

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS

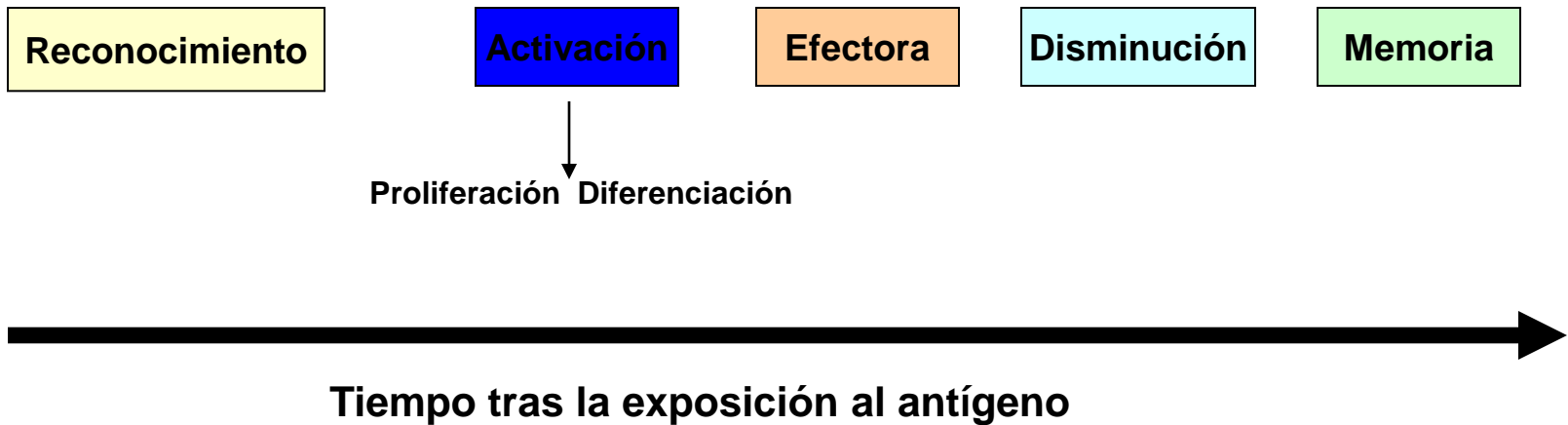
Maira Cabrera G, PhD

mairacab@gmail.com

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LOS ANTÍGENOS

- Reconocimiento de los antígenos por las células T y B.
- Ingreso de los patógenos o sus derivados al ambiente intracelular.
- Células Presentadoras de antígenos, características.
- Vías de procesamiento: **Endocítica** y **Citosólica**.
- Unión de los antígenos a las distintas moléculas del MHC.
- Sinapsis Inmunológica, moléculas involucradas.
- Cinética de activación génica de los linfocitos T.

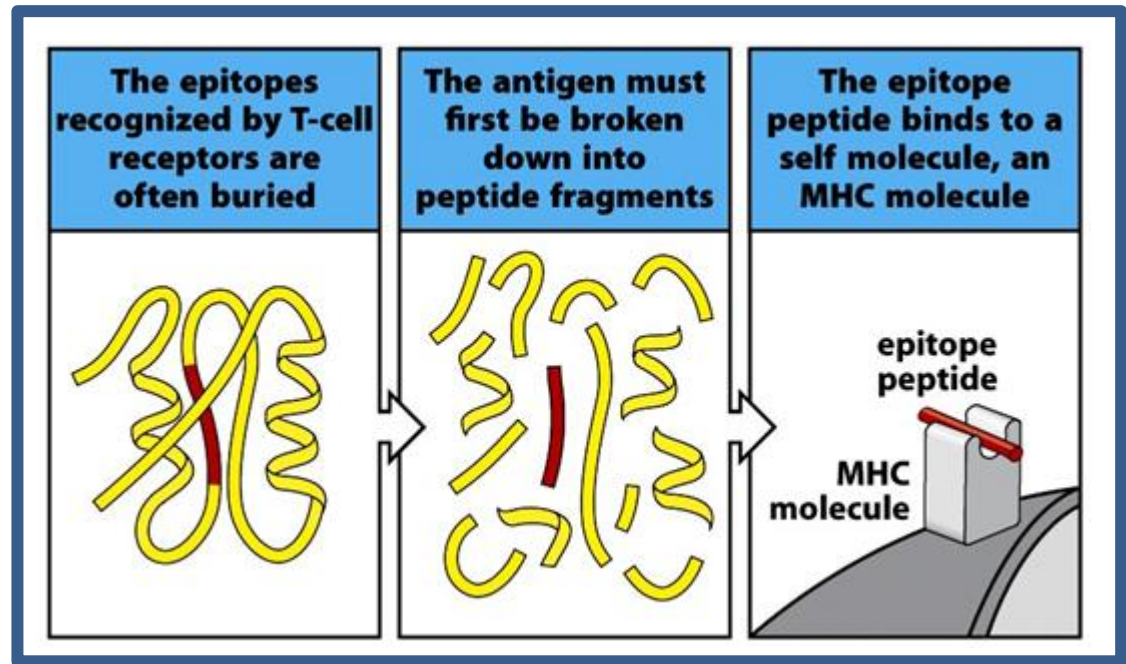
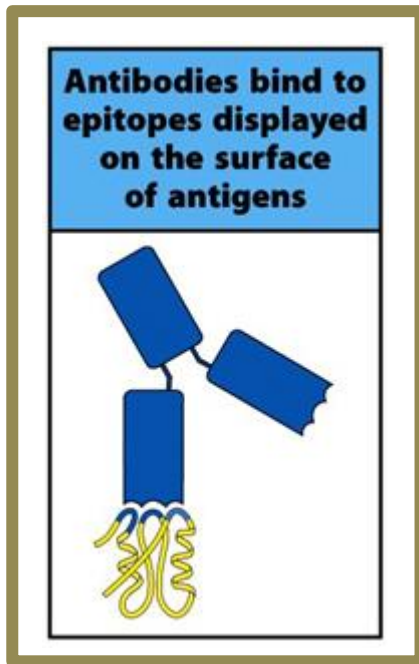
FASES DE LA RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA

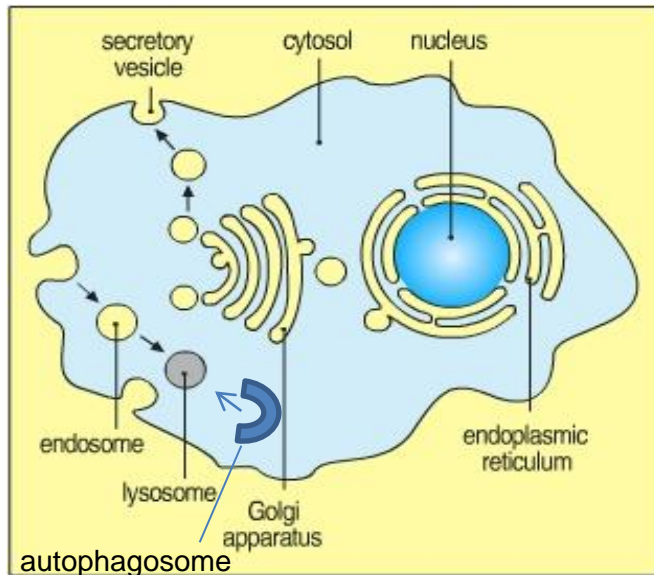


Diferencias en el reconocimiento del Ag entre las células T & B

	 <p>LINFOCITOS B</p>	 <p>LINFOCITOS T</p>
Interacción ligando receptor	Antígeno-BCR (Ig de membrana)	Complejo ternario MHC-Ag-TCR
Naturaleza del antígeno	Péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos & sustancias químicas de bajo PM	Péptidos
Unión directa de Ag libres o en estructura nativa	Si	No
Restricción del reconocimiento	No: Los linfocitos B pueden reconocer proteínas en cualquier estado (nativo, desnaturalizado, unida o no al MHC)	Sí: sólo reconoce Ag presentados por el MHC propio
Epítopes Reconocidos	<ul style="list-style-type: none"> * Conformacionales (no lineal) y lineales * Estéricamente expuestos (≈ de 15 aminoácidos de contacto) 	<ul style="list-style-type: none"> * Fragmentos peptídicos lineales producto de desnaturalización • No expuestos estéricamente • CD8+: reconocen péptidos de ≈ 9 aa. • CD4+: reconocen péptidos de ≈ 10-30 aa

Epítopes de células B y T





©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

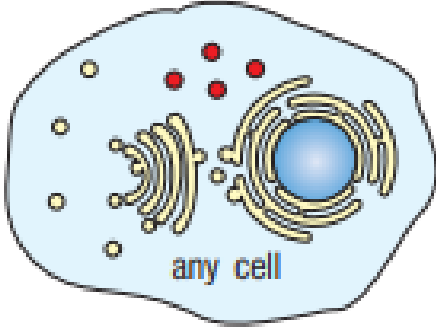
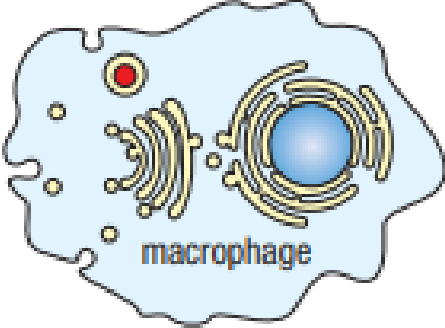
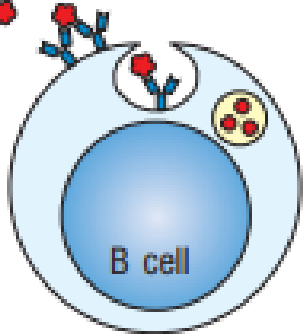
Citosol: comunicado con el núcleo por los poros que tiene la membrana nuclear.

Sistema Vesicular: compuesto por el Retículo Endoplasmático, Aparato de Golgi, Endosomas, Lisosomas y otras Vesículas.

Los agentes patógenos y sus productos pueden estar en el citosol o en el sistema vesicular de la célula.

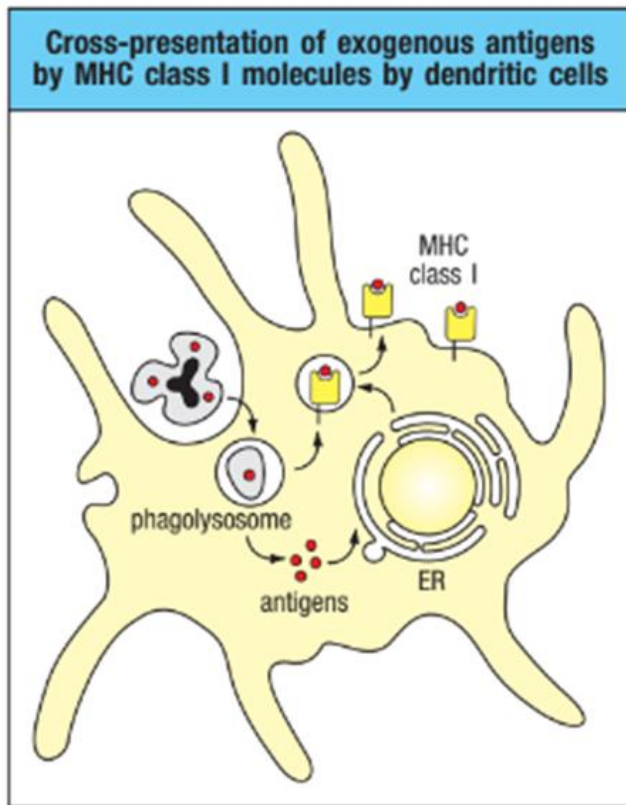
Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
<p>any cell</p>	<p>macrophage</p>	<p>B cell</p>

Antígenos, Vías de Procesamiento y MHC

	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 <p>any cell</p>	 <p>macrophage</p>	 <p>B cell</p>
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	Effector CD8 T cells	Effector CD4 T cells	Effector CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

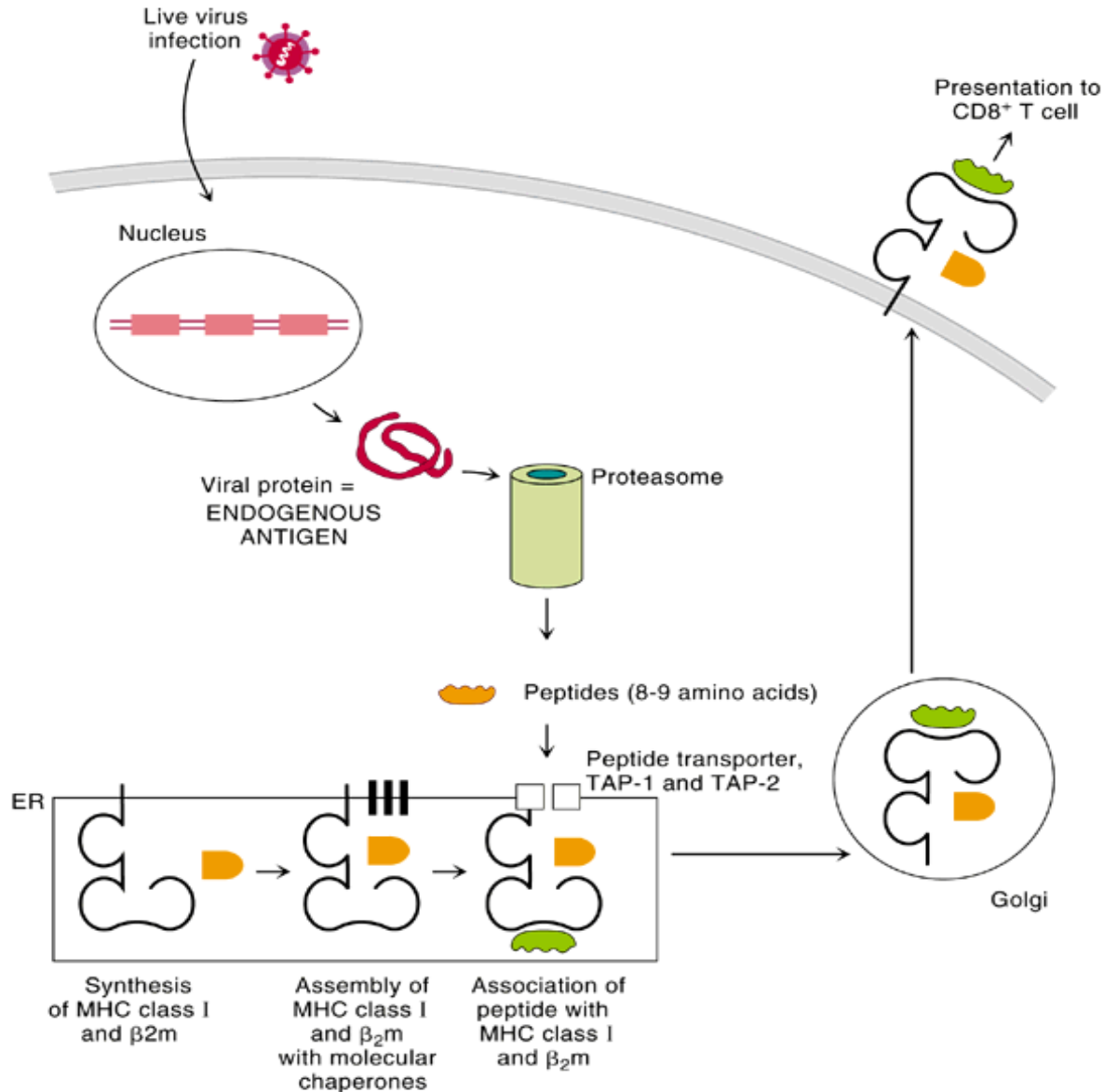
Presentación Cruzada

de antígenos extracelulares por Moléculas de clase I en las células dendríticas



- Translocación de antígenos proteicos desde el fagolisosoma al citosol para ser degradados por el proteosoma.
- Transporte directo desde el fagolisosoma al interior de RE sin pasar por el citosol.

Procesamiento de antígenos endógenos



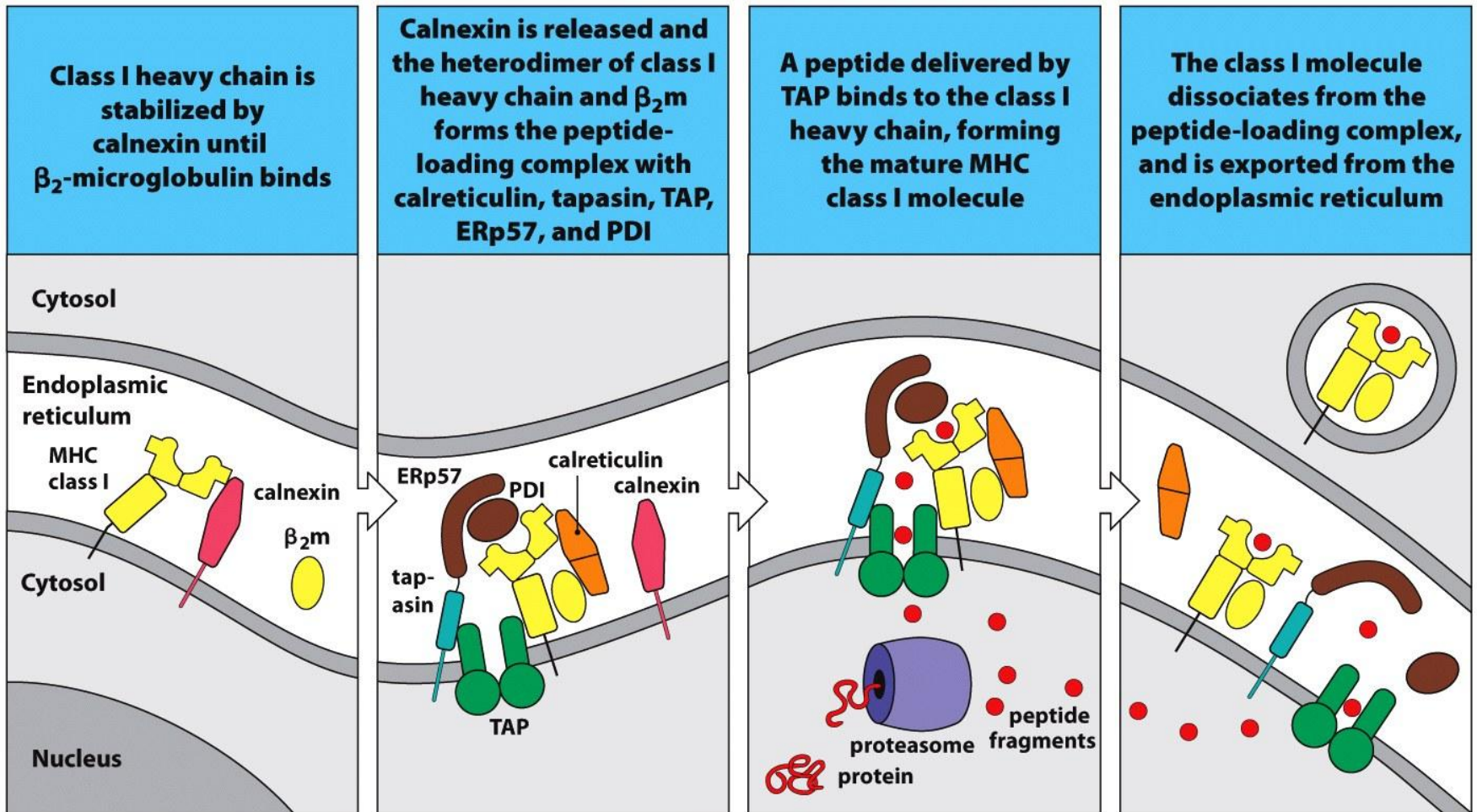
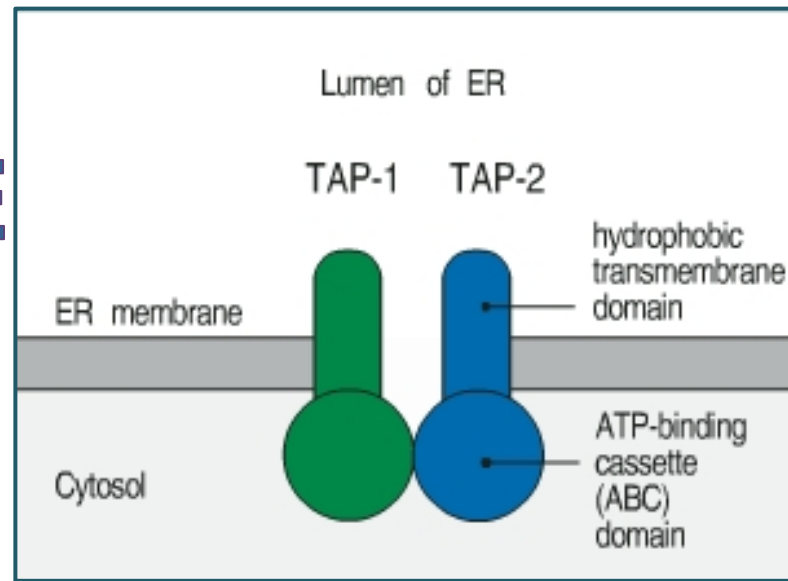


Figure 5.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

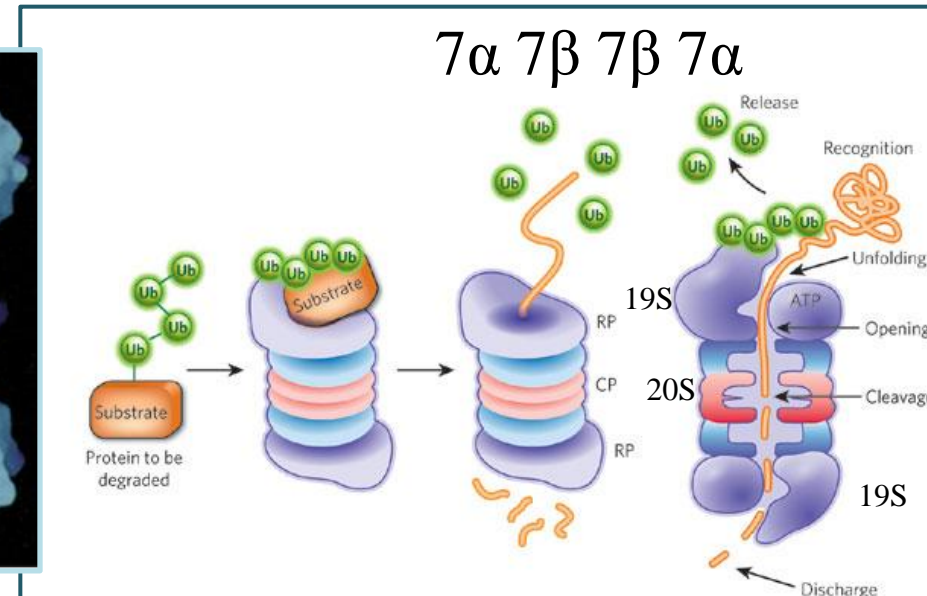
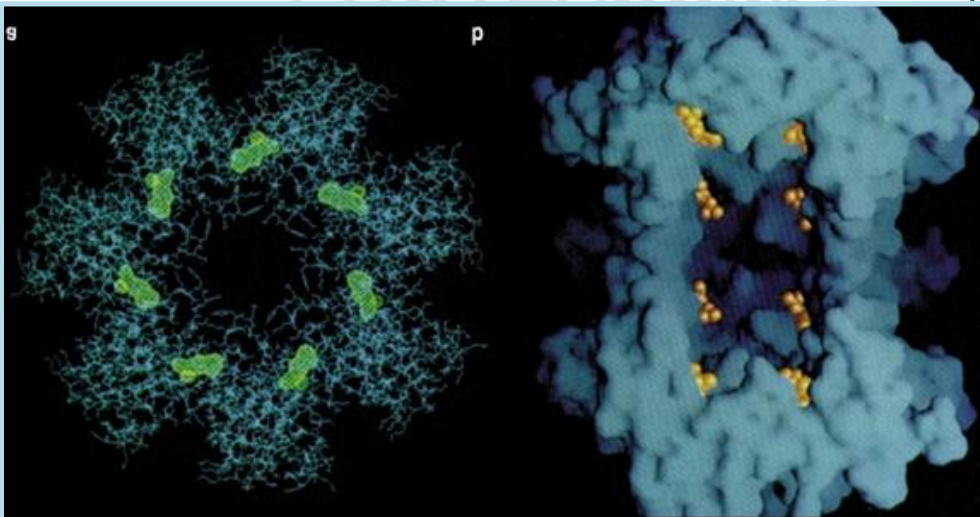
La Tapasina y el ERp57 promueven la unión del adecuado péptido al MHC clase I en un proceso llamado edición de péptidos

TRANSPORTADOR DE PEPTIDOS TAP1

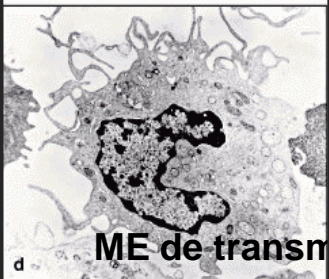
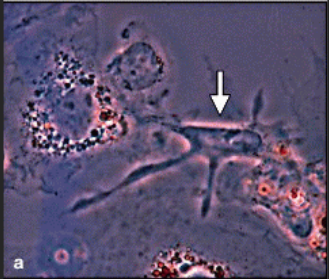
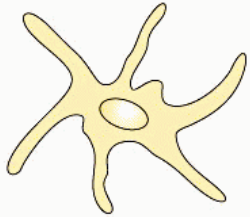
PEPTIDOS TAP1



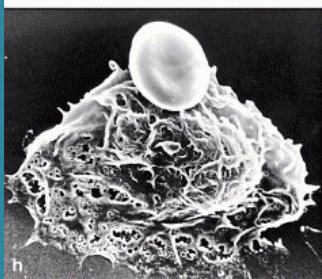
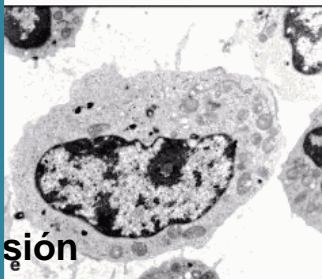
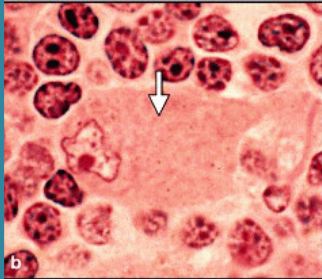
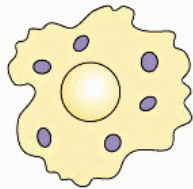
PROTEASOMA



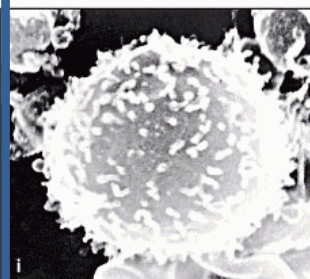
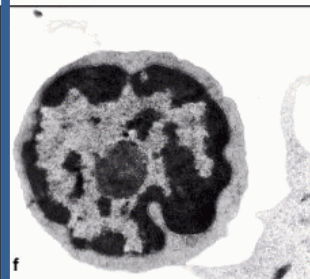
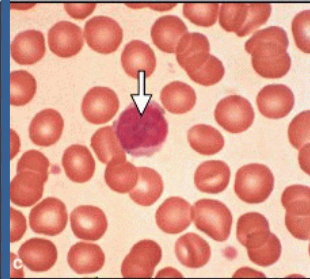
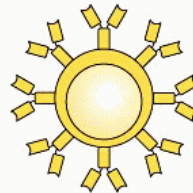
Células Dendríticas



Macrófagos



Linfocitos B



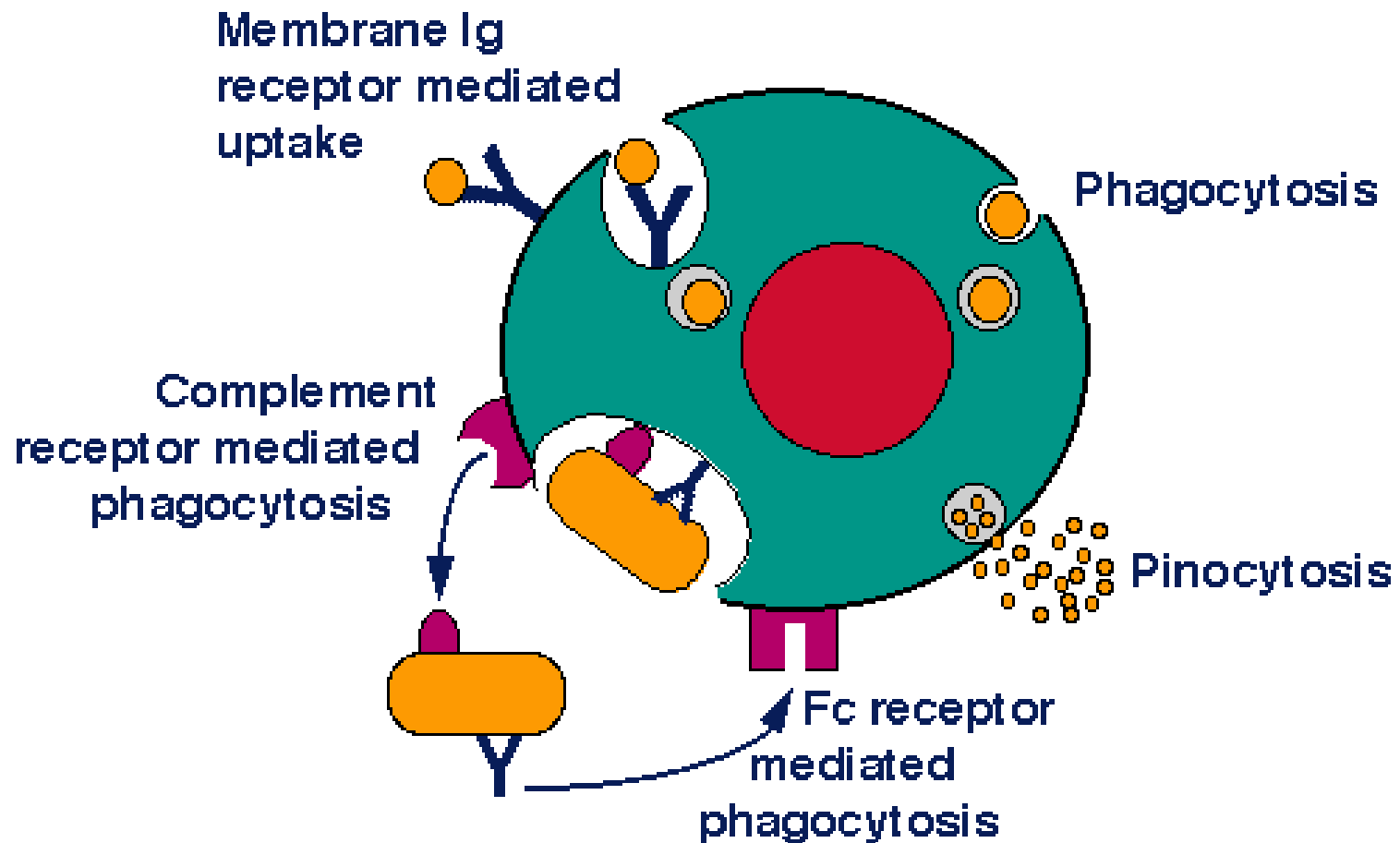
CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS PROFESIONALES

PROPIEDADES

- ❑ Capacidad de Procesar antígenos.
- ❑ Expresar las moléculas de HLA Clase II.
- ❑ Proporcionar señales coestimuladoras necesarias para la activación de las células T vírgenes:
 - ❖ Producción de Citocinas.
 - ❖ Expresión de moléculas coestimuladoras de superficie

Vías de Captación de Antígenos Exógenos

Exogenous antigen uptake



Aim is to localise antigen to intracellular vesicles where exogenous antigen processing takes place

Células Presentadoras de Antígeno

Particularidades

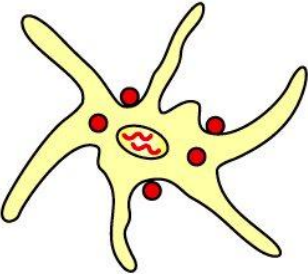
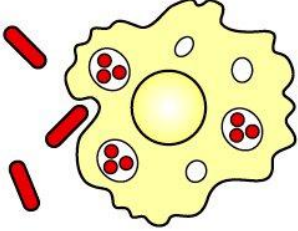
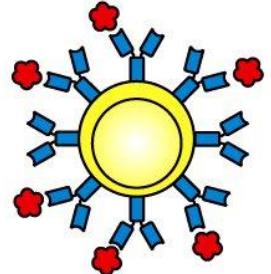
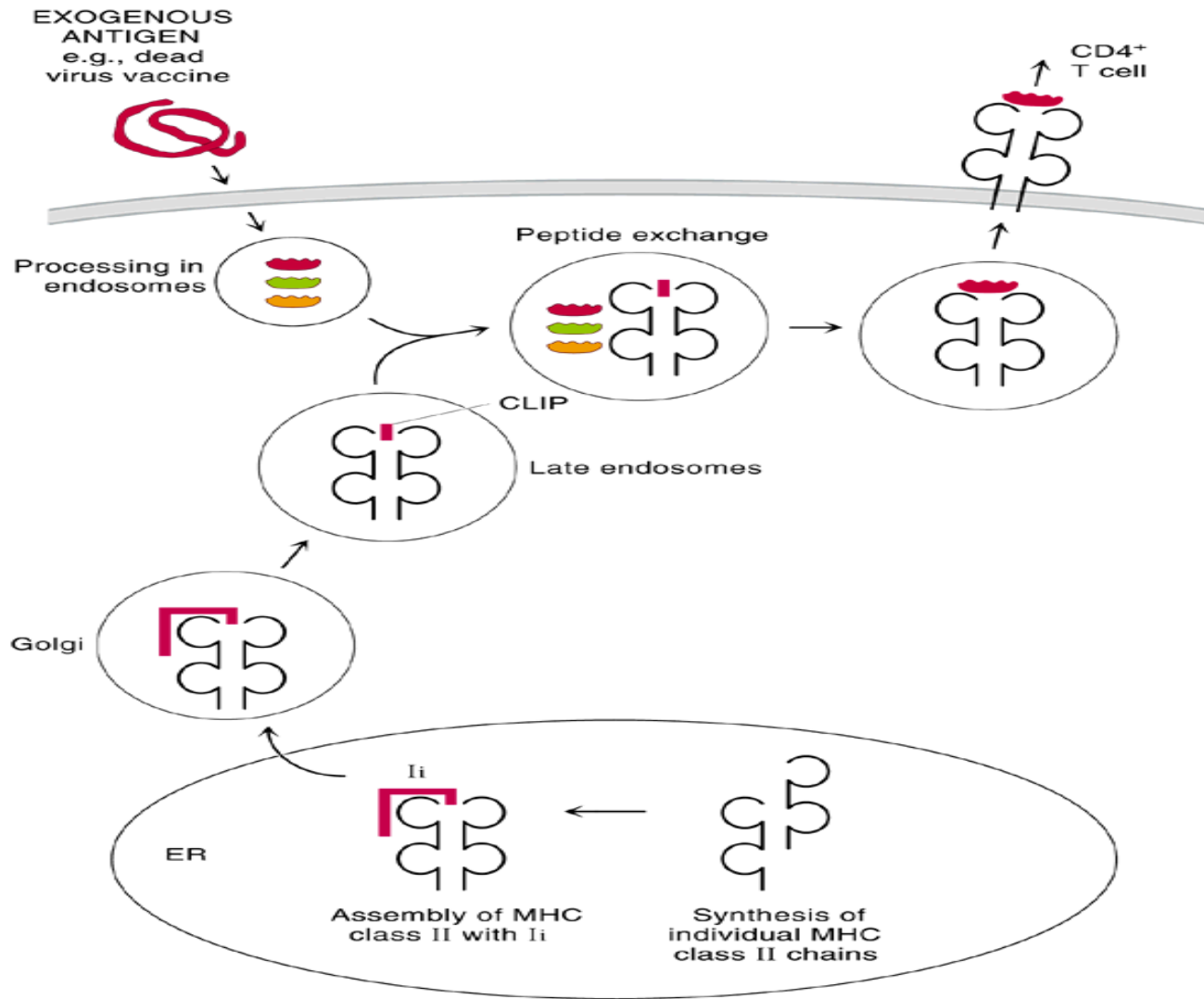
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Procesamiento de antígenos exógenos



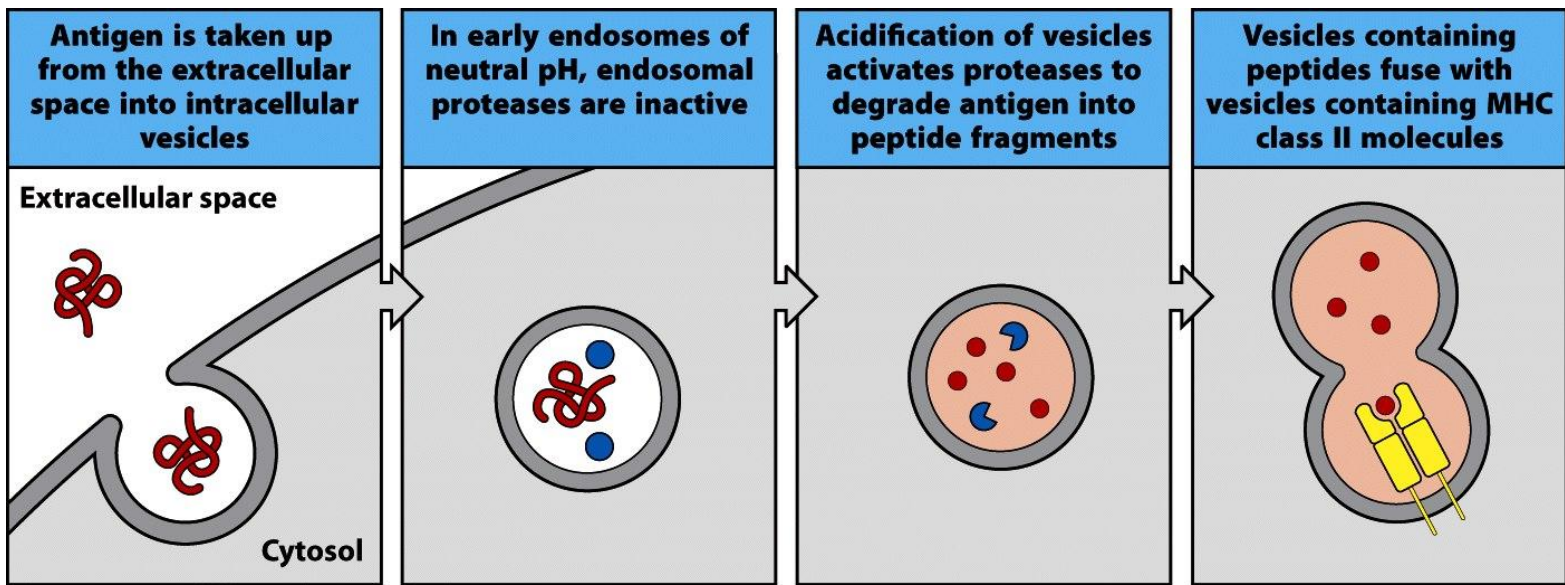


Figure 5-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

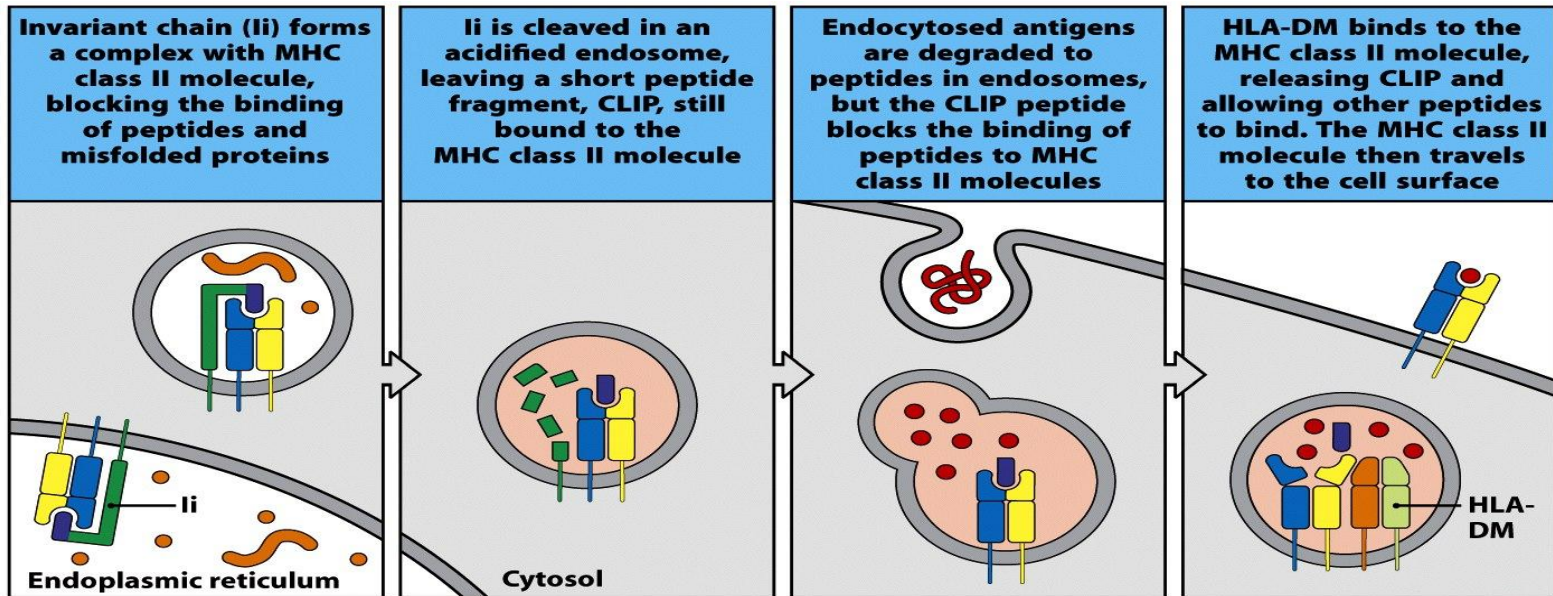
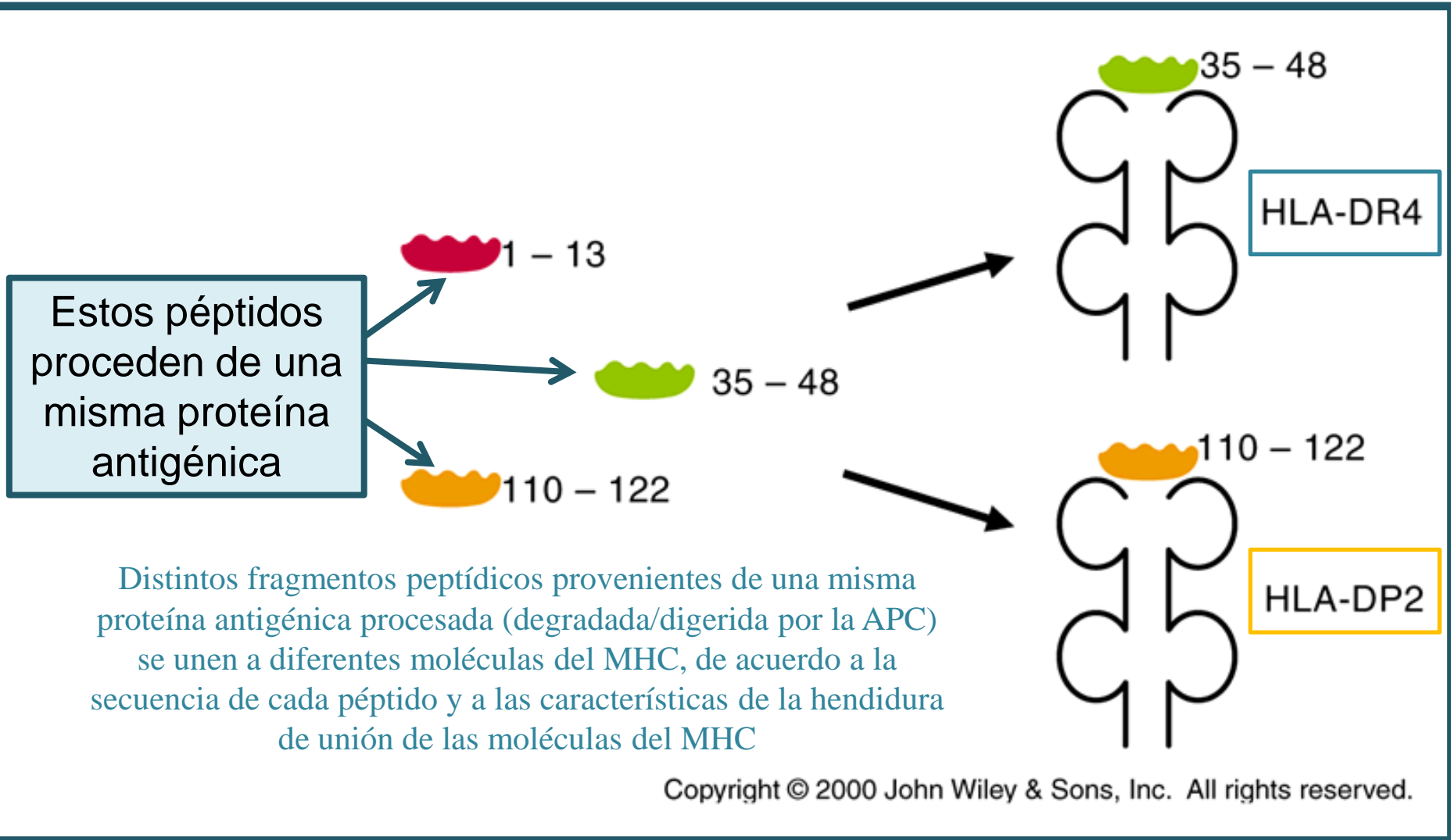


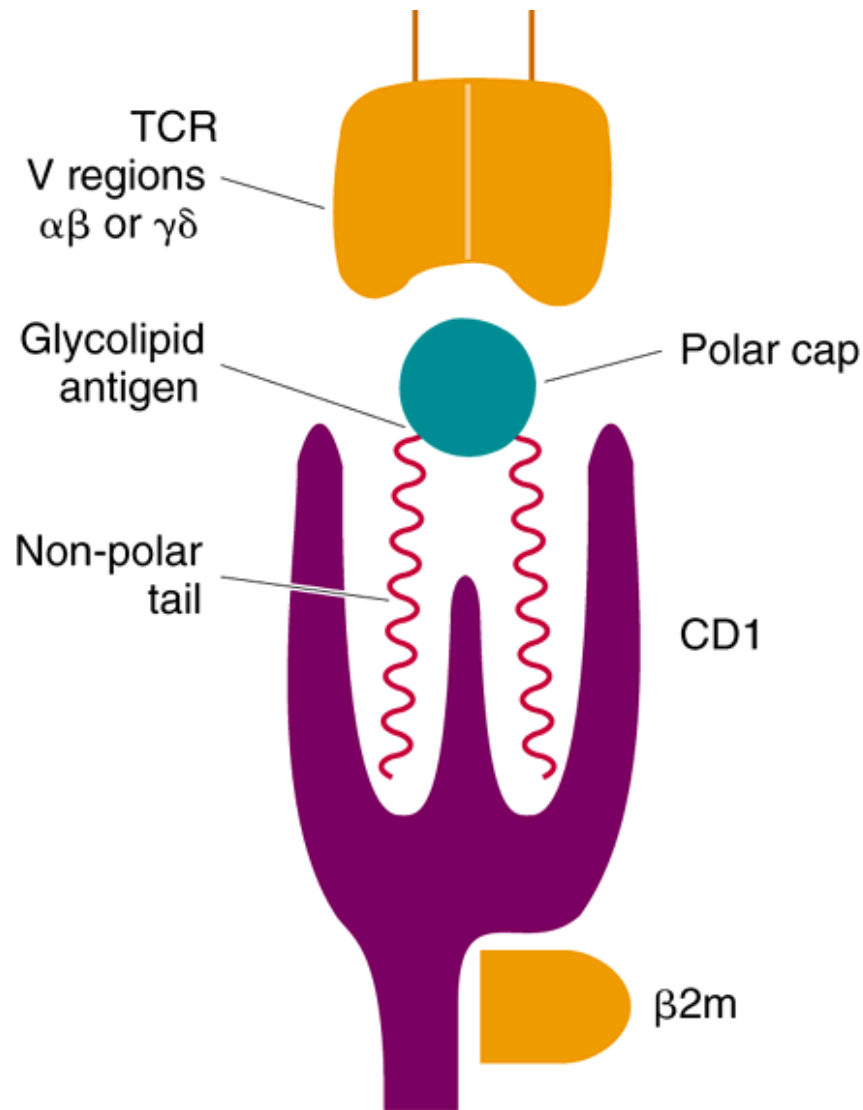
Figure 5-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

HLA-DM responsable de la edición de los péptidos

Unión selectiva de los péptidos procesados a diferentes moléculas del MHC.



PRESENTACIÓN DE GLICOLÍPIDOS POR EL CD1



Grupo 1:

CD1a, CD1b & CD1c.

Presentes en: Timocitos corticales, células de Langerhans, células dendríticas y subgrupos de linfocitos B

Interactúan con las células T

Grupo 2:

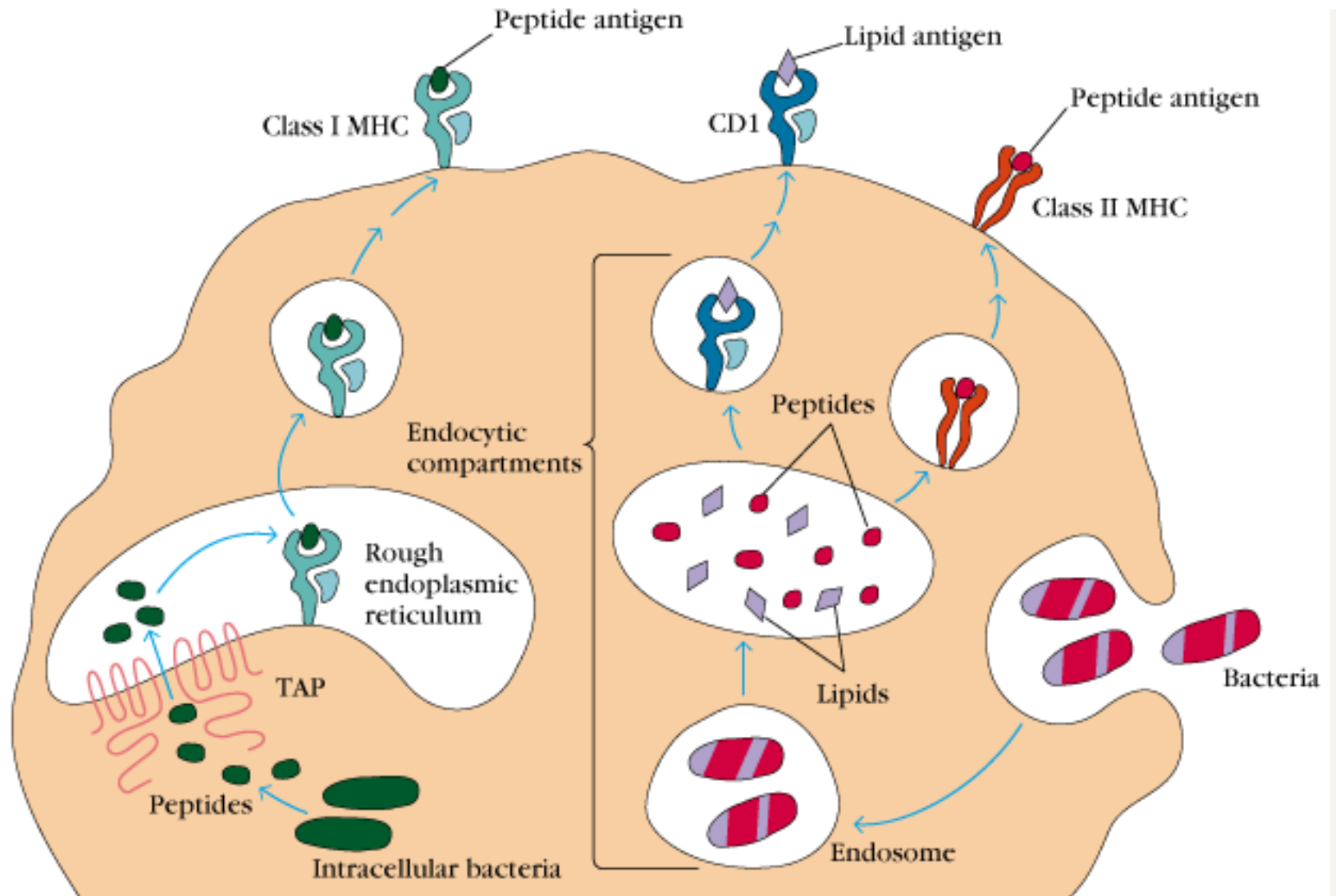
CD1d

Presentes en: linfocitos B, M ϕ , células epiteliales, hepatocitos y células hematopoyéticas.

Interactúan con las células NKT

Presentación Antigénica

MHC clase I, CD1 y MHC clase II



Naturaleza del Antígeno

Proteíca

Lípídica o Glicolípidos

Localización celular

Citosolica

Endocítica

Endocítica

Ag Presentados por

MHC clase I

MHC clase II

Molécula CD1

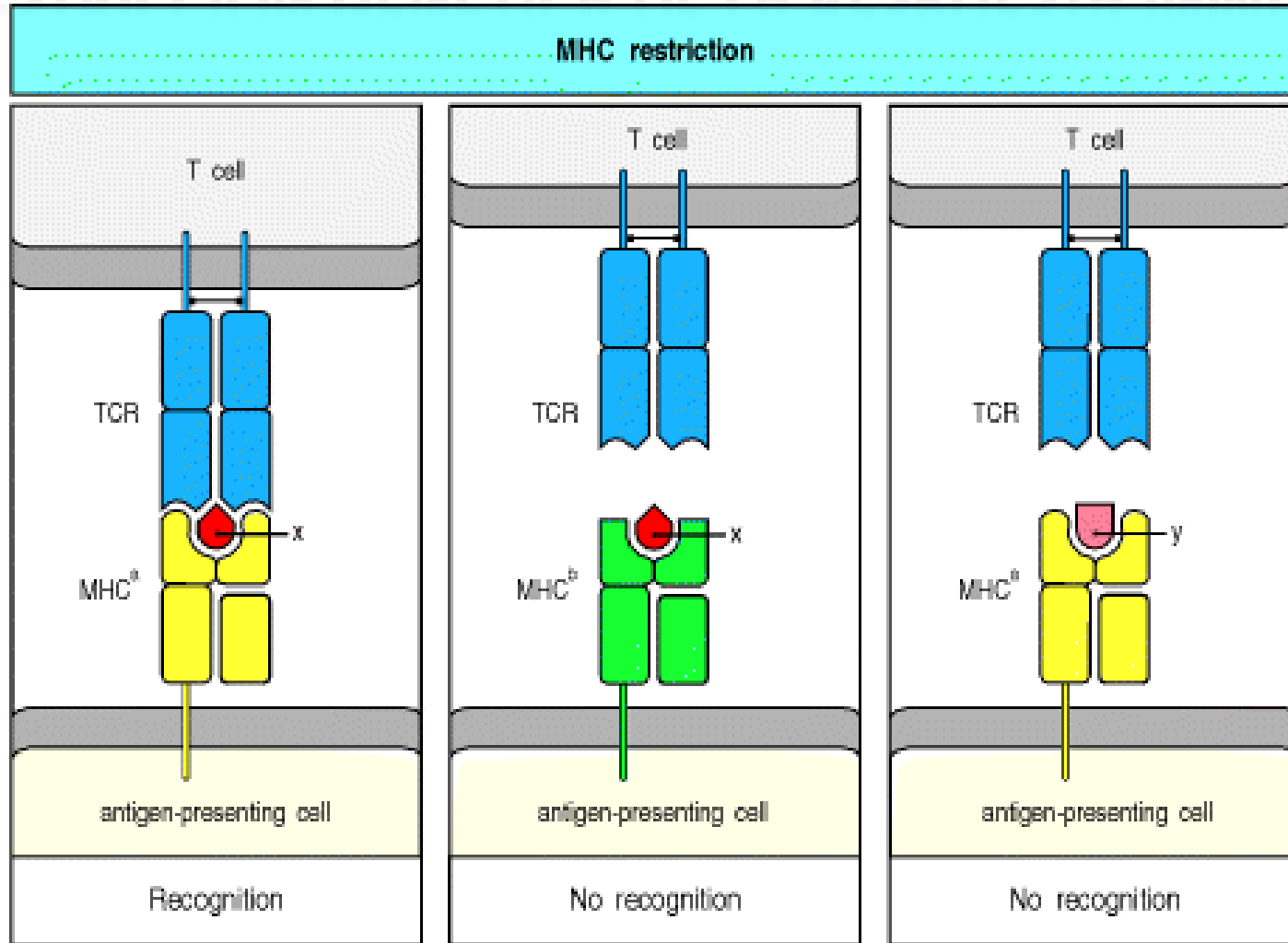
Ag Presentados a

Linfocitos T CD8+

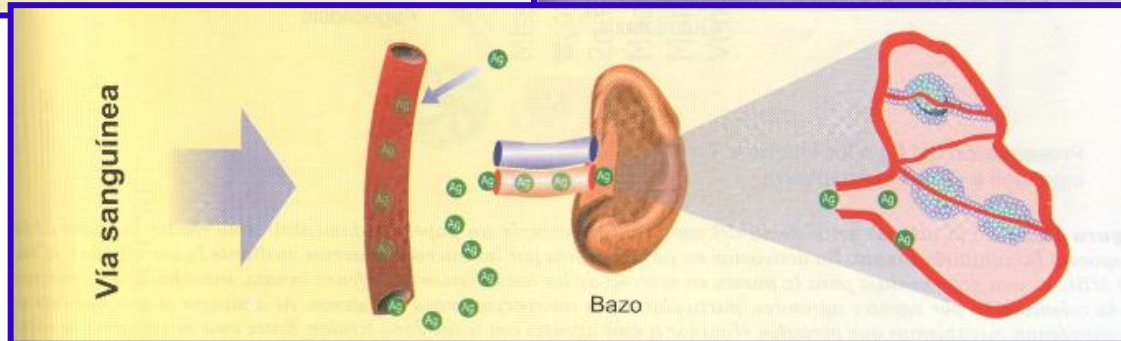
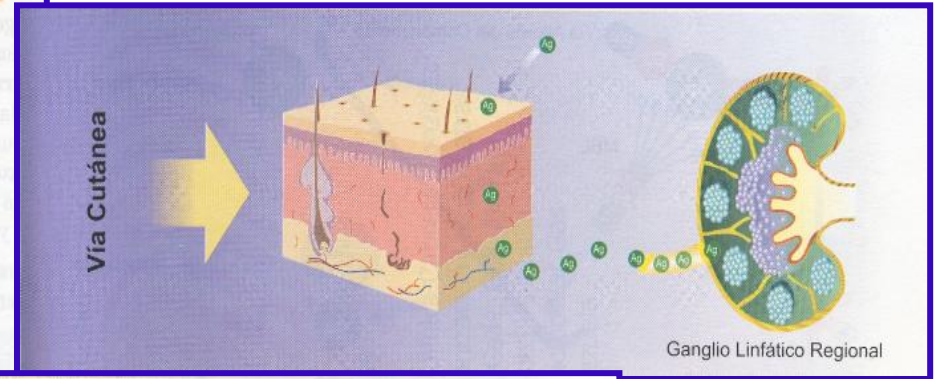
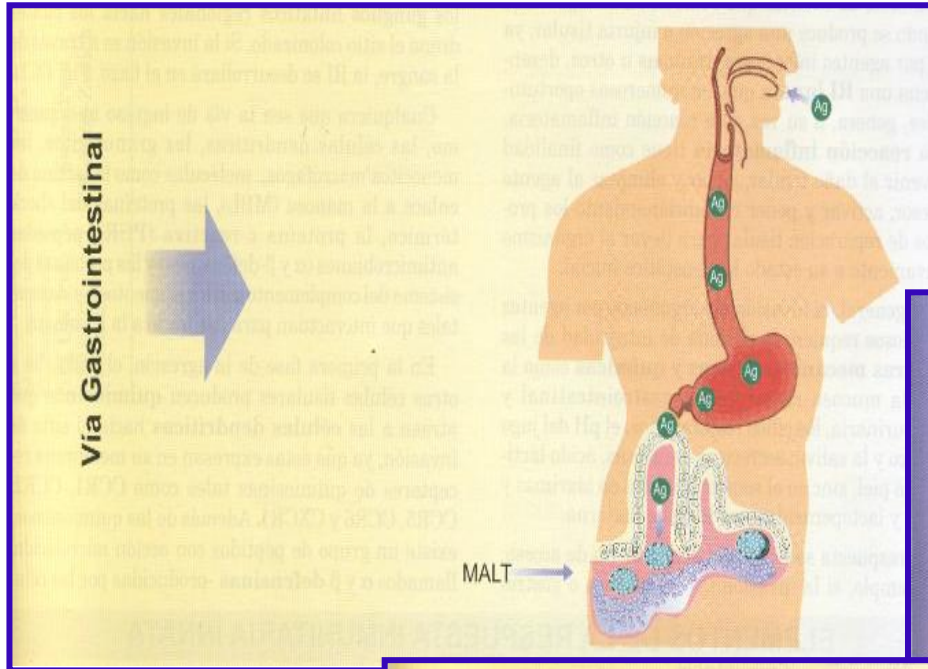
Linfocitos T CD4+

**Linfocitos T α/β y $\gamma\delta$
Células NK1.1**

RESTRICCIÓN GENÉTICA DE LA RESPUESTA INMUNE

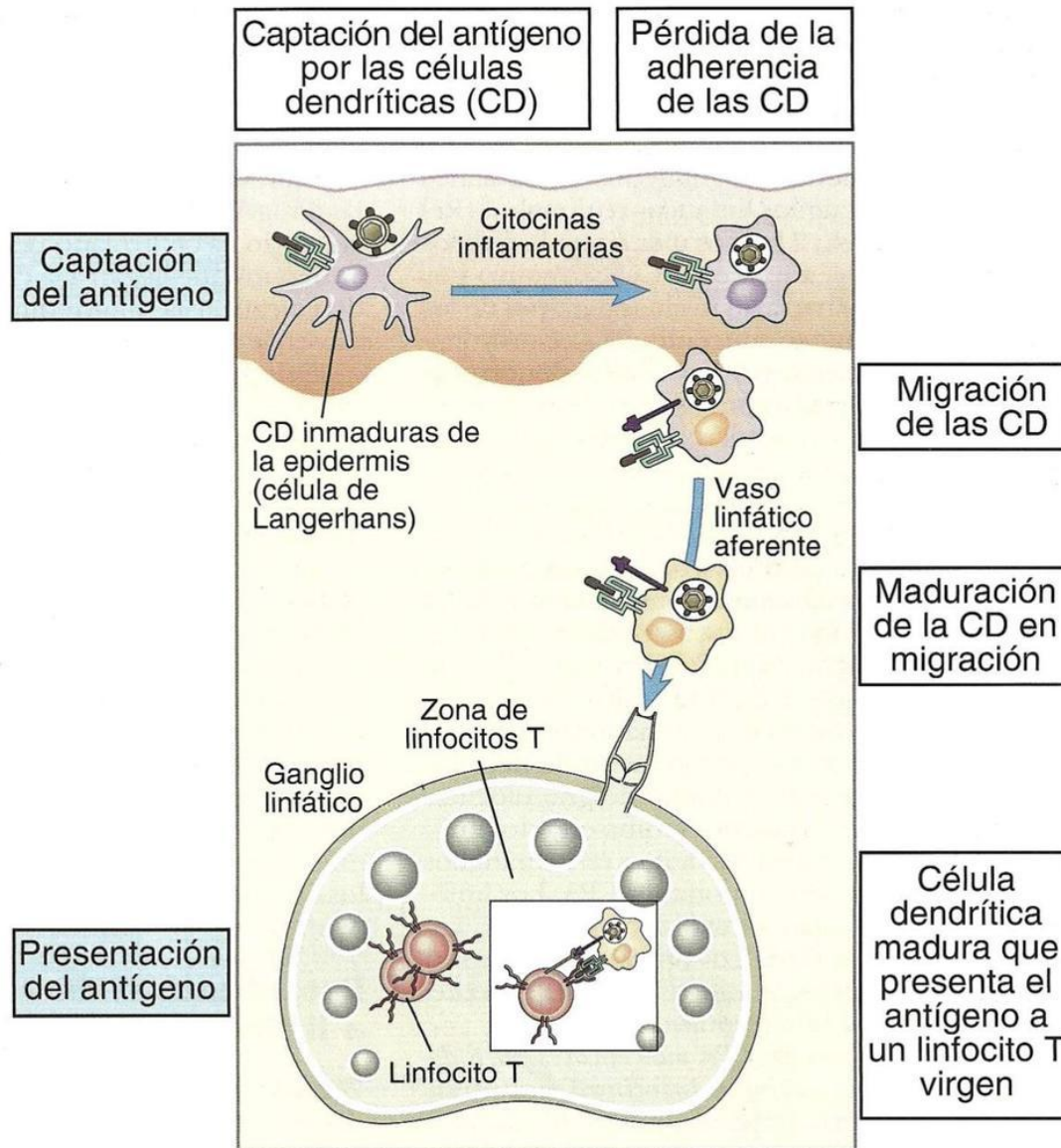


Localización de la RI según la vía de acceso del antígeno



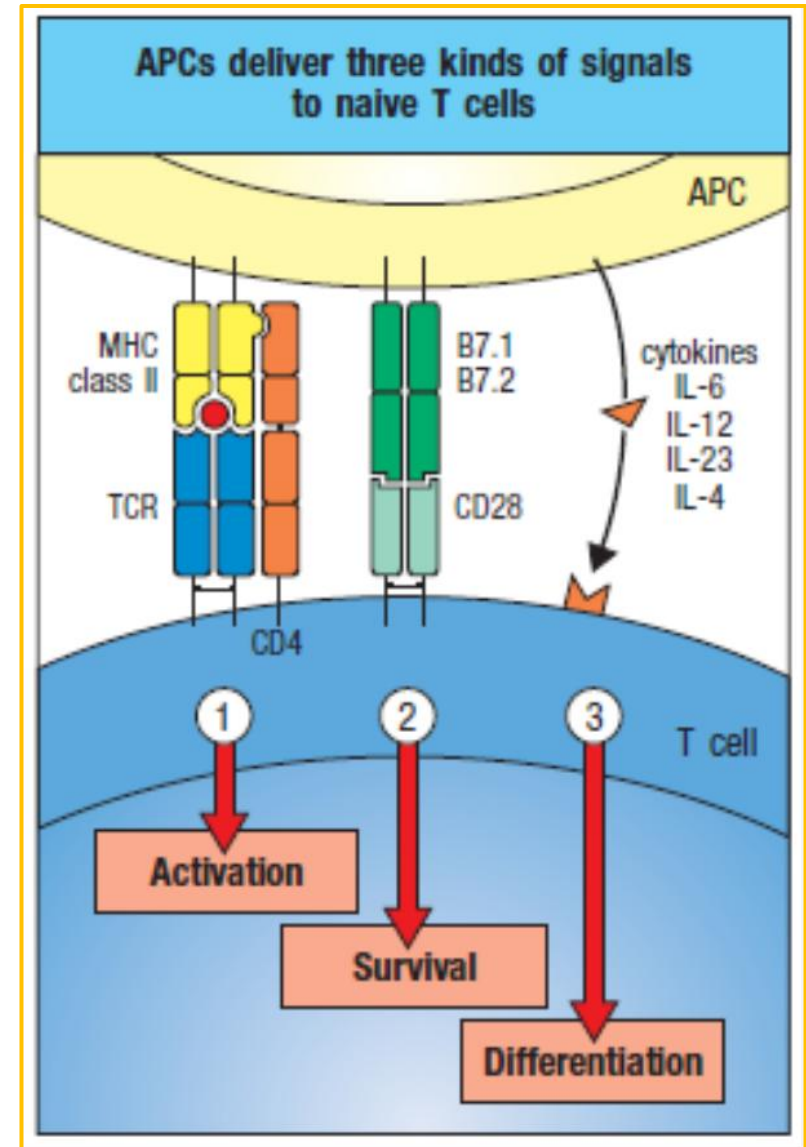
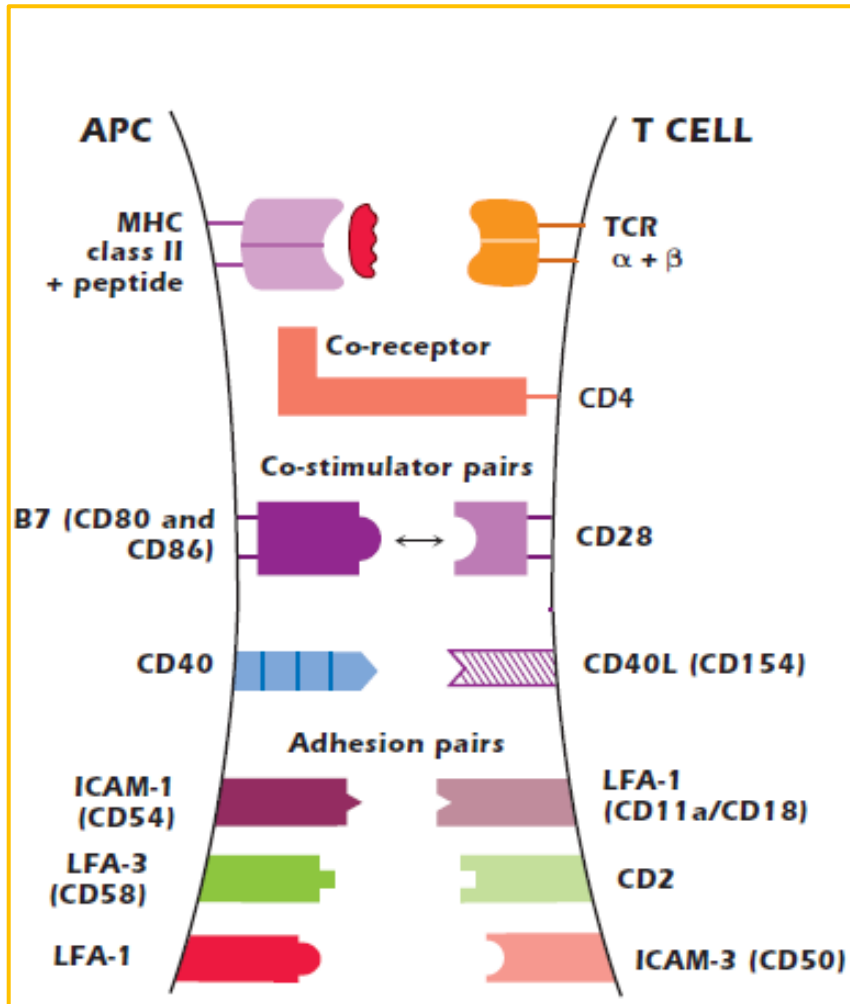
Células Dendríticas

Captación y presentación de Antígenos



Reconocimiento del Antígeno

Sinapsis inmunológica



MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

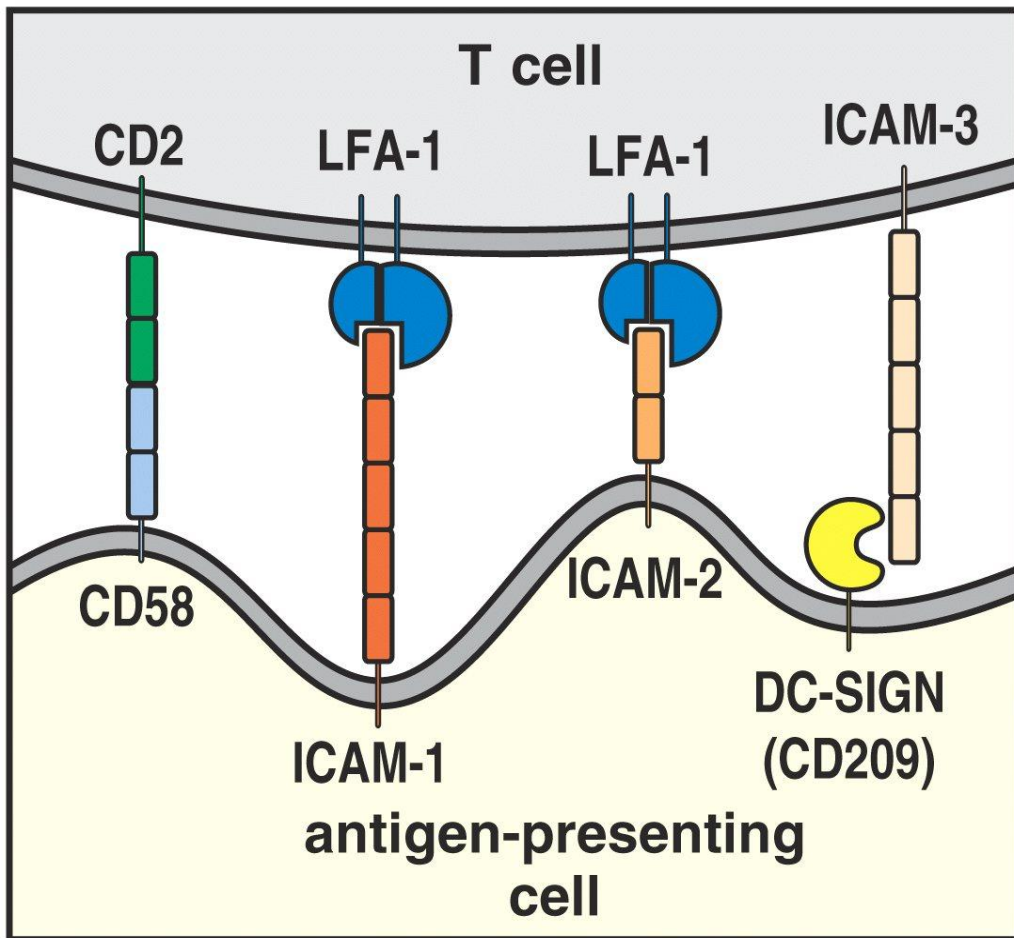
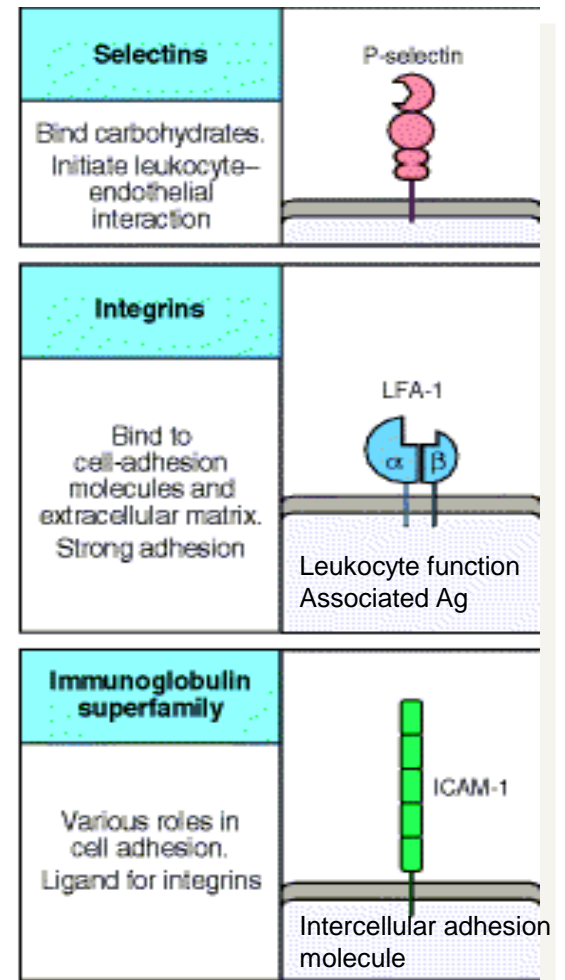


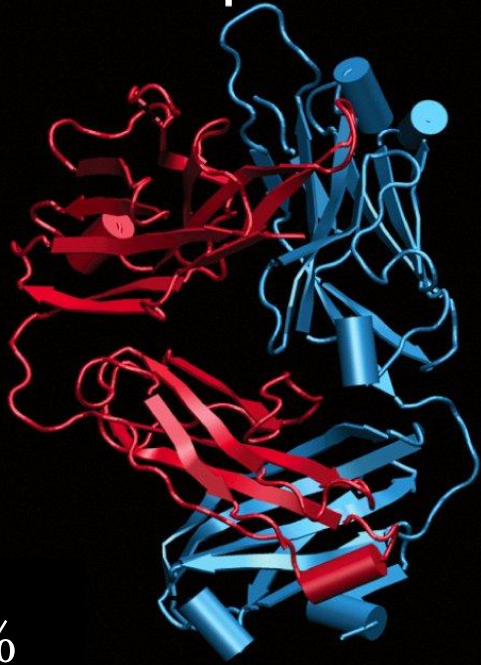
Figure 8-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



TCR

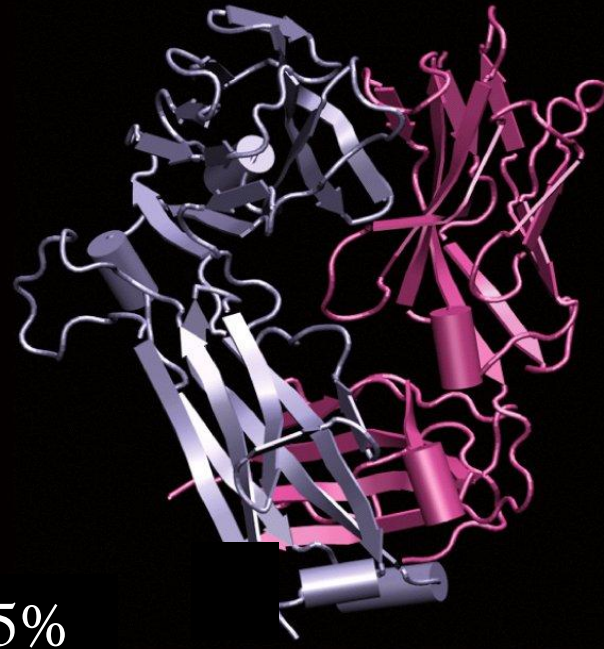
EL RECEPTOR DEL ANTÍGENO DEL LINFOCITO T

$\alpha:\beta$ T-cell receptor



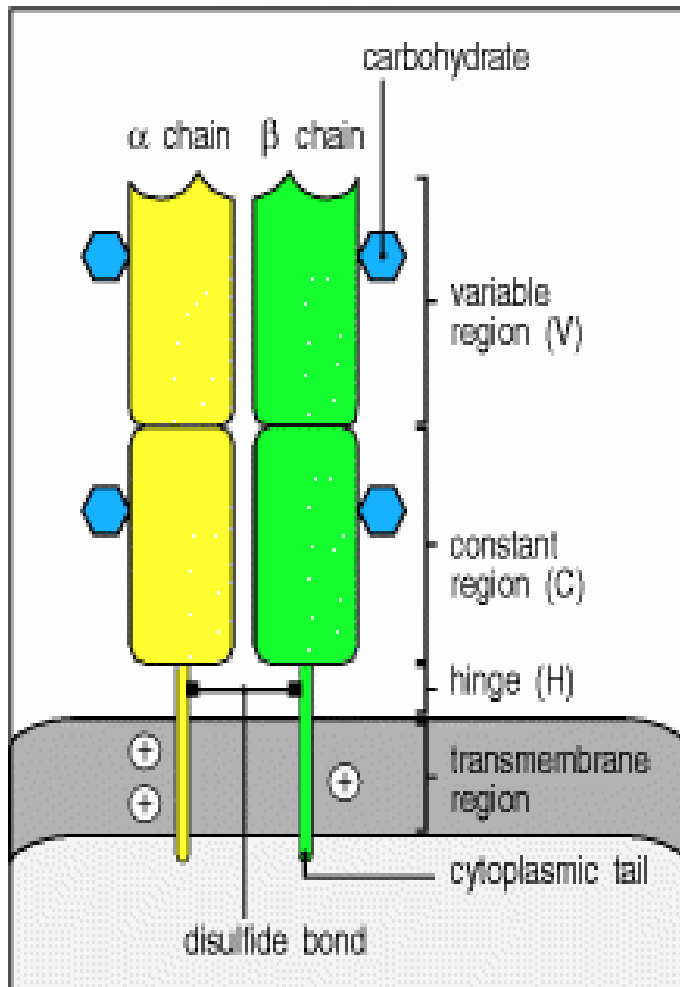
95%

$\gamma:\delta$ T-cell receptor

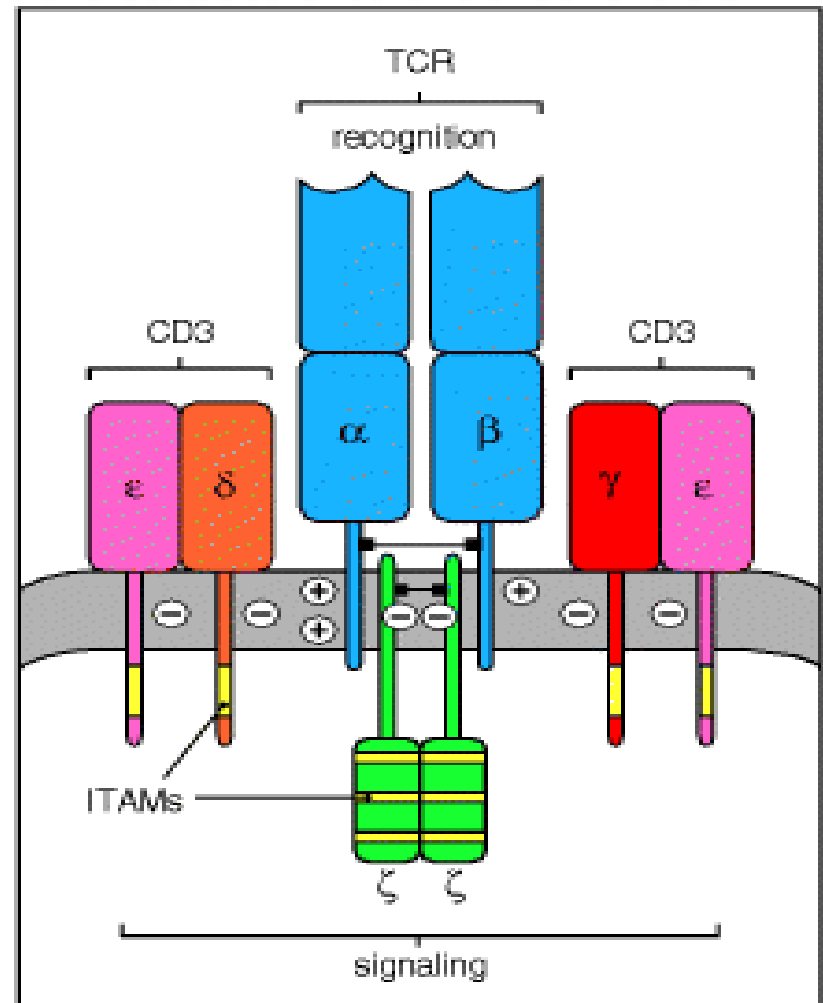


5%

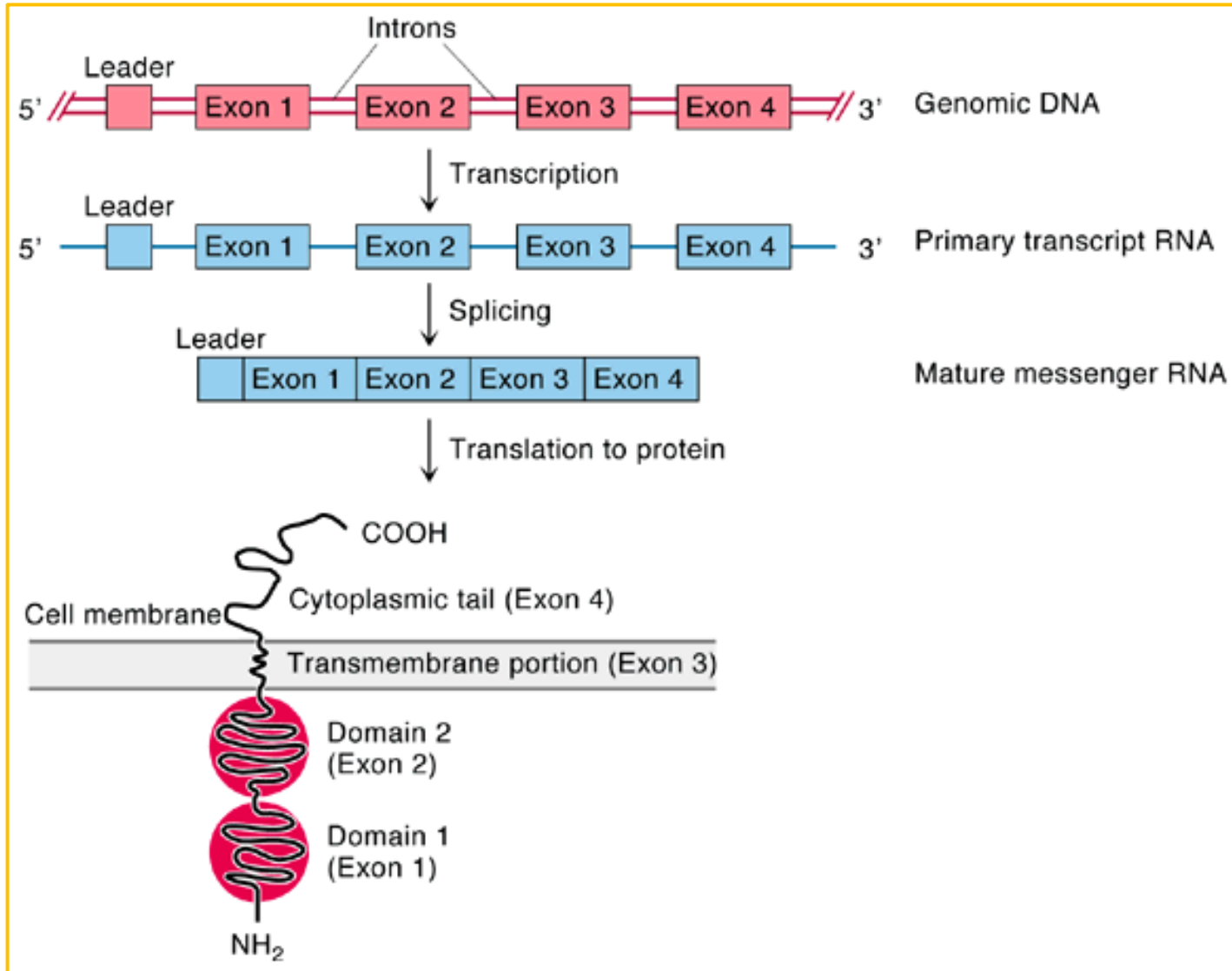
TCR



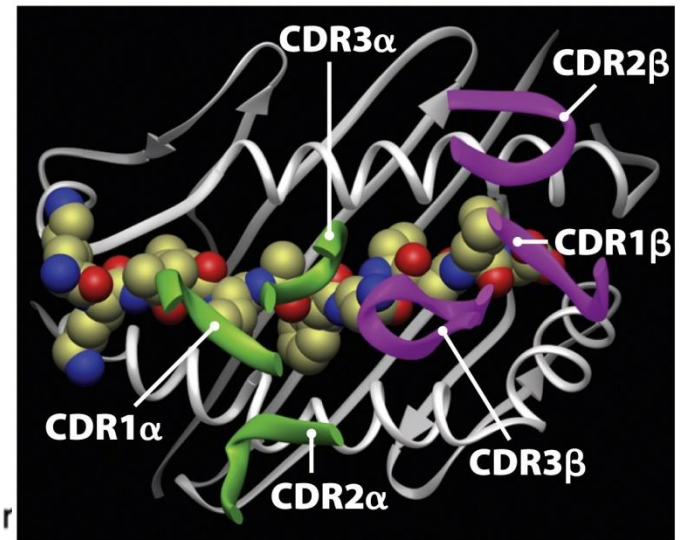
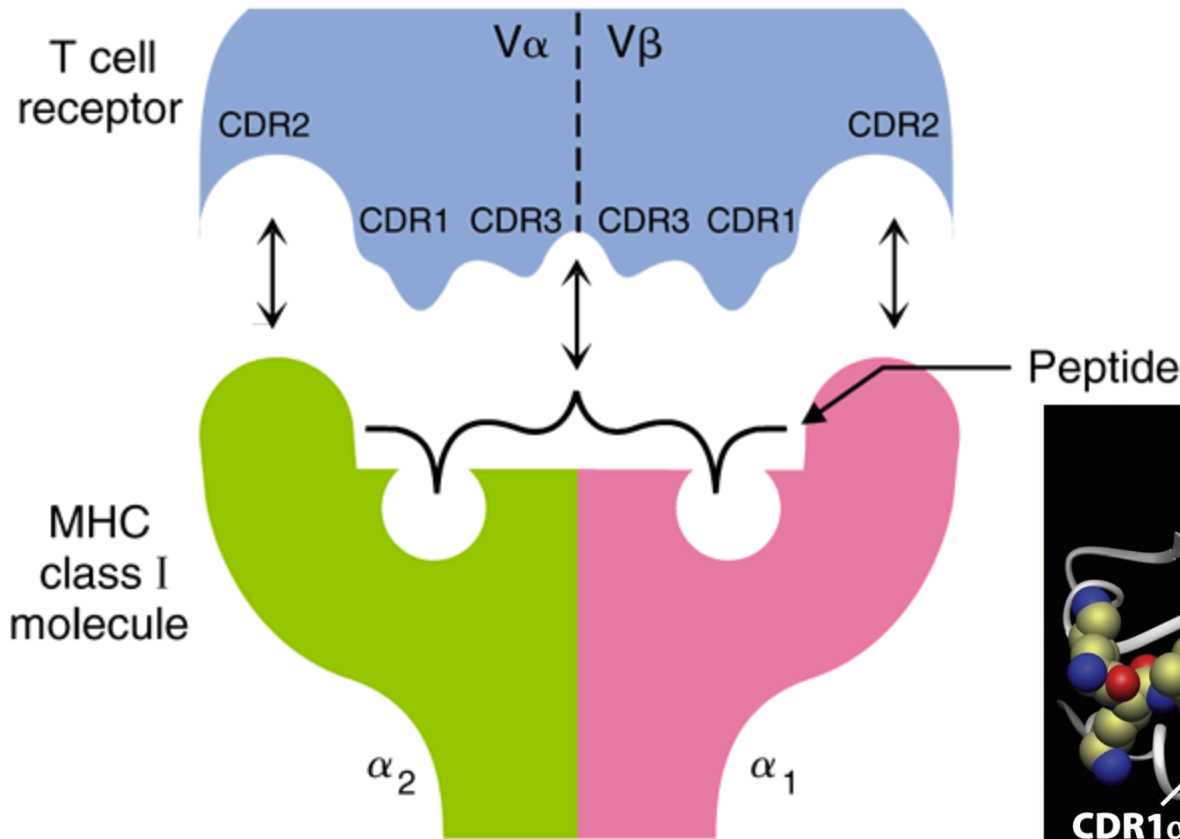
COMPLEJO TCR-CD3



ORGANIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE UN GEN CODIFICANTE DE UNA PROTEÍNA DE MEMBRANA



ESTRUCTURAS DE RECONOCIMIENTO DEL TCR



Copyright © 2000 John Wiley & Sons Inc All rights reserved

Figure 4-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

ORGANIZACIÓN GENÉTICA DE LOS GENES DE LAS CADENAS DEL TCR

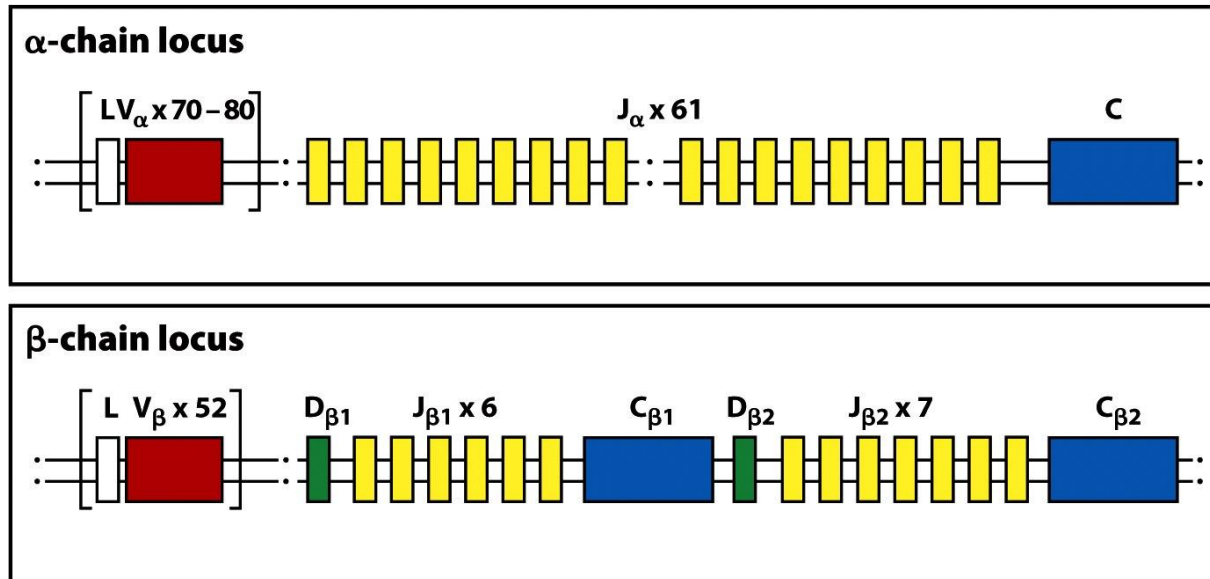


Figure 4-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Tipos de genes del TCR:

Cadenas α y γ : V, J, C

Cadenas β y δ : V, D, J, C

Significado de las regiones

V: variable, D: diversidad, J: unión, C: constante

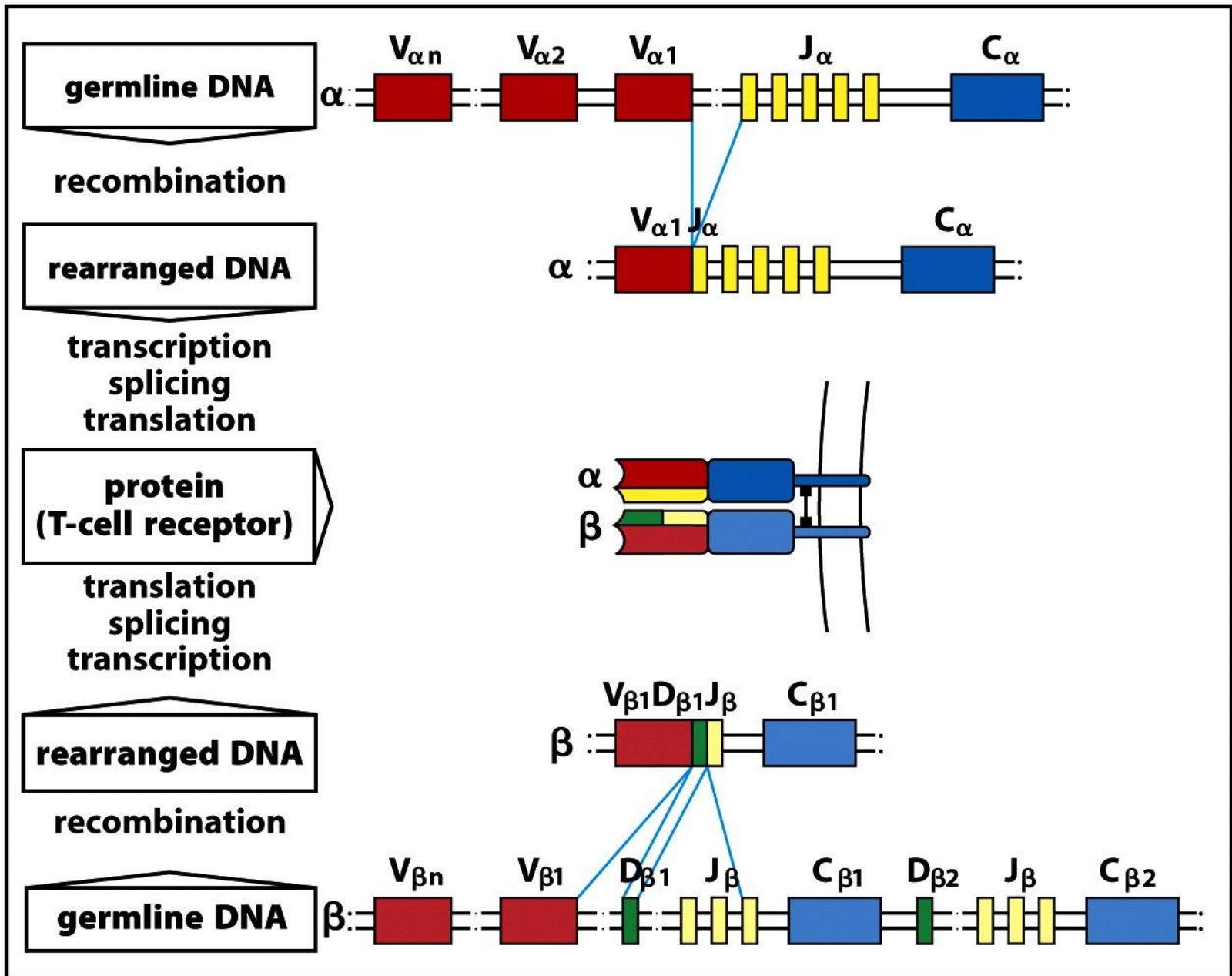


Figure 4-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MECANISMOS DE DIVERSIDAD DEL REPERTORIO TCR

Diversidad combinatoria:

Combinación de numerosos genes variables.

Diversidad de Unión o de empalme

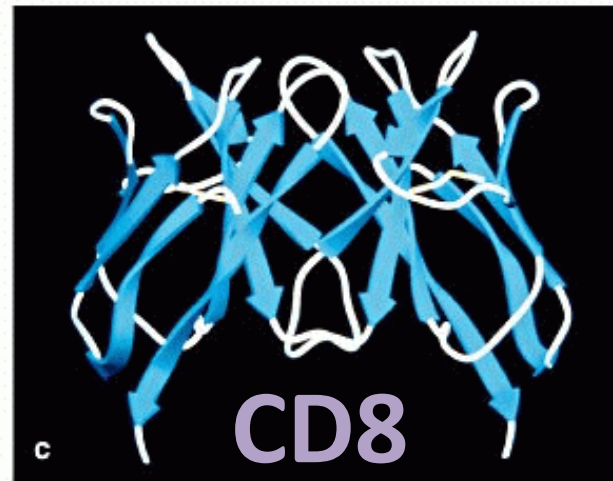
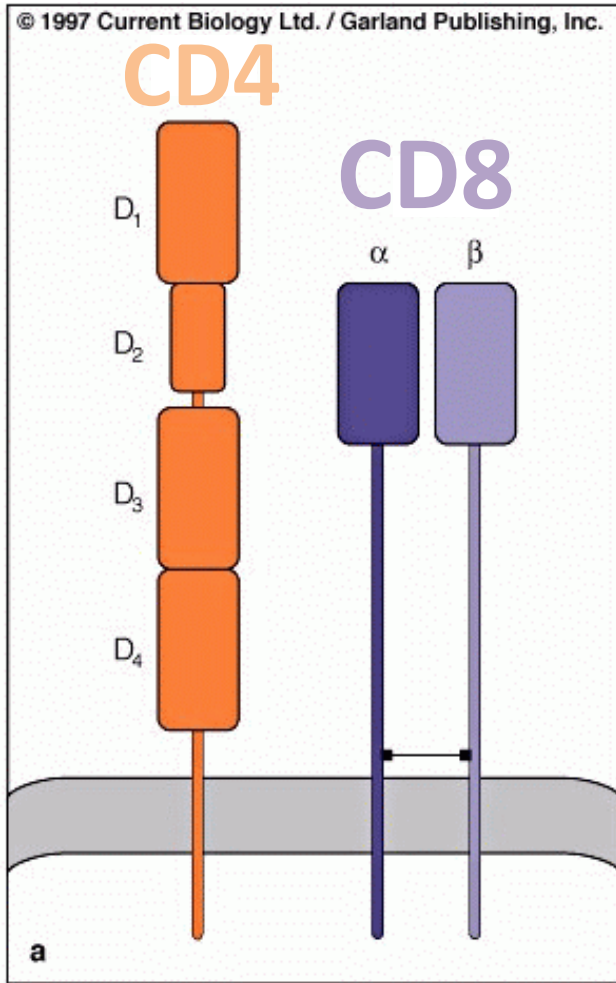
Ambigüedad de unión

Inserciones génicas (secuencias N)

Deleciones

Combinación Cadenas α/β

CO-RECEPTORES



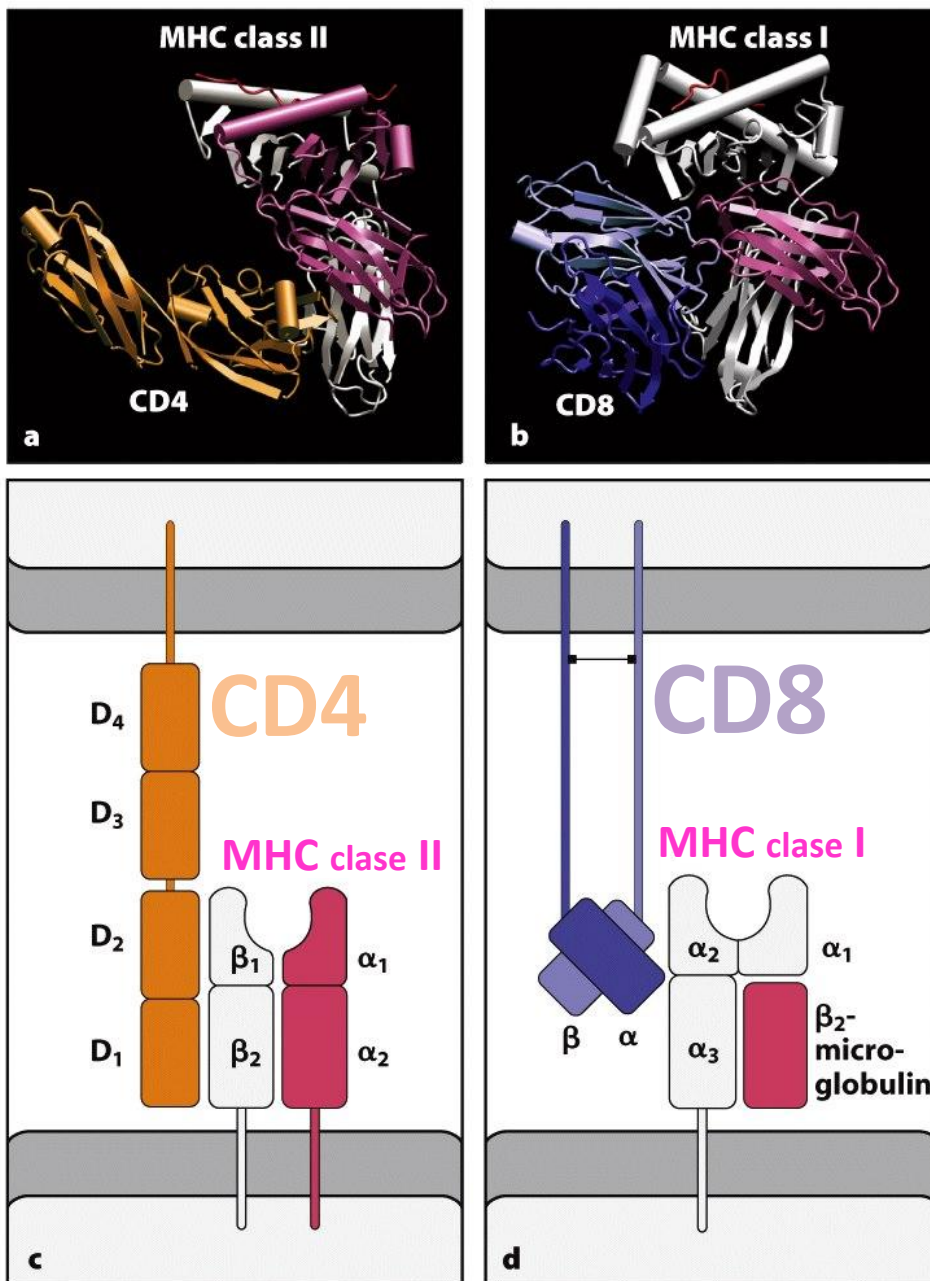
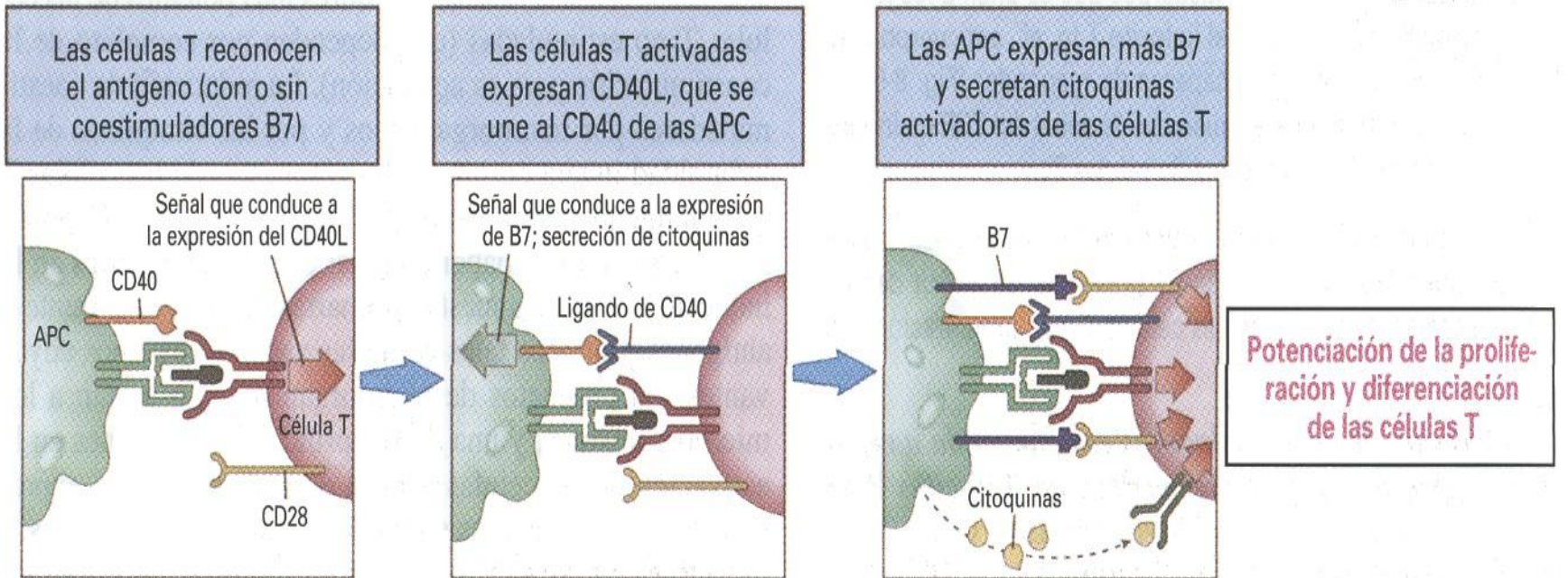


Figure 3-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS



MHC → TCR

Reconocimiento Antigénico

CD40L → CD40

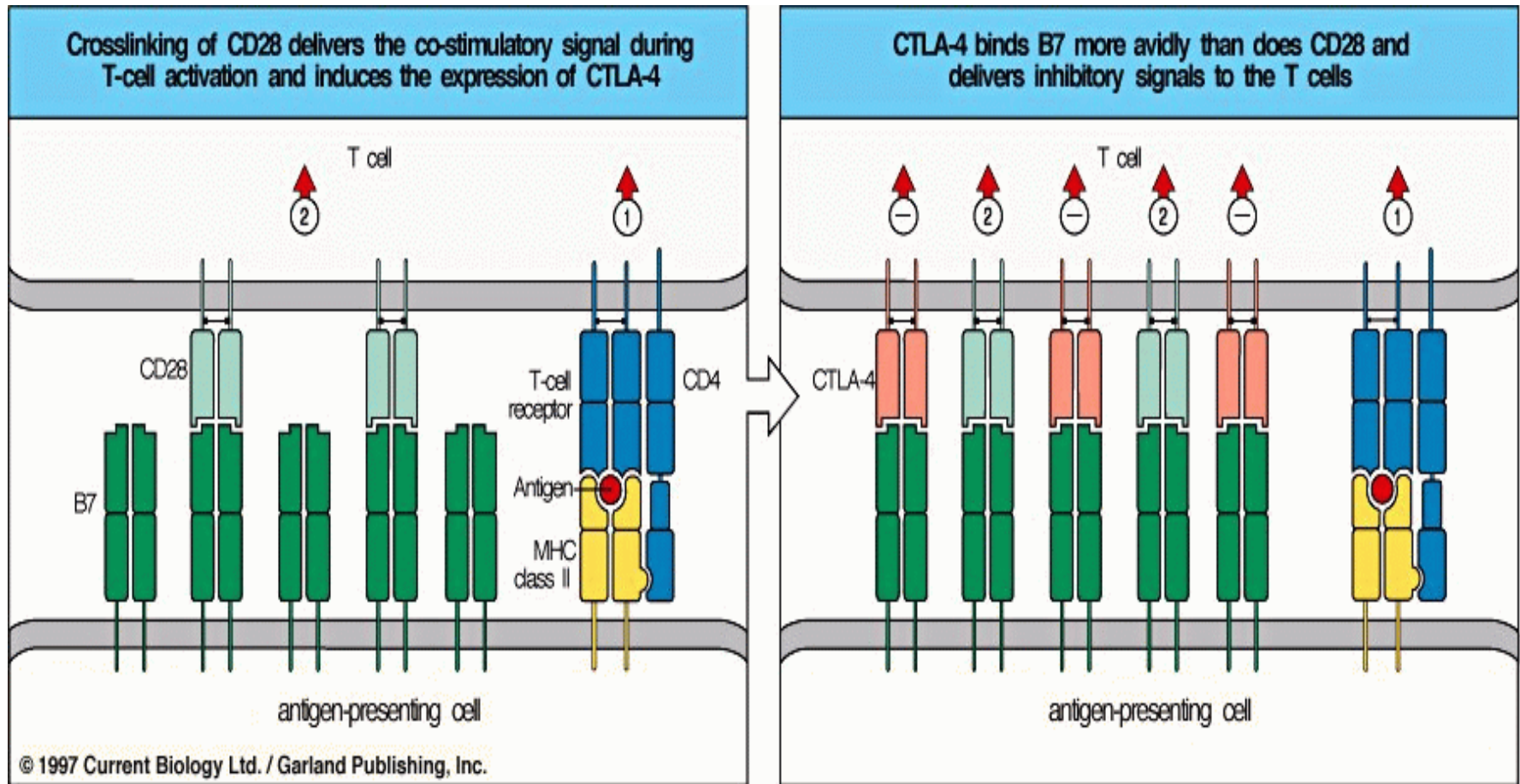
Co-estimulación Positiva

B7 → CD28

Co-estimulación Positiva

Citoquinas → Receptores

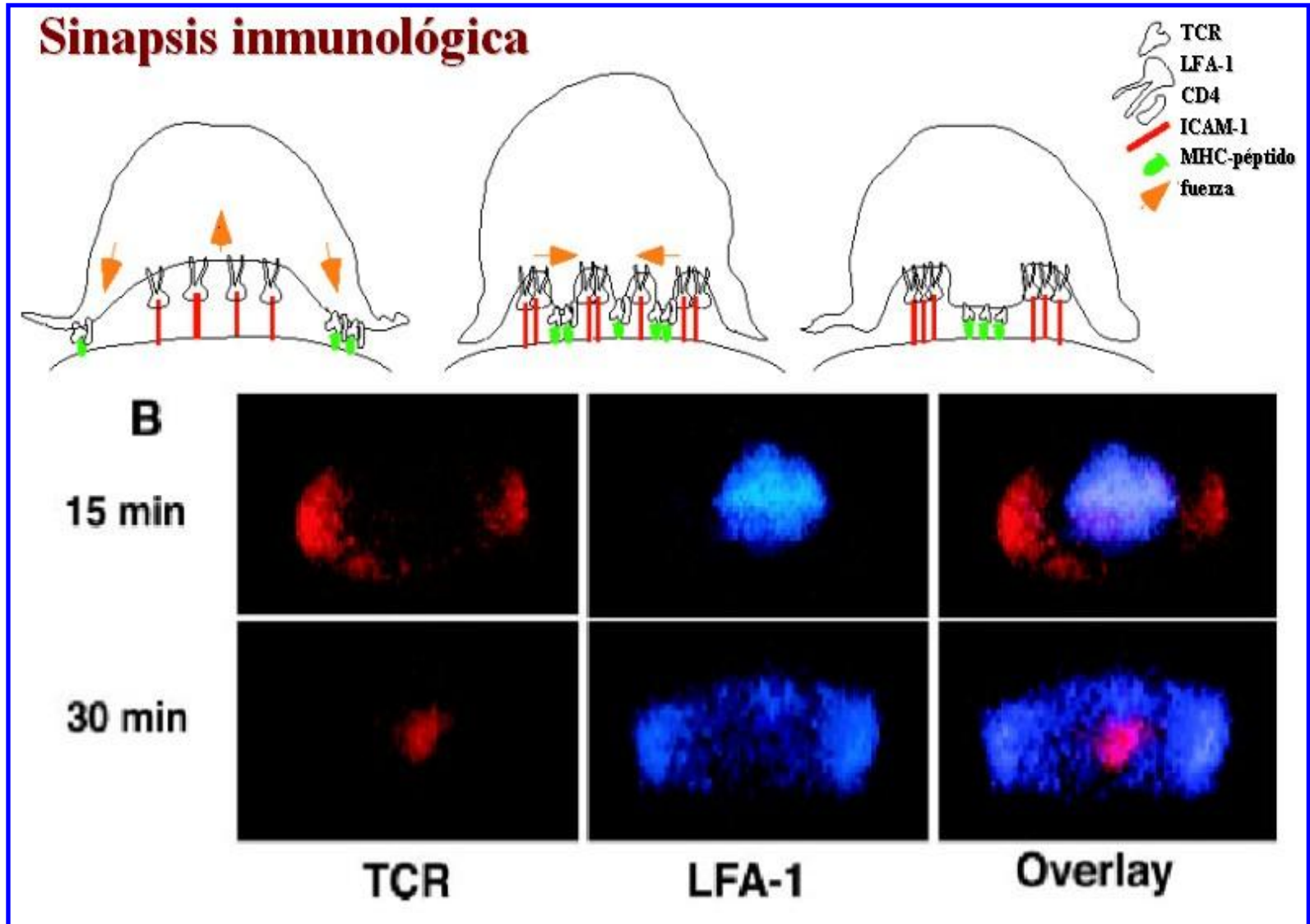
MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS



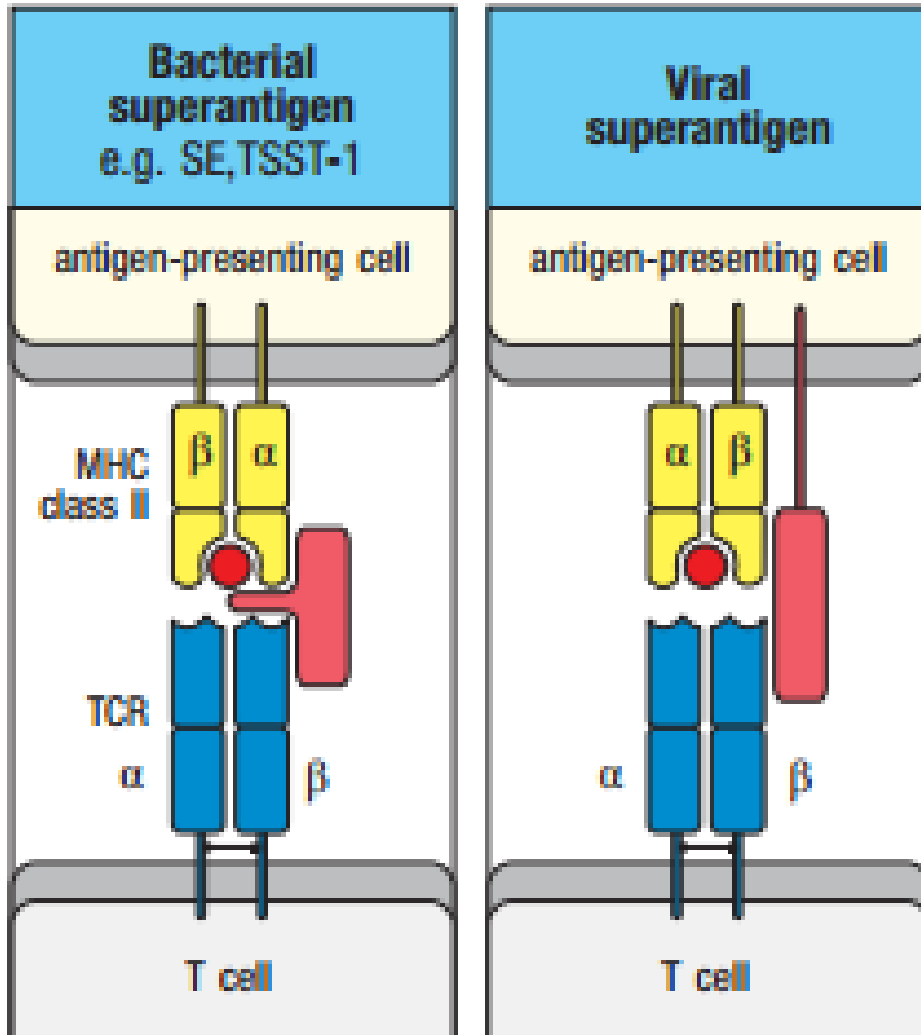
**CD28: Co-estimulación positiva
(Activación de la Respuesta)**

**CTLA-4: Co-estimulación negativa
(Inhibición de la Respuesta)**

Disposición de moléculas en la membrana del linfocito T y la célula presentadora de antígenos durante el reconocimiento antigénico.



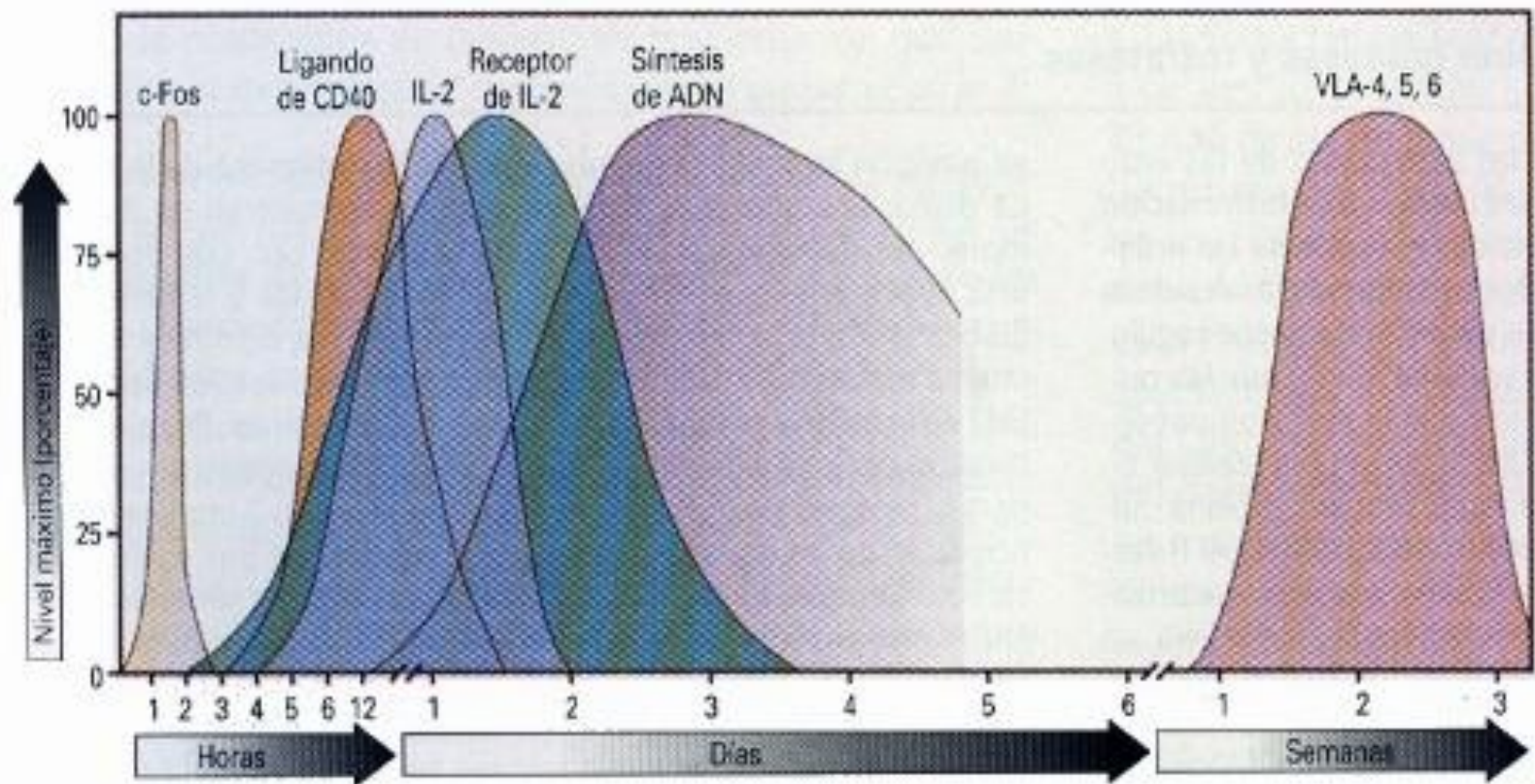
Superantígenos



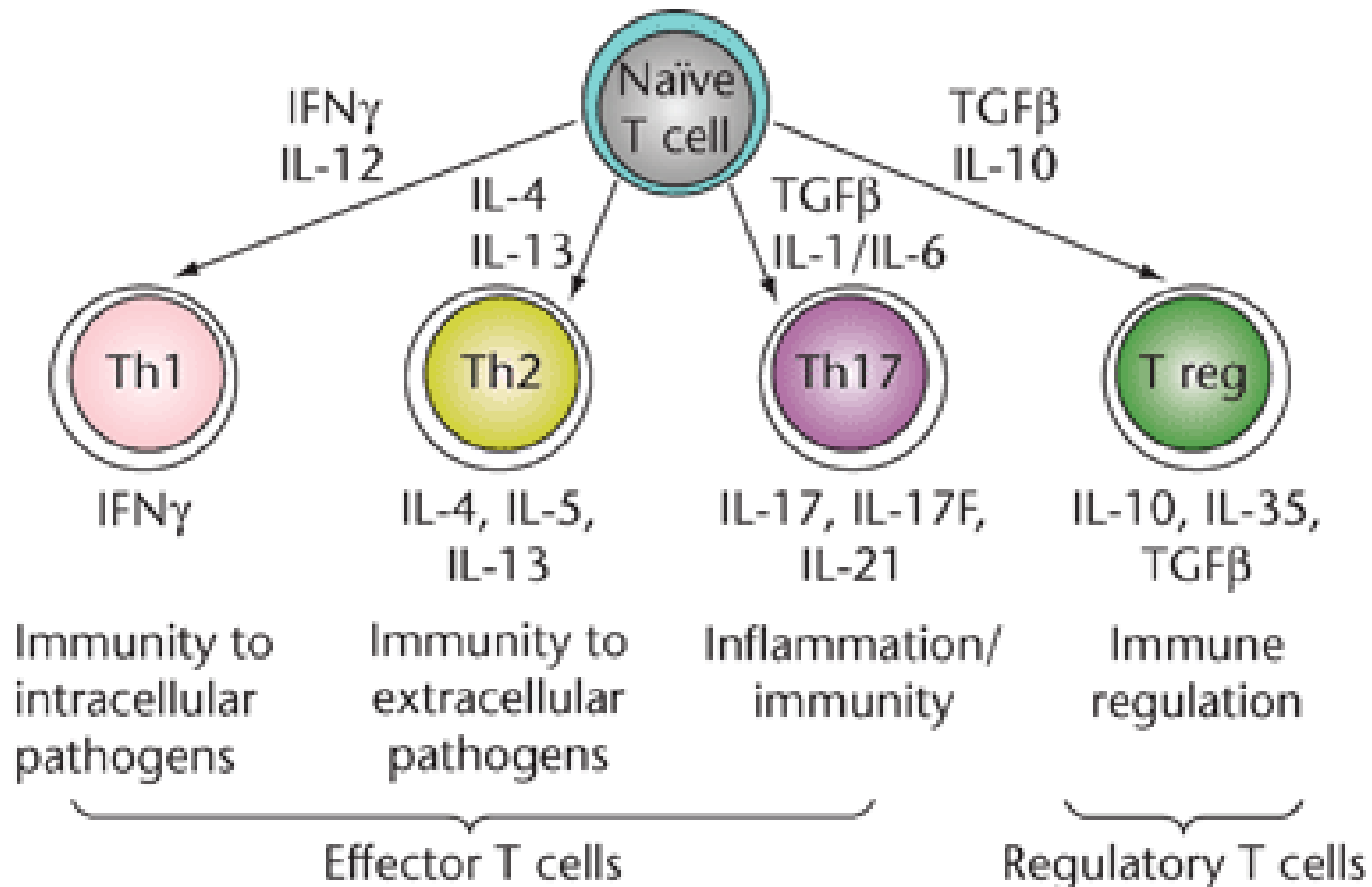
Superantígenos

- **Enterotoxina** del estreptococo
- **TSST-1**: producida por *Estafilococos aureus*, causa el shock tóxico

CINÉTICA DE LA ACTIVACIÓN GÉNICA DE LOS LINFOCITOS T



Subgrupos de linfocitos T



GRACIAS

