

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



Imunidade Natural e Imunidade Adquirida



Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes
Disciplina BMI-0256 – Imunologia
Nutrição Noturno - 2021



Imunidade = Proteção

Imunodeficiência = Susceptibilidade à infecções

Vacinação/Imunização = Resistência à infecções



Edward Jenner (1798)

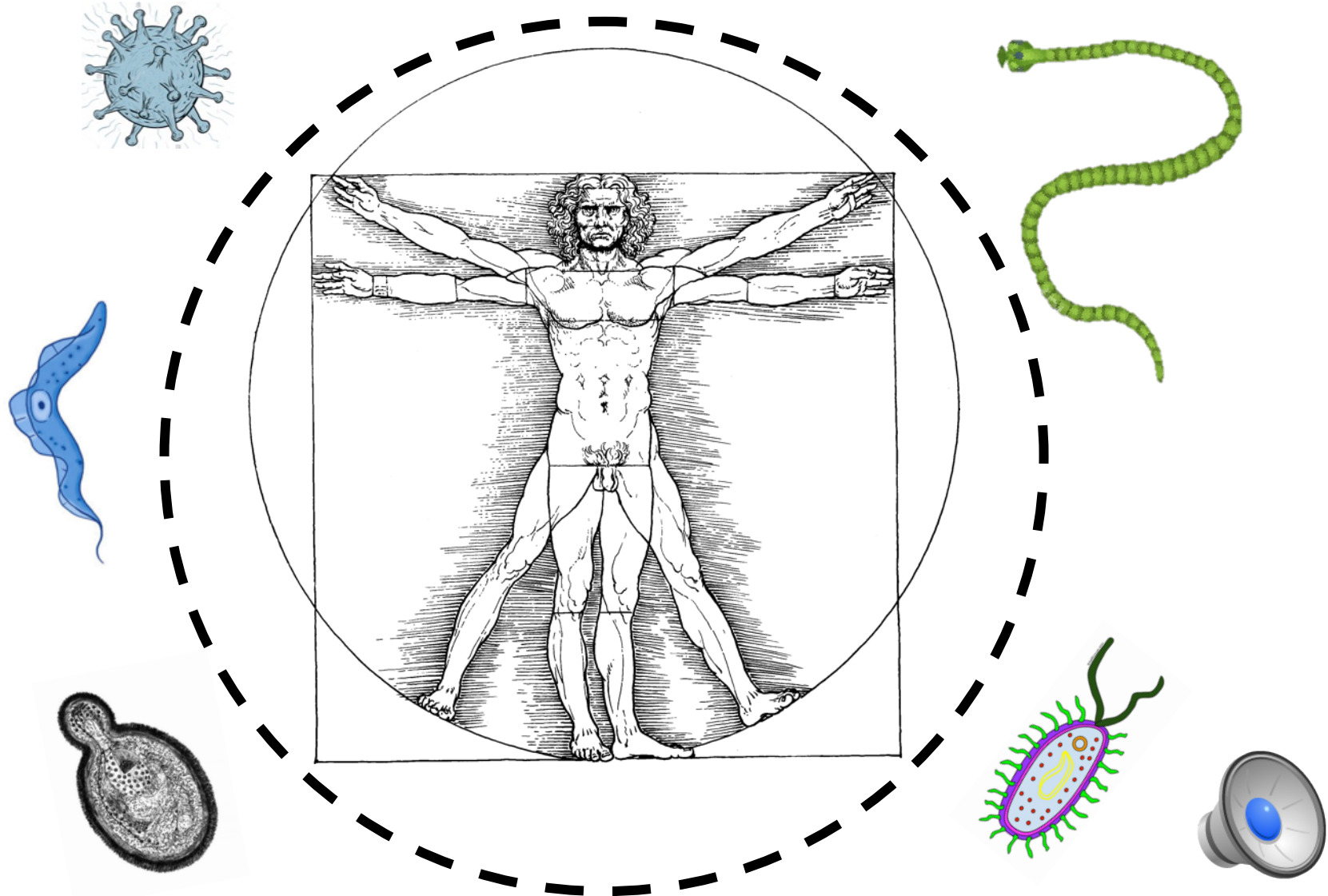
Pústula da vaccínia

Proteção contra a varíola

Erradicada em 1979 (OMS)



Proteção requer reconhecimento, especificidade e especialização

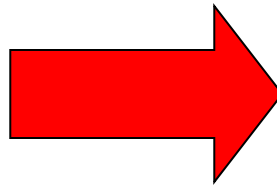


Fases do processo infeccioso

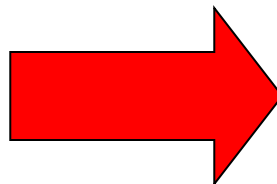
ADESÃO

PENETRAÇÃO

DISSEMINAÇÃO



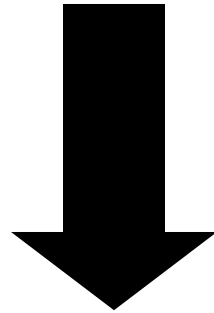
**Infecção
Local**



**Infecção
Sistêmica**



Diferentes Classes
Diferentes Fases

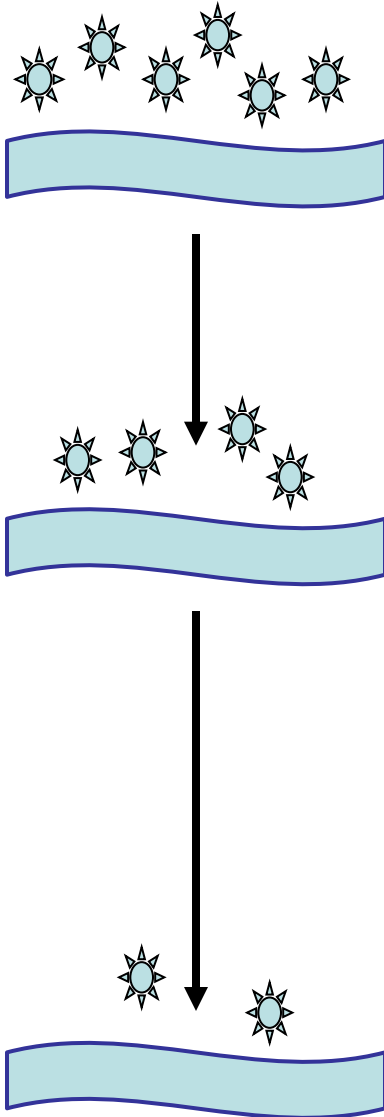


Diferentes Estratégias



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

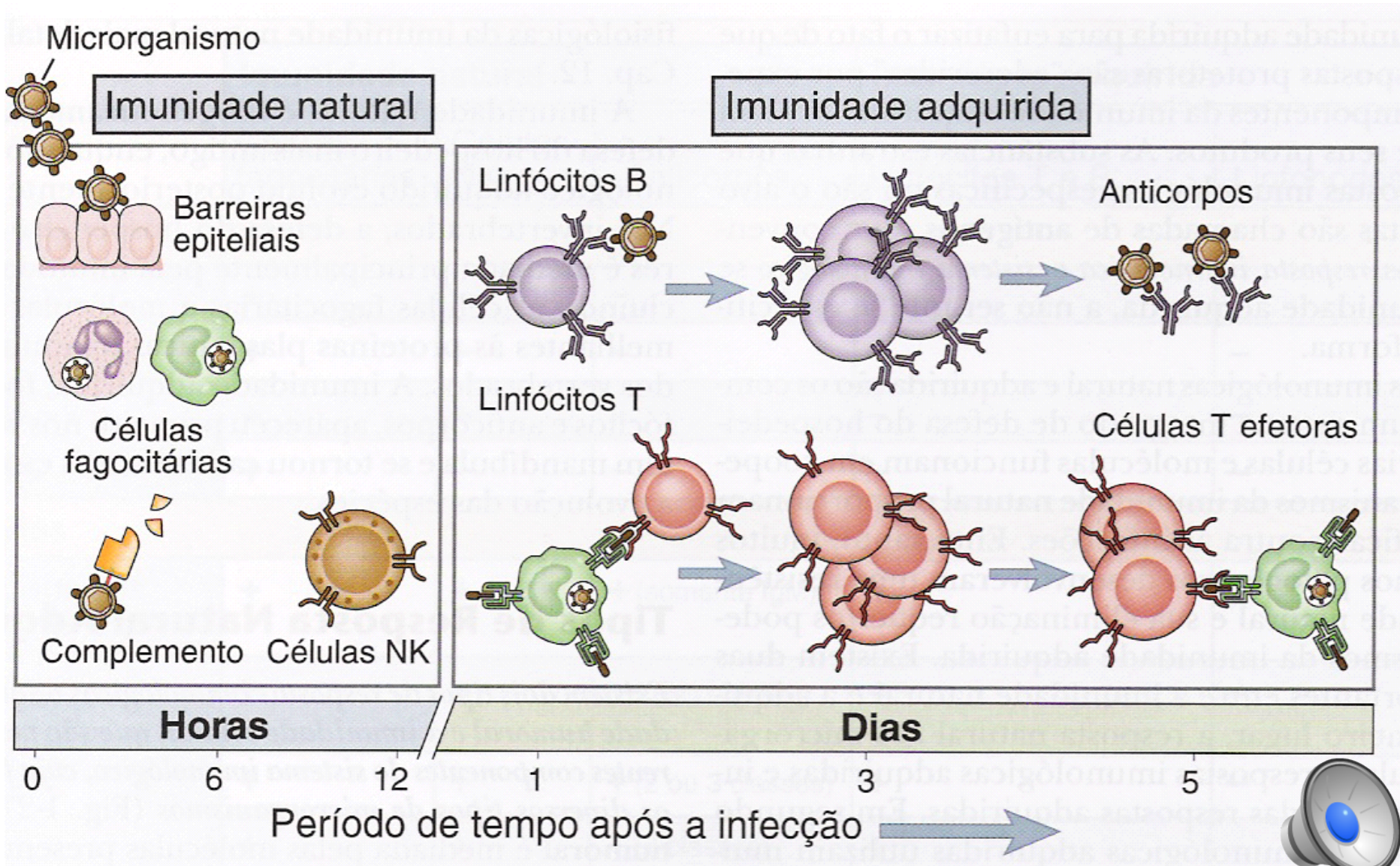
• 3ª linha de defesa:

- Imunidade celular
- Imunidade humoral

**Resposta imune adaptativa
(dias)**

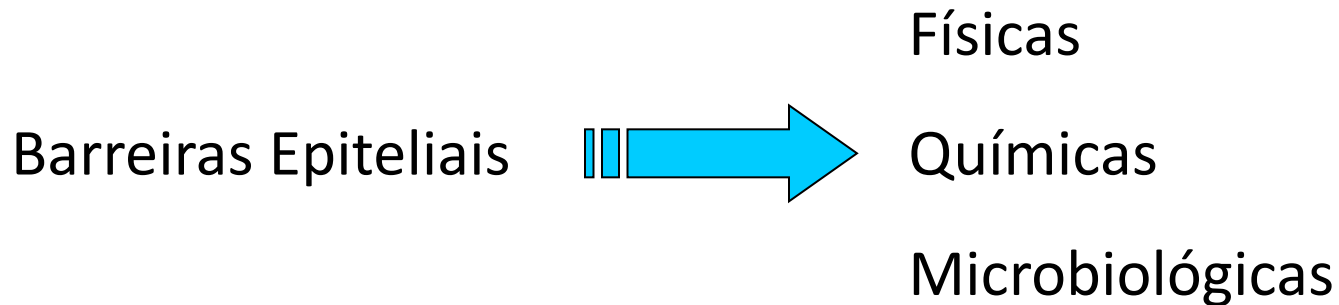
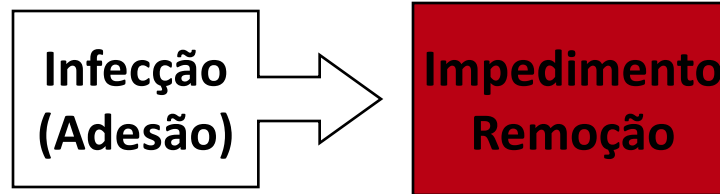


Imunidade Inata e Imunidade Adaptativa



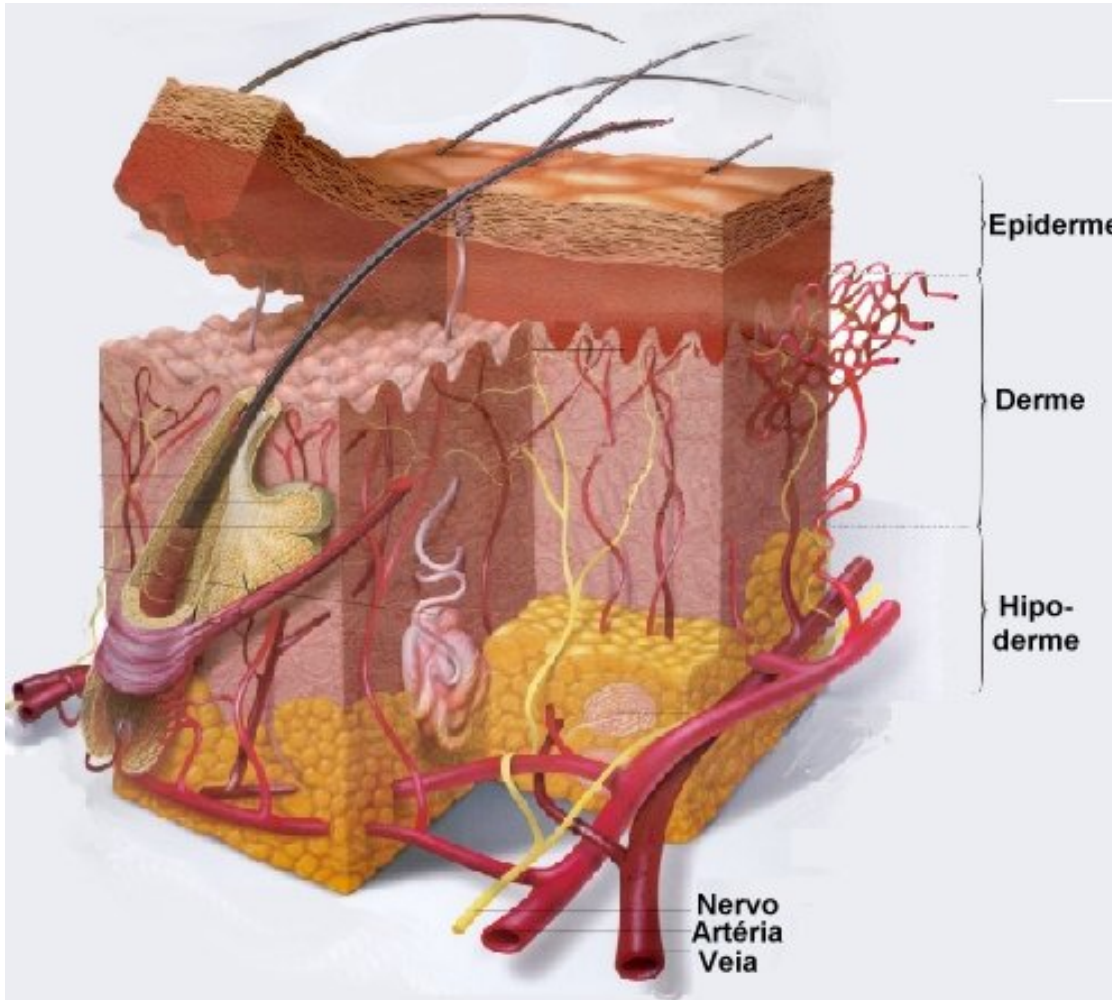
Imunidade Natural

Barreiras naturais



Barreiras Naturais

Pele



Barreira física
descamação

Barreira biológica
microorganismos

Barreiras químicas

pH ácido

ácido láctico

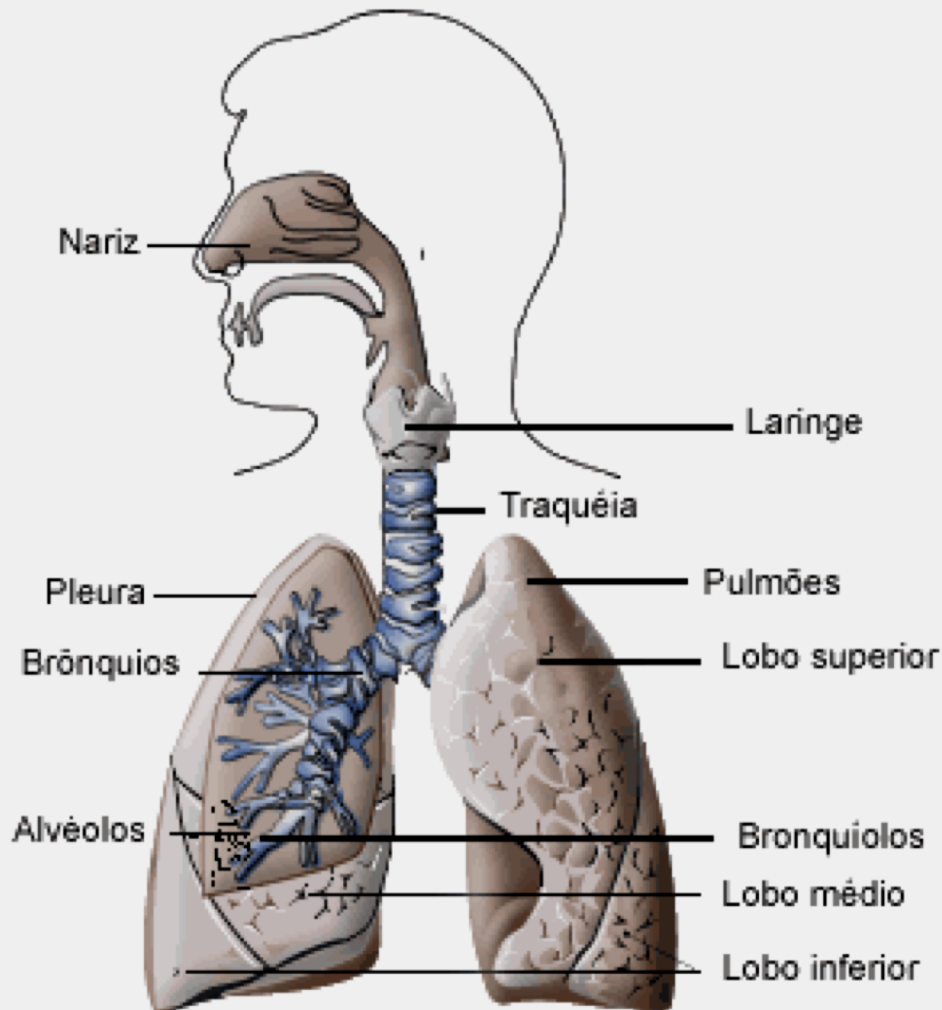
lisozima

ácidos graxos ins



Barreiras Naturais

Trato Respiratório

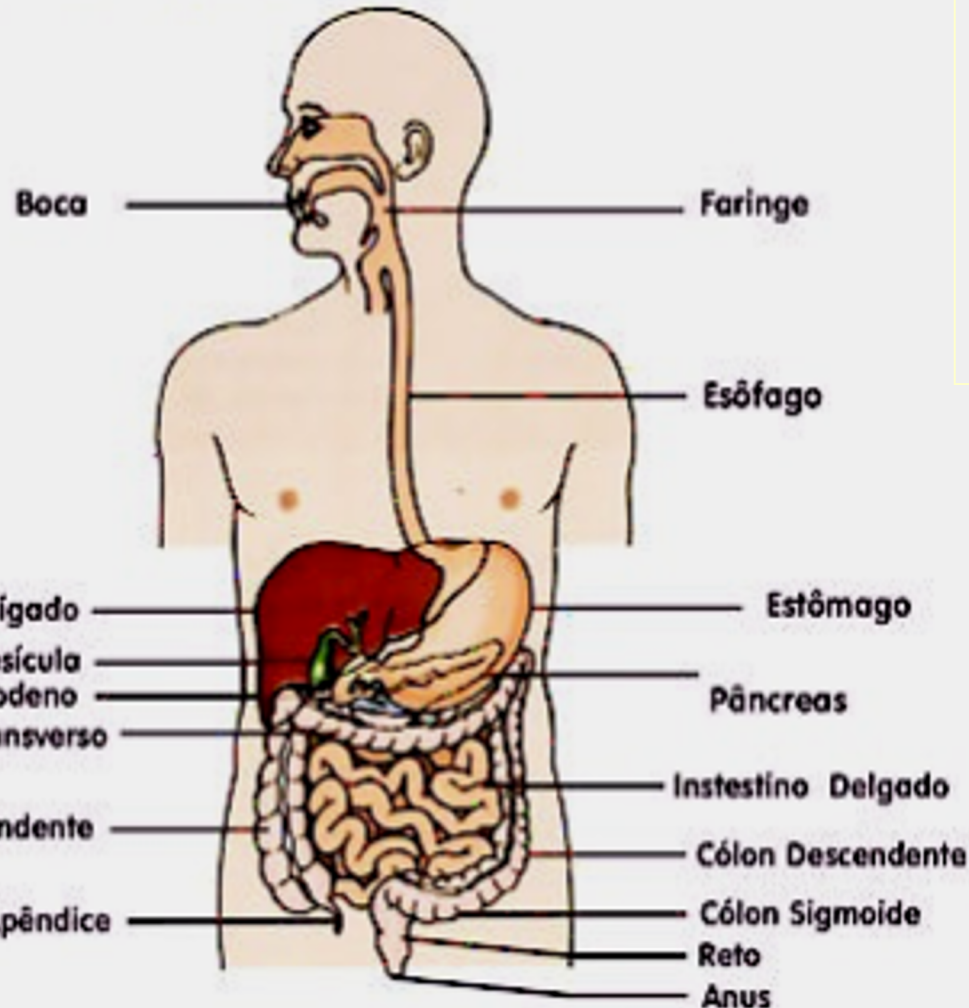


Barreiras Físicas
Cílios e muco



Barreiras Naturais

Trato Digestivo



Barreiras físicas

Fluxo constante da Saliva

Camada de muco

Peristaltismo

Barreira biológica

microorganismos

Barreiras químicas

Subst. bactericidas

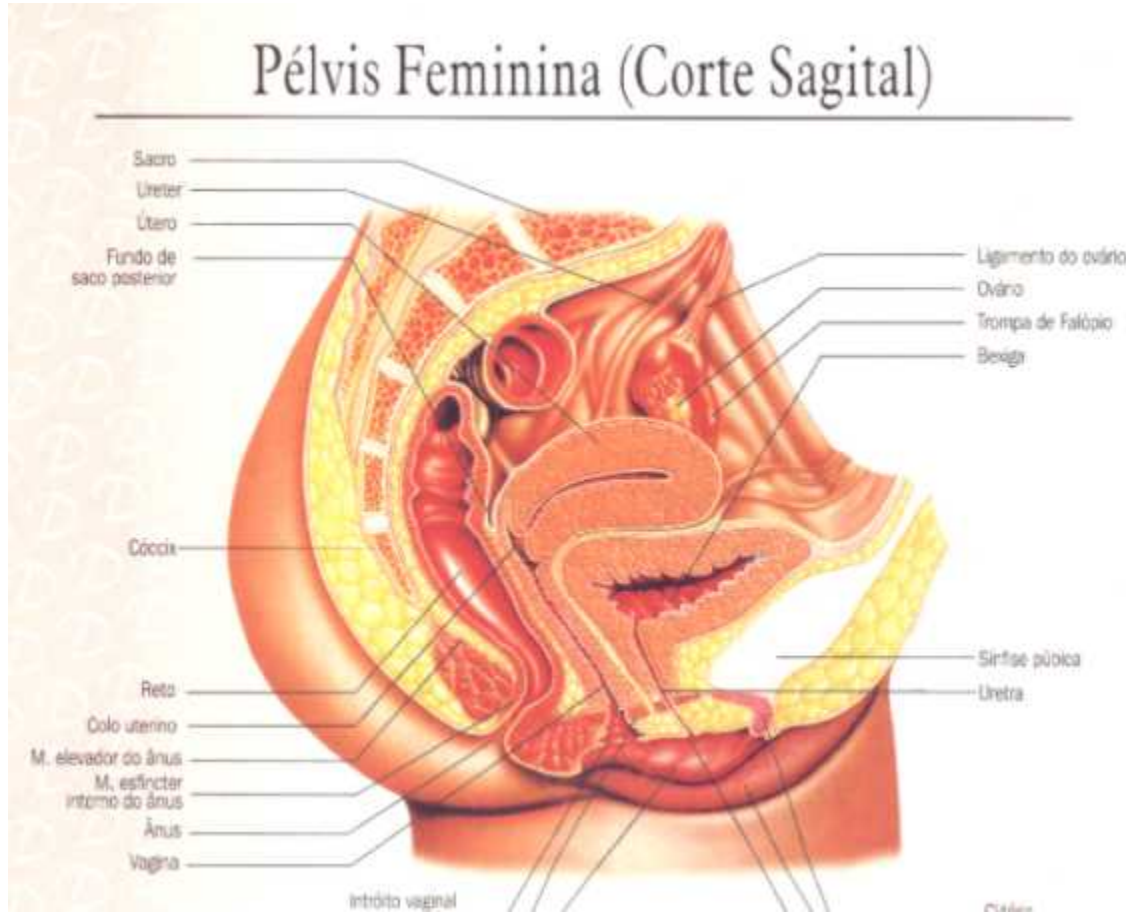
Saliva

pH ácido Estômago



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

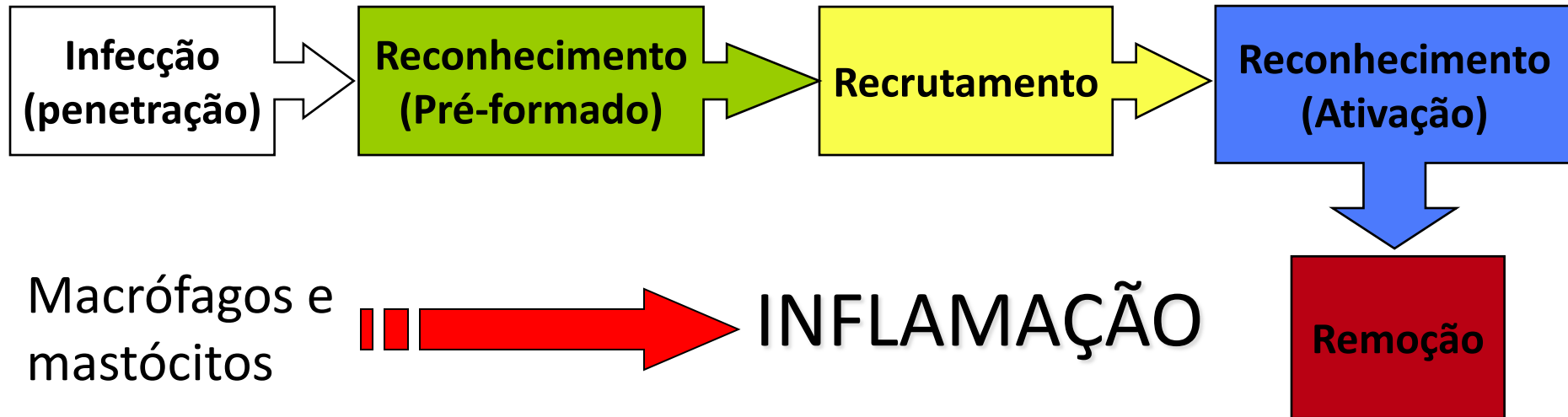
Barreira química

Lisozima (lágrimas)



Imunidade Natural

Resposta Imune Inata



Macrófagos e mastócitos

INFLAMAÇÃO

Fagocitose “não-imune” – Macrófagos e Neutrófilos

Células NK - IFN- γ

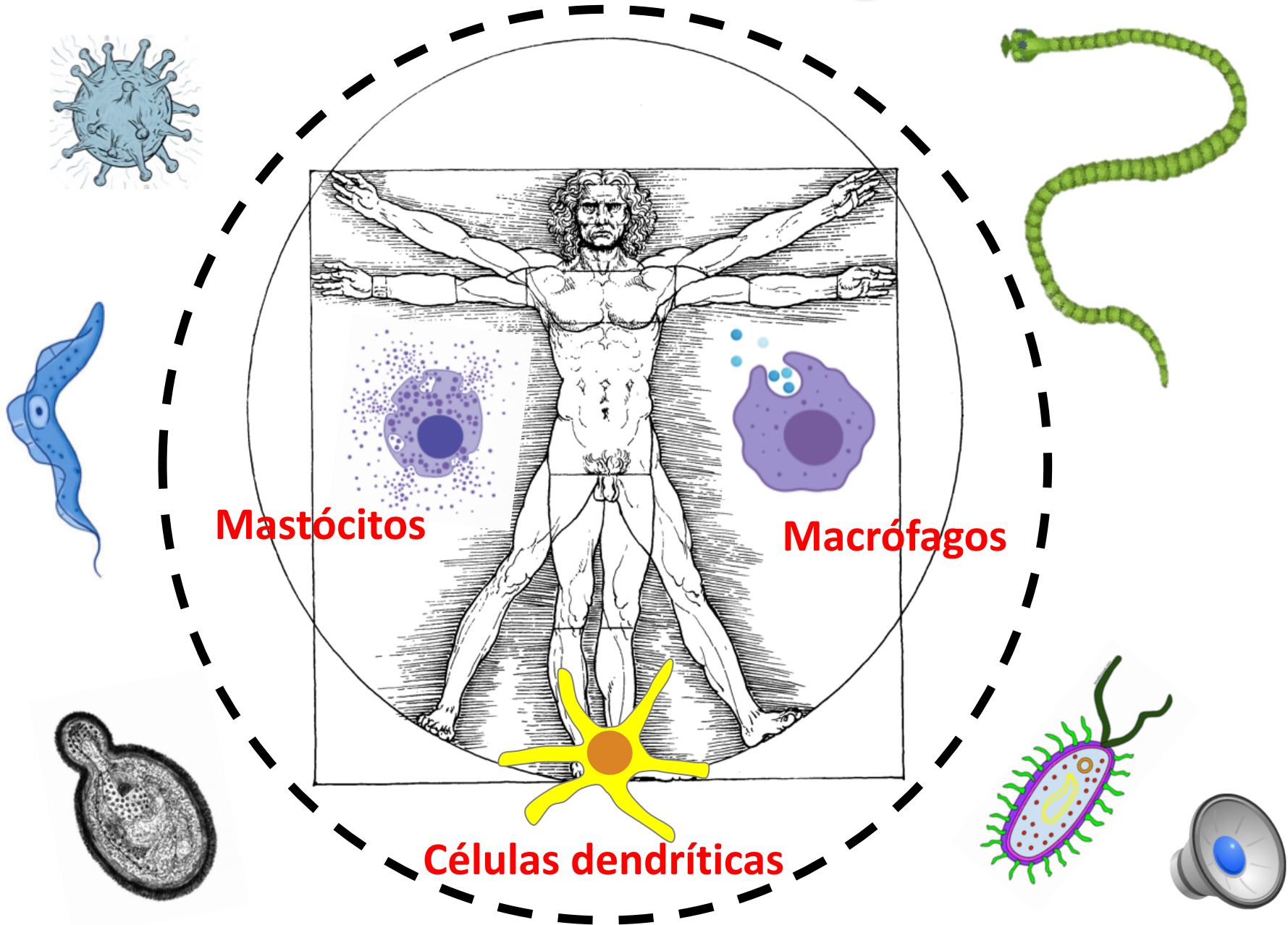
Linfócitos T $\gamma\delta$

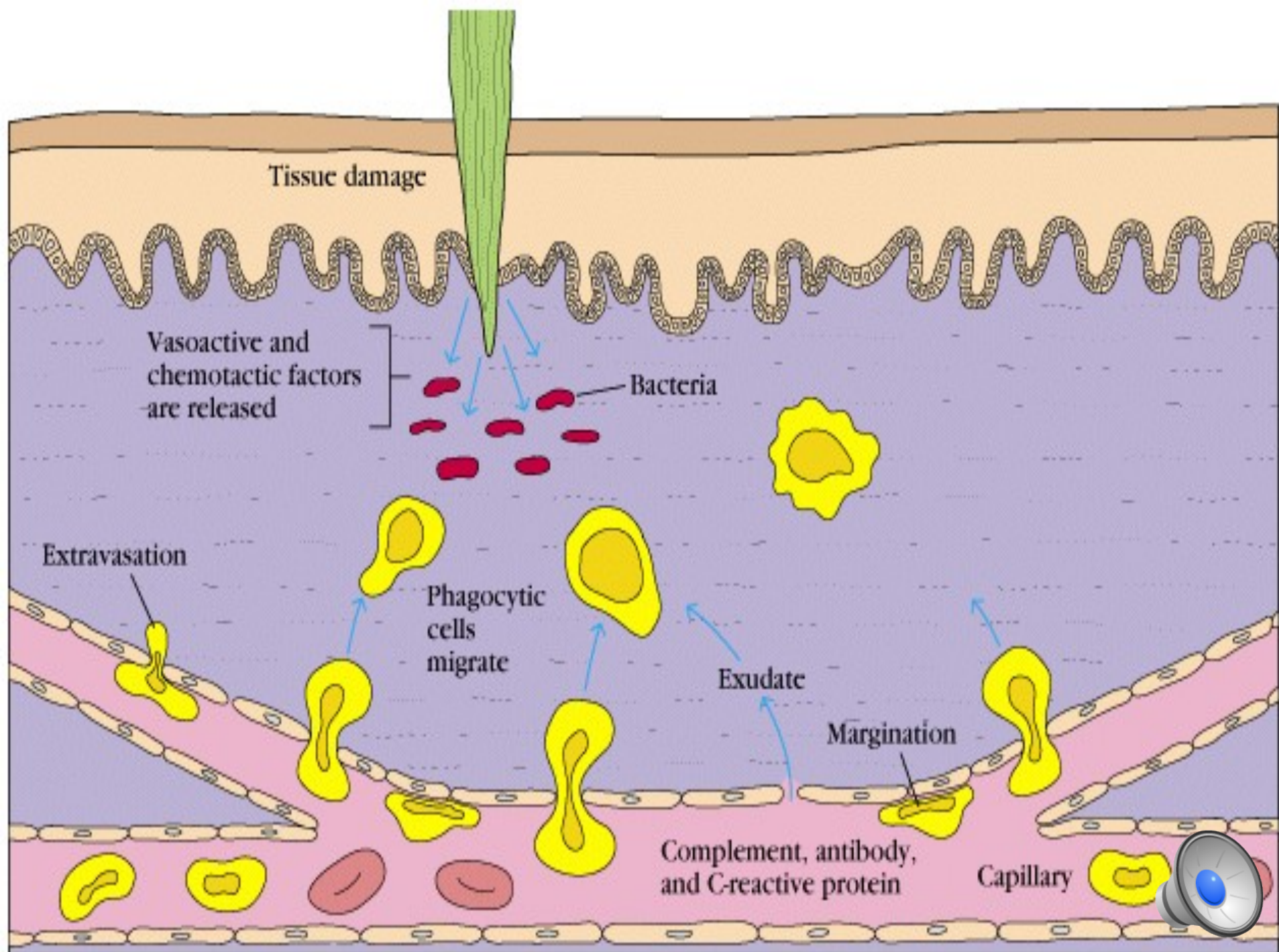
Linfócitos B CD5 + (B-1) - Anticorpos “Naturais”

Sistema Complemento - Via Alternativa



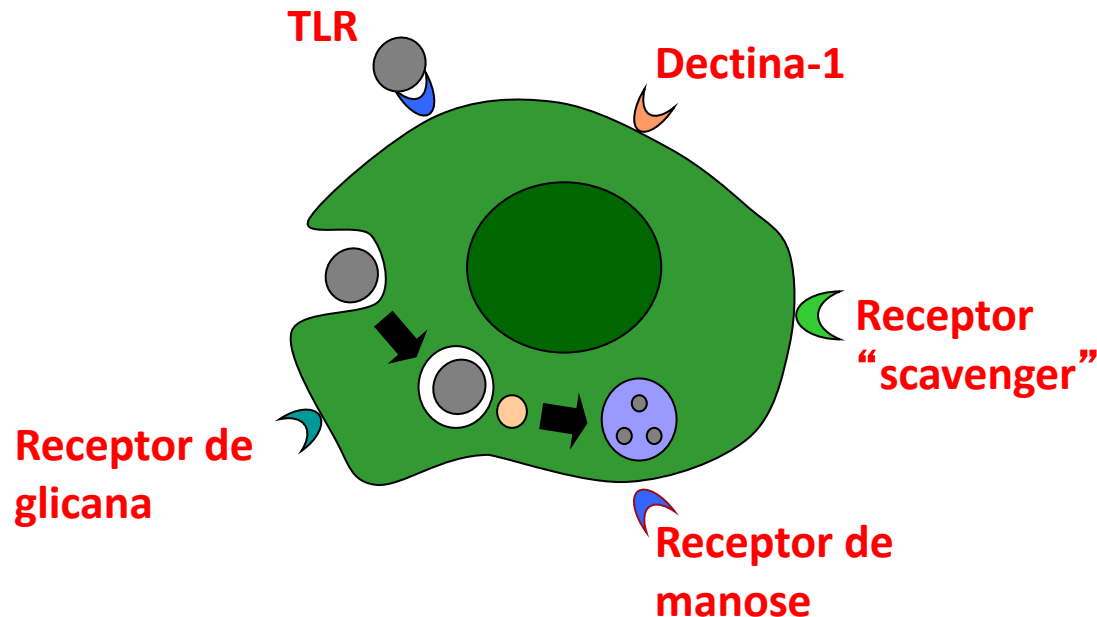
Sentinelas Immunológicas





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)



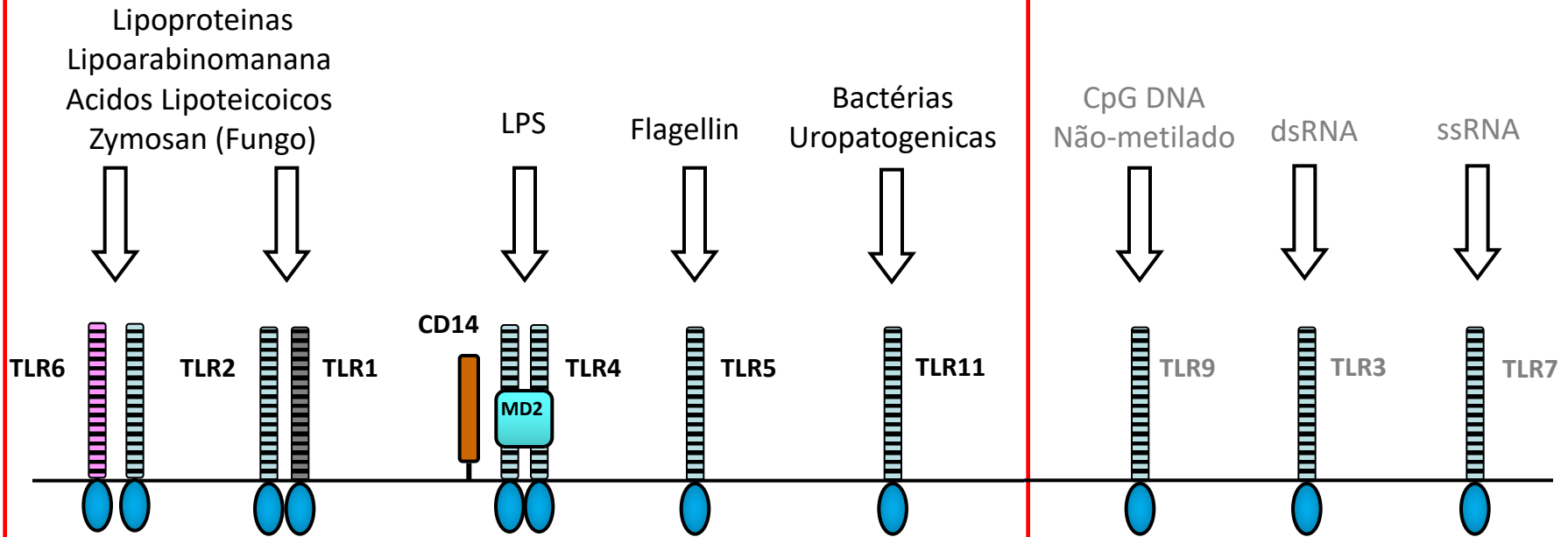
Classes de receptores da Imunidade Inata

- **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-5), Receptores do tipo NOD (NLR), família PYHIN, Sting

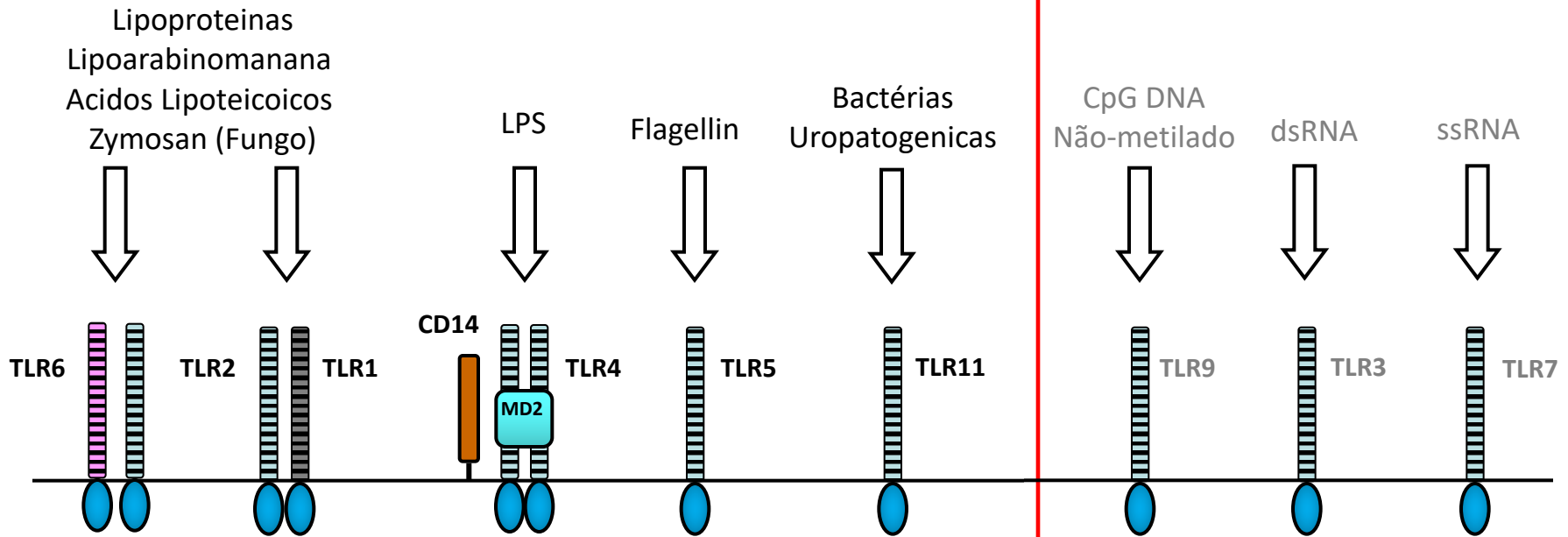


Reconhecimento pelos receptores do tipo Toll (TLR)

Reconhecimento bacteriano



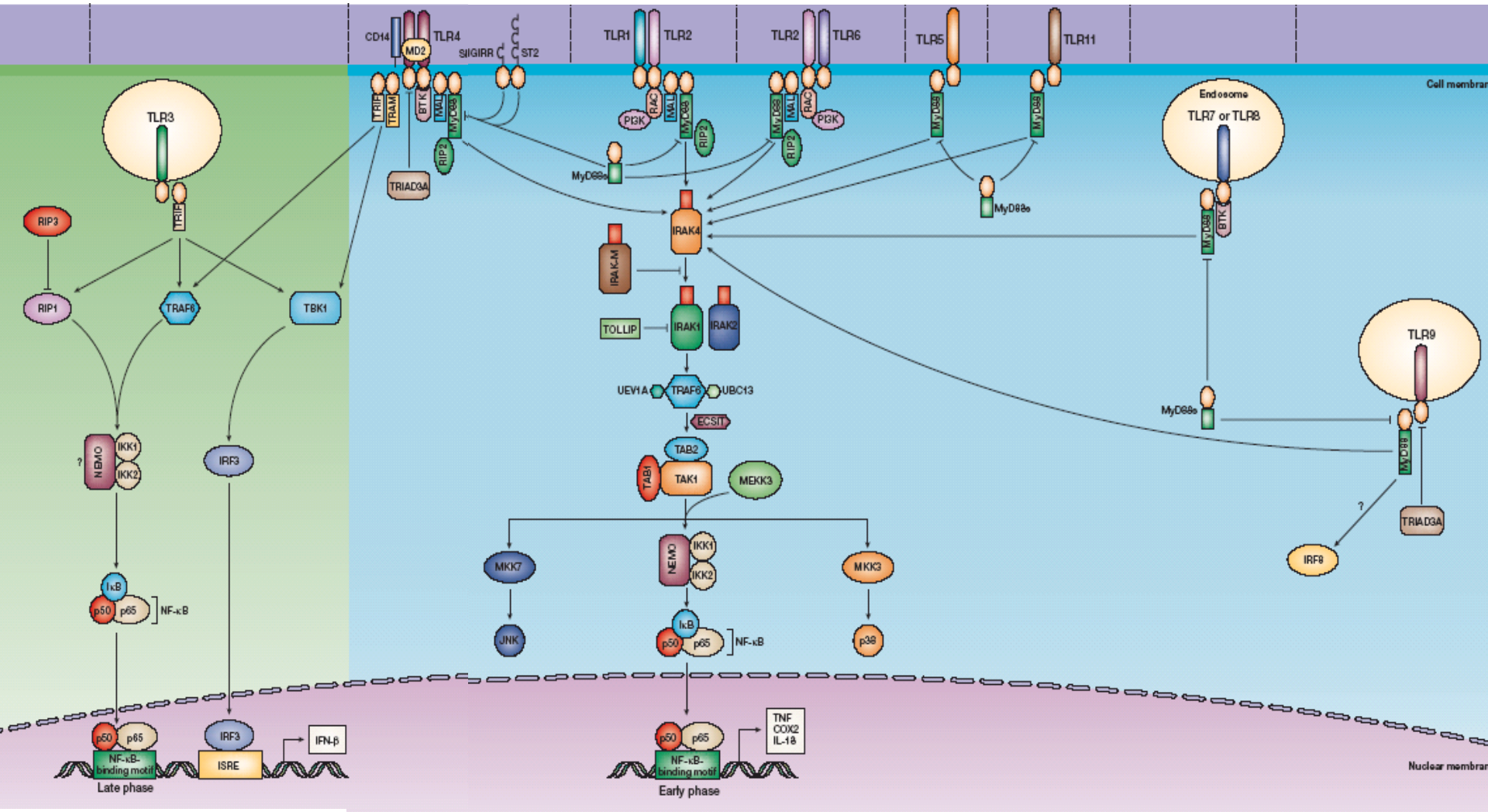
Reconhecimento pelos receptores do tipo Toll (TLR)



Reconhecimento Viral



Receptores do tipo Toll



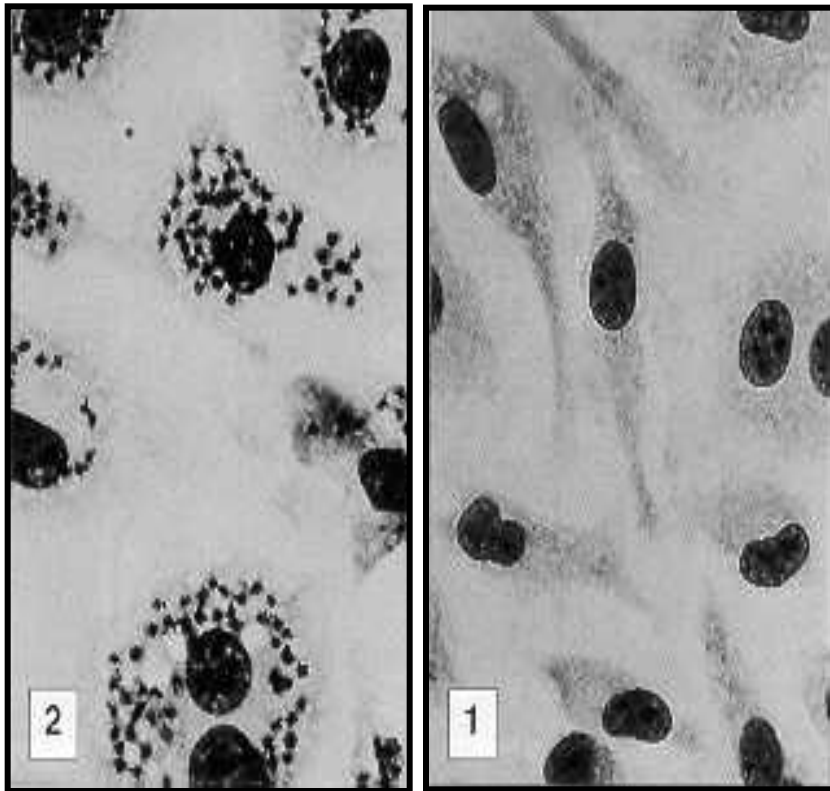
Interações Moleculares da Resposta Inata

Microorganismo		Hospedeiro	
Componente	Fonte	Receptor	Resposta Principal
dsRNA	Vírus em replicação	TLR-3	Produção de IFN- α e - β
LPS	Bactérias gram negativas	LBP/CD14/ 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 2) lectina ligante de manose	1) Fagocitose 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.

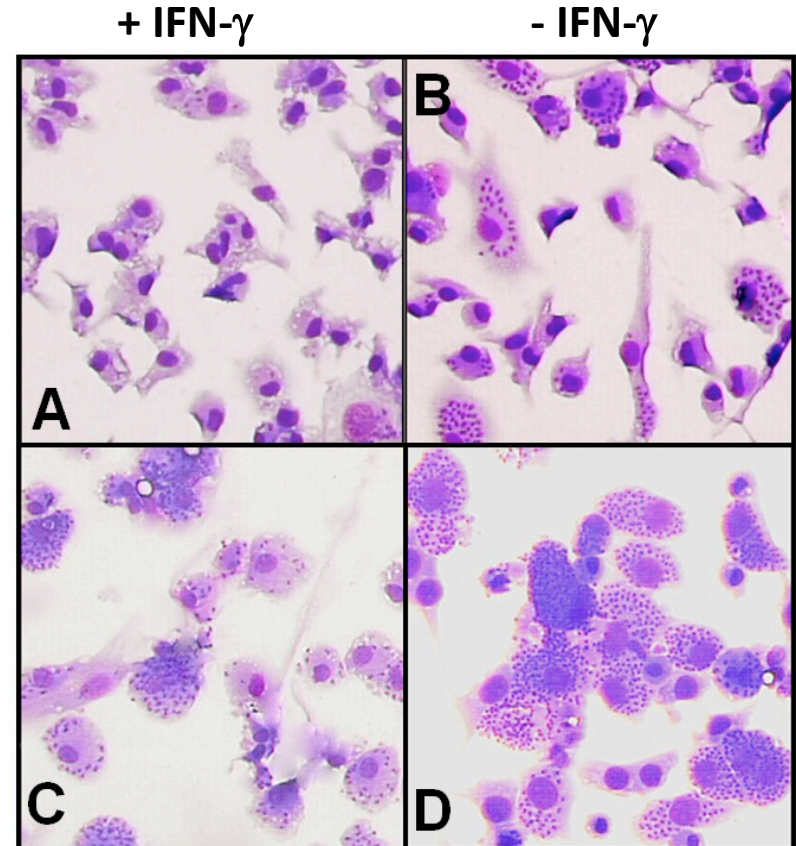
Leishmania



- IFN- γ

+ IFN- γ

Trypanosoma



+ IFN- γ

- IFN- γ

A

B

C

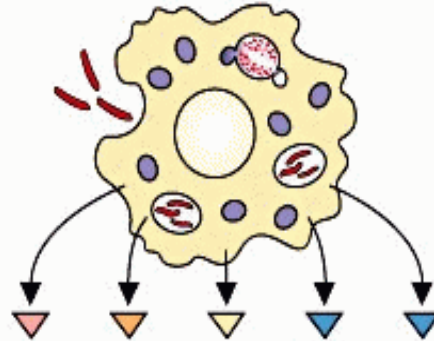
D

+ IFN- γ
- NO

+ IFN- γ
- NO
- O_2^-



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



IL-1

IL-8

TNF-α

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 β_2 integrins
Activation of PMNs (with TNF- α)

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

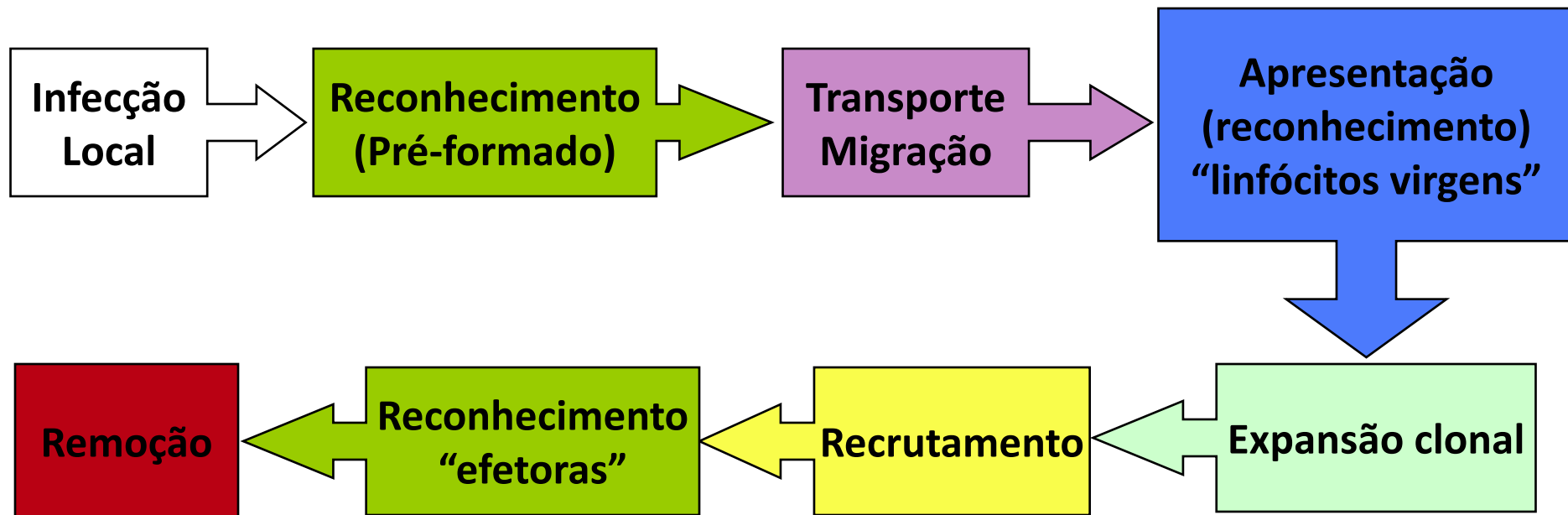
Transporte de antígenos

Modulação da Resposta Imune Adaptativa

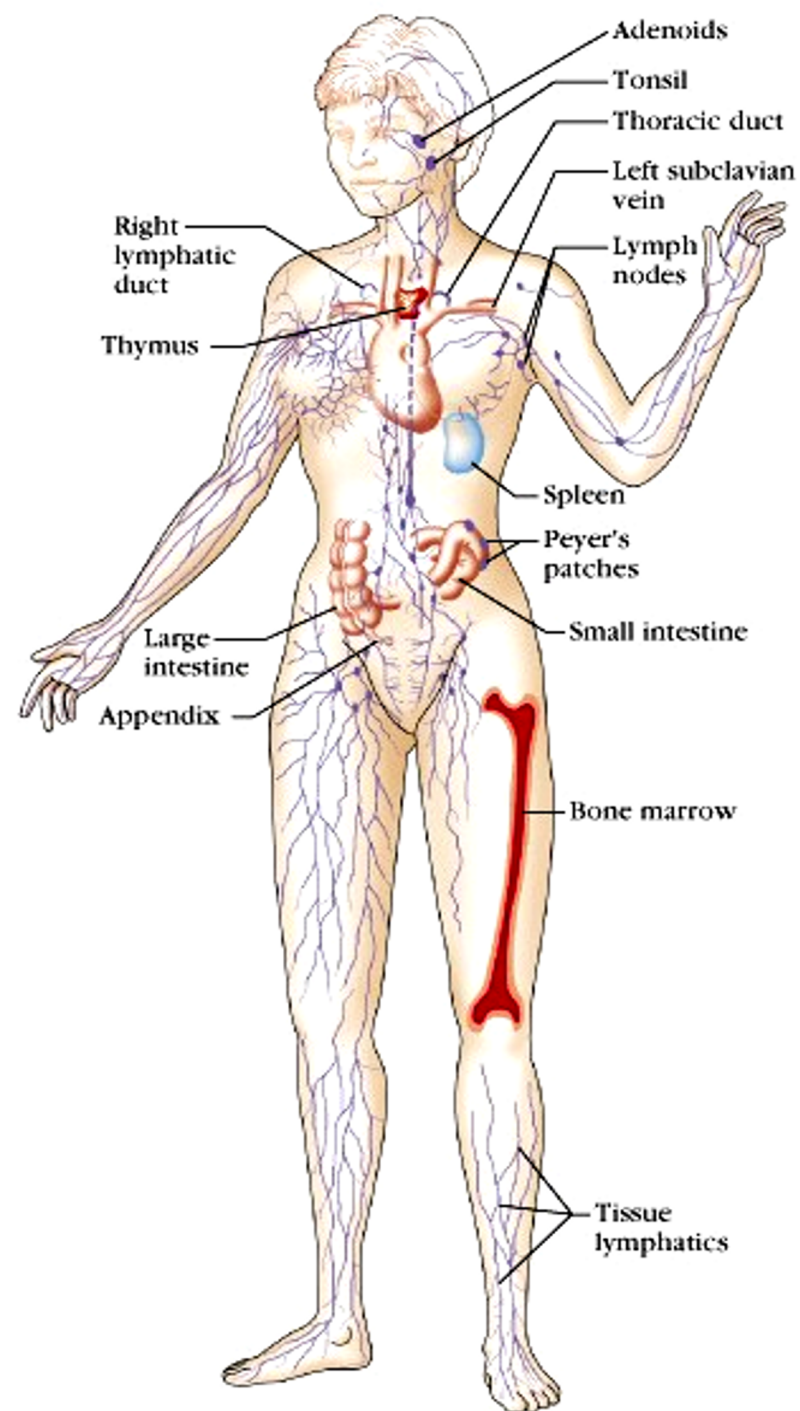


Imunidade Adquirida

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)

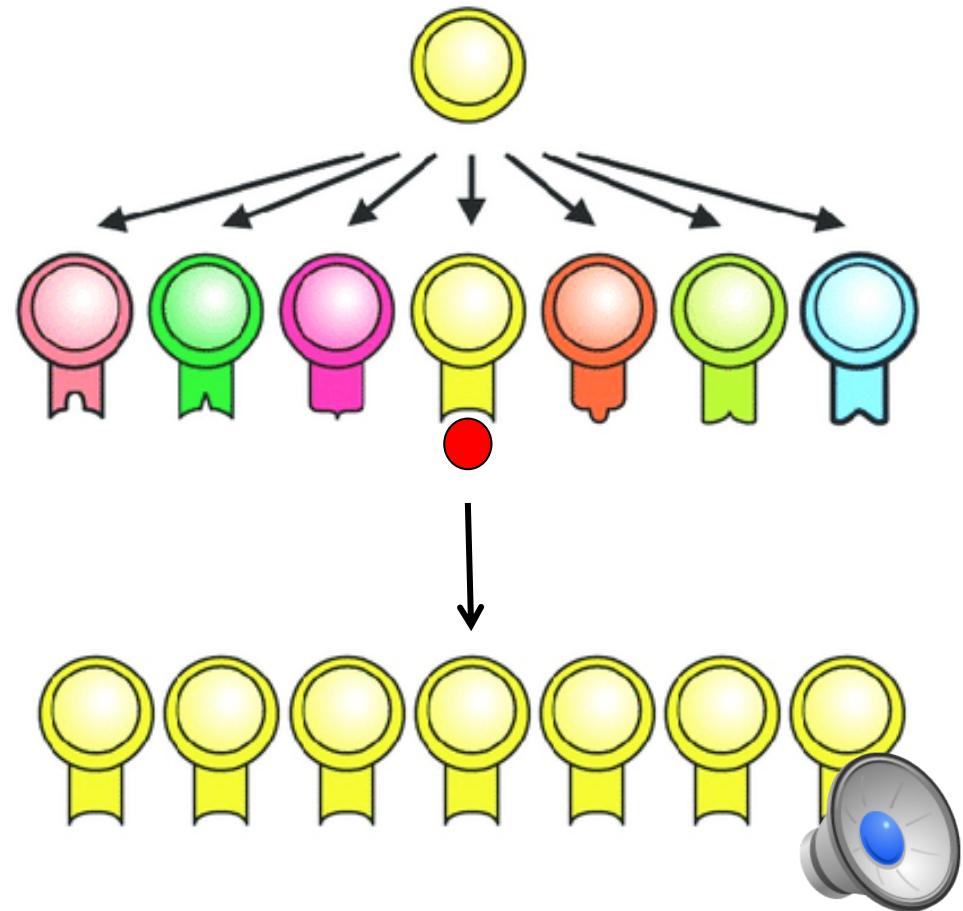
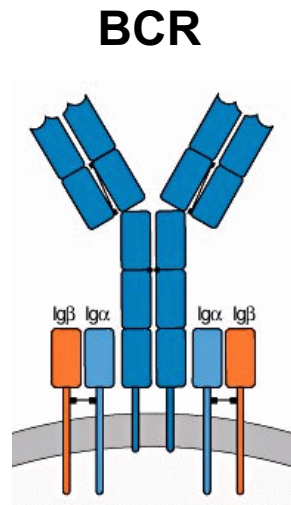
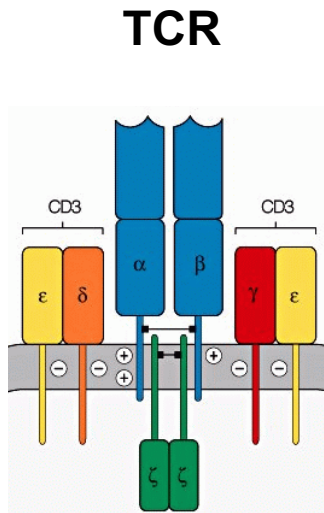
Mastócitos, Eosinófilos e Basófilos: degranulação imune

Sistema Complemento - Via Clássica



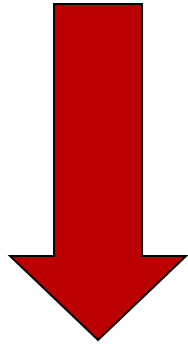
Estratégia de reconhecimento pela Imunidade Adaptativa

- Altíssima especificidade – reconhece “particularidades”
- Distribuição clonal



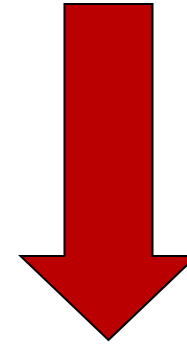
Resposta Imune Adaptativa

Humoral



Anticorpos
Linfócitos B

Celular



Ativação Macrófagos
Citotoxicidade
Linfócitos T



Postulados da Seleção Clonal

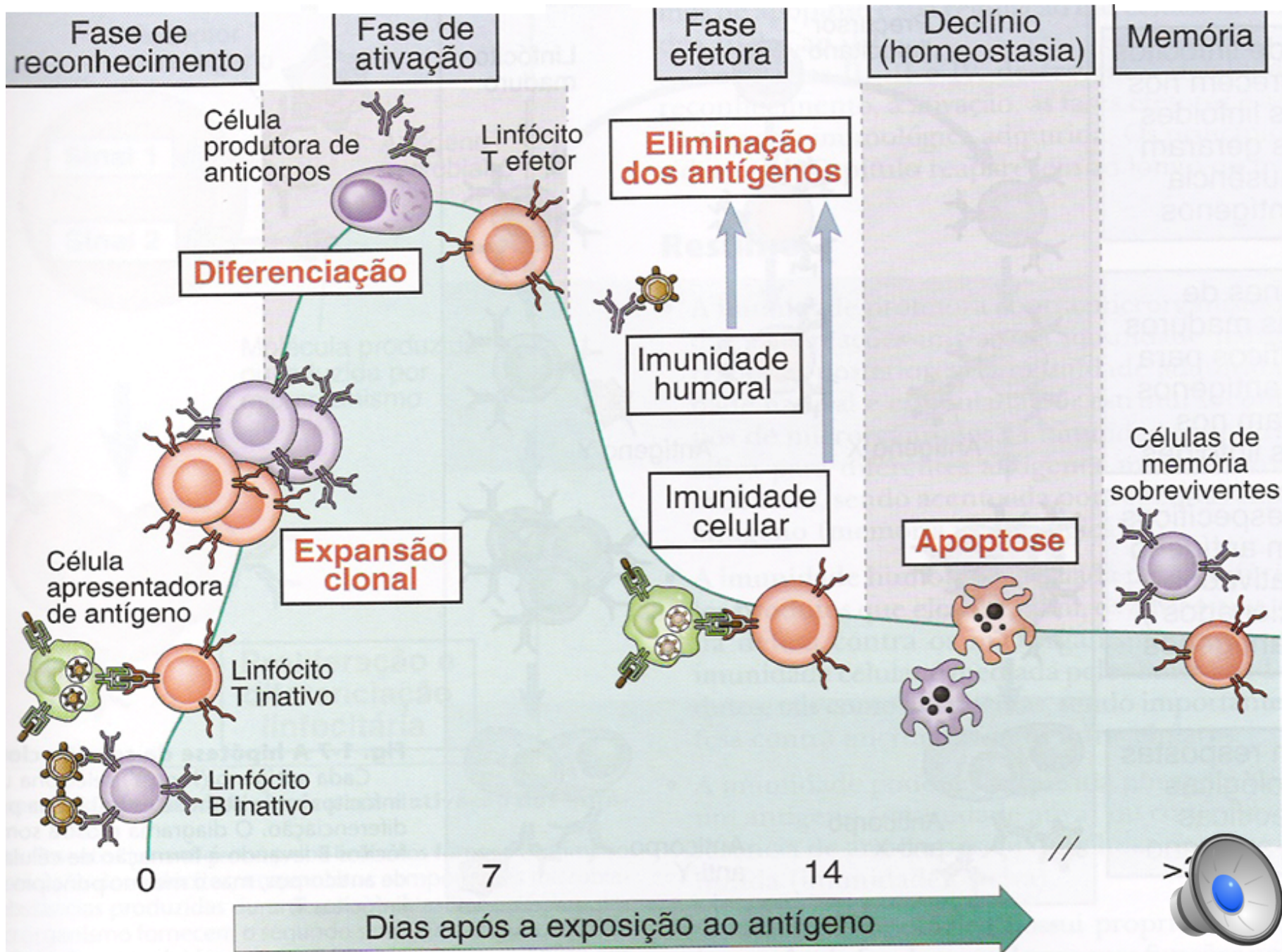
Cada linfócito carrega apenas um tipo de receptor com uma única especificidade

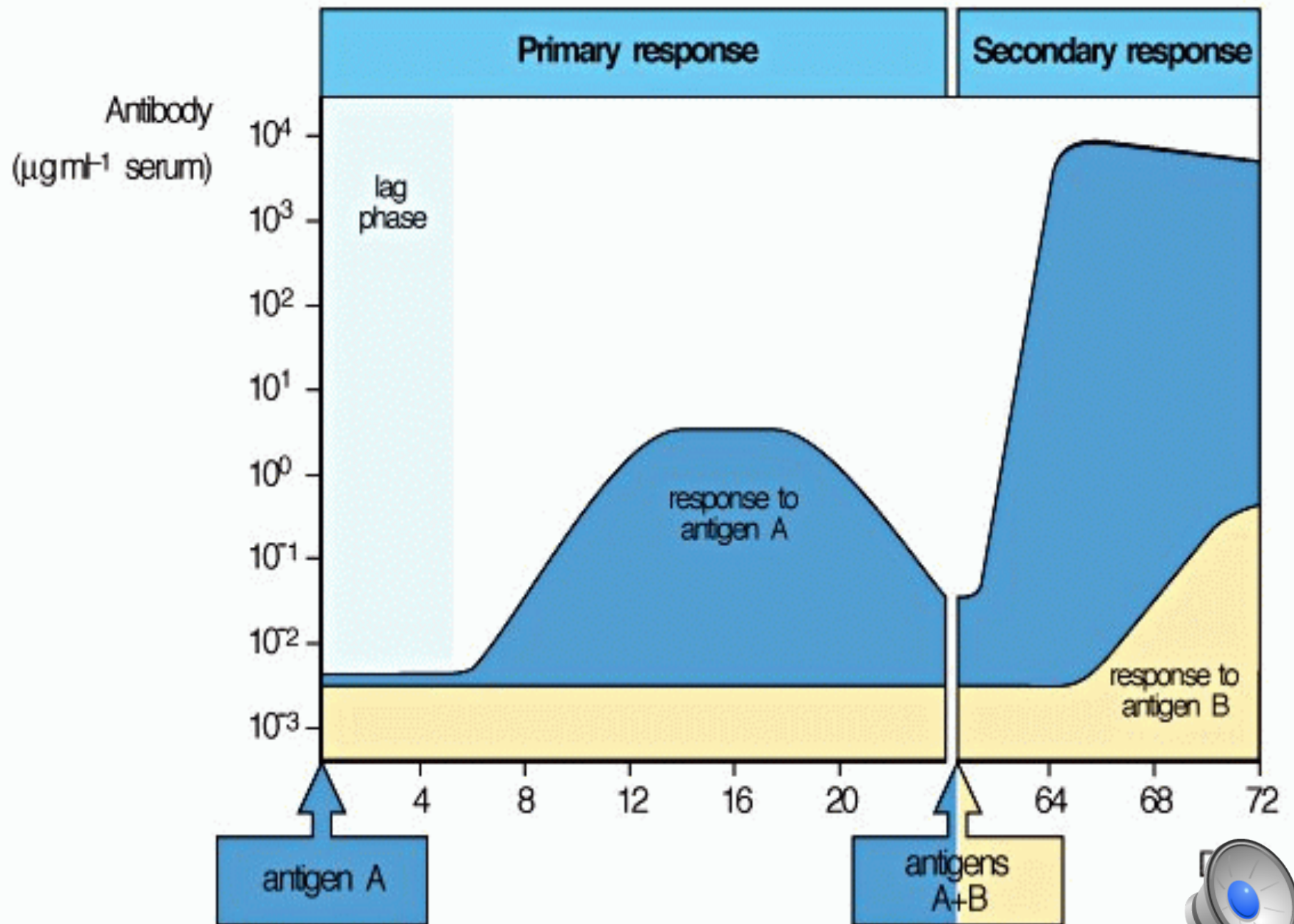
A interação de alta afinidade entre uma molécula estranha (antígeno) e seu receptor específico na membrana dos linfócitos resulta em ativação celular

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

