

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Universidade de São Paulo



# Imunidade Natural e Imunidade Adquirida

**Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes**  
Nutrição 2020



# Imunidade = Proteção

Imunodeficiência = Susceptibilidade à infecções

Vacinação/Imunização = Resistência à infecções



## Edward Jenner (1798)

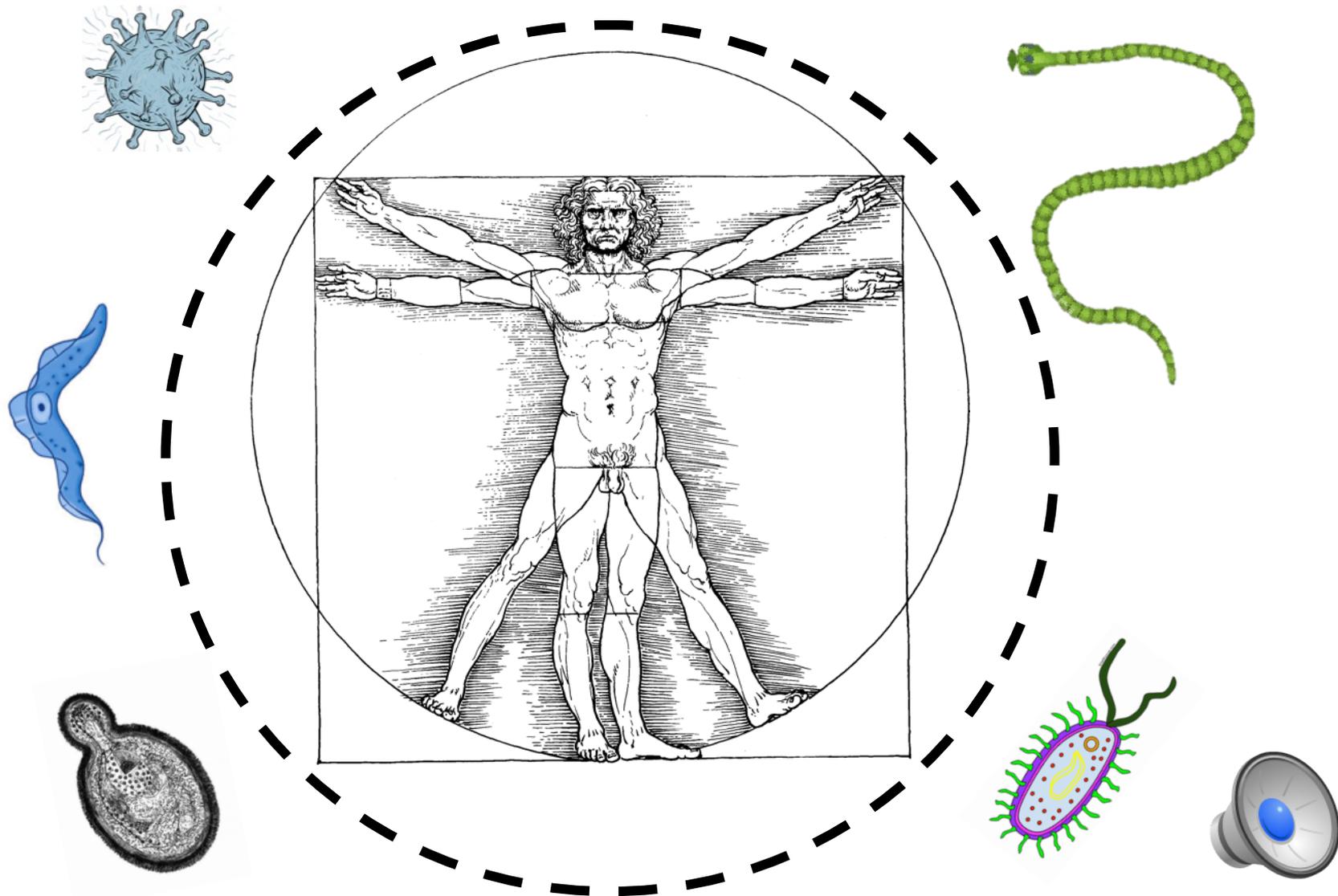
Pústula da vaccínia

Proteção contra a varíola

Erradicada em 1979 (OMS)



# Proteção requer reconhecimento, especificidade e especialização

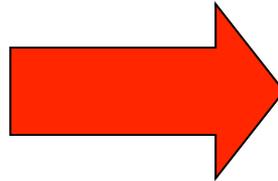


# Fases do processo infeccioso

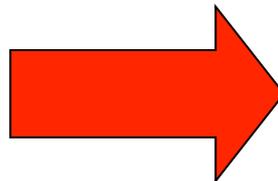
**ADESÃO**

**PENETRAÇÃO**

**DISSEMINAÇÃO**



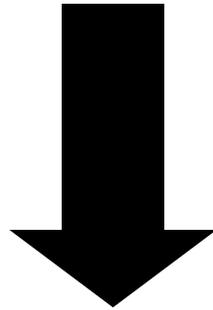
**Infecção  
Local**



**Infecção  
Sistêmica**



Diferentes Classes  
Diferentes Fases

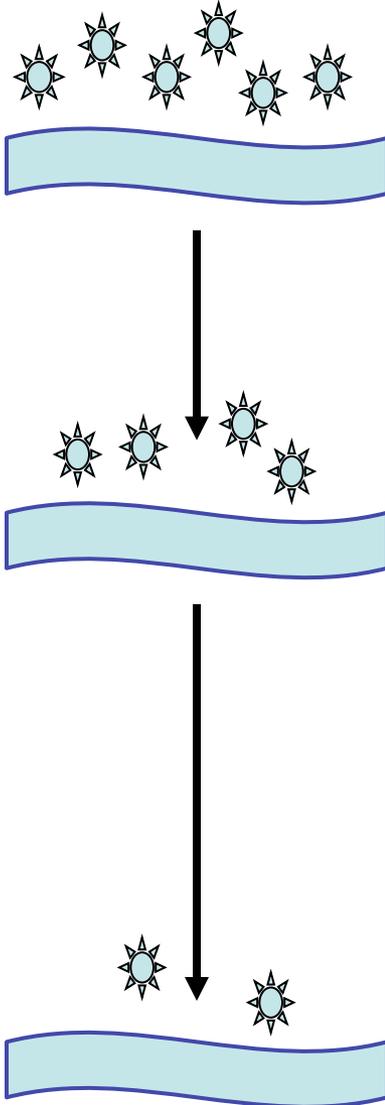


Diferentes Estratégias



# Imunidade Natural

Patógenos



## • 1ª linha de defesa:

- Pele
- Mucosas
- Secreções
- Microbiota

**Barreiras naturais  
(imediate)**

## • 2ª linha de defesa:

- Fagocitose, febre
- Anti-microbianos, células
- Resposta Inflamatória

**Resposta imune Inata  
(min/horas)**

# Imunidade Adquirida

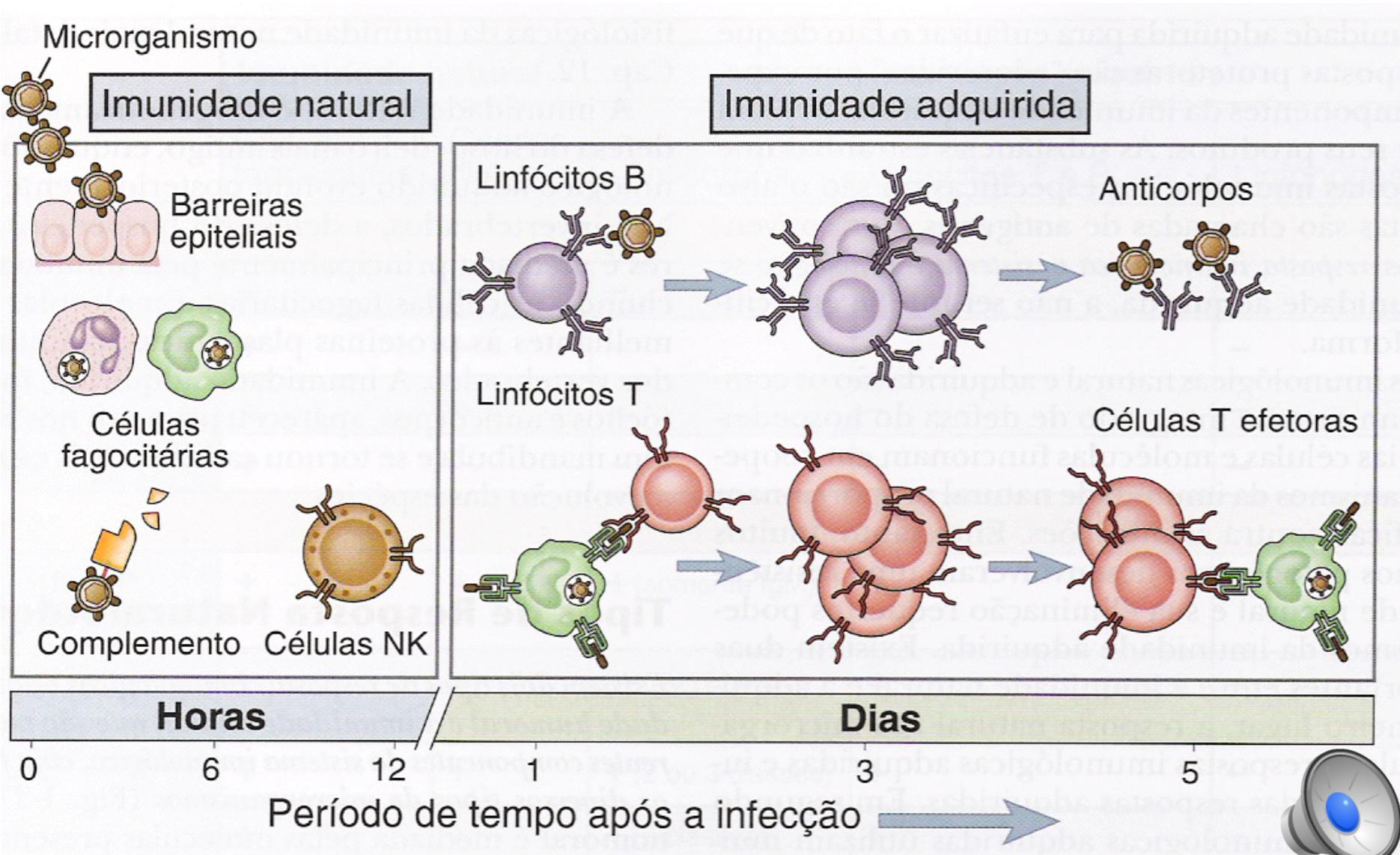
## • 3ª linha de defesa:

- Imunidade celular
- Imunidade humoral

**Resposta imune adaptativa  
(dias)**

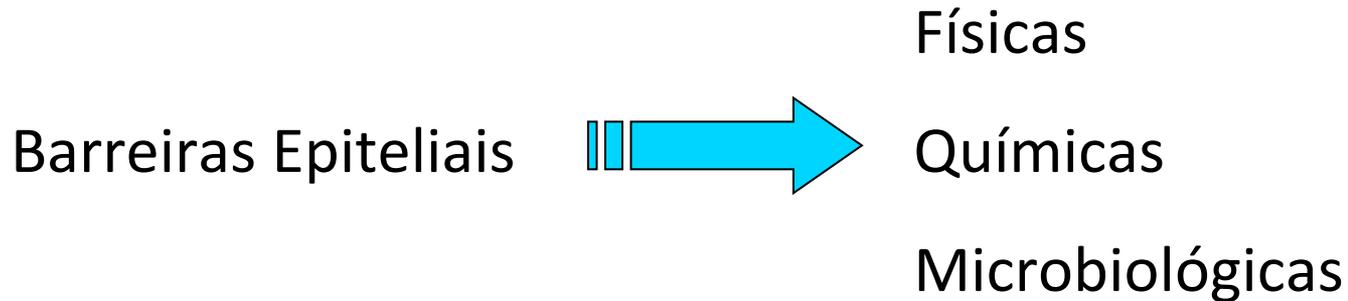
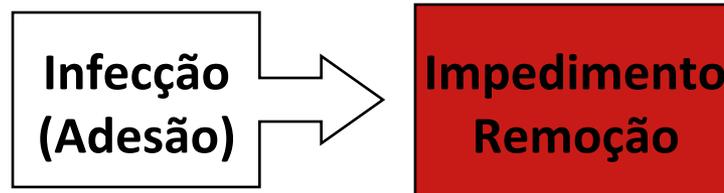


# Imunidade Inata e Imunidade Adaptativa



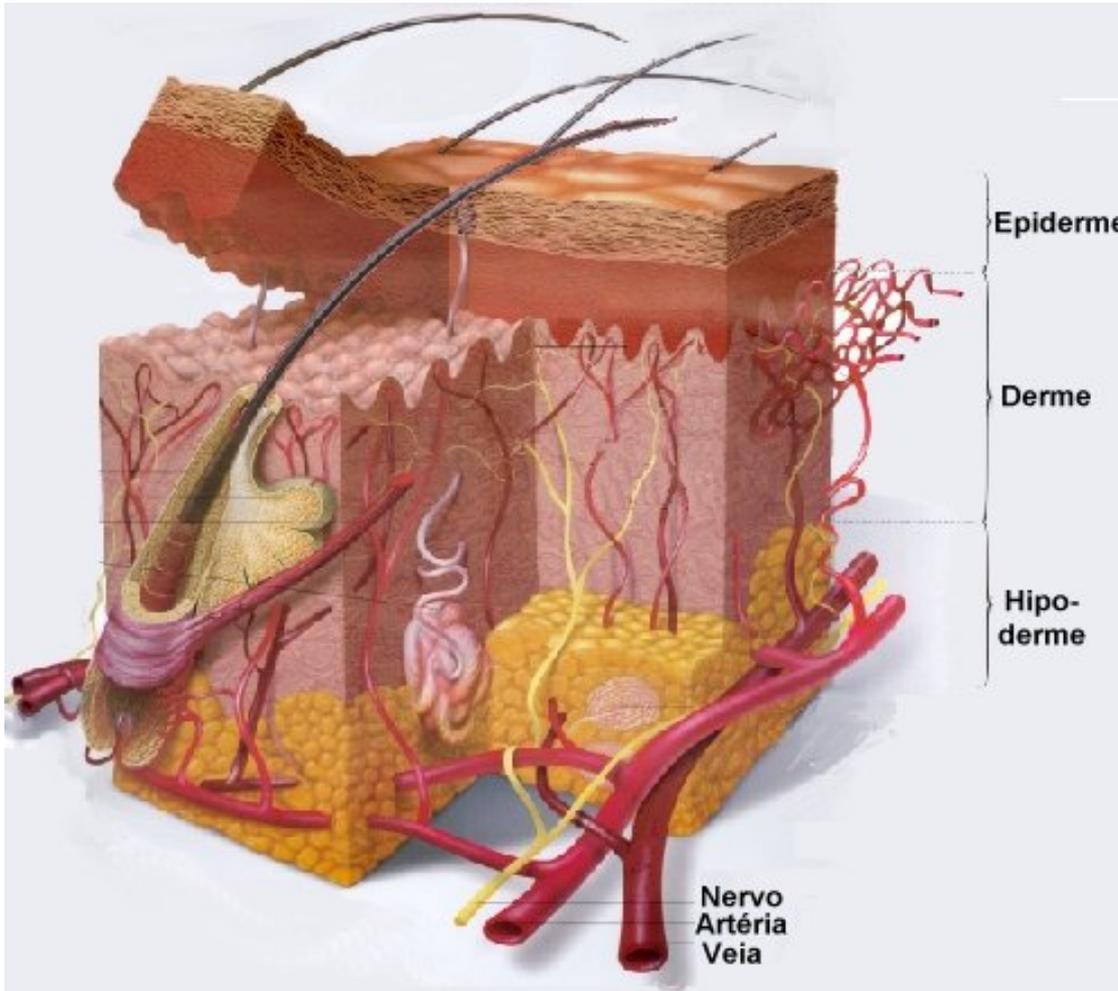
# Imunidade Natural

## Barreiras naturais



# Barreiras Naturais

## Pele



Barreira física  
descamação

Barreira biológica  
microorganismos

Barreiras químicas

pH ácido

ácido láctico

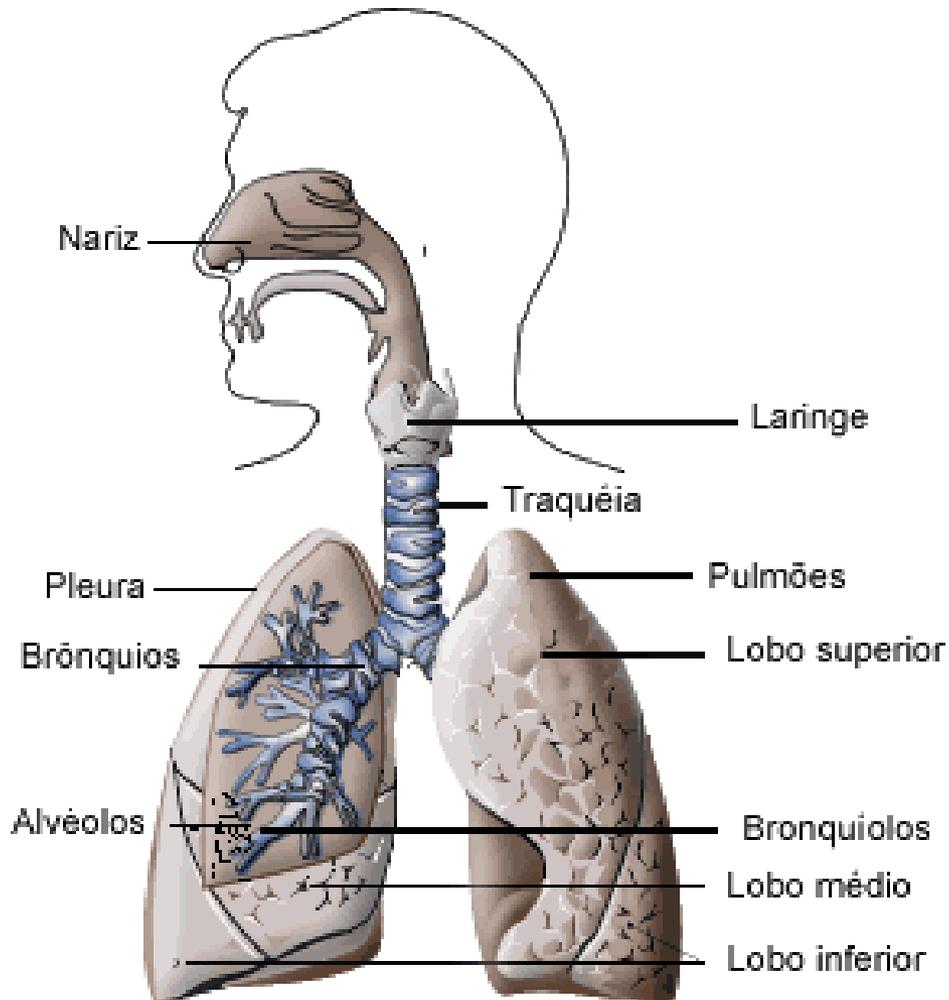
lisozima

ácidos graxos



# Barreiras Naturais

## Trato Respiratório

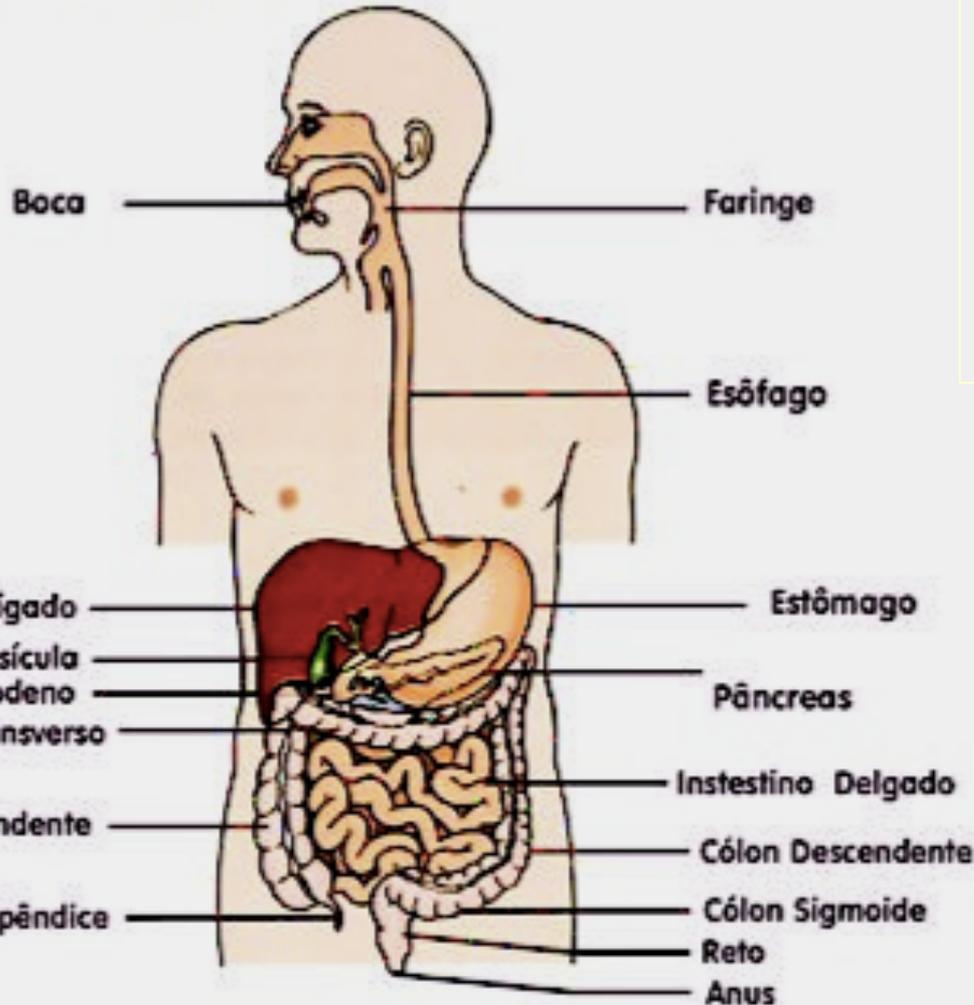


Barreiras Físicas  
Cílios e muco



# Barreiras Naturais

## Trato Digestivo



### Barreiras físicas

Fluxo constante da Saliva

Camada de muco

Peristaltismo

### Barreira biológica

microorganismos

### Barreiras químicas

Subst. bactericidas

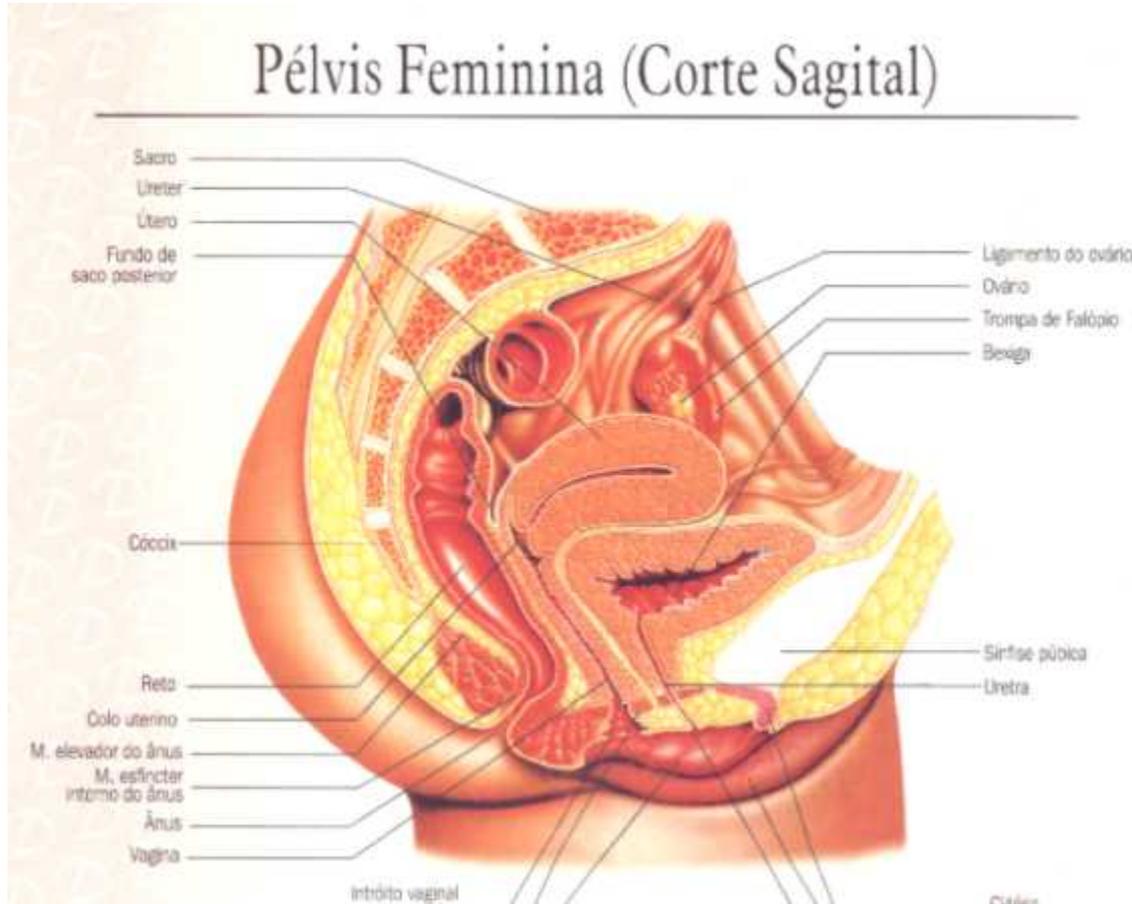
Saliva

pH ácido Estôm



# Barreiras Naturais

## Trato Geniturinário



### Barreiras físicas

Fluxo da Urina

Menstruação

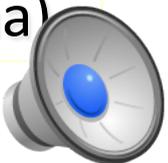
### Barreira biológica

microorganismos

### Barreiras químicas

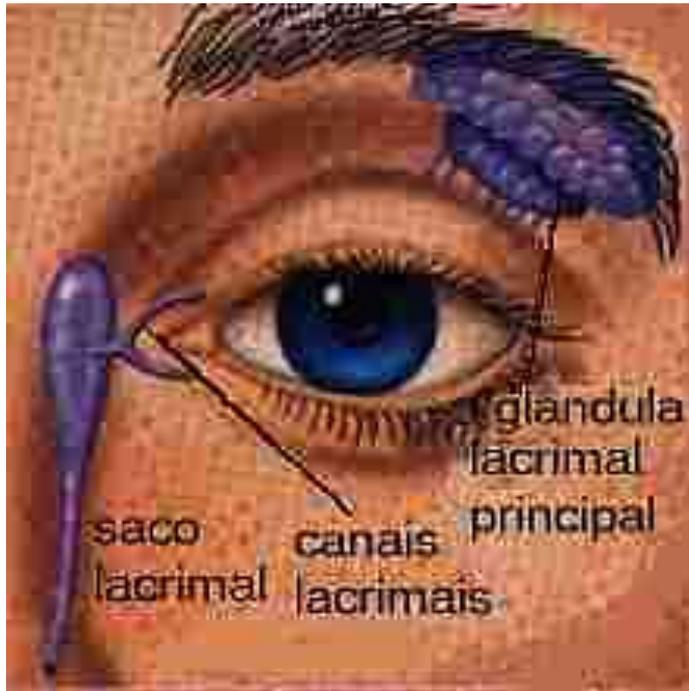
pH ácido (Urina)

pH ácido (vagina)



# Barreiras Naturais

## Conjuntiva Ocular



### Barreira física

Fluxo das lágrimas

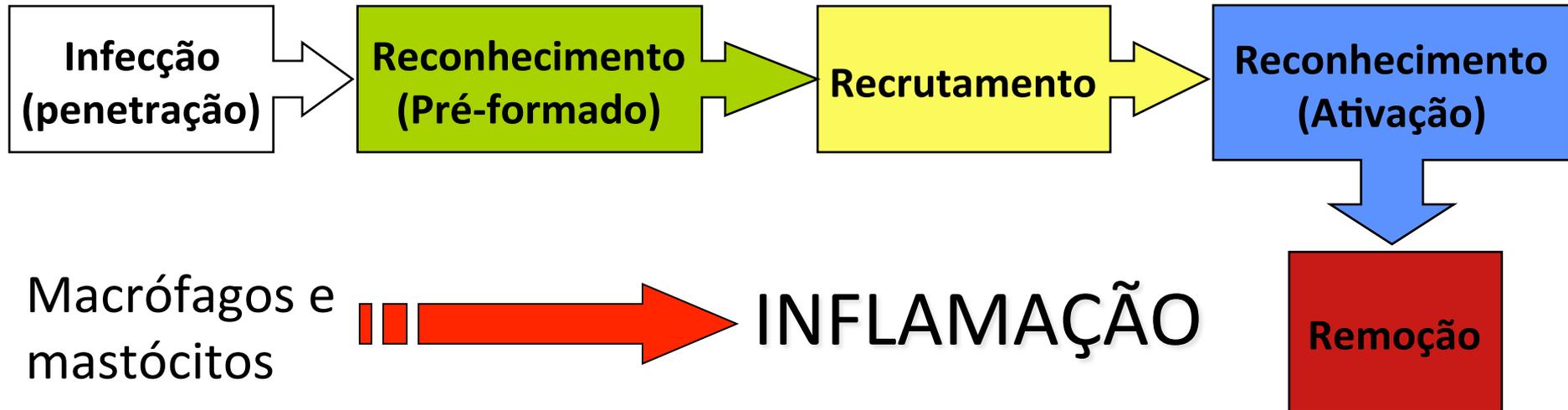
### Barreira química

Lisozima (lágrimas)



# Imunidade Natural

## Resposta Imune Inata



Macrófagos e mastócitos



INFLAMAÇÃO

Fagocitose “não-imune” – Macrófagos e Neutrófilos

Células NK - IFN- $\gamma$

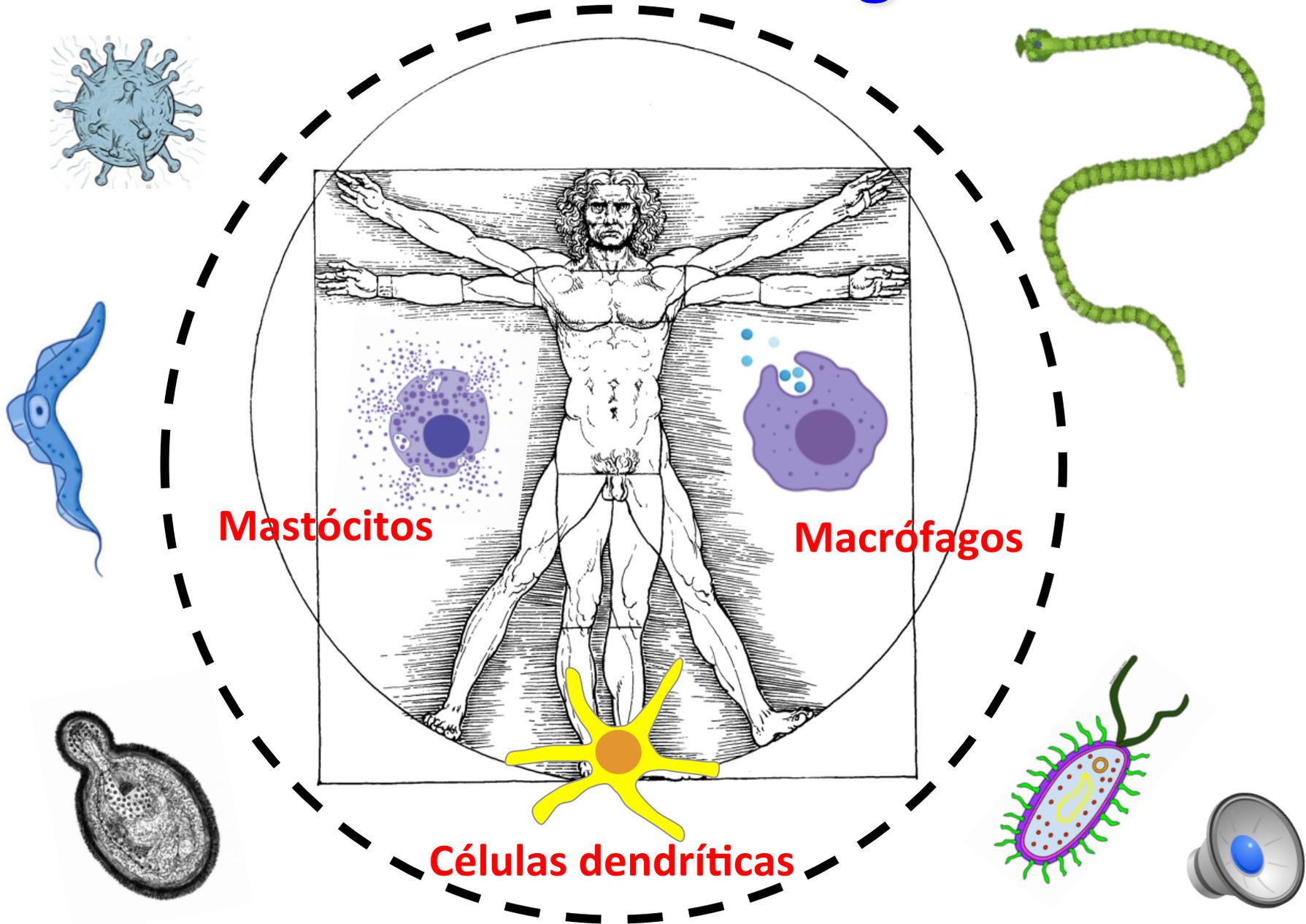
Linfócitos T  $\gamma\delta$

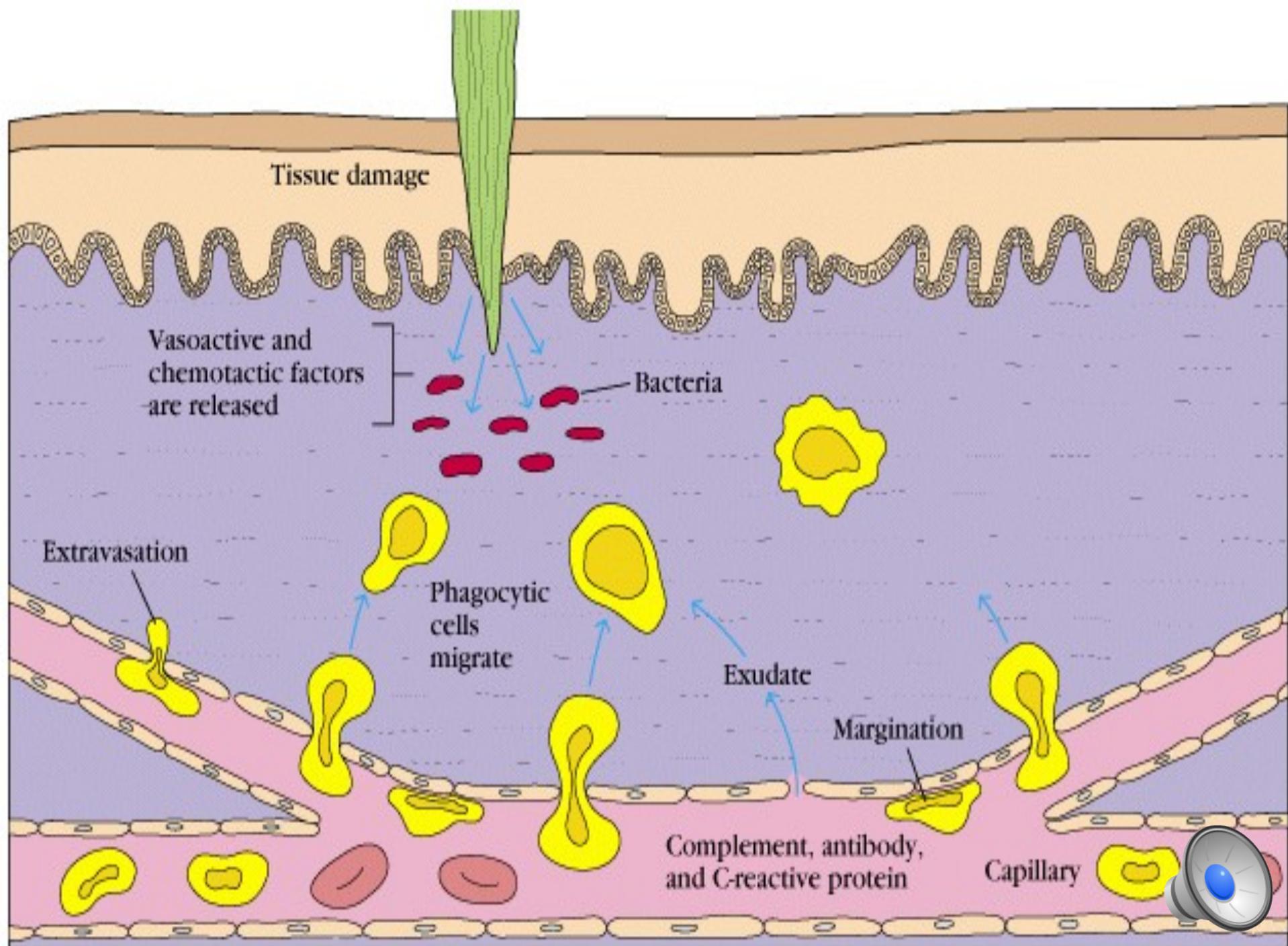
Linfócitos B CD5 + (B-1) - Anticorpos “Naturais”

Sistema Complemento - Via Alternativa



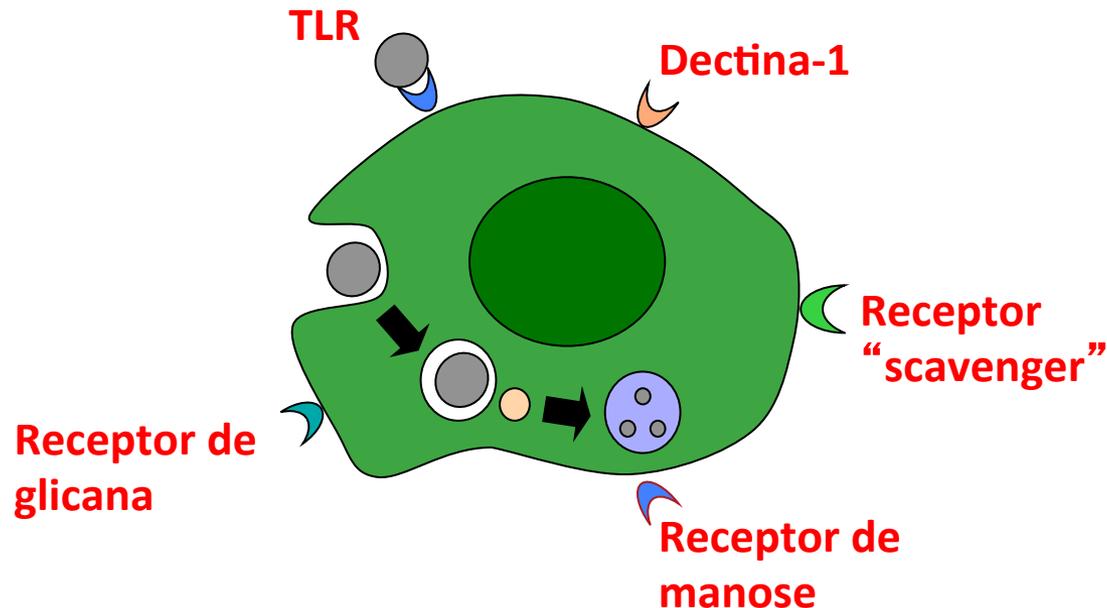
# Sentinelas Immunológicas





# Estratégia de reconhecimento pela Imunidade Inata

- Especificidade limitada - reconhece padrões moleculares (PRR – Pattern recognition receptors)
- DAMPs (damage/danger-associated molecular pattern e PAMP (pathogen-associated molecular pattern)
- Distribuição “ubíqua” (não clonal)



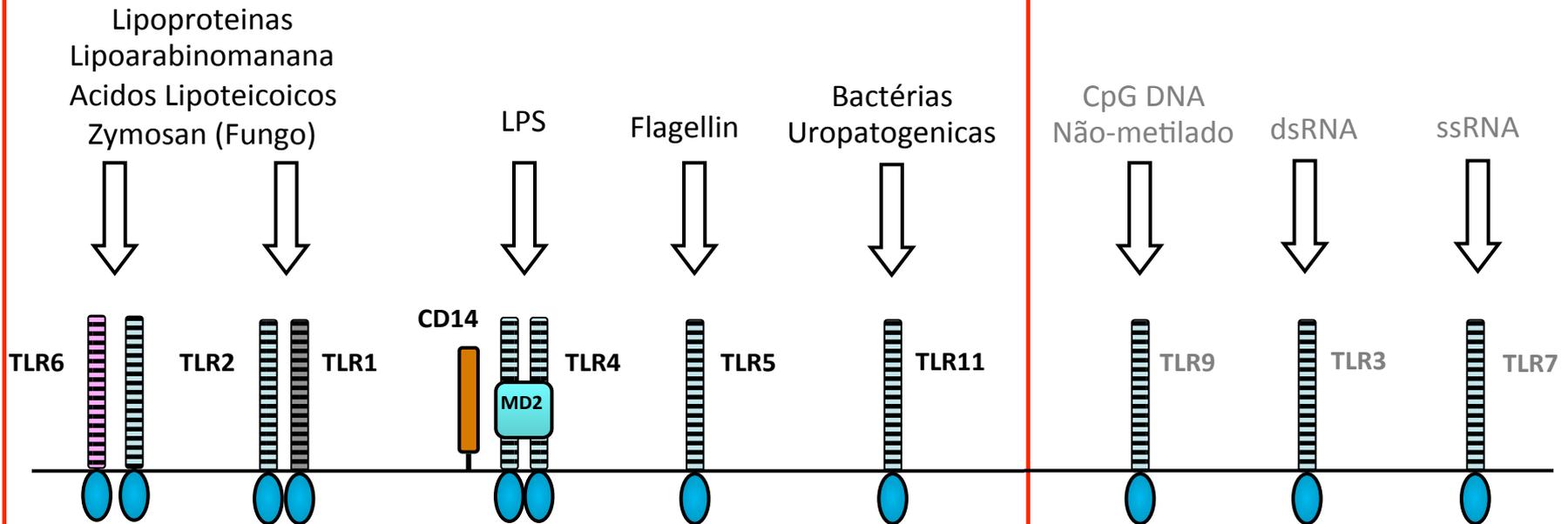
# Classes de receptores da Imunidade Inata

- **Solúveis** – Complemento, família pentraxinas, colectinas.
- **Membrana** – Lectinas (manose, Dectin-1, DEC-205, DC-SIGN), “Scavengers” (MARCO, SRA, CD36), Receptores do tipo Toll (TLR)
- **Citosol** – PKR, Helicases CARD (RIG-I e MDA-S), Receptores do tipo NOD (NLR), família PYHIN, Sting

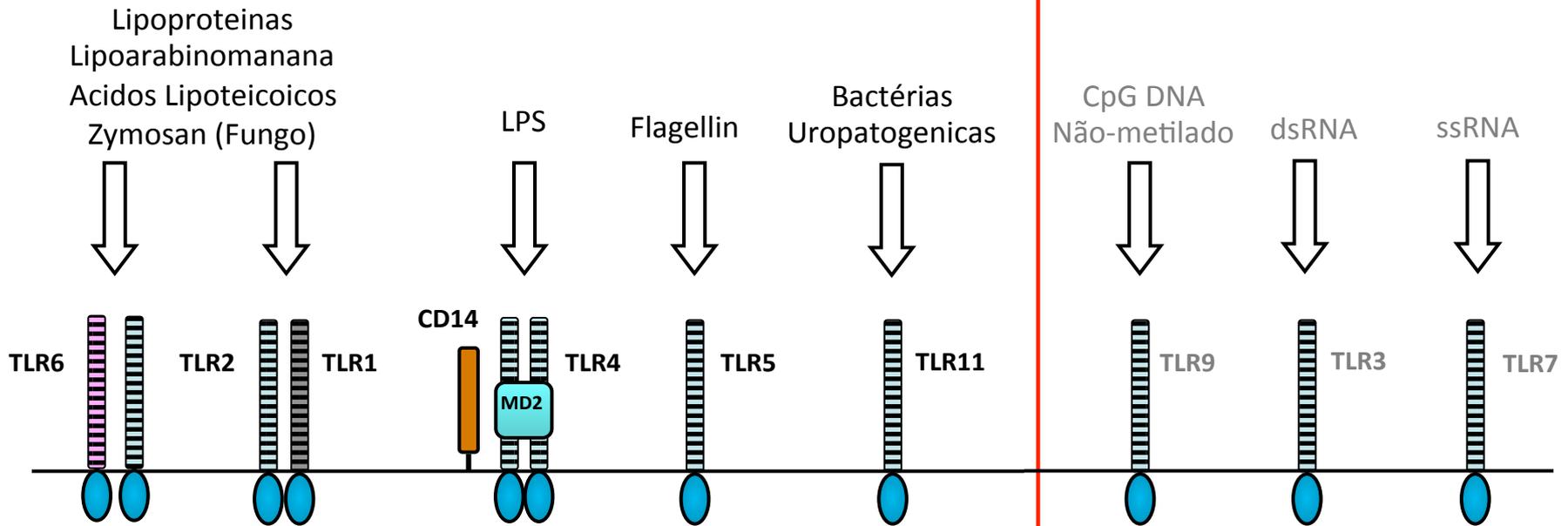


# Reconhecimento pelos receptores do tipo Toll (TLR)

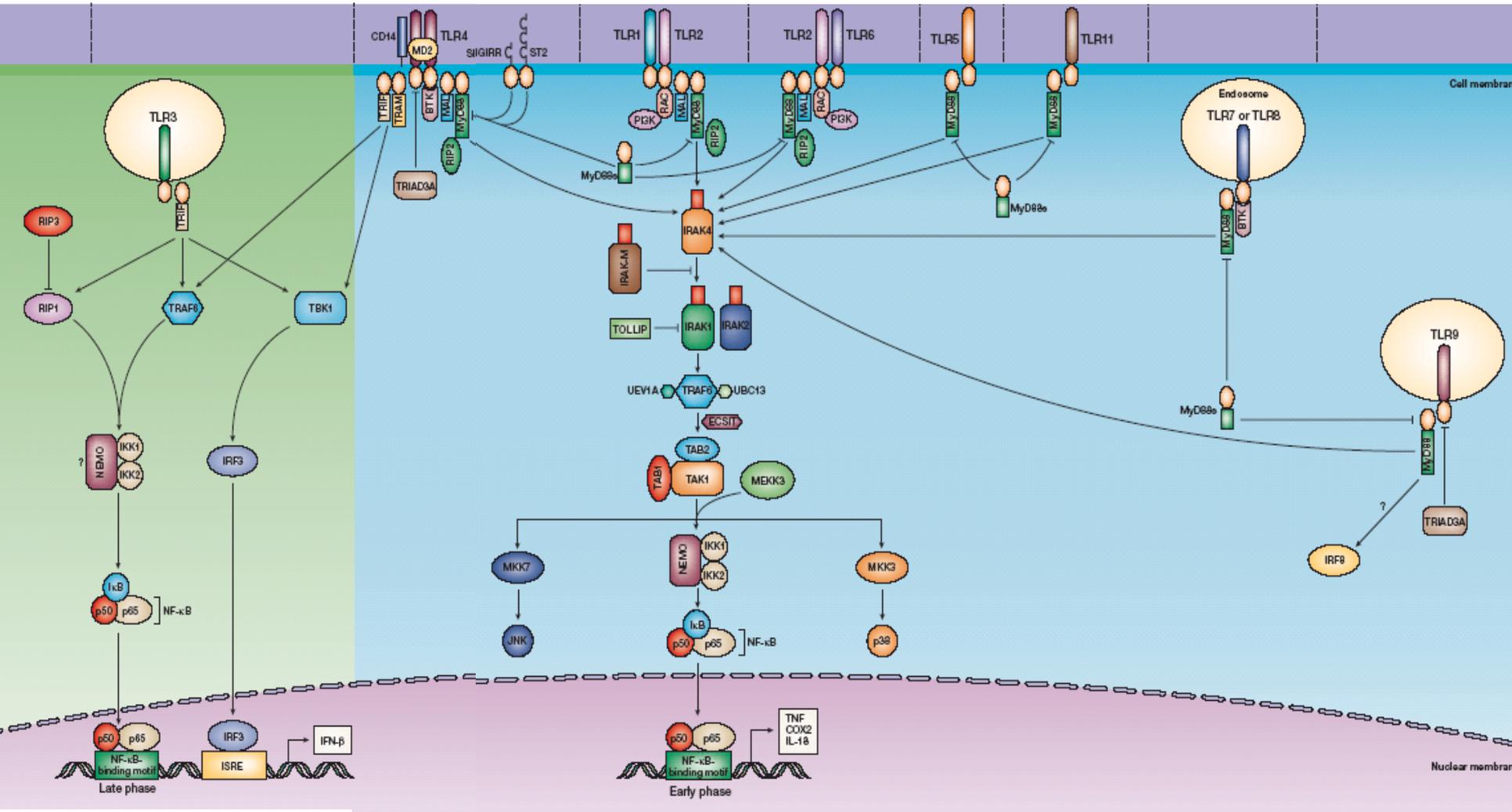
## Reconhecimento bacteriano



# Reconhecimento pelos receptores do tipo Toll (TLR)



# Receptores do tipo Toll



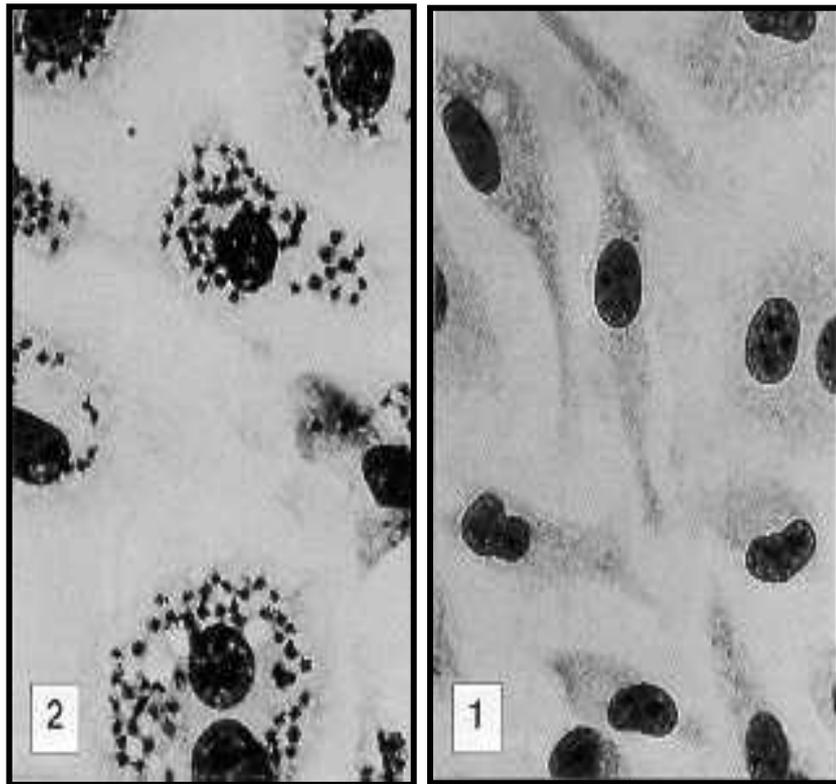
# Interações Moleculares da Resposta Inata

| Microorganismo                     |   | Hospedeiro  |   |
|------------------------------------|---|---|---|
| Componente                         | Fonte   | Receptor  | Resposta Principal  |
| dsRNA                              | Vírus em replicação                               | TLR-3   | Produção de IFN- $\alpha$ e - $\beta$                     |
| LPS                                | Bactérias gram negativas                          | LBP/CD14/<br>TLR-2 e TLR-4                            | Ativação de macrófagos                                    |
| Nucleotídeos CpG não-metilados     | DNA bacterial                                     | TLR-9   | Ativação de macrófagos                                    |
| Peptídeos <i>N</i> -formilmetionil | Proteínas bacteriais                              | Receptores para peptídeos <i>N</i> -formilmetionil    | Ativação de macrófagos e neutrófilos                      |
| Glicanas ricas em manose           | Glicoproteínas e glicolipídios de microorganismos | 1) Receptor de manose<br>2) lectina ligante de manose | 1) Fagocitose<br>2) Opsonização e ativação do Complemento |
| Fosforilcolina                     | Membranas de microorganismos                      | Proteína C-reativa                                    | Opsonização e ativação do Complemento                     |



O superóxido ( $O_2^-$ ) e o óxido nítrico (NO) são capazes de destruir patógenos intracelulares.

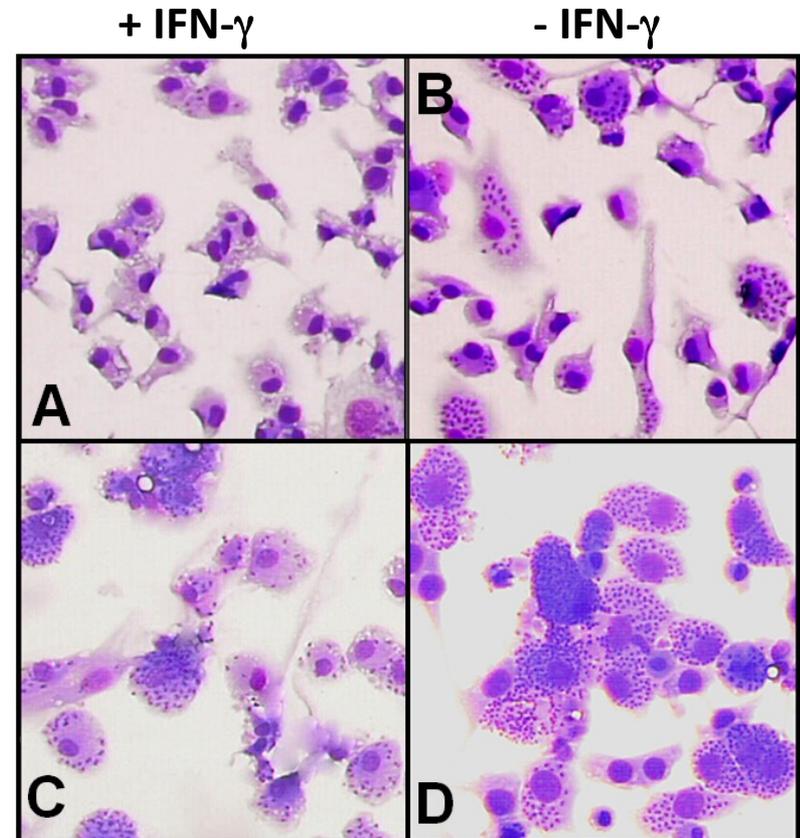
*Leishmania*



- IFN- $\gamma$

+ IFN- $\gamma$

*Trypanosoma*

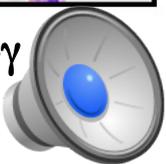


+ IFN- $\gamma$

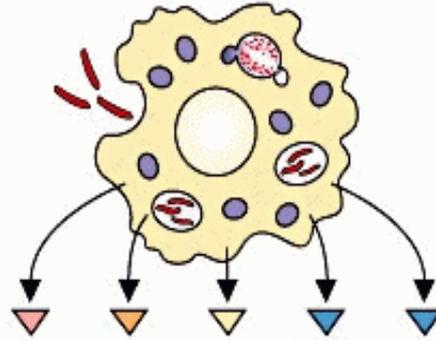
- IFN- $\gamma$

+ IFN- $\gamma$   
- NO

+ IFN- $\gamma$   
- NO  
-  $O_2^-$



Phagocyte ingests and degrades Gram-negative bacteria and is activated by LPS to secrete cytokines



IL-1

IL-8

TNF- $\alpha$

IL-6

IL-12

**Local effects**

Activates vascular endothelium  
Activates lymphocytes  
Local tissue destruction  
Increases access of effector cells

Chemotactic factor for leukocytes  
Increases access of effector cells  
Activates binding by  $\beta_2$  integrins  
Activation of PMNs (with TNF- $\alpha$ )

Activates vascular endothelium and increases vascular permeability, which leads to increased entry of IgG, complement, and cells and increased fluid drainage to lymph nodes

Lymphocyte activation  
Increased antibody production

Activates NK cells  
Induces the differentiation of CD4 T cells into  $T_H1$  cells

**Systemic effects**

Fever  
Production of IL-6

Fever  
Mobilization of metabolites  
Shock

Fever  
Induces acute-phase protein production



# Papel da INFLAMAÇÃO

Recuperação do tecido lesado

Eliminação ou Contenção da infecção

Diluição de produtos tóxicos

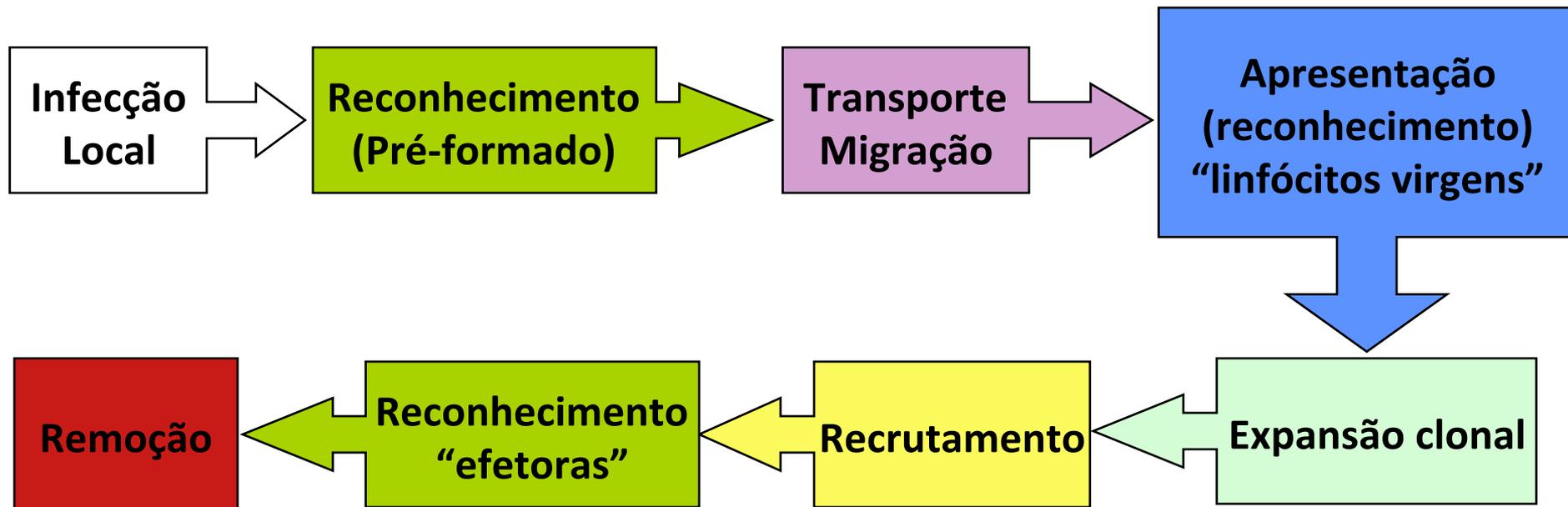
Transporte de antígenos

Modulação da Resposta Imune Adaptativa

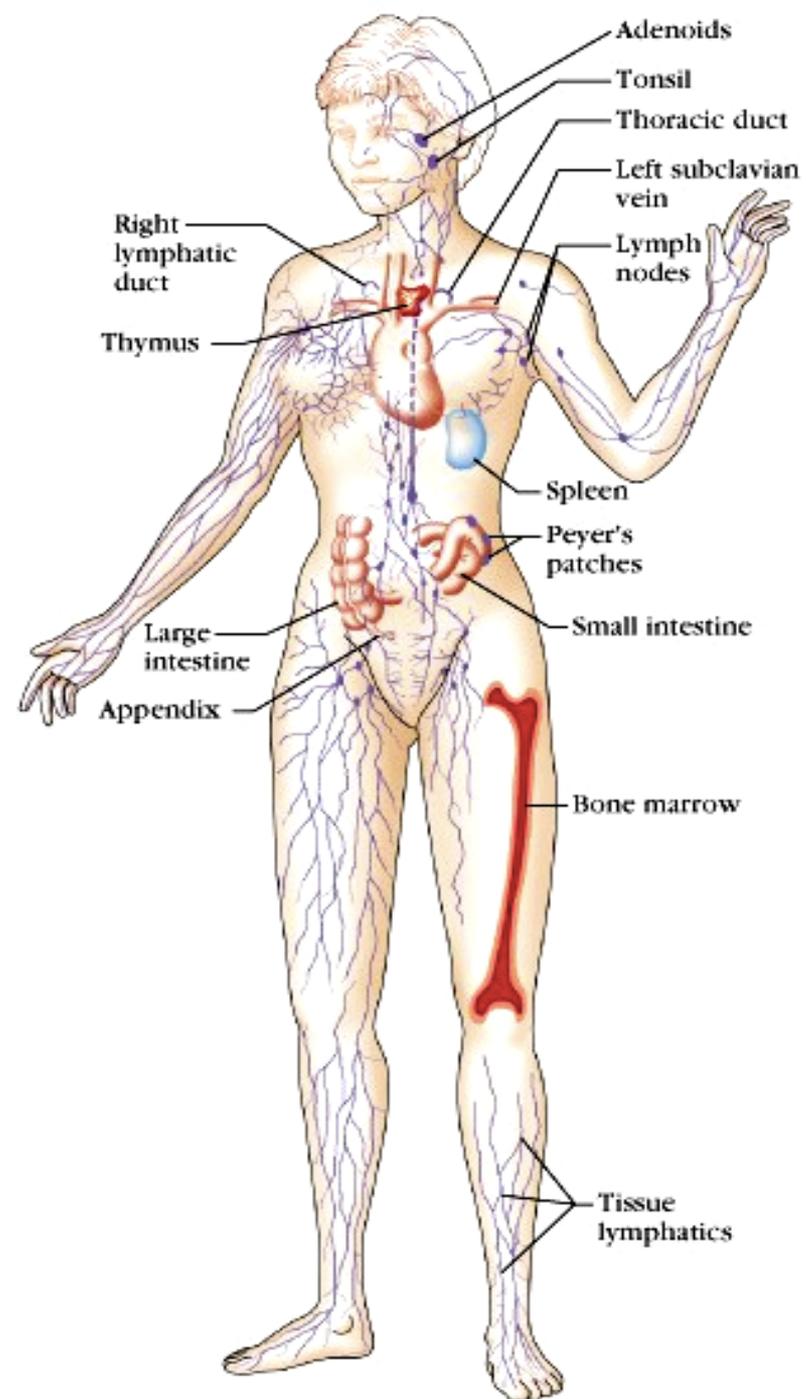


# Imunidade Adquirida

## Resposta Imune Adaptativa



A Resposta  
Imune  
Adaptativa  
inicia-se nos  
órgãos linfóides  
secundários



# Resposta Imune Adaptativa

Linfócitos T  $\alpha\beta$  – linfocinas, citotoxicidade

Linfócitos B - produção de Anticorpos, apresentação de antígenos

Células dendríticas - apresentação de antígenos

Macrófagos (fagocitose imune, apresentação de antígeno)

Células NK (ADCC)

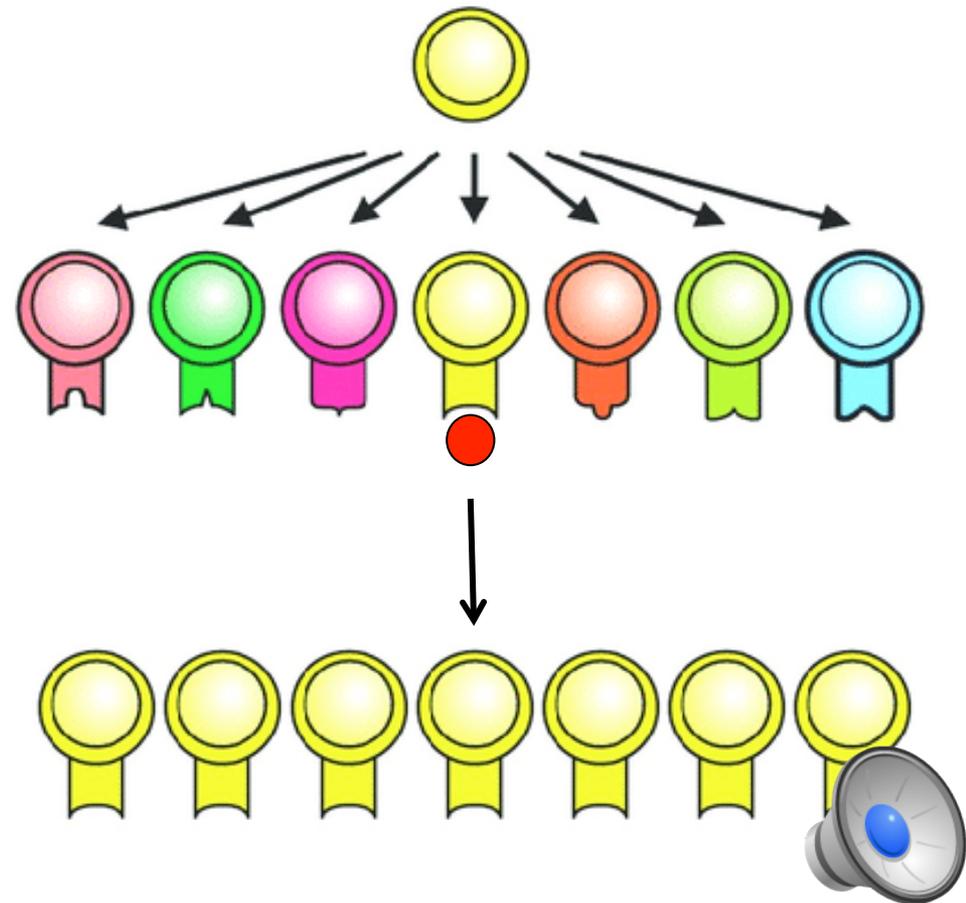
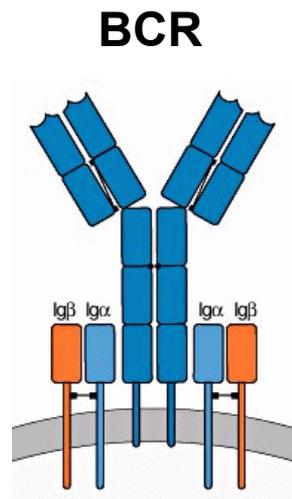
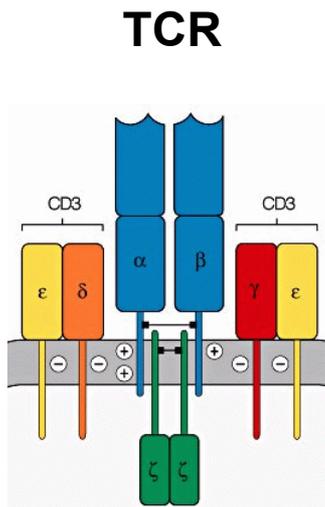
Mastócitos, Eosinófilos e Basófilos: degranulação imune

Sistema Complemento - Via Clássica



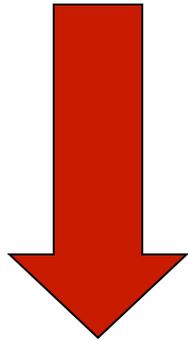
# Estratégia de reconhecimento pela Imunidade Adaptativa

- Altíssima especificidade – reconhece “particularidades”
- Distribuição clonal



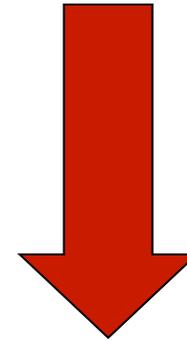
# Resposta Imune Adaptativa

Humoral



Anticorpos  
Linfócitos B

Celular



Ativação Macrófagos  
Citotoxicidade  
Linfócitos T



# Postulados da Seleção Clonal

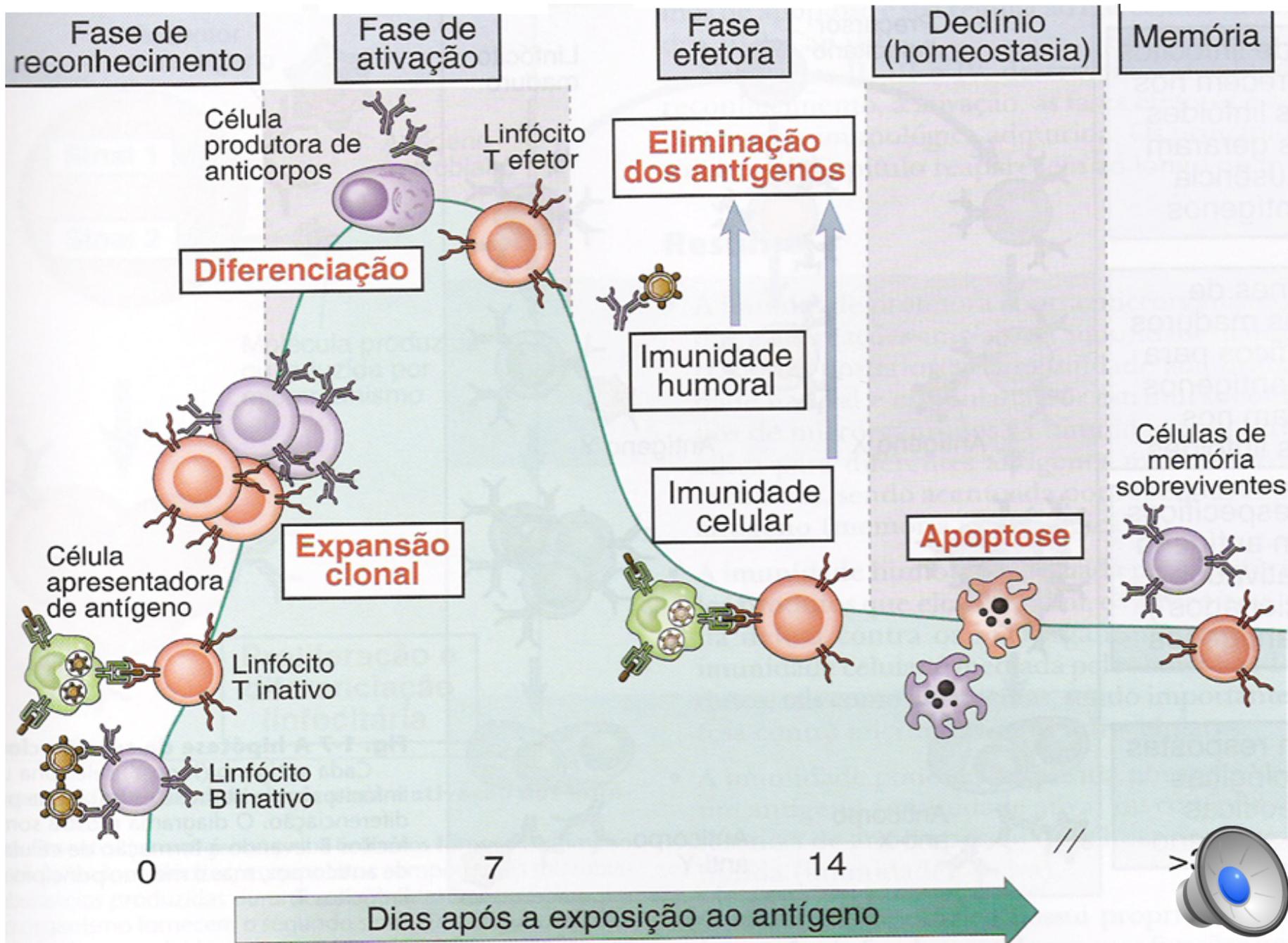
Cada linfócito carrega apenas um tipo de receptor com uma única especificidade

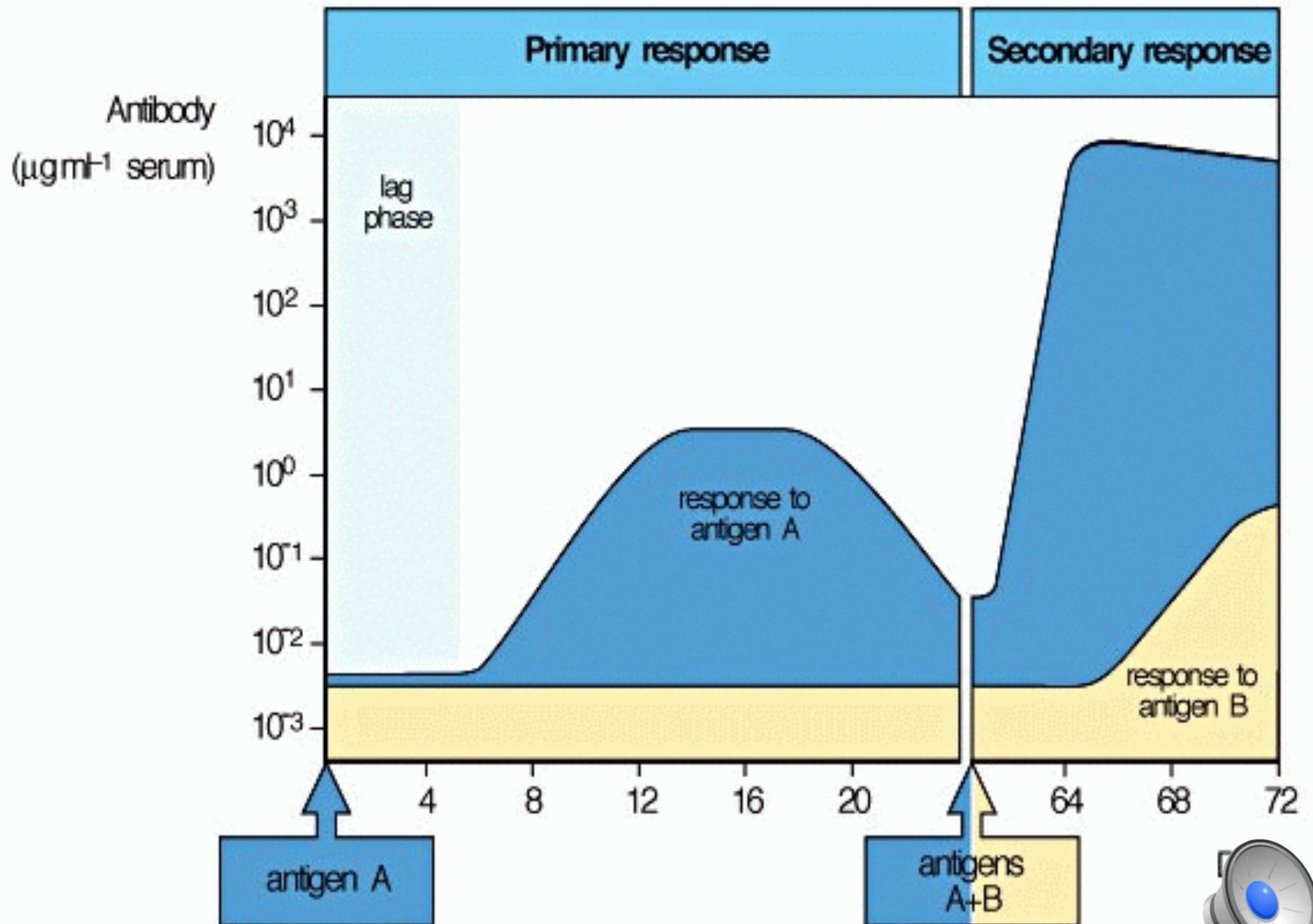
A interação de alta afinidade entre uma molécula estranha (antígeno) e seu receptor específico na membrana dos linfócitos resulta em ativação celular

As células efetoras diferenciadas de um linfócito ativado por um determinado antígeno apresentarão receptores com a mesma especificidade da célula da qual ela foi derivada

Linfócitos que apresentarem, durante o seu desenvolvimento, receptores capazes de reconhecer antígenos próprios serão eliminados antes de completarem a sua maturação e, portanto, estarão ausentes do repertório de linfócitos maduros







# RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Característica

Significado funcional para imunidade

**Especificidade**

**Resposta dirigida apenas contra o patógeno em questão**

**Diversidade**

**Capacita o Sistema Imune a reagir contra uma imensa variedade de microorganismos**

**Memória**

**Permite respostas mais rápidas e maiores à exposição repetida do mesmo microorganismo**

**Especialização**

**Gera respostas otimizadas contra cada tipo de microorganismo**

**Auto-tolerância**

**Previne danos ao organismo durante uma resposta imune**

**Auto-Limitação**

**Permite a indução “focada” de novas respostas imunes e protege contra o aparecimento de imunopatologias**

