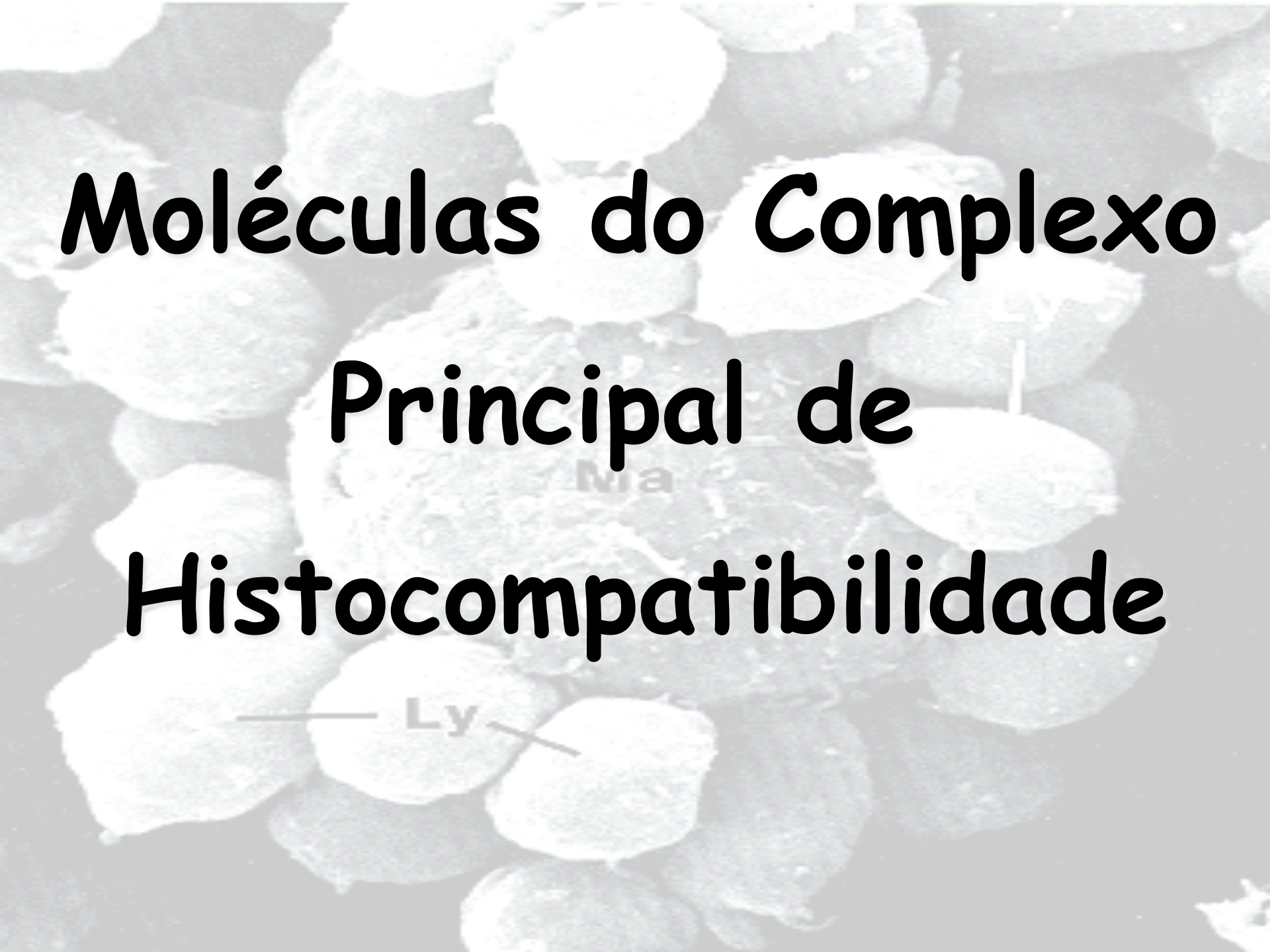
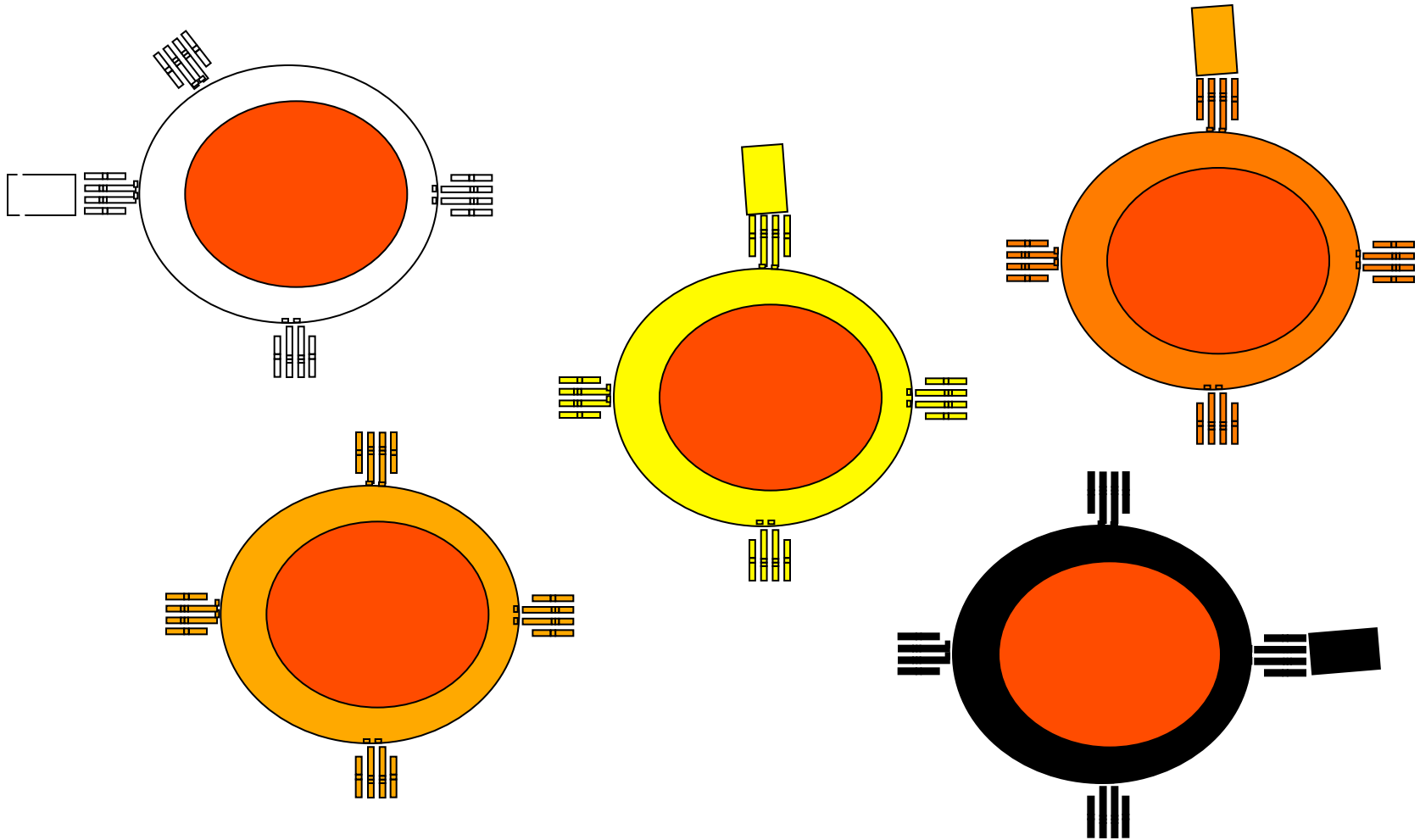


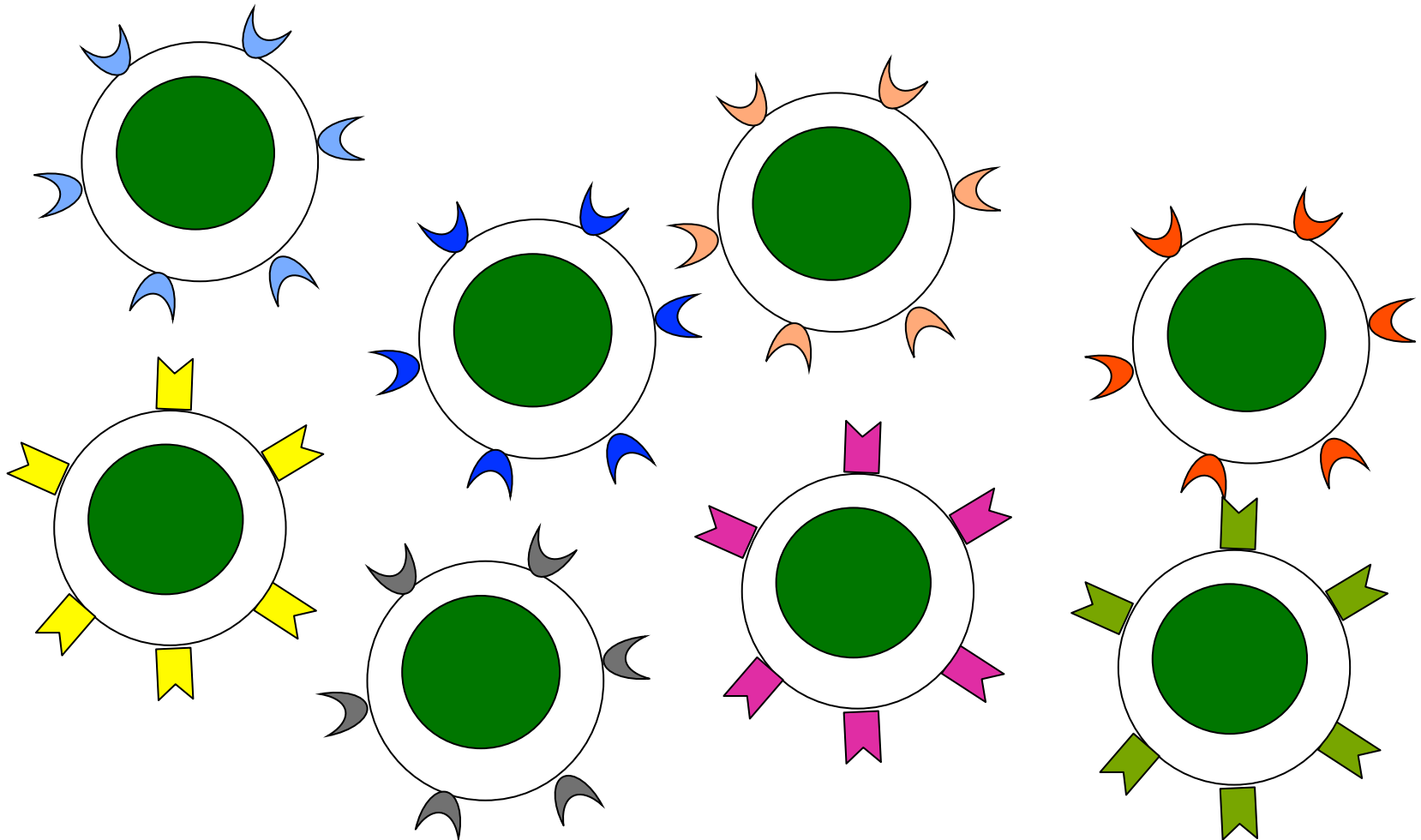


Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade

Os BCRs ligam-se diretamente aos antígenos específicos em sua conformação nativa

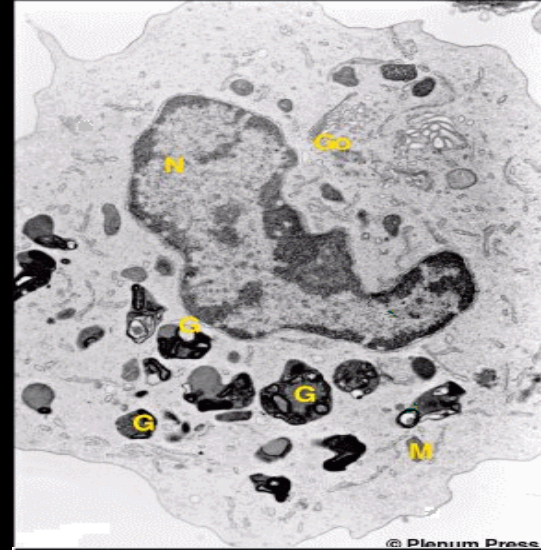
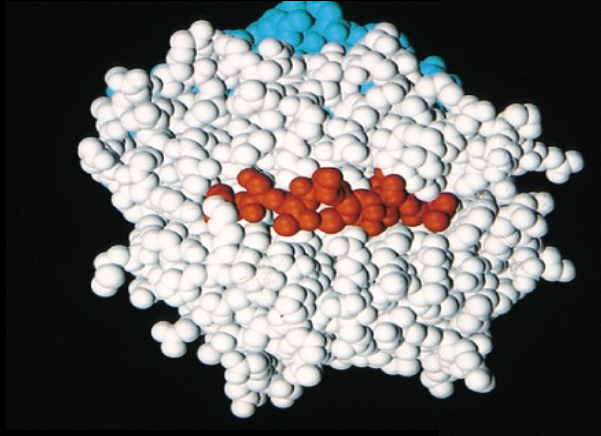


Os TCRs não se ligam diretamente aos antígenos específicos



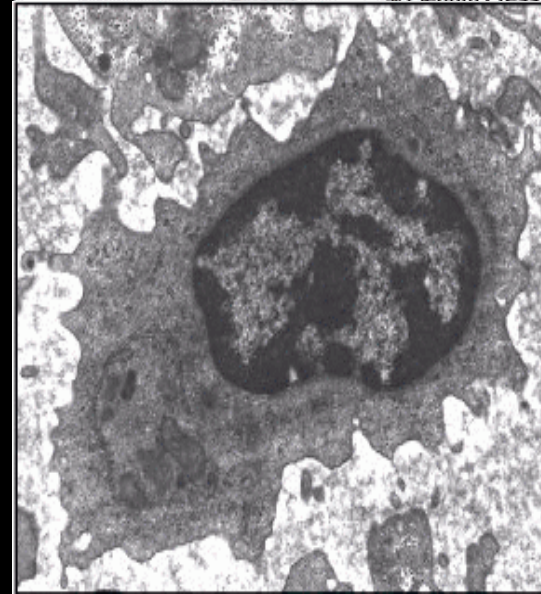
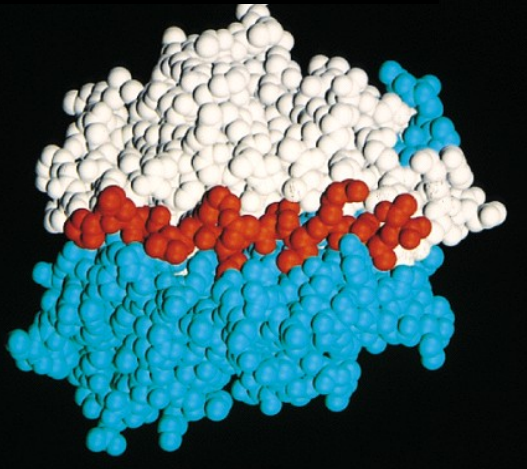
Os linfócitos T reconhecem peptídeos inseridos em moléculas MHC.

MHC Classe I



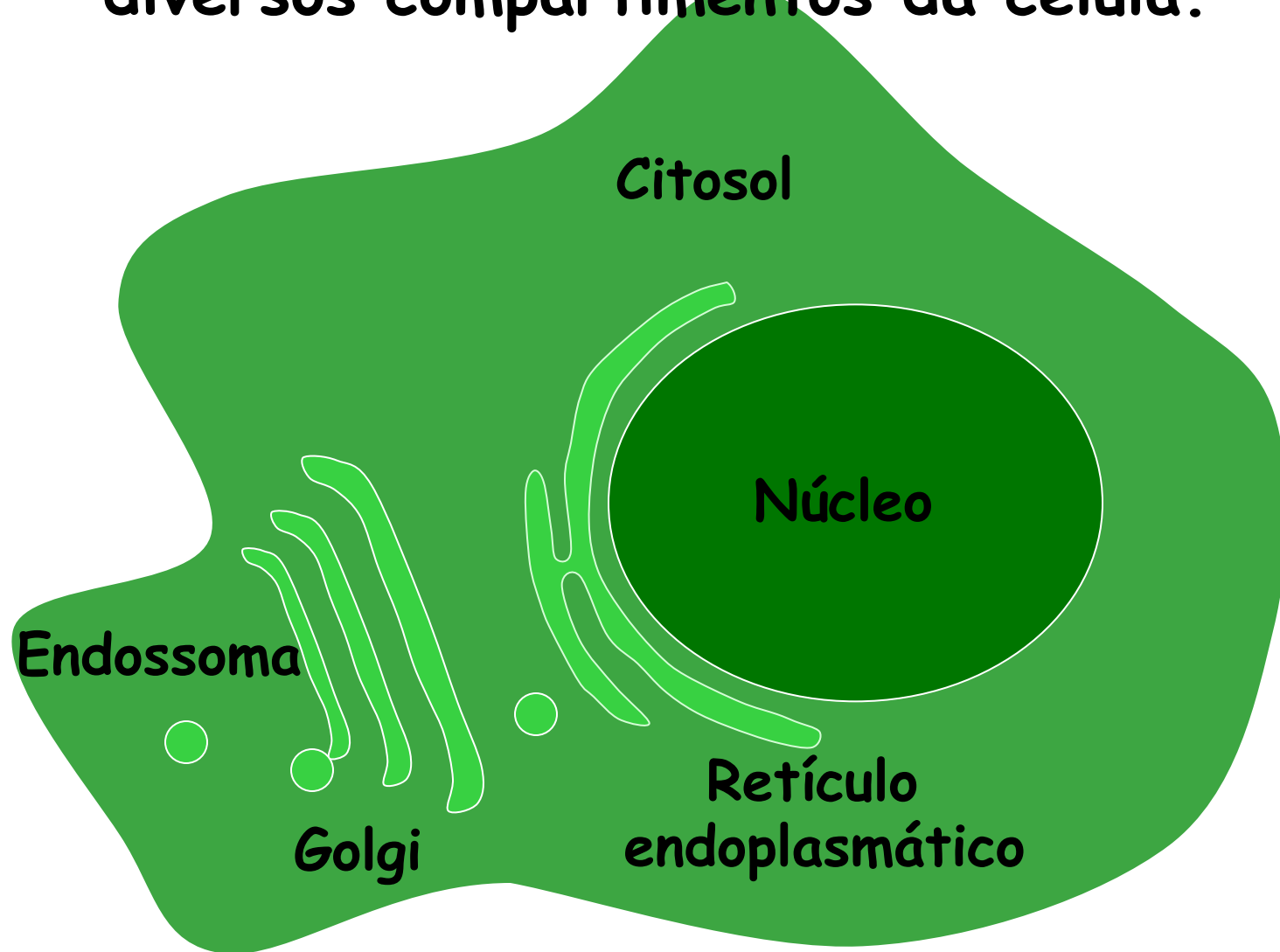
Linfócito T CD8+

MHC Classe II



Linfócito T CD4+

FUNÇÃO das moléculas do MHC: levar para a superfície celular os peptídeos presentes nos diversos compartimentos da célula.



Pathogens and their products can be found in either the cytosolic or the vesicular compartment of cells.

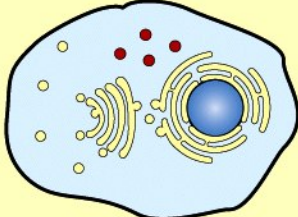
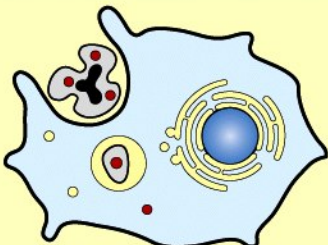
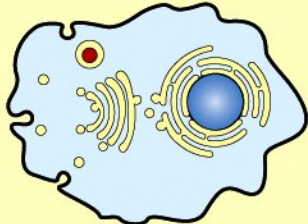
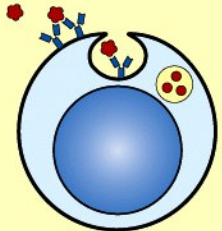
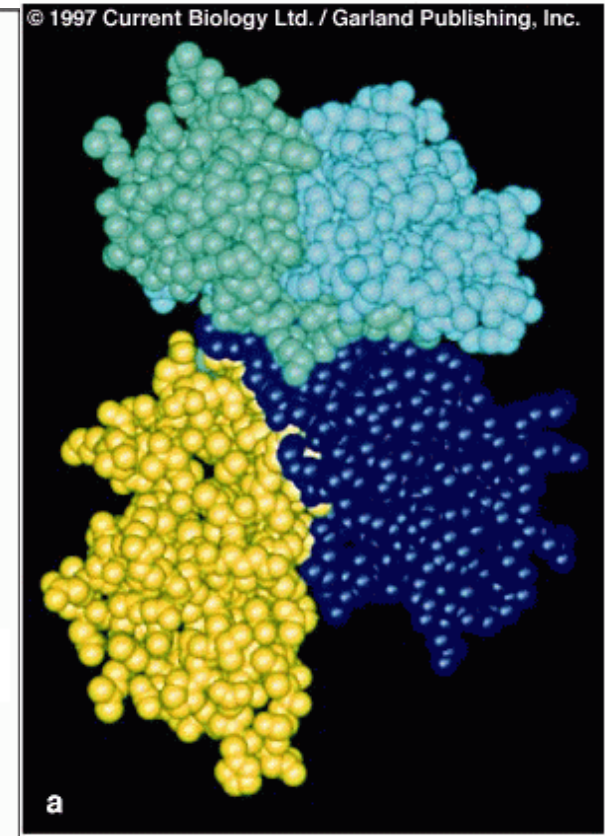
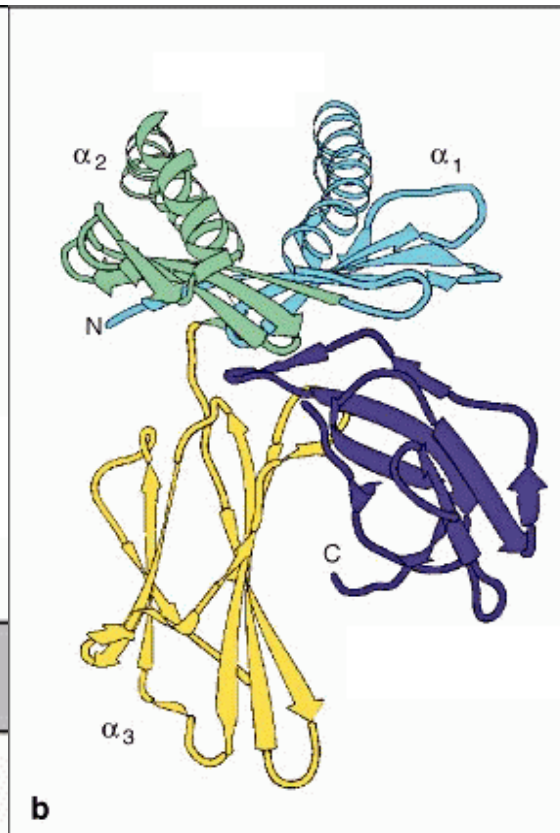
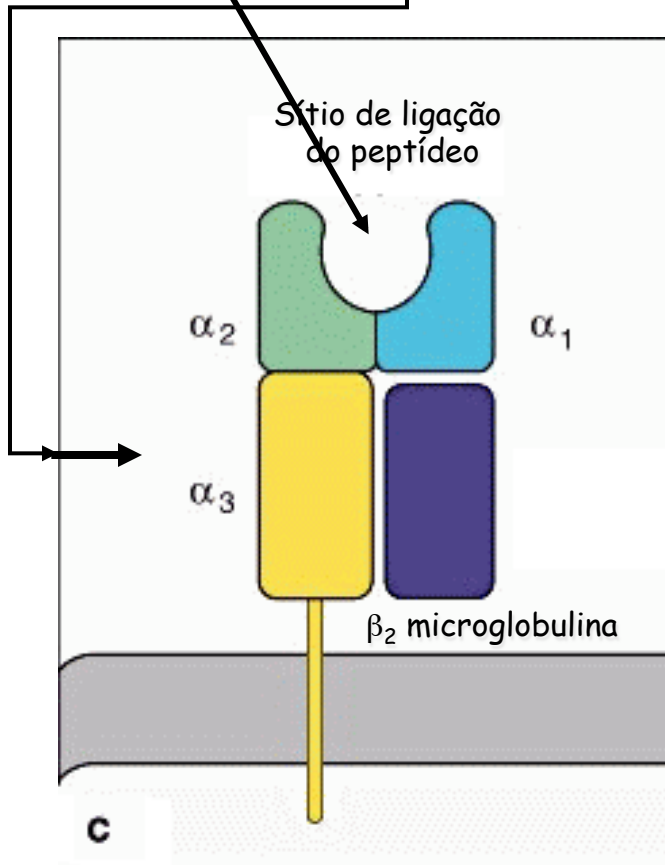
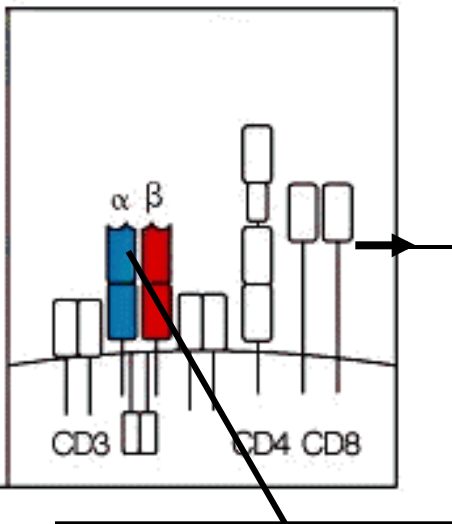
	Cytosolic pathogens	Cross-presentation of exogenous antigens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 any cell		 macrophage	 B cell
Degraded in	Cytosol	Cytosol (by retrotranslocation)	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	Effector CD8 T cells	Naive CD8 T cells	Effector CD4 T cells	Effector CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	The presenting cell, usually a dendritic cell, activates the CD8 T cell	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

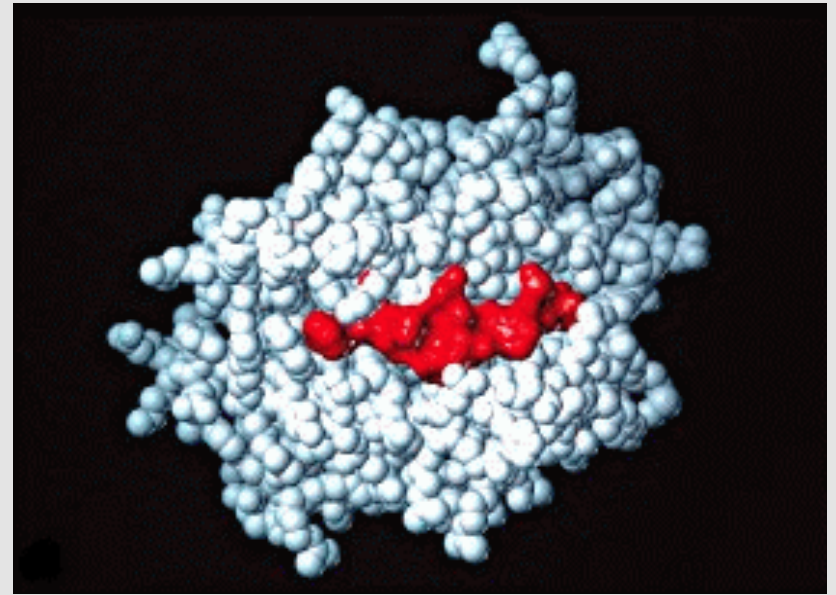
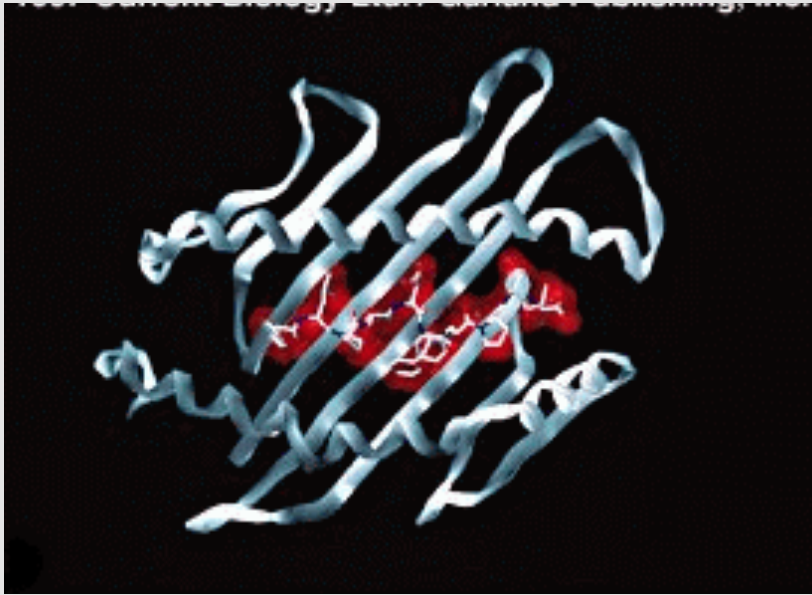
Figure 5-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Molécula de MHC classe I

Expressa em todas as células nucleadas



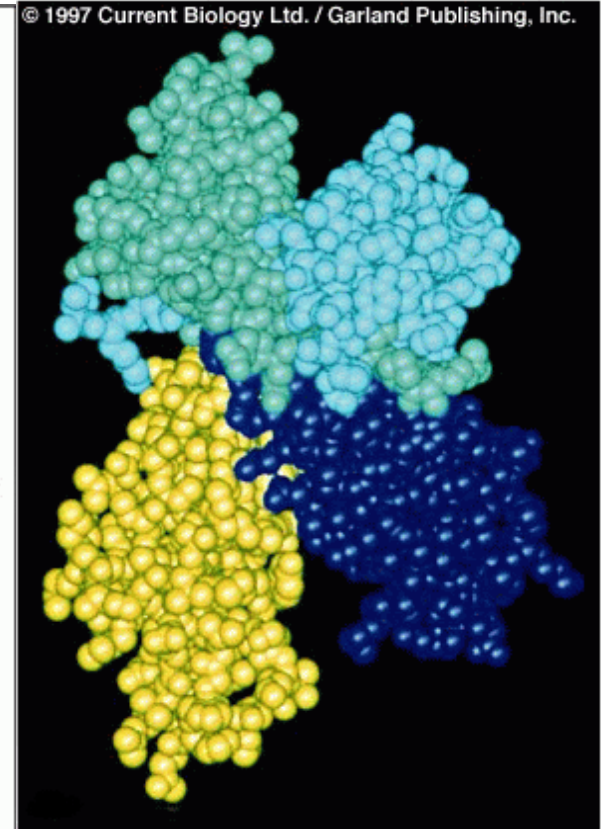
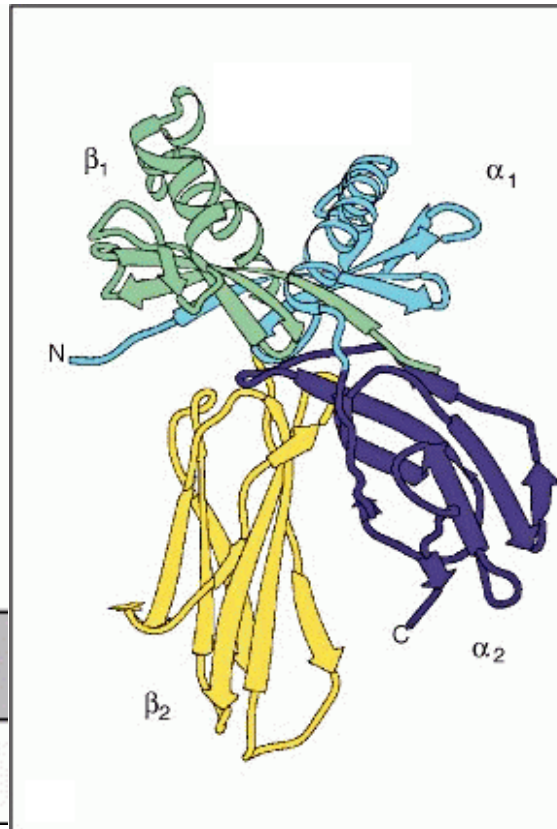
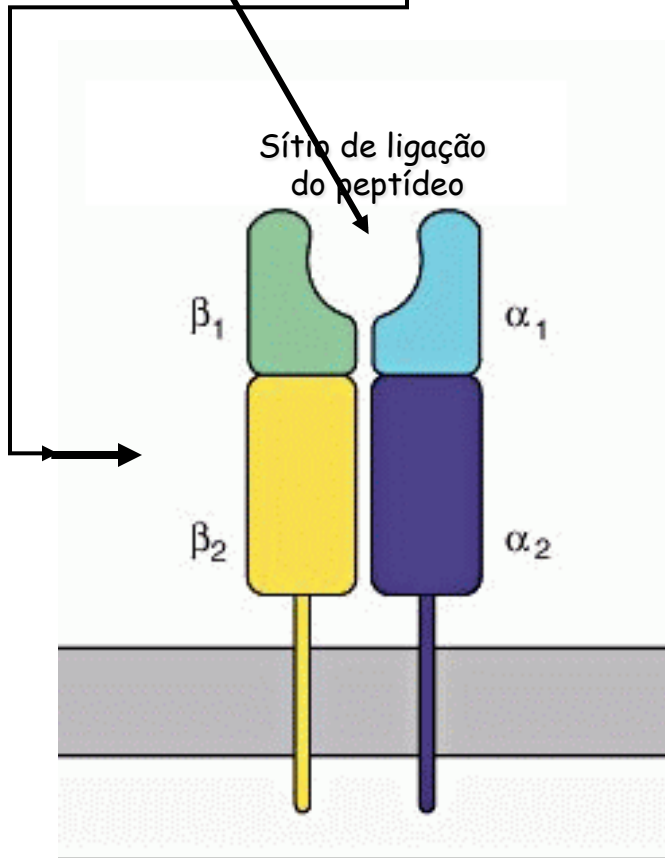
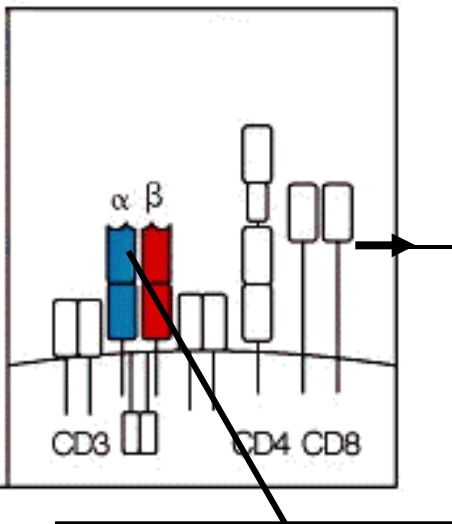
A ligação do peptídeo, formado de aproximadamente nove aminoácidos, ao MHC classe I depende principalmente dos aminoácidos localizados em duas posições da molécula, denominados resíduos de ancoramento.



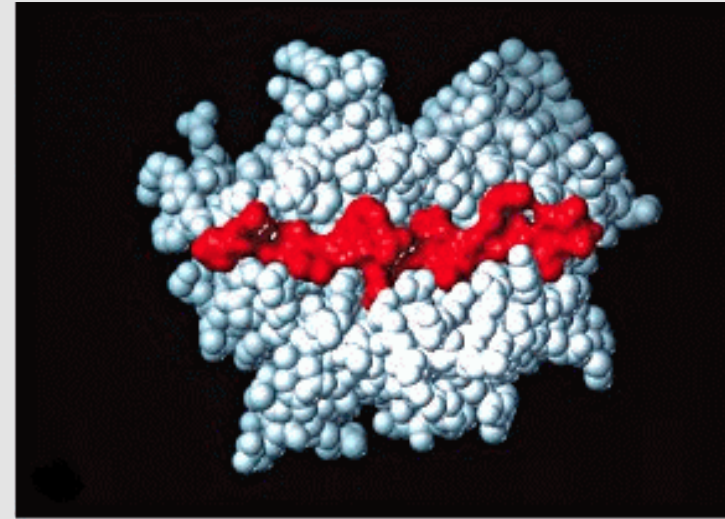
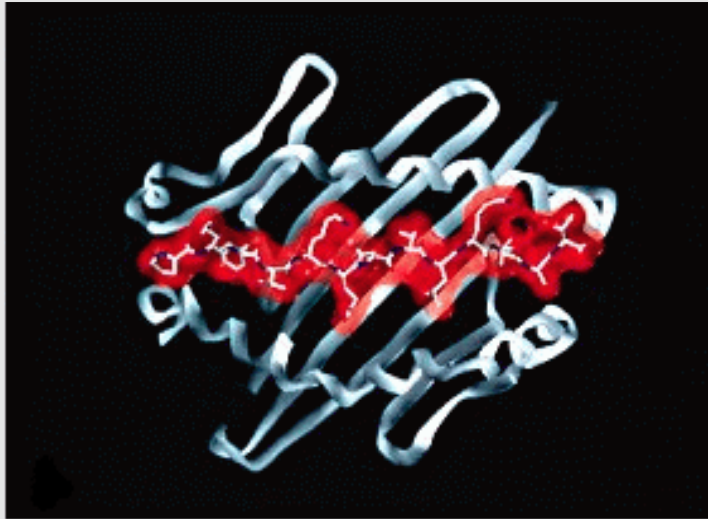
H ² N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ² N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ² N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ² N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

Molécula de MHC classe II

Expressa em células apresentadoras de antígenos profissionais



A ligação do peptídeo, formado de aproximadamente dezesseis aminoácidos, à molécula de MHC classe II também depende de resíduos de ancoramento.



																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

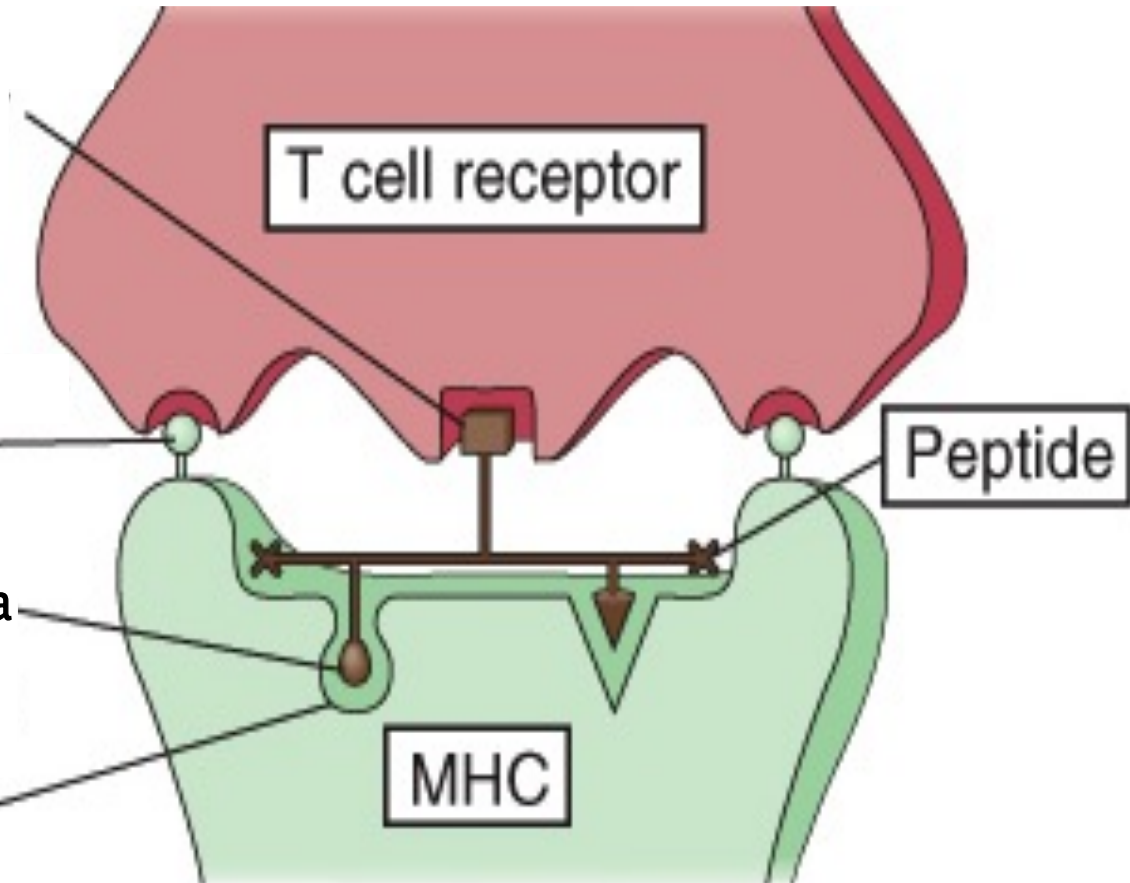
Interação TCR - MHC + Peptídeo

Resíduo de contato do
peptídeo com o receptor
do linfócito T

Resíduo
polimórfico do
MHC

Resíduo âncora
do peptídeo

“bolso” ou
cavidade do
MHC



Primeira evidência do envolvimento do MHC na apresentação de antígenos para linfócitos T:

- Camundongos endocruzados apresentam falhas de resposta a antígenos simples que foram denominados **defeitos no gene de resposta (Ir)**.
- Esses defeitos foram mapeados em genes do MHC antes de saber a função do MHC.
- Hoje sabemos que isso ocorre porque esses animais são homozigotos para todos os *loci* do MHC e expressam apenas um tipo de MHC para cada *locus*.

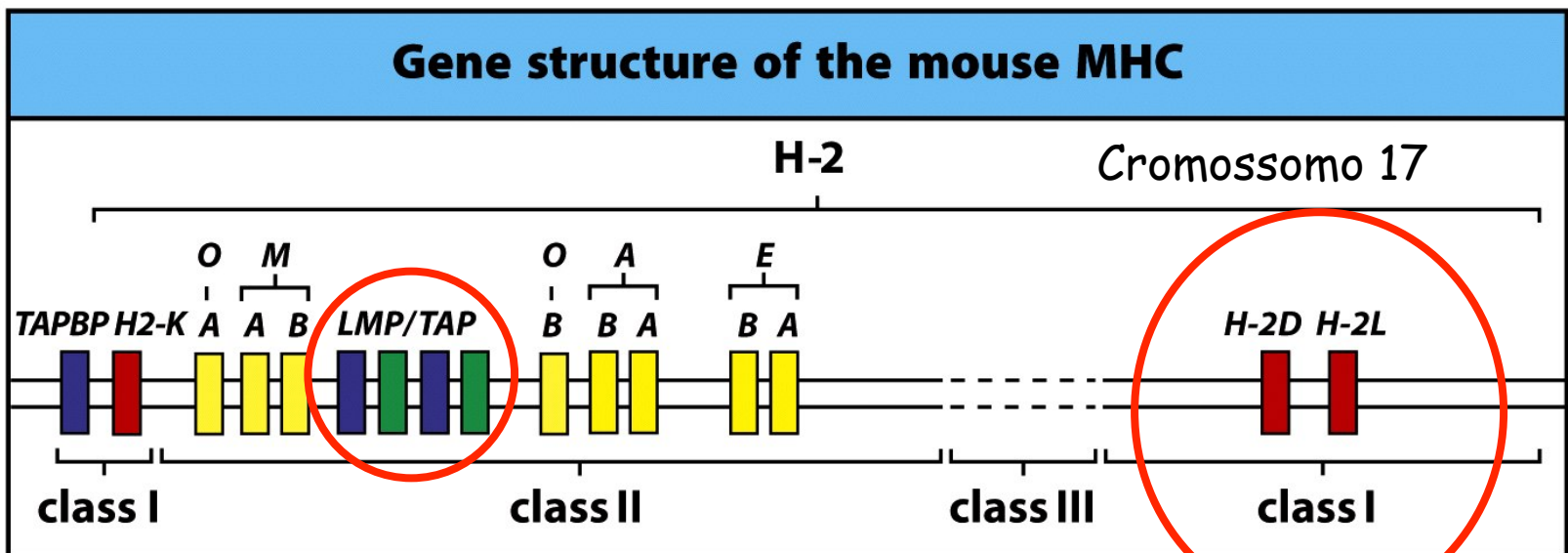
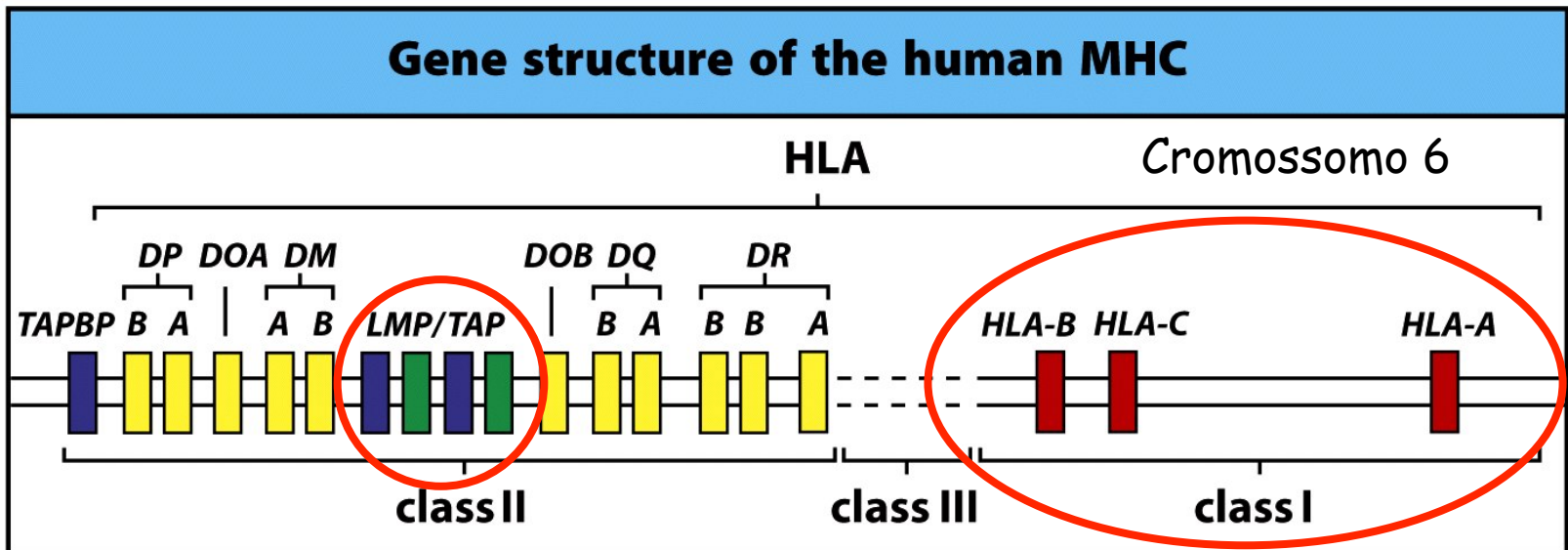


Figure 5-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

B_2 microglobulina cromossomo 15 (Humanos) e 2(Camundongo)

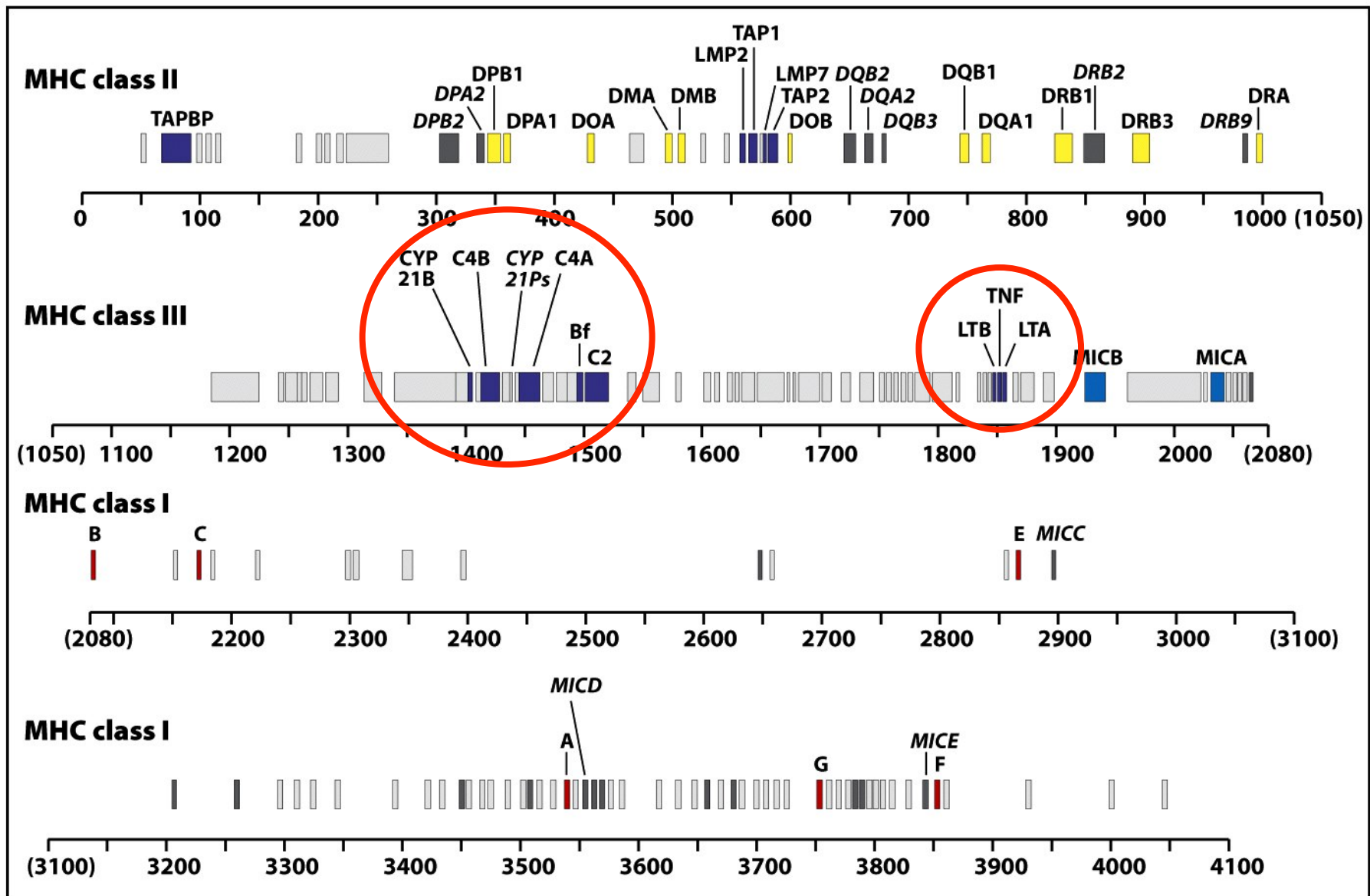
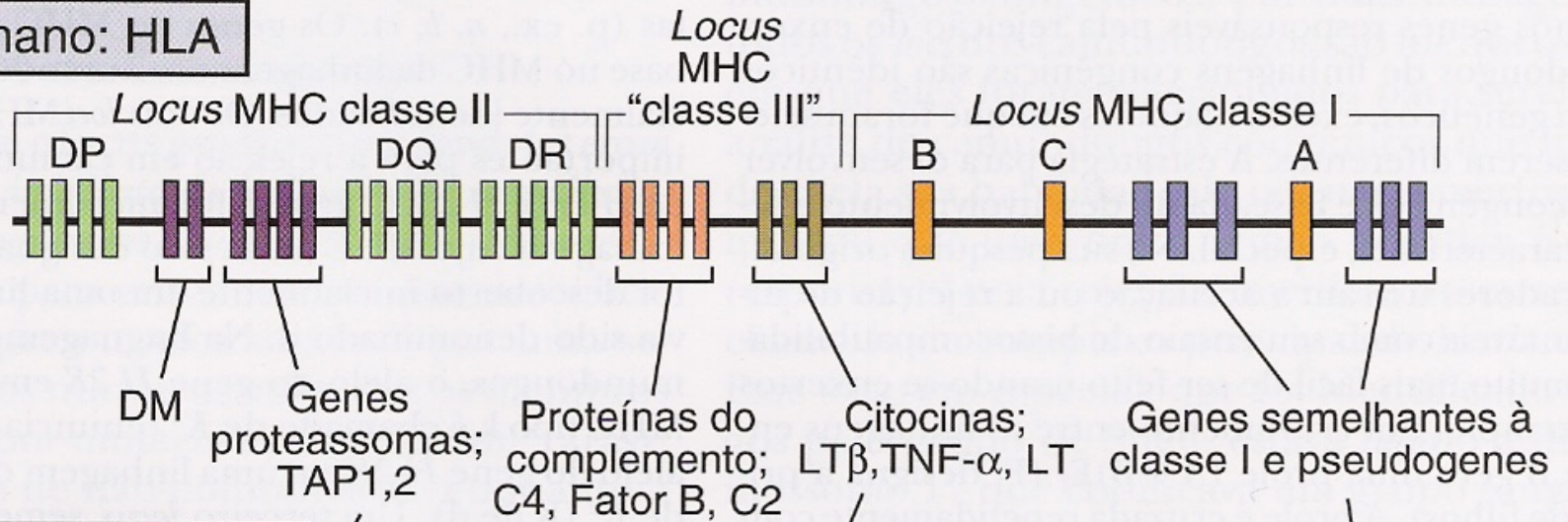
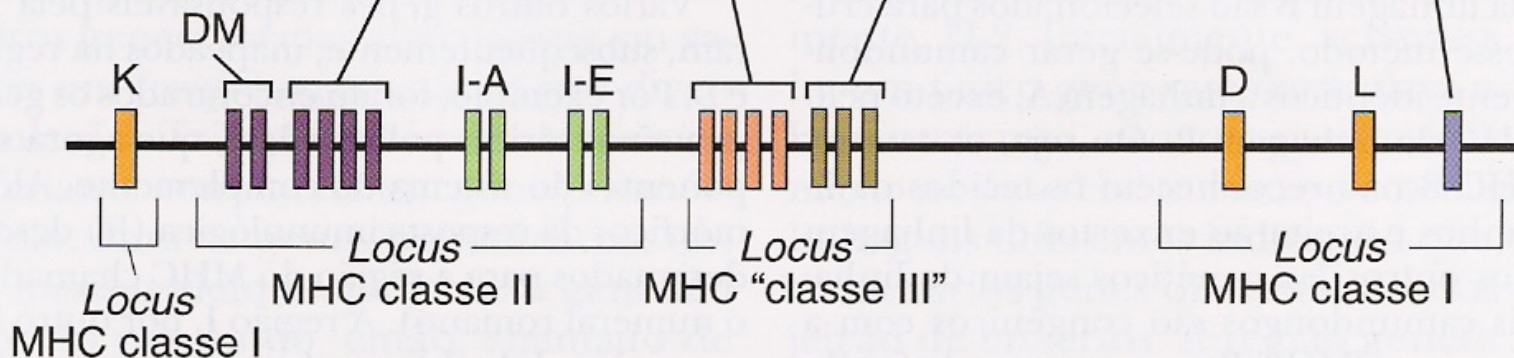


Figure 5-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Humano: HLA

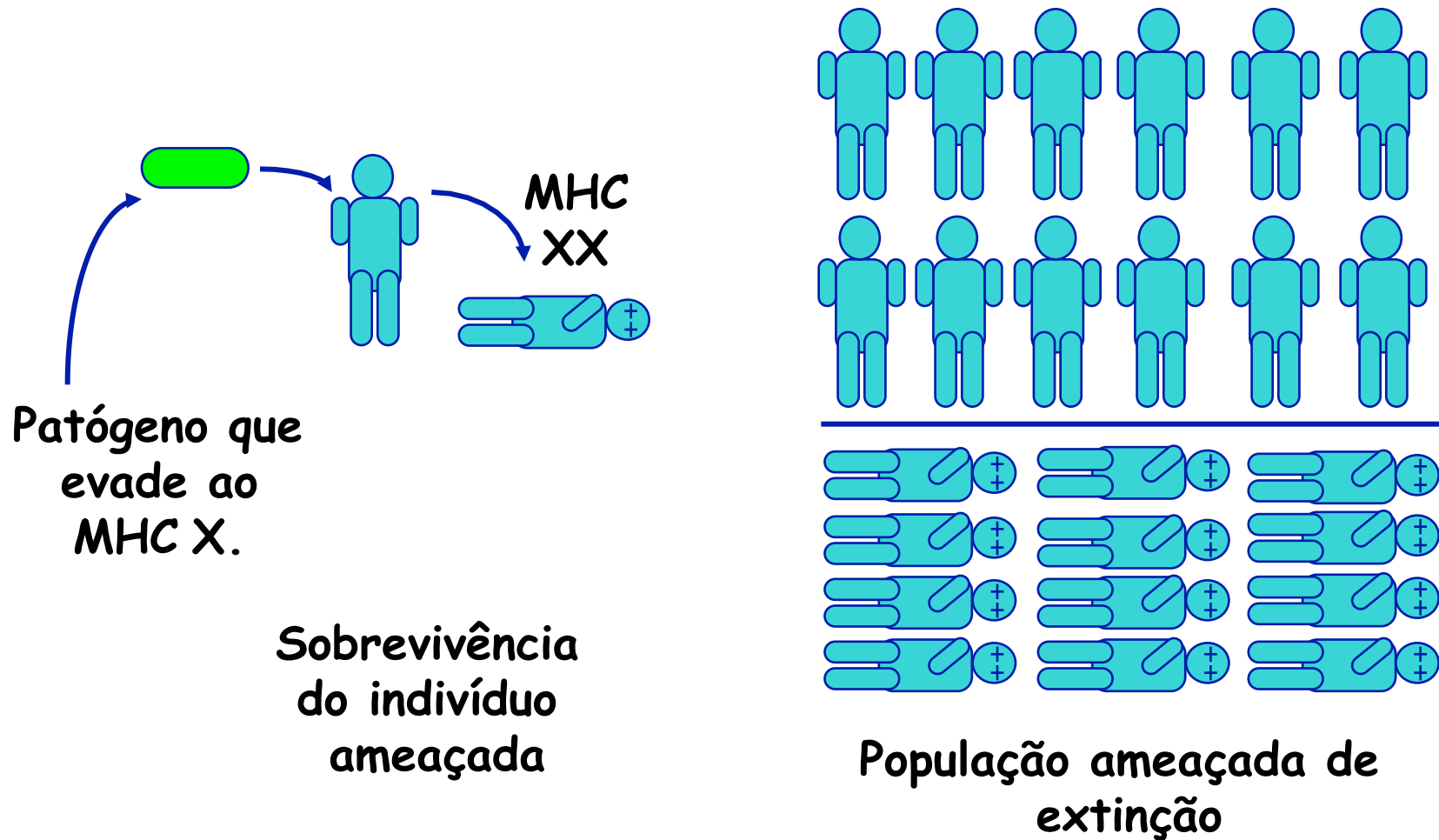


Camundongo: H2



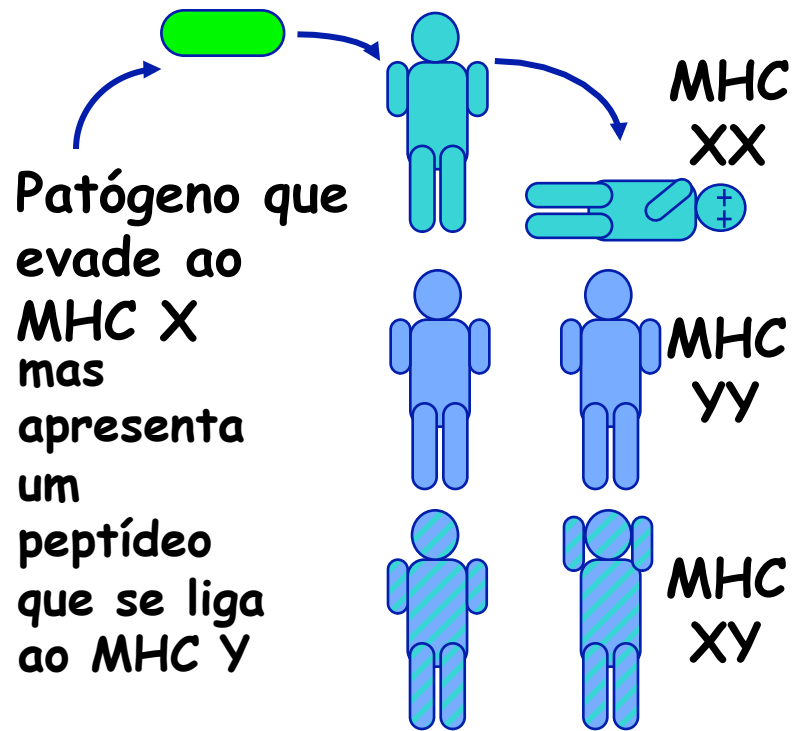
HLA - Human leukocyte antigen

Diversidade das moléculas de MHC na população

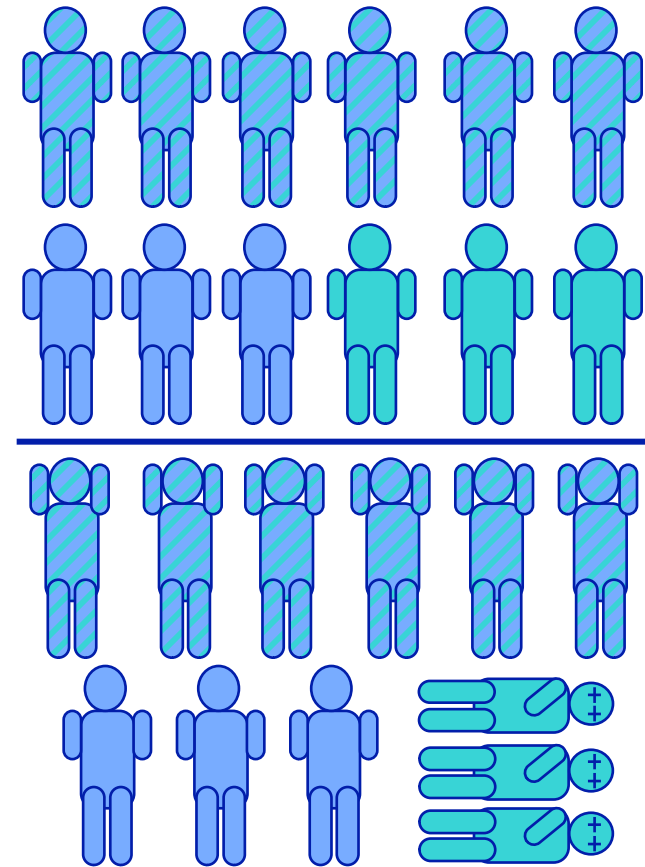


Exemplo1: Se só houvesse um tipo de MHC

Diversidade das moléculas de MHC na população



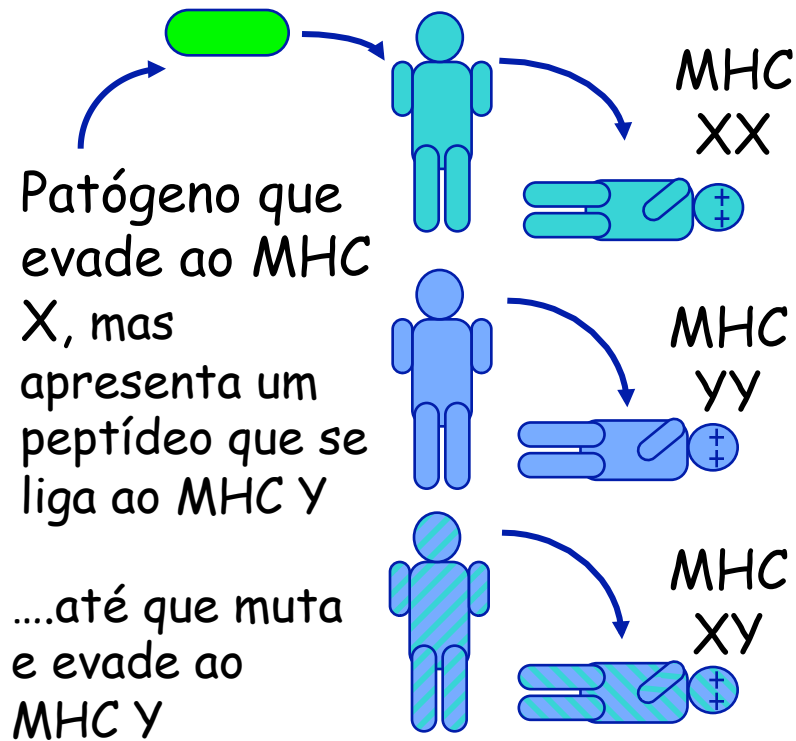
Impacto nos indivíduos depende do genótipo



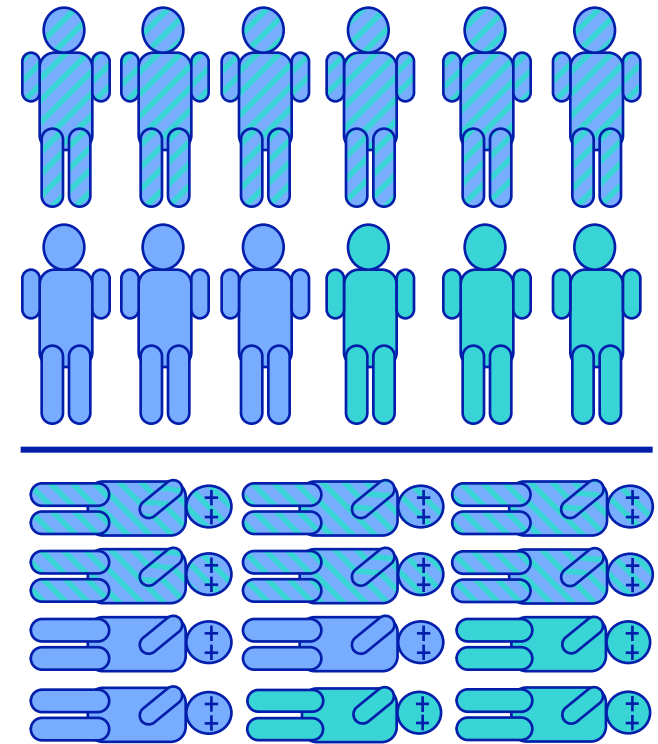
A população sobrevive

Exemplo 2: Se cada indivíduo apresentasse duas moléculas de MHC (MHC X e Y)

Diversidade das moléculas de MHC na população



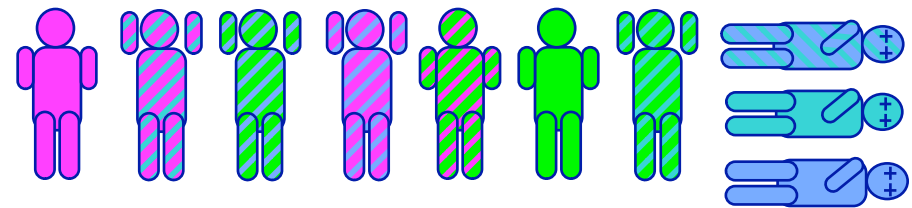
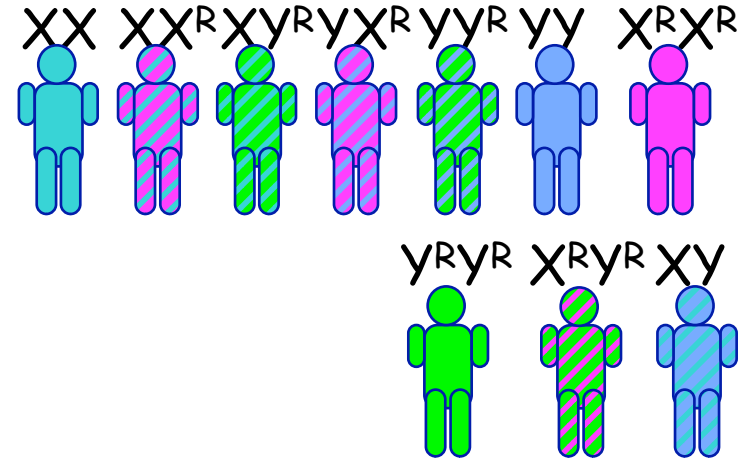
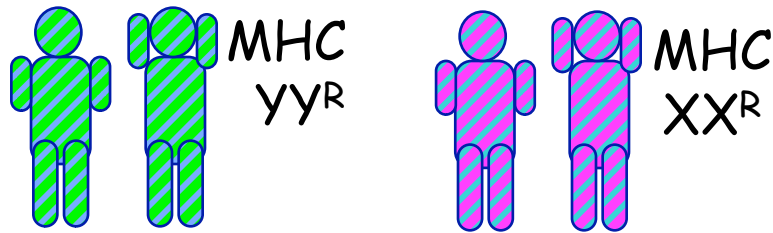
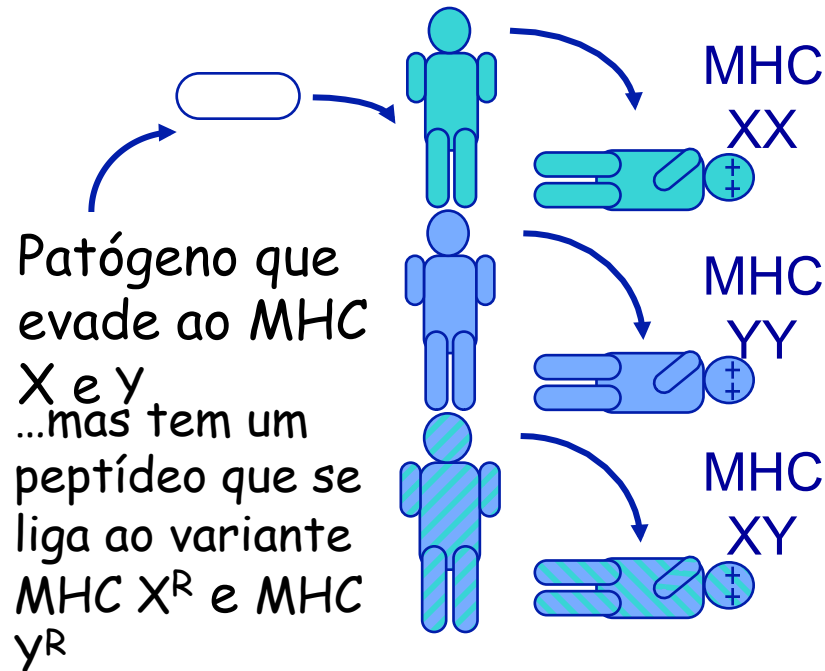
Sobrevivência do indivíduo ameaçada



População ameaçada de extinção

Exemplo 3: Se cada indivíduo apresenta duas moléculas de MHC (MHC X e Y), e o patógeno muta.

Presença de variantes de moléculas MHC protege a espécie



Variantes (alelos) de MHC aumenta a resistência da espécie contra patógenos de alto poder de mutação sem aumentar o número de moléculas de MHC

A espécie necessita expressar variantes de cada tipo de molécula de MHC

- 1- Alta taxa de replicação dos microrganismos patogênicos em relação aos vertebrados permite que um patógeno possa mutar os seus genes mais frequentemente e evadir da resposta imune.
- 2- O número de moléculas do MHC são limitadas.

Para neutralizar a flexibilidade dos patógenos:

- As moléculas de MHC apresentam diversos variantes.
- Estes variantes não protegem o indivíduo mas protegem a espécie da extinção.

Bases moleculares dos variantes de MHC:

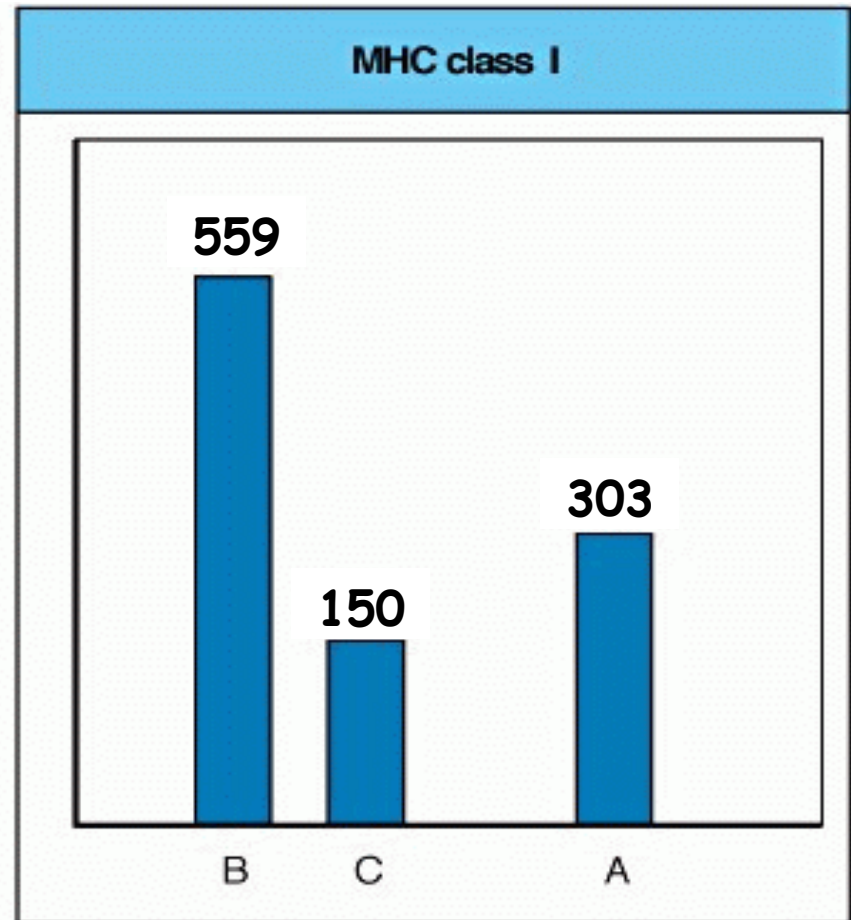
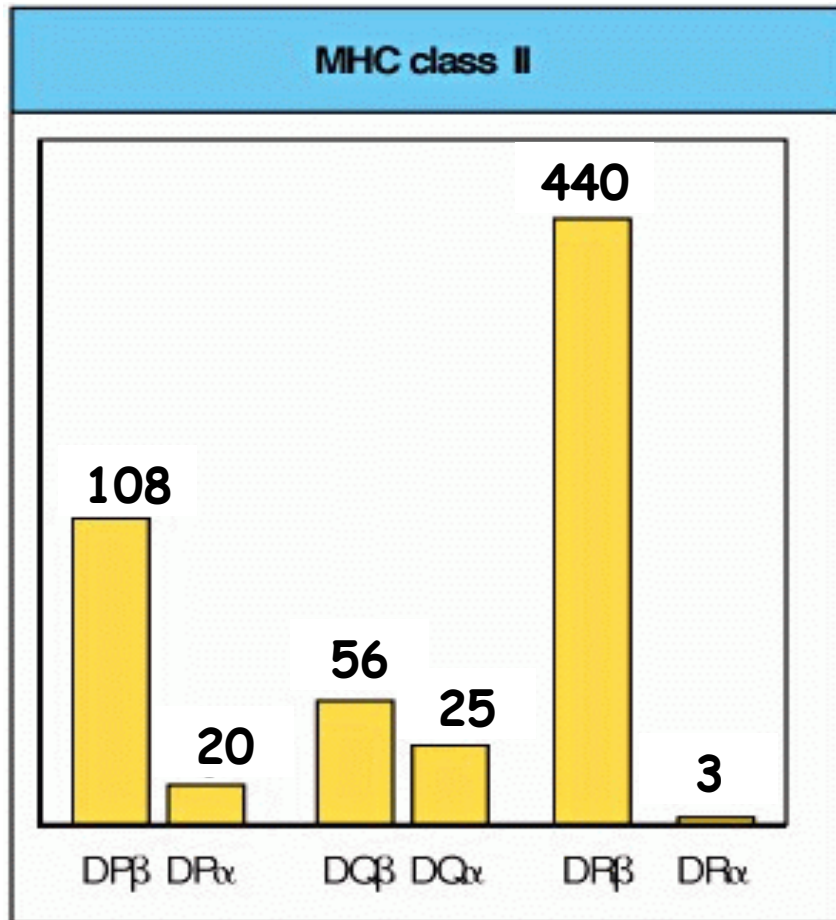
POLIGENISMO

Vários tipos de genes para o MHC
classe I e classe II.

POLIMORFISMO

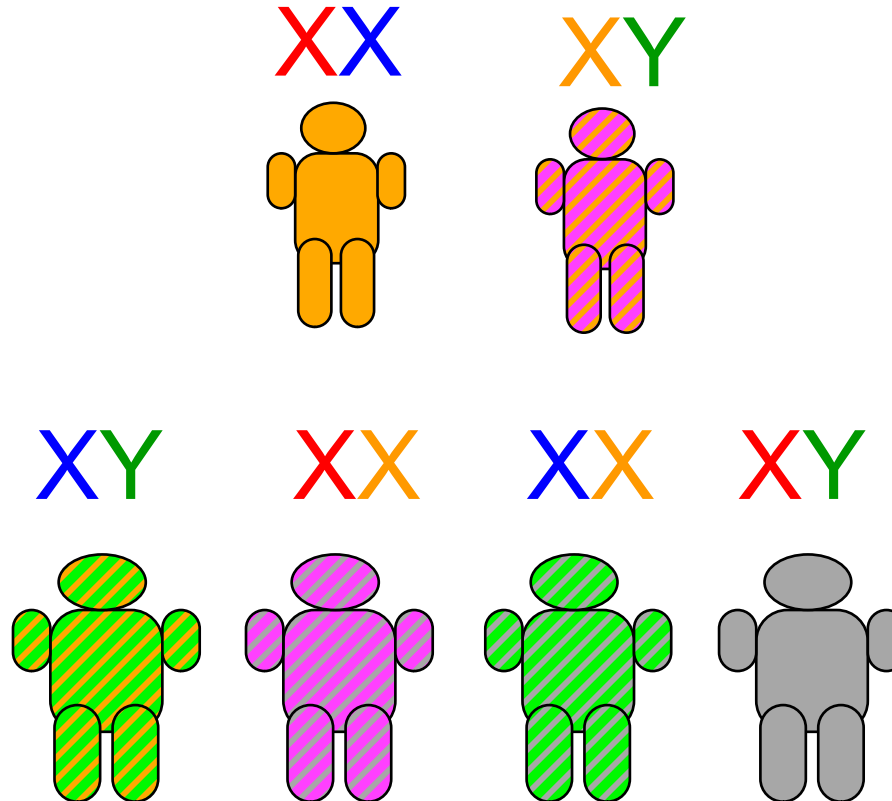
Genes do MHC são os loci mais
polimórficos conhecidos.

Além de poligênico, na população existem inúmeros alelos para cada gene das moléculas MHC.



Janeaway, 6ª ed., 2007

Mais: a expressão desses alelos é co-dominante.



- Em teoria, cada indivíduo pode expressar 6 tipos de MHC I e pelo menos 8 MHC II (Há ainda a possibilidade de combinação entre as diferentes cadeias α e β).

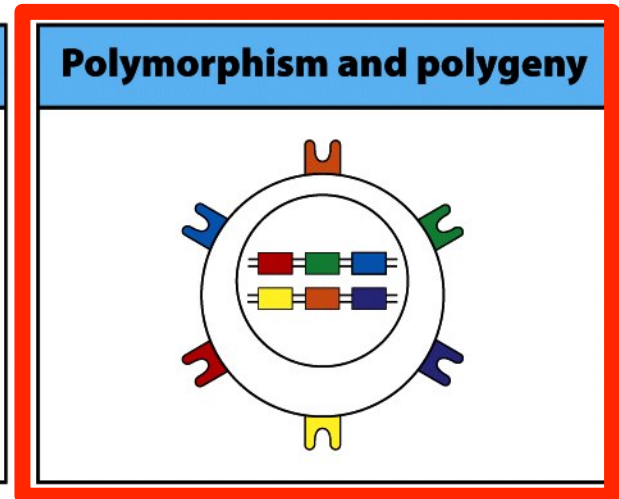
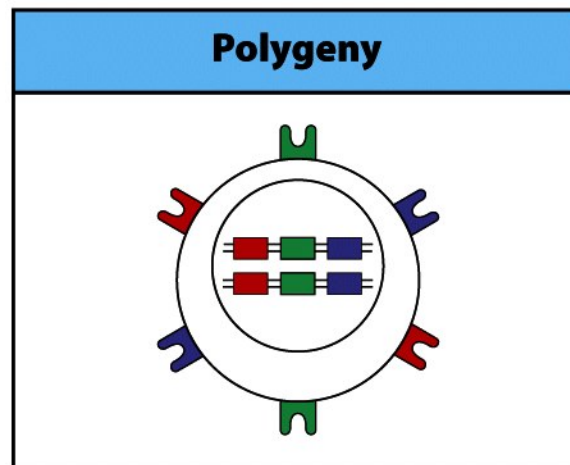
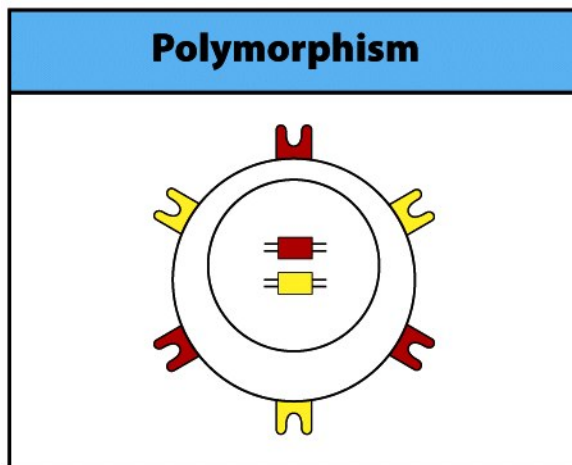


Figure 5-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

A poligenia e polimorfismo do MHC assegura a ligação de uma variedade imensa de peptídeos distintos. Dessa maneira, contribui com a capacidade de o SI em responder a inúmeros agentes patogênicos.

A conversão gênica ao copiar sequências de um gene MHC para outro

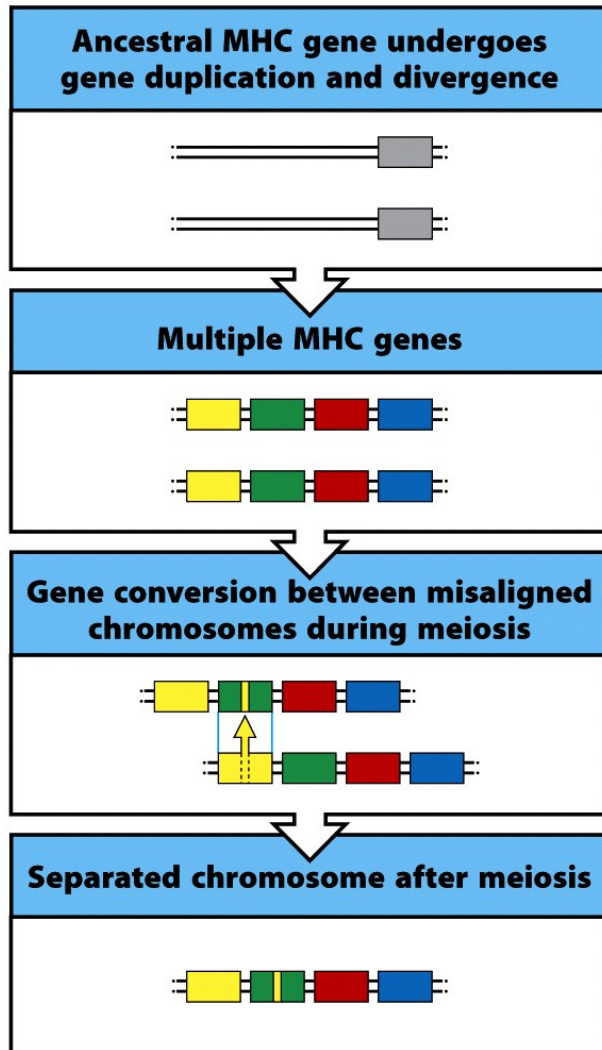


Figure 5-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Gene ancestral desconhecido
(agnatás)



Múltiplas duplicações gênicas



Pressão evolutiva

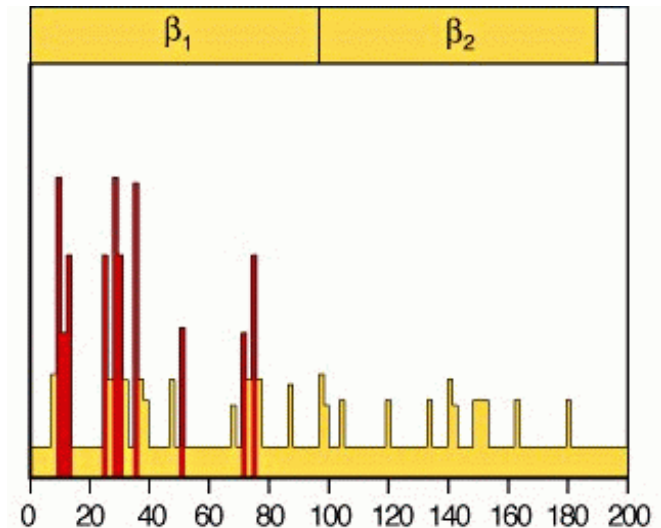
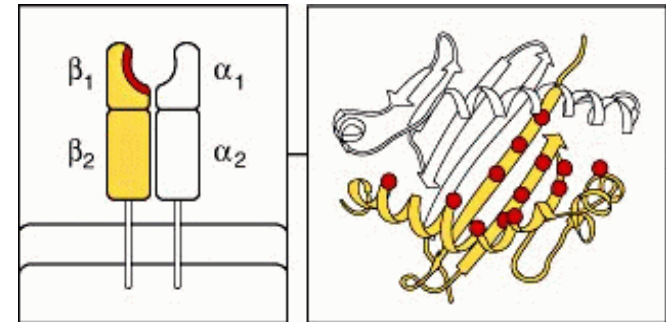
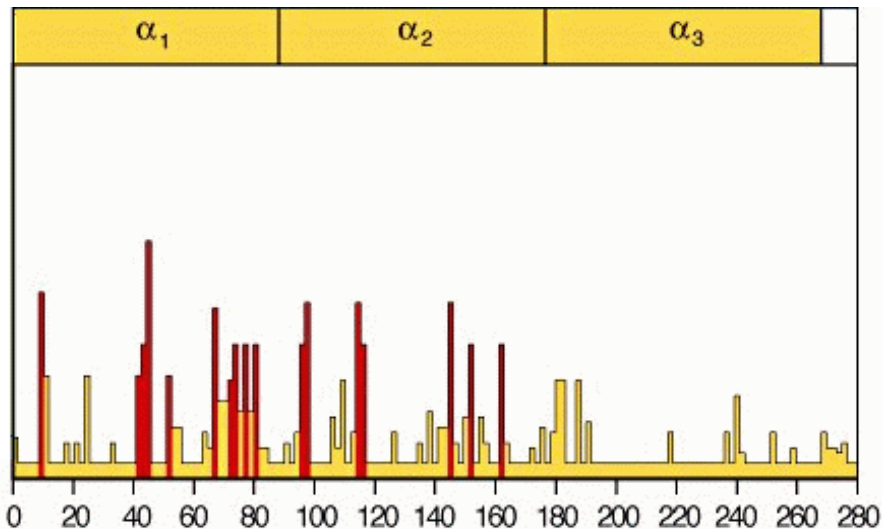
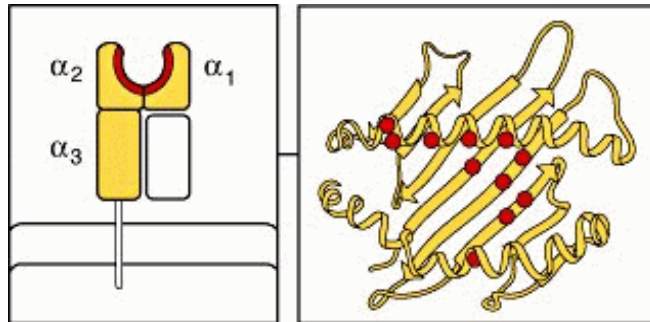


Geração de novos alelos por:

1) Conversão gênica

2) **Mutação de ponto**

A variação entre os alelos ocorre principalmente no sítio de ligação com os peptídeos.

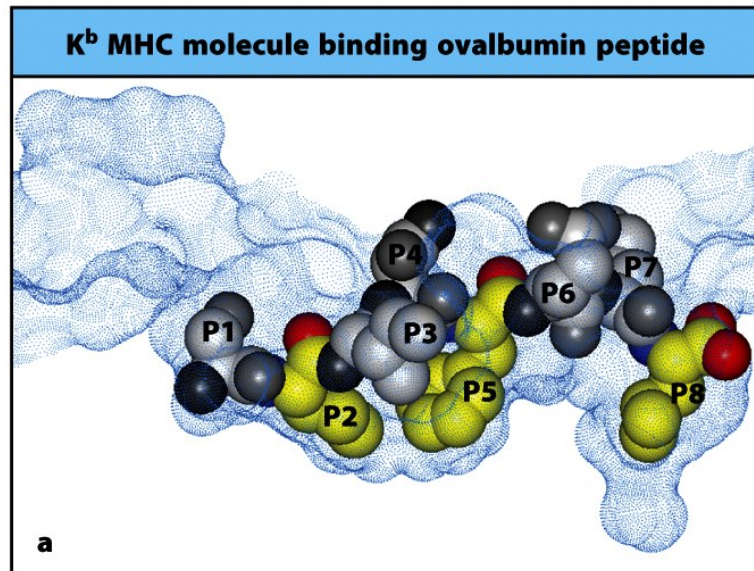


Molécula de MHC classe I Molécula de MHC classe II

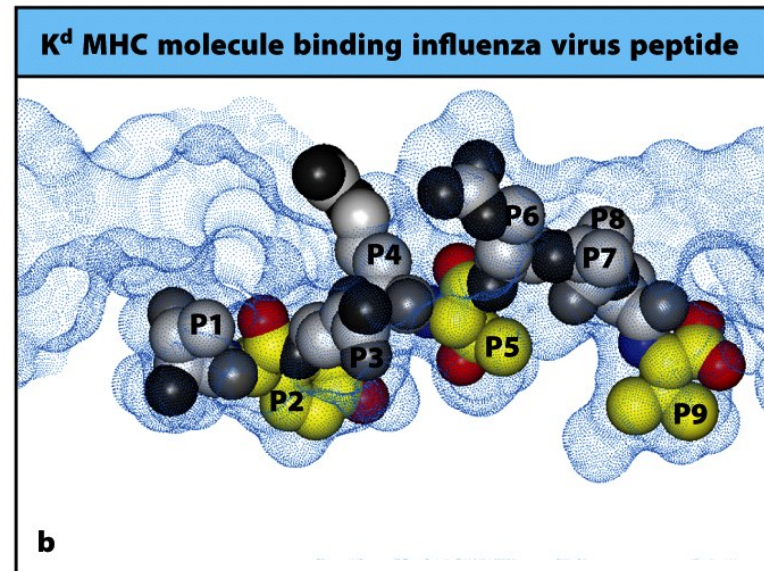
Consequência:

O Polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento do antígeno pelos LT, influenciando a ligação peptídica e os contatos entre os receptores de células T e a molécula de MHC.

Diferentes alelos de uma molécula de MHC classe I se ligam a diferentes peptídeos



	P1	P2	P3	P4	—	P5	P6	P7	P8
Ovalbumin (257–264)	S	I	I	N		F	E	K	L
HBV SA (208–215)	I	L	S	P		F	L	P	L
Influenza NS2 (114–121)	R	T	F	S		F	Q	L	I
LCMV NP (205–212)	Y	T	V	K		Y	P	N	L
VSV NP (52–59)	R	G	Y	V		Y	Q	G	L
Sendai virus NP (324–332)	F	A	P	G	N	Y	P	A	L



	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Influenza NP (147–155)	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V
tERK2 kinase (136–144)	Q	Y	I	H	S	A	N	V	L
P198 (14–22)	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L
<i>P. yoelii</i> CS (280–288)	S	Y	V	P	S	A	E	Q	I
<i>P. berghei</i> CS (25)	G	Y	I	P	S	A	E	K	I
JAK1 kinase (367–375)	S	Y	F	P	E	I	T	H	I

Figure 5-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Importante:

- Conjunto de resíduos de ancoramento que permite a ligação a uma dada molécula de MHC I recebe a denominação de "sequência motivo", e isso pode ser usado para prever a sequência de peptídeos dentro de uma proteína que potencialmente é capaz de liga-se aquele alelo.
- Qual seria o impacto imediato deste fenômeno?????

Desenhos de novas vacinas!!!!!!

Linfócitos T são restritos ao próprio MHC

Prêmio Nobel de Medicina em 1996
Peter C. Doherty e Rolf Zinkernagel



Peter C. Doherty



Rolf M. Zinkernagel

Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system

TABLE 1 Cytotoxic activity of spleen cells from various strains of mice injected i.e. 7 d previously with 300 LD₅₀* of WE3 LCM virus for monolayers of LCM-infected or normal C3H (H-2^k) mouse L cells.

Experiment	Mouse strain	H-2 type	% ⁵¹ Cr release†	
			Infected	Normal
1	CBA/H	<i>k</i>	65.1 ± 3.3	17.2 ± 0.7
	Balb/C	<i>d</i>	17.9 ± 0.9	17.2 ± 0.6
	C57Bl	<i>b</i>	22.7 ± 1.4	19.8 ± 0.9
	CBA/H × C57Bl	<i>k/b</i>	56.1 ± 0.5	16.7 ± 0.3
	C57Bl × Balb/C	<i>b/d</i>	24.8 ± 2.4	19.8 ± 0.9
	nu/+ or +/+		42.8 ± 2.0	21.9 ± 0.7
	nu/nu		23.3 ± 0.6	20.0 ± 1.4
2	CBA/H	<i>k</i>	85.5 ± 3.1	20.9 ± 1.2
	AKR	<i>k</i>	71.2 ± 1.6	18.6 ± 1.2
	DBA/2	<i>d</i>	24.5 ± 1.2	21.7 ± 1.7
3	CBA/H	<i>k</i>	77.9 ± 2.7	25.7 ± 1.3
	C3H/HeJ	<i>k</i>	77.8 ± 0.8	24.5 ± 1.5



VISUALIZING CONCEPTS

Mouse H-2 complex

Complex	H-2						
MHC class	I	II		III		I	
Region	K	IA	IE	S		D	
Gene products	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	H-2D	H-2L

Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

FIGURE 7-1 Simplified organization of the major histocompatibility complex (MHC) in the mouse and human. The MHC is referred to as the H-2 complex in mice and as the HLA complex in humans. In both species the MHC is organized into a number of regions encoding class I (pink), class II (blue), and class III

(green) gene products. The class I and class II gene products shown in this figure are considered to be the classical MHC molecules. The class III gene products include complement (C') proteins and the tumor necrosis factors (TNF- α and TNF- β).

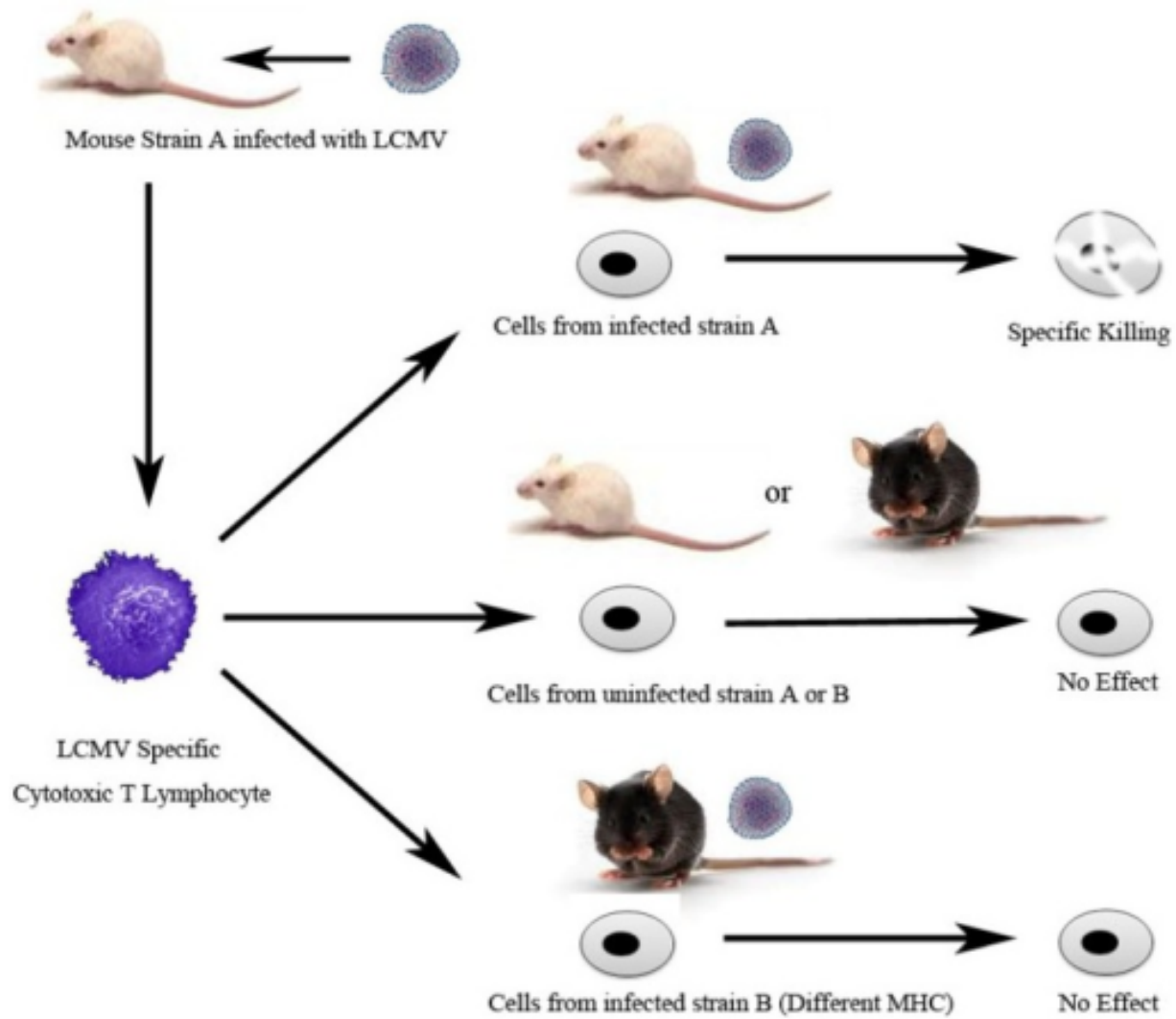
Linfócitos T são restritos ao próprio MHC

Prêmio Nobel de Medicina em 1996 Peter C.
Doherty e Rolf Zinkernagel

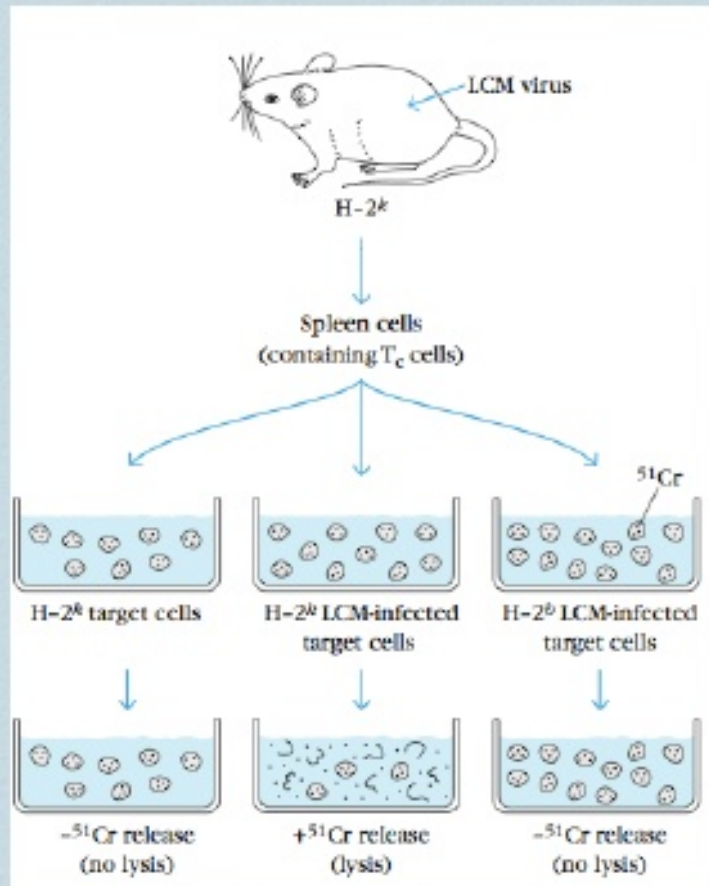
$MHC^a + \text{peptídeo X}$ $\longrightarrow$ TCR do indivíduo a específico
para o peptídeo X $\longrightarrow$

$MHC^a + \text{peptídeo y}$ $\longrightarrow$ TCR do indivíduo a específico
para o peptídeo X $\longrightarrow$

$MHC^b + \text{peptídeo X}$ $\longrightarrow$ TCR do indivíduo a específico
para o peptídeo X $\longrightarrow$



Experiment 2: Zinkernagel & Doherty



✦ In 1996, Doherty and Zinkernagel were awarded the Nobel prize for their major contribution to the understanding of cell-mediated immunity

- ❖ demonstrated the self-MHC restriction of CD8+ T-cells
- ❖ Mice were immunized with lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus
- ❖ Several days later, the animals' spleen cells, which included TC-cells specific for the virus, were isolated and incubated with LCM-infected target cells of the same or different haplotype
- ❖ Found that the TC-cells killed only syngeneic virus-infected target cells
- ❖ Later studies with congenic and recombinant congenic strains showed that the TC-cell and the virus-infected target cell must share class I molecules encoded by the K or D regions of the MHC
- ❖ THUS : antigen recognition by CD8+TC cells is class I MHC restricted
demonstrated the self-MHC restriction of CD8+ T-cells

Pergunta importante:

Por qual motivo muitas vezes rejeitamos um transplante?

Dois modos de reatividade cruzada podem explicar a alorreatividade

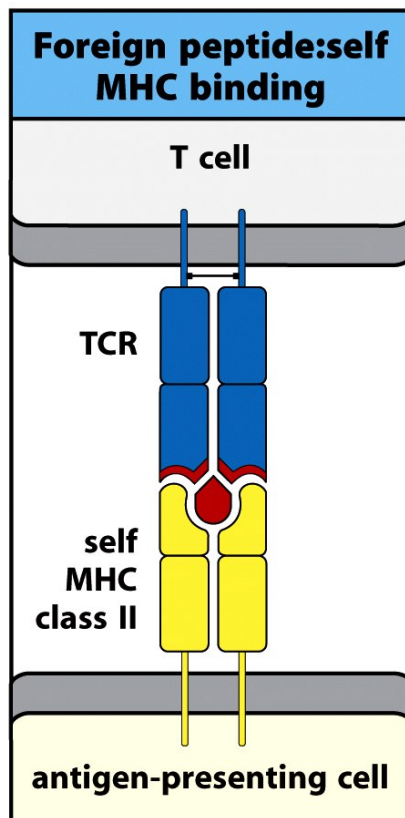


Figure 5-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science)

MHC próprio

Os superantígenos diretamente aos receptores de células T e às moléculas do MHC

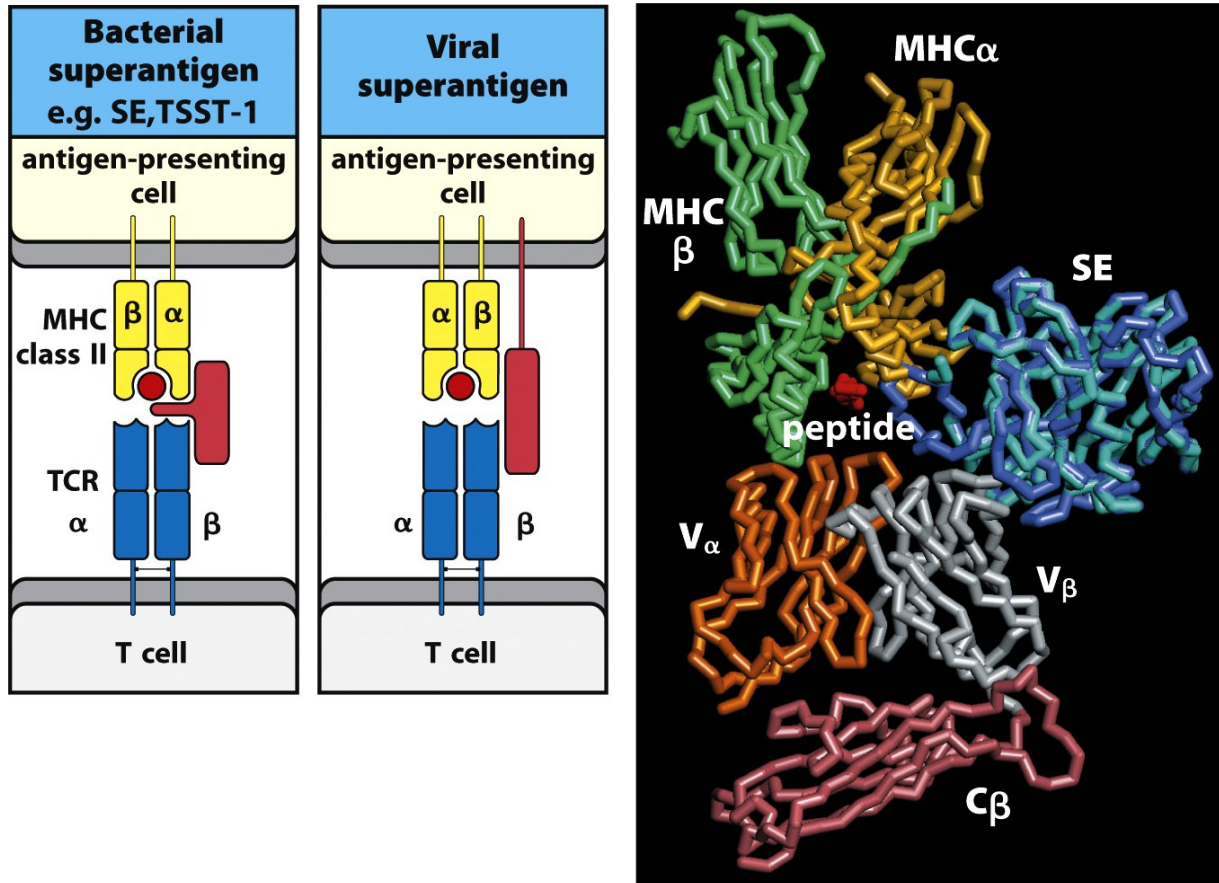


Figure 5-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Consequência:

Aumento citocinas pelos LTCD4+

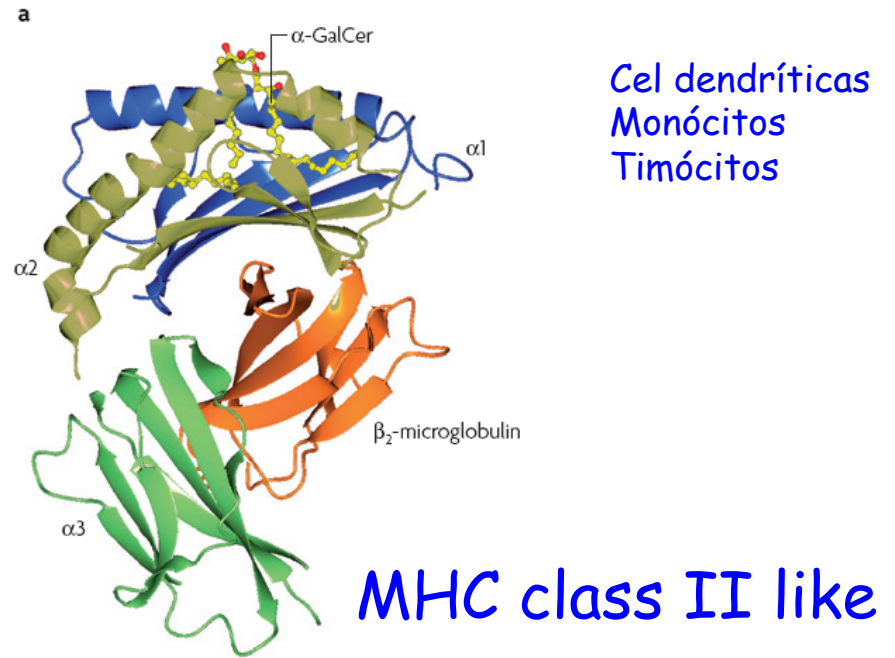
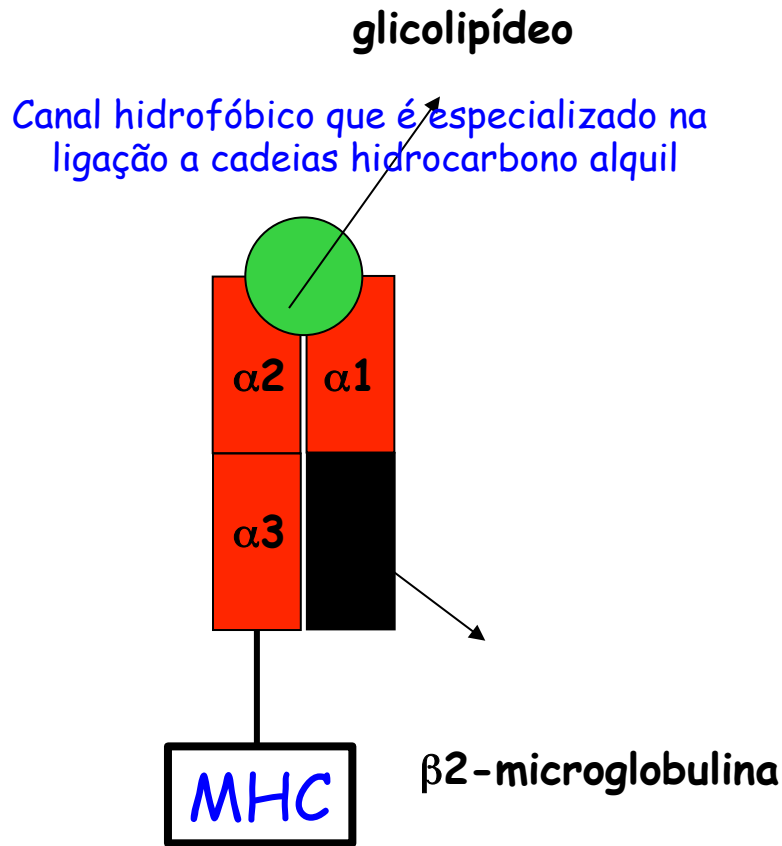
- 1) Toxicidade sistêmica
- 2) Supressão da RI adaptativa

Exemplos:

Enterotoxinas estafilocócicas (SEs)

Toxina da síndrome do choque tóxico - 1 (TSST-1)

Moléculas CD1 apresentam antígenos glicolipídeos para linfócitos T não convencionais.



A família CD1 das moléculas de classe I é codificada fora do MHC e apresenta lipídeos microbianos para células T restritas a CD1

TCR+CD4-CD8-

O Polimorfismo do MHC aumenta a gama de Ag contra o qual o sistema imune pode responder

A exigência de que os Ag patogênicos devam ser apresentados por moléculas do MHC proporciona dois possíveis mecanismos de evasão:

- a) Mutações nas proteínas do patógeno que elimine todos peptídeos capazes de se ligarem as moléculas de MHC.
- b) Patógenos que podem bloquear a apresentação dos seus peptídeos pelas moléculas de MHC.

HLA-A11 Epitope Loss Isolates of Epstein-Barr Virus from a Highly A11⁺ Population

Pedro-Otavio de Campos-Lima, Riccardo Gavioli,
Qian-Jin Zhang, Lesley E. Wallace, Riccardo Dolcetti,
Martin Rowe, Alan B. Rickinson, Maria G. Masucci*

Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) control viral infections by recognizing viral peptides presented by major histocompatibility complex (MHC) class I molecules. Human leukocyte antigen (HLA)–A11–restricted CTLs that recognize peptide residues 416 to 424 of the Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen–4 frequently dominate EBV-induced responses in A11⁺ Caucasian donors. This epitope is conserved in type A EBV strains from Caucasians and central African populations, where A11 is relatively infrequent. However, strains from highly A11⁺ populations in New Guinea carry a lysine-to-threonine mutation at residue 424 that abrogates CTL recognition and binding of the peptide to nascent A11 molecules. The results suggest that evolution of a widespread and genetically stable virus such as EBV is influenced by pressure from MHC-restricted CTL responses.

ARTICLES

Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria

Adrian V. S. Hill*, John Elvin*, Anthony C. Willis†, Michael Aidoo‡, Catherine E. M. Allsopp*, Frances M. Gotch*, X. Ming Gao*, Masafumi Takiguchi§, Brian M. Greenwood‡, Alain R. M. Townsend*, Andrew J. McMichael* & Hilton C. Whittle‡

* Molecular Immunology Group, Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK

† MRC Immunochemistry Unit, Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3QU, UK

‡ Medical Research Council Laboratories, Fajara, Banjul, The Gambia, West Africa

§ Institute of Medical Sciences, University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

The protective association between the human leukocyte antigen HLA-B53 and severe malaria was investigated by sequencing of peptides eluted from this molecule followed by screening of candidate epitopes from pre-erythrocytic-stage antigens of *Plasmodium falciparum* in biochemical and cellular assays. Among malaria-immune Africans, HLA-B53-restricted cytotoxic T lymphocytes recognized a conserved nonamer peptide from liver-stage-specific antigen-1 (LSA-1), but no HLA-B53-restricted epitopes were identified in other antigens. These findings indicate a possible molecular basis for this HLA-disease association and support the candidacy of liver-stage-specific antigen-1 as a malaria vaccine component.

Este alelo é muito comum em indivíduos da África Ocidental, onde a malária é endêmica, e raro em outro lugares, onde a malária letal é pouco comum.

Para refletir:

Se ter 3 *locis* do MHC de classe I é melhor do que ter apenas 1, por que não existem muitos mais?

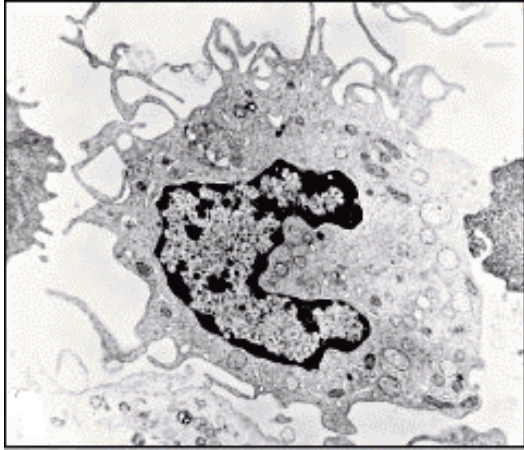
A grayscale electron micrograph showing numerous spherical cells, likely lymphocytes, with a granular surface. Two cells are specifically labeled: 'Ma' in the center and 'Ly' in the lower-left quadrant, with thin lines pointing to them.

Apresentação de antígenos

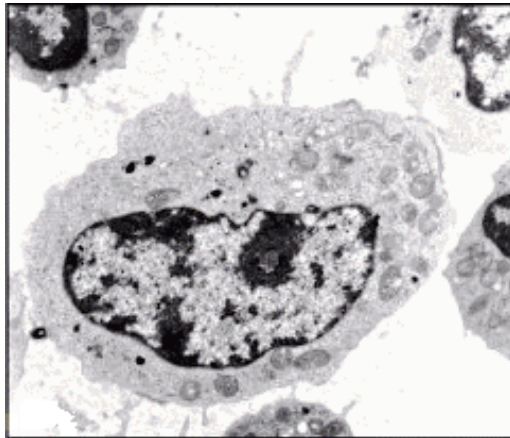
Células Apresentadora de Antígenos

- Endocitar os antígenos;
- Fragmentar em pequenos peptídeos;
- Apresentá-los no “contexto” das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC)
 - Capaz de ativar células “virgens”
- Possuem moléculas extras para ativar os linfócitos

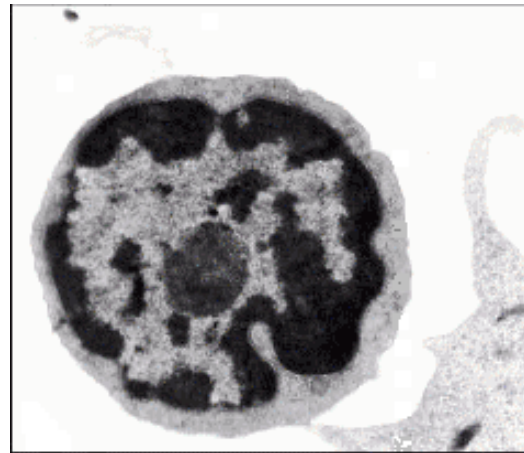
Células apresentadoras de antígeno profissionais



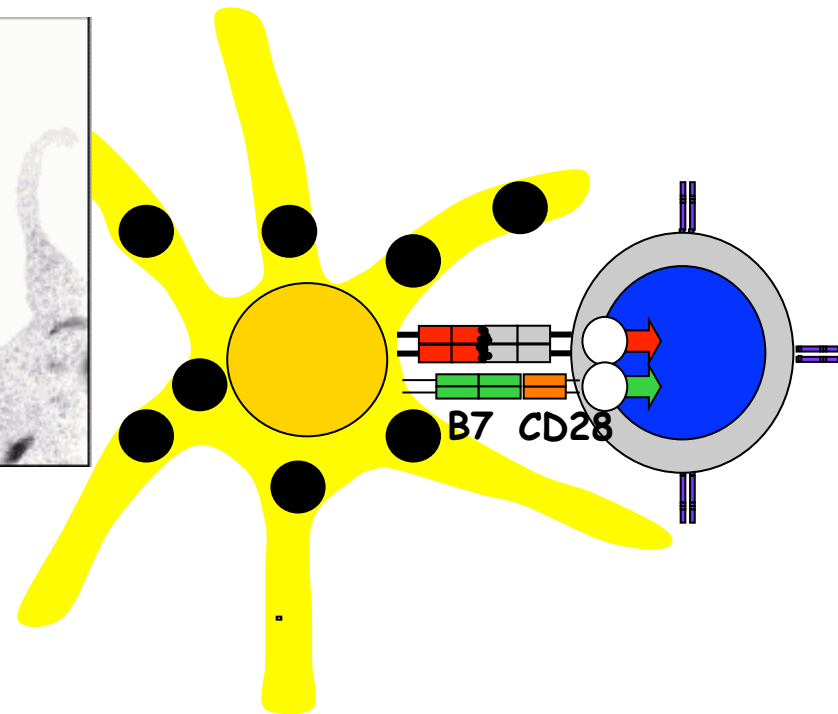
Célula dendrítica



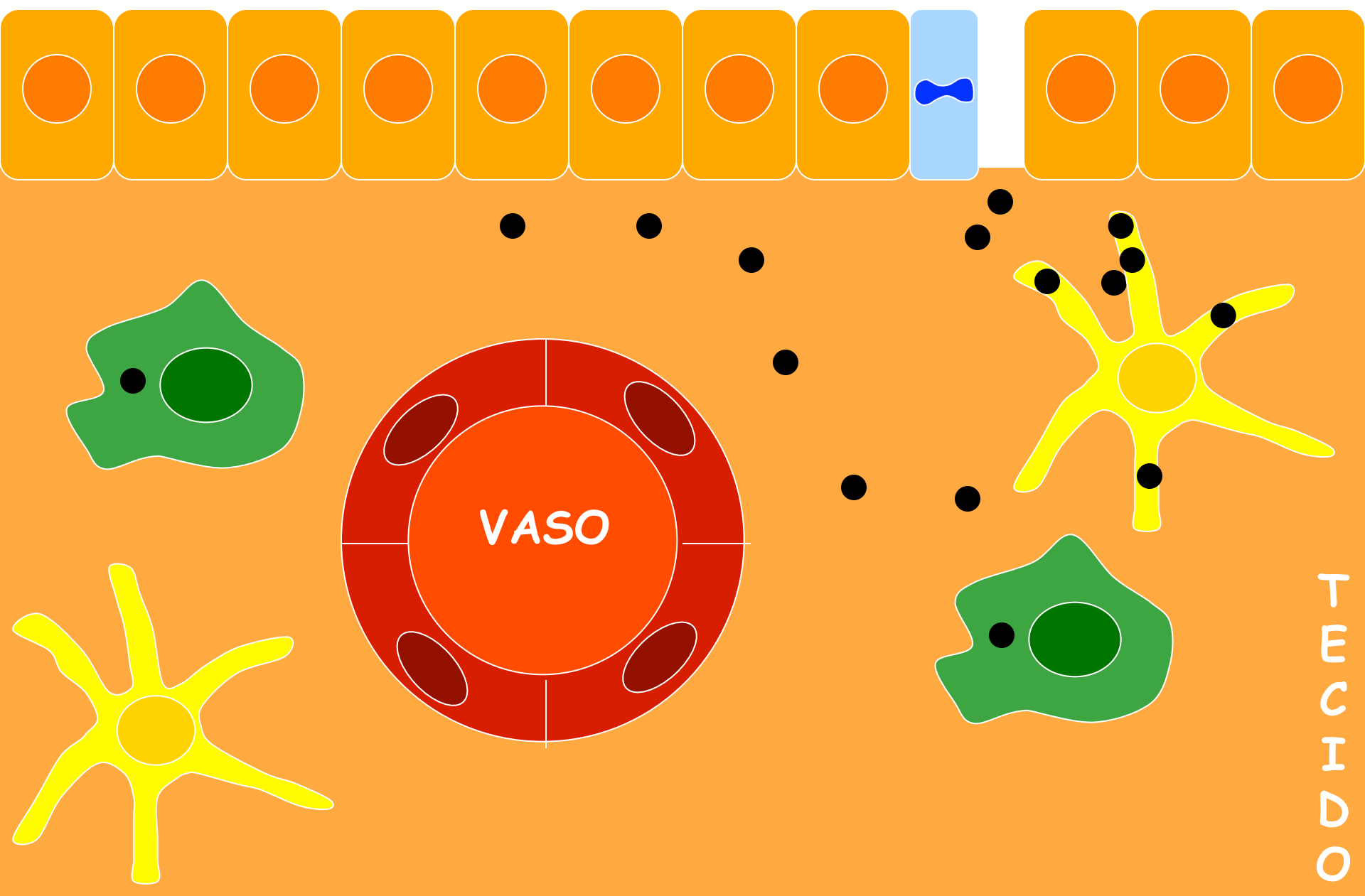
Macrófago



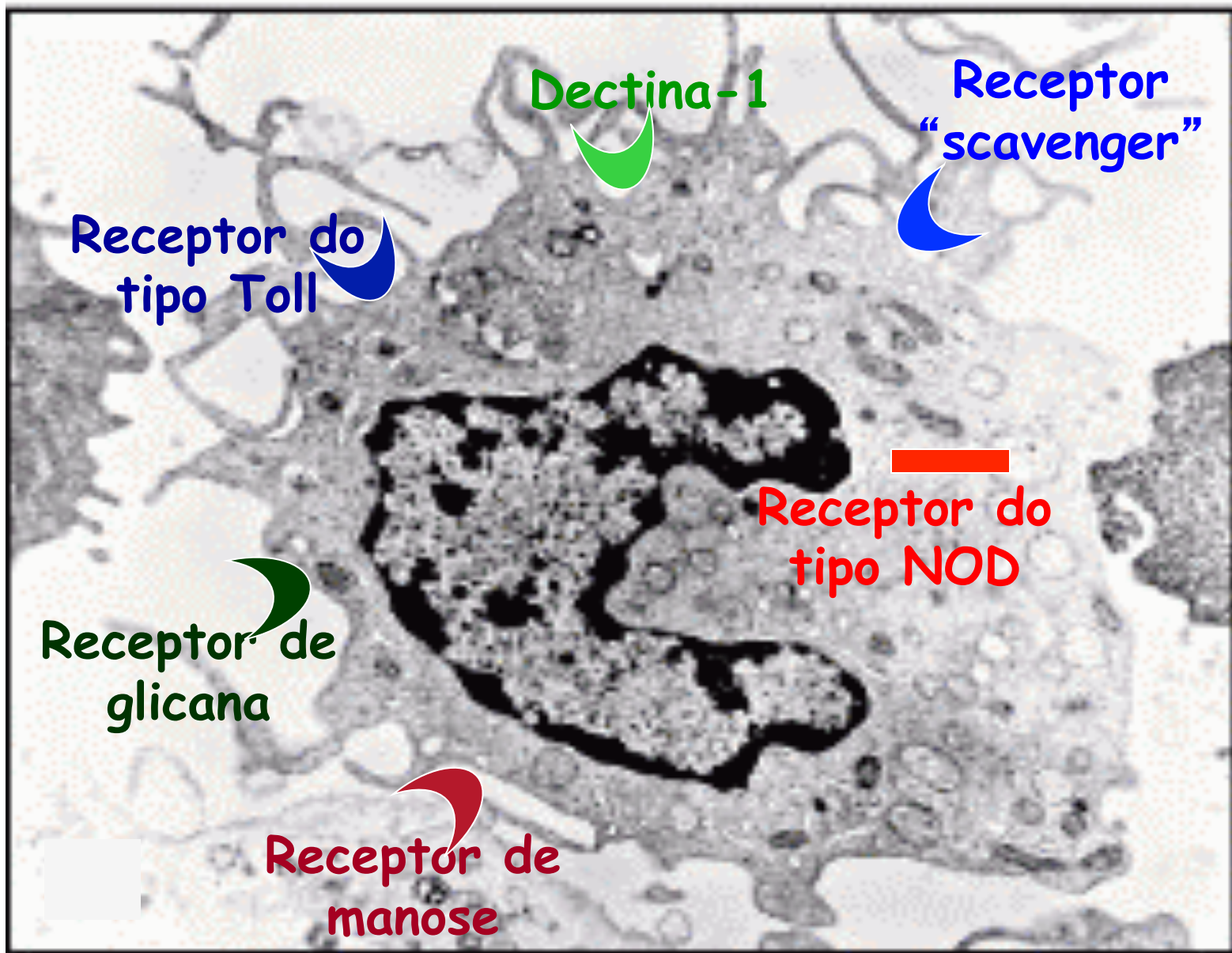
Linfócito B



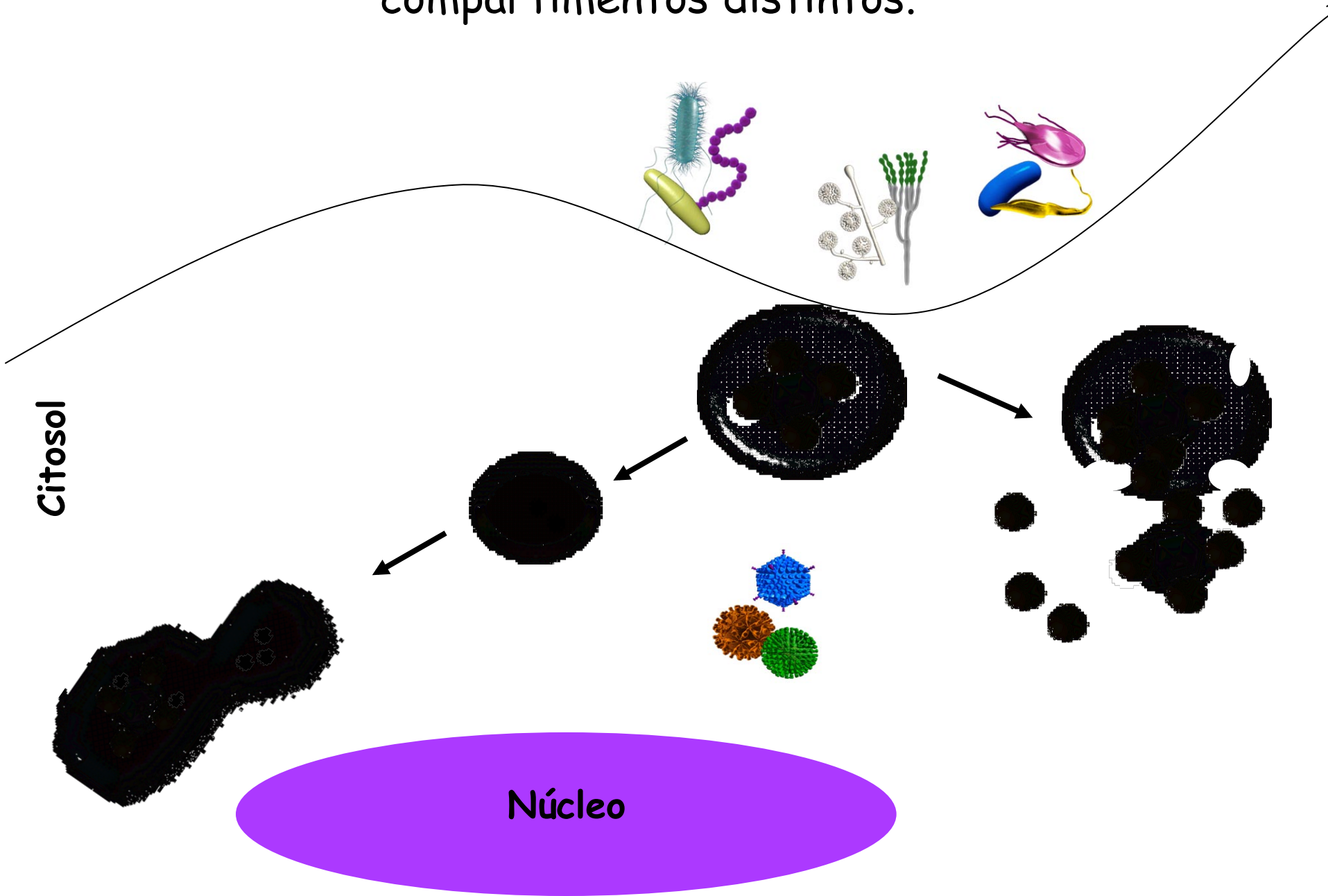
Células dendríticas e macrófagos fazem o reconhecimento inicial de microorganismos invasores...



Estas células possuem receptores para estruturas conservadas dos microorganismos (Pamps).

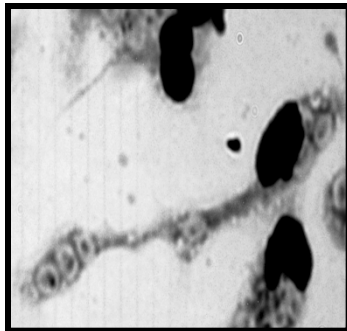
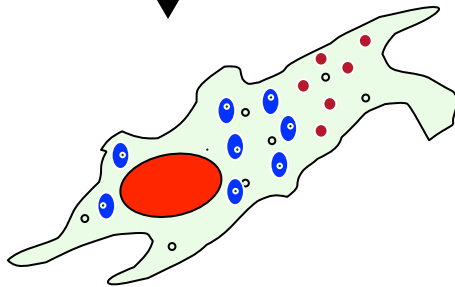


APCs processam os microorganismos presentes em compartimentos distintos.

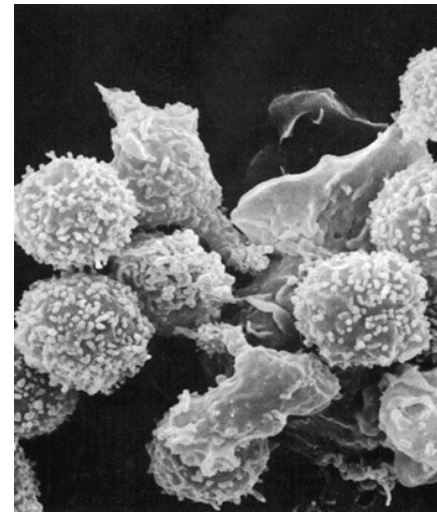


Maturação das Células Dendríticas

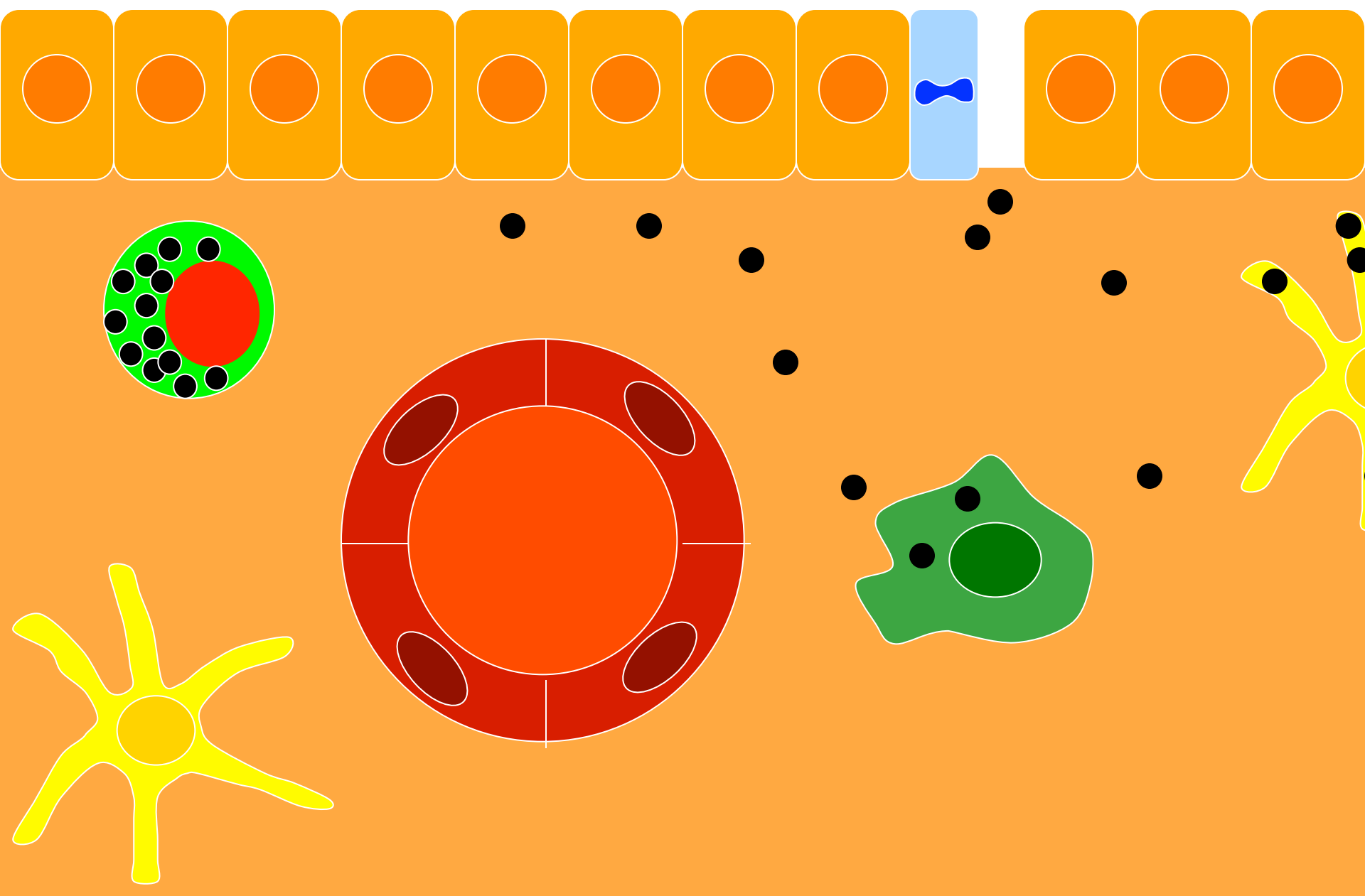
Capacidade
Fagocítica



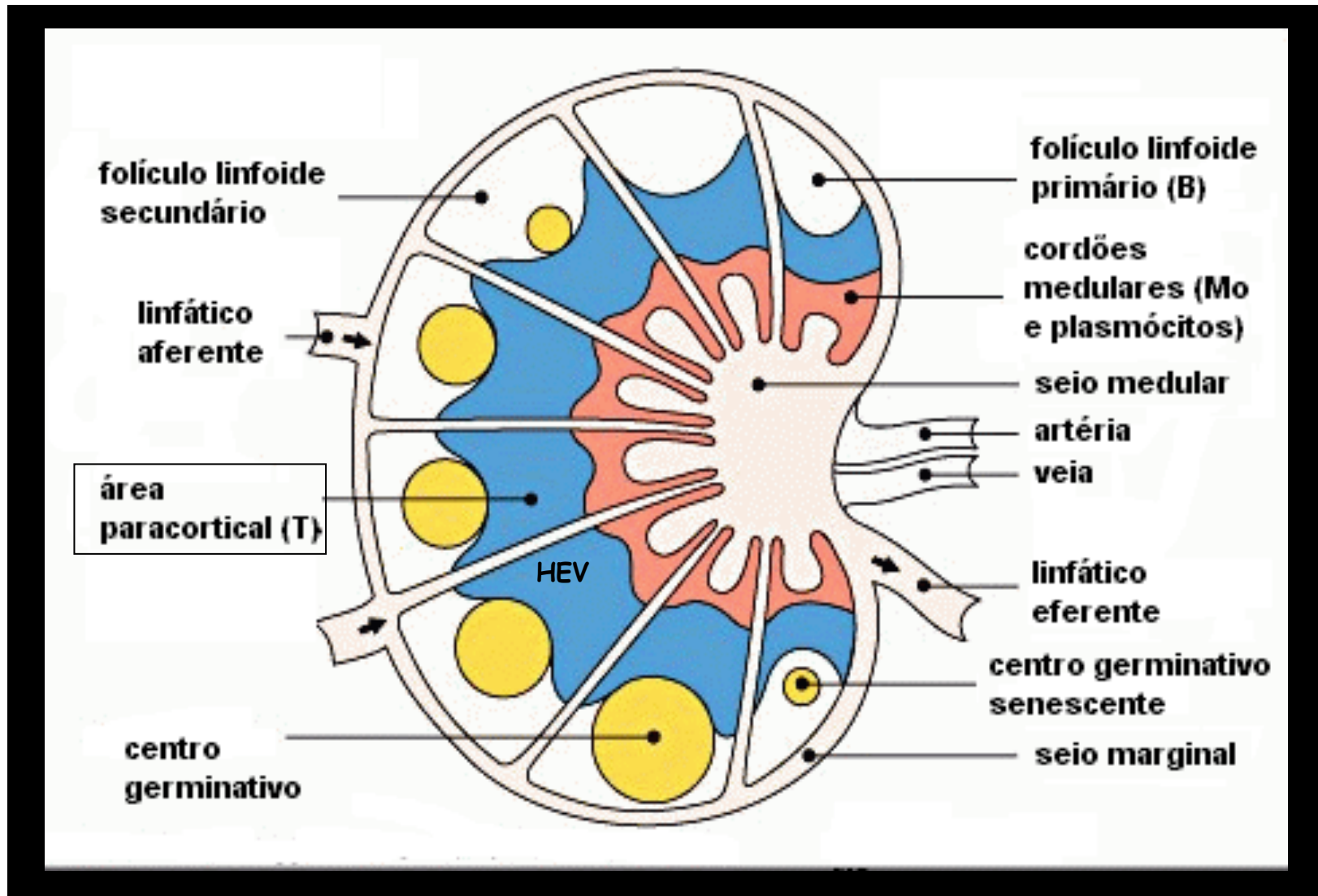
↑
-MHC II
-Moléculas co-
estimuladoras



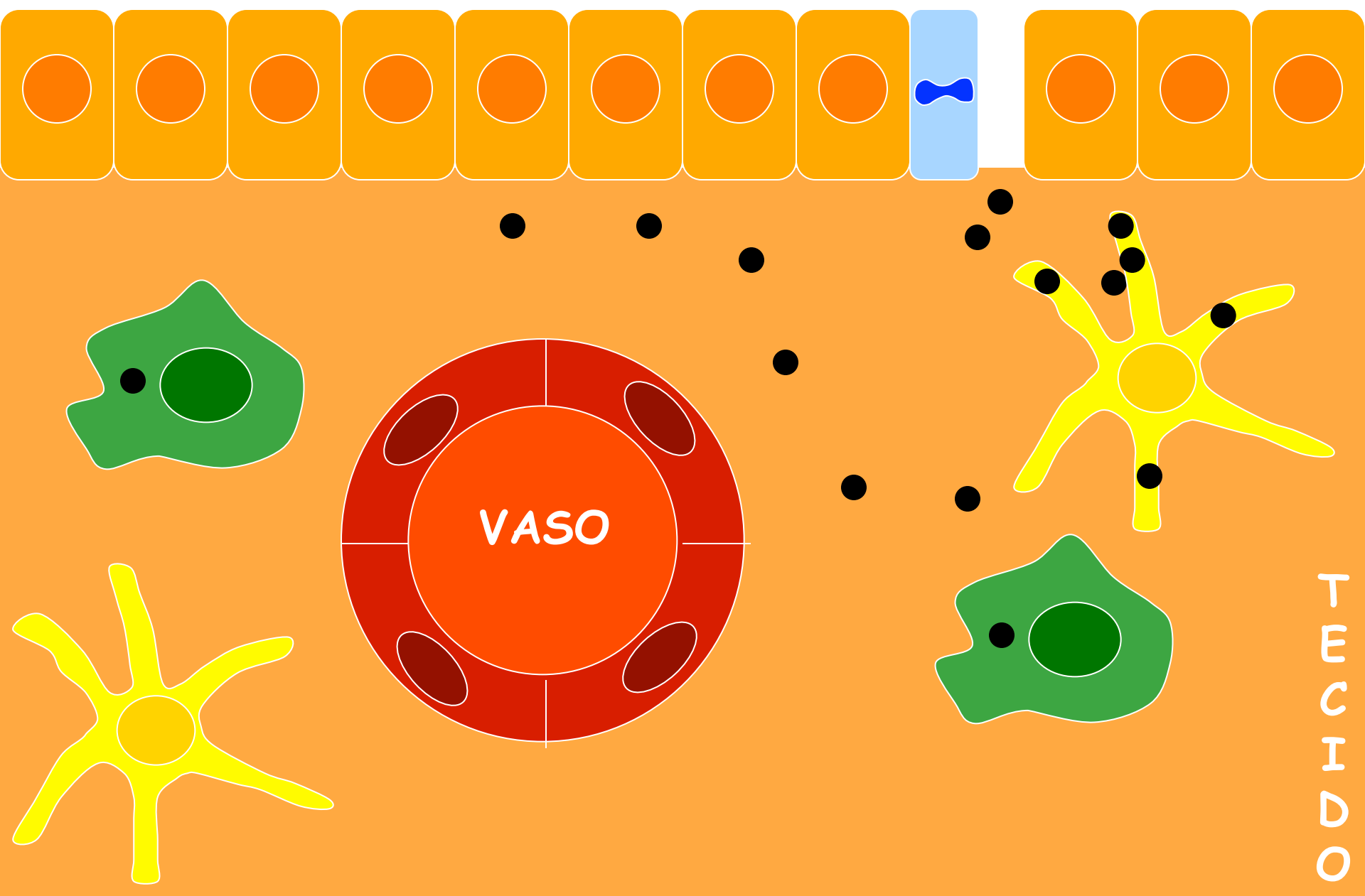
Migração para os órgãos linfóides secundários...



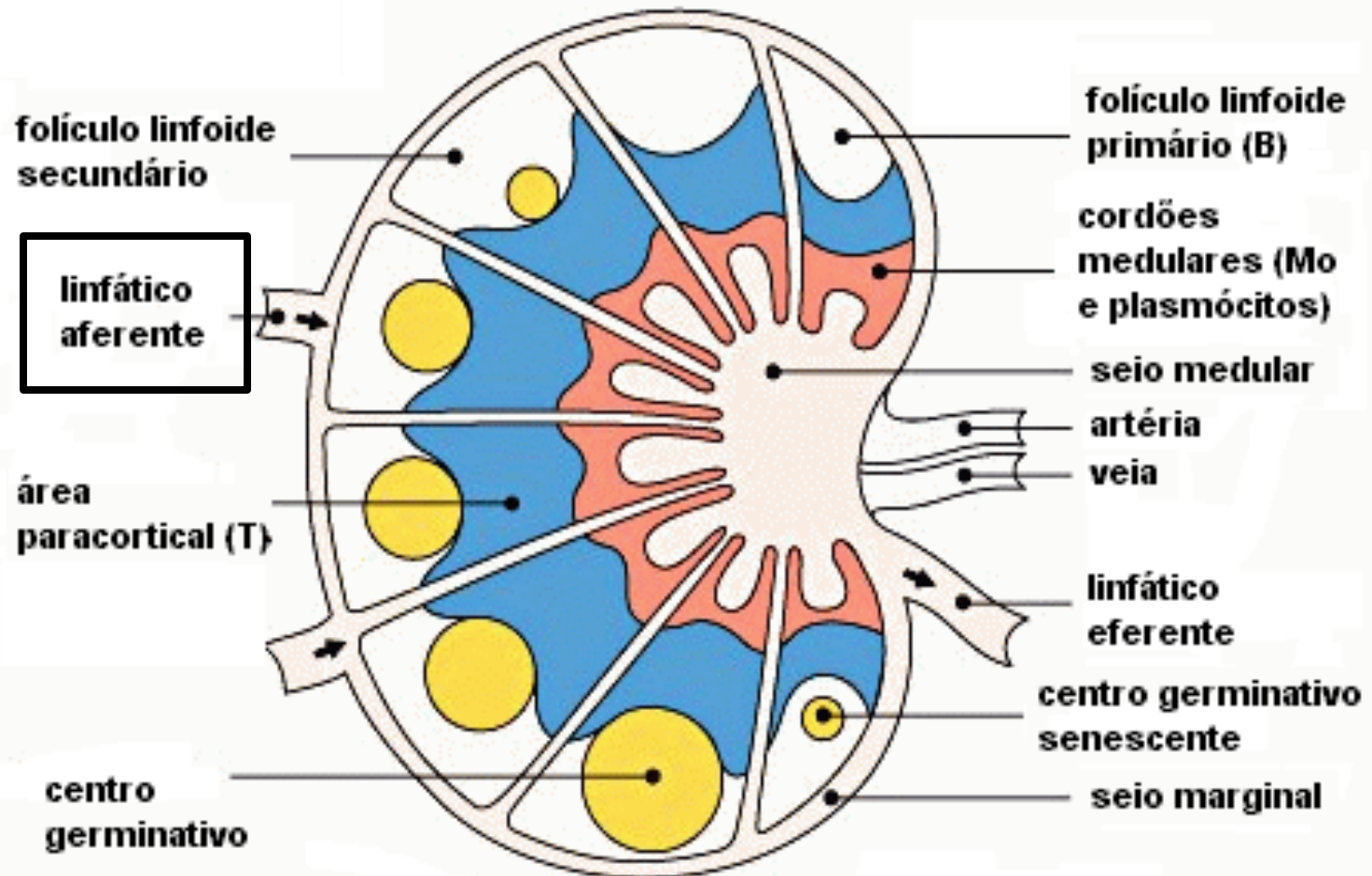
...onde entram em contato com os linfócitos T virgens.



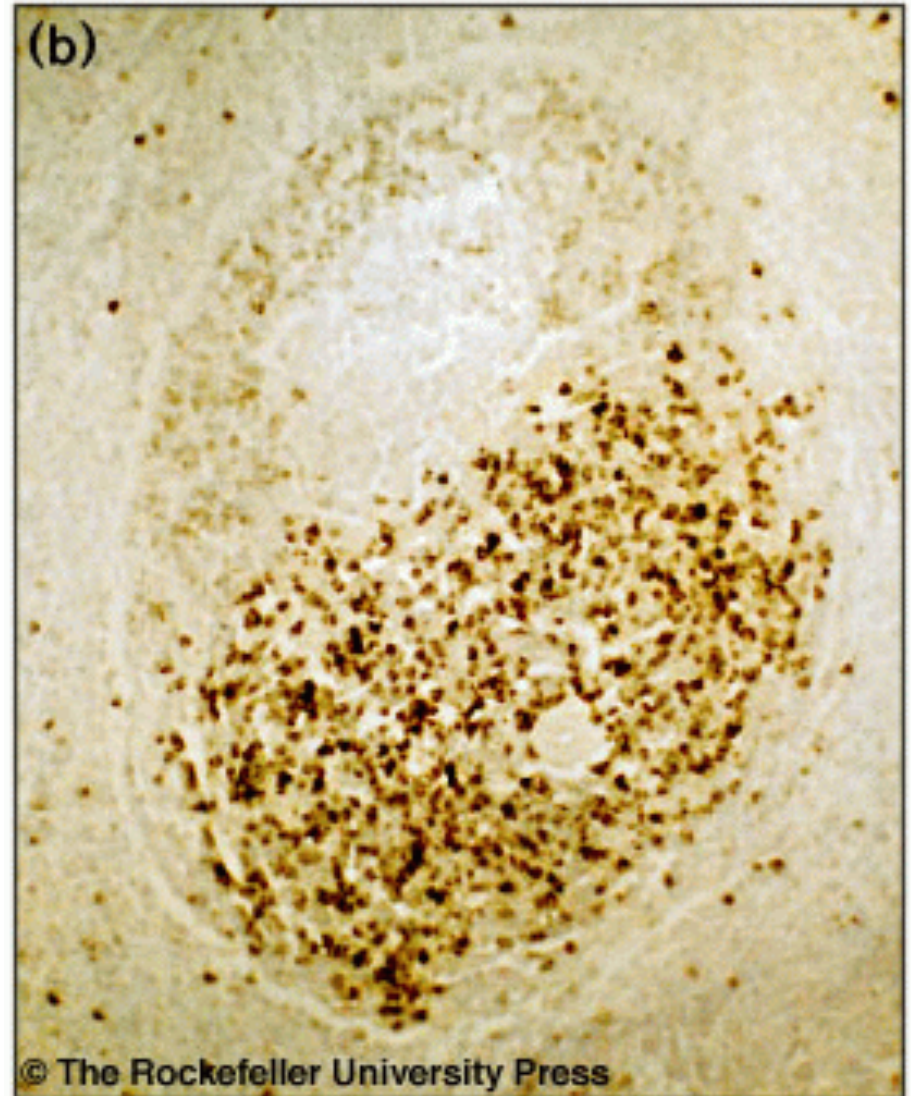
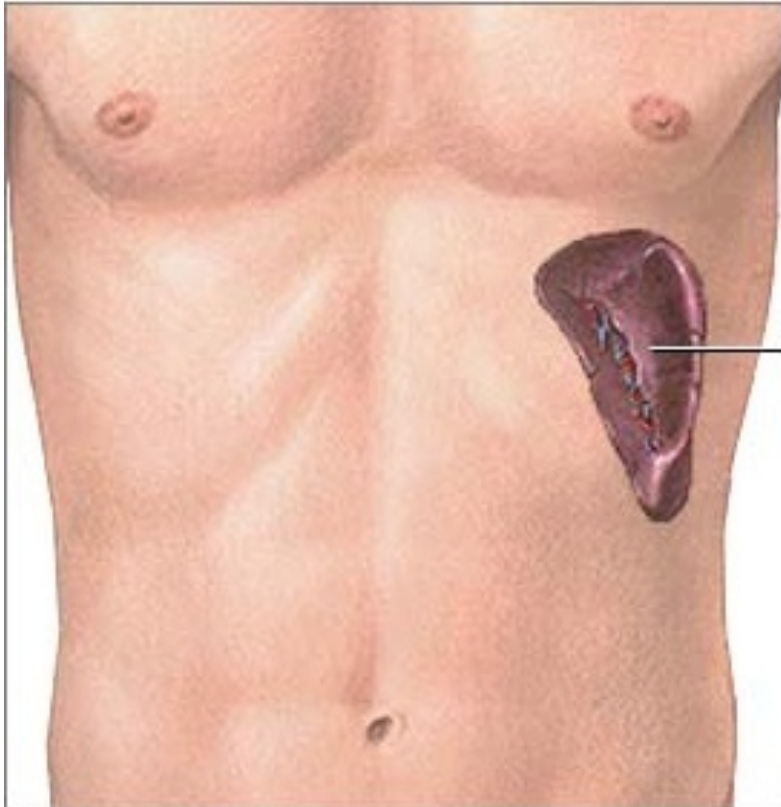
Antígenos dos tecidos são drenados pela linfa...



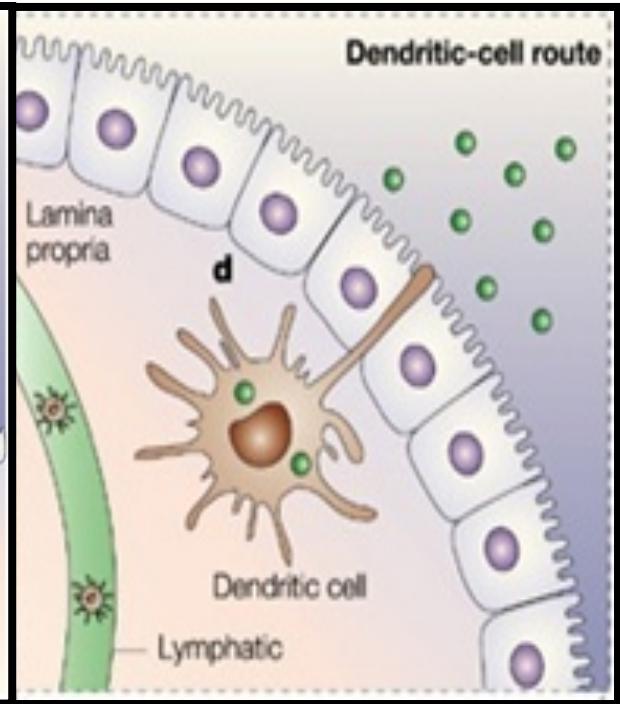
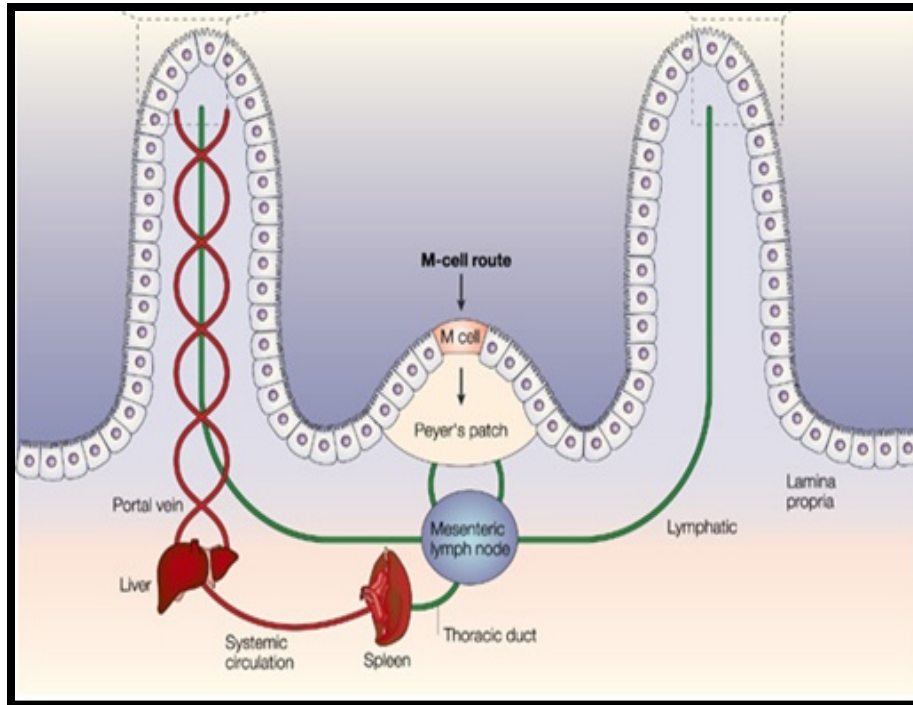
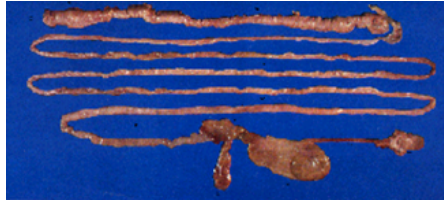
...para os linfonodos drenantes



Antígenos do sangue são drenados para o baço, onde são captados por APCs.



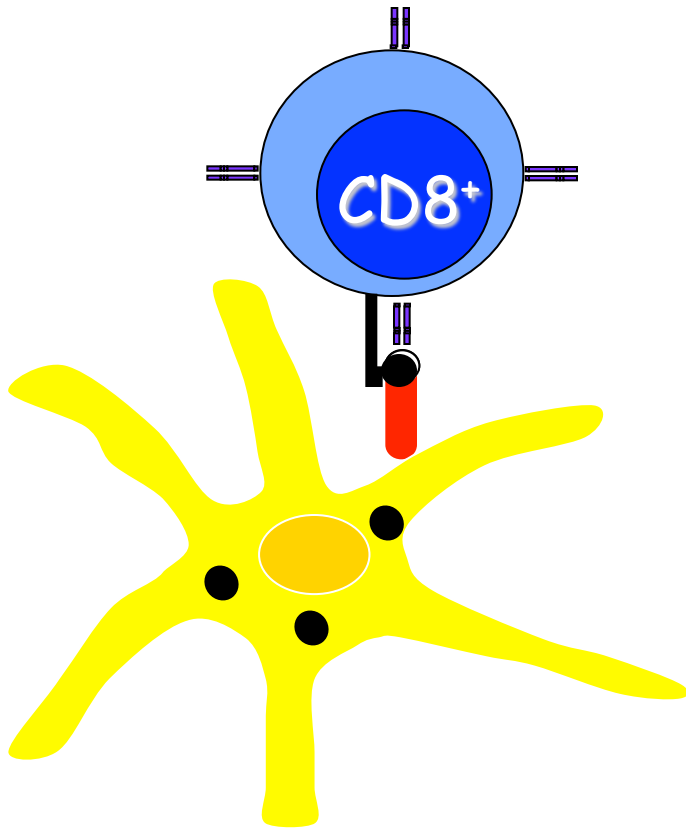
Antígenos da mucosa gástrica são drenados de maneira peculiar.



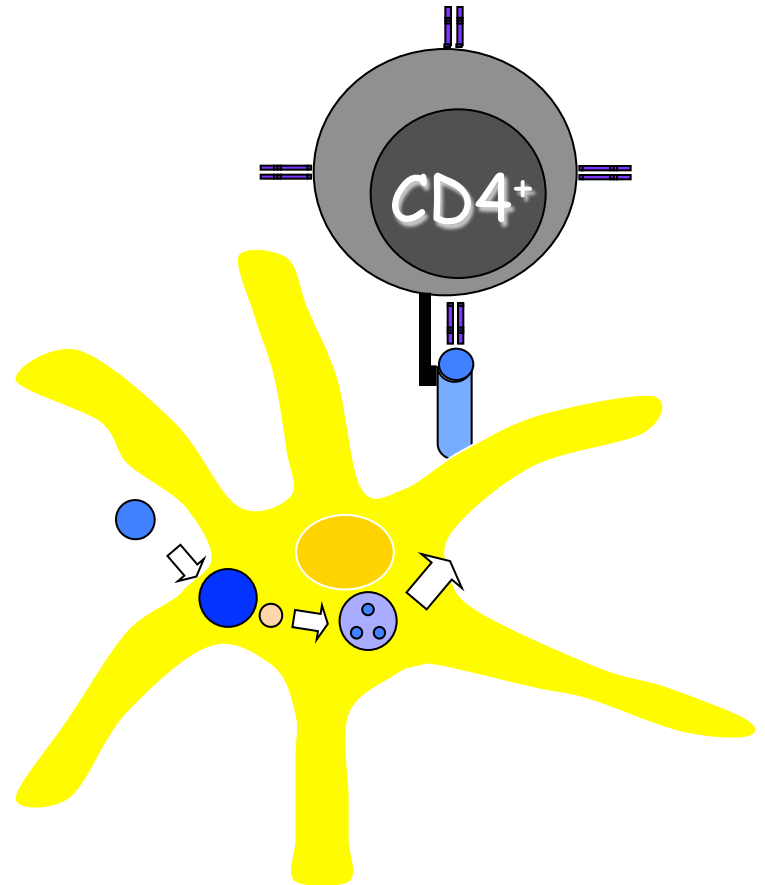
Área da Mucosa Intestinal: 300 m²

As APCs apresentam antígenos provenientes de diferentes compartimentos celulares para os linfócitos T.

Compartimento Citosólico (MHC I)



Compartimento vesicular (MHC II)



Bibliografia Básica:

- Janeway, C. A, Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M. Immunobiologia. Editora Artmed, 6ª Edição, 2007.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. Immunologia Básica - Editora Revinter, 2ª Edição, 2007.
- Kindt, T.J., Goldsby, R.A., Osborne, B.A. Immunologia de Kuby, Editora Artmed, 6ª Edição, 2008.
- Calich, V.L.G. & Vaz C.A.C. Immunologia, Editora Revinter, 1ª Edição, 2001.