

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
UNIDAD DE APRENDIZAJE:
INMUNOLOGÍA

Título del material para la Unidad de Aprendizaje:

COMPLEJO PRINCIPAL DE
HISTOCOMPATIBILIDAD

Responsable de la Elaboración: Dra. en C. S María del Carmen
Colín Ferreyra

Características generales de Complejo Principal de Histocompatibilidad

Historia

AÑO	AUTOR	APORTACIÓN
1998	Snell y Gorer	Primeros en identificar el complejo mayor de histocompatibilidad Rechazo de tumores en ratones
	Medawer y Billingham	Transplante de piel- Existencia de una base genética para el reconocimiento del injerto como tejido extraño y denominaron a las responsabilidades genes de histocompatibilidad
1958	Jean Dausset	Primera molécula relacionada con el MHC. MAC en la actualidad conocida como HLA-A2

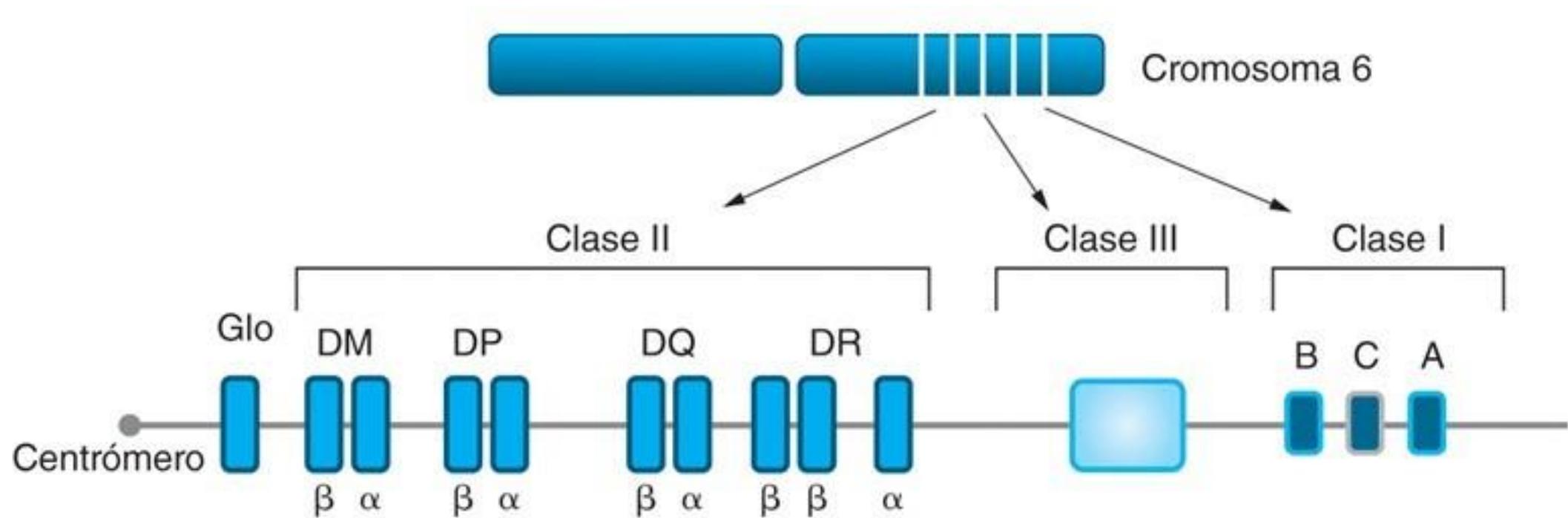
Sistema principal de histocompatibilidad (CPH)

Se define al MHC como un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 en el humano y codificada para un grupo de moléculas que se expresan en la superficie todas las células nucleadas, mostrando una gran diversidad entre los individuos y las especies, genes sumamente polimórficos

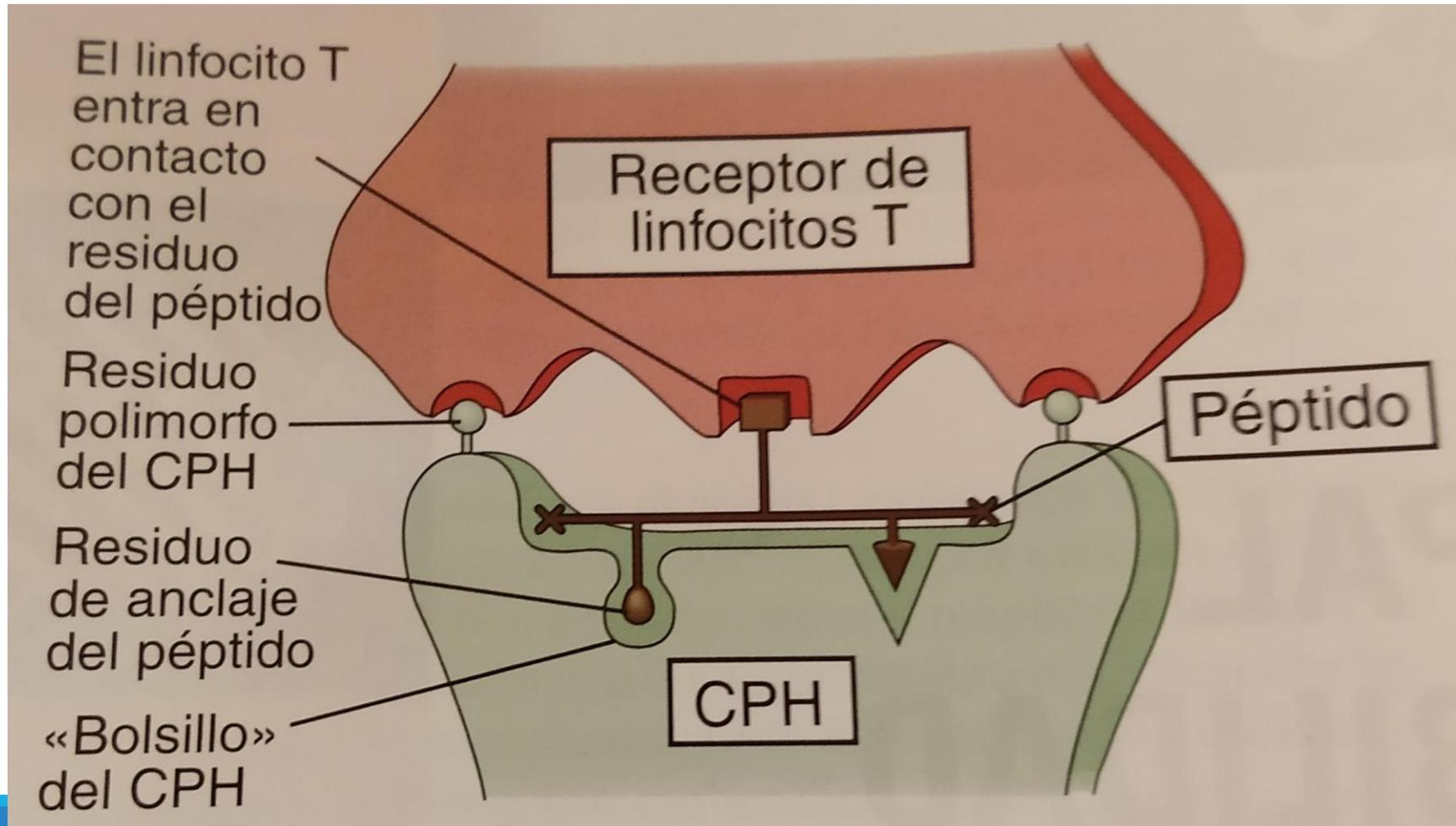
Función:

- Presentar antígenos o péptidos asociados a células para que sean reconocidos por los linfocitos T

Región de CPH en el brazo corto del cromosoma 6



Reconocimiento por los linfocitos T de un complejo péptico-CPH



Propiedades de los genes del CPH

Los dos tipos de genes del CPH polimorfos denominados genes de CPH de la clase I y la clase II, codifican dos grupos de proteínas con estructuras distintas pero homólogas.

Los genes de CPH son los genes más polimorfos del genoma

Los genes de CPH se expresan de forma codominante en cada individuo

Propiedades de las moléculas de CPH

Cada molécula de CPH consta de un surco extracelular, que se une a péptidos seguido de un par de dominios similares a las inmunoglobulinas (Ig) y está anclada a la célula por dominios extramembranales y citoplasmáticos

Los aminoácidos polimórficos de las moléculas del CPH se localizan en y son adyacentes a la hendidura que se unen los péptidos

Los dominios similares a las Ig no polimorfos de las moléculas del CPH contienen sitios de unión a las moléculas del CPH contienen sitios de unión a las moléculas de los linfocitos T CD4 y CD8.

Clasificación de CPH

Tipos de CPH

Existen dos principales tipos CPH que se denominan moléculas CPH de la clase 1 y de la clase II

Clase I: presentan péptidos a los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+

Clase II: presentan péptidos a los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD4+

Estructura de las moléculas del CPH

Característica	CPH de clase 1	CPH de clase II
Cadenas polipeptídicas	α (44-47 kD) β 2- microglobulina	α (44-47 kD) β 2- microglobulina
Localización de aminoácidos porlimorfos	Dominios α 1 y α 2	Dominios α 1 y β 2
Punto de unión para el correceptor de los linfocitos T	Región α 3 se une a CD8	Región β 2 se une a CD8
Tamaño de la hendidura que se une a los péptidos	Se acomoda a péptidos de 8-11 aminoácidos	Se acomoda a péptidos de 10-30 aminoácidos
Nomeclatura Humano	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ

Moléculas HLA

Tipo	Característica
HLA-I	Son moléculas que participan en la activación específica de linfocitos T citotóxicos (CD8)
HLA-II	Proteínas que son reconocidas por la subpoblación de T CD4
HLA-III	Incluyen algunos componentes del complemento, tales como C4 y el C2 de la vía clásica, el factor B de la vía alterna, proteína de choque térmico (Hsp70)

Moléculas HLA clases I y II

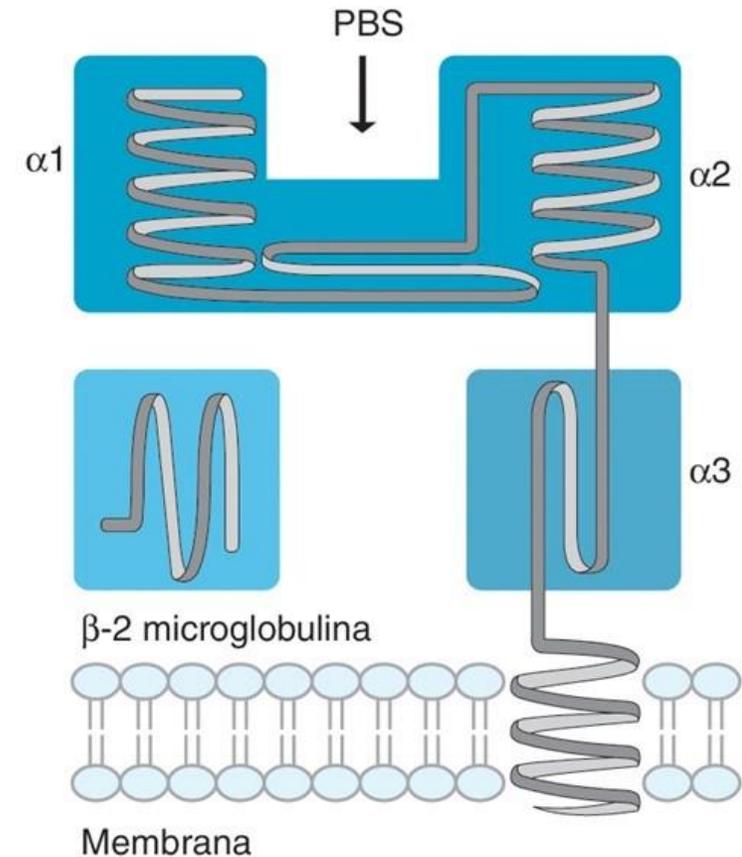
La MHC clase 1 (MHC-I) y clase II (MHC-II) modifican moléculas llamadas antígenos leucocitarios o de histocompatibilidad HLA-I y HLA-II, implicadas en la regulación de la respuesta inmune y en el rechazo de transplantes

Clasificación de las moléculas HLA

HLA	Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad	
	Clásicas	No clásicas
Clase I	HLA-B, C y A	HLA-E, F, G y H
Clase II	HLA-DP, DQ y DR	HLA-DM y DO, TAP-1 y TAP-2
Clase III	C2, C4, LTA, TNF Hsp70, etc.	

Moléculas del CPH de clase I

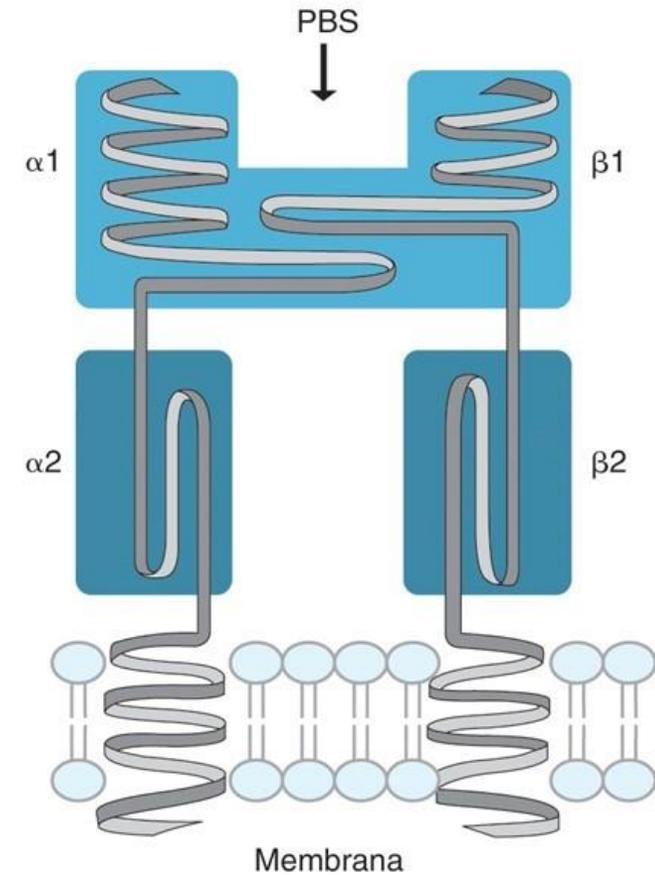
La molécula de la clase I totalmente ensamblada es un heterotrímero que consta de una cadena α , una β 2- microglobulina y un péptico antígeno unido y la expresión estable de las moléculas de la clase I sobre la superficie celular requiere la presencia de los tres componentes del heterotrímero



Esquema de la molécula HLA-1, donde se muestran las cadenas α y β , además de la unión del péptico antígeno (PBS)

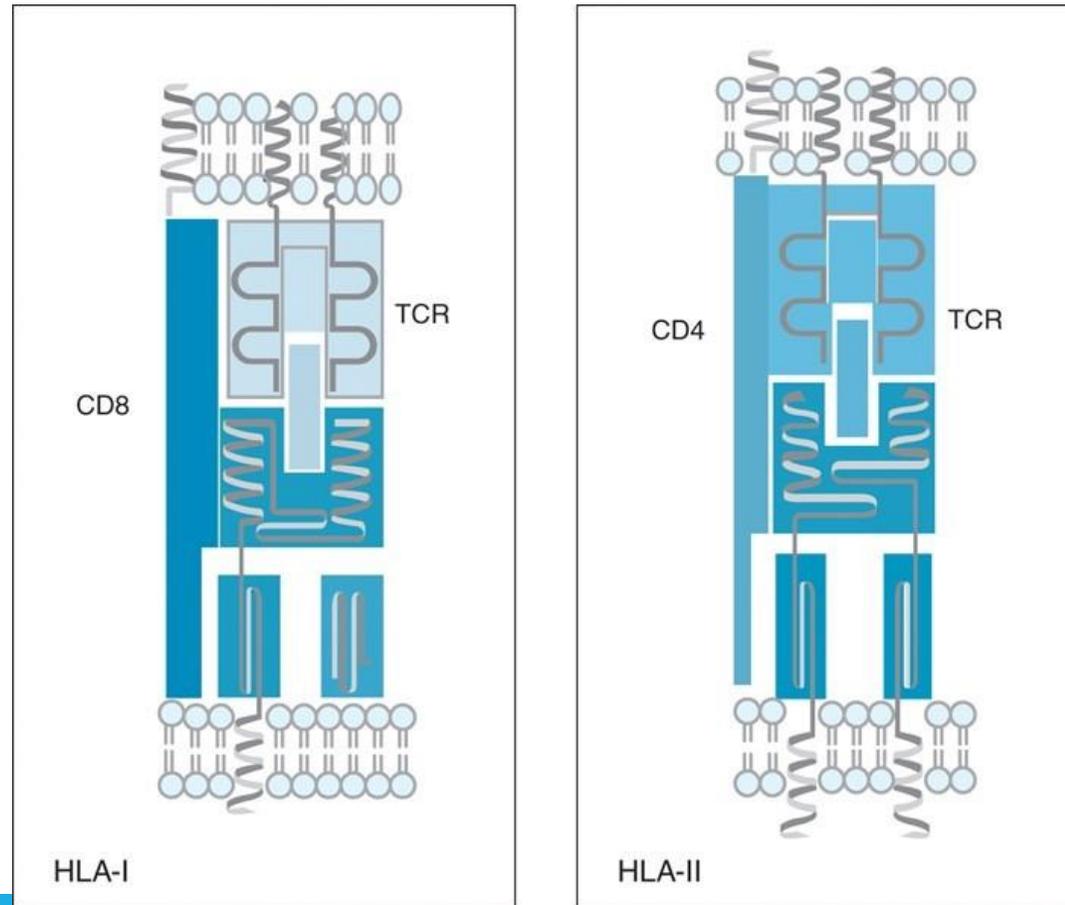
Clase II

Totalmente ensamblada es un heterodímero que consta de una cadena alfa, una cadena beta y un péptido antigénico unido y la expresión estable de las moléculas de la clase II sobre la superficie celular requiere la presencia de los tres componentes del heterotrímero



Esquema de la molécula HLA-II, donde se muestran las cadenas α y β , además del sitio de unión del péptido antigénico (PBS)

Correceptores del sistema HLA. La molécula CD8 participa en el reconocimiento de las moléculas HLA-I. La molécula CD4 participa en el reconocimiento de las moléculas HLA-II



Variación de la expresión de las moléculas HLA I y II en la diferentes células del organismo

Expresión de las moléculas HLA		
Tejido	HLA de clase I	HLA de clase II
Tejidos linfoides		
Células T	+++	+
Células B	+++	+++
Otras células presentadoras de antígenos (p. ej., células de Langerhans)	+++	+++
Células epiteliales del timo	+	+++
Otras células nucleadas		
Neutrófilos	+++	-
Hepatocitos	+	-
Riñón	+	-
Cerebro	+	-

Características de las interacciones entre el péptico y el CPH

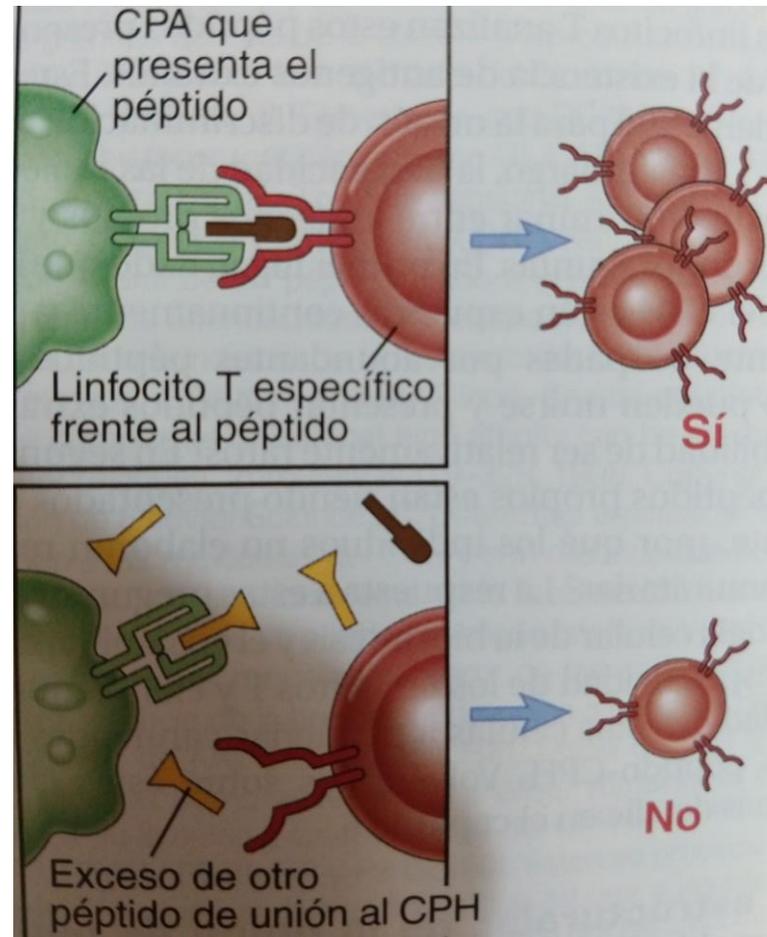
Características de las interacciones entre el péptico y el CPH

Las moléculas de CPH muestran una especificidad amplia en su unión a los péptidos y la especificidad fina de reconocimiento del antígeno de los linfocitos T

Cada molécula del CPH de las clases I o II presentan una única hendidura para los péptidos que se une a un solo péptico cada una vez, aunque cada molécula del CPH se puede unir a muchos péptidos diferentes

Si un linfocito T específico frente a un péptico se estimula con células presentadoras de antígenos que le presente dicho péptico, la respuesta se inhibe al añadirse un exceso de otros péptidos con estructuras similares

Competición del antígeno por los linfocitos T



Características de las interacciones entre el péptico y el CPH

Los péptidos que se unen a moléculas del CPH comparten características estructurales que facilitan esta interacción

Las moléculas de CPH de un individuo no discriminan entre los péptidos extraños (es decir, los derivados de antígenos microbianos) y los derivados de antígenos del propio sujeto (antígenos propios).

Bases estructurales de la unión de péptidos a las moléculas de CPH

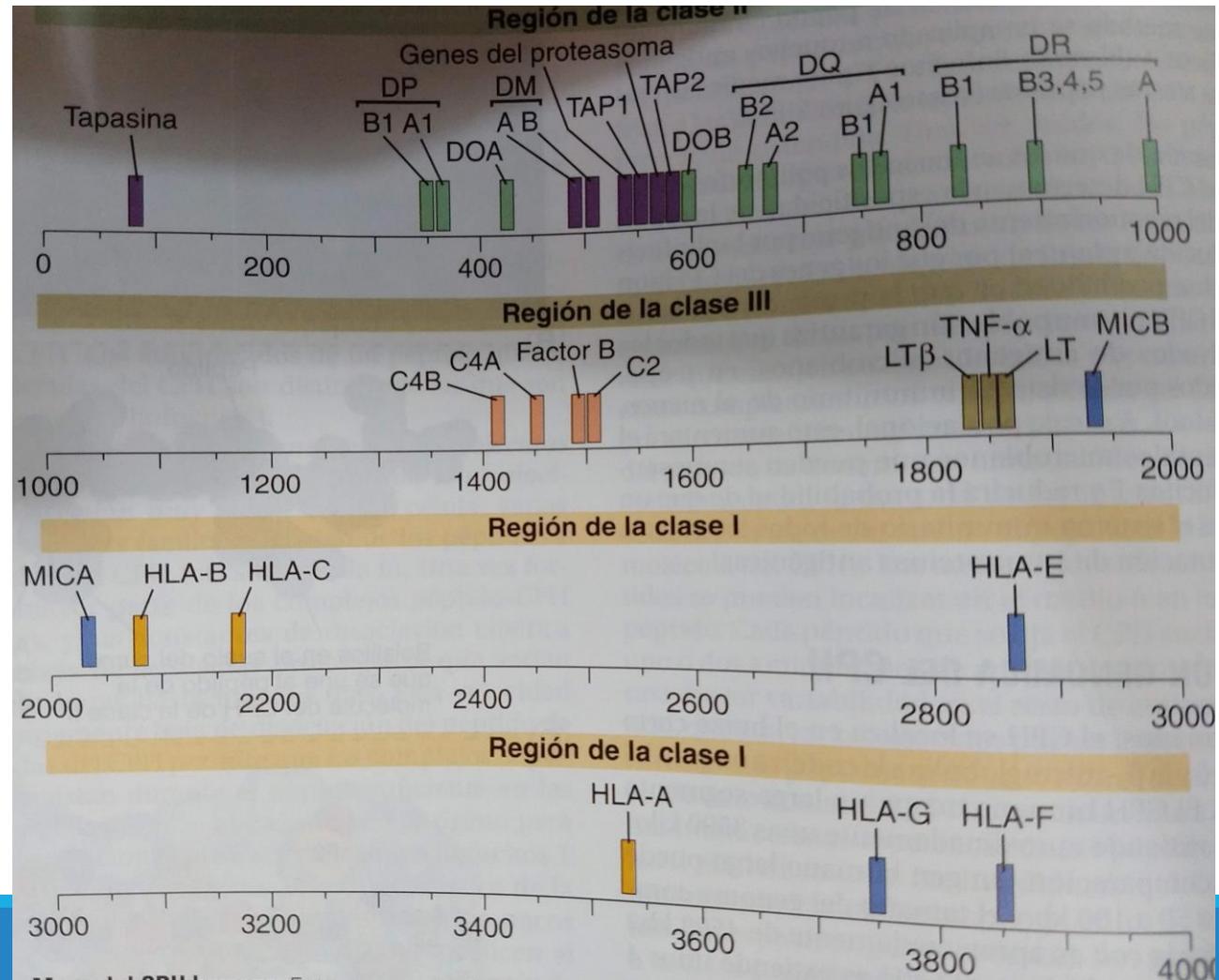
La unión de péptidos a las moléculas del CPH es una interacción no covalente mediada por aminoácidos tanto en los péptidos como en las hendiduras de las moléculas del CPH

Genoma CPH

Organización del genómica de CPH

Muchas de las proteínas implicados en el procesamiento de los antígenos proteicos y la presentación de péptidos a los linfocitos T son codificados por genes localizados en el CPH

Mapa del CPH humano



Expresión de las moléculas del CPH

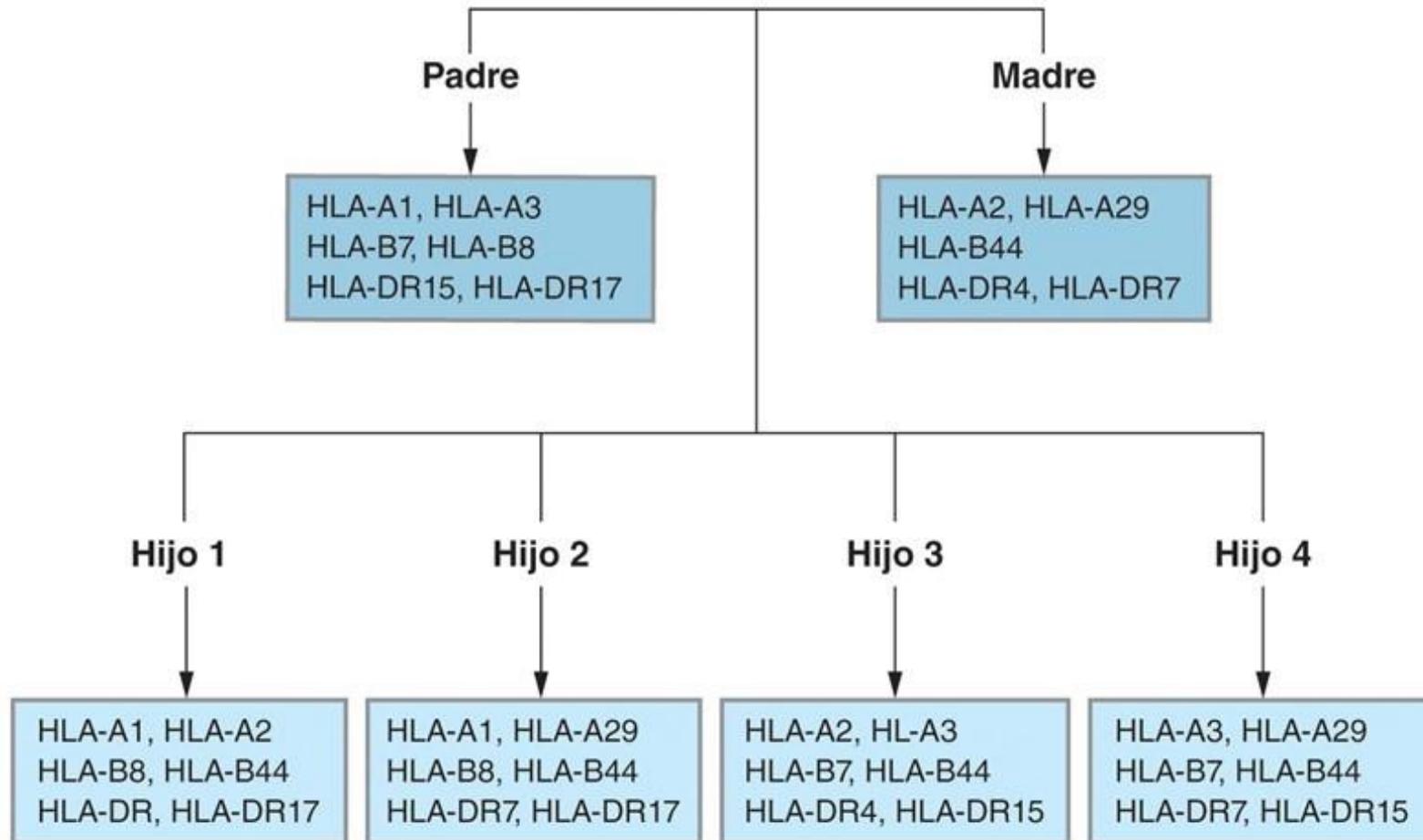
Las moléculas de la clase I se expresan de forma constitutiva en prácticamente todas las células nucleares, mientras que las de la clase II se expresan normalmente sólo en las células dendríticas, los linfocitos B, los macrófagos y algunos otros tipos celulares

La expresión de las moléculas de CPH aumenta por las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innata y adaptativas

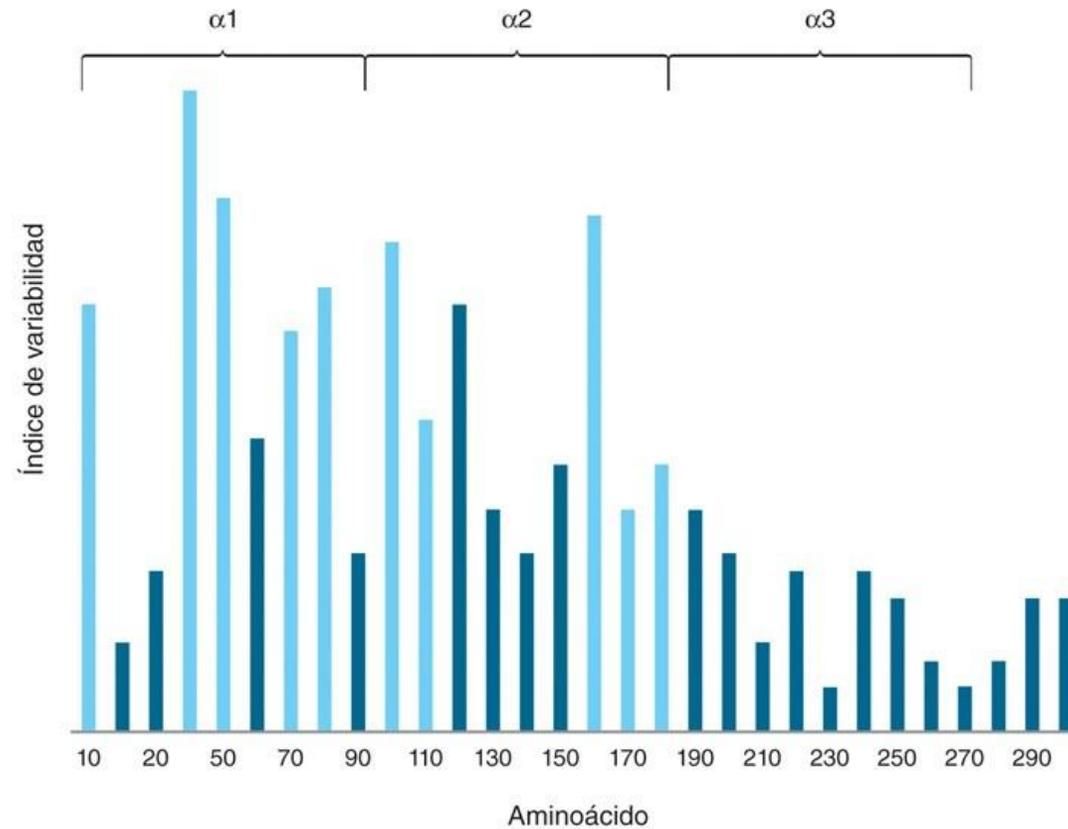
Expresión de las moléculas del CPH

La intensidad de la transcripción es la principal determinación del grado de síntesis de moléculas de CPH y de su expresión en la superficie celular

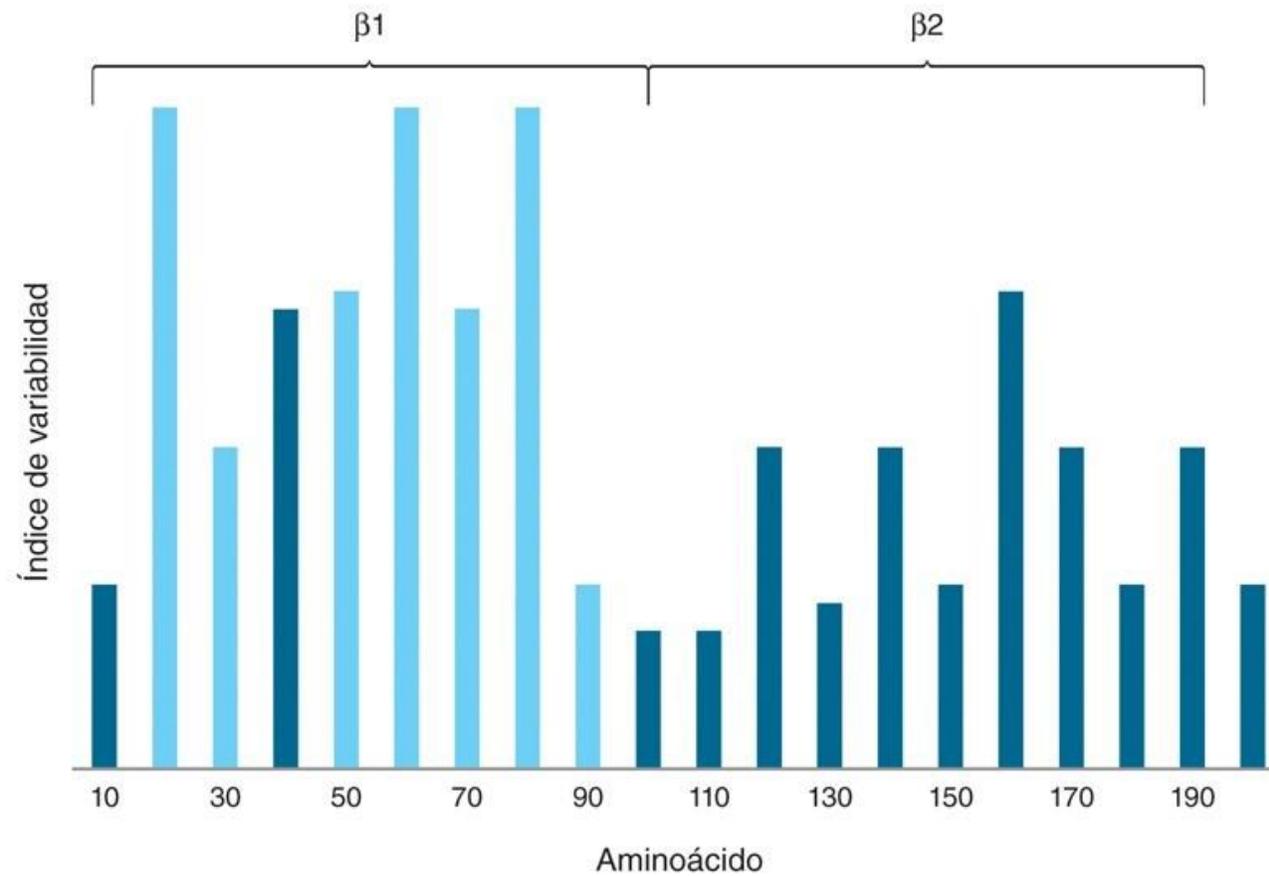
Esquema de herencia mendeliana



Polimorfismo de las moléculas HLA-I que muestra la mayor variabilidad de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$



Polimorfismos de las moléculas HLA-II

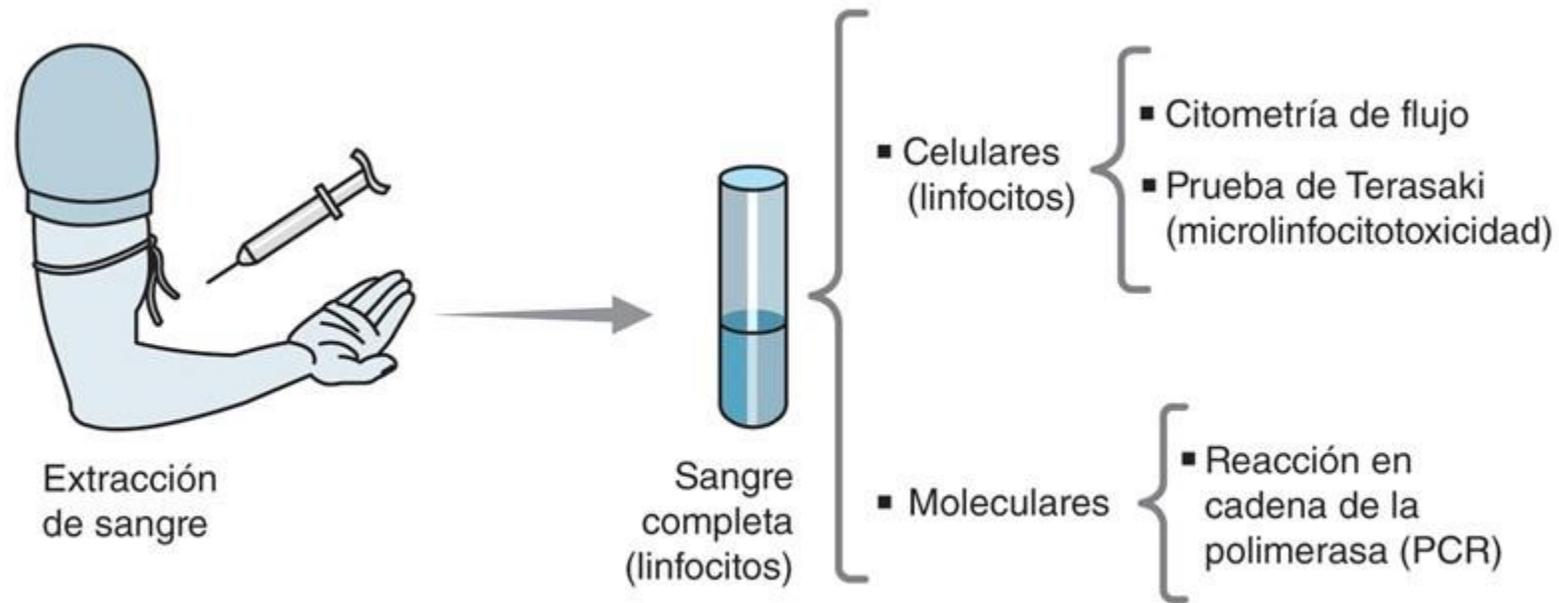


Enfermedades relacionadas con haplotipos de HLA

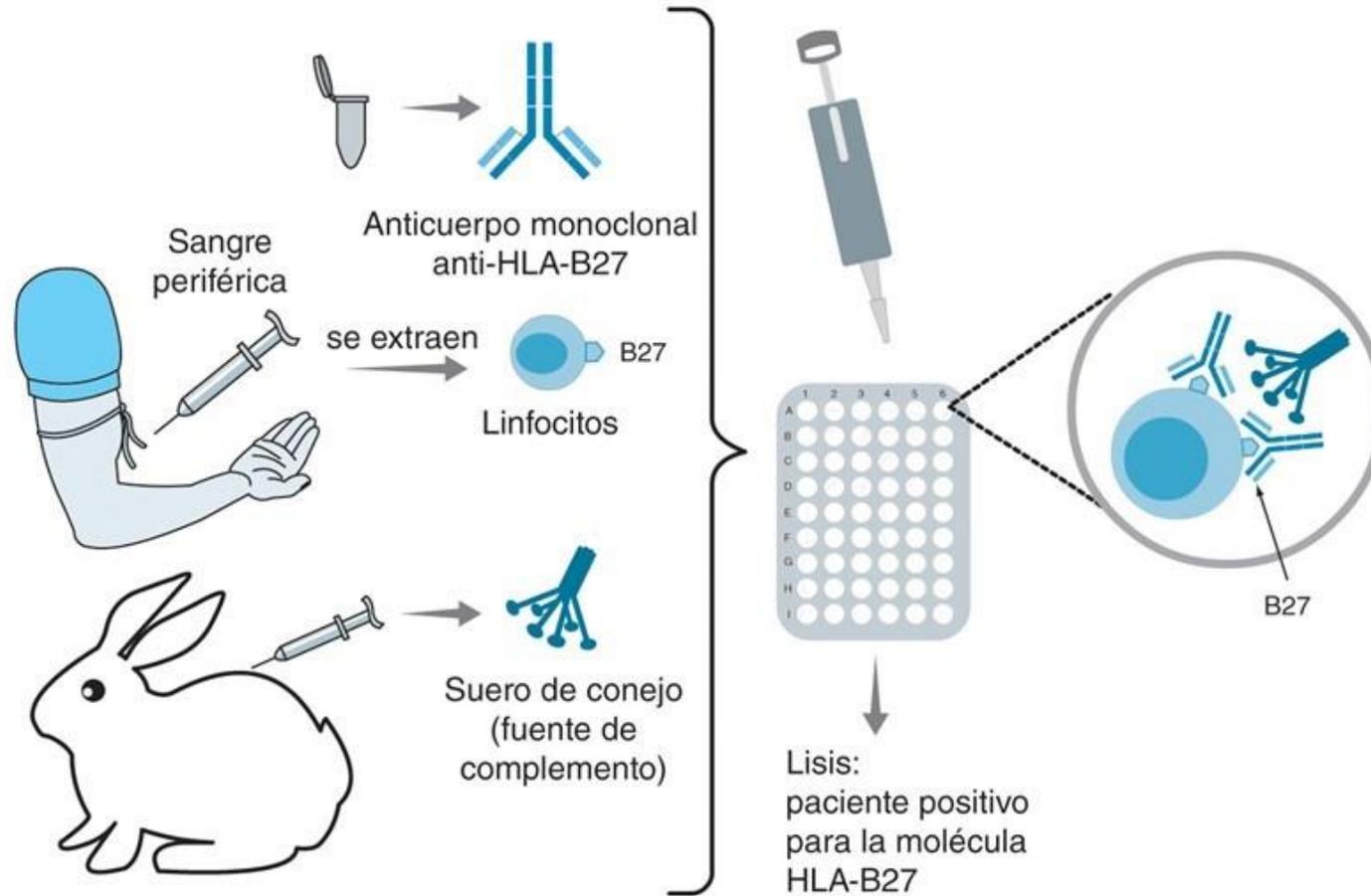
Enfermedad	HLA
Hemocromatosis	A3
Espondilitis anquilosante	B27
Artritis reumatoide	DR4 y DR1
Esclerosis múltiple	DR2, DRB1*1501, DRB5*0101
Uveítis anterior aguda	B27
Narcolepsia	DQ6
Miastenia gravis	DR3
Tiroiditis subaguda	B35
Diabetes mellitus	IDQ8/DQ2, DQA1*0501, DBQ1*0201, DQA1*0301, DQB1*0302
Psoriasis vulgar	Cw6

PRUEBAS HLA

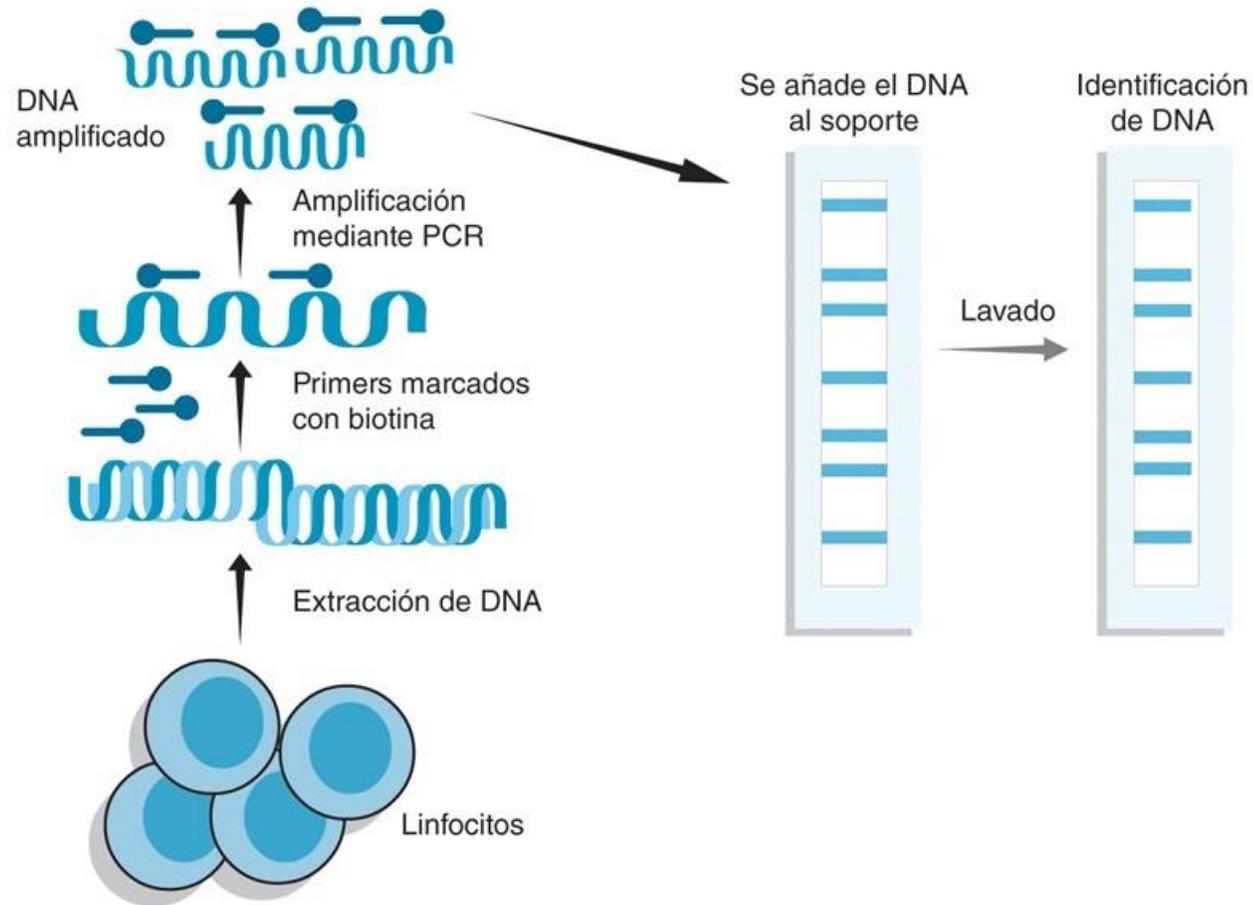
Métodos de tipificación de HLA



Prueba de tipificación de HLA por microlinfotoxicidad



Fundamento de la técnica de PCR, útil en la tipificación del HLA



REFERENCIAS

Rojas- Espinosa Oscar (2017). Inmunología: De memoria (4ª edición) México. Editorial Médica panamericana.

Abbas Abdul K, Linchtman Andrew, Pillai Shiv (2017) Cellullar and Molecular Inmunology. 9ª edición. Estados Unidos. Elsevier.

Salinas-Carmona Mario César (2017). La Inmunología en la Salud y la Enfermedad. 2ª edición. México. Editorial Médica panamericana.

Murphy Kenneth M. Meaver Casey (2019). Inmunología de Janeway. 9ª edición. México. Manual Moderno.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA: MEDICO CIRUJANO

UNIDAD DE APRENDIZAJE: INMUNOLOGÍA

GUIÓN EXPLICATIVO

PROGRAMA POR COMPETENCIAS

MATERIAL DIDÁCTICO

TIPO SOLO VISIÓN PROYECTABLES: DIAPOSITIVAS

Responsable de la elaboración:

Dra. en C. S. María del Carmen Colín Ferreyra

TEMA: COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

PRESENTACIÓN DEL MATERIAL DIDÁCTICO:

El MHC es un grupo de genes que codifica una serie de moléculas del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) que se expresan en todas las células nucleadas (HLA-I) o en aquellas que participan en la respuesta inmune específica (HLA-II). Este tema está incluido en el temario de Inmunología de la licenciatura de Médico Cirujano. En la unidad I Estructura del sistema Inmunológico en el tema 1.5 Reconocimiento de antígenos específicos. subtema 1.5.1. Lo cual apoyara al alumno en la adquisición de conocimientos para cumplir con el objetivo del programa de estudios de inmunología y en su actuar como Médico Cirujano para explicar el proceso de salud-enfermedad.

INSTRUCCIONES PARA SU USO:

1. El profesor que imparta la unidad de aprendizaje conocerá previamente el material para poder llevar a cabo de forma adecuada la clase y de la misma manera contribuir a una mejor docencia.
2. Repartir una impresión o archivo de las diapositivas a los alumnos para que de esta manera el alumno pueda guiarse y de la misma manera poder realizar notas.
3. Pedir a los alumnos que realicen una revisión previa del tema.
4. Proyectar las diapositivas de acuerdo al orden didáctico del docente, las diapositivas presentadas tienen el siguiente contenido:
 - Características del Complejo Principal de Histocompatibilidad
 - Clasificación de CPH
 - Características de las interacciones entre el péptico y el CPHVía de las lectinas
 - Genoma CPH
 - Enfermedades relacionadas con haplotipos de HLA
 - Pruebas HLA
 - Referencias
5. Detenerse en las diapositivas permitiendo que al alumno resuelva sus dudas así como el intercambio de ideas
6. Realizar preguntas a los alumnos para realimentar y evaluar la comprensión del tema

UNIDADES DE APRENDIZAJE EN LAS QUE SE PODRÁ UTILIZAR:

Se podrá utilizar en la licenciatura de Médico Cirujano en la Unidad de Aprendizaje de Inmunología.