



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Departamento de Bioquímica e Imunologia

Disciplina: Imunologia Básica – RNM4204

CURSO: NUTRIÇÃO E METABOLISMO

Processamento e apresentação de antígenos

Prof. Celio Lopes Silva - 2020

Sistema Imunológico ou Sistema Imune

Sistema de defesa capaz de responder contra agentes agressores externos e internos



Agentes Externos

Vírus, bactérias, fungos, parasitas, poluentes, toxinas, compostos carcinogênicos e alergênicos, vacinas, probióticos, antígenos

Agentes Internos

Células tumorais, reações autoimunes, transplantes, imunodeficiências, reações de hipersensibilidades

Equilíbrio entre Imunidade e tolerância ao próprio

Reconhecimento e
eliminação de
constituintes
Não Próprios

Immunity

stimulation

suppression

Reconhecimento e
aceitação de
constituintes
Próprios

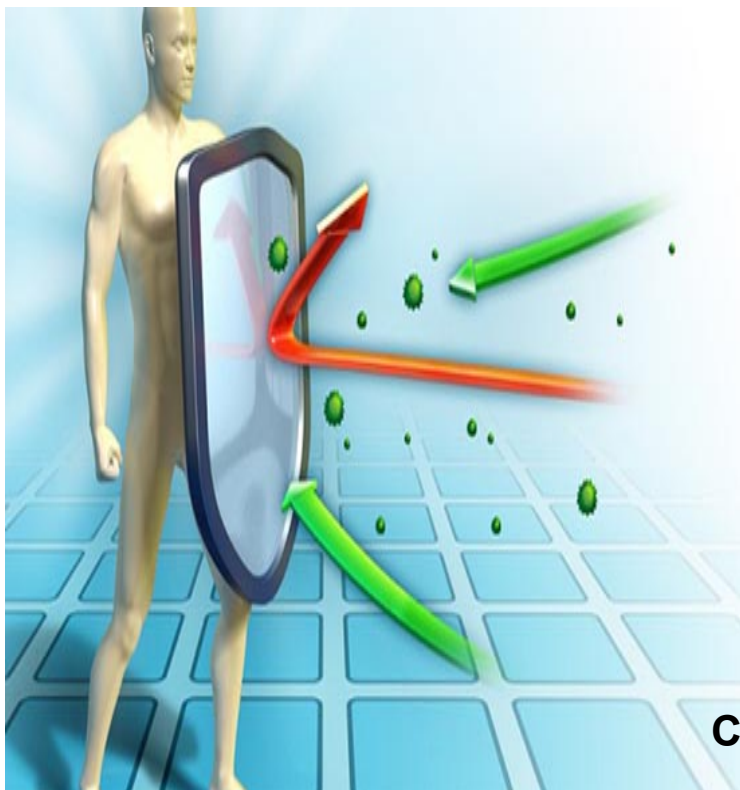
Tolerance

Equilíbrio do sistema imune

Características das Respostas Imunes

- **Reconhecimento Imunológico**
- **Ativação**
- **Funções Efetoras**
- **Regulação Imune**
- **Geração de Memória**

Os três níveis de defesa do sistema imune



Agentes invasores



Barreiras Físico-Químicas



Imunidade Inata

Cooperação



Cooperação



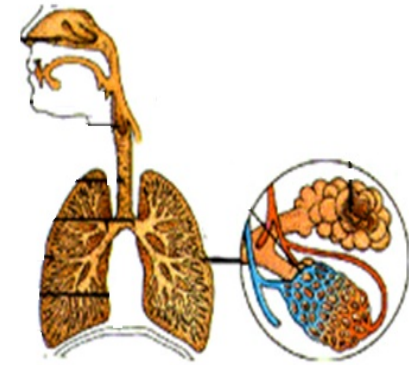
Imunidade Adaptativa

Barreiras Epiteliais – Primeira linha de defesa geral e inespecífica



PELE:

Barreira anatômica, secreções anti-microbianas, ácido láctico, ácidos graxos livres e micróbios comensais.



TRATO RESPIRATÓRIO

Muco, Epitélio ciliado.

TRATO DIGESTIVO:

Enzimas, acidez estomacal, pH intestinal (alcalino), microbiota comensal.

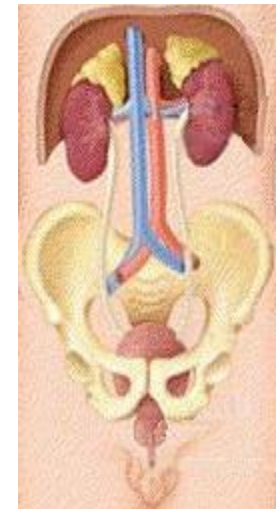


OLHOS:

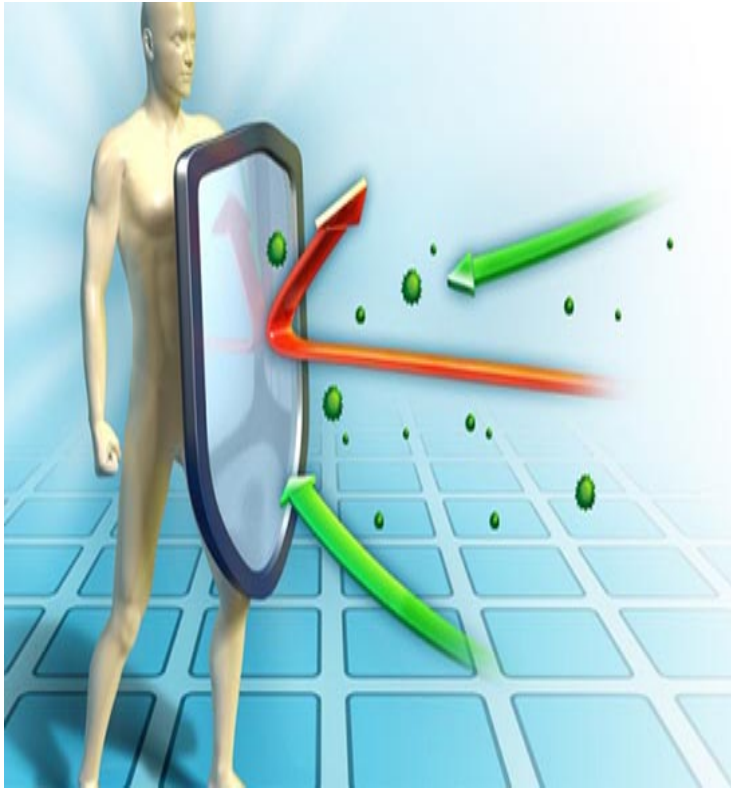
Lágrimas (lisozimas).

TRATO GENITO-URINÁRIO:

Urina (fluxo urinário, acidez), Lisozimas, Ácido láctico vaginal.



Quando as barreiras físicas não conseguem controlar o processo infeccioso



Agentes invasores



Barreiras Físico-Químicas



Imunidade Inata

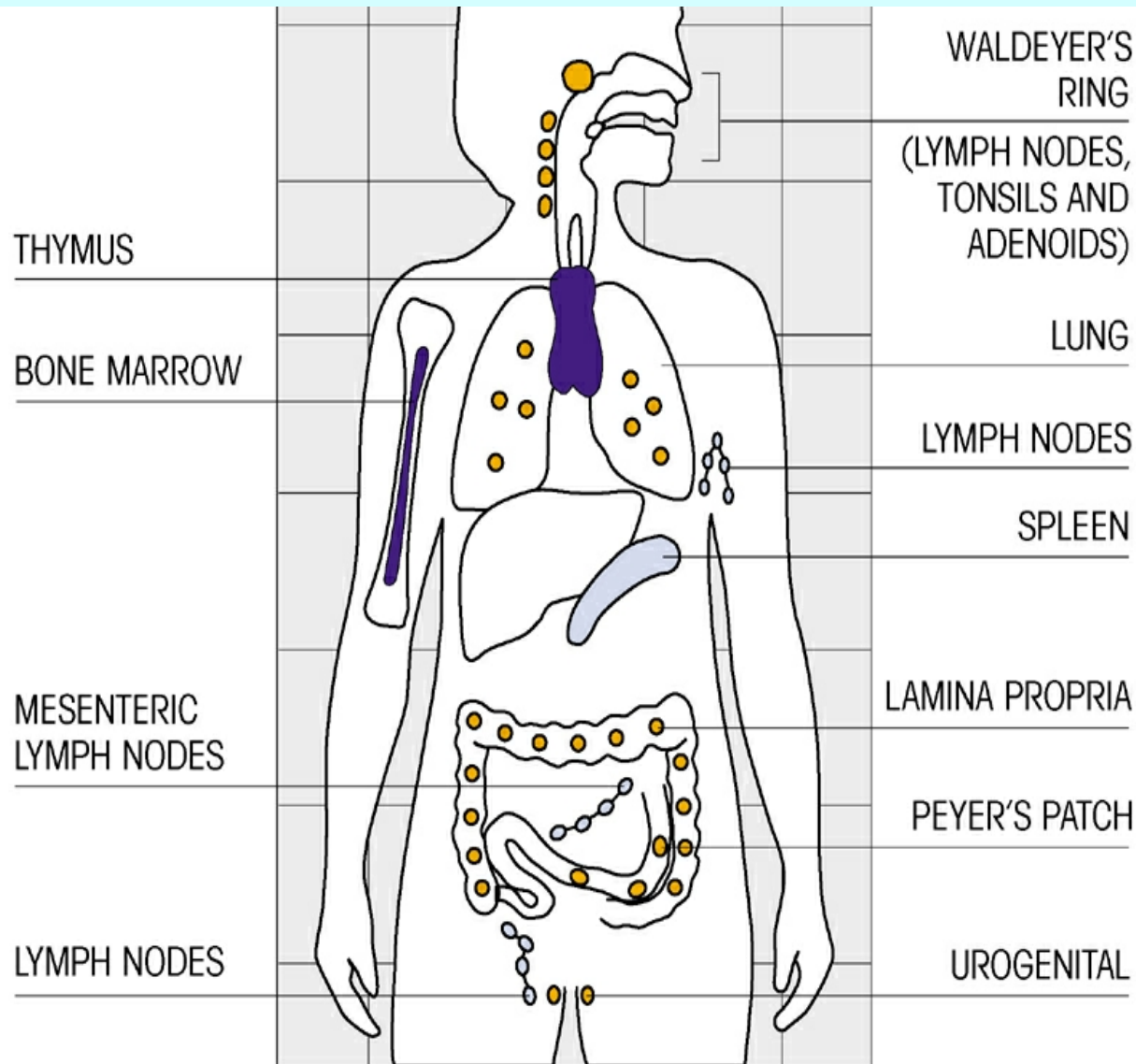
Cooperação



Cooperação

Imunidade Adaptativa

Órgãos e tecidos linfóides centrais e periféricos

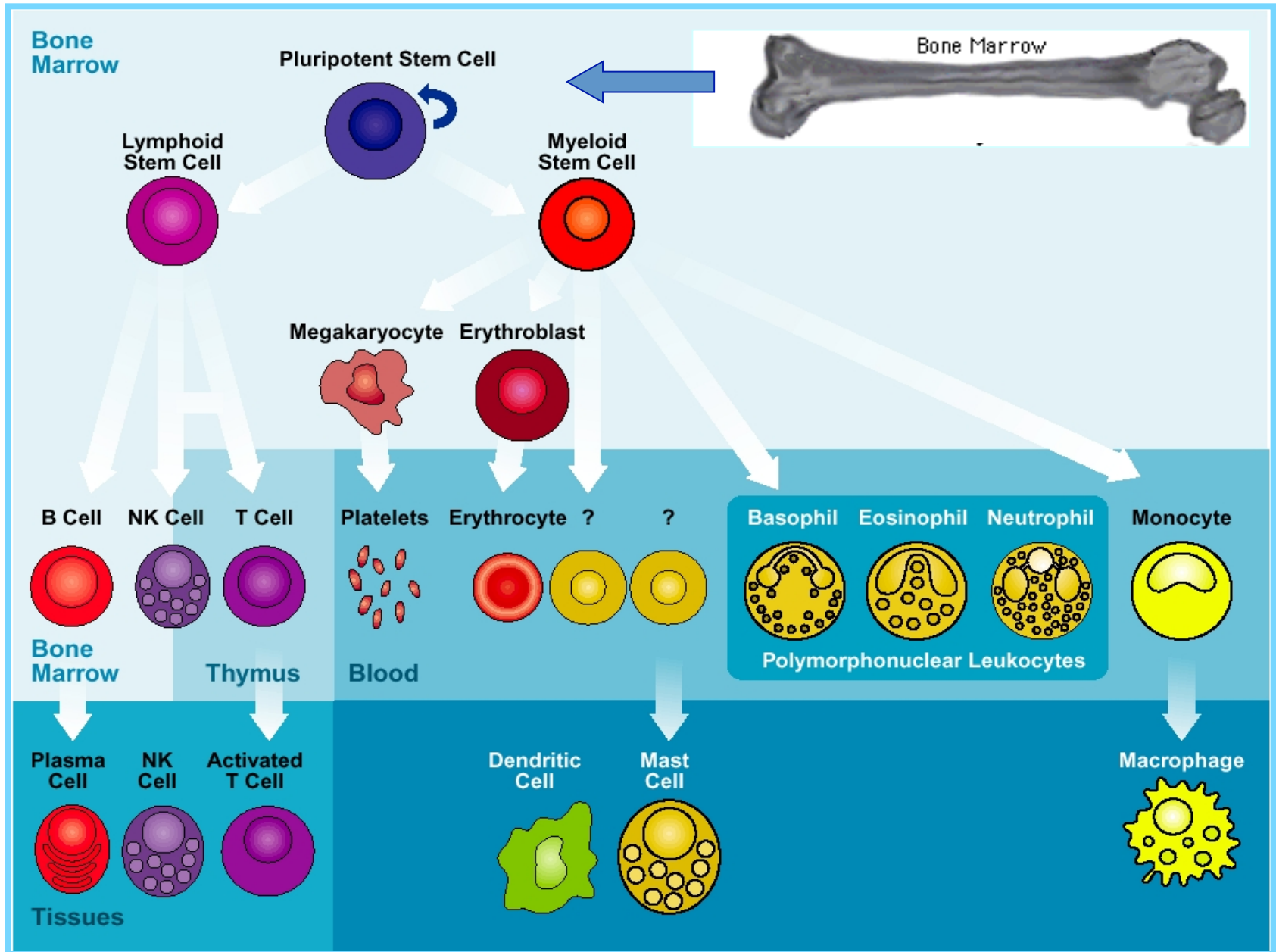


PRIMARY LYMPHOID
ORGANS

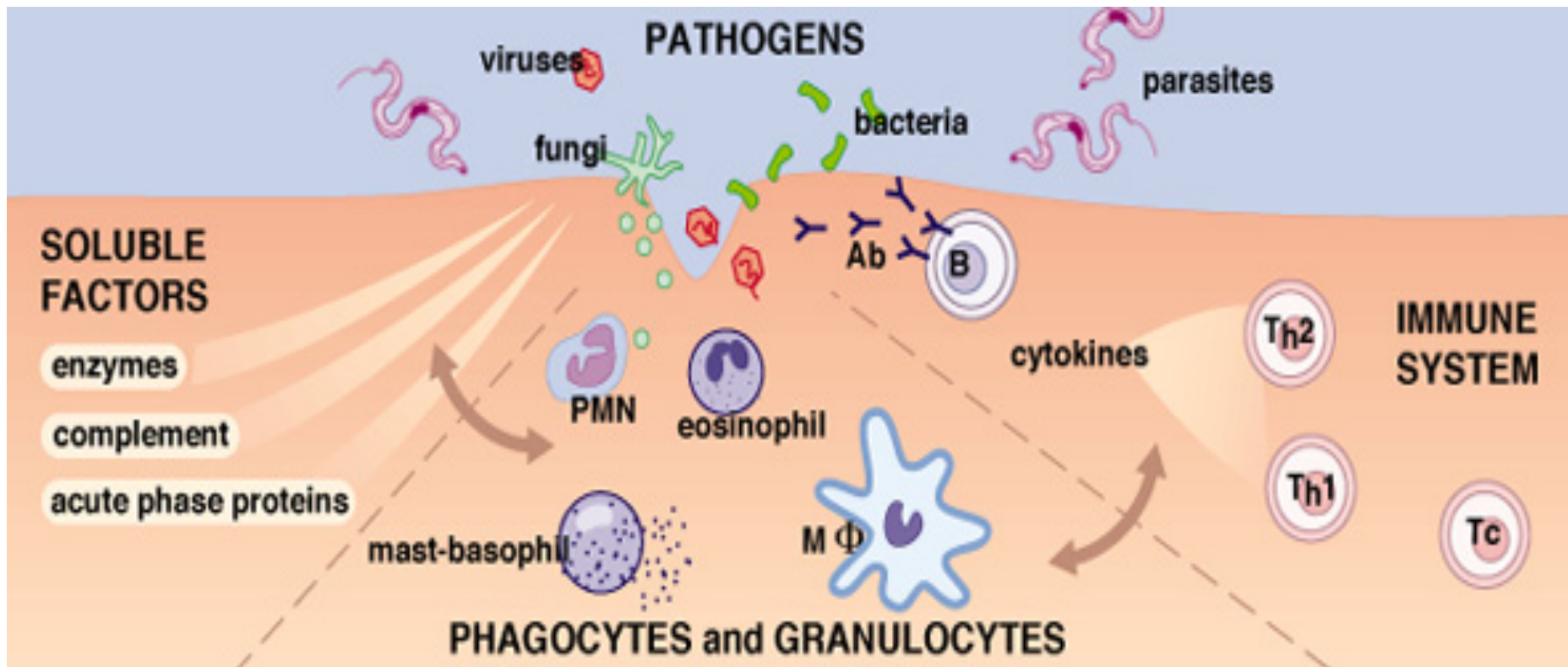
LYMPH NODES
& SPLEEN

MUCOSAL-ASSOCIATED
LYMPHOID TISSUE (MALT)

As células do sistema imunológico



Invasão e início do processo inflamatório e imunidade inata



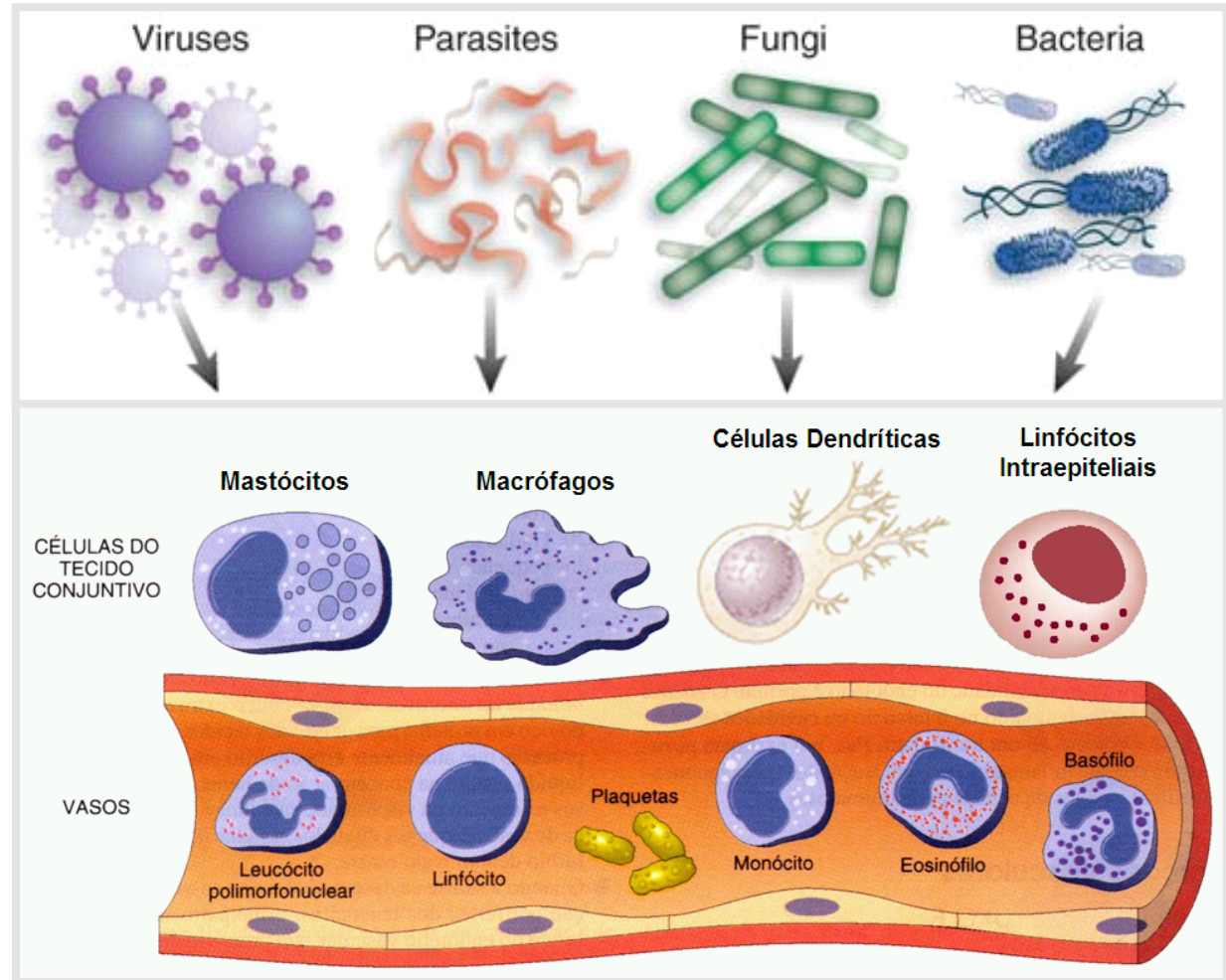
Reconhecimento de patógenos pelas células do SI

Padrões Moleculares associados à Patógenos

PAMP
Sinal de Invasão

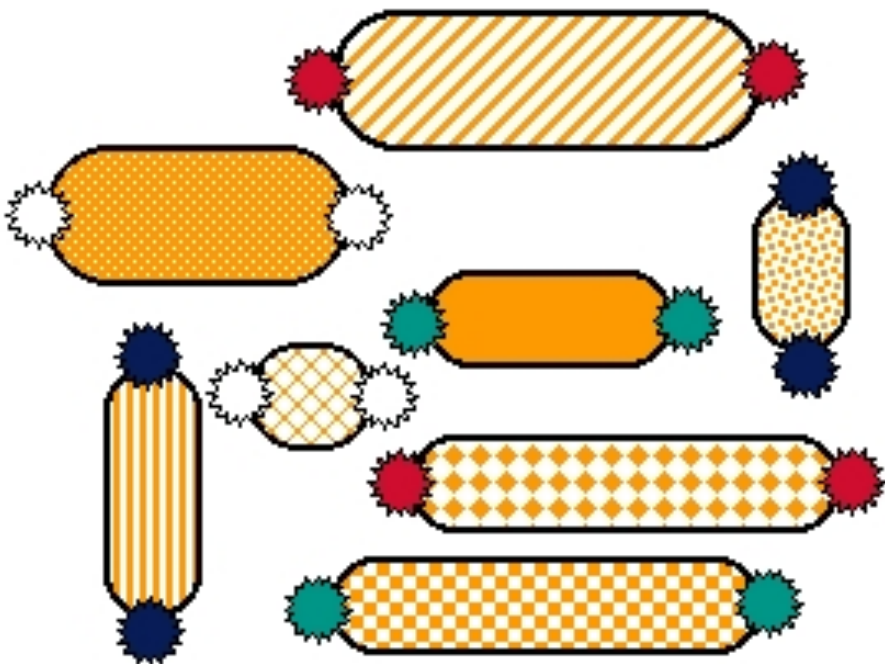
Células de Alarme
PRR

Receptores de Reconhecimento Padrão



Como os fagócitos reconhecem ("enxergam") os microorganismos

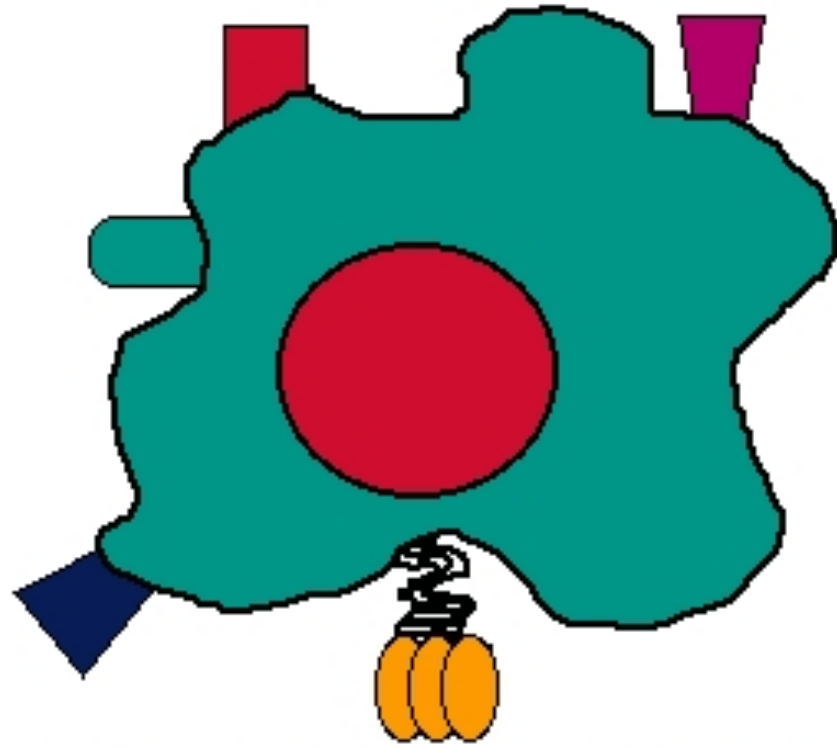
PAMPs



Microbial patterns

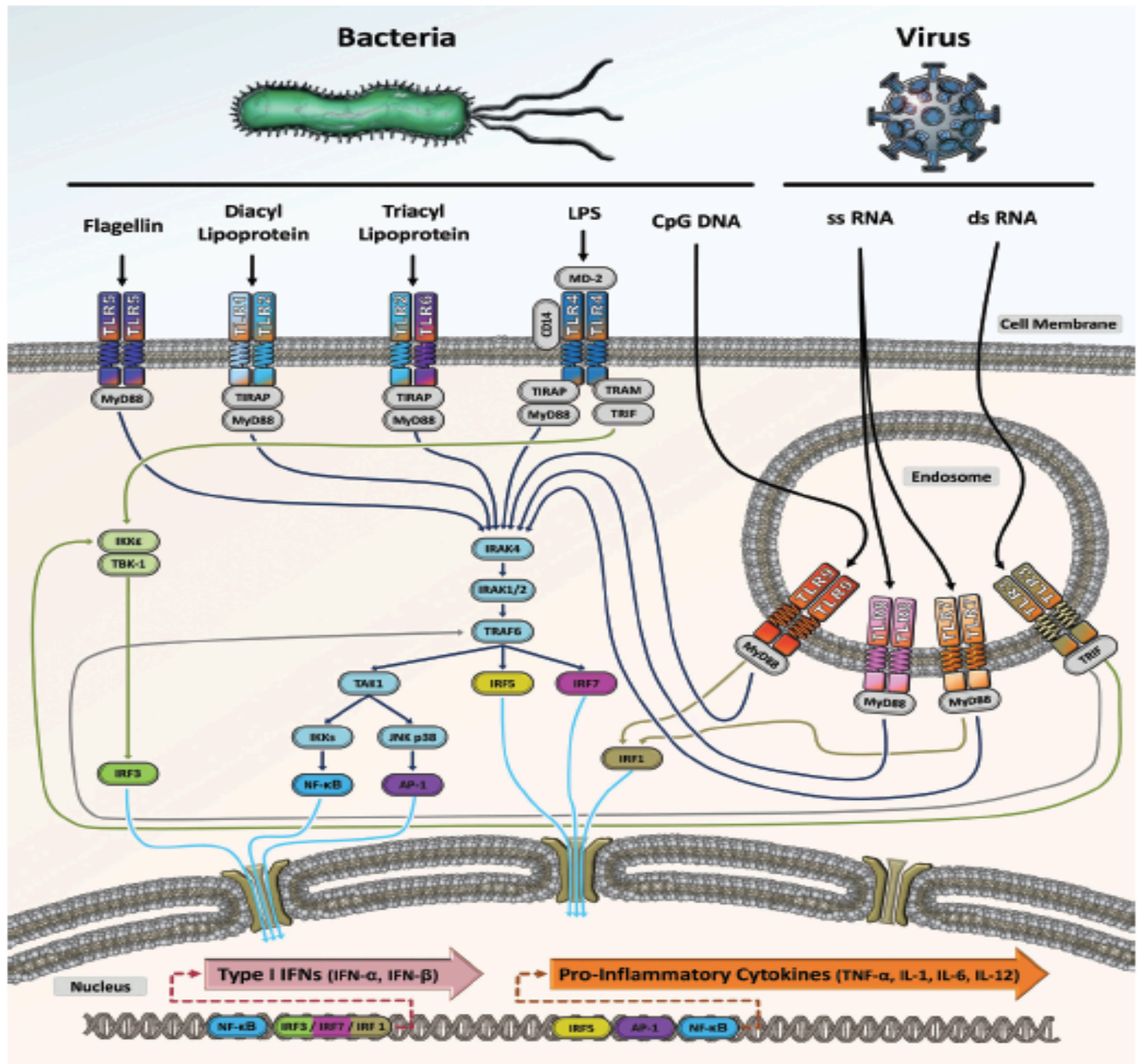
Células fagocíticas reconhecem Padrões Moleculares associados à Patógenos - PAMPs

PRRs

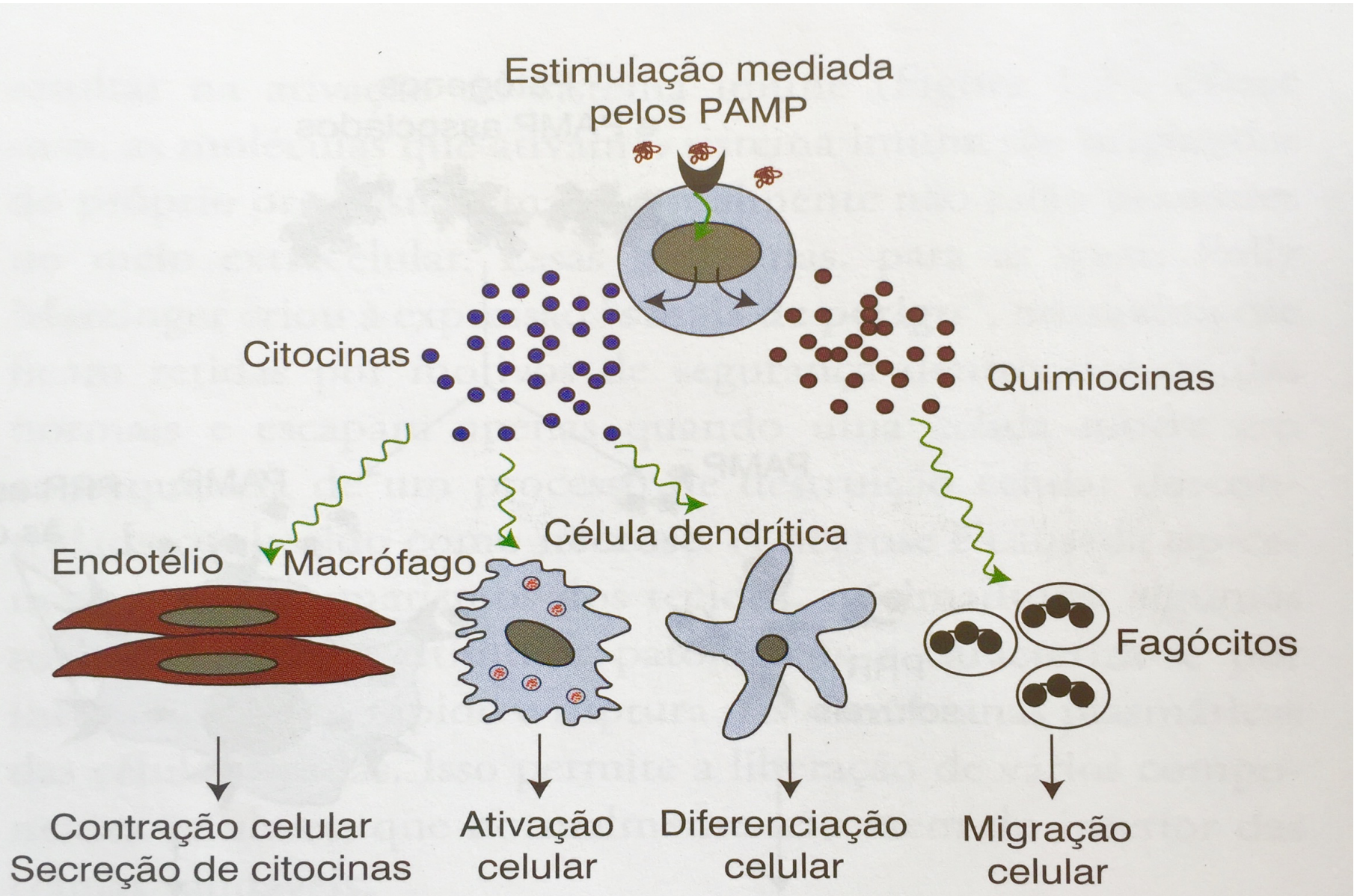


Pattern recognition receptors

Células fagocíticas reconhecem Padrões Moleculares associados à Patógenos (PAMPs) através dos receptores de reconhecimento padrão (PRRs)



A estimulação das células do SI inato resulta na produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, que desencadeiam as respostas de outros tipos celulares.



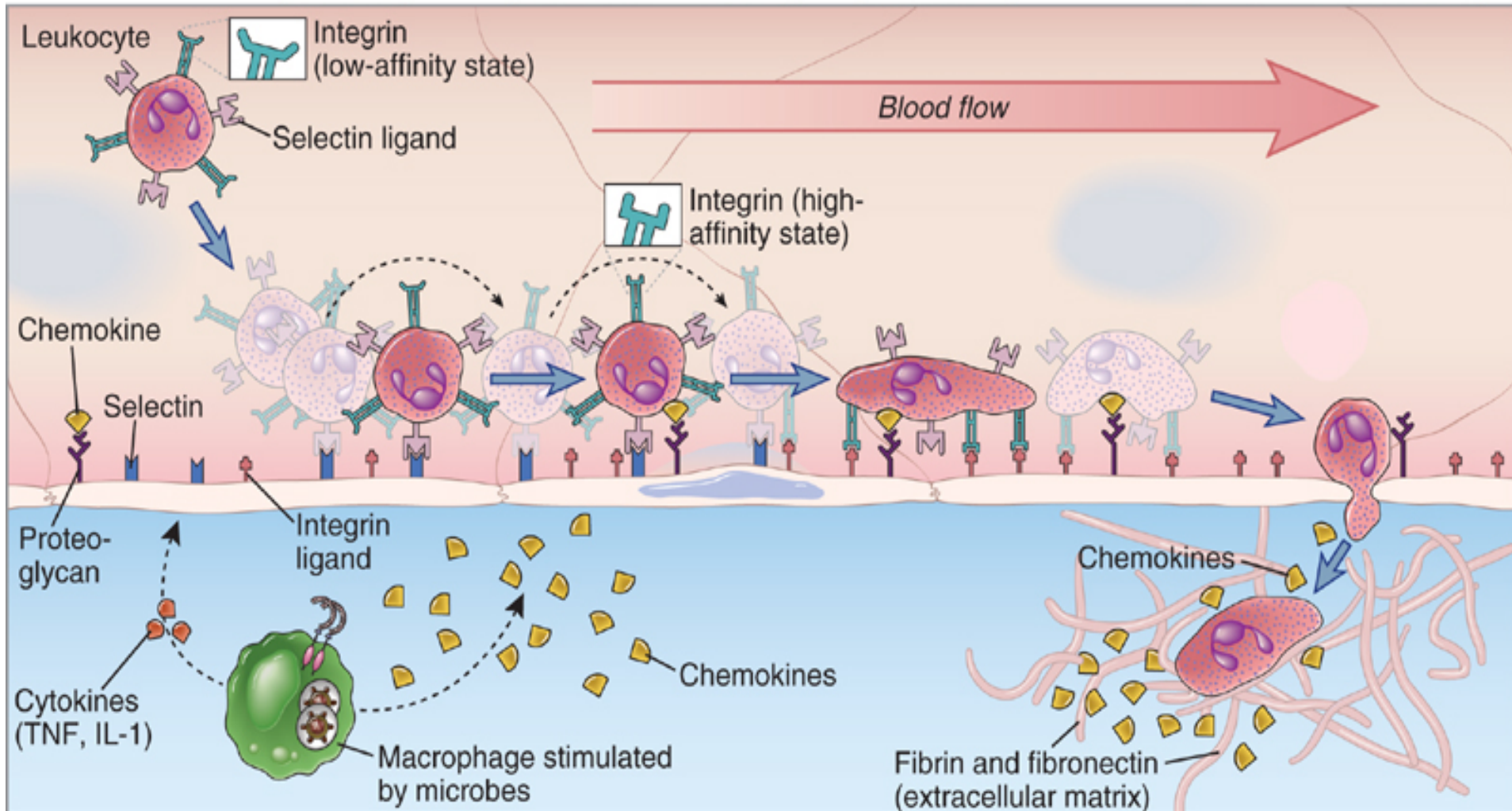
Inflamação

Rolling

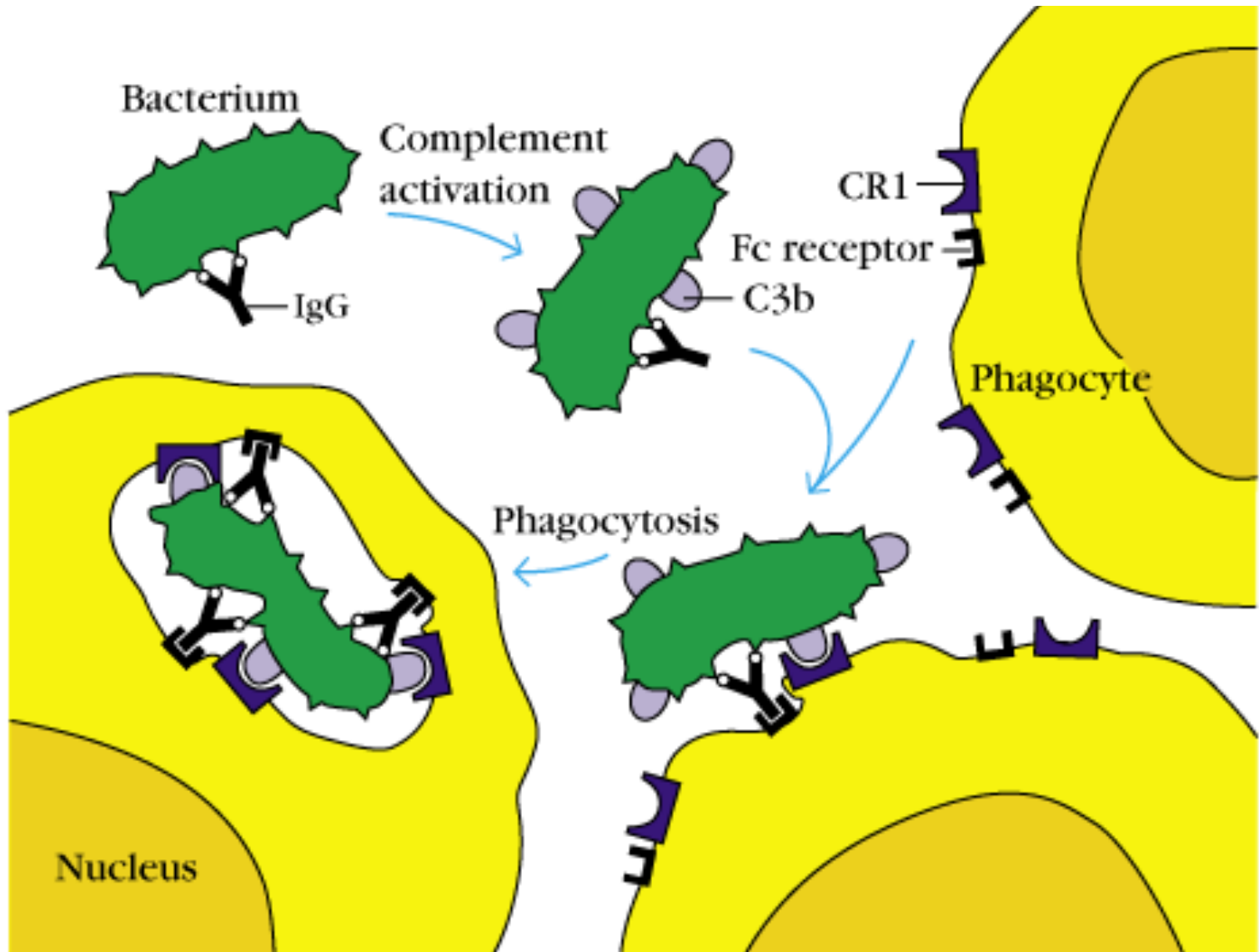
Integrin activation
by chemokines

Stable
adhesion

Migration through
endothelium



Fagocitose – principal mecanismo efetor da RI inata



Função da Inflamação

- **Eliminar ou conter o agente indutor da inflamação (patógenos, substâncias químicas, toxinas e moléculas endógenas liberadas por morte celular) aumentando migração de células efetoras para o local da infecção/lesão;**
- **Reparo do tecido danificado (reparo tecidual), cicatrização e manutenção da homeostasia.**

A Resposta inflamatória prolongada ou exagerada pode levar ao desenvolvimento de doenças

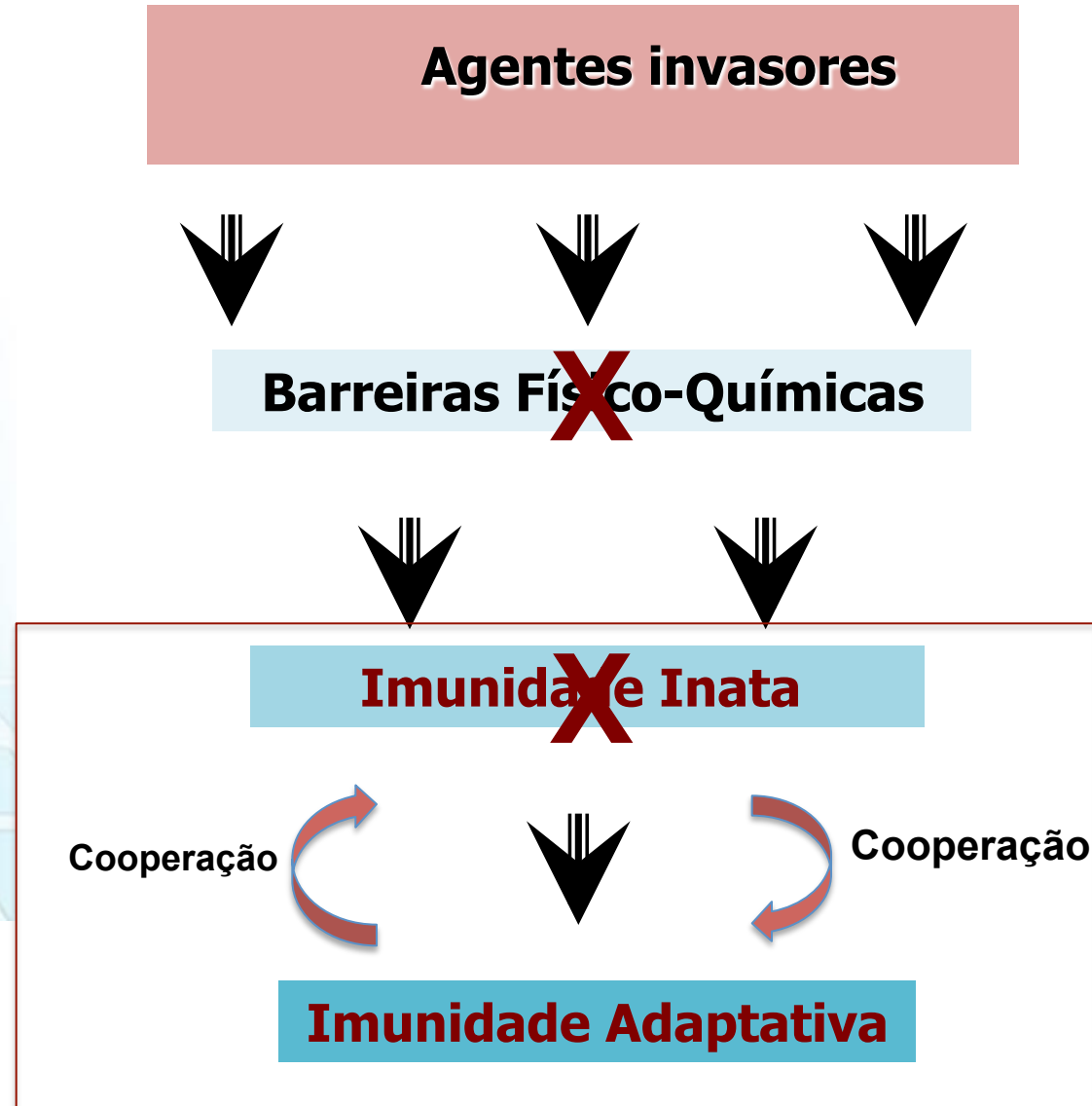
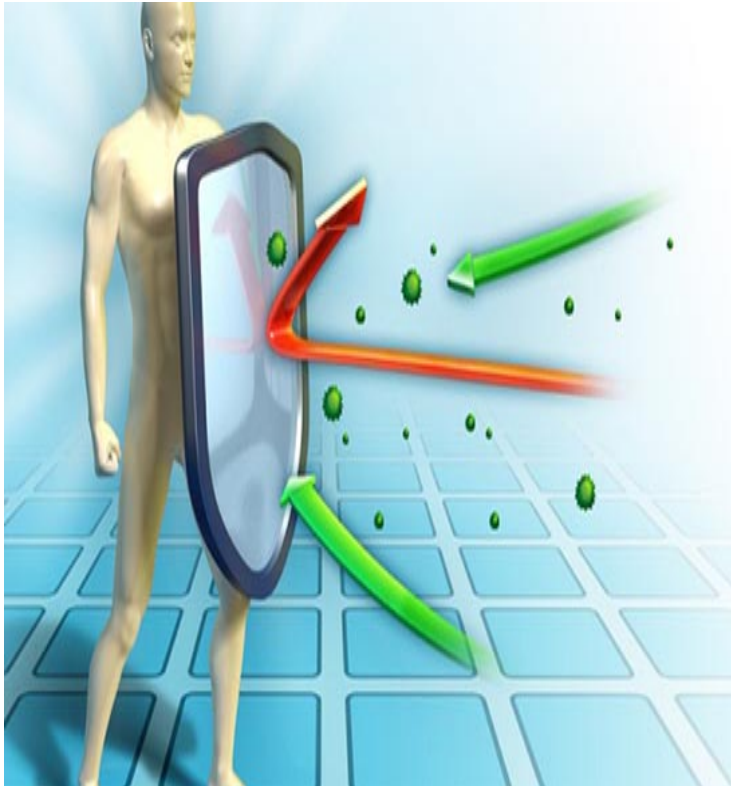
Características do Sistema Imune Inato

- 1- Responde rapidamente às infecções;**
- 2- Responde sempre da mesma maneira toda vez que encontrar um agente infeccioso;**
- 3- Mecanismos de ativação e efetuação da imunidade inata ocorrem no local da infecção;**
- 4- Usa um número limitado de moléculas para reconhecer que existe uma infecção.**

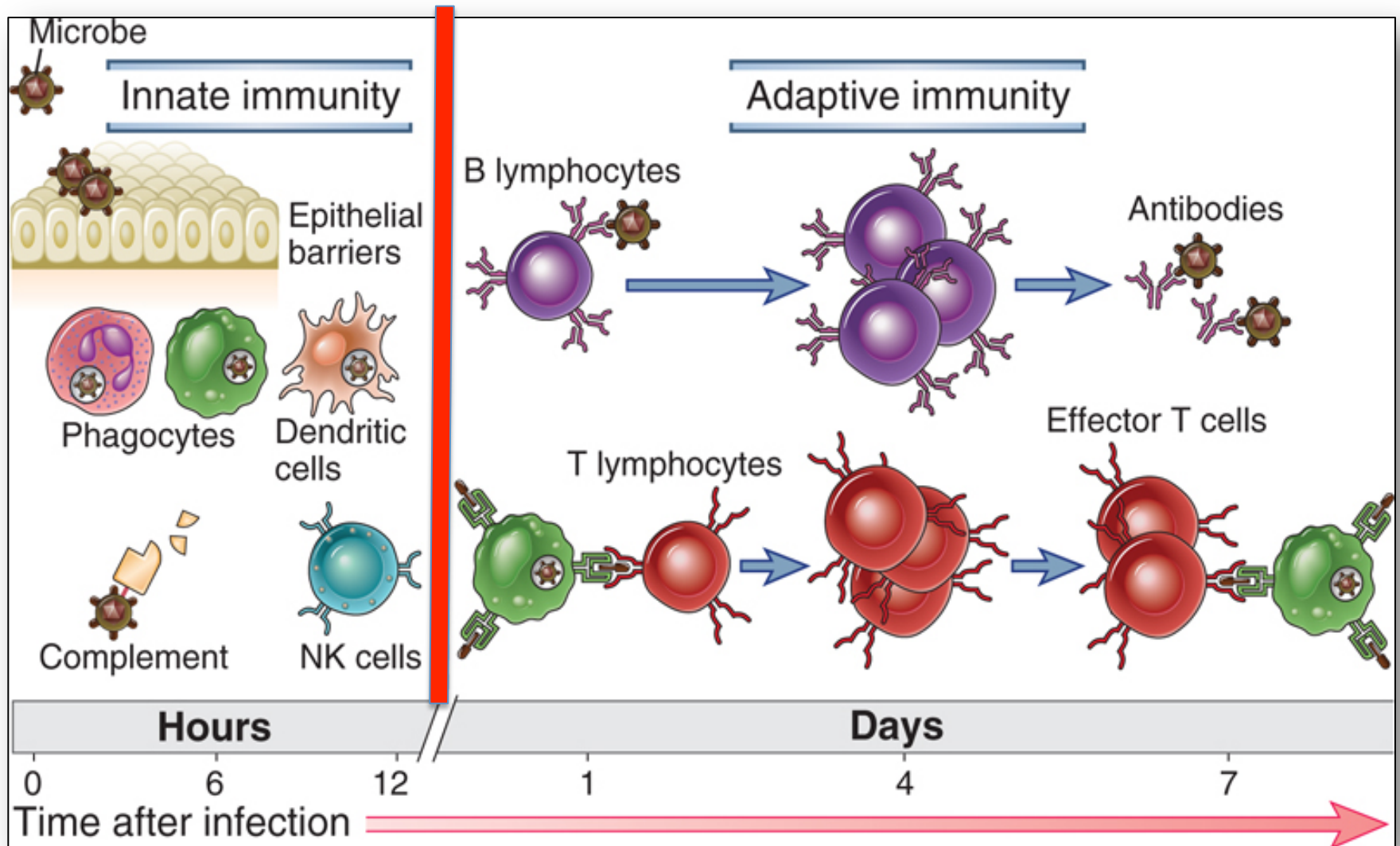
MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE INATA E INFLAMAÇÃO

- Restabelecer barreiras lesadas
- Inativação de toxinas e venenos
- Reconhecimento do patógeno
- Reduzir a viabilidade/Destruição do patógeno
- Remoção de células e tecidos lesados
- Reparação tissular
- Indução da Resposta Imune Adaptativa

Quando a imunidade inata não controla o processo infeccioso

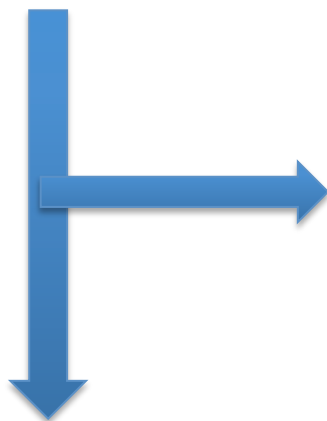


IMUNIDADE INATA X ADAPTATIVA

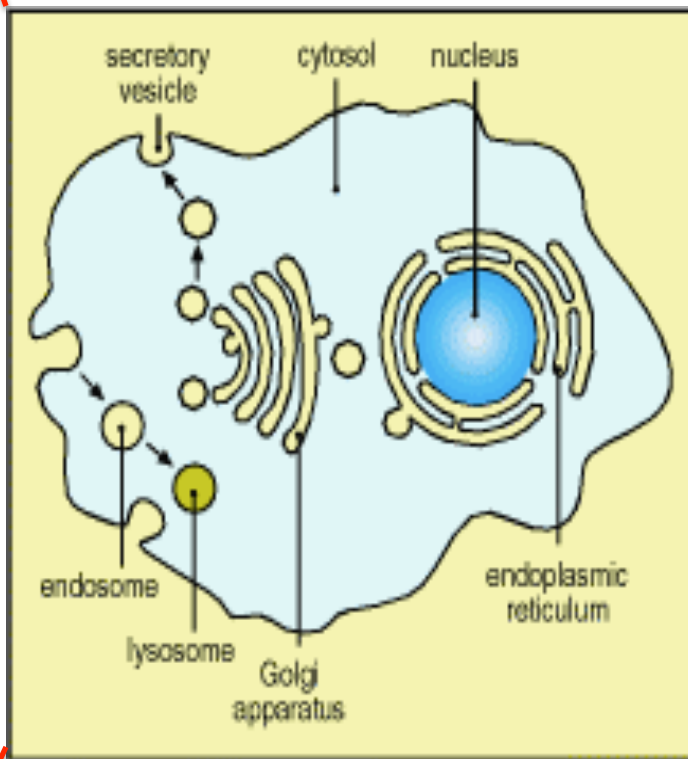


Barreira: o que separa a imunidade inata da adaptativa?

PATÓGENOS
E
ANTÍGENOS



CÉLULAS
APRESENTADORAS
DE ANTÍGENOS



Resposta
imune
adaptativa ou
específica

Resposta
imune inata

(contra qualquer tipo
de Ag)

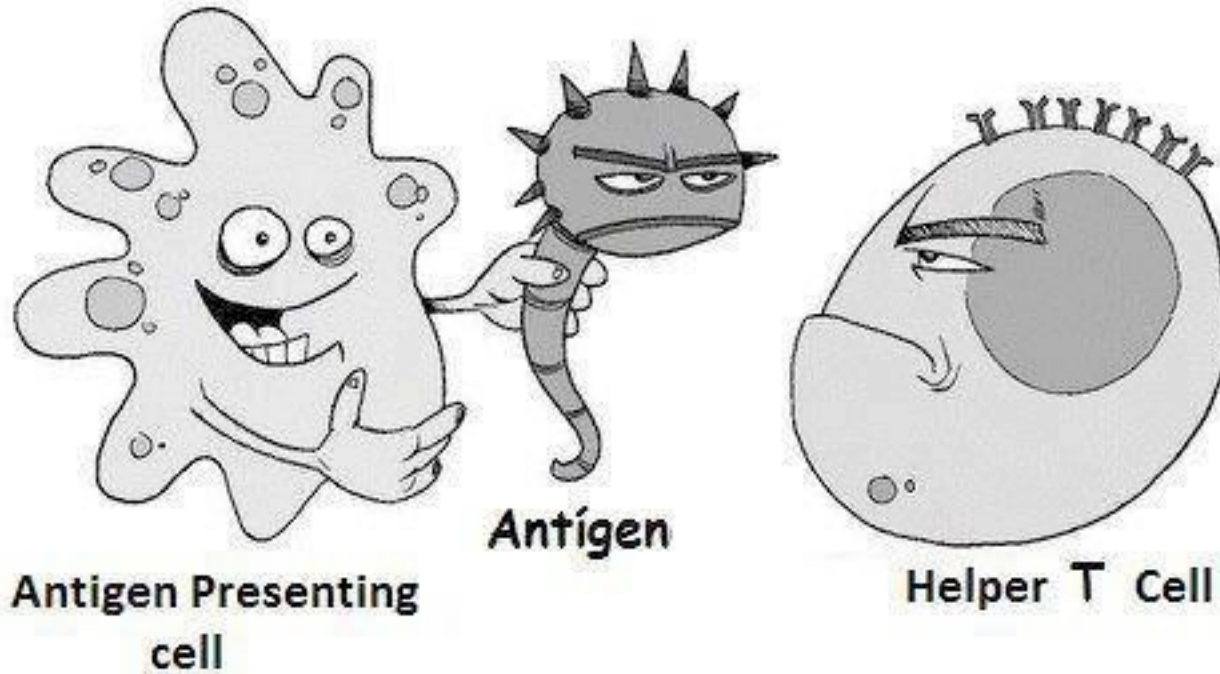
PROCESSAMENTO DE
ANTÍGENOS

CÉLULAS DENDRÍTICAS,
MACRÓFAGOS E LINFÓCITOS B

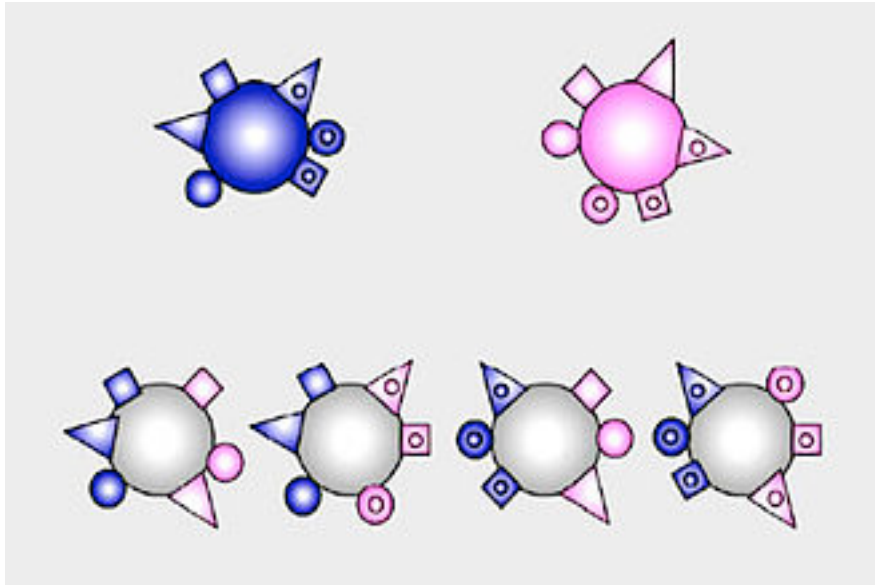
(imunidade celular
reconhece somente Ag
proteicos – peptídeos)

(imunidade humoral
reconhece qualquer
tipo de Ag)

Apresentação do antígeno

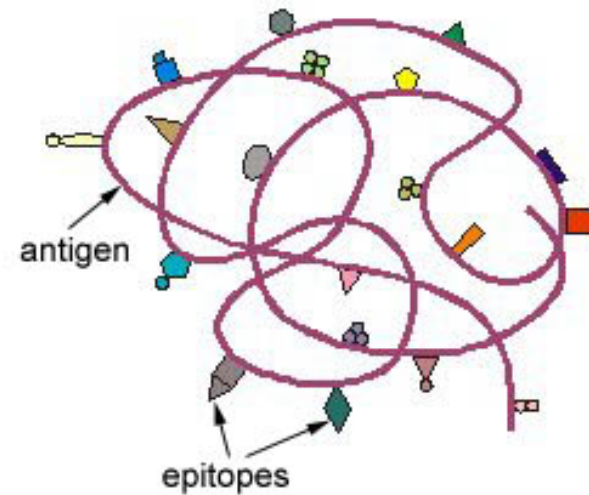
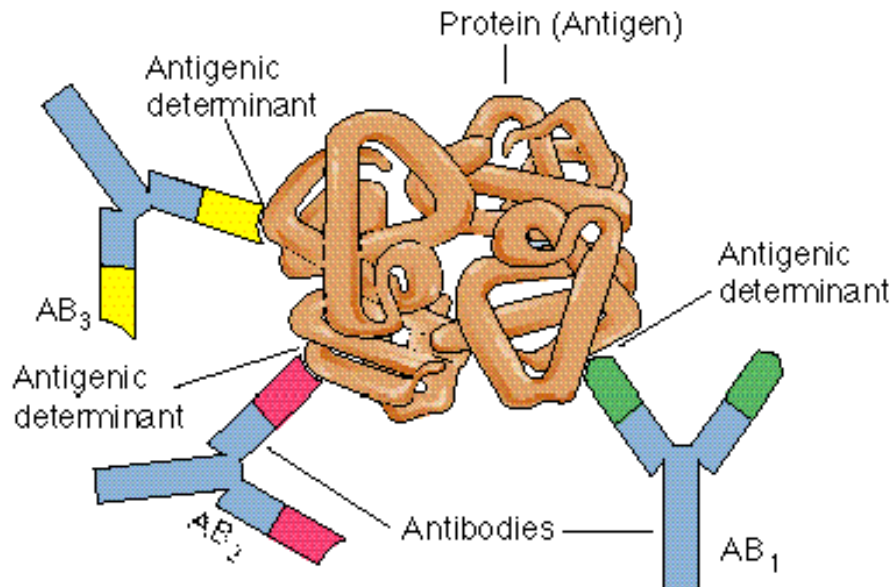



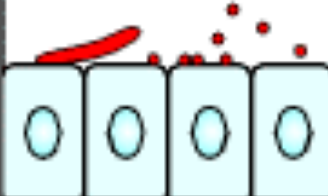


Antígenos



ESTRUTURA QUÍMICA DOS Ag

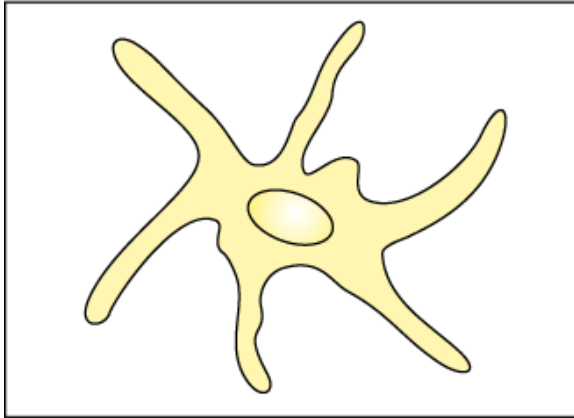
PROTEÍNAS
POLISSACARÍDEOS
GLICOPROTEÍNAS
LIPOPROTEÍNAS
GLICOLIPÍDEOS
LIPÍDEOS
LIPÍDEOS FOSFATADOS
ÁCIDOS NUCLEÍCOS
OUTROS



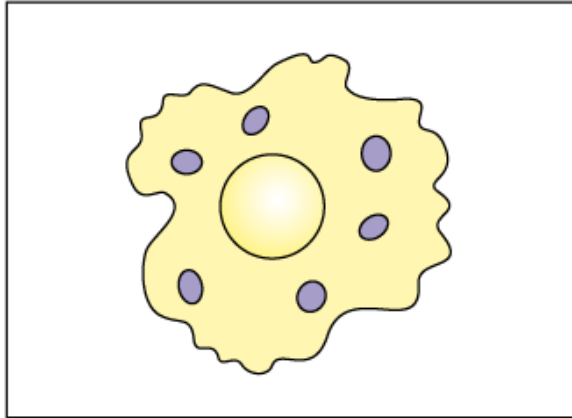
	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa	<i>Mycobacteria</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation

Células Presentadoras de Antígeno (APCs)

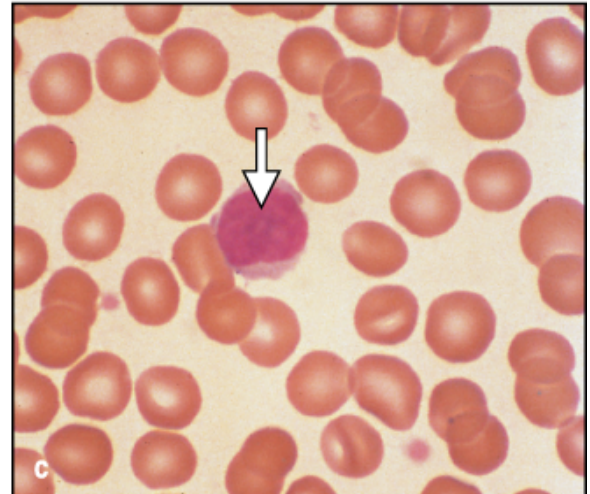
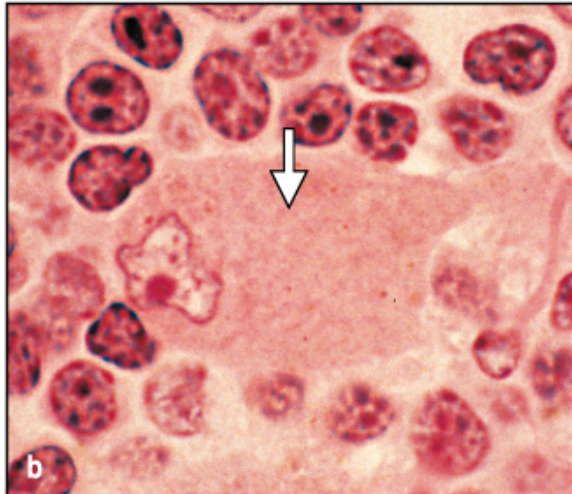
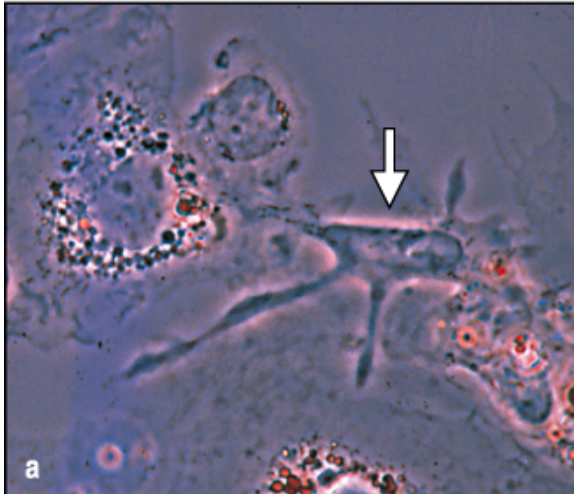
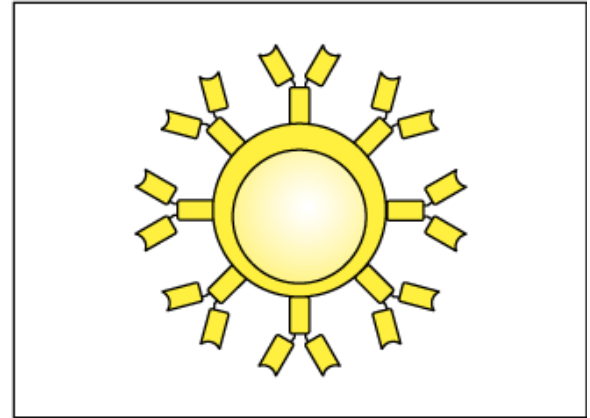
Célula dendrítica



Macrófago



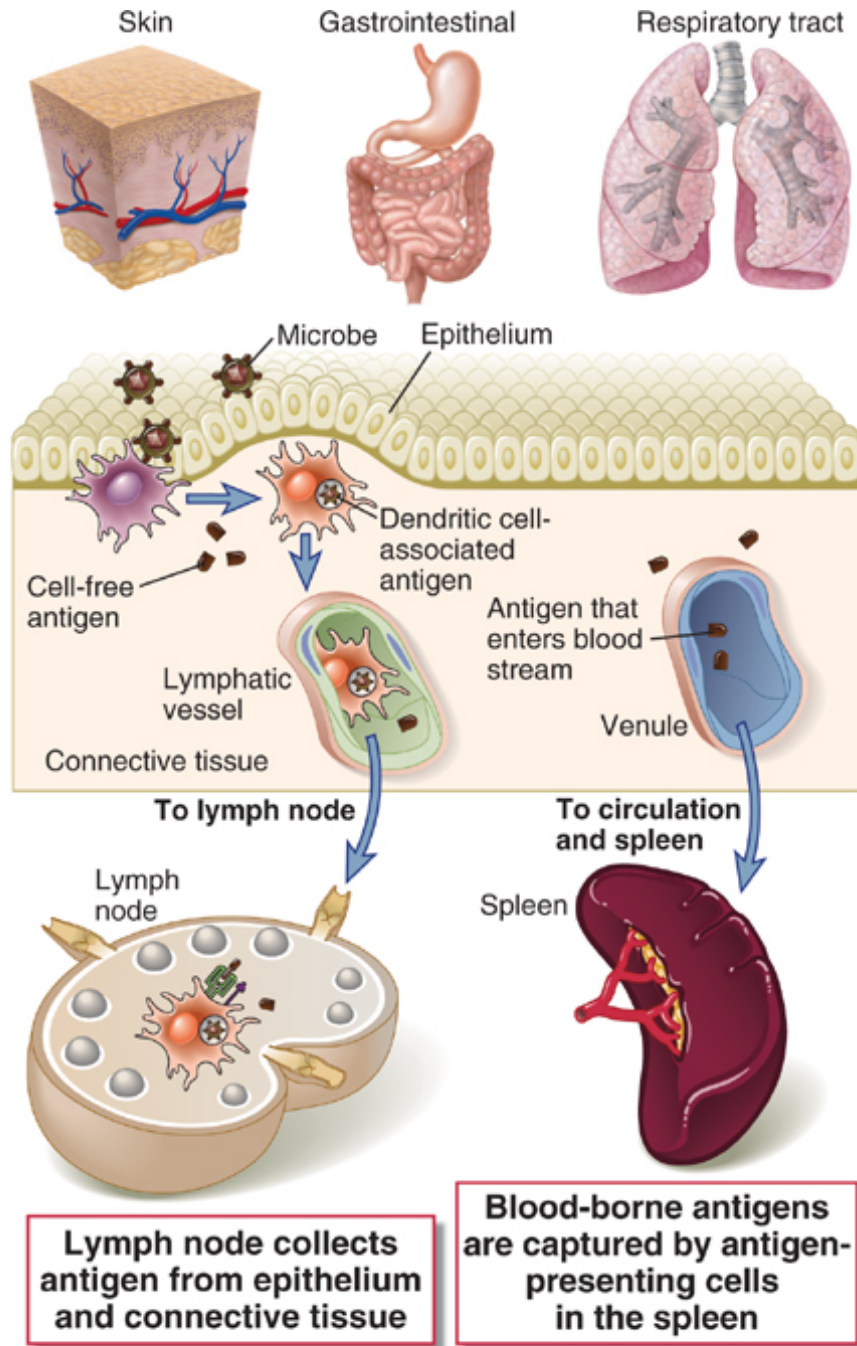
Linfócito B



Propriedades das DCs

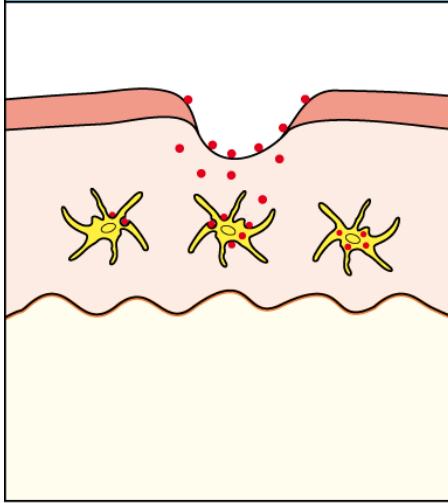
- ✓ **Estão estrategicamente localizadas em regiões comuns de entrada de micro-organismos e em tecidos que podem ser colonizados por microorganismos**
- ✓ **Possuem receptores que as capacitam capturar micro-organismos e responder a eles**
- ✓ **Migram dos epitélios para as zonas de células T de órgãos linfóides onde circulam linfócitos T à procura de antígenos estranhos**
- ✓ **Expressam altos níveis de moléculas envolvidas na ativação de células T.**

Vias de Entrada do Antígeno

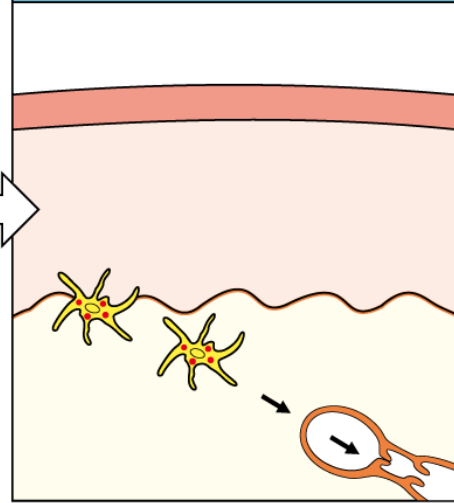


Células Dendríticas

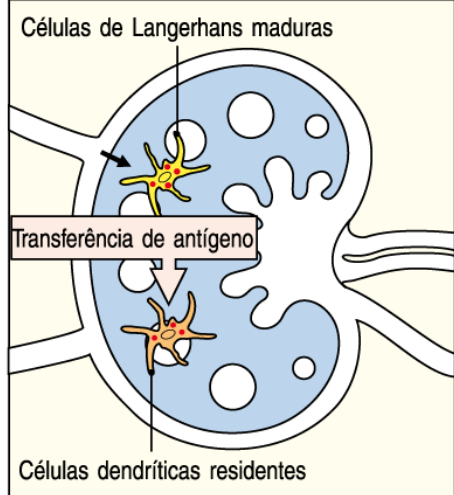
Antígenos são capturados na pele pelas células de Langerhans



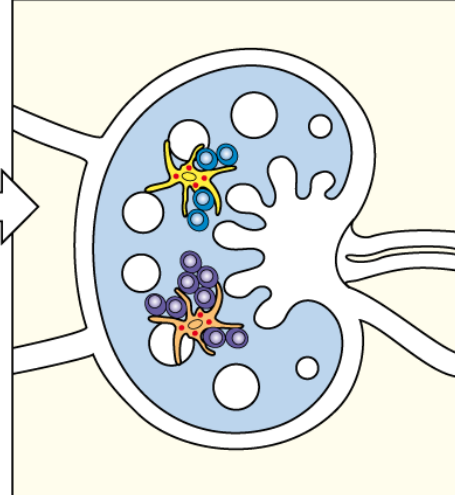
As células de Langerhans deixam a pele e entram no sistema linfático



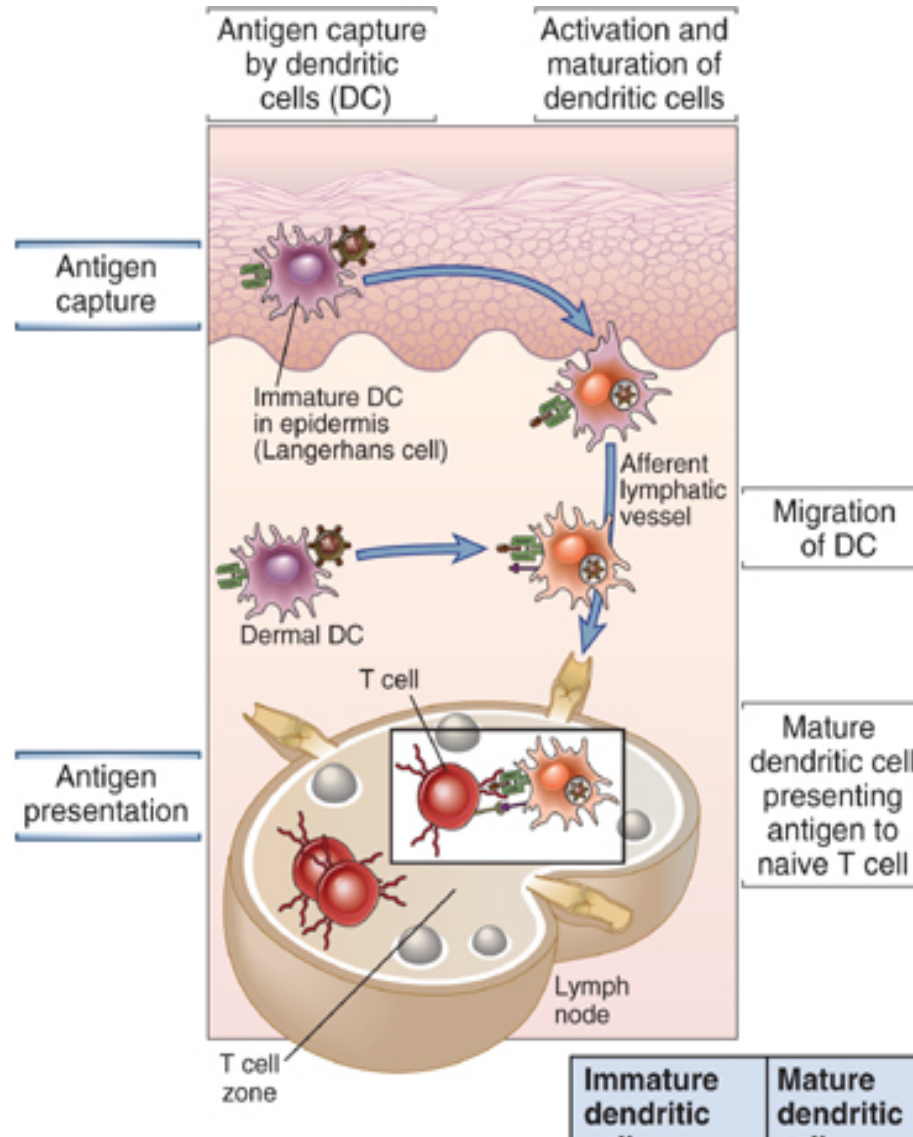
As células dendríticas maduras dos tecidos infectados entram nos linfonodos e podem transferir alguns antígenos para as células dendríticas residentes



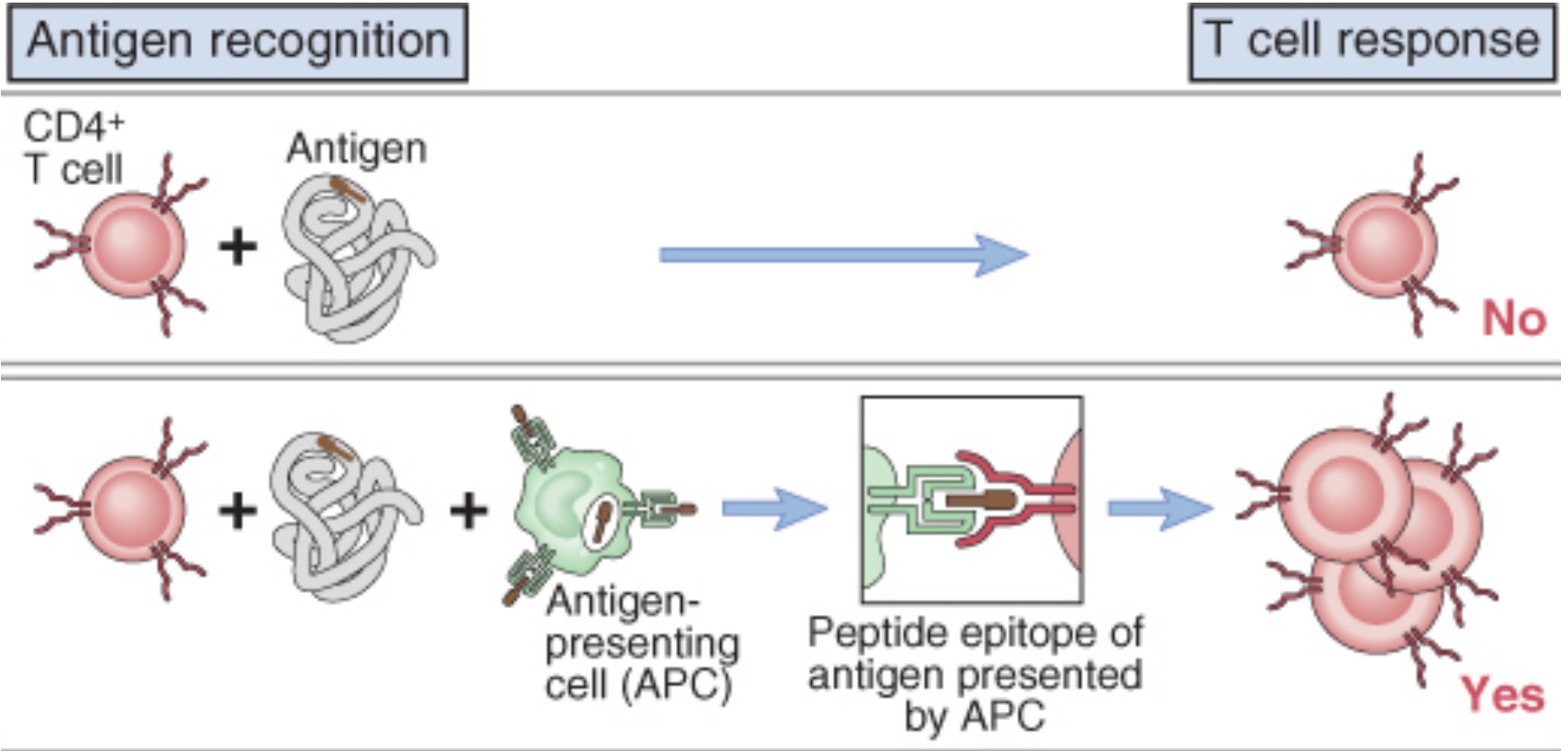
As células dendríticas B7 positivas estimulam as células T virgens



Papel de Células Dendríticas na Captura e Apresentação de Antígenos

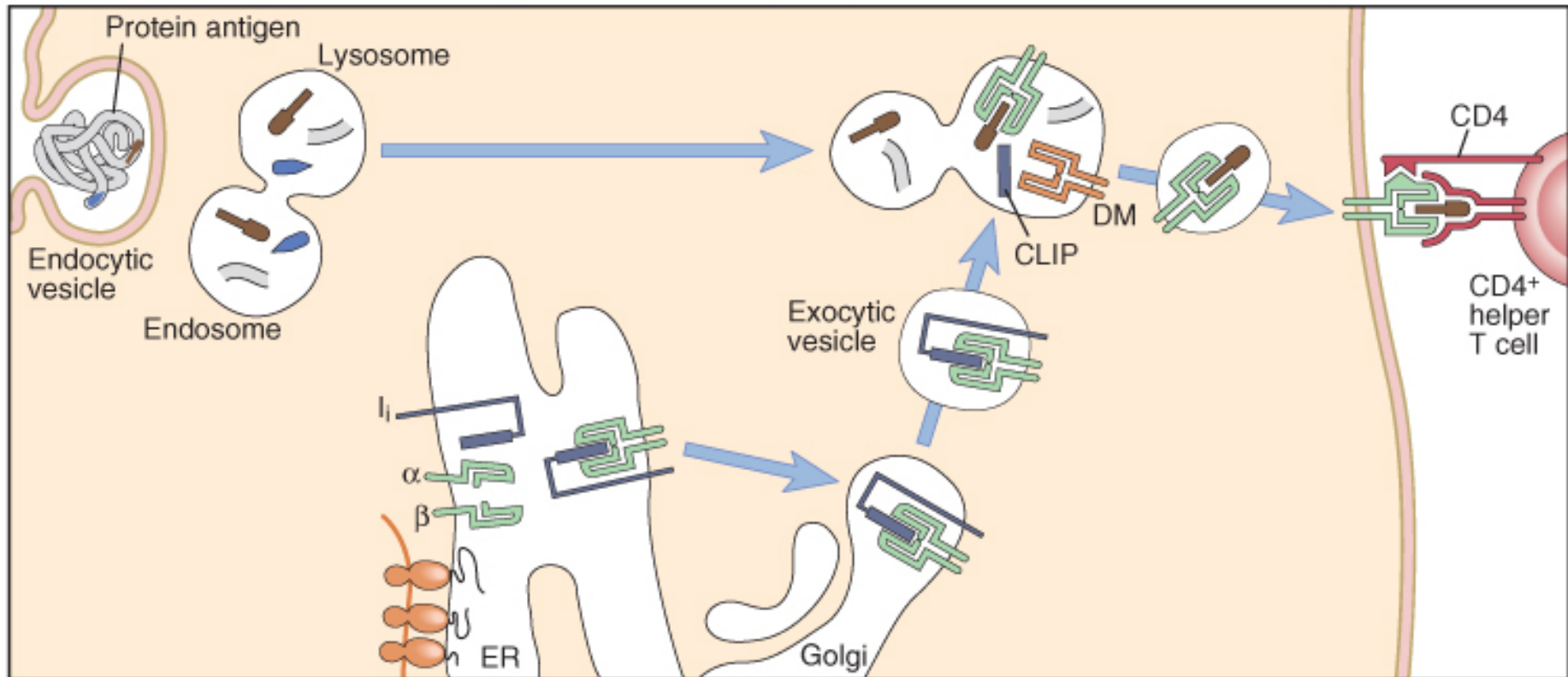


Antígenos precisam ser processados para ativarem linfócitos T



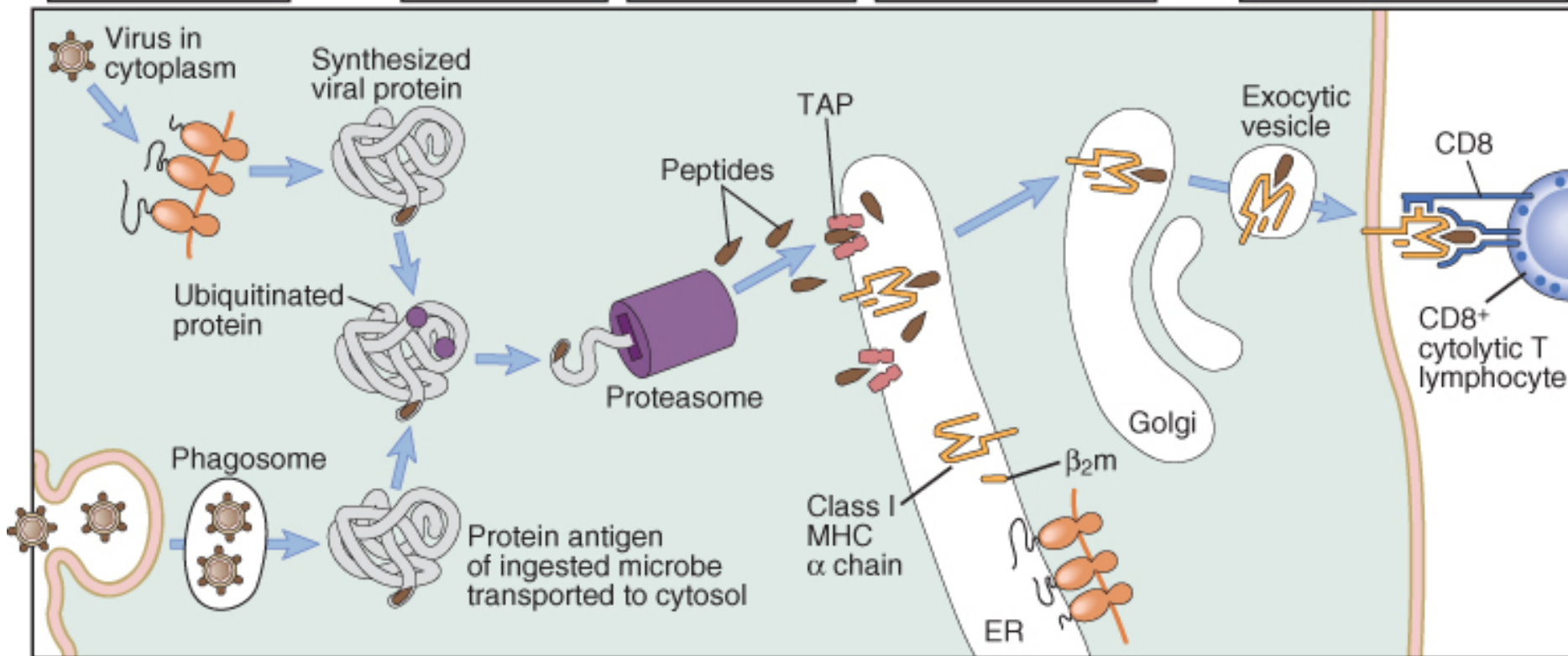
Processamento de Antígenos e Formação de Complexos com MHC Classe II

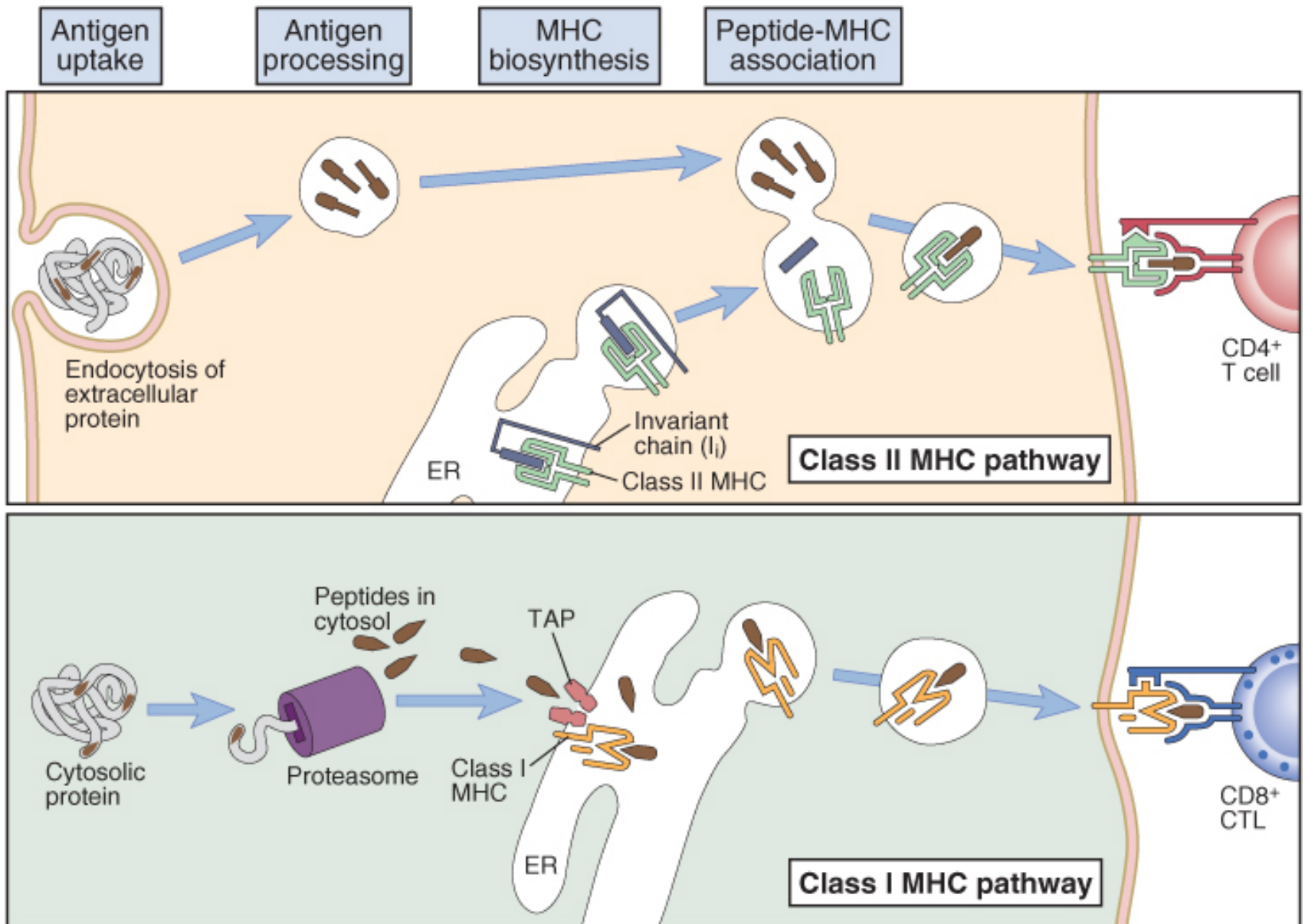
- 1 Uptake of extracellular proteins into vesicular compartments of APC
- 2 Processing of internalized proteins in endosomal/lysosomal vesicles
- 3 Biosynthesis and transport of class II MHC molecules to endosomes
- 4 Association of processed peptides with class II MHC molecules in vesicles
- 5 Expression of peptide-MHC complexes on cell surface



Processamento de Antígenos e Formação de Complexos com MHC Classe I

- 1 Production of proteins in the cytosol
- 2 Proteolytic degradation of proteins
- 3 Transport of peptides from cytosol to ER
- 4 Assembly of peptide-class I complexes in ER
- 5 Surface expression of peptide-class I complexes

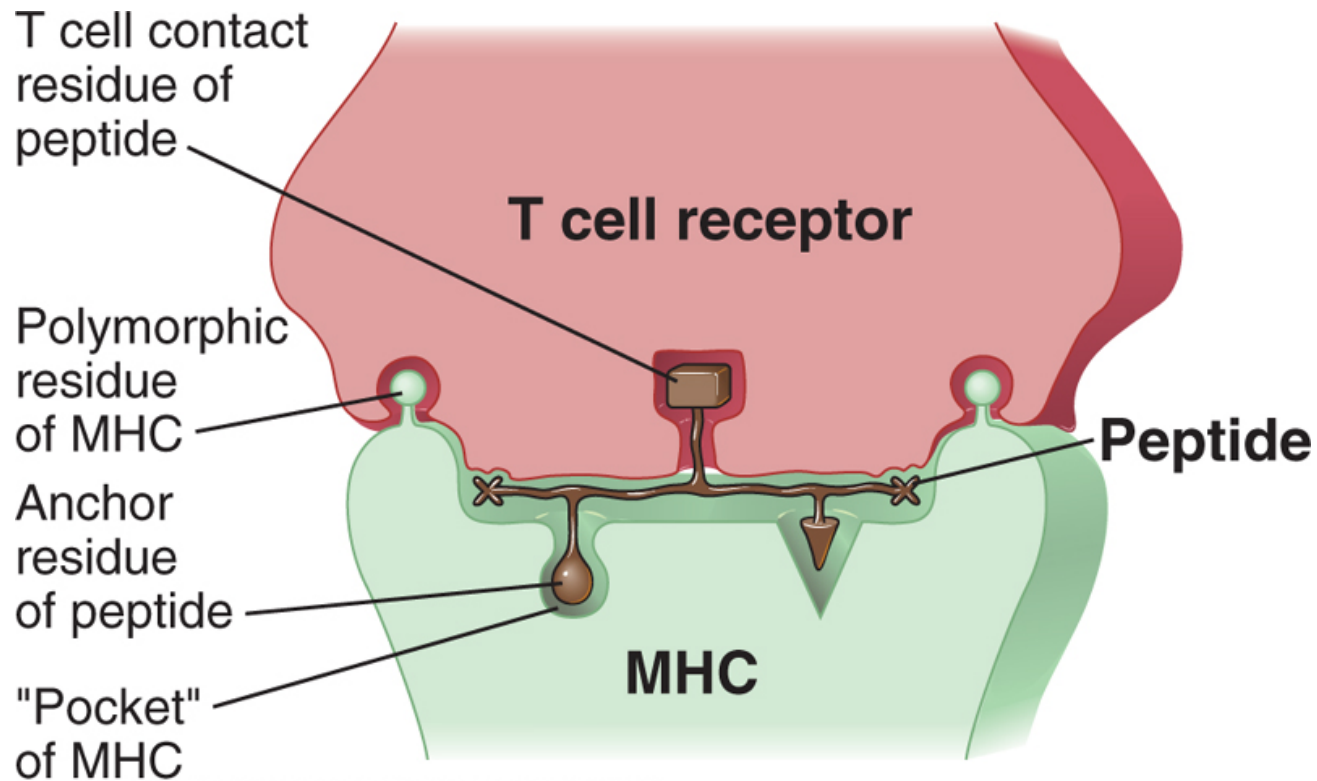




Características das interações peptídeos- MHC

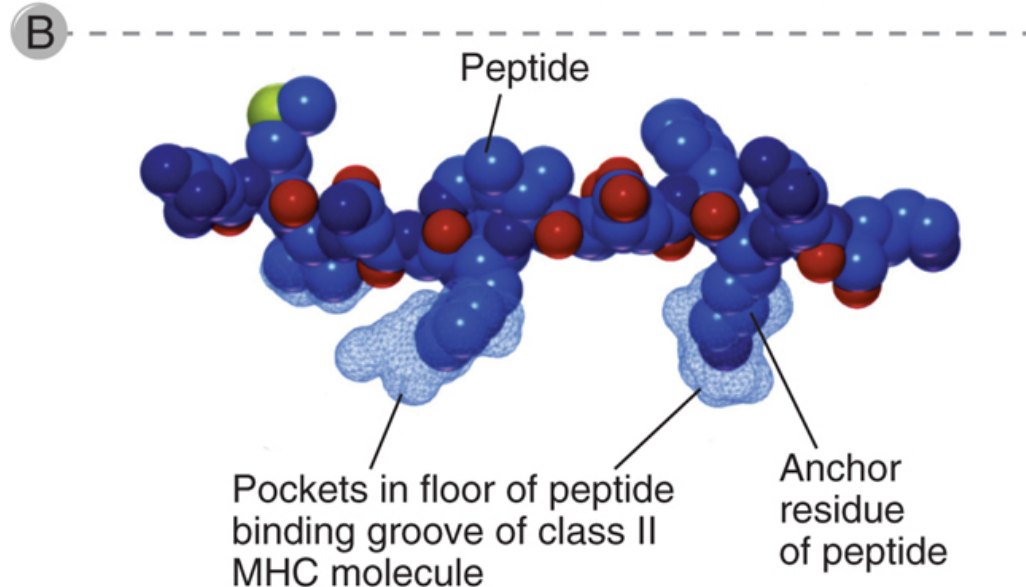
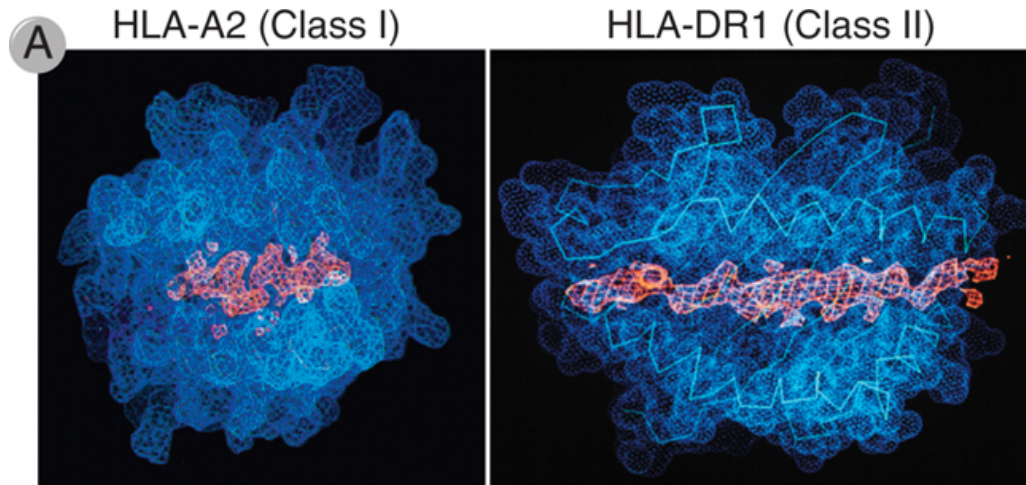
- **A associação do peptídeo a fenda do MHC é uma interação saturável, com velocidade de desligamento lenta**
- **Um número muito pequeno de complexos peptídeo-MHC é capaz de ativar linfócitos T específicos;**
- **As moléculas do MHC não discriminam entre peptídeos estranhos e peptídeos próprios.**

Reconhecimento

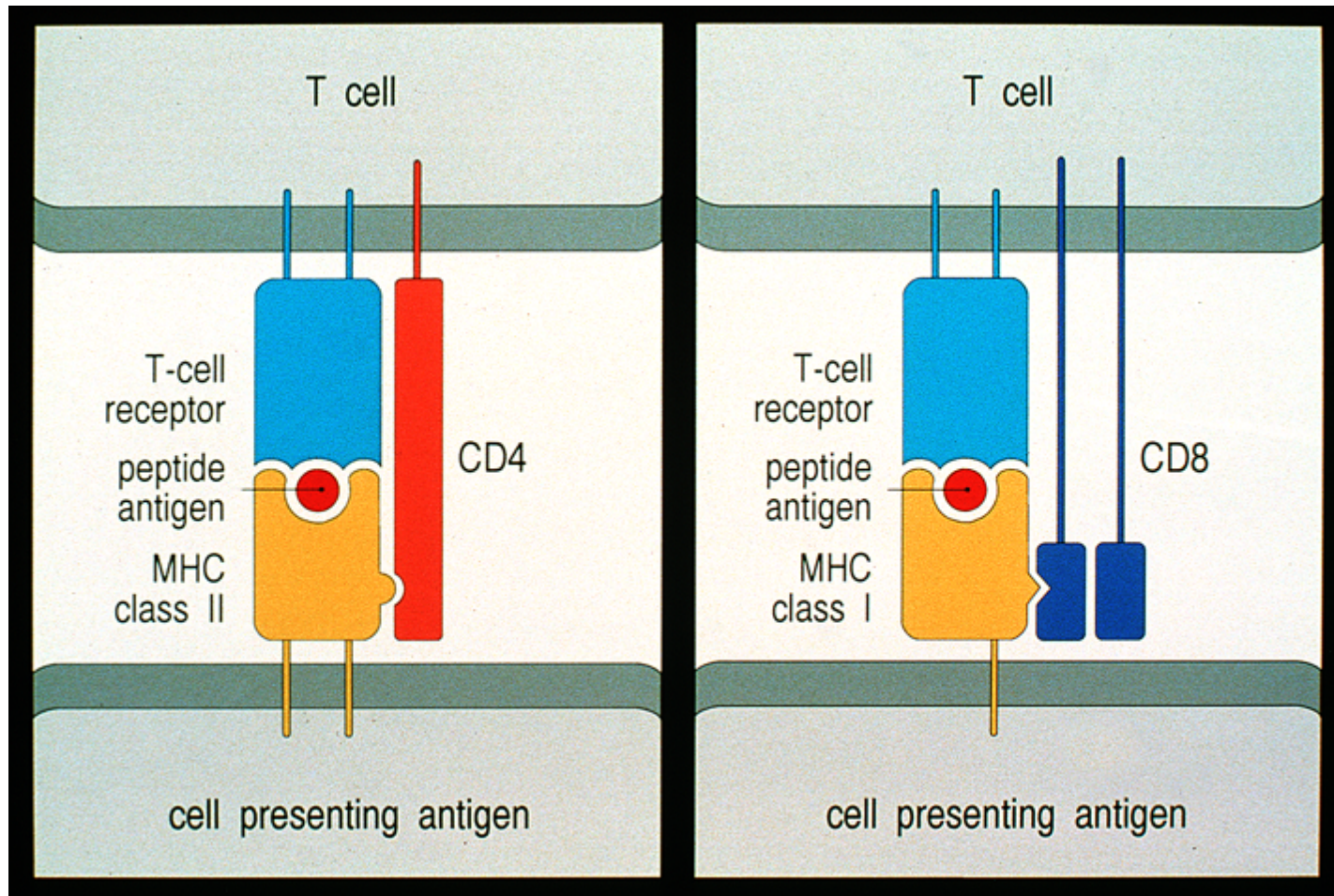


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

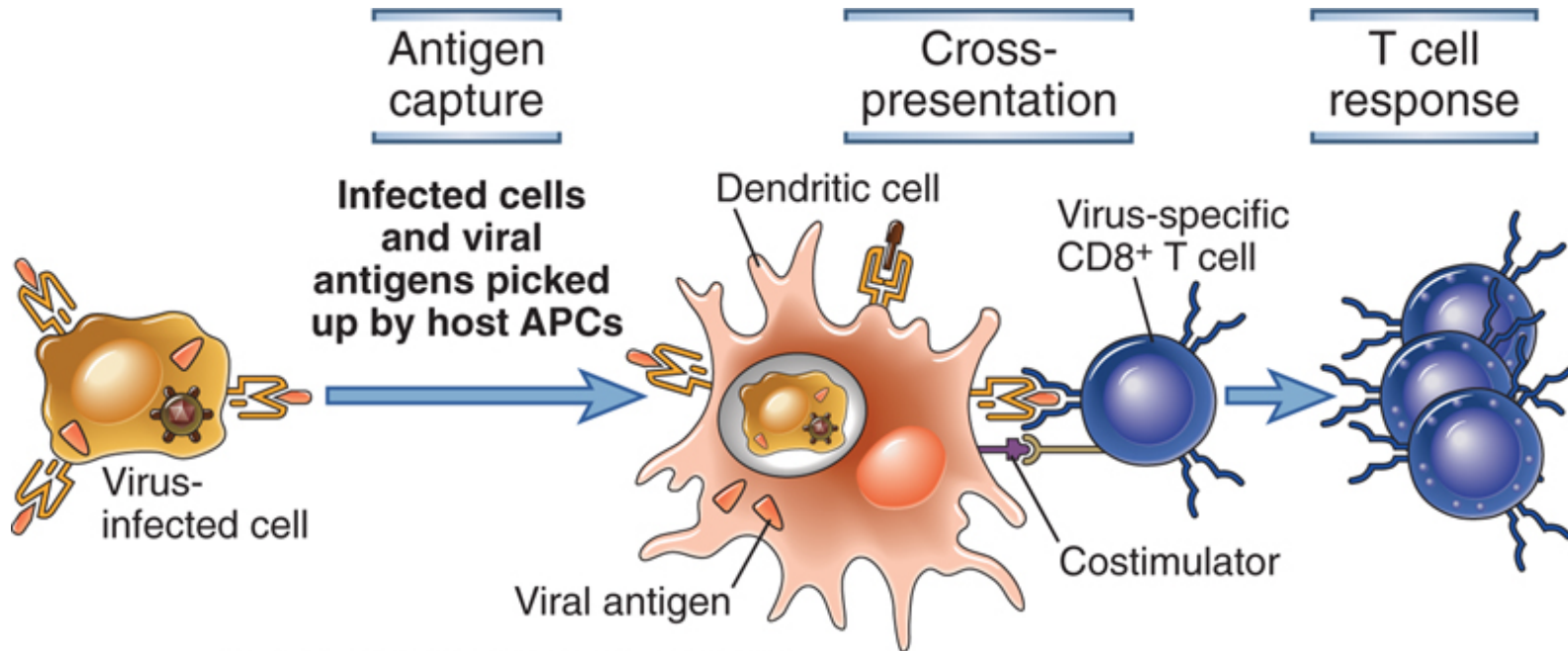
Ligação do peptídeo às moléculas do MHC



Linfócitos T: TCD4 e TCD8



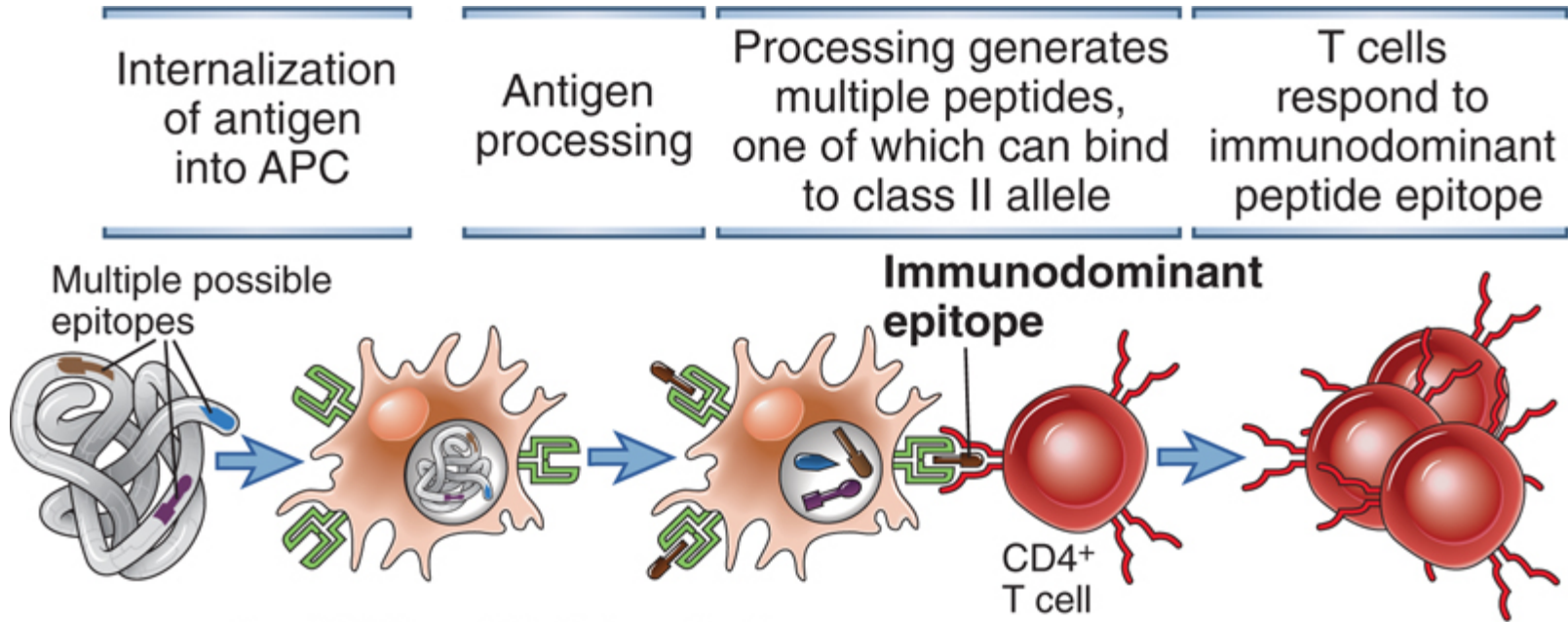
Apresentação cruzada de antígenos



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

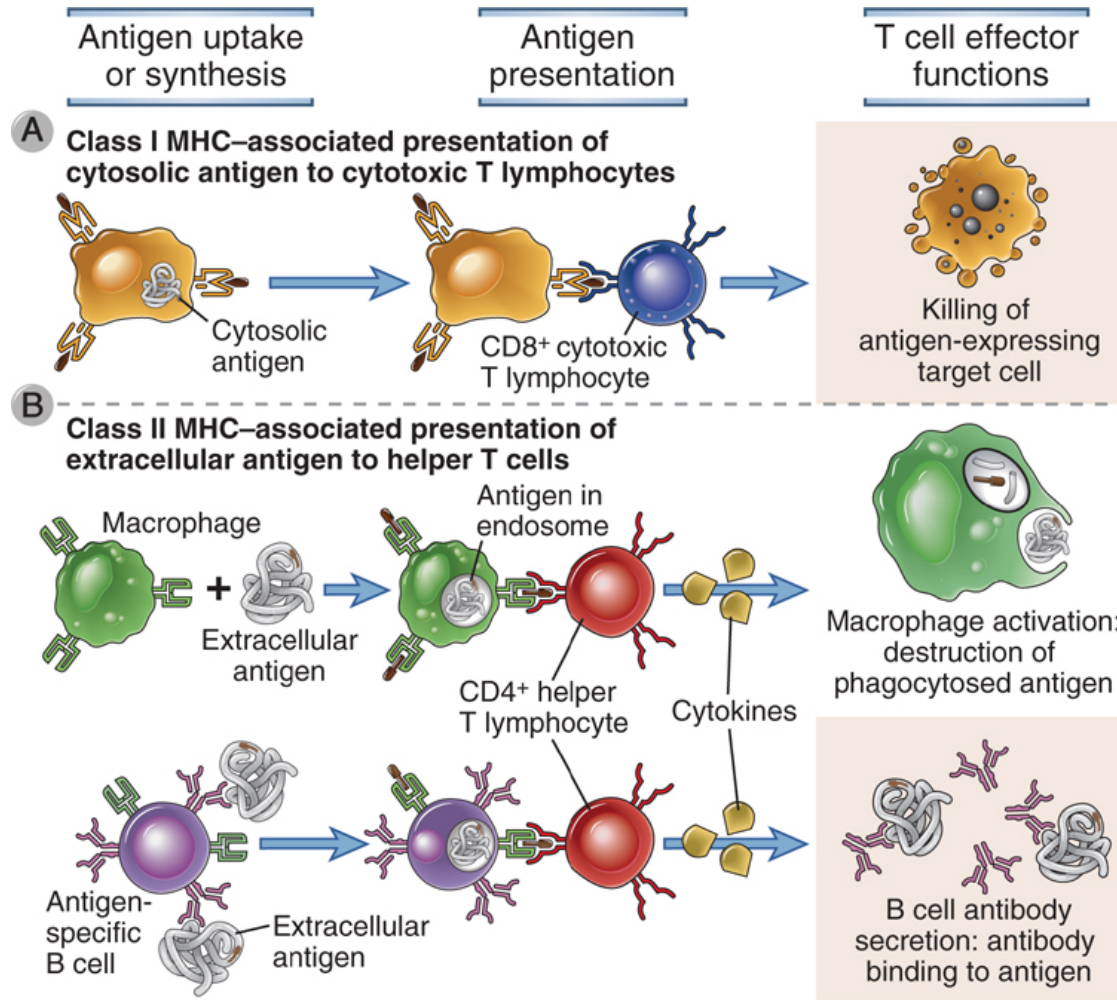
Epítopos imunodominantes



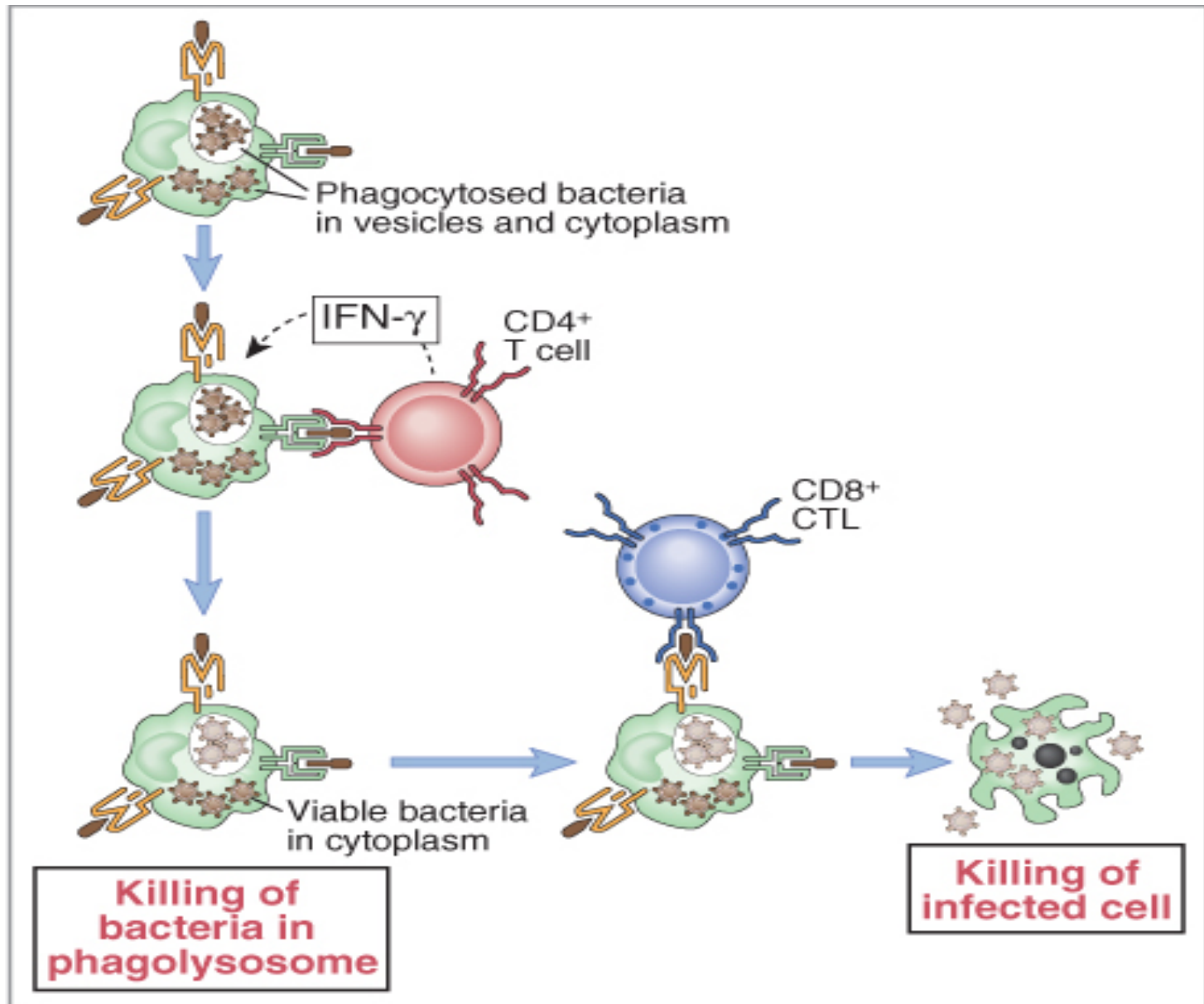
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

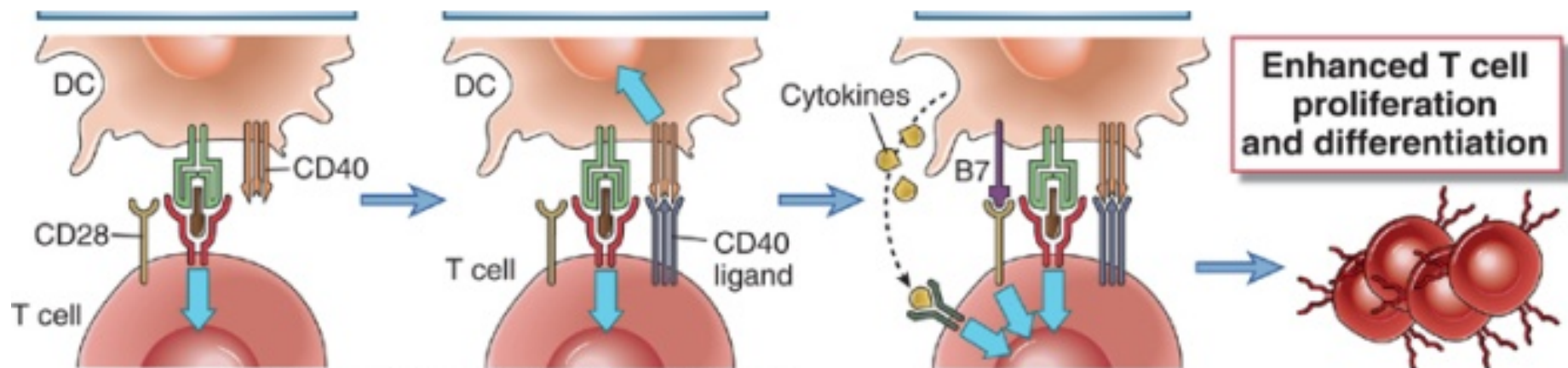
Apresentação de Antígenos a diferentes subtipos de linfócitos T



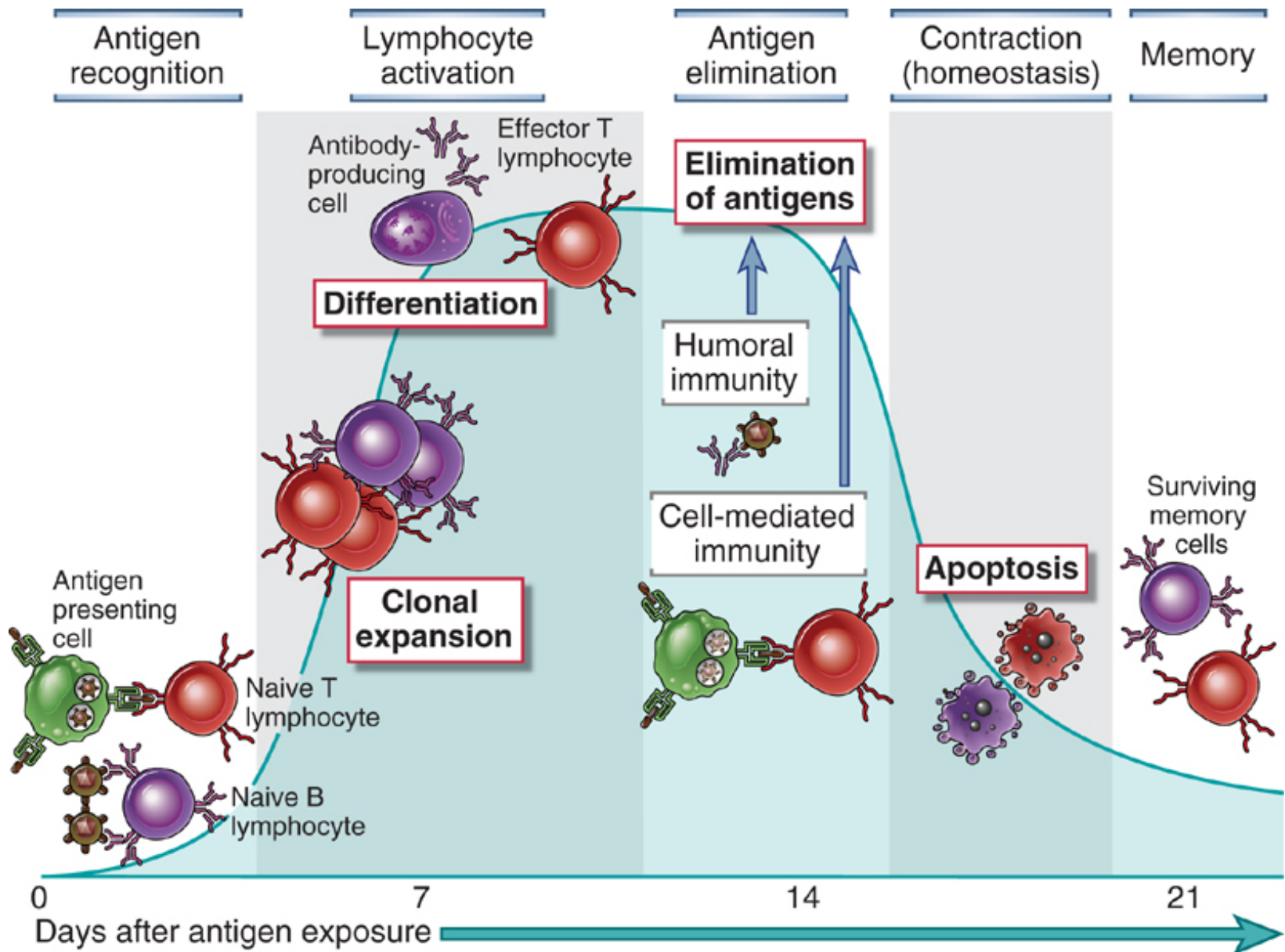
Mecanismos efetores da resposta imune específica



Ativação de Linfócitos



Fases da Resposta Imune Adaptativa

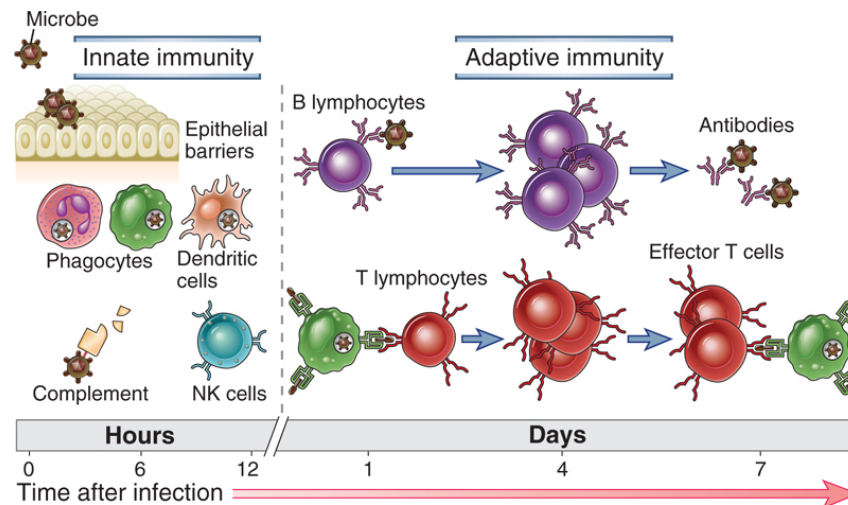


Propriedades da Resposta Imune Adaptativa Celular e Humoral

- * **Especificidade**
- * **Diversidade**
- * **Especialização**
- * **Memória**
- * **Auto-limitação**
- * **Tolerância ao próprio**

Características da Imunidade Inata e Adaptativa

Characteristic	Innate immune response	Adaptive immune response
Timing	Rapid response usually between minutes to hours	Primary response seen in three to ten days; memory response in one to two days
Molecular inductors	PAMPs: common structures found on many infectious agents, mostly absent in host	Antigens: macromolecules (mainly proteins and polysaccharides), formed by epitopes, present in foreign molecules but sometimes shared by hosts
Receptors	PRRs encoded in germ-line genes	Specific receptors (T cell receptor and B cell receptor) genes in low number that somatically rearrange
Phylogenetic distribution	In some plants, invertebrates, and vertebrates	Mainly in vertebrates
Number of receptors	Between 10^2 and 10^3	Between 10^{14} and 10^{18}
Affinity of receptors	Low affinity $K_a = 10^5$	High affinity $K_a = 10^8$
Cells	Neutrophils, monocytes/macrophages, eosinophils, basophils, epithelial, endothelial, dendritic, NK, and mast cells	T and B lymphocytes
Effector mechanisms	Cytokine and chemokine production, phagocytic killing, inflammation, cell-mediated apoptosis	Cytokine production, cell cytotoxicity, neutralizing, opsonizing, and complement activating antibodies





Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Departamento de Bioquímica e Imunologia



OBRIGADO!