

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Mecanismos Efetores da Resposta Imune Adquirida

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

***Respostas Imunes: Divisão entre os
Mecanismos Efetores***

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

**Mediada por moléculas solúveis presentes
nos fluídos corporais**

RESPOSTA IMUNE CELULAR

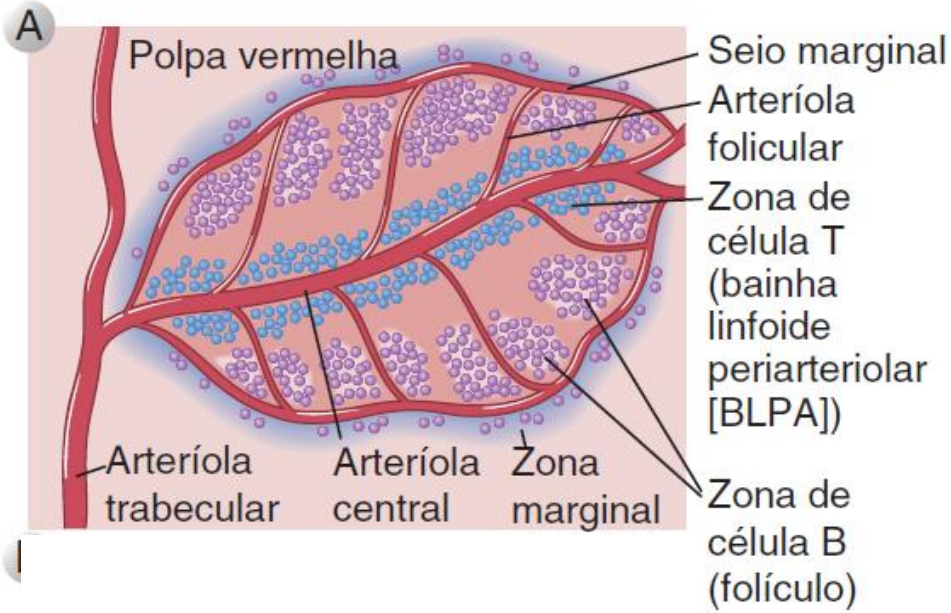
Mediada por Células

Tópicos Essenciais da Aula

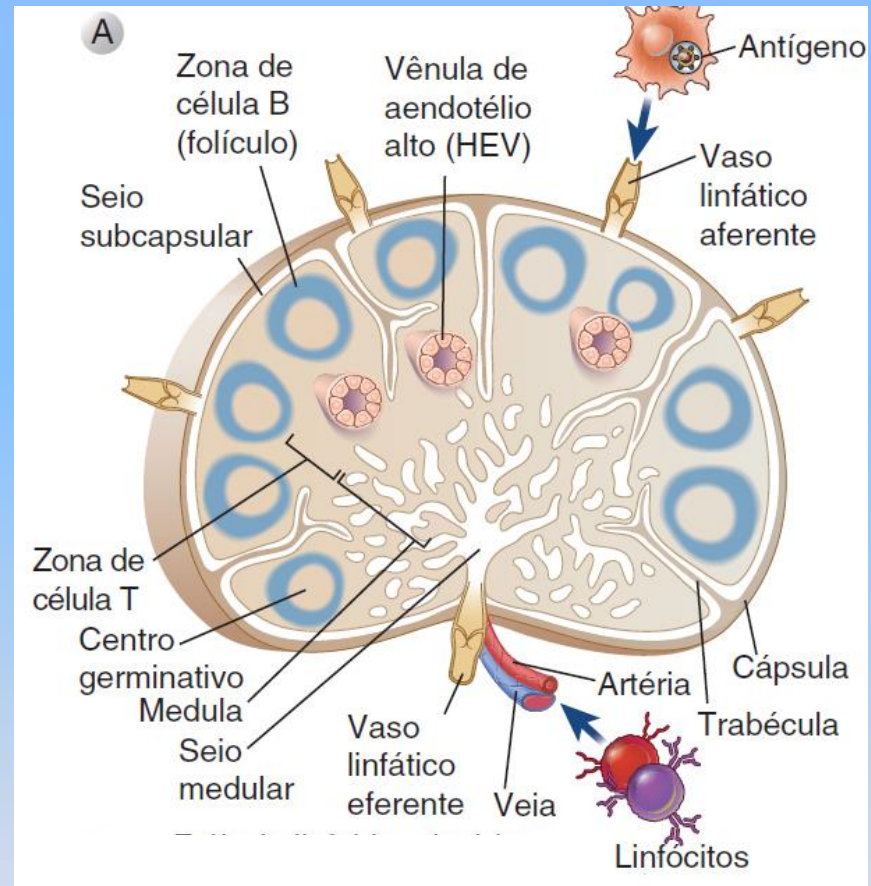
Discutir os mecanismos efetores humorais e celulares das respostas imunes adaptativas (adquiridas):

- 1. Entender como ocorrem as atividades auxiliares e citotóxicas das células T.*
- 2. Revisar a via clássica de ativação do sistema complemento e seus mecanismos efetores.*
- 3. Conhecer as funções efectoras dos anticorpos.*
- 4. Discutir o mecanismo de fagocitose e as formas de potencializá-lo.*

Órgãos Linfóides Secundários (Periféricos)



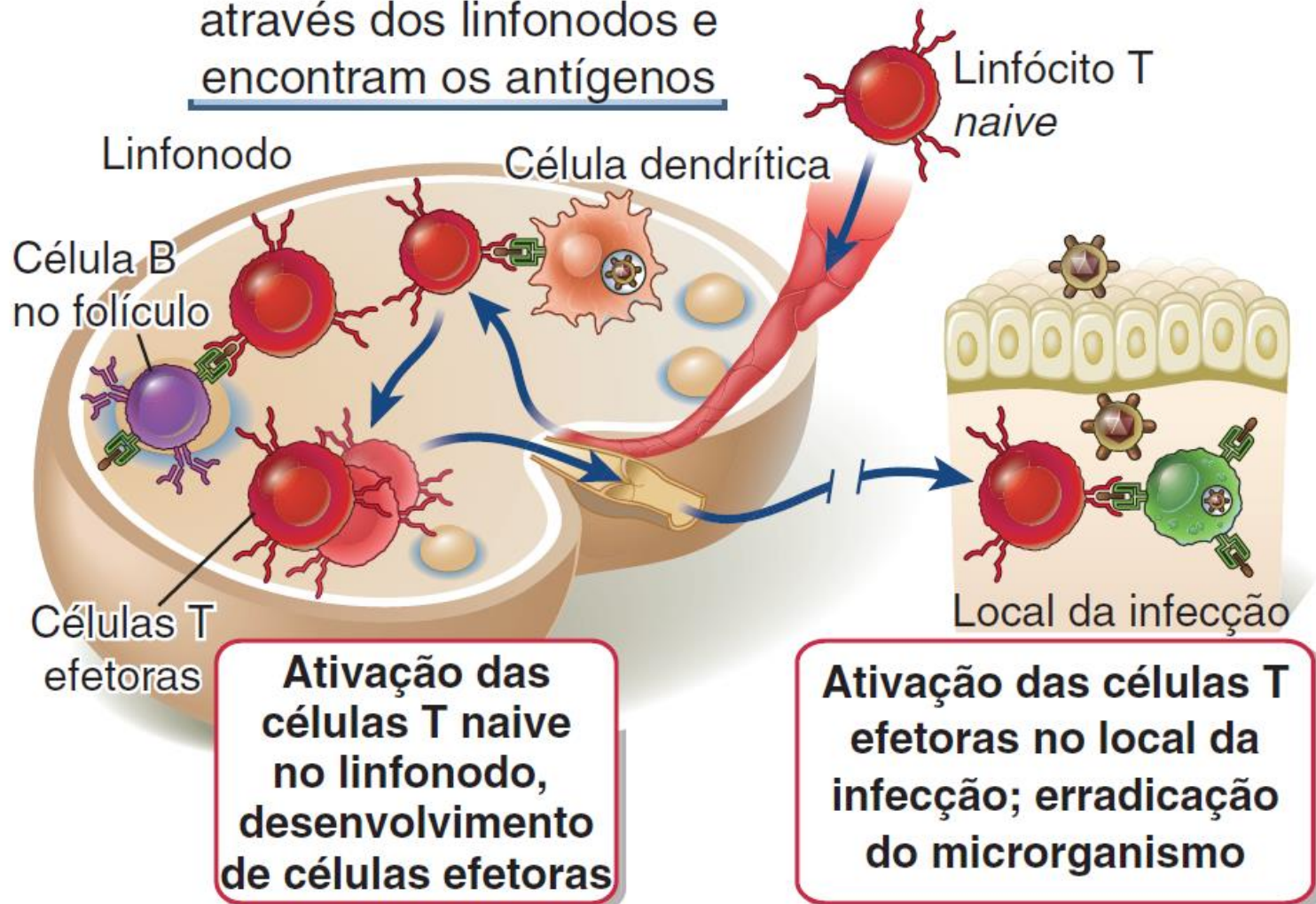
Polpa branca do baço



Linfonodos

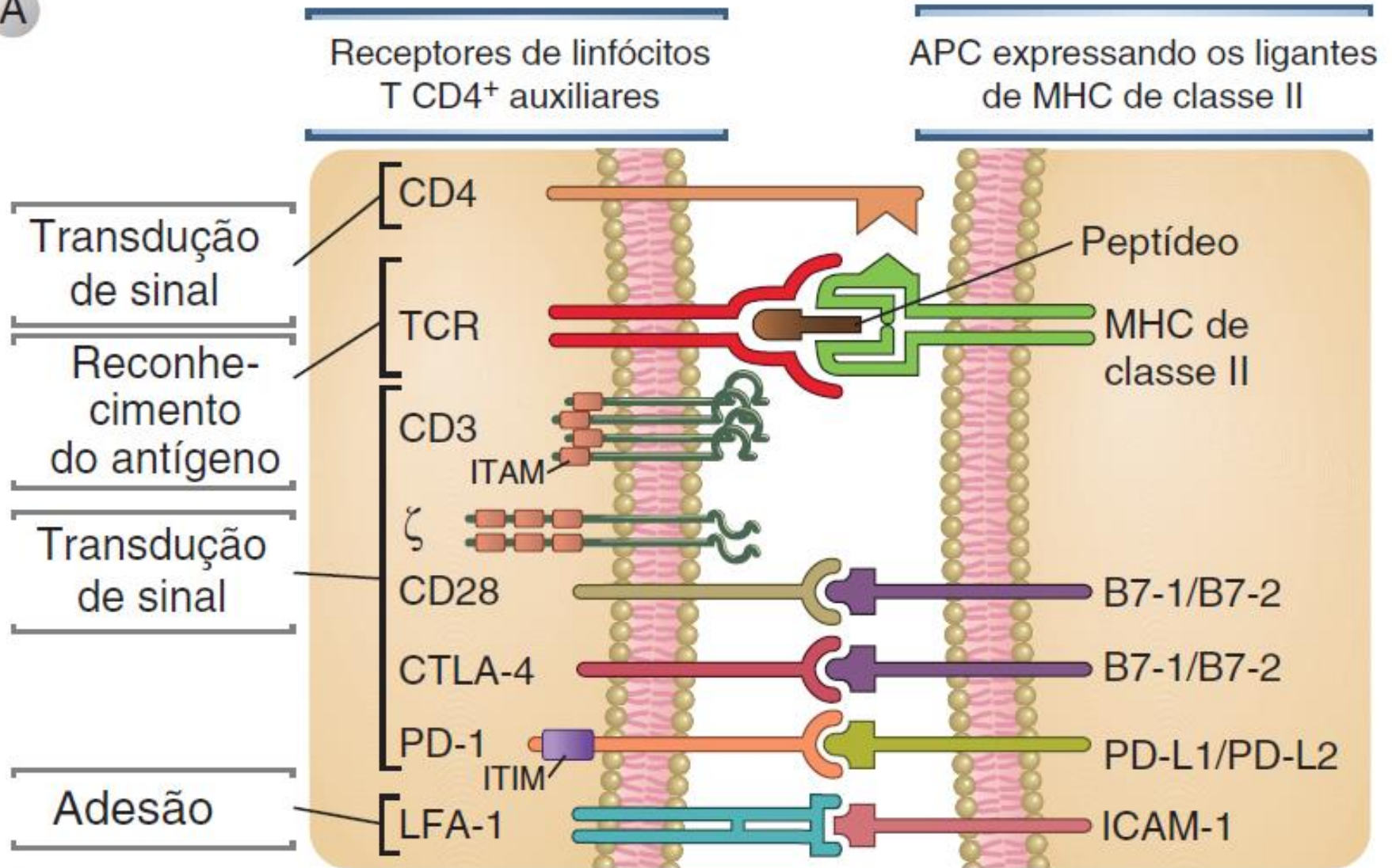
Ativação dos Linfócitos T nos Linfonodos

Células T *naive* circulam através dos linfonodos e encontram os antígenos



TCR e Moléculas Acessórias

A



Funções Efetoras das Células T Ativadas

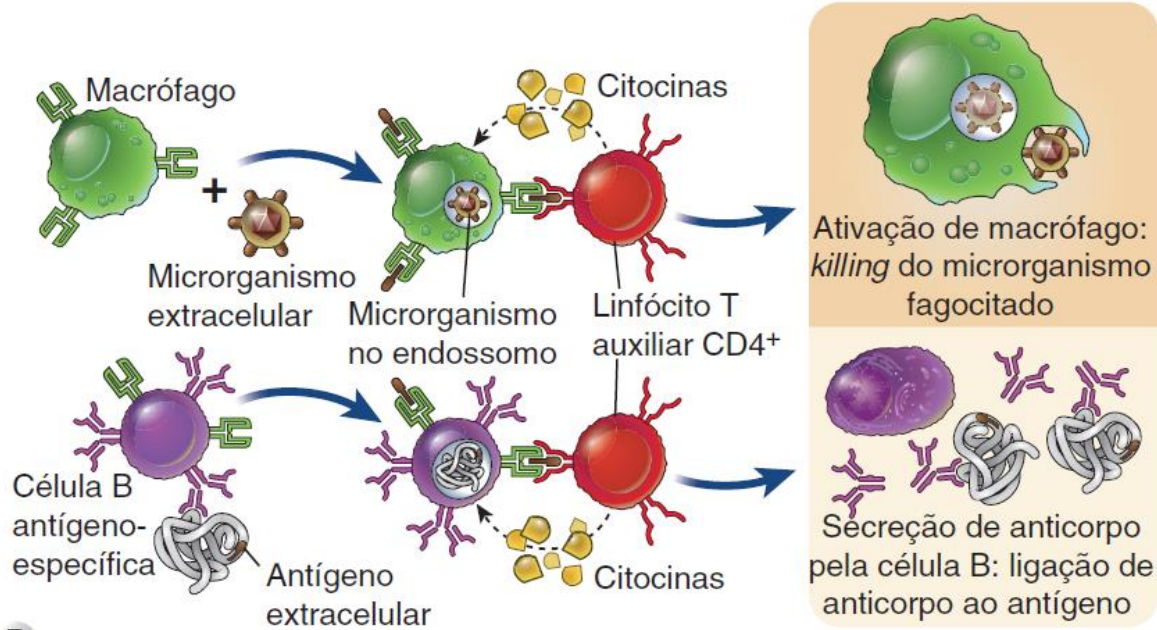
Captação ou síntese de antígeno

Apresentação de antígeno

Funções da célula T efetora

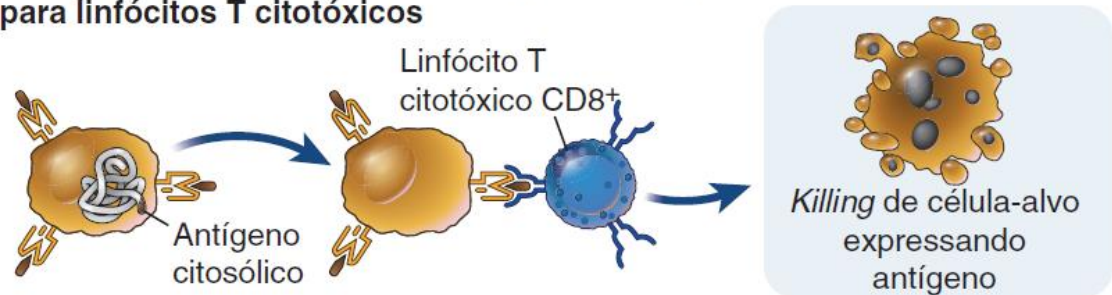
A

Via do MHC de classe II: apresentação de antígeno a células T auxiliares



B

Via do MHC de classe I: apresentação de antígeno para linfócitos T citotóxicos



Diferenciação de Células T CD4+: Fatores de Transcrição

IL-12

IL-18

IFN tipo I

IFN- γ

IL-4

IL-25

IL-33

TSLP

IL-6

TGF- β

IL-1

IL-23

TGF- β

IL-2

CXCL13

IL-6

IL-21

STAT1
STAT4
T-bet

STAT6
GATA-3

STAT3
ROR γ t

STAT5
Foxp3

Bcl6

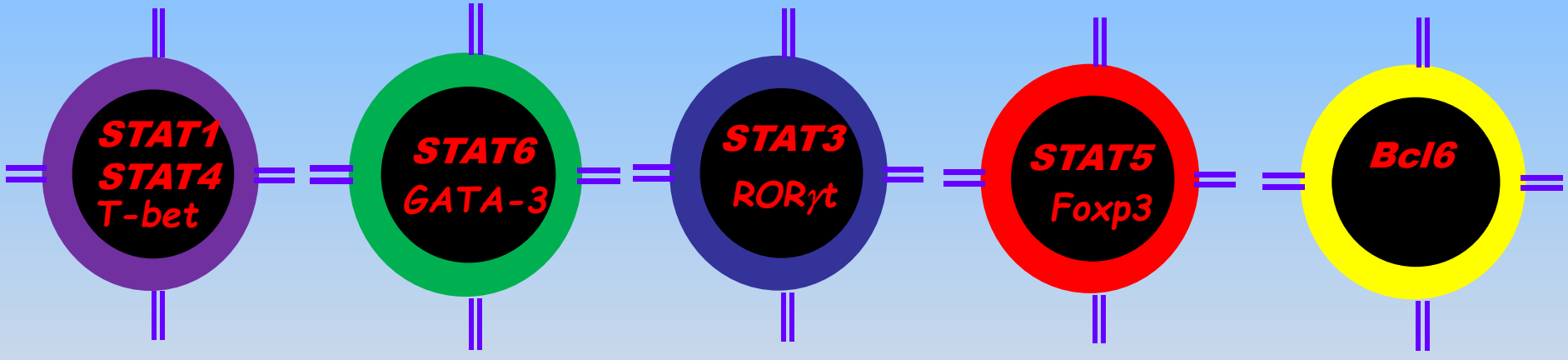
Th1

Th2



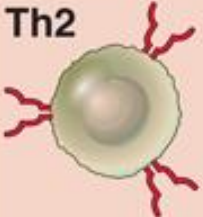



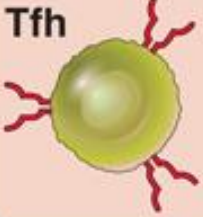
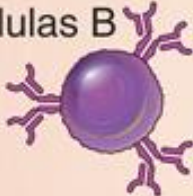
Th17

Treg

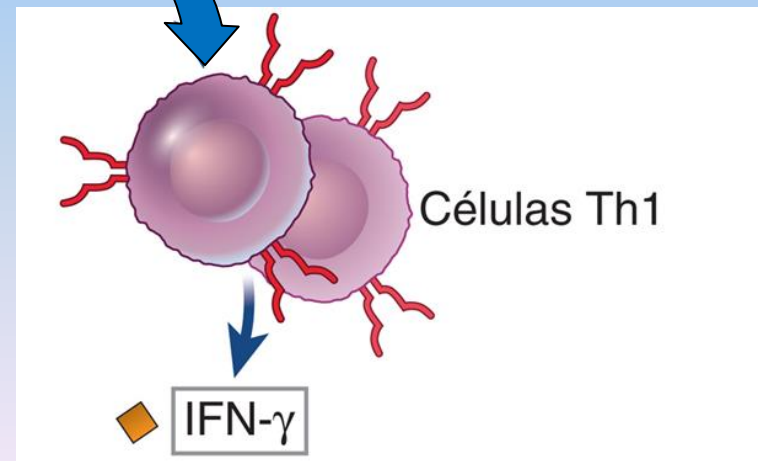
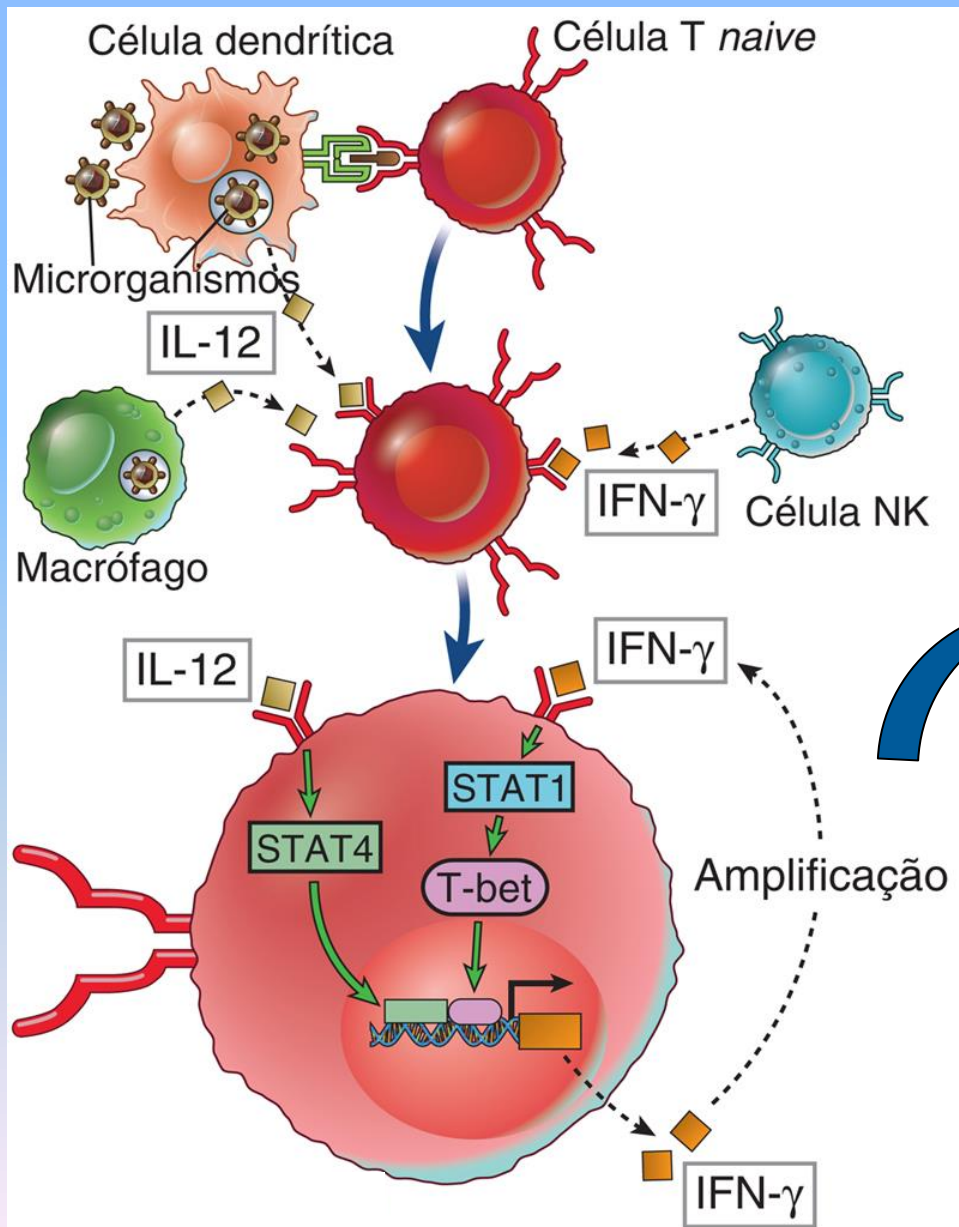
Tfh



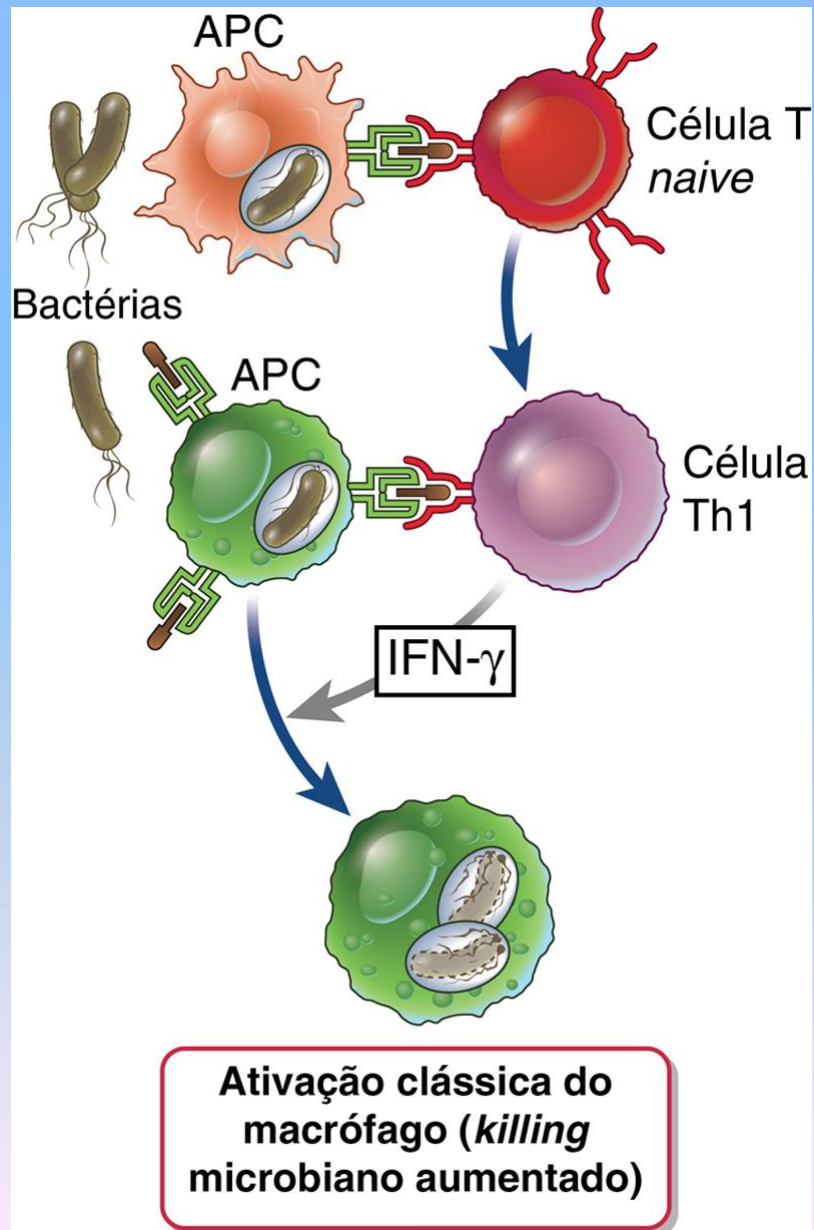
Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

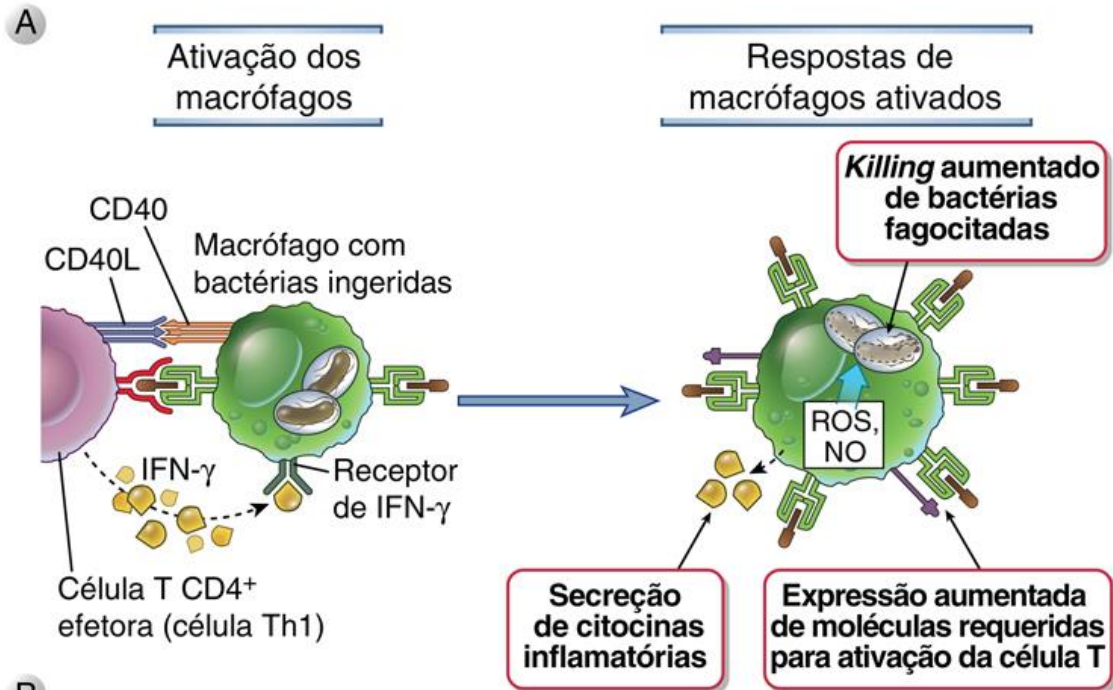
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th1



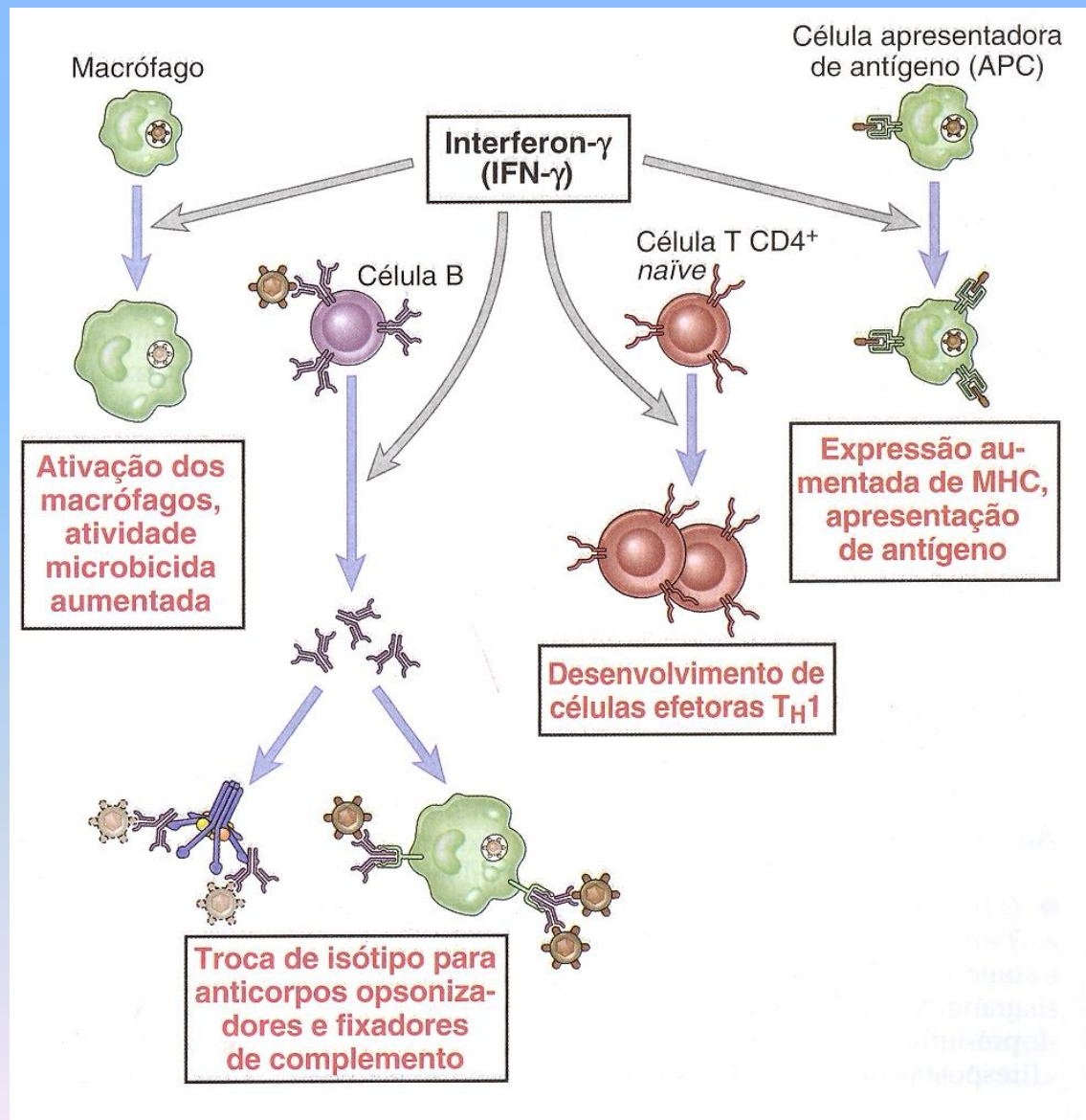
Subpopulação de Células Th1



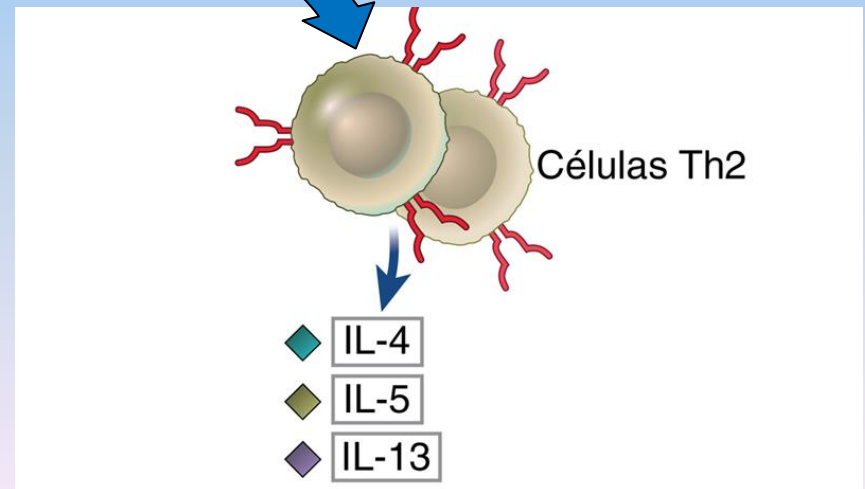
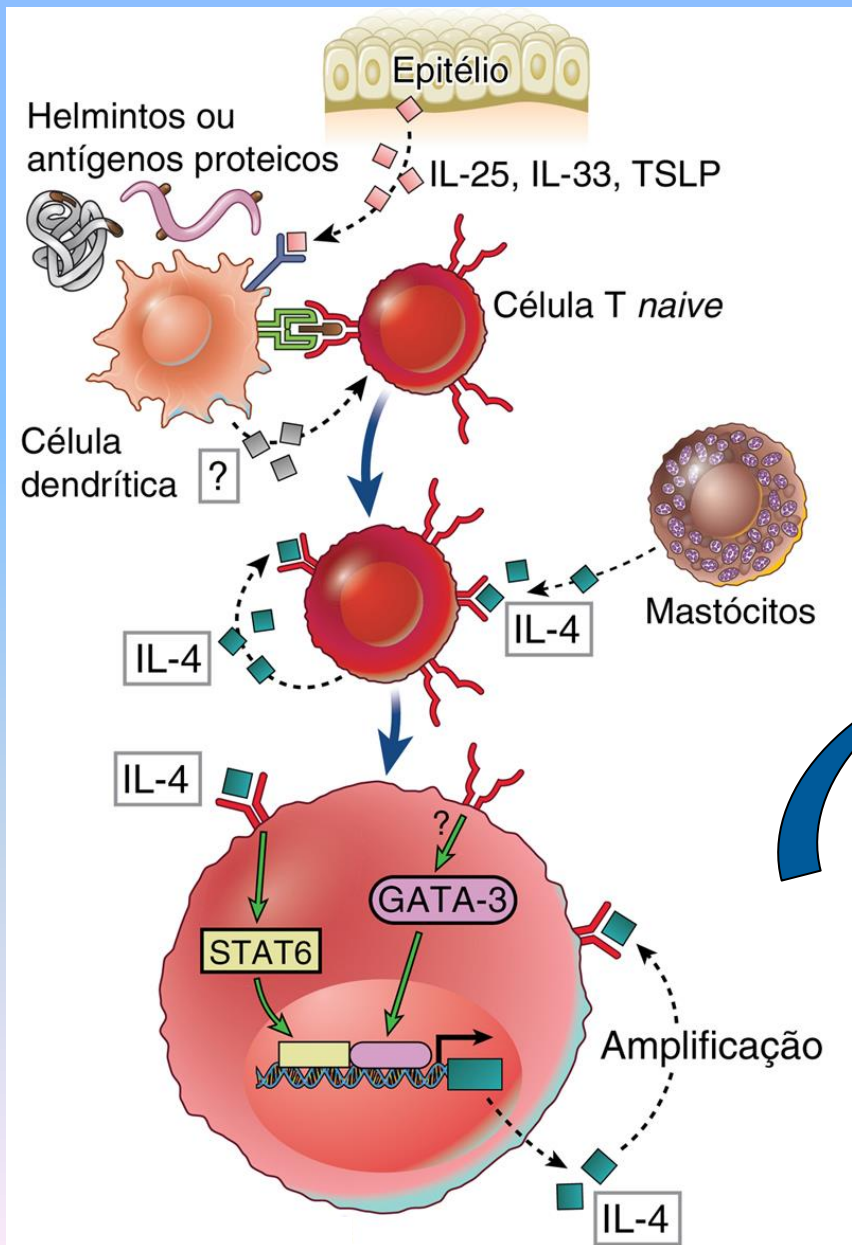
B

Resposta do macrófago	Papel na imunidade mediada por célula
Produção de óxido nítrico, aumento de enzimas lisossômicos, espécies reativas de oxigênio	<i>Killing</i> de microrganismos em fagolisossomos (função efetora de macrófagos)
Secreção de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) e quimiocinas	TNF, IL-1, quimiocinas: recrutamento de leucócitos (inflamação) IL-12: diferenciação Th1, produção de IFN- γ
Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC	Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)

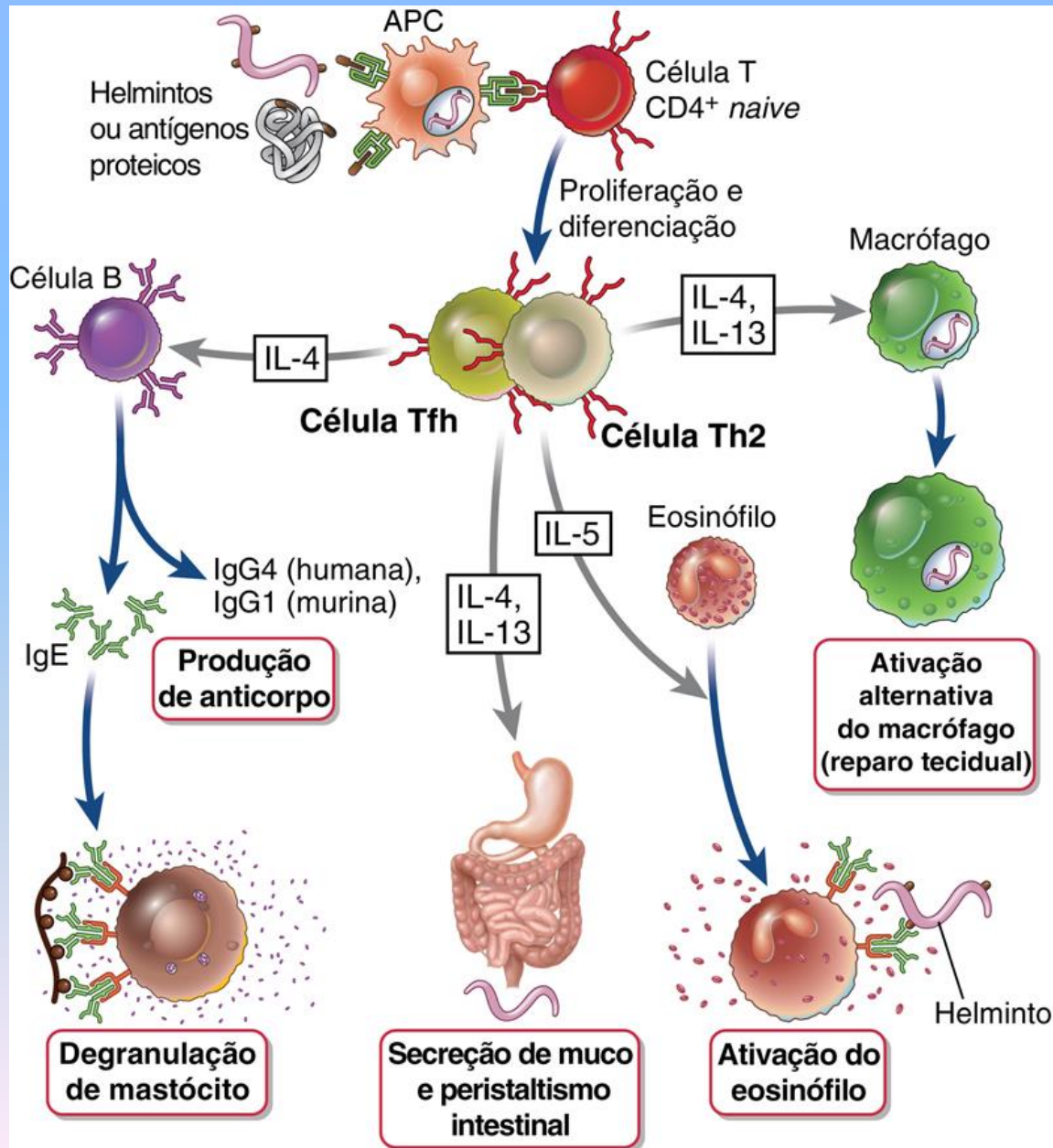
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th2



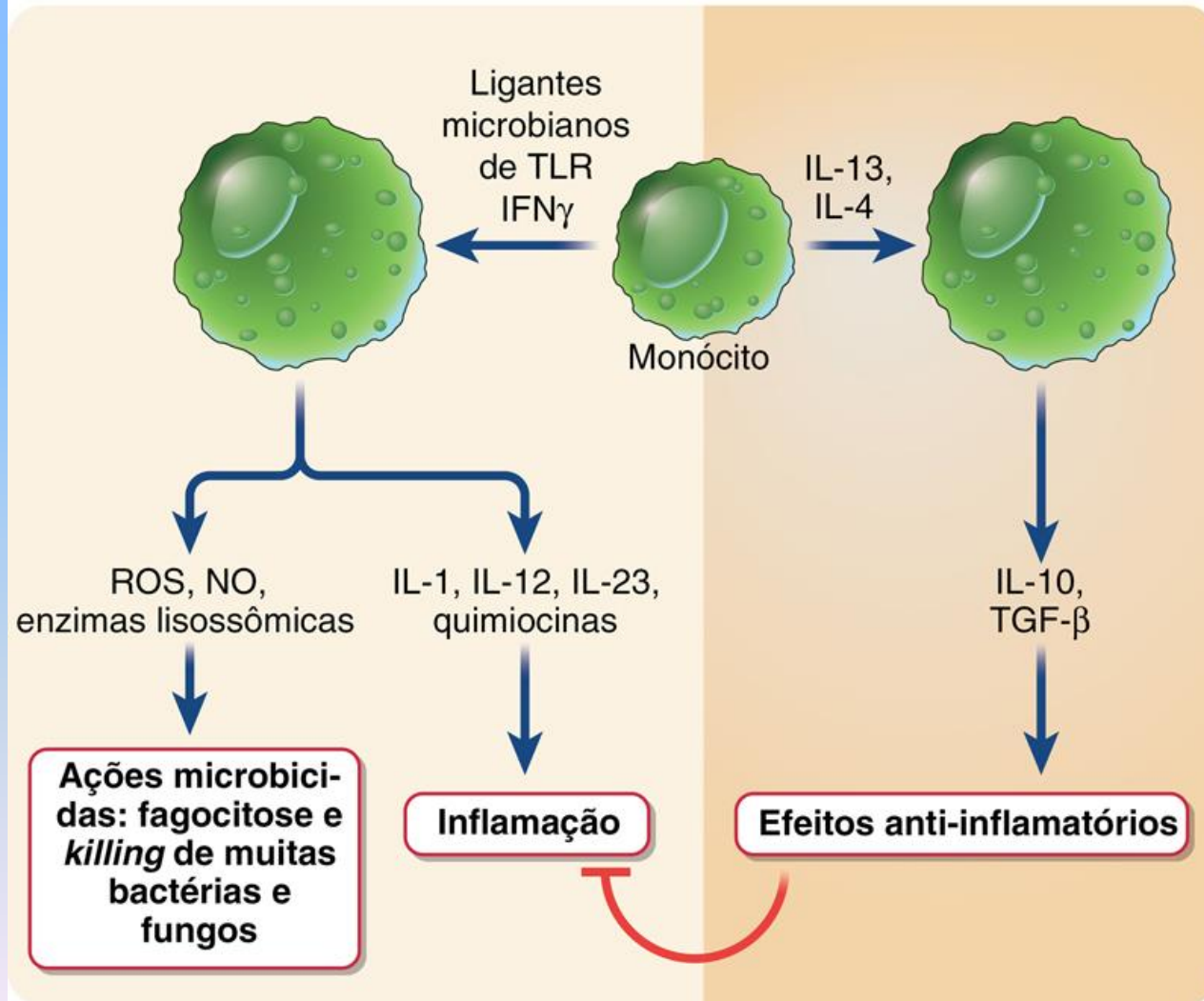
Subpopulação de Células Th2



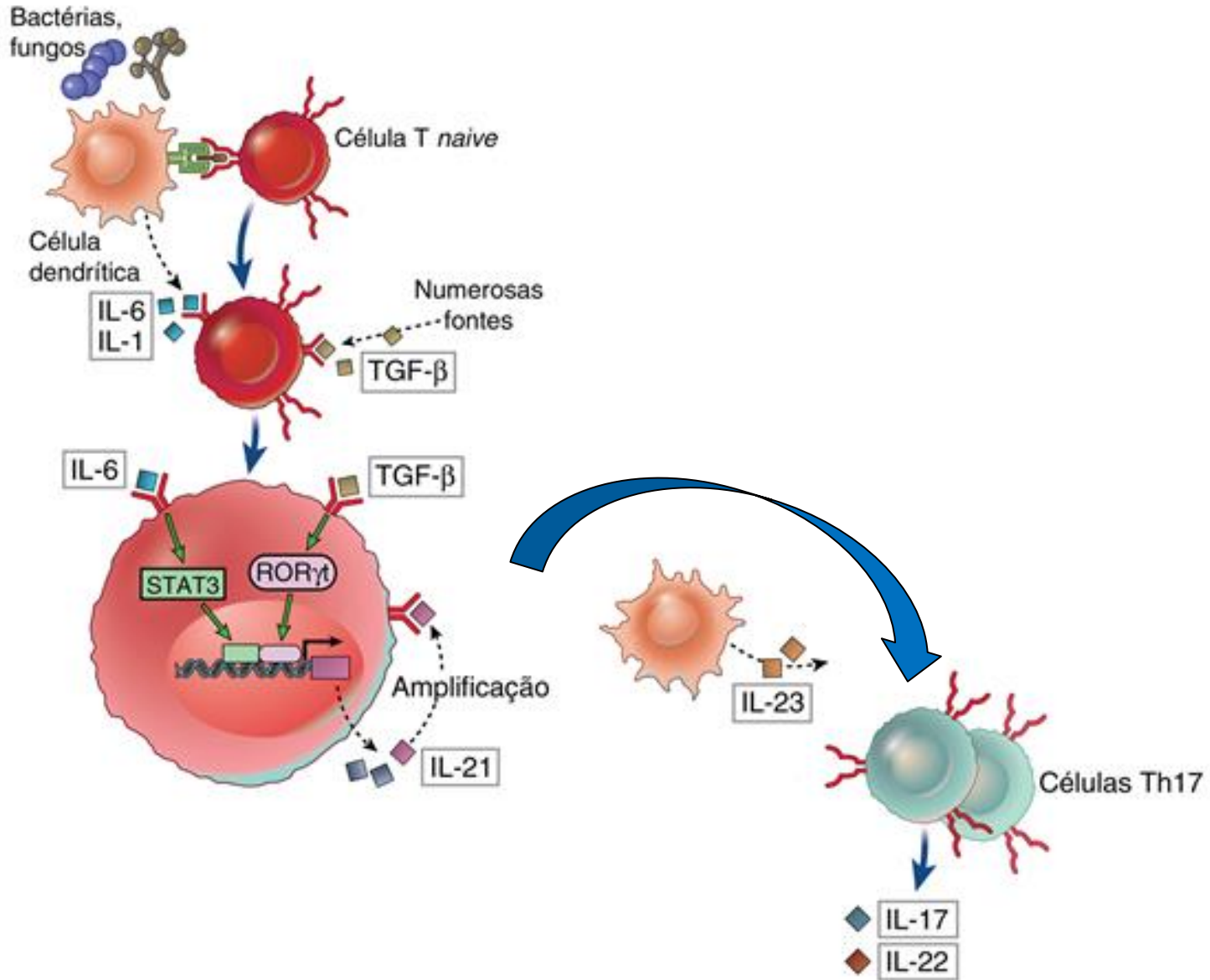
Subpopulação de Células Th2

Macrófagos classicamente ativados (M1)

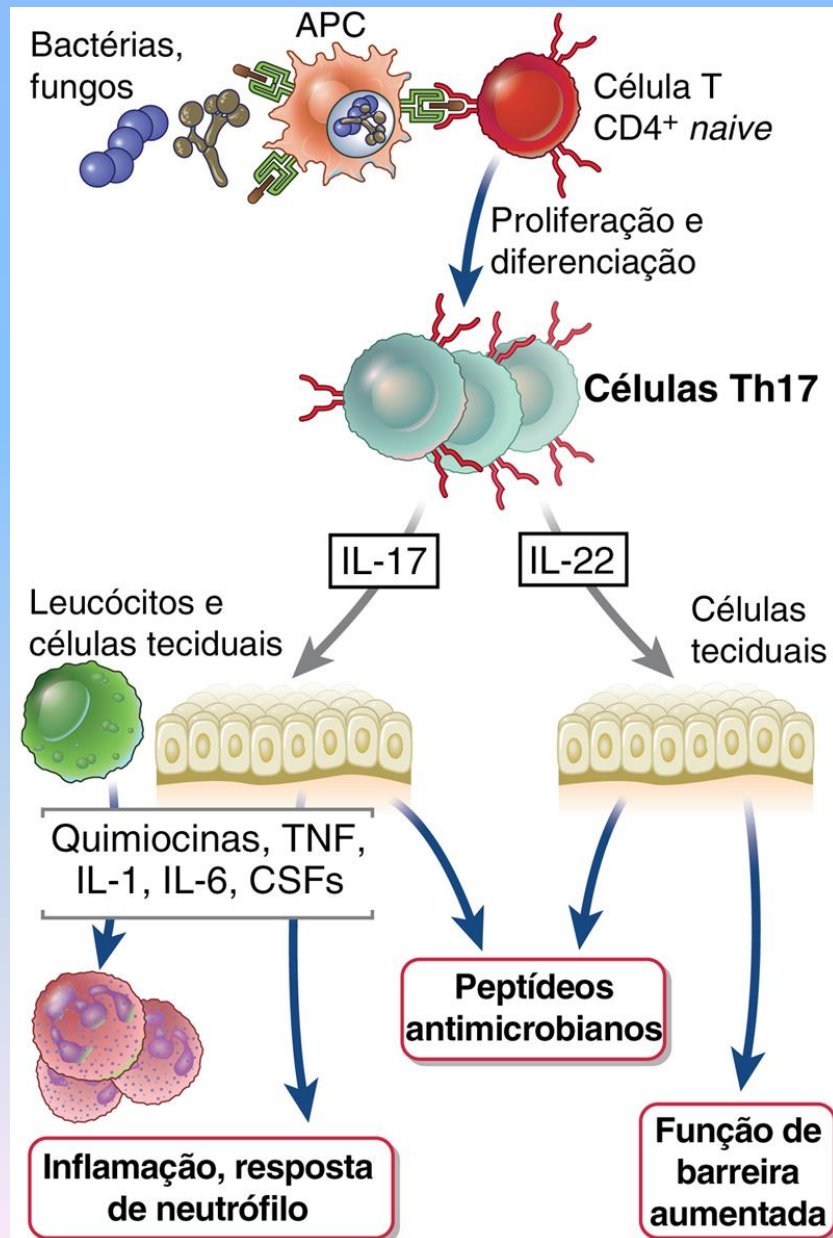
Macrófagos alternativamente ativados (M2)



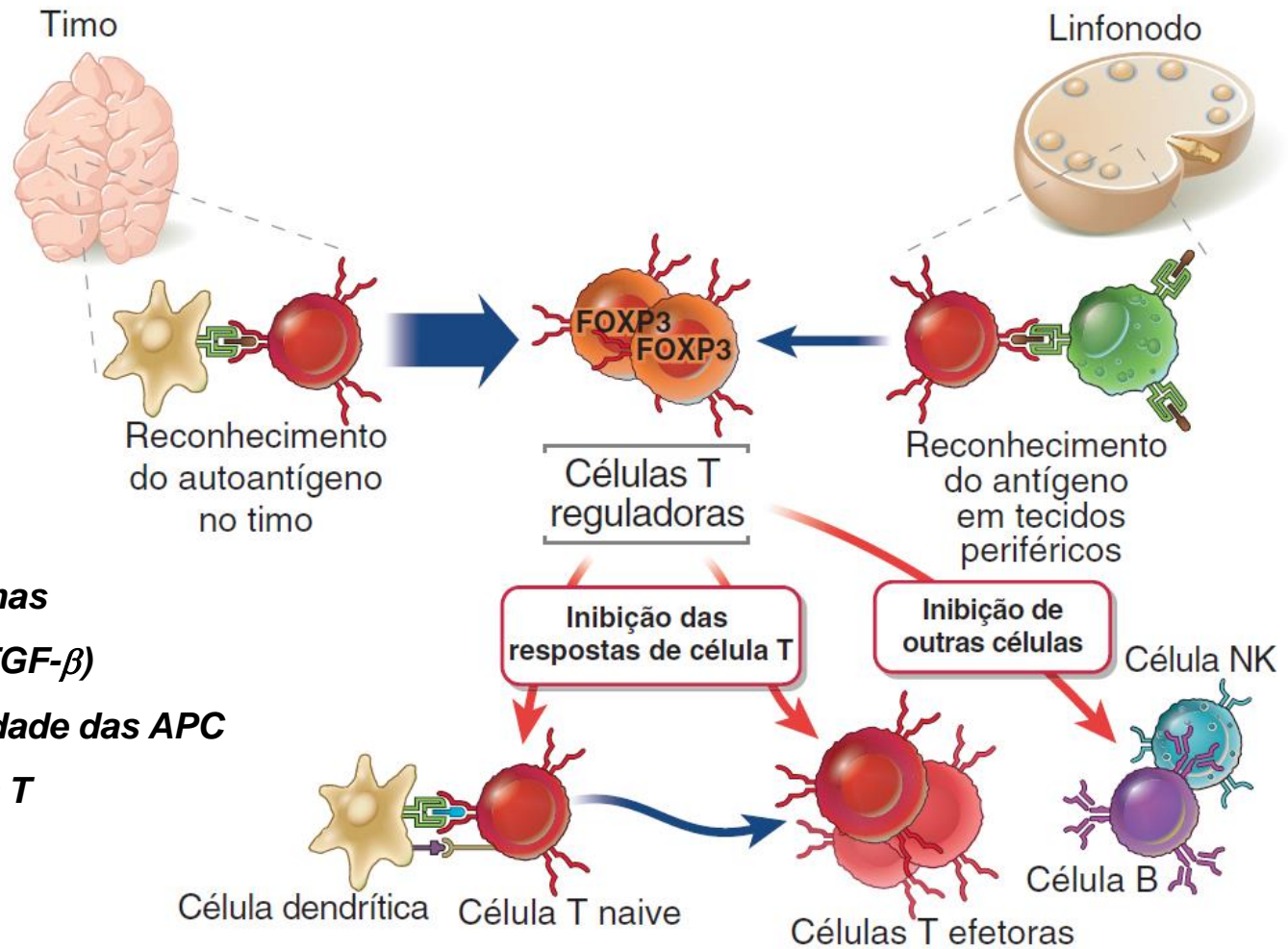
Subpopulação de Células Th17



Subpopulação de Células Th17



Subpopulação de Células T reguladoras

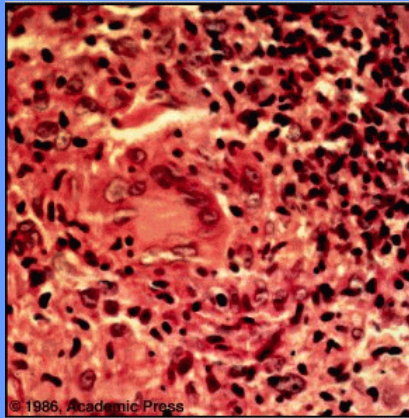


Mutações em FoxP3:

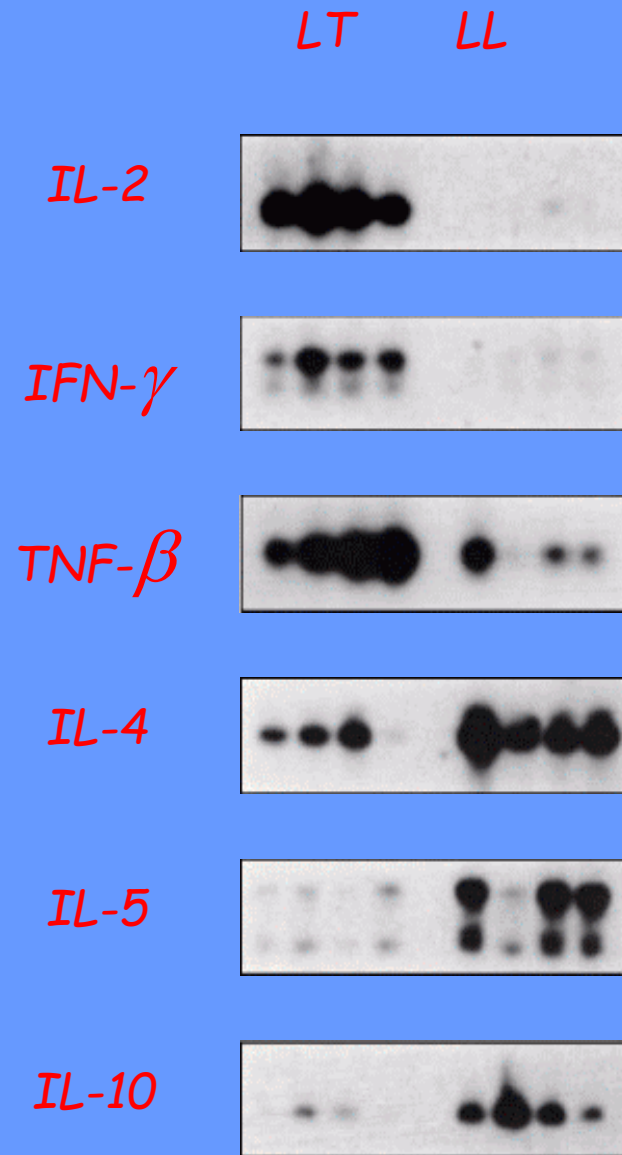
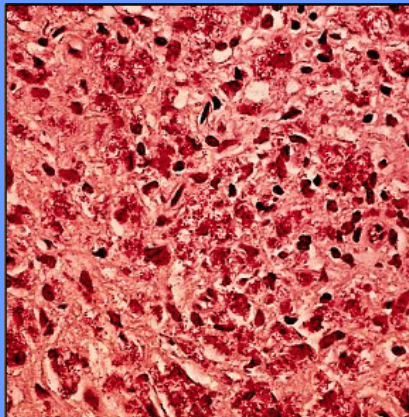
- Síndrome de desregulação imune (IPEX)

Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

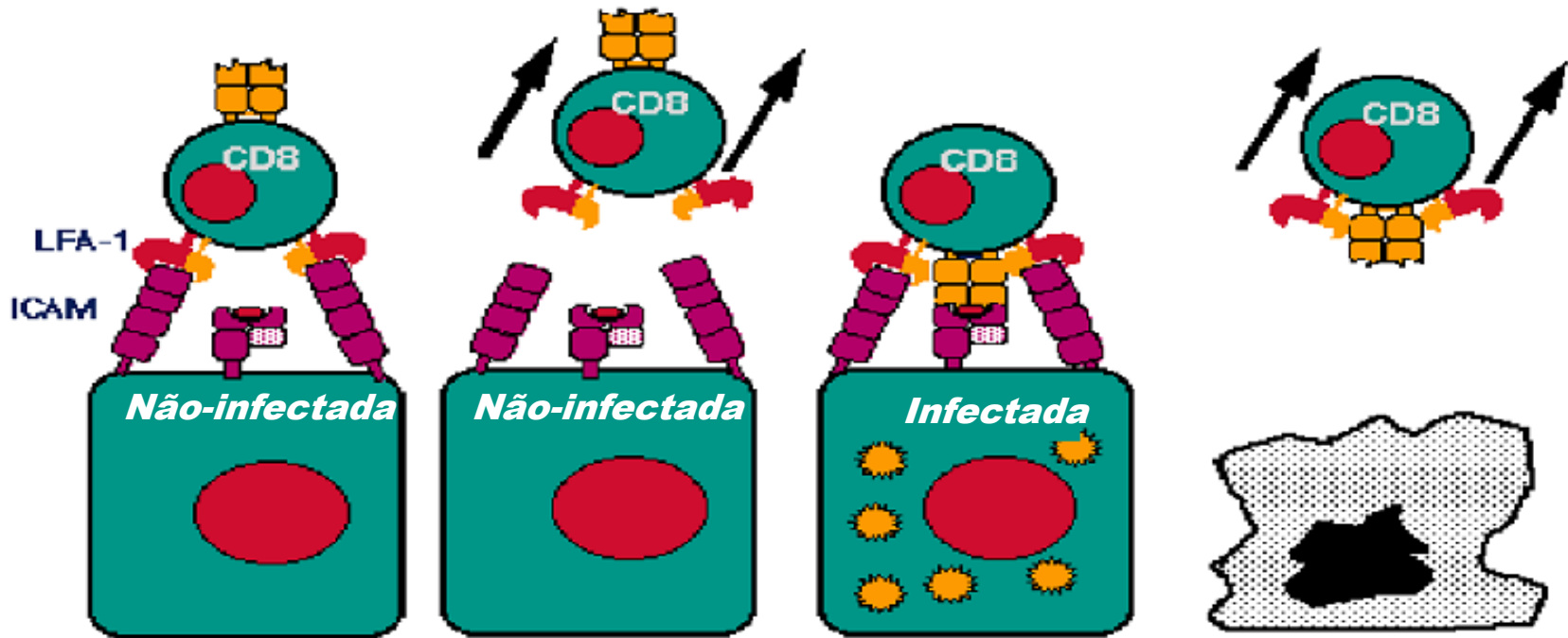
Lepra tuberculóide (restrita)



Lepra lepromatosa (disseminada)



Interações Celulares: Células T Citotóxicas (CTL)



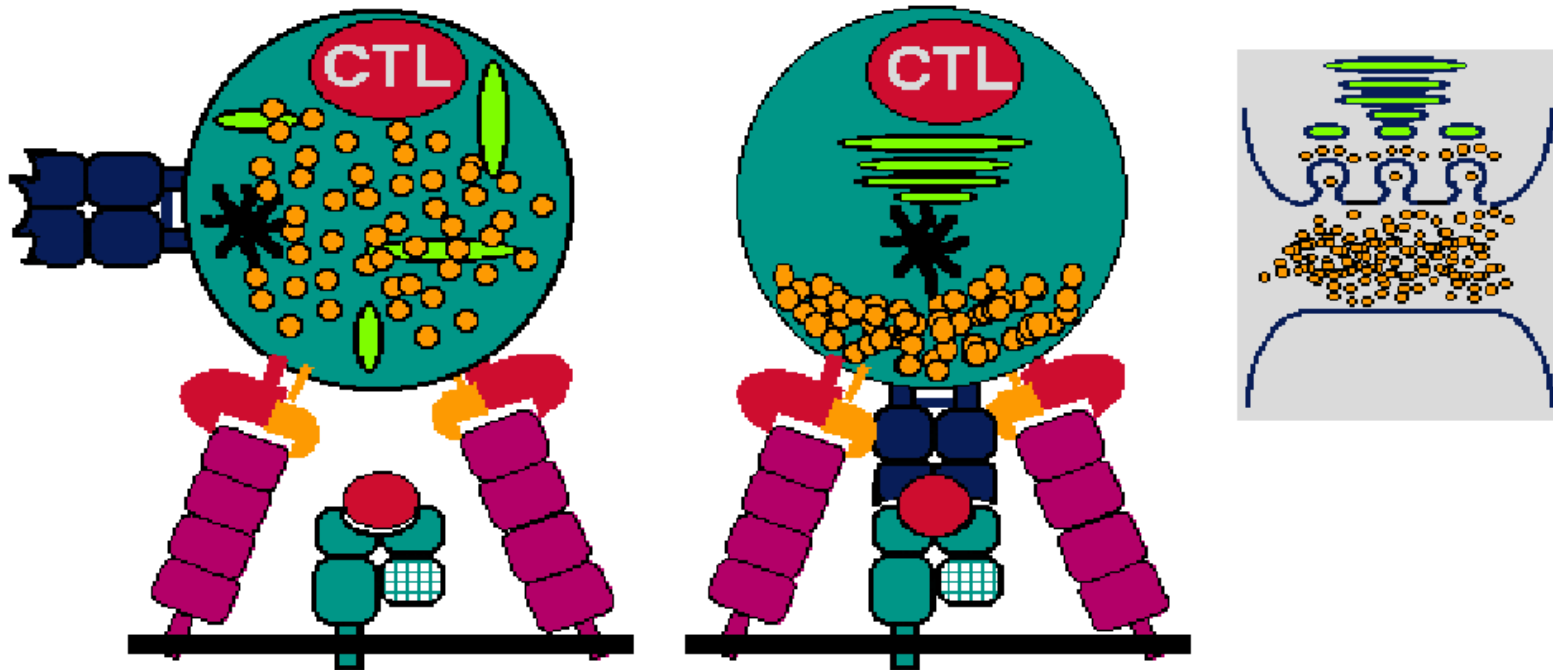
**Adesão
não-
específica**

**Ausência
do 1o.
sinal**

**Presença do
1o. sinal:
adesão
prolongada**

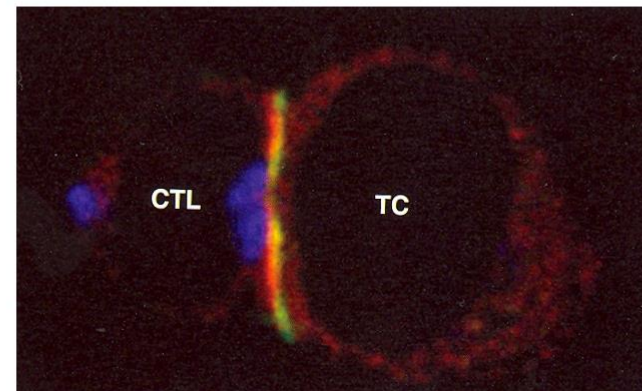
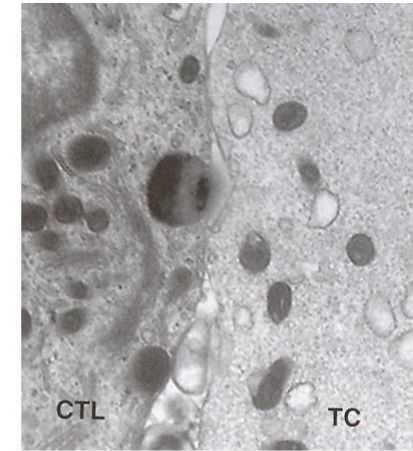
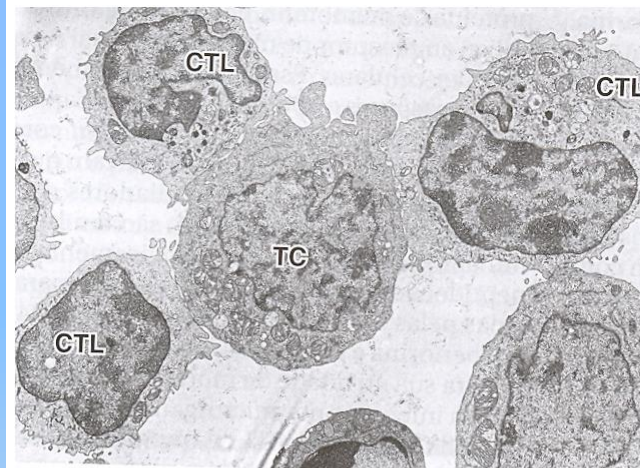
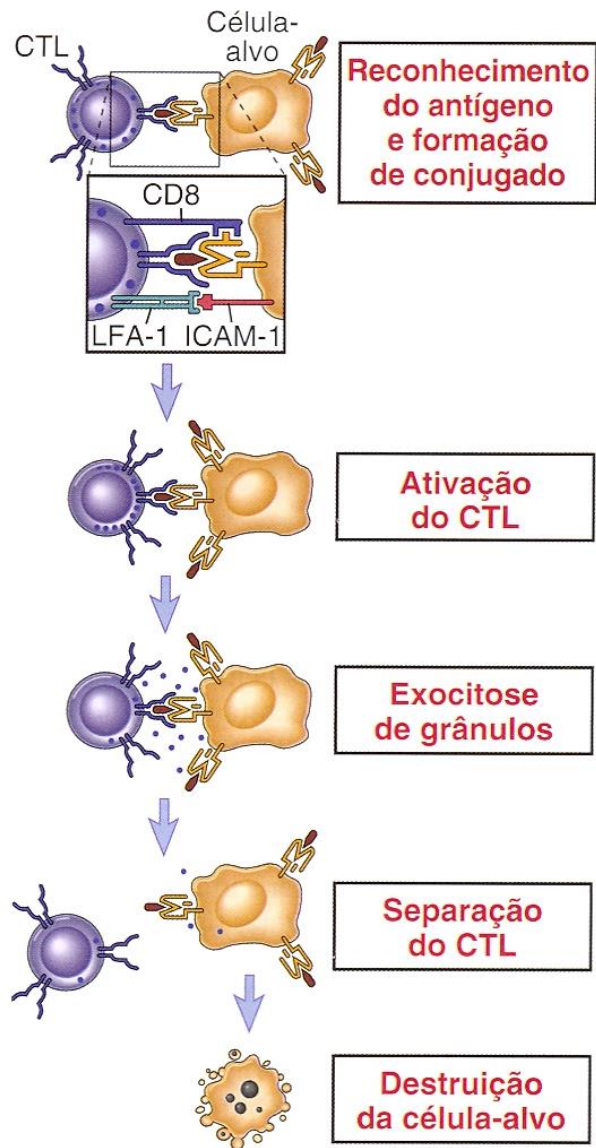
**Liberação de
moléculas
efetoras: lise
da célula alvo**

Interações Celulares: Células T Citotóxicas e Células Alvo



Reorganização do citoesqueleto (microtubulos) e das organelas para direcionar os grânulos citotóxicos para a célula alvo e não para as células vizinhas

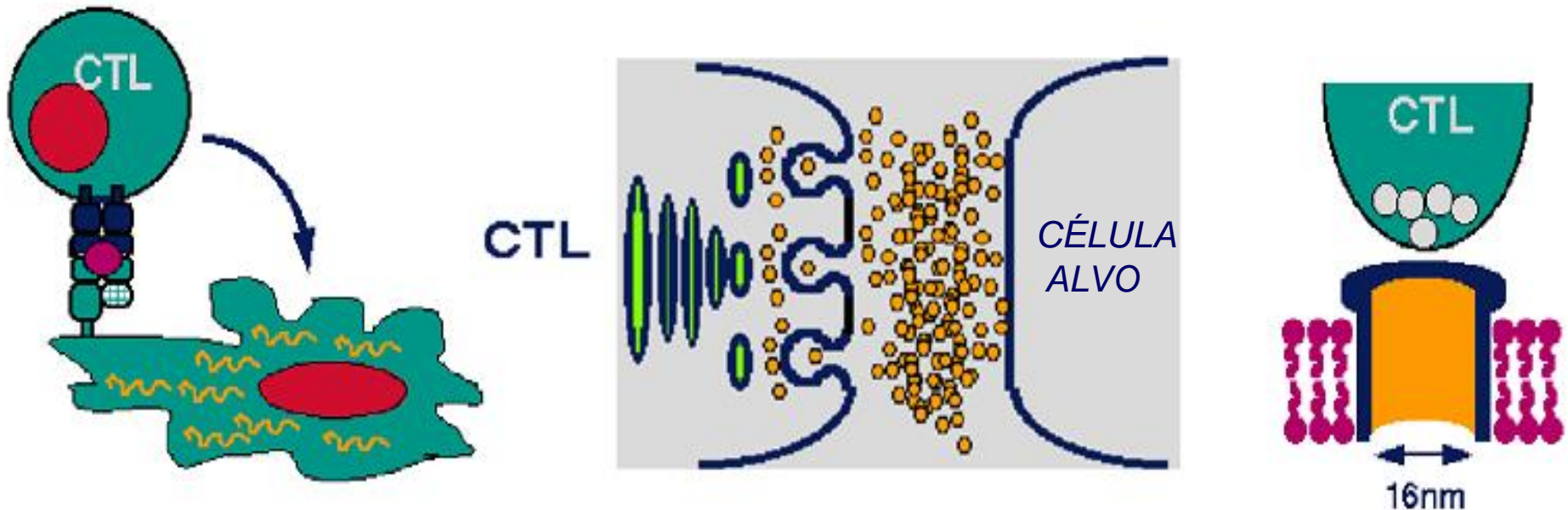
“Beijo da Morte”



Grânulos das Células T Citotóxicas (CTL)

Grânulos citolíticos são lisossomos modificados que estocam citotoxinas numa forma inativa e que são liberados após um aumento do cálcio intracitoplasmático:

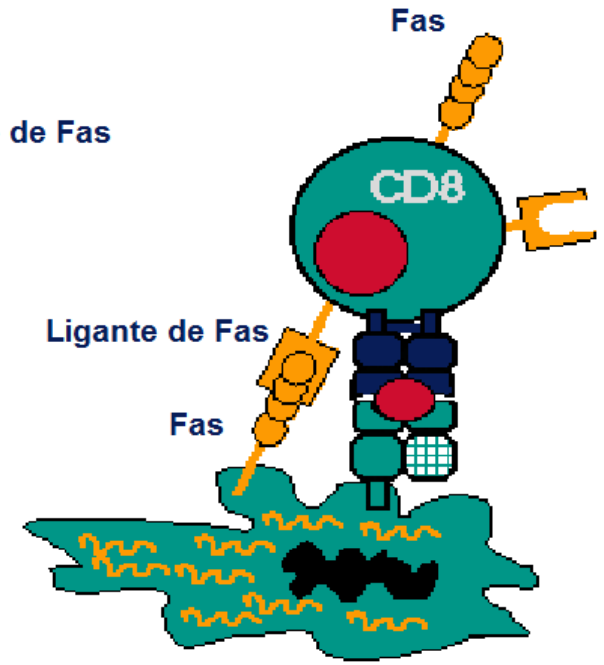
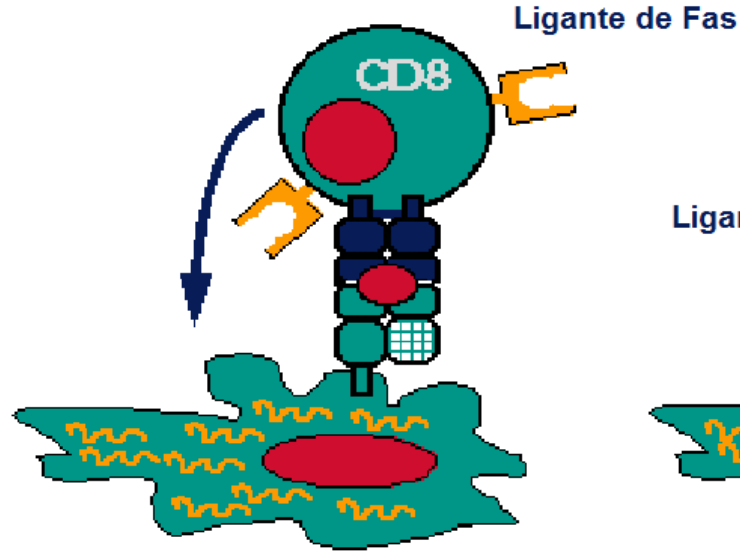
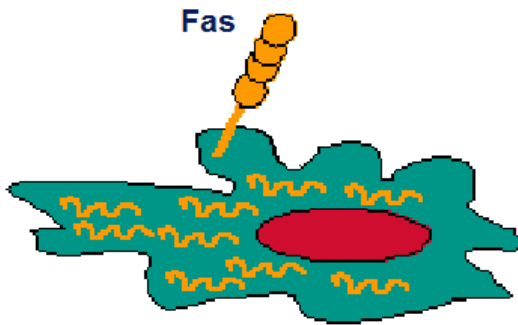
- **Perforinas:** polimerizam-se para formar poros na membrana
- **Granzimas A, B e C:** serino-proteases que induzem apoptose quando no citoplasma
- **Serglicina:** proteoglicano sulfatado forma complexos com perforinas e granzimas
- **Catepsina B:** protege o CTL



Indução de Apoptose via Fas-Fas L

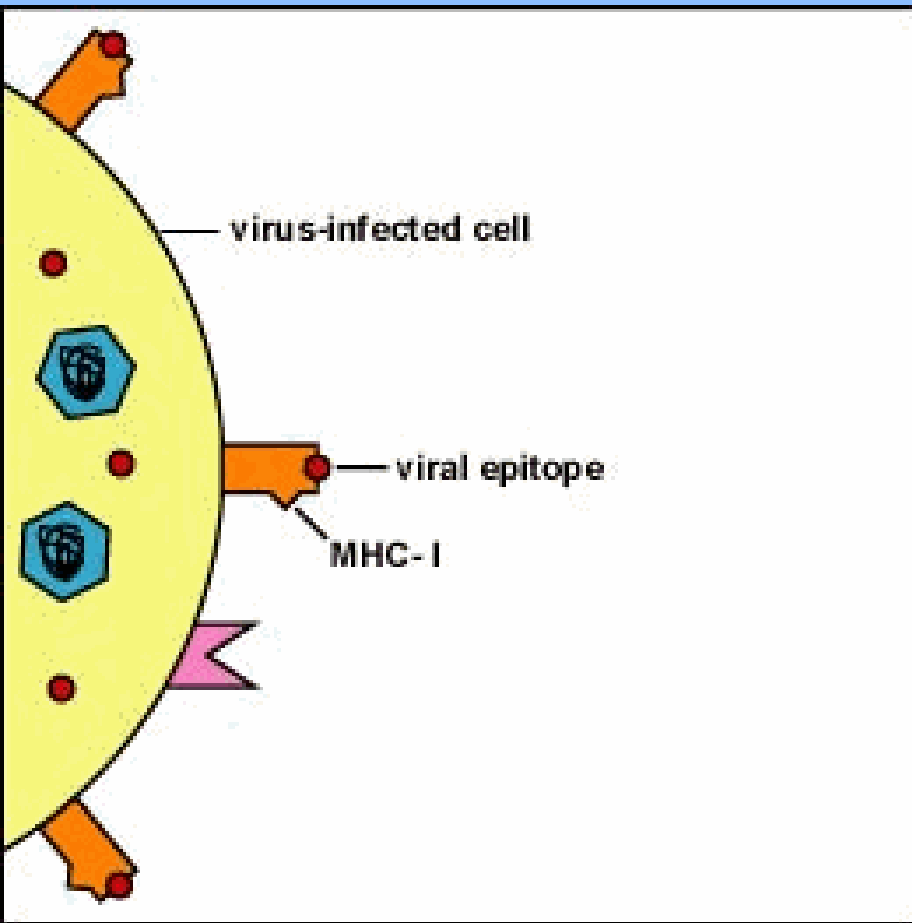
Interação Fas-Fas ligante induz morte por apoptose nas células que expressam Fas

Célula alvo expressa Fas ou é induzida a expressar Fas pelo CTL ativado



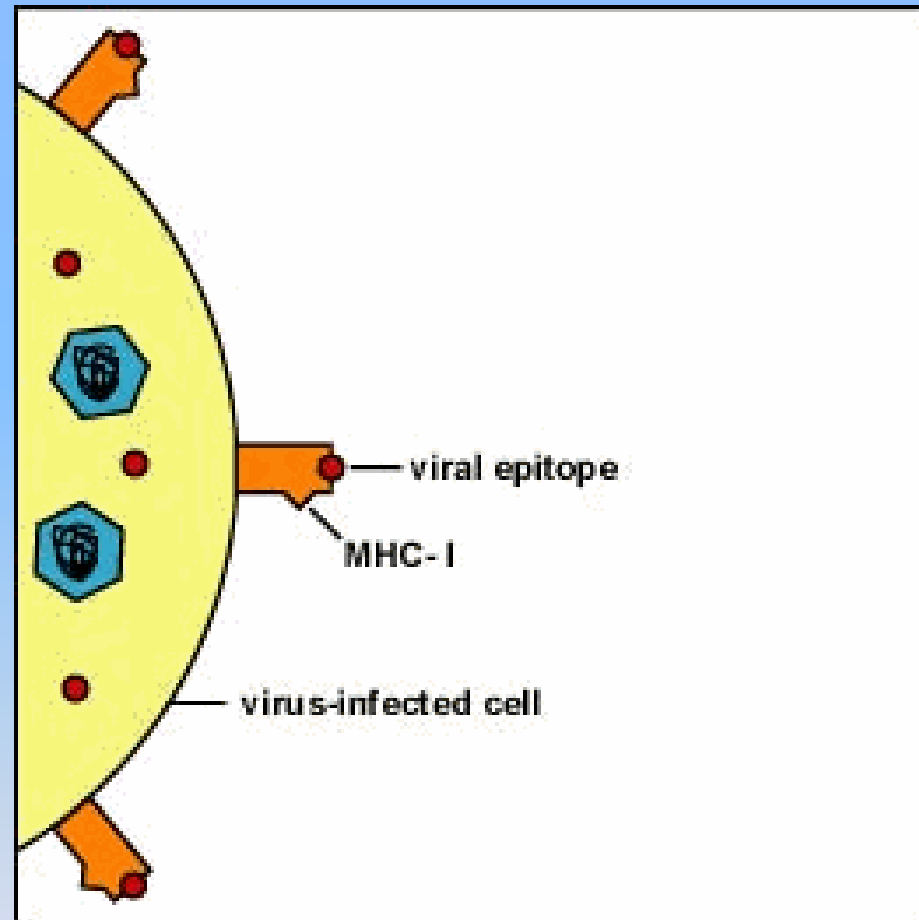
Célula infectada por vírus

Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)



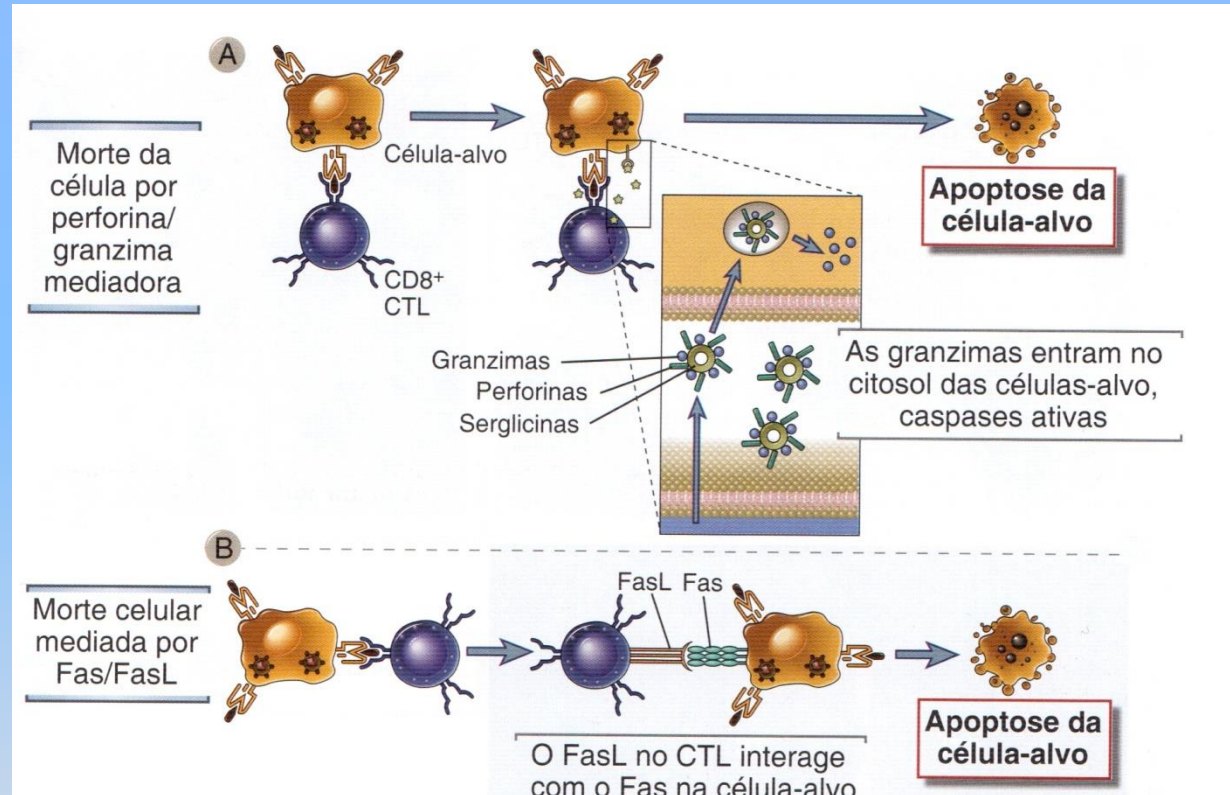
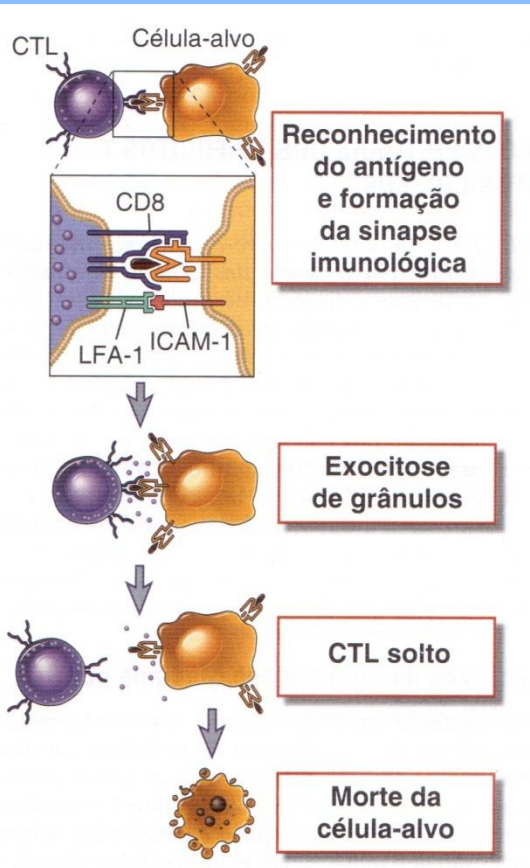
***INDUÇÃO DE APOPTOSE VIA
INTERAÇÃO FAS-FAS L***

Mecanismos Efetores das Células T Citotóxicas (CTL)



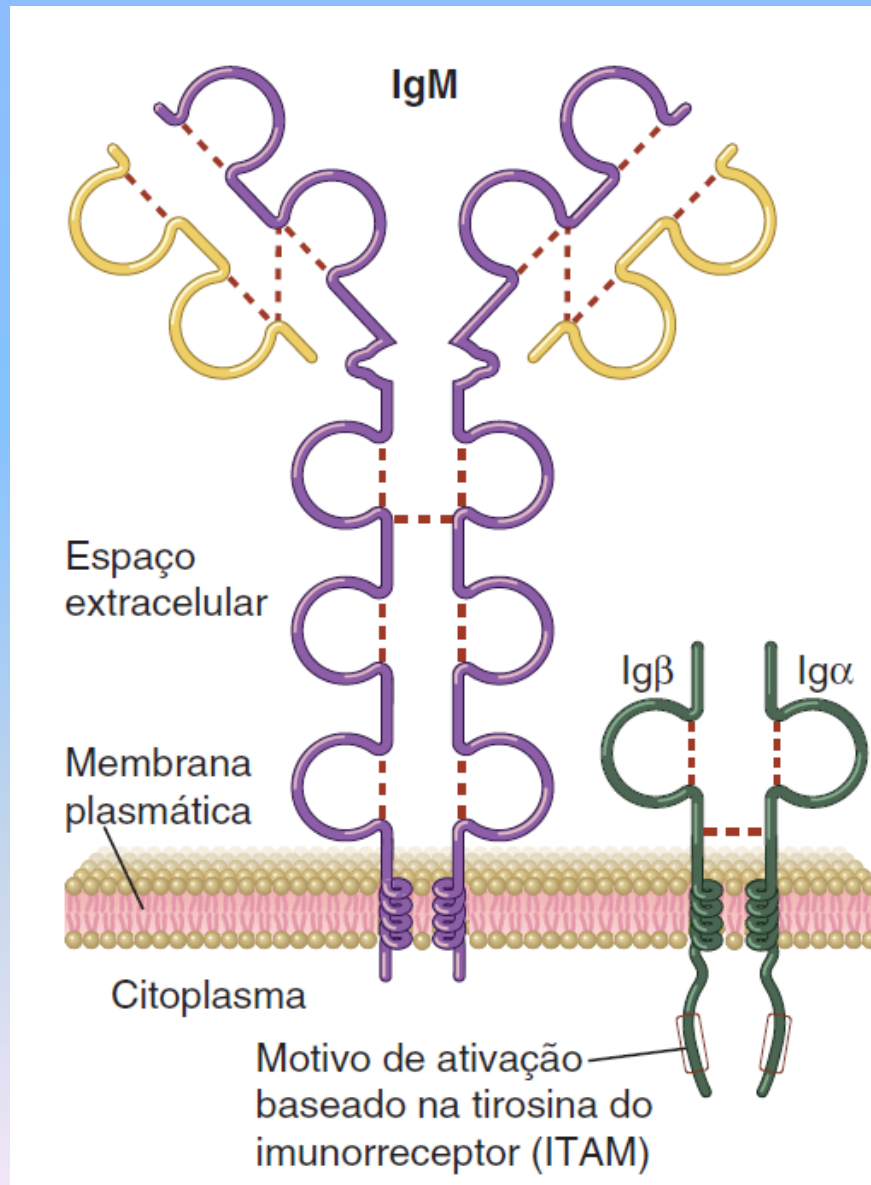
***INDUÇÃO DE APOPTOSE POR
AÇÃO DOS GRÂNULOS
CITOTÓXICOS***

Células T citotóxicas (T CD8+)

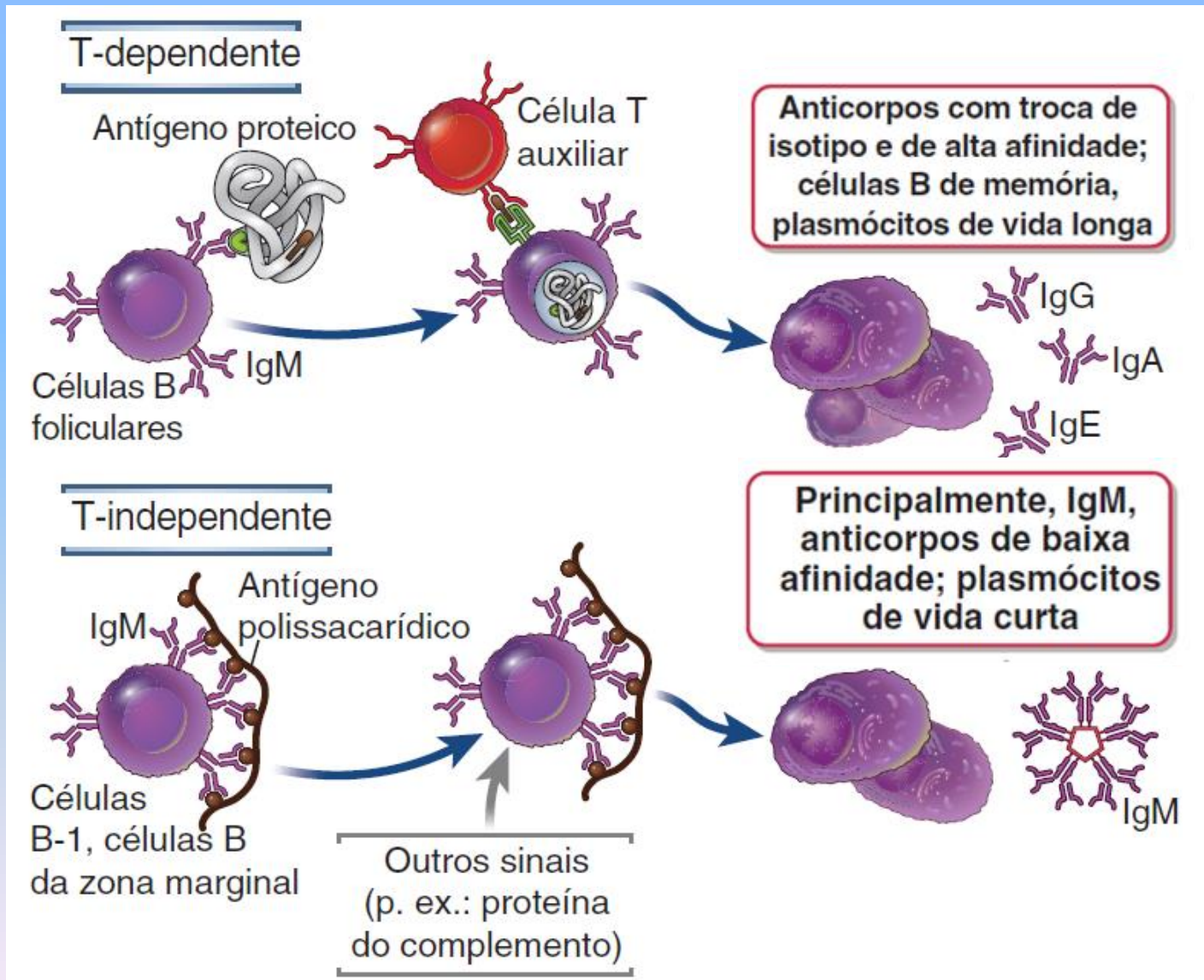


Cytotoxic T cells killing cervical cancer cells.mp4

Linfócitos B : complexo BCR / $Ig\alpha$ / $Ig\beta$



Subpopulações de Linfócitos B são Ativadas de Maneiras Diferentes



Isotipos/Classes de Imunoglobulinas

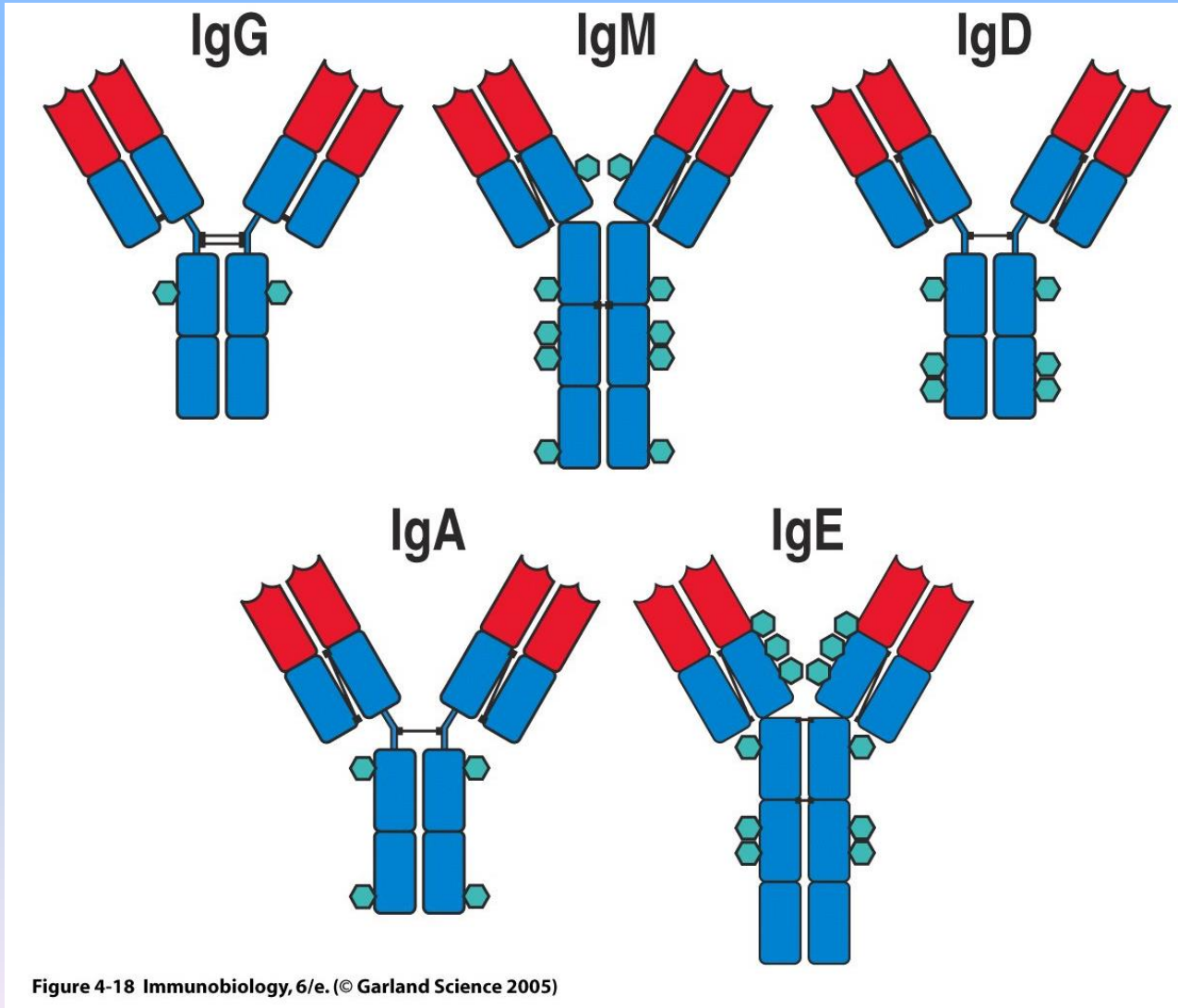


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

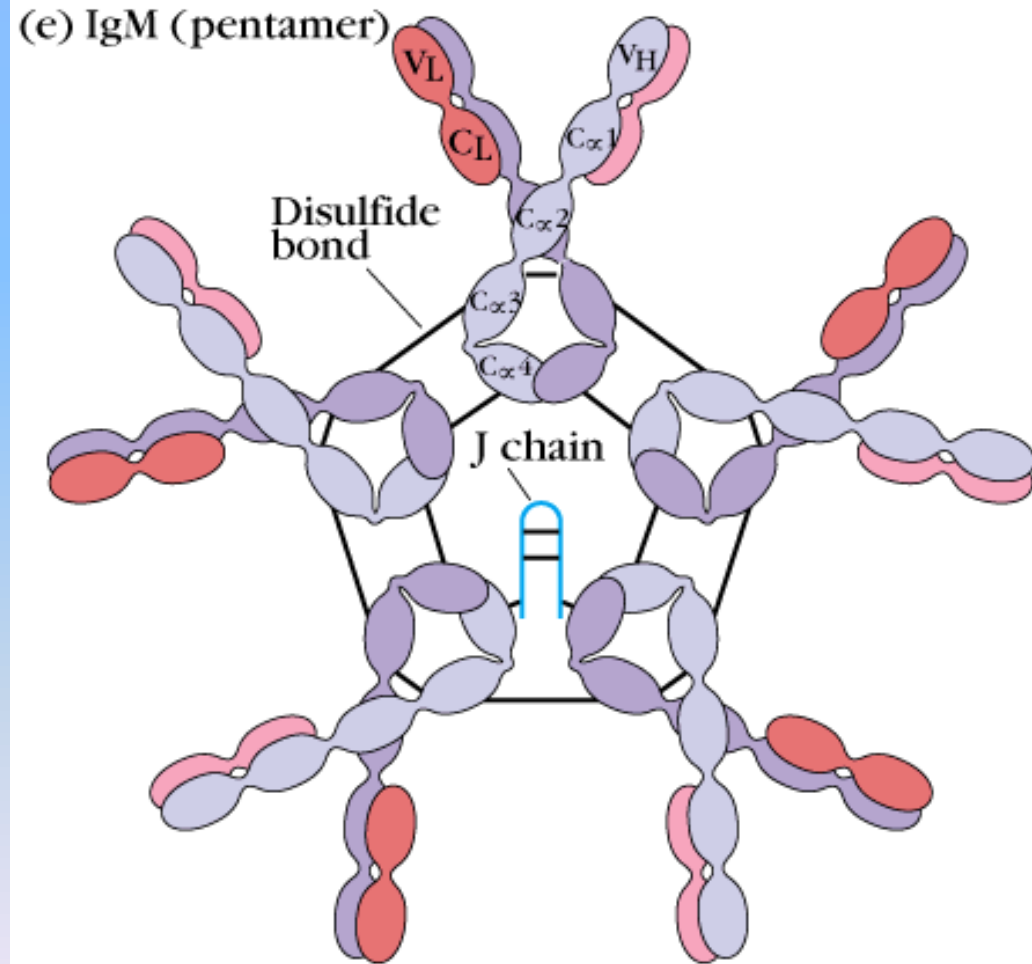
Anticorpos: isotipos

IgM

- **Pentâmero e Hexâmero (monômero na membrana)**
- **cadeia pesada μ**
- **concentração serica: 0,5-2 mg/mL**
- **receptor de células B virgens (naïve)**
- **1º isotipo secretado**

Funções:

- **neutralização**
- **agregação**
- **ativação do complemento**



Anticorpos: isotipos

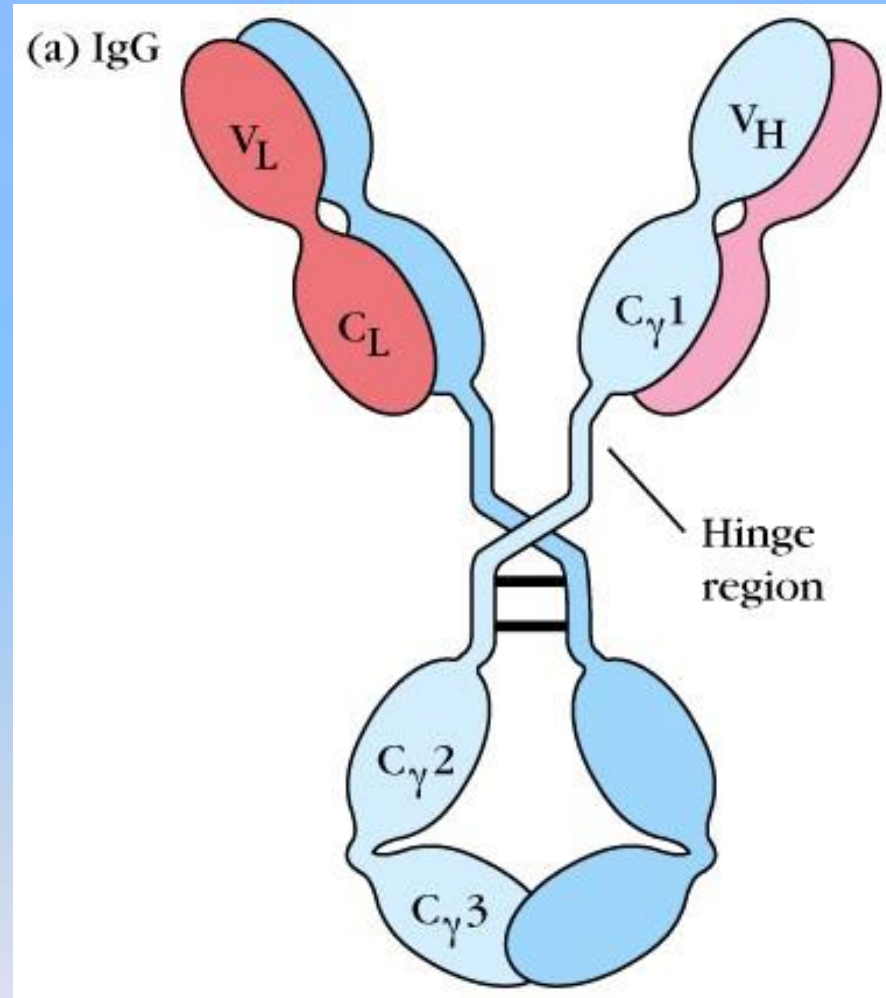
IgD

- ***monômero não secretado***
- ***cadeia pesada δ***
- ***concentração sérica: 0-0.4 mg/mL***
- ***receptor de células B virgens (naïve)***

Anticorpos: isotipos

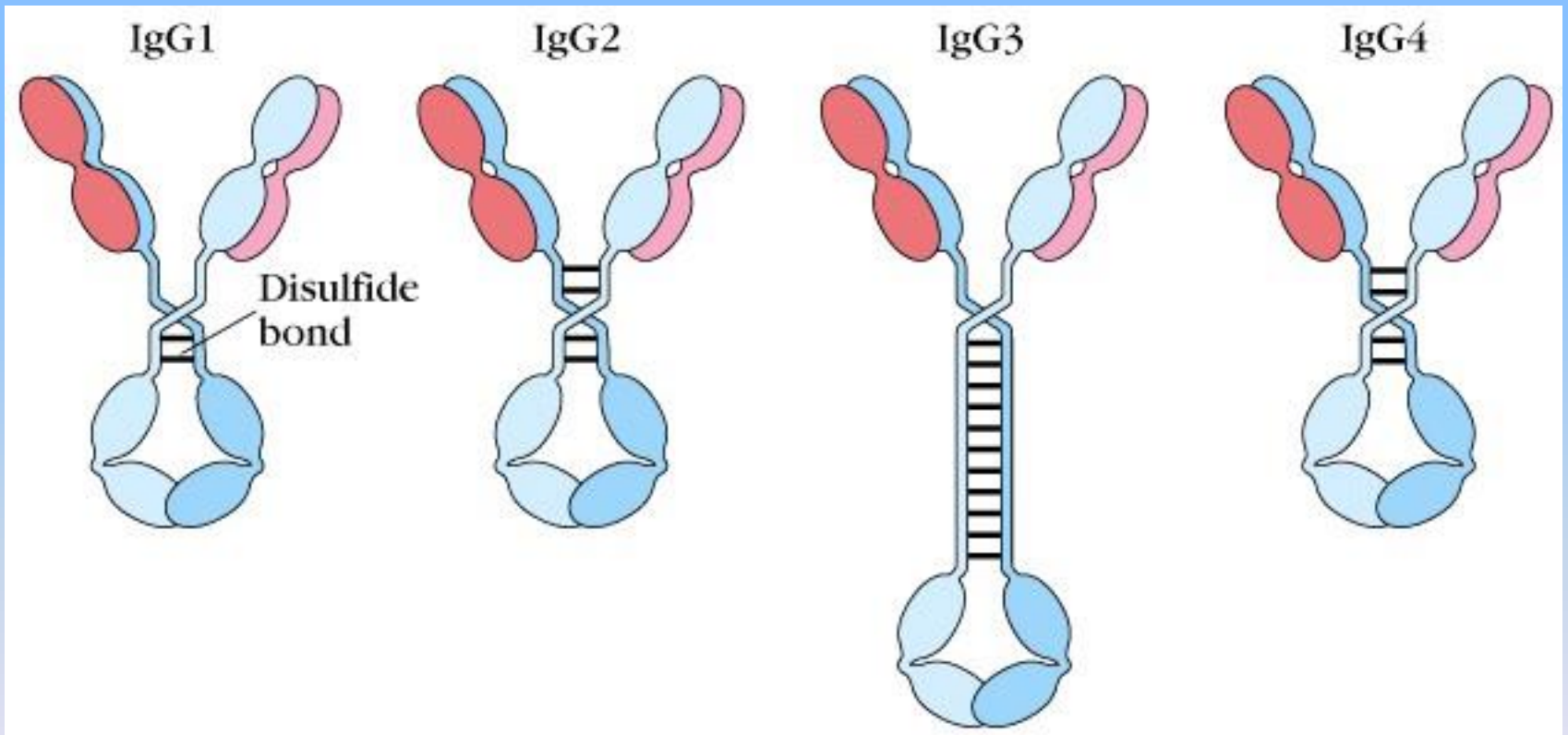
IgG

- Monômero
- IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- cadeia pesada γ (1 a 4)
- IFN- γ e IL-4
- concentração sérica: 8-16 mg/mL
- secretado em respostas secundárias
- Funções:
 - opsonização
 - ativação do complemento
 - citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)
 - imunidade neonatal
 - inibição por feedback das células B



Anticorpos: isotipos

Subclasses de IgG

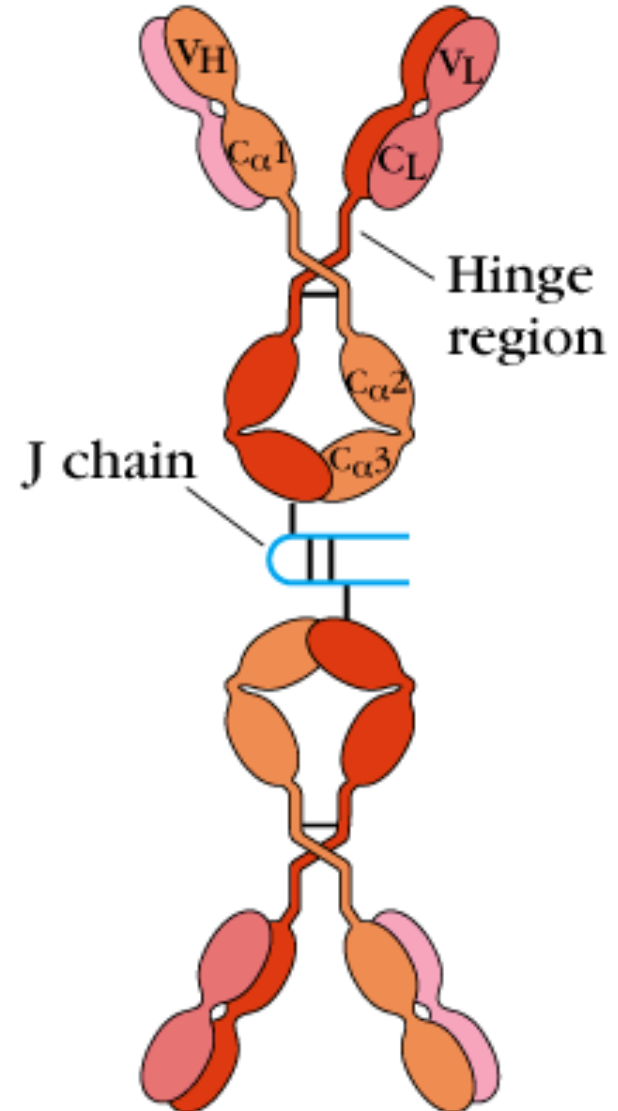


Anticorpos: isotipos

IgA

- *monômero, dímero, trímero*
- *IgA1, IgA2*
- *cadeia pesada α (1 ou 2)*
- *TGF- β , BAFF e outras*
- *concentração sérica: 1-4 mg/mL*
- *fluídos biológicos (imunidade mucosa)*

(d) IgA (dimer)



Secreção de IgA

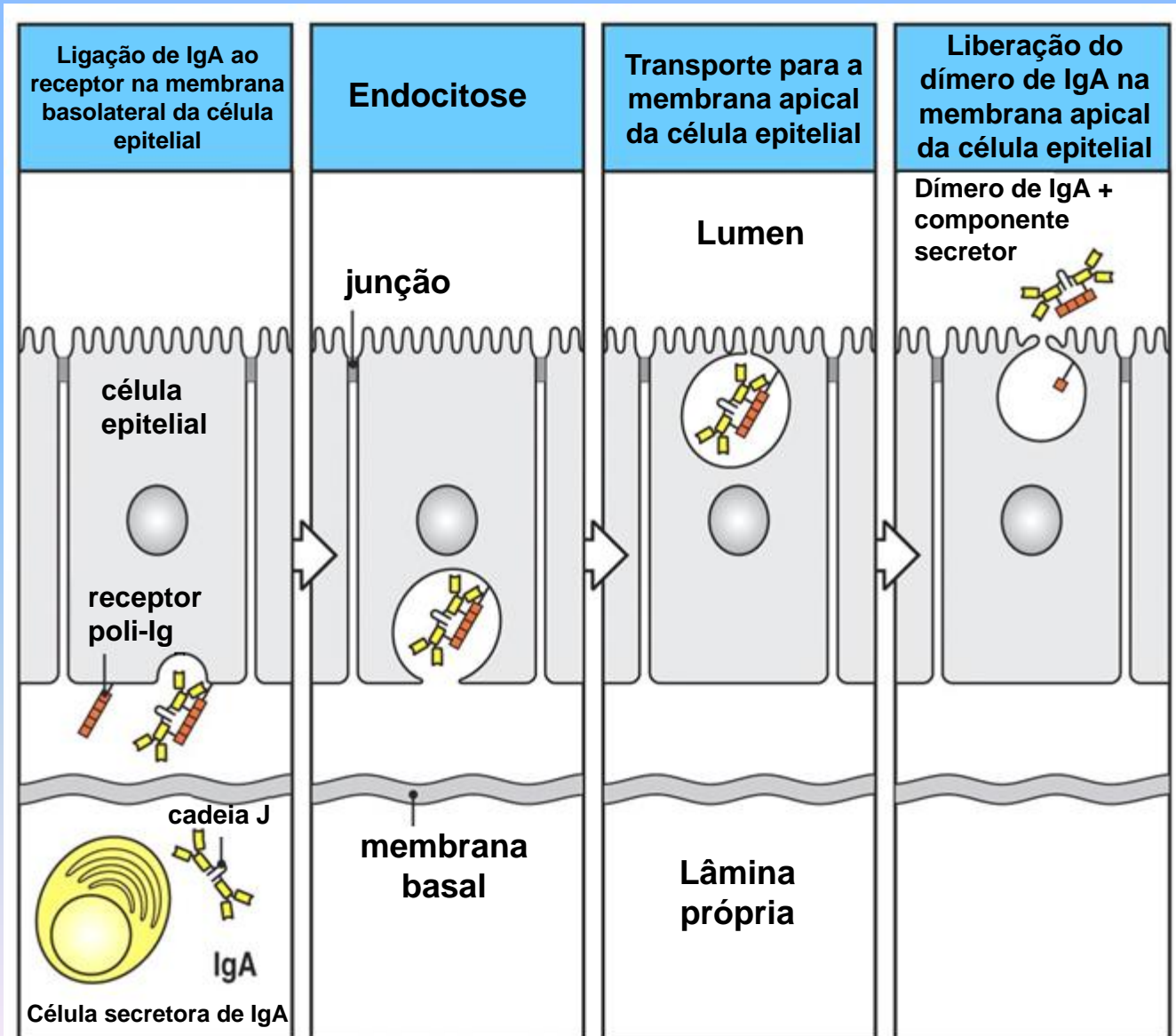
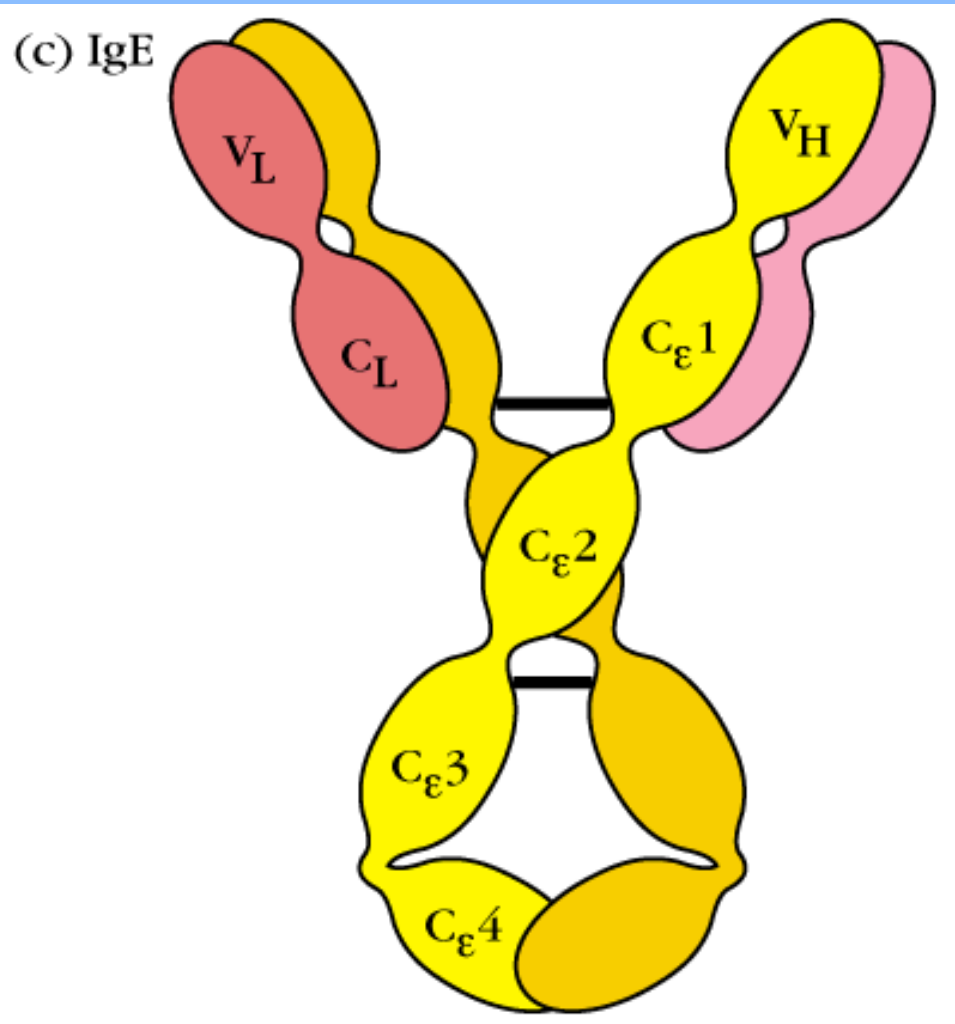


Figure 9-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Anticorpos: isotipos

IgE

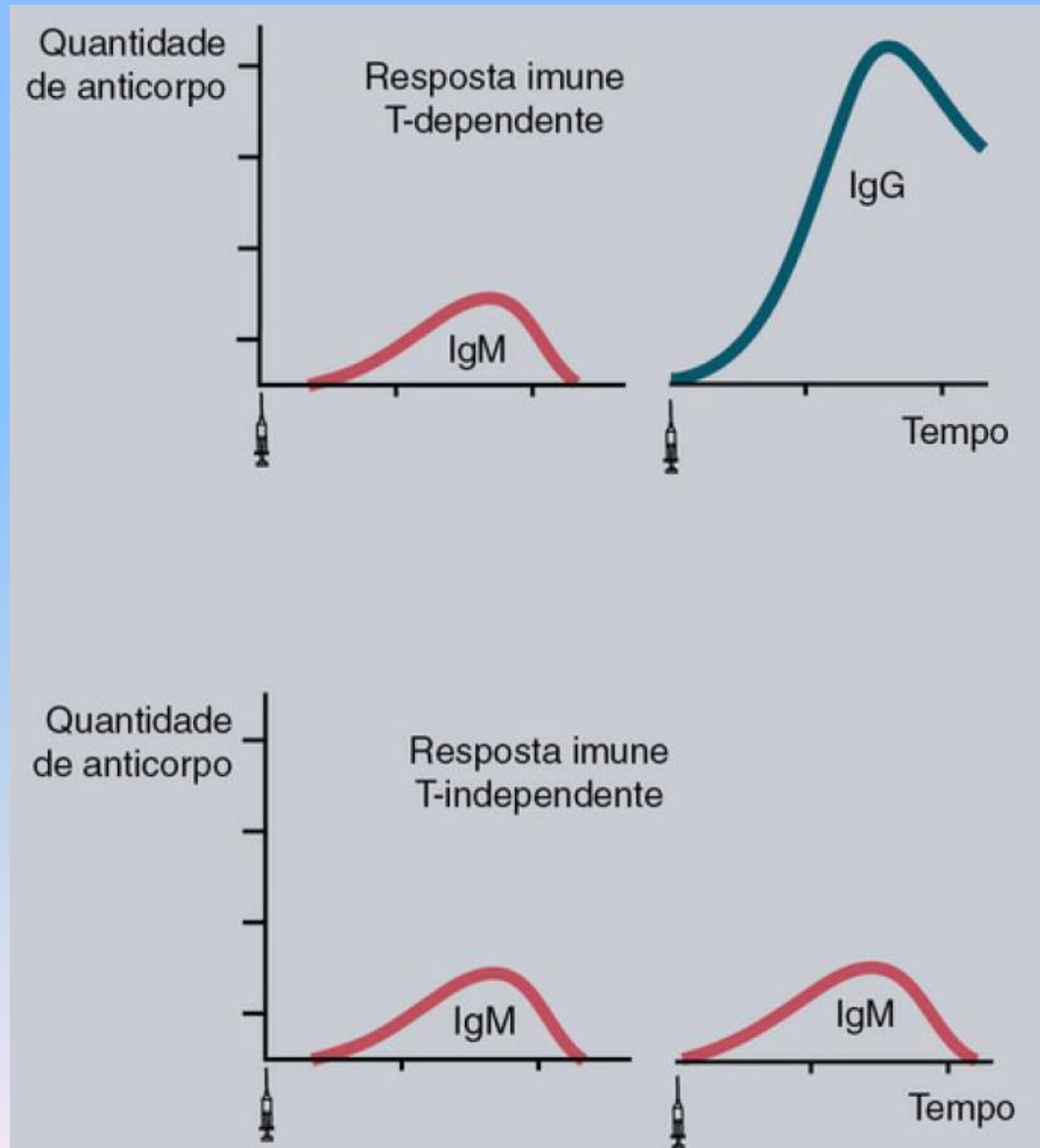
- monômero
- cadeia pesada ϵ
- IL-4
- concentração sérica: 10-400 ng/mL
- imunidade contra parasitas (?),
hipersensibilidade imediata



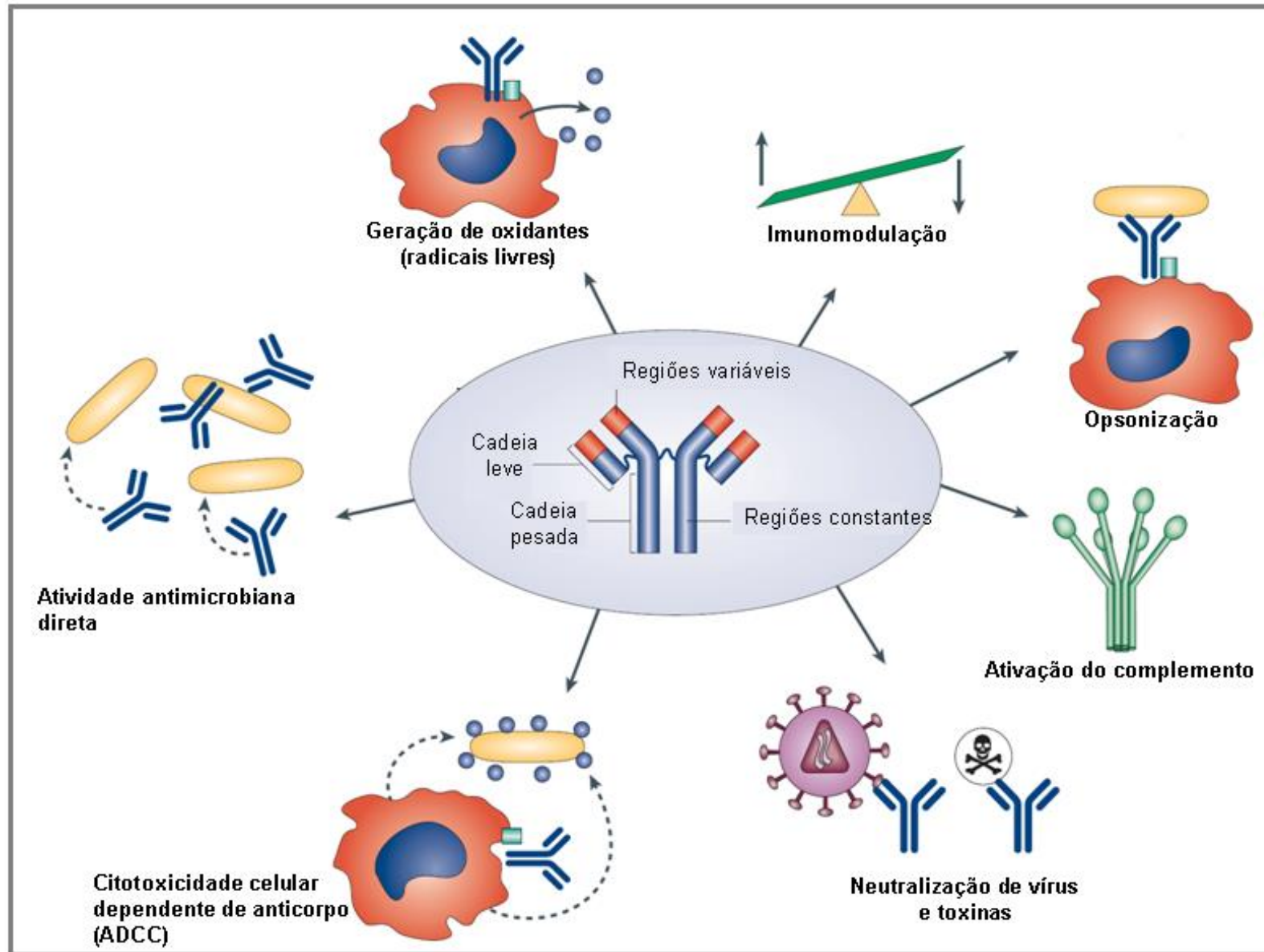
Propriedades dos Antígenos Timo-Dependentes e Timo-Independentes

	Respostas Timo-Independentes	Respostas Timo-Dependentes
Natureza química do antígeno	<i>Antígenos poliméricos, especialmente polissacarídeos, também glicolipídeos e ácidos nucleicos</i>	<i>Proteínas</i>
Troca de isotipo do anticorpo	<i>Pouca ou nenhuma</i>	<i>Sim (IgG, IgE e IgA)</i>
Maturação de afinidade do anticorpo	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
Resposta de memória de células B	<i>Pouca ou nenhuma (observada apenas com alguns antígenos polissacarídicos)</i>	<i>Sim</i>

Ativação T-independente e T-dependente

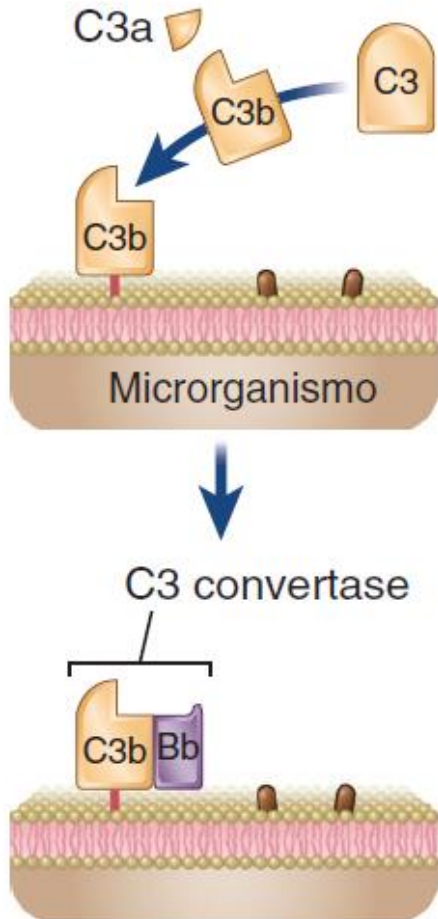


Mecanismos Efetores Humorais: Imunoglobulinas

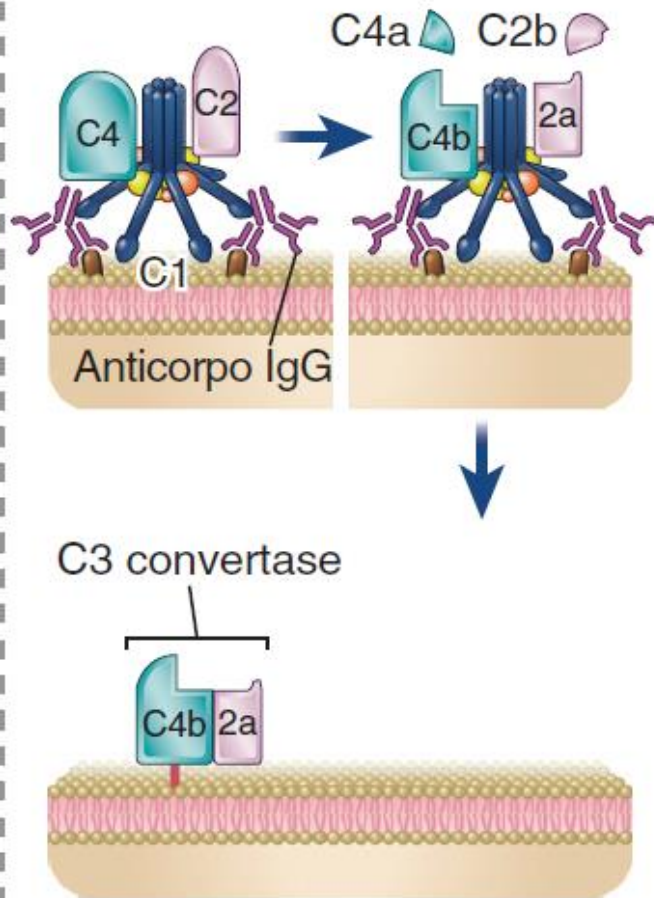


Mecanismos Efetores Humorais: Sistema Complemento

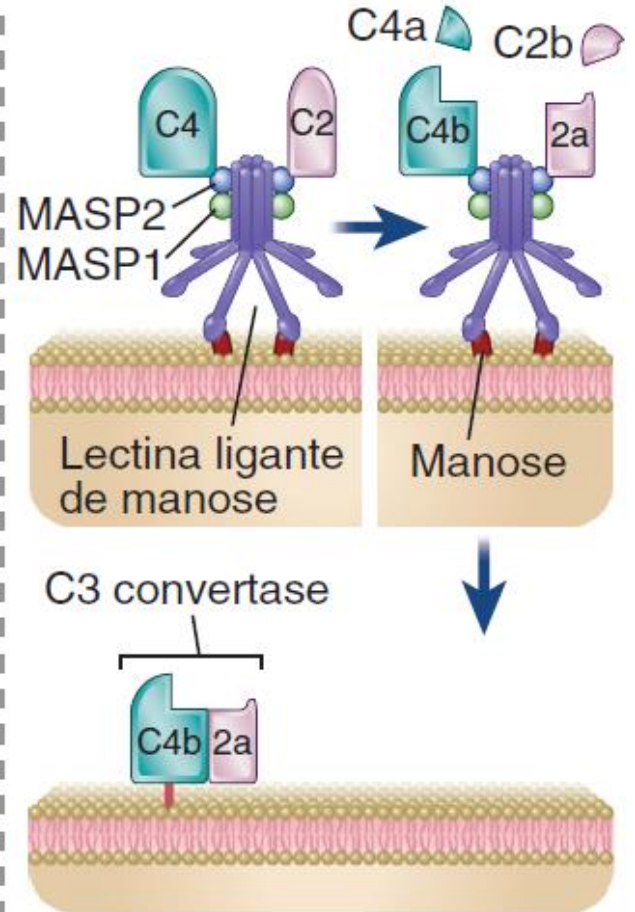
Via alternativa



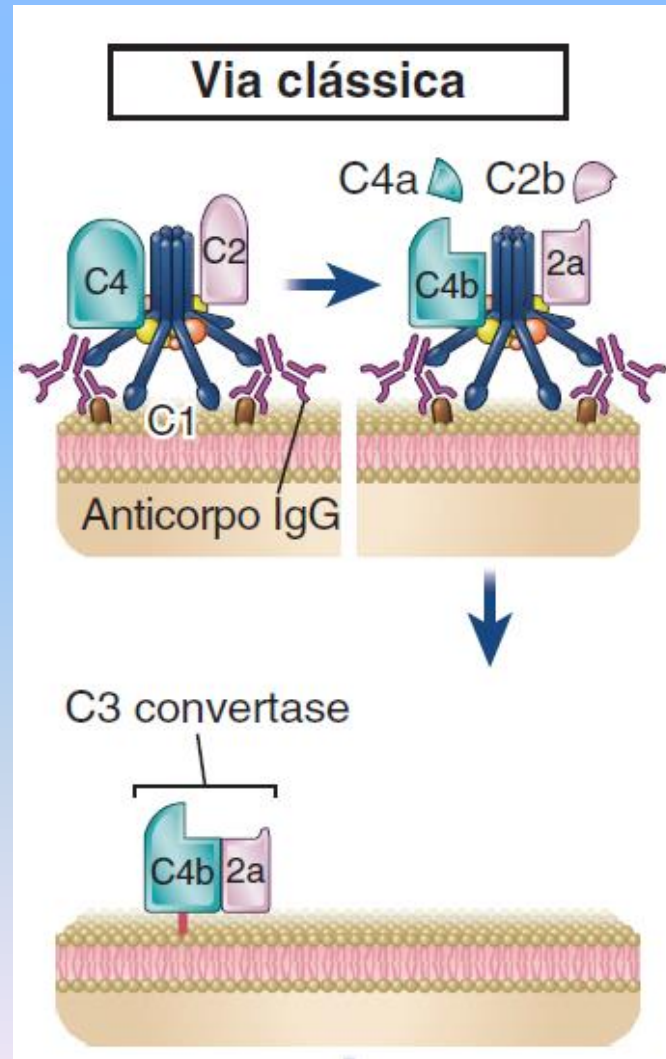
Via clássica



Via das Lectinas

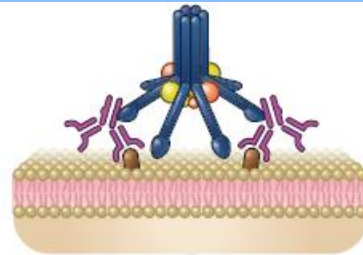


Mecanismos Efetores Humorais: Sistema Complemento

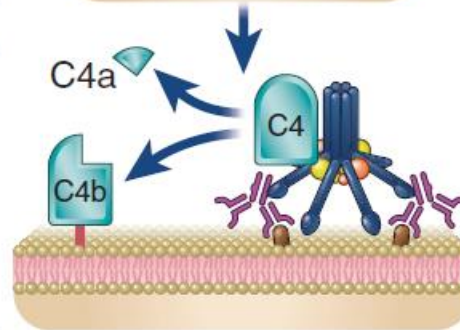


Anticorpos: Ativação da Via Clássica

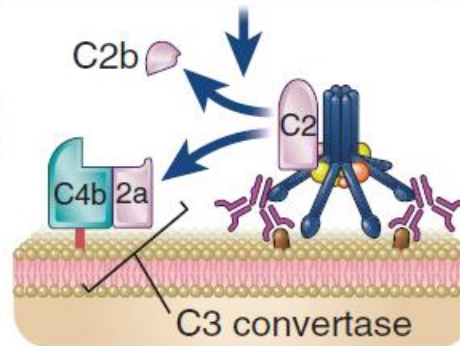
Ligação de anticorpos a antígenos multivalentes; ligação da C1 a anticorpos



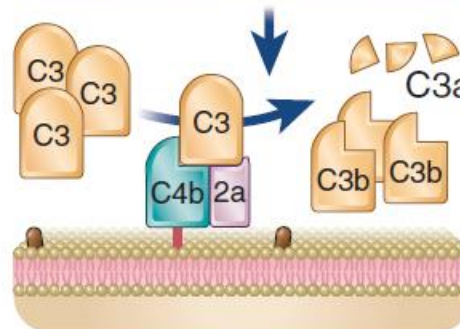
Clivagem de C4 pela enzima C1r₂s₂; ligação covalente de C4b a superfície antigênica e a anticorpos



Clivagem de C2; ligação de C2a a C4b para formar o complexo C4b2a (C3 convertase)

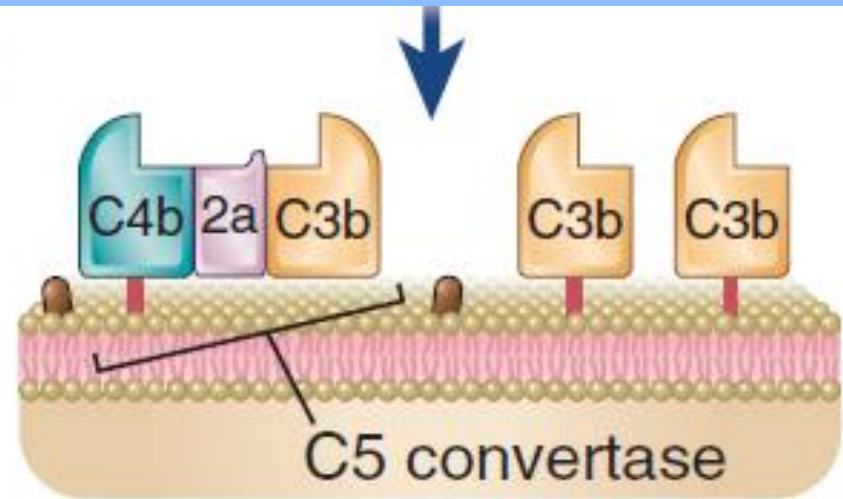


Clivagem de C3 pela C3 convertase

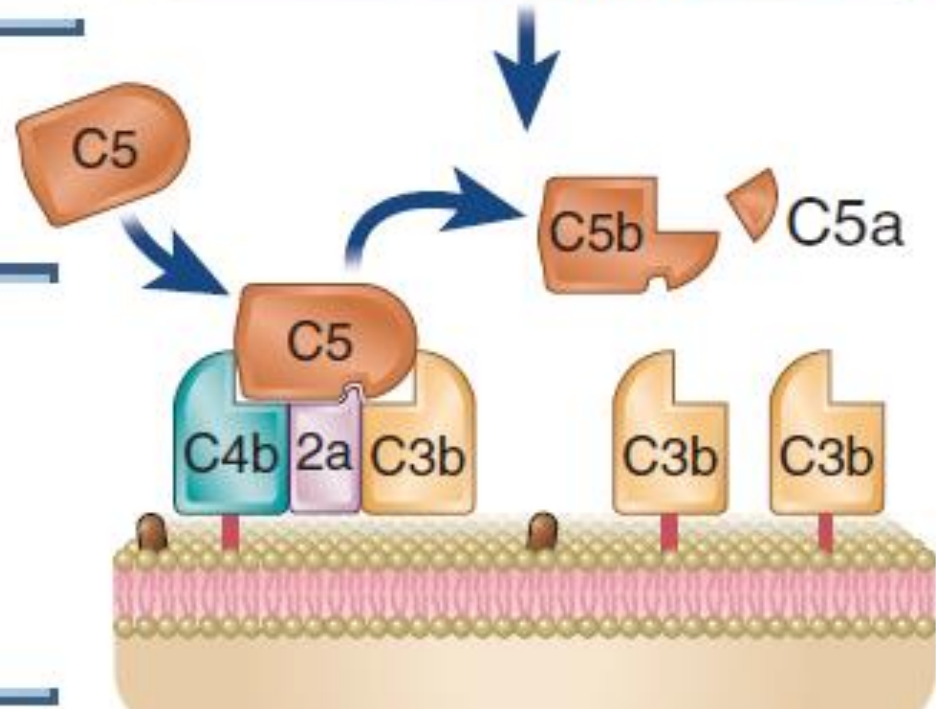


Ativação da Via Clássica

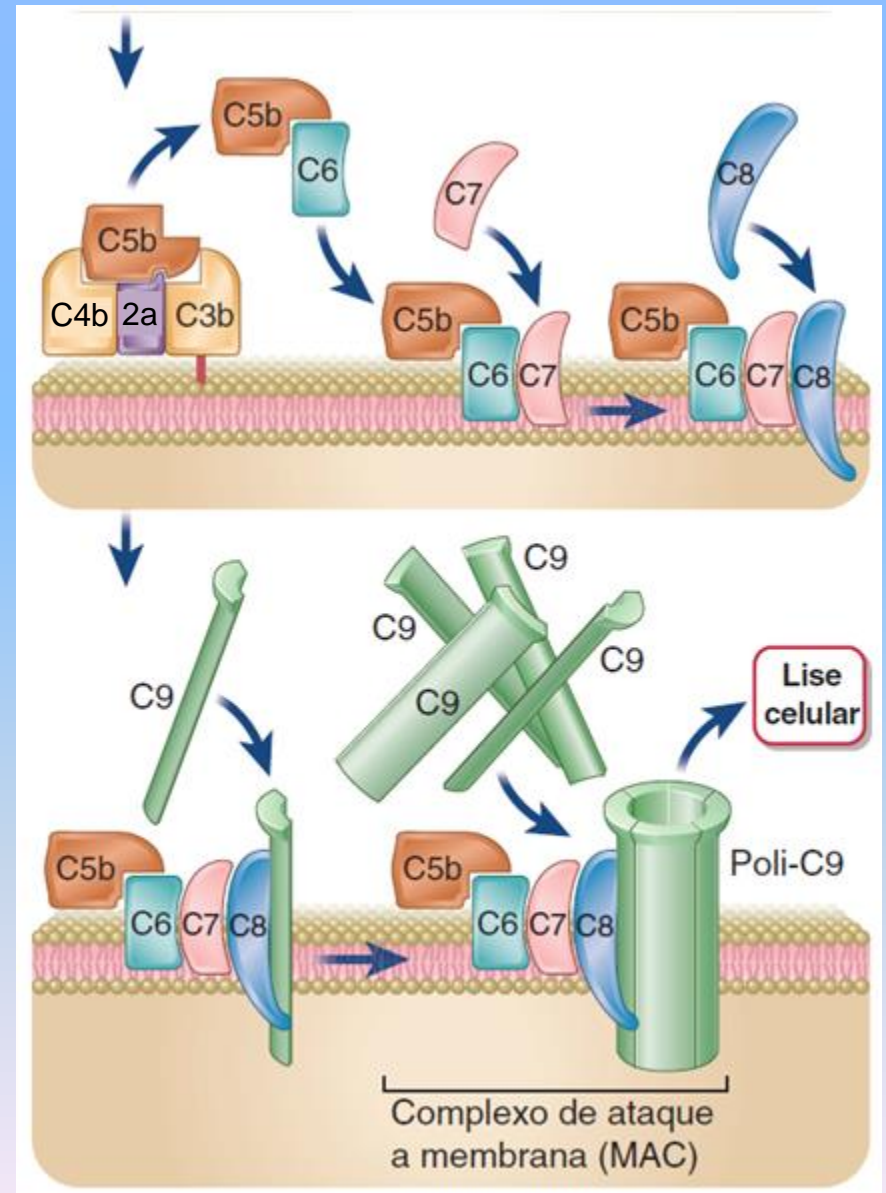
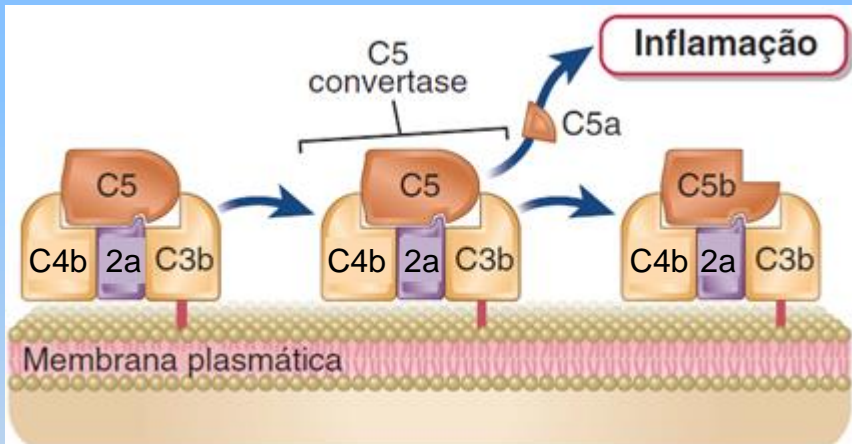
Ligação de C3b a superfície antigênica e a C4b2a para formar o complexo C4b2a3b (C5 convertase)



Clivagem de C5; iniciação das etapas terminais de ativação do complemento

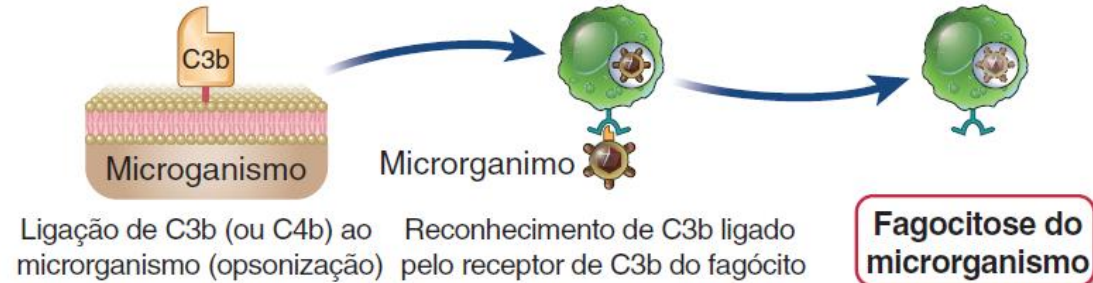


Etapa Terminal (Comum) da Ativação do Complemento

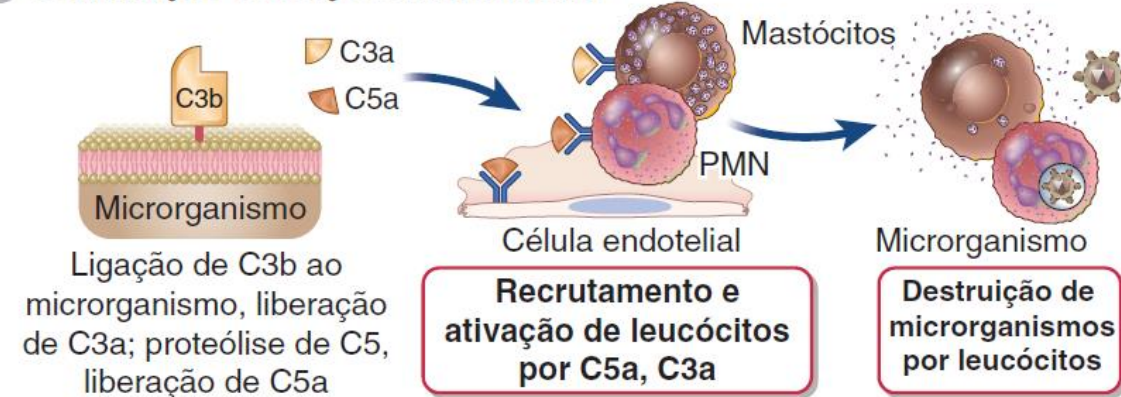


Sistema Complemento: Funções

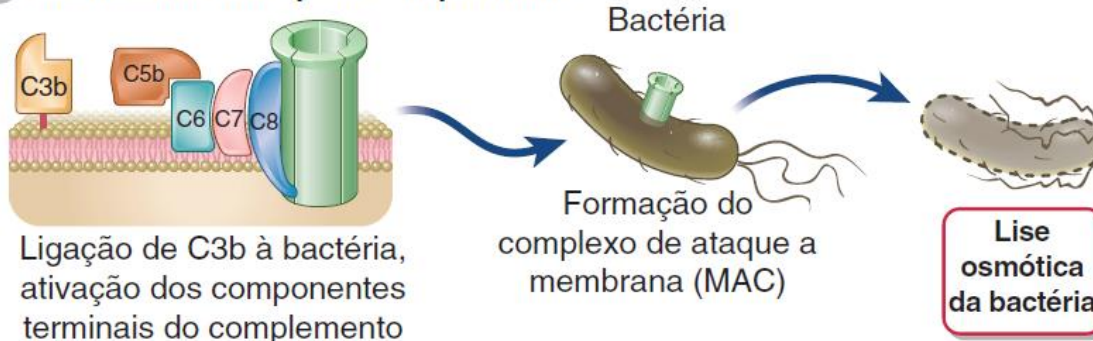
A Oponização e fagocitose



B Estimulação de reações inflamatórias

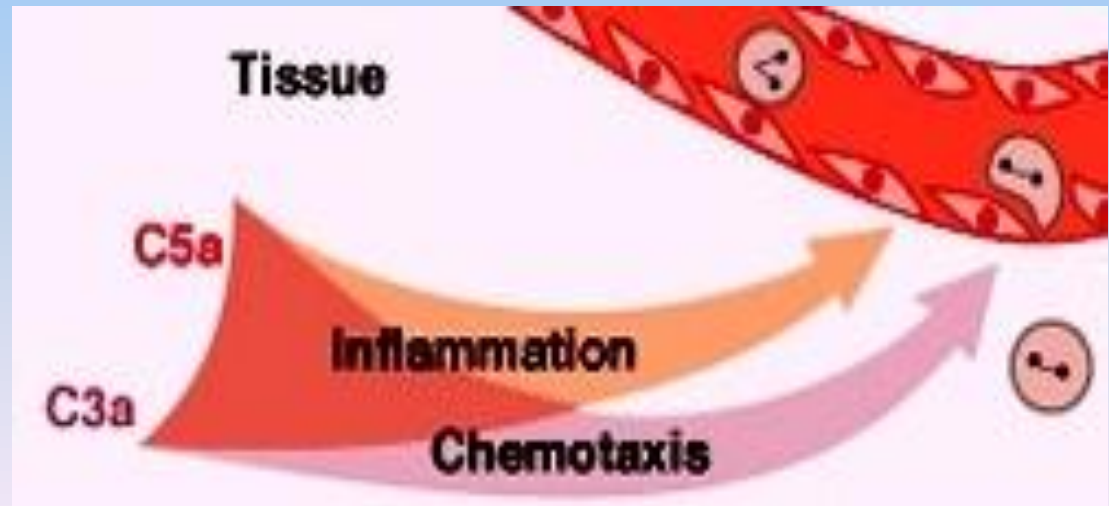
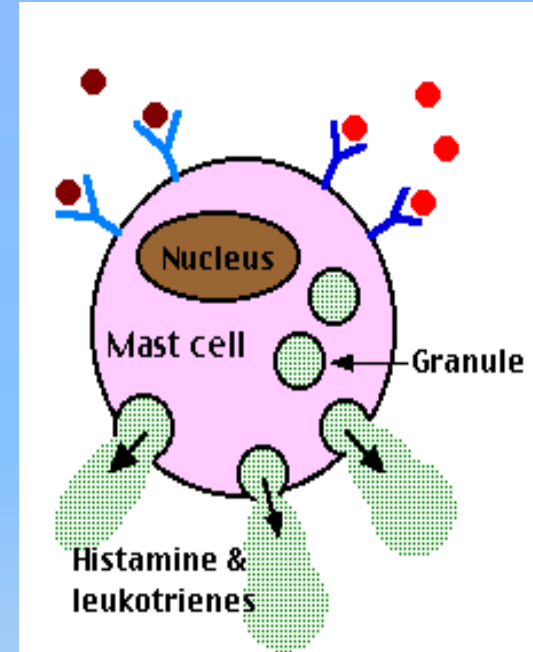


C Citólise mediada pelo complemento

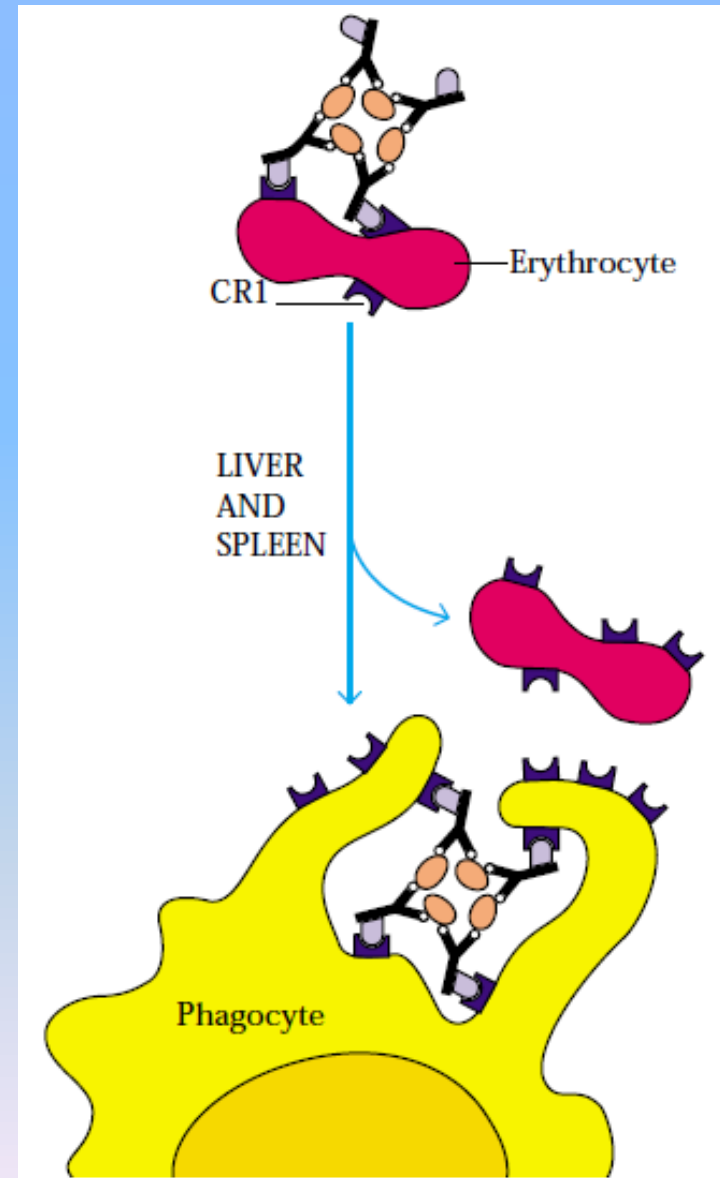
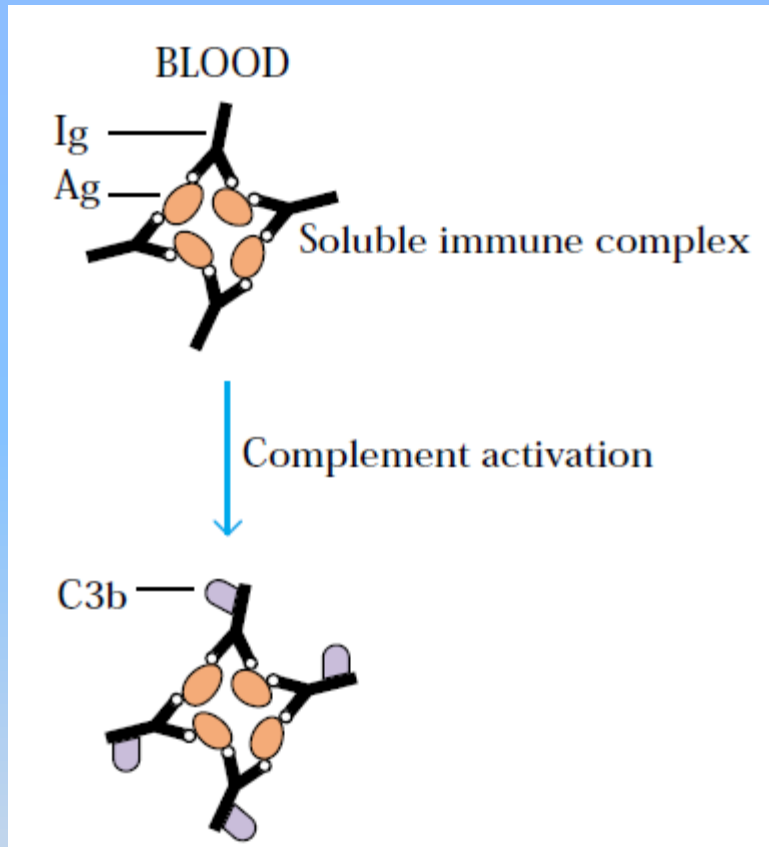


Sistema Complemento: Funções

C3a, C5a :Anafilotoxinas
C3a:Quimiotaxia de neutrófilos



Sistema Complemento: Funções

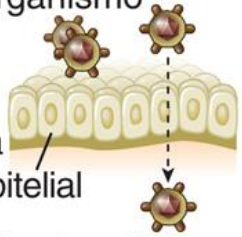


Anticorpos: Neutralização e Agregação

Sem anticorpo

A Entrada do microrganismo através da barreira epitelial

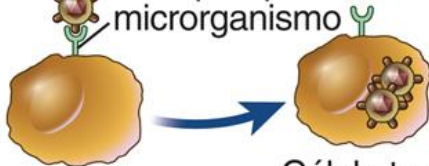
Microrganismo



Células da barreira epitelial

B Infecção da célula por microrganismo

Receptor para microrganismo



Célula tecidual

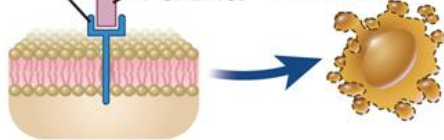
Célula tecidual infectada

C Efeito patológico da toxina

Receptor de superfície celular para toxina

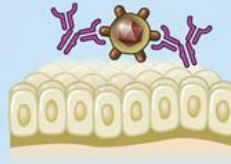
Toxina

Efeito patológico da toxina (p. ex.: necrose celular)

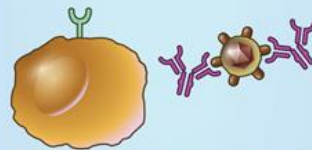


Com anticorpo

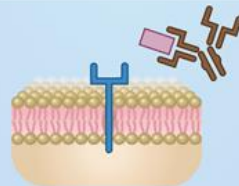
Anticorpo bloqueia a penetração do microrganismo através da barreira epitelial



Anticorpo bloqueia a ligação do microrganismo e a infecção da célula

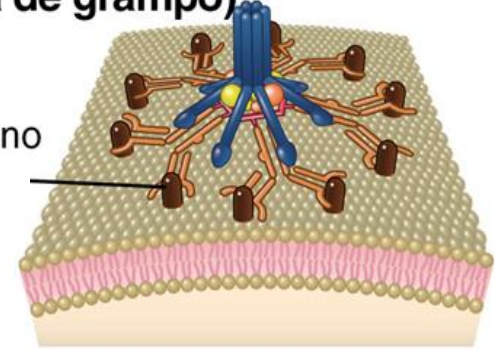


Anticorpo bloqueia a ligação da toxina ao receptor celular



D IgM ligada ao antígeno (forma de grampo)

Antígeno



Anticorpos: Opsonização e Fagocitose

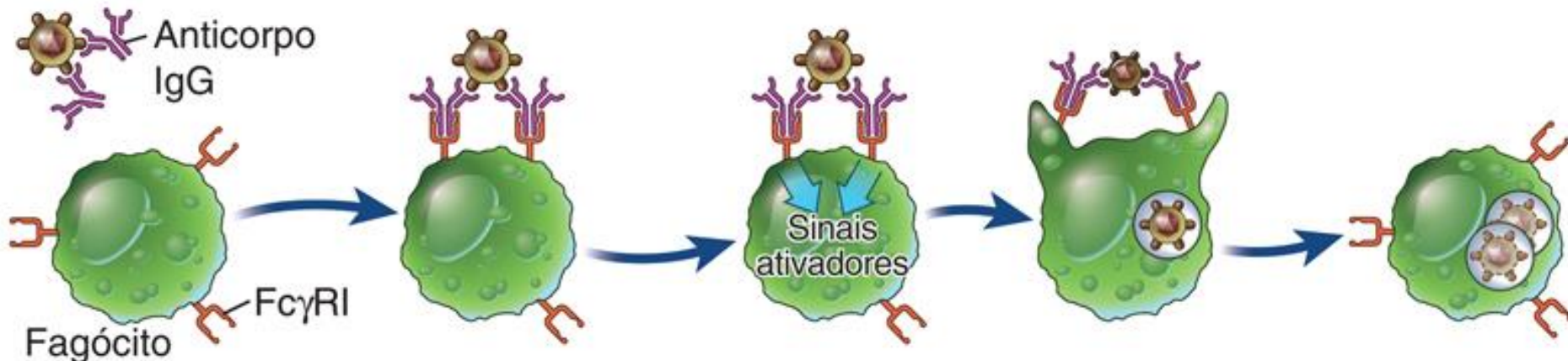
Opsonização de microrganismo por IgG

Ligação de microrganismos opsonizados a receptores Fc de fagócitos (Fc γ RI)

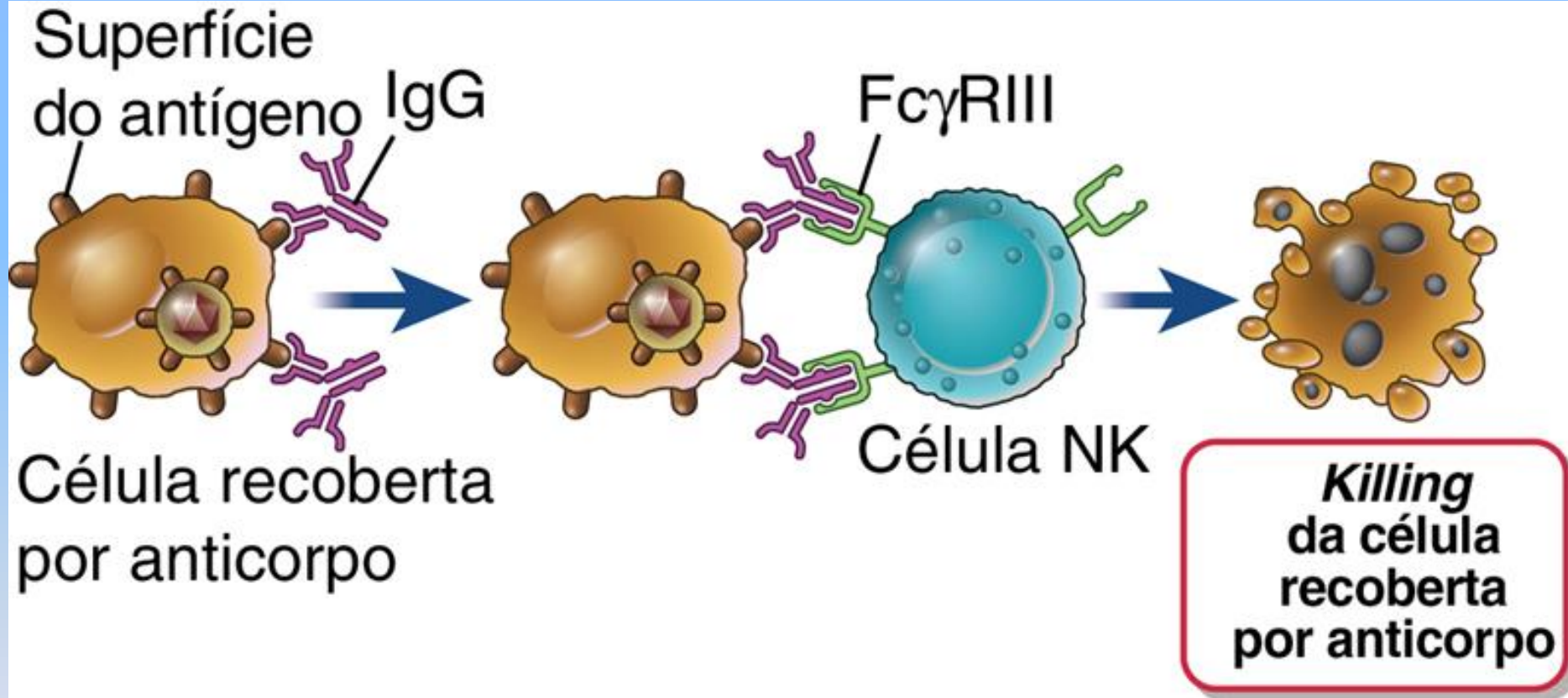
Sinais do receptor Fc ativam o fagócito

Fagocitose do microrganismo

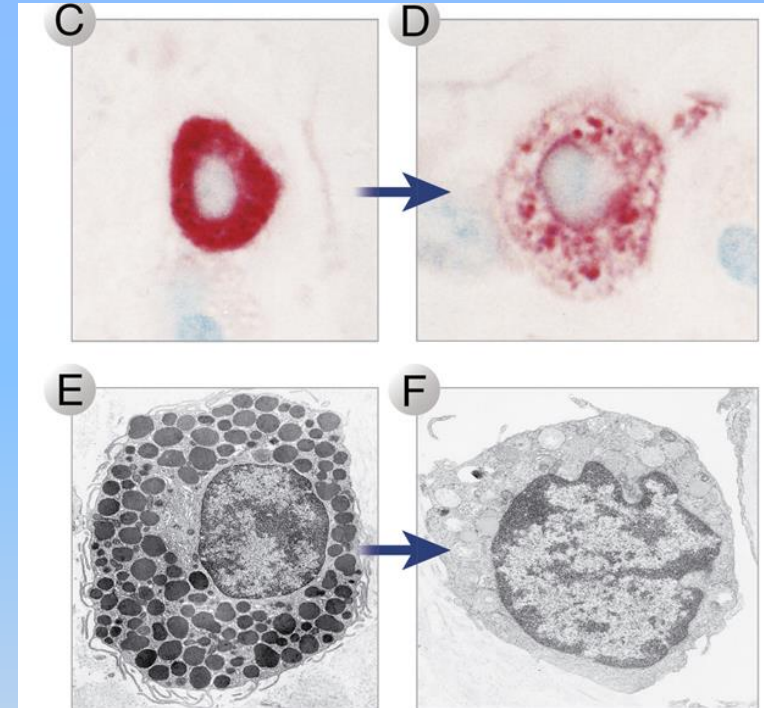
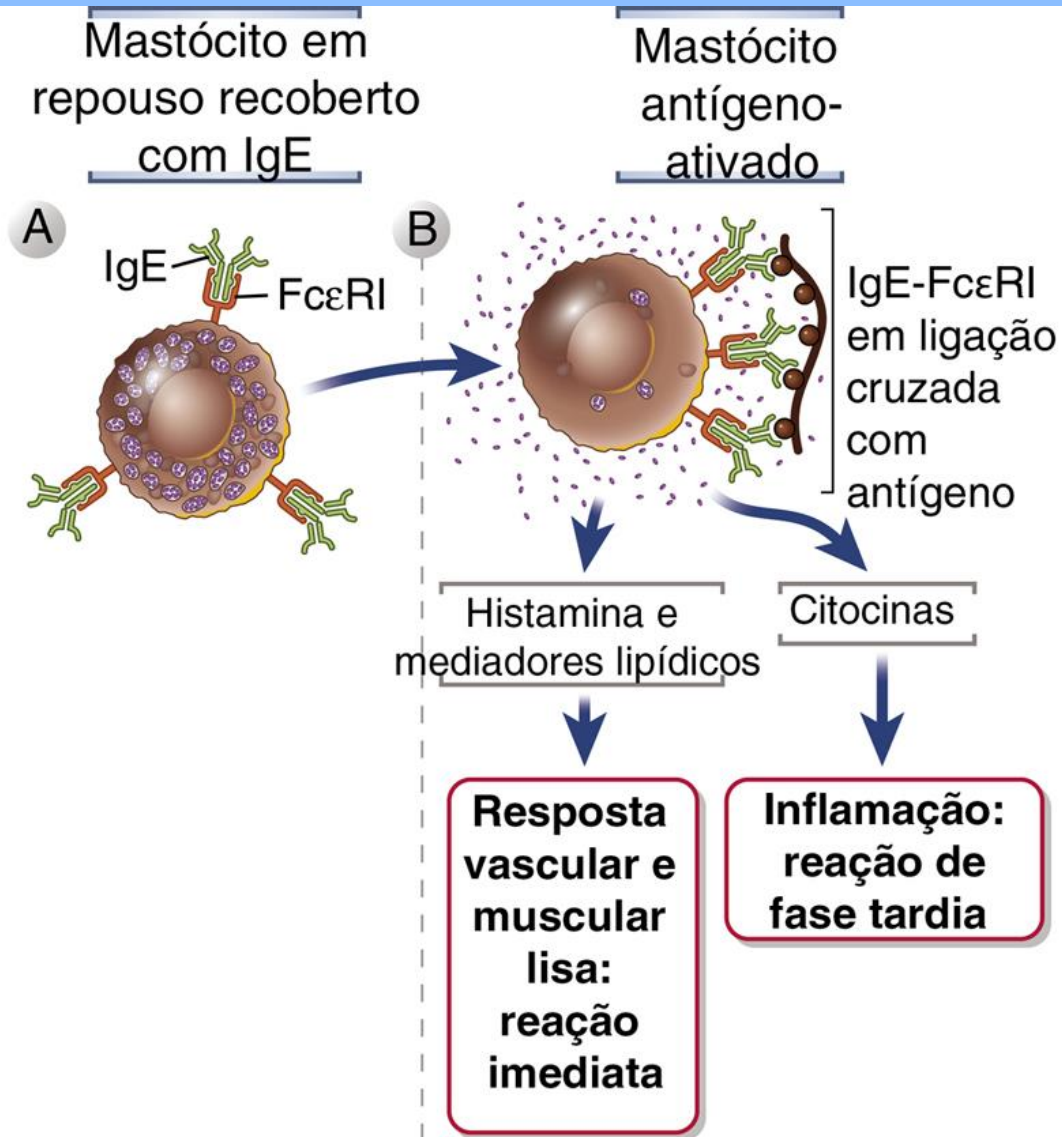
Morte do microrganismo ingerido










Anticorpos: Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo (ADCC)



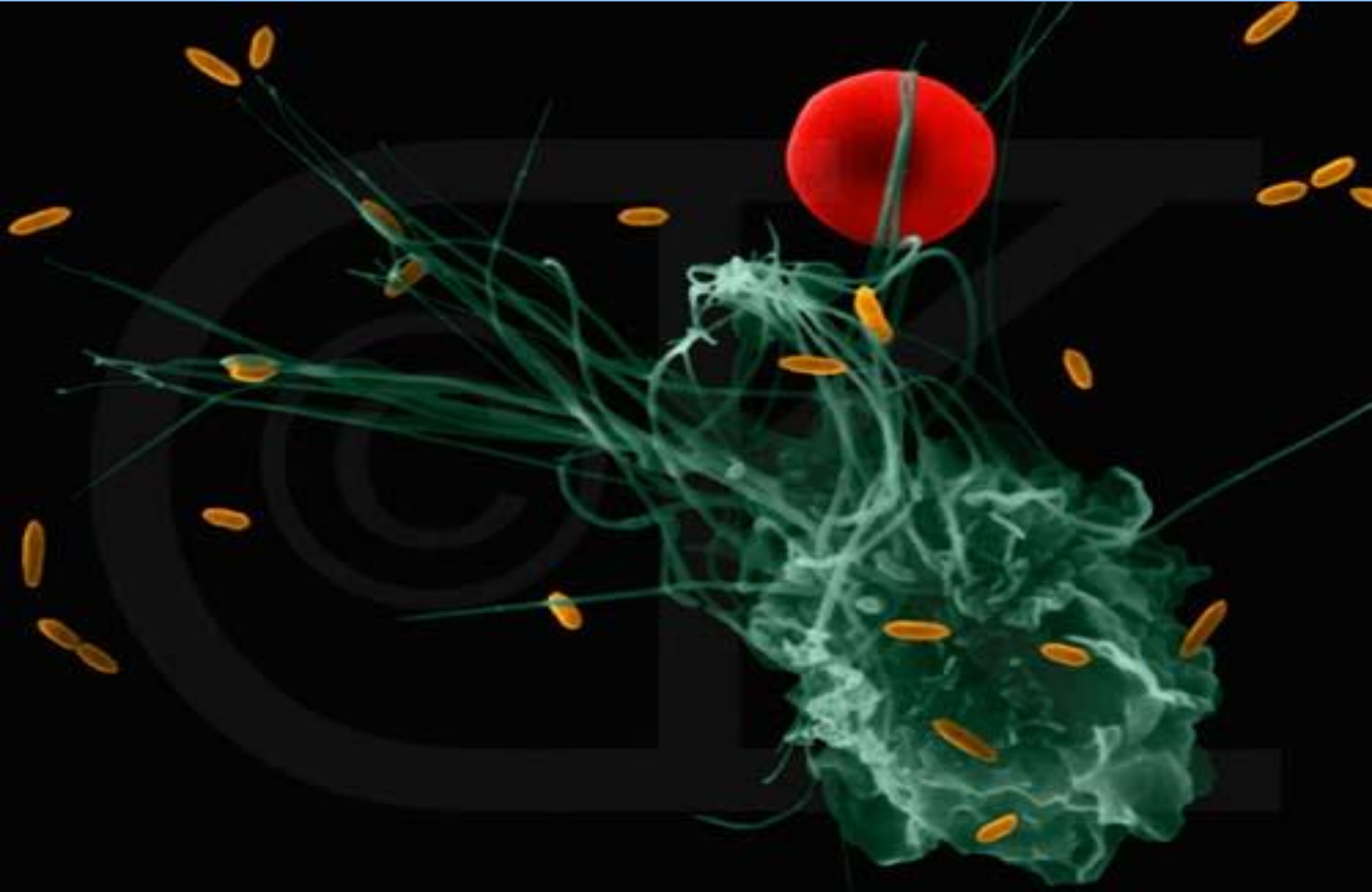
Anticorpos: Desgranulação de Mastócitos



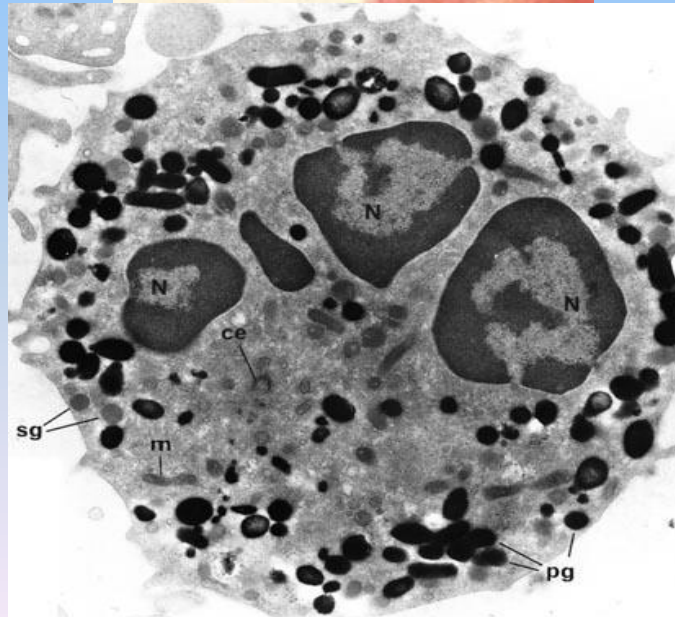
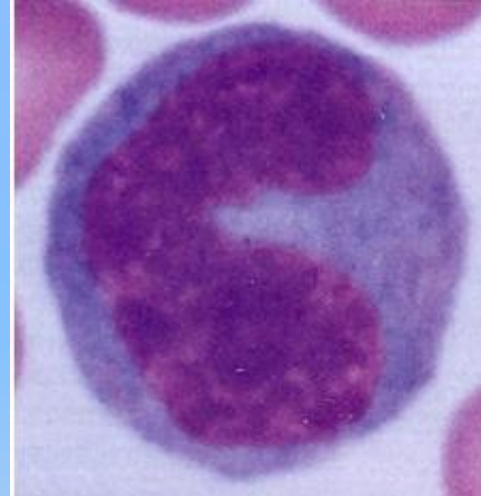
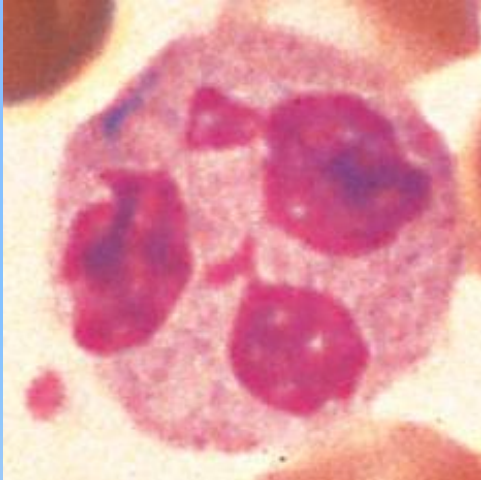
Mecanismos Efetores Humorais: Imunoglobulinas

Atividade funcional dos anticorpos no homem	 IgM	 IgG1	 IgG2	 IgG3	 IgG4	 IgA	 IgE
Neutralização	+	++	++	++	++	++	-
Opsonização	-	+++	-	++	+	+	-
Citotoxicidade	-	++	-	++	-	-	++
Degranulação de mastócitos	-	-	-	-	-	-	++++
Ativação de complemento	++++	++	+	++	-	+	-

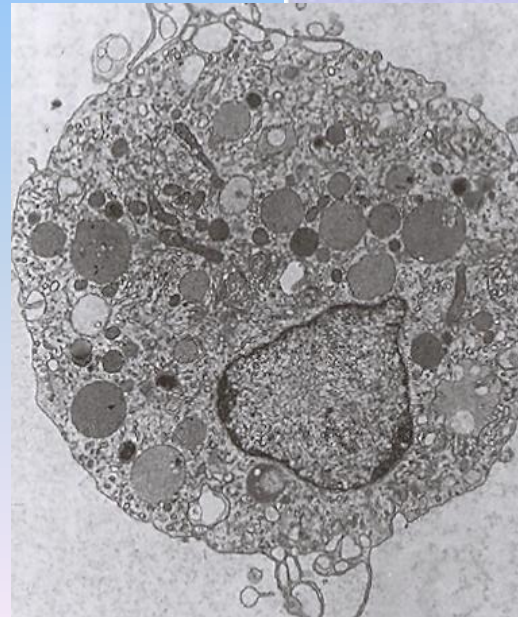
Mecanismos Efetores Celulares: Fagocitose



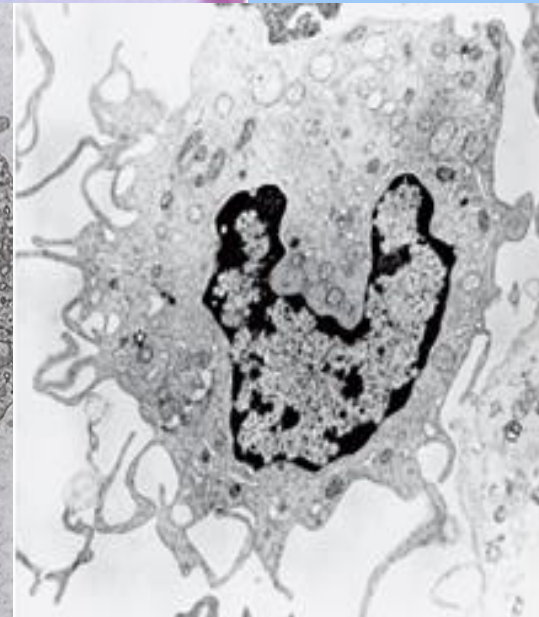
Mecanismos Efetores Celulares: Fagocitose



Neutrófilo



Macrófago



Célula Dendrítica

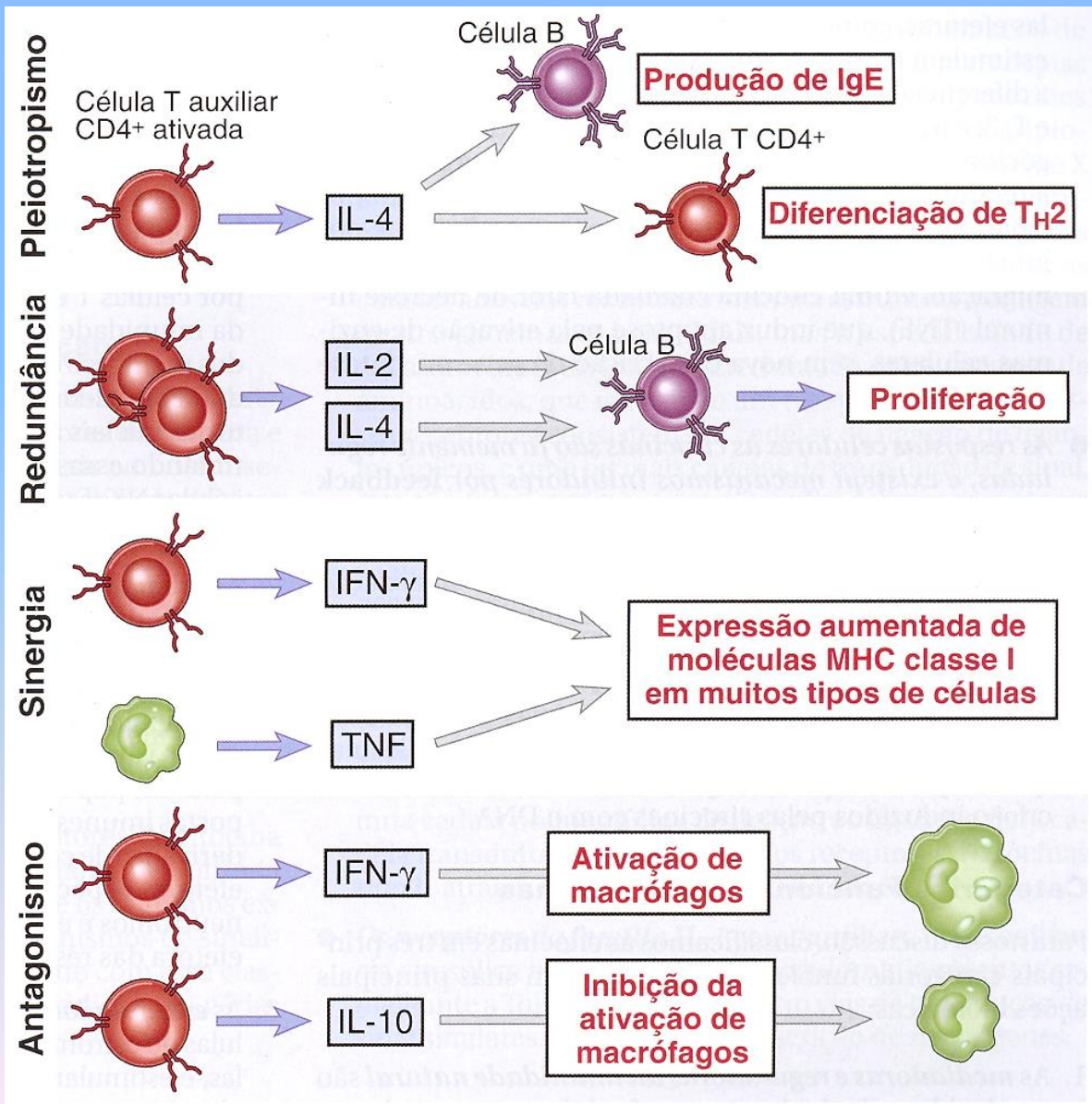
Mecanismos Efetores Humorais Potencializam a Fagocitose

Citocinas

Sistema Complemento

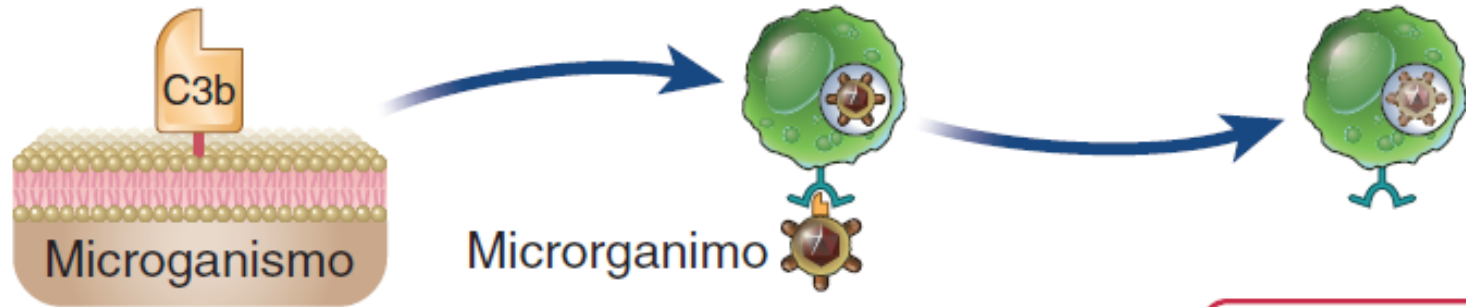
Anticorpos

Propriedades das Citocinas



Sistema Complemento: Funções

A Oponização e fagocitose



Ligação de C3b (ou C4b) ao microorganismo (opsonização)

Reconhecimento de C3b ligado pelo receptor de C3b do fagócito

Fagocitose do microorganismo

Mecanismos Efetores Celulares: Fagocitose

