



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO**

**UNIDAD DE APRENDIZAJE: INMUNOLOGÍA**

**UNIDAD DE COMPETENCIA IV.**

Respuesta inmunológica adaptativa.

**TEMA: COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD**

**POR**

**PTC. DRA. PATRICIA VIEYRA REYES**

**2  
0  
1  
8**

## **JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA**

La inmunología es una rama de la medicina que estudia los mecanismos fisiológicos de respuesta del organismo frente a la presencia de antígenos exógenos o endógenos.

Entender como procesa y presenta dichos antígenos una célula, a través del complejo principal de histocompatibilidad, con la finalidad de comunicarse con otra célula y activar al sistema inmune, es de gran importancia para el alumnado.

Este conocimiento básico de Inmunología le ayudará en su ejercicio clínico profesional.

# GUIÓN

- El alumno apreciará las características generales y relevancia clínica de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad en el humano.

Posteriormente:

- Conocerá la clasificación, estructura básica y función general de los HLAs.
- Identificará las células, mecanismos y moléculas básicas involucradas en el procesamiento y presentación de antígenos extracelulares e intracelulares por moléculas del MHC-I y MHC-II.
- Identificará la relación entre las moléculas HLA y el rechazo a trasplantes.

# Complejo Principal de Histocompatibilidad MHC

**El complejo HLA (Antígenos de Leucocitos Humano)  
conforman el MHC humano**



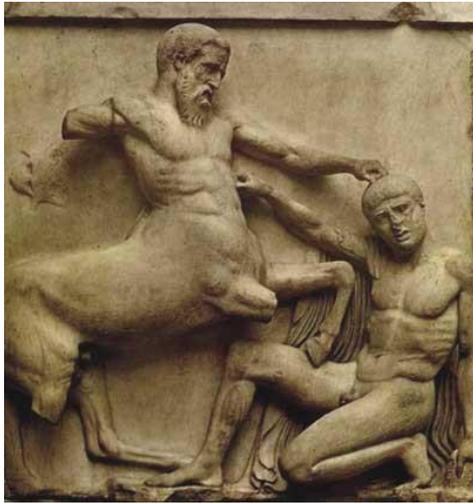
*Minotauro*



*Arpia*



*Gorgona*



*Centauuro*



*Fauno*

Caso famoso mundial de

MHC??????



Frankenstein

Caso Mexicano famoso de

MHC??????



Chupacabras

**El rechazo de tejidos transplantados se presenta porque el sistema inmune del receptor reconoce y responde a los antígenos de histocompatibilidad del tejido ajeno (donador) expresados en el injerto.**

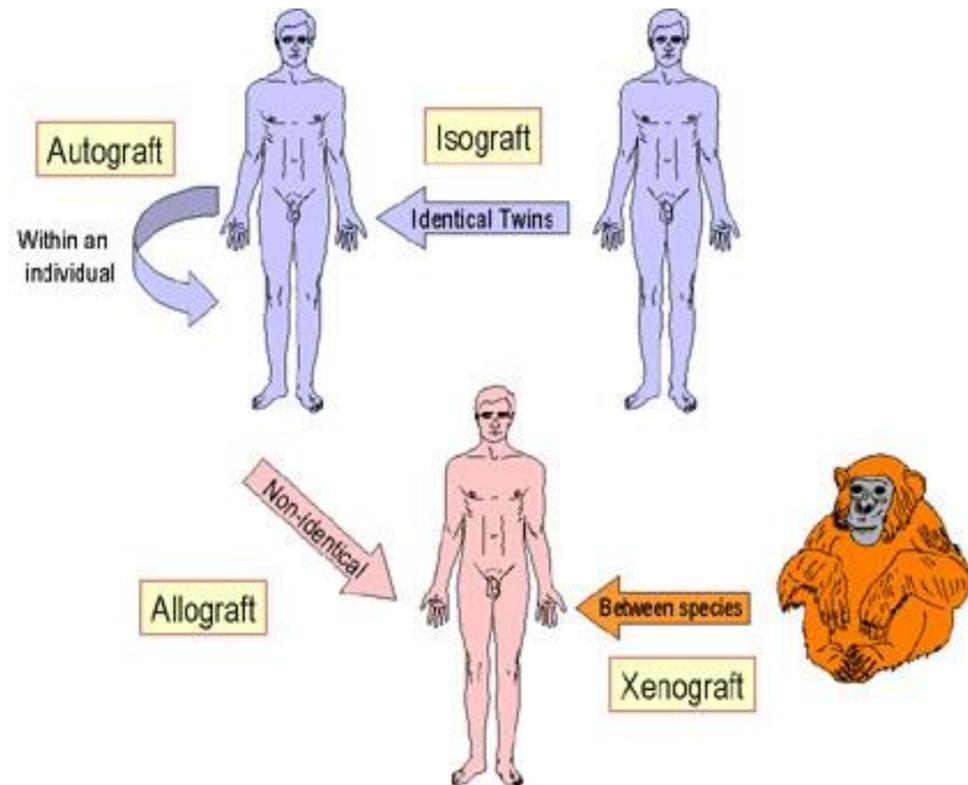
## Tipos de Injerto

**Autoinjerto:** De partes del mismo individuo

**Isoinjerto:** Entre individuos genéticamente idénticos

**Aloinjerto:** Entre individuos de la misma especie

**Xenoinjerto:** Entre especies distintas



## ¿Cómo se hizo el primer trasplante de cara?

El paciente había perdido la parte de la cara tras ser atropellado por su propio perro.

Se le implantó la parte restante uniendo músculos, vasos y nervios.

**EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD**

- SIN SENSACIÓN
- DISMINUIDA
- LIGERA
- NORMAL

**SENSACIÓN FRÍO Y CALOR**

- SIN SENSACIÓN
- CON SENSACIÓN

**Segunda semana**      **Segunda semana**

**Cuarto mes**      **Cuarto mes**

**Sexto mes**      **Sexto mes**

ROSTRO ORIGINAL

TRAS LA OPERACIÓN

TRAS LA OPERACIÓN CON MAQUILLAJE

Músculo nasal

Nervio maxilar

Nervio maxilar

Cigomático mayor

Músculo risorio

Músculo orbicular de la boca

Nervio del nervio motor facial

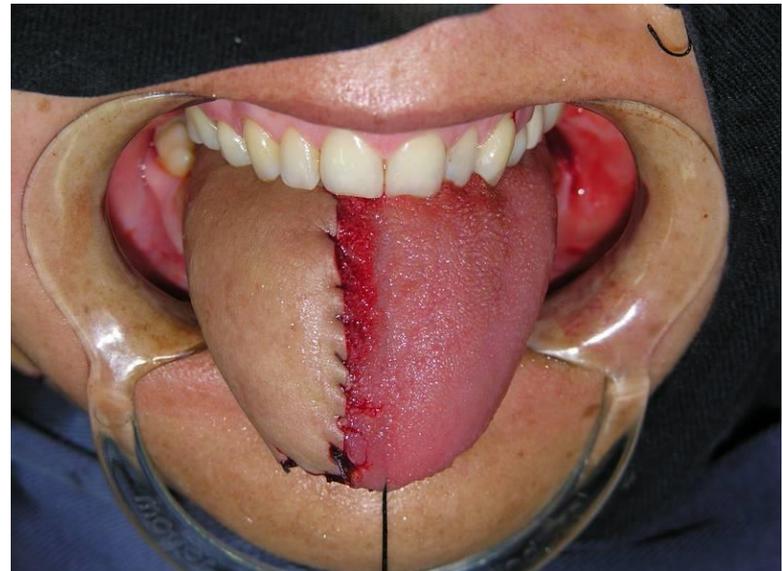
Nervio mandibular

Músculo depresor

Músculo mandibular

TE: THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

**Aloinjerto**

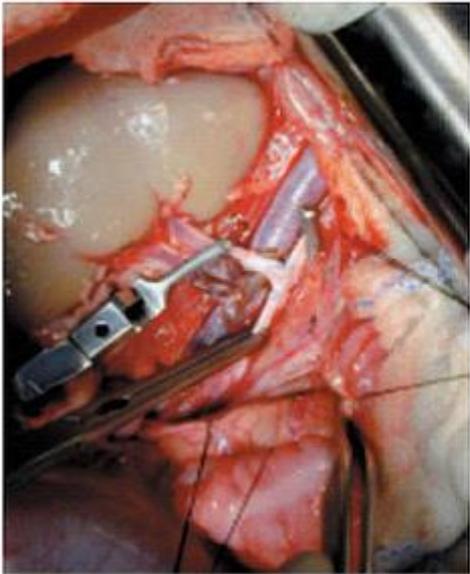


**Autoinjerto**

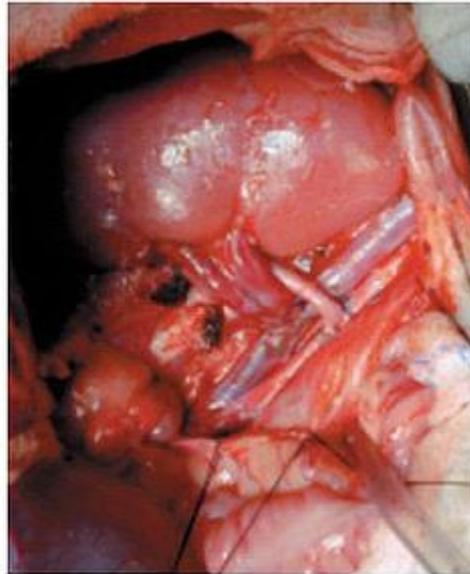
Lengua reconstruida con piel del antebrazo



**Autoinjerto**



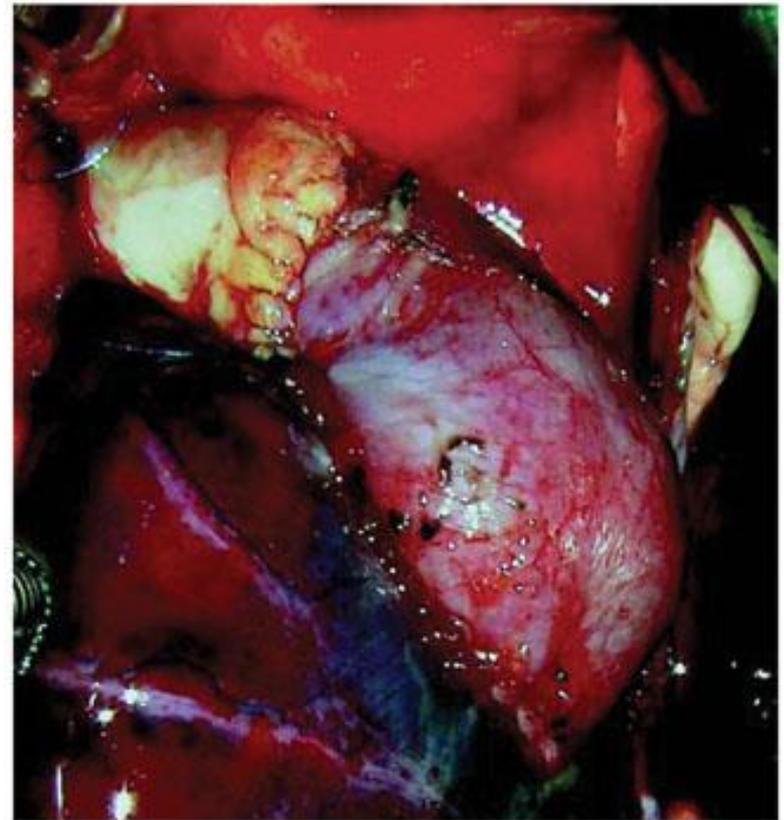
**Isoinjerto**



Transplante de riñón  
entre gemelos

**Xenoinjerto**

Implante de válvulas  
cardíacas de cerdo



*Fig. 2 – L-Hydro porcine xenograft implanted in the right ventricle outflow tract and enlarged using fresh autologous pericardium*

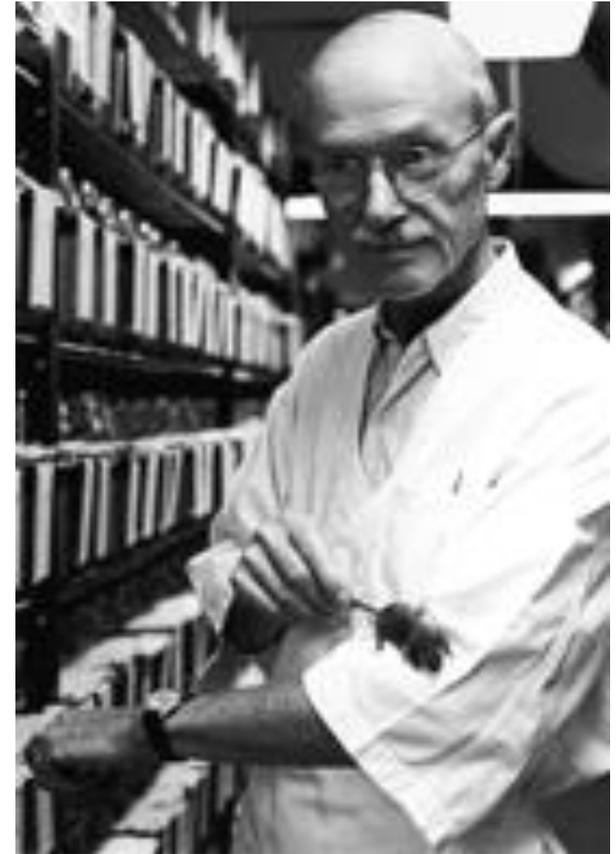
# Historia real?????



Creó cepas endogámicas, es decir, con la misma secuencia de ácidos nucleicos en todos los alelos del genoma.



Cruzó ratones entre hermanos y a la 20 generación logró individuos genéticamente idénticos.



**George Snell**  
MHC 1940  
1903-1996

Les hizo injerto de piel y el tejido fue aceptado, en cepas distintas fue rechazado.



**“El reconocimiento de un tejido como propio o extraño es un carácter hereditario”.**

**“Los genes varían de un individuo a otro”.**

# Leyes del Transplante

1. Los trasplantes entre individuos con diferencias en MHC fracasan.
2. Los trasplantes entre cepas singénicas (mismo genotipo) pueden tener éxito.
3. El transplante de una cepa pura a una cría híbrida (F1) puede tener éxito, pero el transplante de la cría al progenitor, falla.
4. Los trasplantes de la segunda generación (F2) a animales F1, pueden tener éxito
5. Los trasplantes de padres cepa pura, a crías de la generación F2 , generalmente fallan.



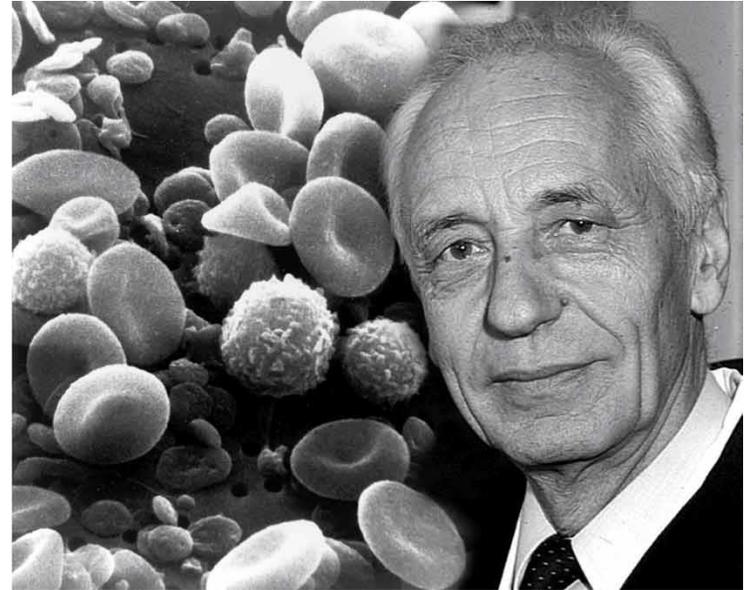
**Fernando de la Mora**



**Clara Gorodezky**



**Marcelo Fernández Viña**



**Jean Dausset**

Profesor de Medicina francés

***Descubrió HLA en 1954***

† Junio 6, 2009 a los 92 años

**1980.** Premio Nobel de Fisiología o Medicina junto con Baruj Benacerraf y George Davis Snell.

El HLA ( Human leukocyte antigen ), se descubrió a través de estudios de transfusiones sanguíneas y transplantes de órganos, ya que no se puede realizar en las personas los experimentos llevado a cabo con los ratones.

- Pacientes que rechazan los transplantes de riñón presentan elevadas concentraciones de anticuerpos en el suero dirigidos hacia los leucocitos del donante (aloantisuero).
- Supuso que, al igual que en los ratones estos eran genes polimorficos que variaban de un individuo a otro.
- Así se estudiaron a familias completas en busca de armar el mapa del locus del HLA.

# Importancia del MHC

- ❖ **Función central:** media la discriminación de lo propio contra lo extraño.
- ❖ **Biológica-básica:** inducción y regulación de la respuesta inmune a los antígenos extraños.

# Importancia del MHC

- ❖ **Función central:** media la discriminación de lo propio contra lo extraño.
- ❖ **Biológica-básica:** inducción y regulación de la respuesta inmune a los antígenos extraños.
- ❖ **Clínica:** Transplantes, injertos.
- ❖ **Genética de Poblaciones Humanas:** Excelente Marcador poblacional. Sistema genético muy polimórfico (muchos genes ligados; cada locus con una amplia serie alélica).

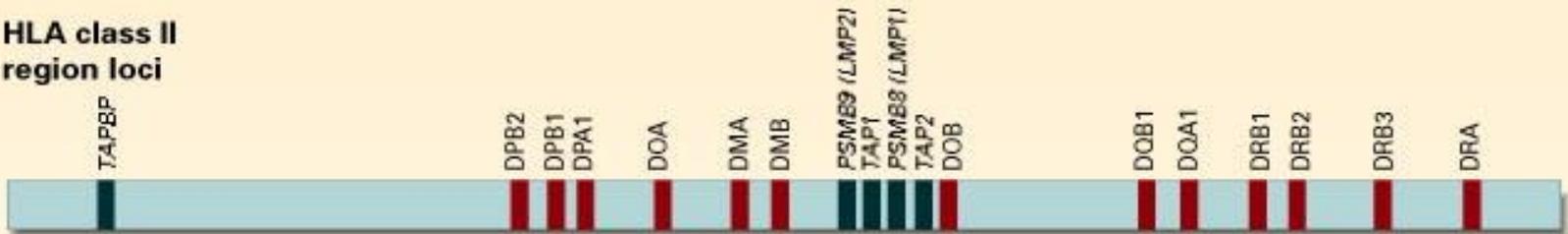
# Chromosome 6 p21.31



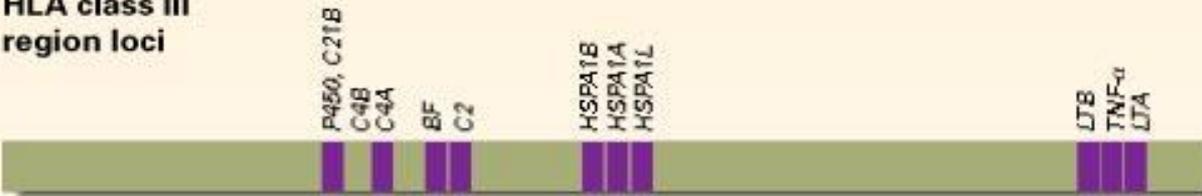
## Regions



## HLA class II region loci



## HLA class III region loci



## HLA class I region loci



Grupo de genes en la banda p21.31 del brazo corto del cromosoma 6 y cubren alrededor de 8 millones de pares de bases de ADN.

# Nomenclatura

Se actualiza constantemente debido a su extraordinario polimorfismo y al descubrimiento de nuevos alelos en las diferentes poblaciones.

**Proteína** definida por técnicas serológicas o moleculares, **letra del locus** al que pertenece y un **número**. Ejemplo: **HLA-A2**, **HLA-DQ1**.

Nomenclatura	Descripción
HLA	Región HLA y prefijo del gen HLA
HLA-DRB1	Un locus particular del MHC ej. DRB1
HLA-DRB1*13	Grupo de alelos que codifican para el antígeno DR13
HLA-DRB1*1301	Alelo específico del DR13
HLA-DRB1*1301N	Alelo nulo
HLA-DRB1*130102	Alelo que difiere en una mutación sinónima
HLA-DRB1*1301102	Alelo que contiene una mutación fuera de la región codificante
HLA-DRB1*1301102N	Alelo nulo que contiene una mutación fuera de la región codificante

## List of Alleles at the HLA Loci with Frequencies in Major Population Groups \*

Allele <sup>a</sup>	Caucasians <sup>b</sup>	Africans <sup>c</sup>	Oriental <sup>d</sup>	Allele	Caucasians	Africans	Oriental	Allele <sup>a</sup>	Caucasians <sup>b</sup>	Africans <sup>c</sup>	Oriental <sup>d</sup>
<i>A1</i>	.142	.081	.010	<i>B7</i>	.115	.121	.047	<i>Cw1</i>	.033	.010	.163
<i>A2</i>	.289	.175	.281	<i>B8</i>	.096	.055	.002	<i>Cw2</i>	.041	.119	.010
<i>A3</i>	.132	.067	.015	<i>B13</i>	.029	.016	.038	<i>Cw3</i>	.126	.083	.273
<i>A11</i>	.063	.019	.117	<i>B18</i>	.055	.042	.003	<i>Cw4</i>	.116	.140	.053
<i>A23</i>	.014	.080	.001	<i>B27</i>	.034	.016	.019	<i>Cw5</i>	.069	.030	.006
<i>A24</i>	.103	.048	.314	<i>B35</i>	.105	.071	.102	<i>Cw6</i>	.086	.129	.038
<i>A25</i>	.024	.000	.000	<i>B37</i>	.016	.013	.006	<i>Cw7</i>	.243	.241	.121
<i>A26</i>	.032	.045	.072	<i>B38</i>	.025	.016	.007	<i>Cw8</i>	.037	.035	.003
<i>A28</i>	.047	.099	.021	<i>B39</i>	.020	.000	.004	<i>CX</i>	.249	.213	.333
<i>A29</i>	.029	.049	.004	<i>Bw41</i>	.009	.023	.001	<i>DR1</i>	.095	.051	.050
<i>A30</i>	.035	.110	.023	<i>Bw42</i>	.002	.058	.005	<i>DR2</i>	.158	.151	.151
<i>A31</i>	.029	.016	.052	<i>B44</i>	.123	.077	.060	<i>DR3</i>	.120	.149	.018
<i>A32</i>	.039	.023	.004	<i>B45</i>	.004	.023	.001	<i>DR4</i>	.127	.076	.218
<i>Aw33</i>	.014	.039	.060	<i>Bw46</i>	.001	.000	.036	<i>DR7</i>	.120	.132	.029
<i>Aw34</i>	.001	.051	.003	<i>Bw47</i>	.002	.000	.004	<i>DRw8</i>	.030	.008	.073
<i>Aw36</i>	.001	.032	.001	<i>Bw48</i>	.000	.000	.016	<i>DRw9</i>	.008	.015	.115
<i>Aw43</i>	.000	.013	.000	<i>B49</i>	.018	.023	.003	<i>DRw10</i>	.008	.023	.005
<i>Aw66</i>	.002	.003	.005	<i>Bw50</i>	.011	.006	.003	<i>DRw11</i>	.123	.165	.040
<i>AX</i>	.004	.050	.017	<i>B51</i>	.062	.019	.078	<i>DRw12</i>	.020	.034	.072
								<i>DRw13</i>	.054	.038	.029
								<i>DRw14</i>	.058	.107	.068
								<i>DRX</i>	.079	.053	.132
								<i>DQw1</i>	.323	.401	.302
								<i>DQw2</i>	.181	.231	.050
								<i>DQw3</i>	.233	.246	.327
								<i>DQX</i>	.263	.122	.321

## List of Major HLA-A, -B, and -C Haplotypes, with Frequencies in Major Population Groups\*

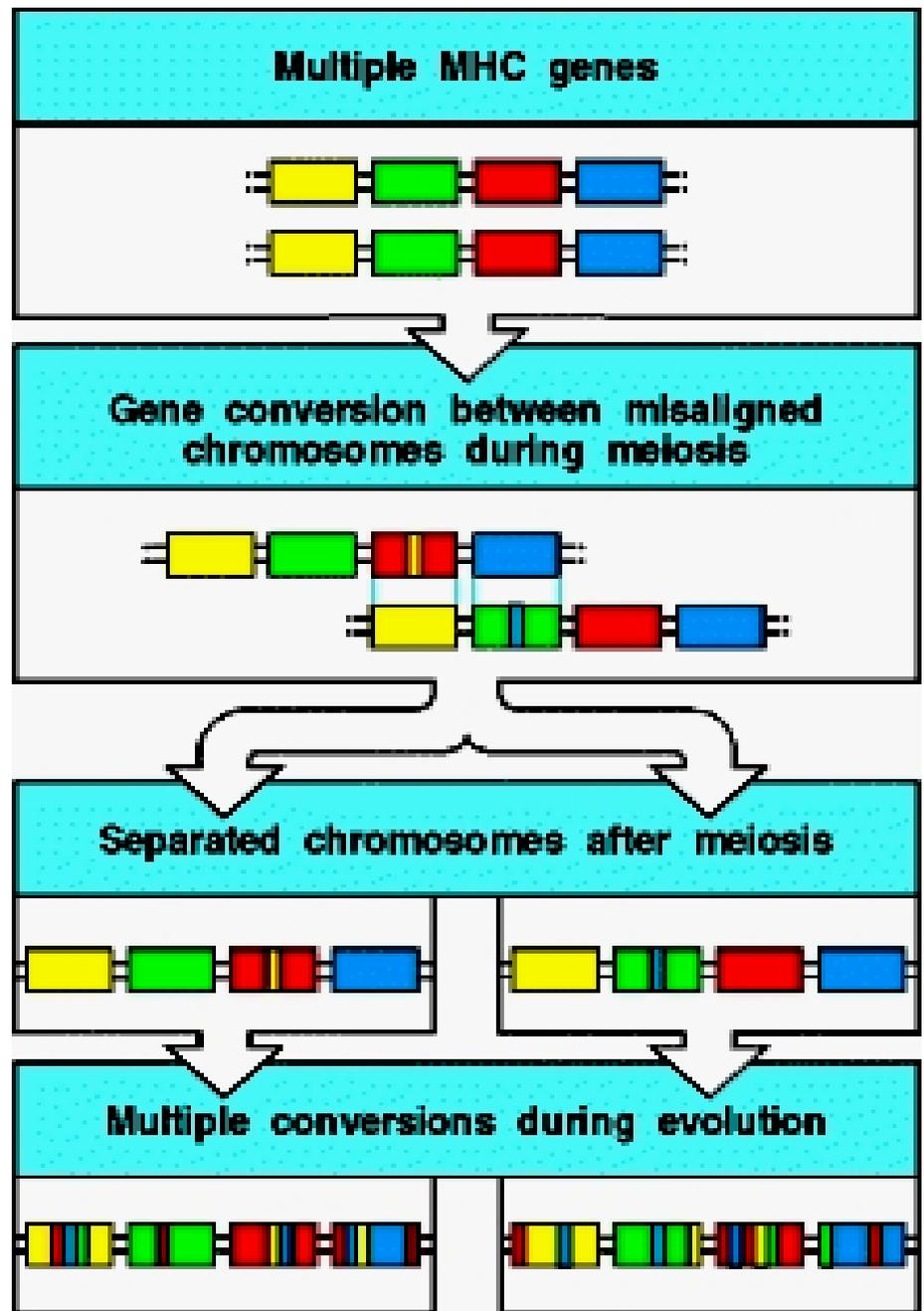
Haplotype	Caucasians	Africans	Oriental	Haplotype	Caucasians	Africans	Oriental
<i>A1, B8, Cw7</i>	.0512	.0249	—	<i>A2, Bw46, Cw1</i>	—	—	.0236
<i>A3, B7, Cw7</i>	.0378	—	—	<i>A2, B35, Cw3</i>	—	—	.0232
<i>A2, B44, Cw5</i>	.0332	—	—	<i>A24, Bw61, Cw3</i>	—	—	.0201
<i>A2, B7, Cw7</i>	.0234	.0214	.0064	<i>A2, Bw54, Cw1</i>	—	—	.0169
<i>A3, B35, Cw4</i>	.0227	—	—	<i>A24, B35, Cw3</i>	—	—	.0169
<i>A2, Bw62, Cw3</i>	.0226	—	.0095	<i>Aw33, Bw58, Cw3</i>	—	—	.0152
<i>A11, B35, Cw4</i>	.0189	—	—	<i>A2, Bw61, Cw3</i>	—	—	.0144
<i>A2, Bw60, Cw3</i>	.0177	—	.0102	<i>A24, Bw60, Cw3</i>	—	—	.0120
<i>A1, Bw57, Cw6</i>	.0158	—	—	<i>A26, Bw61, Cw3</i>	—	—	.0119
<i>A2, B35, Cw4</i>	.0151	—	.0059	<i>A11, Bw62, Cw4</i>	—	—	.0106
<i>A24, B7, Cw7</i>	.0127	—	.0218	<i>Aw36, Bw53, Cw4</i>	—	.0202	—
<i>A24, B35, Cw4</i>	.0125	.0119	.0074	<i>A2, Bw72, Cw2</i>	—	.0131	—
<i>A30, B13, Cw6</i>	.0112	—	.0184	<i>A28, Bw58, Cw6</i>	—	.0120	—
<i>A24, Bw62, Cw3</i>	.0111	—	.0157	<i>A11, B35, Cw2</i>	—	.0119	—
<i>A2, B18, Cw7</i>	.0100	—	—	<i>A23, Bw72, Cw2</i>	—	.0105	—
<i>A24, Bw54, Cw1</i>	—	—	.0334	<i>A2, Bw58, Cw7</i>	—	.0100	—
				SUM	.3159	.1359	.2935

# ASOCIACIÓN HLA - ENFERMEDADES

## Diseases Associated with Specific HLA Types\*

Disease	HLA Type	Relative Risk*
Hodgkin disease	A1	1.4
Idiopathic hemochromatosis	A3	8.2
	B14	4.7
Congenital adrenal hyperplasia	B47	15.4
Ankylosing spondylitis	B27	87.4
Reiter disease	B27	37.0
Acute anterior uveitis	B27	10.4
Subacute thyroiditis	B35	13.7
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Dermatitis herpetiformis	DR3	15.4
Celiac disease	DR3	10.8
Insulin-dependent diabetes	DR3	3.3
	DR4	6.4
Myasthenia gravis	DR3	2.5
Multiple sclerosis	DR2	4.1
Goodpasture syndrome	DR2	15.9
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2

Que pasa con la variabilidad genética del MHC???



## Se sabe que.....

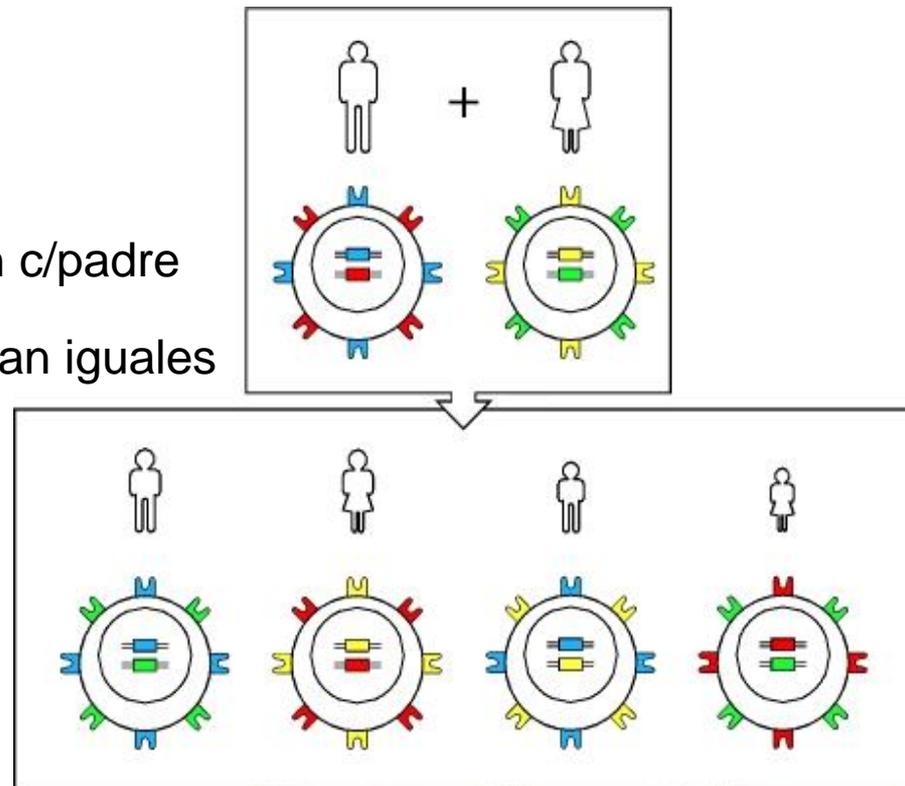
- El MHC tiene expresión autosómica codominante.
- La frecuencia de recombinación entre loci HLA es muy baja (<1%).
- Los genes se heredan en haplotipo (combinación de c/cromosoma ♀ y ♂).

En c/familia hay 4 haplotipos posibles, 2 en c/padre

25% de probabilidades de que los hijos sean iguales

25% de que sean diferentes

50% de que compartan 1 de los haplotipos



## Otro detallito???

Algunos alelos no se expresan (null) “N”.

Otros tienen expresión baja (low) “L”.

Los sufijos “S” indican que la proteína se expresa solo en forma soluble (secretada).

“C” para un producto que se encuentra solo en el citoplasma.

“A” cuando la expresión es aberrante o se desconoce si se expresa.

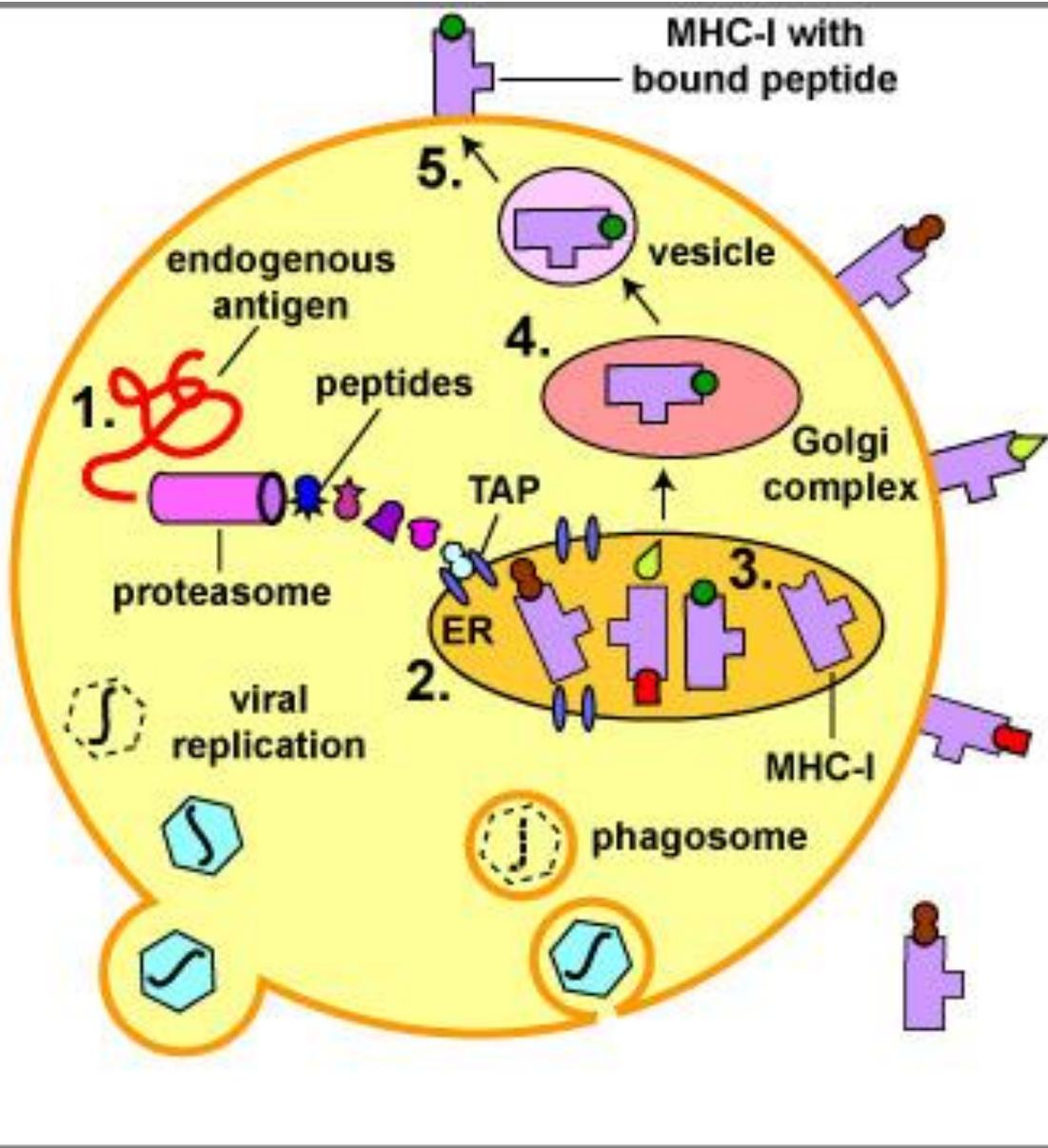
**Además** una característica del MHC es la formación de **clusters** (3 o mas genes o pseudogenes parálogos presentes en una Mb) originados por duplicación genética. Los superclusters contienen genes adicionales que están fuera del cluster pero dentro del MHC.

- ❑ **Supercluster de HLA clase I: tiene 26 loci y 9 codifican proteínas.**
- ❑ *Supercluster de histonas: mas grande del genoma.*
- ❑ *Supercluster de tRNA*
- ❑ *Supercluster de la buterofilina: función desconocida.*
- ❑ *Supercluster de los receptores olfatorios: base de la percepción del olor. Algunos se expresan en testículos (posible participación en la selección del espermatozoide por la hembra).*
- ❑ *Supercluster de los dedos de Zinc: enzimas, proteínas de almacenamiento, factores de transcripción y replicación.*
- **Cluster de HLA clase II**
- *Cluster de transportadores de soluto: transporte de nutrientes.*
- *Cluster del receptor vomeronasal: miembro de la familia del receptor de feromonas.*
- *Cluster del factor de necrosis tumoral: contiene genes TNF, LT, LB*
- *Cluster de shock térmico*
- *Cluster de antígeno de linfocito: cluster mas grande de HLA III.*

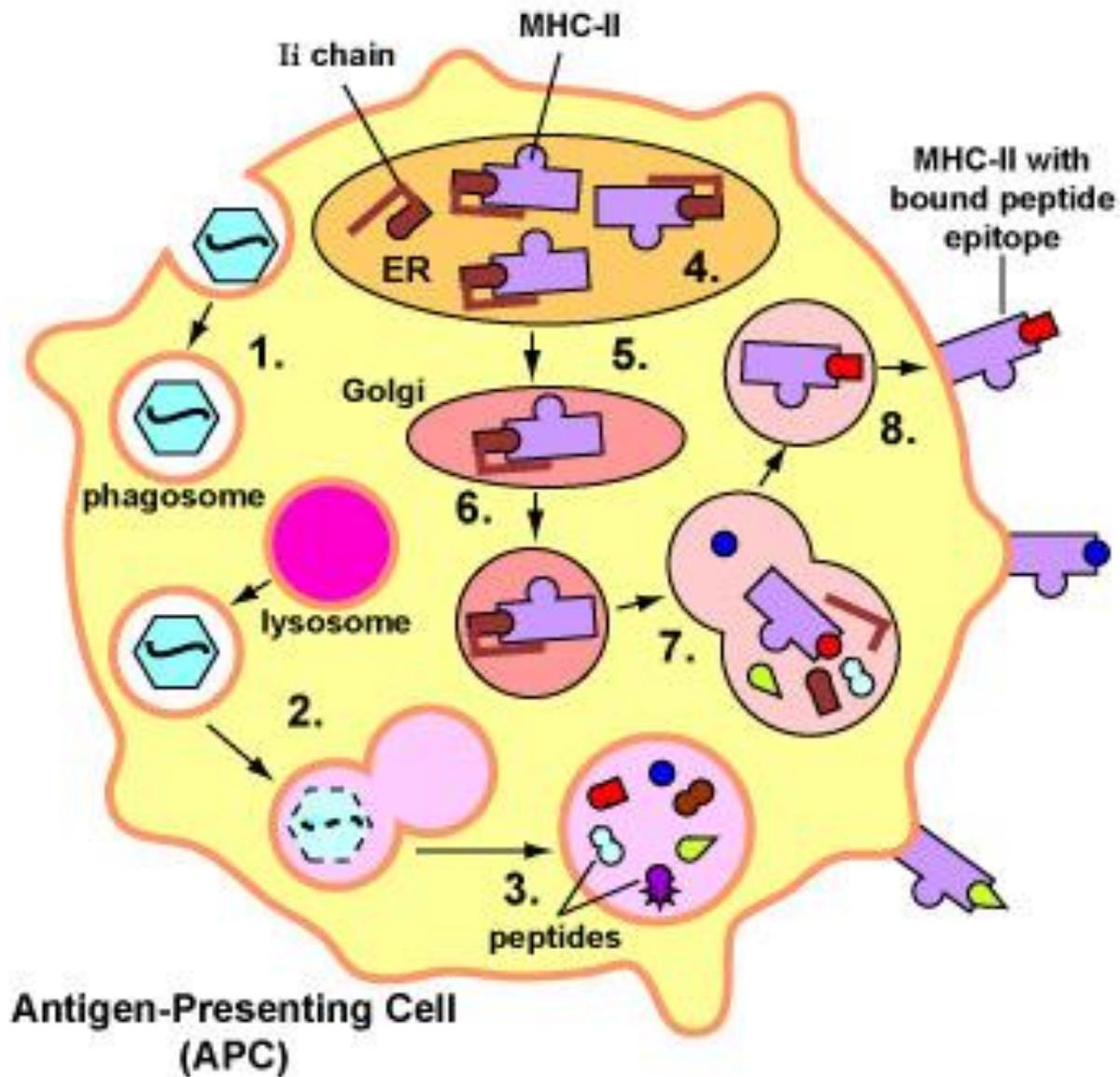
- **Cluster de HLA clase III:** tiene la mayor densidad de genes: 58 expresados (23%).

HLA III codifica para otros componentes inmunes como el complemento (ej. C2, C4, factor B) y citocinas (ej. TNF- $\alpha$ ) pero tiene locus entre HLA I y HLA II por eso se discuten juntos.

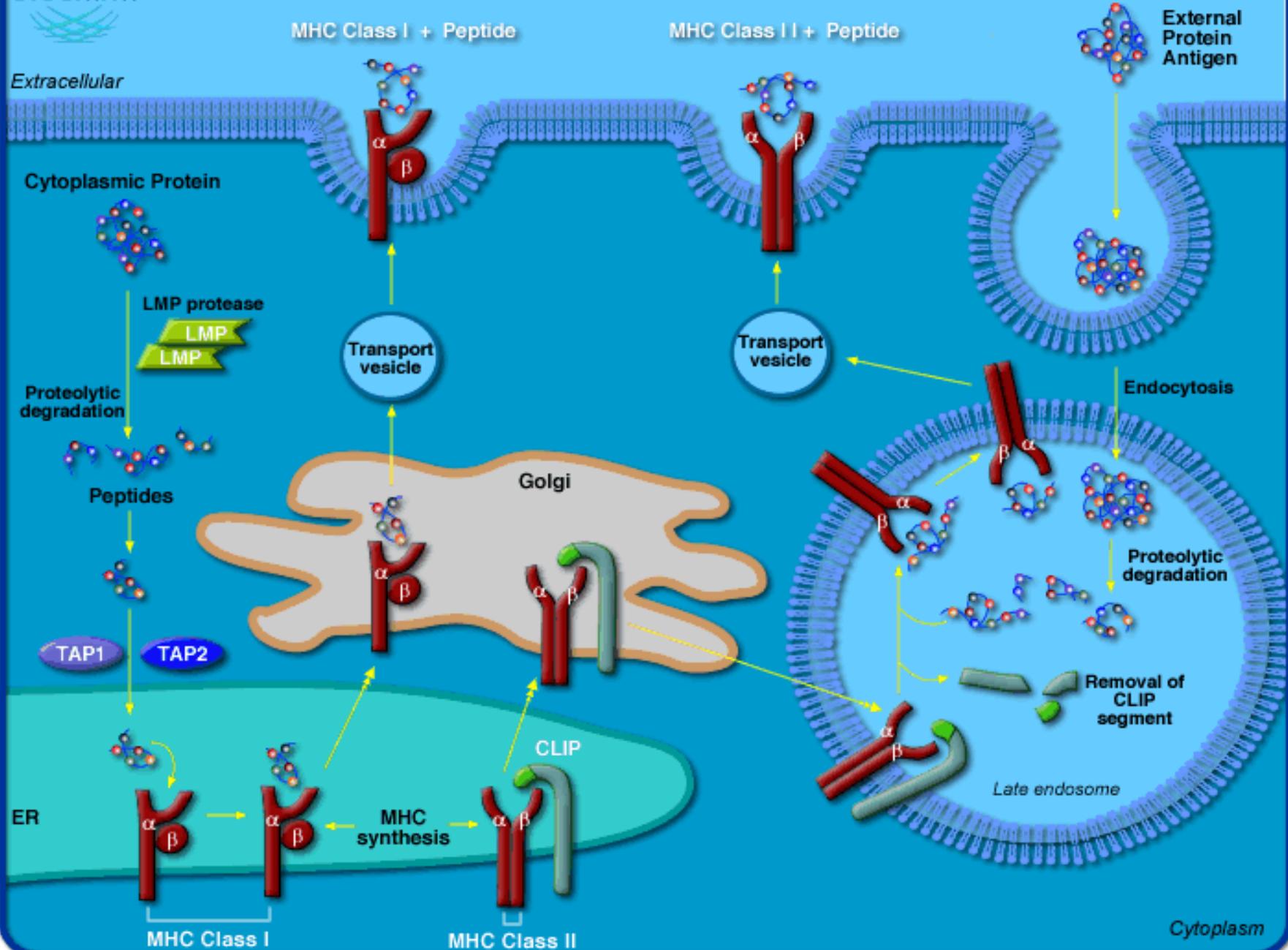
**Que pasa si el antígeno es endógeno??? o exógeno???**



Las proteínas HLA I presentan antígenos endógenos (producidos en el interior de la célula; por ej., proteínas de virus que se están replicando, proteínas de bacterias intracelulares, antígenos tumorales)



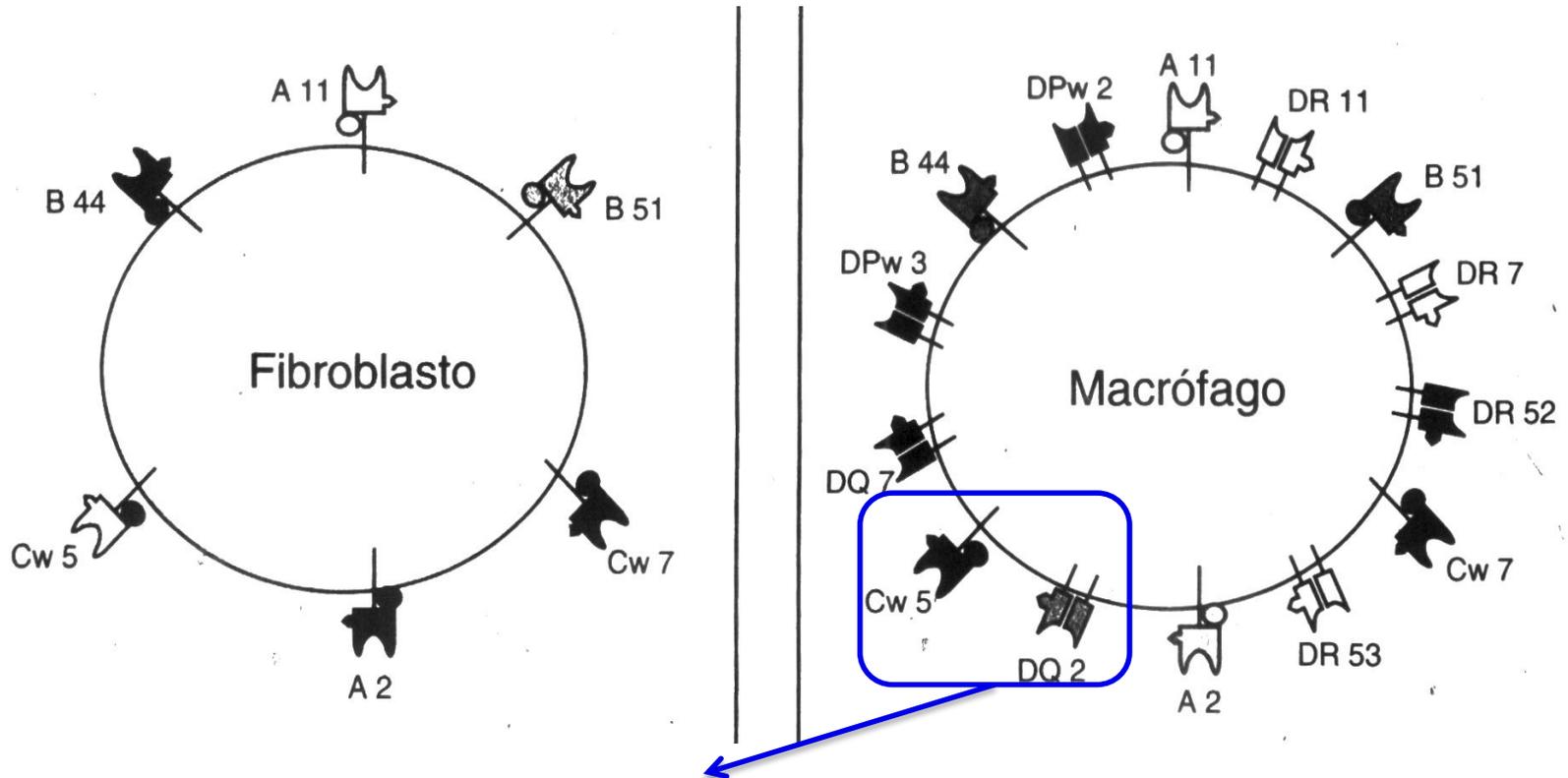
Las proteínas HLA II presentan antígenos exógenos (producidos en el exterior de la célula; por ej., virus libres, bacterias, levaduras, etc.)



## Características de las vías de procesamiento de antígenos

Característica	Vía MHC-I	Vía MHC-II
<i>Composición del complejo estable péptido-MHC</i>	Cadena polimórfica $\alpha$ y microglobulina $\beta_2$ , péptido unido a cadena $\alpha$	Cadenas polimórficas $\alpha$ y $\beta$ , péptido unido a ambas
<i>Tipos de células presentadoras de antígenos (APC)</i>	Todas las células nucleadas	Células dendríticas, fagocitos mononucleares, linfocitos B, algunas células endoteliales, epitelio del timo
<i>Linfocitos T capaces de responder</i>	Linfocitos T citotóxicos (CD8+)	Linfocitos T cooperadores (CD4+)
<i>Origen de las proteínas antigénicas</i>	Proteínas citosólicas (en su mayor parte sintetizadas por la célula; pueden entrar también del exterior mediante fagosomas)	Proteínas presentes en endosomas o lisosomas (en su mayoría internalizadas del medio extracelular)
<i>Enzimas responsables de la generación de péptidos</i>	El proteasoma citosólico	Proteasas de los endosomas y lisosomas (como la catepsina)
<i>Sitio de carga del péptido sobre la molécula MHC</i>	Retículo endoplásmico	Compartimento vesicular especializado
<i>Moléculas implicadas en el transporte de los péptidos y carga sobre las moléculas MHC</i>	TAP (transporter associated with antigen processing)	Cadena invariante, DM

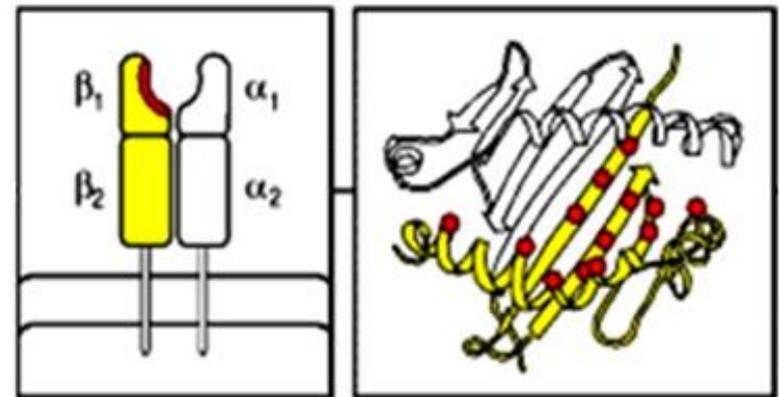
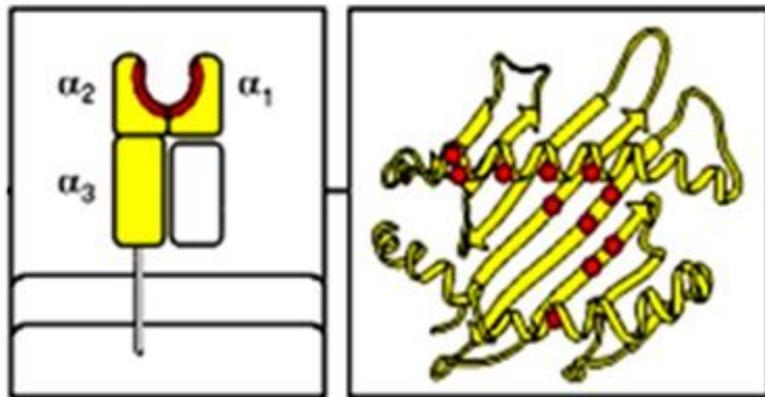
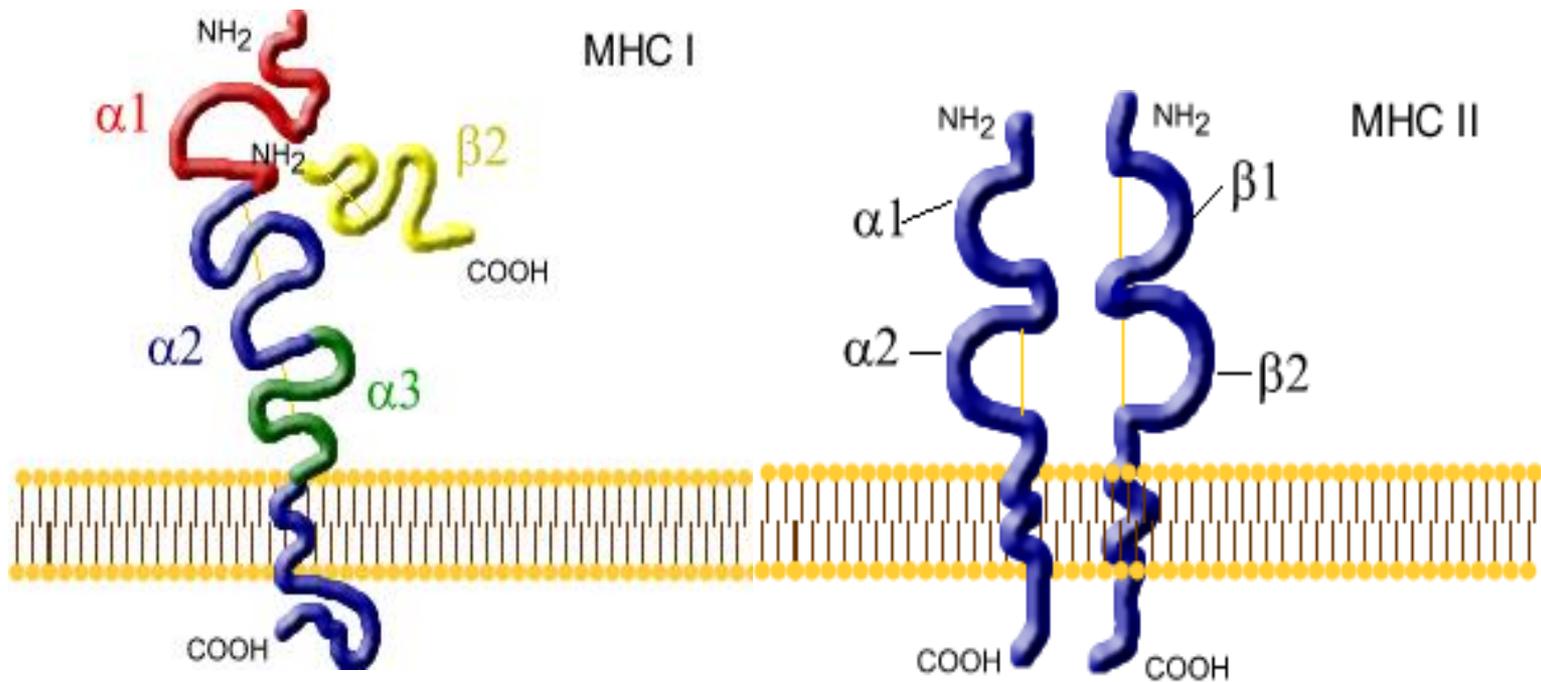
# Distribución de proteínas HLA según tipos celulares



Que forma tienen los HLA???

**HLA I.- Todas las células nucleadas**

**HLA II.- Células Profesionales Presentadoras de Antígenos (Macrófagos, Células B, células dendríticas)**

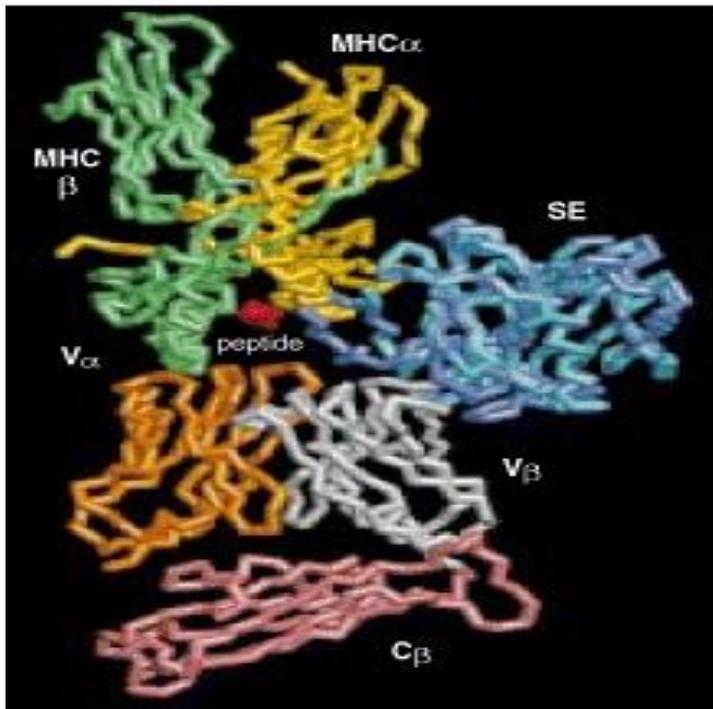


Segmentos  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  = sitio de unión al péptido (MHC I: 8-11 aa).  
 Segmento  $\alpha 3$  se une a CD8.

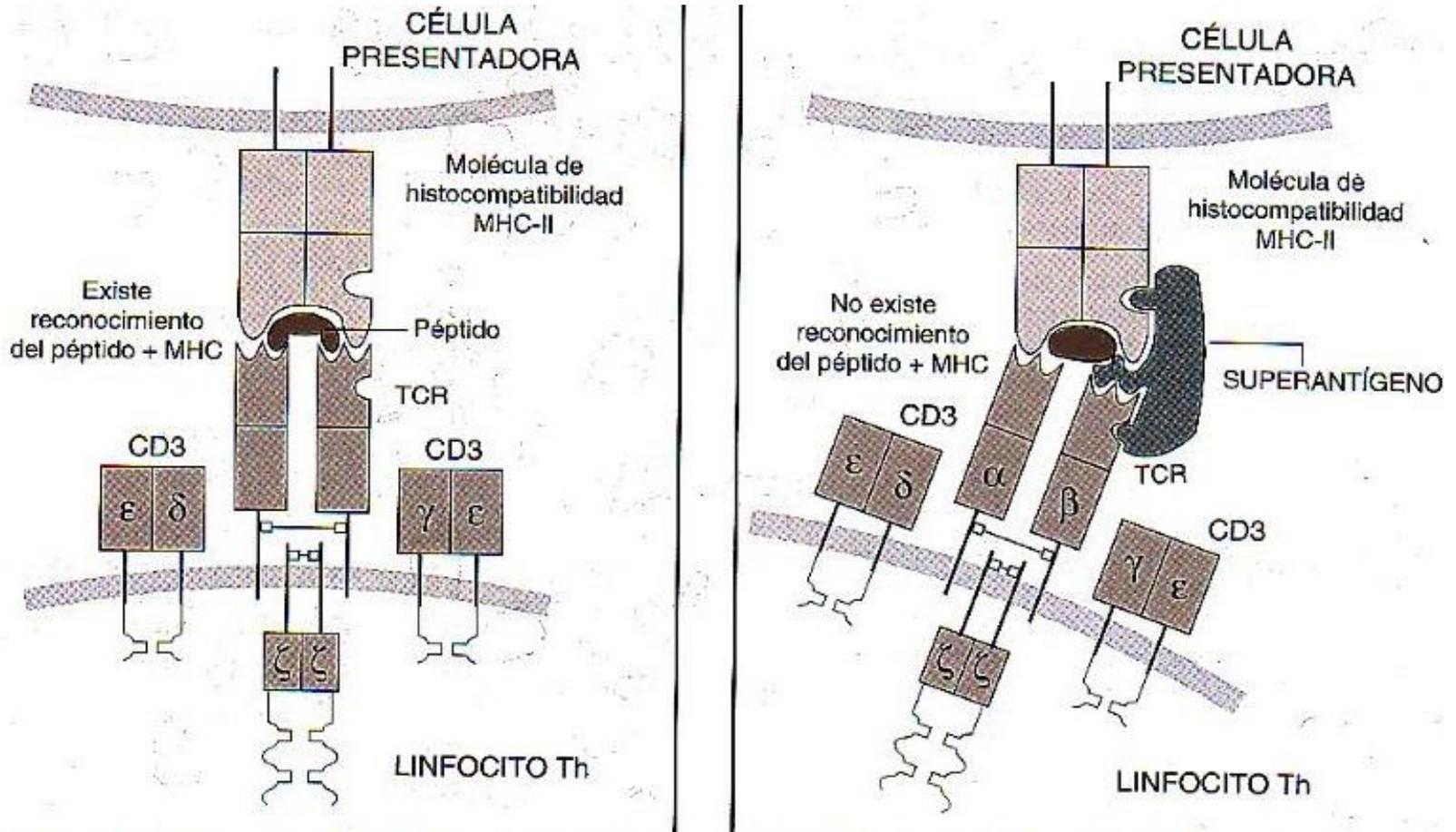
Segmentos  $\beta 1$  = sitio de unión al péptido (MHC I: variable aa).  
 Segmento  $\alpha 2$  se une a CD4.



Pero.... Que puede suceder una vez que el complejo HLA-péptido es expresado en la membrana celular???



**SUPERANTÍGENOS**



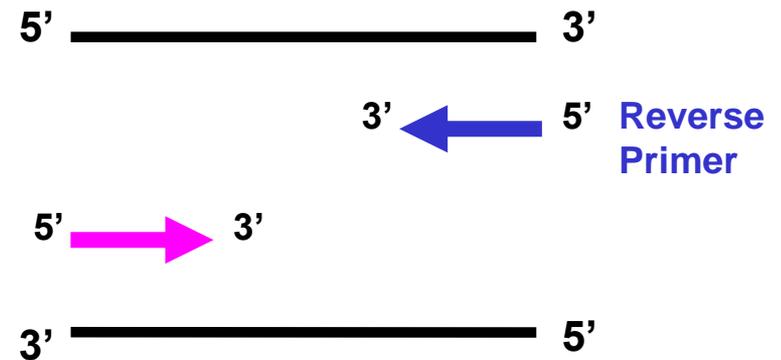
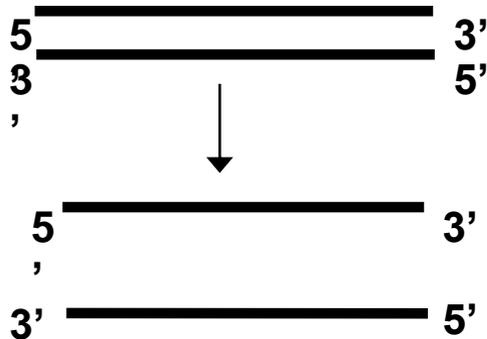
**Superantígenos:** proteínas que son reconocidas por LT sin ser procesadas en péptidos y son capturadas por el MHCII, el cual tiene un péptido unido. Además son capaces de unir varios LT.

# Métodos moleculares para detectar proteínas HLA

Detección de secuencias de ADN implicadas en la codificación de antígenos HLA

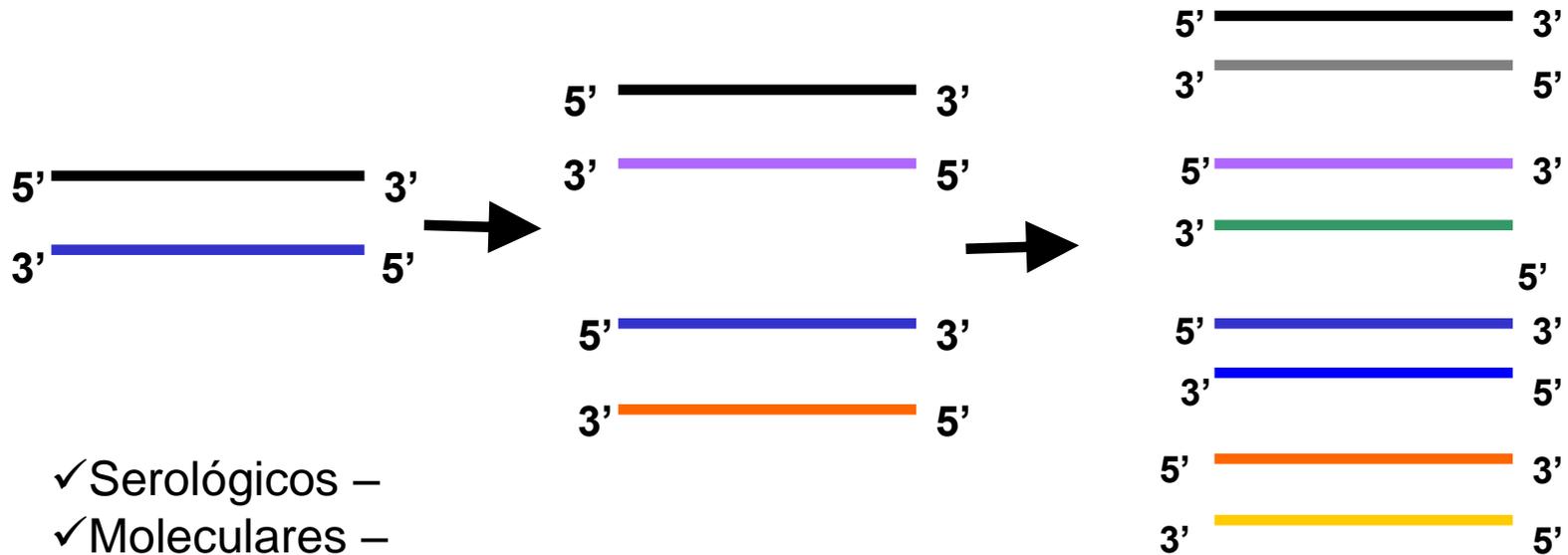
## PCR

Denaturación de ADN  
95°C



**Primers:** secuencias sintéticas de oligonucleótidos utilizadas para reconocer por apareamiento complementario secuencias blanco de ADN.

## Replicación



## Métodos serológicos

- Utilización de anticuerpos específicos para antígenos leucocitarios HLA
- Prueba de **microlinfocitotoxicidad** específica para tipificar antígenos de histocompatibilidad.

## Tipos de Rechazo que se pueden presentar si NO se hacen las pruebas adecuadas de tipificación.....

- A. **Hiperagudo:** (horas) Debido a anticuerpos IgM e IgG preformados
- B. **Agudo:** (días - semanas) Debido a células T activadas que desencadenan mecanismos efectores
- C. **Crónico:** (meses-años) Debido a anticuerpos, complejos ag-ac, reacción celular lenta, recurrencia de la enfermedad y otros

## **Bibliografía Básica:**

- **Inmunobiología de Janeway.** Kenneth M. Octava ed. Editorial Mcgraw Hill.
- **Kuby Inmunología.** Owen J. Séptima ed. Editorial Mcgraw Hill.
- **Inmunología celular y molecular.** Abbas A. Octava ed. Editorial Elsevier.

**DUDAS???**

**GRACIAS**

