

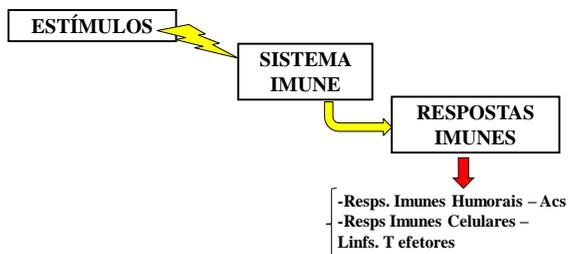
Moléculas Reconhecidas pelo Sistema Imune:- PAMPS e Antígenos (Ag)

PROPRIEDADES BÁSICAS DO SISTEMA IMUNE

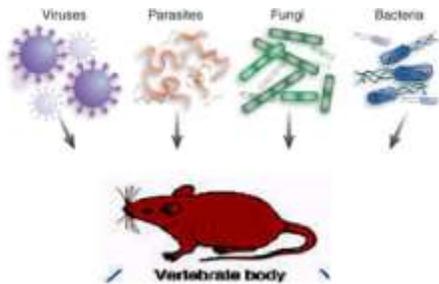
FUNÇÃO PRIMORDIAL DO SI:

Manter o Equilíbrio da **Composição Macromolecular Normal** de Organismos Vertebrados, através do RECONHECIMENTO e ELIMINAÇÃO de moléculas não próprias à composição normal do referido organismo.

O Fenômeno Básico na Ativação do Sistema Imune



O que e como o Sistema Imune Reconhece os Estímulos provenientes de Agentes Infecciosos (Bactérias e Vírus) ???

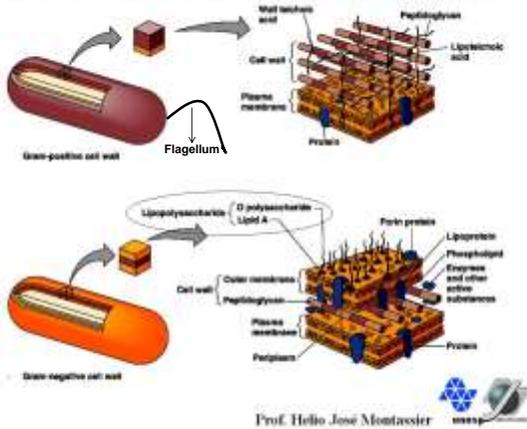


Como a imunidade inata reconhece os microrganismos?

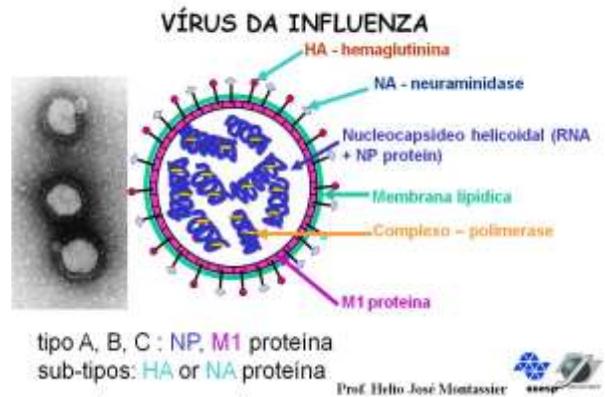
PAMPs e PRRs

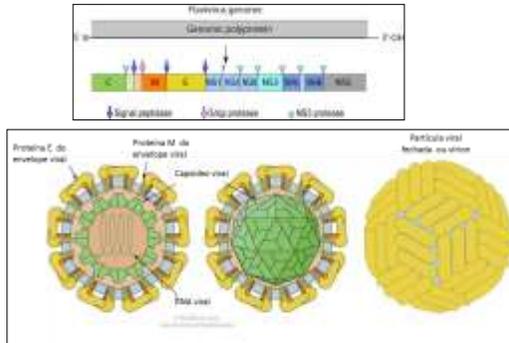
- Padrões Moleculares Associados a Patógeno – PAMPs.
 - Estruturas microbianas comuns.
 - Lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicoico, flagelina, dsRNA.

O que são e onde estão os PAMPs e os Ags de Importância ???



O que são e onde estão os Ags de Importância ???





Family: Flaviviridae
 Genus: Flavivirus
 Species: Zika virus
 Structure of Zika Virus

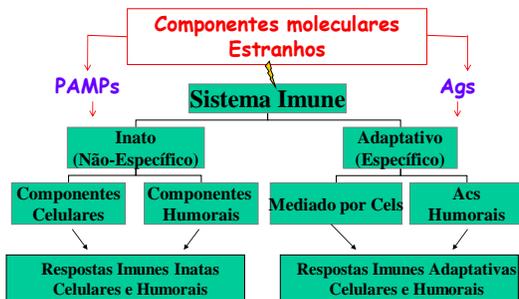
Ags de Importância do ZIKA vírus

Componentes Moleculares de Microrganismos Reconhecidos pelas Respostas Imunes Inatas

PAMPs e PRRs

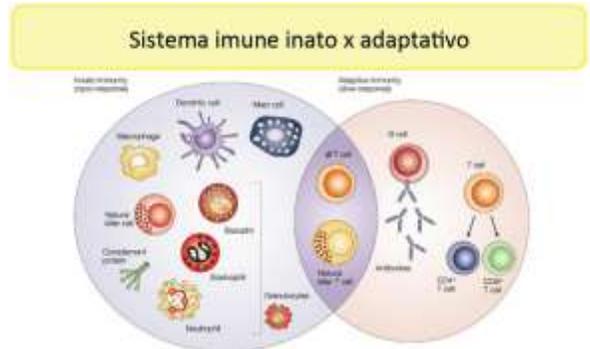
- Padrões Moleculares Associados a Patógeno – PAMPs.
 - Estruturas microbianas comuns.
 - Lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicoico, flagelina, dsRNA.

Visão Geral da Organização e do Funcionamento do Sistema Imune



Prof. Helio José Montassier

Componentes Celulares e Moleculares dos Sistemas Imunes Inato e Adaptativo

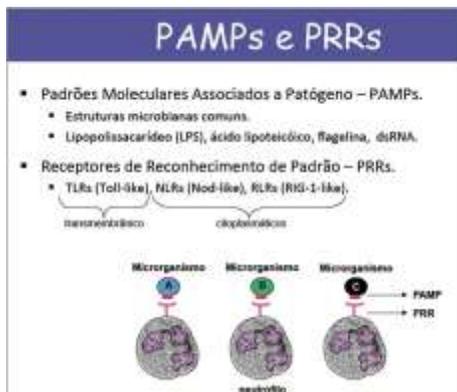


Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Inato

- Sistema Imune Inato – Padrões Moleculares Amplos
 - Reage com uma variedade de Patógenos
- **PAMPs** – Pathogen Associated Molecular Patterns (Agentes Infeciosos / Microrganismos da Microbiota Normal)
- **PRRs** – Pattern Recognition Receptors [Receptores presentes na membrana de Cels. Fagocíticas, ou Cels. Apresentadoras de Ags do SI do organismo hospedeiro, ou em fatores solúveis presentes nos fluidos biológicos – plasma sanguíneo, linfa, líquido intersticial]

RECONHECIMENTO DOS PAMPs PELOS PRRs HUMORAIS E CELULARES DO SISTEMA IMUNE INATO

Prof. Helio José Montassier 



Mecanismos das RIs inatas ativados pela interação de PAMPs com PRRs

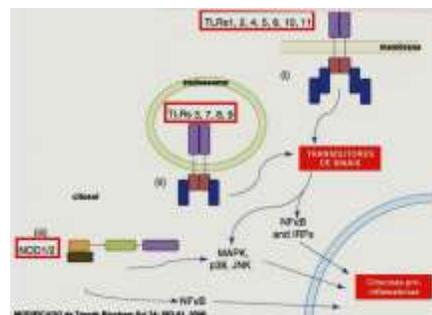


Tabela 1 Exemplos de padrões moleculares associados a patógenos e seus receptores

PAMP	PBR	Consequência Biológica do Interação
Componentes da parede celular microbiana	Complemento	Oportunidade, Ativação do complemento
Carboidratos contendo manose	Proteínas ligadoras de manose	Opsonização, Ativação do complemento
Bactérias	Receptores scavenger	Fagocitose
Lipopeptídeos de bactéria Gram- ⁺ Componentes de parede celular de fungos	TLR-2 (Receptor tipo cell-1)	Ativação da macrófaga, secreção de citocinas inflamatórias
RNA de fita dupla	TLR-3	Formação de interferon (interferon)
LF (lipopolissacarídeo de bactéria Gram-negativa)	TLR-4	Ativação da macrófaga, secreção de citocinas inflamatórias
Flagelina (flagelo bacteriano)	TLR-5	Ativação da macrófaga, secreção de citocinas inflamatórias
RNA viral de fita simples em 5'	TLR-7	Formação de interferon (interferon)
DNA contendo CpG	TLR-9	Ativação da macrófaga, secreção de citocinas inflamatórias

RECONHECIMENTO DE ANTÍGENOS PELOS LINFÓCITOS B e T – NO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS das RIs ADQUIRIDAS

•RECONHECIMENTO:★

BCR, TCR, MHC-I / II

•ESPECIFICIDADE:★

Sítios Combinatórios (BCR/TCR) x Epítopos (Ags)

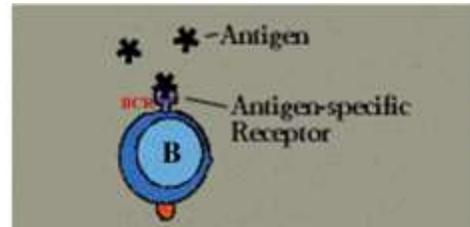
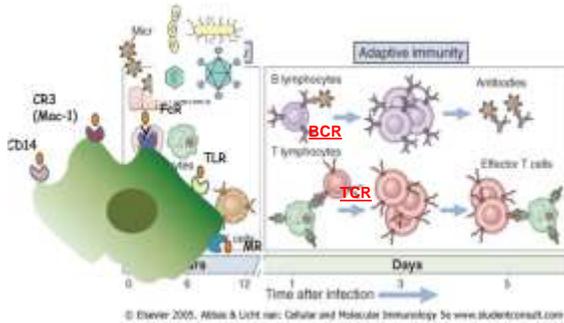
•MEMÓRIA: ★

Expansão e Diferenciação de Clones Respondedores c/ BCRs/TCRs Epítopo-Específicos

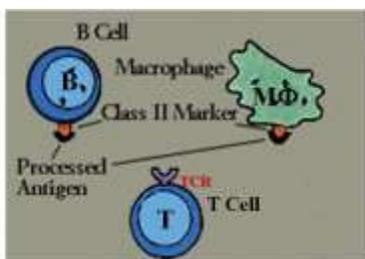
Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Adaptativo

- Sistema Imune Adaptivo (Adquirido / Específico) – **Determinantes Específicos (EPÍTOPOS)** → **ANTÍGENOS**
 - **Reage com um patógeno específico**
 - Linfócitos B = **BCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)
 - Linfócitos T = **TCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)

Imunidade Inata X Adaptativa



O receptor de antígenos do Linfócito B (BCR), ou seja uma imunoglobulina, reconhece o antígeno na sua forma natural



O receptor do Linfócito Th (TCR) reconhece um fragmento do antígeno que foi processado e apresentado associado ao MHC-II

Ags:- Conceitos Importantes

- Natureza Química dos Ags
- Imunogenicidade
- Antigenicidade
- Haptenos
- Epitopos ou Determinantes Antigênicos
- Bases Químicas da Especificidade na Interação de Ags com o SI.

Natureza Química dos Antígenos

- Proteínas***
- Polissacarídeos**
- Ácidos Nucleícos(*)
- Lipídeos*
 - Alguns glicolipídeos e fosfolipídeos podem ser imunogênicos para as cels. T e induzem uma resposta imune cito-mediada

Prof. Helio José Montassier

ANTIGENICIDADE E IMUNOGENICIDADE

- **Imunogenicidade** : Capacidade que um Antígeno tem de induzir e reagir com os produtos de uma resposta imunológica imunógeno .
- **Antigenicidade** : Capacidade que um Antígeno tem de se ligar (combinar) aos componentes do sistema Imune (*Anticorpos).

ANTÍGENOS E IMUNOGENICIDADE

Haptenos:- são Ags incompletos. Eles têm antigenicidade, mas não têm imunogenicidade

TABLE 2-3. Selected Low-Molecular-Weight Antigens and Haptens

Haptens	Molecular Weight
Penicillin	320
Aspirin	180
Methyldopa	211
Urothols (poison ivy)	211-290
Contaminin	700
Antigens	Molecular Weight
Oxytocin	1000
Vasopressin	1000
Castrin	1800
Calcitonin	3600
Insulin	6000
Haptoglobin	9000

O que são Epítopos?

Os epítomos são as sequências específicas de uma molécula de antígeno que são reconhecidas pelos componentes da resposta imunitária (BCR; TCR e Acs)

Existem três tipos de epítomos quanto à forma de interação com o Sistema Imune:-

- **Epítomos de Cels B** (linfócitos B) que são reconhecidos por BCR e anticorpos.
- **Epítomos de Cels. T-helper** (linfócitos Th) que são reconhecidos em conjunto com o MHC-II pelo TCR das células T-helper
- **Epítomos de CTLs** (linfócitos Tc) que são reconhecidos em conjunto com o MHC-I pelo TCR dos linfócitos T citotóxicos

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

- Estranheza à Composição Molecular Normal de um organismo vertebrado
- Tamanho
- Composição Química
- Forma Física
- Degradabilidade / Digestibilidade Intra-Celular
 - Processamento de Ag por “Ag Presenting Cells” (APC)

Prof. Helio José Montassier 

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

ESTRANHEZA

- Grau de imunogenicidade: (≠filogenética)

Ags autólogos: mesmo indivíduo (Auto-imunidade; auto-transplantes)

Ags singênicos: indiv. genet. idênticos

Ags alogênicos: indiv. ≠s geneticamente

Ags xenogênicos: indiv. espécies ≠s

Aumento da Imunogenicidade

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

- Tamanho:- quanto maior o Ag, maior imunogenicidade
- Forma Física:
 - Solúvel / Particulado
 - Nativo / Desnaturado

Aumento da Imunogenicidade

Prof. Helio José Montassier 

PESO MOLECULAR

Tamanho da molécula

< 1.000 Da: Não imunogênicas

1.000 e 6.000 Da pode ser imunogênica

> 6.000 Da são imunogênicas e

mais facilmente fagocitadas

Aumento da Imunogenicidade

TABLE 2-2. Relationship of Molecular Size to Immunogenicity

Molecule	Size (kDa)	Relative Immunogenicity
Hemocyanin	1000	++++
Gamma globulin	160	+++
Diphtheria toxoid	58	++
Insulin	6	+
Vasopressin	1	+/-
Aspirin	0.18	-

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

- Composição Química → Proteínas
 - Estrutura Primária → Determinantes Sequenciais
 - Estrutura Secundária } Determinantes Conformacionais
 - Estrutura Terciária }
 - Estrutura Quaternária }

Prof. Helio José Montassier 

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade - Org. Vertebrado

- Genética
 - Espécie Animal
 - Indivíduos
 - Indivíduos Respondedores vs Não-respondedores
- Idade
 - Indivíduos muito novos (neonatos) ou muito velhos tendem a desenvolver respostas imunes mais reduzidas

Prof. Helio José Montassier 

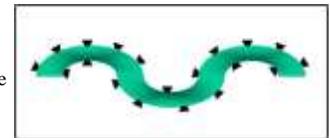
Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade - Formas de Administração do Ag

- Dose
- Via de administração: Por Ex:
 - Intra-Dérmica > Subcutânea ≅ Intra-Muscular > Intravenosa > Intragástrica
- Uso de Adjuvante
 - Substâncias que aumentam, de forma não específica, as respostas imunes para os Ags aos quais eles estiverem associados.

Prof. Helio José Montassier 

Tipos de Antígenos T-independentes

- Definição
- Polissacarídeos
- Propriedades
 - Estrutura Polimérica
 - Ativação Policlonal de Cels. B
 - (+) - Type 1 (TI-1)
 - (-) - Type 2 (TI-2)
 - Resistentes à Degradação



- Exemplos
 - Polissacarídeo de Pneumócocos, Lipopolissacarídeos
 - **Exceção:- Flagelos Bacterianos – São Proteicos**

Prof. Helio José Montassier 

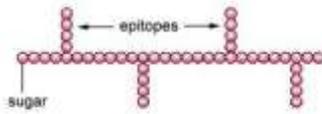
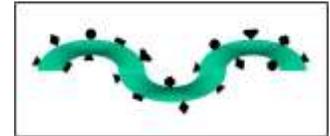


Fig. 1: Presença de Epitopos Repetidos em um Antígeno Polissacarídico

Prof. Helio José Montassier 

Tipos de Antígenos T-dependentes

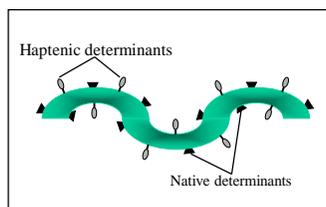
- Proteínas
- Estrutura
- Exemplos
 - Proteínas Microbianas
 - Proteínas Non-self or Alteradas



Prof. Helio José Montassier 

Conjugados Hapteno-Carreador

- Definição: são Ags T-dependentes
- Estrutura
 - determinantes nativos
 - determinantes haptênicos



Prof. Helio José Montassier 

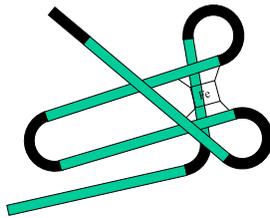
Epítopos Reconhecidos por Cels B e Acs

- Composição
 - Proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos
 - Determinantes Sequenciais (linear) / Proteínas
 - Determinantes Conformacionais / Proteínas
- Tamanho dos Determinantes Ags
 - **4-15** resíduos de Aminoácidos (Ags Proteicos) ou **4-8** resíduos de Monossacarídeos (Ags Polissacarídicos)

Prof. Helio José Montassier 

Epítolos Reconhecidos por Cels B e Acs

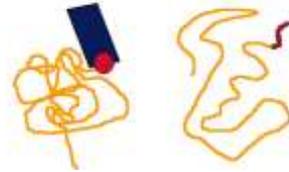
- Composição
- Tamanho
- Número
 - Limitado (epítolos imunodominantes)
 - Localizados na superfície externa dos Acs
 - Lineares ou Conformacionais



Prof. Helio José Montassier 

Epítolos Contínuos ou Lineares

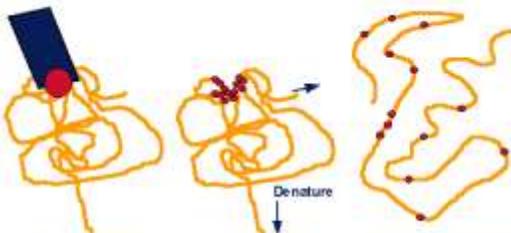
Continuous or linear epitopes



Geralmente os epítolos de linfócitos B podem ser lineares ou contínuos. Estes epítolos são frequentemente altamente expostos em alças ou nas extremidades das moléculas proteicas e são muito úteis para aplicações em pesquisas

Prof. Helio José Montassier 

Epítolos Descontínuos ou Conformacionais



Diferentemente dos haptenos os epítolos de proteínas grandes compostas por muitos aminoácidos

Os aminoácidos que constituem um epítolo podem ser de diferentes partes da molécula, que ficam juntos após o dobramento da molécula proteica

Os anticorpos não podem se ligar a componentes do epítolo a menos que eles estejam justapostos pela correta conformação da molécula proteica

Prof. Helio José Montassier 

Epítolos Reconhecidos por Cels T

- Composição
 - Maioria são Proteínas (alguns lipídeos)
 - Determinantes Sequenciais
 - Processados
 - Apresentação pelo MHC-I / MHC-II (Apresentação de Lipídeos por MHC-like CD1)
- Tamanho
 - 8 -15 resíduos de aminoácidos
- Número
 - Limitado a aqueles que podem se ligar ao MHC

Prof. Helio José Montassier 

AULA ANTERIOR:- Moléculas Reconhecidas pelo Sistema Imune:-PAMPS e Antígenos (Ag)

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Inato

- Sistema Imune Inato – Padrões Moleculares Amplos
 - Reage com uma variedade de Patógenos
- **PAMPS** – Pathogen Associated Molecular Patterns (Agentes Infeciosos / Microrganismos da Microbiota Normal)
- **PRRs** – Pattern Recognition Receptors [Receptores presentes na membrana de Cels. Fagocíticas, ou Cels. Apresentadoras de Ags do SI do organismo hospedeiro, ou em fatores solúveis presentes nos fluidos biológicos – plasma sanguíneo, linfa, líquido intersticial]

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Adaptativo

- Sistema Imune Adaptivo (Adquirido / Específico) – **Determinantes Específicos (EPÍTOPOS)** → **ANTÍGENOS**
 - Reage com um patógeno específico
 - Linfócitos B = **BCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)
 - Linfócitos T = **TCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)

BASES QUÍMICAS DA ESPECIFICIDADE DOS ANTÍGENOS

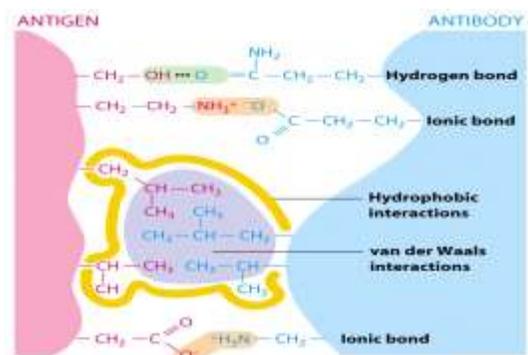


FIGURE 6-1

- Four types of non-covalent forces operates over a very short distance (generally 1 angstrom)
- The interaction depends on a very close fit between the Ab & Ag.

Experimentos de Landsteiner - Especificidade na Interação de Aqs com o SI e com Prods. RIs.

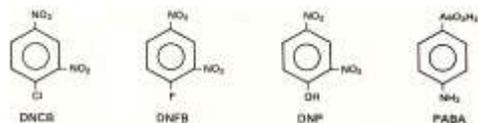


Fig. 4.2 Exemplos de alguns haptenos mais investigados em experimentos imunológicos: DNCS (dinitrocloro-benzeno), DNFB (dinitrofluorobenzeno), DNP (dinitrofenol), PABA (para-aminobenzoato anilato ou ácido para-aminobenzóico).

Prof. Helio José Montassier

Experimentos de Landsteiner - Especificidade na Interação de Aqs com o SI e com Prods. RIs.

Tabela 4.1
Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito de grupos ácidos na especificidade

Anti-soro contra:	Reações com conjugatos derivados de:			
Ácido	+++	+	---	---
Ácido p-aminobenzoico	---	+++2	---	---
Ácido p-aminosulfônico	---	---	+++*	---
Ácido p-aminobenzoico	---	---	---	+++*

Prof. Helio José Montassier

Tabela 4.2
Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito de grupos não iônicos na especificidade

Anti-soro contra:	Reações com conjugatos derivados de:			
Ácido	+++	+	++	+
p-ócio anilobenzoico	+++	++	++	++
p-nitro anilobenzoico	++	++	++	+
p-nitro anilobenzoico	+	++	++	+

Prof. Helio José Montassier

Tabela 4.3
Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito da posição espacial de nitrosos na especificidade

Anti-soro contra:	Reações com conjugatos derivados de:			
Ácido	+++	---	---	---
Ácido orto-anilobenzoico	---	+++	---	---
Ácido meta-anilobenzoico	---	---	+++	---
Ácido para-anilobenzoico	---	---	---	+++

Prof. Helio José Montassier

Tabela 4.4
Experimento de LANDSTEINER demonstrando o efeito da estereoespecificidade na especificidade

Reações com azoproteínas contendo ácido tartárico			
	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HO} - \text{CH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
Anti-soros contra:	Ácido D tartárico	Ácido M tartárico	Ácido L tartárico
Ácido dextro tartárico	+++	±	-
Ácido meso tartárico	±	+++	±
Ácido levo tartárico	-	±	+++

Prof. Helio José Montassier 

Antígenos de Grupos Sanguíneos: Composição, estrutura molecular, propriedades imunológicas

Prof. Helio José Montassier 

Tabela 14.2
Genótipos, aloantígenos e autoanticorpos dos quatro grupos sanguíneos básicos do sistema ABO

Grupo Sanguíneo	Genótipos	Antígenos (aglutinógenos) nas hemácias	Anticorpos (aglutininas) no soro
A	AA AO	A	anti-B
B	BB BO	B	anti-A
O	OO	-	anti-A anti-B
AB	AB	A e B	-

Prof. Helio José Montassier 

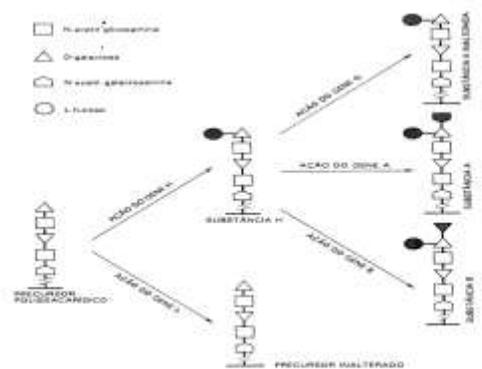


Fig. 14.8. Esquema simplificado da síntese dos antígenos ABO a partir do ácido D e da substância H, que são sintetizados na epitelização da membrana da célula.

Prof. Helio José Montassier 

ANTÍGENOS VIRAIS - COMPOSIÇÃO, ESTRUTURA MOLECULAR, PROPRIEDADES IMUNOQUÍMICAS, DETERMINAÇÃO E MAPEAMENTO DE EPÍTOPOS

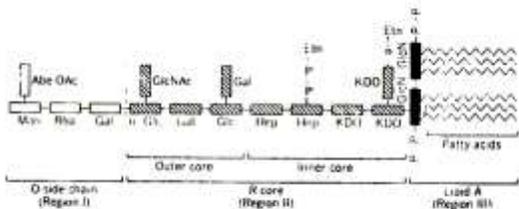
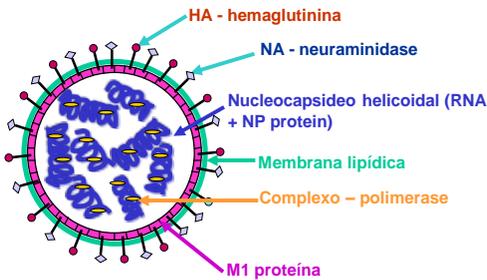


Figure 10.11. The basic unit of the lipopolysaccharide molecule. Abe, abequeose; Ac, acetyl; Ein, ethanolamine; Gal, D-galactose; Glc, D-glucose; GlcNAc, N-acetyl-D-glucosamine; Hep, heptose; KDO, 2-keto-3-deoxyoctonic acid; Man, D-mannose; P, phosphate; Rha, L-rhamnose.

Prof. Helio José Montassier 

Prof. Helio José Montassier 

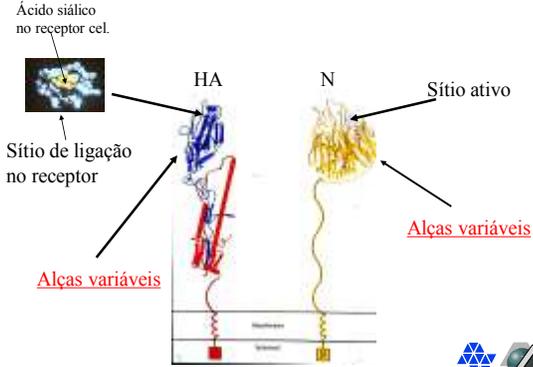
ORTHOMYXOVIRUS - ESTRUTURA DA PARTÍCULA VIRAL



tipo A, B, C : NP, M1 proteína
sub-tipos: HA or NA proteína

Prof. Helio José Montassier 

Hemaglutinina e Neuraminidase



Prof. Helio José Montassier 