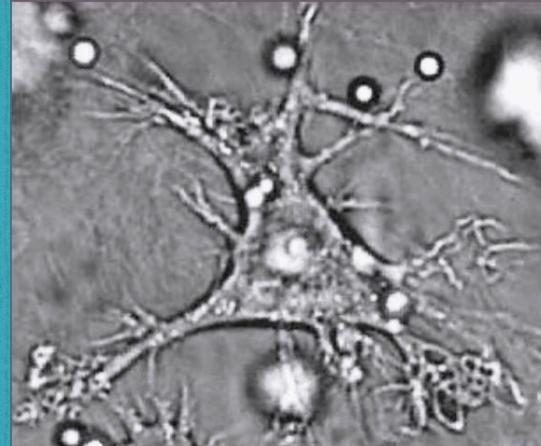


**Curso de Ciencias Biologicas  
Disciplina BMI-296 – Imunologia basica**



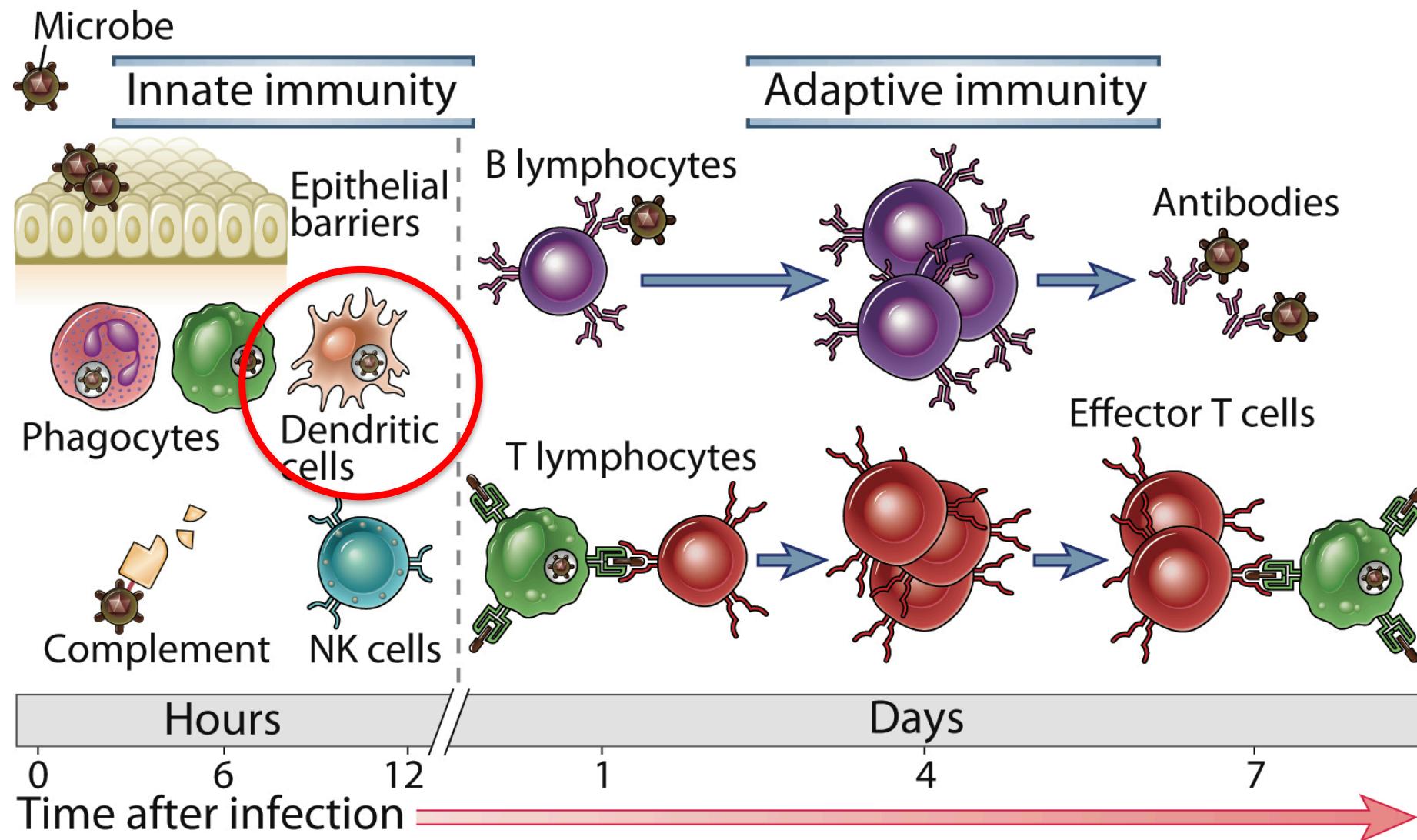
**Aula 6 – Apresentação de Ag  
& MHC/HLA**

**Alessandra Pontillo**

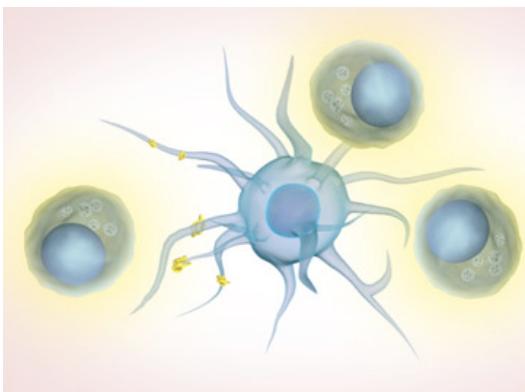
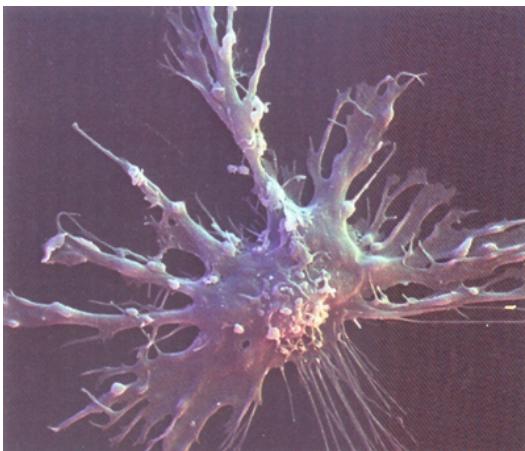
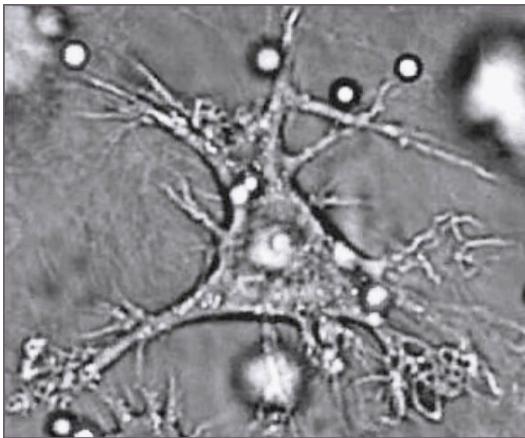
**Lab. Imunogenetica/Dep.Imunologia/ICB/USP**

# Imunidade inata → adquirida

Na periferia a imunidade inata sente os patogenos invasores através dos PRRs e gera resposta antimicrobiana e inflamatória com o objetivo de parar a infecção, mas ao mesmo tempo alerta os linfócitos para gerar a resposta adaptativa alguns dias depois

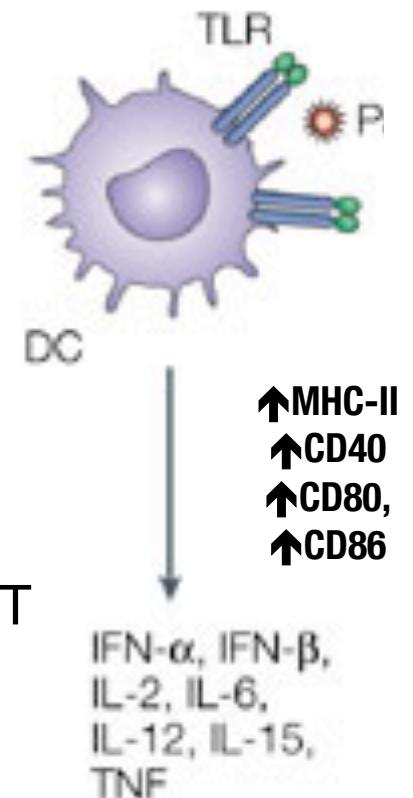


# DC



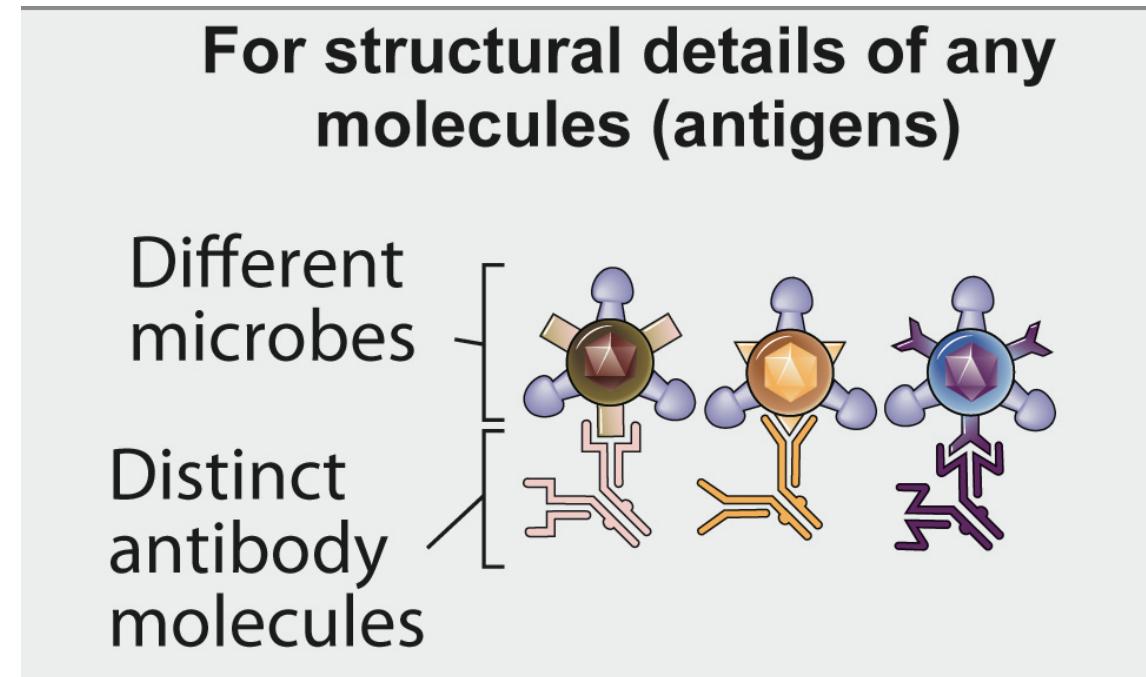
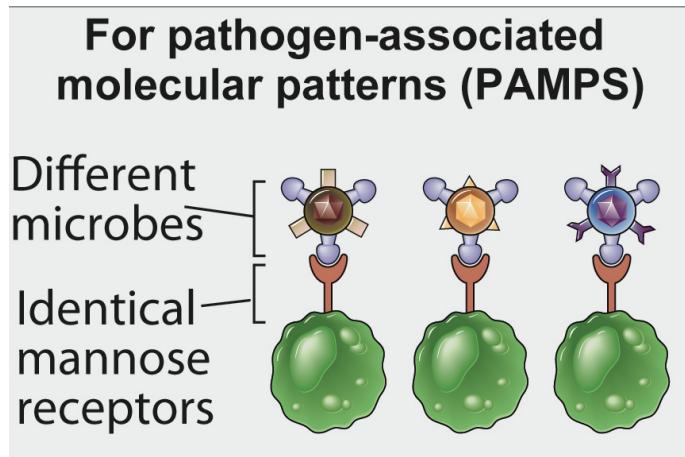
- Monocitos → DC (mDC)
- Tecido (epitelios) – DC imaturas:
  - ❖ Longas projeções membranosas
  - ❖ Receptores da imunidade inata (PRRs)
  - ❖ Capacidade endocitica

- Apos reconhecimento:
  - ❖ Migração ao linfonodo
  - ❖ Maturação ( $\uparrow$ MHC-II, moléculas coestimuladoras)
  - ❖ Secreção de citocinas
  - ❖ **Apresentação de Ag** aos linfocitos T CD4+



# Antigenos & epitopos

**Antígeno (Ag):** qualquer molécula que é especificamente reconhecida por receptores dos linfocitos e que é capaz de induzir uma resposta linfocitária

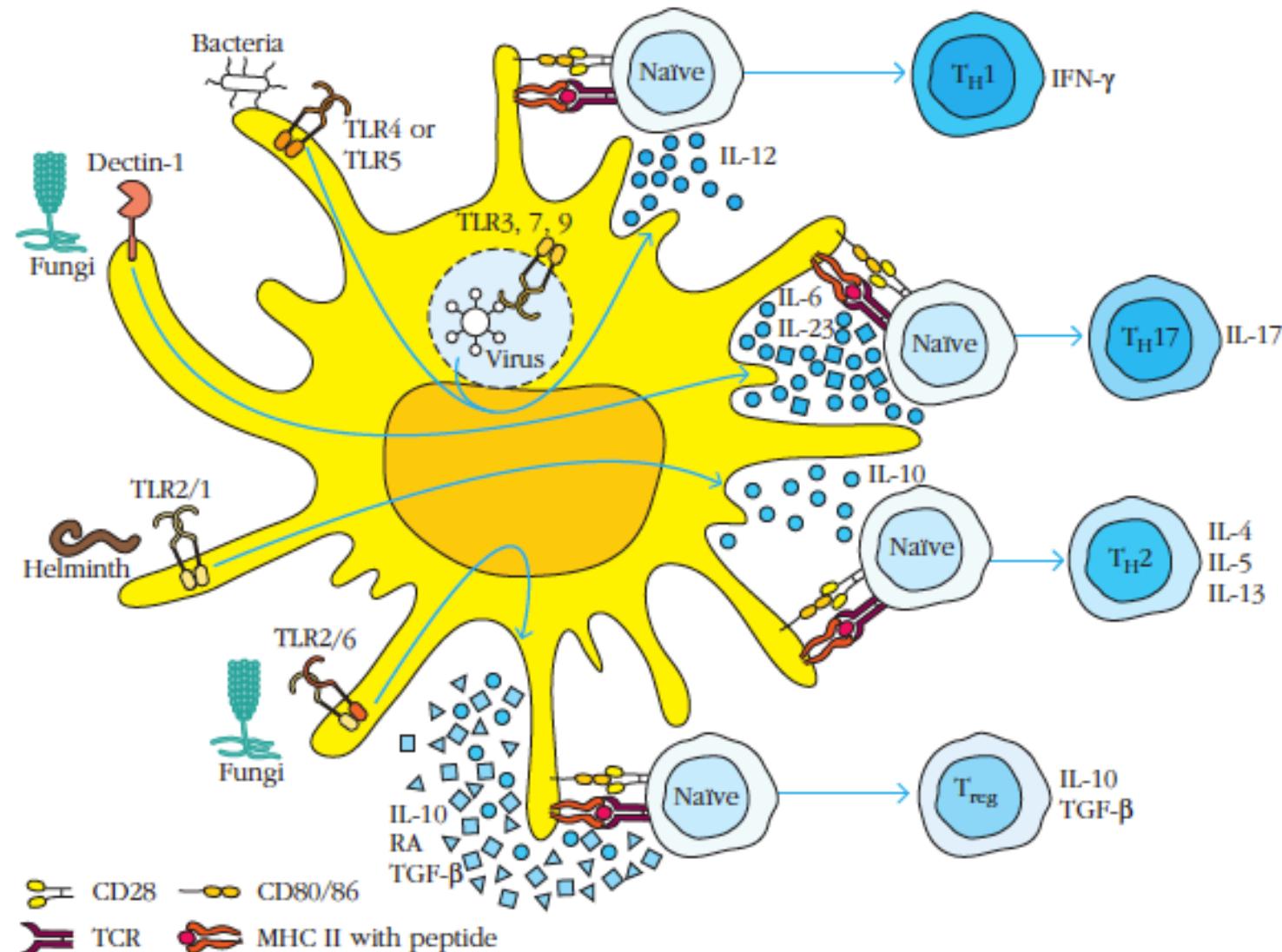


**Epitopo:** parte de molécula que é especificamente reconhecida por receptores dos linfocitos

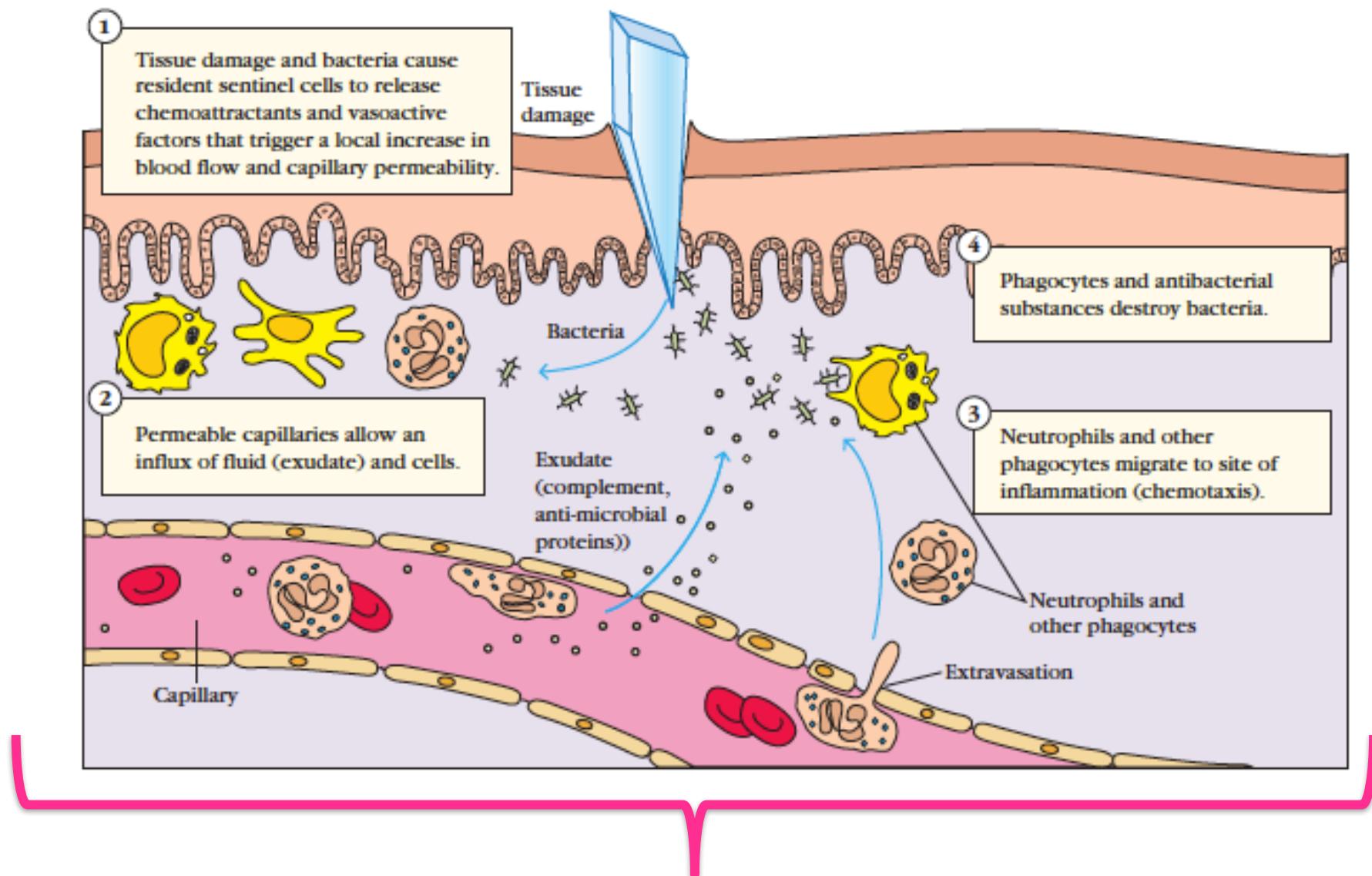


# DC

Dependendo do patógeno/PRR produzem diferentes mediadores (citocinas) que modulam a resposta dos linfócitos



# Inflamação local → linfocitos

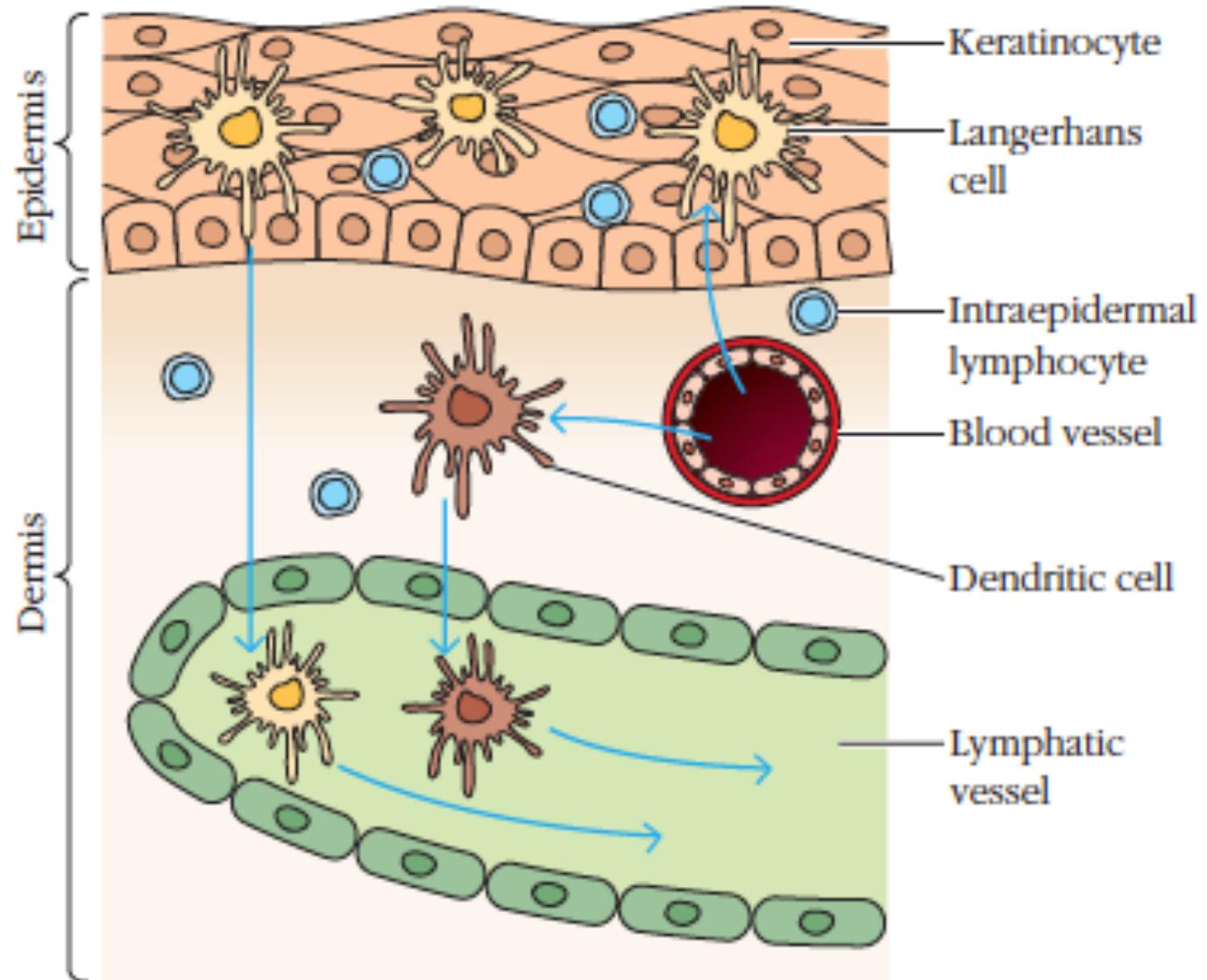


**Sistema linfático drena “edema” (Ag, debris)  
DC migram ate os LN mais proximos**

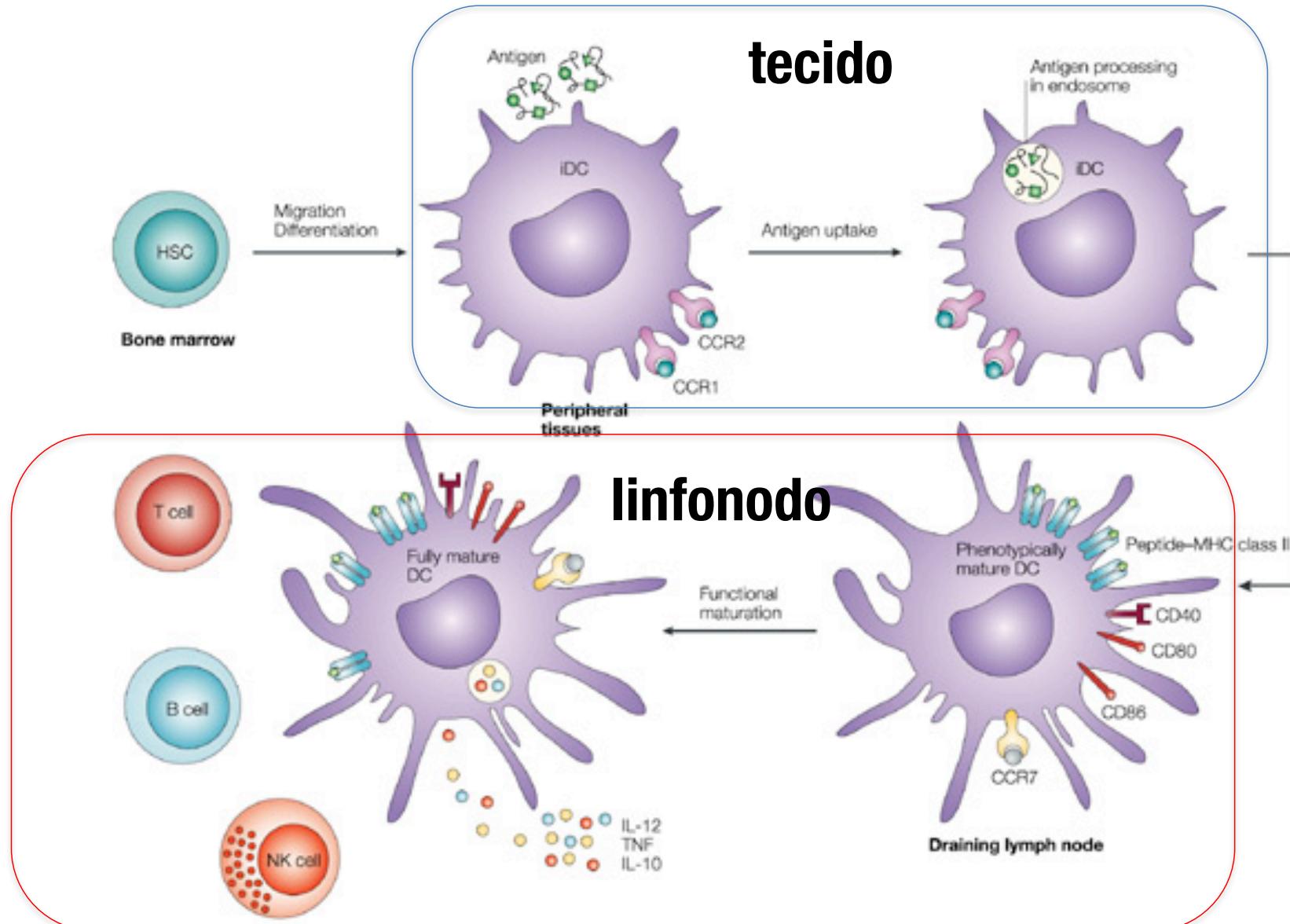
# DC

DC atuam como sentinelas nos epitelios  
Ligam microbios através de PRRs  
Transportam o patógeno até LN ou TL  
- Aderido na superfície  
- Em endossomos (digestão e apresentação com MHC-II)

Ativam os linfócitos



# DC

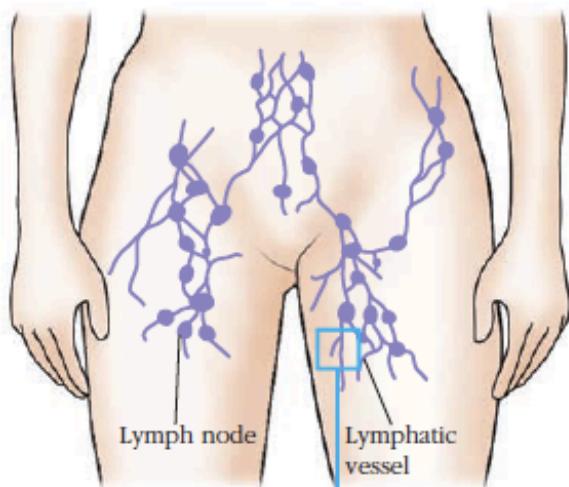


# DC & LN

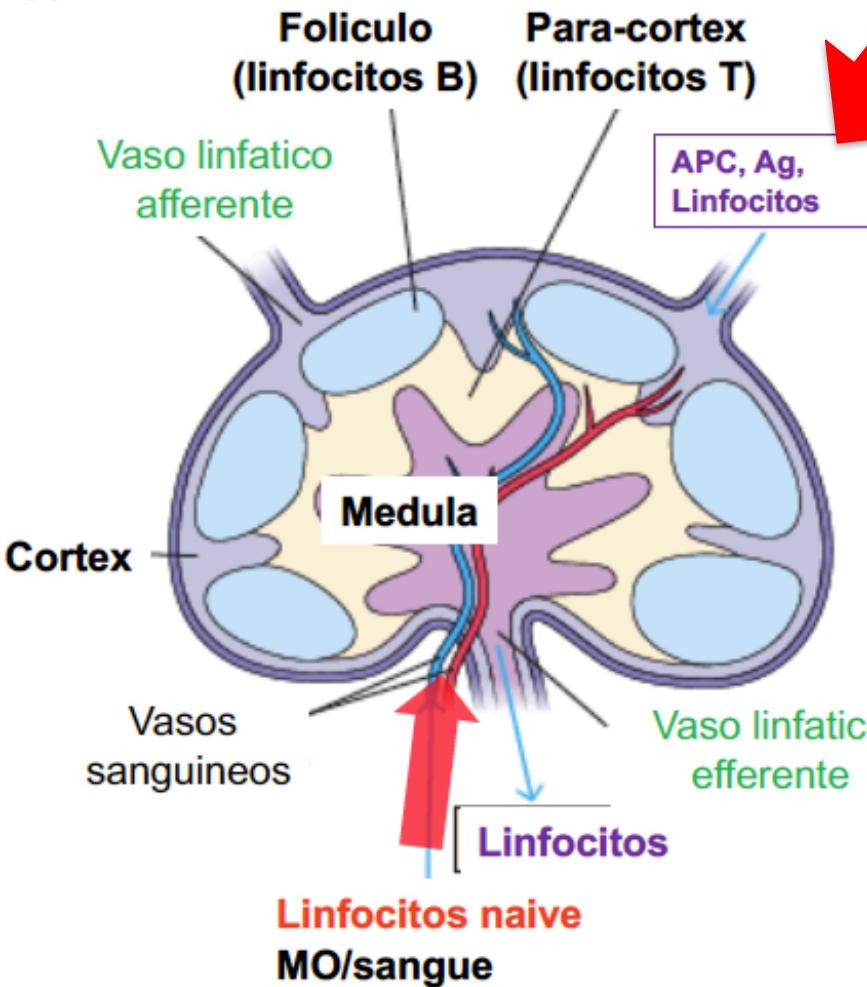
*periferia*

## LINFONODOS

Orgaos linfoides secundarios  
Linfocitos T e B  
Ativação dos linfocitos  
(Ag perifericos)

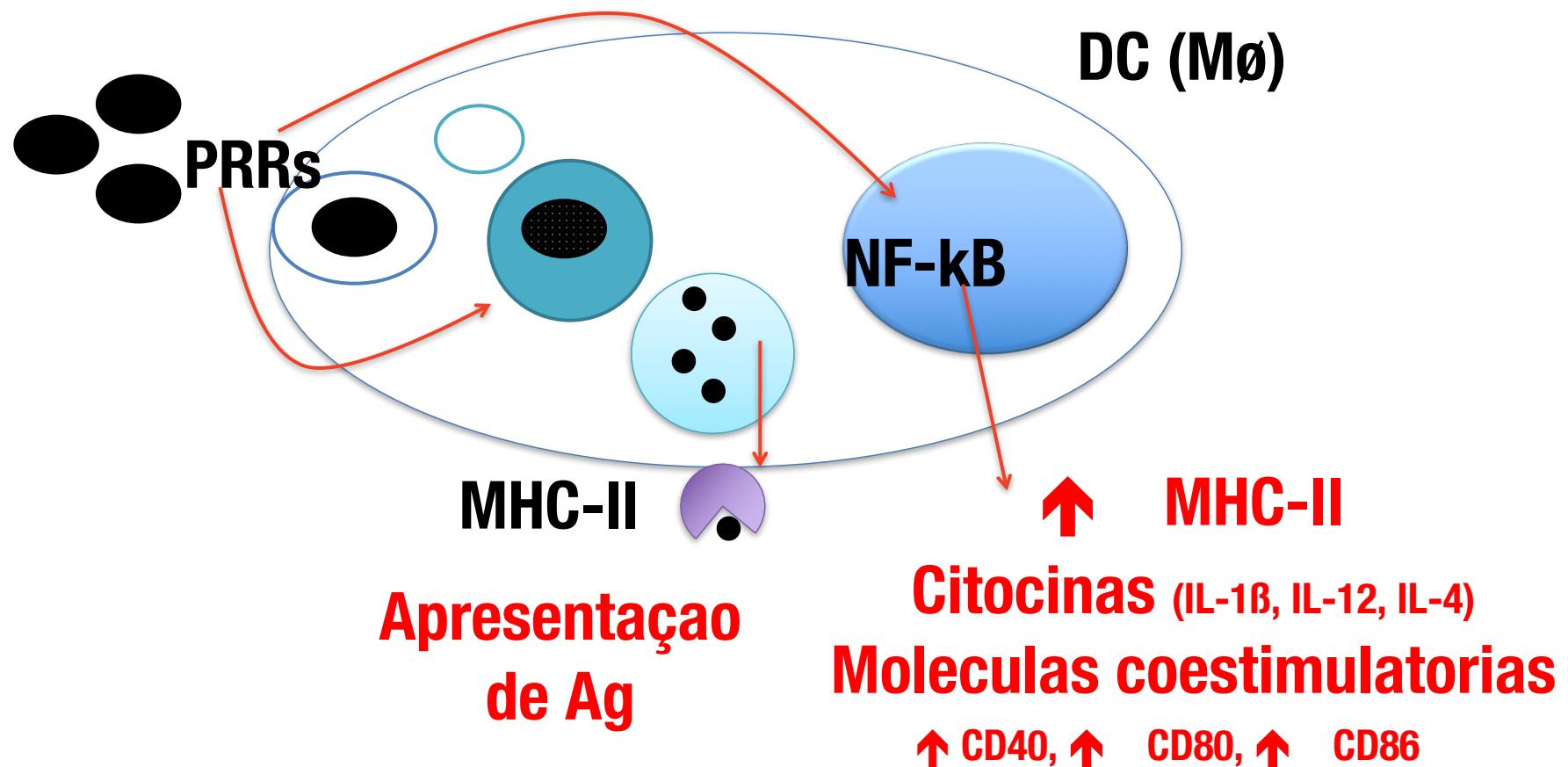


(b)



DC  
Ag

# Apresentação de Ag aos linfocitos T



# Apresentação de Ag aos linfocitos T

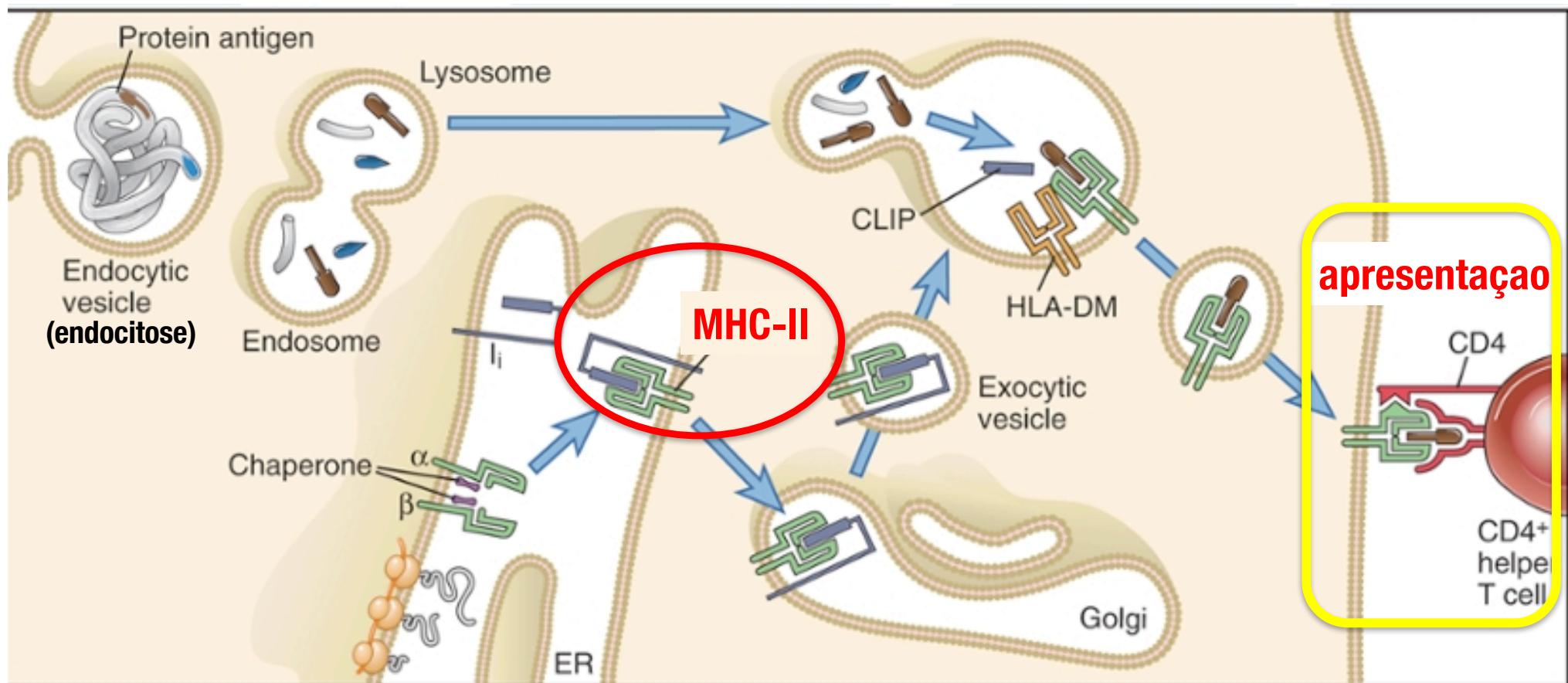
Captação de proteínas extracelulares em compartimentos vesiculares

Digestão das proteínas

Biosíntese e transporte do MHC-II aos endosomos (via Golgi)

Associação dos peptideos originados com MHC-II

Expressão dos complexos peptideos-MHC na superfície da APC



# Apresentação de Ag aos linfocitos T

	DC	>>	Mφ	>	Linfocito B
Captação do Ag	+++ macropinocitose e fagocitose por DC teciduais. Infecção viral		fagocitose		Receptor Ag específico (BCR)
Ag apresentado	Peptideos Ag virais Allergenes		Ag particulados Patogenos intra- extra-cellular (fagocitados)		Ag solúveis Toxinas Virus
Local	Epitelios/mucosas Tecido conetivo Tecido linfoide		Tecido conetivo Tecido linfoide		Sangue periférico Tecido linfoide
MHC-II & co-estimuladoras	Constitutivo, Baixo na iDC, elevado na mDC. Aumentado por IFN-γ, interação CD40-CD40L		Induzido por patogenos ou citocinas (IFN-γ, interação CD40-CD40L)		Constitutivo, aumenta com estimulação (IL-4, interação CD40-CD40L)

# Apresentação de Ag aos linfocitos T CD4+

**TABLE 8-4** Antigen-presenting cells

Professional antigen-presenting cells	Nonprofessional antigen-presenting cells
Dendritic cells (several types)	Fibroblasts (skin)
Macrophages	Glial cells (brain)
B cells	Pancreatic beta cells
	Thymic epithelial cells
	Thyroid epithelial cells
	Vascular endothelial cells

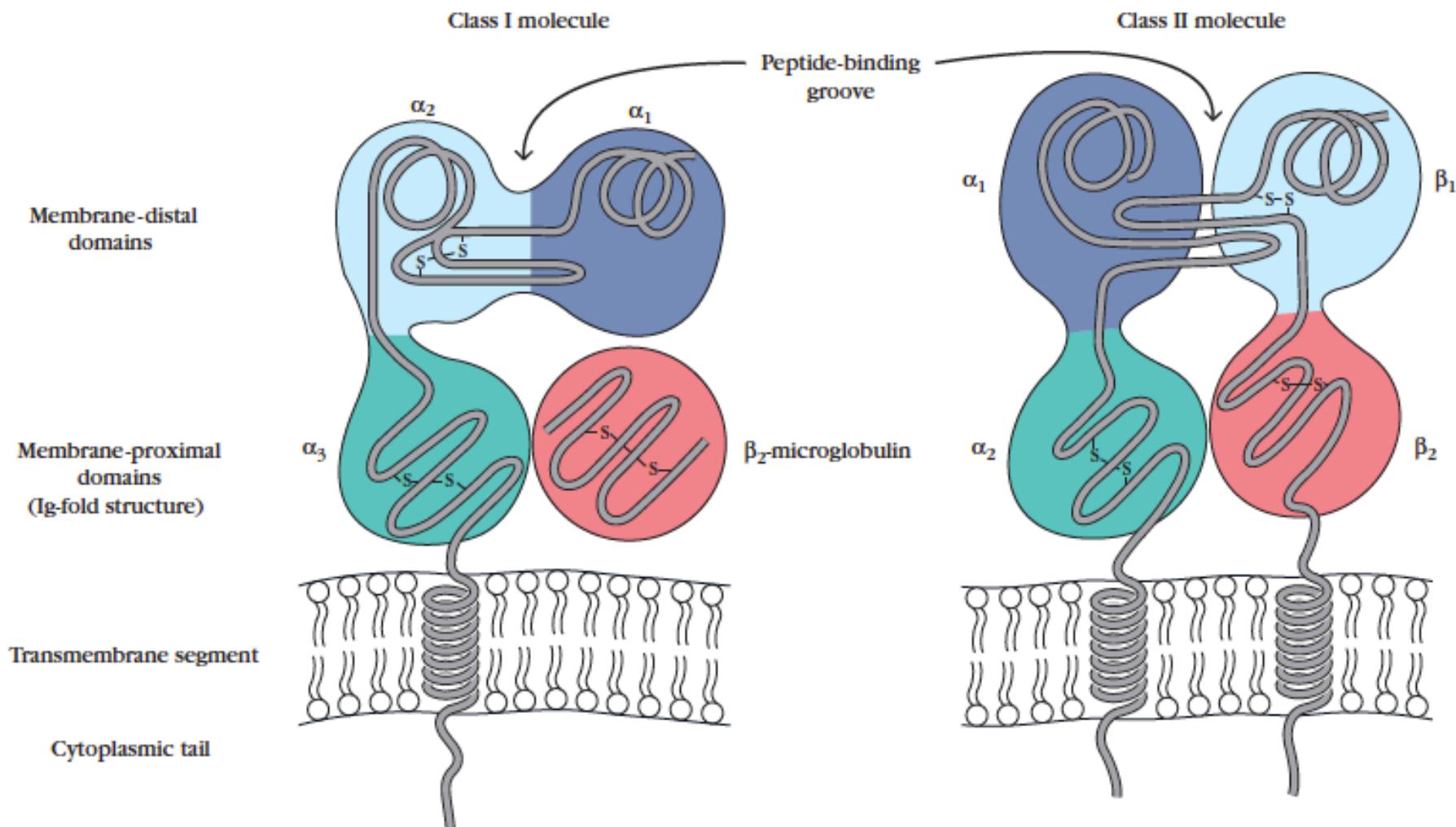
# MHC (complexo maior de histocompatibilidade)

- ✧ Proteínas da superfície celular
- ✧ Codificadas pelos genes MHC (humanos: HLA no chr 6)
- ✧ Tipo: **MHC-I e MHC-II**
- ✧ Função: mediar interação entre
  - células imunes com outras células imunes (MHC-II)
  - células imunes com outra células do organismo (MHC-I)
- ✧ Apresentação de抗原os aos linfócitos T
  - carregam peptideos derivados de proteínas
  - complexo MHC/peptideo é reconhecido pelo TCR (**ligando do TCR**)
- ✧ Elevada variabilidade do sítio de ligação para ligar diferentes peptideos

# MHC

## MHC-I

1 cadeia variavel ( $\alpha$ )  
1 cadeia invariavel ( $\beta_2$ -microglobulina)  
Sitio de ligação do Ag ( $\alpha_1 + \alpha_2$ ): **8-10 AA**

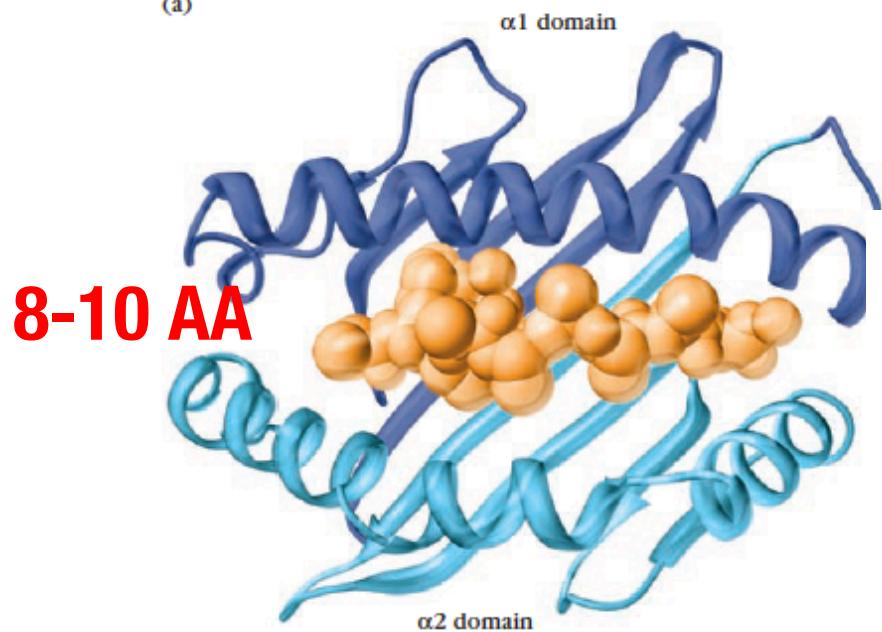


## MHC-II

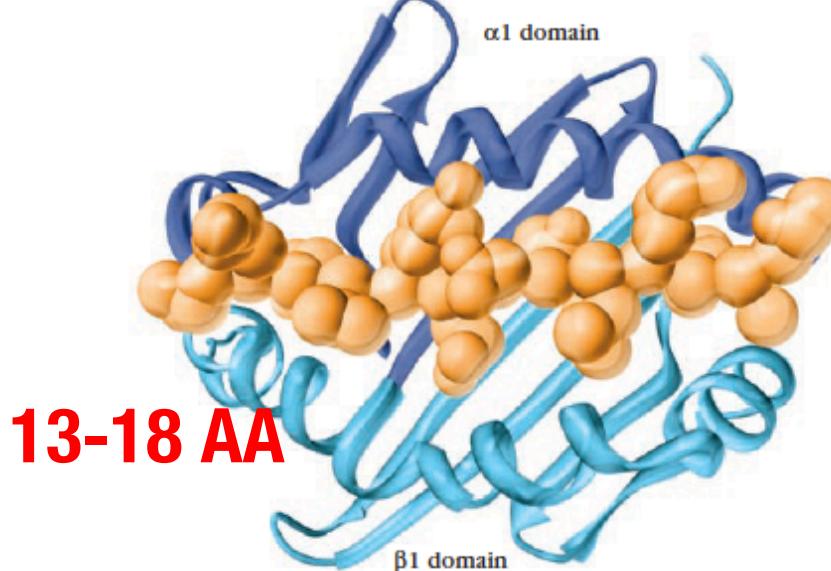
1 cadeia variavel ( $\alpha$ )  
1 cadeia variavel ( $\beta$ )  
Sitio de ligação do Ag ( $\alpha_1 + \beta_1$ ): **13-18 AA**

# MHC

(a)



(b)



## Residuos ancora

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Eluted from MHC protein 1	H <sub>3</sub> N - V	G	P	Q	K	N	E	N	L	-COO-
	H <sub>3</sub> N - S	G	P	R	K	A	I	A	L	-COO-
	H <sub>3</sub> N - V	G	P	S	G	K	Y	F	I	-COO-
	H <sub>3</sub> N - S	G	P	E	R	I	L	S	L	-COO-
Eluted from MHC protein 2	H <sub>3</sub> N - S	Y	F	P	E	I	T	H	I	-COO-
	H <sub>3</sub> N - T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	-COO-
	H <sub>3</sub> N - S	Y	I	G	S	I	N	N	I	-COO-

A = alanine	K = lysine	R = arginine
E = glutamic acid	L = leucine	S = serine
F = phenylalanine	N = asparagine	T = threonine
G = glycine	P = proline	V = valine
H = histidine	Q = glutamine	Y = tyrosine
I = isoleucine		

# MHC

Os produtos dos alelos do MHC individuais podem diferir uns dos outros em até 20 AA, tornando cada variante proteica completamente distinta.

## Regiões variáveis no sítio de ligação para o peptídeo

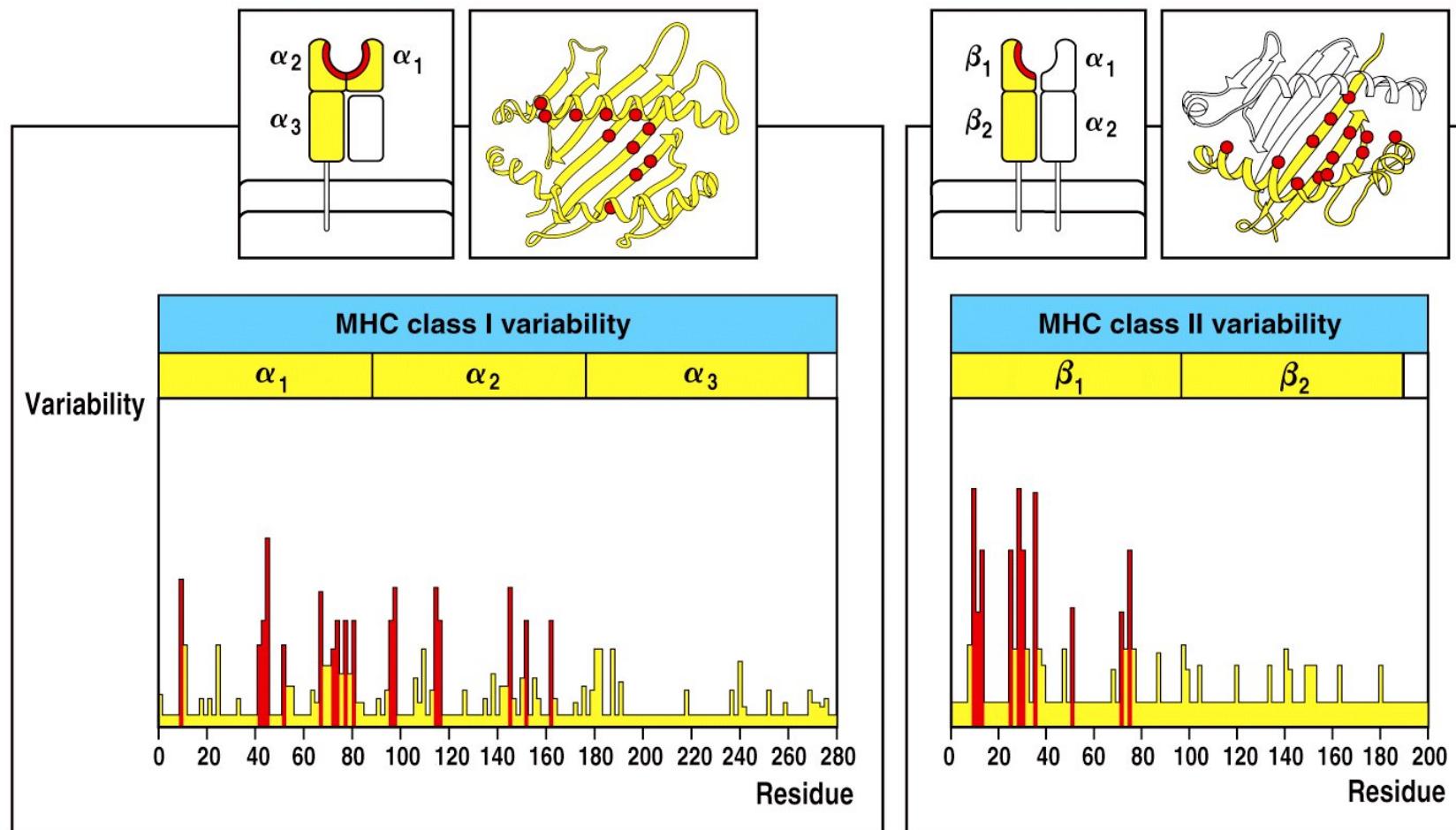
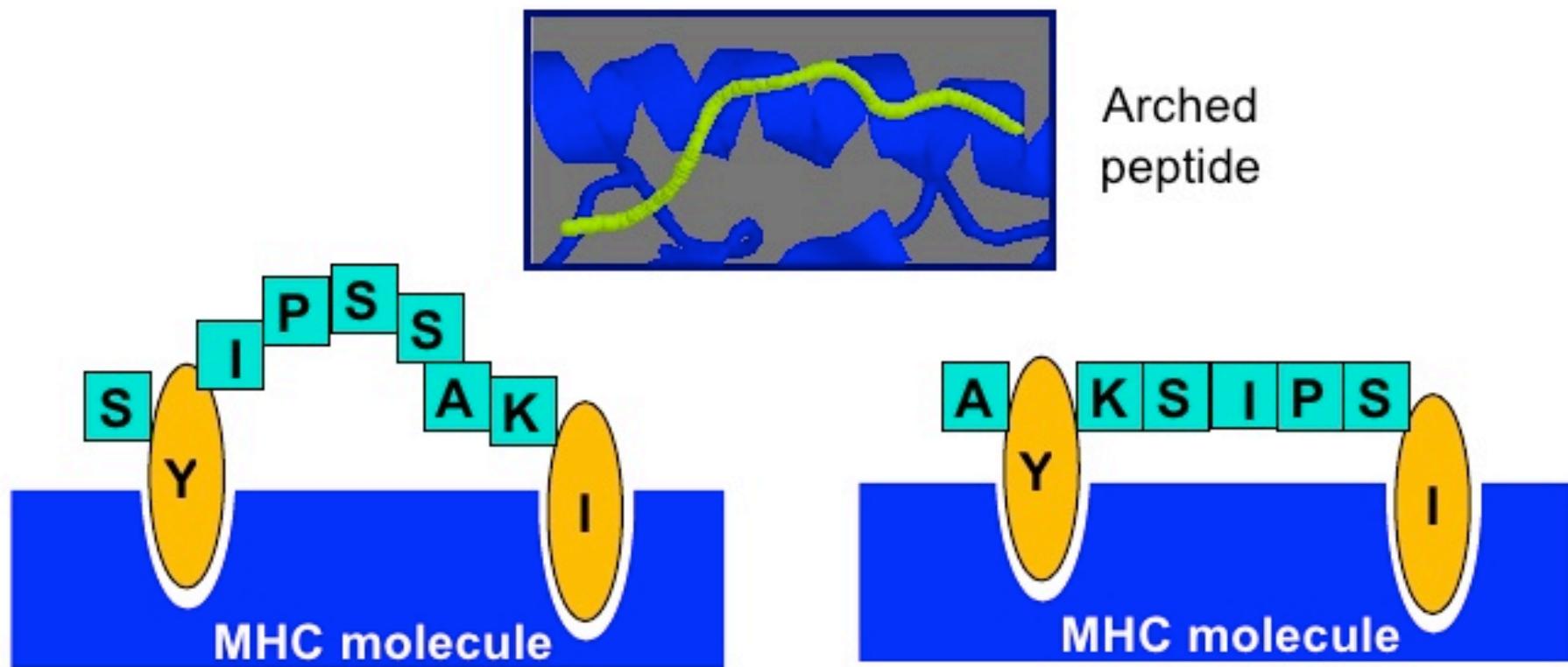


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

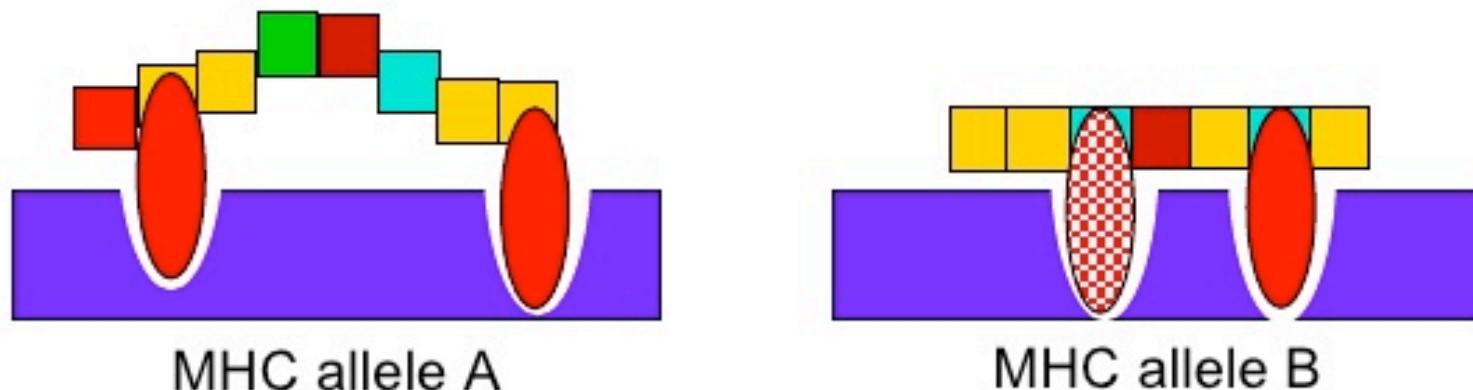
## MHC molecules can bind peptides of different length



Complementary anchor residues & pockets provide the broad specificity of a particular type of MHC molecule for peptides

Peptide sequence between anchors can vary  
Number of amino acids between anchors can vary

## Polymorphism in the MHC affects peptide antigen binding



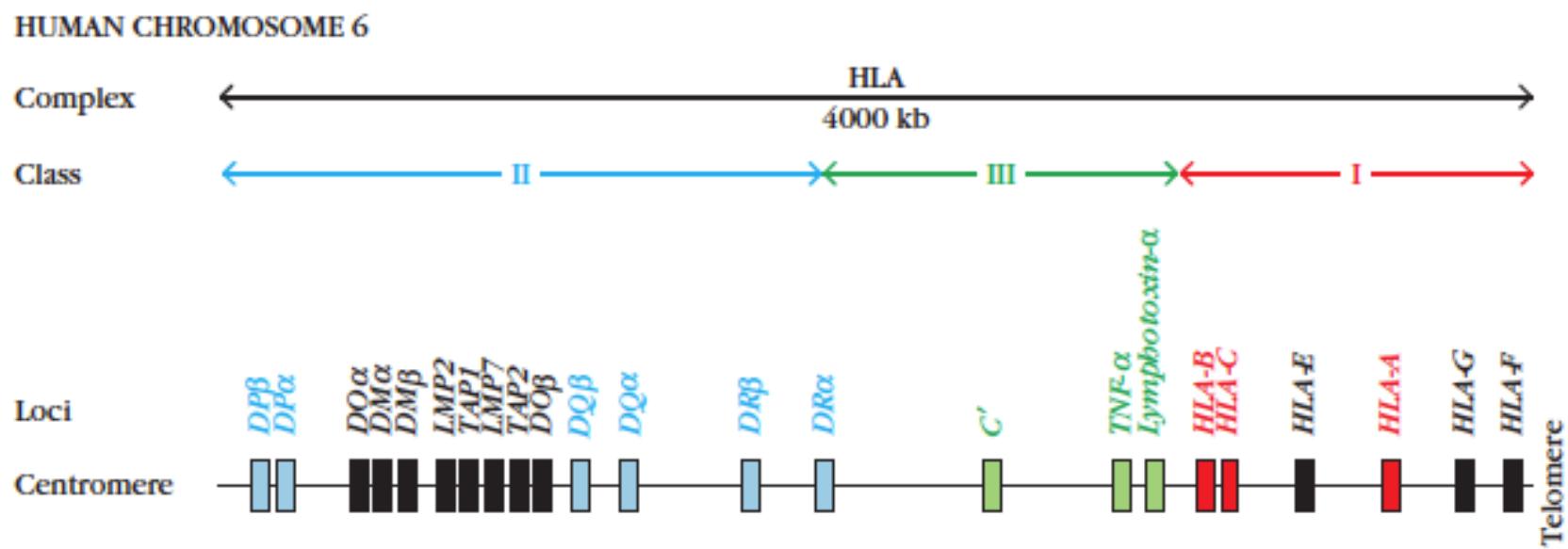
Changes in the pockets, walls and floor of the peptide binding cleft alter peptide MHC interactions and determine which peptides bind.

S Y I P S A K I MHC allele A

R G Y V Y Q Q L MHC allele B

Products of different MHC alleles bind a different repertoire of peptides

# Organização do locus MHC



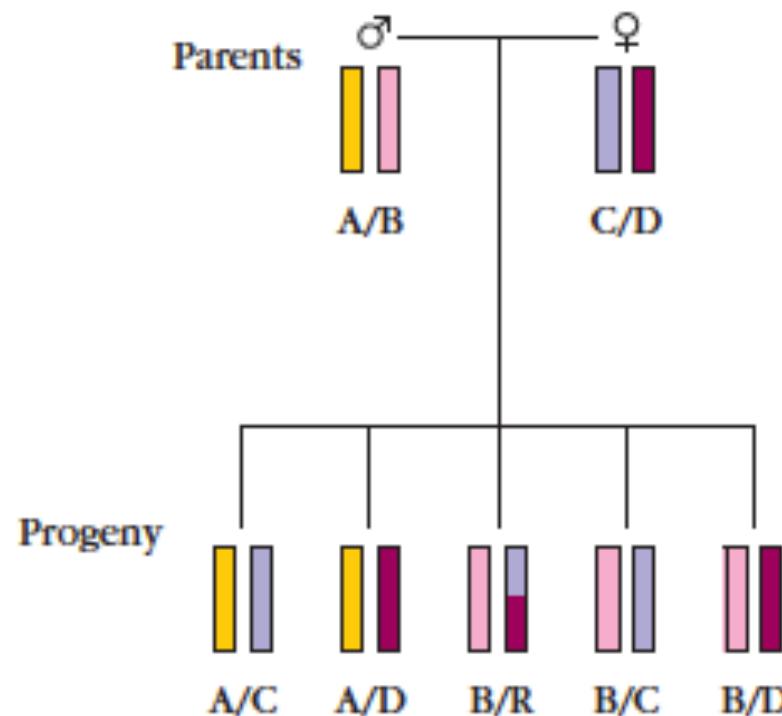
## Human HLA complex

Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP αβ	DQ αβ	DR αβ	C' proteins	TNF-α Lymphotxin-α	HLA-B	HLA-C	HLA-A

# Genetica do MHC

- Cada individuo é geralmente heterozigoto para cada locus (materno/paterno=)
- Diferentes genes vizinhos (haplotipos; LD)
- Apesar da baixa taxa de recombinação, essa contribui pela diversidade dos loci

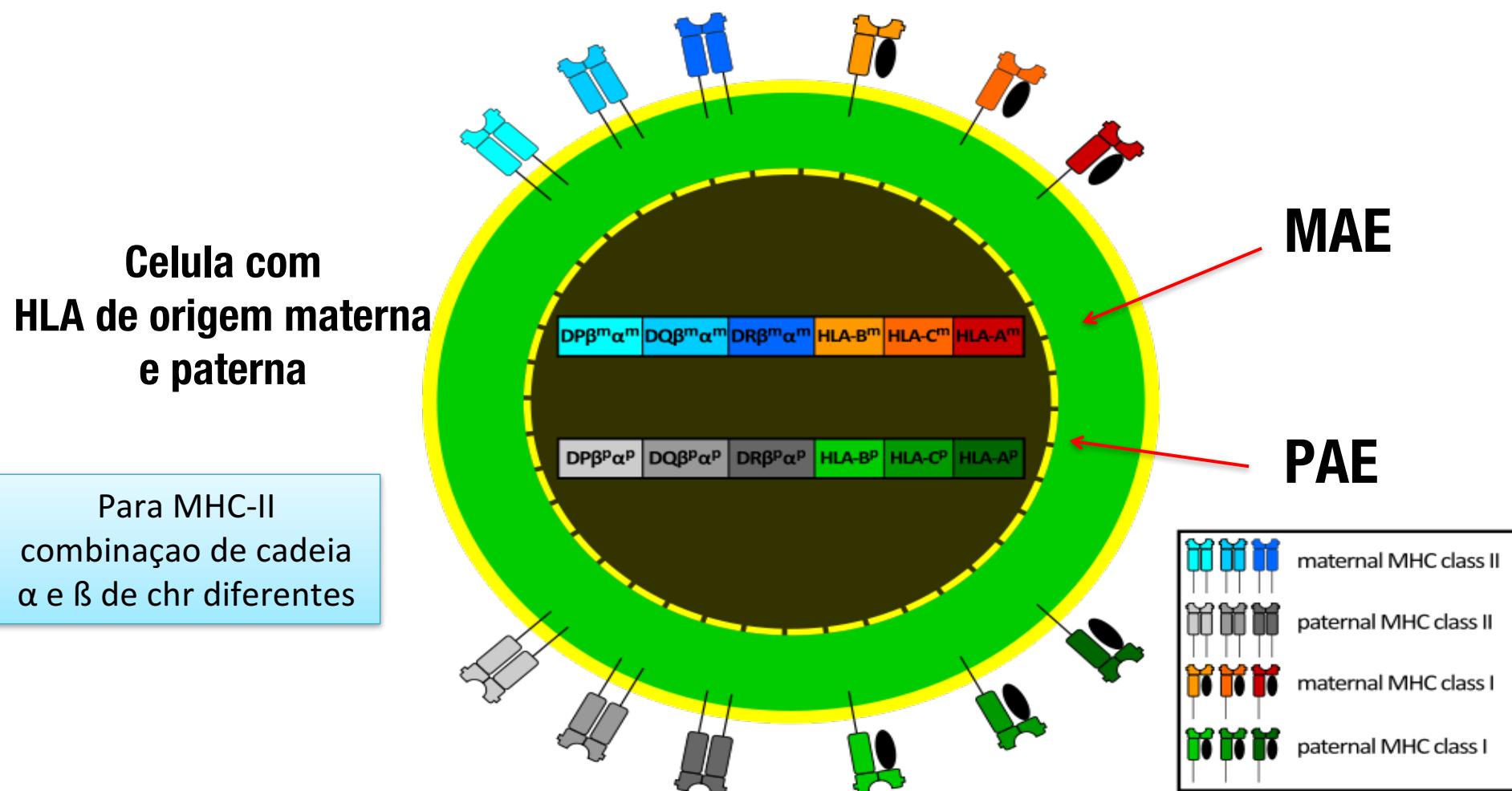
(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family



- *Genitor e filho compartilha apenas um haplotipo*
- *Há uma chance de 25% que 2 irmãos herdem haplotipos compatíveis de HLA*

# Genetica do MHC

- Cada celula expressas diferentes genes MHC de modo co-dominante



# Genetica do MHC

- Genes MHC sao muito polimorficos e muitos alelos existem para cada gene
- Muito raro 2 individuos compartilhar os 2 sets de genes HLA (problemas transplante!)

TABLE 8-3 Genetic diversity of MHC loci in the human population	
MHC CLASS I	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
A	1448
B	1988
C	1119
E	3
F	4
G	16
MHC CLASS II	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
DMA	4
DMB	7
DOA	3
DOB	5
DPA1	17
DPB1	134
DQA1	47
DQB1	126
DRA	2
DRB1	860
DRB3	46
DRB4	8
DRB5	17

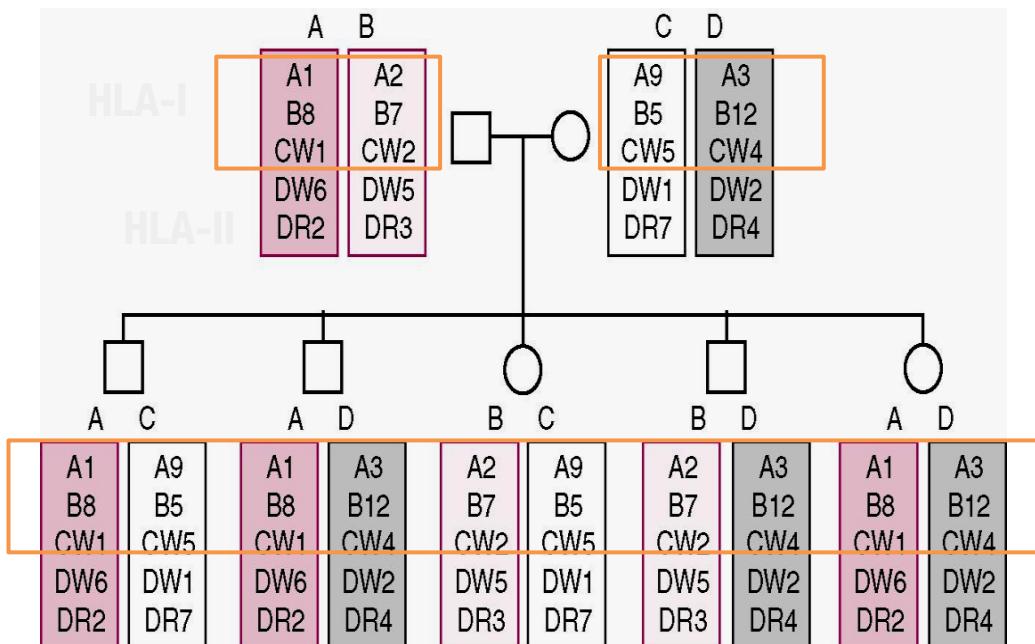
Source: Data obtained from <http://hla.alleles.org>, a Web site maintained by the HLA Informatics Group based at the Anthony Nolan Trust in the United Kingdom, with up-to-date information on the numbers of HLA alleles and proteins.

DQ Serotype	DR-DQ haplotype	DR		DQ		Freq % [5]
		B1	A1	B1	B1	
DQ2	DR17-DQ2	0301	0501	0201	13.1	
	DR7-DQ2	0701	0201	0202	11.1	
DQ4	DR8-DQ4	0801	0401	0402	2.2	
		0101	0101	0501	9.1	
	DR1-DQ5	0102	0101	0501	1.4	
DQ5		0103	0101	0501	0.5	
	DR10-DQ5	1001	0104	0501	0.7	
	DR16-DQ5	1601	0102	0502	1.0	
	DR14-DQ5	1401	0104	0503	2.0	
	DR15-DQ6	1502	0103	0601	0.7	
DQ6		1501	0102	0602	14.2	
		1301	0103	0603	5.6	
	DR13-DQ6	1302	0102	0604	0.7	
		1302	0102	0609	3.4	
DQ7	DR11-DQ7	1101	0505	0301	5.6	
		1104	0505	0301	2.7	
	DR12-DQ7	1201	0505	0301	1.1	
	DR13-DQ7	1303	0505	0301	0.7	
	DR4-DQ7	0401	0303	0301	5.3	
		0407	0303	0301	0.9	
DQ8	DR4-DQ8	0402	0301	0302	1.0	
		0404	0301	0302	4.2	
		0401	0302	0302	0.7	
DQ9	DR7-DQ9	0701	0201	0303	3.7	
	DR9-DQ9	0901	0302	0303	0.8	

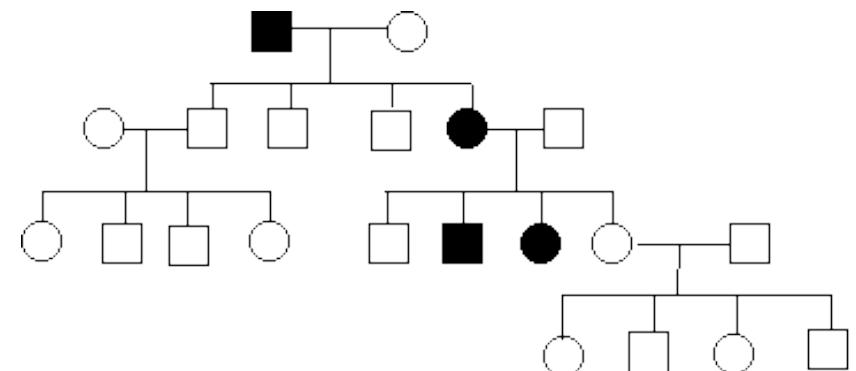
# Genetica do MHC

muitos genes codominantes x polimorfismo alelico x possibilidade de recombinação

MUITA VARIABILIDADE



*Herança de tipo mendeliano*



# Genetica do MHC

- ✧ possibilidade de ter diferentes combinações alelicas para apresentar de modo otimal um maior numero possivel de Ag aos varios linfocitos T → **Vantagem seletivo**
- ✧ A maioria dos alelos sao presentes com frequencia diferente nas populações
- ✧ Isso indica que as mutações não são “neutras” mas que aconteceu alguma “seleção” favorecendo alguns alelo

**HLA-A \*0201** representa:

- 95% dos alelos A2 na população caucasiana
- 25% dos alelos A2 na população chinesa Han
- 3% dos alelos A2 população india

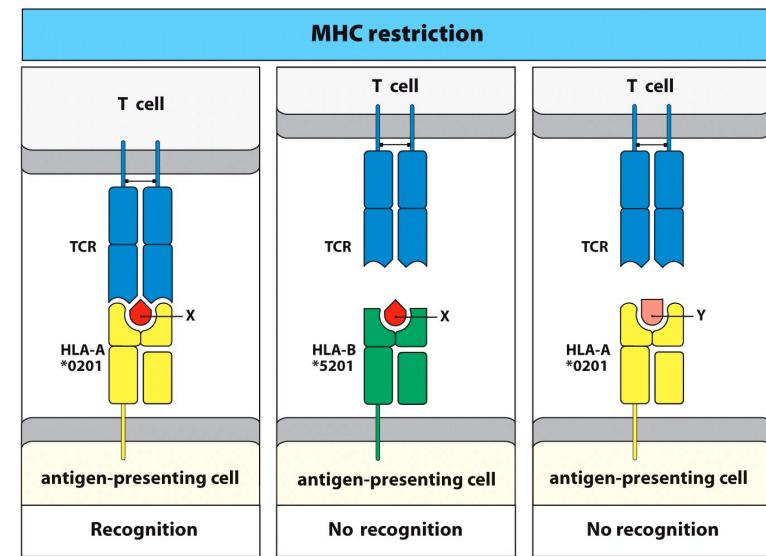
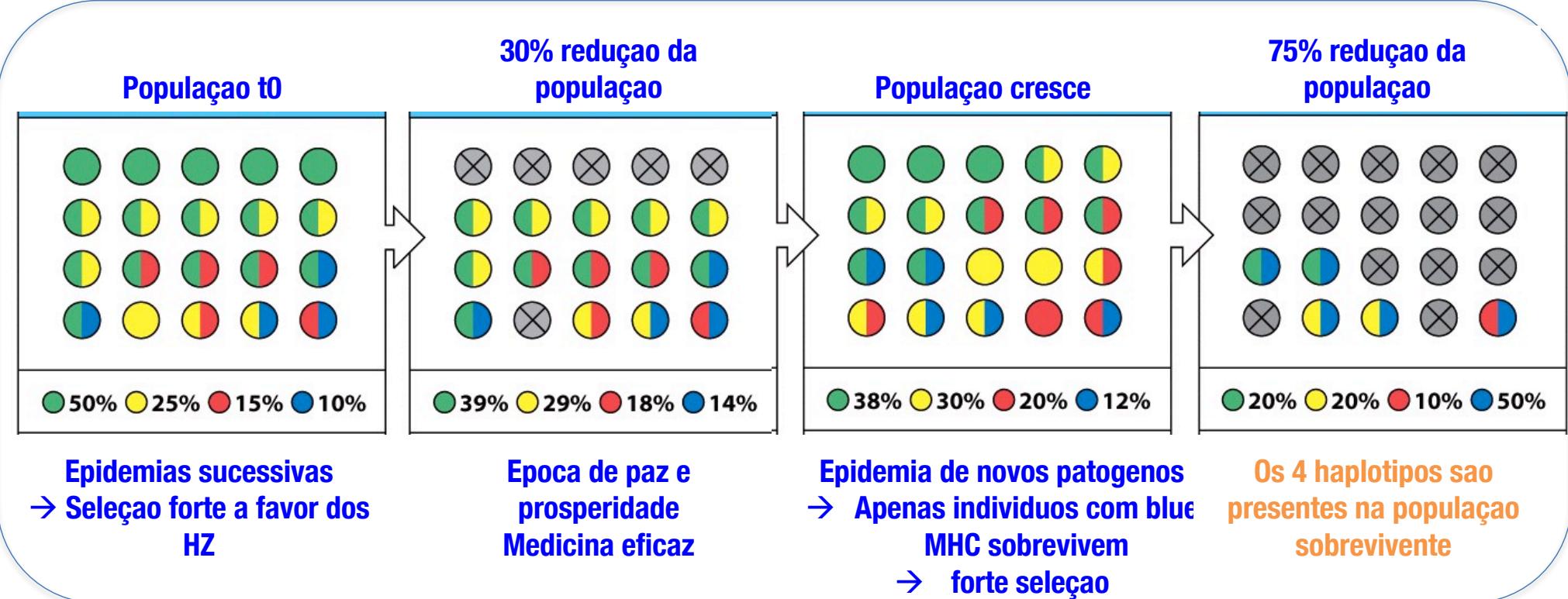


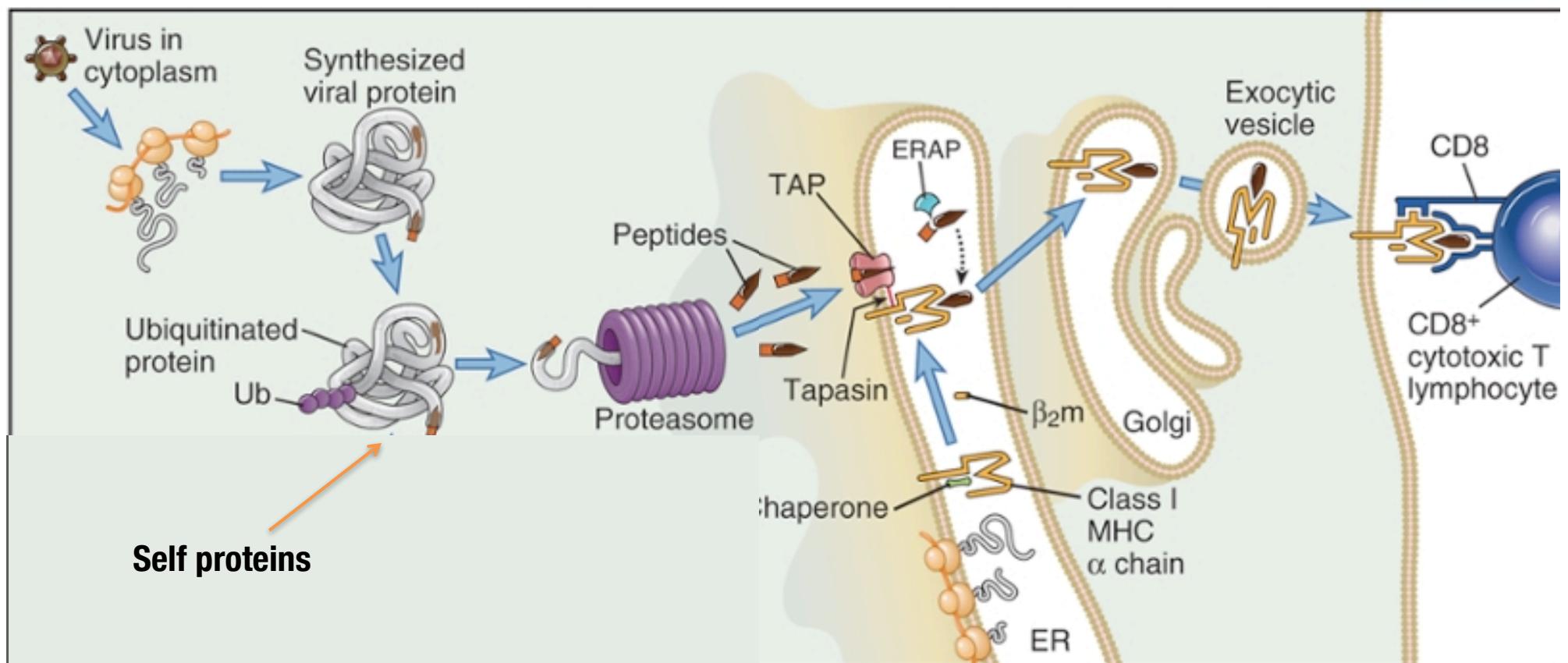
Figure 5.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

# Genetica do MHC

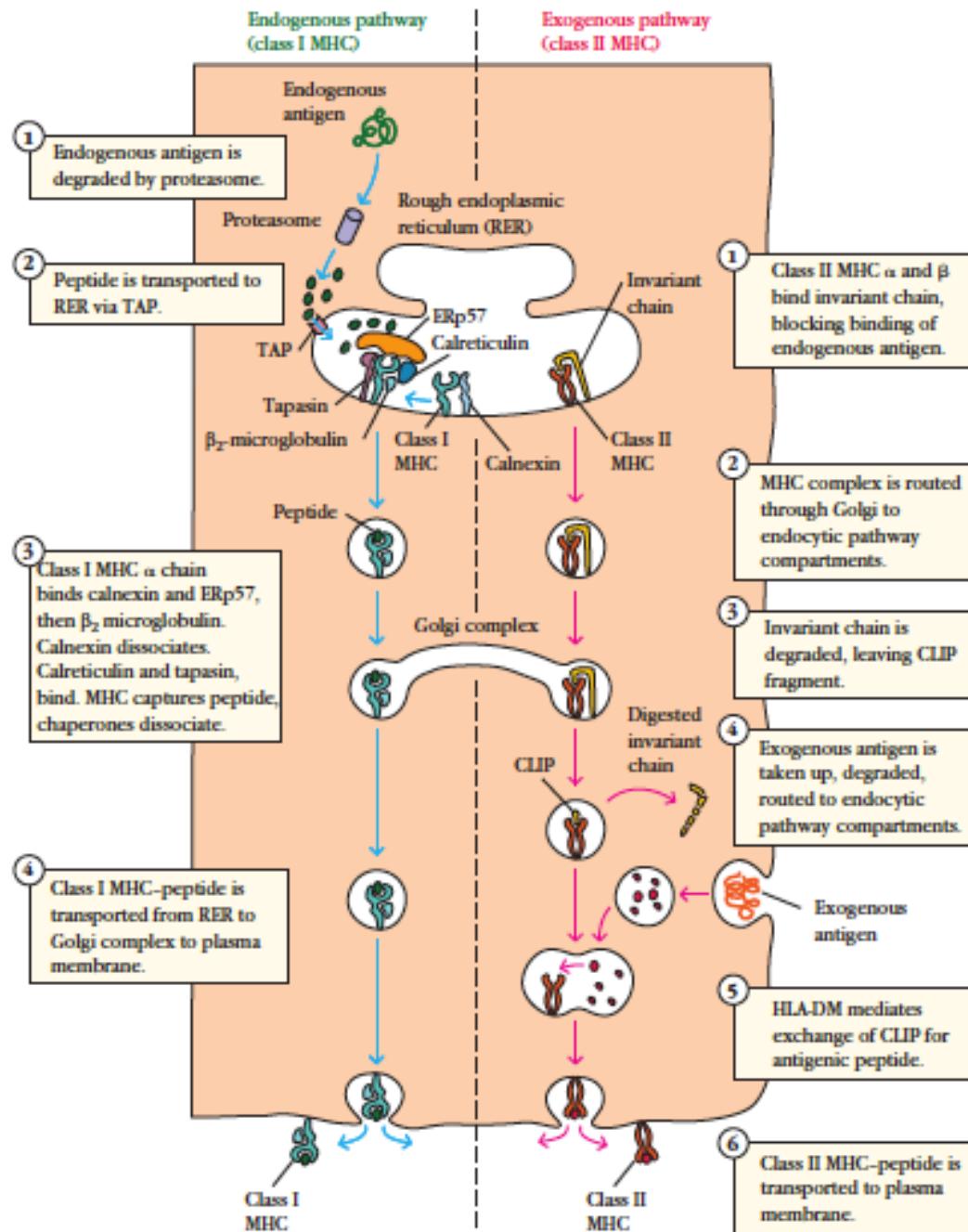


# Apresentação de Ag via MHC-I

MHC presente em todas as celulas!



# Apresentação de Ag



# DC & apresentação de Ag

