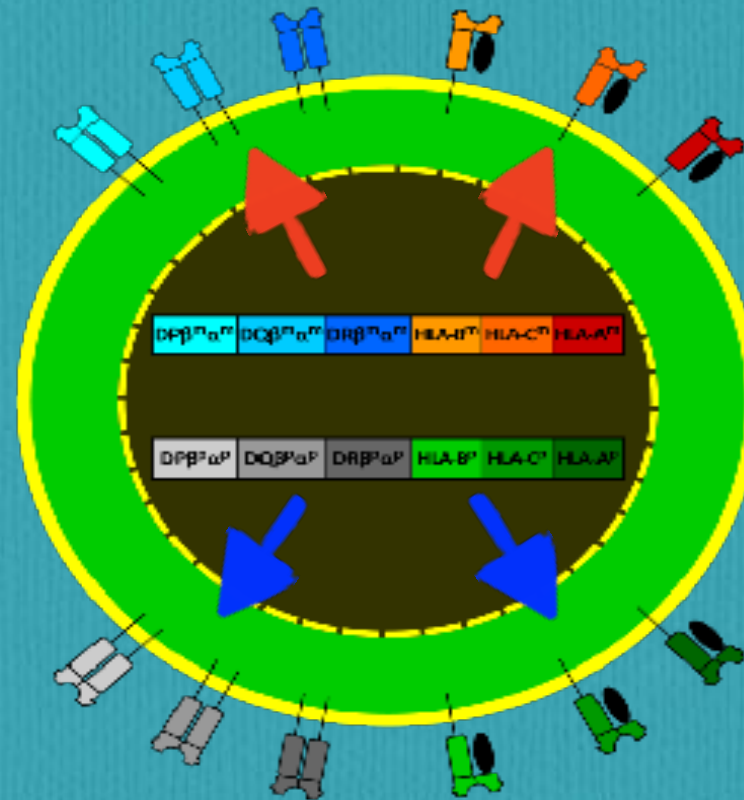


Curso de Farmacia

Disciplina 0420136 – Integrado de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP)



Aula 4 – Interface entre imunidade inata e adquirida: apresentação de antígenos

Profa. Dra. Alessandra Pontillo

Lab. Imunogenetica/Dep. Imunologia/ICB/USP

MHC (HLA) & resposta célula-mediada

1940s

Gorer, Benacerraf, Dausset, Snel

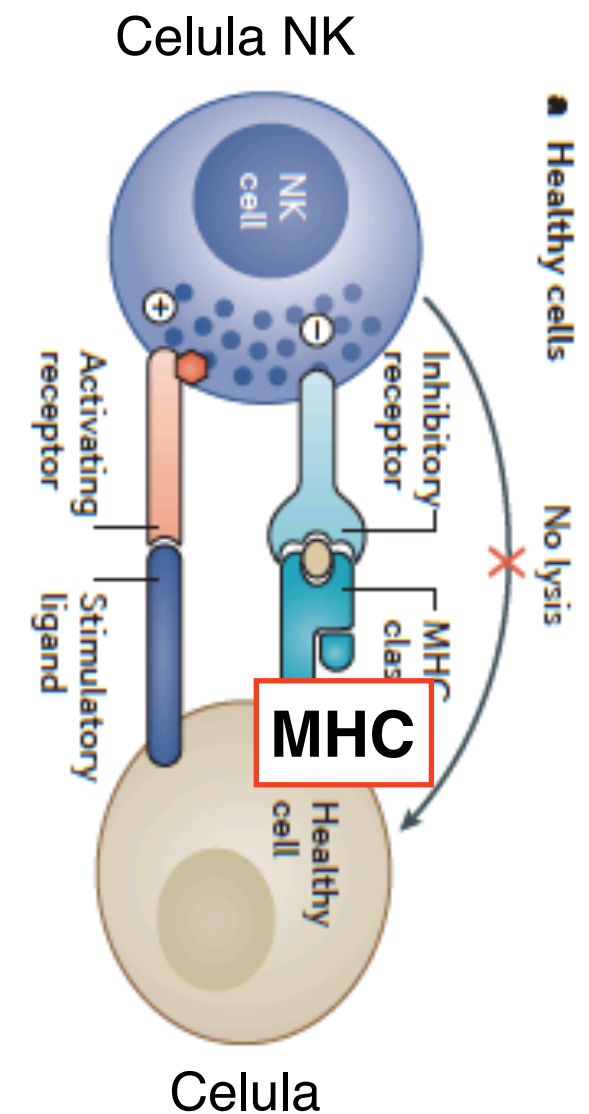
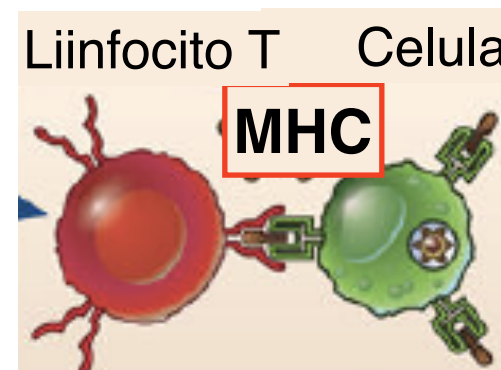
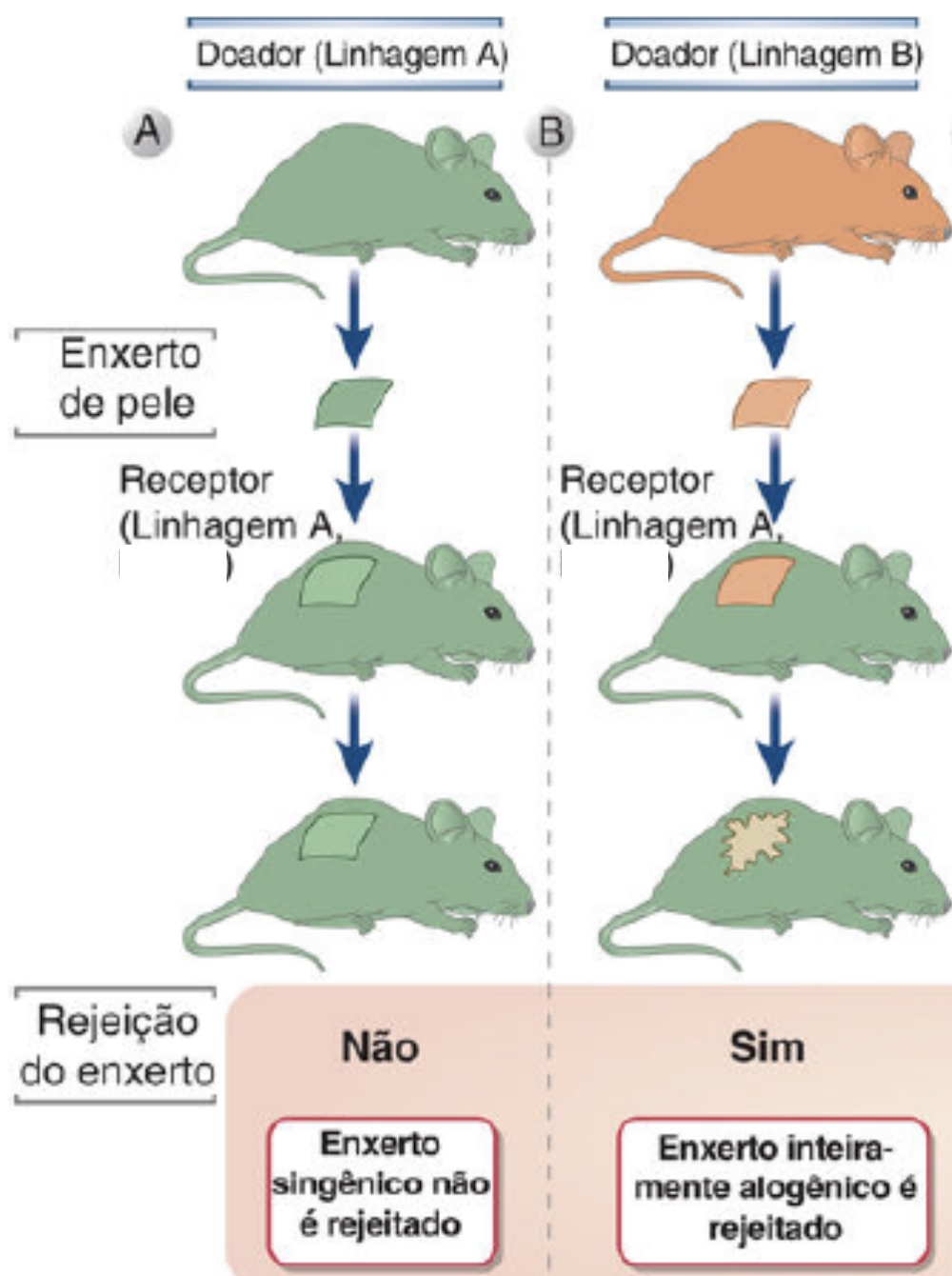
complexo maior de
histocompatibilidade (MHC)

1960-70

MHC necessário para
ativação dos linfócitos T

1970-80

MHC controla ativação
das células NK



As moléculas MHC/HLA

MHC (complexo maior de histocompatibilidade)

- ◇ Codificadas pelos genes *MHC* (humanos: *HLA* no chr 6)
- ◇ Tipo: **MHC-I e MHC-II**
- ◇ Função 1: apresentação de antígenos aos linfócitos T
 - carregam peptideos derivados da digestão intracelular de proteínas para superfície celular
 - complexo **MHC/peptídeo** é reconhecido pelo TCR (**ligando do TCR**)
- * Função 2: **MHC-I** é ligando de receptores da células NK .
 - auxilia a função de “vigilância” das nossas células

As moléculas MHC/HLA

MHC-I

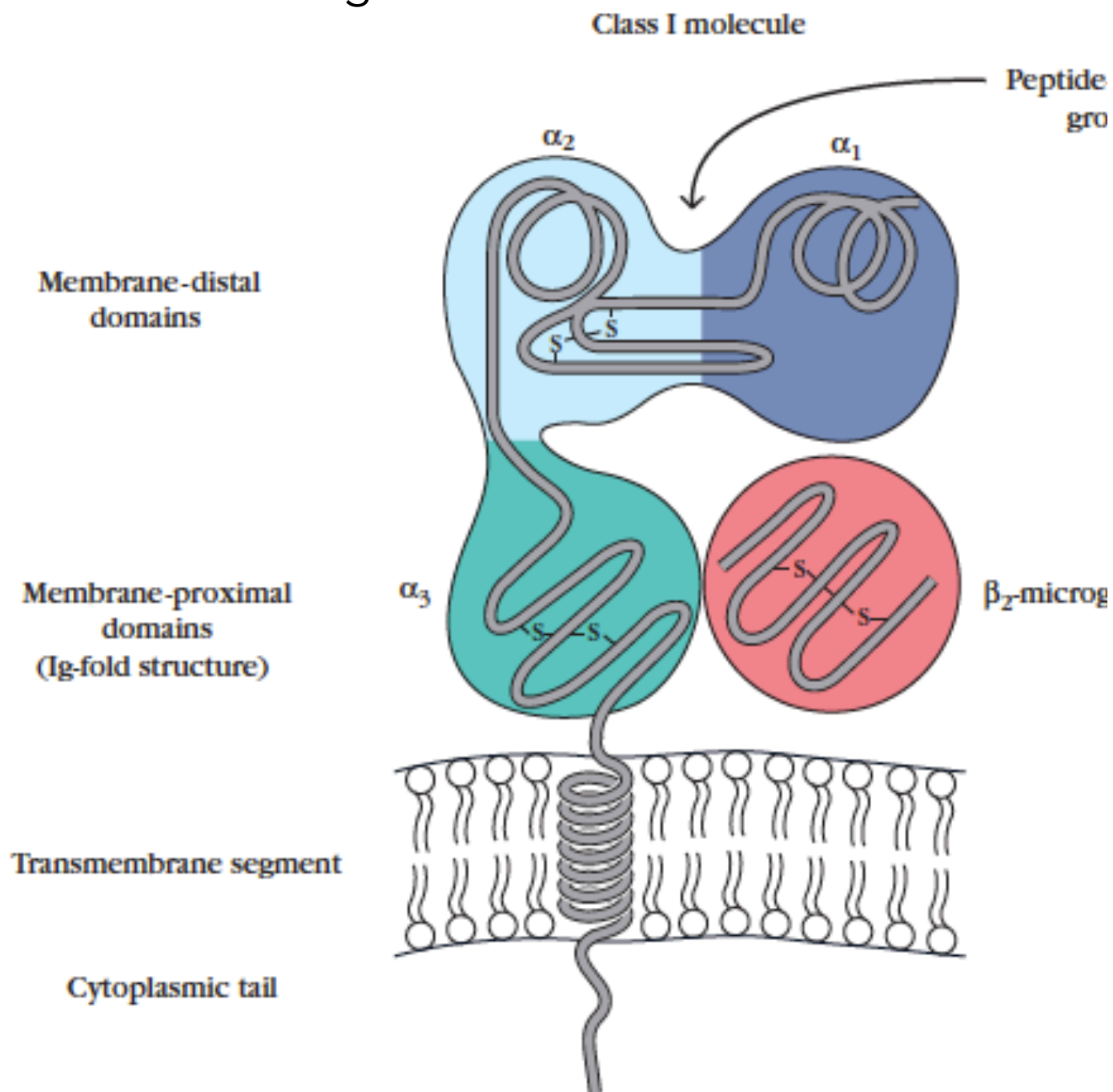
1 cadeia variável (α)

1 cadeia invariável ($\beta 2$ -microglobulina)

Sítio de ligação do Ag (domínios $\alpha_1 + \alpha_2$)

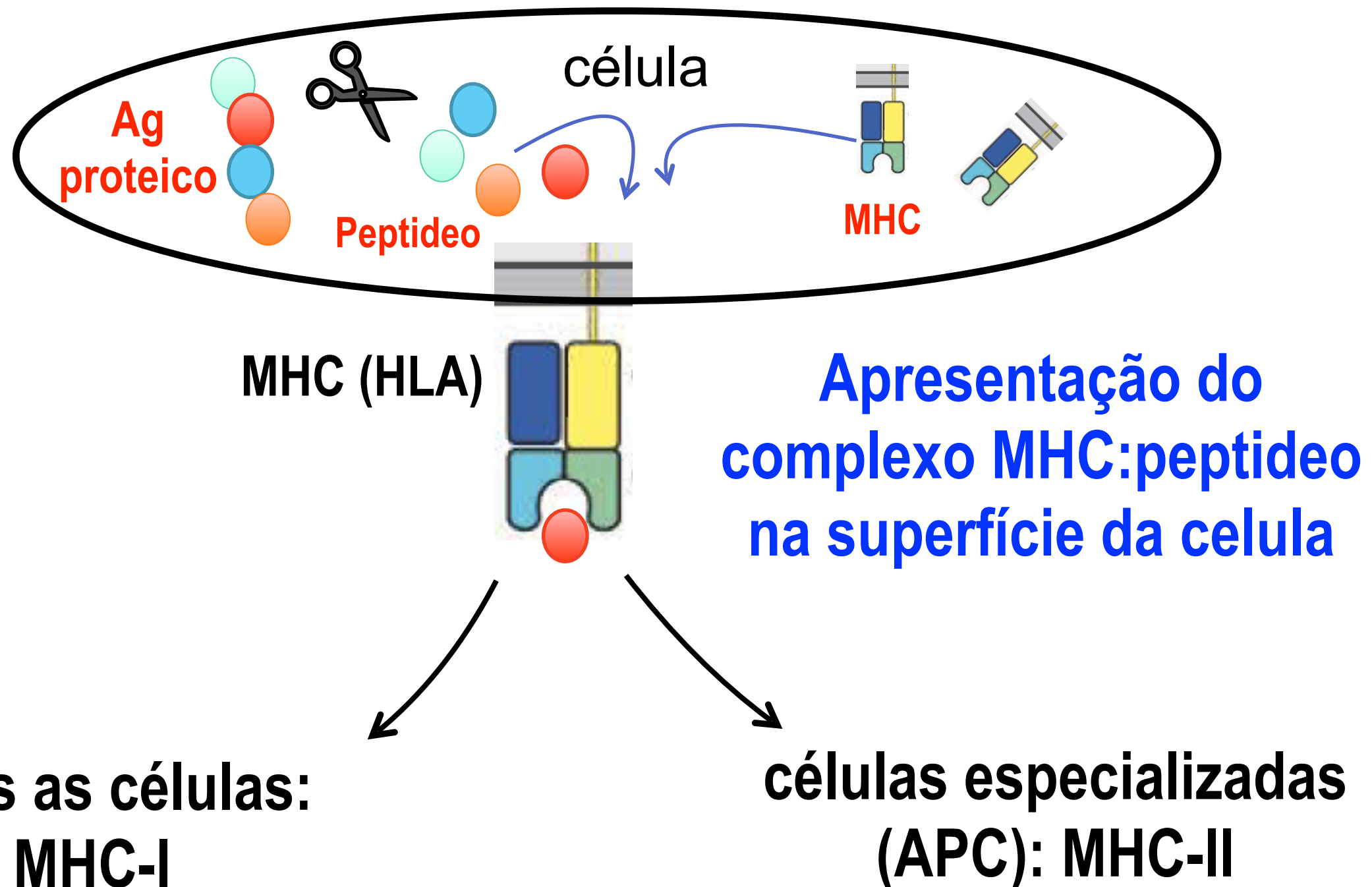
Tamanho do Ag: **8-10 AA**

MHC-II



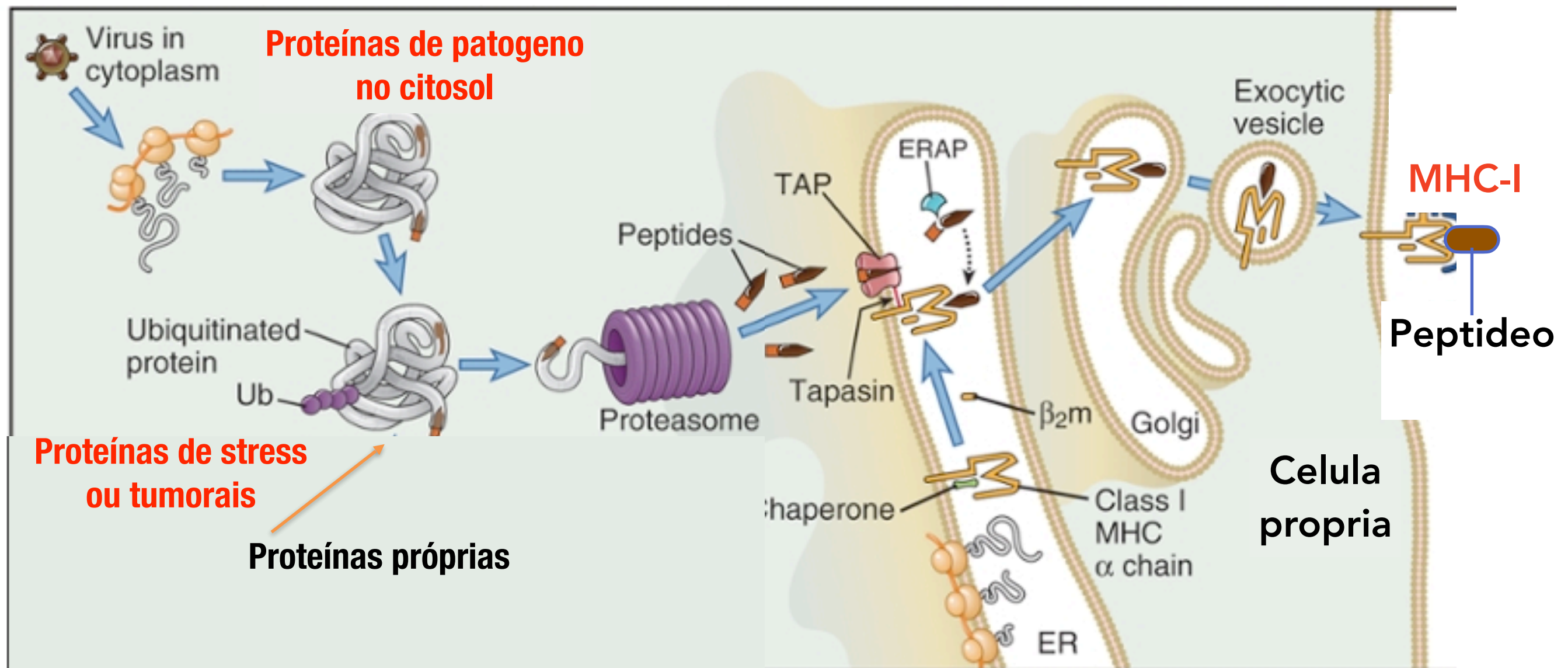
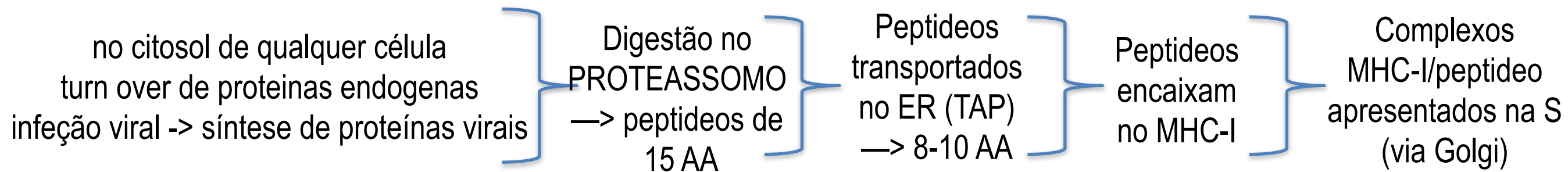
As moléculas MHC/HLA

Processamento de proteínas



Processamento de proteínas & MHC-I

MHC-I presente em (quase) todas as células!



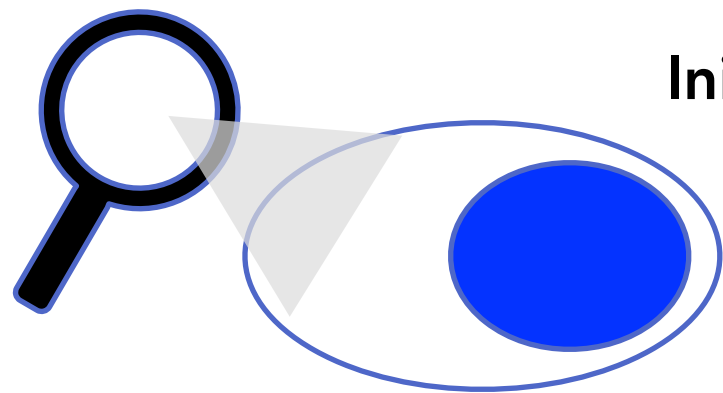
MHC-I & Apresentação de peptídeos/Ag

MHC-I presente em (quase) todas as células!

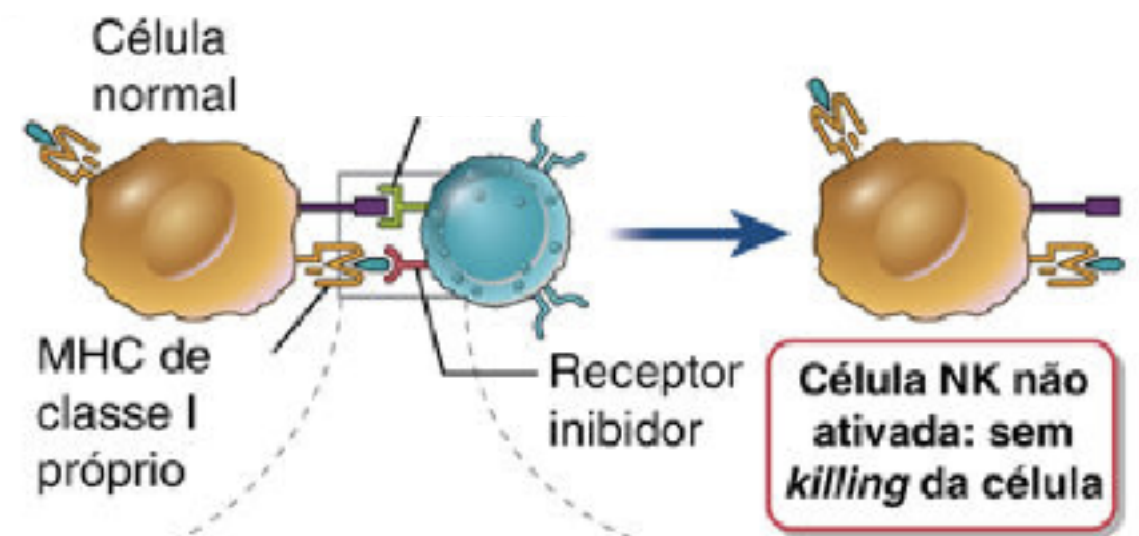
Função:

Apresentar na superfície celular (membrana) peptídeos derivados do processamento de proteínas CITOSOLICAS

- PRÓPRIOS: para mostrar que está tudo OK no interior da célula (**imunovigilância**)



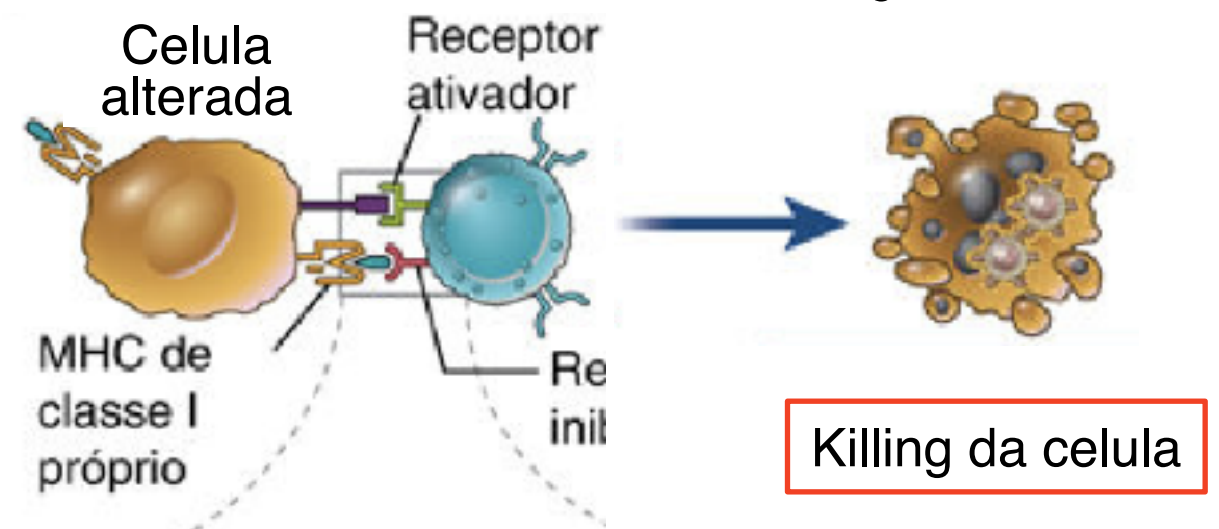
Inibição das células NK



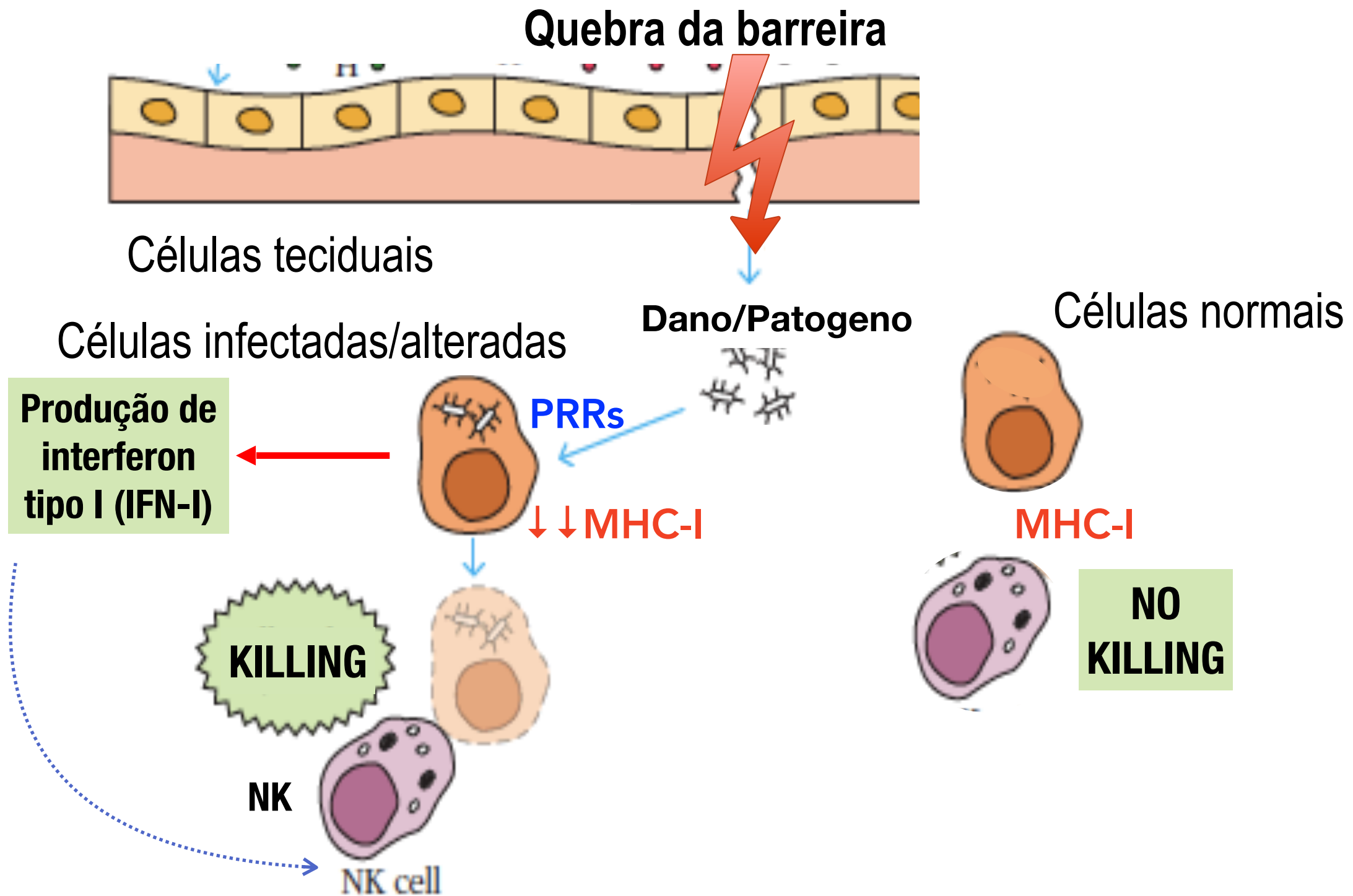
- NAO PRÓPRIOS ou próprios alterados: para alertar o sistema imune (**indução de citotoxicidade**)

Ativação das células citotóxicas

NK (interação do MHC-I com Rec ativatórios)
Linfócitos T CD8+ (interação do MHC-I com o -

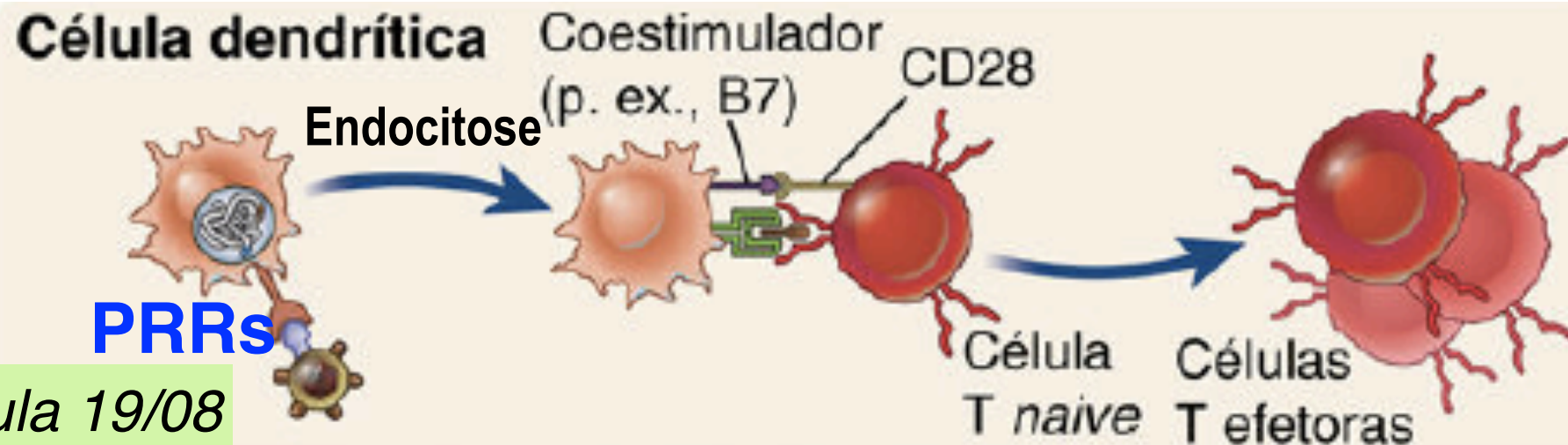


LEMBRANDO...

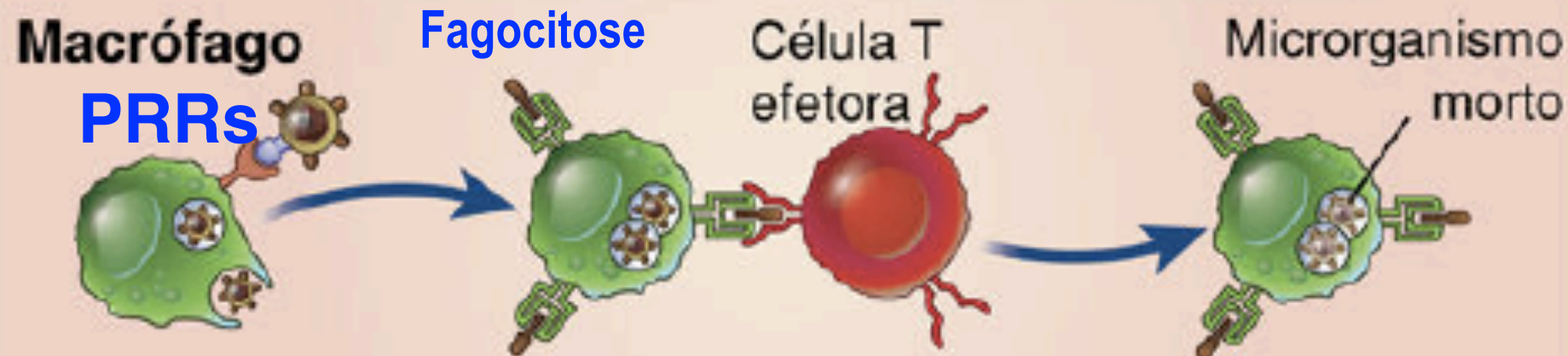


MHC-II

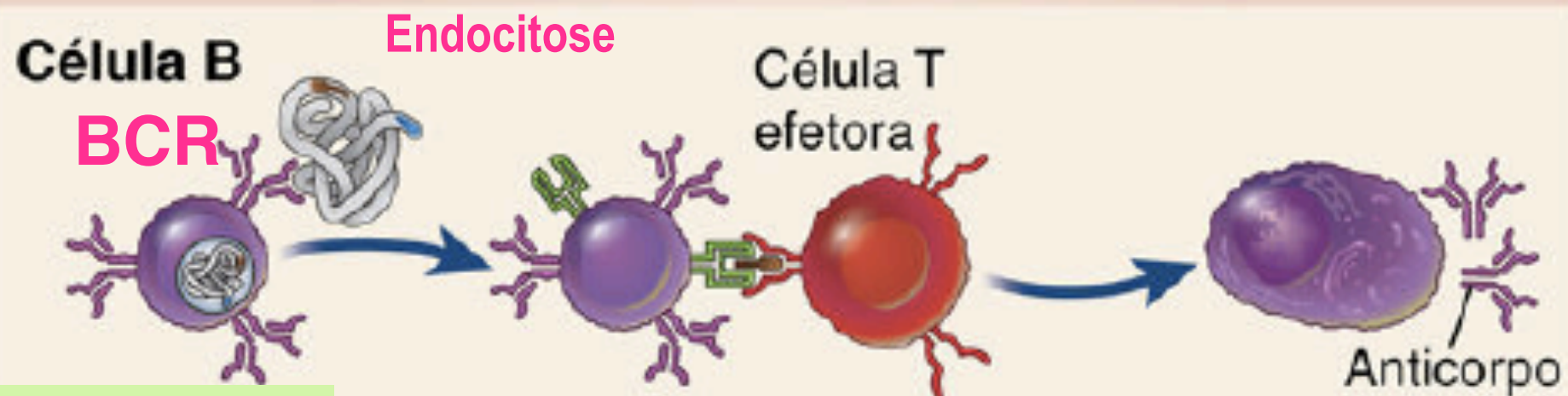
**MHC-II presente apenas em células especializadas
(Células apresentadoras de antígeno/Ag)**



Ativação da célula T *naive*:
expansão clonal
e diferenciação em
células T efetoras



Ativação da célula T efetora: ativação
de macrófagos
(imunidade
mediada por célula)



Ativação da célula T efetora:
ativação da célula B e
produção de anticorpo
(imunidade humoral)

aulas 23-25/08

Processamento de proteínas & MHC-II

MHC-II presente apenas em células especializadas

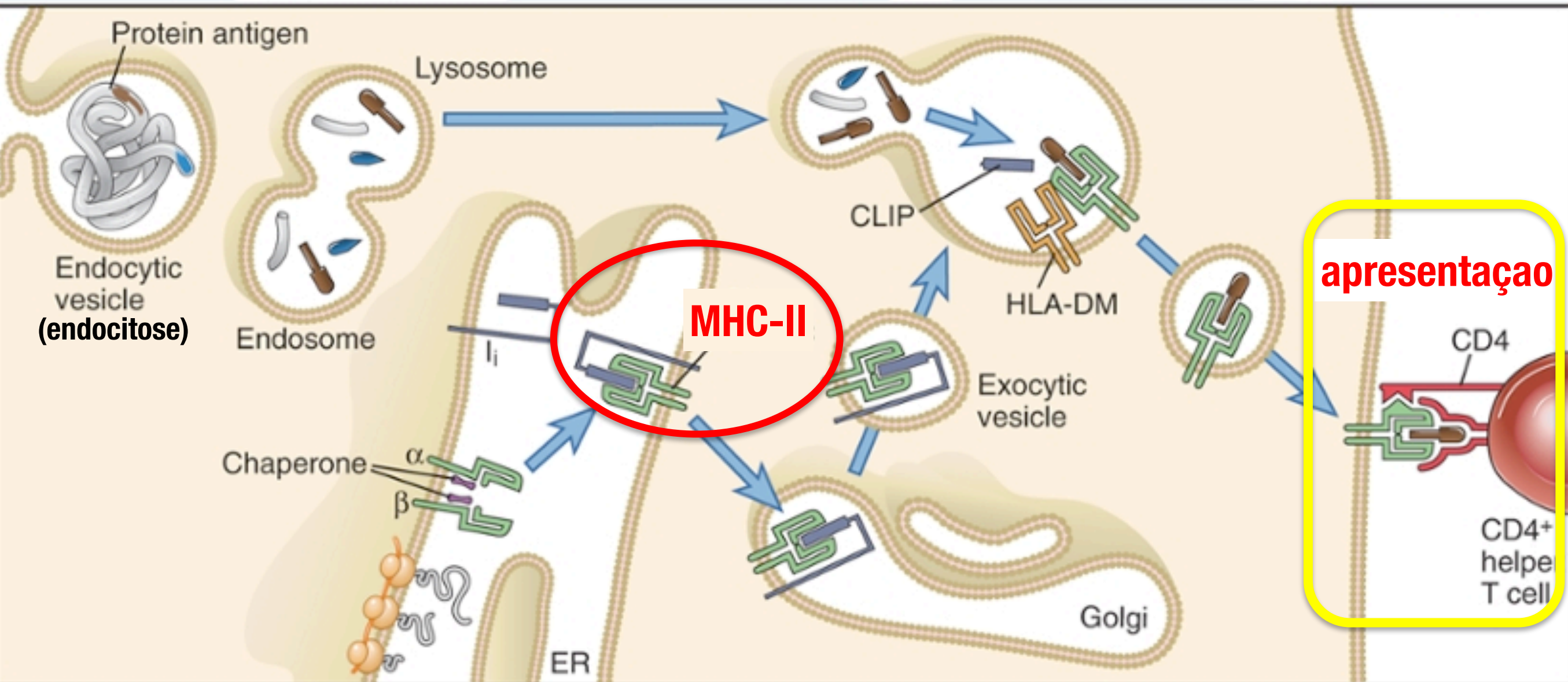
Captação de proteínas extracelulares em compartimentos vesiculares

Digestão das proteínas

Biossíntese e transporte do MHC-II aos endossomos (via Golgi)

Associação dos peptideos originados com MHC-II

Expressão dos complexos peptideos-MHC na superfície da célula

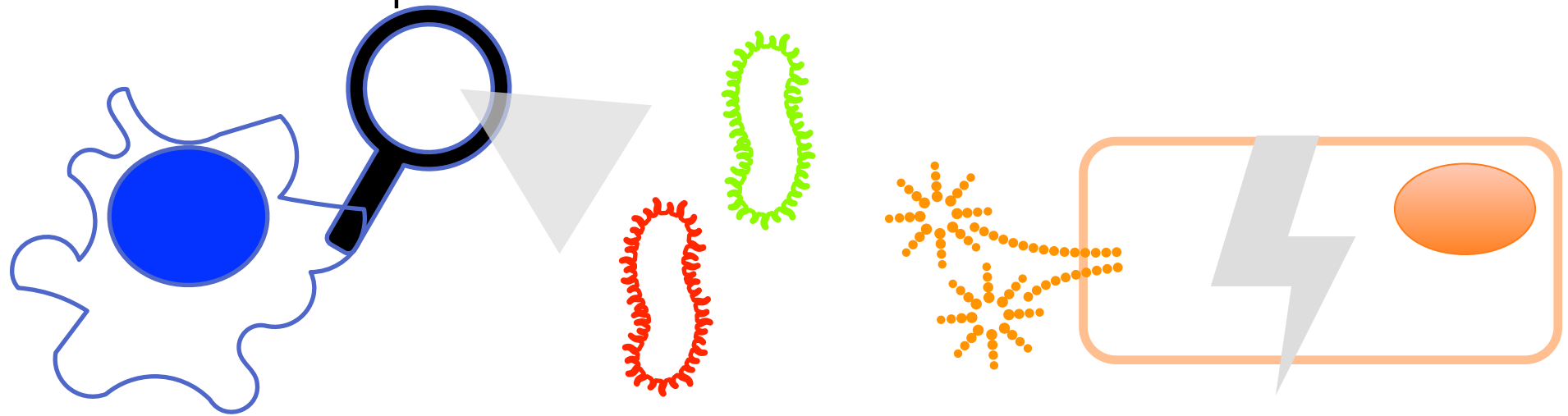


MHC-II & Apresentação de peptídeos/Ag

MHC-II presente apenas em células especializadas

MHC-II é presente apenas em células especializadas (**macrófagos, linfócitos B e células dendríticas**) e é expresso (ou aumenta nível de expressão) durante um evento (infecção/inflamação)

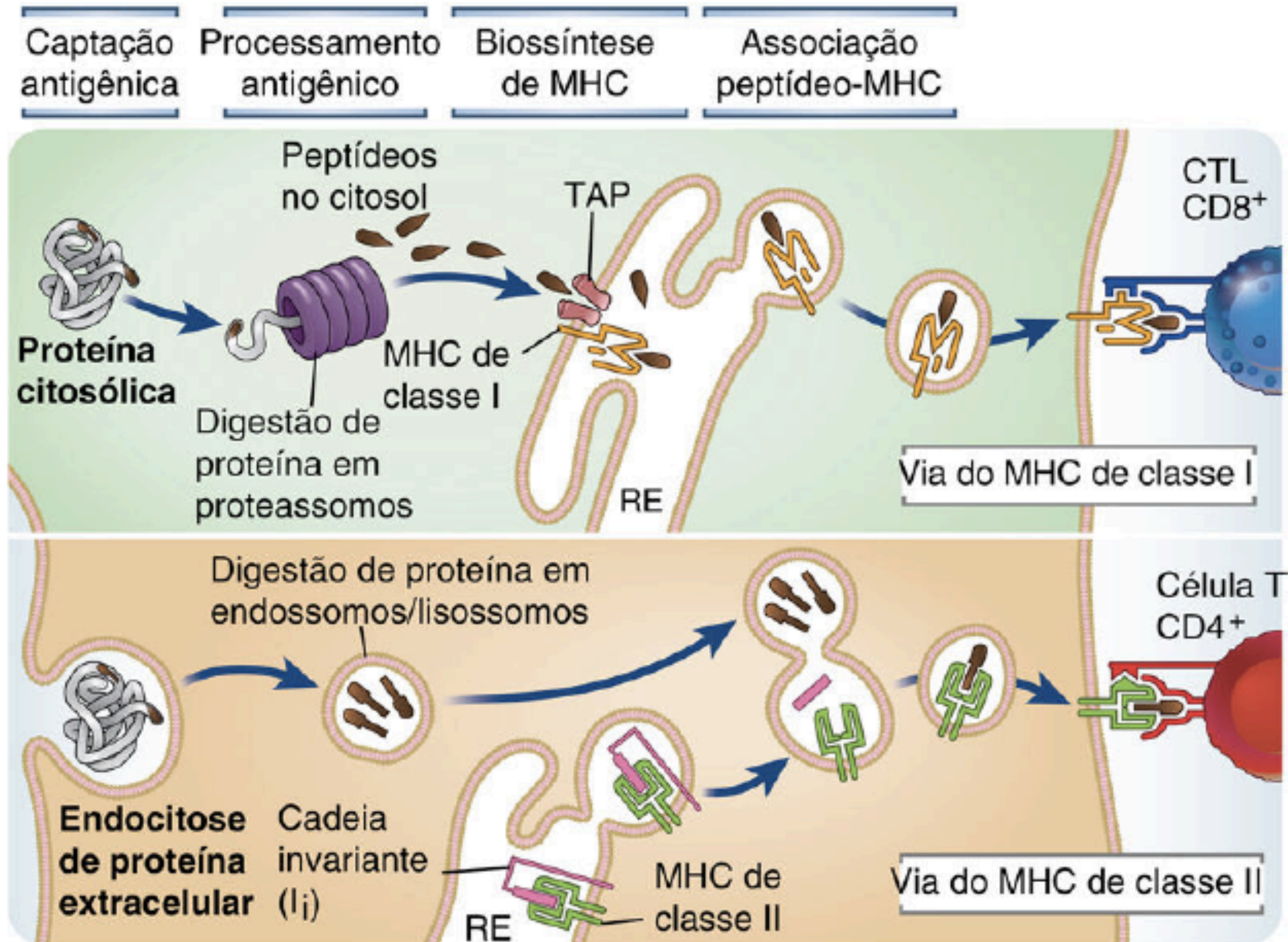
Alerta o sistema imune sobre o que está acontecendo no meio ambiente



Citocinas e IFNs induzem o aumento de expressão de MHC-II

MHC & Apresentação de peptídeos/Ag

RESUMINDO...



Células apresentadoras de Ag (APC)

Células Dendríticas = APC MELHORES para ativação dos T "naive"

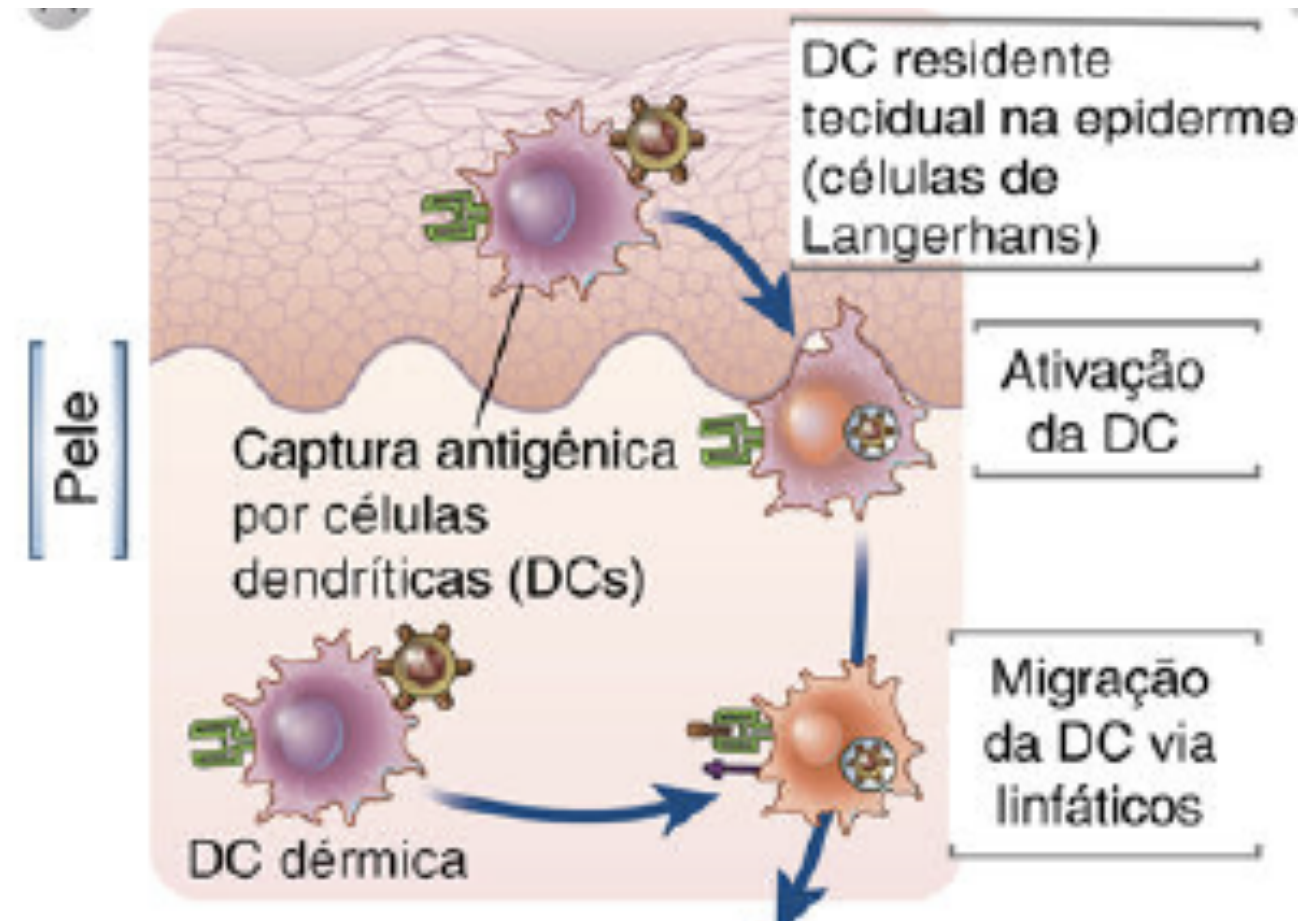
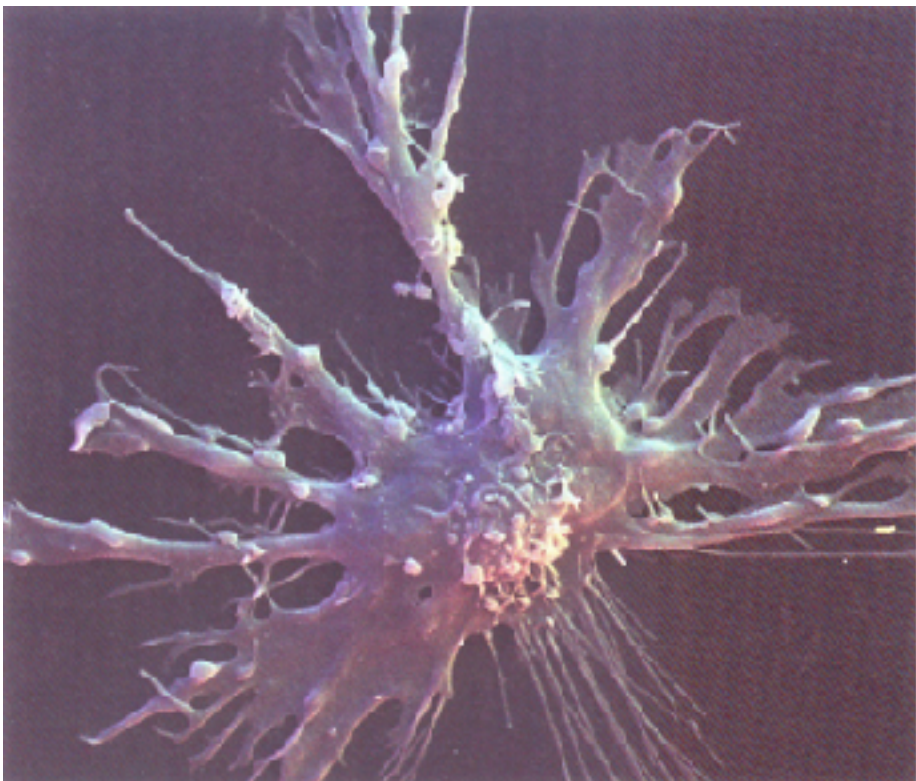
Células dendríticas (DC)

Monocitos (sangue) —> Tecido (epitelios) – DC

Longas projeções membranas

Muitos **PRRs** na membrana

Elevada capacidade endocítica



Apos reconhecimento as DC se ativam

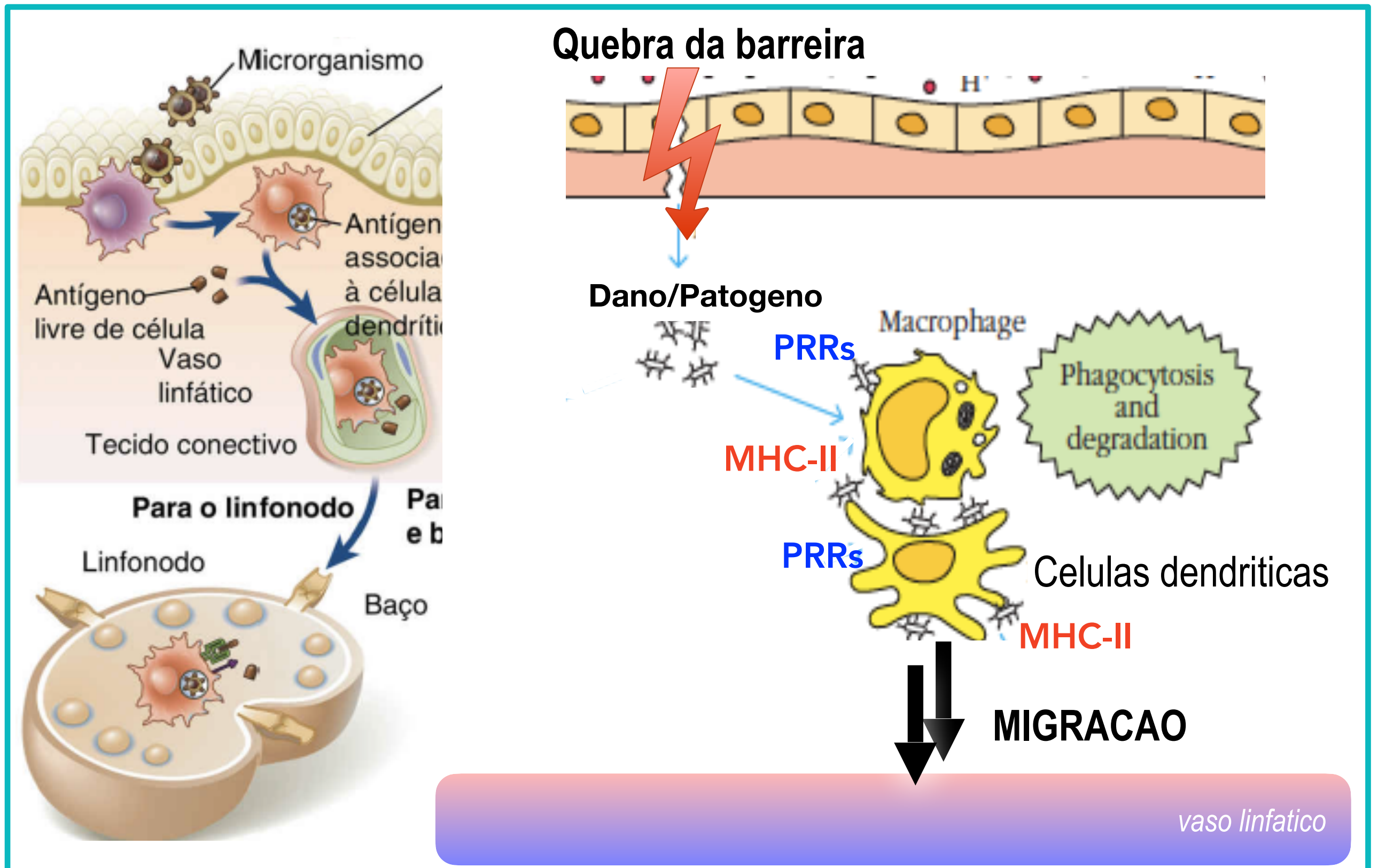
↑ MHC-II, ↑ moléculas co-estimuladoras, ↑ citocinas

↓ projeções membrana, ↓ PRRs

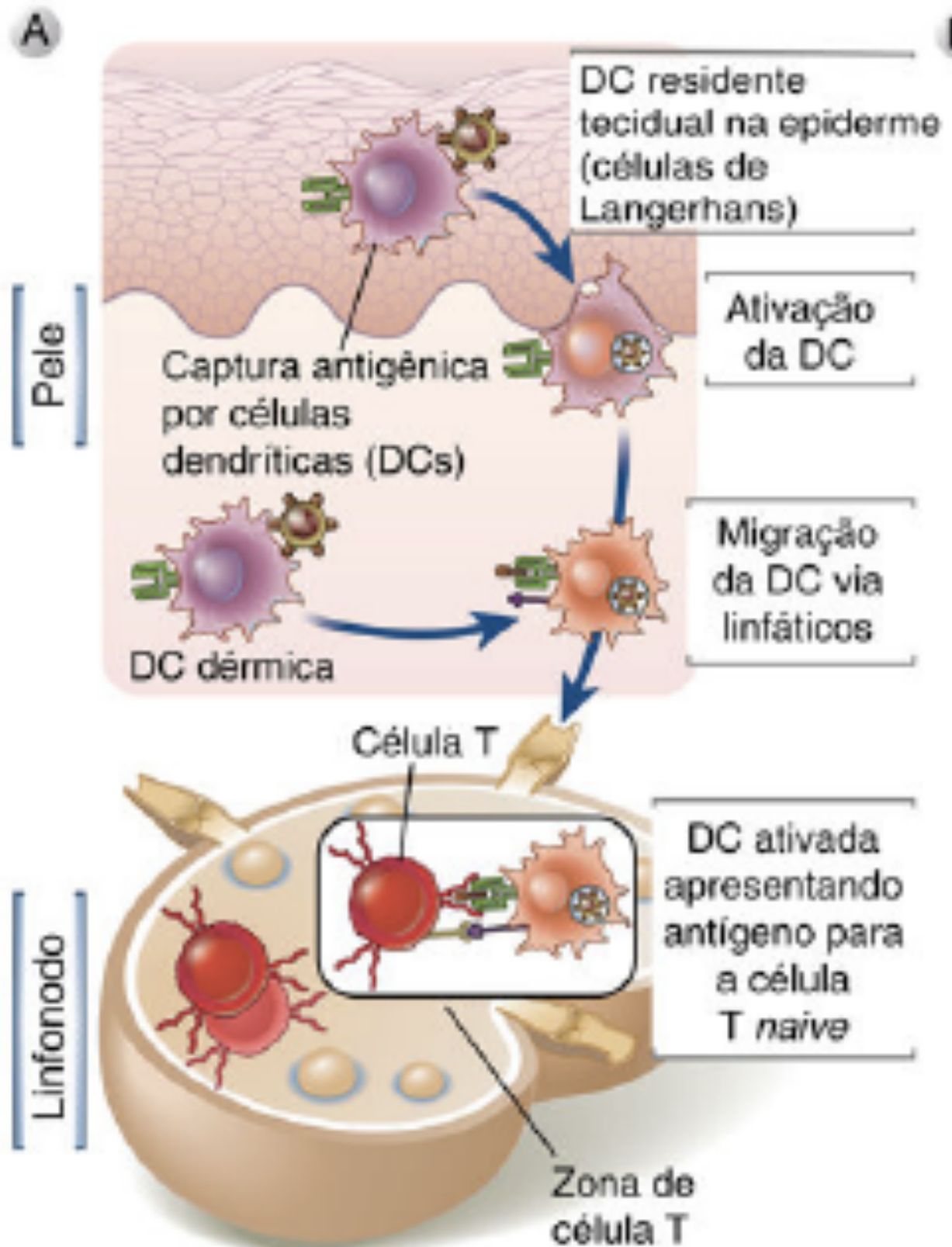
Migração ao linfonodo (sistema linfático)

Apresentação de Ag aos linfócitos T CD4+

LEMBRANDO...

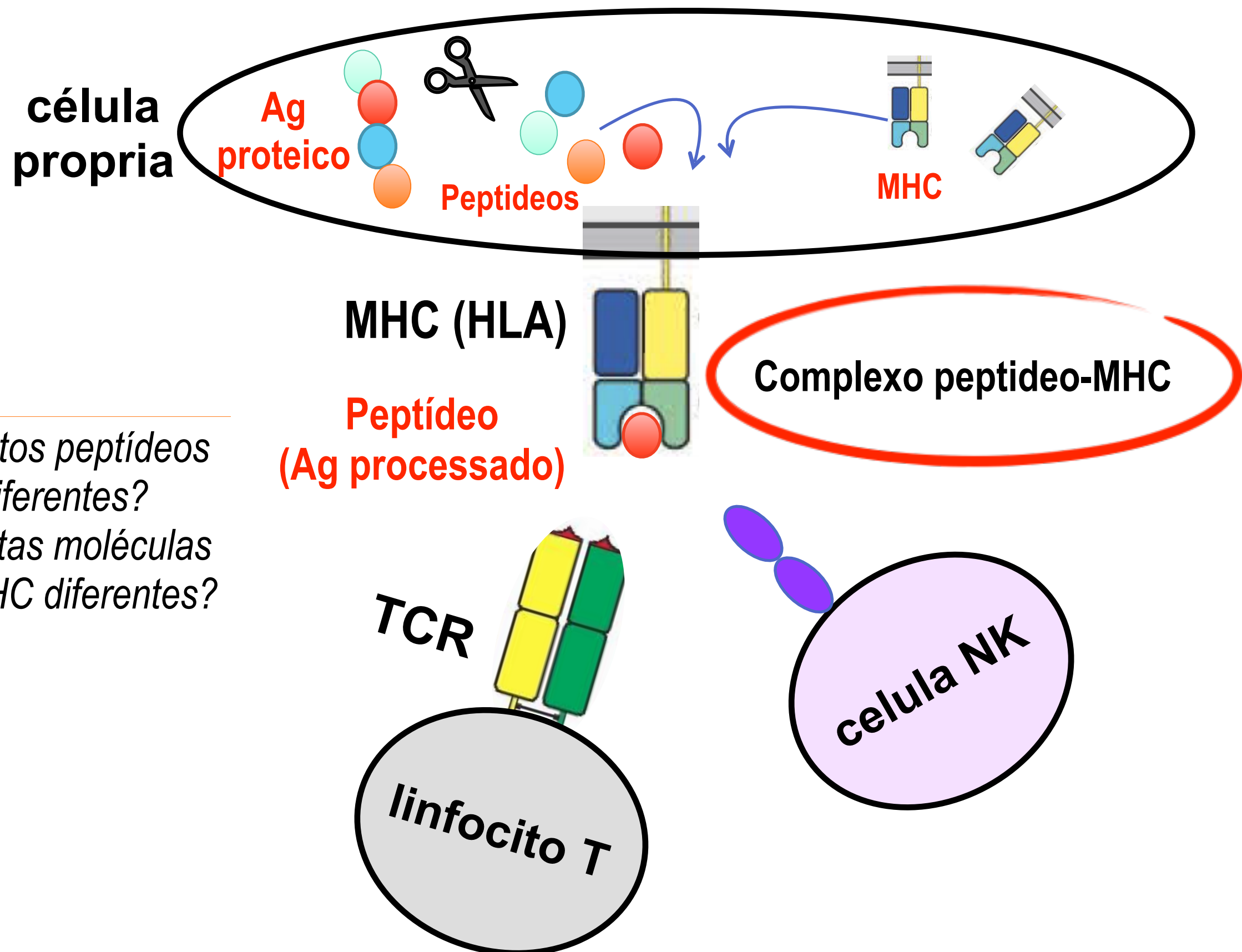


Células Dendríticas



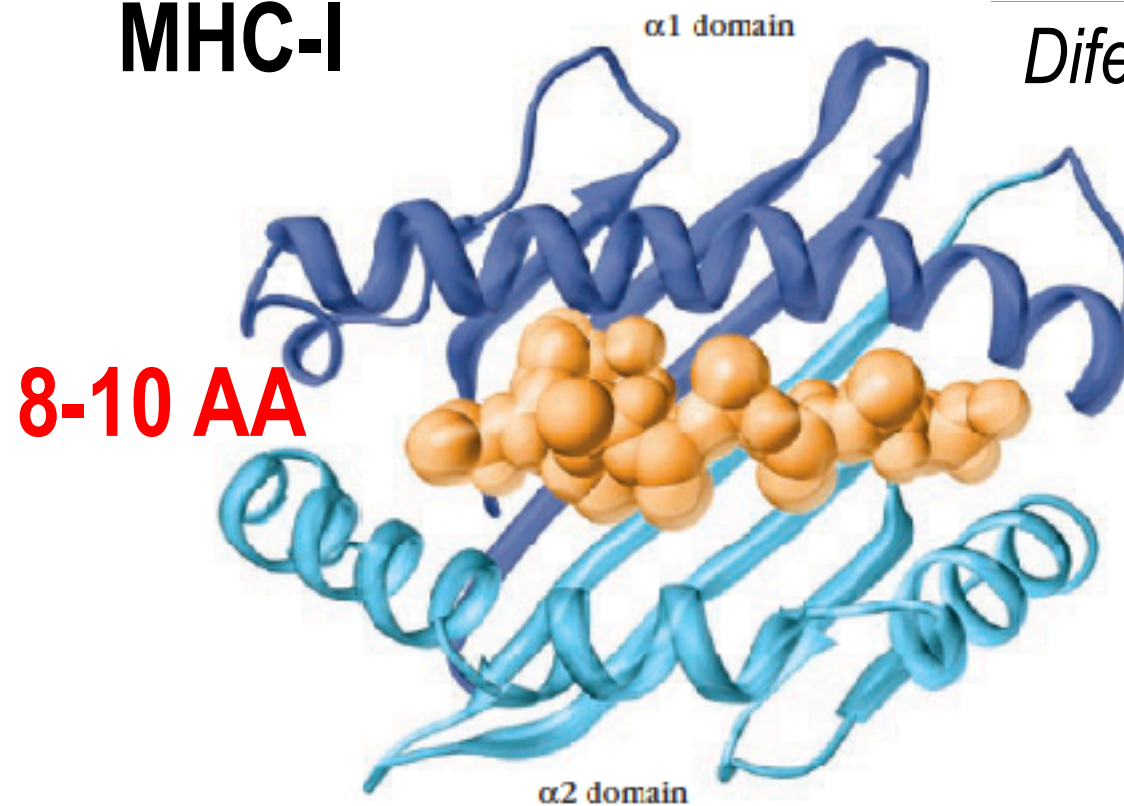
ATIVACAO LINFOCITOS T
(aula proxima semana)

MHC: detalhes moleculares



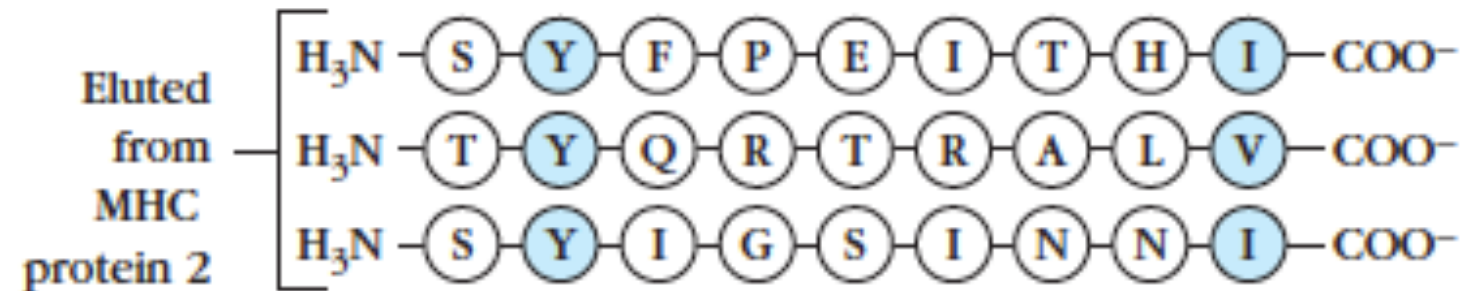
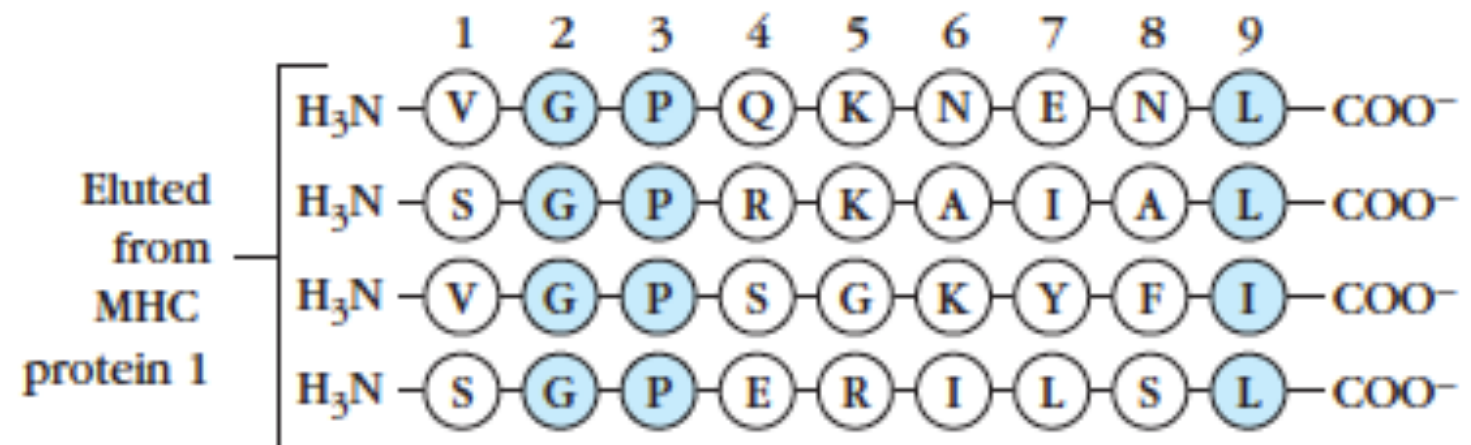
O complexo MHC-peptídeo

MHC-I

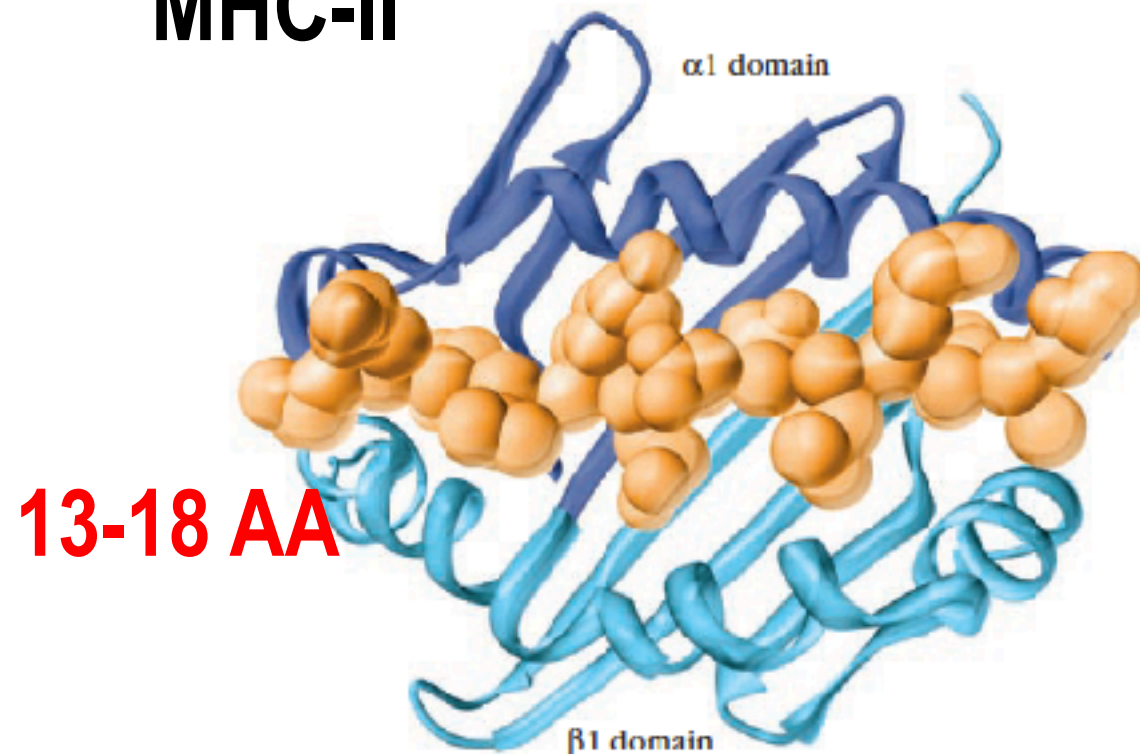


Diferentes peptídeos no “bolso”

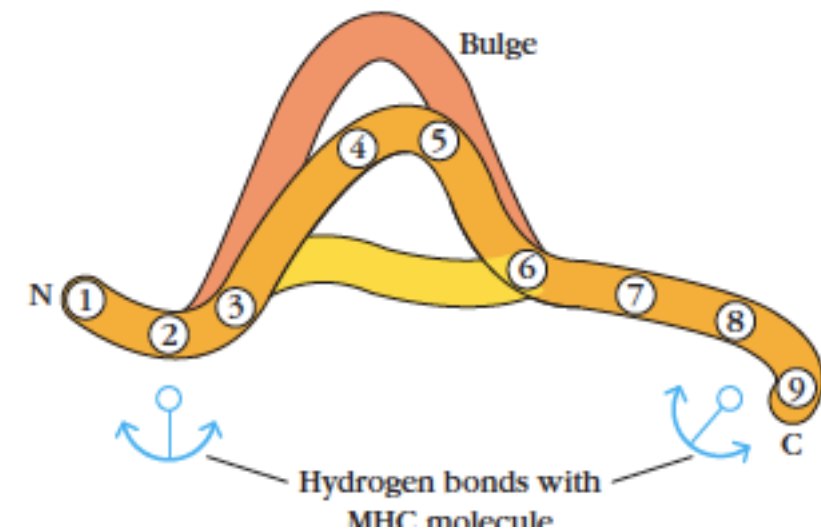
Interação “promíscua” com o peptídeo



MHC-II

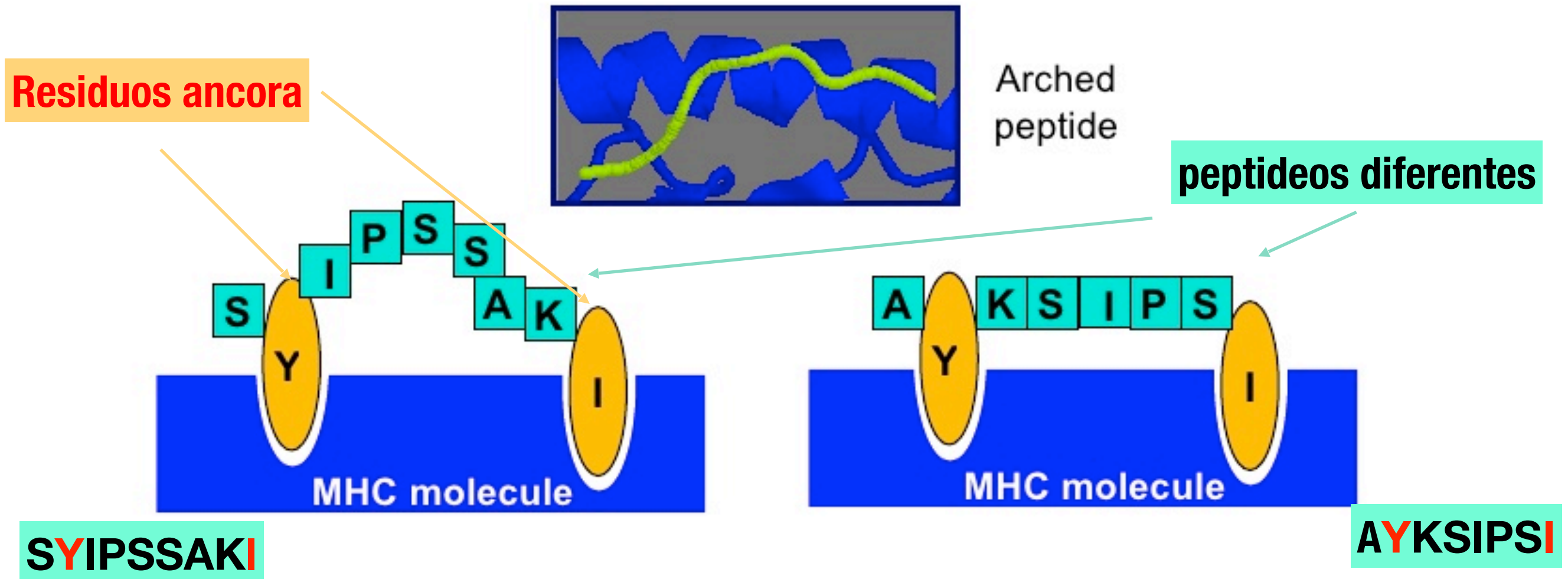


Resíduos ancora



O complexo MHC-peptídeo

MHC molecules can bind peptides of different length

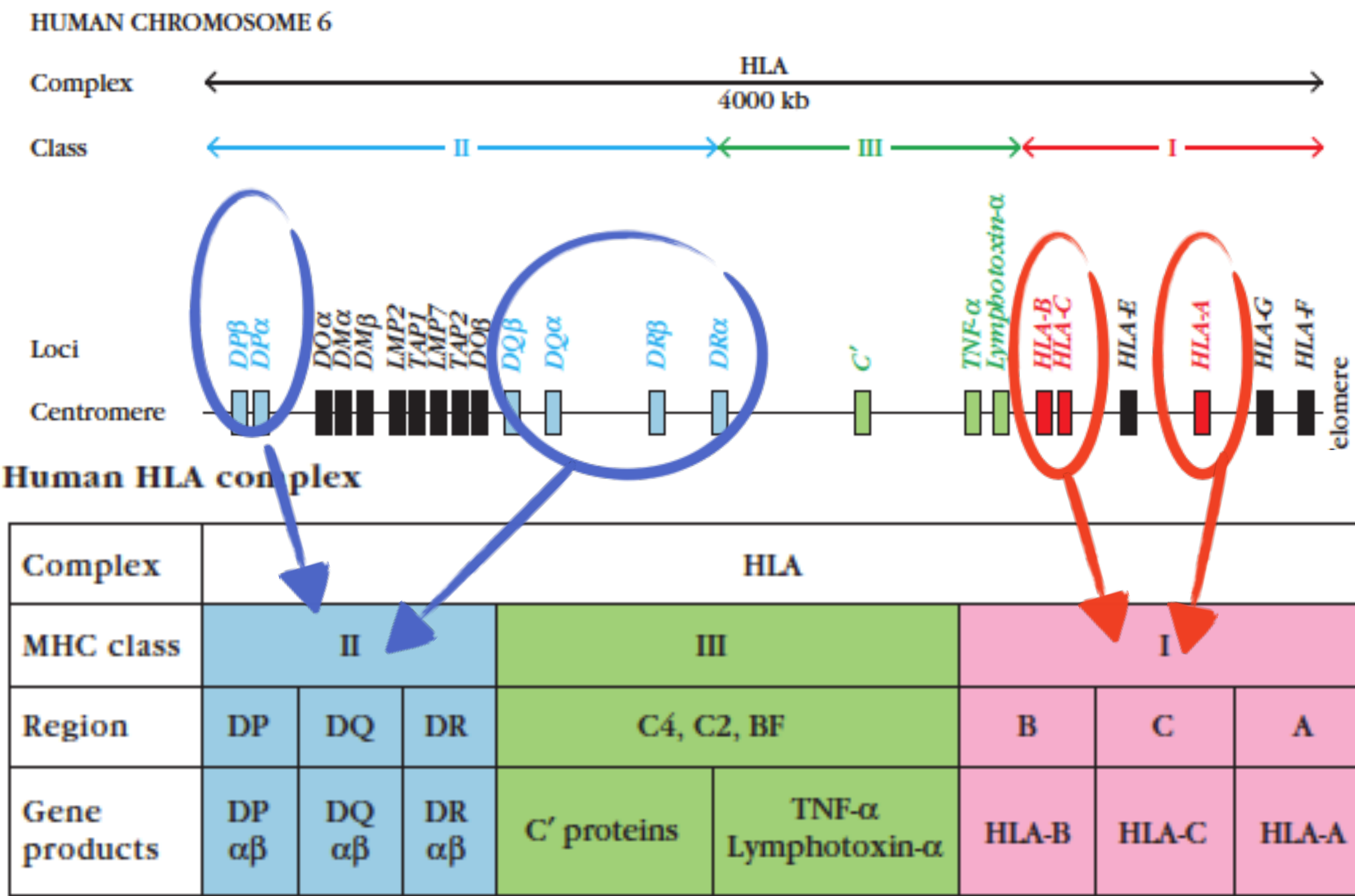


Complementary anchor residues & pockets provide the broad specificity of a particular type of MHC molecule for peptides

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

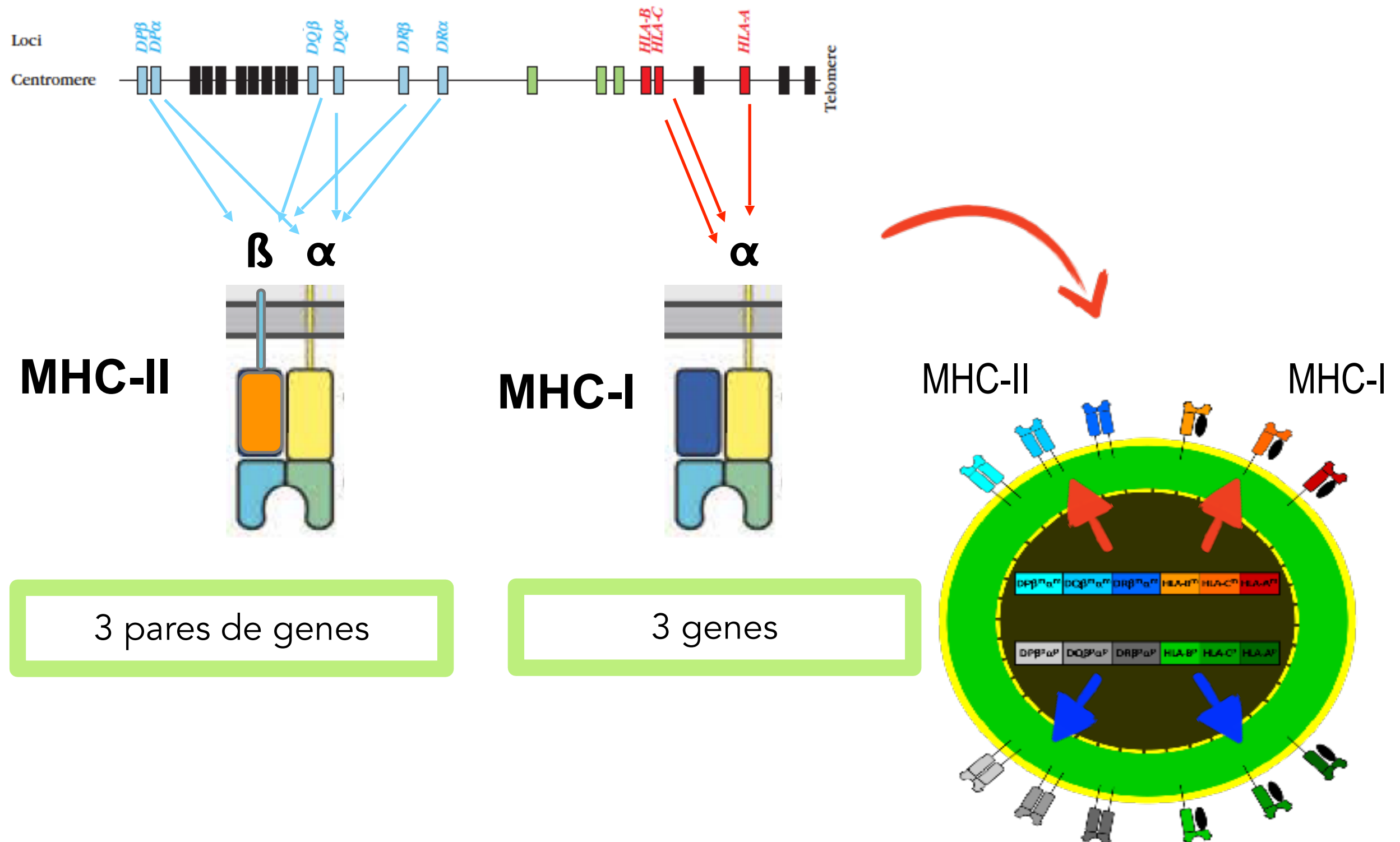
Locus do MHC/HLA

Varias moléculas MHC em cada indivíduo



Expressão dos genes MHC/HLA

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



Expressão dos genes MHC/HLA

➤ Cada célula expressa os genes MHC tanto paternos que maternos

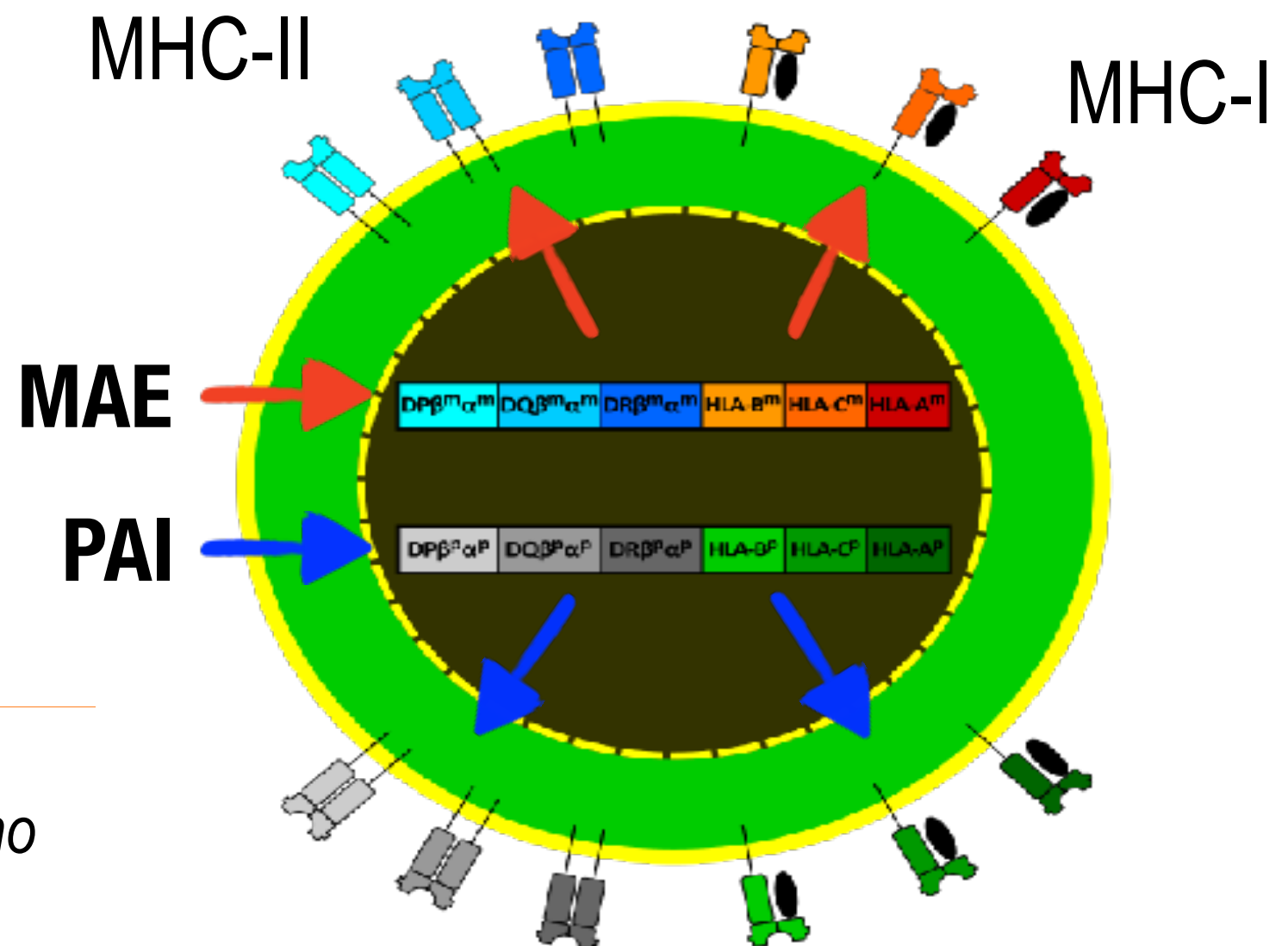
3 pares de genes x
cromatideo
= 6 pares de genes
= 12 proteínas

3 genes x cromatideo
= 6 genes
= 6 proteínas

Para MHC-II combinação
de cadeia α e β de
cromatideos diferentes

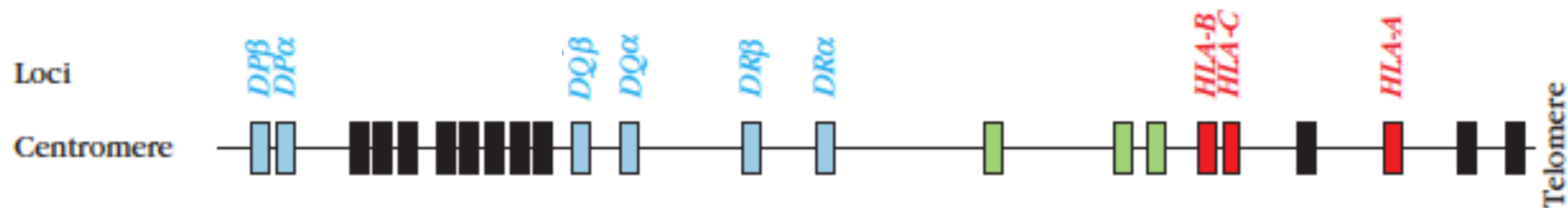
**Célula com
HLA de origem materna
e paterna**

*Genes MHC entre os mais
polimorficos do genoma humano
(diversos entre mae e pai!!)*



Variabilidade dos genes MHC/HLA

- Genes MHC são muito **polimórficos**: muitos alelos existem para cada gene
- Cada indivíduo é geralmente heterozigoto para cada locus (materno/paterno)
- Muito raro 2 indivíduos compartilhar os 2 sets de genes HLA (problemas transplante!)



HLA locus	Number of allotypes (proteins)
DPA1	17
DPB1	134
DQA1	47
DQB1	126
DRA	2
DRB1	860
DRB3	46
DRB4	8
DRB5	17

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

Variabilidade dos genes MHC/HLA

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

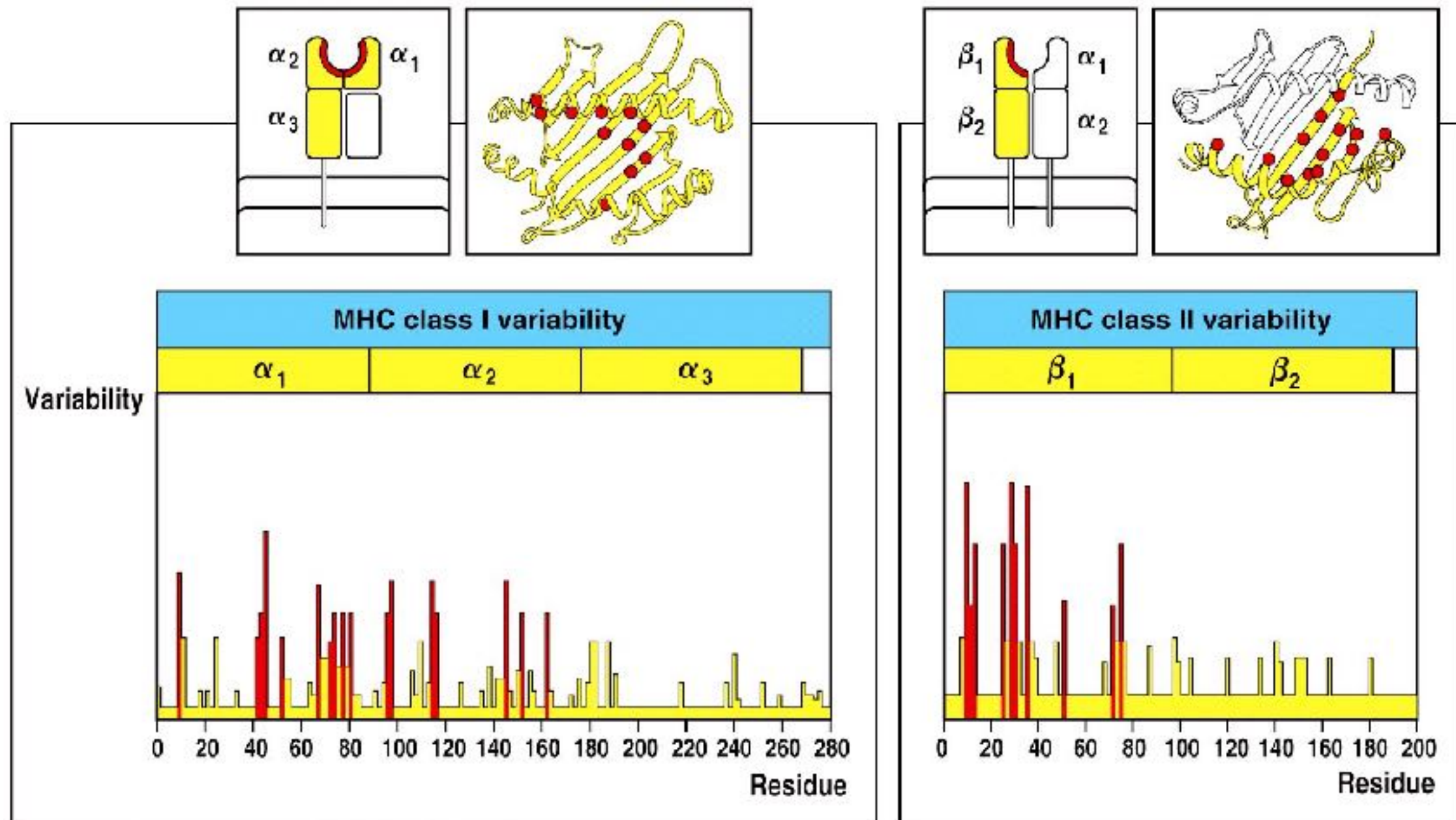
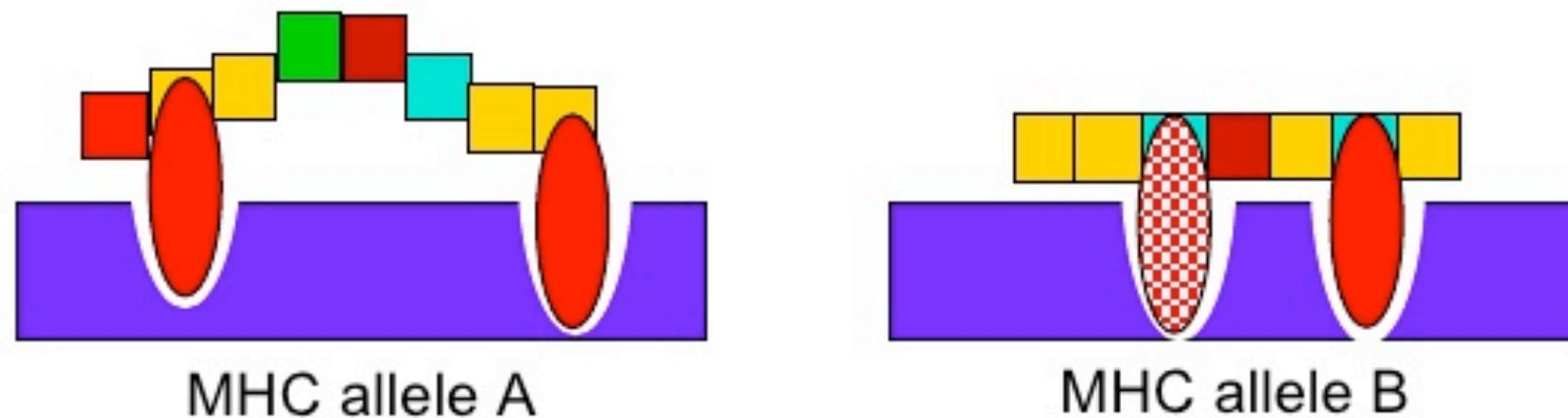


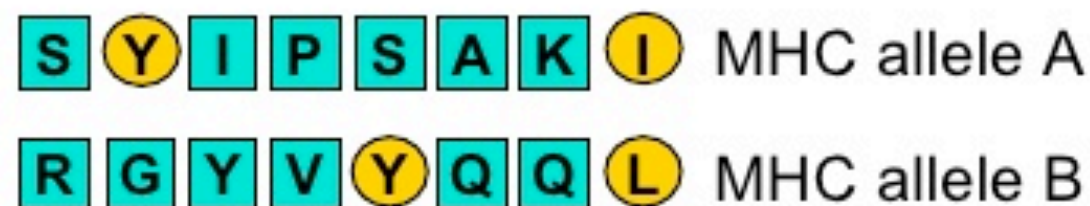
Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Variabilidade dos genes MHC/HLA

Polimorfismos em MHC afeta a ligação do peptídeo



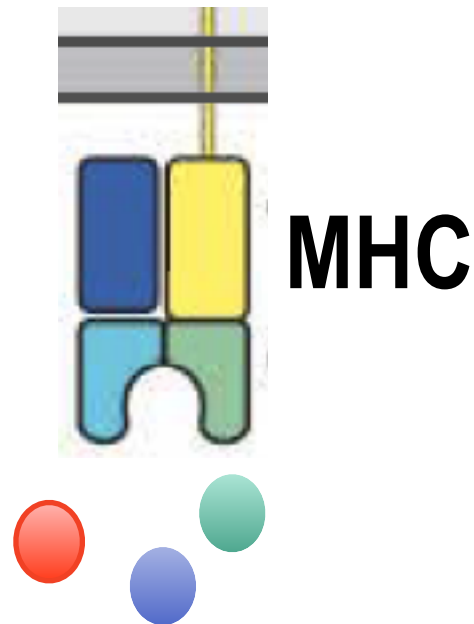
Variações de aminoácidos na região de ligação do peptídeo alteram a interação entre MHC e peptídeo e determinam qual peptídeo se liga e como



Produtos de diferentes alelos de MHC ligam um diferente repertório de peptídeos

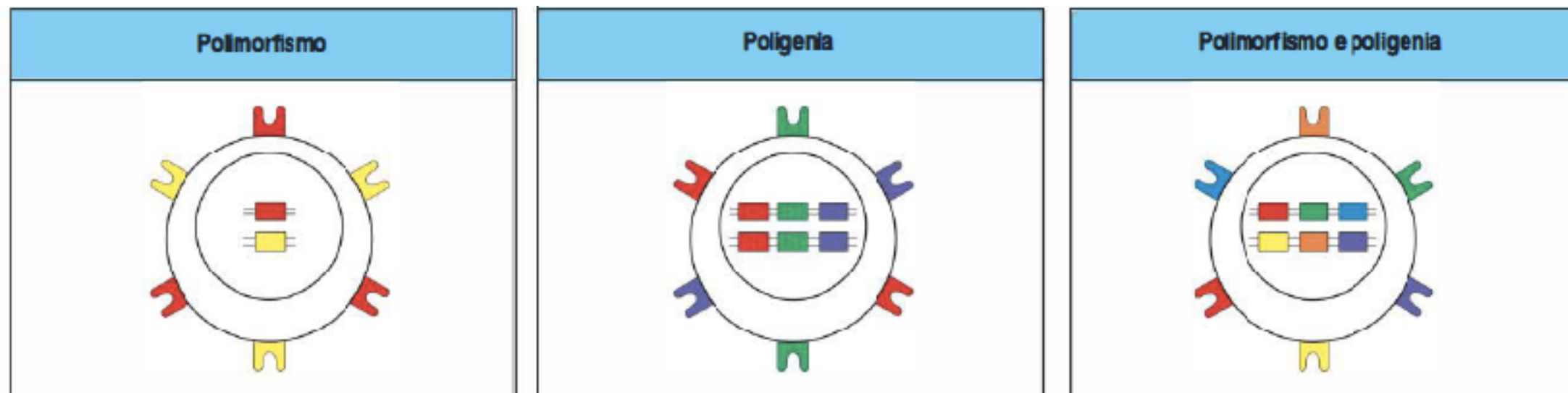
Variabilidade dos genes MHC/HLA

Cada indivíduo expressa um número fixo de diferentes MHC (promíscuos para ligação a peptídeos) para ativação dos linfócitos T



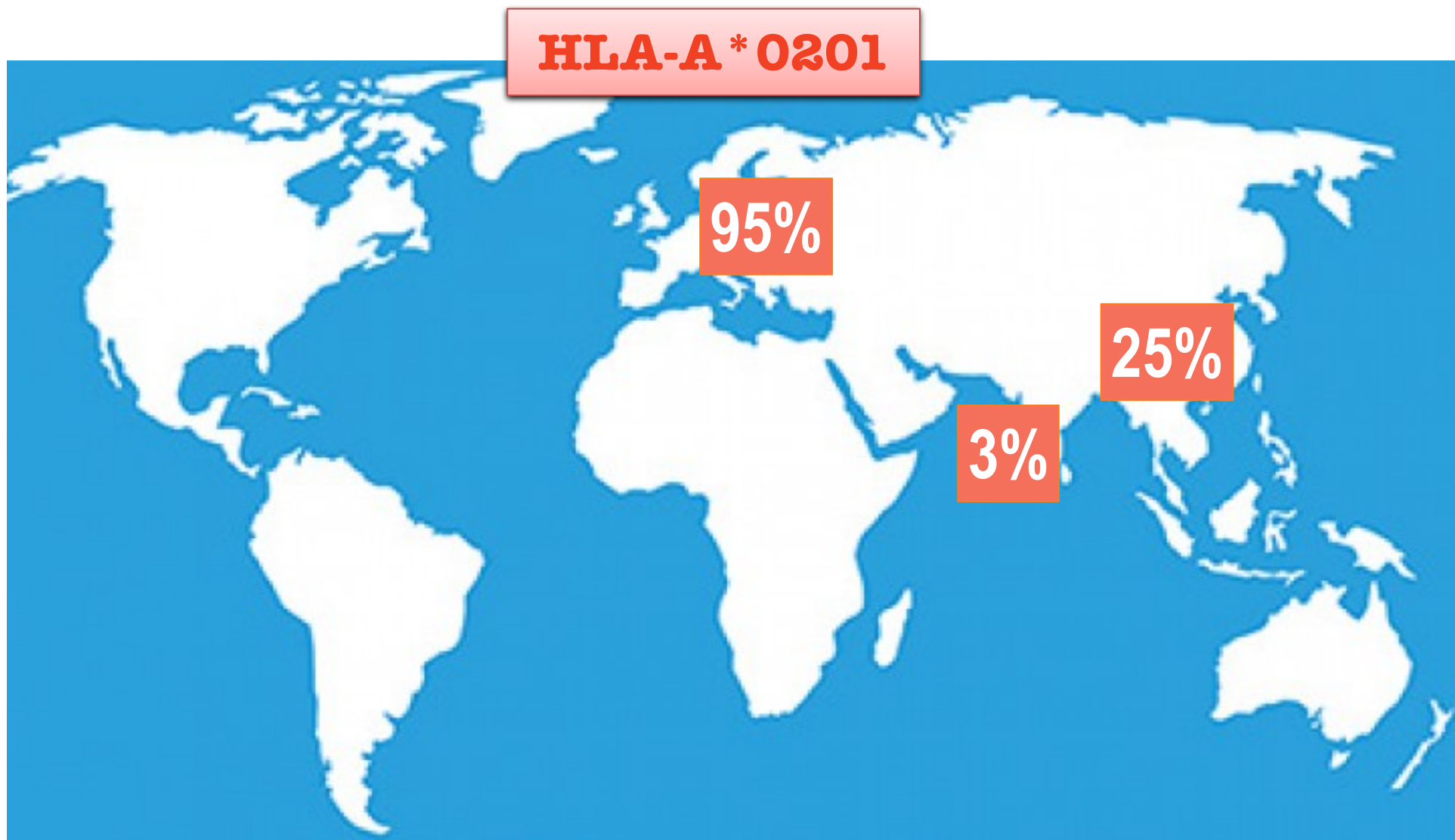
Cada indivíduo possui um conjunto de MHC específico e “único” que determina a capacidade de responder a patógenos e/ou desenvolver doenças

DIFERENÇA INTER-INDIVIDUAL



Variabilidade dos genes MHC/HLA

- ◇ 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 frequências diferentes nas populações
- ◇ Isso indica que as mutações não são “neutras” mas que aconteceu alguma “seleção” favorecendo alguns alelos



Variabilidade dos genes MHC/HLA

Alelos de HLA-I e infeções

	Disease	Effect
<i>Class I</i>		
B8	Pulmonary tuberculosis	Susceptibility
B35	AIDS	Susceptibility
B53	Severe malaria	Resistance
B57	AIDS	Resistance

Alelos de HLA-II e infeções

<i>Class II</i>		
DRB1*1302	Hepatitis B	Resistance
DRB1*1352	Malarial anaemia	Resistance
DRB1*1101	Hepatitis C	Resistance
DRB1*04	Typhoid fever	Resistance
DR2	Pulmonary tuberculosis	Susceptibility
DR2	Leprosy	Susceptibility
DR7	Hepatitis B	Susceptibility

As proteínas MHC/HLA

RESUMINDO...

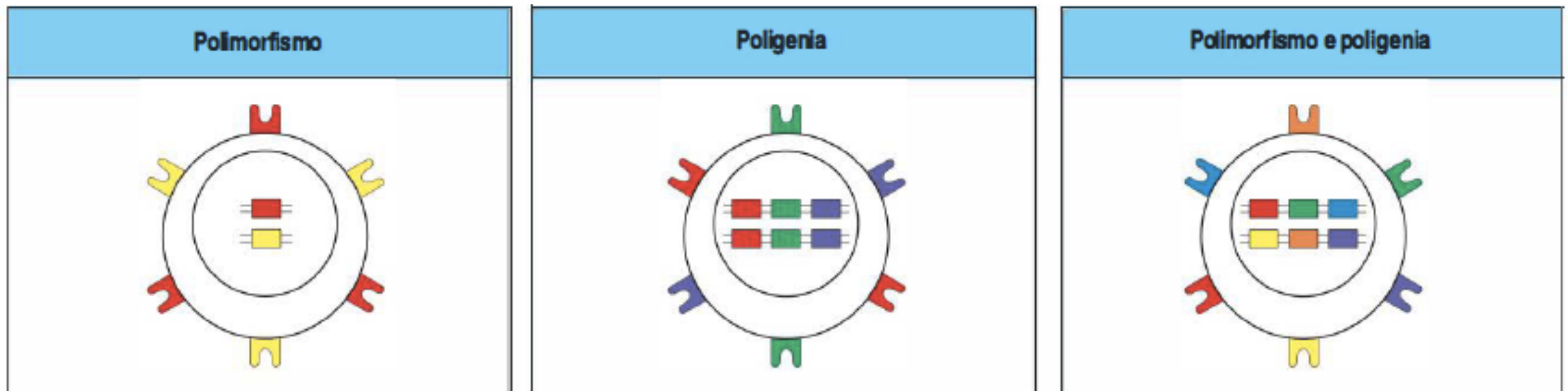
2 classes de MHC (I e II) cada uma apresentando peptídeos derivados de vias $\neq$

MHC-I interage com NK e T CD8+ (células citotóxicas), MHC-II com T CD4+

Cada indivíduo expressa diferentes moléculas do MHC

1- POLIGENIA (varios genes)

2- POLIMORFISMO (alelos diferentes para cada gene)



Tópicos Essenciais da Aula

1. *Descrever as moléculas MHC/HLA*
2. *Descrever o processo de apresentação de peptídeos no contexto MHC-I e MHC-II*
3. *Qual é a diferença entre a origem/localização do peptídeo que é apresentado em MHC-I e MHC-II*
4. *Descrever as células dendríticas*
5. *Explicar poligenia e polimorfismos do MHC/HLA e como isso afeta a interação com o peptídeo*
6. *Genética do MHC/HLA*

Capítulos de Livro

Janaway (8 ed): cap 6

Abbas (9 ed): cap 6

Kuby (7 ed): cap 8

Variabilidade dos genes *MHC* (*HLA*)

◇ “seleção” de alelos MHC

