

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunidade aos
Microrganismos -
Toxoplasmose

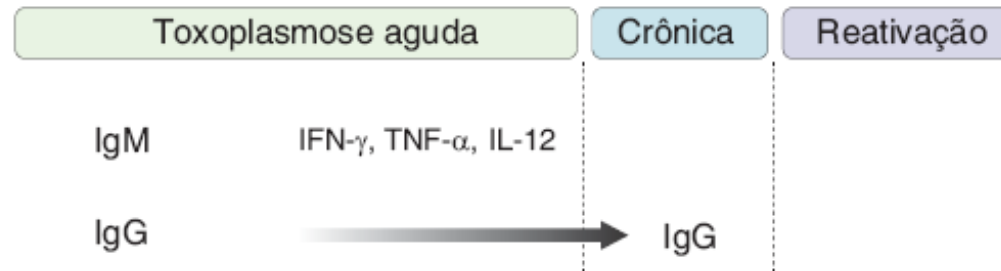
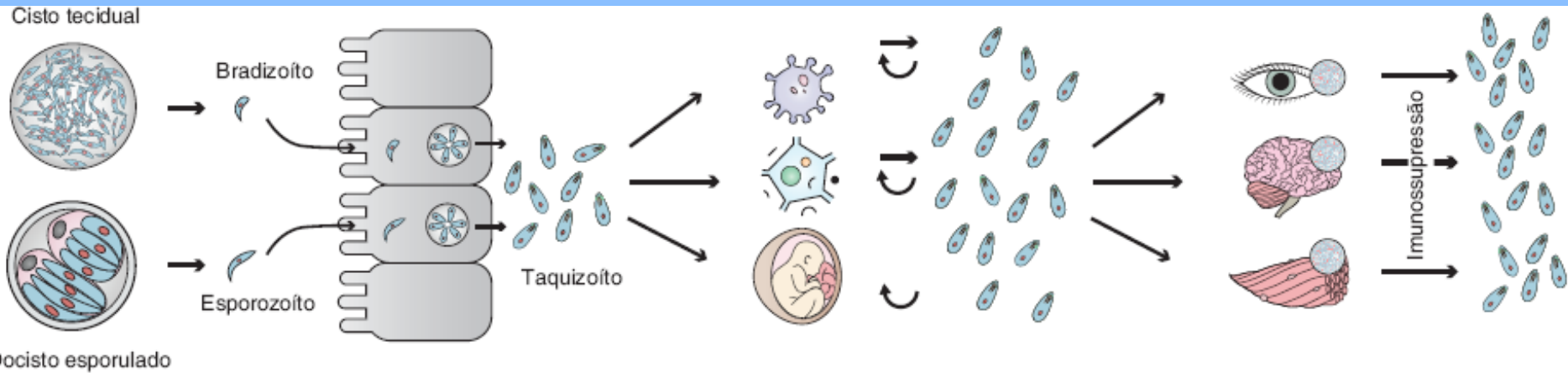
Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Discutir os mecanismos efetores da imunidade contra *Toxoplasma gondii***

Visão Geral da Infecção por Toxoplasma gondii

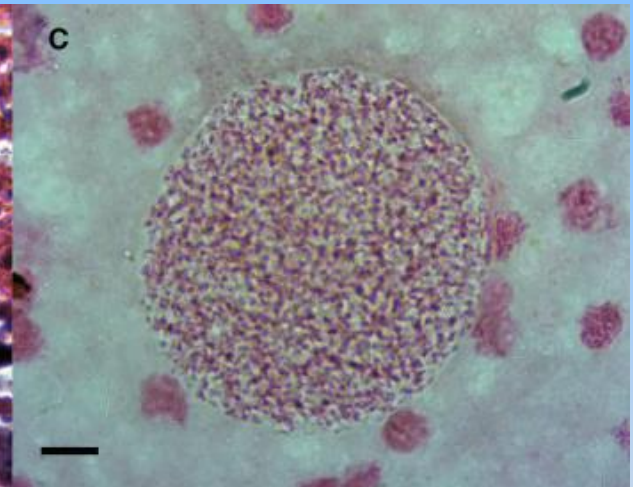
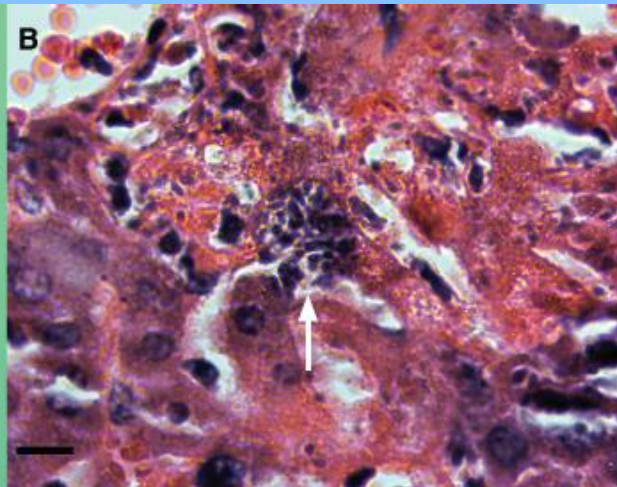
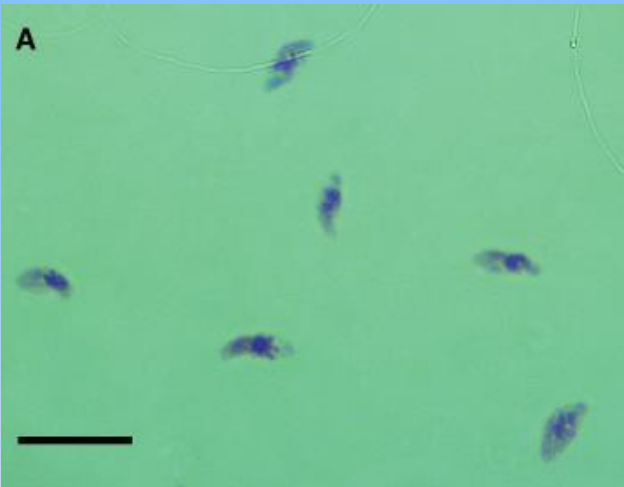


Toxoplasma gondii infecta vários órgãos e tecidos

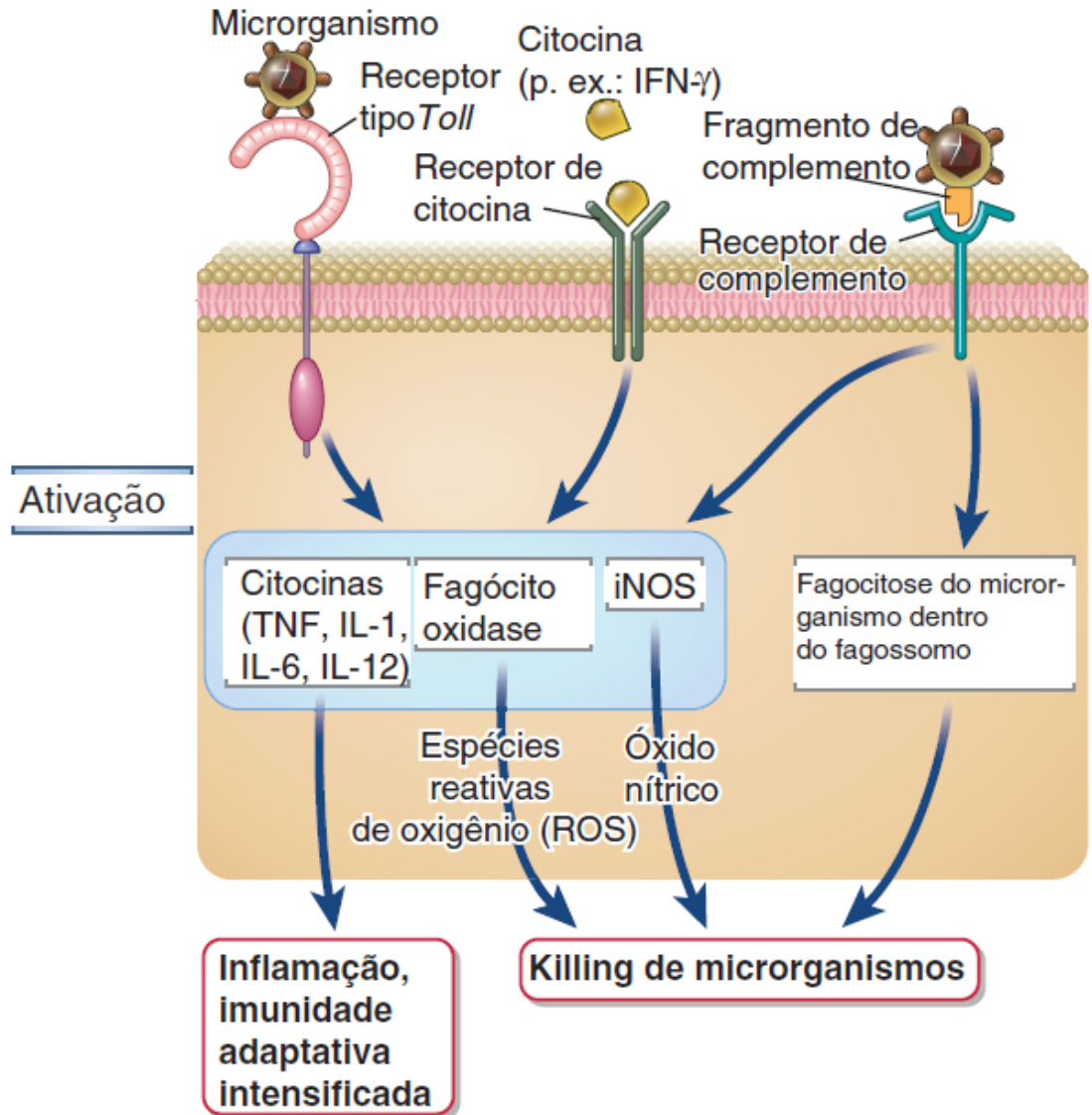
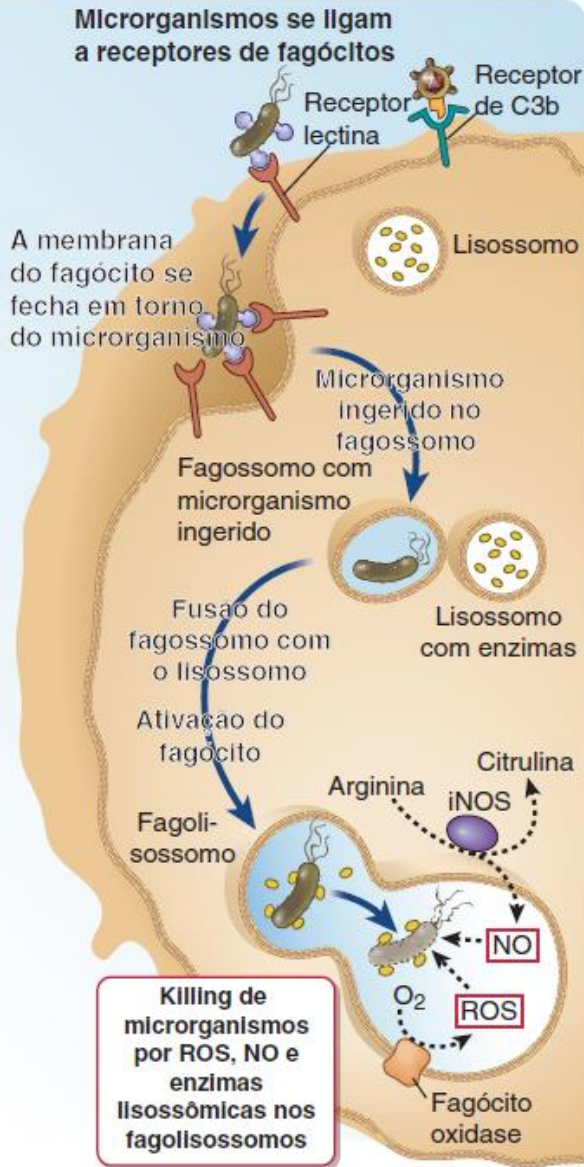
**Taquizoítos livres
no exsudato
peritôneal**

**Taquizoítos em
células do fígado
formando
pseudocistos**

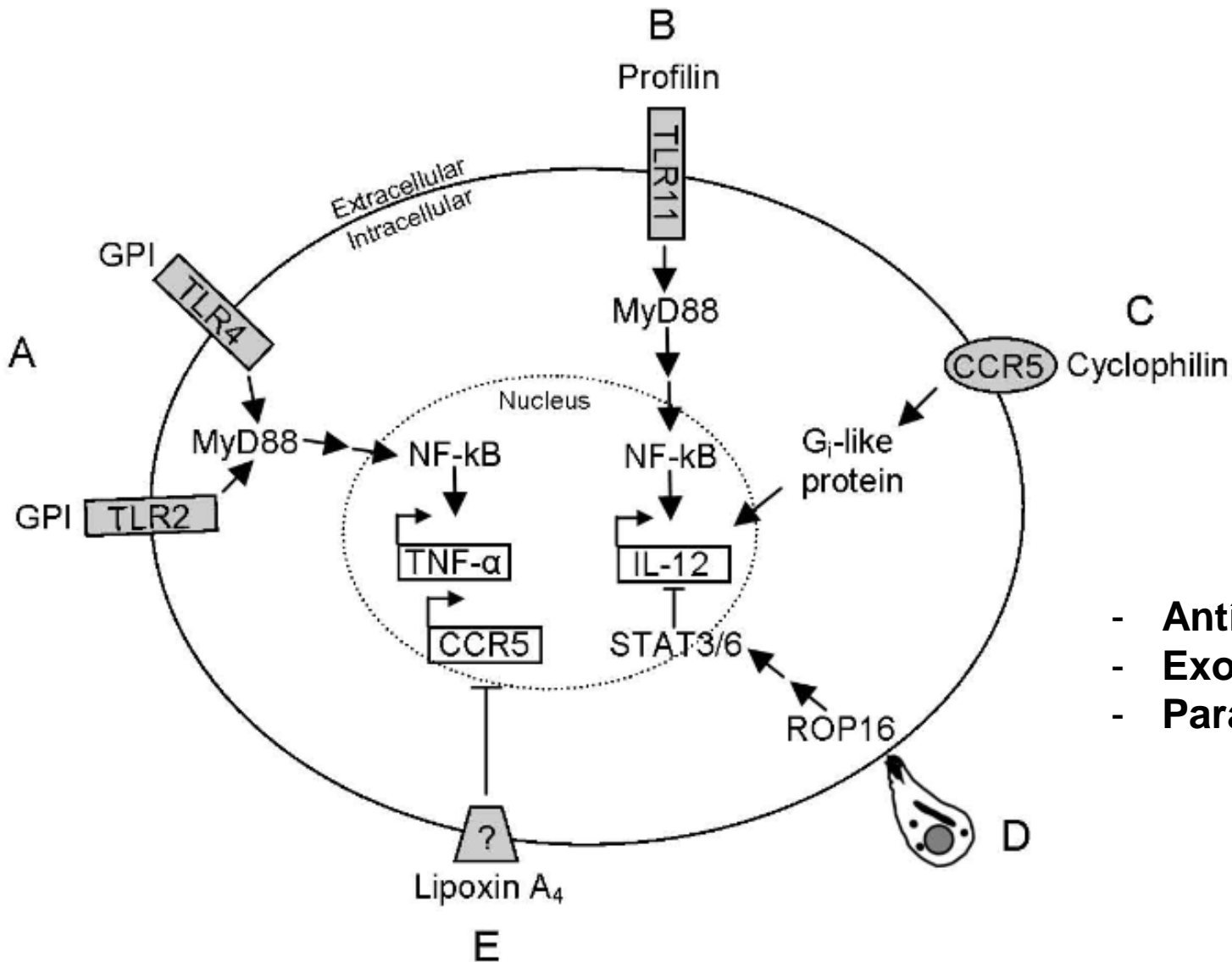
**Cistos no cérebro
com bradizoítos**



Resistência Natural as Infecções

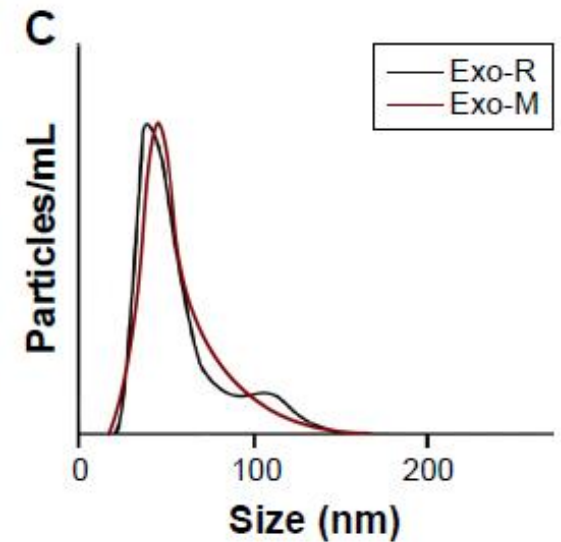
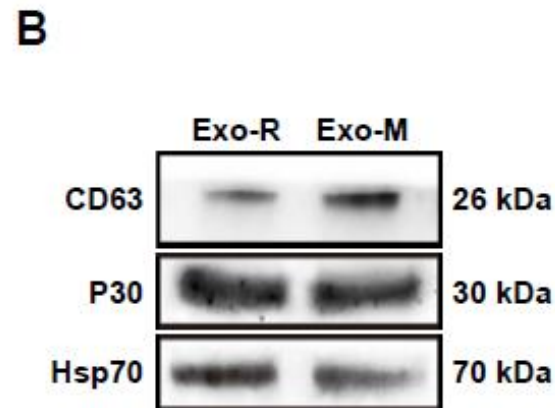
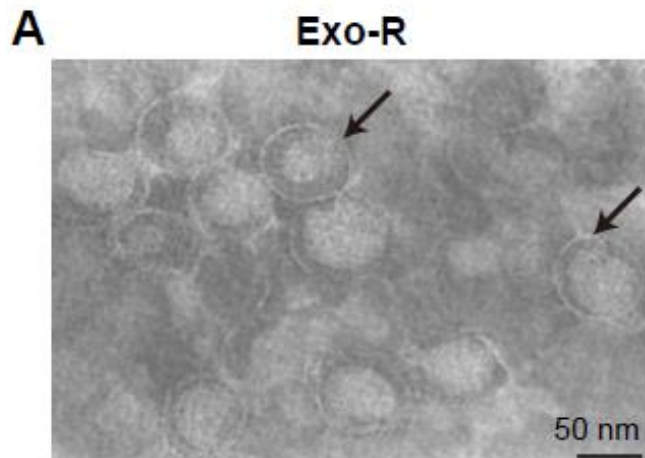


Reconhecimento de PAMPs de *T. gondii*



- Antígenos solúveis
- Exossomos
- Parasita inteiro

Toxoplasma gondii libera exossomos



D

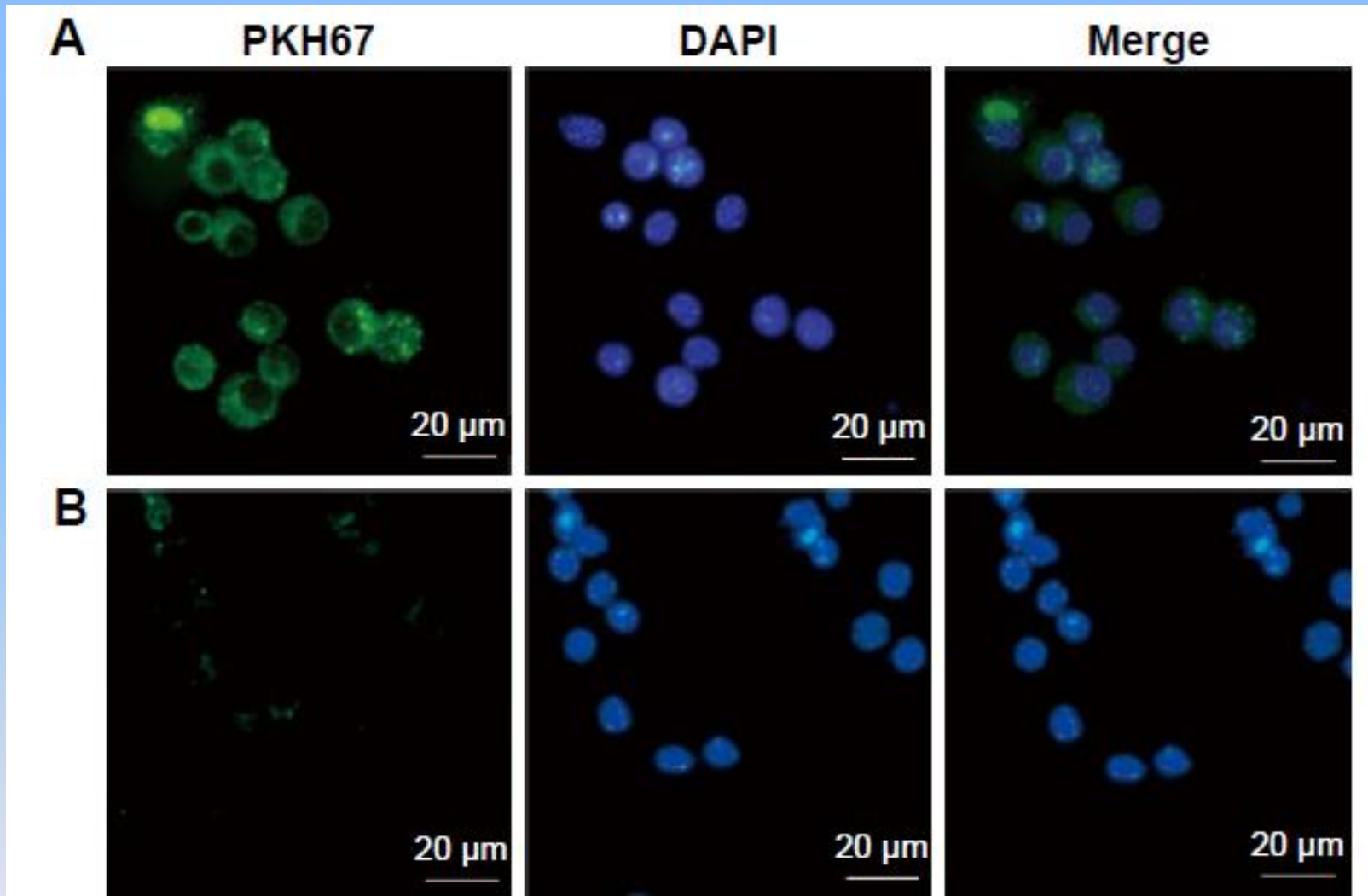
Particle size (nm)	Population (Exo-R) %	Population (Exo-M) %
1–50	81.3	79.3
51–100	12.7	17.2
101–150	5.6	3.2
151–500	0	0

Taquizoítos de *Toxoplasma gondii* cultivados em meio de cultura

Exo-R: cepa RH

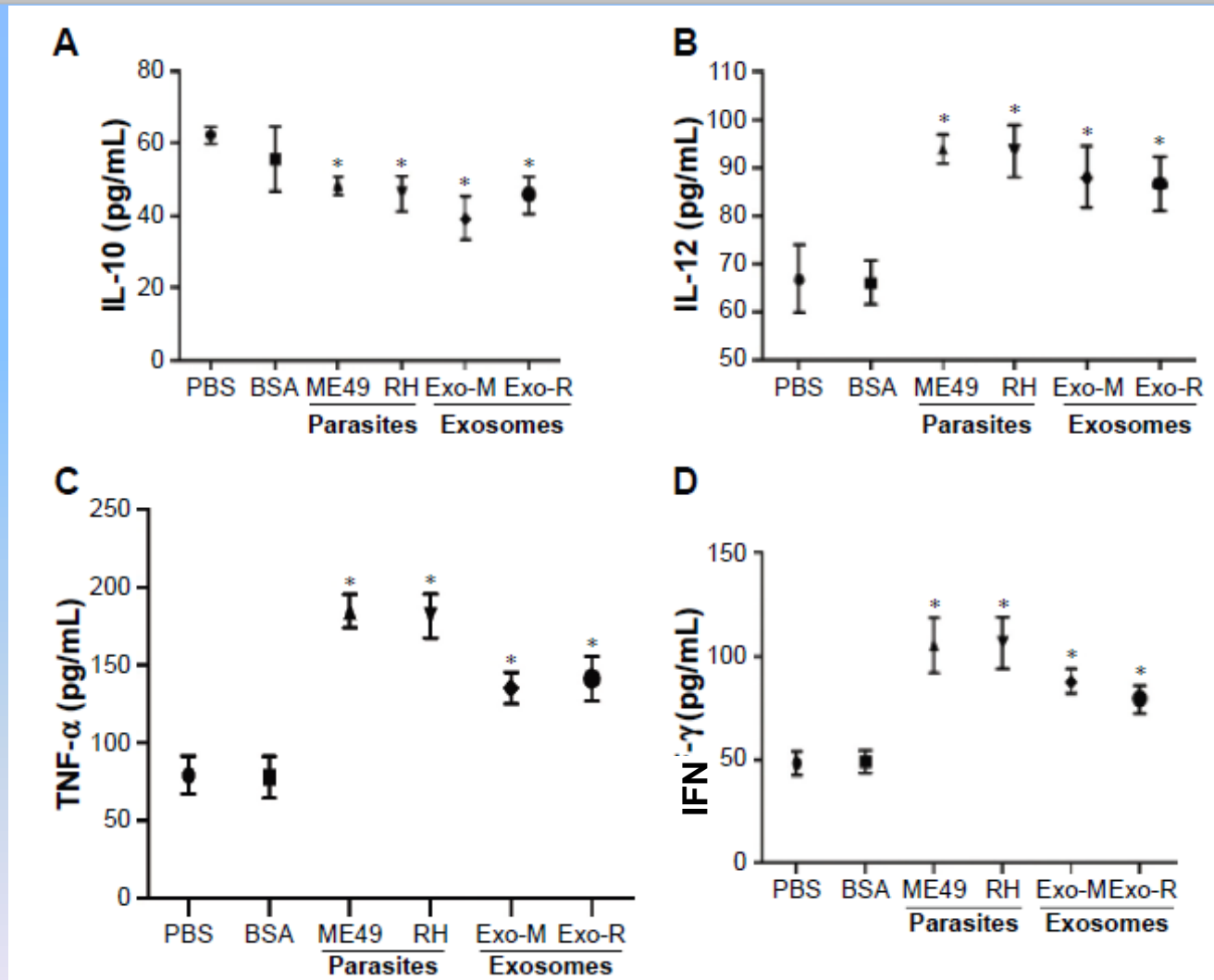
Exo-M: cepa ME49

Macrófagos fagocitam exossomos de T. gondii



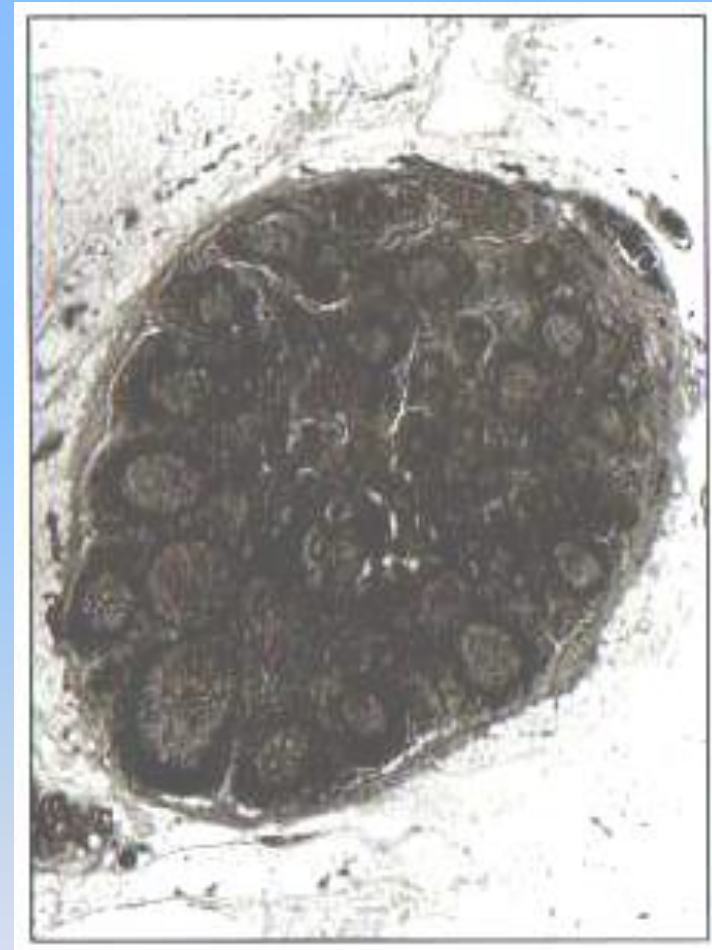
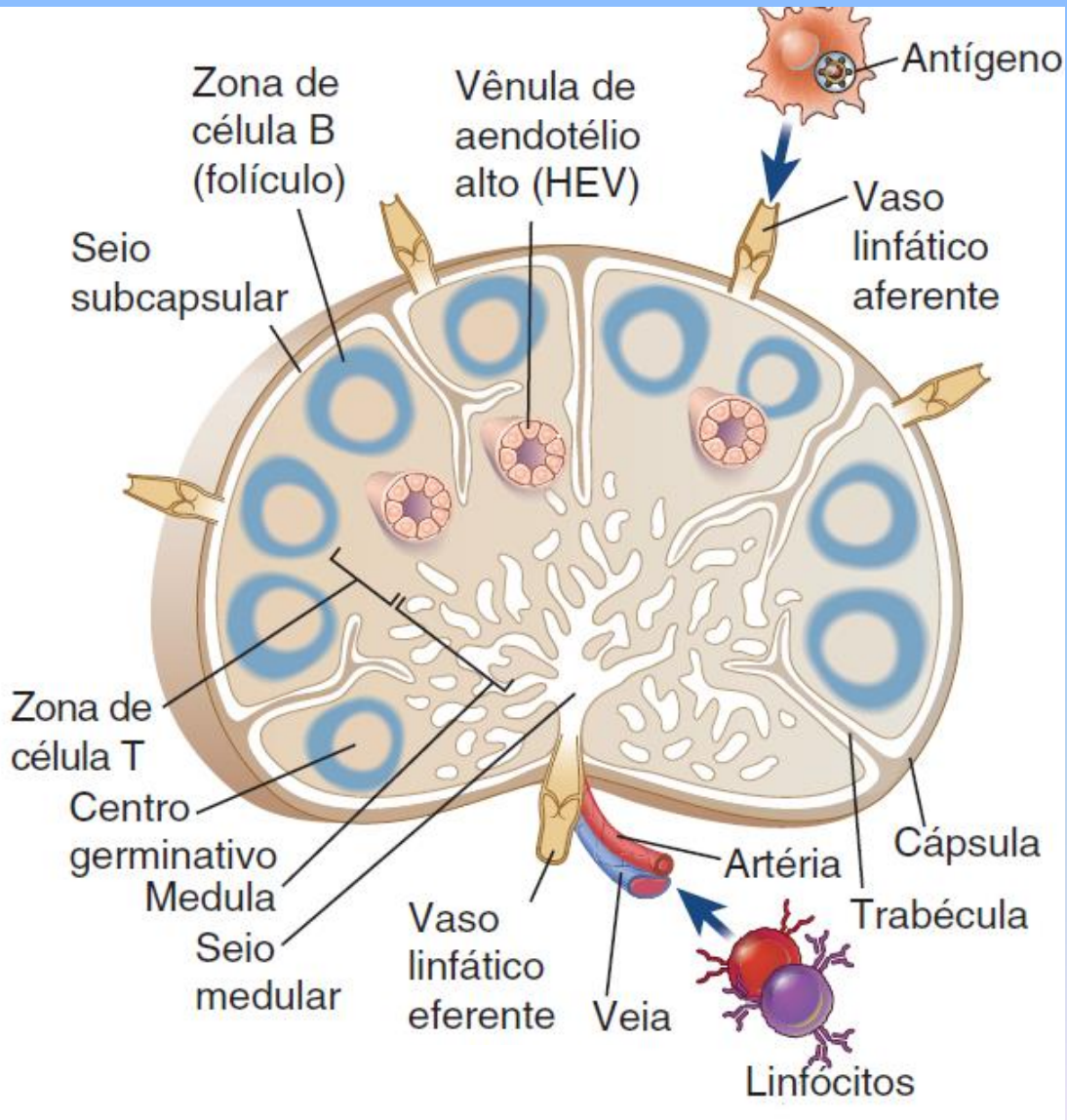
PKH67: marcador fluorescente
DAPI: marcador de núcleo

***T. gondii* e seus exossomos induzem produção de citocinas inflamatórias**



Linhagem RAW264.7

Linfonodos



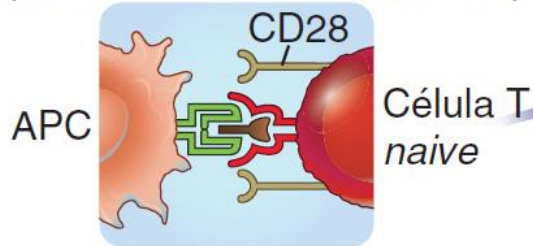
Abbas, Lichtman, Pillai, 6a. Edição, 2008.

Moléculas Co-Estimuladoras: 2º sinal

Reconhecimento do antígeno

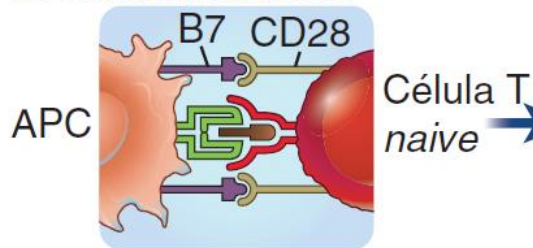
Resposta da célula T

- A APC não ativada
(deficiente em coestimulador)



Ausência de resposta
ou tolerância

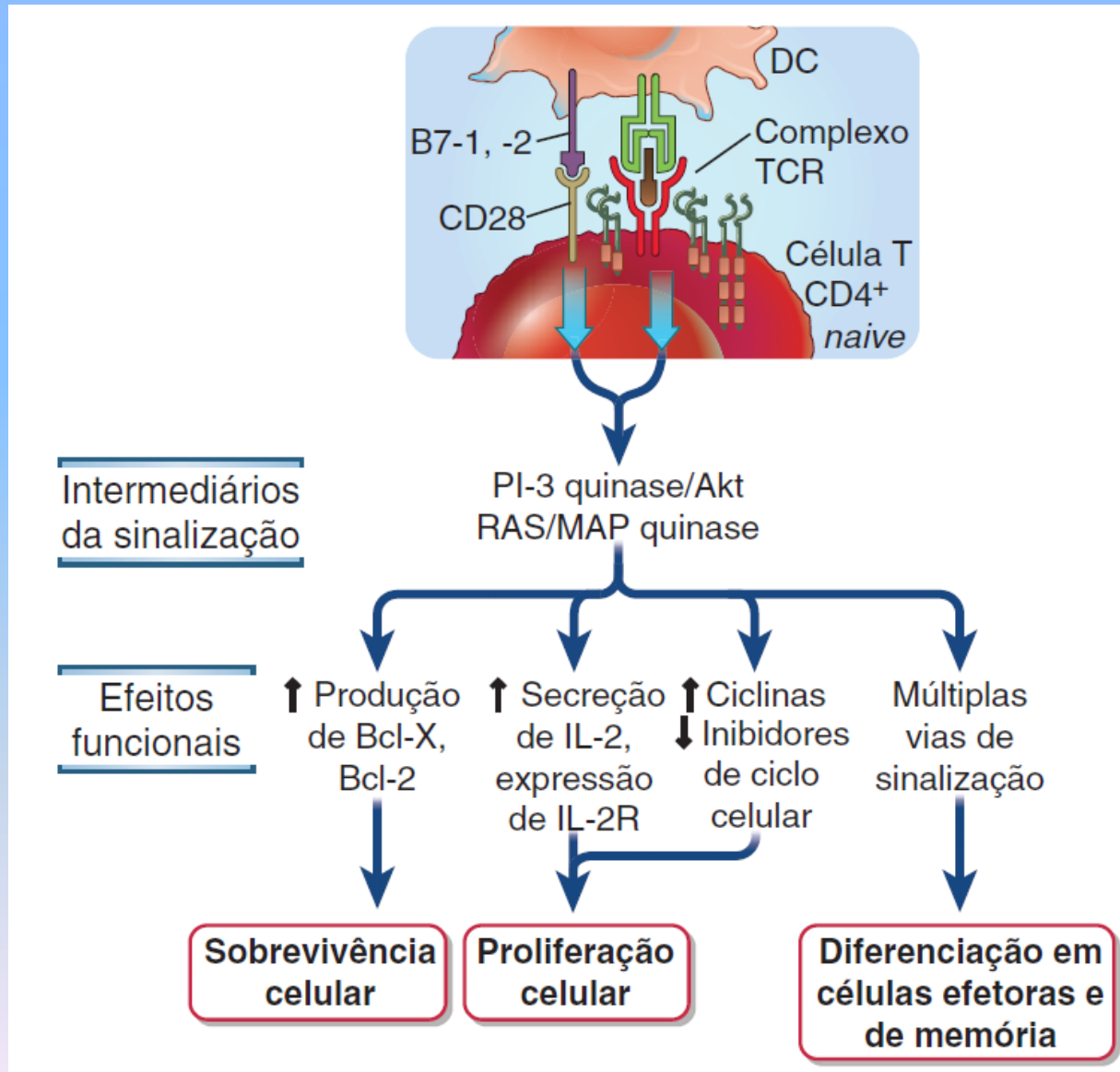
- B APC ativada por microrganismos,
respostas imunes inatas:
expressão aumentada
de coestimuladores



Células T
efetoras

Sobrevivência da
célula T, proliferação
e diferenciação

Mecanismos de coestimulação pelo CD28



Citocinas: “3^o sinal”: diferenciação

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

Citocinas: “3^o sinal”: diferenciação

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

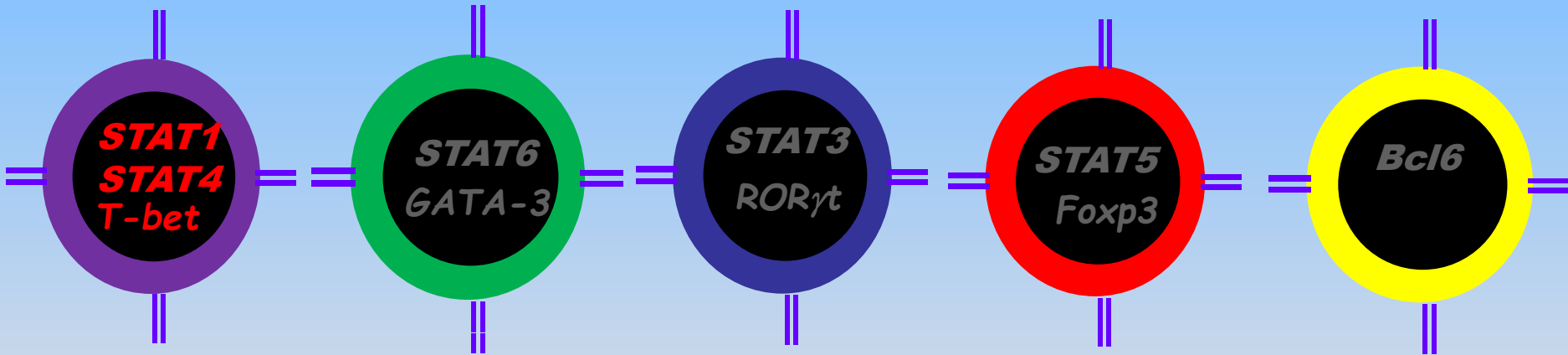
Th1

Th2



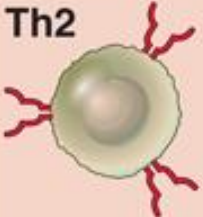



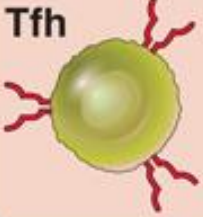
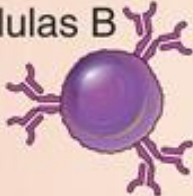
Th17

Treg



Tfh



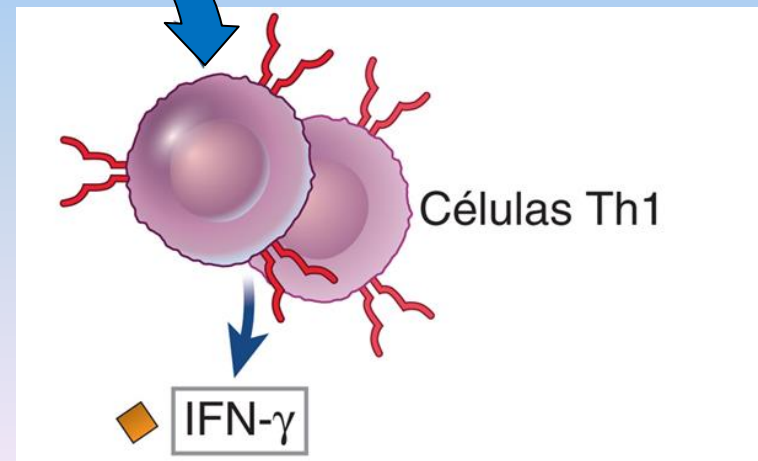
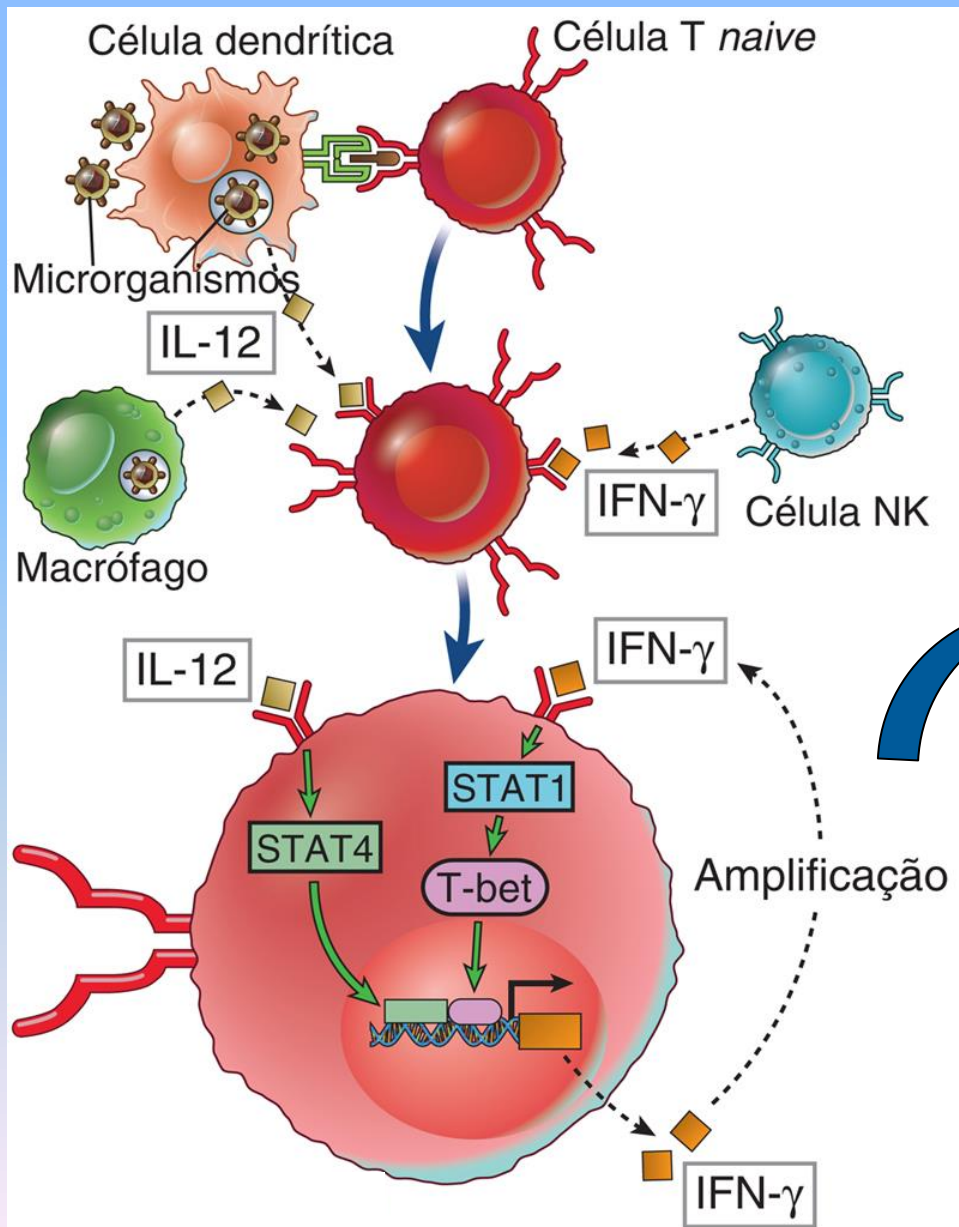
Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

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)

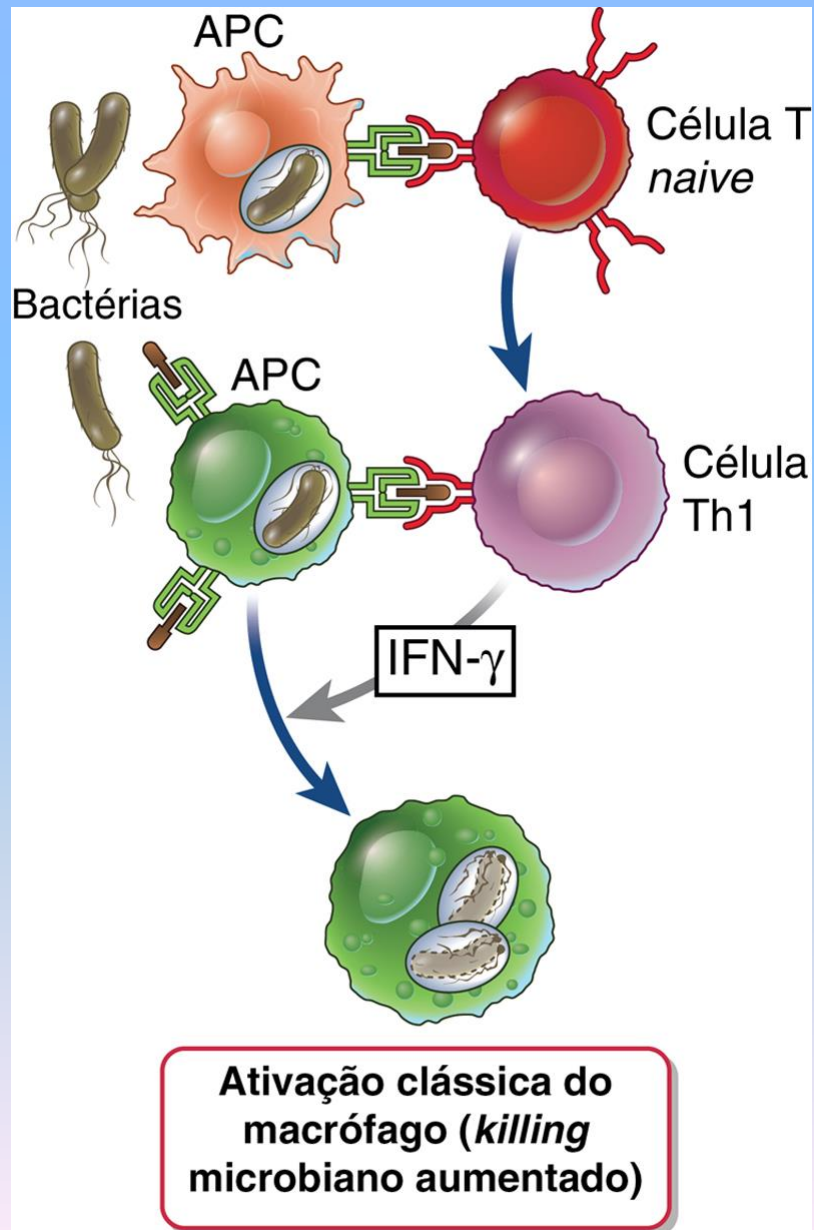
Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

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

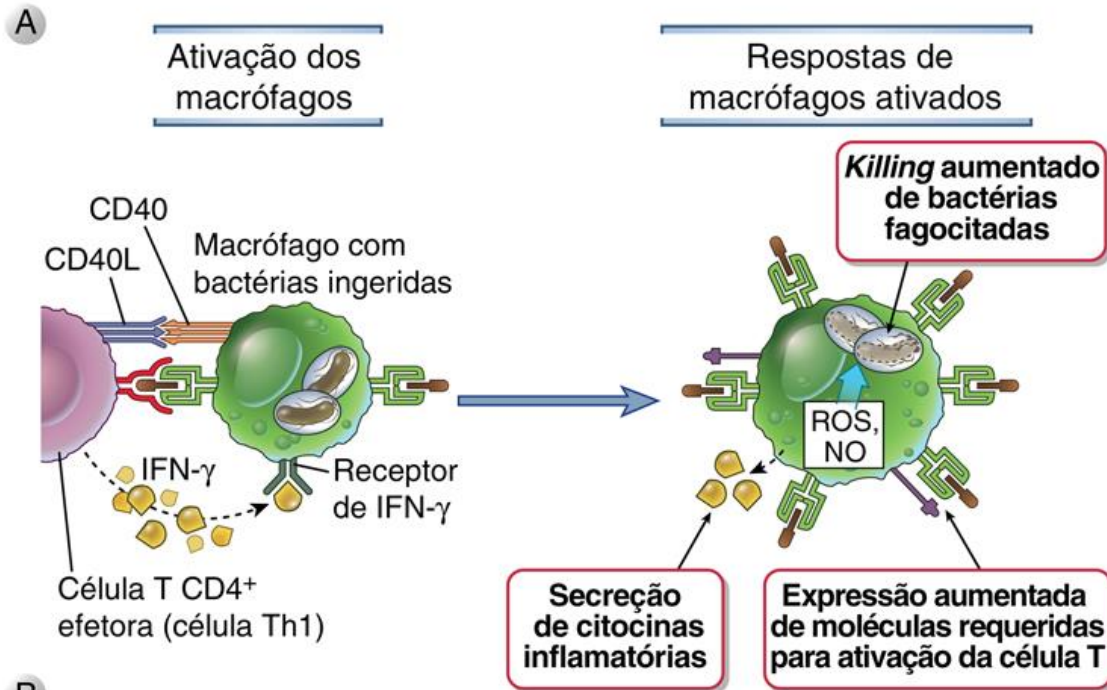
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th1



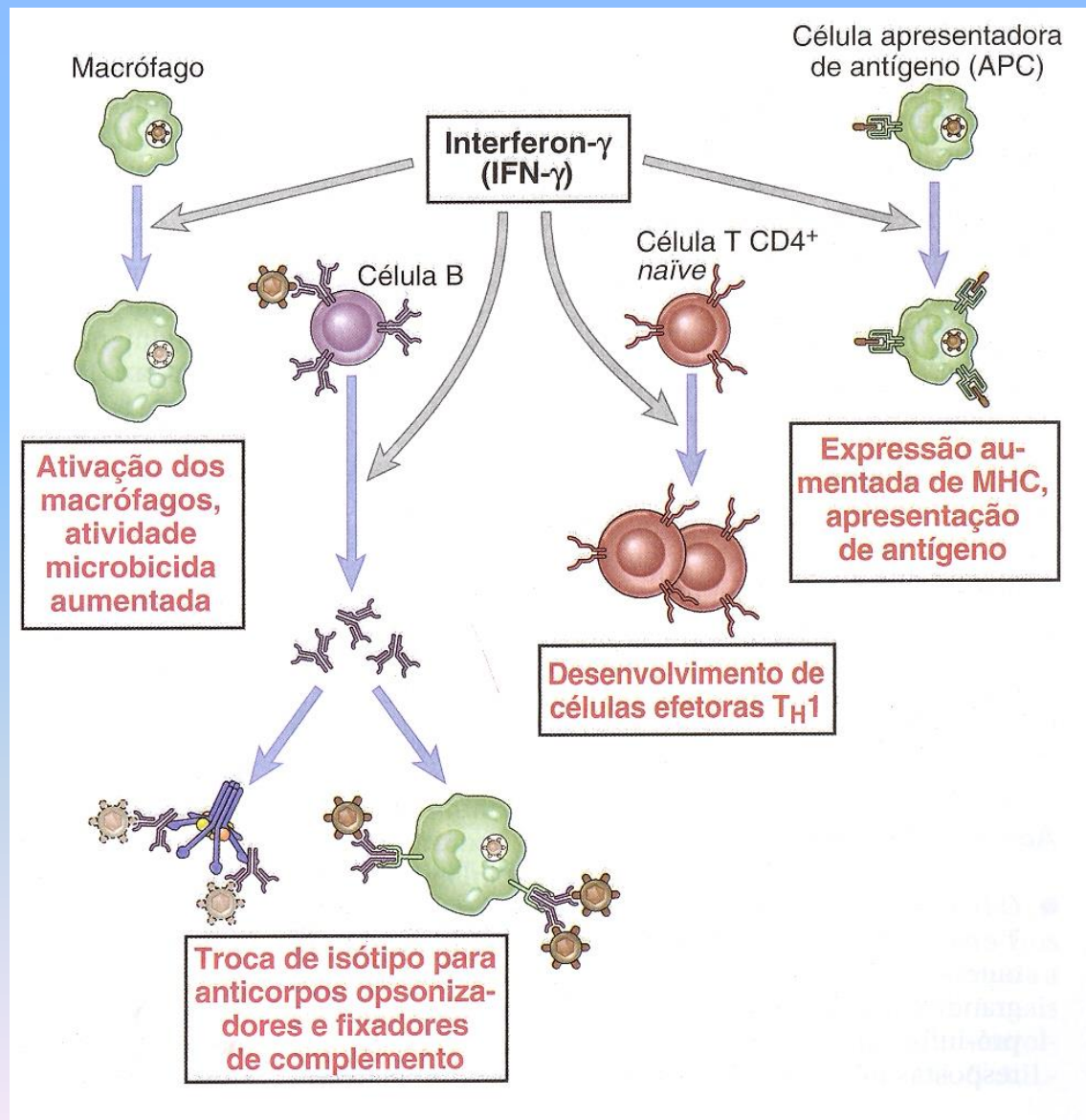
Subpopulação de Células Th1



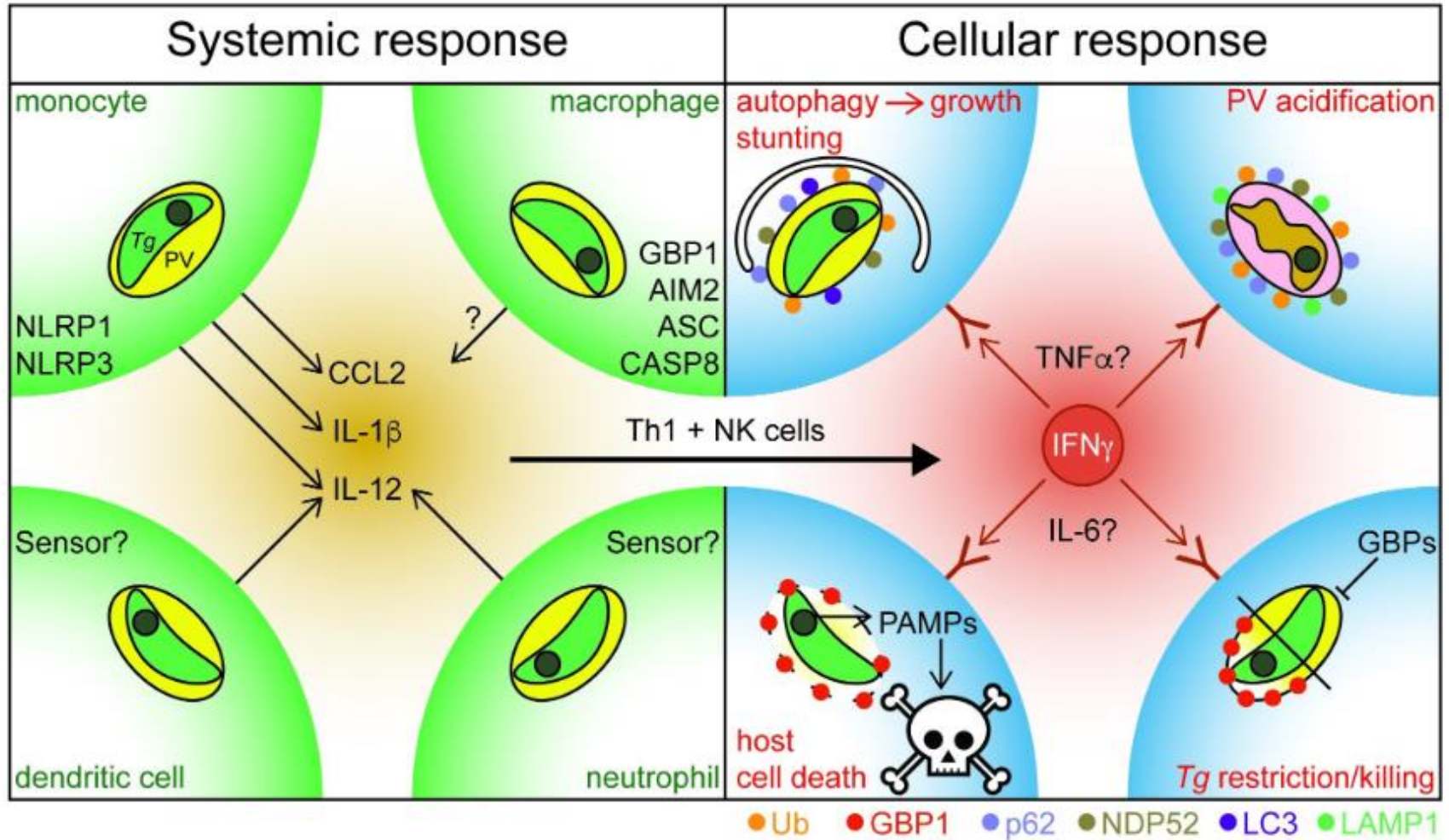
B

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)

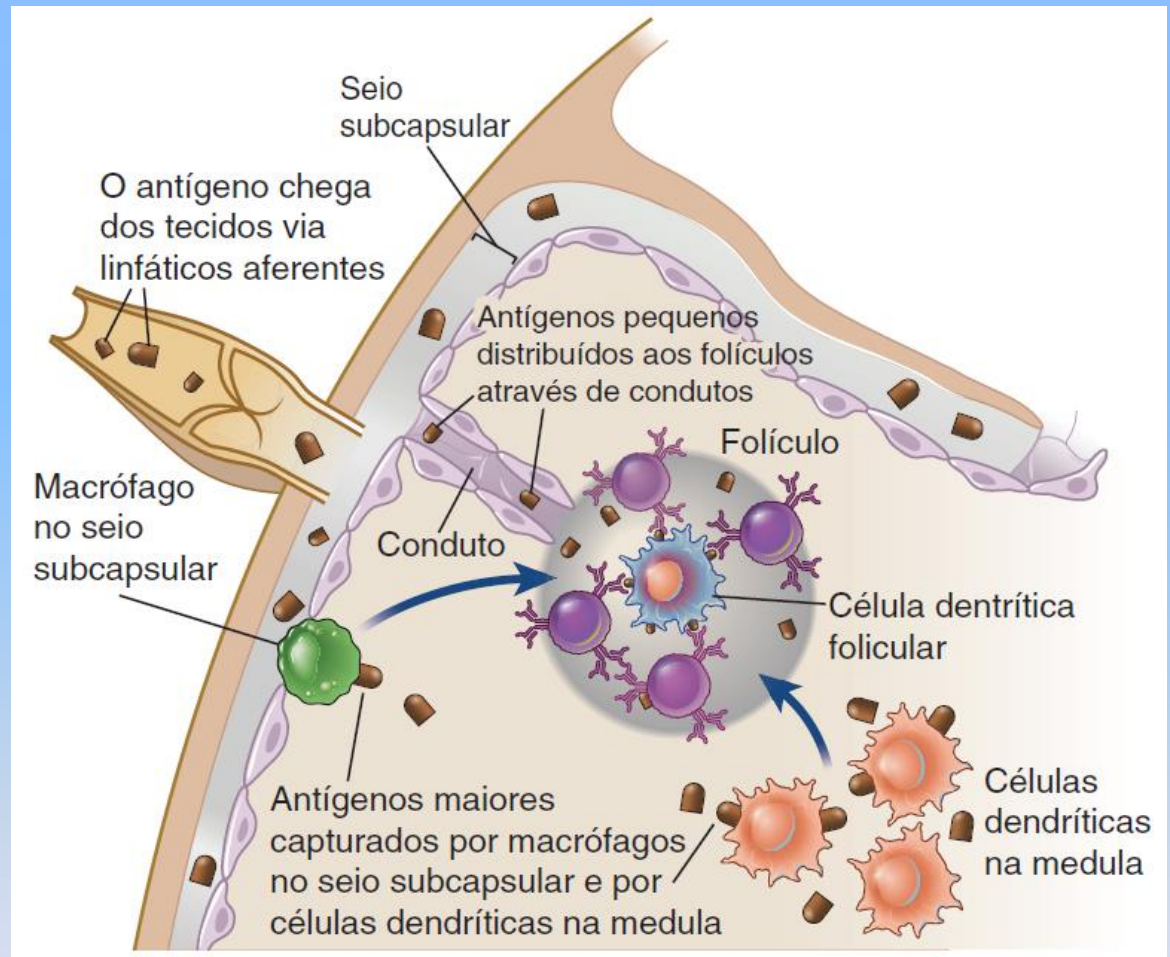
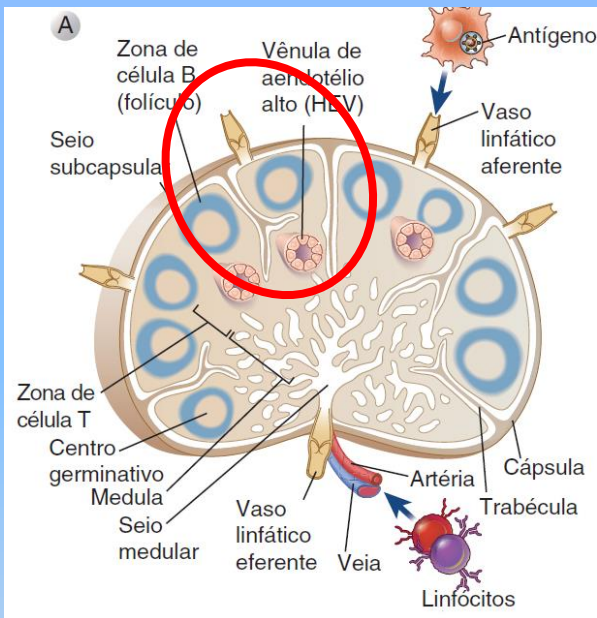
Subpopulação de Células Th1



Respostas sistêmicas e celulares contra *T. gondii*

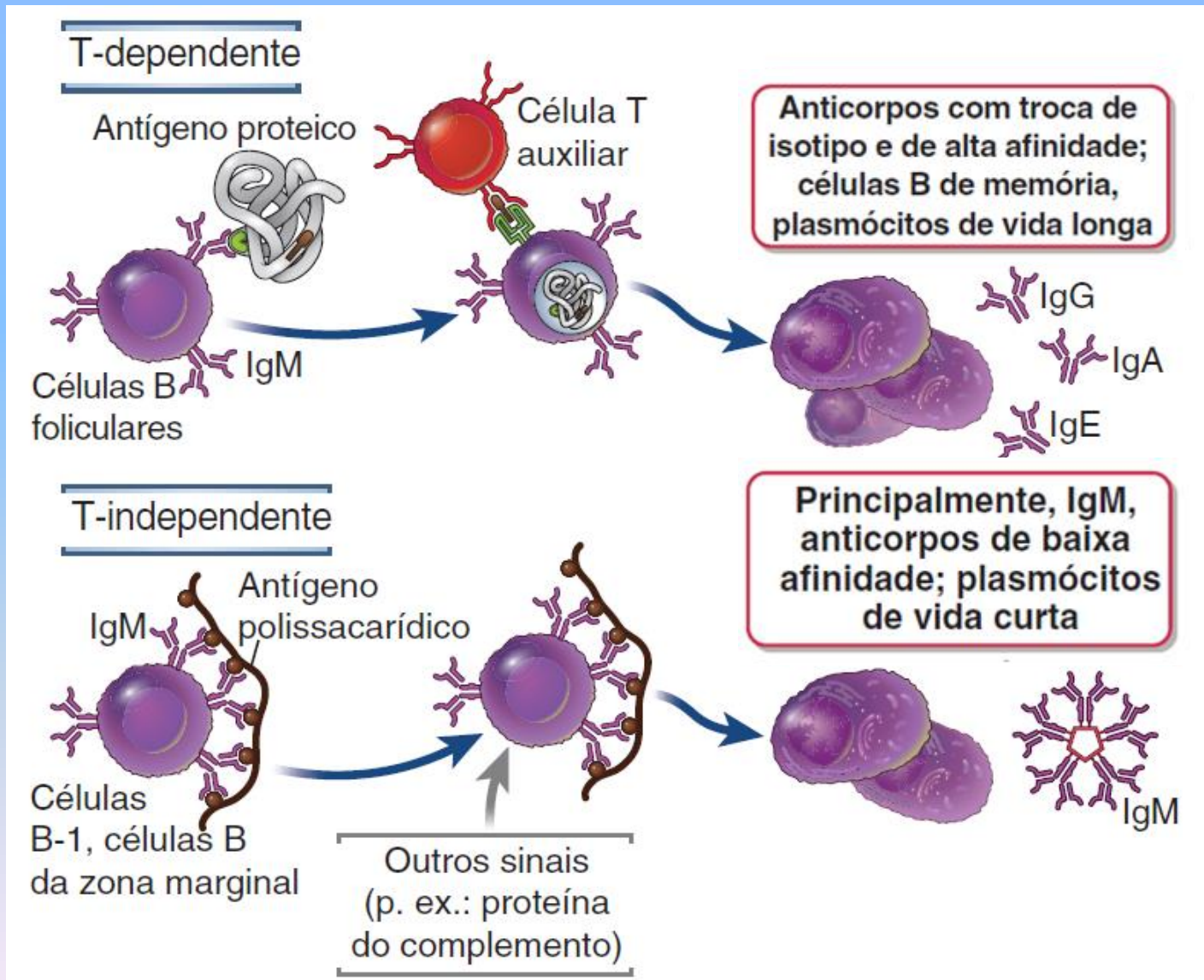


Vias de acesso do antígeno a células B foliculares

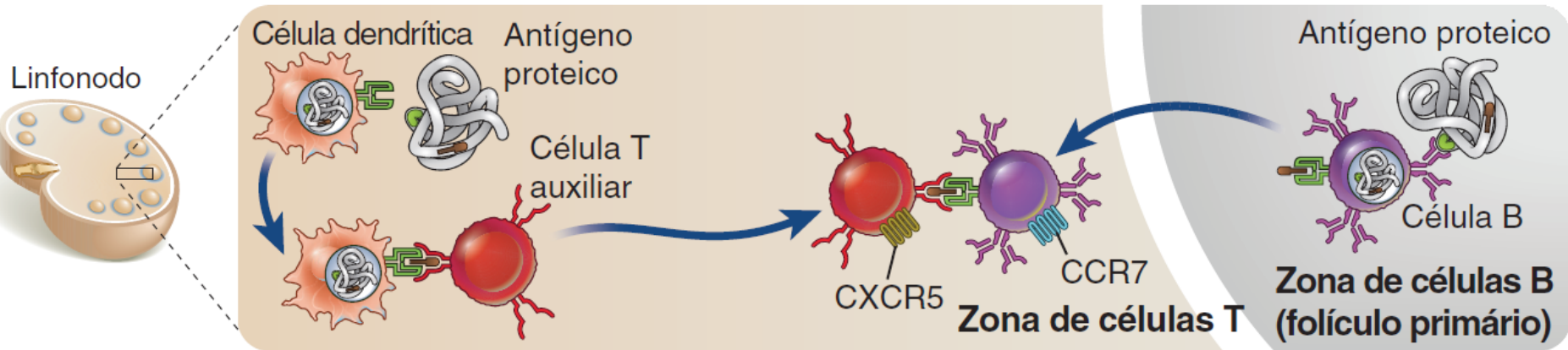
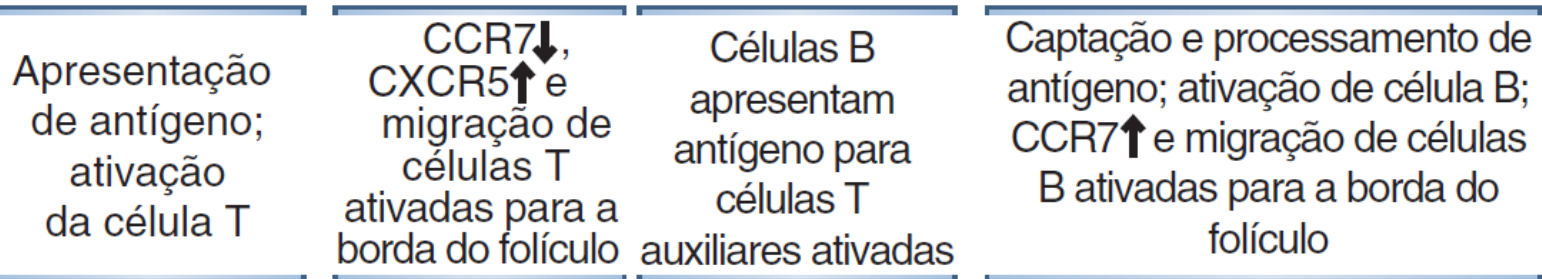


- **Células dendríticas foliculares** e estroma folicular produzem CXCL13: liga CXCR5
- Antígenos solúveis (menores que 70 kDa): alcançam folículos diretamente
- Antígenos grandes ou microorganismos: capturados por outras células

Subpopulações de Linfócitos B são Ativadas de Maneiras Diferentes



Importância das Quimiocinas para as Interações B:T

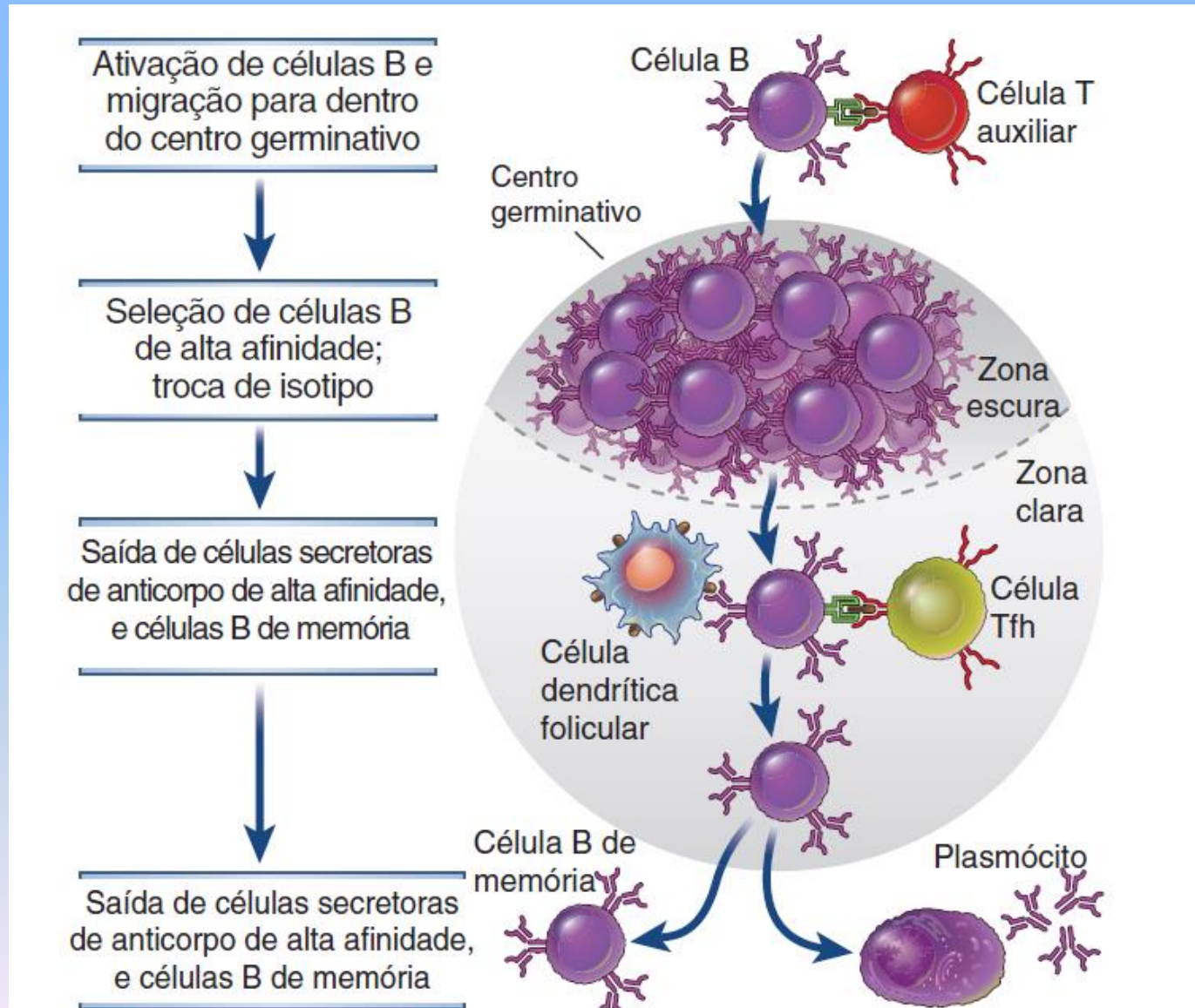


- **CXCL13: liga CXCR5 (folículo)**

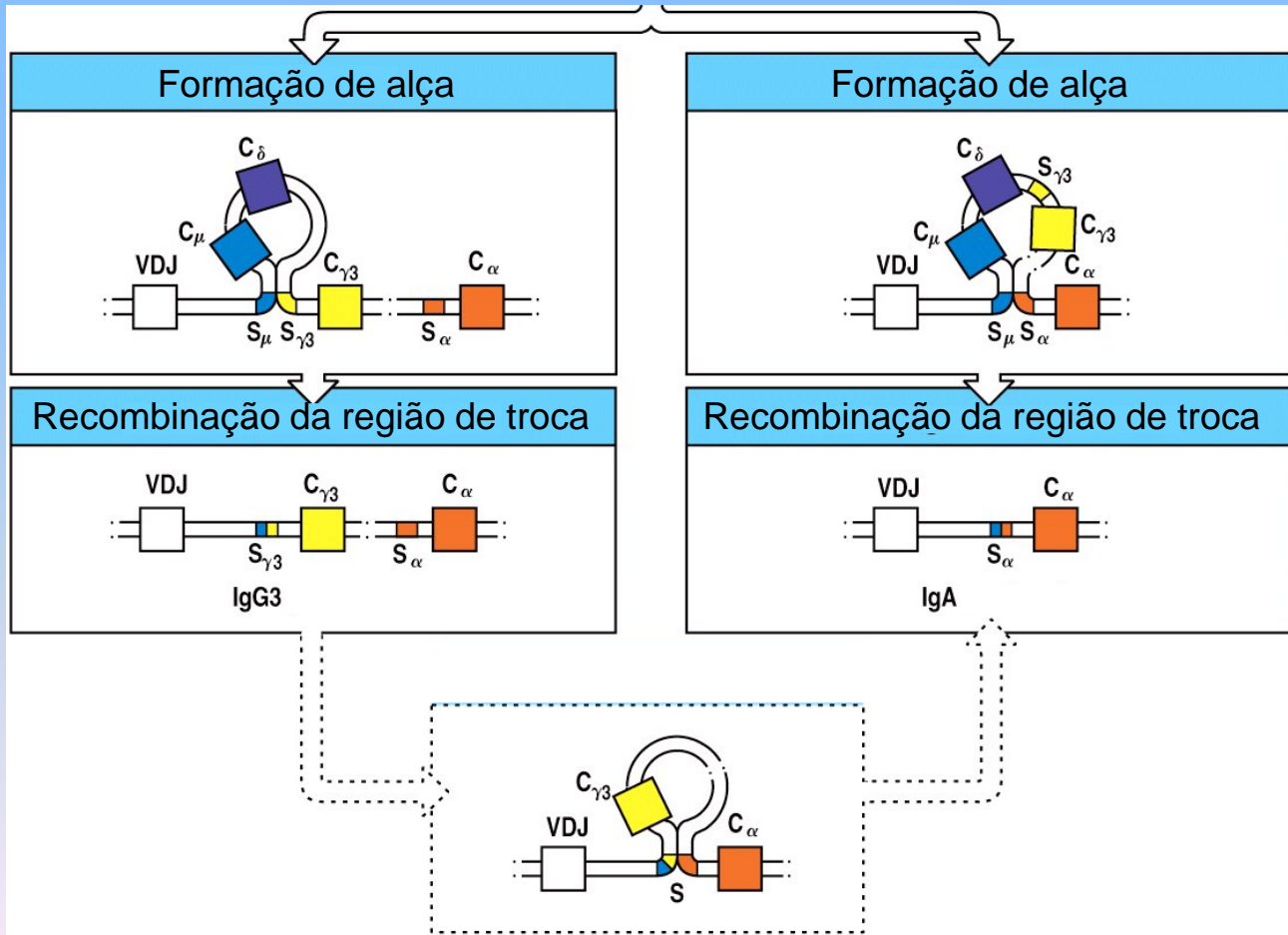
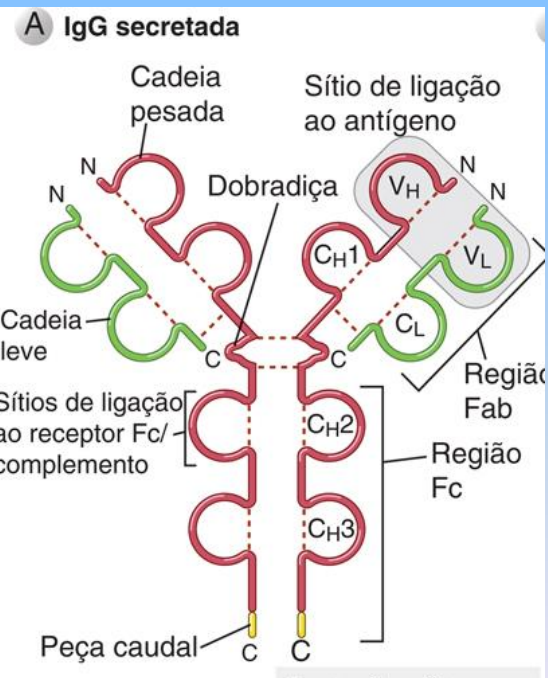
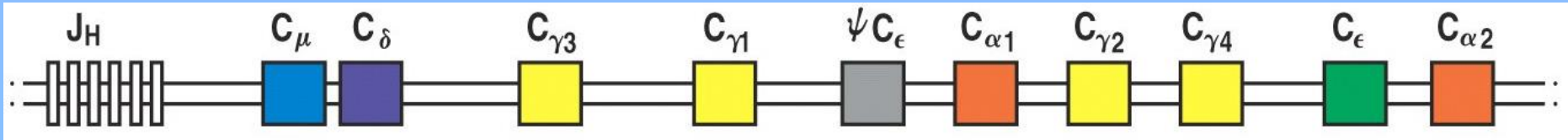
- **CCL19 e CCL21: ligam CCR7 (região parafolicular/paracortical)**

<https://www.youtube.com/watch?v=GZv6jpsB01I>

Reação de Centro Germinativo



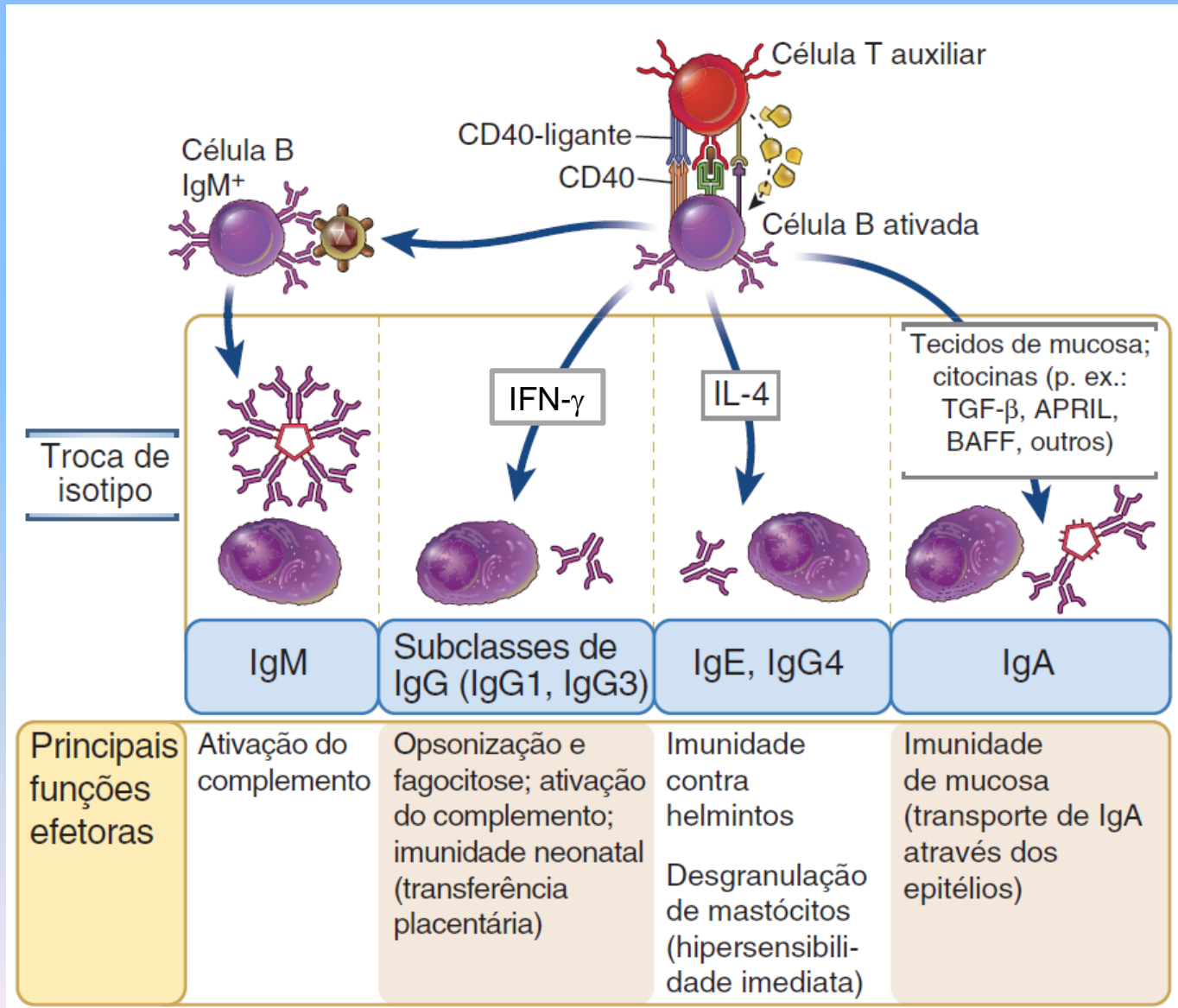
Troca de isotipo (“switch” de classe)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9ª Edição, 2019.

Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mudanças de Isotipo da Cadeia Pesada

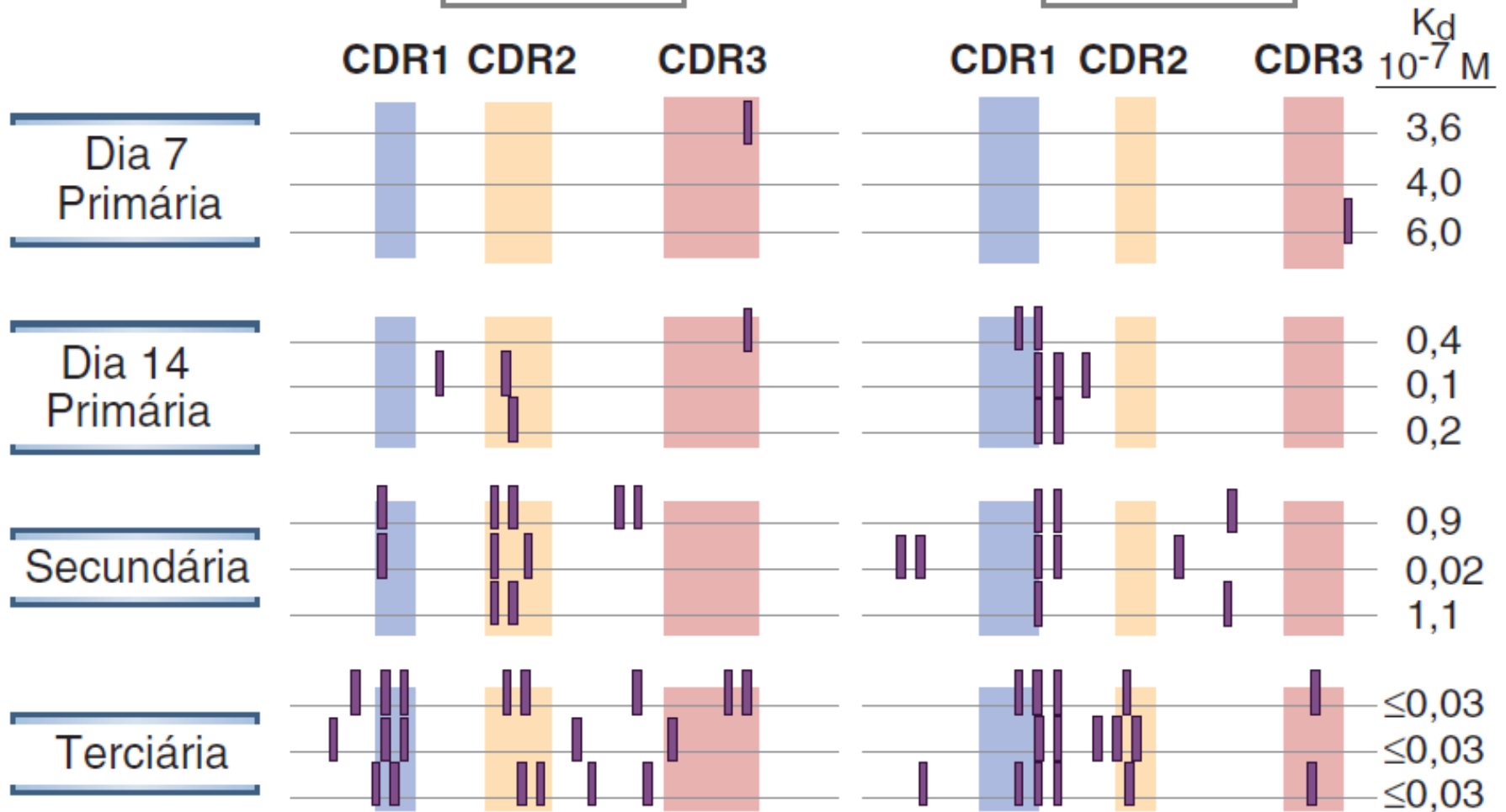


Hipermutações somáticas

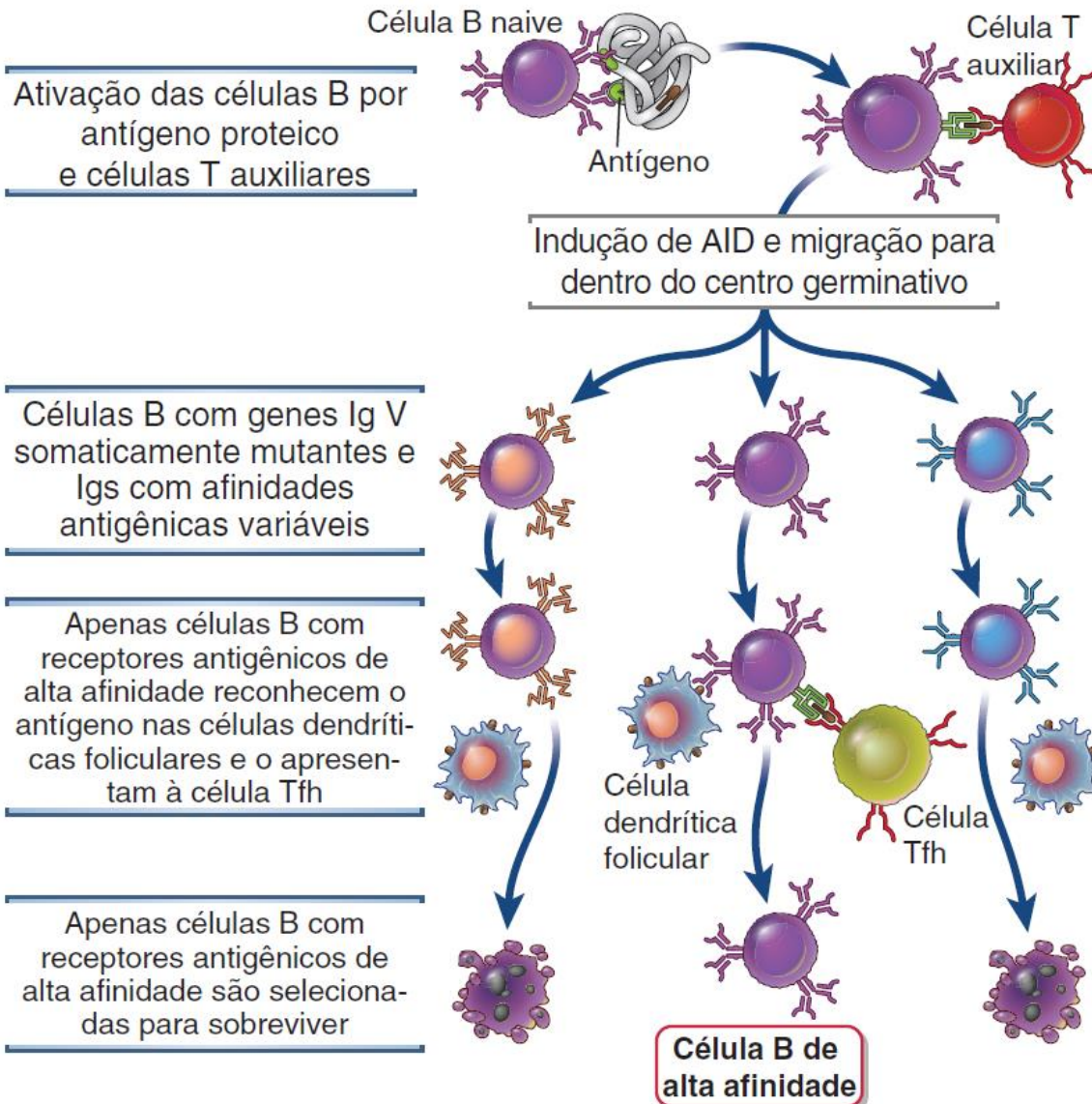
▬ Mutação pontual

Regiões V de
cadeia pesada

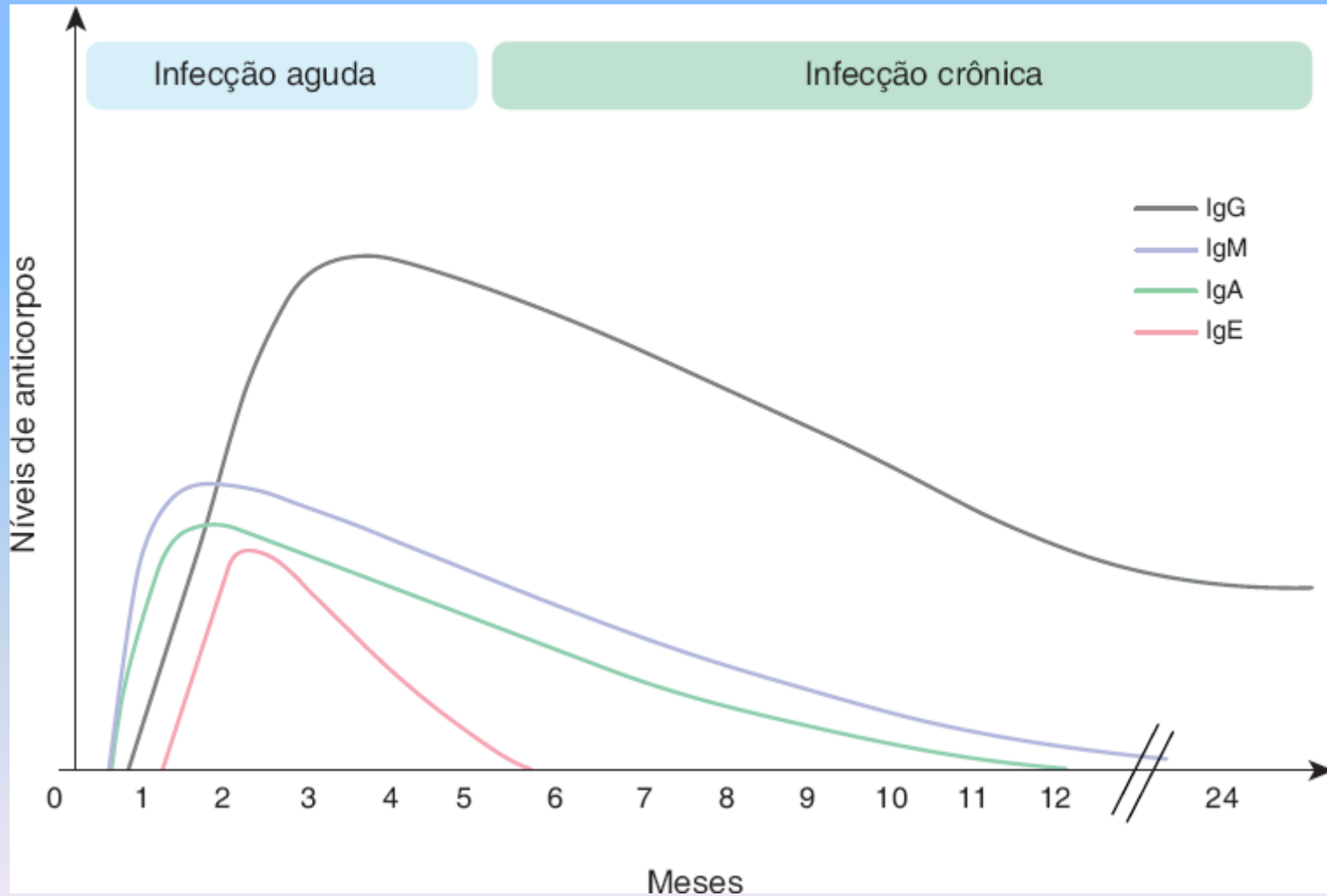
Regiões V de
cadeia leve



Seleção de Células B nos Centros Germinativos



Cinética de Produção de Anticorpos ao Longo da Infecção por T. gondii



Mecanismos de escape de T. gondii

- **Cavalo de Troia**
- **Inibição da fusão do vacúolo parasitóforo com lisossomos**
- **Indução de STAT6 e STAT3 (ROP16)**
- **Secreção de proteínas dos grânulos densos (GRAs)**
- **Repressão de genes induzíveis por IFN- γ : TgIST**
- **Bloqueio da apoptose de células infectadas**
- **Cisto tecidual: membrana com polissacarídeos e glicoproteínas contendo bradizoítos**