

Immunología

MARÍA DEL PILAR CASTRO PÉREZ

MEDICINA HUMANA

DR. SAMUEL ESAÚ FONSECA

FIERRO

UDS

Los linfocitos T reconocen los antígenos a través de su receptor de membrana, pero, a diferencia de los linfocitos B, necesitan que estos antígenos sean presentadores por otras células que utilizan para esta función las moléculas presentadoras de antígeno. Las moléculas presentadoras de antígeno están diseñadas para delatar la presencia de esos patógenos intracelulares a los linfocitos T. Funcionan como un muestrario de un mercader que solo presentara pequeños fragmentos de cada una de las telas que tiene su almacén.

Las moléculas de histocompatibilidad fueron descubiertas al ser identificadas como los principales antígenos de trasplante, es decir, las moléculas reconocidas como extrañas cuando un tejido se trasplanta de un individuo a otro, y por lo tanto, determinantes de la compatibilidad de los tejidos. La función fisiológica de estas proteínas no es, por supuesto, provocar el rechazo de trasplantes, sino, como más tarde se descubrió, actuar como moléculas presentadoras de antígenos para los linfocitos T.

Hay dos clases de moléculas de histocompatibilidad la clase I y II. Las moléculas de histocompatibilidad son proteínas de membrana formadas por dos cadenas con una de las dos estructuras. Las moléculas de clase I son un heterodímero formado por una cadena transmembrana denominada α de 43 kDa unida no covalentemente a una pequeña proteína extracelular denominada beta-microglobulina de 15 kDa. Las moléculas de la clase II tiene una estructura tridimensional muy similar a las de la clase I, aunque están formadas por dos cadenas transmembrana de un tamaño similar denominadas α y β . A diferencia de las moléculas de clase I, las moléculas de clase II tienen una hendidura peptídica más abierta que les permite albergar péptidos de mayor longitud, aunque de media suelen tener entre 13 y 17 aminoácidos. Todas las células del organismo humano, excepto los hematíes, expresan moléculas de clase I.

La presentación de péptidos derivados de un patógeno por las moléculas de histocompatibilidad de clase I lleva casi siempre a la destrucción del mismo. Para evitar que un patógeno pueda evadir la presentación antigénica, las moléculas de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II son poligénicas y polimórficas.

En humanos las versiones de las moléculas de clase I se denominan HLA-A, HLA-B y HLA-C y las de clase II, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Si se comparan las moléculas de clase I o de clase II en diferentes individuos de la población se observa que existen un gran número de variantes o alotipos, es decir, son polimórficas (por eso son reconocidas como antígenos de trasplante). Las diferentes variantes se han ido definiendo con el nombre de la molécula seguido de un número. La expresión de estas moléculas es codominante, de manera que un individuo puede expresar en sus células. Las diferencias entre las distintas variantes están concentradas en los aminoácidos que forman la hendidura peptídica.

Los genes responsables de las porciones polimórficas de las moléculas de clase I (cadena a) y de clase II (cadenas a y b) se encuentran ligados en una pequeña zona del genoma denominado complejo principal de histocompatibilidad o MHC.

Las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD8+ y las de clase II a los CD4+. El papel biológico de las moléculas de histocompatibilidad es la presentación de péptidos a los linfocitos T. Todas las moléculas de histocompatibilidad llevan siempre un péptido anclado, que es imprescindible para que la molécula sea expresada en la membrana. La unión TCR-molécula MHC es débil salvo que se estabilice mediante la unión de una segunda molécula correceptora denominada CD4 o CD8. La molécula CD8 tiene como ligando el dominio a, de las moléculas de histocompatibilidad de clase I, mientras que la molécula CD4 tiene como ligando el dominio b de las moléculas de la clase II. Los linfocitos T CD4 o CD8 es crucial para poder desencadenar la respuesta inmunitaria adecuada contra cada uno de ellos.

La variabilidad que es tan útil para luchar contra los microorganismos supone, sin embargo, una barrera para los trasplantes de órganos o tejidos y es que da nombre a las moléculas del sistema de histocompatibilidad. El que cada individuo presente en su superficie moléculas de histocompatibilidad diferentes supone que los injertos de órganos portan en superficie antígenos extraños que son reconocidos por el receptor y destruidos. Este fenómeno se conoce como rechazo.

El papel de CD1 como molécula presentadora de antígenos fue descubierto mucho después que el de las MHC, por lo que los detalles como funcionan estas proteínas son menos conocido. Los genes CD1 se expresan solamente en células presentadoras de antígeno profesionales, sobre todo en células dendríticas y en macrófagos, además CD1d se expresa en ciertos epitelios, sobre todo en el intestino. La forma en que presentan estos Ag es siempre la misma, la parte lipídica se mete literalmente dentro de la hendidura que forma una especie de tubo que es rellenado por el lípido, mientras que la parte hidrofílica se coloca fuera de la molécula CD1 y es la que reconocerían los LT. Los linfocitos T que reconocen lípidos presentados por CD1 son mucho menos frecuentes que los LT convencionales que reconocen péptidos presentados por HLA y tienen ciertas características fenotípicas y funcionales que los diferencian de ellos.