

MOLECULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y PRESENTACION DE ANTIGENOS

Dr. José Angel Cova. Instituto de Inmunología Clínica. ULA.

En esta parte se pretenden describir los aspectos más resaltantes de las moléculas que forman el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). El MHC es codificado por un grupo de genes cuyos productos participan activamente en los fenómenos de reconocimiento celular, discriminación de lo propio y no propio e histocompatibilidad de transplantes.

Se sabe que los linfocitos T, a través de su receptor (TCR), reconocen un antígeno cuando este va asociado con los productos polimorficos de los locus para la clase I y clase II del MHC. Cada clase de molécula del MHC está especializada para capturar péptidos presentes en compartimientos intracelulares particulares y de vías diferentes, esto es, los peptidos antigénicos que son obtenidos desde el espacio extracelular (bacterias) son fundamentalmente presentados por moléculas de la clase II del MHC, en contraste, los peptidos sintetizados endogenamente a partir de proteínas del citosol (virus) son presentados, casi en su totalidad, por la clase I del MHC (9). De acuerdo a lo antes mencionado, las moléculas de la clase I parecen confinadas a presentar peptidos presentes en el retículo endoplásmico (RE) que derivan de proteínas activamente sintetizadas por la célula o que llegan al citosol. Esto permite la activación de un linfocito T particular, el CD8 (T_C), cuya función efectora es la de eliminar células modificadas, por infección viral o transformación maligna, del organismo. Por su parte las moléculas clase II están capacitadas para capturar antígenos exocíticos (proteínas exógenas) y presentarlo al linfocito CD4 (T_H), generando así una respuesta inmunológica (RI) específica contra ese antígeno.

Los genes que codifican el MHC han sido identificados en los cromosomas 6 y 17 para el humano y el ratón, respectivamente. Estos son denominados como complejo HLA (humano) y complejo H-2 (ratón) y están organizados en regiones que codifican tres clases de moléculas, a saber:

MHC-I: Los productos de estos genes están expresados en casi todas las células, especialmente las nucleadas.

MHC-II: Expresados de manera constitutiva en las células profesionales presentadoras de antígenos (Macrófagos, células dendríticas y células B). Otras células pueden ser inducidas, bajo ciertas condiciones del microambiente, a presentar estas moléculas.

MHC-III: Proteínas no relacionadas con los fenómenos de reconocimiento antigénico pero que participan en la RI e incluyen componentes del Complemento (C2, C4a, C4b, factor B), citokinas inflamatorias (TNF- α y β), proteínas de Shock termico y enzimas esteroideas. La distribución de estos genes se muestra a continuación:

Complejo H-2 del raton:

Complejo	H2						
Clase MHC	I	II		III		I	
Región	K	IA	IE	S		D	
Productos genéticos	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	Proteínas C'	TNF- α TNF- β	H-2D	H-2L

Complejo HLA en el humano:

Complejo	HLA							
Clase MHC	II			III		I		
Región	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Productos genéticos	DP αβ	DQ αβ	DR αβ	Proteínas C´	TNF-α TNF-β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

Lo señalado arriba comprende las MHC clásicas (Primeras descritas). A esta lista hay que anexar las MHC no clásicas que para el caso del tipo I son: en el ratón Qa y Tla y en el humano las, hasta ahora descritas: HLA-F, HLA-G, HLA-E y HLA-H para la clase I y HLA-DM para la clase II. Los genes del complejo están distribuidos a lo largo de la tira de DNA ocupando unos 2000 Kb del DNA del ratón y 4000 Kb en el DNA humano.

Los locus del MHC son altamente polimórficos (muchas alternativas de alelos presentes en cada locus) y se heredan en dos sets, un set paterno y uno materno (cada set de alelos es un haplotipo). Los alelos son codominantemente expresados (ambos productos genéticos, materno y paterno, son expresados en la misma célula) y en el caso de ratones inbred el haplotipo del MHC son iguales (Homocigotos) y ellos difieren en las características de los otros genes, en tanto que, en ratones outbred los alelos son heterocigotos. Esto sirve para explicar la diversidad del loci MHC en la población humana. Otro fenómeno que explica la diversidad es la recombinación genética, la cual genera nuevas combinaciones alélicas.

Un número de genes de las moléculas MHC clase I y II han sido clonados y secuenciados observándose exones separados que codifican cada región de la proteína. Partiendo desde el extremo 5', tienen el exón líder que codifica un péptido corto que funciona como señal de localización de la molécula en RE una vez ensamblada y que es removido postraslación por enzimas presentes en el RER. Seguidamente están 5 ó 6 exones para codificar la cadena α . (MHC I). Los tres primeros codifican los dominios extracelulares; el siguiente expresa la región transmembrana (Tm) y los últimos, generalmente uno o dos en posición 3' terminal, codifican la región citoplasmática (C). Para la MHC-II la organización genómica es similar, es decir, al exón líder en posición 5' le siguen, un exón α 1 ó β 1, uno α 2 ó β 2 dependiendo de la cadena, el Tm y varios para C.

La molécula de la clase I del MHC consta de 2 subunidades. La primera es una glicoproteína de membrana tipo I de aproximadamente 46 KDa (cadena pesada) codificada por genes localizados en las regiones A, B y C del humano (K y D/L del ratón), asociada mediante enlace no covalente a una segunda subunidad, soluble, de aproximadamente 12 KDa, la β -2-microglobulina (codificada en el cromosoma 15) (8). La cadena pesada o α consta de tres unidades extracelulares distintas. La porción distal a la membrana es la región donde se une el péptido antigénico a presentar, esta formada por los dominios α 1 y α 2. La porción proximal a la membrana, cercana a la región de unión al linfocito CD8, es denominada dominio α 3 y se continua con la porción transmembrana, de aprox. 25 a.a, y el tallo citoplasmático de una longitud de 30 a.a. La β -2-microglobulina no está anclada a la membrana celular, ella se une a la cadena α por uniones no covalentes, ó se encuentra libre en el plasma y en los líquidos corporales. El análisis de la porción extracelular de MHC-I ha revelado 2 partes funcionales: la primera compuesta por los dominios α 1 y α 2 que forman una plataforma para captar el Ag (sitio de unión de péptidos) y puede unir péptidos de aprox. 8–10 a.a de longitud. La otra formada por el dominio α 3 y la β -2-

microglobulina parece estar involucrada en uniones a receptores celulares, como por ejemplo $\alpha 3$ y CD8 en la célula T_c .

La molécula clase II del MHC es una proteína de membrana heterodimérica (tipo I). Cada dímero consta de una cadena α (33 kDa) y una β (28 kDa) unidas por enlaces no covalentes. A similitud con las MHC-I constan de porciones extracelular, transmembrana y citoplasmática. Los dominios externos distal a la membrana son el $\alpha 1$ en la cadena α y $\beta 1$ en la cadena β , quedando hacia la parte proximal los dominios $\alpha 2$ y $\beta 2$ de cada cadena. Los primeros se unen al péptido para formar el complejo péptido-MHC. Salvando pequeñas diferencias, ambas MHC presentan el sitio de unión al antígeno (SUAg) conformado por un piso de 8 plegamientos antiparalelos β (en hoja) y las paredes formadas por plegamientos α antiparalelos (en hélice) de la proteína.

Las moléculas clase I presentan un polimorfismo alélico bastante grande y se ha sugerido que la existencia de tal variabilidad es para regular la unión de los péptidos antigénicos, más que para afectar directamente la interacción de la célula con el TCR (T-cell-receptor) (17). La cantidad de posiciones polimórficas contribuye a la variabilidad en la estructura química de pequeños sitios en la molécula donde se encuentra el dominio que une al péptido. Garret et al. han sugerido que un sitio, llamado B (pocket B), de la molécula HLA-A2 presenta un sitio hidrofóbico para la unión de un residuo de leucina en la posición 2 de un péptido presentado a esta HLA-A2 (11). Así mismo se ha detectado en la molécula HLA-B27 un residuo de ácido aspártico en el sitio B químicamente compatible con un residuo en la posición 2 del péptido antigénico. La estructura H-2K del ratón confirma el principio de que el polimorfismo de estas regiones "Pocket", esta en relación con la interacción de residuos, llamados "motifs" (motivo), ubicados en la masa del péptido a presentar. Las moléculas de la clase II se rigen por el mismo principio de variabilidad (polimorfismo) explicado para la clase I. Una diferencia importante de señalar es que la longitud de los péptidos que se unen a la molécula de la clase II es más heterogénea, en tamaño, que los de la clase I. Esta longitud se reduce de 8 a 10 residuos en la clase I, en tanto que, en la clase II el rango va desde 12 a 20 residuos, existiendo casos donde el tamaño puede ser mayor (11). Esto se debe a que los extremos del SUAg son cerrados en la MHC-I, mientras que en la MHC-II son abiertos. Por otro lado el péptido a unirse a MHC-I requiere de ciertos a.a llamados "ancladores" que deben estar localizados cerca de sus extremos carboxi y amino terminal. Este requerimiento no es válido para la unión MHC-II-péptido. La MHC I une péptidos noaméricos con una afinidad de 100 a 1000 veces mayor que los péptidos más cortos o más largos. Estos datos sugieren que los noaméricos son los péptidos más compatibles con el tamaño del SUAg.

A pesar de este alto polimorfismo se sabe que un individuo expresa solamente un pequeño número de estas moléculas estimándose dicha expresión en 6 para MHC-I y 12 para la clase II. Esto representa un limitado número de MHC en relación con la enorme cantidad de péptidos a presentar a la célula T. El sistema es entonces promiscuo, es decir, una MHC dada es capaz de unir diferentes péptidos y algunos péptidos pueden unirse a varias MHC.

Las moléculas MHC exhiben un alto polimorfismo, esto es, la presencia de múltiples alelos en un locus genético dado dentro de la especie. La diversidad de las moléculas MHC en un individuo resulta no solamente de la presencia de diferentes alelos en cada gen, sino también de la presencia de genes por duplicado con funciones similares o superpuestas. Existen genes con similares, pero no idénticas, estructura y función. De acuerdo a esto el MHC es poligénico.

El MHC posee un amplio número de diferentes alelos en cada locus y es uno de los complejos genéticos más polimórficos conocidos en los vertebrados superiores. Los alelos difieren en sus secuencias de DNA de un individuo a otro en 5 a 10% y por ende el producto genético expresado por diferentes individuos tiene diferencias estructurales únicas. El número de diferentes a.a entre alelos del MHC es significativo, con hasta 20 o más residuos de a.a contribuyendo a la naturaleza única de cada alelo. En las moléculas HLA I del humano existen aprox. 60 alelos A, 110 alelos B y 40 alelos C. En el ratón existen más de 55 alelos, hasta ahora conocidos, en el locus K y 60 alelos para el locus D. Para el caso de MHC II se sabe que el número de alelos del gen de la

cadena β HLA-DR varia de 2 a 5 en los diferentes haplotipos y 122 alelos para DRB han sido reportados.

Este enorme polimorfismo da como resultado una tremenda diversidad de las moléculas MHC dentro de una especie. Si suponemos la existencia de 100 diferentes alelos para los genes clase I y II del complejo H-2 del ratón, entonces la diversidad teórica posible para esta especie sería:

$$100 (K) \times 100 (IA\alpha) \times 100 (IA\beta) \times 100 (IE\alpha) \times 100 (IE\beta) \times 100 (D) = 10^{12}$$

Sin embargo la diversidad del MHC humano observada es menor que la calculada usando la ecuación de arriba. La predicción teórica establece que, a un tiempo y combinaciones aleatorias dadas, todas las combinaciones alélicas ocurren en la especie y ninguna combinación debería tener una frecuencia mayor que otra. Esta distribución aleatoria teórica no se observa en la práctica y algunas combinaciones ocurren más frecuentemente que lo predicho. Este fenómeno es conocido como "Desequilibrio de linaje". El desequilibrio de linaje es la diferencia entre la frecuencia observada para una combinación particular de alelos y lo esperado de la frecuencia de los alelos. La frecuencia esperada para una combinación puede ser estimada multiplicando la frecuencia de los 2 alelos. Si HLA-A1 está presente en el 16% de los individuos de una población (frecuencia = 0.16) y HLA-B8 en 9% (frecuencia = 0.09%), se espera que cerca de un 1.4% del grupo tenga ambos alelos ($0.16 \times 0.09 = 0.014$, 1.4%). Sin embargo esto no se cumple, ya que ambas HLA I se hallan juntas en un 8.8% de los individuos. Esta diferencia mide el desequilibrio de linaje entre los alelos de los genes MHC I.

Las razones para el desequilibrio de linaje han sido propuestas:

- 1) La más simple es que no ha habido suficiente tiempo, o suficiente número de generaciones, para permitir que el número de entrecruzamientos alcance su equilibrio en la población estudiada.
- 2) Un efecto selectivo podría originar un mayor número de ciertas combinaciones alélicas (protectora de enfermedades) sobre otras negativas (susceptibilidad a enfermedades). Efectos positivos de combinaciones alélicas favorecerían la sobre-representación y aquellas combinaciones con consecuencias negativas serán más raras que lo predicho.
- 3) Los entrecruzamientos pueden ser más frecuentes en ciertas regiones en la secuencia del DNA que en otras (puntos calientes). La presencia o ausencia de estos puntos calientes determinará la frecuencia de las asociaciones alélicas. Estudios de entrecruzamiento de ratones han arrojado datos a favor de esta hipótesis.

A pesar del desequilibrio de linaje existe aun un enorme polimorfismo en el MHC humano y siguen siendo difíciles las pruebas de histocompatibilidad entre donante y receptor de trasplantes.

El polimorfismo de las MHC I y II no se encuentra aleatoriamente distribuido sino que está localizado en algunos segmentos proteicos, principalmente ubicados en los dominios distales a la membrana ($\alpha 1/\alpha 2$ para el caso de MHC I y $\alpha 1/\beta 1$ para MHC II). Los estudios del polimorfismo en la molécula HLA-A2 han revelado que de 17 a.a. que exhiben un alto polimorfismo 15 están ubicados en SUAG de esta molécula, esto permite la interacción de la molécula con un péptido antigénico específico.

Cada tipo de MHC I (K, D y L en el ratón ó A, B y C en el humano) une un set de péptidos y cada variante alélica de MHC I (ej. H-2K^k, H-2k^d) también une distintos sets de péptidos.

Si se establece que una célula nucleada expresa alrededor de 10^5 copias de cada MHC I, entonces muchos diferentes péptidos serán expresados simultáneamente en la superficie celular a través de esta molécula. En un estudio de la cinética de unión del péptido a la MHC I, los péptidos liberados de dos variantes alélicas de MHC I fueron analizados por espectrometría de masa con HPLC. Estas dos MHC I fueron capaces de unir al menos 2000 péptidos distintos. Si se expresan 10^5 copias de cada MHC, entonces cada uno de los 2000 péptidos es presentado con una frecuencia de 100-4000 copias por célula. Al parecer con 100 complejos péptido-MHC puede dispararse un evento de reconocimiento y lisis celular por un CTL que posee un TCR específico para esa estructura blanco.

La capacidad de una MHC I de unirse a un péptido esta determinada por la presencia de a.a iguales o similares localizados en posiciones definidas a lo largo del péptido, es decir que estos residuos anclan el péptido a la MHC I, por tal motivo son llamados “residuos ancladores” y se localizan en ambos extremos, N y C-terminal (para péptidos noaméricos estos se hallan en la posición 2 en el N terminal y 9 en C-terminal). La complementariedad de los a.a en la región bolsillo de MHC y los residuos ancladores determinan la afinidad con que interactúan los dos elementos. Hasta la fecha la mayoría de los residuos ancladores que se unen a MHC I son hidrofóbicos (Leucina, Isoleucina) y muy pocos a.a cargados han sido descritos como residuos ancladores. Los análisis usando cristalografía de rayos X han revelado que los residuos ancladores se introducen en el SUAg manteniendo el péptido firmemente atado a ese sitio. Para el momento de la interacción el péptido se introduce linealmente e interactúa con el SUAg por sus extremos y puede, en algunos casos, formar un arco que lo separa de la parte media del SUAg, a esta región se le llama “Bulge”. Esta última región queda más expuesta y posiblemente es la responsable de interactuar con el TCR.

Para la MHC II se cumple el mismo principio de promiscuidad descrito para MHC I. Los péptidos presentados por MHC II son de origen exógenos, es decir, proteínas que han sido internalizadas por fagocitosis o mediada por receptores, que luego ganan una vía de procesamiento endocítico (endosomas tempranos y tardíos). La disociación de los complejos péptido-MHC II ha revelado que la longitud de ellos esta entre 13-18 a.a. Los extremos abiertos de la MHC II permiten la unión de péptidos más largos que el SUAg (imagen en hot dog). En este caso parece que el core o centro (los 13 residuos centrales) determinan la unión para formar el complejo péptido-MHC II. Los péptidos que se unen a esta molécula carecen de residuos ancladores y presentan motifs internos altamente conservados por lo que, las uniones de hidrógeno se establecen en la columna del péptido y, a diferencia con MHC I, no en los extremos (el mayor punto de contacto entre el péptido y el MHC II ocurre entre 7-10 a.a). Generalmente esta zona presenta residuos hidrofóbicos o aromáticos en N-terminal y tres residuos hidrofóbicos en el centro y en C-terminal.

El mapeo molecular del MHC ha permitido identificar un grupo de genes que codifican las llamadas moléculas MHC I y II no clásicas. Estos genes incluyen a HLA-F, HLA-G, HLA-E, HLA-H, HLA-J y HLA-X así como también los genes MIC (MICA a MICE), para la clase I y HLA-DM para la clase II. Algunos de los genes de MHC I no clásicas son pseudogenes y no codifican ningún producto proteico hasta ahora conocido. Otros genes como el HLA-G codifican proteínas con funciones altamente especializadas como el control de antígenos en la barrera feto-materna para evitar rechazo ante los antígenos paternos. Ciertas MHC I no clásicas son agrupadas como moléculas clase Ib y ellas, de manera muy similar a las MHC I, están constituidas por una cadena α que se asocia con la $\beta 2$ -microglobulina. Esta clase Ib son menos polimórficas y se expresan a niveles mas bajos que las MHC I clásicas. Así mismo su distribución tisular es mas limitada. Las moléculas Ib tienen un 70% de identidad en su secuencia con las MHC I clásicas en tanto que los genes de la familia MIC tienen solo un 15-30% de homología y son altamente polimórficos. Estos MIC son expresados a bajos niveles en células epiteliales y son inducidos por calor u otro estímulo que influya en las proteínas de choque térmico. Su función en la presentación de antígenos no es conocida.

La molécula HLA-G participa en los fenómenos de tolerancia durante el embarazo, en el escape de los tumores a la inmunovigilancia y probablemente en el trasplante. Esta molécula tiene una distribución tejido-específica, polimorfismo limitado y los transcritos de ARNm empalmados codifican, al menos, 6 diferentes tipos de HLA-G denominados: G1, G2, G3 y G4 como formas unidas a membranas y G5 y G6 como formas solubles. Presenta una estructura similar a MHC-I (tres dominios globulares asociada a la β 2-microglobulina). Su expresión tisular está centrada en las células del trofoblasto extraembrionario (que invade la decidua durante la implantación del embrión), células endoteliales de los vasos coriónicos de la placenta (principalmente en el 3er trimestre del embarazo), células epiteliales del timo y monocitos activados de sangre periférica. La expresión de esta molécula es regulada a varios niveles. A nivel transcripcional parecen haber secuencias, por arriba del sitio de inicio de la transcripción de 250 bp de longitud, que funcionan como elementos reguladores. Otro nivel de control de esta molécula es ejercido por las citocinas donde IL-10, IFN γ , IL-2 y GM-CSF incrementan la expresión de HLA-G en el trofoblasto, monocitos y la línea celular de linfoma histiocítico U937.

La HLA-G cumple su función mediante la interacción con los receptores inhibidores de la lisis (KIR's) expresados en las células NK y el uso de un mAb (87G) anti-HLA-G1 restaura la función de lisis en estas células. HLA-E también confiere protección de la lisis y su expresión es dependiente, en primer lugar de la MHC-I clásica y en ausencia de esta la expresión se hace totalmente dependiente de HLA-G. *In vitro*, HLA-G ha sido vista en algunas líneas tumorales (melanoma y glioma) y parece ser parte del mecanismo de evasión de lisis por parte del tumor (HLA-G interacciona con KIR's e inhibe la lisis). En los pacientes infectados con HIV Lozano et al. han encontrado niveles elevados de HLA-G en los monocitos y especialmente en los linfocitos cuando se compara con sujetos sanos (30% vs 1%).

La función de las MHC I no clásicas no está bien conocida y algunos estudios sugieren que ellas también participan en la presentación de Ags a las células T. Las moléculas clase Ib codificadas por los genes H-2M pueden unir péptidos propios de la enzima NADH deshidrogenasa que contiene la metionina N-terminal formilada, al igual que los péptidos de ciertos organismos procarionóticos. De acuerdo a esto las MHC I no clásicas expresadas por los genes H-2M parecen estar capacitadas para presentar péptidos de organismos procarionóticos que crecen intracelularmente como *M. Tuberculosis*, *L. Monocytogenes*, *B. Abortus* y *S. Typhimurium*. La baja y particular expresión tisular de estas MHC I no clásicas pudiera estar en relación con la presentación de Ags provenientes de microorganismos que invaden tejidos y/o tipos celulares específicos (Piel, pulmón, etc).

Las MHC II clásicas presentan múltiples genes para las cadenas α y β (la HLA-DR posee tres o cuatro genes funcionales para la cadena β). Todos los productos genéticos de la cadena β pueden ser expresados en la misma célula así como también esto es válido para la cadena α , incrementándose así el número de moléculas diferentes para presentar Ags en una célula. Los genes que codifican las MHC II no clásicas han sido identificados en el ratón y en el humano siendo Oa, Ob, Ma y Mb para el primero y DM, DN y DO para el segundo. Estas moléculas exhiben un limitado polimorfismo y un patrón de expresión diferente a las clásicas. Los genes DM expresan la HLA-DM que participa en los fenómenos de colocación del péptido antigénico en la MHC II y la DO que expresa la HLA-DO la cual participa, a nivel del timo y de las células B maduras, en el procesamiento de antígenos extracelulares. Inmerso en la región de los genes MHC II se encuentran otros genes que codifican proteínas usadas en las vías de presentación antigénica tales como LMP2 y LMP7 (para el proteosoma) y TAP1 y TAP2 (Proteínas asociadas al transporte de antígenos).

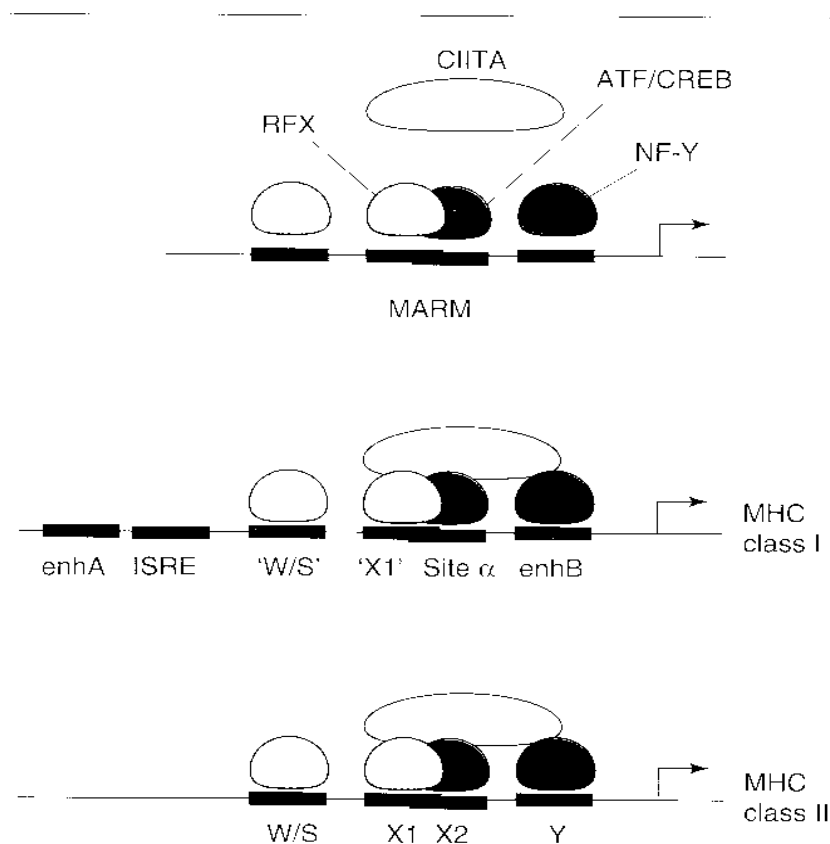
Los productos expresados por los genes MHC I y II se encuentran presentes en las células del organismo con una distribución específica. Las MHC I están expresadas en casi todas las células nucleadas pero el nivel de expresión dependerá del tipo celular (mayor en los linfocitos y menor en los fibroblastos, miocitos, células neurales). Por su parte las MHC II están expresadas constitutivamente en las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) tipo profesional (células

dendríticas, células B, macrófagos y células del epitelio tímico). Existe el potencial de que, bajo ciertas condiciones, una célula exprese productos de los genes MHC II, estas son conocidas como CPA de tipo no profesional (miocito, endotelio y otros). Similar a la expresión de MHC I, las MHC II se expresan a diferentes niveles dependiendo de la célula, su estado de activación y/o diferenciación (Los monocitos expresan bajos niveles en reposo y altos niveles cuando se activan).

Radsak et al. demostraron la expresión de MHC-II, CD80, CD86 así como la presentación del SAg enterotoxina E de staphylococcus (SEE) y el fragmento C del Toxoide tetánico (TT, que requiere procesamiento antigénico) por los polimorfonucleares de voluntarios sanos incubados con: suero autólogo, IFN- γ y GM-CSF por 24 h.

Los mecanismos que controlan la expresión de los genes MHC I y II no han sido bien dilucidados. Ambos genes de MHC I y MHC II están precedidos por secuencias promotoras, de unos 250 bp, en 5' y por arriba del sitio de inicio de la transcripción, que se unen a factores de transcripción secuencia-específica. Esta regulación ocurre por elementos negativos y/o positivos. Los transactivadores CIITA (Transactivador de MHC clase II) y RFX (Factor X regulador de la transactivación específico de MHC-II) se unen a la región promotora de MHC II y los defectos en estos factores inducen enfermedades clínicamente bien caracterizadas (Síndrome del linfocito perezoso).

La expresión de MHC es también regulada por las citocinas y es así como los IFNs (gamma, alfa y beta) y el TNF incrementan la expresión de MHC I en la célula. IFN γ induce la expresión del transactivador CIITA e incrementa la expresión de MHC II incluso en células no presentadoras de Ags (keratinocitos, endotelio, células de la placenta y células beta pancreáticas). Esta misma citokina es capaz de inducir la expresión de otros componentes que participan en la presentación de Ags (LMP, TAP, etc) y disminuye la expresión de MHC II en las células B. IL-4 incrementa la expresión de MHC II en linfocitos B en reposo. Estas interacciones DNA-proteína ocurren en los sitios W/S, X1, X2 y Y de la región promotora del gen de MHC II, tal como lo muestra la siguiente figura:



(Tomado de: Van de Elsen P. e al. Immunol today. 1998;19:308)

Para MHC I se han descrito varias regiones promotoras tales como enhancer A, elemento de respuesta estimulado por IFN (ISRE), sitio α y enhancer B (enh B). El alineamiento de las secuencias de DNA de las regiones promotoras para MHC I y MHC II presentan cierto grado de similitud, por lo que pudieran usar los mismos factores de transcripción. Al parecer CIITA y RFX tienen una función en la regulación de la expresión de los genes de MHC I. CIITA es inducido por IFN γ y ejerce su actividad a través de la región X (en RFX5) en el promotor del MHC II. La presencia de regiones X1 y X2 intactas en MHC I permiten la transcripción de esta molécula por IFN γ usando el elemento CIITA. IFN γ puede inducir transcripción de MHC I a través de ISRE, y sitio α . Existe un elemento denominado ATF/CREB capaz de unirse al sitio α y formar un complejo (ATF/CREB-sitio α) que participa en los fenómenos de expresión de MHC I.

ANTIGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Los Antígenos Menores de Histocompatibilidad (MiHAs) son péptidos propios polimórficos capaces de inducir una respuesta por células T y disparar una enfermedad de injerto-contrahuesped cuando son presentados por las MHC I y MHCII, los MiHAs son por tanto restringidos por el MHC. En el ratón se han descrito un rango de 430 a 720 genes MiHAs y en el humano los estudios están en curso donde HA-2 ha sido descrito como un MiHA, péptido de la familia de la miosina I no funcional con alta afinidad a unirse a HLA-A *0201. Dependiendo de su capacidad para estimular células T se han clasificado en "cripticos" y "dominantes". La respuesta inmunológica contra los MiHAs, al menos en el ratón, es muy variable y pueden ser policlonal (especialmente contra los MiHAs cripticos), oligoclonal (MiHAs dominantes), por CD8^{citotóxicas} y/o CD4⁺. Aun cuando ambos tipos de MiHAs inducen respuesta *in vitro*, la enfermedad injerto-contrahuesped solo es vista en presencia de MiHAs dominantes. Aún cuando mucha atención se le ha dado a los MiHAs en la respuesta por CTL CD8⁺ usando las MHC I, la evidencia actual sugiere que algunos antígenos menores restringidos por MHC II participan, junto a células CD4⁺, en la enfermedad injerto-contrahuesped.

Los MiHAs descritos incluyen:

Table 1. Molecularly defined MiHAs

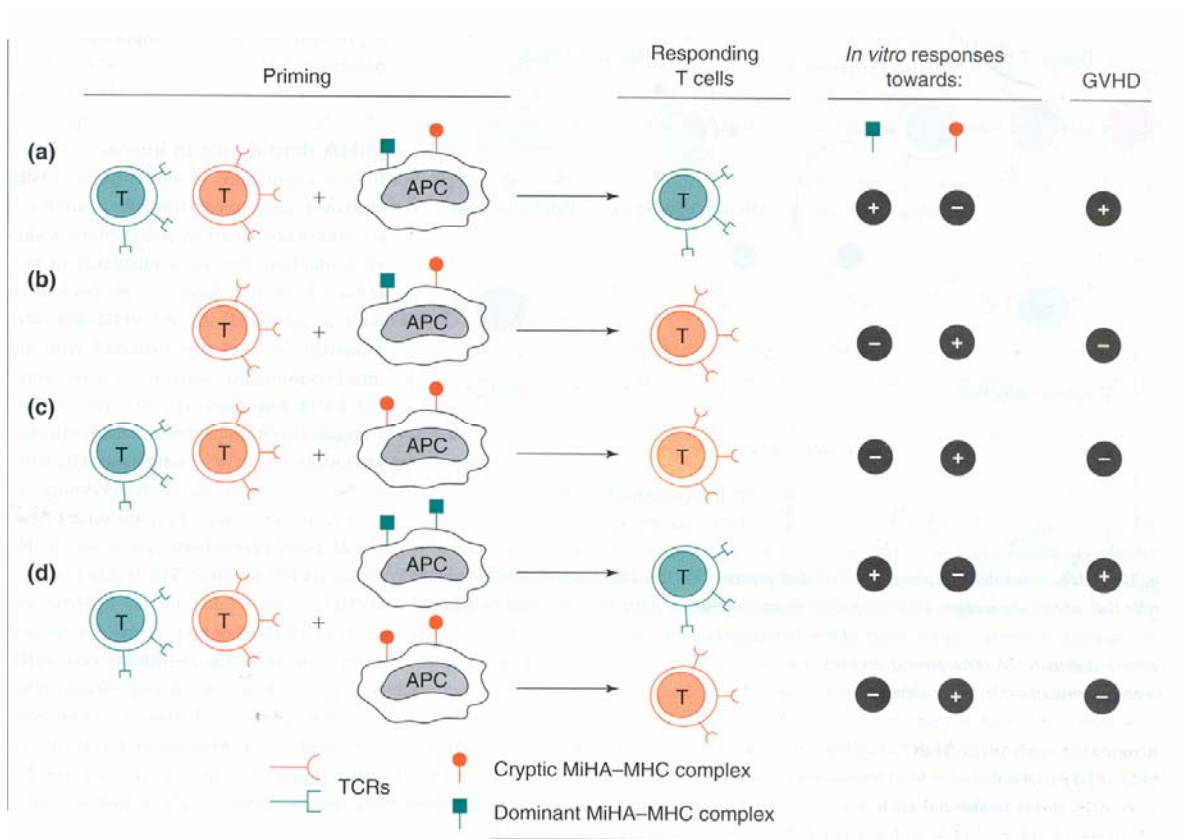
MiHA	Source protein	Restriction molecule	Known alleles ^a	Refs
Mouse				
AAPDNRETF	Unknown	H-2D ^b	2 (1)	9
COI	Cytochrome oxidase	H-2M3	2 (2)	8
H-Y	SMCY protein	H-2K ^k	1 (1)	7
H-Y	UTY protein	H-2D ^b	1 (1)	10
NDI	NADH dehydrogenase	H-2M3	4 (4)	4
Human				
HA-2	Class I myosin	HLA-A2.1	2 (1)	5
H-Y	SMCY protein	HLA-B7	1 (1)	6

Abbreviations: MiHA, minor histocompatibility antigen; SMCY, selected mouse cDNA on the Y; UTY, ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat gene on the Y.

^aThe number in parentheses indicates how many alleles have been molecularly defined.

(Tomado de: Perreault C. et al. Immunodominant minor histocompatibility antigens: the major ones. Immunol Today. 1998;19:69).

La enfermedad injerto-contra-huesped (ICH) determinada por MiHAs esta relacionada principalmente con los antígenos dominantes, siempre y cuando estos tengan un TCR específico en la célula. El siguiente esquema muestra la inmunodominancia en los MiHAs y su relación con la ICH:



El MiHA criptico presentado por una APC puede generar una respuesta inmunológica *in vitro* pero esta no se observa en los pacientes que desarrollan una enfermedad de injerto-contra-huesped. Cuando ambos MiHAs, criptico y dominante, son presentado por la misma APC, tanto la respuesta *in vitro* como la enfermedad son contra el epitope dominante. (Tomado de: Perreault C. et al. Immunodominant minor histocompatibility antigens: the major ones. Immunol Today. 1998;19:69).

REFERENCIAS

- 1) Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Second Edition. 1.989. Harper & Row, Publishers Inc
- 2) Abbas A., Lichtman A., Pober J. Inmunología Celular y Molecular. Cuarta Edición. 2.000. pp 66-81.
- 3) Goldsby Richard. Kuby Immunology. Cuarta Edición. 2000. pp 173-197.
- 4) Vidard L., Rock KL., Benacerraf B. Heterogeneity in antigen processing by different types of antigen-presenting cells. J Immunol. 1.992; 149: 1905-11.-
- 5) Virella G. Introduction to medical immunology. Third Edition. 1.993.
- 6) Bahram S., Spies T. The MIC gene family. Res Immunol. 1996;147:328.
- 7) Dessen A. et al. X-ray cristal structure of HLA-DR4 complexed with a peptide from human collagen. Immunity. 1997;7:473.
- 8) Engelhard VH. Structure of peptide associated with MHC class I molecule. Curr Opin Immunol. 1994;6:13.
- 9) Guo HC. Different length peptides bind to HLA-Aw68 similary at their ends but bulge out in the middle. Nature. 1992;360:364.
- 10) Madden DR. The three-dimensional structure of peptide MHC-complexes. Annu Rev Immunol. 1995;13:587.
- 11) Rouas-Freiss N. et al. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:11520.
- 12) Perreault C. et al. Immunodominant minor histocompatibility antigens: the major ones. Immunol Today. 1998;19:69.
- 13) Pierce R., et al. The HA-2 minor histocompatibility antigen is derived from a diallelic gene encoding a novel human class I myosin protein. J Immunol. 2001;167:3223-3230.
- 14) Van den Elsen P., et al. Shared regulatory elements in the promoters of MHC class I and class II genes. Immunol today. 1998;19:308-312.
- 15) Accolla R., et al. The MHC class II transactivator: prey and hunter in infectious diseases. TRENDS in Immunol. 2001;22:560-563.
- 16) Radsak M., Iking-Konert C., Stegmaier S., Andrasse K., Hansch G. Polymorphonuclear neutrophils as accessory cells for T-cell activation: major histocompatibility complex class II restricted antigen-dependent induction of T-cell proliferation. Immunol. 2000;101:521-530.
- 17) Carosella E. et al. HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex. Immunol Today. 1999;20:60-62.
- 18) Kronenberg M et al. Conserved lipid and peptide presentation functions of nonclassical class I molecule. Immunol today. 1999;20:515-521.
- 19) José M. Lozano; Rafael González; José M. Kindelán; Nathalie Rouas-Freiss; Rafael Caballos; Jean Dausset; Edgardo D. Carosella; José Peña. Monocytes and T lymphocytes in HIV-1-

positive patients express HLA-G molecule. AIDS. 2002;16:347-351. (The synthesis of HLA-G is increased in monocytes and certain T lymphocytes from HIV-1-infected individuals).

- 20) Bainbridge D. HLA-G remains a mystery. TRENDS in Immunol. 2001;22:548-552.
- 21) Pu Z., Carrero JA., Unanue E. Distinct recognition by two subsets of T cell of an MHC class II-peptide complex. PNAS. 2002;99:8844-8849
- 22) Masternak K., Peyraud N., Krawczyk M., Barras E., Reith W. Chromatin remodeling and extragenic transcription at the MHC class II locus control region. Nature Immunol. 2003;4:132-137.

OTRAS REFERENCIAS:

- 1) Immunol letter. 2001;79:97-100. Estudio sobre la presentación cruzada de antígenos por proteínas asociadas a lipopéptidos (uso de MHC-I en lugar de MHC-II). Esta modalidad de vacuna es capaz de inducir respuesta por CD8+. El péptido obtenido de la transcriptasa reversa fue presentado por HLA-A*0201.
- 2) Immunol letter. 2001;79:37-45. En este estudio se probaron péptidos de Env y Gag del HIV induciendo respuesta por CTL.
- 3) Toxicon. 2001;11:1691-1701. SuperAntígenos. State of art.