

APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL (MHC)

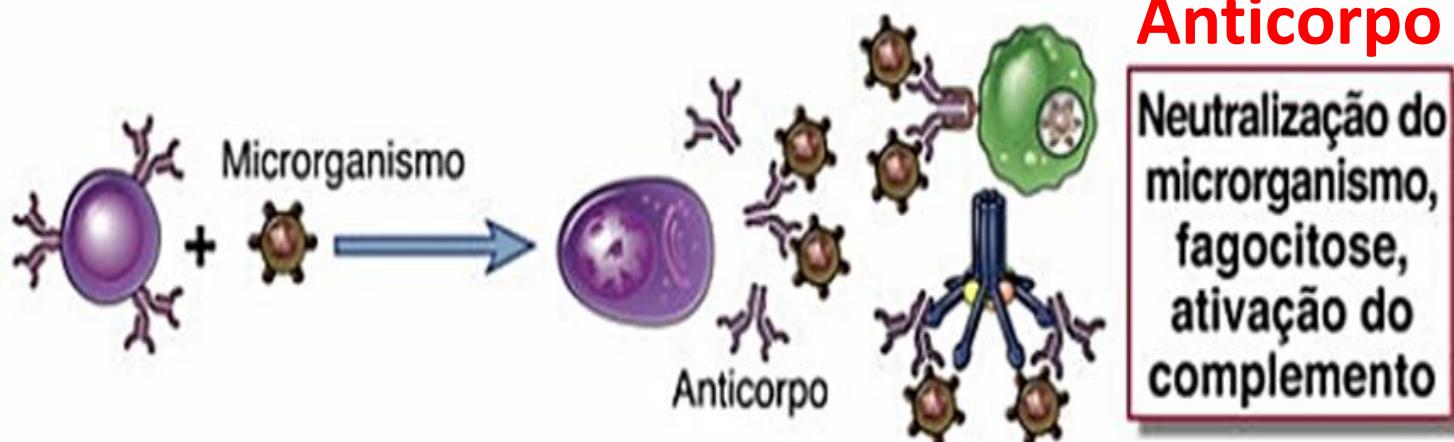
PROF: UDERLEI

Sistema Imune Adquirido

- Caracterizado pela especificidade e pela memória.
- Realizada pelos linfócitos B e T.
- Amadurecem na medula óssea e timo.
- Chamados de **naives** pois migram para o baço e linfonodo onde são apresentados aos antígenos.
- Os antígenos são apresentados aos linfócitos por Células Apresentadoras de Antígenos (**APCs**).

LINFÓCITOS B

- Células B são produtoras de anticorpos.
Possuem memória.



Tipos de células T

- **Dois tipos: Células T auxiliares (Helper) e T Citotóxico (CTLs).**
- **T auxiliares:** Secretam citocinas que ativam outras células do SI.
- **CTL:** degradam células infectadas por vírus ou outros patógenos.

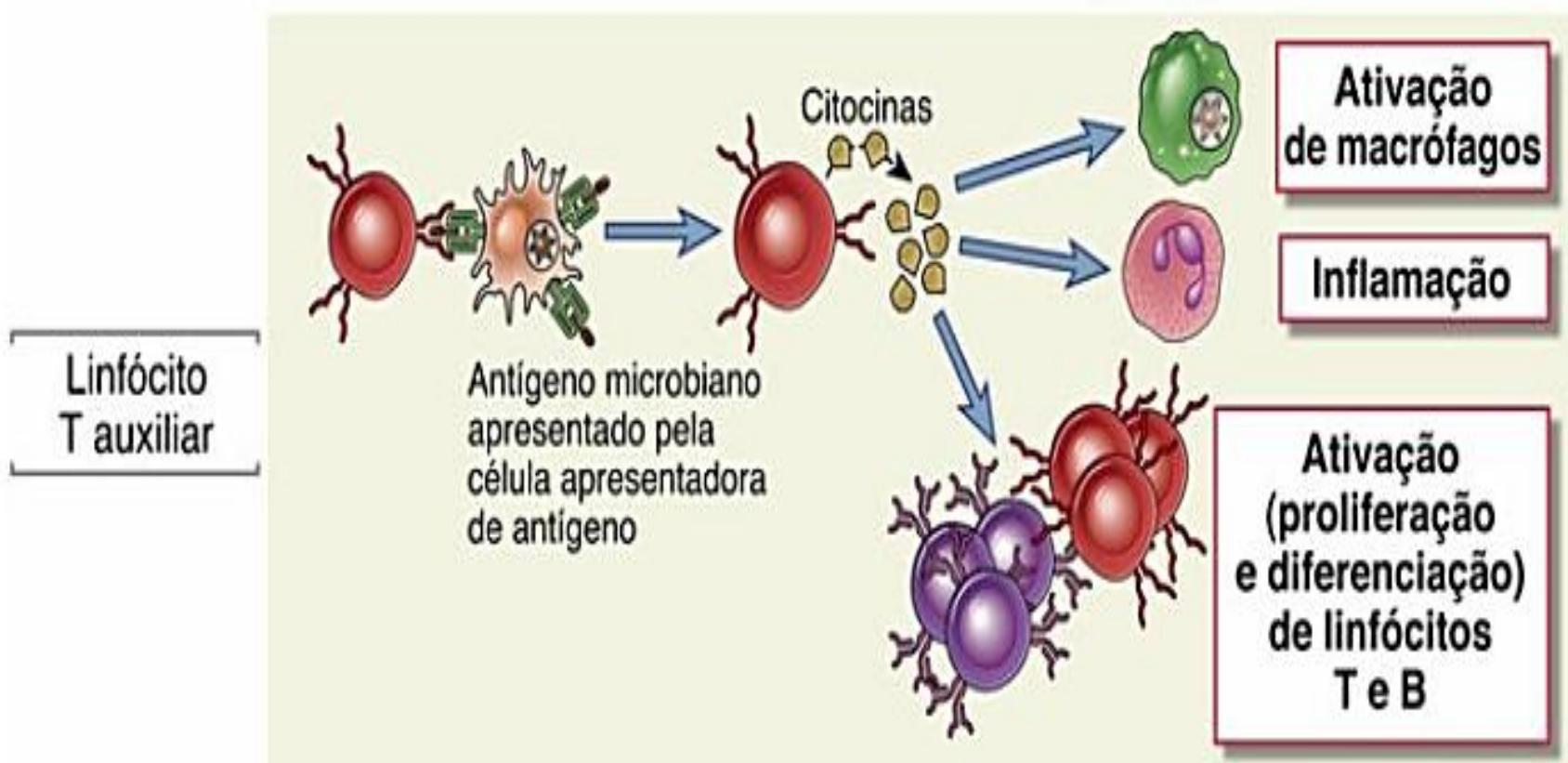
Tipos de células T

- Os LTH (auxiliaries) expressam na superfície celular a proteína **CD4**
- Os LTC (citotóxico) expressam **CD8**
(CD significa *cluster of differentiation*)
- A proteína CD é o local de ligação do antígeno, promovendo a seleção clonal de linfócitos T, assegurando a especificidade da resposta imune.

Tipos de células T

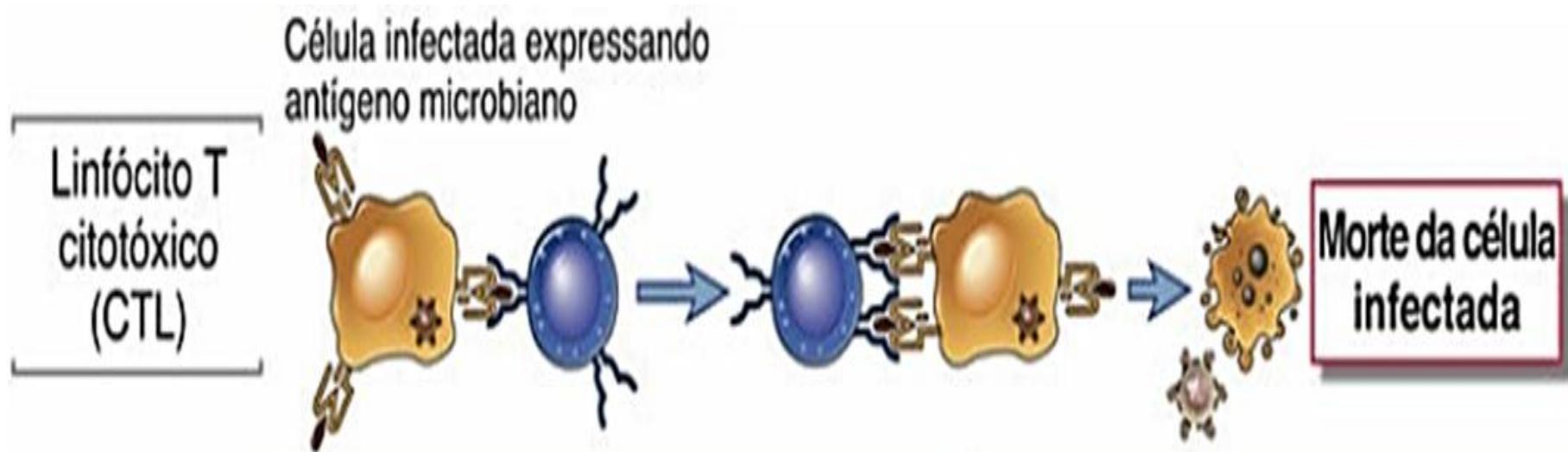
Linfócitos T Auxiliares (LTH) ou CD4+

Coordena a resposta imune, capacita outras células para resposta imune.



Tipos de células T

Linfócitos T citotóxicos (LTC) ou CD8+

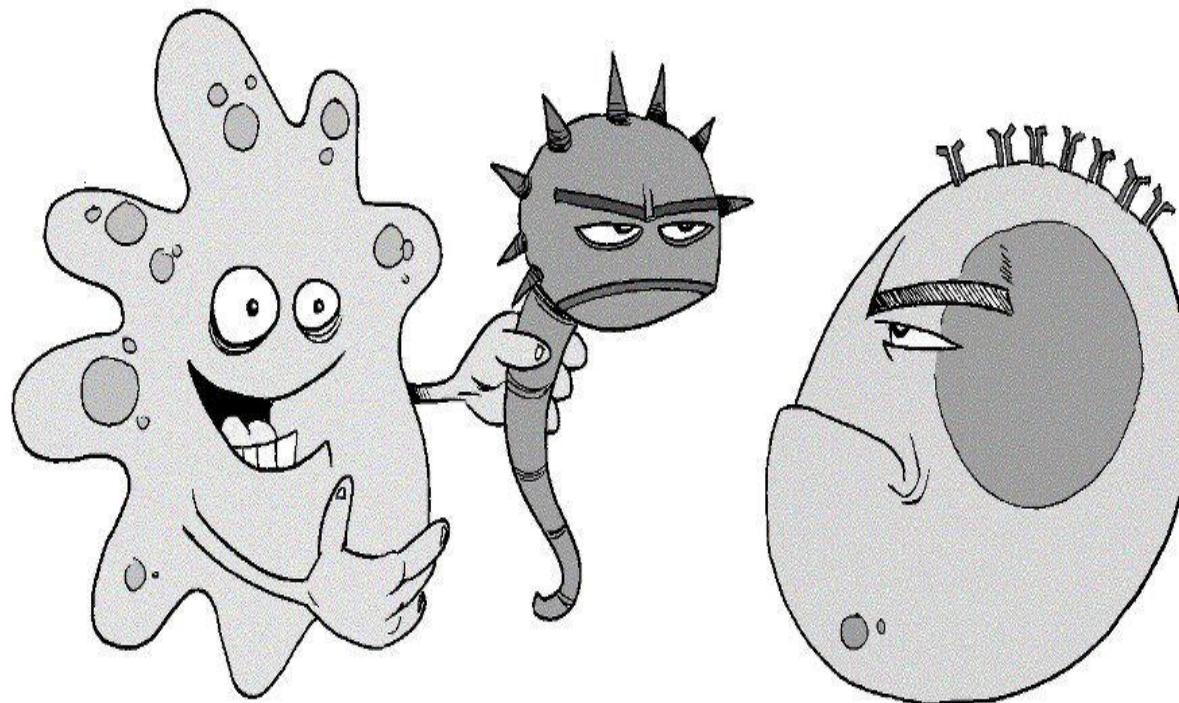


Possuem receptores específicos para um único patógeno.
Capazes de destruir células infectadas quando apresentadas por APC's.

LINFÓCITOS T

- Ativados quando apresentados aos antígenos nos órgãos linfoides (Linfonodo e baço).
- As células especializadas que ativam linfócitos T são chamadas **Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)**.

CÉLULA APRESENTADORA DE ANTÍGENO (APC)



Célula Apresentadora
de Antigénio

Antigénio

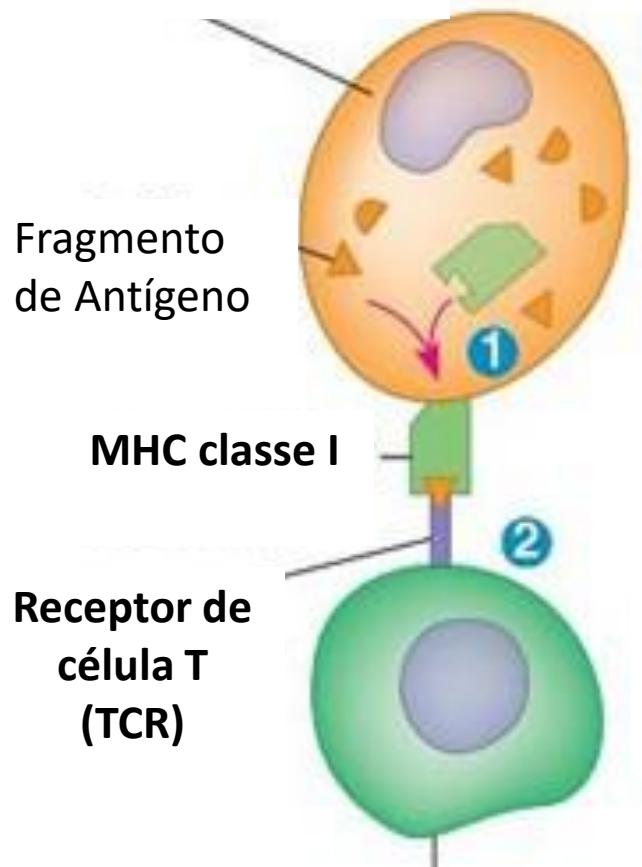
Linfócito T

APC e apresentação de antígeno para LT.

- O antígeno do patógeno é processado na APC e apresentado ao linfócito.
- Os peptídeos antigênicos gerados ligam-se a glicoproteína chamada de **Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC)**, reconhecidos pelas células T.

APC e apresentação de antígeno para LT.

Qualquer célula
nucleada infectada

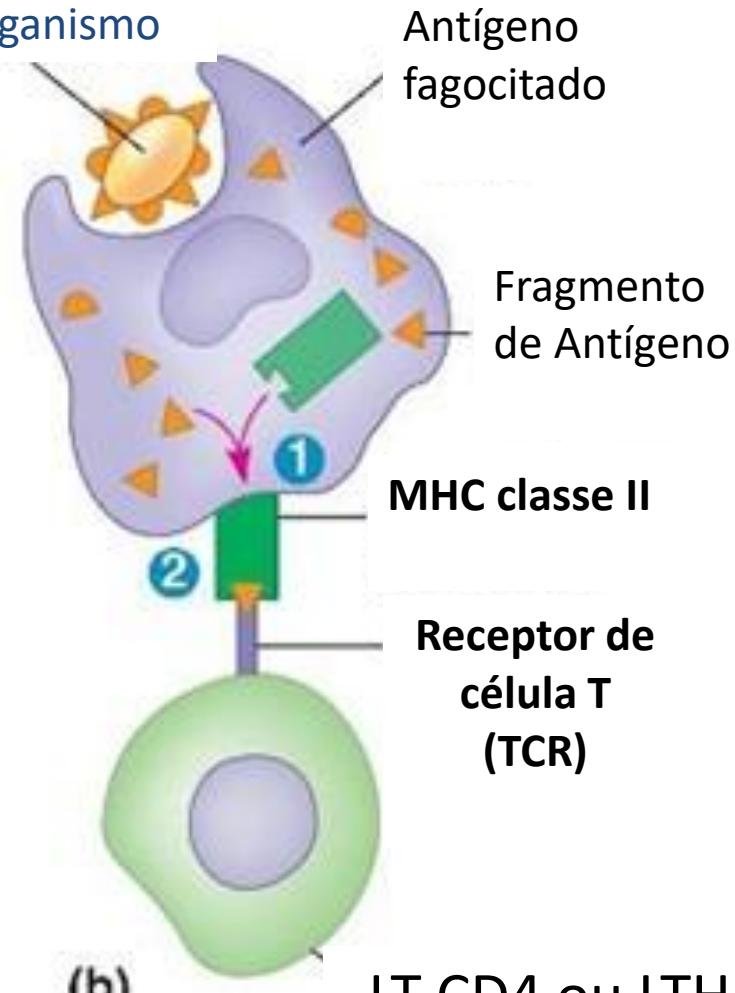


(a)

LT CD8 ou LTC

Micro-organismo
**Antígenos
associados
com MHC**

**Células T
reconhecendo
o complexo**



(b)

LT CD4 ou LTH

Fragmento
de Antígeno

MHC classe I

Receptor de
célula T
(TCR)

Antígeno
fagocitado

Fragmento
de Antígeno

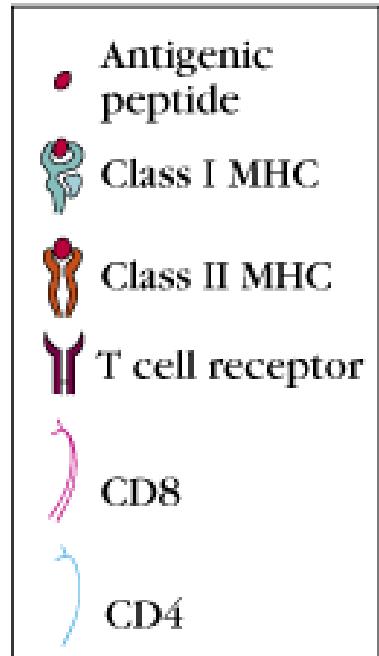
MHC classe II

Receptor de
célula T
(TCR)

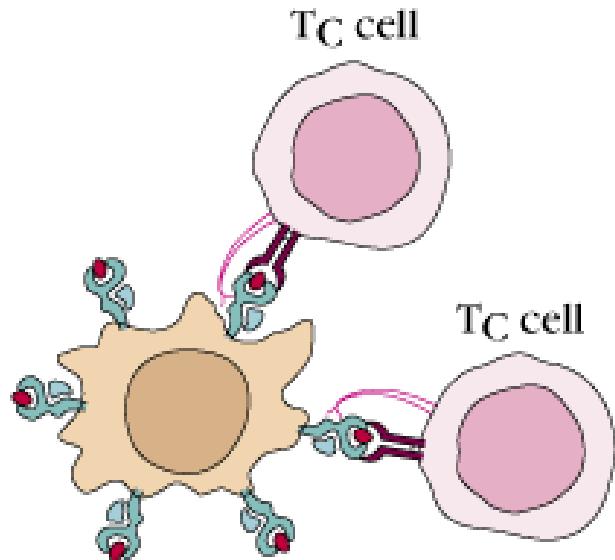
APC e apresentação de antígeno para LT.

- 1º Processamento do antígeno (normalmente por fagócitos) para serem apresentados.
- 2º Os peptídeos gerados ligam-se ao Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) para serem reconhecidos por linfócitos.
- 3º As Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) carregam o complexo antígeno-MHC

CÉLULA APRESENTADORA DE ANTÍGENO (APC)

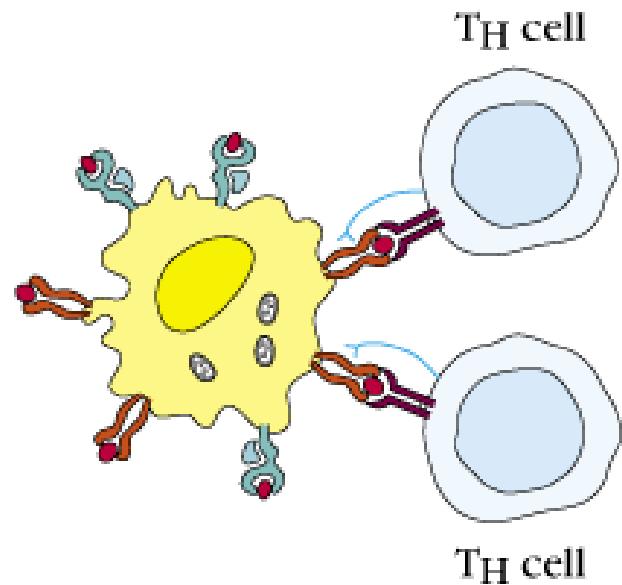


MHC I



Qualquer célula nucleada

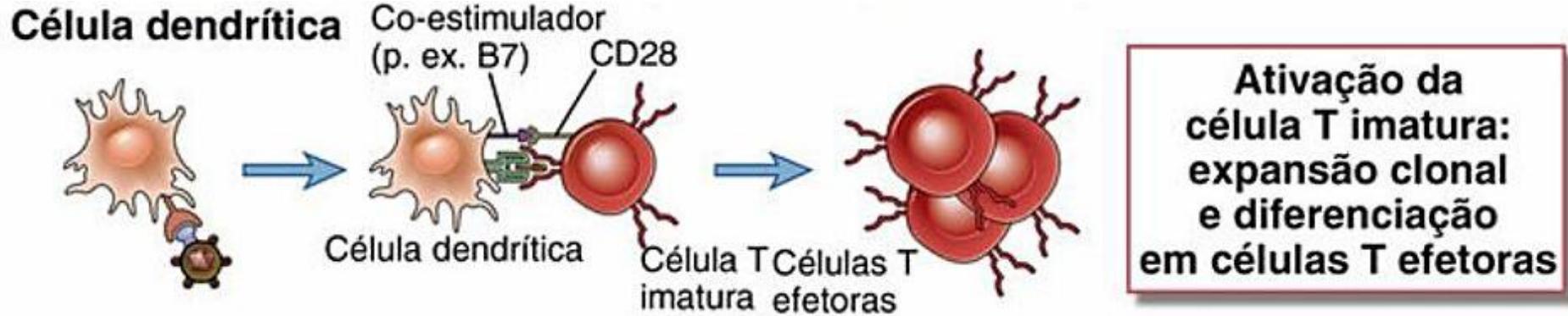
MHC II



APC: Célula dendrítica para LT
naives, ou macrófagos, LB
para LTH efetor

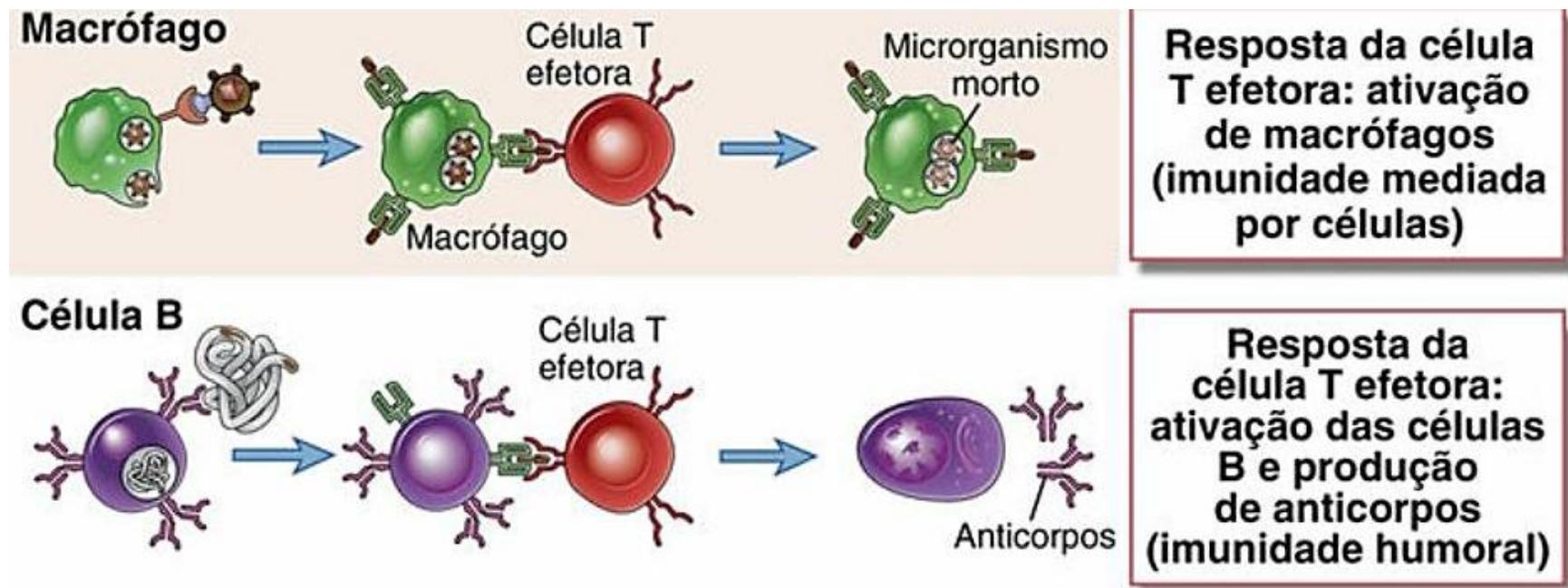
Ativação de LT Virgem (naives)

- APC: Principalmente Células Dendríticas (CD).
- Ativação do LTCD4 virgem em LTCD4 efetor.
- Observar a necessidade do Co-estimulador B7.



Ativação por LTCD4 efetor

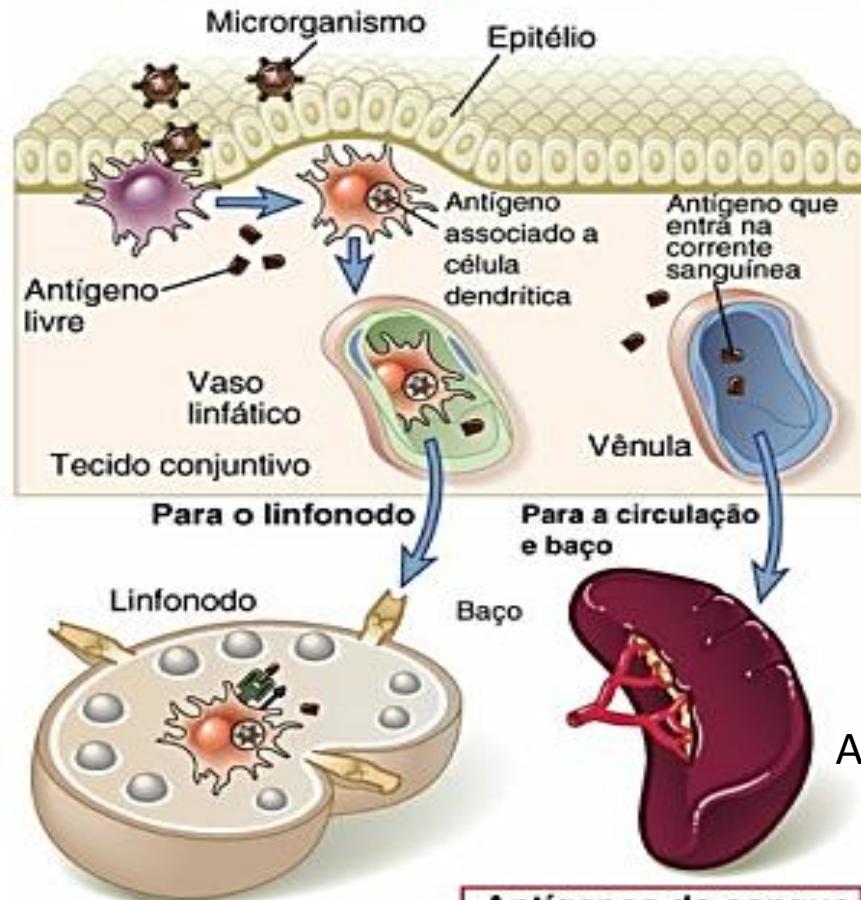
- Os LTCD4 efetores ativam macrófagos e LB.



Vias de entrada de antígenos



CD (APC)



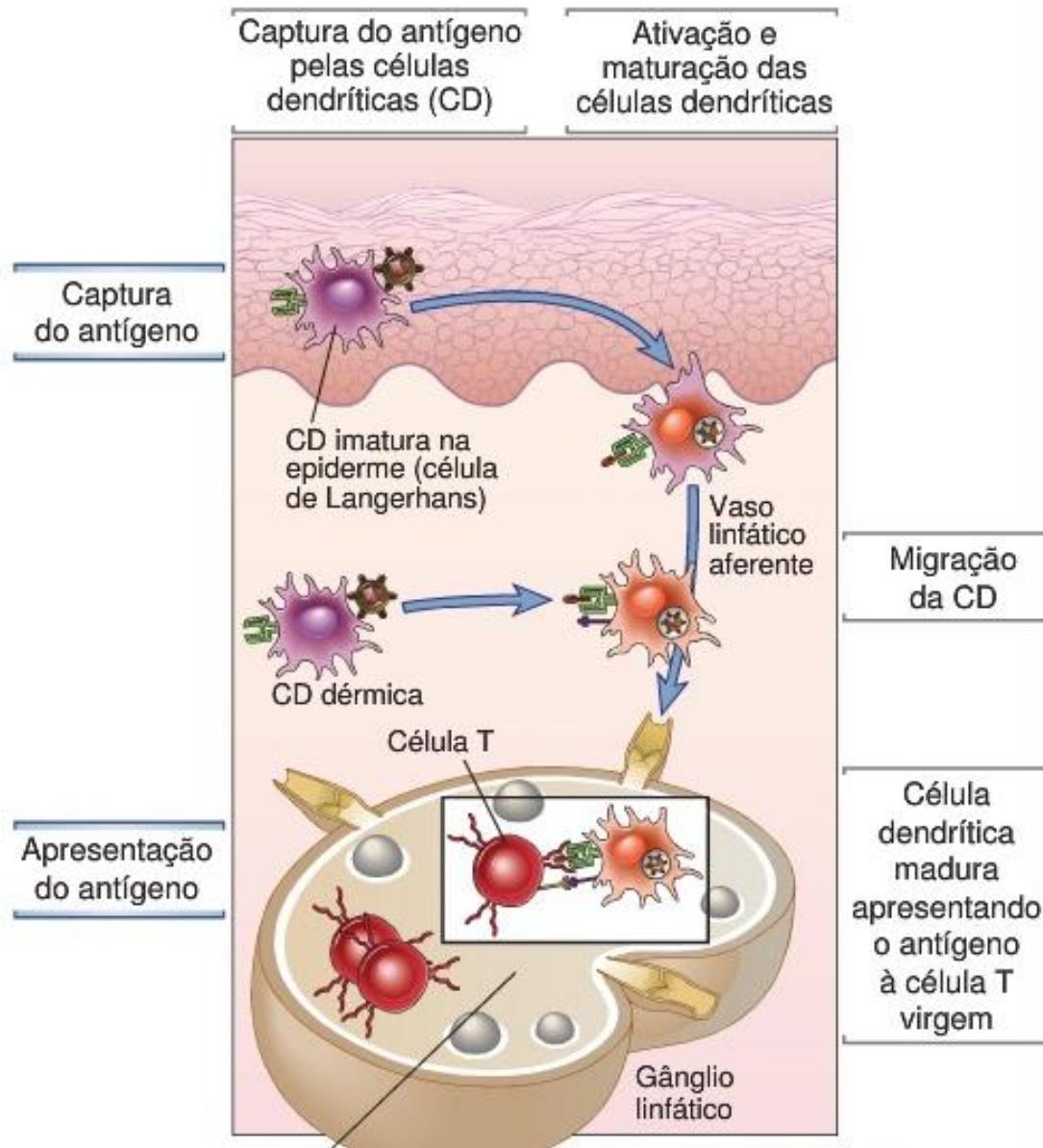
Primeiro contato com o antígeno

O linfonodo captura o antígeno do tecido

Antígenos do sangue são capturados por células apresentadoras de antígenos no baço

APCs no baço

Papel das CD (principal APC) na captura e apresentação de antígenos



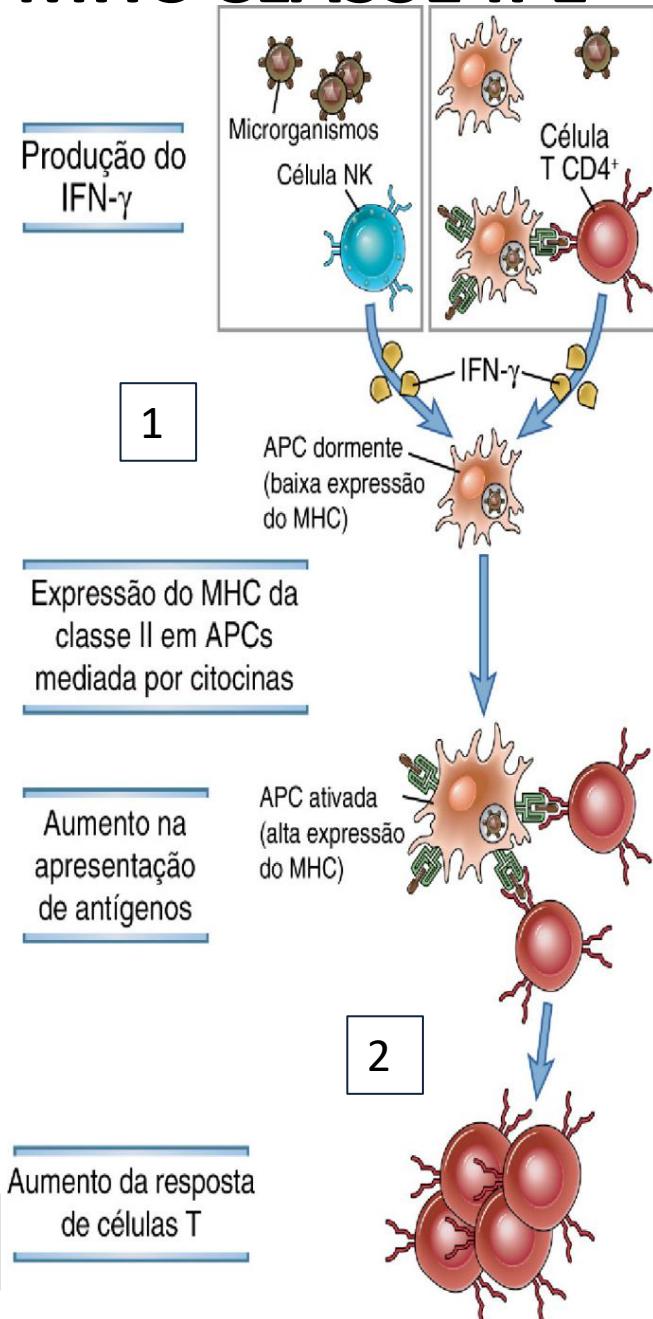
As CDs imaturas da pele (células de Langerhans) ou derme (CDs da derme) capturam antígenos invasores e os transportam até os linfonodos. Durante a migração, as células dendríticas amadurecem e se tornam APCs eficientes.

Função da APC

- A APC sempre está apresentando um antígeno (próprio ou estranho).
- Se for estranho, ativa os linfócitos T.
- Se for próprio, não ativa os linfócitos T (exceto casos de resposta auto-imune).
- Se não apresentar antígeno, a célula será morta por células NK.

AUMENTO NA EXPRESSÃO DO MHC CLASSE II E IFN- γ

1) Células NK, outros tipos de células ou células T, produzem interferon γ que estimula a expressão do MHC da classe II nas APCs.



2) aumenta a ativação de células T CD4 $^{+}$.

Questão

O que é uma célula apresentadora de antígeno (APC)?

Como elas apresentam os antígenos?

Qual a participação das Células Dendríticas na apresentação inicial dos antígenos?

MHC Complexo de Histocompatibilidade Principal

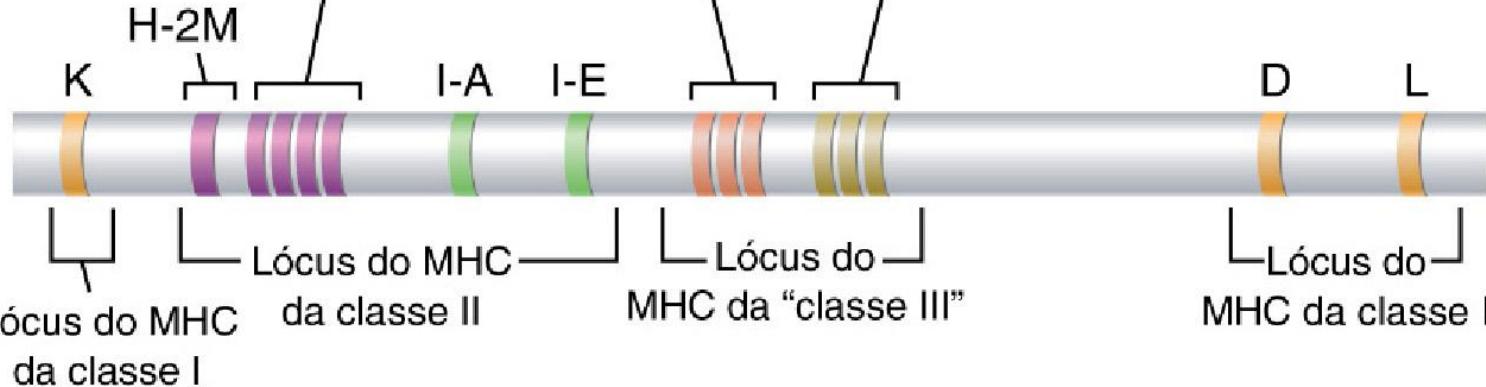
- MHC (*Major Histocompatibility Complex*) ou HLA (*Human leukocyte antigen*) ou “Antígenos de MHC”;
- Localizado no braço curto do cromossomo 6;
- Moléculas MHC: consideradas as mais polimórficas entre os mamíferos e são expressas na superfície de várias células;
- Classes: MHC I (LT CD8), MHC II (LT CD4) e MHC III (síntese e fatores do complemento C2, C4 e fator B e TNF);
- Principais determinantes da rejeição de enxertos
- **MHC I: expresso em todas as células nucleadas.**
- **MHC II: expresso em APCs, células endoteliais e epiteliais tímicas.**

Genes do MHC

Humano: HLA



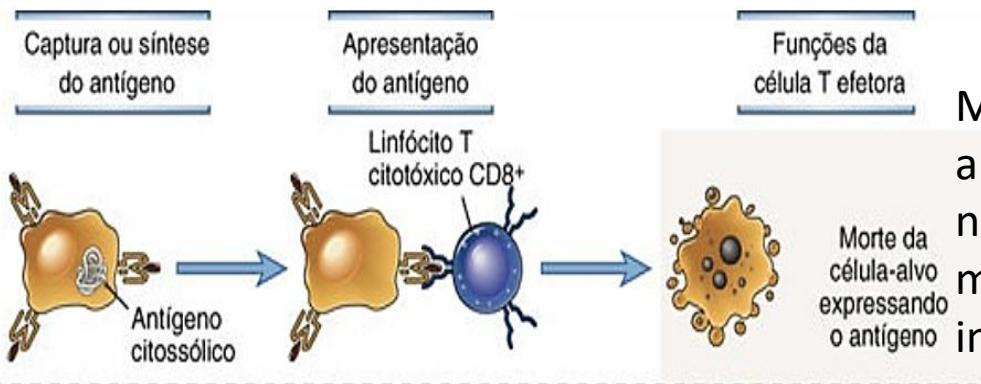
Camundongos: H-2



Apresentação de antígenos para diferentes células T

A

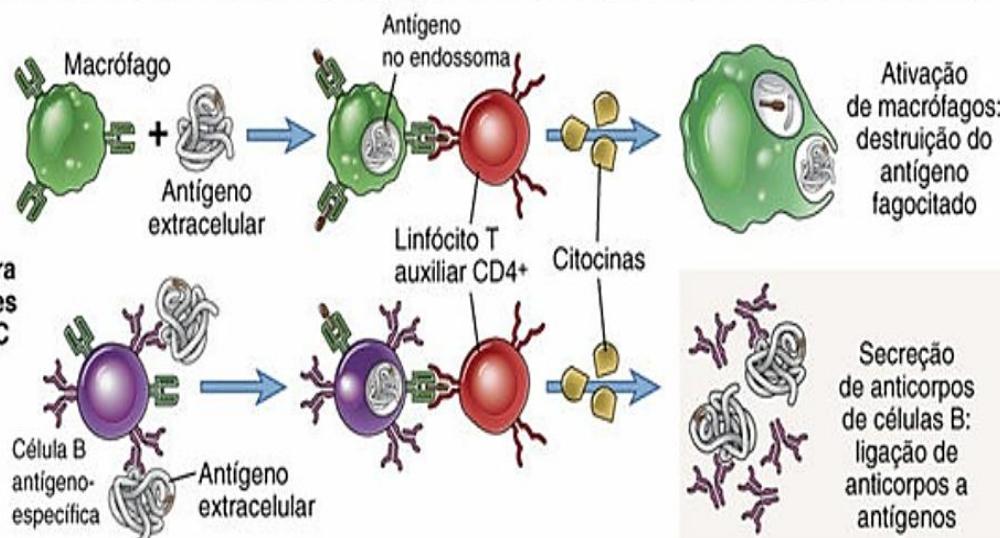
Apresentação de antígenos citossólicos para linfócitos T citotóxicos associada ao MHC da classe I



MHC I: Antígenos citosólicos são apresentados por células nucleadas para LTCD8+, que matam (lisam) a célula alvo infectada.

B

Apresentação de antígenos extracelulares para células T auxiliares associada ao MHC da classe II

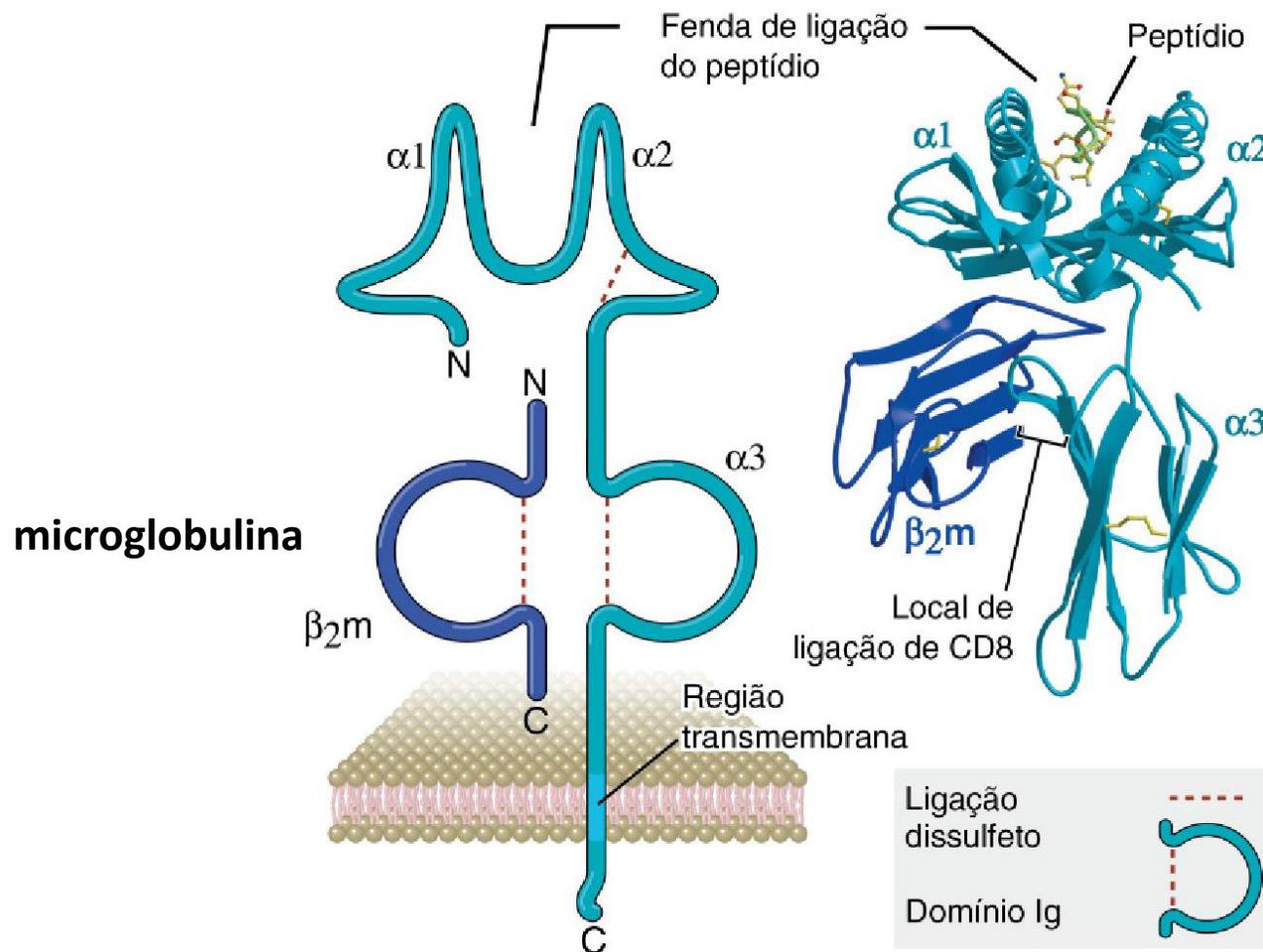


MHC II: Antígenos extracelulares são apresentados por macrófagos ou linfócitos B para linfócitos T auxiliares CD4+ efetores, que ativam os macrófagos ou as células B e eliminam os patógenos.

MCH da classe I

- Expressas em quase todas as células nucleadas dos vertebrados. Apresentação de peptídeos抗gênicos para os LT CD8+ (Citotóxicos).
- Estrutura MHC I: cadeia polimórfica ligada covalentemente à microglobulina não polimórfica.
- **Específica para micro-organismos intracelulares.**

Estrutura de uma molécula do MHC I

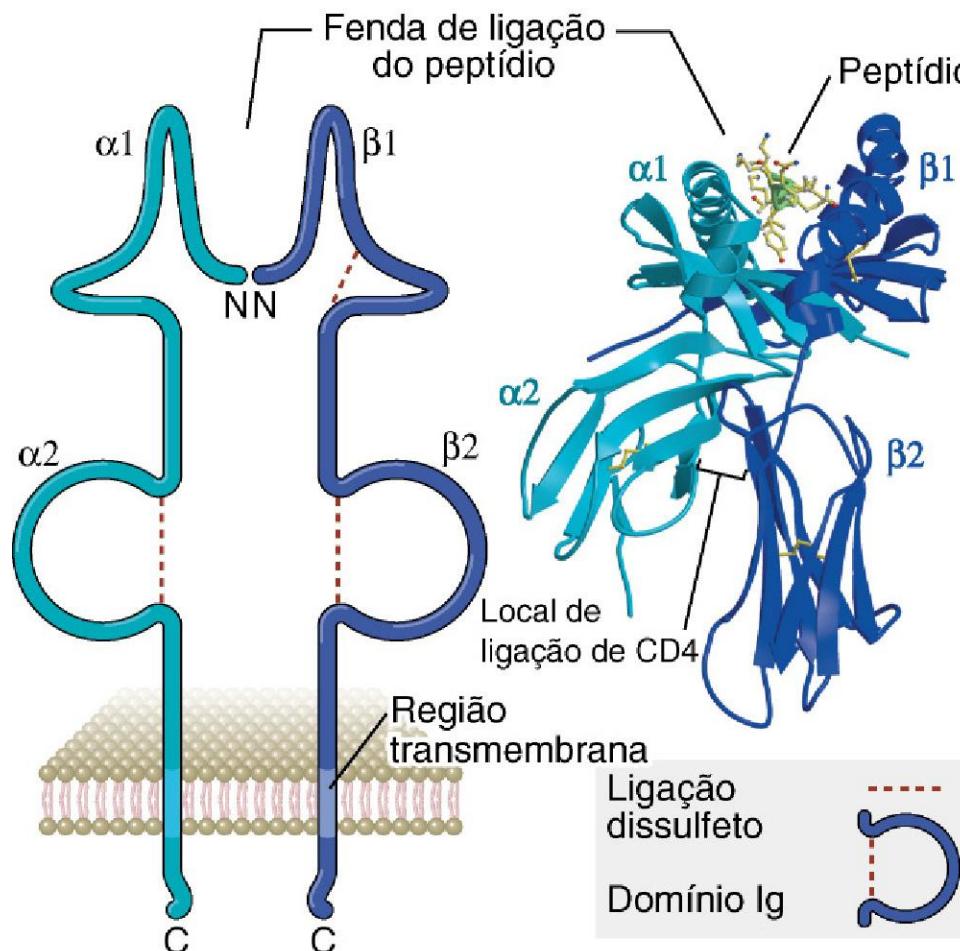


- 3 Domínios externos: α₁, α₂ e α₃, altamente polimórficos
- Uma subunidade chamada β₂-microglobulina.
- Sítio de ligação para peptídeos de 8-10 aas

MCH II

- MHC classe II: Expressas em células APCs, como os linfócitos, os macrófagos e **células dendríticas**. Apresentação de peptídeos抗igenicos aos Linfócitos T CD4+ (Auxiliares)
- Apresenta antígenos de micro-organismos extracelulares
- Estrutura MHC II: duas cadeias polimórficas onde o Ag exógeno se liga. É apresentado p/ linfócitos TCD4+.

Estrutura de uma molécula do MHC II



- 2 domínios α e 2 domínios β
- Sítio de ligação em $\alpha 1$ e $\beta 1$
 - Peptídio contendo 13 – 18 aas
 - Presente somente em APCs

MCH III

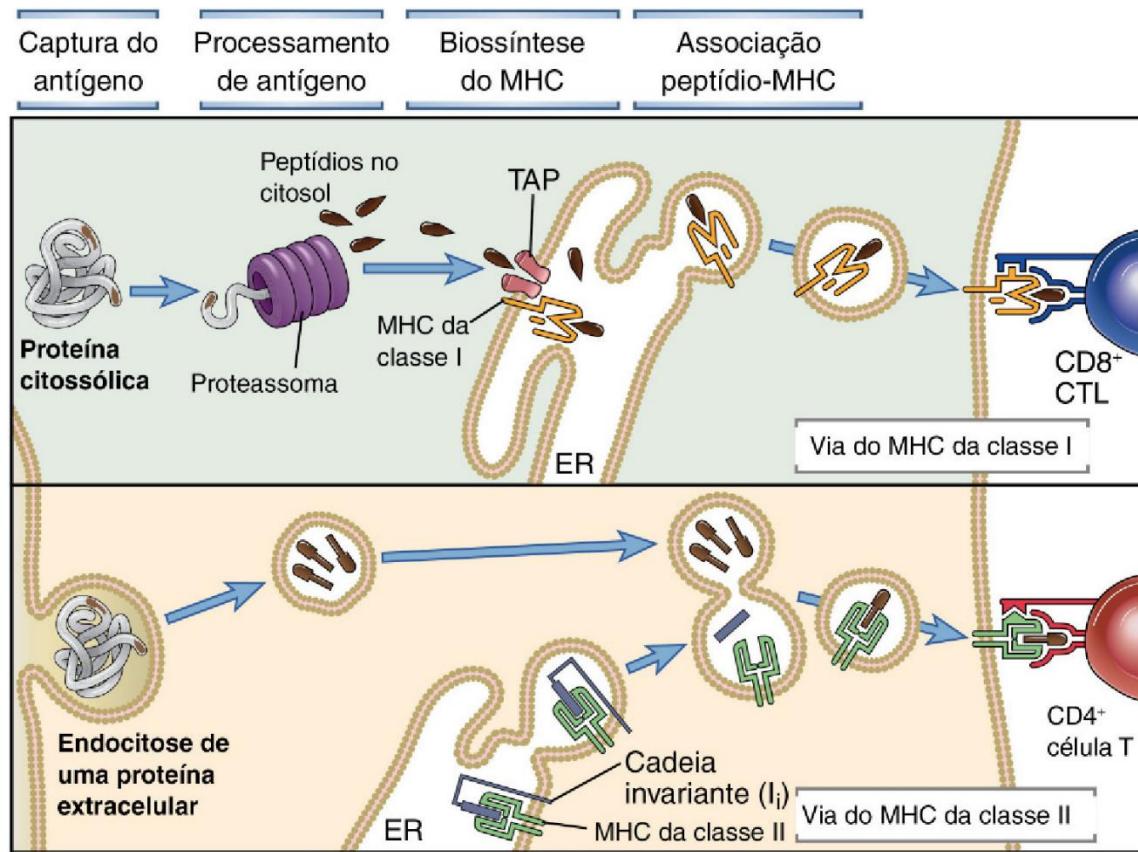
- Os genes do locus MHC da classe III codificam proteínas do complemento e algumas citocinas.

Questão

- O que são os Complexos de Histocompatibilidade Principal (MHC)?
- Quais os tipos celulares que expressam os MHC?
- Diferencie as duas classes com relação a estrutura e função.

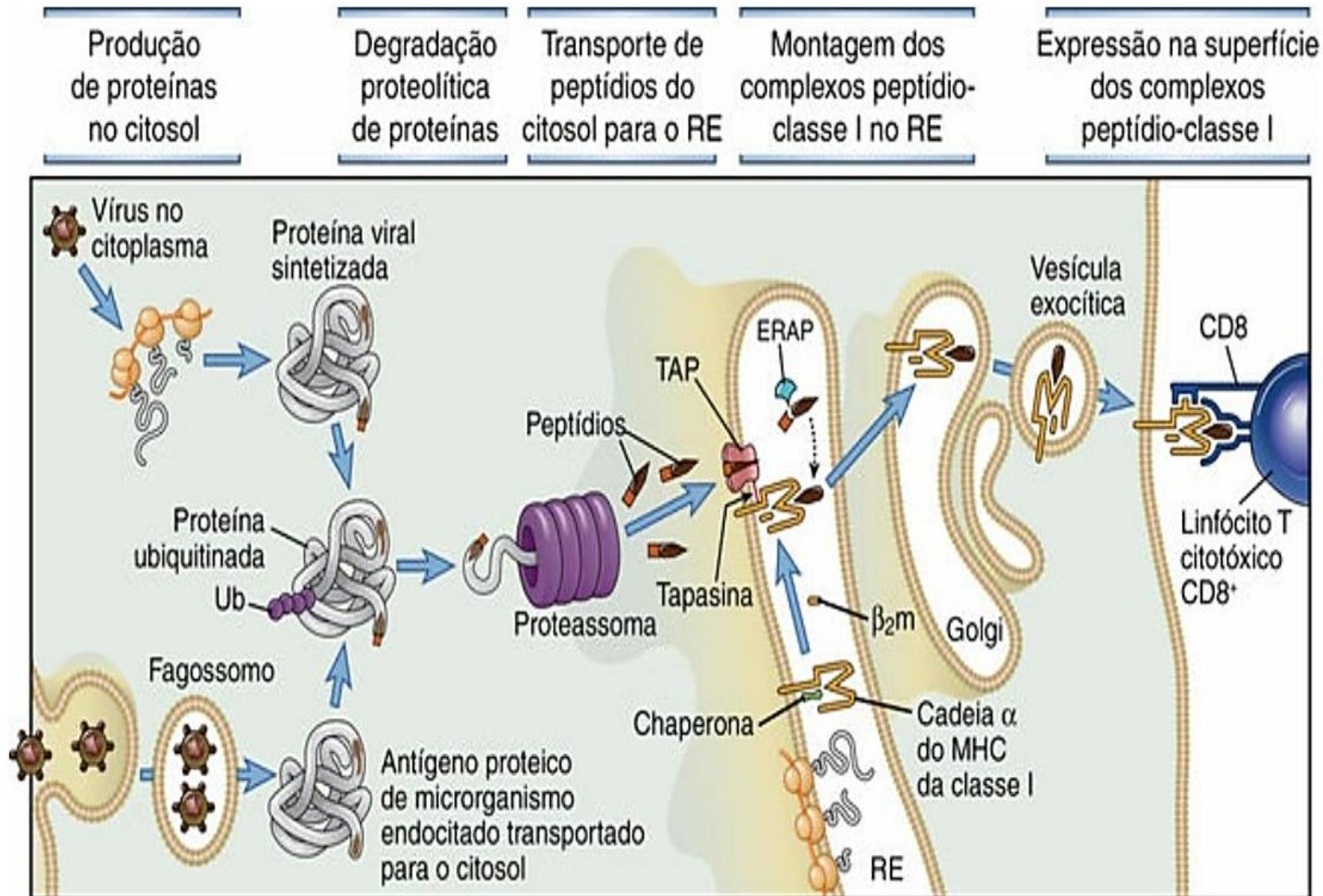
Vias de processamento de antígenos

MHC I: os Ag de proteínas citossólicas são processados por proteassomas e os peptídios transportados para o retículo endoplasmático (ER), ligando a moléculas do MHC da classe I.



MHC II: os antígenos de proteínas extracelulares são endocitados em vesículas, onde os antígenos são processados e os peptídios se ligam a moléculas do MHC da classe II.

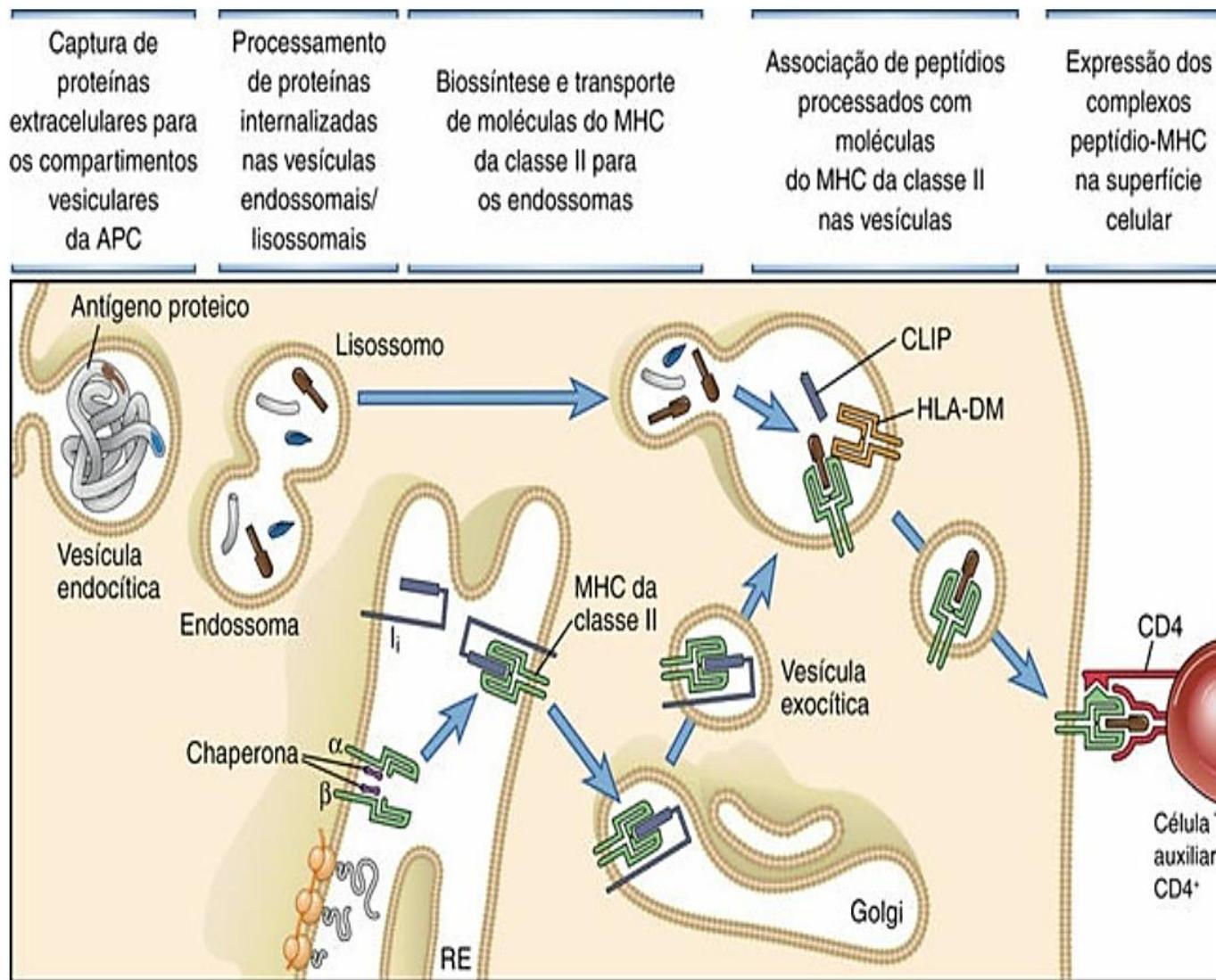
Processamento Classe I



Processamento Classe I

- Proteínas virais marcadas pela ubiquitina, quebrada pelo proteossoma em pedaços
- Produção das cadeias do MHC I Não tem proteinas ivariantes e nem clip
- A TAP I e II bombeia ativamente peptídios para o retículo endoplasmático para associar com o MHC

Processamento Classe II



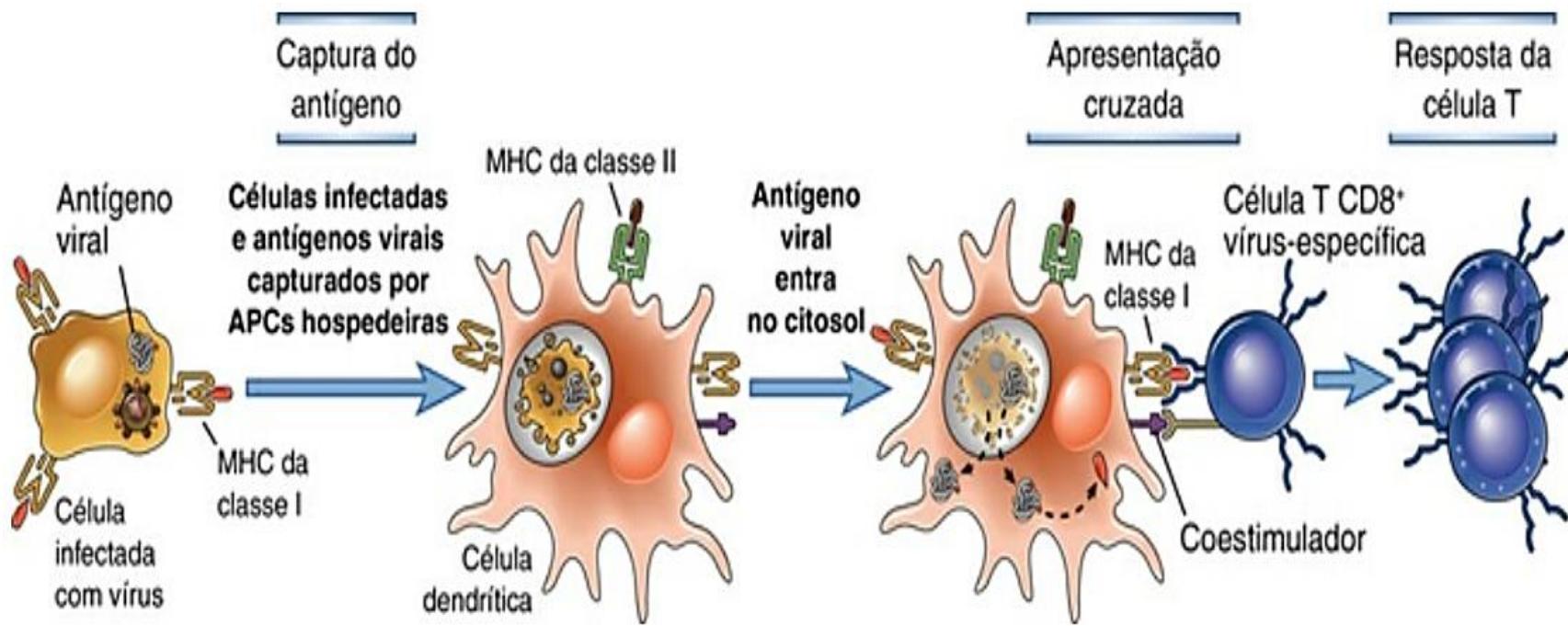
Cadeia Ii (invariante) forma o CLIP: peptídio de cadeia invariante associado a fenda do MHC classe II (a fenda tem que ser ocupada)

HLA-DM: Catalisa a saída do clip do MHC para entrada do antígeno

Questão

- Diferencie o processamento e apresentação dos抗ígenos para os LTCD4 e LTCD8.

Apresentação cruzada de antígenos para células T CD8+



Células infectadas com vírus é fagocitada pela célula dendrítica e os antígenos dos micro-organismos infecciosos são transportados para o citosol e processados e apresentados em associação com moléculas do MHC da classe I às células T CD8+. Essas APCs podem apresentar antígenos associados ao MHC da classe II de micro-organismos para o reconhecimento pelas células T auxiliares CD4+

Apresentada pelas APCs pelos MHCs de classe II e de classe I