

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunidade aos Microrganismos - Malária

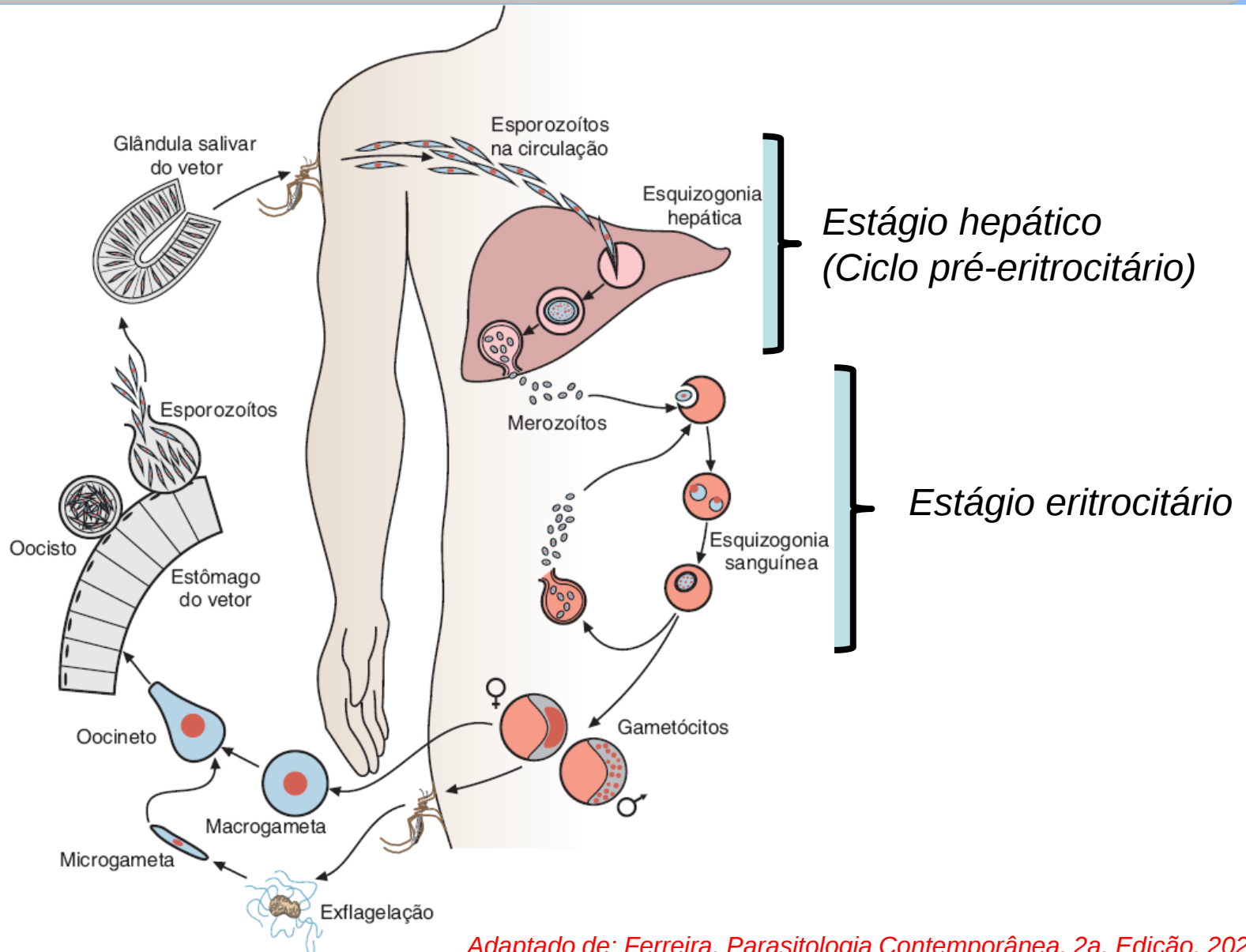
Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

***Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo***

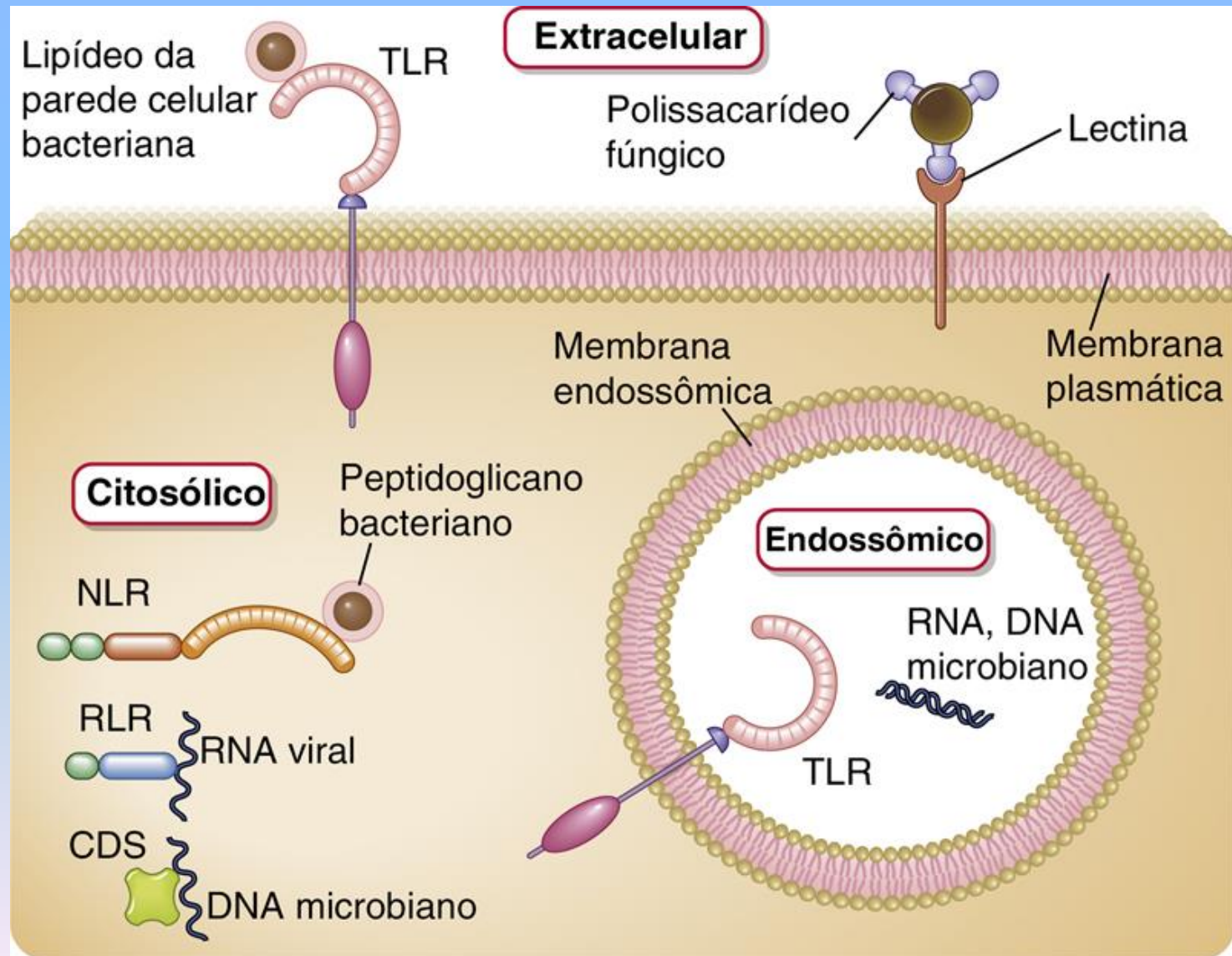
Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Discutir os mecanismos efetores da imunidade contra *Plasmodium* spp.**
- 2. Conhecer os mecanismos de escape de *Plasmodium* spp.**

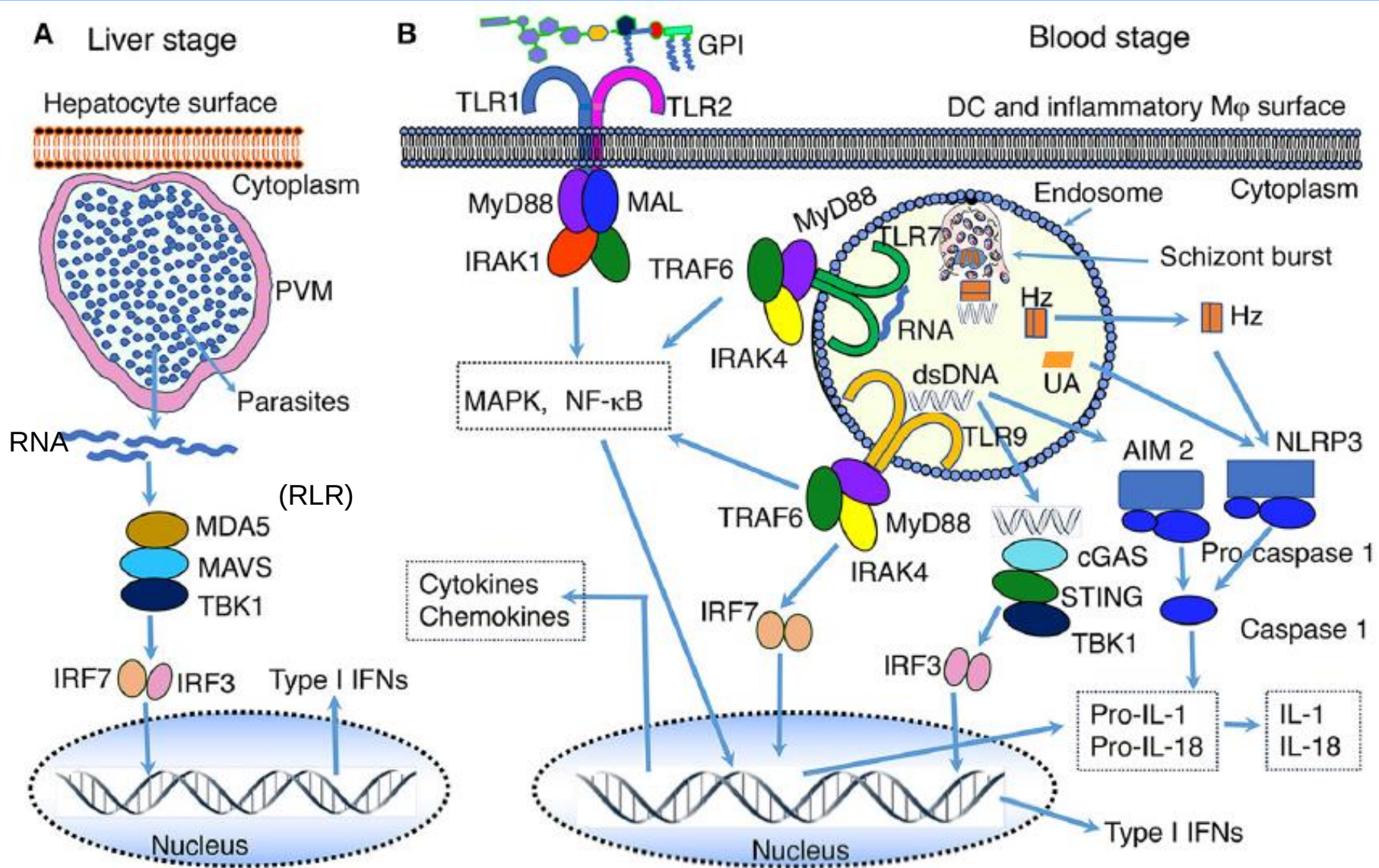
Ciclo de Vida dos Plasmódios



Receptores de reconhecimento de padrão associados à célula



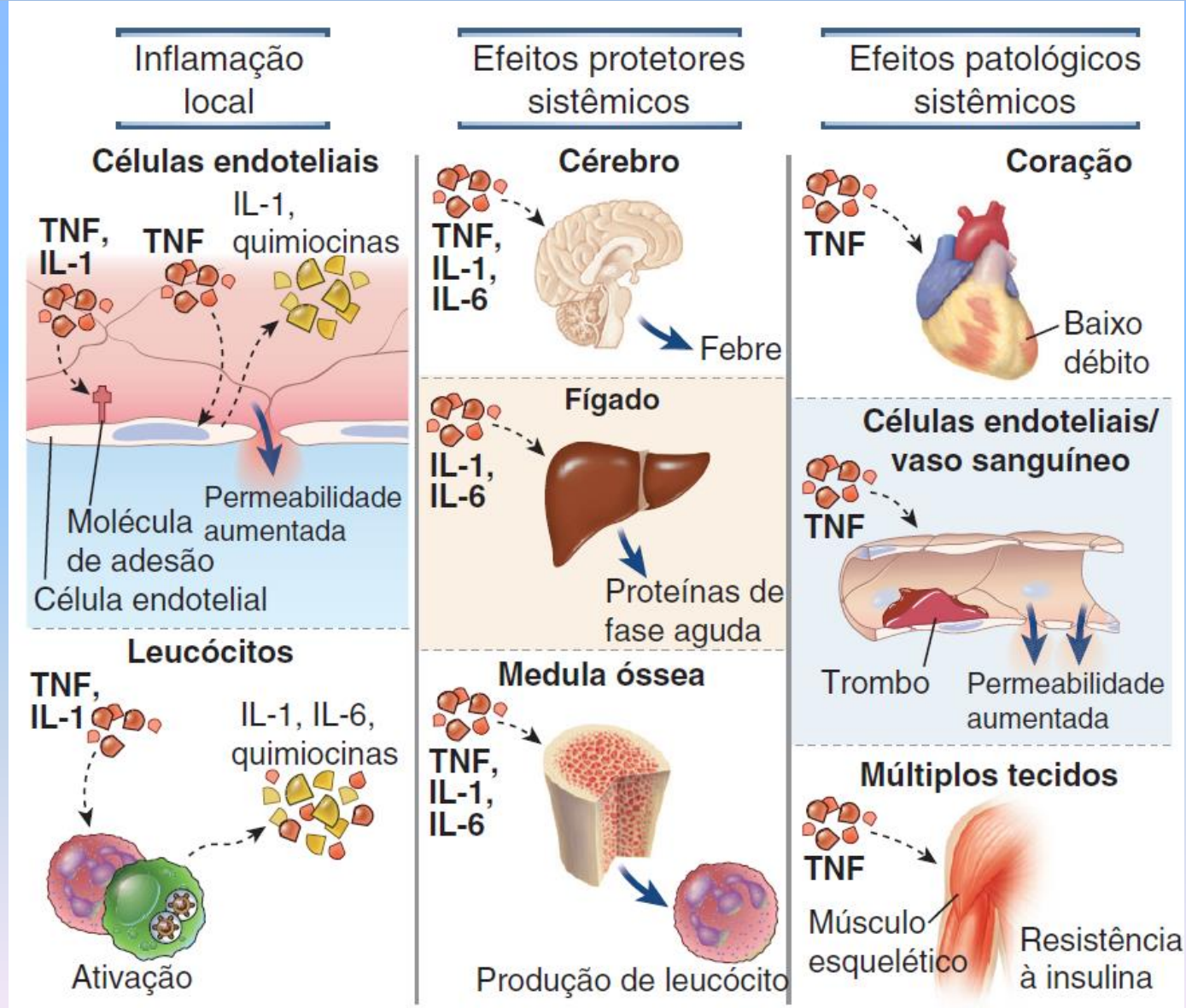
Imunidade Inata: PAMPs e DAMPs de *Plasmodium spp.*



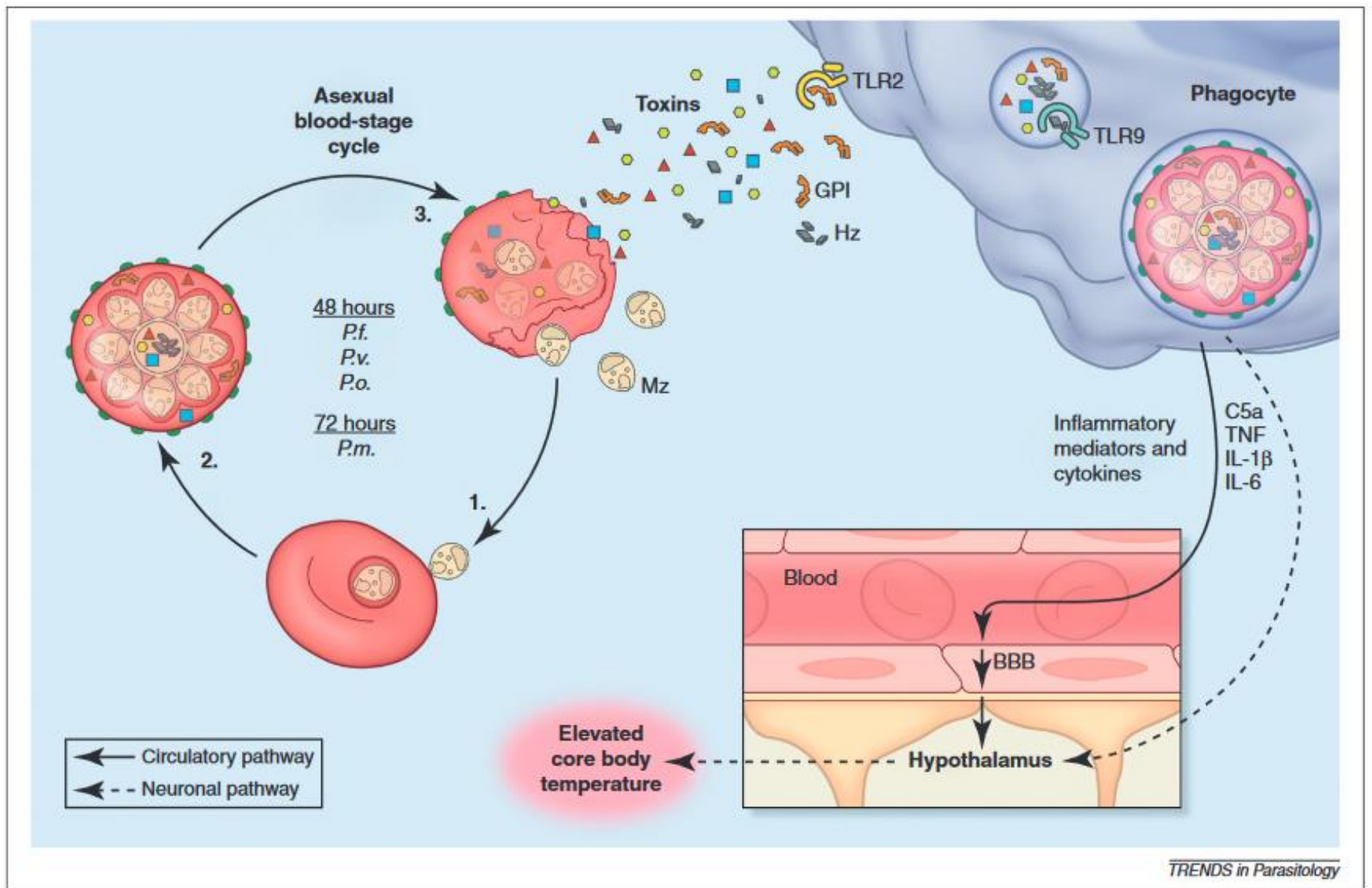
Imunidade Inata: PAMPs e DAMPs de Plasmodium spp.

PRRs (host receptors)	PRR cellular location	PAMPs and DAPMs	Signaling pathway
TLRs			
TLR1,2 dimer	Cell surface	GPI	MAPK, NF- κ B
TLR4	Cell surface	GPI, heme, IRBC micro-particles	MAPK, TRIF, NF- κ B
TLR7	Endosome	RNA	MAPK, NF- κ B
TLR9	Endosome	DNA	MAPK, NF- κ B
CYTOSOLIC NUCLEIC ACID SENSORS			
MDA5	Cytosol	RNA	MAVS-TBK1-IRF3/IRF7
cGAS	Cytosol	DNA	STING-TBK1-IRF3/IRF7
AIM2	Cytosol	DNA	NLRP3 inflammasome
DANGER SIGNALING			
-	Cytosol	Hemozoin	NLRP3 inflammasome
-	Cytosol	Uric acid	NLRP3 inflammasome
-	Cytosol	Unidentified factor	NLRP12 and NLRP4 inflammasome
PHAGOCYTOTIC RECEPTORS			
CD36	Cell surface	PfEMP1, and unidentified ligand(s)	Src/Syk, MAPK
ADHESION RECEPTOR			
ICAM-1	Cell surface	PfEMP1	Src-PI3K-Akt, Rho, MAPK?
EPCR	Cell surface	PfEMP1	Not known

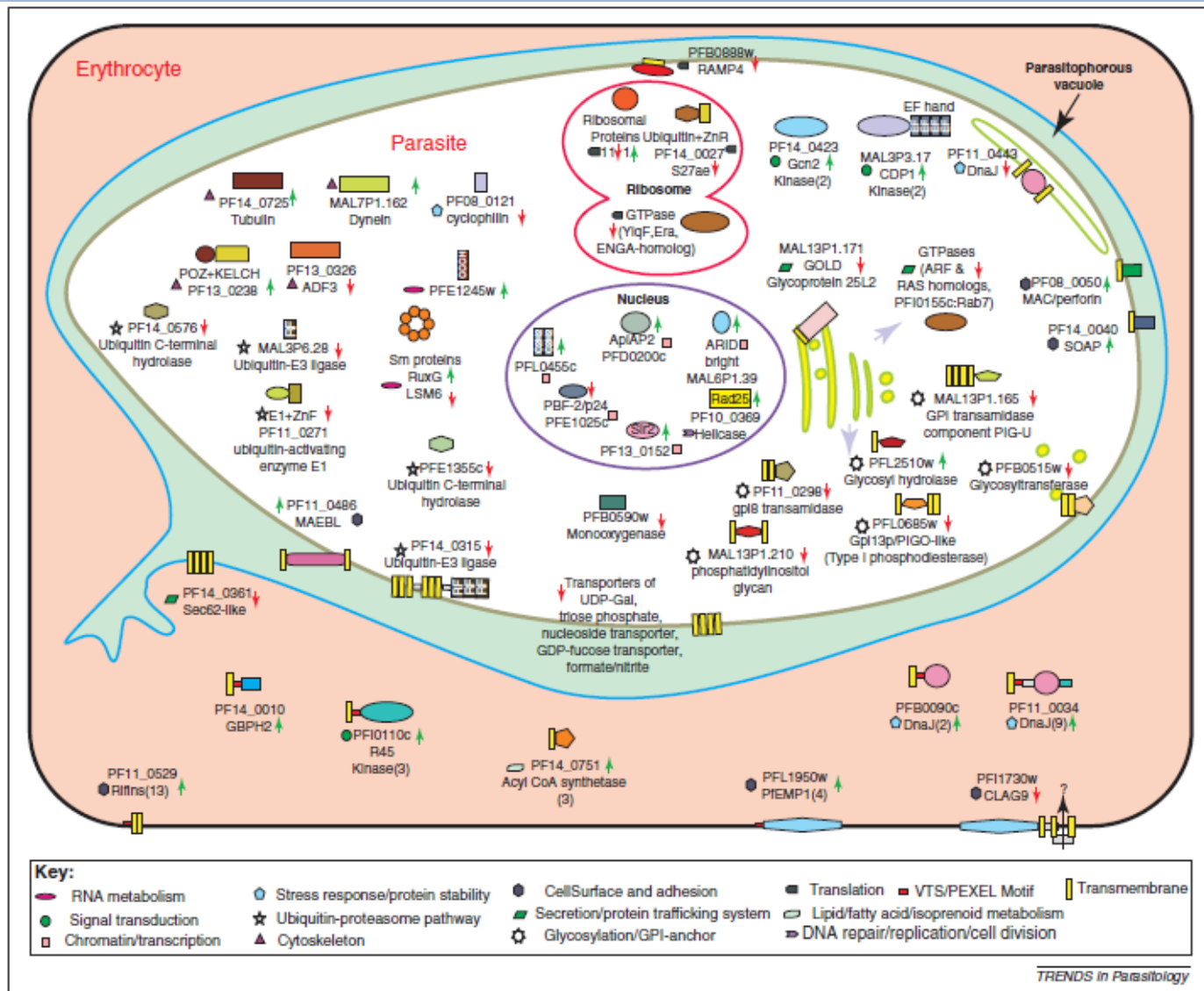
Citocinas



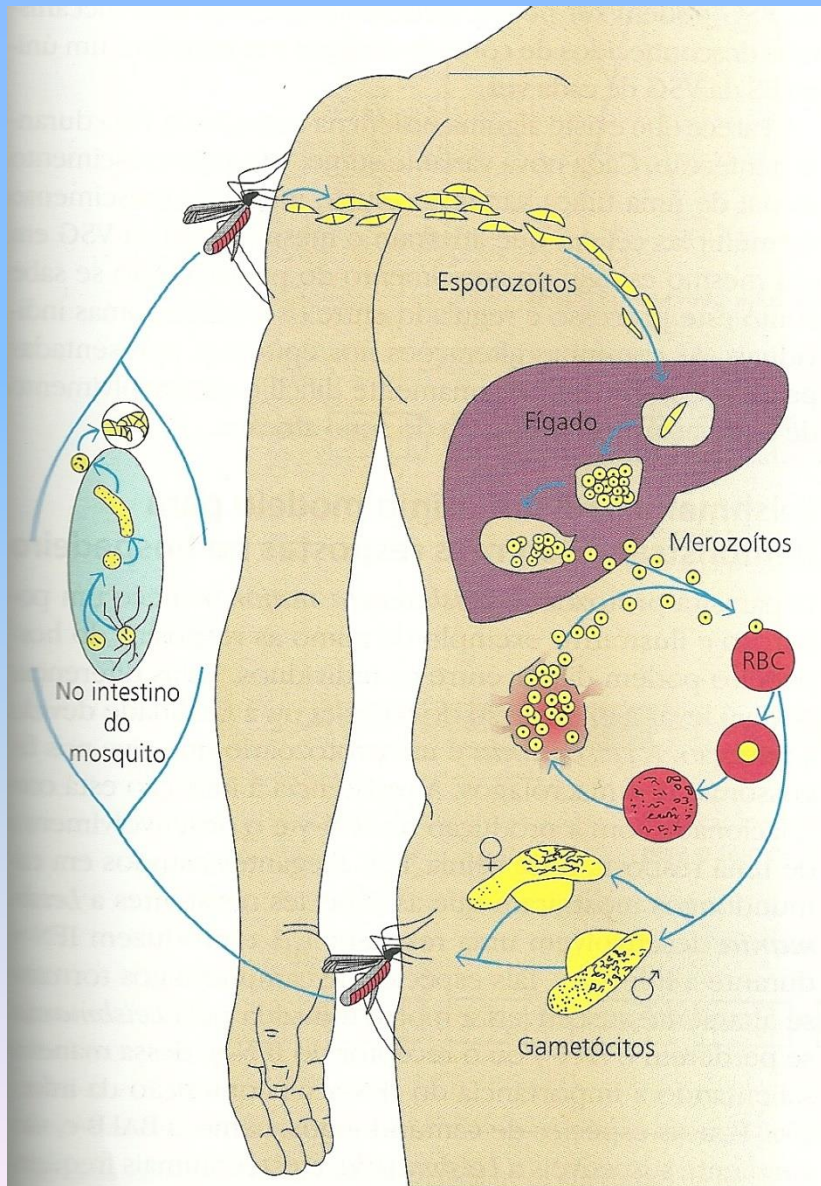
Indução de Febre Durante a Malária



Febre Induz Alterações da Expressão Gênica em *Plasmodium spp.*



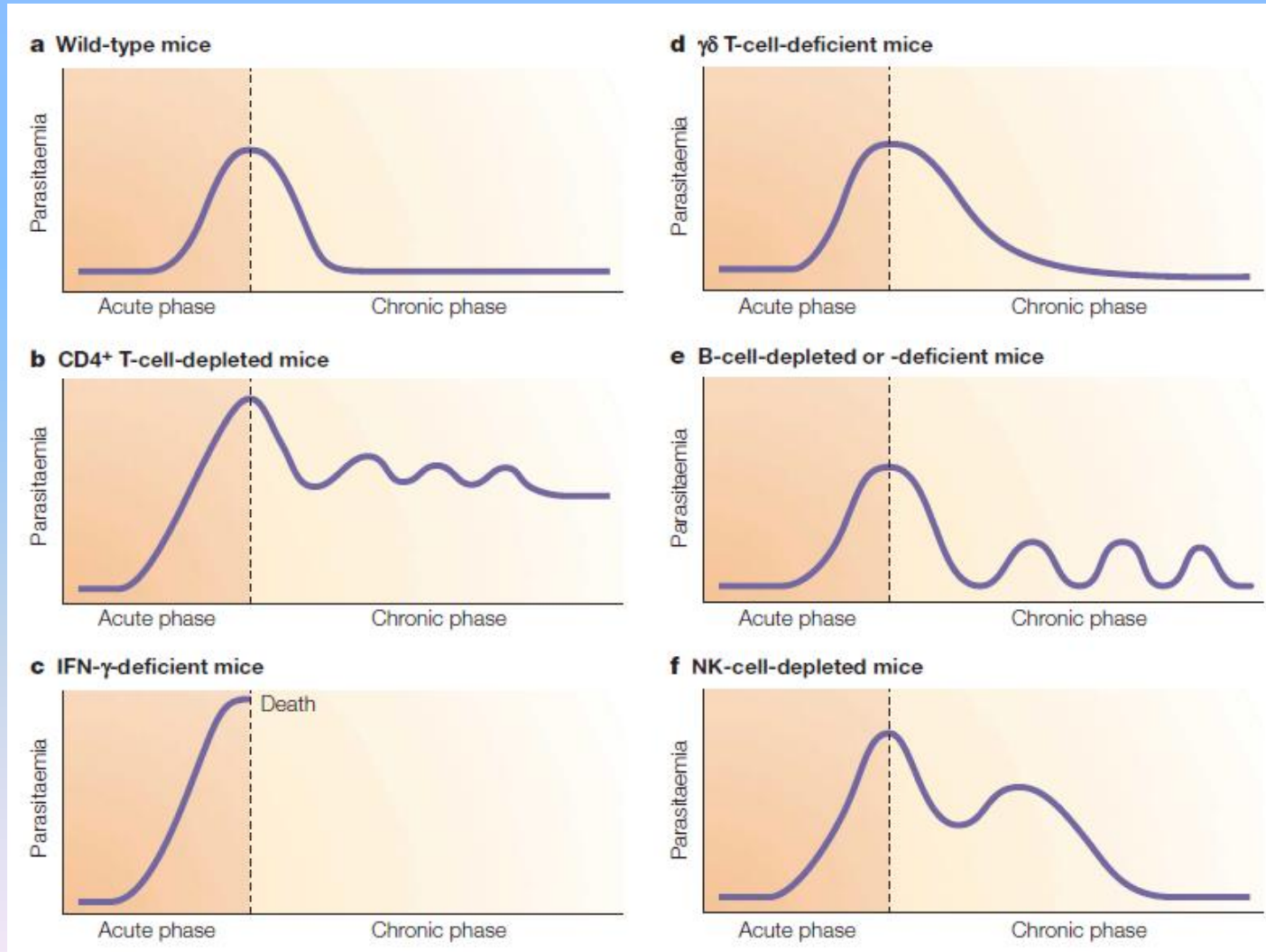
Imunidade Adaptativa Contra Plasmodium spp.



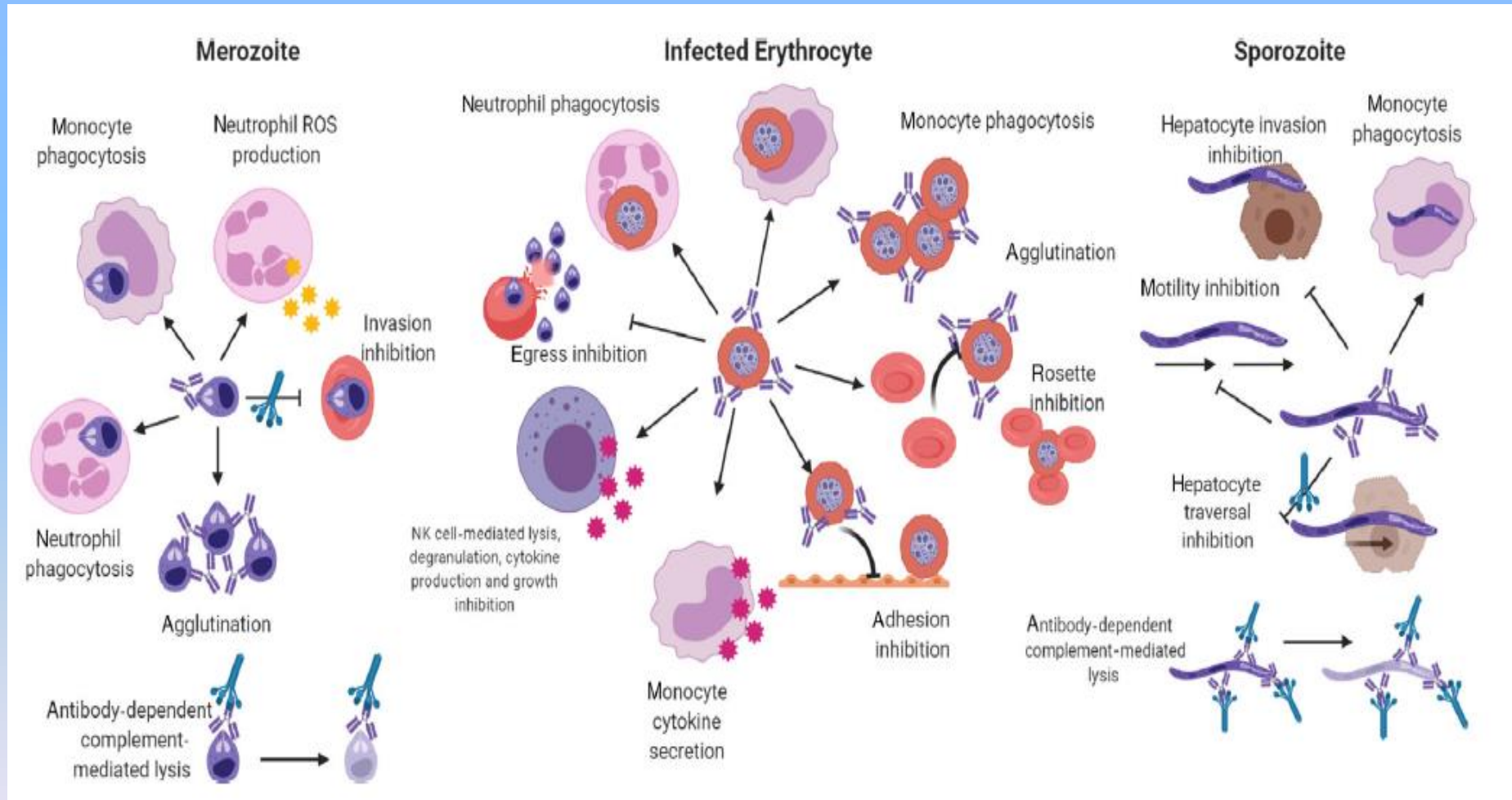
- **Estágios extracelulares**
Anticorpos
- **Esquizontes hepáticos**
Linfócitos T CD4+ e CD8+
- **Estágios Sangüíneos**
Anticorpos e
Linfócitos T CD4+

Papel de Elementos da Imunidade na Malária Experimental

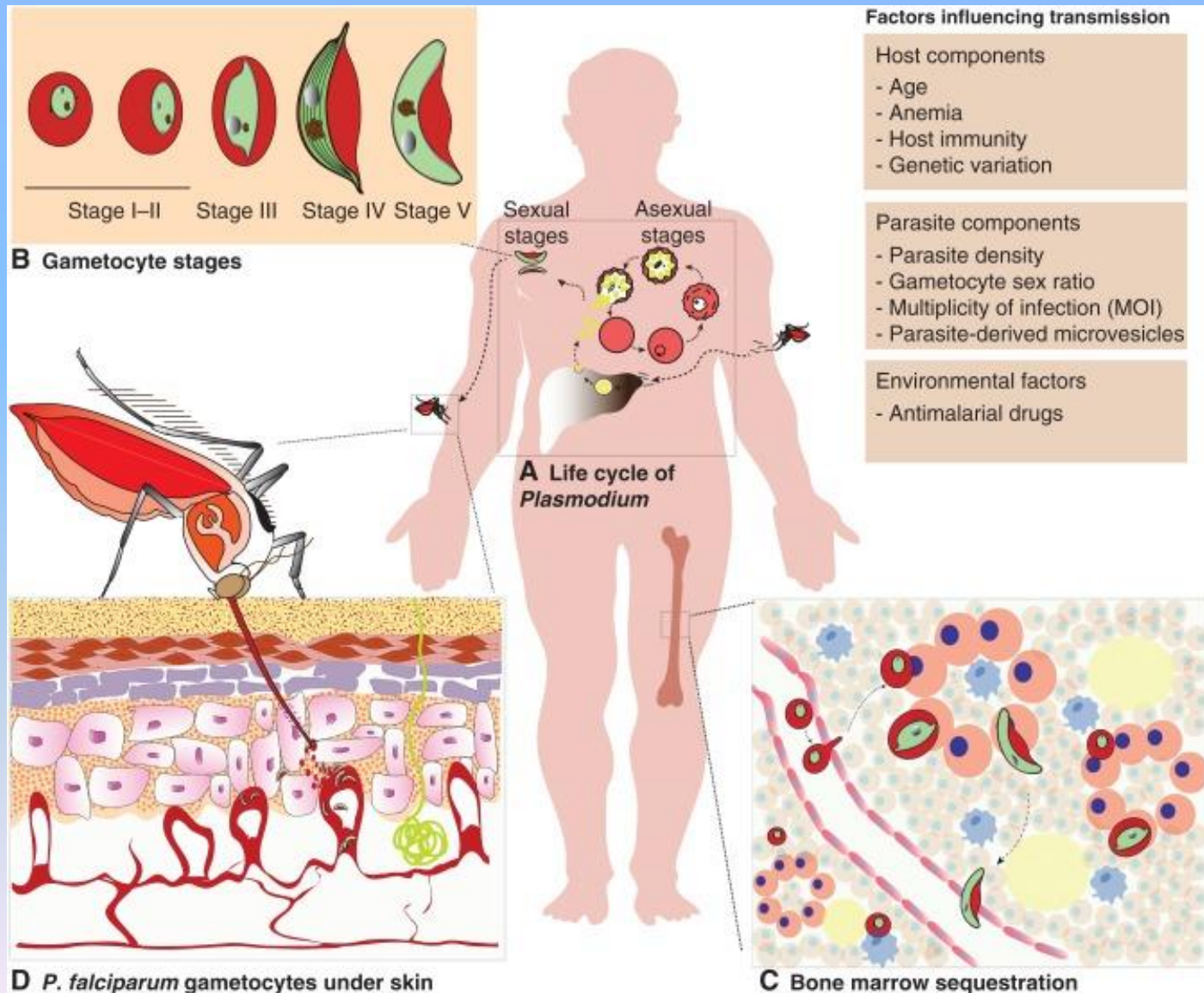
Infecção por Plasmodium chabaudi chabaudi em camundongos



Papel dos Anticorpos Contra Plasmodium spp.



Medula Óssea é um Reservatório de Plasmodium spp.

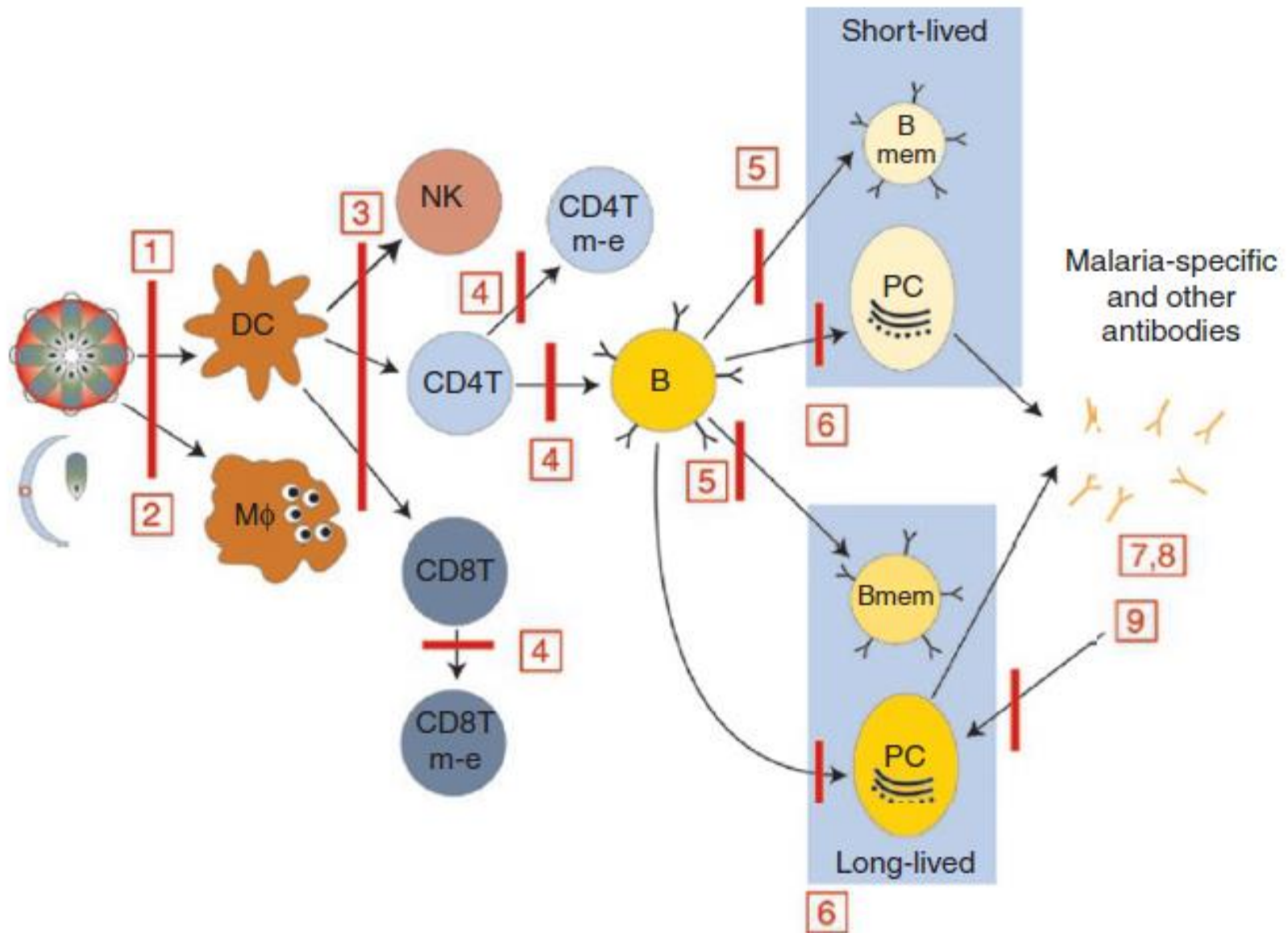


Immunity to malaria: more questions than answers

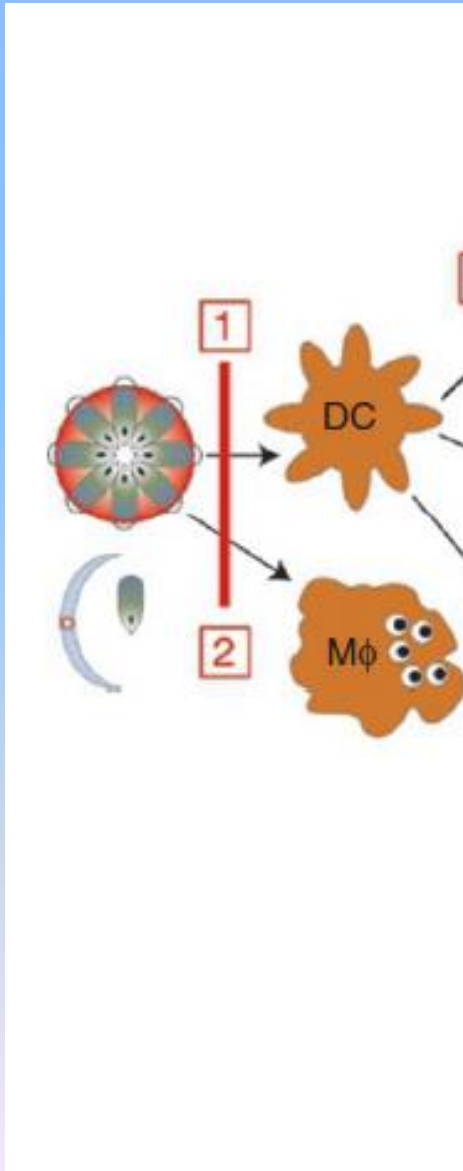
Jean Langhorne¹, Francis M Ndungu¹, Anne-Marit Sponaas¹ & Kevin Marsh²

Malaria is one of the main health problems facing developing countries today. At present, preventative and treatment strategies are continuously hampered by the issues of the ever-emerging parasite resistance to newly introduced drugs, considerable costs and logistical problems. The main hope for changing this situation would be the development of effective malaria vaccines. An important part of this process is understanding the mechanisms of naturally acquired immunity to malaria. This review will highlight key aspects of immunity to malaria, about which surprisingly little is known and which will prove critical in the search for effective malaria vaccines.

Possíveis Mecanismos de Interferência de Plasmodium spp. na Imunidade



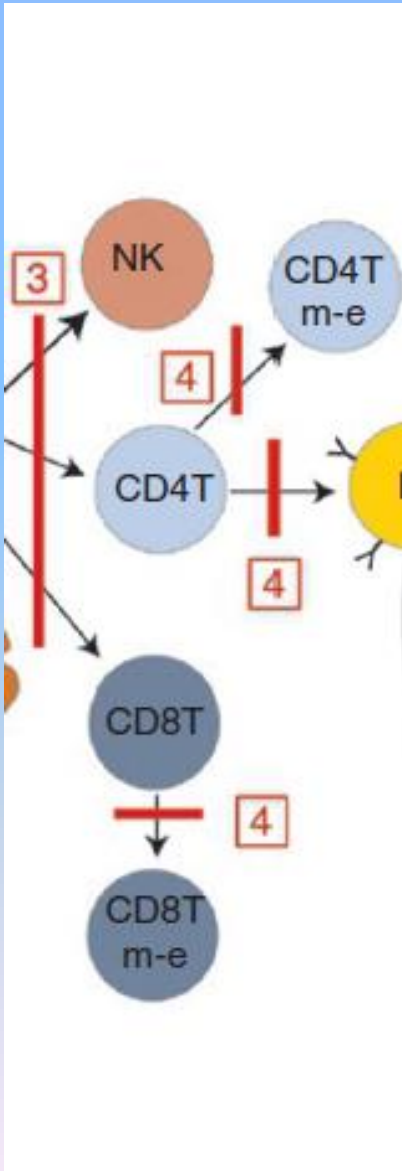
Possíveis Mecanismos de Interferência de Plasmodium spp. na Imunidade



1. Interação entre hemácia infectada e células dendríticas podem inibir a maturação das células dendríticas

2. Hemozoína pode inibir a função de macrófagos e monócitos

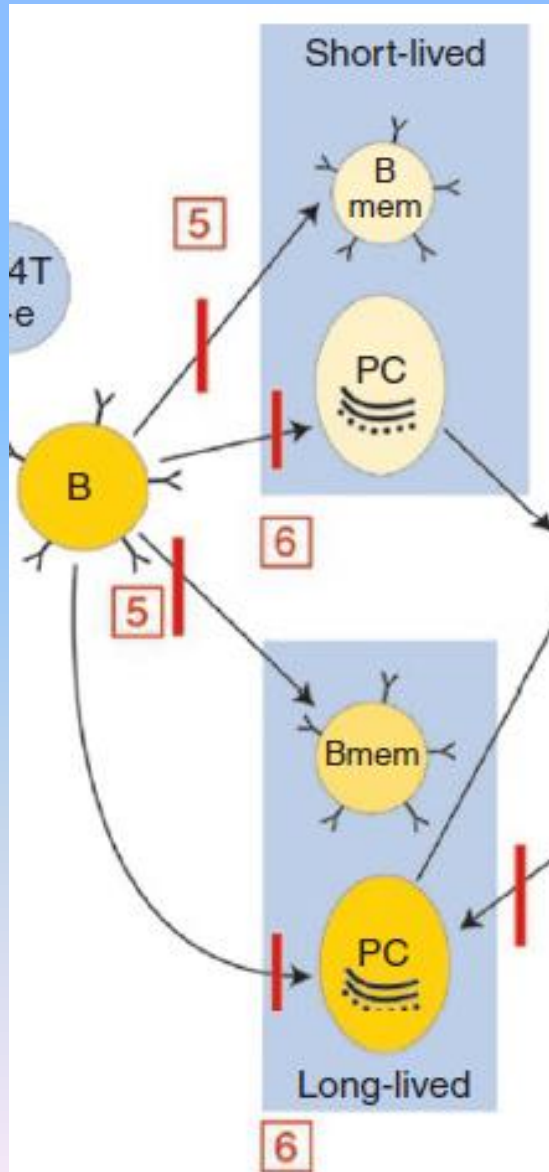
Possíveis Mecanismos de Interferência de Plasmodium spp. na Imunidade



3. IL-10 produzida por células dendríticas e macrófagos durante interação com hemácias infectadas pode inibir a ativação de células NK, linfócitos T CD4+ e CD8+

4. Linfócitos T CD4+ ativados produzem IL-10 e TGF-beta, inibindo a geração de células de memória centrais e efetoras (e induzindo células T reguladoras)

Possíveis Mecanismos de Interferência de Plasmodium spp. na Imunidade



5. Hemácias infectadas induzem apoptose e/ou depleção de linfócitos B de memória

6. Nicho dos plasmócitos de diferentes especificidades pode estar limitado por conta de infecções recorrentes

Possíveis Mecanismos de Interferência de Plasmodium spp. na Imunidade

Malaria-specific
and other
antibodies



7. Genoma de *Plasmodium falciparum* codifica mais de 5 mil proteínas, muitas das quais altamente diversas, muitas geram respostas não protetoras e a hipergamaglobulinemia acelera o catabolismo de imunoglobulinas

8. Variação antigênica de proteínas em hemácias infectadas pode ser um mecanismo de escape

9. Imunocomplexos circulantes e anticorpos de baixa afinidade podem induzir apoptose em plasmócitos de longa vida por meio de FcγRIIB