



Presentación de antígeno

Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández,* Dr. Marco A Yamazaki Nakashimada,**
Dr. José G Huerta López***

RESUMEN

Una de las funciones más avanzadas de los organismos multicelulares lo constituye el sistema inmune, el cual ha evolucionado a la par de estos organismos. Esta respuesta tiene dos componentes fundamentales, uno innato, con una respuesta rápida y general, y otro específico, donde se requiere de un proceso más elaborado para montar una respuesta muy sensible y especialmente dirigida para cada agresión en forma muy peculiar. La presentación de antígenos representa el punto intermedio entre ambas respuestas, captando antígenos en sitios estratégicos de forma muy temprana y colaborando con la respuesta inmune específica para hacer así un bloqueo muy completo. A continuación se hace un análisis muy didáctico para explicar estas interacciones.

Palabras clave: Antígenos, microorganismos multicelulares, respuesta inmune específica, interacciones.

ABSTRACT

One of the most advanced functions in multicellular microorganisms is the immune system. This system has evolved simultaneously with these organisms. This response has two elementary components: one of them is innate, presenting a quick and general response and a very specific response. In this last case it is required that a more elaborated process takes place in order to create a very sensitive response specially directed to each aggression in a very peculiar form. The presentation of antigens represents the middle point between both responses, capturing antigens in very strategic points in a very early stage and collaborating with the specific immune response to generate a very complete blocking. Following, it is performed a very didactic analysis in order to explain these interactions.

Key words: Antigens, multicellular microorganisms, specific immune response, interactions.

Tradicionalmente se ha dividido a la respuesta inmune en innata y adaptativa; en realidad es un proceso continuo donde en un primer tiempo la respuesta in-

mune innata inicia la defensa del organismo, dando tiempo a la respuesta adaptativa a montarse y dar una respuesta específica.

El punto de unión de la respuesta inmune lo representa la presentación de antígeno, donde la célula presentadora procesa los antígenos y muestra una secuencia peptídica a los linfocitos para poder, a partir de este momento, dar una respuesta específica, ya sea con elementos celulares o humorales.

Las células presentadoras de antígenos se encuentran representadas por las células dendríticas, los macrófagos y linfocitos B, y de forma inducida por los fibroblastos, células endoteliales y epiteliales.

* Residente de 2° año de Alergia e Inmunología Pediátrica.

** Médico Alergólogo e Inmunólogo Pediatra adscrito al Servicio de Inmunología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México, México.

*** Jefe de Servicio de Alergias, Instituto Nacional de Pediatría, México.



Dentro de las células presentadoras, se considera a la célula dendrítica como el prototipo de célula presentadora, tienen diferentes características como son sus proyecciones membranosas y espiculadas, que son positivas a ATPasa y esterasa inespecífica, y pueden presentar diferentes proteínas de membrana, muchas de las cuales le permiten identificar patrones moleculares asociados a patógenos (PAM's) y otras proteínas que servirán como moléculas presentadoras, así como otras moléculas accesorias que son necesarias en la activación del linfocito, formando así la sinapsis inmunológica.

A continuación detallaremos el proceso que sufre el antígeno para ser presentado a las células inmunes. Consideraremos la presentación de péptidos, tanto extracelulares, como intracelulares y antígenos lipídicos.

Hay que conocer los principios de la presentación del antígeno, en primer lugar hay que recordar que los linfocitos T son capaces de reconocer péptidos y no otras moléculas y que estos péptidos son capaces de unirse al MHC. A diferencia de la respuesta humoral, los linfocitos sólo son capaces de reconocer determinantes antigénicos consistentes en secuencias peptídicas en forma lineal, ya que no reconocen a los antígenos conformacionales. Y como ya mencionamos, la sola presencia del antígeno no es suficiente para la activación del linfocito, sino que depende de que el antígeno esté unido a un MHC, así como la presencia de moléculas coestimuladoras para formar la sinapsis inmunológica.

Dentro de este proceso tenemos dos vías principales para la presentación de péptidos que se han nombrado de acuerdo al producto del MHC, como vías del MHC I y vía del MHC II, asociándose de forma común a antígenos intracelulares y extracelulares respectivamente, por lo que es importante recordar las diferencias entre estos dos productos:

- MHC tipo I:

- Se incluye a los HLA-A, HLA-B, HLA-C, que son proteínas formadas por una cadena alfa de entre 44 y 47 kD y una beta-2 microglobulina.
- Se forman en el retículo endoplásmico de todas las células nucleadas.
- El tamaño aproximado de la hendidura es de entre 8 y 11 residuos peptídicos.
- La primera señal es por el reconocimiento del antígeno y la segunda señal está dada por la unión de la región alfa-3, del MHC I y el CD8 del linfocito T.

- EL MHC II:

- Comprende a los HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que son proteínas formadas por una cadena

alfa de entre 32 y 34 kD y una cadena beta de entre 29 y 32 kD; ambas cadenas polimórficas.

- Se forman en el retículo endoplásmico de todas las células presentadoras solamente.
- El tamaño aproximado de la hendidura es de entre 10 y 30 residuos peptídicos.
- La primera señal es por el reconocimiento del antígeno y la segunda señal está dada por la unión de la región beta-2 del MHC II y el CD4 del linfocito T.

VÍA DEL MHC II

El primer paso es la captación del antígeno y su internalización a la célula. Durante este proceso se reconoce a la proteína extraña a través de diversos receptores, en el caso de microorganismos extracelulares se realizará a través del reconocimiento de PAM's, la unión de estas moléculas a su receptor activan el proceso intracelular que da modificaciones en el citoesqueleto y promueven la formación de una vesícula a partir de la membrana citoplasmática llamada fagosoma, hay algunos estudios que afirman que la misma señalización distingue a la vesícula recién formada para un tráfico vesicular predeterminado, a la activación de bombas de protones que acidifican el contenido de la vesícula y que lleva posteriormente a la fusión con el lisosoma.

Los cimógenos al encontrarse en medio ácido se convierten en enzimas activas, de las más importantes que podemos mencionar en este proceso se encuentran las catepsinas, que son enzimas proteolíticas (tiol-aspartil proteasas). Al mismo tiempo la célula produce las cadenas proteicas y polimórficas necesarias para formar el MHC II, además de unas moléculas nodrizas, las calnexinas, que asisten a las enzimas y la cadena invariable (I) que es una proteína compuesta por 3 unidades, la cual funciona como un protector para el sitio de unión al antígeno mientras es transportado por el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y la formación de una vesícula.

El fagosoma se une a la vesícula que contiene al MHC II, la catepsina afecta también a la cadena invariable, degradándola, y dejando sólo un residuo de 24 aminoácidos en el sitio de unión del antígeno llamado péptido invariable ligado a CPH (CLIP); este péptido será desplazado gracias a la ayuda del HLA-DM o por HLA-DO en el caso de linfocitos B, permitiendo finalmente la unión del péptido al sitio de unión, una vez unido el complejo antígeno y MHC, se desplaza la vesícula hacia la superficie de la membrana, con la cual se fusiona, dando así lugar a la presentación del antígeno, el cual podrá ser reconocido por linfocitos CD4.

VÍA DEL MHC I

En esta vía se inicia con proteínas intracelulares presentes en el citoplasma, tanto proteínas procesadas por la misma célula en su metabolismo habitual, proteínas producto de oncogenes, o productos de la síntesis viral en células infectadas o de bacterias intracelulares. Dentro de la célula se encuentra un sistema de marcaje y señalización, similar a la fosforilación, en base a una proteína llamada ubiquitina; en este caso la ubiquitina se une a secuencias específicas de péptidos y servirá como marca para el siguiente paso.

Una estructura importante en el siguiente paso es un complejo enzimático multiproteico de aproximadamente 700 kD, de forma cilíndrica llamado proteasoma. El proteasoma se compone por dos anillos internos y dos externos con 7 subunidades cada uno, tres de ellas son sitios críticos para la proteólisis, algunas de estas subunidades son codificadas en la región del MHC. Cuando alguna de las proteínas marcadas por ubiquitina ingresa al proteasoma, se degrada a la proteína en los sitios marcados por la ubiquitina, dejando sólo residuos peptídicos, estos residuos son bombeados de forma activa por unas proteínas asociadas al retículo endoplásmico, las proteínas asociadas a transporte (TAP 1 y TAP 2).

Dentro del retículo endoplásmico se sintetizan la cadena del MHC I y la 2 microglobulina, una vez ensamblado es posible la unión con el antígeno y la formación del complejo MHC I/antígeno. Este complejo es transportado mediante tráfico de vesícula desde el retículo endoplásmico, pasando al aparato de Golgi y luego a la superficie de la membrana, donde se fusionará y quedará a disposición para su reconocimiento por los linfocitos CD8.

En algunas ocasiones es posible que antígenos extracelulares escapen inicialmente de los fagosomas hacia el citoplasma, una vez ahí son susceptibles del sistema de ubiquitinas y del proteasoma, pasando al sistema de presentación del MHC I, a este proceso se denomina presentación cruzada.

También se ha postulado que los antígenos polisacáridos son presentados por la vía del MHC II.

En cuanto a la presentación de ácidos grasos, glicolípidos, lipopéptidos, se presentan en moléculas CD1, esta proteína está formada por una cadena alfa con 3 dominios y asociada de una 2 microglobulina, esta molécula también se forma en el retículo endoplásmico, junto a moléculas chaperonas. Los CD1 son una familia teniendo variantes denominadas CD1a, CD1b, CD1c y CD1d. Se clasifican en dos grupos, el grupo 1 está formado por CD1a, CD1b y CD1c y el grupo 2 sólo incluye a CD1d.

CD1 del grupo 1 son partículas que pueden presentar a linfocitos T CD4+, CD8+, y CD4-CD8-, TCR o. Mientras que el grupo 2 presenta a células NKT.

A diferencia del MHC I y II, la unión del antígeno puede ocurrir tanto intra como extracelular.

En el caso de la presentación intracelular, se requiere el transporte del antígeno, en este caso dadas las características químicas del lípido se propone un transportador al interior de la célula, los cuales aún se desconocen. En el caso de bacterias completas, como serían micobacterias, pueden participar el CD 209, receptores tipo basurero, receptores de manosa o receptores de complemento (CR3).

Otro mecanismo propuesto es mediante la recolección de antígenos provenientes de células apoptóticas, víctimas de la infección por micobacterias, ya que pueden contener en su interior lípidos de la bacteria que son fagocitados por macrófagos o células dendríticas. Una ruta más está representada por la formación de exosomas a partir de células vivas afectadas y que pueden ser internalizadas por células dendríticas.

Una vez dentro, el antígeno se propone que hay una degradación parcial en endosomas tardíos, probablemente esto sea por asociación a un pH específico necesario para la activación enzimática, aunque no se conocen las enzimas que participarían en el proceso.

Al igual que con el MHC, de forma paralela se forma el complejo de CD1 acompañado de sus chaperonas en el retículo endoplásmico rugoso, a partir de aquí puede seguir diferentes vías, una parte será protegida por una cadena invariable y se transportará hasta los endosomas tardíos, donde se unirá con el lípido. Otra parte de CD1 aún no es claro si puede unirse dentro del mismo retículo endoplásmico al lípido. También se han descrito en los endosomas tempranos la presencia de proteínas transportadoras de lípidos (LTP'S).

Una parte importante del transporte de lípidos ha sido la comprobación del tráfico de vesículas que permite la recirculación de las moléculas CD1 de acuerdo a cargas y al apoyo para su movimiento de LTP'S.

Finalmente, por cualquiera de sus vías logran presentarse los lípidos en la superficie de las células presentadoras y ser reconocidos por linfocitos como ya hemos mencionado.

En conclusión, podemos mencionar que el proceso de presentación del antígeno es muy complejo y que asegura el reconocimiento de lo propio y no propio mediante la prueba de antígenos externos como de los propios componentes celulares, siendo esto indispensable para el correcto funcionamiento del sistema inmune y de la inmunidad específica, de-



pendiendo del bagaje genético, la respuesta inmune montada puede ser de tolerancia, o bien de activación de la respuesta inmune específica si la molécula presentada es reconocida por linfocitos y de esta manera conferir protección contra infecciones, tumores, y en otros casos de respuestas que llevan a alergia o autoinmunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guernonprez P, Saveanu L et al. Er-phagosome fusion defines an mhc class I Cross-presentation compartment in dendritic cells. *Nature* 2003; 425: 397-402.
2. Houde M, Bertholet S et al. Phagosomes are competent organelles for antigen Cross-presentation. *Nature* 2003; 425: 402.
3. Honey K. Dcs spot the difference. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6: 1.
4. Blander JM, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature* 19 Feb 2006 (Doi:10.1038/Nature04596).
5. Ben-Neriah Y. Regulatory functions of ubiquitination in the immune system. *Nature Immunology* 2002; 3(1): 20-26.
6. Petroski MD, Deshaies RJ. Function and regulation of Cullin-ring ubiquitin ligases. *Nature Reviews* 2005; 6: 9-20.
7. Van Rhijn I, Zajonc DM et al. T-cell activation by lipopeptide antigens. *Current Opinion In Immunology* 2005; 17: 222-229.

Dirección para correspondencia:

Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, México, D.F.
04540. México.