

**Curso de Farmácia**  
**Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)**

***Interface entre imunidade  
inata e adquirida:  
apresentação de antígenos***

***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Universidade de São Paulo***

## ***Tópicos Essenciais da Aula***

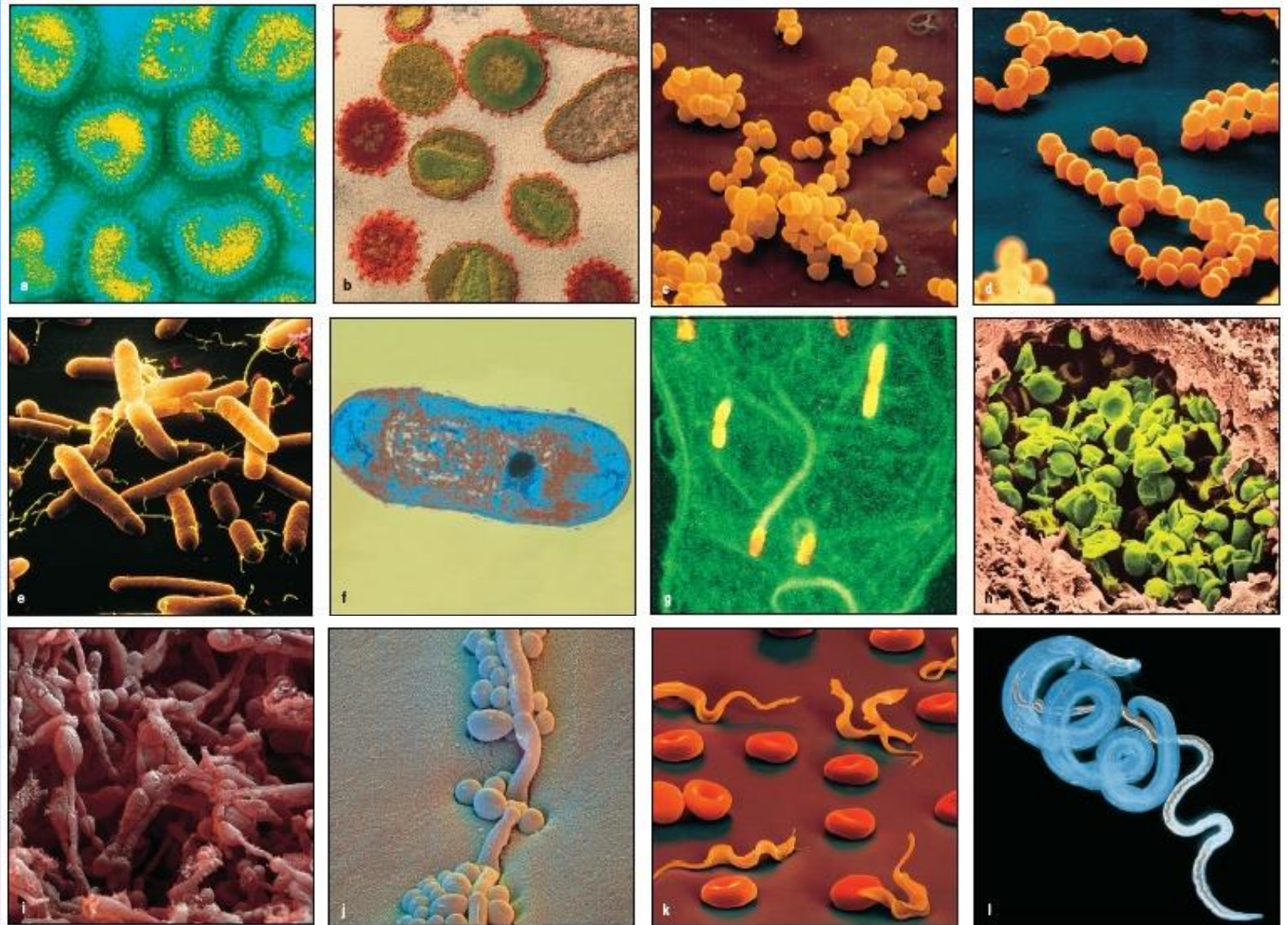
- 1. Discutir as diferenças entre imunidade inata (natural) e imunidade adaptativa (adquirida).**
- 2. Entender o processo de recirculação dos linfócitos.**
- 3. Células apresentadoras de antígeno: quem são e o que fazem?**
- 4. Conhecer o *Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)***
- 5. Conhecer como ocorre o processamento e apresentação de antígenos proteicos aos linfócitos T.**

## ***Respostas Imunes: divisões e geração***

**RESPOSTA IMUNE INATA OU NATURAL  
(PRÉ-FORMADA)**

**RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA  
(NEO-FORMADA)**

# Reconhecimento de Microorganismos



***Padrões Moleculares Associados a Patógenos***  
***“Pathogen-associated molecular patterns”***  
***(PAMPs)***

- ***estruturas moleculares conservadas compartilhadas por grupos de patógenos***

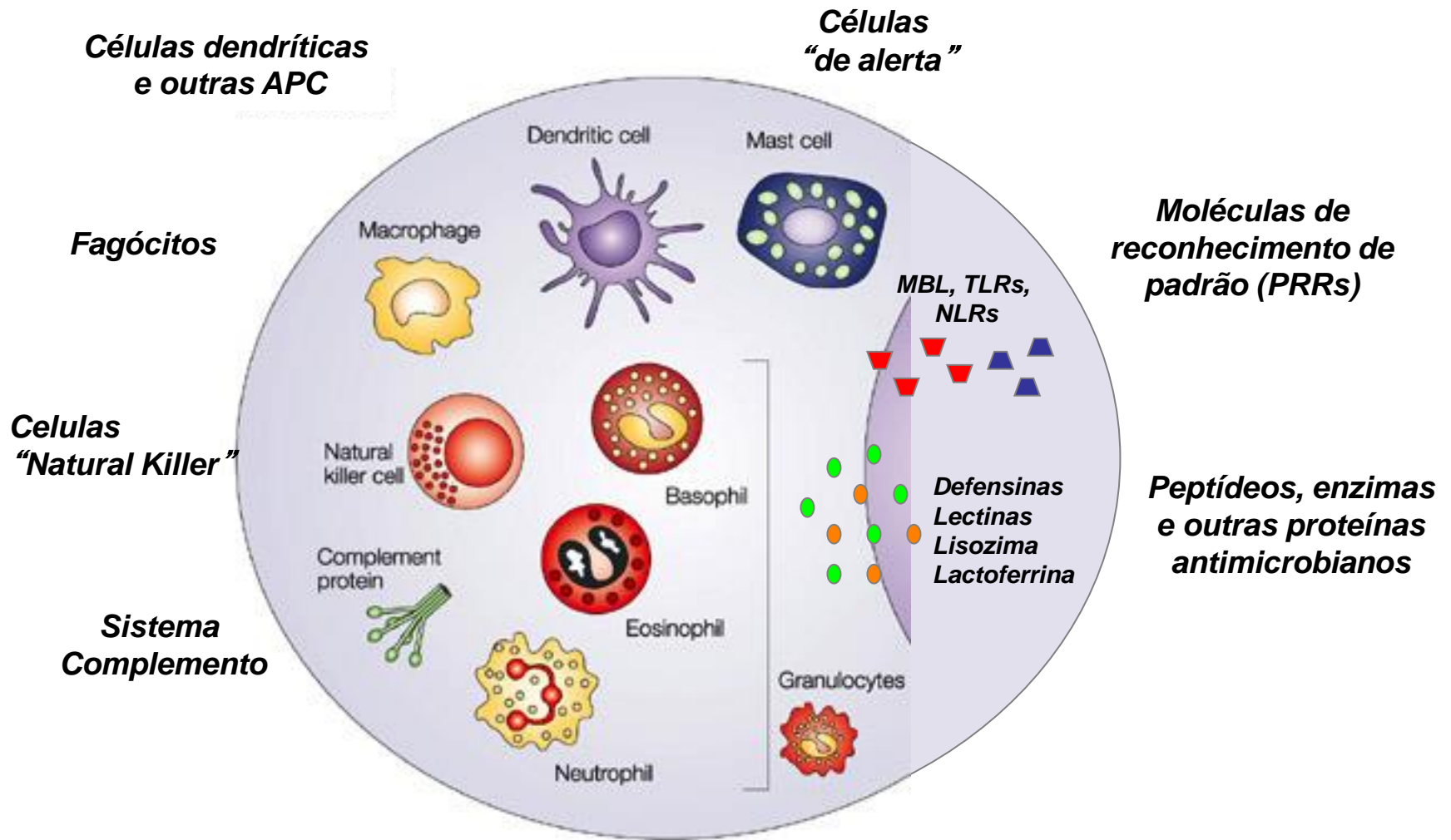
***Padrões Moleculares Associados ao Dano***  
***“Damage-associated molecular patterns”***  
***(DAMPs)***

- ***estruturas moleculares derivadas do hospedeiro que são reconhecidas como sinal de dano celular ou perigo***

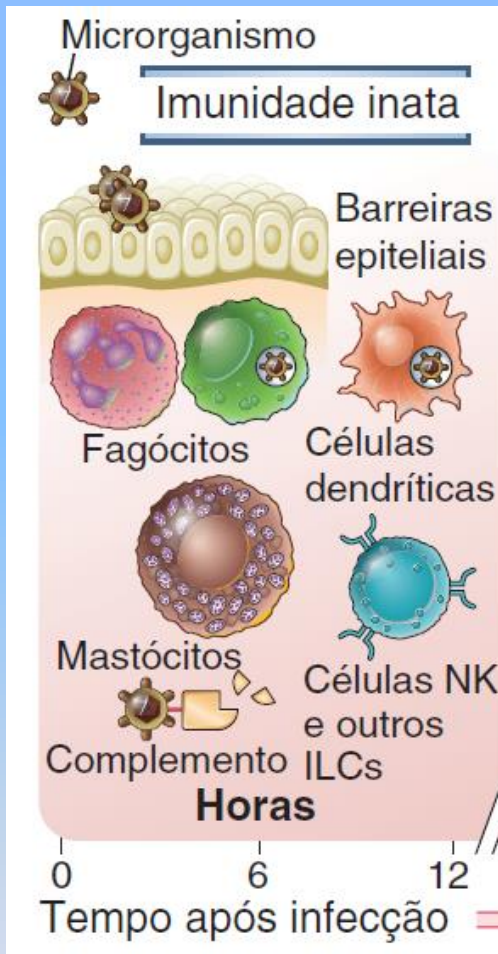
***Receptores de Reconhecimento de Padrão***  
***“Pattern Recognition Receptors”***  
***(PRRs)***

- ***receptores que reconhecem os padrões moleculares derivados dos patógenos ou do próprio hospedeiro (ex.: TLRs, NLRs, RLRs, receptores do tipo lectina C, receptores scavenger, receptores para N-formilmetionil, etc)***

# Imunidade Inata e seus elementos



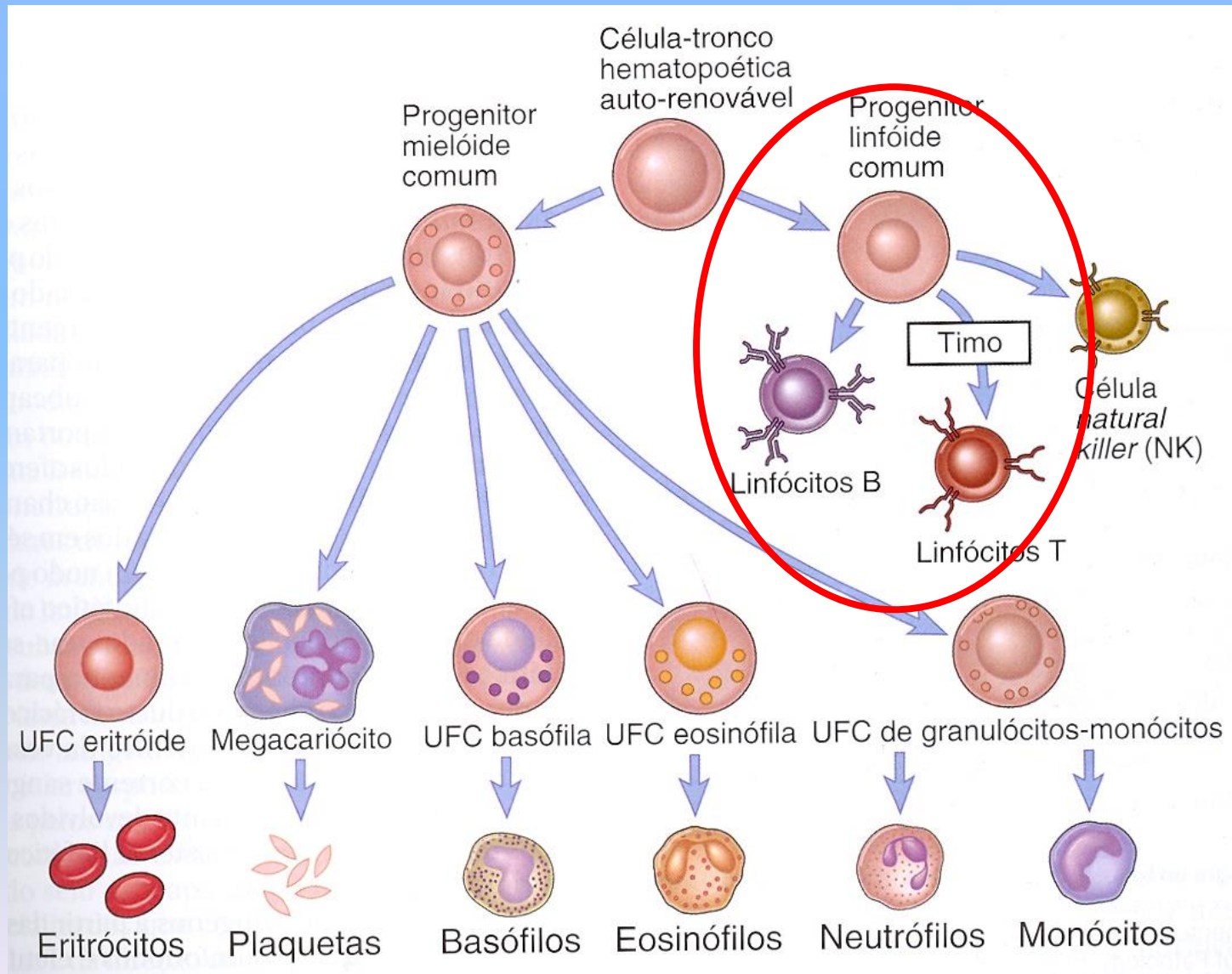
# Características da Imunidade Inata (Natural)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

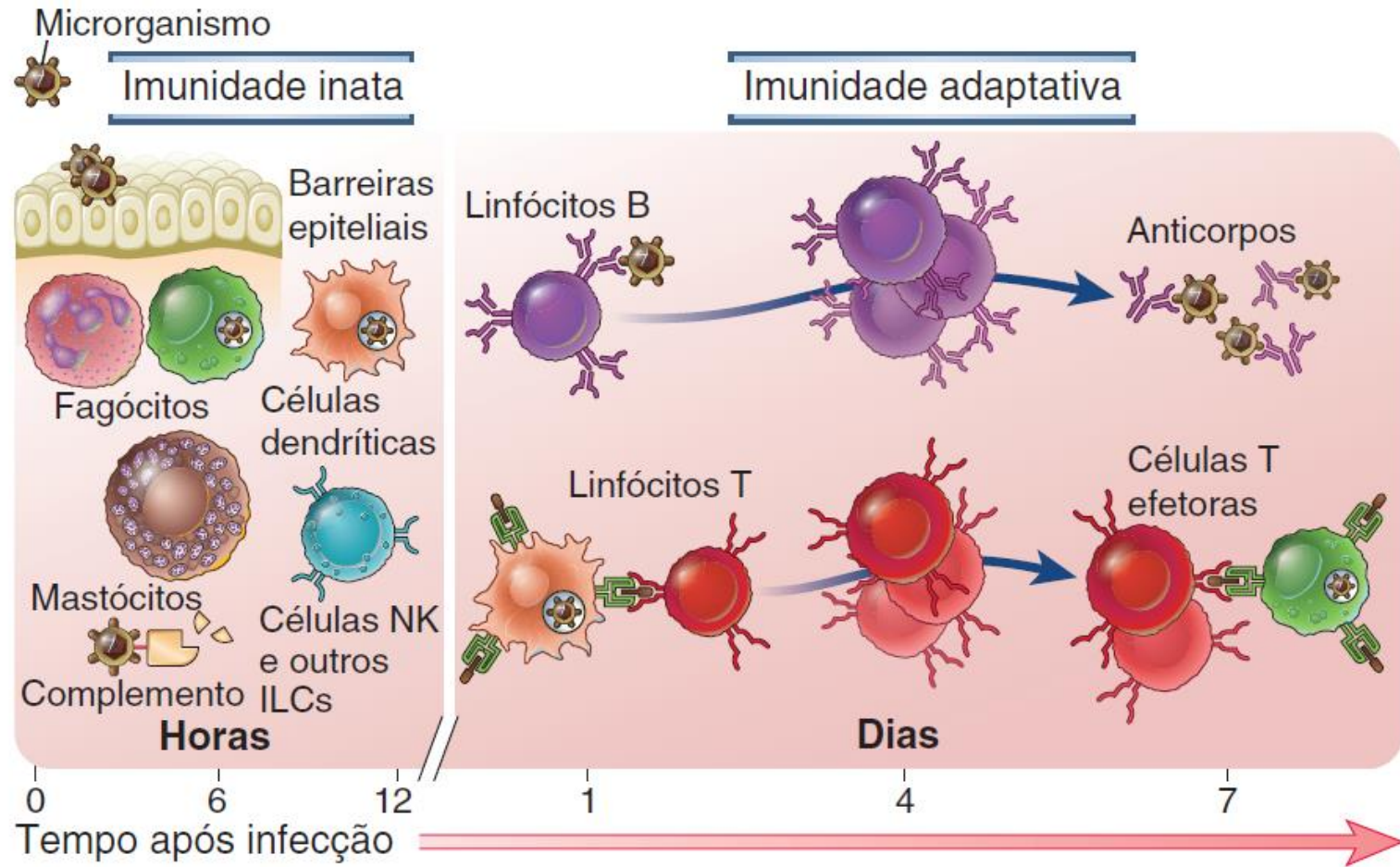
- filogeneticamente antiga
- diversidade codificada pela linhagem germinativa
- dirigida contra estruturas compartilhadas
- não possui memória
- auto-tolerância

# Linfócitos T e B: sinônimos de Imunidade Adquirida





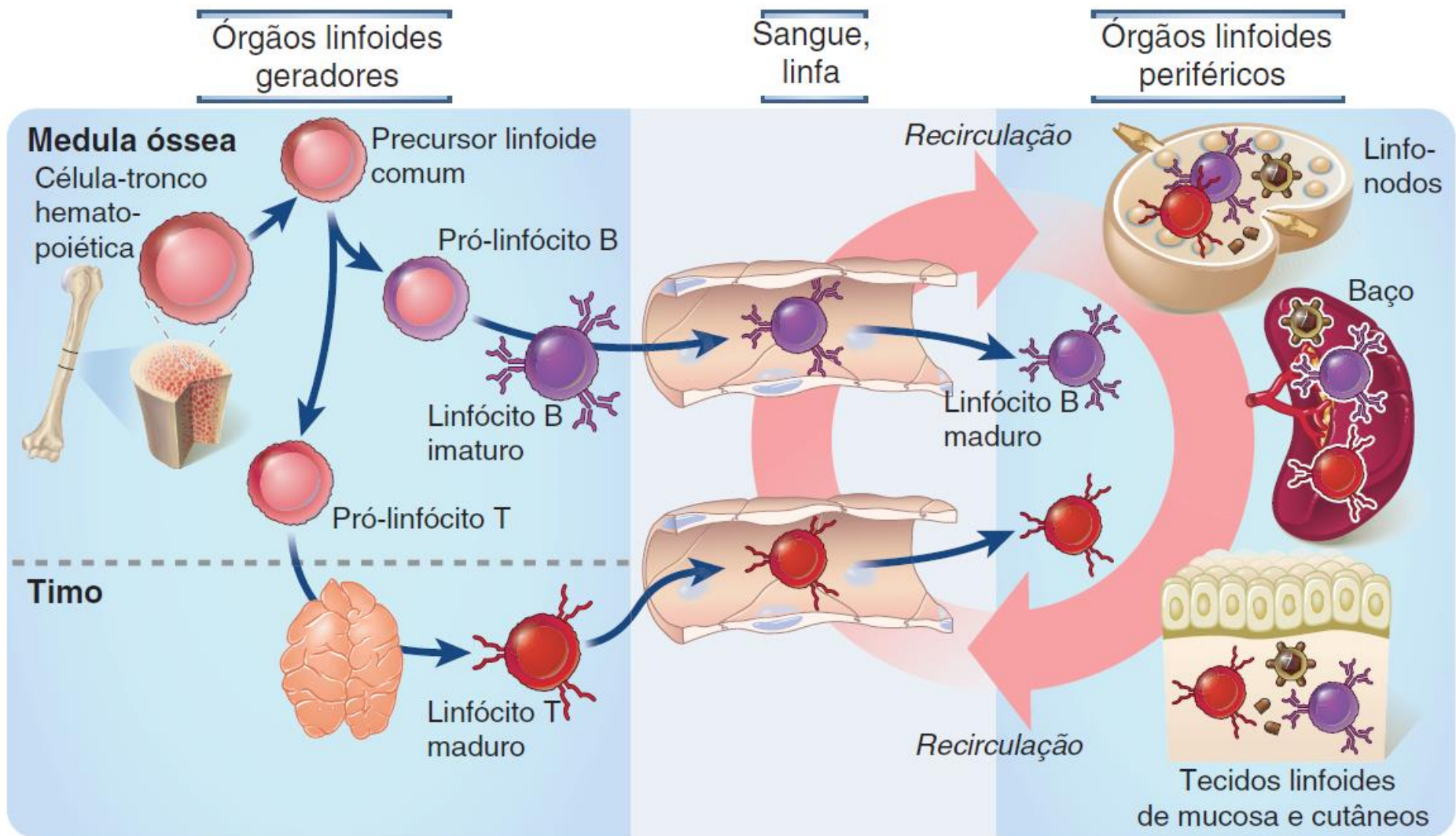
# Características da Imunidade Adquirida (Adaptativa)



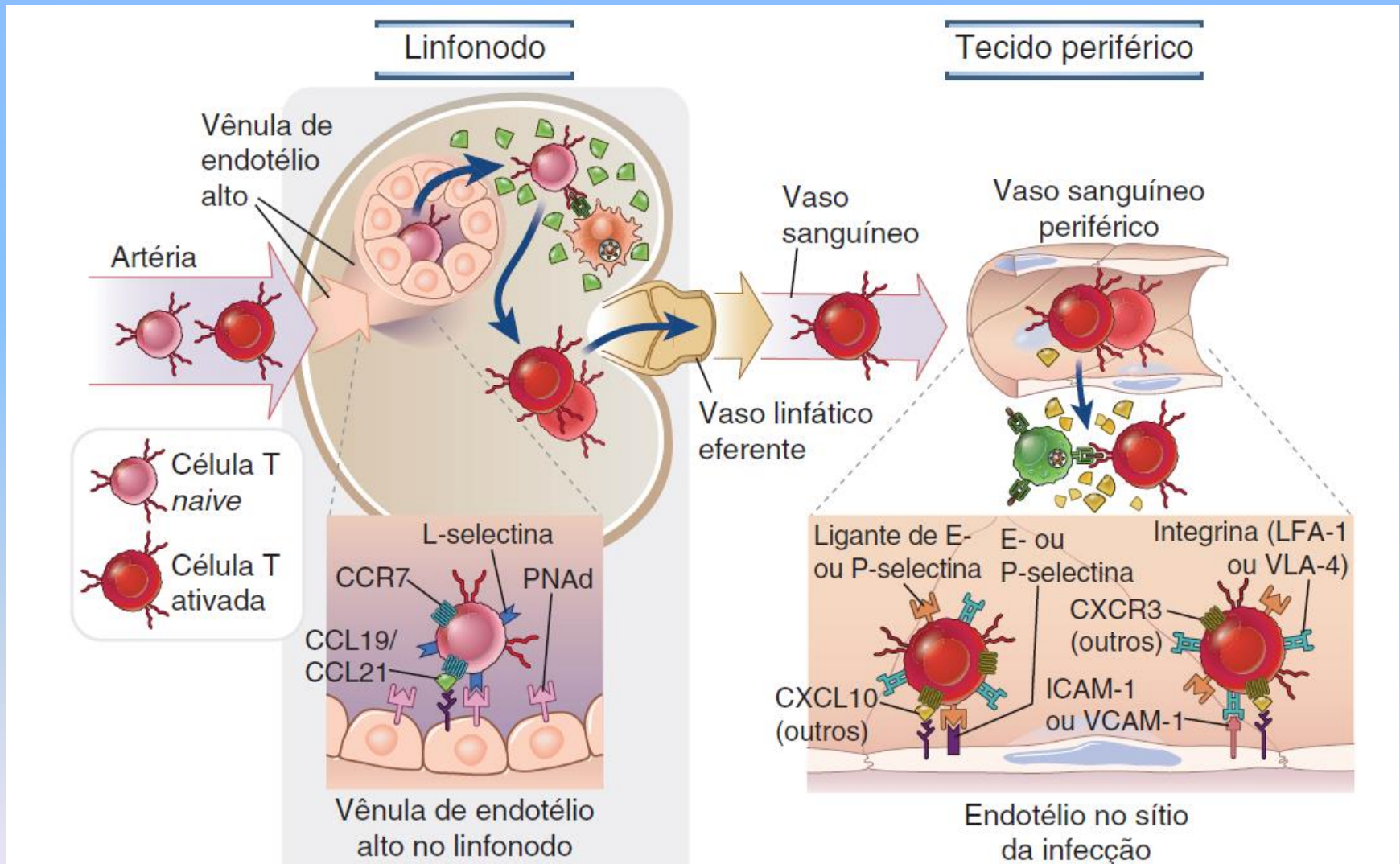
Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

- receptores distribuídos de forma clonal
- diversidade codificada por recombinação gênica
- dirigida contra epítopos específicos
- memória imunológica
- potencial autorreativo

# Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



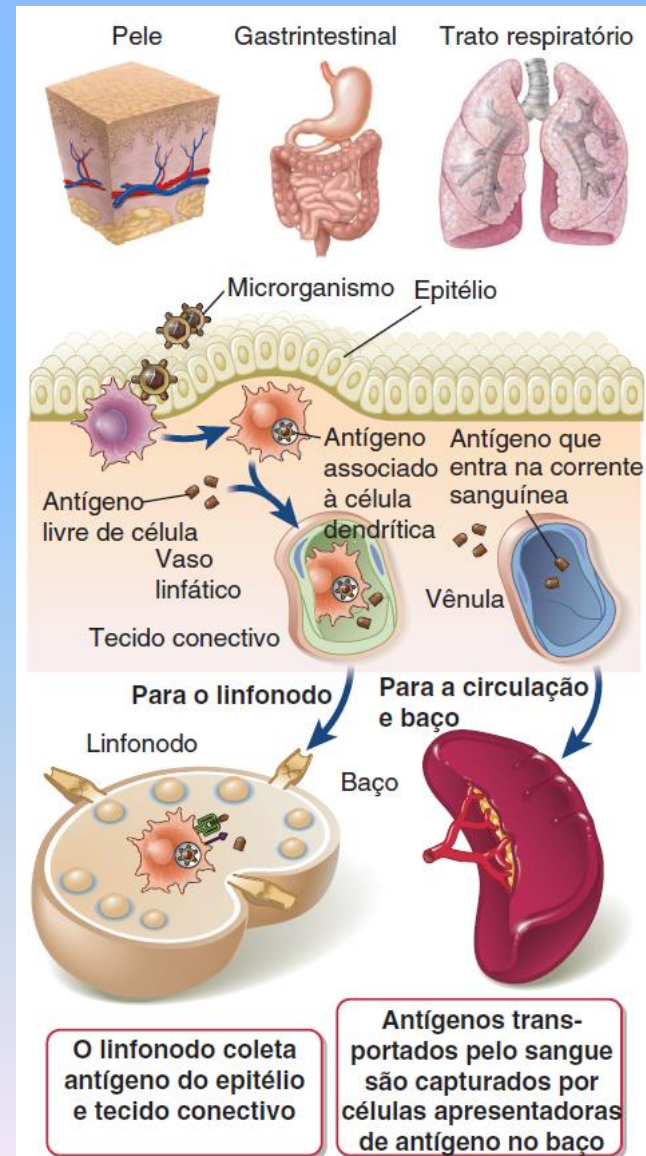
# Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



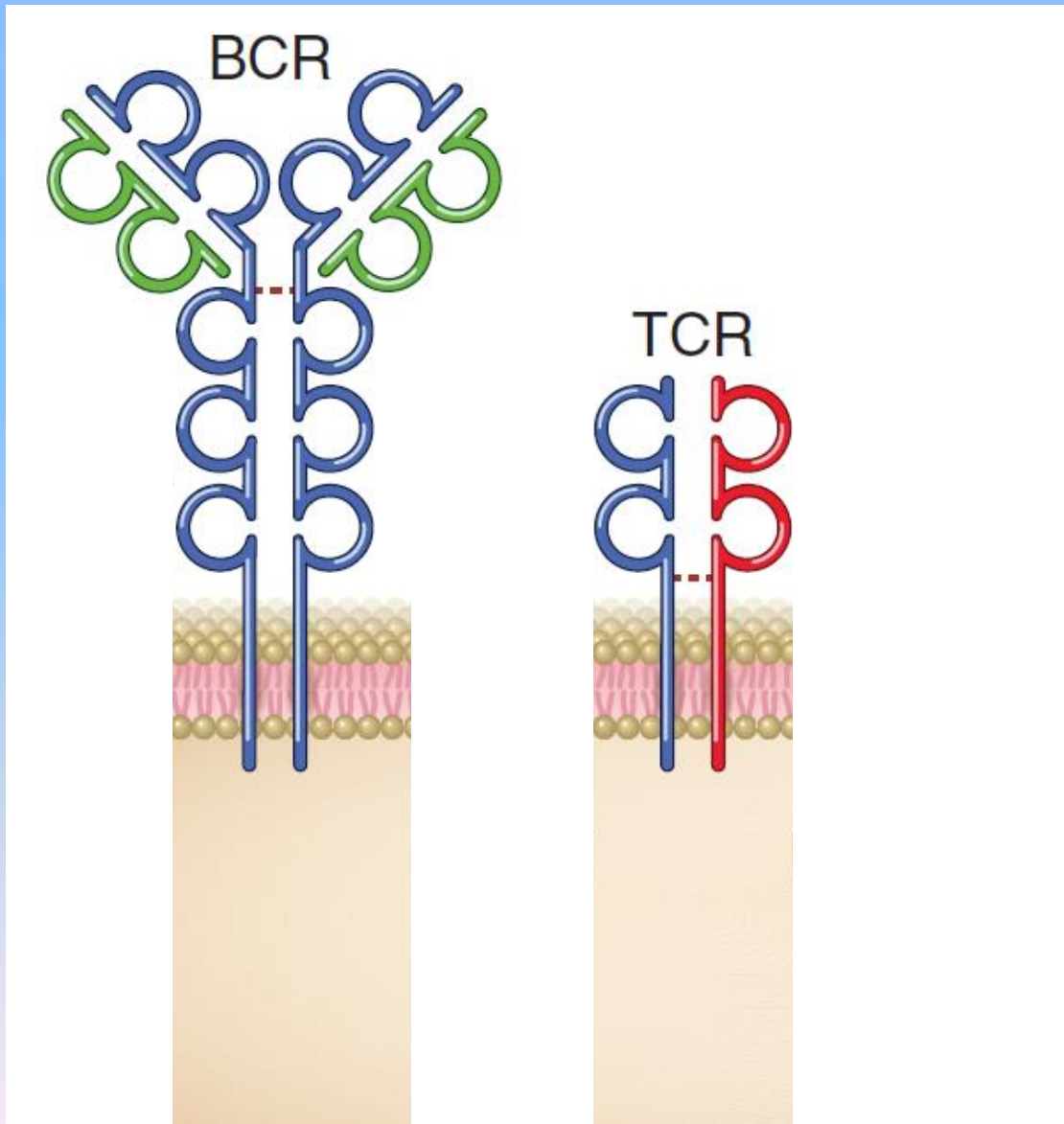
# Imunidade Natural X Imunidade Adaptativa

Como as células da imunidade inata estimulam a imunidade adaptativa?

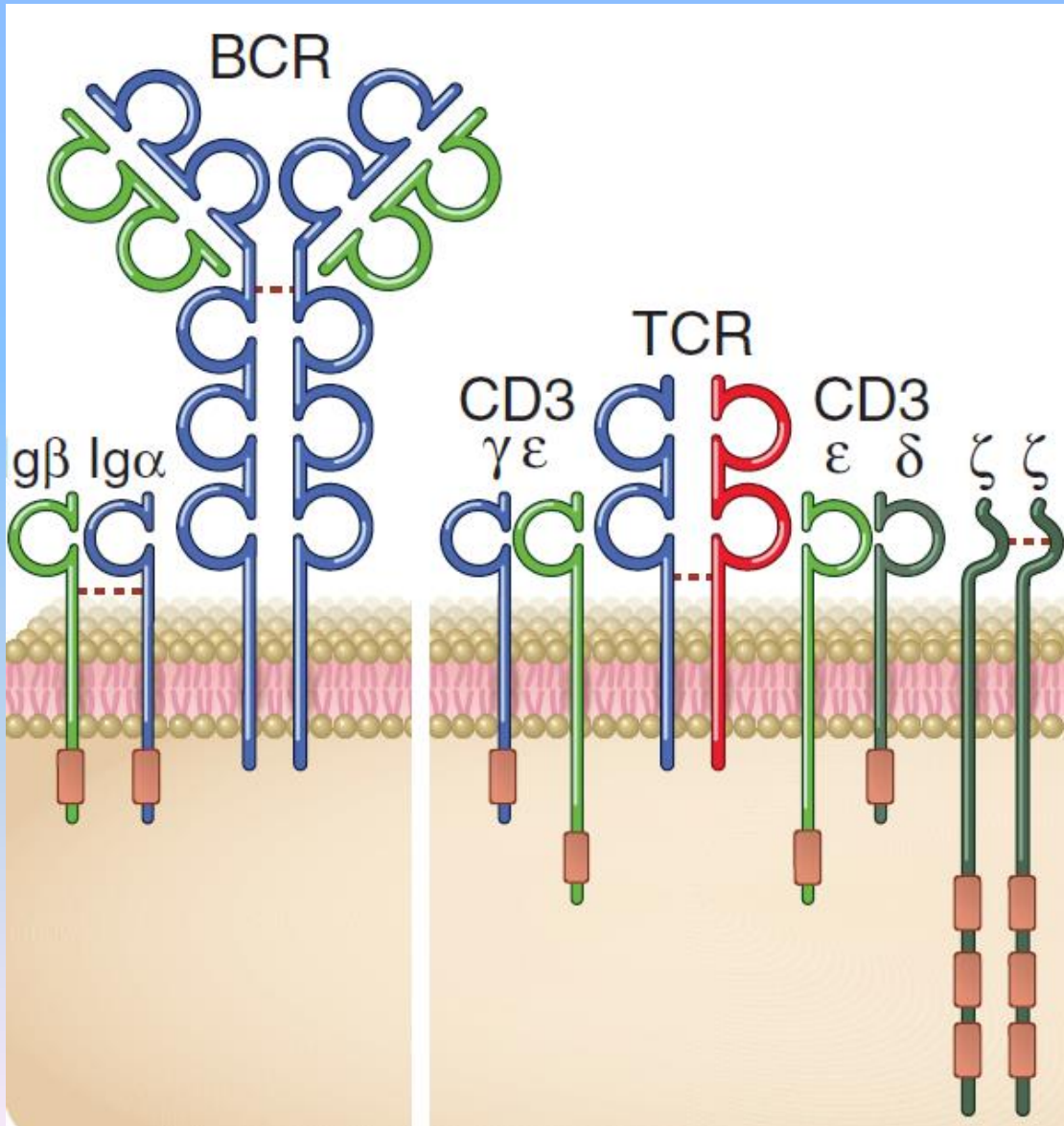
<https://www.youtube.com/watch?v=usdDP00HqBo&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=30>



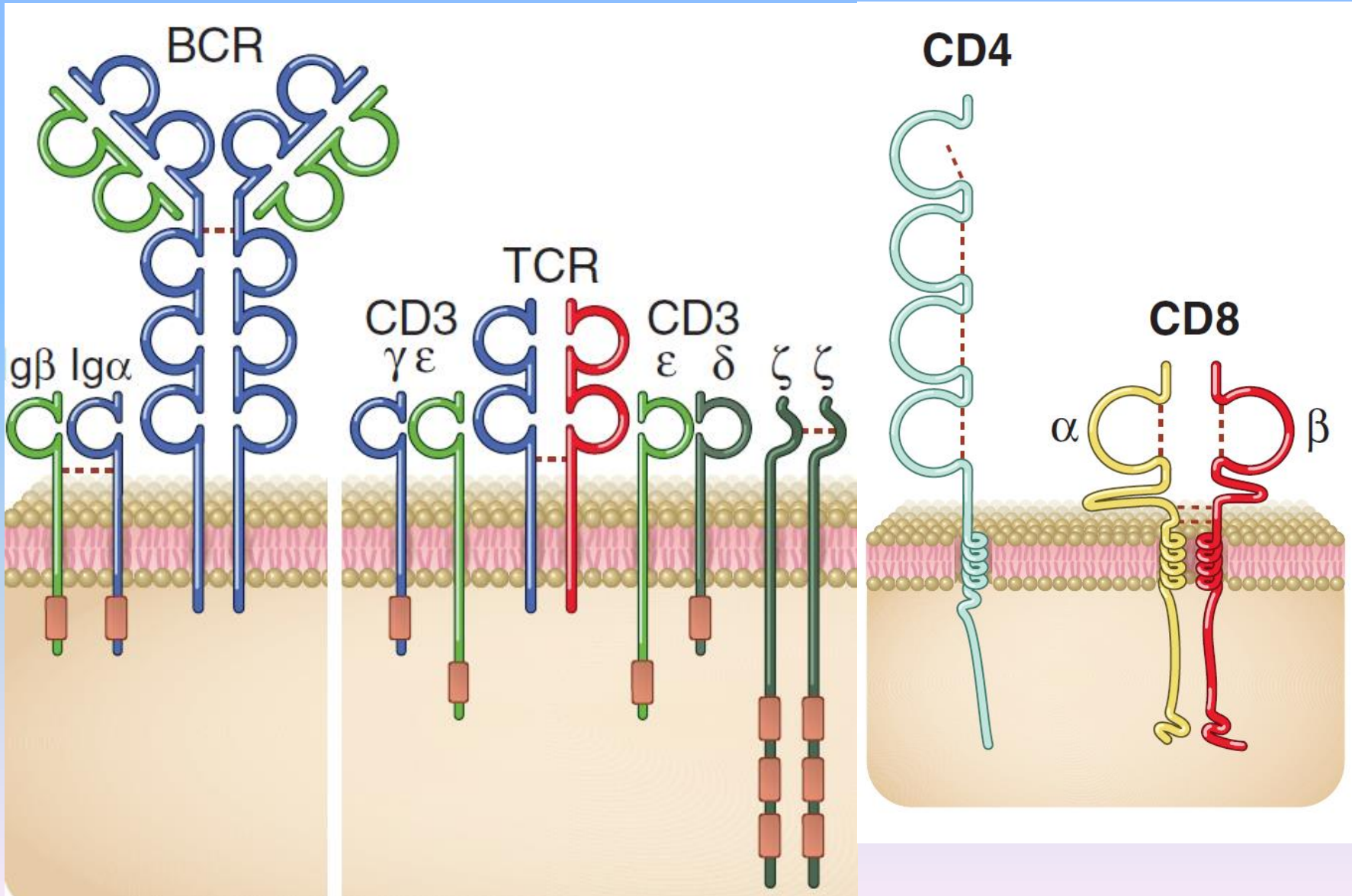
# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



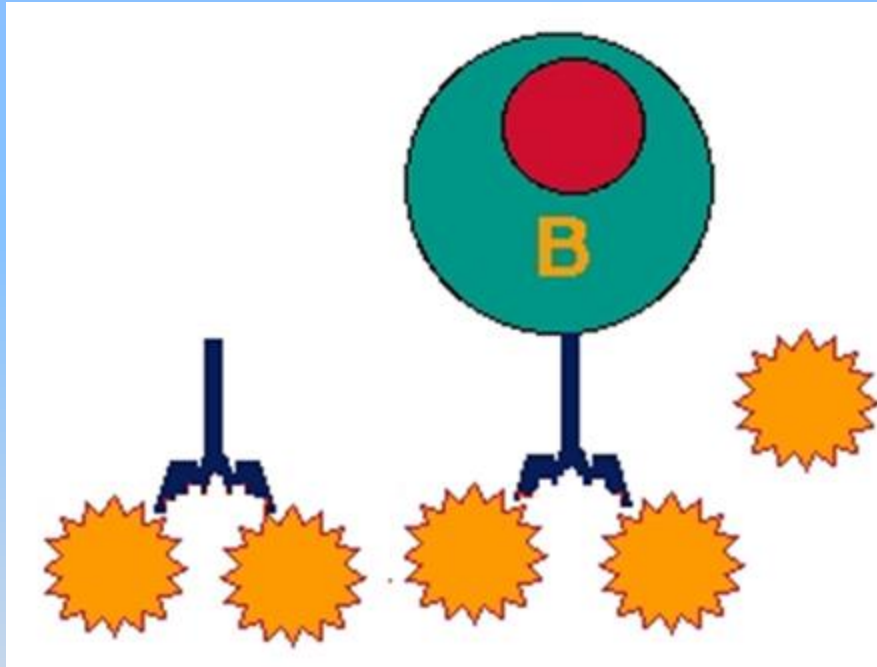
# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



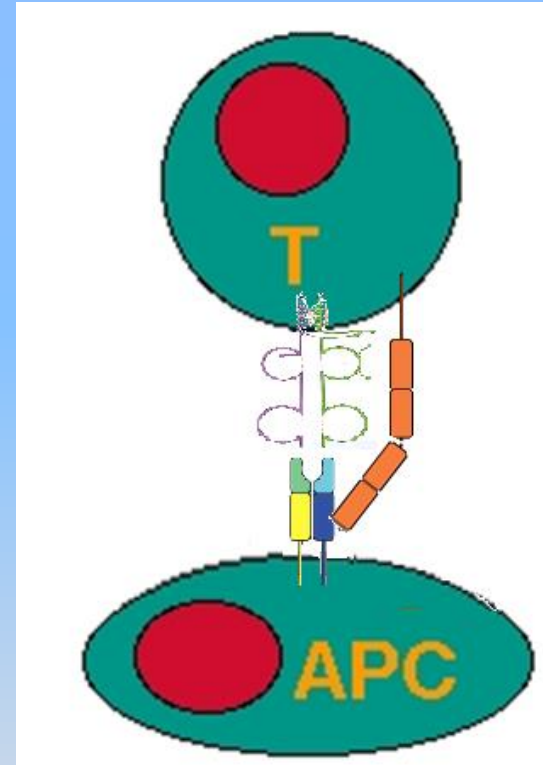
# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



# ***Reconhecimento de Antígenos pelos Linfócitos e Conceito de Clonalidade***



***Antígenos na conformação nativa são reconhecidos pelos linfócitos B***



***Linfócitos T não reconhecem antígenos diretamente. Os antígenos precisam ser “processados” e “apresentados” pelas células apresentadoras de antígenos***



# Evidência de Processamento e Apresentação de Antígenos ligado ao MHC

Listeria monocytogenes  
radiomarcada e cultivada  
com macrófagos



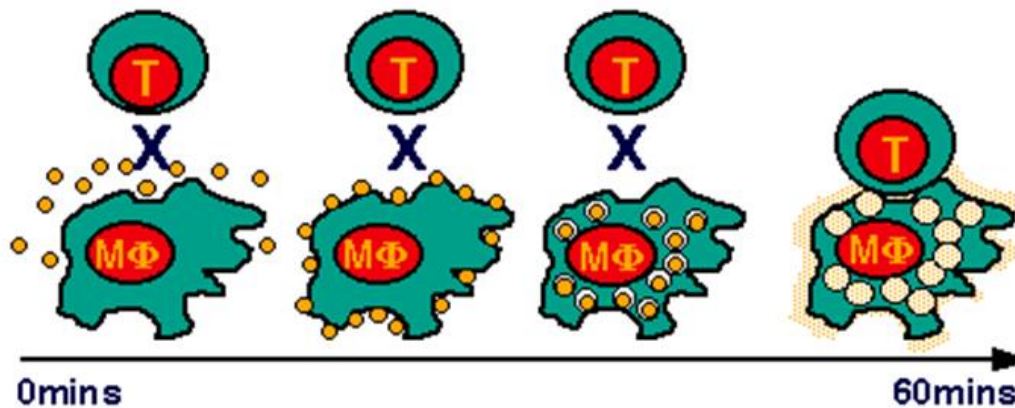
Rápida ligação à  
superfície da  
célula



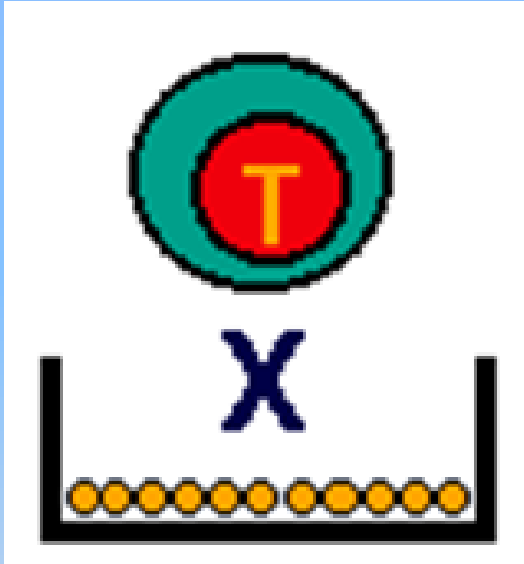
Internalização das  
bactérias  
radiomarcadas



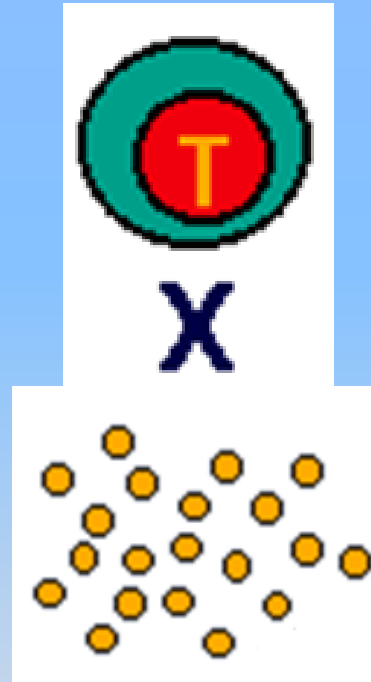
Degradação e liberação de  
antígenos: detecção tanto  
no citoplasma quanto na  
superfície das células



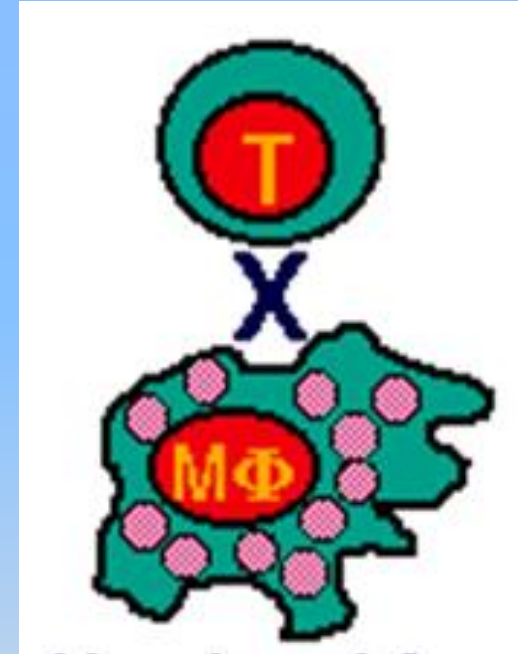
# ***Células Apresentadoras de Antígeno (APC)***



***Plástico recoberto  
com antígeno***

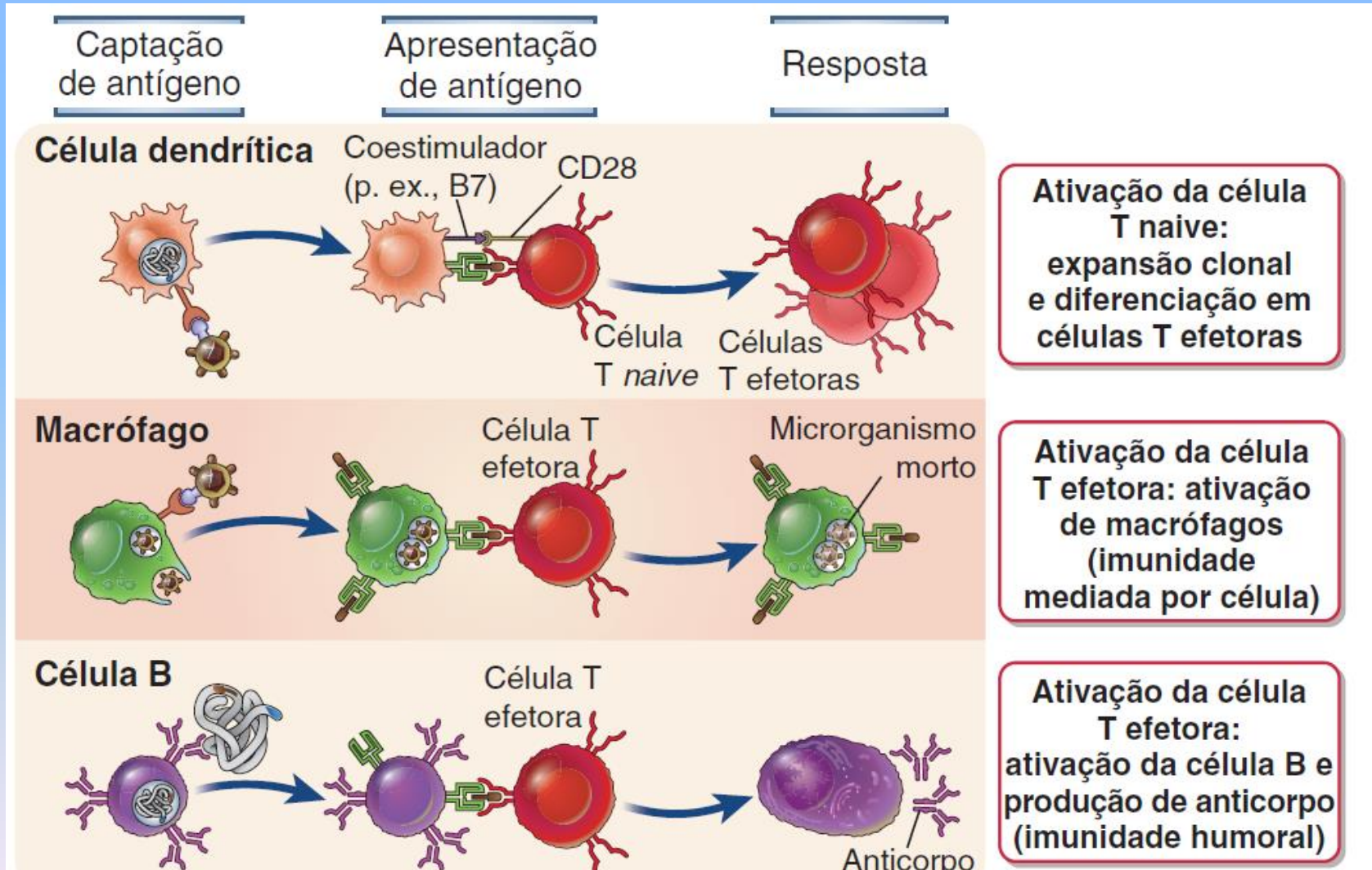


***Bactérias somente***

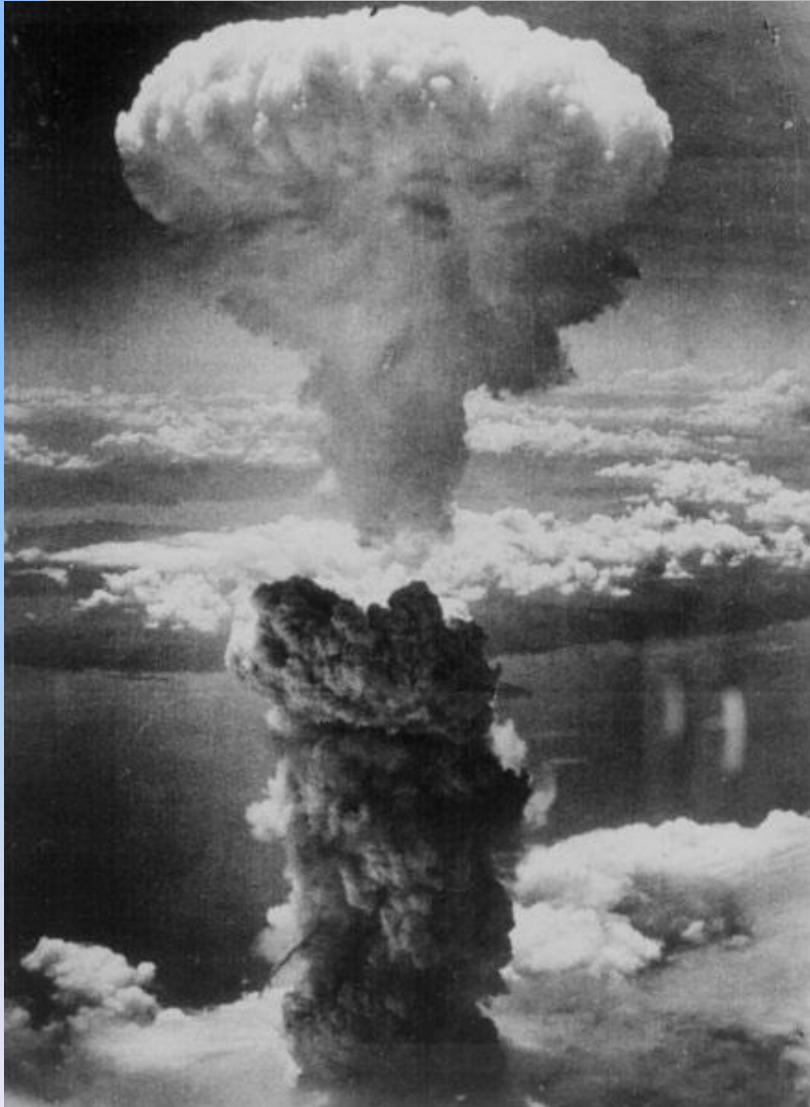


***Antígeno não  
relacionado***

# Células Apresentadoras de Antígeno (APC)



# ***Origens do Complexo Principal de Histocompatibilidade***



## ***Mus musculus***

***Mus musculus musculus*** (eastern Europe)

***Mus musculus domesticus*** (western Europe)

***Mus musculus castaneus*** (Southeast Asia)

***Mus musculus molossinus*** (Japan)

## ***Nomenclatura HLA***

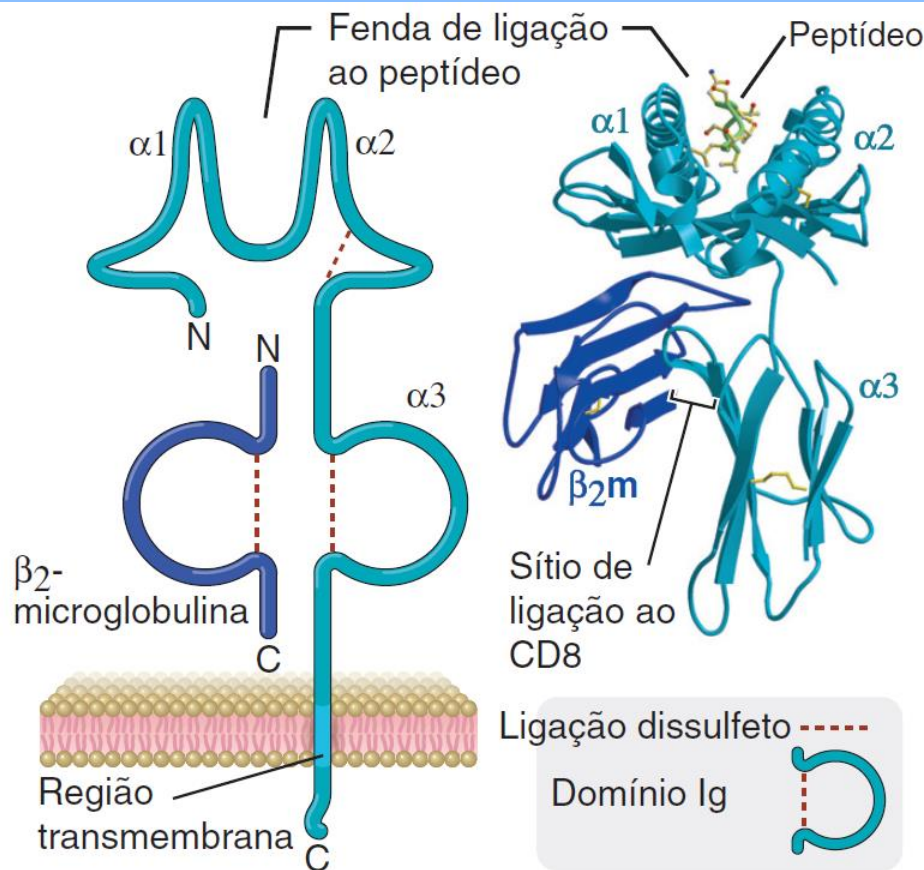
- **3 genes: A, B, C = HLA-A, HLA-B, HLA-C**  
**(MHC classe I)**
  
- **Posteriormente: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR**  
**(MHC classe II)**

***Caninos: DLA / Felinos: FeLA / Suínos: SLA***  
***Bovinos: BoLA / Ovinos: OLA / Ratos: RT1***

***Todas as espécies: MHC***

# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

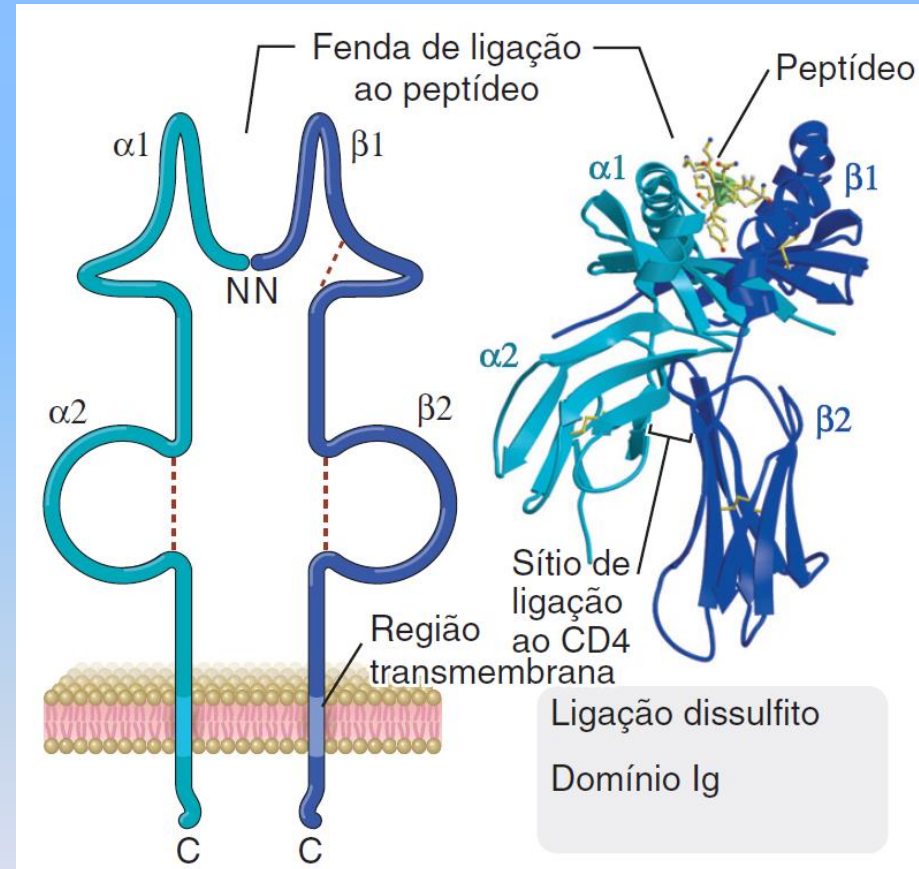
## MHC de classe I



**HLA-A, HLA-B, HLA-C**

# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

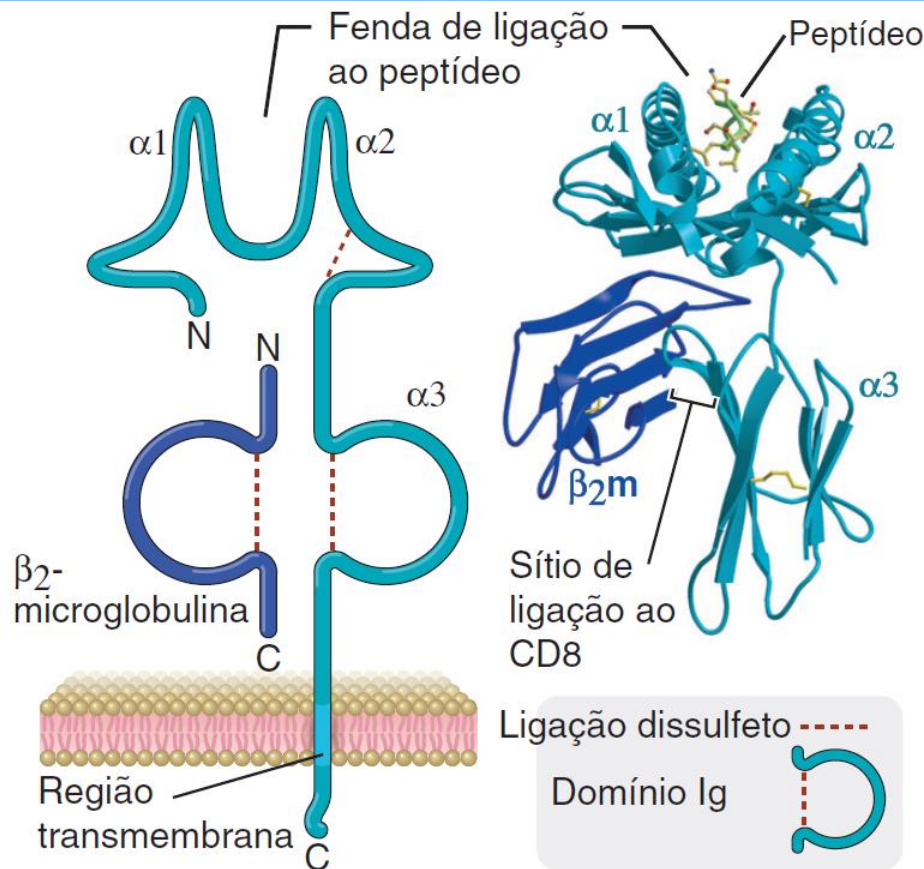
## MHC de classe II



**HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR**

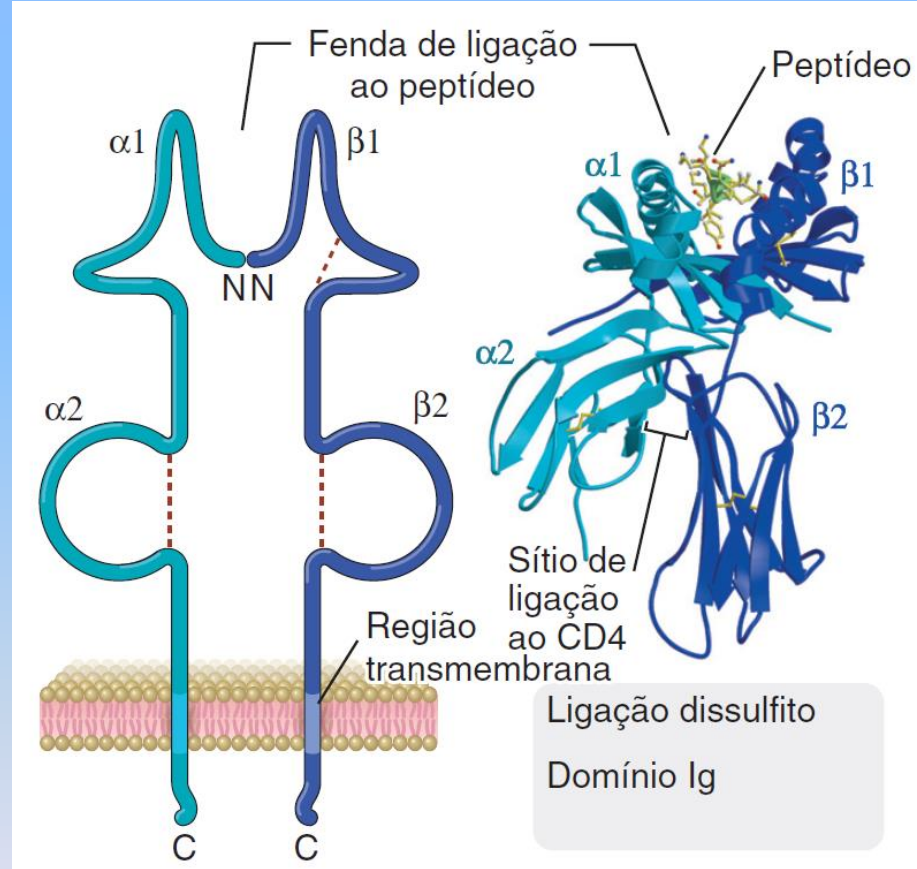
# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

## MHC de classe I



**HLA-A, HLA-B, HLA-C**

## MHC de classe II



**HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR**



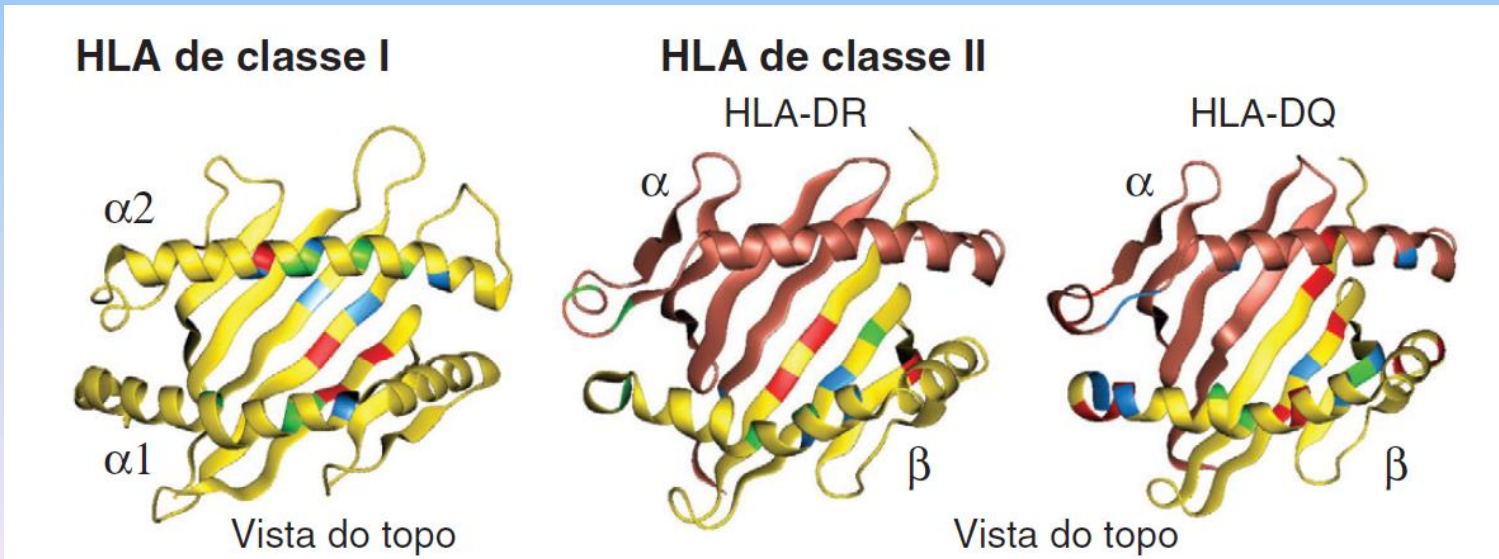
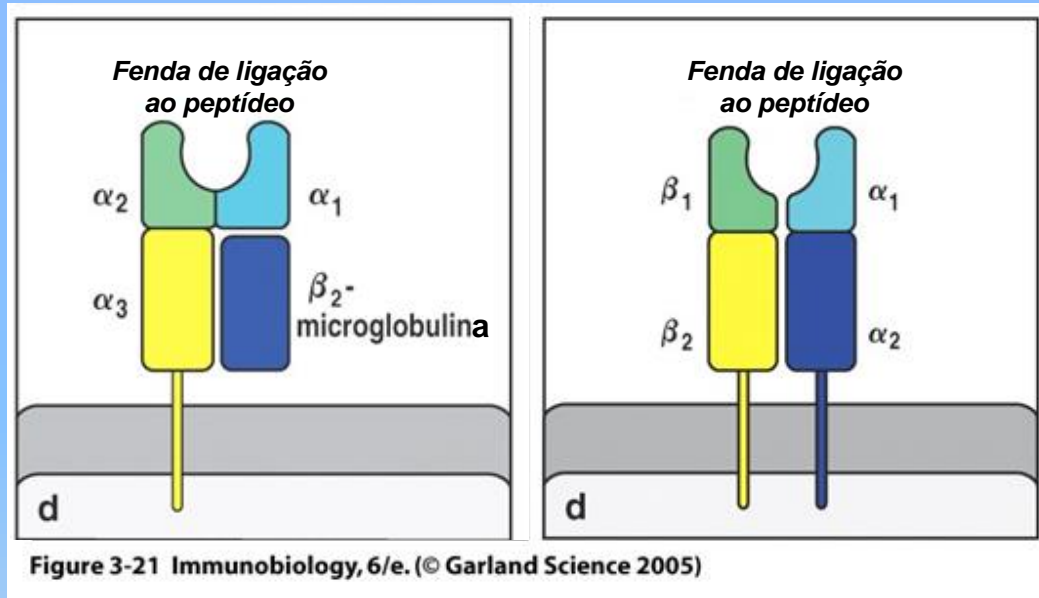
# ***Distribuição das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)***

<b><i>Tecido</i></b>	<b><i>MHC classe I</i></b>	<b><i>MHC classe II</i></b>
<b><i>Tecidos linfóides</i></b>		
<b><i>Células T</i></b>	+++	-
<b><i>Células B</i></b>	+++	+++
<b><i>Macrófagos</i></b>	+++	++
<b><i>Células Dendríticas</i></b>	+++	+++
<b><i>Células Epiteliais do Timo</i></b>	+	+++
<b><i>Outras células nucleadas</i></b>		
<b><i>Cérebro</i></b>	+++	-
<b><i>Hepatócitos</i></b>	+	-
<b><i>Rim</i></b>	+	-
<b><i>Cérebro</i></b>	+	- †
<b><i>Células não-nucleadas</i></b>		
<b><i>Hemácias</i></b>	-	-

*Adaptado de:*

Figure 3-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# MHC de classe I e II



# MHC: interações com peptídeos

## HLA-DR3

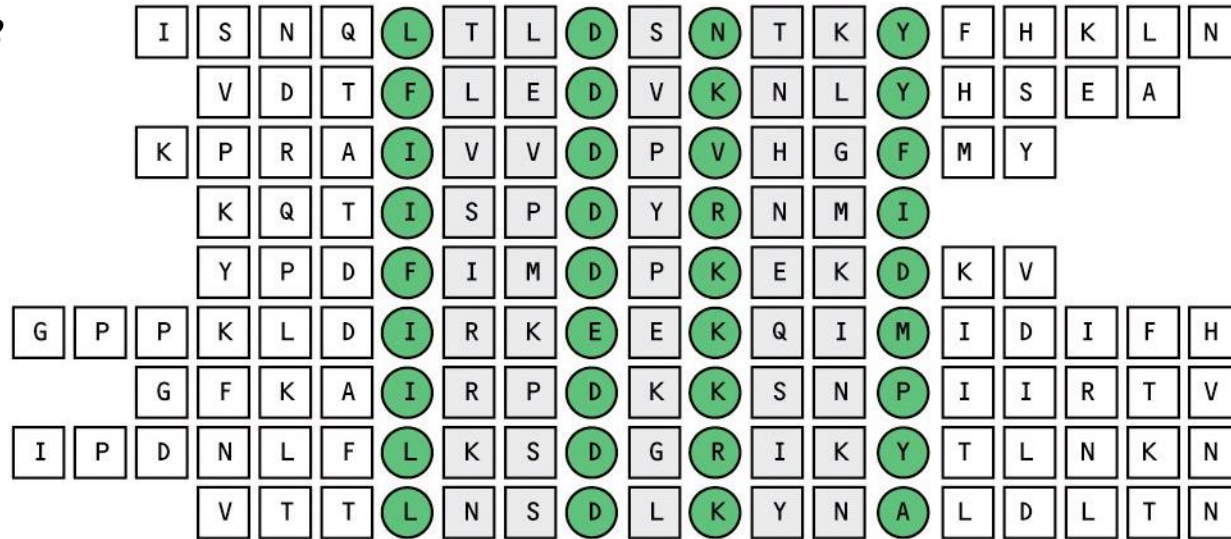


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Resíduos de ancoramento:**

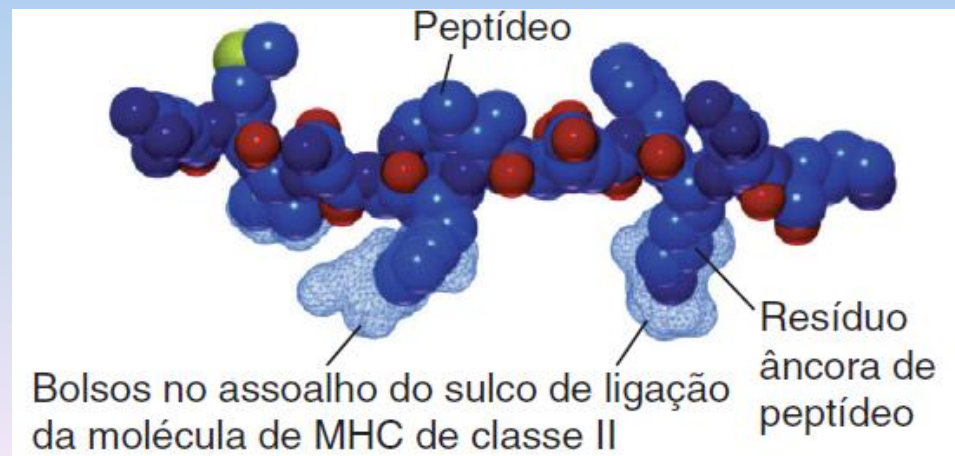
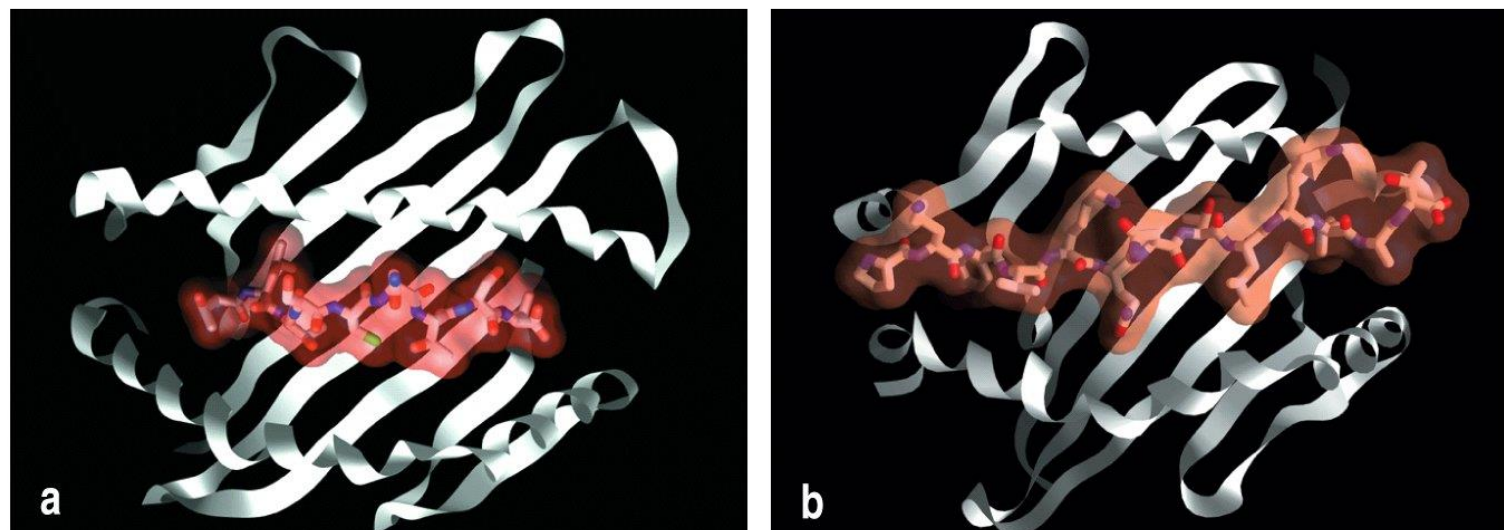
**Posição 1: resíduo hidrofóbico**

**Posição 4: resíduo negativamente carregado**

**Posição 6: resíduo básico**

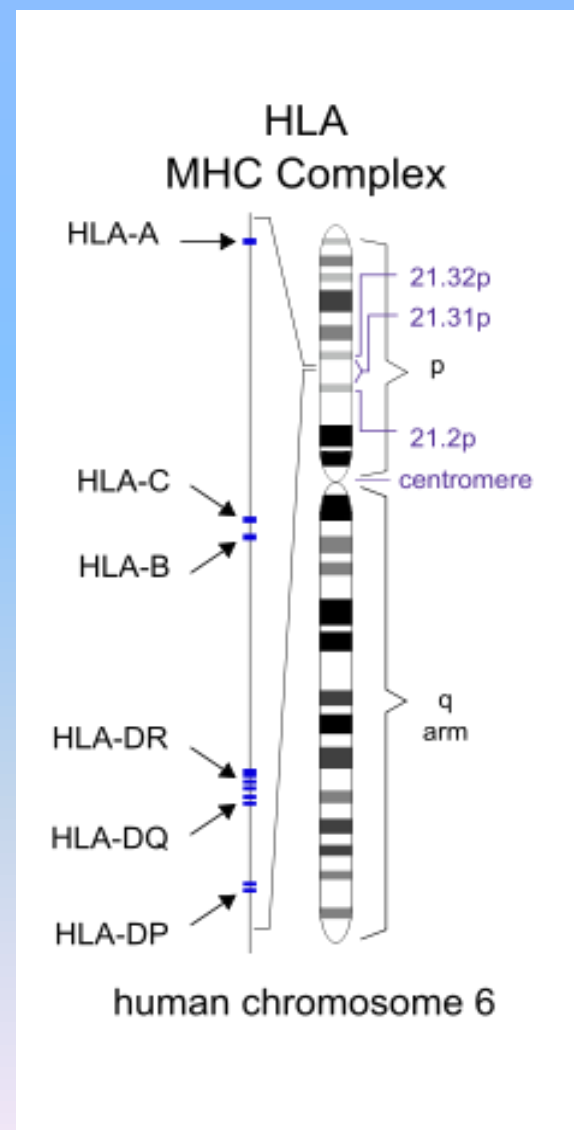
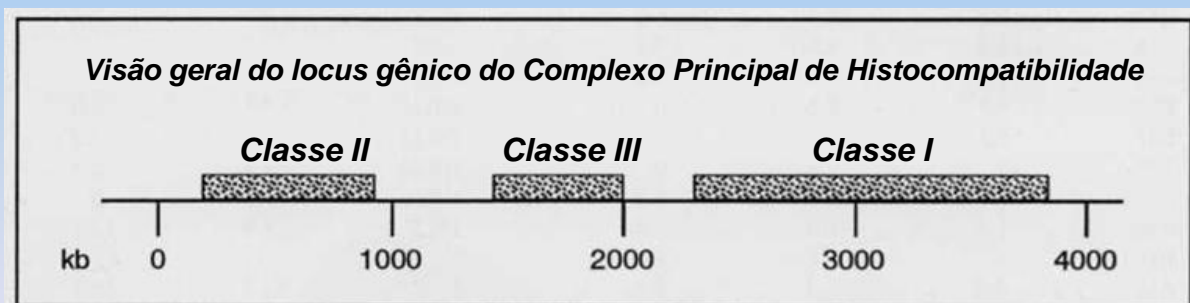
**Posição 9: resíduo hidrofóbico**

# MHC: interações com peptídeos

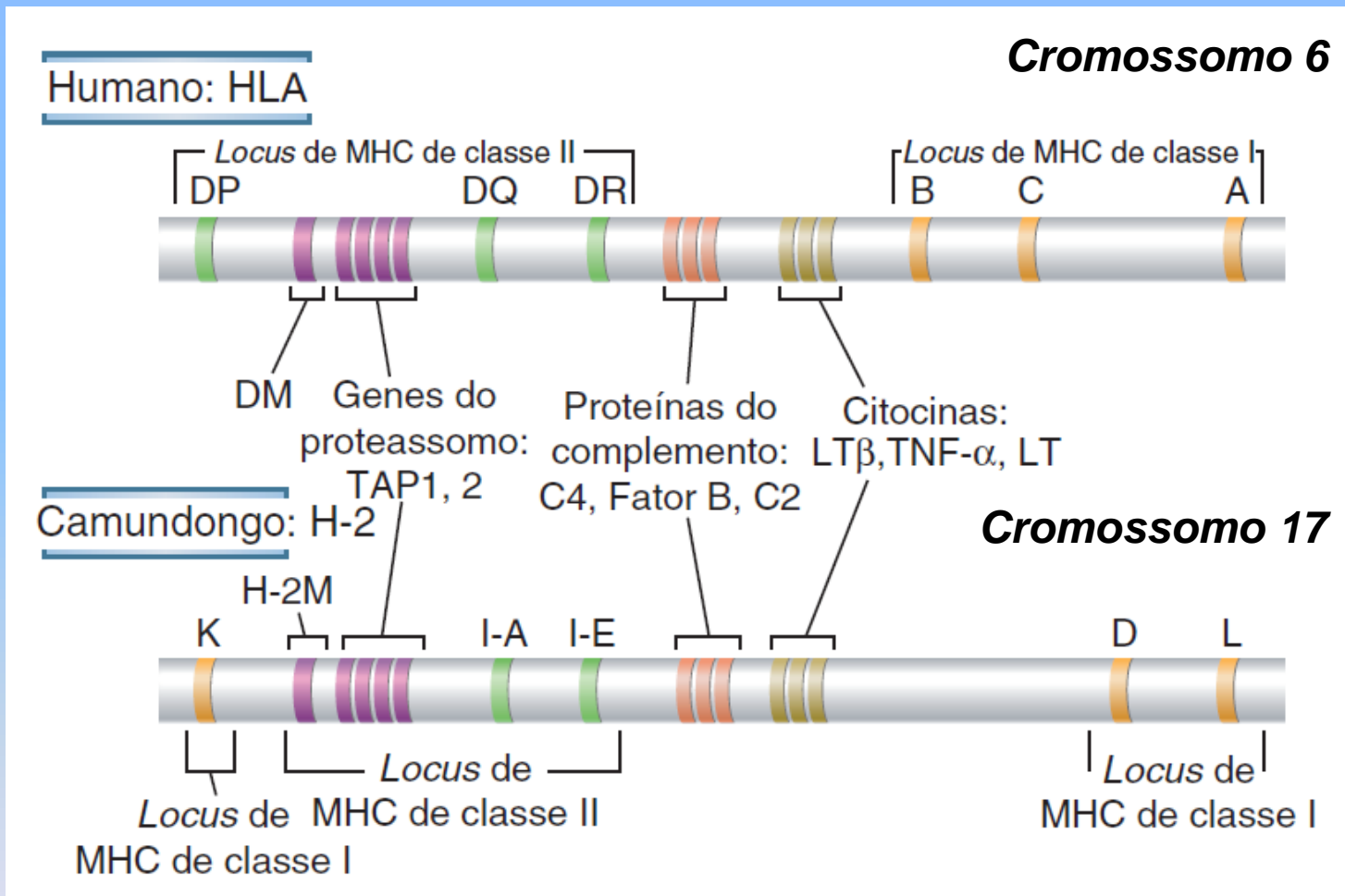


# Organização Genômica do MHC

- O locus do MHC engloba 3 agrupamentos (clusters) muito próximos (denominados Classe I, II e III), contendo pelo menos 38 genes codificadores.
- O complexo MHC humano localiza-se no cromossomo 6p21 (4 MB or 4 cM).



# Mapa do locus do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)



**$\beta_2$ -microglobulina:**

**(humanos = cromossomo 15; camundongos = cromossomo 2)**

# MHC: poligenia, polimorfismo, co-dominância e haplótipo

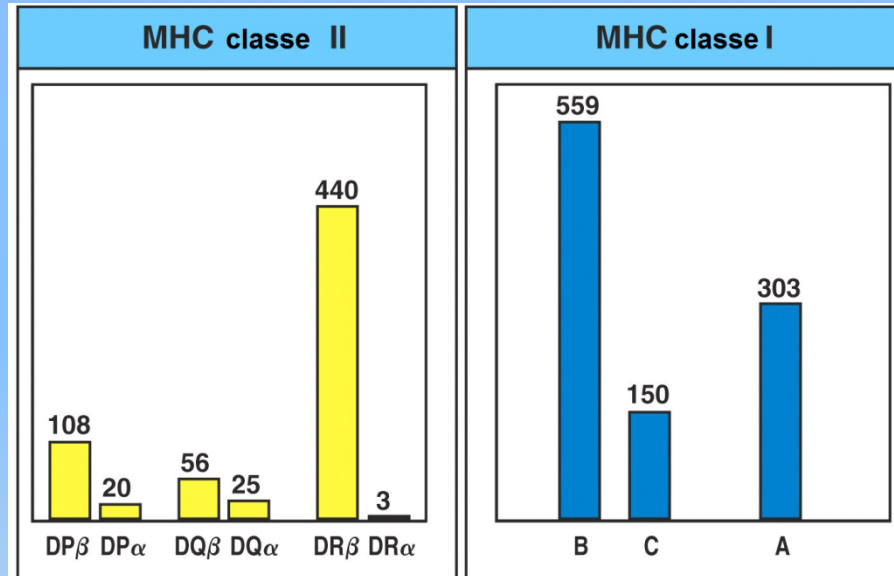
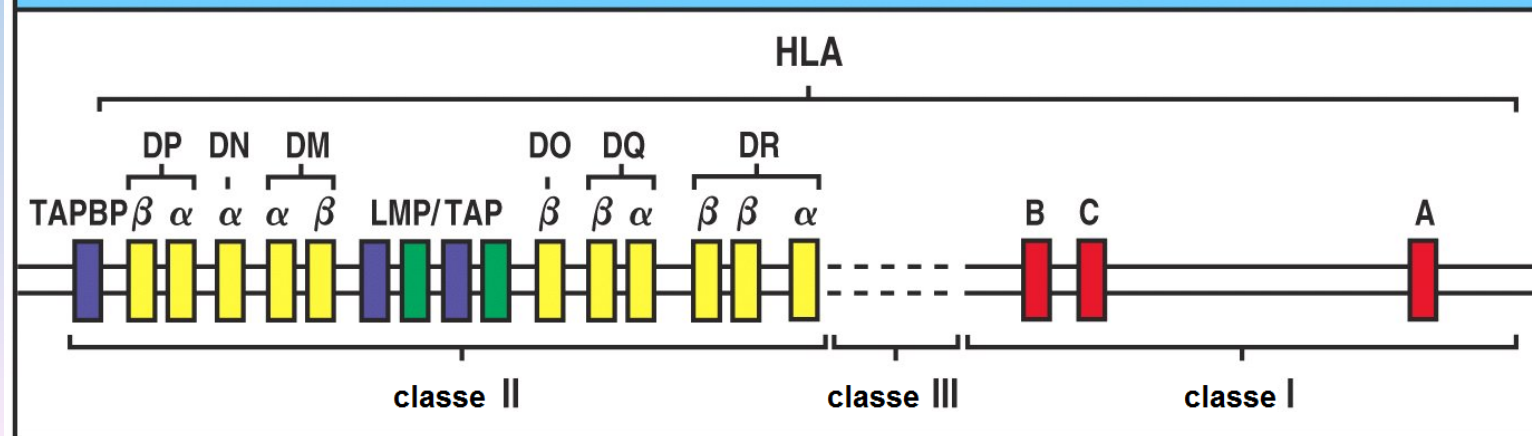


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Estrutura do locus gênico do MHC humano



## ***Distribuição dos Alelos de MHC na População***

<b>Allele</b>	<b>Euro</b>	<b>Asians</b>	<b>Africans</b>	<b>Allele</b>	<b>Euro</b>	<b>Asians</b>	<b>Africans</b>
<b>A1</b>	<b>14.2</b>	<b>1</b>	<b>8.1</b>	<b>Cw1</b>	<b>3.3</b>	<b>16.3</b>	<b>1</b>
<b>A2</b>	<b>28.9</b>	<b>28.1</b>	<b>17.5</b>	<b>Cw2</b>	<b>4.1</b>	<b>1</b>	<b>11.9</b>
<b>A3</b>	<b>13.2</b>	<b>1.5</b>	<b>6.7</b>	<b>Cw3</b>	<b>12.6</b>	<b>27.3</b>	<b>8.3</b>
<b>A11</b>	<b>6.3</b>	<b>11.7</b>	<b>1.9</b>	<b>Cw4</b>	<b>11.6</b>	<b>5.3</b>	<b>14</b>
<b>A23</b>	<b>1.4</b>	<b>0.1</b>	<b>8</b>	<b>Cw6</b>	<b>8.6</b>	<b>3.8</b>	<b>12.9</b>
<b>A24</b>	<b>10.3</b>	<b>3.14</b>	<b>4.8</b>	<b>Cw7</b>	<b>24.3</b>	<b>12.1</b>	<b>24.9</b>
<b>A25</b>	<b>2.4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>DR1</b>	<b>9.5</b>	<b>5</b>	<b>5.1</b>
<b>A26</b>	<b>3.2</b>	<b>7.2</b>	<b>4.5</b>	<b>DR2</b>	<b>15.8</b>	<b>15.1</b>	<b>15.1</b>
<b>A28</b>	<b>4.9</b>	<b>2.1</b>	<b>9.9</b>	<b>DR3</b>	<b>12</b>	<b>1.8</b>	<b>14.9</b>
<b>A29</b>	<b>2.9</b>	<b>0.4</b>	<b>4.9</b>	<b>DR4</b>	<b>12.7</b>	<b>21.8</b>	<b>7.9</b>
<b>A30</b>	<b>3.5</b>	<b>2.3</b>	<b>11</b>	<b>DR7</b>	<b>12.9</b>	<b>2.9</b>	<b>13.2</b>
<b>B7</b>	<b>11.5</b>	<b>4.7</b>	<b>12.1</b>	<b>DR8</b>	<b>3</b>	<b>7.3</b>	<b>0.8</b>
<b>B8</b>	<b>9.6</b>	<b>0.2</b>	<b>5.5</b>	<b>DR11</b>	<b>12.3</b>	<b>4</b>	<b>16.5</b>
<b>B13</b>	<b>2.9</b>	<b>3.8</b>	<b>1.6</b>	<b>DR12</b>	<b>2</b>	<b>7.2</b>	<b>3.4</b>
<b>B27</b>	<b>3.4</b>	<b>1.6</b>	<b>1.9</b>	<b>DR13</b>	<b>5.4</b>	<b>2.9</b>	<b>3.8</b>
<b>B35</b>	<b>10.5</b>	<b>10.2</b>	<b>7.1</b>	<b>DR14</b>	<b>5.8</b>	<b>6.8</b>	<b>10.7</b>
<b>B44</b>	<b>12.3</b>	<b>6</b>	<b>7.7</b>	<b>DRX</b>	<b>7.9</b>	<b>13.2</b>	<b>5.3</b>
<b>B51</b>	<b>6.2</b>	<b>7.8</b>	<b>1.9</b>	<b>DQ1</b>	<b>32.3</b>	<b>30.2</b>	<b>40.1</b>
<b>B52</b>	<b>2</b>	<b>7.3</b>	<b>0.6</b>	<b>DQ2</b>	<b>18.1</b>	<b>5</b>	<b>23.1</b>
<b>B54</b>	<b>0.1</b>	<b>6.7</b>	<b>0</b>	<b>DQ3</b>	<b>23.3</b>	<b>32.7</b>	<b>24.6</b>
<b>B61</b>	<b>2.1</b>	<b>11.7</b>	<b>1.5</b>	<b>DQX</b>	<b>26.3</b>	<b>32.1</b>	<b>12.2</b>



# Fatores Genéticos

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10-20
Type I insulin-dependent diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

Figure 13-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Fatores Ambientais

**PIRATARIA**  
Uma atividade do século XVI floresce na África

**FAVELAS MURADAS**  
Como o Rio de Janeiro chegou a esse ponto

**JAPÃO**  
Os brasileiros que são ídolos do sumô

**veja**

**GENÉTICA NÃO É DESTINO**

Essa descoberta deu início a uma revolução no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças

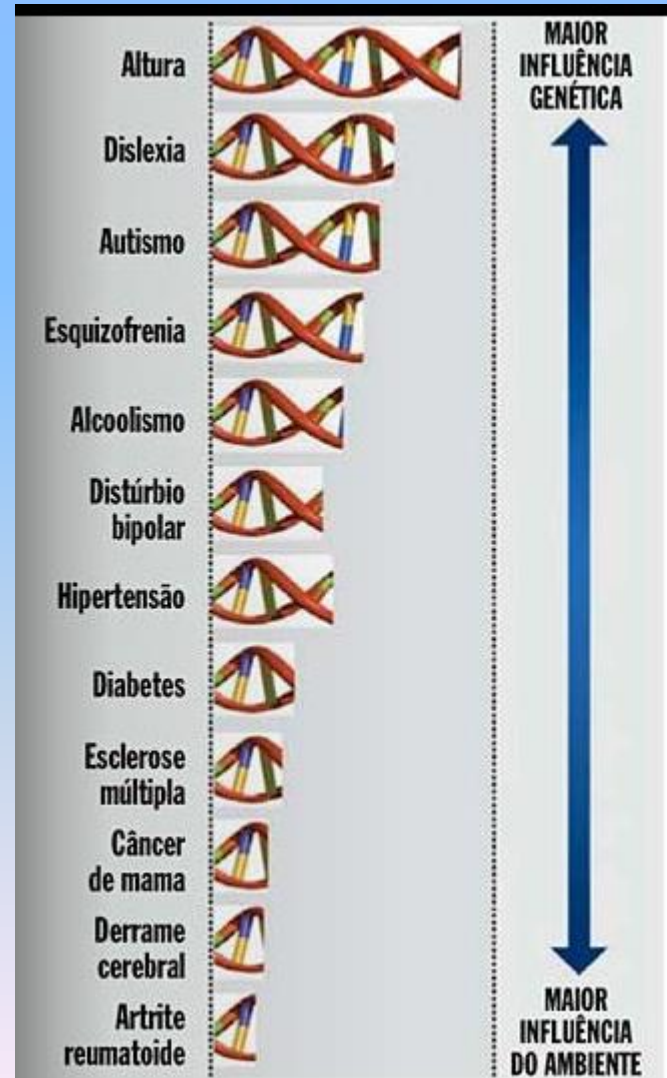
Editora ABRA, edição 2109 - maio 42 - nº 18 22 de abril de 2009

www.veja.com.br

ABRIL

EXCLUSIVO DE ASSINANTE

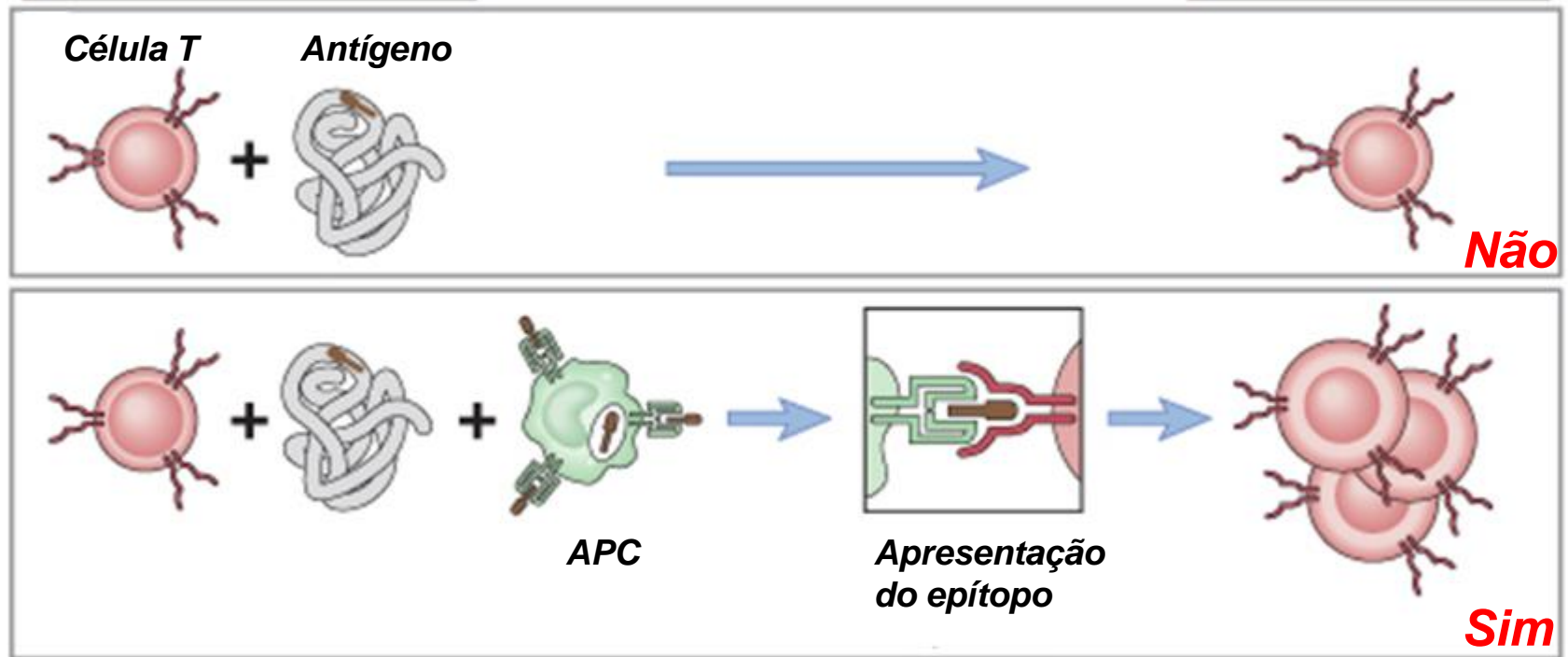
Sã e Branca, gêmeas univitelinas, campeãs de nado sincronizado: o DNA é idêntico. Elas, bem menos do que aparentam



# Apresentação de Antígenos: por quê?

Reconhecimento de Ag

Resposta de célula T



# ***Vias de Processamento***

## ***Diferenças nas Vias De Processamento De Antígenos***

***Intracelular:  
Citoplasma***

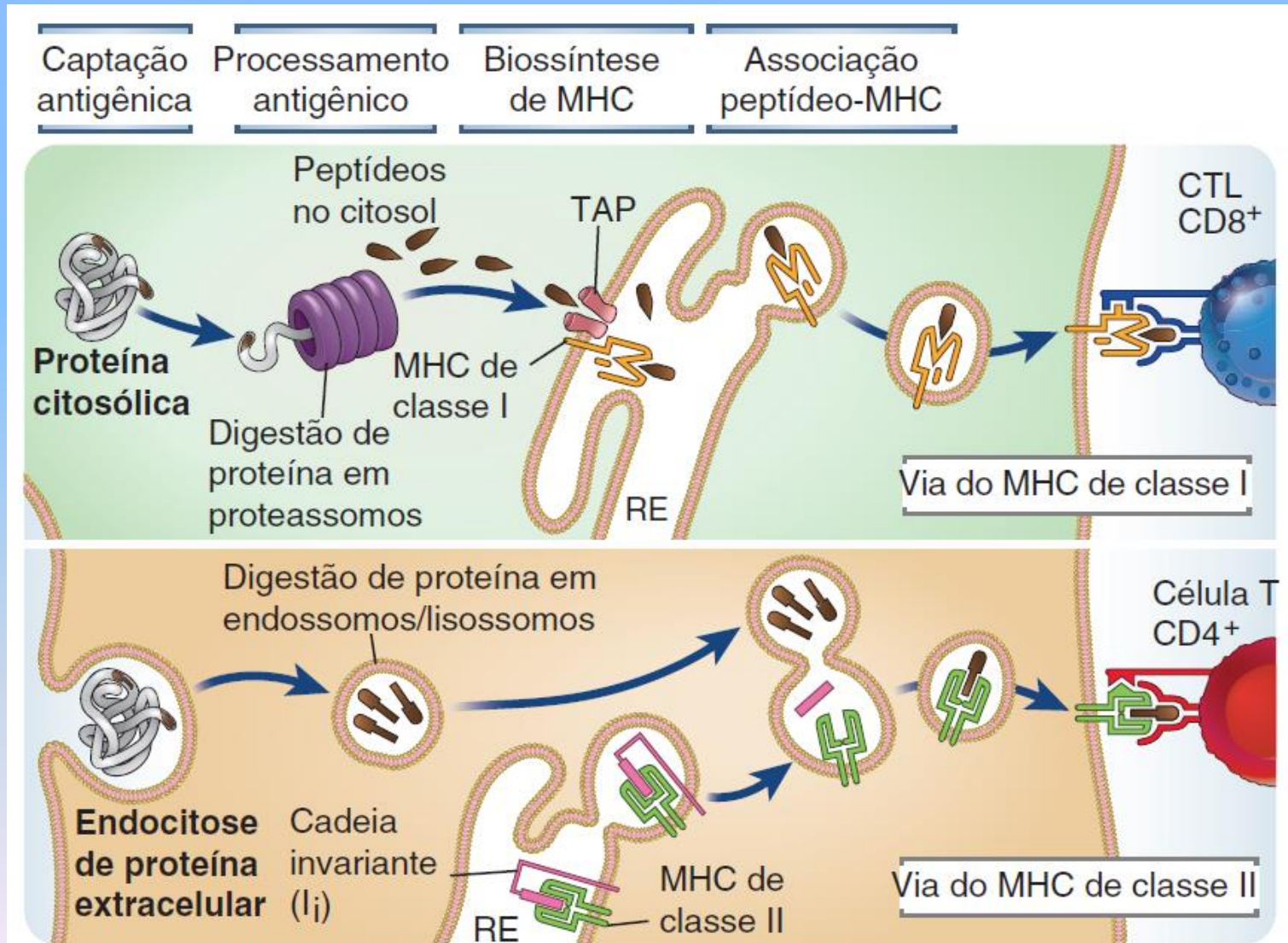
***Localização  
Antígeno***

***Extracelular:  
Endocitado***

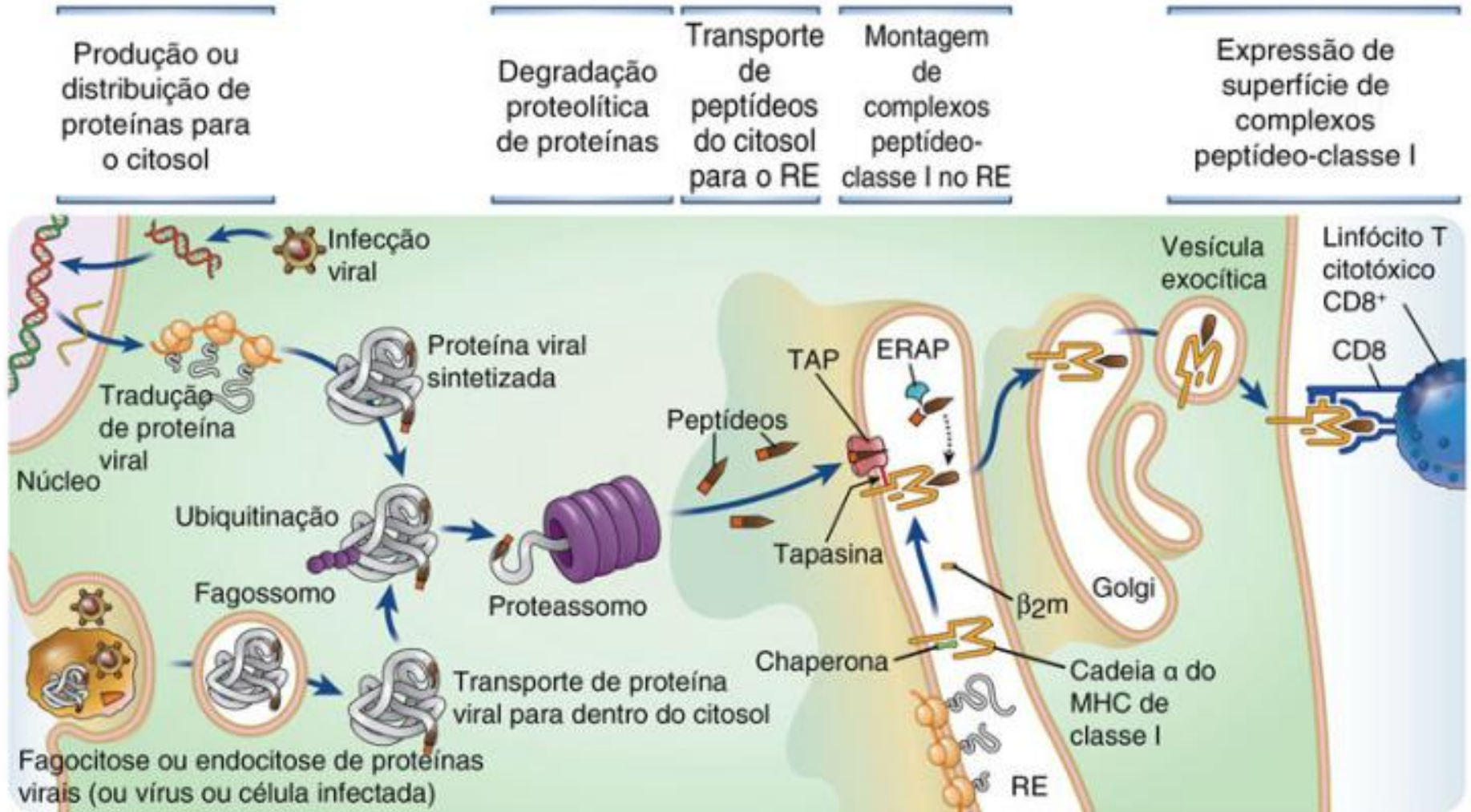
***Complexos  
Peptídeos/MHC classe I***

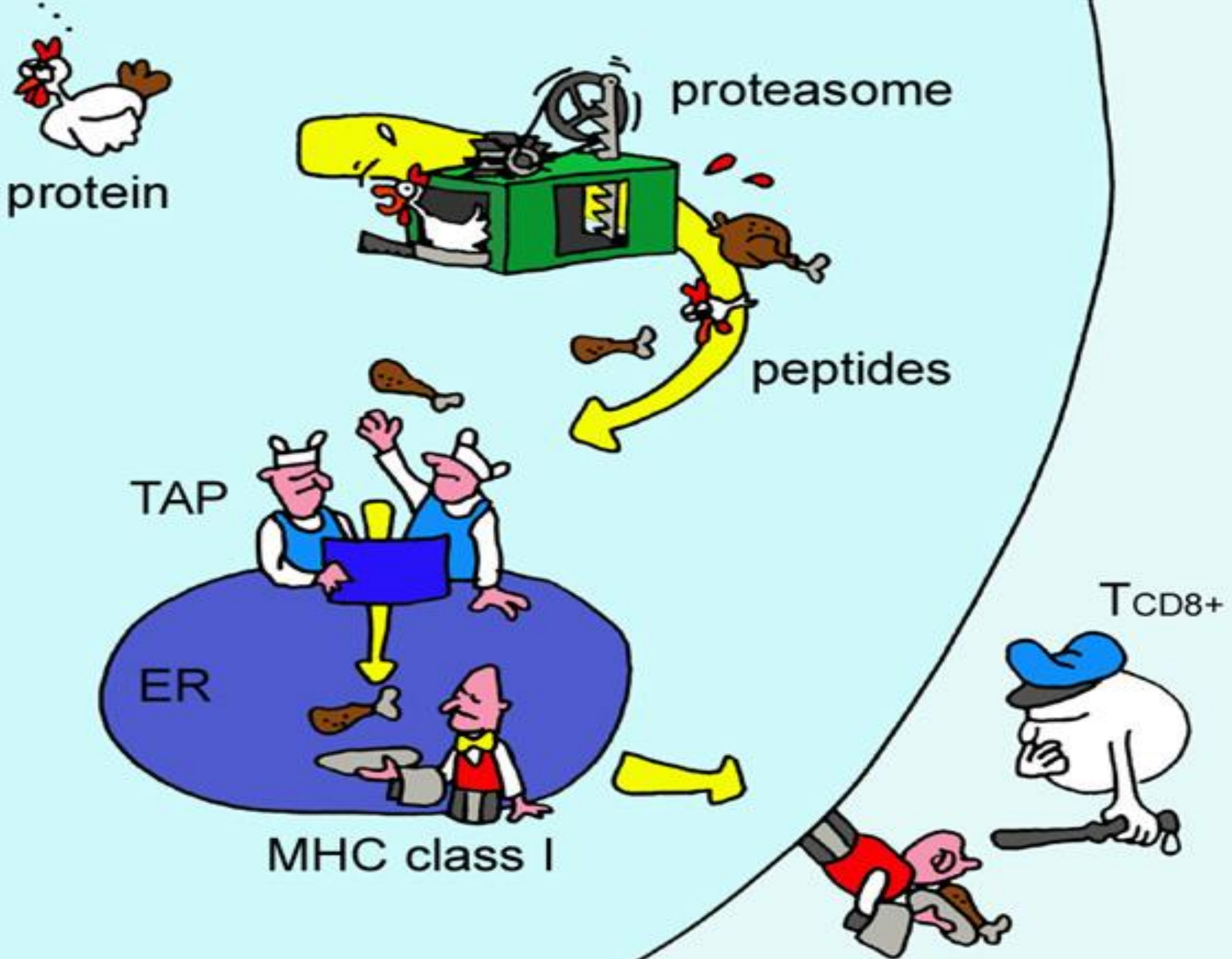
***Complexos  
Peptídeos/MHC classe II***

# Processamento e Apresentação dos Antígenos



# Processamento e Apresentação Antígenos Intracelulares

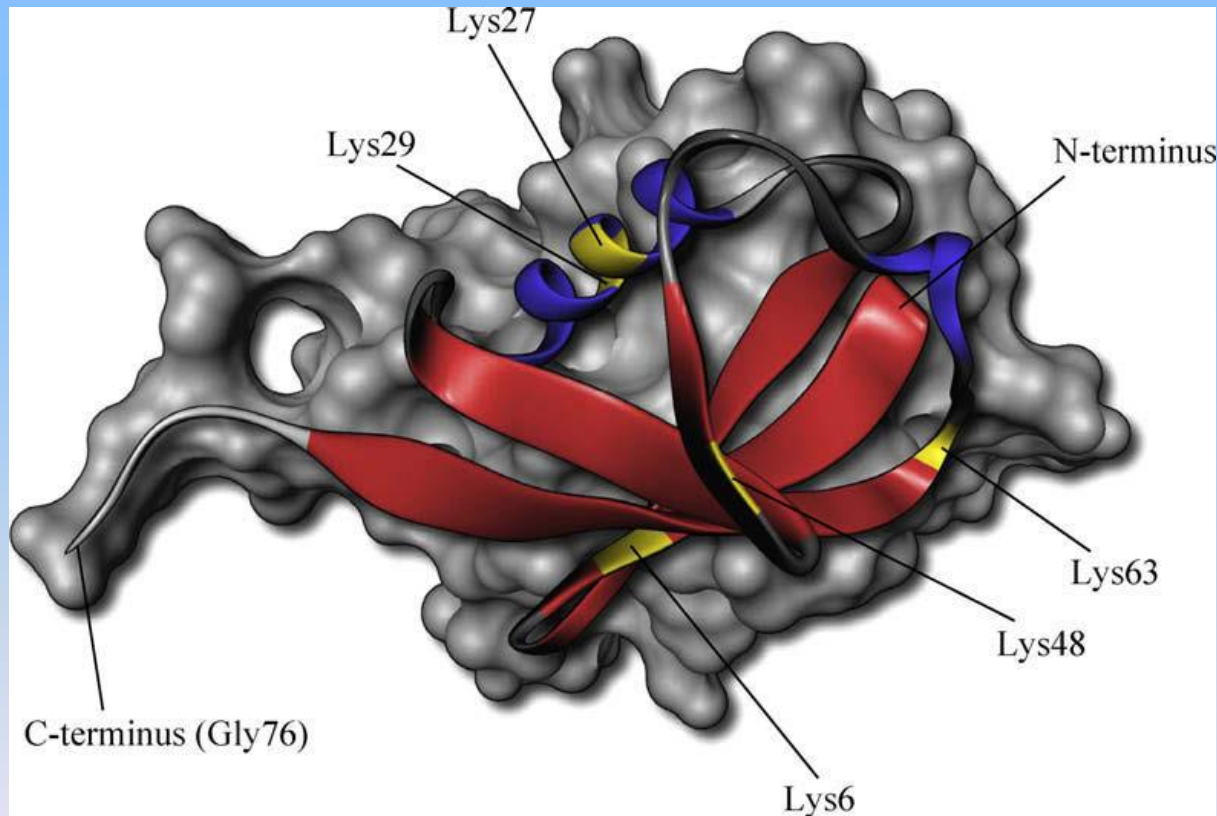




# Ubiquitina

- Identificada em 1974, sequenciada um ano depois
- Presente em todos os eucariotos
- 76 aminoácidos (8.5 kDa)

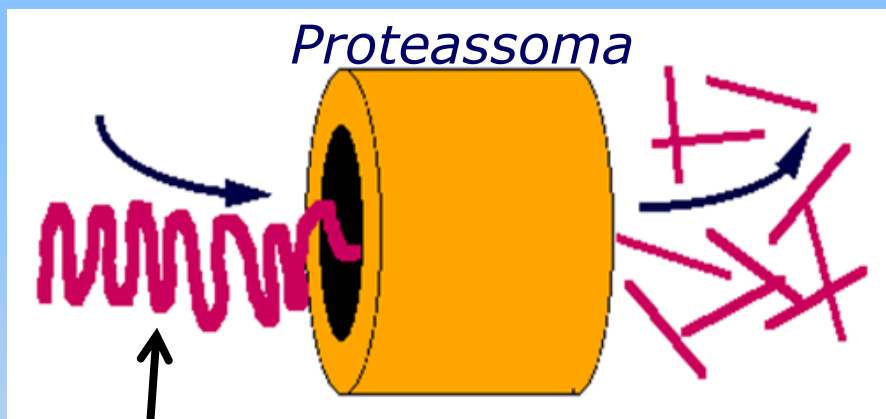
-Extremamente conservada:  
Humana X Levedura = 96% de identidade



**MQIFV**K**TLT**GK**TITLEVEPSDTIENV**KAKIQDK**EGIPPDQQRLIFAG**KQ**LEDGRTLSDYNIQ**K**ESTLHLVLRRLRGG**

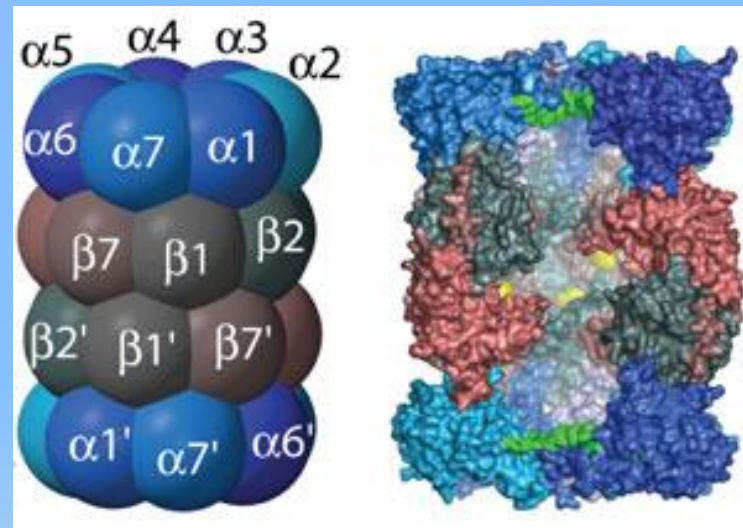


# Proteassoma

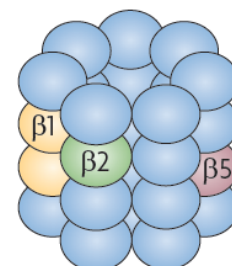


Peptídeos  
liberados  
no  
citoplasma

**Produtos  
ribossomais  
Defeituosos  
(DRIPs)**

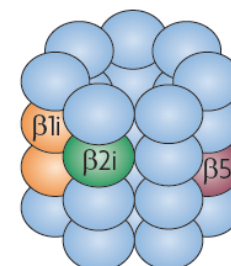


<http://picsdigger.com/image/6d0c4b8c/>



**Constitutive proteasome**

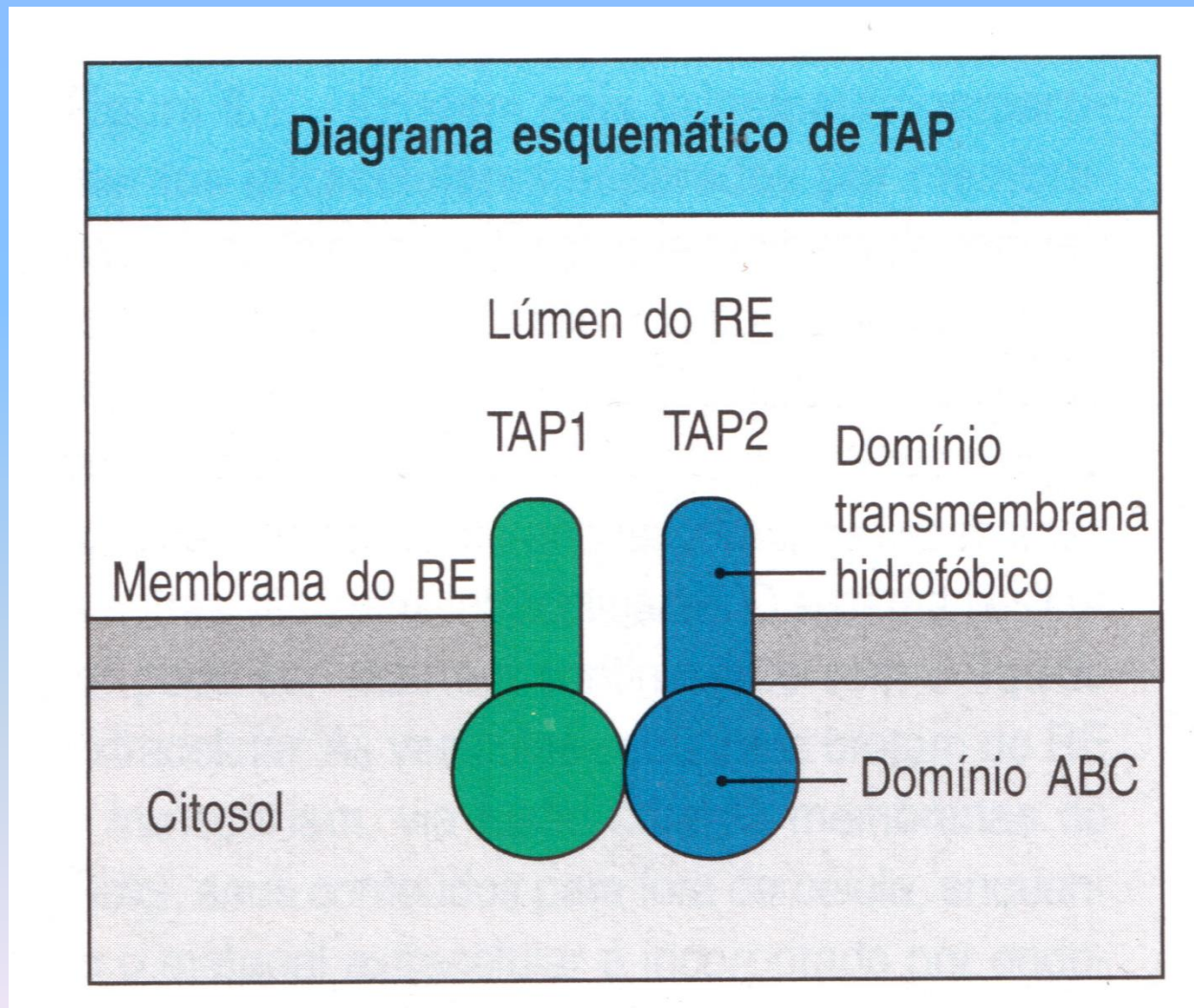
β1 (PSMB6, Y, δ)  
β2 (PSMB7, Z, MC14)  
β5 (PSMB5, X, MB1, ε)



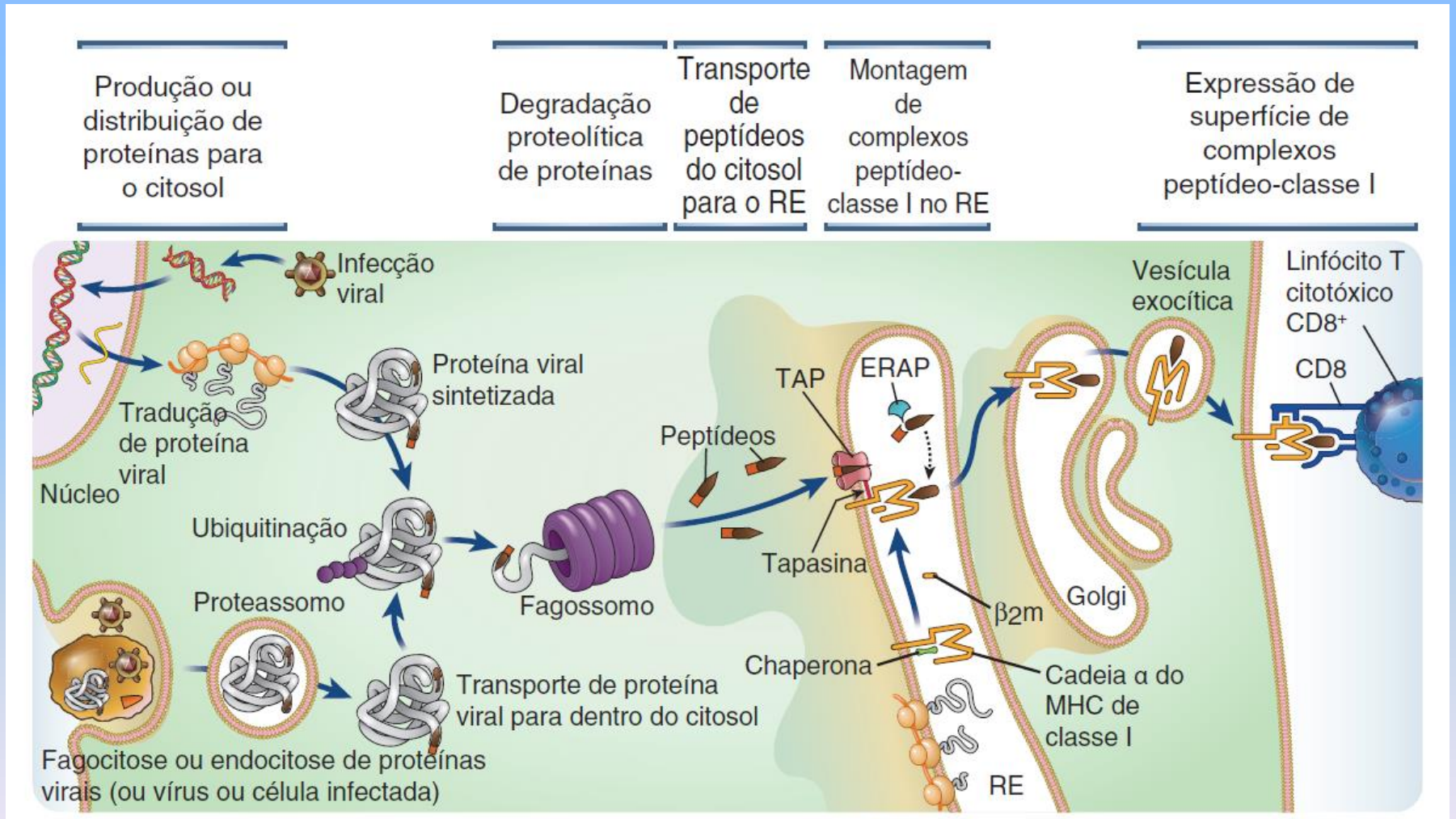
**Immunoproteasome**

β1i (PSMB9, LMP2)  
β2i (PSMB10, LMP10, MECL1)  
β5i (PSMB8, LMP7)

# ***Proteína Associada ao Transporte Antigênico (TAP)***



# Processamento e Apresentação Antígenos Intracelulares



# Processamento e Apresentação Antígenos Extracelulares

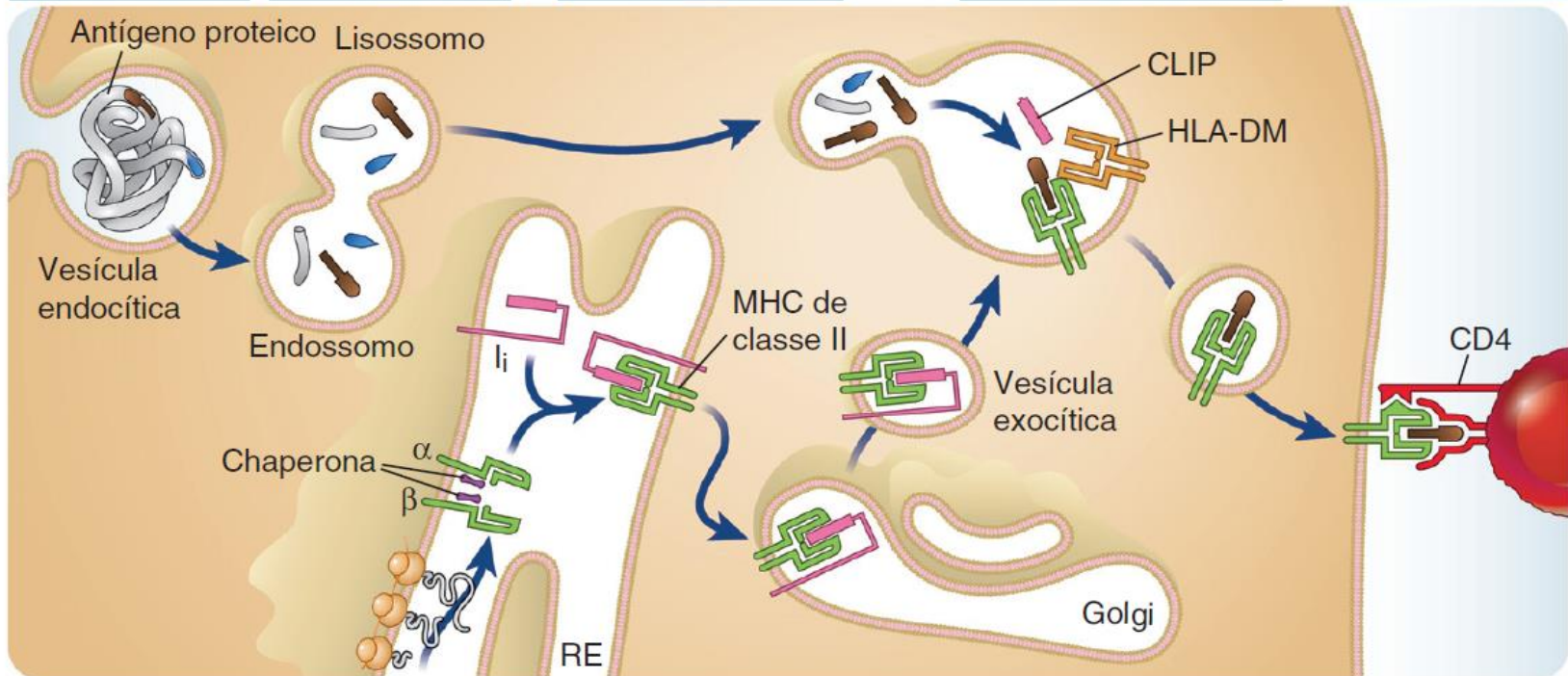
Captção de proteínas extracelulares dentro de compartimentos vesiculares de APC

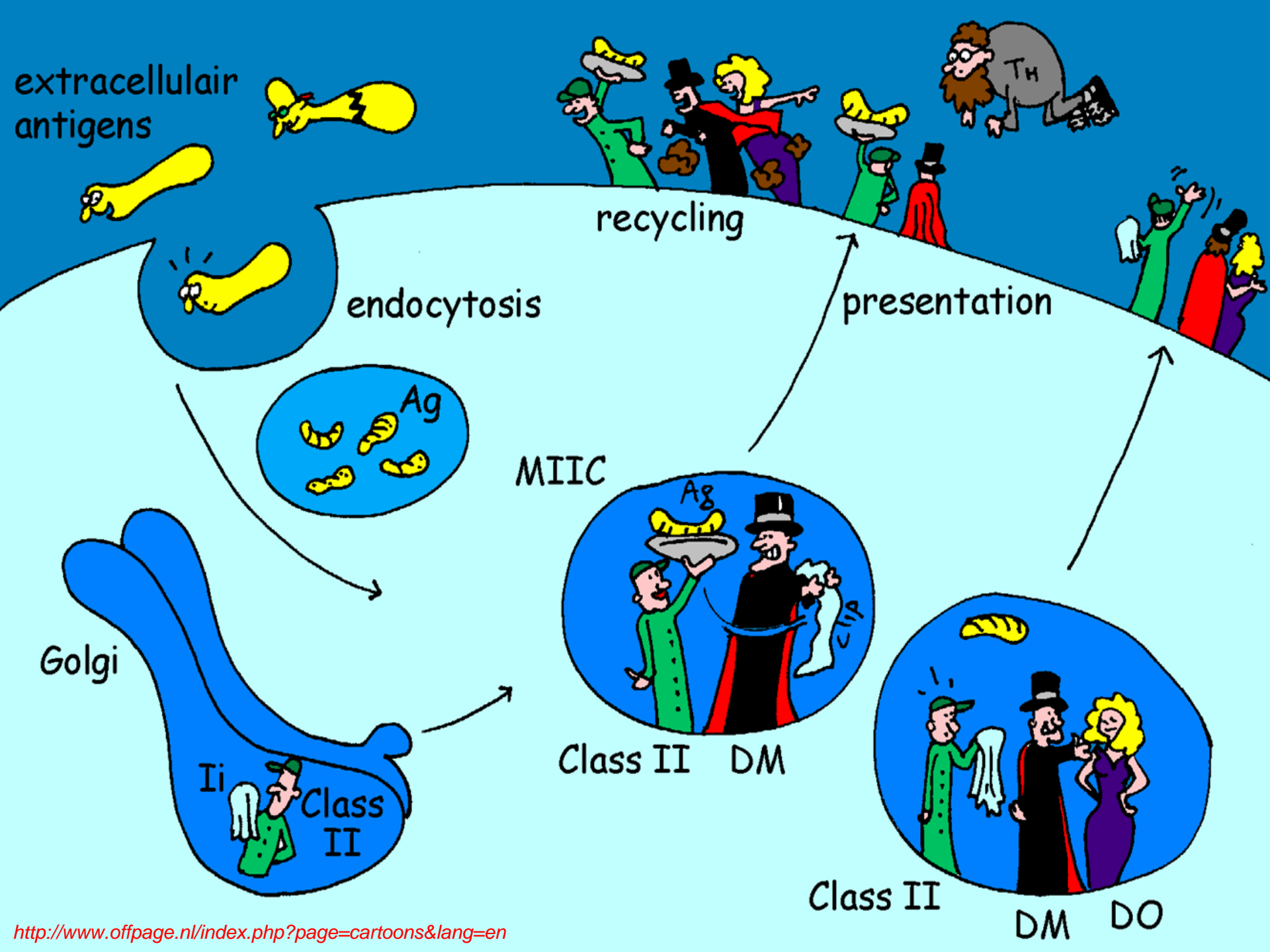
Processamento de proteínas internalizadas em vesículas endossômicas/lisossômicas

Biossíntese e transporte de moléculas do MHC de classe II para os endossomos

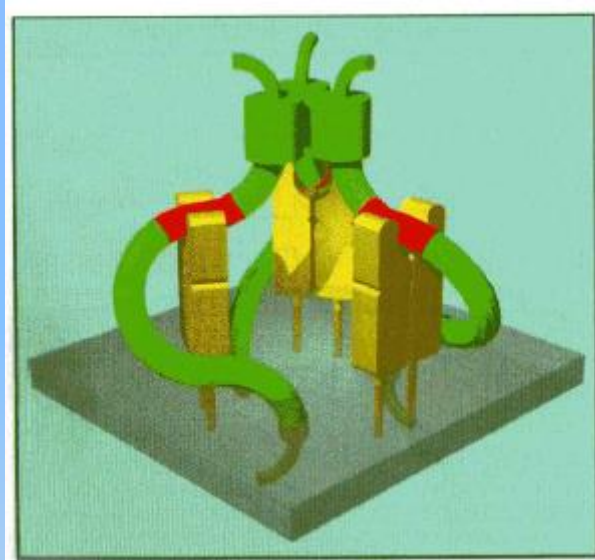
Associação de peptídeos processados com moléculas do MHC de classe II em lisossomos

Expressão de complexos peptídeo-MHC na superfície celular

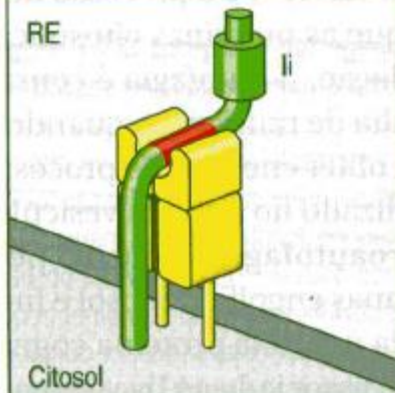




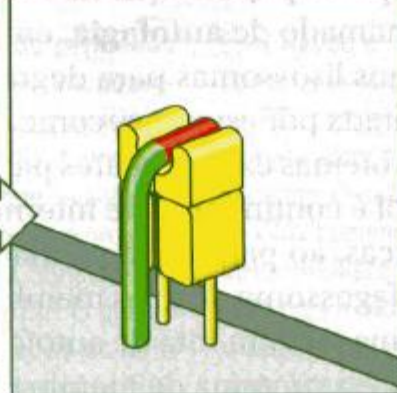
# *Cadeia Invariante (Ii) e CLIP*



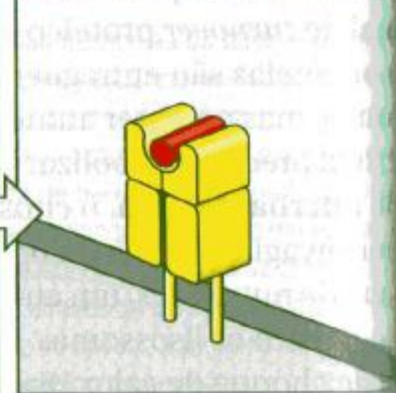
A cadeia invariável (Ii) liga-se ao sulco da molécula do MHC de classe II



A Ii é clivada inicialmente deixando um fragmento ligado à molécula de classe II e à membrana



A clivagem posterior deixa um pequeno fragmento peptídico, CLIP, ligado à molécula do MHC de classe II



# Processamento e Apresentação Antígenos Extracelulares

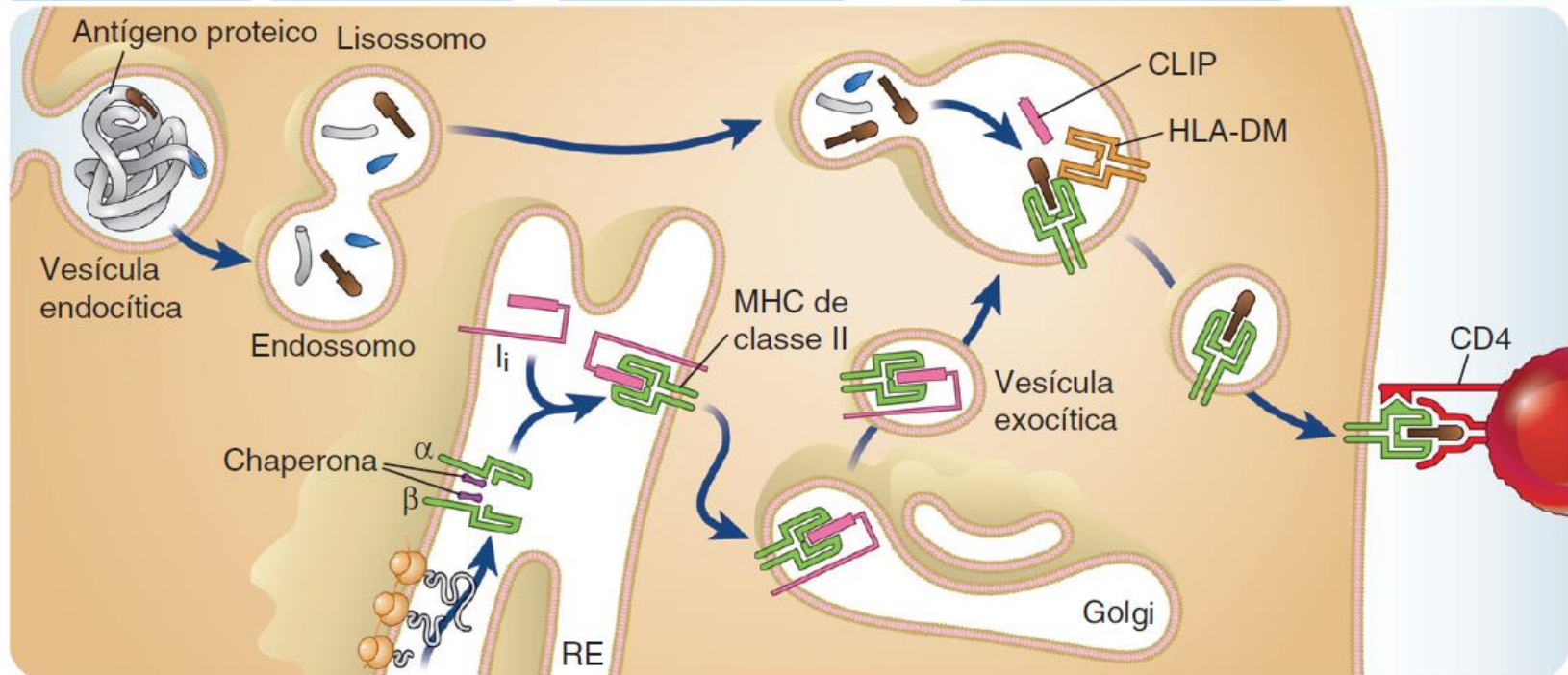
Captação de proteínas extracelulares dentro de compartimentos vesiculares de APC

Processamento de proteínas internalizadas em vesículas endossômicas/lisossômicas

Biossíntese e transporte de moléculas do MHC de classe II para os endossomos

Associação de peptídeos processados com moléculas do MHC de classe II em lisossomos

Expressão de complexos peptídeo-MHC na superfície celular



## ***Processamento e Apresentação pelo MHC de classe I***

***<https://www.youtube.com/watch?v=hzET2XMMW28&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=12>***

## ***Processamento e Apresentação pelo MHC de classe II***

***<https://www.youtube.com/watch?v=8krlaGVR6Gk&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=13>***



# ***TCR: interações com peptídeo e MHC***

