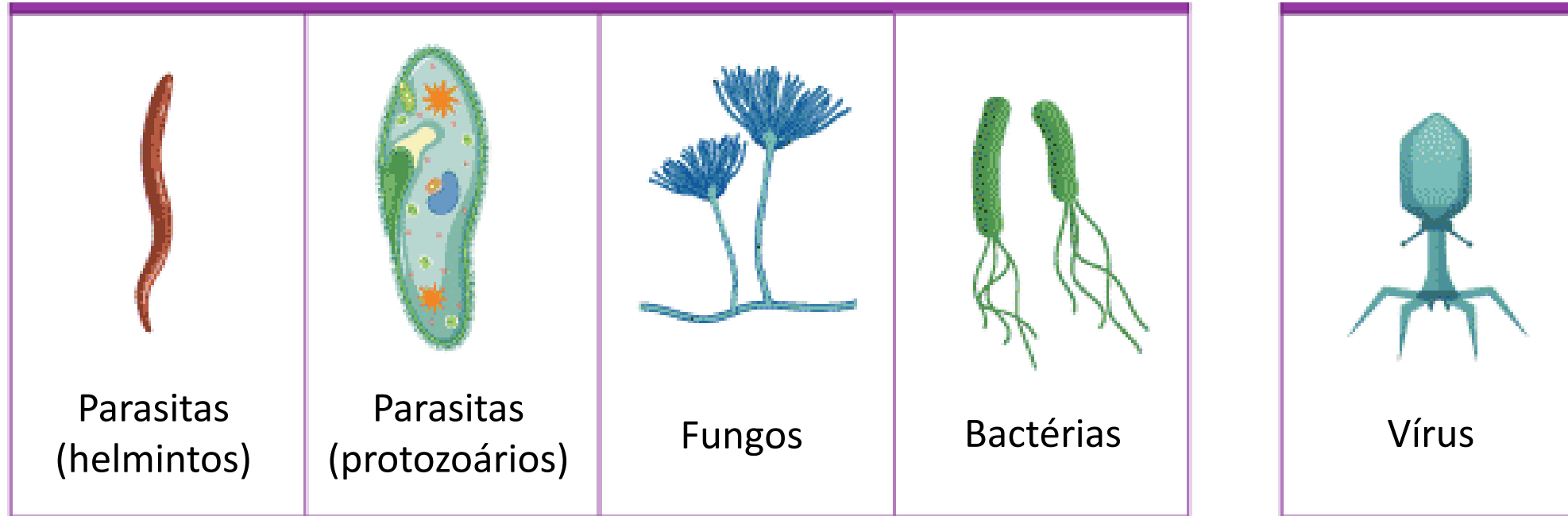


Imunidade a Patógenos e vacinas

Disciplina BMI 0256: Imunologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

Tipos de patógenos



Para cada tipo de patógeno, o organismo desenvolve um módulo de resposta imune que é mais apropriado para eliminá-lo – adaptação evolutiva.

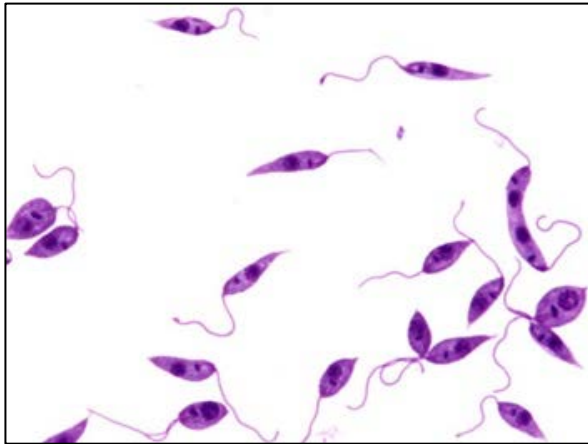
Bactérias Intracelulares

Podem sobreviver e replicar dentro de células do hospedeiro

Bactérias Intracelulares Facultativas		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Ativação de macrófagos resultando em inflamação granulomatosa e destruição tecidual
<i>Salmonella typhi</i>	Tifo	Enterocolite
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococos)	Meningite	Inflamação aguda e doença sistêmica causada por toxina potente
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriose	Listeriolisina danifica as membranas celulares
<i>Legionella pneumophila</i>	Doença dos legionários	Citotoxina lisa células e causa lesão pulmonar e inflamação
Bactérias Intracelulares Obrigatórias		
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra	Lesões destrutivas ou granulomatosas associadas a graus variáveis de respostas imunes celulares
<i>Chlamydia</i>	Infecções urogenitais e oculares	Inflamação aguda
<i>Rickettsia</i>	Tifo, outras doenças	Infecção e disfunção endotelial

Protozoários Intracelulares

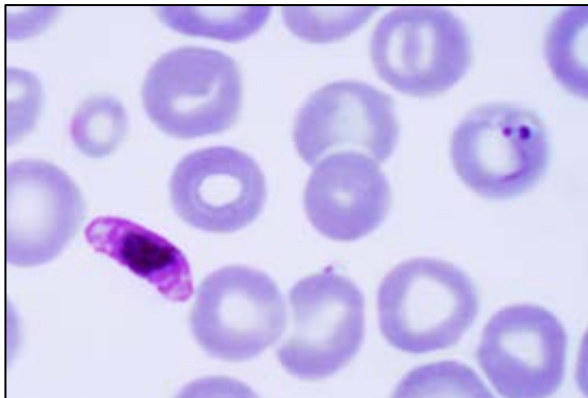
Leishmania sp



Trypanosoma cruzi



Plasmodium sp



Toxoplasma gondii

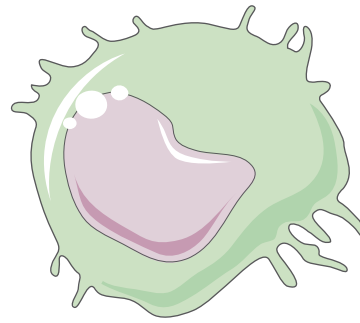


Mecanismos de imunidade inata contra bactérias e protozoários intracelulares

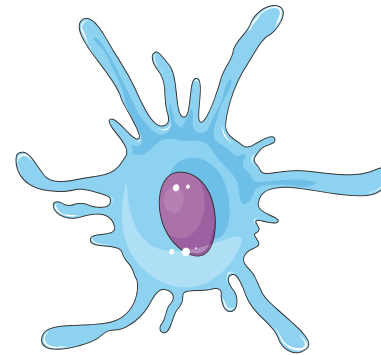
Fagócitos - Fagocitose



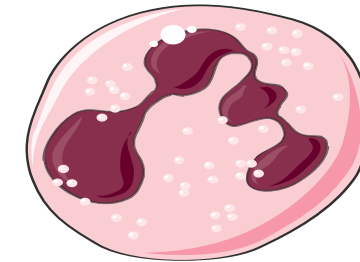
Monócitos



Macrófagos

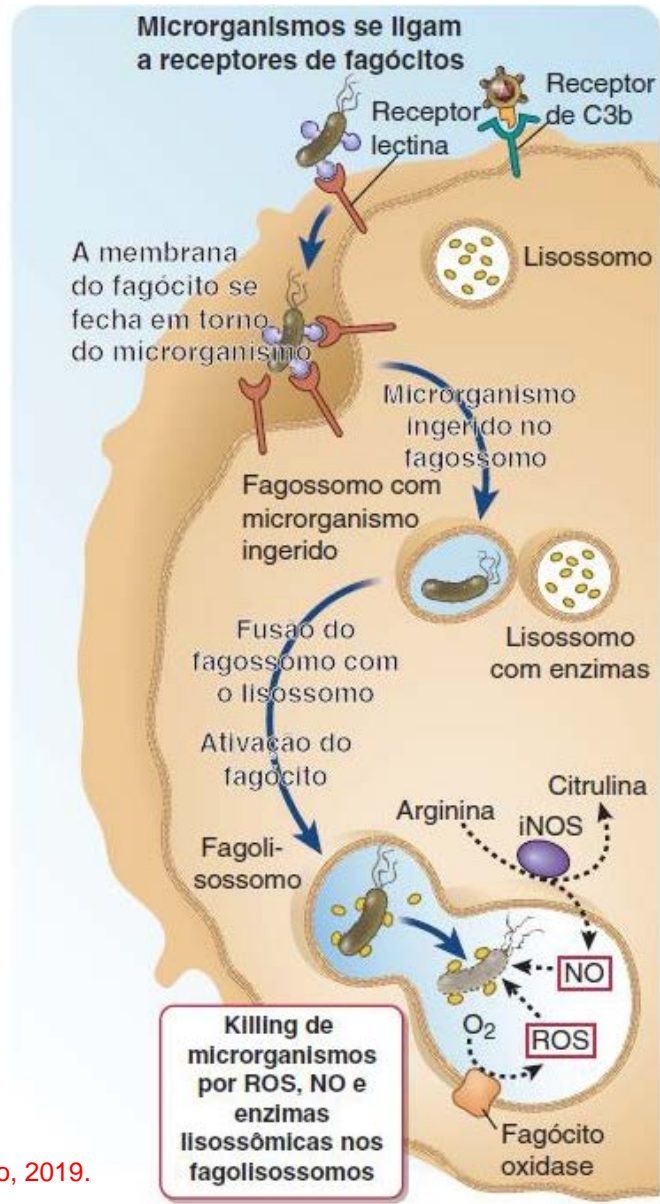


Células dendríticas



Neutrófilos

Mecanismos de imunidade inata contra bactérias e protozoários intracelulares



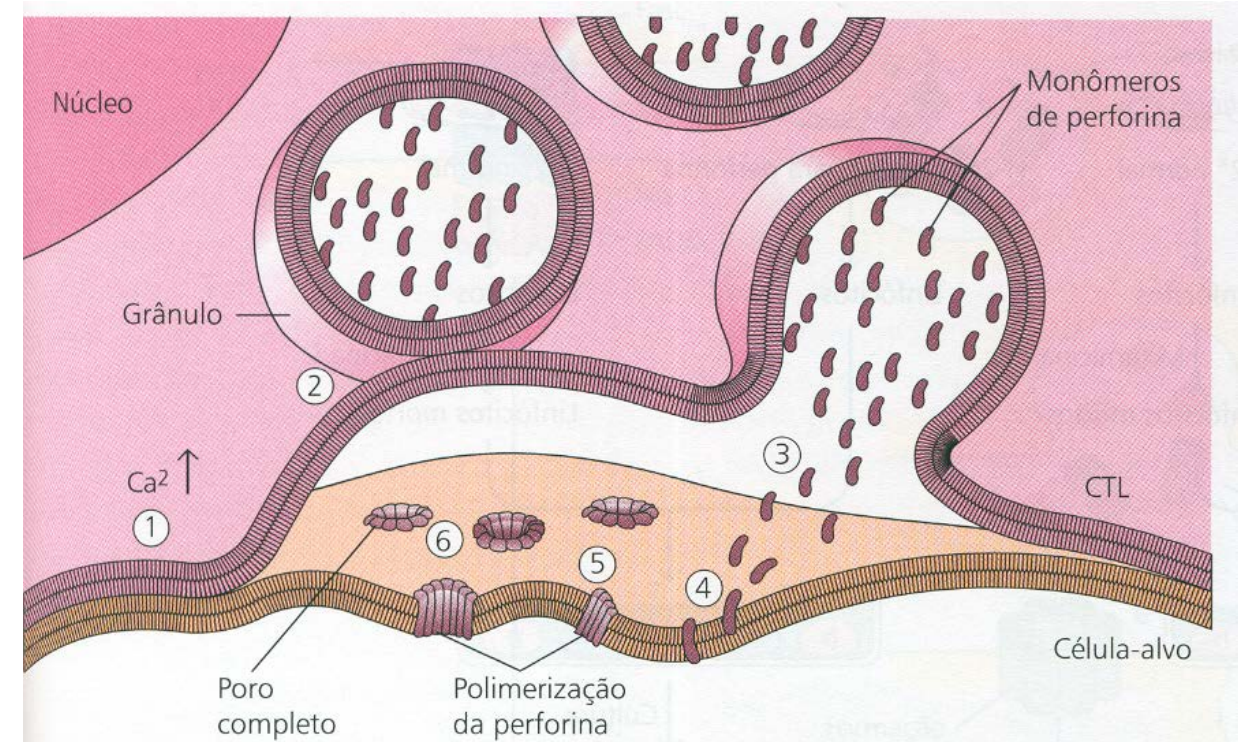
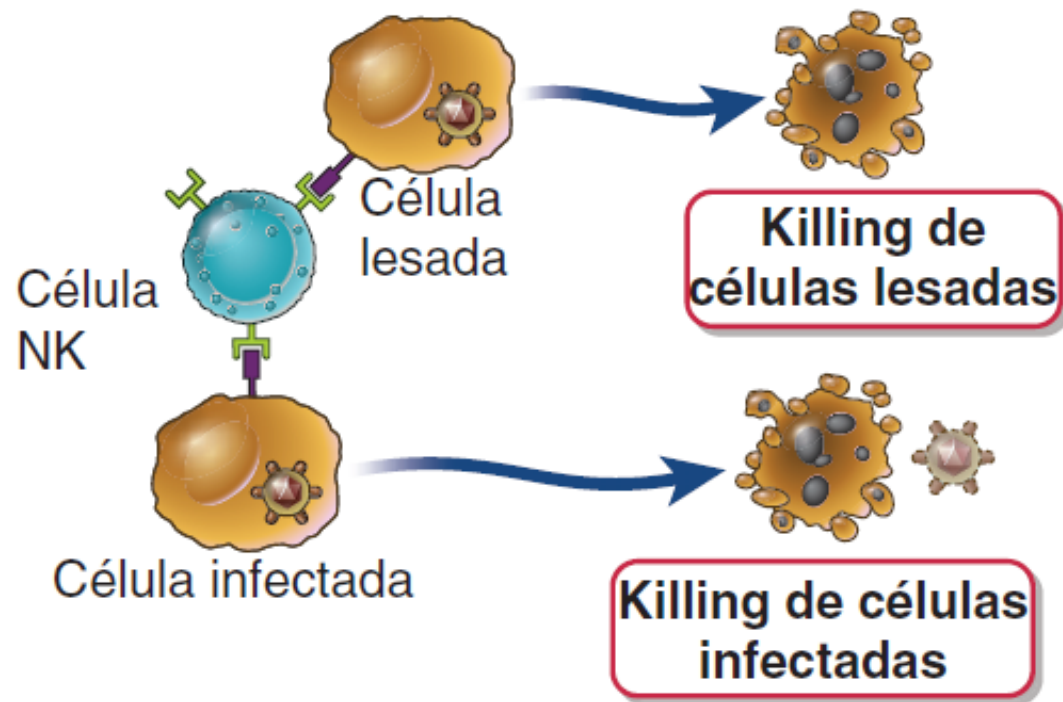
Bactérias intracelulares possuem PAMPs agonistas de:

- Receptores tipo Toll
- Receptores de lectina tipo C
- Receptores tipo NOD
- Inflamassomas

- Proporcionam maturação fagossomal (acidificação – pH ótimo para ação de enzimas lisossomais) ativação de enzimas (NADPH oxidase e óxido nítrico sintase induzível) – metabólitos de oxigênio e nitrogênio.

- Induzem produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-6, IL-1 β , IL-12).

Mecanismos de imunidade inata contra bactérias e protozoários intracelulares

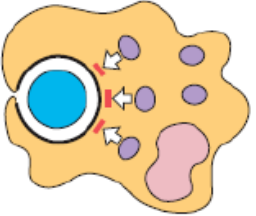
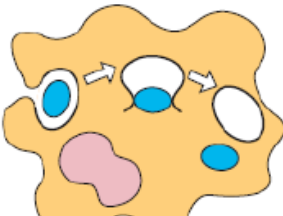


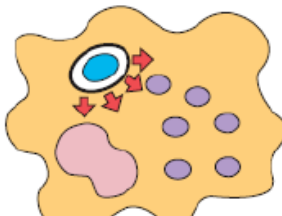
Liberação de conteúdo de grânulos citotóxicos

Perforina: formação de poros e transporte

Granzima: ativa morte celular apoptótica por via de caspases

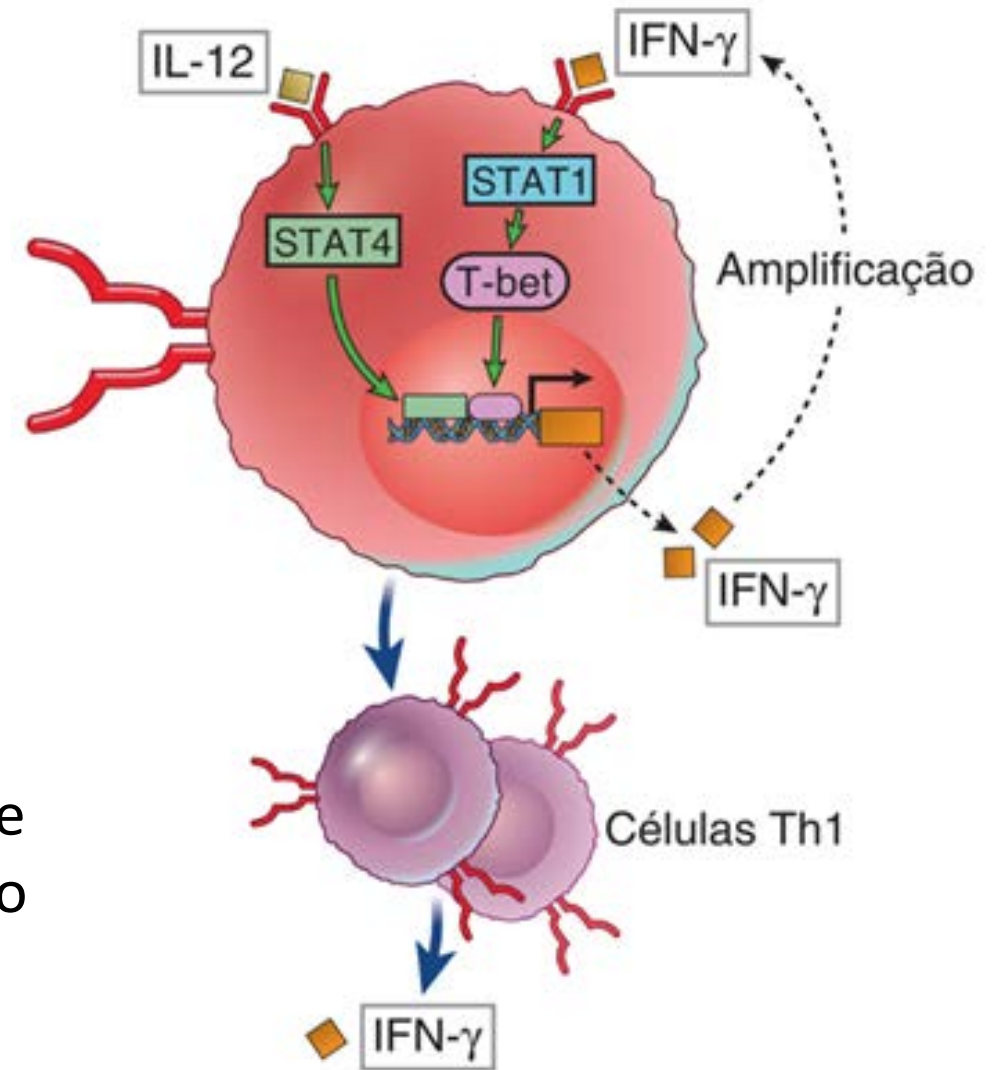
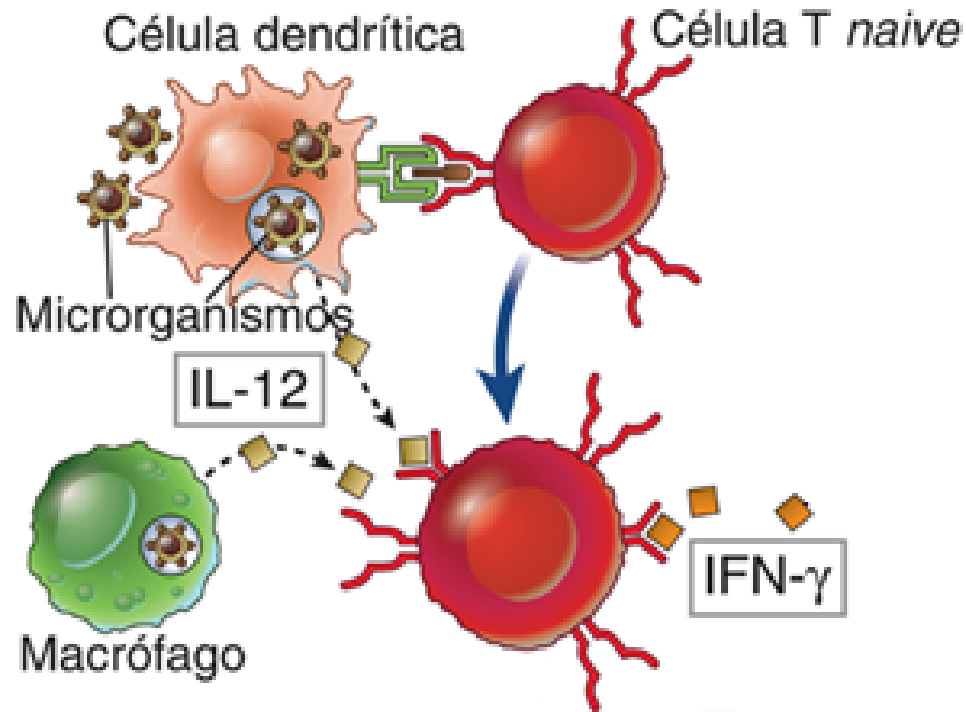
Mecanismos de escape

fusão de fagolisossoma inibida	fuga para o citoplasma
 <p data-bbox="63 621 471 735">fusão de fagossomo e do lisossomo inibida pelo organismo, p. ex., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Chlamydia</i></p>	 <p data-bbox="522 621 1006 735">o organismo escapa do fagolisossoma para o citoplasma e replica dentro do fagócito, p. ex., <i>Listeria</i>, <i>M. tuberculosis</i></p>

resistência à eliminação
 <p data-bbox="280 1206 751 1299">o organismo resiste à eliminação pela produção de antioxidantes, p. ex., por glicolípido fenólico de <i>M. leprae</i></p>

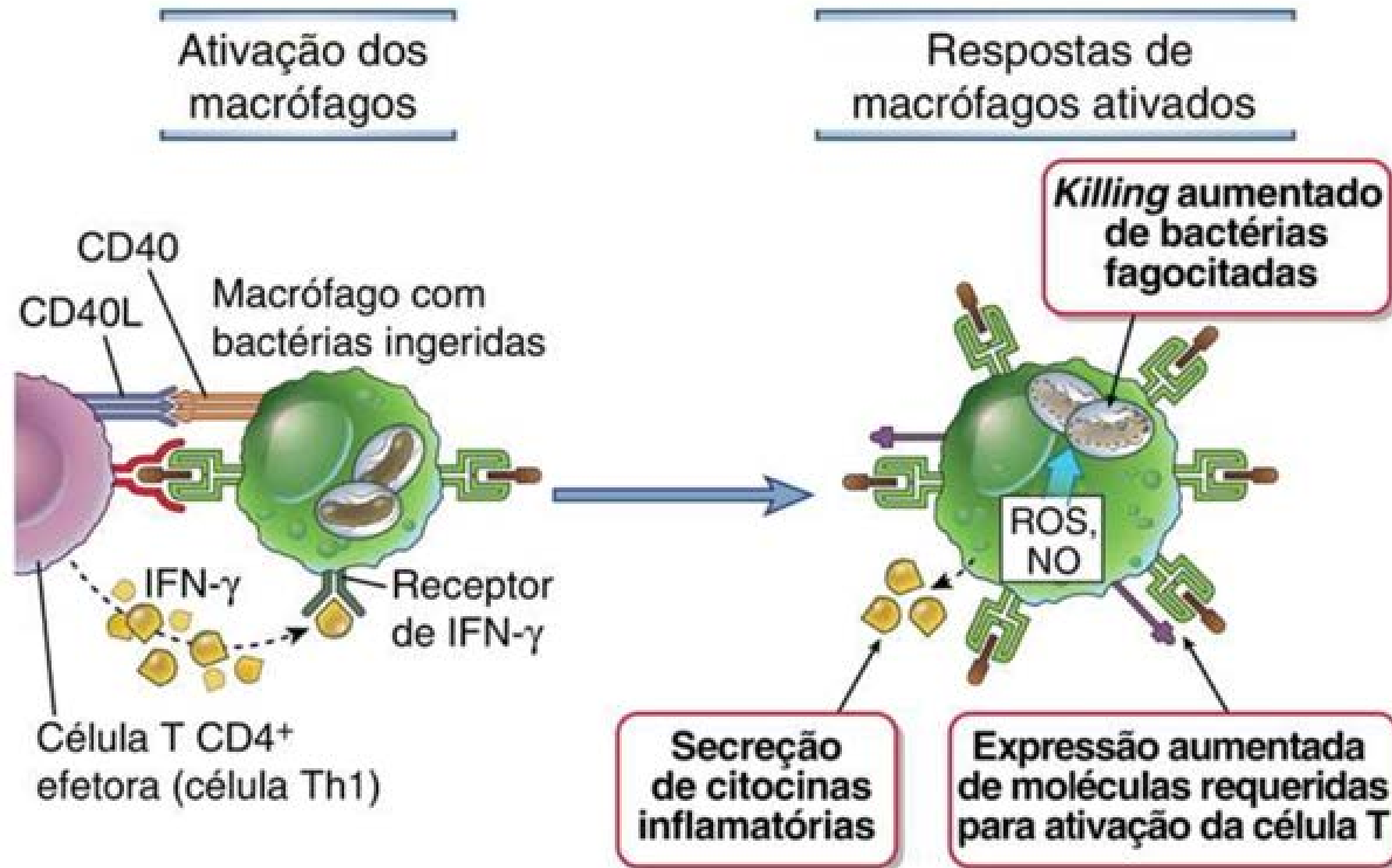
Muitos patógenos intracelulares tem como célula hospedeira os fagócitos e desenvolveram mecanismos de resistência às funções efetoras dessas células

Ativação de linfócitos T CD4+ Th1

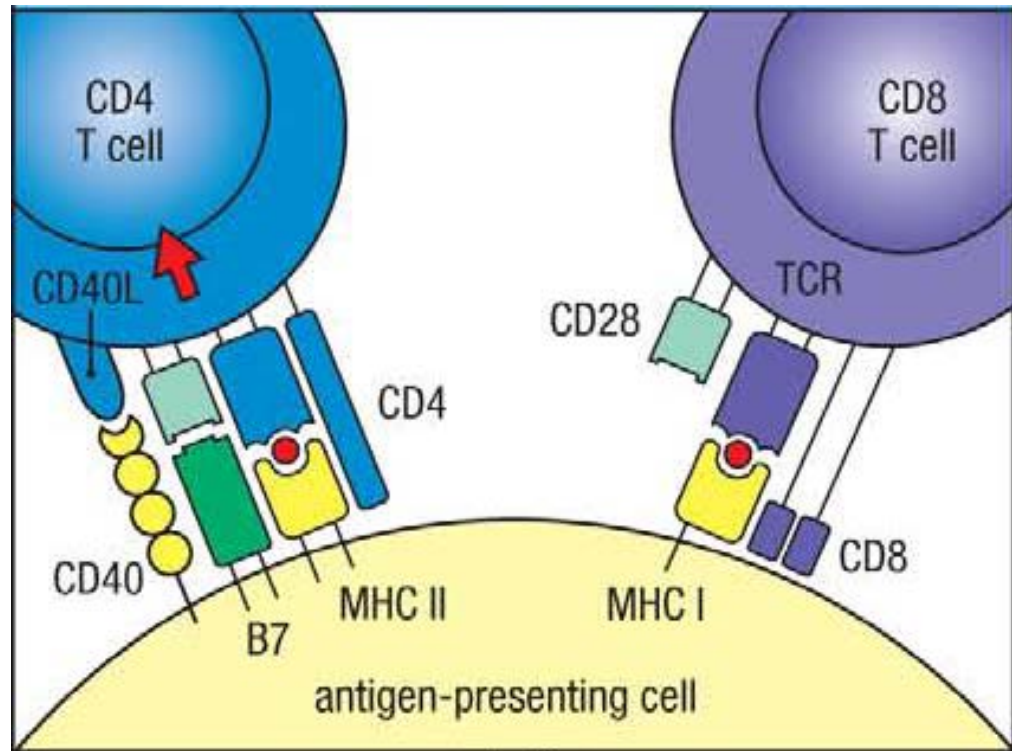


Produção de IL-12 por APC ativa via de sinalização de STAT4, que induz expressão de Tbet e IFN γ . Produção autócrina de IFN γ ativa via de STAT1 que amplifica e estabiliza expressão de Tbet e produção de IFN γ .

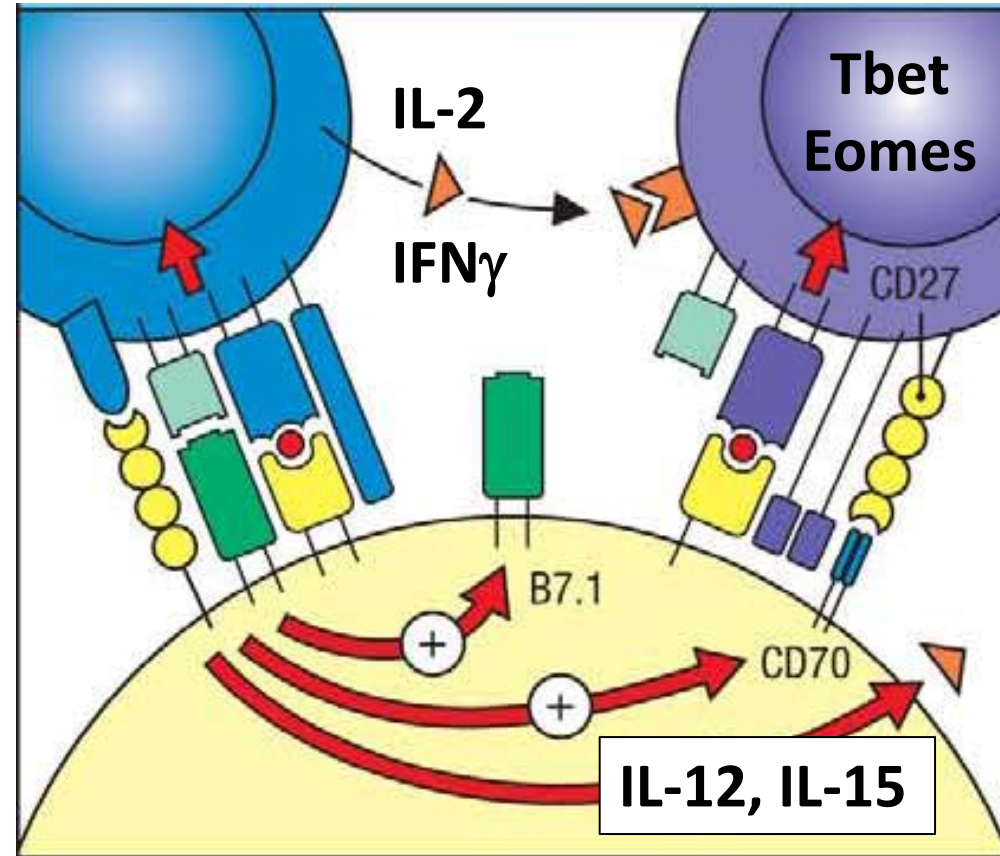
Linfócitos Th1 produzem IFN γ e ativam fagócitos para amplificar mecanismos microbicidas



Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



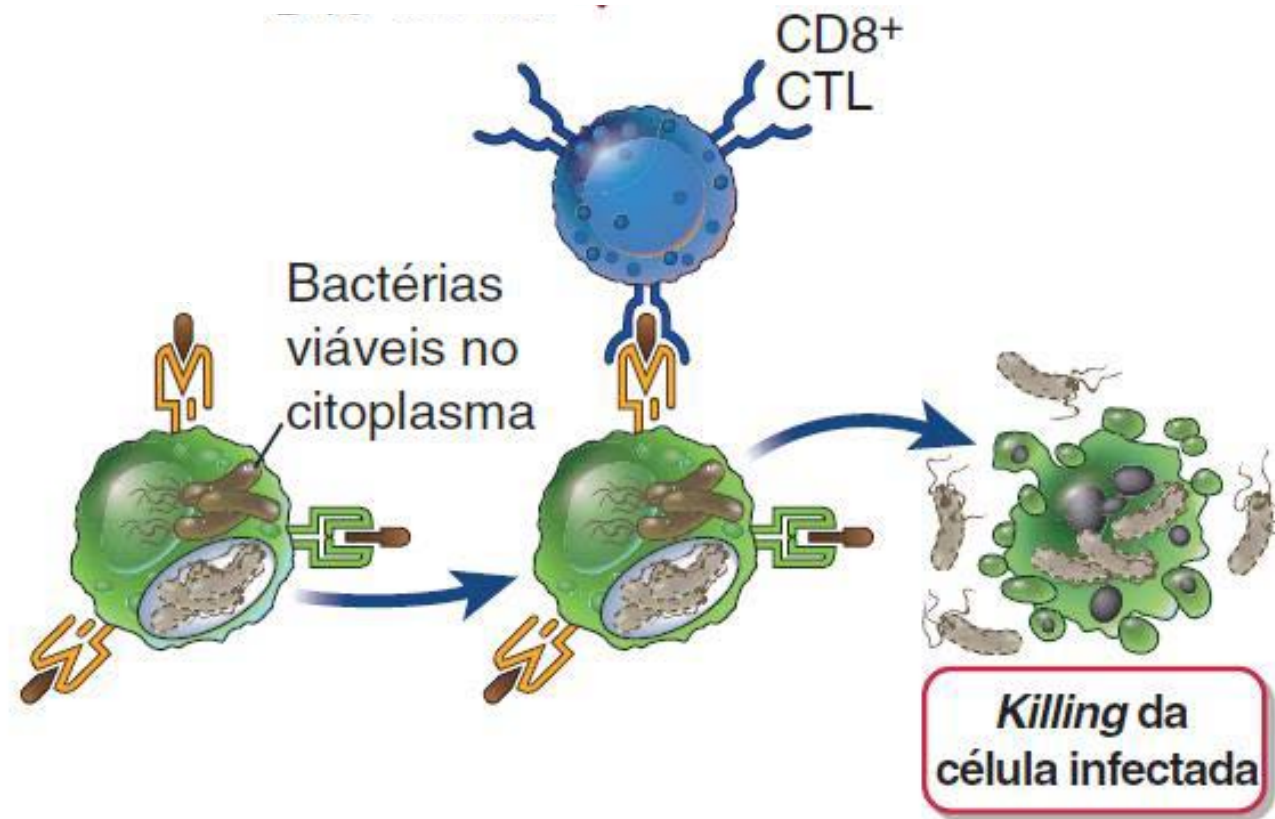
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



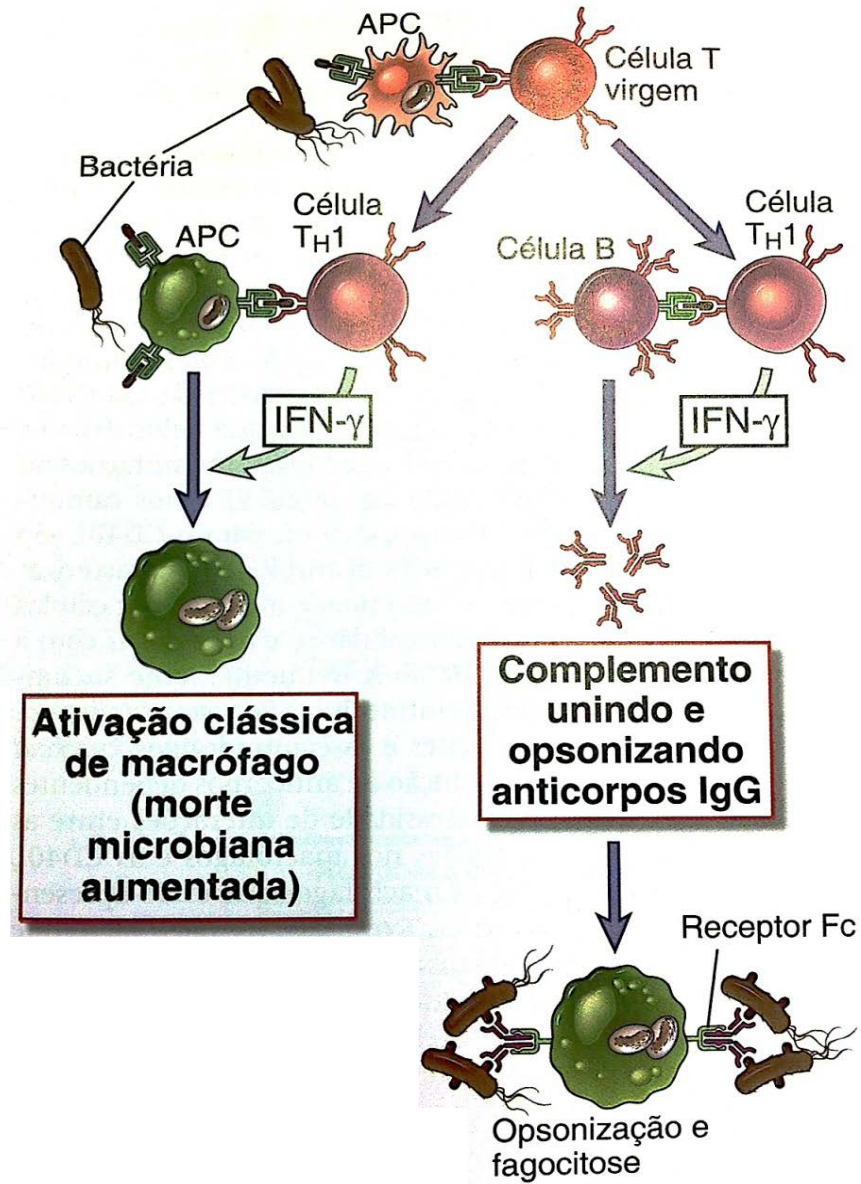
Produção de IL-2 por CD4+ é importante para ativação e expansão clonal concomitante de CD8+.

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

Linfócitos T CD8⁺ citotóxicos matam células com bactérias e protozoários intracelulares viáveis no citoplasma



Linfócitos Th1 produzem IFN γ que promove a troca de isotipo de linfócitos B para IgG

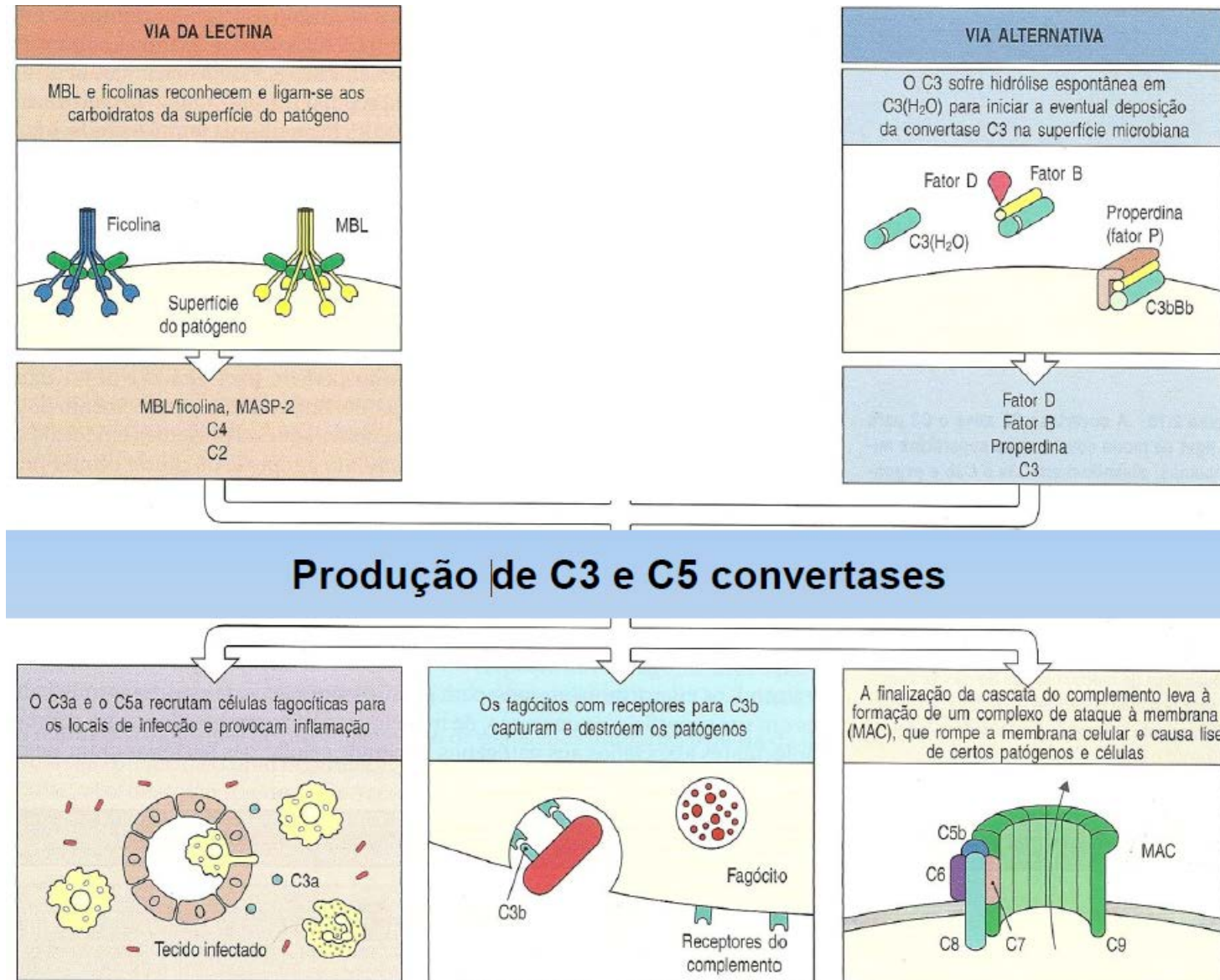


- IgG possui um papel importante na opsonização de microrganismos.
- Porção Fc de IgG é reconhecida por receptores em macrófagos que fagocitam microrganismos recobertos de IgG mais facilmente.

Bactérias extracelulares

Microorganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
Bactérias Extracelulares		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecções cutâneas e de tecidos moles, abscesso pulmonar Sistêmica: síndrome do choque tóxico Intoxicação alimentar	Infecções cutâneas: inflamação aguda induzida por toxinas; morte celular causada por toxinas formadoras de poros Sistêmica: produção de citocinas induzida por toxina ("superantígeno") por células T, causando necrose, choque, diarreia
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)	Faringite Infecções cutâneas: impetigo, erisipelas, celulite Sistêmica: febre escarlate	Inflamação aguda induzida por várias toxinas (p. ex.: estreptolisina O danifica as membranas celulares)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (pneumococos)	Pneumonia, meningite	Inflamação aguda induzida por constituintes da parede celular; a pneumolisina é similar à estreptolisina O
<i>Escherichia coli</i>	Infecções do trato urinário, gastroenterite, choque séptico	Toxinas induzem secreção de água e cloreto pelo epitélio intestinal; a endotoxina (LPS) estimula a secreção de citocinas por macrófagos
<i>Vibrio cholerae</i>	Diarreia (cólera)	Toxina colérica ADP-ribosila a subunidade da proteína G, levando ao aumento de AMP cíclico nas células epiteliais intestinais, resultando em secreção de cloreto e perda de água
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	Toxina tetânica se liga à placa motora terminal nas junções neuromusculares e causa contração muscular irreversível
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	Toxina diftérica ADP-ribosila o fator de alongação-2 e inibe a síntese proteica

Imunidade inata contra bactérias extracelulares – sistema complemento

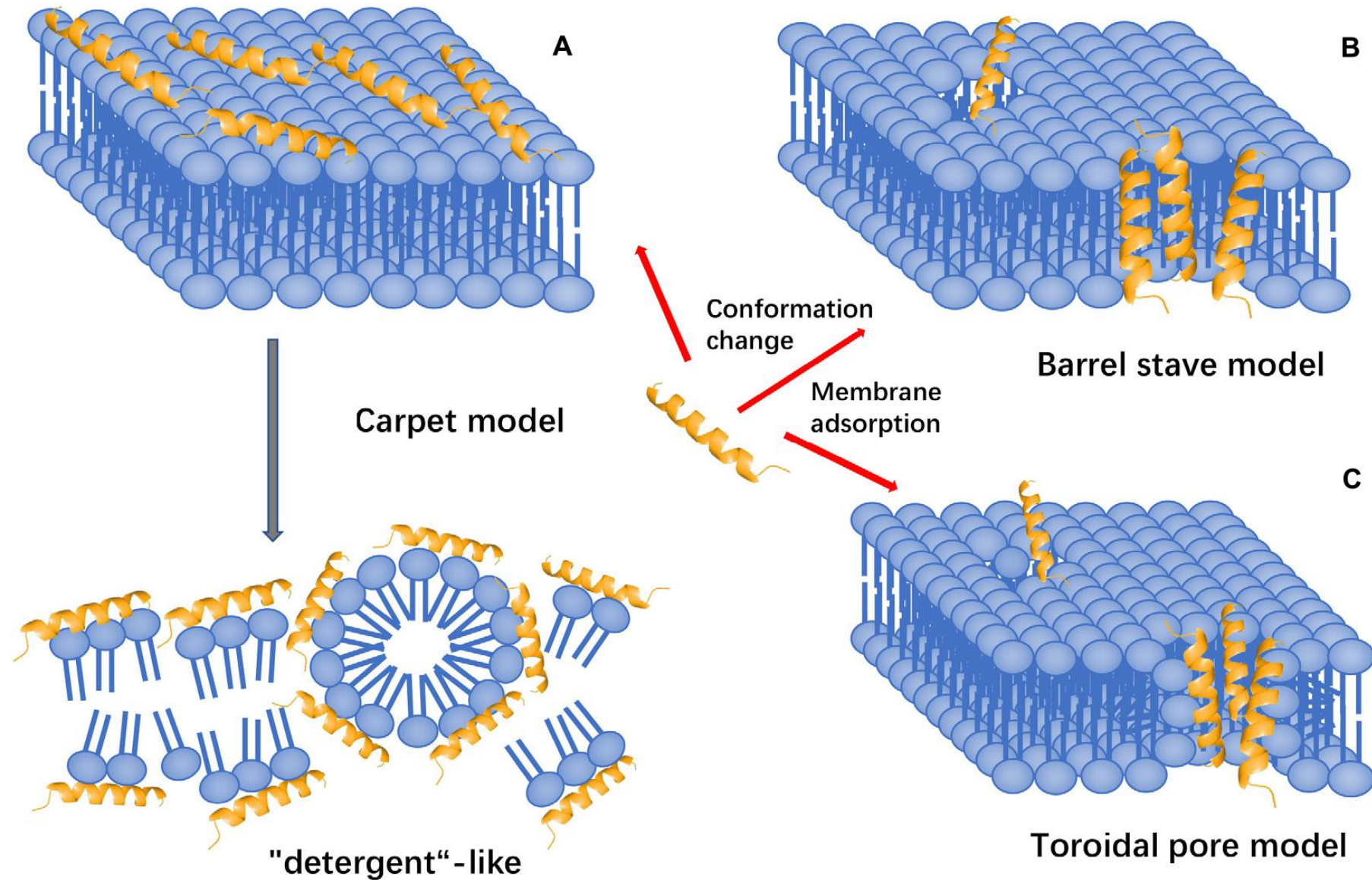


Produção de peptídeos antimicrobianos

Produção de peptídeos antimicrobianos:

- Defensinas
- Catelicidinas
- Lectinas
- Lisozima
- Proteínas surfactantes

Peptídeos antimicrobianos

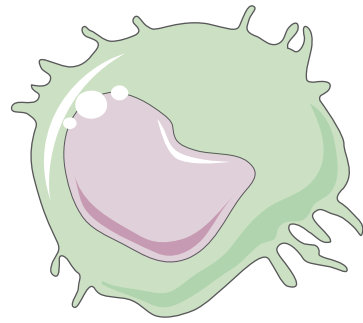


Mecanismos de imunidade inata contra bactérias e protozoários intracelulares

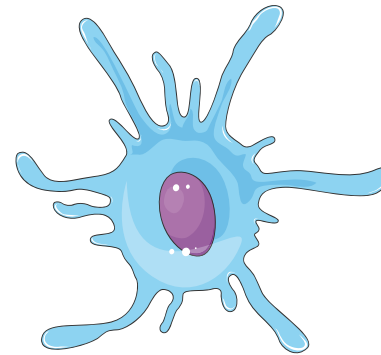
Fagócitos - Fagocitose



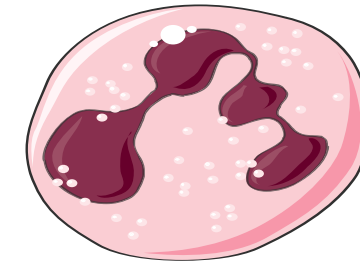
Monócitos



Macrófagos



Células dendríticas



Neutrófilos

Mecanismos de imunidade inata contra bactérias e protozoários intracelulares – amplificada por imunidade adaptativa Th1



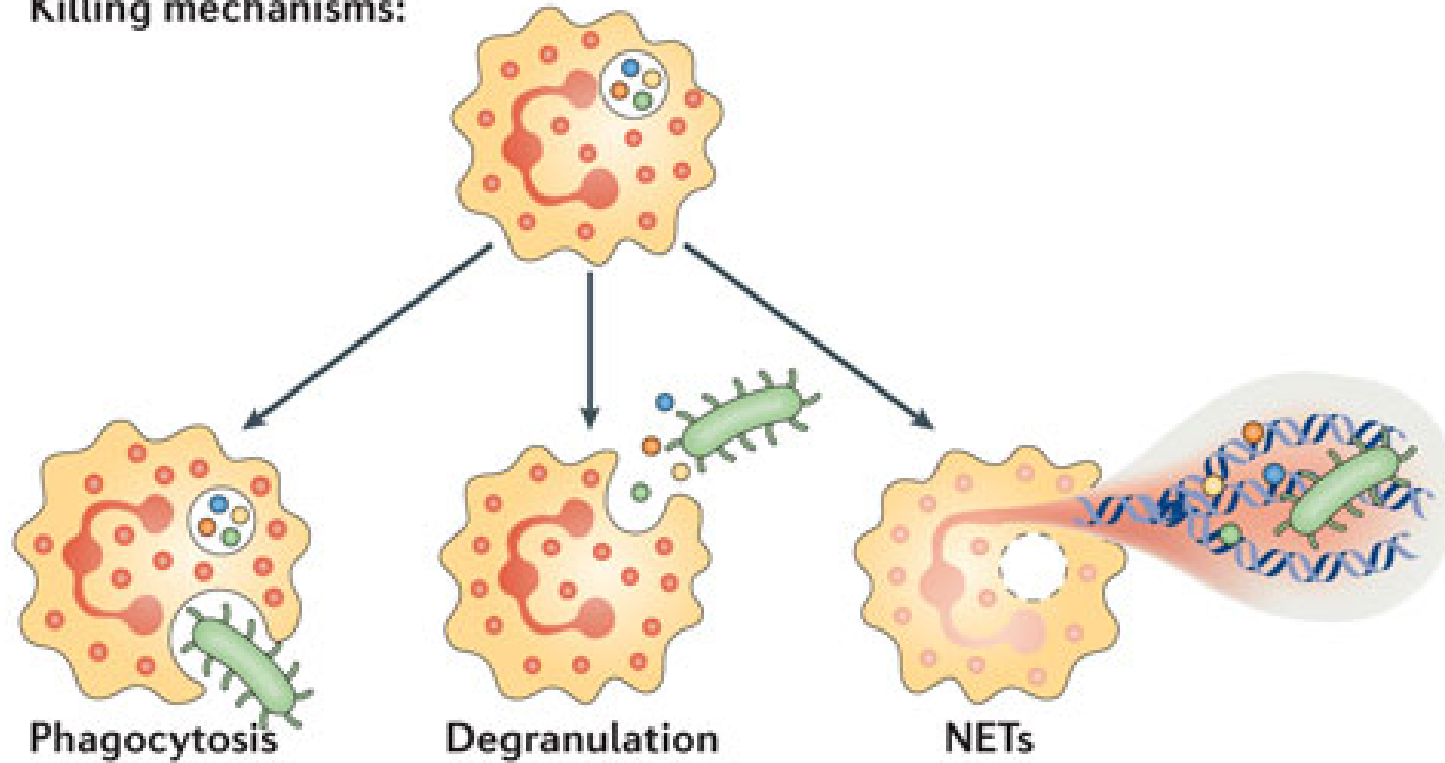
Bactérias intracelulares possuem PAMPs agonistas de:

- Receptores tipo Toll
- Receptores de lectina tipo C
- Receptores tipo NOD
- Inflamassomas

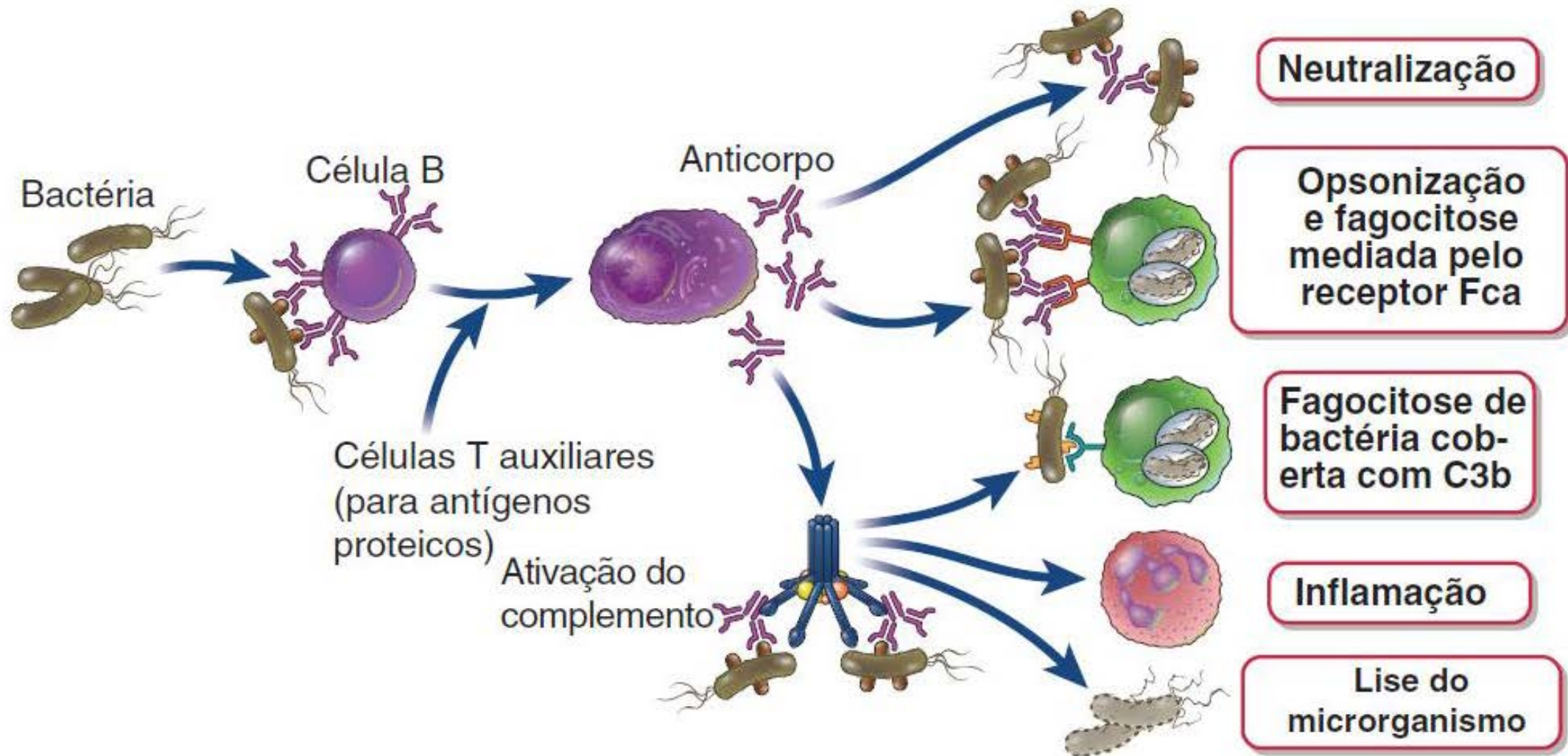
- Proporcionam maturação fagossomal (acidificação – pH ótimo para ação de enzimas lisossomais) ativação de enzimas (NADPH oxidase e óxido nítrico sintase induzível) – metabólitos de O₂ e N.
- Induzem produção de citocinas inflamatórias (TNF, IL-6, IL-1 β , IL-12).

Neutrófilos desempenham papel importante

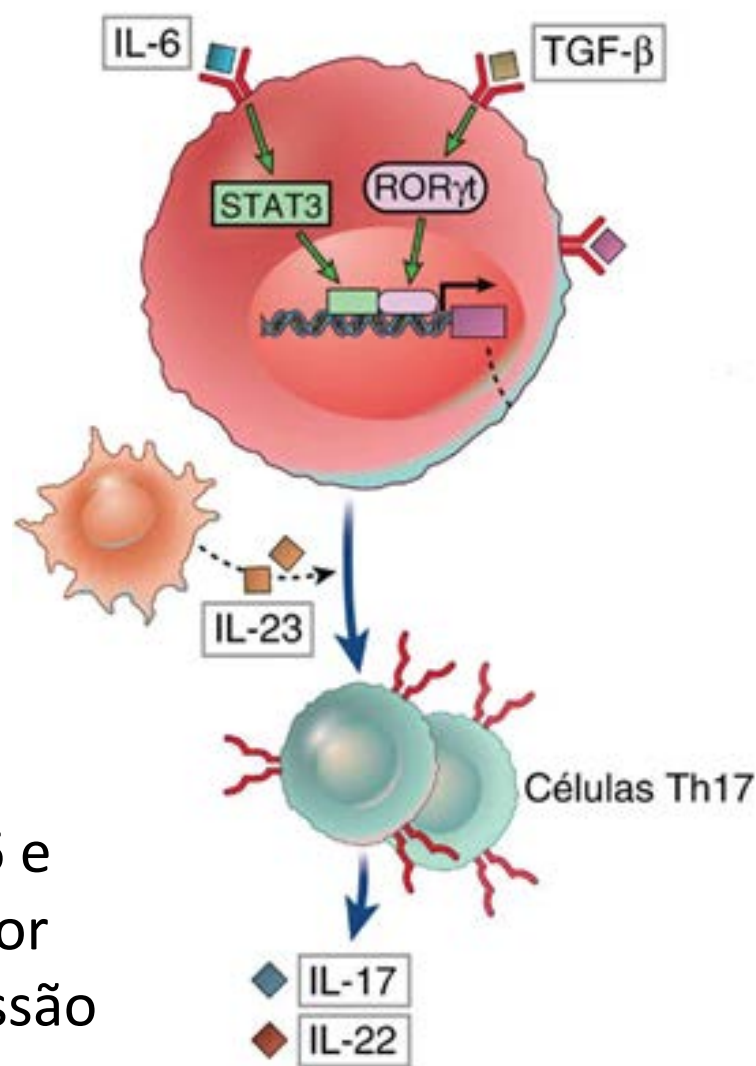
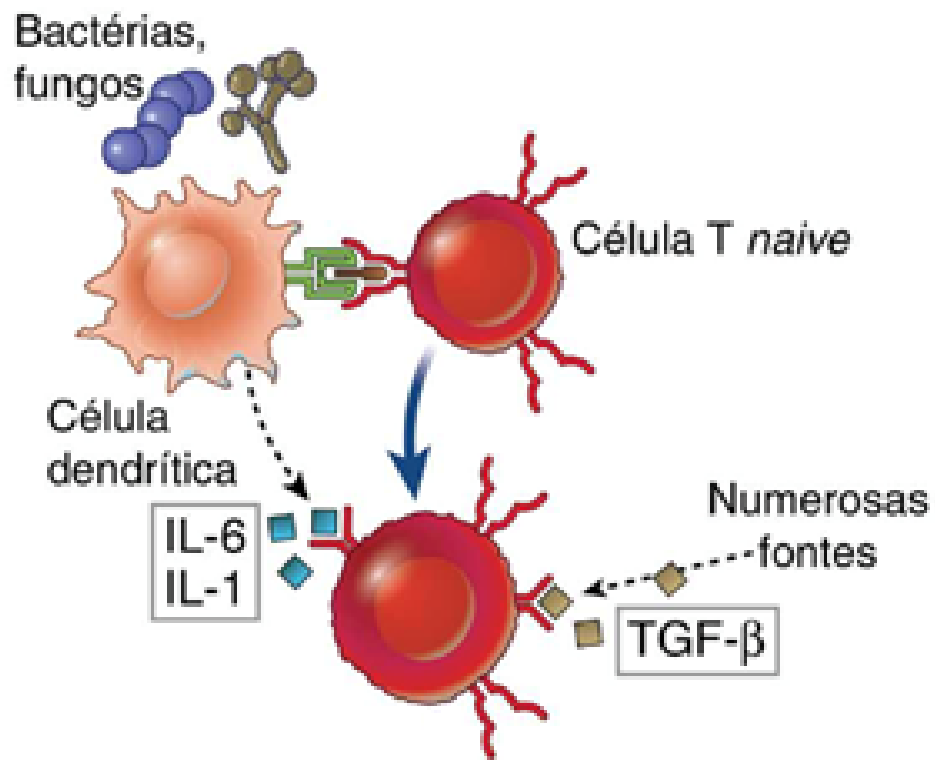
Killing mechanisms:



Imunidade adaptativa mediada por anticorpos: IgM, IgG e IgA



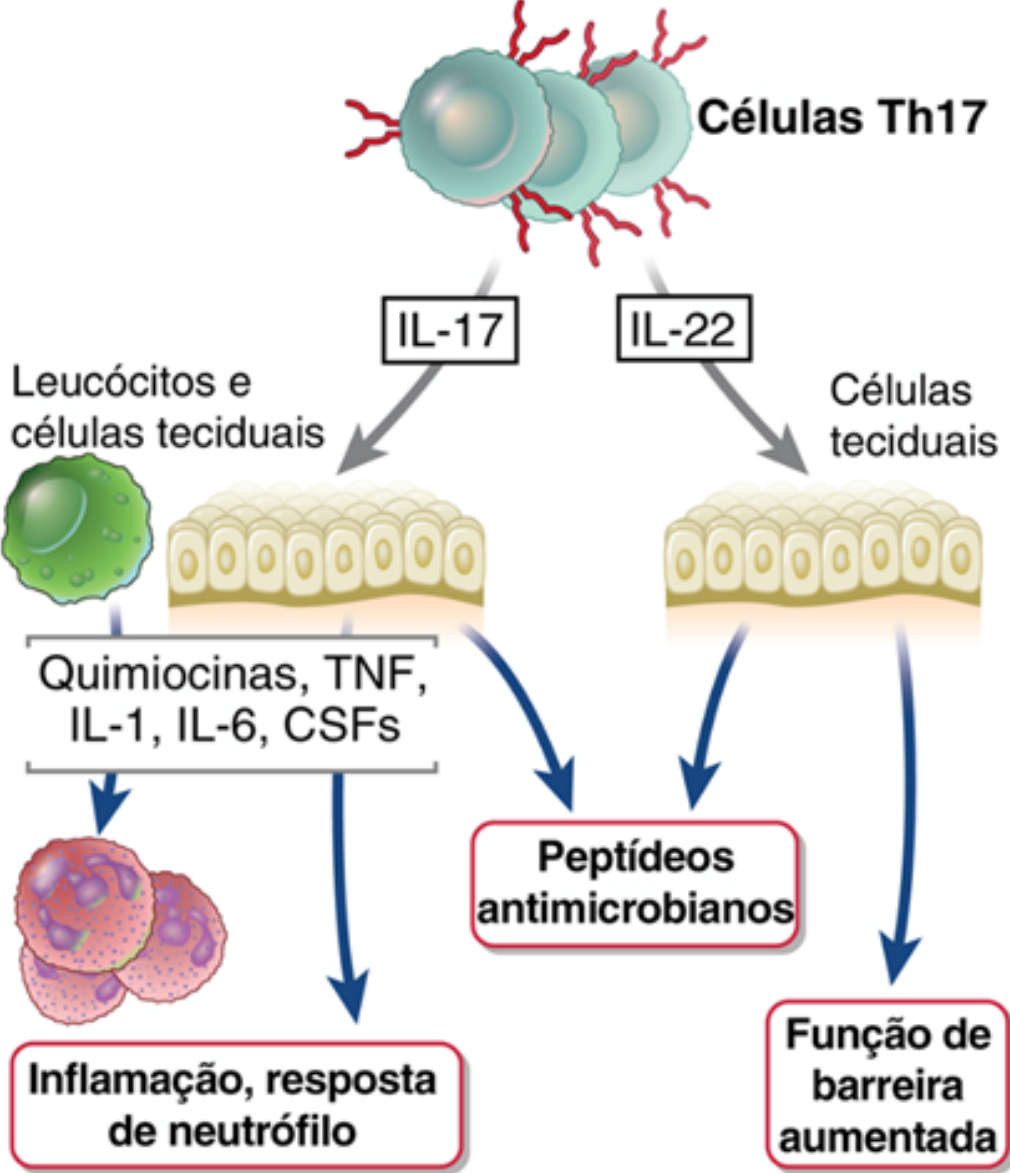
Ativação de linfócitos T CD4+ Th17



Produção de IL-23 por células APCs amplifica e estabiliza expressão de RorγT e programação Th17.

Produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1β por APCs aliada à produção de TGFβ por células teciduais ou imunes promove expressão de STAT3 e RorγT.

Linfócitos Th17 produzem IL-17 e IL-22 e promovem imunidade contra fungos e bactérias extracelulares (neutrófilos) e imunidade de barreira



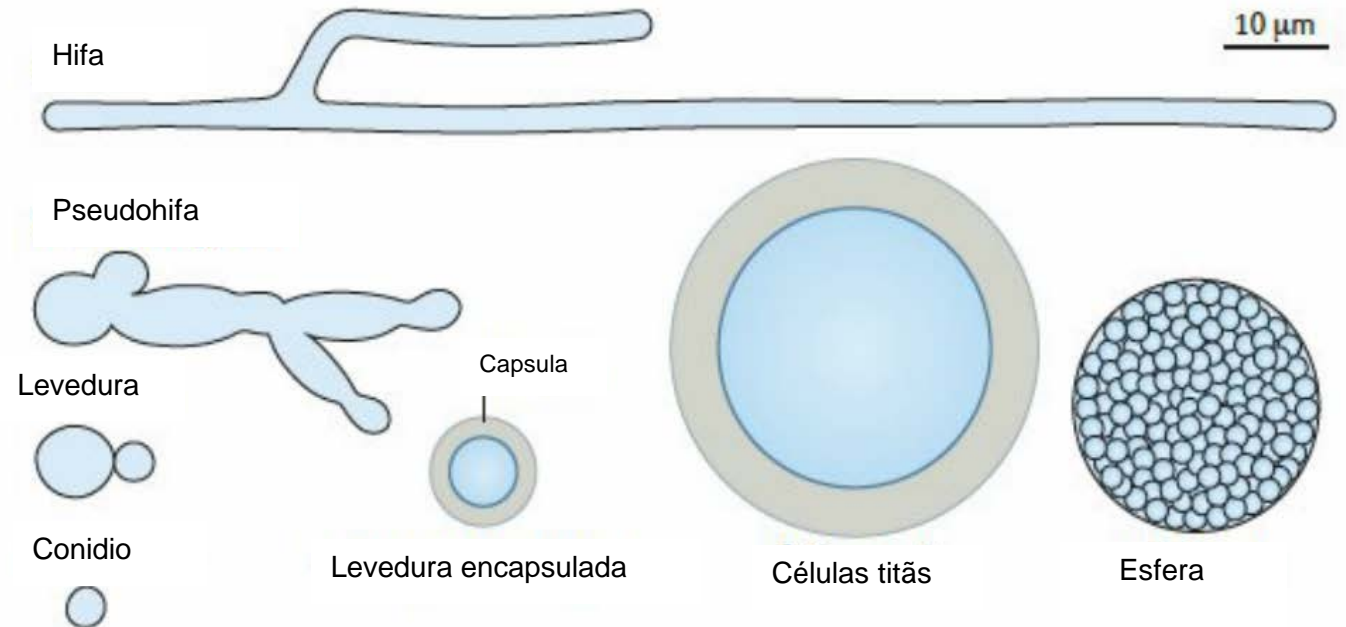
Fungos

Type of infection	Example of disease	Etiologic agent	Clinical presentation
Opportunistic	Thrush vulvovaginitis pneumonitis	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Phycomycetes</i> (<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>)	Whitish plaques and radiographic lung densities
Superficial	Pityriasis versicolor	<i>Malassezia furfur</i>	Hypopigmented macules
Cutaneous	Tinea capitis	<i>Microsporum audouini</i>	Ringworm lesion of scalp
	Tinea corporis	<i>Trichophyton rubrum</i>	Infection of the skin
	Onychomycosis	<i>Epidermophyton</i>	Infection of nails
Subcutaneous	Sporotrichosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Budding yeast in tissue exudate
Systemic	Blastomycosis Coccidioidomycosis Histoplasmosis Cryptococcosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	Radiographic lung densities or meningitis

Table 14-2. Clinical conditions that predispose to opportunistic fungal infection

Diferentes formas de fungos

- Infecção = micose
- Podem ser intra ou extracelulares
- Infecção pode estar associada a imunidade comprometida



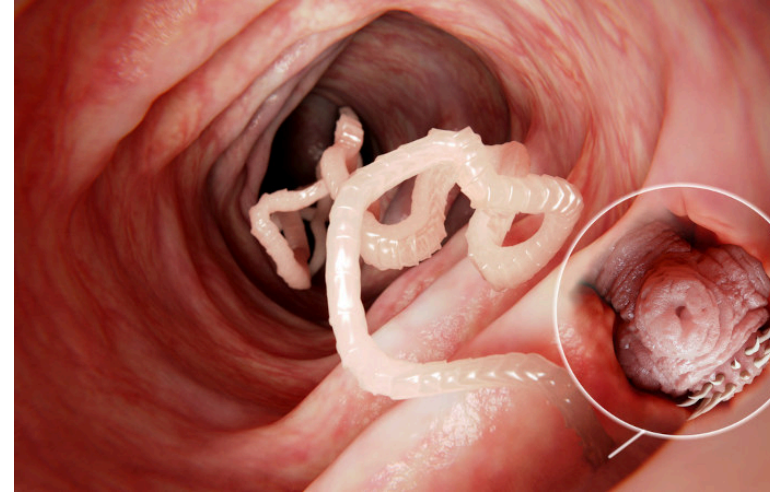
- Resposta imune a fungos intracelulares – similar à resposta imune a bactérias e protozoários intracelulares
- Resposta imune a fungos extracelulares – similar à resposta imune a bactérias extracelulares

Helmintos

Schistosoma mansoni



Taenia solium



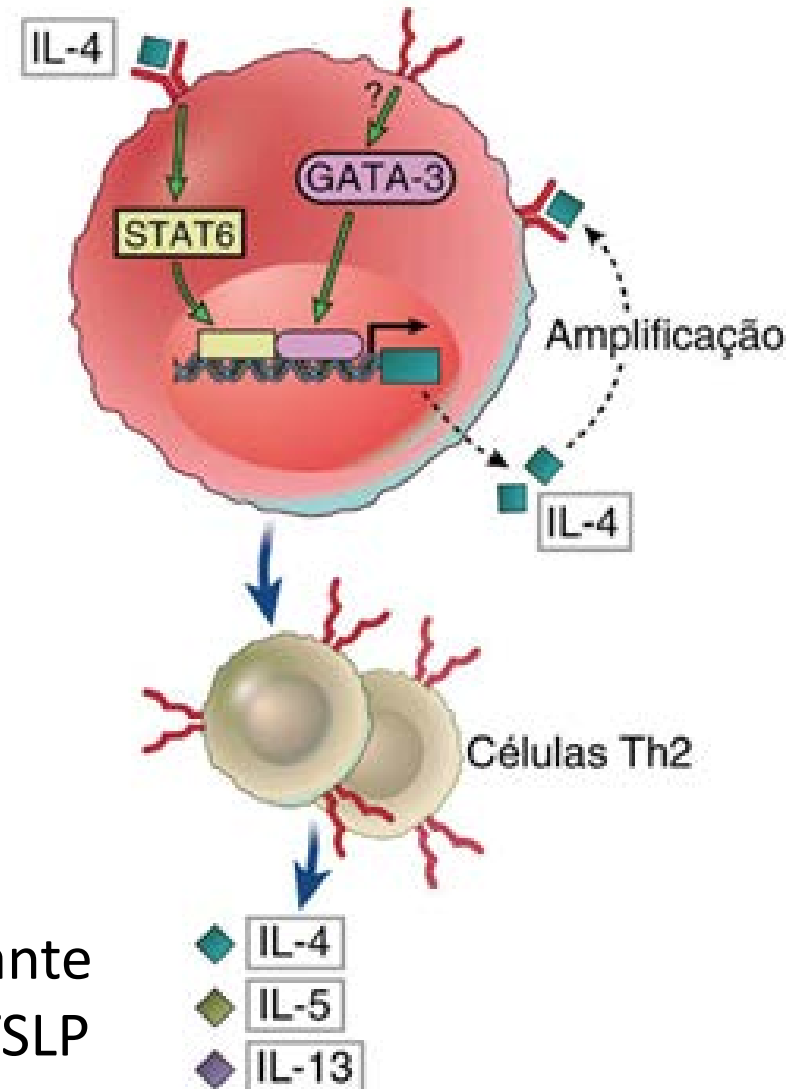
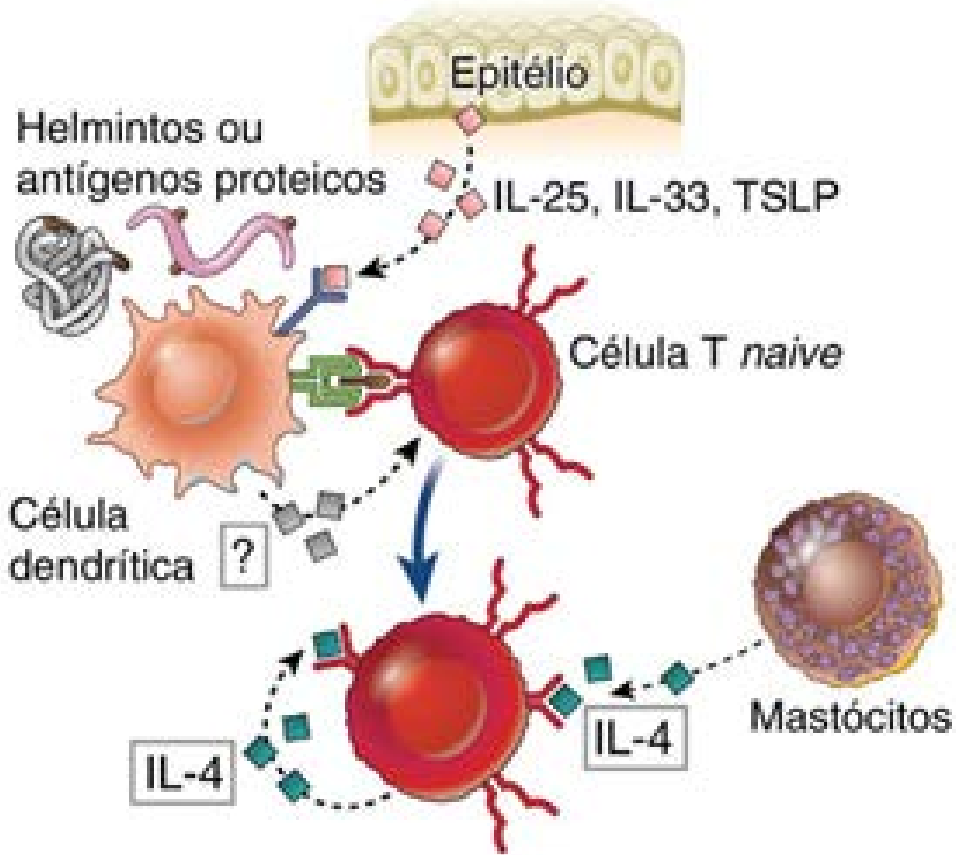
Ascaris lumbricoides



Ancylostoma duodenale



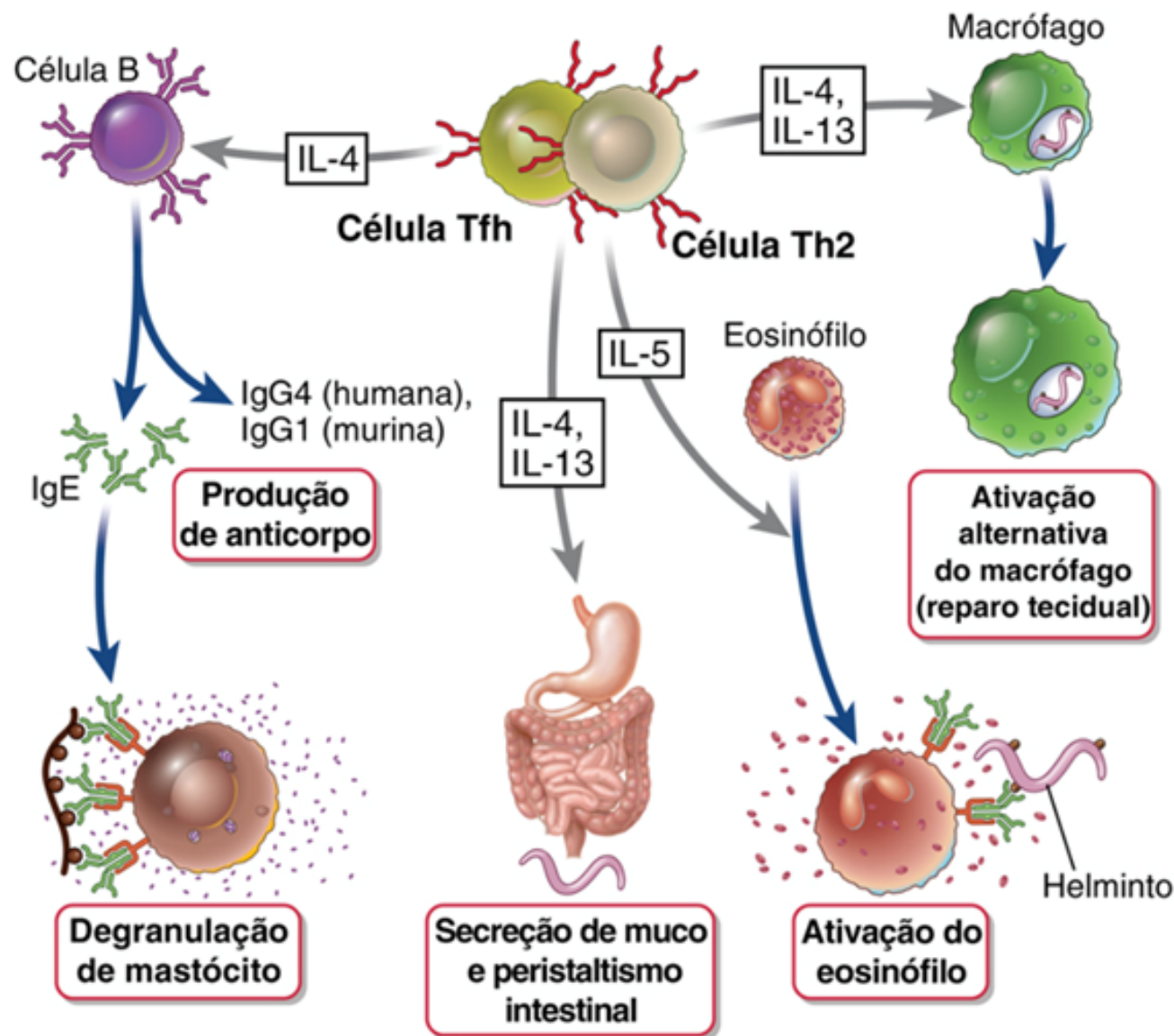
Ativação de linfócitos T CD4+ Th2



Produção de IL-4 por células de imunidade inata adjacentes (mastócitos e basófilos) ou autócrina, induz expressão de STAT6 que amplifica e estabiliza expressão de GATA3 e programação Th2.

Ausência de produção de IL-12 e outras citocinas pró-inflamatórias por APC, resultante da ativação por alarminas teciduais IL-25, TSLP e IL-33 favorece expressão de GATA3 em TCD4+.

Linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13 e promovem imunidade contra helmintos e reparo tecidual



Virus

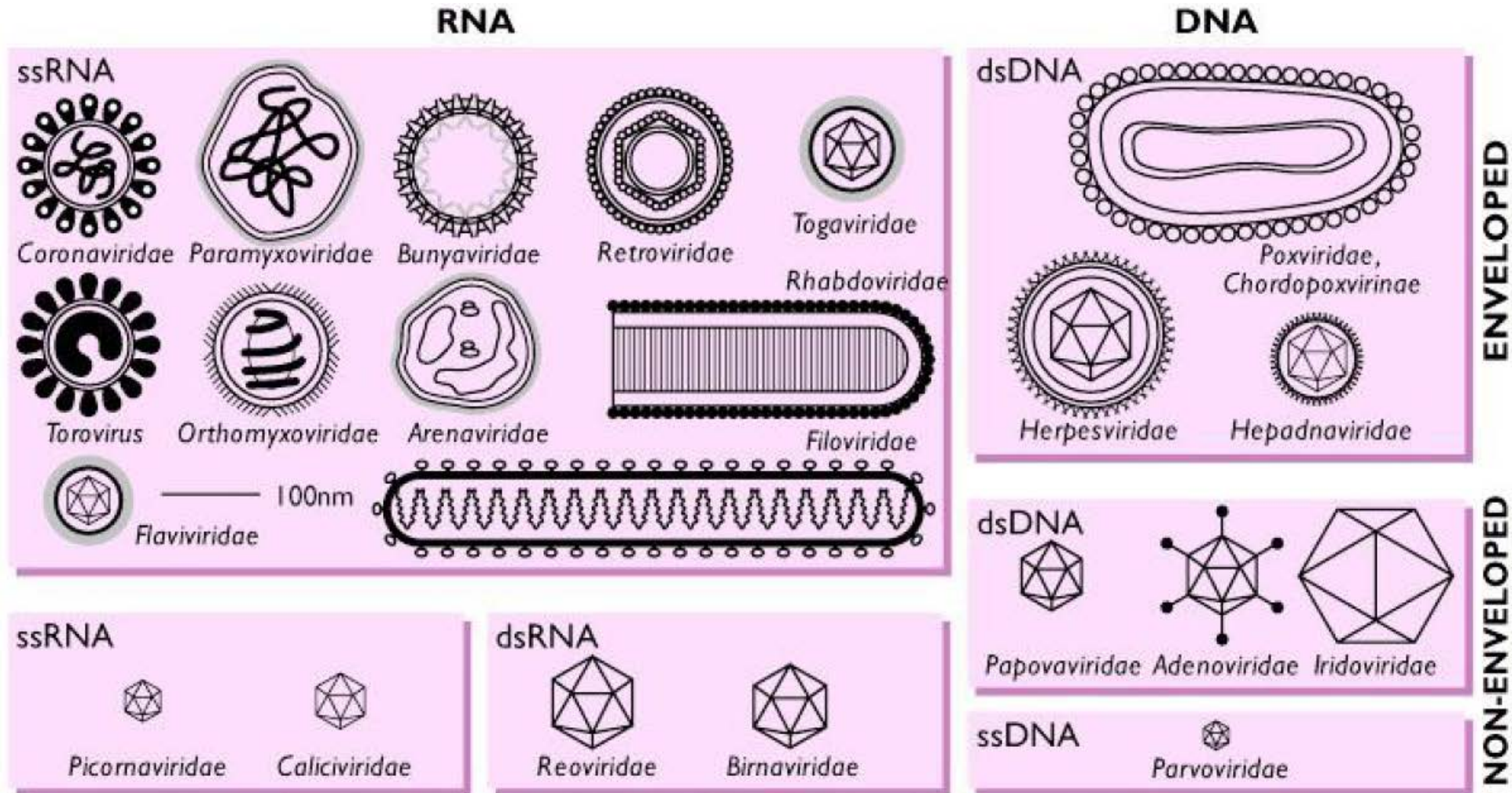
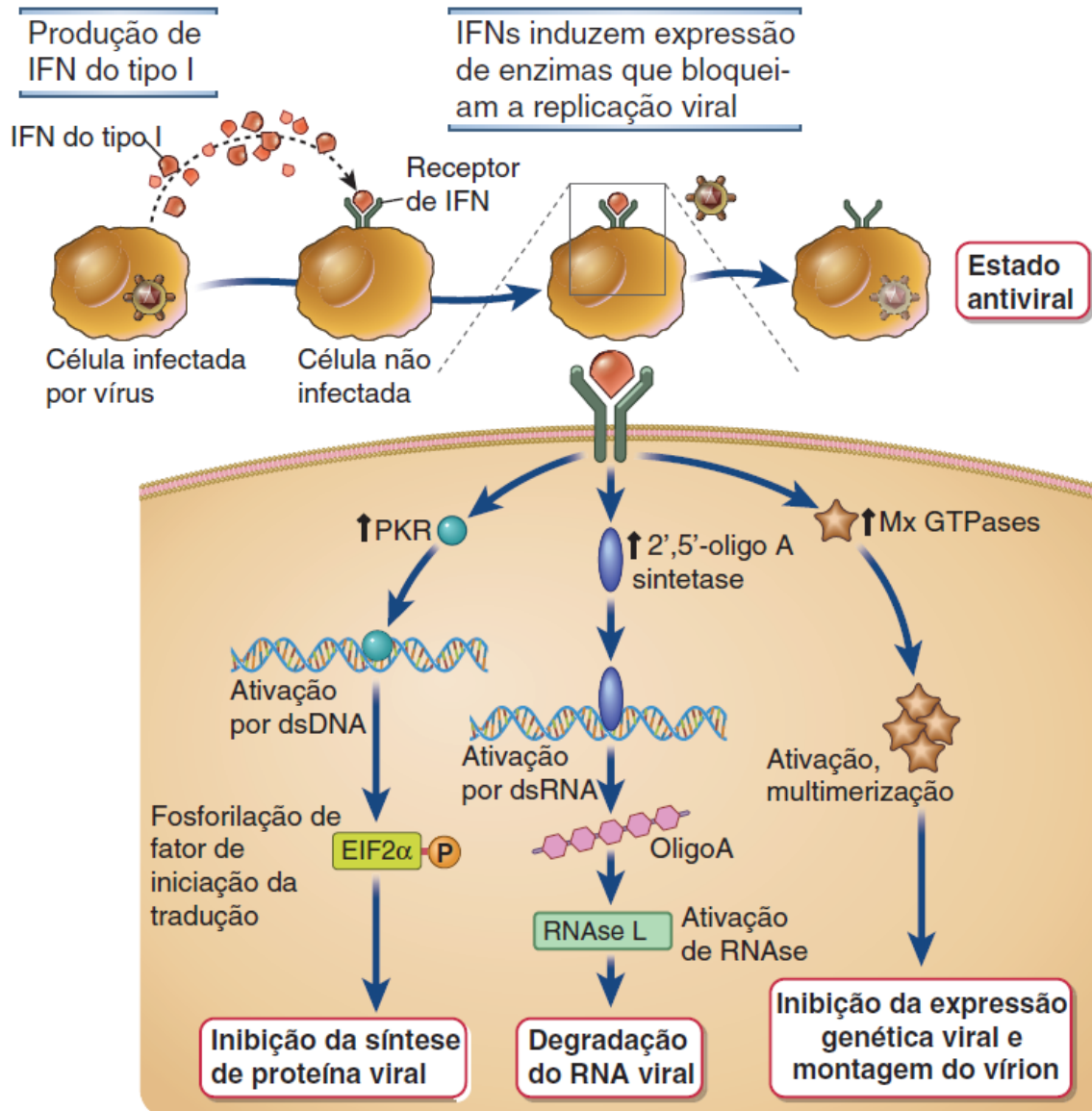


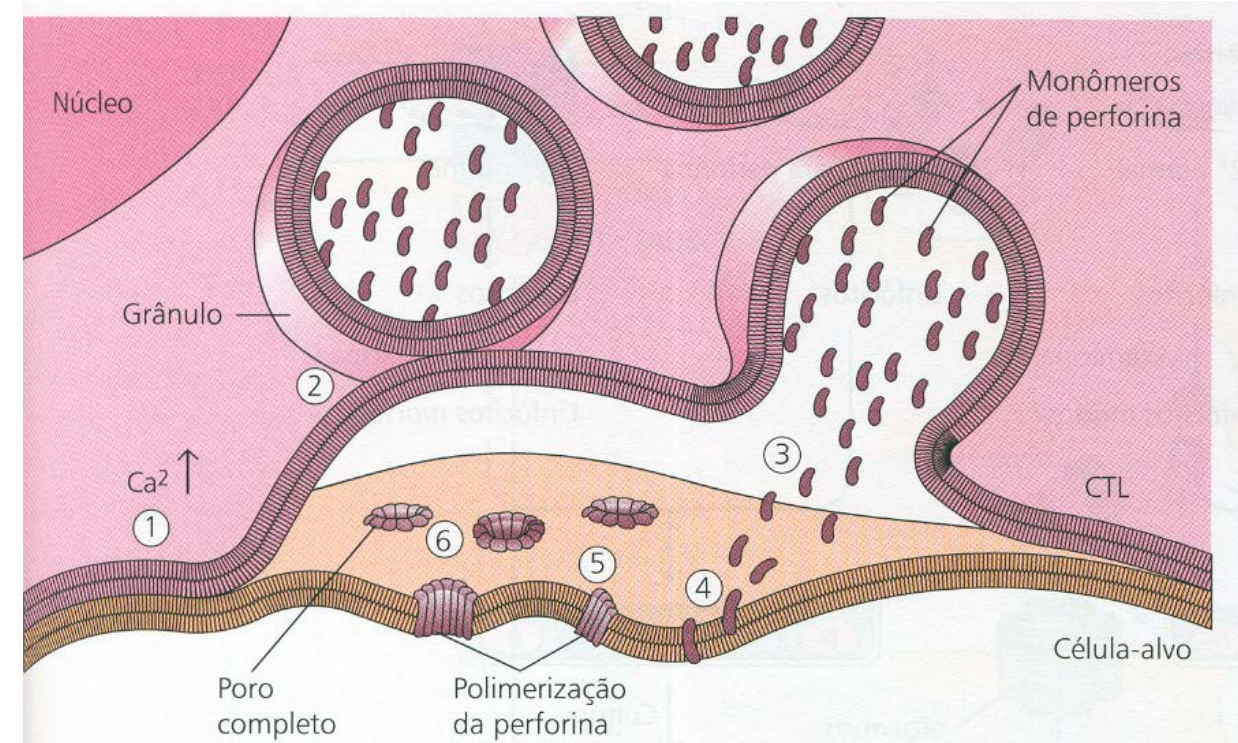
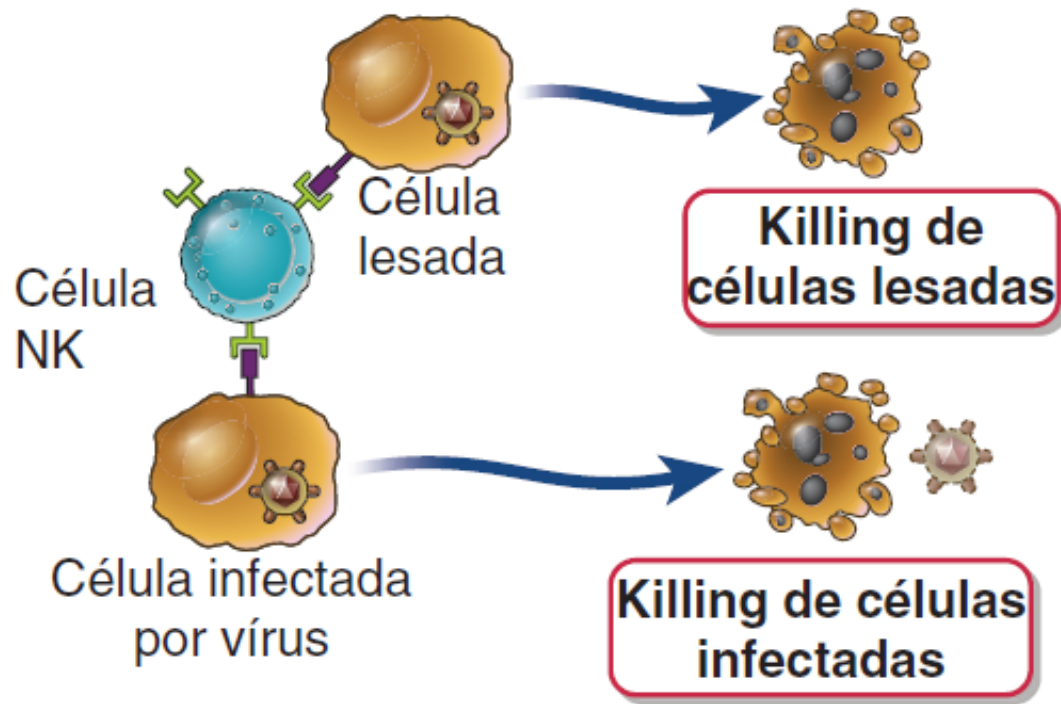
Fig. 5 Diagrammatic representation of the families of viruses infecting vertebrates, grouped according to the nature and strandedness of their genome and the presence or absence of an envelope. Reproduced with permission from Springer-Verlag.

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

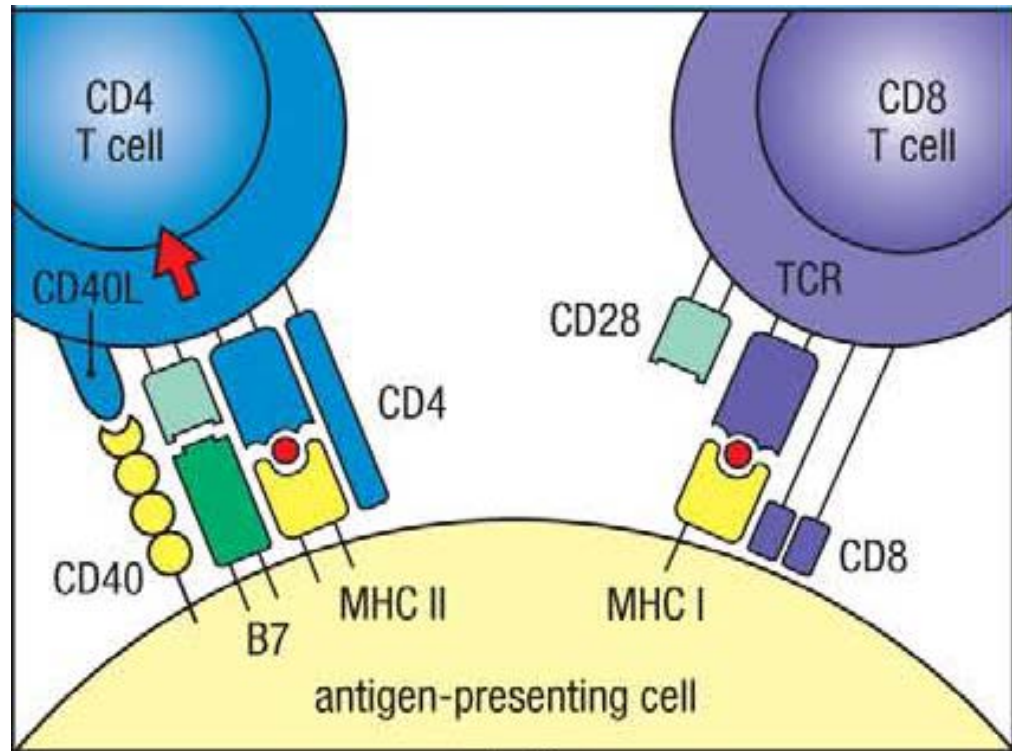


Liberação de conteúdo de grânulos citotóxicos

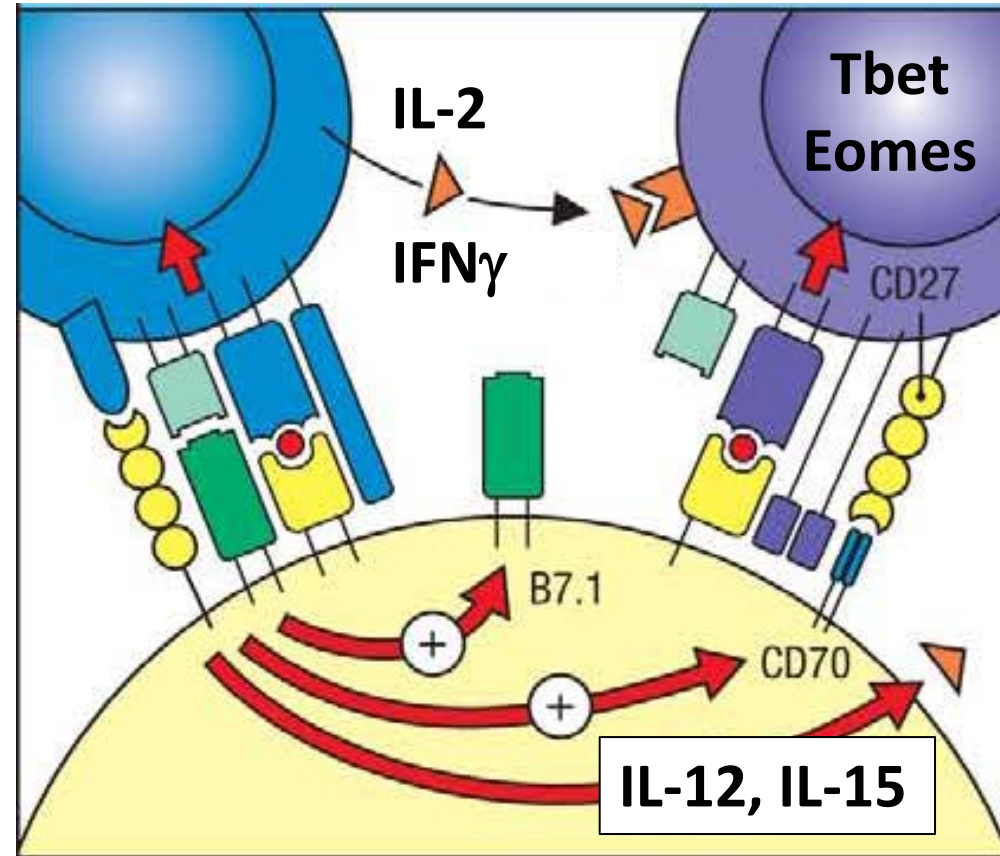
Perforina: formação de poros e transporte

Granzima: ativa morte celular apoptótica por via de caspases

Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



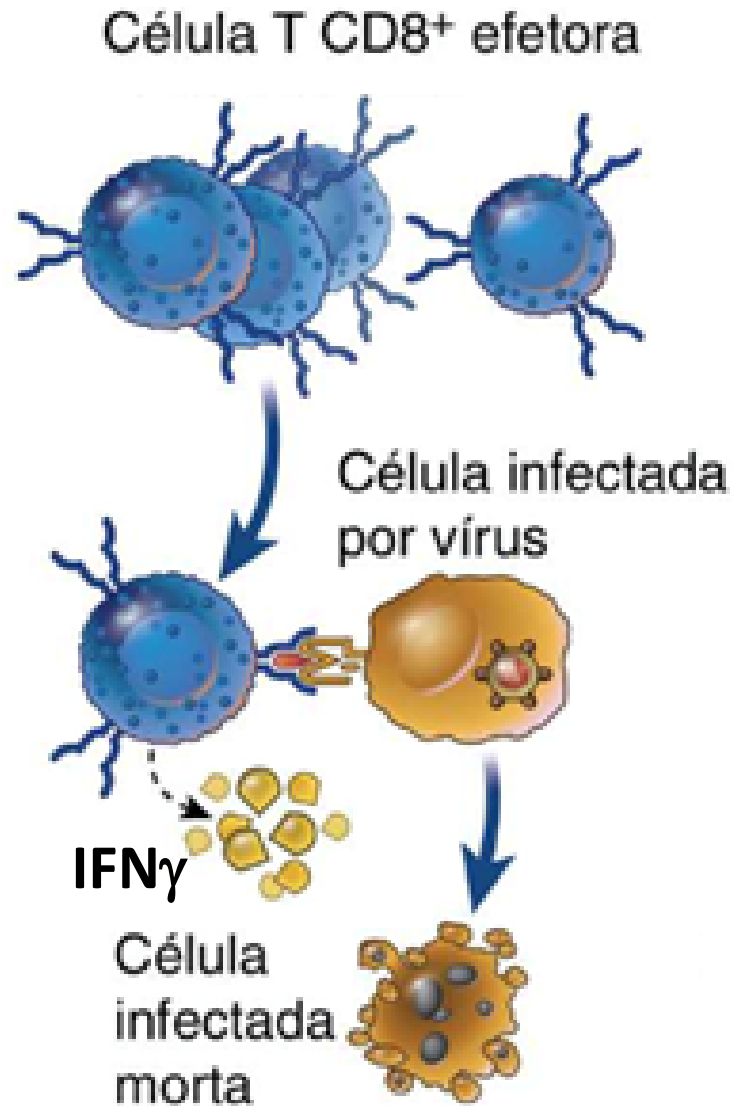
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



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

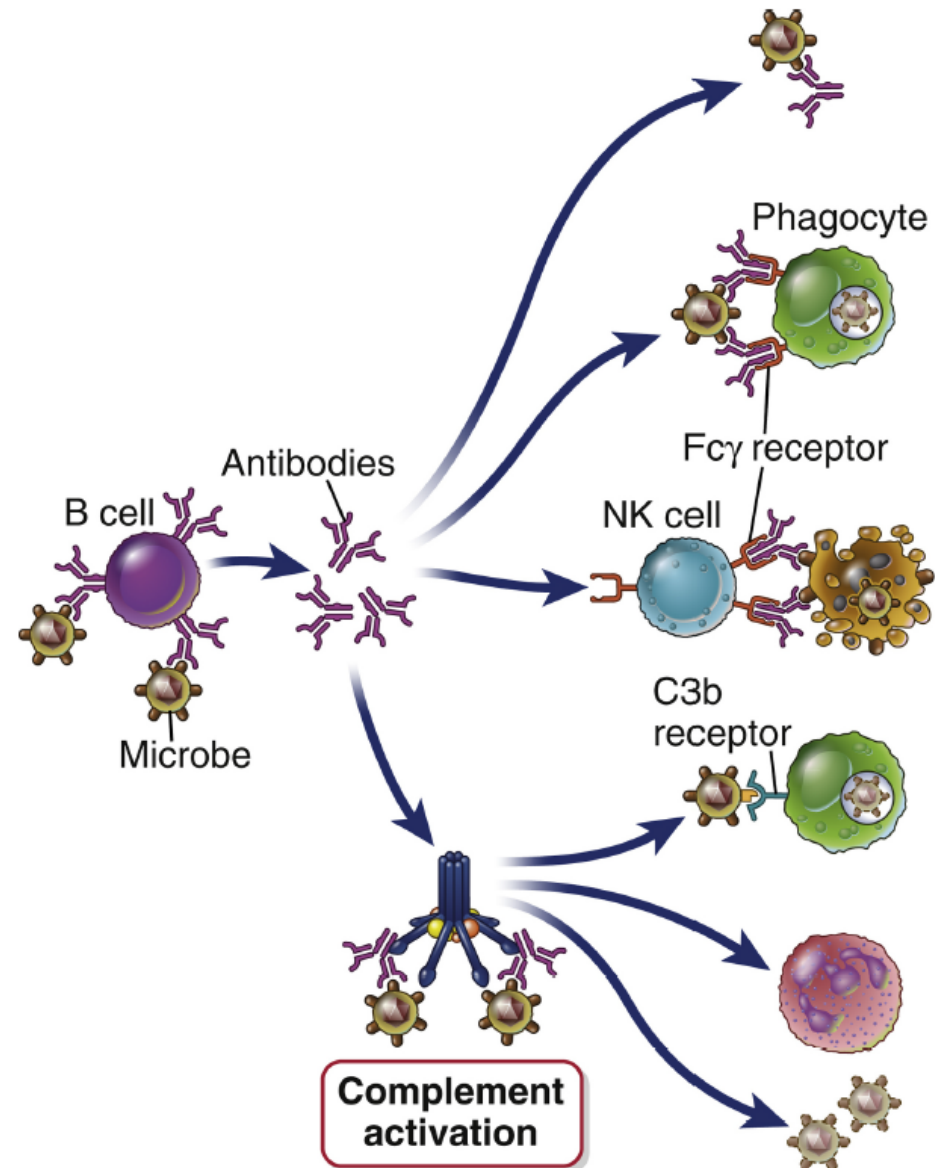
Produção de IFN γ por CD4+, junto à produção de IL-12 por APC, promove estabilização de fatores de transcrição e programação citotóxica.

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**

Mecanismos efetores da imunidade humoral contra vírus: IgM, IgG, IgA



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).

Vacinas



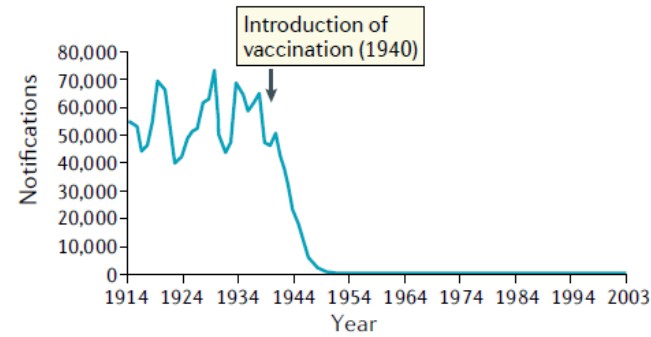
Dr Jenner Performing His First Vaccination, 1796
Ernest Board (1877–1934)

Edward Jenner – 1749 – 1823

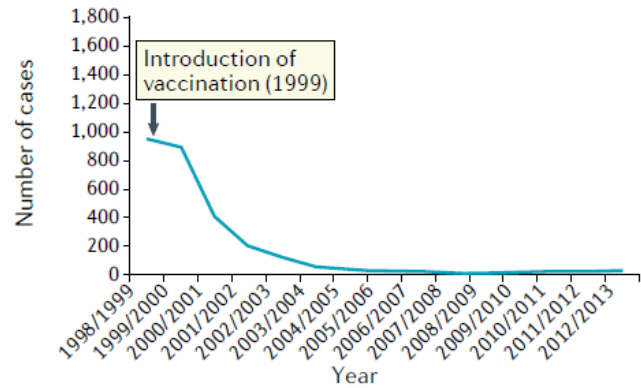
- 1796 - Inoculação de material de pústulas de uma ordenhadeira com varíola bovina em uma criança.
- Posterior exposição proposital da criança à varíola humana com ausência de desenvolvimento da doença.
- Vacina – *vaccinae* – “da vaca”

Queda de casos de doenças infecciosas devido a vacinas

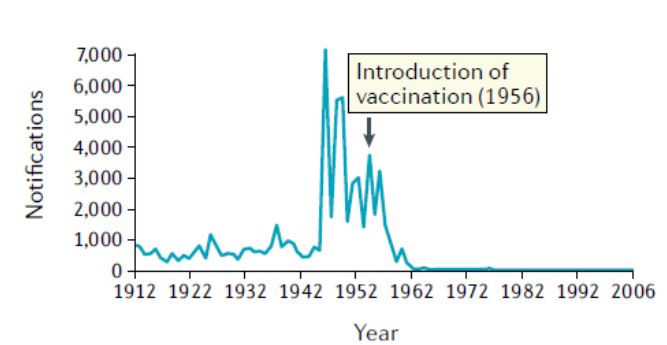
a Diphtheria



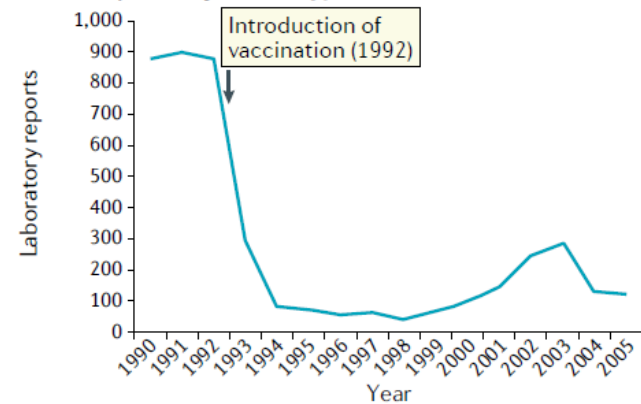
b Capsular group C meningococcus



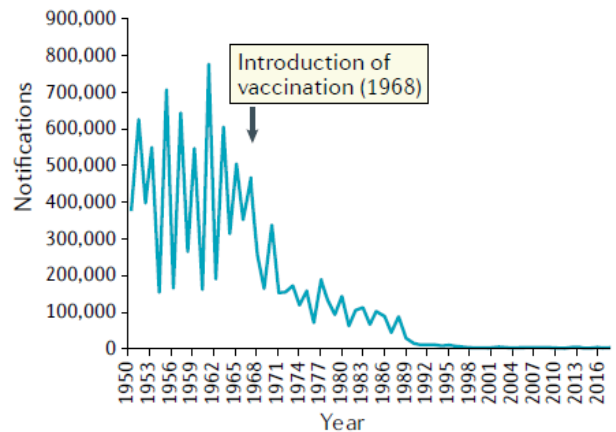
c Polio



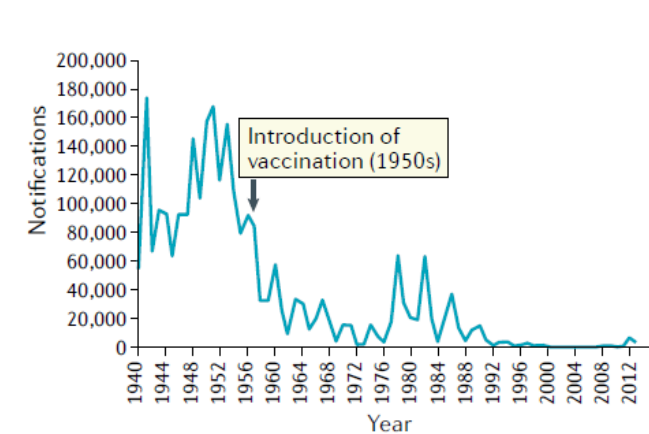
d Haemophilus influenzae type B



e Measles



f Pertussis

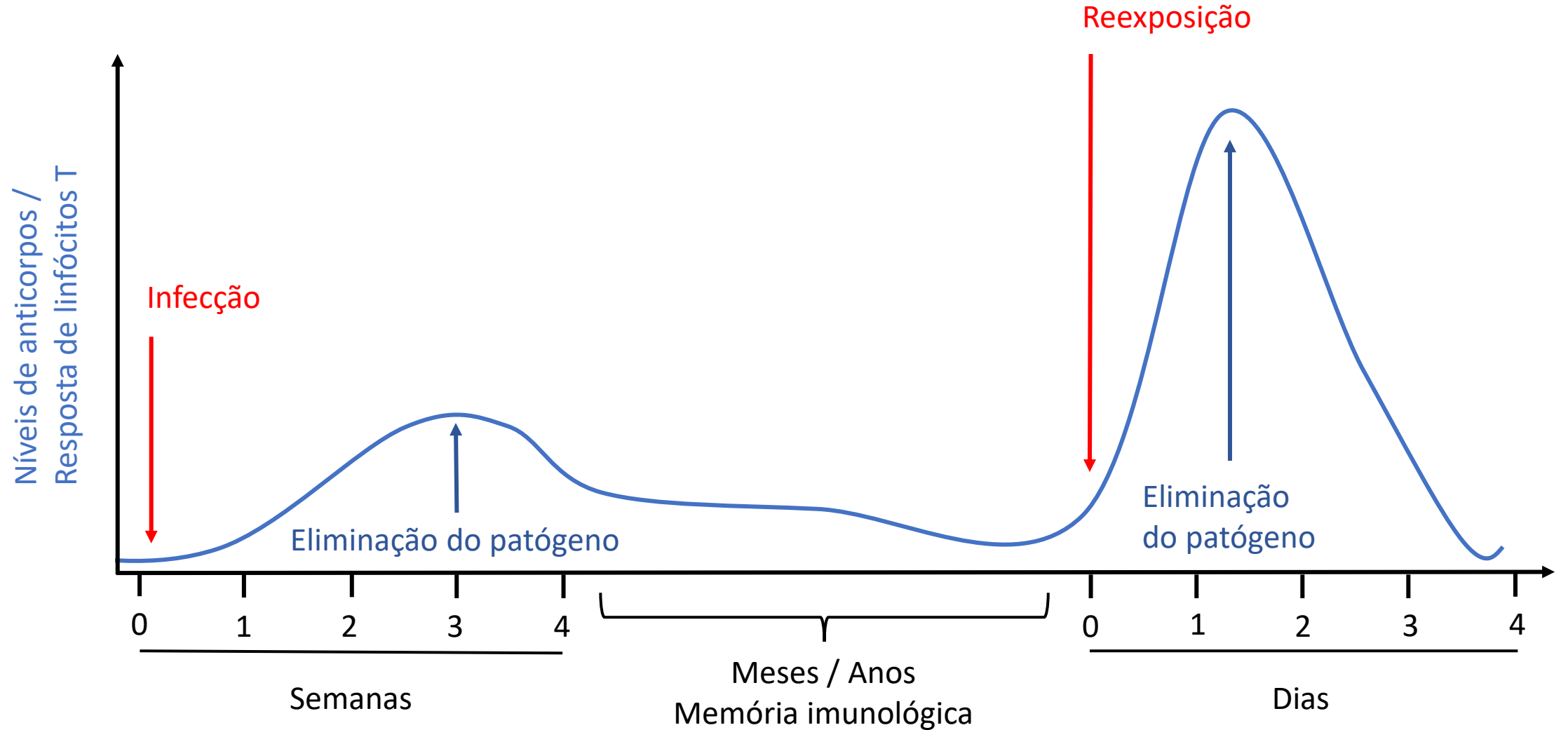


Vacinas licenciadas para uso em humanos - FDA






Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral	Hepatitis B Vaccine (Recombinant), Adjuvanted	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Meningococcal Group B Vaccine	Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine
Anthrax Vaccine Adsorbed	Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant	Influenza Vaccine, Live, Intranasal (Trivalent, Types A and B)	Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y and W-135 Combined	Varicella Virus Vaccine Live
BCG Live	Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Meningococcal (Groups A, C, Y, W) Conjugate Vaccine	Yellow Fever Vaccine
BCG Live	Human Papillomavirus Bivalent (Types 16, 18) Vaccine, Recombinant	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Plague Vaccine	Zoster Vaccine, Live, (Oka/Merck)
Cholera Vaccine Live Oral	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Pneumococcal Vaccine, Polyvalent	Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted
Dengue Tetravalent Vaccine, Live	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇ Protein)	
Diphtheria & Tetanus Toxoids Adsorbed	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine	
Diphtheria & Tetanus Toxoids & Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine	
Diphtheria & Tetanus Toxoids & Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed	Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Poliovirus Vaccine Inactivated (Human Diploid Cell)	
Diphtheria & Tetanus Toxoids & Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, Hepatitis B (recombinant) and Inactivated Poliovirus Vaccine Combined	Influenza Virus Vaccine, H5N1 (for National Stockpile)	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Poliovirus Vaccine Inactivated (Monkey Kidney Cell)	
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed and Inactivated Poliovirus Vaccine	Influenza A (H5N1) Virus Monovalent Vaccine, Adjuvanted	Influenza Vaccine (Trivalent)	Rabies Vaccine	
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed and Inactivated Poliovirus Vaccine	Influenza A (H5N1) Monovalent Vaccine, Adjuvanted	Influenza Vaccine (Quadrivalent)	Rabies Vaccine	
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus, Haemophilus b Conjugate, [Meningococcal Protein Conjugate] and Hepatitis B [Recombinant] Vaccine	Influenza Vaccine, Adjuvanted	Influenza Vaccine (Quadrivalent)	Rabies Vaccine Adsorbed	
Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus and Haemophilus b Conjugate (Tetanus Toxoid Conjugate) Vaccine	Influenza Vaccine, Adjuvanted	Influenza Vaccine, Live, Intranasal (Quadrivalent, Types A and Types B)	Rotavirus Vaccine, Live, Oral	
Ebola Zaire Vaccine, Live	Influenza Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Quadrivalent, Types A and Types B)	Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent	
Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)	Influenza Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Quadrivalent, Types A and Types B)	Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Non-Replicating	
Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate)	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Influenza Vaccine	Smallpox (Vaccinia) Vaccine, Live	
Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate)	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Japanese Encephalitis Virus Vaccine, Inactivated, Adsorbed	Tetanus & Diphtheria Toxoids, Adsorbed	
Hepatitis A Vaccine, Inactivated	Influenza Vaccine, Live, Intranasal (Trivalent, Types A and B)	Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine, Live	Tetanus & Diphtheria Toxoids Adsorbed for Adult Use	
Hepatitis A Vaccine, Inactivated	Influenza Vaccine, Live, Intranasal (Trivalent, Types A and B)	Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live	Tetanus Toxoid Adsorbed	
Hepatitis A Inactivated and Hepatitis B (Recombinant) Vaccine	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Oligosaccharide Diphtheria CRM197 Conjugate Vaccine	Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed	
Hepatitis B Vaccine (Recombinant)	Influenza Virus Vaccine (Trivalent, Types A and B)	Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine	Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed	
		Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine	Typhoid Vaccine Live Oral Ty21a	
		Meningococcal Group B Vaccine		

- 90 vacinas – todas para doenças virais e bacterianas

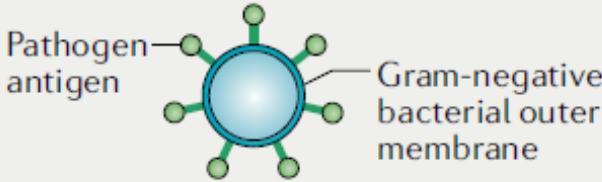
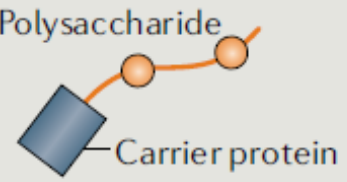
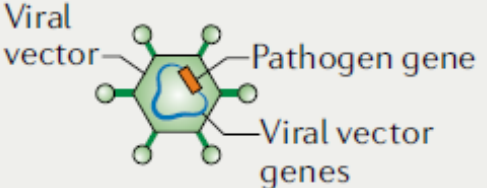
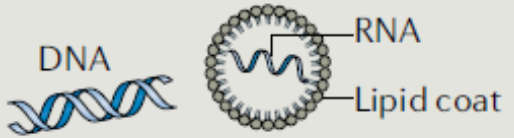
Memória imunológica



Tipos de vacinas

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)

Tipos de vacinas

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Outer membrane vesicle	 <p>Pathogen antigen</p> <p>Gram-negative bacterial outer membrane</p>	Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate	 <p>Polysaccharide</p> <p>Carrier protein</p>	<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored	 <p>Viral vector</p> <p>Pathogen gene</p> <p>Viral vector genes</p>	Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine	 <p>DNA</p> <p>RNA</p> <p>Lipid coat</p>	SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)

Prós e contras

Microrganismos vivos atenuados:

Prós: induz resposta imune robusta - parecida com infecção natural

Contras: possibilidade de reversão – doença em indivíduos imunocomprometidos

Microrganismos inativados:

Prós: estabilidade e impossibilidade de reversão

Contras: imunogenicidade mais baixa, necessidade de adjuvantes e doses de reforço

Subunidades e toxoides:

Prós: menores efeitos adversos (febre, inflamação) – possibilidade de conjugação

Contras: imunogenicidade mais baixa, necessidade de adjuvantes e doses de reforço

DNA, RNA e vetores:

Prós: flexibilidade, baixo custo, estabilidade e indução de respostas celulares e humorais

Contras: integração de material genético à célula hospedeira, resposta a vetores afeta eficácia, limitada a antígenos proteicos, possibilidade de indução de tolerância (produção endógena do antígeno)

Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –
CAPÍTULO 16: IMUNIDADE A MICRORGANISMOS
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 -
CAPÍTULO 16: IMUNIDADE A MICRORGANISMOS

Questões

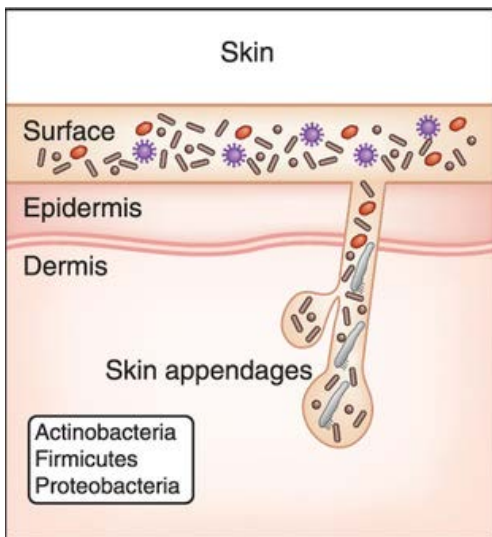


Imunidade de Mucosas

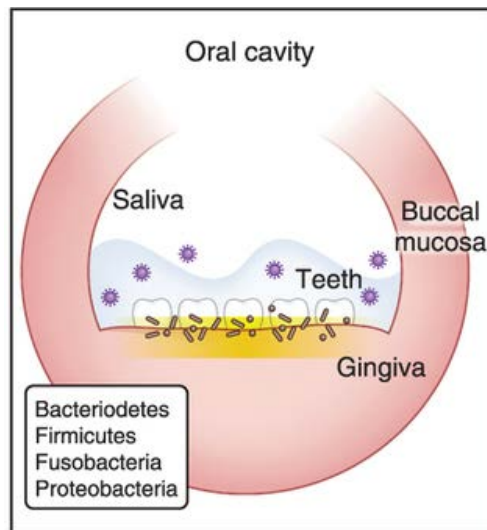
Disciplina BMI 0256: Imunologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

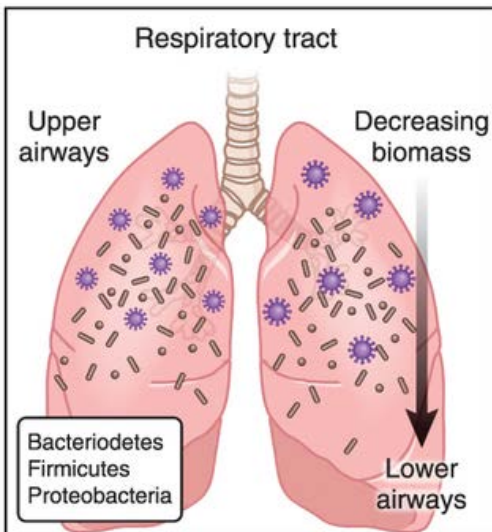
Superfícies epiteliais e mucosas do organismo



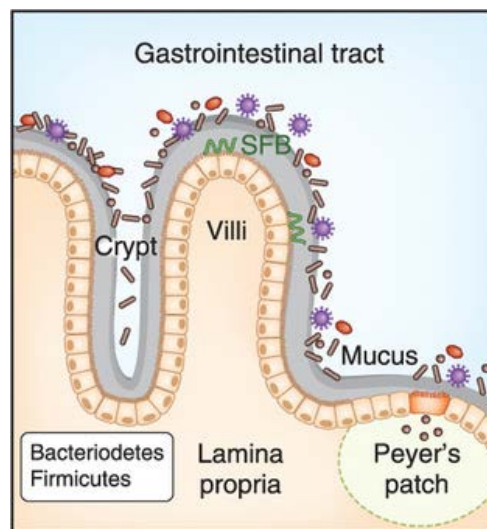
- Superfície (2m²)
- Exposição ambiental



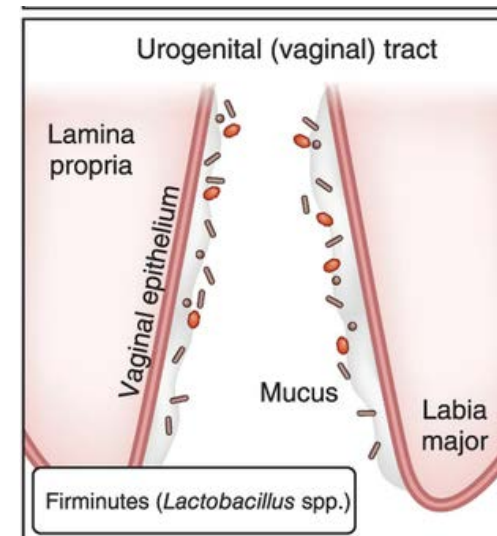
- Digestão
- Exposição ambiental



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Superfície (200m²)
- Absorção de nutrientes

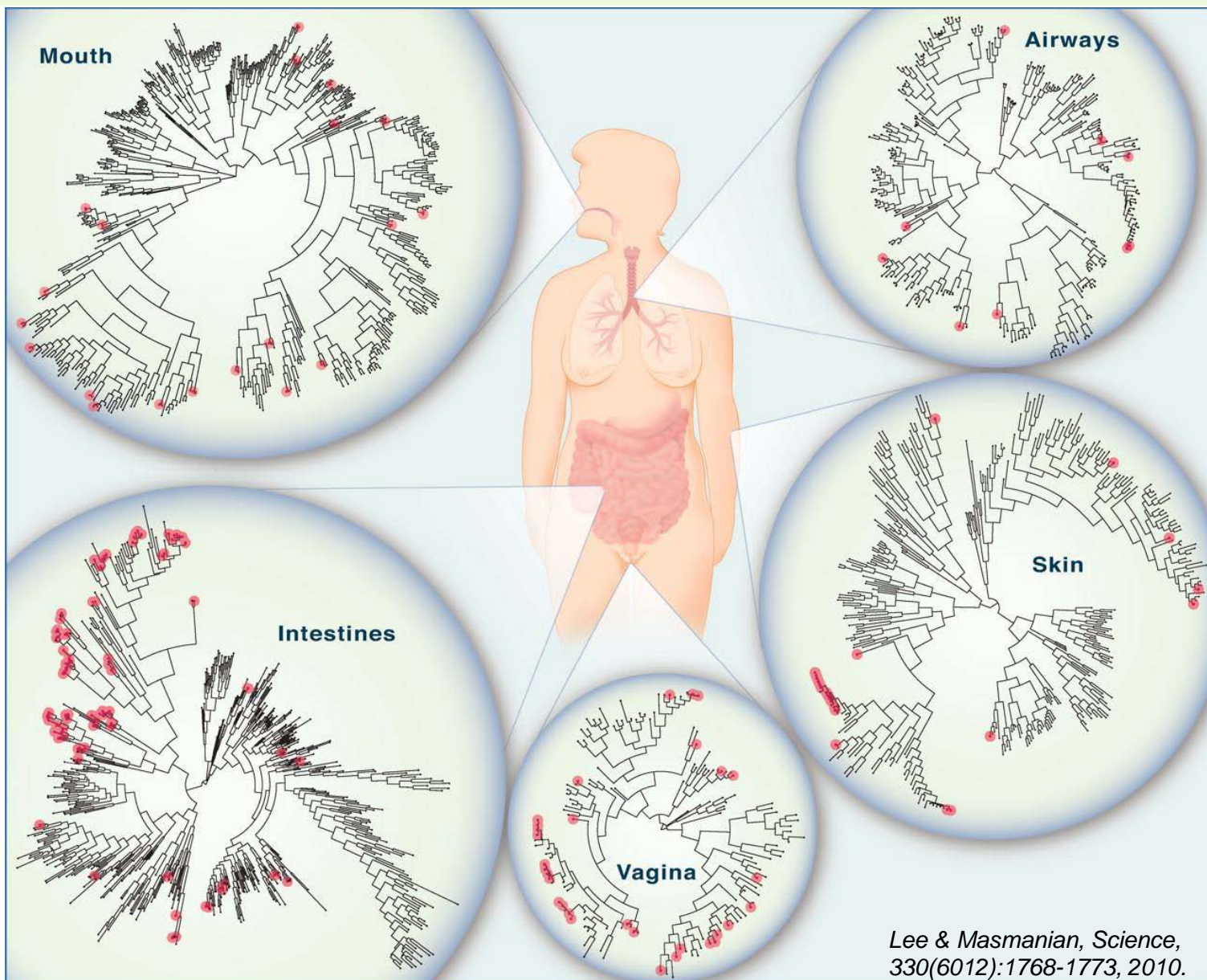


- Reprodução
- Exposição ambiental

Células imunes presentes nas superfícies epiteliais e mucosas

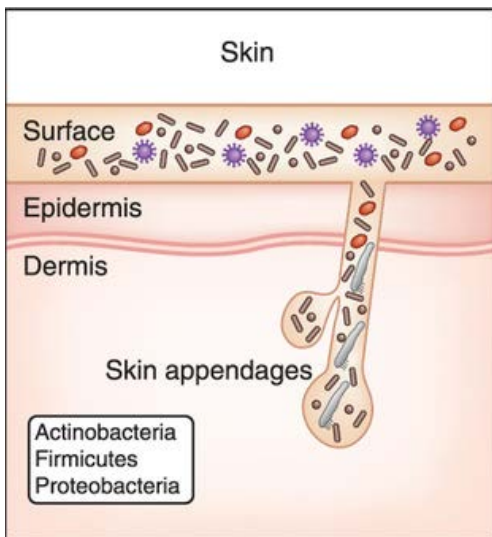
Baço	70×10^9
Linfonodos	190×10^9
Medula óssea	50×10^9
Sangue	10×10^9
Pele	20×10^9
Intestinos	50×10^9
Fígado	10×10^9
Pulmões	30×10^9

Meta-organismo humano

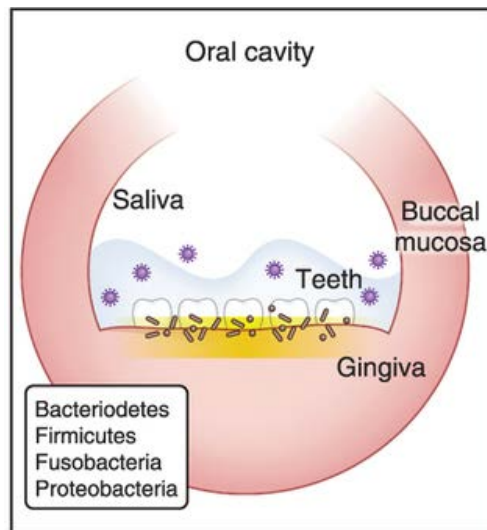


- Aproximadamente 1×10^{14} microrganismos / células.
- 100.000.000.000.000 (100 trilhões).
- Absorção de nutrientes
- Síntese de vitaminas
- Digestão / Metabolismo

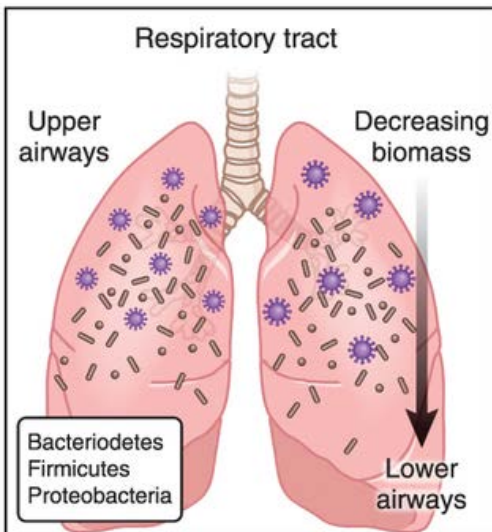
Superfícies epiteliais e mucosas do organismo



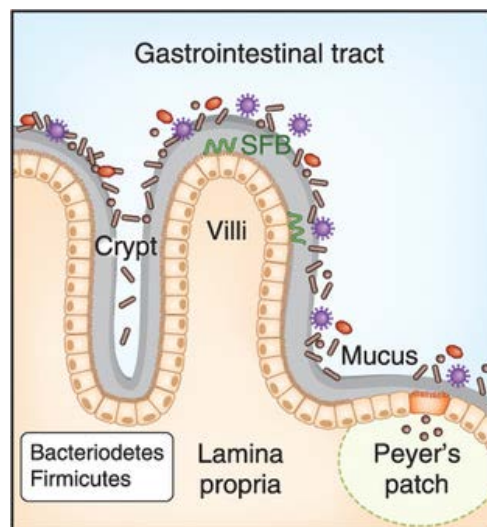
- Superfície (2m²)
- Exposição ambiental



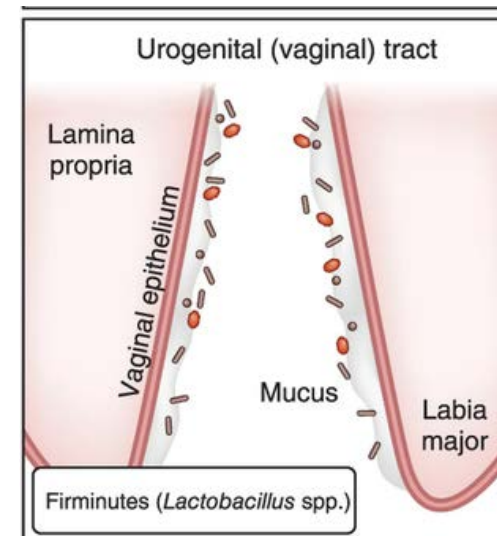
- Digestão
- Exposição ambiental



- Respiração
- Exposição a antígenos ambientais



- Superfície (200m²)
- Absorção de nutrientes



- Reprodução
- Exposição ambiental

Belkaid & Naik, *Nat. Immunol.*, 14:646-653, 2013.

Tolerância imunológica a antígenos não próprios

Estruturas imunológicas especializadas

MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue)

NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue)

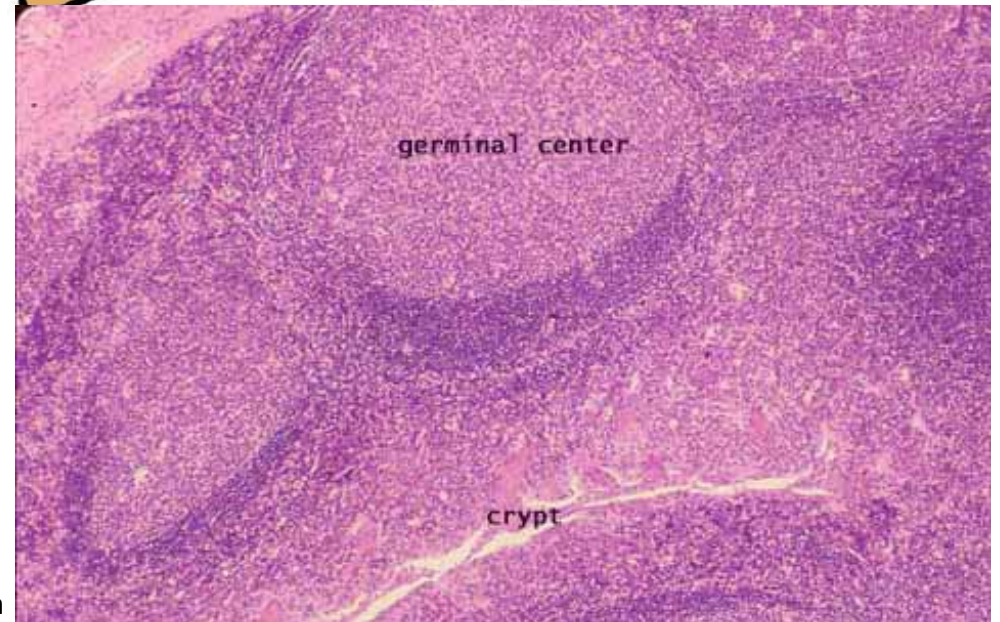
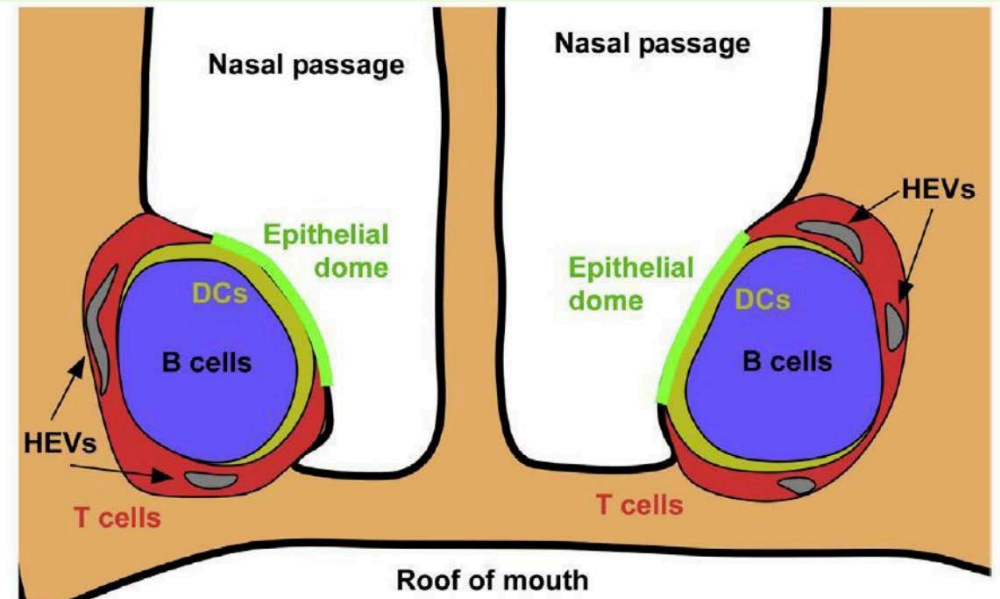
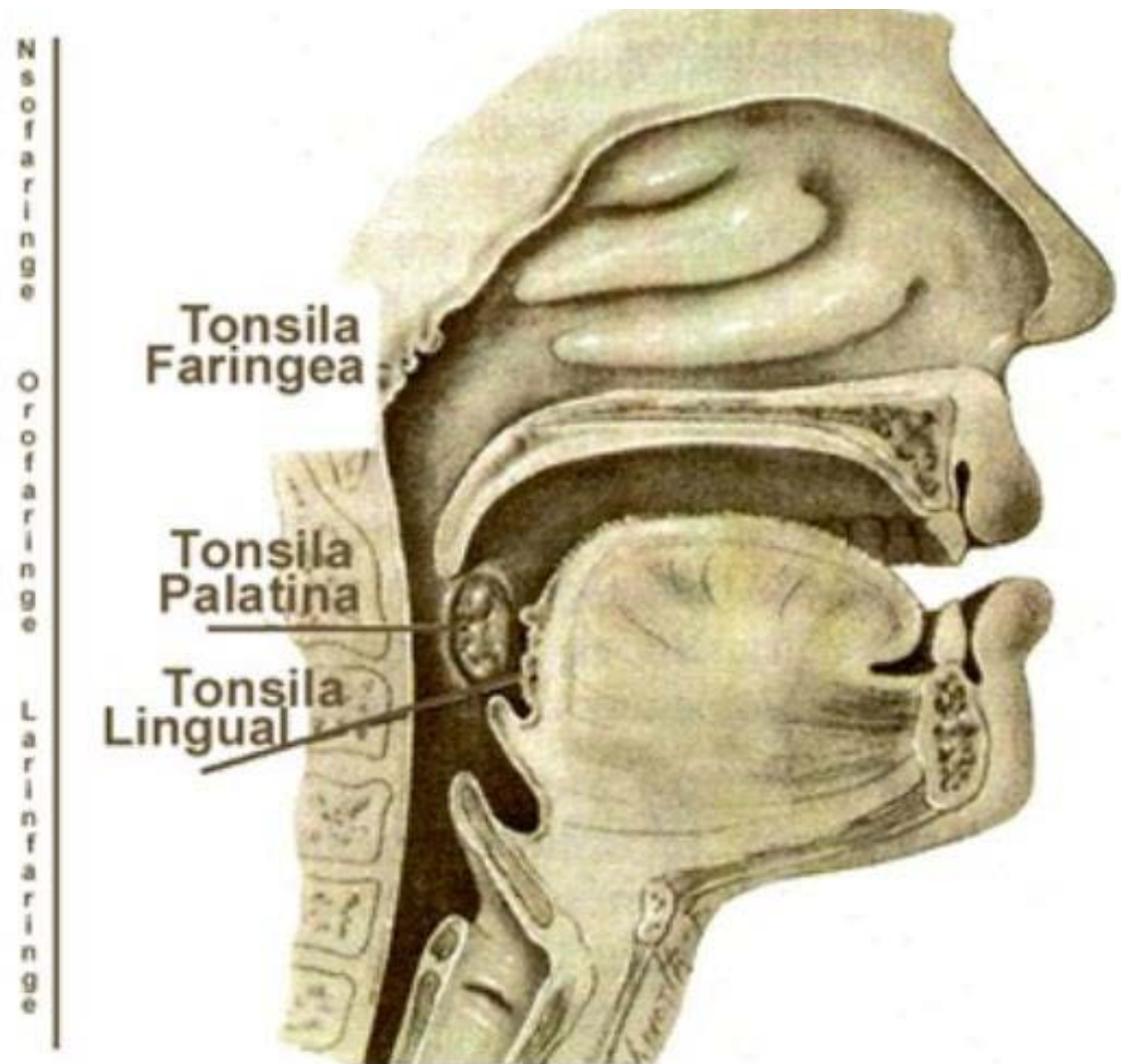
- Tonsilas
- Adenoides

BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)

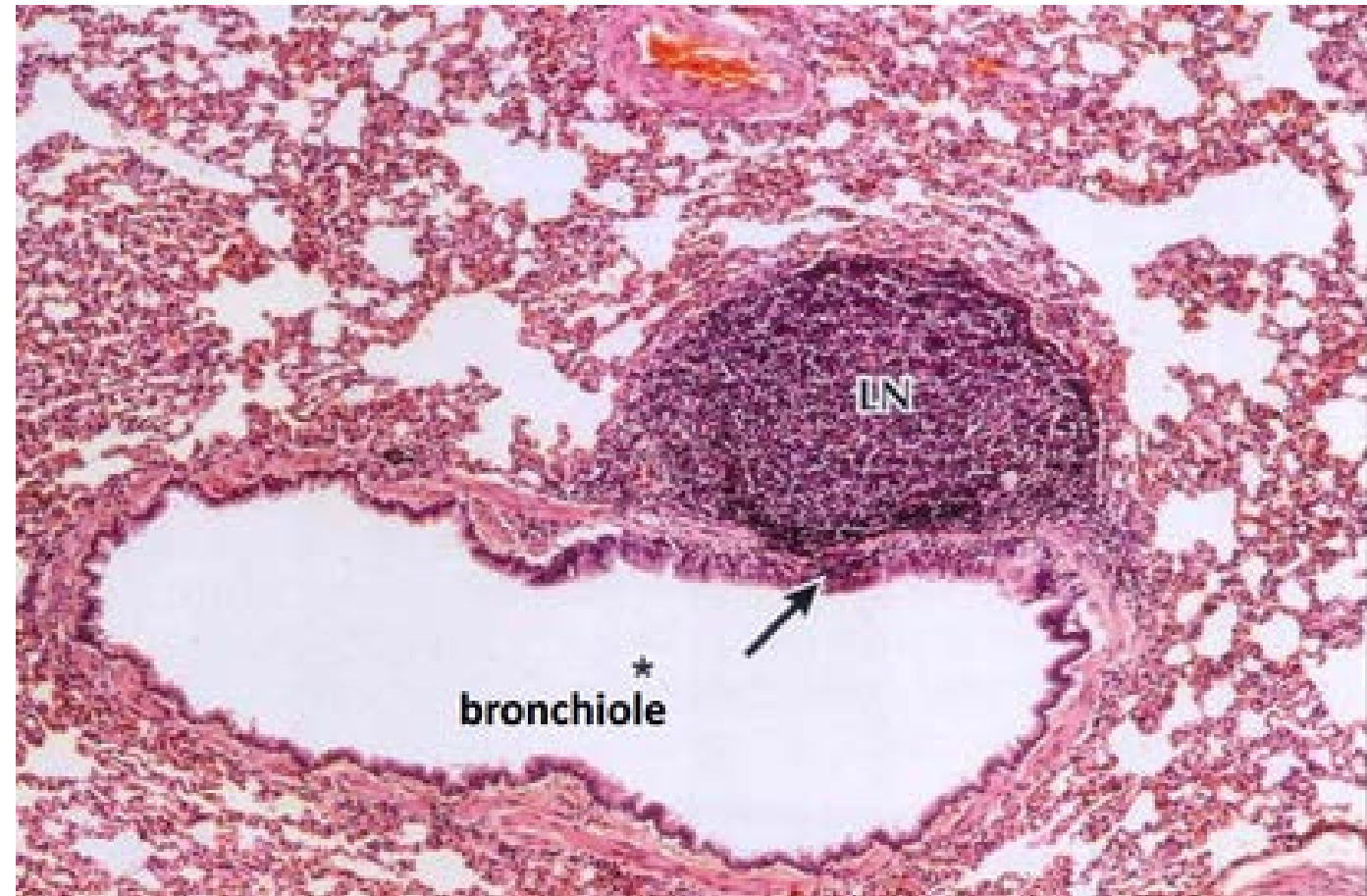
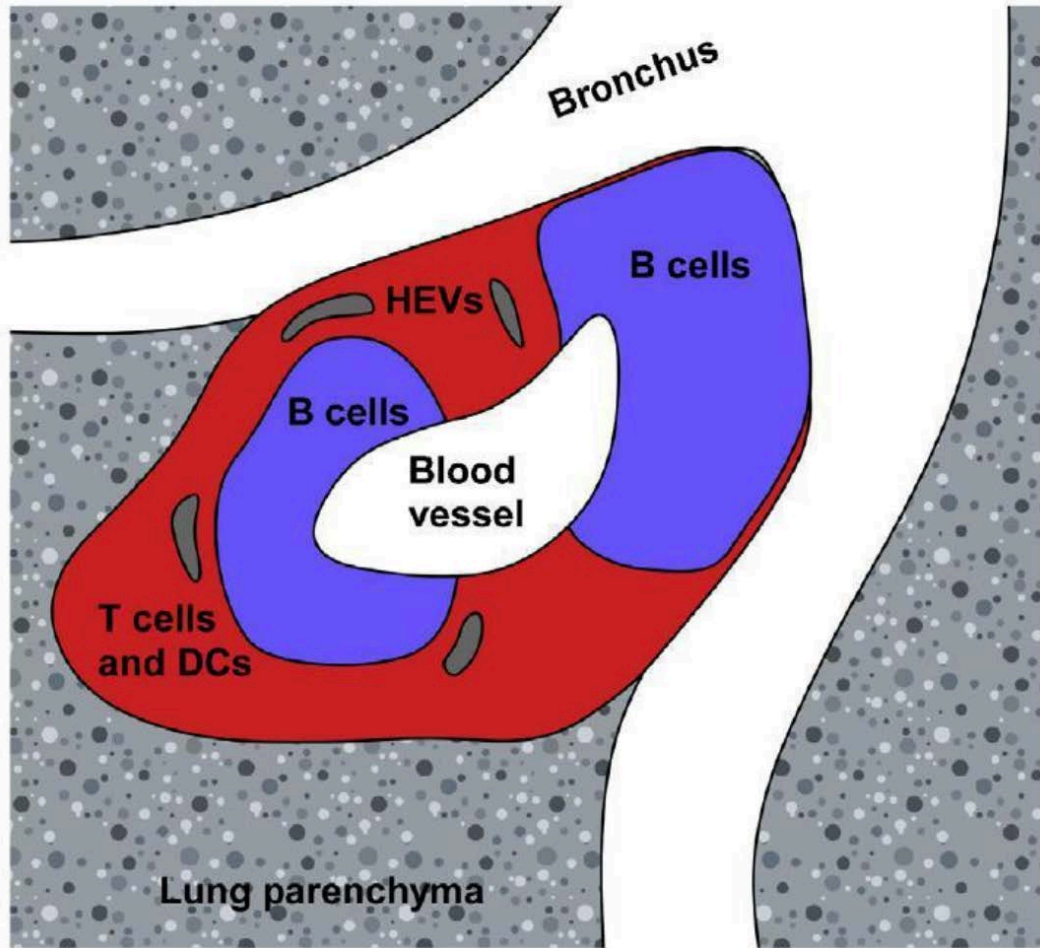
GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)

- Placas de Peyer
- Lâmina Propria
- Apêndice vermiforme

NALT (Nasal-Associated Lymphoid Tissue)

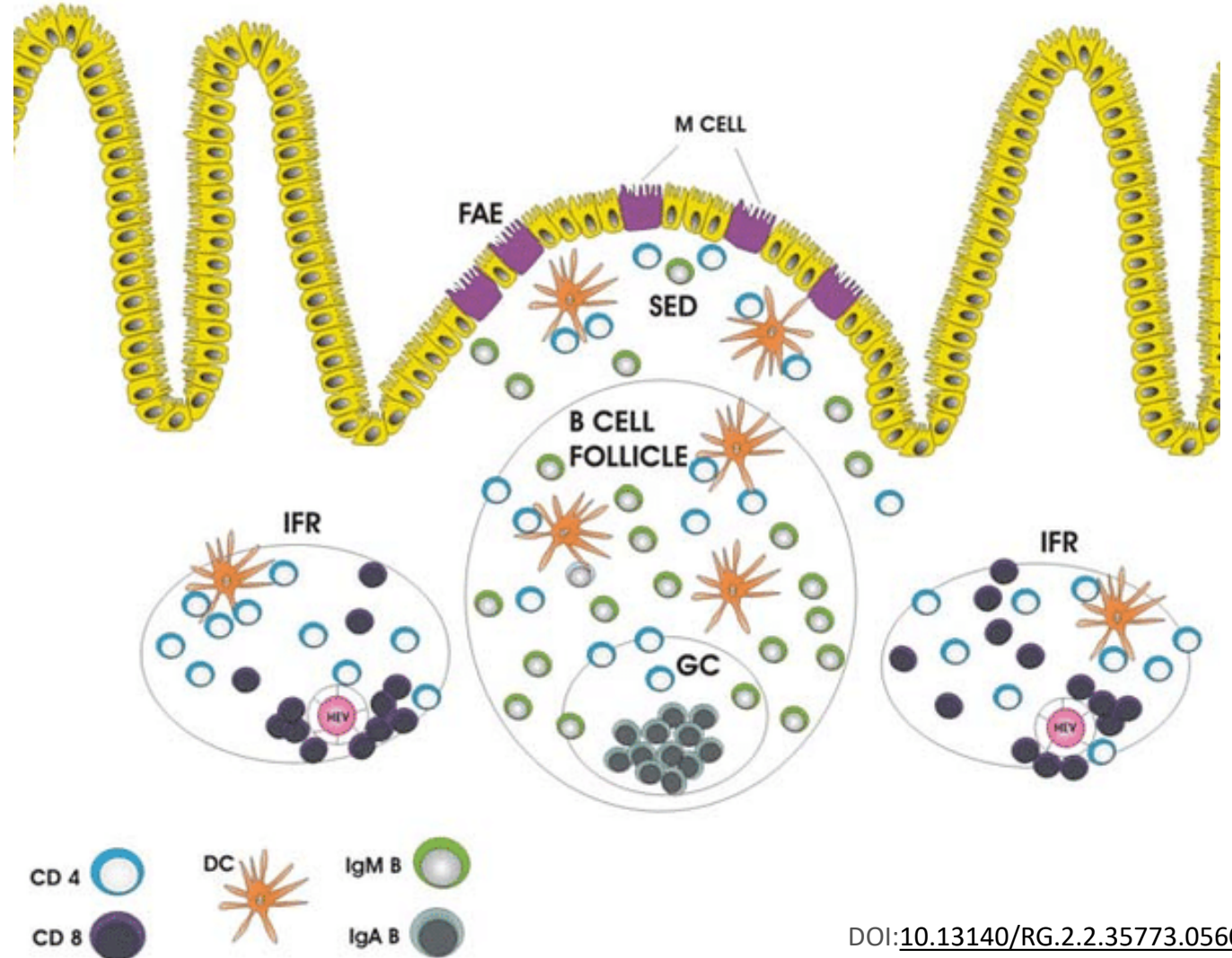
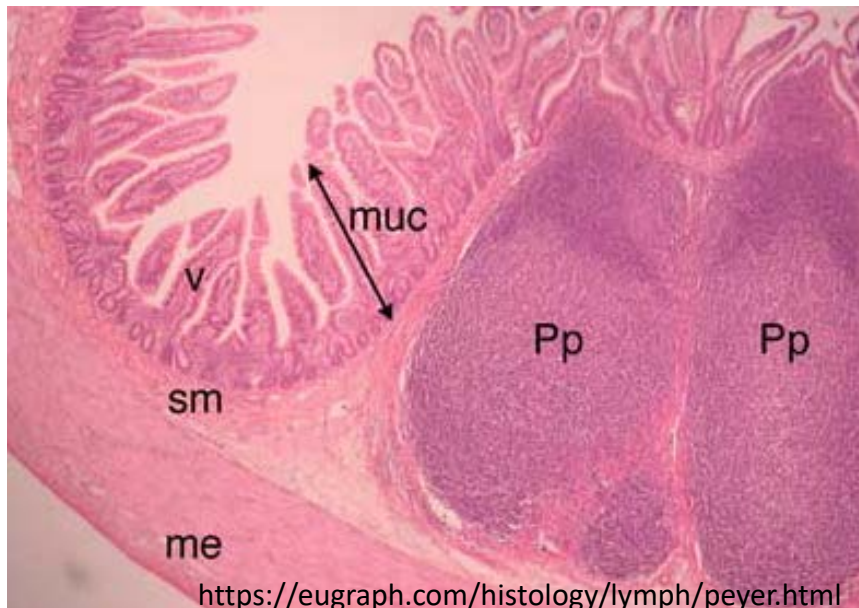


BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)

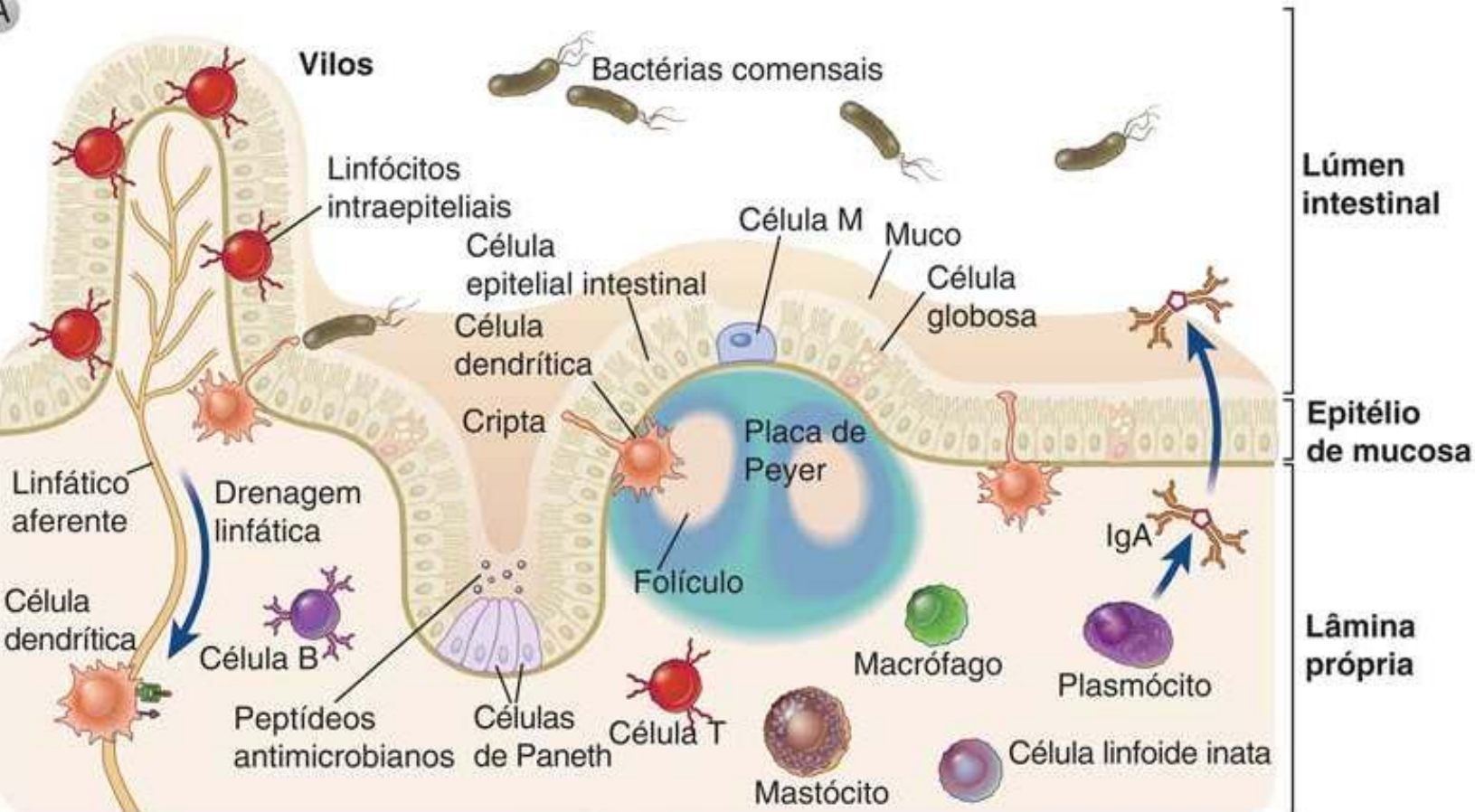


GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue)

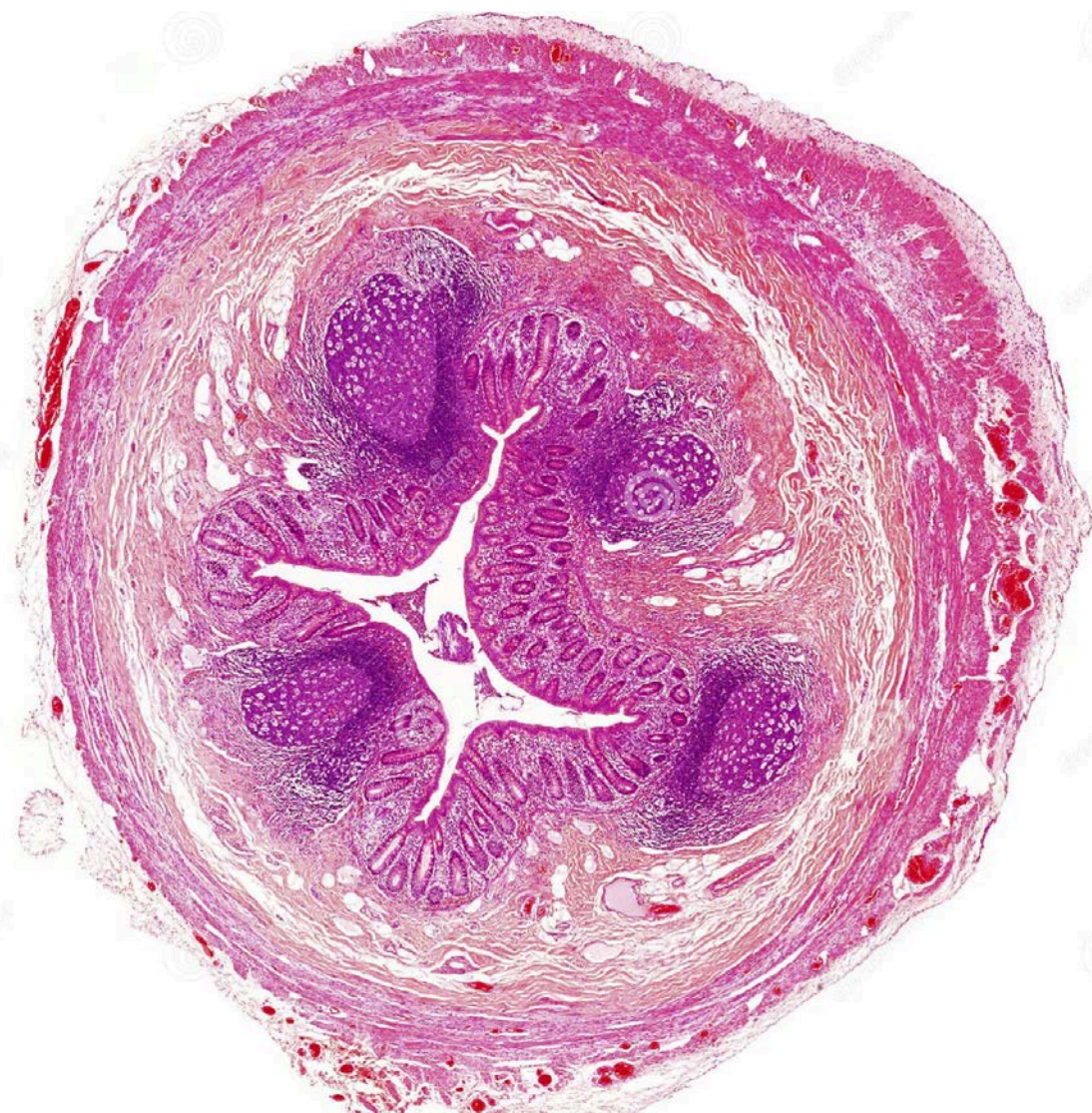
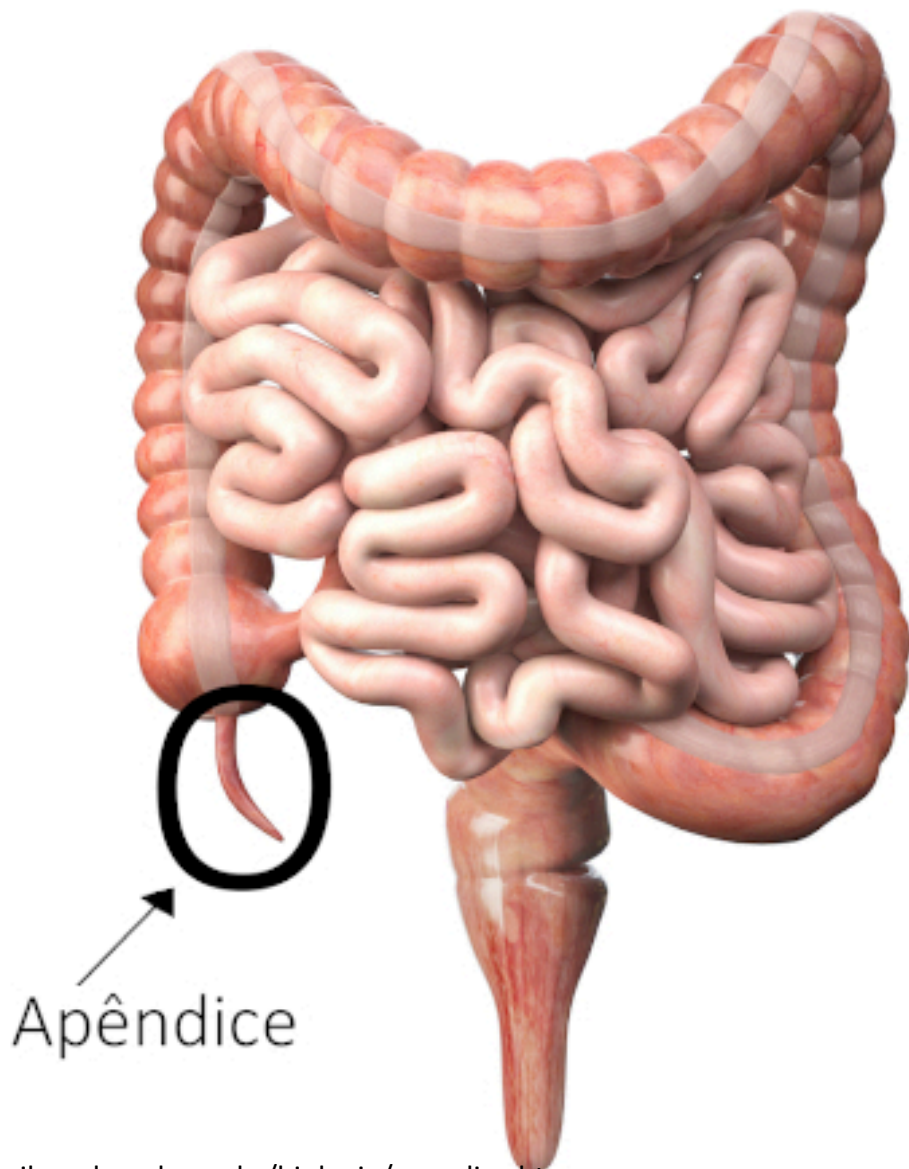
Placas de Peyer



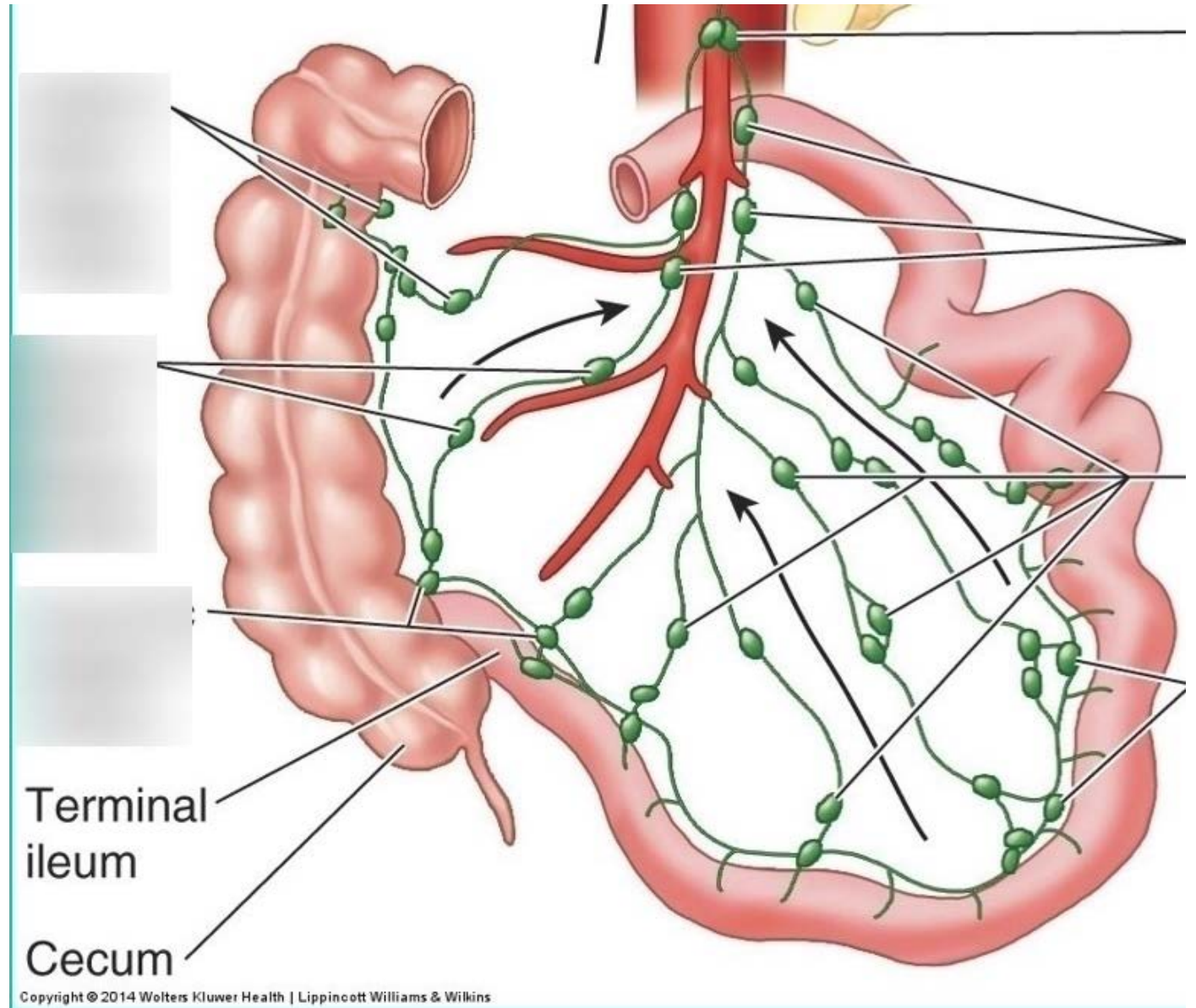
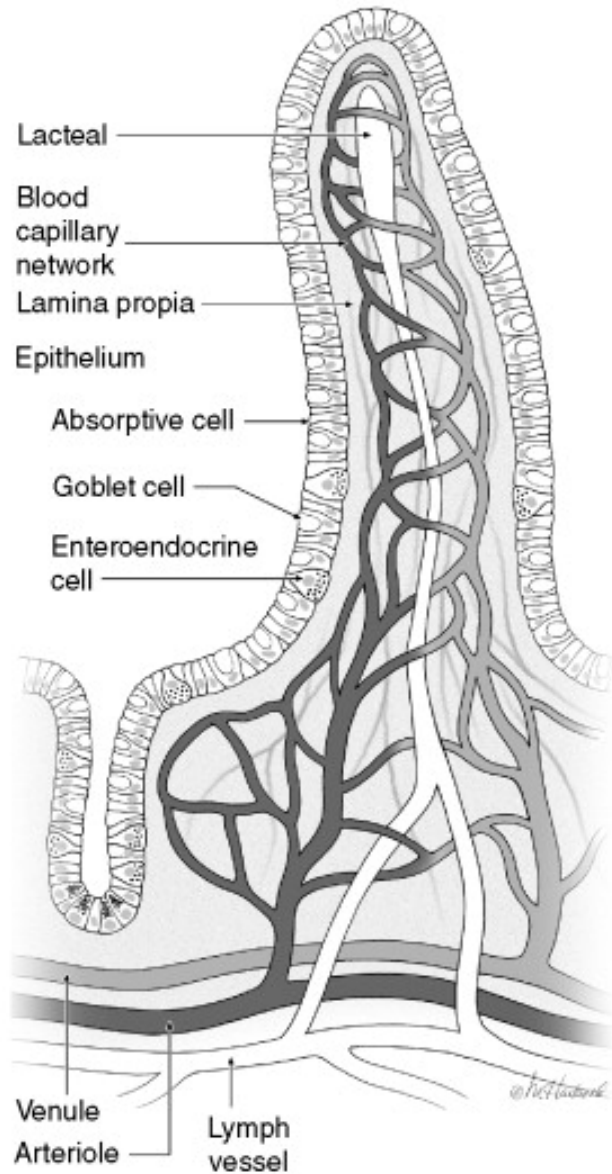
Lâmina Própria



Apêndice vermiforme

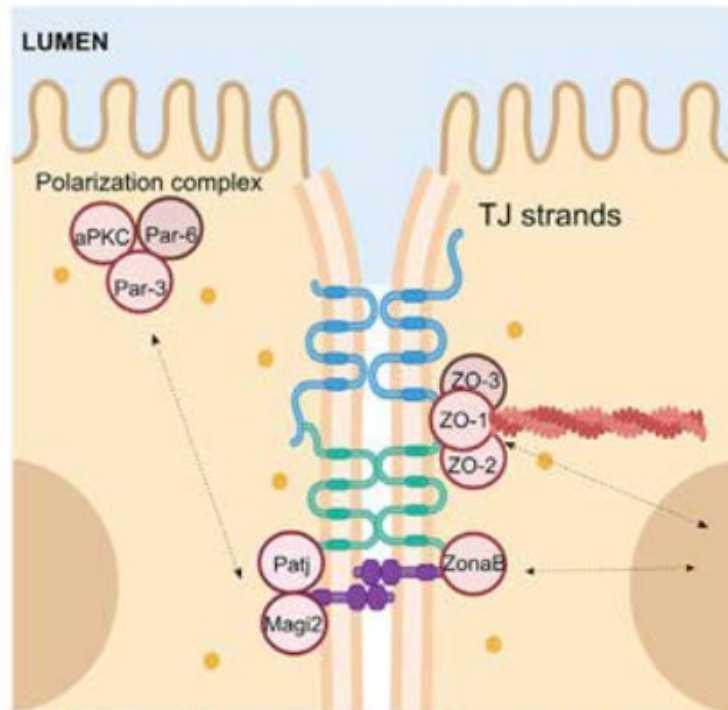


Linfonodos mesentéricos



Células epiteliais de mucosa

Epitélio ciliado



Células de Paneth

Cellular diagram showing a Paneth cell with granules.

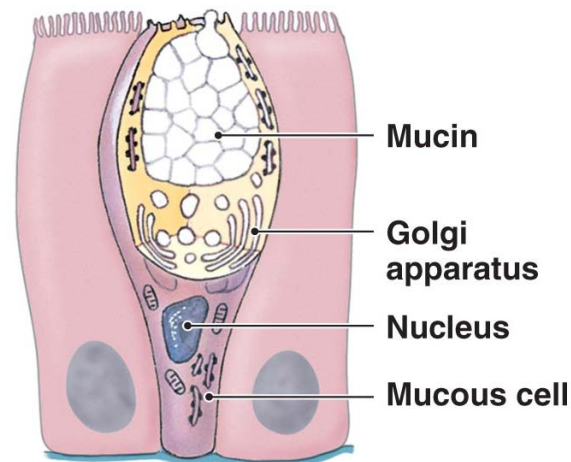


Células de Tuft

Cellular diagram showing a Tuft cell with granules.



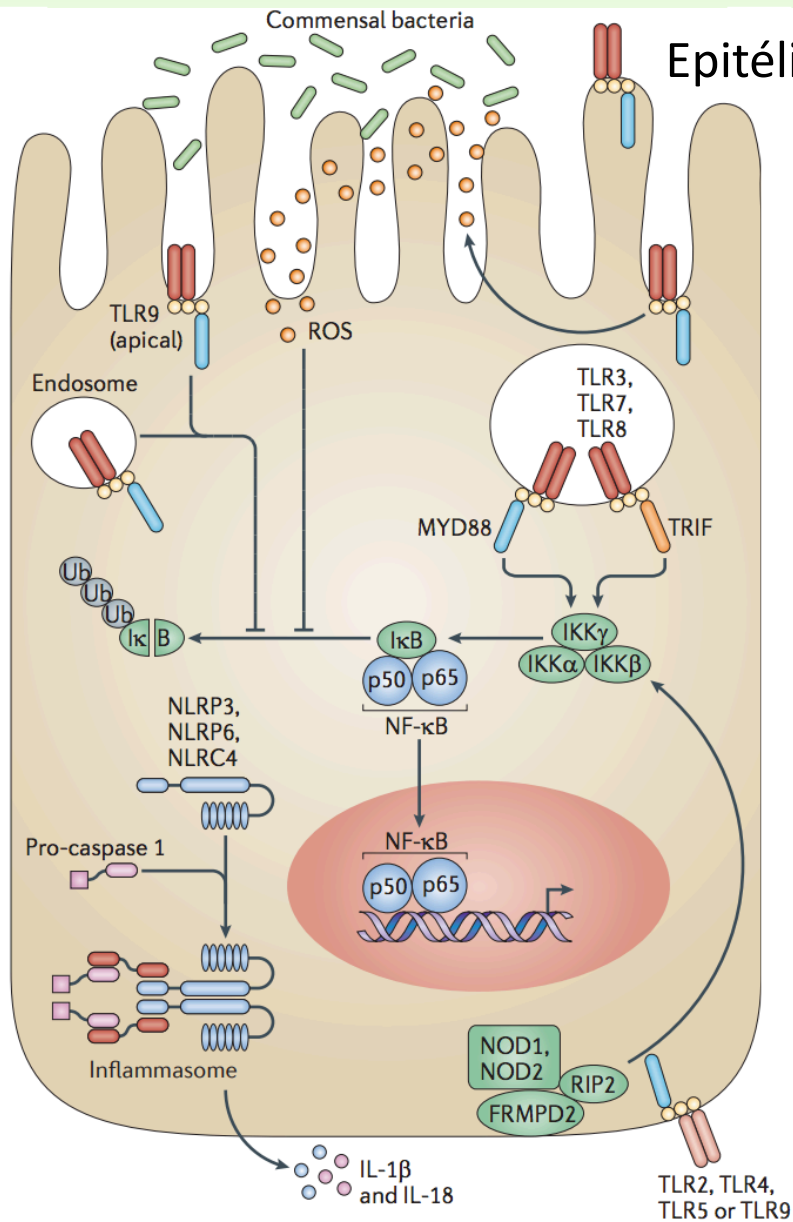
Células caliciformes



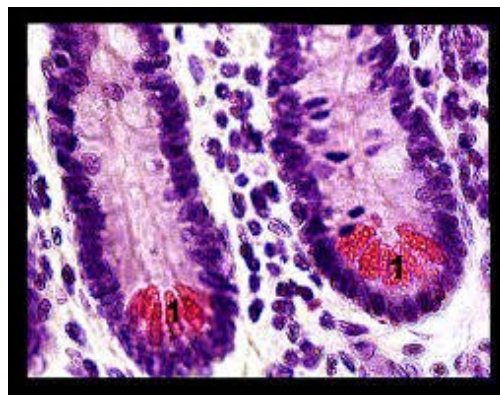
Barreira Física

- Epitélio/ Junções celulares
- Muco
- Peptídeos antimicrobianos
- *Epitélio Ciliado
- *pH

Produção de peptídeos antimicrobianos



Células de Paneth



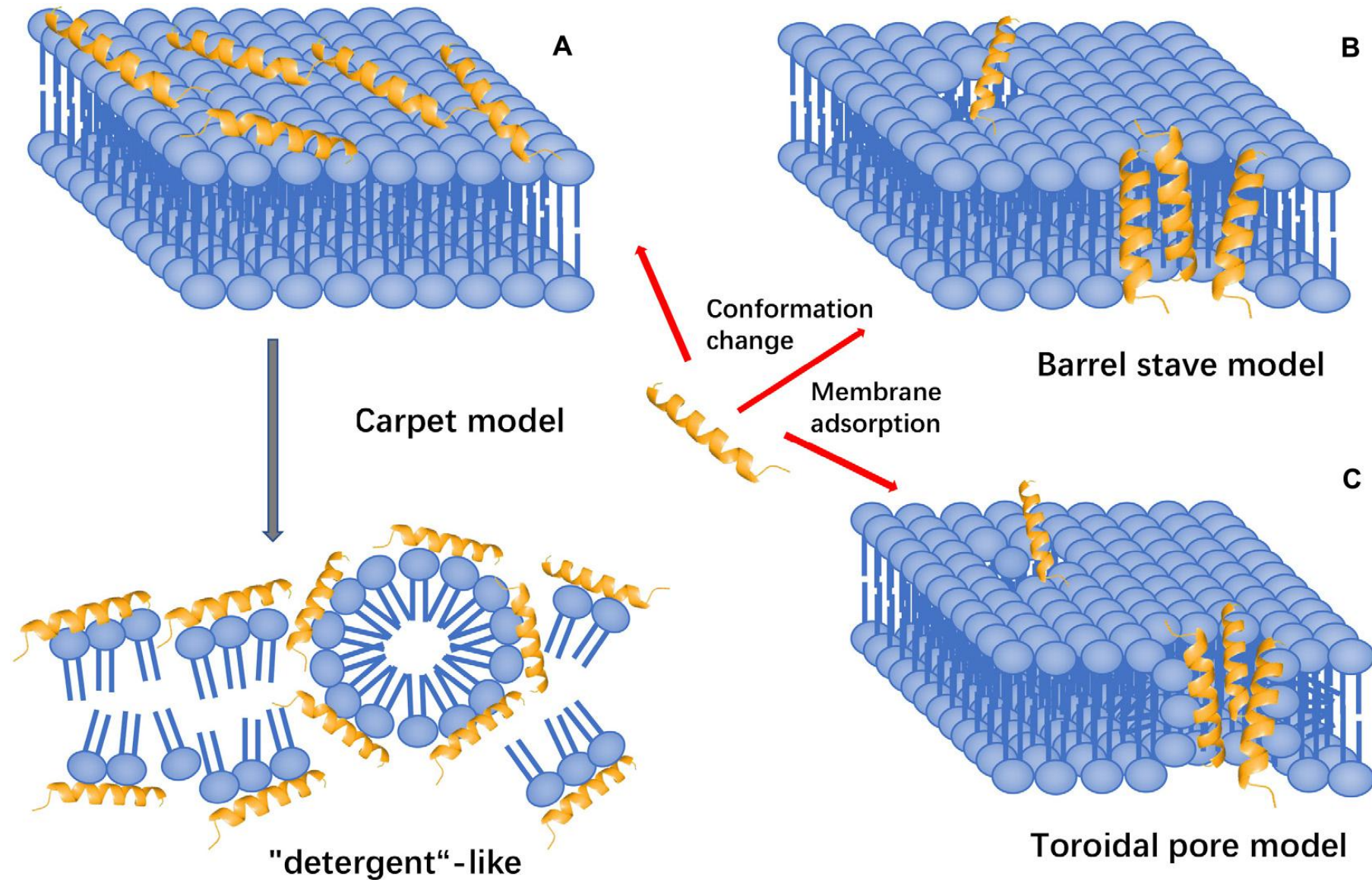
Receptores de imunidade Inata:

- TLR
- NLR
- Inflamassomas

Produção de peptídeos antimicrobianos:

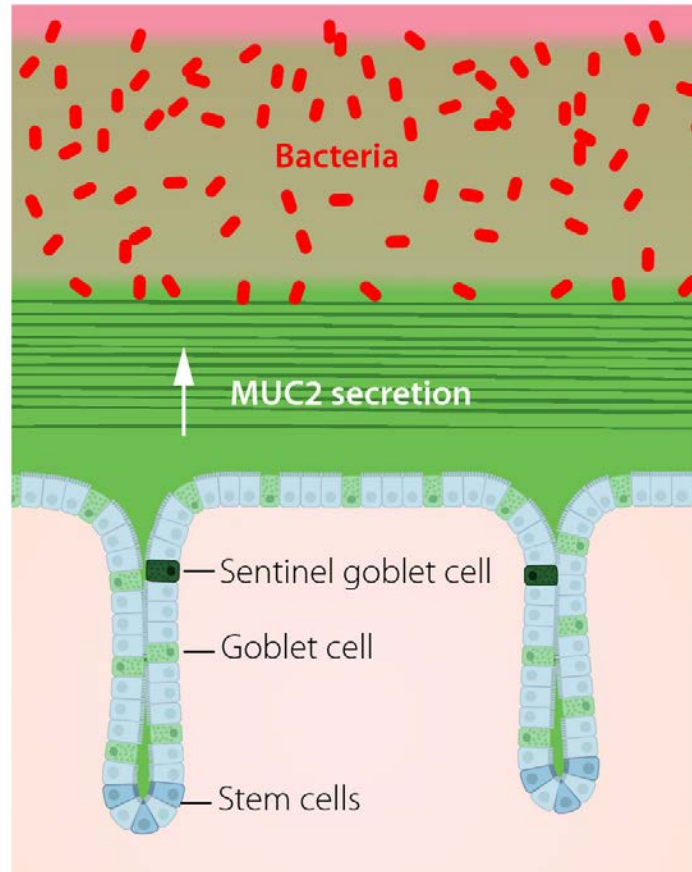
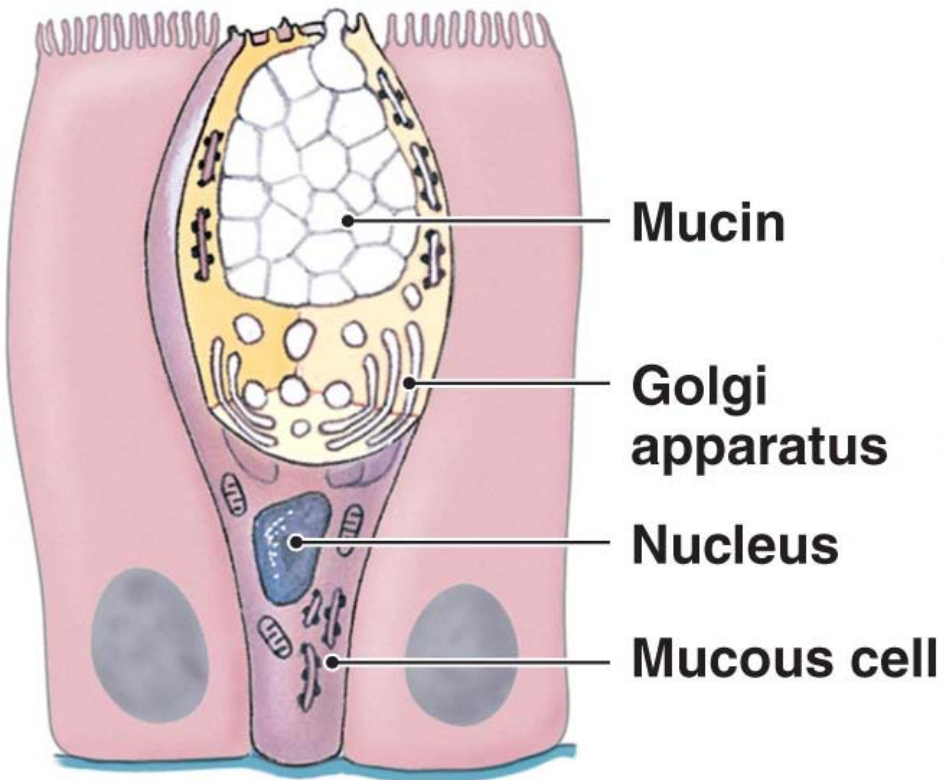
- Defensinas
- Catelicidinas
- Lectinas
- Lisozima
- Proteínas surfactantes

Peptídeos antimicrobianos

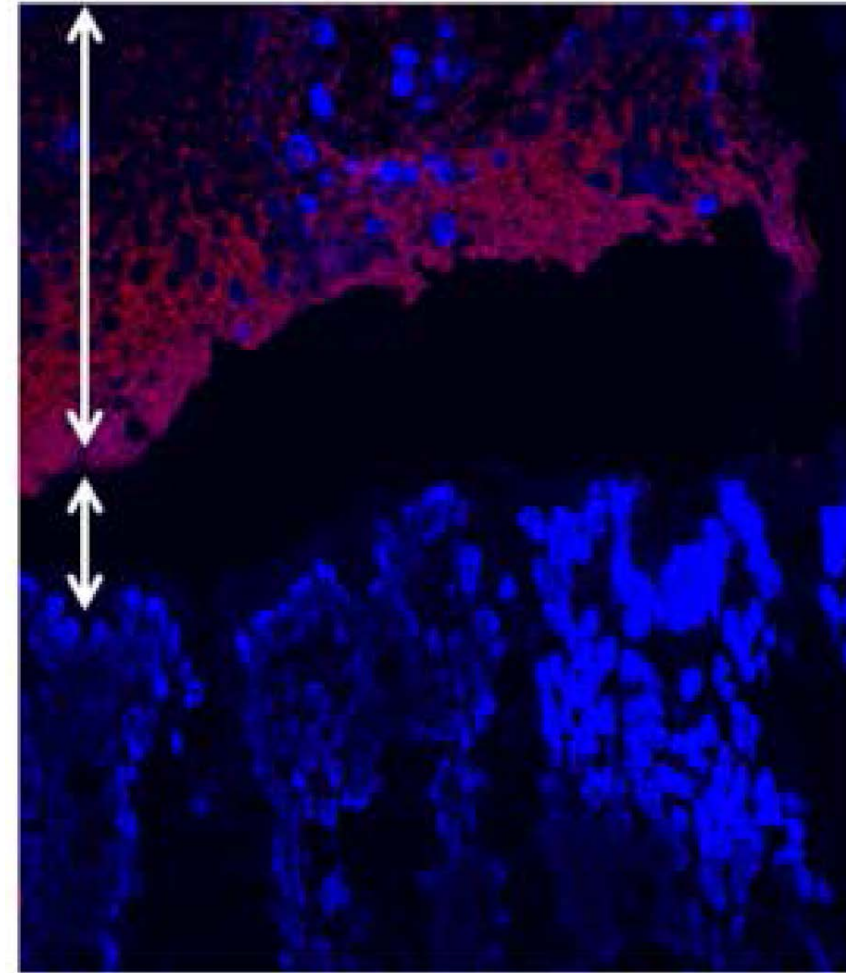


Produção de muco

Células
caliciformes

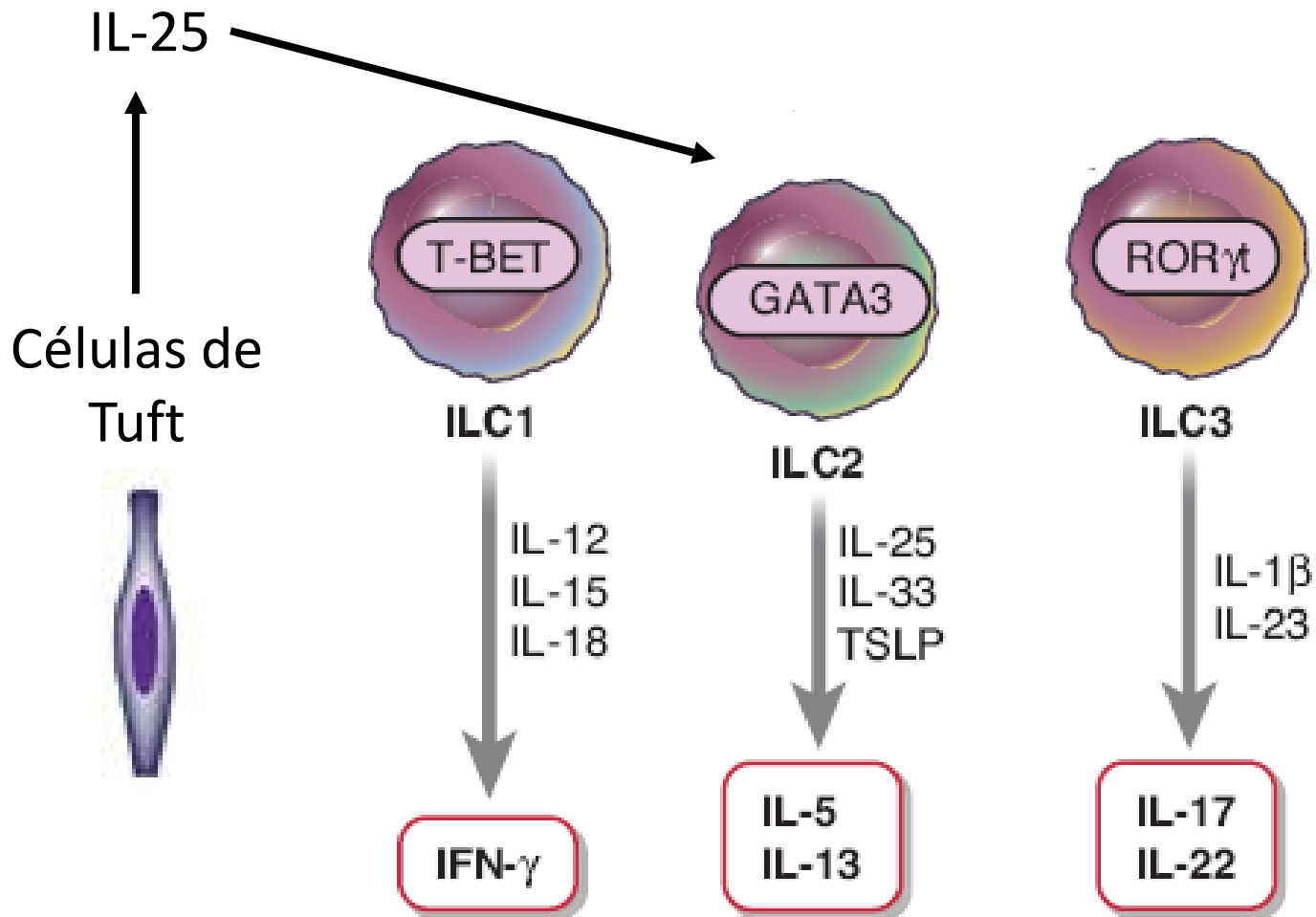


DOI:10.1111/joim.12910



DOI:10.3390/nu8010044

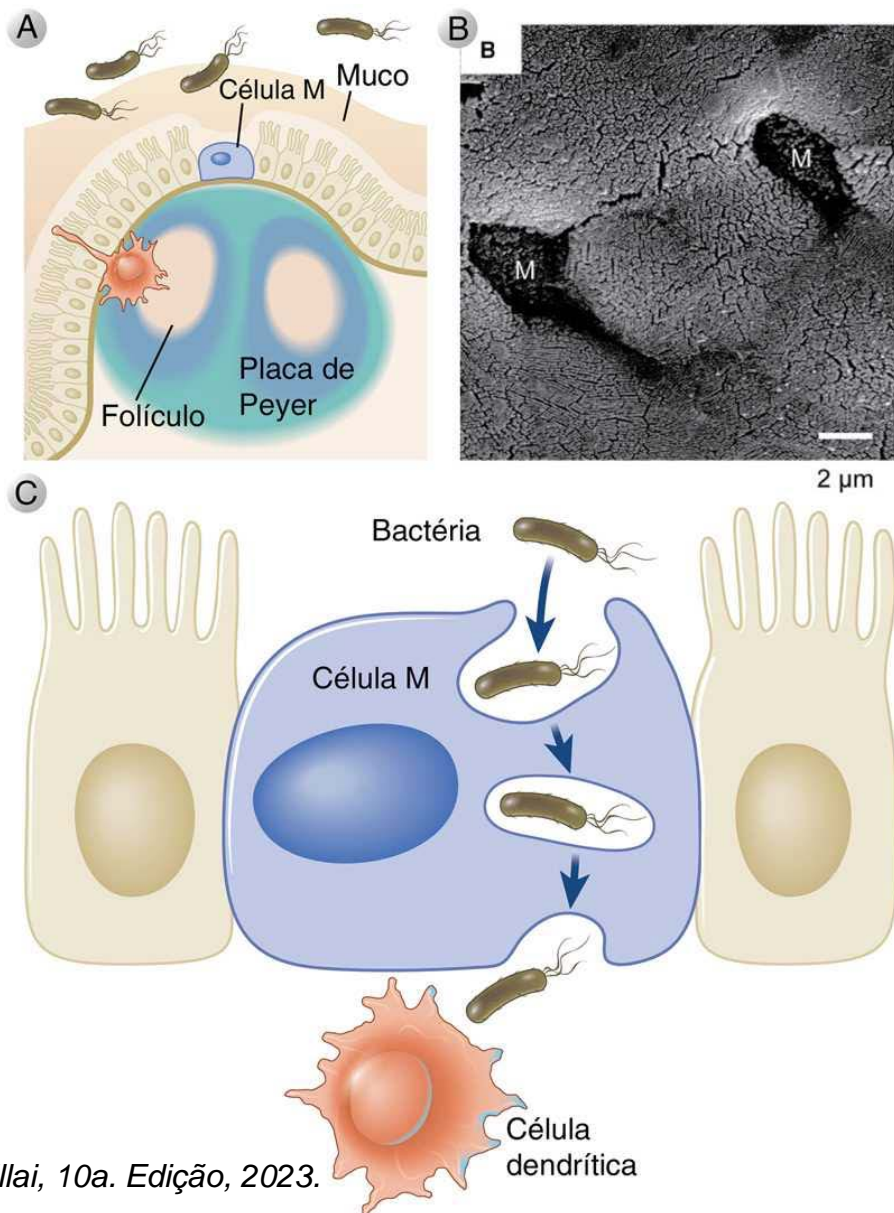
Células linfoides inatas (Innate Lymphoid Cells - ILCs)



ILC2: Produção de IL-13 – ativação de células caliciformes para produção de muco

ILC3: Produção de IL-17 e IL-22 – ativação de epitélio intestinal para produção de peptídeos antimicrobianos e proliferação celular.

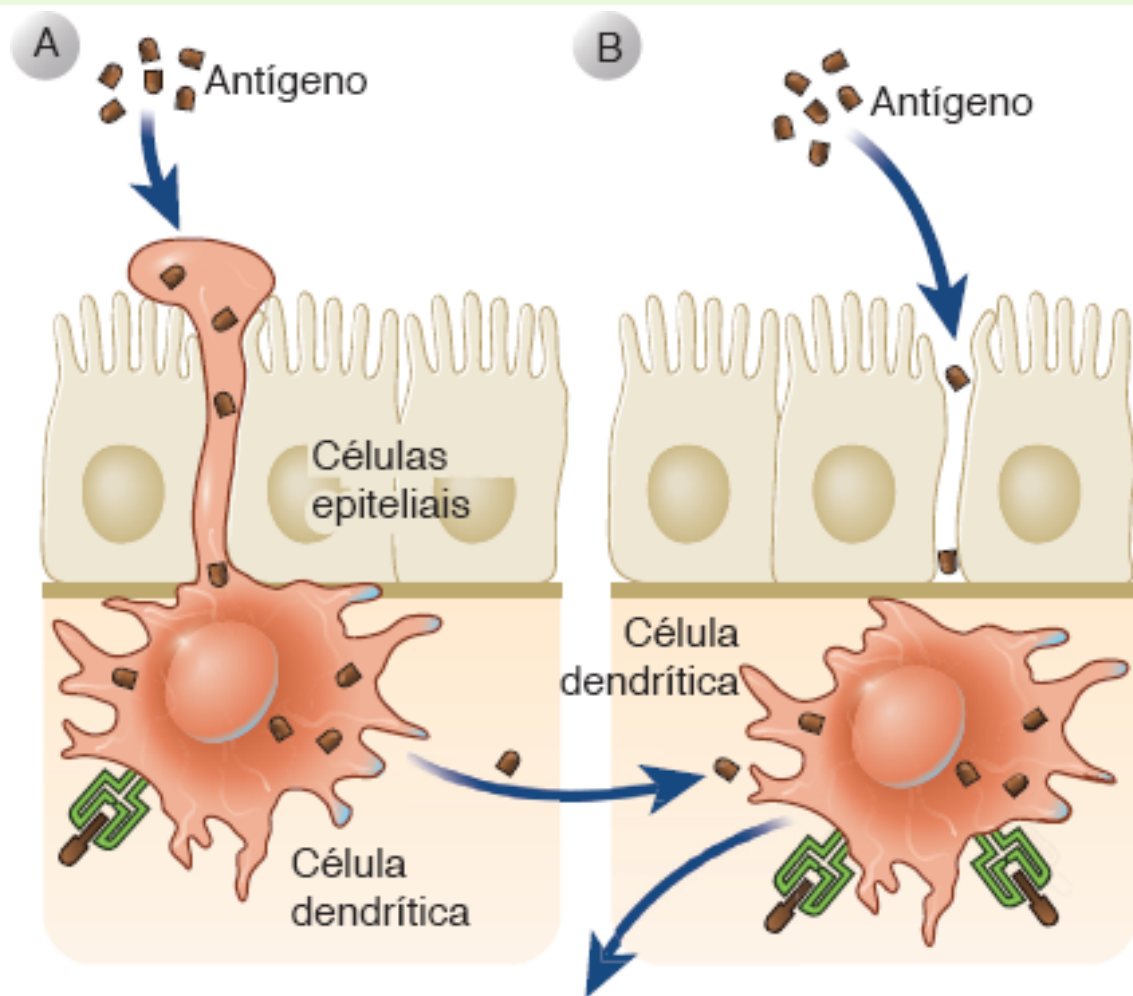
Transporte de antígenos para MALTs



Células M (microfenestradas):

Transporte ativo de antígenos e patógenos diretamente para estrutura linfoides associadas às mucosas

Transporte de antígenos para MALTs



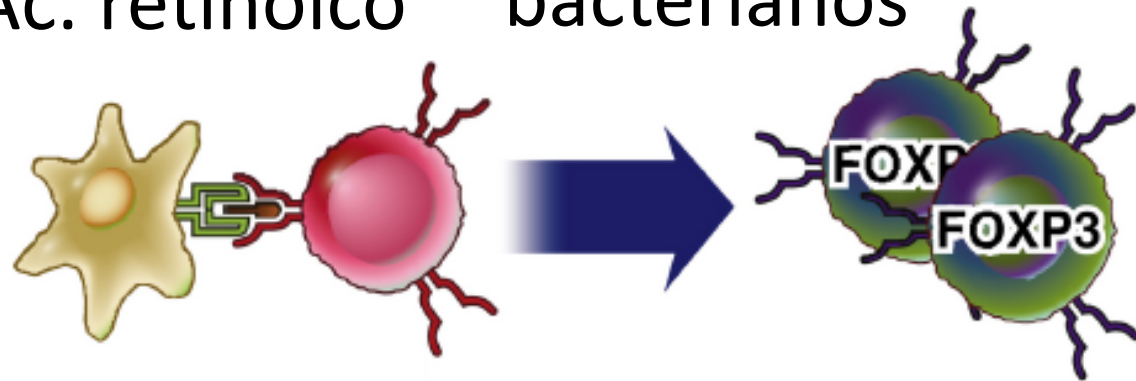
**Apresentação de antígeno para células T
em tecidos linfoides associados à mucosa
ou em linfonodos periféricos**

Sistema fagocítico mononuclear:

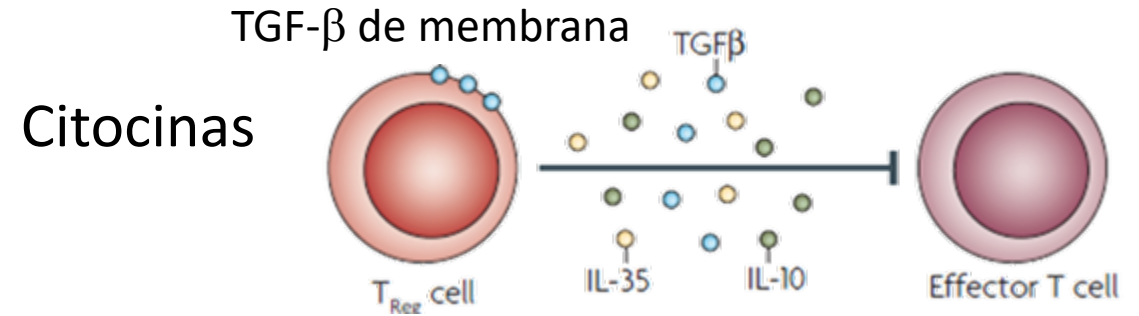
Células dendríticas especializadas recolhem amostras do lúmen intestinal para apresentação de antígenos a linfócitos T.

Células dendríticas tolerogênicas – células T reguladoras

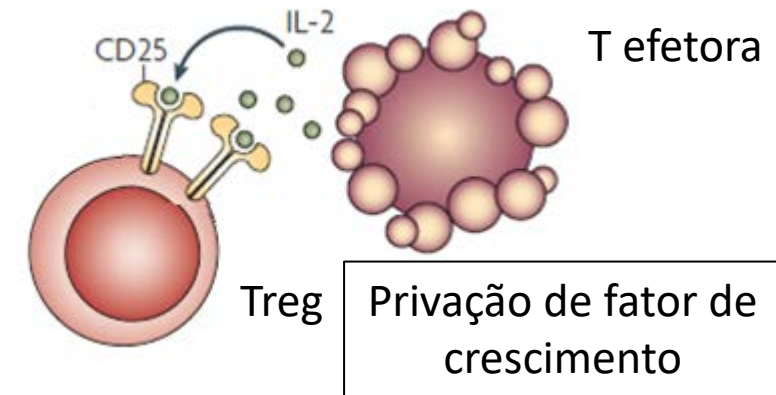
TGF- β + Metabólitos
Ác. retinóico + bacterianos



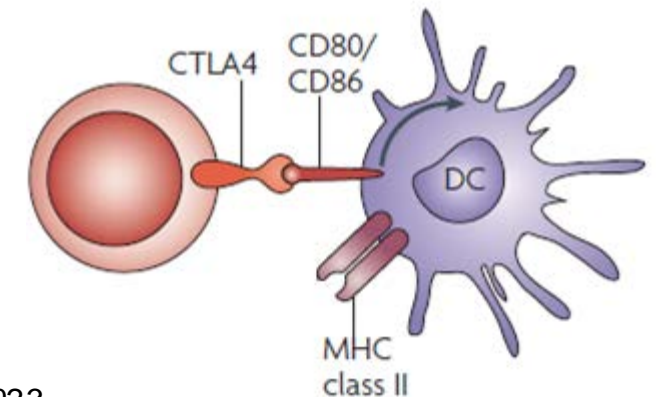
Expressão de
retinaldeído
desidrogenase



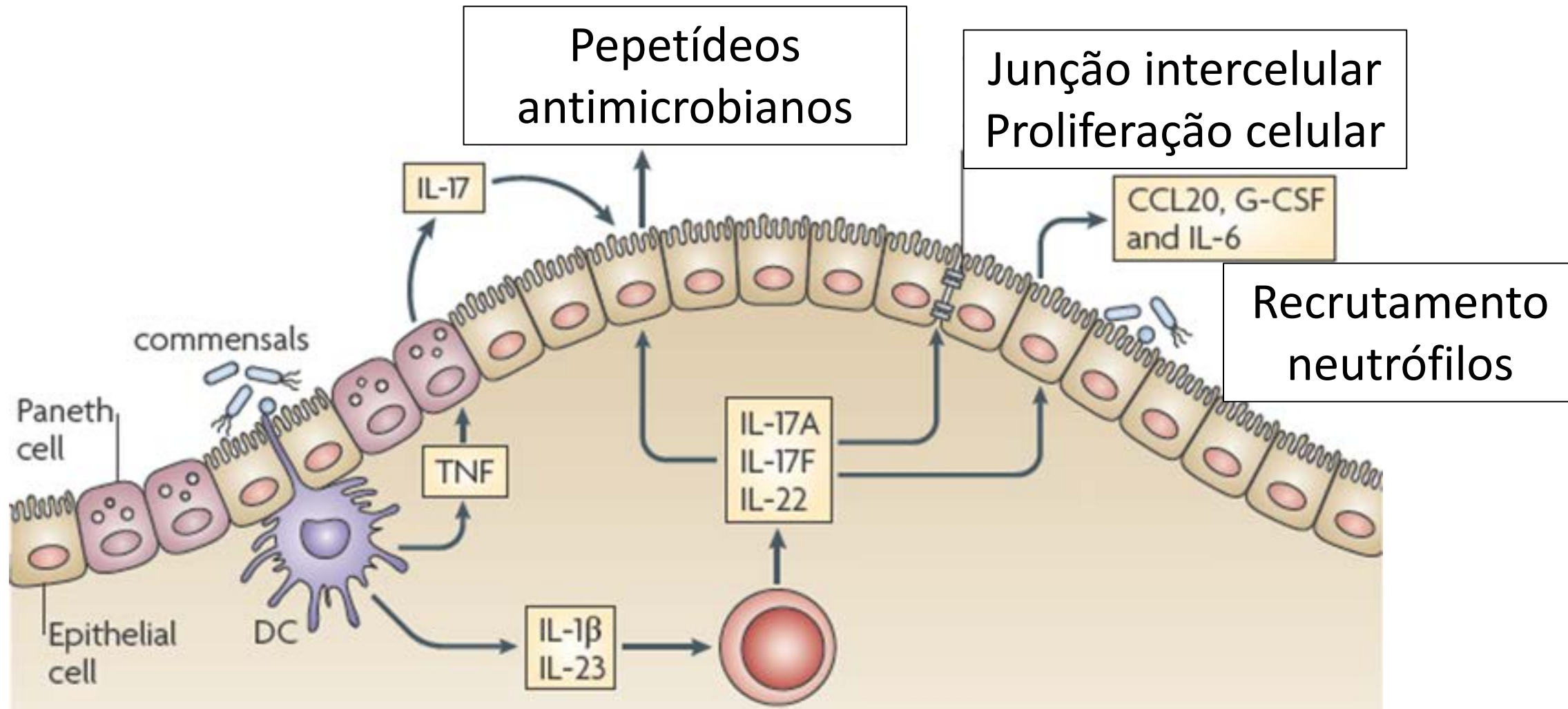
Interferência
metabólica



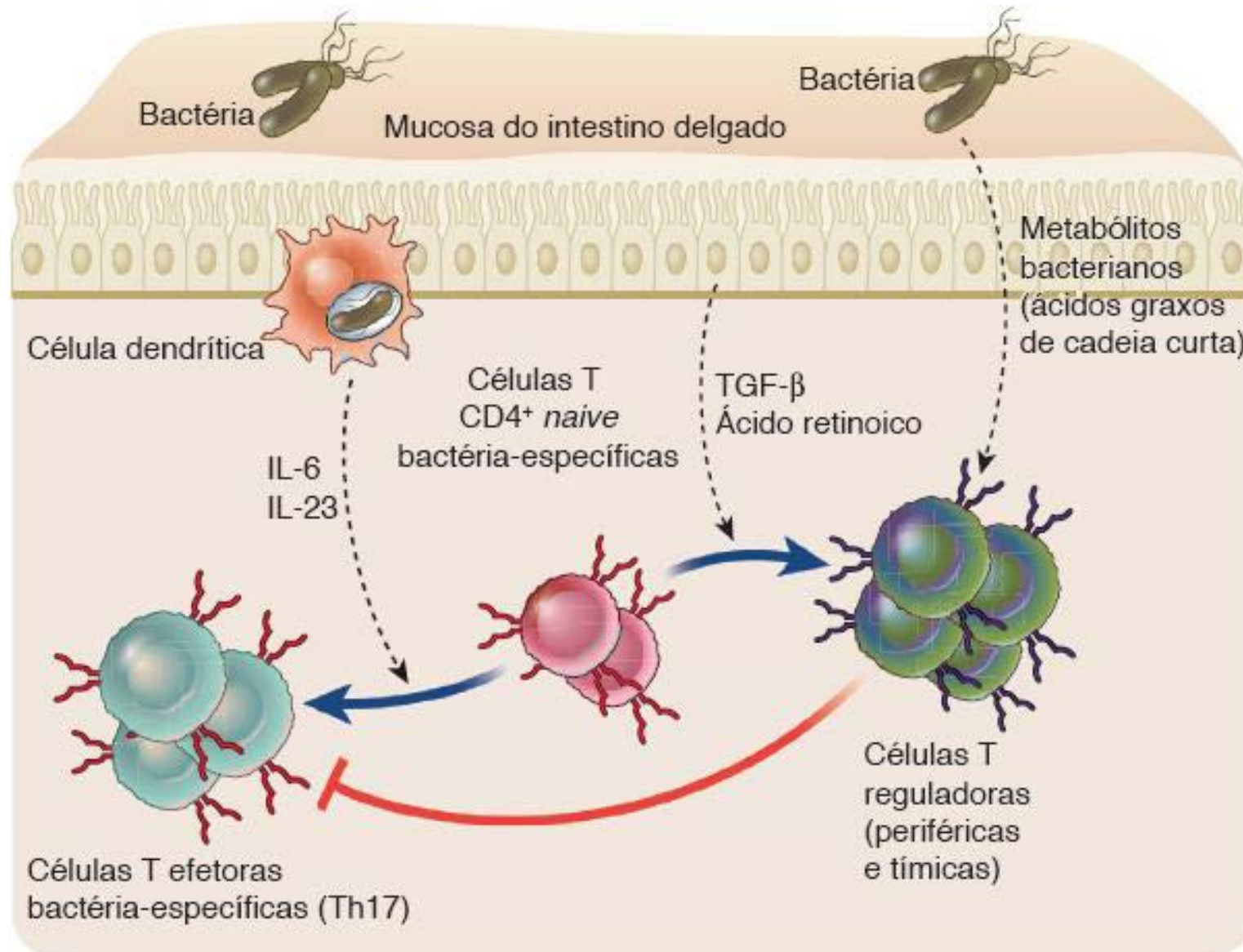
Atividade
em APCs



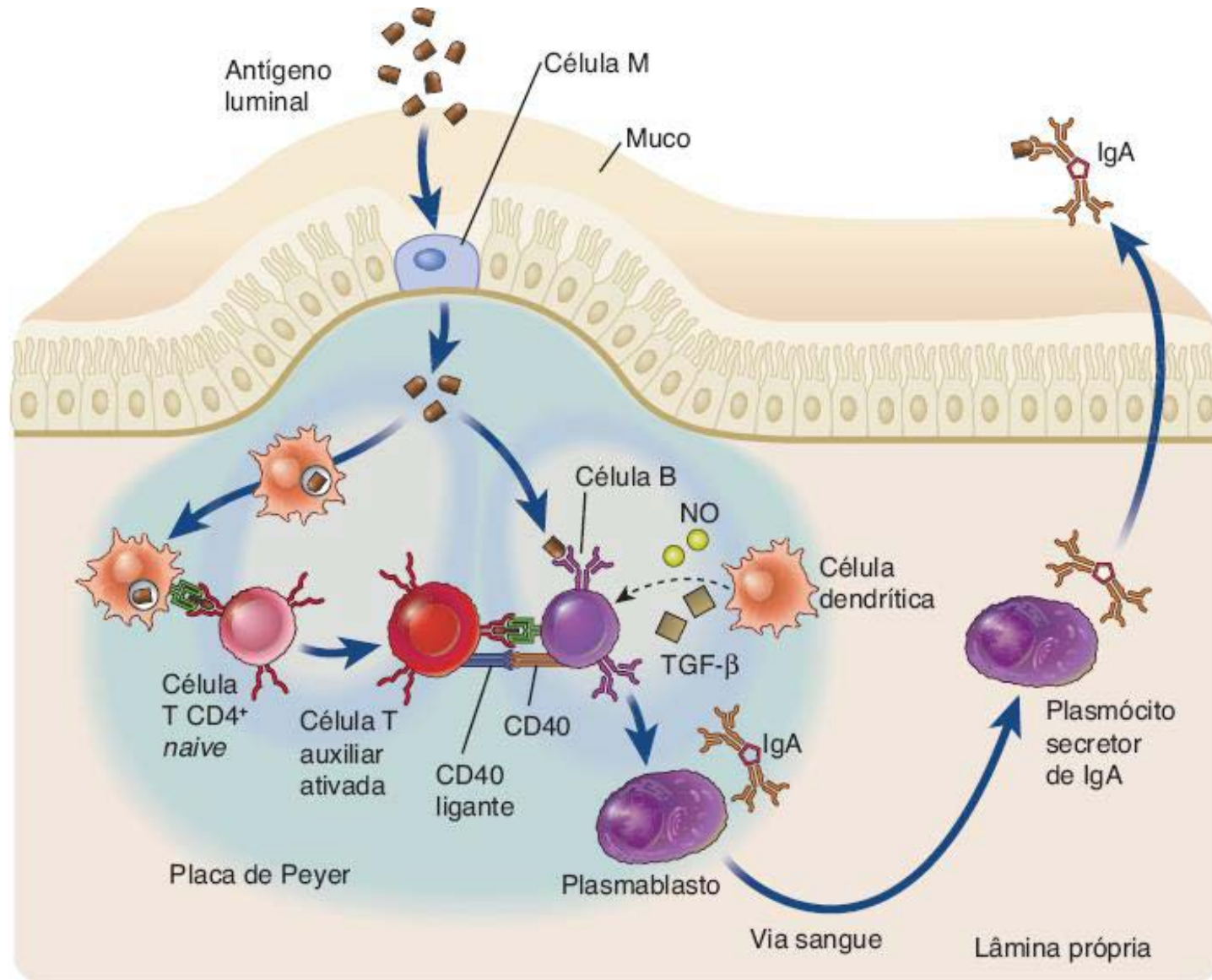
Indução de resposta Th17



Balanço de resposta imune adaptativa intestinal



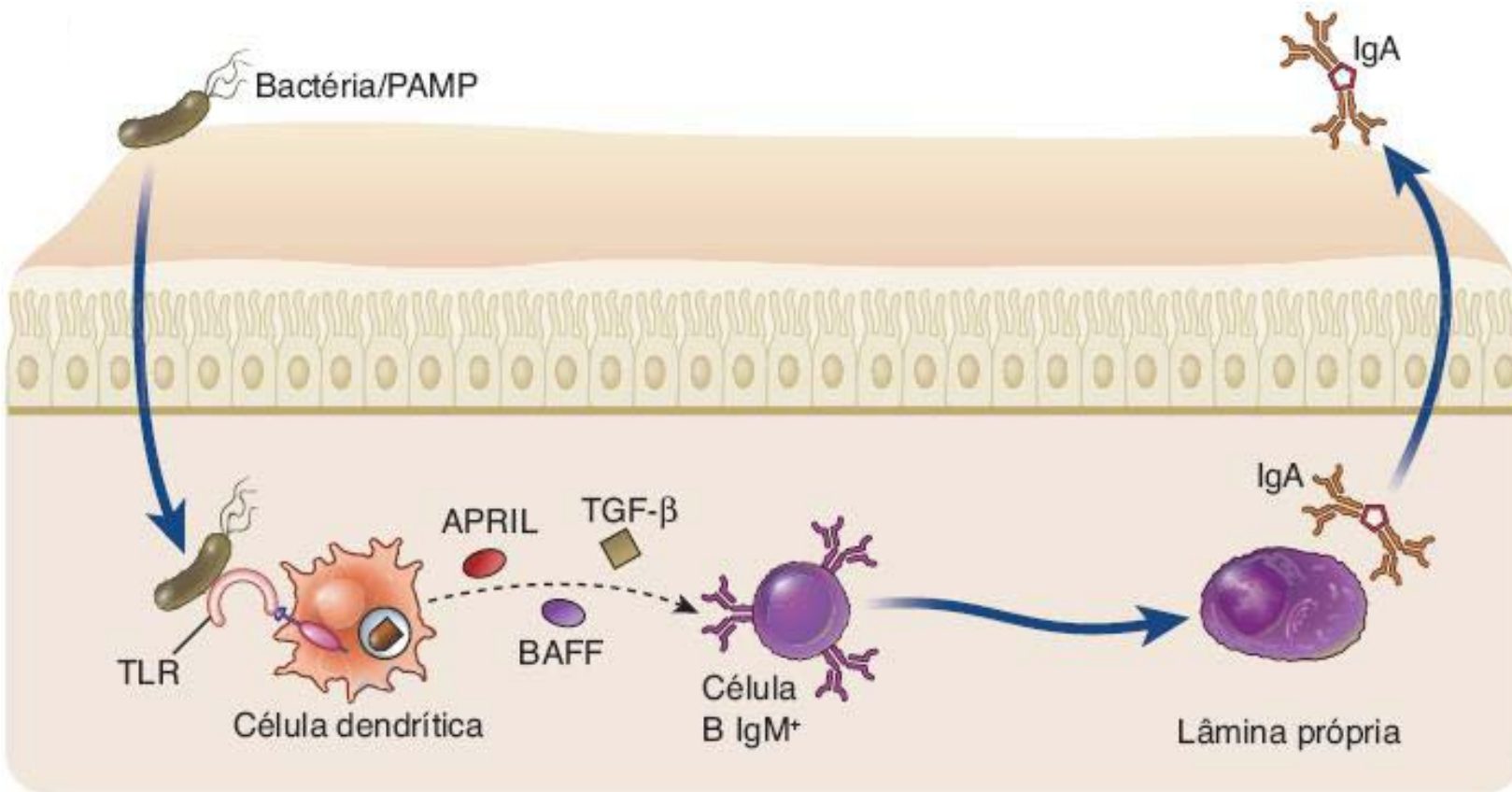
Indução de plasmócitos produtores de IgA



Ativação de linfócitos B T-dependente:

Alta produção de TGF- β por células dendríticas e Tregs no microambiente intestinal favorece troca de classe para IgA.

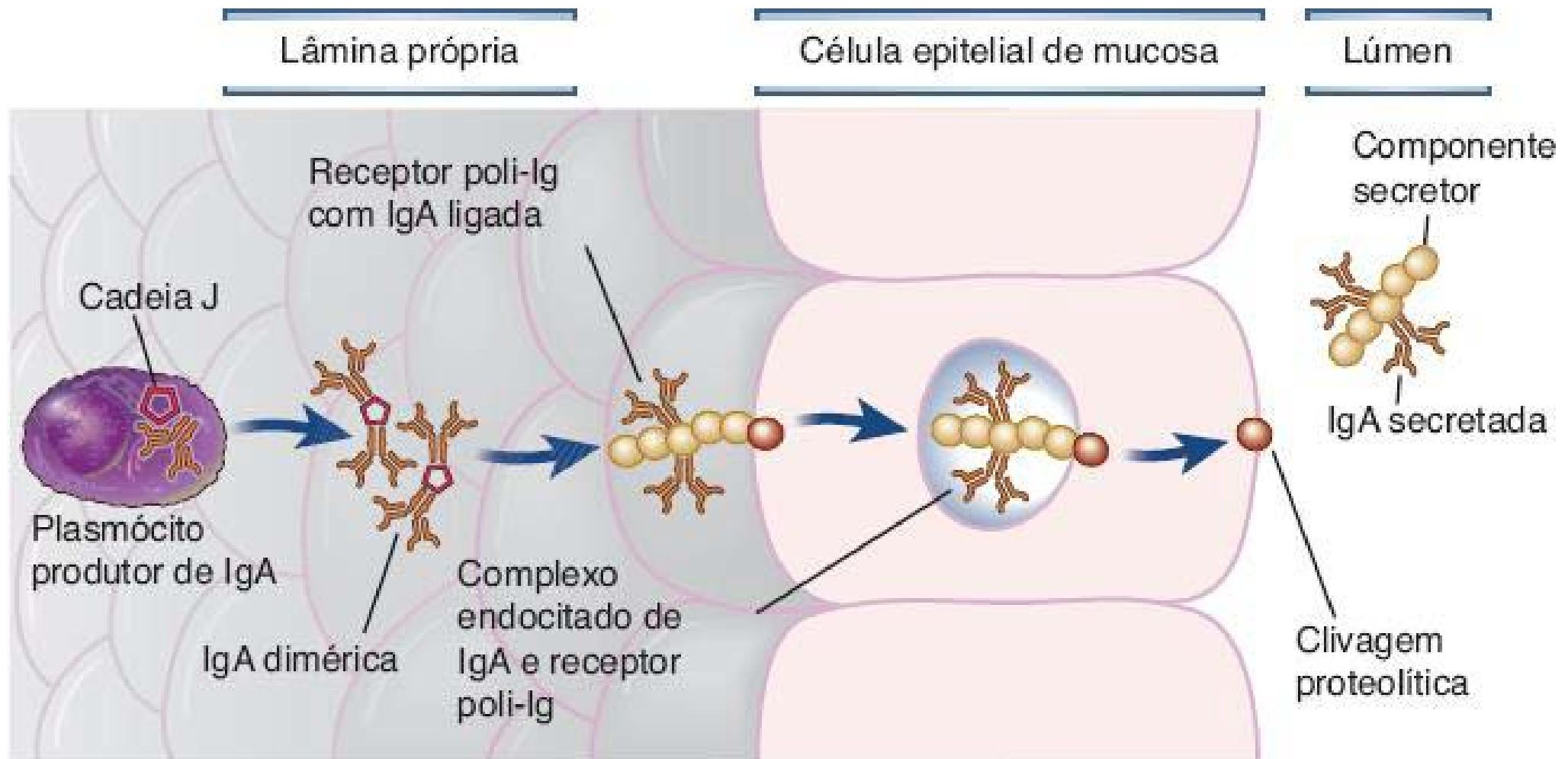
Indução de plasmócitos produtores de IgA



Ativação de linfócitos B T-independente:

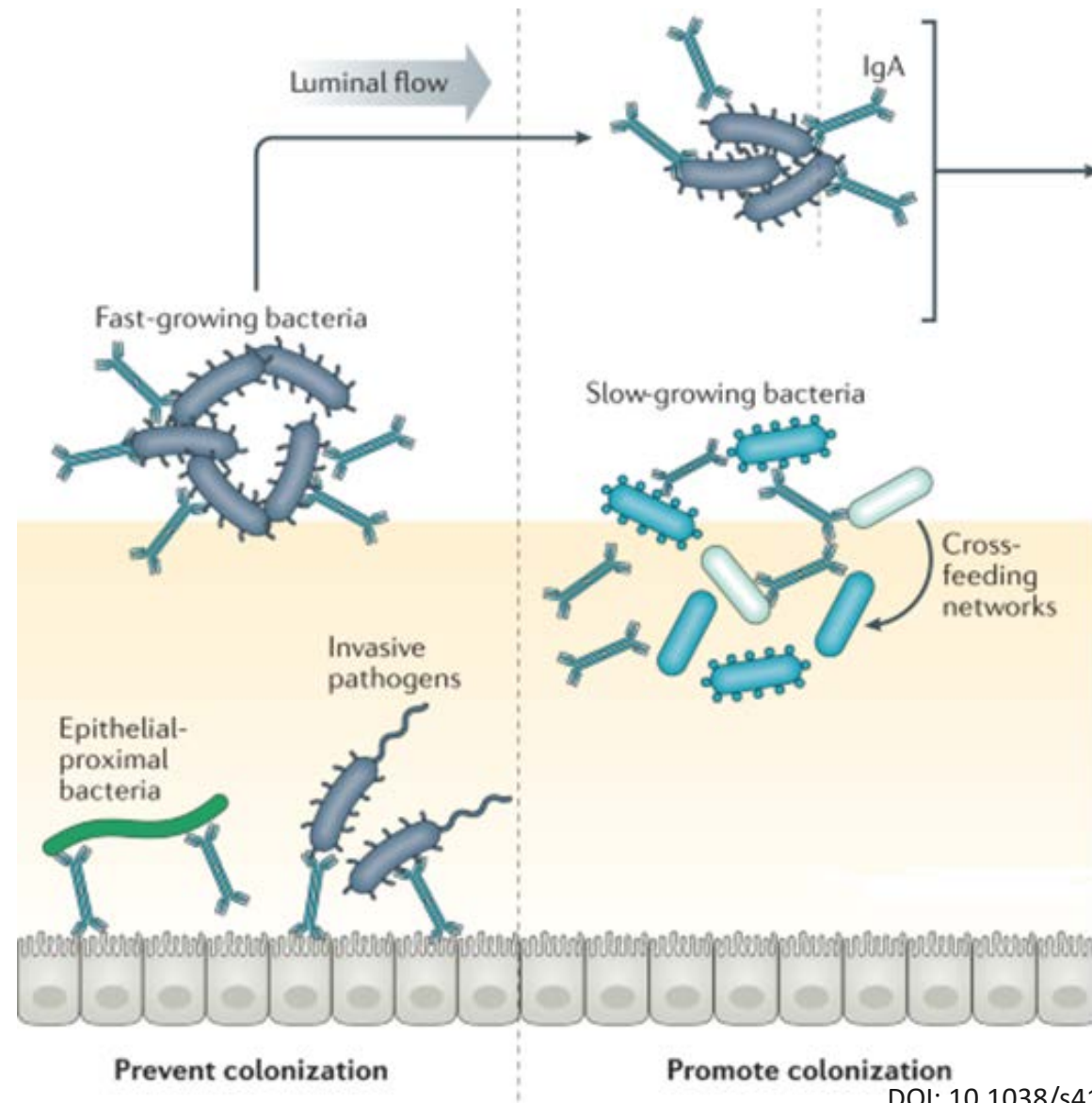
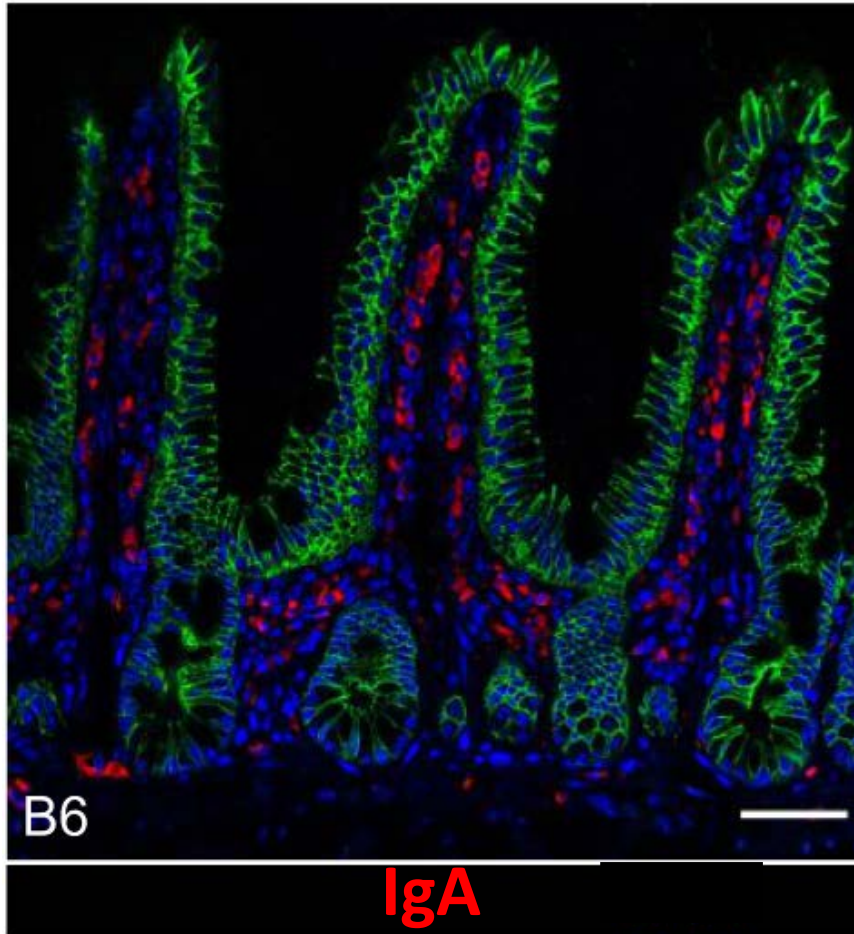
Excesso de PAMPs junto a produção de APRIL, BAFF e TGF- β por células dendríticas do intestino

Secreção de IgA em superfícies epiteliais

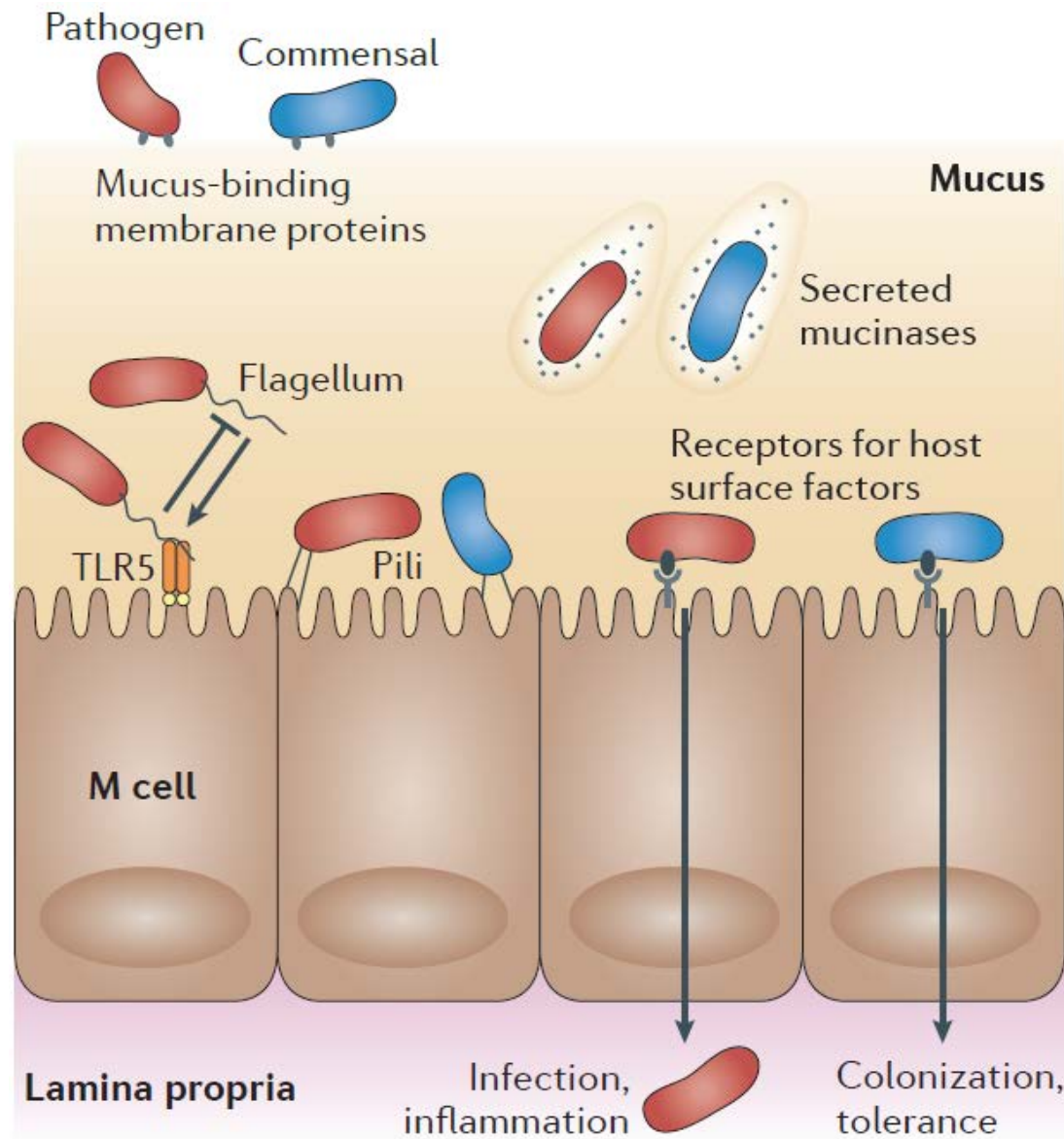


Secreção de IgA dimérica via receptor poli-Ig

Interação de IgA com microbiota

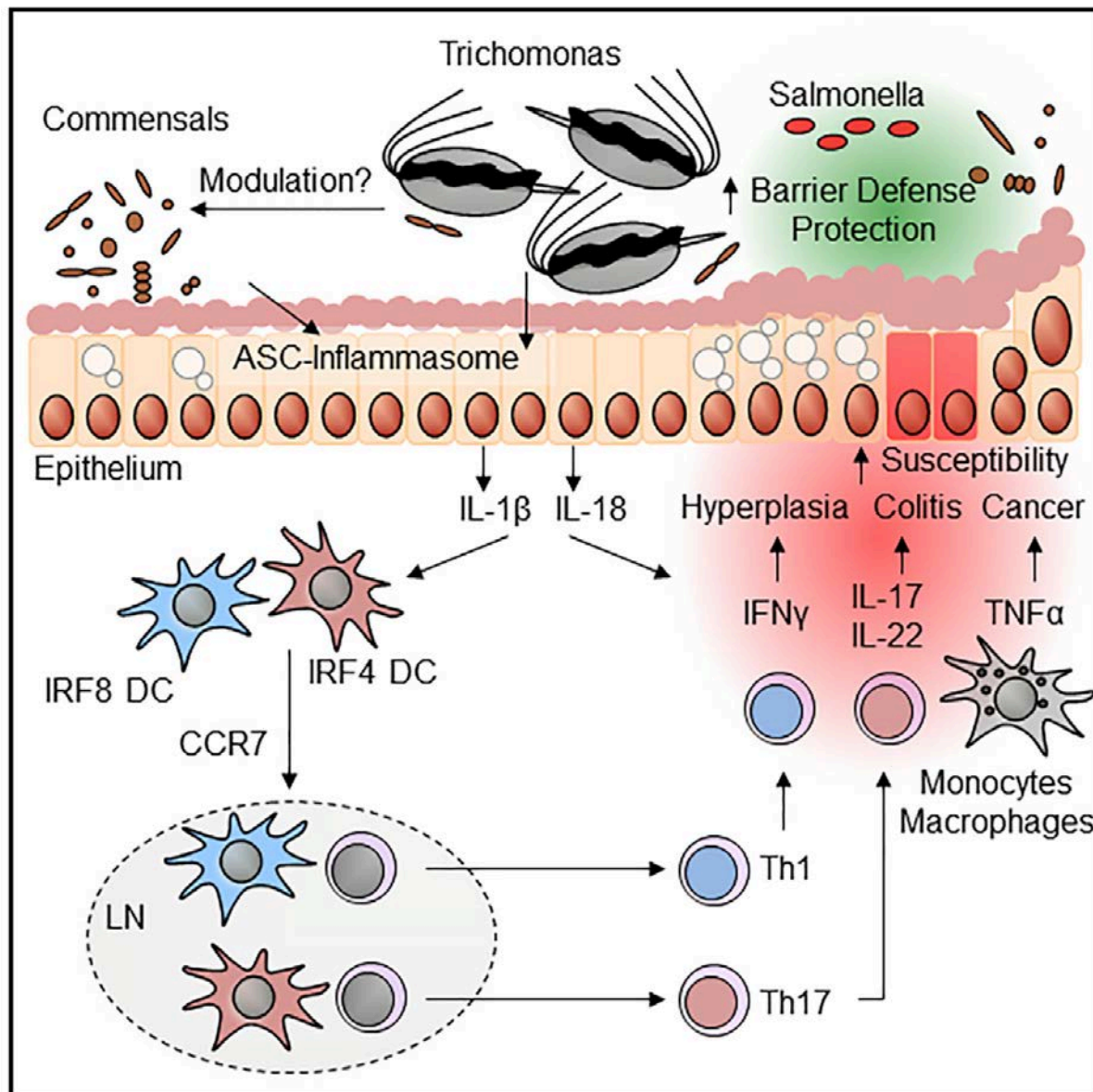


Microbiota saudável



- ✓ Competem com patógenos
- ✓ Metabólitos utilizáveis pelo hospedeiro
- ✓ Degradação de produtos tóxicos
- ✓ Modulação do sistema imune
- ✓ Síntese de vitaminas (B12, K)

Microbiota na doença



Intestino:

- *Crohn's Disease*
- *Colite Ulcerativa*
- *Câncer*

Estômago

- *Úlcera, câncer colorretal*

Trato Urogenital

- *Câncer*

Pulmão

- *Fibrose cística*

Pele:

- *Psoríase*

Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –
CAPÍTULO 14: IMUNIDADE PRIVILEGIADA EM BARREIRAS EPITELIAIS E TECIDOS IMUNOPRIVILEGIADOS
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 -
CAPÍTULO 14: IMUNIDADE PRIVILEGIADA EM BARREIRAS EPITELIAIS E TECIDOS IMUNOPRIVILEGIADOS

Questões

