

# **Moléculas que unen Antígeno**

## **III. Antígenos de Histocompatibilidad (MHC I, II, III)**

**María Inés Becker C Ph.D.**  
**Inmunología Básica**

**Facultad de Ingeniería**  
**Universidad de Chile**

**Noviembre 2005**

# Complejo principal de Histocompatibilidad

---

Complejo génico que controla la expresión de proteínas fundamentales en las interacciones celulares que regulan la respuesta de los linfocitos T



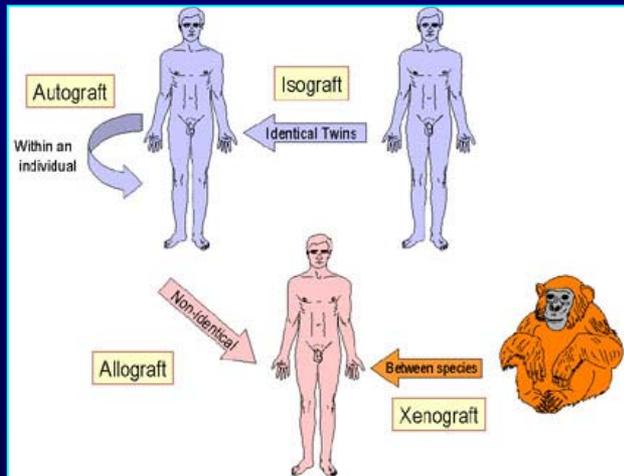
# Antígenos de Histocompatibilidad

---

- MHC de Clase I :** están en todas las células nucleadas
- MHC de Clase II:** están en las células presentadoras de antígeno, macrófagos y células dendríticas
- MHC de clase III:** corresponden a factores de complemento y moléculas involucradas en el procesamiento de antígenos como las TAP y otras.

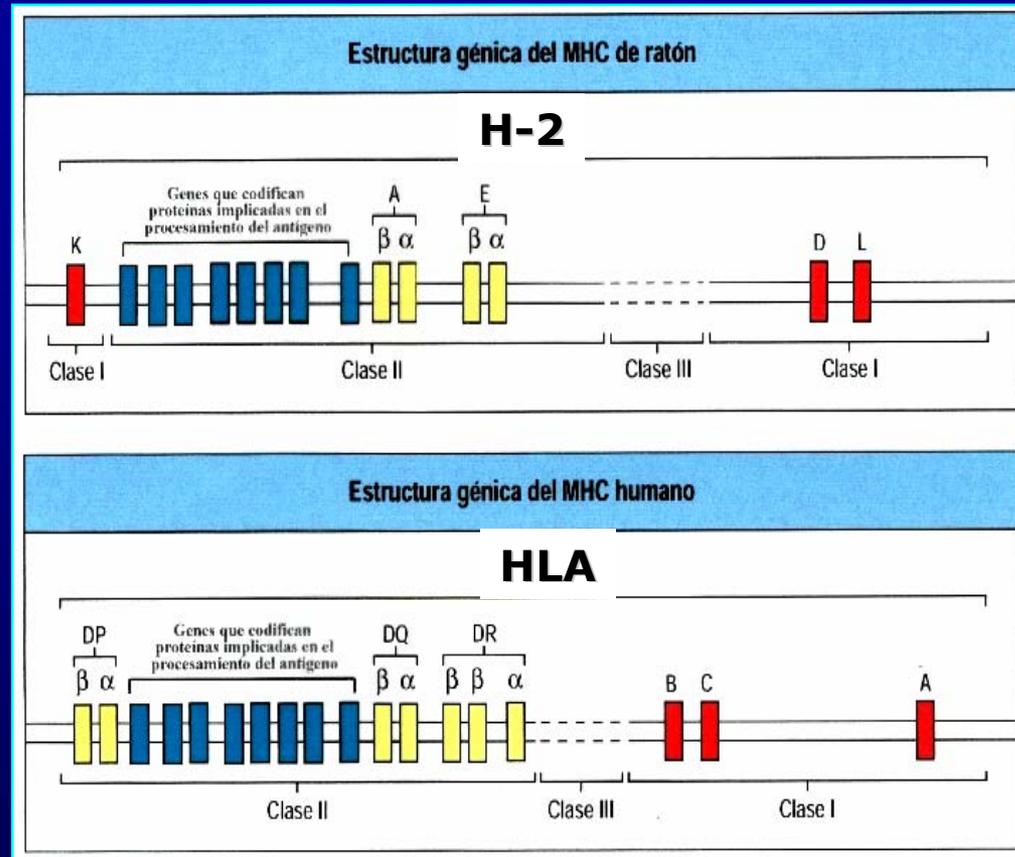
# Característica de los Antígenos de Histocompatibilidad

- Moléculas altamente polimórficas
- Se expresan en la superficie celular
- Responsables del rechazo agudo de transplante
- Realizan la presentación de antígenos a células T



Ej: Caso de personas quemadas y transplante de piel de cerdo

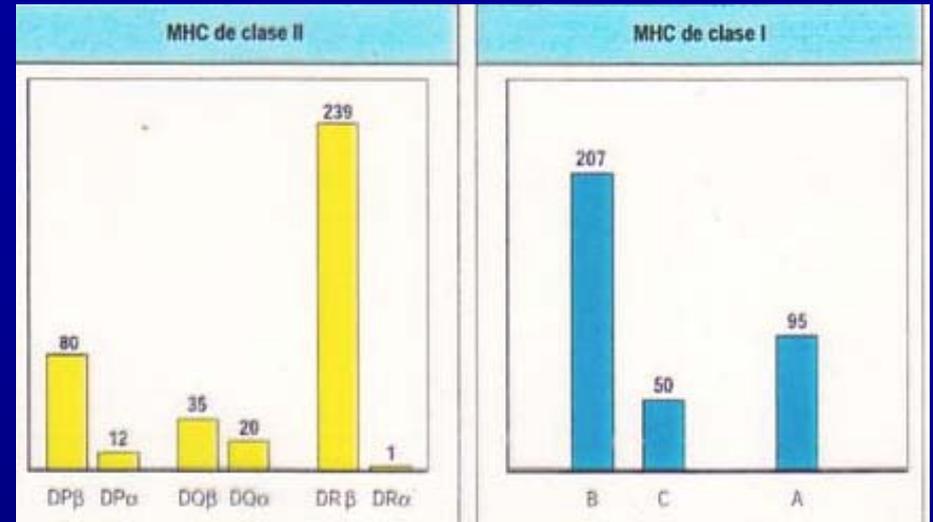
# Mapa de los MHC humanos y murinos



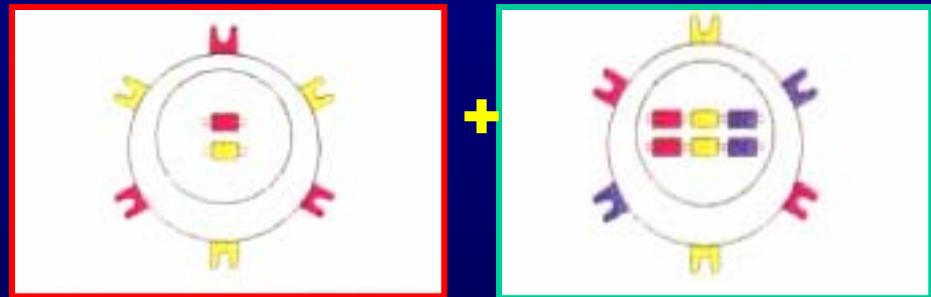
## Conceptos:

- Inbred
- Outbred

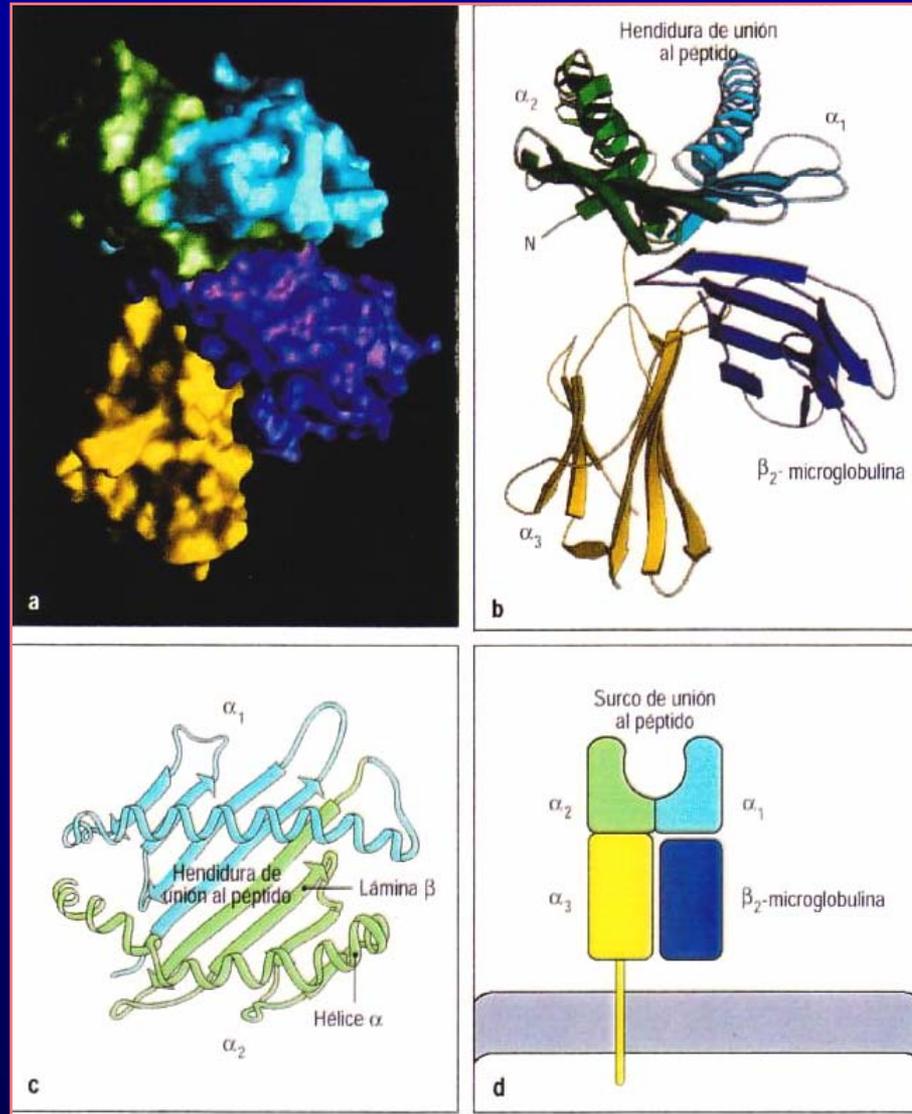
✓ Los péptidos MHC son altamente polimorficos



✓ Polimorfismo y Poligenia contribuyen a la diversidad de moléculas MHC

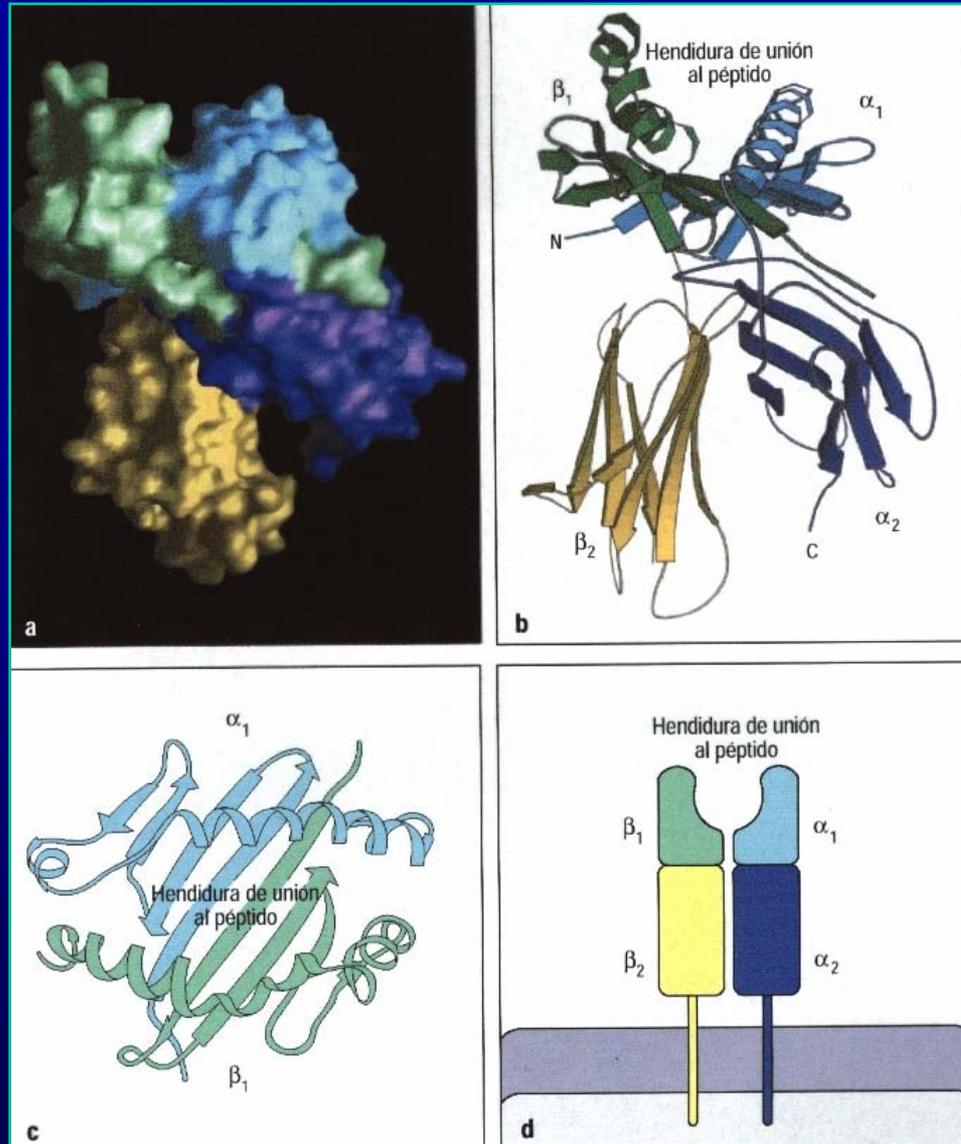


# Estructura MHC de clase I



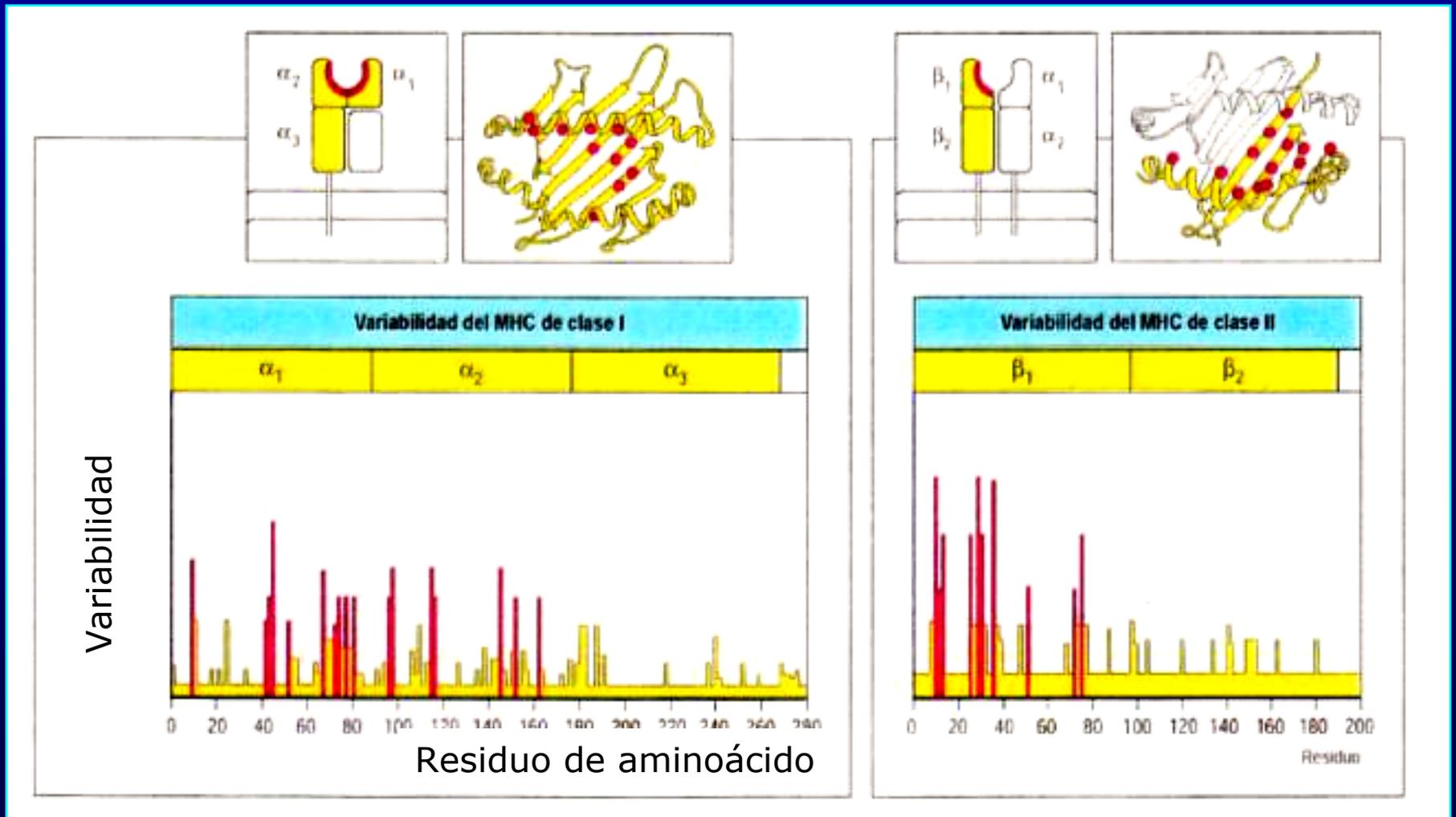
Heterodímero glicoproteico: cadena pesada de 45 kD (codificada en MHC) y cadena liviana  $\beta_2$  (codificada en el cromosoma 15 humano y en El 2 murino)

# Estructura MHC de clase II

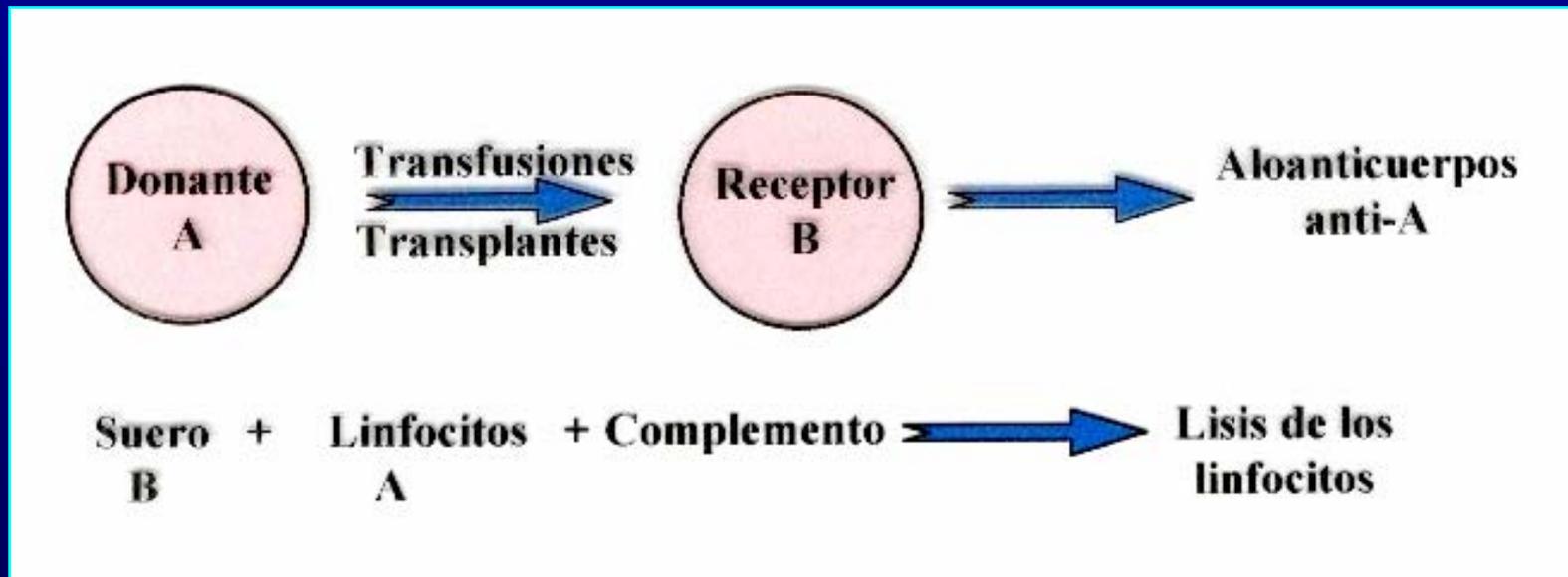


Heterodímero glicoproteico: cadena pesada  $\alpha$   
De 34 kDa y una cadena  $\beta$  de de 28-34 kDa  
Asociadas no covalentemente y están codificadas  
en MHC.

# Variaciones alélicas de los MHC ocurren en sitios específicos

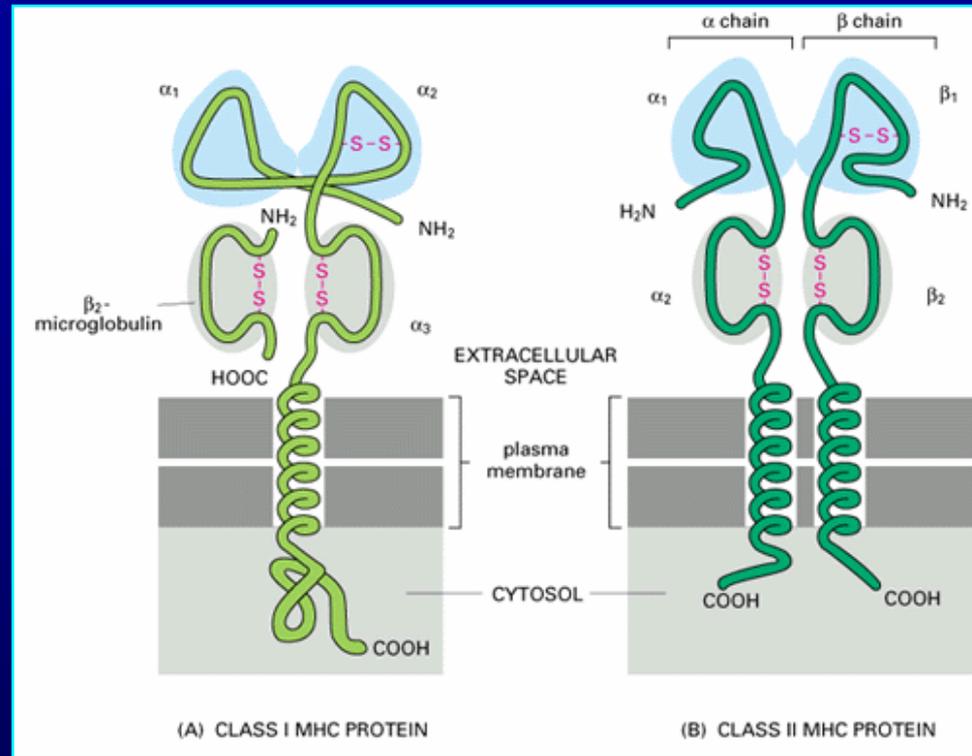


# Identificación de los MHC



Actualmente también por PCR

# Los MHC son ligandos del TCR

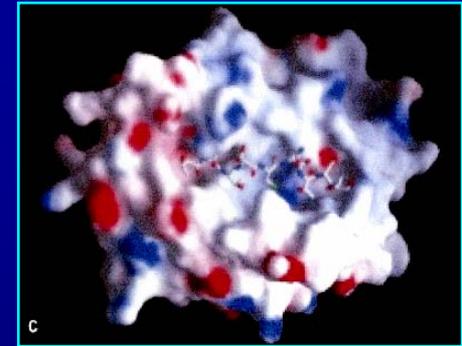


## Características de la expresión de MHC

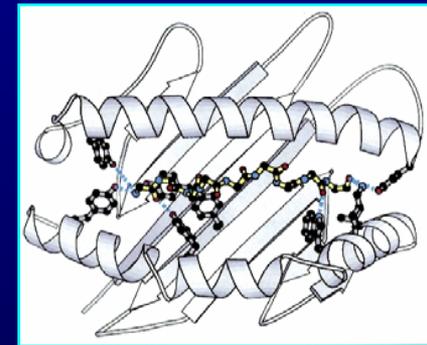
- Expresión diferencial en los tejidos
- Tasa de transcripción es el principal determinante de su expresión, la cual se realiza y regula en forma coordinada
- La tasa de transcripción puede ser modulada por citoquinas

# Unión de péptidos a moléculas MHC I

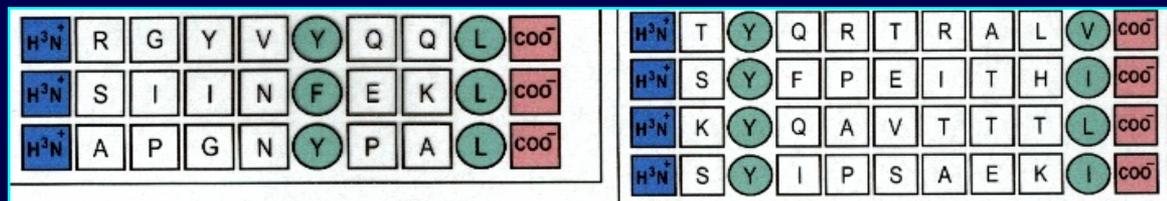
✓ Se realiza en un bolsillo



✓ Se unen por sus extremos

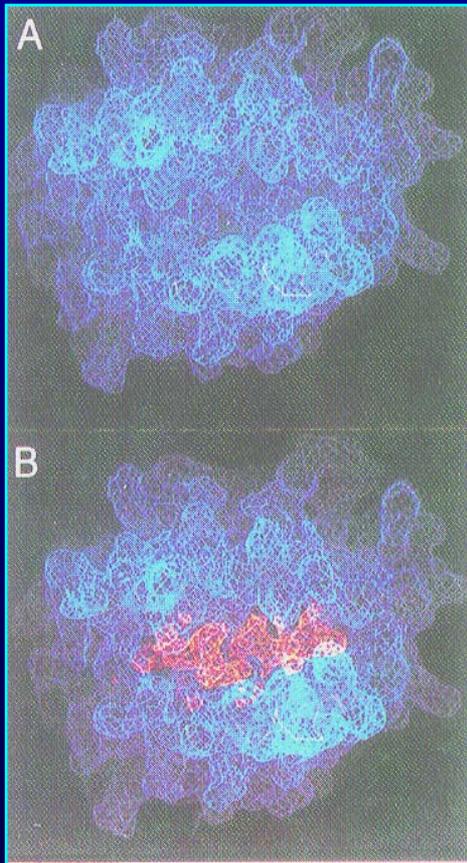


✓ Son de 7-8 aa y se unen a residuos de anclaje estructuralmente relacionados

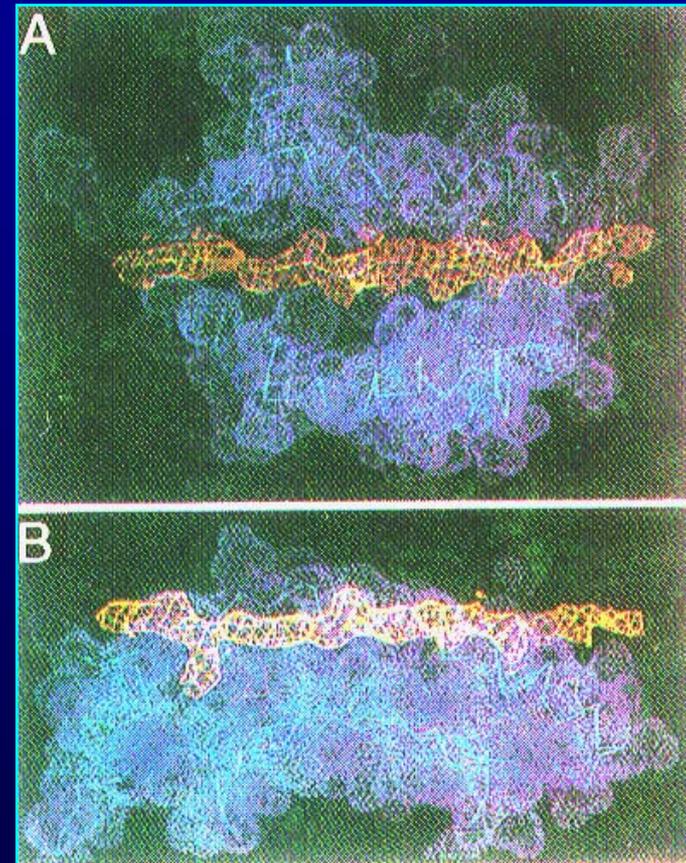




# Clase I

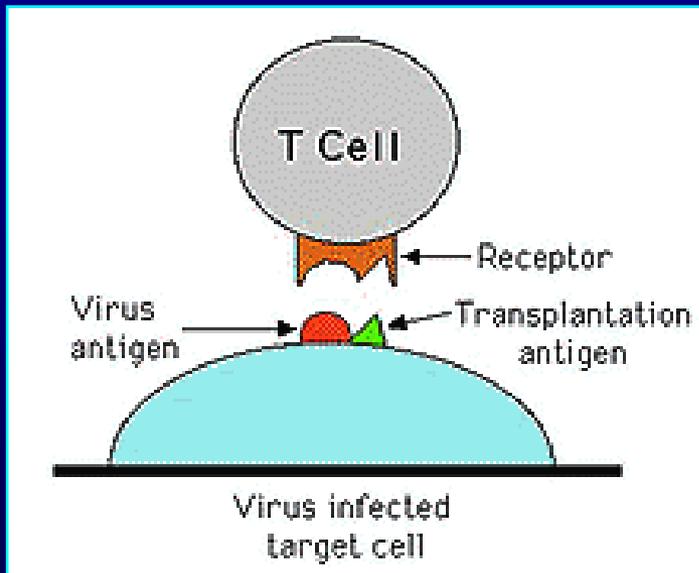


# Clase II



# Experimento de Rolf Zinkernagel y Peter Doherty

*Premios Nóbel*

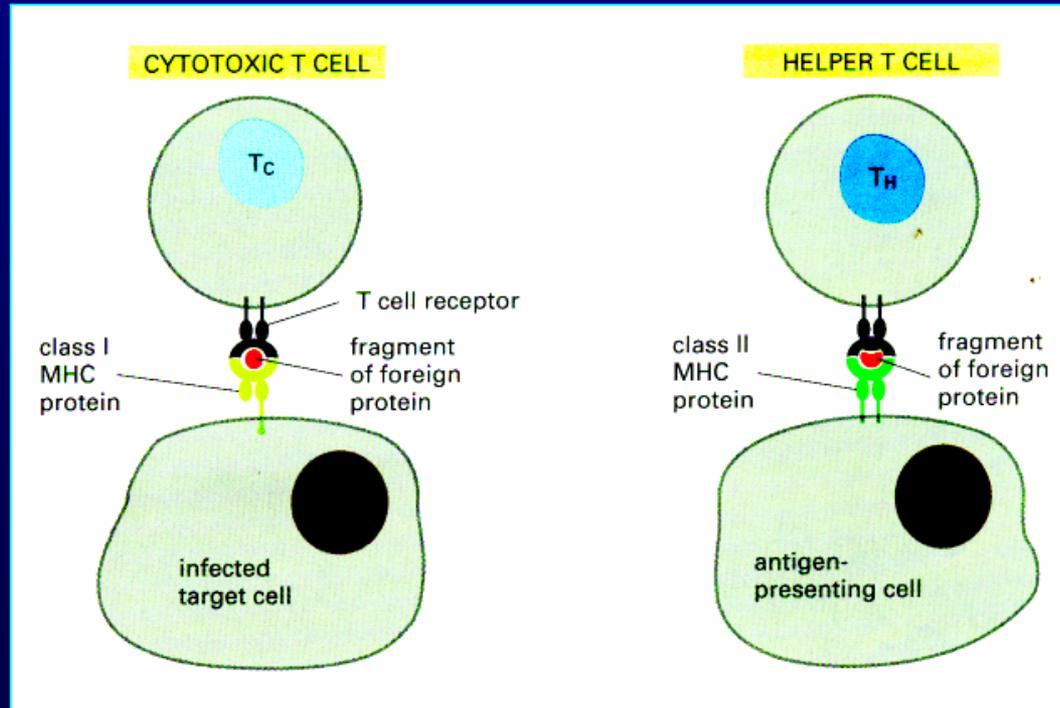


Células Esplénicas (LTc)	Fibroblastos (Células Blanco)	Lisis de Fibroblastos
Cepa A inmunizada	Cepa A infectada	+
Cepa B inmunizada	Cepa B infectada	+
Cepa A inmunizada	Cepa B infectada	-
Cepa B inmunizada	Cepa A infectada	-

Figura 1: Restricción MHC de la respuesta citotóxica de los linfocitos T (LTc). Los LTc de la cepa A o B de ratón lisan solo los fibroblastos de la misma cepa infectados por el virus de la CMAE.

# Concepto de restricción MHC

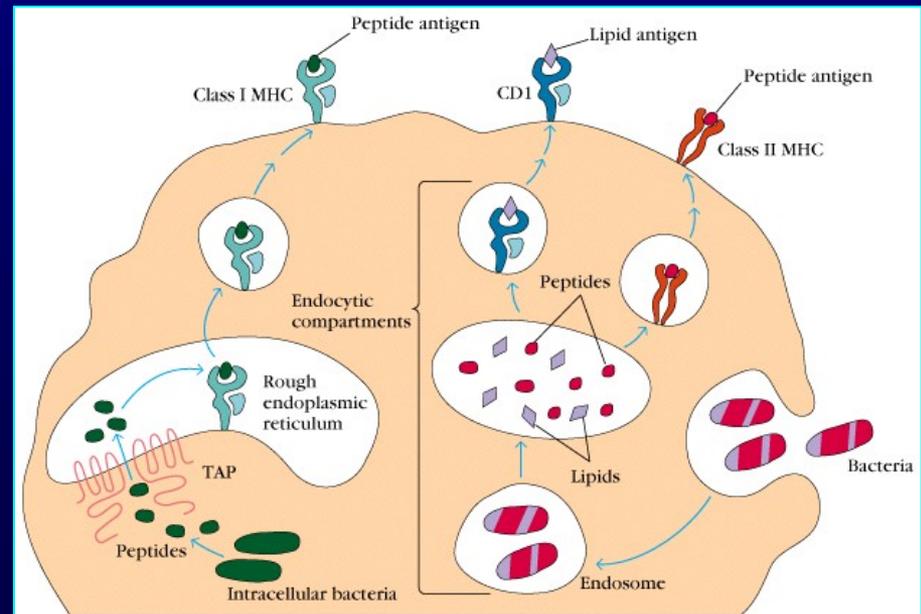
Un linfocito T, específico para un fragmento peptídico presentado en el contexto de una molécula MHC particular, solo reconocerá ese complejo (MHC-peptido) y no reconocerá el mismo péptido presentado en el contexto de una molécula MHC de la misma clase pero diferente



# Otras moléculas de presentación:

- ✓ Glicoproteínas con semejanza estructural con los MHC clase I
- ✓ Codificadas por genes fuera de complejo MHC
- ✓ Bajo polimorfismo
- ✓ Expresadas por timocitos inmaduros y células presentadoras de antígeno
- ✓ Involucradas en la presentación de lípidos y glicolípidos

## CD1



# Genotipo HLA de una familia

PADRE

a. A2, B6, DR3

b. A3, B7, DR4

MADRE

c. A1, B8, DR2

d. A9, B12, DR7



HIJOS

a. A2, B6, DR3

c. A1, B8, DR2

a. A2, B6, DR3

d. A9, B12, DR7

b. A3, B7, DR4

c. A1, B8, DR2

b. A3, B7, DR4

d. A9, B12, DR7

**Haplotipo:** combinación de alelos de un individuo, procedente de un solo cromosoma, el heredado del padre o de la madre.

# MHC y enfermedades autoinmunes

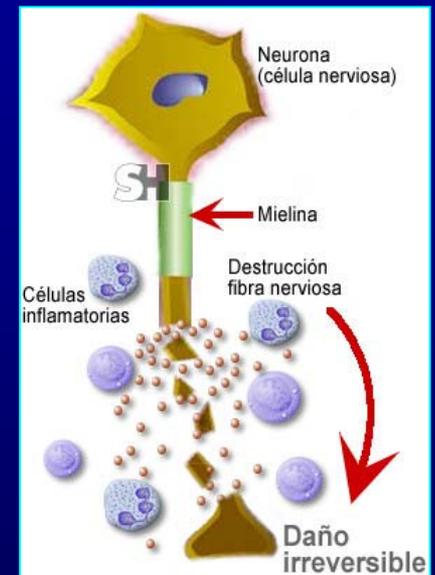
Disease	Associated HLA allele	Relative risk*
Ankylosing spondylitis	B27	90
Goodpasture's syndrome	DR2	16
Gluten-sensitive enteropathy	DR3	12
Hereditary hemochromatosis	A3	9.3
	B14	2.3
	A3/B14	90
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR4/DR3	20
Multiple sclerosis	DR2	5
Myasthenia gravis	DR3	10
Narcolepsy	DR2	130
Reactive arthritis ( <i>Yersinia, Salmonella, 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: SAM CD: A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine, DC Dale and DD Federman, eds., 1997, Scientific American, New York.

## Esclerosis múltiple



## Artritis reumatoide

