



Breve Resumen de la Charla

EXPOSITOR

Dr. Carlos Álvarez PhD.

Dr. en Biociencias Moleculares, Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular, Biomedicina y Biotecnología. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

TITULO

“Contribución del peptidoma en la patogenia de enfermedades asociadas a MHC-I”

Las moléculas de MHC-I presentan péptidos en la superficie celular para ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTLs), de esta manera participan activamente en la destrucción de células infectadas por virus o alteradas funcionalmente. Por otro lado, algunas de estas moléculas presentan una fuerte asociación con algunas enfermedades autoinmunes tales como espondilitis anquilosante (AS), artritis reactiva (ReA), retinopatía en perdigonada (BSCR), entre otras. A pesar de que esta asociación se conoce desde décadas, no se ha podido establecer una asociación directa que vincule estas patologías con su respectiva molécula de MHC-I.

Nuestros estudios se han enfocado principalmente en caracterizar la asociación de los péptidos presentados, o peptidoma, en ReA y BSCR. La ReA es una enfermedad inflamatoria fuertemente asociada a HLA-B*27 y que tiene como agente patogénico más importante a *C. trachomatis*. En este estudio analizamos el procesamiento y presentación de diversas proteínas derivadas de *Chlamydia* y encontramos la presencia de diferentes péptidos derivados de estas proteínas, los cuales son reconocidos por CTLs de pacientes con ReA. Además, encontramos un péptido, DNAP(211-223), que presenta una alta homología de secuencia con un péptido derivado de la propia molécula de HLA-B*27, B27(309-320). Estudios de simulación dinámica mostraron que ambos péptidos adquieren una conformación tridimensional similar, aunque poseen distinta flexibilidad, y estudios funcionales mostraron reactividad cruzada, mediada por CTLs, entre ambos péptidos. Por lo tanto, nuestros resultados demuestran que existe mimetismo molecular y antigénico entre ligandos de HLA-B*27 y péptidos derivados de *Chlamydia*, sugiriendo que este mecanismo estaría involucrado en la patogénesis de la ReA.



Centro Interdisciplinario de estudios del Sistema Nervioso

Fono: +56 63 2 444312

E-Mail: contactocisne@uach.cl

Isla Teja, Valdivia

Chile



BSCR es una enfermedad fuertemente asociada a HLA-A*29:02. ERAP1 es una enzima que participa en el recorte de péptidos hasta su longitud óptima para su unión al MHC-I y usualmente se encuentra en epistasis con el alelo de susceptibilidad. Para estudiar la asociación entre ambas moléculas, analizamos, utilizando proteómica cuantitativa, el peptidoma de HLA-A*29:02 en líneas celulares que poseen variantes de ERAP1 con polimorfismos asociados a enfermedad. Nuestros resultados muestran que el peptidoma se ve fuertemente afectado al menos en cuatro niveles: 1) longitud, 2) afinidad, 3) volumen y 4) hidrofobicidad de los péptidos. Estas alteraciones van más allá de las características conocidas para el MHC-I, como es la presentación de péptidos específicos, sino que también podrían ver afectadas sus propiedades biológicas como son la estabilidad molecular, potencial pro-inflamatorio y reconocimiento por otras células del sistema inmune.

Finalmente, nuestros resultados indican que el peptidoma estaría jugando un papel fundamental en patologías autoinmunes asociadas a MHC-I.



Centro Interdisciplinario de estudios del Sistema Nervioso
Fono: +56 63 2 444312
E-Mail: contactocisne@uach.cl
Isla Teja, Valdivia
Chile