

Procesamiento y presentación del antígeno

Pavel Nesmiyanov, Universidad Medica de Volgograd, Volgograd, Rusia

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Para que la respuesta adaptativa pueda mostrar todas sus características de especificidad, memoria, diversidad y discriminación entre lo propio y ajeno, los antígenos deben ser procesados y presentados a las células del sistema inmunitario. La presentación del antígeno está mediada por las **moléculas MHC de clase I y II**, que se encuentran en la superficie de las **células presentadoras de antígeno (APCs)**, entre otras. Ambas moléculas comparten una función similar: presentar pequeños péptidos en la superficie para que puedan ser reconocidos por los **linfocitos T CD8+** (citotóxicos) o **células T CD4+** (*helper*), respectivamente. La diferencia estriba en la procedencia del péptido: endógena o **intracelular**, para los de clase I; y exógena o **extracelular**, para los de clase II. Es posible también la **cross-presentación**, en la que los antígenos exógenos son presentados por moléculas de clase II y los endógenos por moléculas de clase I.

Presentación por MHC de clase I

Las moléculas de MHC de clase I (MHC-I) se expresan en todas las células nucleadas. Son ensambladas en el **retículo endoplásmico (ER)** y constan de dos tipos de cadenas: una **pesada** polimórfica y otra llamada **β 2-microglobulina**. La cadena pesada se estabiliza gracias a la chaperona **calnexina** antes de asociarse a la β 2-microglobulina. Cuando no hay péptidos presentes, el MHC-I está unido a **proteínas chaperonas** como calreticulina, Erp57, proteína disulfuro isomerasa (PDI) y tapasina. El complejo de TAP, tapasina, MHC-I, ERp57 y calreticulina se denomina **complejo de carga del péptido (PLC)**. La tapasina interacciona con la proteína de transporte TAP (transportador asociado con la presentación de antígeno), lo que permite la translocación del péptido desde el citoplasma al ER. Antes de entrar, las proteínas, virales o propias, que generan péptidos, han sido degradadas. Esta degradación está mediada por proteasomas citosólicos y nucleares que generan péptidos que pueden translocarse al ER a través de TAP. Este transportador transloca péptidos de entre 8 y 16 aminoácidos que sufren más procesos antes de unirse a las moléculas de MHC de clase I. Esto es posible gracias a la presencia de aminopeptidasas asociadas con la presentación de antígenos (ERAAP).

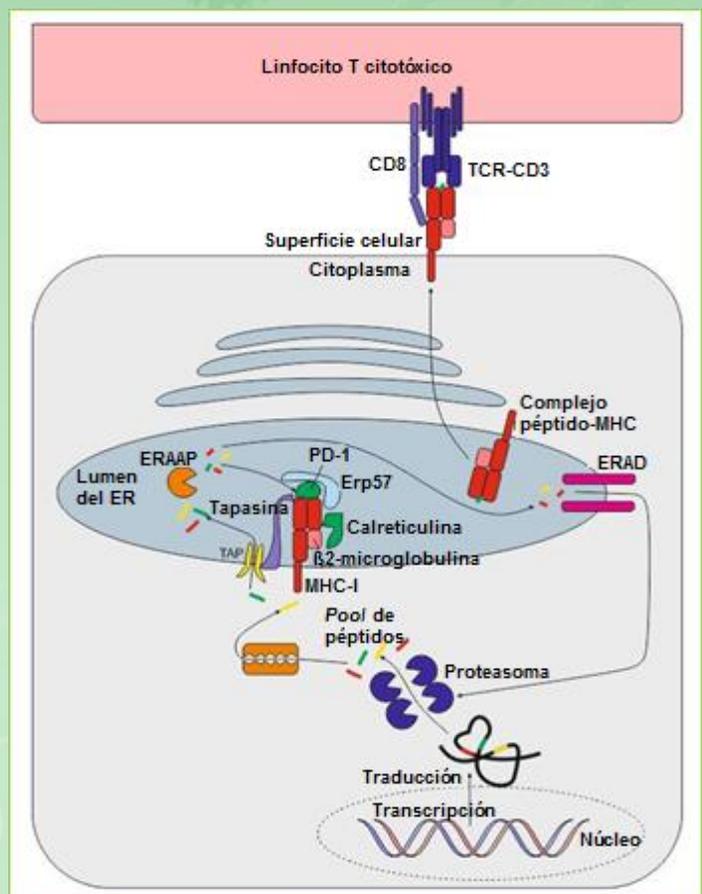


Figura 1. La vía de presentación de antígeno a través de MHC-I

Es importante destacar que entre el 30 y el 70% de las proteínas son inmediatamente degradadas después de ser sintetizadas (las llamadas DRiPs – productos ribosomales defectuosos – como resultado de defectos en la transcripción o traducción). Este proceso permite que los péptidos virales sean presentados muy rápidamente; por ejemplo, el virus de la gripe puede ser reconocido por las células T aproximadamente 1.5 horas después de la infección. Cuando los péptidos se unen a las moléculas MHC-I, las chaperonas se liberan y el complejo péptido-MHC-I abandona el ER para llegar hasta la superficie de la célula. En algunos casos, los péptidos no pueden unirse a las moléculas de MHC, por lo que deben volver al citosol para ser degradados. Algunas moléculas de MHC de clase I no pueden unir péptidos, y también deben ser degradadas por el sistema de degradación de proteínas asociado a ER (ERAD).

Existen distintos proteasomas que generan péptidos para la presentación a través de MHC-I: **el proteasoma 26S**, que se expresa en todas las células, **el inmunoproteasoma**, que solo aparece en algunas células del sistema inmunitario, y **el proteasoma específico del timo**, que sólo se encuentra en las células del epitelio del timo.

Procesamiento y presentación del antígeno

Pavel Nesmiyanov, Universidad Medica de Volgograd, Volgograd, Rusia

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Presentación del antígeno

Una célula individual cuenta en su superficie con moléculas MHC-I que pueden presentar hasta 10.000 proteínas distintas. Todas ellas son “estudiadas” por los linfocitos T citotóxicos y las células *Natural Killer*, para saber qué está ocurriendo dentro de la célula y detectar señales de infección y tumorigénesis. Los complejos de MHC-I pueden disociarse a medida que pasa el tiempo, pero las cadenas pesadas son internalizadas. Cuando una molécula de MHC-I es internalizada en un endosoma, entran en la vía de presentación de MHC de clase II (MHC-II). Algunas moléculas de MHC-I pueden reciclarse y presentar péptidos endosomales como parte del proceso conocido como **cross-presentación**.

El proceso normal de presentación del antígeno a través de las moléculas de MHC-I está basado en la interacción entre el **receptor de célula T** y el péptido unido a la molécula MHC-I. Existe también interacción entre la molécula CD8+ en la superficie del linfocito T y las regiones de unión libres de la molécula MHC-I. De esta forma, el péptido presentado en el complejo con un MHC-I solo puede ser reconocido por los linfocitos T CD8+. Esta interacción es parte del llamado “modelo de activación de tres señales”, y representa la primera señal. La siguiente es la interacción entre CD80/86 en una APC y CD28 en la superficie de la célula T, seguida de una última que consta de la producción de citocinas por parte de las APC, lo que resulta en la activación completa de la célula T para producir una respuesta específica.

Polimorfismo en las moléculas MHC de clase I

Las moléculas MHC-I en humano están codificadas por una serie de genes, HLA-A, HLA-B y HLA-C (HLA son las siglas de *Human Leukocyte Antigen* o Antígeno leucocitario humano, que es el equivalente a las moléculas MHC encontrada en la mayoría de vertebrados). Estos genes tienen un alto grado de polimorfismo, lo que significa que cada individuo tiene su propio conjunto de alelos HLA. Las consecuencias de este polimorfismo se reflejan en una susceptibilidad diferente a infección y enfermedades autoinmunitarias, que resultan del alto grado de diversidad de péptidos que pueden unirse a las moléculas MHC-I en distintos individuos. Además, este polimorfismo es también el responsable de que sea virtualmente imposible tener una compatibilidad perfecta en los tejidos entre el donante y el receptor, lo que los convierte en los responsables del rechazo de órganos.

Presentación por MHC de clase II

Las moléculas MHC-II solo se expresan en las APCs, como las **células dendríticas (DCs)**, **macrófagos** y **células B** (y, bajo estímulo de IFN- γ , las células estromales mesenquimales, fibroblastos y células endoteliales, así como las células del epitelio y células gliales entéricas). Las moléculas MHC-II unen péptidos derivados de proteínas degradadas en la vía endocítica. Los complejos consisten en cadenas α y β que se ensamblan en el ER y se estabilizan con la cadena invariante (Ii). El complejo de MHC-II y Ii es transportado desde el aparato de Golgi hasta un compartimento denominado compartimento de MHC de clase II (MIIC). Debido al pH ácido, las proteasas cathepsina S y L se activan y digieren Ii, lo que genera un péptido Ii residual asociado (CLIP) en la zona de unión de la molécula de MHC-II. Más tarde se produce un intercambio entre CLIP y el péptido antigénico. Este proceso requiere de la chaperona HLA-DM y, en el caso de las células B, de la molécula HLA-DO. Las moléculas MHC-II con el péptido extraño son entonces transportadas hasta la membrana celular para que puedan interactuar con las células T CD4+. En este punto, el proceso de reconocimiento y activación es el mismo que el explicado para las moléculas de MHC-I.

A diferencia de las moléculas MHC-I, las de clase II no se disocian en la membrana plasmática. Los mecanismos que controlan la degradación de MHC-II no han sido revelados aún, pero se sabe que las moléculas pueden ser ubiquitinizadas e internalizadas en la vía endocítica.

Polimorfismo de MHC-II

Como la cadena pesada de MHC-I, las moléculas de MHC-II humanas están codificadas por tres genes polimórficos, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Se pueden utilizar distintos alelos de MHC-II como marcadores genéticos de enfermedades autoinmunitarias, seguramente debido a los péptidos que son capaces de presentar.

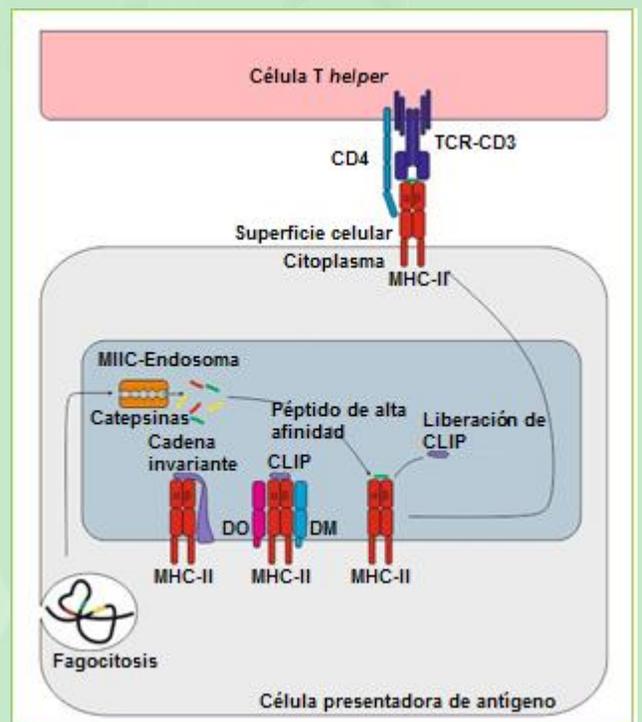


Figura 2. La vía de presentación de antígenos a través de MHC-II