

# **Procesamiento y Presentación de Antígenos**

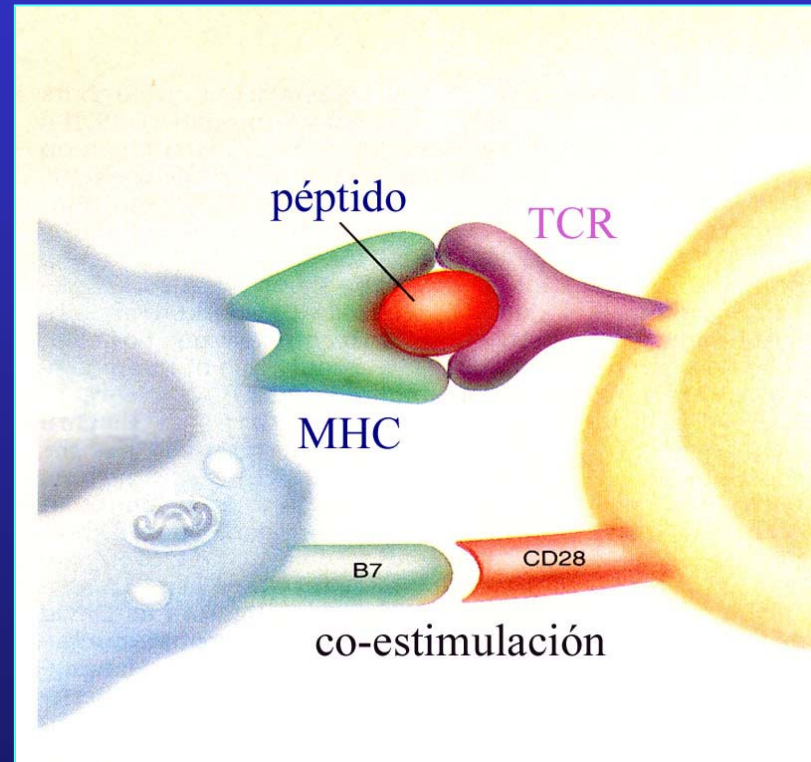
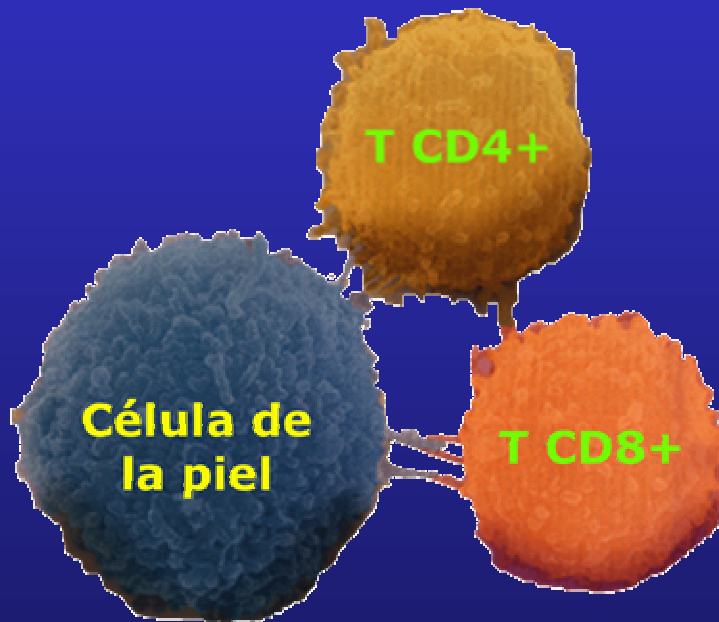
**María Inés Becker C Ph.D.**  
**Inmunología Básica**

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

**Noviembre 2004**

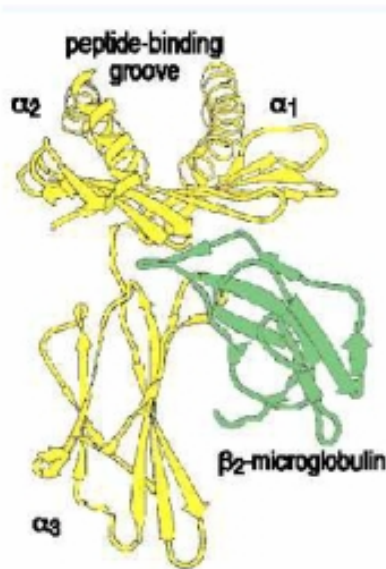
# Los actores en este diálogo...

---

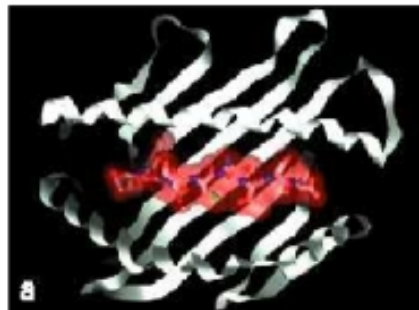
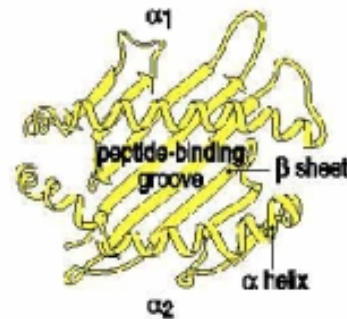


# Complejo MHC-péptido reconocido por el TCR

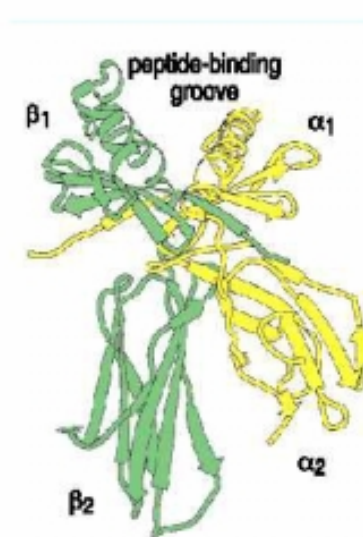
## MHC Clase I



Todas las células nucleadas lo expresan



## MHC Clase II



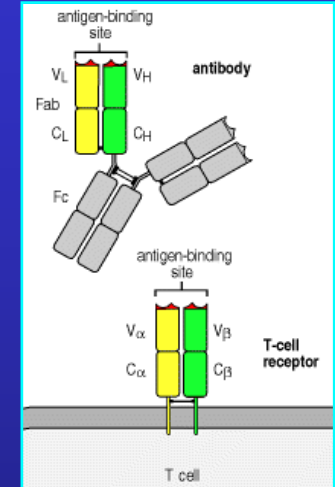
Sólo algunos tipos celulares lo expresan

Linfocitos B  
Macrófagos  
Células dendríticas

# El receptor de las Células T

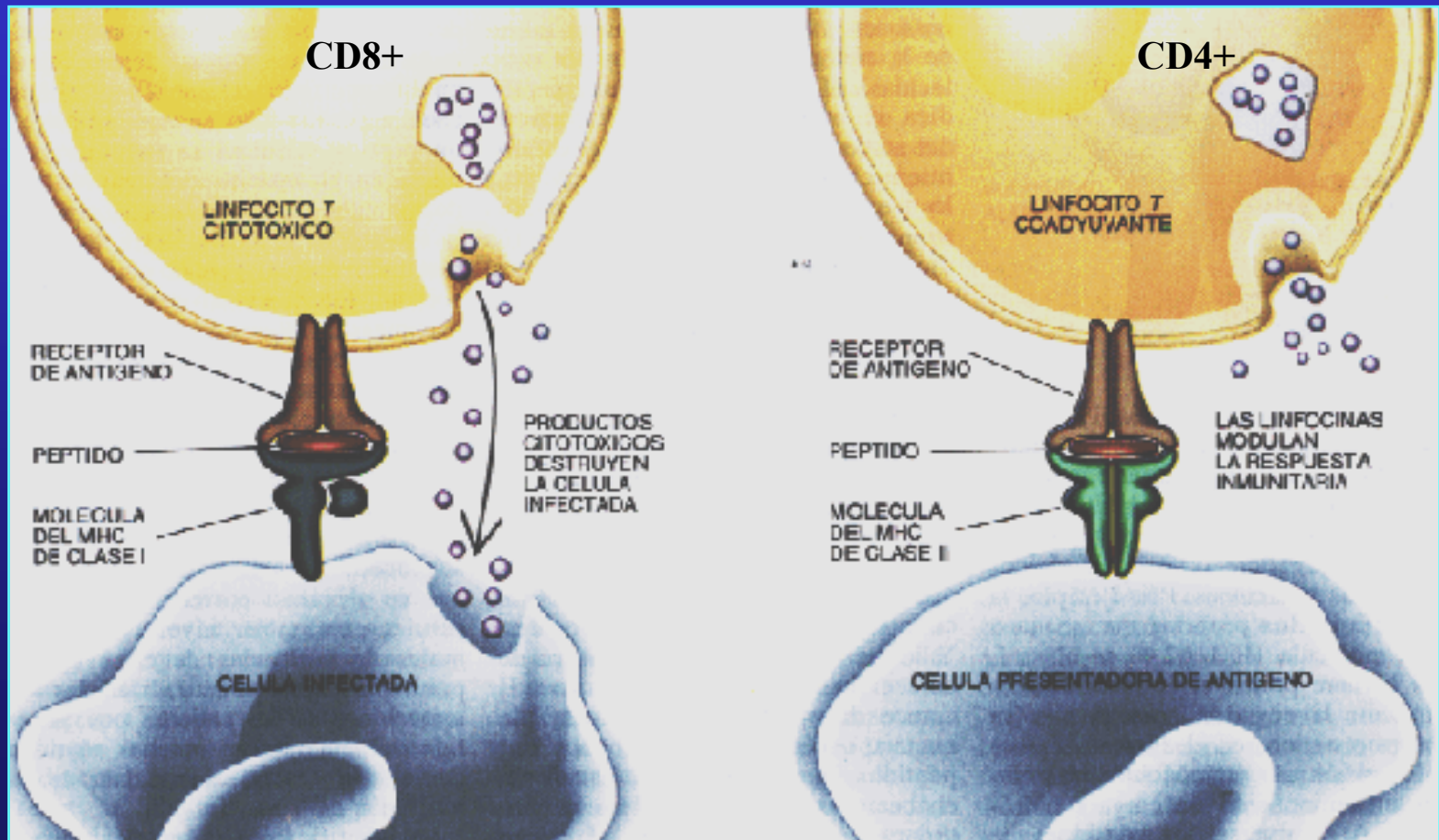
**A diferencia del linfocito B que reconoce epitopos líneales y conformacionales en antígenos de variada naturaleza, el TCR:**

- **NO reconoce el antígeno en solución**
- **Posee restricción MHC**
- **Reconoce péptidos lineales cortos**  
**derivados de proteínas intactas por proteolisis**
- **Solo reconocen antígenos unidos a células**  
**presentadoras (CPA)**
- **En cada individuo, solo reconocen péptidos extraños**  
**unidos a sus MHC (restricción MHC).**

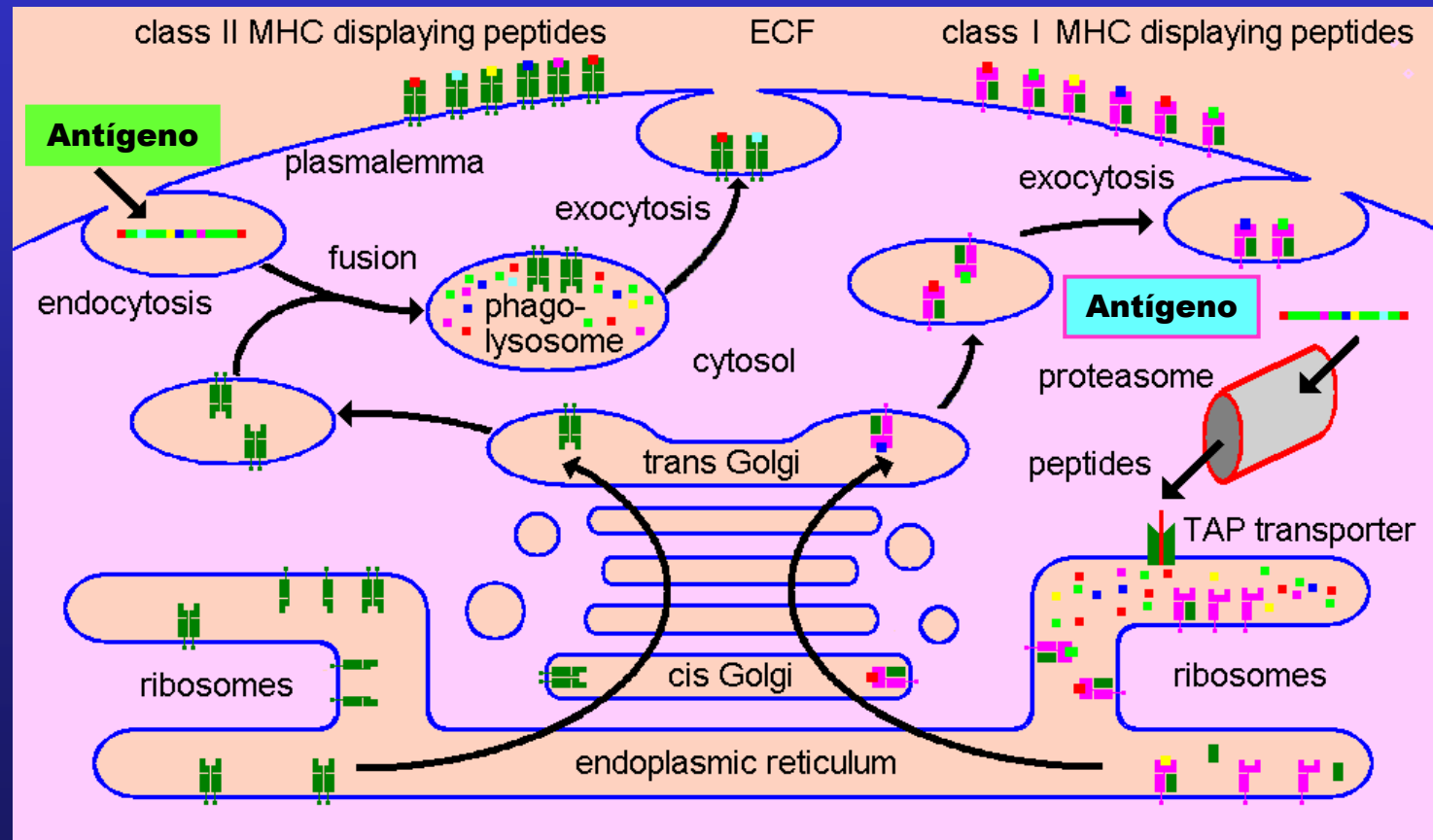


# Restricción MHC

Esta determinada por el MHC y el tipo de linfocito que participa



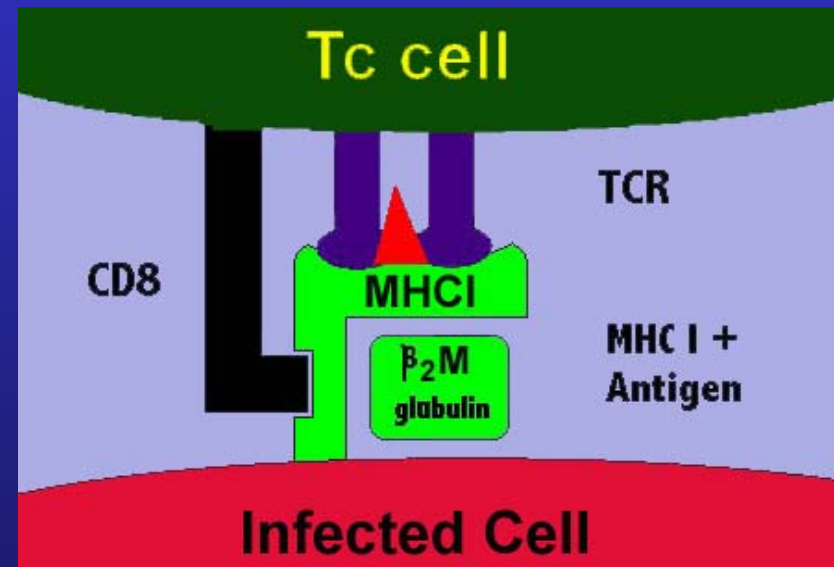
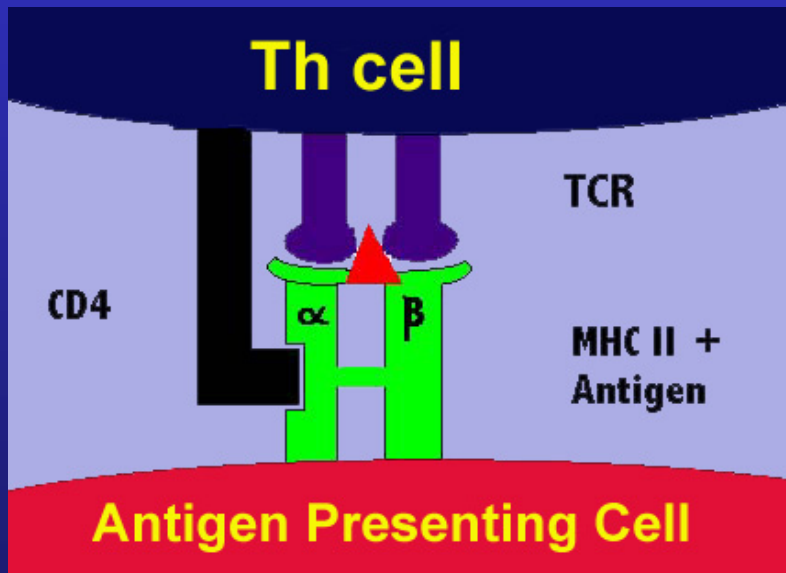
# El procesamiento de antígenos en MHC I y II ocurre en compartimentos celulares,



Antígenos exógenos

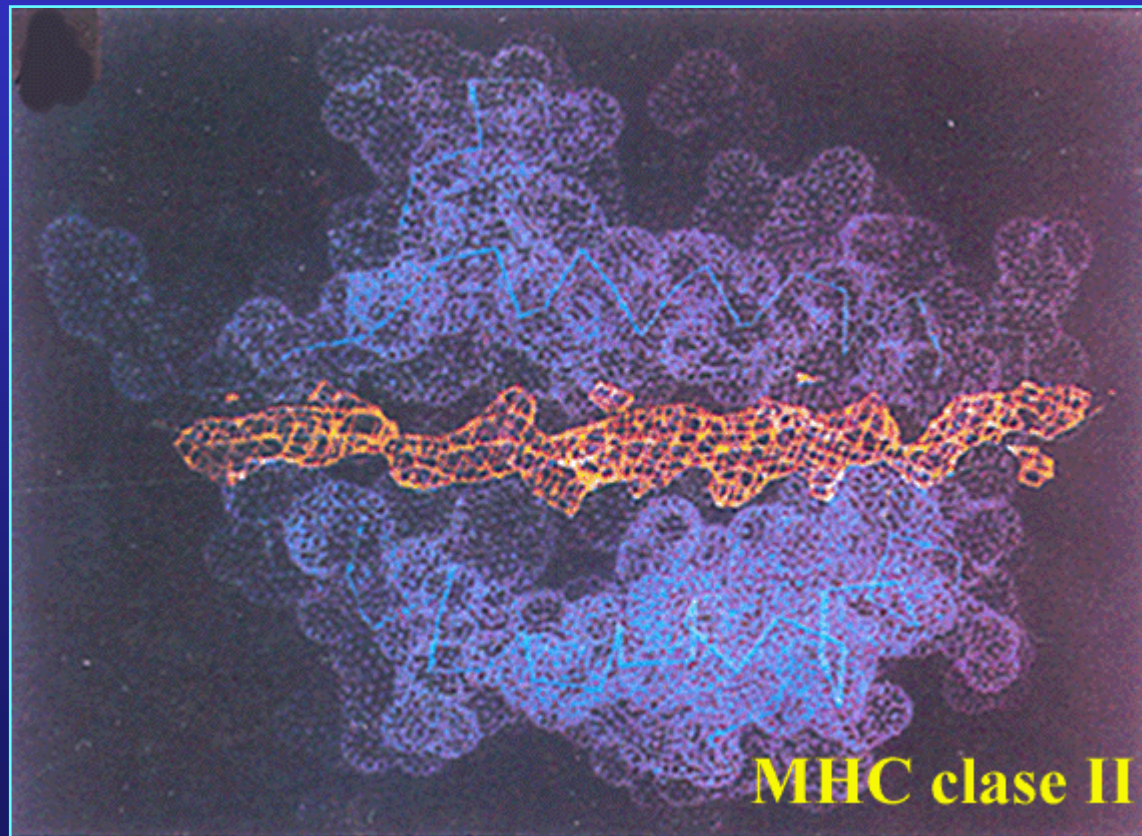
Antígenos endógenos

# El complejo MHC-péptido se presenta en la superficie celular de la CPA al linfocito T

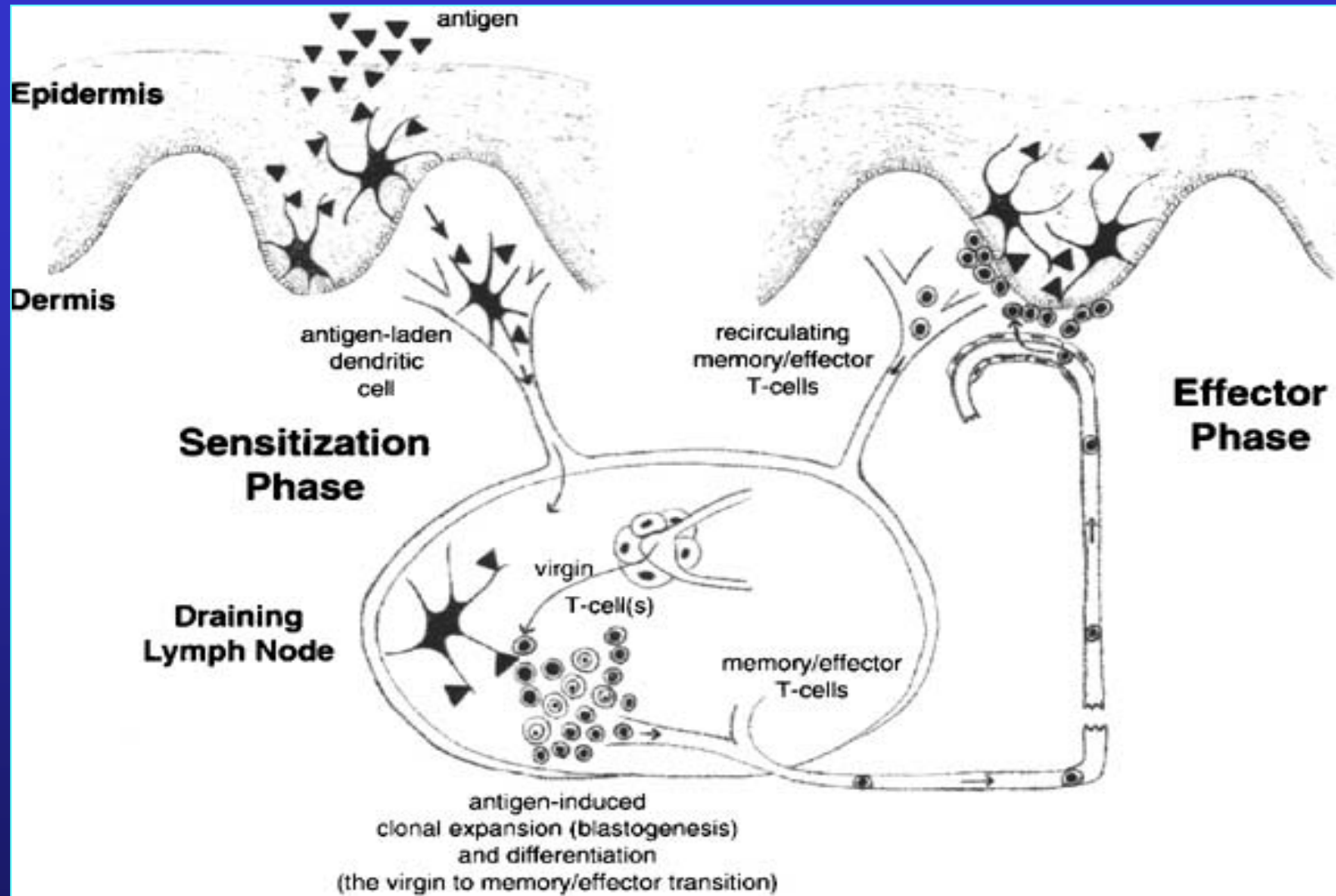




# **Presentación de antígenos por Antígenos MHC-Clase II a linfocitos CD4<sup>+</sup>**





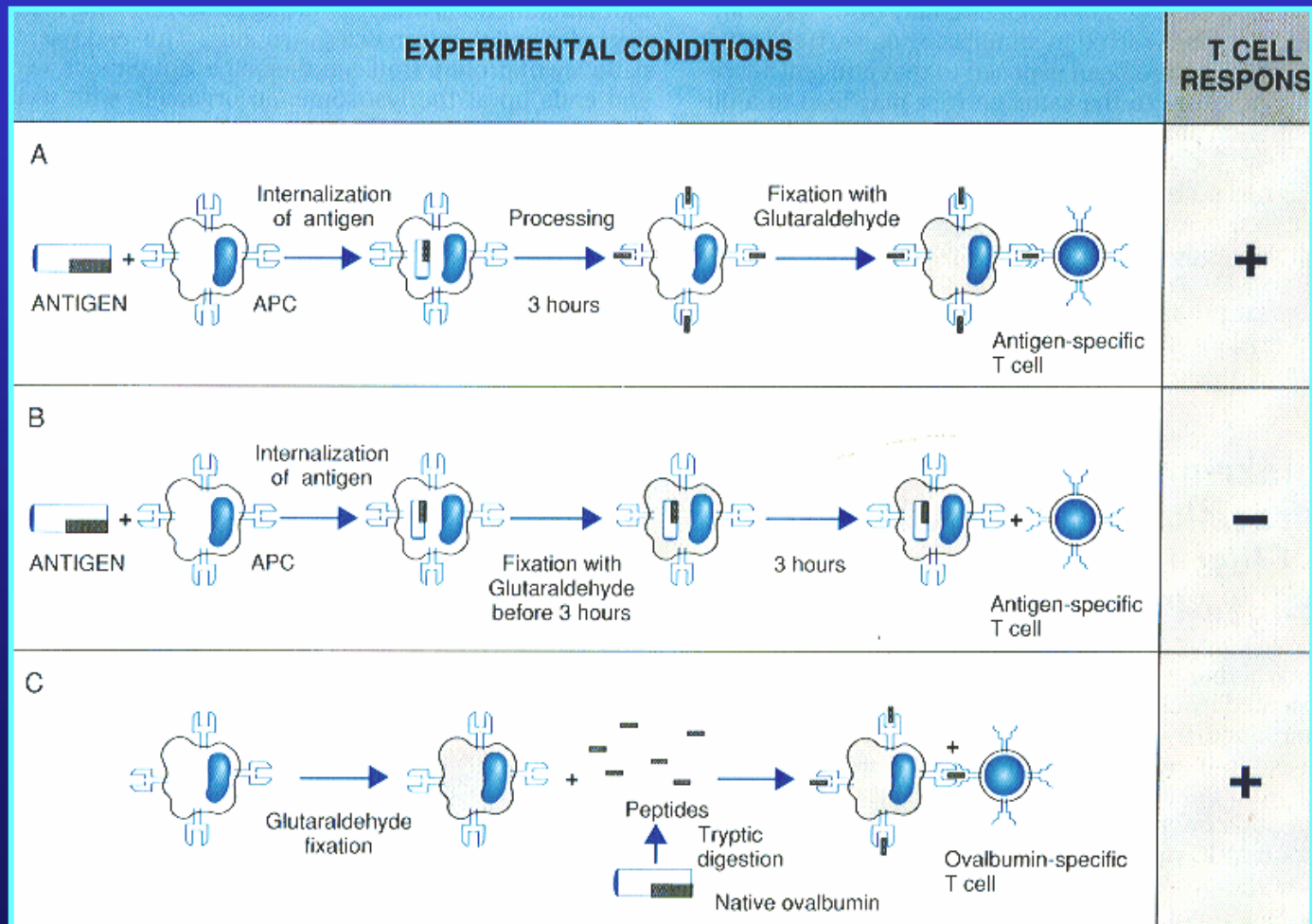


# Propiedades y funciones de las células presentadoras de antígeno

---

| Estirpe celular   | MHC II                           | Coestimuladoras                  | Función Principal   |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Células Dendríticas: Langerhans y Células Linfoides Dendríticas | Constitutiva                     | Constitutiva                     | Iniciación de respuestas CD4+, rechazos de injertos   |
| Macrófagos  | Inducible por IF- $\gamma$       | Inducible por IF- $\gamma$ , LPS | Desarrollo de células efectoras T CD4 <sup>+</sup>  |
| Linfocitos B  | Constitutiva, aumentada por IL-4 | Inducible por células T          | Estimulación de células Helper T en respuestas inmune (Interacciones T y B)                   |
| Células vasculares Endoteliales                                 | Inducible por IF- $\gamma$       | Constitutiva                     | Reclutamiento de células T específicas, en el sitio de exposición al Antígeno o inflamación   |
| Células Epiteliales y Mesenquimales                             | Inducible por IF- $\gamma$       | Probablemente ninguna            | No se les conoce una función fisiológica específica, exacerbación de autoinmunidad en tejidos |

# Las CPA requieren estar metabólicamente activas



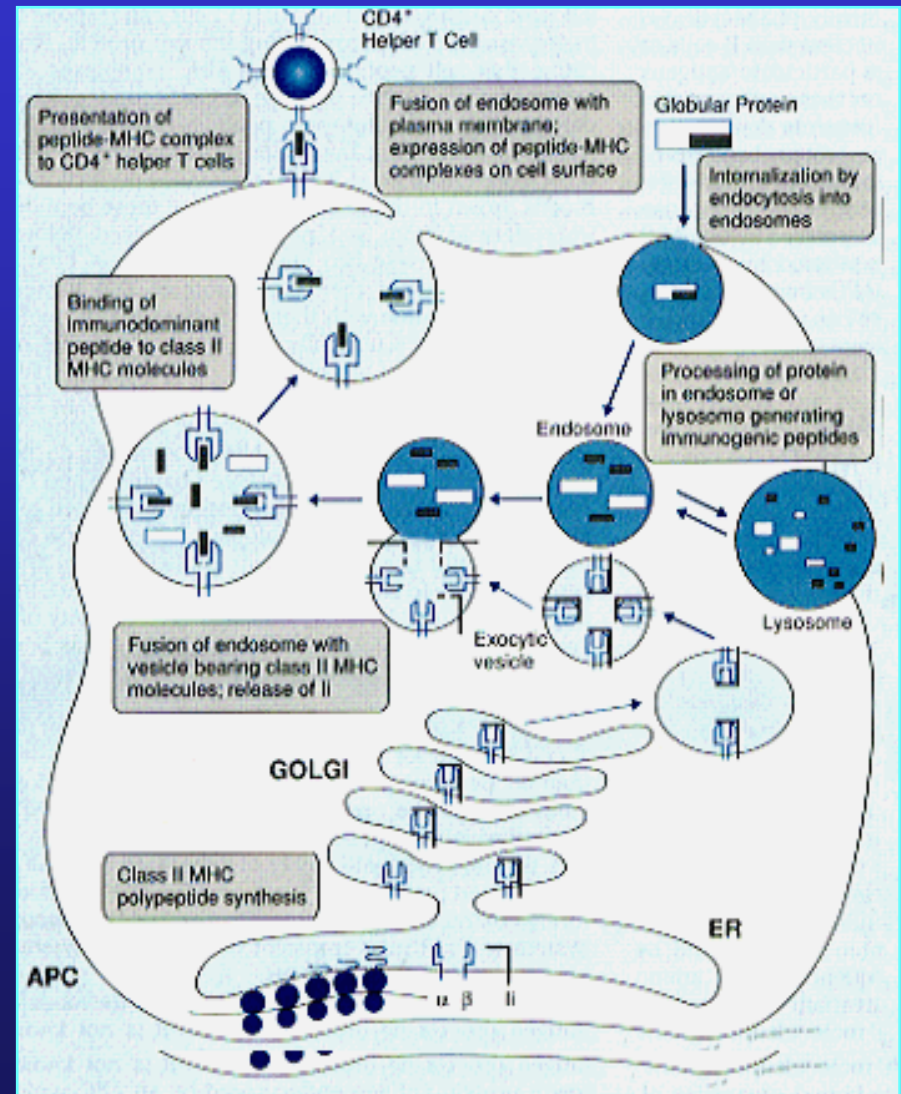
# **Pasos principales en la presentación por MHC-Clase II**

---

- ✓ **Internalización de Antígenos proteicos nativos por las CPAs**
- ✓ **Procesamiento por proteólisis de los antígenos por lisosomas ácidos**
- ✓ **Unión de los péptidos a moléculas de Clase II en vesículas exocíticas y edición por HLA DM**
- ✓ **Expresión de complejos MHC-Péptido en la superficie celular**
- ✓ **Reconocimiento de los Complejos por Células T CD8+**

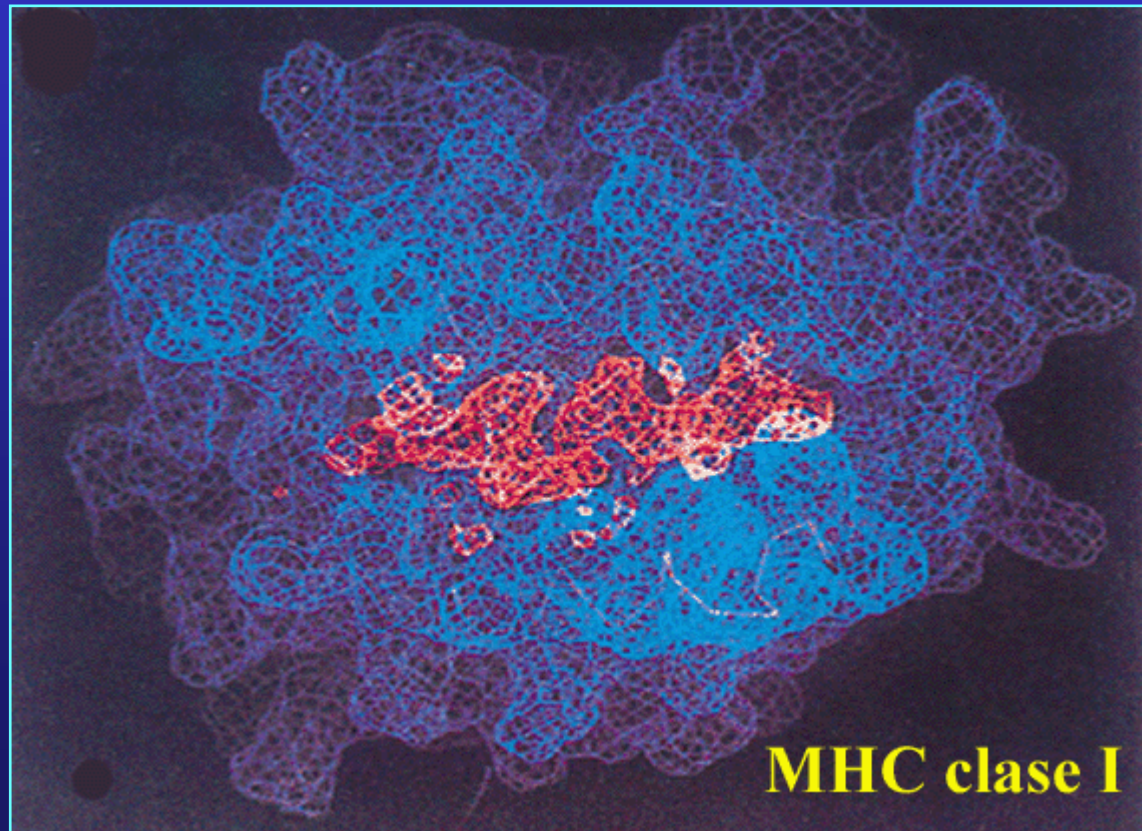
# Ruta de procesamiento en Clase II

- La cadena invariante evita que se capturen péptidos a nivel del RE antígenos de Clase II.
- Al fusionarse las vesículas, la cadena invariante sufre degradación, quedando un fragmento denominado clip-peptide, que finalmente se libera para permitir la inserción de los péptidos en el zurco del MHC II.





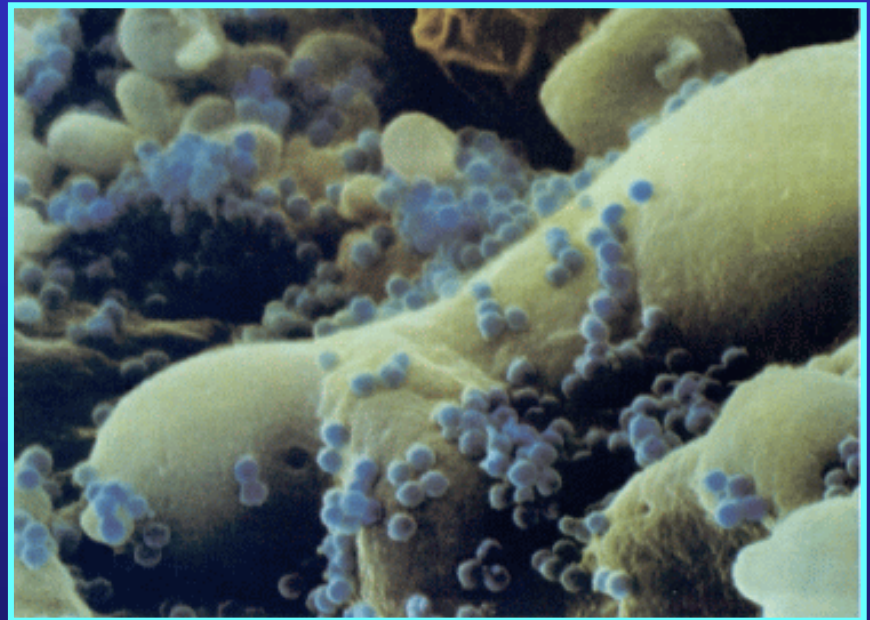
# **Presentación de antígenos por Antígenos MHC-Clase I a linfocitos CD8<sup>+</sup>**



# Procesamiento ocurre en el citoplasma

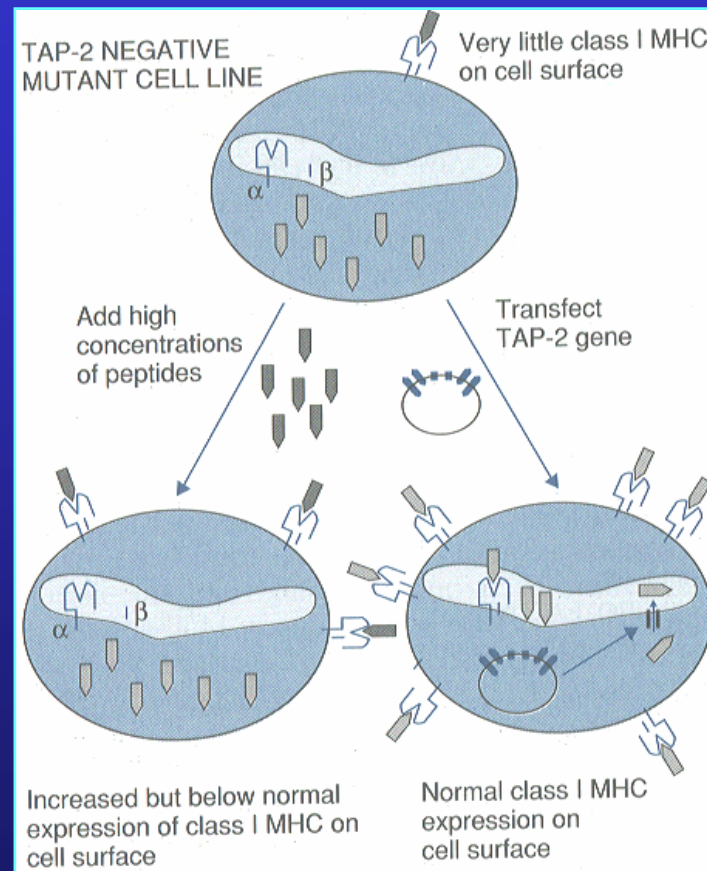
---

- ✓ **Generalmente son proteínas endógenas propias o virales**
- ✓ **La introducción de un antígeno por medio de liposomas o la expresión de genes induce el procesamiento del Ag por esta vía.**



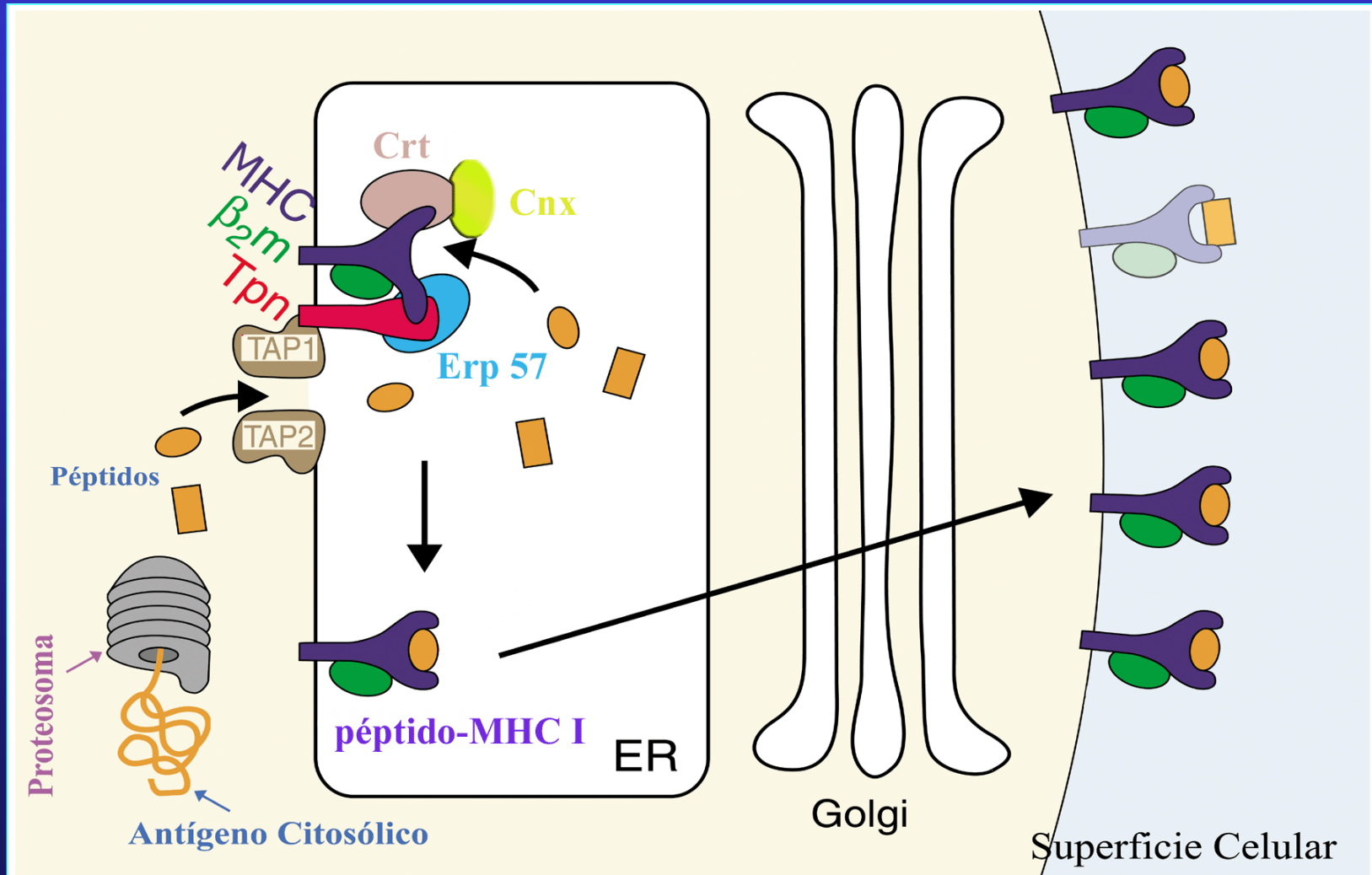
*Virus SIDA invadiendo células blanco*

# Descubrimiento de las TAP (Transporter Associated Proteins)



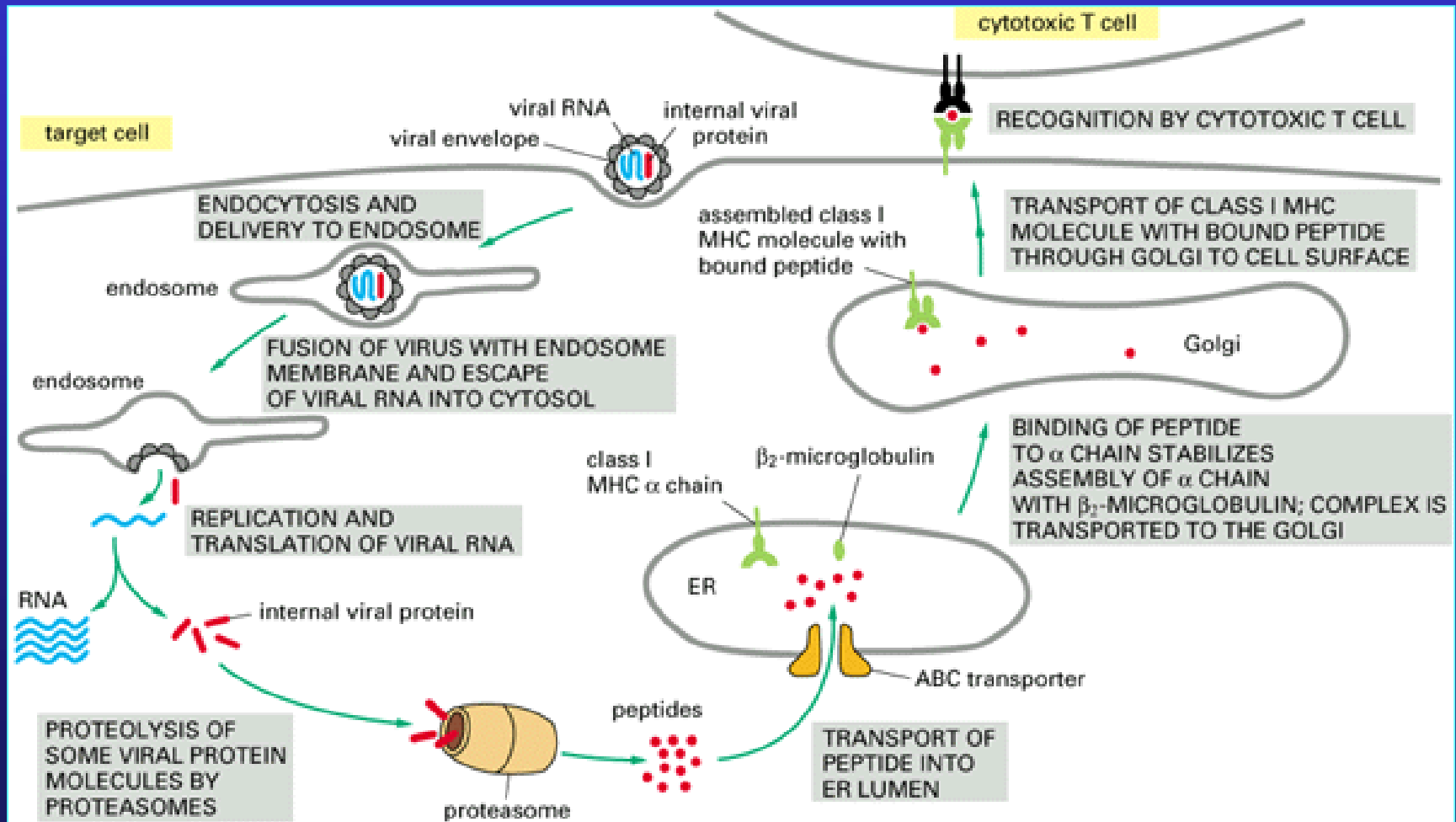
La expresión de MHC clase I en la superficie de las células depende de la disponibilidad de péptidos inmunogénicos en el retículo endoplásmico (RE)

# Procesamiento y presentación antigénica para MHC de clase I





# Ruta de procesamiento de antígenos MHC-I







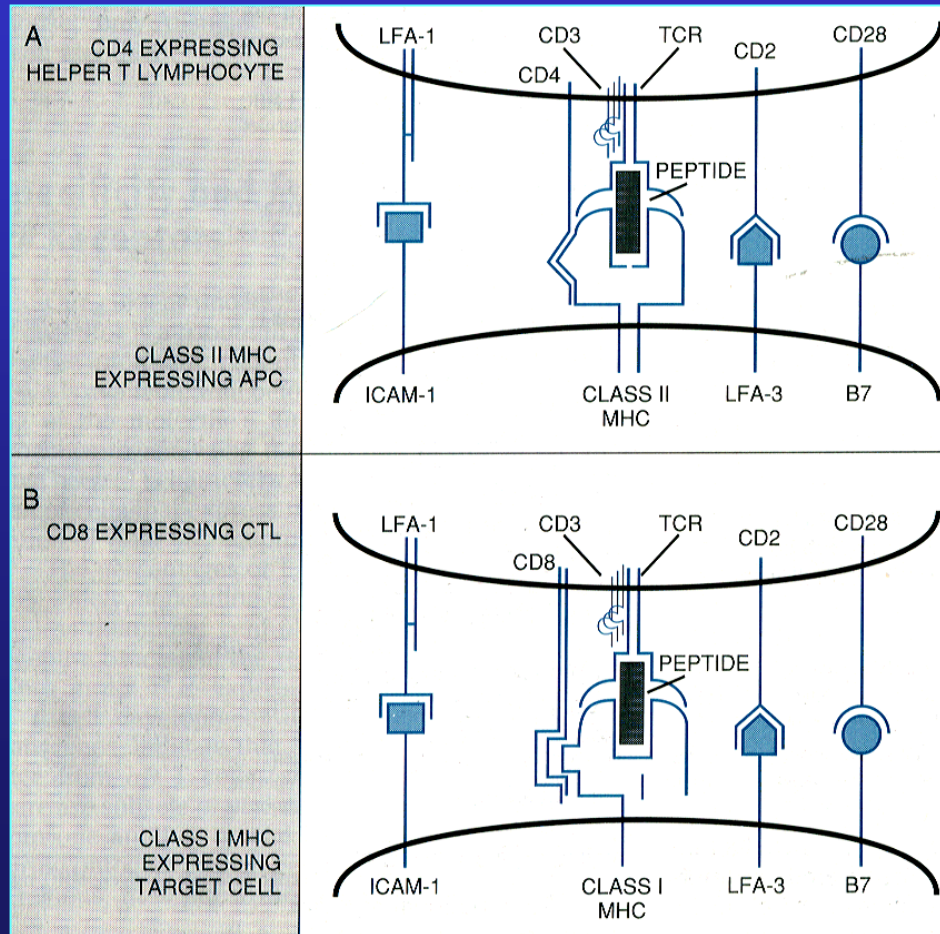
# Análisis de péptidos inmunogénicos asociados a MHC

---

- Se usan líneas celulares normales o transfectadas con un gen particular o que sobre-expresan un MHC específico.
- Los MHC se precipitan mediante anticuerpos monoclonales por cromatografía de afinidad y las proteínas se solubilizan con detergentes no iónicos
- Los péptidos se separan de los MHC mediante filtración con corte de 10 k en medio ácido pH 2.5.
- Se concentra el filtrado es analizado por HPLC acoplado a masas para determinar la secuencia de los péptidos

# Modelo de interacciones TCR Célula Blanco

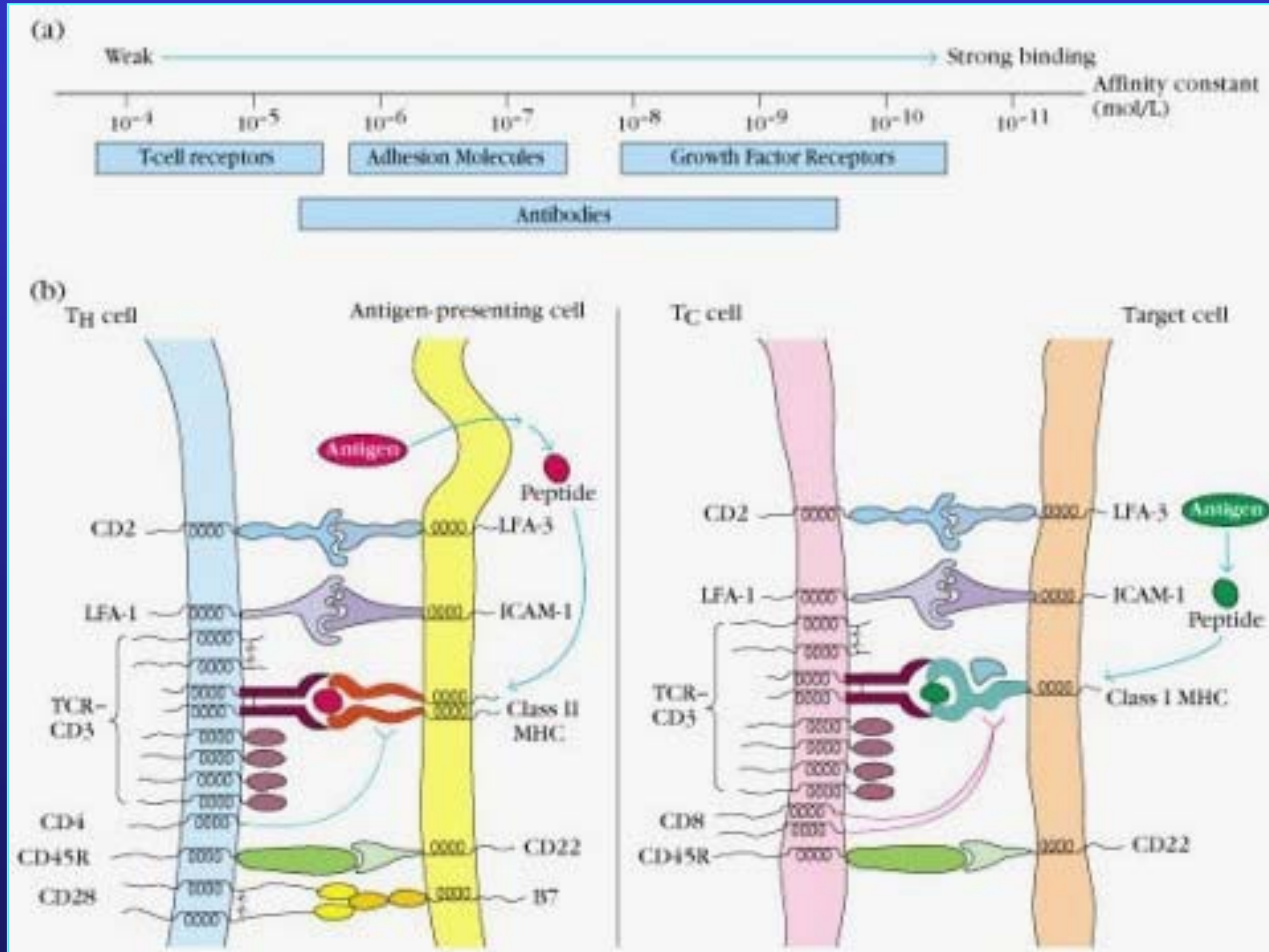
Clase II



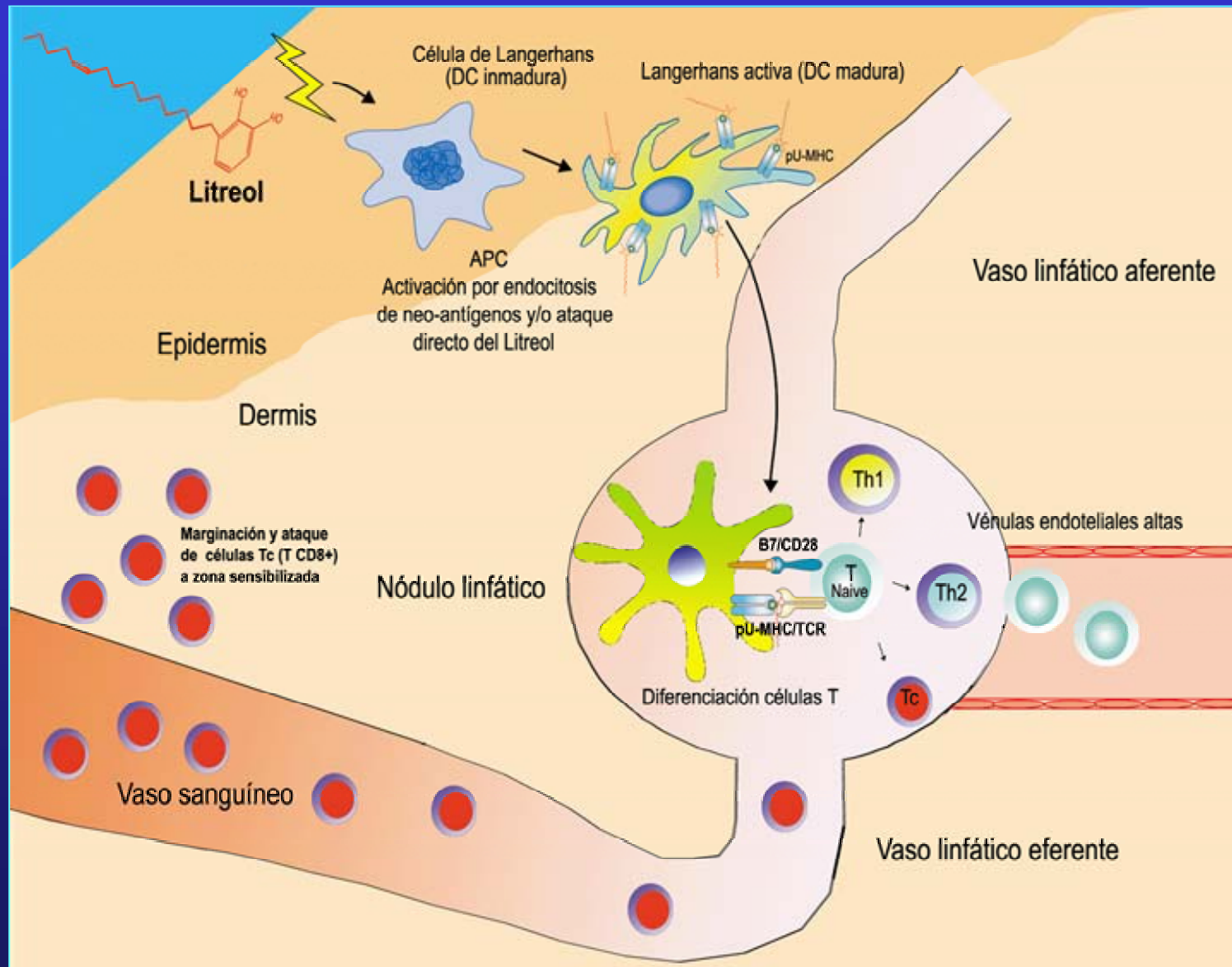
Clase I

- La especificidad está definida por la interacción péptido-MHC-TCR
- Esa interacción es de baja energía en comparación con la de las Ig.
- CD8 y CD4 definen el tipo de célula T que participa
- El resto de las molécula co-estimulatorias estabilizan la interacción y generan señales que conducen a la activación de la célula T

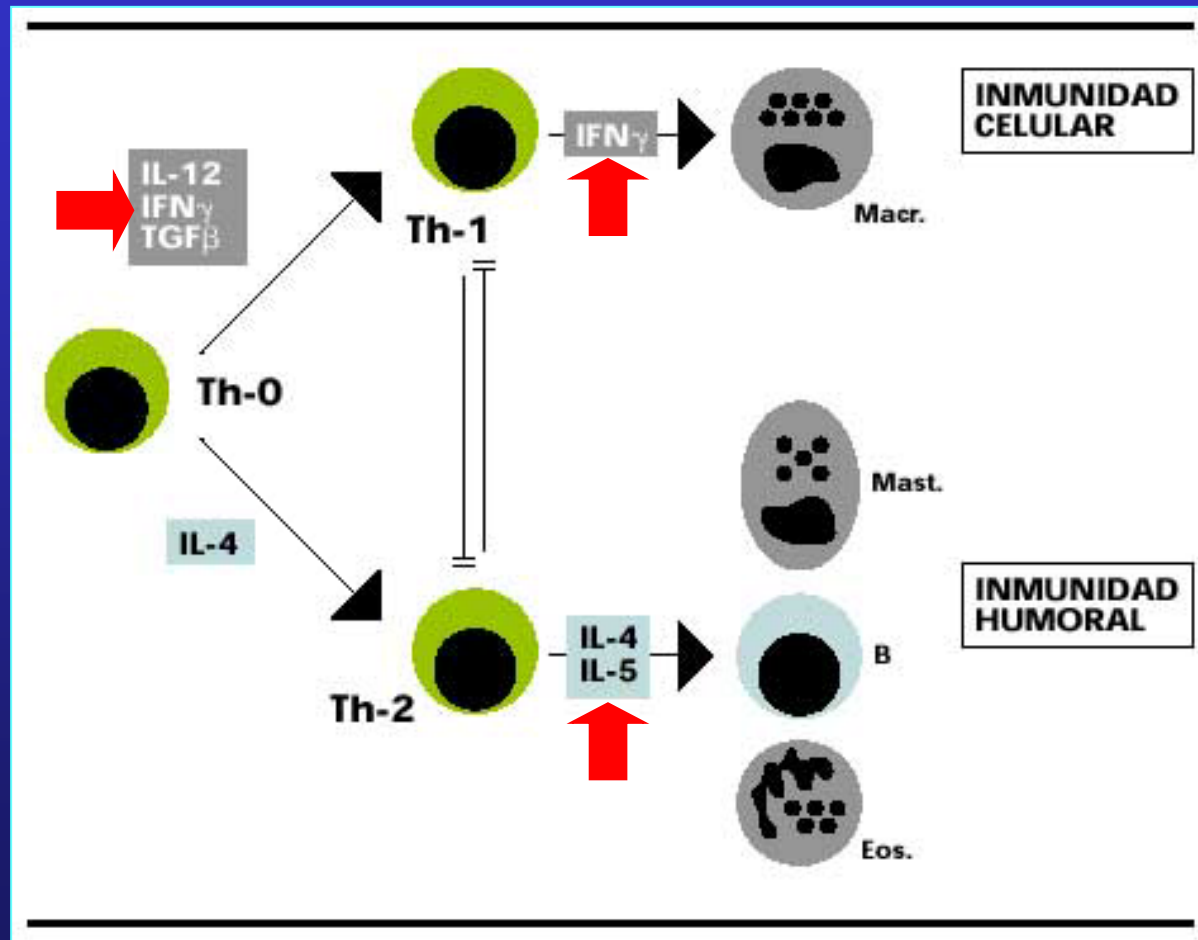
## Rango de $K_a$ de interacciones



# Regulación de la respuesta inmune



# Respuesta inmune es regulada por diferentes subpoblaciones de células T



Se caracterizan por la síntesis y secreción de diferentes interleuquinas



**El conocimiento sobre el procesamiento y presentación de antígenos es la base para diseñar nuevas vacunas e inmunoestimulantes**

