

# Imunidade a infecções virais

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

# Tópicos da aula

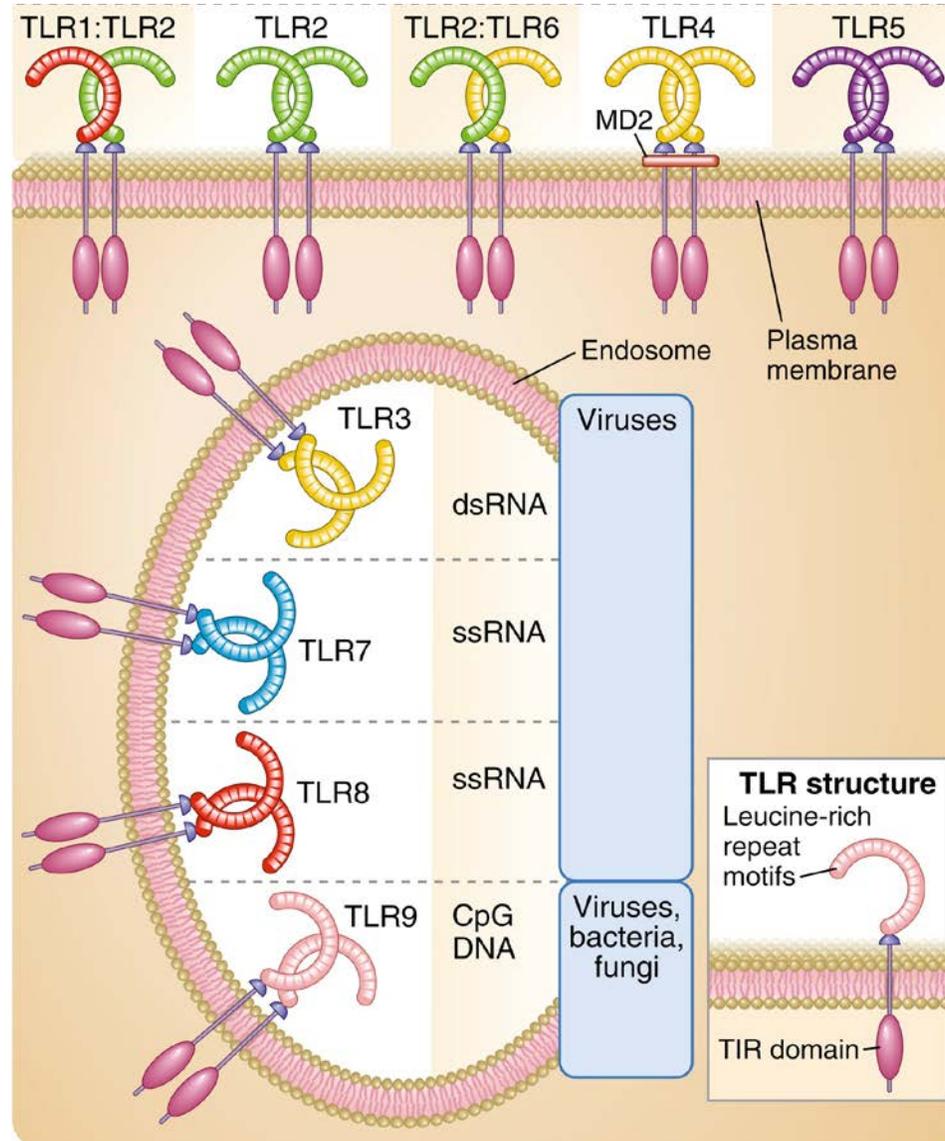
## **Resposta imune inata a vírus:**

- Receptores de imunidade inata
- IFN do tipo I
- Células NK

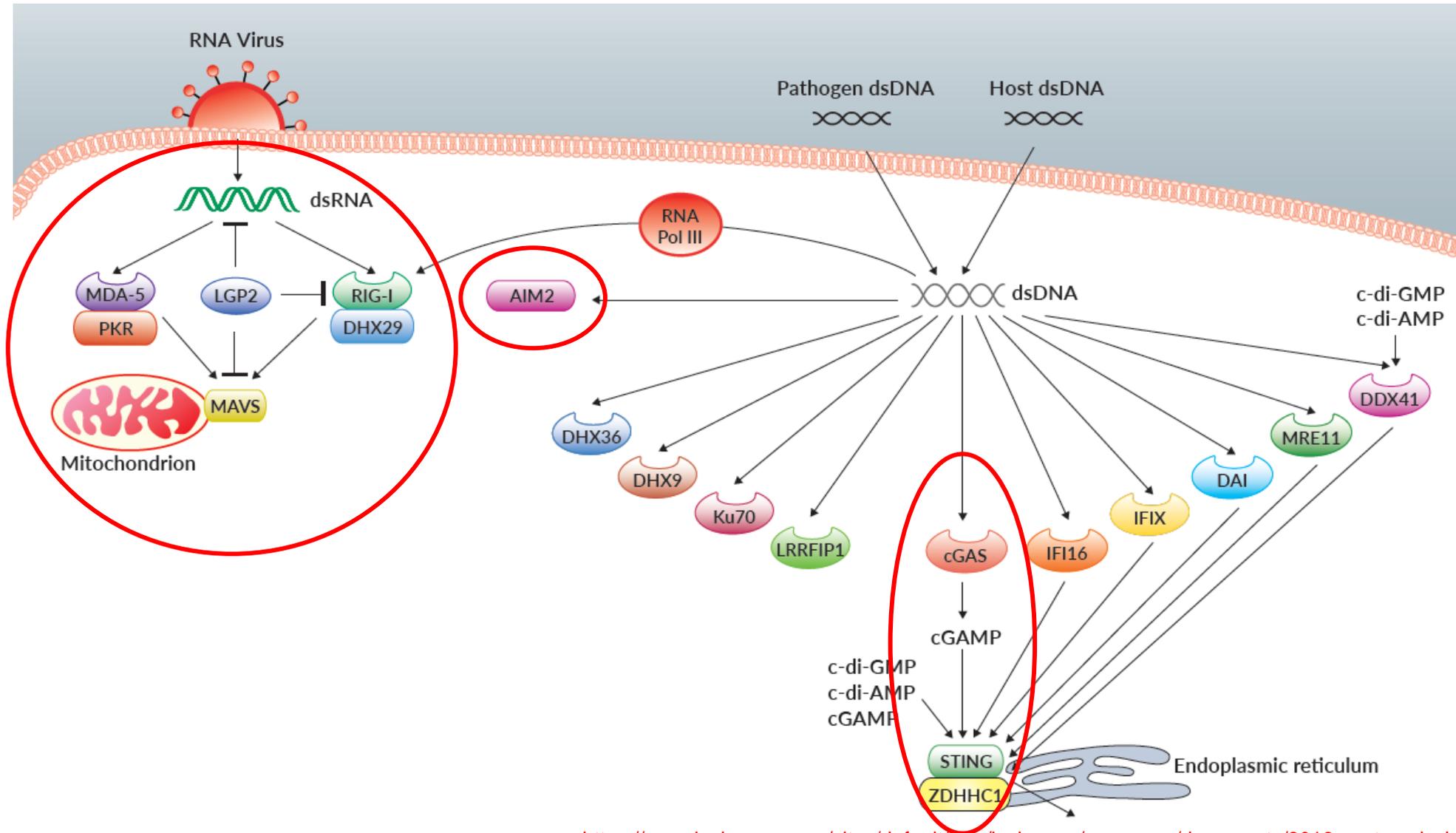
## **Resposta imune adaptativa a vírus:**

- Apresentação cruzada e ativação de linfócitos T CD8+
- Ativação de linfócitos B e mecanismos efetores humorais

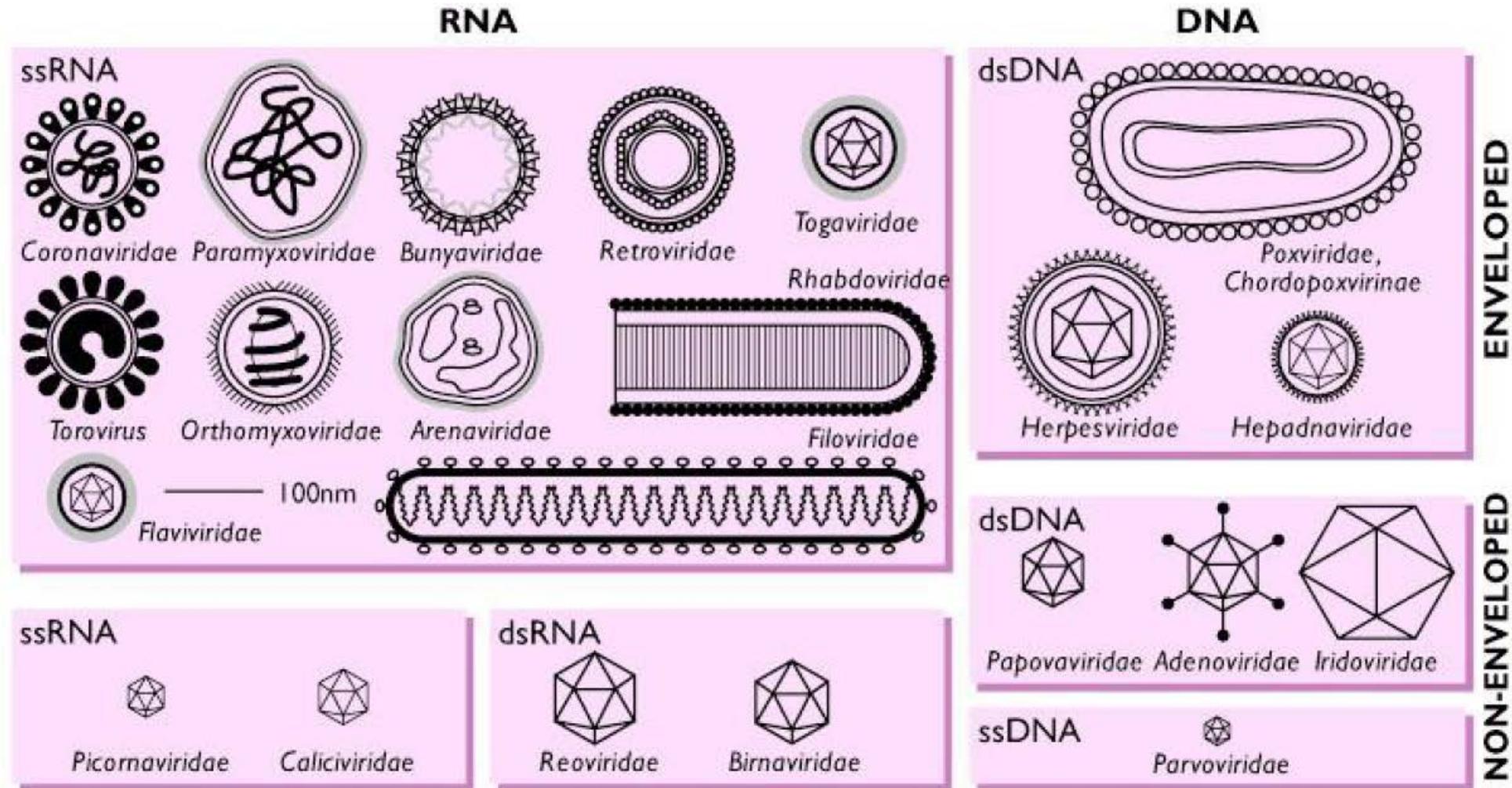
# Receptores do tipo Toll



# Receptores citosólicos de ácidos nucleicos

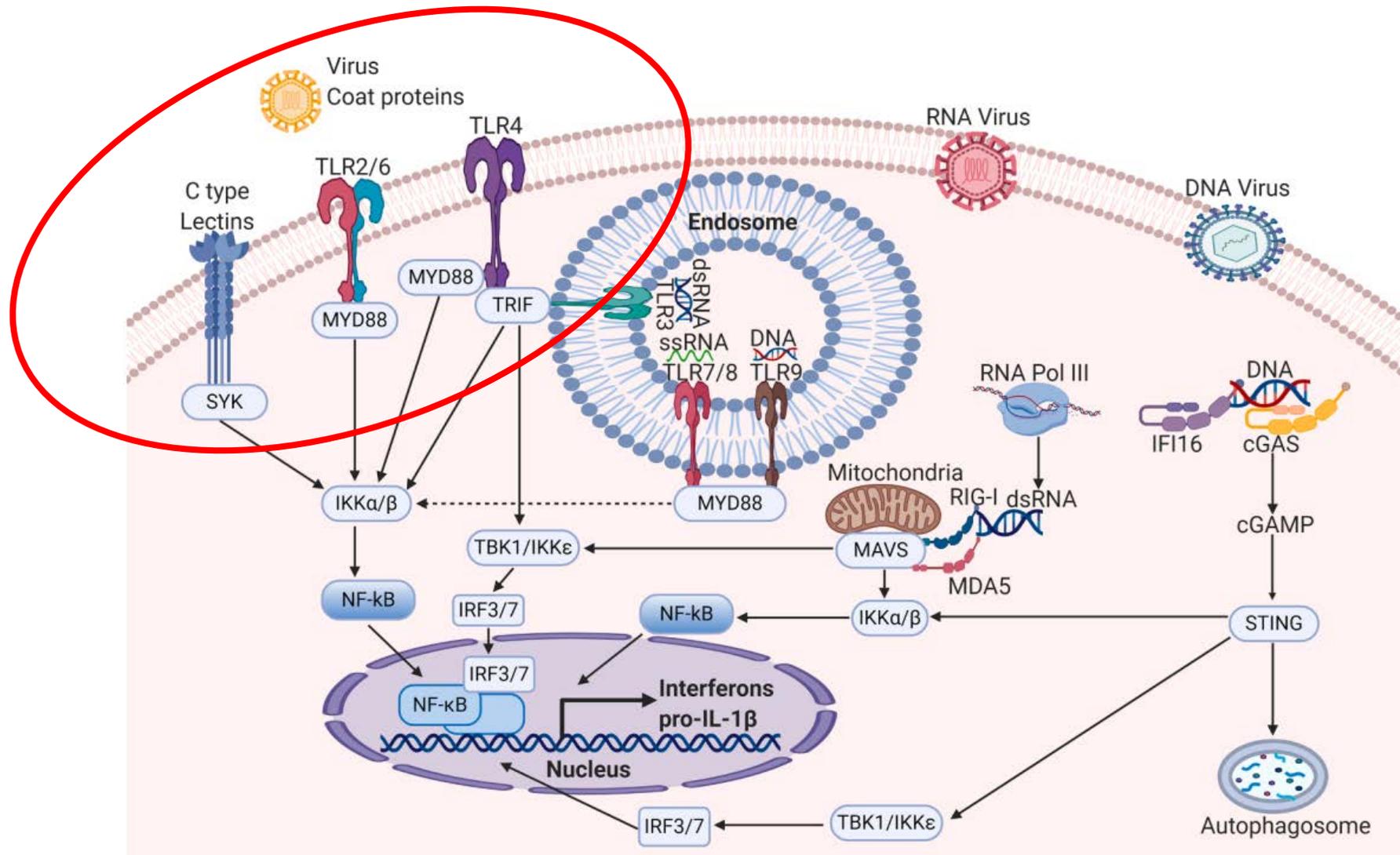


# Reconhecimento de componentes virais por receptores de resposta imune inata

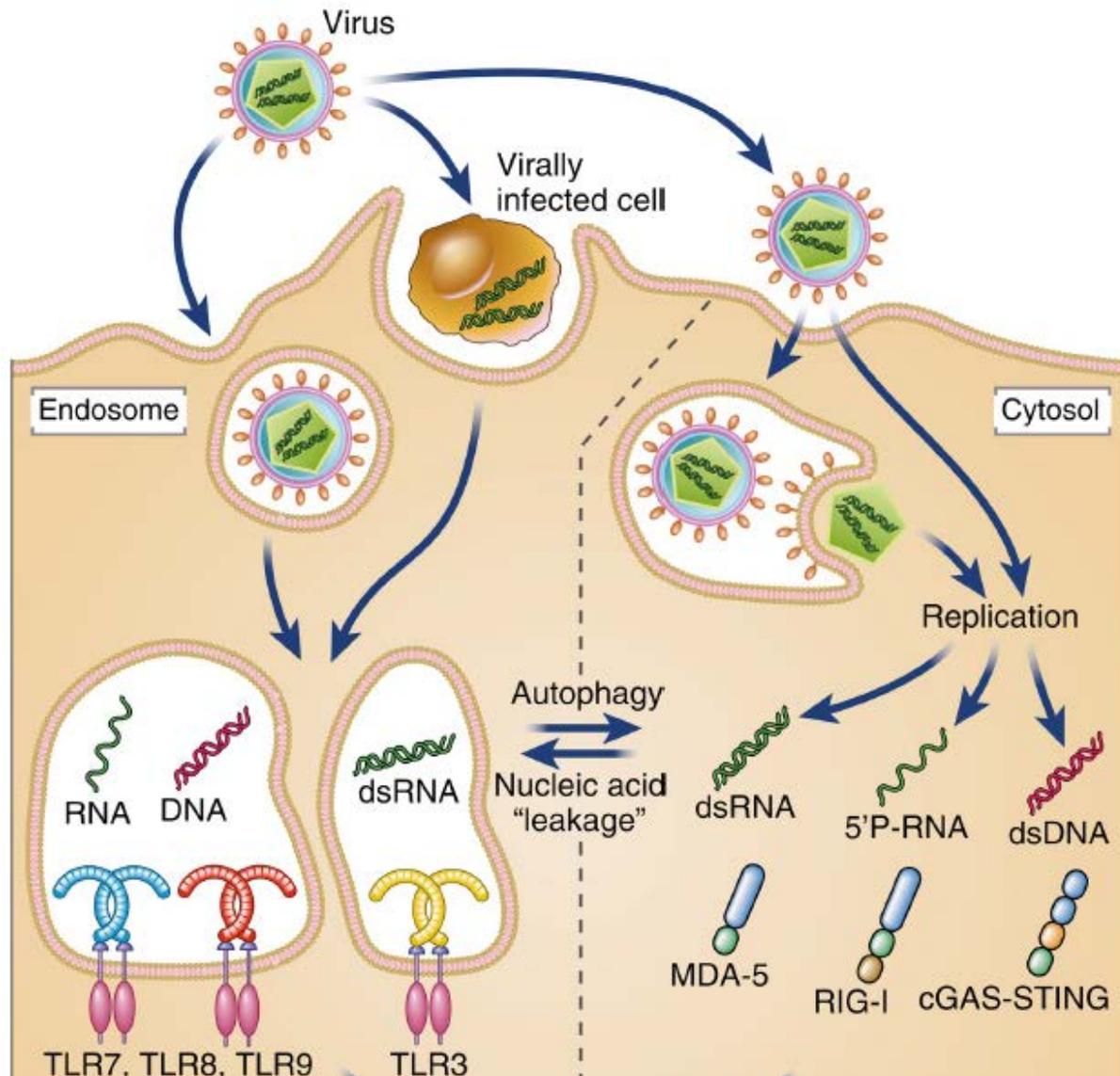


**Fig. 5** Diagrammatic representation of the families of viruses infecting vertebrates, grouped according to the nature and strandedness of their genome and the presence or absence of an envelope. Reproduced with permission from Springer-Verlag.

# Reconhecimento de estruturas de envelope viral

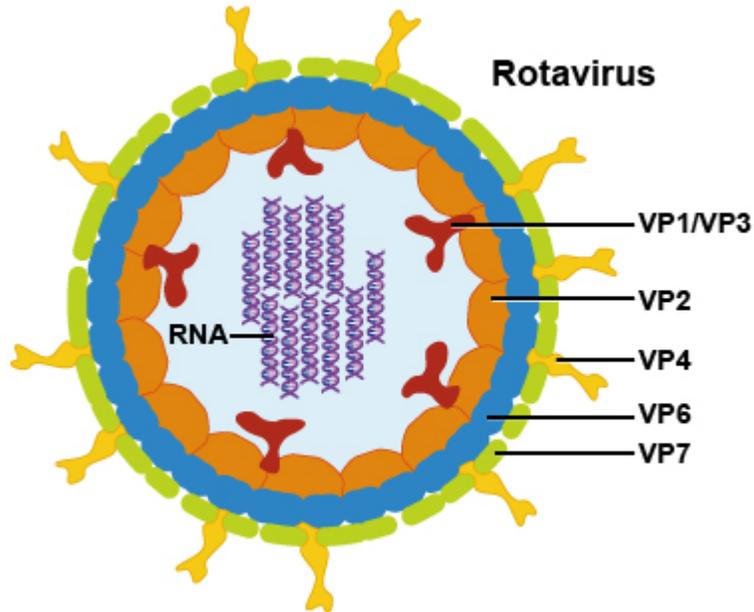


# Receptores do tipo Toll Endossomais

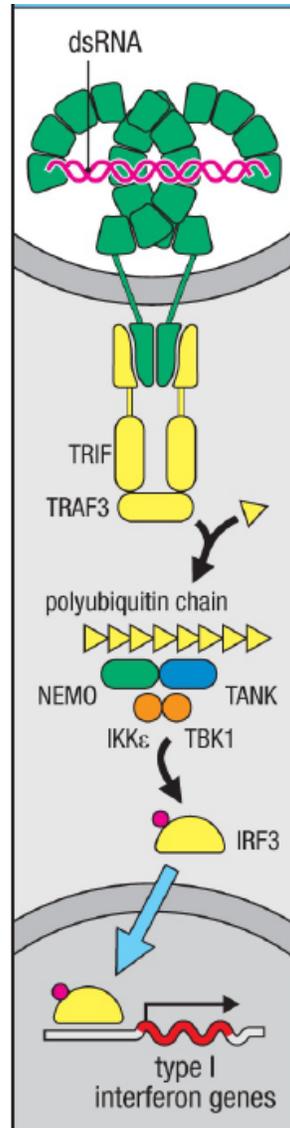


- TLR3, 7, 8 e 9.
- Fagocitose de partículas virais ou de células infectadas contendo genoma viral.
- Autofagia de genoma viral em célula infectada.

# Receptor Tipo Toll 3 – TLR3

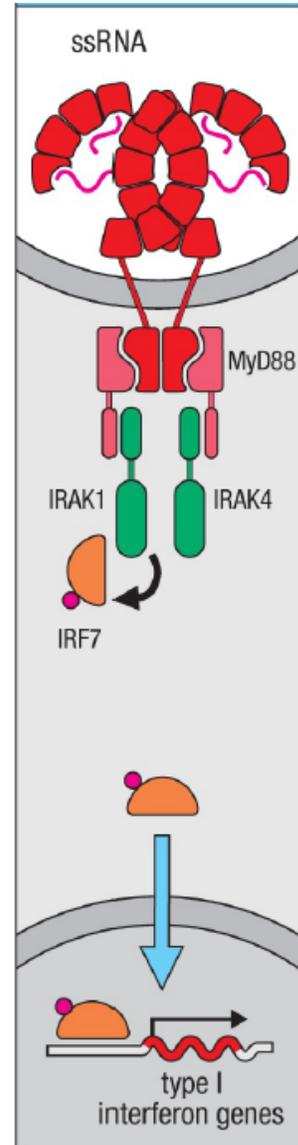
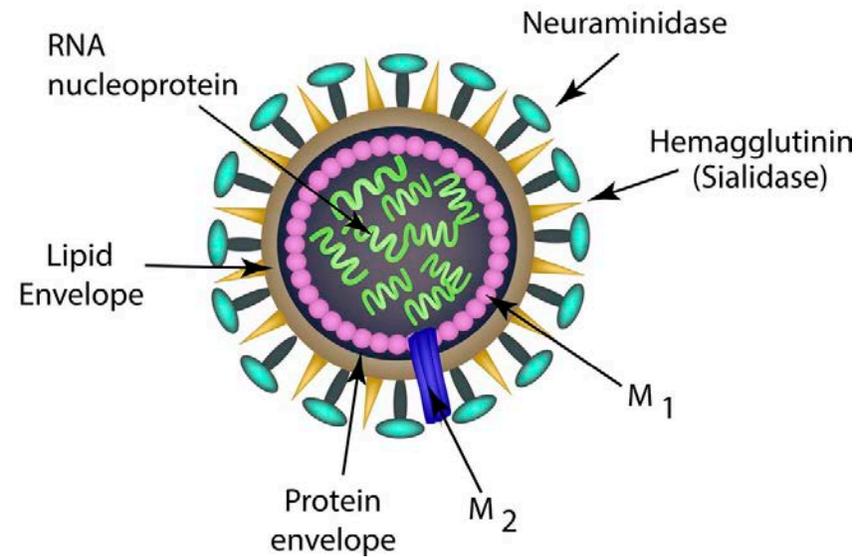


Rotavirus – genoma de RNA dupla fita



- TLR3 reconhece RNA de dupla fita.
- Advindo do genoma de vírus com RNA de dupla fita ou replicação de vírus com RNA de fita simples.
- Ativação de molécula adaptadora TRIF.
- Ativação de fator de transcrição IRF3.
- Ligação à região promotora de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  (IFN do tipo I).

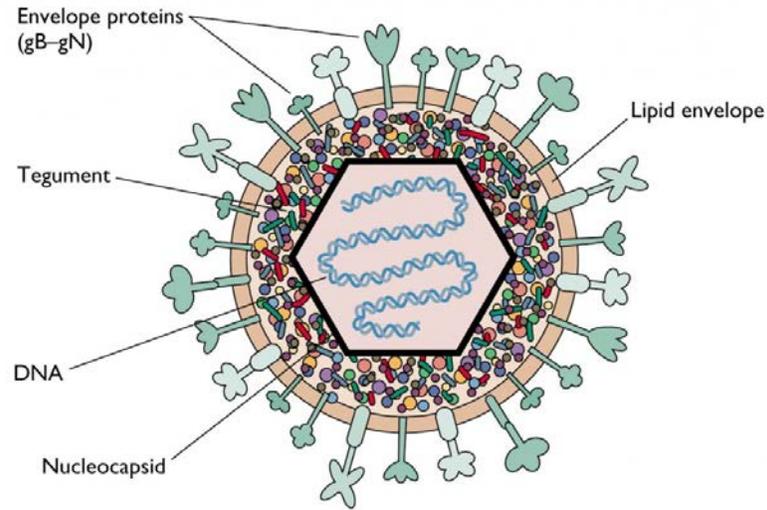
# Receptores Tipo Toll 7 e 8 – TLR7 e 8



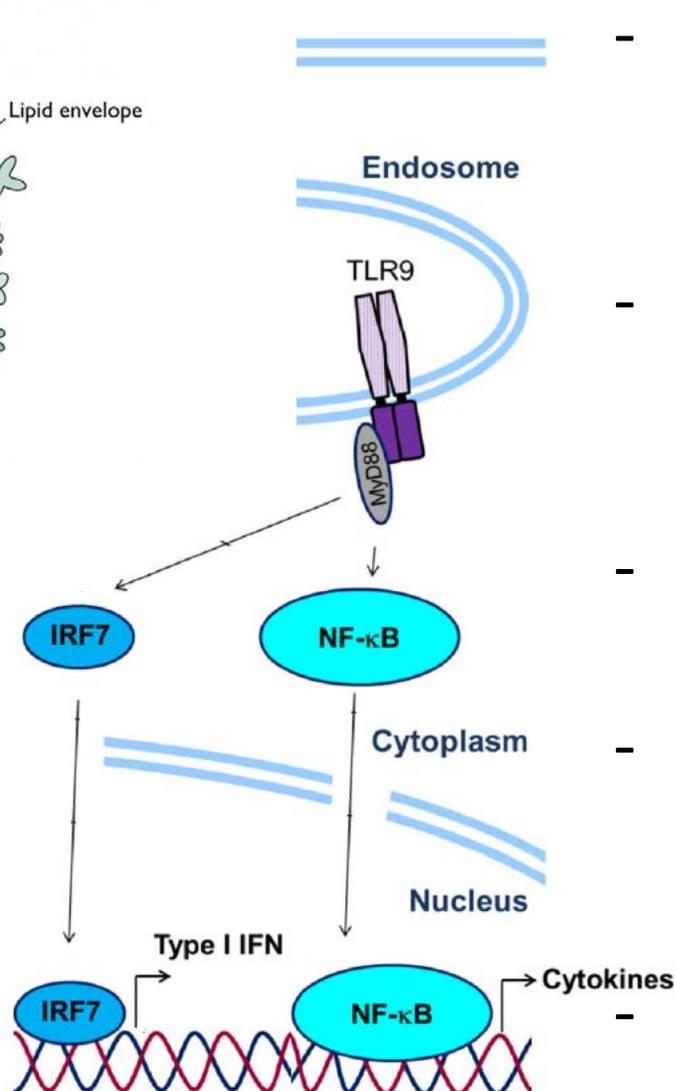
- TLR7 e 8 reconhecem RNA de fita simples curtos.
- TLR7 – RNA + guanossina / TLR8 – RNA + uridina.
- Ativação de molécula adaptadora MyD88.
- Ativação de fator de transcrição IRF7.
- Ligação à região promotora de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  (IFN do tipo I).

Influenza – genoma de RNA de fita simples

# Receptor Tipo Toll 9 – TLR9

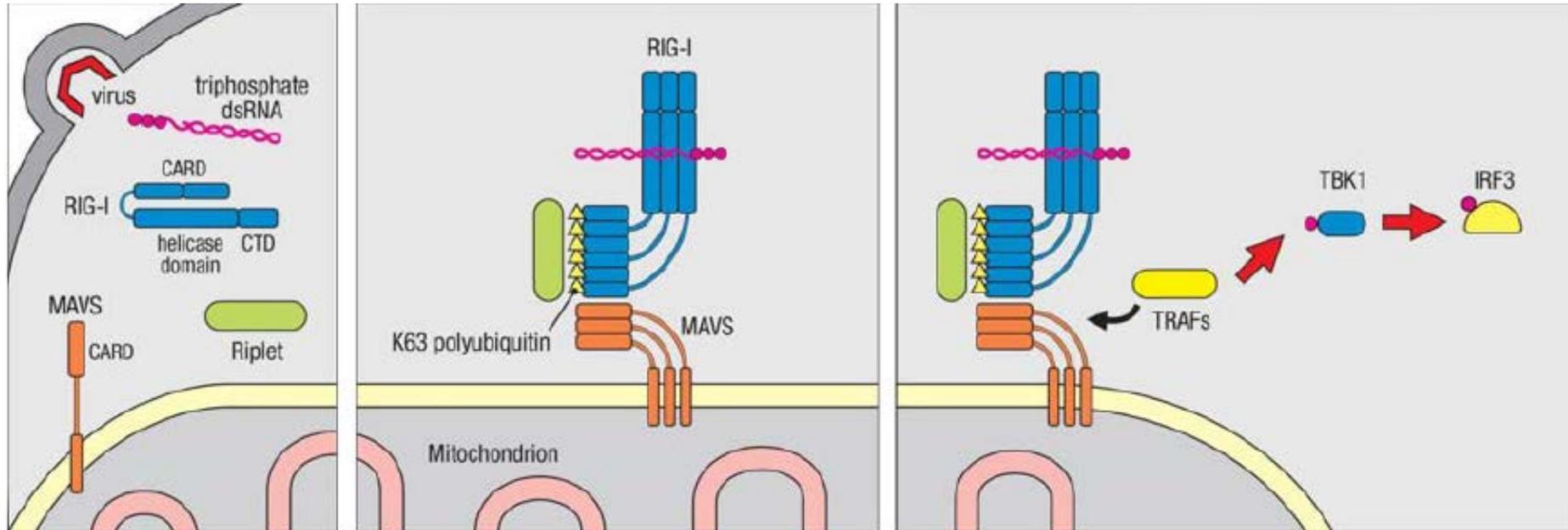


Herpesvirus – genoma de DNA



- TLR9 reconhece DNA de fita simples rico em motivos CpG não metilados.
- Ativação de molécula adaptadora MyD88.
- Ativação de fator de transcrição IRF7.
- Ligação à região promotora de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  (IFN do tipo I).
- Ativação de NF $\kappa$ B – TNF, IL-6, IL-12

# Receptores RIG-I (RIG-I like receptors - RLRs)



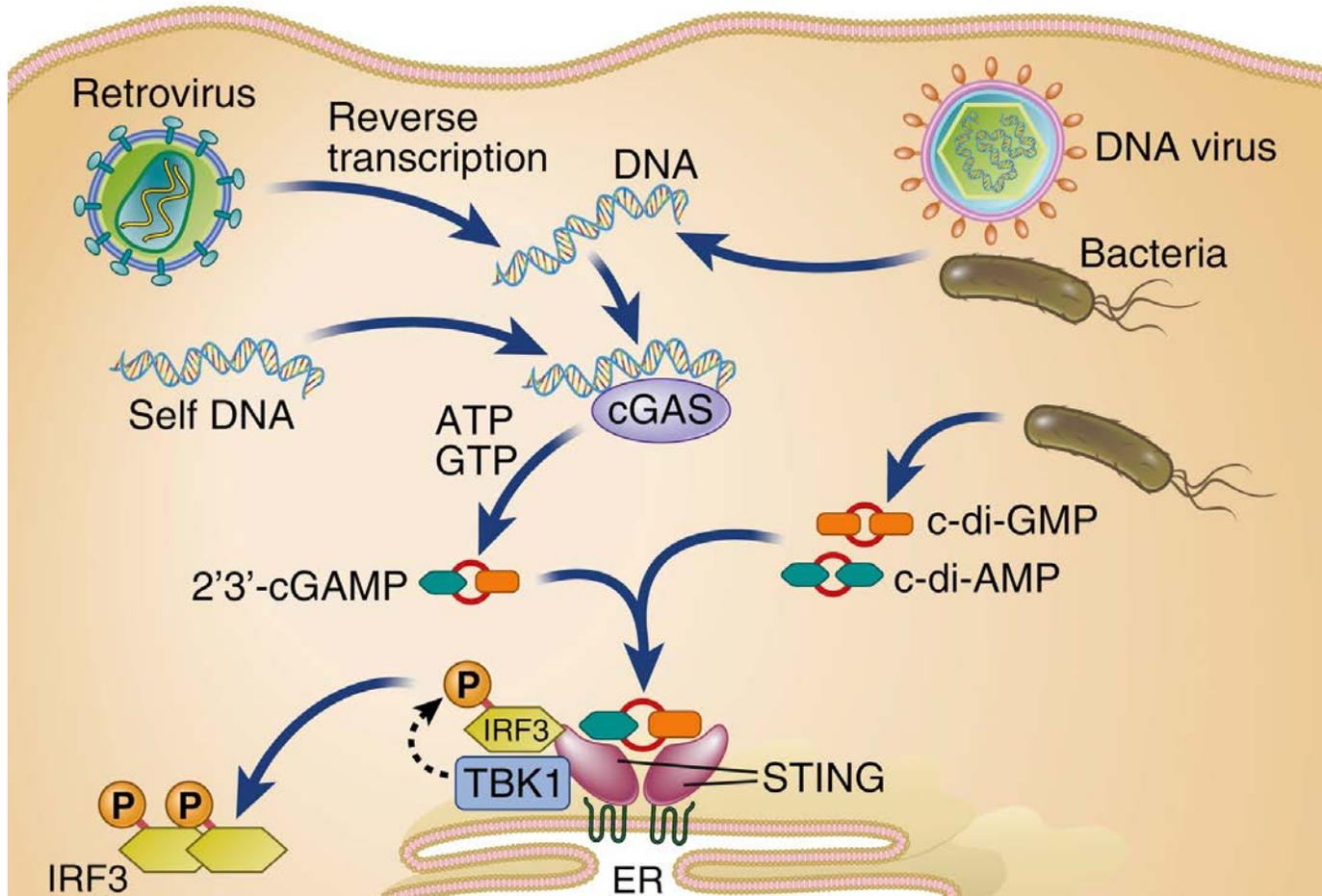
**RIG-I, MDA5** – Detectam RNA de fita simples, RNA de dupla fita ou RNA complexado a DNA no citosol.

**RIG-I** – RNA com adição de motivo trifosfato na cauda 5'

**MDA5** - RNA dupla fita ou RNA longo

**IRF3** - Ativação de fator de transcrição IRF3 e ligação à região promotora de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  (IFN do tipo I).

# cGAS – cGAMP - STING



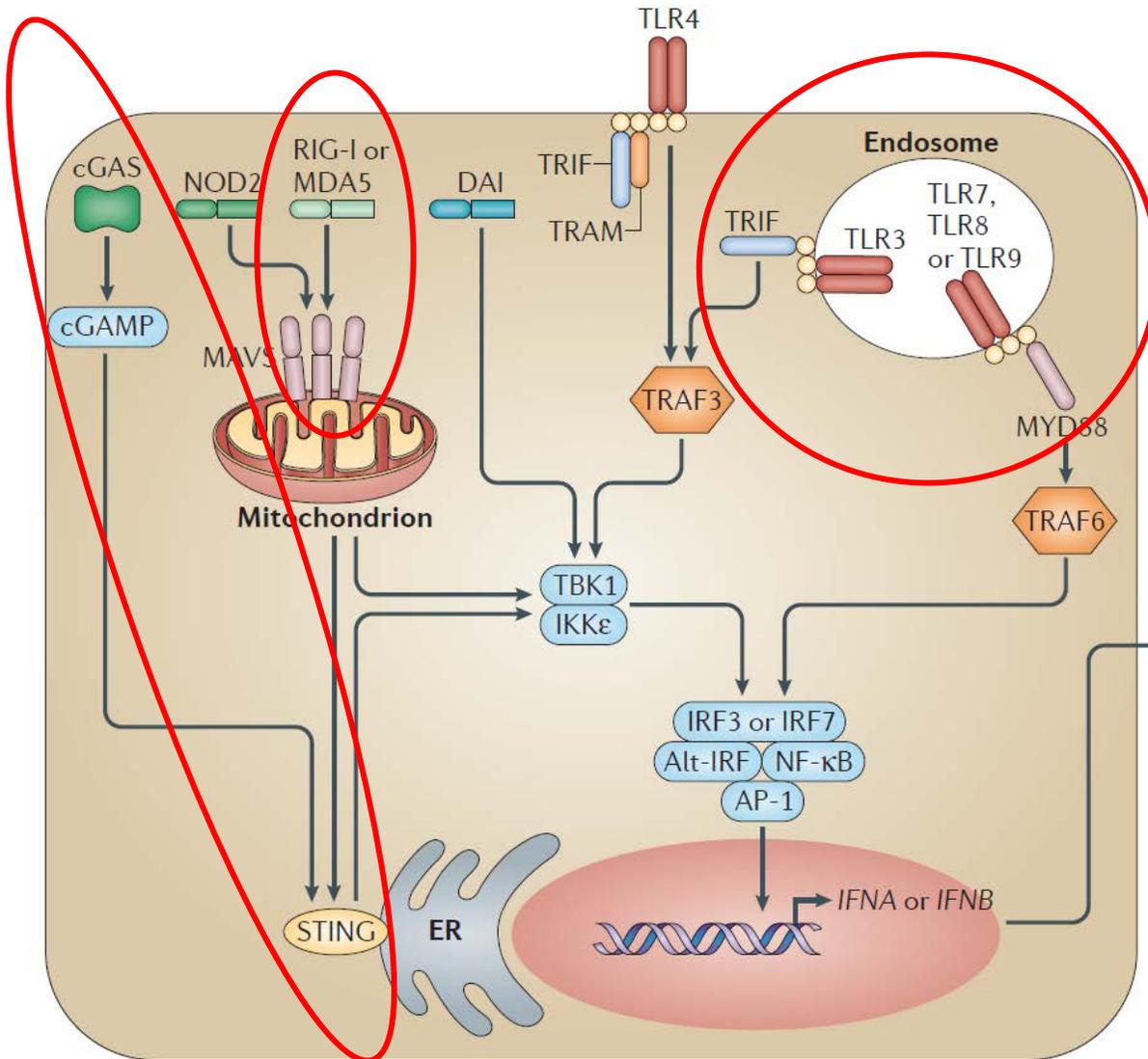
- DNA livre no cytosol ativa a enzima cGAS (cyclic guanosine monophosphate–adenosine monophosphate [GMP-AMP] synthase).

- cGAS cataliza reação do DNA em cGAMP (GMP-AMP cíclico)

- cGAMP ativa STING

- Ating ativa IRF3 que liga em região promotora de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ .

# Imunidade inata antiviral

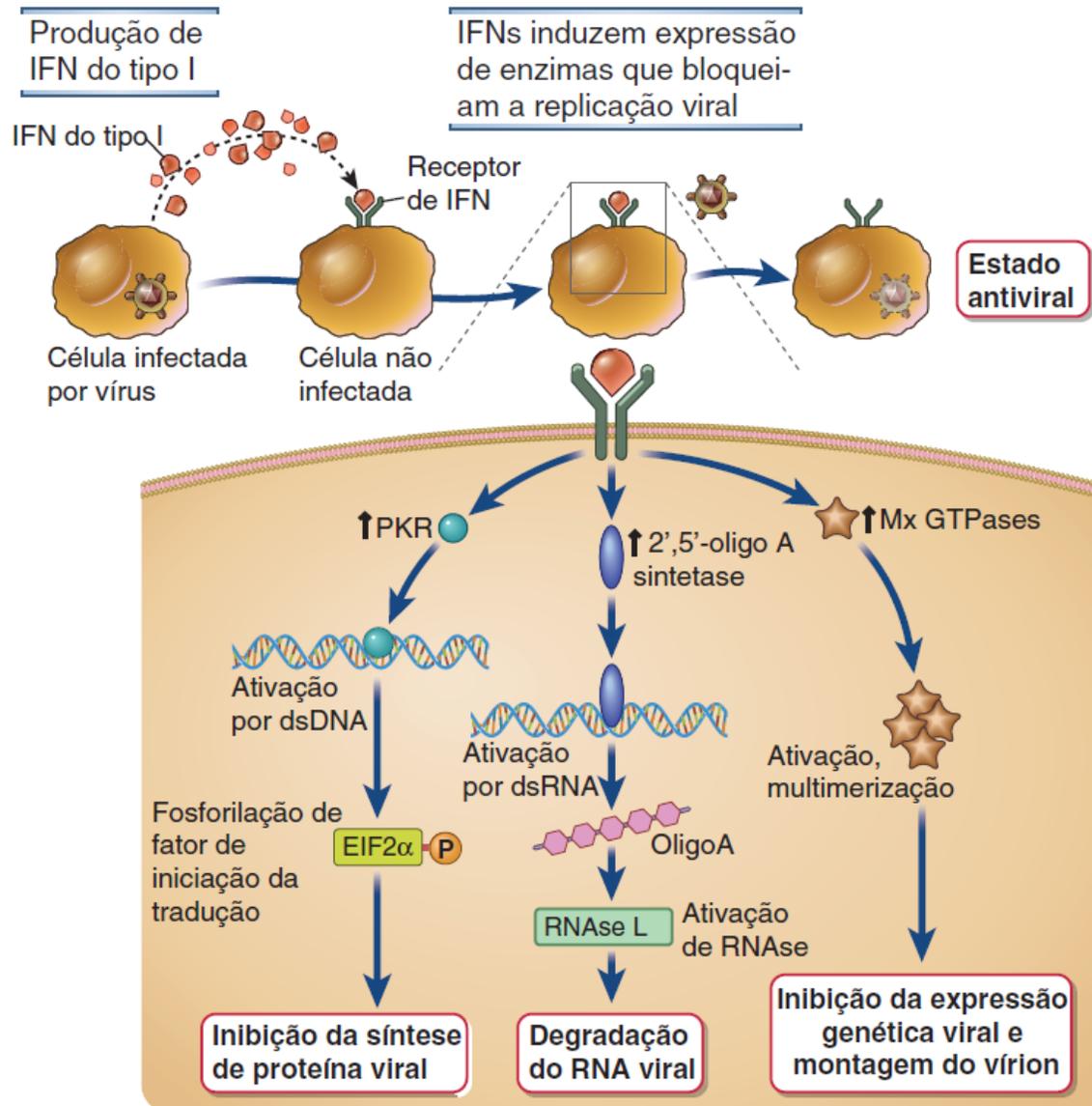


**IFN $\alpha$**   
**IFN $\beta$**

**Interferons  
do tipo I**

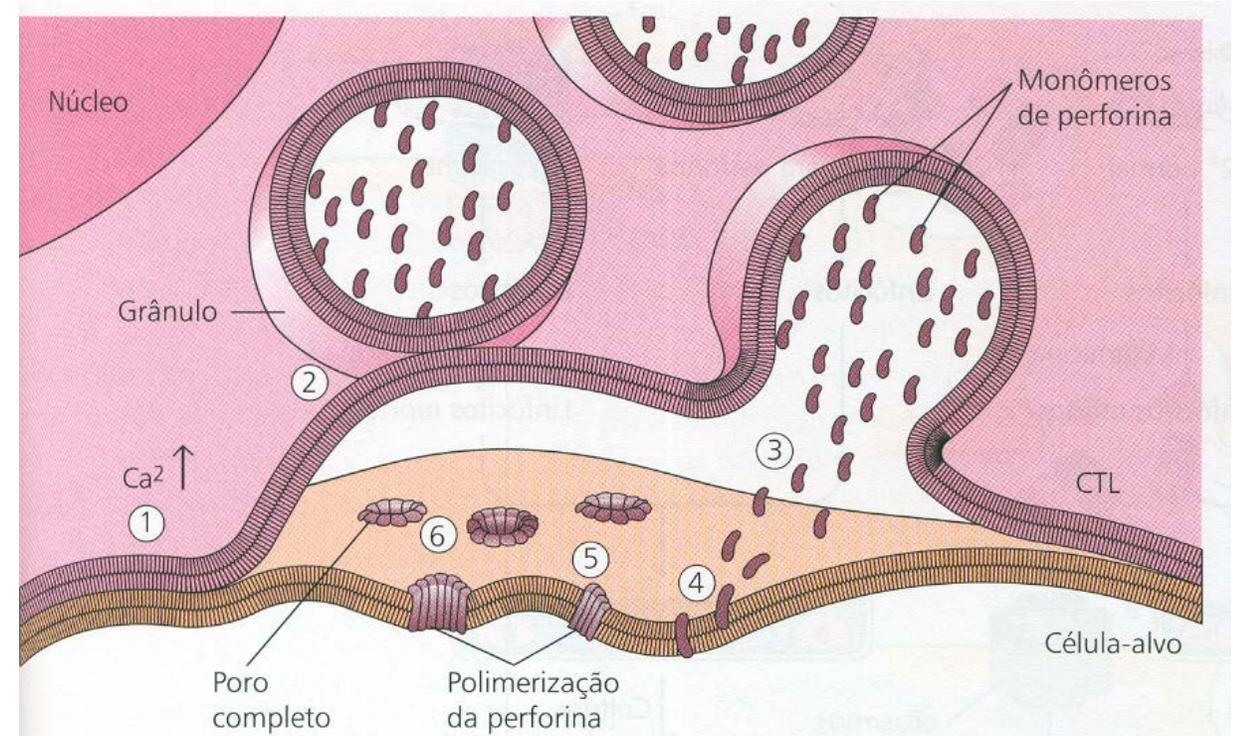
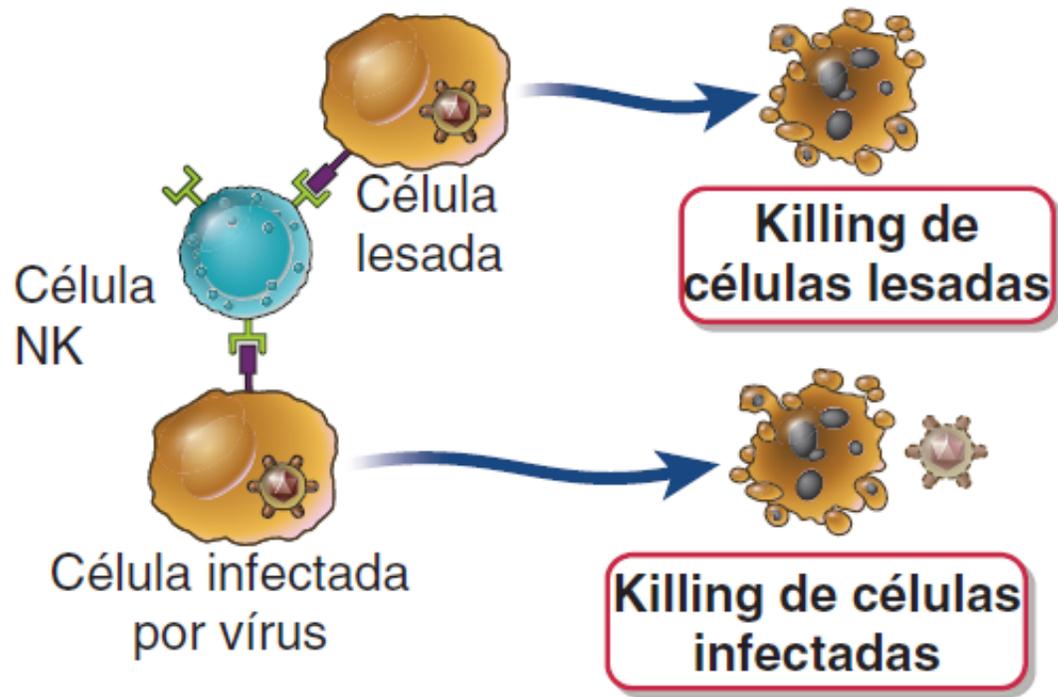
“Interferem” com o processo de  
replicação viral

# Indução de estado antiviral em células vizinhas



- Aumento de capacidade citotóxica de células NK
- Aumento de retenção de linfócitos T naíve em linfonodos
- Aumento de expressão de moléculas de MHC de classe I

# Células NK



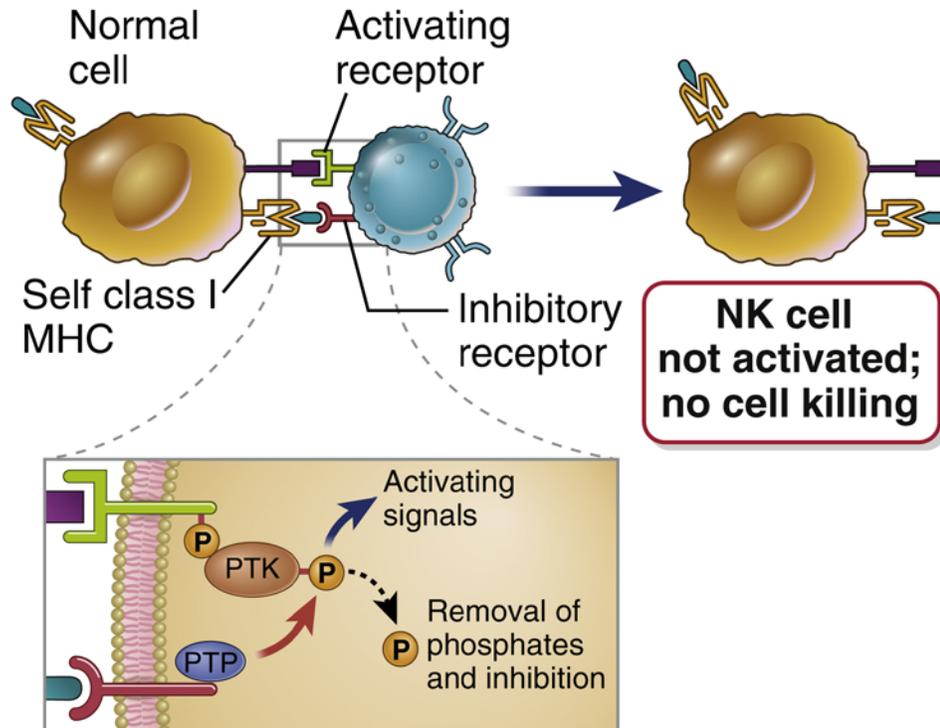
Liberação de conteúdo de grânulos citotóxicos

Perforina: formação de poros e transporte

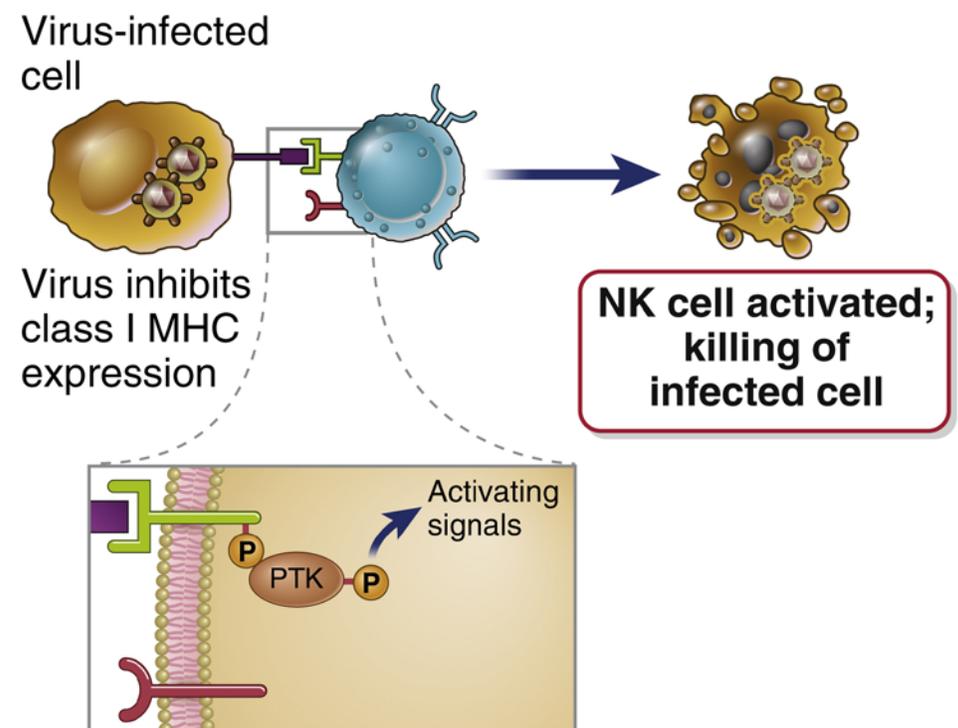
Granzima: ativa morte celular apoptótica por via de caspases

# Ativação de células NK depende de balanço de sinais ativadores e inibidores

**A Healthy cell; inhibitory receptor engaged**

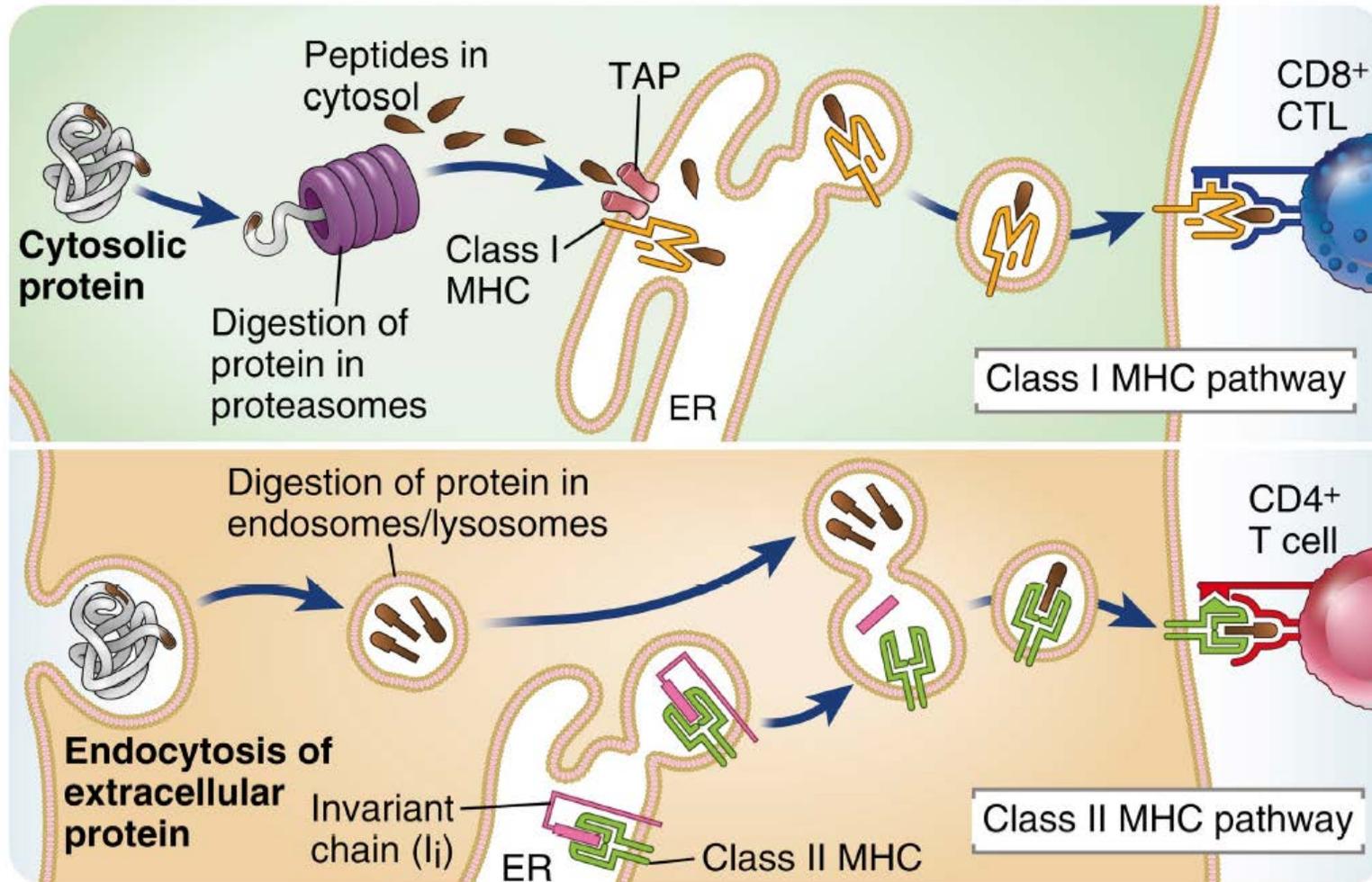


**B Infected cell; inhibitory receptor not engaged**



Ativação dependente de balanço entre sinais providos por receptores ativadores e receptores inibidores.

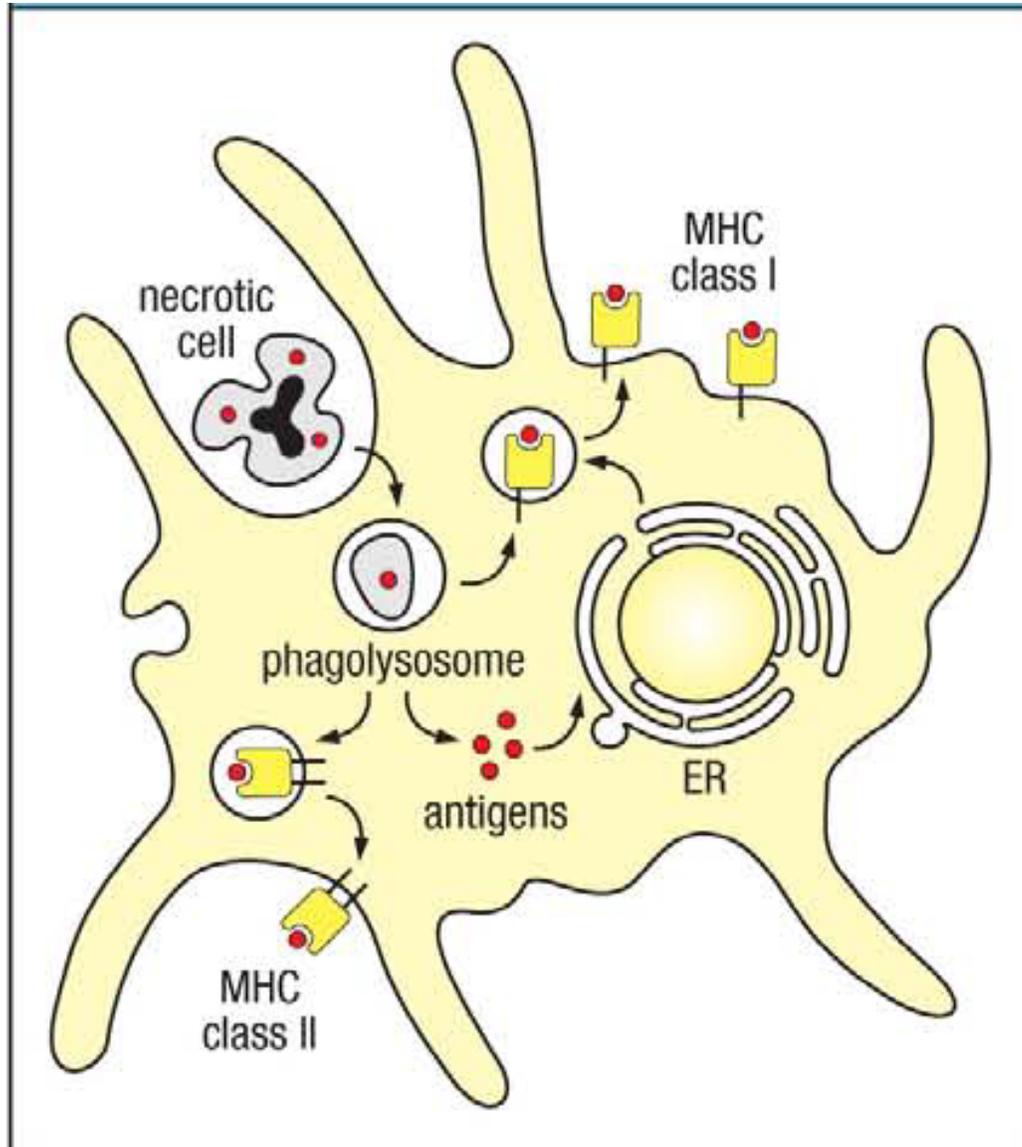
# Imunidade adaptativa celular contra vírus



Apresentação de antígenos com MHC de classe I para linfócitos T CD8+ (citotóxico)-  
apresentação cruzada

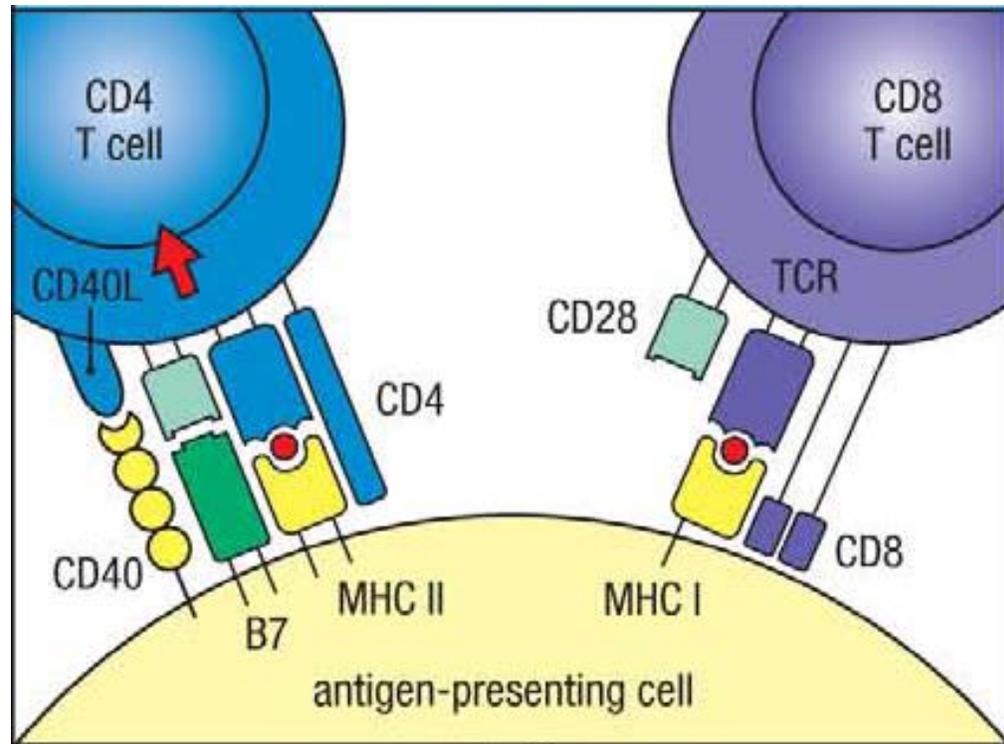
Apresentação de antígenos com MHC de classe II para linfócitos T CD4+ (T helper)

# Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos

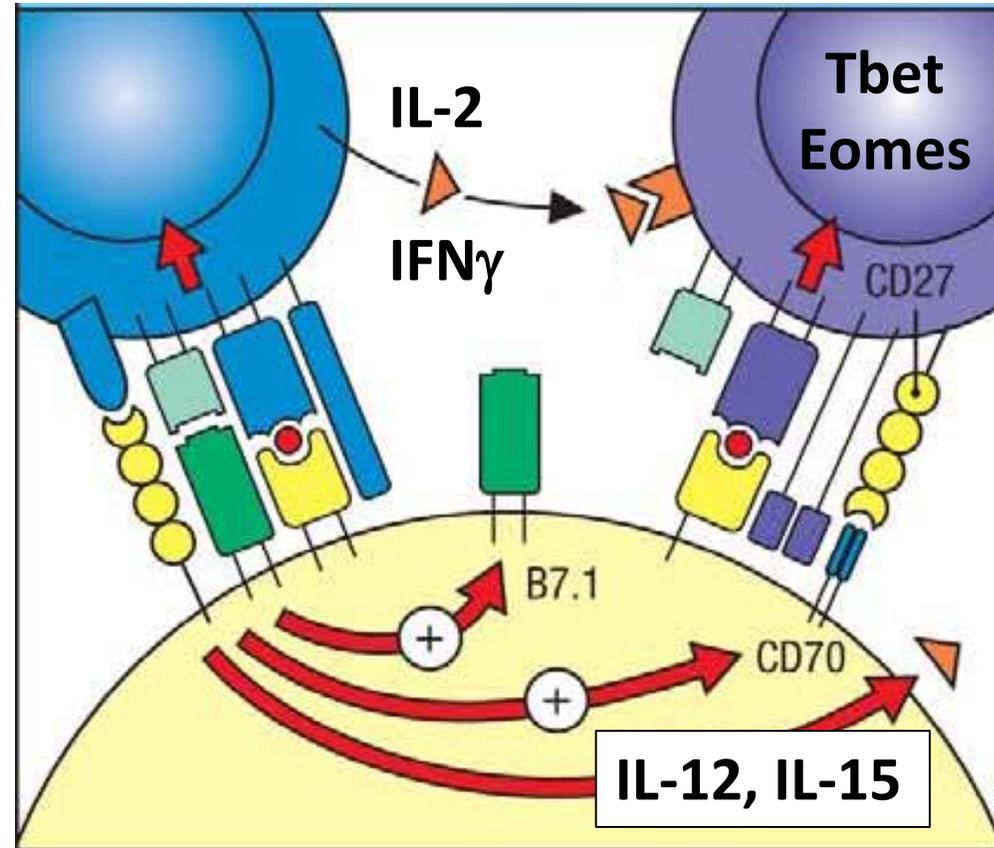


- Células dendríticas especializadas podem apresentar antígenos tanto para linfócitos T CD4+ (MHC II) quanto T CD8+ (MHC I) – **apresentação cruzada de antígenos.**

# Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



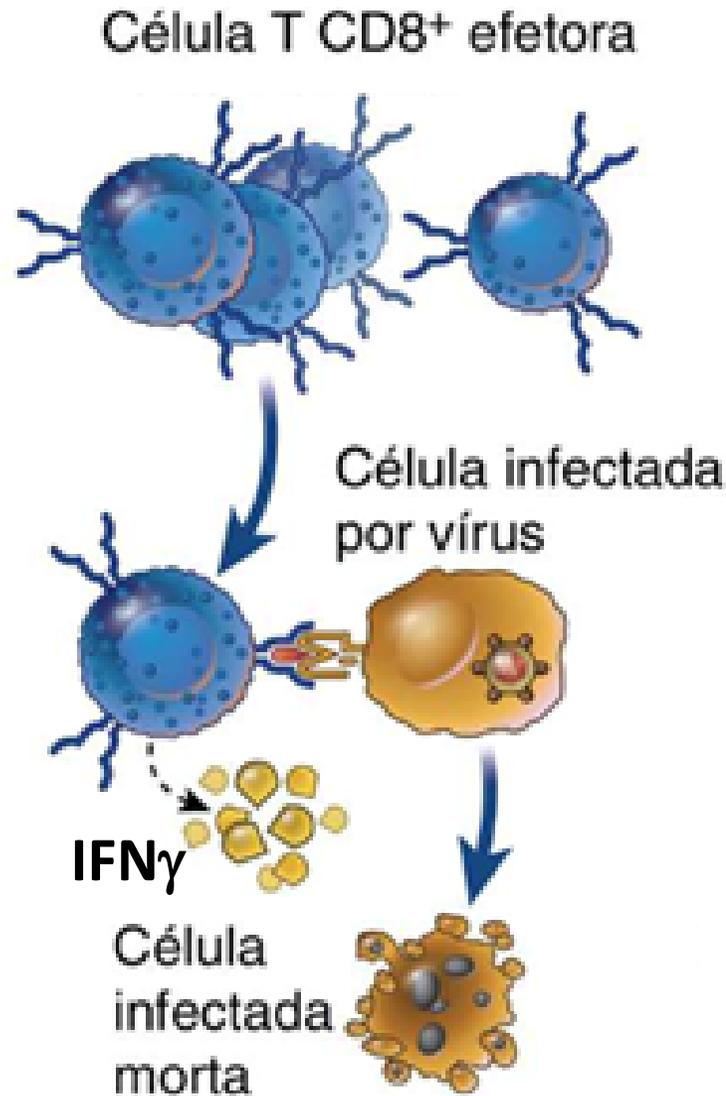
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



Produção de IL-2 por CD4+ é importante para ativação e expansão clonal concomitante de CD8+.

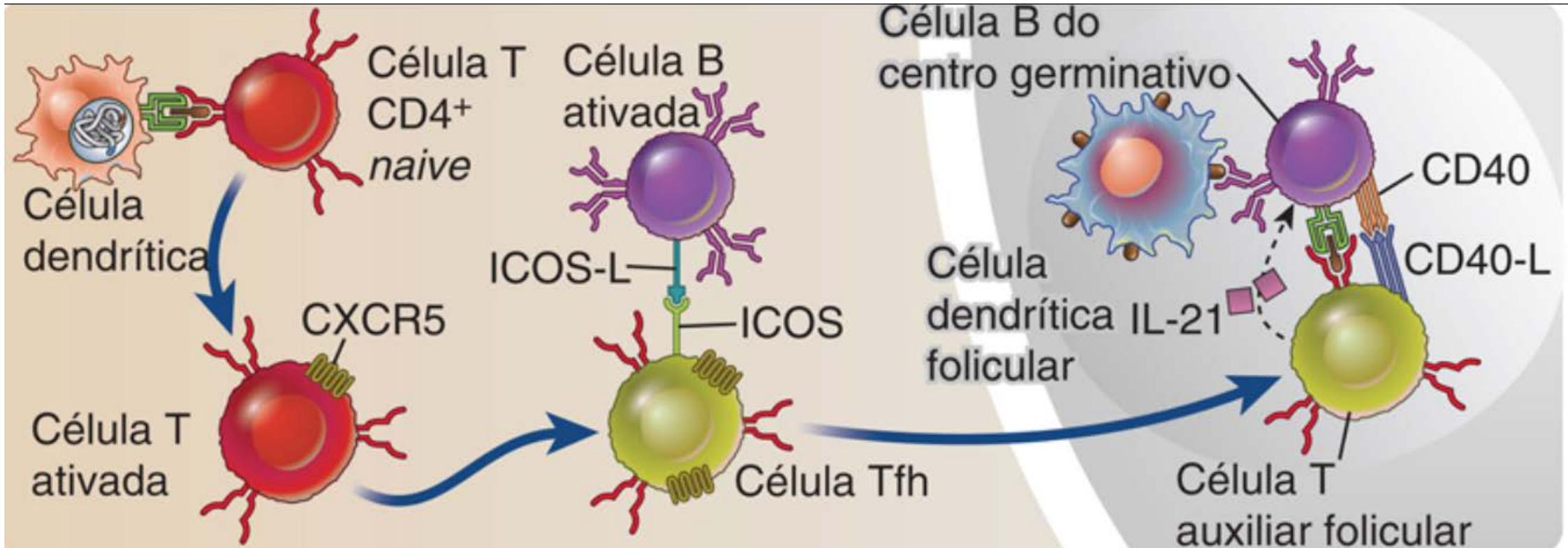
Produção de IFN $\gamma$  por CD4+, junto à produção de IL-12 por APC, promove estabilização de fatores de transcrição e programação citotóxica.

# Linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos virais expressos junto a moléculas de MHC de classe I em células infectadas



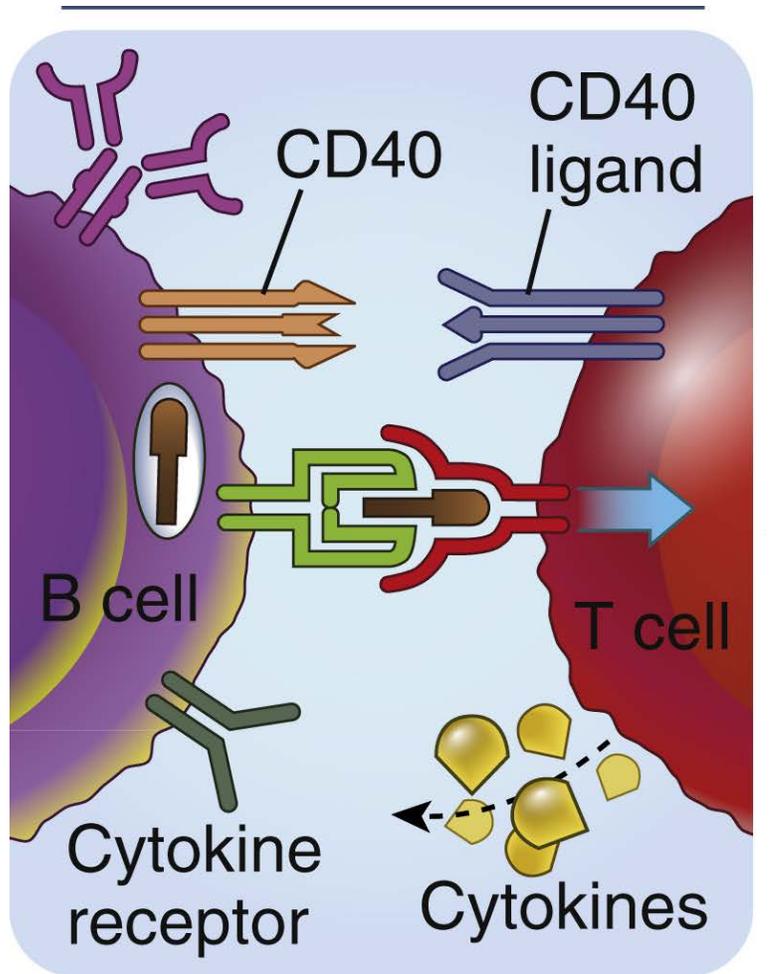
**CTL efetor e de memória:  
pode responder ao vírus  
por meio de secreção  
de citocinas,  
proliferação,  
*killing* do alvo**

# Ativação de resposta adaptativa humoral contra vírus

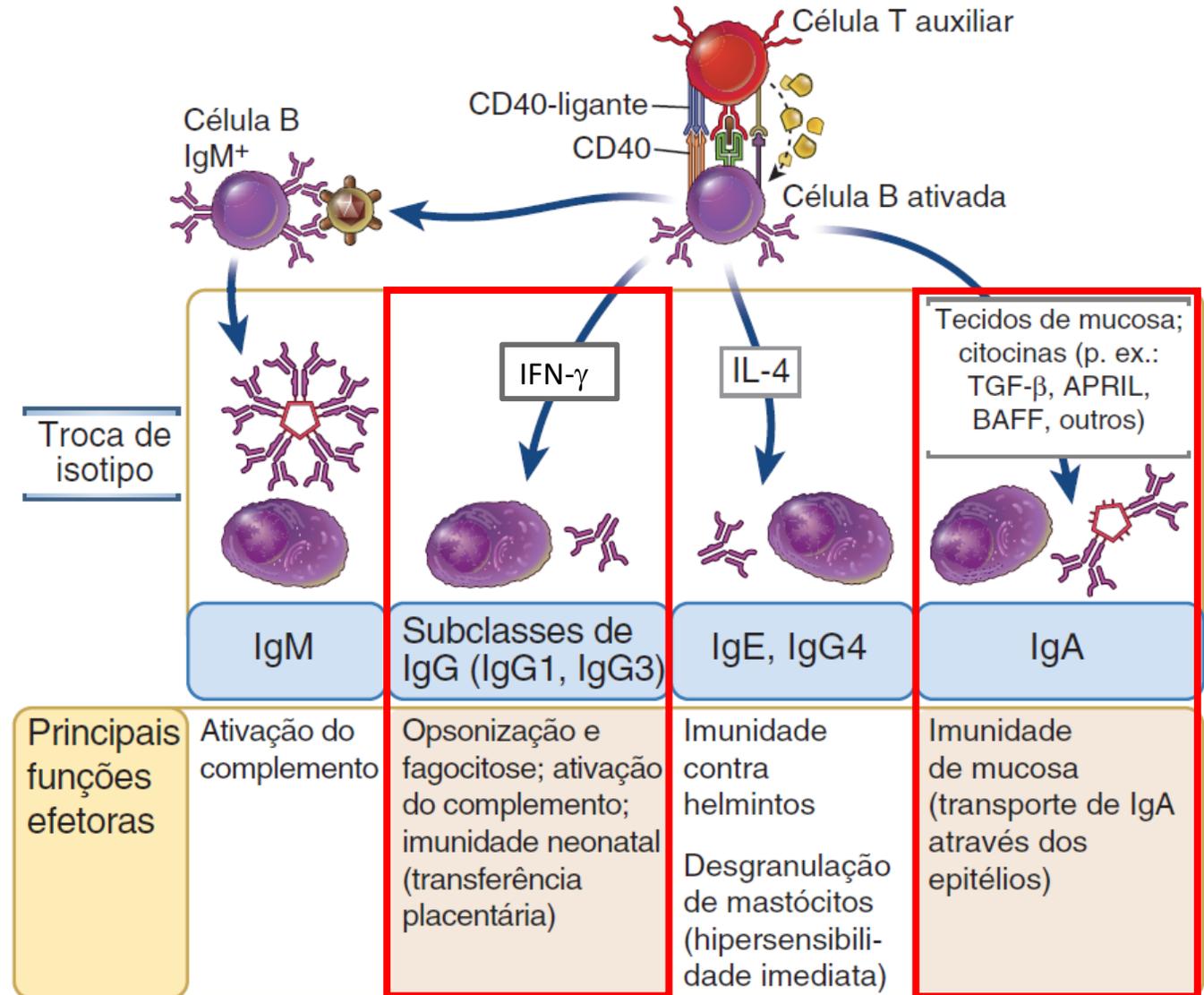


**Ativação de linfócitos B específicos para proteínas virais auxiliada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> foliculares (Tfh) – Reação de centro germinativo – maturação de afinidade**

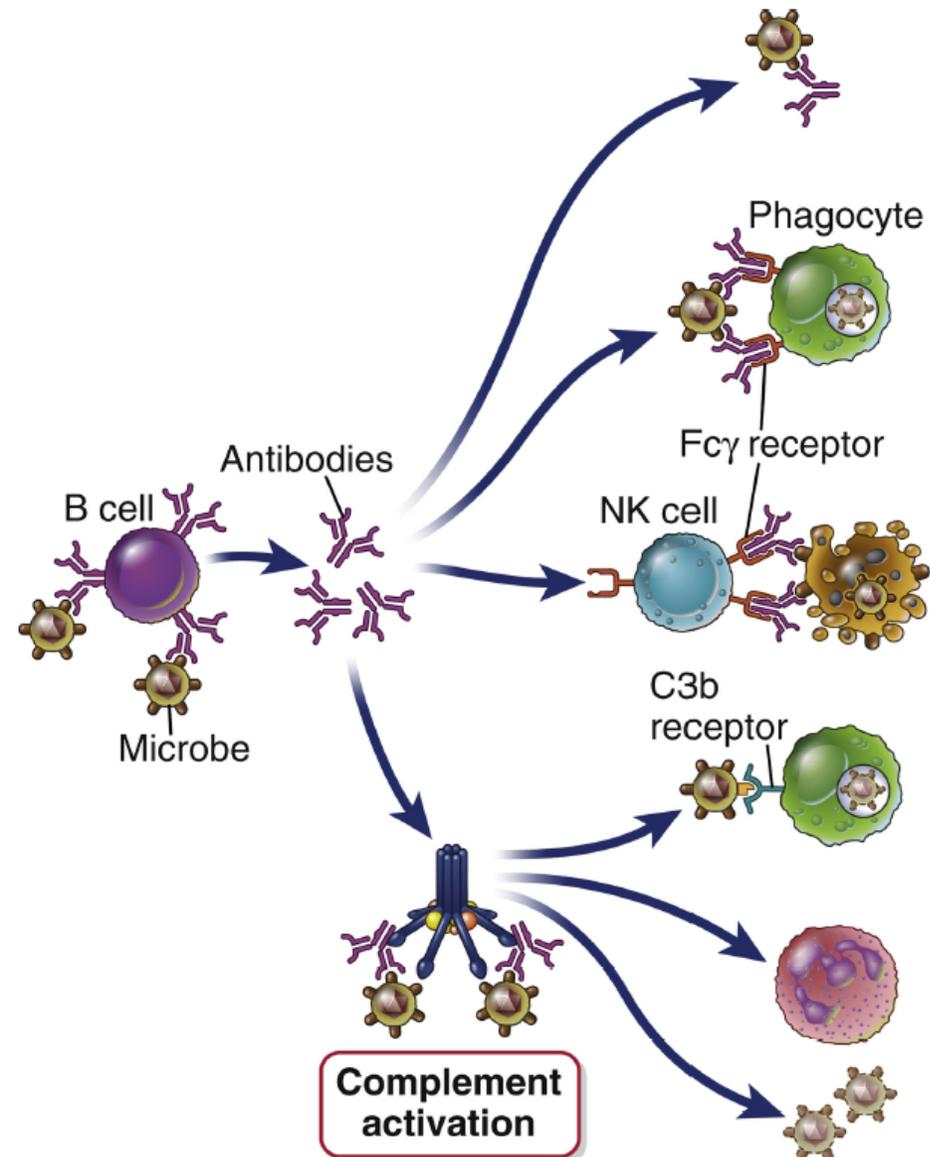
# Troca de isotipo de imunoglobulinas



**IFN $\gamma$ , IL-4, TGF $\beta$**



# Mecanismos efetores da imunidade humoral contra vírus



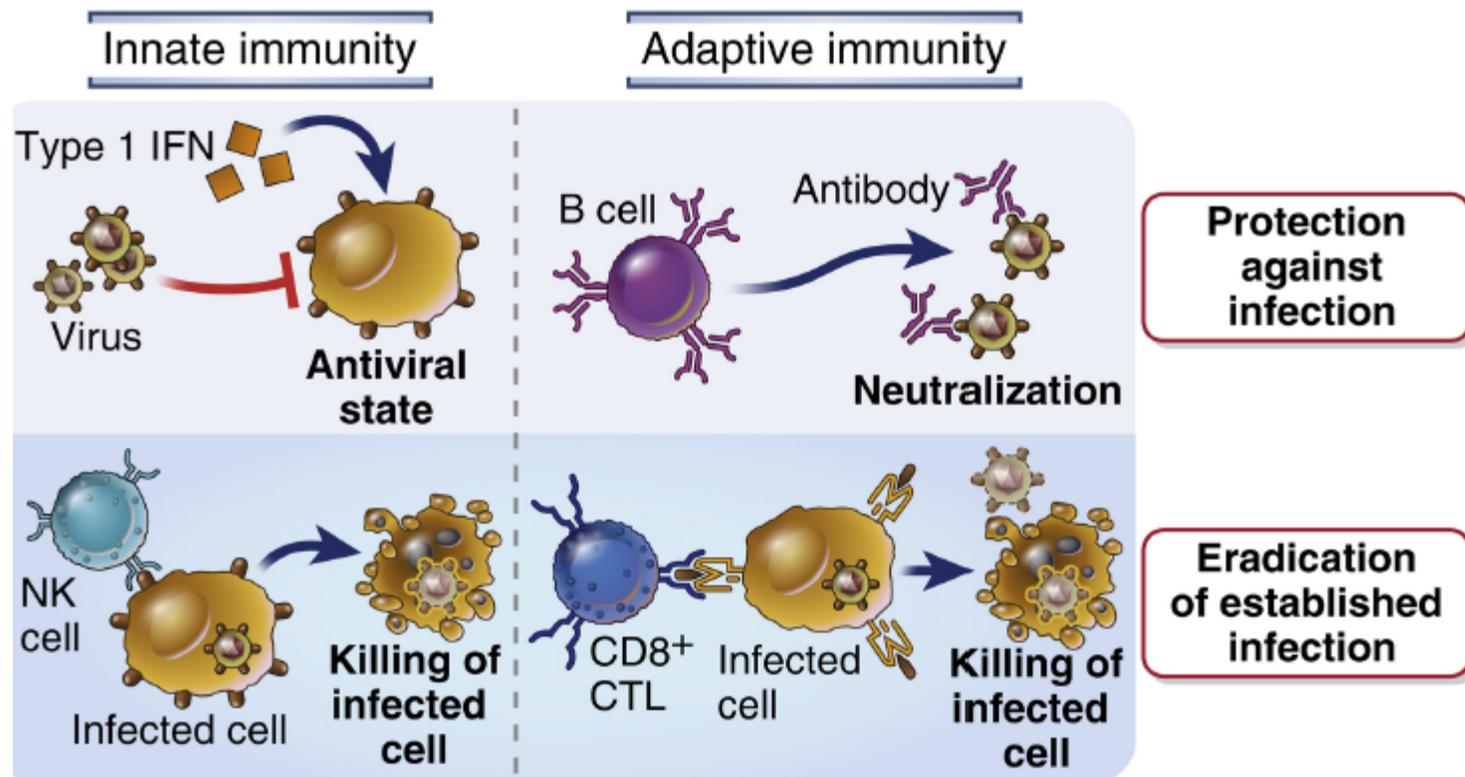
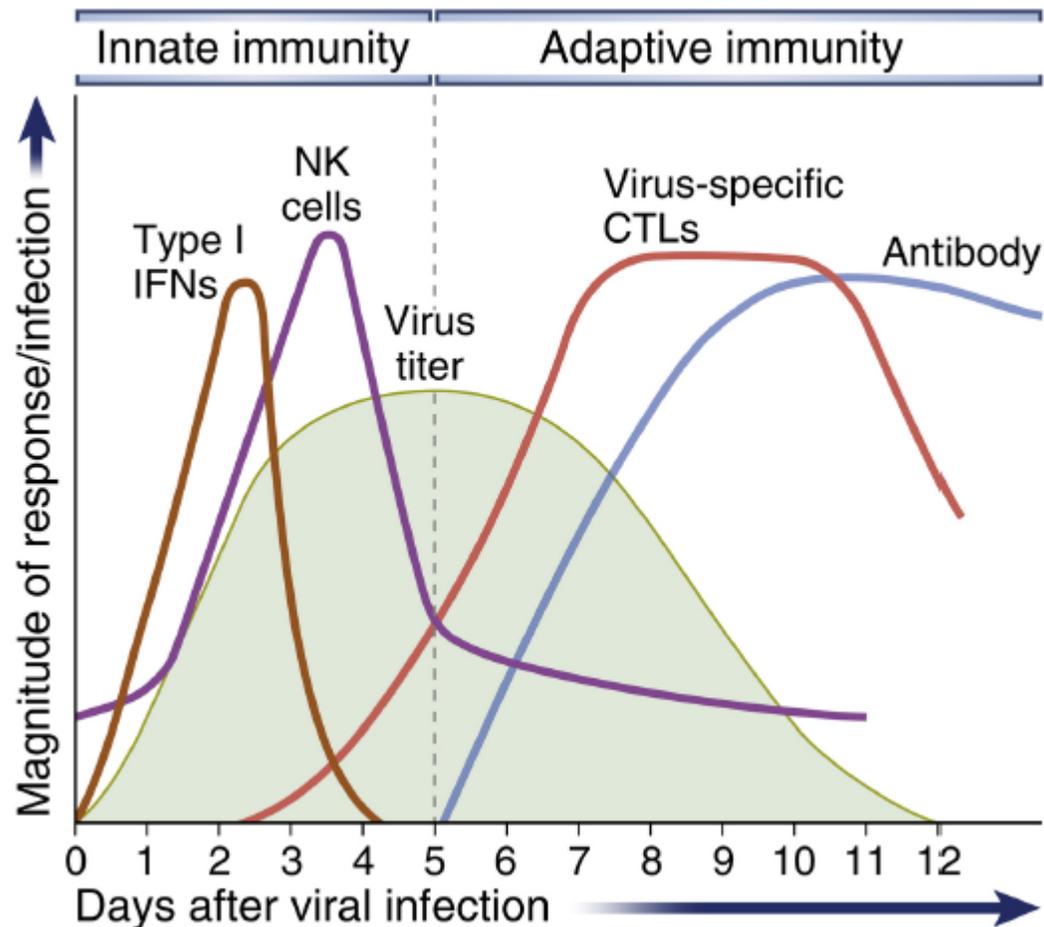
Neutralização viral – impede infecção das células pelos vírus

Opsonização viral – fagocitose de partículas virais – receptores de porções Fc (RcR) de fagócitos

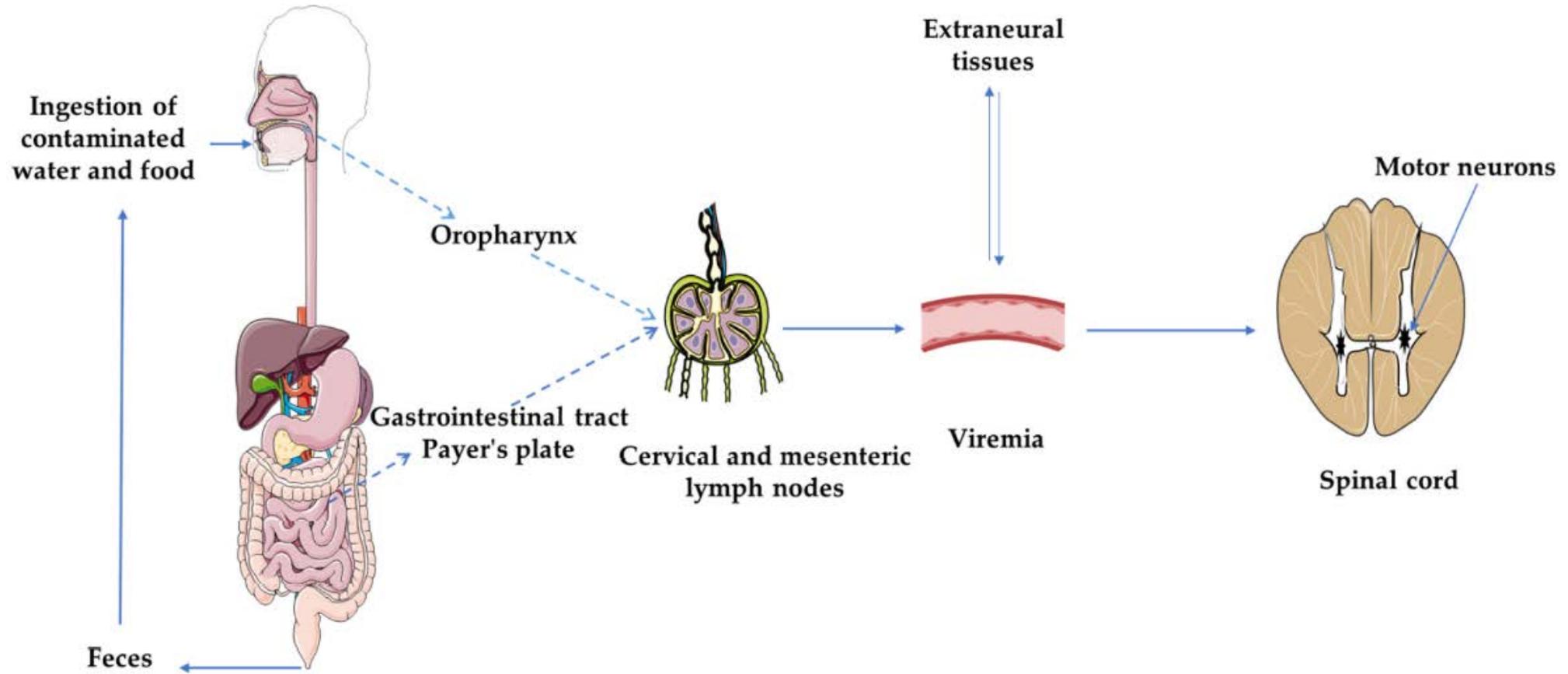
Citotoxicidade celular dependente de anticorpos – receptores de porções Fc (RcR) de NK

Ativação de complemento e deposição de fragmentos de completo – destruição de partículas virais e opsonização de partículas virais (fagocitose).

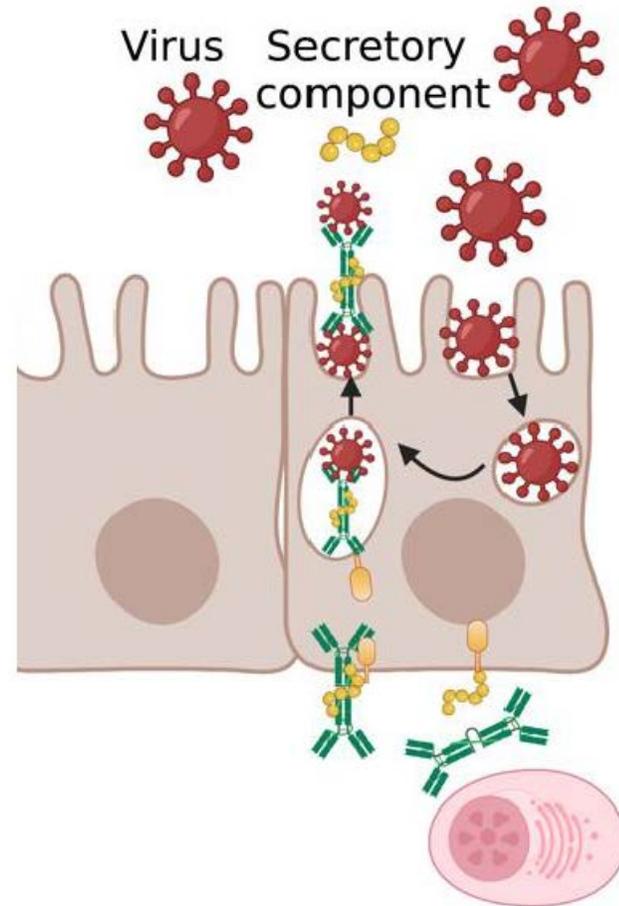
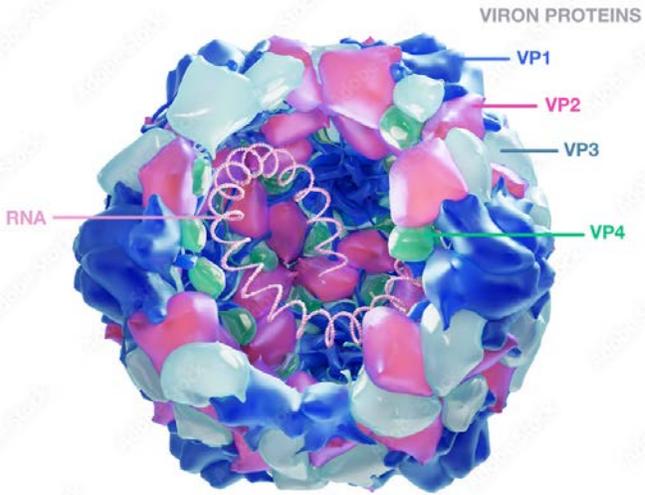
# Fases da resposta imune antiviral



# Poliomielite



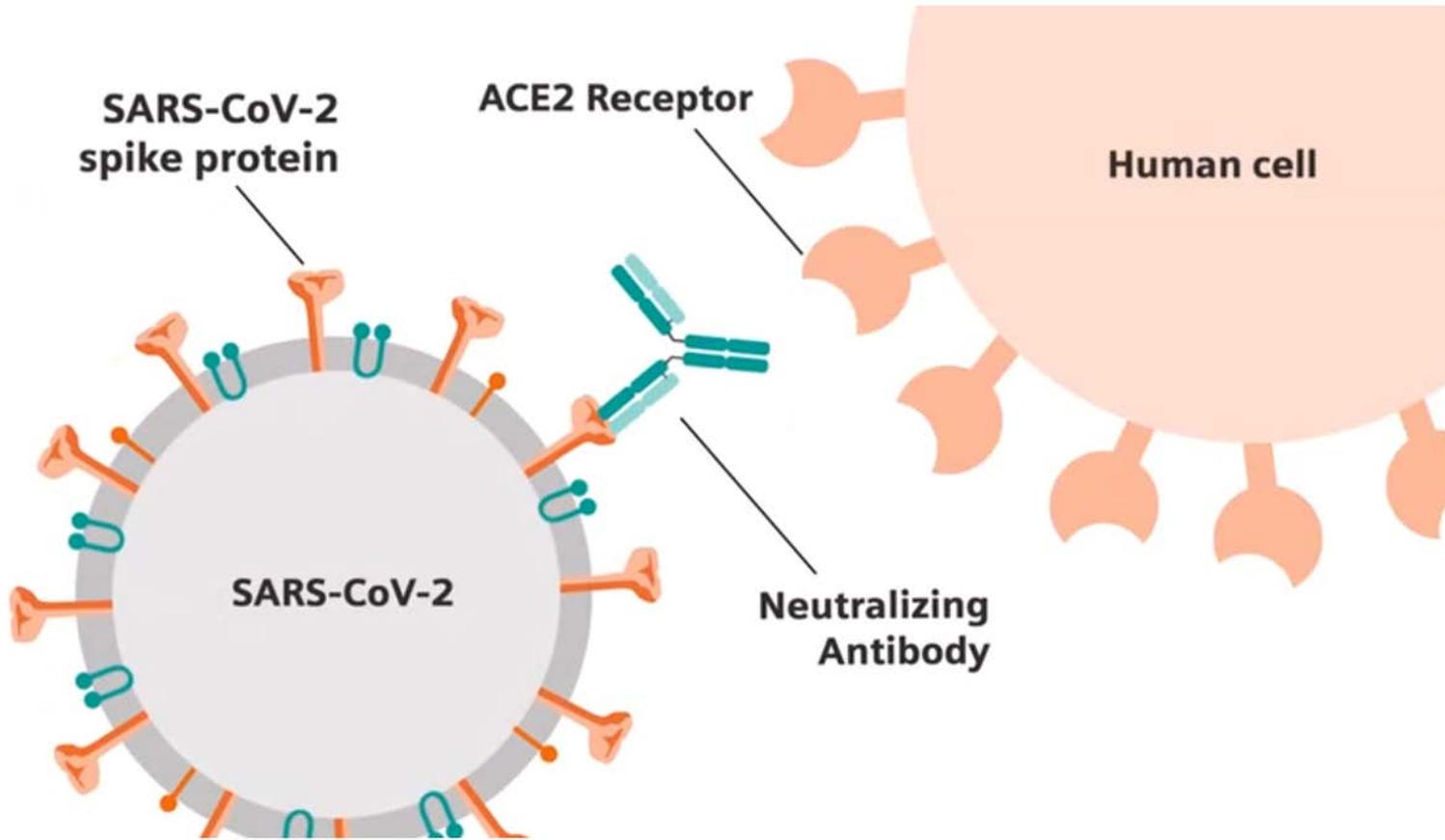
# Vacina Sabin



Virus da Poliomielite  
atenuado

Indução de IgA neutralizante  
secretada no trato digestório  
contra proteína de superfície  
usada para invadir células

# Vacinas SARS-CoV2



Virus SARS-CoV2 inativado  
ou material genético para  
produção de proteína Spike

Indução de IgG neutralizante  
Circulate e nos tecidos

# Bibliografia

**- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –  
CAPÍTULO 4: IMUNIDADE INATA, CAPÍTULO 9: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T, CAPÍTULO 13: MECANISMOS EFETORES DA  
IMUNIDADE HUMORAL E CAPÍTULO 16: IMUNIDADE A MICRORGANISMOS**

**- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 -  
CAPÍTULO 4: IMUNIDADE INATA, CAPÍTULO 9: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T, CAPÍTULO 13: MECANISMOS EFETORES DA  
IMUNIDADE HUMORAL E CAPÍTULO 16: IMUNIDADE A MICRORGANISMOS**

# Questões

