

Curso de Ciências Biológicas  
Disciplina BMI-296 – Imunologia básica

# *Definição e função do sistema imune*

---

*AULA 1*

Alessandra Pontillo

*Lab. Immunogenetica/Dep.Imunologia/ICB/USP*

## PROGRAMA DA DISCIPLINA

**Aula 1: 04/08** - Definição e função do sistema imune

**Aula 2: 11/08** - Barreiras químico/físicas e imunidade inata

**Aula 3: 18/08** - Imunidade inata / *REVISAO GUIADA*

**Aula 4: 25/08** - Reconhecimento na imunidade inata: padrões moleculares associados a patógeno (PAMPs) ou dano (DAMPs) e receptores de reconhecimento de padrões (PRRs); receptores para células do hospedeiro “alteradas”

**Aula 5: 01/09** - Resposta imune inata; inflamação

4-8/09 - semana da Pátria: não haverá aula

**Aula 6: 15/09** - Complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Processamento de antígenos e apresentação aos linfócitos T / *REVISAO GUIADA*

**Aula 7: 22/09** - Prova I

**Aula 8: 29/09** - Reconhecimento na imunidade adquirida: antígenos, epítopos; receptores linfocitários BCR/anticorpos e TCR; geração da diversidade dos receptores linfocitários

2-6/10 semana temática: não haverá aula

13/10 – Emenda do Feriado dia 12: não haverá aula

**Aula 9: 20/10** - Geração e ativação dos linfócitos T; funções efetoras dos linfócitos T

**Aula 10: 27/10** - Geração e ativação dos linfócitos B; produção e funções dos anticorpos / *REVISAO GUIADA*

03/11 – Emenda do Feriado dia 2: não haverá aula

**Aula 11: 10/11** - Resposta imune contra patógenos. Imunodeficiências

**Aula 12: 17/11** - Tolerância imunológica. Doenças imunológicas (autoimunidade, hipersensibilidade)

**Aula 13: 24/11** - Resposta imune a transplante; resposta imune a tumores / *REVISAO GUIADA*

**Aula 14: 01/12** - Prova II (matéria acumulativa)

**Aula 15: 08/12** - Atividade complementar

- A frequência mínima obrigatória è 10/15 aulas.
- A presença será por chamada ao começo da aula (serà aceito um atraso máximo de meia hora, 19.30) e assinatura ao fim (serà aceita uma saída antecipada de meia hora, 22.30). Por trabalhadores será aceita declaração de horário apresentada no começo da disciplina.
- **Avaliação:** A média final será obtida somando-se a nota da Prova I (peso 2), da Prova II (peso 4), a média dos exercícios (peso 2) e a nota do seminário (peso 2). Este resultado será dividido por 10.
- A nota mínima para aprovação é igual ou superior a 5. O aluno que obtiver média entre 3 e 5 poderá fazer **prova de recuperação** no final da disciplina (**12/01/2018**), na qual a nota mínima de aprovação é 5. O aluno que obtiver média abaixo de 3 será reprovado sem recuperação.
- Não haverá provas substitutivas.

## ***MATERIAL DIDATICO***

- O melhor material didatico sao as suas proprias notas!
- O material didatico utilizado nas aulas será disponibilizadas na **plataforma Moodle**, assim como exercícios e as correção das provas.
- Os **livros** de Imunologia sugeridos com relação ao programa são:
  - 1) Imunologia Celular e Molecular - Abbas, Lichtman & Pober
  - 2) Immunobiologia - Janeway, Travers, Walport & Shlomchik – Artmed
  - 3) Fundamental Immunology – William E. Paul
  - 4) Invertebrate immunity – Kenneth Soderhall
  - 5) Veterinary Immunology – Tizard
- revisões
  - 1) The plant immune system – Jones & Dangl, 2006
  - 2) The Genetic and Molecular Basis of Plant Resistance to Pathogens - Zhang Y et al., 2012
  - 3) Invertebrate Immune Systems—Specific, Quasi-Specific, or Nonspecific? – Rowley et al, 2007
  - 4) Proteolytic cascades and their involvement in invertebrate immunity – Cerenius et al, 2010
  - 5) The immune system of invertebrates and vertebrates - Du Pasquier, 2001

## ***DESIGN DA AULA***

1. pergunta inicial a ser respondida em grupo (max 20 minutos)
2. aula
3. duvidas/exercicios/revisao
4. Em algumas aulas teremos discussao de 1 artigo cientifico de revisao sobre alguns aspectos evolutivos do sistema imune: 1 grupo apresenta (**avaliação oral dos alunos do grupo**)

## **MONITORES**

- **Tais e Nadia**, doutorandas do Programa de Pos-graduação em Imunologia do ICB/USP
- Responsaveis para formulação/correção dos exercicios e das revisoes
- Disponiveis para tirar duvidas no começo/fim da aula



**O que è o  
sistema imune?  
Como o  
projetaria?**

# Objetivos da aula 1

- Definição e função do S.I.
- Fases e tempos de resposta
- Imunidade inata versus adquirida
- Anatomia do S.I.



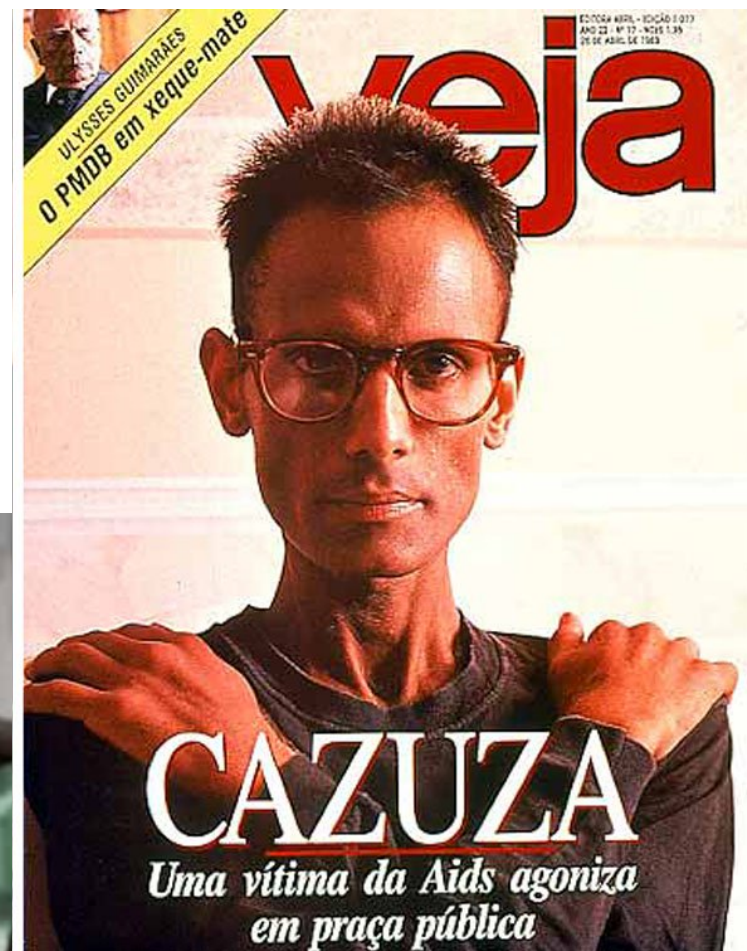
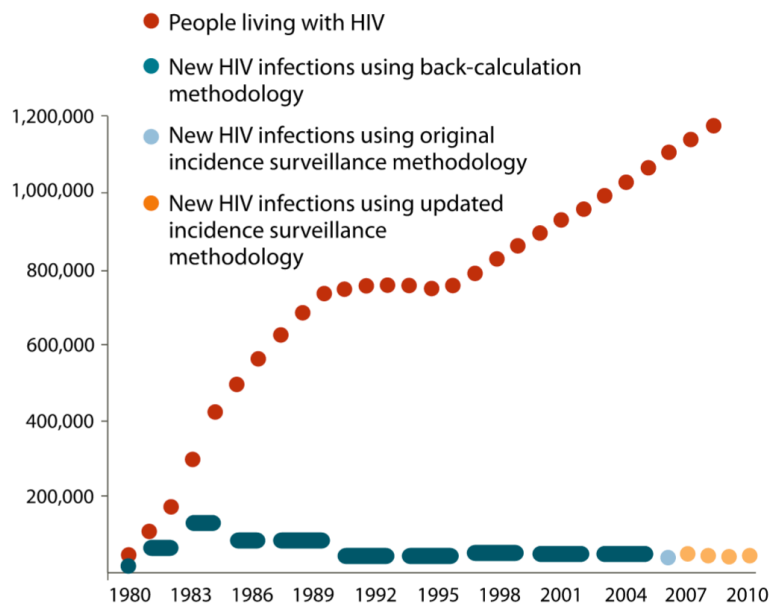
**Kill the pathogen and don't harm the host**

**The immune system is important for our survival**

The “bubble boy” DAVID VETTER (1971, TEXAS, USA)



# HIV-1/AIDS



Sistema imune

Defesa vs patogenos

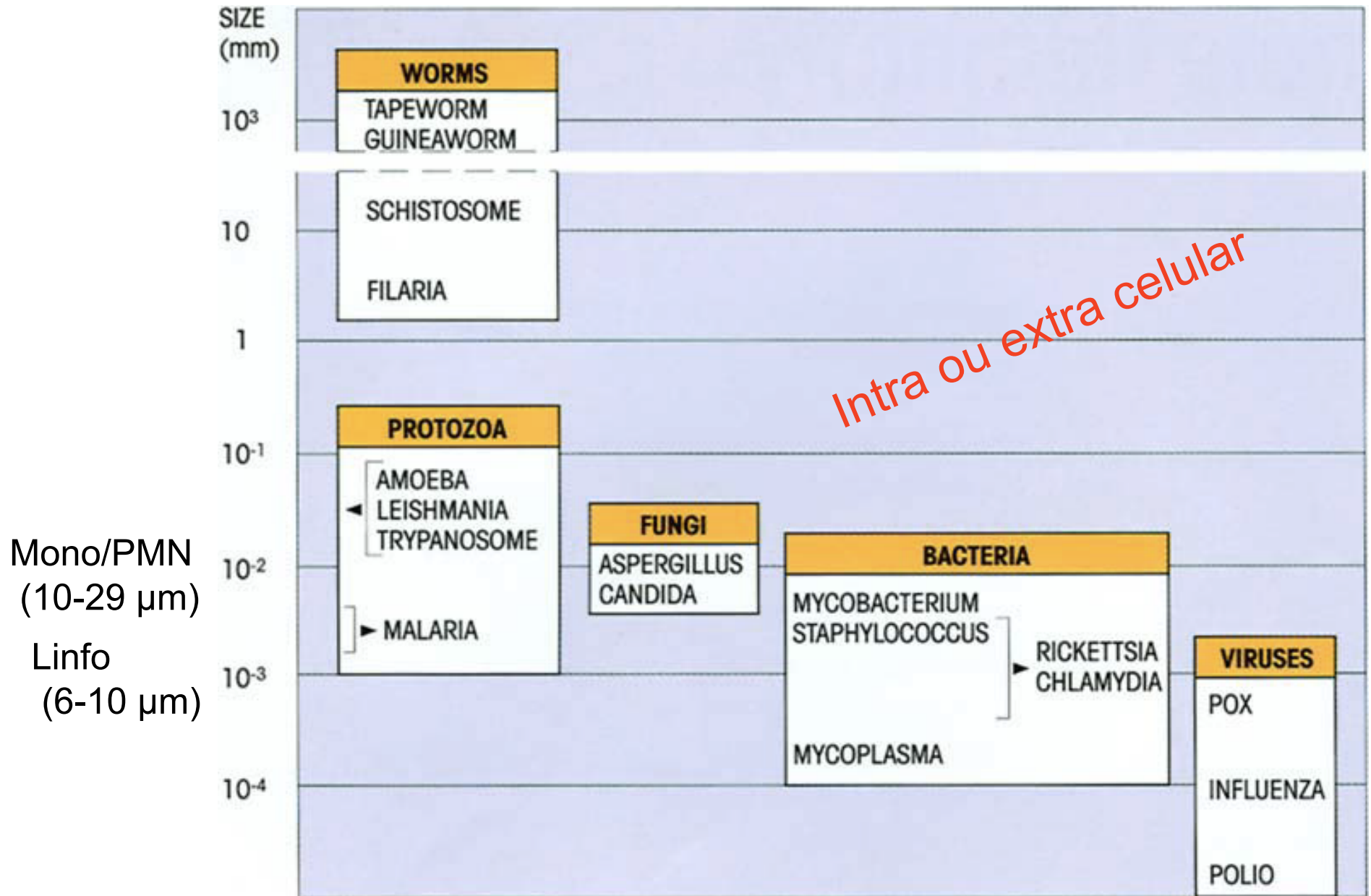
Patogenos diferentes

Microambiente diferente

Reconhecimento

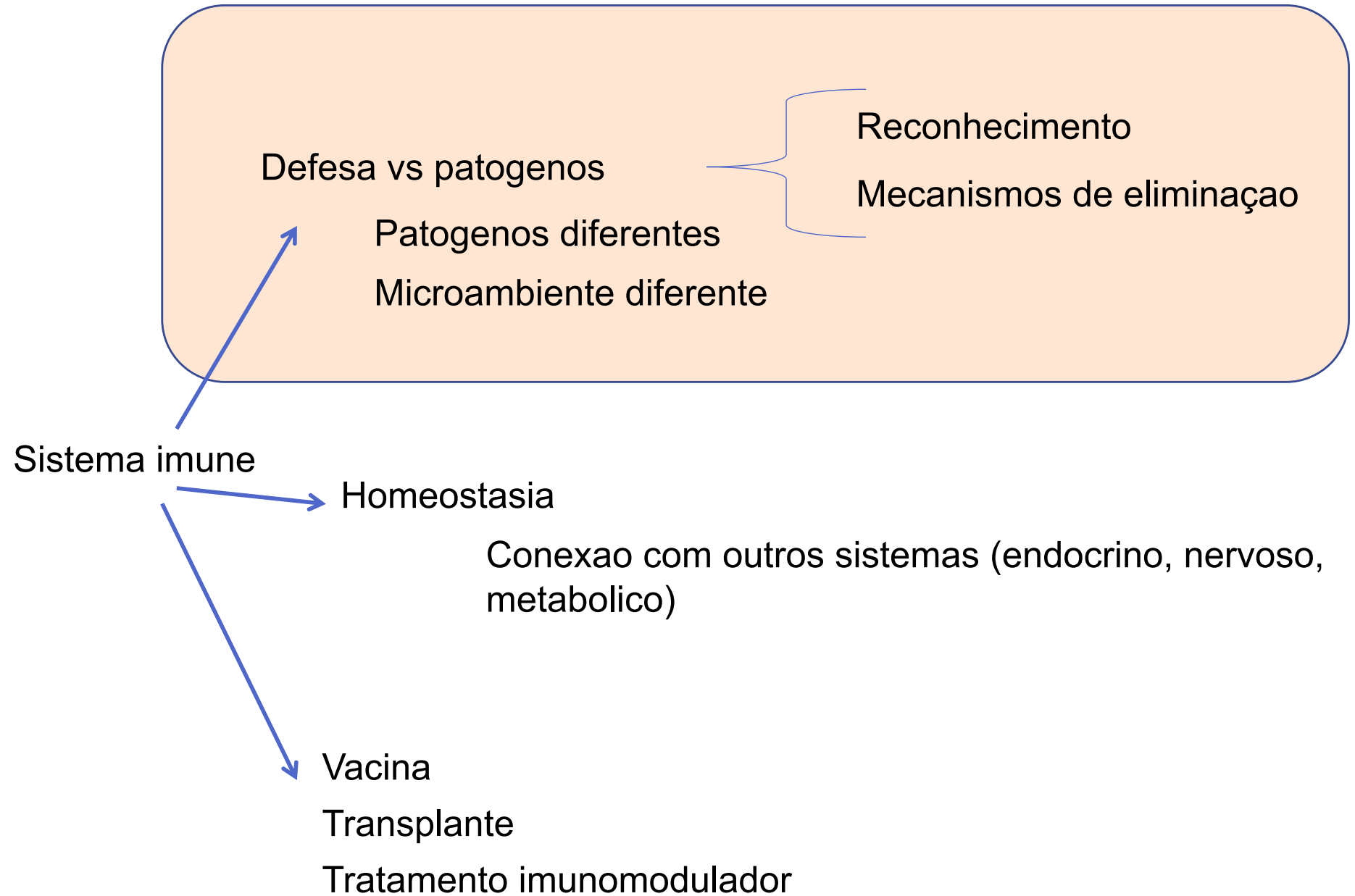
Mecanismos de eliminaçao

# TIPOS de PATOGENOS



# TIPOS de INFECCAO

| Major groups of human pathogens | Specific examples                                                                                                         | Disease                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Viruses                         | <i>Poliovirus</i><br><i>Variola Virus</i><br><i>Human Immunodeficiency Virus</i><br><i>Rubeola Virus</i>                  | Poliomyelitis (Polio)<br>Smallpox<br>AIDS<br>Measles                  |
| Fungi                           | <i>Candida albicans</i><br><i>Tinea corporis</i><br><i>Cryptococcus neoformans</i>                                        | Candidiasis (Thrush)<br>Ringworm<br>Cryptococcal meningitis           |
| Parasites                       | <i>Plasmodium species</i><br><i>Leishmania major</i><br><i>Entamoeba histolytica</i>                                      | Malaria<br>Leishmaniasis<br>Amoebic colitis                           |
| Bacteria                        | <i>Mycobacterium tuberculosis</i><br><i>Bordetella pertussis</i><br><i>Vibrio cholerae</i><br><i>Borrelia burgdorferi</i> | Tuberculosis<br>Whooping cough (pertussis)<br>Cholera<br>Lyme disease |



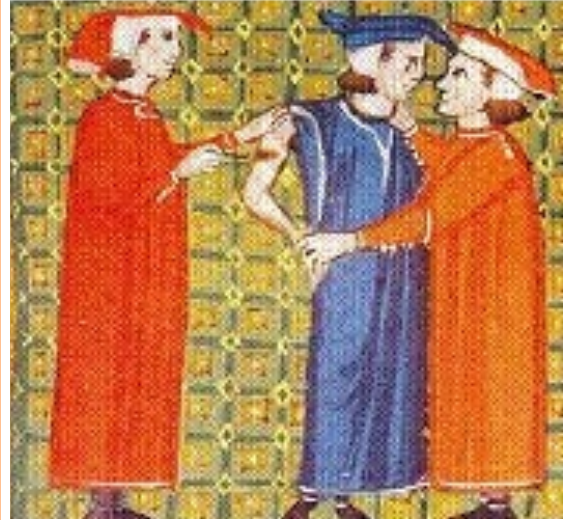
# IMUNOLOGIA COMO CIENCIA

“IMUNITAS”



*(Tucidide,  
Atene 430 aC)*

*“A doença não  
acontece nunca  
2 vezes ou se  
acontece a  
secunda vez  
nao é letal”*



*(Cina, Turquia, XV  
seculo)*

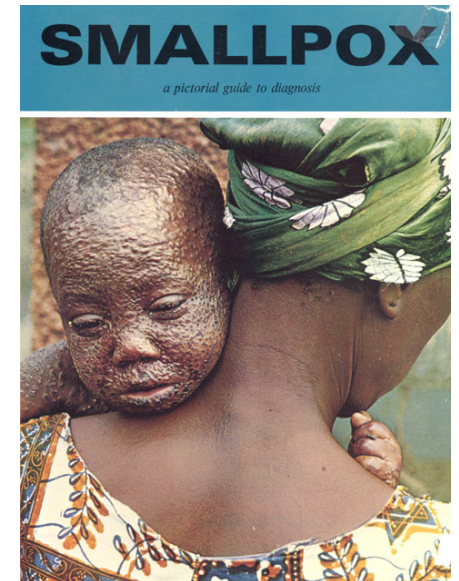
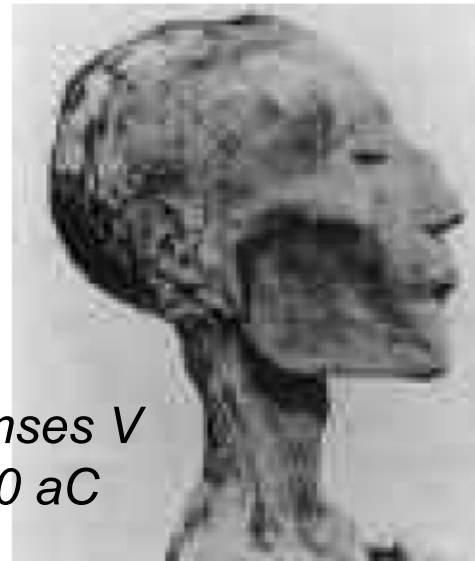
Pustuolas secas de  
variola inaladas ou  
inseridas na pele  
como tentativa de  
prevenção

*Poxvirus variolae  
(Africa, 10000 aC)*

Letalidade 30-35%  
70% conseguia sobreviver  
e resultava imune



*Ramses V  
1500 aC*



# IMUNOLOGIA COMO CIENCIA

“IMUNITAS”

(Edward Jenner, Inglaterra 1798)



(Pasteur, França 1879)



*V cholerae* “atenuado”  
protege as galinhas

*B anthracis*/ovelhas,

*Rabiae virus*/humanos  
(1885)



Sarah Nelmes, a  
milkmaid infected  
with cowpox.



James Phipps is  
inoculated with  
cowpox pus from  
Nelmes.



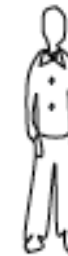
Phipps falls ill  
with a mild case  
of cowpox.



Scabs are  
collected from  
a smallpox  
patient.



Phipps is  
inoculated with  
the scabs of  
smallpox.

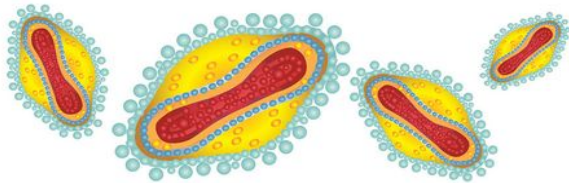


Phipps is  
unaffected.  
Protection is  
complete.

# VACINAS



## smallpox ERADICATED



**1796**

Edward Jenner creates first smallpox vaccination

**1967**

World Health Organization pushes eradication efforts

**1980**

World Health Organization declares smallpox eradicated!

Source: [www.historyofvaccines.org/content/timelines/smallpox](http://www.historyofvaccines.org/content/timelines/smallpox)

Pfizer Research Progress

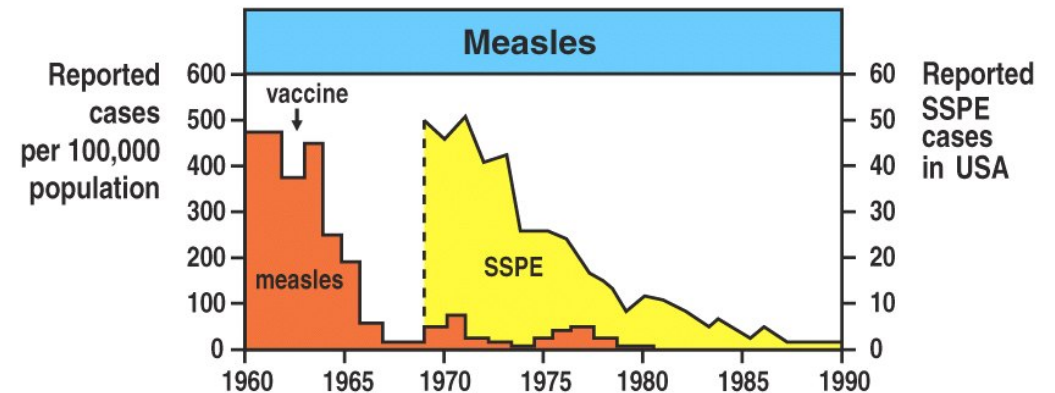
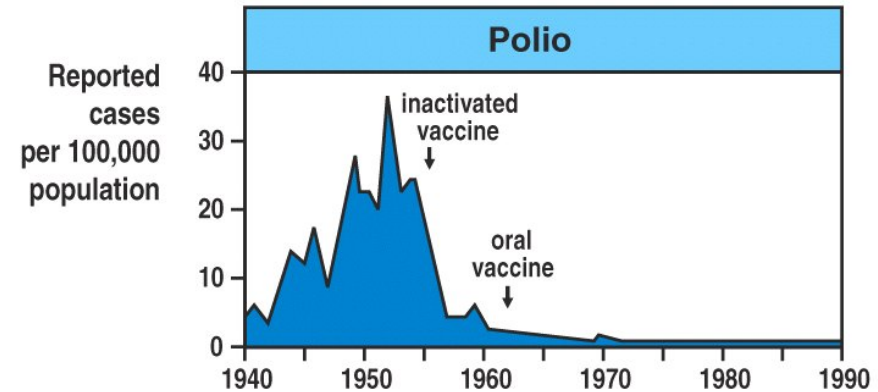
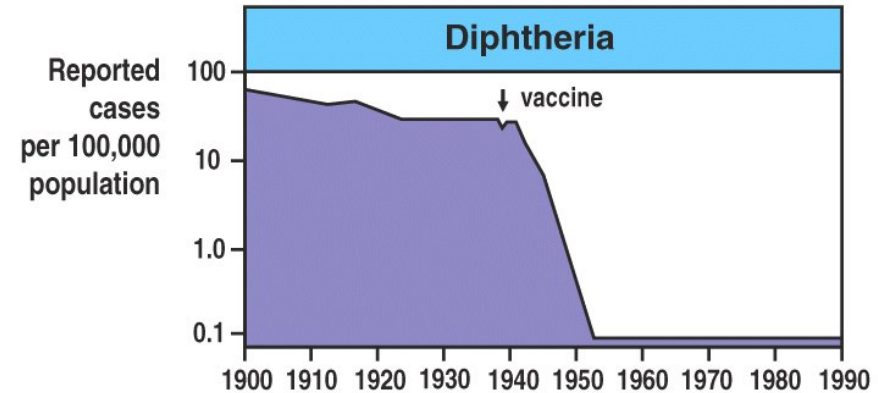
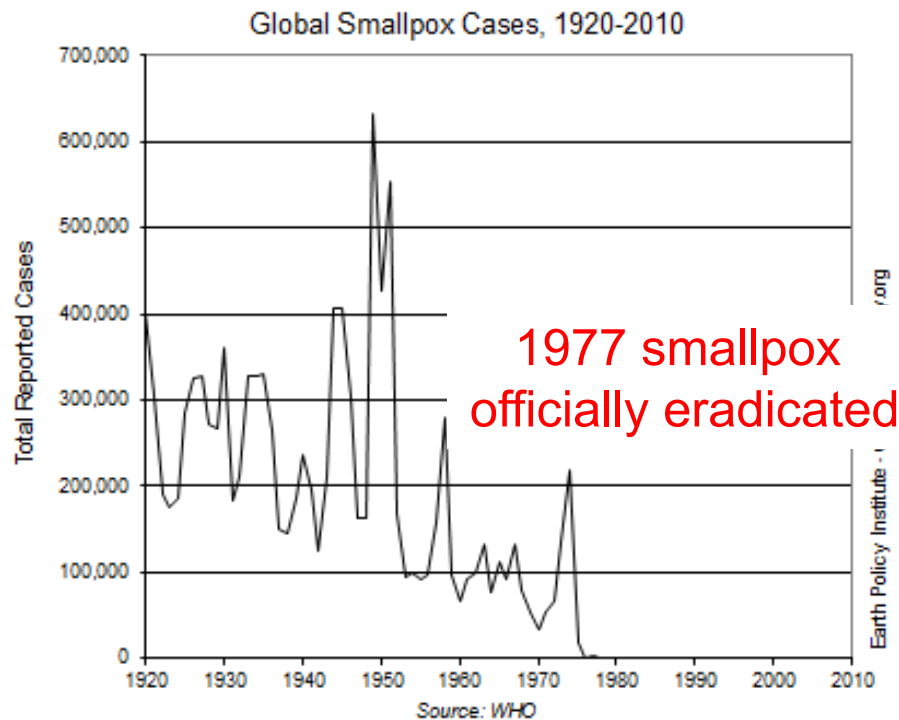


Figure 1-33 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# IMUNOLOGIA COMO CIENCIA

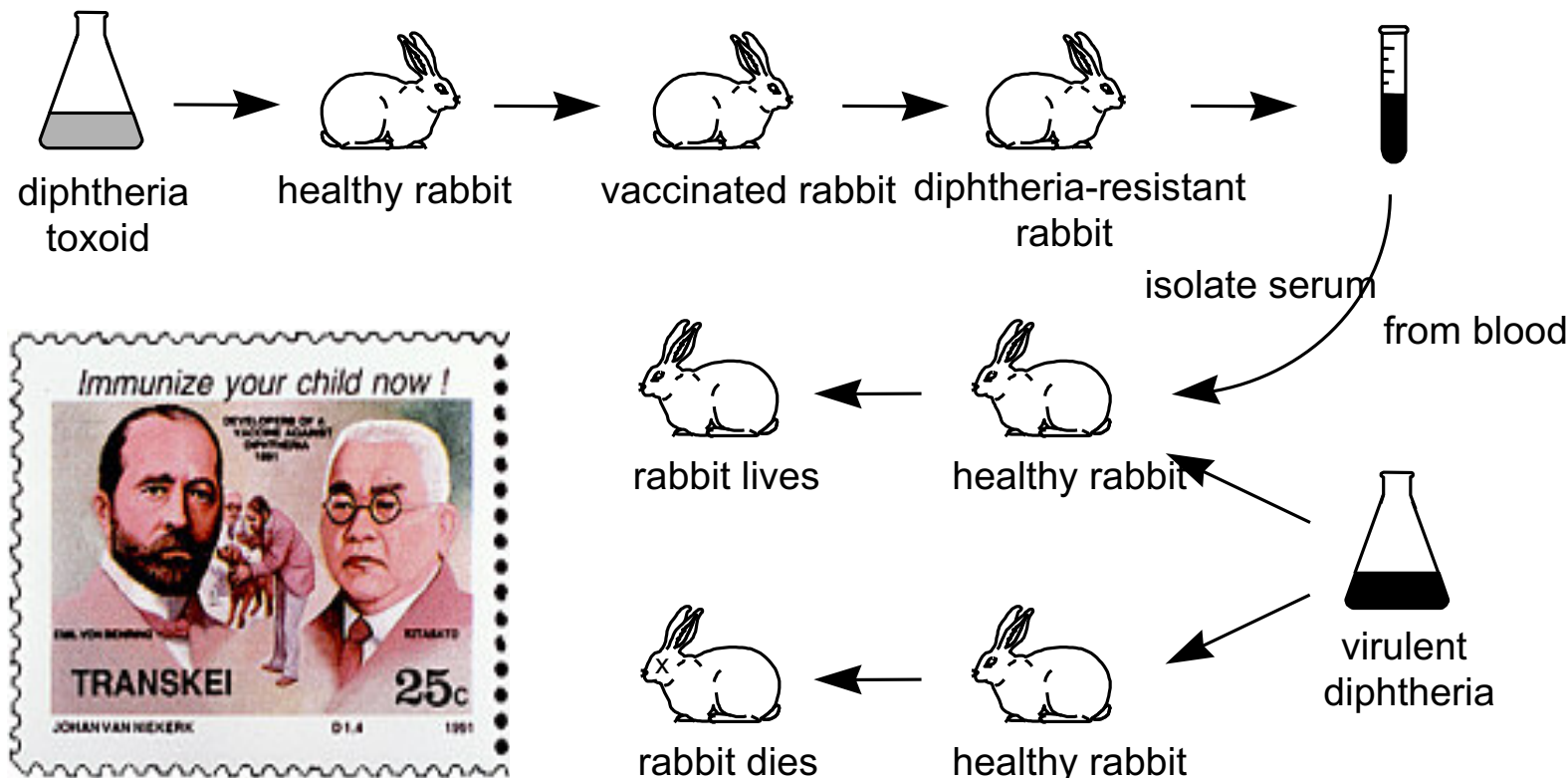
## COMO ISSO ACONTECE?

*“Imunidade” resulta da produção de substancias protetivas pelo hospedeiro*

Transferimento de soro de animais protegidos protege animais → PROTECAO HUMORAL (IMUNIDADE PASSIVA)

antisoro aplicado em individuos com difteria, tetano

### von Behring and Kitasato experiment (1892)



# IMUNOLOGIA COMO CIENCIA

## COMO ISSO ACONTECE?



Celulas (fagocitos) ingerem e digerem microrganismos e outro material estranho (Metchnikoff, 1883) → PROTECAO CELULAR



Leucocitos (linfocitos) transferidos em guinea pigs protegem vs TB (Merril Chase, 1940s) → PROTECAO CELULAR

SISTEMA IMUNE

CELULAR

Mediada por células

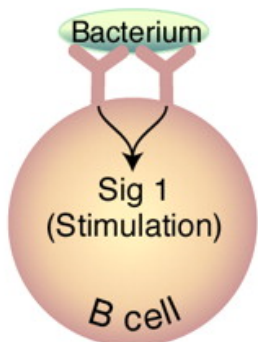
HUMORAL

Mediada por moléculas solúveis  
presentes nos fluídos corporais

# IMUNOLOGIA COMO CIENCIA

## COMO SE ATIVA?

### Self-non self



a) 1959, original SNS model said that lymphocytes are activated by recognition of foreign things.

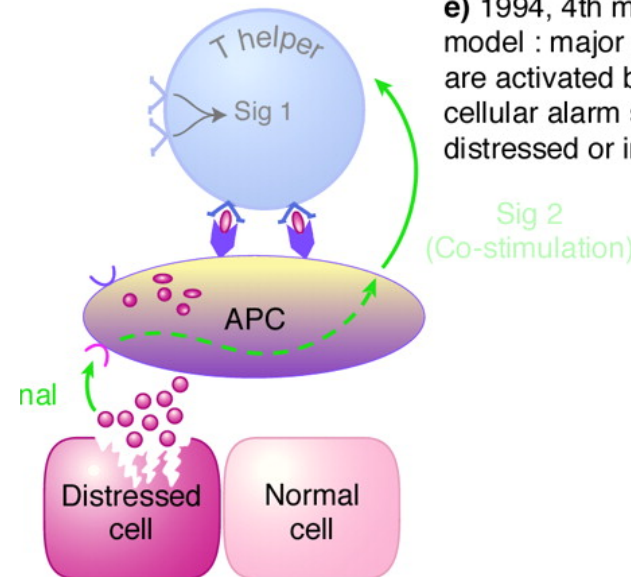
+ F. M. **Burnet**. *seleção clonal*  
*Deleção clones autoreativos*

Resposta imune acontece quando o S.I. encontra “algo de fora”

*Mas...*

- Aquele que respiramos, comemos?
- Microbiota?
- O self muda ao longo da vida
- Porque precisamos de adjuvantes?
- porque mãe não rejeita feto?

### Danger model

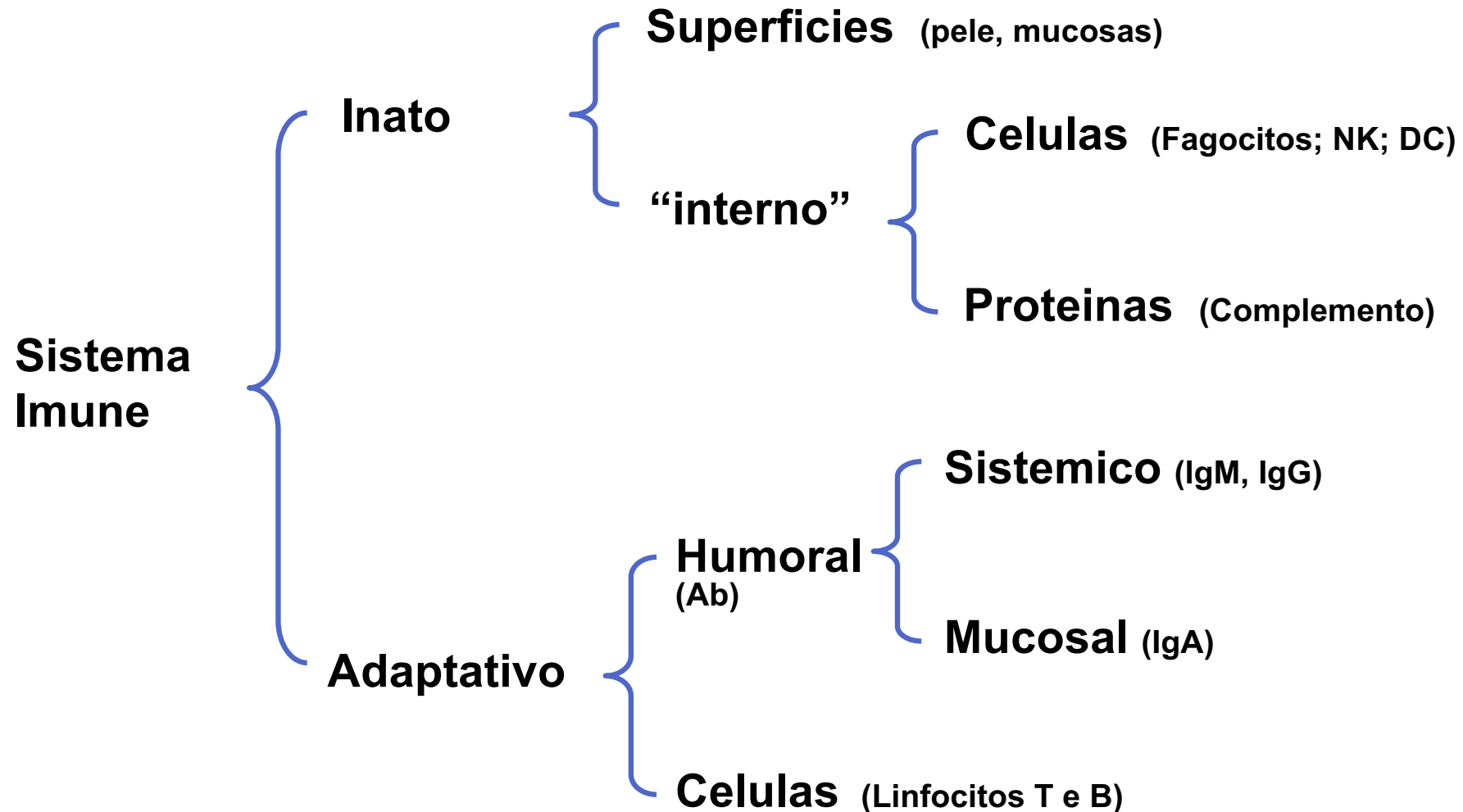


e) 1994, 4th modification (Danger model : major change) APCs are activated by endogenous cellular alarm signals from distressed or injured cells.

Resposta imune acontece quando o S.I. encontra um “perigo” (alarme) independentemente se “de fora” o “de dentro” (a resposta depende do tecido)

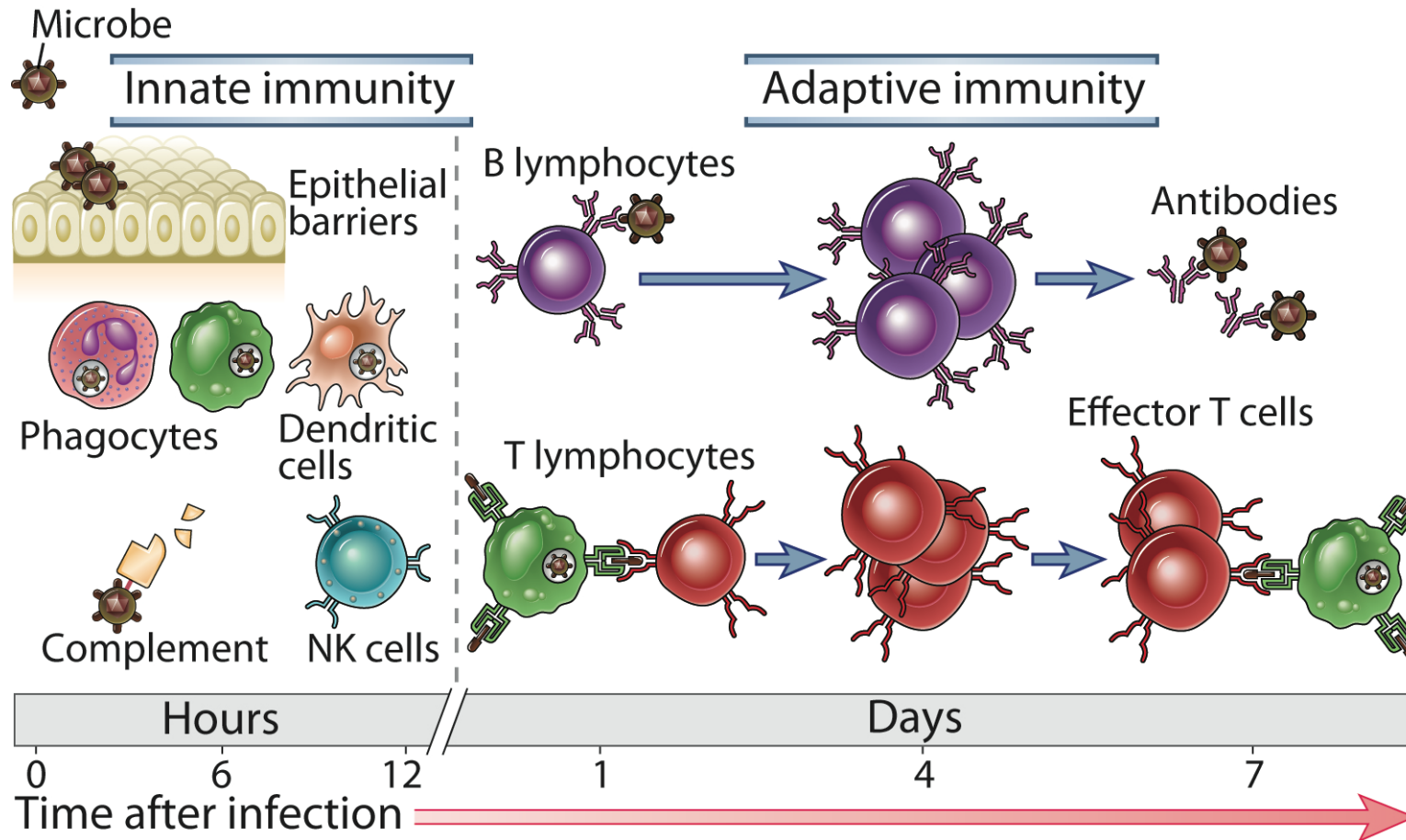
# SISTEMA IMUNE

## MAPA DO SISTEMA IMUNE



# SISTEMA IMUNE

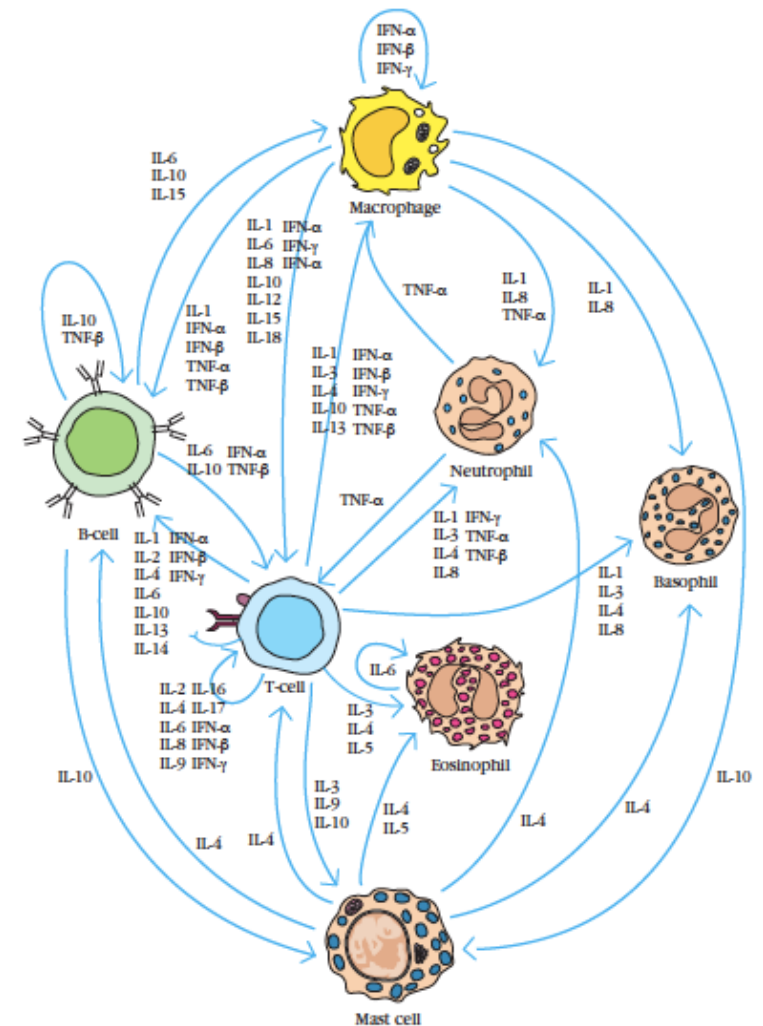
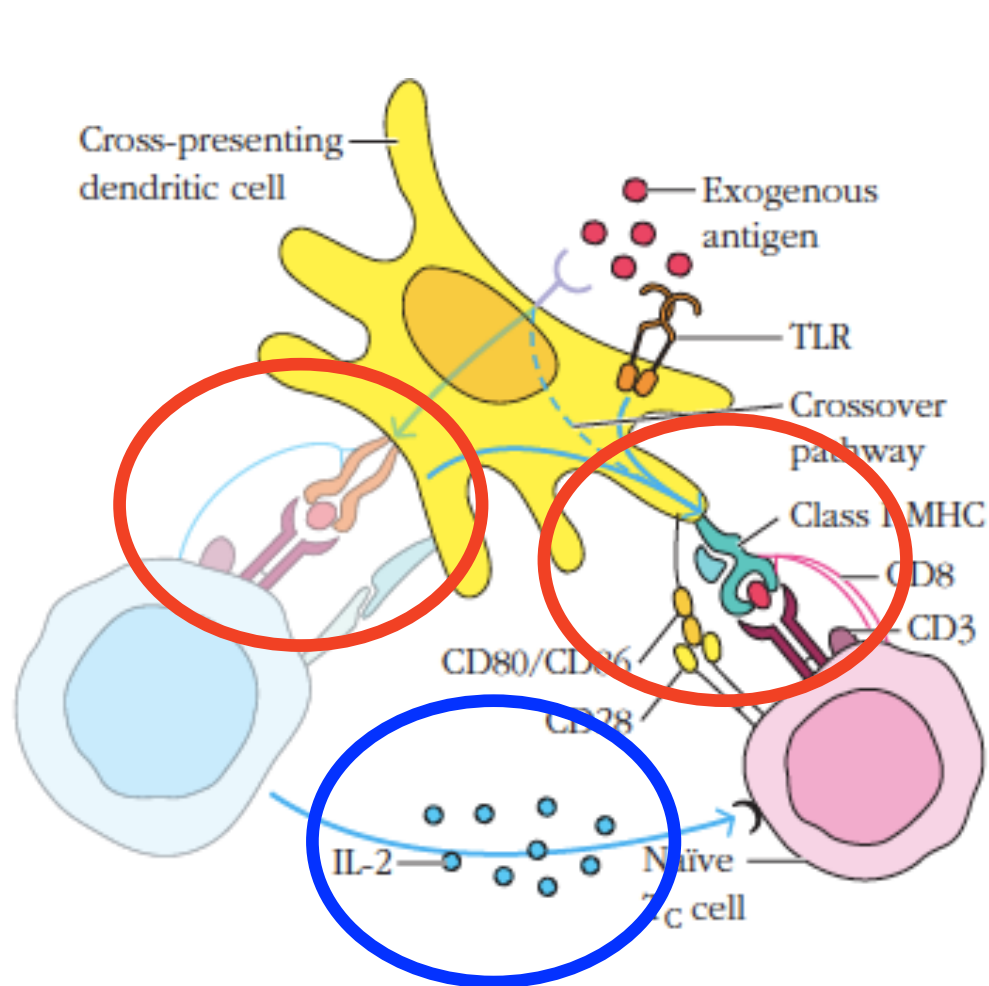
2 sistemas inter-conectados



# SISTEMA IMUNE

A conexão é mediada por

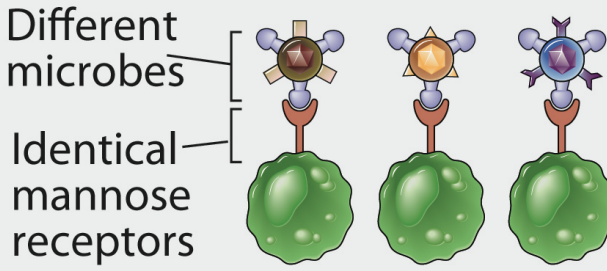
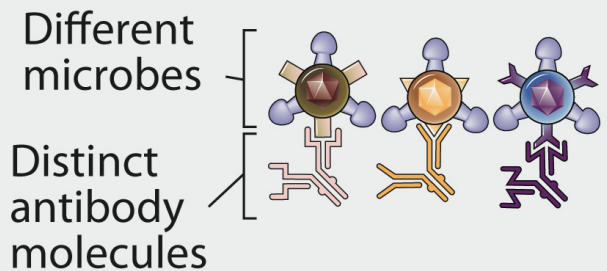
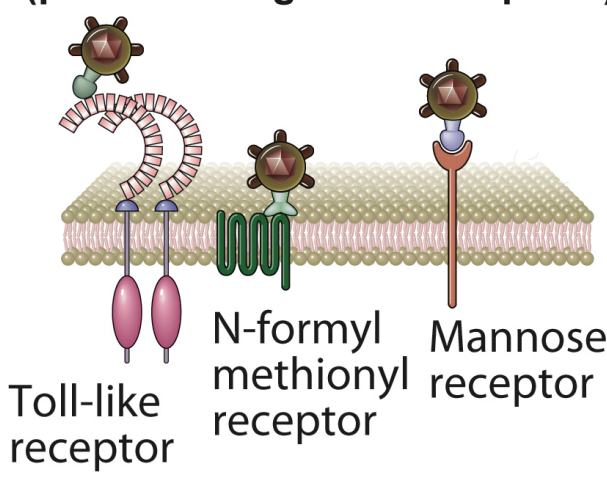
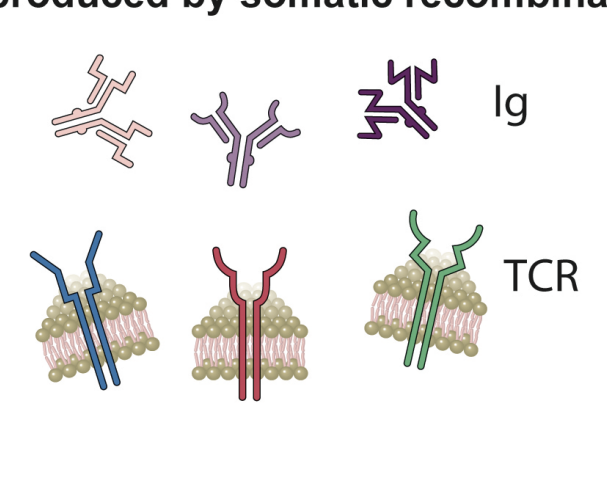
- ✓ Contato célula/célula (receptor/ligando)
- ✓ Mensageiros solúveis (**citocinas**: fatores de crescimento, ativação, diferenciação, recrutamento)



# IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

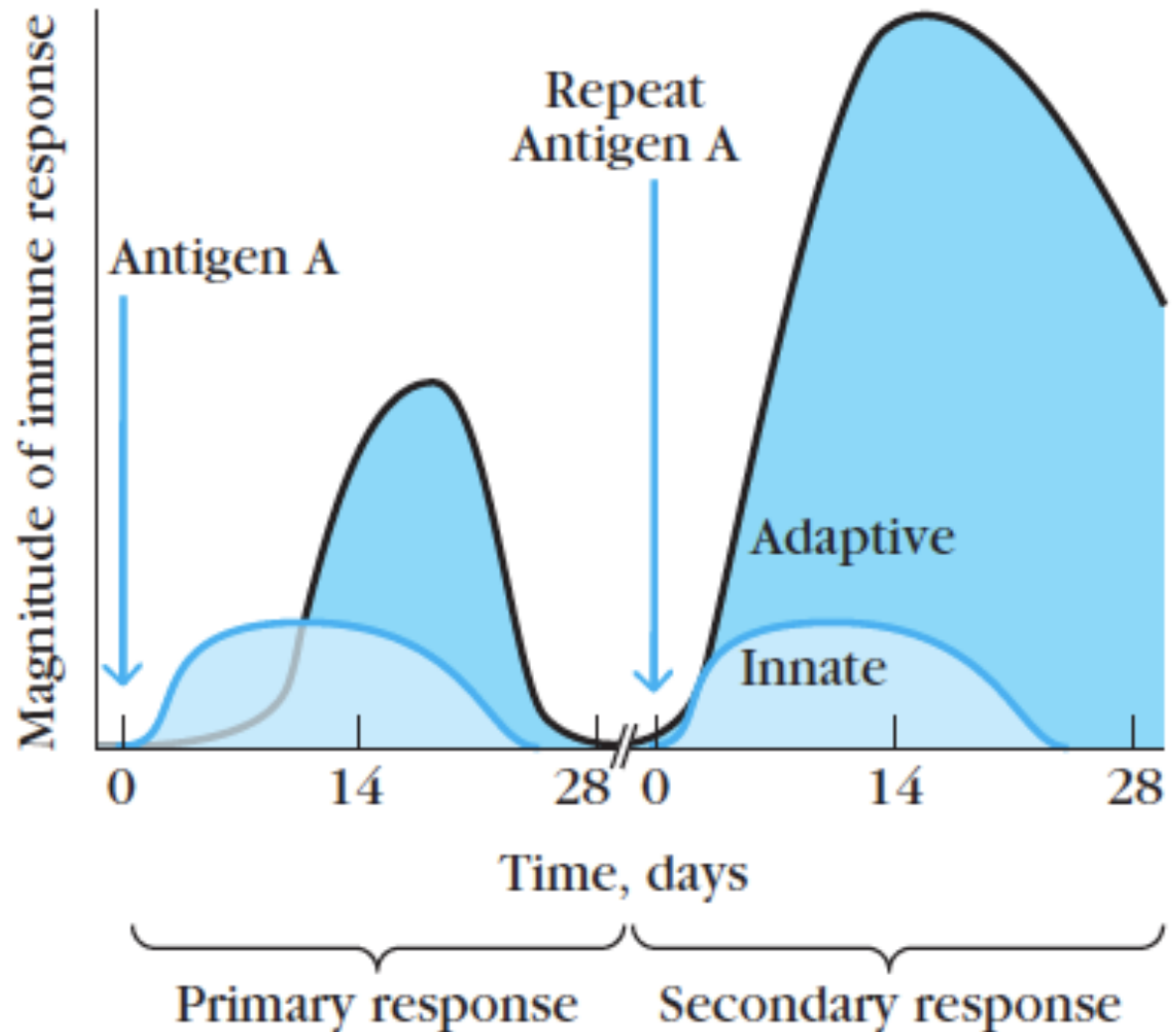
|                                    | INATA                                                                 | ADAPTATIVA                                                                                                                    |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tempo de resposta</b>           | Imediata (Minutos/horas)                                              | Dias                                                                                                                          |
| <b>Especificidade</b>              | Especifica para moléculas e padrões moleculares (PAMPs, DAMPs)        | Altamente específica, discrimina entre pequenas diferenças nas estruturas moleculares; se molda no Ag em tempo real           |
| <b>Diversidade</b>                 | Número limitado de receptores conservados e codificados no genoma     | Altamente diversa; número elevado de receptores derivados da recombinação somática dos genes dos receptores em cada indivíduo |
| <b>Memória</b>                     | alguns                                                                | Memória persistente; Mais rápida e eficaz a cada exposição                                                                    |
| <b>Discriminação self/non-self</b> | Perfeita (PAMP+DAMP; NK)                                              | Muito boa (MHC); defeitos raros causam autoimunidade                                                                          |
| <b>Componentes solúveis</b>        | Vários peptídeos e proteínas antimicrobianos, vários mediadores       | Anticorpos e citocinas                                                                                                        |
| <b>Principais tipos celulares</b>  | Fagócitos, NK, células dendríticas, células endoteliais e epiteliais, | Linfócitos T e B                                                                                                              |

# IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

|                           | Innate immunity                                                                                                                                                                                                                            | Adaptive immunity                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Specificity               | <p><b>For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS)</b></p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p>                            | <p><b>For structural details of any molecules (antigens)</b></p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p>  |
| Receptors                 | <p><b>Encoded in germline (pattern recognition receptors)</b></p>  <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p> | <p><b>Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination</b></p>  <p>Ig</p> <p>TCR</p>                             |
| Distribution of receptors | Non-clonal                                                                                                                                                                                                                                 | Clonal                                                                                                                                                                                                            |

# RESPOSTA IMUNE PRIMARIA E SECUNDARIA

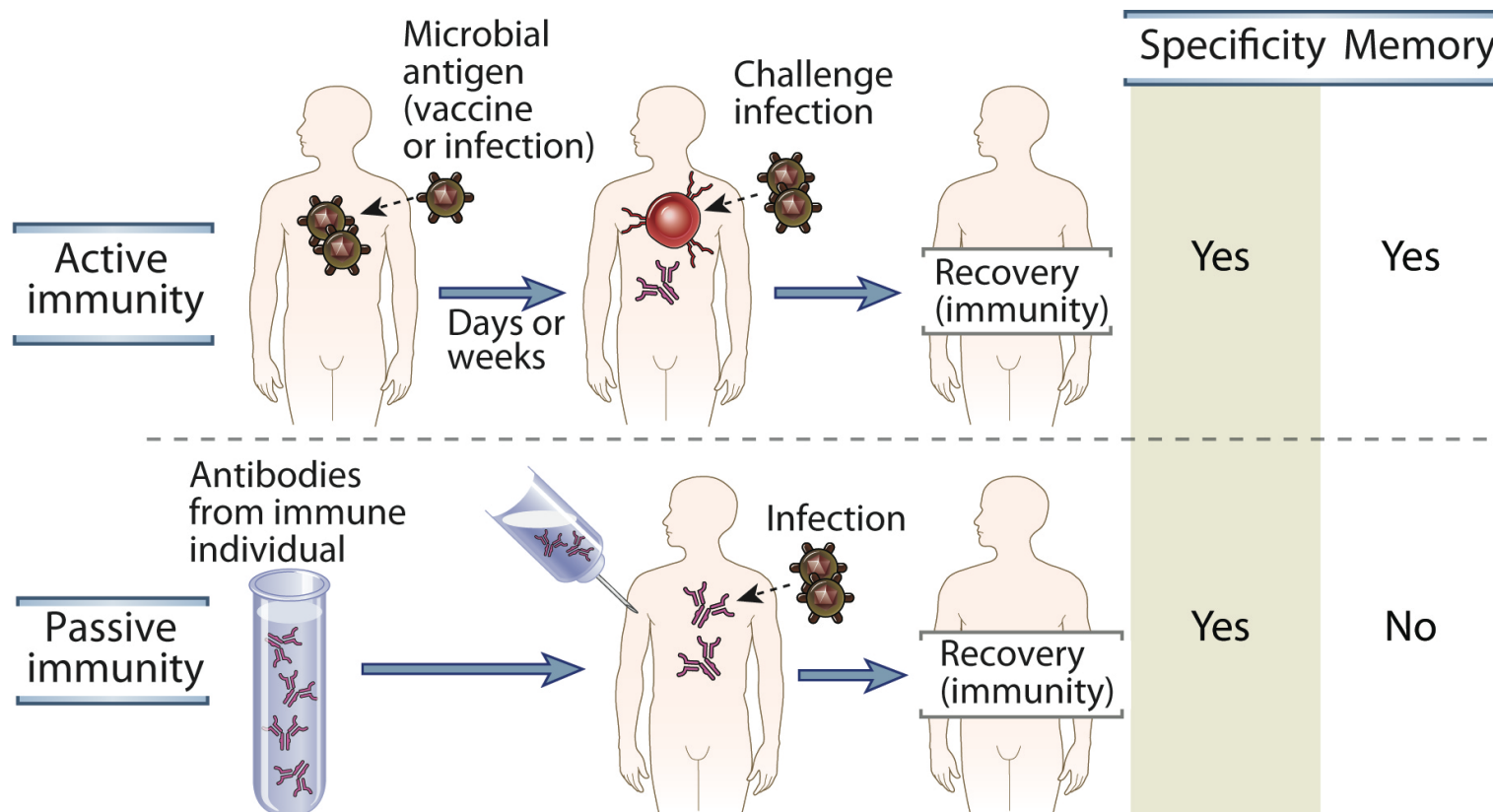
1. Reconhecimento
2. Ativação
3. Efeito
4. Desativação



# MEMORIA IMUNOLOGICA

- ✓ A ativação dos linfocitos gera células de memória de vida longa (anos)
- ✓ Reservatório expandido de linfocitos específicos para um antígeno
- ✓ respondem mais rapidamente numa seguinte exposição
- ✓ Importante para vacina

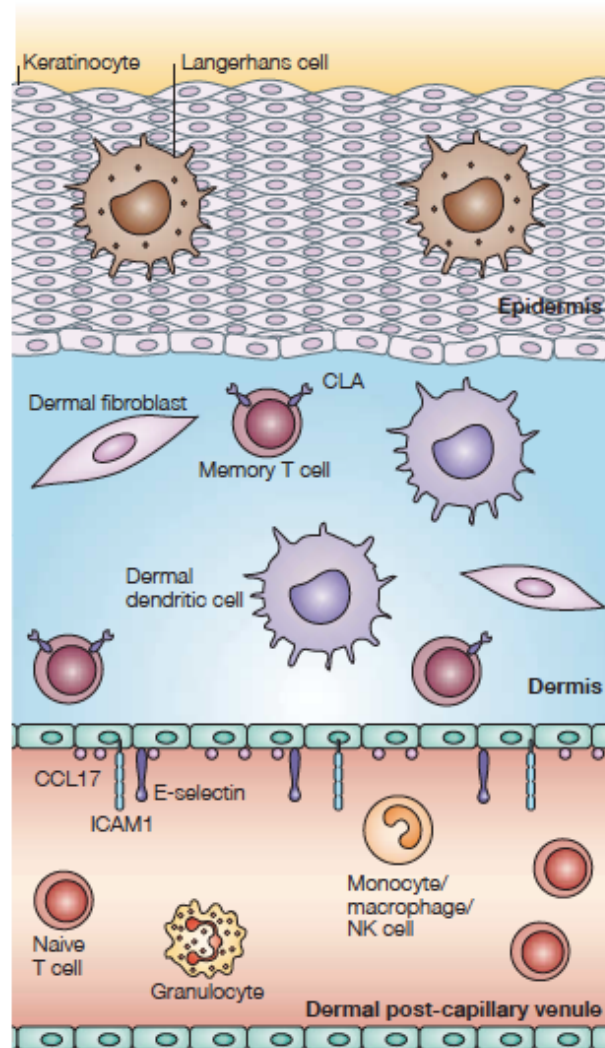
## Imunidade ativa e passiva





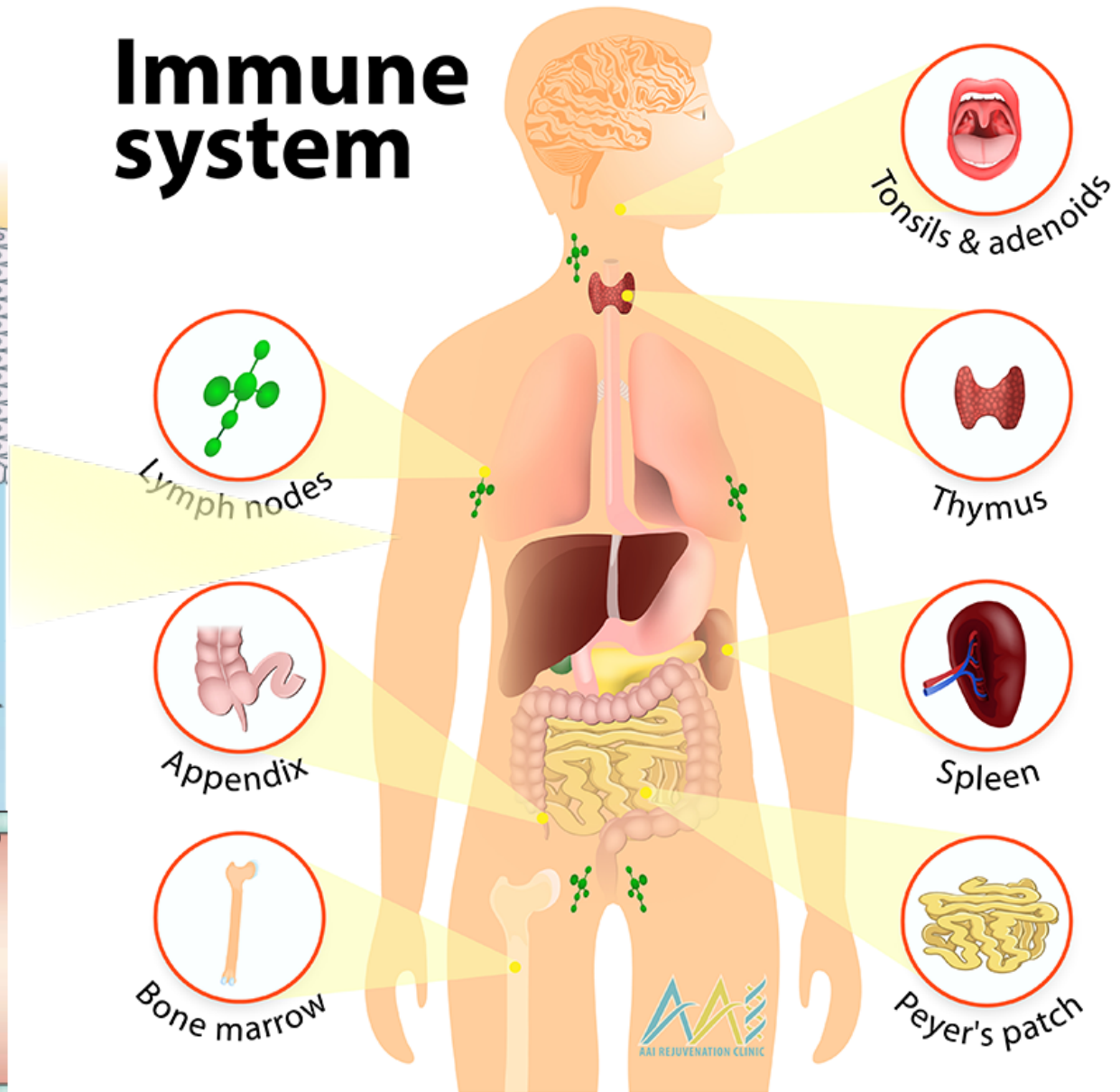
# SISTEMA IMUNE

## CELULAS IMUNES



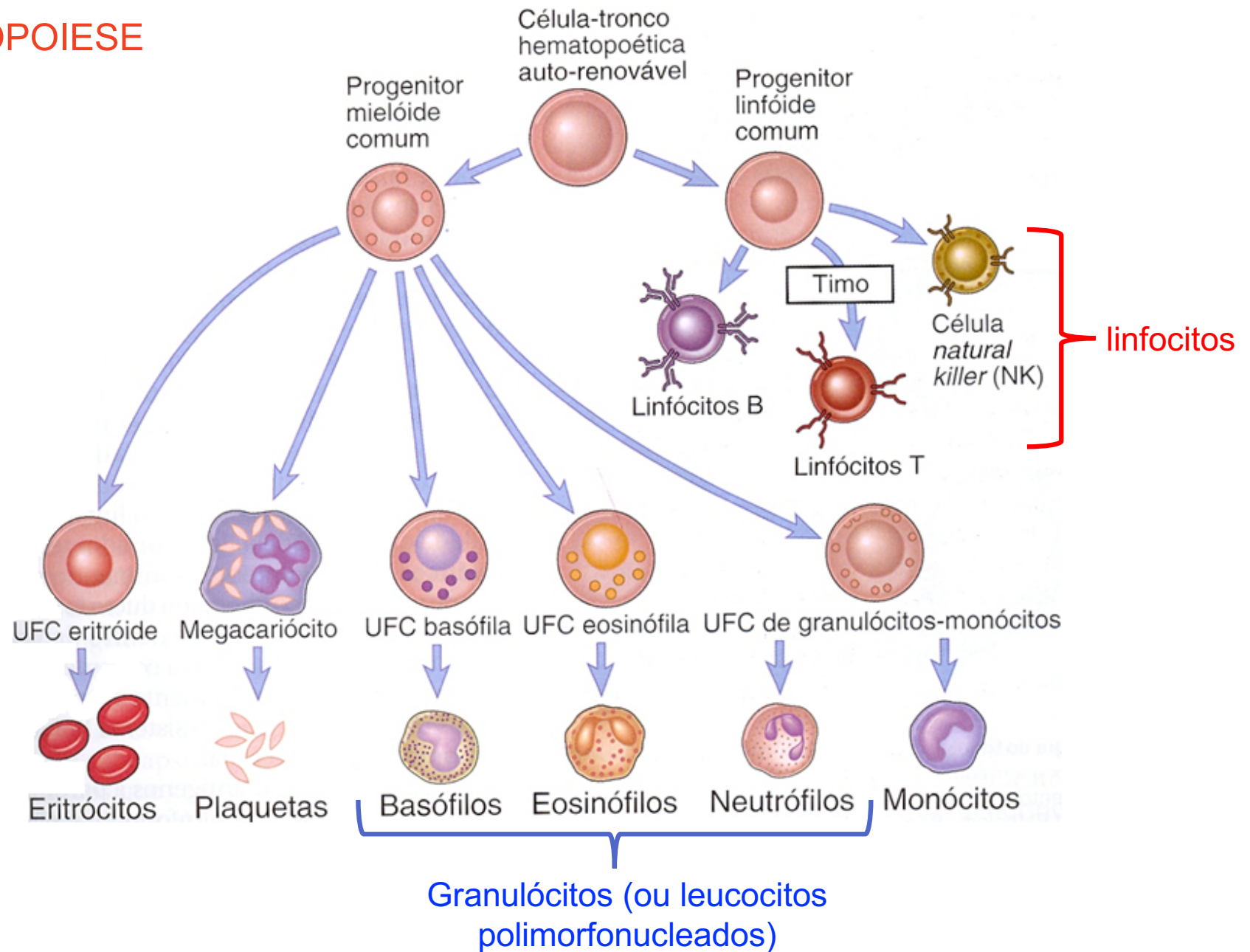
## ORGANOS/TECIDOS

## Immune system



# CELULAS IMUNES

## HEMATOPOIESE



# Fórmula leucocitária para um adulto saudável

Leucometria global:

-4000 a 11000 células/mm<sup>3</sup>



| Cell type       | Cells/mm <sup>3</sup> | Total leukocytes (%) |
|-----------------|-----------------------|----------------------|
| Red blood cells | $5.0 \times 10^6$     |                      |
| Platelets       | $2.5 \times 10^5$     |                      |
| Leukocytes      | $7.3 \times 10^3$     |                      |
| Neutrophil      | $3.7-5.1 \times 10^3$ | 50-70                |
| Lymphocyte      | $1.5-3.0 \times 10^3$ | 20-40                |
| Monocyte        | $1-4.4 \times 10^2$   | 1-6                  |
| Eosinophil      | $1-2.2 \times 10^2$   | 1-3                  |
| Basophil        | $<1.3 \times 10^2$    | <1                   |

# HEMATOPOESE: ORIGEM DAS CELULAS IMUNES

## AONDE

|           |                                                                                          |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feto      | 0-2 meses: Saco vitelino                                                                 |
|           | 2-7 meses: Fígado e baço                                                                 |
|           | 5-9 meses: Medula óssea (MO)                                                             |
| Lactentes | MO de praticamente todos os ossos                                                        |
| Adultos   | MO das vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro, pelve, extremidade proximal do fêmur |

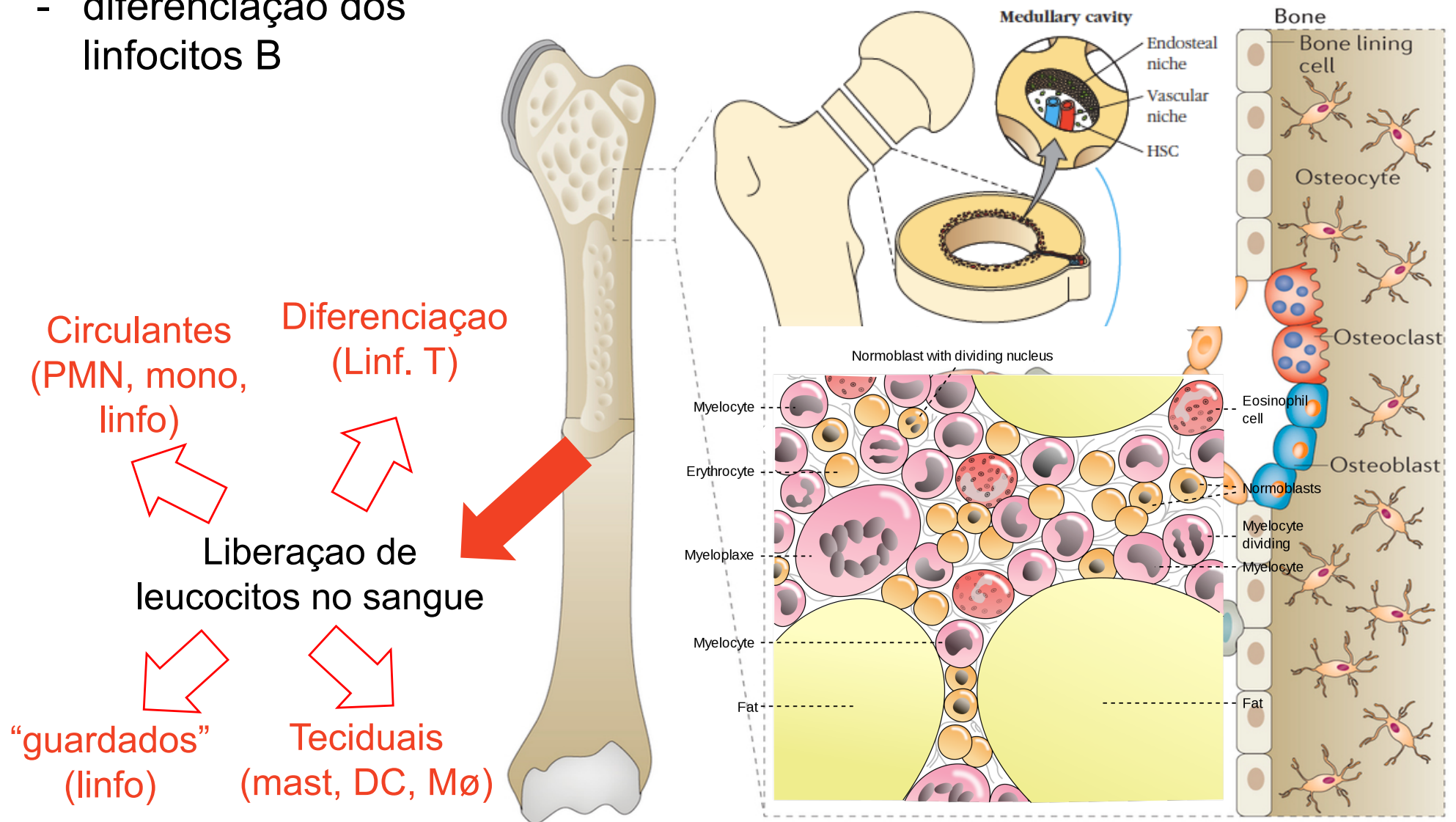
## M.O. ATIVA e fase de vida

| Período da vida | Local de medula ativa (“medula vermelha”)        |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Ao nascimento   | Todos os ossos                                   |
| Aos 20 anos     | Esterno, costelas, vértebras, pélvis e crânio    |
| Após os 40 anos | Ossos do tronco                                  |
| Após os 65 anos | ↓ da celularidade nos ossos do tronco em até 50% |

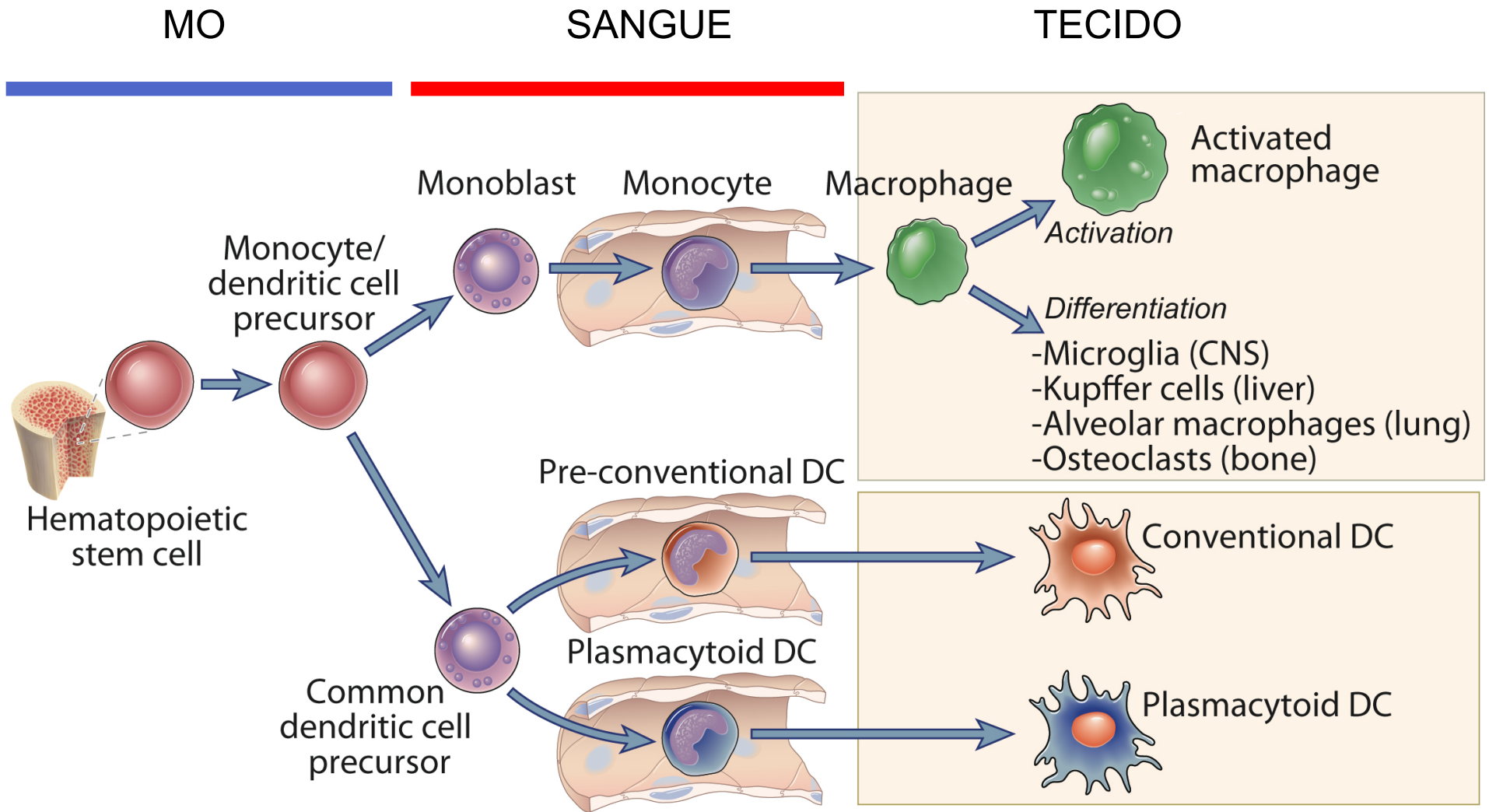
# MEDULA OSSEA (MO)

Sítio de

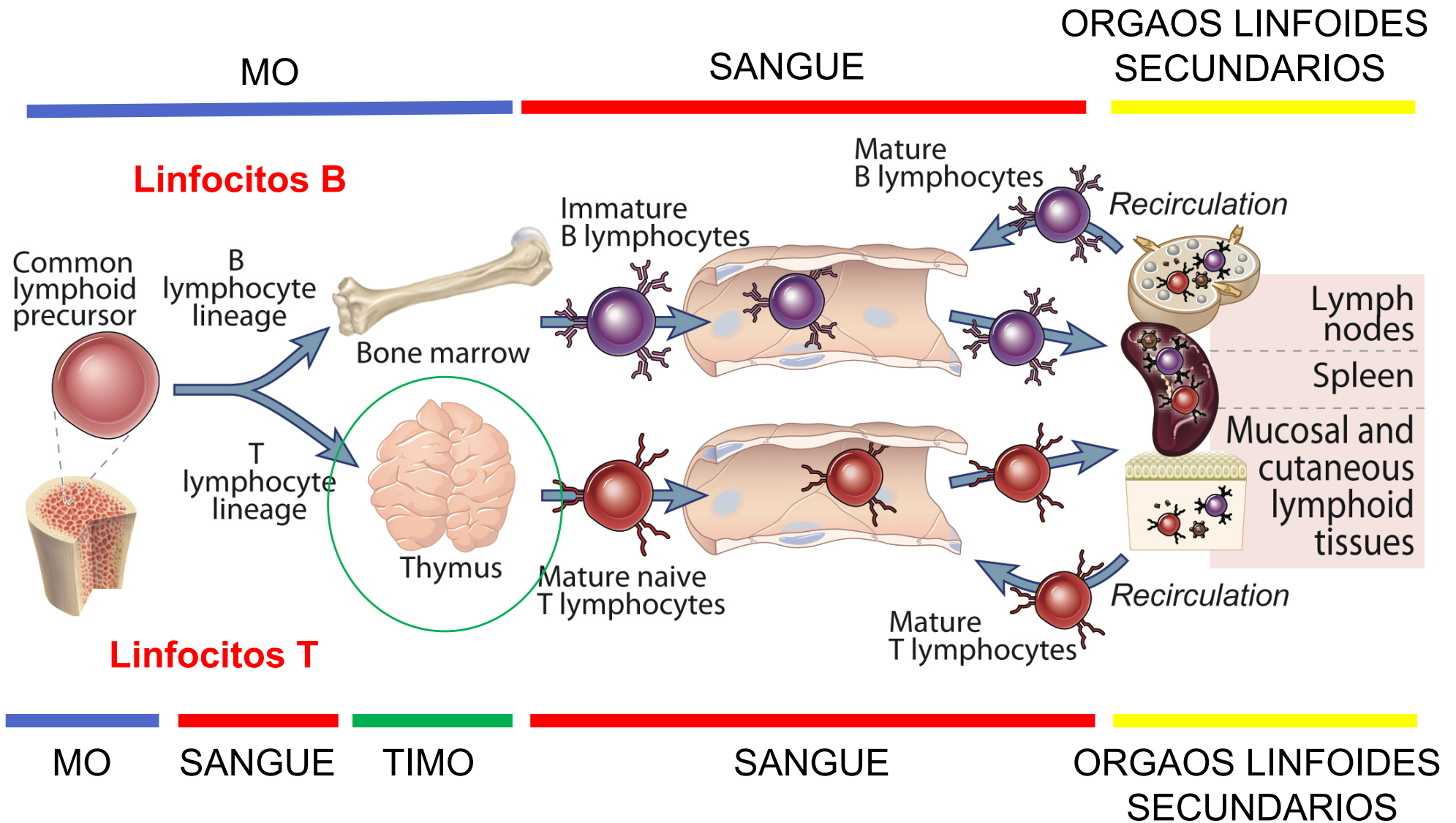
- geração dos leucocitos
- diferenciação dos linfócitos B



# MONOCITOS ORIGINAM MACROFAGOS E DC



# LINFOCITOS TEM VARIAS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO

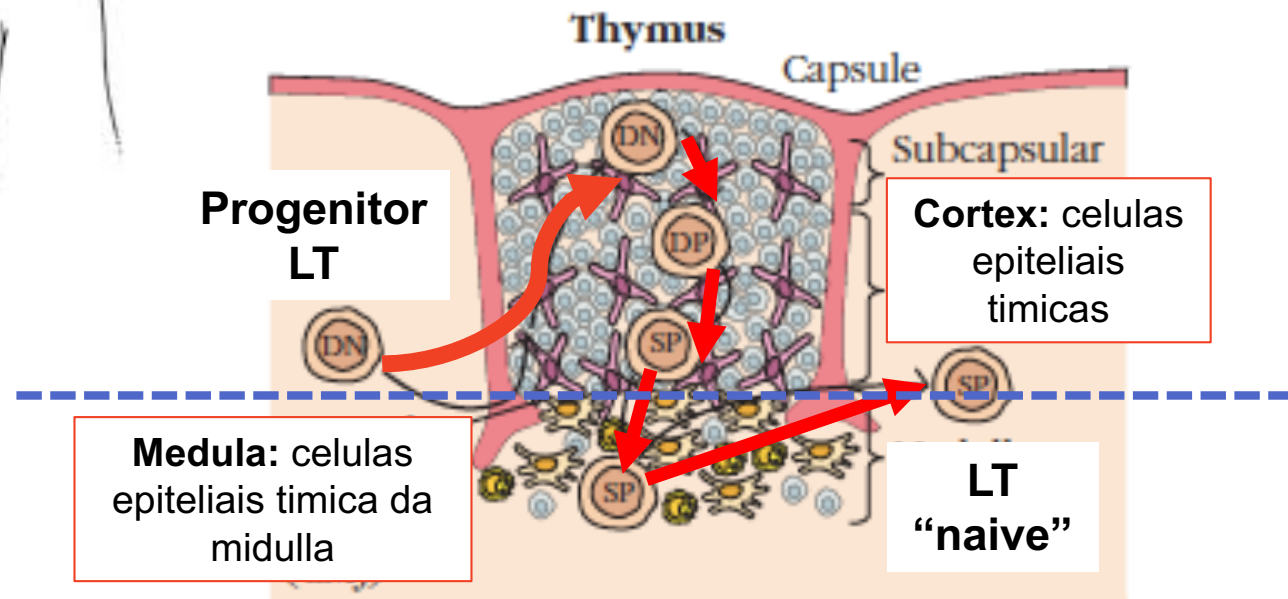
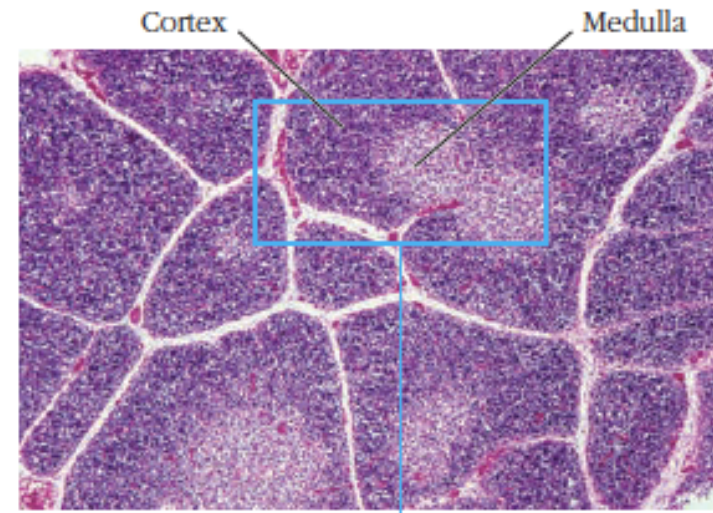
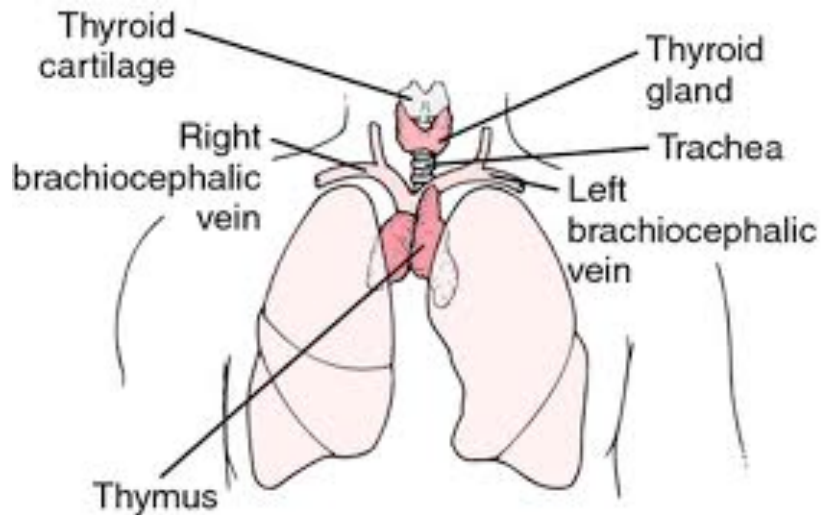


# ORGAOS LINFOIDES PRIMARIOS

## MO & TIMO

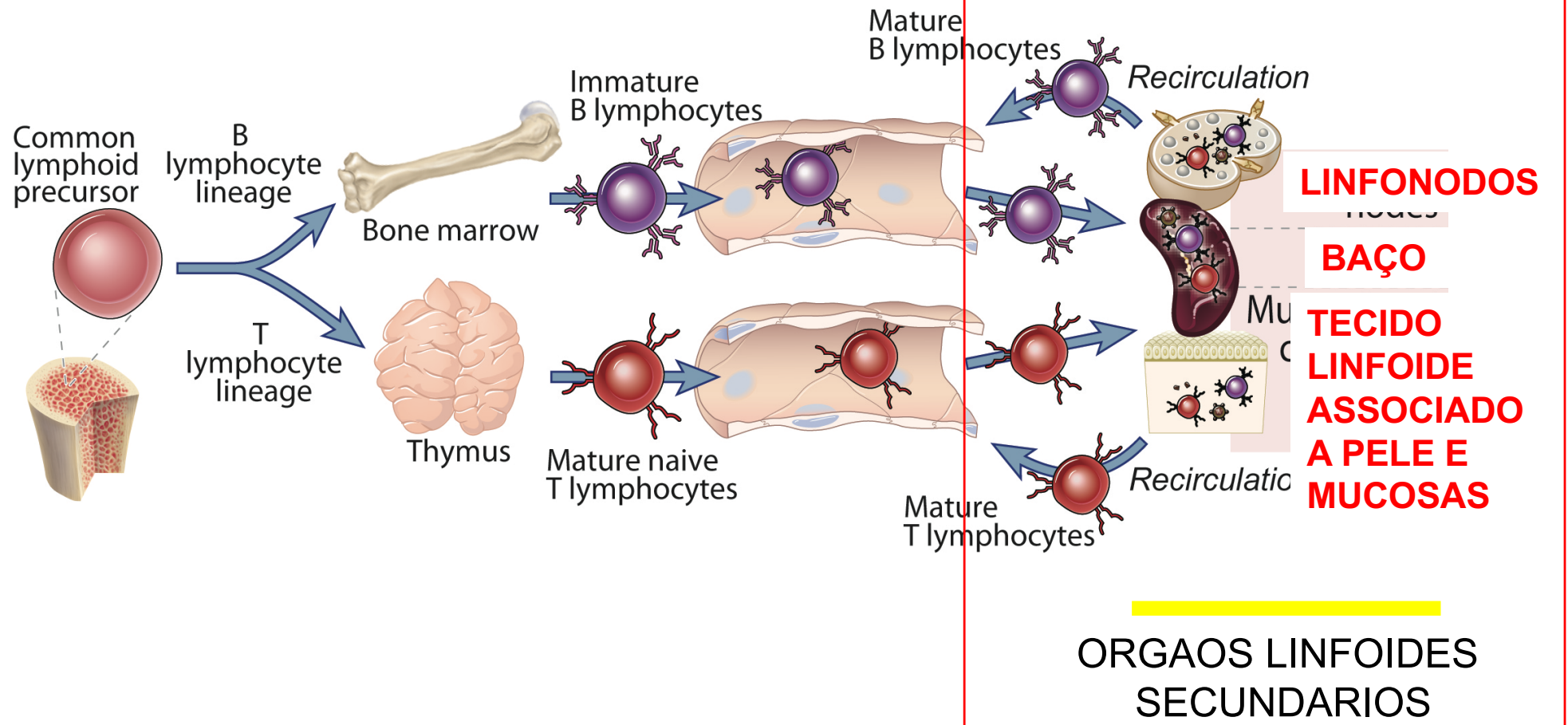
### TIMO

Orgao linfoide primario  
Diferenciação dos L.T

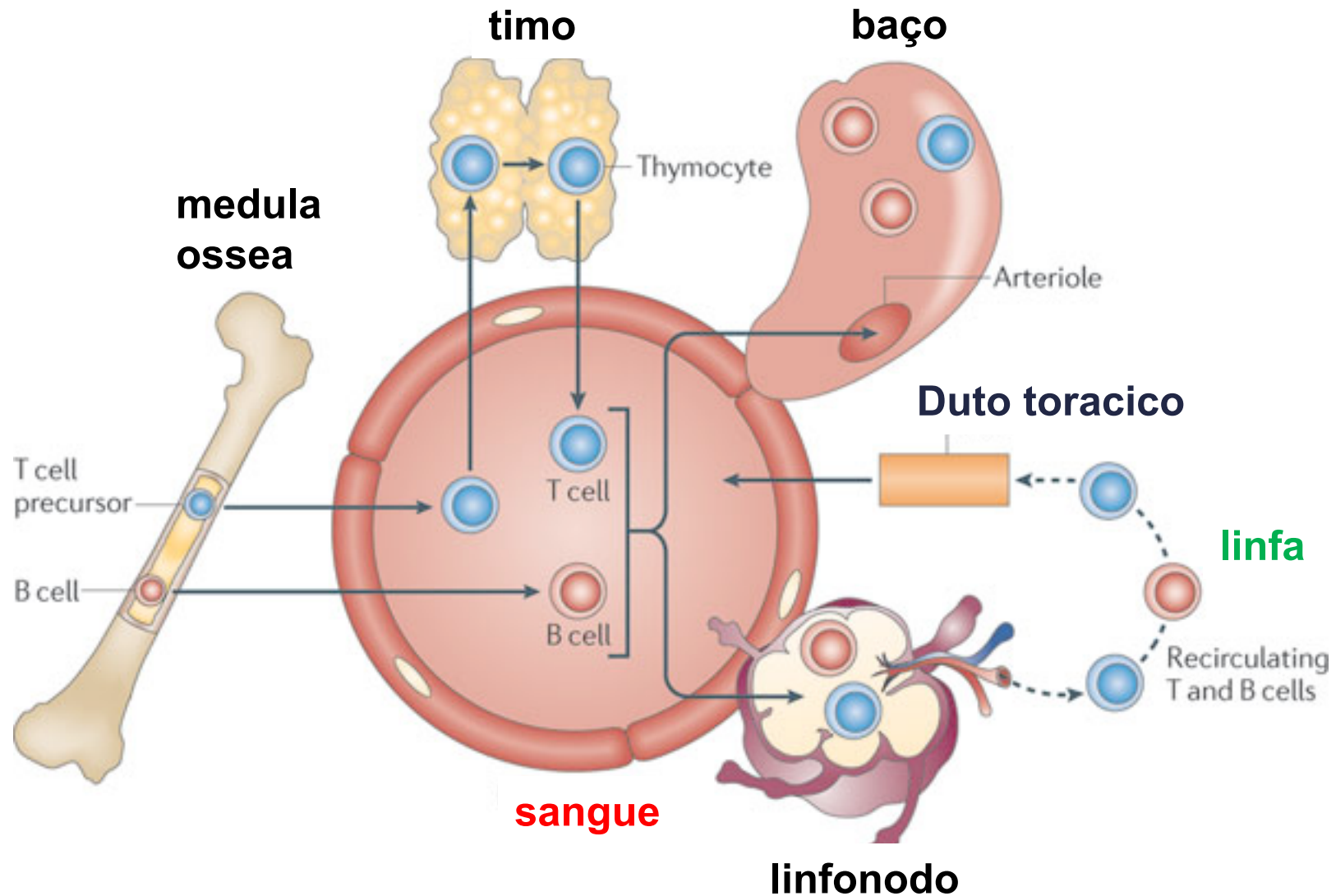


# ORGAOS LINFOIDES SECUNDARIOS

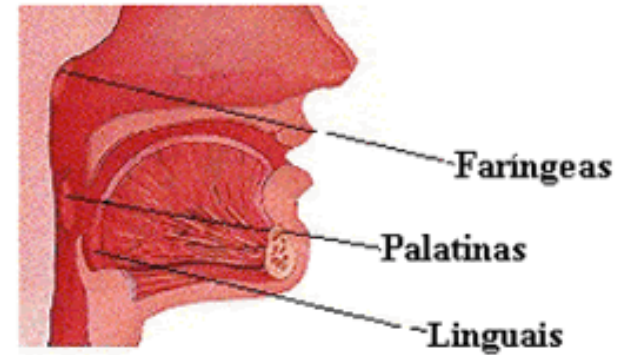
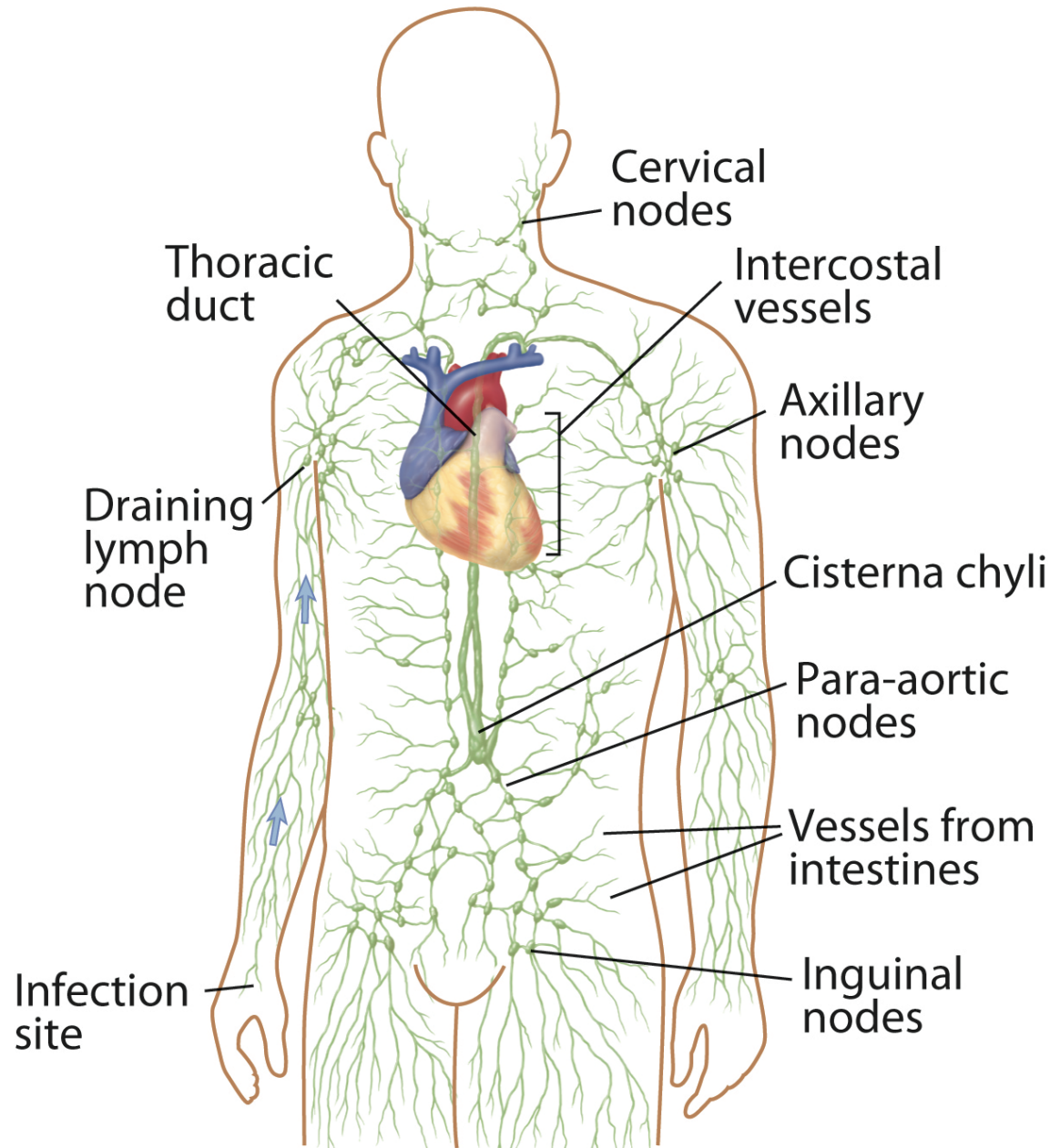
Encontro Ag/celulas imunes?  
Linfocito especifico com Ag especifico??



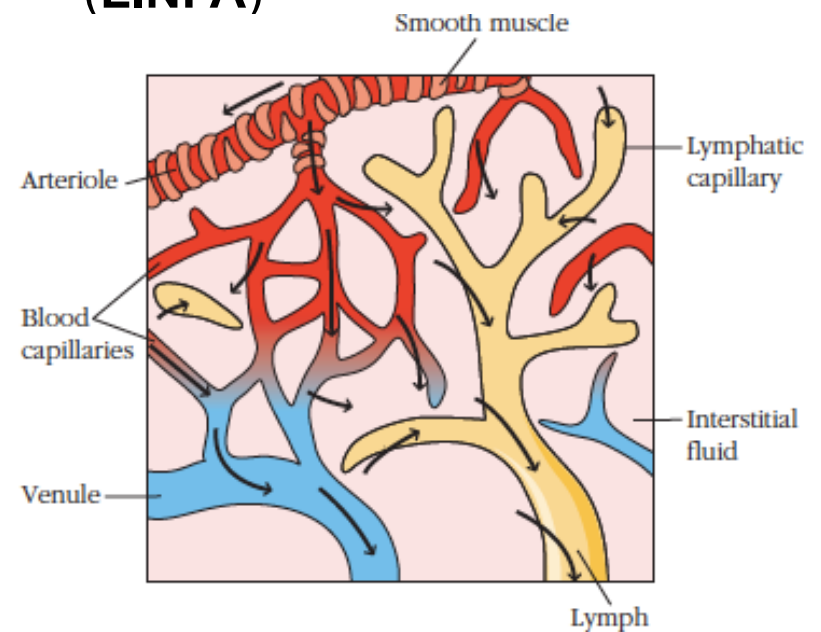
# CIRCULAÇÃO DOS LINFOCITOS (RECIRCULAÇÃO E HOMING)



# SISTEMA LINFATICO

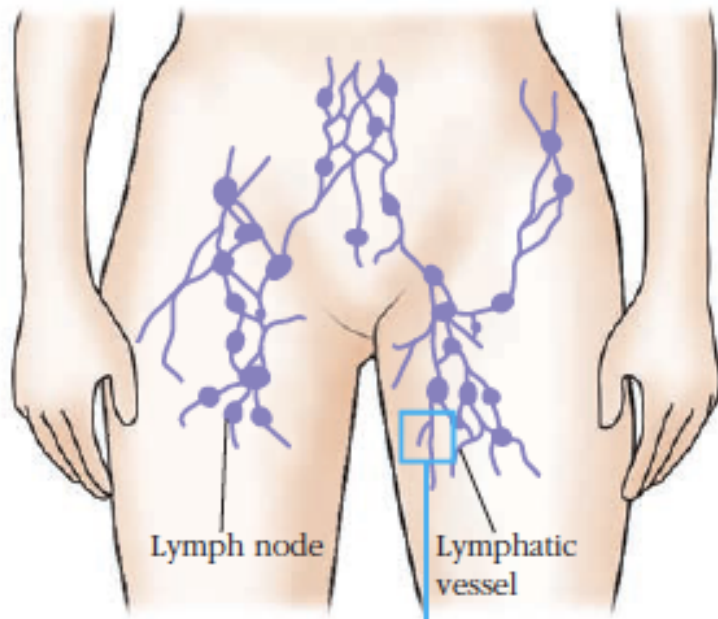


Orgaos linfoides sao interconectados por um sistema de vasos linfaticos que drenam liquido extracelular dos tecidos (**LINFA**)

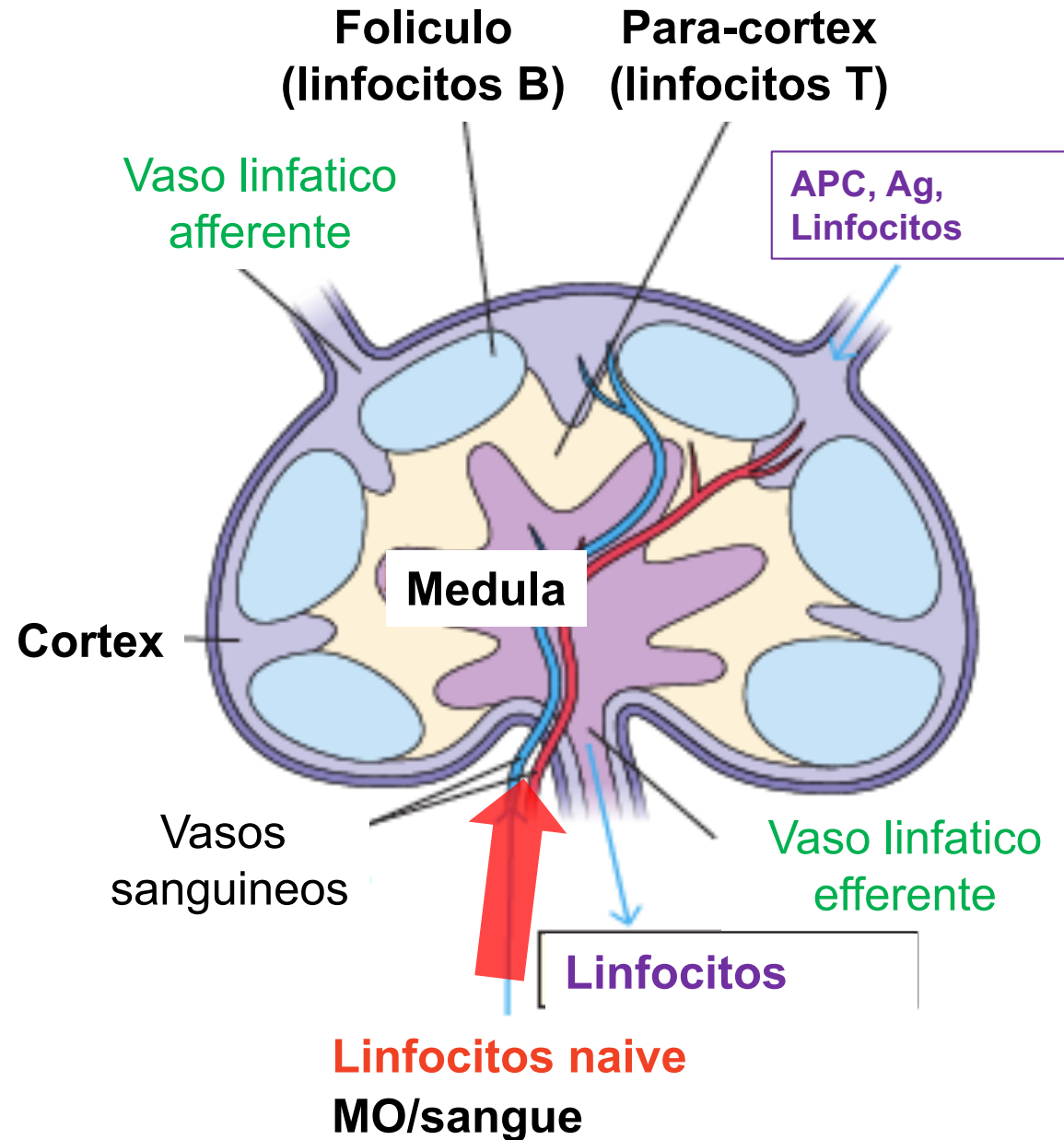


# LINFONODOS

Orgaos linfoides secundarios  
Linfocitos T e B  
Ativação dos linfocitos  
(Ag perifericos)



(b)



# TECIDO LINFOIDE

As mucosas são protegidas por agrupamentos de linfócitos

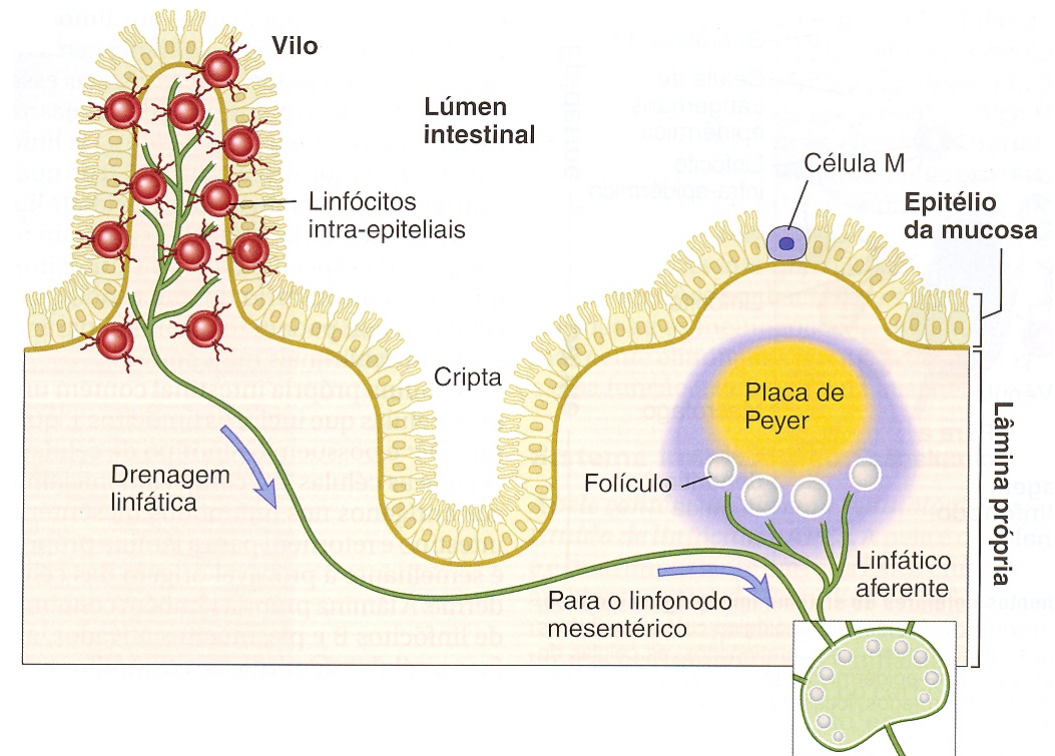
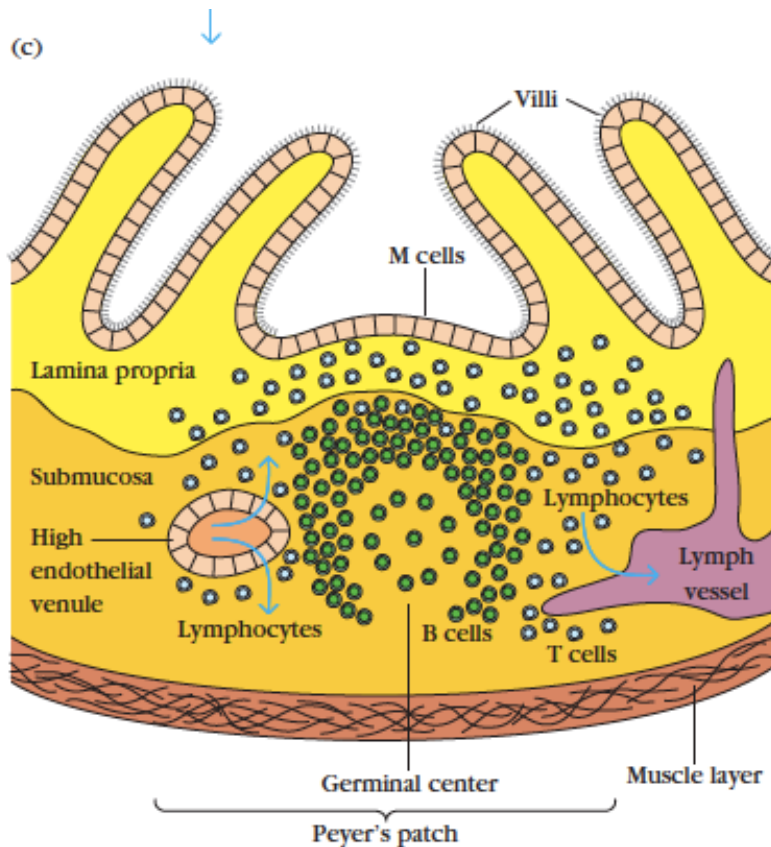
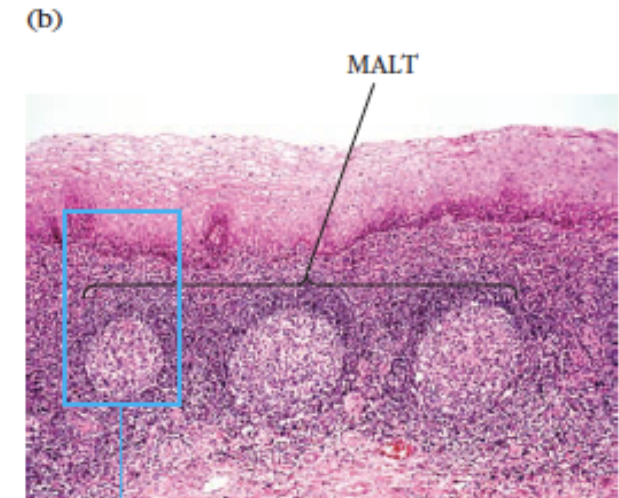
Tecido Linfóide Associado à

Mucosa (MALT)

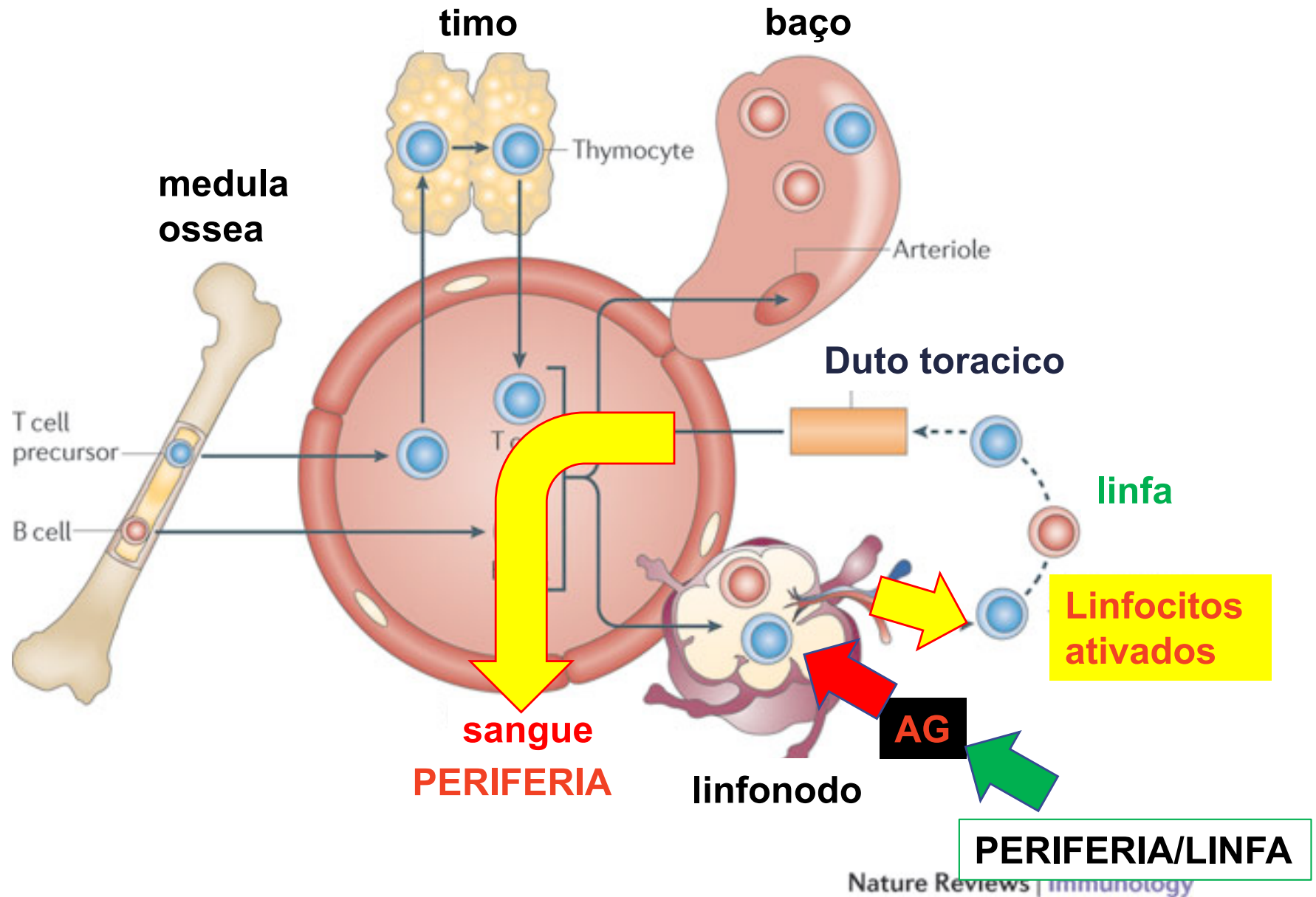
Intestino (GALT)

Nasal (NALT)

Brônquios (BALT)

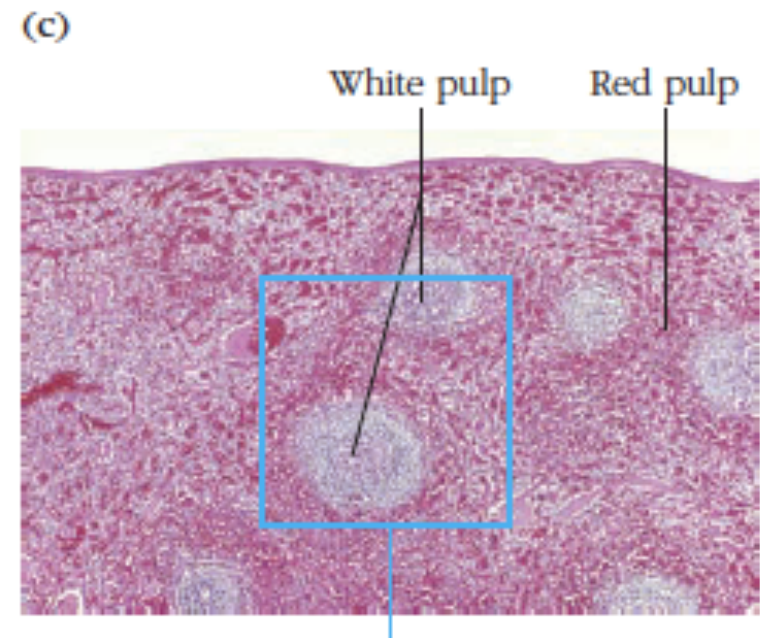
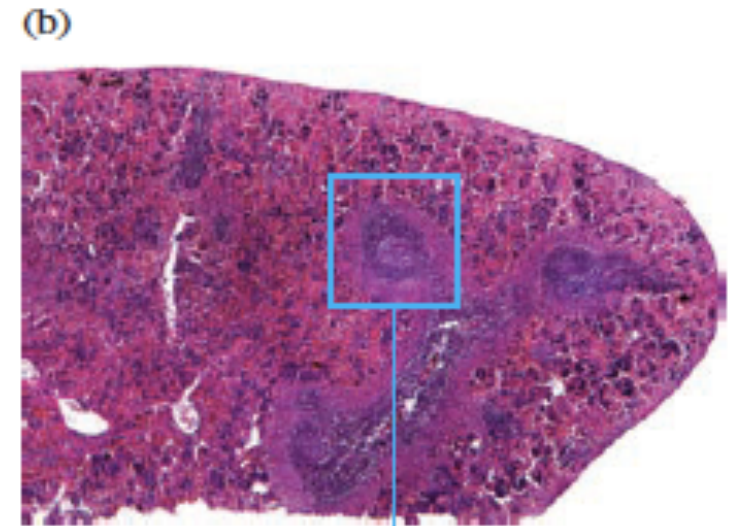
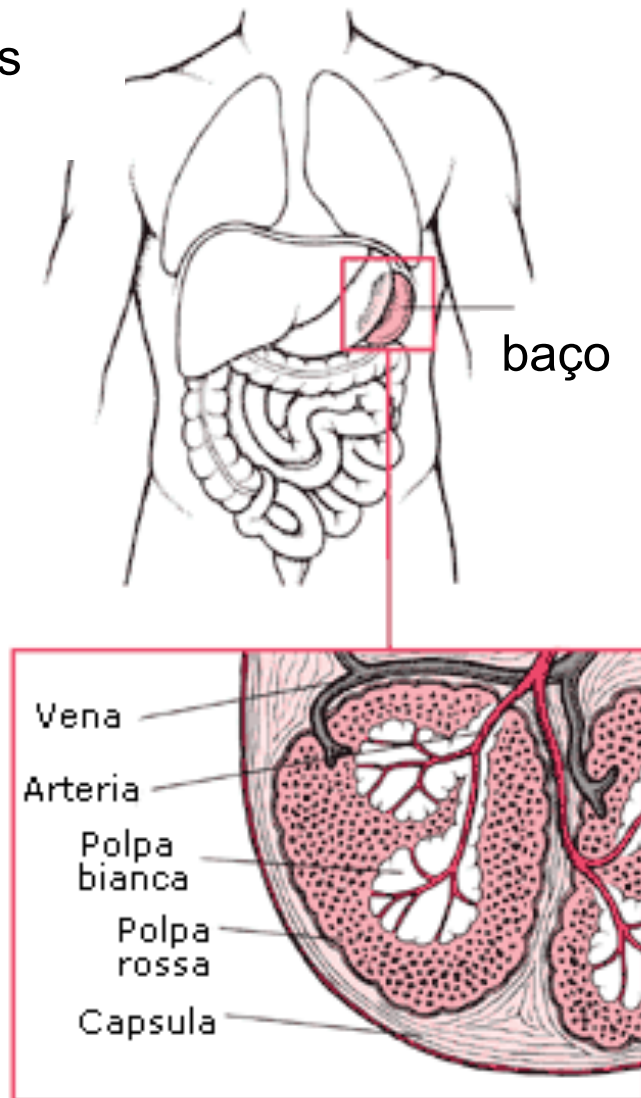


# CIRCULAÇÃO DOS LINFOCITOS (ATIVACAO POR AG TECIDUAIS)

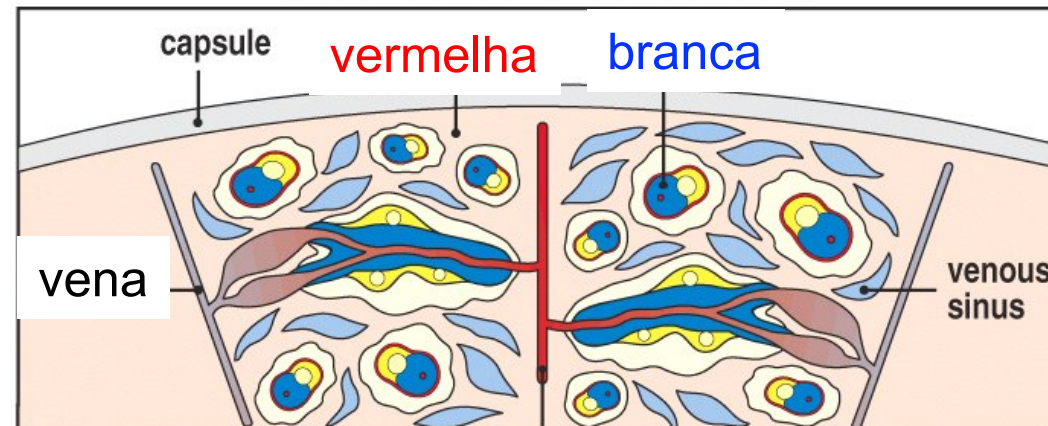


# BAÇO

Orgão linfóide secundário  
Linfócitos T e B  
Ativação dos linfócitos  
(Ag sanguíneos)



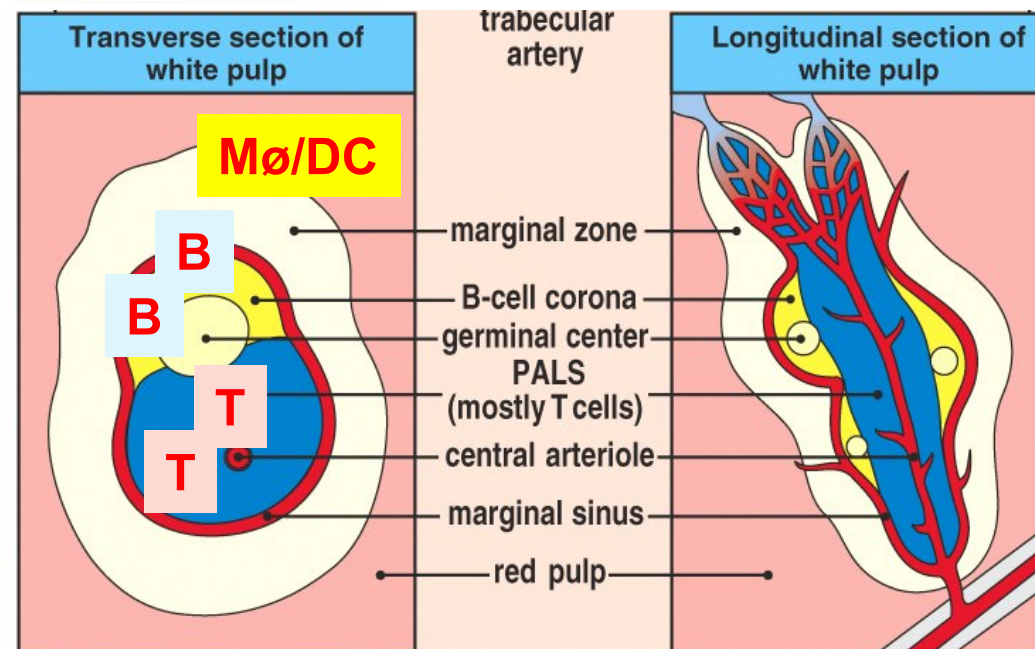
# BAÇO



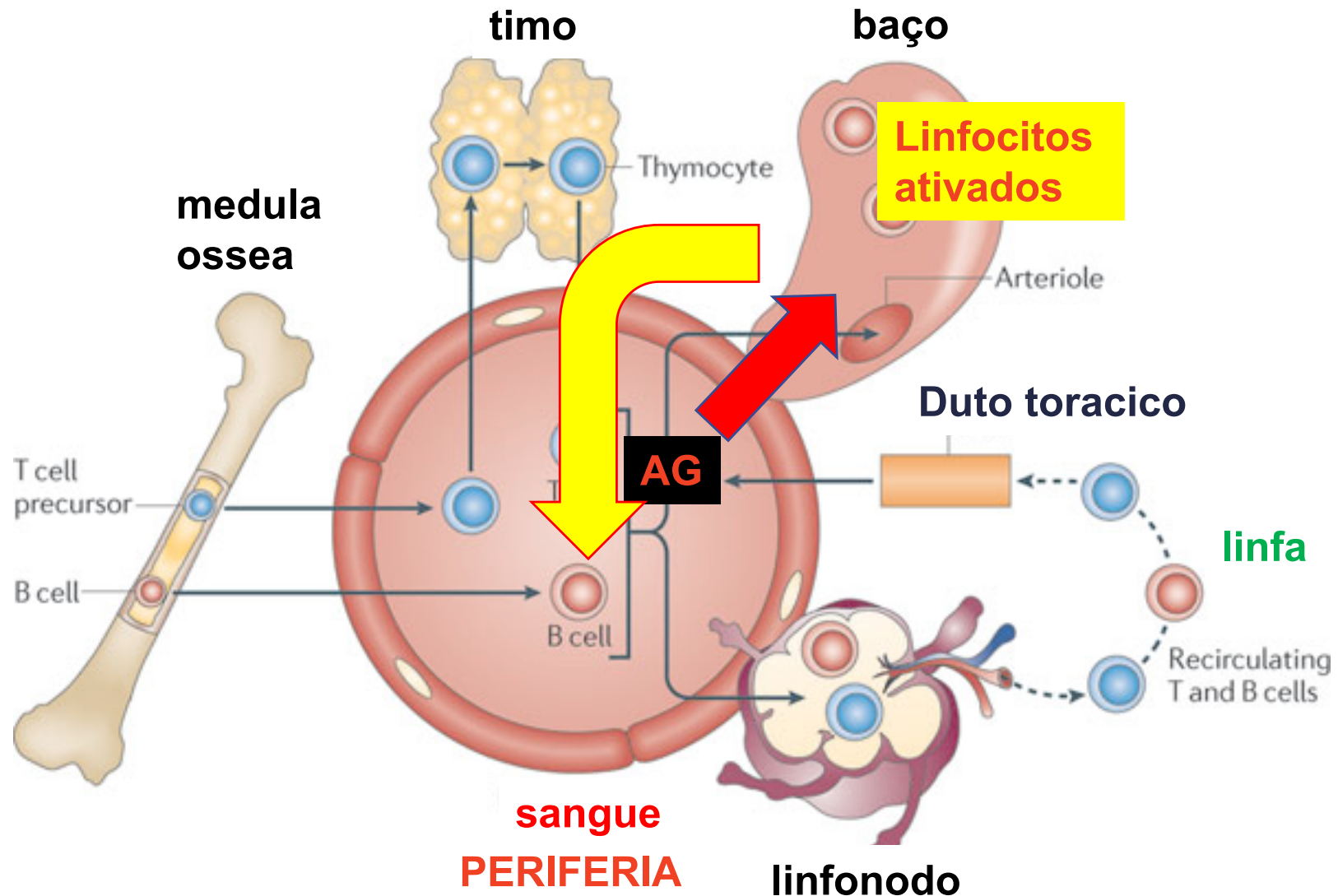
arteria



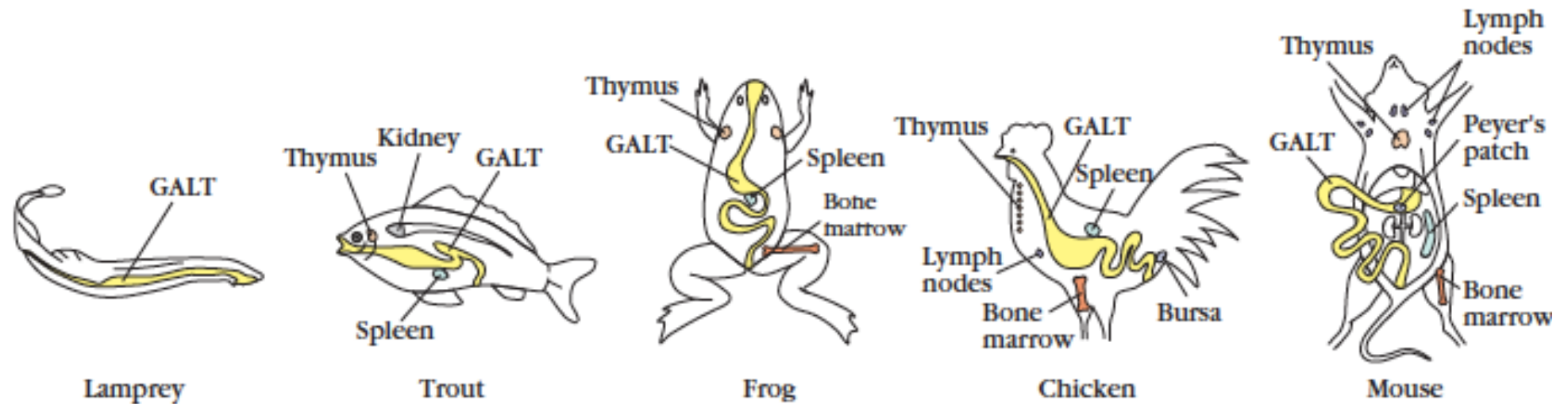
sangue



# CIRCULAÇÃO DOS LINFOCITOS (ATIVACAO POR AG SANGUINEOS)



# ORGAOS LINFOIDES



|   |  |  |  |  |  |                  |
|---|--|--|--|--|--|------------------|
|   |  |  |  |  |  | GALT             |
| ? |  |  |  |  |  | Thymus           |
|   |  |  |  |  |  | Spleen           |
|   |  |  |  |  |  | Bone marrow      |
|   |  |  |  |  |  | Lymph nodes      |
|   |  |  |  |  |  | Germinal centers |

Os leucocitos circulam para  
patulhar o nosso organismo e  
encontrar o “perigo”

**Leucocitos sanguíneos** “extravasam” para atingir Ag nos tecidos

**Linfócitos** circulam no sistema linfático para atingir Ag nos linfonodos

# ATIVACAO LEUCOCITOS RESIDENTES & RECRUTAMENTO DE LEUCOCITOS CIRCULANTES

