

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***

Respostas Imunes: divisões e geração

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

**Barreiras biológicas
Inflamação aguda**

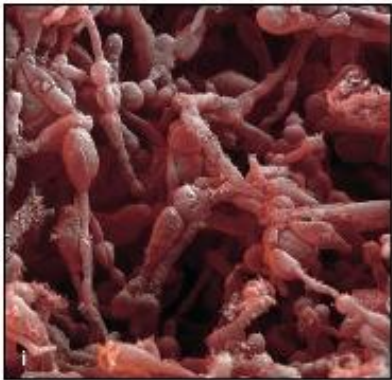
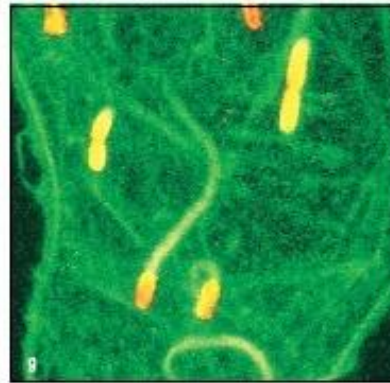
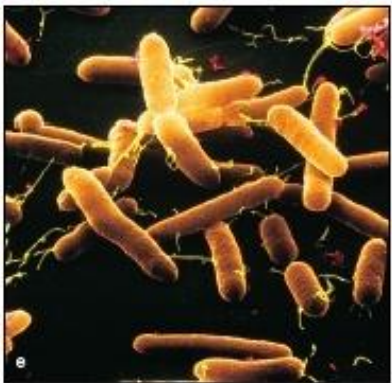
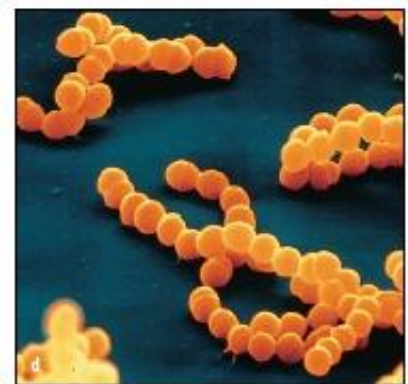
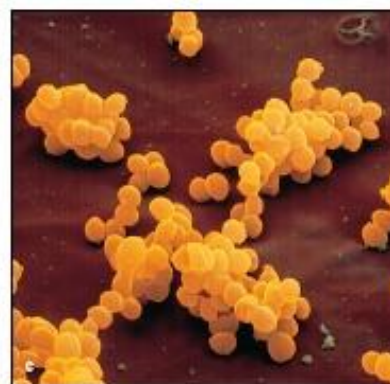
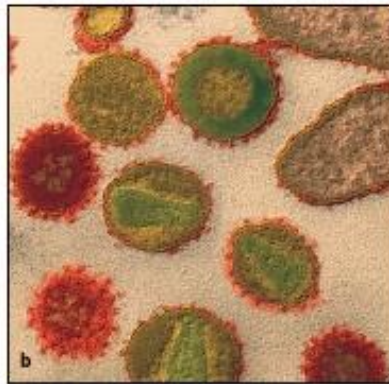
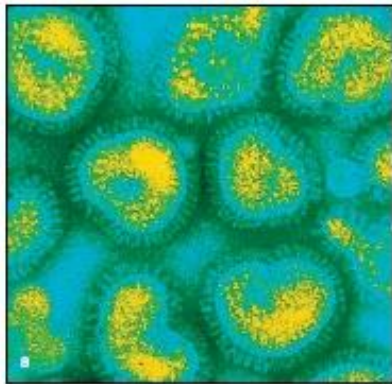
**RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA
(NEO-FORMADA)**

Geração de memória

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. Como ocorre o processamento e apresentação de antígenos proteicos aos linfócitos T.**

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, CDS, receptores do tipo lectina C, receptores scavenger, receptores para N-formilmetionil, etc)

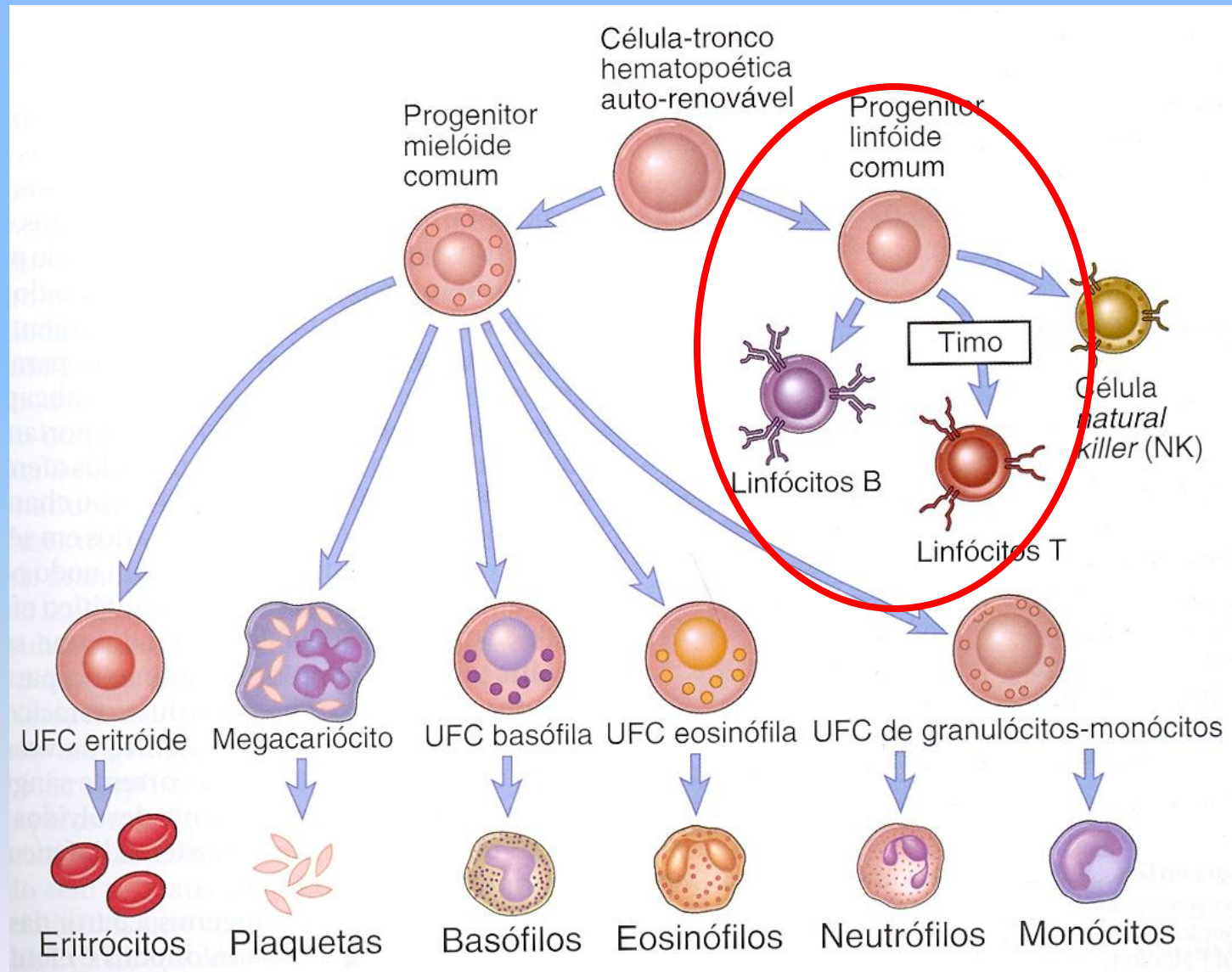
Características da Imunidade Inata (Natural)



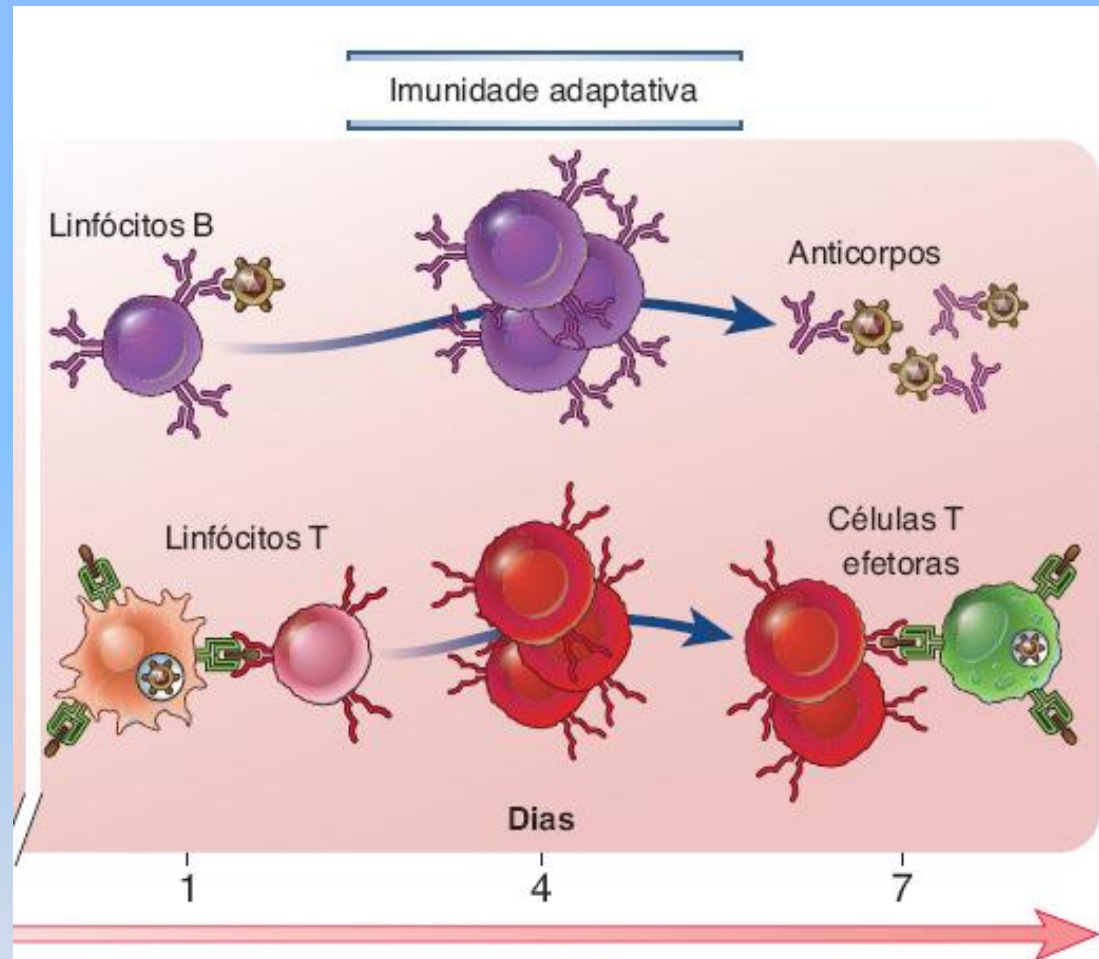
Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

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

Linfócitos T e B: sinônimos de Imunidade Adquirida



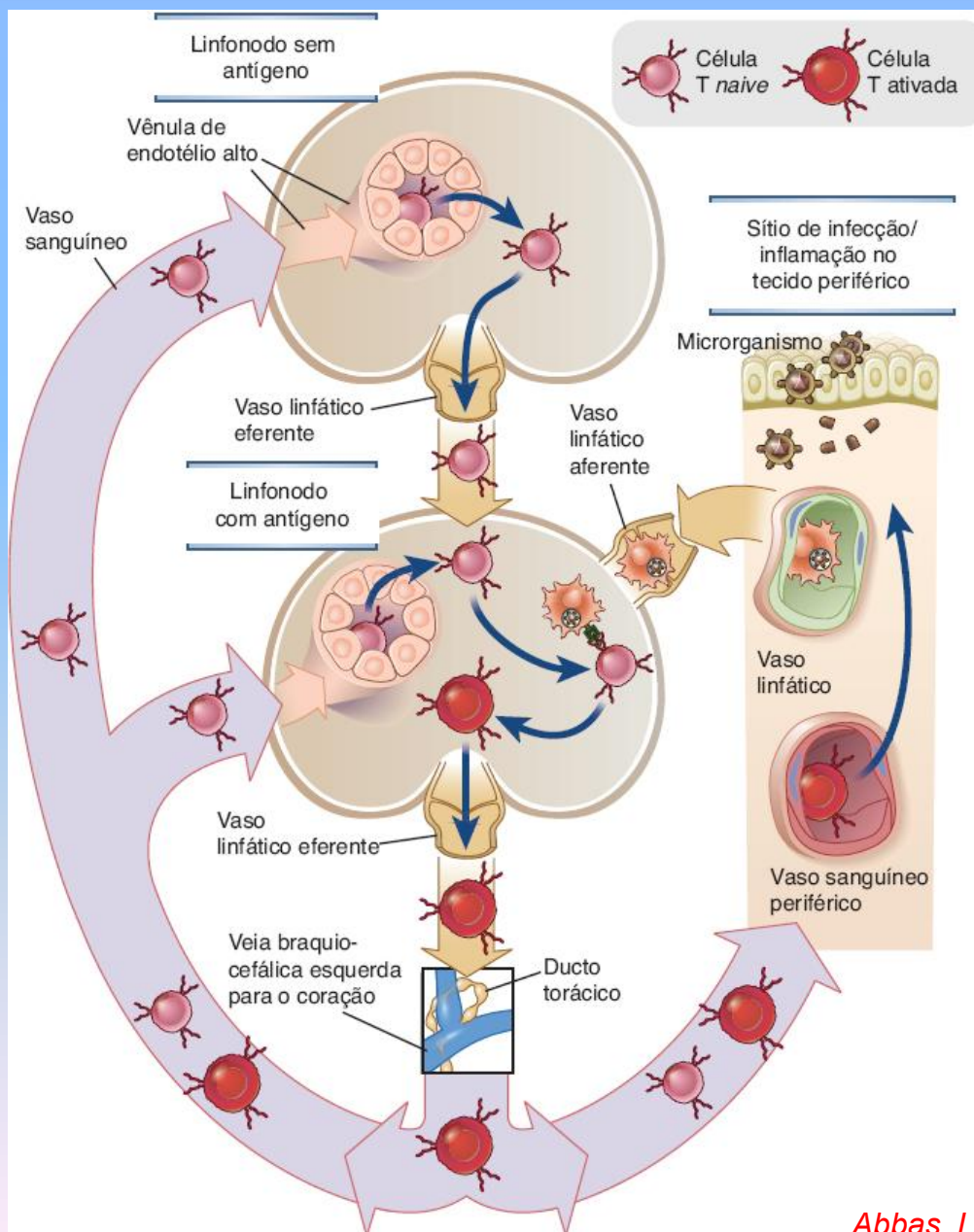
Características da Imunidade Adquirida (Adaptativa)



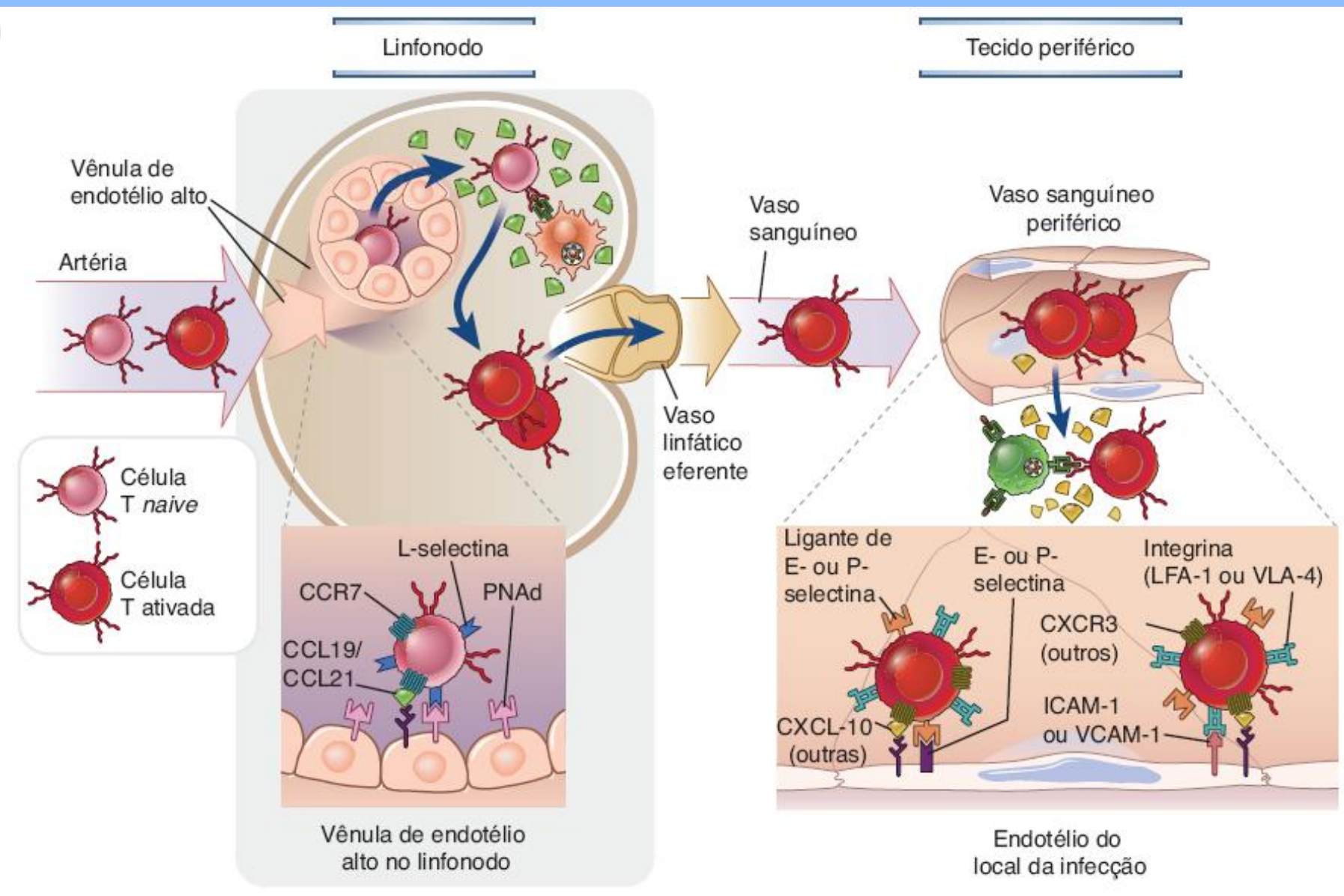
Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

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

Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



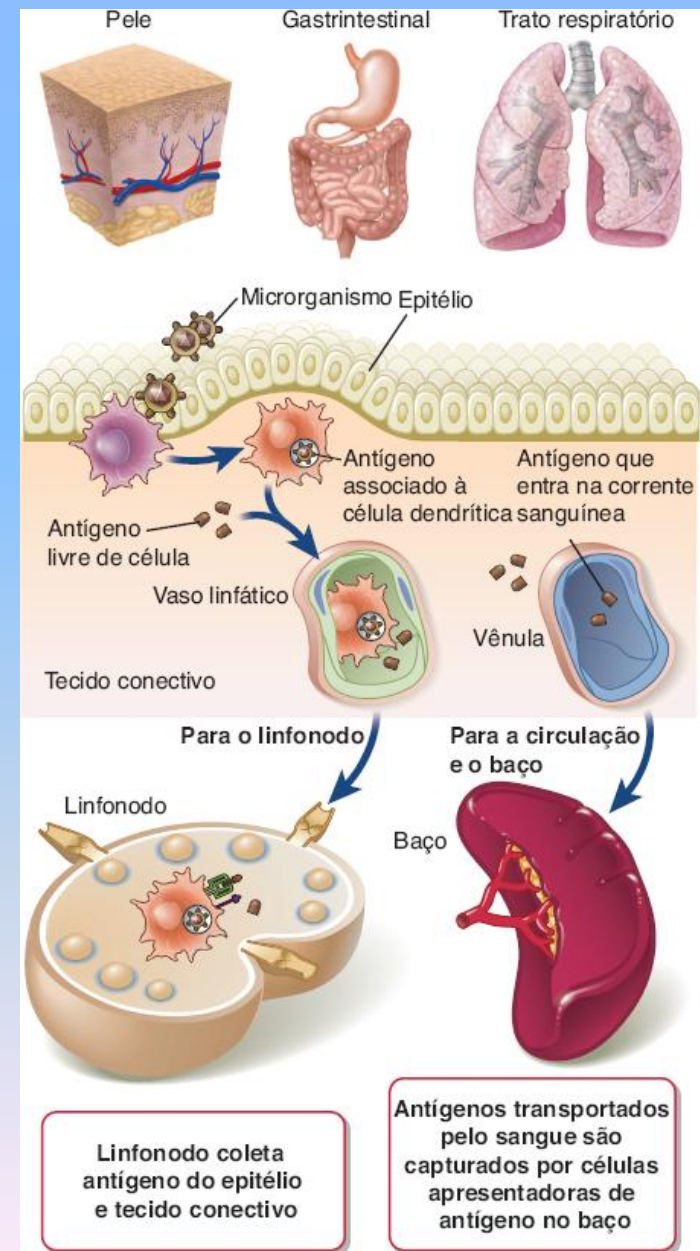
Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



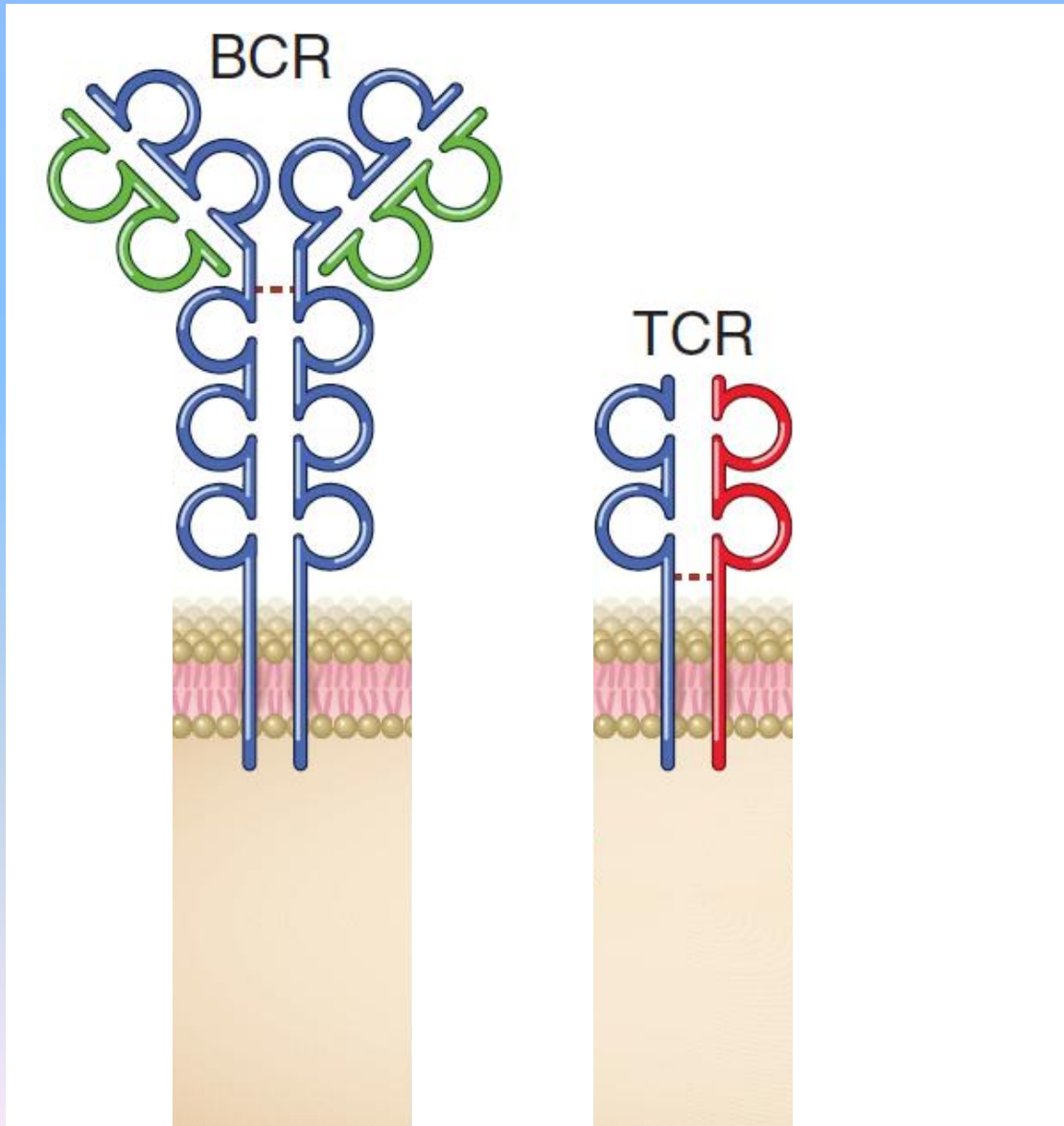
Imunidade Natural X Imunidade Adaptativa

Como as células da imunidade inata estimulam a imunidade adaptativa?

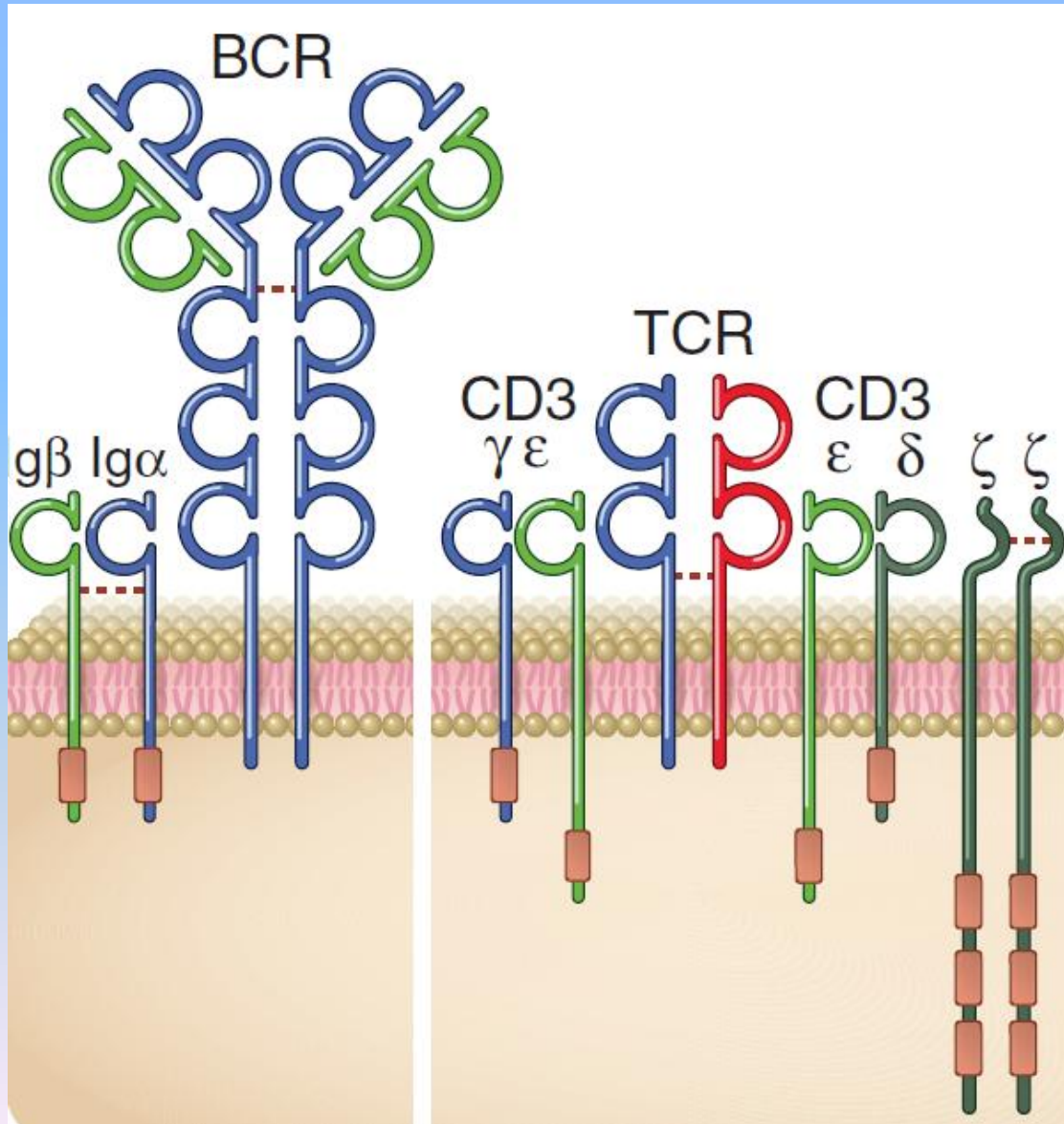
<https://www.youtube.com/watch?v=usdDP00HqBo&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=30>



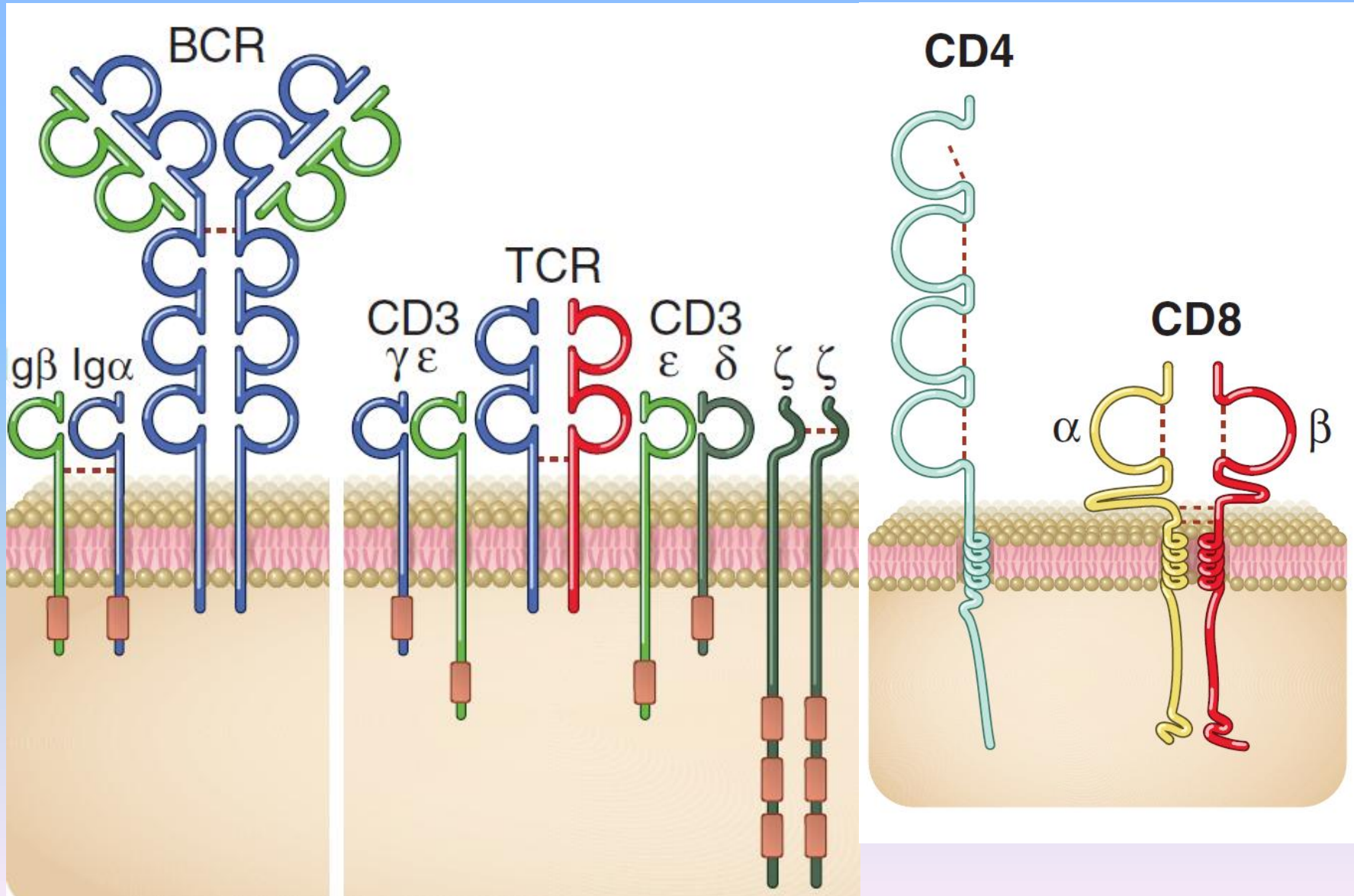
Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



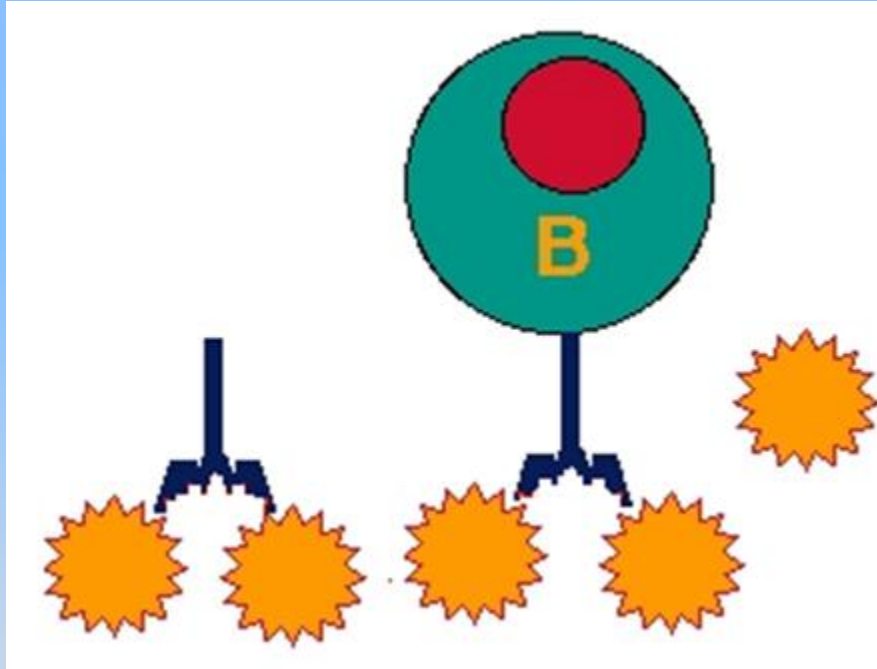
Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



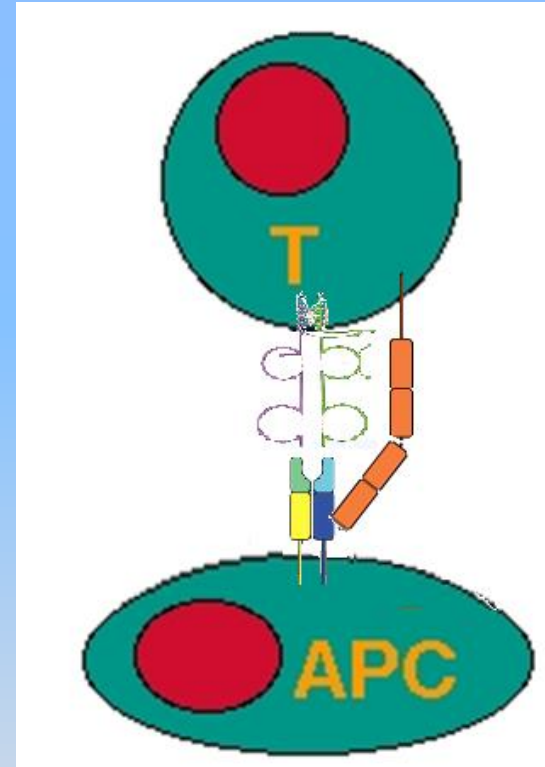
Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



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



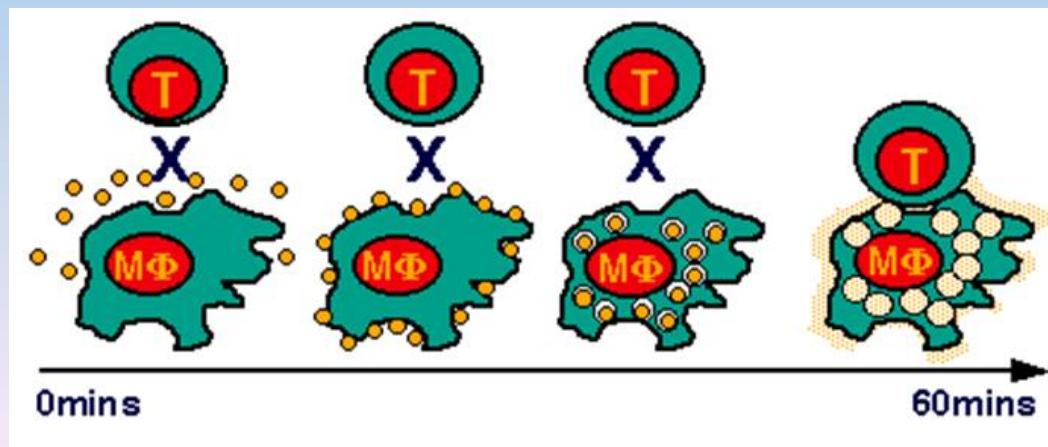
***Rápida ligação à
superfície da
célula***



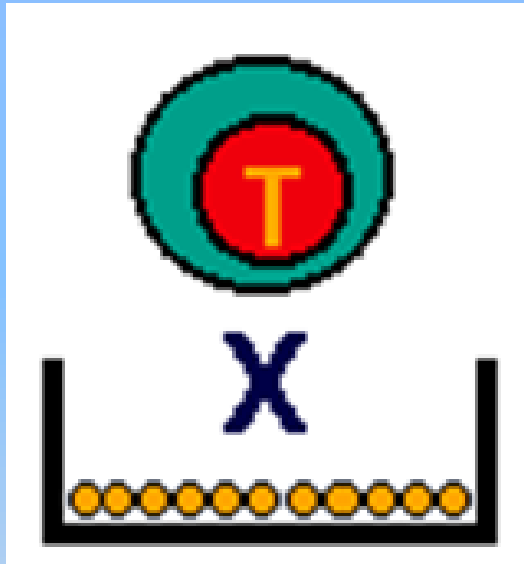
***Internalização das
bactérias
radiomarcadas***



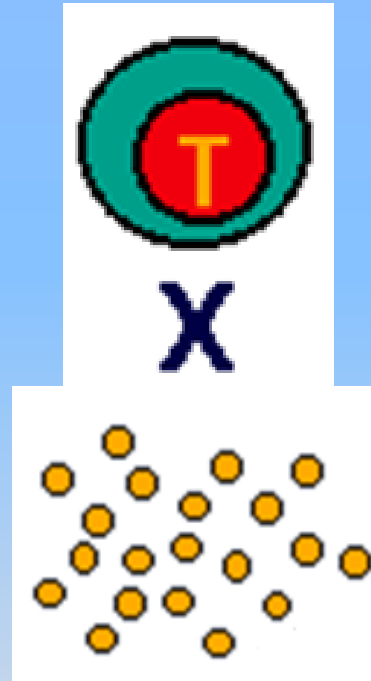
***Degradação e liberação de
antígenos: detecção tanto
no citoplasma quanto na
superfície das células***



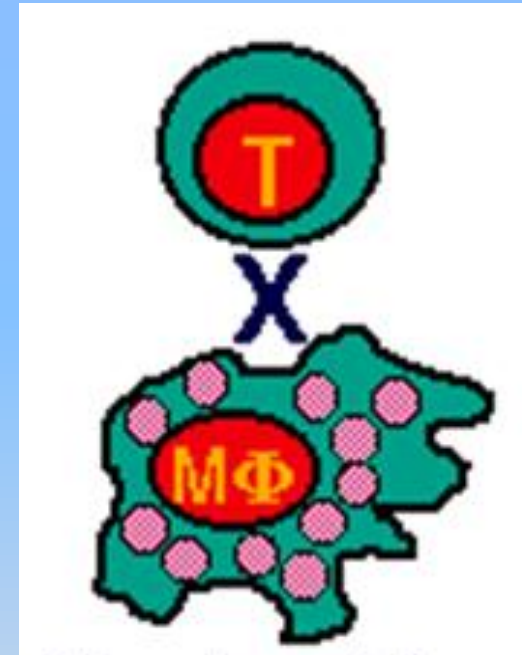
Evidência de Processamento e Apresentação de Antígenos ligado ao MHC



***Plástico recoberto
com antígeno***

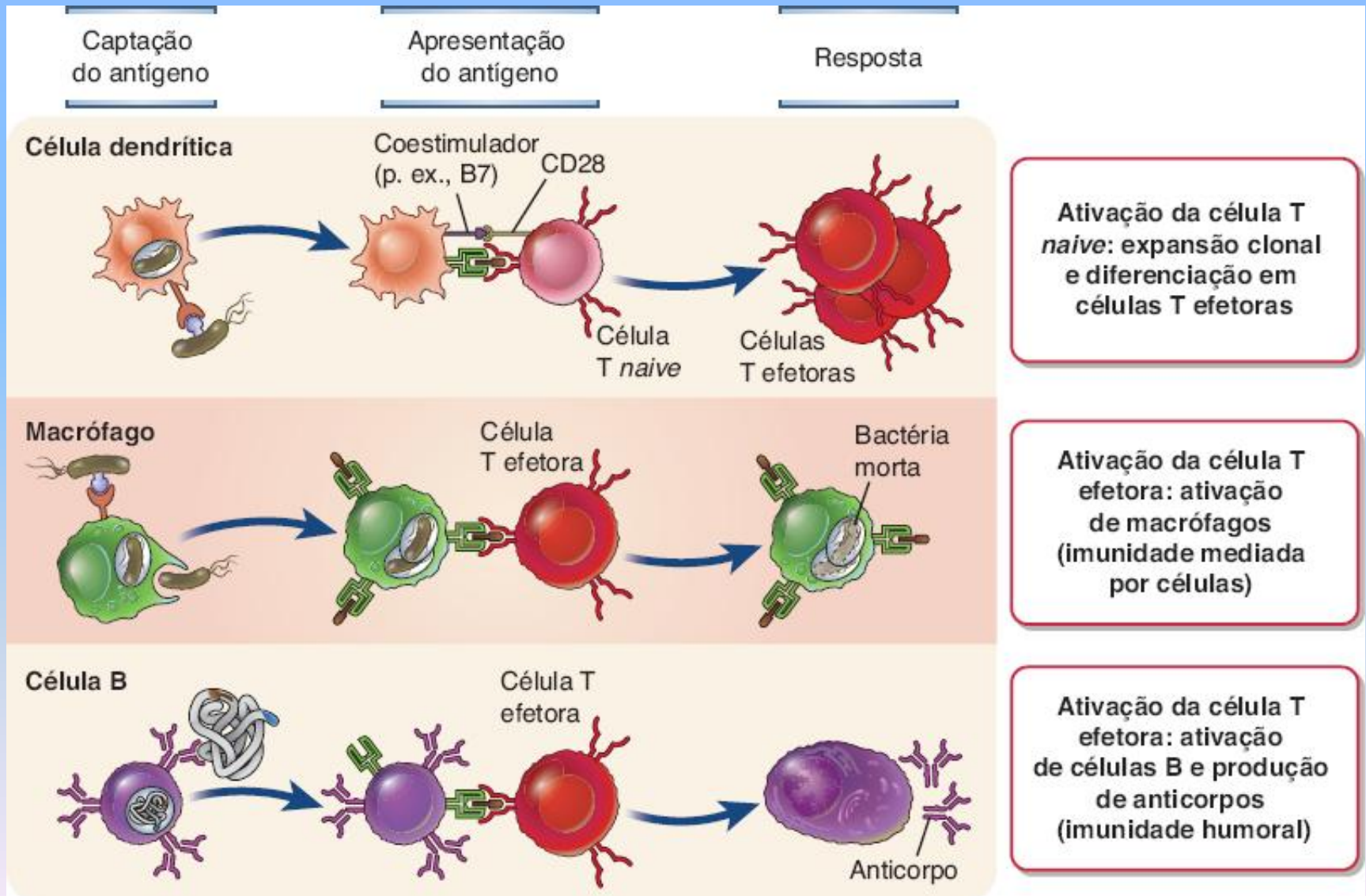


Bactérias somente

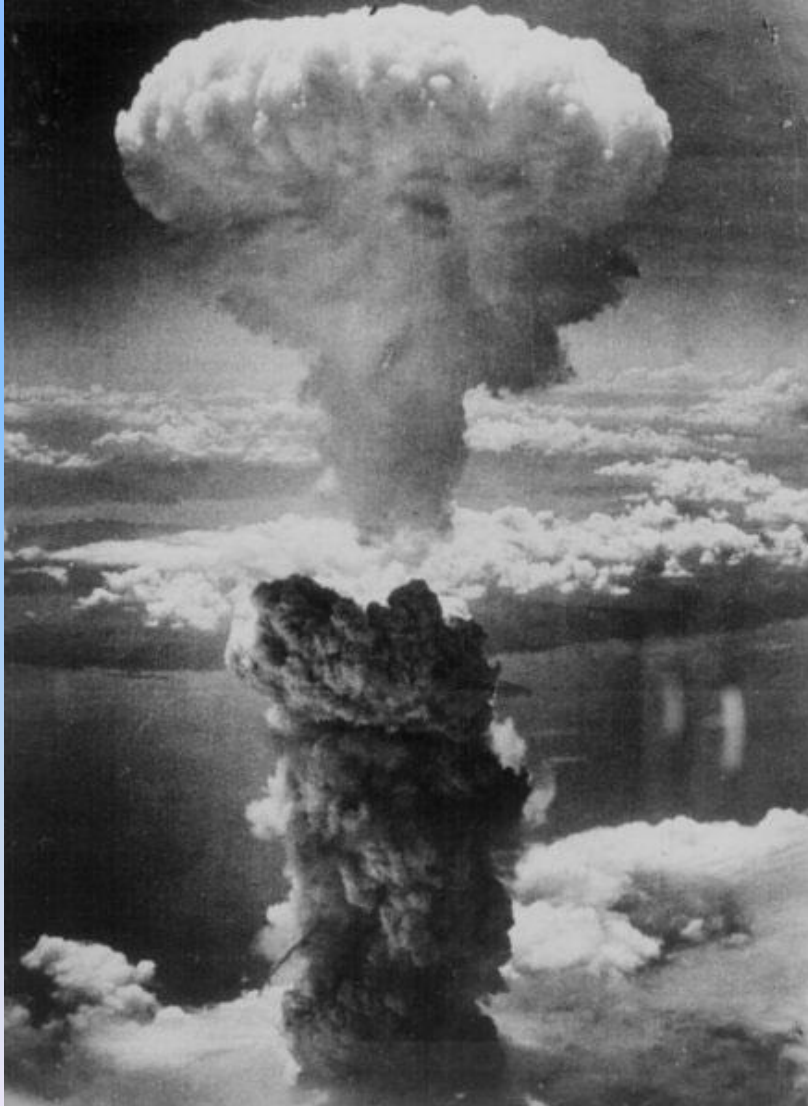


***Antígeno não
relacionado***

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

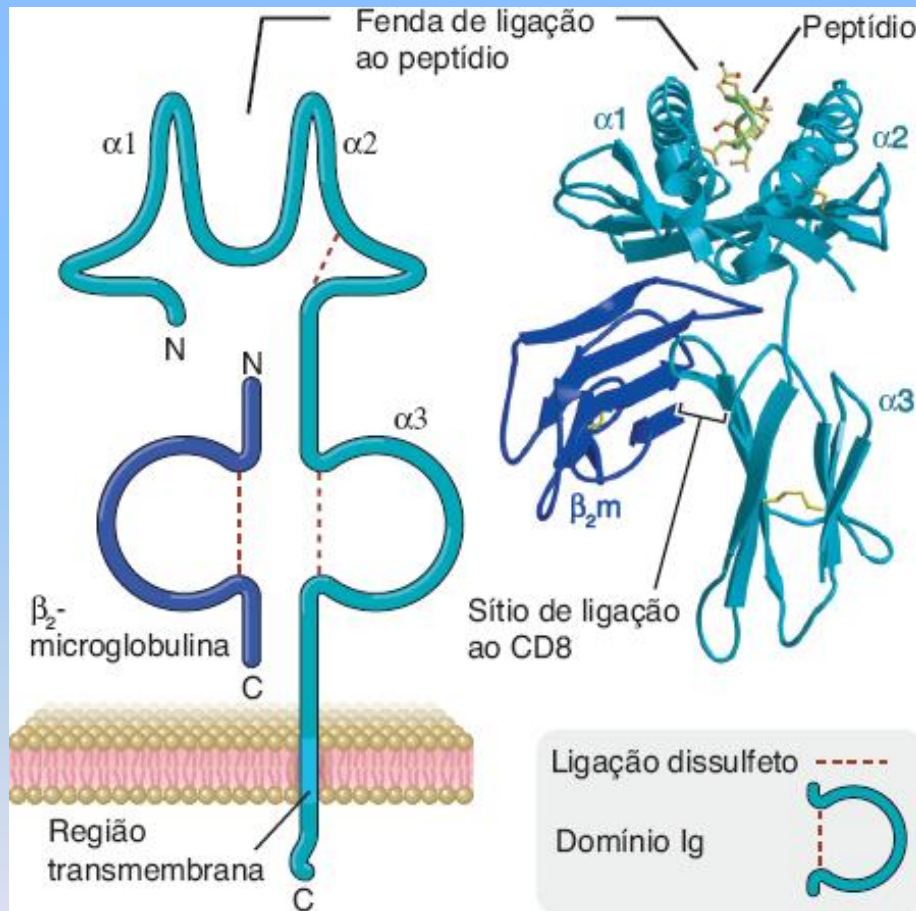
- 3 genes: A, B, C = HLA-A, HLA-B, HLA-C
(MHC classe I)
- Posteriormente: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR
(MHC classe II)

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

Todas as espécies: MHC

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

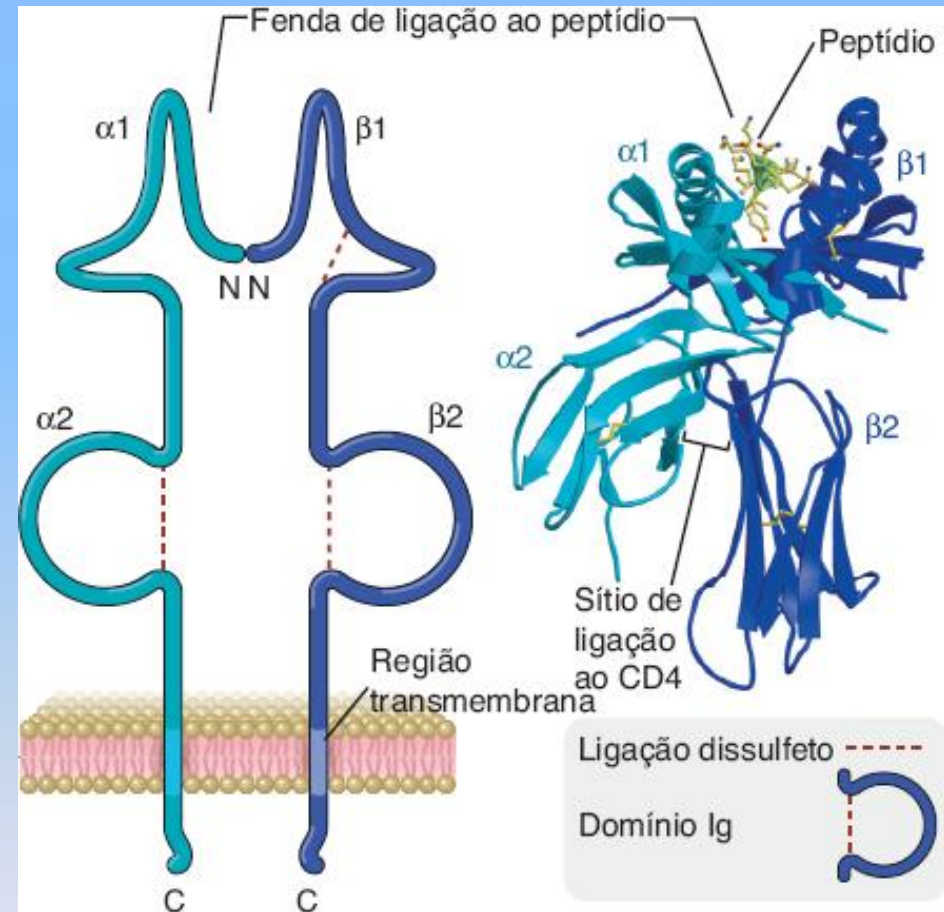
MHC de classe I



HLA-A, HLA-B, HLA-C

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

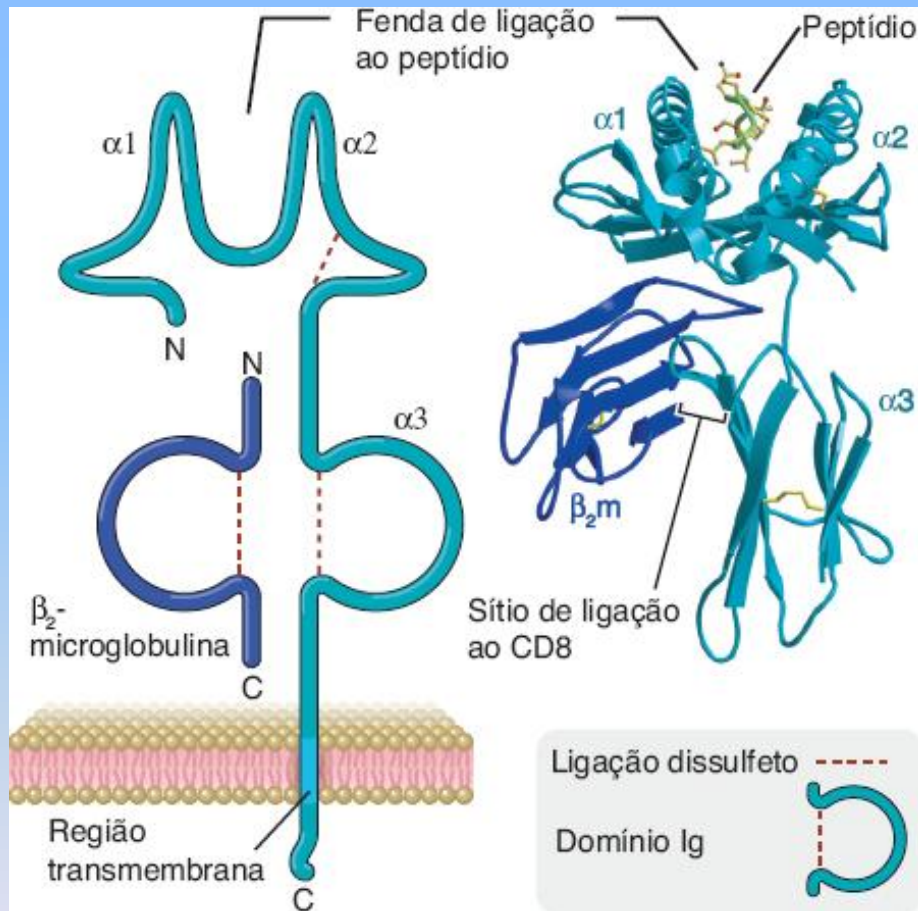
MHC de classe II



HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

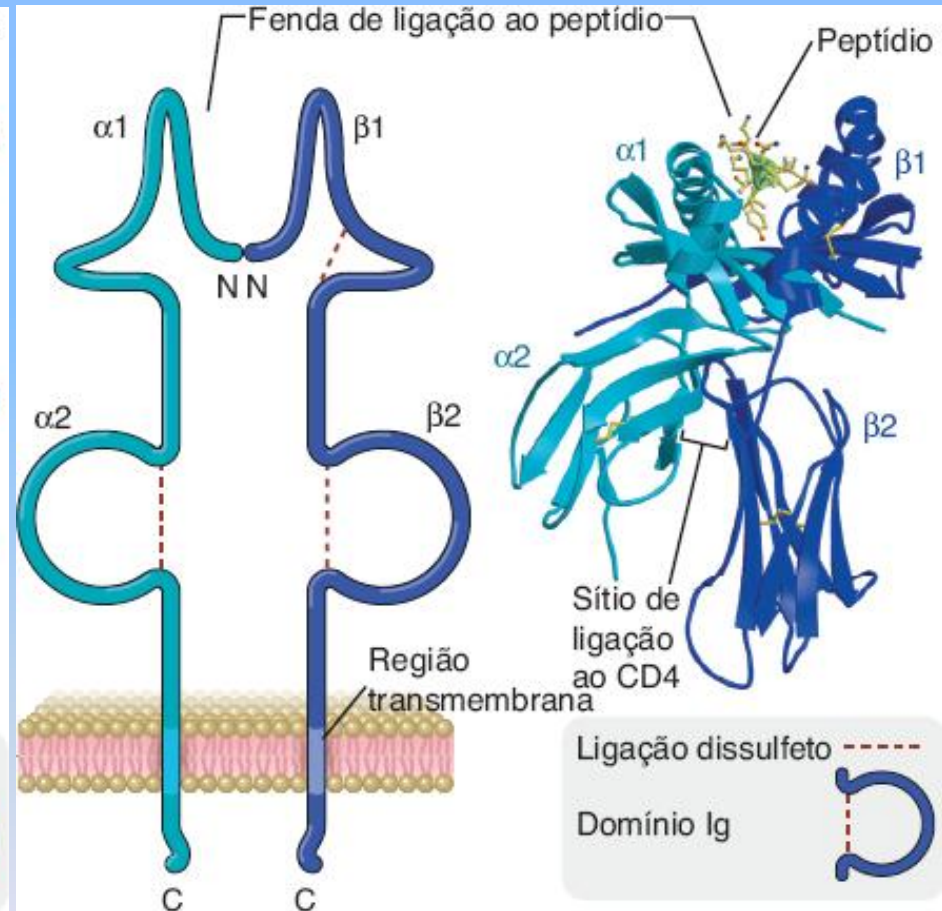
Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

MHC de classe I



HLA-A, HLA-B, HLA-C

MHC de classe II



HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

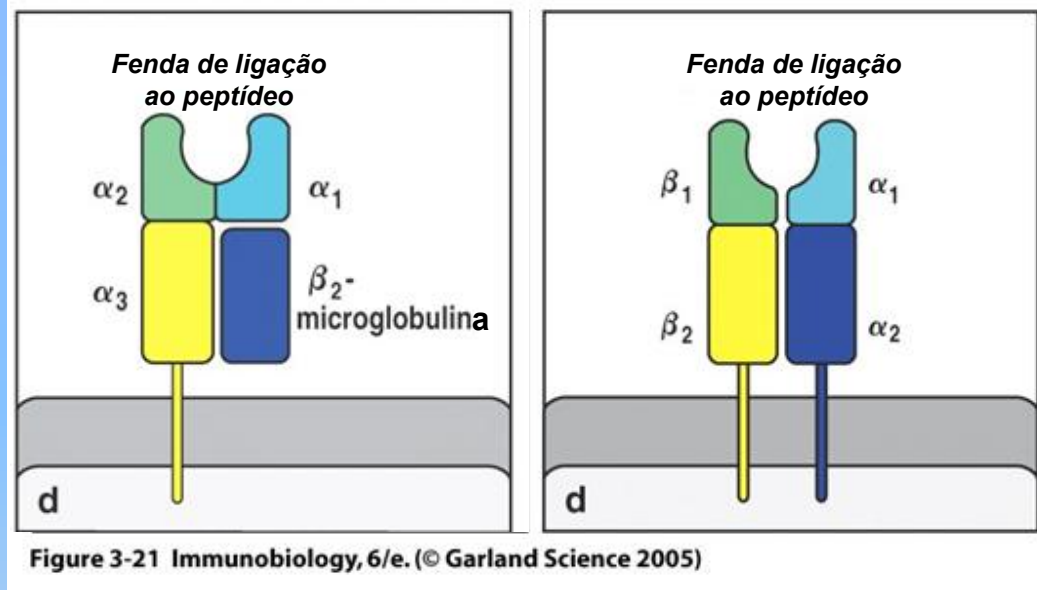
Distribuição das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

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

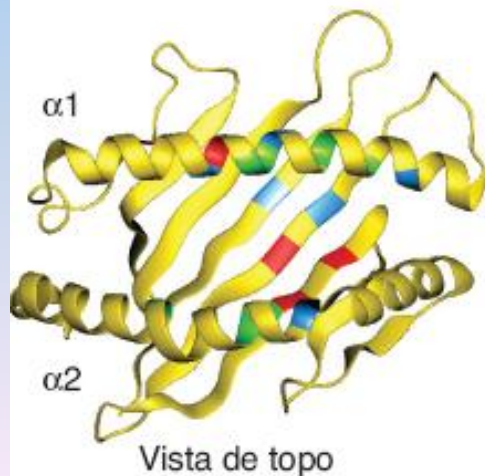
Adaptado de:

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

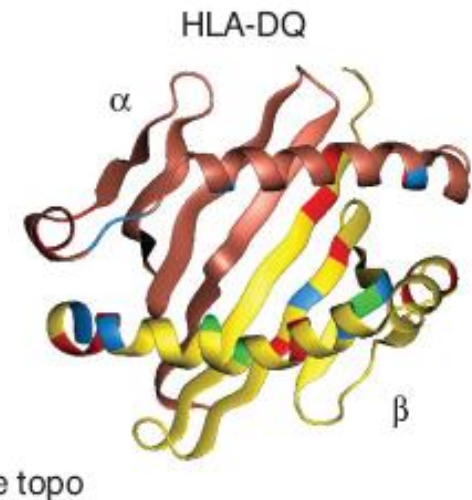
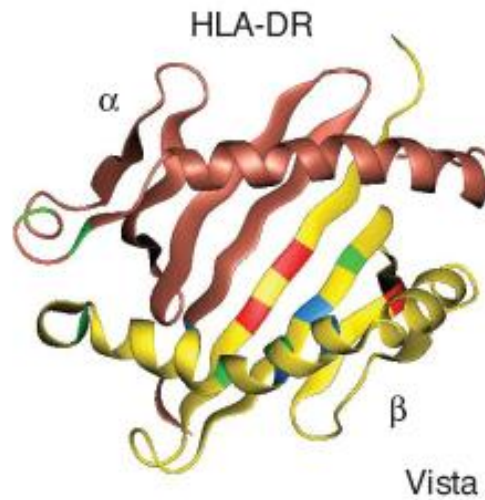
MHC de classe I e II



HLA de classe I



HLA de classe 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

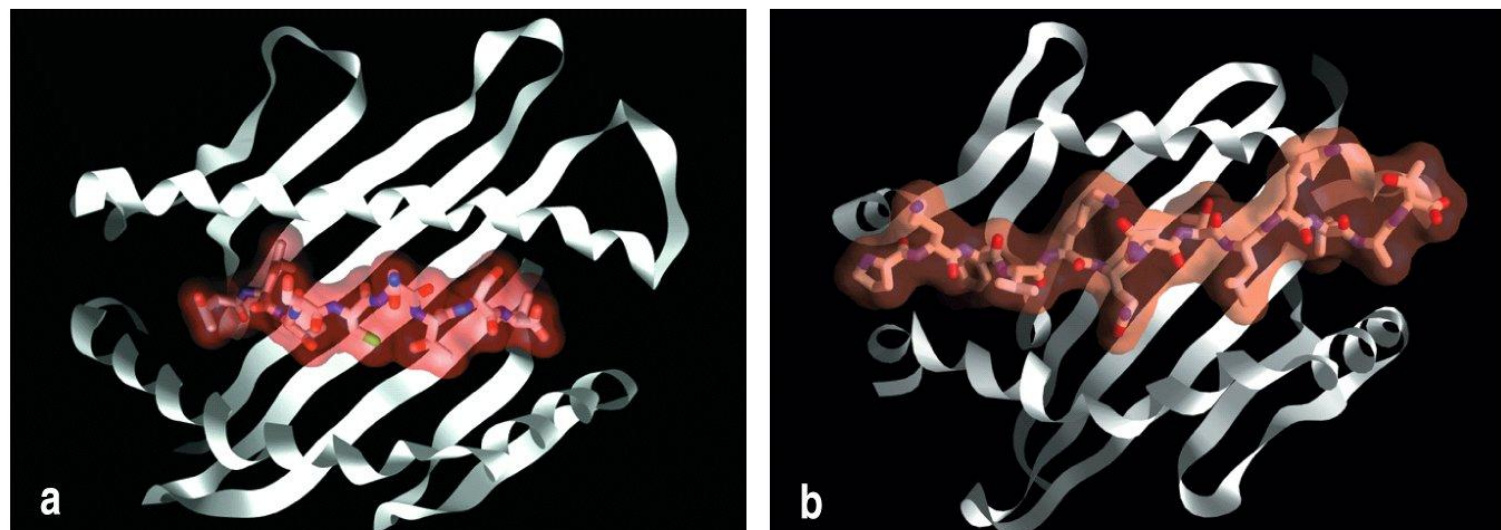
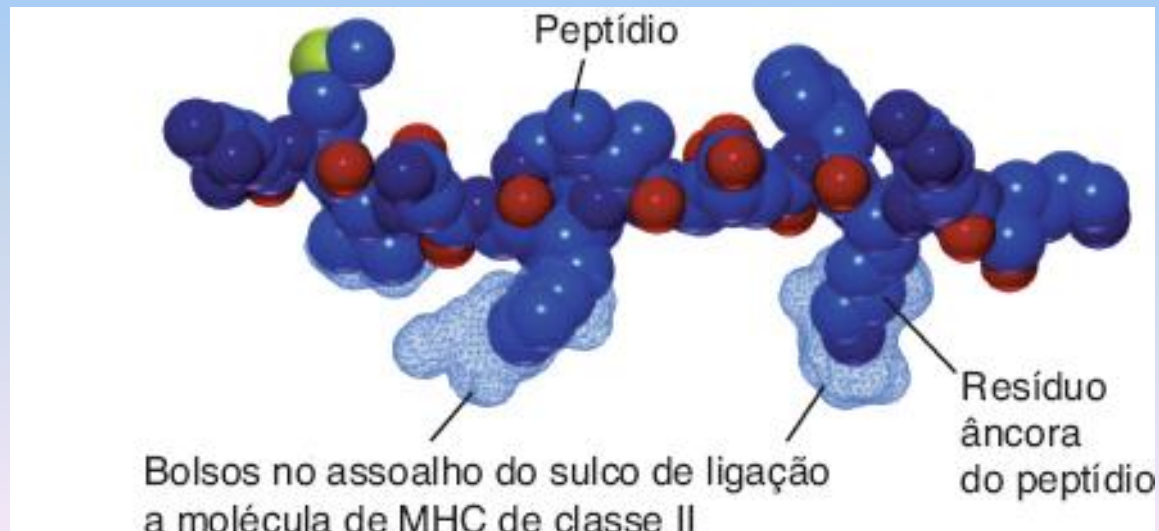
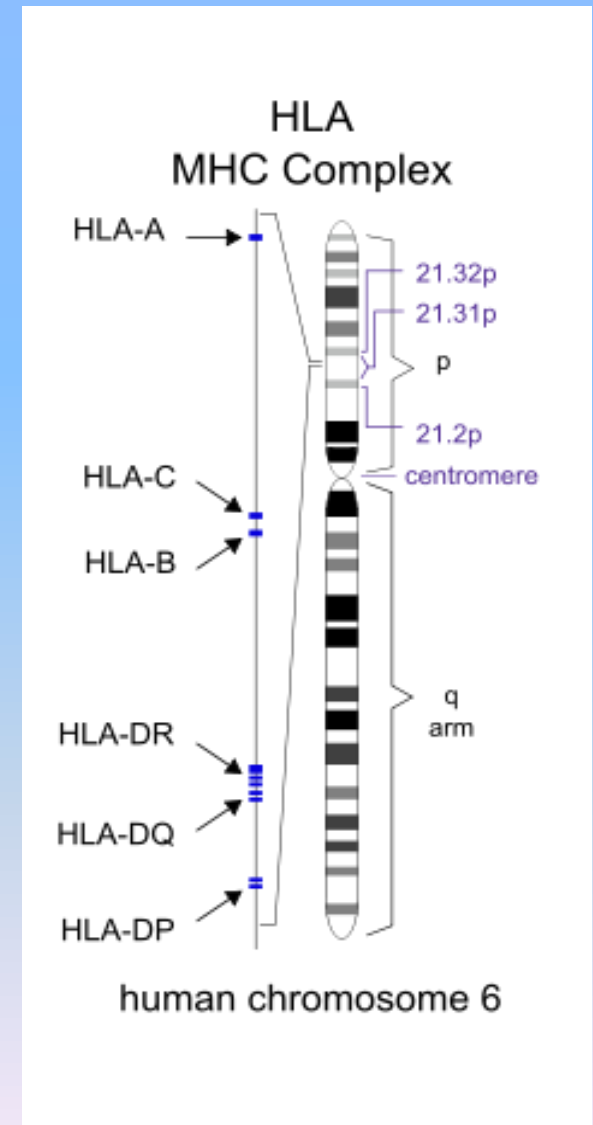
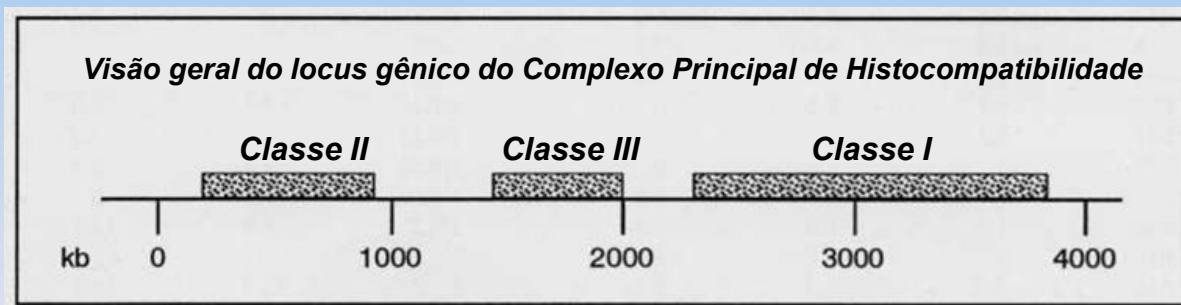


Figure 3-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

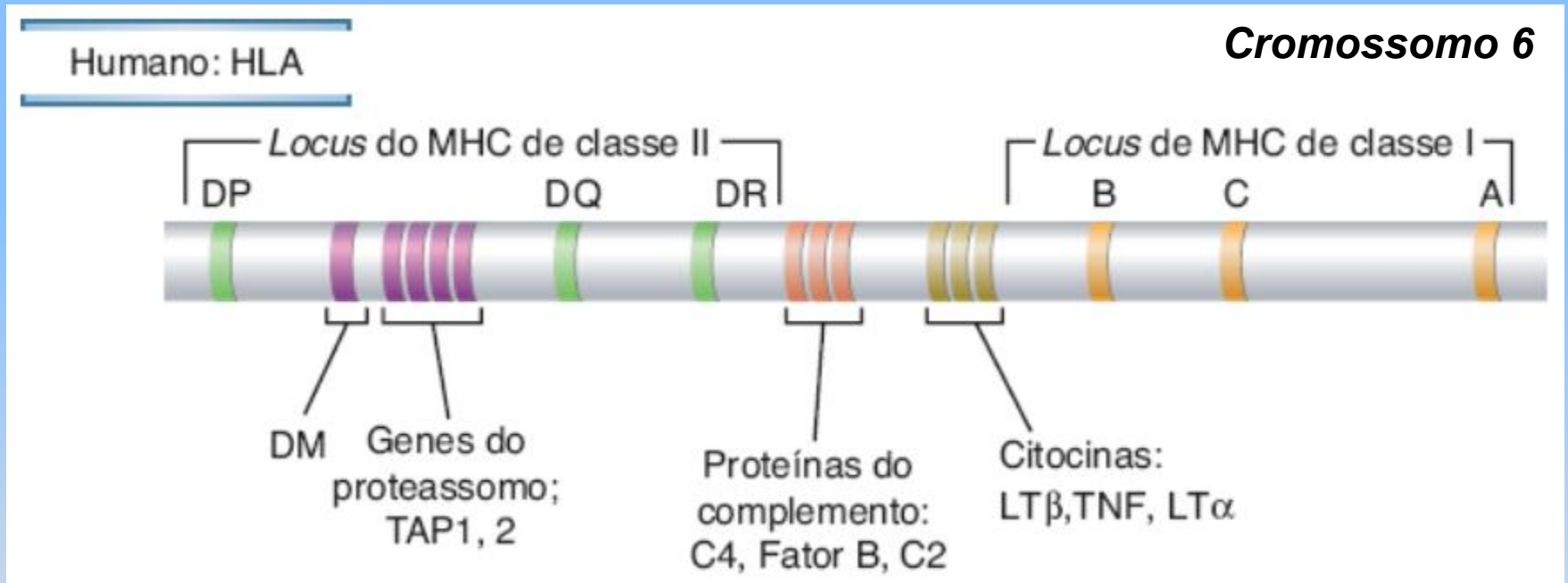


Organização Genômica do MHC

- 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)



β_2 -microglobulina: cromossomo 15

MHC: poligenia, polimorfismo, co-dominância e haplótipo

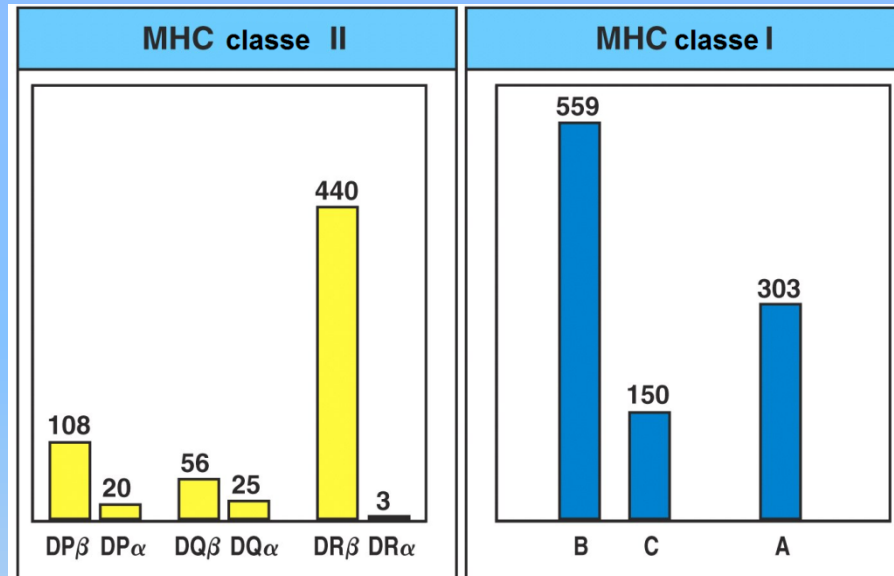
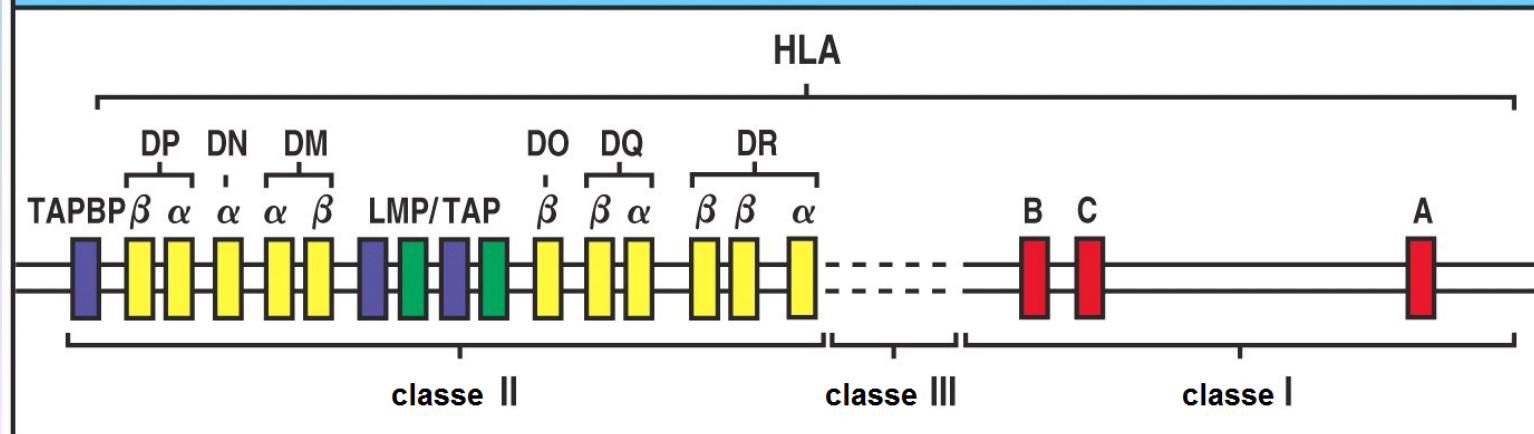


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Estrutura do locus gênico do MHC humano



Distribuição dos Alelos de MHC na População

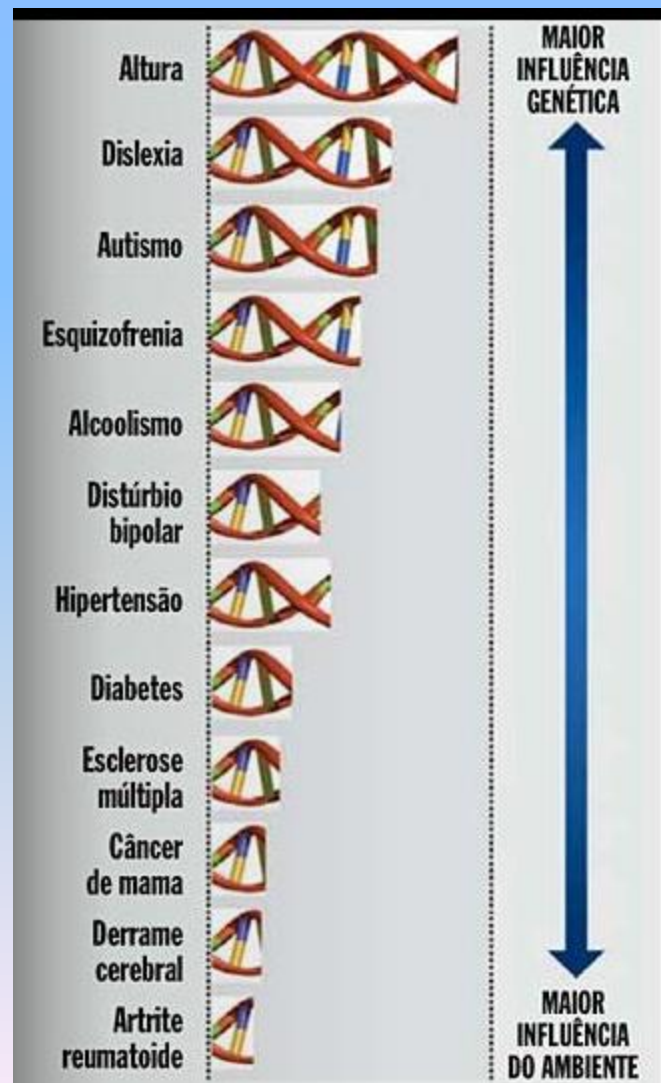
Allele	Euro	Asians	Africans	Allele	Euro	Asians	Africans
A1	14.2	1	8.1	Cw1	3.3	16.3	1
A2	28.9	28.1	17.5	Cw2	4.1	1	11.9
A3	13.2	1.5	6.7	Cw3	12.6	27.3	8.3
A11	6.3	11.7	1.9	Cw4	11.6	5.3	14
A23	1.4	0.1	8	Cw6	8.6	3.8	12.9
A24	10.3	3.14	4.8	Cw7	24.3	12.1	24.9
A25	2.4	0	0	DR1	9.5	5	5.1
A26	3.2	7.2	4.5	DR2	15.8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

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)

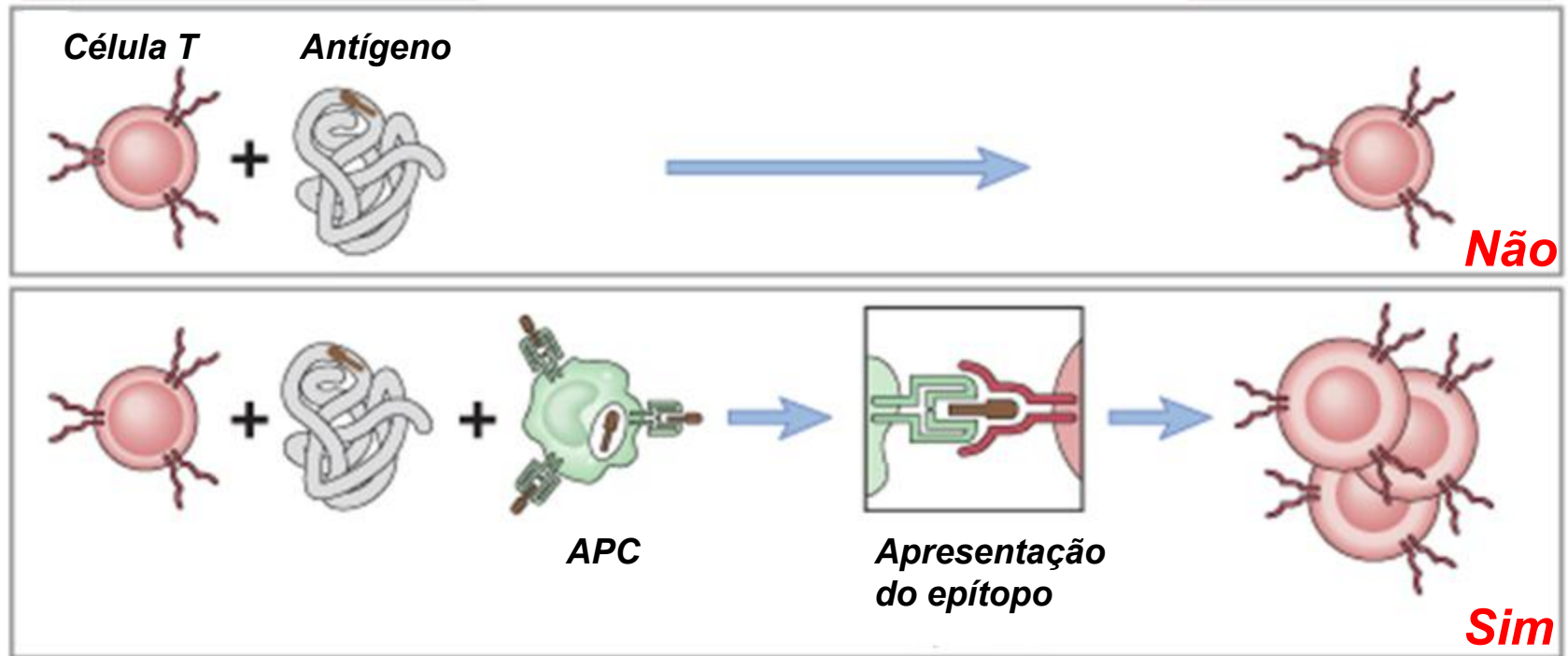
Fatores Ambientais



Apresentação de Antígenos: por quê?

Reconhecimento de Ag

Resposta de célula T



Vias de Processamento

Diferenças nas Vias De Processamento De Antígenos

***Intracelular:
Citoplasma***

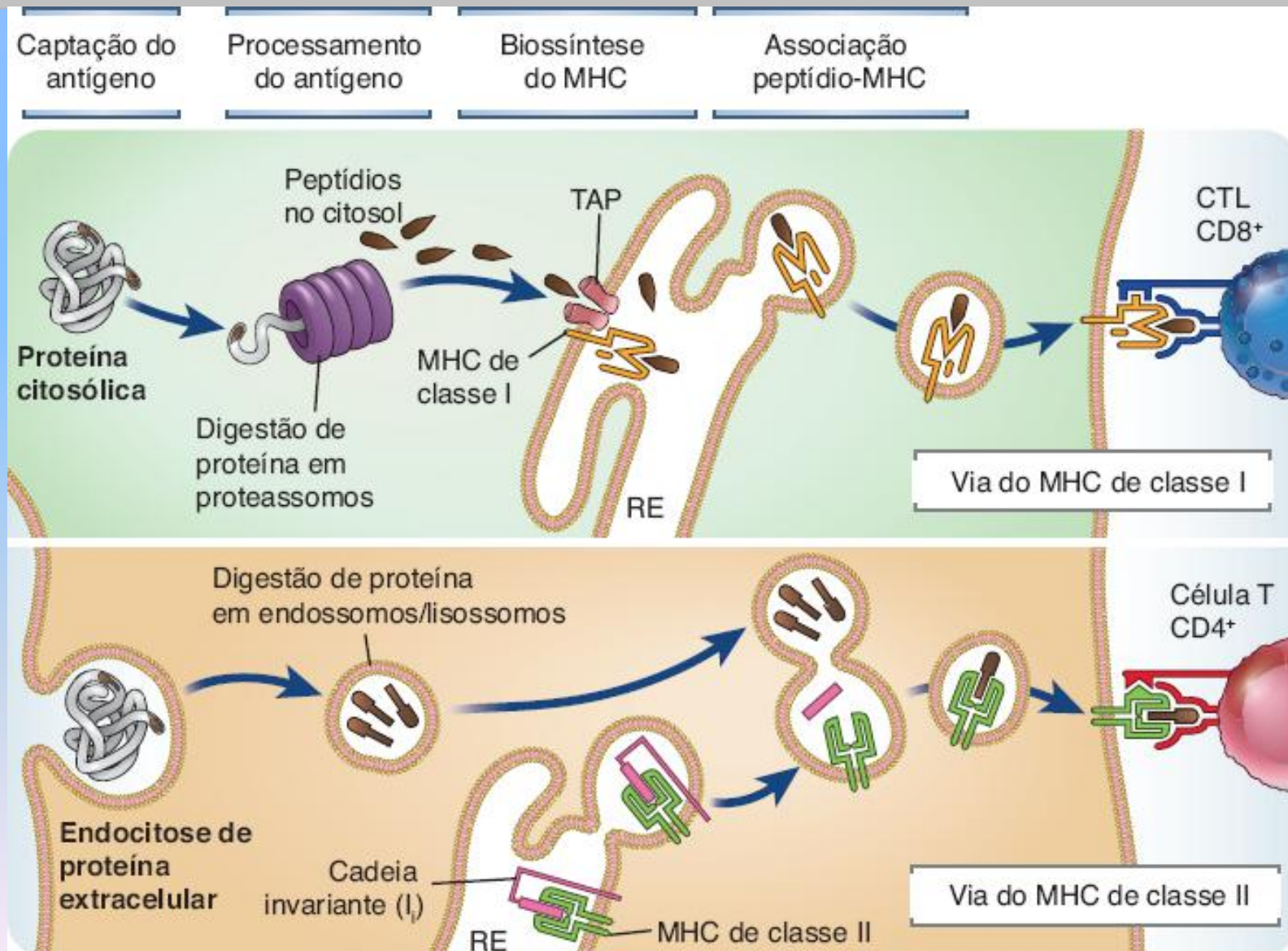
***Localização
Antígeno***

***Extracelular:
Endocitado***

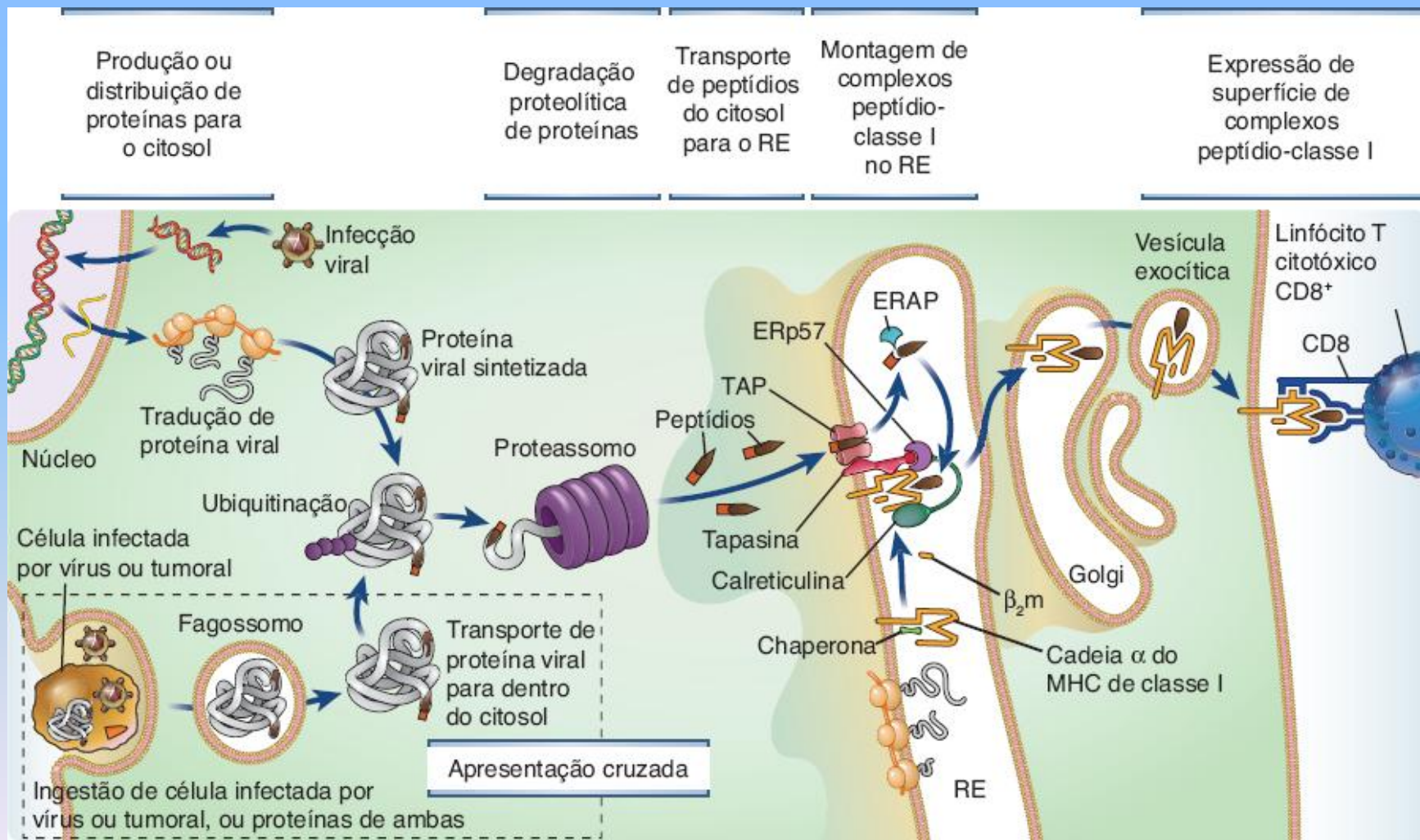
***Complexos
Peptídeos/MHC classe I***

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

Processamento e Apresentação dos Antígenos



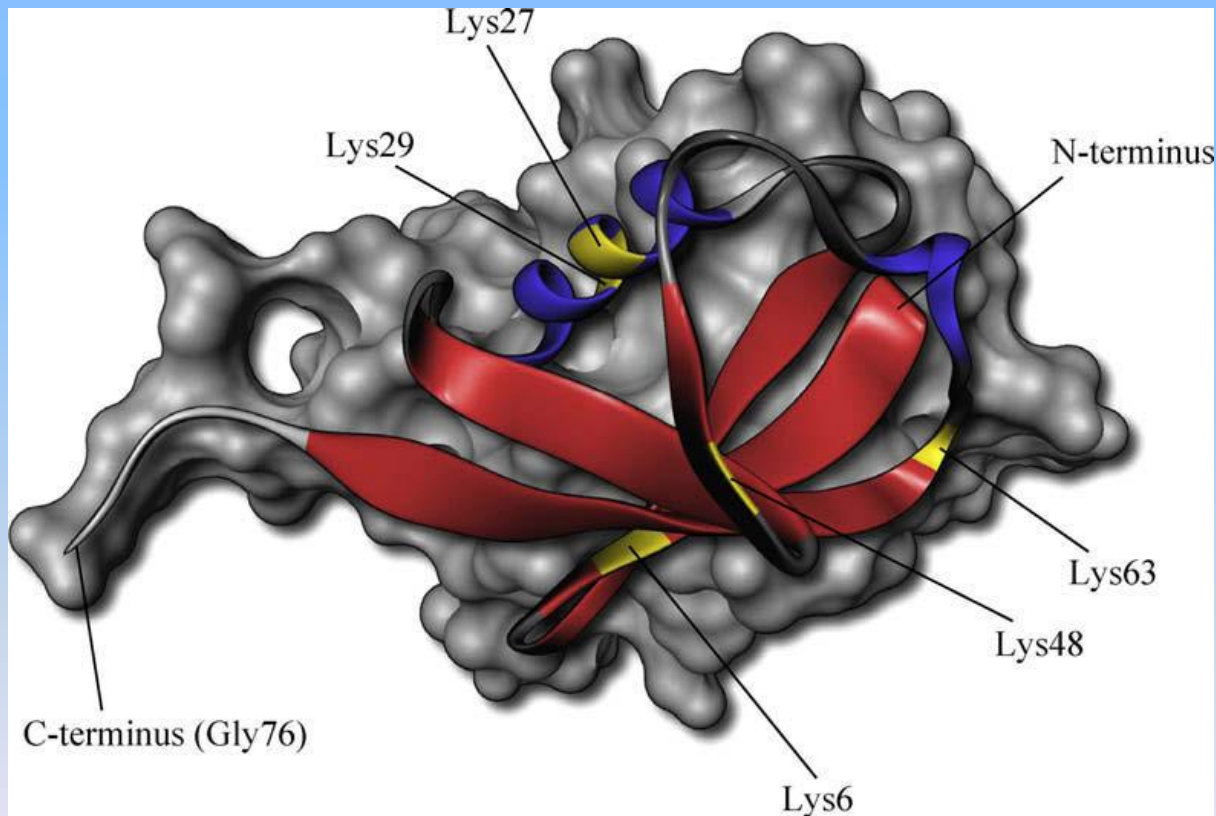
Processamento e Apresentação Antígenos Intracelulares



Ubiquitina

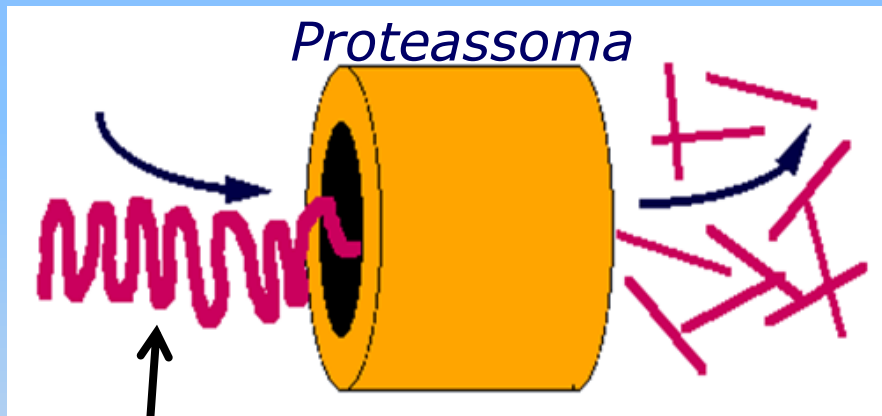
- Identificada em 1974, sequenciada um ano depois
- Presente em todos os eucariotos
- 76 aminoácidos (8.5 kDa)

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



MQIFV**K**TLTG**K**TITLEVEPSDTIENV**K**AKIQD**K**EGIPPDQQRLIFAG**K**QLEDGRTLSDYNIQ**K**ESTLHLVLRRLRGG

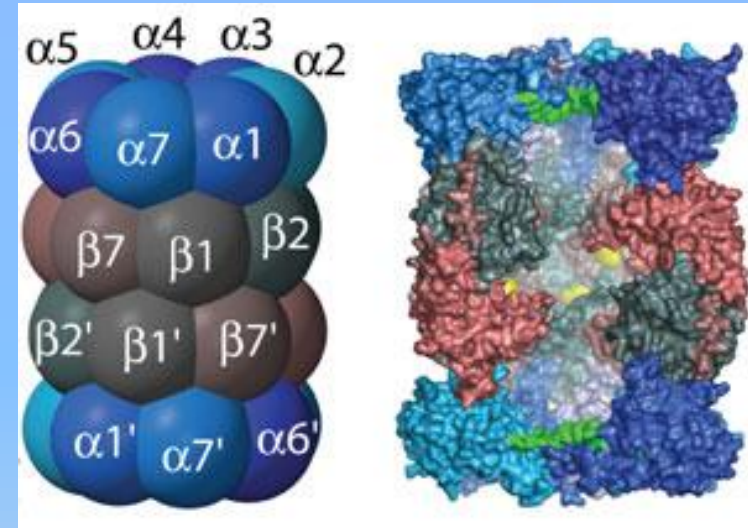
Proteassoma



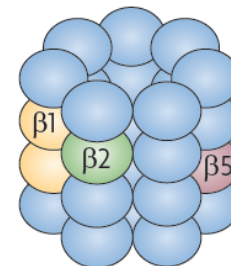
Proteassoma

*Peptídeos
liberados
no
citoplasma*

***Produtos
ribossomais
Defeituosos
(DRIPs)***



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

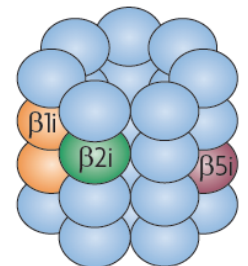


Constitutive proteasome

β1 (PSMB6, Y, δ)

β2 (PSMB7, Z, MC14)

β5 (PSMB5, X, MB1, ε)



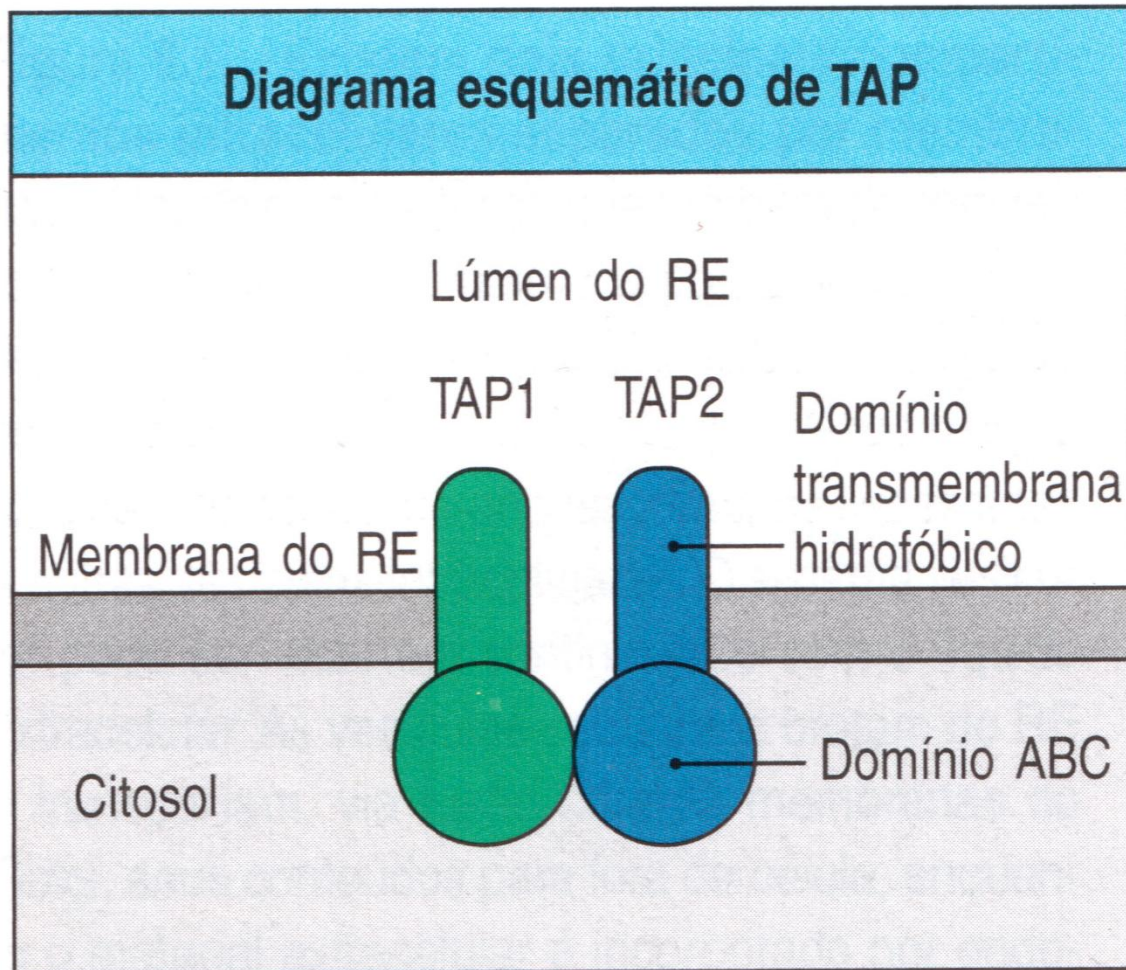
Immunoproteasome

β1i (PSMB9, LMP2)

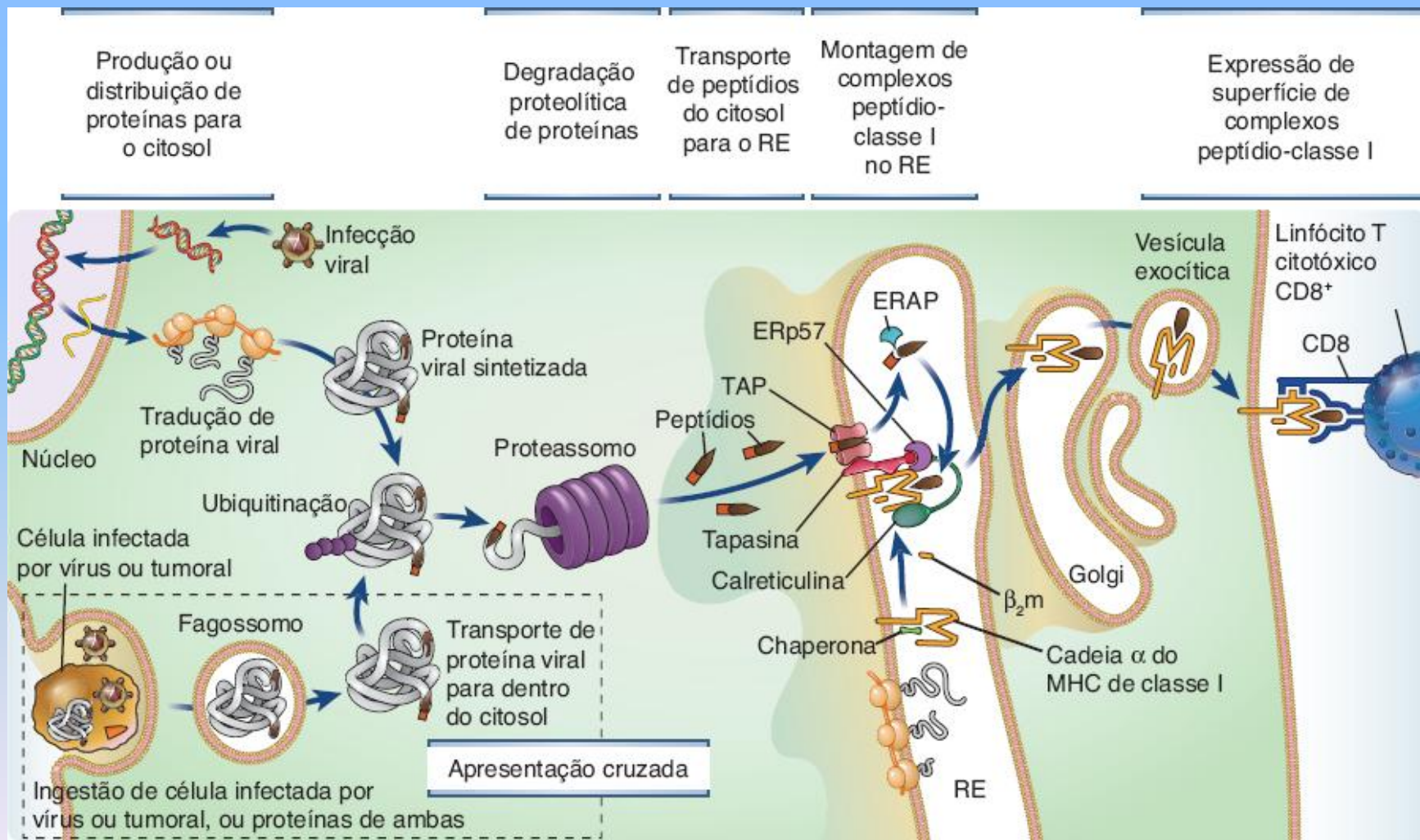
β2i (PSMB10, LMP10, MECL1)

β5i (PSMB8, LMP7)

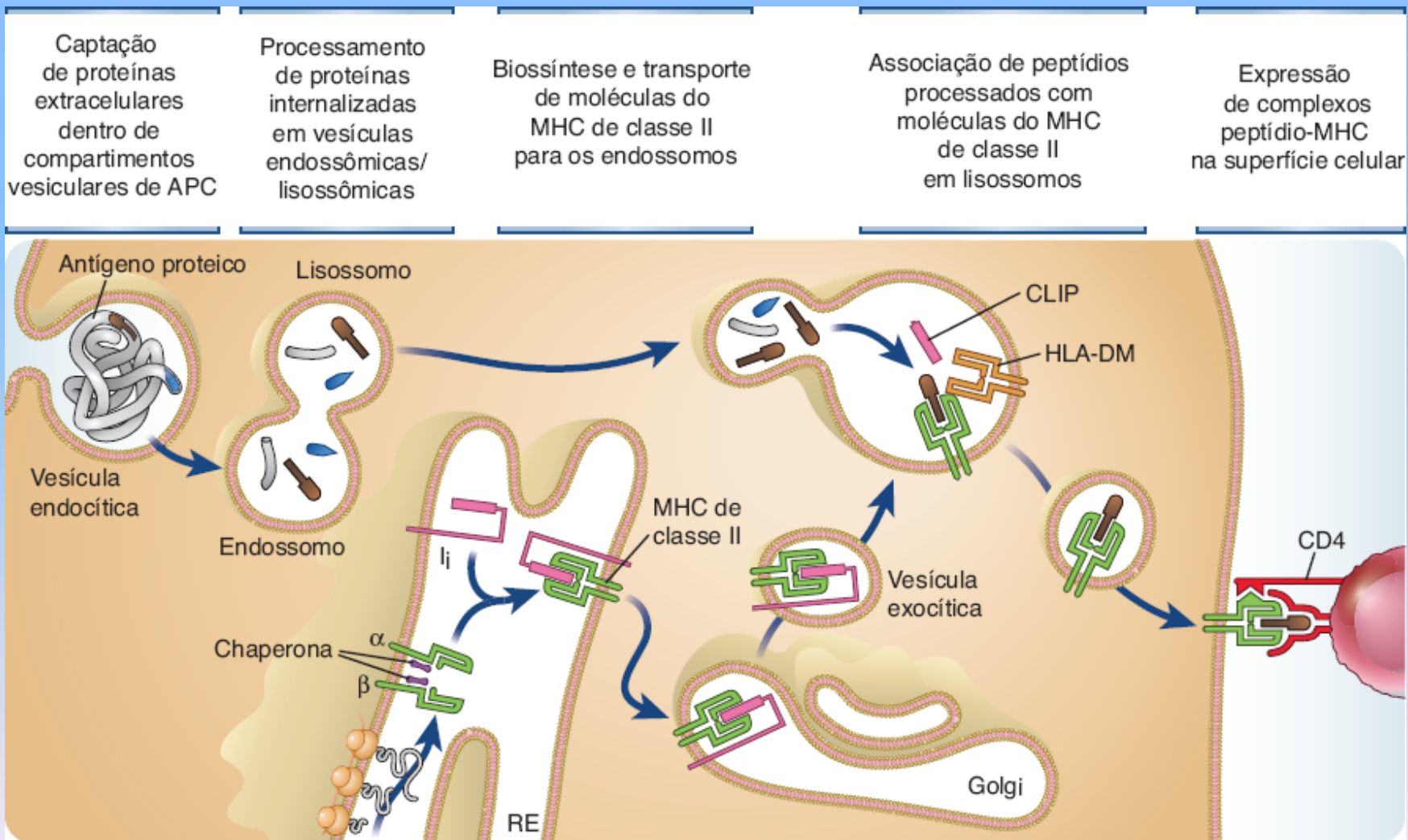
Proteína Associada ao Transporte Antigênico (TAP)



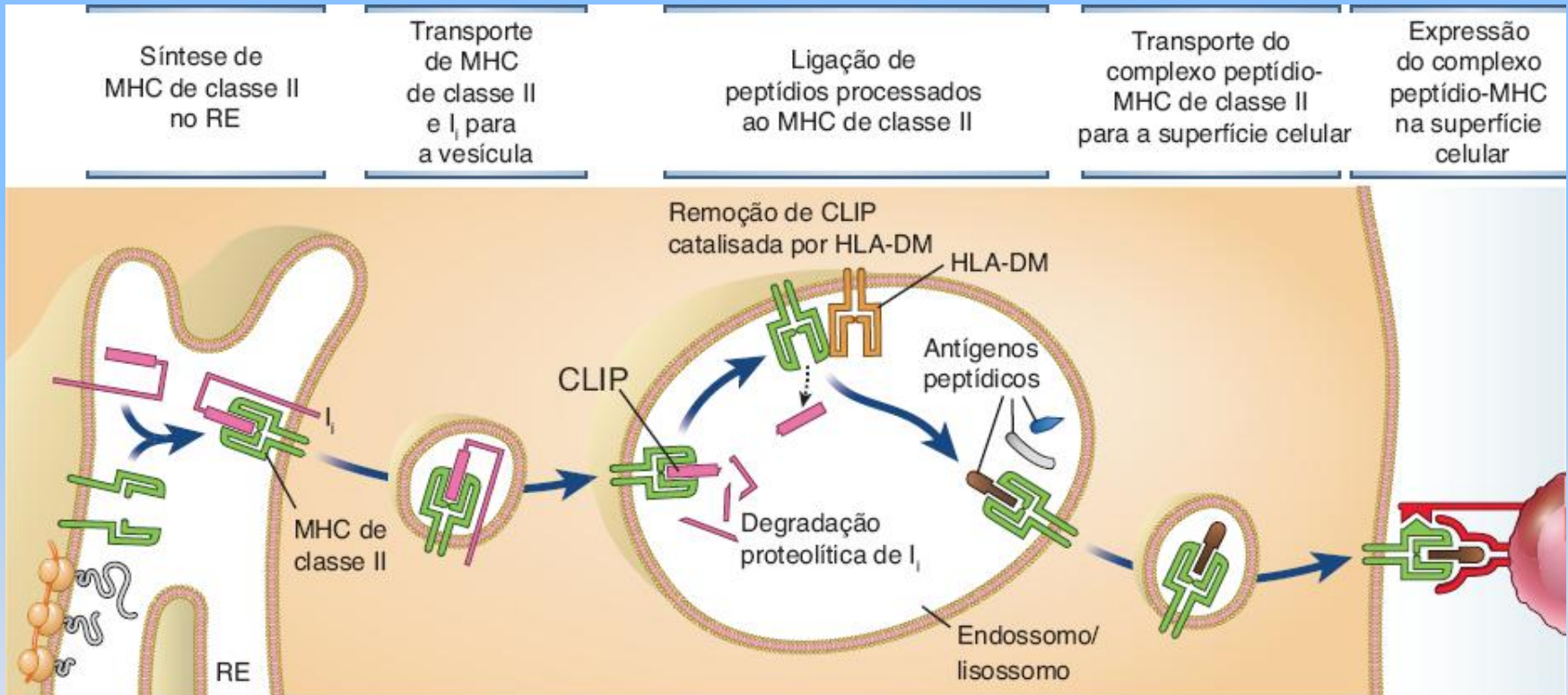
Processamento e Apresentação Antígenos Intracelulares



Processamento e Apresentação Antígenos Extracelulares



Cadeia Invariante (Ii) e CLIP



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

