

# Defensa 2019

## Area Inmunología

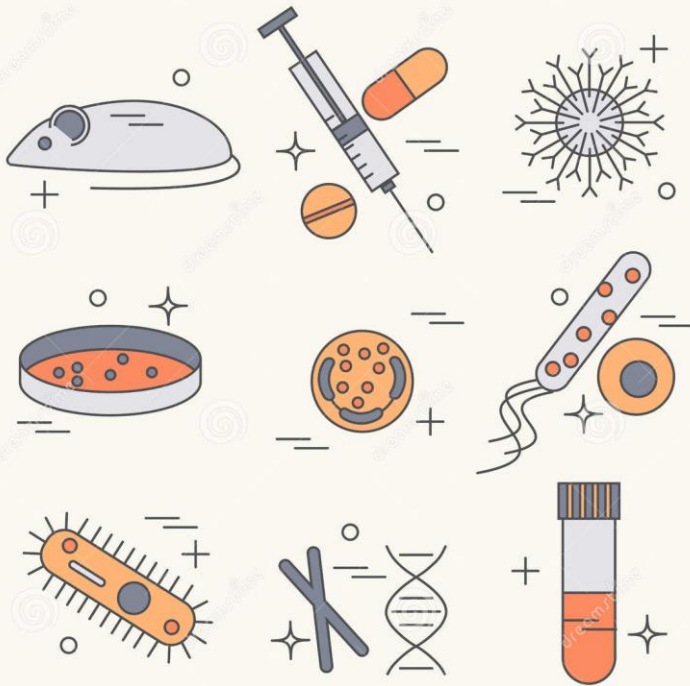
CONICET



I D I C E R

ASPECTOS ANATOMO - FUNCIONALES DEL  
SISTEMA INMUNE

CARACTERISTICAS GENERALES DEL MHC  
PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DEL Ag



## CUERPO DOCENTE:

Dra. Pérez, Ana Rosa

Dra. Bay, María Luisa

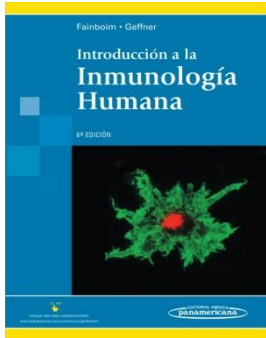
Dr. D'Attilio, Luciano

Dra. Villar, Silvina

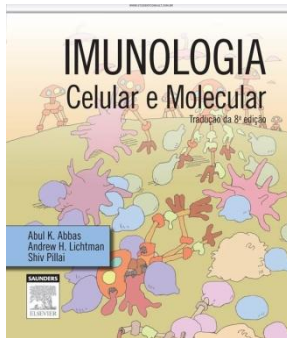
Dra. Díaz, Ariana

# BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

---



Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. Editorial Médica Panamericana (6<sup>º</sup> edición).



Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular. Elsevier España SA. Madrid, España (7<sup>º</sup> edición)

Material adicional en la disciplina Inmunología se encuentra en “Recursos Educativos”

## ASPECTOS ANATOMO - FUNCIONALES DEL SISTEMA INMUNE

### CARACTERISTICAS GENERALES MHC- PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DEL Ag

## CONTENIDOS

---

- ✓ Órganos linfoides primarios. Conceptos de maduración y de selección positiva y negativa tímica.
- ✓ Órganos linfoides secundarios. Estructura básica y función.
- ✓ Recirculación linfocitaria. Moléculas de adhesión. Vénulas del endotelio alto (HEV). Reclutamiento de linfocitos en los órganos linfoides. Etapas de la extravasación en los órganos linfoides secundarios.
- ✓ CMH: características. Organización de los genes del CMH humano. Moléculas de clase I y II, distribución. Moléculas no clásicas. Funciones. Vías de procesamiento antigénico.

# SISTEMA INMUNE

---

✓ Conjunto de órganos, células y moléculas que llevan a cabo mecanismos capaces de proteger al ser vivo de las agresiones externas

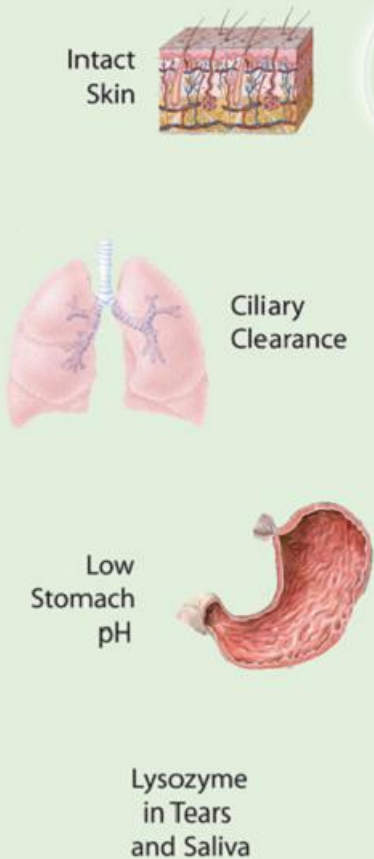
## CARACTERÍSTICAS SOBRESALIENTES DEL SISTEMA INMUNE

---

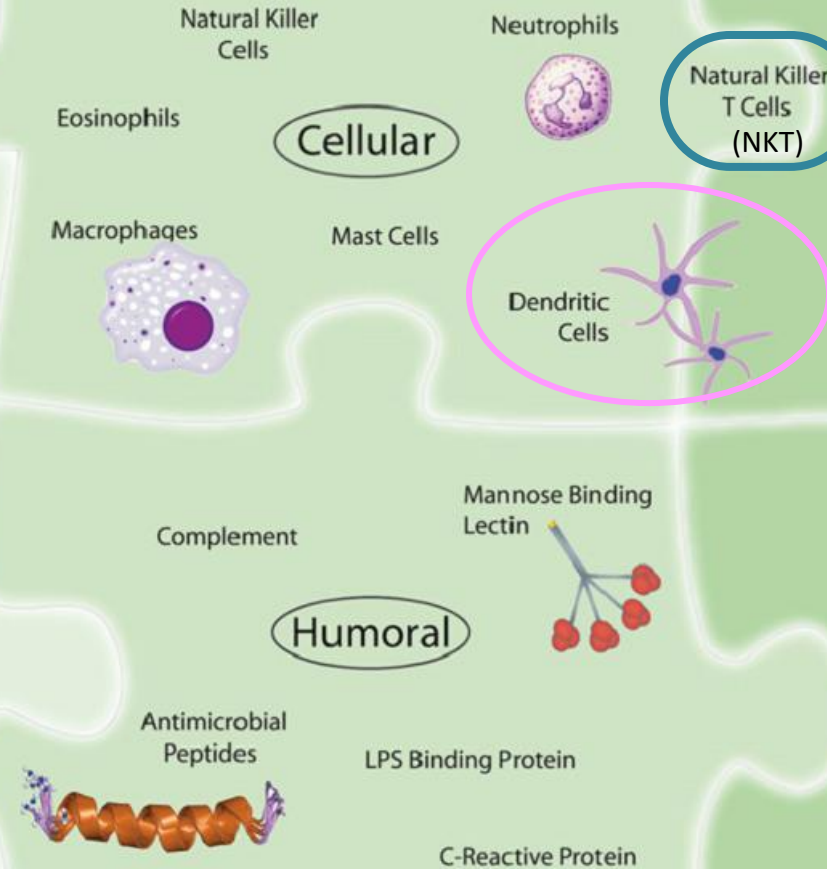
- ❖ Especificidad
- ❖ Discrimina lo propio de lo no propio -Tolerancia
- ❖ Memoria

# DIFERENTES NIVELES DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

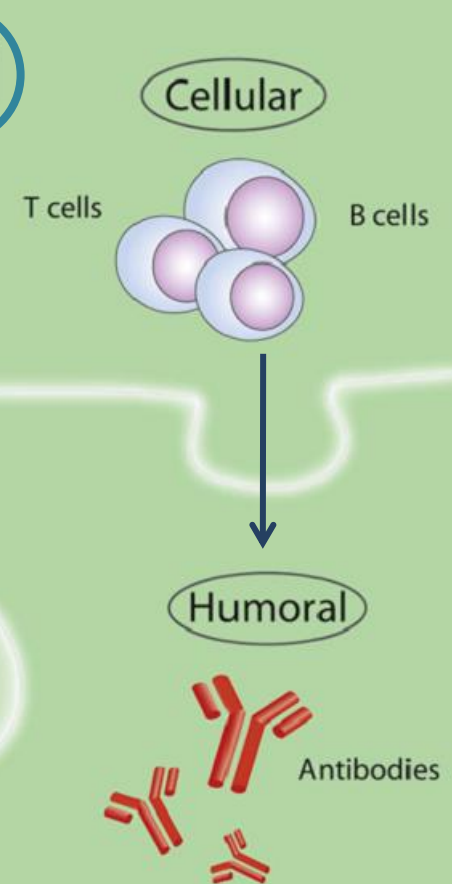
## Anatomical and Physiological Barriers



## Innate Immunity (horas)



## Adaptive Immunity (días)



Una característica general de los mecanismos de defensa subyace en la capacidad de reconocimiento de estructuras de los patógenos que los distingue del huésped

# ORGANOS LINFOIDES

Diferenciación inicial de linfocitos T y B

Ganglios linfáticos

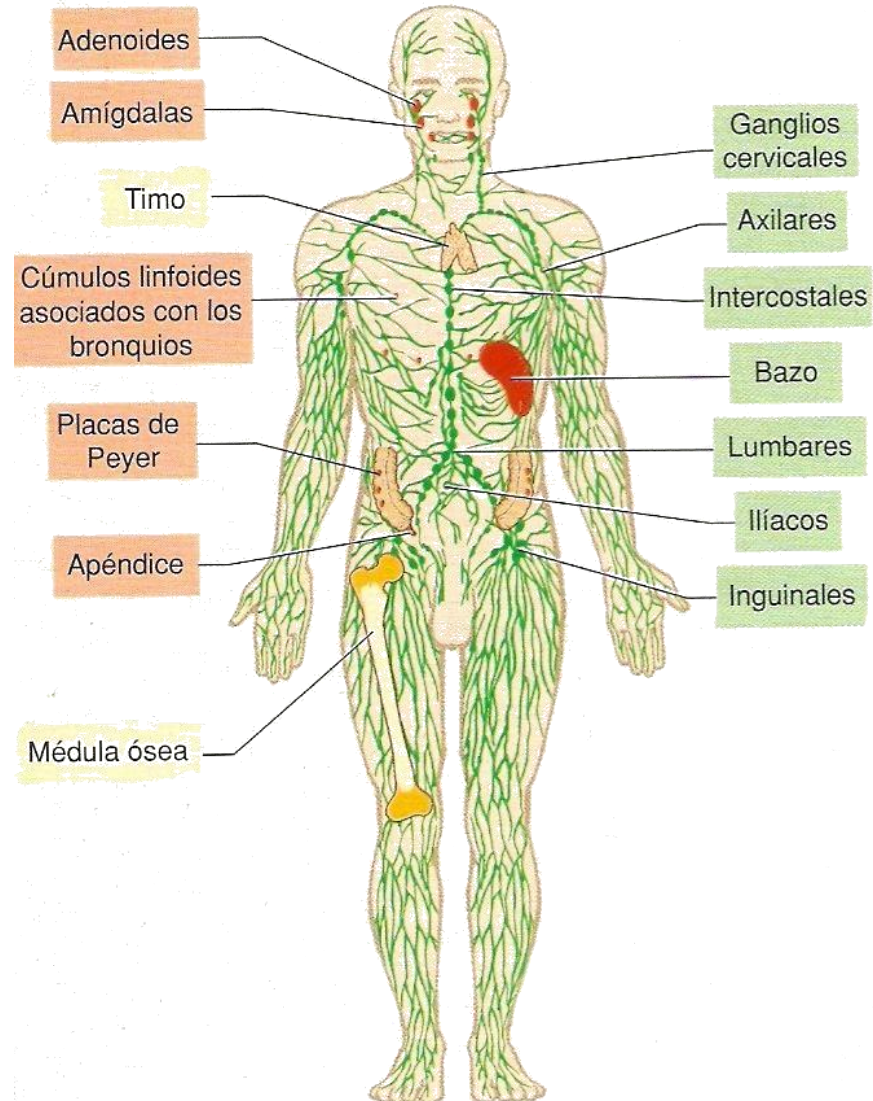
Tejido linfoide asociado con mucosas (MALT)

## Primarios

- Origen y maduración de las células del sistema inmune
- MO - Timo

## Secundarios

- Donde comienza la respuesta inmune primaria
- Ganglios – Bazo – PP – MALT (GALT)



Funcionalmente unificados por la recirculación y homing



En todos los órganos del Sistema inmune habrá que considerar 2 elementos tisulares:

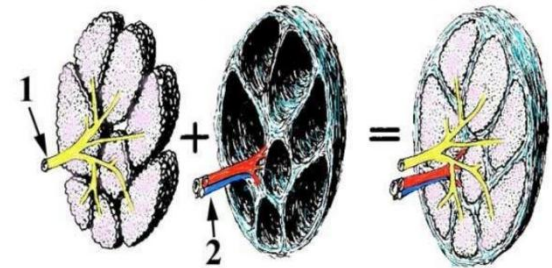
## Estroma

- células fijas
- brinda microambiente especializado para la función de las células específicas del tejido
- Tejido de sostén

## Parénquima

- células migrantes (hematopoyéticas o linfoides)

Parénquima + Estroma = Órgano

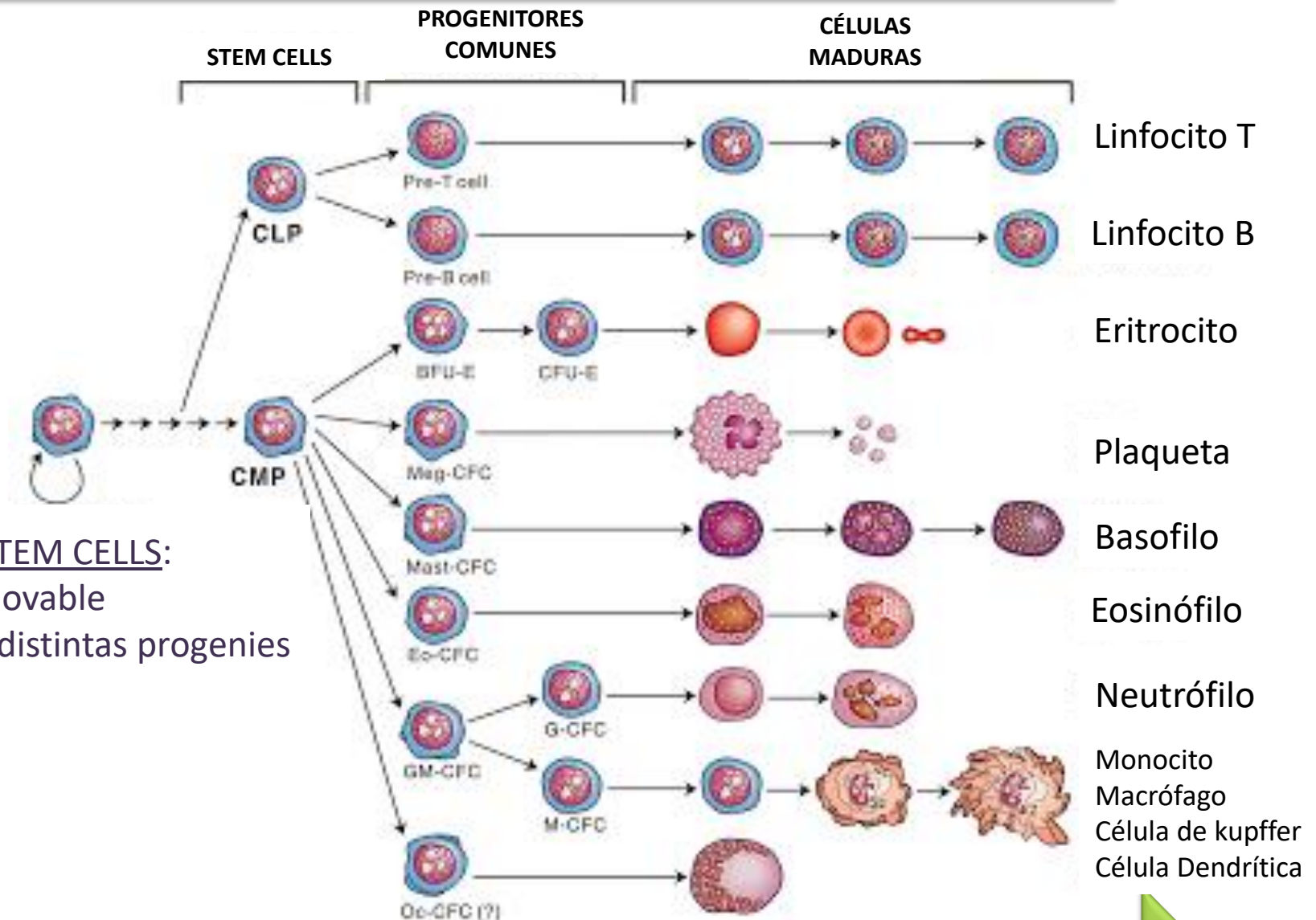


1= sistema de conductos glandulares  
2= vasos sanguíneos y nervios

INTERACCION: - contacto célula - célula (receptores de membrana - moléculas de adhesión)  
- producción de mediadores solubles (citocinas, quemoquinas)



# HEMATOPOYESIS



## STEM CELLS:

- Autorenovable
- Origina distintas progenies

Maduración: Pérdida de estas propiedades. Compromiso con un linaje.

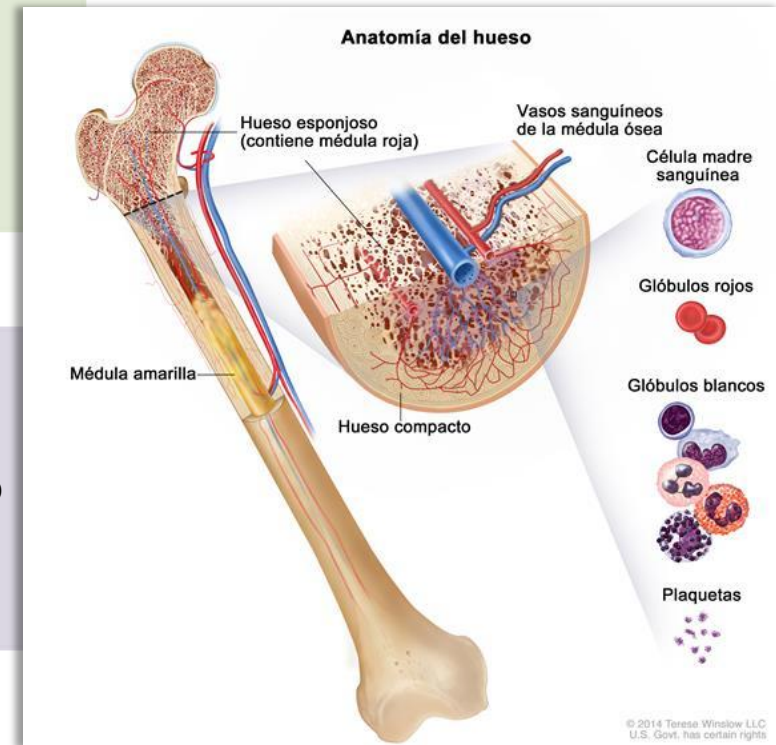
# MÉDULA ÓSEA

## Estroma

- Sinusoides medulares (células endoteliales)
- Fibras reticulares
- Células reticulares
- Células adiposas
- Macrófagos
- Arterias

## Parénquima

- células sanguíneas en desarrollo



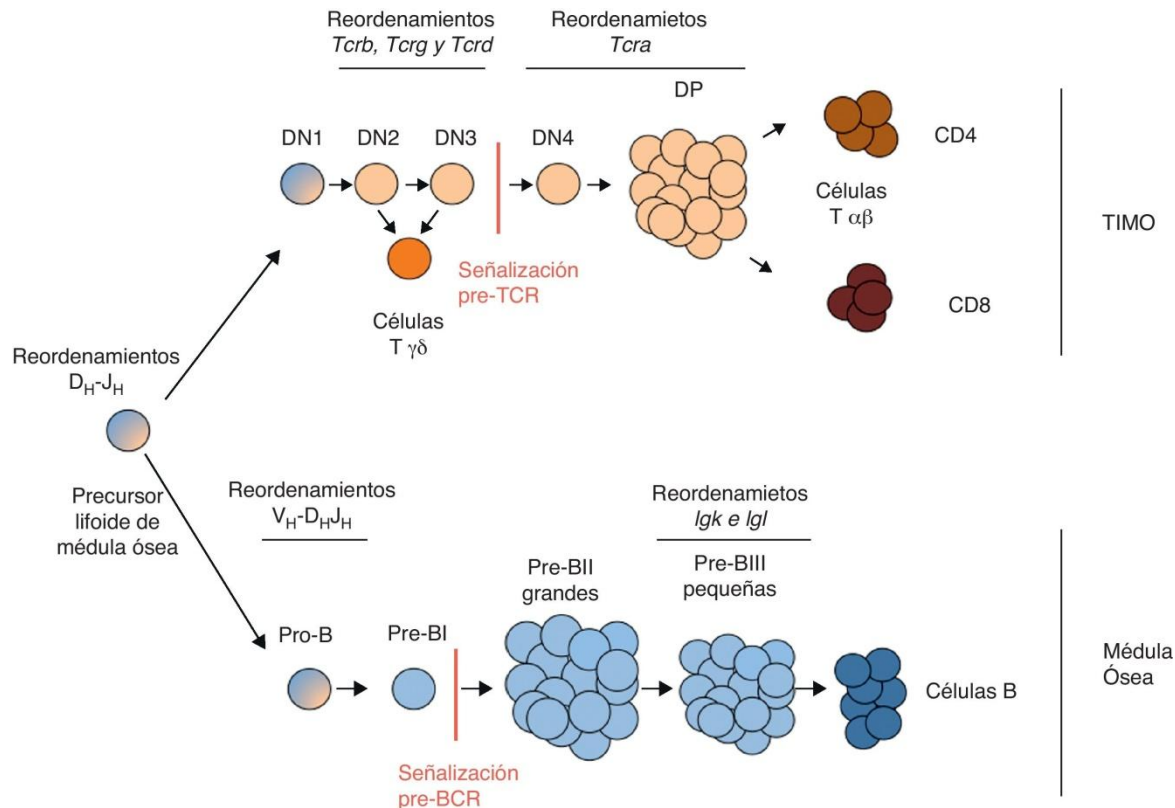
En el período embrionario la hematopoyesis tiene lugar en otras localizaciones: saco vitelino, hígado y bazo fetal, MO.

# Maduración linfocitaria

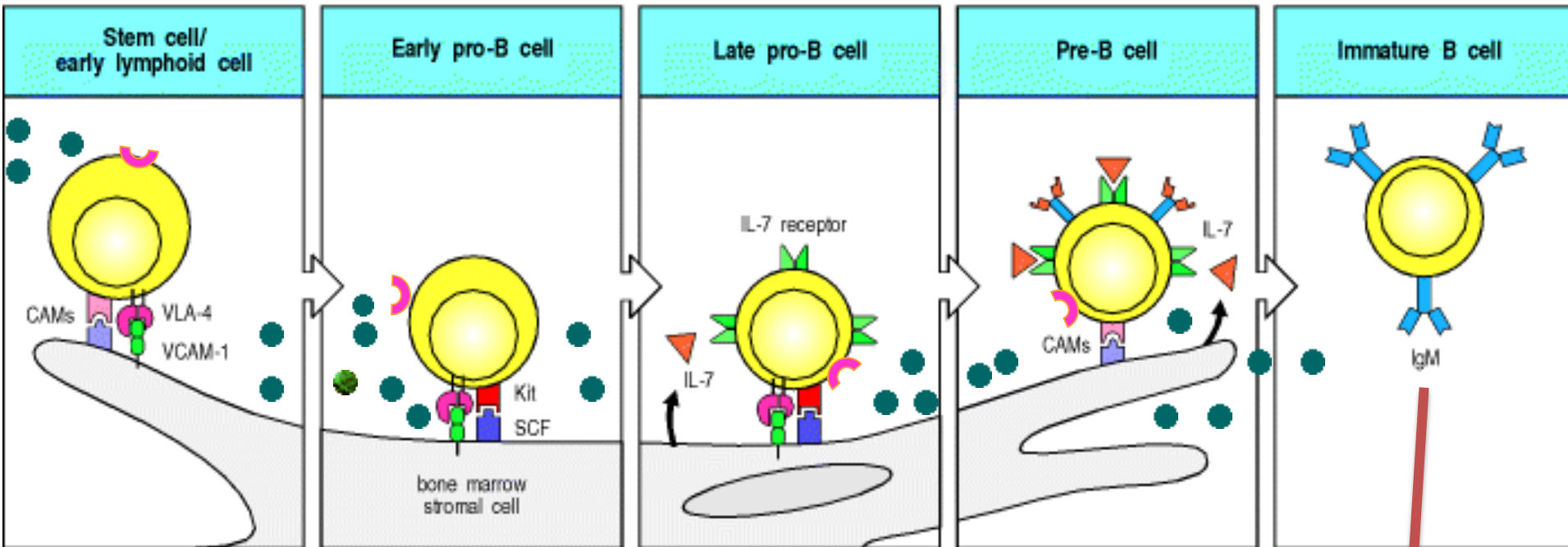
Proceso gradual

Implica adquirir:

- El receptor para el antígeno (BCR, TCR)
- Moléculas de adhesión y otros receptores para interactuar con otras células
- Moléculas necesarias para la migración intra-órgano y a periferia



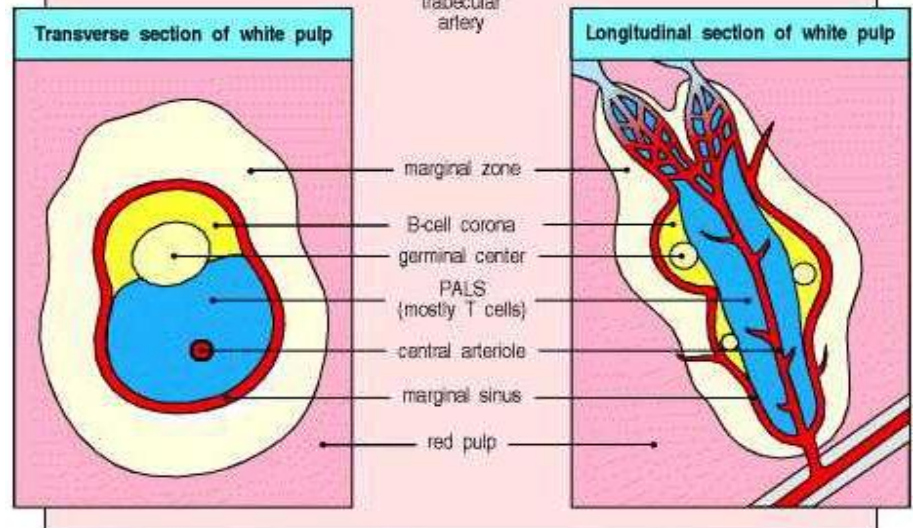
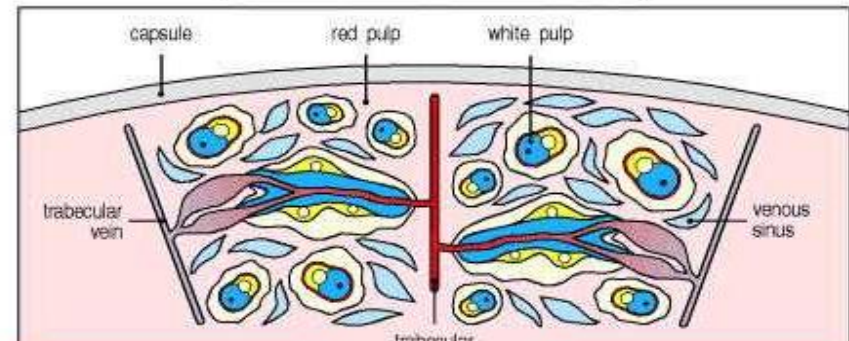
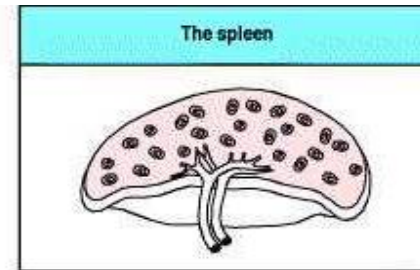
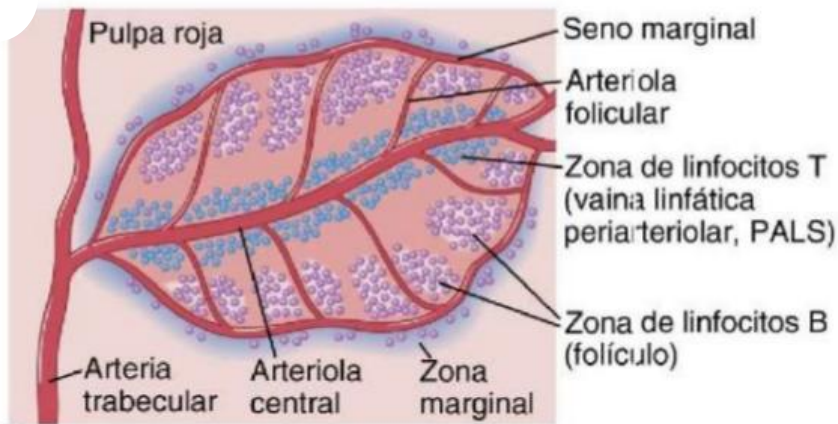
# Maduración de células B en MO



Evento central de la maduración: adquirir receptor para el antígeno → BCR

Bazo: IgM, Ig D

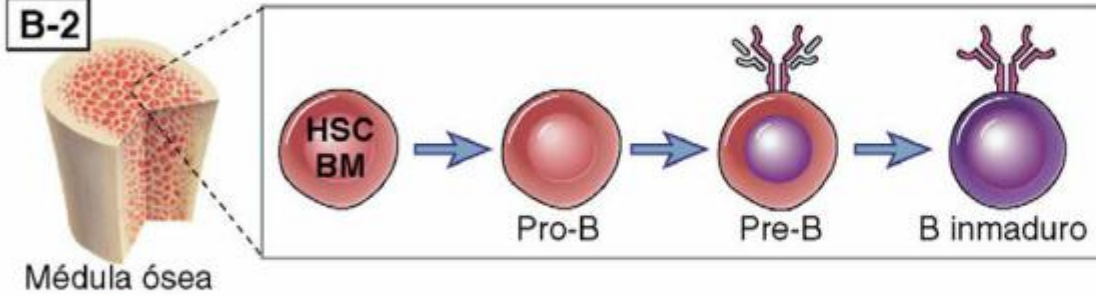
# BAZO



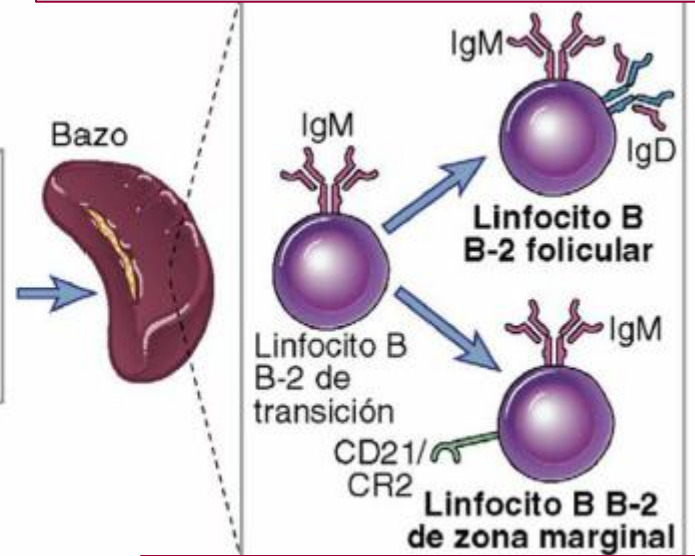
Bazo: IgM, Ig D



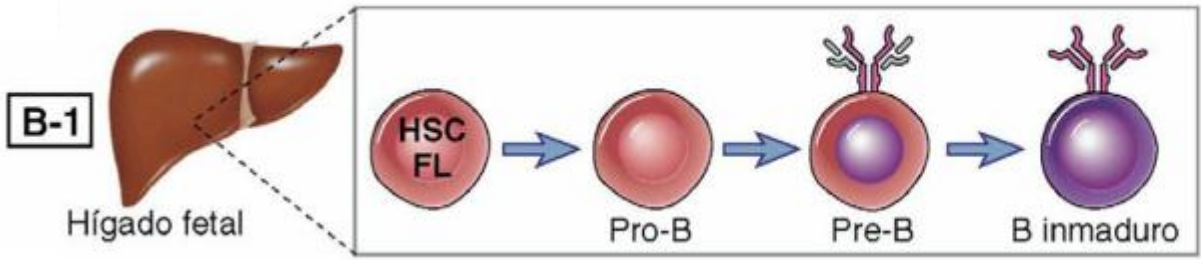
# POBLACIONES DE CÉLULAS B



Células B2 o convencionales o foliculares



Células B de la zona marginal del bazo (BMZ)



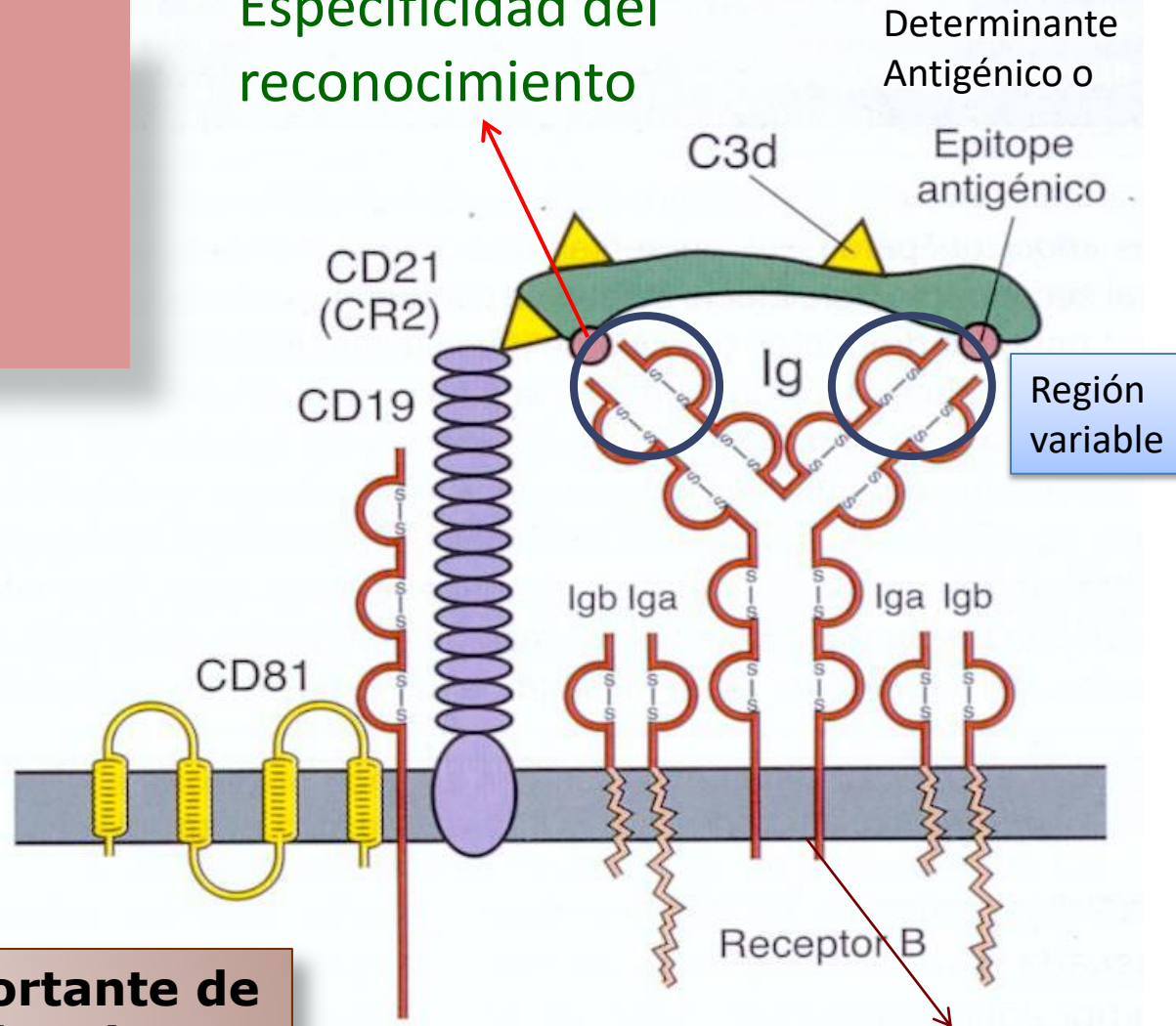
Anticuerpos naturales



Células B B-1

# BCR

Especificidad del reconocimiento



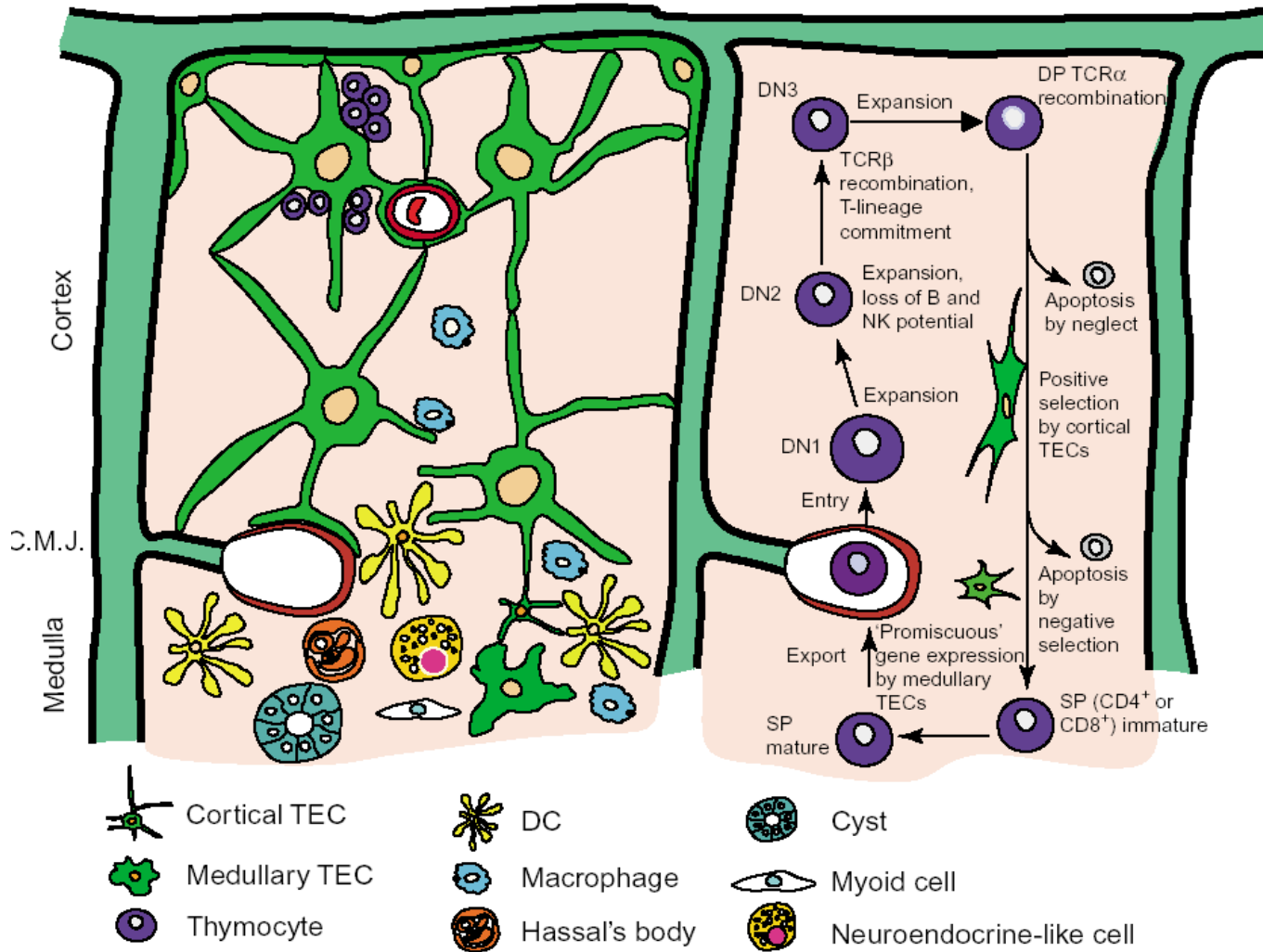
LINFOCITO B VIRGEN

IgM,  
IgD

**Población más importante de LB: B2 o B convencionales que reconocen Ags. Proteicos Antígeno en estado nativo**

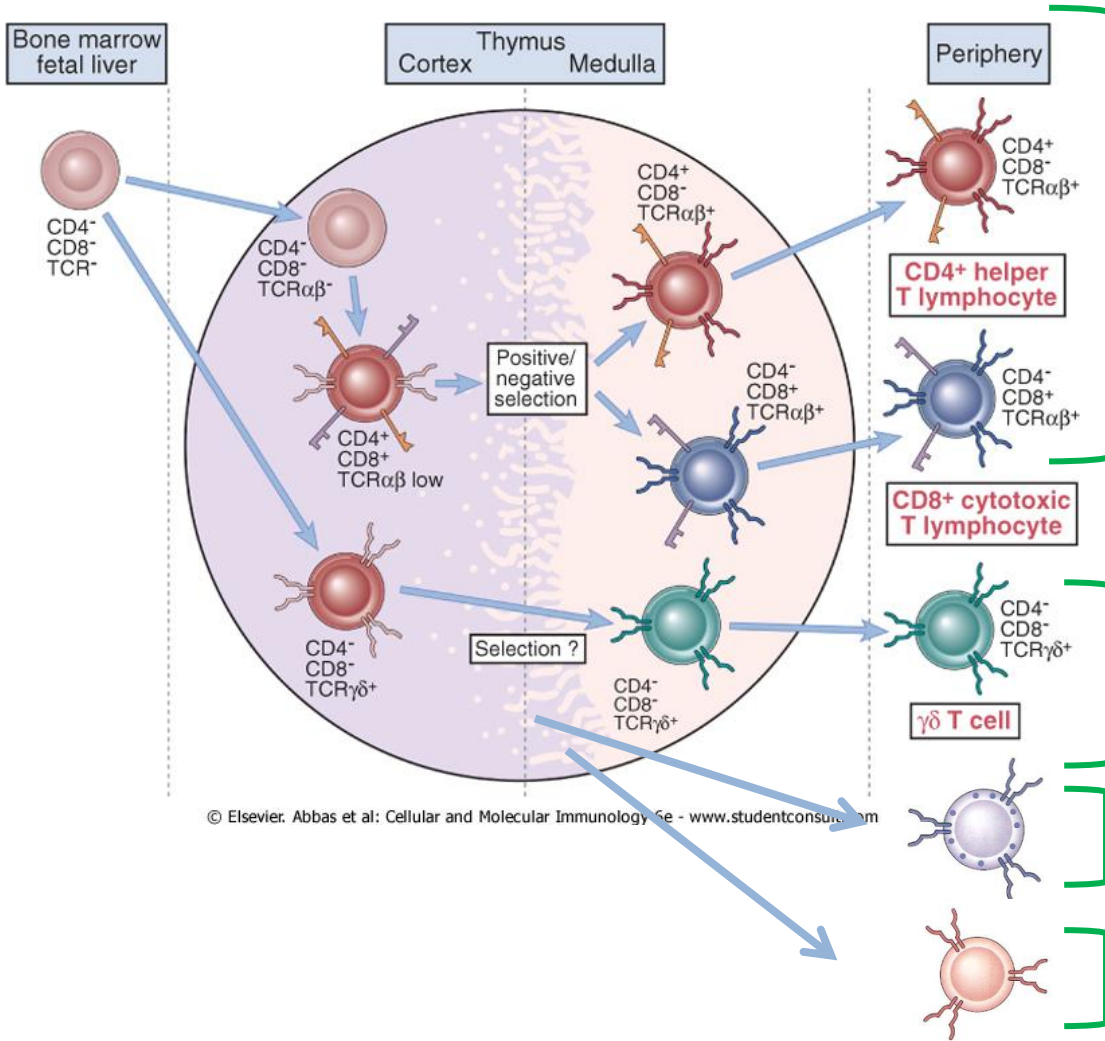


# TIMO (sitio de maduración de los linfocitos T)



Evento central de la maduración: adquirir receptor para el antígeno "TCR"

# Células generadas en el TIMO



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

La mayor población de células T circulantes (I. Adaptativa)

Epitelios (I. Natural)  
Ag lipídicos

Treg

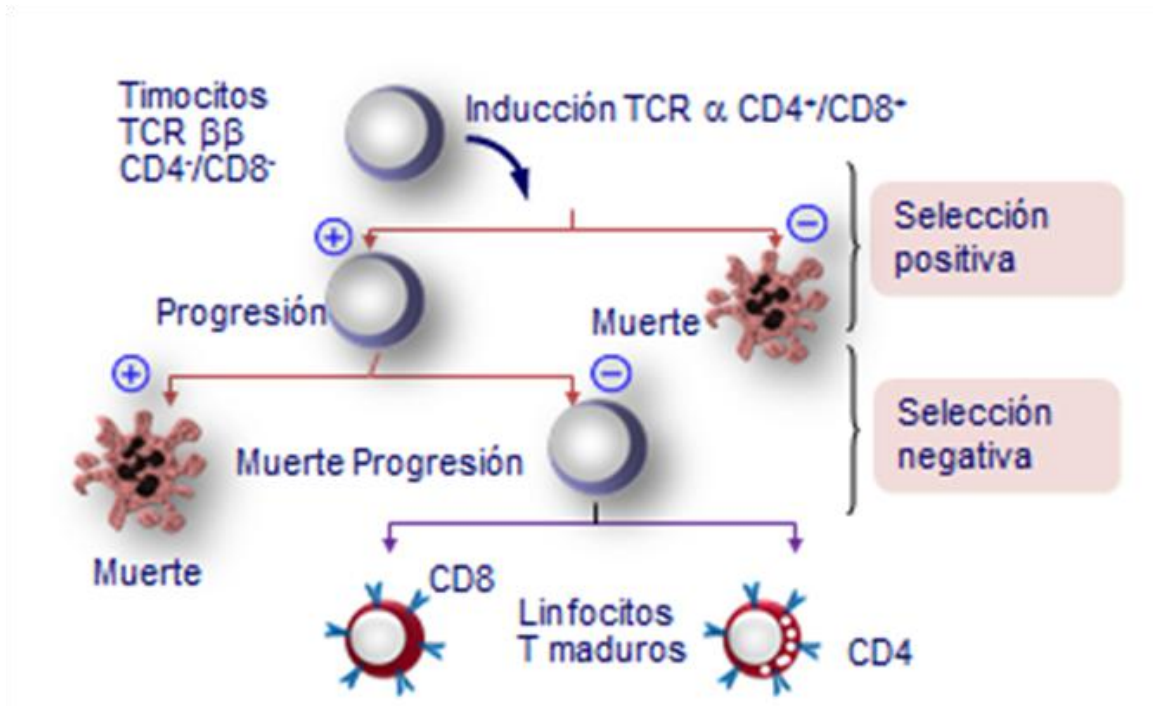
NKT

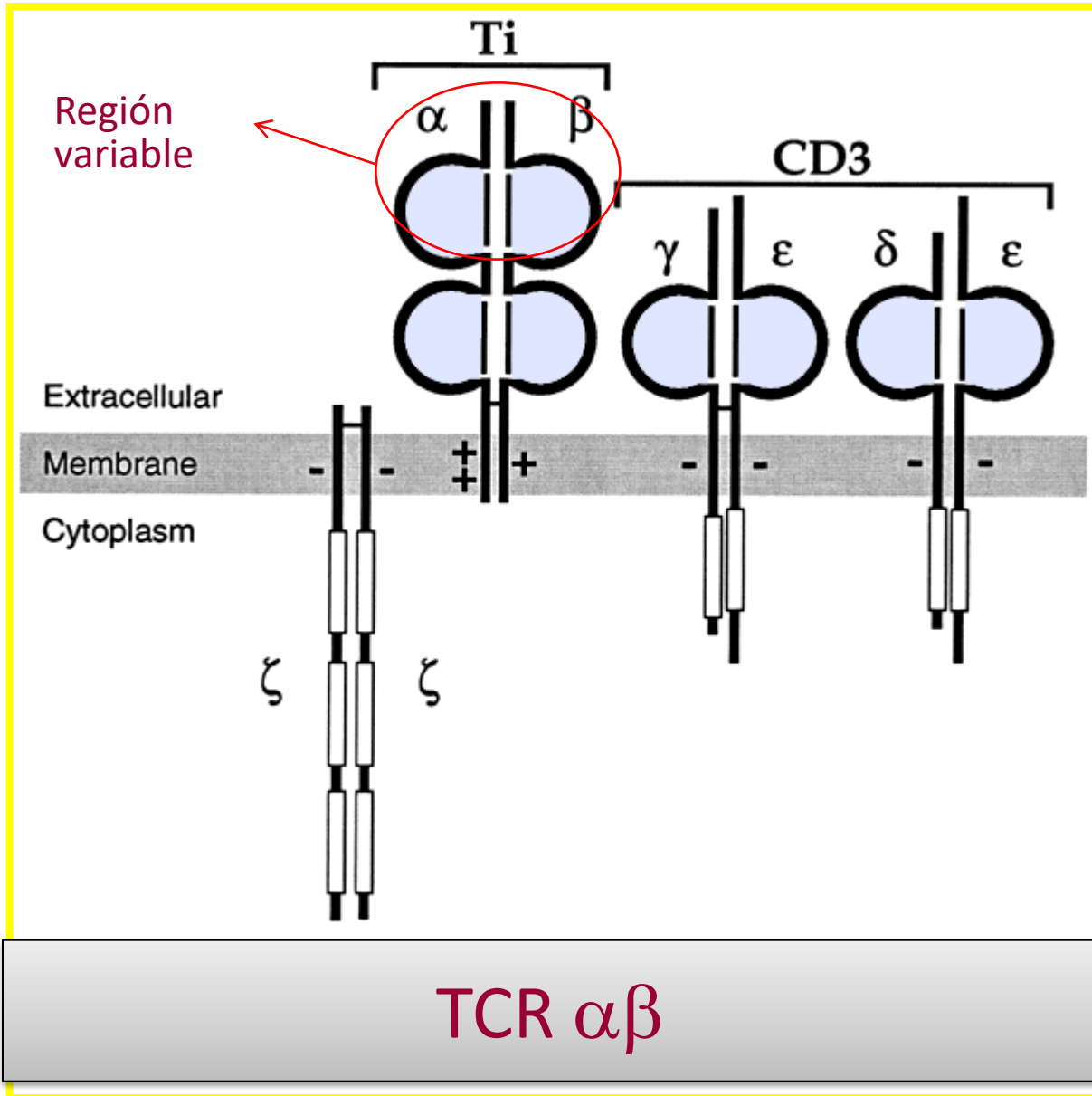
Gran proliferación y muerte  
Procesos de selección: positiva y negativa

# Selección positiva y negativa de los Tt

Selección positiva: proceso por el cual los timocitos inmaduros que expresan TCR con afinidad baja por lo propio sobreviven y se diferencian en timocitos maduros

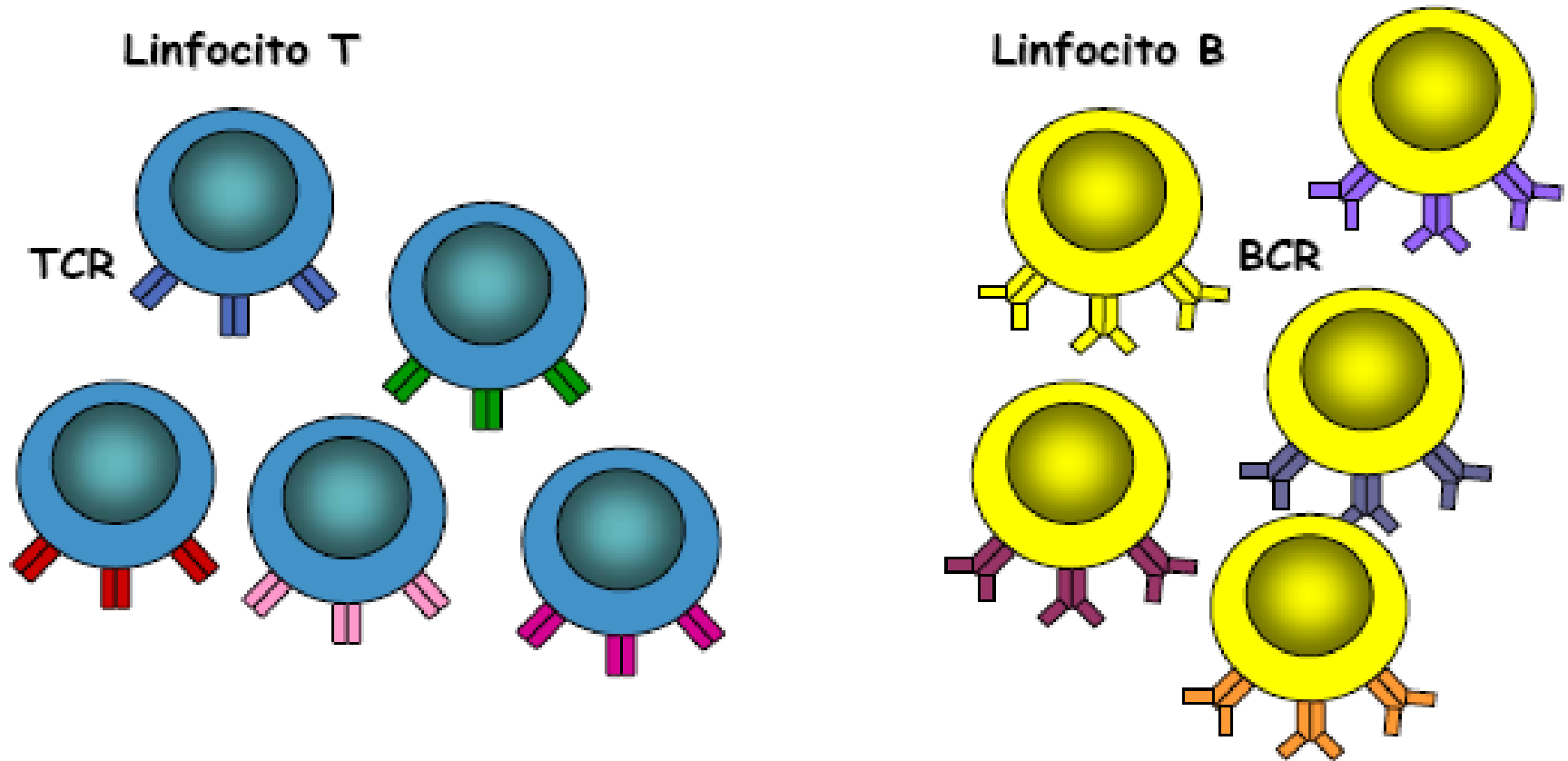
Selección negativa: eliminación de los timocitos que expresan TCR con alta afinidad por los antígenos propios





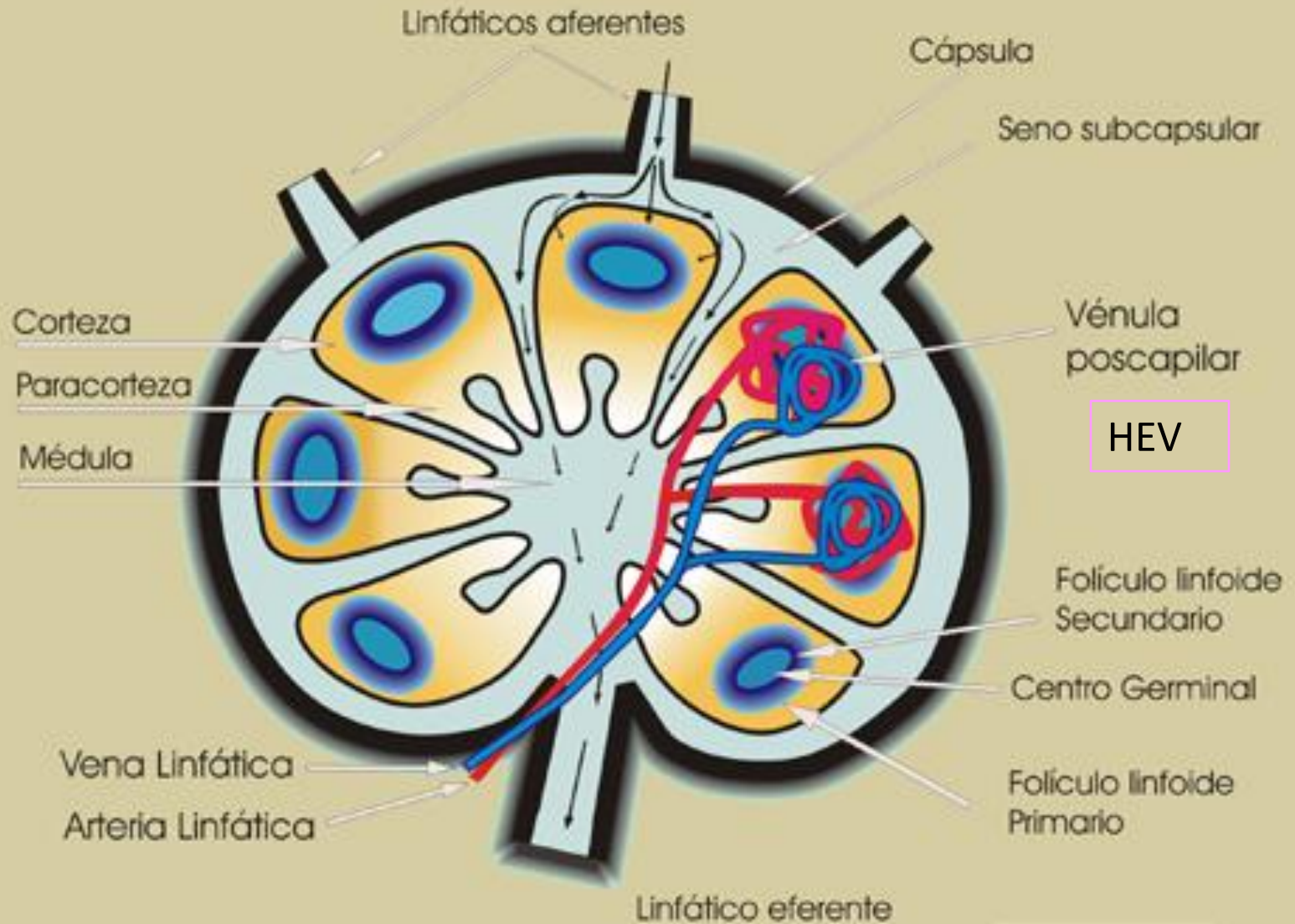
# REPERTORIO:

Linfocitos son las únicas células del cuerpo con una alta diversidad de receptores capaces de reconocer a una amplia variedad de antígenos

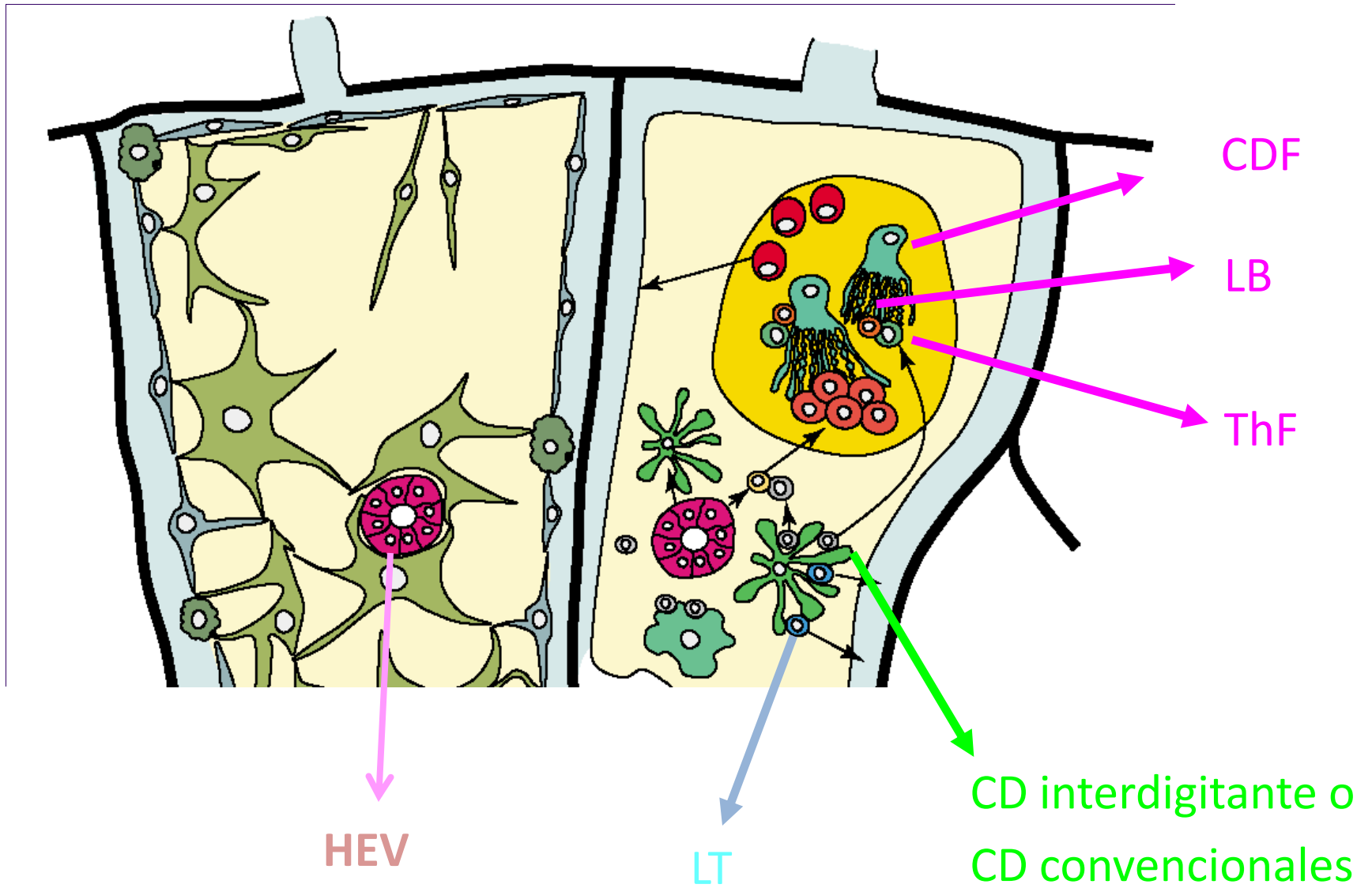


Necesidad de expansión clonal ante la entrada de un antígeno

# Ganglio linfático



# Ganglio linfático





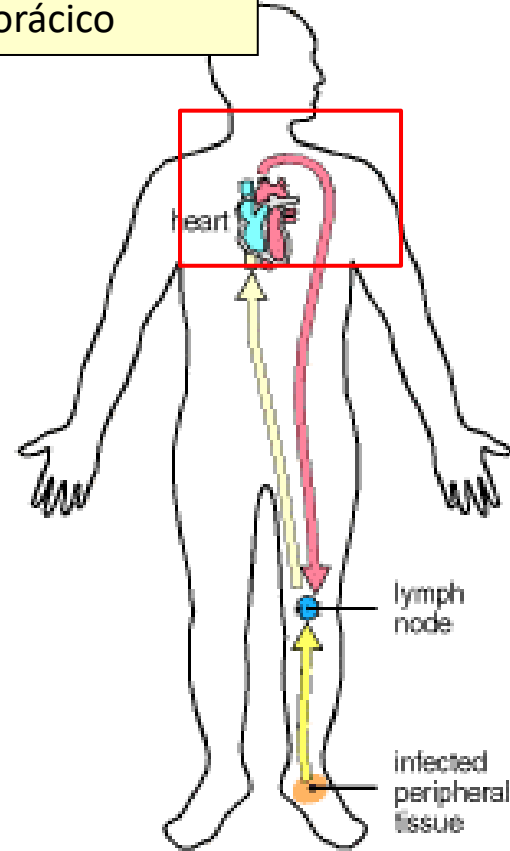
# TRAFICO LINFOCITARIO

1 VUELTA EN UN DÍA

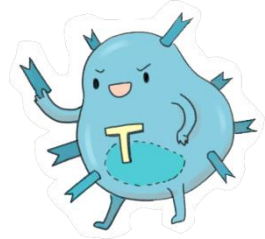
Objetivo del tráfico  
linfocitario

Los linfocitos retornan, desde los vasos linfáticos a la sangre, a través del conducto torácico

Los linfocitos vírgenes entran a los ganglios por la sangre

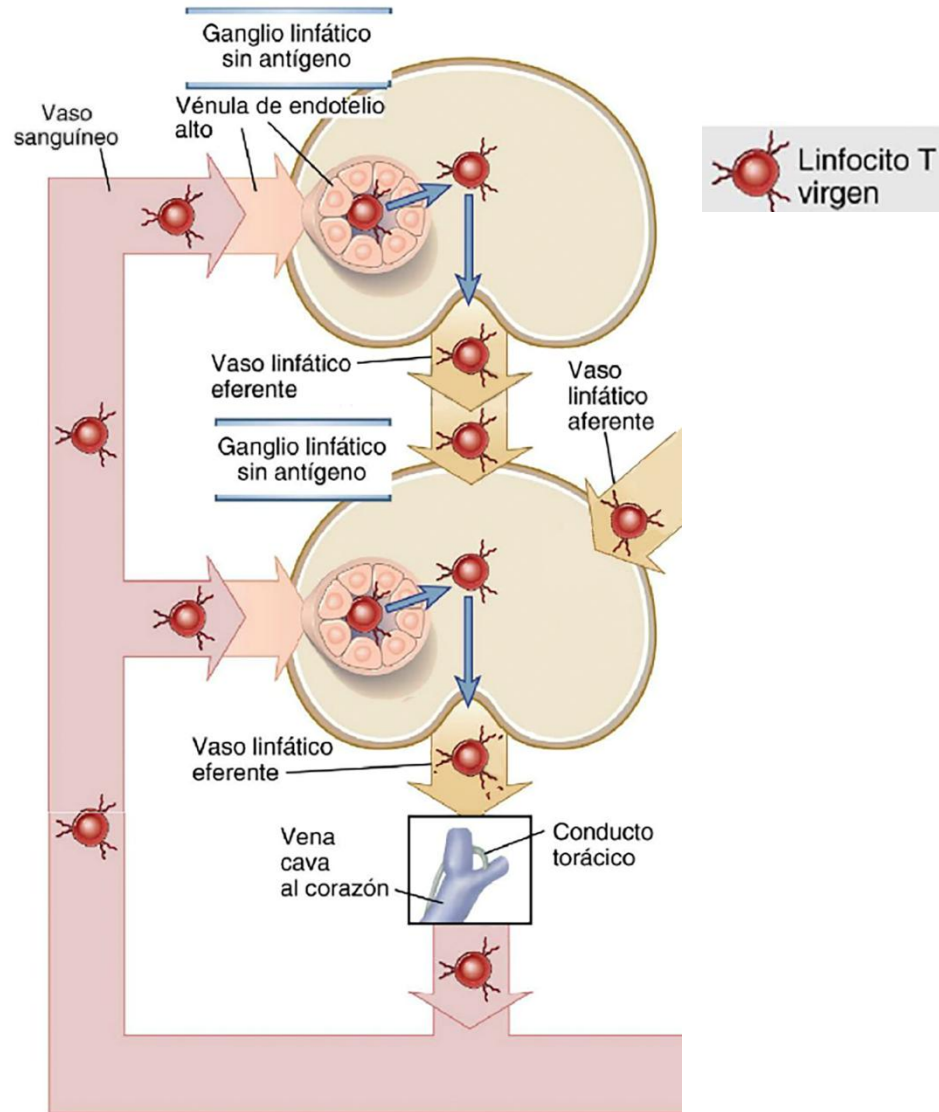


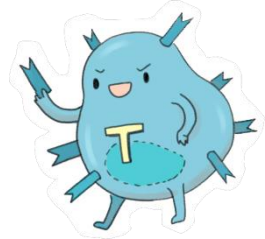
Los antígenos acceden a los órganos linfáticos drenantes desde los sitios de infección a través de los linfáticos aferentes



# Recirculación de linfocitos

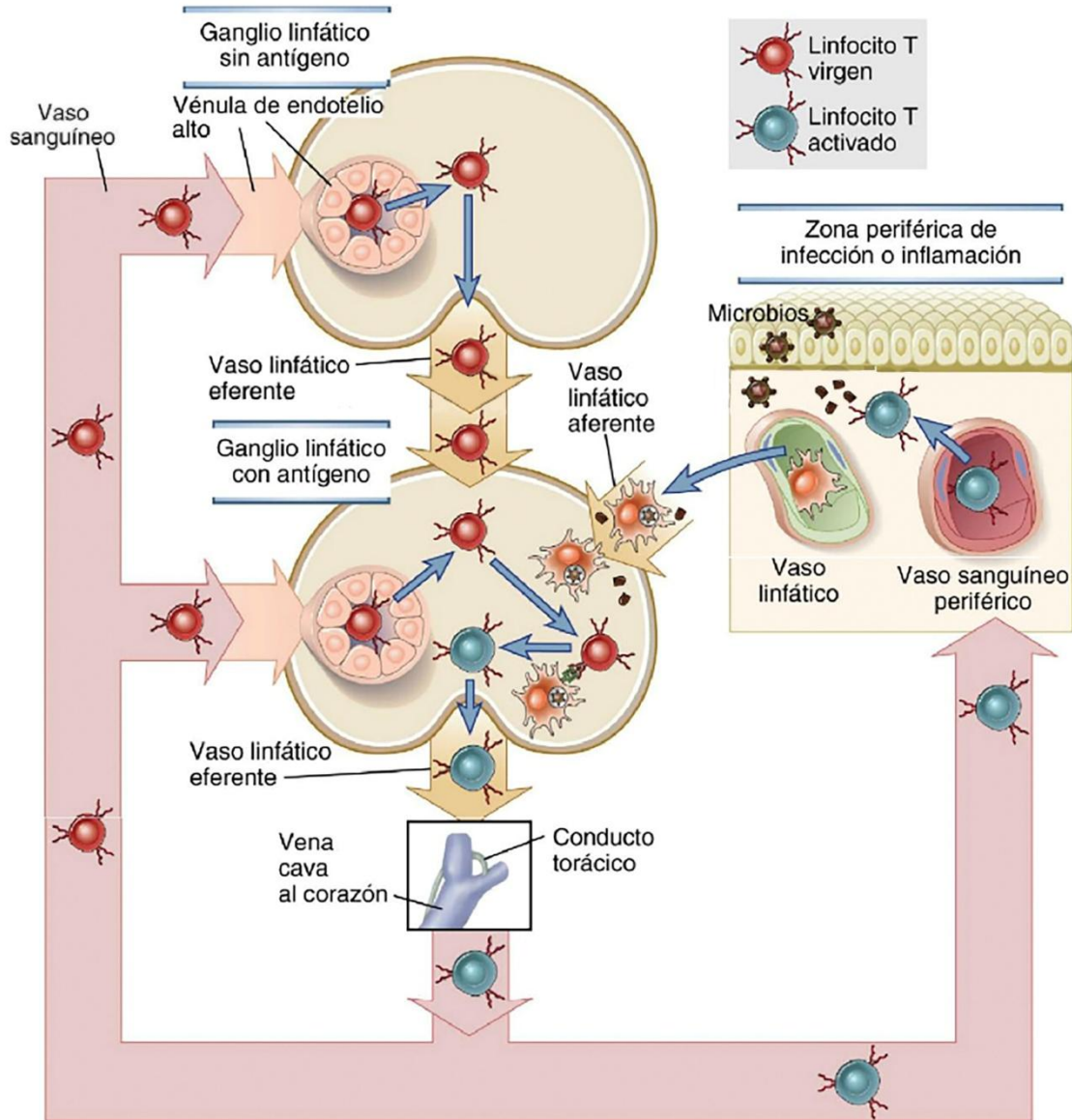
## Circulación de linfocitos T naïve cuando no encuentran antígeno



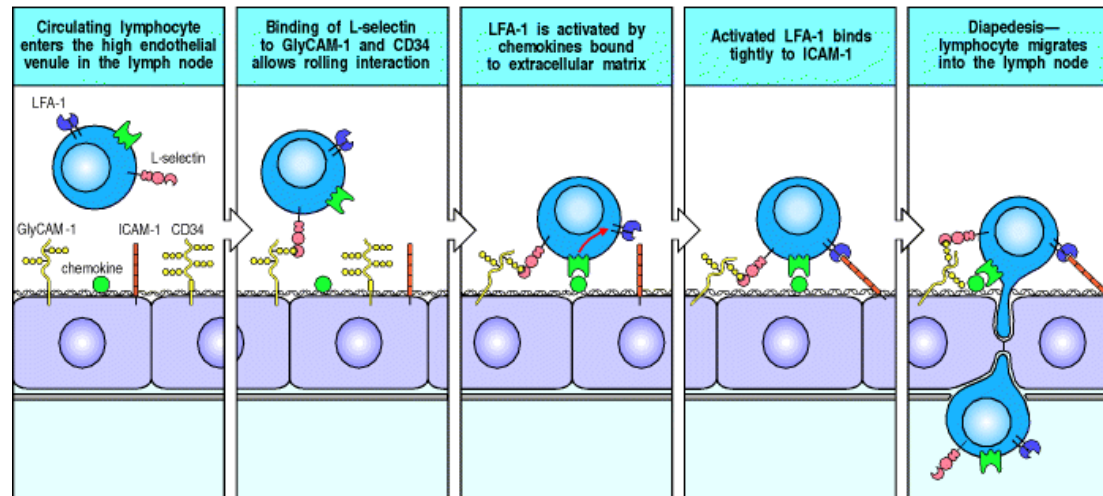
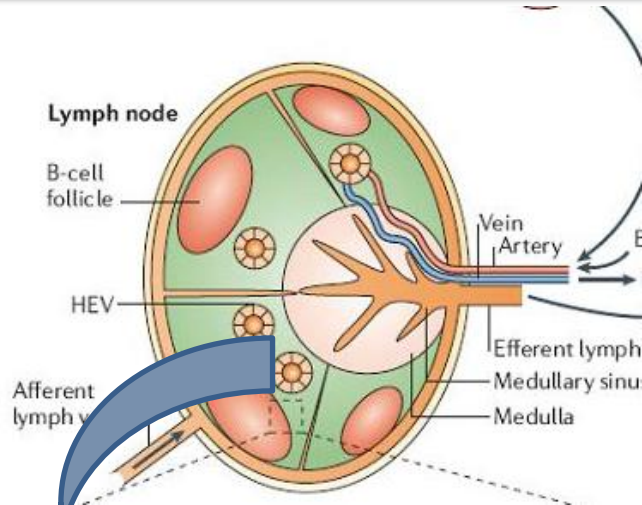


# Recirculación de linfocitos

## Circulación de linfocitos T tras el encuentro con antígenos



# RECLUTAMIENTO DE LINFOCITOS EN GANGLIOS



R de homing linfocito naive → L-selectina

Quimiocinas de homing → expresadas o producidas por CD, HEV, células del estroma

# TRÁFICO LEUCOCITARIO: PAPEL DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y DE LOS QUIMIOATRAYENTES.

✓ **MOLÉCULAS DE ADHESIÓN:**  
controlan el tráfico leucocitario

1.- **SELECTINAS:**

2.- **SIALOMUCINAS:**

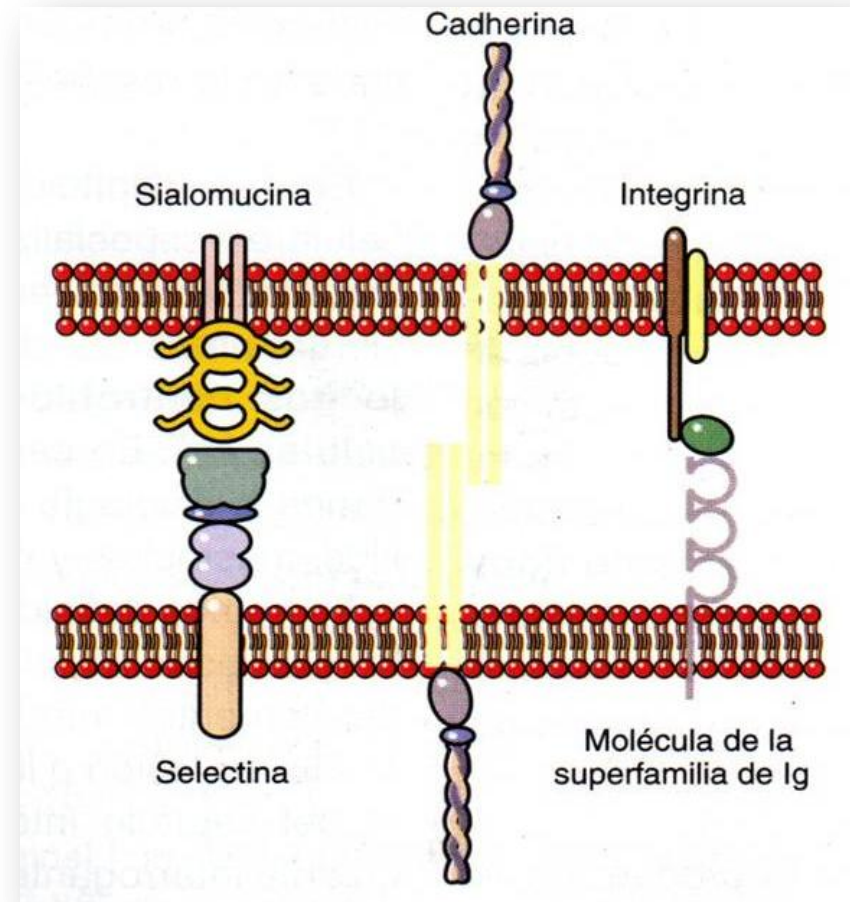
3.- **INTEGRINAS:**

4.- **MOLECULAS DE ADHESION DE LA SUPERFAMILIA DE LAS Ig.**

1.- Moléculas de adhesión intercelular: ICAM-1,  
ICAM-2,  
ICAM-3

2.- Molécula de adhesión vascular: VCAM-1

3.- Molécula de adhesión endotelio-plaqueta: PECAM-1





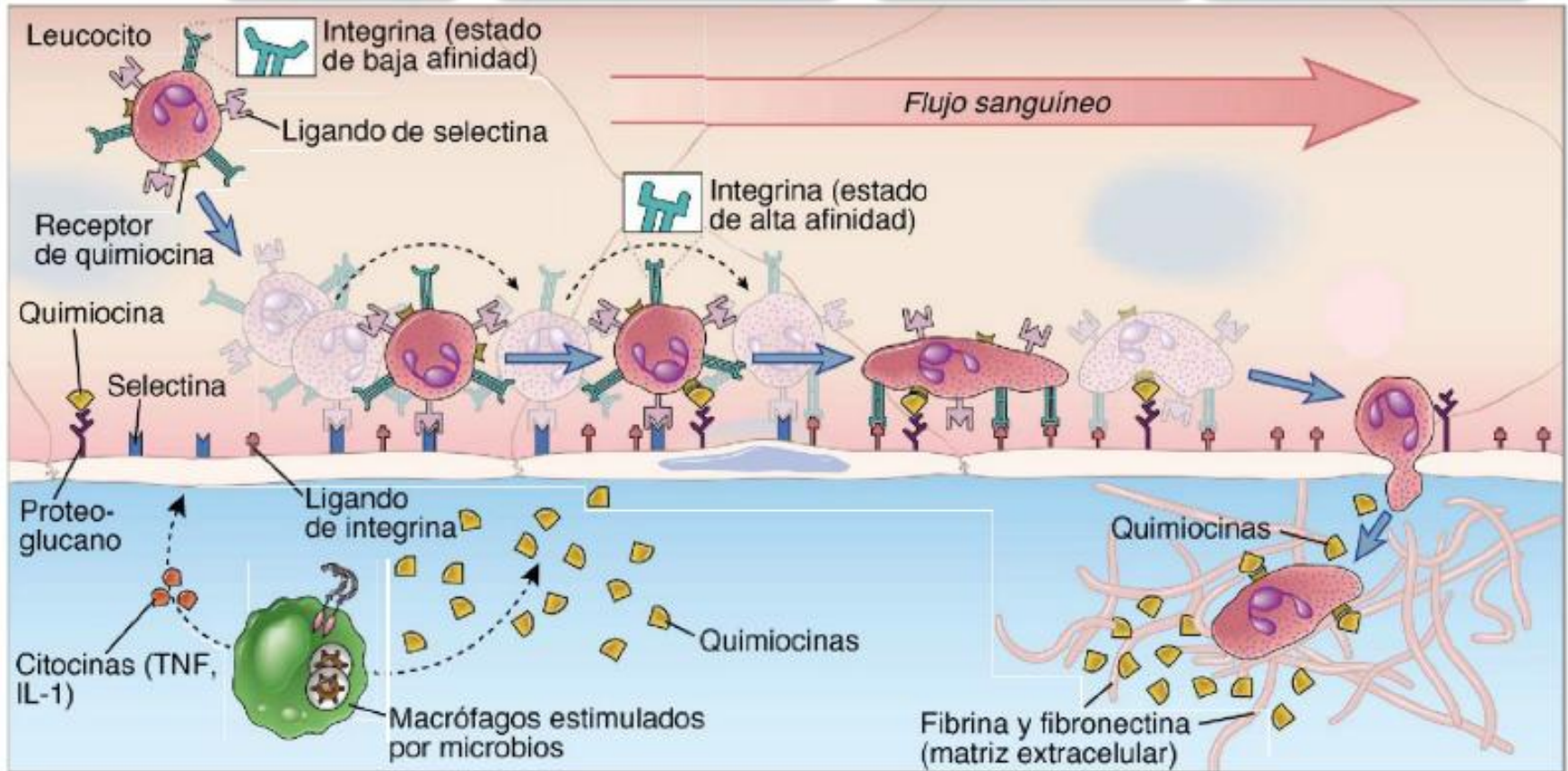
# TRÁFICO LEUCOCITARIO: PAPEL DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y DE LOS QUIMIOATRAYENTES.

Rodamiento

Activación de integrina por quimiocinas

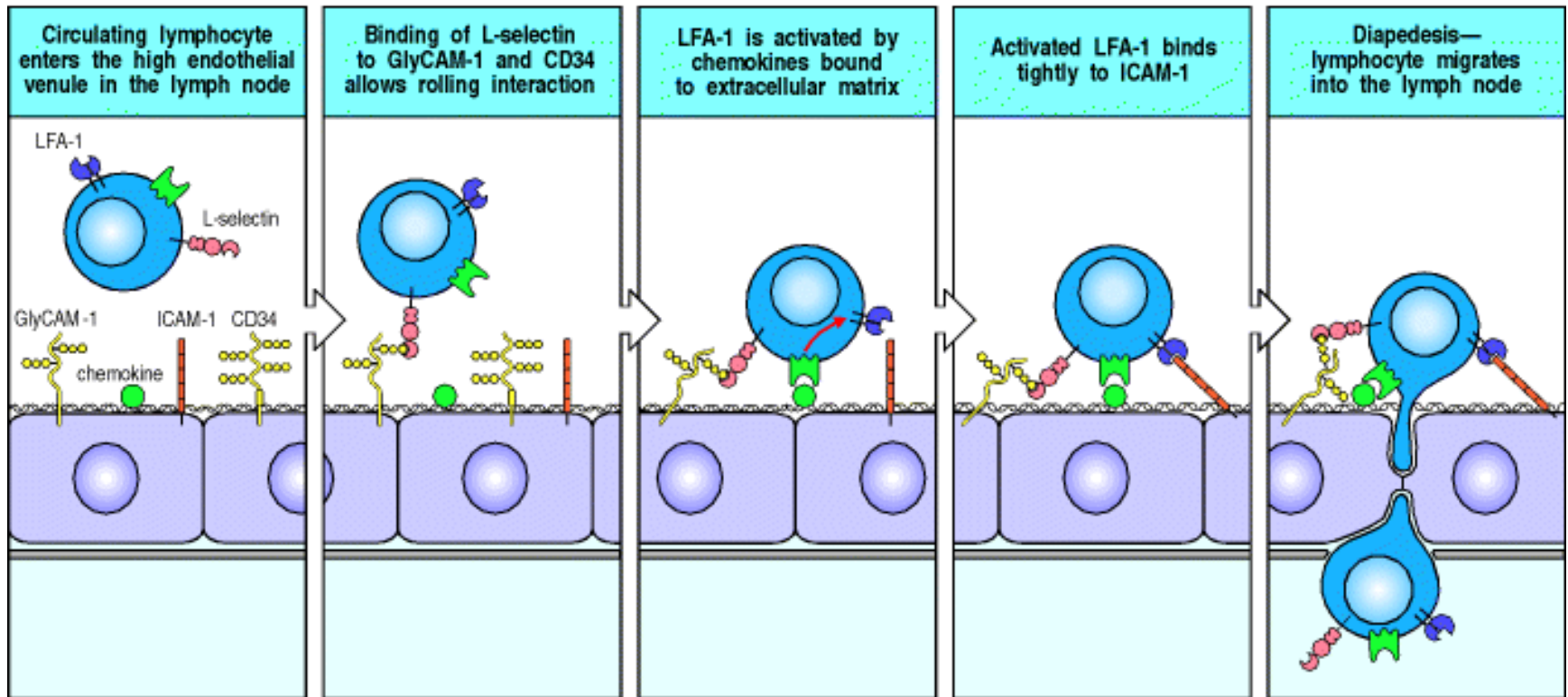
Adhesión estable

Migración a través del endotelio



Durante el "rolling, si no ocurre activación mediada por quimiocinas, las integrinas no se activan y no ocurre el arresto

# Ejemplo ilustrativo:



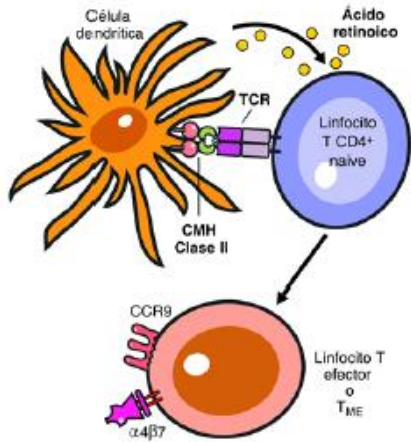
Este mecanismo usan los linfocitos vírgenes para migrar a través de los endotelios en los órganos linfoides secundarios, cambiando algunas moléculas de una familia por otras de la misma familia



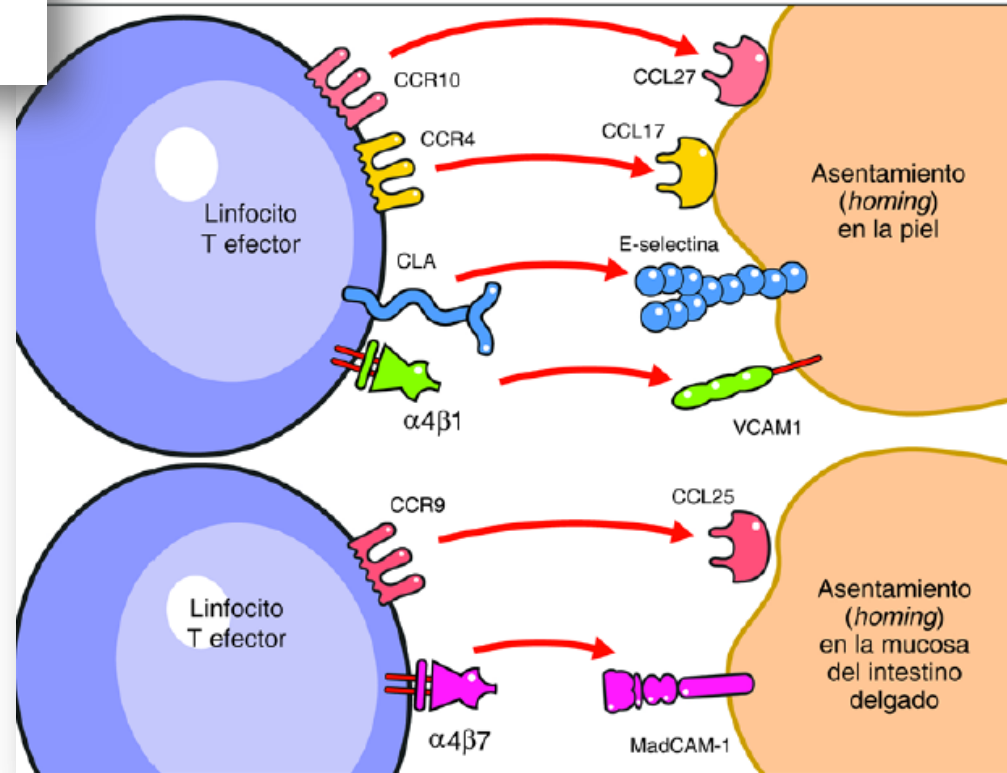
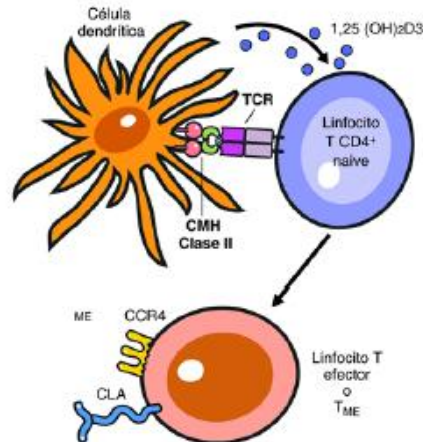
# TRÁFICO LEUCOCITARIO: PAPEL DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y DE LOS QUIMIOATRAYENTES.

**Expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas que determinan el tropismo de los linfocitos T efectores**

Homing a la mucosa intestinal



Homing a piel



# CONCEPTO DE ANTÍGENO

---

**Macromoléculas que pueden inducir una respuesta inmune humoral y/o celular**

**Inmunógeno**

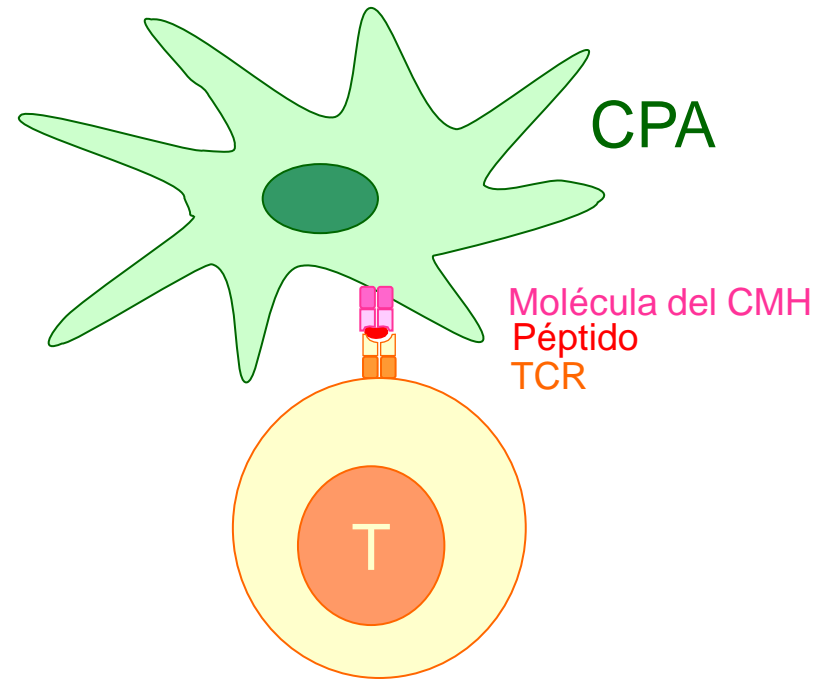
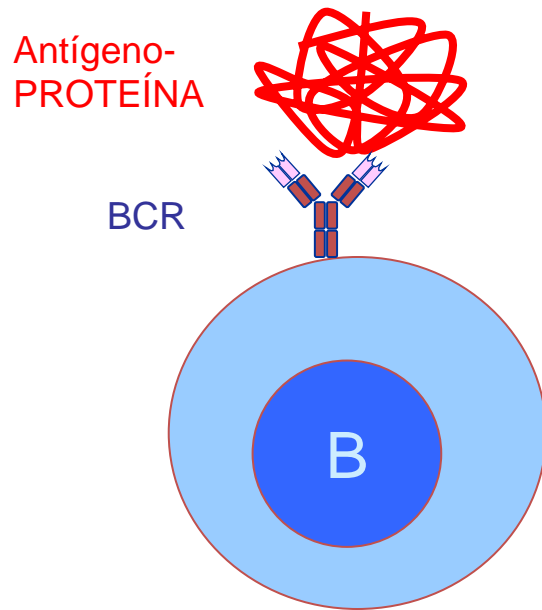
**Determinante antigénico o epitope**

**¿Que moléculas pueden actuar como antígenos?**

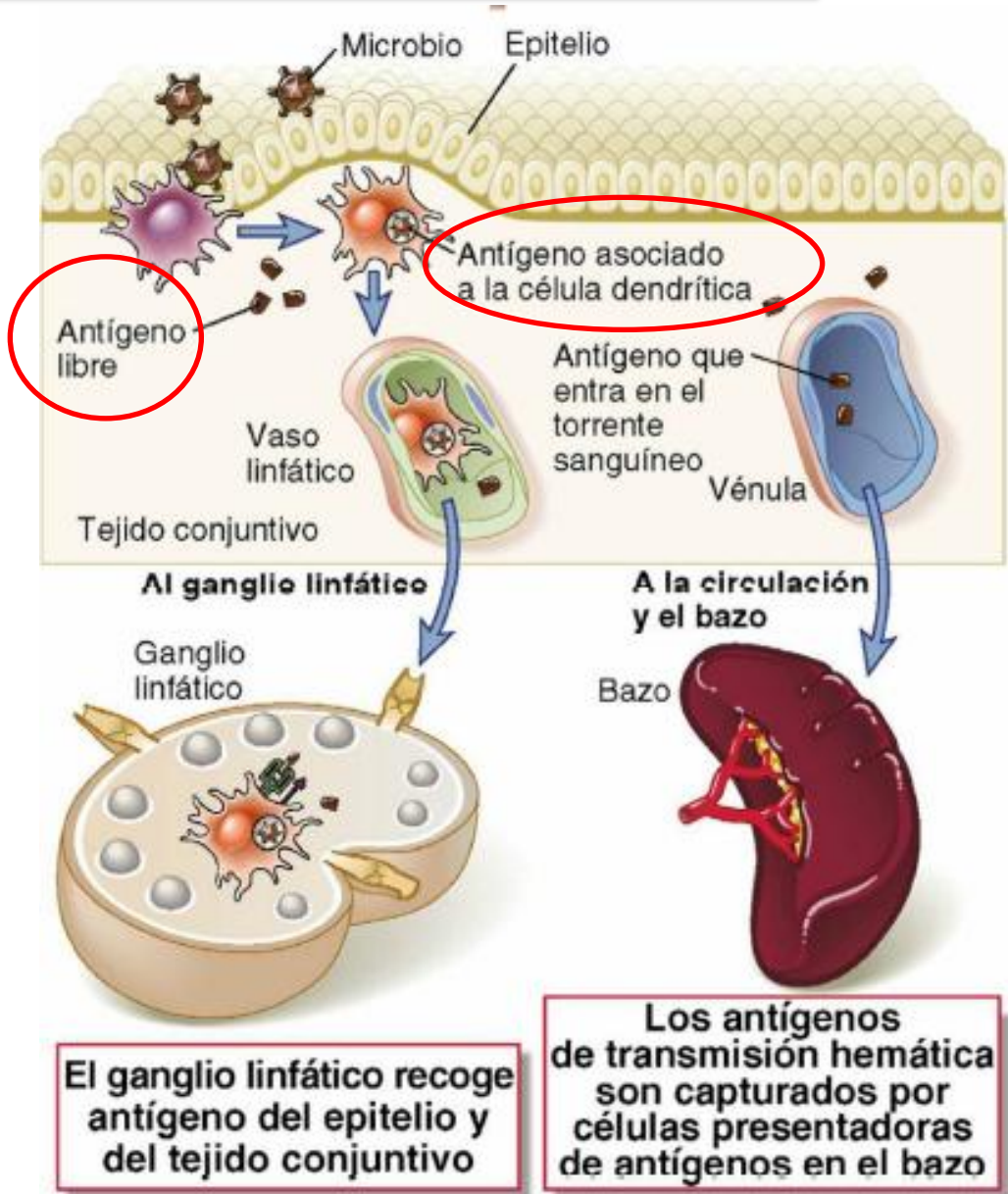
**Proteínas, glúcidos, lípidos, ADN**

# Reconocimiento del Antígeno por Células de la Inmunidad Adaptativa

---



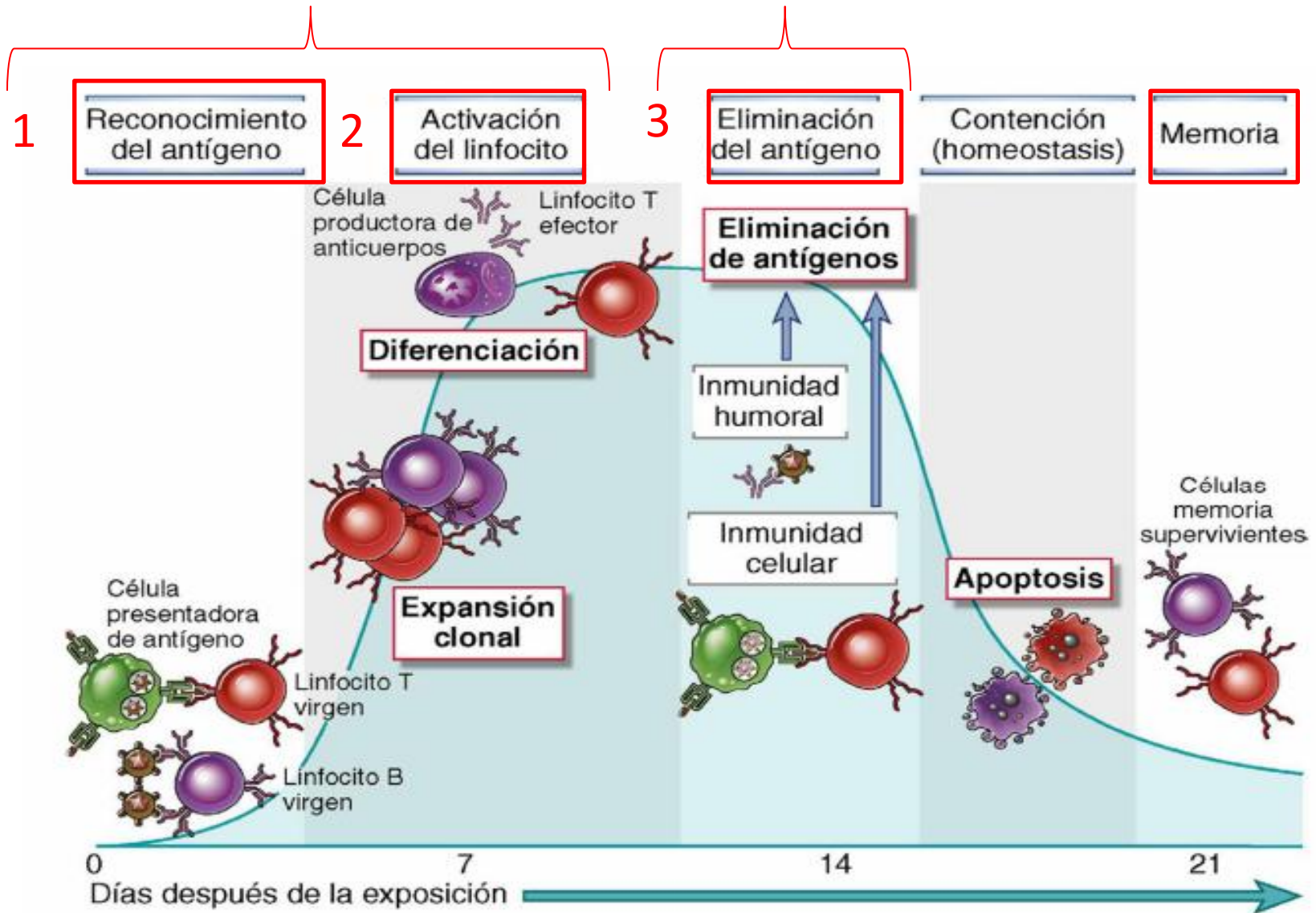
# Reclutamiento del antígeno



# Etapas de la respuesta inmune adaptativa

Org Linf Secundarios

Sitio de la infección



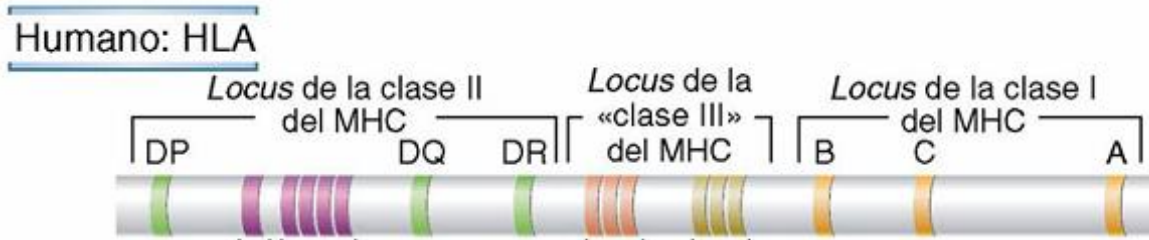
# COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

El MHC se descubrió en estudio de trasplantes de tejido.

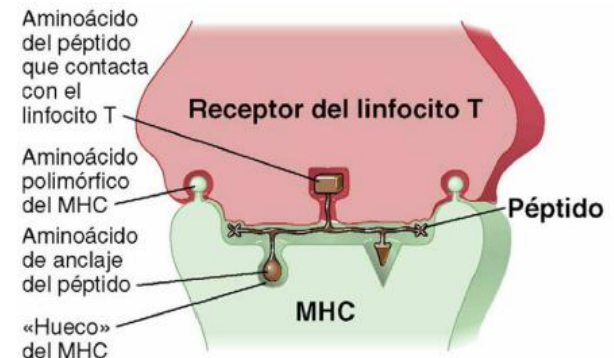
Intercambio de tejido entre individuos no idénticos → RECHAZO

Intercambio de tejido entre individuos idénticos → ACEPTACION

Región de genes ubicada en el brazo corto del cromosoma 6 humano.



Su función principal es la de presentar antígenos proteicos a los LT.



**FIGURA 6-1 Un modelo de reconocimiento de un complejo péptido-MHC por el linfocito T.** Esta ilustración esquemática muestra una molécula del MHC unida a un péptido, que lo muestra al receptor del linfocito T, que a su vez reconoce dos aminoácidos polimórficos de la molécula del MHC y uno del péptido.

# CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL MHC

---

**Poligénico**

**Polimórfico**

**Codominante**



Poligénico está constituido por varios genes clasificados en tres regiones.

Humano: **HLA**



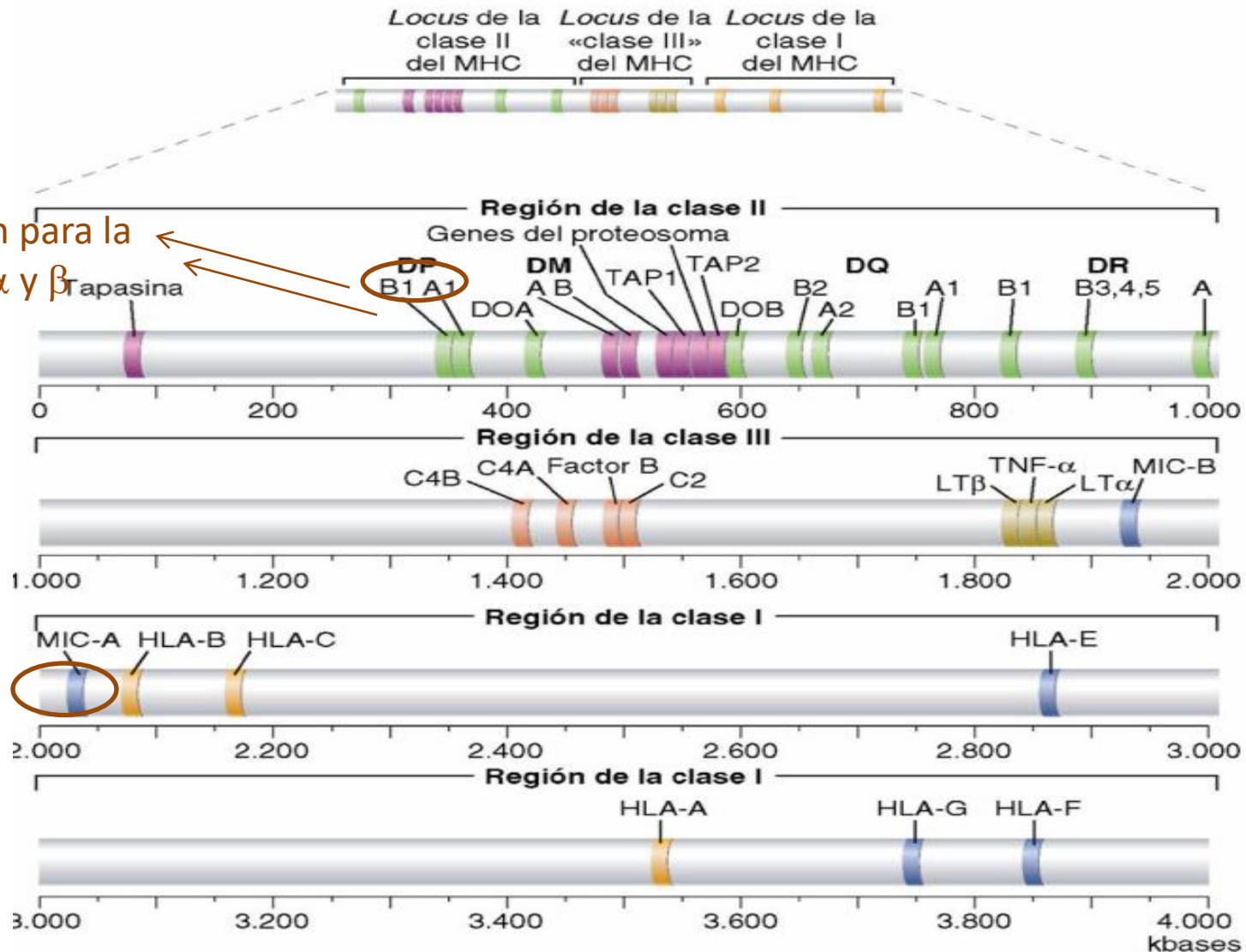
Codifican 3 moléculas de clase II

Codifican 3 moléculas de clase I

Organización de los genes del CMH humano

Poligénico está constituido por varios genes clasificados en tres regiones.

Codifican para la cadena  $\alpha$  y  $\beta$



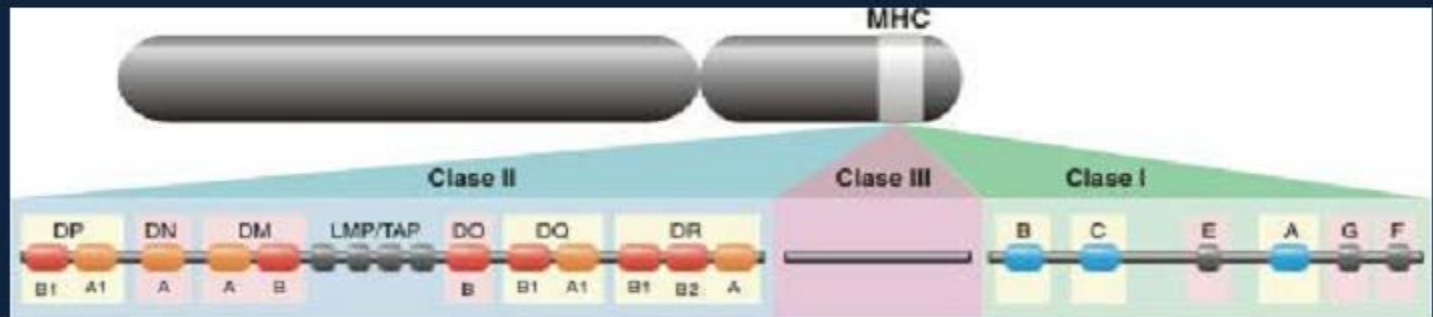
# Polimórfico existen múltiples alelos para cada locus

**Tabla 8.1.** Moléculas de histocompatibilidad en humanos (HLA). Este es un listado parcial del polimorfismo posible, ya que sólo recoge las moléculas para las que existen reactivos (normalmente anticuerpos) que las identifican. El polimorfismo posible, atendiendo a la secuencia genética, es mucho mayor. Algunas moléculas antes se agrupaban bajo un mismo nombre (Ej: DQ5 y 6 bajo DQ1).

HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1	B7	B55	Cw1	DR1	DQ2	DP1
A2	B703	B56	Cw2	DR103	DQ4	DP2
A203	B8	B57	Cw4	DR4	DQ5	DP3
A210	B13	B59	Cw5	DR7	DQ6	DP4
A3	B18	B60	Cw6	DR8	DQ7	DP5
A11	B27	B61	Cw7	DR9	DQ8	DP6
A23	B35	B62	Cw8	DR10	DQ9	
A24	B37	B63	Cw9	DR11		
A2403	B38	B64	Cw10	DR12		
A25	B39	B65	Cw12	DR13		
A26	B41	B67	Cw14	DR14		
A29	B42	B71	Cw15	DR15		
A30	B44	B72		DR16		
A31	B45	B73		DR17		
A32	B46	B75		DR18		
A33	B47	B76		DR51		
A34	B48	B77		DR52		
A36	B49	B78		DR53		
A43	B50					
A66	B51					
A68	B52					
A69	B53					
A74	B54					

Alelo : una de las varias formas en que puede existir un gen

# Alelos identificados (jul 2009)



**HLA-A: 853**

**HLA-B: 1249**

**HLA-C: 463**

**HLA-DRA: cad. alfa: 3**

**HLA-DRB: cad beta 748**

**HLA-DQA1: 34**

**HLA-DQB1: 99**

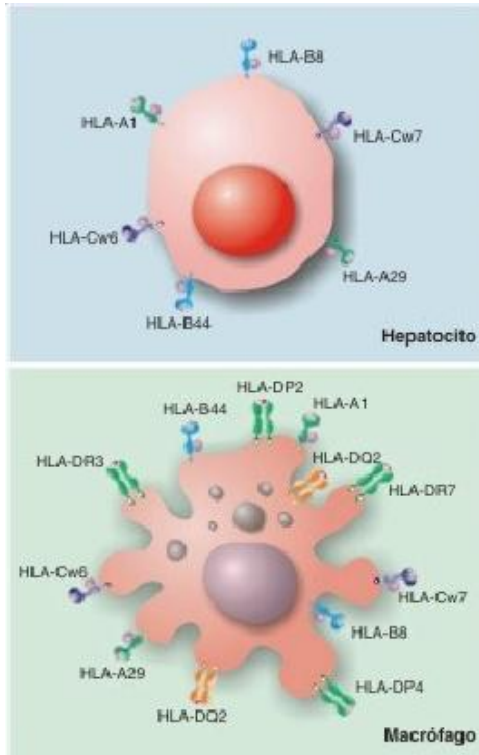
**HLA-DPA1: 27**

**HLA-DPA1: 135**

**Número de haplotipos** clase I:  $33 \times 10^6$   
clase II:  $4740 \times 10^6$   
totales:  $1.5 \times 10^{17}$

# CODOMINANTE cada individuo expresa los alelos de cada progenitor

## DISTRIBUCIÓN



**MHC-I:** Expresadas en todas los tipos celulares.  
No esta presente en hematíes ni trofoblasto fetal.

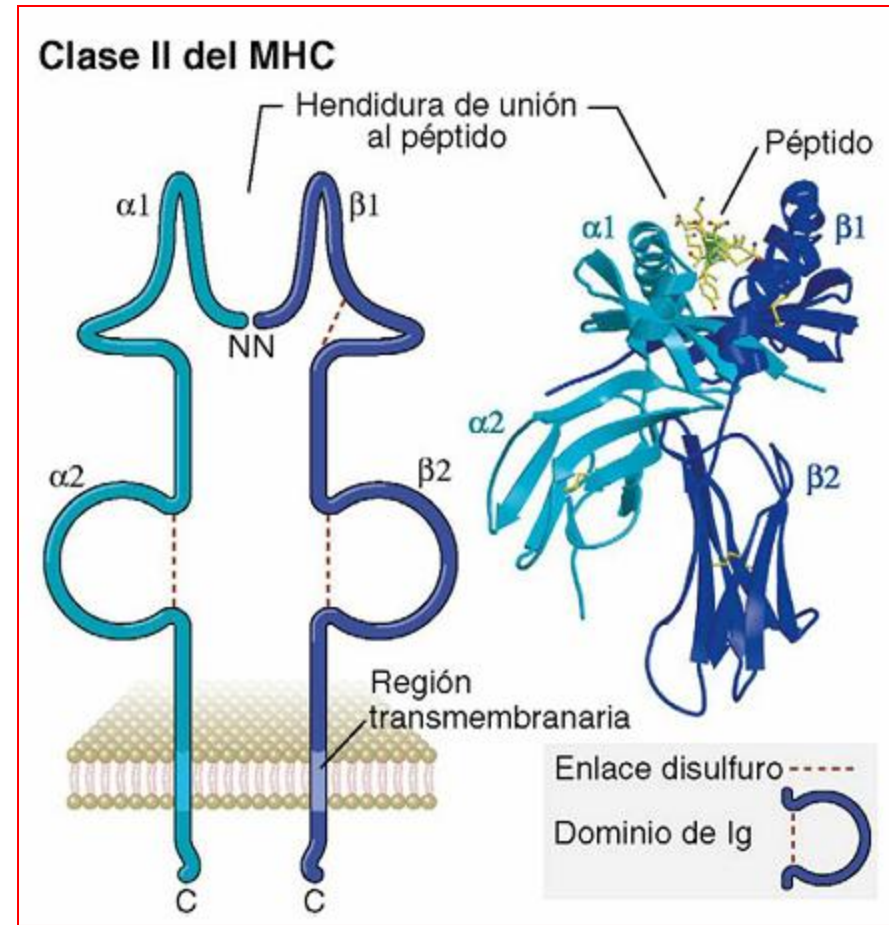
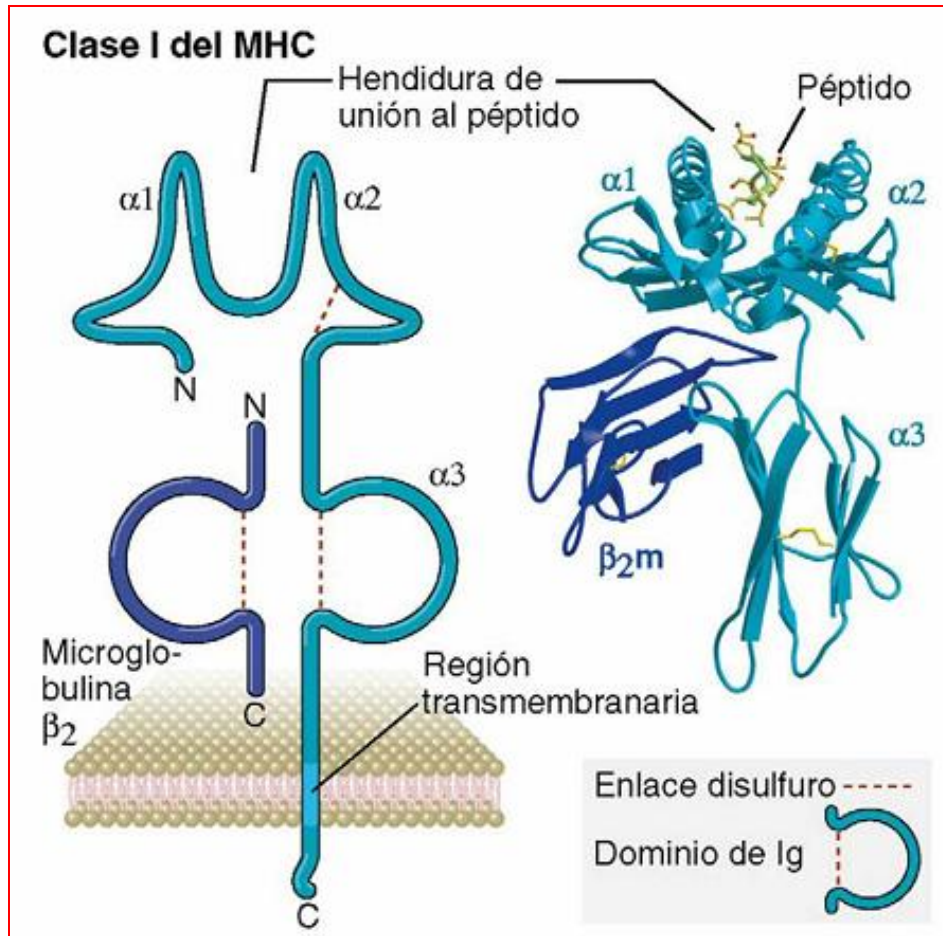
**MHC-II:** Expresadas únicamente en células con función inmunológica.  
Células presentadoras de antígenos: CD, LB, Mf y monocitos

### Regulación de la expresión:

Puede ser inducida por citocinas, ej. IFN- $\gamma$  en Macrófagos y NK, células endoteliales, epiteliales y del parénquima afectadas por procesos inflamatorios.



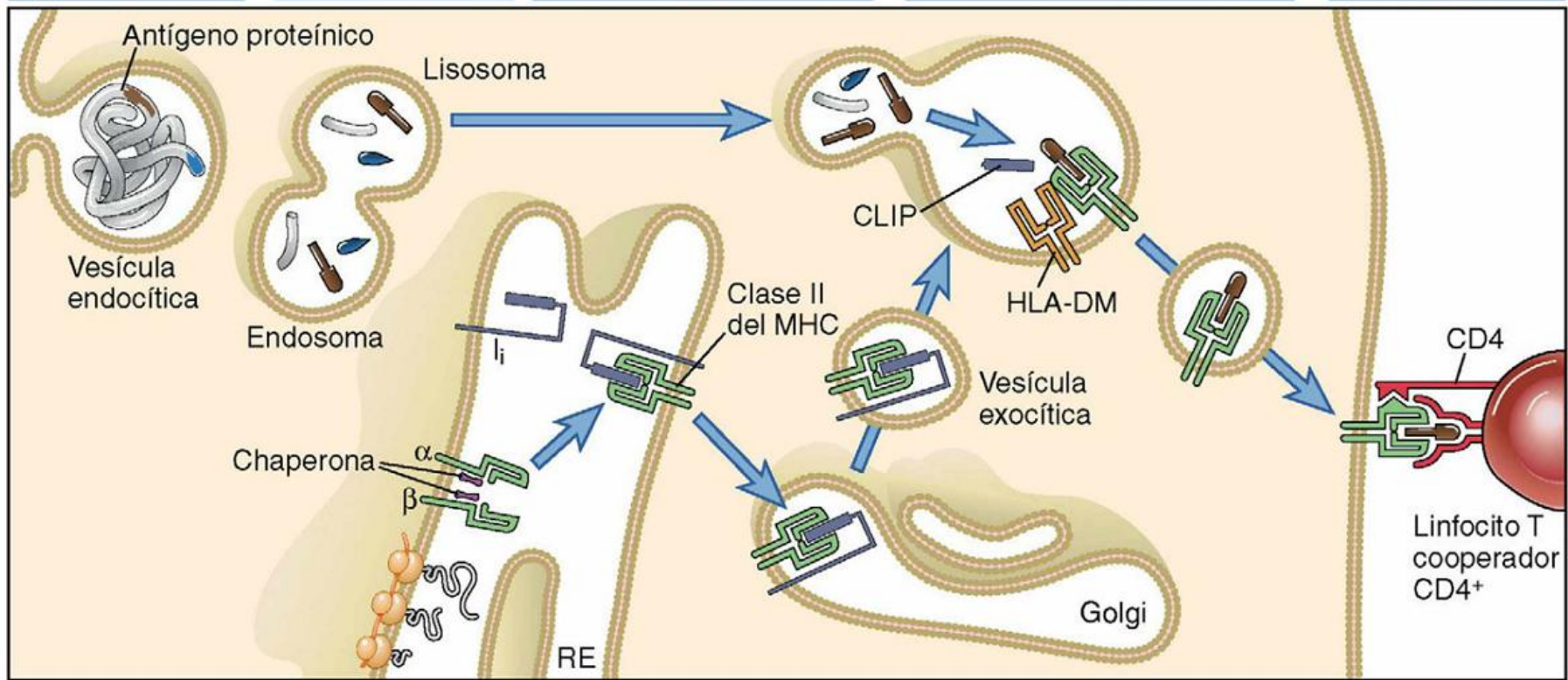
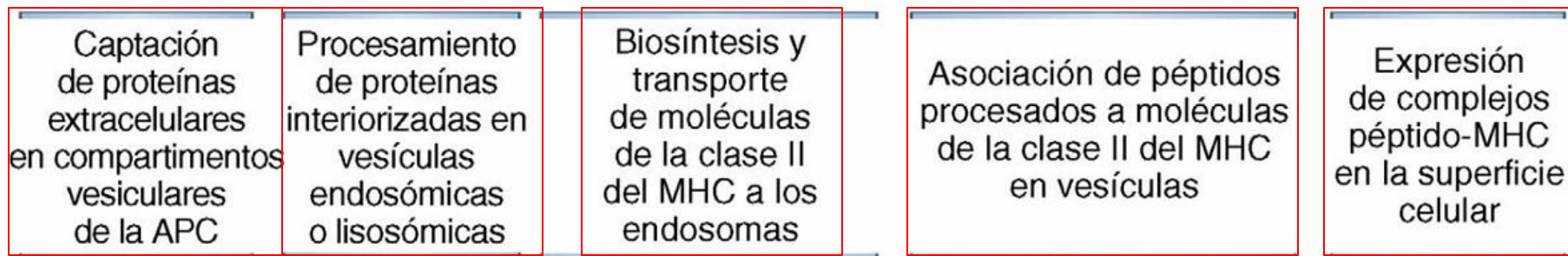
# Moléculas de clase I y II del MHC



Cada molécula de la clase I o II del MHC tiene una sola hendidura de unión al péptido que liga un solo péptido de una vez, pero cada molécula del MHC puede ligar varios péptidos diferentes



# VÍA DE PROCESAMIENTO EXÓGENA o ENDOCÍTICA



# VÍA DE PROCESAMIENTO ENDÓGENA o BIOSINTÉTICA

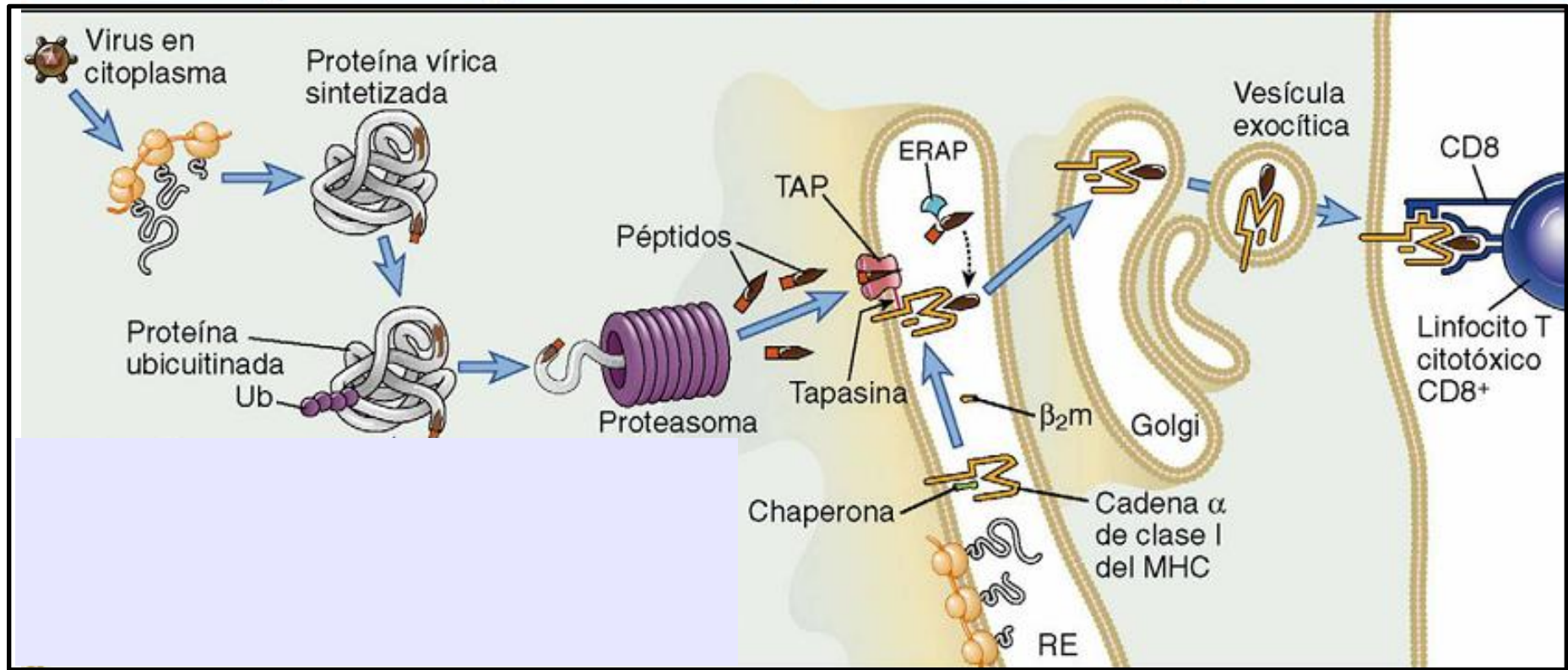
Producción de proteínas en el citosol

Degradación proteolítica de proteínas

Transporte de péptidos desde el citosol al RE

Ensamblaje de complejos péptido-clase I en el RE

Expresión en superficie de complejos péptido-clase I





# VÍA DE PROCESAMIENTO CRUZADA

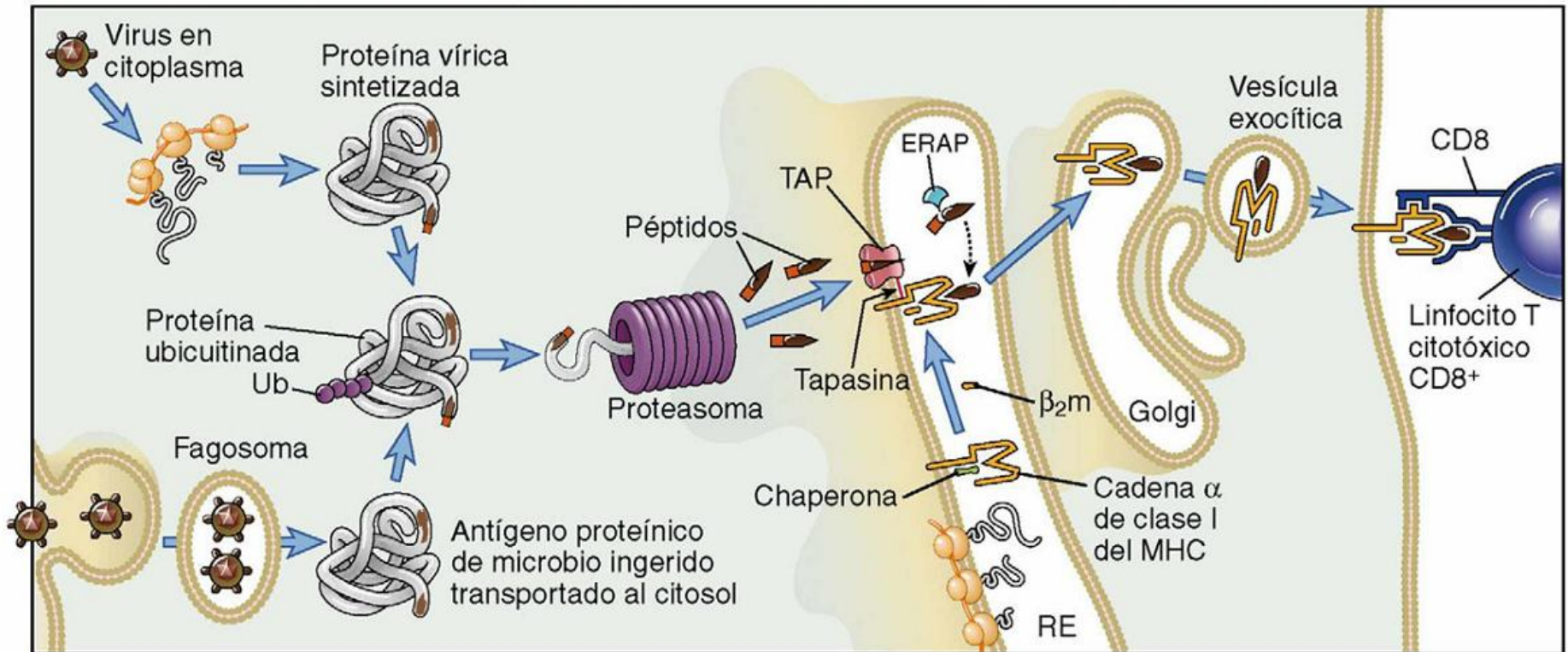
Producción de proteínas en el citosol

Degradación proteolítica de proteínas

Transporte de péptidos desde el citosol al RE

Ensamblaje de complejos péptido-clase I en el RE

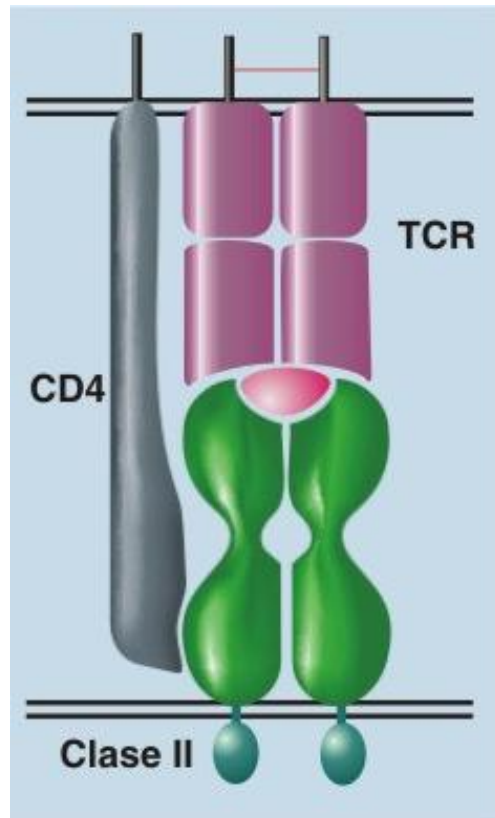
Expresión en superficie de complejos péptido-clase I



# EL RECONOCIMIENTO DE LOS ANTÍGENOS POR LA CÉLULA T ESTÁ RESTRINGIDO POR EL CMH

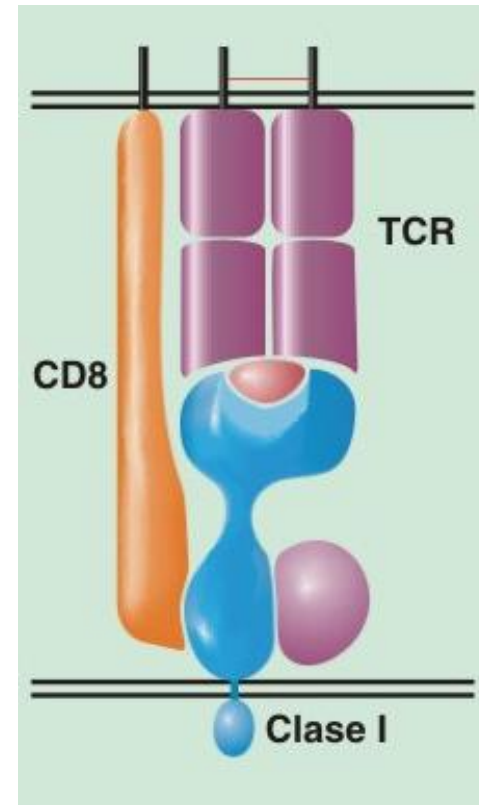
## Moléculas clase II del CMH:

- Presentan péptidos (de origen exógeno) a linfocitos CD4

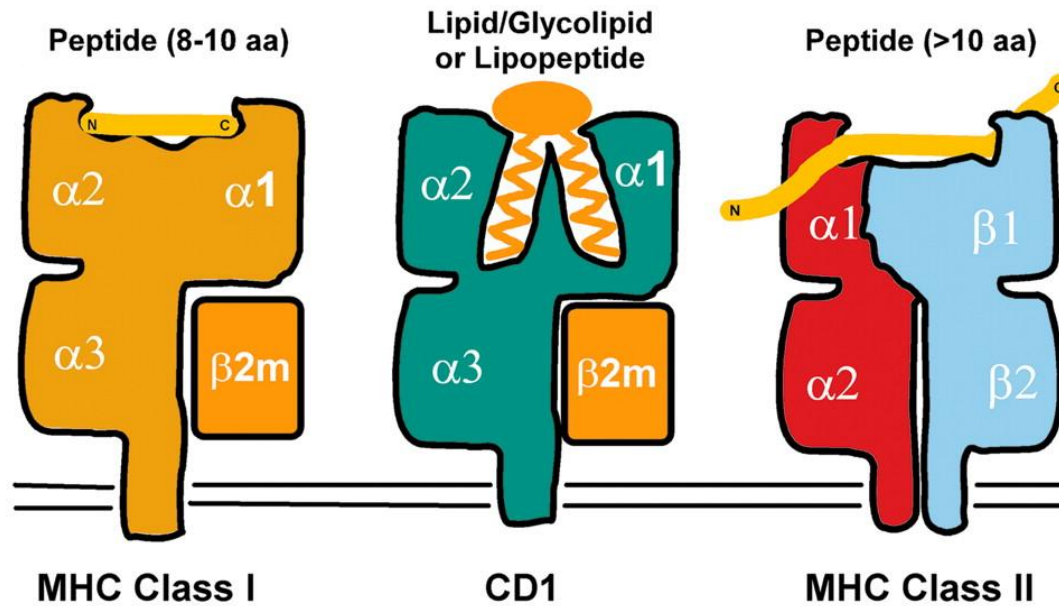


## Moléculas clase I del CMH:

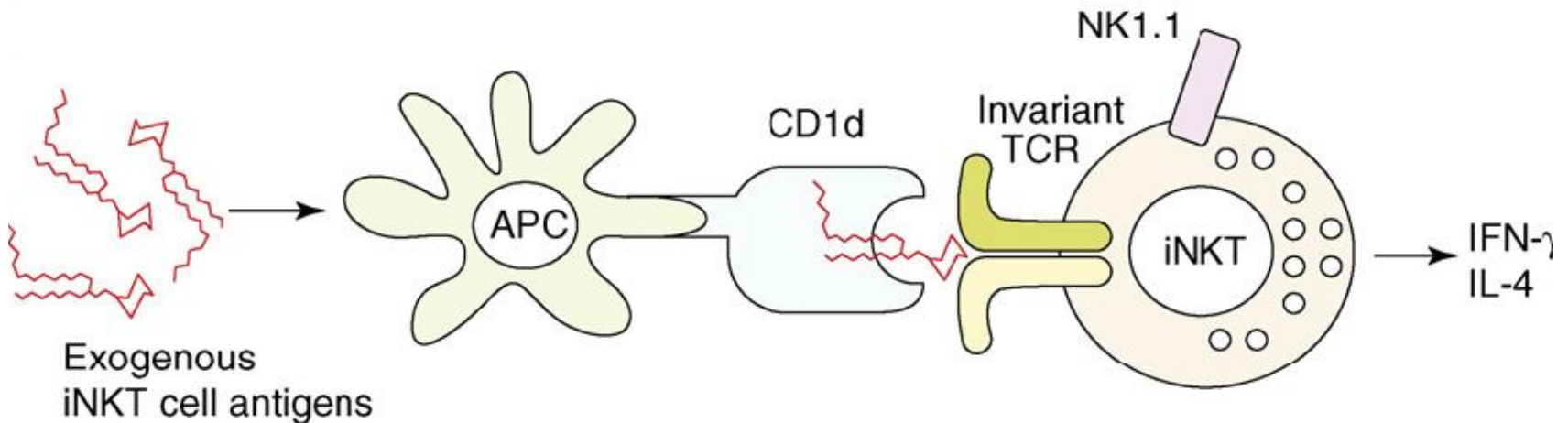
- Presentan péptidos (de origen endógeno) a linfocitos T CD8





# Moléculas no clásicas del MHC: CD1



**CD1: puede presentar lípidos**



**TABLA 6-5 Comparación de las características de las vías de procesamiento y presentación del antígeno de las clases I y II del MHC**

Característica	Vía de la clase I del MHC	Vía de la clase II del MHC
Composición del complejo péptido-MHC estable	<p>Cadena <math>\alpha</math> polimórfica, microglobulina <math>\beta_2</math>, péptido</p> <p>Péptido</p>  <p><math>\alpha</math> Microglobulina <math>\beta_2</math></p>	<p>Cadenas <math>\alpha</math> y <math>\beta</math> polimórficas, péptido</p> <p>Péptido</p>  <p><math>\alpha</math> <math>\beta</math></p>
Tipos de APC	Todas las células nucleadas	Células dendríticas, fagocitos mononucleares, linfocitos B; células endoteliales, epitelio tímico
Linfocitos T reactivos	Linfocitos T CD8 <sup>+</sup>	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup>
Fuente de antígenos proteínicos	Proteínas citosólicas (en su mayor parte sintetizadas en la célula; pueden entrar en el citosol desde los fagosomas)	Proteínas endosómicas y lisosómicas (la mayoría interiorizadas desde el ambiente extracelular)
Enzimas responsables de la carga del péptido en el MHC	Proteosoma citosólico	Proteasas endosómicas y lisosómicas (p. ej., catepsinas)
Lugar de carga del péptido en el MHC	Retículo endoplásmico	Compartimento vesicular especializado