

BMM 160 – Microbiologia Básica para Farmácia

Prof. Armando Ventura

Apostila de Virologia

Noções de Imunologia

O conteúdo aqui apresentado tem por objetivo apenas possibilitar um melhor entendimento da interação dos vírus com os hospedeiros humanos. Uma abordagem mais aprofundada será feita na disciplina de Imunologia para Farmácia.

- Definições

Imunologia é o estudo do sistema imune e dos mecanismos que os seres humanos e outros animais usam para defender seus corpos da invasão de microrganismos

Imunidade é a resistência a infecções (do latim *immunis*).

O **sistema imune** é o conjunto de células, tecidos e moléculas que mediam essa resistência.

A **resposta imune** é a reação coordenada dos componentes do sistema imune.

O sistema imune se baseia no reconhecimento do próprio e do não-próprio (*self x non-self*). Este reconhecimento é observado nos mais variados organismos é uma marca evolutiva antiga, estando já presente, por exemplo, nas primitivas colônias de esponjas (500 milhões de anos atrás). O sistema imune é essencial à vida: a falta ou deficiência dele levam à doença ou morte.

Os invasores (*non-self*), no caso dos seres humanos, podem ser exemplificados por microrganismos que provocam doenças altamente prevalentes, como: a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* presente em 33% da população, o protozoário *Toxoplasma gondii* presente em 75% da população, e o Vírus Epstein-Barr (EBV) presente em 80% da população.

Imunidade inata (natural ou nativa) é a defesa presente em indivíduos saudáveis, desde o nascimento e preparada para bloquear a entrada de micróbios e eliminar os que foram bem sucedidos na invasão de tecidos. **Imunidade adaptativa** (específica ou adquirida) é a defesa estimulada por micróbios que invadem tecidos, i.e., adapta-se para contrapor a presença desses invasores microbianos.

Imunidade inata

A imunidade inata tem vários componentes (Fig 1). As barreiras epiteliais, o muco, o suco gástrico, a lisozima presente na saliva e lágrimas, e a microbiota normal são obstáculos mais diretos à invasão. Se micróbios quebram essas barreiras e entram nos tecidos ou circulação, outros componentes entram em ação, como as células *Natural Killer* (NK), os fagócitos como os macrófagos, as proteínas do plasma, e o sistema complemento.

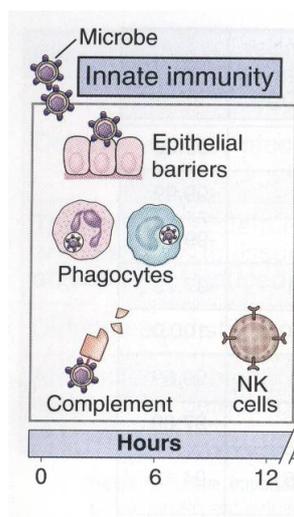


Fig 1.

No caso dos vírus, é de especial interesse a indução do “estado antiviral”, pelos interferons do tipo I (IFNs alfa e beta). Essa resposta começa pelo reconhecimento de padrões estranhos por parte das células, através de vários receptores TLR (toll like receptors). Os TLRs são proteínas transmembrânicas posicionadas nas membranas citoplasmática ou endossomal, capazes de se ligar a estruturas de patógenos, como os ácidos nucleicos virais (RNA dupla fita), conforme esquematizado à Figura 2. Mediante essa ligação um sinal é transmitido levando à transcrição e produção dos IFNs do tipo I, que irão induzir o estado antiviral. É importante notar que essas mesmas vias de transdução de sinal podem levar à liberação de citocinas e outras moléculas, que induzem inflamação e estímulo da resposta imune adaptativa, mostrando uma conexão dos dois ramos da imunidade em resposta aos microrganismos (**Fig 2**).

O estado antiviral é então induzido na própria célula e/ou células vizinhas, através da ligação de IFNs liberados aos seus receptores. Três consequências principais ocorrem. Uma proteína quinase é autofosforilada na presença de RNAdf, e fosforila o fator de alongação eIF-2 inibindo a síntese proteica viral. RNAdf ativa 2'5'Oligo A sintetase que converte ATP no polímero 2'5' Oligo A (contem 2'-5'fosfodiéster) que ativa RNase L, que degrada o RNAviral. As proteínas Mx pertencentes à família das dinaminas interagem com os nucleocapsídeos bloqueando transcrição e replicação virais, e a montagem das partículas virais (**Fig 3**).

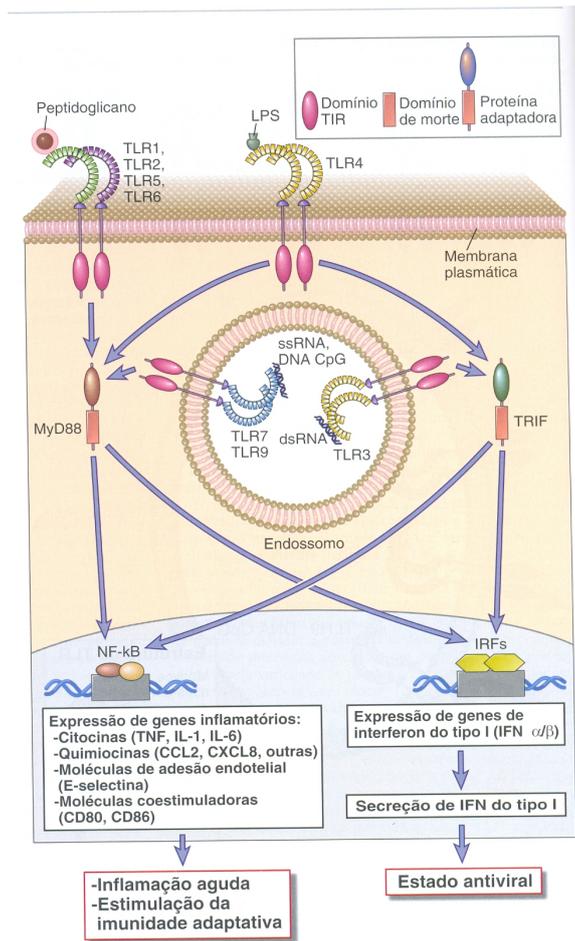


Fig 2.

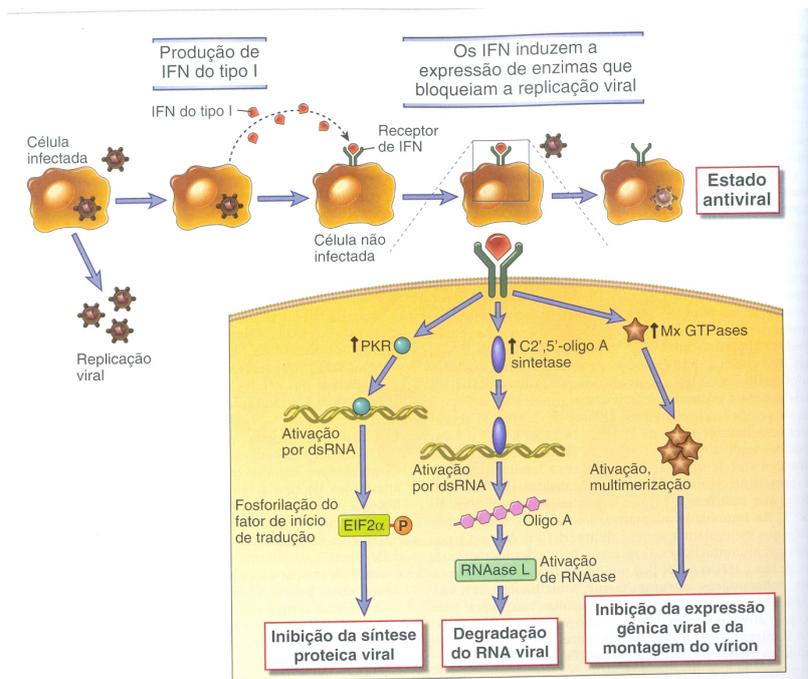


Fig 3.

Imunidade Adaptativa

Os componentes do sistema imune responsáveis pela imunidade adaptativa consistem de linfócitos e os seus produtos, anticorpos e citocinas (ou linfocinas). Os anticorpos reconhecem substâncias diferentes, microbianas ou não, que são chamadas **antígenos**. Os antígenos são ativos somente se atravessam as barreiras inatas e podem ser reconhecidos. Nesse processo geram mecanismos que são especializados para combater tipos diferentes de infecções.

Os anticorpos produzidos pelos linfócitos B combatem micróbios no fluido extracelular, e os linfócitos T ativados micróbios intracelulares (Fig 4).

Tipos de resposta imune adaptativa:

- Humoral – anticorpos produzidos por Linfócitos B, destinados à defesa extracelular.
- Celular – diversas células e moléculas, destinados à defesa intracelular.

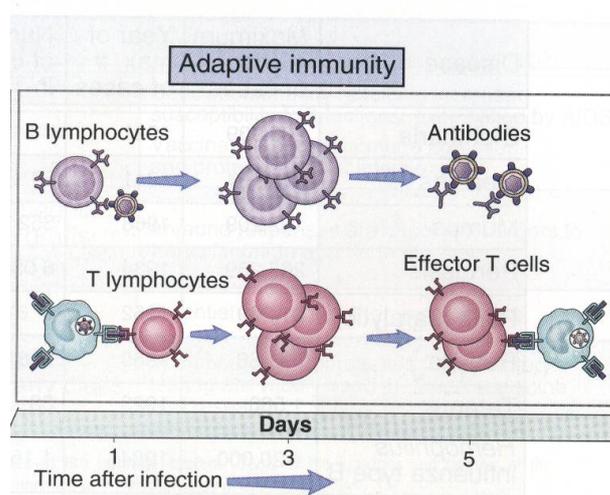


Fig 4.

Imunidade Humoral

Os anticorpos produzidos por linfócitos B são secretados na circulação e mucosas. Neutralizam e eliminam micróbios e toxinas microbianas no sangue e no lúmen de órgãos mucosos. Nestes têm como função impedir que micróbios presentes na mucosa ganhem acesso para colonizar células e tecidos, prevenindo o estabelecimento de infecções. Quatro cadeias proteicas (duas leves, L, e duas pesadas, H), unem-se por pontes dissulfeto e interações não-covalentes, gerando dois domínios variáveis equivalentes nos anticorpos (VH+VL) (**Fig 5**). Esses domínios, únicos em cada anticorpo, têm a propriedade de ligar-se especificamente a um trecho (epítipo) do antígeno (ex: uma glicoproteína do envelope viral).

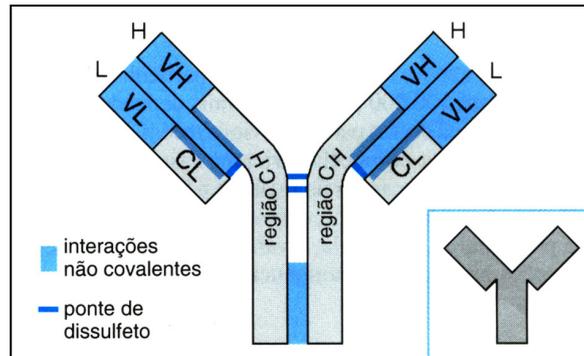


Fig 5.

Imunidade Celular

Anticorpos não têm acesso a microrganismos que vivem e se dividem dentro de células infectadas. A defesa contra tais microrganismos é chamada imunidade celular e é mediada por linfócitos T. Os linfócitos T auxiliares (*helper*, T_H) ativam fagócitos para destruir microrganismos, além de ativar os linfócitos T citotóxicos (T_C , CTL) para matar células que estão abrigando microrganismos infecciosos no citoplasma (Fig 4). Cabe destacar que os linfócitos T auxiliares, também estimulam os linfócitos B a produzir anticorpos, e que essas funções são mediadas pela secreção de citocinas. Essas células, portanto, são fundamentais na coordenação da resposta imune adaptativa.

Imunidade Adquirida pode ser Ativa ou Passiva

Imunidade pode ser induzida em um indivíduo por infecção ou vacinação (imunidade ativa), ou conferida a um indivíduo por transferência de anticorpos ou linfócitos de um indivíduo ativamente imunizado (imunidade passiva).

Na imunização passiva, um indivíduo “virgem” recipiente de células ou anticorpos contra um agente infeccioso, combate a infecção por ele causada. A imunidade passiva é útil para conferir imunidade rapidamente, mesmo antes de montar uma resposta ativa. Não induz resistência duradoura à infecção. Pode ser natural, como na transferência de anticorpos maternos (leite e placenta), ou não natural como nos tratamentos médicos com soro hiperimune (ex: soros antiofídico e antirrábico).

Propriedades da Resposta Imune Adaptativa

As propriedades da resposta imune adaptativa são: Especificidade; Discriminação entre o próprio e o não-próprio; e Memória.

A **especificidade** só é possível devido à capacidade que o sistema imune tem para diferenciar entre um grande número de antígenos. Avalia-se um potencial para distinguir 100 milhões de antígenos, ou epítopos, diferentes. A base molecular dessa variabilidade está no processo de recombinação dos genes das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas, durante o processo de diferenciação dos clones de linfócitos B. A exposição anterior a um antígeno não modifica a resposta para outro. Essa especificidade é devida a cada linfócito que se diferencia, portanto com tantas alternativas quanto o “repertório de linfócitos”.

A **discriminação entre o próprio e o não-próprio** passa pelas propriedades e estrutura dos **receptores de linfócitos (TCR)**, que são moléculas da família das imunoglobulinas (Fig 6). Como os anticorpos, os genes dos TCRs têm um mecanismo recombinacional, com potencial para gerar moléculas que também reconhecem uma enorme variedade de epítomos.

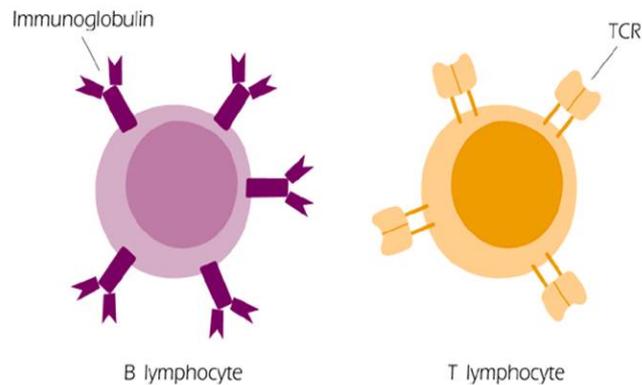


Fig 6.

Memória imunológica é a capacidade de recordar um contato prévio com uma molécula e responder a este novo contato de forma mais rápida e ampla. A memória imunológica aperfeiçoa a habilidade do sistema imune para combater infecções persistentes e reincidentes, ativa células de memória previamente geradas, e a cada encontro gera mais células de memória. Podemos dizer que as fases da resposta imune são: Reconhecimento do antígeno; Ativação de linfócitos; Eliminação do antígeno; Declínio; e Memória (**Fig 7**).

Essas são as razões porque, na maioria dos casos, vacinas e/ou infecções conferem proteção longa e duradoura.

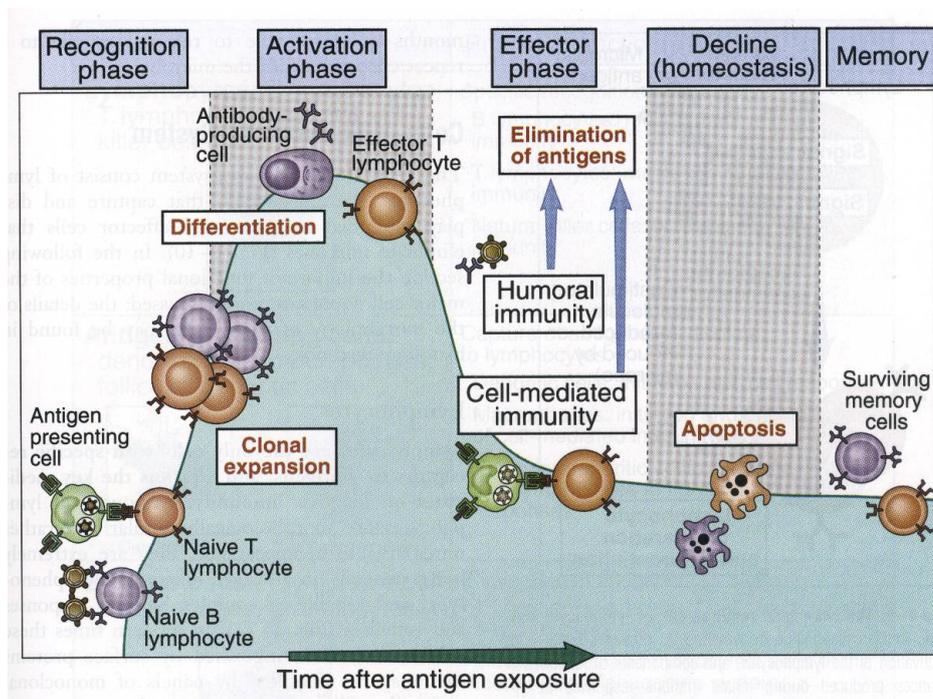


Fig 7