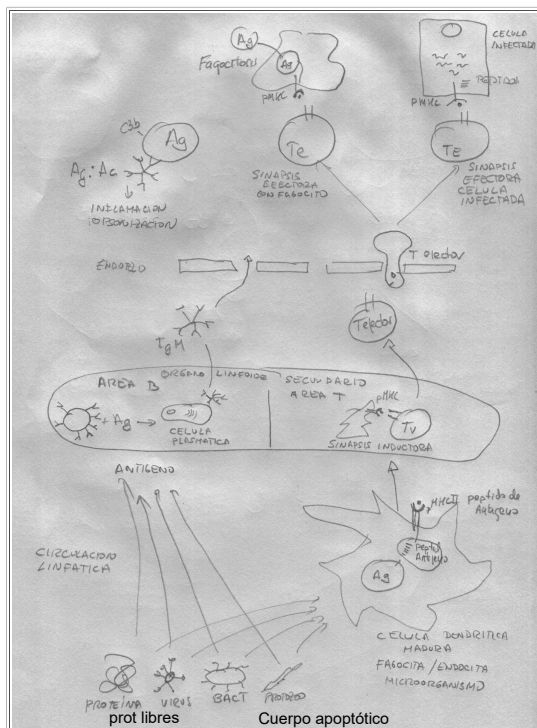


Tema 6. Sistema inmune innato y adaptativo (específico). Receptores con o sin distribución clonal. Antígeno y Receptor de antígeno de linfocitos T y B. Células y moléculas que constituyen ambos sistemas. .

- Ligandos del receptor de antígeno de linfocito T. Antígenos localizados en el interior de la membrana citoplasmática y transportados a membrana en forma de complejos pMHC.
 - Estructura complejo pMHC (péptido anclado en el oléculas del Complejo Principal de Histpcomatibilidad.
 - Estructura de moléculas MHC-I.
 - Estructura de las moléculas MHC-II.
 - Reconocimiento del complejo pMHC por el receptor de antígeno de linfocitos T alfa,beta.
 - Regiones hipervariables (CDR) contactan tanto ocn péptido como con molécula MHC
 - Unión péptido a moléculas MHC.
 - Compartimentos subcelulares. proteínas citosólicas y sintetizads en retículo endoplásmico
 - Péptidos generados en vesículas se presentan en MHC-II. papel de cadena invariante
 - Péptidos presentes en citoplasma se presentan en MHC-I. Papel proteosoma y TAP
 - Excepción: Presentación cruzada o crospresentación por células dendríticas. En infecciones virales remanentes celulares fagocitados se presentan en MHC-I además de en MHC-II.
 - Características interacción péptido:MHC:TCR
 - Aminoácidos de anclaje para unión péptido a molécula MHC
 - Aminoácidos de péptido que interacciona con TCR (Receptro de antígeno de linfocito T).
 - Expresión moléculas MHC-I y MHC-II en diferentes células y tejidos
 - Concepto de célula presentadora de antígeno (CPA) de complejos pMHC-II
 - Procesamiento del antígeno a péptidos
 - Presentación en complejos pMHC
 - Inmunodominancia
 - Estirpes celulares que presentan antígeno:
 - En complejos pMHC-II
 - Células dendríticas, macrófagos, linfocitos B
 - Células epiteliales tímicas. Selección positiva y negativa
 - En complejos pMHC-I. Todas las del organismo pueden hacerlo..
 - Correceptores de linfocito T: Moléculas CD4 y CD8
 - Complejos trimoleculares TCR-MHC-CD4/8
 - Subpoblaciones de linfocitos T CD4+CD8- y CD4-CD8+
 - Necesidad de esta interacción co-receptor:MHC para ganar suficiente avidez para permitir activación T
 - Aumento afinidad por formación complejo trimolecular
 - Co-receptores unidos a tirosin-quinasas implicadas en transducción de señales de coplejo TCR:CD3
 - Consecuencias en selección tímica durante selección positiva/negativa. Presentación de péptidos propios.
 - **Selección negativa.** Timocitos doble positivos que contactan con complejos pMHC propioscon alta afinidad mueren por selecciónnegativa
 - **Selección positiva**
 - Timocitos doble positivos que reconocen con afinidad intermedia complejos pMHC-I propios se deferenecian a timocitos CD3+CD4-CD8+. Selección po
 - Timocitos doble positivos que reconocen con afinidad intermedia complejos pMHC-II propios se deferenecian a timocitos CD3+CD4+CD8-
 - **Muerte por negligencia.** Timocitos doble positivos que contactan con baja afinidad por complejos pMC propios mueren en el timo (muerte por negligencia)
 - Reconocimiento de otros antígenos por subpoblaciones de linfocitos T
 - Reconocimineto de lípidos en CD1. Linfocitos T alfa,beta NKT
 - Linfocitos T gamma,delta
 - Polimorfismo MHC.
 - Sistema polialélico. Polimorfismo
 - Sistema poligénico.
 - Expresión moléculas MHC en Humanos. Sistema HLA. Organización genómica.
 - Interacción péptido:alelo MHC
 - Consecuencias polimorfismo:
 - Restricción MHC.
 - Interacción de moléculas MHC-I con células NK. HLA-E



Los linfocitos T reconocen antígenos presentes en el INTERIOR de las células al reconocer en la membrana de la célula péptidos de estas proteínas enclavadas en moléculas MHC. Estos péptidos provienen de:

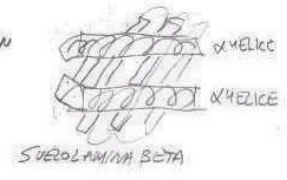
- * Antígenos fagocitados y presentes en vesículas
- * Antígenos sintetizados en células infectadas (por ejemplo virus)

- Animación Estructura Receptor de antígeno de linfocito T
 - <http://www.roitt.com/core.asp?core=coretat/flash/EM0401NEW>

Es muy importante tener en cuenta tanto la estirpe celular como la que el linfocito T reconoce el complejo pMHC como el estado de activación del linfocito T: virgen o efector.

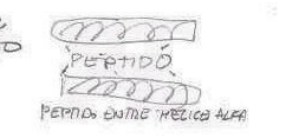
- El reconocimiento de antígeno de un linfocito T virgen con una célula **dendrítica madura** En **ÓRGANO LINFOIDE SECUNDARIO** conduce a la proliferación del linfocito T y su conversión en célula T efectora. **SINAPSIS INDUCTORA EN ZONA DE INDUCCIÓN.**
- El reconocimiento del complejo pMHC por un linfocito T efector en **zona de infección** conduce a ejecución de su función efectora. **SINAPSIS EFECTORA.**
 - Aumento capacidad microbicida de **macrófagos** (Zona efectora-invasión)
 - Cooperación para la conversión de **linfocitos B activados** en células B memoria o células plasmáticas (ganglio linfático-zona de inducción)
 - Lisis de **células epiteliales** infectadas con virus (zona de invasión)

MHC SIN PEPTIDO




α HELICE
 α HELICE
SUELDA LAMINA BETA

MHC COA PEPTIDO




PEPTIDO
PEPTIDO ENTRE HELICES ALFA

MHC COA PEPTIDO

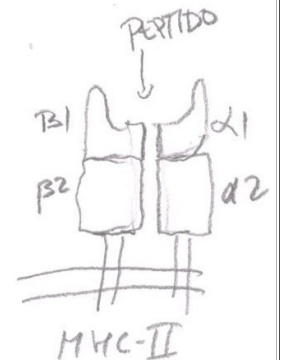


PEPTIDO ESTA "INTEGRADO" ENTRE HELICES ALFA Y SUELDA LAMINA BETA



PEPTIDO
 $\alpha 2$ $\alpha 1$
 $\alpha 3$ $\beta 2$ -MICROGLOB

MHC-I



PEPTIDO
 $\beta 1$ $\alpha 1$
 $\beta 2$ $\alpha 2$

MHC-II

Se observa como las moléculas MHC-I enclavan péptido y están compuesta por dos cadenas, una denominada alfa (que es la que une el péptido y es una proteína integral de membrana). La otra se denomina beta-2-microglobulina, que no contacta con el péptido

Se observa como las moléculas MHC-II enclavan péptido y están compuesta por dos cadenas que atraviesan la membrana; cadena alfa y cadena beta de las moléculas MHC-II. Ambas cadenas contactan con los péptidos enclavados

Aquí se puede ver como el péptido se enclava entre dos hélices alfa que constituyen la molécula MHC
Aquí se aprecia el péptido enclavado en las moléculas MHC. Como se aprecia queda centrado.
Como se aprecia, las moléculas MHC se dividen en MHC-I y MHC-II.
El tamaño y el número de enlaces no covalentes entre el péptido y la molécula MHC son diferentes en MHC-I y MHC-II

Tejidos	MHC de clase I	MHC de clase II
Órganos linfocides primarios o secundarios		
Linfocitos T	++++	Negativo (a veces positivo en T activados)
Linfocitos B	+++	+++
Macrófagos	++++	+++ (aumenta si IFN-gamma)
Células dendríticas	++++	++++
Células epiteliales tímicas	++++	++++
Otras células nucleadas		
Neutrófilos	++++	Negativo
Células epiteliales	++++	Negativo (a veces positivo en infecciones virales con producción IFN-gamma)
Células no nucleadas		
Eritrocitos	Negativo	Negativo

Las moléculas MHC-I se expresan en prácticamente TODAS las células del organismo.

Las moléculas MHC-II sólo en ciertas estirpes celulares. Se las suele denominar células presentadoras de antígeno (CPA o APC en inglés). Debería llamarse CPA en MHC-II pero no es así y por ello la **terminología es confusa**

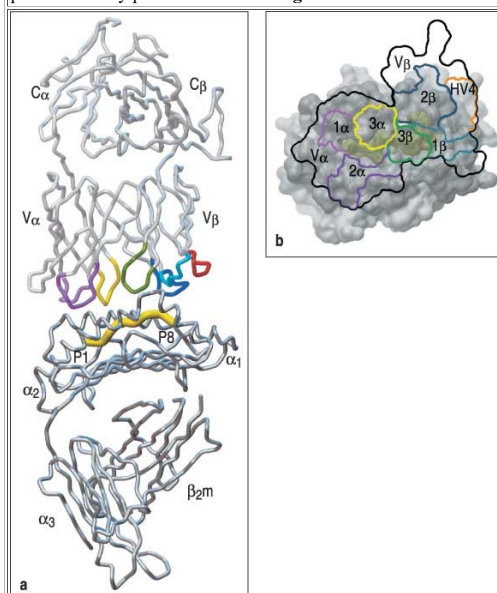
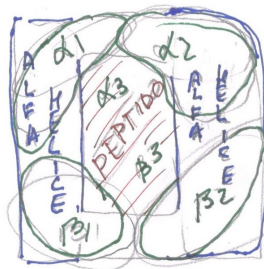
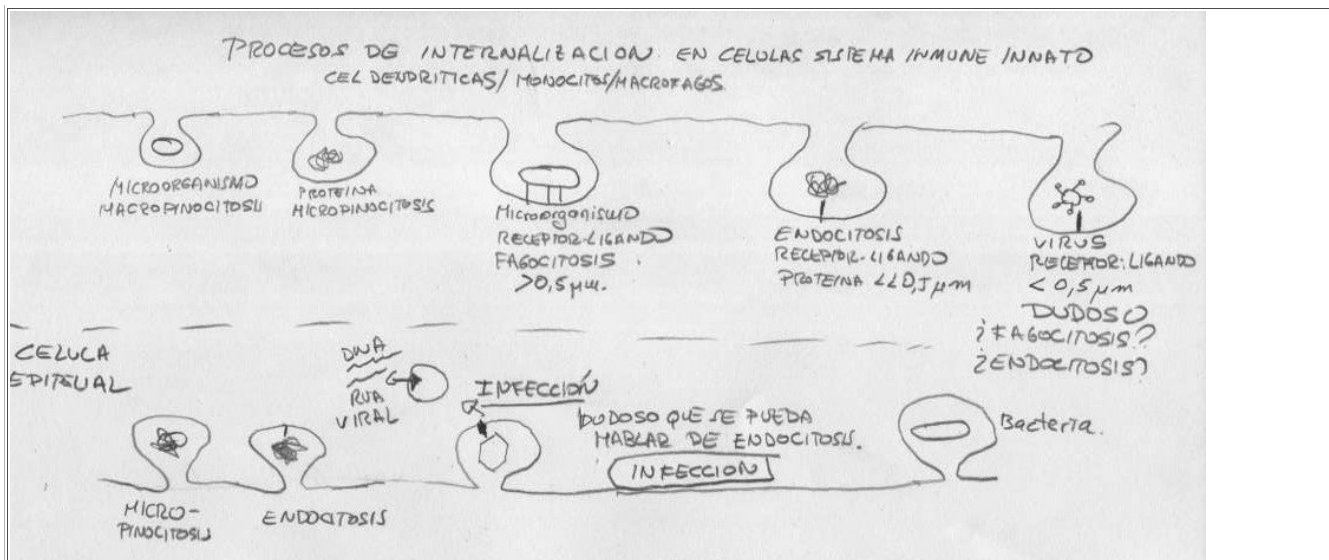


Fig 3.27 © 2001 Garland Science

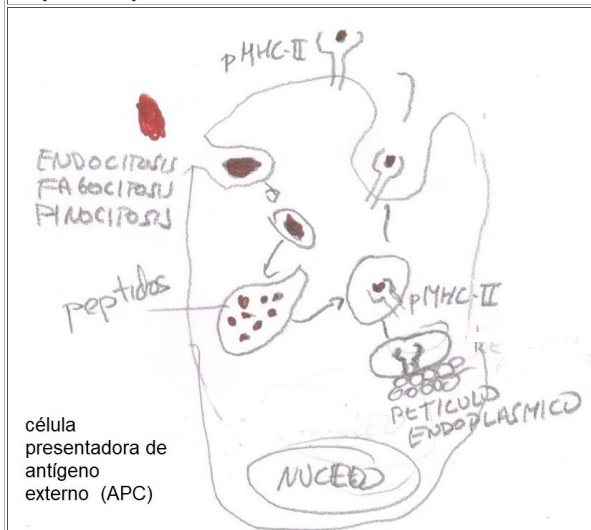
- El receptor linfocito T establece interacciones no covalentes (reconoce) tanto péptido (línea en amarillo en figura de la izquierda y en verde en figura de la derecha) como molécula MHC-I. Como se aprecia el péptido se encuentra entre las dos hélices alfa codificadas en los dominios 1 y 2 de la cadena integral de membrana alfa-MHC.
- Los dominios **variables de la cadena alfa (Va) y beta (Vb)** del receptor de antígeno de linfocito T son las que establecen estos enlaces, de nuevo a través de regiones hipervariables
- Las regiones **hipervariables a3 y b3 son las que más enlaces establecen con el péptido**. Las regiones a1, a2, b1 y b2 contactan fundamentalmente con moléculas MHC-I y sólo levemente con el péptido

En esta imagen se representa el mismo fenómeno. Las hélices alfa de la molécula MHC se representan como rectángulos. El péptido con un hueso entre las hélices alfa. Como se aprecia las **regiones hipervariables CDR3a y CDR3b** contactan (hacen enlaces) con el péptido, mientras las otras la hacen con la molécula MHC.



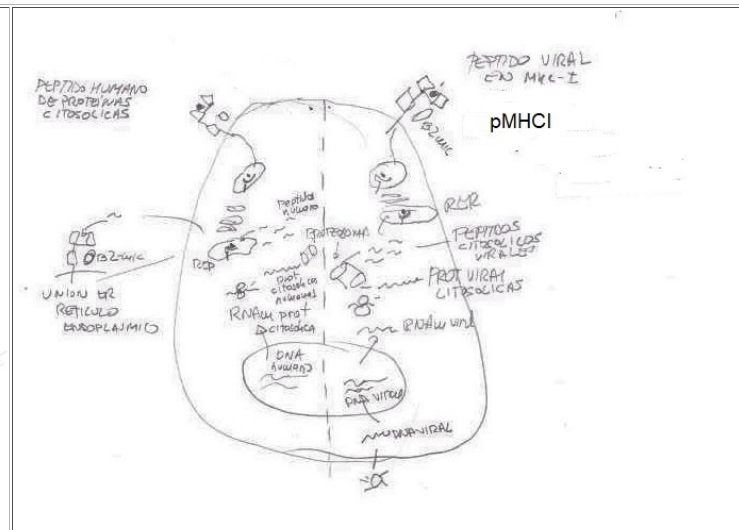


Algunas proteínas se localizan en citoplasma y otras en retículo endoplásmico. Ello se debe a la existencia o no de señales que dirigen el RNA a retículo endoplásmico. Las proteínas de membrana y las secretadas se sintetizan en retículo endoplásmico y se transportan a membrana citoplásmica. Las células pueden endocitar proteínas o microorganismos en vesículas que pueden transportarse a lisosomas o recircular a membrana. Las proteínas localizadas en vesículas NO pasan a citoplasma.



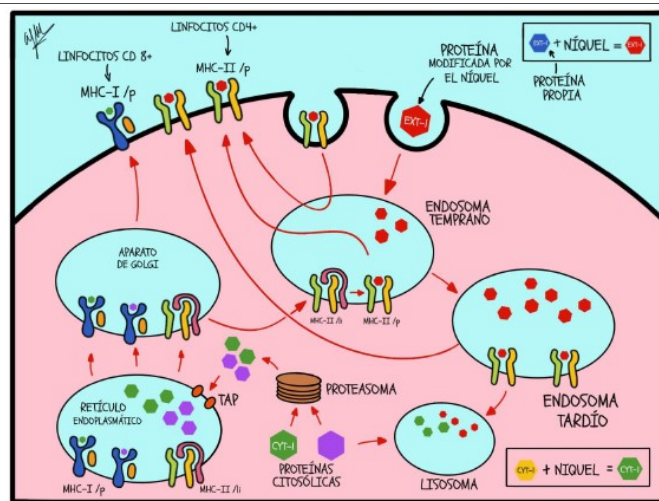
1. El microorganismos (bacterias, virus, parásitos, etc) o estructuras sin capacidad de reproducirse (polen) se endocita/fagocita, pinocita por parte de células dendríticas o macrófagos.
2. Se generan péptidos en vesículas por la degradación de las proteínas del microorganismo. La membrana de las vesículas no permite que ni el microorganismo ni los péptidos salgan de la vesícula a citoplasma.
3. Los péptidos se enclavan en moléculas MHC-II transportadoras de péptidos que les transportan a membrana. Péptidos generados en vesículas en forma de complejos pMHC-II.
4. Esto no ocurre en neutrófilos al no expresar moléculas MHC-II.

Proteínas presentes en vesículas y degradadas en vesículas. Estas proteínas se degradan (procesan) en vesículas y se enclavan en moléculas MHC-II (formado complejos pMHC-II) que se transportan a membrana. En vesículas hay moléculas MHC-II porque en su transporte a membrana las moléculas MHC-II pasan por endosomas (vesículas endocíticas). Estos péptidos generados en vesículas NO se pueden enclavar en complejos pMHC-I ya que las moléculas MHC-I NO están en vesículas ni pasan por allí en su circulación desde RE a membrana citoplásmica.



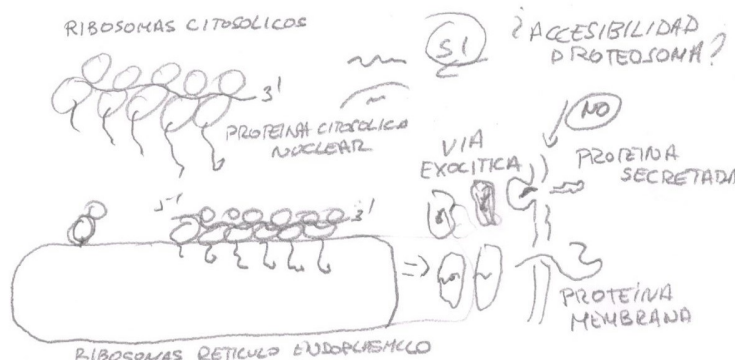
1. El virus infecta a las células sintetizando de novo proteínas virales. Algunas de estas proteínas se quedan en citoplasma. No pueden entrar en vesículas.
2. Se generan péptidos en citoplasma por la degradación de estas proteínas por un complejo enzimático denominado proteosoma. Los péptidos citosólicos son transportados a través de la membrana del retículo endoplásmico, pasando a su luz.
3. Los péptidos se unen a moléculas MHC-I en retículo endoplásmico y forman complejos pMHC-I capaces de transportarse a membrana.

Proteínas presentes en citosol y degradadas en citosol. Las proteínas citosólicas se degradan (procesan) a péptidos por proteosomas. Estos péptidos citosólicos se transportan a la luz de retículo endoplásmico por moléculas TAP. Allí se pueden unir a su vez en moléculas MHC-I pero NO a moléculas MHC-II ya que el espacio entre alfa-hélices de MHC-II está cubierto por Cadena Invariante. Los complejos pMHC-I se transportan a membrana.



LA CADENA INVARIANTE IMPIDE QUE LOS PÉPTIDOS GENERADOS EN CITOPLASMA SE UNAN A MHC-II EN RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

- Lo importante es conocer DONDE se generan los péptidos para predecir donde se van a presentar como complejos pMHC-I o como pMHC-II, si en citoplasma (pMHC-I) o en vesícula (pMHC-II). Hay una excepción y es que en proteínas en vía exocítica se generan péptidos tanto en Retículo endoplásmico (clase-I) como en vesículas (pMHC-II)



- Proteínas MHC-I y MHC-II están en retículo endoplásmico. Sólo las moléculas MHC-II en su transporte a membrana pasan por endosomas.
- Péptidos generados en vesículas (a partir de proteínas endocitadas) se pueden enlavar en moléculas MHC-II ya que estas proteínas pasan en su transporte a membrana por ese compartimento celular
- Proteínas citosólicas son degradadas por proteosomas y los péptidos generados son transportados del citosol al retículo endoplásmico por proteínas TAP
- Péptidos presentes en retículo endoplásmico se pueden enlavar en moléculas MHC-I, pero no en MHC-II ya que la "hendidura" en la que se enlava está tapada por la cadena invariante. Esta cadena se degrada en endosomas, lo que permite interacción con péptidos de endosomas.
- Virus pueden bloquear presentación MHC-I

Péptido puede provenir de proteínas localizadas en superficie o interior de microorganismo (en vesícula o citoplasma hay proteínas aisladas que se pueden procesar). [ANIMACIÓN VIRUS HIV FLASH](#)

- Si proteína en citoplasma los péptidos se procesan allí y se enlavan en moléculas MHC-I y se presentan en moléculas MHC-I.
 - Todos los virus
 - [Bacterias que inyectan endotoxinas a citoplasma](#)
 - [Bacterias que crecen en citoplasma como Listeria](#)
 - [ANIMACIÓN CTL FLASH](#)
 - Si la proteína microbiana está en vesícula se procesa allí y se enlava y presenta en moléculas MHC-II
 - Todos los microorganismos cuando son fagocitados** (macrófagos) o endocitados (linfocitos B y dendríticas)
 - [Bacterias que crecen en vesículas](#)
 - [ANIMACIÓN MHC-II EN FLASH](#). En vesículas se degrada microorganismo total o parcialmente.
- Proteínas en vía exocítica (proteínas virales de envoltura, proteínas virales secretadas)

Por ello se suelen definir dos vías de presentación:

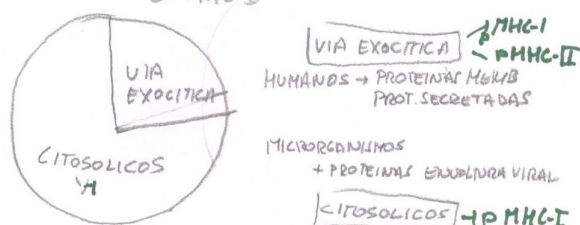
* La vía citosólica: Presentación en moléculas MHC-I de proteínas presentes en citoplasma

* La vía endocítica: Presentación en moléculas MHC-II de antígenos exógenos captados por fagocitosis o endocitosis.

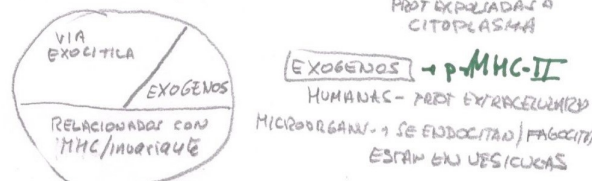
Los péptidos que se han podido extraer de los alelos MHC-I y MHC-II in vivo confirman esta presentación:

- Las moléculas MHC-I enlavan sobre todo péptidos de proteínas
 - Presentes en citoplasma (75%)
 - De algunas proteínas de membrana (probablemente provenientes de síntesis defectuosa en retículo endoplásmico). Las proteínas insertadas en la membrana de virus con envoltura)
 - Casi no hay exógenas.
- Las moléculas MHC-II enlavan péptidos provenientes de proteínas
 - Provenientes de otras moléculas MHC
 - Exógenas (fagocitadas o endocitadas)
 - De proteínas de membrana (probablemente degradadas en vesículas). Por ejemplo proteínas virales insertadas en membrana viral.
 - Casi no hay citosólicas. Las citosólicas probablemente provengan de procesos de autofagia ([excepciones](#))

PROCEDENCIA PÉPTIDOS ENCLAVADOS EN MHC-I



PROCEDENCIA PÉPTIDOS ENCLAVADOS EN MHC-II



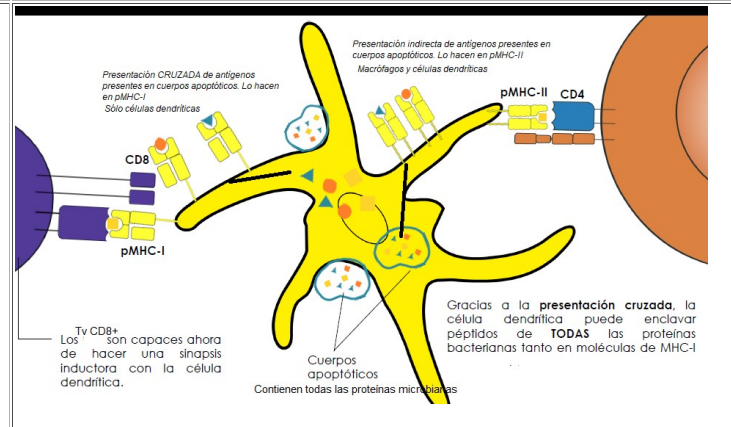
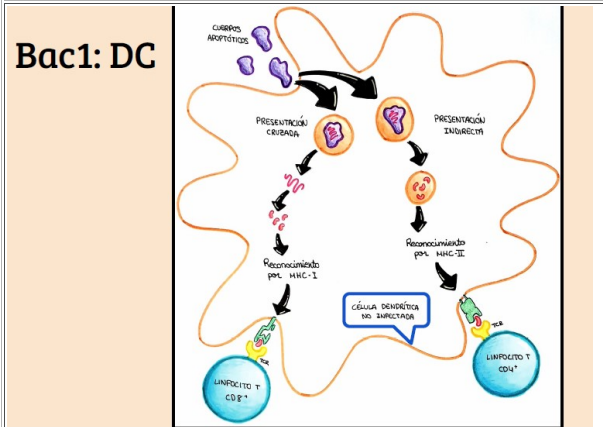
<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas que se degradan en citoplasma forman complejos pMHC-I • Proteínas que se degradan en vesículas forman complejos en pMHC-II • Proteínas de vía exocítica se degradan en bajo porcentaje en Retículo Endoplásmico (pMHC-I) • Proteínas vía exocítica también se degradan en vesículas. También como pMHC-II 	Las proteínas de membrana son una excepción, ya que se pueden presentar sus péptidos en MHC-I o MHC-II. Por ello los péptidos de proteínas de membrana virales en CÉLULAS INFECTADAS (no en células que han fagocitado el virus) se pueden presentar en MHC-I o MHC-II.		
	Proteínas sintetizadas en ribosomas citosólico sen citoplasma	Proteínas en ribosomas de retículo endoplásmico	Presentación como pMHC-I o pMHC-II
Células infectadas con Virus sin membrana	Todas	NINGUNA	MHC-I
Células infectadas con virus con membrana	Proteínas NO localizadas en envoltura	Proteínas de envoltura / membrana	Proteínas envoltura en MHC-I y MHC-II Resto proteínas en MHC-I únicamente.

FENÓMENO DE PRESENTACIÓN CRUZADA DE REMANENTES CELULARES O CUERPOS APOPTÓTICOS. EXCEPCIÓN A LA REGLA

Presentación de antígenos contenidos en cuerpos apoptóticos. Cuando una célula infectada por un virus o una bacteria muere, esa muerte puede ser inflamatoria (piroptosis o necroptosis) o no inflamatoria (apoptosis). En estos casos se forman cuerpos apoptóticos, que vesículas rodeadas de membrana que contienen todas las proteínas virales (y de bacterias intracelulares). Estos cuerpos apoptóticos son fagocitados por células dendríticas y macrófagos. Ambas células son capaces de presentar las proteínas microbianas contenidas en los cuerpos apoptóticos en MHC-II, dado que están en vesículas. Esta presentación de péptidos de proteínas contenidas en cuerpos apoptóticos y presentadas en MHC-II se le denomina **PRESENTACIÓN INDIRECTA**. Como los cuerpos apoptóticos pueden contener DNA o RNA microbiano, los macrófagos pueden secretar citoquinas y las células dendríticas madurar

PRESENTACIÓN CRUZADA DE PÉPTIDOS PROVENIENTES DE PROTEÍNAS CONTENIDAS EN CUERPOS APOPTÓTICOS. Las células dendríticas son las ÚNICAS células del organismo capaces de expulsar las proteínas presentes en cuerpos apoptóticos al citoplasma de la célula dendrítica. Allí, estas proteínas se procesan y presentan como el resto de proteínas citosólicas, y por ello se procesa en citoplasma y se presenta en forma de complejos pMHC-I. A este fenómeno se le denomina **PRESENTACIÓN CRUZADA**, y tiene una gran importancia en la sinapsis inductora de linfocitos T CD8+ CD4- (ver más adelante). Este fenómeno de presentación cruzada tiene lugar en **infecciones virales** y algunas bacterias intracelulares.

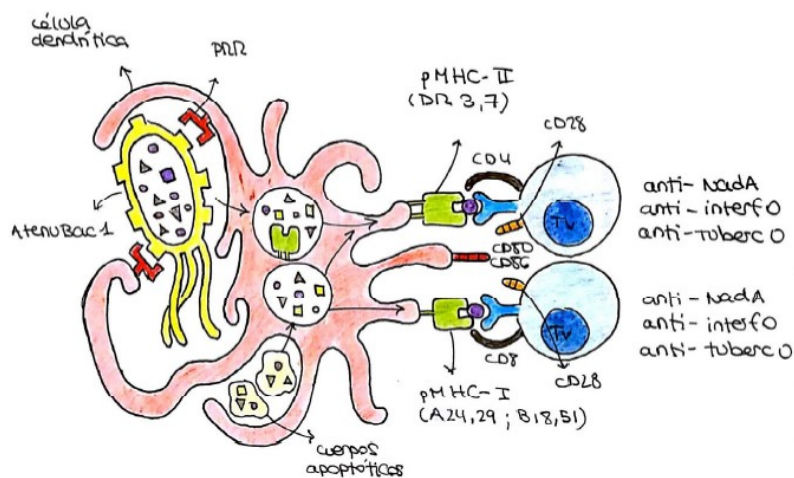
Recordar que tras la fagocitosis de remanentes celulares por células dendríticas se presentan péptidos de proteínas presentes en cuerpos apoptóticos tanto en MHC-I



Presentación de las proteínas contenidas tras internalización de	Presentación en MHC-II	Presencia de proteínas en cuerpos apoptóticos	Presentación en MHC-I en células dendríticas	Presentación en MHC-I en macrófagos	Presentación MHC-I en células epiteliales
Bacterias extracelulares	Sí (vía exógena)	No	No	No	NO
Virus	Sí	No	No	NO	NO
Toxinas	Sí	NO	NO	NO	NO
Cuerpos apoptóticos	SÍ (presentación indirecta)	SÍ	SÍ (presentación cruzada)	NO	NO
Presentación de proteínas en células infectadas	Presentación en MHC-II	Presencia de proteínas en cuerpos apoptóticos	Presentación en MHC-I en células dendríticas	Presentación en MHC-I en macrófagos	Presentación MHC-I en células epiteliales
Proteínas presentes en vesículas (bacterias de crecimiento intracelular)	SÍ	NO	NO	NO	NO
Proteínas presentes en citoplasma (proteínas virales o proteínas de bacterianas intracelulares expulsadas a citoplasma)	NO	NO	SÍ (si están infectadas, vía endógena)	SÍ (si están infectadas, vía endógena)	SÍ (vía endógena)

Proteínas en vía exocítica (proteínas envoltura virales en células infectadas)	SÍ (si células infectadas expresan MHC-II)	NO			SÍ
--	--	----	--	--	----

Sinapsis inductora



Una célula dendrítica podría internalizar tanto cuerpos apoptóticos como microorganismo

1. Si cuerpos apoptóticos: Presentación cruzada e indirecta; pMHC-I y pMHC-II
2. Si microorganismos. Vía exógena. pMHC-II

	PROTEÍNAS SITUADAS EN SUPERFICIE DEL VIRUS (por ejemplo Hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), HBsAg o VCA)	PROTEÍNAS LOCALIZADAS EN EL INTERIOR DEL VIRUS (Por ejemplo HBcAg o EBNA)
<p>RECONOCIMIENTO POR PARTE DE LINFOCITOS T vírgenes o memoria EN GANGLIO LINFÁTICO y/o RECONOCIMIENTO POR PARTE DE LINFOCITOS T efectores EN ZONA DE INVASIÓN</p>	<p>Reconocen la proteína en forma de complejos pMHC. No es importante dónde está la proteína en el microorganismo (exterior o interior) sino en que compartimento subcelular se genera péptidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células fagocíticas, dendríticas, linfocitos B (vesícula): pMHC-II • Células dendríticas: pMHC-I (presentación cruzada (citoplasma)) y pMHC-II (vesícula). • Células infectadas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Virus con membrana (HA,NA): Como pMHC-I o pMHC-II (mirar queso de tabla superior) ◦ Virus sin membrana (citoplasma, HBsAg): pMHC-I 	<p>Reconocen la proteína en forma de complejos pMHC. No es importante dónde está la proteína en el microorganismo (exterior o interior) sino en que compartimento subcelular se genera péptidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células fagocíticas y linfocitos B (vesículas): pMHC-II • Células dendríticas: pMHC-I (presentación cruzada, citoplasma) y pMHC-II (vesícula) • Células infectadas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Virus con membrana (citoplasma): Como pMHC-I ◦ Virus sin membrana (citoplasma, HBcAg): Como pMHC-I

	Proteínas sintetizadas en ribosomas citosólico sen citoplasma	Proteínas en ribosomas de retículo endoplásmico	Presentación como pMHC-I o pMHC-II
Células infectadas con Virus sin membrana	Todas	NINGUNA	MHC-I
Células infectadas con virus con membrana	Proteínas NO localizadas en envoltura	Proteínas de envoltura/membrana	MHC-I y MHC-II

CO-RECEPTORES DE LINFOCITOS T: MOLÉCULAS CD4 Y CD8

TERMINOLOGÍA CD (Clusters de Diferenciación). Las proteínas d membrana presentes en células hematopoyéticas se denominan con las letras CD seguidas de un número. Solo se nombran a sí las proteínas de membrana, no las proteínas citoplásmicas, vesiculares o nucleares.

Tal y como ya hemos desarrollado el receptor de antígeno tiene una afinidad muy baja por el complejo pMHC (es un dato experimental). Esta afinidad no es suficiente, por ello se necesita un co-receptor, que es una molécula de membrana que se une al complejo MHC-I o MHC-II favoreciendo la creación de un complejo trimolecular que aumente la afinidad de la interacción.

- Co-receptor CD4. Se une a todos los alelos MHC-II y de todos los loci (DR, DQ o DP). Ello se debe a que se une a secuencias comunes a todos los alelos
- Co-receptor CD8. Se une a todos los alelos MHC-I y de todos los loci (A, B y C). Ello se debe a que se une a secuencias comunes a todos los alelos
- La estructura de ambos co-receptores se puede observar en esta figura

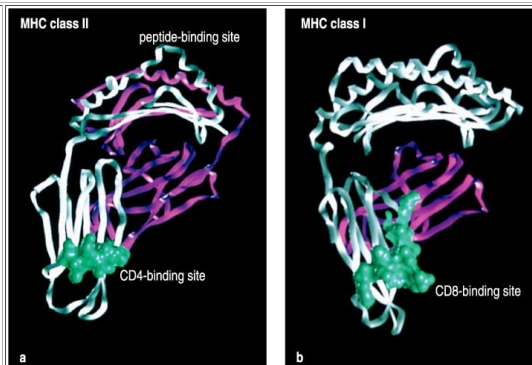
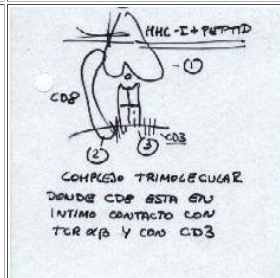
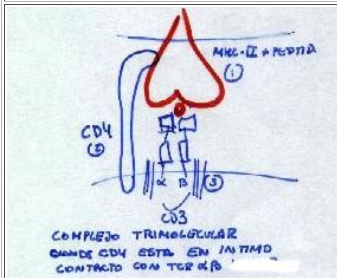


Fig 3.16 © 2001 Garland Science

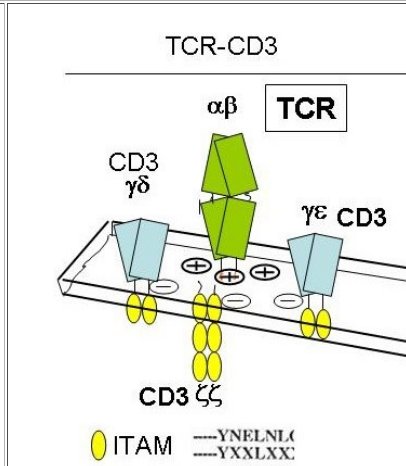
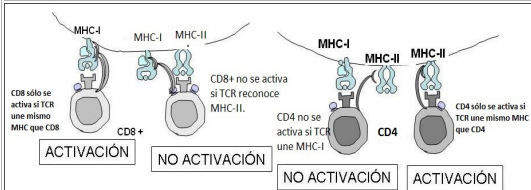
Aquí se aprecia como la molécula CD4 o CD8 se une a moléculas MHC en regiones muy distantes de la región reconocida por el receptor de antígeno de linfocitos T (péptido-hélices alfa).

Existen dos subpoblaciones de linfocitos T alfa, beta. La subpoblación CD4+ expresa en su membrana la molécula CD4 u NO expresa la molécula CD8. La subpoblación CD8+ expresa en su membrana la molécula CD8 y no la molécula CD4. Aquí se representa su frecuencia relativa en sangre.

Receptor de antígeno de linfocito T siempre unido a moléculas CD3delta, CD3epsilon, CD3gamma y CD3zeta, que no interaccionan con el antígeno pero son necesarias para transmitir señales. Todos los linfocitos T expresan el complejo molecular CD3 en membrana, por ello son CD3+



La formación del complejo trimolecular Correoceptor (CD4 o CD8) con el receptor de antígenos alfa,beta y kka molécula MHC rs esencial para alcanzar la avides de interacción suficiente y activar linfocitos T, que consiste en la generación de señales intracelulares suficientes para lograr la ganancia de funciones efectoras (convertirse en T efector capaz de hacer sinasis efectora en zona de invasión). En esta transmisión de señales juegan un papel fundamental las moléculas no polimórficas que forman el complejo CD3, que quedan íntimamente unidas al TCR (complejo TCR:CD3)



Los linfocitos T vírgenes y T memoria necesitan para activarse reconocer el mismo complejo pMHC a través del TCR y de los correoceptores CD4/CD8. Así, los linfocitos T CD8+ sólo pueden ganar función efectora cuando su YCT y su correoceptor interaccionan con el MISMO complejo pMHC-I.

Lo mismo ocurre en linfocitos T CD4+ que sólo pueden activarse al reconocer complejos pMHC-II ya que solamente en esa situación el receptor y el correoceptor CD4 interaccionan con el mismo complejo pMHC-II.

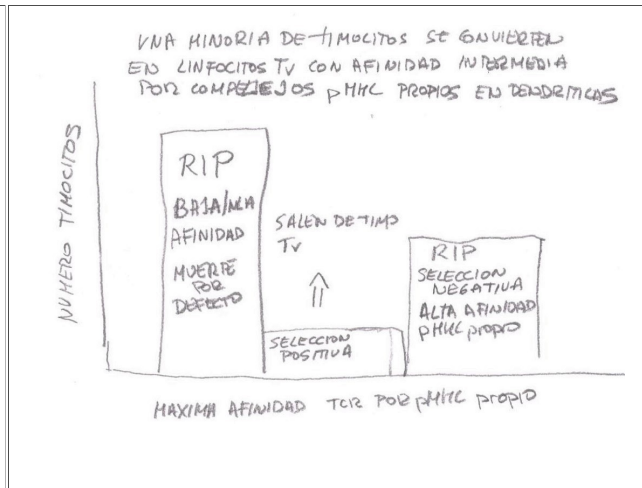
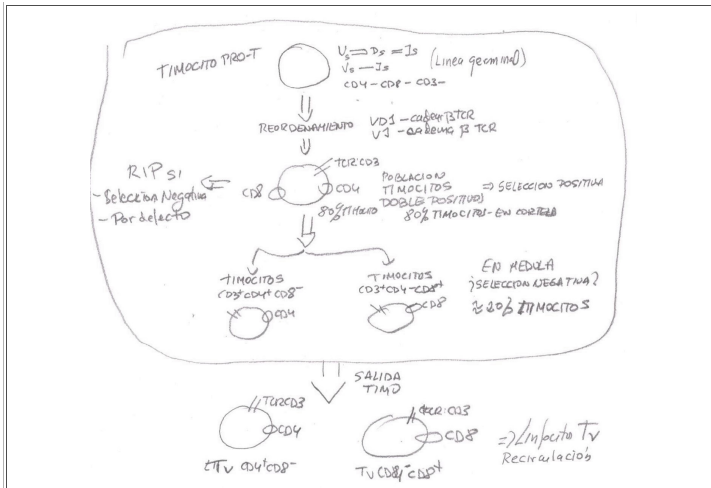
Ello demuestra que la distancia entre estas moléculas es muy importante debe ser corta, La necesidad de la formación de este complejo trimolecular tiene dos consecuencias:

1. Aumento de la avides de interacción entre el TCR y el complejo pMHC al formarse un complejo molecular que multiplica su avides
2. Facilitar la transmisión de señales al interior de la célula Los correoceptores CD4 y CD8 interaccionan con tirosin quinasas que facilitan la fosforilación de los dominios ITMM de las cadenas que forman el complejo CD3.

Las cadenas que forman el complejo CD3 tienen unos motivos estructurales denominados ITAM con Tirosinas que se pueden fosforilar (Y) y que son motivos que se encuentran en otros receptores del sistema inmune cumpliendo siempre funciones activadoras



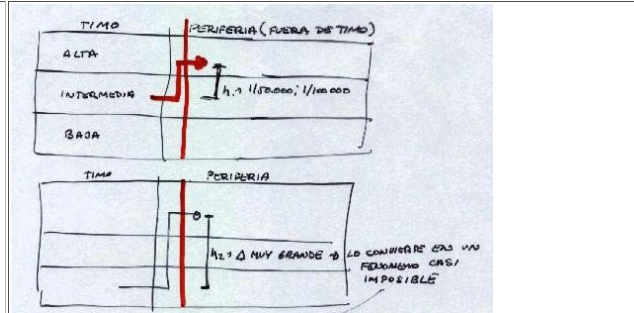
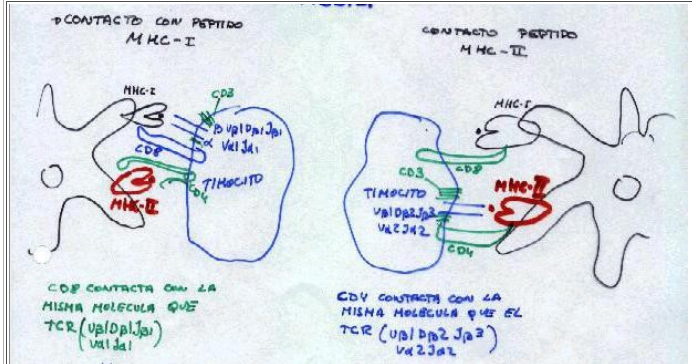
En esta gráfica se representa en el contexto del timo y de la ontogenia de linfocitos T el proceso de selección negativa y positiva en el que juegan un papel esencial las células epiteliales tímicas, que se representan en el segundo cuadro. También queda reflejada el efecto del reconocimiento de un complejo pMHC de un linfocito T maduro con un célula dendrítica (cuadro 3) que conduce a su activación y proliferación. Esta interacción le convierte en un linfocito T efector que cumple funciones efectoras (citotoxicidad o aumento de poder microbicida de macrófagos que han endocitado el antígeno)



La interacción de células epiteliales de la corteza tímicas con timocitos (células progenitoras de linfocitos T) a través del reconocimiento de complejos pMHC conduce a la selección positiva (columna de la izquierda) o negativa de estos timocitos, convirtiéndose o no en linfocitos T. Los linfocitos T alfa, beta CD3+CD4+CD8- y CD3+CD4+CD8+ provienen de la diferenciación de timocitos CD3+CD4+CD8+. La mayoría de ellos mueren por apoptosis (muerte celular programada) pero un 5% sobreviven convirtiéndose en timocitos CD3+CD4+CD8- o CD3+CD4+CD8+ que salen de timo y se les denomina linfocitos T ahora. Hay otros linfocitos T gamma, delta que NO reconocen complejos pMHC y de los que hablaremos al estudiar respuesta anti-infecciosa. La población doble positiva se encuentra en corteza y la sólo positiva para CD4+ o CD8+ en médula tímica

<https://www.elsevier.com/books/primer-to-the-immune-response/mak/978-0-12-385245-8>
Aunque no es fácil hacer este cálculo, se considera que la mayor parte de los timocitos mueren por defecto (no-selección) o por selección negativa (menos). Un pequeño porcentaje de timocitos sólo sufren selección positiva y son los únicos que se convierten en linfocitos, después de pasar por una etapa de timocitos sólo positivos para CD4 o sólo positivos para CD8.

<https://www.elsevier.com/books/primer-to-the-immune-response/mak/978-0-12-385245-8>
En esta gráfica se muestra la afinidad del TCR en el eje de las X y el número de timocitos con una determinada afinidad por complejos pMHC propios. Sólo sobreviven aquellos timocitos con rango de afinidades por complejos pMHC propios localizados entre los dos umbrales, muriendo los que tienen escasa afinidad o demasiada afinidad



Los timocitos doble positivos (CD4+CD8+) contactan con células epiteliales tímicas que expresan complejos pMHC-I y pMHC-II en su membrana. Los péptidos provienen de proteínas propias. Por tanto son complejos pMHC propios, en donde no hay presentación de proteínas de microorganismos.

En esta figura se intenta realizar una explicación de porque se requiere selección negativa y positiva. Los linfocitos T necesitan interactuar con un complejo pMHC con alta afinidad para activarse. La selección negativa impide que puedan activarse al reconocer complejos pMHC propios (el péptido proviene de proteínas propias). La selección positiva permite que los linfocitos T reconozcan con afinidad intermedia complejos pMHC propios. Cuando se ven expuestos a complejos pMHC NO propios (p de un microorganismo) 1 de cada 100.000 es capaz de contactar con esta estructura con mayor afinidad (se forman nuevos enlaces no covalentes con el péptido) y ese se convertirá en linfocito T efector anti-microbiano. Los timocitos que NO sufren tienen una afinidad tan baja por complejos pMHC propios que aunque cambie el péptido (microbiano) es muy improbable que ese cambio sea capaz de aumentar suficientemente la afinidad por el complejo pMHC no propio, y por ello son inútiles, ocuparían espacio y mueren en el timo

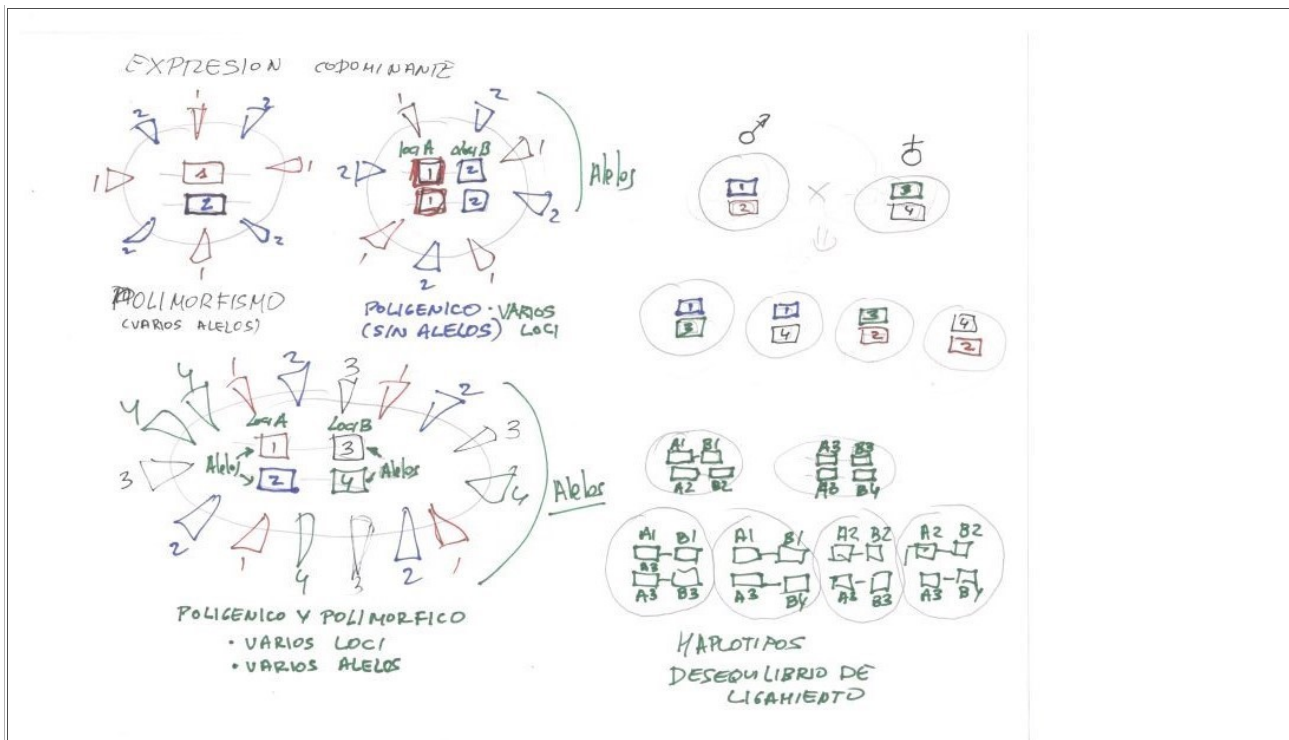
1. Si TCR se une a pMHC-II propio, tiene que usar CD4 como co-receptor para alcanzar afinidad intermedia, y se convierte en timocito CD4+CD8-, perdiendo la molécula CD8 no usada como Co-Receptor.
2. Si TCR se une a pMHC-I propio, tiene que usar CD8 como co-receptor para alcanzar afinidad intermedia y se convierte en timocito CD4-CD8+ perdiendo CD4 (no usada como Co-receptor)

Este proceso de selección positiva explica que

1. Linfocitos T CD4+CD8- sólo se activan al reconocer complejos pMHC-II no propios, ya que en timo sobrevivieron al contactar con complejos pMHC-II propios con afinidad intermedia usando el co-receptor CD4
2. Linfocitos T CD4-CD8+ sólo se activan al reconocer complejos pMHC-I no propios, ya que en timo sobrevivieron al contactar con complejos pMHC-I propios con afinidad intermedia en timo usando el co-receptor CD8

	Timo	Periferia (ganglio o tejidos (zona de invasión))
Complejos pMHC cargados con péptidos propios	SÍ	SÍ
Complejos pMHC cargados con péptidos no propios (microorganismo)	NO	SÍ
CONSECUENCIAS INTERACCIÓN CON COMPLEJOS pMHC	<ul style="list-style-type: none"> • Si alta afinidad muerte (Selección negativa) • Si afinidad intermedia: Supervivencia (Selección positiva) • Si baja o nula afinidad. Muerte pasiva o por negligencia o por defecto 	<ul style="list-style-type: none"> • Si alta afinidad proliferación y ganancia de función (péptido no propio) • Si afinidad intermedia: Supervivencia (péptido propios o no propios) • Si baja o nula afinidad: ningún efecto (péptidos propios o no propios).

CONSECUENCIAS DEL POLIMORFISMO DE MOLÉCULAS DEL COMPLEJO PRIMICIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.



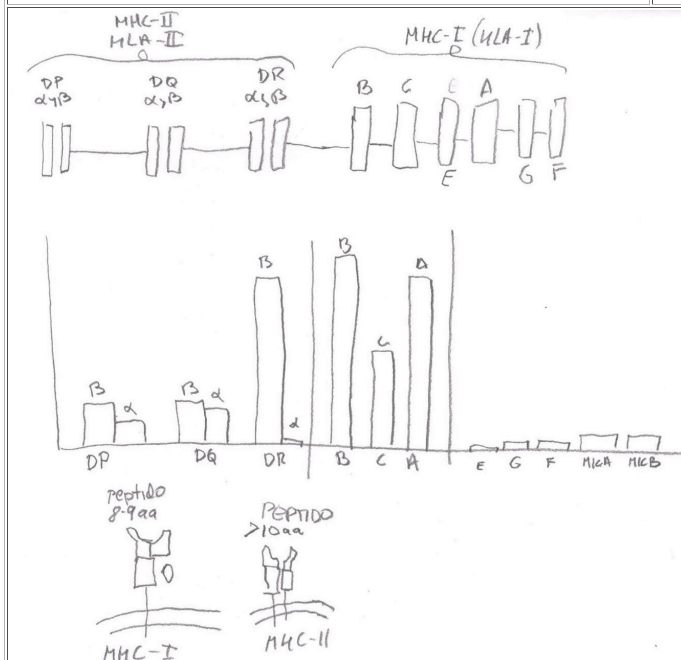
Los genes que codifican las moléculas MHC NO sufren reordenamientos. Sin embargo tienen dos cualidades que le hace únicos en el DNA de la mayor parte de los animales:

- Su **POLIMORFISMO**. En la población hay un enorme número de alelos en cada locus que codifica para moléculas MHC-I y MHC-II. Cada alelo tiene idéntica estructura secundaria, terciaria y cuaternaria pero diferente secuencia. Ello permite que se expresen dos alelos diferentes en un individuo
- Su **POLIGENICIDAD**. Las moléculas MHC de clase I y II están codificados en varios loci. Ello trae como consecuencia que un individuo o animal exprese varios alelos MHC (múltiplos de dos) en cada célula. En el ejemplo, la célula representada expresará 6 moléculas MHC diferentes. Aunque no está representado de cada una de ellas expresará entre 100 y 10.000 moléculas por célula.

La herencia es autosómica **CODOMINANTE**., expresándose en membrana todos los alelos. Animación Roit de codominancia en ratón <http://www.roitt.com/core.asp?core=/coretu/flash/ EM0406NEW>

Posible explicación de este enorme polimorfismo de moléculas MHC. No todos los péptidos generados se pueden unir a un determinado alelo (misma estructura, diferente secuencia, no reordenamiento). Por ello durante la evolución se han generado diferentes alelos (polimorfismo)

ANIMACIÓN MHC-I flash
ANIMACIÓN-MHC-II FLASH



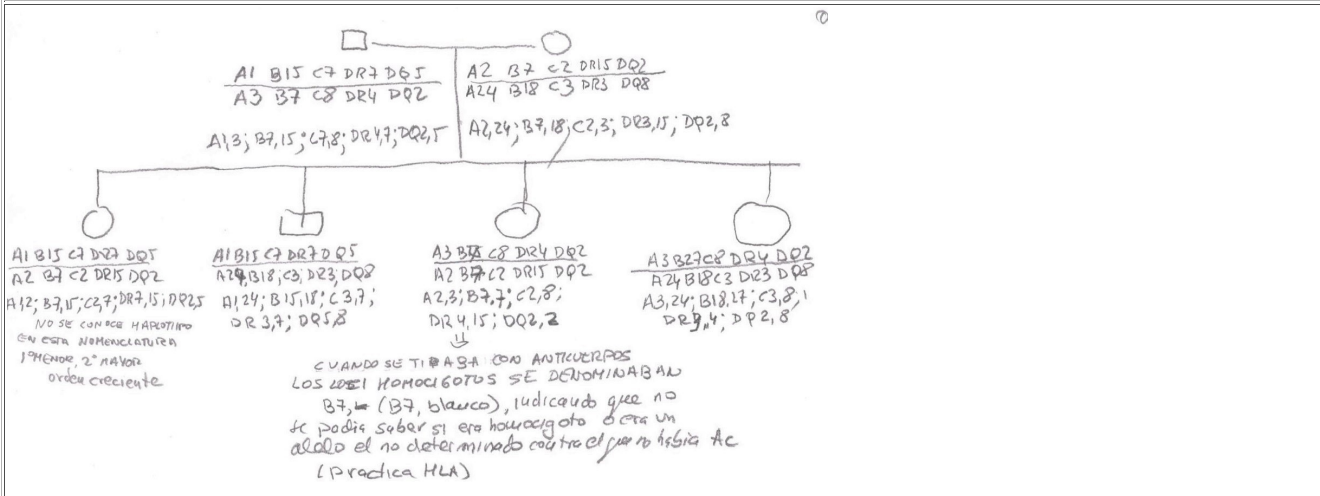
Aquí se representa de una manera esquemática los genes del complejo MHC en humano y ratón (modelo experimental muy utilizado en inmunología). En humanos las moléculas MHC-I se denominan HLA-A, HLA-B y HLA-C, codificados en tres genes. Las moléculas MHC-II se denominan HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. También existe HLA-DQ que participa en la presentación de péptidos en moléculas MHC-II.

La estructura de genes del complejo MHC es más complejo y será estudiado con más detalle a lo largo del curso. Ello se debe a que las moléculas MHC-II están compuestas por dos cadenas (alfa y beta de MHC-II), cada una de ellas polimórfica. Será estudiado en detalle en el tema de autoinmunidad en el segundo cuatrimestre.

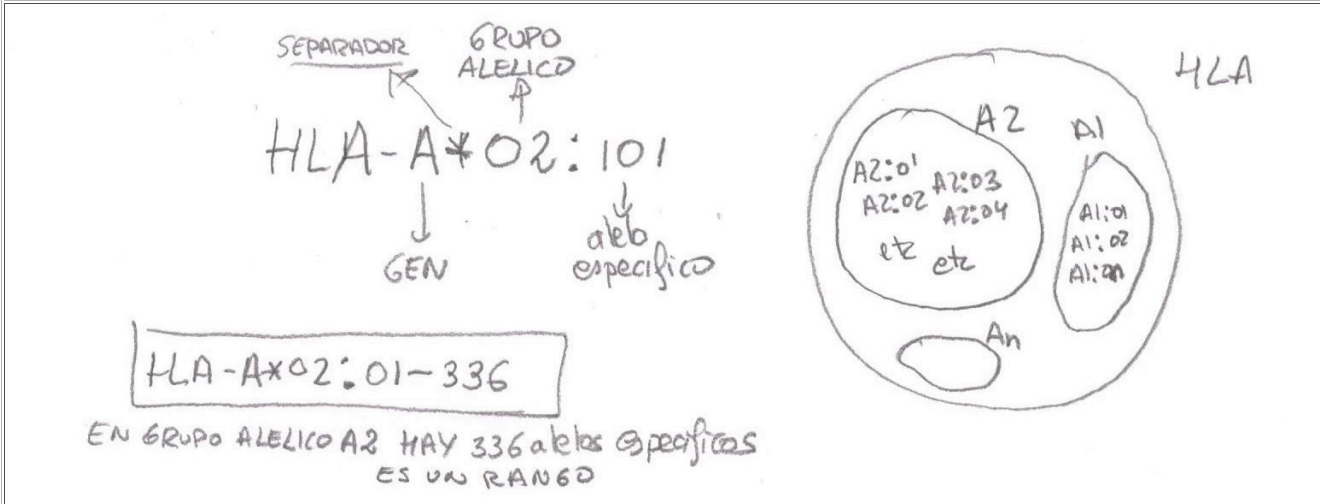
En esta figura se reflejan el número de alelos encontrados en la población humana. Como ha sido señalado, De nuevo en las moléculas MHC-II se muestra el polimorfismo de las cadenas alfa y beta. A la izquierda se muestra el polimorfismo de unas moléculas MHC-I con un menor polimorfismo y con una capacidad limitada de presentar complejos pMHC a linfocitos T (moléculas MHC-I HLA-G y HLA-E). Su función es interactuar con receptores de inmunidad innata presentes en células NK. (ver más adelante)

Nomenclatura molecular.

Aquí se representa las características de los complejos MHC-I y MHC-II humanos existentes. Las moléculas MHC de los locos HLA-A, HLA-B, HLA-DR y HLA-DQ son las más abundantes en la membrana de las células y son las que se suelen tipar (caracterizar alelos en la población). Se denomina haplotipos a los alelos MHC localizados en el mismo cromosoma y que se heredan juntos excepto cuando hay recombinación homóloga (muy raro en estos genes). En esta figura se representa un ejemplo de transmisión de padres a hijos de alelos. Intente adivinar donde hay un error. Hasta hace unos pocos años, la identificación de los alelos expresados en células de un individuo se hacía por serología. Se coleccionaban anticuerpos alelo específicos de mujeres que se inmunizaban con los alelos del padre heredados por sus hijos durante el parto, y se hacía un ensayo de lisis por complemento (citotoxicidad mediada por complemento). También se utiliza la palabra citotoxicidad aún cuando no hay sinapsis.



Nomenclatura molecular.

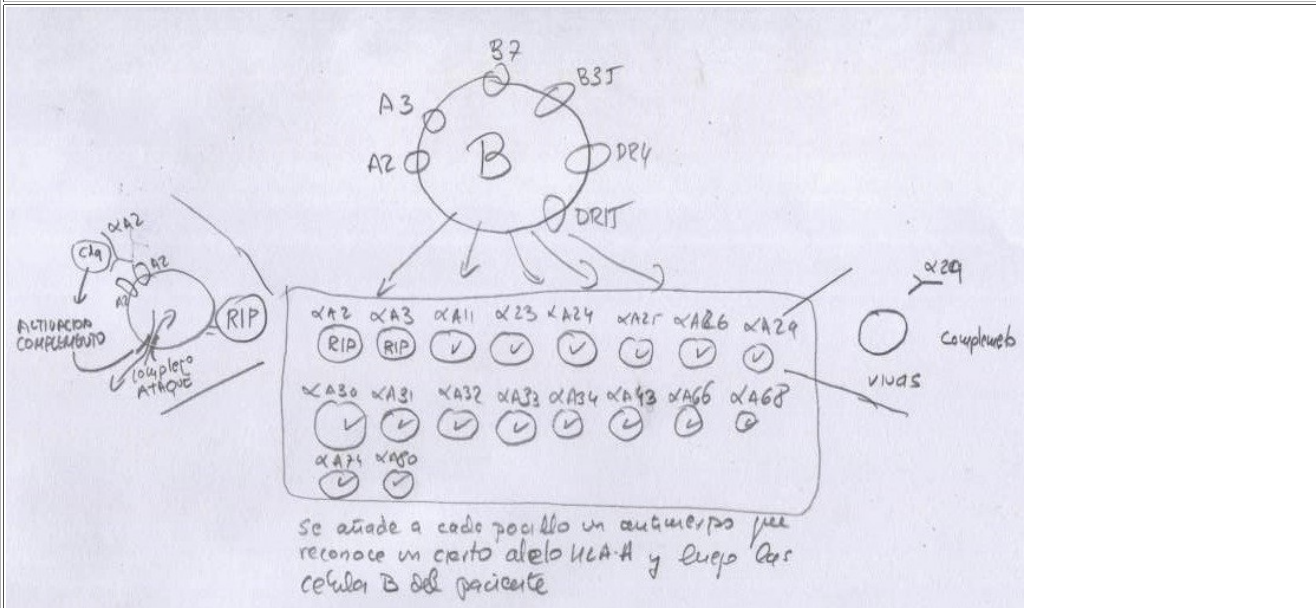


Grupo alélico y número de alelos en el grupo	Nomenclatura serológica	Grupo alélico y número de alelos en el grupo	Nomenclatura serológica	Grupo alélico y número de alelos en el grupo	Nomenclatura serológica
A*01:01-104 Grupo alélico A*01. Hay 104 alelos	A1	B*07:01-144	B7	C*01:01-61	Cw1
A*02:01-336	A2	B*08:01-80	B8	C*02:01-55	Cw2
A*03:01-135	A3	B*14:01-28	B14	C*03:01-139	Cw3
A*11:01-112	A11	B*15:01-238	B15	C*04:01-107	Cw4
A*23:01-50	A23 (split de A9)	B*18:01:68	B18	C*05:01-72	Cw5
A*24:01-190	A24 (split de A9)	B*27:01-86	B27	C*06:01-69	Cw6
A*25:01-16	A25 (split A10)	B*35:01-186	B35	C*07:01-220	Cw7
A*26:01-76	A26 (split A10)	B*37:01-31	B37	C*08:01-56	Cw8
A*29:01-32	A29 (split A19)	B*38:01-37	B38 (split de B16)	C*12:01-68	
A*30:01-58	A30 (split A19)	B*39:01-68	B39 (split de B16)	C*14:01-34	
A*31:01-59	A31 (split A19)	B*40:01-180	B40	C*15:01-56	
A*32:01-37	A32 (split A19)	B*41:01-19	B41	C*16:01-44	
A*33:01-54	A33 (split A19)	B*42:01-16	B42	C*17:01-11	
A*34:01-09	A34 (antes A10)	B*44:01-139	B44 (split de B12)	C*18:01-05	
A*36:01-05	A36	B*45:01-13	B45 (split de B12)		
A*43:01	A43	B*46:01-30	B46		

A*66:01-16	A66	B*47:01-08	B47		
A*68:01-85	A68 (split de A28)	B*48:01-27	B48		
A69*01	A69 (split de A28)	B*49:01-20	B49 (split de B21)		
A*74:01-15	A74 (antes A19)	B*50:01-15	B50 (split de B21)		
A*80:01-02	A80	B*51:01-126			
		B*52:01-27			
		B*53:01-27			
		B*54:01-24			
		B*55:01-54			
		B*56:01-32			
		B*57:01-52			
		B*58:01-36			
		B*59:01-05			
		B*67:01-03			
		B*73:01-02			
		B*78:01-07			
		B*81:01-05			
		B*82:01-03			
		B*83:01			

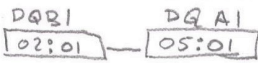
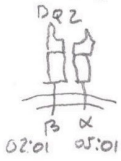
* This summarizes HLA alleles as of January, 2012, as described by Robinson et al.¹⁸ and available at <http://www.imgt.org> or at www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/main.fcgi?cmd=init. HLA-Bw4 alleles are generally agreed to include B5, B5102, B5103, B13, B17, B27, B37, B38(16), B44(12), B47, B49(21), B51(5), B52(5), B53, B57(17), B58(17), B59, B63(15), B77(15), and A9, A23(9), A24(9), A2403, A25(10), A32(19) (<http://hla.alleles.org/antigens/bw46.html>). Similarly, HLA-Bw6 alleles include B7, B703, B8, B14, B18, B22, B2708, B35, B39(16), B3901, B3902, B40, B4005, B41, B42, B45(12), B46, B48, B50(21), B54(22), B55(22), B56(22), B60(40), B61(40), B62(15), B64(14), B65(14), B67, B70, B71(70), B72(70), B73, B75(15), B76(15), B78, B81, and B82.

HLA, human leukocyte antigen.



CLASE II - MAS COMPLEJO AL HABER 2 CADENAS - E-J-DQ

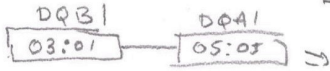
DQB1*02:01 } SE DENOMINA COMO GRUPO ALELO CADENA B
DQA1*05:01 } EN ESTE CASO DQ2



= SE DENOMINA DQA1 Y NO DQA PORQUE EN EL LOCI DR HAY VARIOS LOCI PARA LA CADENA BETA - DRB1*

- DRB2*
- DRB3*
- DRB4*
- DRB5*
- DRB6*
- DRB7*
- DRB8*
- DRB9*
- DRB10*
- DRB11*
- DRB12*
- DRB13*
- DRB14*
- DRB15*
- DRB16*

EN DQ LA TERMINOLOGIA ES A VECES CONFUSA



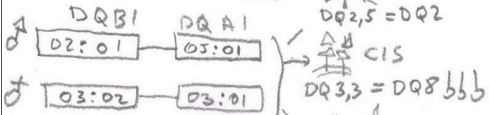
NO SE LE LLAMA DQ3 (cadena beta) SINO DQ7

CONFUSO -> SEMINARIO

DQ3,5 -> NO SON DOS ALELOS

ES NOMENCLATURA DE DQ7; SE PONE 1º ALELO Y LUEGO ALELOS

DESEQUILIBRIO LIGAMIENTO



4 cadenas - 2 beta y 2 alpha que pueden formar heterodimeros en trans



-TRANS -> ALELO PRESENTE EN FRECUENCIA EN DIABETES

No todos los humanos tenemos los mismos genes en la región genética que codifica la cadena beta de la molécula HLA-DR

Por desequilibrio de ligamiento se asocian a ciertos alelos DRB1. Por ejemplo las personas que tienen el gen DRB5 expresan los alelos DRB1*15 o DRB1*16. Nomenclatura molecular.

Ejemplo de expresión CODOMINANTE, de los alelos para los que se tiene información genética

DR	Nomenclatura serológica	DQ	Nomenclatura serológica	DP	Nomenclatura serológica
Cadena Alfa	DRA*01:01-02	DQA1*01:01-09 DQA1*02:01 DQA1*03:01-03 DQA1*04:01-04 DQA1*05:01-11 DQA1*06:01-02		DPA1*01:01-10 DPA1*02:01-04 DPA1*03:01-03 DPA1*04:01	
Cadena Beta	DRB1*01:01-45 DRB1*03:01-77 DRB1*04:01-107 DRB1*07:01-22 DRB1*08*01-49 DRB1*09:01-17 DRB1*10:01-04 DRB1*11:01-121 DRB1*12:01-35 DRB1*13:01-135 DRB1*14:01-122 DRB1*15:01-69 DRB1*16:01-19	DR1 DR3 DR4 DR7 DR8 DR9 DR10 DR11 (split DR5) DR12 (split DR5) DR13 (split de DR6) DR14 (split DR6) DR15 (split de DR2) DR16 (split de DR2)	DQB1*02:01-06 DQB1*03:01 y 03:04 DQB1*03:02 DQB1*04:01-08 DQB1*05:01-14 DQB1*06:01-47	DQ2 DQ7, DQ8 DQ4 DQ5 (split de DQ1) DQ6 (split de DQ1)	DPB1*01:01-03 DPB1*02:01-02 DPB1*03:01 DPB1*04:01-02 DPB1*05:01 DPB1*06:01 DPB1*07:01 DPB1*08:01 DPB1*09:01 DPB10*01:01 DPB11*01:01 DPB1*13:01 DPB1*20:01 DPB1*35:01 DPB1*41:01 DPB1*44:01
	DRB2*01				
	DRB3*01:01-03				
	DRB4*01:01-08				
	DRB5*01:01-05				
	DRB6*01:01-02				
	DRB7*01:01				
	DRB8*01:01				
	DRB9*01:01				

DQ2	DQ2,5 DQB1*02:01 y DQA1 05:01 DQ2,2 DQB1*02:02 y DQA1 02:01 DQ2,3 DQB1*02:02 y DQA1 03:02
DQ7	DQB1*03:01 DQB1*03:04
DQ8	DQ3,3 DQB1*03:02 DQA1*03:01 DQ3,2 DQB1*03:02 DQA1*03:02
DQ5	DQB1*05:01-04 unidos a DQA1*01:01-04

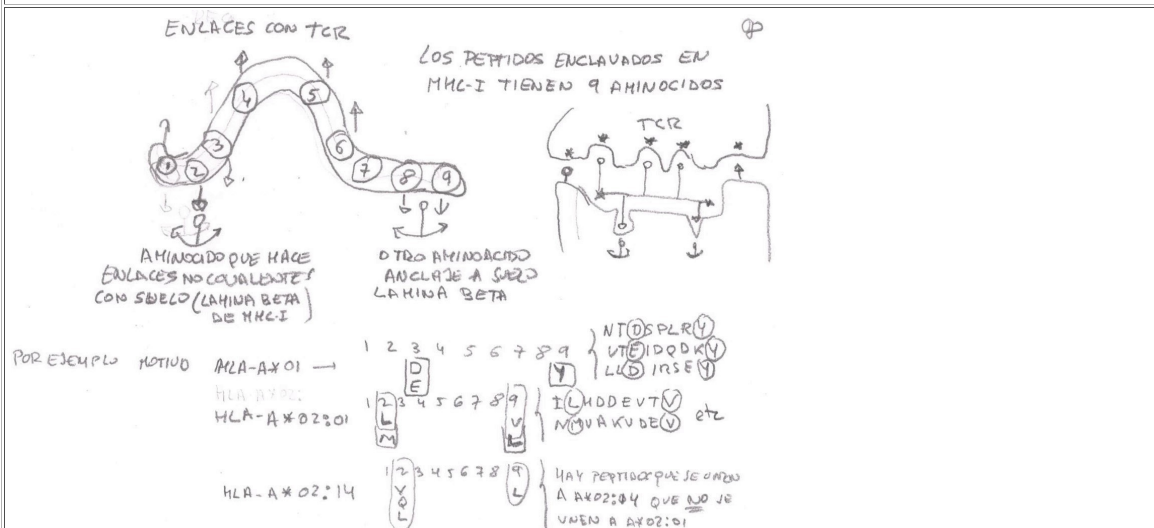
DR5 Se encontraron que unió el grupo alélico BRB1*11 (sobre todo 11:06) y DRB1*12. Se lograron generar anticuepos que reconocían sólo los miembros del grupo alélico DRB1*11 (anti-DR11) o de DRB1*12 (anti-DR12)

El tema es más complejo aún dado que hay veces que se pueden formar moléculas en donde la cadena alfa y beta no son del mismo progenitor (padre o madre). A eso se le denomina en esta figura Heterodímero heterocigoto, en donde la cadena beta proviene de un parental (DQB1*02:01 y la cadena alfa del otro parental (DQA1*03). A veces estos heterodímeros heterocigotos tienen mucha importancia en autoinmunidad y probablemente en respuesta inmune frente a microorganismos. Aquí se observa la falta de correlación entre la nomenclatura serológica (DQ2, DQ8) con la molecular, en donde hay heterodímeros que no tenían nombre serológico (el inferior). Por ello ahora sólo se utiliza la terminología molecular. Nomenclatura molecular.

También se pueden formar moléculas DQ localizadas en la cadena alfa y beta en diferentes cromosomas (trans). Se puede formar el heterodímero DQA2DQB5 cuando están en el mismo cromosoma o en cromosomas diferentes. Ello tiene importancia dado que hay alelos DQ que se asocian a la presencia de enfermedades, como por ejemplo enfermedad celíaca, en donde un péptido de gluten se puede unir a DQB1*02/DQA1*05, pero peor o nada a otros heterodímeros.

La figura de la derecha también pone de relieve la dificultad de equivalencias entre la terminología serológica y la molecular. Por ejemplo se llama DR5 serológico a la especificidad molecular DRB1*11 o DRB1*12. Se llama DQ8 serológico a DQA1*03/DQB*03. Ello se debe a que DQ7, DQ8 o DQ9 serológico son moléculas DQ en donde la cadena beta es DQB1*03, y es una u otra dependiendo de la cadena DQA1 con la que forma el heterodímero. Si lo hace con DQA1*05 se llama DQ7, si lo hace con DQA1*03 se llama DQ8. Otras veces no cambia la terminología serológica cuando cambia la cadena alfa. Por ejemplo DQ2 serológico se denomina a la molécula DQ que contenga **DQB1*02**, esté unido a DQA*05 o DQA*02

INTERACCIÓN PÉPTIDO:MHC. Consecuencias.



Los péptidos se unen a moléculas MHC por enlaces no covalentes entre 2-3 aminoácidos del péptido (residuos de anclaje). En **MHC-II** los aminoácidos de anclaje son más numerosos.

Algunos aminoácidos del péptido interactúan con TCR (Flechas dirigidas hacia arriba) y otros con MHC (residuos con flechas señalando hacia abajo)

En esta figura se representa la interacción entre el péptido y la molécula MHC, y entre el complejo pMHC y el receptor de antígeno de linfocito T. La interacción entre el péptido y la molécula MHC-I o MHC-II se basa en la existencia de enlaces no covalentes entre unos residuos de anclaje y la molécula MHC. Estos residuos suelen contactar con la base de la hendidura en la que se enclava el péptido en la molécula MHC.

- La probabilidad de que un péptido se una a un alelo determinado es de 1:200 aproximadamente
- Animación interacción péptido:MHC. http://www.roitt.com/core.asp?core=coretut/flash/1_EM0505

ANIMACIÓN MHC-I flash

Cada alelo MHC es capaz de unir péptidos que tengan esos aminoácidos de anclaje adecuados para establecer enlaces pero NO será capaz de unir aquellos que carezcan de esos aminoácidos de anclaje. **Ello hace que los péptidos que se unen a un alelo son diferentes de los que se unen a otros alelos. Importancia en Celiaca en donde péptido sólo se une a ciertos alelos MHC-II. El péptido necesita ser modificado para unirse a HLA.** Hay bases de datos que permiten realizar búsquedas de ligandos, como syfpeithi <http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll> /[FindYourMotif.htm](http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll)

¿Cómo se describe la especificidad antigénica de linfocitos T? Tomemos un ejemplo de la figura. Imaginemos que un linfocito T humano reconoce el péptido **K L F T H D I M L** de la proteína D12L del virus de Vaccinia (péptido 62-70) y que se puede enclavar en el alelo A*02:01. Tal y como se desarrolló para linfocitos B se puede proporcionar información sobre la especificidad antigénica en escalones

1. Será un linfocito T anti-virus de la gripe o específico frente al virus vaccinia (el péptido reconocido es del virus vaccinia)
2. Será un linfocito anti-D12L del virus vaccinia (el péptido reconocido proviene de la degradación (procesamiento) de la proteína viral D12L)
3. Será específico contra el péptido 62-70 de la nucleoproteína enclavado en el alelo A*02:01
4. NO es específico ni contra el péptido 62-70 ni contra A*02:01, ya que sólo reconoce el péptido cuando se enclava en A*02:01 y sólo reconoce A*02:01 si ha enclavado el péptido 62-70 de la proteína de vaccinia D12L.

Reconocimiento de péptidos propios por linfocitos T	Múltiples complejo pMHC no presentes en timo. Gran frecuencia de linfocitos T anti-alóantígenos responsables de rechazo agudo. Respuesta policlonal con frecuencias 1:100	Si esta modificación NO impide la unión del péptido al alelo el linfocito T se encuentra con un complejo pMHC no presente en timo. Puede activarse con una frecuencia de 1:100.000	Esta unión cambia el repertorio de péptidos que se unen a ese alelo, induciendo una respuesta policlonal frente a múltiples complejos pMHC no presentes en timo
---	---	--	---

RECONOCIMIENTO MOLÉCULAS MHC POR RECEPTORES ACTIVADORES DE CÉLULAS NK. Reconocen únicamente moléculas MHC-I que tienen un bajo número de alelos (HLA-E o HLA-C) y además reconocen regiones comunes a muchos alelos HLA de clase I (alelos HLA-B o HLA-C).

	Reconocimiento HLA-A o HLA-B	Reconocimiento HLA-C	Reconocimiento HLA-E
Linfocitos T vírgenes/efectores/memoria	En forma de complejo pMHC	En forma de complejo pMHC. Menos relevante que Loci A y B	No hay linfocitos T anti-HLA-E
Receptores inhibidores (KIR) de células NK Reconocimiento promiscuo (mismo KIR muchos alelos). Cada célula NK expresa sólo 1 o 2 KIR. Por ejemplo si un paciente tiene genes de KIR2DL3 y e KIR2DL1, las células NK no expresan ambos. Unas células NK expresan KIR2DL3 y otras sólo KIR2DL1.	No parece interaccionar con péptido. No frecuente HLA-A 3DL1: Bw4	No reconoce péptido <ul style="list-style-type: none"> • 2DL1:HLA-C grupo 2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6; Asn77, Lys80) • 2DL2/3: HLA-C grupo 1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8; Ser77,Asn80) 	CD94/NKG2A:HLA-E (CD94/NKG2A es un receptor inhibidor)

Las células NK tienen siempre algún KIR que reconoce HLA-propio. Por ejemplo un individuo de tipaje HLA-A3,24; B35,62; Cw1,Cw2 tendrán células NK que expresen KIR2DL1 y KIR2DL2. Si una infección viral o un tumor le hiciera perder el alelo Cw1, la célula NK con el KIR2DL3 mataría a la célula (más o menos lo recogido en la figura inferior, aunque no es exactamente lo que representa).

	Pérdida HLA-A, B, C	Pérdida HLA-E
Infección viral	SÍ	No siempre. Péptido señal no necesita ser transportado por TAP.
Tumores	Sí, sólo algunos alelos.	Sí, si se pierde alelo cuyo péptido se une a HLA-E.

	Reconocimiento Linfocito T	Reconocimiento de células NK
Complejos pMHC-I	Linfocitos T CD8+ Reconocen complejos pMHC-I con alta afinidad que NO estuvieron en timo Reconocen sobre todo complejos pMHC de loci A y B. También pueden reconocer pMHC de locus C. Muy raramente pMHC de alelos HLA-E o HLA-G.	Reconocen ausencia de complejos pMHC que estaban en MO y que les permitió sobrevivir (Pérdida de lo propio) Reconocen moléculas poco plimórficas (HLA-G, HLA-E, Regiones comunes a alelos HLA-C)
Complejos pMHC-II	Linfocitos T CD4+ reconocen complejos pMHC-II con alta afinidad que NO estuvieron en timo	Ignoran complejos pMHC-II

DIFERENCIAS ENTRE EL RECONOCIMIENTO PÉPTIDO:MHC Y EL DE RECEPTORES DE INMUNIDAD INNATA O ESPECÍFICA CON LIGANDOS.

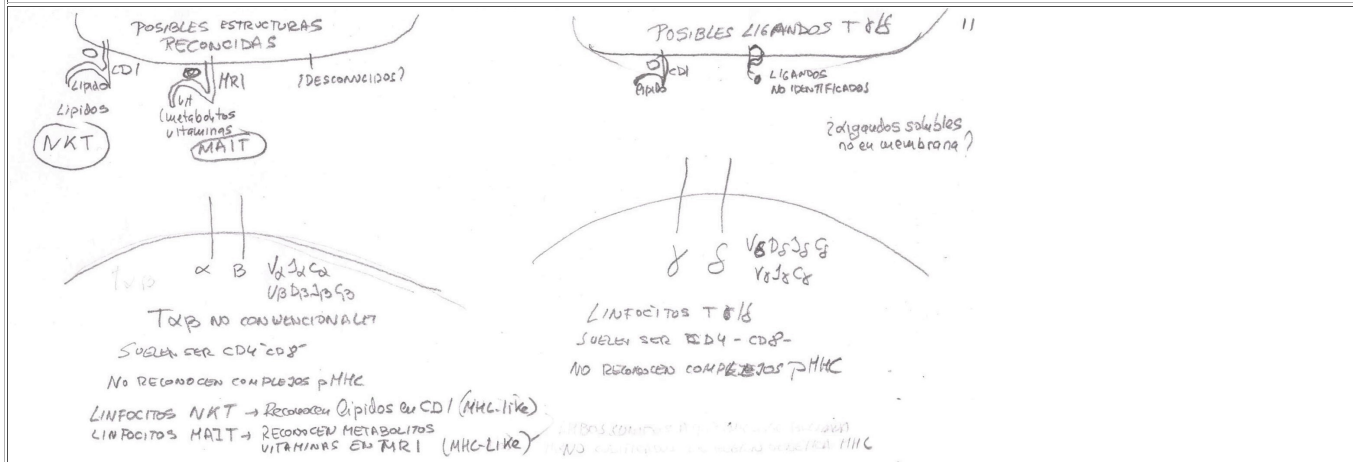
	Interacción PRR/PAMPs	Receptor clonotípico:Antígeno(ligando)	Molécula MHC (receptor): péptido (ligando)
Probabilidad de interacción entre un determinado ligando y su receptor	Cercana a 1:1	1:50.000	1:200
La secuencia de los receptores dentro de un mismo individuo	IGUALES (Cada PRR tiene idéntica secuencia en todas las células que lo expresen)	DIFERENTES (cada linfocito tiene un receptor clonotípico distinto)	IGUALES (todas las células del organismo expresan los mismos alelos MHC)
Número de secuencias de receptores diferentes en un mismo individuo	DECENAS (<100) potenciales, pero no todos se expresan como proteínas.	BILLONES	6 en MHC-I en humanos (sin contar HLA-E,G,F)
Tipo de interacción	No covalente	No covalente	No covalente
Número de secuencias diferentes en la población humana	DECENAS (<30)	BILLONES	Aproximadamente 1000 alelos en MHC-I en humanos
¿Se reordenan los genes del receptor?	NO	SÍ	NO

EJEMPLOS de las consecuencias que tiene para el sistema inmune que no todos los péptidos de una proteínas se unen a todos los alelos MHC. Ello justifica el que el sistema HLA es polimórfico (muchos alelos en un locus) y poligénico (varios loci). Esta figura les resultará muy útil para poder responder a los problemas planteados en el seminario-2

La presión selectiva de los anticuerpos es tan fuerte, que los diferentes subtipos del virus de la gripe mutan sobre todo las proteínas de superficie (NA y HA) para evitar ser neutralizados por anticuerpos preformados en reinfección. Como las proteínas no expresadas en envoltura varían menos, los linfocitos T anti-gripe dan mayor reacción cruzada entre subtipos de gripe si son específicos frente a M1 o NP (péptidos de M1 o NP en MHC)	Se ha descrito la existencia de anticuerpos que dan reacción cruzada con muchos serotipos (anticuerpos de amplia espectro, o broad-Ab). Reconoce estructuras conservadas entre subtipos (serotipos si Ac que se unen a un serotipo NO se unen al otro). Los anticuerpos neutralizantes de alta reactividad cruzada desgraciadamente NO se suelen generar tras vacunación o primoinfección, o por lo menos NO en la mayoría de los pacientes. Dado que los Linfocitos T pueden reconocer cualquier proteína viral, es muy común la presencia de reacción cruzada entre subtipos virales. De esta manera los linfocitos T memoria contra subtipo H1 dan reacción cruzada con Subtipos H3 o H5 al reconocer proteínas viral NP o M1 que NO varían entre subtipos virales https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948572
Linfocitos T CD8+ anti-Virus de la gripe	1.- Podrán reconocer complejos pMHC-I en donde los péptidos provengan tanto de las proteínas sintetizadas en ribosomas citosólicos como de ribosomas de retículo endoplásmico (HA y NA) (sintetizadas en célula infectada) 2.- Podrán reconocer diferentes subtipos virales (reacción cruzada), dado que reconocen proteínas virales que no varían mucho entre serotipos como por ejemplo PB2, PB1, PA, M1o NP. 3. Podrán activarse sobre células dendríticas que hayan realizado presentación cruzada del antígeno (

	proteínas virales presentes en el virus) y podrán matar células infectadas por el virus (al reconocer pMHC en donde péptido proviene de proteína sintetizada en célula infectada)
Linfocitos T CD4+ anti-Virus de la gripe	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Podrán reconocer complejos pMHC-II en donde los péptidos provengan de proteínas presentes en el virus (preformadas) que ha sido fagocitada por células dendríticas o macrófagos 2. Sólo podrá detectar la infección viral en células que expresen MHC-II (NO lo hacen células epiteliales), y solo complejos pMHC-II en donde el péptido provenga de HA o NA (las dos proteínas de envoltura) 3.- Jugarán un pael muy importante en la generación de células plasmáticas y Bmemoria específicos frente al virus de la gripe.

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS DIFERENTES A COMPLEJOS pMHC POR SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T. LINFOCITOS ALFA, BETA NKT Y LINFOCITOS T GAMMA, DELTA. SE DENOMINAN LINFOCITOS T NO CONVENCIONALES



La mayor parte de los linfocitos T reconocen complejos pMHC. Sin embargo hay subpoblaciones de linfocitos T que reconocen otras estructuras (lípidos, metabolitos de vitaminas, etc). Entre ellas destaca el reconocimiento de lípidos enclavados en una molécula que pliega de una manera semejante a moléculas MHC denominada CD1. Ello permite ampliar el universo de ligandos que pueden ser reconocidos por linfocitos T. Además estos ligandos no convencionales lo pueden hacer tanto linfocitos T alfa, beta CD4-CD8- como Linfocitos T gamma, delta, también doble negativos y que son una línea de diferenciación de timocitos.

Aquí queda reflejado como la mayoría de los linfocitos T alfa, beta reconocen complejos pMHC. Sin embargo hay linfocitos T que reconocen lípidos enclavados en CD1d (linfocitos NKT), CD1a, CD1b o CD1c (lípidos) o la molécula MR1, que también pliega como las moléculas MHC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482978>

Los linfocitos T alfa, beta NO convencionales siguen requiriendo hacer sinapsis con una célula presentadora de antígeno, pero usan moléculas parecidas a MHC (MHC-like) que se unen a beta-2-microglobulina. Existen una serie de características comunes que se pueden extraer de esta figura son:

- 1.- Se reconocen lípidos, normalmente unidos a la familia MHC-like CD1
- 2.- Se pueden reconocer otras estructuras además de lípidos.
- 3.- Existe en ocasiones un uso restringido de segmento V y J de cadena alfa y beta (Por ejemplo V25 de cadena beta (TRVB25) y V10 de cadena alfa (TRAV10))

No expresan ni el correceptor CD4 ni el CD8 dado que no reconocen lípidos u otras estructuras en MHC-I o MHC-II, y por ello no son necesarios para su selección en timo.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927205>

Una característica de estos linfocitos T NO convencionales (también llamados Linfocitos T innatos) es que tienen un cierto componente autorreactivo. Reconocen estructuras que aparecen en situación de estrés, pero que son más amplias que las proteínas de estrés reconocidas por células NK. Pueden reconocer lípidos, vitaminas, etc.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200080>

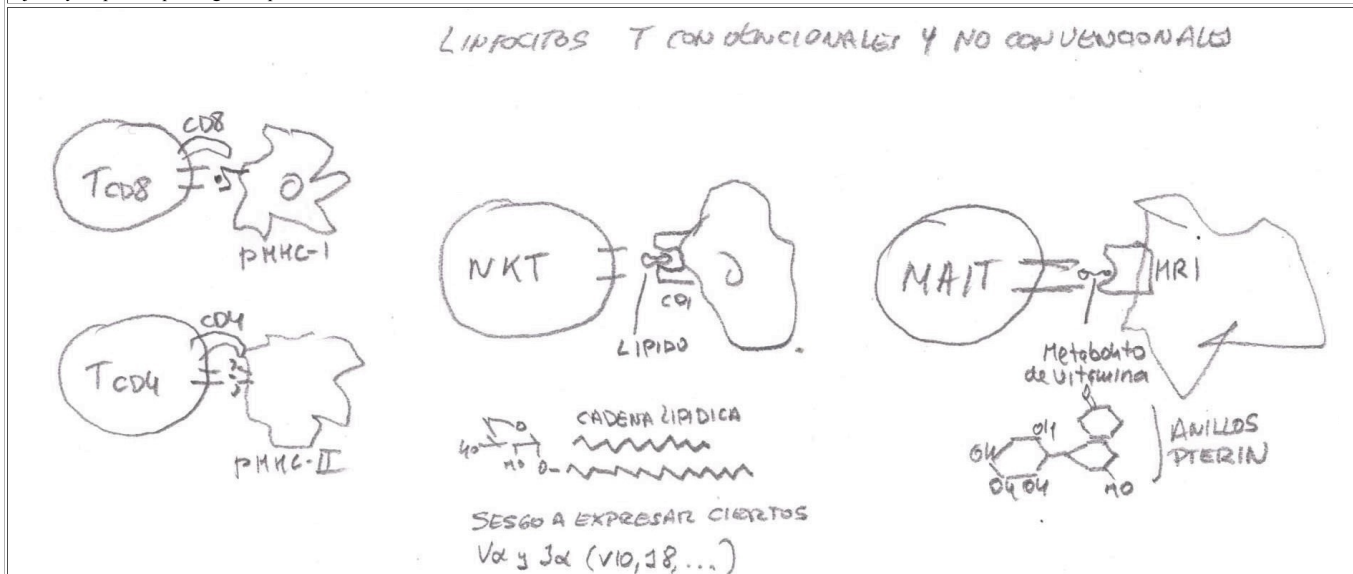
De hecho parece que son células que se supone han escapado de la selección negativa tímica por razones no conocidas y que están bajo investigación.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482978>

Otra característica de estos linfocitos T NO convencionales es que no requieren una maduración para realizar funciones efectoras, pareciéndose por ello a las células del sistema inmune innato

<http://www.nature.com/ni/journal/v17/n5/full/ni.3432.html>

Esta alta frecuencia y rápida respuesta sugieren que estos linfocitos T NO convencionales están en un estado de células efectoras, no de células vírgenes. Por ello se encuentran en tejidos y no parece que tengan un patrón de recirculación claro.



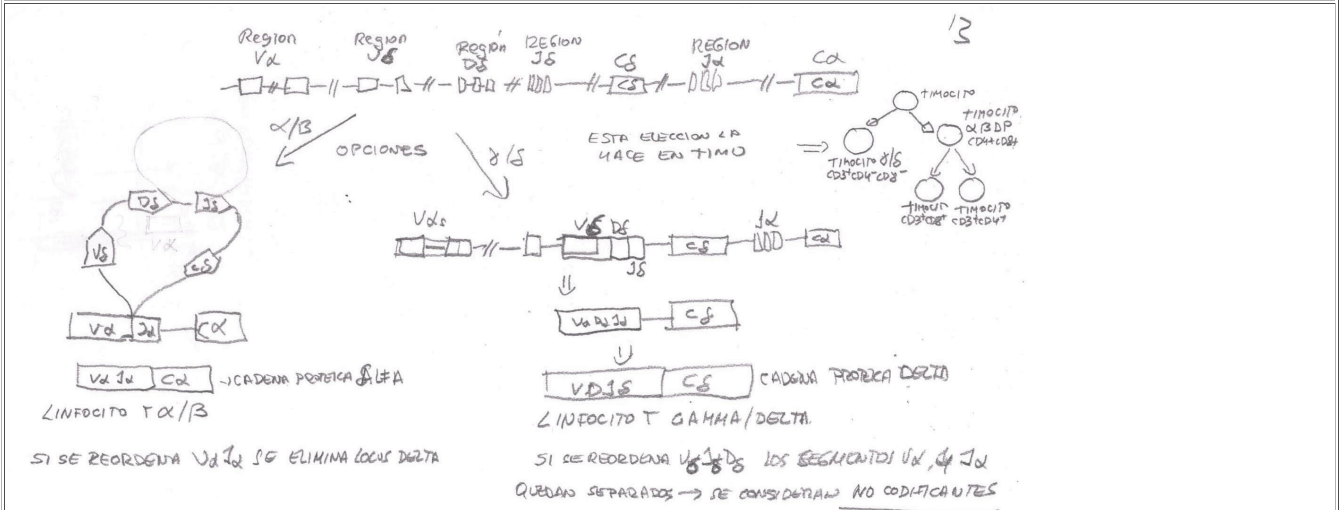
Aquí se refleja mejor los ligandos de los las subpoblaciones de linfocitos T alfa, beta NO convencionales mejor conocidos, las células NKT que reconocen lípidos y los linfocitos MAIT, que se encuentran en sistema digestivo y que reconocen metabolitos de vitaminas (B9 y B12). En ambas ocasiones se presentan en moléculas MHC-like

	MHC clase I	MHC clase II	MHC clase-Ib	MHC clase-IIb	MHC-like
Polimorfismo	Enorme	Enorme	Limitado	Ninguno	Ninguno
Genes localizados en región MHC cromosómica	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Unión con beta-2 microglobulina	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ
Función	Presentación péptidos a CD8+	Presentación de péptidos a CD4+	Reconocido por KIR Reconocido por Tgd (T gamma,delta)	Desplazar a CLIP y permitir cargar péptidos presentes en vesícula	Presentación de lípidos o vitaminas a linfocitos T
Ejemplos	HLA-A HLA-B HLA-C	HLA-DP HLA-DQ HLA-DR	HLA-E, HLA-F, HLA-G, HFE, MICA, MICB	HLA-DM HLA-DO	CD1a, CD1b, CD1c, CD1d MR1

LINFOCITOS T GAMMA, DELTA

Existe una subpoblación de linfocitos T que no expresa el receptor el receptor de antígeno T alfa,beta, sino otro denominado receptor de linfocito T gamma,delta que comparte muchas componentes estructurales pero que tiene diferente secuencia en los dominios variables y constantes.
NINGÚN LINFOCITO T PUEDE EXPRESAR SIMULTÁNEAMENTE EL RECEPTOR DE ANTÍGENO T ALFA,BETA Y EL RECEPTOR DE ANTÍGENO T GAMMA,DELTA. SON MUTAMENTE EXCLUYENTES.

Ya habíamos hablado de estas células ya que son capaces de matar NO sólo cuando reconocen su antígeno por el receptor clonotípico, sino que expresan moléculas compartidas con células NK y le hacen capaces de reconocer células en estrés. En este caso se muestra como los linfocitos T gamma,delta expresan el receptor activador NKG2D que puede interactuar con las moléculas de estrés MIC-A o MIC-B (MHC claseIb)



La cadena gamma del receptor gamma delta está codificada en un cromosoma diferente a las cadenas alfa y beta. Los segmentos genéticos Vdelta, Ddelta, Jdelta y el exón Cdelta se localiza en el mismo cromosoma que la cadena alfa, entre los segmentos Valfa y Jalfa. Por ello la expresión de la cadena alfa y delta son mutuamente excluyentes. Si se reordena el segmento Valfa con un segmento Jalfa todo la región genética que codifica la cadena delta (segmentos Vdelta, Ddelta y Jdelta y exón Cdelta) es eliminada del genoma. Por ello esos linfocitos expresarán la cadena alfa y no la cadena delta.

Si se reordena un segmento Vdelta con segmentos Ddelta y Jdelta no se forma el neoexón ValfaJalfa y por ello se expresa la cadena delta y NO la cadena alfa. La mayor parte de los linfocitos T gamma,delta son CD4-CD8-. Ello es lógico dado que NO reconocen complejos pMHC y por ello los coreceptores CD4 o CD8 no son útiles, y no los transcriben. Por ello se dice que son **linfocitos T doble negativos**.

Como consecuencia de lo anterior los linfocitos Tgd NO provienen de timocitos doble positivos, sino que se generan de una manera no conocida desde poblaciones doble negativas de manera directa.

Como otros linfocitos T no convencionales son capaces de migrar a tejidos en un estado "efector".

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482978>

Si los ligandos de los linfocitos Talfa,beta NO convencionales están lejos de estar dilucidados, ello es mucho más relevante en el caso de los linfocitos Tgamma,delta, en donde, tal y como aparece en la figura, la mayor parte de los ligandos de las poblaciones de linfocitos Tgd son desconocidos. Incluso se han descrito como en ocasiones los linfocitos T gamma,delta reconocen ligandos NO presentados en la membrana de células presentadoras de antígeno (Free antigens).