

- **Processamento e**  
**Apresentação de Antígenos**
- **Linfócitos, seus receptores**  
**(BCR, TCR) e co-receptores**

**Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes**

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

## ***Tópicos Essenciais da Aula***

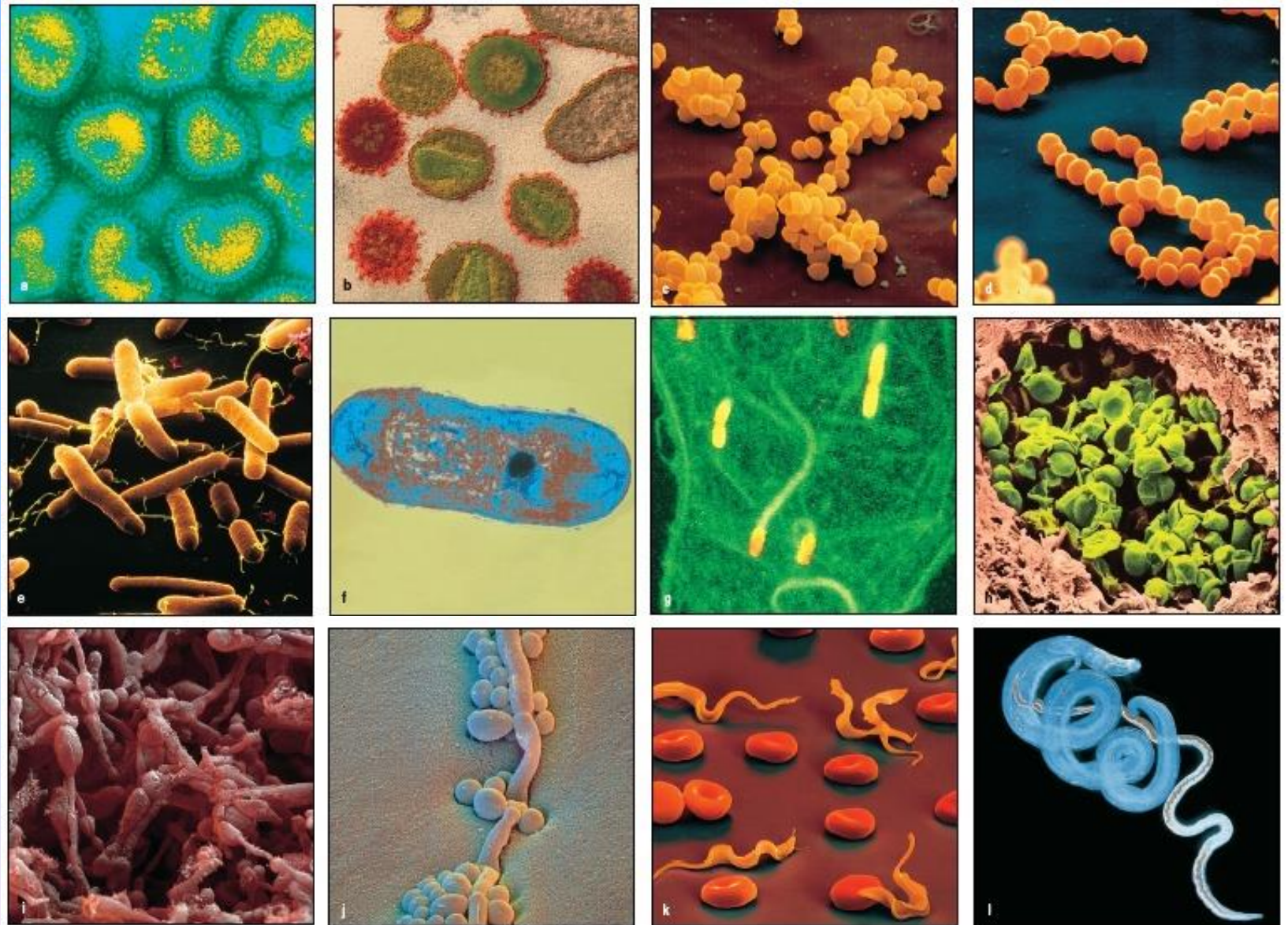
- 1. Discutir as diferenças entre imunidade inata (natural) e imunidade adaptativa (adquirida).**
- 2. Células apresentadoras de antígeno: quem são e o que fazem?**
- 3. Conhecer o Complexo Principal de Histocompatibilidade.**
- 4. Conhecer como ocorre o processamento e apresentação de antígenos proteicos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

## ***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)***

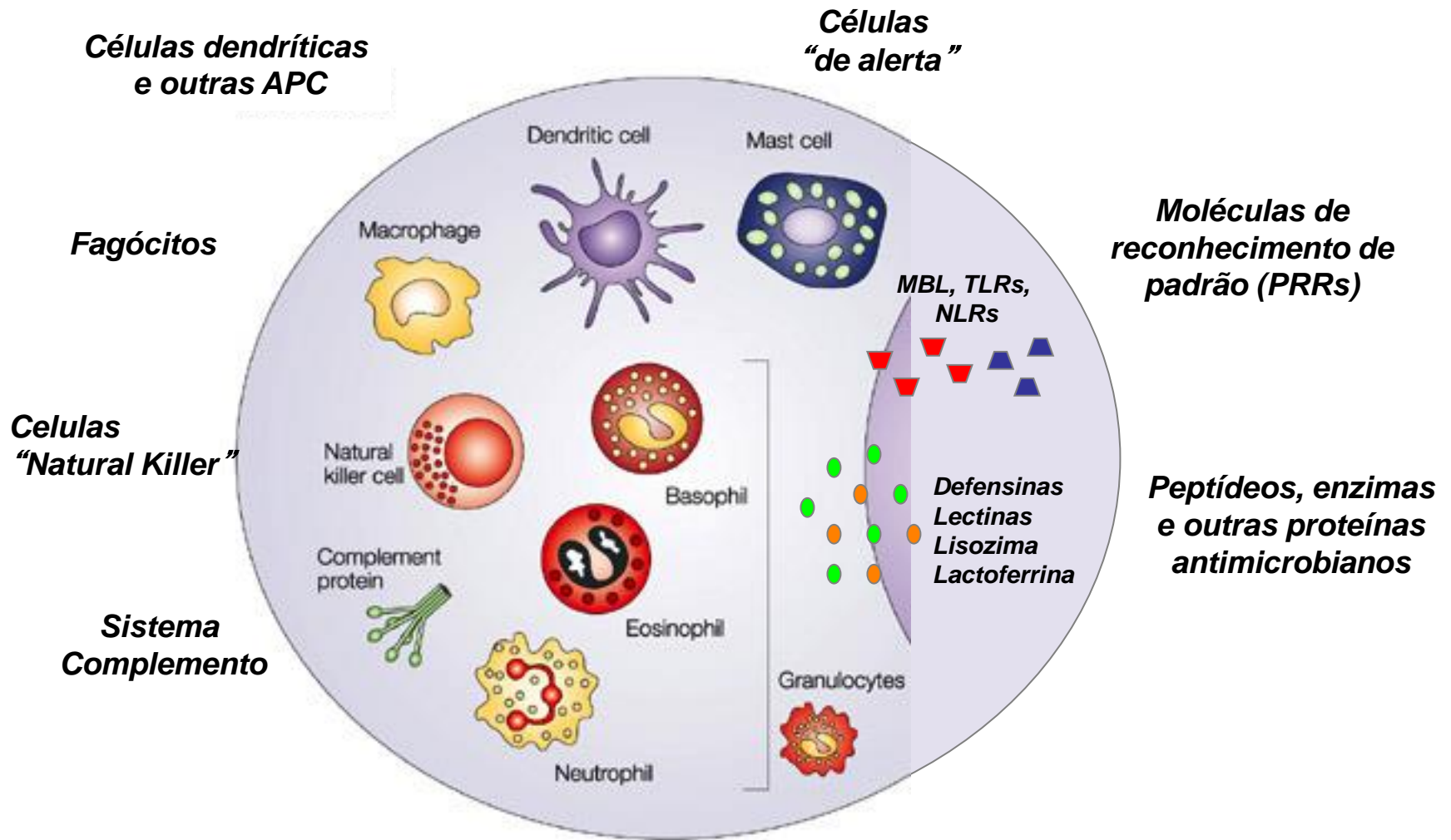
- ***estruturas moleculares derivadas do hospedeiro que são reconhecidas como sinal de dano celular ou perigo***

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

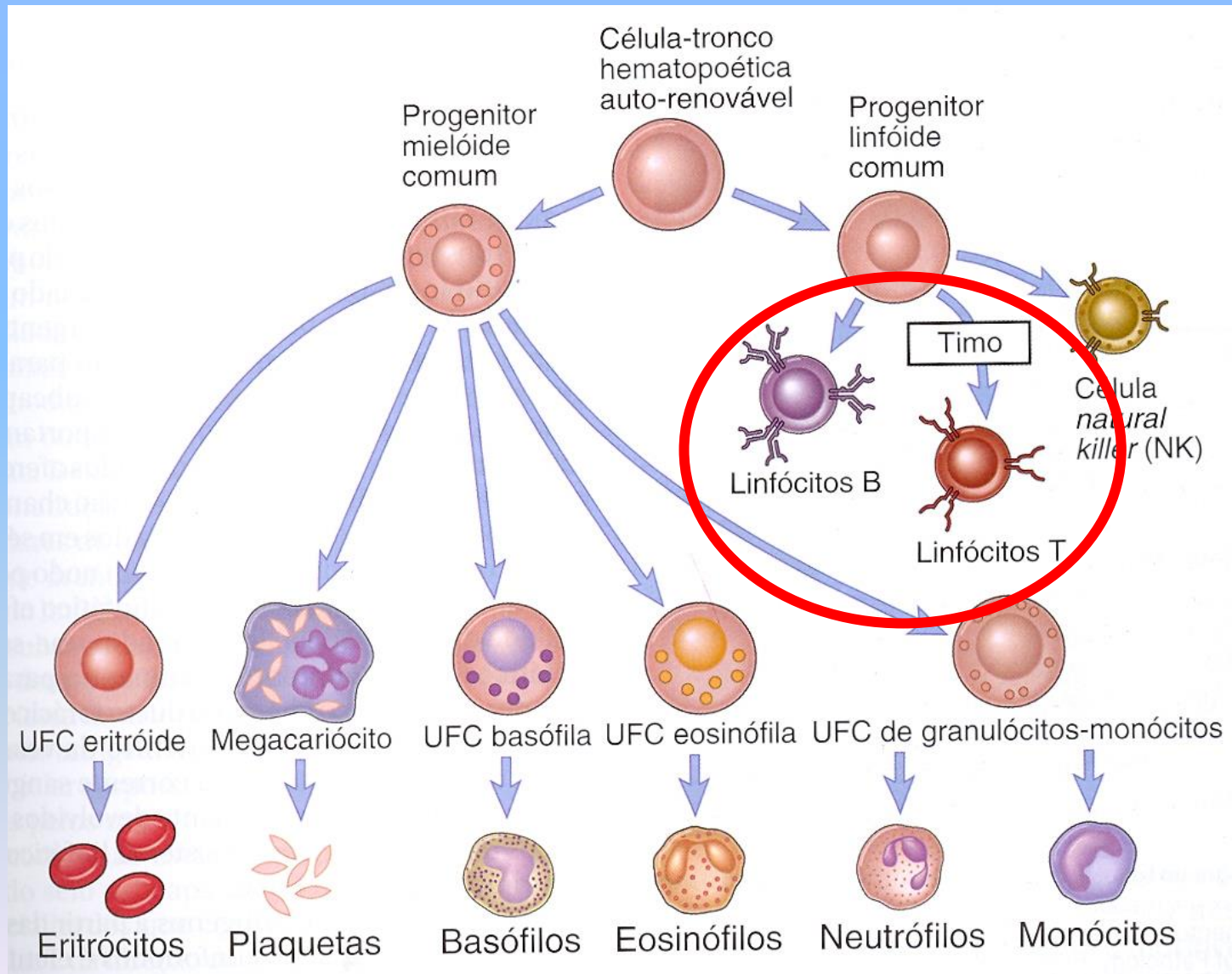
- ***receptores que reconhecem os padrões moleculares derivados dos patógenos ou do próprio hospedeiro (ex.: TLRs, NLRs, RLRs, receptores do tipo lectina C, receptores scavenger, receptores para N-formilmetionil, etc)***



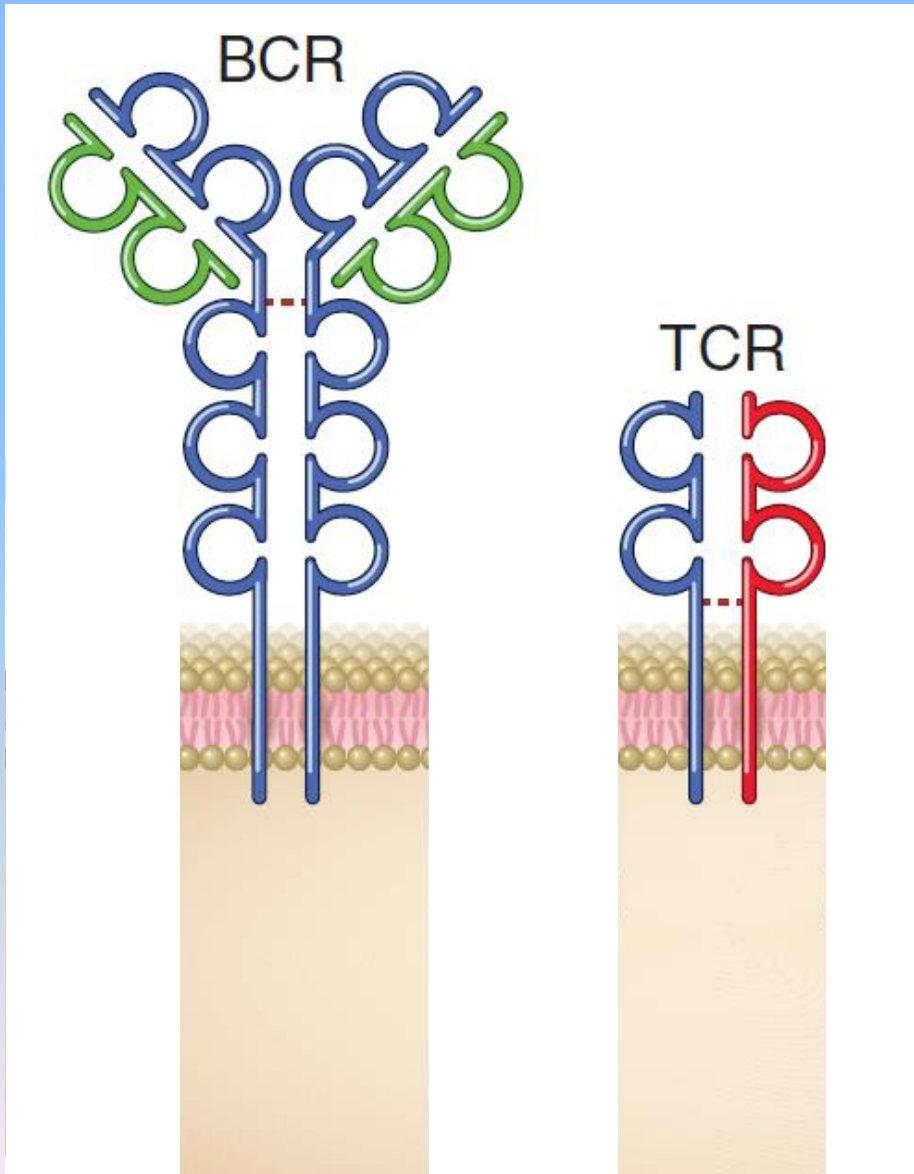
# Imunidade Inata e seus elementos



# Linfócitos T e B: sinônimos de Imunidade Adquirida



# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida

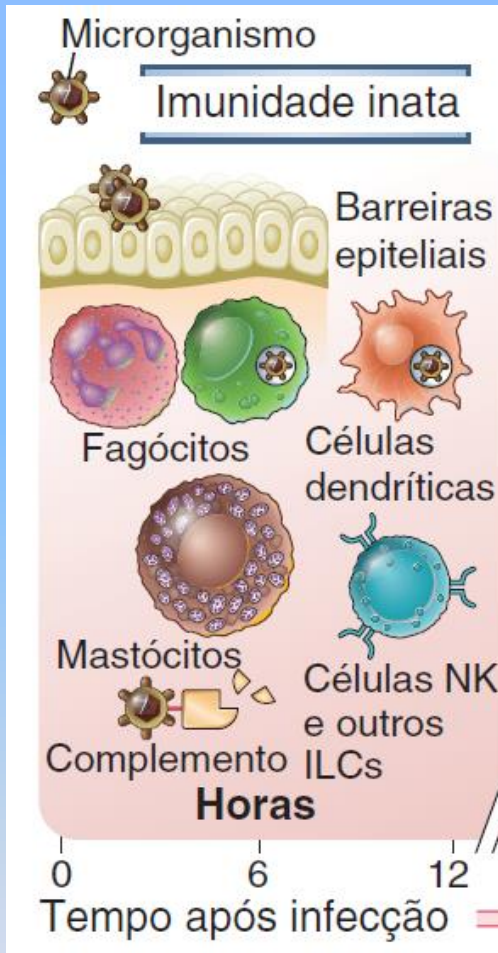


**BCR: Receptor da Célula B**

**TCR: Receptor da Célula T**



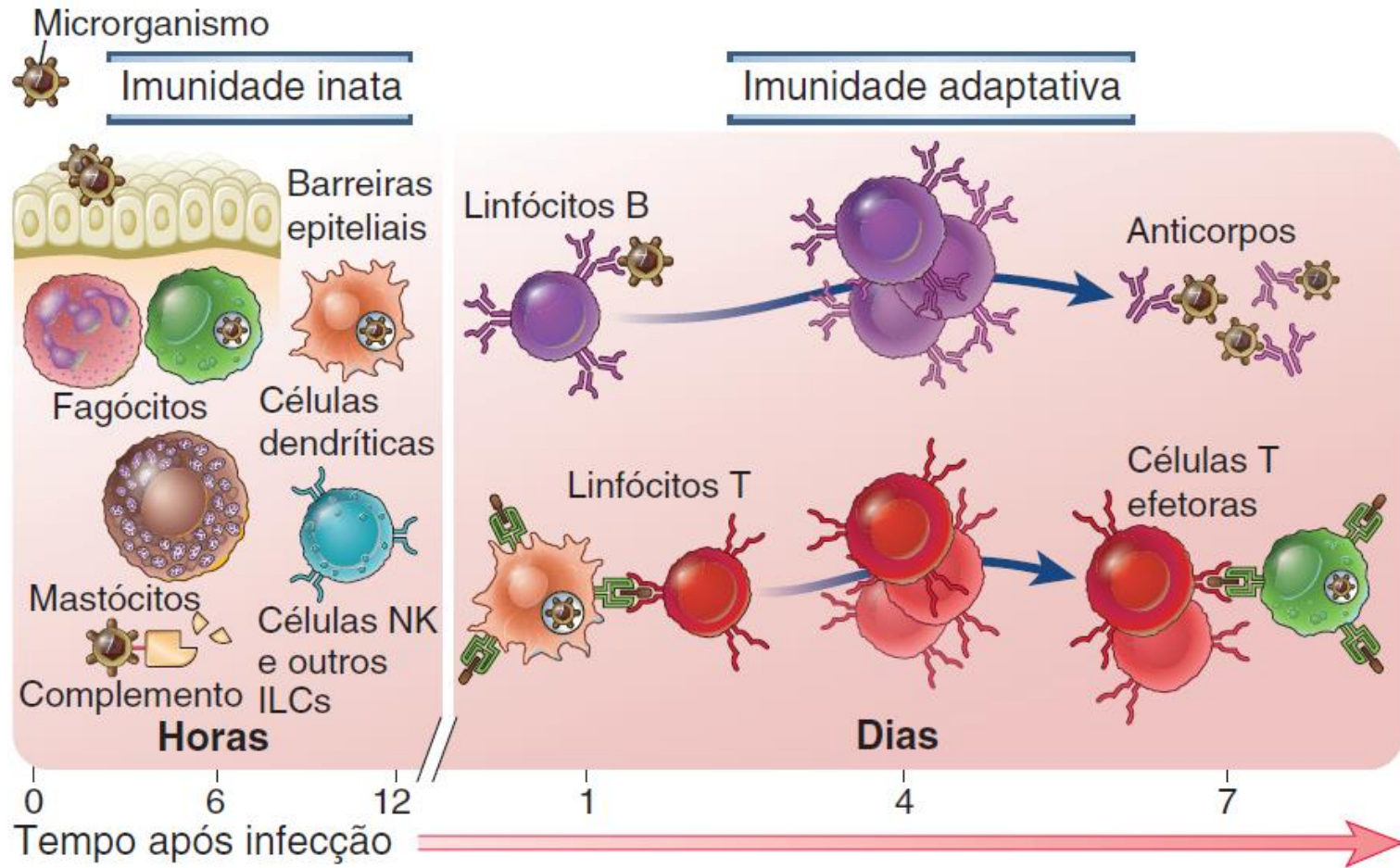
# Características da Imunidade Inata (Natural)



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

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

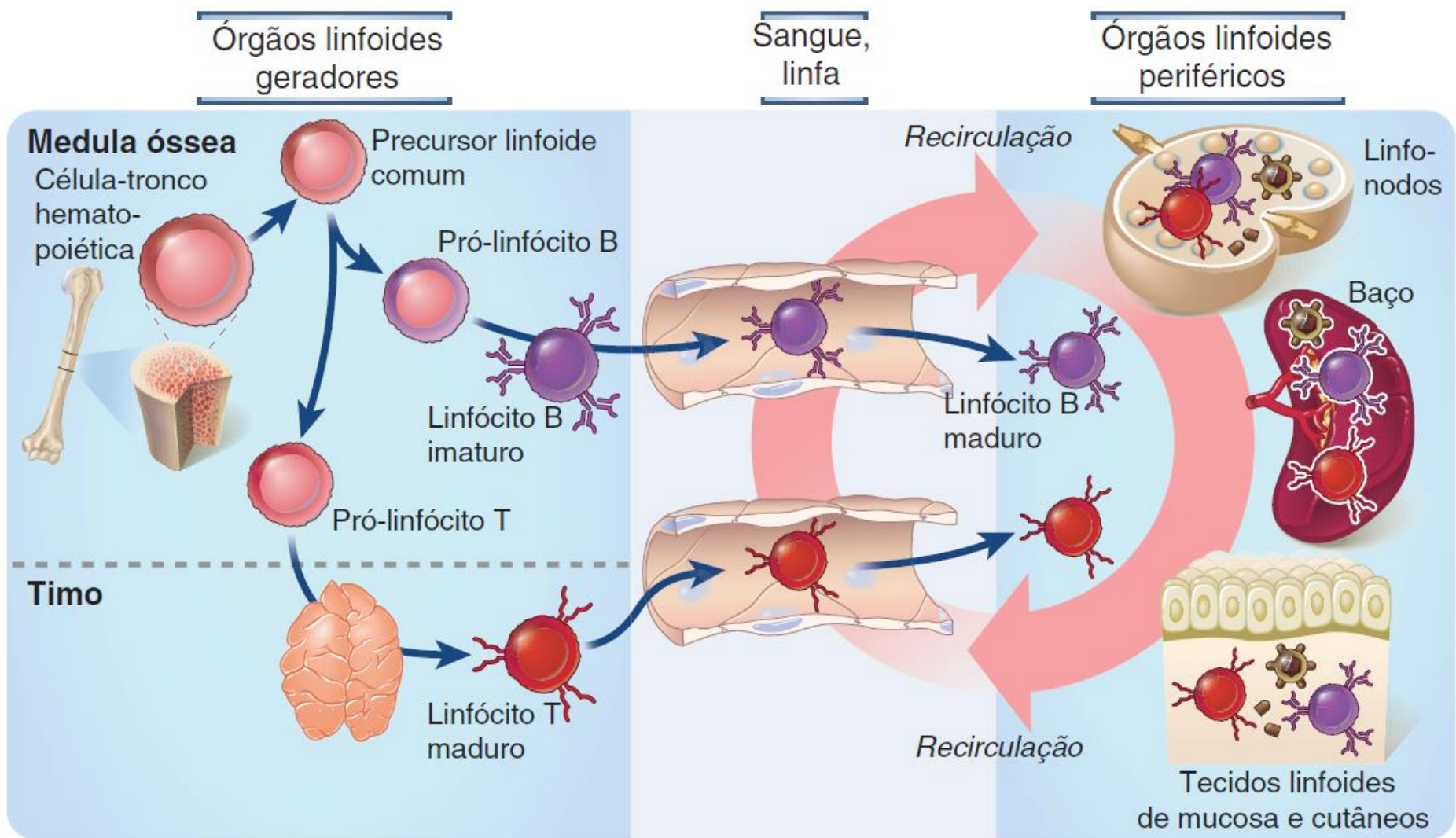
# Características da Imunidade Adquirida (Adaptativa)



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

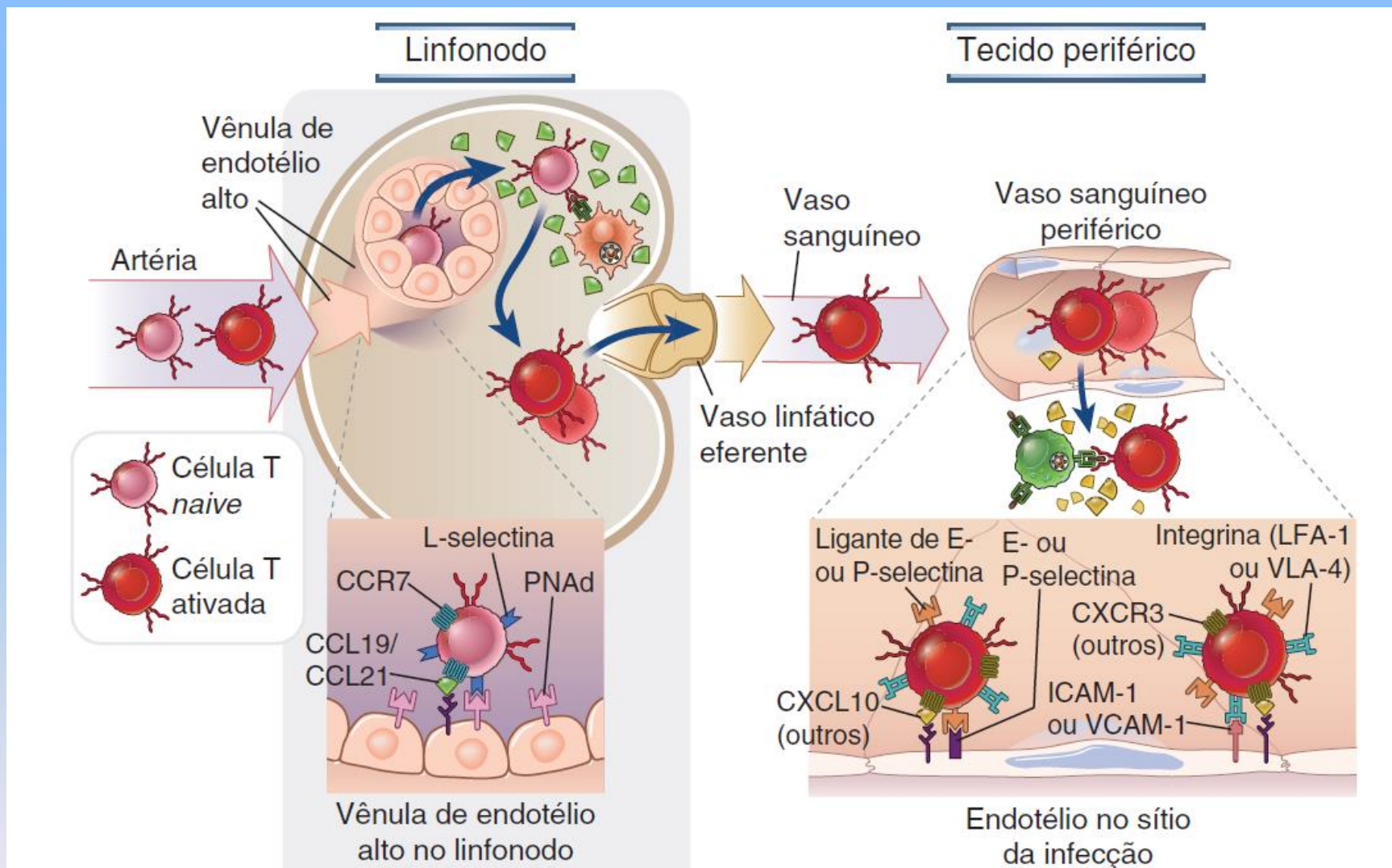
- receptores distribuídos de forma clonal
- diversidade codificada por recombinação gênica
- dirigida contra epítopos específicos
- memória imunológica
- potencial autorreativo

# Recirculação e “Homing” dos Linfócitos





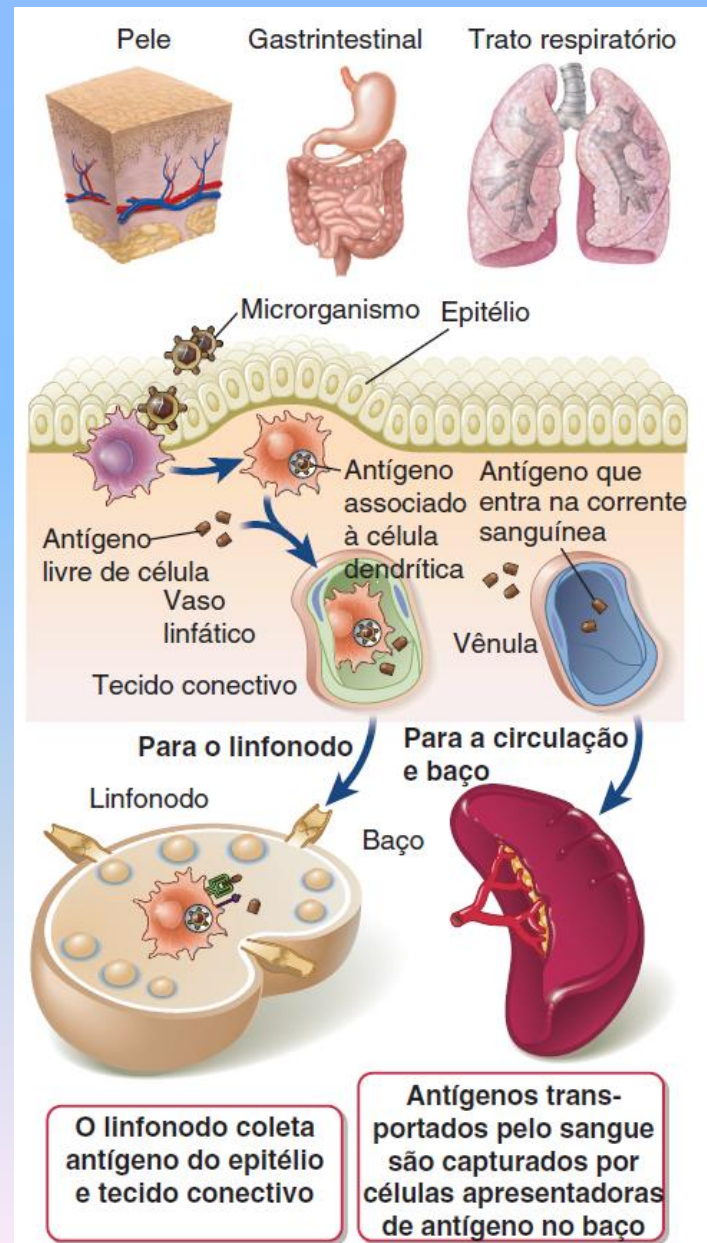
# Recirculação e “Homing” dos Linfócitos



# Imunidade Natural X Imunidade Adaptativa

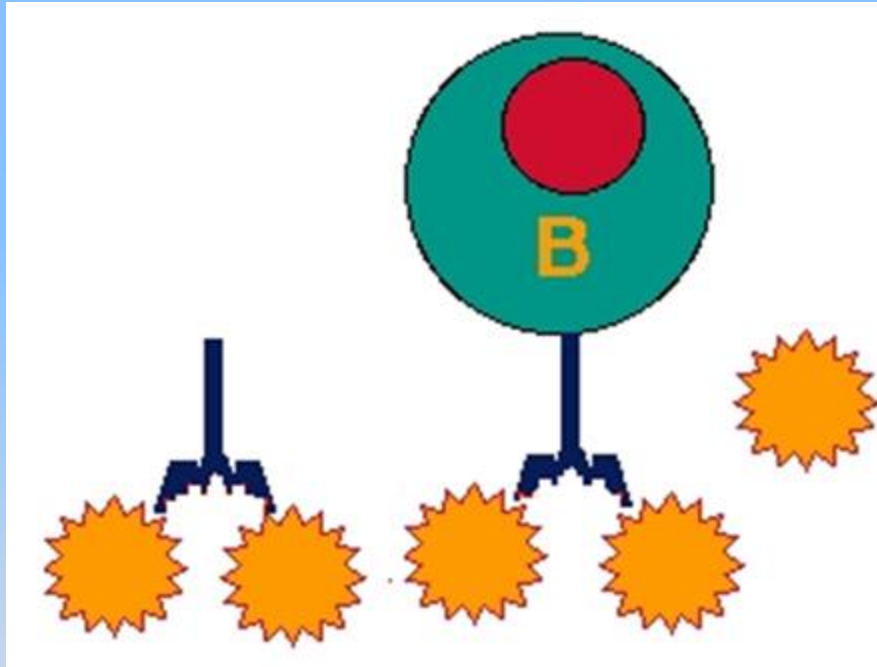
Como as células da imunidade inata estimulam a imunidade adaptativa?

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

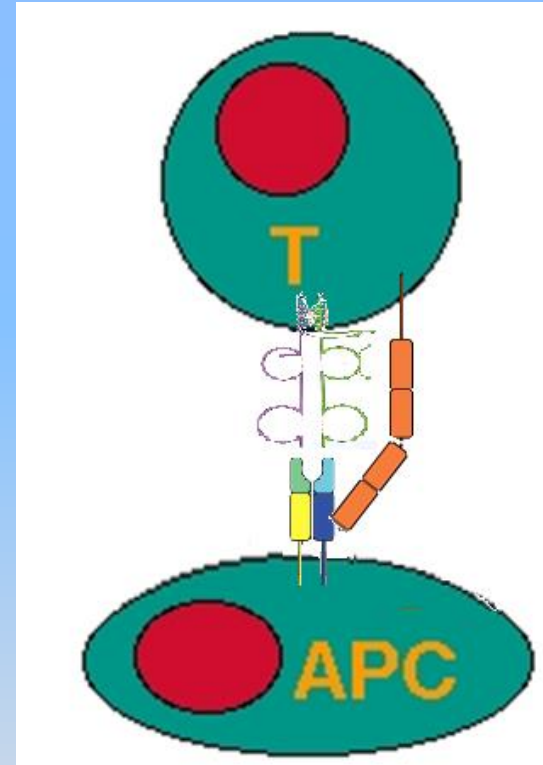




# ***Reconhecimento de Antígenos pelos Linfócitos e Conceito de Clonalidade***



***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



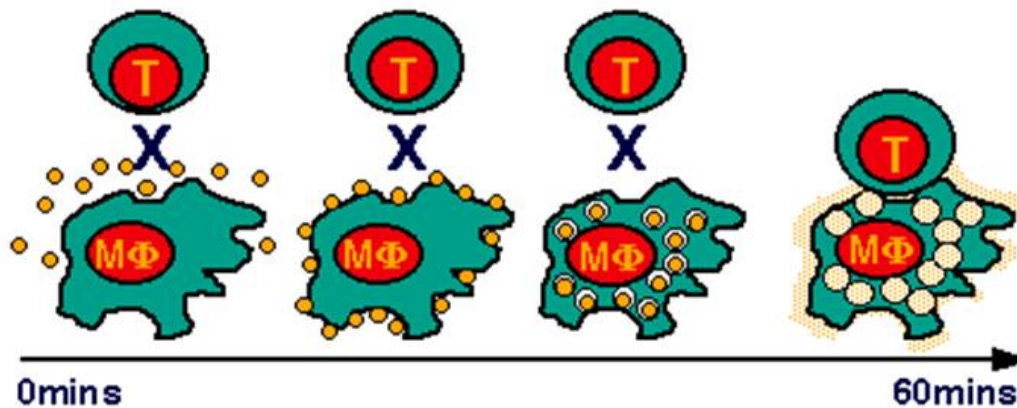
Rápida ligação à  
superfície da  
célula



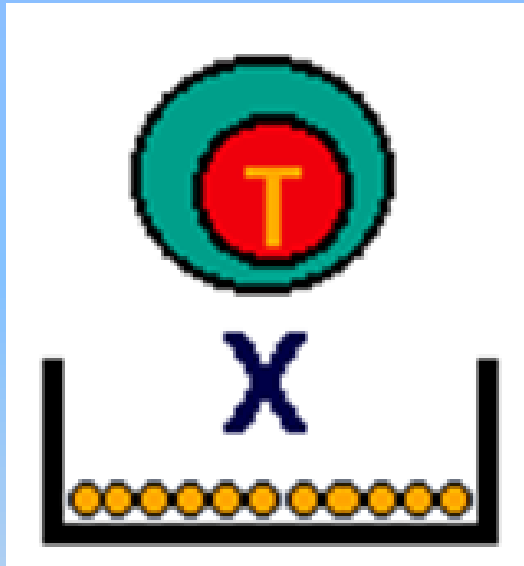
Internalização das  
bactérias  
radiomarcadas



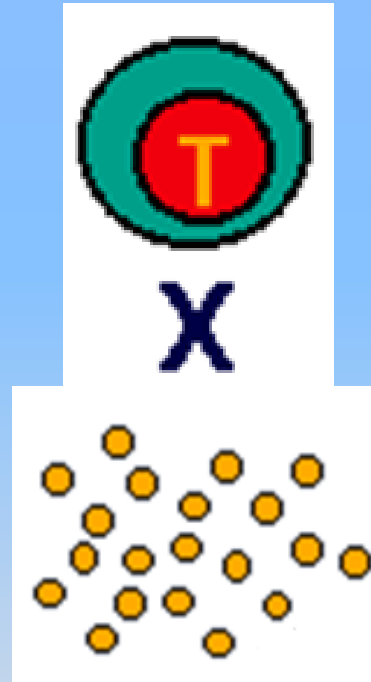
Degradação e liberação de  
antígenos: detecção tanto  
no citoplasma quanto na  
superfície das células



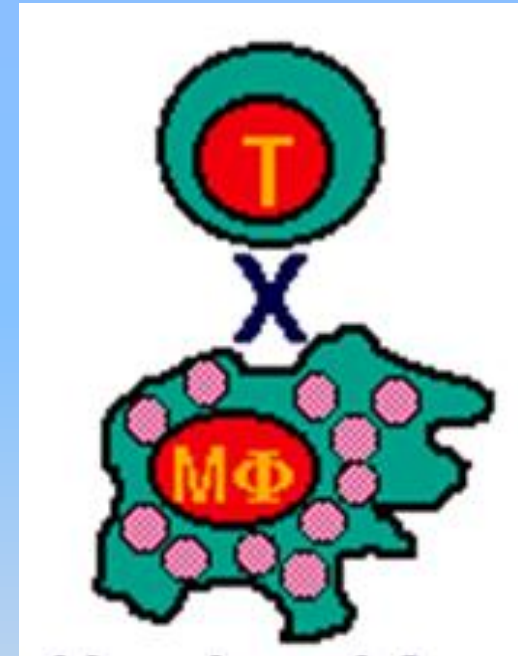
# ***Células Apresentadoras de Antígeno (APC)***



***Plástico recoberto  
com antígeno***



***Bactérias somente***



***Antígeno não  
relacionado***

# Células Apresentadoras de Antígeno (APC)

Captação de antígeno

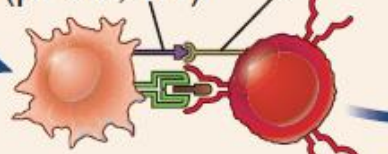
Apresentação de antígeno

Resposta

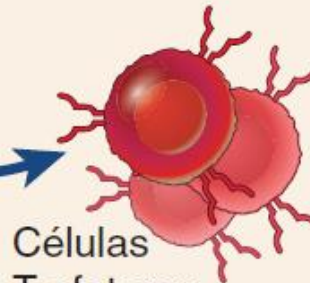
**Célula dendrítica**



Coestimulador (p. ex., B7) CD28



Célula T *naive*



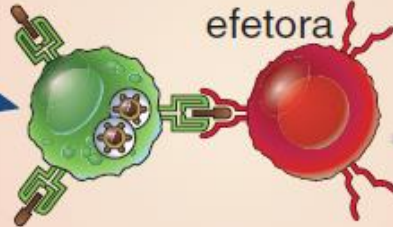
Células T efetoras

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

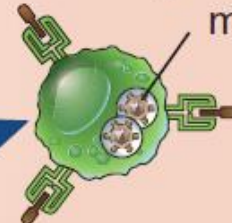
**Macrófago**



Célula T efetora

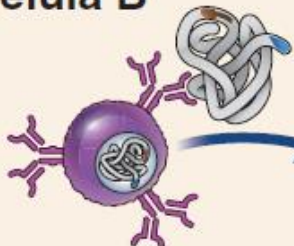


Microrganismo morto

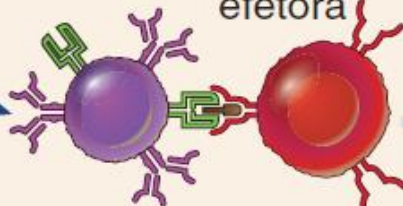


Ativação da célula T efetora: ativação de macrófagos (imunidade mediada por célula)

**Célula B**



Célula T efetora



Anticorpo

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



## ***Diferentes Nomenclaturas***

***Humanos: Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)***

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

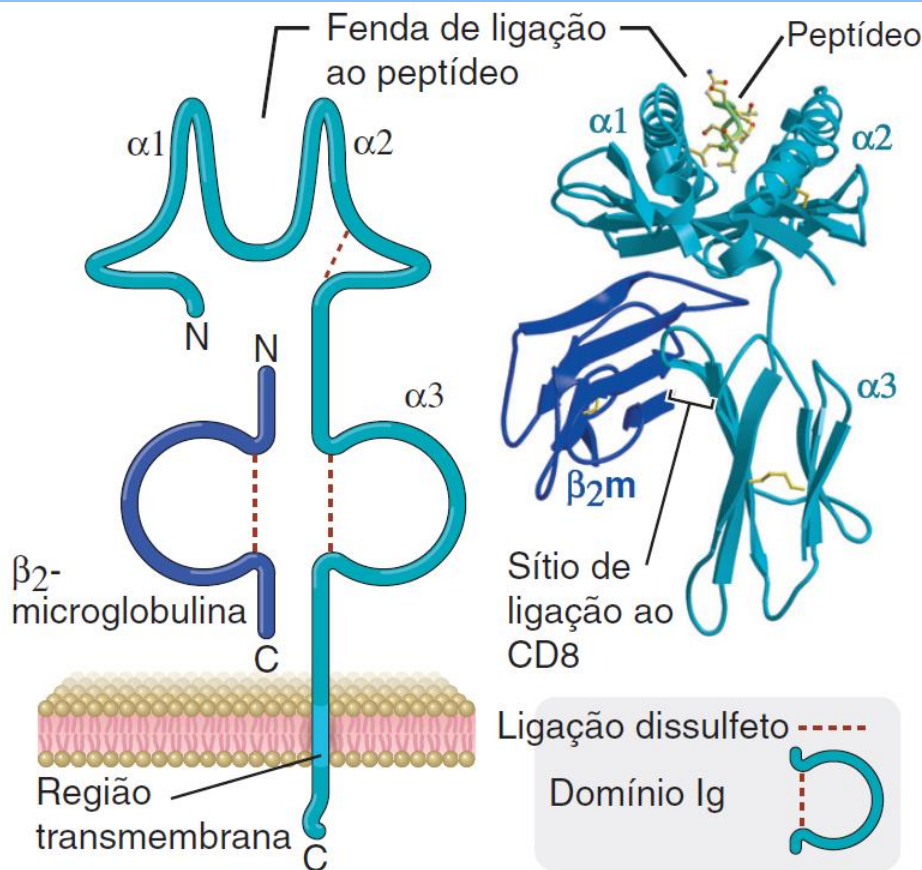
***Todas as espécies:  
Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)***

- ***MHC de classe I = HLA-A, HLA-B, HLA-C***
- ***MHC de classe II: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR***



# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

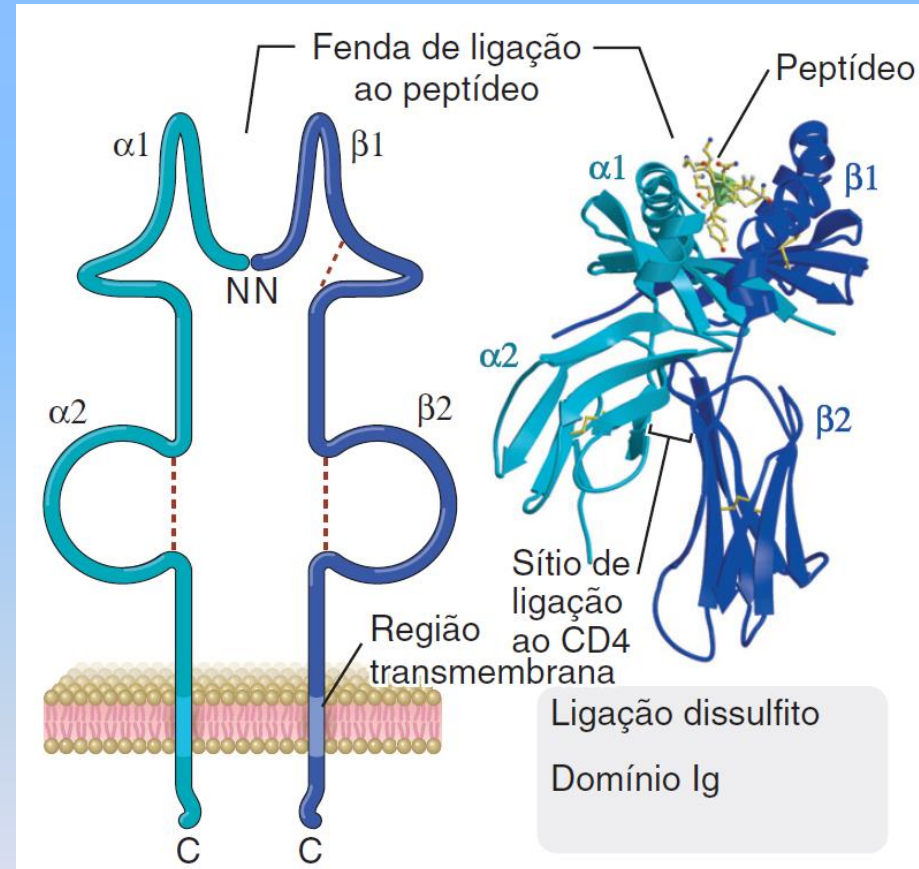
## MHC de classe I



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

# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

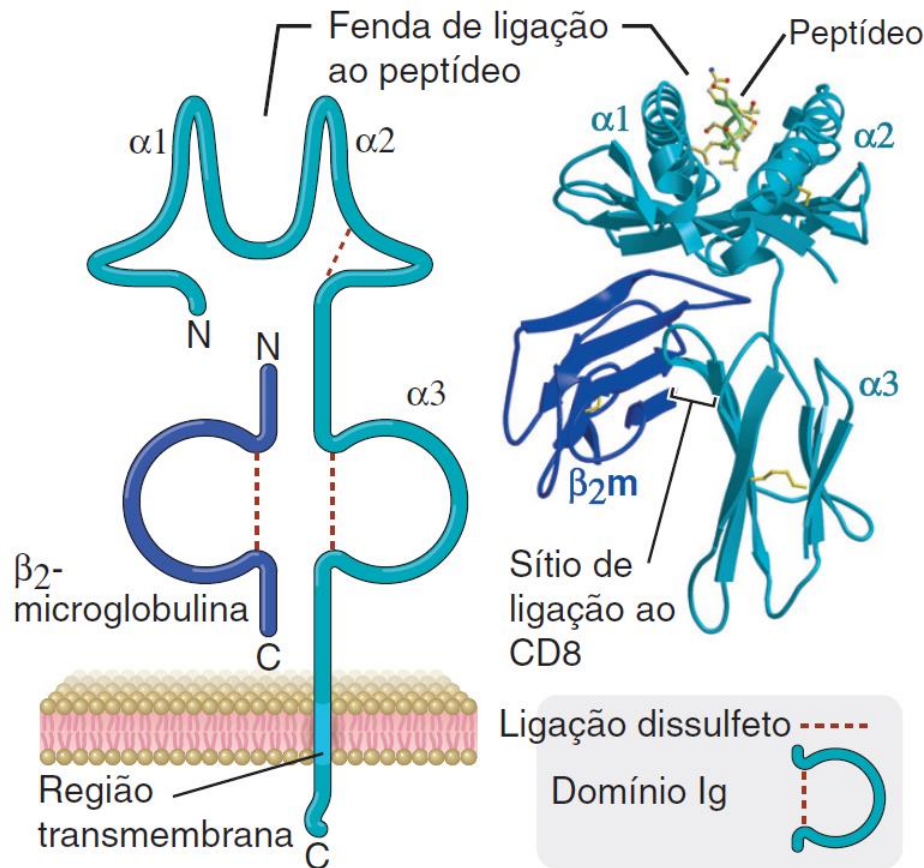
## MHC de classe II



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

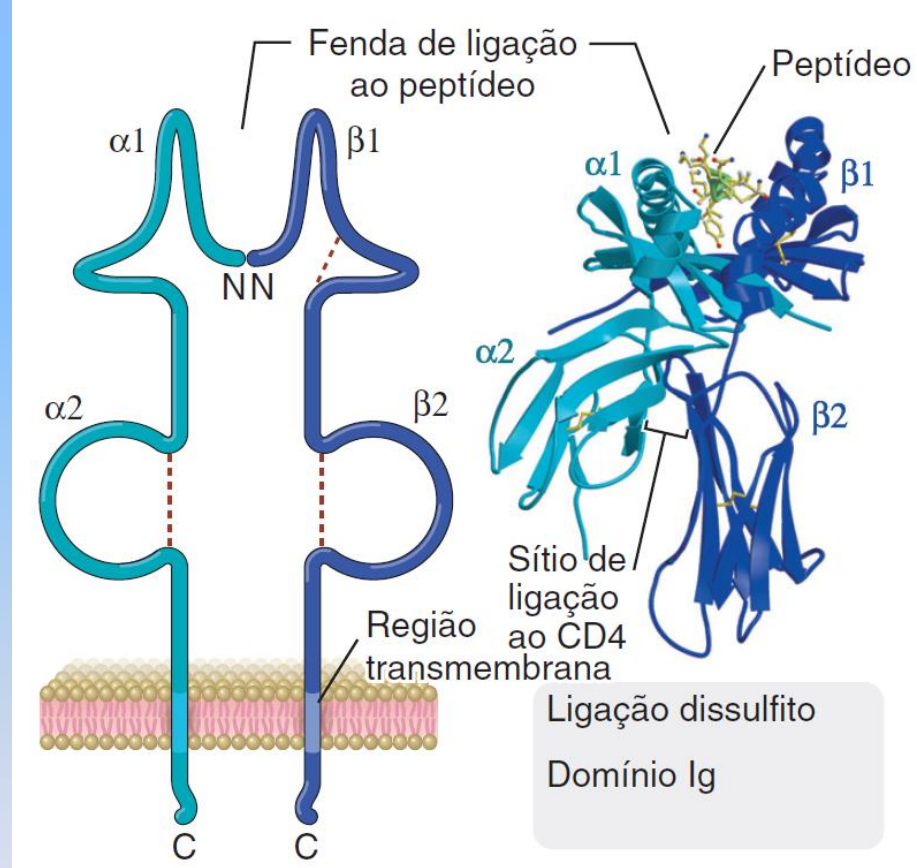
# Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

## 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)***

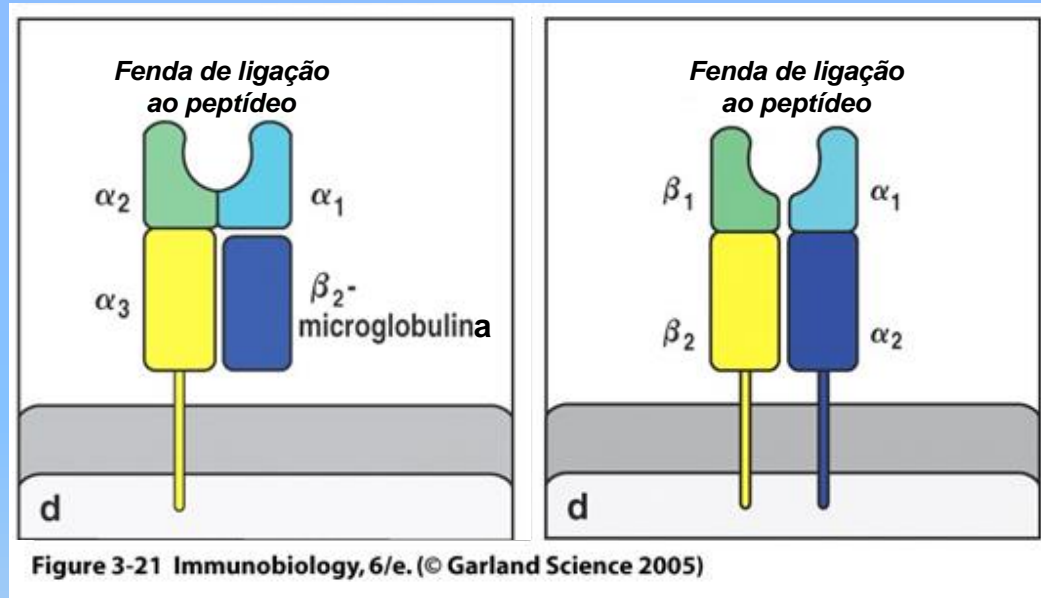
<b><i>Tecido</i></b>	<b><i>MHC classe I</i></b>	<b><i>MHC classe II</i></b>
<b><i>Tecidos linfóides</i></b>		
<b><i>Células T</i></b>	+++	-
<b><i>Células B</i></b>	+++	+++
<b><i>Macrófagos</i></b>	+++	++
<b><i>Células Dendríticas</i></b>	+++	+++
<b><i>Células Epiteliais do Timo</i></b>	+	+++
<b><i>Outras 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:*

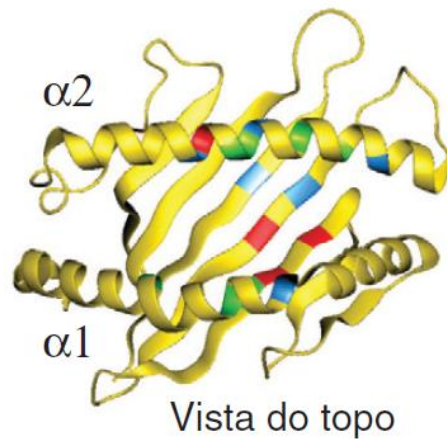
Figure 3-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



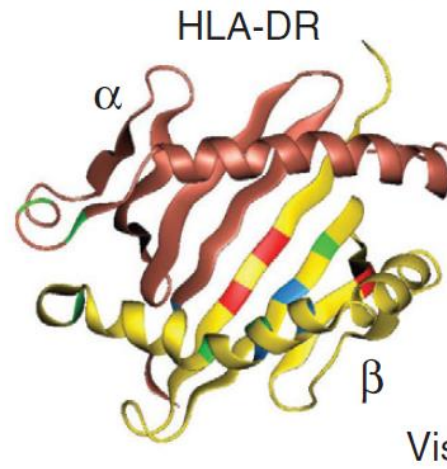
# MHC de classe I e II



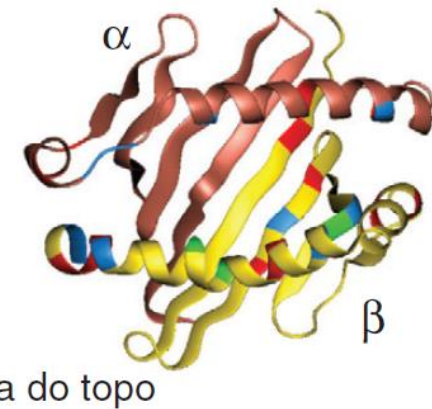
## HLA de classe I



## HLA de classe II



## HLA-DQ





# MHC: interações com peptídeos

## HLA-DR3

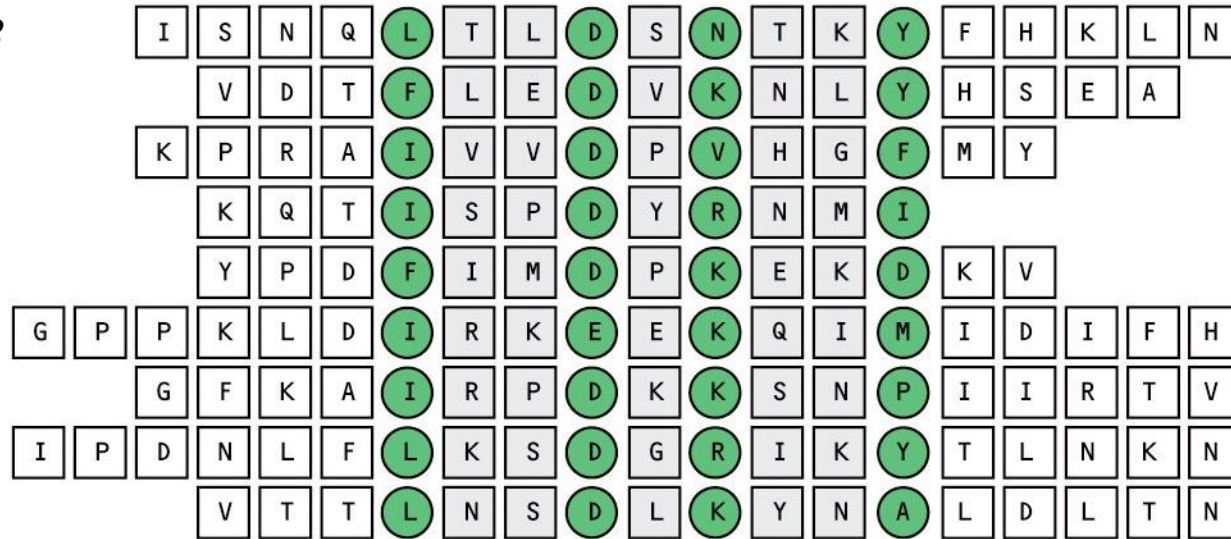


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Resíduos de ancoramento:**

**Posição 1: resíduo hidrofóbico**

**Posição 4: resíduo negativamente carregado**

**Posição 6: resíduo básico**

**Posição 9: resíduo hidrofóbico**

# MHC: interações com peptídeos

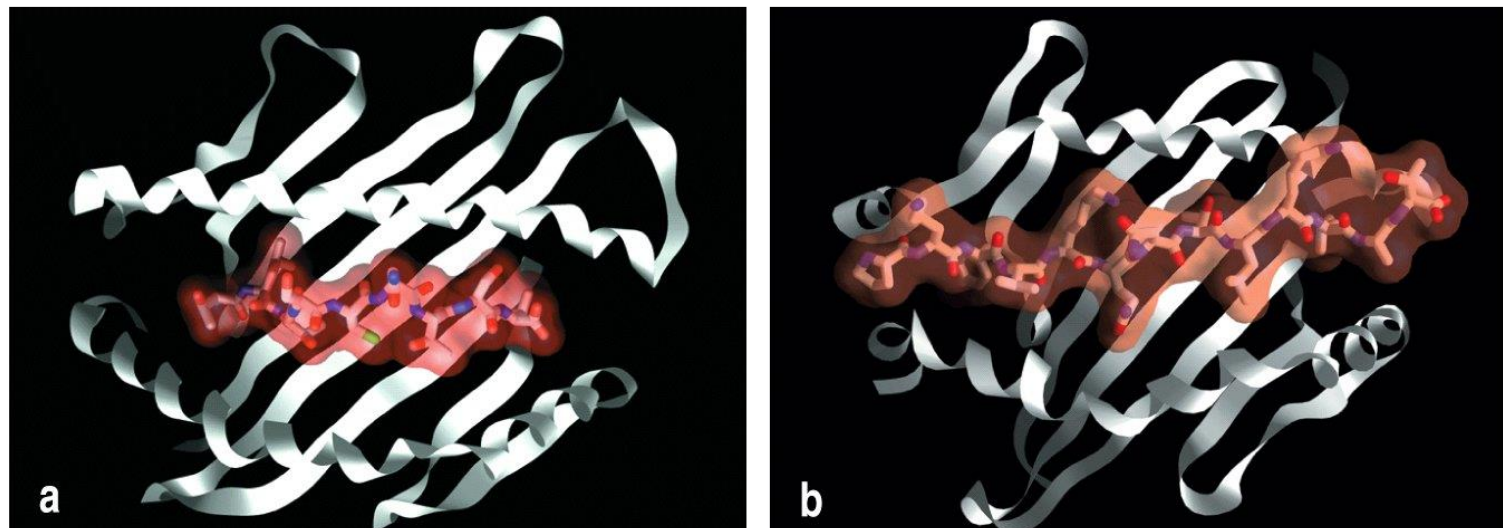
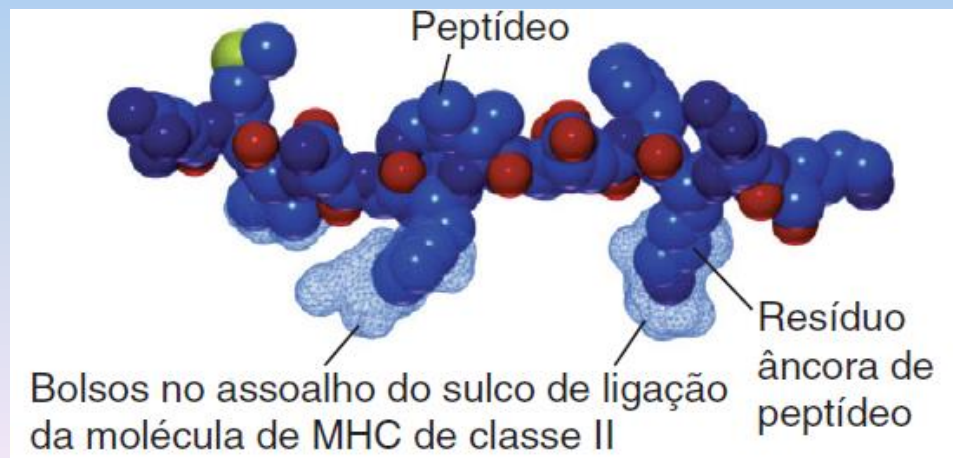
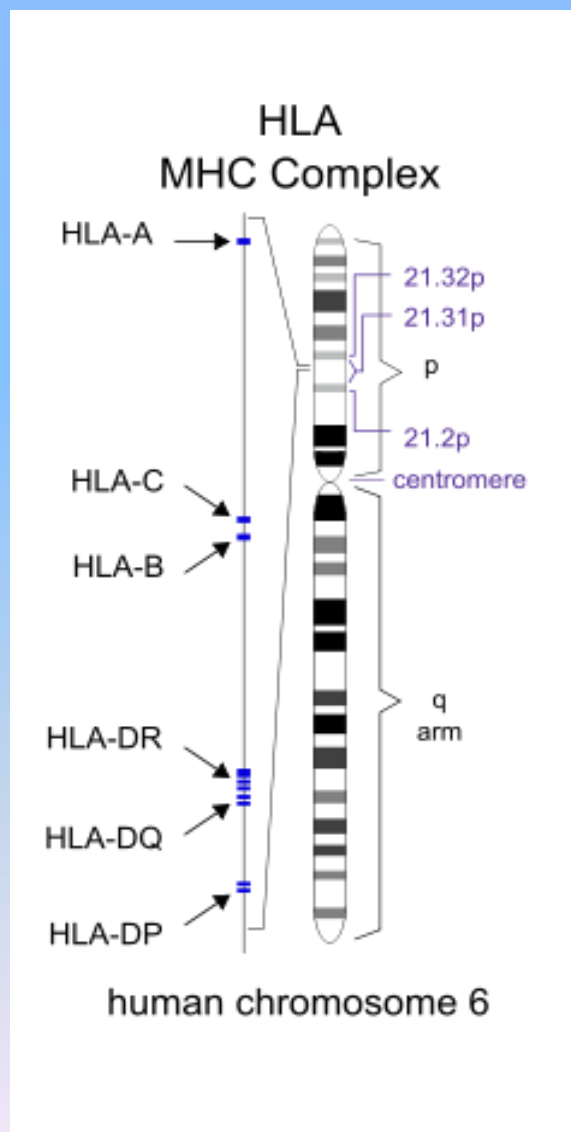
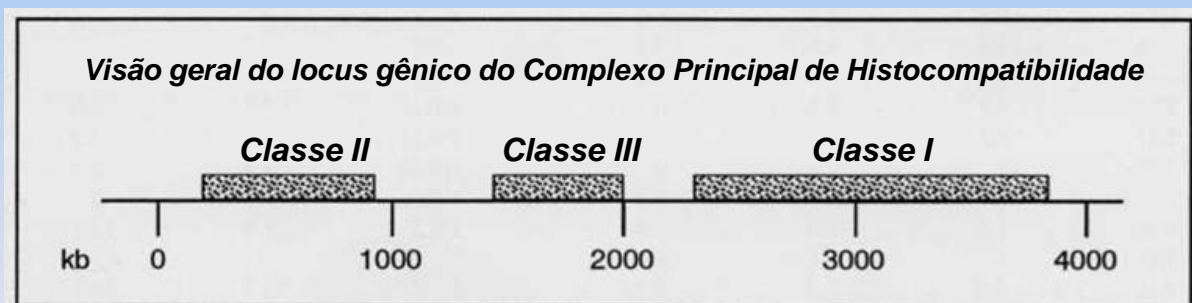


Figure 3-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

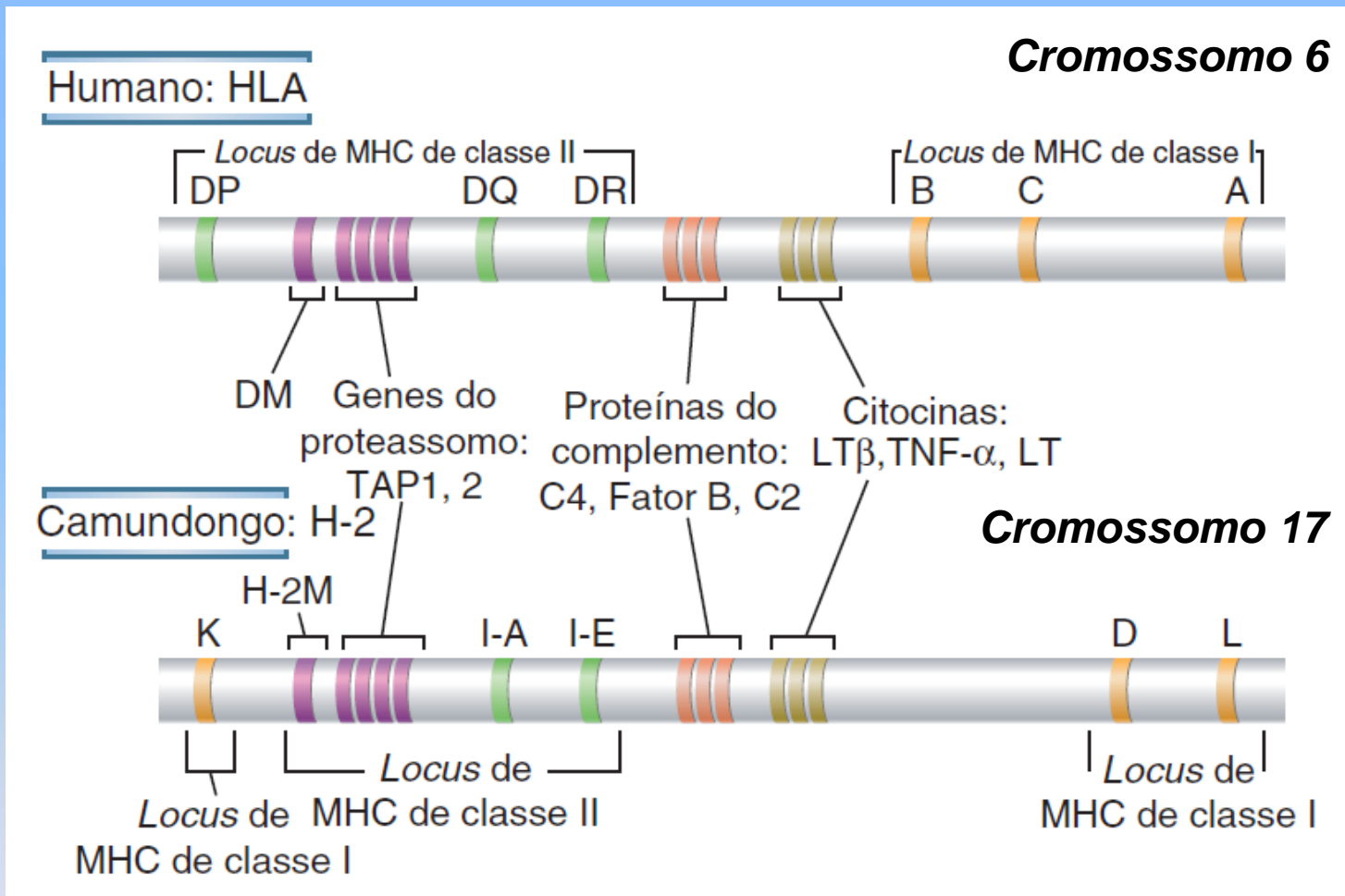


# Organização Genômica do MHC

- 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)



**$\beta_2$ -microglobulina:**

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

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

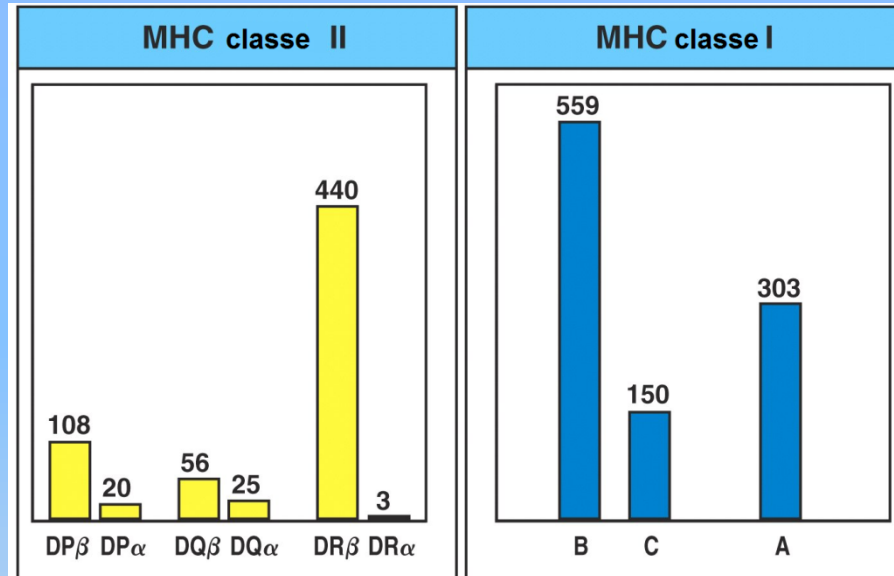
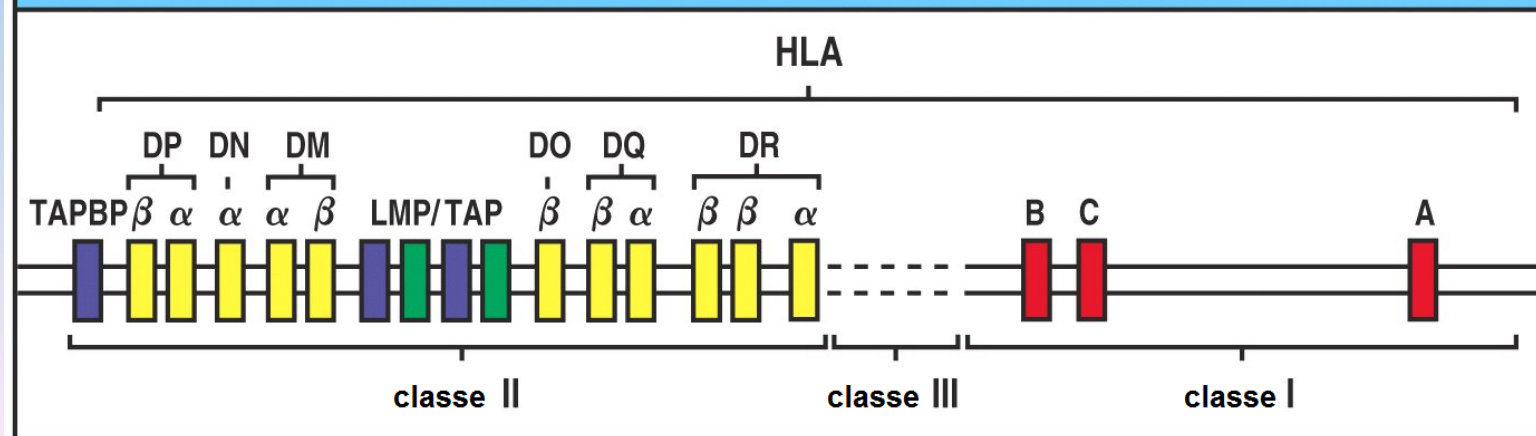


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## 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>
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

**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

Editora ABRIL  
edição 2109 - ano 42 - nº 16  
22 de abril de 2009

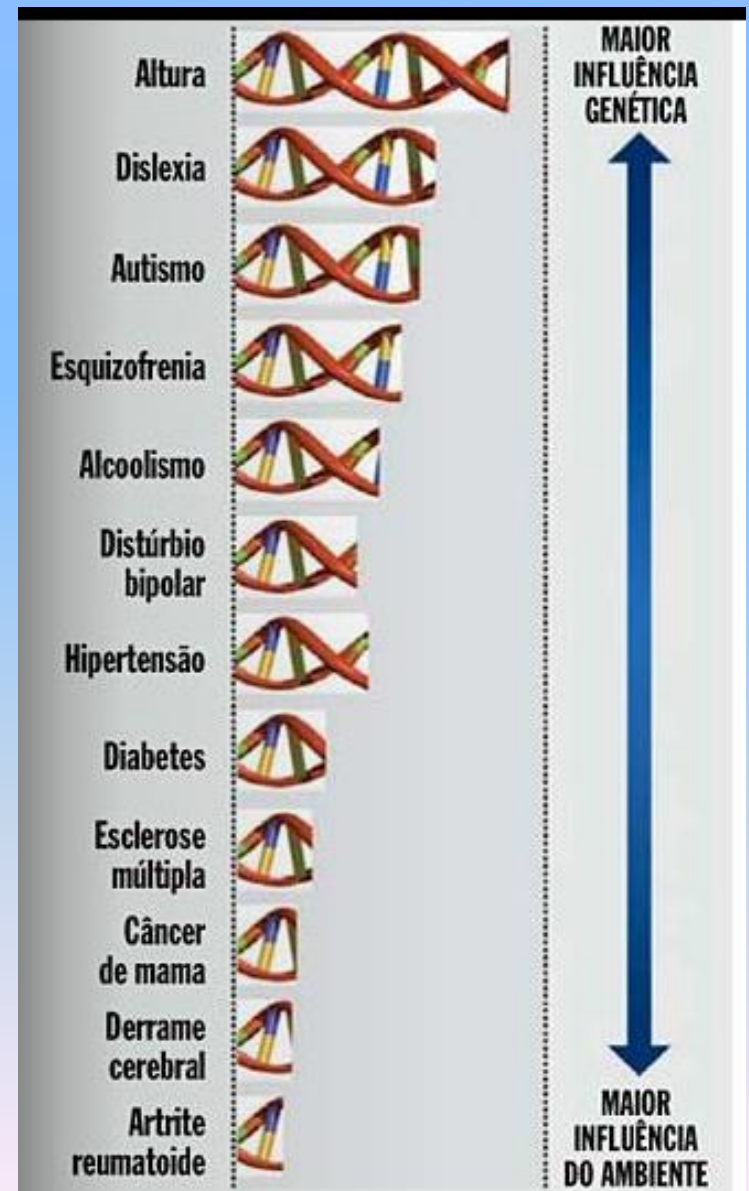
**veja**

**GENÉTICA NÃO É DESTINO**

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

EXCLUSIVO DA ASSINANTE REVISTA PREMIADA

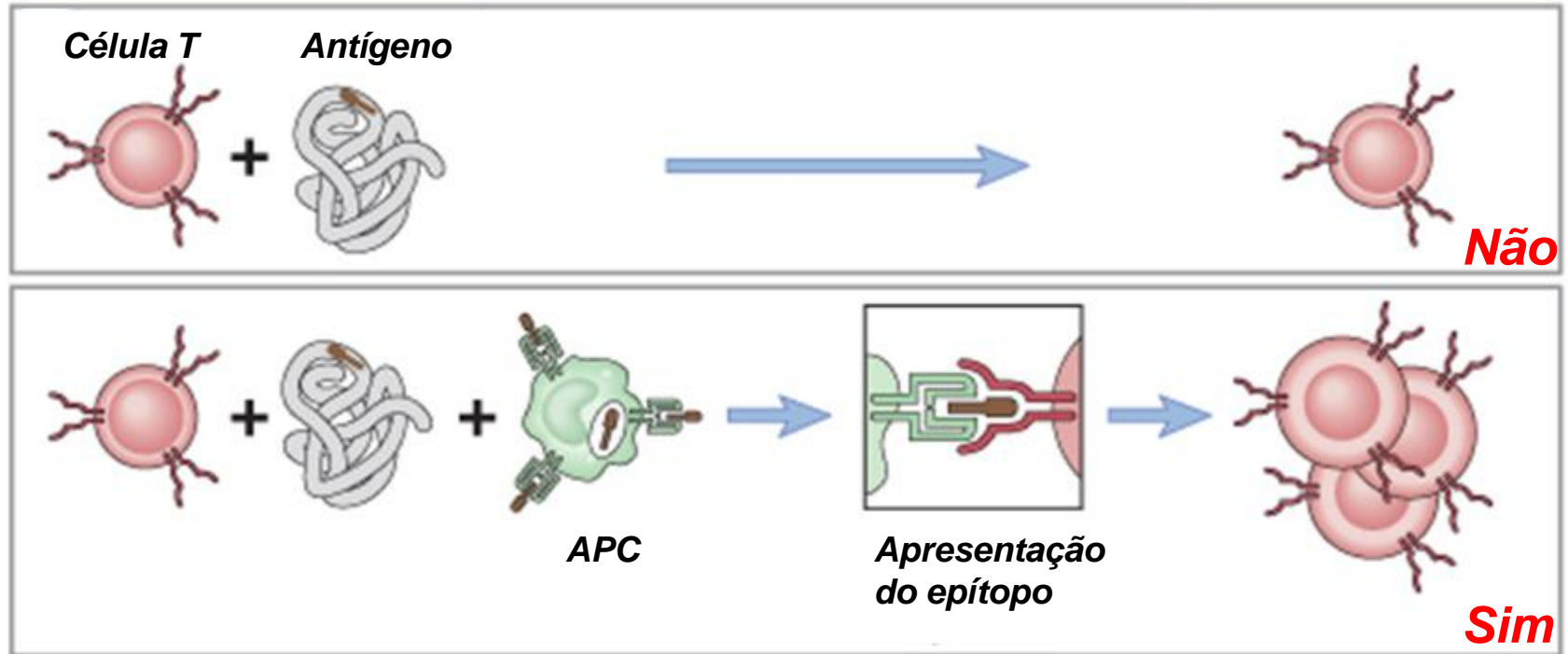
Elas e Branco, gêmeas univitelinas, campeãs de nado sincronizado: o DNA é idêntico. Elas, bem menos do que aparentam



# Apresentação de Antígenos: por quê?

Reconhecimento de Ag

Resposta de célula T



# ***Vias de Processamento***

## ***Diferenças nas Vias de Processamento de Antígenos***





# Processamento e Apresentação Antígenos Intracelulares

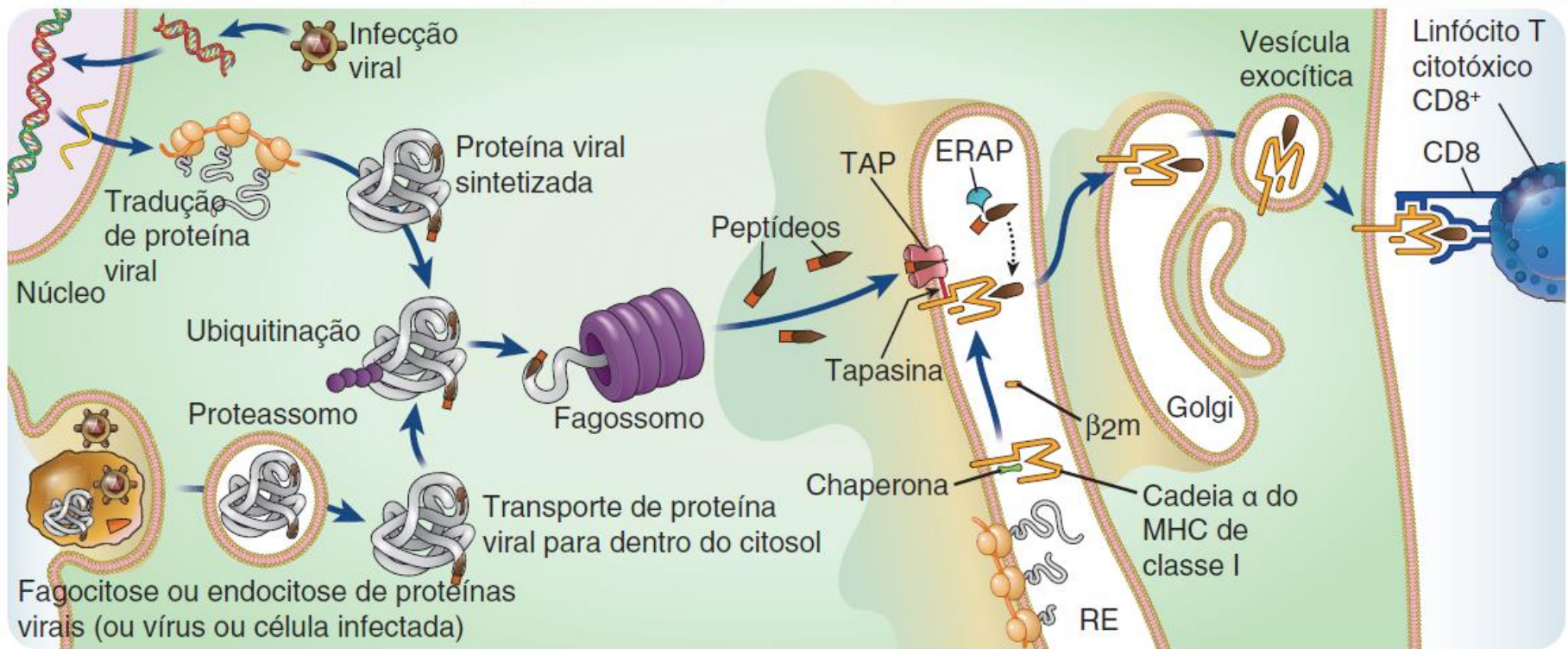
Produção ou distribuição de proteínas para o citosol

Degradação proteolítica de proteínas

Transporte de peptídeos do citosol para o RE

Montagem de complexos peptídeo-classe I no RE

Expressão de superfície de complexos peptídeo-classe I



# Processamento e Apresentação Antígenos Extracelulares

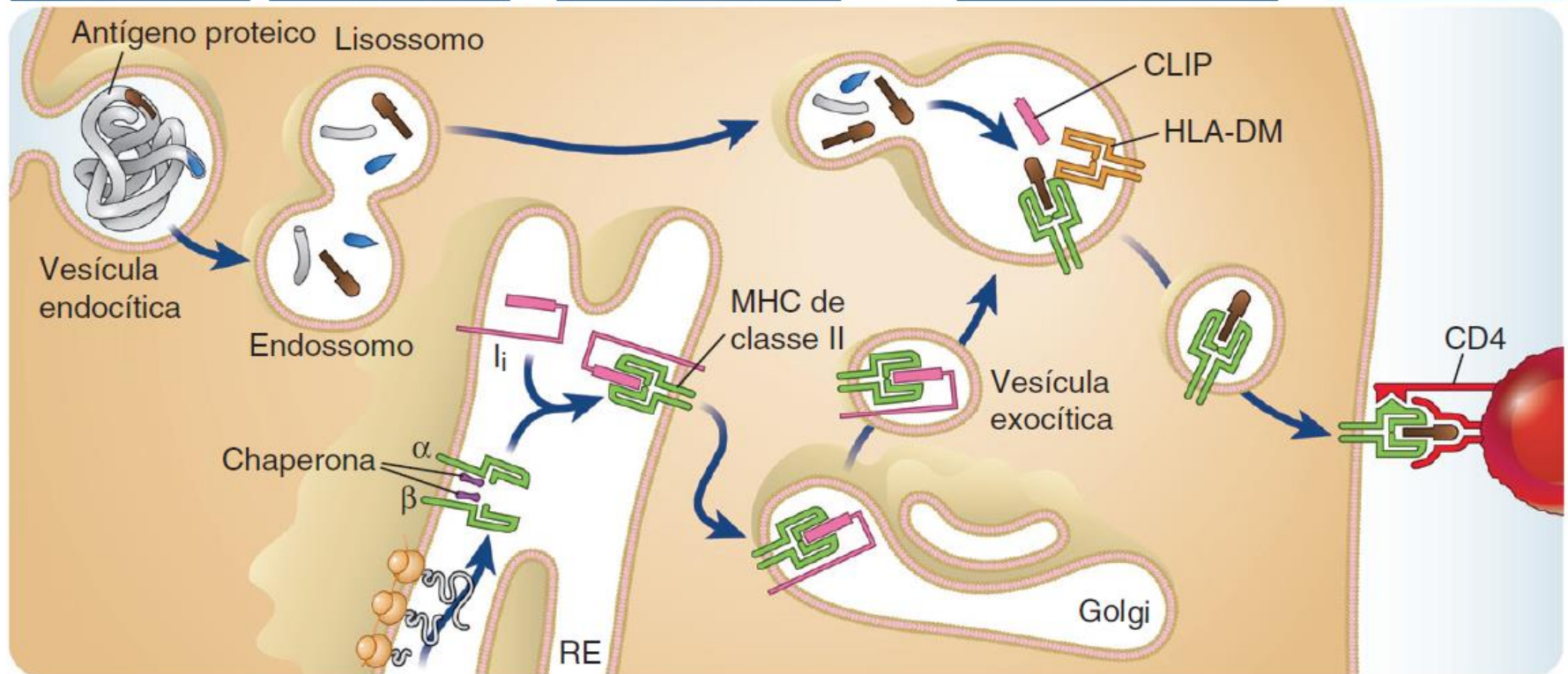
Captação de proteínas extracelulares dentro de compartimentos vesiculares de APC

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***

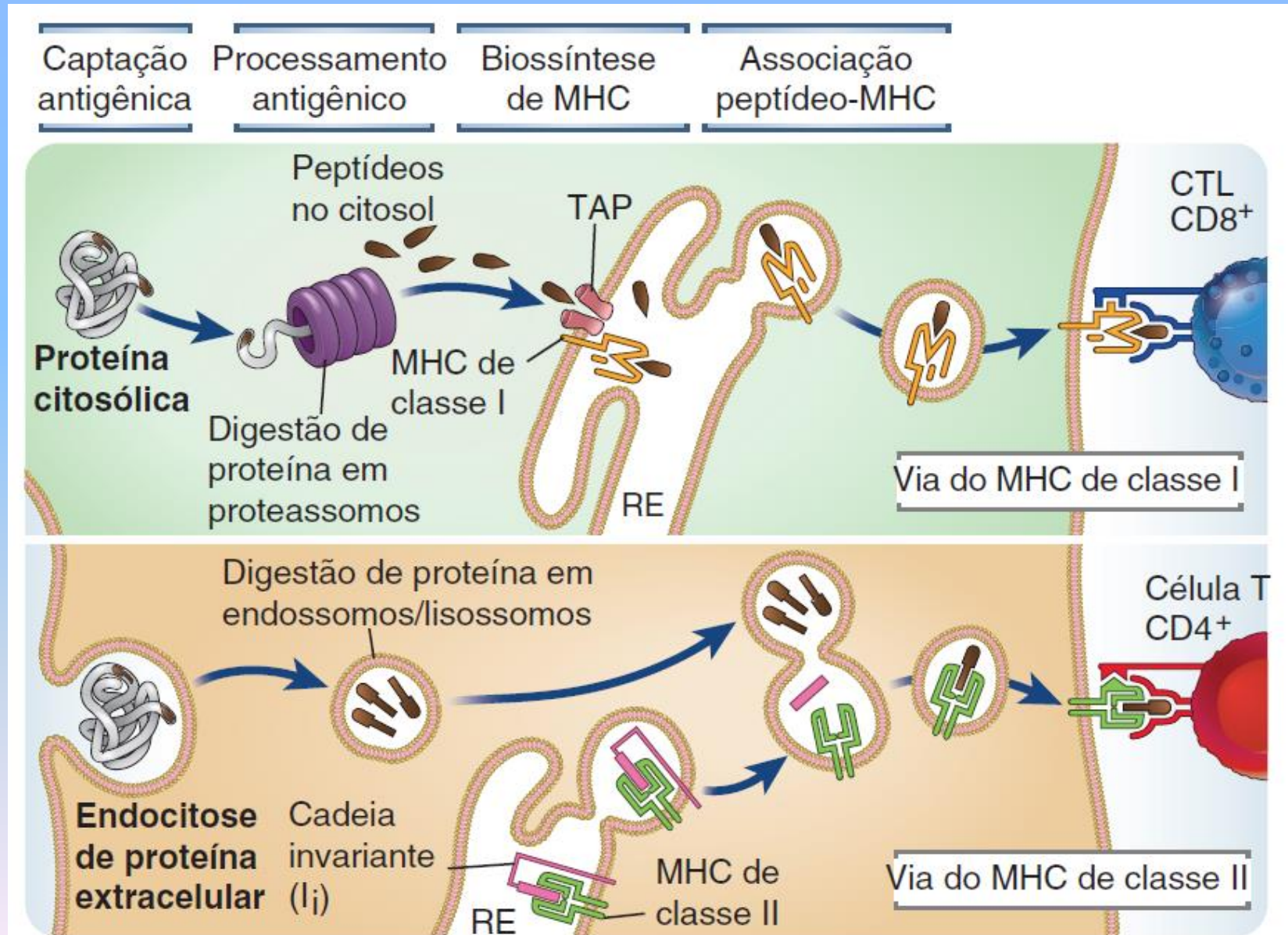
***<https://www.youtube.com/watch?v=hzET2XMMW28&list=PLNXPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=12>***

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

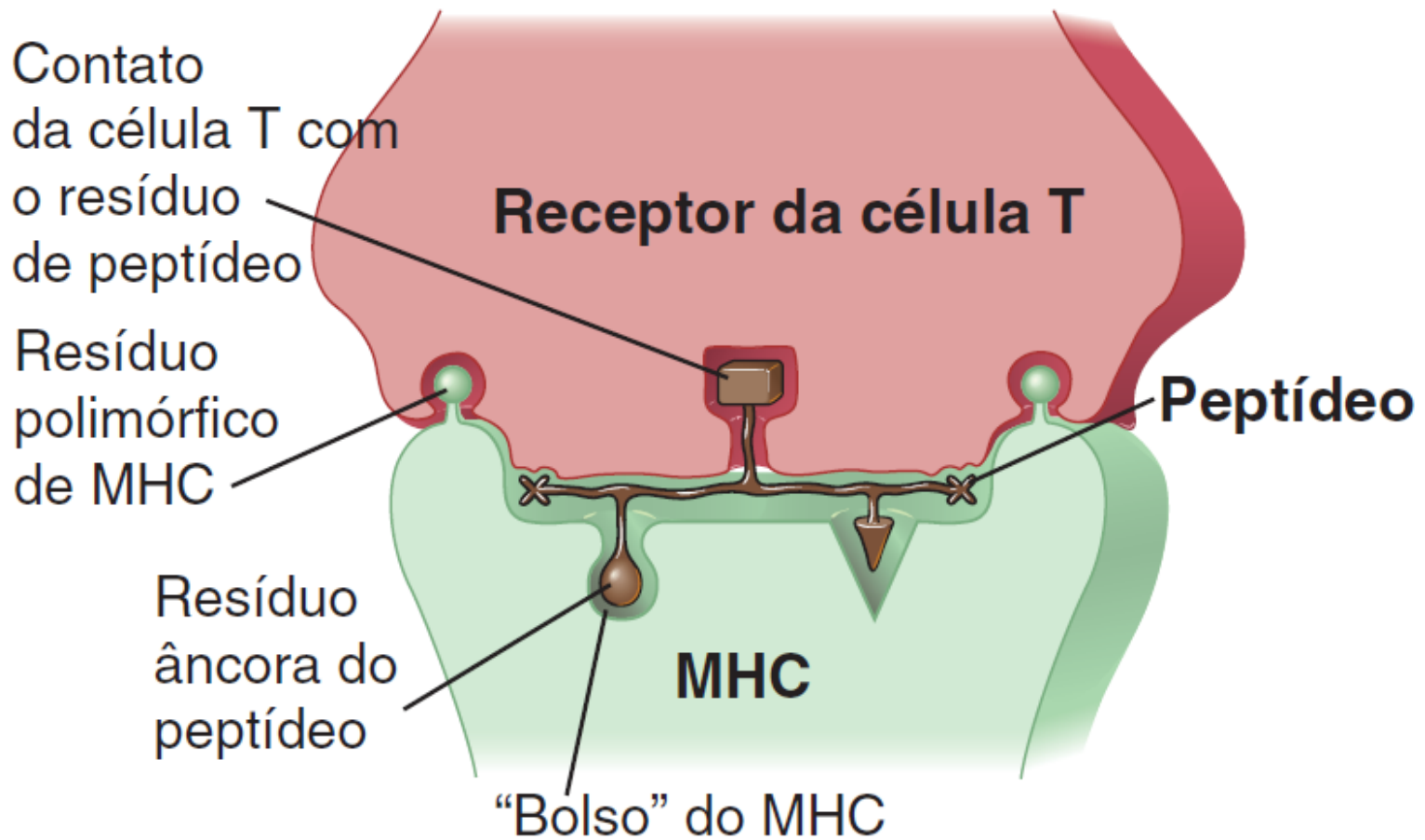
***<https://www.youtube.com/watch?v=8krlaGVR6Gk&list=PLNXPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=13>***



# Processamento e Apresentação dos Antígenos

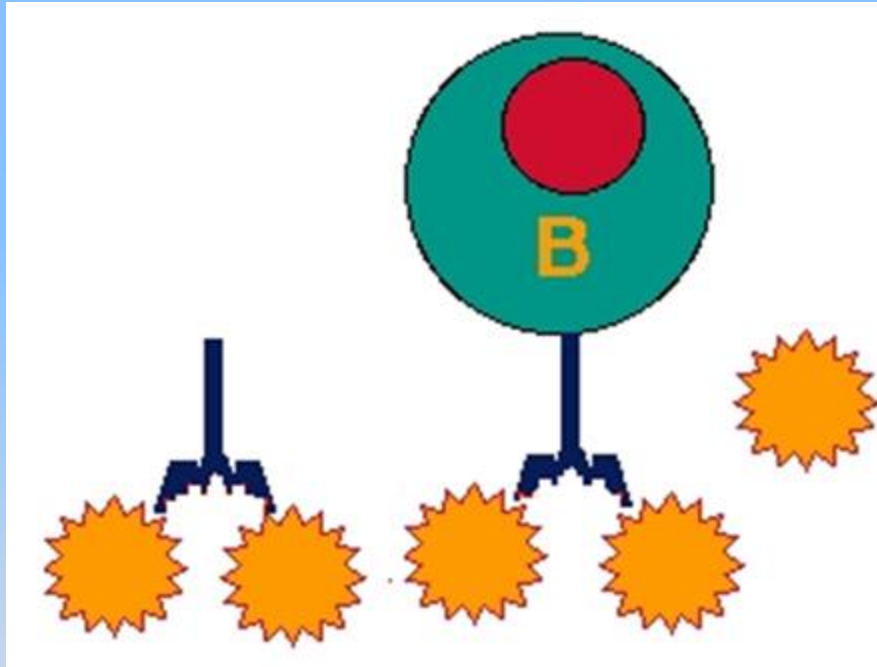


# ***TCR: interações com peptídeo e MHC***

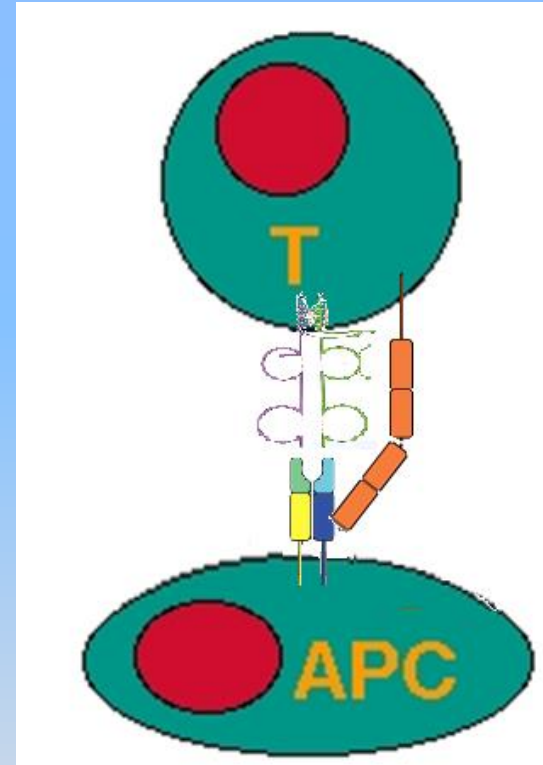




# ***Reconhecimento de Antígenos pelos Linfócitos e Conceito de Clonalidade***

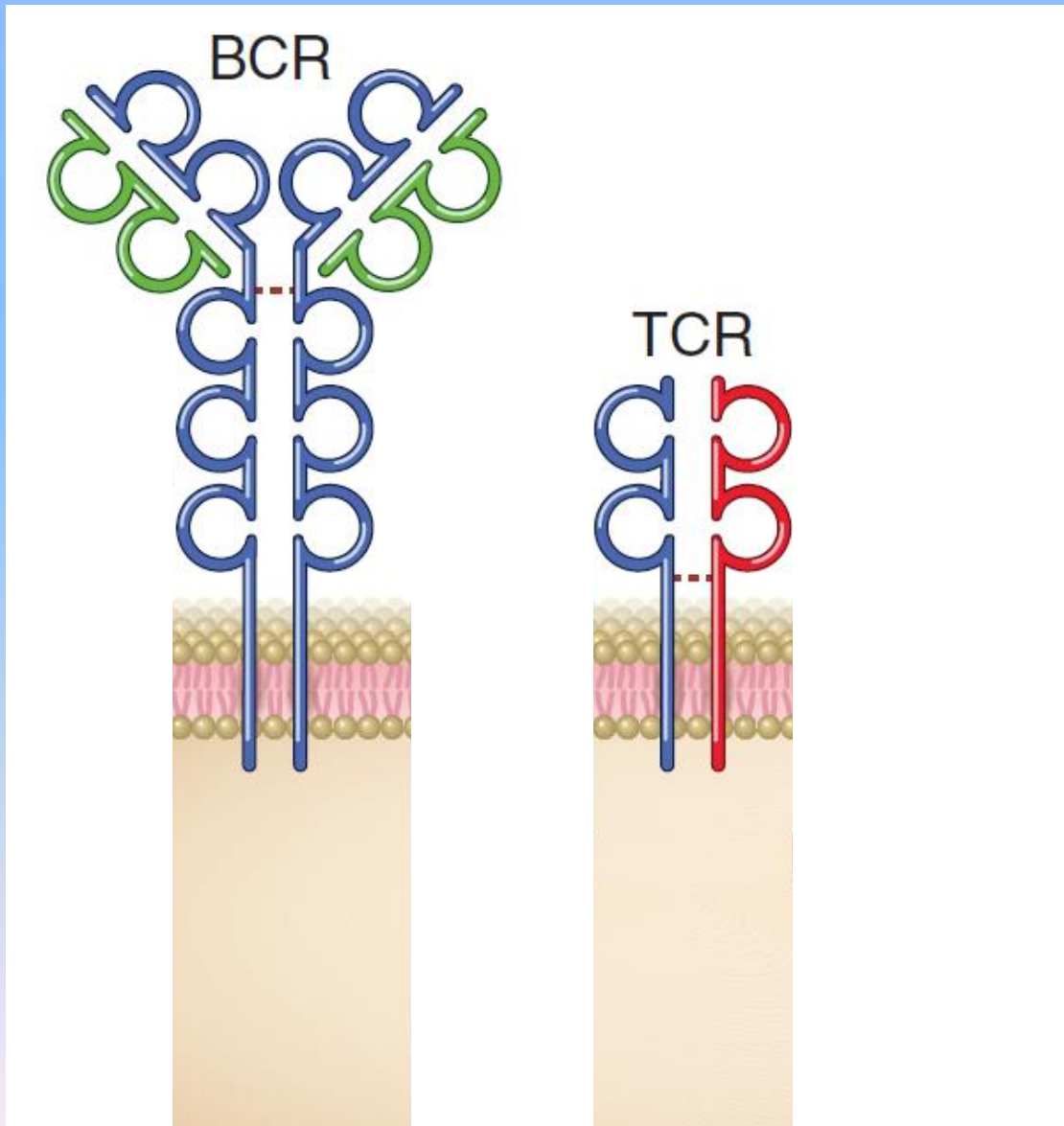


***Antígenos na conformação nativa são reconhecidos pelos linfócitos B***

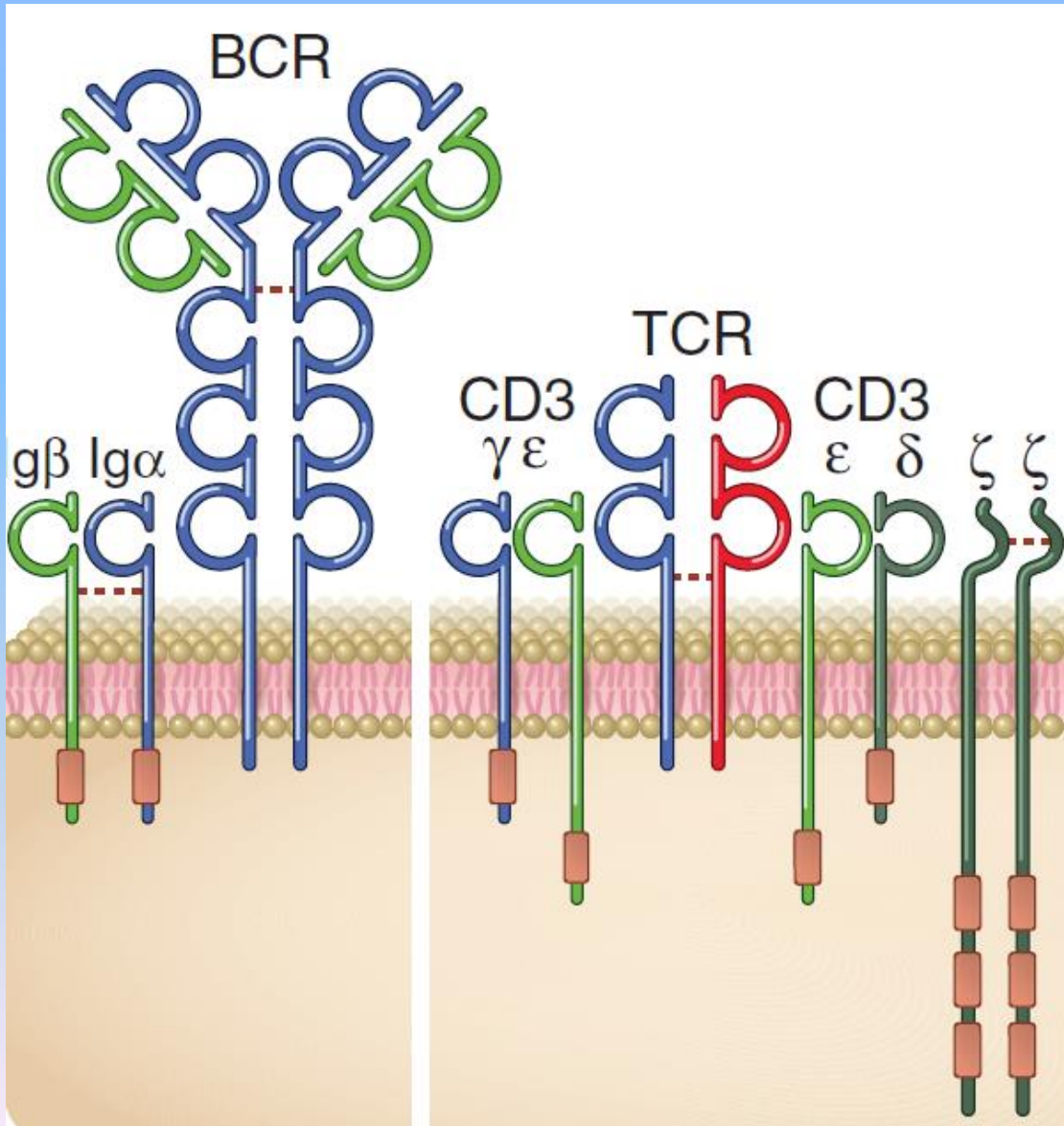


***Linfócitos T não reconhecem antígenos diretamente. Os antígenos precisam ser “processados” e “apresentados” pelas células apresentadoras de antígenos***

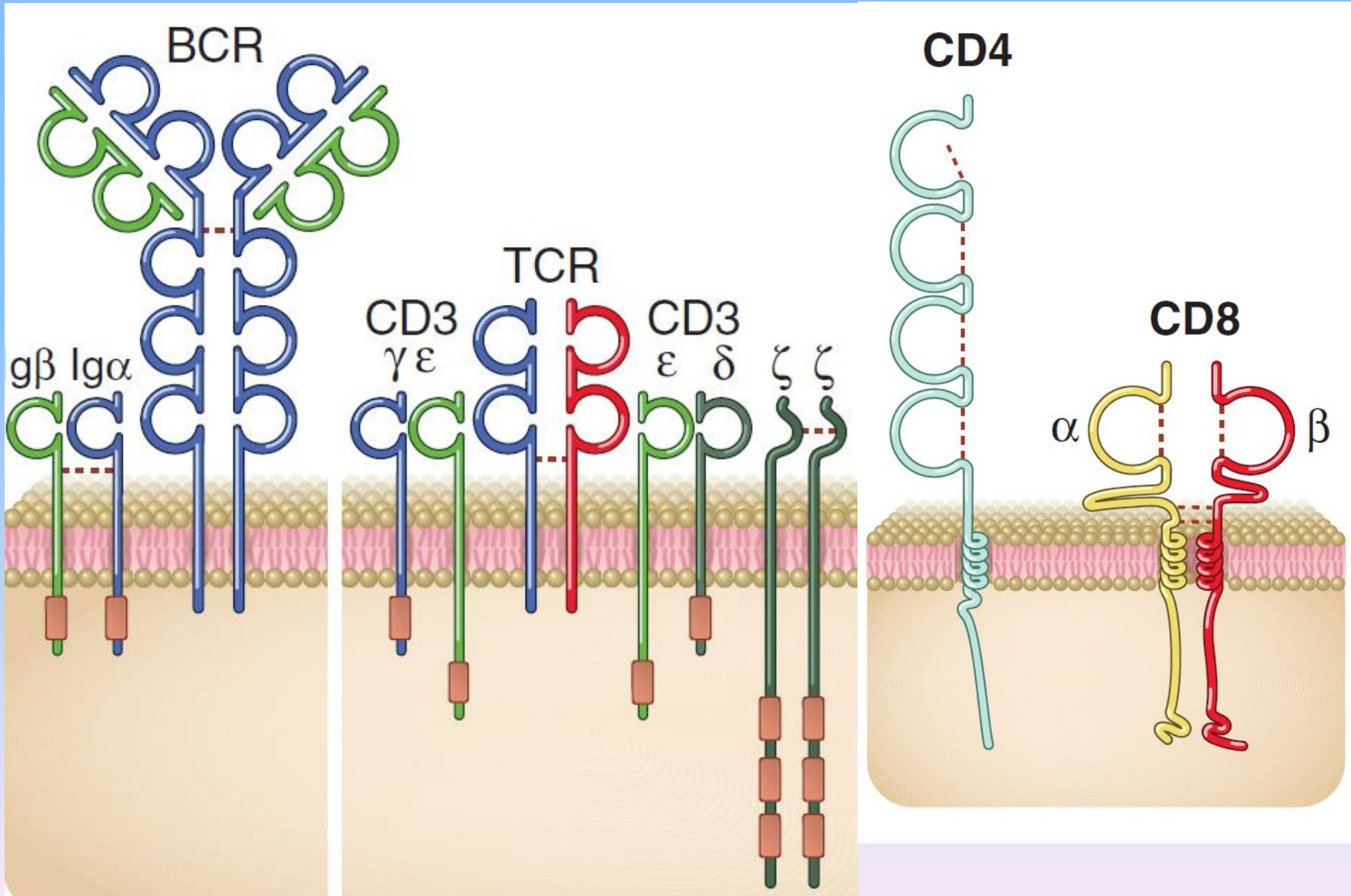
# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida

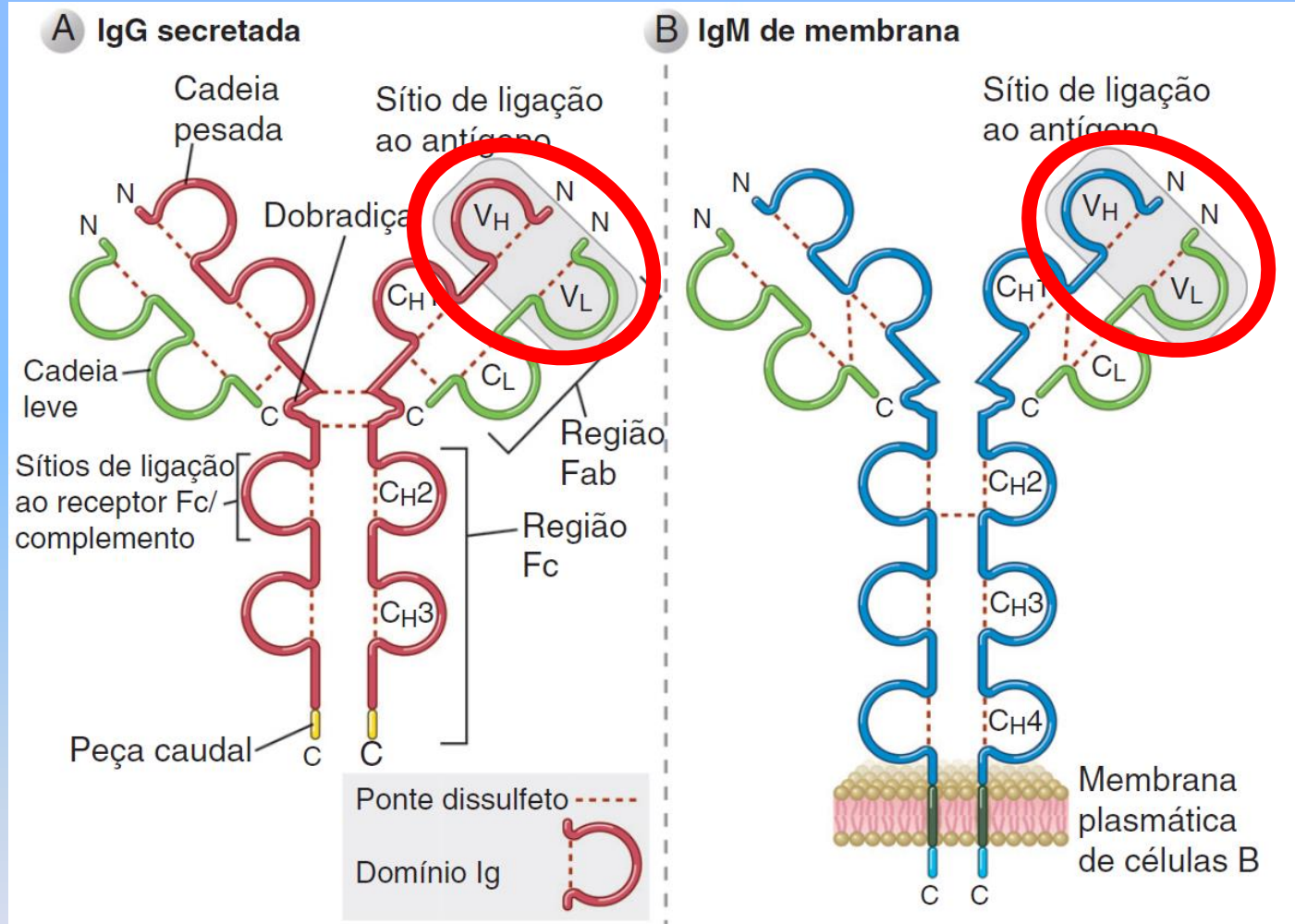


# Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida





# Anticorpos: estrutura



## Cadeias

- Leve:  $\kappa$ ,  $\lambda$

- Pesada:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\epsilon$  (classes ou isotipos)

## Dobradiça:

- Flexibilidade

## Funções:

- Ligação ao antígeno

- Efectoras

# *Isotipos/Classes de Imunoglobulinas*

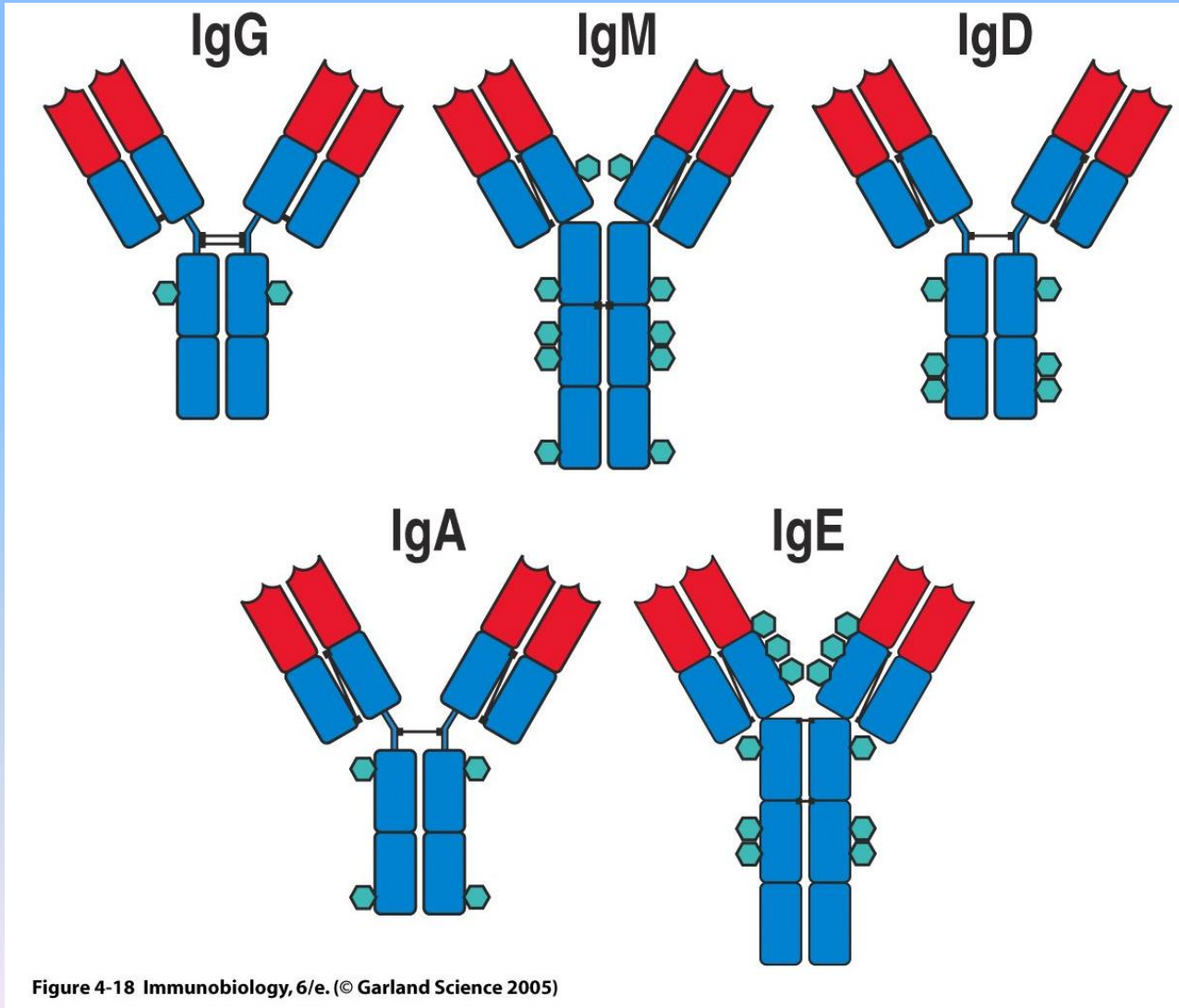
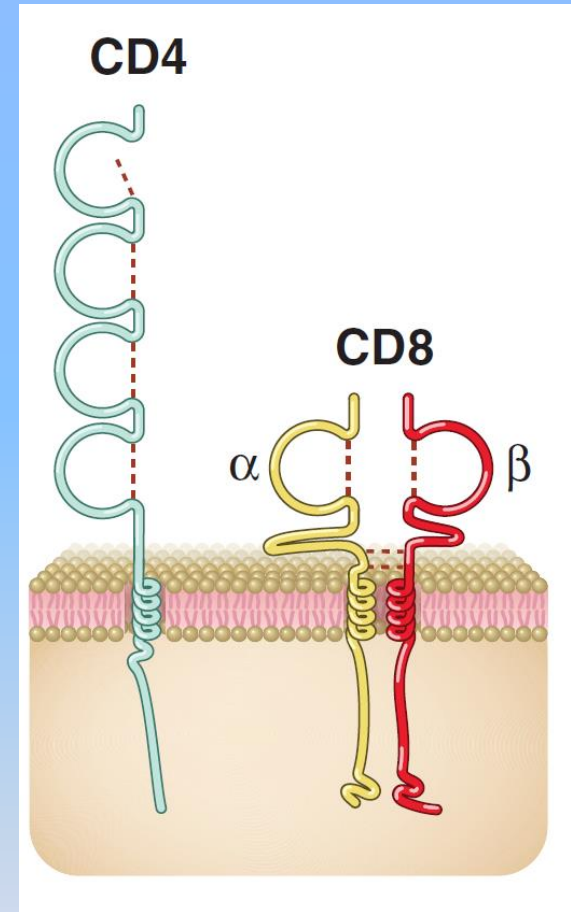
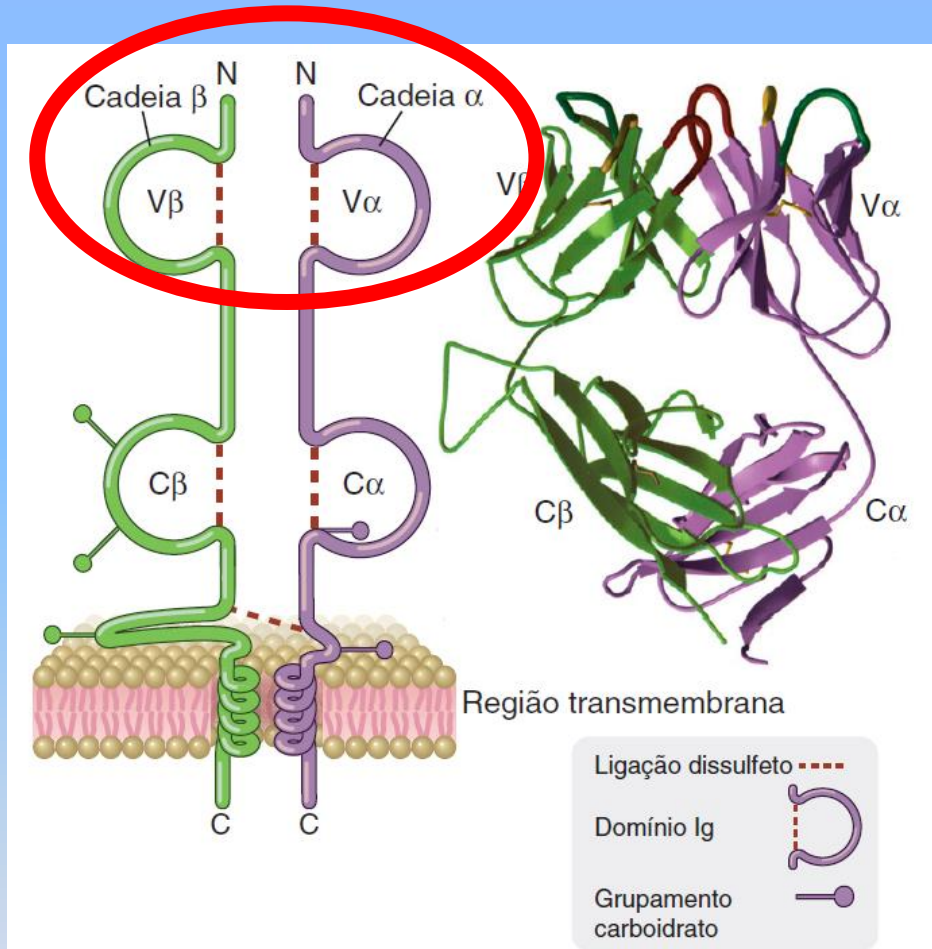


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# TCR e co-receptores: estrutura



## Cadeias

- $\alpha/\beta$ : células T clássicas
- $\gamma/\delta$ : células T não convencionais

**Nunca são secretados**

- CD4: reconhece MHC de classe II
- CD8: reconhece MHC de classe I

# Ligação MHC-peptídeos / TCR-CD4 ou CD8

