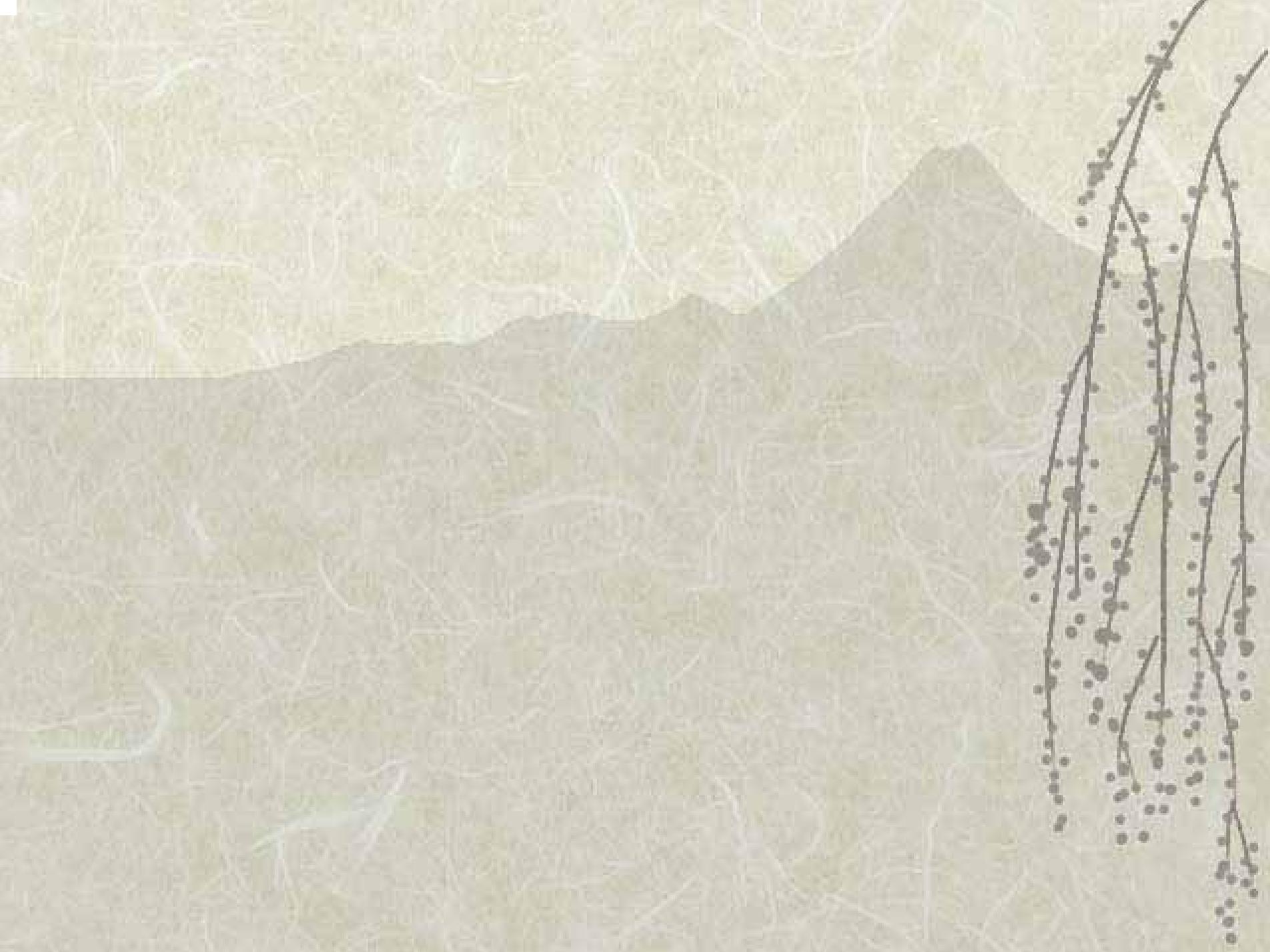


*Polimorfismo
y poligenia
de los genes
del MHC*

Moléculas de
clase II



Preguntas

1. ¿Por qué es incorrecto explicar que el papel biológico del MHC es participar activamente en el rechazo de los trasplantes?
2. ¿Qué es común entre las siguientes moléculas: HLA-DR7, I-A^k, I-E^d, HLA-DP36?
3. ¿Cómo es la estructura de los antígenos aceptados por las moléculas del MHC I y MHC II?
4. ¿Cómo interactúan los péptidos con las moléculas del MHC II?
5. Cree que la especificidad alélica del enlace, significa que sólo un polipéptido antigénico puede enlazar a una molécula del MHC dada.
6. Solamente péptidos extraños o ajenos al organismo pueden estar asociados a las moléculas del MHC.
7. ¿Es el MHC el único ejemplo de región genética que codifica moléculas importantes del SI ?
8. ¿Qué características generales tiene los péptidos que se unen a las moléculas MHC I y MHC II?
9. ¿Qué significa que el sistema MHC es polimórfico y poligénico?

Procesamiento y Presentación de Ag

Sumario

- ◆ Evidencias de las dos vías de procesamiento y presentación
- ◆ Vía citosólica (para presentar por MHC I, péptidos endógenos)
- ◆ Vía endocítica (para presentar por MHC II, péptidos exógenos)
- ◆ Presentación cruzada.
- ◆ Presentación de Ag por otras vías no convencionales

Diferencia en la respuesta inmune a Ags proteicos, por las Células B y T

Reconocimiento del Ag por linfocitos B y T

Experimento de Gell y Benacerraf (1959)

..

		<i>Respuesta inmune secundaria</i>	
Immunización primaria	Secundaria	Prod. Ac	Resp. T _{DTH}
proteína nativa	proteína nativa	+	+
prot. desnatural.	proteína nativa	-	+
proteína nativa	prot. desnatural.	-	+
prot. desnatural.	prot. desnatural.	+	+

Demostración experimental de la necesidad del procesamiento del Ag, para activar a las células Tcooperadoras (Th)

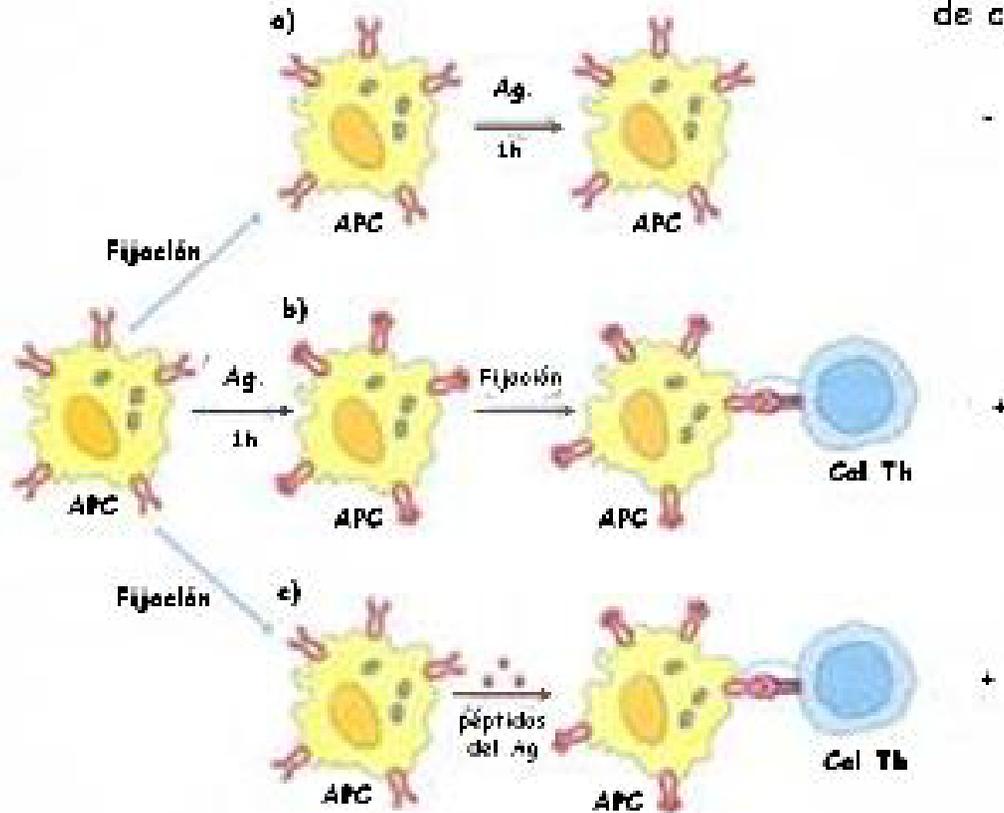
Ziegler y Unanue utilizaron Ag proteico de bacteria para activar células Th y observaron in vitro ...

✓ que el tratamiento de las células presentadoras con para- formaldehído antes del pulso de Ag, prevenía la activación de las células Th

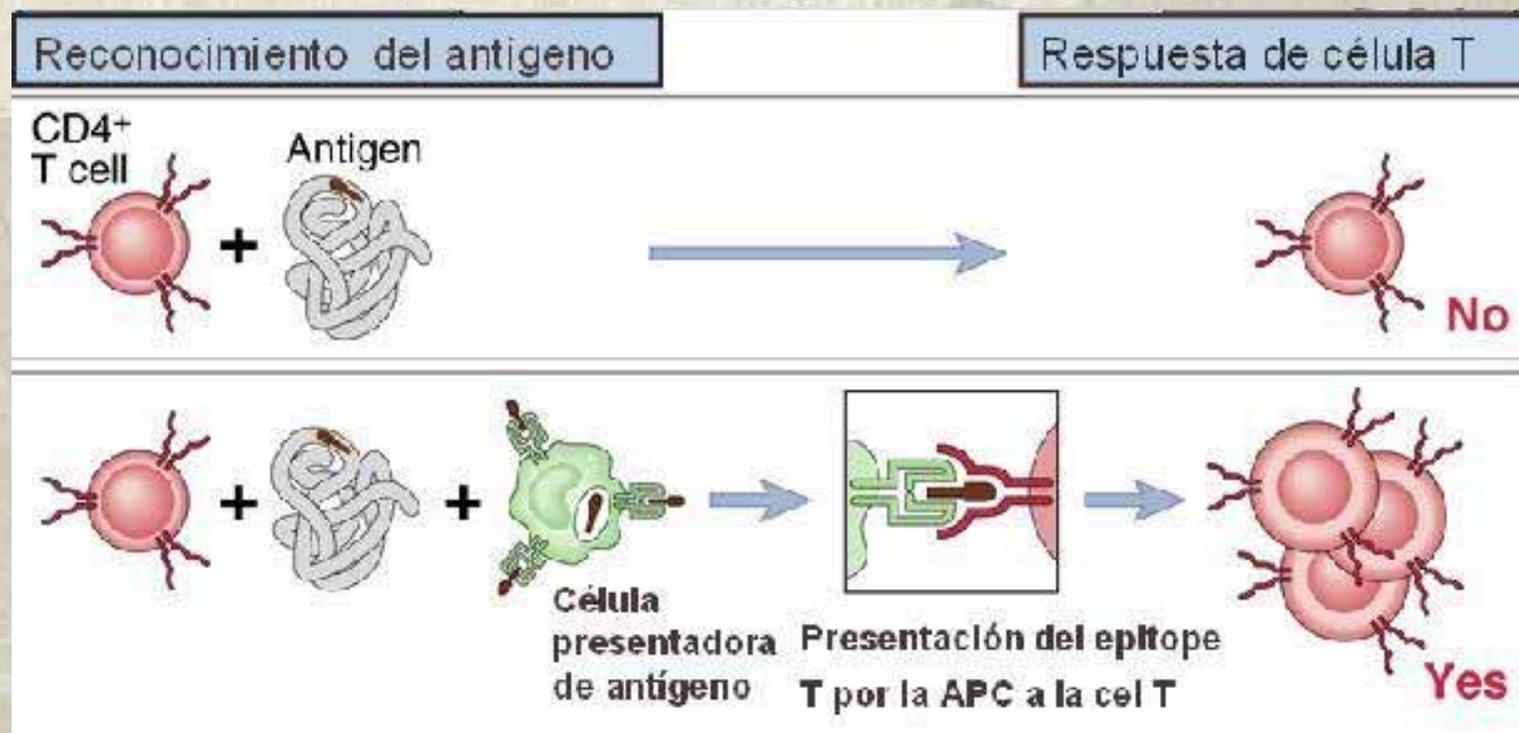
✓ si el tratamiento con el paraformaldehido se realizaba entre 1 y 3h después del pulso de Ag, la activación de las células ocurría sin dificultad.

Condiciones experimentales: se fija con p-formaldehído

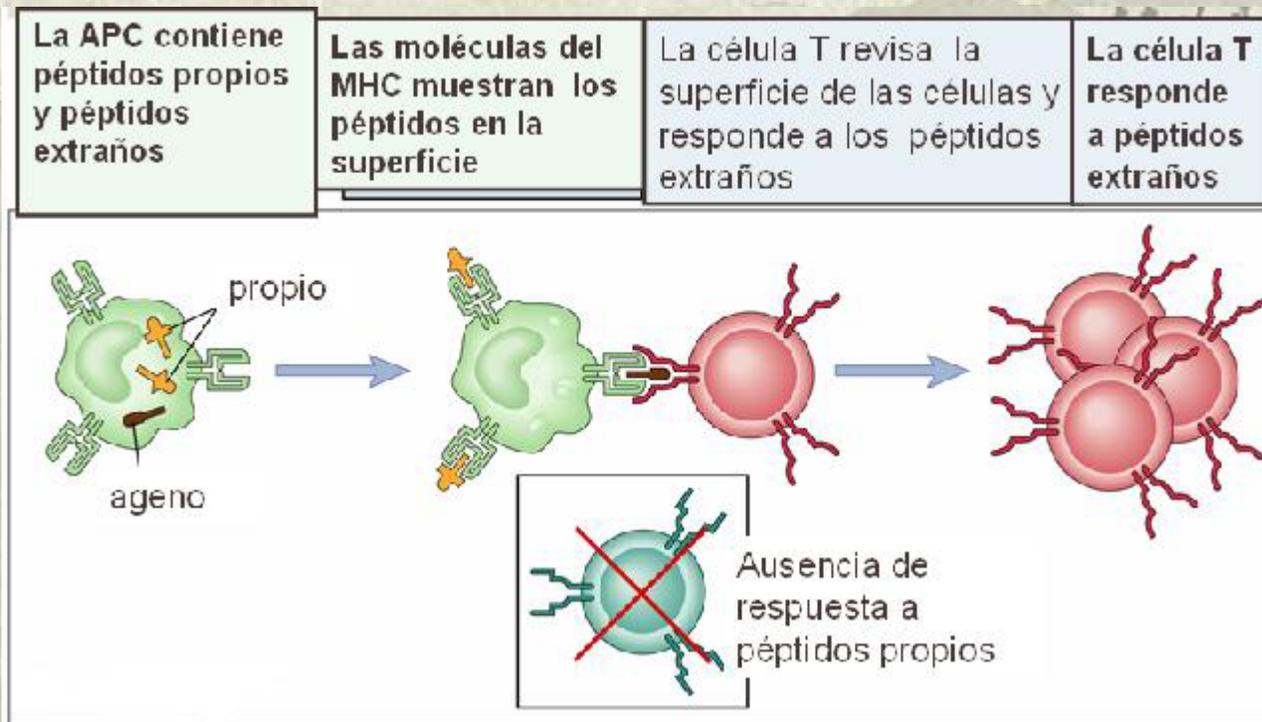
Activación de cel T



Quedó demostrado que la célula T no puede responder al antígeno en su estado nativo, sino que requiere que éste sea procesado y presentado por otras células: las células presentadoras de antígenos profesionales (APC).

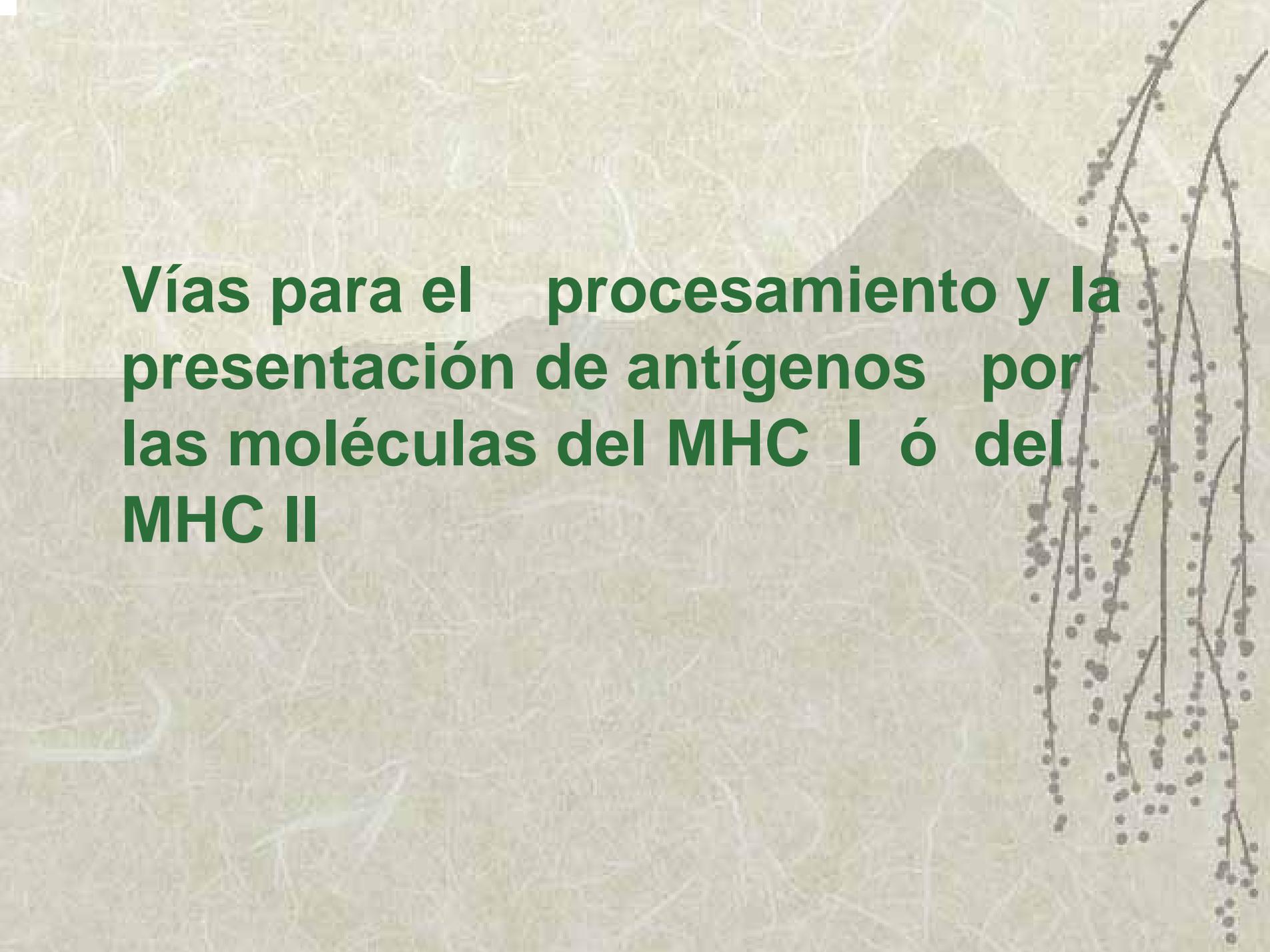


Las células T reconocen al antígeno, sólo cuando están presentados por otras células propias, que los expongan en el contexto de sus MHC



Las células presentadoras de Ag profesionales, tiene la característica común de expresar moléculas del MHC I y II y dar señales co-estimuladoras. Ellas difieren entre sí por la forma de tomar el Ag, la expresión constitutiva o no y nivel de expresión del MHC II y su actividad co-estimuladora.

- ✓ Las células dendríticas (CD) son las más eficientes APC, porque ellas expresan constitutivamente un alto nivel de MHC I y II y actividad co-estimuladora, ellas pueden activar células T vírgenes, pues tienen constitutivamente B7.
- ✓ Los macrófagos deben ser activados por la fagocitosis de microorganismos antes que ellos sobreexpresen las moléculas del MHC II o expresen la molécula co-estimuladora B7.
- ✓ Las células B expresan constitutivamente moléculas del MHC II pero deben ser activadas antes de que exprese la molécula co-estimuladora B7

The background of the slide features a soft-focus landscape. In the distance, a range of mountains is visible under a pale, overcast sky. In the foreground, the dark, slender branches of a willow tree hang down from the right side, adorned with small, dark buds. The overall color palette is muted, consisting of greens, greys, and earthy tones.

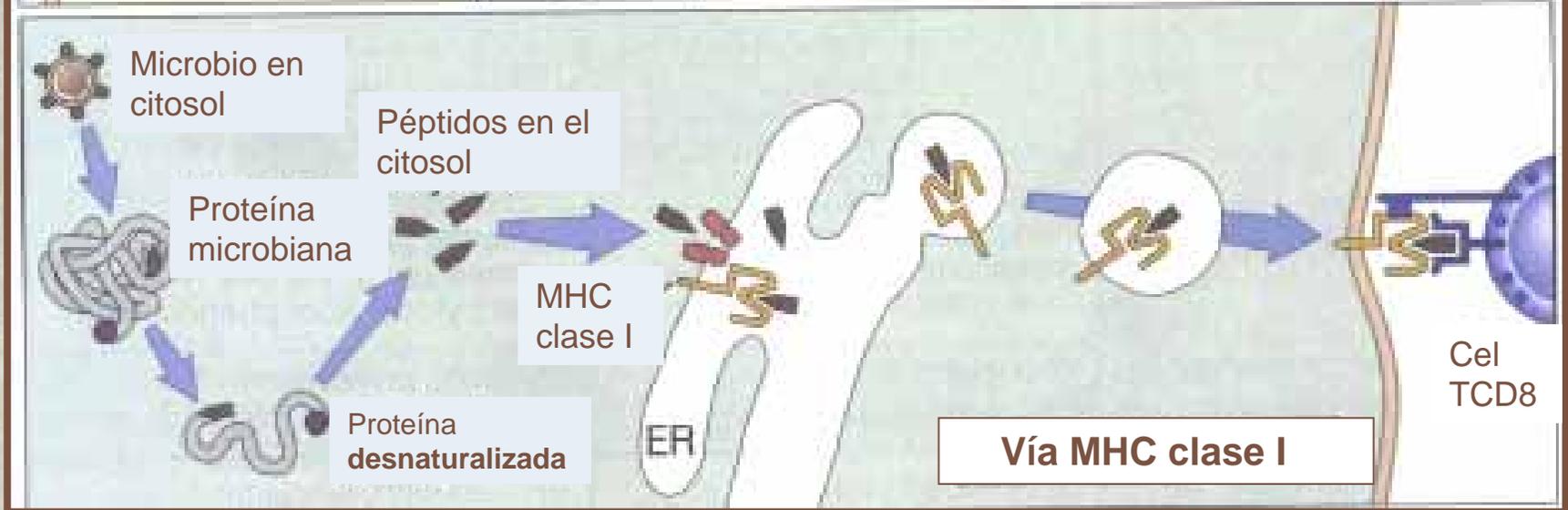
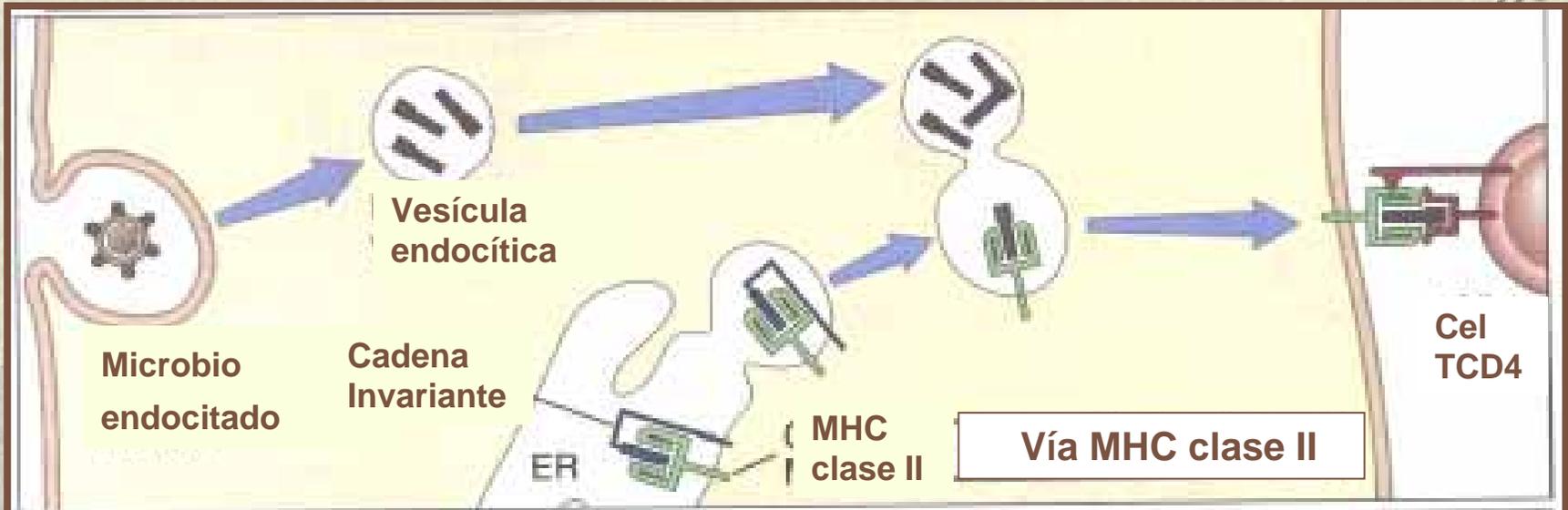
**Vías para el procesamiento y la
presentación de antígenos por
las moléculas del MHC I ó del
MHC II**

Toma del Ag

Procesamiento

Asociación MHC -péptido

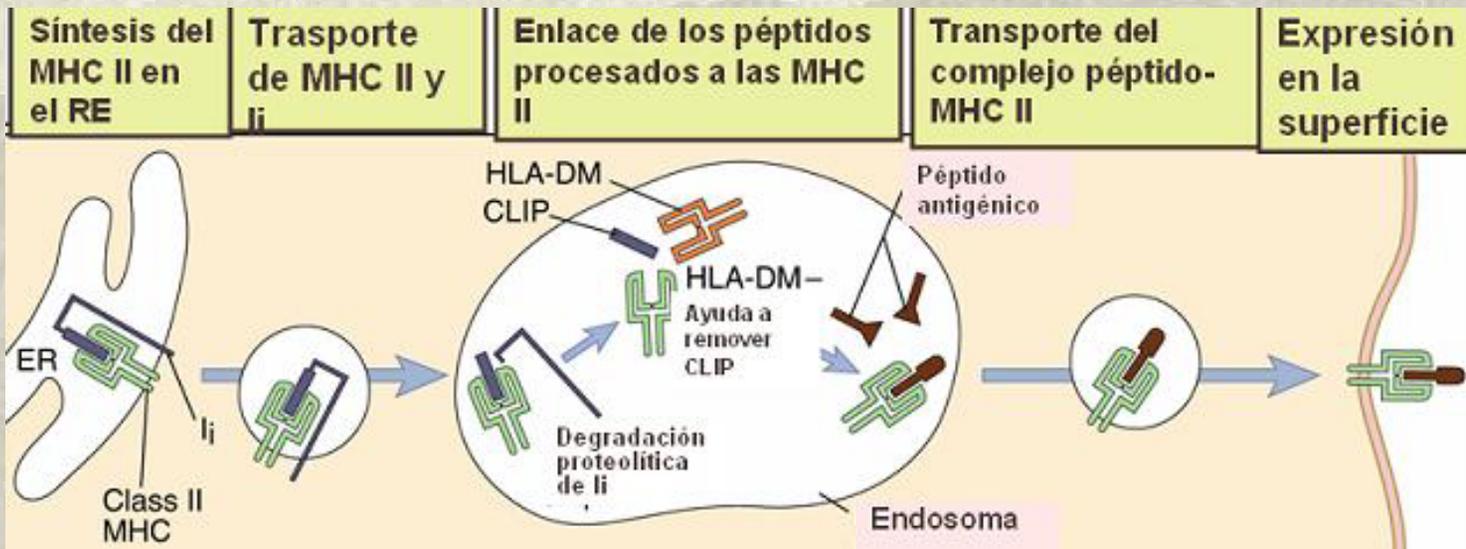
Presentación



El procesamiento y presentación por el MHC II

1. Las cadenas α y β del MHC II, se sintetizan y se asocian en el retículo endoplasmático rugoso. Estas moléculas recién sintetizadas se unen primero a la calnexina.
2. La calnexina se requiere para el correcto plegamiento y después a una proteína invariante que es un péptido complejo que al unirse a la molécula del MHC II libera a la calnexina. Su función es impedir que se unan péptidos del RE al surco y además transportar a las moléculas del MHC II recién sintetizadas a las vacuolas endosómicas especializadas en degradar péptidos.
3. En el interior de estas vacuolas, la proteína invariante es eliminada por la acción combinada de enzimas proteolíticas.
4. Inmediatamente que los péptidos invariantes son eliminados, entran al surco los péptidos antigénicos generados en ese compartimiento y la molécula del MHC II se estabiliza, y la disociación del péptido se hace extremadamente lenta y así son los complejos MHC II-péptido transportadas a la membrana de las APC.

La vía exógena de procesamiento y presentación de antígeno para antígenos extracelulares



Papel de la cadena Ii:



Figure 5-8 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

El antígeno endocitado está degradado en el endosoma, pero el péptido CLIP bloquea el surco de la molécula MHC II

La molécula HLA-DM enlaza a MHC II y promueve se libere CLIP, así otro péptido puede enlazarse al surco. Entonces la molécula MHC va a la superficie

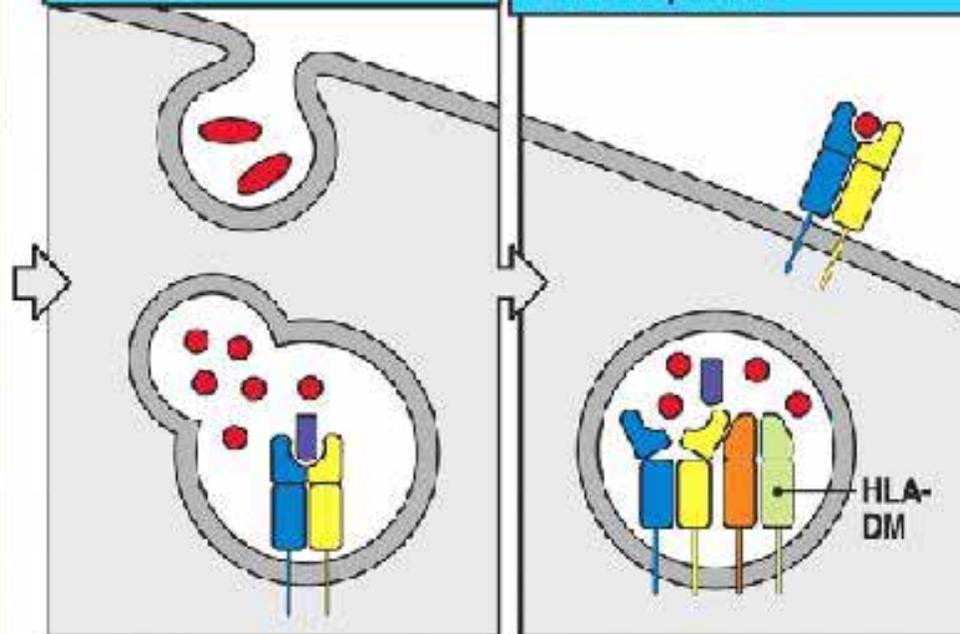
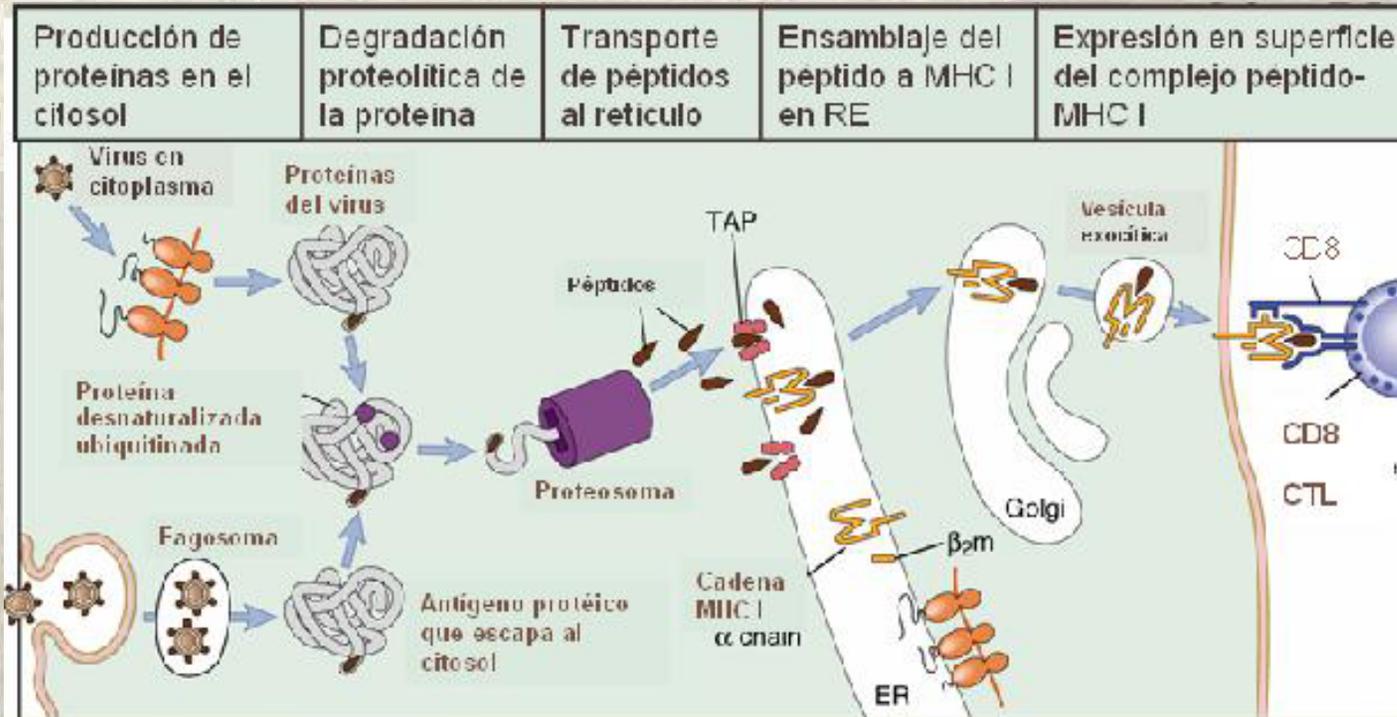


Figure 5-16 (pt 1 of 2) Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

Vía endógena o presentación por el MHC I: antígenos que nacen en el citosol



Datos experimentales demuestran la secuencia de pasos para la presentación por el MHC I:

1. Las cadenas α del MHC I y la β 2 microglobulina, se sintetizan en el retículo endoplasmático.
2. La cadena α se asocia con chaperonas que impiden sea degradada. Una de estas moléculas chaperonas es la calnexina y también ayuda al plegamiento de la cadena α . Cuando la cadena α y la β 2 microglobulina se unen se disocia la calnexina.
3. El dímero de cadena α y β 2 microglobulina, se unen a dos proteínas (calreticulina y tapasina) y se mueven hasta llegar a estar físicamente asociados a las proteínas TAP en su dominio intra luminal, esta íntima asociación hace que los péptidos que el sistema TAP lleva al retículo, puedan asociarse a las moléculas del MHC I que están vacías.
4. La unión de un péptido al surco estimula su estabilidad y así se liberan de las proteínas TAP.
5. Los complejos de MHC I -péptidos son ahora trasladados a través de Golgi, y en una vacuola exocítica llevados a la membrana de la célula APC.

El sistema transportador TAP 1 y TAP 2

(Transporters Associated with antigen Processing)

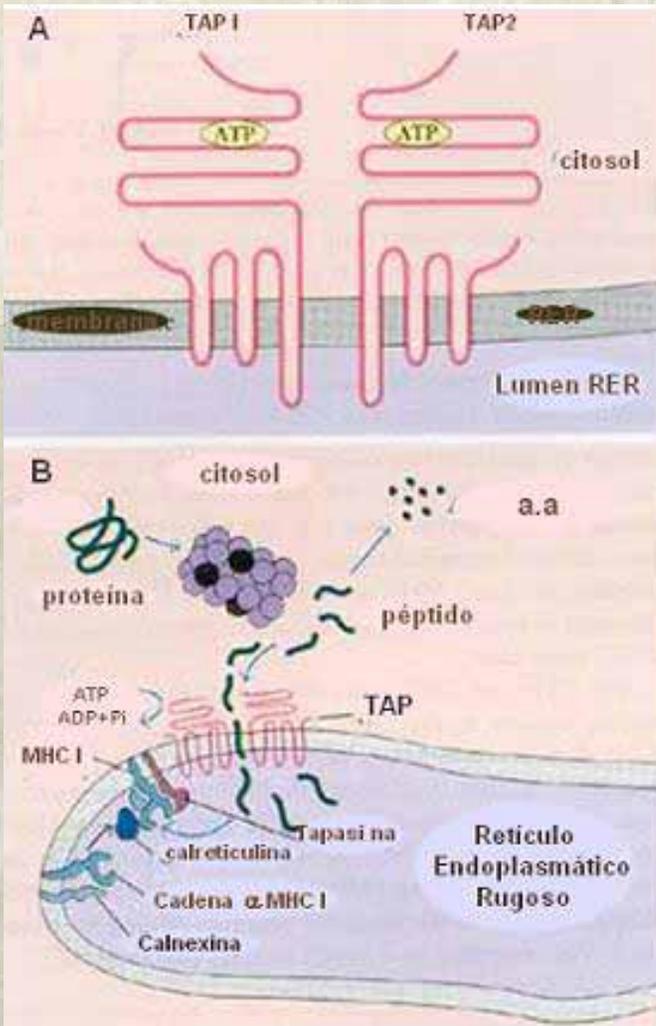
Los genes TAP 1 y TAP 2 son homólogos a una familia de genes que codifican proteínas que median el transporte dependiente de ATP de compuestos de ↓ PM como iones, azúcares, a.a. ó péptidos, a través de las membranas intracelulares

TAP 1 y 2 forman un heterodímero que median en el transporte de péptidos desde el citoplasma al sistema retículo endotelial (RES)

Líneas celulares con mutaciones en los genes TAP fallan en presentar proteínas citosólicas asociadas al MHC I

El sistema es dependiente de la hidrólisis de ATP y es selectivo para el transporte de péptidos de aproximadamente 9 a.a. que presenten residuos hidrófobos en el a.a. COOH terminal

El procesamiento y presentación de Ag por las moléculas MHC I

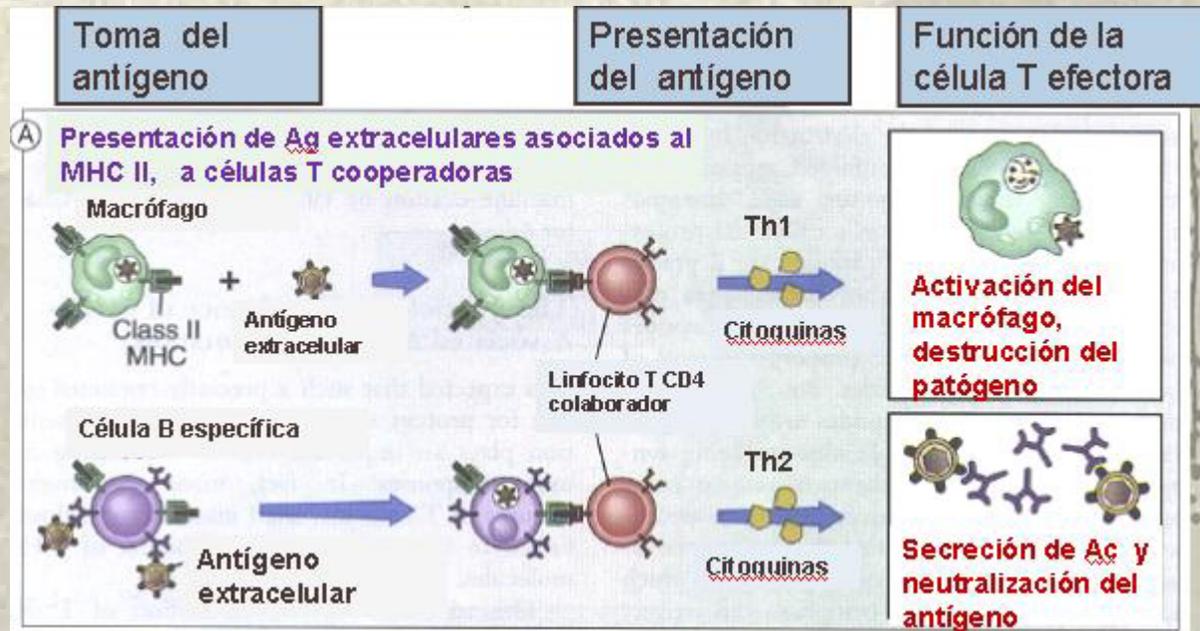


A) Diagrama esquemático del heterodímero TAP. El transporte del péptido depende de la hidrólisis del ATP

B) En el citosol el péptido es degradado por enzimas proteolíticas del proteosoma, que produce péptidos que específicamente enlazan al MHC I

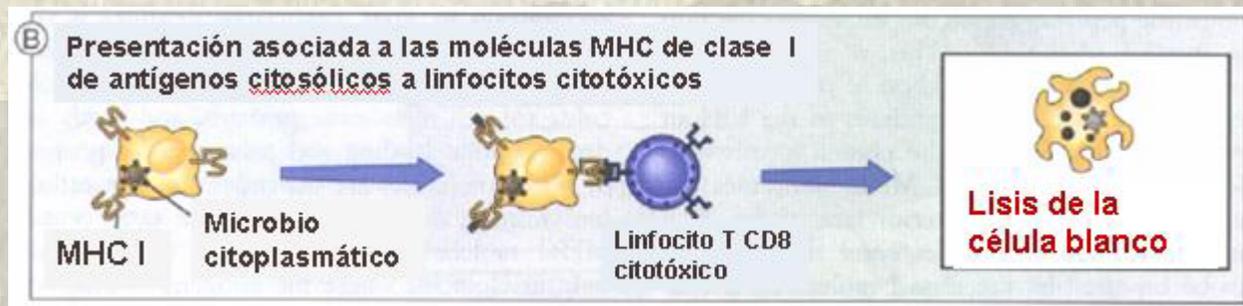
En el RER se producen cadenas α del MHC I que se unen a cadenas de calnexina hasta que enlacen a la β 2-microglobulina. La molécula completa del MHC I se une al complejo de Calreticulina y Tapasina. Cuando un péptido entra al surco, el plegamiento del MHC I es completado y se libera del RER

Implicaciones de las dos vías de procesamiento y presentación de antígenos. Restricción por el MHC de la RI. Inducción de Th1 y de Th2



Presentación por el MHC II de antígenos extracelulares

Presentación de antígenos intracelulares por moléculas del MHC I.



Los virus u otros antígenos que se reproducen o escapan al citosol, pueden ser detectados por el sistema inmune, porque son presentados por las moléculas del MHC I a los linfocitos citotóxicos (CTL)

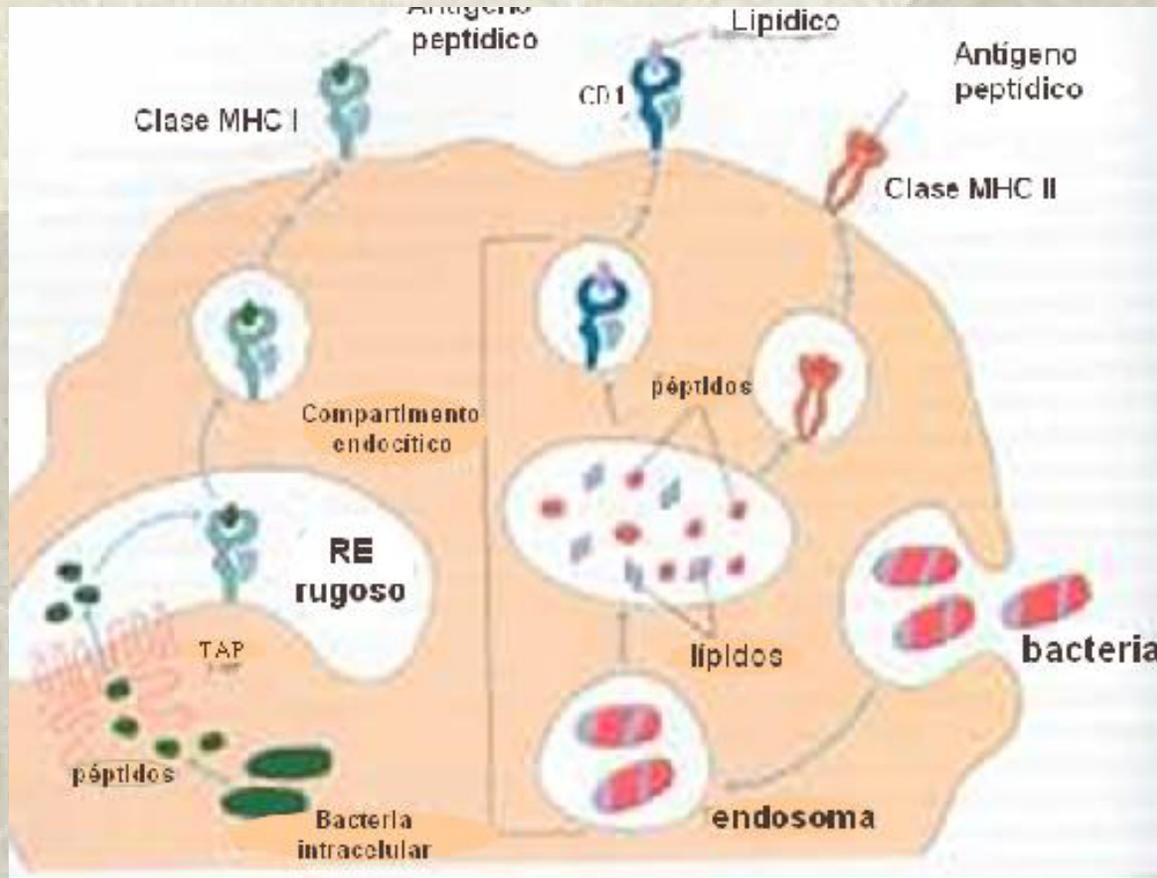
Moléculas CD1

Son glucoproteínas que se expresan fundamentalmente en células dendríticas y timocitos, así como en células B ó linfocitos epiteliales del intestino según el tipo de molécula.

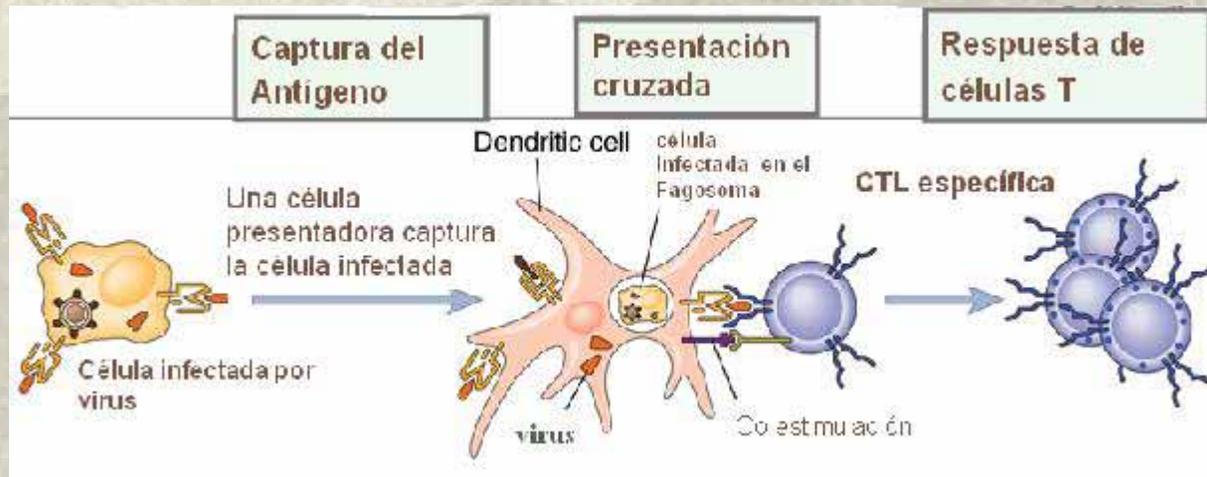
Su función principal es la presentación a algunas células T, de antígenos no péptidos como lípidos y glicolípidos

Son diméricas, con una de las cadenas semejante a la cadena α del MHC I, que pueden ser de 4 tipos, CD1a, CD1b, CD1c y CD1d y la segunda cadena es la β_2 microglobulina.

Presentación de antígenos vías clásicas y vía no clásica a través de las moléculas CD1



PRESENTACIÓN CRUZADA DE Ag (cross presentation)



Permite que antígenos que entran por la vía exógena sean presentados por moléculas MHC I (vía endógena) y con ello despertar una respuesta celular.

Preguntas

1. Explique por qué es una necesidad tener dos vías de procesamiento de antígenos.
2. Qué quiere decir que la respuesta inmune está restringida por las moléculas del MHC.
3. ¿En que vía participan y qué función tienen las proteínas TAP?
4. ¿Cómo ocurre el procesamiento y presentación de antígenos tumorales?
5. Diga el papel de la proteína chaperona (Ii) y la cadena invariante en la vía de antígenos exógenos.

6. Si un antígeno entra a través de la piel, en qué órgano ellos se concentran y qué tipo de célula juega un papel fundamental en su presentación.

7. ¿Qué significado fisiológico tiene que las células T que respondan a las APC, que presentan el antígeno por las moléculas MHC II, sean de tipo Th1 o Th2?