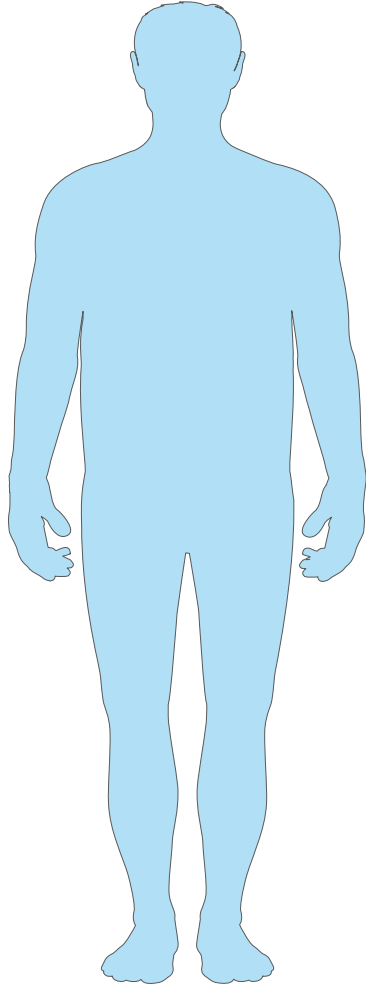


“Organização e funcionamento do Sistema Imune”

Dr. Jefferson Russo Victor

Pós-doutorando - Faculdade de Medicina - USP
Professor Doutor (*Stricto Sensu*) - FMU
Laureate International Universities

Como chegar ao Sistema Imune?



Barreiras:

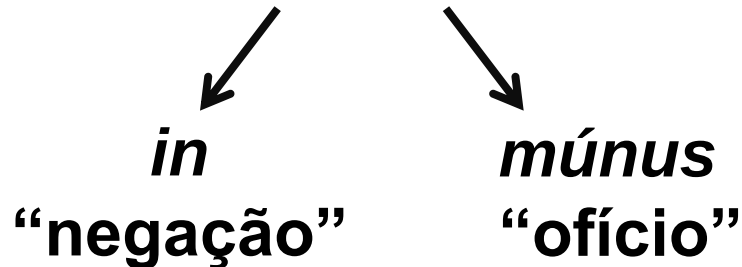
- 1. Pele:** descamação, microbiota, defensinas e pH
- 2. Mucosa:** enzimas salivares, secreção lacrimal, pH, muco, microbiota e remoção mecânica

O que é Sistema Imune?

Sistema – Synístanai: “juntos fazem ficar em pé”.



Imune - Immunis: “dispensado de um ofício”.



Porque esta impressão?

Ausência de doença!

Princípio de funcionamento do Sistema Imune?

Antígeno X Imunógeno

Anti: contra “*reconhecimento*”

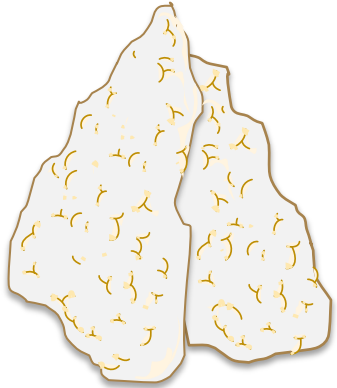
Geno: gerar

Imuno: imune

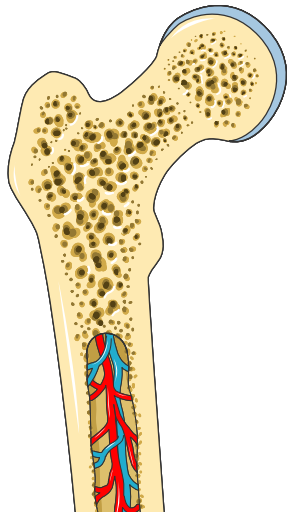
É só definir...

Onde está o Sistema Imune?

PRIMÁRIOS

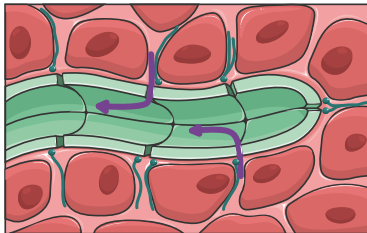


Timo

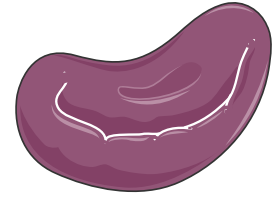


Medula óssea

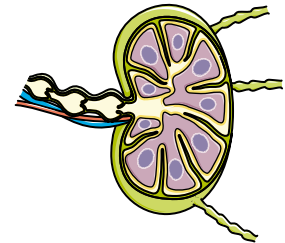
Vasos linfáticos



SECUNDÁRIOS

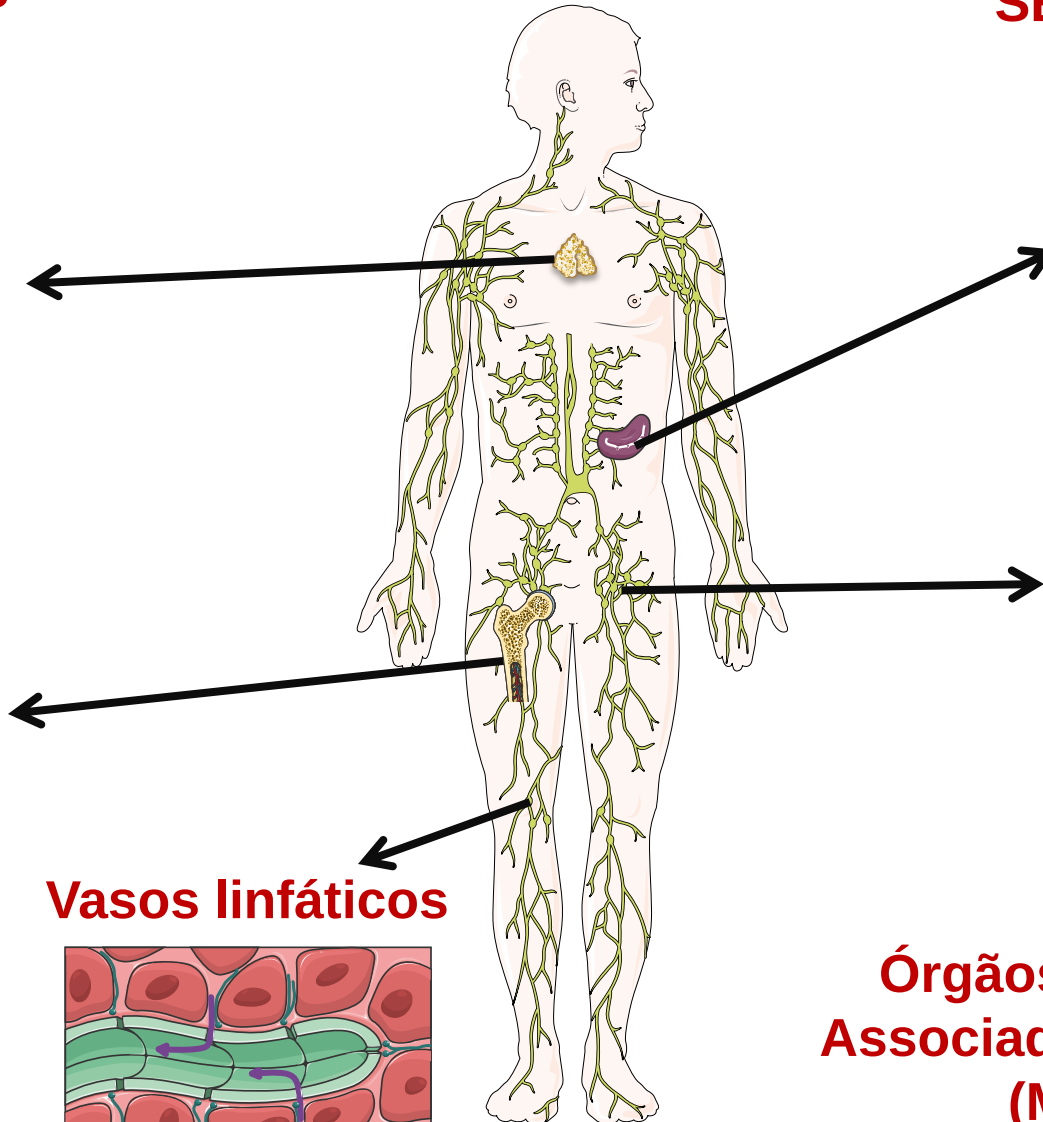


Baço

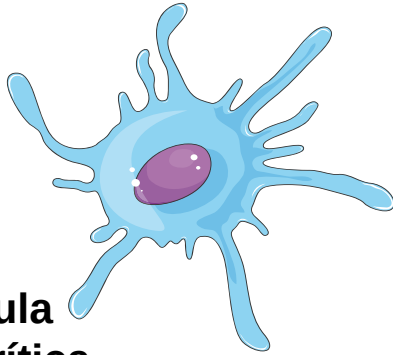


Linfonodo

**Órgãos Linfóides
Associados à Mucosa
(MALT)**



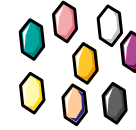
Quem é o Sistema Imune?



**Célula
dendrítica**



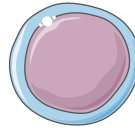
Anticorpos



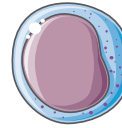
**Sistema
Complemento**



Citocinas



Linfócito B



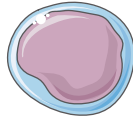
Células NK



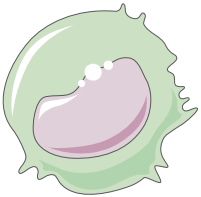
Neutrófilo



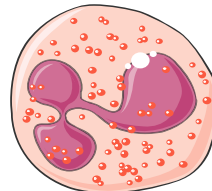
Basófilo



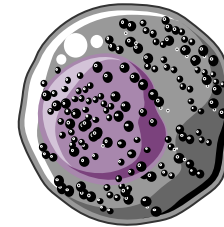
Linfócito T



Macrófago

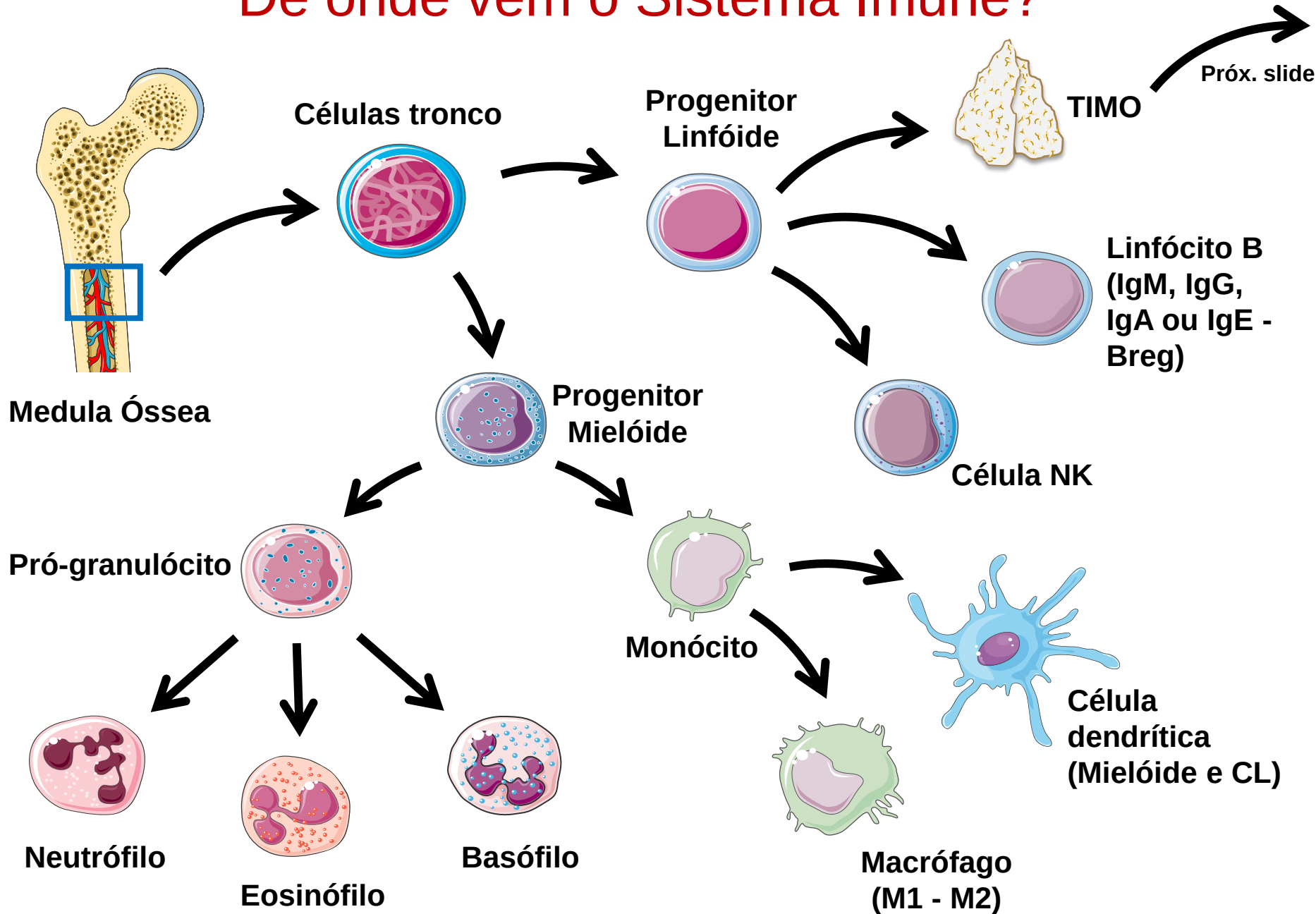


Eosinófilo



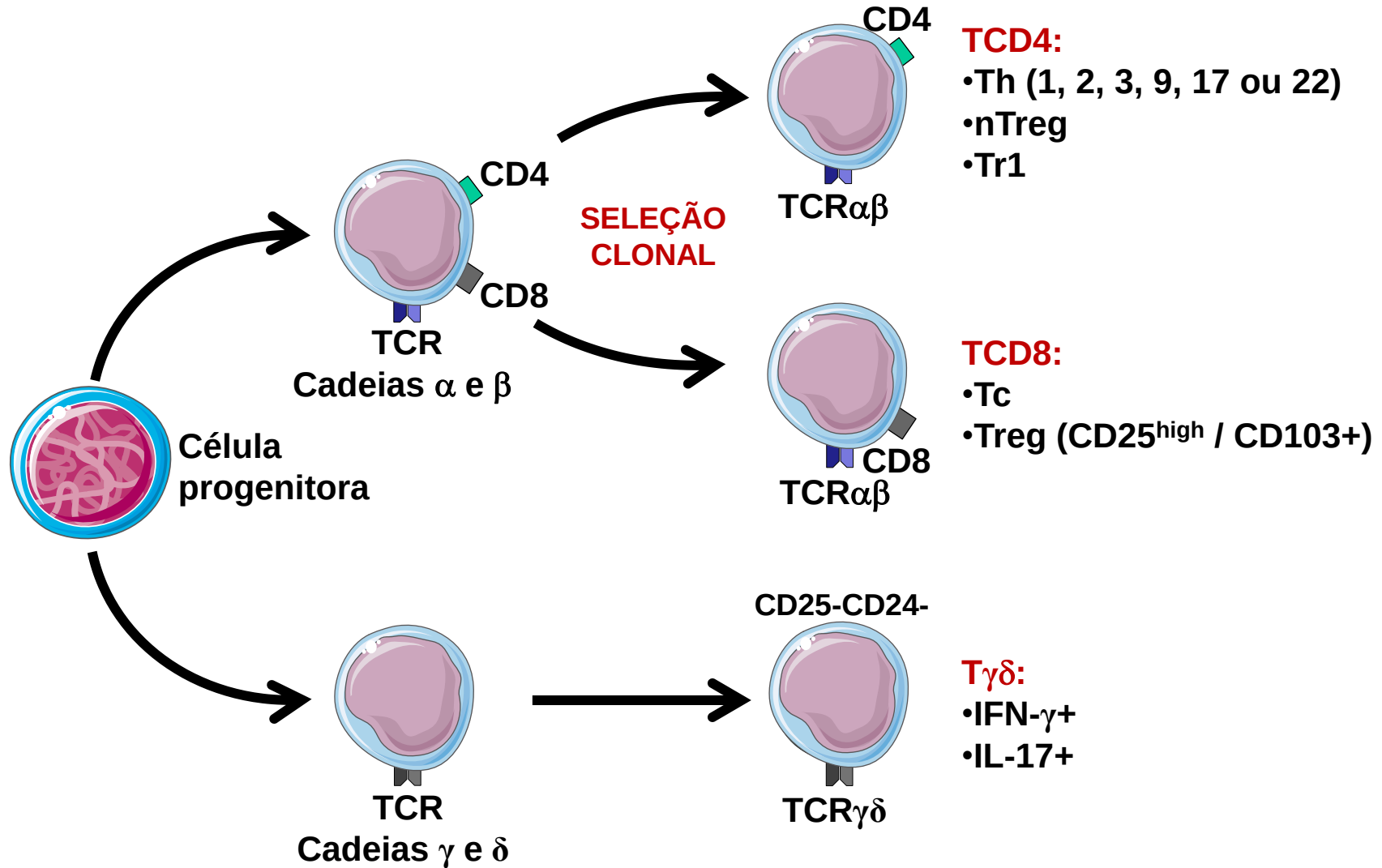
Mastócito

De onde vem o Sistema Imune?



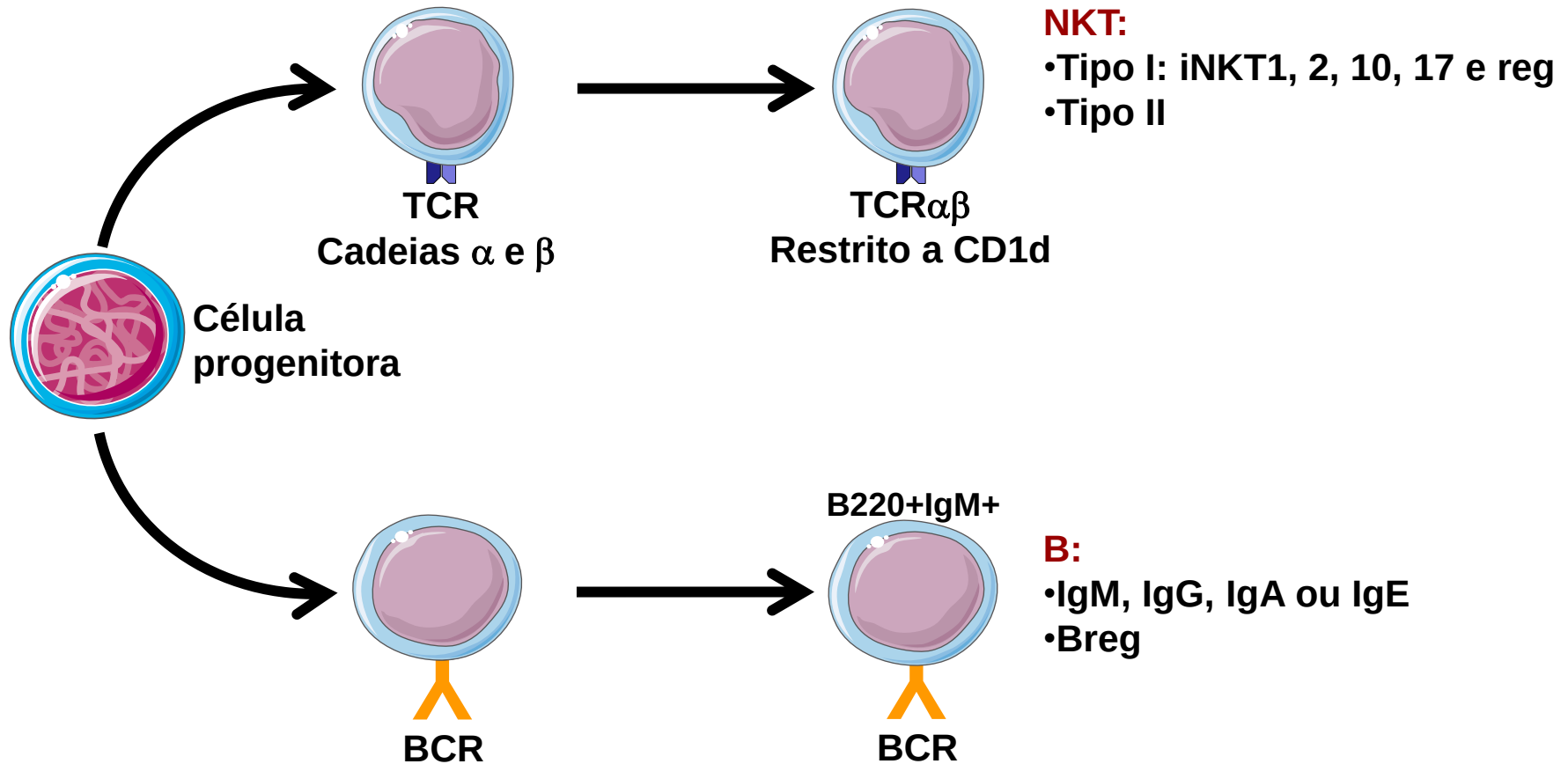
De onde vem o Sistema Imune?

TIMO



De onde vem o Sistema Imune?

TIMO

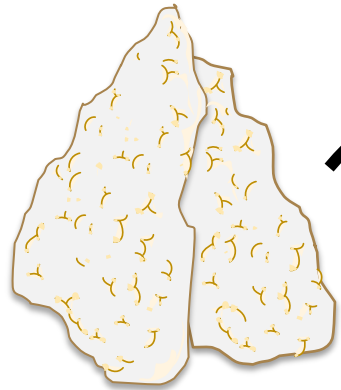


Como se organiza o Sistema Imune?

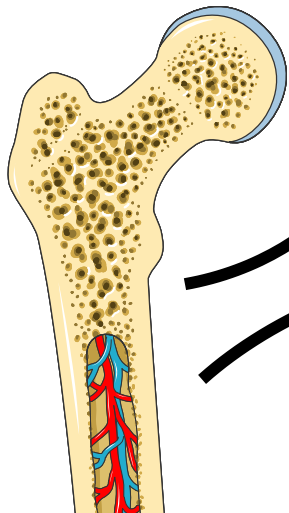
Recirculação

Órgãos linfóides
Primários

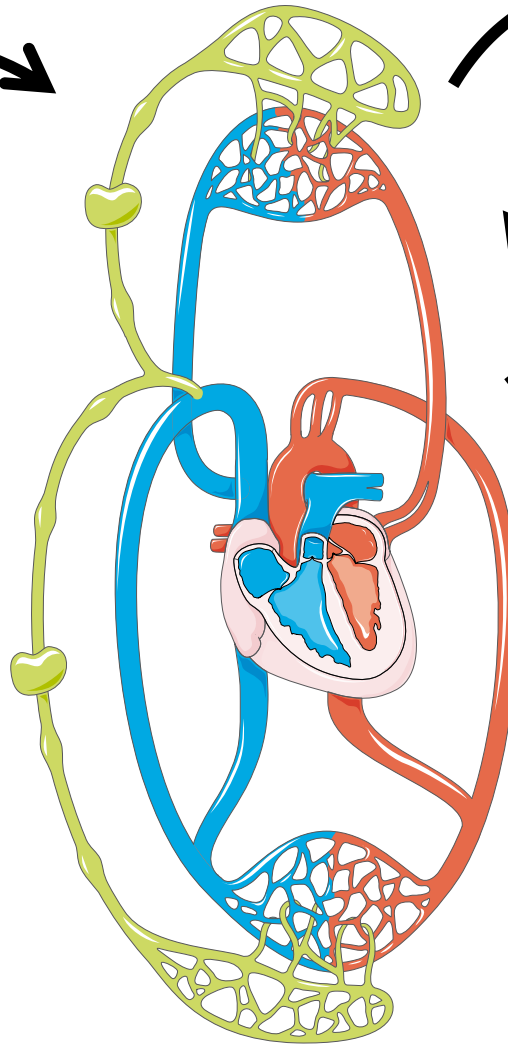
Órgãos linfóides
Secundários



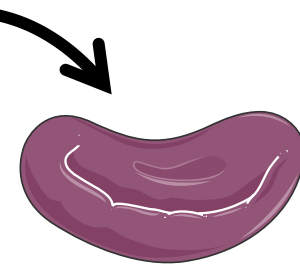
Timo



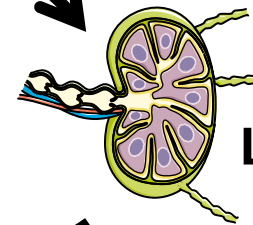
Medula óssea



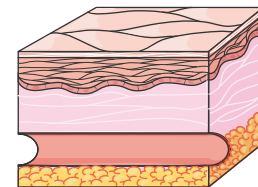
Linha - Sangue



Baço



Linfonodos



Tecidos

Para que serve o Sistema Imune?

“Manutenção da homeostasia dos tecidos”

TECIDO NORMAL X TECIDO INFLAMADO

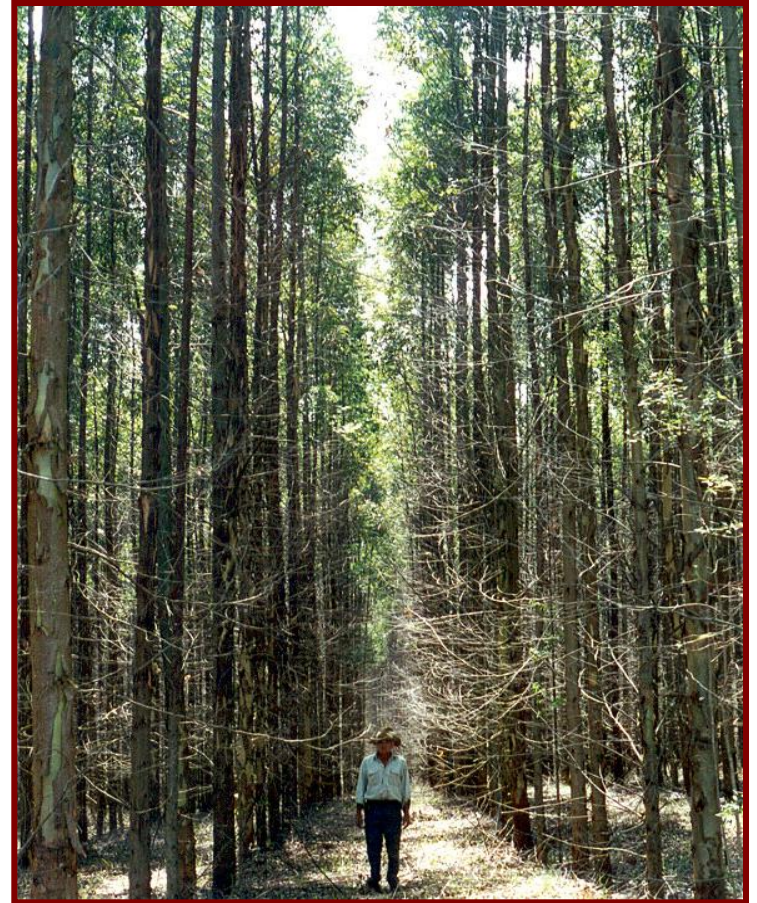
Nossa impressão...

Para que serve o Sistema Imune?

Nossa impressão...



DESTRUIR



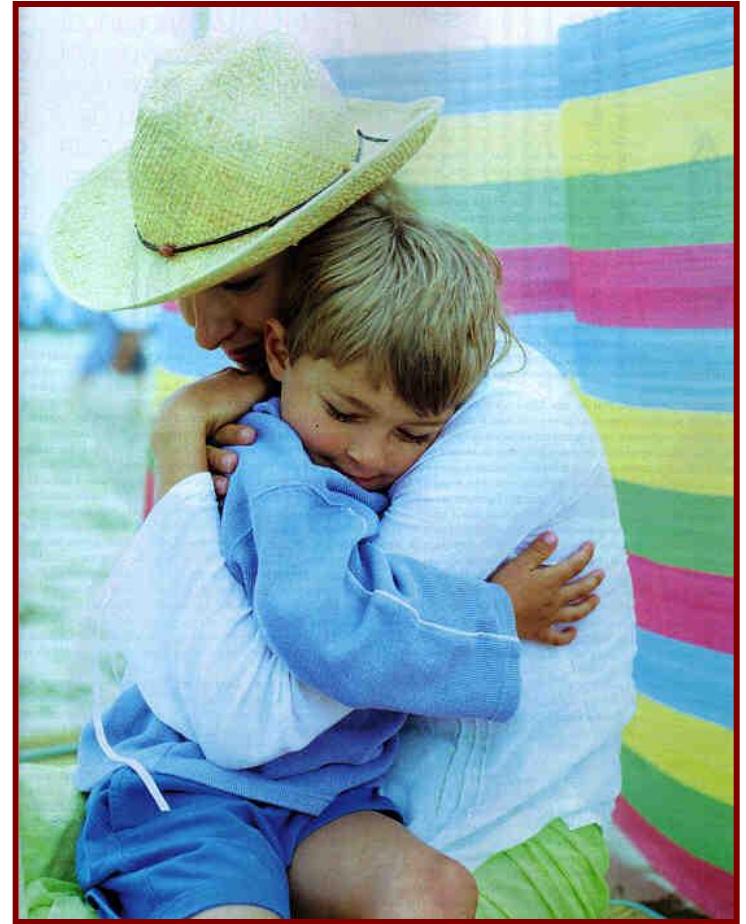
RECONSTRUIR

Para que serve o Sistema Imune?

Nossa impressão...



PRECISÃO



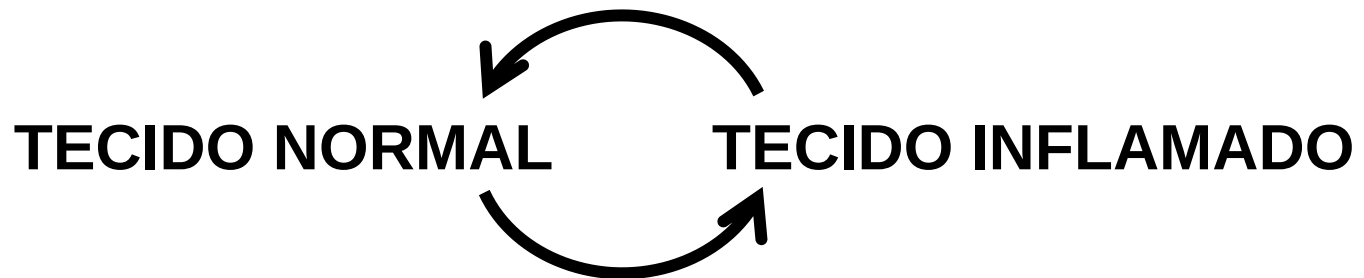
PROTEÇÃO

Para que serve o Sistema Imune?

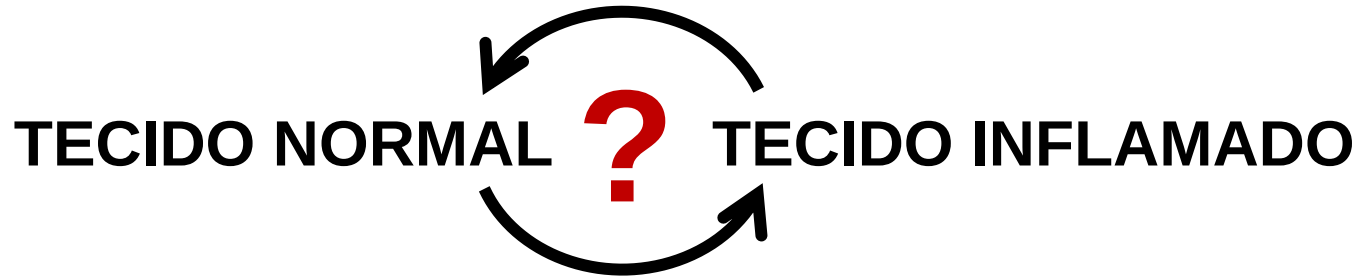
Manutenção da homeostasia dos tecidos

-Como foi feito isso? **reconhecimento**

-Do que? **antígenos** (Proteínas)



Quando o Sistema Imune pode ser ativado? SEMPRE?



**-Em mamíferos, quais proteínas da natureza
podem ser reconhecidas?**

0% ----- 50% ----- 100%

-Todas as proteínas da natureza! (diversidade 10^{11})

Quando o Sistema Imune pode ser ativado? SEMPRE?

Eur. J. Immunol. 1971. 1: 1-9

Somatic generation of immune recognition 1

N. K. Jerne

Basel Institute for Immunology, Basel



Neils K. Jerne



**Nobel prize
1984**

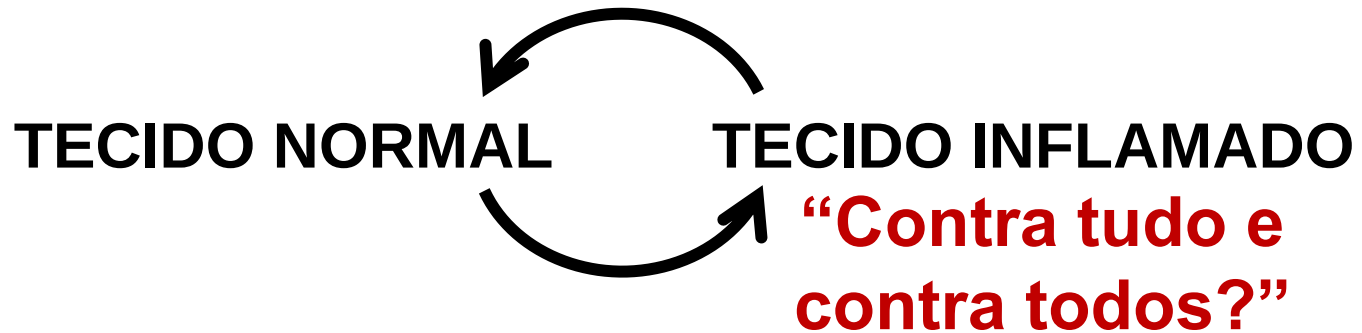
The somatic generation of immune recognition

Antibody specificity is determined by structural v-genes that code for the amino acid sequences of the variable regions of antibody polypeptide chains. The present hypothesis proposes that the germ-cells of an animal carry a set of v-genes determining the combining sites of antibodies directed against a complete set of a certain class of histocompatibility antigens of the species to which this animal belongs. The evolutionary development of this set of v-genes in phylogeny is traced back to the requirements for cell to cell recognition in all metazoa. The hypothesis leads to a distinction between two populations of antigen-sensitive cells. One population consists of cells forming antibodies against foreign antigens; these lymphocytes have arisen as mutants in clones descending from lymphocytic stem cells which expressed v-genes belonging to the subset (subset S) coding for antibody against histocompatibility antigens that the individual happens to possess. The other population consists of allograft rejecting lymphocytes that express v-genes of the remaining subset (subset A) coding for antibody against histocompatibility antigens of the species that the individual does not possess. The primary lymphoid organs are viewed as mutant-breeding organs. In these organs (e. g. in the thymus), the proliferation of lymphocytes expressing the v-genes of subset S and the subsequent suppression of the cells of these "forbidden" clones, leads to the selection of mutant cells expressing v-genes that have been modified by spontaneous random somatic mutation. This process generates self-tolerance as well as a diverse population of antigen-sensitive cells that reflects antibody diversity. The proliferation in the primary lymphoid organs of lymphocytes expressing v-genes of subset A generates the antigen-sensitive cell population that is responsible for allo-aggression.

Jerne NK, Eur. J. Immunol, 1971.

Quando o Sistema Imune é ativado? SEMPRE TAMBÉM?

-Em mamíferos, 100% das proteínas da natureza são reconhecidas!



Quando o Sistema Imune é ativado?

IN A FULLY H-2 INCOMPATIBLE CHIMERA, T CELLS OF DONOR ORIGIN CAN RESPOND TO MINOR HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN ASSOCIATION WITH EITHER DONOR OR HOST H-2 TYPE*

BY POLLY MATZINGER AND GALADRIEL MIRKWOOD

(From the Department of Biology, University of California San Diego, La Jolla, California 92093)



Polly Matzinger
The danger theory

Despite much recent interest and effort, the role played by major histocompatibility complex products in the regulation of T-cell responses remains perplexing. In 1972 it was observed that mouse T and B cells would only cooperate in an antibody response if they shared certain regions of H-2 (1). Subsequently, H-2 gene products were also found to be involved in cytotoxic T-cell reactions, and it was postulated that the killer T cell must bear H-2 molecules in common with those of its target in order to effect lysis (2-6). Later studies with radiation chimeras showed that this is not the case, but that the H-2 region must be shared between the cells used to stimulate the response and the targets; a killer T cell that was itself H-2 type A, after having grown up in an (A × B)_F₁ could be stimulated to lyse H-2 type B virus-infected or trinitrophenyl-modified targets (7-9). Such chimeras were also found to contain A type helper T cells which can cooperate with B type B cells (10). It was then postulated that T-cell precursors "learn" to recognize the H-2 type of the host as

Como o Sistema Imune efetua uma resposta?

INATA

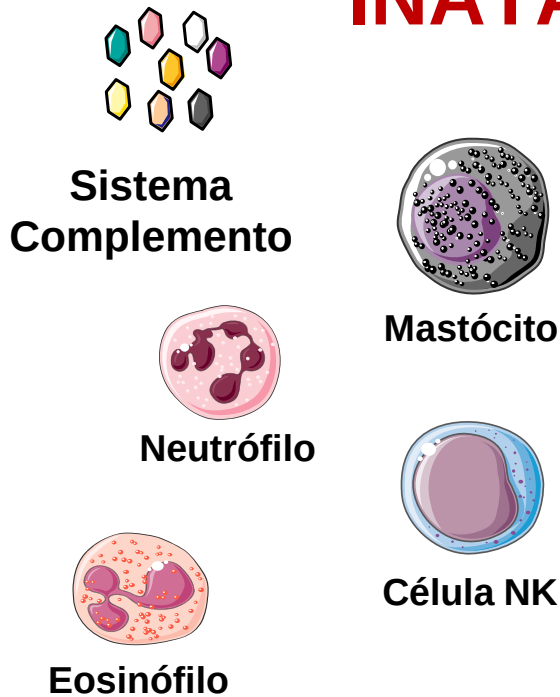
Innasci: “carregado”

ADAPTATIVA

Adaptare: “tornar capaz de”

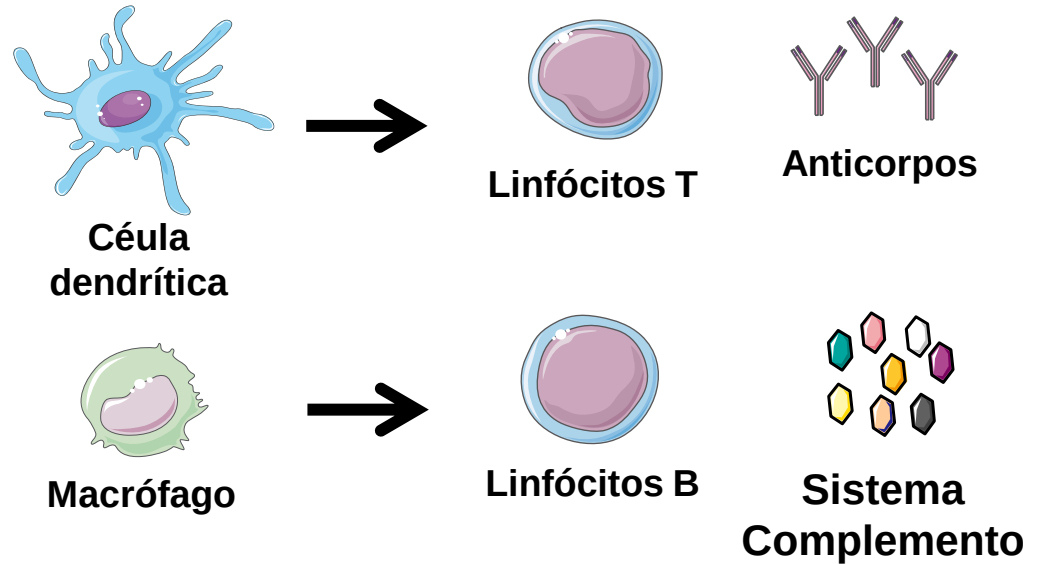
Como o Sistema Imune efetua uma resposta?

INATA



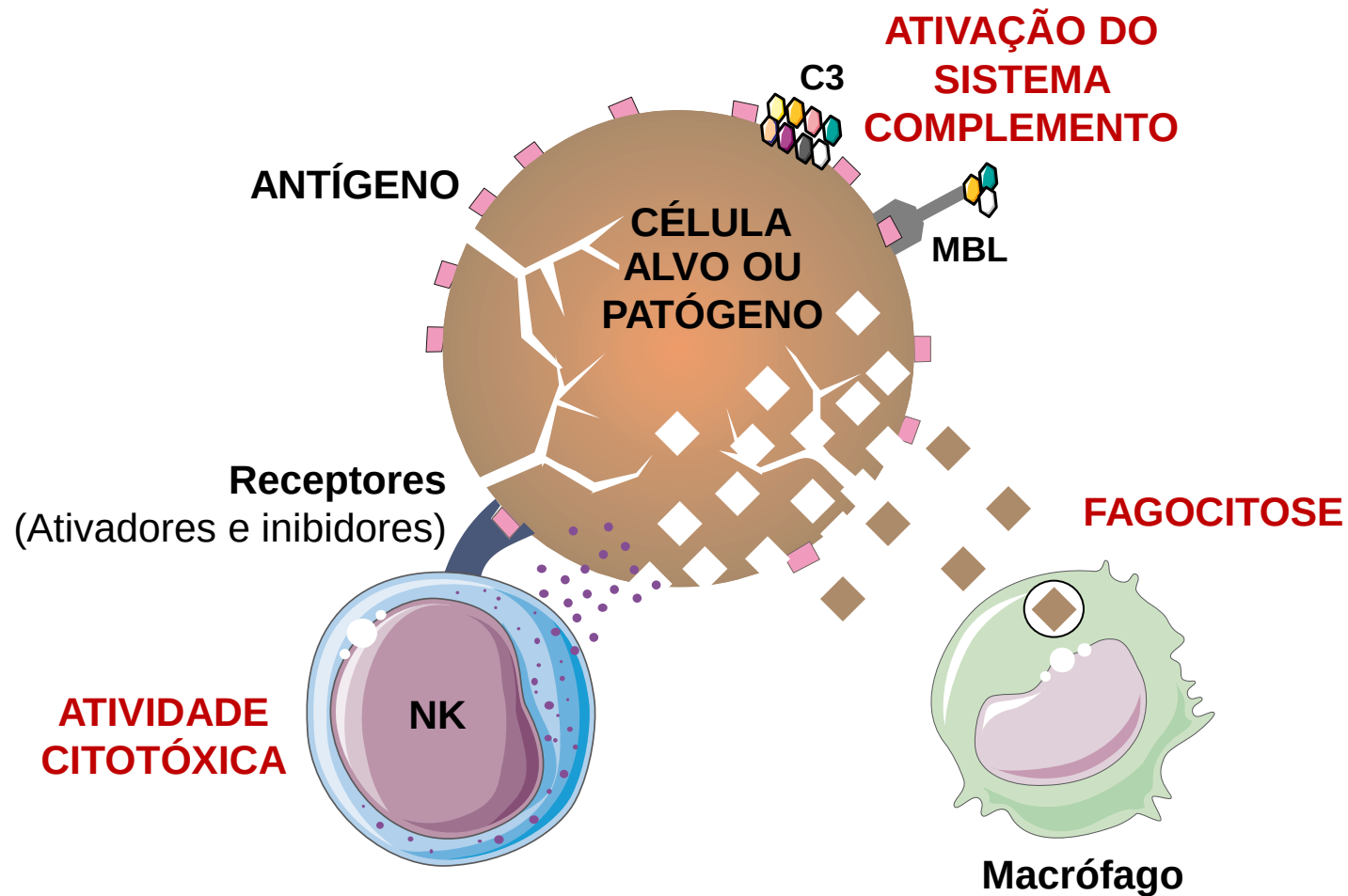
- Imediata
- Reconhece = **P**adrões **M**oleculares **A**ssociados a **P**atógenos (**PAMPs**)
- **R**eceptores de **R**econhecimento de **P**adrões (**PRRs**)
- Específica porém pouco diversa

ADAPTATIVA

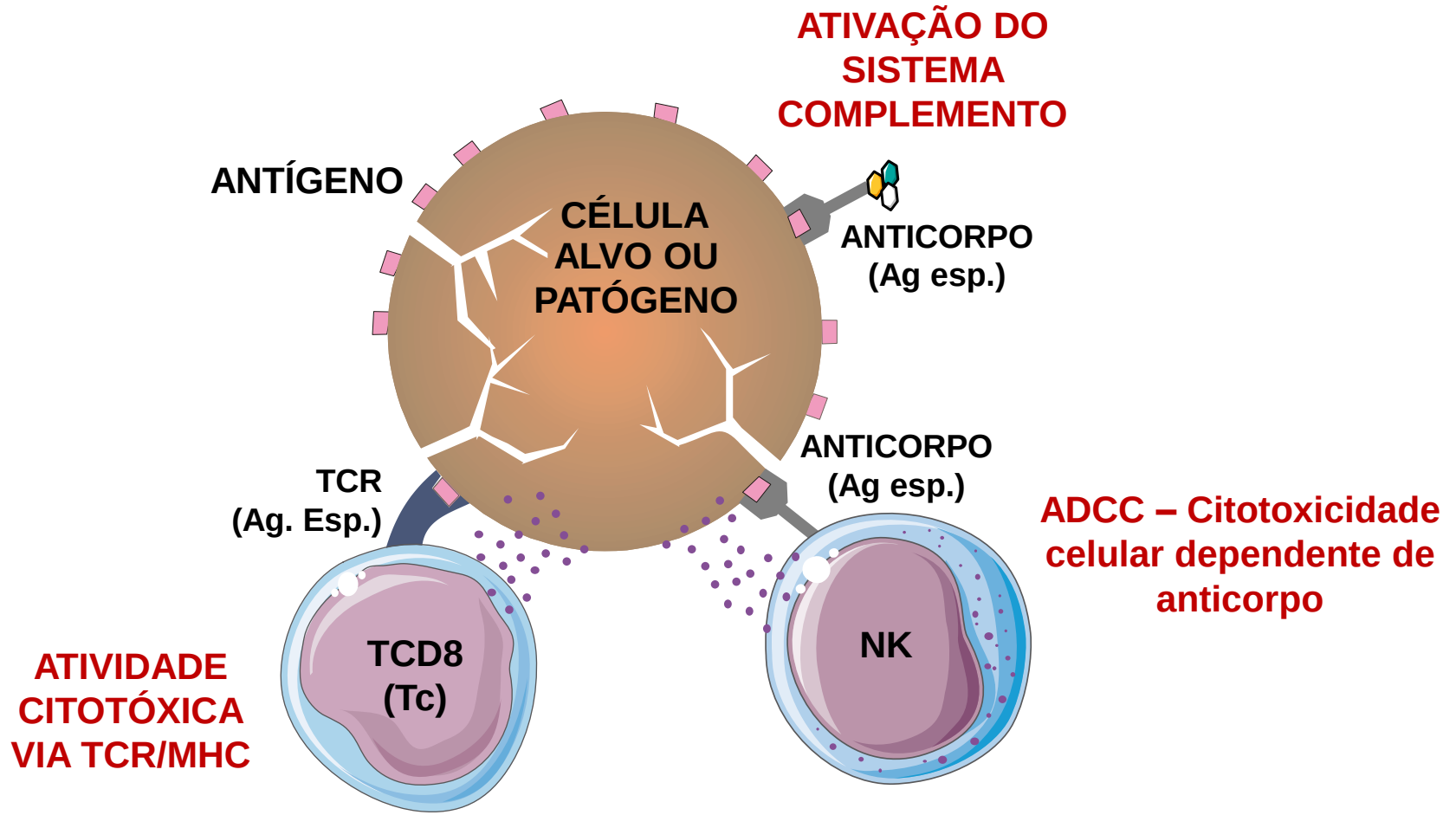


- Tardia
- Gera memória
- Reconhecimento antígeno específico
- **Diversidade clonal** (10^{11} receptores – TCR e BCR)

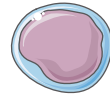
Como o Sistema Imune efetua uma resposta INATA?



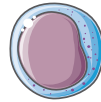
Como o Sistema Imune efetua uma resposta ADAPTATIVA?



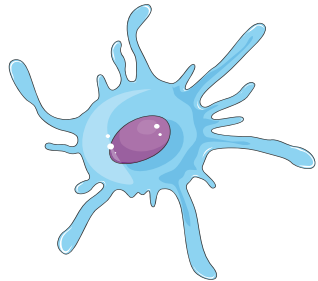
Sistema Imune, sempre dá certo?



Linfócito T



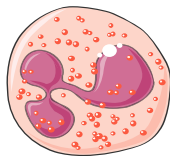
Células NK



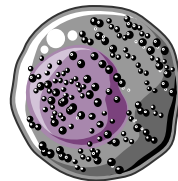
Basófilo



Neutrófilo



Eosinófilo



Mastócito

Autoimunidade

**Hipersensibilidades
(Alergias?)**

Rejeição a enxertos

Tumores

Imunodeficiências
(Primárias ou Secundárias)

Sistema Imune, sempre dá certo?

Horror autotoxicus



Paul Ehrlich
Nobel Prize 1908

CROONIAN LECTURE.—“On Immunity with Special Reference to Cell Life.” By Professor Dr. PAUL EHRLICH, Director of the Royal Prussian Institute of Experimental Therapeutics, Frankfort-on-the-Maine. Received March 17,—Read March 22, 1900.

[PLATES 6 AND 7.]

(Translation.)

Honoured President, my lords and gentlemen,—It is to me the very greatest honour that I have been summoned here by your most highly esteemed Society, which for more than two centuries has represented and still represents the centre of the scientific life of England, in order that I may deliver the Croonian Lecture. I consider I am not so much personally concerned in the honour that you bestow on me, and that I shall not err if I see in it a recognition of the scientific path which I, in company with many others, have sought to follow, and which in your eyes suffices to place the field in which I work on a footing alongside of exact science. It is an extreme pleasure for me to have the privilege of addressing so many medical colleagues with whom for so many years I have been bound in close ties of friendship, and who have always been the first to welcome and to give recognition to the results of my work.

Sistema Imune, sempre dá certo? **Não!**

Autoimunidade:

Causa: genética combinada ao ambiente

Exemplos:

Tireoidite de Hashimoto – Acs anti-TPO

Doença de Graves – Acs anti-TSHR

Lúpus Eritematoso Sistêmico – Acs anti-DNA

Artrite Reumatóide – TCD4 anti-Colágeno (Liq. Sinovial)

**Sistema Imune, sempre dá certo?
Não!**

Hipersensibilidades ou Alergias:



Allergie

Von

Dr. Clemens Frh. von Pirquet

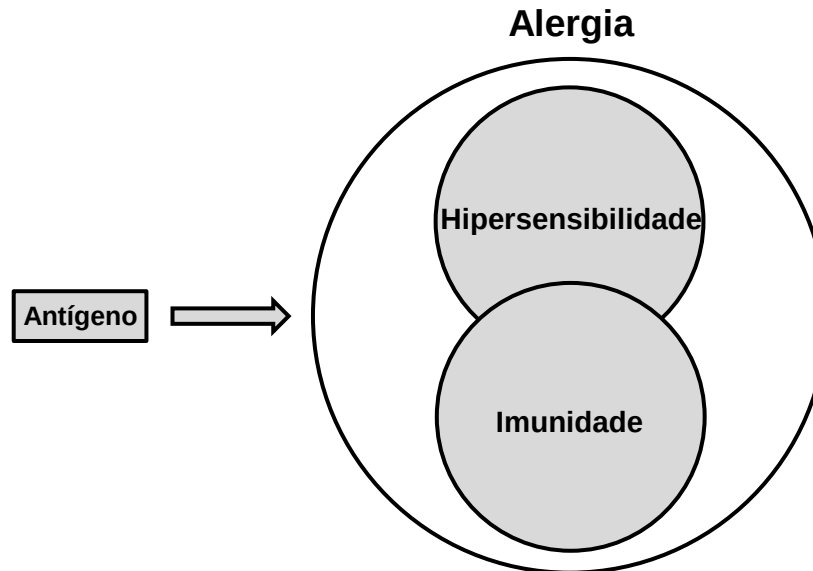
o. ö. Professor der Kinderheilkunde
an der Universität Breslau



Clemens Von Pirquet
(1874-1929)

Allos: diferente

Ergia: energia ou ação



Clemens von Pirquet - 1906.

WAO - 2003:

**Hipersensibilidades
alérgicas**
(Com mecanismo imune
evidenciado)

**Hipersensibilidades
não-alérgicas**
(Sem mecanismo imune
evidenciado)

Johansson SG, *JACI*, 2004.

Pirquet C, *Allergie*, 1906.

Sistema Imune, sempre dá certo?

Não!

Hipersensibilidades (Alérgicas):

Causa: genética combinada ao ambiente

Exemplos:

Tipo I (>80%) - mediada por IgE (ex: proteínas de ácaros, etc)

Ex: rinite, asma, edema de glote e choque anafilático

Tipo II - mediada por IgG (ex: anti-prot. alterada por droga)

Ex: reações sistêmicas a drogas

Tipo III - mediada por IgG (ex: anti-prot. de esporos de fungos)

Ex: Doença do Fazendeiro

Tipo IV - mediada por TCD4 (ex: anti-prot. alterada por metais)

Ex: dermatite de contato

Sistema Imune, sempre dá certo?

Rejeição a transplantes!



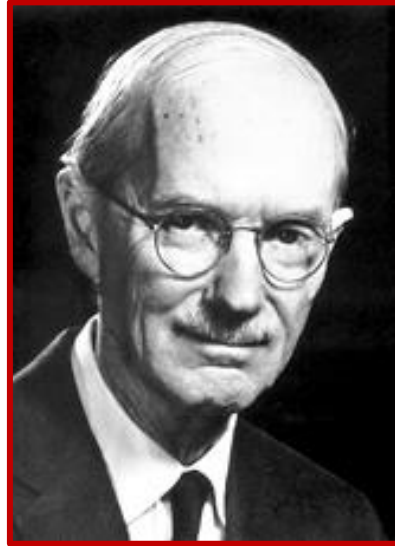
Sistema Imune, sempre dá certo?

Rejeição a transplantes!

Realidade: alogênicos!



Jean Dousset



George Snell

Nobel 1980

HLA (humano)

X

MHC (murino)

Sistema Imune, sempre dá certo?

Não!

Rejeição a enxertos:

Causa: genética (Alogênicos)

Exemplos:

Hiperaguda - minutos (mediada por Acs IgG)

Aguda - meses (mediada por Linfócitos TCD4 e TCD8)

Crônica - anos (mediada por Linfócitos TCD4 e TCD8)

Imunossupressão:

Ciclosporina A – capaz de “adiar” por meses a anos

Sistema Imune, sempre dá certo? *Immunologic surveillance!*



Sir Frank Macfarlane Burnet
Nobel 1960

**O conceito de
vigilância
imunológica contra
tumores**

Sistema Imune, sempre dá certo? **Não!**

Tumores:

Causa: genética aleatória (Mecanismos de escape)

Exemplos:

Inibição do Sistema Complemento

Modulação da expressão de HLA

Secreção de citocinas inibidoras

Baixa expressão de antígenos tumorais

Sistema Imune, sempre dá certo? **Não!**



Ogden C. Bruton

Imunodeficiência:
Agamaglobulinemia

Sistema Imune, sempre dá certo? **Não!**

Imunodeficiências:

Causa: genética (Primárias) ou ambientais (Secundárias)

Exemplos:

Primárias - Seletiva de IgA, Agamaglobulinemia e *SCID*

Secundárias - Inanição e SIDA (*AIDS*)

Sistema Imune, sempre inflama?



Sistema
Complemento



Citocinas



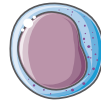
Anticorpos



Linfócito T



Linfócito B



Células NK



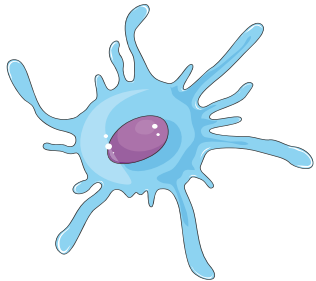
Macrófago



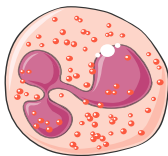
Basófilo



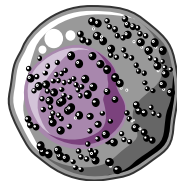
Neutrófilo



Célula
dendrítica



Eosinófilo

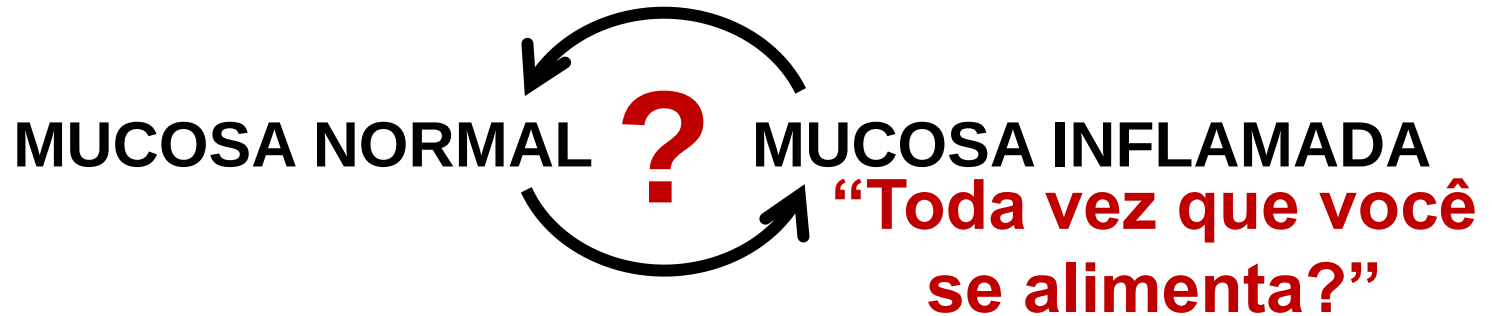


Mastócito

**Qual a origem dos
antígenos que nosso
sistema imune
reconhece?**

**Há proteínas nos
alimentos?**

Sistema Imune, sempre inflama?



-Em mamíferos, quais proteínas ingeridas são reconhecidas pelo sistema imune?

0% ----- 50% ----- 100%

-Todas as proteínas ingeridas! (diversidade 10^{11})

Tolerância, o que é?



Conceito (Contexto imunológico)?

Tolerância, o que é?

Conceito (Contexto imunológico):

Capacidade de reconhecer antígenos e não responder



Sir Peter Brian Medawar
Nobel 1960

**Evidência: *tecido
com alta expressão
de moléculas
indutoras de
apoptose.***

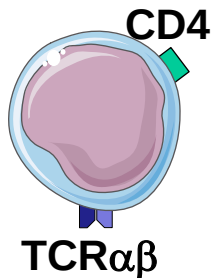
Tolerância, o que é?



Conceito (Contexto imunológico):

Capacidade de reconhecer antígenos e não responder

Exemplos:



TC_H4:

- Th
- nTreg
- Tr1

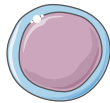
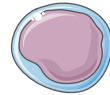
Th3 - Inibição (TGF- β) - **Mucosa**

Tr1 - Inibição (IL-10) - **Mucosa**

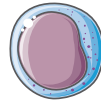
IgA – Neutralização - **Mucosa**

nTreg – Supressão (contato) - **Sistêmico**

Sistema Imune, podemos modular?



Linfócito T



Células NK



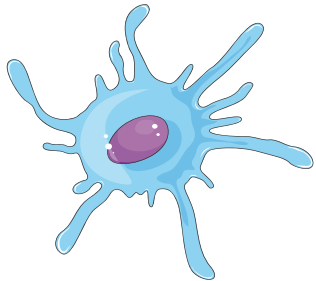
Macrófago



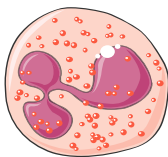
Basófilo



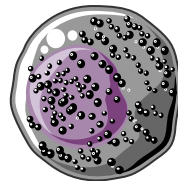
Neutrófilo



Célula dendrítica



Eosinófilo



Mastócito

**Imunização
(Vacinas)**

Imunização, o ato de imunizar!

Origem:

Edward Jenner - 1796

Vaccinia:

Doença observada em vacas (*vacca*) semelhante a varíola humana

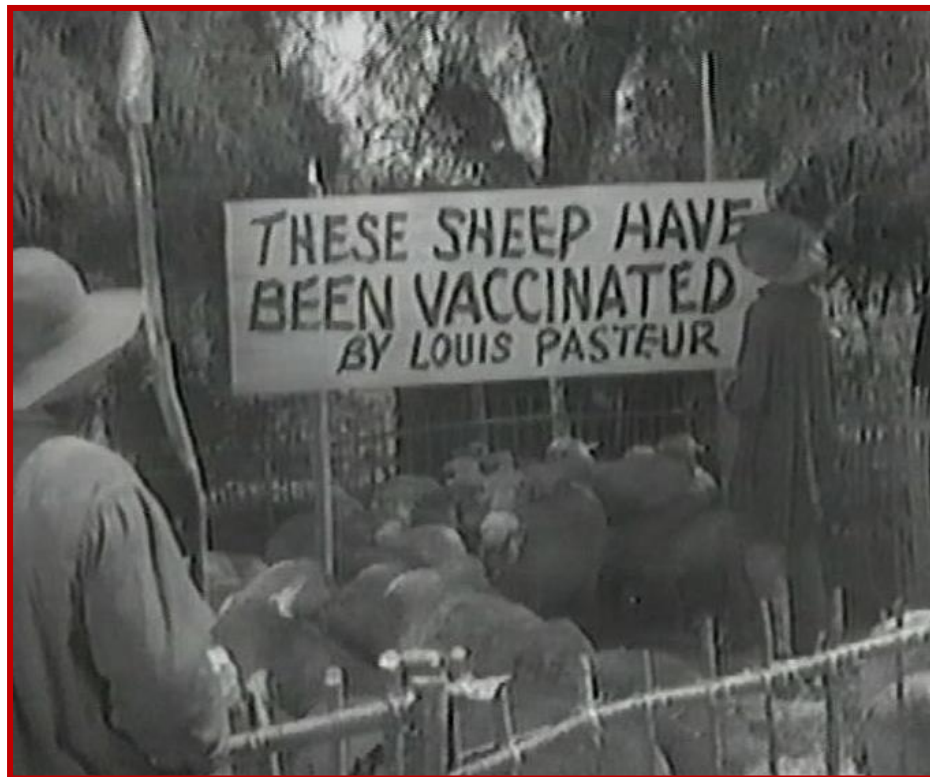


Imunização, o ato de imunizar!

Origem:

Louis Pasteur - 1880s

Mostrou que a imunização com patógenos é capaz de prevenir doença! (Nome em referência a vacinação de Jenner)



The story of Louis Pasteur (Dir. William Dieterle) 1936.

Imunização, o ato de imunizar!

Atualmente:

Tipos de Imunização

Ativa:

Patógenos vivos (atenuados);

Patógenos mortos (inativados);

Fragmentos de patógenos (recombinantes ou naturais);

Toxóides (“toxinas sem efeito”).

Passiva:

Anticorpos;

Linfócitos T;

Células Dendríticas.

Obrigado!

Jefferson R. Victor

victorjr@usp.br