Parte 6

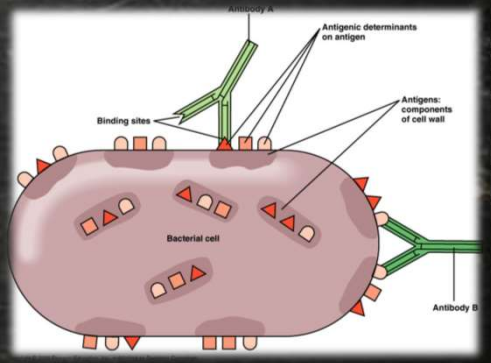
Imunologia Veterinária

Prof. MV D.Sc Flávio Gimenis Fernandes

ANTÍGENOS BIOLÓGICOS

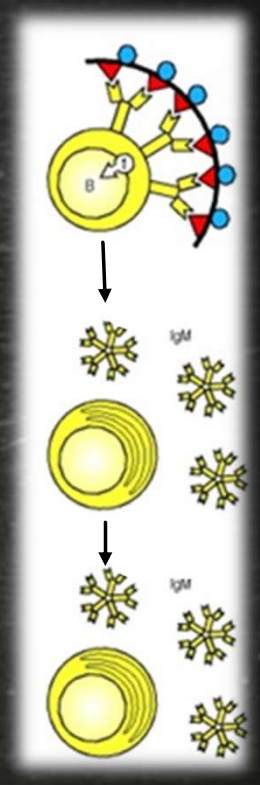
Antígenos biológicos

Embora todos os antígenos sejam reconhecidos por linfócitos ou anticorpos específicos, apenas alguns antígenos são capazes de ativar linfócitos. Moléculas que estimulam a resposta imune são chamados de imunógenos.



Antígenos biológicos

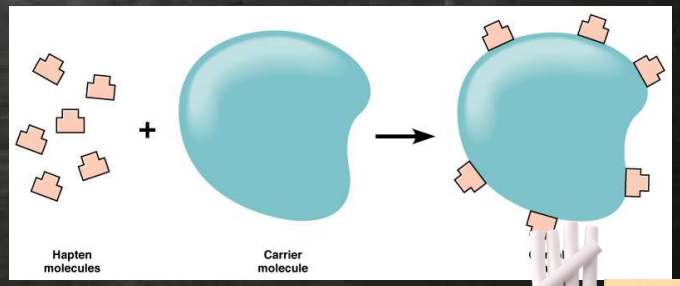
Somente macromoléculas são capazes de estimular linfócitos B, iniciando a resposta imune humoral (por anticorpos), uma vez que a ativação desta célula requer a ligação cruzada de múltiplos receptores de antígenos (anticorpos ancorados na membrana citoplasmática de linfócitos B) com seus respectivos antígenos.



Antígenos biológicos

Pequenas substâncias podem se ligar a anticorpos e são, portanto, antígenos, mas não são capazes de ativar, sozinhos os linfócitos B, ou seja, não são considerados imunógenos. Para geração de anticorpos específicos para tais substâncias, os imunologistas geralmente ligam diversas cópias desse pequeno composto a uma proteína ou polissacarídeo, de forma que sejam ativadores do sistema imune.

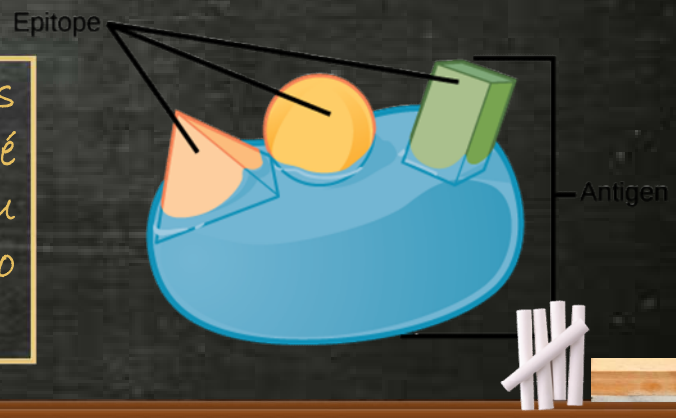
Neste caso, a molécula pequena é chamada de hapteno e a molécula grande chamada de carreador.



Antígenos biológicos

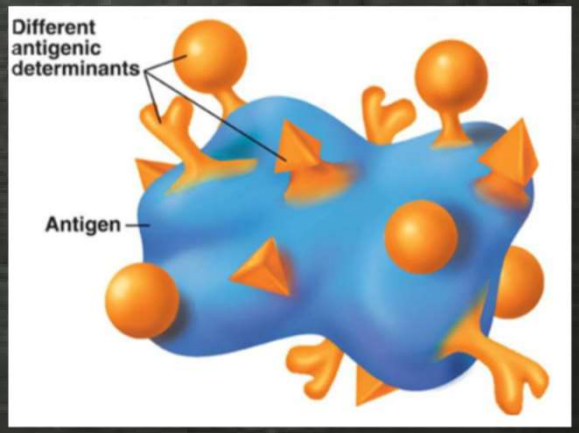
Macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos, são muito maiores do que os anticorpos, portanto, qualquer anticorpo se liga apenas a uma porção da macromolécula, que é chamada de DETERMINANTE ANTIGÊNICO ou EPÍTOPO. As macromoléculas geralmente contêm múltiplos epítopos, alguns dos quais podem ser repetidos , e cada um, por definição, pode se ligar a um anticorpo.

A presença de múltiplos epítopos em um antígenos é referida como polivalência ou multivalência e o contrário monovalência.



Antígenos biológicos

Os antígenos podem possuir dezenas ou centenas de epítopos, dependendo da sua natureza e complexidade. Dessa forma teremos dezenas ou centenas de clones de linfócitos que reconhecem e agem contra um determinado antígeno e da mesma forma, dezenas ou centenas de tipos diferentes de anticorpos vão agir contra o mesmo.



Características de um bom antígeno

Uma molécula para ser reconhecida pelo sistema imune têm que ter <u>características diferentes daquelas presentes no hospedeiro</u>. Se a molécula for idêntica a alguma outra, presente no hospedeiro, será mais difícil induzir uma resposta. Este reconhecimento depende, inclusive, da distância filogenética entre o hospedeiro e a molécula estranha.

Por exemplo, os seres humanos reconhecem bem antígenos bacterianos e virais porque na escala filogenética existe uma grande distância entre estas espécies, aumentando as diferenças presentes nas suas moléculas.

Características de um bom antígeno

As moléculas para serem reconhecidas precisam ter um tamanho que permita que após o processamento, por células fagocíticas, ainda apresentem um tamanho mínimo para serem apresentadas para os linfócitos T. Moléculas de baixo peso molecular tais como a insulina (5.700 daltons) e as histonas (6.000 daltons) atuam como háptenos enquanto que a toxina ou o toxóide tetânico possuem peso molecular aproximado de 10.500 daltons e atuam como ótimos antígenos.

Bons antígenos normalmente são proteícos e pesam acima de 10.000 daltons

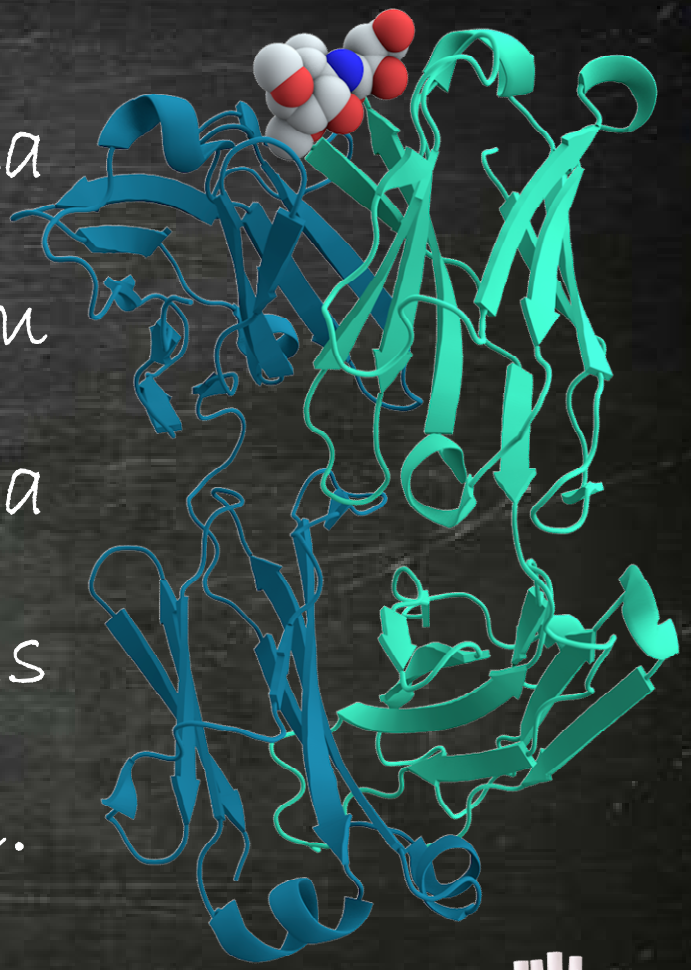
Características de um bom antígeno

Além do tamanho, a molécula para ser imunogênica precisa ter uma estrutura primária que permita um melhor reconhecimento e isso depende da complexidade da sua estrutura básica. Uma proteína é formada por aminoácidos que de acordo com a sua sequência formam diferentes determinantes antigênicos propiciando uma resposta mais ampla. Os polissacarídeos complexos podem ter uma estrutura que também propicia uma boa resposta.

As proteínas quando se associam a açúcares, lipídeos ou ácidos nucleicos formando, respectivamente, glicoproteínas, lipoproteínas ou ribonucleoproteínas também propiciam uma boa ativação dos linfócitos.

Características de um bom antígeno

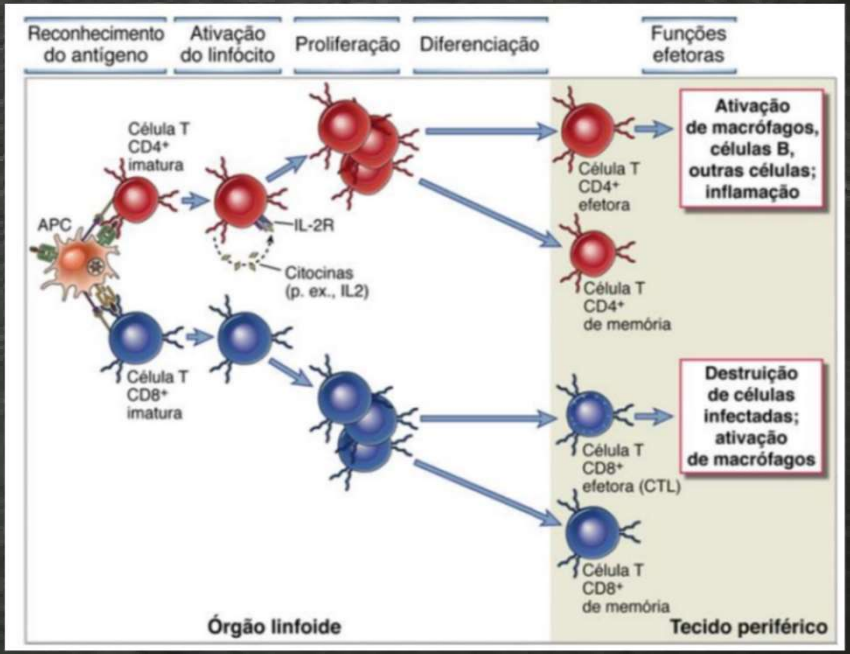
A configuração espacial de uma molécula é importante porque um anticorpo reconhece não apenas a sequência de aminoácidos mas também a sua configuração espacial.



Apresentação antigênica

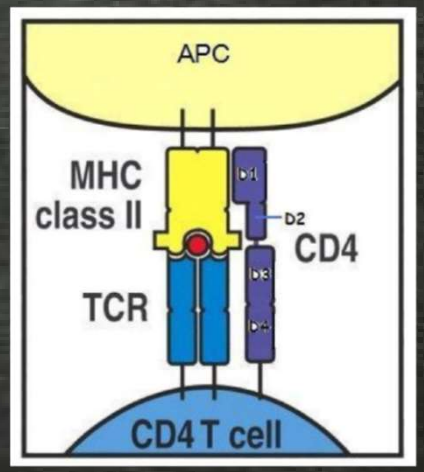
As principais funções dos linfócitos T consistem em erradicar as infecções por micro-organismos intracelulares e em ativar outras células, como os macrófagos e os linfócitos B

Linfócitos T: erradicação direta contra células infectadas por micro-organismos intracelulares (linfócito TCD8) e ativação de macrófagos e linfócitos B (linfócitos TCD4).



Apresentação antigênica

Existe um número muito pequeno de células T virgens específicas para qualquer antígeno determinado, e esse pequeno número deve ser capaz de localizar o antígeno estranho, reagir contra ele e eliminá-lo. A resolução desse problema exige um sistema especializado para a captura do antígeno e seu transporte até os órgãos onde as respostas das células T podem ser iniciadas.



Células apresentadoras de antígenos:

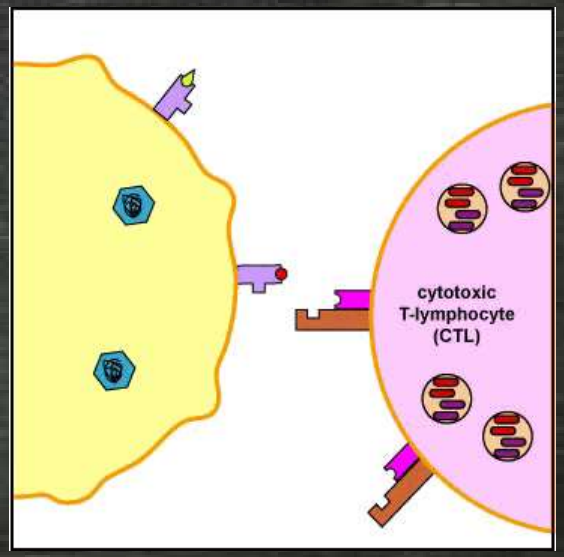
- Células dendríticas
- Macrófagos
- Linfócitos B

Apresentação antigênica

As funções de alguns tipos de linfócitos T (CD4) exigem a sua interação com outras células do sistema imune, que podem incluir células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Outros tipos de linfócitos T (CD8) devem ser capazes de interagir com qualquer célula infectada do hospedeiro.

Linfócito TCD4 $^{+}$

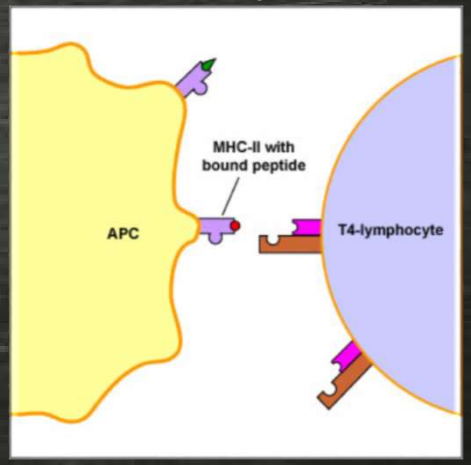
Linfócito TCD8^{+}



Apresentação antigênica

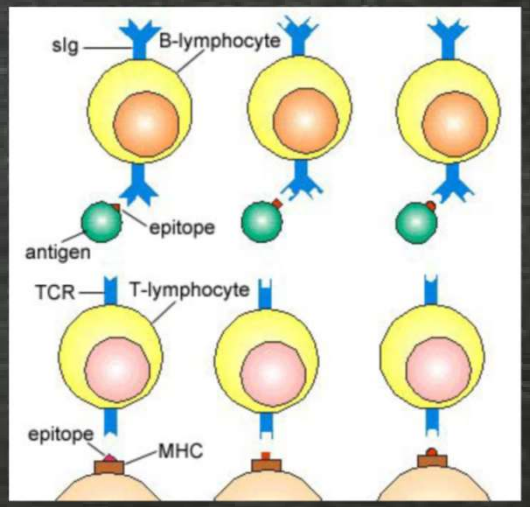
Para assegurar a interação das células T apenas com outras células do hospedeiro, e não diretamente com micro-organismos, os receptores de antígenos de células T são desenhados para reconhecer antígenos apresentados por moléculas de superfície das células do hospedeiro (célula apresentadora de antígeno-MHC-II) e não diretamente antígenos presentes nos micro-organismos ou antígenos que estão livres na circulação ou nos líquidos extracelulares.

Célula apresentadora de antígenos expressam epítopos microbianos em sua superfície ancorados em moléculas de MHC de classe II



Apresentação antigênica

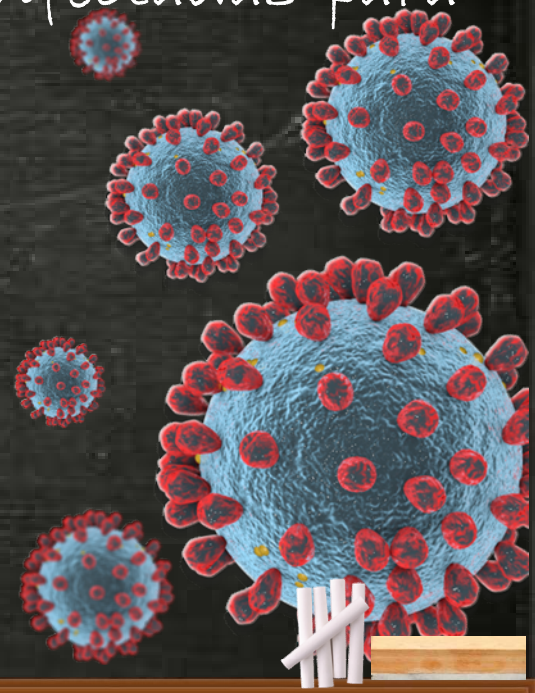
Já os linfócitos B, pela característica de seus receptores de superfície (anticorpos), são capazes de reconhecer antígenos presentes nas superfícies microbianas e antígenos solúveis, bem como antígenos associados a células.



Apresentação antigênica

Entretanto, se o mesmo vírus infectar uma célula tecidual, ele se tornará inacessível ao anticorpo, e sua erradicação exige que os linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$) matem as células infectadas para eliminar o reservatório da infecção.

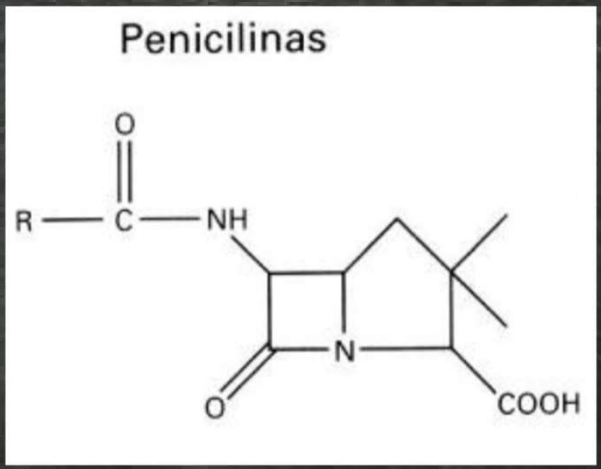
MHC-I – Linfócito TCD8
MHC-II – Linfócito TCD4



Apresentação antigênica

A maioria dos linfócitos T reconhecem apenas peptídeos lineares curtos, e, com efeito, essas células são específicas para sequências de aminoácidos de peptídeos complexos, enquanto as células B são capazes de reconhecer proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos e pequenas substâncias químicas (haptenos).

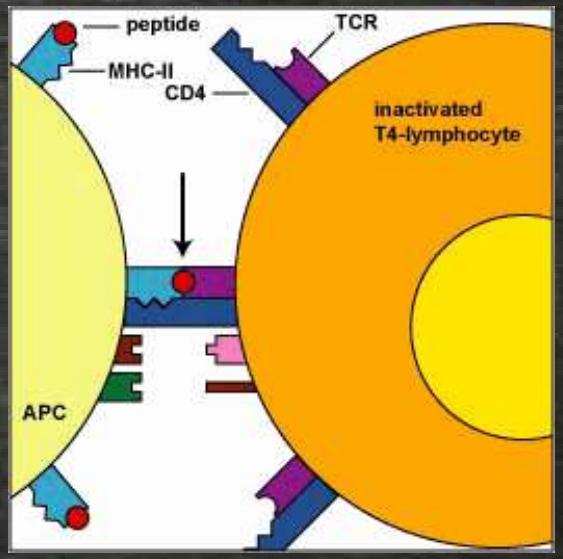
β-lactâmicos



Apresentação antigênica

O motivo pela qual as células T só reconhecem peptídeos deve-se ao fato de que os receptores de antígenos das células TCD4 e TCD8 são específicos para antígenos apresentados por MHC, e essas moléculas só carreiam peptídeos e não outras estruturas químicas.

Toda célula T é específica para uma combinação de resíduos de aminoácidos de um antígeno peptídico com porções da molécula do MHC

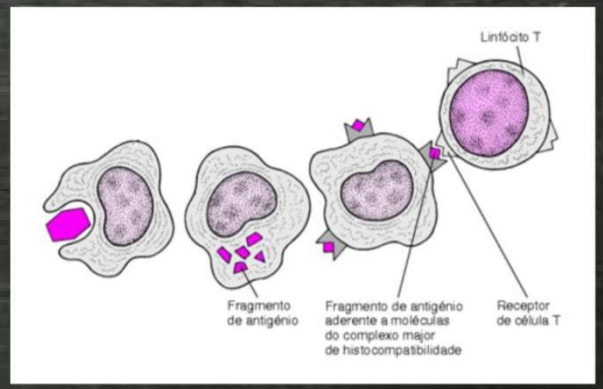


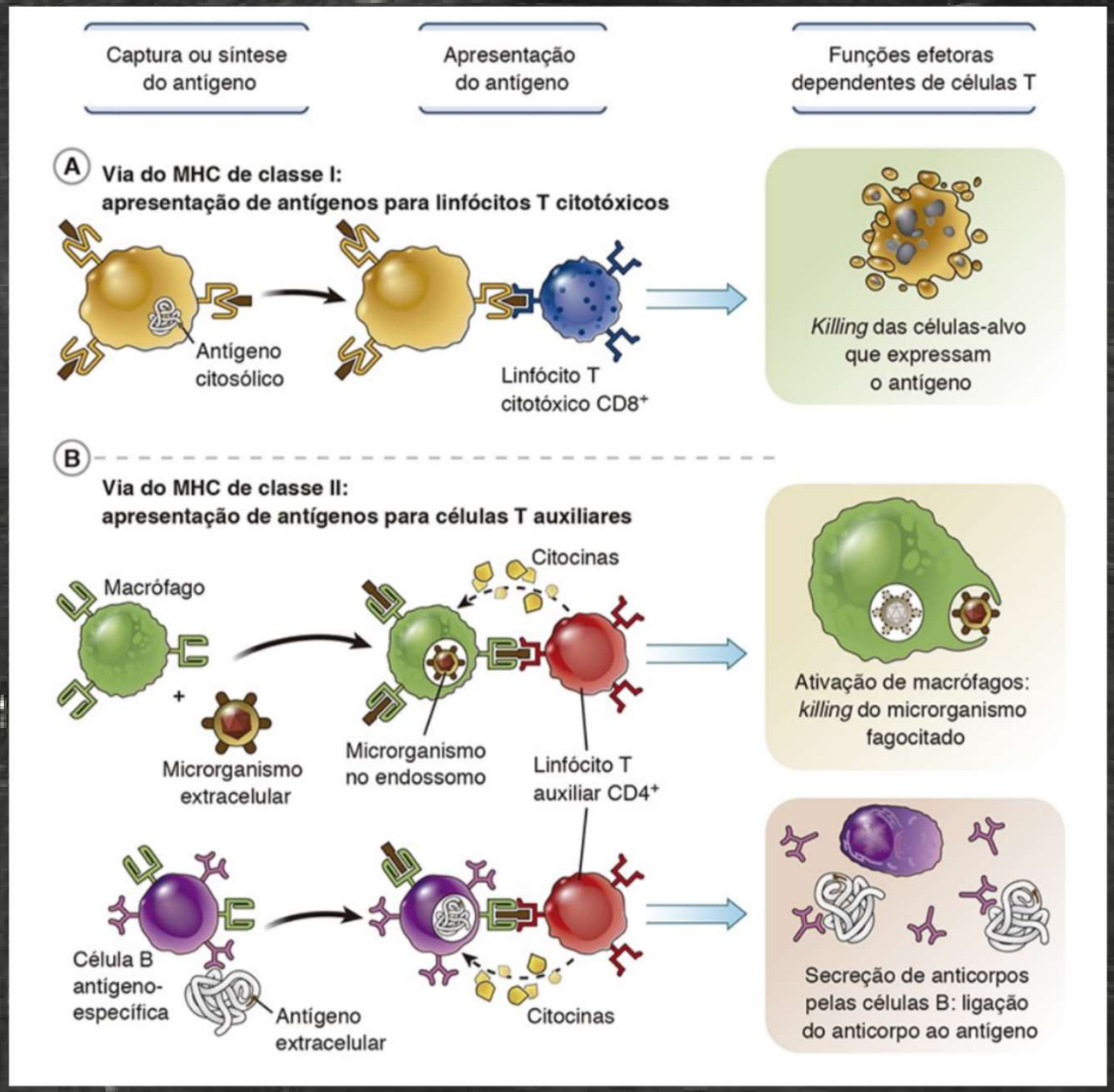
Apresentação antigênica

Diferentes tipos de células atuam como células apresentadoras de antígenos (Antigen Presenting Cells - APC) para ativar células T virgens e células T de memória previamente diferenciadas. As células dendríticas constituem as APC mais efetivas para ativar as células T virgens. Os macrófagos e os linfócitos B também atuam como APC, porém principalmente para células TCD4 auxiliares previamente ativadas , e não para células T virgens.

Células dendríticas: ativação de células T virgens

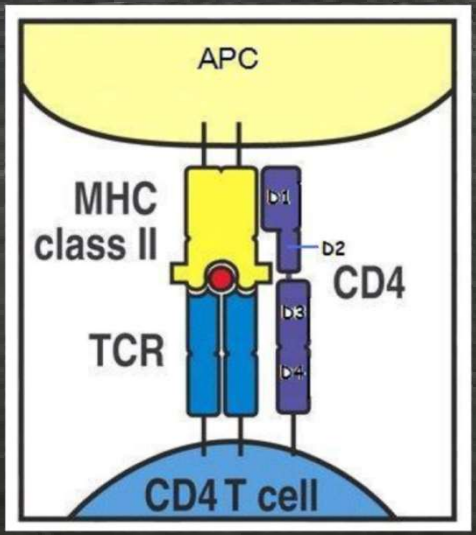
Macrófagos e os linfócitos B: ativação de células de memória




Captura ou síntese do antígeno
Apresentação do antígeno
Funções efetoras dependentes de células T
A
Via do MHC de classe I:
apresentação de antígenos para linfócitos T citotóxicos
Antígeno citosólico
Linfócito T citotóxico CD8+
Killing das células-alvo que expressam o antígeno
B
Via do MHC de classe II:
apresentação de antígenos para células T auxiliares
Macrófago
Citocinas
Microrganismo extracelular
Microrganismo no endossomo
Linfócito T auxiliar CD4+
Ativação de macrófagos: killing do microrganismo fagocitado
Célula B antígeno-específica
Antígeno extracelular
Citocinas
Secreção de anticorpos pelas células B: ligação do anticorpo ao antígeno

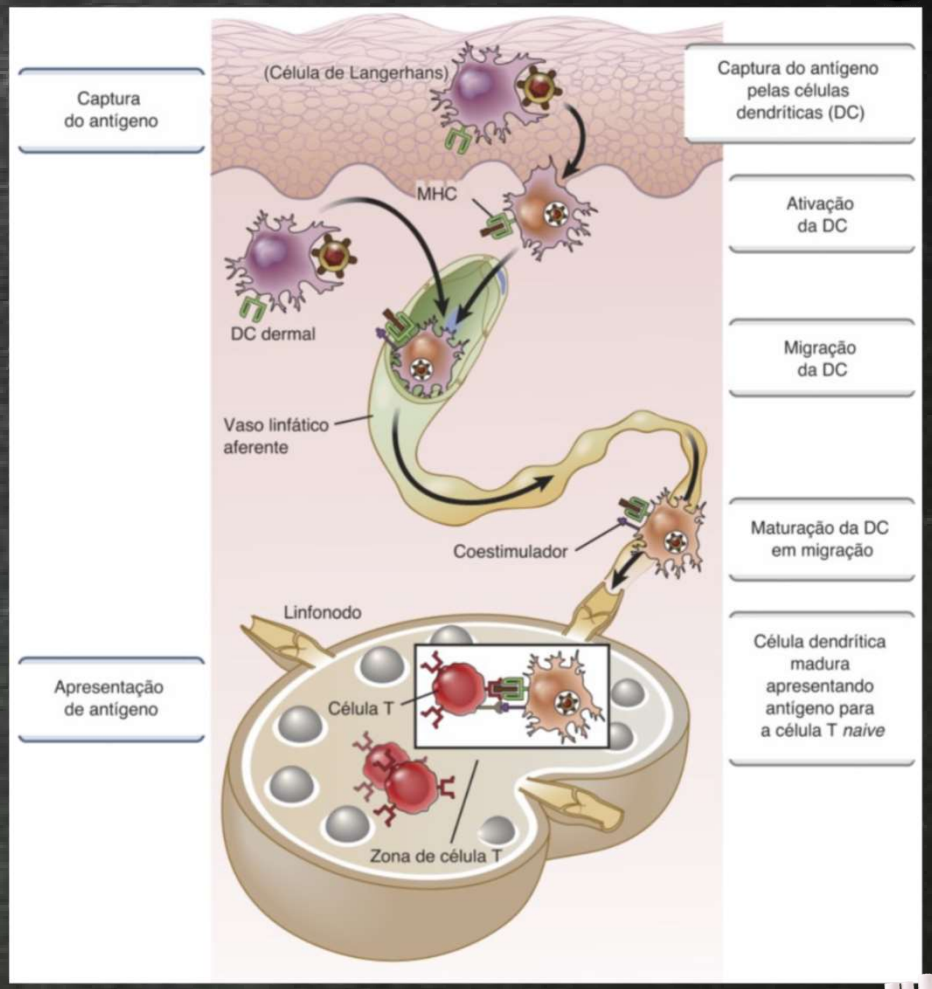
Apresentação antigênica

As APC apresentam complexos peptídeo-MHC-II para reconhecimento pelas células TCD4 e também fornecem estímulos adicionais às células TCD4, que são necessários para as respostas completas das células T



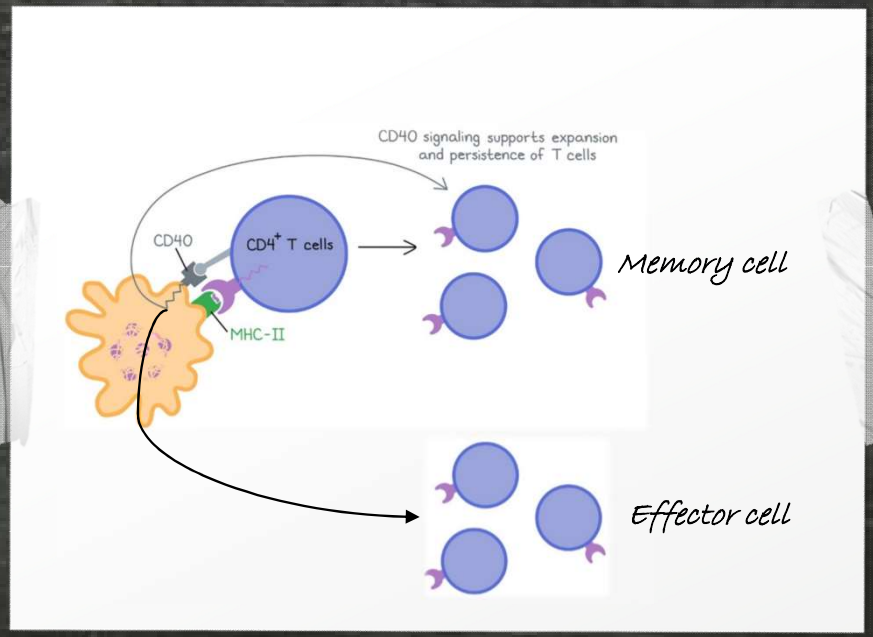
Apresentação antigênica

A função de apresentação do antígeno das APC é intensificada pela exposição a produtos microbianos. Esta é uma razão pela qual o sistema imune responde melhor a micro-organismos do que a substâncias não microbianas. A expressão do MHC-II é intensificada pela ligação a produtos microbianos pelos TLRS.



Apresentação antigênica

As APCs que apresentam antígenos às células TCD4 também recebem sinais desses linfócitos que intensificam a sua função de apresentação de antígenos. Linfócitos TCD4 expressam moléculas de superfície (CD40L) que se liga ao receptor CD40 ancorados na superfície de células dendríticas e macrófagos.



BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

TIZARD, Ian. Imunologia Veterinária. 10ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019

DELVES, Peter J.; MARTIN, Seamus J.; BURTON, Dennis R.; ROITT Ivan M. Roitt - Fundamentos de Imunologia. 13ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

TORTORA, J. Gerard. FUNKE, R. Berdell. CASE, L. Christine. Microbiologia. Porto Alegre: Artmed, 2017.

LEVINSON, Warrem. Microbiologia e Imunologia Médicas. 13ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

RICHARD, W. Nelson, COUTO, C. Guilhermino. Medicina interna de pequenos animais. 5ª Ed. São Paulo: Elsevier, 2015

ABBAS, K. Abul. LICHTMAN, H. Andrew. PILLAI, Shiv. Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.