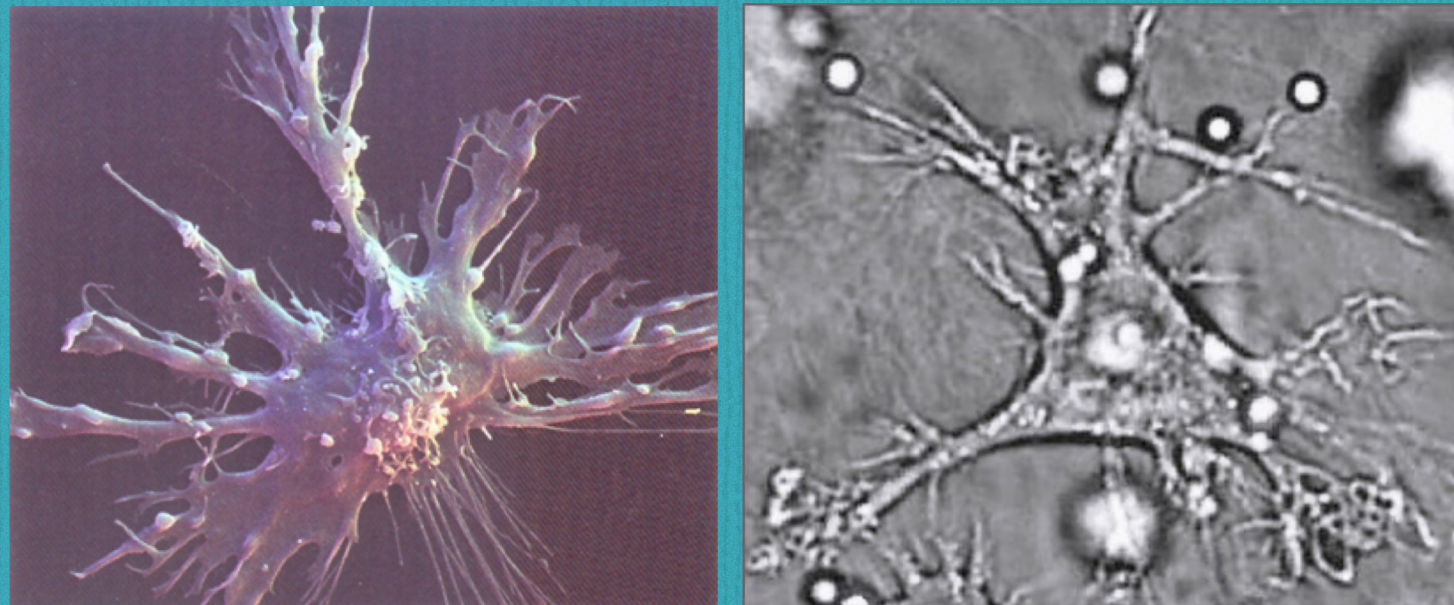


Curso de Ciencias Biologicas
Disciplina BMI-296 – Immunologia basica



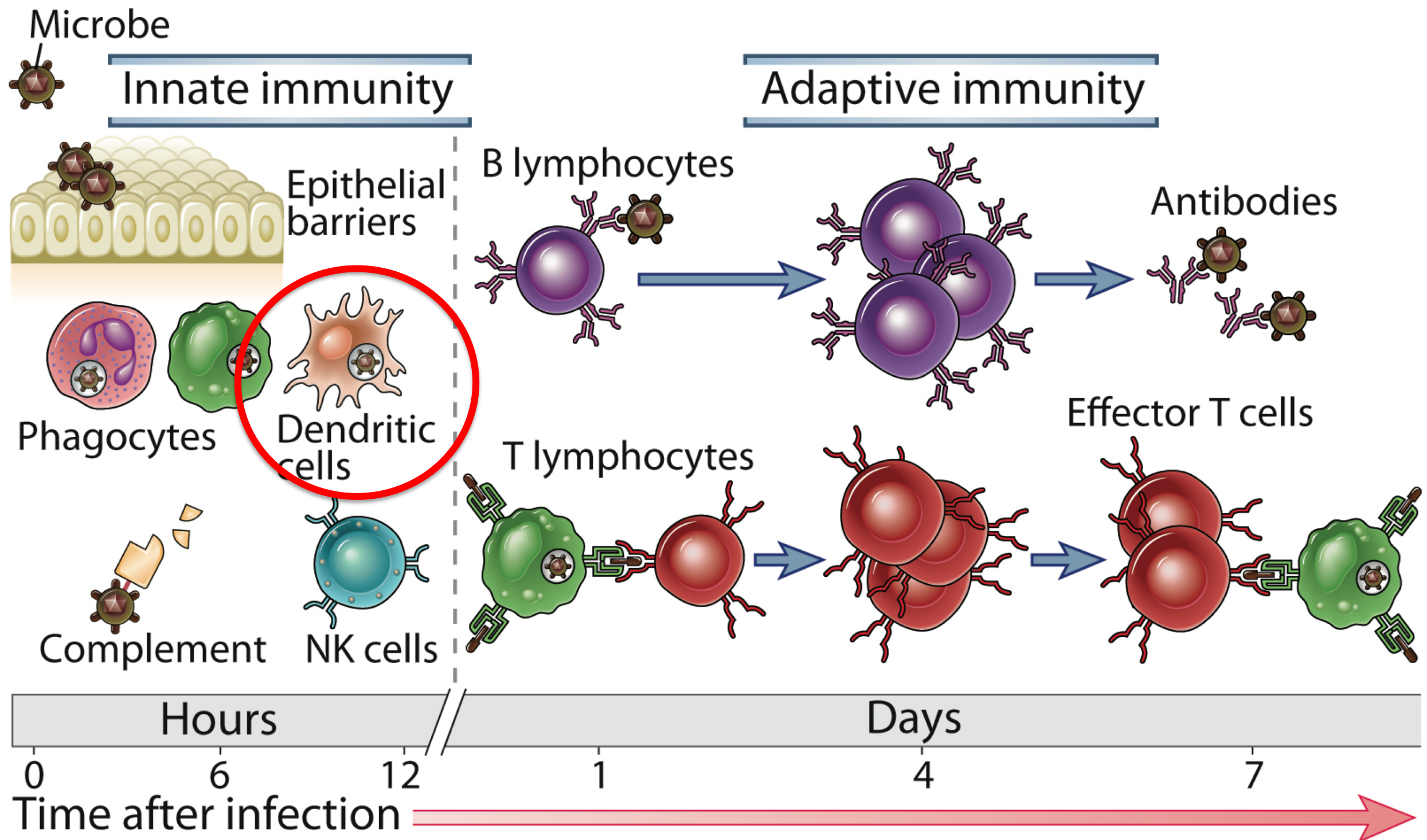
Aula 6 – Apresentação de Ag & MHC/HLA

Alessandra Pontillo

Lab. Immunogenetica/Dep.Imunologia/ICB/USP

Imunidade inata → adquirida

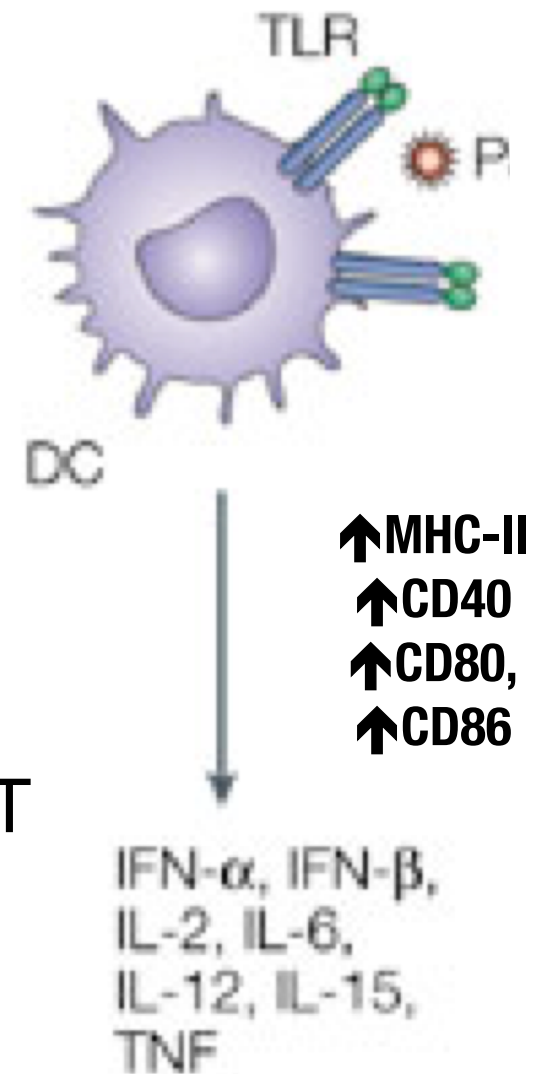
Na periferia a imunidade inata sente os patógenos invasores através dos PRRs e gera resposta antimicrobiana e inflamatória com o objetivo de parar a infecção, mas ao mesmo tempo alerta os linfócitos para gerar a resposta adaptativa alguns dias depois



DC

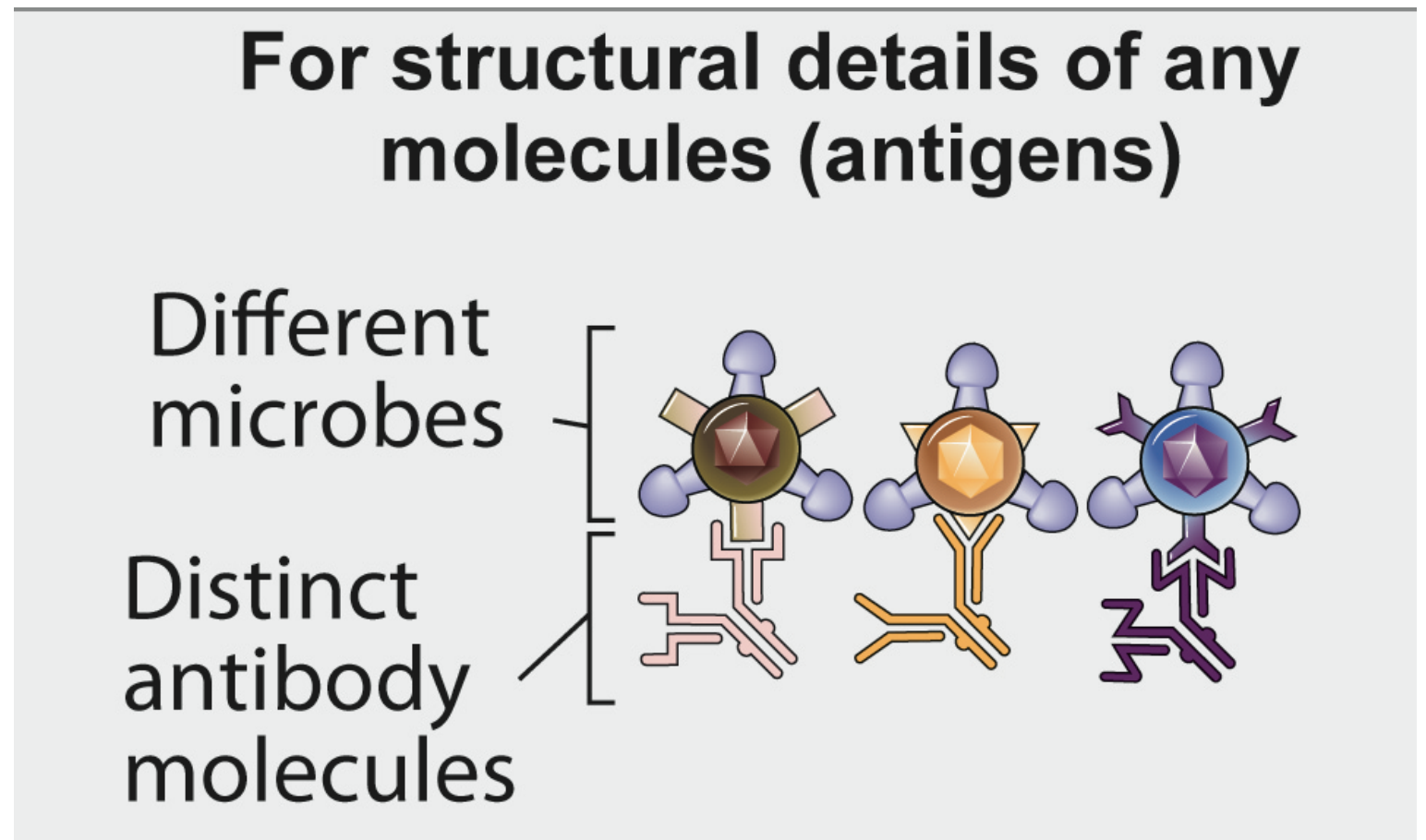
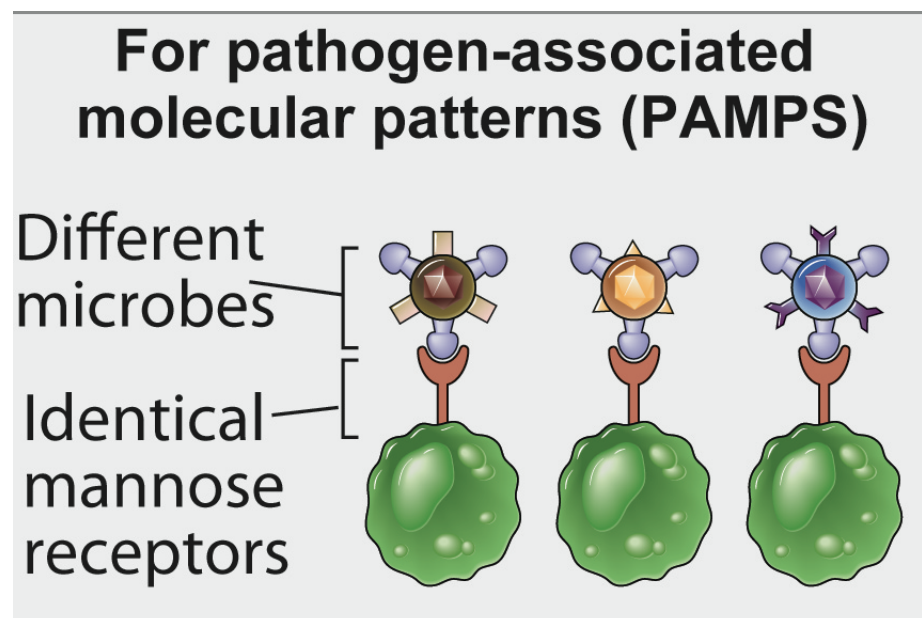
- Monocitos → DC (mDC)
- Tecido (epitelios) – DC imaturas:
 - ❖ Longas projeções membranosas
 - ❖ Receptores da imunidade inata (PRRs)
 - ❖ Capacidade endocítica

- Apos reconhecimento:
 - ❖ Migração ao linfonodo
 - ❖ Maturação (↑MHC-II, moléculas coestimulatórias)
 - ❖ Secreção de citocinas
 - ❖ **Apresentação de Ag** aos linfócitos T CD4+



Antígenos & epítopos

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

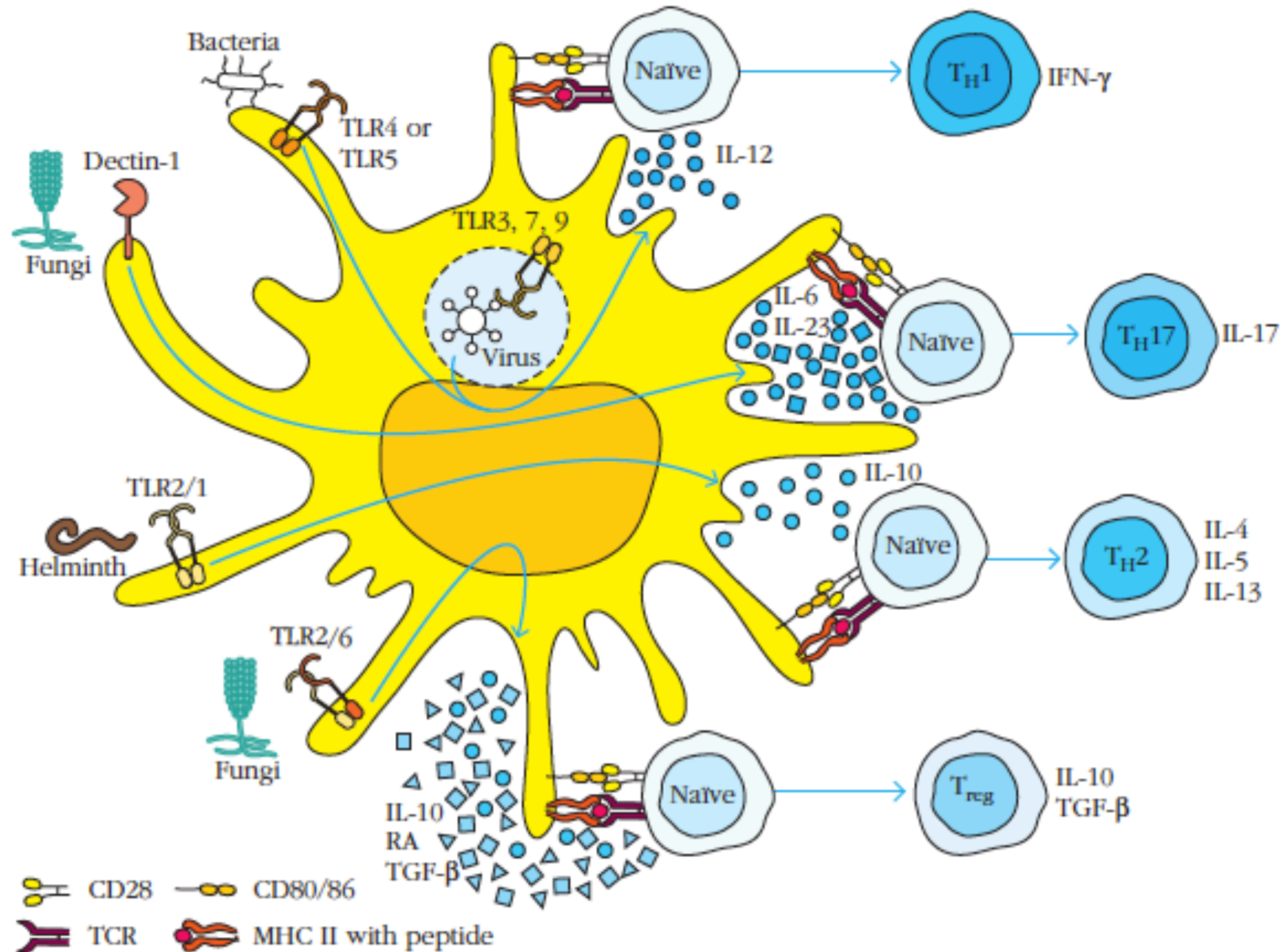


Epítopo: parte de molécula que é especificamente reconhecida por receptores dos linfócitos

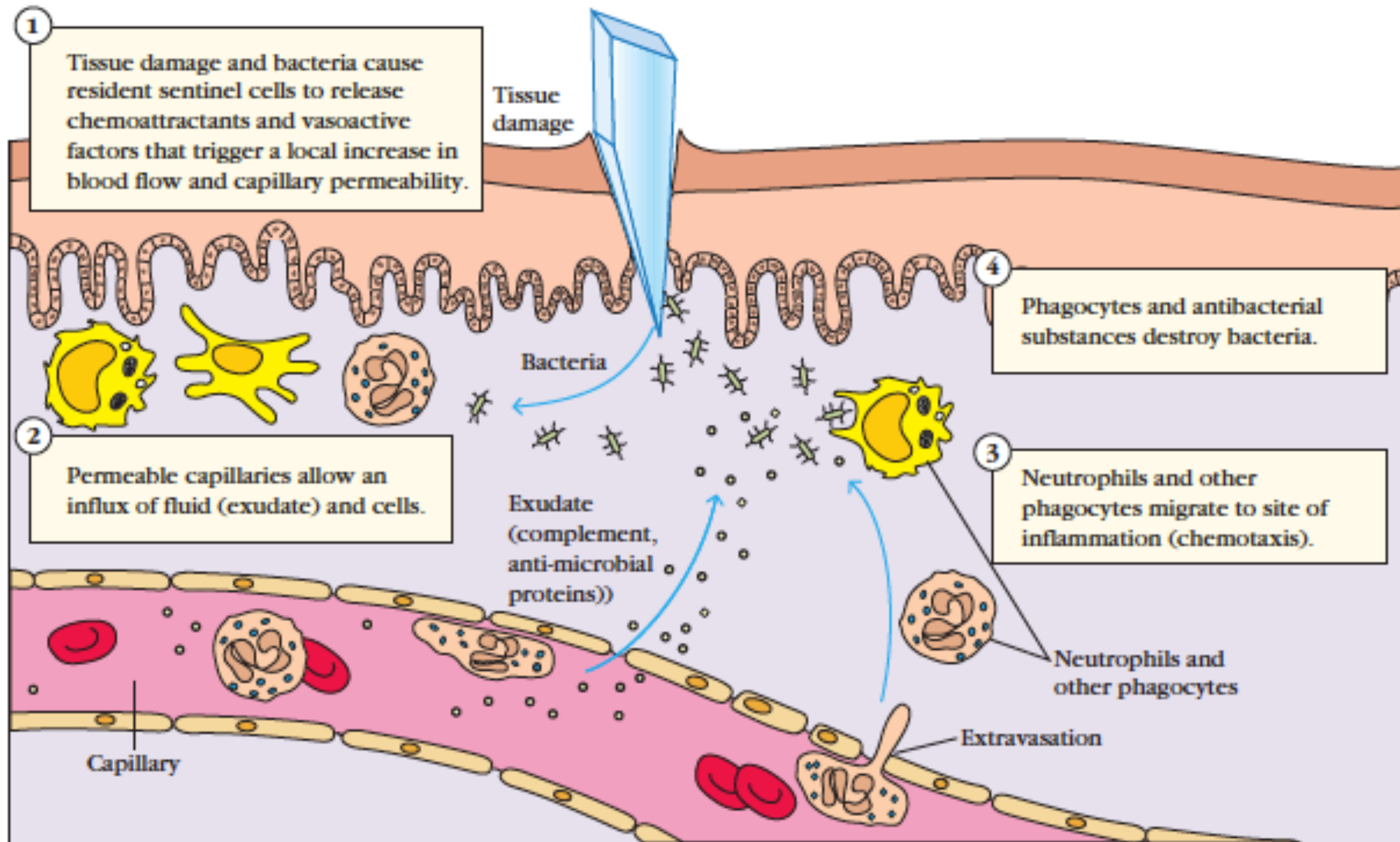


DC

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



Inflamaçao local → linfocitos



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

DC

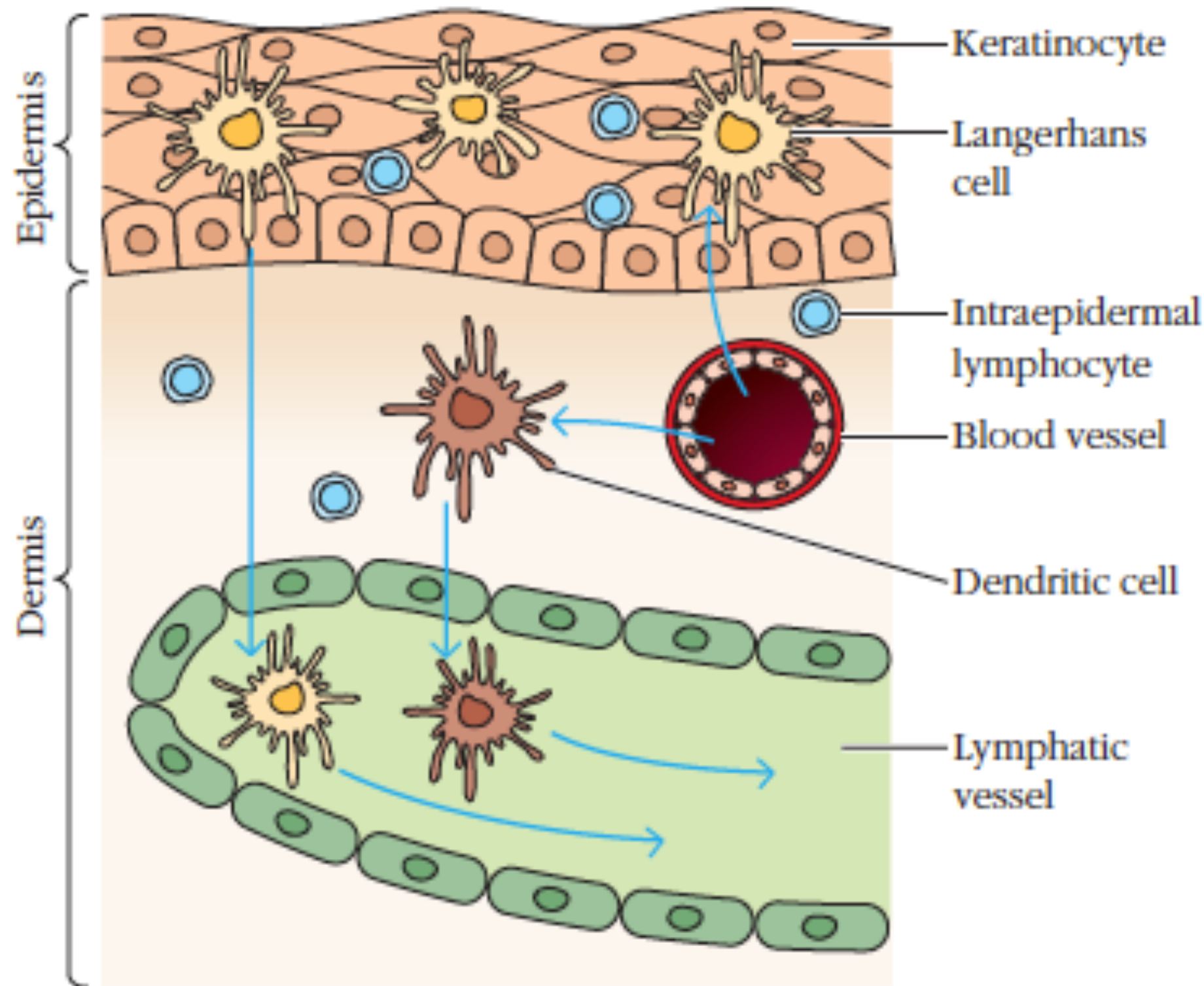
DC atuam como sentinelas nos epitelios

Ligam microbios através de PRRs

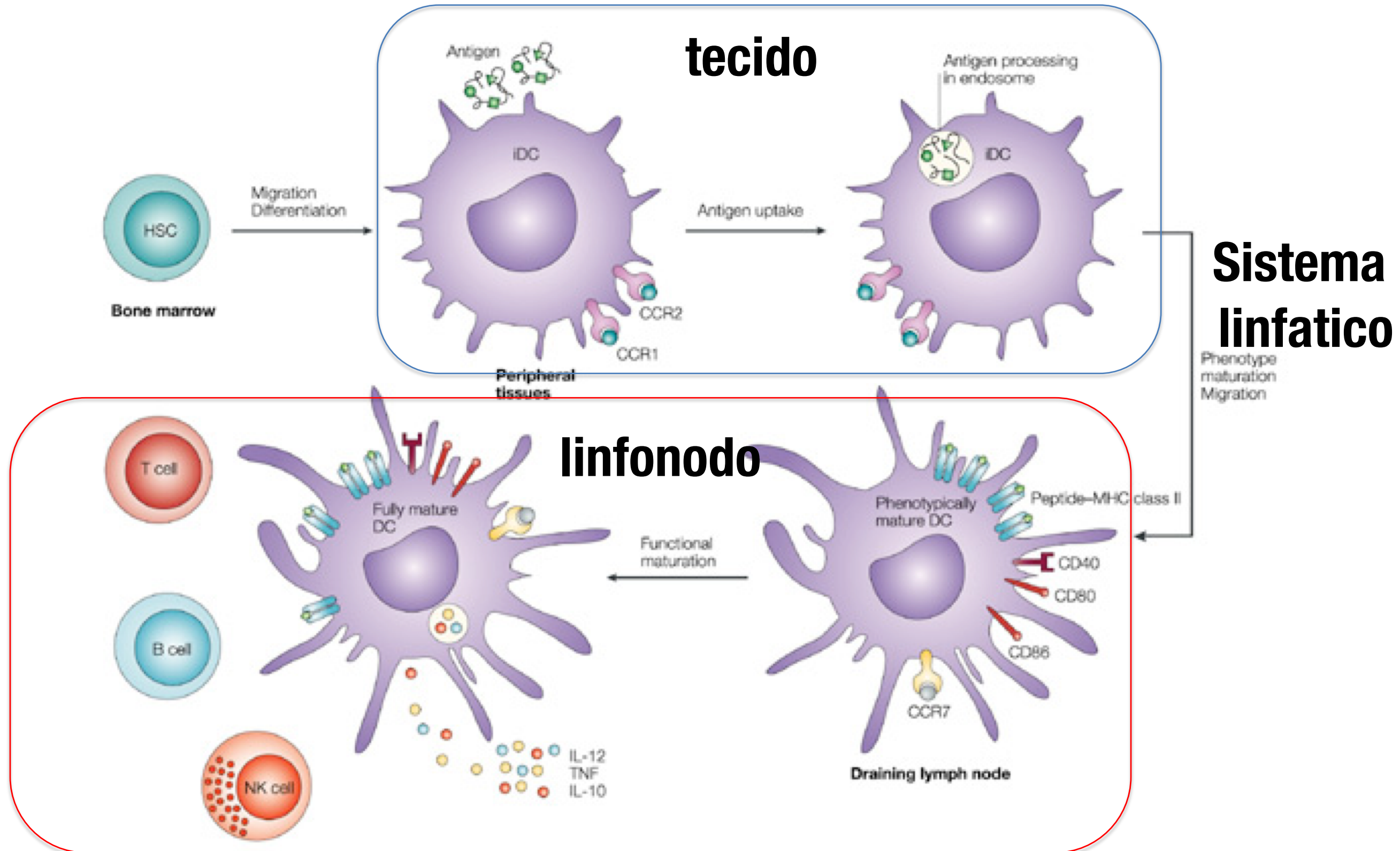
Transportam o patógeno até LN o TL

- Aderido na superfície
- Em endossomos (digestão e apresentação com MHC-II)

Ativam os linfócitos



DC

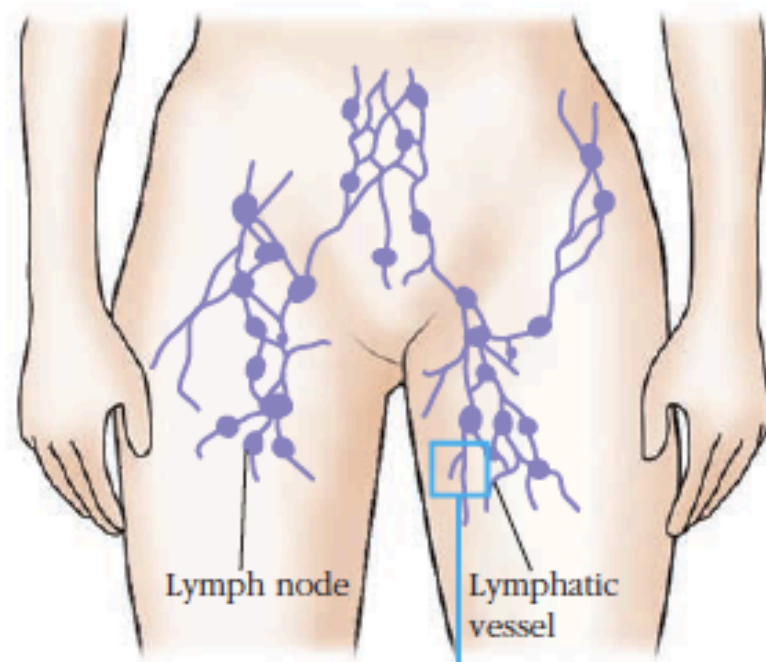


DC & LN

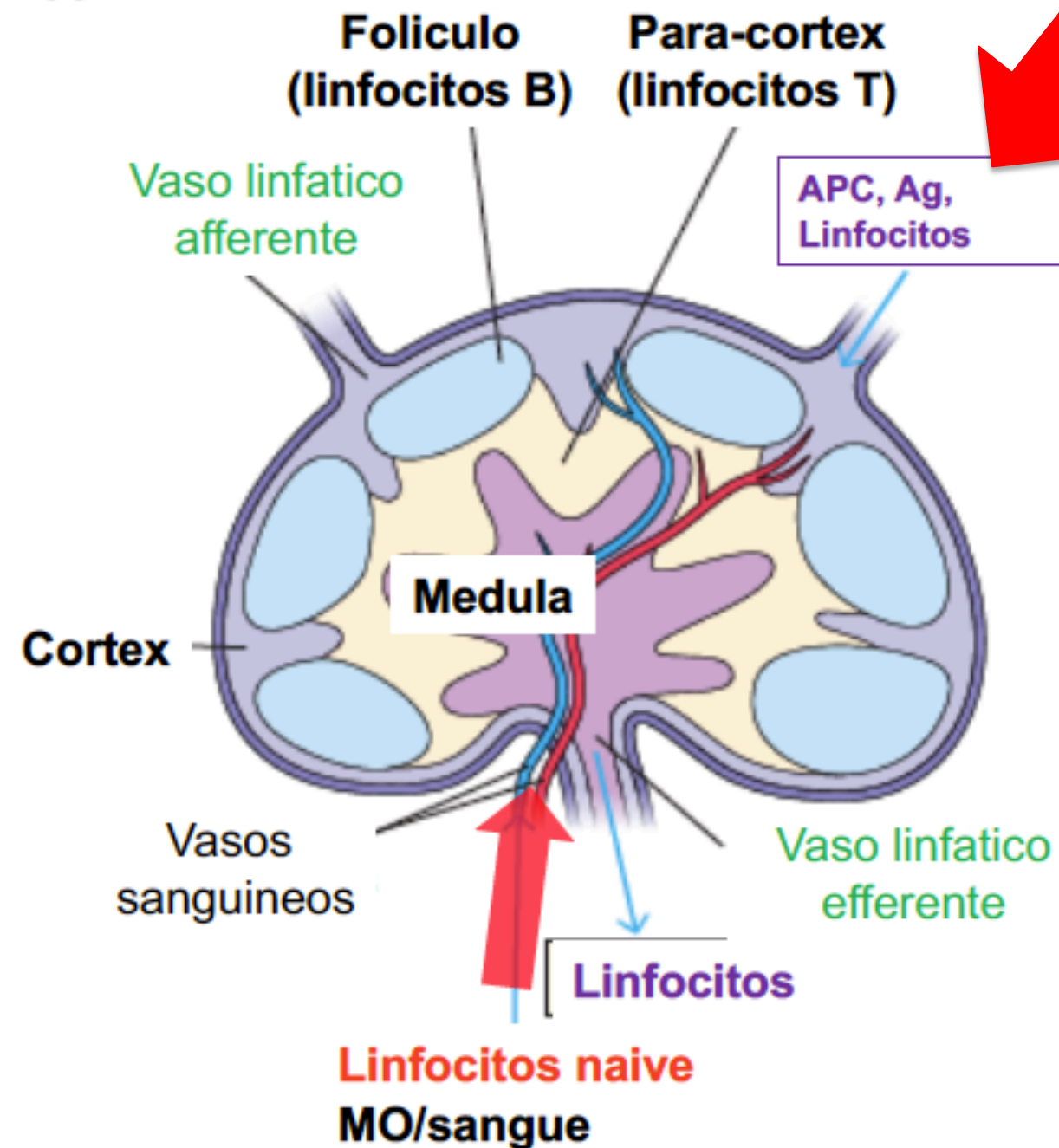
periferia

LINFONODOS

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

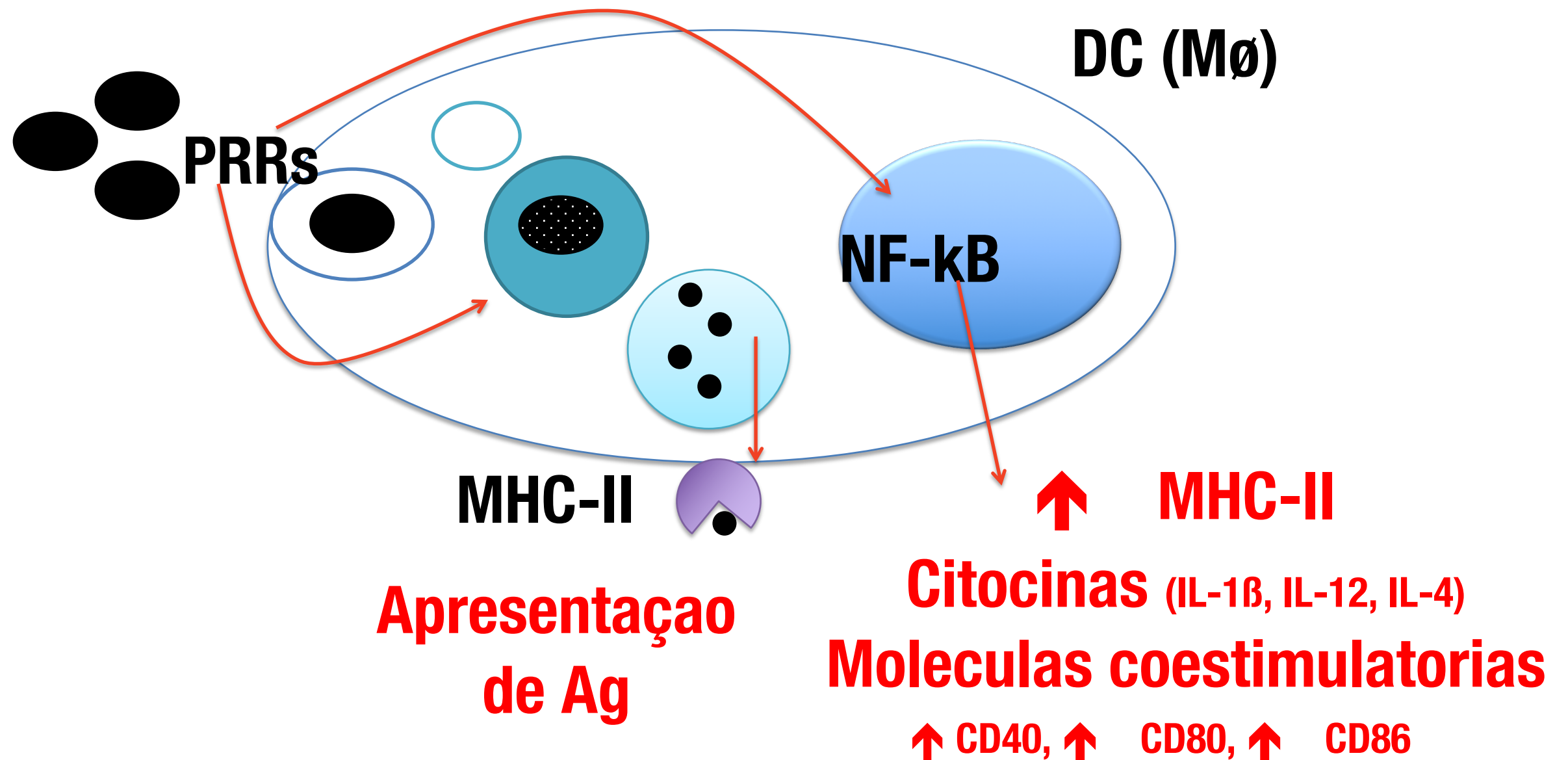


(b)



DC
Ag

Apresentação de Ag aos linfócitos T



Apresentação de Ag aos linfocitos T

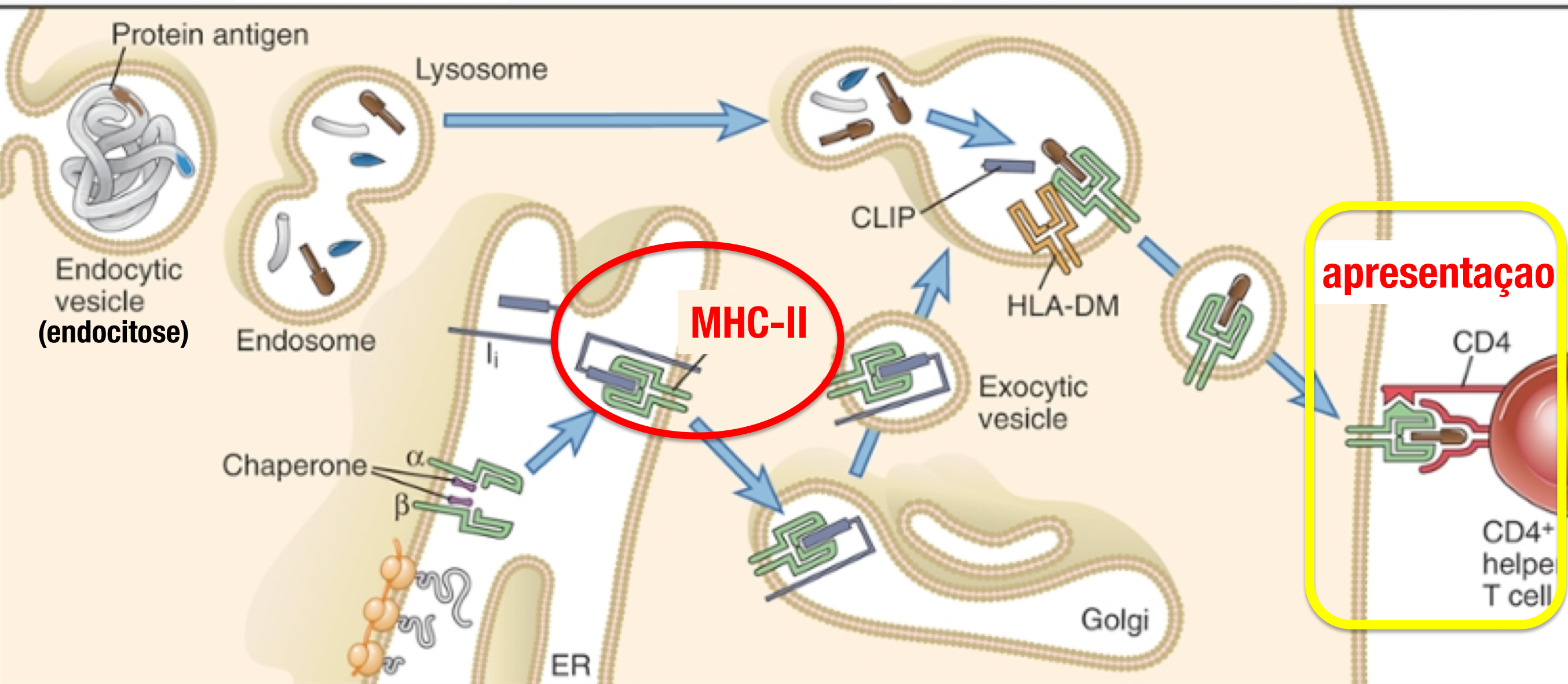
Captação de proteínas extracelulares em compartamentos vesiculares

Digestão das proteínas

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

Associação dos peptídeos originados com MHC-II

Expressão dos complexos peptídeos-MHC na superfície da APC



Apresentação de Ag aos linfócitos T

	DC >>	Mø >	Linfócito B
Captação do Ag	+++ macropinocitose e fagocitose por DC teciduais. Infecção viral	fagocitose	Receptor Ag específico (BCR)
Ag apresentado	Peptídeos Ag virais Alérgenos	Ag particulados Patógenos intra- extra- celular (fagocitados)	Ag solúveis Toxinas Vírus
Local	Epitélios/mucosas Tecido conjuntivo Tecido linfóide	Tecido conjuntivo Tecido linfóide	Sangue periférico Tecido linfóide
MHC-II & co-estimuladoras	Constitutivo, Baixo na iDC, elevado na mDC. Aumentado por IFN-γ, interação CD40-CD40L	Induzido por patógenos ou citocinas (IFN-γ, interação CD40-CD40L)	Constitutivo, aumenta com estimulação (IL-4, interação CD40-CD40L)

Apresentação de Ag aos linfócitos T CD4+

TABLE 8-4 Antigen-presenting cells

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

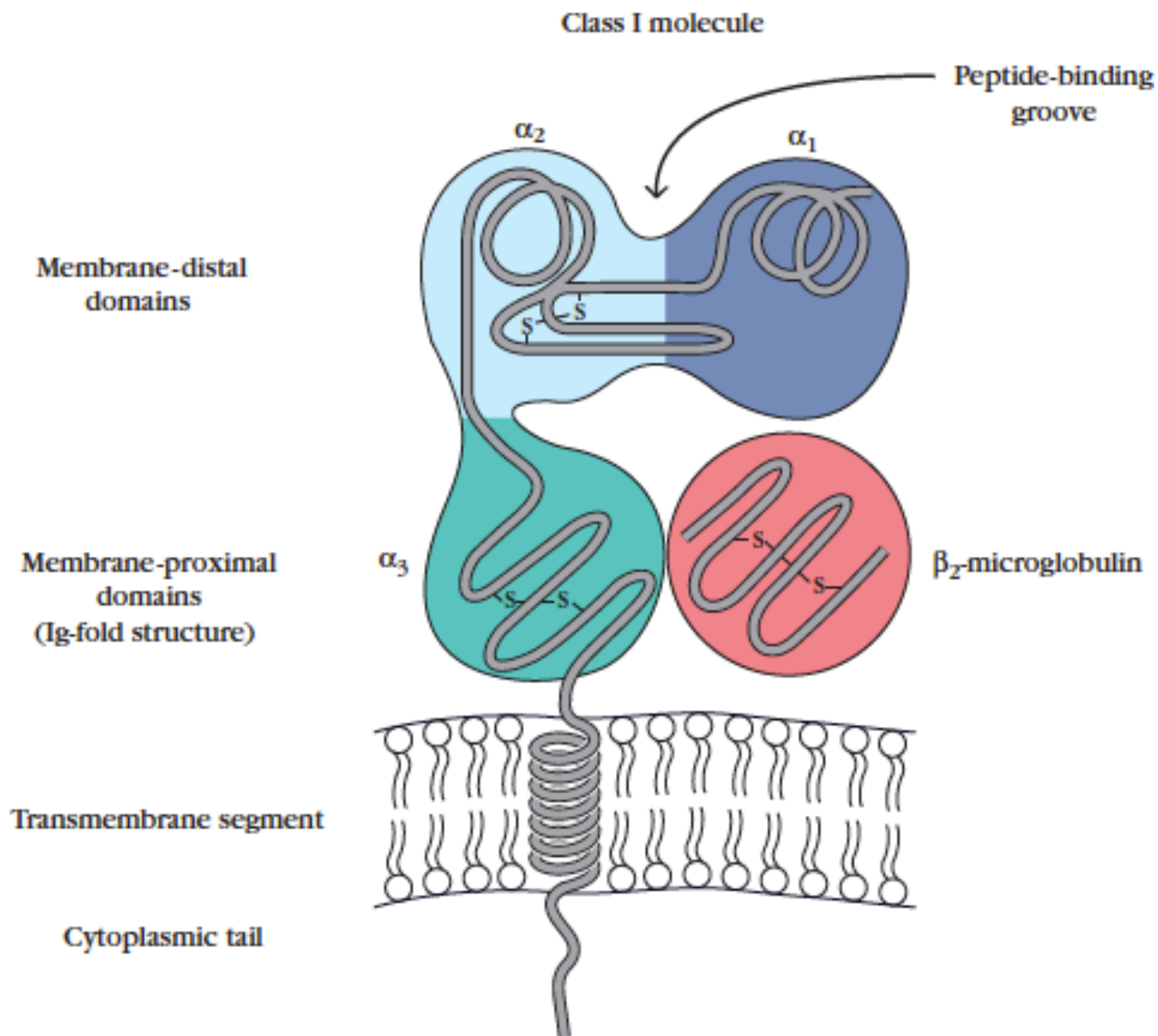
MHC (complexo maior de histocompatibilidade)

- ✧ 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 outras células do organismo (MHC-I)
- ✧ Apresentação de antígenos aos linfócitos T
 - carregam peptídeos derivados de proteínas
 - complexo MHC/peptídeo é reconhecido pelo TCR (**ligando do TCR**)
- ✧ Elevada variabilidade do sítio de ligação para ligar diferentes peptídeos

MHC

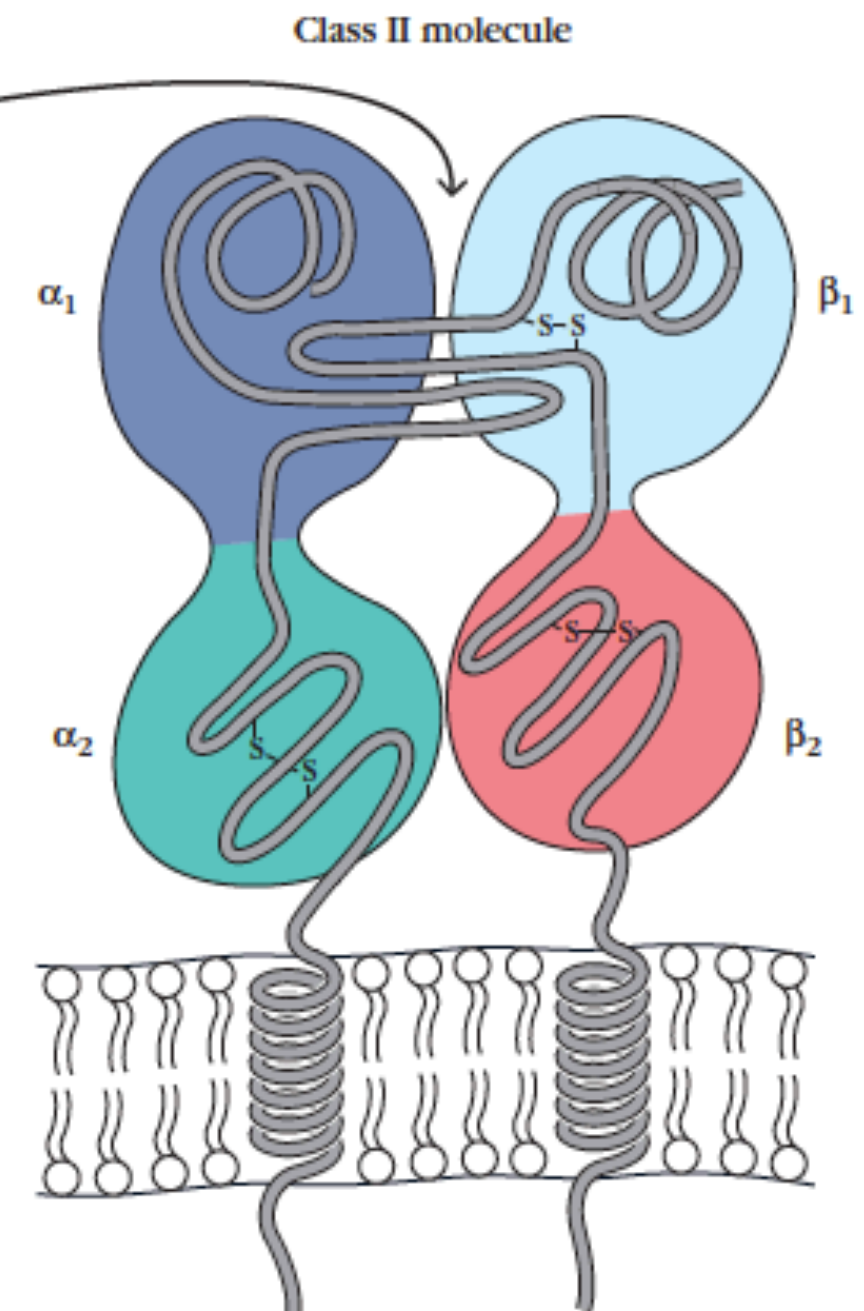
MHC-I

1 cadeia variável (α)
1 cadeia invariável (β_2 -microglobulina)
Sítio de ligação do Ag ($\alpha_1 + \alpha_2$): **8-10 AA**

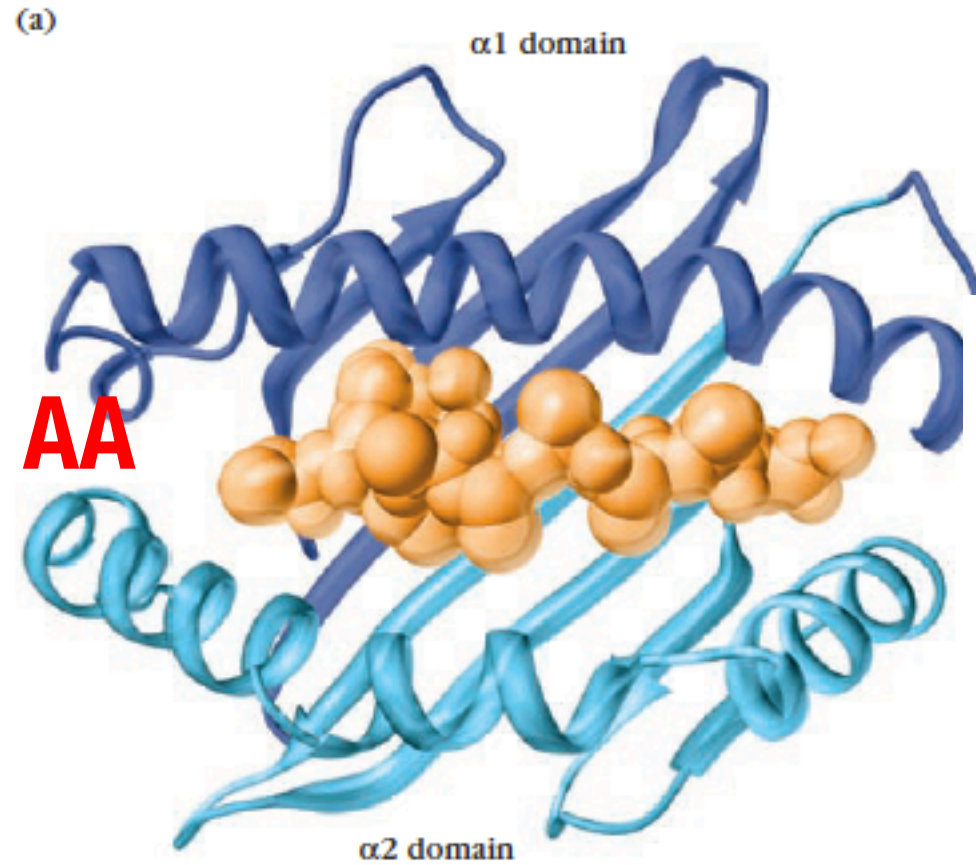


MHC-II

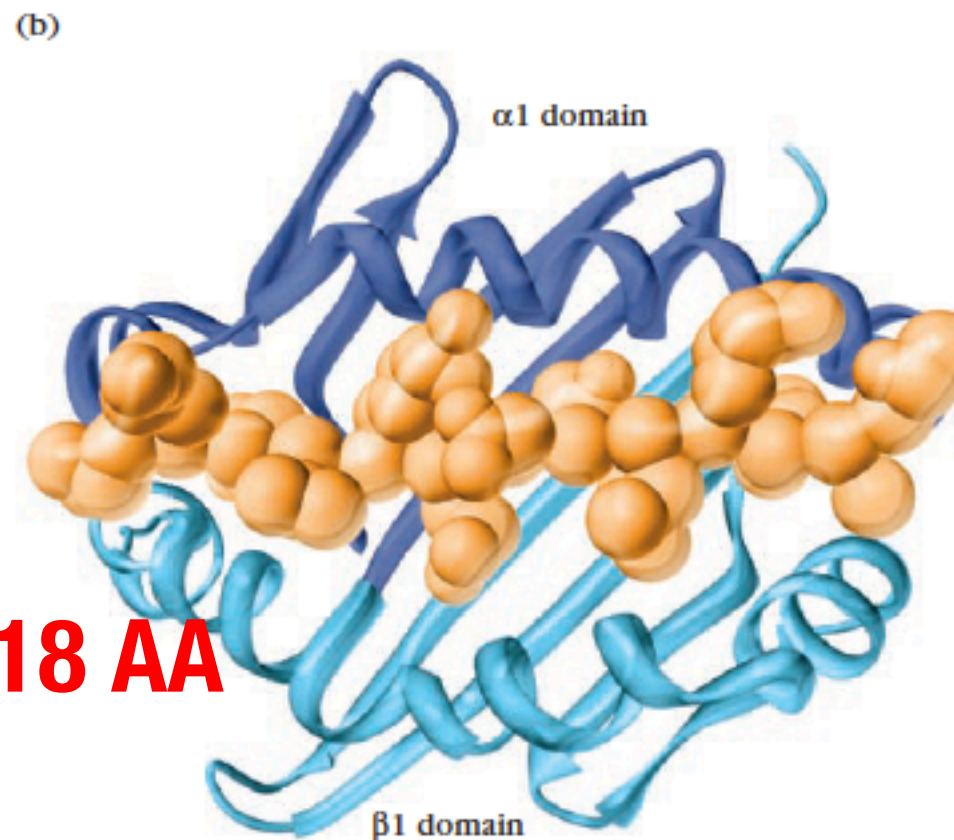
1 cadeia variável (α)
1 cadeia variável (β)
Sítio de ligação do Ag ($\alpha_1 + \beta_1$): **13-18 AA**



MHC

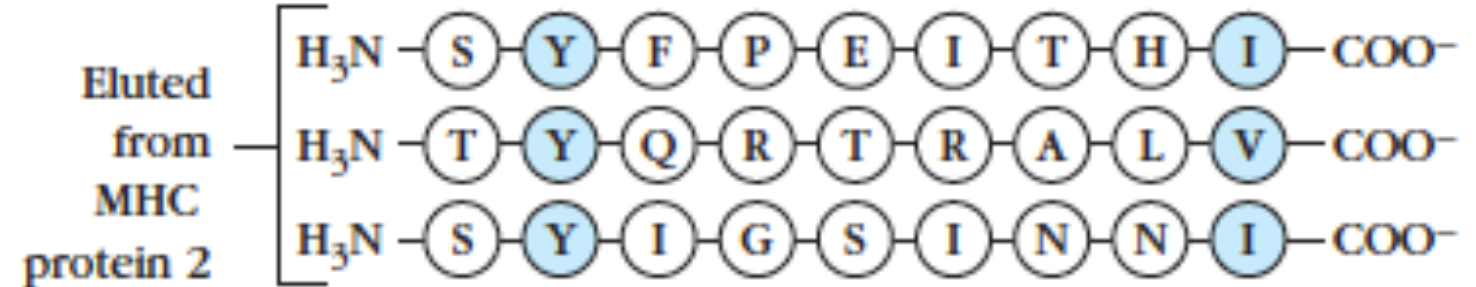
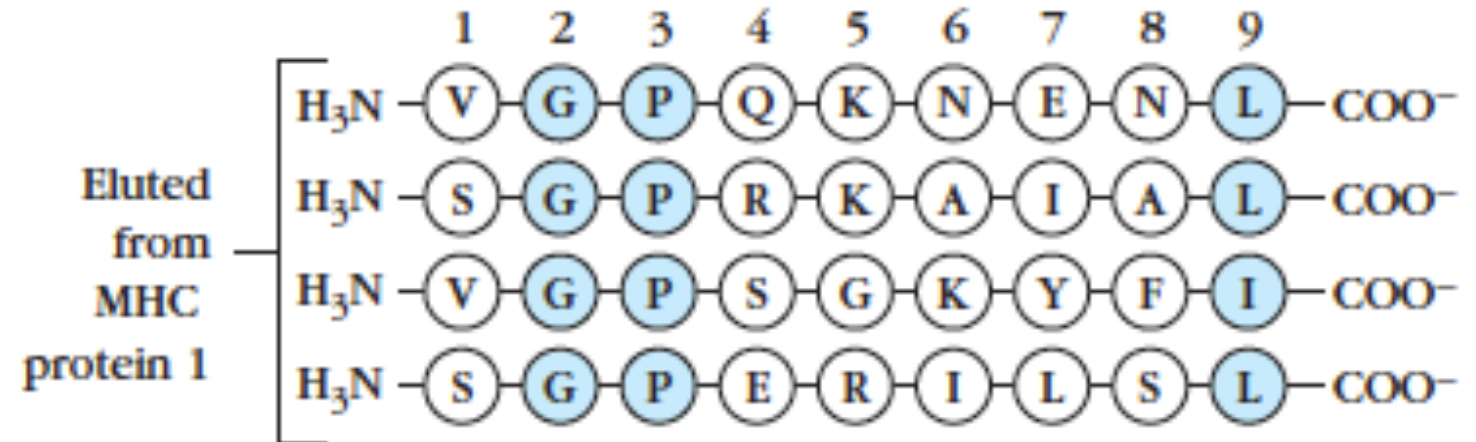


8-10 AA



13-18 AA

Residuos ancora



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 ate 20 AA, tornando cada variante proteica completamente distinta.

Regioes variaveis no sitio de ligacao para o peptideo

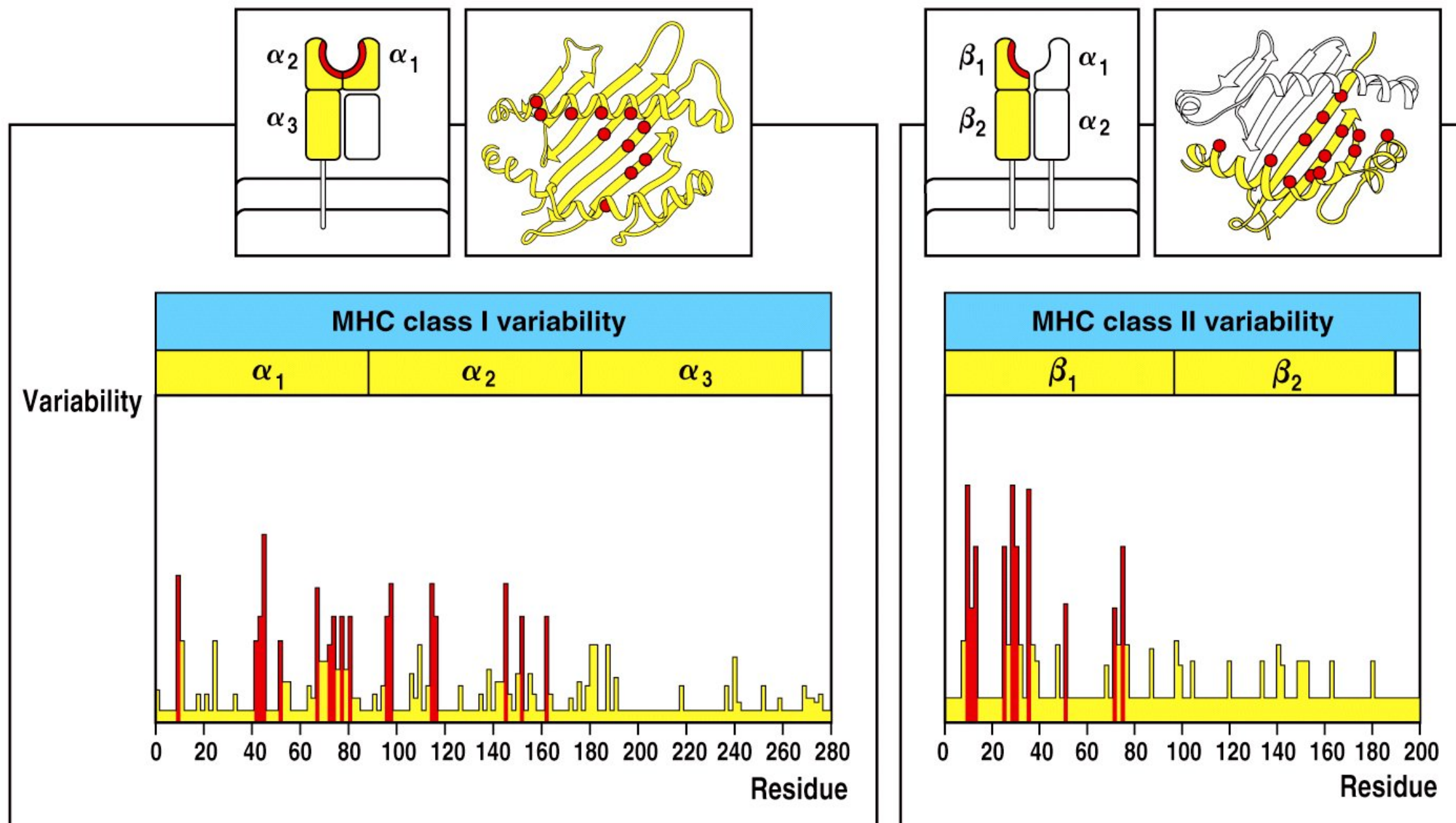
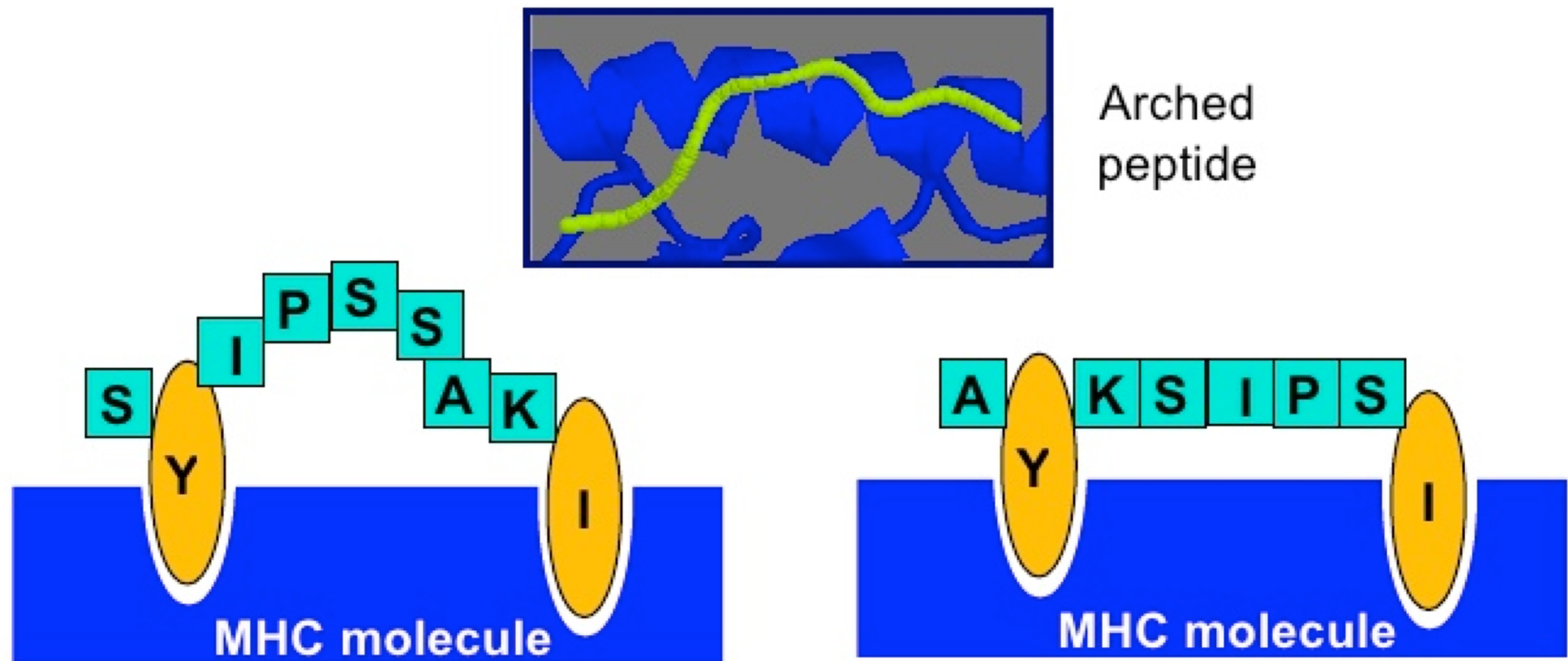


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

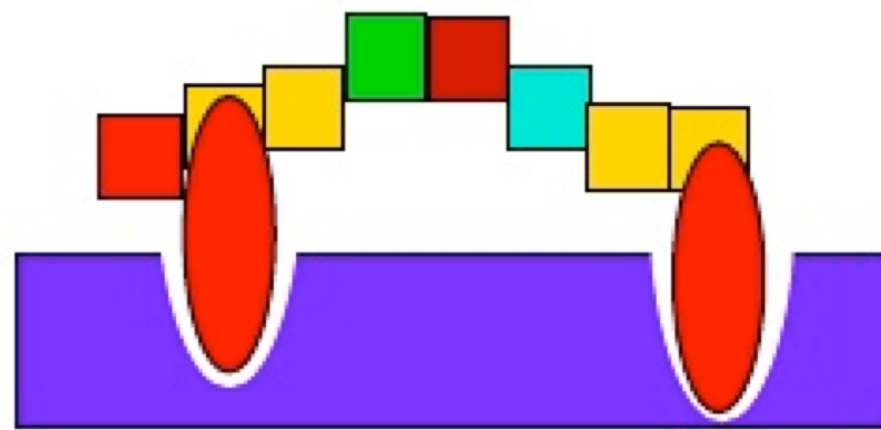
MHC molecules can bind peptides of different length



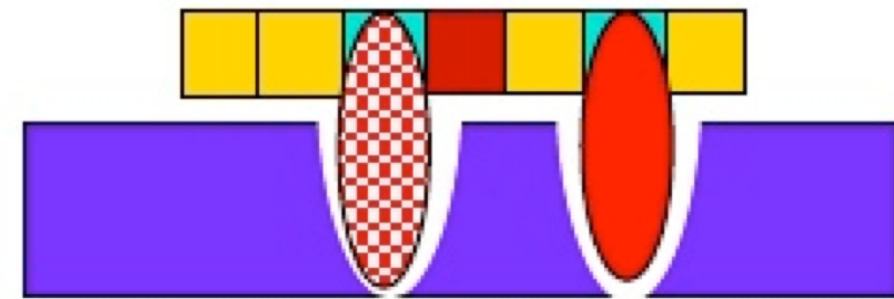
Complementary anchor residues & pockets provide the broad specificity of a particular type of MHC molecule for peptides

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

Polymorphism in the MHC affects peptide antigen binding



MHC allele A



MHC allele B

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

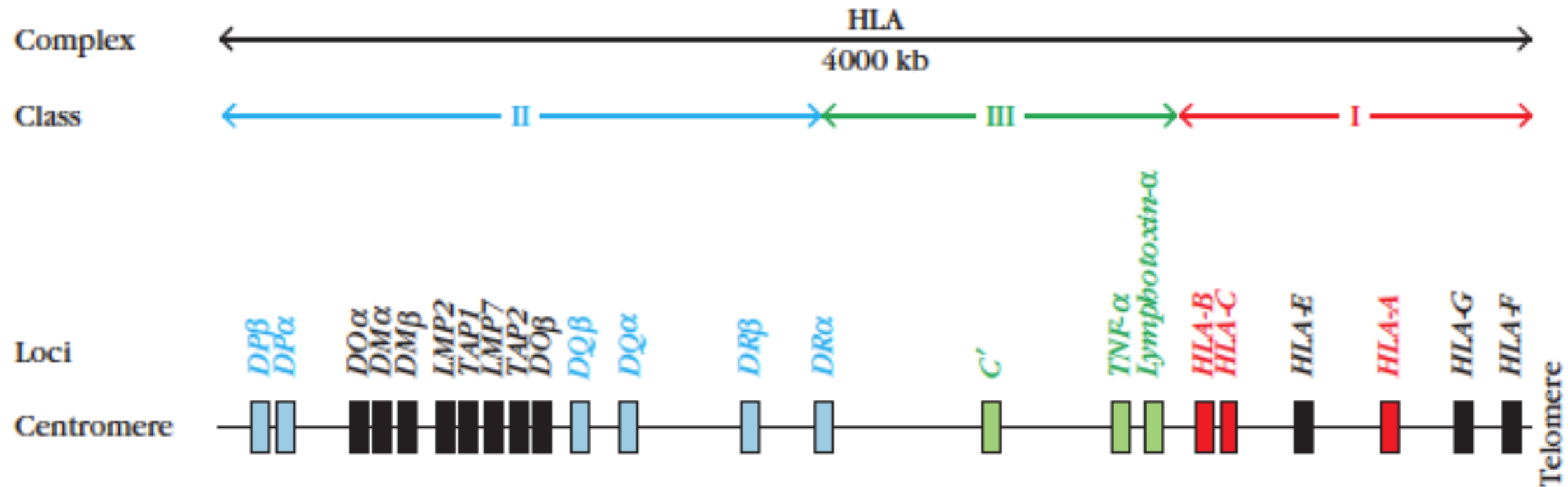
S **Y** **I** **P** **S** **A** **K** **I** MHC allele A

R **G** **Y** **V** **Y** **Q** **Q** **L** MHC allele B

Products of different MHC alleles bind a different repertoire of peptides

Organizaçao do locus MHC

HUMAN CHROMOSOME 6



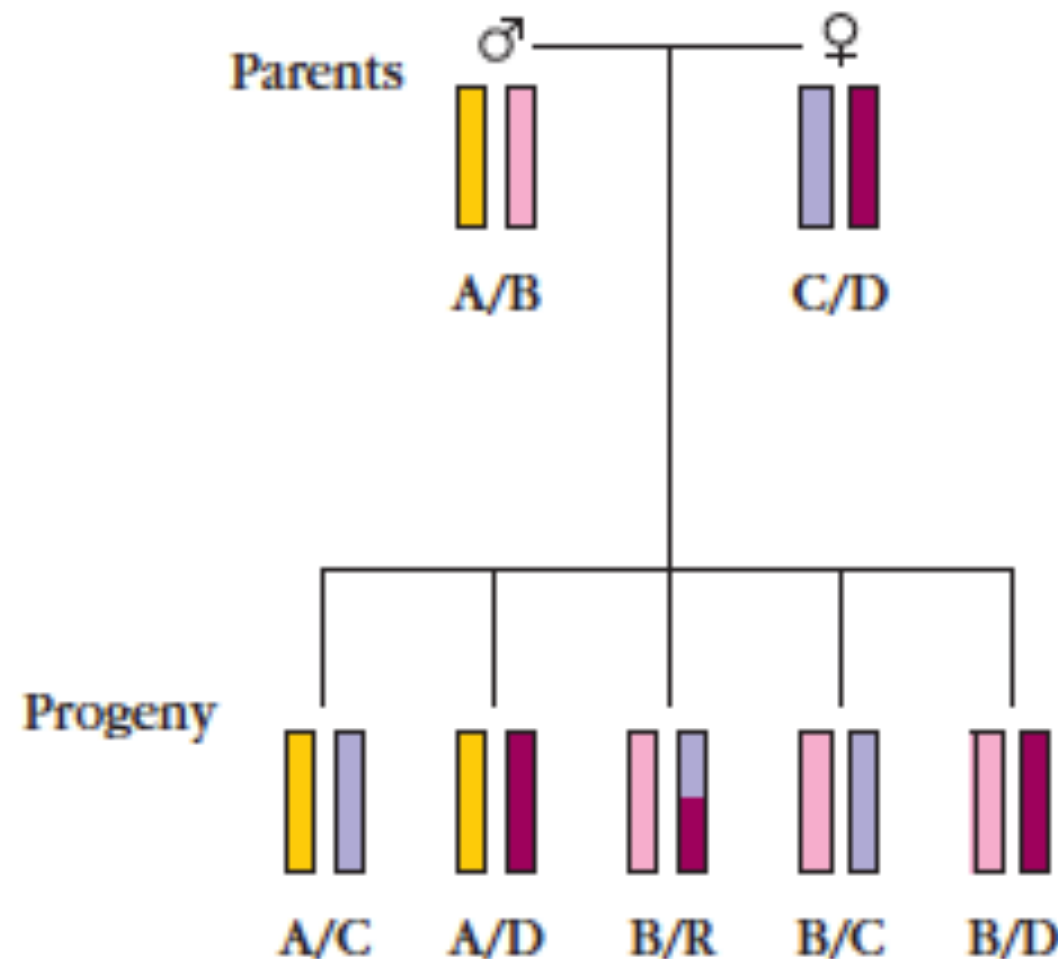
Human HLA complex

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 Lymphotoxin-α	HLA-B	HLA-C	HLA-A

Genetica do MHC

- Cada indivíduo 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

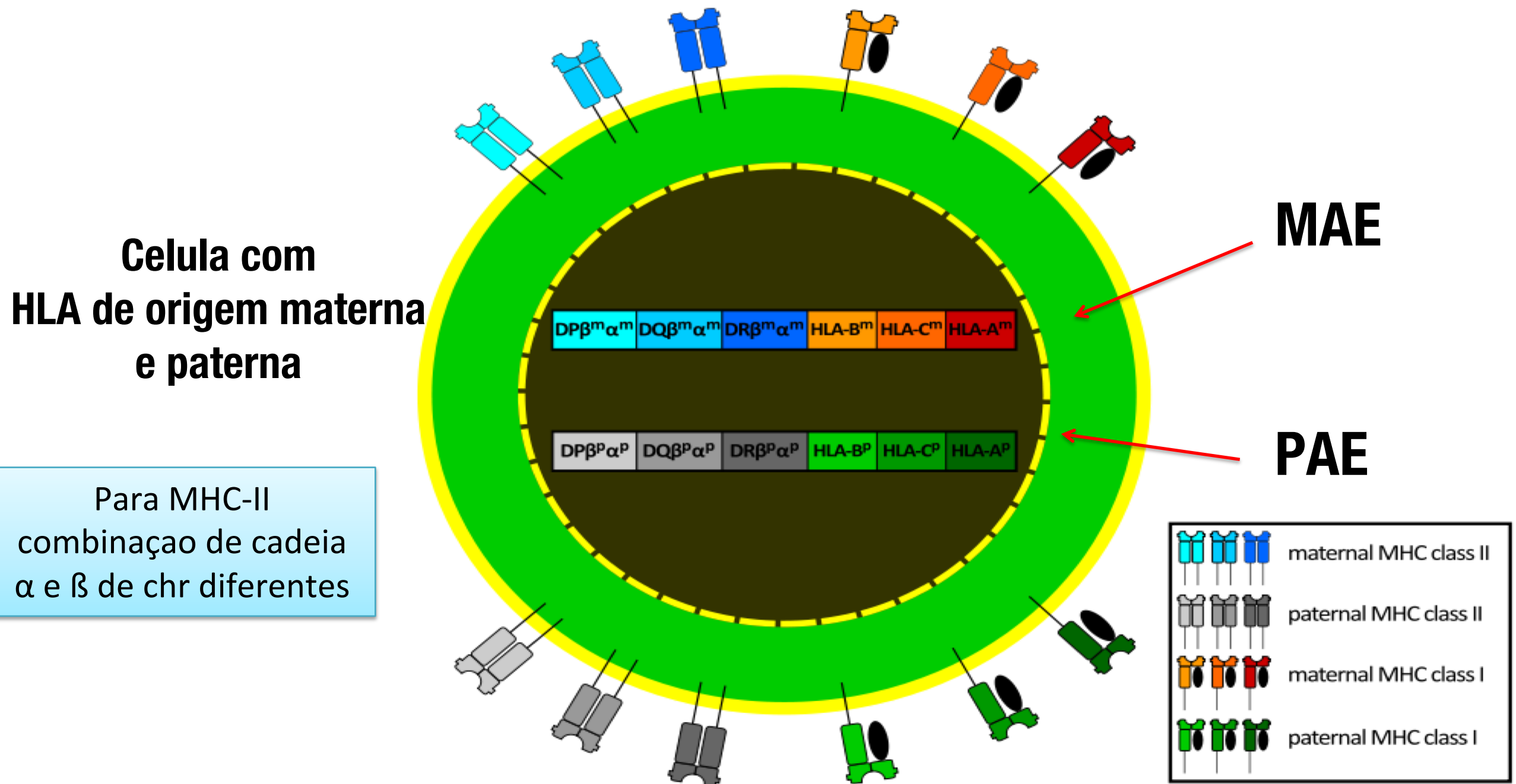
(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family



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

Genetica do MHC

- Cada célula expressa diferentes genes MHC de modo co-dominante



Genetica do MHC

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

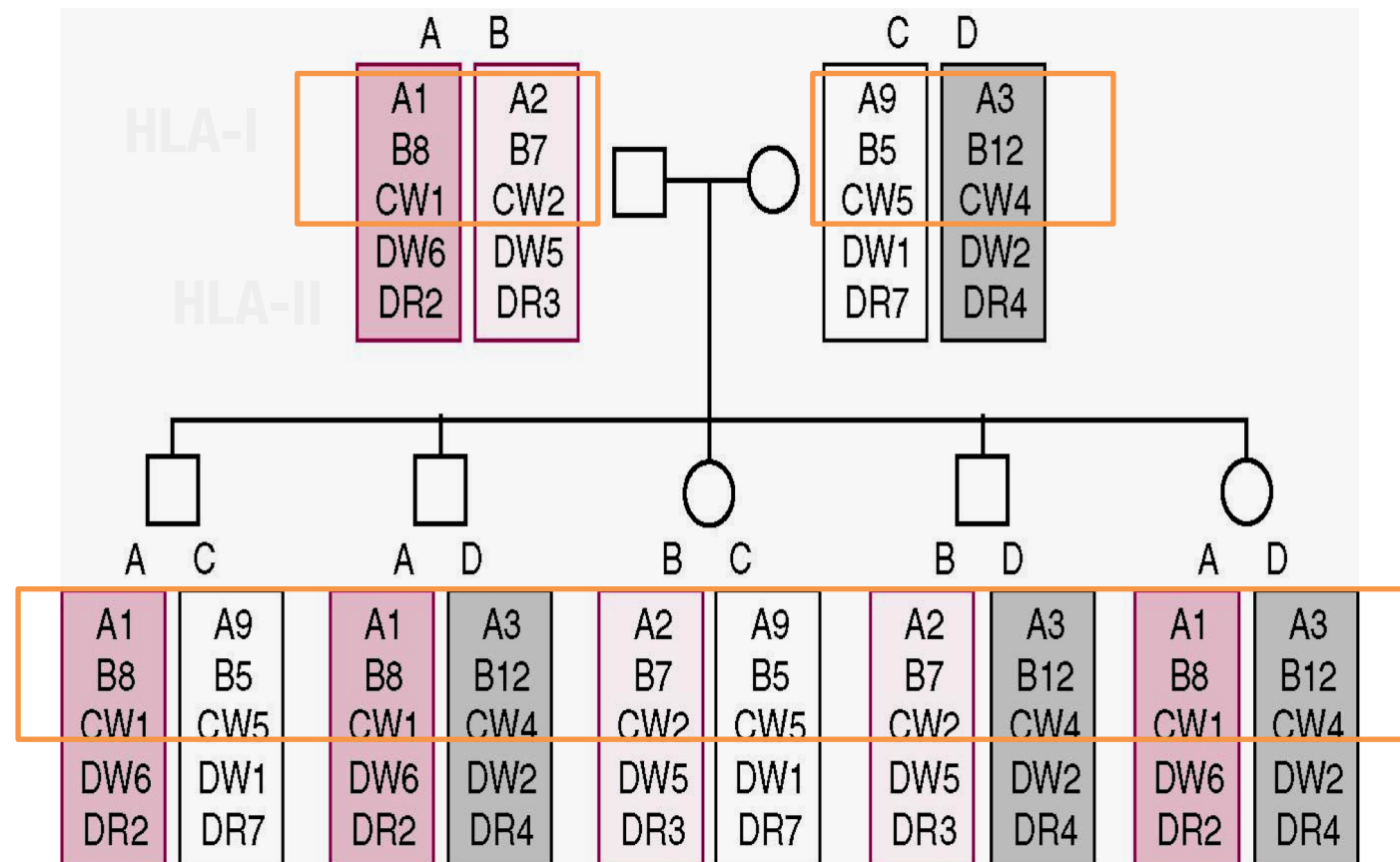
TABLE 8-3 Genetic diversity of MHC loci in the human population	
MHC CLASS I	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
A	1448
B	1988
C	1119
E	3
F	4
G	16
MHC CLASS II	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
DMA	4
DMB	7
DOA	3
DOB	5
DPA1	17
DPB1	134
DQA1	47
DQB1	126
DRA	2
DRB1	860
DRB3	46
DRB4	8
DRB5	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	DR-DQ	DR	DQ		Freq	
Serotype	haplotype	B1	A1	B1	% ^[5]	
DQ2	DR17-DQ2	0301	0501	0201	13.1	
	DR7-DQ2	0701	0201	0202	11.1	
DQ4	DR8-DQ4	0801	0401	0402	2.2	
DQ5		0101	0101	0501	9.1	
		DR1-DQ5	0102	0101	0501	1.4
			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	
DQ6	DR15-DQ6	1502	0103	0601	0.7	
			1501	0102	0602	14.2
	DR13-DQ6		1301	0103	0603	5.6
			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	

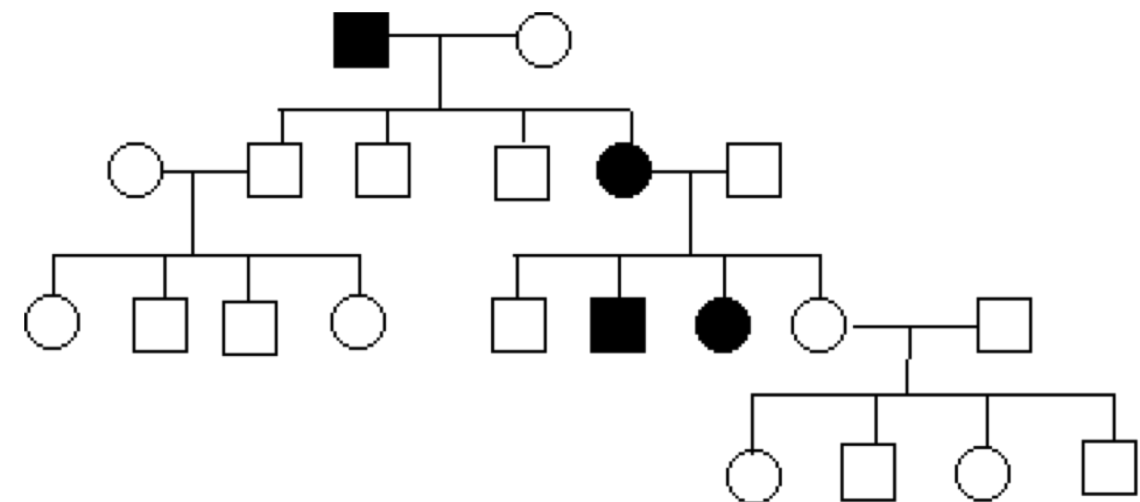
Genetica do MHC

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 ótimo um maior número possível de Ag aos vários linfócitos T → **Vantagem seletiva**
- ✧ A maioria dos alelos são presentes com frequência diferente nas populações
- ✧ Isso indica que as mutações não são “neutras” mas que aconteceu alguma “seleção” favorecendo alguns alelos

HLA-A *0201 representa:

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

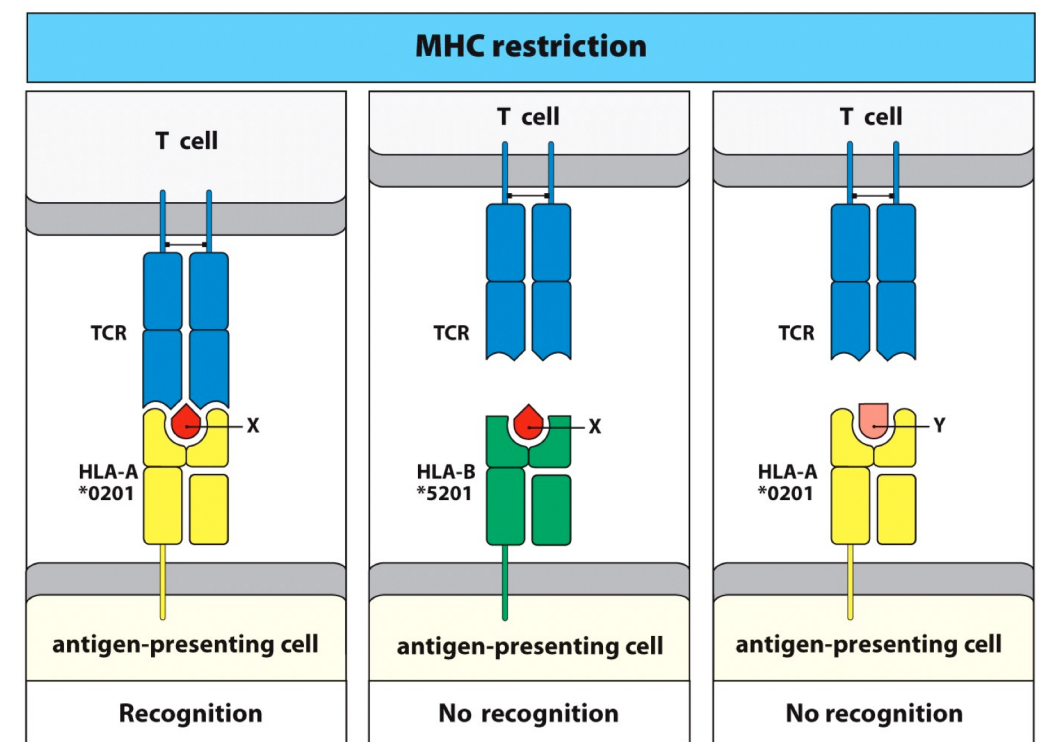
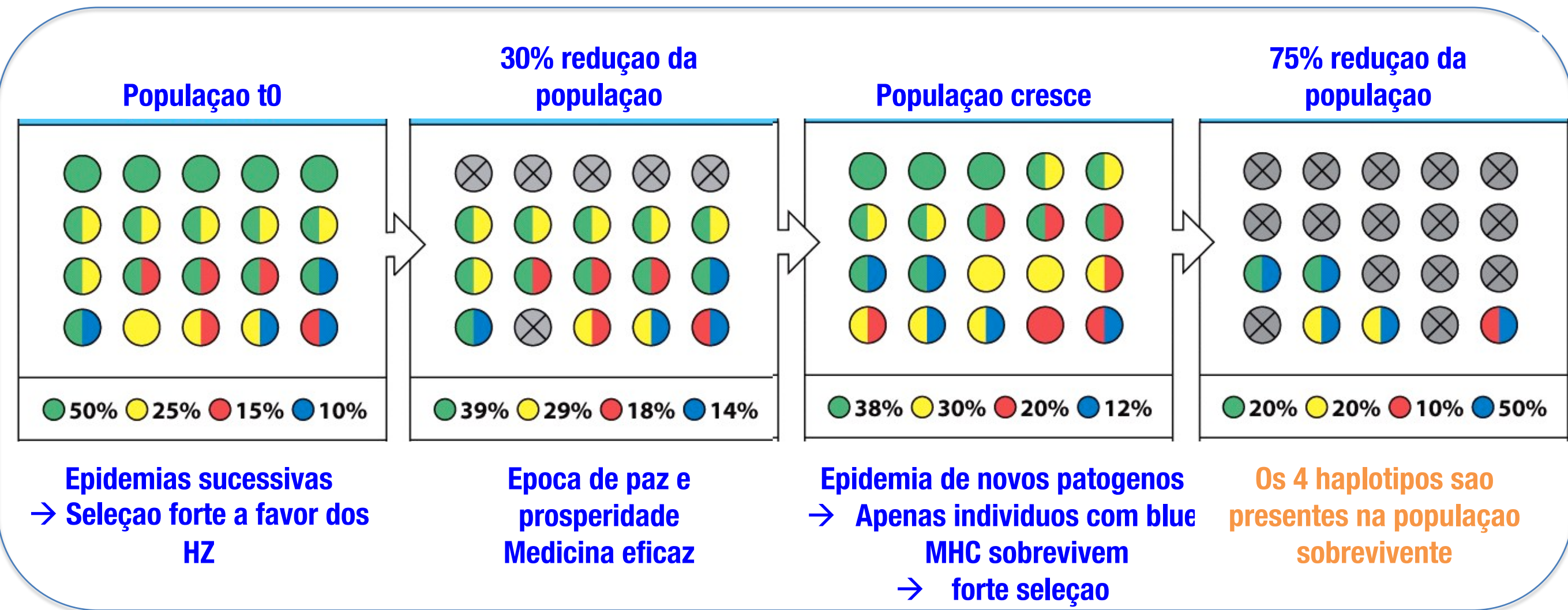


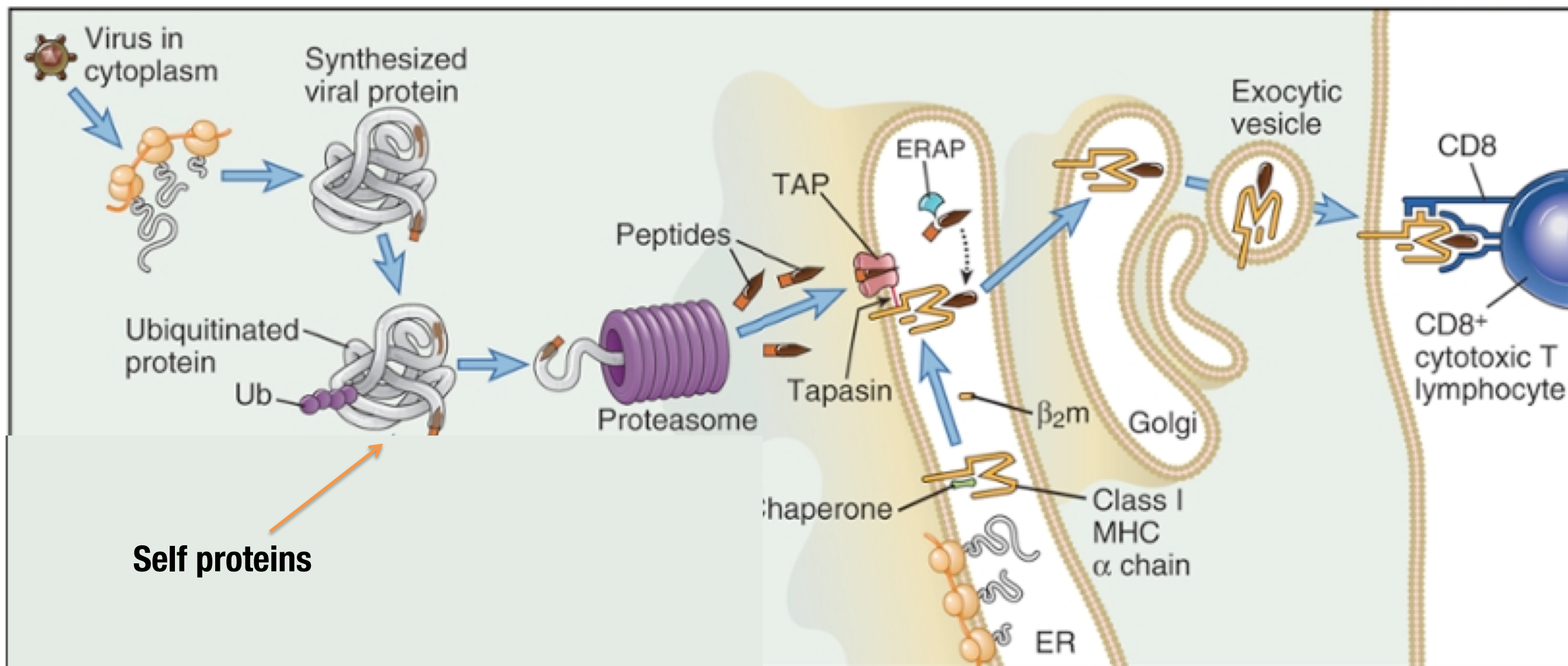
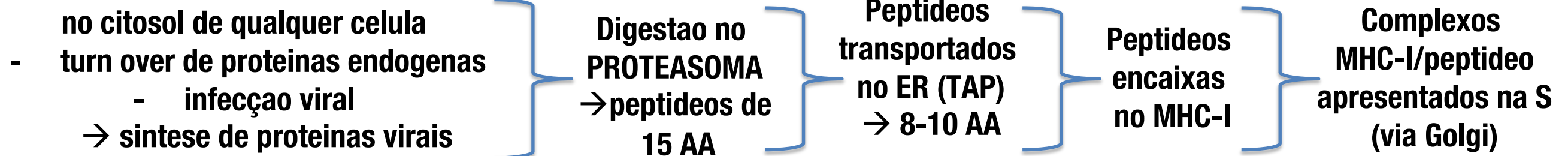
Figure 5.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Genetica do MHC

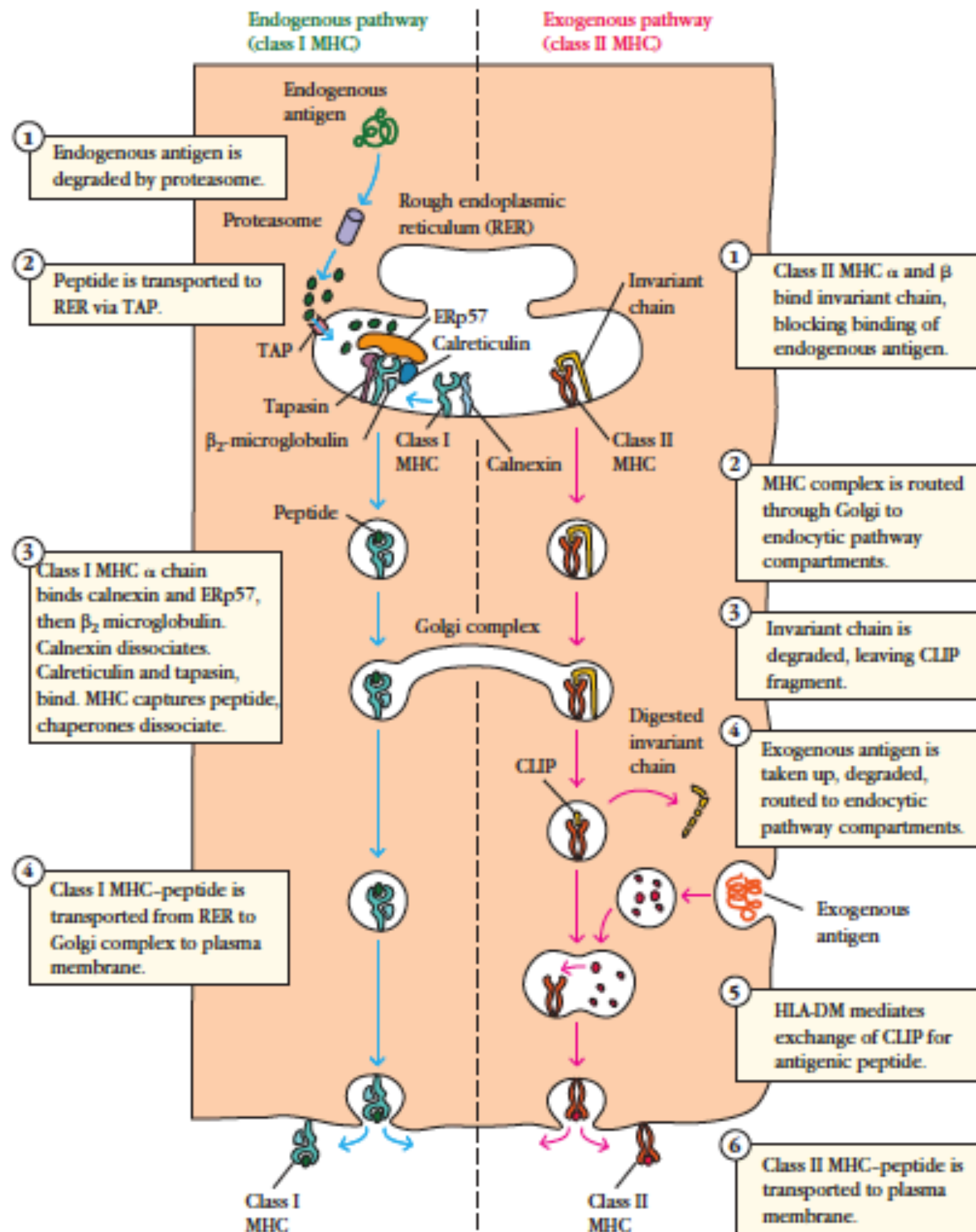


Apresentação de Ag via MHC-I

MHC presente em todas as células!



Apresentação de Ag



DC & apresentacao de Ag

