

Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina
Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Disciplina de Imunologia – MED 194

Complexo Principal de Histocompatibilidade. CPH

Monitor: Daniel Valente

1.Definição:	2
2.Função:	2
3.Estrutura:	2
4.Organização gênica e polimorfismo:	3
5.Processamento:	4
6.Seleção no Timo:	5
7.MHC X Transplantes:.....	6
8.MHC x Doenças:	6
9.MHC X Câncer:.....	6
10.Questões:	6
11.Bibliografia.....	6

1. Definição:

Região de genes altamente polimórficos, cujos produtos são expressos na superfície de várias células. Desses genes, distinguem-se duas classes principais, estrutural e funcionalmente distintas: MHC I e MHC II.

2. Função:

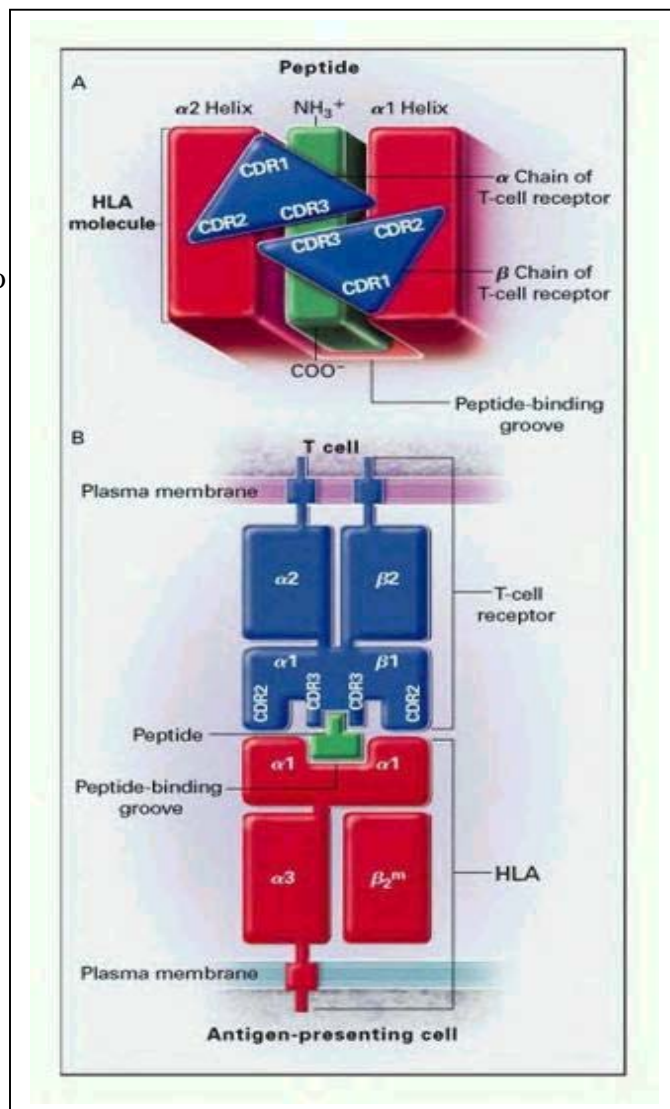
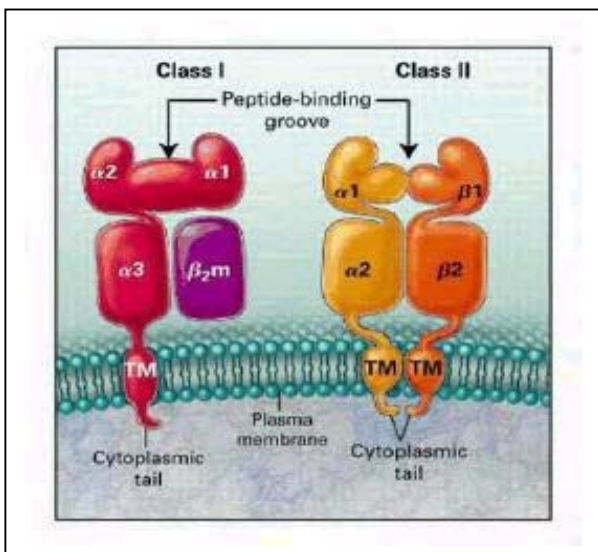
O sistema imune adquirido dirige-se principalmente contra antígenos peptídicos que formam complexos com proteínas do MHC. Isso porque o TCR (receptor de linfócitos T) não reconhece antígenos livres, mas porções protéicas não covalentemente ligadas a produtos dos referidos genes.

Observe na figura ao lado que o TCR reconhece, não só o “antígeno”, mas resíduos do peptídeo e regiões do MHC.

3. Estrutura:

As proteínas derivadas das diferentes classes de MHC diferem estruturalmente.

-MHC I: heterodímero não covalentemente ligado composto de uma cadeia α organizada em três domínios ($\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$), e um polipeptídeo mais curto, $\beta 2$ -microglobulina (não codificada no MHC). A fenda de ligação com o peptídeo antigênico é formada por $\alpha 1$ e $\alpha 2$ enquanto $\alpha 3$ interage com CD8.



The HLA System – First of two Parts – NEJM, advances in immunology-reviews – Klein, J et al. Volume 343, number 11.

-MHCII: heterodímero formado por polipeptídeos α e β que se assemelham no tamanho. Suas regiões extracelulares formam os domínios $\alpha 1, \alpha 2$, e $\beta 1, \beta 2$. $\alpha 1$ e $\beta 1$ ligam ag, e $\beta 2$ o CD4.

OBS: Qualquer proteína do MHC é capaz de acomodar peptídeos diferentes, mas que guardam algumas características em comum. Isso torna possível que um número restrito de moléculas MHC diferentes num indivíduo se ligue a inúmeros peptídeos diferentes.

4. Organização gênica e polimorfismo:

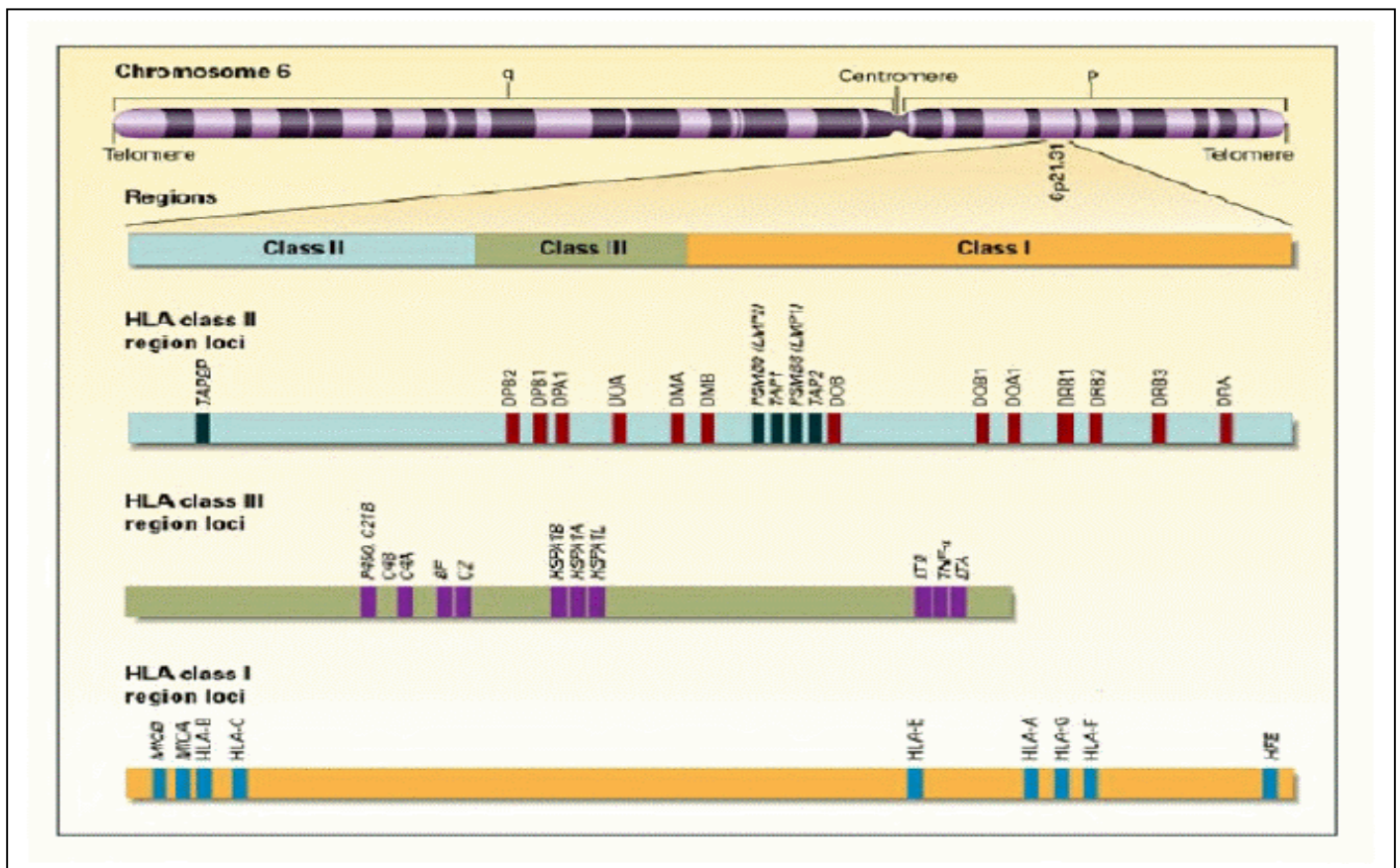
No homem, o *locus* do MHC está no braço curto do cromossomo 6. A $\beta 2$ -microglobulina é codificada no cromossomo 15.

*4% de crossovers em cada meiose

*Muitos dos genes encontrados não tem função conhecida. São mais de 200 genes no total.

*A expressão de quase todos os genes aí presentes parece ser influenciada por IFN- γ .

Os principais genes para a resposta imune dividem-se em duas classes. O MHC classe I tem sua cadeia α codificada pelos genes HLA-A, B e C; o MHCII tem as cadeias α e β codificadas por HLA- DP, DQ e DR.



The HLA System – First of two Parts – NEJM, advances in immunology-reviews – Klein, J et al. Volume 343, number 11.

*O conjunto desses seis genes em um cromossomo é chamado **haplótipo**.

*A expressão das moléculas do MHC é codominante.

Existem muitos alelos diferentes de cada *locus* na população- muitas versões alternativas de cada gene do MHC, que produzem proteínas ligeiramente distintas. Esse é o sistema genético mais polimórfico que se conhece.

*Podem existir duas ou três cadeias funcionais de gene β em alguns *loci* da classe II, mas em geral somente um gene funcional da cadeia α .

O chamado MHCIII codifica componentes do sistema complemento assim como TNF, linfotoxina β , entre outros.

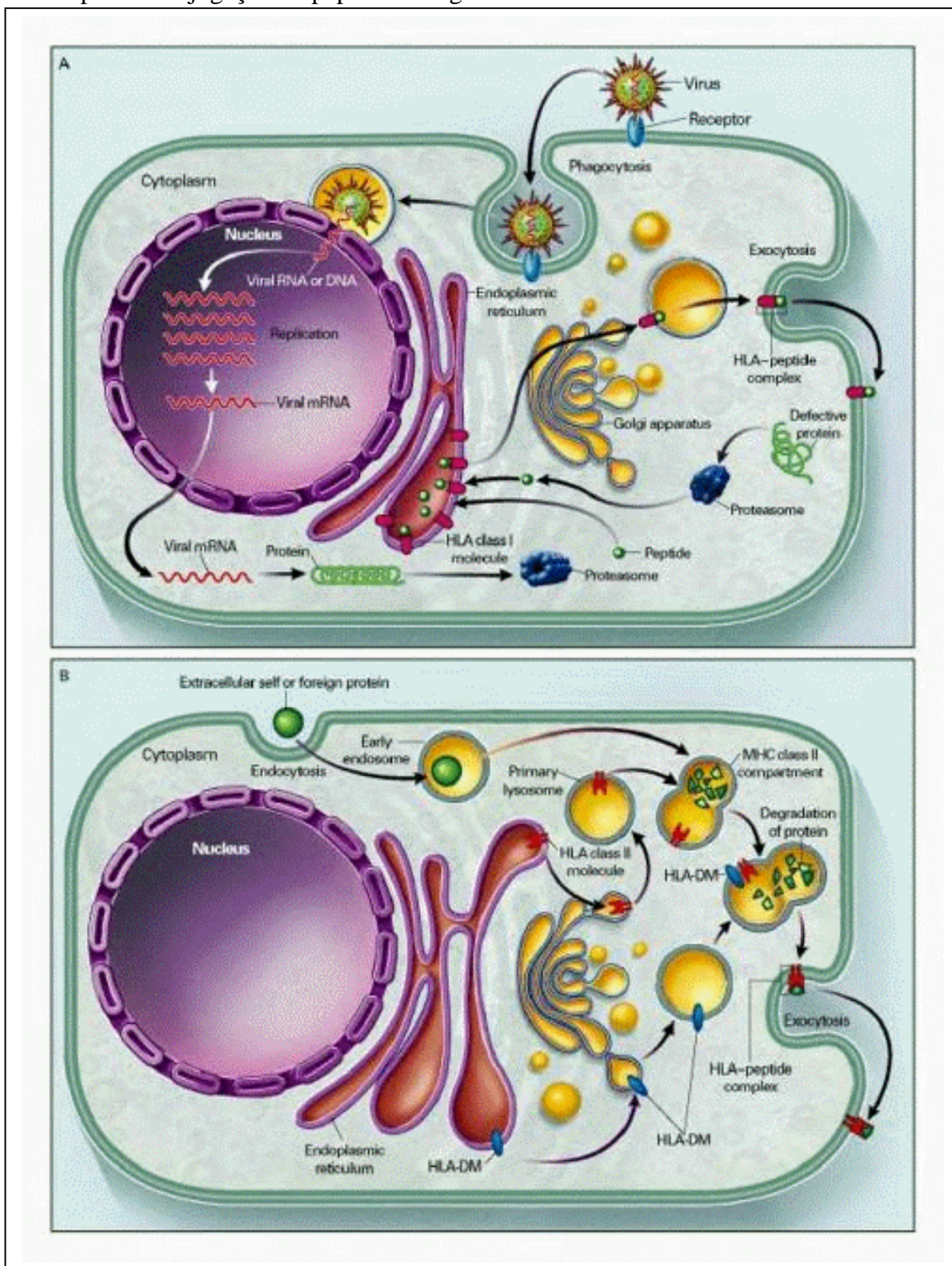
5.Processamento:

Há duas vias distintas para a conjugação do peptídeo antigênico com a molécula do MHC:

A via citosólica geralmente é desencadeada por vírus e bactérias intracelulares. As proteínas do agente infectante são degradadas no citoplasma e depois conjugadas no RER à moléculas de MHC I. Essa via se aproveita de um mecanismo constitutivo de renovação protéica, em que as células degradam proteínas defeituosas nos proteossomas (coleção enzimática) e apresentam na membrana como peptídeos ligados ao MHC I. Como são peptídeos próprios, não desenvolvem respostas. Por outro lado, quando esses são derivados desses agentes, levam à ativação de linfócitos T-CD8. Feita em quase todas as células nucleadas.

A via endocítica ocorre em células apresentadoras profissionais (linfócitos B, macrófagos, e células dendríticas), e eventualmente em outras células estimuladas por IFN- γ . Consiste na fagocitose ou endocitose de antígenos, degradação em vesícula e conjugação a MHC II. Desenvolve resposta imune a partir da interação com células T-CD4.

The HLA System – First of two Parts – NEJM, advances in immunology-reviews – Klein, J et al. Volume 343, number 11.



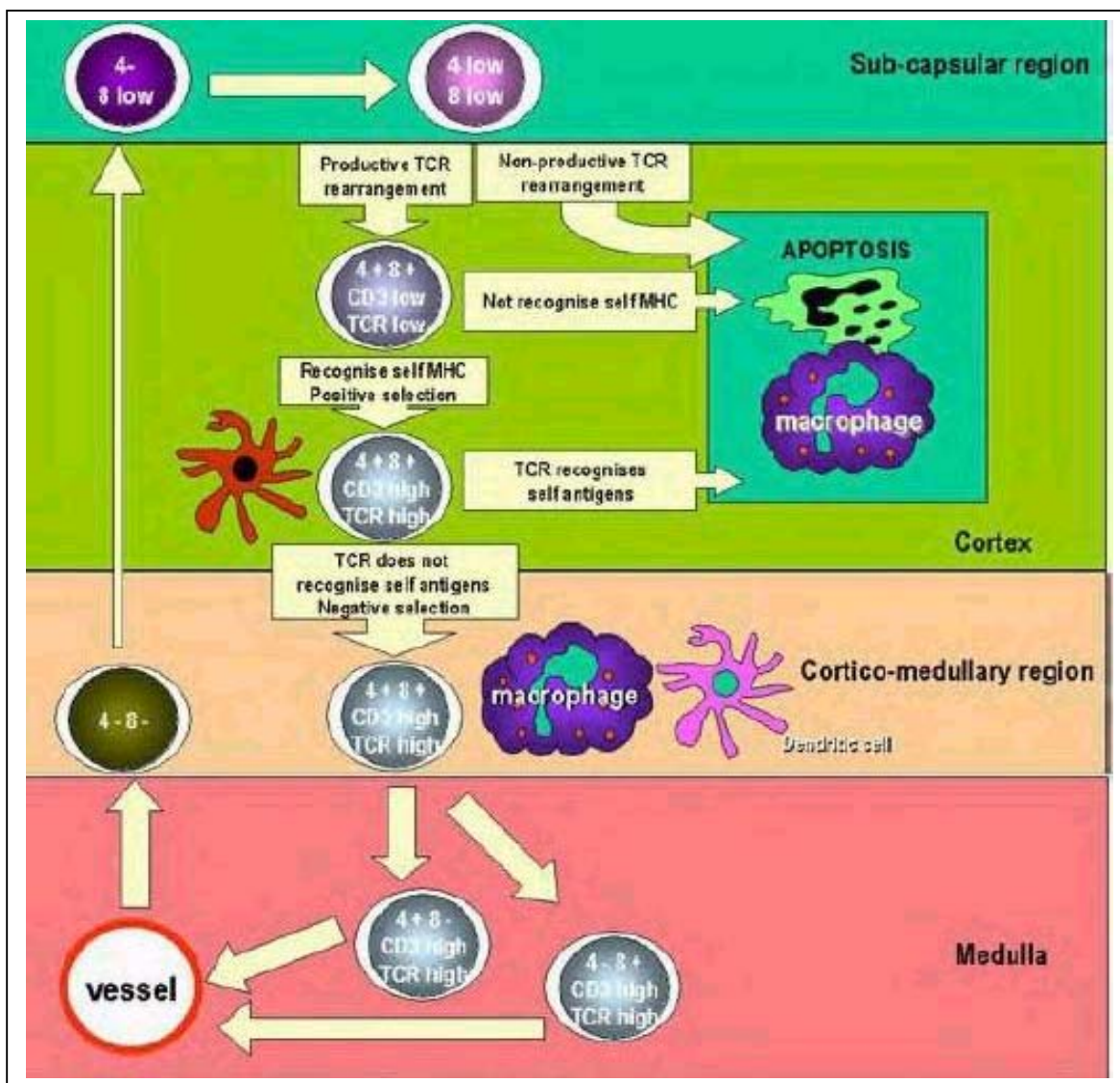
Cell Type	MHC I	MHC II
T cells	+++	Varies, inducible in some species
B cells	+++	++
Macrophages	+++	+
Dendritic cells	+++ x10	+++ x10
Granulocytes	++	-
Endothelium	++	-(inducible)
Hepatocytes	+	-
Neurons	-	-

*A região da classe II do MHC encerra genes cuja expressão é necessária para a biossíntese das moléculas da classe I e II. ex -TAPI e II. Transporte do peptídeo antigénico para o RER.

-HLA-DM. Facilita ligação do peptídeo ao MHCII.
-LMP. Proteassoma.

6. Seleção no Timo:

Afim de se evitar auto-reatividade, o timo seleciona as células que podem ir para a periferia através da eliminação daquelas células que reajam a antígenos próprios ligados a moléculas de MHC próprio.



<http://www.med.sc.edu:85/bowers/mhc.htm>

7.MHC X Transplantes:

O MHC, desde sua descoberta, está estritamente relacionado a rejeição a transplantes. A começar pelo nome: HLA significa antígeno leucocitário humano e remete `as primeiras investigações sobre esses genes em experimentos com animais enxertados.

Quando um indivíduo doa um órgão ou tecido, as células T do receptor encontram moléculas de MHC do doador, que por si só já funcionam como potentes imunógenos despertando ,na maioria das vezes, respostas muito agressivas. Devido à grande variedade de alelos na população, é praticamente impossível encontrar um doador perfeito (100% de correspondência) .

8.MHC x Doenças:

Formas alélicas de MHC determinam o repertório de peptídeos que podem ser apresentados. Diferentes indivíduos, assim, exibem diferentes capacidades de resistir a doenças infecciosas. ex: Gâmbia – malária – alguns alelos são menos presentes em crianças que morrem de malária. Os mesmos são mais frequentes naquelas que têm infecção de baixo nível.

Autoimunidade: foi constatado que vários destes distúrbios ocorrem com freq:uência maior em pessoas com alelos particulares. Ex. espondilite anquilosante- 80x mais chance de desenvolver quem tem HLA-B27.

9.MHC X Câncer:

Envolvimento ainda pouco claro. Algumas proteínas da célula maligna (diferentes das autólogas) se ligam a proteínas MHC mas não são, por alguma razão, efetivas o suficiente para eliminar essas células. Além disso, células tumorais tendem a fazer down-regulation de algumas proteínas do HLA. Isso por um lado diminui a resposta de células T, mas por outro estimula as células NK.

10.Questões:

.Qual a vantagem em ter moléculas de MHCI espalhada em quase todas as células do corpo?

.Que tipo de resposta tende a ser estimulada quando se inocula uma vacina feita com vírus morto ou subunidades virais? E com vírus atenuado (vivo, mas incapaz de gerar a doença)?

.Qual o significado para a espécie humana do polimorfismo dos genes HLA?

.Especule os modos como determinadas doenças podem estar relacionadas a moléculas de MHC específicas.

.Como a análise de DNA pode minorizar os riscos de rejeição a transplantes?

11.Bibliografia

.Imunologia Molecular e Celular – Abbas, et al. 3ª edição

.MEDICAL IMMUNOLOGY, 9ª Edição Daniel P. Stites, Abba I, Terr, Tristram G. Parslow

.The HLA System – First and Second of two Parts – NEJM, advances in immunology-reviews – Klein, J et al. Volume 343, number 11.

.<http://www.med.sc.edu:85/bowers/mhc.htm>

.*figuras:* <http://www.med.sc.edu:85/bowers/mhc.htm>

The HLA System – First of two Parts – NEJM, advances in immunology-reviews – Klein, J et al.