Reconhecimento antigênico do Sistema Imune adaptativo

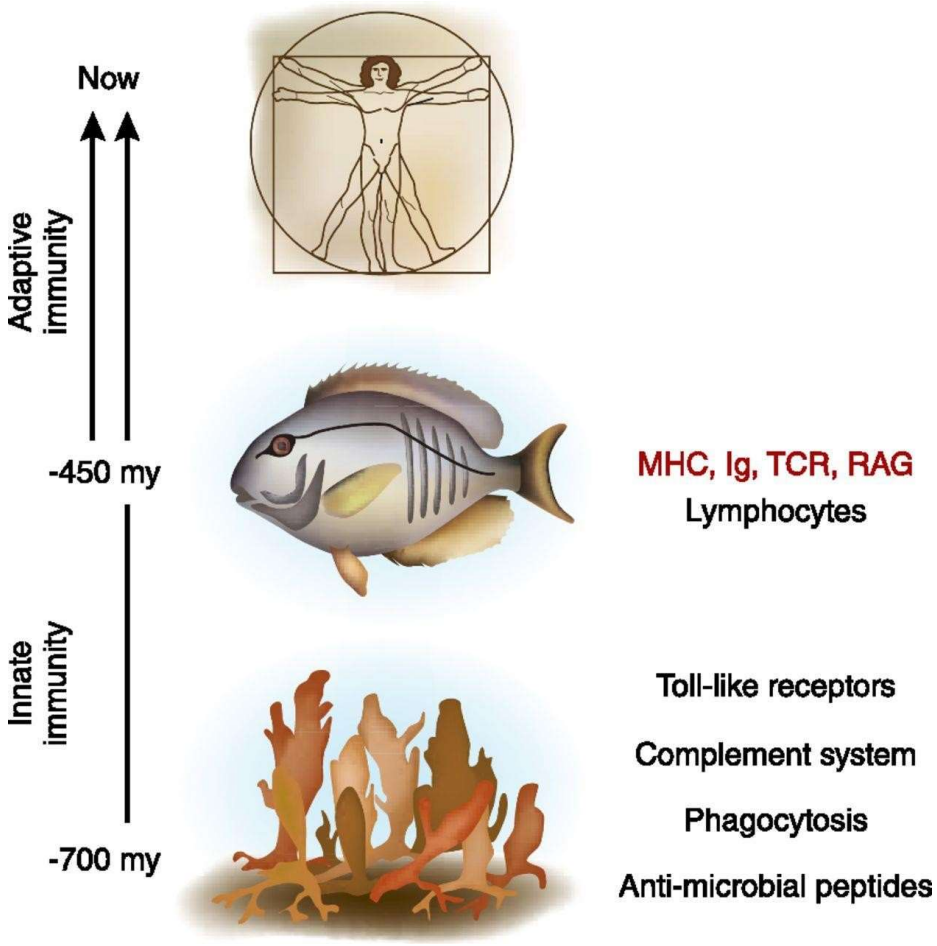
Helena Lage Ferreira (USP- SBV)- **hlage@usp.br**

ZMV1314

14/09/2023

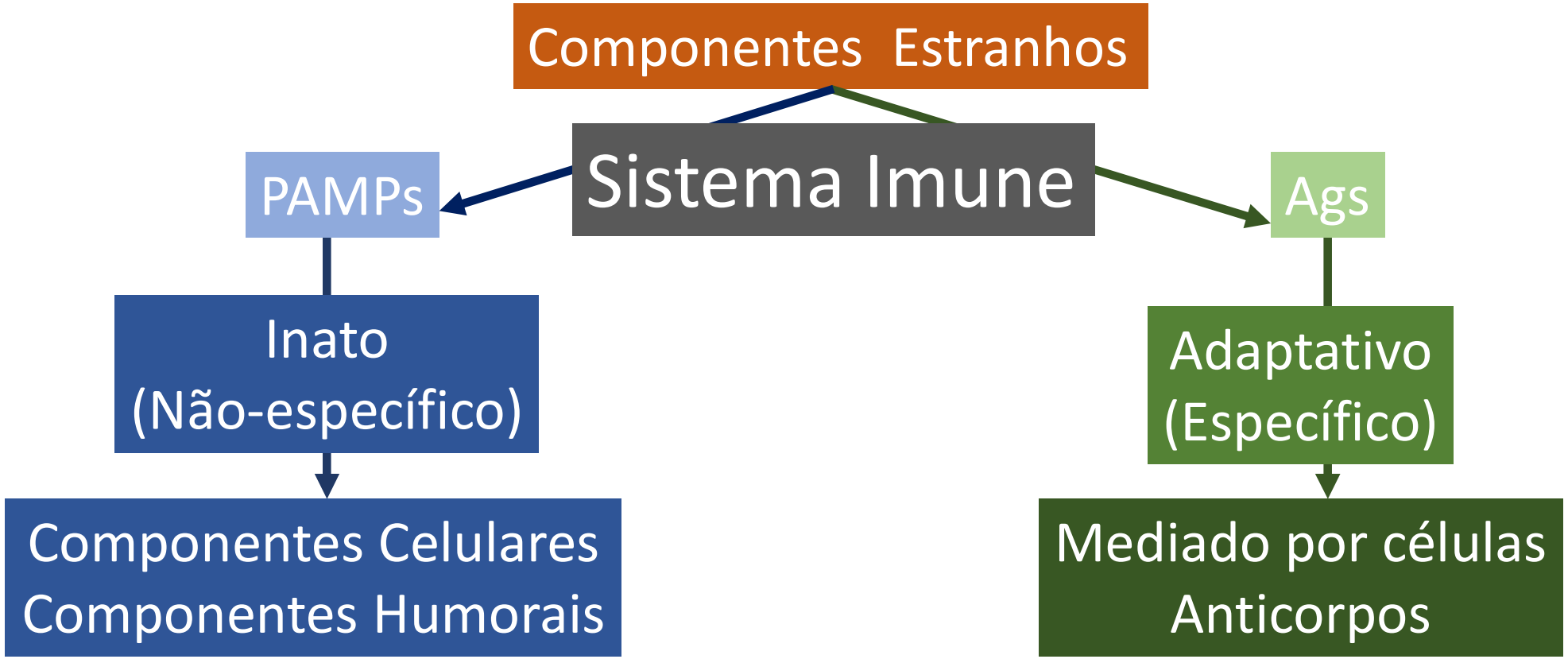
SBV SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIROLOGIA

EVOLUÇÃO DO SISTEMA IMUNE

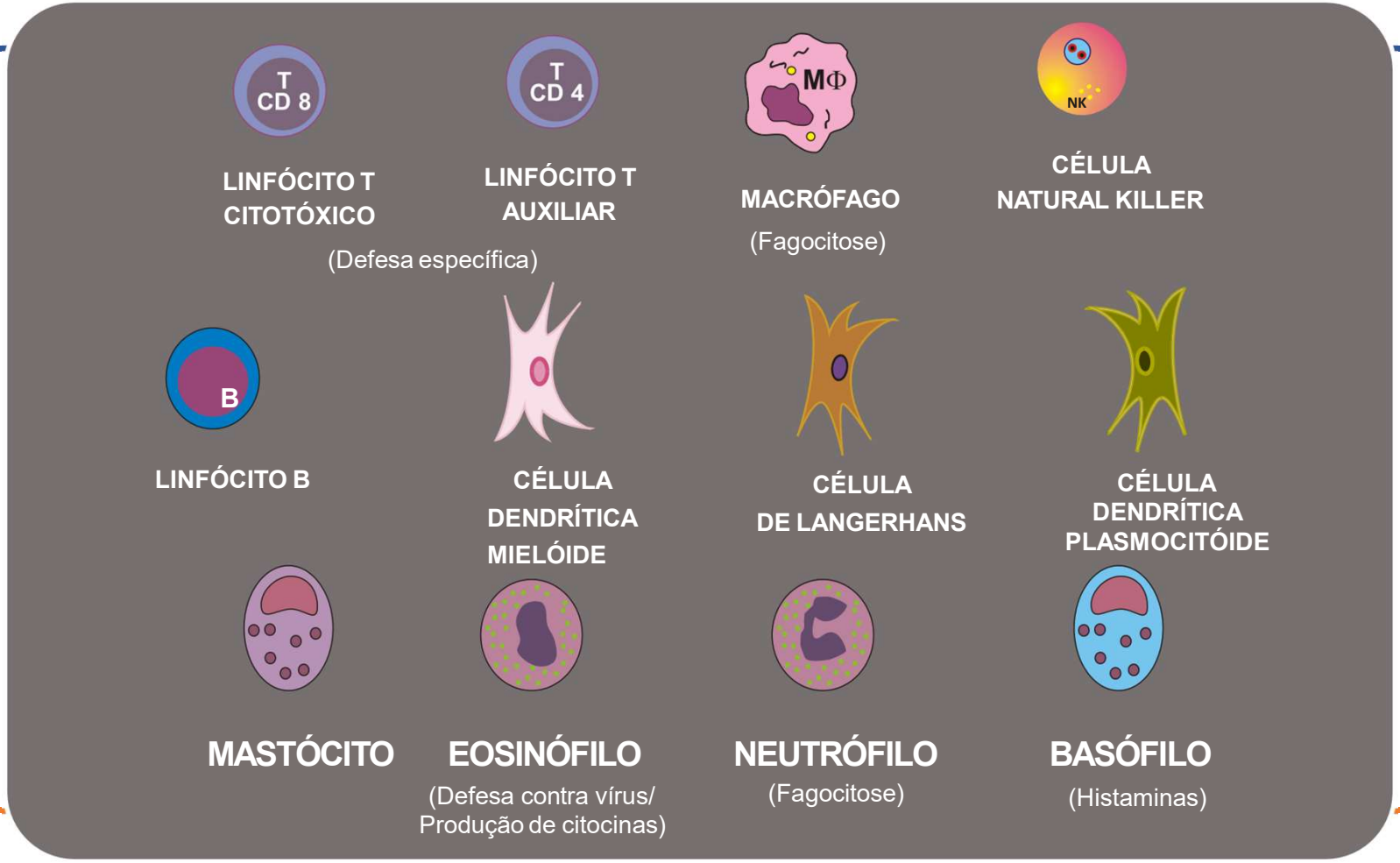


Karim M. Yatim, and Fadi G. Lakkis CJASN 2015;10:1274-1281

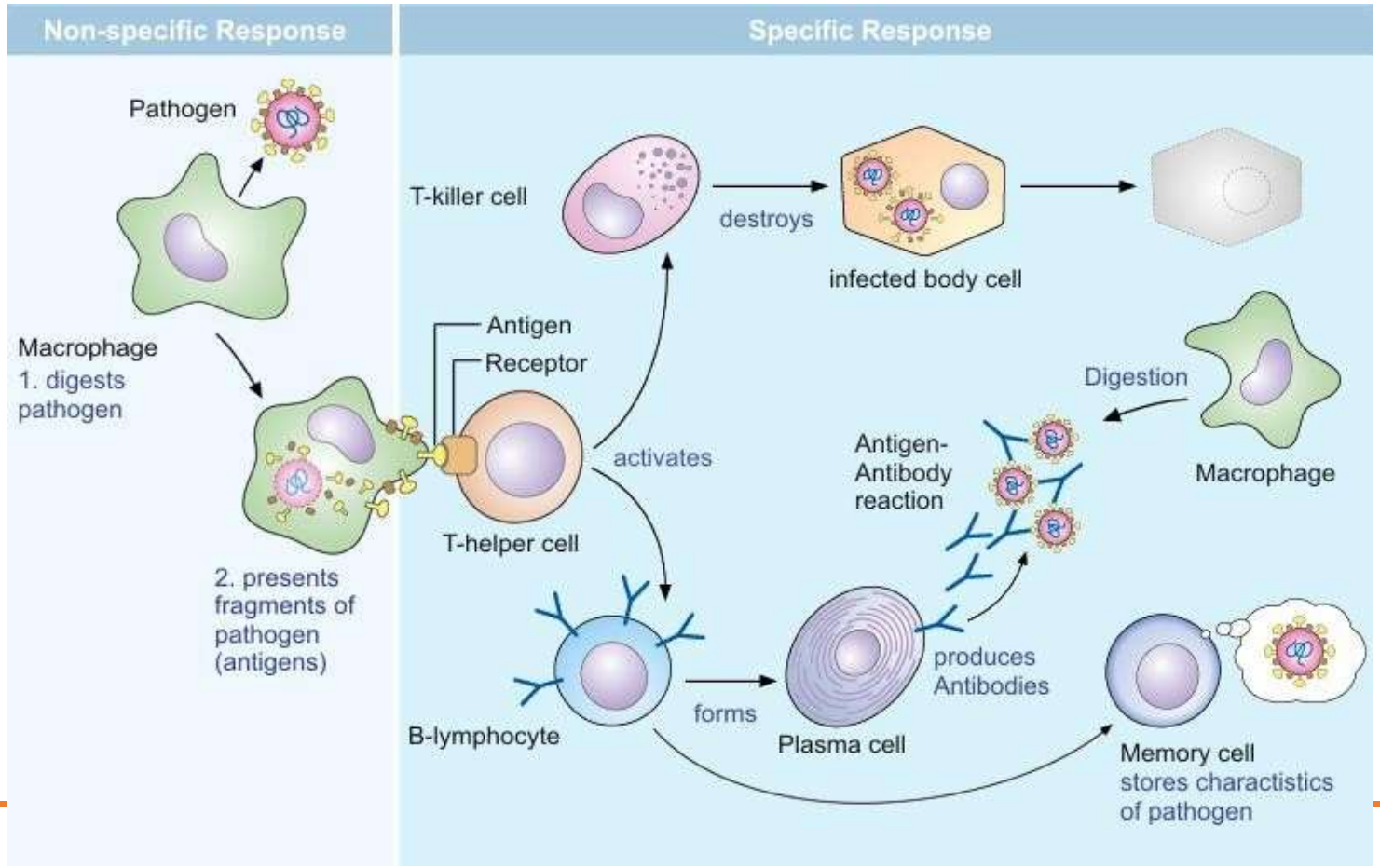
Visão Geral do Sistema Imune



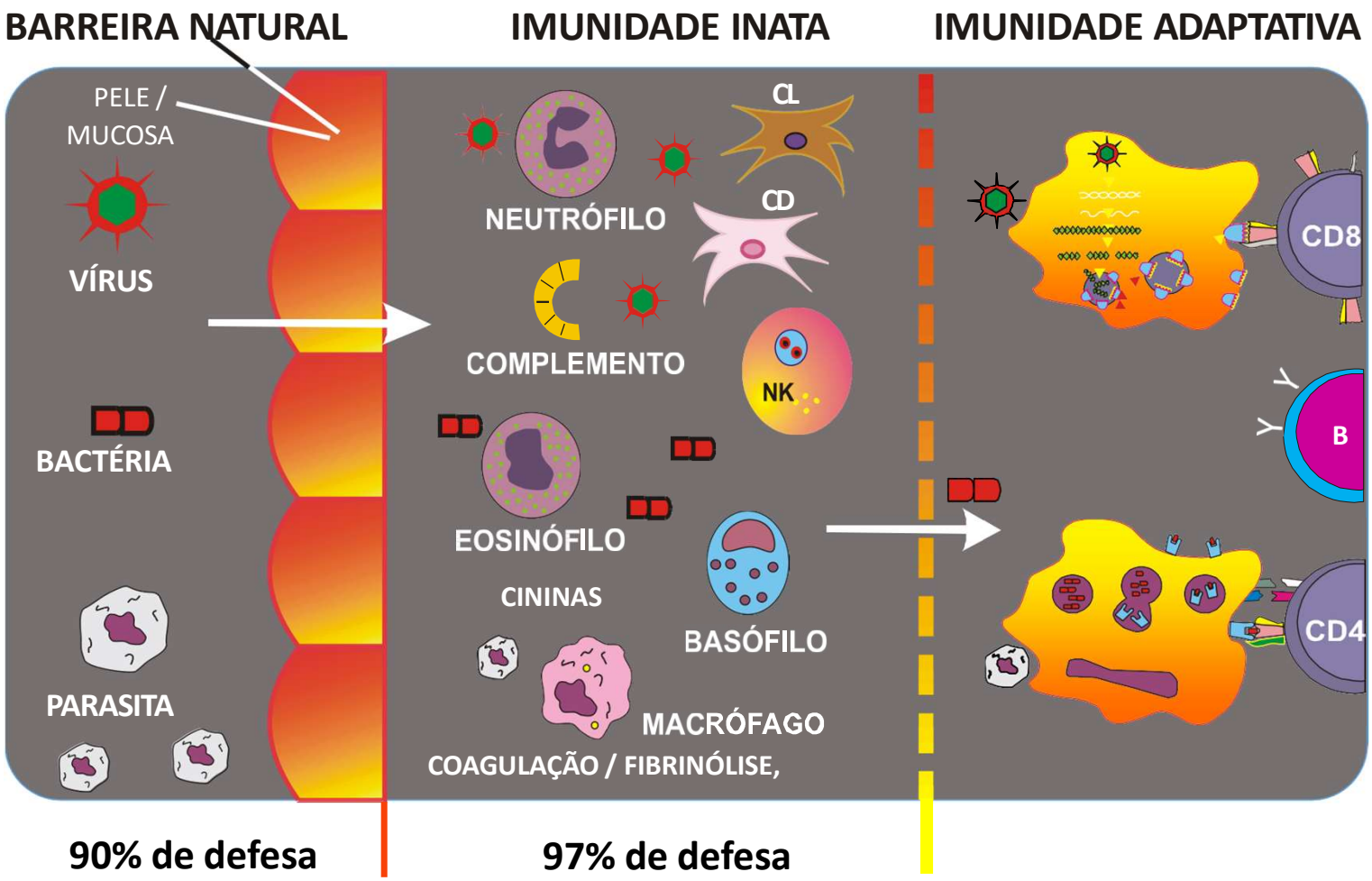
CÉLULAS QUE PARTICIPAM DA RESPOSTA IMUNE



A interação entre a resposta inata e adaptativa



RESPOSTA IMUNE



RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Terceira Linha de Defesa - Celular:

- Linfócitos T: T *helper* ou auxiliares ($TCD4^+$) e T citotóxicos ($TCD8^+$);

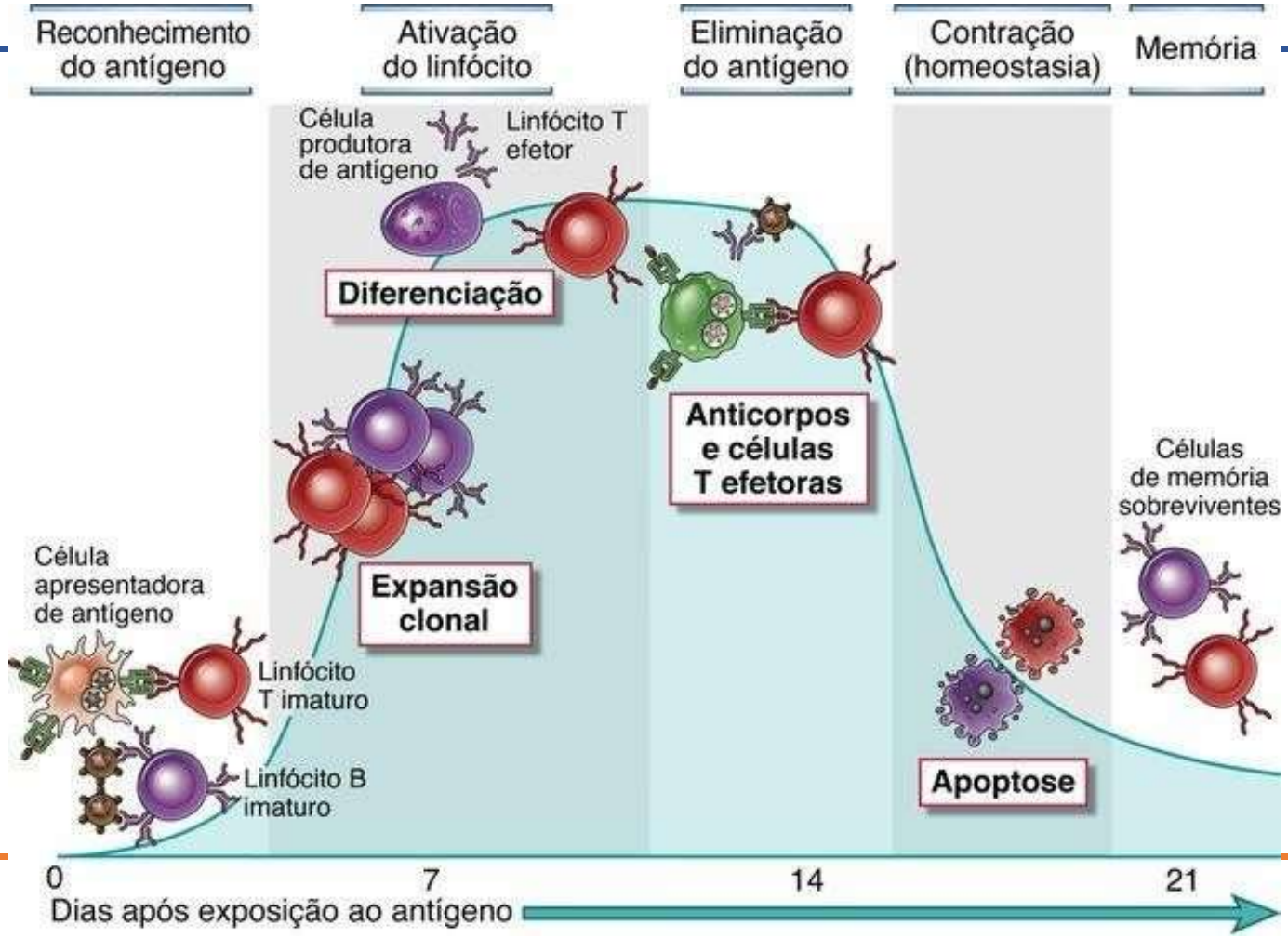
- Linfócitos B: Células B de memória e plasmócitos;

- Células apresentadoras de antígeno:

  - Macrófagos, monócitos, células dendríticas .

Humoral: Anticorpos específicos, Via Clássica do Complemento e Citocinas.

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

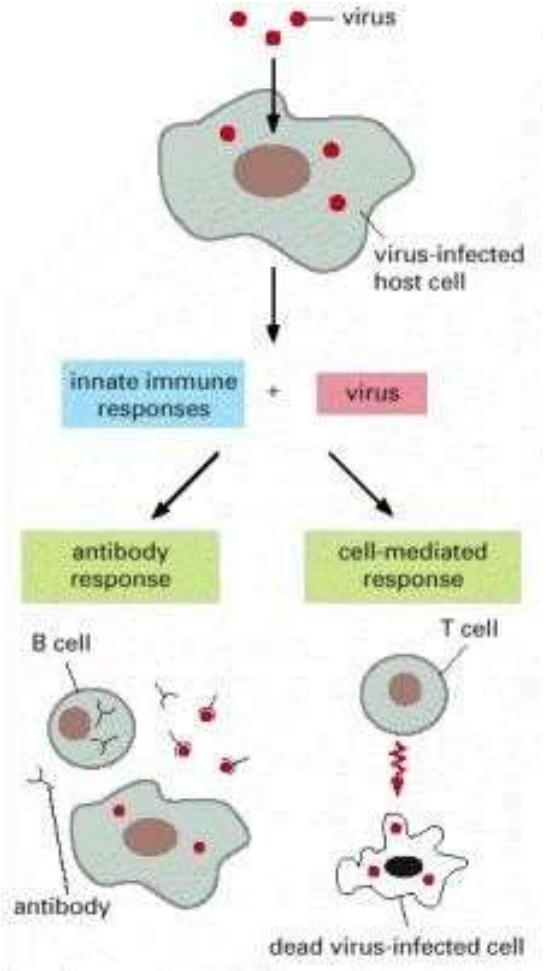


RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Os linfócitos estão envolvidos em duas respostas

Numa classe de resposta, as células B secretam anticorpos que neutralizam o vírus

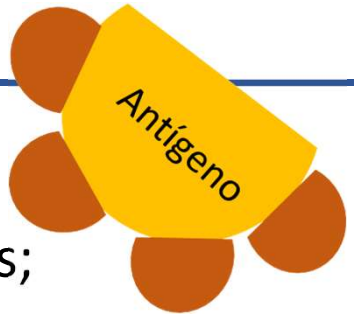
RESPOSTA IMUNE HUMORAL



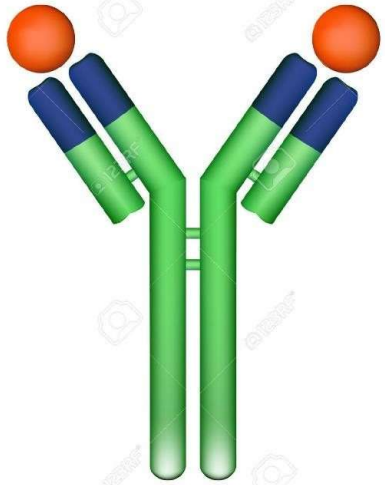
No outro, uma resposta mediada por células, as células T destroem as células infectadas pelo vírus.

RESPOSTA IMUNE CELULAR

ANTÍGENOS



- Molécula desconhecida ou células anormal;
- Proteínas, componentes polissacarídeos de células desconhecidas;
- Células desconhecidas: vírus, bactérias, fungos, vermes;
- Células anormal: tumor, transplantes;
- Epítopos: sítios de reconhecimento ou determinantes antigênicos;
  - Induz a resposta imune quando se liga ao anticorpo.



CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS das RIs ADQUIRIDAS

- **RECONHECIMENTO: BCR, TCR, MHC-I / II**

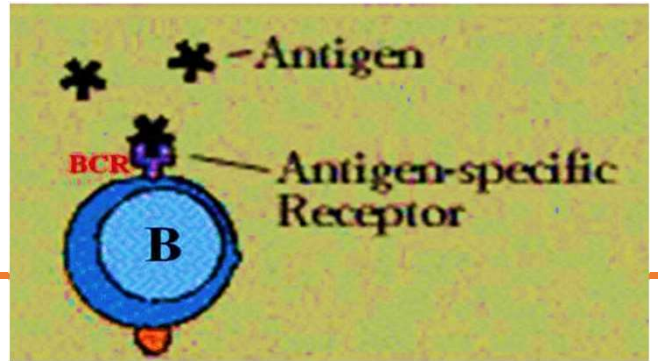
- **ESPECIFICIDADE: Sítios Combinatórios (BCR/TCR) x Epítopos (Ags)**

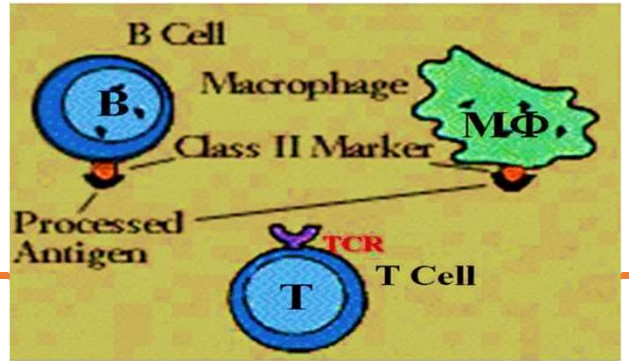
- **MEMÓRIA: Expansão e Diferenciação de Clones Respondedores c/ BCRs/TCRs Epítopo-Específicos**

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Adaptativo

- Sistema Imune Adaptativo (Adquirido / Específico)

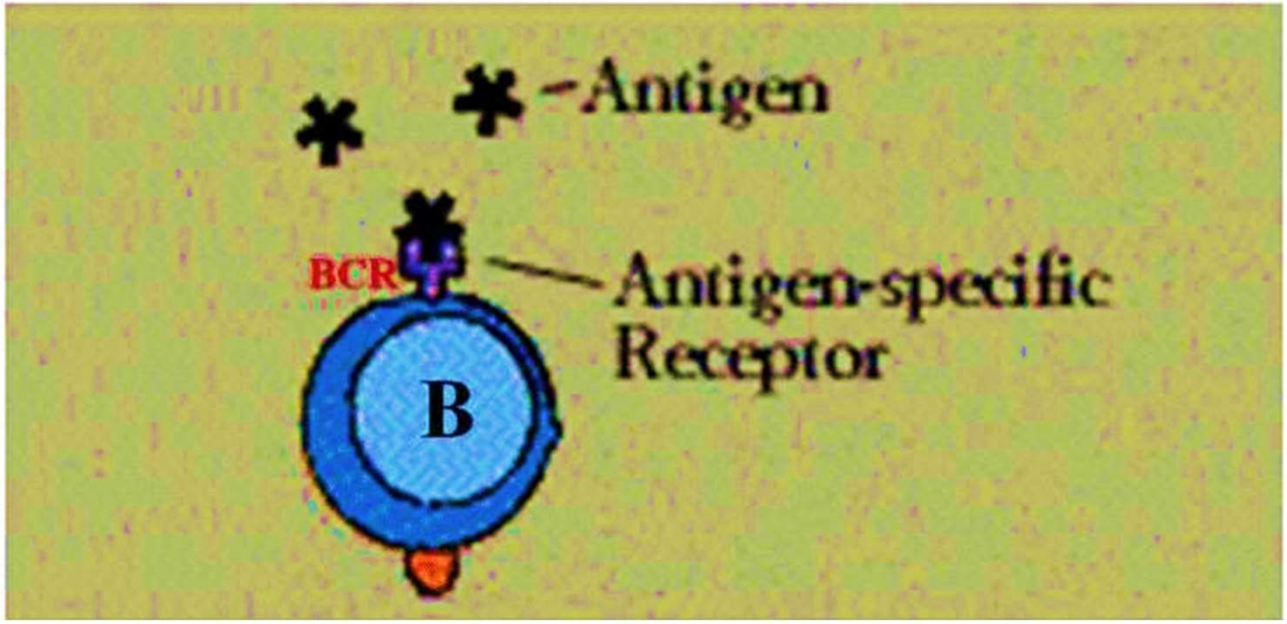
- **Determinantes Específicos (EPÍTOPOS) ⇒ ANTÍGENOS**
  - – Reage com um patógeno específico
    - Linfócitos B = **BCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)
    - Linfócitos T = **TCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)



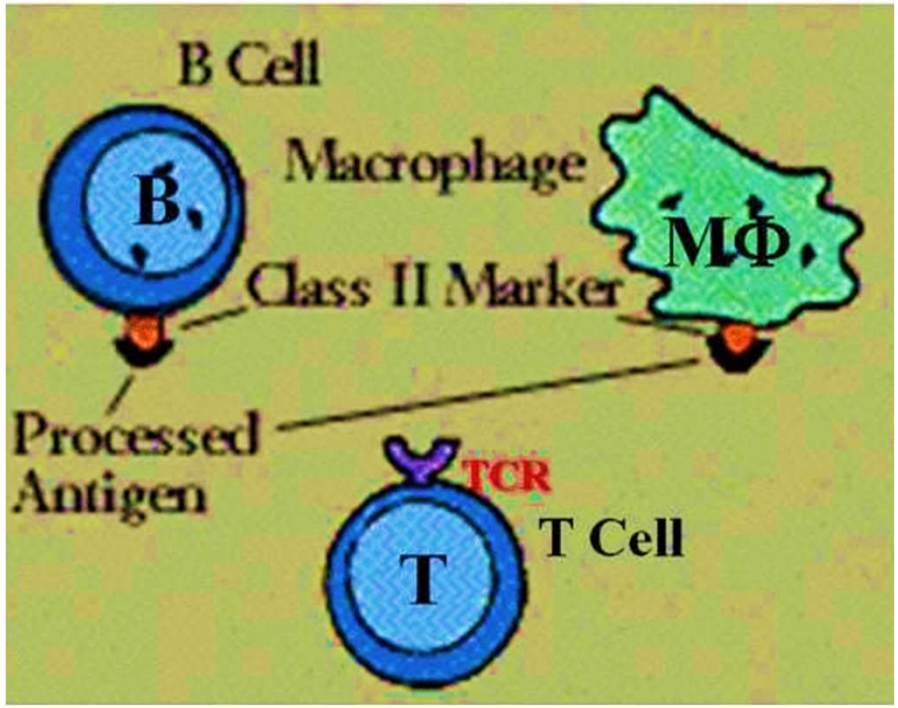


O receptor de antígenos do Linfócito B (BCR) reconhece o antígeno na sua forma natural

o



O receptor de antígenos do Linfócito Th (TCR) reconhece o fragmento do antígeno que foi processado e apresentado associado ao MHC-II



Antígenos (Ags)- Conceitos Importantes

- Natureza Química dos Ags
- Imunogenicidade
- Antigenicidade
- Haptenos
- Epitopos ou Determinantes Antigênicos
- Bases Químicas da Especificidade na Interação de Ags com o SI.

Natureza Química dos Antígenos

- Proteínas***
- Polissacarídeos**
- Ácidos Nucleicos(*)
- Lipídeos*
  - – Alguns glicolipídeos e fosfolipídeos podem ser imunogênicos para as cels. T e induzem uma resposta imune cito-mediada

ANTIGENICIDADE E IMUNOGENICIDADE

- Imunogenicidade: Capacidade que um Antígeno tem de induzir respostas imunes
- Adaptativas mediadas por Acs ou por Linfs. T efetores

- **Antigenicidade:** Capacidade que um Antígeno tem de se ligar (combinar) aos produtos da resposta
  - Imune (especialmente os Anticorpos)

ANTÍGENOS E IMUNOGENICIDADE

- **Haptenos:**

- **- são Ags incompletos.**
- **Eles têm antigenicidade, mas não têm imunogenicidade**

TABLE 2-3. Selected Low–Molecular-Weight Antigens and Haptens

Haptens	Molecular Weight
Penicillin	320
Aspirin	180
Methyldopa	211
Urushiols (poison ivy)	211–290
Gentamicin	700
Antigens	**Molecular Weight**
Oxytocin	1000
Vasopressin	1000
Gastrin	1800
Calcitonin	3600
Insulin	6000
Haptoglobin	9000

O que são Epítopos?

- Os epitopos são partes / regiões constituídas por sequências específicas (aminoácidos, monossacarídeos) de uma molécula de antígeno que são reconhecidas pelos receptores ou produtos da resposta imune adaptativa (BCR; TCR e Acs)

- Existem três tipos de epítopos quanto à forma de interação com o
- Sistema Imune:
- **Epítopos de Cels B (linfócitos B)** que são reconhecidos por BCR e anticorpos.
- **Epítopos de Cels. T-helper (linfócitos Th)** que são reconhecidos em conjunto com o MHC-II pelo TCR das células T-helper
- **Epitopos de CTLs (linfócitos Tc)** que são reconhecidos em conjunto com o MHC-I pelo TCR dos linfócitos T citotóxicos

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

ESTRANHEZA

Grau de imunogenicidade: (filogenenética)

Ags autólogos: mesmo indivíduo (Auto-imunidade; auto-transplantes)

Ags singênicos: indiv. genet. idênticos

Ags alogênicos: Indivs. geneticamente de uma dada espécie

Ags xenogênicos: indivs diferentes espécies

Aumento da Imunogenicidade

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

- Estranheza à Composição Molecular Normal de um organismo vertebrado
- Tamanho
- Composição Química
- Forma Física
- Degradabilidade / Digestibilidade Intra-Celular
  - – Processamento de Ag por “Ag Presenting Cells” (APC)

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

- **Tamanho:- quanto maior o Ag, maior imunogenicidade**

- **Forma Física: Solúvel / Particulado**
- **Nativo / Desnaturado**

→ **Aumento da Imunogenicidade**

PESO MOLECULAR

- Tamanho da molécula
  - < 1.000 Da: Não imunogênicas
  - 1.000 e 6.000 Da pode ser imunogênica
  - > 6.000 Da são imunogênicas e mais facilmente fagocitadas

Aumento da Imunogenicidade

TABLE 2-2. Relationship of Molecular Size to Immunogenicity

Molecule	Size (kDa)	Relative Immunogenicity
Hemocyanin	1000	+ + + +
Gamma globulin	160	+ + +
Diphtheria toxoid	58	+ +
Insulin	6	+
Vasopressin	1	+/−
Aspirin	0.18	−

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

Composição Química → **Proteínas**

Estrutura Primária → **Determinantes Sequenciais**

Estrutura Secondária
Estrutura Terciária
Estrutura Quaternária
} **Determinantes Conformacionais**

Influência de Fatores do Org. vertebrado sobre a Imunogenicidade de Ags

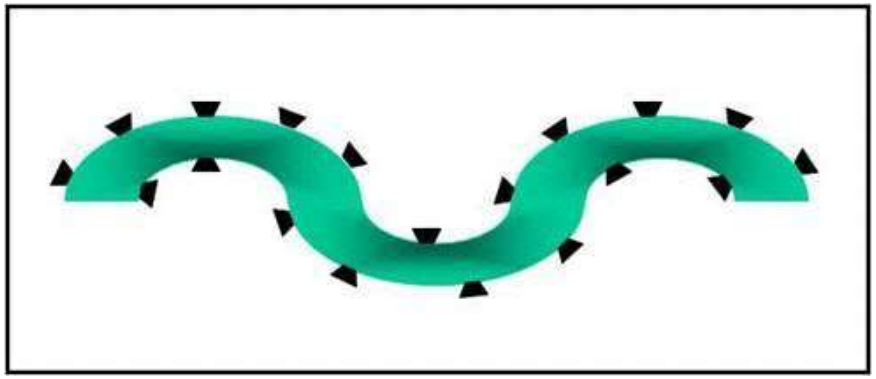
- Genética
  - Espécie Animal
  - Indivíduos
    - Indivíduos Respondedores vs Não-respondedores
- Idade
  - Indivíduos muito novos (neonatos) ou muito velhos tendem a desenvolver respostas imunes mais reduzidas

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade – Formas de Administração do Ag

- Dose
- Via de administração: Por Ex:
  - Intra-Dérmica > Subcutânea Intra-Muscular > Intravenosa > Intragástrica
- Uso de Adjuvante
  - Substâncias que aumentam, de forma não específica, as respostas imunes para os Ags aos quais eles estiverem associados.

Tipos de Antígenos -> T- independentes

- Definição
- **Polissacarídeos**

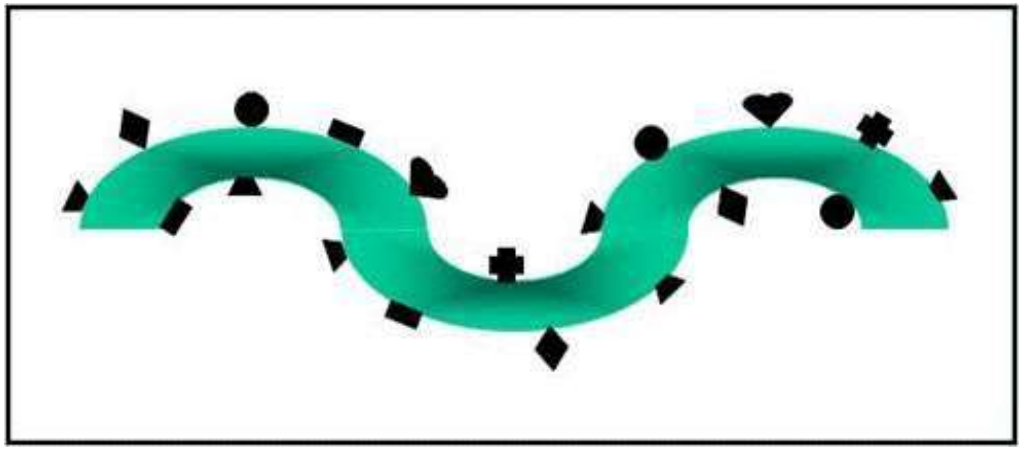


- Propriedades
  - Estructura Polimérica
  - Epitopos repetidos
  - Ativação Policlonal de Cels. B
  - Resistentes à Degradação

- Exemplos
  - Polisacarídeo de Pneumócocos, Lipopolissacarídeos
  - Exceção:- Flagelos Bacterianos – São Proteícos e são
    - Ags T-independentes

Tipos de Antígenos T-dependentes

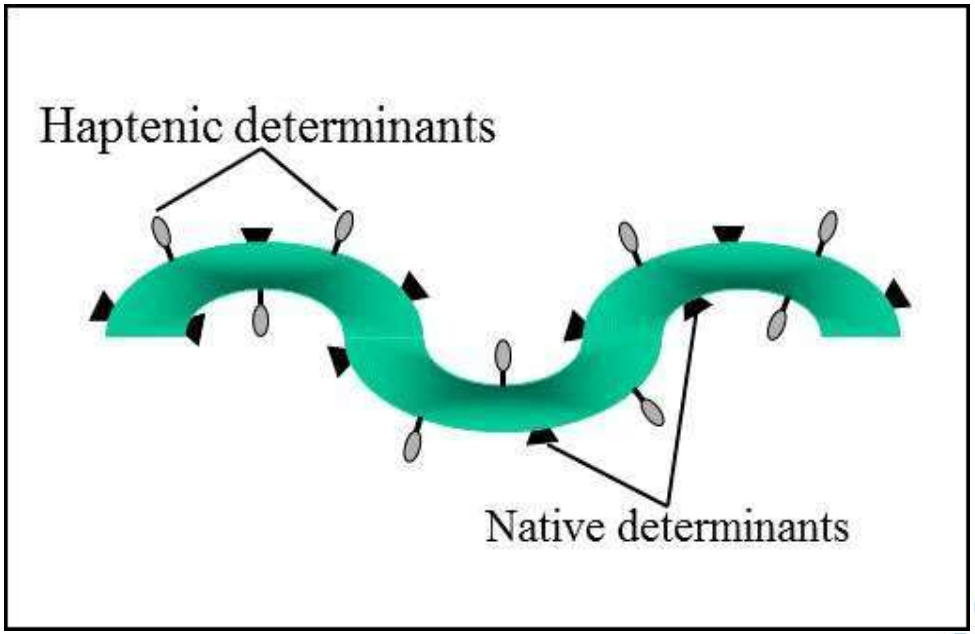
- Proteínas
- Estrutura:-
- Poucos epítopos repetidos
- Exemplos
  - Proteínas Microbianas
  - Proteínas Non-self
    - or Alteradas



Conjugados Hapteno-Carreador

- Definição: são Ags T-dependentes

- Estrutura
  - determinantes nativos
  - determinantes haptênicos

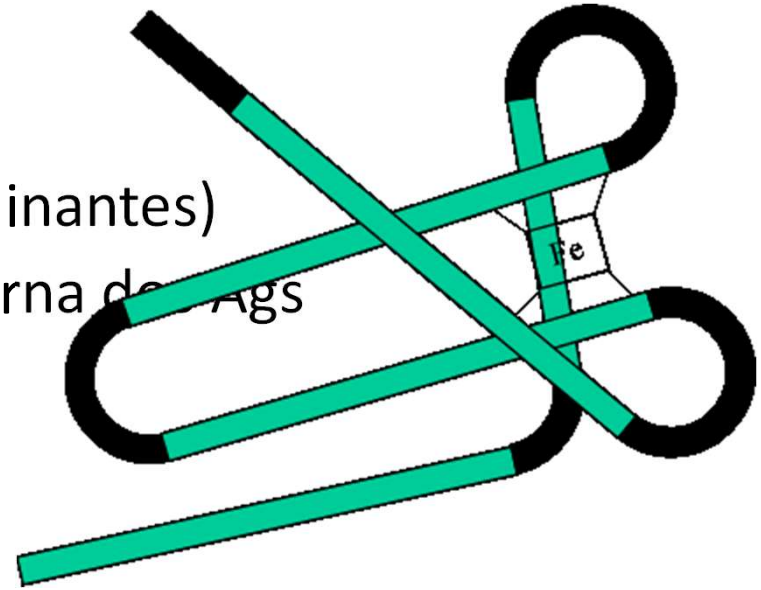


Epítopos Reconhecidos por Cels B e Acs

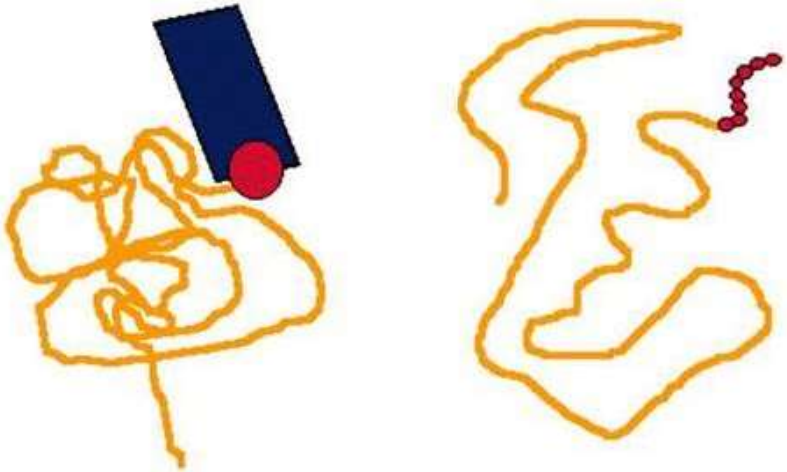
- Composição
  - Proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos
  - Determinantes Sequenciais (linear) / Proteínas
  - Determinantes Conformacionais / Proteínas
- Tamanho dos Determinantes Ags
  - **4-15** resíduos de Aminoácidos (Ags Proteícos)
  - **4 – 8** resíduos de Monossacarídeos (Ags Polissacarídicos)

Epítopos
Reconhecidos por Cels B e Acs

- Composição
- Tamanho
- Número
  - Limitado (epitopos imunodominantes)
  - Localizados na superfície externa dos Ags
  - Lineares ou Conformacionais

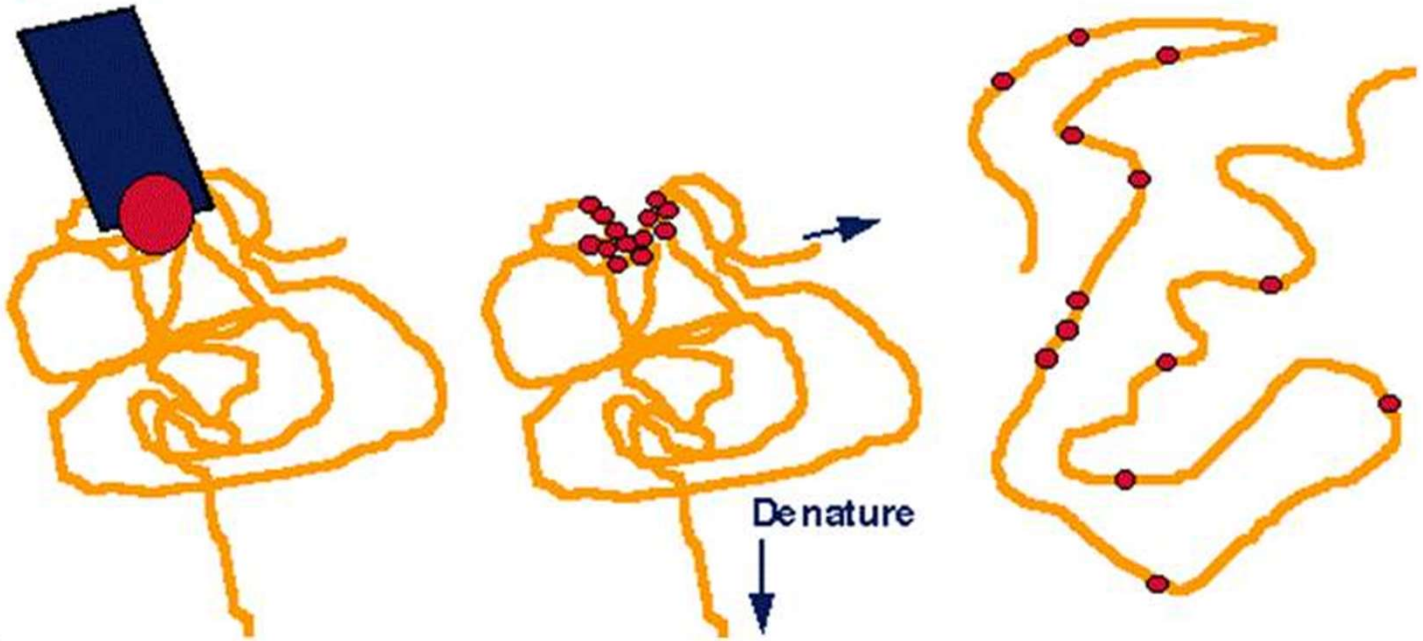


Epítopos Contínuos ou Lineares



- Geralmente os epítopos de linfócitos B podem ser lineares ou contínuos. Estes epítopos são altamente expostos em alças ou nas extremidades das moléculas proteícas e são muito úteis para aplicações em pesquisas

Epítopos Descontínuos ou Conformacionais



Diferentemente dos haptenos os epítopos de proteínas grandes compostas por muitos aminoácidos

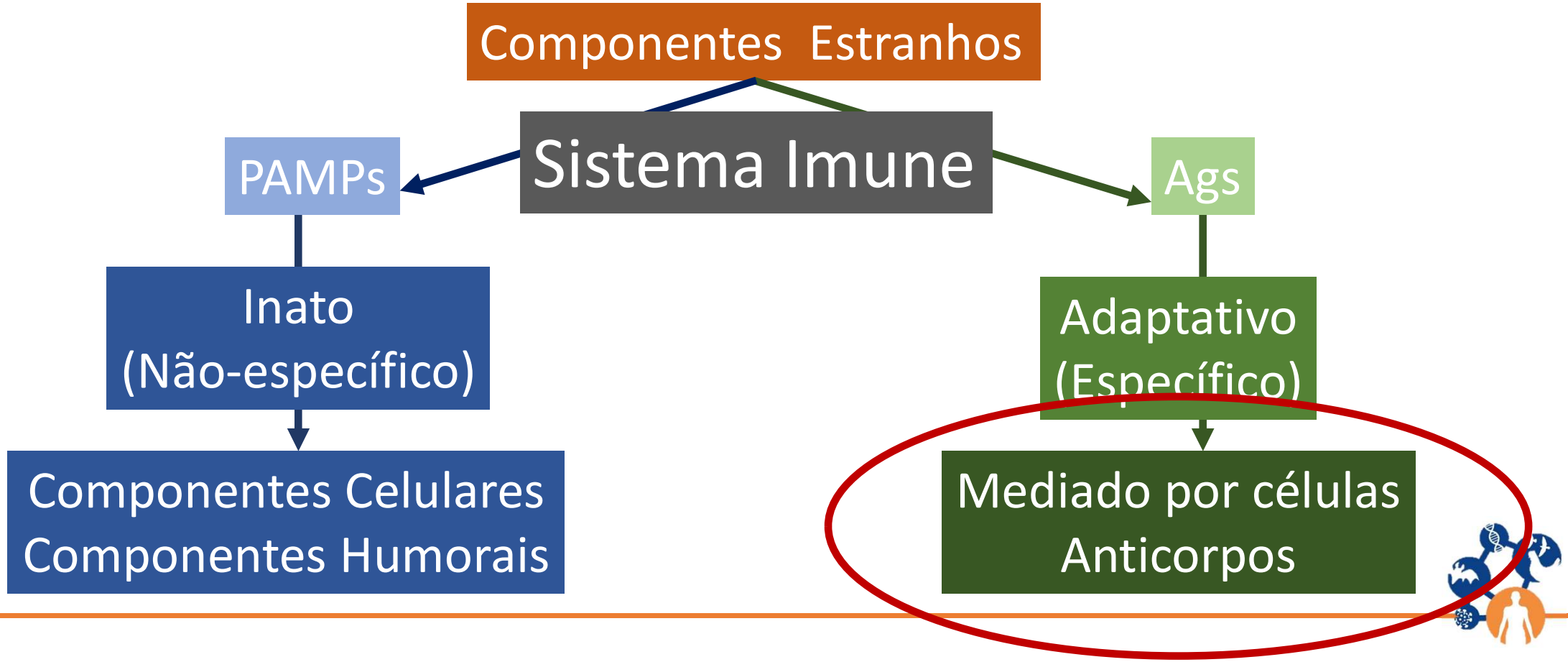
Os aminoácidos que constituem um epítopo podem ser de diferentes partes da molécula, que ficam juntos após o dobramento da molécula proteíca

Os anticorpos não podem se ligar a componentes do epítopo a menos que eles estejam justapostos pela correta conformação da molécula proteíca

Epítopos Reconhecidos por Cels T

- Composição
  - Maioria são Proteínas (alguns lipídeos)
  - Determinantes Sequenciais
    - Processados
    - Apresentação pelo **MHC-I – Cels Tc** / **MHC-II – Cels. Th**
    - (Apresentação de alguns Ags constituídos por Lipídeos por MHC-like CD1)
- Tamanho
  - 8 -15 resíduos de aminoácidos
- Número
  - Limitado a aqueles que podem se ligar ao MHC

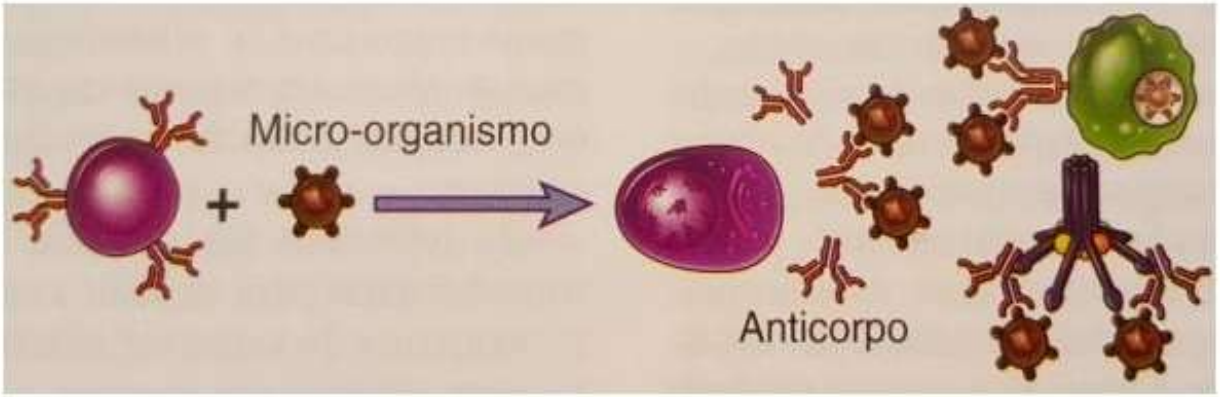
Visão Geral do Sistema Imune



RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

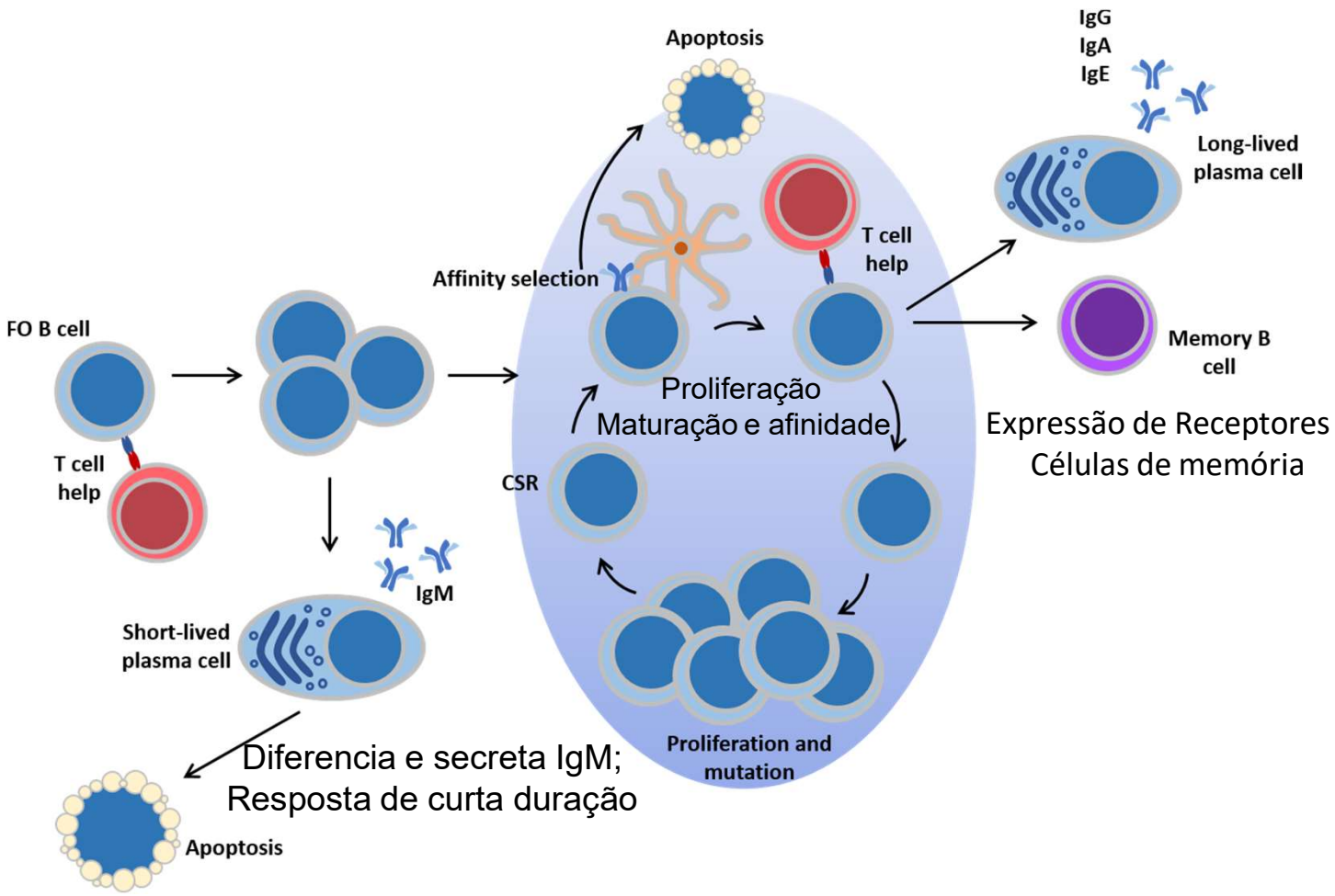
Resposta imune celular

Linfócito B: Neutralização do microrganismo, estímulo da fagocitose e ativação do sistema complemento.

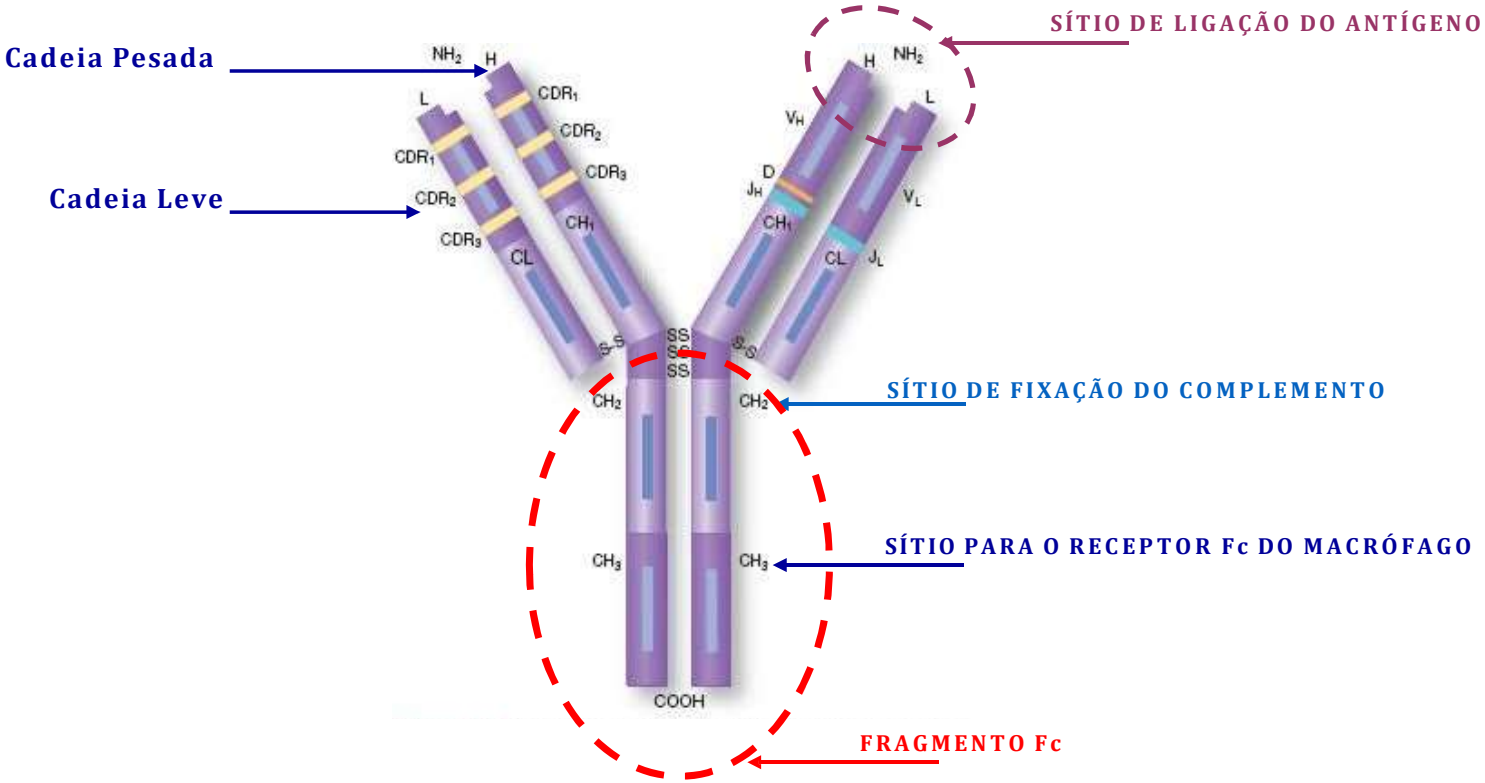


ABBAS,A.K.; LICHTMAN,A.H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

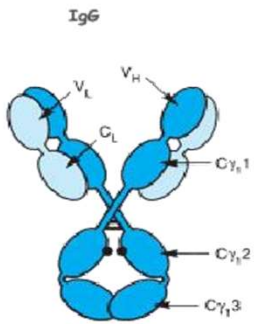
RESPOSTA DE CÉLULAS B AO ANTÍGENO



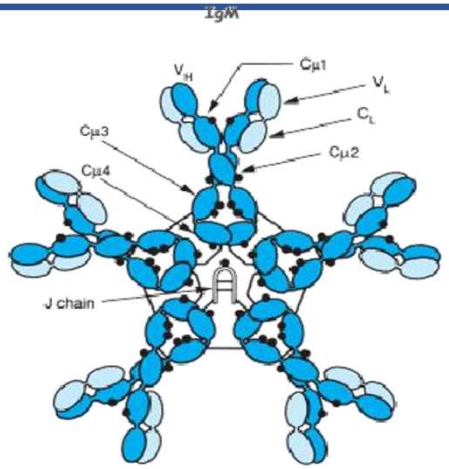
ANTICORPO


Cadeia Pesada
Cadeia Leve
SÍTIO DE LIGAÇÃO DO ANTÍGENO
SÍTIO DE FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO
SÍTIO PARA O RECEPTOR Fc DO MACRÓFAGO
FRAGMENTO Fc
NH2
H
L
CDR1
CDR2
CDR3
CH1
CL
VH
VL
D
JH
JL
CH2
CH3
SS
COOH

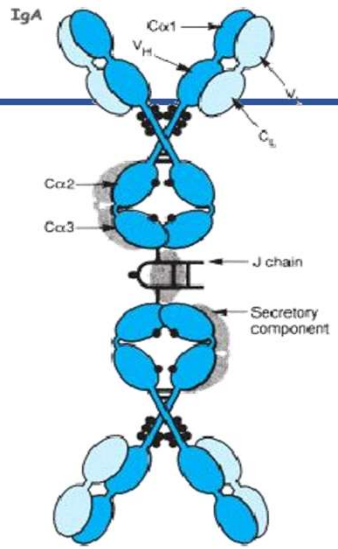
IMUNOGLOBULINAS



IgG:
Ig predominante no plasma - 75% das Ig séricas.



IgM:
1º classe de anticorpo secretado na resposta primária -
10% das Ig séricas.



IgA:
Classe de Ig principal nas secreções – 15% das Ig séricas.

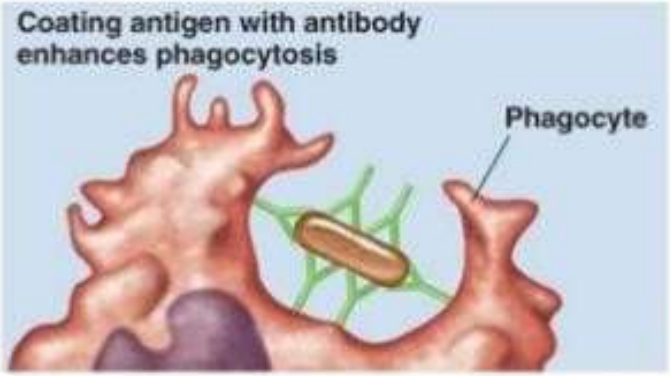
IgE: < 1% do total de Ig sérica - reação alérgica.
IgD: papel na diferenciação do linfócito B.

COMO ANTICORPOS PROTEGEM O HOSPEDEIRO DA INFECÇÃO?

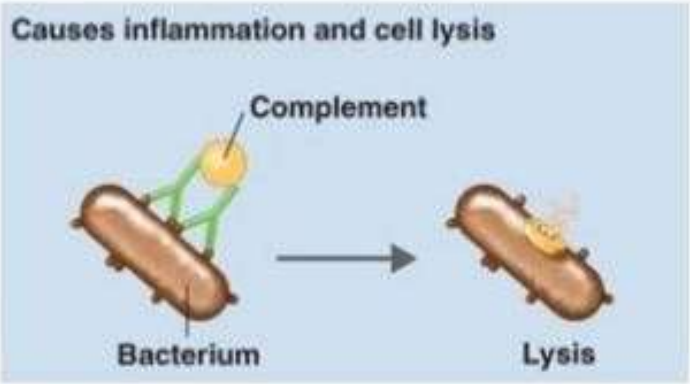
- ✓Neutralização
- ✓Aglutinação
- ✓Aumento da fagocitose
- ✓Ativação do sistema complemento
- ✓Estímulo de células NK

FUNÇÃO DAS IMUNOGLOBULINAS

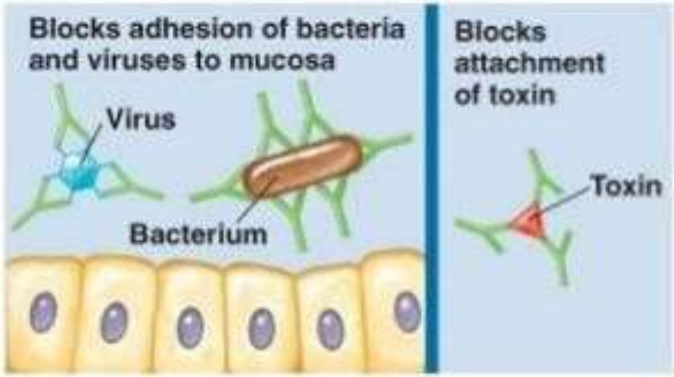
- **OPSONIZAÇÃO**



- **ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO (VIA CLÁSSICA)**



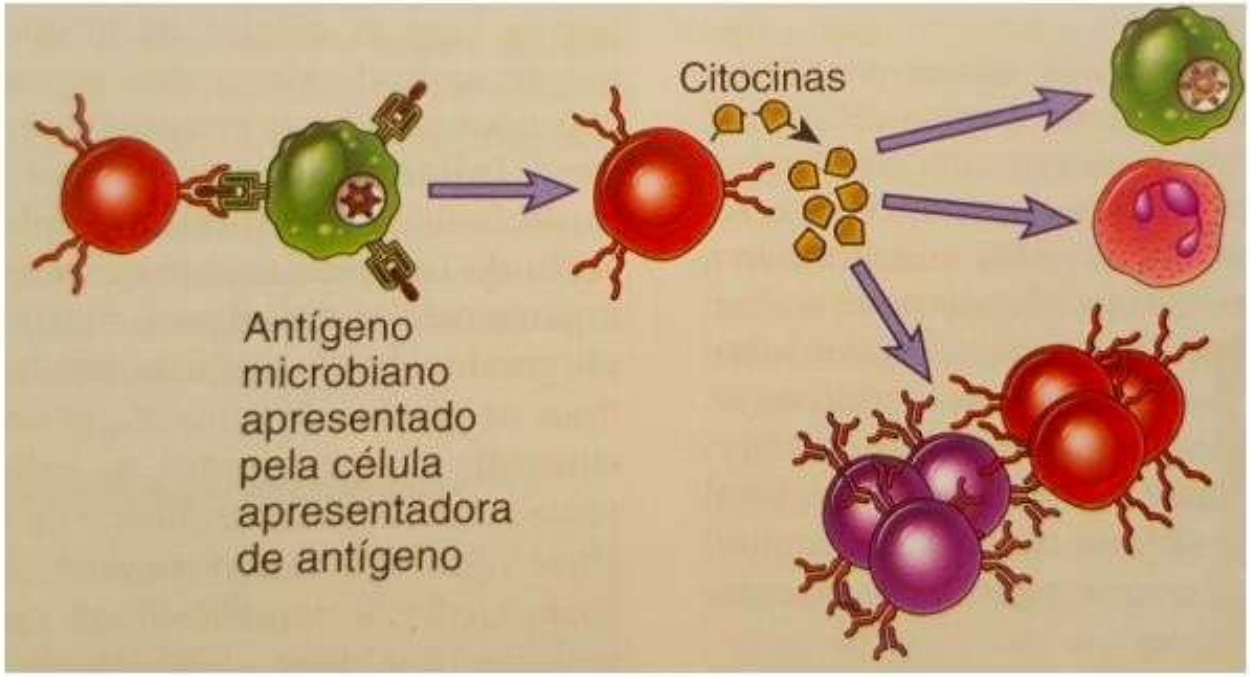
NEUTRALIZAÇÃO



RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Resposta imune celular

Linfócito T auxiliar (CD4⁺): Ativação dos macrófagos e ativação dos linfócitos T e B.

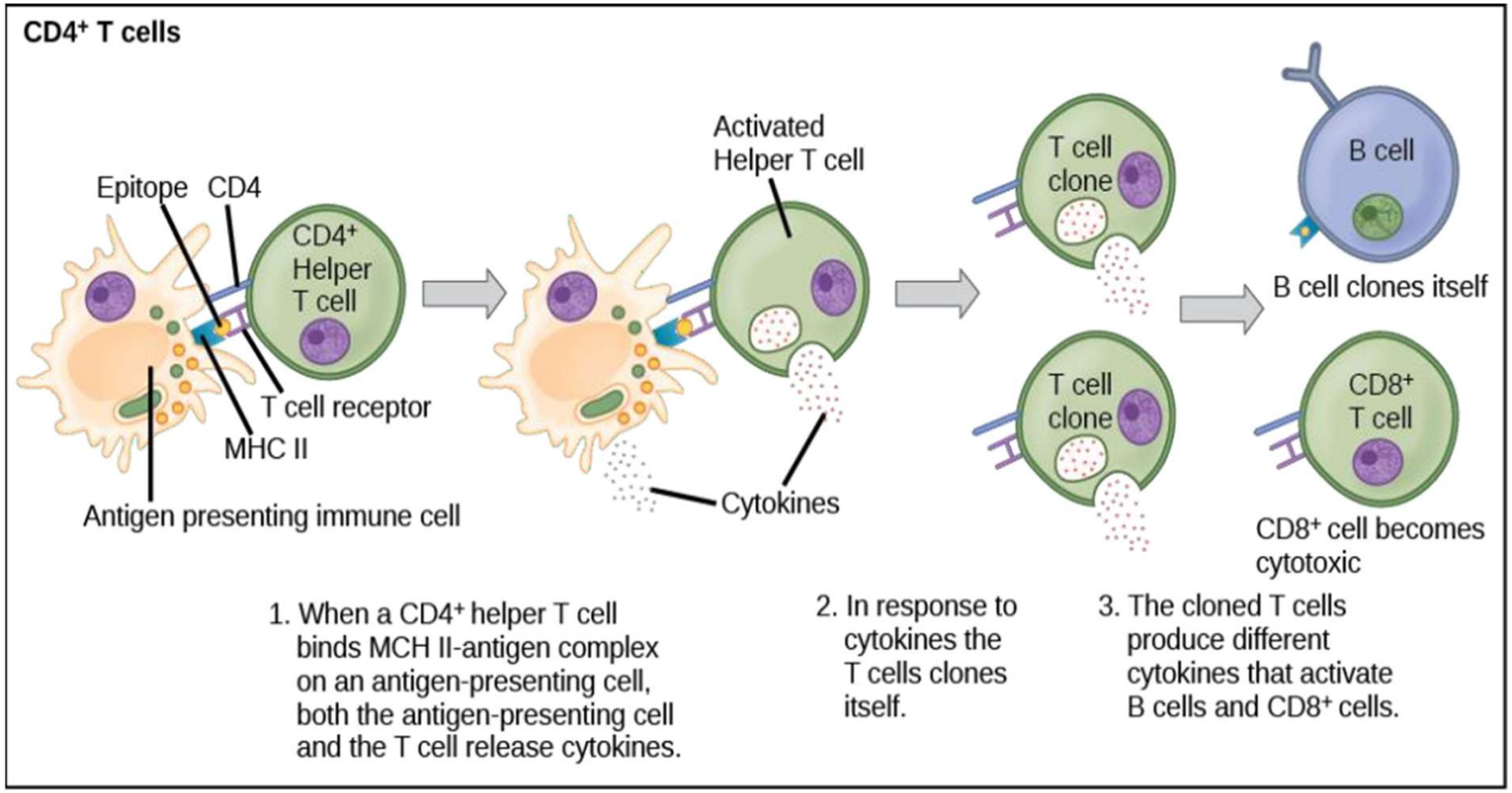


ABBAS,A.K.; LICHTMAN,A.H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

MOLÉCULAS MHC

MHC de classe II → Presentes na superfície de células imune (células B, células T citotóxicas e macrófagos) → Reconhecidos somente por células T *helper* → células T *helper* aumentam sua atividade combatendo invasores antigênicos

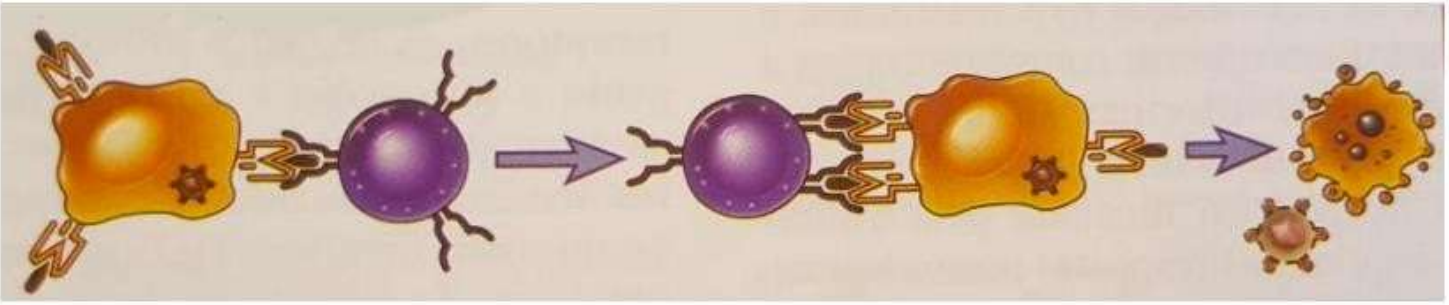
- ✓ A apresentação de Ag exógenos depende da endocitose (ou fagocitose) do patógeno.
- ✓ A fagocitose leva à hidrólise das proteínas a oligopeptídeos que se ligarão às
- moléculas de MHC de classe II e serão exocitadas e expressas na superfície, onde serão encontradas pelas células T $CD4^+$.
- ✓ O MHC classe II só vai permitir a ligação do peptídeo antigênico após a clivagem da cadeia invariante, que ocupa o sítio de ligação para o Ag.


CD4+ T cells
Epitope
CD4
CD4+ Helper T cell
T cell receptor
MHC II
Antigen presenting immune cell
Activated Helper T cell
Cytokines
T cell clone
T cell clone
B cell
B cell clones itself
CD8+ T cell
CD8+ cell becomes cytotoxic
1. When a CD4+ helper T cell binds MCH II-antigen complex on an antigen-presenting cell, both the antigen-presenting cell and the T cell release cytokines.
2. In response to cytokines the T cells clones itself.
3. The cloned T cells produce different cytokines that activate B cells and CD8+ cells.

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

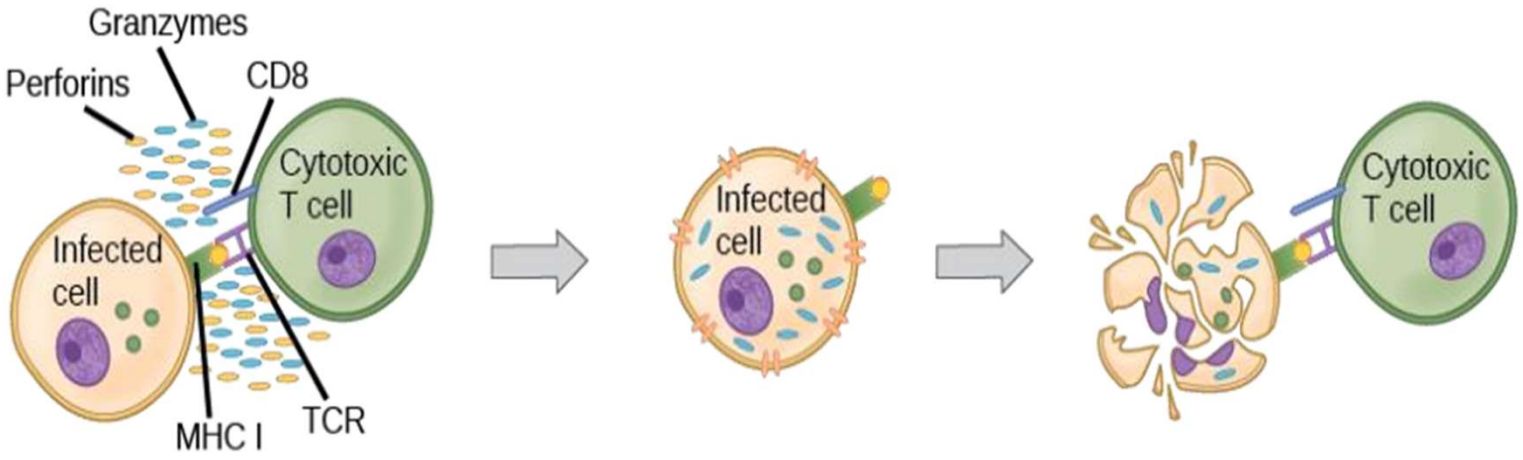
Resposta imune celular

Linfócito T citotóxico ($CD8^+$): Destruição da célula infectada.



ABBAS,A.K.; LICHTMAN,A.H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

CD8⁺ T cells



1. When a cytotoxic T cell interacts with the MHC I-epitope complex on an infected cell it produces granzymes and perforins.

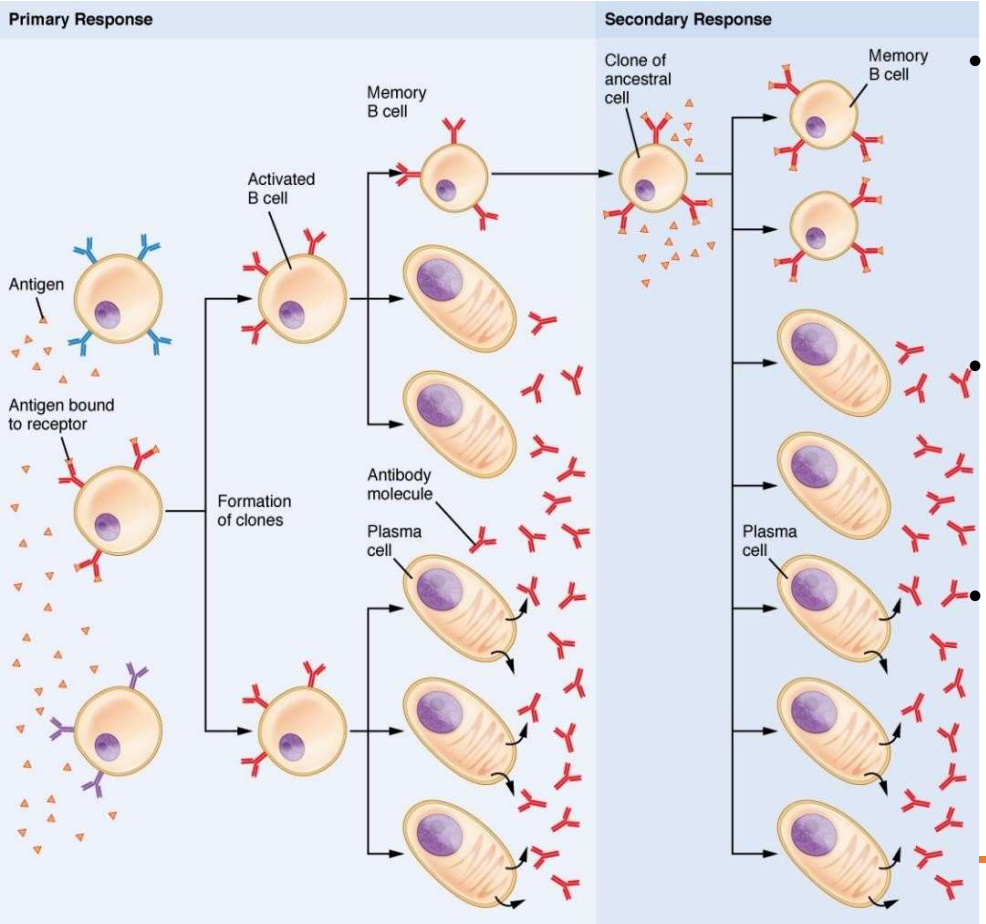
2. The perforins form pores in the plasma membrane. Granzymes enter the cell and break down proteins, lysing the cell.

MOLÉCULAS MHC

MHC de classe I → Presentes na superfície de todas as células → Reconhecidos somente por células T citotóxicas → células T citotóxicas podem destruir corpos celulares se infectados por antígenos invasores (vírus)

- ✓ A apresentação de Ag endógenos (p. ex.: vírus, neoplasias etc.) depende da presença de peptídeos endógenos que serão transportados pelo complexo TAP / Tapasina (proteína transportadora de oligopeptídeos) que os ligarão às moléculas do MHC de classe I que transportarão os peptídeos para a membrana por exocitose.
- ✓ A partir daí a célula alvo pode ser reconhecida pelo linfócito T CD8+.

SELEÇÃO CLONAL



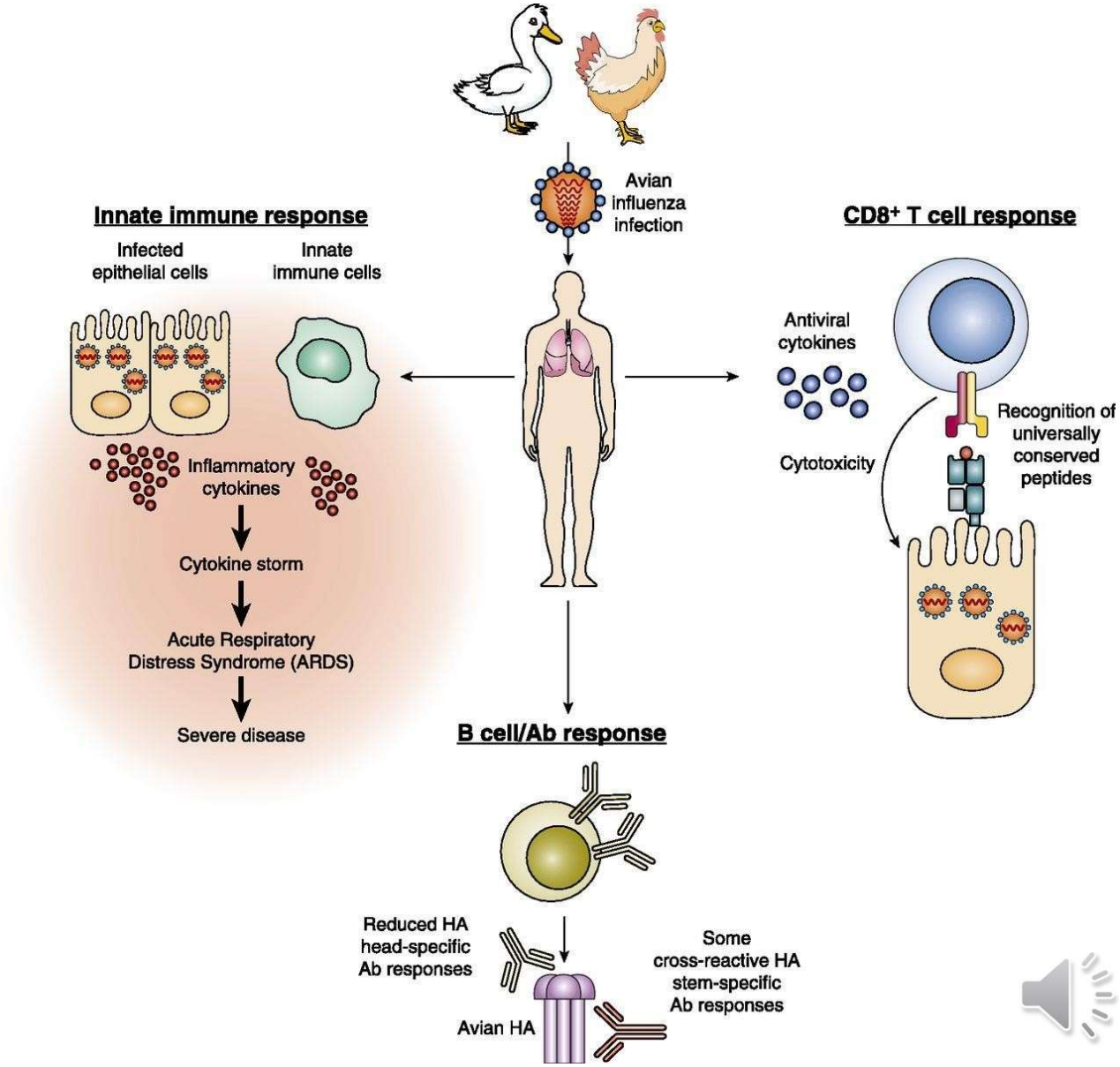
- Uma única célula B ou T que reconhece um antígeno que entra no corpo é selecionada do conjunto de células pré-existente, de diferentes especificidades de antígeno e depois reproduzida para gerar uma população de células clonais que elimina o antígeno
- Durante uma resposta imune primária de células B, são produzidas tanto células plasmáticas secretoras de anticorpos como células B de memória.
- Estas células de memória levam à diferenciação de mais células plasmáticas e células B de memória durante as respostas secundárias.

RESPOSTA INATA X ADAPTATIVA

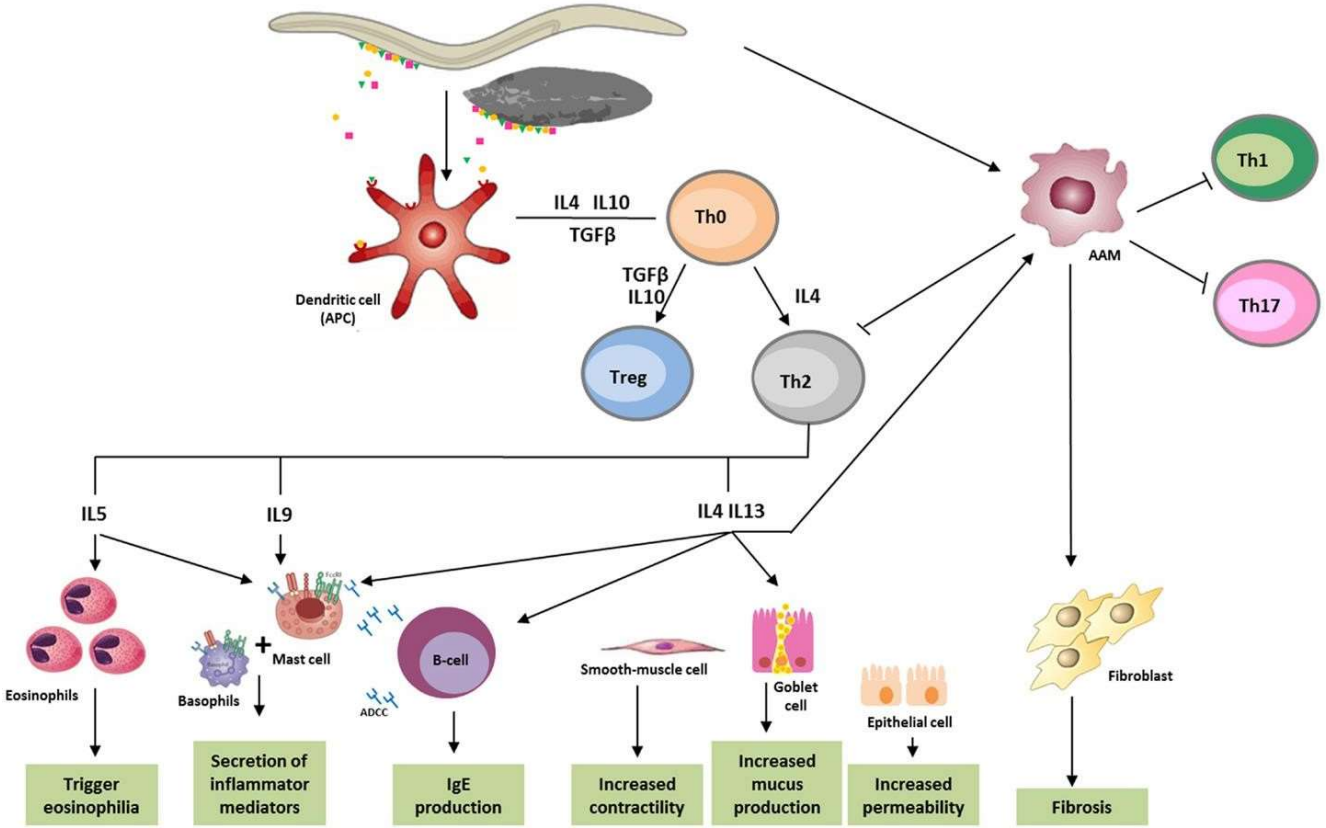
- Adaptativa
  - Resposta especifica
  - Adquirida com a exposição ao agente
  - Aumenta a intensidade de
    - acordo com a exposição
  - Tem memória

- **Inata**
  - Presente ao nascer
  - Não é especifica
  - Não muda de intensidade com a exposição
  - Não tem memória

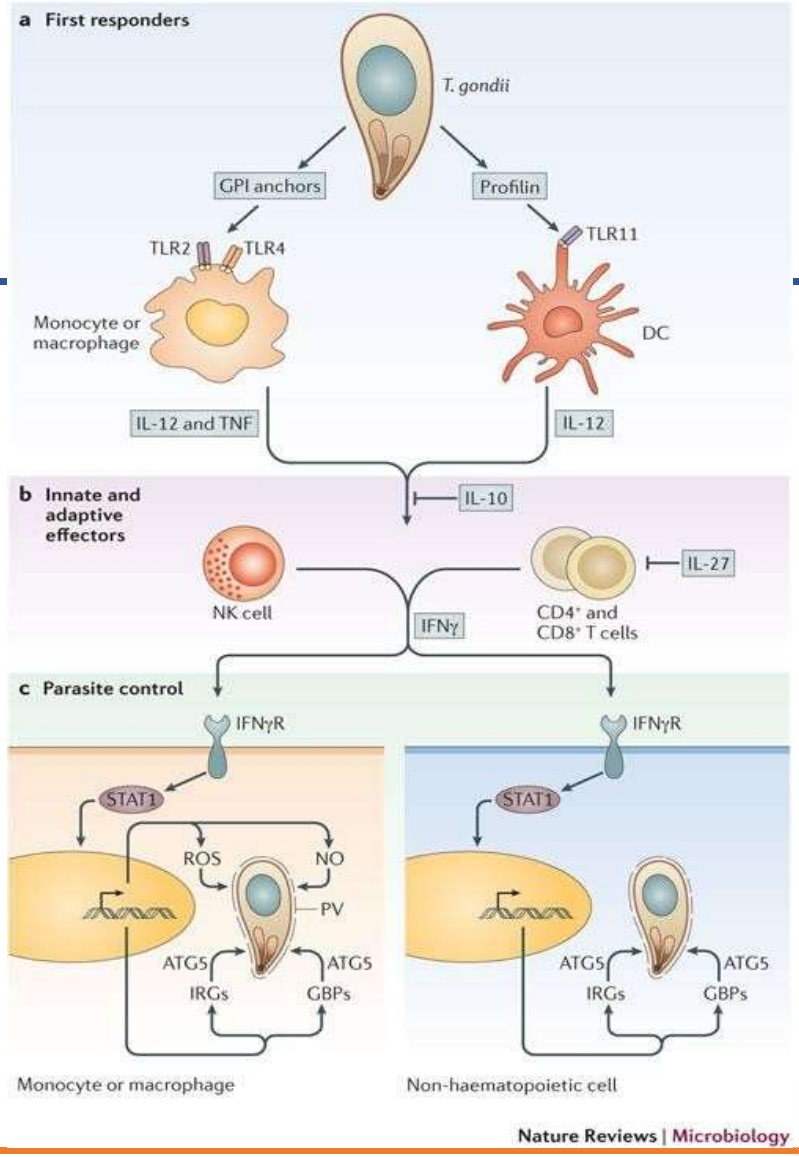
Resposta imune geral contra infecções virais agudas. O modelo da Influenza



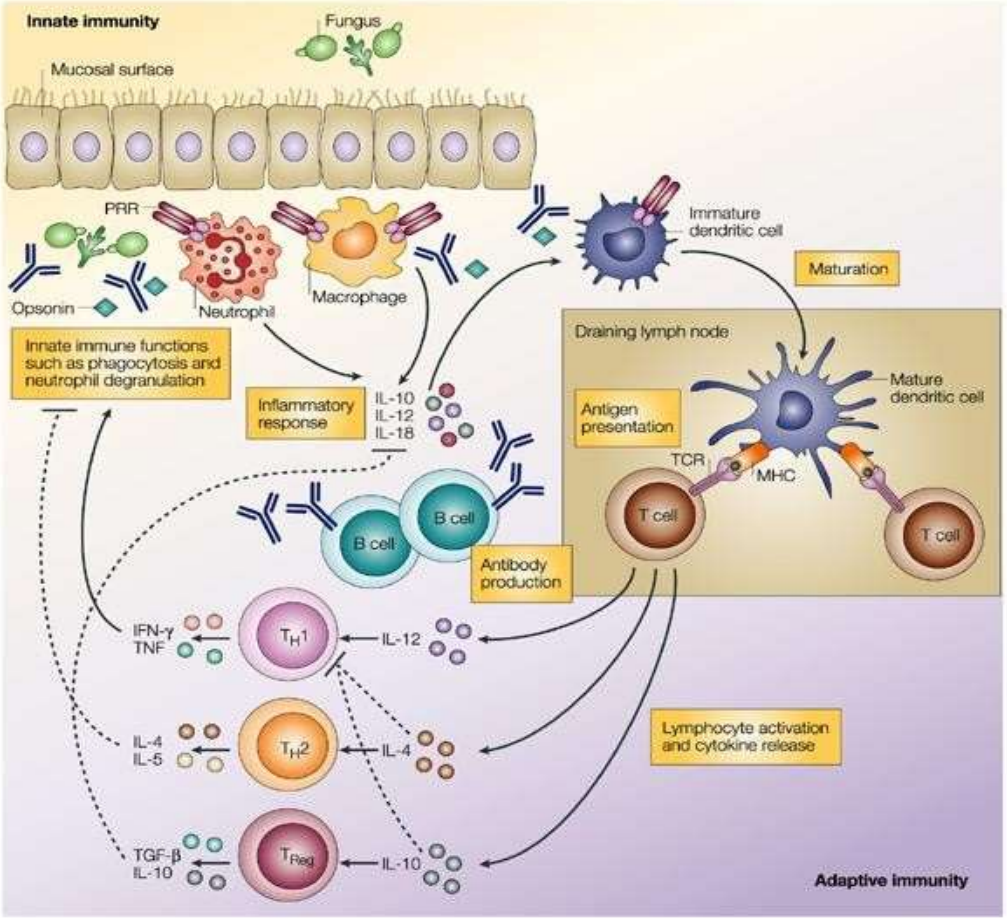
RESPOSTA IMUNE CONTRA HELMINTOS



RESPOSTA IMUNE CONTRA PROTOZOÁRIOS



RESPOSTA IMUNE CONTRA FUNGOS



Nature Reviews | Immunology

Muito obrigada pela atenção

Helena Lage Ferreira
Universidade de São Paulo
hlage@usp.br
@helenalage2022
@sbvirologia