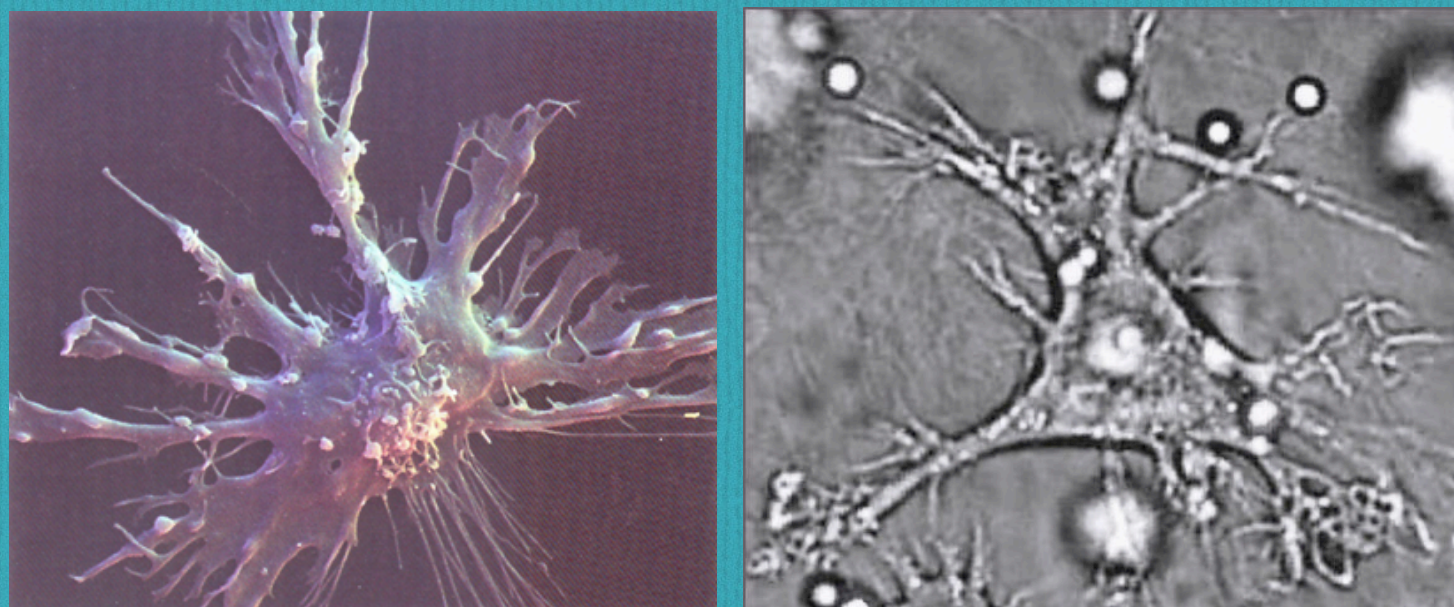


Curso de Odontologia
Disciplina – Imunologia basica



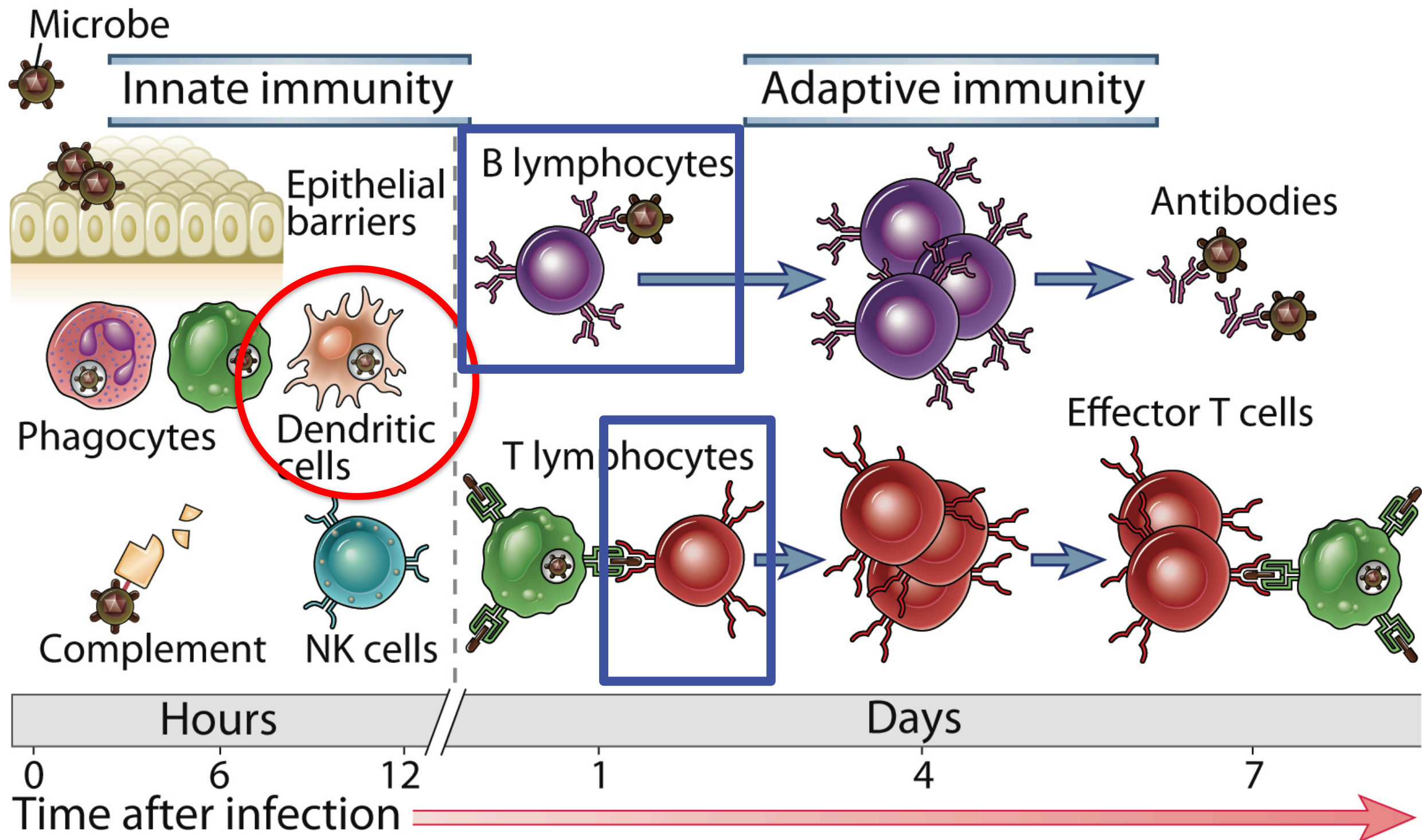
**Aula 4 – Apresentação de Ag
& MHC/HLA**

Alessandra Pontillo

Lab. Imunogenetica/Dep.Imunologia/ICB/USP

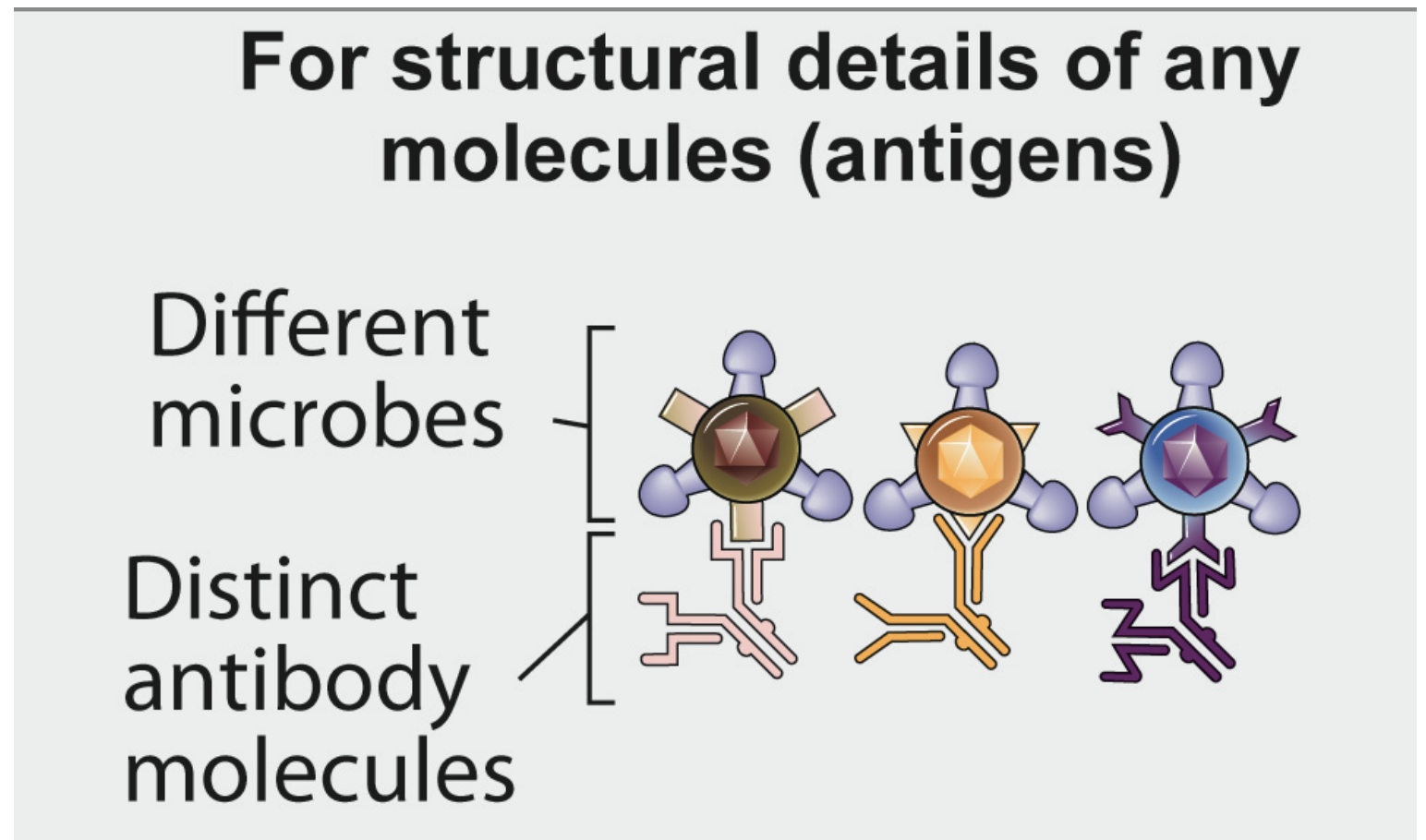
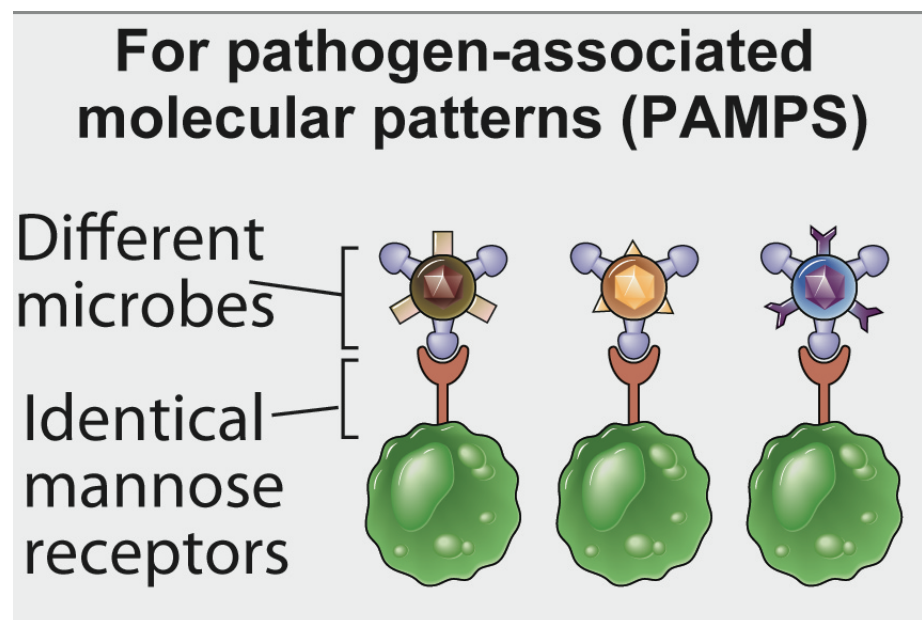
Imunidade inata → adquirida

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



Antígenos & epitopos

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



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



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

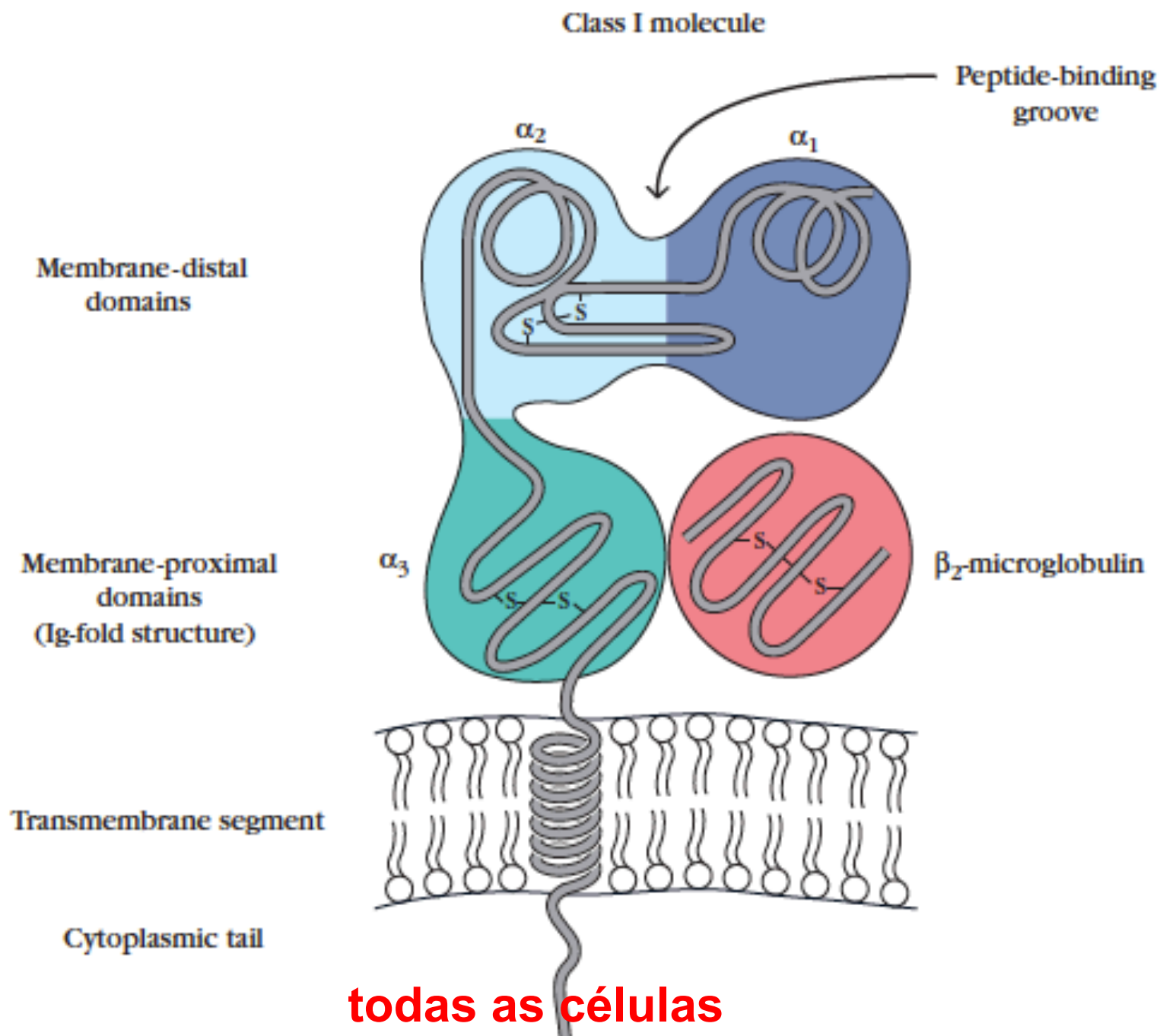
MHC

MHC-I

1 cadeia variável (α)

1 cadeia invariável (β_2 -microglobulina)

Sítio de ligação do Ag ($\alpha_1 + \alpha_2$): **8-10 AA**

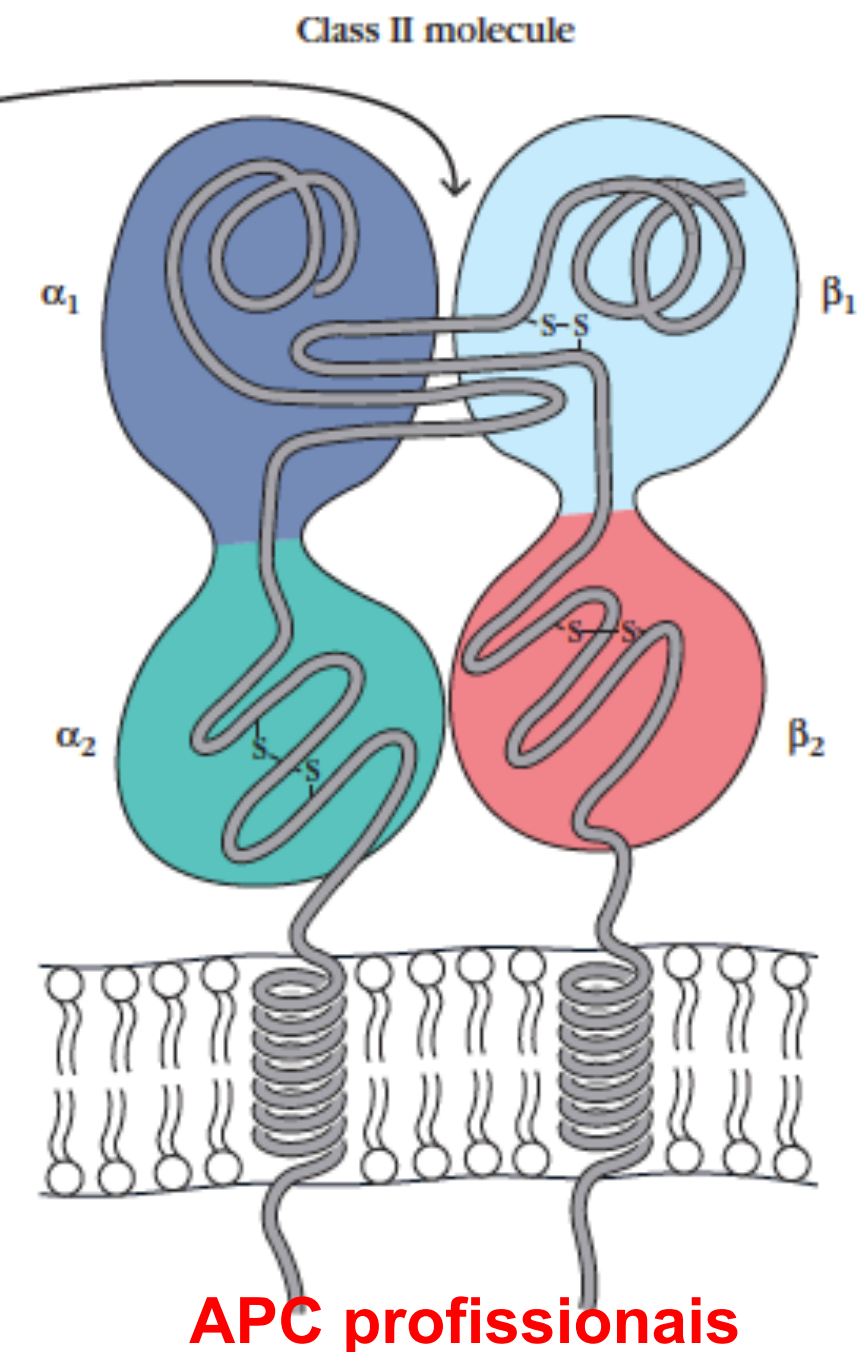


MHC-II

1 cadeia variável (α)

1 cadeia variável (β)

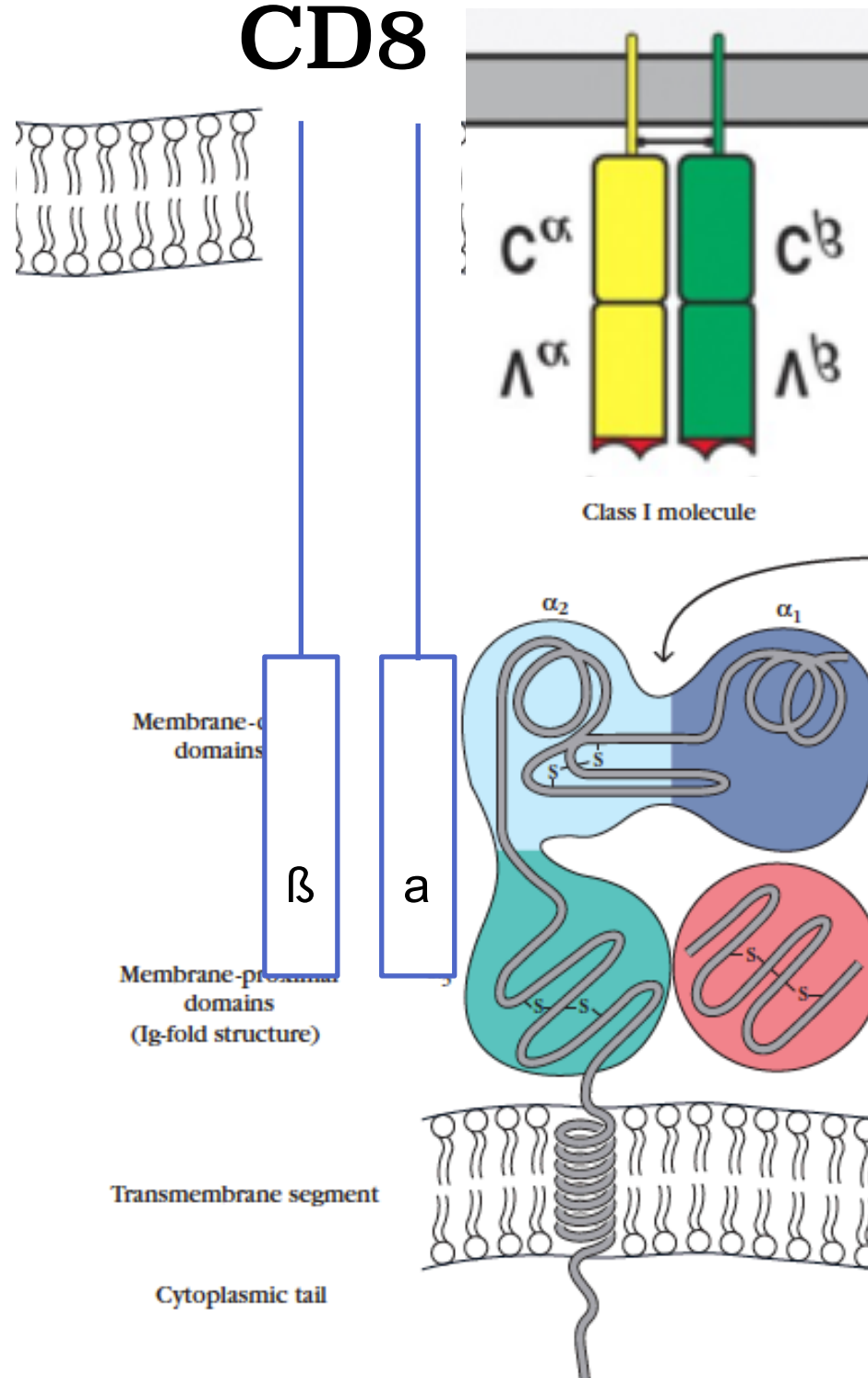
Sítio de ligação do Ag ($\alpha_1 + \beta_1$): **13-18 AA**



MHC na apresentação de Ag

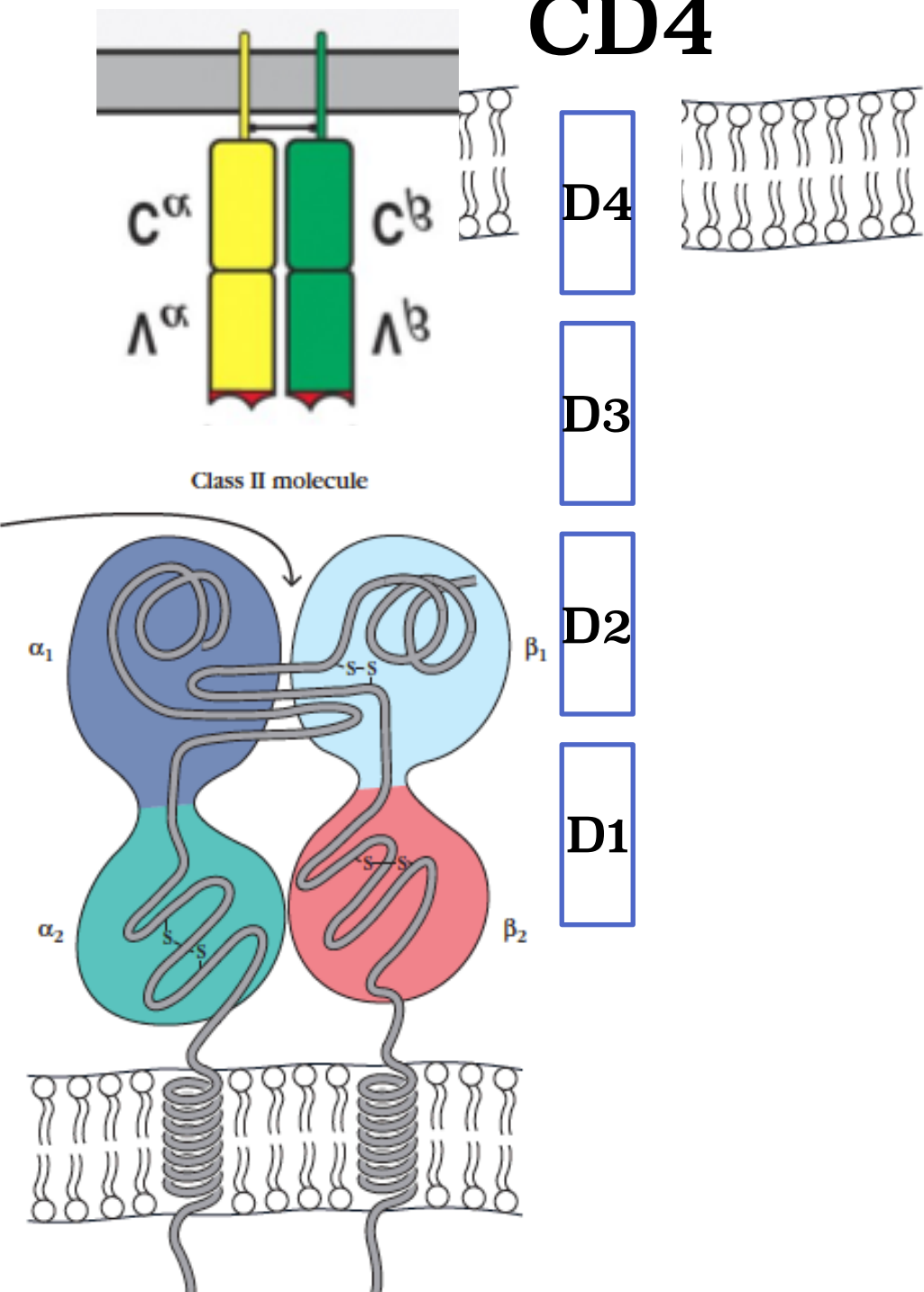
Linfocito T

CD8



Linfocito T

CD4



Apresentação de Ag via MHC-I

MHC presente em todas as células!

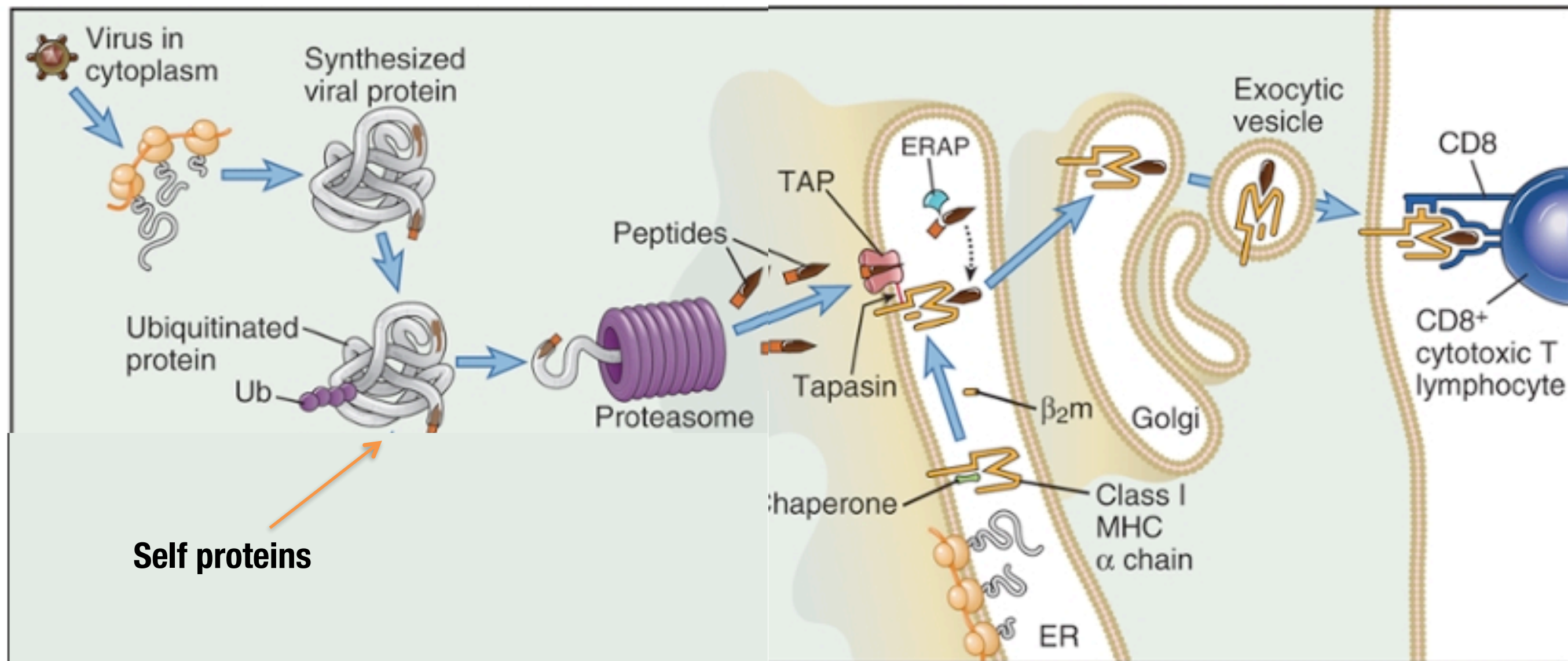
no citosol de qualquer célula
turn over de proteínas endógenas
infecção viral
→ síntese de proteínas virais

Digestão no
PROTEASOMA
→ peptídeos de
15 AA

Peptídeos
transportados
no ER (TAP)
→ 8-10 AA

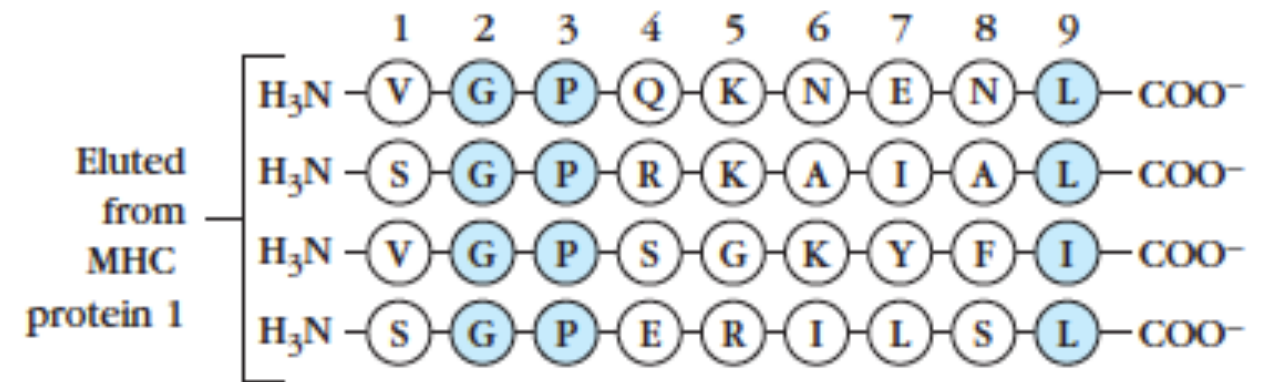
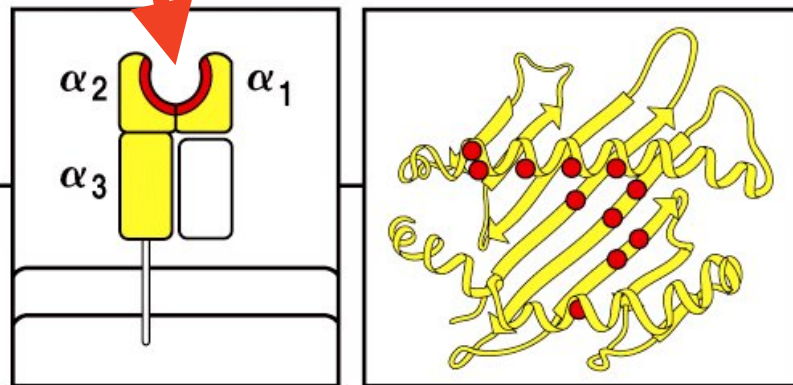
Peptídeos
encaixam
no MHC-I

Complexos
MHC-I/peptídeo
apresentados na S
(via Golgi)



MHC-I

região variável



8-10 AA

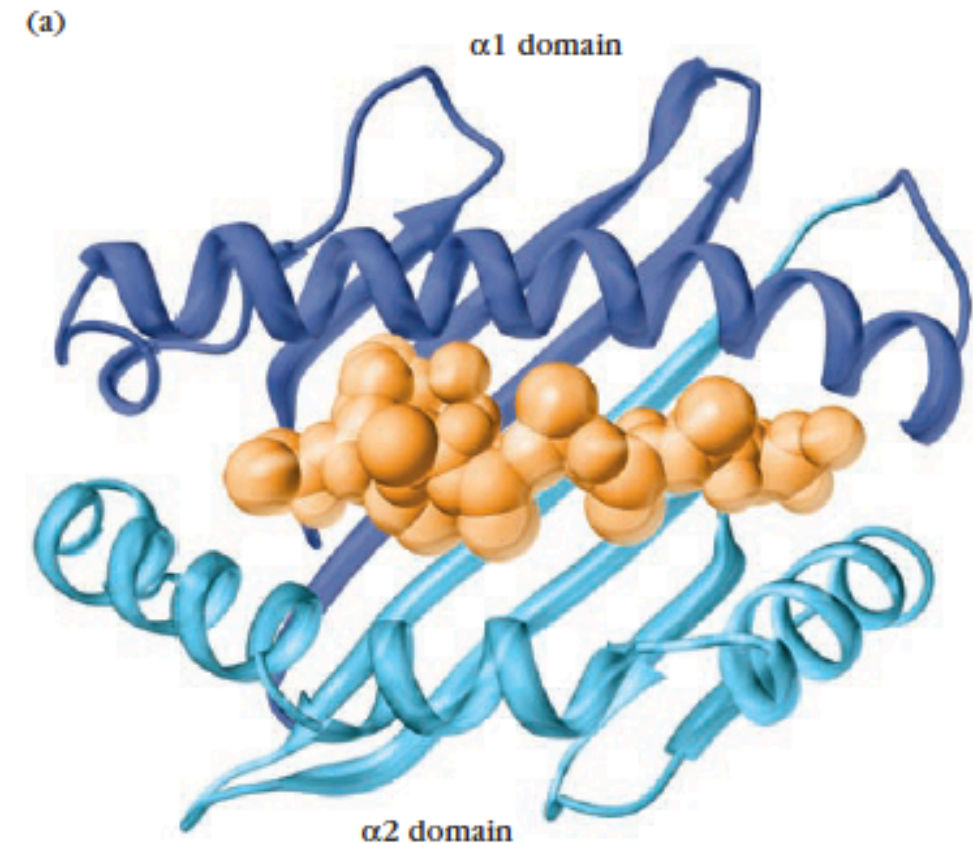
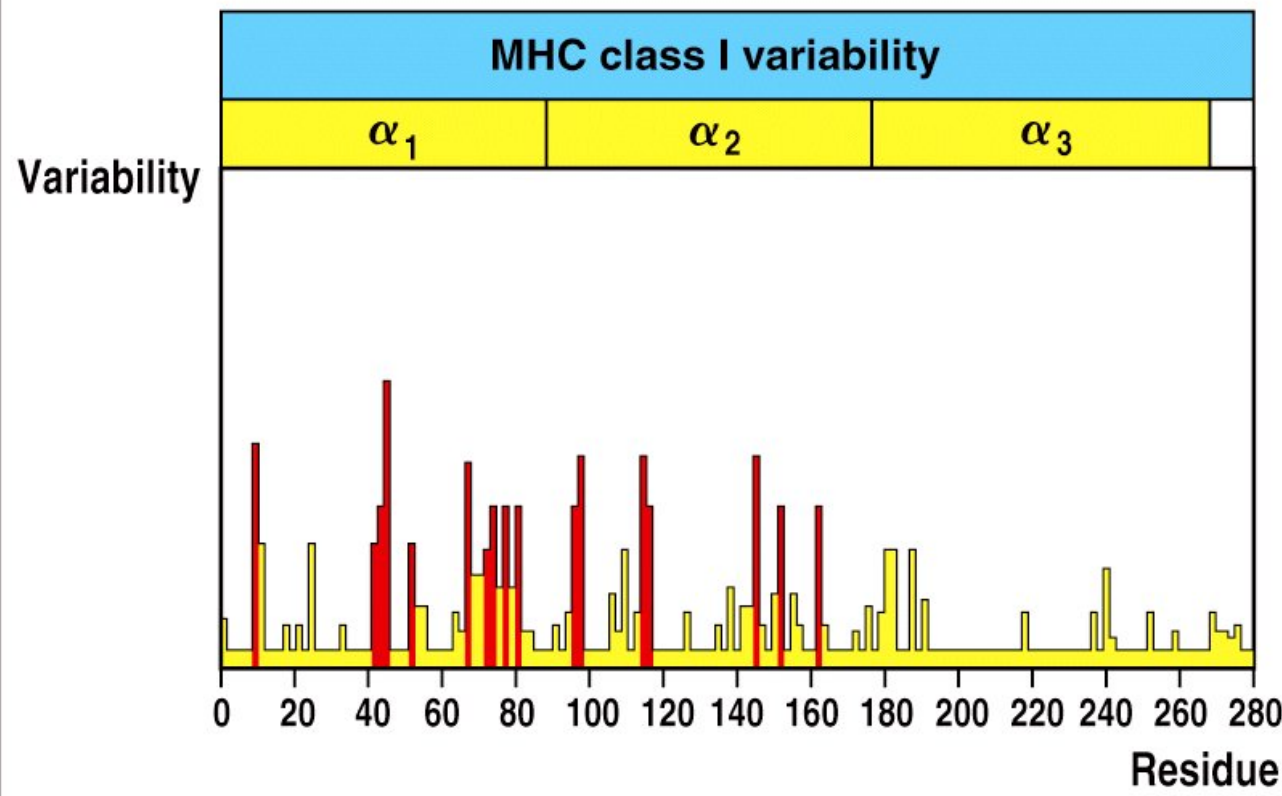
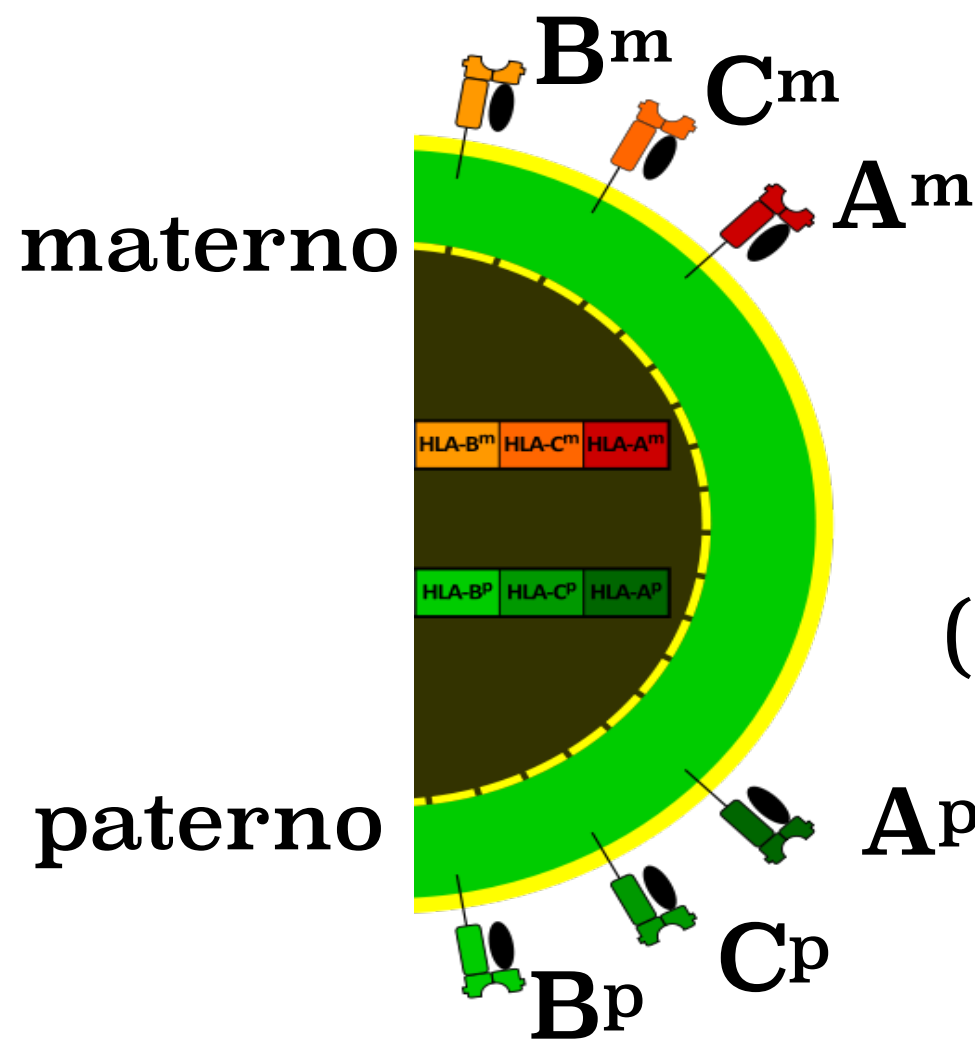
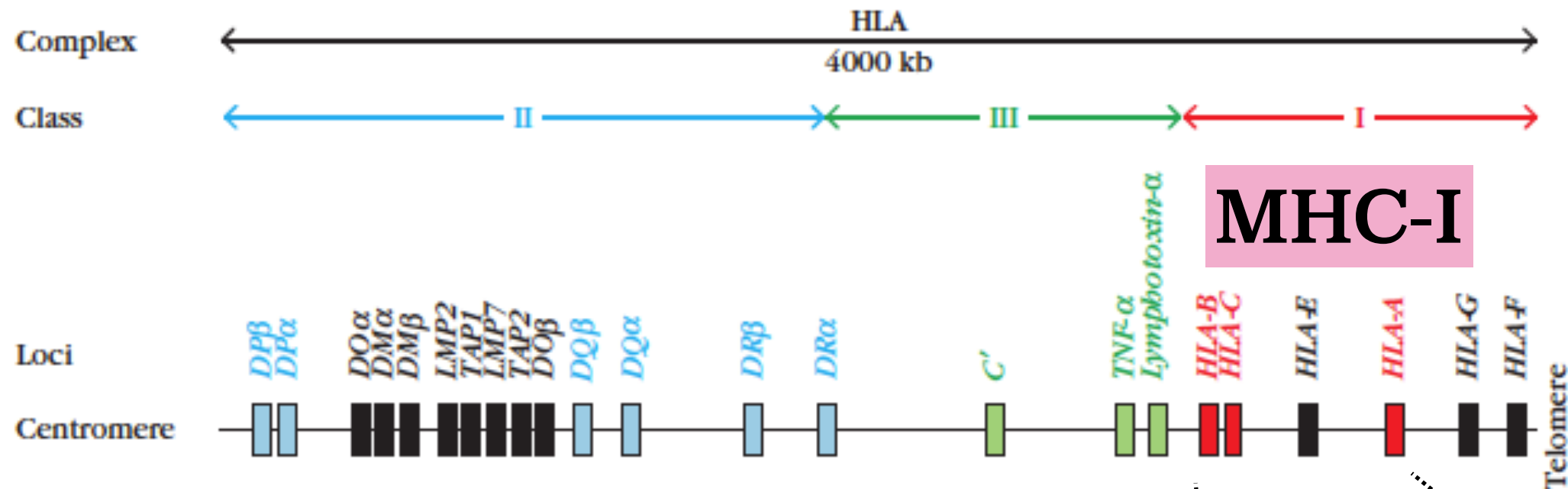


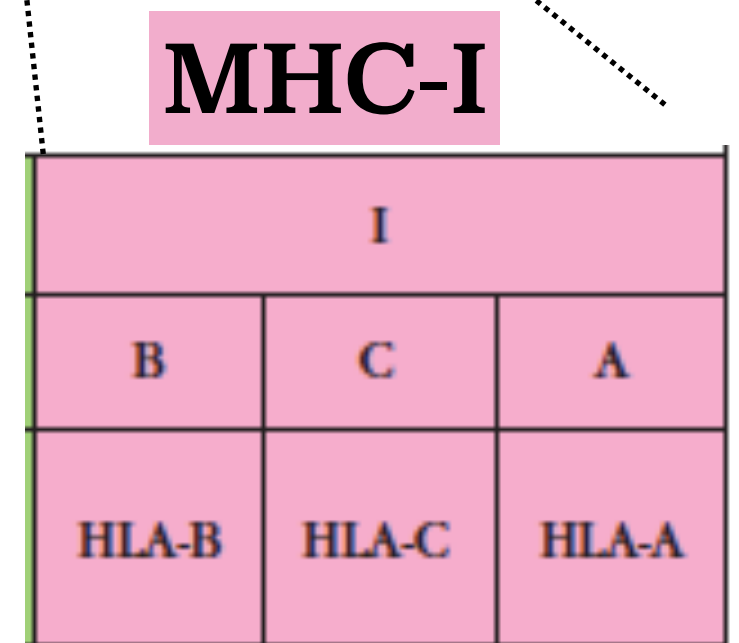
Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Genetica do MHC-I

HUMAN CHROMOSOME 6



co-dominantes
HLA mat e pat
(3x2=6 possíveis)

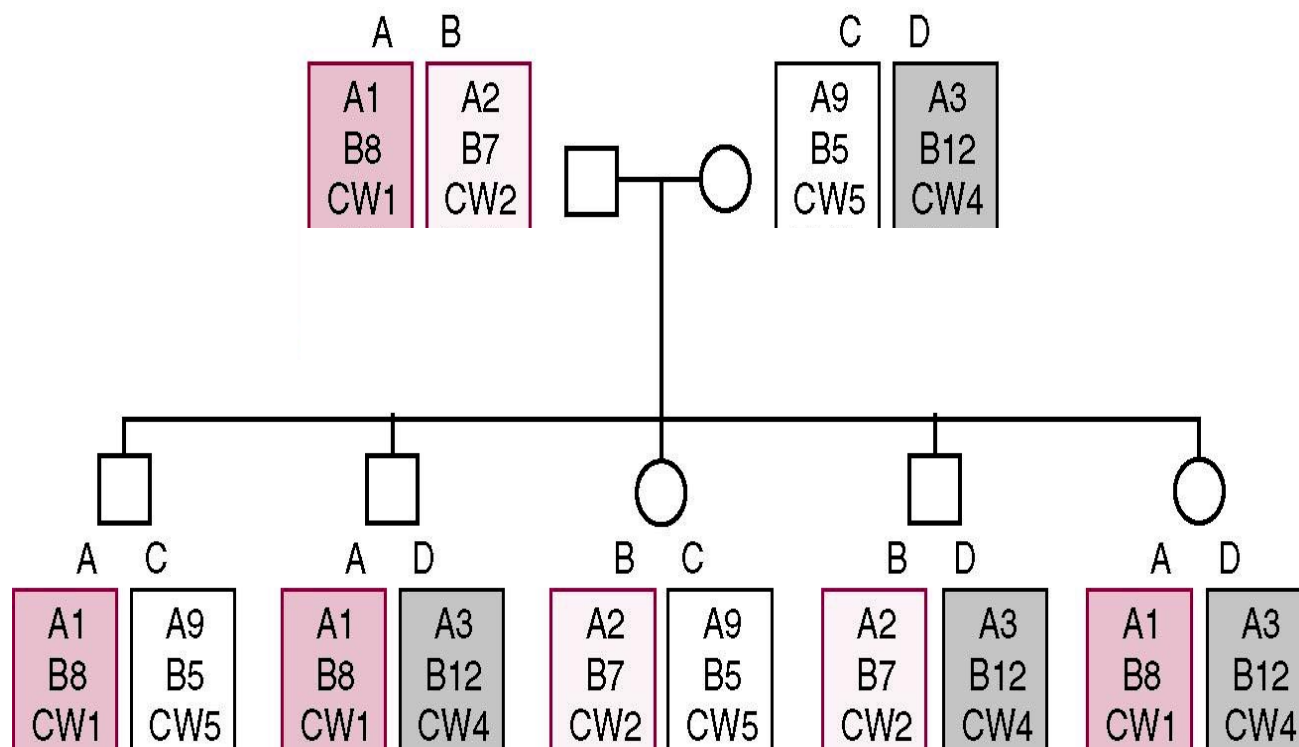


regiões variáveis

Genetica do MHC-I

muitos genes codominantes x polimorfismo
alelico x possibilidade de recombinação

MUITA VARIABILIDADE



Herança de tipo mendeliano

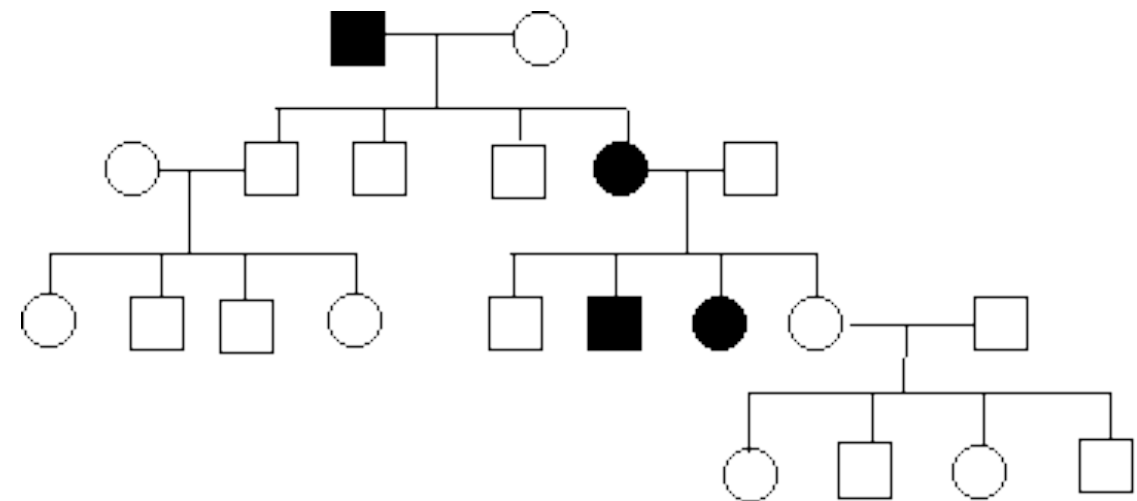


TABLE 8-3

Genetic diversity of MHC loci
in the human population

MHC CLASS I	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
A	1448
B	1988
C	1119

variabilidade inter-populacional

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

Genetica do MHC-I

- ◇ 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

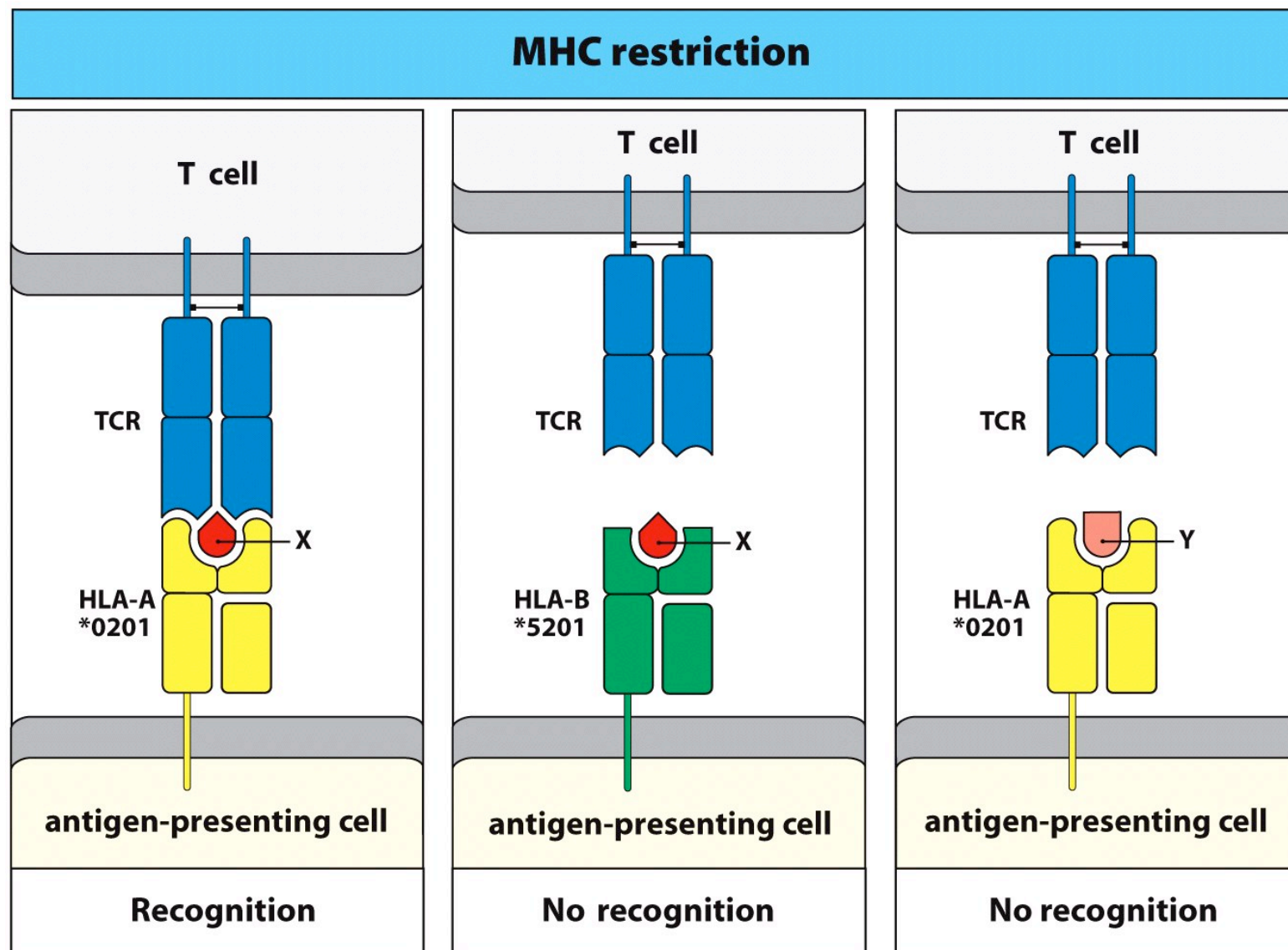
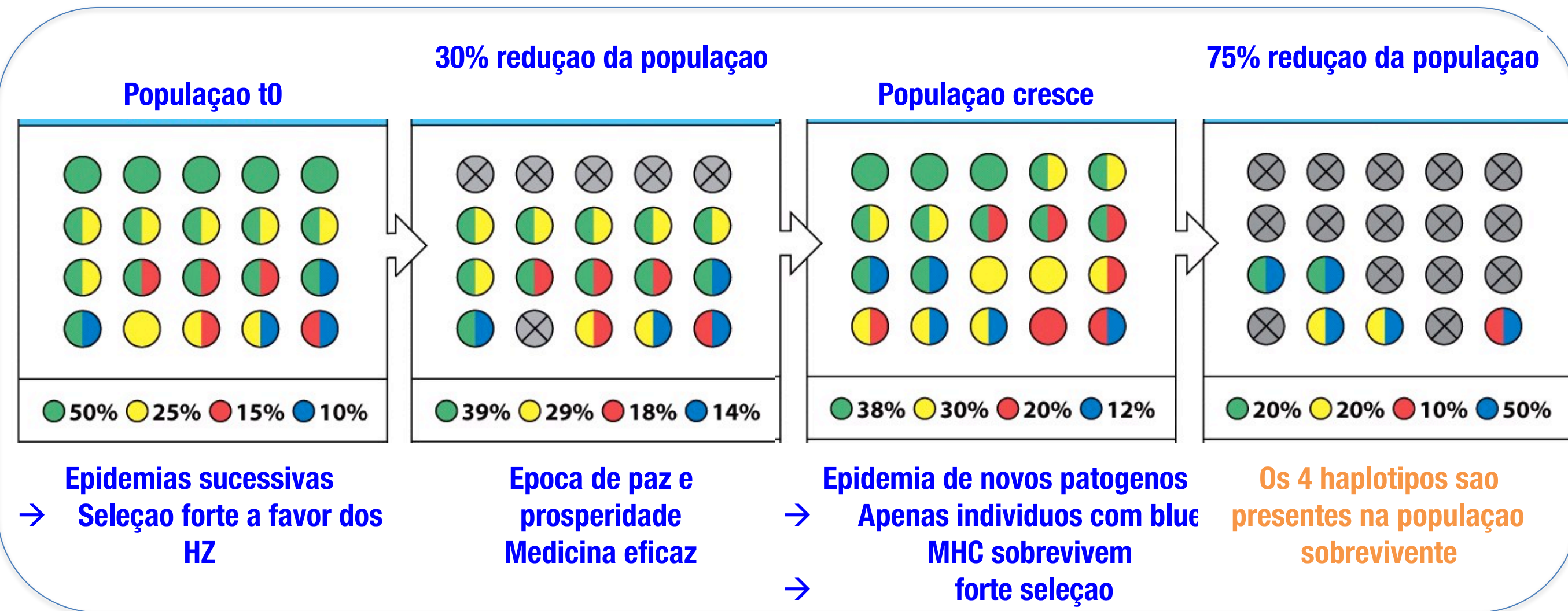


Figure 5.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

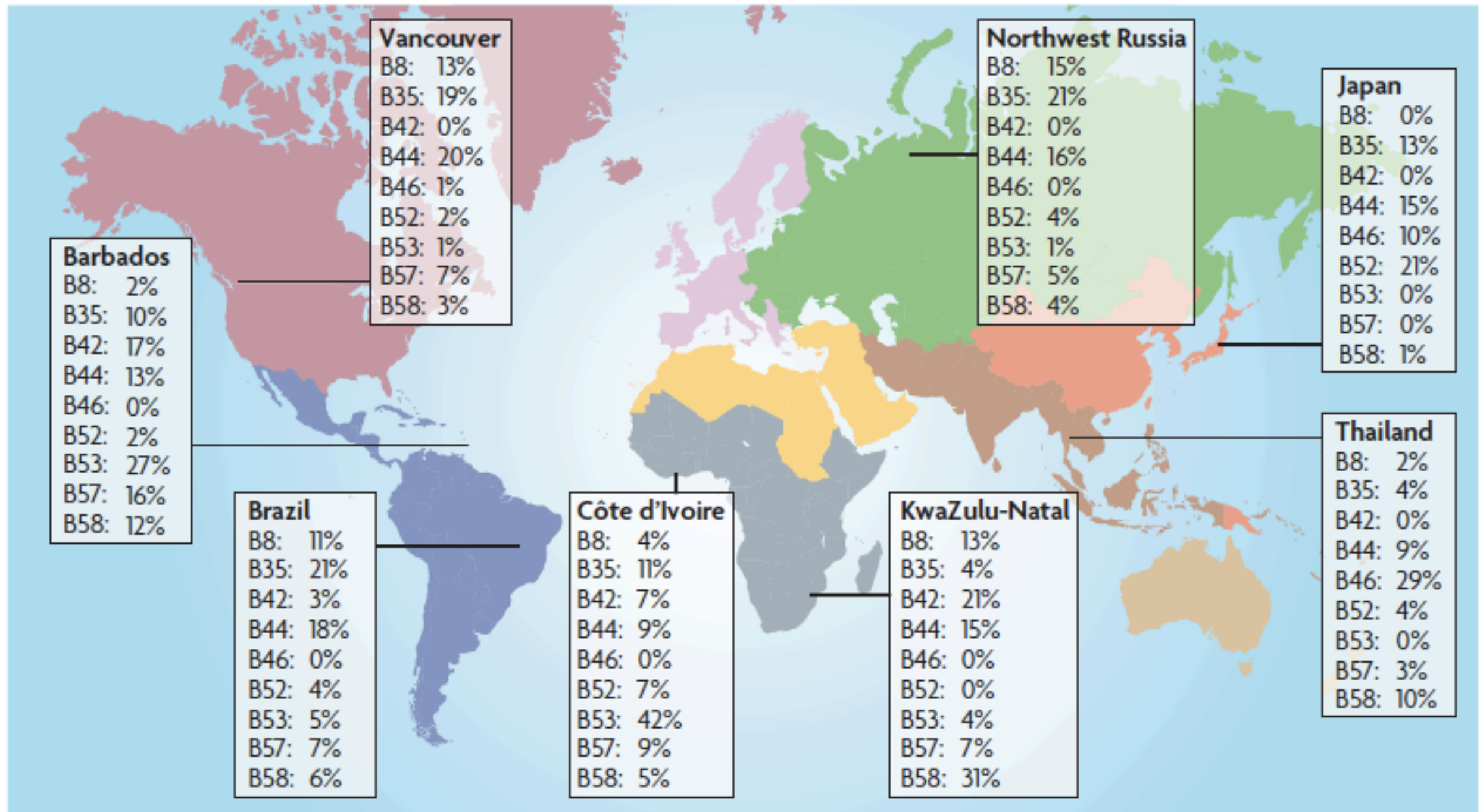
Genetica do MHC

◇ Vantagem seletivo



Genetica do MHC-I

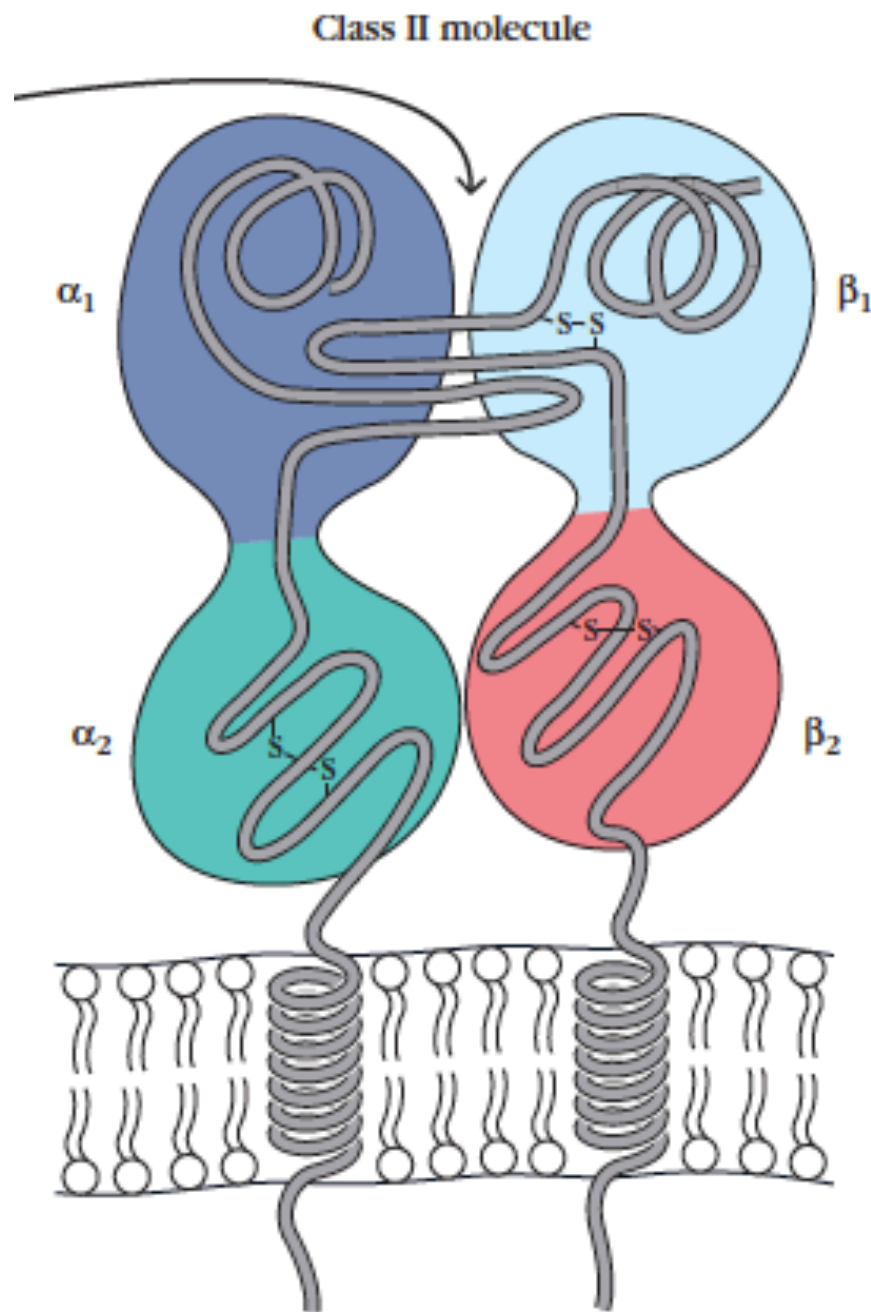
◇ Variabilidade populacional



Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication

Philip J.R.Goulder* and David I.Watkins, Nat Imm 2008

MHC-II



APC profissionais

1 cadeia variável (α)

1 cadeia variável (β)

Sítio de ligação do Ag ($\alpha_1 + \beta_1$): **13-18 AA**

Professional antigen-presenting cells

Dendritic cells
(several types)

Macrophages

B cells

MHC-II & APC profissionais

	DC >>	Mø >	Linfocito 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 via MHC-II

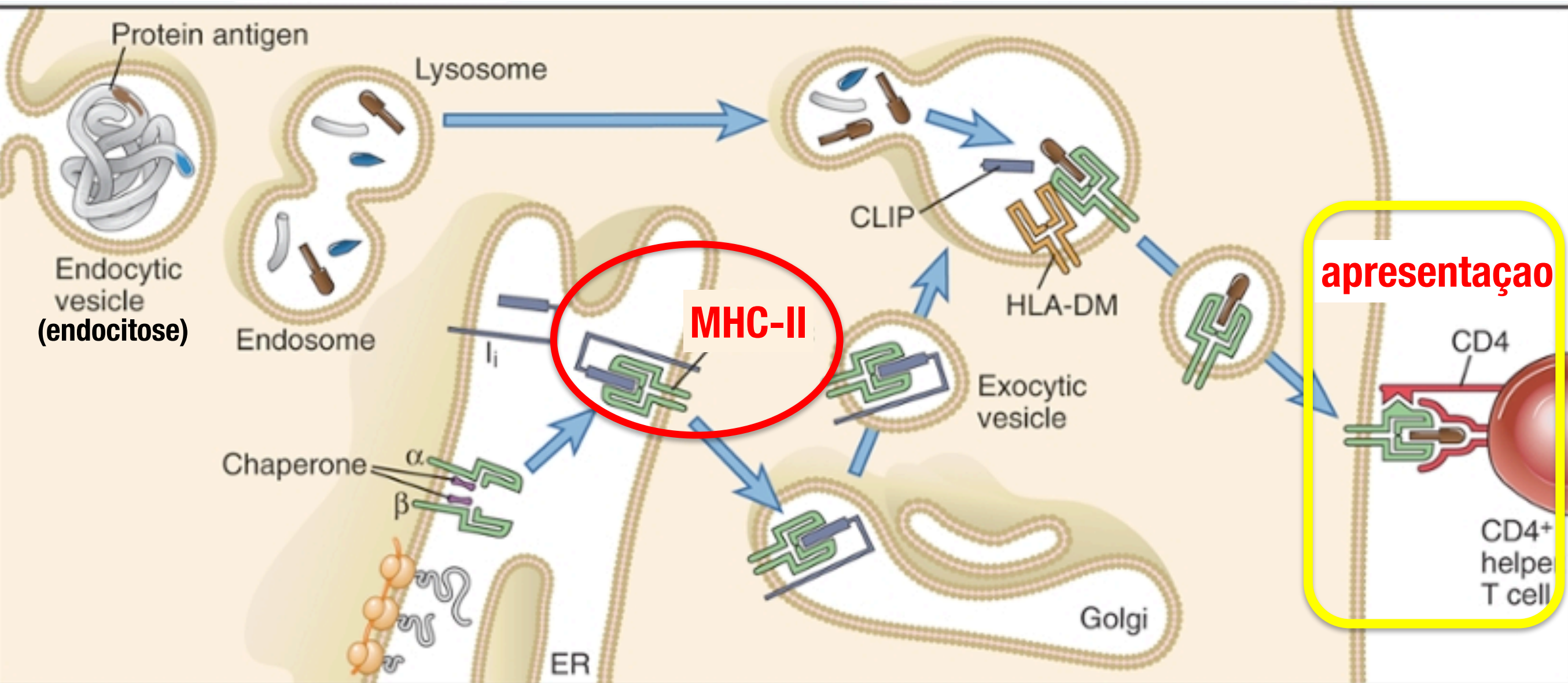
Captação de proteínas extracelulares em compartimentos vesiculares

Digestão das proteínas

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

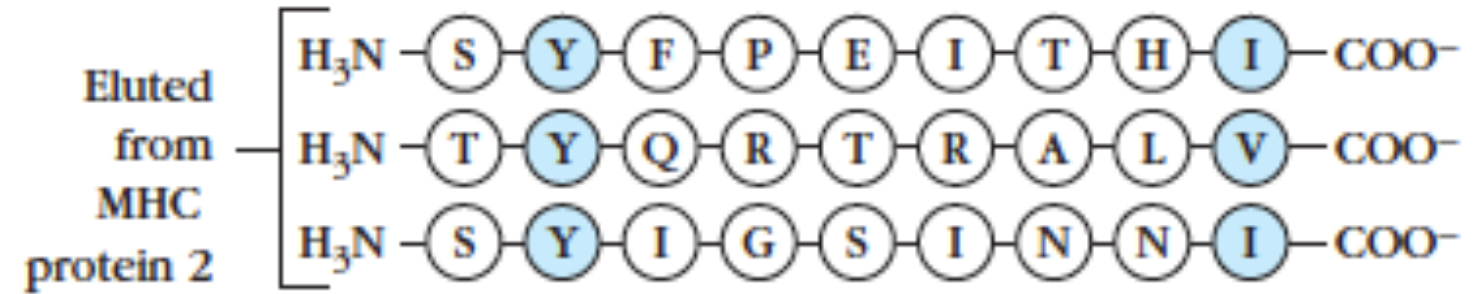
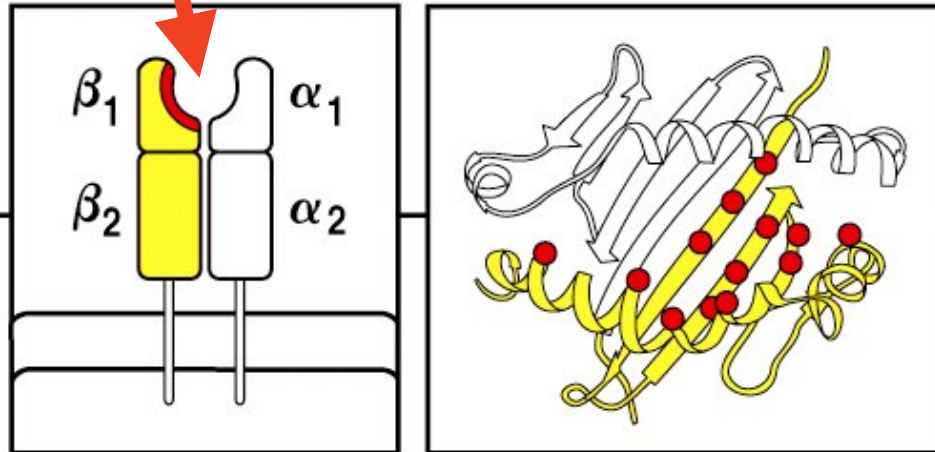
Associação dos peptideos originados com MHC-II

Expressão dos complexos peptideos-MHC na superfície da APC

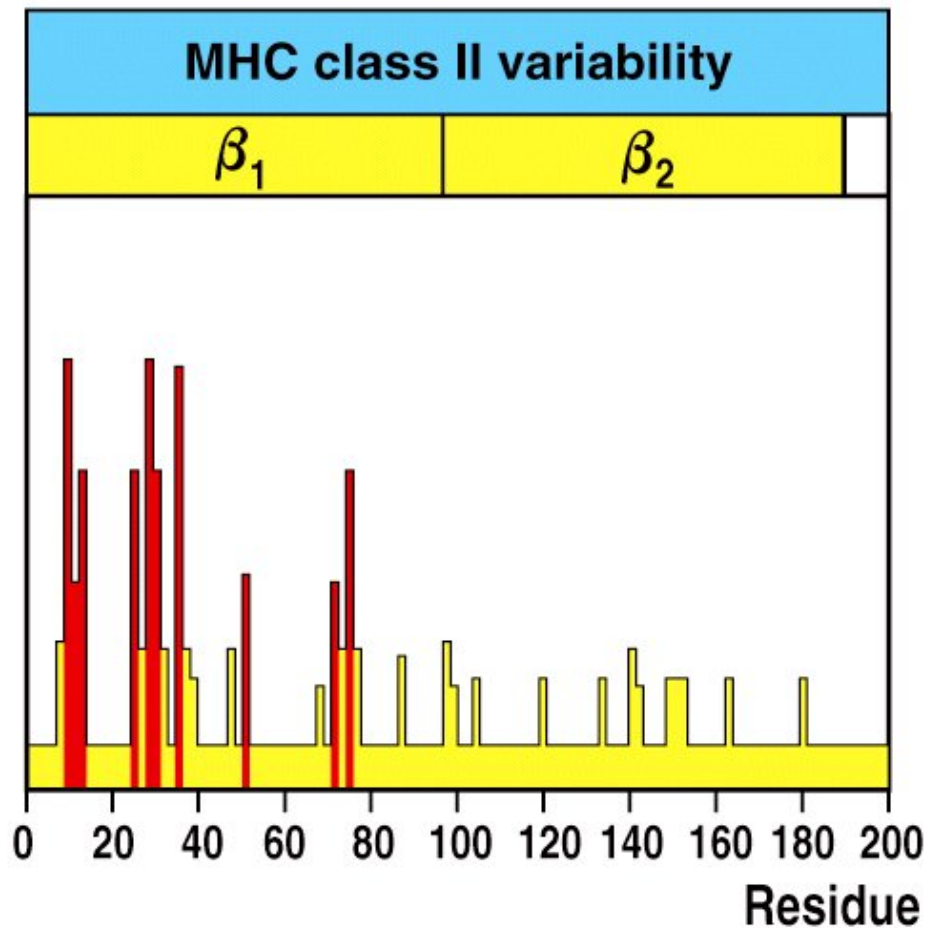
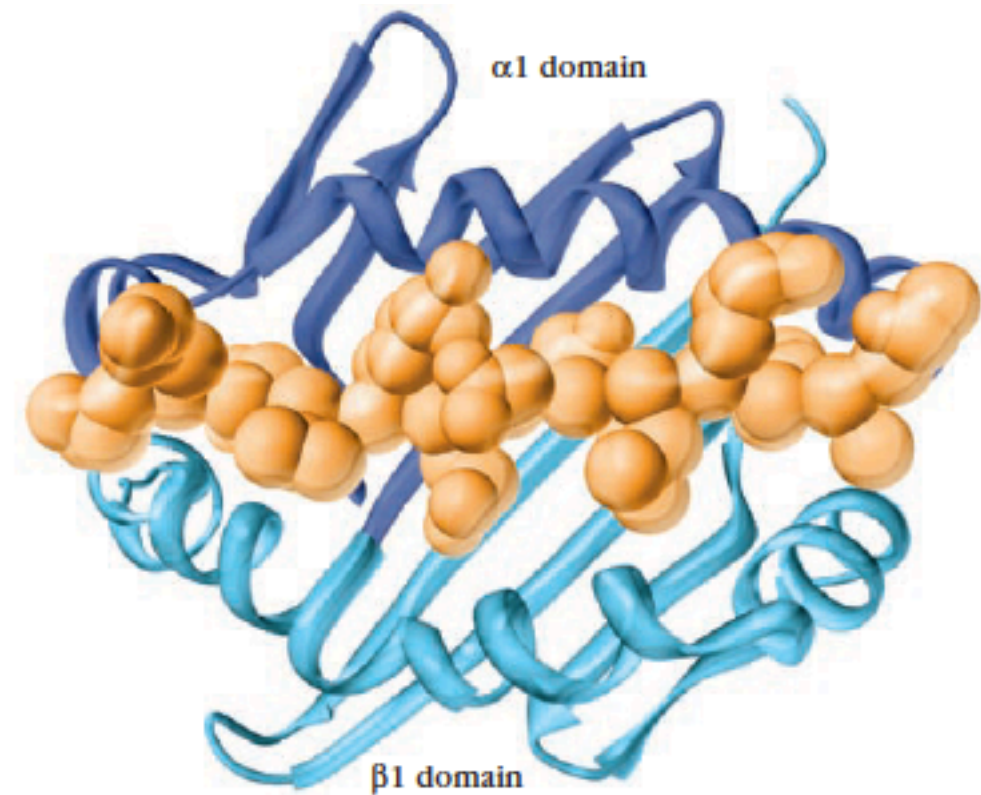


MHC-II

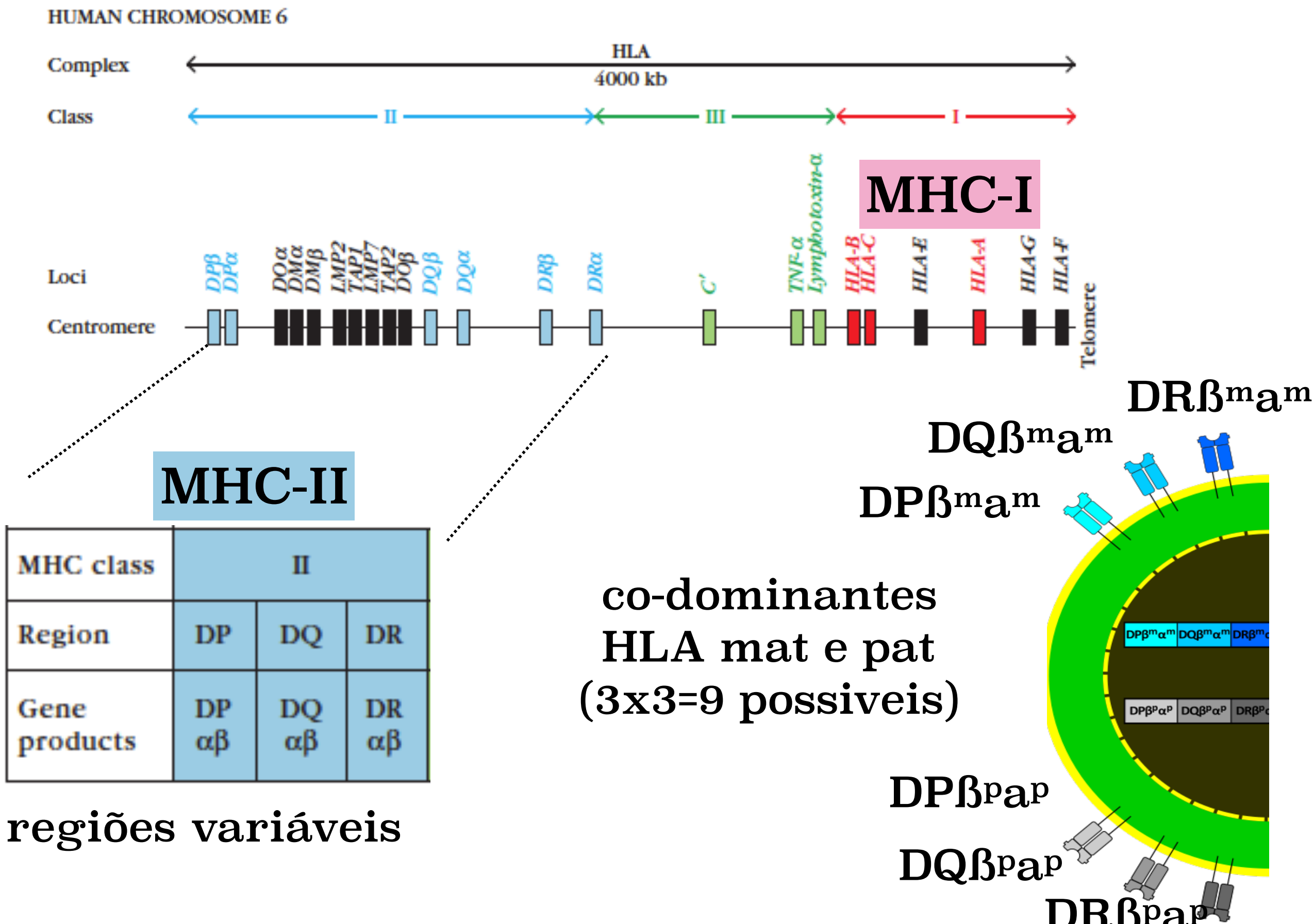
regiões variáveis
($\alpha 1$, $\beta 1$)



13-18 AA



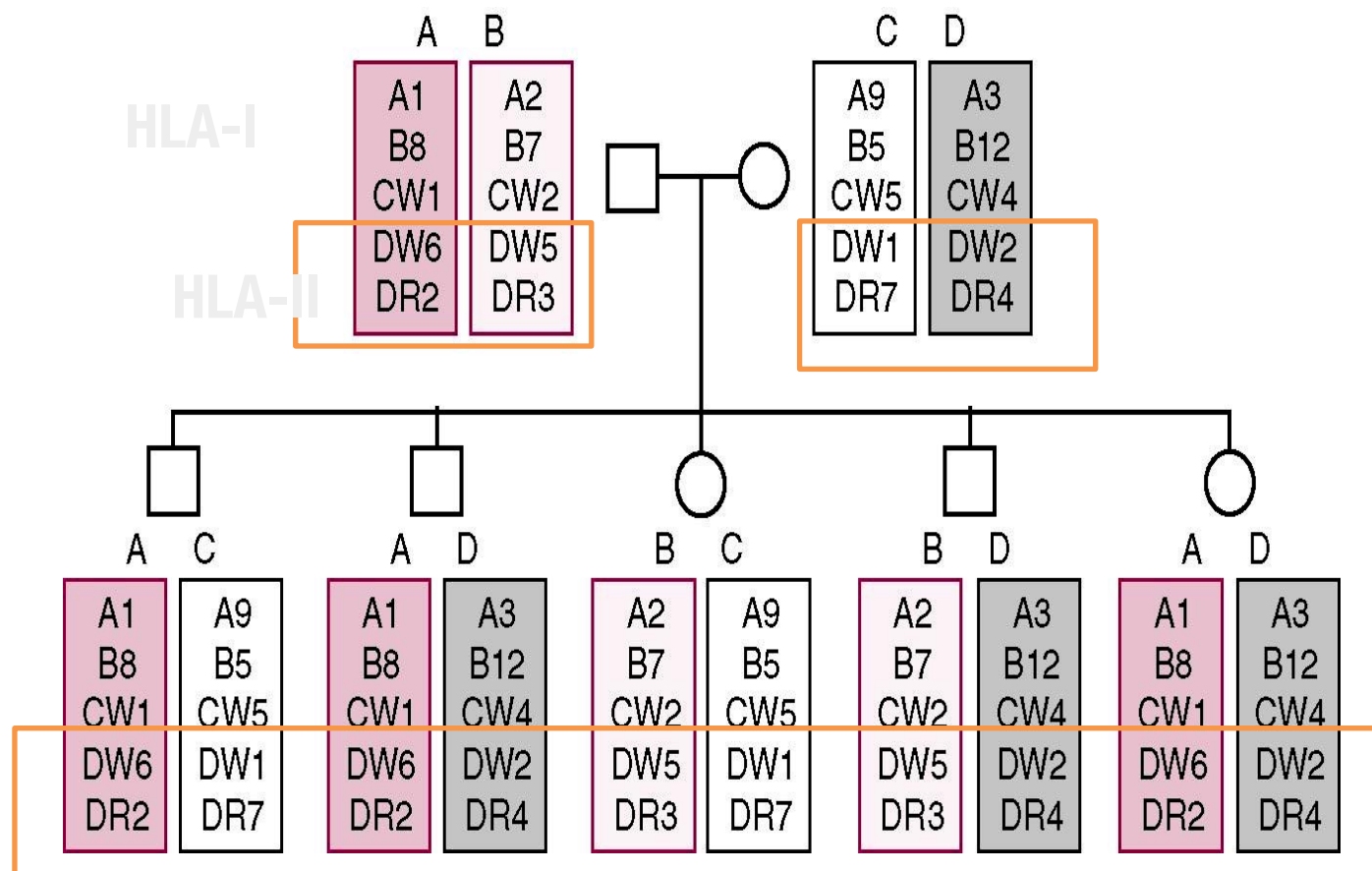
Genetica do MHC-II



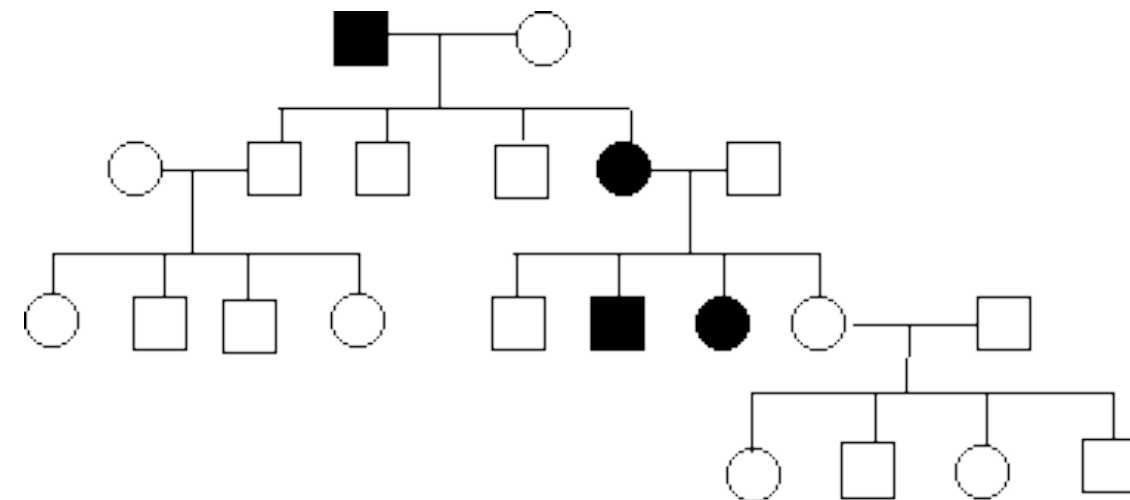
Genetica do MHC-II

muitos genes codominantes x polimorfismo
alelico x possibilidade de recombinação

MUITA VARIABILIDADE



Herança de tipo mendeliano



Genetica do MHC-II

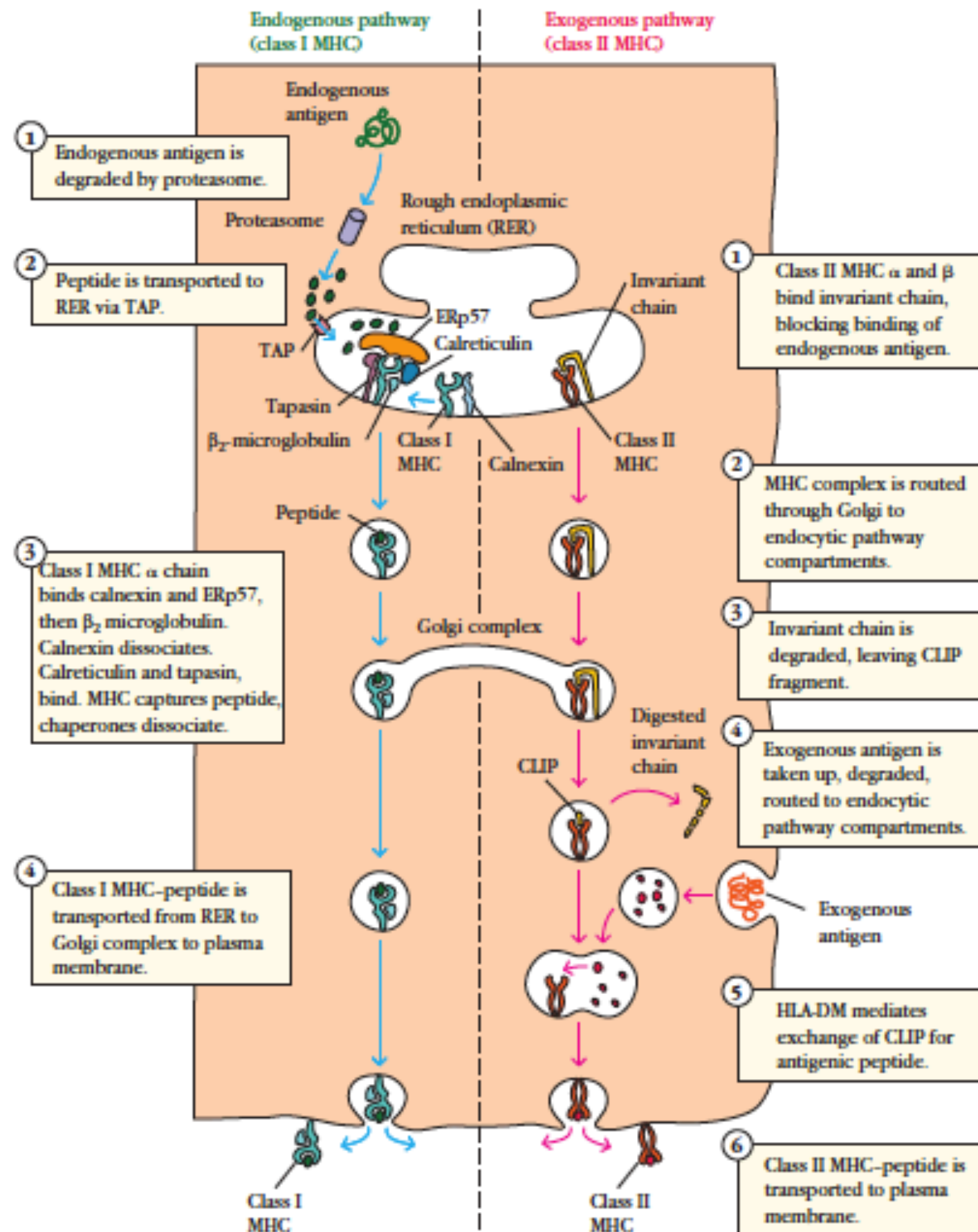
- Genes MHC são muito polimórficos e muitos alelos existem para cada gene
- Muito raro 2 indivíduos compartilhar os 2 sets de genes HLA (problemas transplante!)

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

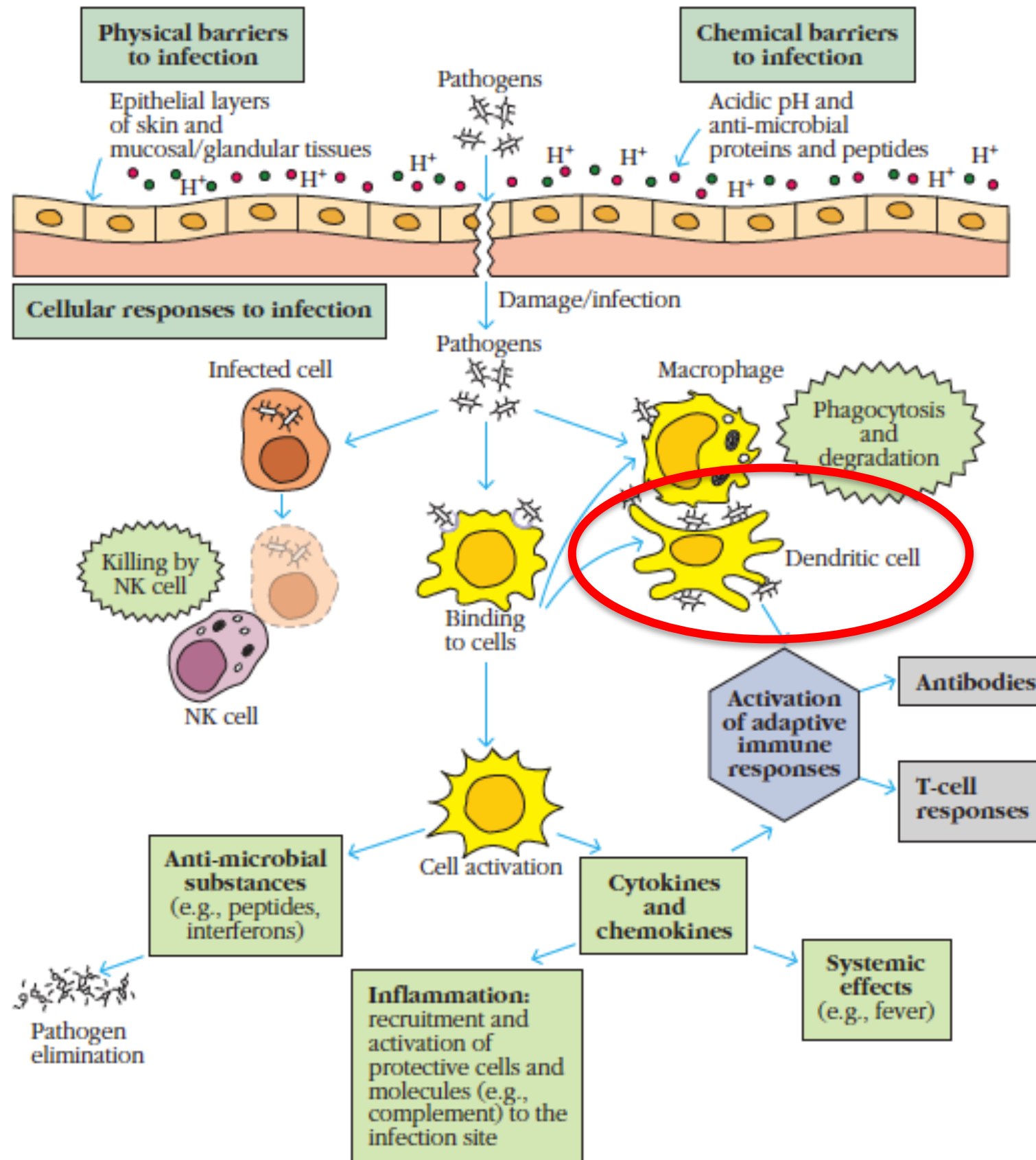
Source: Data obtained from <http://hla.alleles.org>, a Web site maintained by the HLA Informatics Group based at the Anthony Nolan Trust in the United Kingdom, with up-to-date information on the numbers of HLA alleles and proteins.

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	

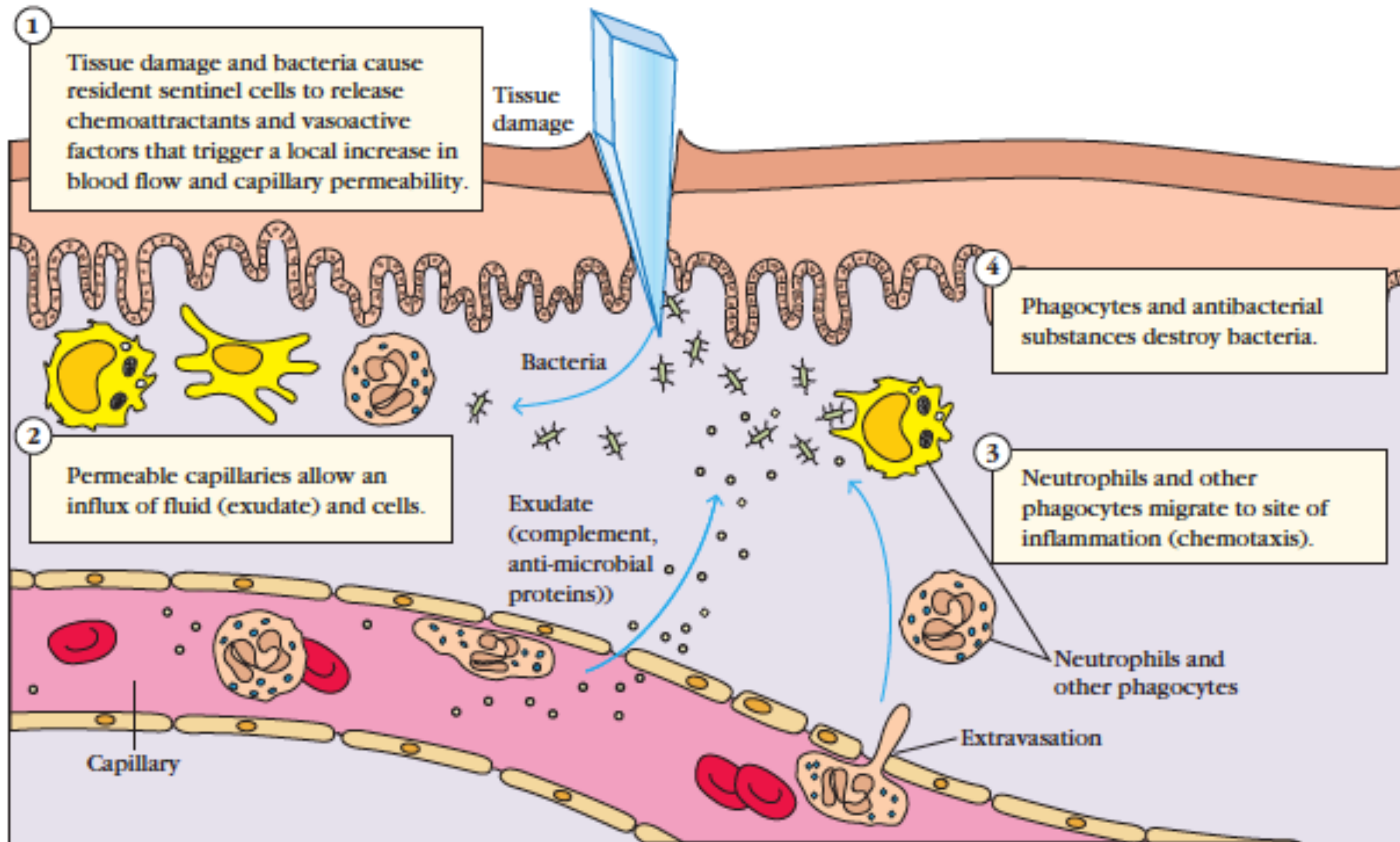
Apresentação de Ag: as 2 vias



DC & apresentacao de Ag



Inflamaçao local → linfocitos



Sistema linfatico drena “edema” (Ag, debris)

DC migram ate os LN mais proximos —> ativar linfocitos

Ação da APC profissional na ativação dos linfócitos

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

