

Inmunología para el médico general

Complejo mayor de histocompatibilidad

Gloria Bertha Vega Robledo¹¹ Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), son el producto de un conjunto de genes responsables de que los linfocitos rechacen tejidos trasplantados y detecten elementos extraños. Estas moléculas participan, además, en la inducción de la respuesta inmune específica, a través de la presentación del antígeno a los linfocitos T.

Estos marcadores moleculares, ubicados en la superficie celular, ayudan a exteriorizar el ambiente intracelular y le confieren al individuo una identidad tisular propia, reconocida por su sistema inmune.

En condiciones normales, las moléculas del CMH llegan a la membrana celular unidas a elementos propios, por lo que, al presentarlos a los linfocitos T no los activan; cuando por infección o cambios patológicos de la célula, emergen, portando una molécula extraña en lugar de una propia, la célula T se activa y responde inmediatamente.

En la respuesta de las células T influyen: la genética del individuo, la estructura y el origen del antígeno, la estirpe de la célula presentadora y de manera no menos importante, la región del organismo en donde se lleva a cabo.

Características del CMH

- **Expresión.** Moléculas glicoproteicas unidas a la membrana celular.
- **Poligenismo.** Las moléculas son codificadas por familias de genes en la región denominada CMH que se localiza en el cromosoma 6, donde se ubican más de 200 genes.
- **Polimorfismo.** Dentro de una población hay formas alternativas múltiples de un gen, (se conocen aproximadamente 325 alelos para el gen A, 592 para el B y, 175 para el C) por lo tanto, las proteínas codificadas, también son diferentes entre los individuos de una misma especie.
- **Codominancia.** El individuo expresa simultáneamente los genes de ambos padres. En la superficie de la célula se encuentra el producto de seis alelos procedentes del padre y seis de la madre.

Tipos de moléculas

- **Clase I (CMH-I).** Presentan antígenos **citoplasmáticos o endógenos** (sintetizados intracelularmente, p. ej. los de origen viral o tumoral y *procesados* por el proteasoma) a las células Tc-CD8 (citotóxicas).
- **Clase II (CMH-II).** Presentan antígenos **intravesiculares o exógenos** (sintetizados extracelularmente y *procesados* por los lisosomas) a las células Th-CD4 (cooperadoras).

Existe una región en el genoma denominada **CMH-III**, por su localización entre las regiones CMH I Y II, codifica para moléculas (FNT, factores del complemento: 2, 4 y B) que participan en la respuesta inmune, pero no comparten las funciones o características del CMH.

Estructura

CMH-I. Molécula constituida por una cadena polipeptídica α , con tres plegamientos o dominios (α : 1, 2 y 3) y la subunidad β 2 microglobulina. En la hendidura que se forma entre α 1 y α 2, se aloja el péptido antigénico que va a presentar. **CMH-II.** Está integrada por dos cadenas polipeptídicas: α y β , ambas con dos dominios. El sitio de unión del péptido antigénico que presenta, se localiza entre α 1 y β 1.

Péptido antigénico. El antígeno, para su presentación, debe ser *procesado* por la célula que lo capturó y quedar reducido a pequeños péptidos, ya que los sitios a los que se une tanto en el CMH como en el linfocito T, sólo pueden alojar moléculas con un tamaño menor a 25 aminoácidos (el proceso se describe con mayor detalle en el artículo correspondiente a fagocitosis).

Expresión de isotipos y función molecular**Moléculas CMH-I**

Clásicas: A, B, C se expresan en la superficie de todas las células, excepto en las del trofoblasto, eritrocitos y neuronas. Su principal función es la presentación de antígenos

al linfocito TCD8. **No-clásicas: CD1-** Presenta glicolípidos bacterianos. **E-** Se expresa en todas las células y en el trofoblasto inhibe al linfocito NK, lo que favorece la tolerancia fetal; no interacciona con T. **F-** No se expresa en la superficie celular, si lo hace, regula a NK y TCD8. **G-** Se expresa en células del timo y del trofoblasto, donde inhibe a NK. **H-** Codifica a la proteína HFe que regula negativamente la absorción de hierro, su alteración se asocia con hemocromatosis.

Moléculas CMH-II

Clásicas: DP, DQ, DR se expresan, constitutivamente, en la superficie de las células participantes en la «respuesta inmune» (fagocitos y linfocitos), pero por activación con IF γ se pueden expresar en otras células que, como los fibroblastos, queratinocitos, cebadas y endoteliales, también participan en esta respuesta. **No-clásicas: DM, DN, DO** se encuentran en vesículas intracelulares. DM favorece la unión del CMH-II con el péptido antigénico.

Moléculas MIC (MHC-I related chains)

Se expresan en la superficie celular por estímulos de estrés, infección con gérmenes intracelulares (bacterias y virus) o neotransformación (tumores o cáncer). Actúan como detectores de daño intracelular importante, por lo que las células NK o T citotóxicas al contactarlos, inducen la destrucción de la célula portadora.

Unión molecular y presentación

CMH-I. Se forma en el retículo endoplásmico e interacciona con las moléculas *chaperonas: calnexina y calreticulina*, que le ayudan a unirse con la $\beta 2$ microglobulina y le confieren estabilidad. Una tercera molécula, la *tapasina*, ayuda a los péptidos TAP (Transporting Antigen Processing) 1 y TAP 2 a formar el canal que permite el paso del péptido antigénico del citoplasma al retículo endoplásmico, donde se une al CMH-I.

Este complejo (CMH-I-péptido antigénico) sale del retículo endoplásmico en una vesícula, viaja por el citoplasma y finalmente es exocitado. En la superficie celular, la molécula CMH-I y el péptido antigénico que porta se unen al receptor del linfocito TCD-8 y es, a través de esta unión que se realiza la llamada «presentación» (figura 1).

Si el péptido presentado corresponde a una molécula propia, el linfocito no responde. Si el péptido presentado es extraño, se transmiten señales accesorias a través de moléculas coestimuladoras como B7-CD28, CD40-CD40L, etcétera, que activan a TCD-8. El linfocito citotóxico activado, mediante el disparo de enzimas citolíticas y la inducción de apoptosis, destruye a la célula presentadora, portadora de antígenos endógenos (virus o elementos celulares tumorales).

CMH-II. Se sintetiza en el retículo endoplásmico y porta una molécula: la cadena invariante (Li o CD74) que protege el sitio que ocupará el antígeno, favorece su salida del retículo y lo lleva a endosomas donde se encuentra con los péptidos antigénicos. En este lugar, diversas catepsinas rompen a la cadena Li, lo que deja libre el sitio corres-

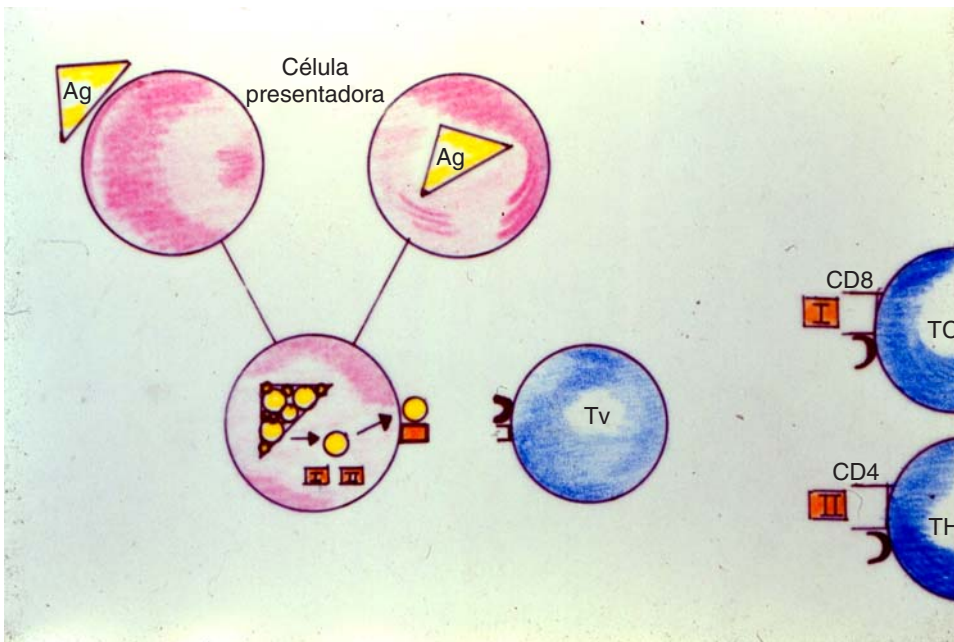


Figura 1. Procesamiento y presentación del antígeno. El Ag de origen exógeno o endógeno, ya transformado por el fagocito en pequeños péptidos, es transportado por la molécula CMH a la superficie celular. La unión del péptido a CMH-I dirige su presentación al linfocito TC; su unión a CMH-II, la dirige a la célula TH.

pondiente al antígeno y permite su unión a CMH, en tanto los restos de Li (CLIP) son removidos por la molécula DM. Finalmente, el péptido antigénico emerge a la superficie unido a CMH-II, molécula a través de la cual establece contacto y es presentado al linfocito ThCD4.

Si la molécula presentada resulta extraña, la célula T co-operadora se activa y secreta citocinas. Estas citocinas, pueden activar a la célula presentadora y a linfocitos y células circundantes (respuesta predominante Th1), así como estimular la producción de anticuerpos (respuesta de predominio Th2). La clase de citocinas secretadas y por ende, la función que realicen, depende del tipo de célula Th que responde.

En todos los casos existe una regulación que, al término del estímulo antigénico: frena la respuesta, induce apoptosis de células activadas, inhibe la inflamación e inicia la reparación.

Referencias

1. Parham P. Inmunología. 2ª edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2006.
2. Reits E, Griekspoor A, Neijssen J, Groothuis T, Jalink K, Van Veelen P, Neeffjes J. Peptide diffusion, protection and degradation in nuclear and cytoplasmic compartments before antigen presentation by MHC class I. *Immunity* 2003; 18: 97-108.
3. Segal A. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 197-223.
4. Hiltbold E, Roche P. Trafficking of MHC class II molecules in the late secretory pathway. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 30-35.
5. Barker R, Erwig L, Hill K, Devine W, Pearce W, Rees A. Antigen presentation by macrophages is enhanced by the uptake of necrotic, but not apoptotic, cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 220-225.
6. Randolph G, Jakubzick C, Qu Ch. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 52-60.
7. Burgdorf S, Kurts Ch. Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 89-95.
8. Mori L, De Libero G. Presentation of lipid antigens to T cells. *Immunol Letters* 2008; 117: 1-8.
9. Khor B, Makar S. Toward a molecular explanation for cross-presentation of antigens to the immune system. *Transf Med Rev* 2008; 22(3): 188-201.

Noticias destacadas de la Facultad de Medicina

A cargo de María de la Paz Romero

Octubre

Durante mucho tiempo, y de inimaginables formas, la medicina ha dirigido su atención al manejo de las consecuencias generadas por la respuesta inflamatoria, pero la escasa información acerca de la fisiopatología y el limitado arsenal terapéutico limitaban el beneficio que los médicos podían ofrecer. El interés de los investigadores por la inflamación, junto con el impactante desarrollo biotecnológico, han contribuido al descubrimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la génesis de la respuesta inflamatoria, explicó Eduardo Ferat Osorio de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Después de más de un decenio de estudios sobre los mecanismos moleculares que participan en el envejecimiento de la piel, la ciencia proporciona evidencia sólida de que es el daño a la estructura, composición y orga-

nización de la matriz de colágeno lo que resulta en la aparición de las arrugas. En una reciente revisión publicada en *The Archives of Dermatology*, Fisher y su grupo concluyen que tres tratamientos antienvjecimiento han mostrado efectividad en estudios clínicos: la aplicación tópica de ácido retinoico, la inyección de ácido hialurónico y el tratamiento con láser de dióxido de carbono, explicó Laura Vargas Parada de la Coordinación de Investigación.

Cuatro de cada 100 seres humanos en el mundo padecen diabetes mellitus, hoy existen 250 millones de pacientes con este mal, cifra que va en aumento y el pronóstico indica que se va a agravar aún más en los próximos 10 ó 20 años”, explicó el rector de la UNAM, doctor José Narro Robles, luego de inaugurar la Tercera Reunión Internacional Sobre Diabetes, en la que participaron destacados conferencistas nacionales e internacionales.

El melanoma maligno, uno de los tipos de cáncer de piel, avanza de manera alarmante, pues su frecuencia se

ha triplicado en los últimos 40 años. Por ello, es fundamental su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno afirmó en la Facultad de Medicina Francisco Javier Quintana Ramírez, Jefe de Dictaminación en Medicina del Trabajo del ISSSTE.

Noviembre

En el terreno de la medicina, el cambio climático ha propiciado la aparición de enfermedades nuevas, relacionadas con la humedad, el calor, la temperatura, los antibióticos recientes, además de enfermedades emergentes que parecían controladas y que, de alguna forma, están siendo afectadas por el ambiente, explicó el doctor Enrique Graue, director de la Facultad de Medicina, en el marco del foro Cambio Climático en México.

La UNAM hace un sinnúmero de esfuerzos para promover los ambientes libres de humo de tabaco y, sobre todo, que su comunidad no tenga acciones adictivas; en ese marco, se llevó a cabo la premiación del Primer Concurso Universitario de Fotografía “Una juventud libre de humo de tabaco”, organizado por la clínica contra el tabaquismo de la Facultad de Medicina, en colaboración con la Dirección General de Atención a la Comunidad Universitaria (DGACU) de la Secretaría de Servicios a la Comunidad, en el marco de las actividades del macroproyecto “Nuevos modelos para la prevención y el tratamiento de conductas adictivas”, que convocó, en categoría única, a los alumnos inscritos en bachillerato y licenciatura de la UNAM y escuelas incorporadas.

El Premio 2008 al Arte Editorial fue otorgado por la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana al libro *Farmacología médica* coordinado por el doctor Nicandro Mendoza, jefe del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. La obra es una coedición entre la Editorial Médica Panamericana y la Facultad de Medicina a través de su Comité Editorial y forma parte del Programa Editorial de Apoyo a la Excelencia Médica.

Dentro del marco de la inauguración del Seminario Internacional de Servicio Social. Vinculación Universidad – Sociedad. Desafíos globales, Soluciones locales, se llevó a cabo la entrega del Premio “Gustavo Baz Prada”, que en esta ocasión recibieron 160 universitarios, entre ellos uno de la carrera de investigación biomédica básica y 18 de la de médico cirujano, carreras impartidas en la Facultad de Medicina.

Las enfermedades más sensibles al clima son aquellas que causan más muertes a nivel mundial, “simplemente la diarrea, el paludismo y la desnutrición calórica proteica causaron más de 3 millones de muertes en el año 2002 en todo el planeta, explicó Ana Rosa Moreno, investigadora de esta Facultad que desde 1994 comenzó a trabajar con el Panel Intergubernamental de Cam-

bio Climático y ha participado en el segundo, tercero y cuarto reportes de evaluación.

Diciembre

El laboratorio de Ergonomía de la Coordinación de Salud en el Trabajo del IMSS tiene como objetivo establecer un programa ergonómico, donde lo que se quiere es conocer bien al trabajador mexicano para poder generar programas de promoción, prevención, desarrollo de base de datos con medidas antropométricas y antropológicas de los trabajadores, explicó la doctora Irene Mújica Morales, especialista en Medicina del Trabajo y titular de dicho laboratorio.

Actividades físicas, como el levantamiento de pesas, y cerebrales, como la memoria y el aprendizaje, tienen algo en común: son posibles gracias a las proteínas: actina y miosina. Aunque ambas son bien conocidas como parte de la estructura del músculo, en octubre pasado investigadores del Centro Médico de la Universidad de Duke, encabezados por Michael Ehlers, demostraron que un tipo particular de miosina localizada en el cerebro, llamada MyoVb, forma parte de la maquinaria molecular que participa en la plasticidad neuronal, que es la habilidad que tiene el cerebro para modificar su estructura y función, con el fin de adaptarse a las necesidades del ambiente, y es fundamental para el aprendizaje y la formación de memorias, explicaron Keninseb García y Laura Vargas-Parada de la Unidad de Información y Comunicación en Medicina y de la Coordinación de Investigación, respectivamente.

Enero 2009

Durante el simposio CONAMED 2008 se dictó la conferencia “La importancia de la conciliación y el arbitraje en la solución de controversias en la atención médica”, dictada por el doctor Héctor Fernández Varela como un reconocimiento a su labor como Primer Comisionado Nacional de Arbitraje Médico. Previamente se realizó una semblanza del doctor Fernández Varela, resaltando su carrera como servidor público, su producción científica y sus aportaciones al Sistema Nacional de Salud.

Por la investigación titulada “Melanoniquia hiperplasia de melanocitos y melanoma ungueal”, aceptada para su publicación en la revista de la Academia Americana de Dermatología, el doctor Rodrigo Roldán Marín, jefe de la División de Consulta Externa del Hospital General “Doctor Manuel Gea González”, recibió el premio bienal en el área de dermatología de la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD).