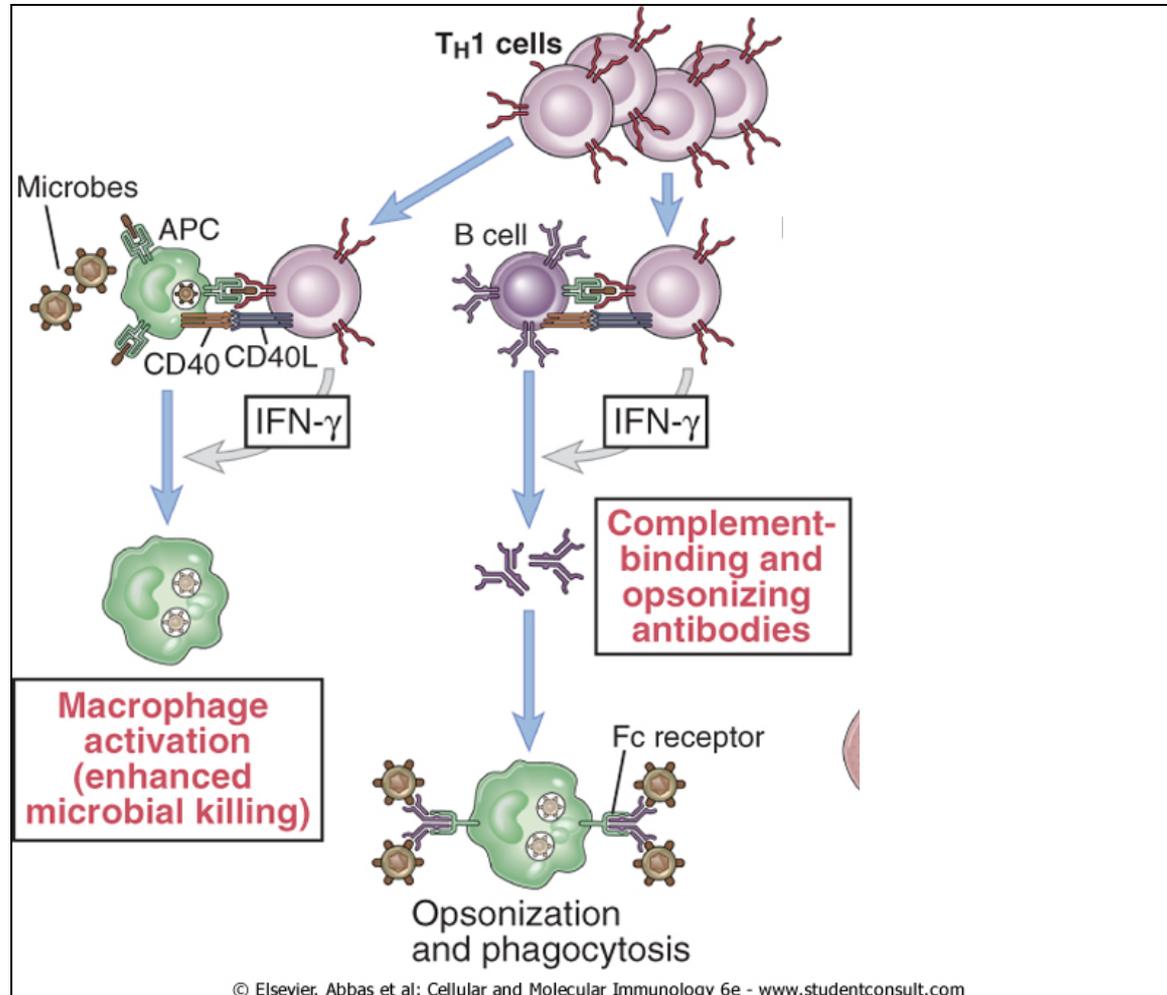


Funções efetoras de linfócitos Th1



Quais as características de um macrófago ativado por citocinas de Th1?

- Apresenta melhor os antígenos pois aumenta expressão de MHC e co-estimulatórias
- Mata mais microorganismos fagocitados por aumento de produção de ROI e NO
- Causam **inflamação** por aumento da produção de TNF, IL1 e IL12 e ROI e NO

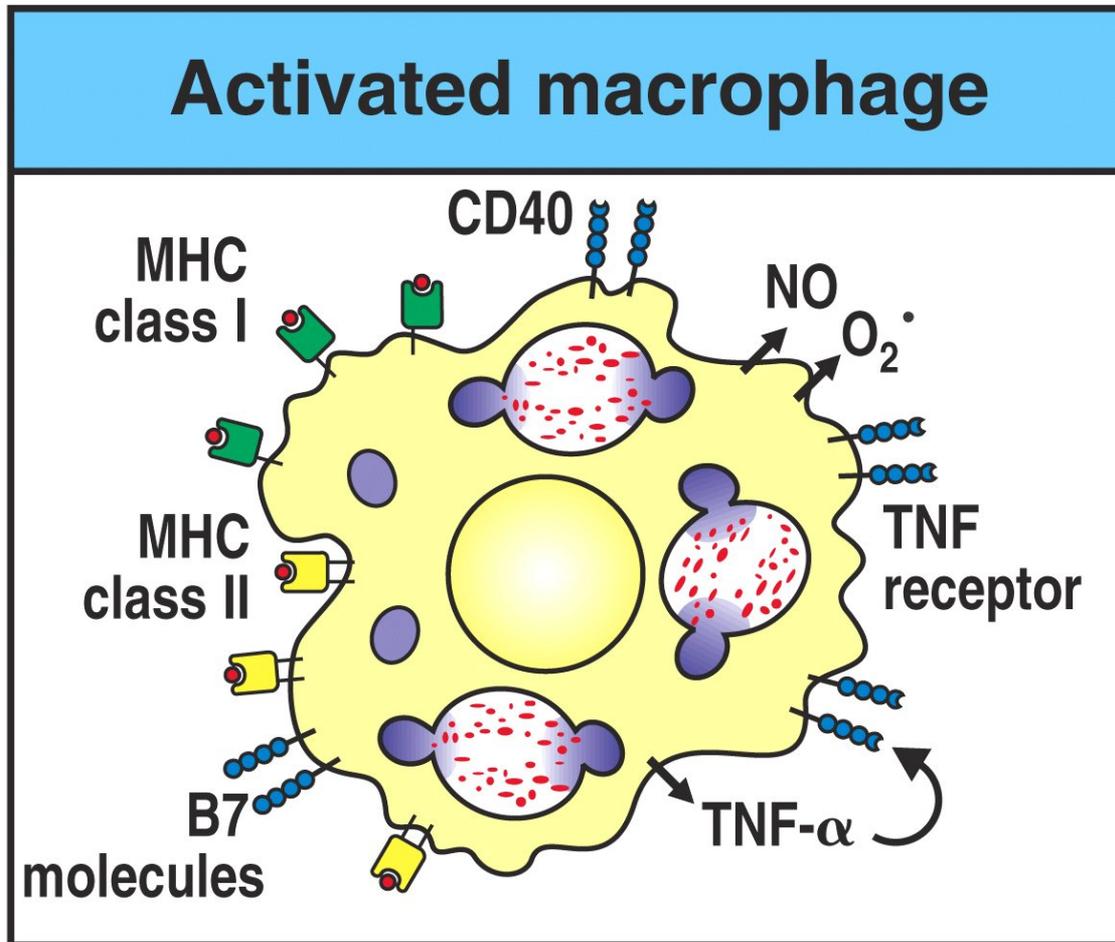


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

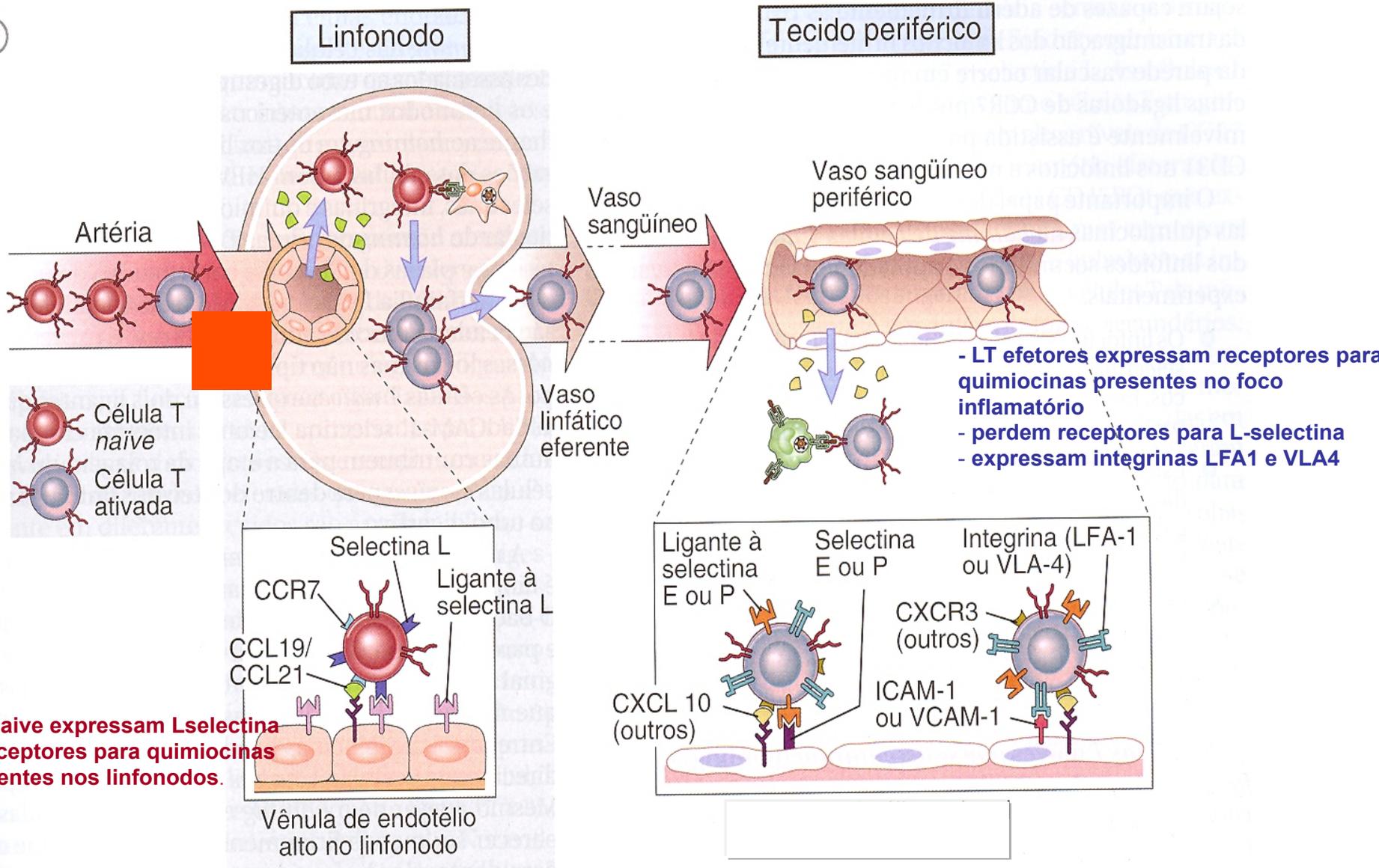
- **Hipersensibilidade tipo IV (tardia)**

Inflamação por linfócitos Th1 efetores

Como os linfócitos T efetores chegam no local da inflamação?

- Os linfócitos T efetores expressam altos níveis de integrinas (LFA1 e VLA4).
- O endotélio das vênulas do foco inflamatório expressam ICAM e VCAM , ligantes de LFA1 e VLA4, respectivamente.
- Os linfócitos T efetores expressam receptores para algumas quimiocinas (CXCL10) produzidas no foco de infecção

(A)



LT naive expressam Lselectina e receptores para quimiocinas presentes nos linfonodos.

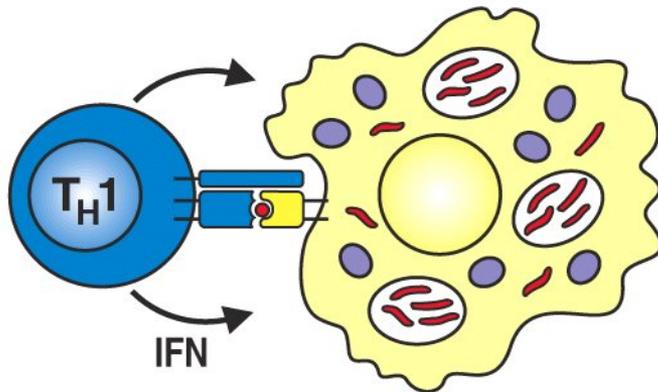
Foco inflamatório

Os linfócitos T efetores migram para o foco de infecção de modo independente do antígeno.

Os linfócitos T efetores específicos para antígenos presentes no foco de infecção ao reconhecerem o antígeno em APCs ficam retidos no local da infecção (por ligação a moléculas da matriz extracelular).

Os linfócitos T efetores que não são específicos para antígenos presentes no foco de infecção voltam para a circulação sanguínea (via vasos linfáticos) e continuam recirculando.

Partial removal of live *M. tuberculosis*



Granuloma

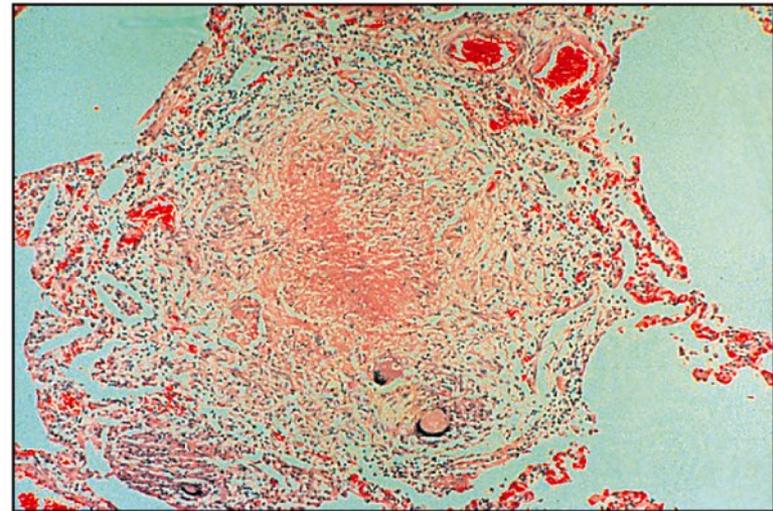
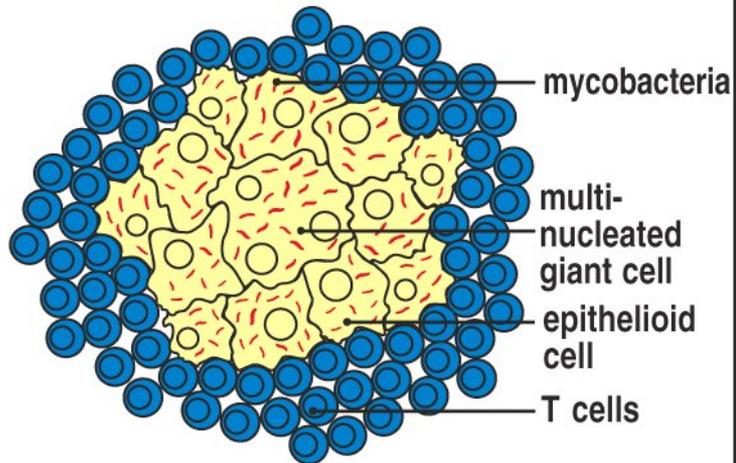


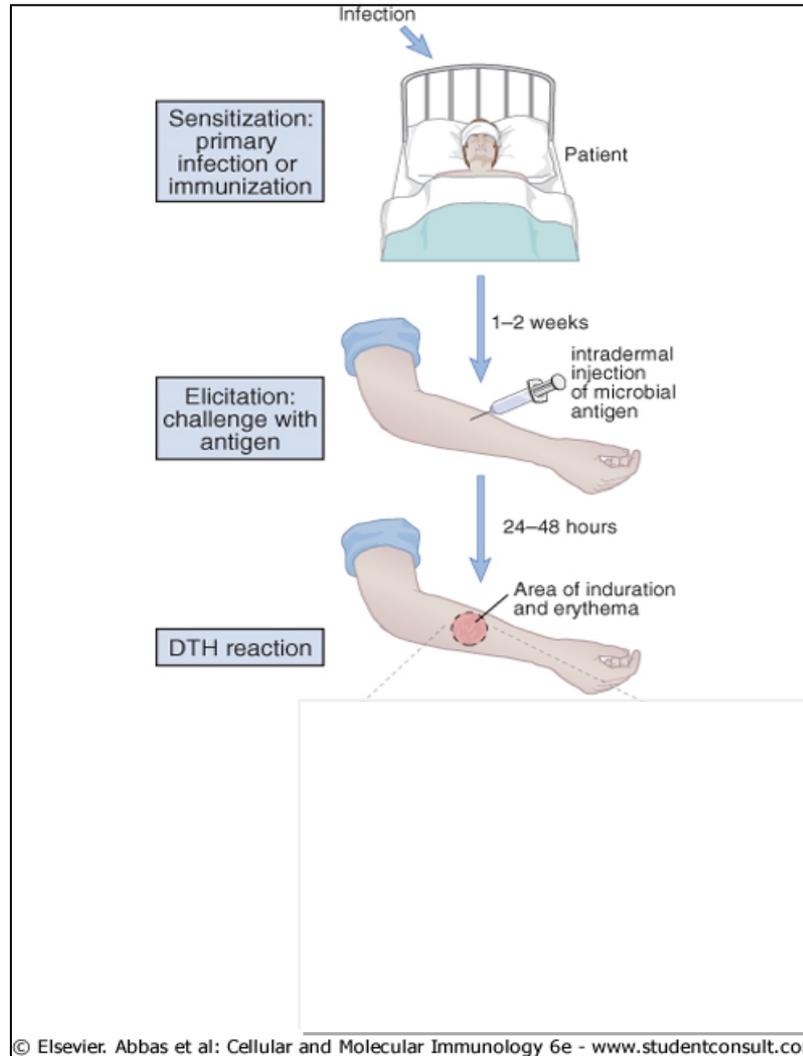
Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Hipersensibilidade tipo IV ocorre em:

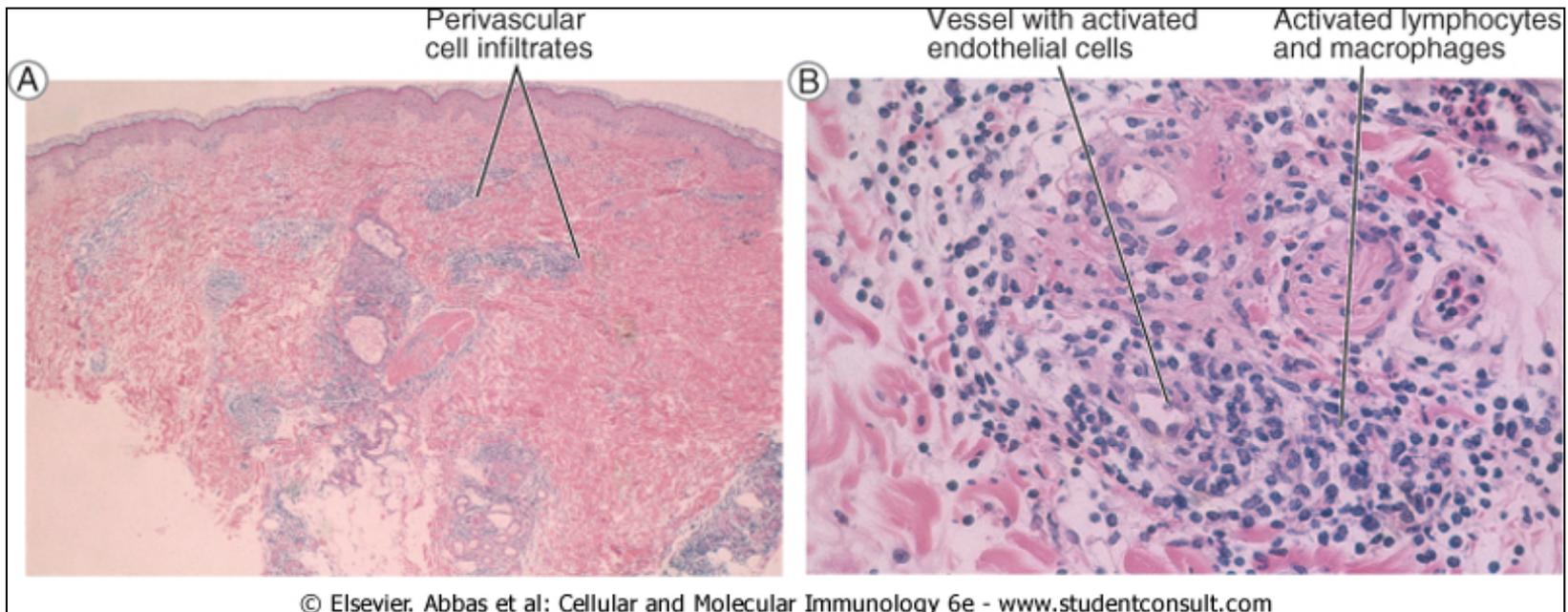
- Infecções crônicas (por micobacterias como tuberculose, e lepra ou por schistossoma cujos antígenos do ovo ativam hipersensibilidade tipo IV com formação de granulomas)
- Autoimunidade (diabetes tipo 1)
- Antígenos pequenos que se ligam a proteínas próprias

Hipersensibilidade do tipo IV para:

- antígenos de micobactérias como tuberculina, lepromina
- antígenos de venenos de insetos

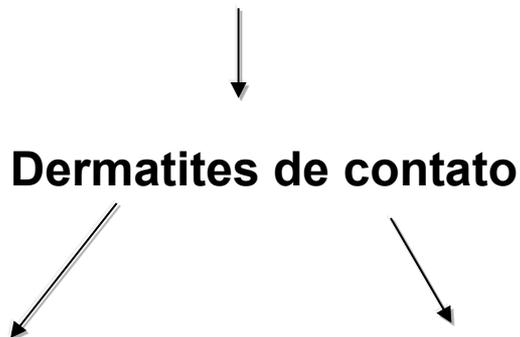


Histologia de pele com reação positiva de DTH (acúmulo de linfócitos e macrófagos)



Hipersensibilidade tipo IV para:

- Antígenos pequenos que se ligam a proteínas próprias (haptenos)



Haptenos que se ligam a proteínas, são fagocitados e expressos via classe II



TCD4+ efetores/memória



Inflamação por macrófagos ativados

Lipídeos penetram nas células, se ligam a proteínas celulares e são expressos via classe I



TCD8+/memória



Lise dos queratinócitos que absorveram o hapteno

LESÃO TECIDUAL



Figure 12-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Doenças causadas por hipersensibilidade tipo IV

- Reação a hera venenosa

- O antígeno é molécula lipídica que penetra através da pele, e entra dentro de células e é expressa na membrana via MHC I. Linfócitos TCD8+ efetores que reconhecem o antígeno matam queratinócitos causando lesão com bolhas.

- Dermatites de contato (por drogas, cosméticos, antígenos ambientais)

Sintomas- Asperezas e erupções com pontos avermelhados e endurecidos

Mecanismo – resposta dos LT CD4+ a neo-antígenos formados pela ligação de substâncias químicas em proteínas próprias

- Diabetes mellitus

Mecanismo – destruição da células produtoras de insulina do pâncreas por inflamação causada por LT CD4+ efetores

- Granulomas e fibrose

Causados em diversos órgãos em decorrência de infecção com parasitas intracelulares ou antígenos de ovos de schistosoma. Citocinas de macrófagos ativados estimulam a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno

- Doença celíaca

Destruição da mucosa do intestino delgado pela inflamação por LT efetores contra gliadina (proteína do glúten)

Hipersensibilidade tipo III

Inflamação por **deposição** de complexos antígeno/anticorpo

vasos pequenos – **vasculites**

regiões de filtração – **glomerulonefrite**

juntas - **artrite**

Doença do soro

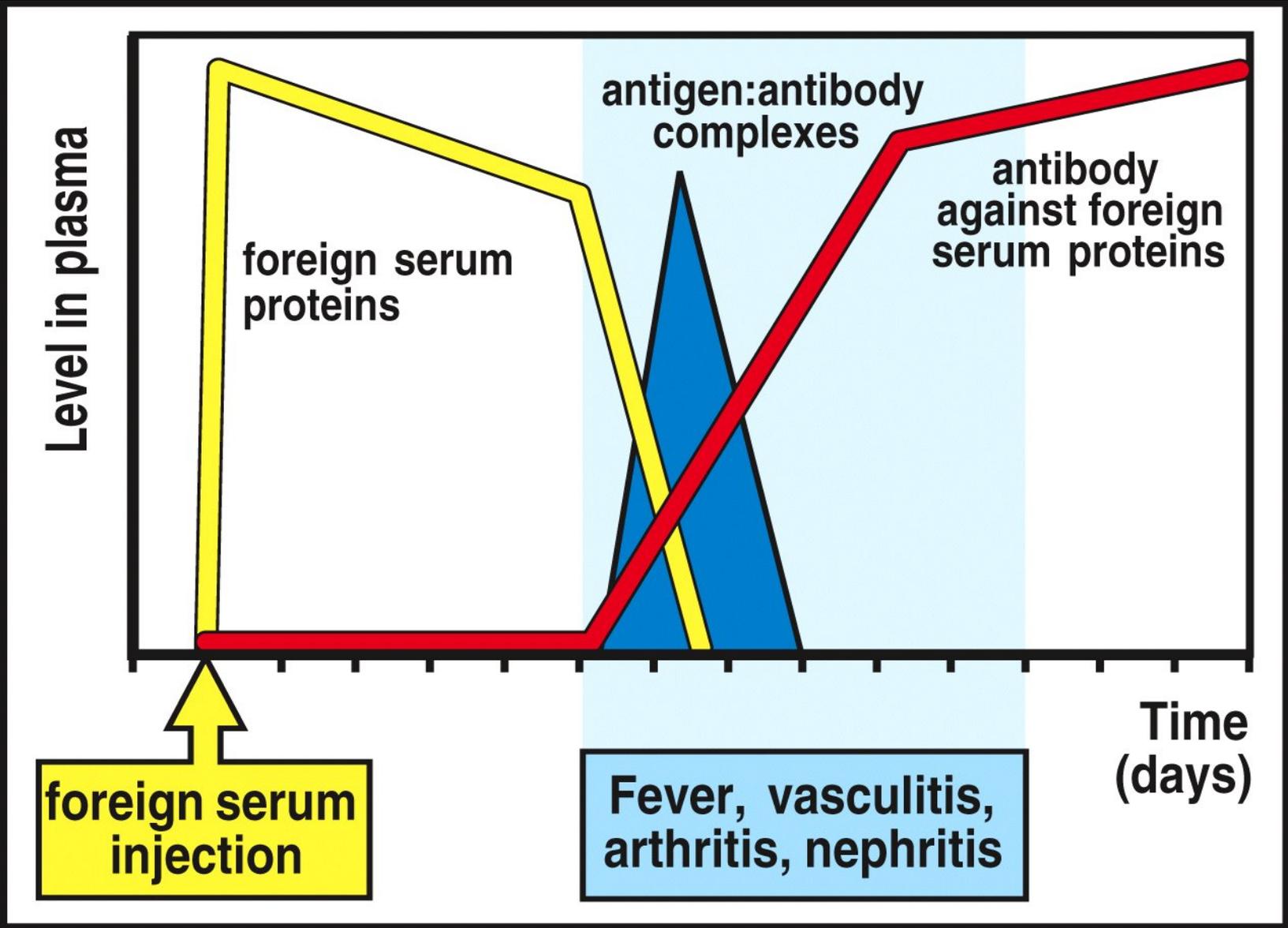


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Que fatores influenciam a deposição de complexos antígeno/anticorpo?

1) tamanho

2) fagocitose deficiente *

3) fatores anatômicos (locais de filtração do plasma)

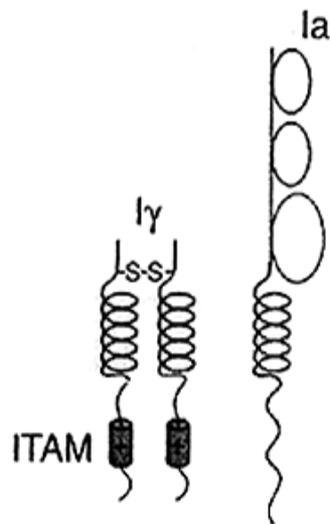
- Deficiência do SC (C3b solubiliza complexos) ou de macrófagos (células de Kupffer) que fazem o *clearance* de IC

- Quando ocorrem reações de hipersensibilidade tipo III?

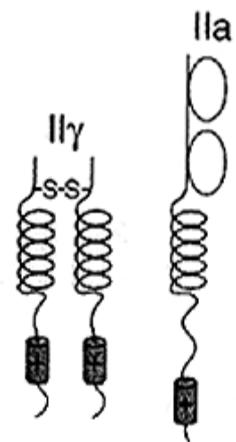
Situações de grande produção de anticorpos IgG e persistência do antígeno

- a) infecções hepatite viral crônica, toxoplasmose, salmonelose
- b) autoimunidade (lupus, artrite reumatoide)

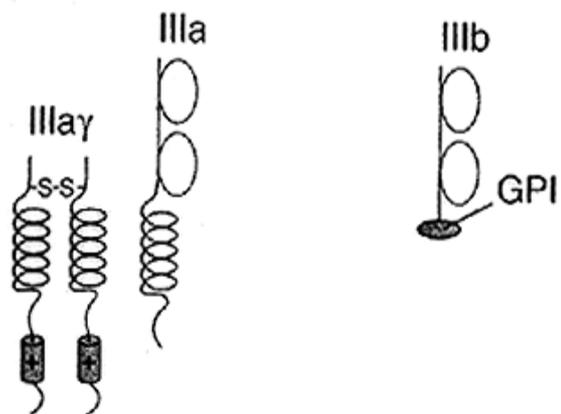
FcγRI (CD64)



FcγRII (CD32)

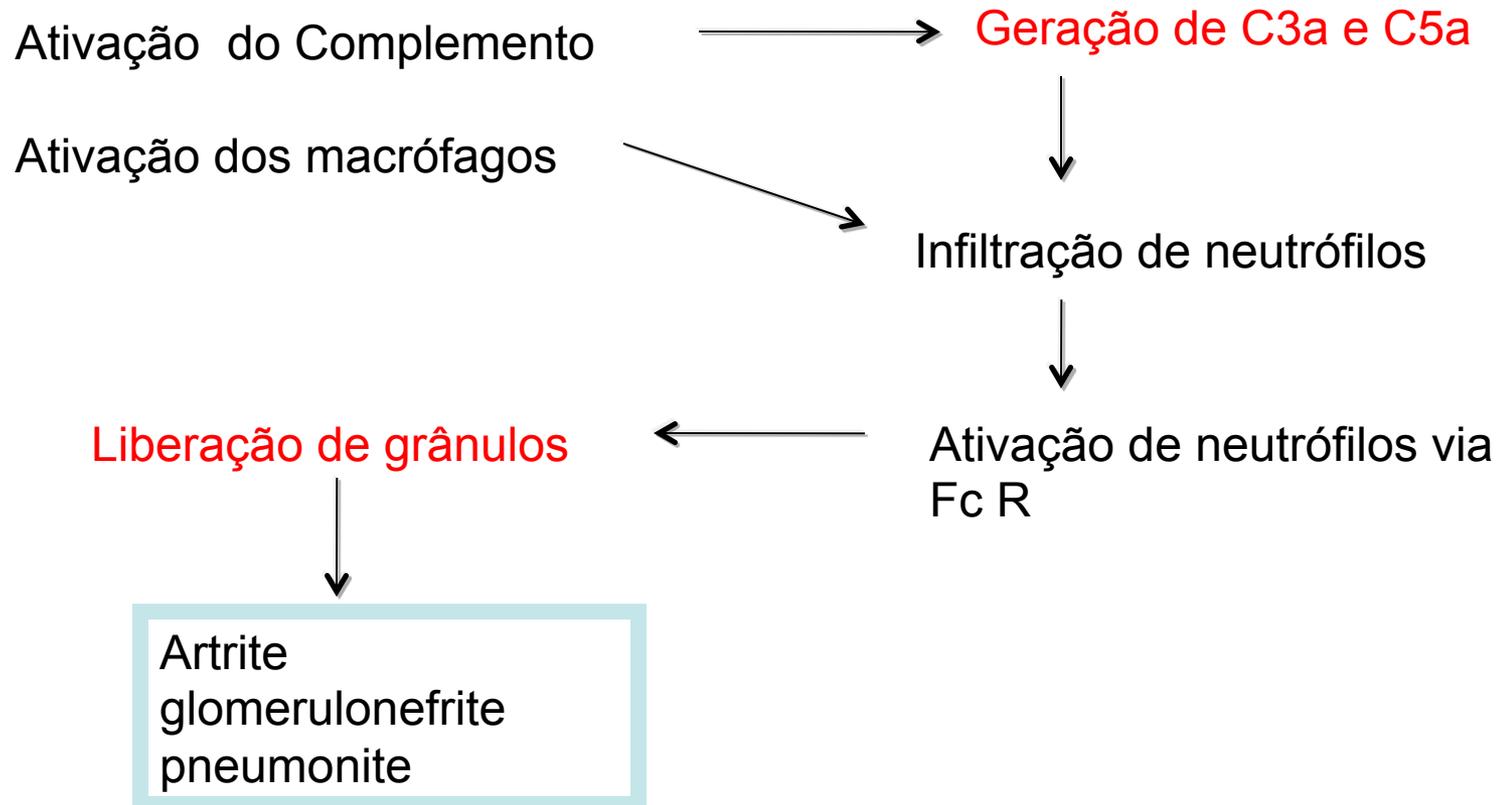


FcγRIII (CD16)

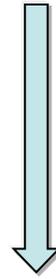


Mecanismos

- Deposição de IC em tecidos (articulações, glomérulos renais, pulmão)



Artrite por IC em camundongo



Neutrophils

Primary granules hydrolases
acid phosphatases
cathepsins B and D
serine proteinases – elastases
cathepsin G
microbicidal substances – myeloperoxidases
lysozyme
cationic proteins

Secondary granules metalloproteinases – collagenases
gelatinase B
lactoferrin, etc

Reactive oxygen intermediates

Nitric oxide

Quadro sobre HIPERSENSIBILIDADES

	Tipo I	Tipo III	Tipo IV
Inflamação	linfócitos Th2	complexos Ac/Ag	linfócitos Th1
Mecanismo efetor	ativação mastócitos eosinófilos	desgranulação de neutrófilos	Macrófago ativado
Citocinas indutoras	IL4 e IL5	IFNg	IFNg
Substancias efetoras	Histamina	enzimas de neutrófilos	TNF, NO, ROI
Sintomas	edema, coceira, contração musculo liso, muco, falta de ar, choque	lesões teciduais	granulomas, fibrose
Exemplos	alergias, asma	Doenças ocupacionais autoimunes	dermatites de contato autoimunes
Farmacoterapia	Corticóides, adrenalina, Anti-histamínicos, Antagonistas de LTs	corticóides ou	imunossuppressores
Imunoterapia	dessensibilização com doses crescentes do Ag (Treg ou desvio para Th1) vacina com alérgeno em adjuvante CpG (estimula Th1), Ac anti-FcR epsilon, anti IL4/IL5, anti eotaxina		

Doenças gastrointestinais por inflamação imunomediada (reações de hipersensibilidade)

-Doença celíaca

O que desencadeia ? gliadina (proteína do gluten) e anticorpo anti-gliadina (IgM)

Análise anatomopatológica do intestino mostra infiltrado de eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, edema

Sintomas – absorção deficiente de nutrientes, anemia, diminuição do crescimento, fezes gordurosas

Que tipo de inflamação imune causa a doença? hipersensibilidade tipo 3 (complexos Ag /Ac IgM)

Tratamento – corticóides

-Doença de Crohn (doença granulomatosa intestinal)

O que desencadeia ? Causa não conhecida , hipótese de ser vírus

Análise anatomopatológica – massas palpáveis , ulceração

Sintomas – febre, cólica abdominal, diarreia, absorção deficiente , perda de peso , fezes com sangue oculto

Que tipo de inflamação imune causa a doença? hipersensibilidade tipo 4

Tratamento – corticóides e quando necessário cirurgia para retirada dos segmentos ulcerados ou obstruções e fístulas . Pro-bióticos?

-Alergia alimentar

O que desencadeia? Vários antígenos de alimentos ou aditivos e anticorpos IgE contra eles.

Análise anatomopatológica – eosinófilos, edema

Sintomas – cólica abdominal, diarreia e eventualmente choque anafilático

Que tipo de inflamação imune causa a doença? hipersensibilidade tipo 1

Tratamento – evitar o alimento, anti-histamínicos, corticóides