

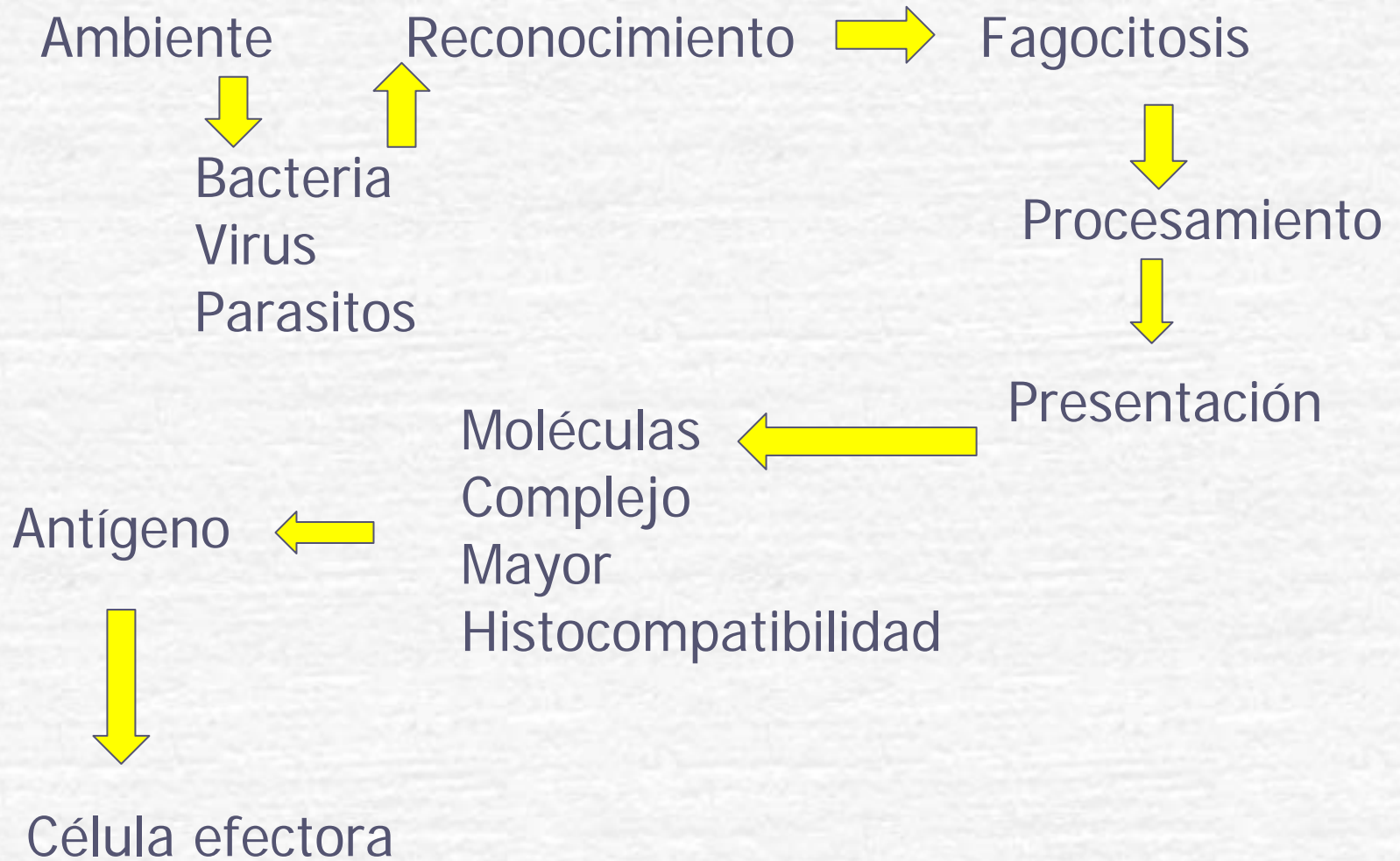
ANTIGENOS Y PRESENTACION DE ANTIGENOS



↓
Respuesta
Inmunologica

Dr. José Angel Cova
Instituto de Inmunología Clínica
Universidad de Los Andes
jacova@ula.ve
Martes y Jueves: 11:00 am

RESUMEN



Antígenos:



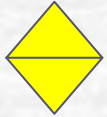
Son sustancias capaces de inducir una Respuesta Inmunológica.

La **inmunogenicidad** es la capacidad de inducir una respuesta inmunológica (RI) mediada por células o por anticuerpos.

La **antigenicidad** es la capacidad de combinarse específicamente con el producto final de esa respuesta (Abs y receptores celulares).

Proteínas
Polisacáridos
Lípidos
Ácidos nucleicos

Inmunógenos: propiedades



- EXTRAÑA.
- TAMAÑO MOLECULAR (\cong 100 kDa).
- COMPOSICION QUIMICA Y COMPLEJIDAD ESTRUCTURAL.
- SUSCEPTIBLES DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACION ANTIGENICA.

Inmunógenos



- GENOTIPO DEL ANIMAL.
- DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.
- USO DE ADJUVANTES:

Aluminio



Persistencia del Ag
Incremento de señales
Incremento de Citokinas
Formación de granulomas
Proliferación celular inespecífica

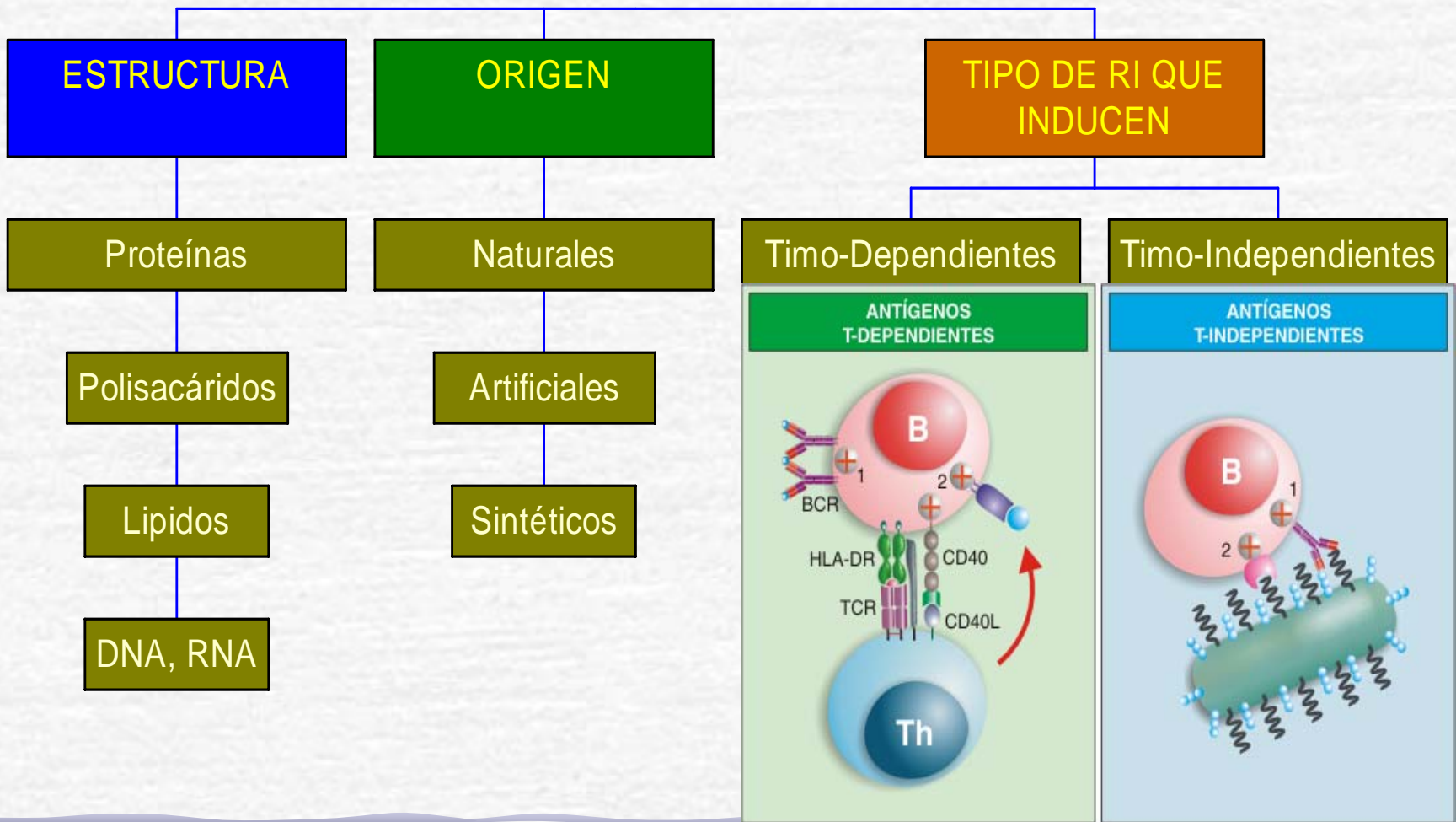
Adjuvantes
de Freund



Lipopolisacáridos
bacterianos

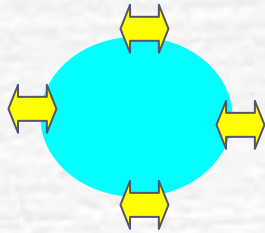


Inmunógenos



Fenómeno Hapteno-Acareador

ACARREADOR



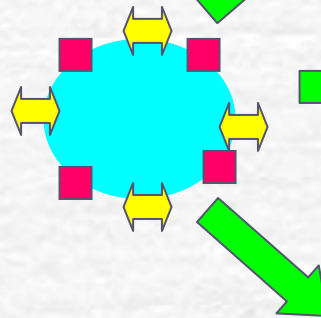
+



HAPTENO



No inmunogeno



Ab-hapteno



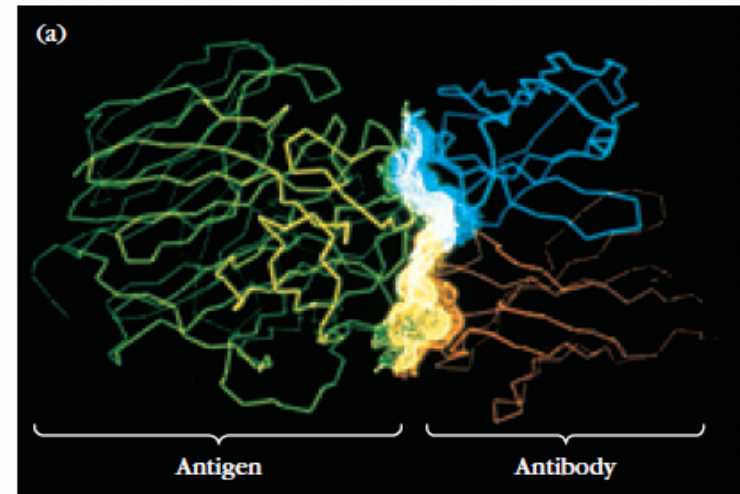
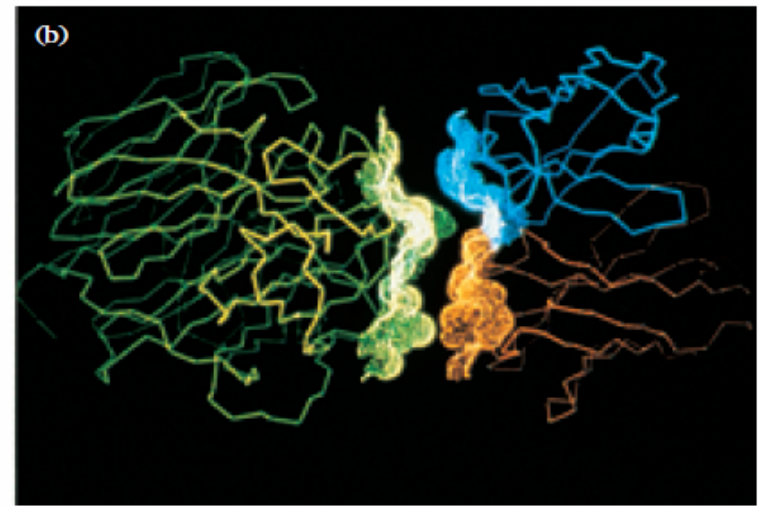
Ab-acareador



Ab-conjugado

Epitopes:

Son regiones inmunologicamente activas de un inmunógeno, con capacidad de unión a receptores de membranas ag-específicos en los linfocitos o Abs secretados.



Uniones no covalentes, con a.a hidrofílicos expuestos, perfilando numerosas regiones complementarias de protrusiones y depresiones.

Epitopes de células B:

- Las células B, a través de la Ig de membrana, son capaces de reconocer directamente el antígeno en su conformación nativa.
- Los linfocitos B poseen la capacidad de reconocer determinantes antigénicos, cuando estos se exponen naturalmente sobre la superficie de la molécula. Las secuencias secuestradas en su interior NO pueden ser reconocidas.

Epitopes de células T:

- Requieren procesamiento y presentación en conjunto con MHC.
- Se requiere la formación de un complejo trimolecular:

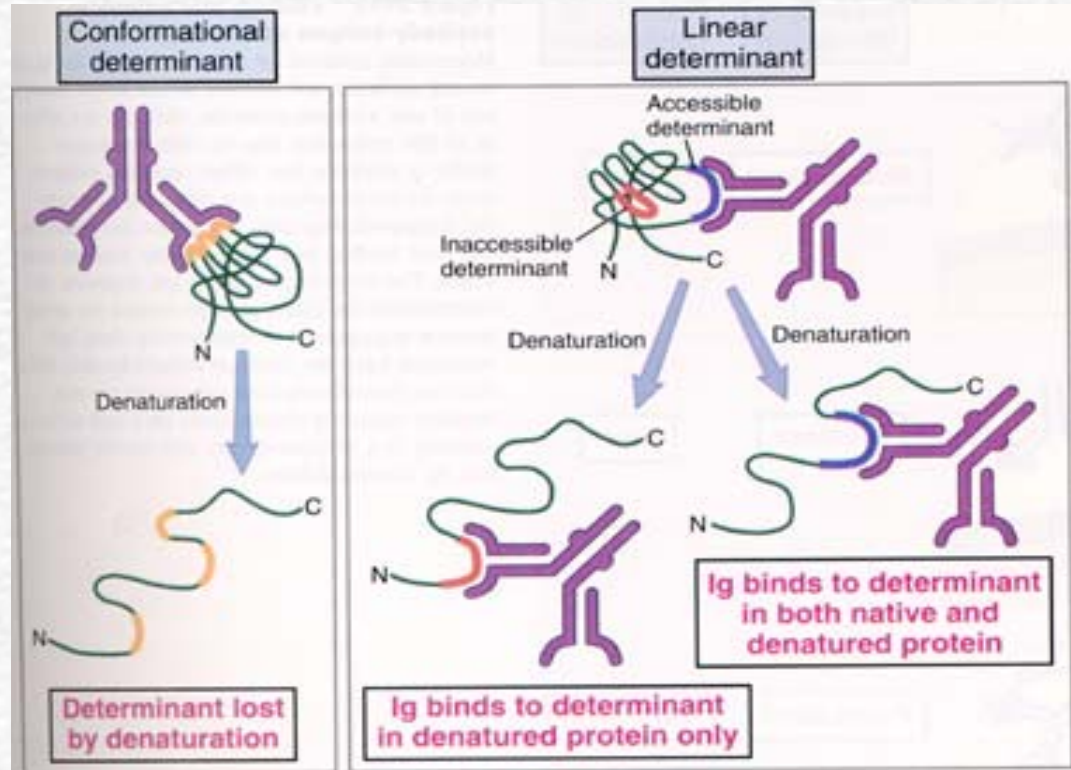
MHC-péptido-TCR

- Los epitopes T son a menudo de localización interna.

Epitopes: Linear vs. Conformational



EPITOPE:
Son regiones inmunologicamente activas de un inmunogeno con capacidad de union a receptores de membranas ag-específicos en los linfocitos o Abs secretados.



Superantígenos (SAg):



Proteínas virales o bacterianas que se unen simultáneamente al dominio V β del TCR y a la cadena α de MHC-II, quedando fuera del hoyo de presentación.

Exógenos:

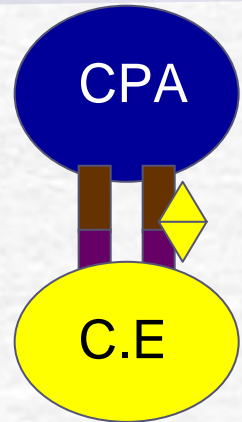
Enterotoxinas Staphilococcus

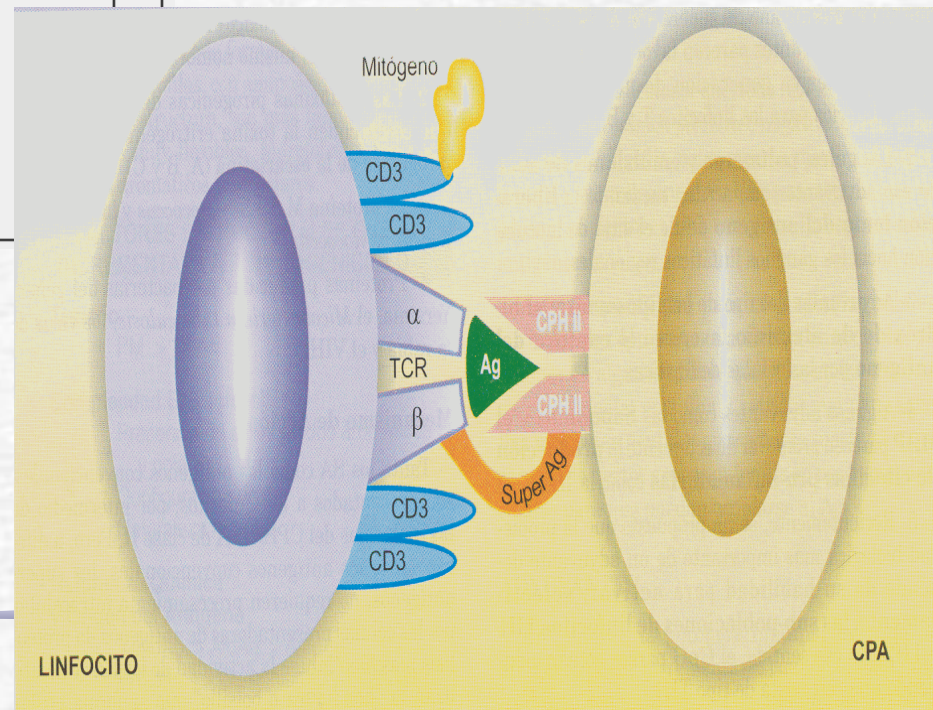
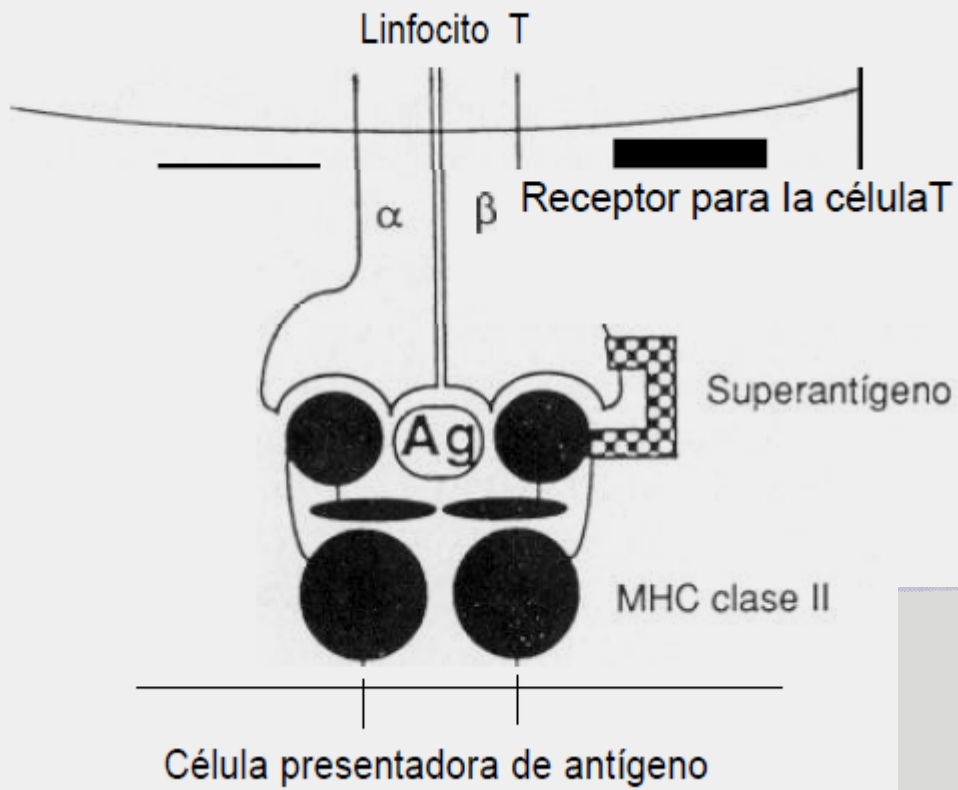
TSST-1

Endógenos:

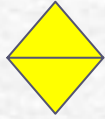
HIV

Virus del tu. Mamario del ratón

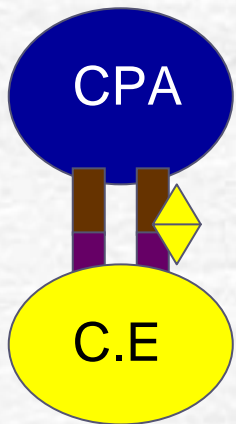




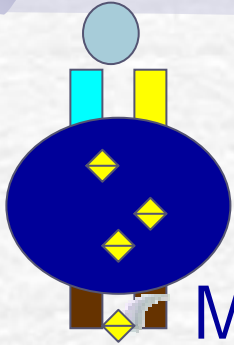
Superantígenos:



- Inducen activación policlonal de células T.
- Sobreproducción de citocinas llevando a toxicidad sistémica.
- Inducen selección negativa en el timo eliminando clones $V\beta$ correspondiente a la especificidad del SAg.

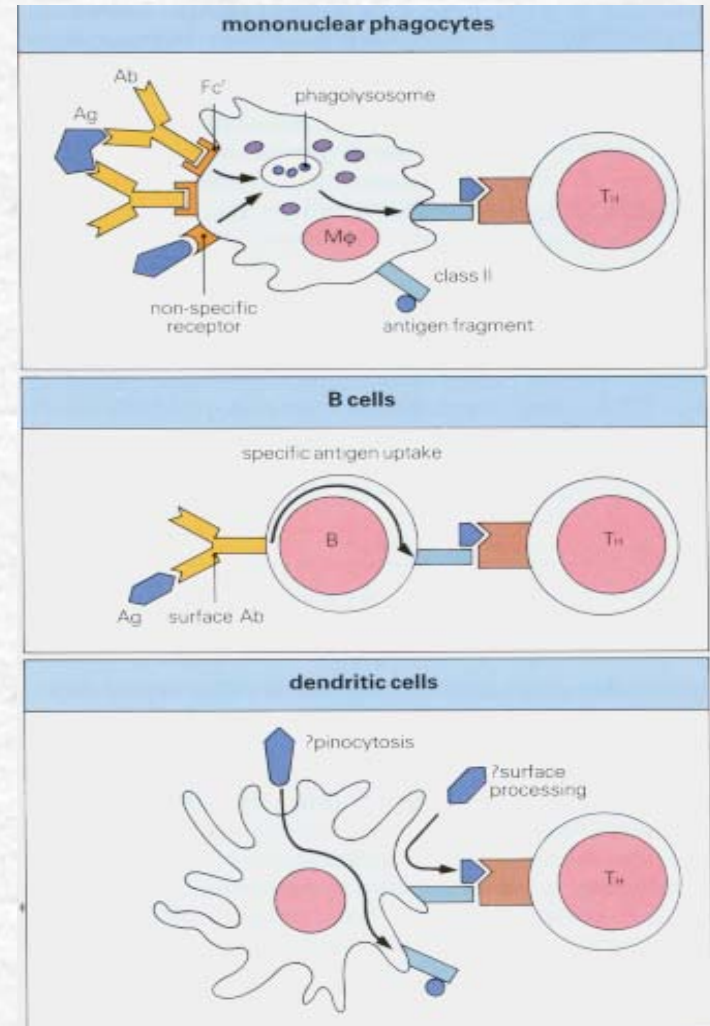


CPA:

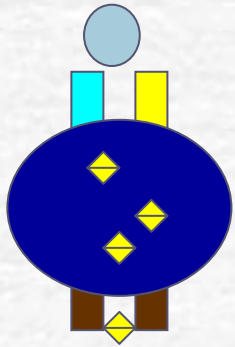


Mecanismo de fagocitosis dependiente y no dependiente de receptores.

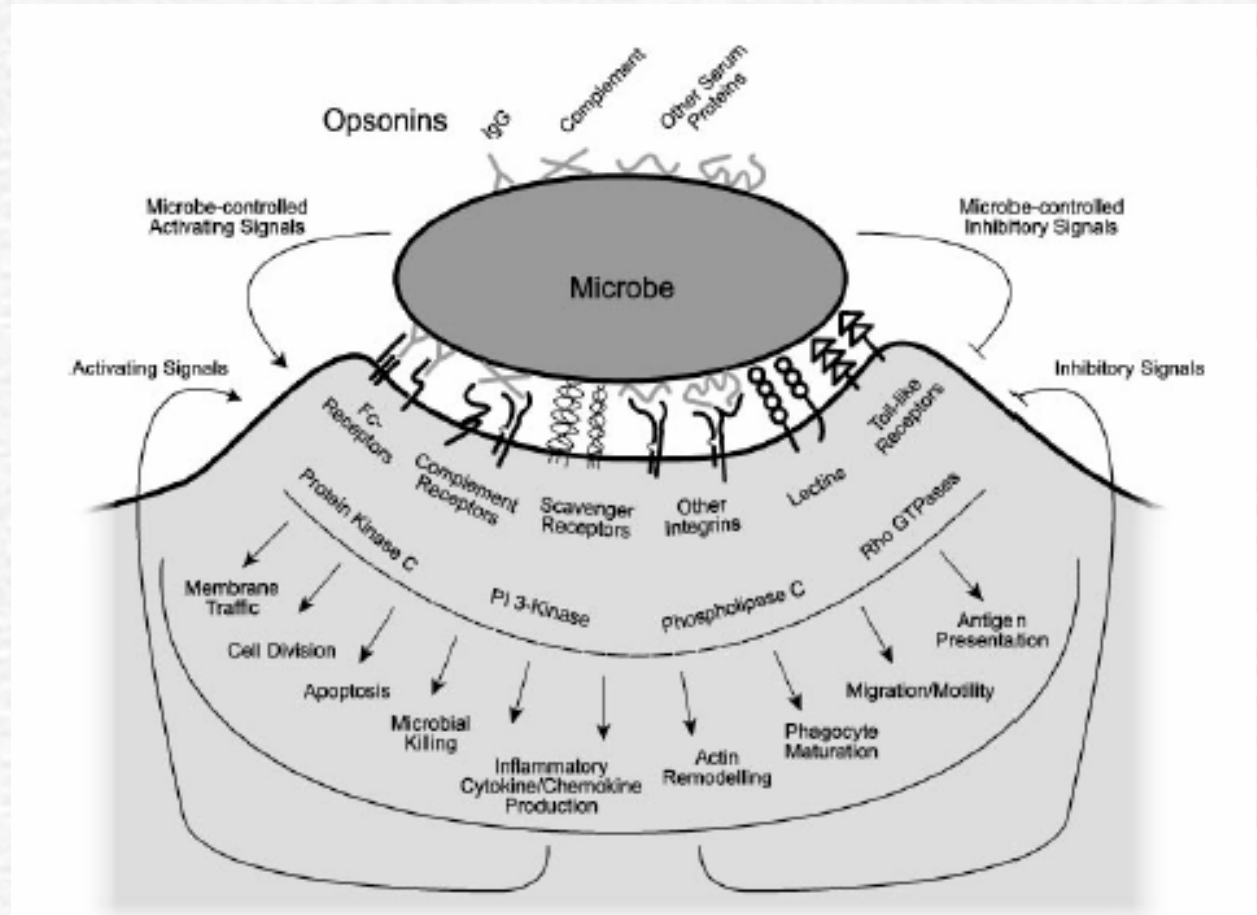
- Usan receptores no específicos (manosa), Fc de las Igs, LPS y otros (PRA).
- Usan receptores específicos o BCR



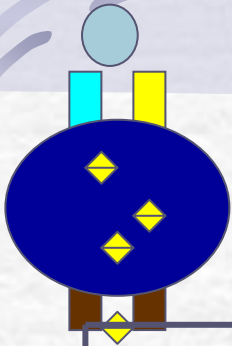
Fagocitosis



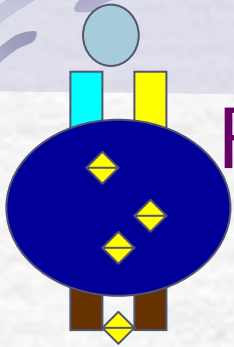
Receptores:
Fc
Complemento
Scavenger
Integrinas
Lectinas
TLR



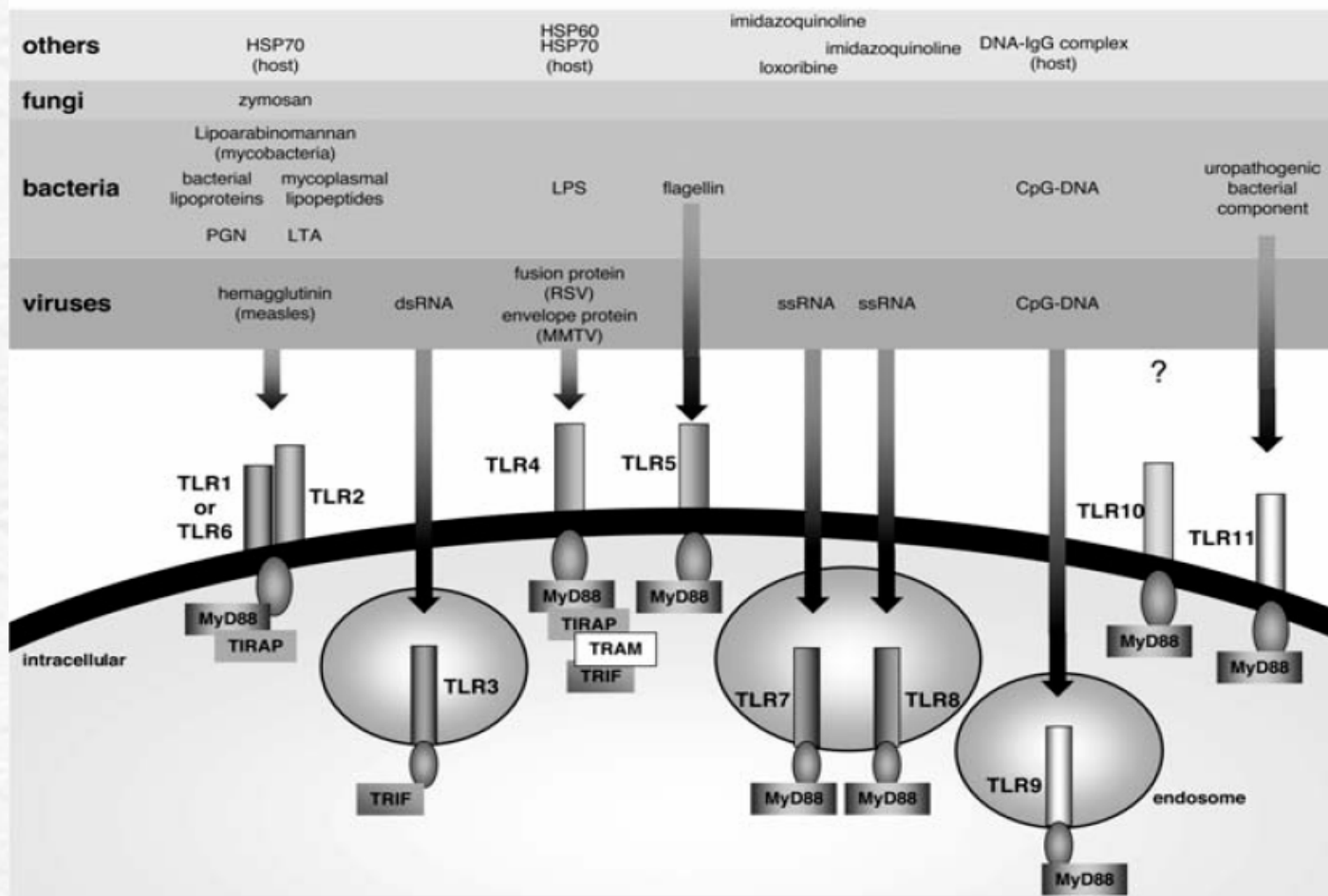
Fagocitosis



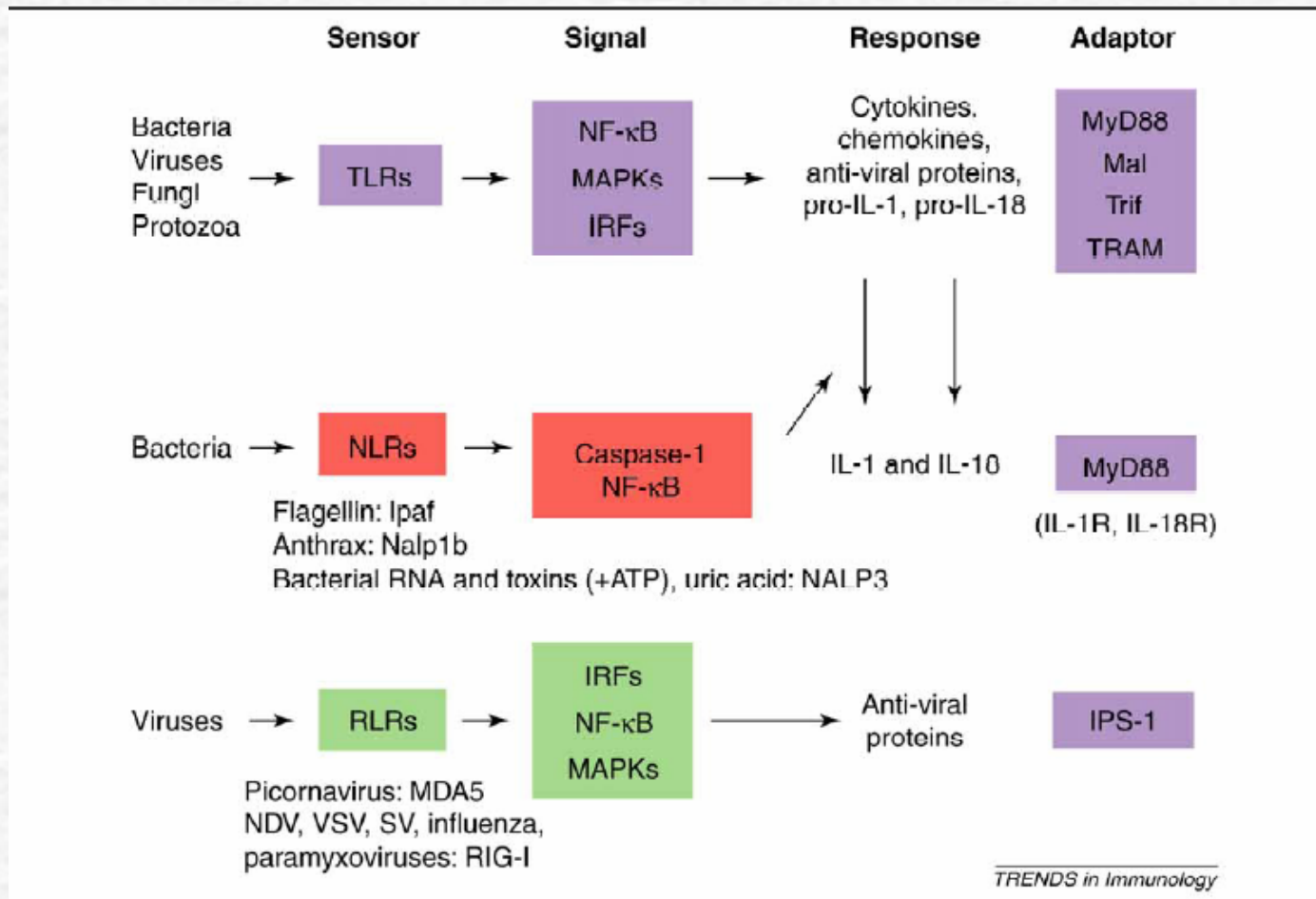
Receptores	Tipos	Ligandos
FcR	Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, Fc α RI, Fc ϵ RII	IgG, PCR, IgA opsonizada, IgE.
Complemento	CR1, CR3, CR4	MBL, iC3b opsoniz
Integrinas	α 5 β 1, α 4 β 1, α v β 3	Fibronectina, Vitronectina
Scavenger	MARCO, SRA	LPS, Ac lipoteicoico
Manosa	CD206	Manosa
CD14		LPS, peptidoglicano
TLR	TLR 1 a TLR 10	Varios



Fagocitosis: receptores TLR



Fagocitosis: Otros receptores NRLs, RLRs

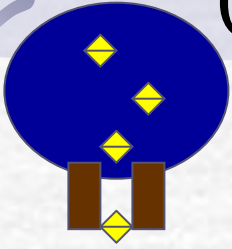


TLR:
receptores
like Toll.

NLR:
receptores
like NOD.

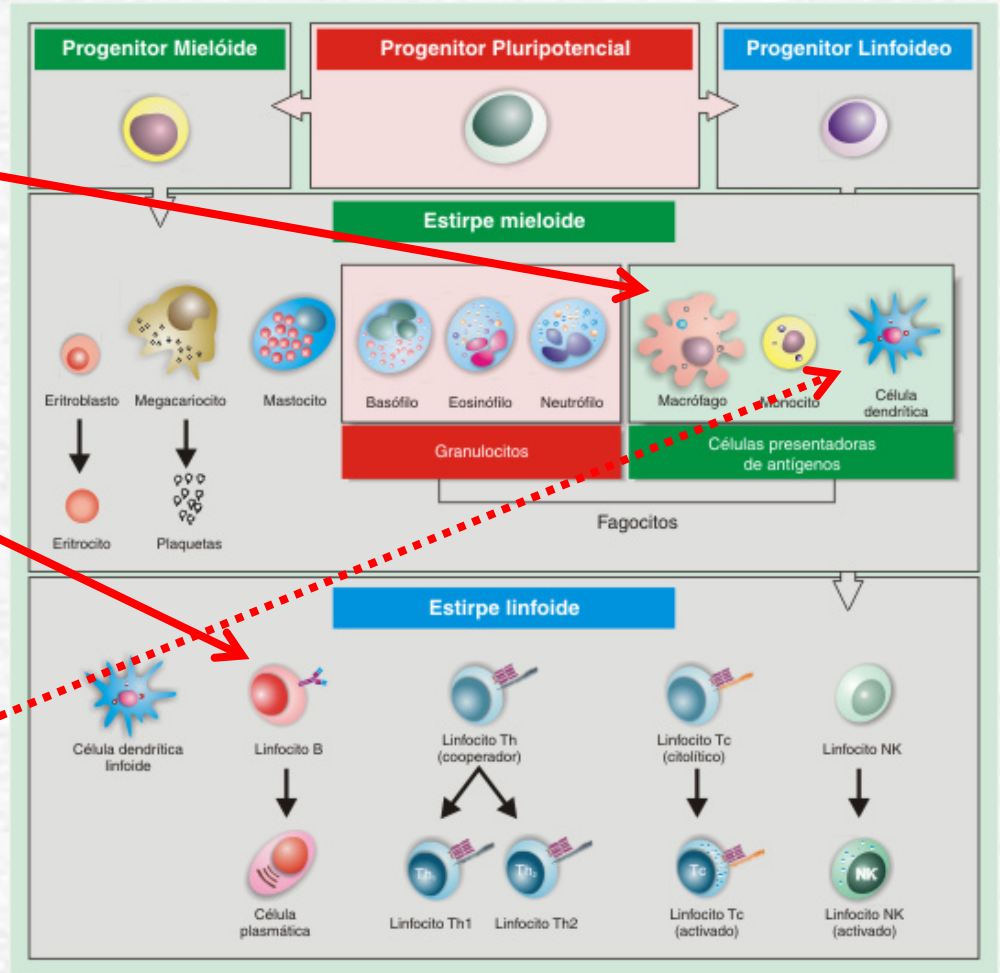
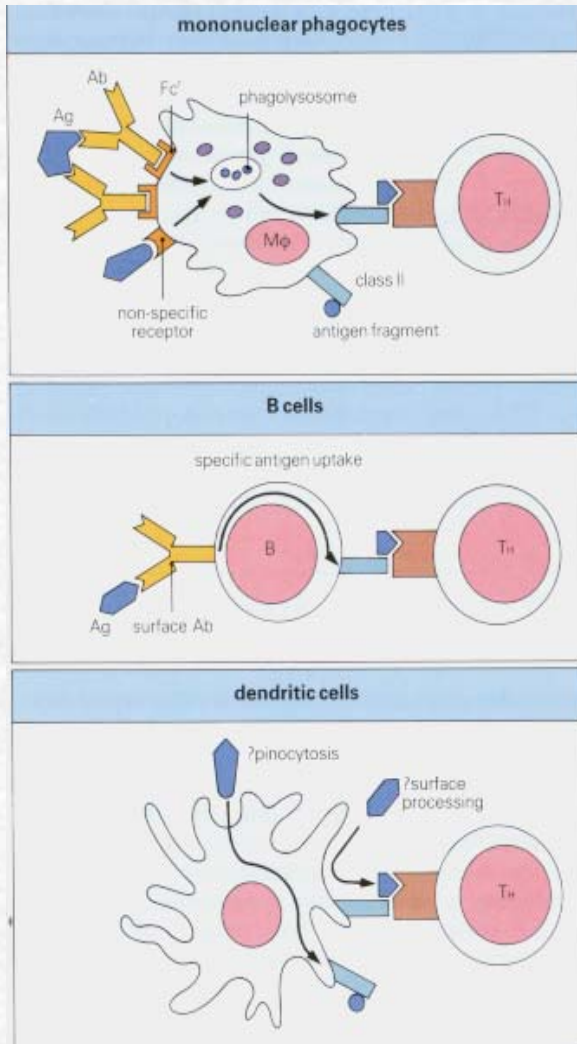
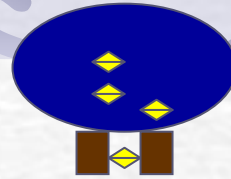
RLR:
receptores
like RIG.

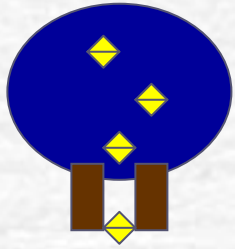
CPA profesionales:



CPA	CMH-II	FUNCION
Dendriticas	Constitutiva	Inicio de las respuestas de células T frente a Ag proteicos
Macrofago	Baja	Fase de induccion y efectora de la RI
Linfocito B	Constitutiva	Presentacion del Ag a las celulas T

CPA profesionales

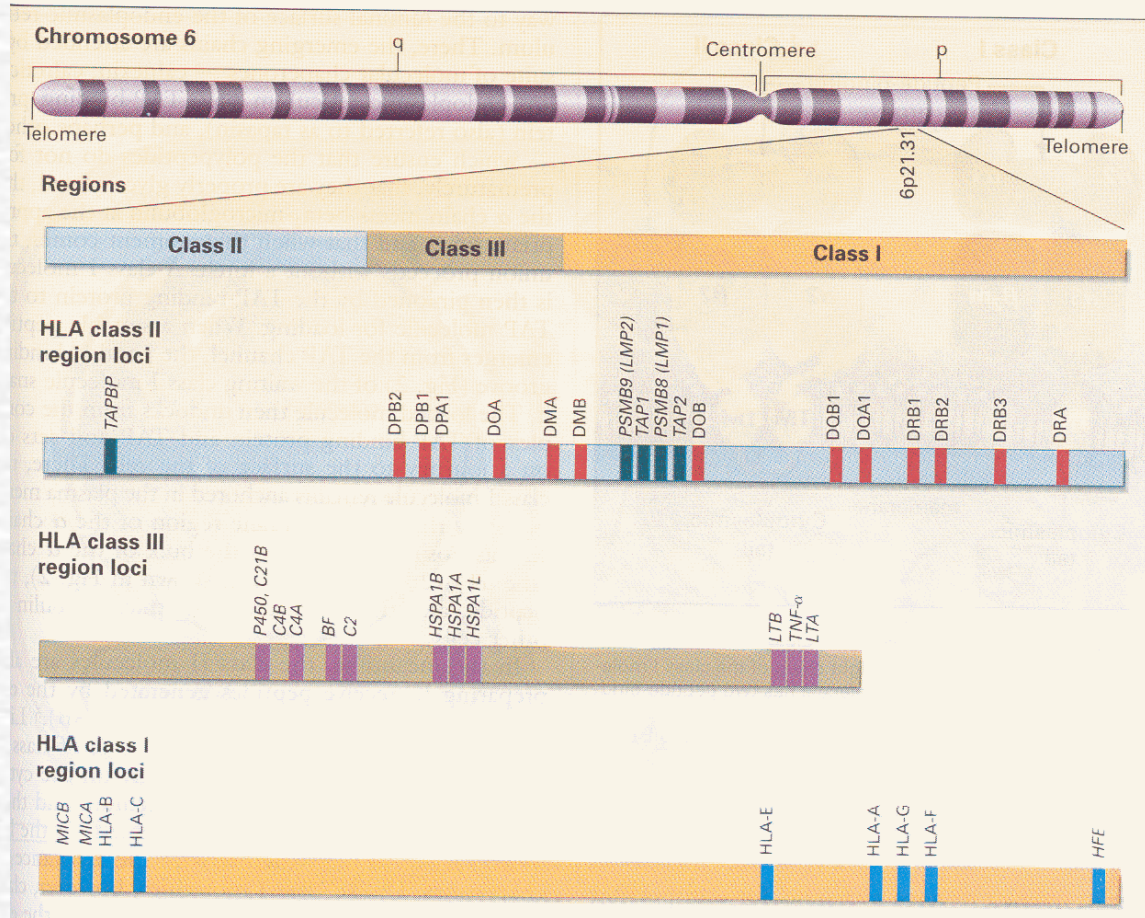




COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD:

- El MHC es codificado por un grupo de genes cuyos productos participan activamente en los fenómenos de reconocimiento celular, diferencias entre lo propio y no propio e histocompatibilidad de transplantes.

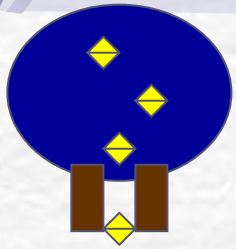
CM HISTOCOMPATIBILIDAD: Genes



6p21-31

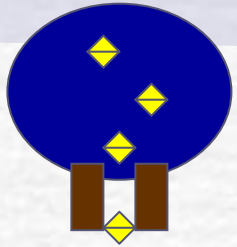
Cromosoma 6 (4000 Kb)

No incluye MHC no clásicas: HLA-E, F, G, H, DM, DO



CM HISTOCOMPATIBILIDAD: Genes

Complejo HLA							
Clase MHC	MHC-II			MHC-III	MHC-I		
Región	DP	DQ	DR	C4, C2, BF, etc.	B	C	A
Productos génicos	DP ($\alpha\beta$)	DQ ($\alpha\beta$)	DR ($\alpha\beta$)	proteínas del complemento, TNF α , TNF β	HLA-B	HLA-C	HLA-A
Ubicación	← ← hacia centrómero ←			brazo corto cromosoma 6	→ hacia telómero → →		



MHC-clasicas: Estructura

MHC-I:

Polimorfismo alelico.

Requiere de a.a de anclaje presentes en el peptideo.

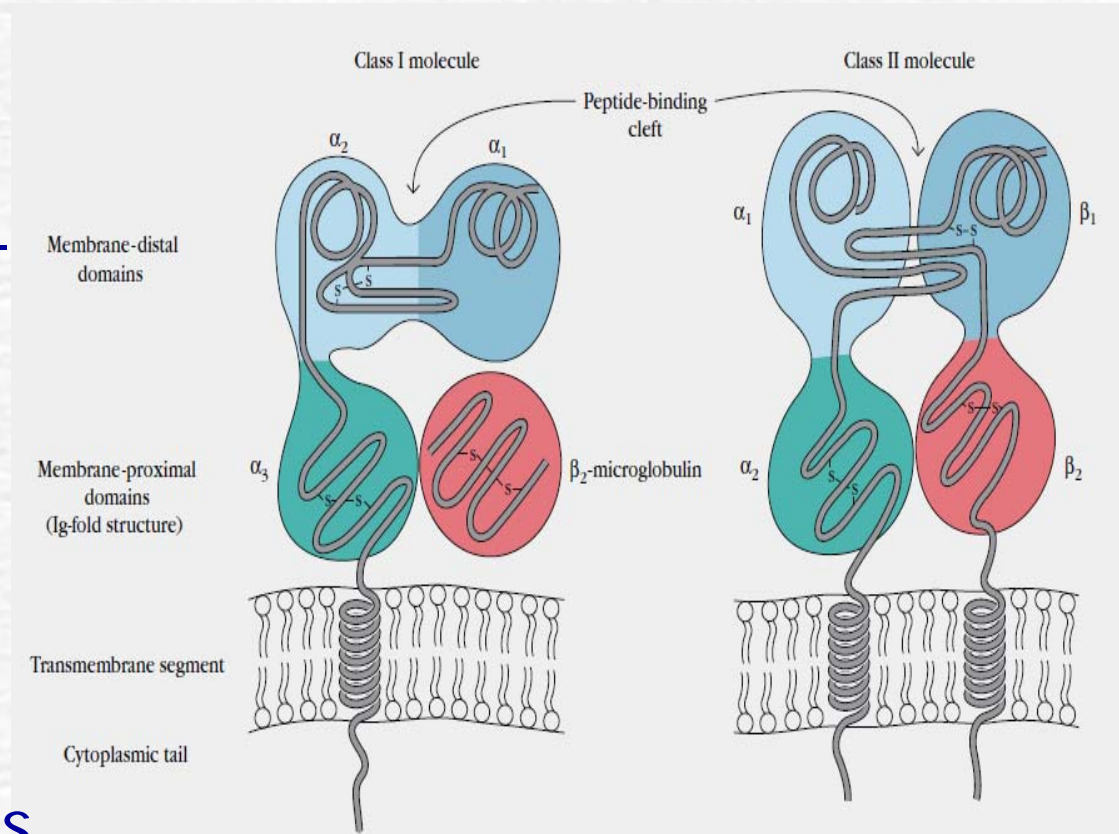
Una peptideos de 8-10 residuos (\uparrow Afinidad nonameros).

MHC-II:

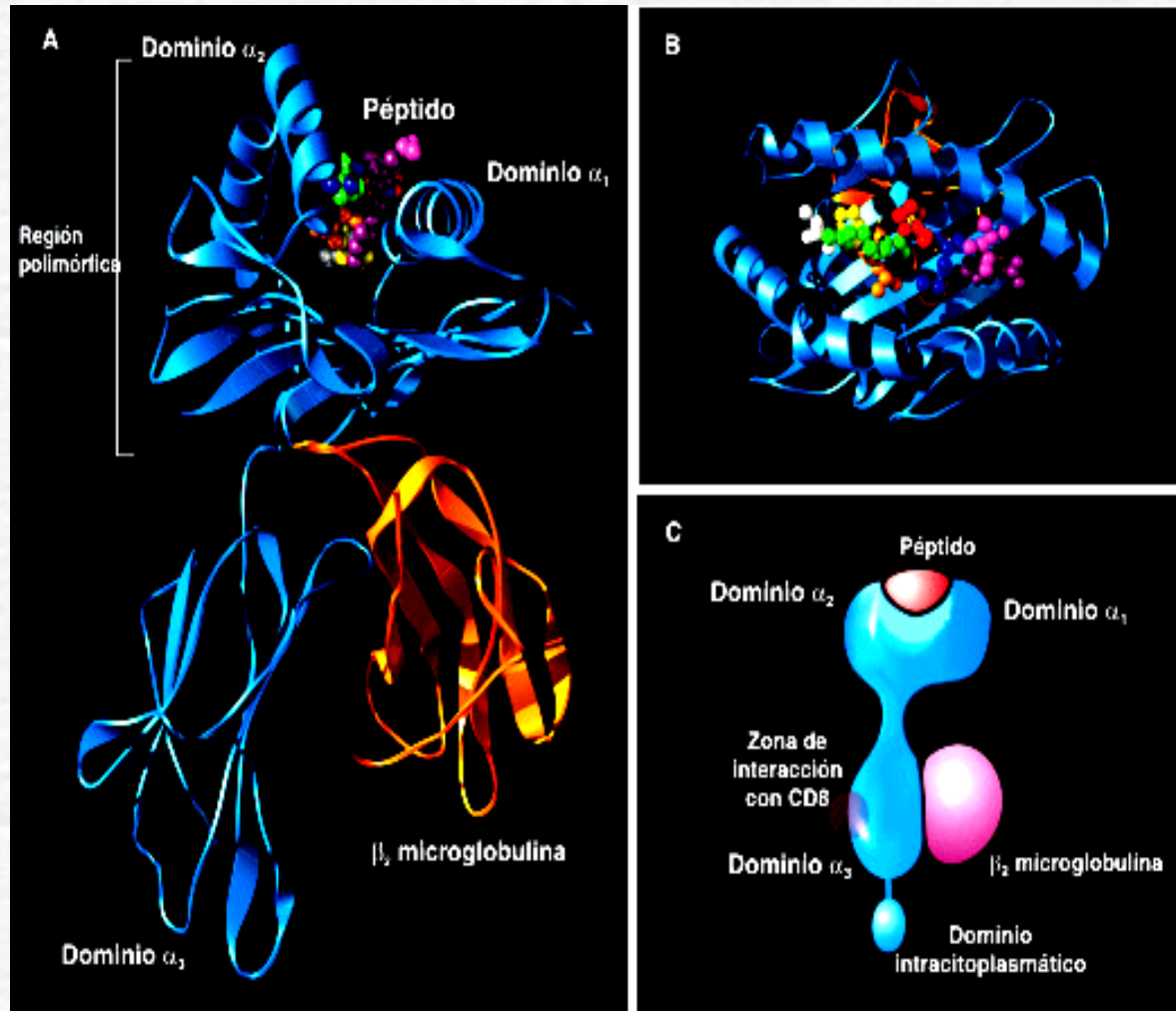
No requiere de anclajes

Una peptideos de 12-20

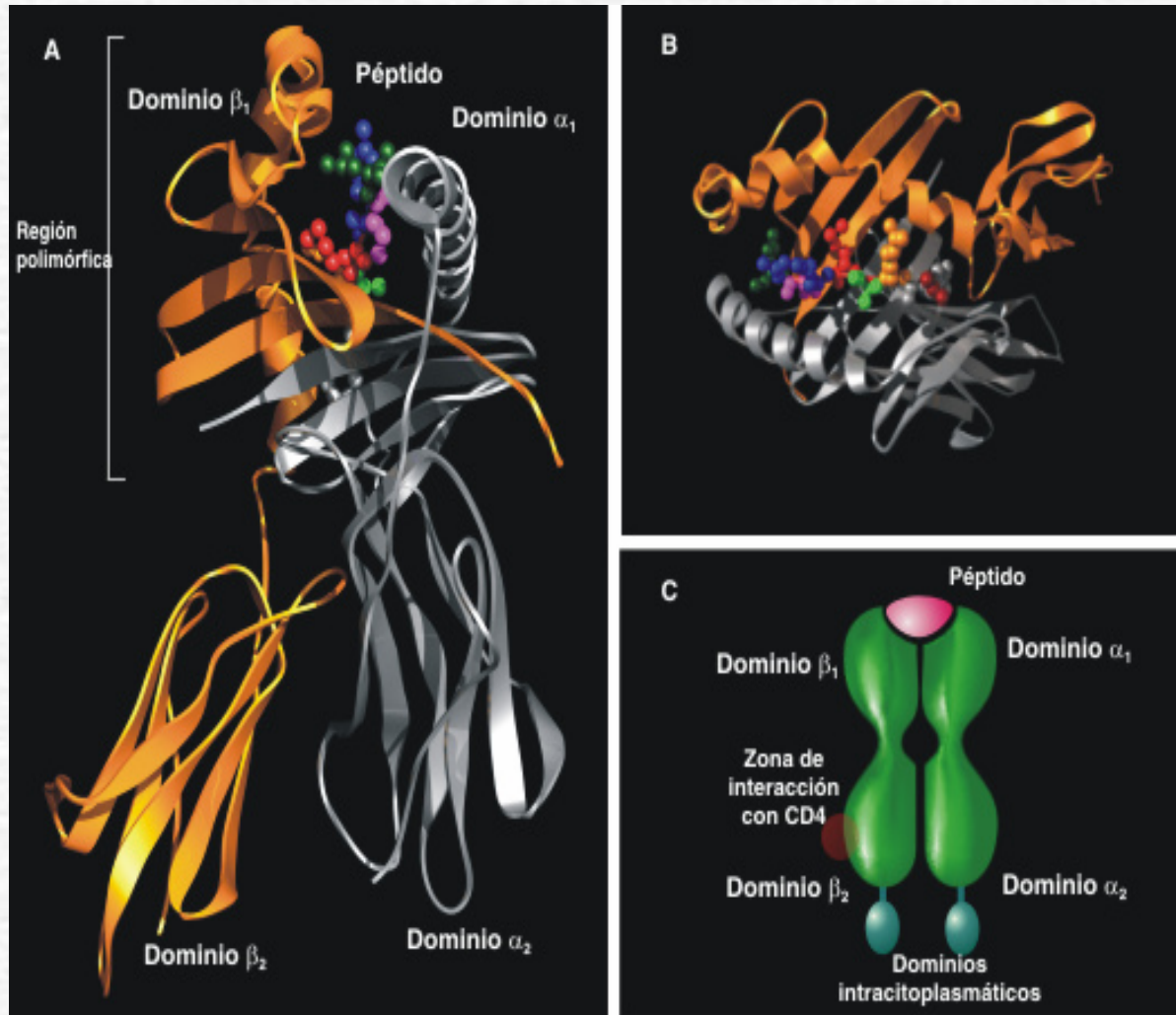
a.a.

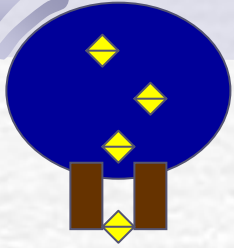


MHC-clásicas: Estructura



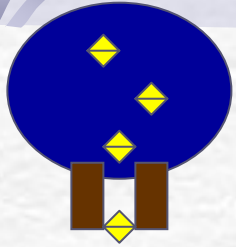
MHC-clásicas: Estructura





MHC clásicas: Localización y función

- **MHC-I:** localizadas en las células nucleadas. Participan en la presentación de antígenos endocíticos y péptidos propios alterados.
- **MHC-II:** Presentes en CPAp de manera constitutiva. Pueden ser inducidas. Participan en la presentación de antígenos exocíticos.
- **MHC-III:** Diferentes localizaciones y funciones.



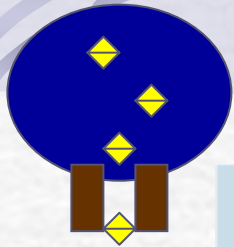
MHC-no clasicas: Localizacion y funcion

MHC-I no clasicas:

- Seudogenes en su mayoría.
- Control de Ags en la barrera feto-materna.
- Presentacion de Ags de organismos procarioticos que crecen intracelular.

MHC-II no clásicas:

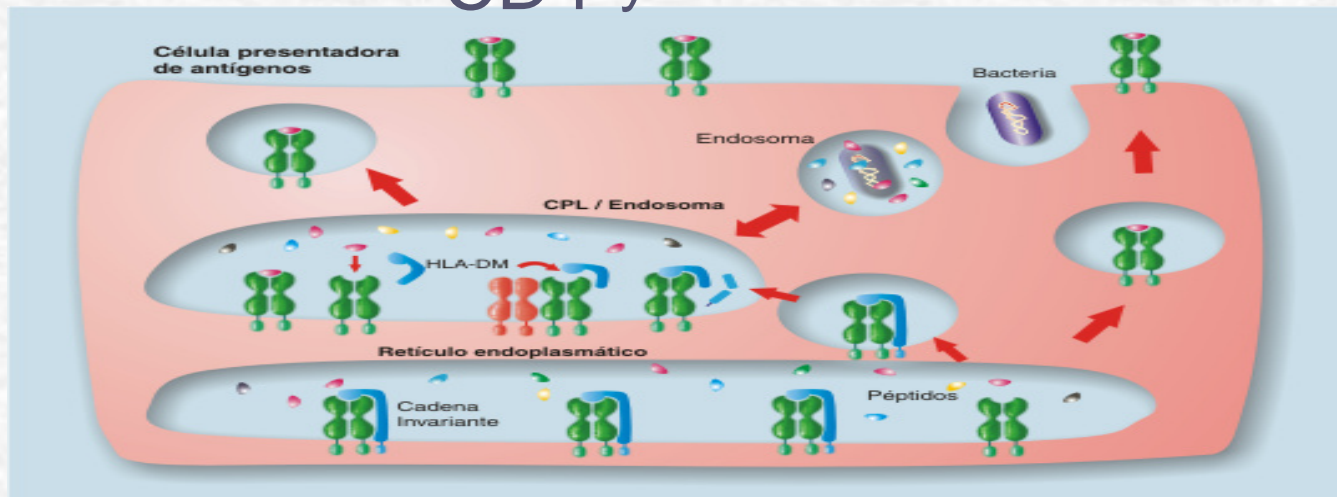
- Colocacion y seleccion del peptido antigenico en la MHC-II clasica.
- Polimorfismo limitado.



Procesamiento y Presentation

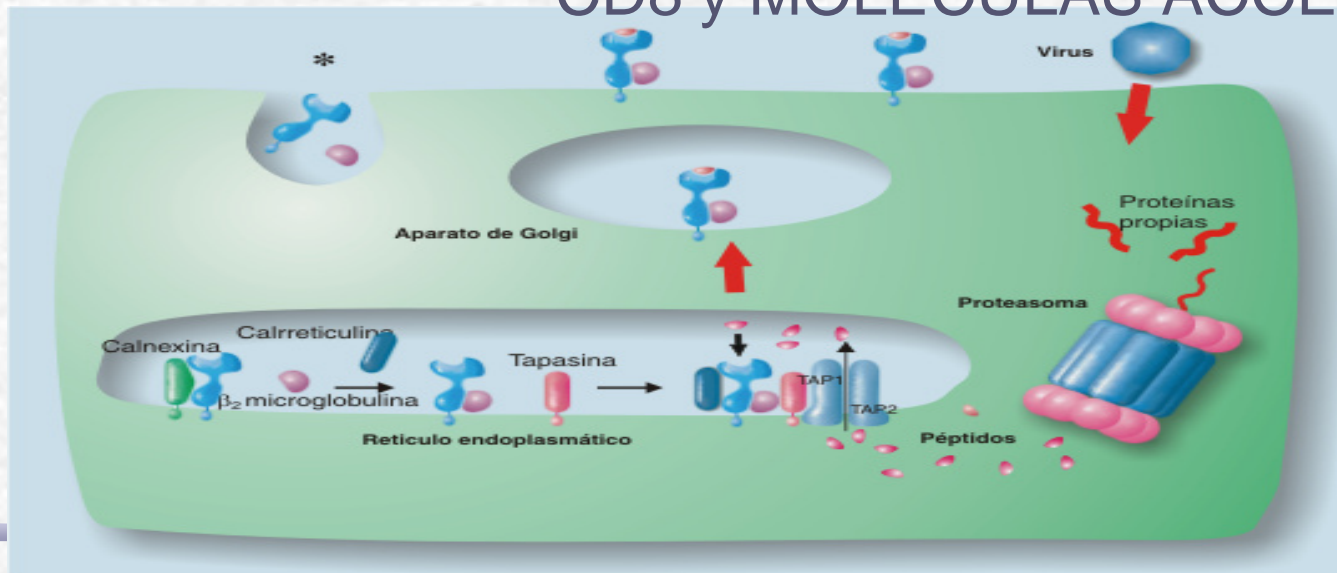
CD4 y MOLECULAS ACCESORIAS

E
X
O
G
E
N
O



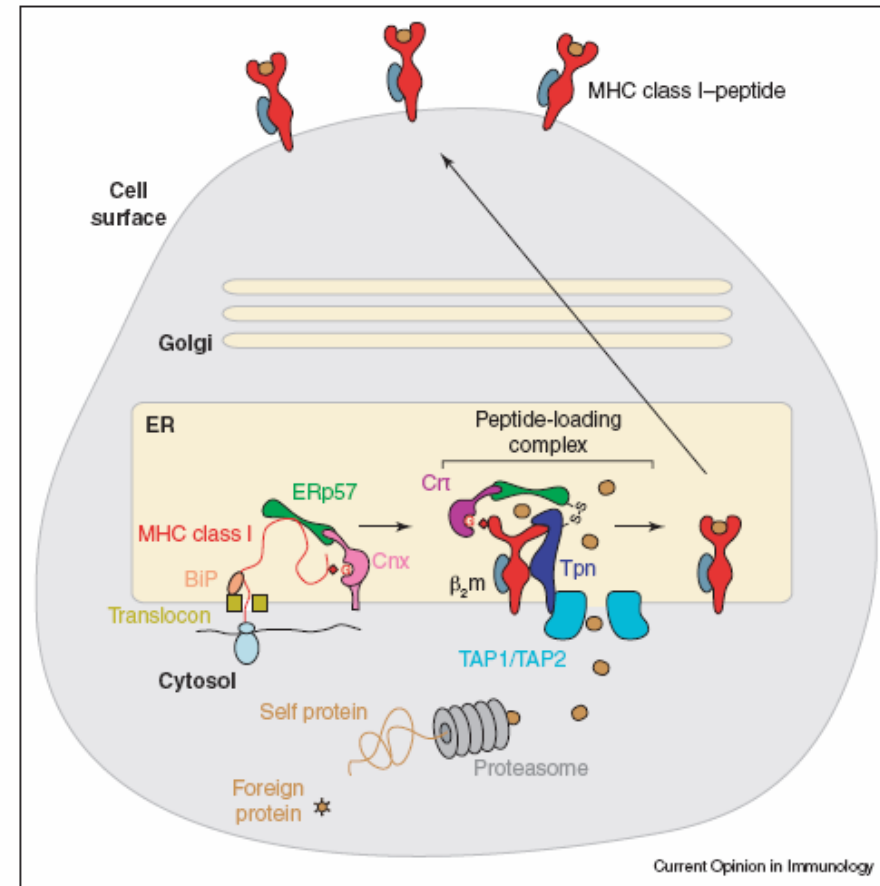
CD8 y MOLECULAS ACCESORIAS

E
N
D
O
G
E
N
O

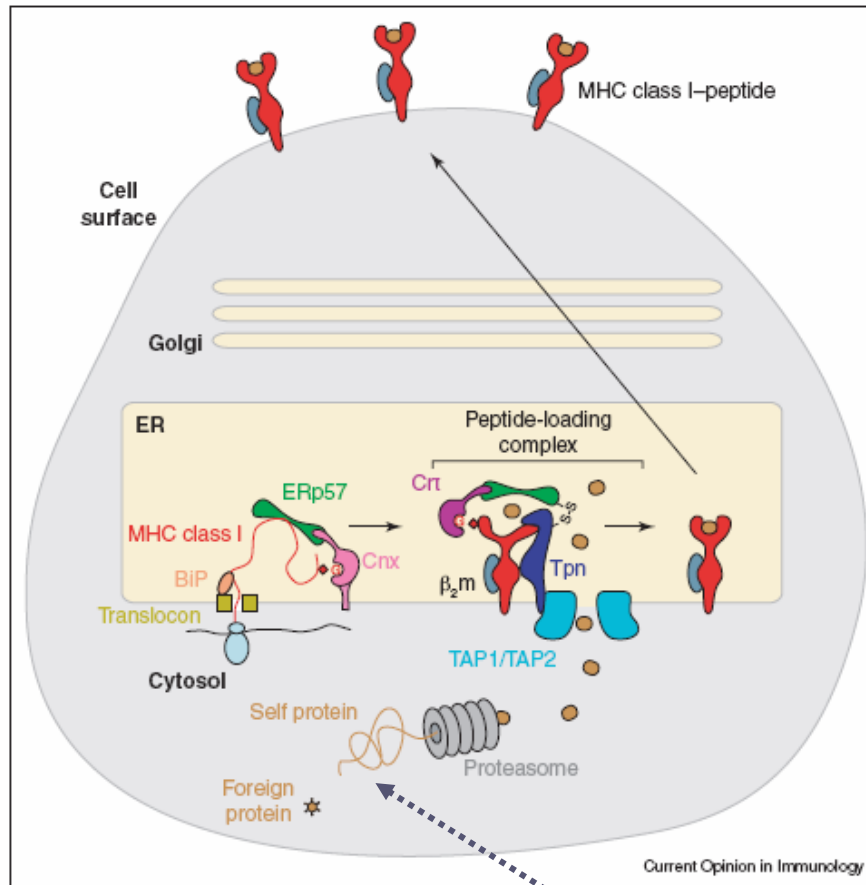


Presentación de antígenos endógenos

- 1.- Ubiquitinación y deplegamiento.
- 2.- El proteosoma es una estructura tubular de 1500 kDa compuesta por varias subunidades catalíticas (LMP).
- 3.- TAP transporta los péptidos al RE en un paso ATP-dependiente.
- 4.- Moléculas chaperonas ensamblan y estabilizan a MCH-I.
- 5.- El complejo MHC-I p es liberado al Golgi.



Alternativas del procesamiento



Tri Peptidil Peptidasa-II

Presentación de antígenos exógenos

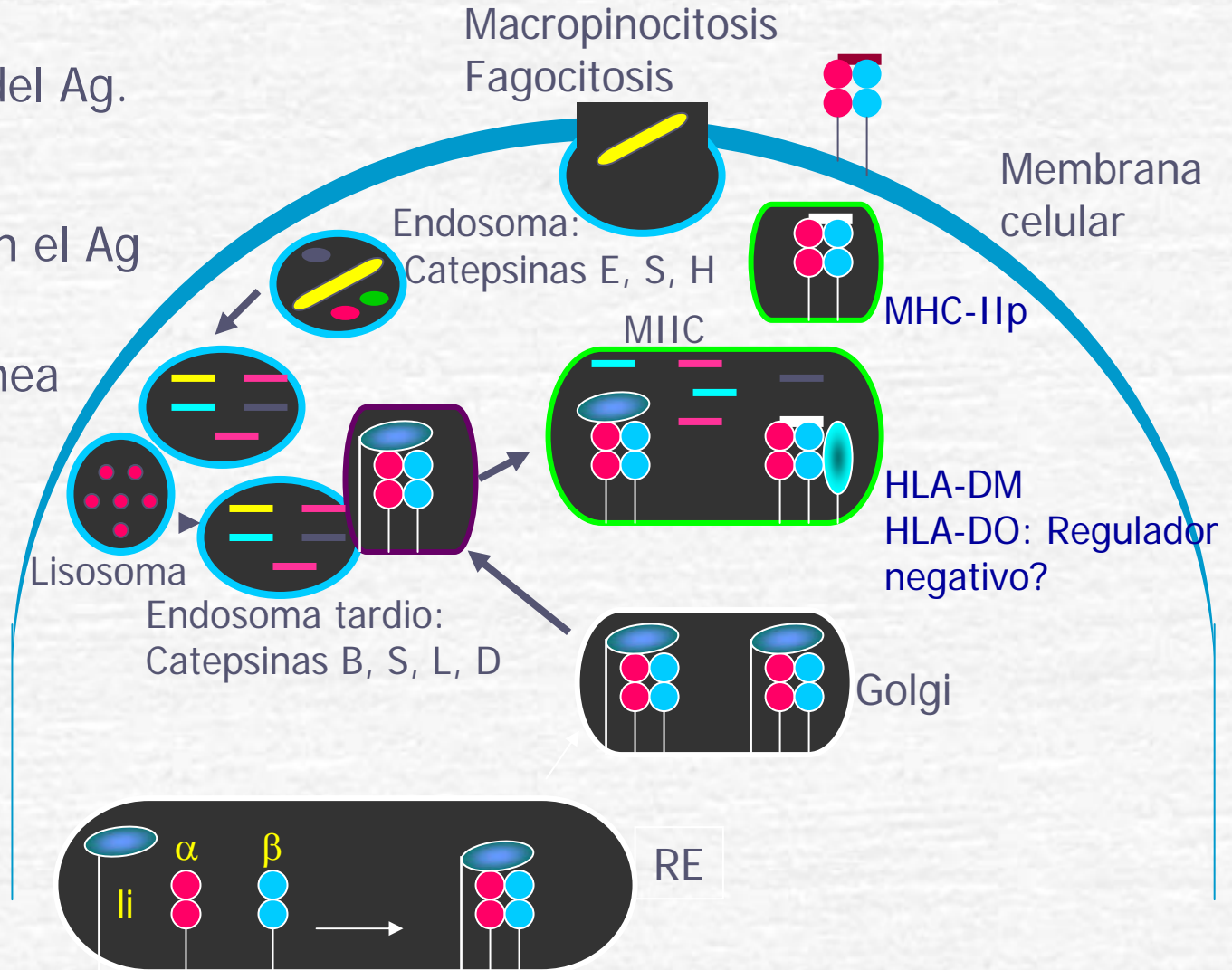
1.- Internalización del Ag.

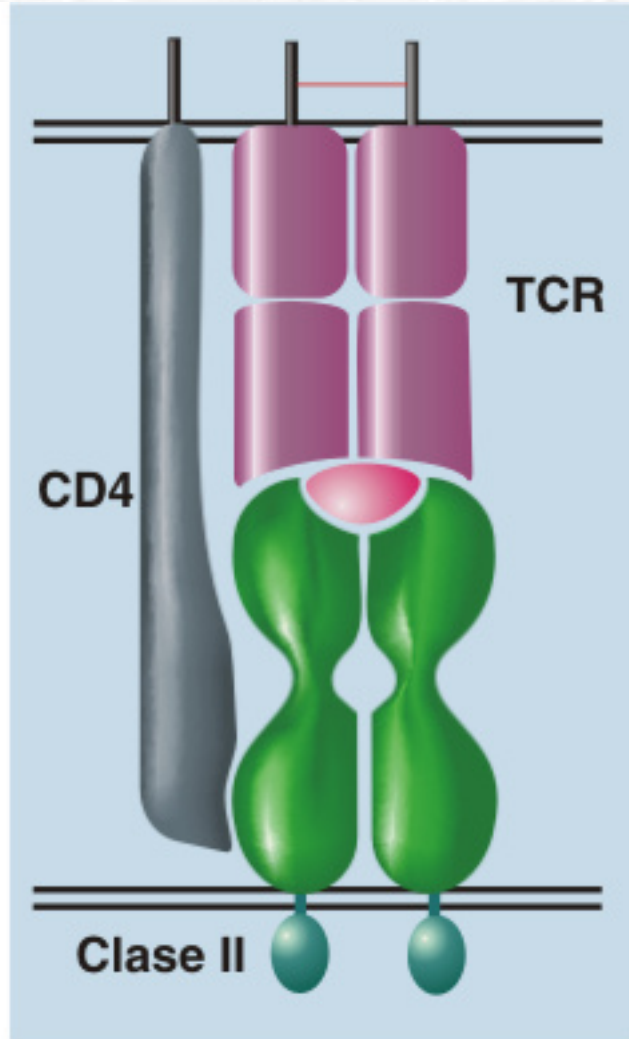
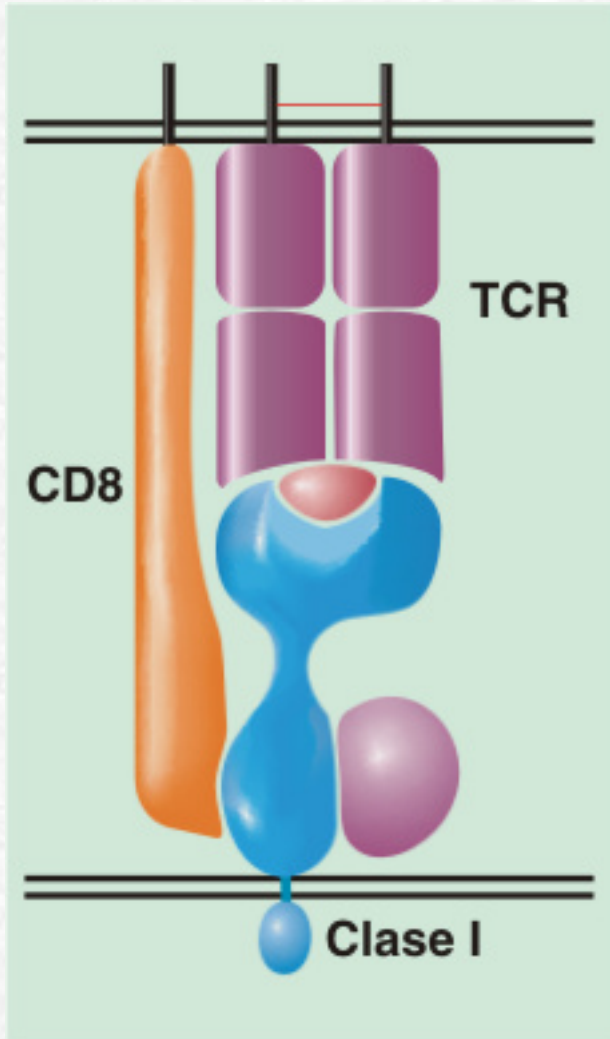
2.- Endosomas con catepsinas degradan el Ag en péptidos.

3.- Síntesis simultánea de las MHC-II e Ii.

4.- Transporte de MHC-II/Ii a la vía endosomal.

5.- Inserción del Ag en la hendidura y transporte del MHC-IIp a la superficie celular.





SEÑALES COESTIMULADORAS:

SOLUBLES

IL-1

IL-12

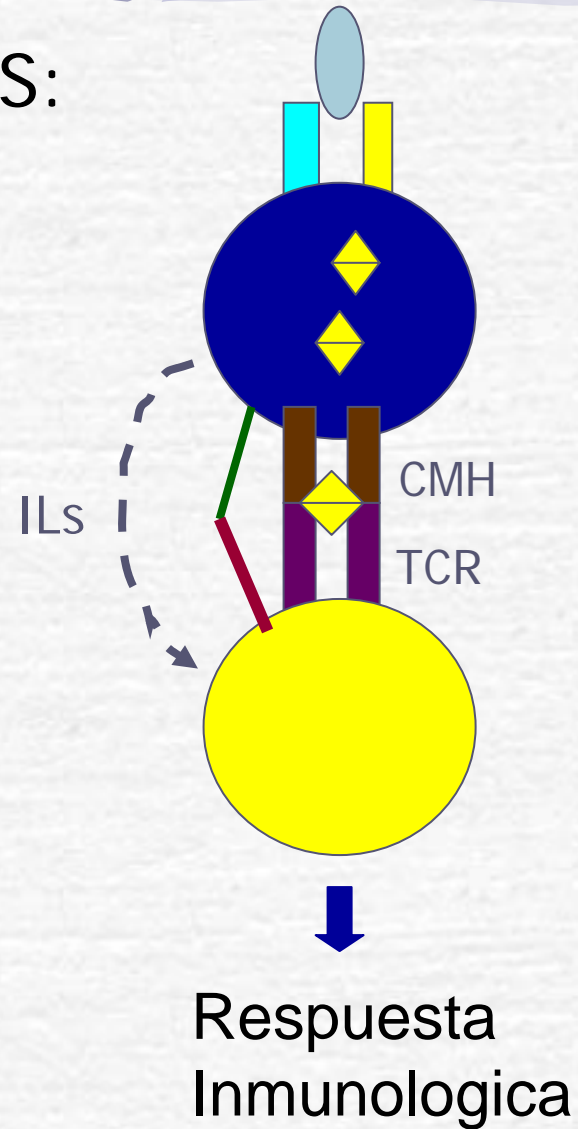
IFN- α

NO SOLUBLES

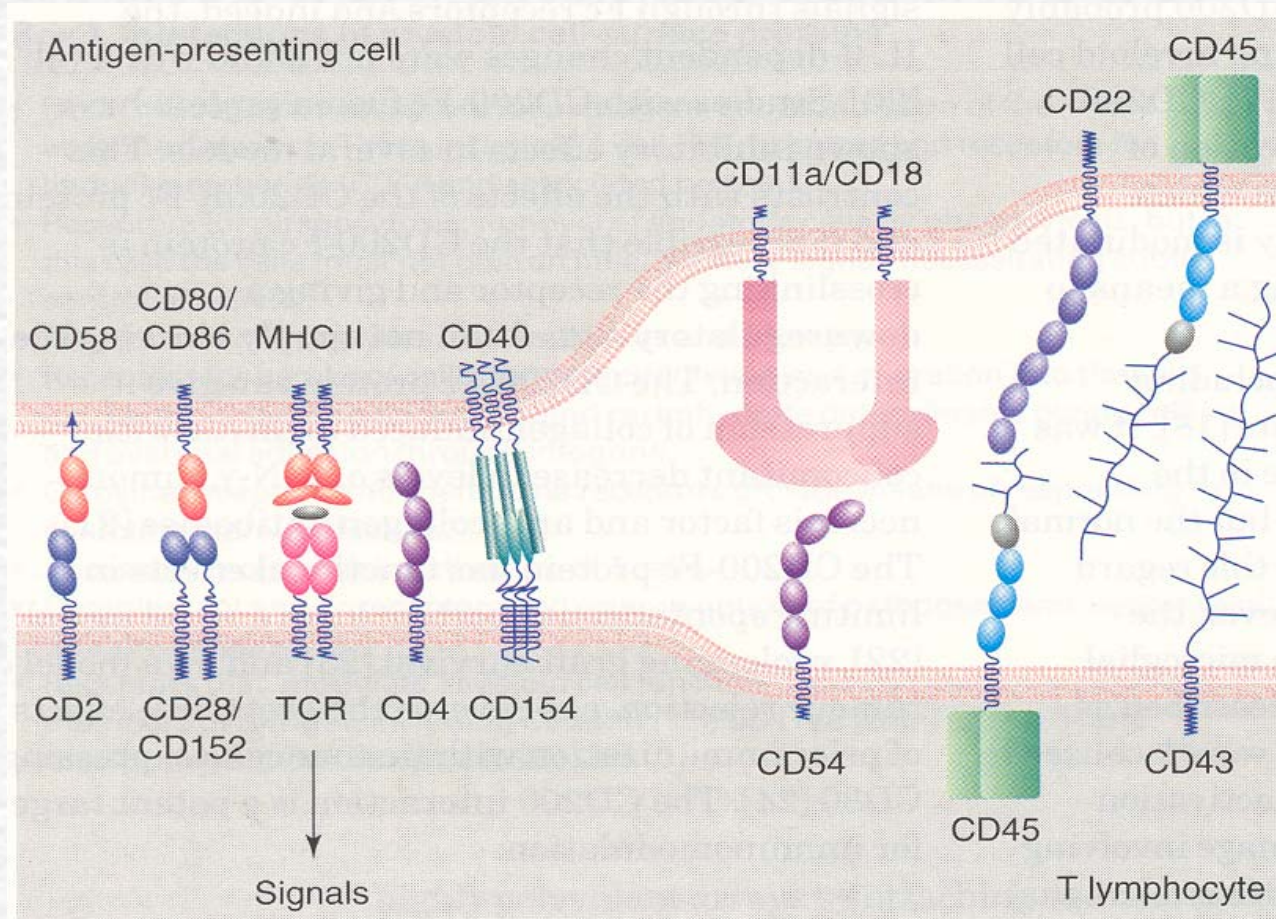
CD-80/CD28

CD40/CD40L

LFA-3/CD2



SEÑALES COESTIMULADORAS



RESUMEN

