

Procesamiento y Presentación de Antígenos

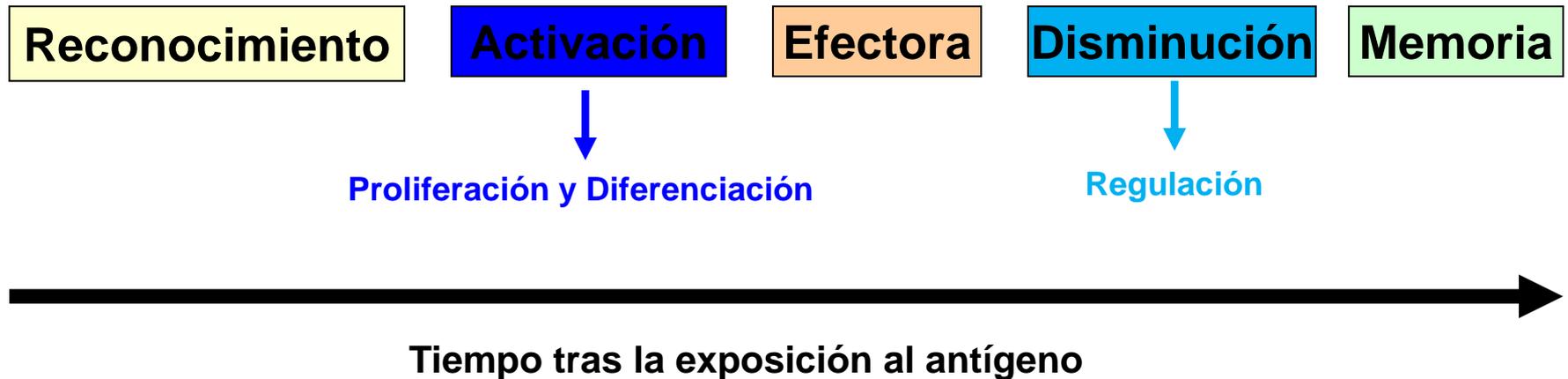
Maira Cabrera G, PhD
mairacab@gmail.com

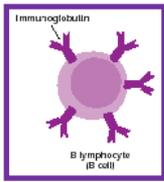
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LOS ANTÍGENOS

- **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

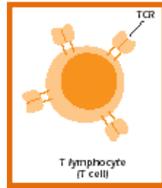
ADQUIRIDA





Linfocitos T & B:

Diferencias en el Reconocimiento del Ag

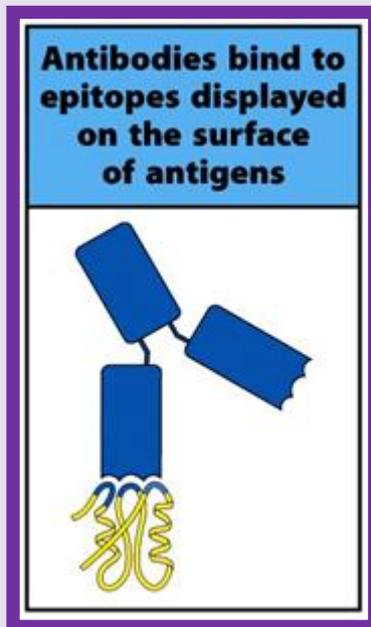


	LINFOCITOS B	LINFOCITOS T
Interacción ligando receptor	Antígeno-BCR (Ig de membrana)	MHC-Antígeno-TCR (Complejo ternario)
Naturaleza del antígeno	Péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos & sustancias químicas de bajo PM	Péptidos
Unión directa de Ags libres o en estructura nativa	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 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

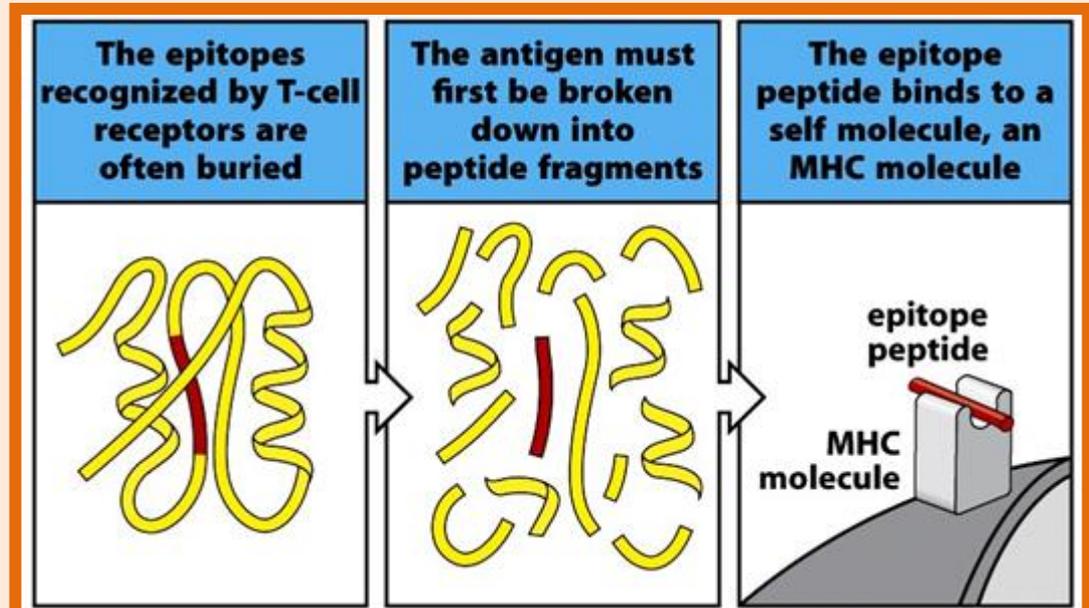
Linfocitos T & B:

Epítomos o Determinantes Antigénicos

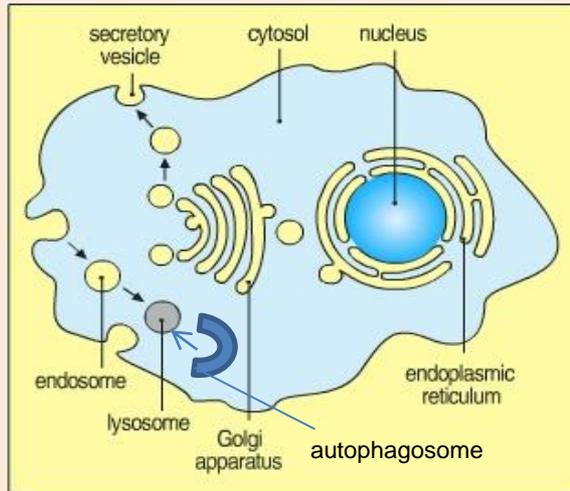
Epítomos reconocidos por
Linfocitos B



Epítomos reconocidos por
Linfocitos T



Compartimientos Intracelulares



©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

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

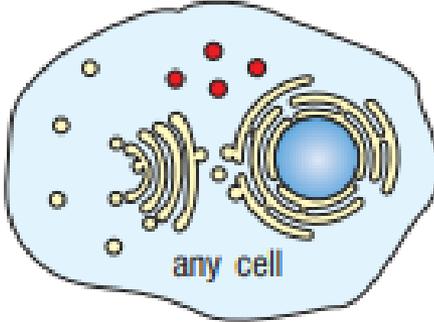
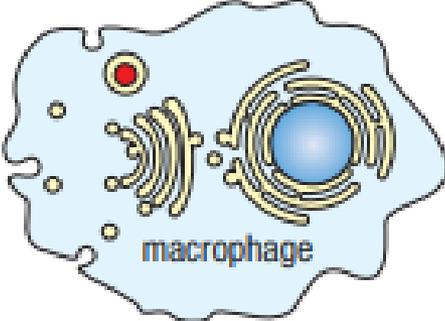
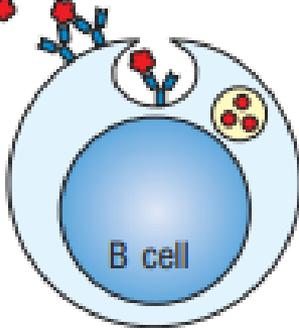
Sistema Vesicular: compuesto por el Retículo Endoplasmático, Aparato de Golgi, Endosomas, Lisosomas y otras Vesículas.

Localización de los Antígenos en los Compartimientos Intracelulares

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

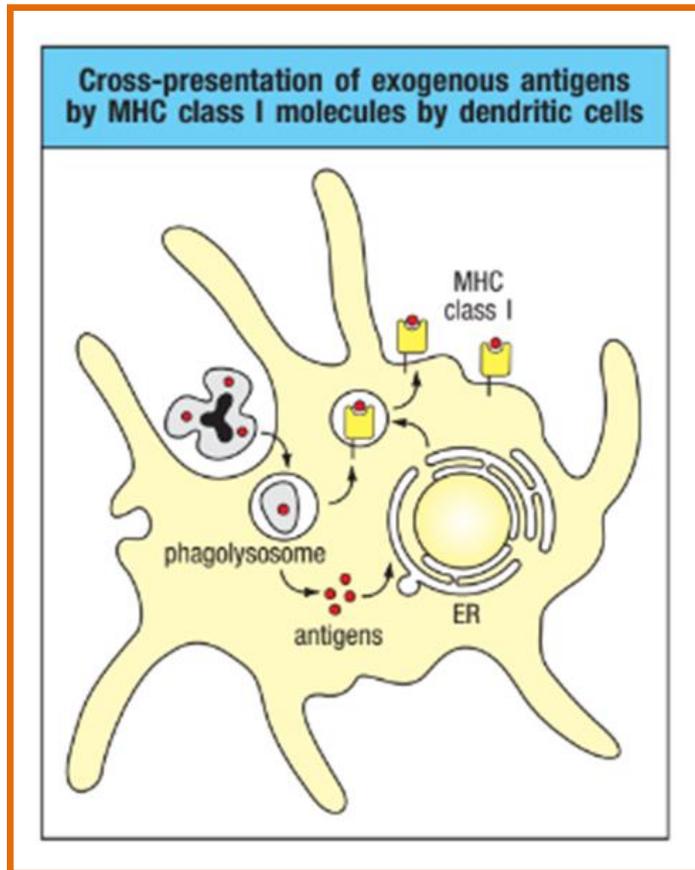
Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
<p>any cell</p>	<p>macrophage</p>	<p>B cell</p>

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

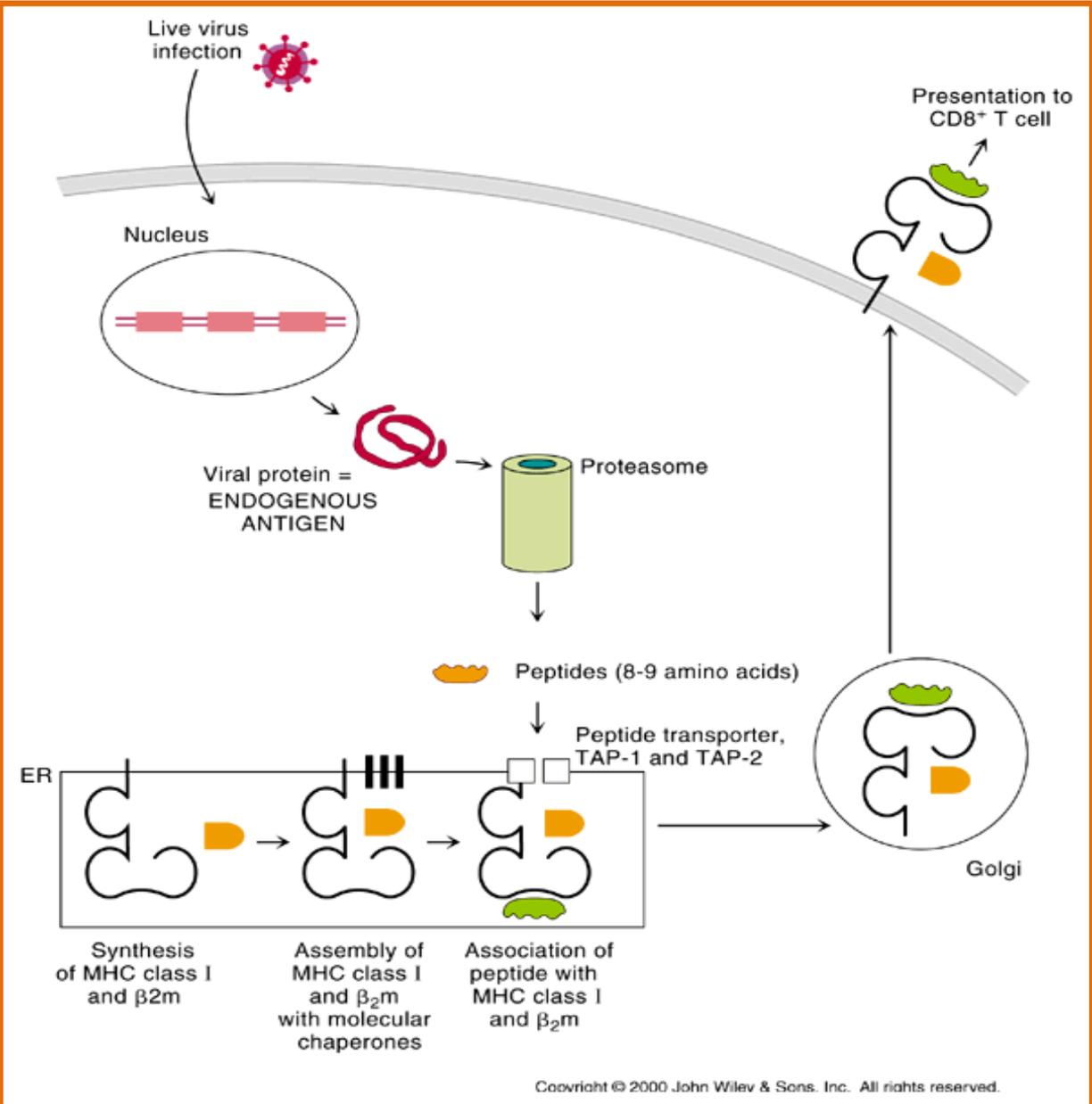
Es una vía especial de presentación en la que antígenos extracelulares se unen a Moléculas del MHC clase I



Puede darse por:

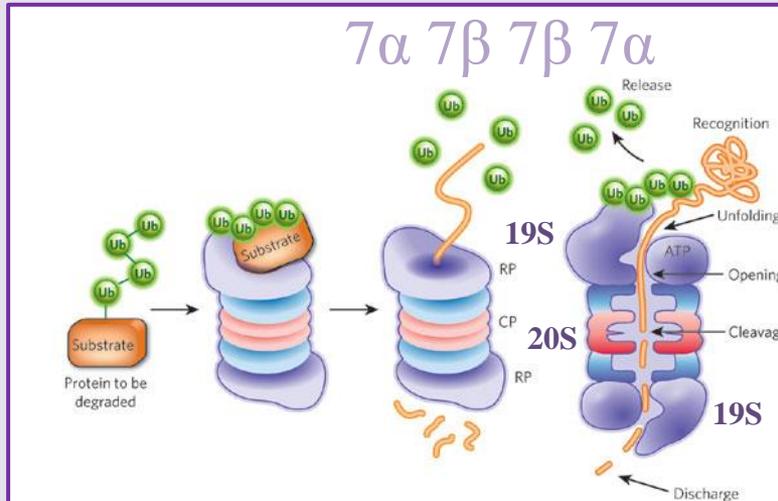
- Translocación de antígenos proteicos desde el fagolisosoma al citosol para ser degradados por el proteosoma.
- Transporte directo desde el fagolisosoma al interior de RE sin pasar por el citosol.

Procesamiento de Antígenos Endógenos

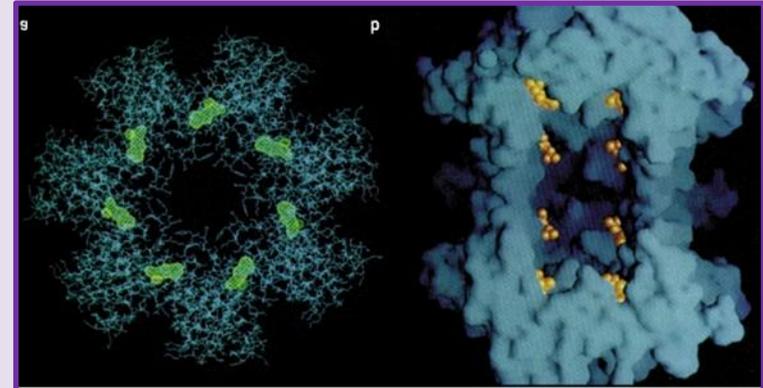


Unión de Péptidos al MHC clase I

Proteasoma

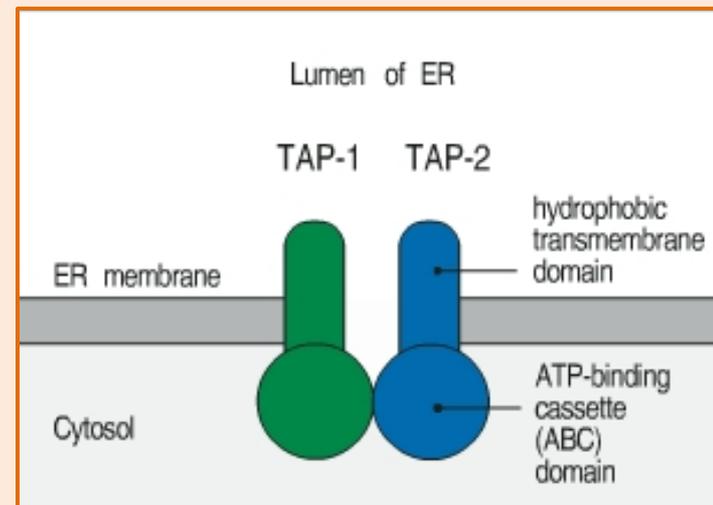


Degrada los péptidos antigénicos en pequeños fragmentos que se puedan unir al MHC-I



Tap-1 y Tap-2

Transportan fragmentos de péptidos degradados por el Proteasoma desde el citosol hacia el interior del Retículo endoplasmático, para que se unan al MHC-I



Unión de Péptidos al MHC clase I

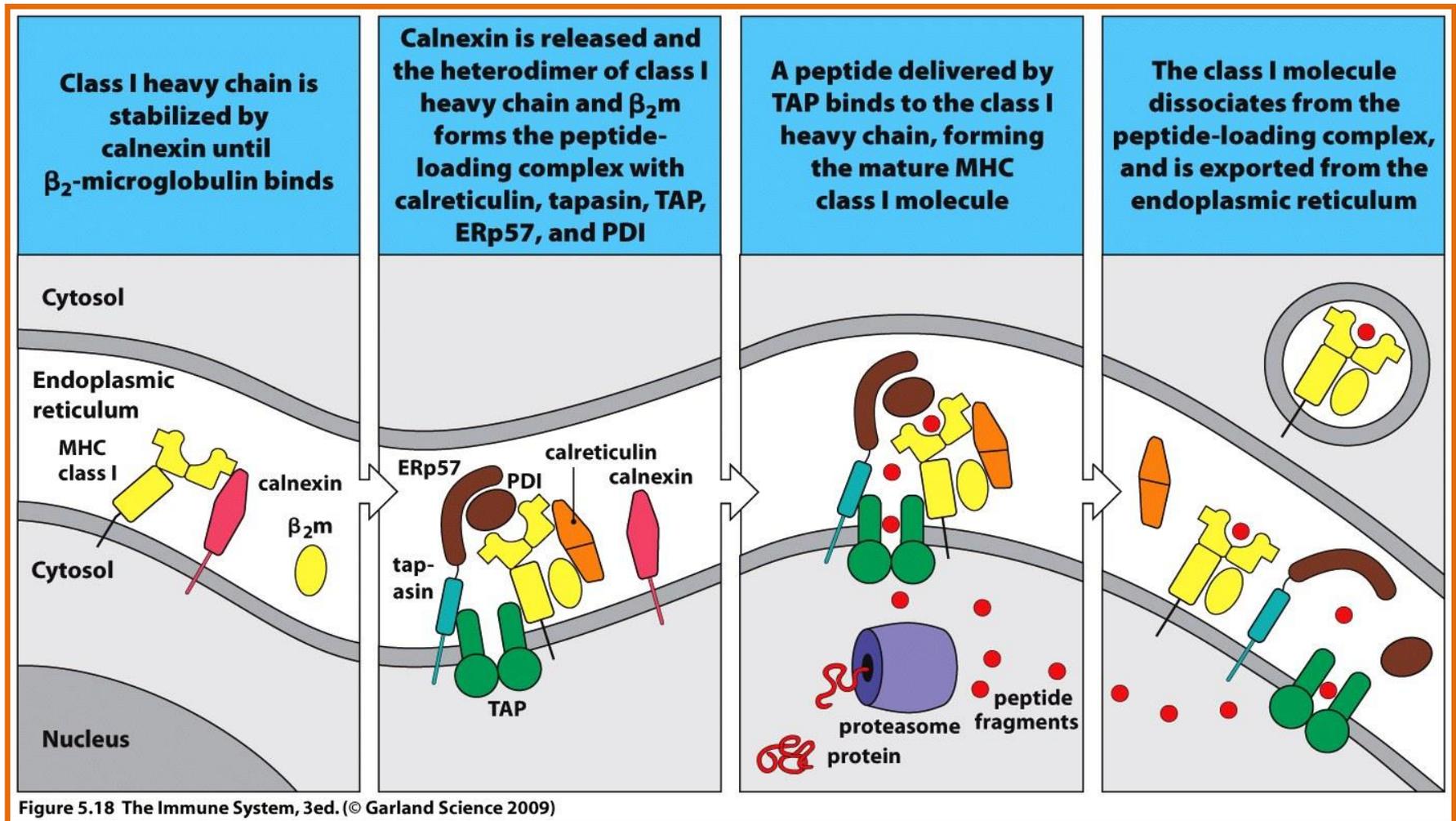
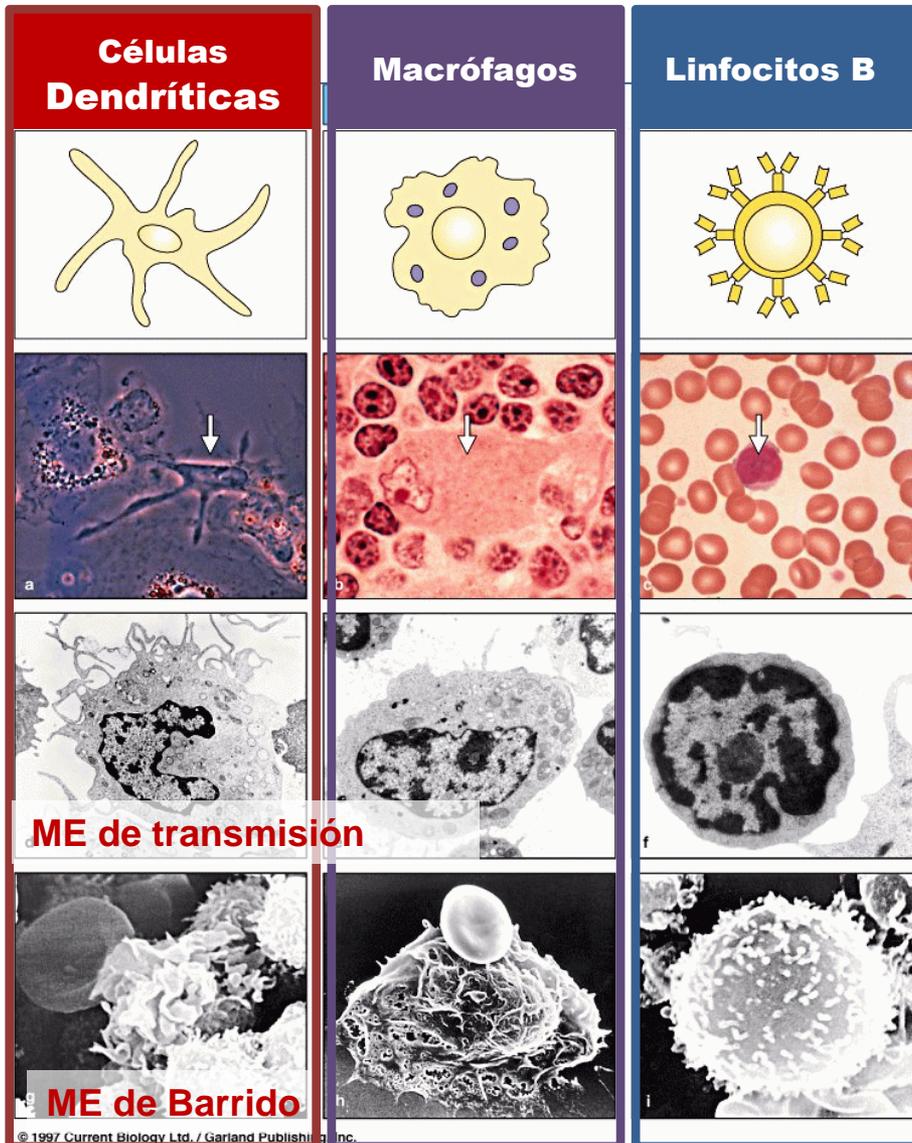


Figure 5.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

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

Células Presentadoras de Antígeno Profesionales

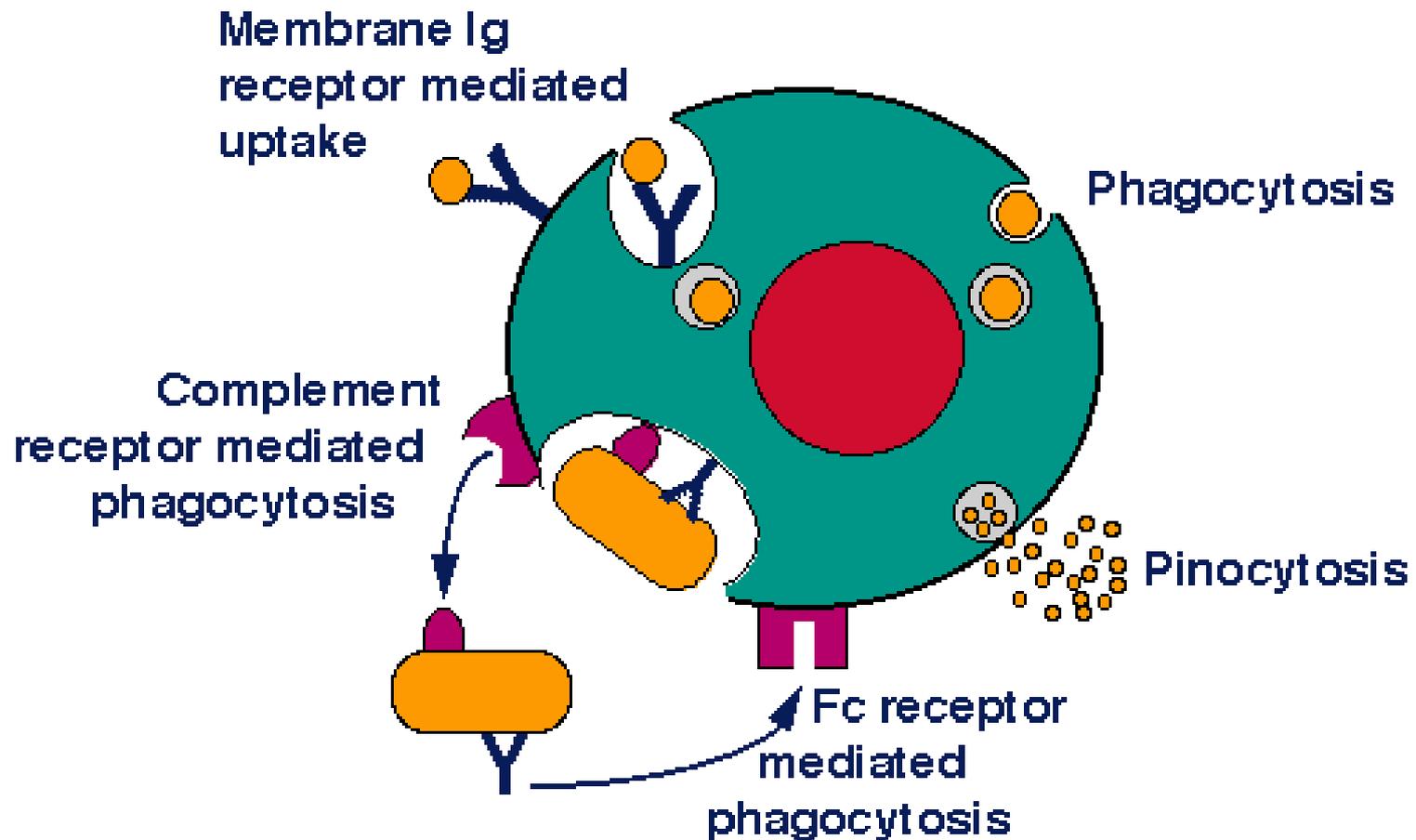


PROPIEDADES

- ❑ Capacidad de Procesar antígenos.
- ❑ Expresan las moléculas de HLA Clase II.
- ❑ Proporcionan 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

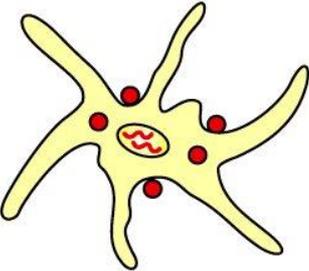
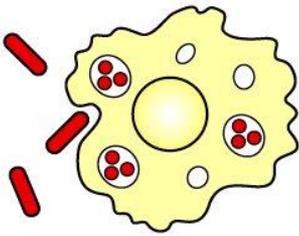
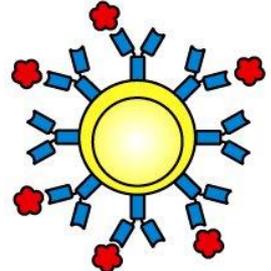
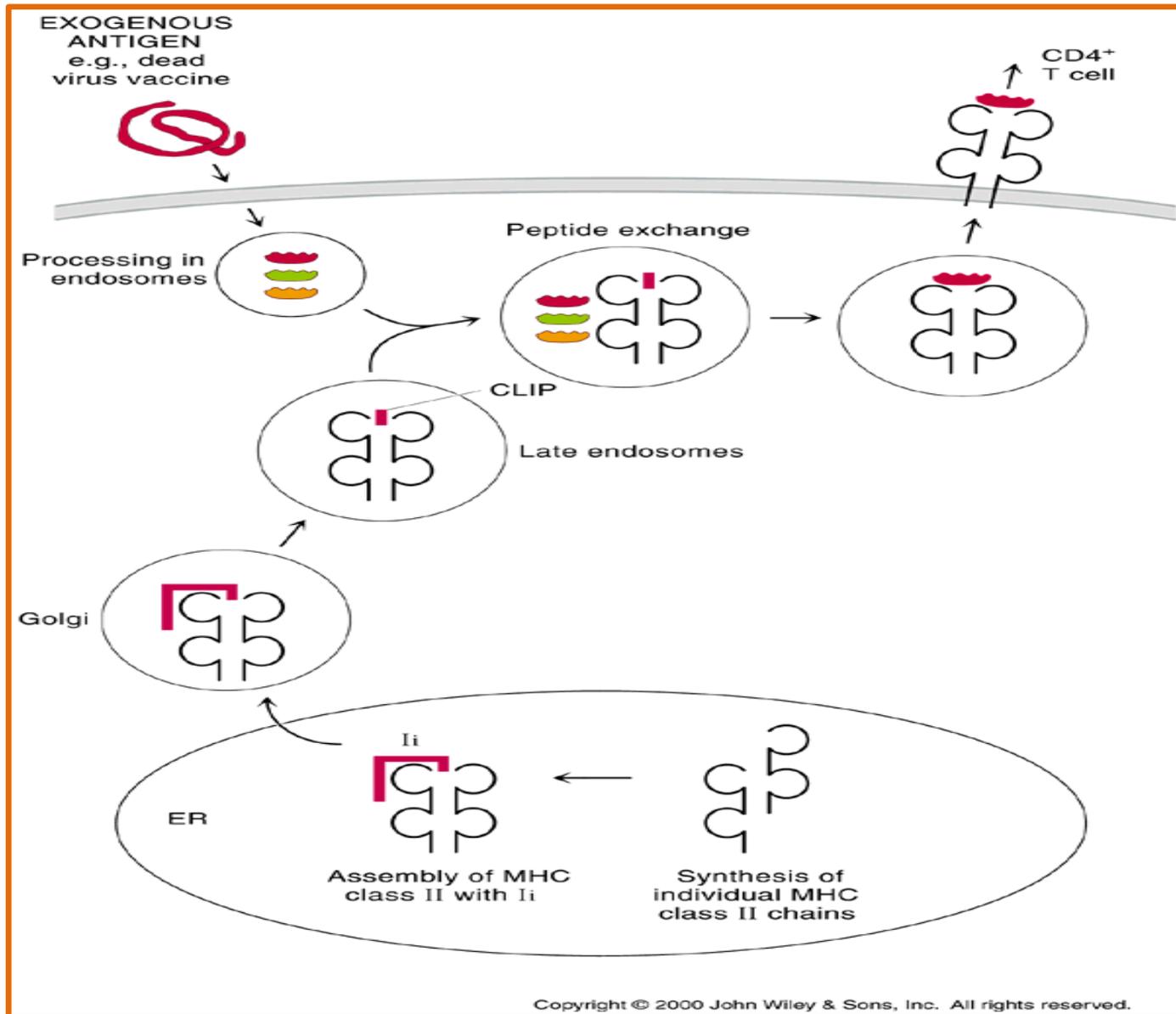
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and 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



Unión de Péptidos al MHC clase II

Captación y procesamiento de Péptidos

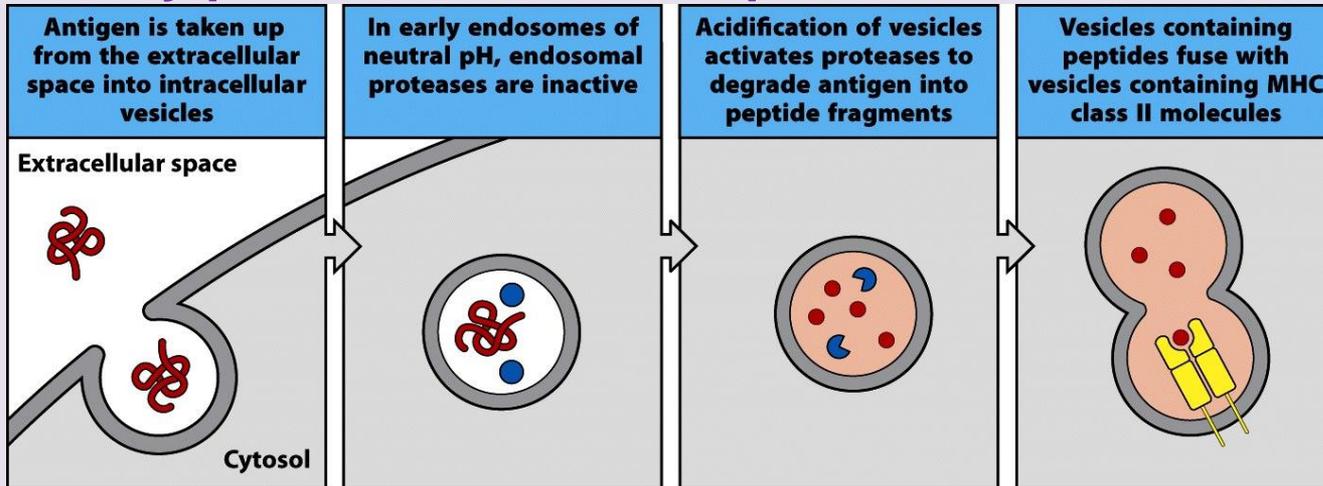


Figure 5-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Edición de Péptidos: Unión de Péptidos al MHC-II

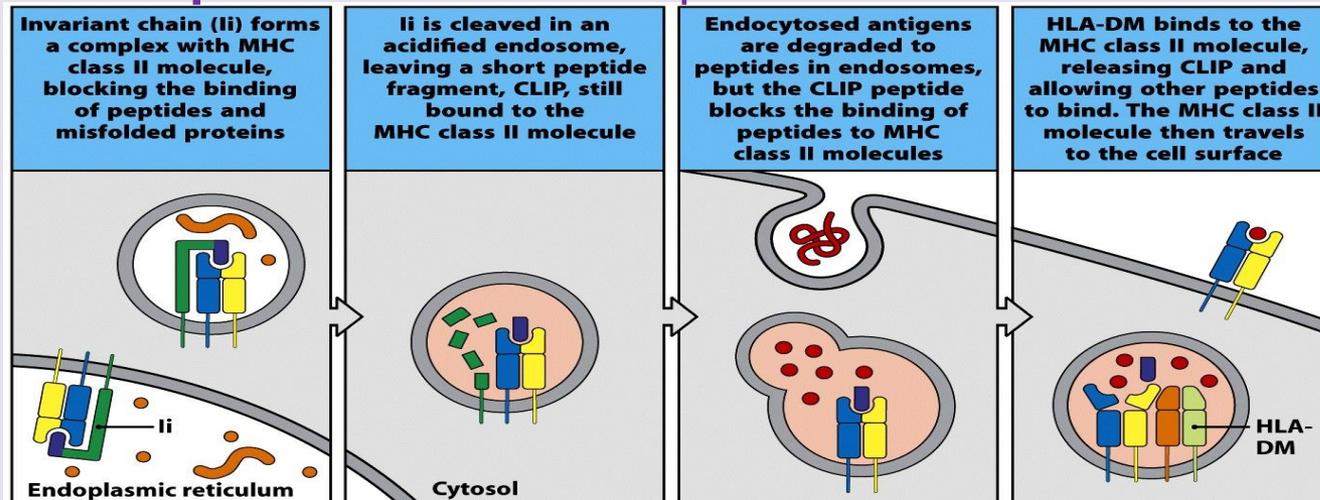


Figure 5-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

HLA-DM es responsable de la edición de los péptidos

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

Una proteína (antígeno) se procesa y se generan varios fragmentos antigénicos (epítomos)

Estos péptidos proceden de una misma proteína antigénica

1 - 13

35 - 48

110 - 122

35 - 48

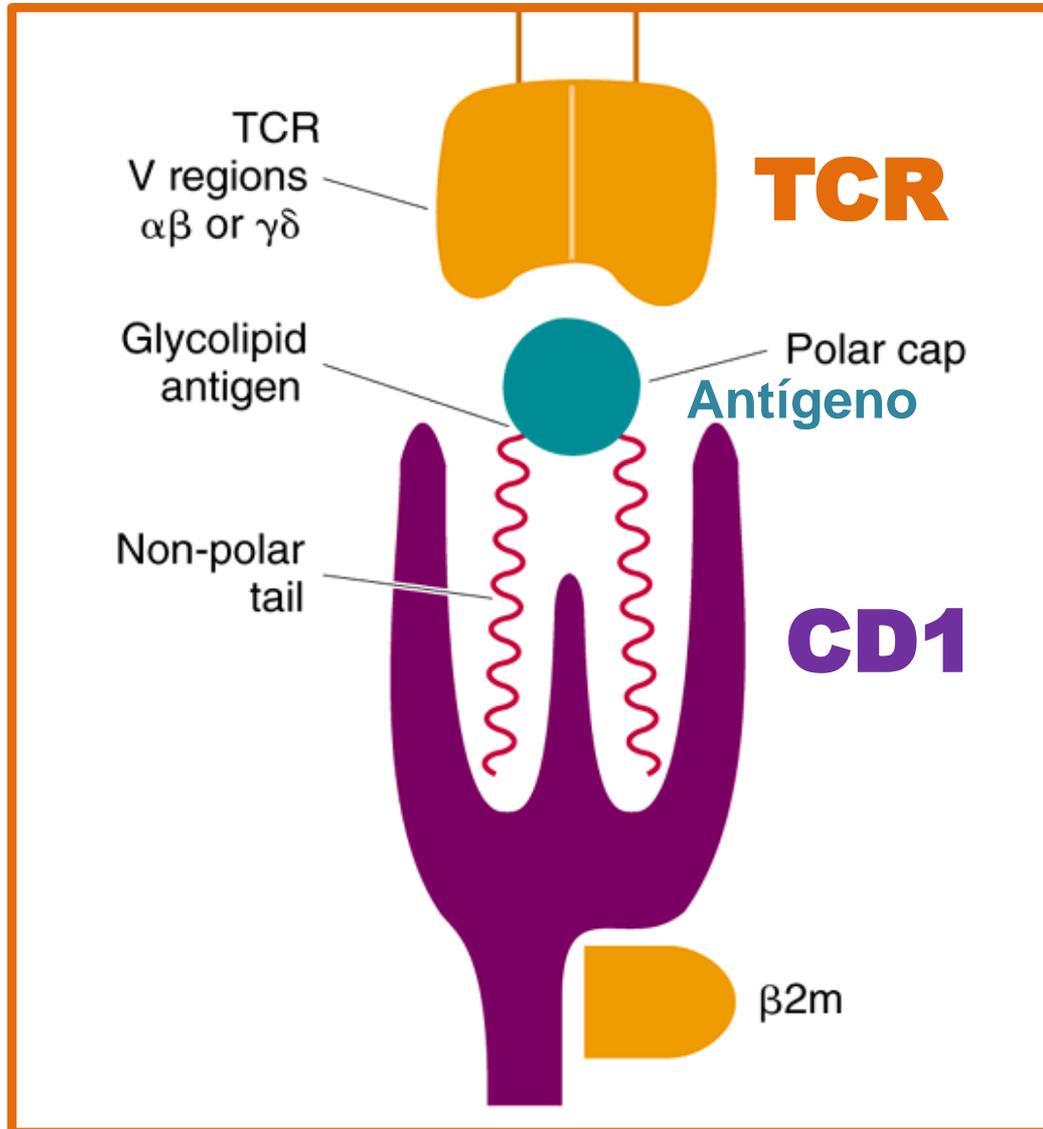
HLA-DR4

110 - 122

HLA-DP2

Los distintos fragmentos (epítomos) generados de una misma proteína antigénica procesada por la célula presentadora de Ag se unen a diferentes moléculas del MHC, de acuerdo a la secuencia de cada péptido y a las características de la hendidura de unión de las moléculas del MHC

Presentación de **Glucolípidos** por el **CD1**



Grupo 1:

CD1a, CD1b y CD1c

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

Interactúan con las células T

Grupo 2:

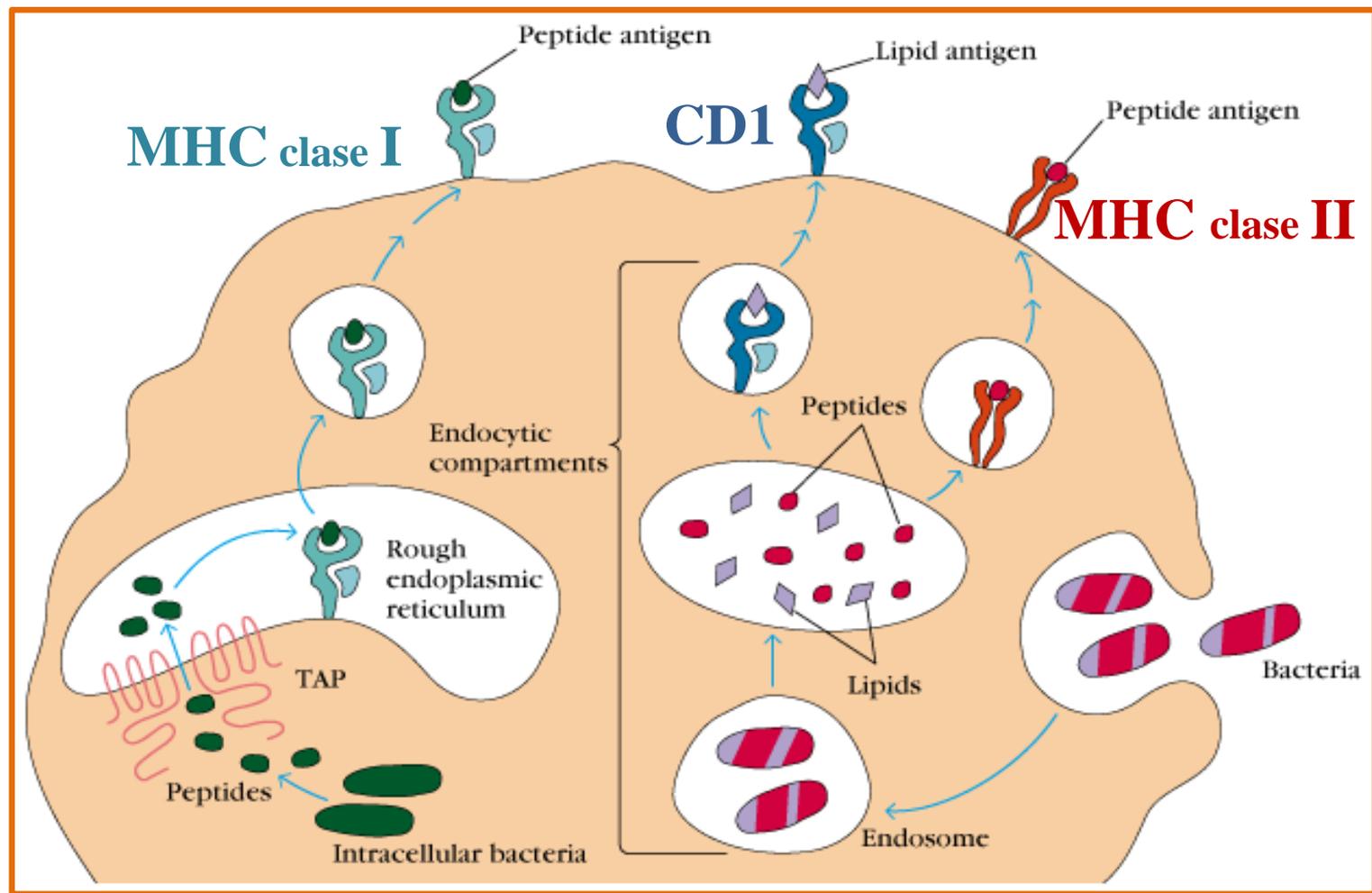
CD1d

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

Interactúan con las células NKT

Presentación Antigénica

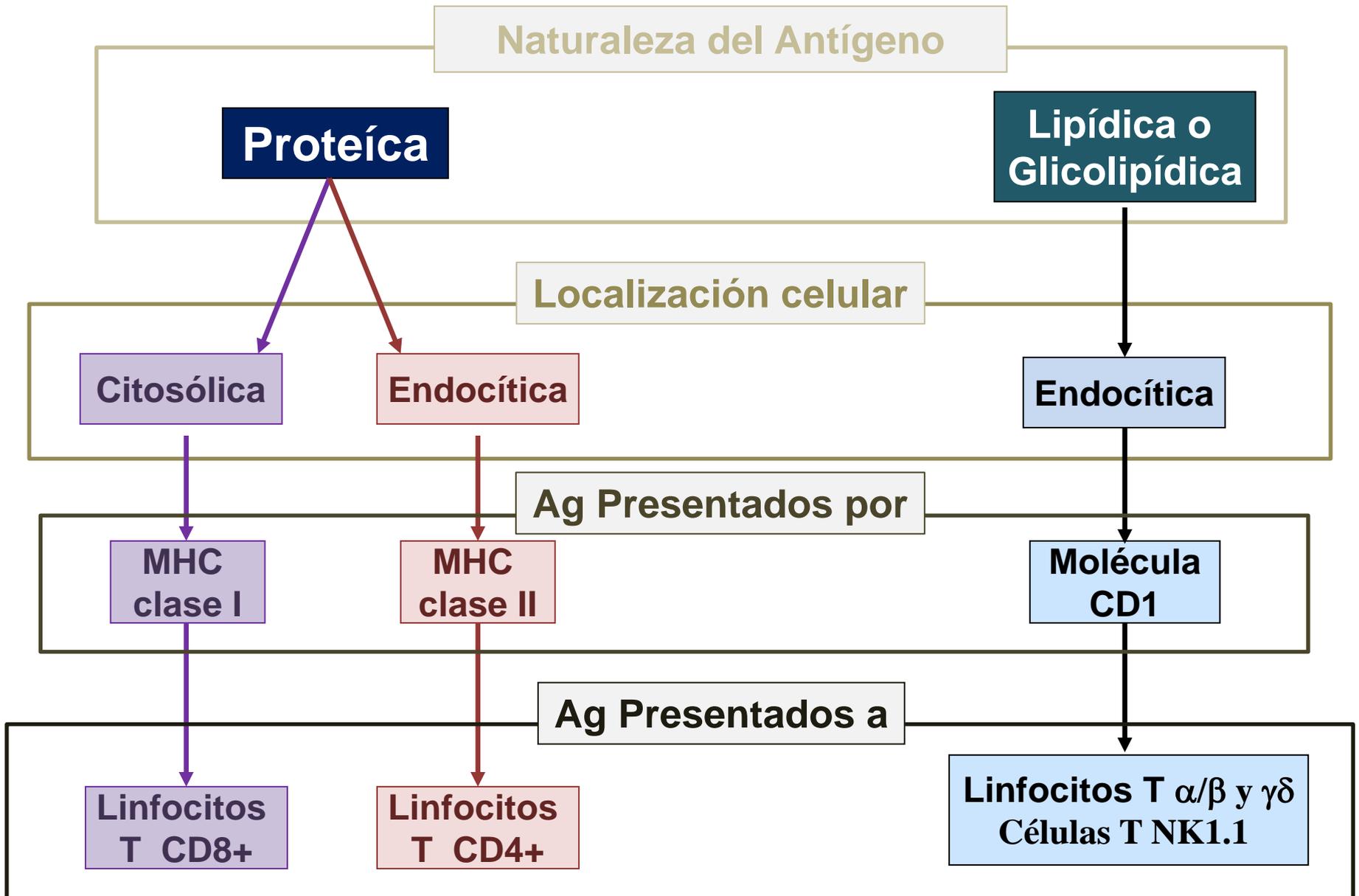
MHC clase I, CD1 y MHC clase II



Aunque **CD1** tiene una estructura parecida a **MHC clase I**, su vía de procesamiento de antígenos se parece a la del **MHC clase II**

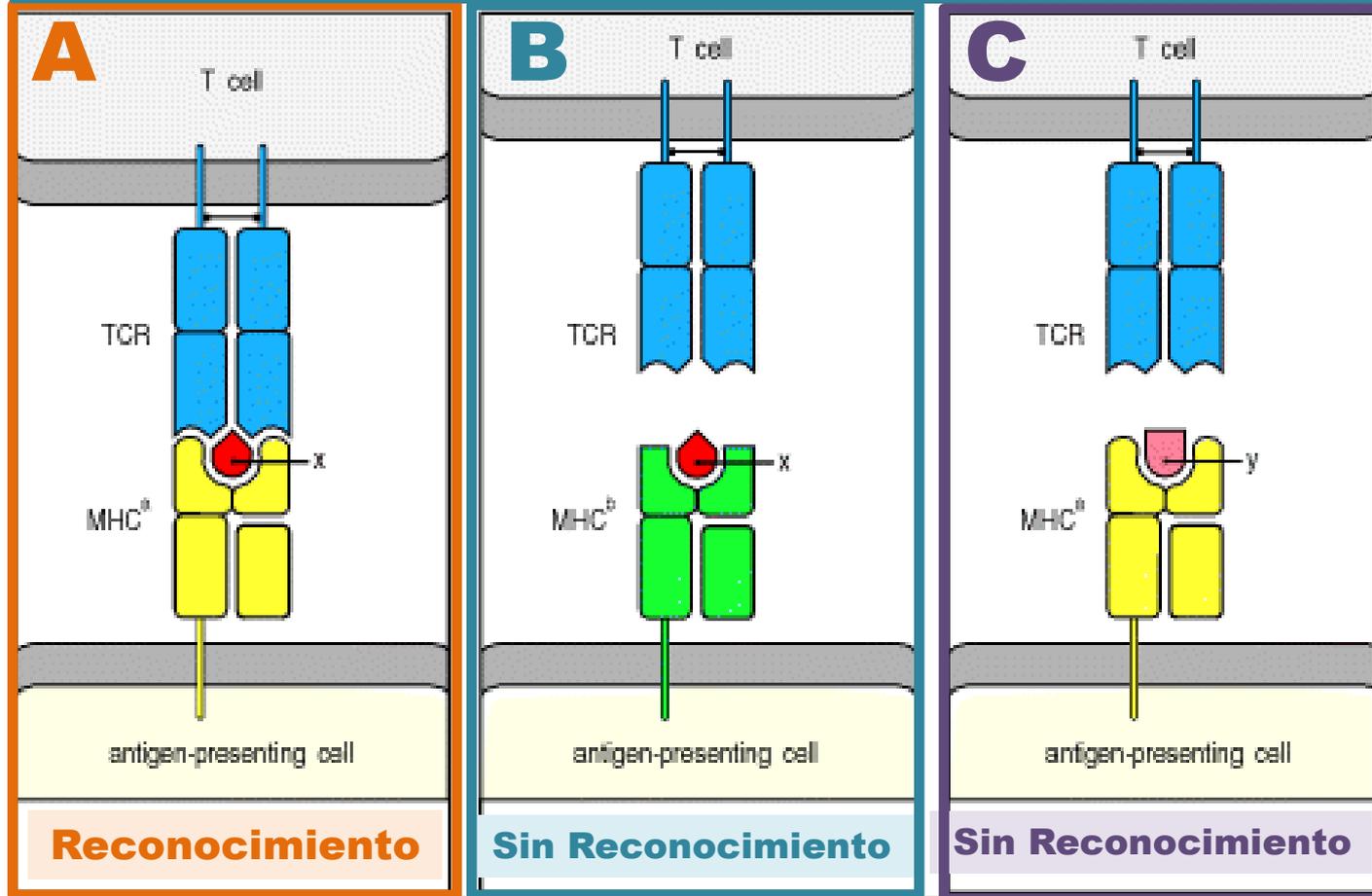
Antígenos

Vías de Procesamiento y Presentación



Restricción Genética de la Respuesta Inmunitaria

Restricción por MHC



A. Para que el TCR pueda reconocer a su antígeno específico (epítipo), éste debe serle presentado por una molécula del MHC que pueda interactuar con dicho TCR (MHC homólogo). **B.** Si el TCR no puede reconocer al MHC, no podrá reconocer al antígeno, aunque sea su antígeno específico. **C.** Si el TCR es homólogo al MHC, pero el antígeno que es presentado no es específico para dicho TCR, tampoco habrá reconocimiento del antígeno

Localización de la RI

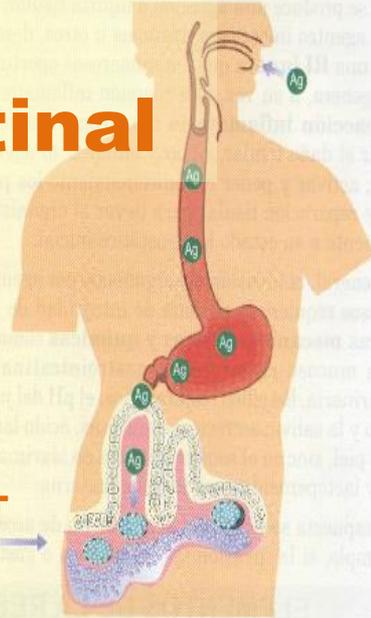
Según la vía de acceso del antígeno

Vía Gastrointestinal

Vía Gastrointestinal

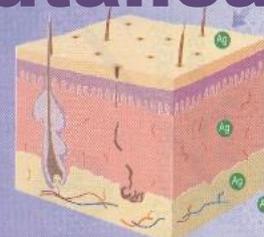


MALT
MALT



Vía Cutánea

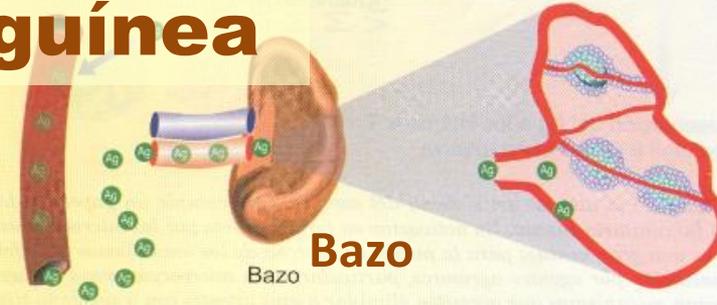
Vía Cutánea



Ganglio Linfático Regional
Ganglio Linfático Regional

Vía Sanguínea

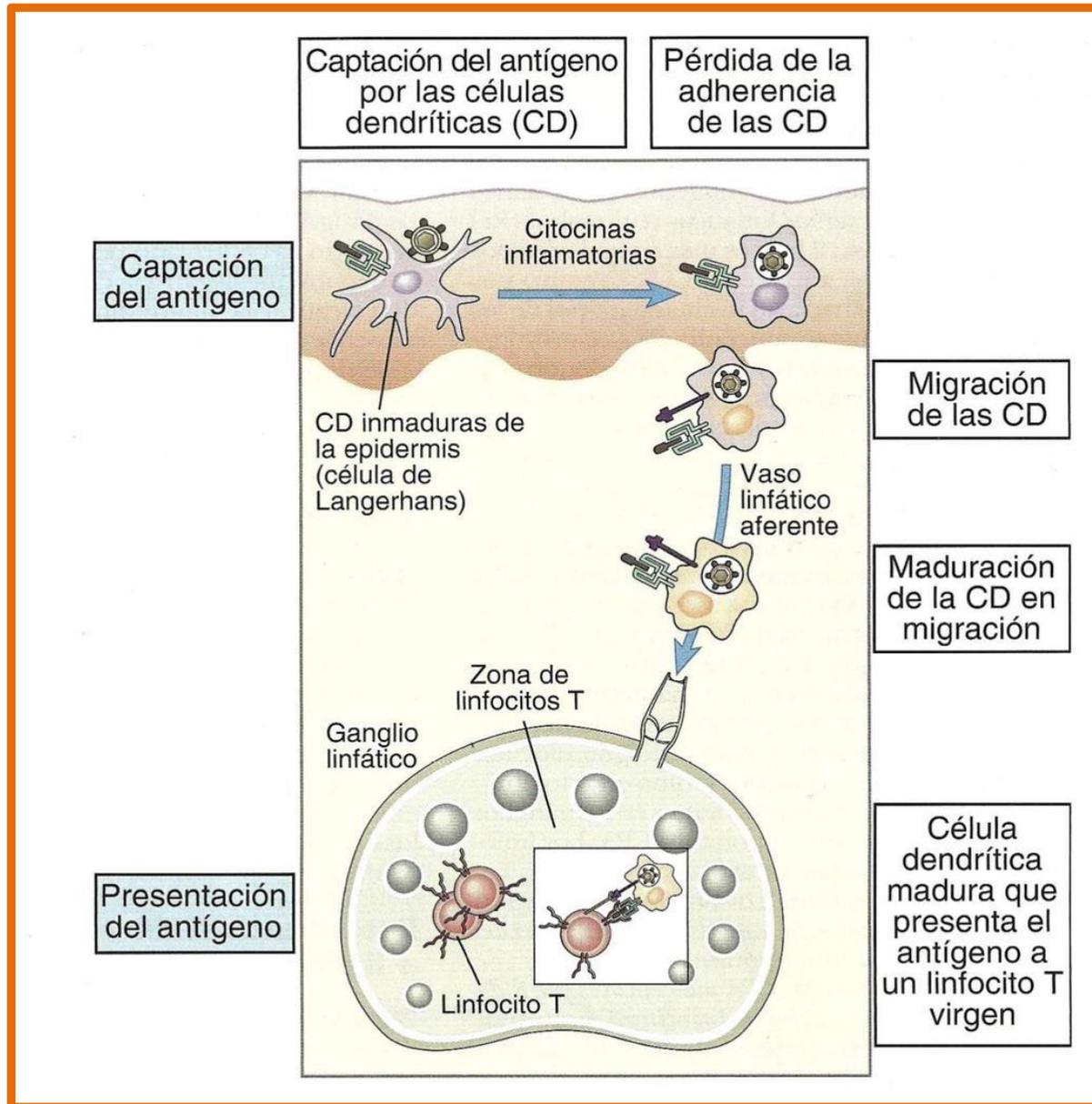
Vía sanguínea



Bazo
Bazo

Células Dendríticas

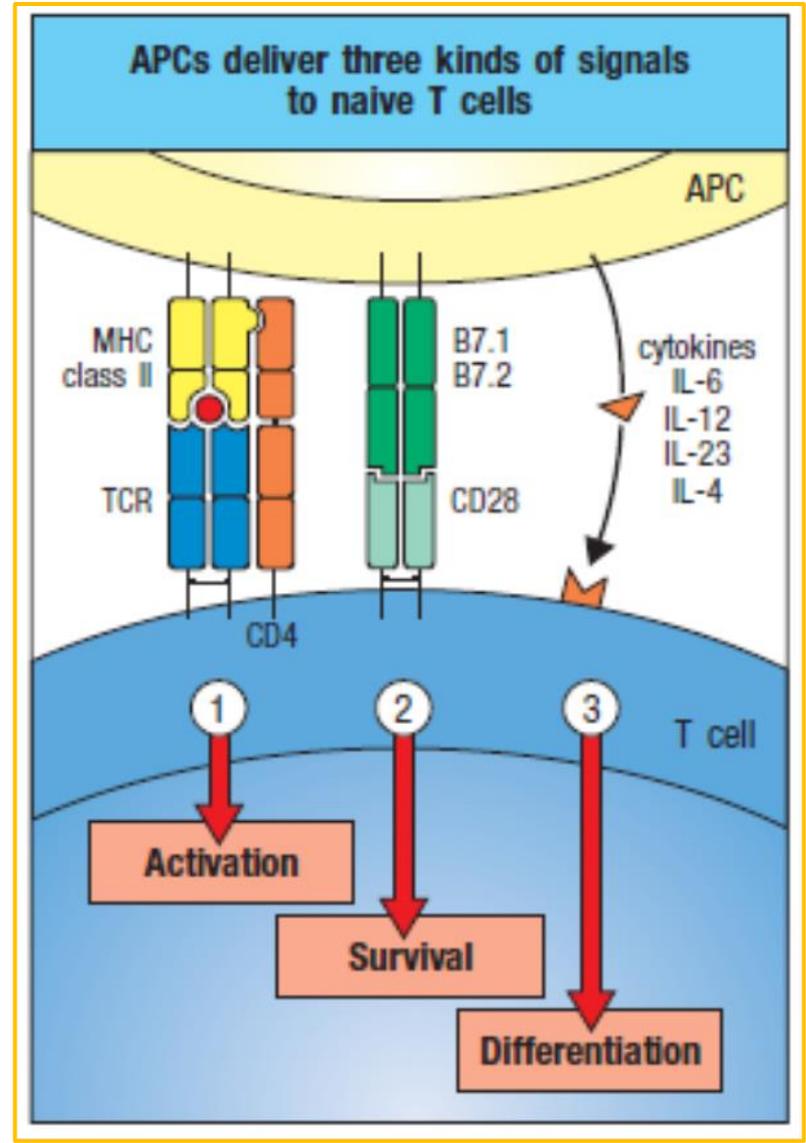
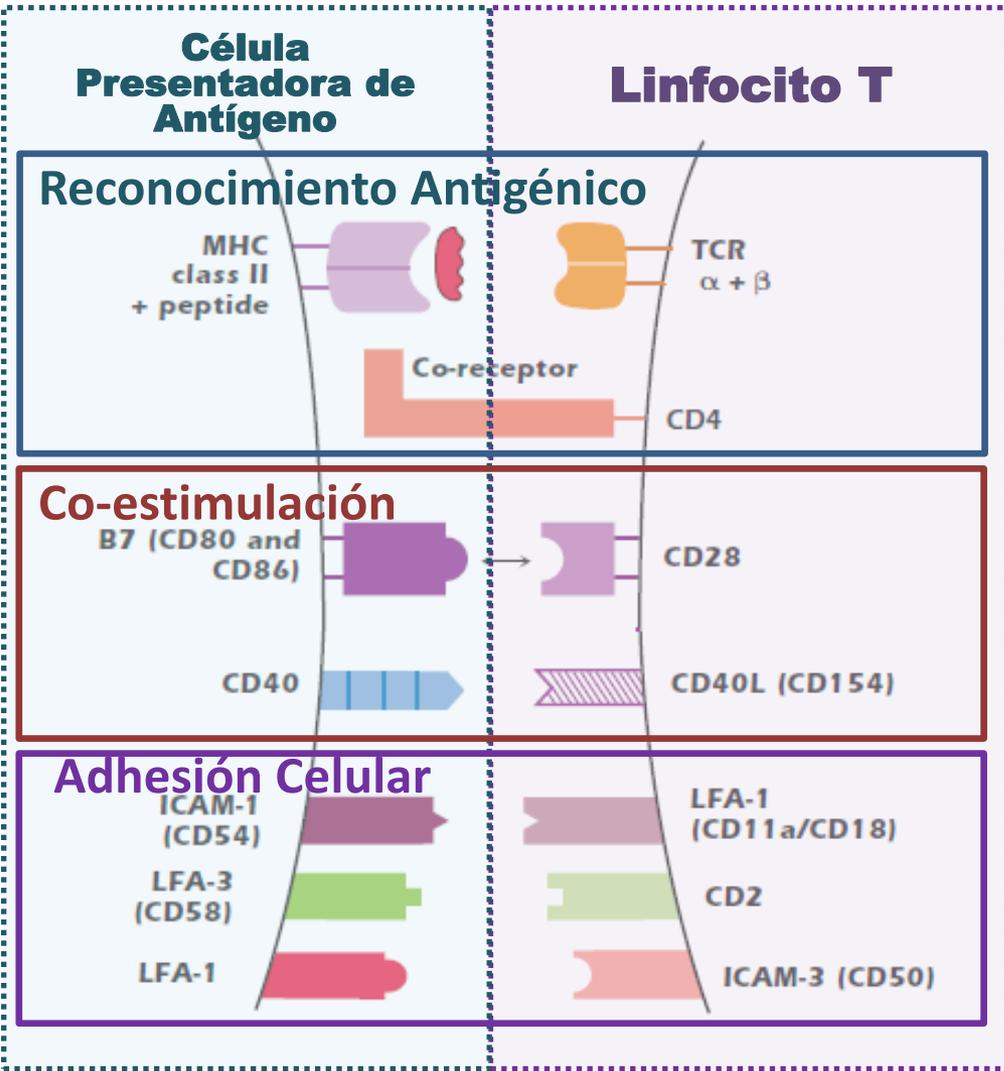
Captación y presentación de Antígenos



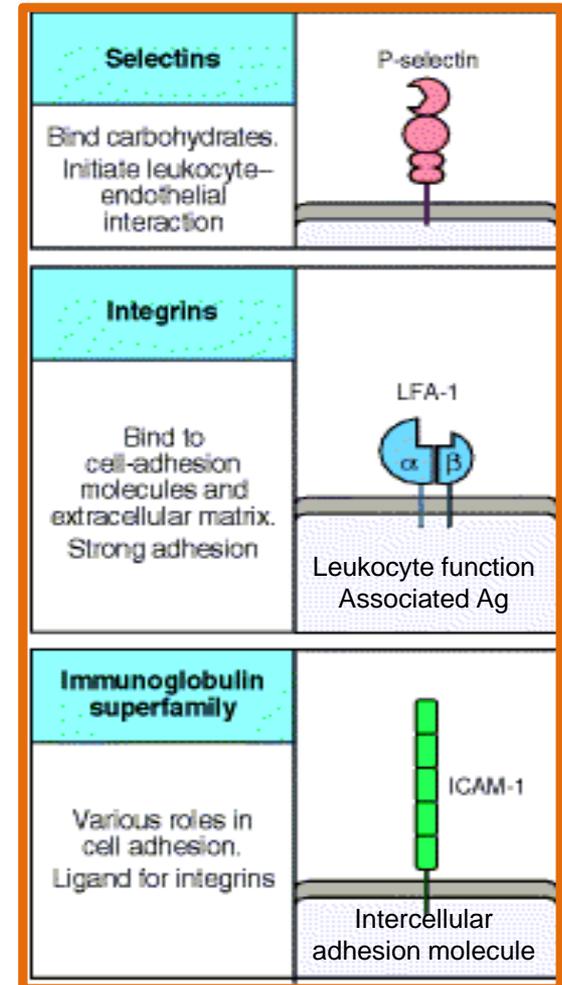
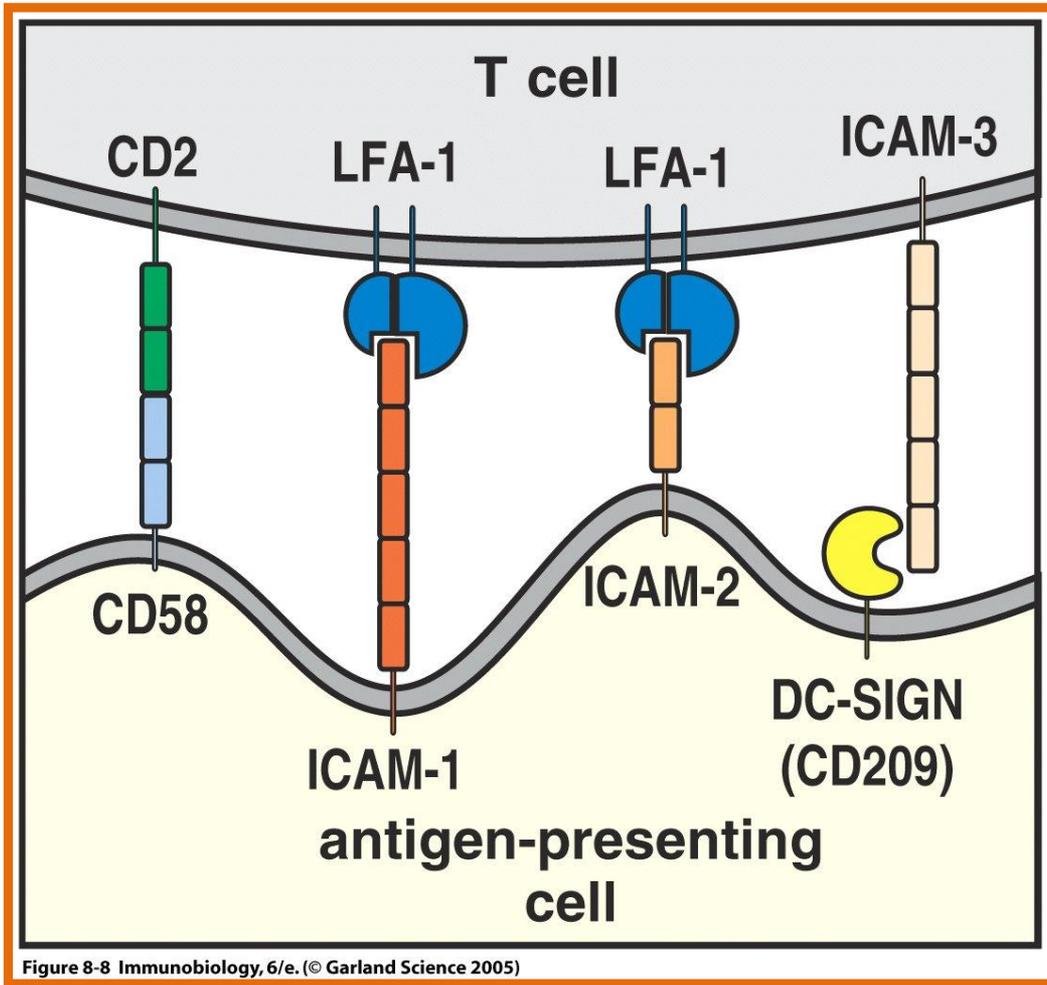
Reconocimiento del Antígeno

Moléculas Involucradas en la interacción

Sinapsis Inmunológica



Moléculas de Adhesión



TCR

EL RECEPTOR DEL ANTÍGENO DEL LINFOCITO T

$\alpha:\beta$ T-cell receptor



95%

$\gamma:\delta$ T-cell receptor

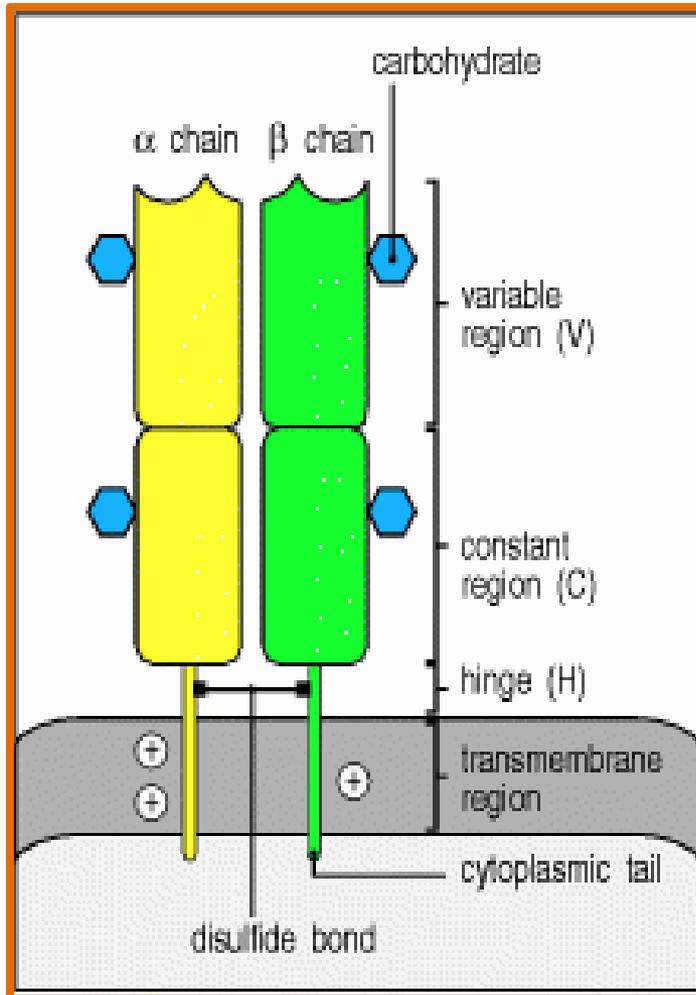


5%

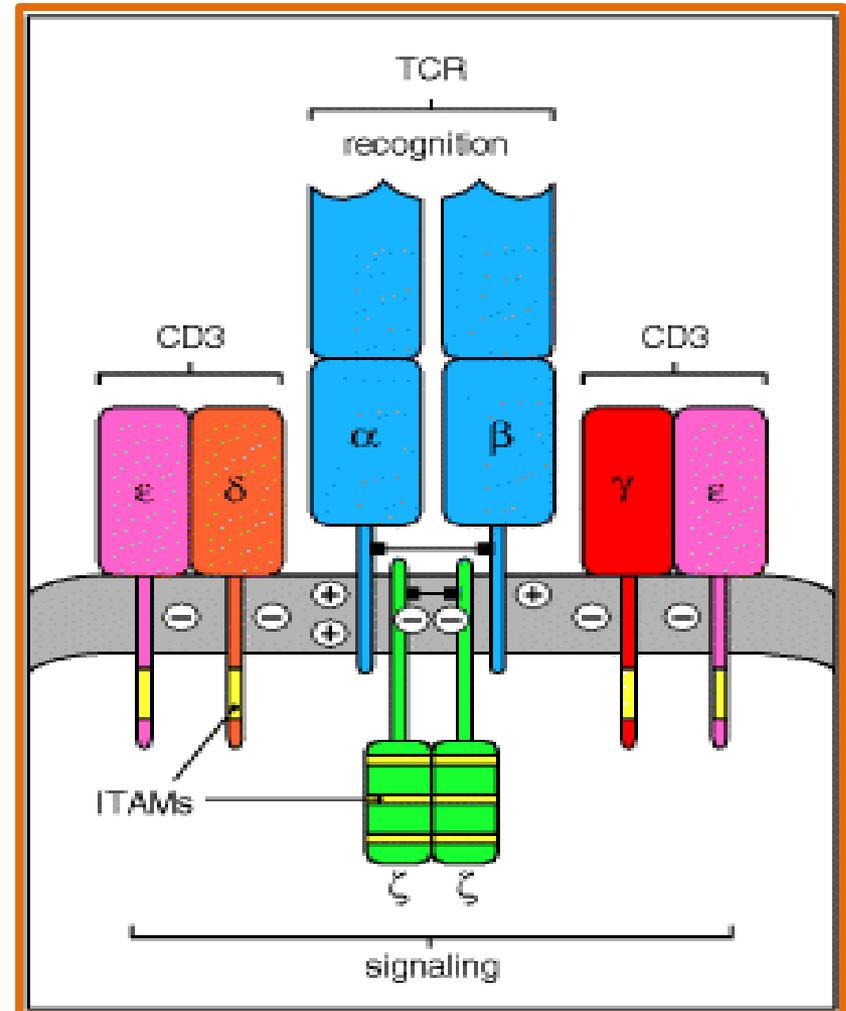
Figure 3-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Receptor del Linfocito T (TCR) y Moléculas Asociadas

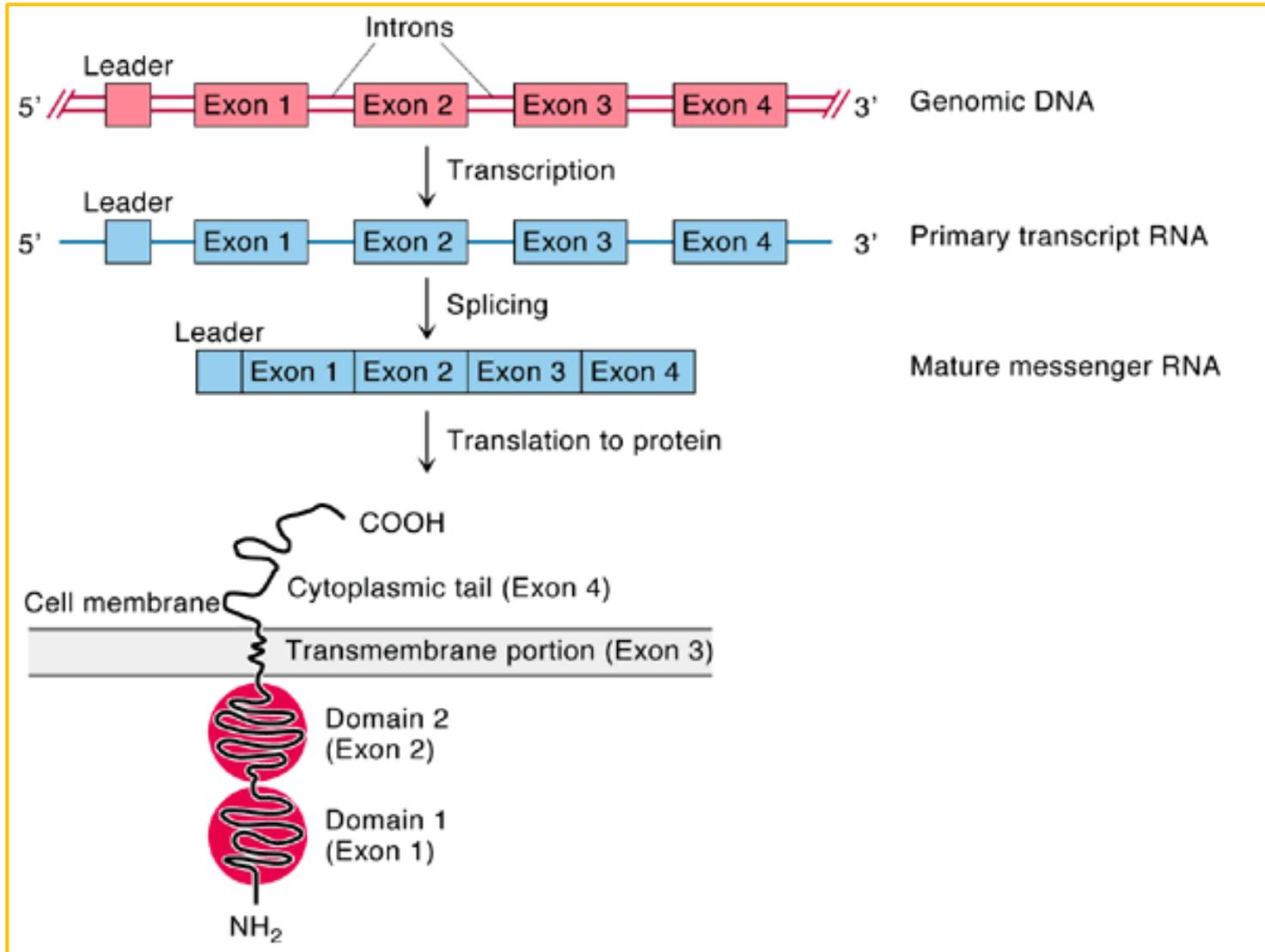
TCR



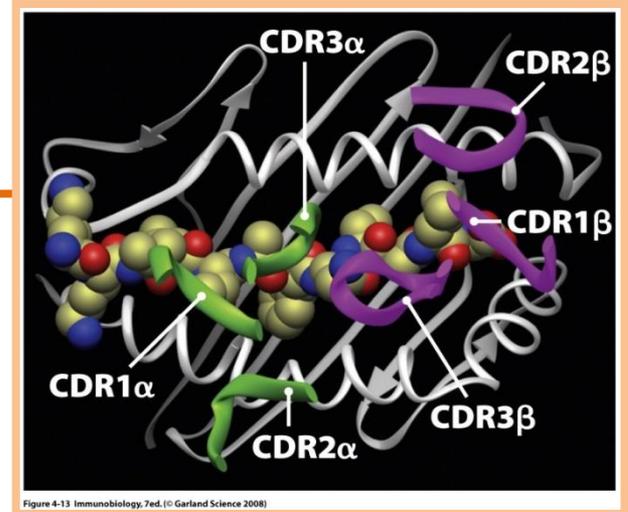
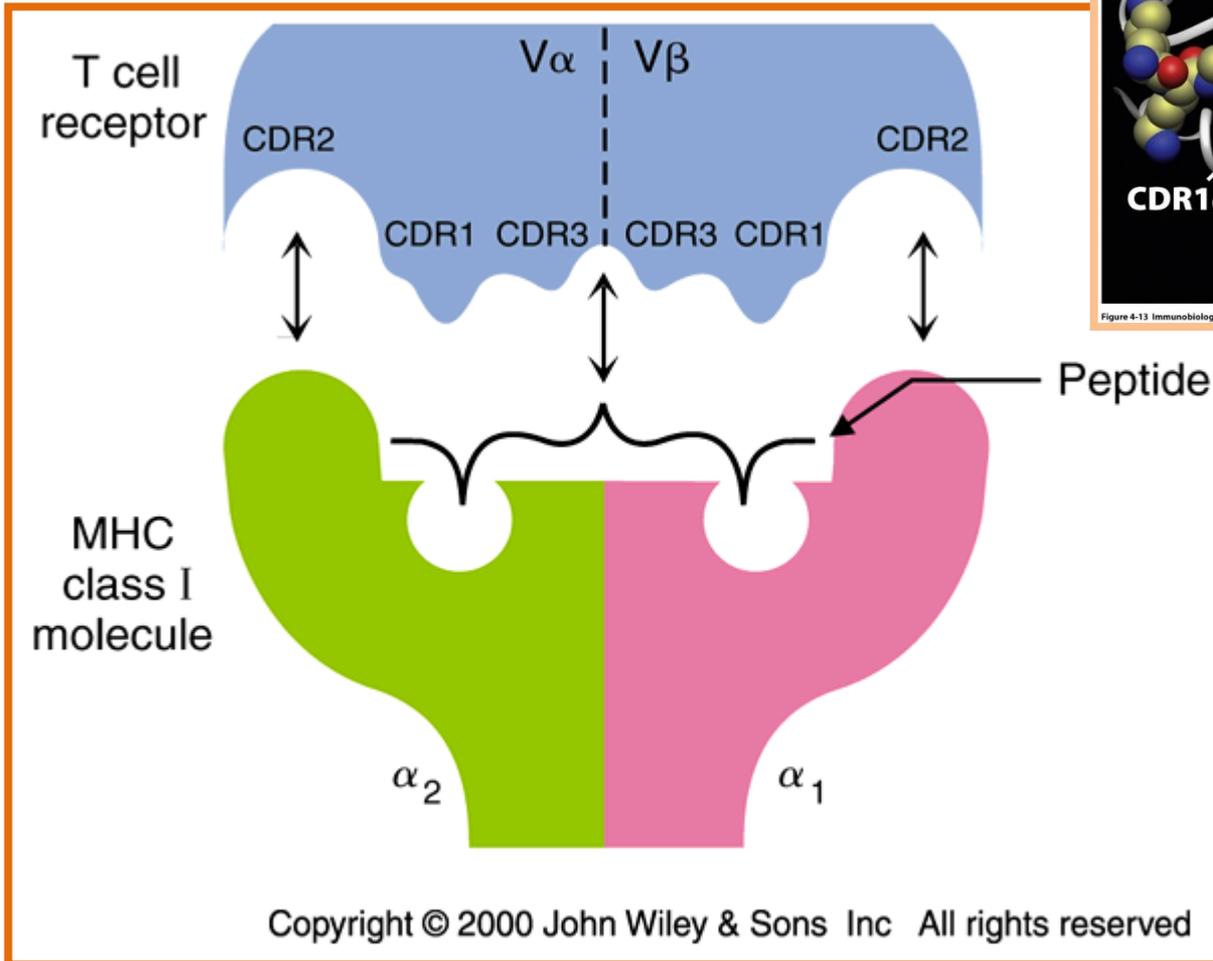
COMPLEJO TCR-CD3



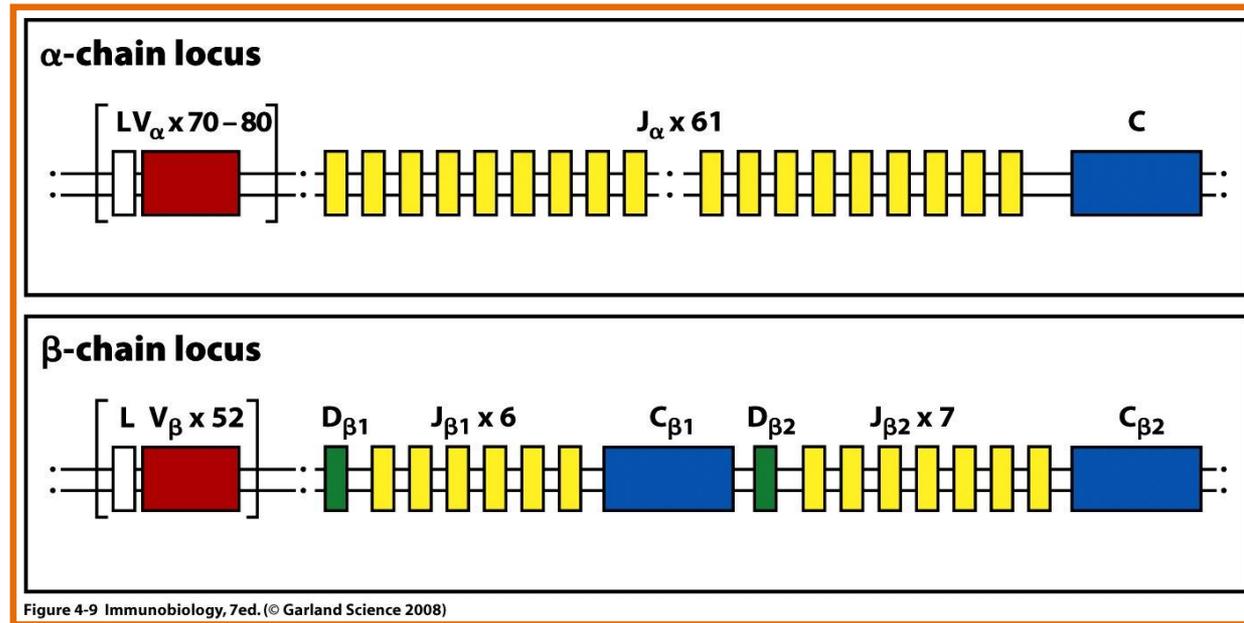
ORGANIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE UN GEN CODIFICANTE DE UNA PROTEÍNA DE MEMBRANA



ESTRUCTURAS DE RECONOCIMIENTO DEL TCR



ORGANIZACIÓN GENÉTICA DE LOS GENES DE LAS CADENAS DEL TCR



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

Reordenamiento y Expresión de los Segmentos Génicos del Receptor del Linfocito T

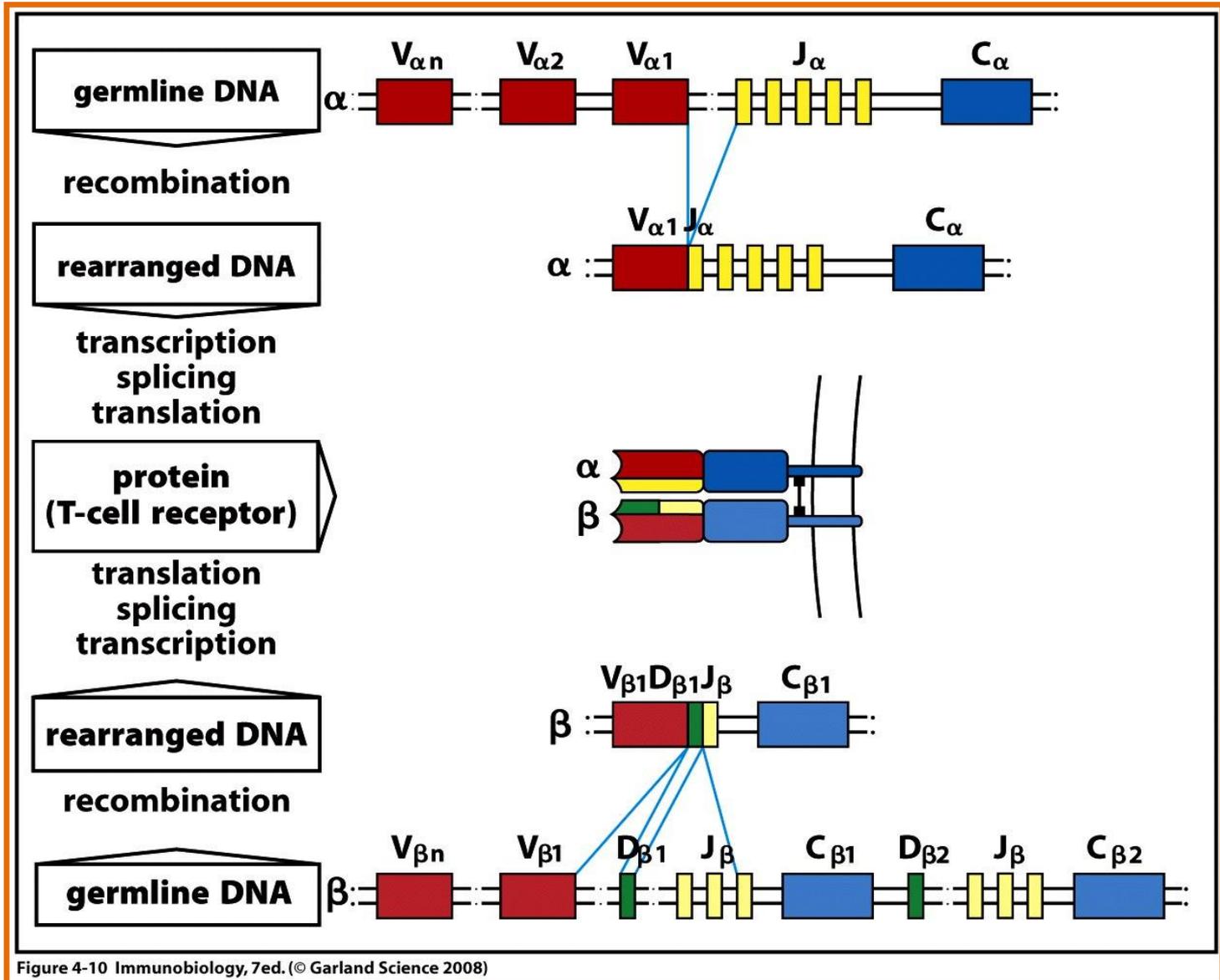


Figure 4-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MECANISMOS DE DIVERSIDAD DEL REPERTORIO TCR

Diversidad combinatoria:

Combinación de numerosos genes variables.

Diversidad de Unión o de empalme

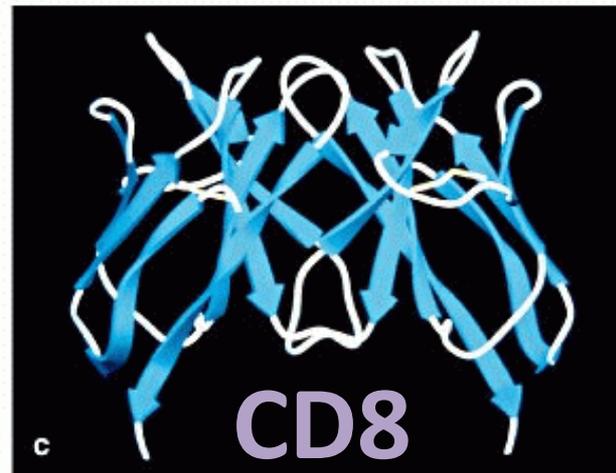
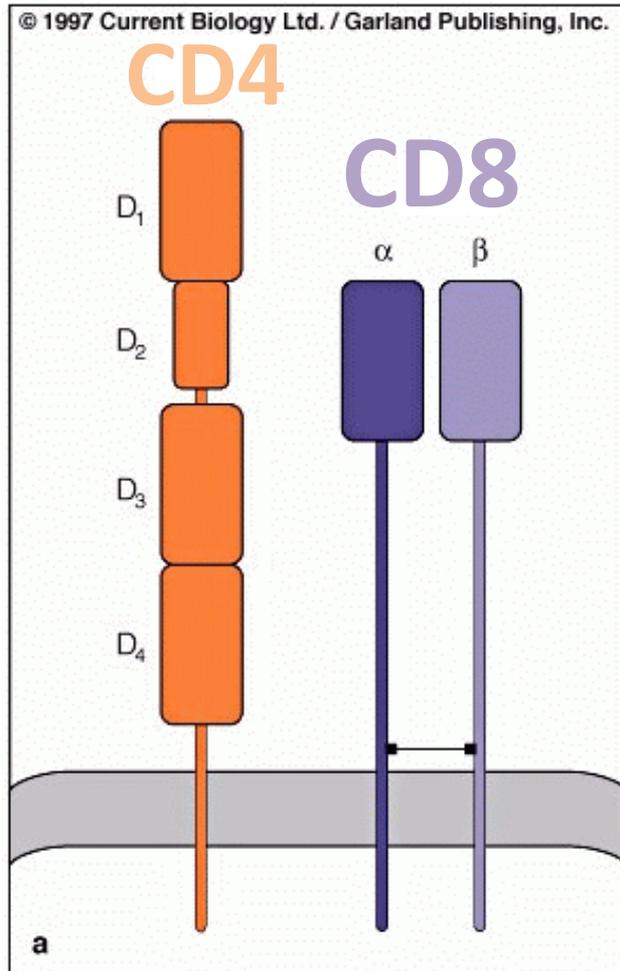
Ambigüedad de unión

Inserciones génicas (secuencias N)

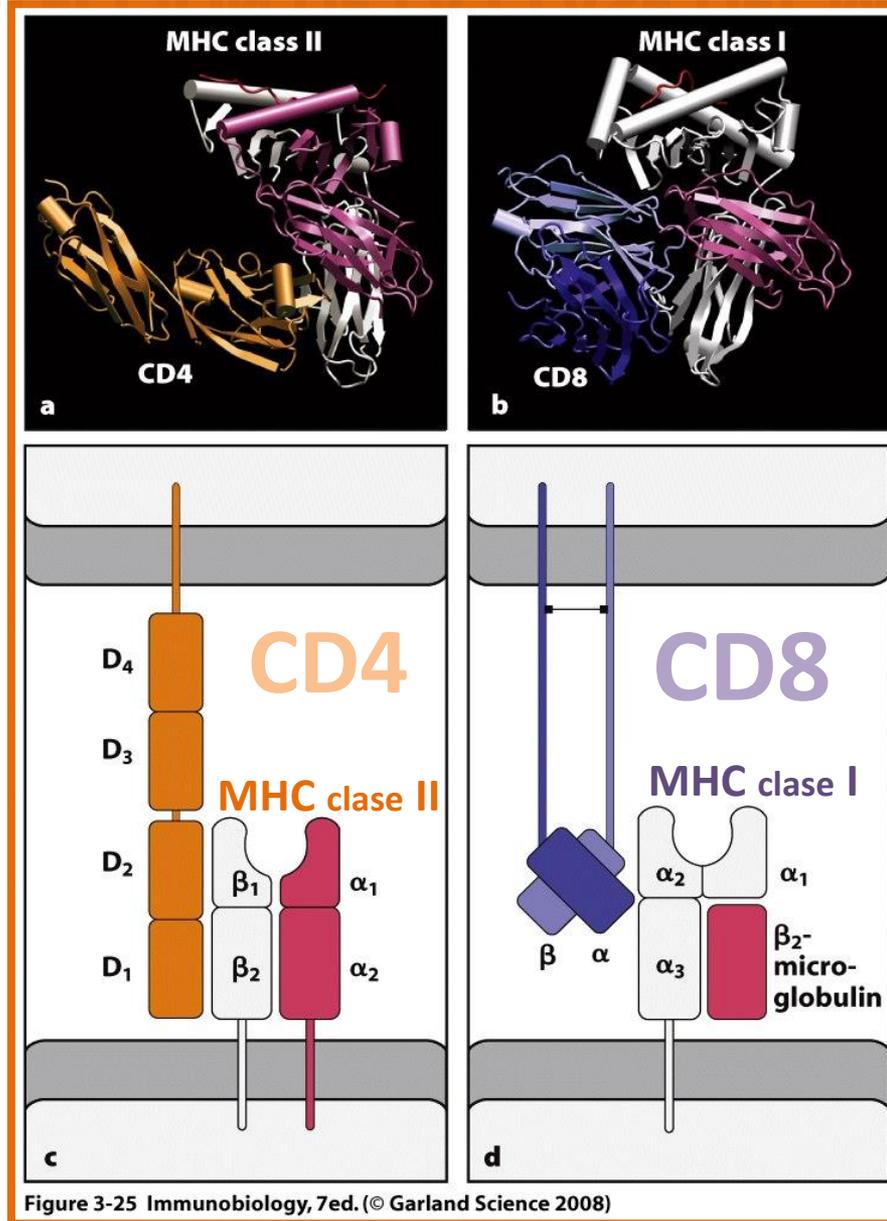
Deleciones

Combinación Cadenas α/β

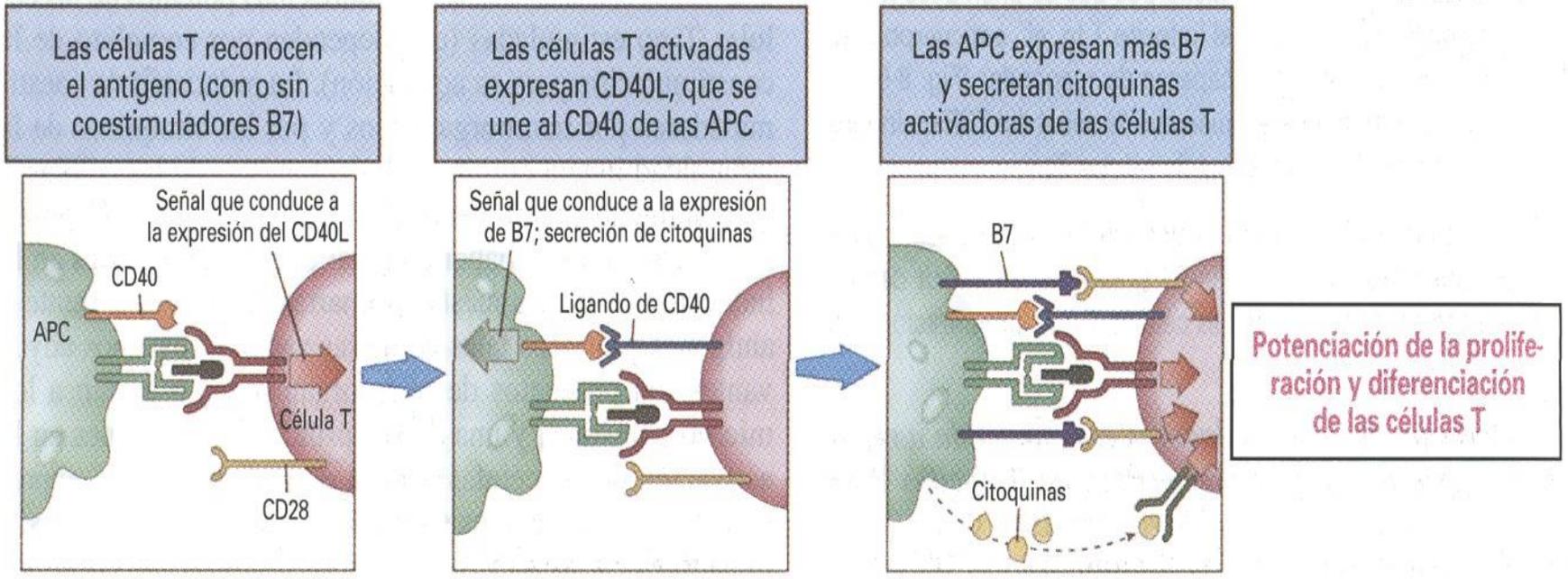
CO-RECEPTORES: CD4 Y CD8



CO-RECEPTORES Y SELECCIÓN DE LA CLASE DEL MHC



MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS



MHC → TCR

Reconocimiento Antigénico

CD40L → CD40

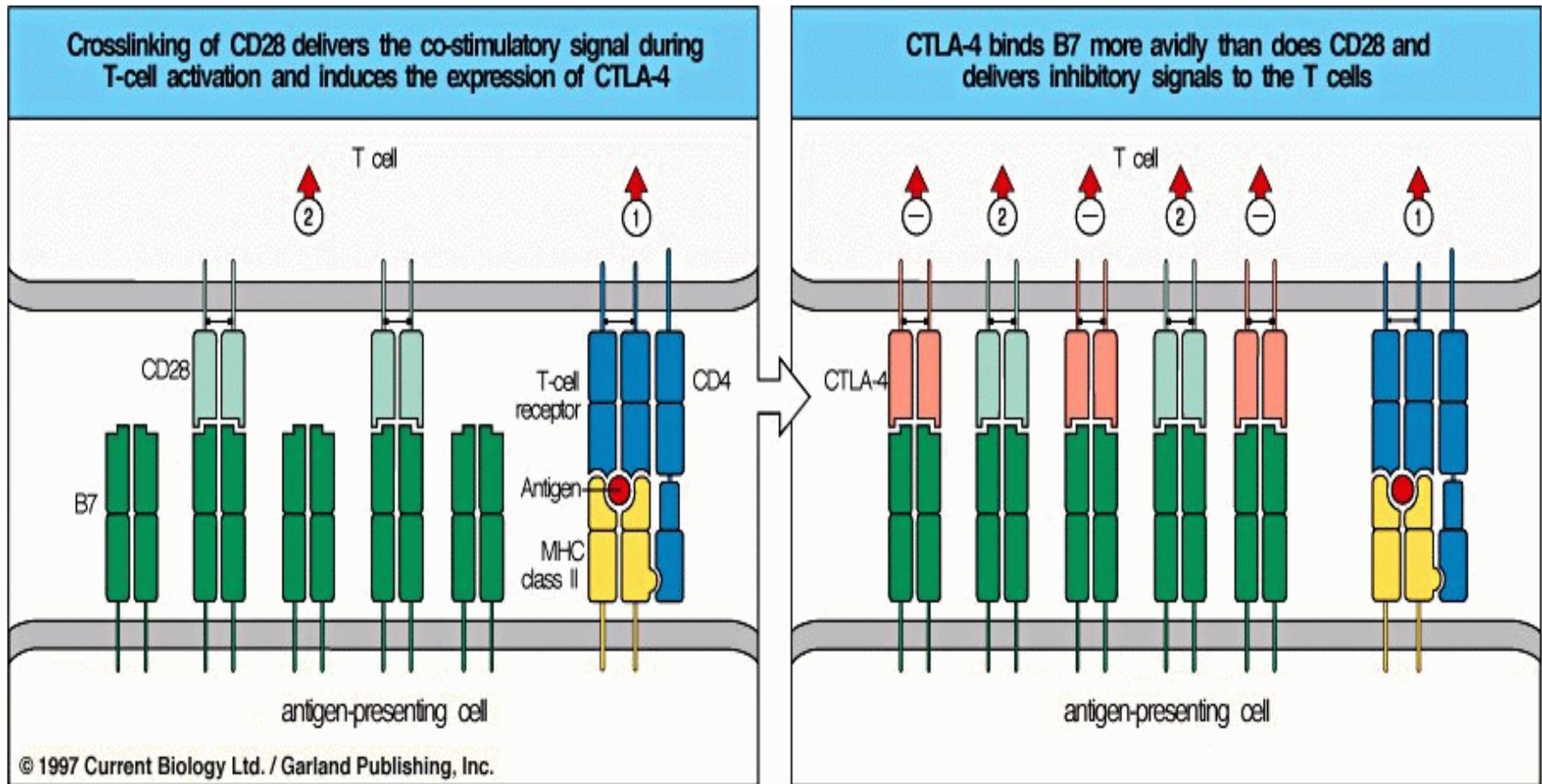
Co-estimulación Positiva

B7 → CD28

Co-estimulación Positiva

Citoquinas → Receptores

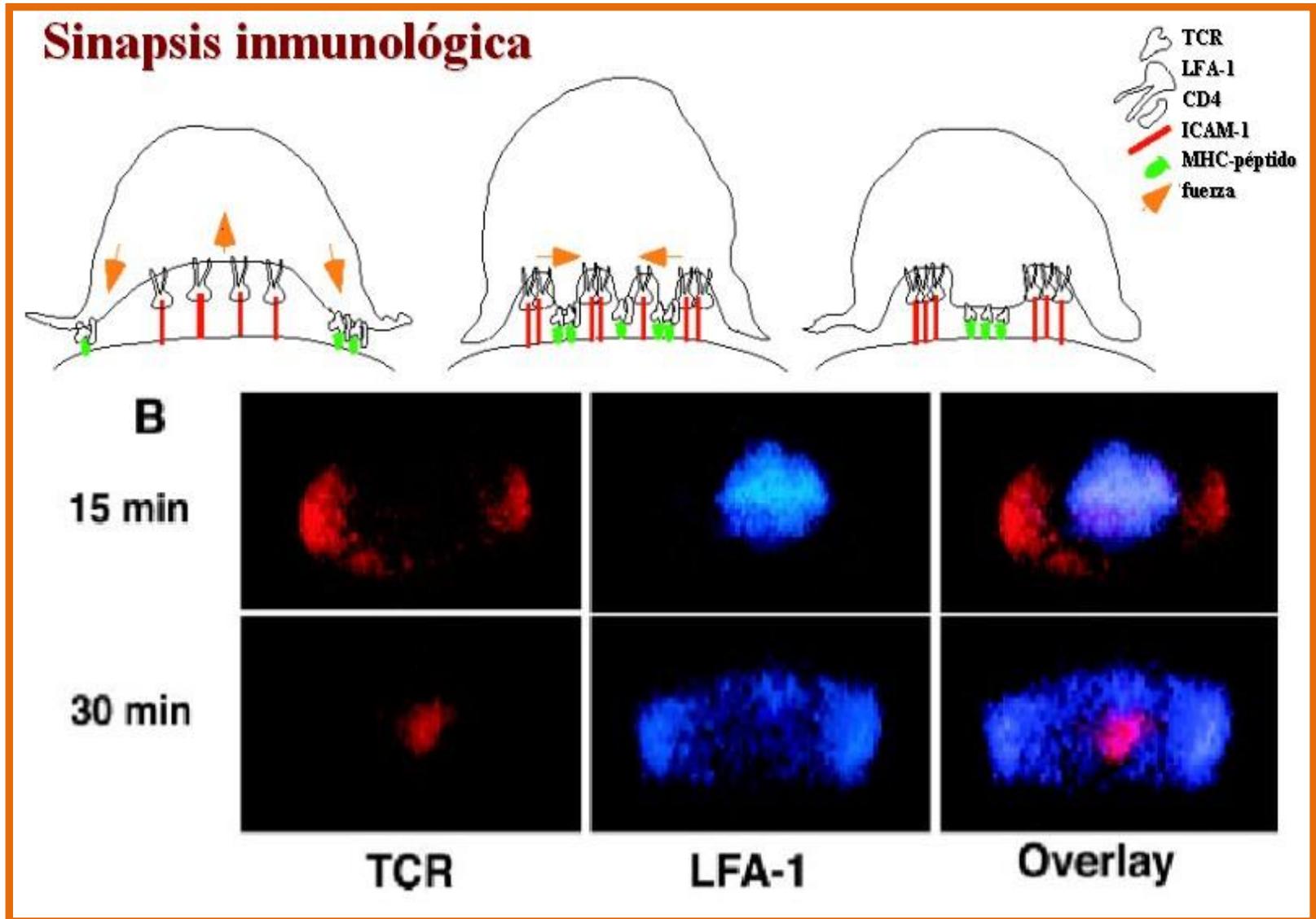
MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS



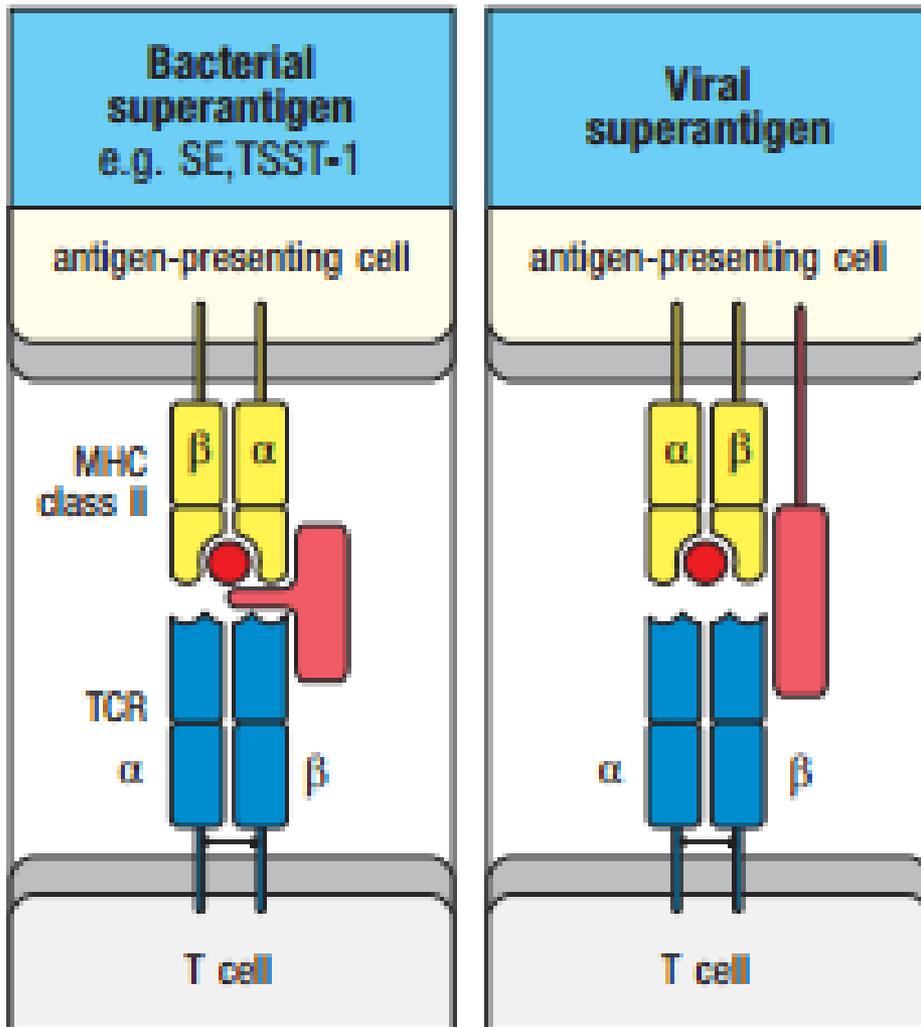
CD28: Co-estimulación positiva
(Activación de la Respuesta)

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.



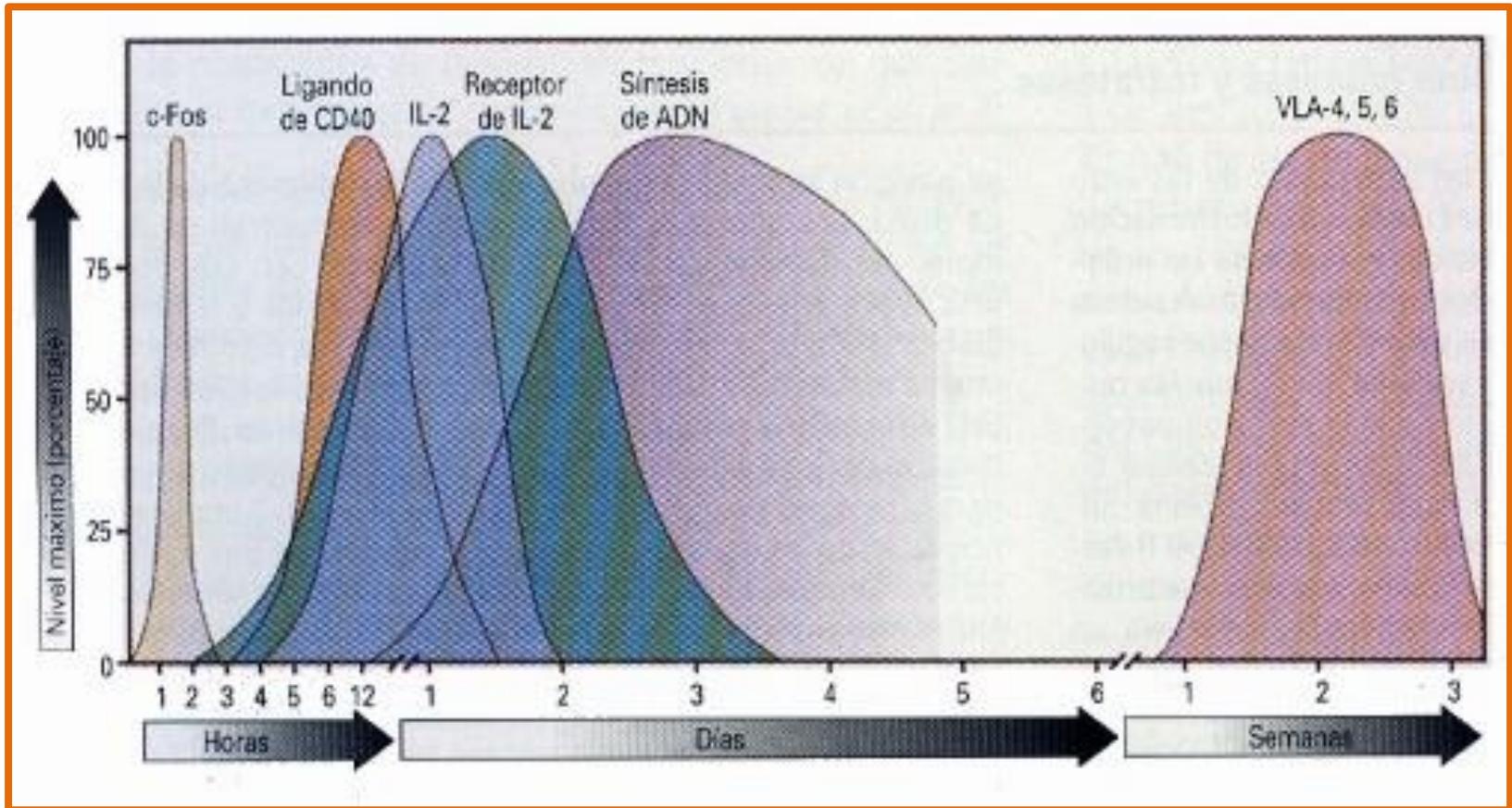
Superantígenos



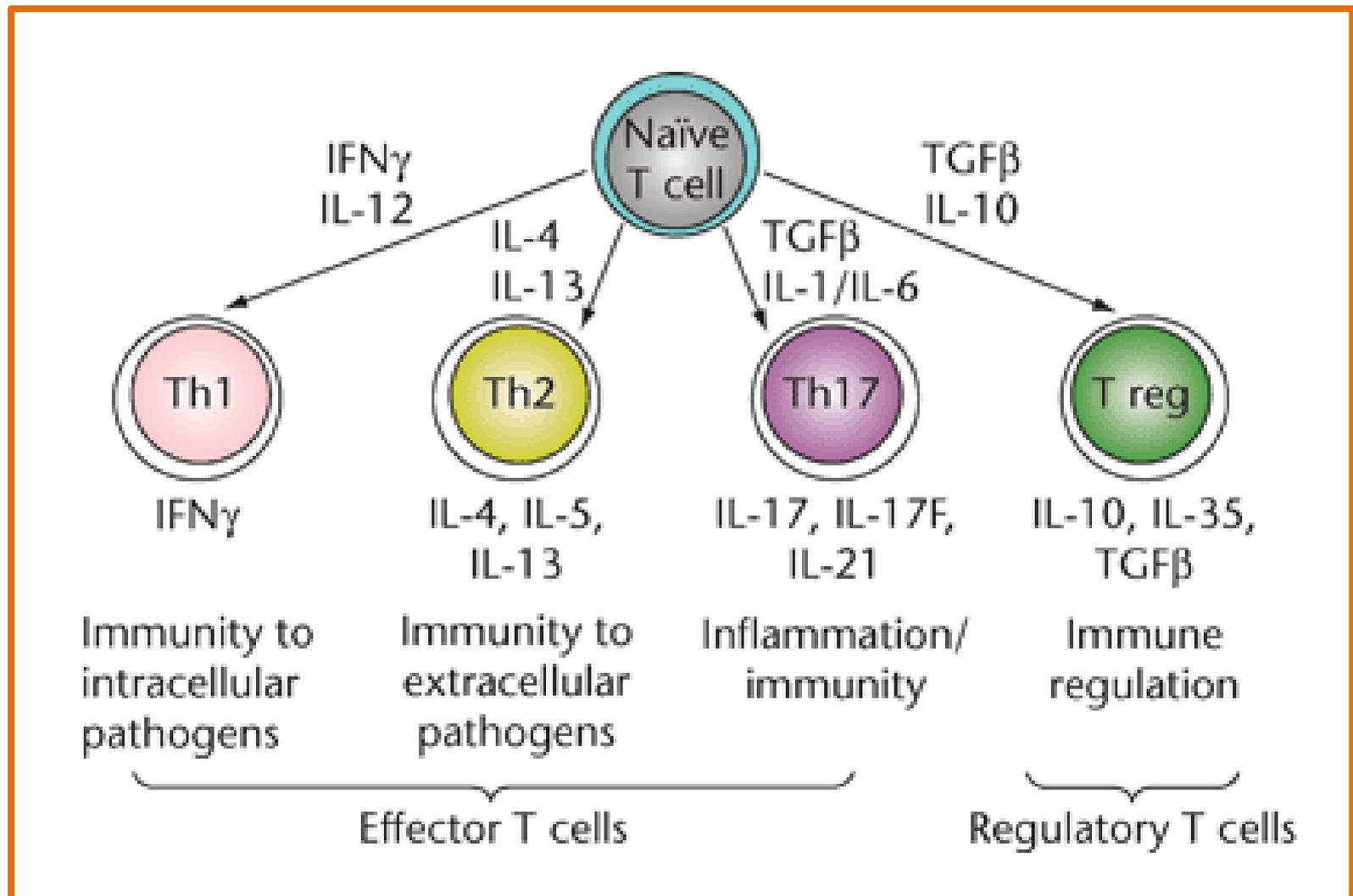
Superantígenos

- **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!

