

Disciplina: Imunologia

Aula: Moléculas de MHC e Apresentação aos Linfócitos T

Só reconhece antígenos apresentados.

Prof. Dr. Ildercílio Lima

Contato: ildercilio.lima@ufac.br

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade

MHC
(*Major Histocompatibility Complex*)



- ✓ Descoberto em camundongos - transplantes;
- ✓ Pensava-se inicialmente que era somente um gene (chamado de antígeno II);
- ✓ Estudos posteriores demonstraram a existência de outros genes.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

MHC
(*Major Histocompatibility Complex*)



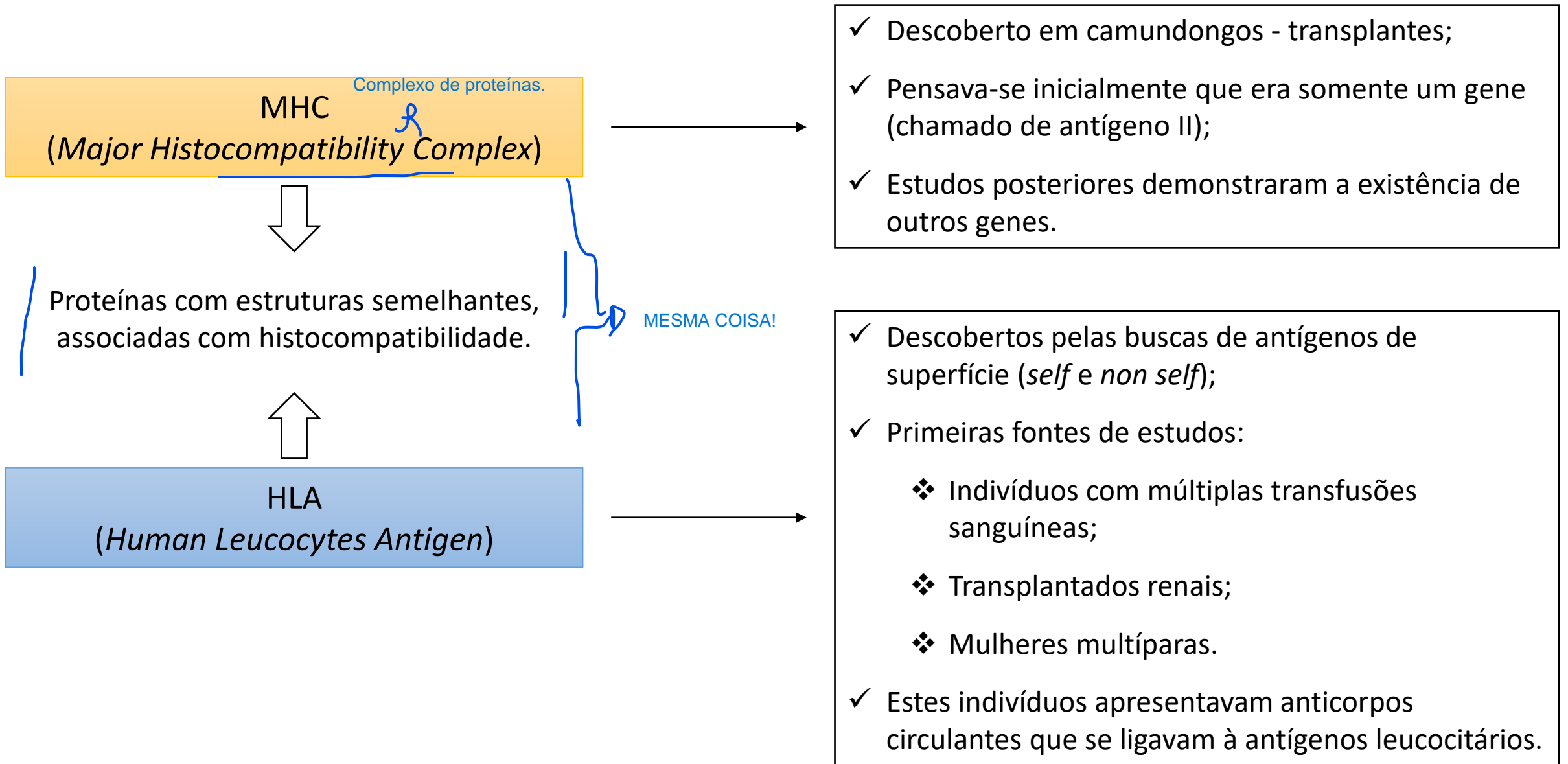
- ✓ Descoberto em camundongos - transplantes;
- ✓ Pensava-se inicialmente que era somente um gene (chamado de antígeno II);
- ✓ Estudos posteriores demonstraram a existência de outros genes.

HLA
(*Human Leucocytes Antigen*)



- ✓ Descobertos pelas buscas de antígenos de superfície (*self* e *non self*);
- ✓ Primeiras fontes de estudos:
 - ❖ Indivíduos com múltiplas transfusões sanguíneas;
 - ❖ Transplantados renais;
 - ❖ Mulheres múltiparas.
- ✓ Estes indivíduos apresentavam anticorpos circulantes que se ligavam à antígenos leucocitários.

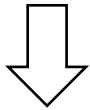
Complexo Principal de Histocompatibilidade



Complexo Principal de Histocompatibilidade

MHC

(Major Histocompatibility Complex)



Proteínas com estruturas semelhantes,
associadas com histocompatibilidade.



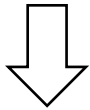
HLA

(Human Leucocytes Antigen)

Complexo Principal de Histocompatibilidade

MHC

(Major Histocompatibility Complex)



Proteínas com estruturas semelhantes,
associadas com histocompatibilidade.



HLA

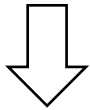
(Human Leucocytes Antigen)

Como poderia surgir na natureza um mecanismo envolvido somente com a rejeição de transplantes, sendo o transplante um fenômeno artificial?

Complexo Principal de Histocompatibilidade

MHC

(*Major Histocompatibility Complex*)



Proteínas com estruturas semelhantes,
associadas com histocompatibilidade.



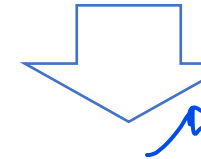
HLA

(*Human Leucocytes Antigen*)

A apresentação é feita para indiciar processos infecciosos; para mostrar antígenos presentes no corpo; essa apresentação é voltada para antígenos que se encontram no ambiente intracelular.

EXTRACELULAR: anticorpos.

Como poderia surgir na natureza um mecanismo envolvido somente com a rejeição de transplantes, sendo o transplante um fenômeno artificial?



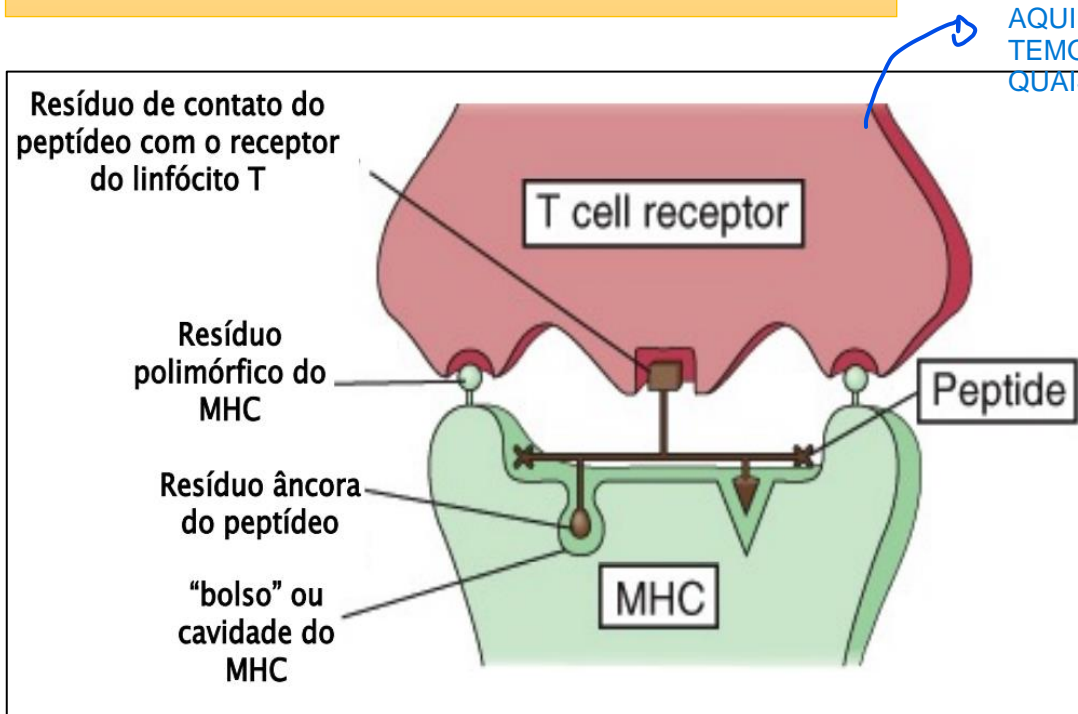
O POLIPEPTÍDEO É ADICIONADO NA PROTEÍNA MHC, NA FACE EXTERNA DA CÉLULA. ESSE POLIPETÍDEO É ADVINDO DA QUEBRA DE PROTEÍNAS DENTRO DA CÉLULA.

Características do MHC:

- ❑ Função imunológica: apresentação de peptídeos
 - Ativação das células T
 - ✓ Linfócito T CD8⁺: citotóxicas CTL
 - ✓ Linfócito T CD4⁺: **auxiliares**
- ❑ Moléculas de MHC diferem na sua capacidade de apresentar antígenos.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

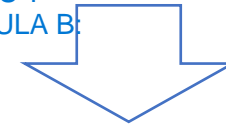
MHC (Major Histocompatibility Complex)



Modelo de reconhecimento de um complexo peptídeo-MHC pelas células T

Como poderia surgir na natureza um mecanismo envolvido somente com a rejeição de transplantes, sendo o transplante um fenômeno artificial?

AQUI VEMOS OS RECEPTORES DE CÉLULAS T
TEMOS TAMBÉM OS RECEPTORES DE CÉLULA B
QUAIS SÃO?



Características do MHC:

- ❑ Função imunológica: apresentação de peptídeos
 - Ativação das células T
 - ✓ Linfócito T CD8⁺: citotóxicas
 - ✓ Linfócito T CD4⁺: auxiliares
- ❑ Moléculas de MHC diferem na sua capacidade de apresentar antígenos.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Fenômeno da restrição de linfócitos T ao MHC

Complexo Principal de Histocompatibilidade

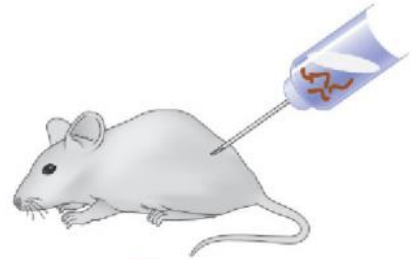
Fenômeno da restrição de linfócitos T ao MHC

Células T reconhecem moléculas de MHC compatíveis, de origem própria (*self*) para exercerem suas funções.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Fenômeno da restrição de linfócitos T ao MHC

Camundongo da linhagem A infectados com vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV)



7 dias

CTLs específicas para LCMV



Linhagem A

Linhagem B

Células alvo infectadas com LCMV

Célula-alvo

Célula-alvo

Peptídeo próprio

Peptídeo do LCMV

Células T reconhecem moléculas de MHC compatíveis, de origem própria (*self*) para exercerem suas funções.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Fenômeno da restrição de linfócitos T ao MHC

Células T reconhecem moléculas de MHC compatíveis, de origem própria (*self*) para exercerem suas funções.

Camundongo da linhagem A infectados com vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV)



7 dias

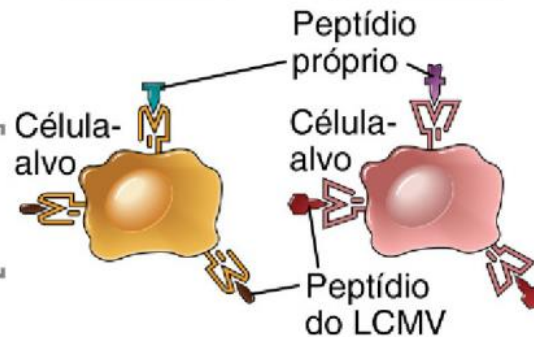
CTLs específicas para LCMV



Linhagem A

Linhagem B

Células alvo infectadas com LCMV

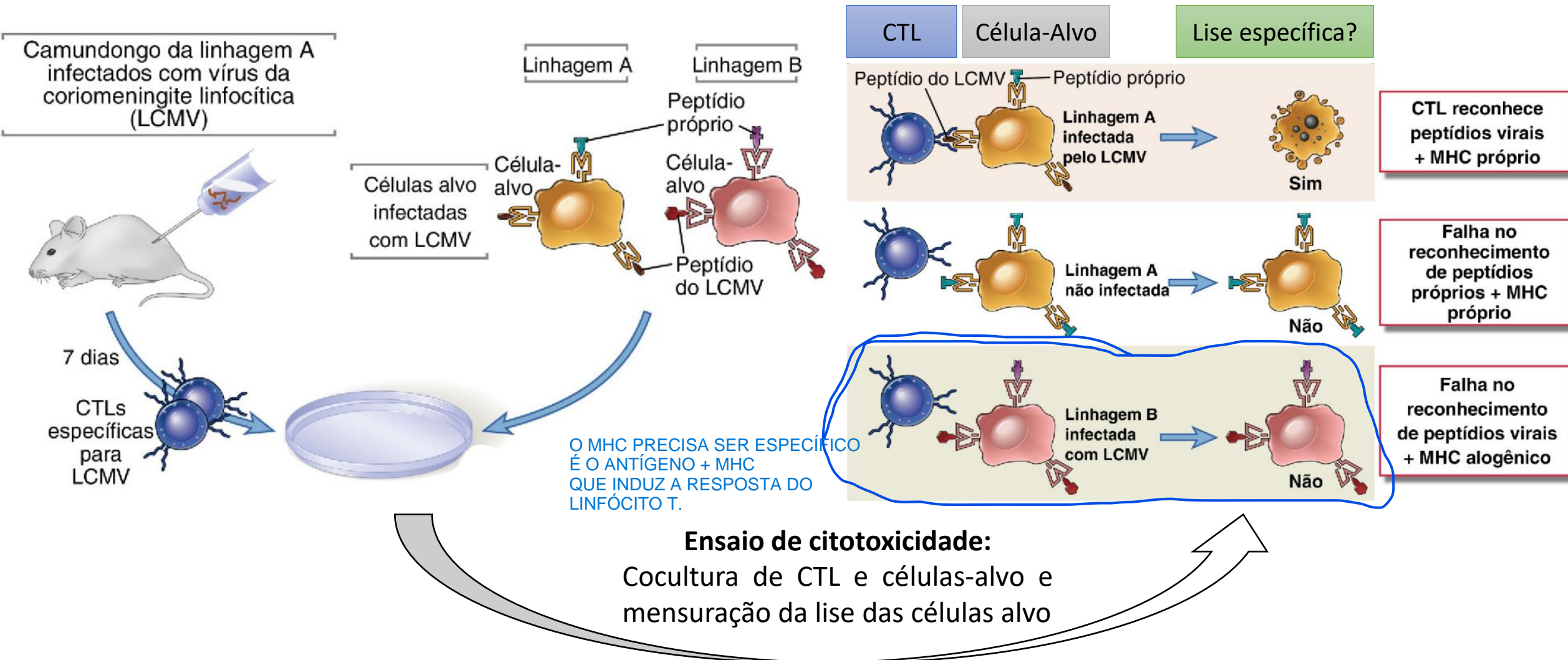


Ensaio de citotoxicidade:

Cocultura de CTL e células-alvo e mensuração da lise das células alvo

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Fenômeno da restrição de linfócitos T ao MHC



Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

Linfócitos T

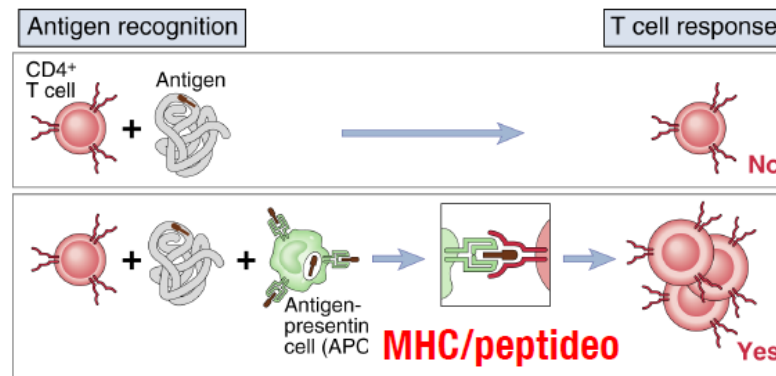
RECONHECIDO PELO LÍFOCITO TCD4

CD4+ (helper) TCR reconhece peptídeos derivados de Ag processados em células apresentadoras de Ag (APC) e apresentados no contexto do **MHC-II**. CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO TEM O MHC-II E I. (APC)

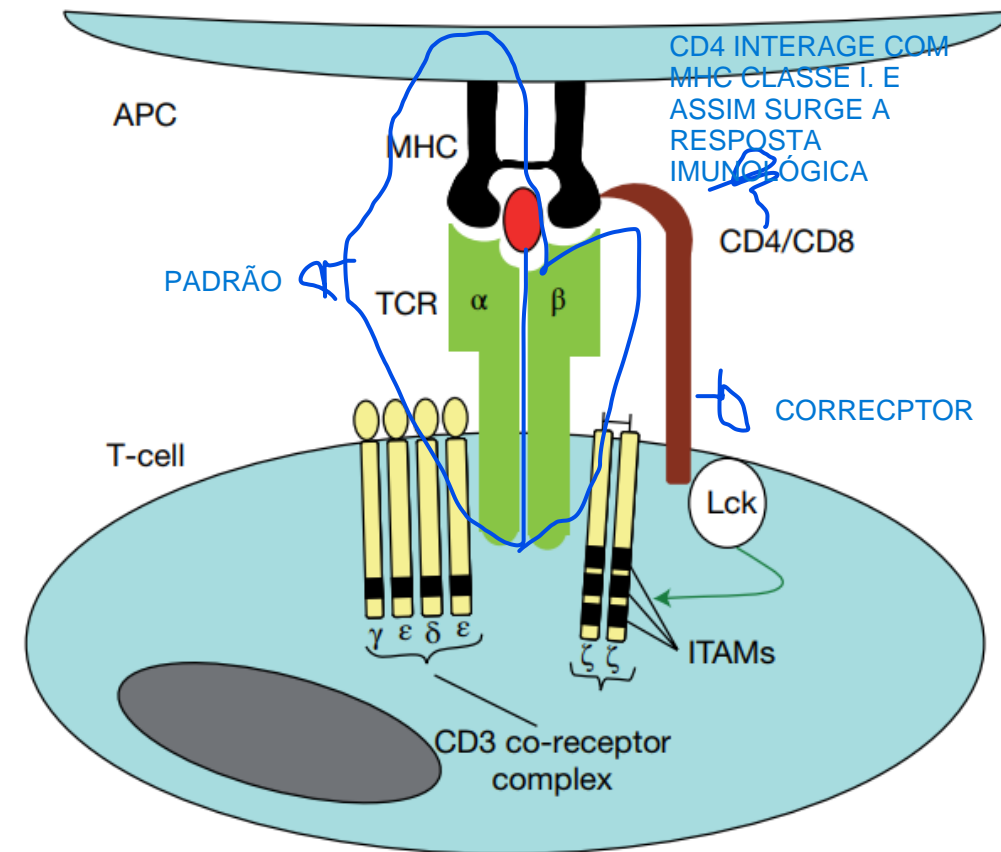
CD8+ (citotóxicos) TCR reconhece peptídeos derivados de Ag processados nas células e apresentados no contexto do **MHC-I**. TODAS AS CÉLULAS NUCLEADAS APRESENTAM MHC-1

TCR reconhece

- indiretamente
- Peptídeos no MHC
- Epitopo linear



Apresentação do antígeno ao linfócito T



Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

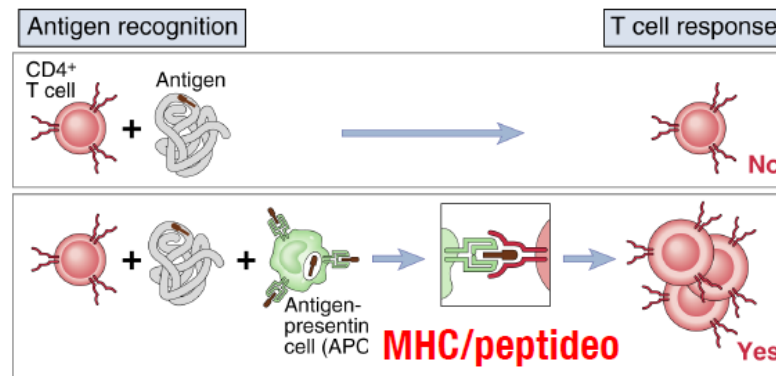
Linfócitos T

CD4+ (helper) TCR reconhece peptídeos derivados de Ag processados em células apresentadoras de Ag (APC) e apresentados no contexto do MHC-II

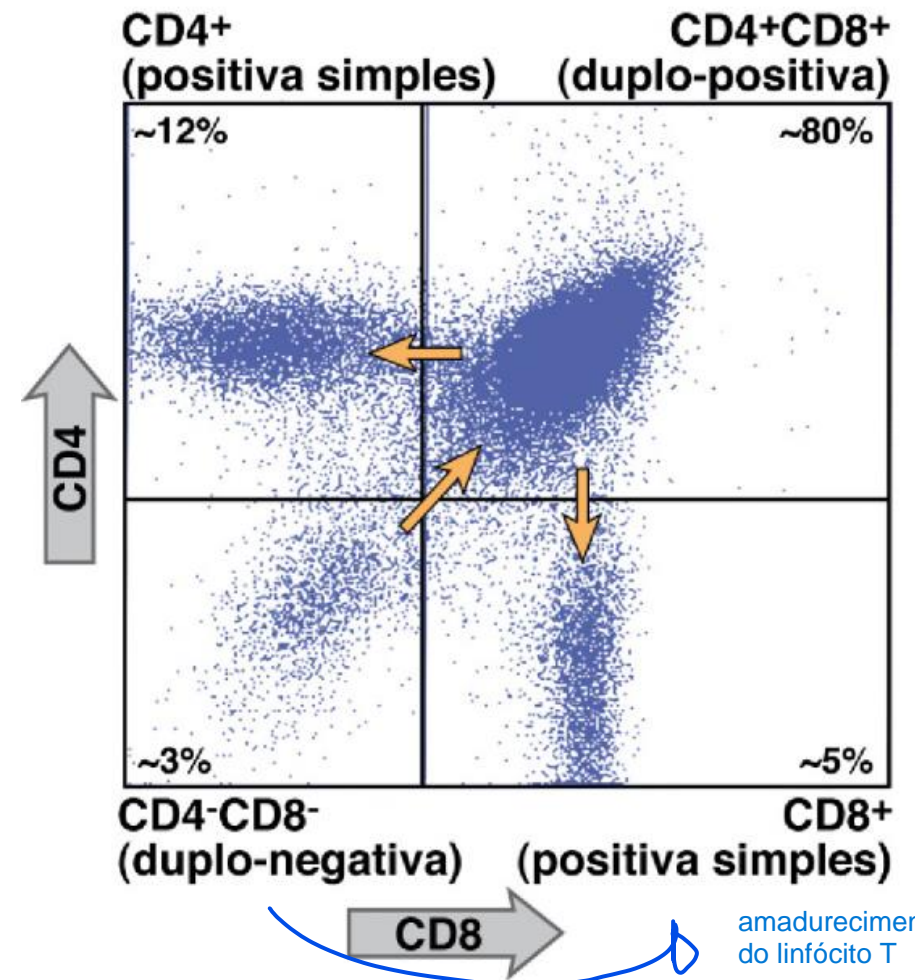
CD8+ (citotóxicos) TCR reconhece peptídeos derivados de Ag processados nas células e apresentados no contexto do MHC-I

TCR reconhece

- indiretamente
- Peptídeos no MHC
- Epitopo linear



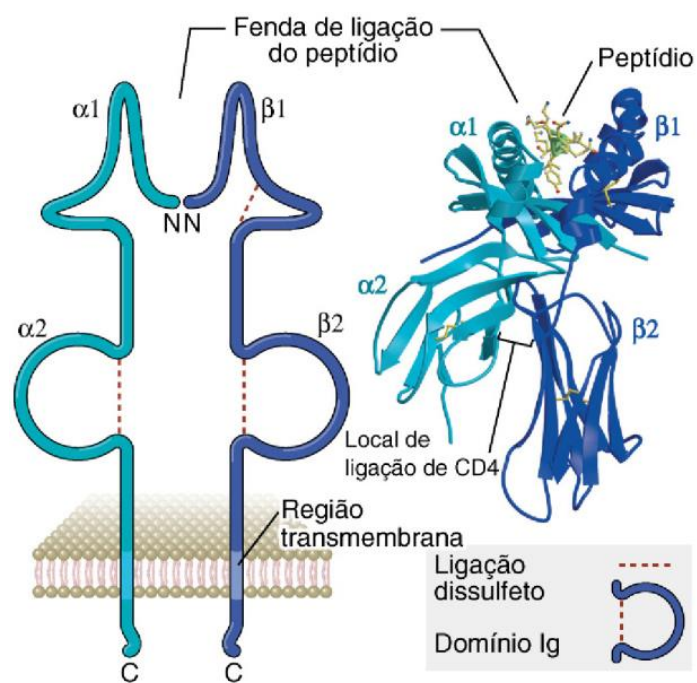
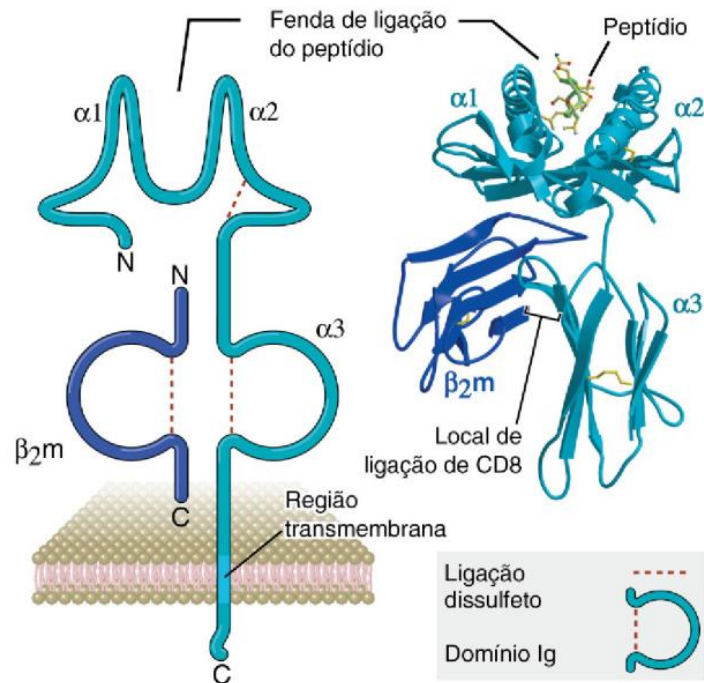
Expressão de CD4 e CD8 no timo



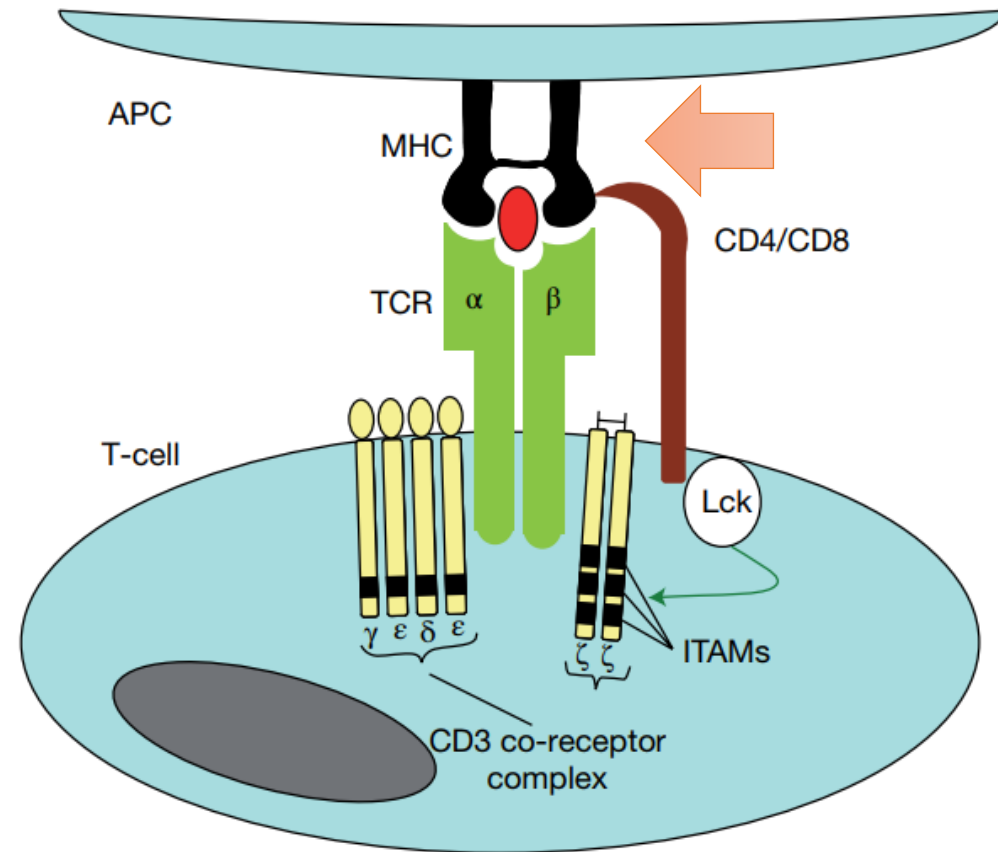
Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

Característica	MHC da Classe I	MHC da Classe II
Cadeias polipeptídicas	α microglobulina β_2	α e β
Localização dos resíduos polimórficos	Domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$	Domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$
Local de ligação do correceptor da célula T	CD8 se liga principalmente ao domínio $\alpha 3$	CD4 se liga a um bolsão criado por partes dos domínios $\alpha 2$ e $\beta 2$
Tamanho da fenda de ligação do peptídeo	Acomoda peptídeos de 8-11 resíduos	Acomoda peptídeos de 10-30 resíduos ou mais
Nomenclatura		
Humanos	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Camundongos	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

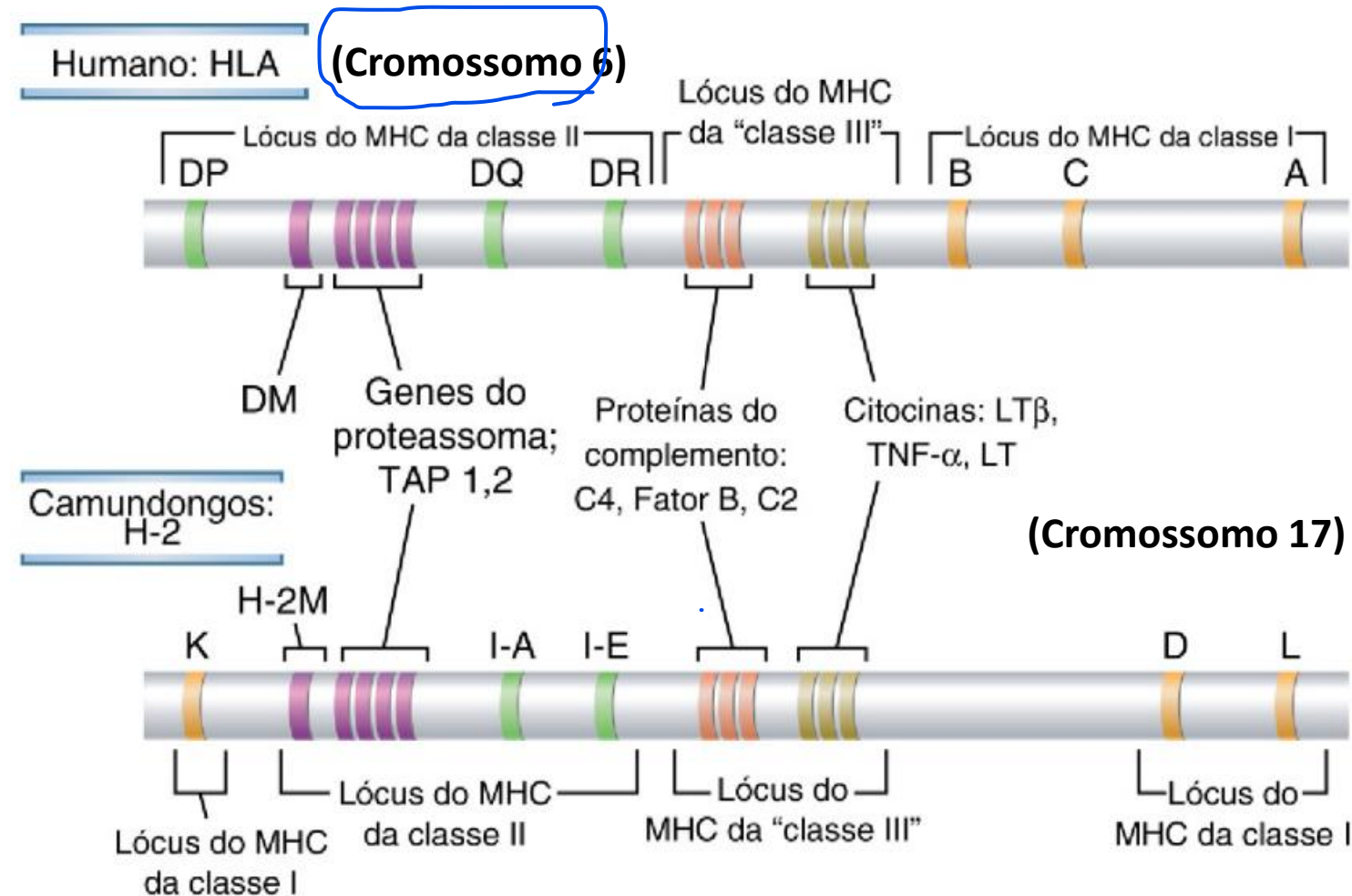


Apresentação do antígeno ao linfócito T

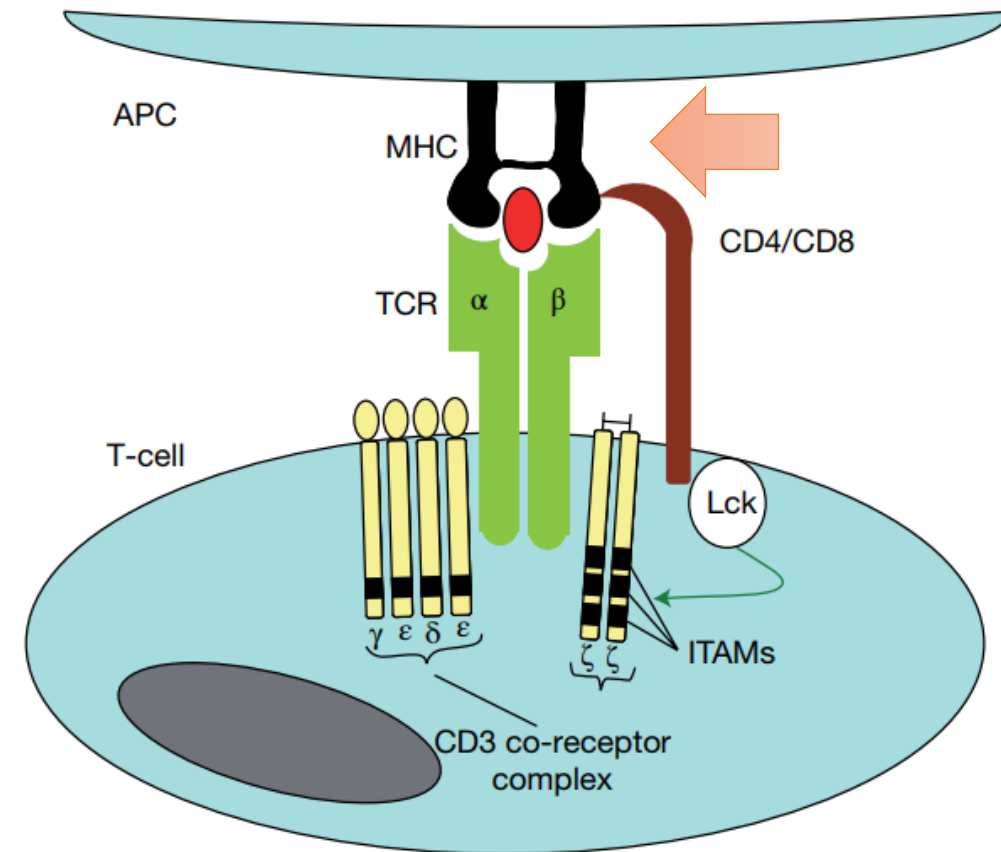


Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

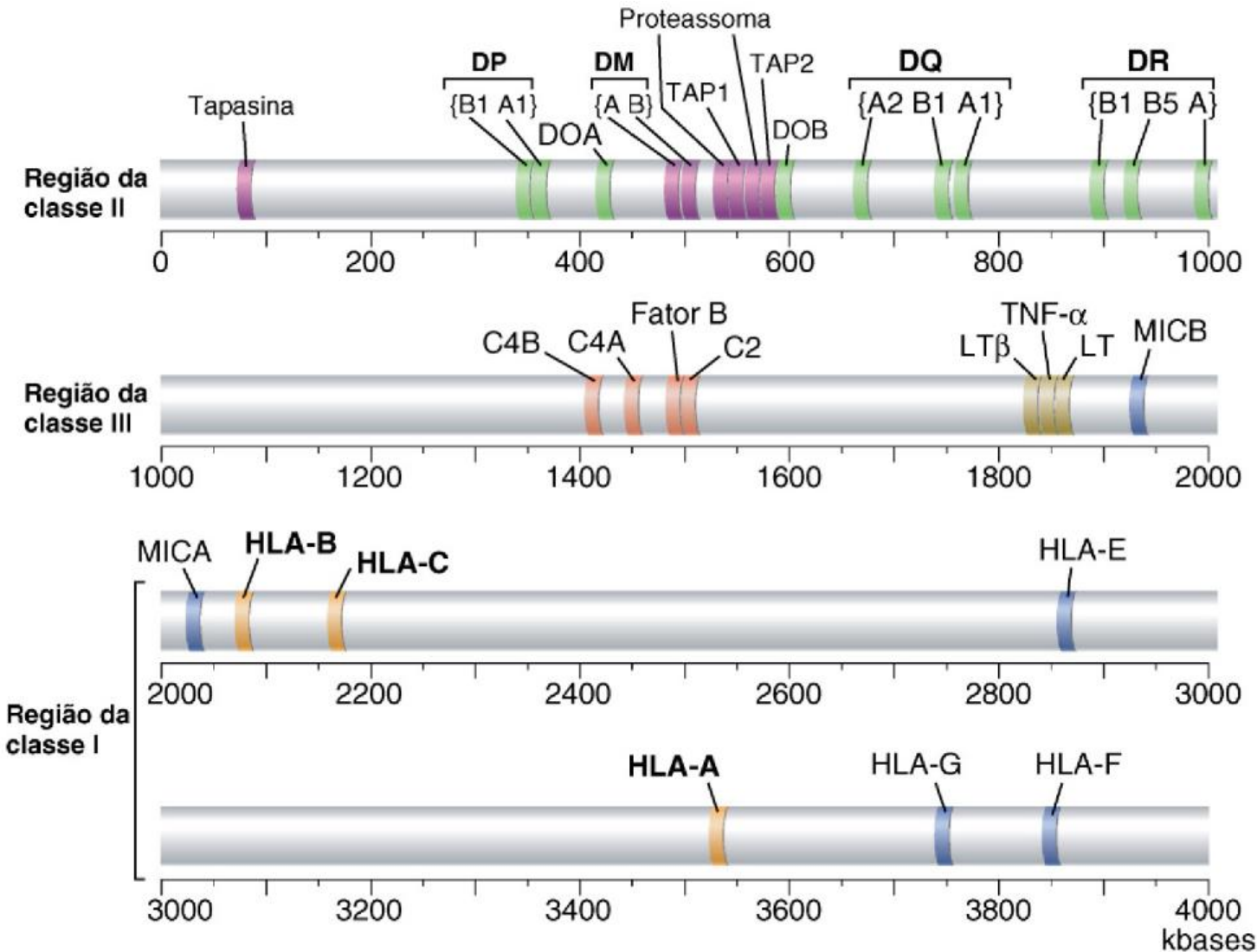


Apresentação do antígeno ao linfócito T

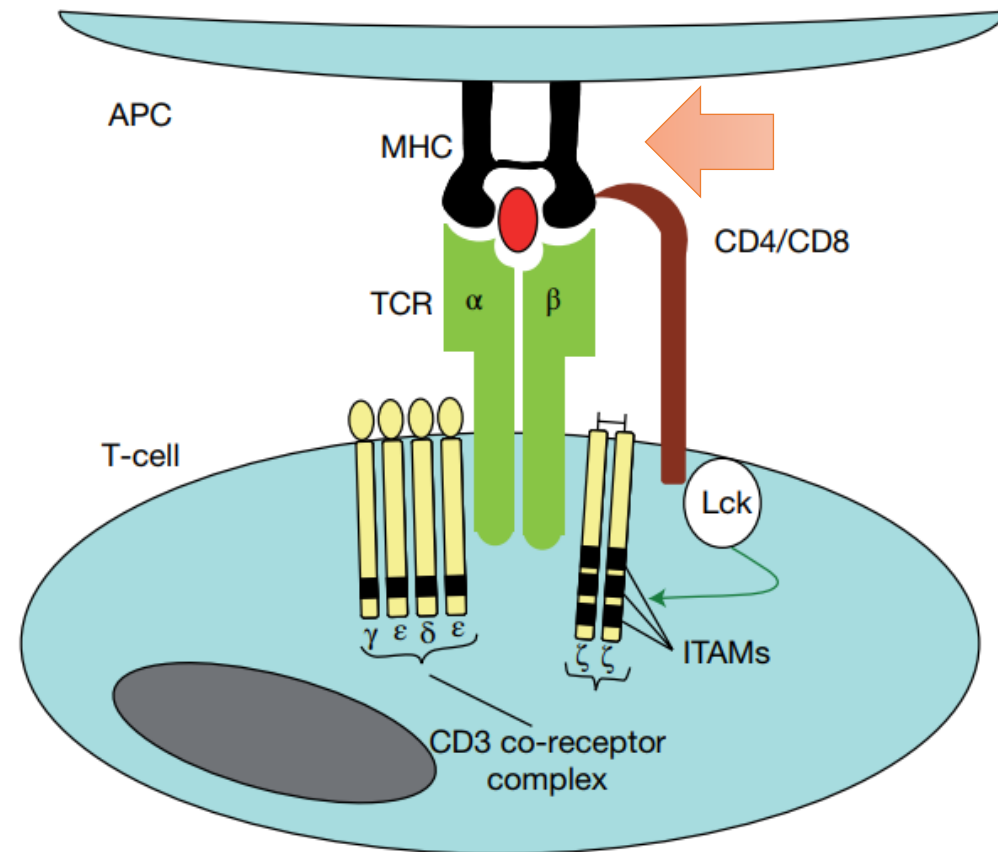


Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

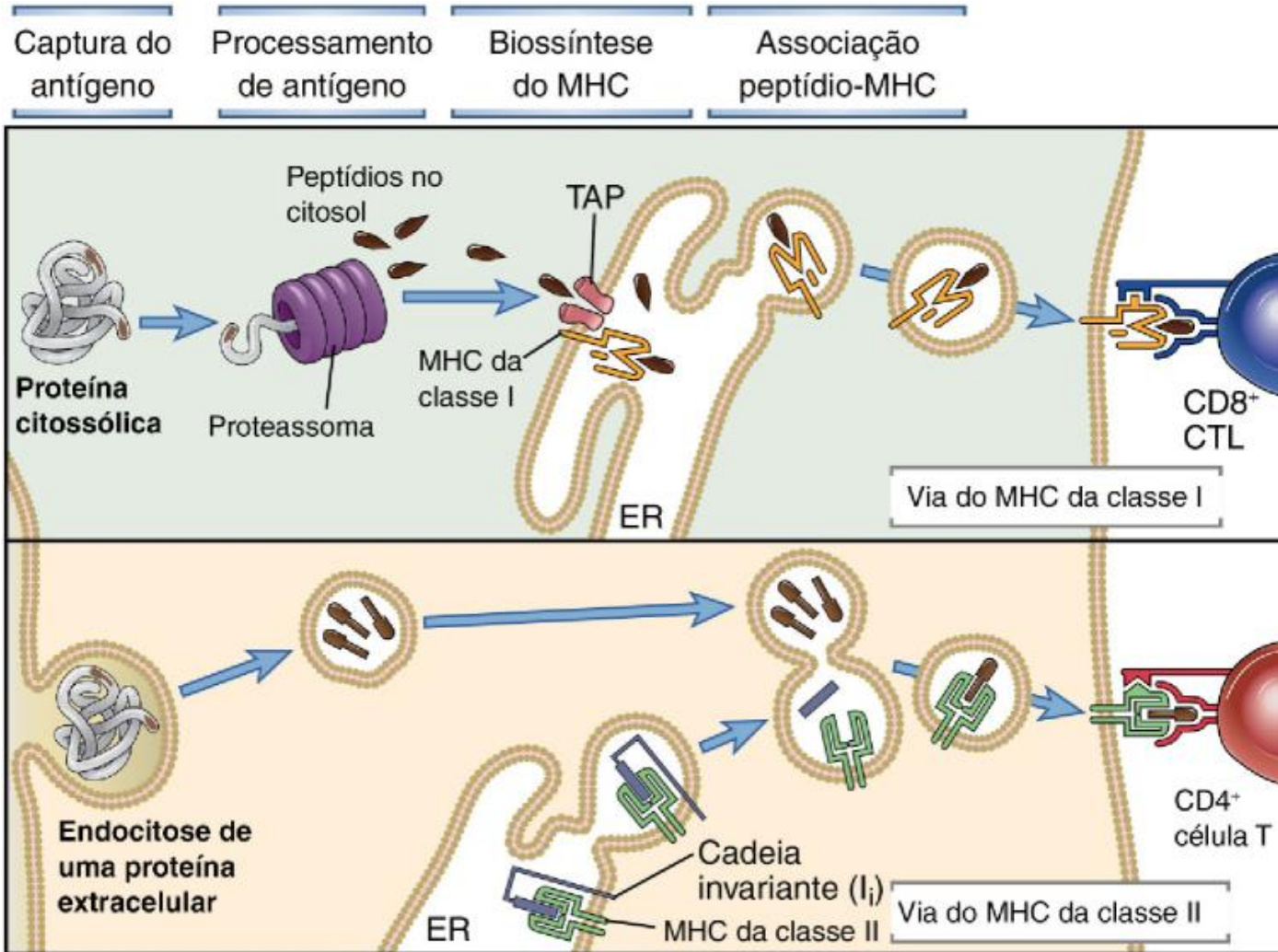


Apresentação do antígeno ao linfócito T



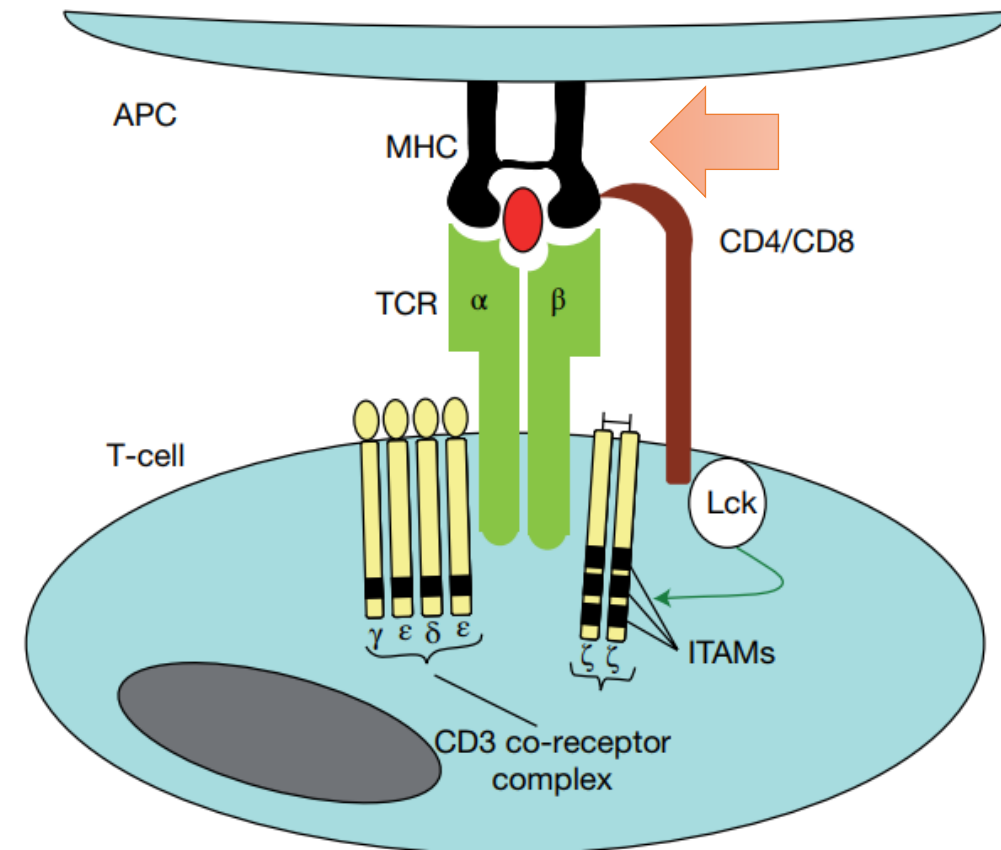
Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T



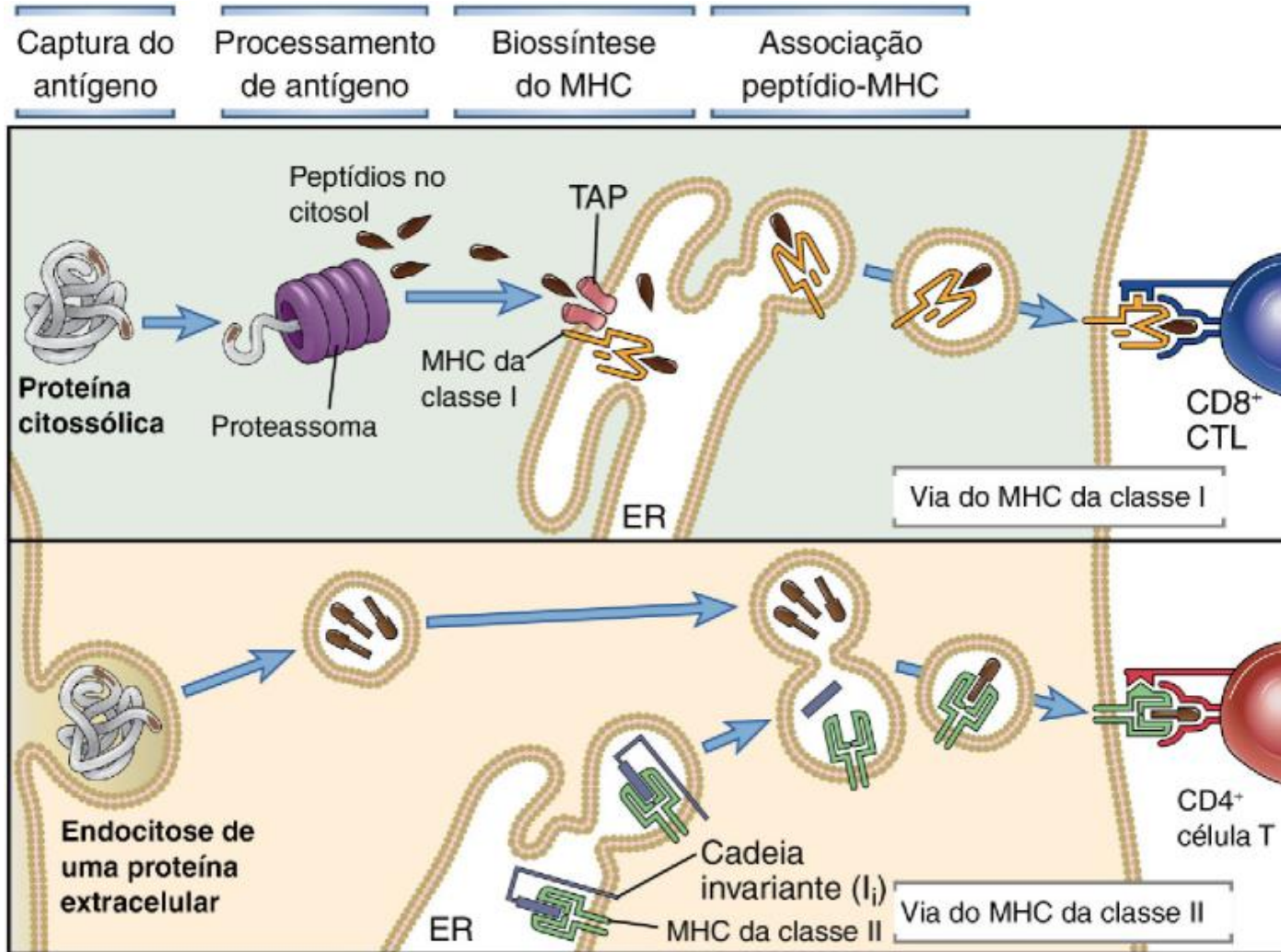
Vias de processamento e apresentação de antígenos

Apresentação do antígeno ao linfócito T



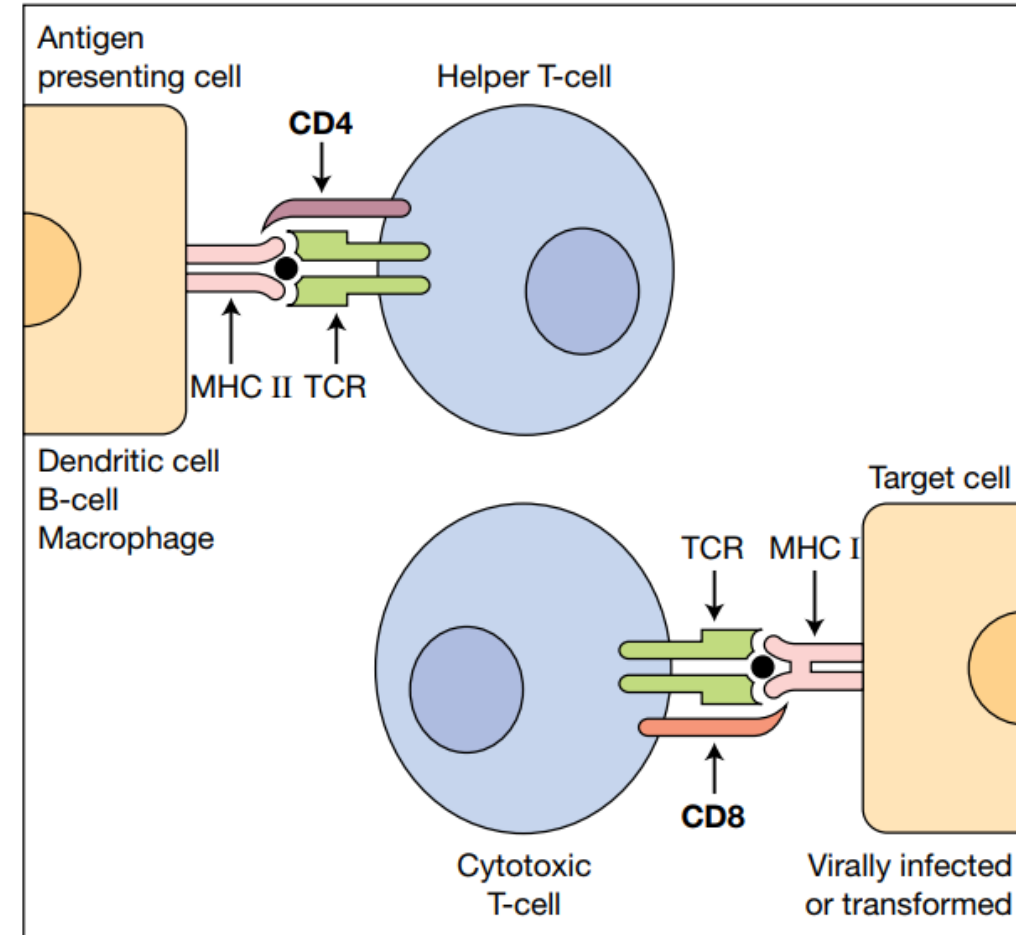
Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T



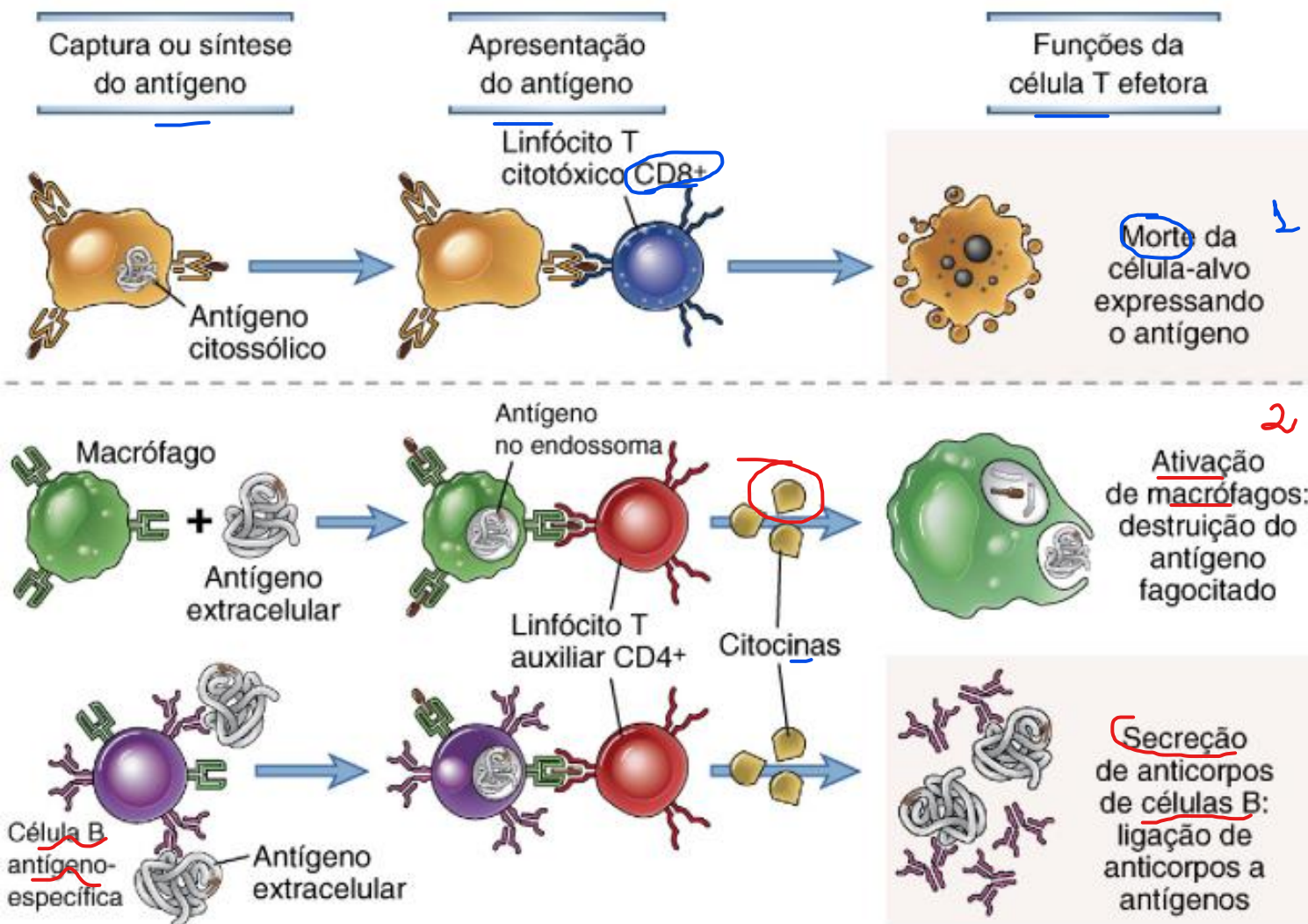
Vias de processamento e apresentação de antígenos

Apresentação do antígeno ao linfócito T

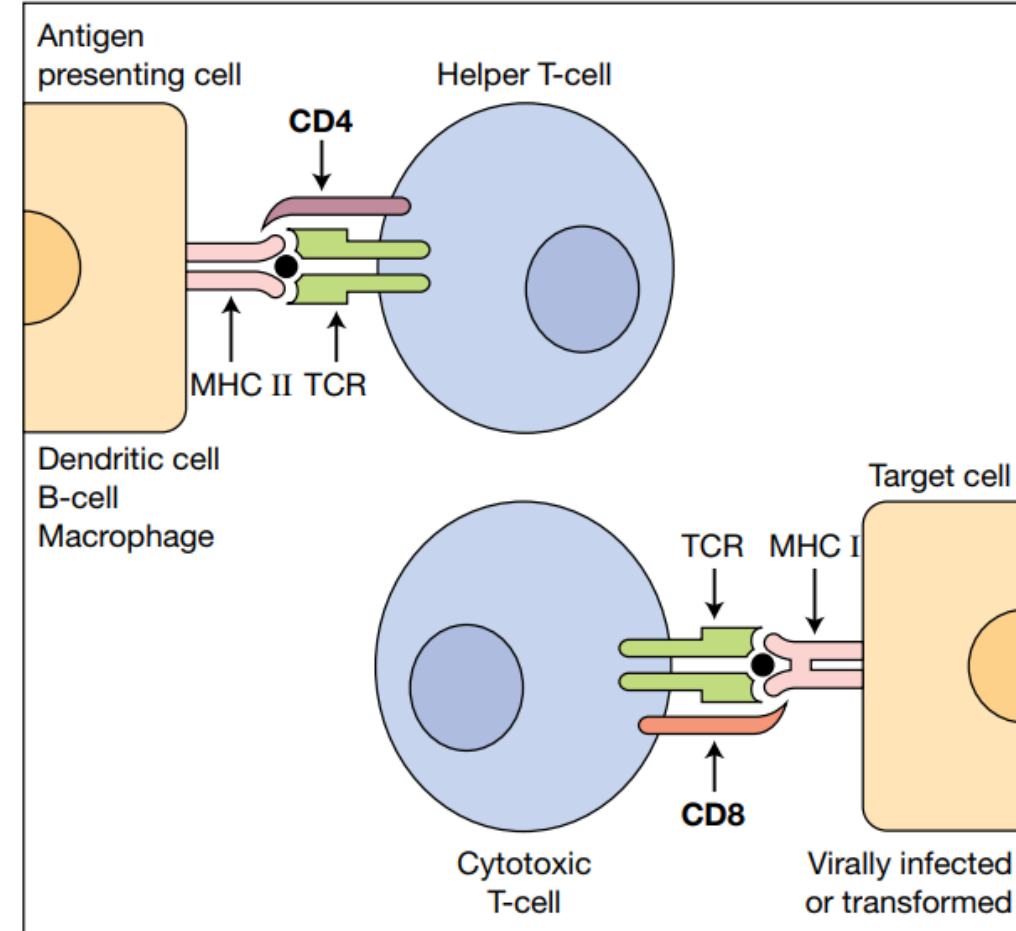


Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T



Apresentação do antígeno ao linfócito T

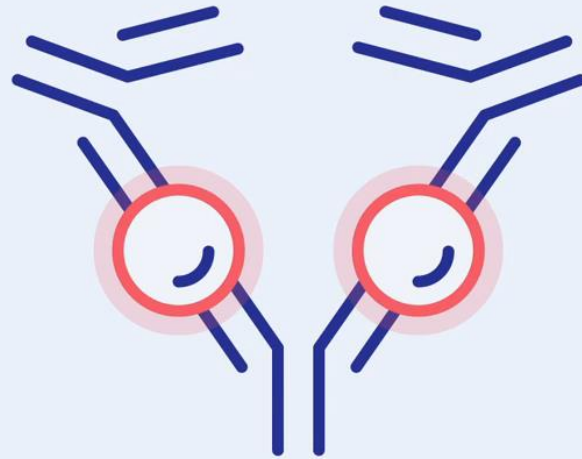


Complexo Principal de Histocompatibilidade

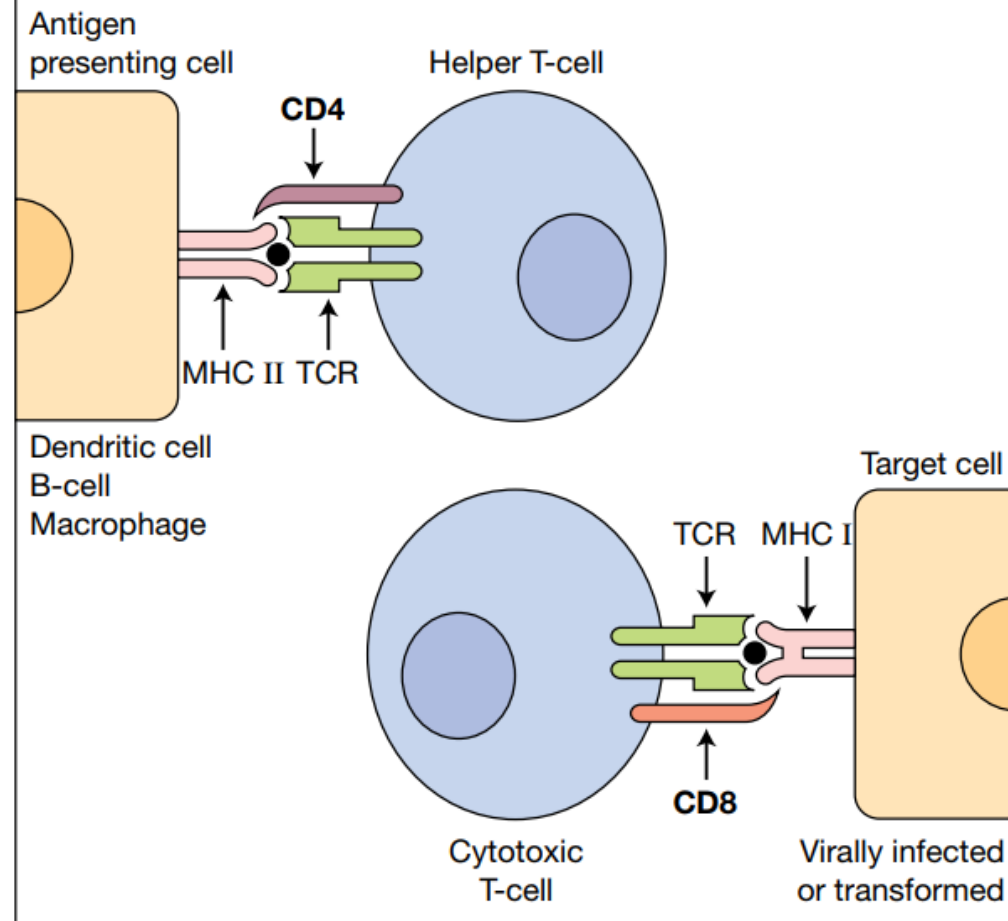
Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) e apresentação aos linfócitos T

AMBOSS

IMMUNOLOGY



Apresentação do antígeno ao linfócito T



Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

Células T $CD4^+$ e $CD8^+$ são capazes de reconhecer apenas antígenos ligados às moléculas de MHC

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

Células T $CD4^+$ e $CD8^+$ são capazes de reconhecer apenas antígenos ligados às moléculas de MHC



MHC I



MHC II

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

Células T CD4⁺ e TCD8⁺ são capazes de reconhecer apenas antígenos ligados às moléculas de MHC



MHC I



- Expresso em células nucleadas;
- Ativação de linfócitos T CD8⁺.



MHC II



- Expresso em células do sistema imune;
- Ativação de linfócitos T CD4⁺.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

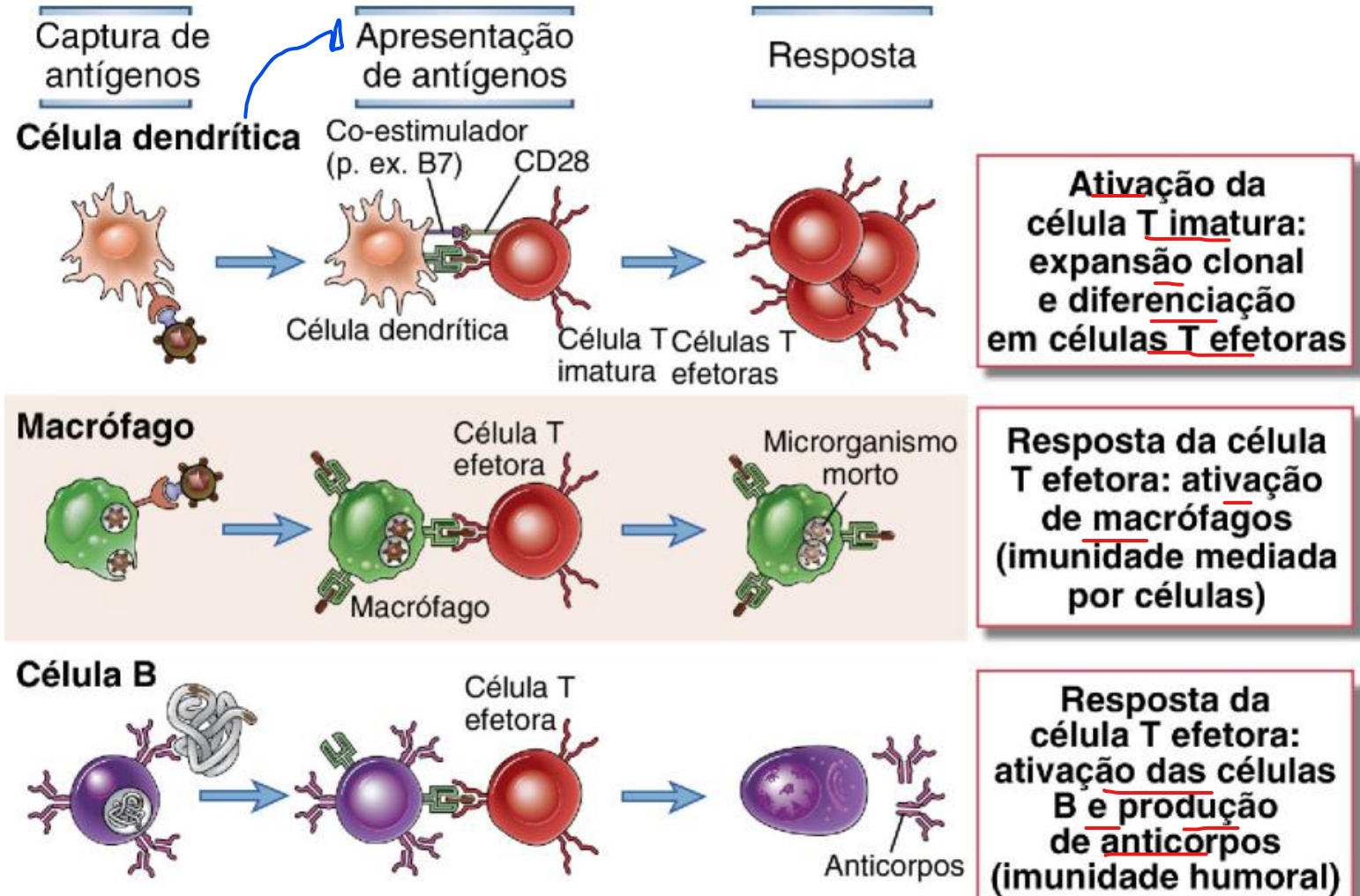
Células T $CD4^+$ e $CD8^+$ são capazes de reconhecer apenas antígenos ligados às moléculas de MHC

MHC I

- Expresso em células nucleadas;
- Ativação de linfócitos T $CD8^+$.

MHC II

- Expresso em células do sistema imune;
- Ativação de linfócitos T $CD4^+$.



Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

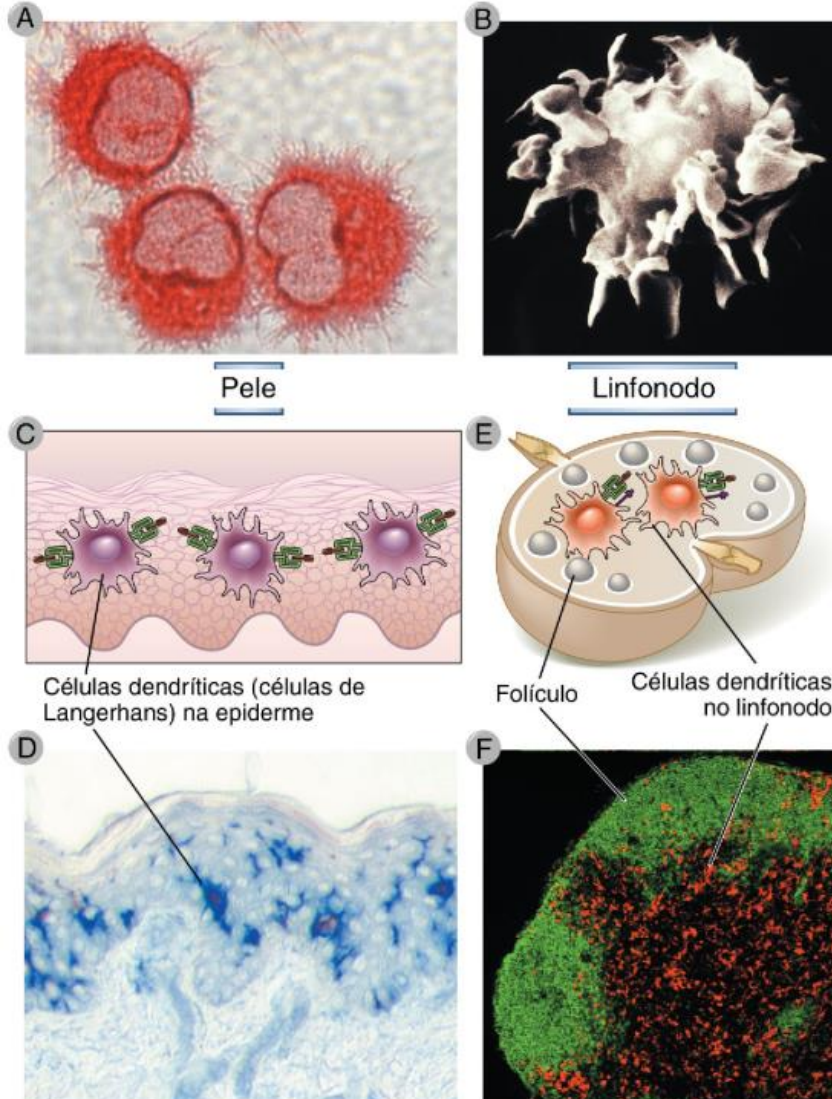
Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

As células dendríticas são chamadas de APCs profissionais

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)



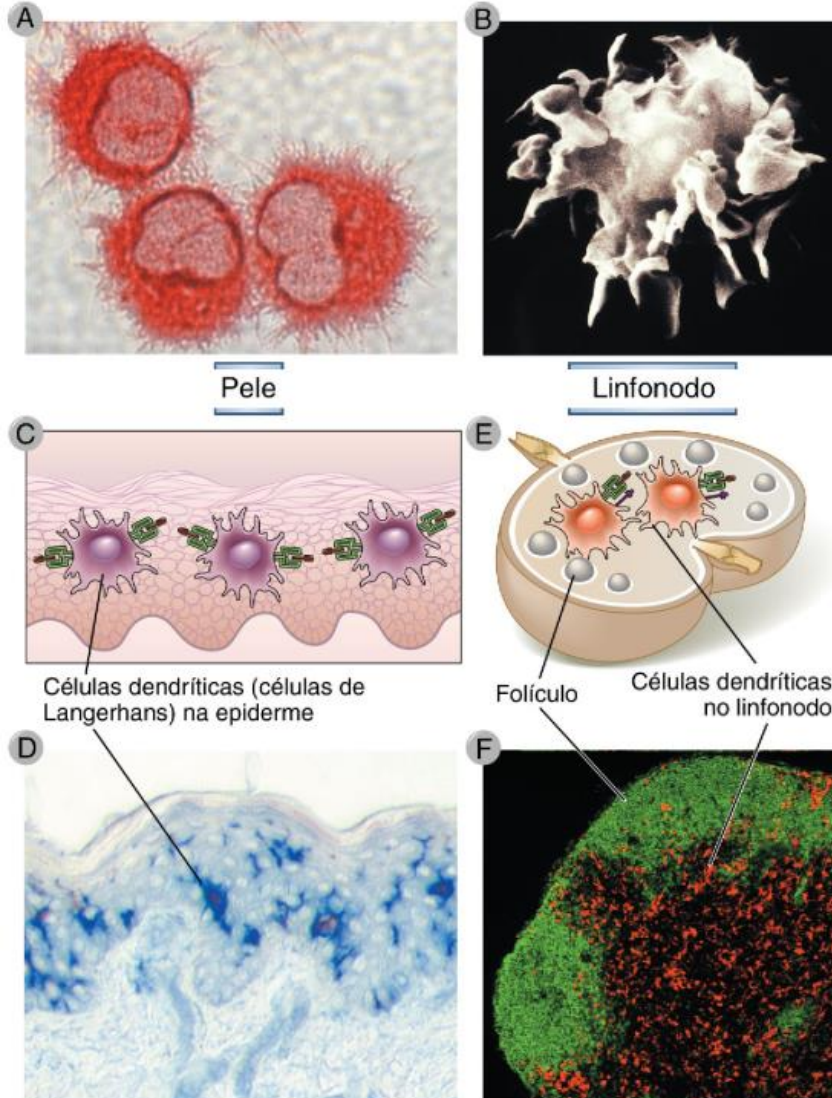
As células dendríticas são chamadas de APCs profissionais

Diversas propriedades das células dendríticas tornam-nas as APCs mais eficientes para iniciar respostas primárias de células T.

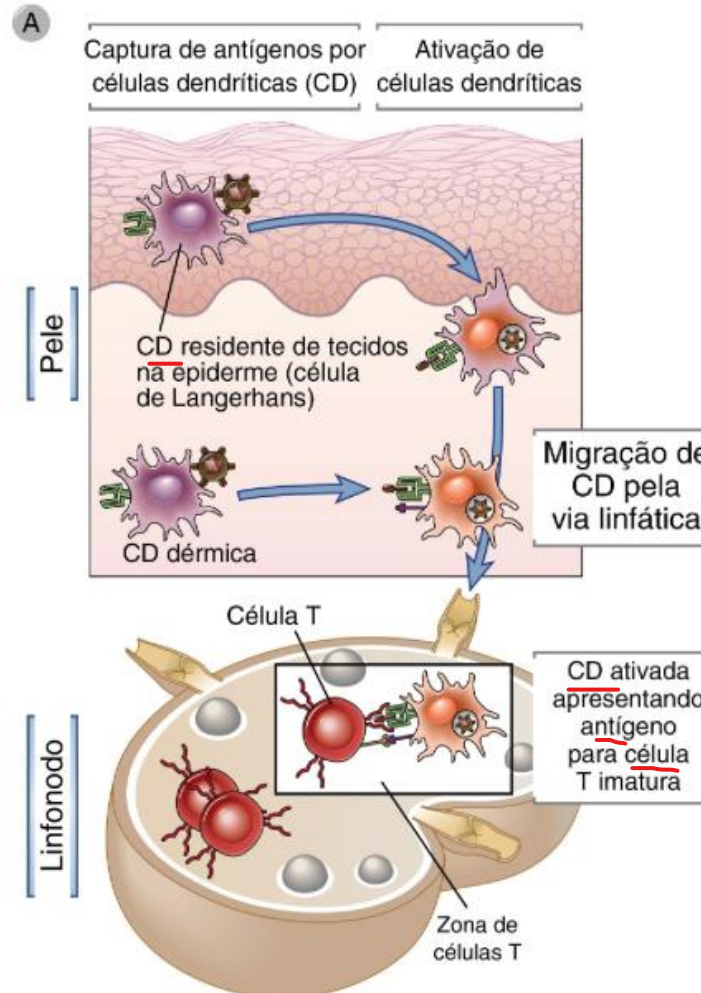
- As células dendríticas estão estrategicamente localizadas nos locais comuns de entrada de microrganismos e antígenos exógenos (em epitélios) e em tecidos que podem ser colonizados por microrganismos.
- As células dendríticas expressam receptores que lhes permitem capturar e responder aos microrganismos.
- As células dendríticas migram preferencialmente pela via linfática dos epitélios e tecidos para as zonas de células T dos linfonodos, e os linfócitos T virgens também migram da circulação para as mesmas regiões dos linfonodos.
- As células dendríticas maduras expressam altos níveis de complexos peptídio-MHC, coestimuladores e citocinas, que são necessários para ativar os linfócitos T virgens.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)



As células dendríticas são chamadas de APCs profissionais

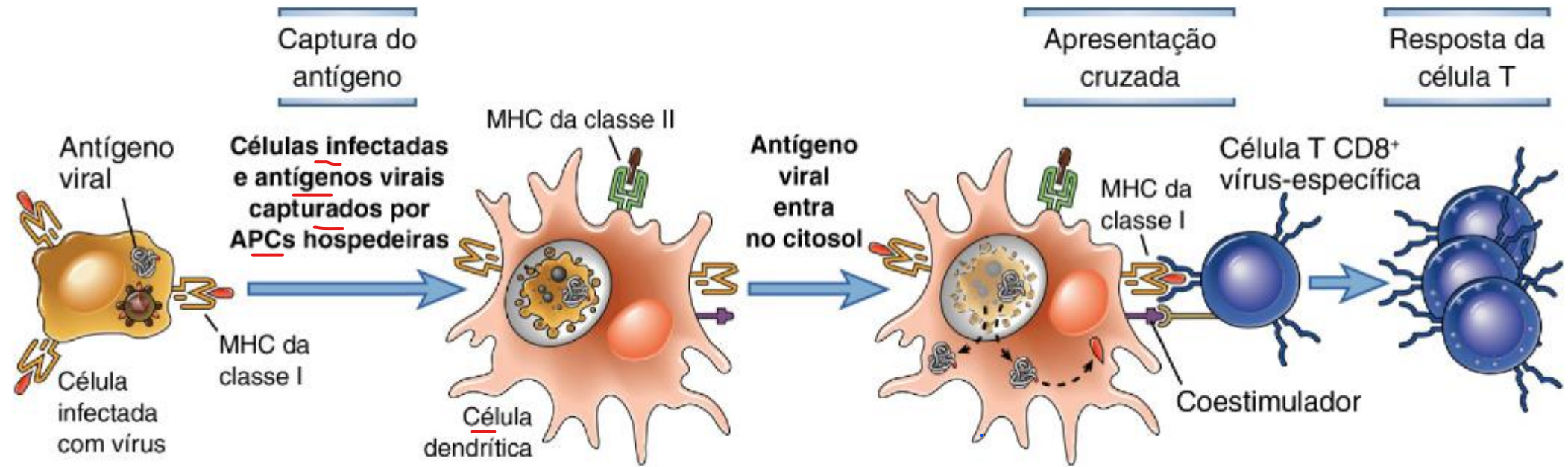


	Células dendríticas residentes em tecidos	Células dendríticas ativadas
Função principal	Captura de <u>antígenos</u>	Apresentação de <u>antígenos</u> para <u>células T</u>
Expressão de receptores <u>Fc</u> , receptores de manose	++	—
Expressão de <u>moléculas</u> envolvidas na <u>ativação</u> de células T: B7, ICAM-1, <u>IL-12</u>	— ou baixo	++
Moléculas do MHC da classe <u>II</u>		
Meia-vida	~10 h	>100 h
Número de moléculas de superfície	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

Complexo Principal de Histocompatibilidade

O papel das células apresentadoras de antígenos (APC)

As células dendríticas são chamadas de APCs profissionais



Apresentação cruzada



Célula Dendrítica



Antígeno endocitado



Apresentação por MHC II

Apresentação por MHC I