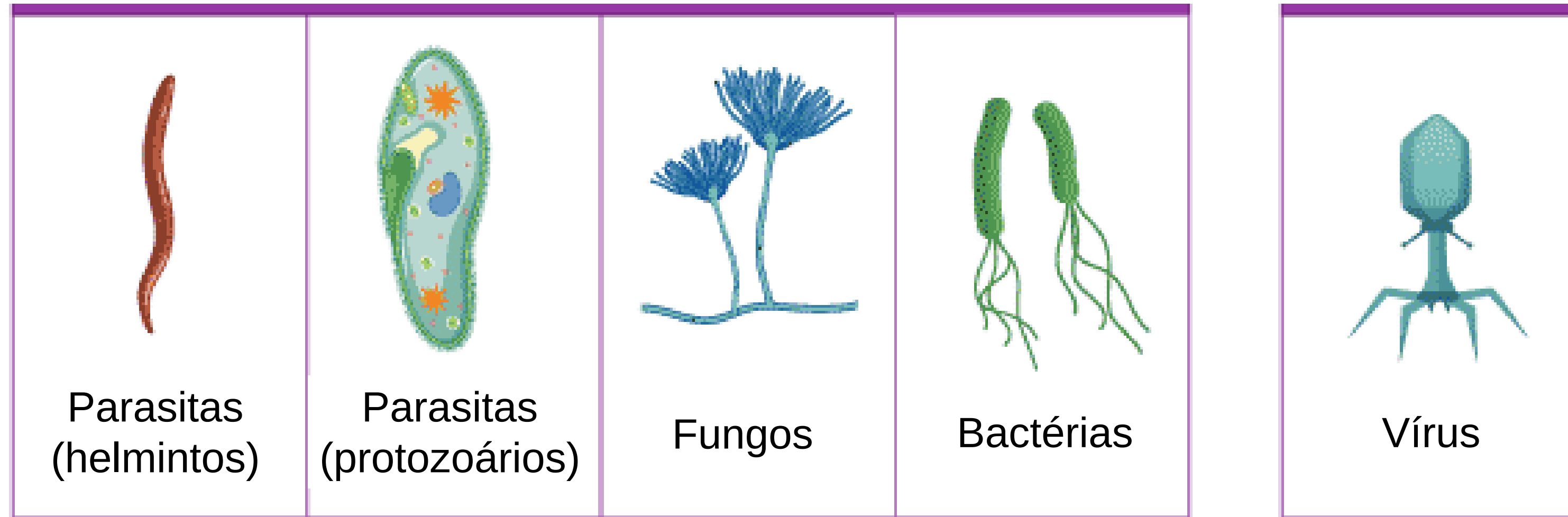


Imunologia das Infecções e Mecanismos de Evasão da Resposta Imune por Patógenos

Disciplina BMI 102: Imunologia

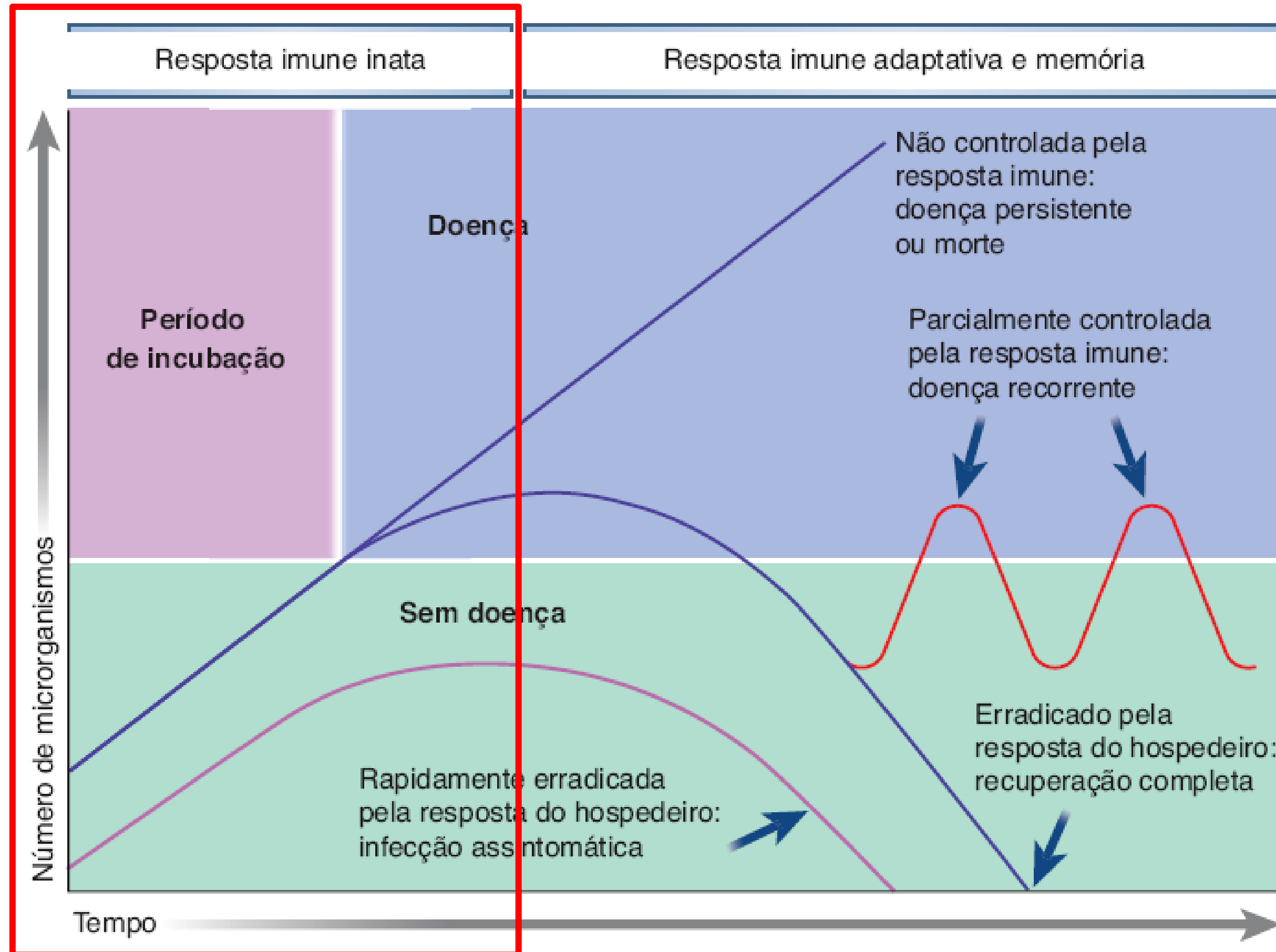
Prof. Dr. Diego Luís Costa

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.

Possíveis cursos de infecções

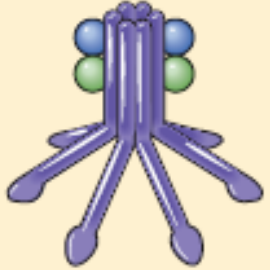
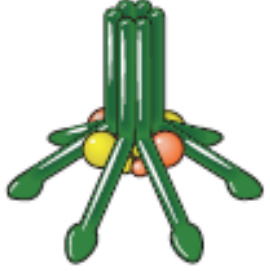


O que o sistema imune inato reconhece?

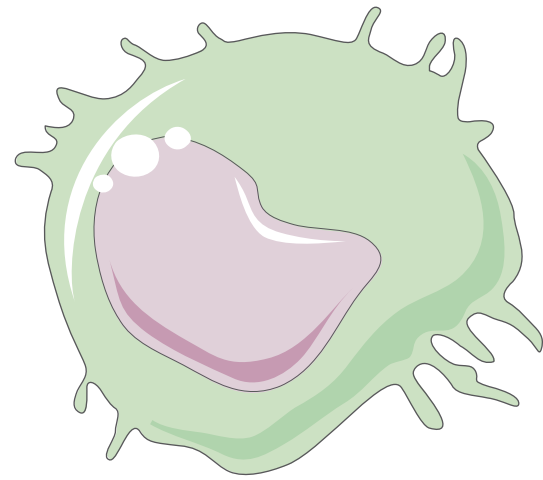
Padrões moleculares compartilhados por microrganismos – Padrões moleculares associados a patógenos (Pathogen Associated Molecular Patterns) - **PAMPs**

Moléculas próprias que sinalizam dano celular / tecidual – Padrões moleculares associados a perigo (Danger Associated Molecular Patterns) - **DAMPs**

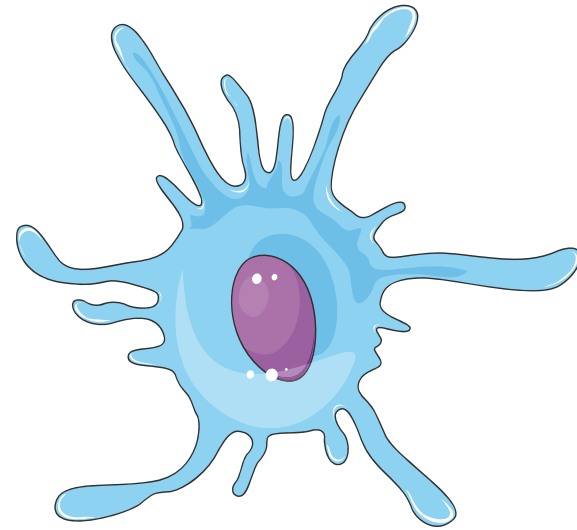
Componentes do sistema imune inato - Solúveis

Receptores de Reconhecimento de Padrão Solúveis	Localização	Exemplos específicos	Ligantes (PAMPs ou DAMPs)
Pentraxinas 	Plasma	Proteína C reativa	Fosforilcolina e fosfatidiletanolamina microbianas
Colectinas 	Plasma Alvéolos	Lectina ligante de manose Proteínas surfactantes SP-A e SP-D	Carboidratos com manose e frutose terminais Várias estruturas microbianas
Ficolinas 	Plasma	Ficolina	Componentes N-acetilglicosamina e ácido lipoteicoico de paredes celulares de bactérias Gram-positivas
Complemento 	Plasma	Várias proteínas do complemento	Superfícies microbianas

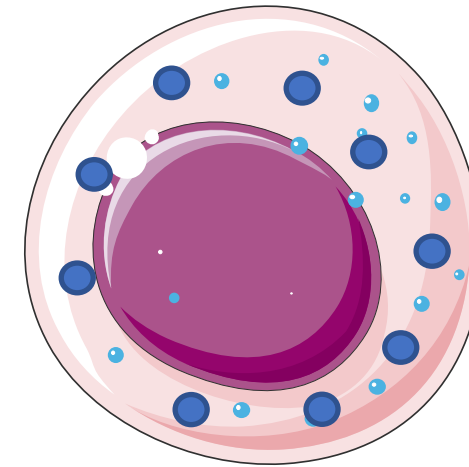
Componentes do sistema imune inato - Células



Macrófagos

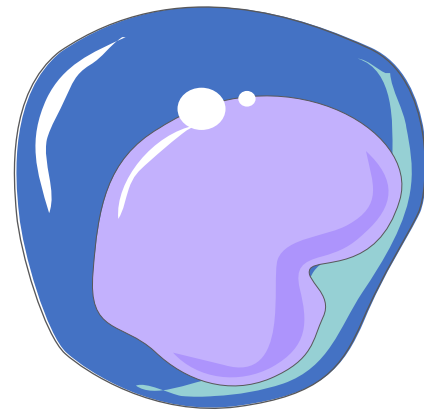


Células dendríticas

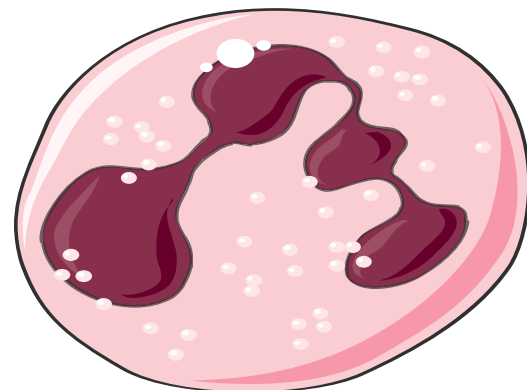


Mastócitos

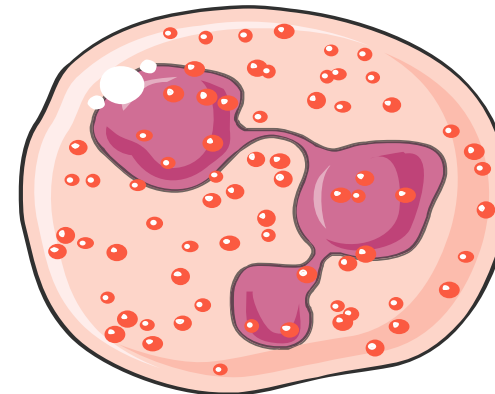
Teciduais



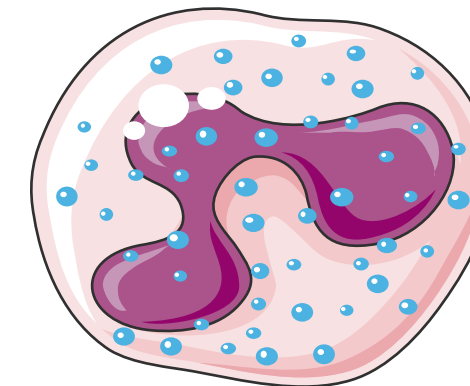
Monócitos



Neutrófilos

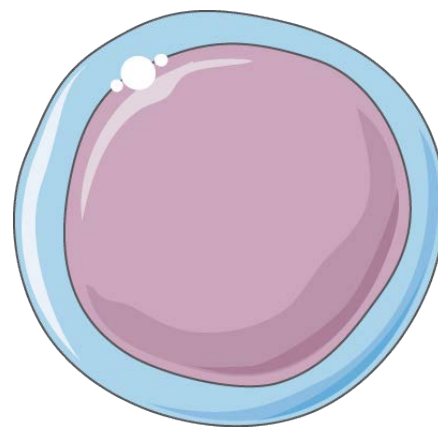


Eosinófilos

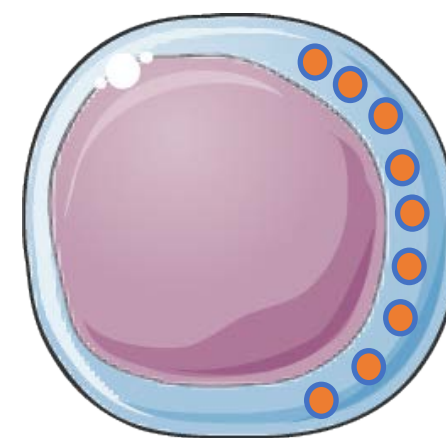


Basófilos

Circulantes

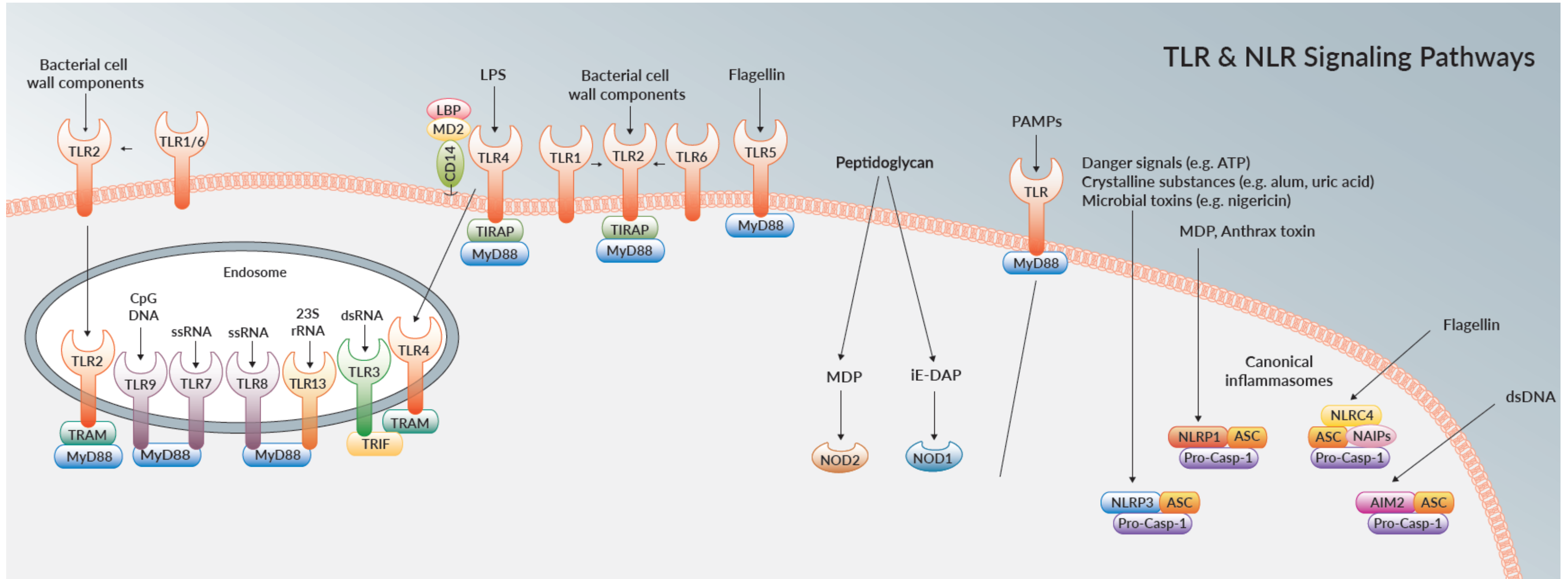


Células linfóides inatas



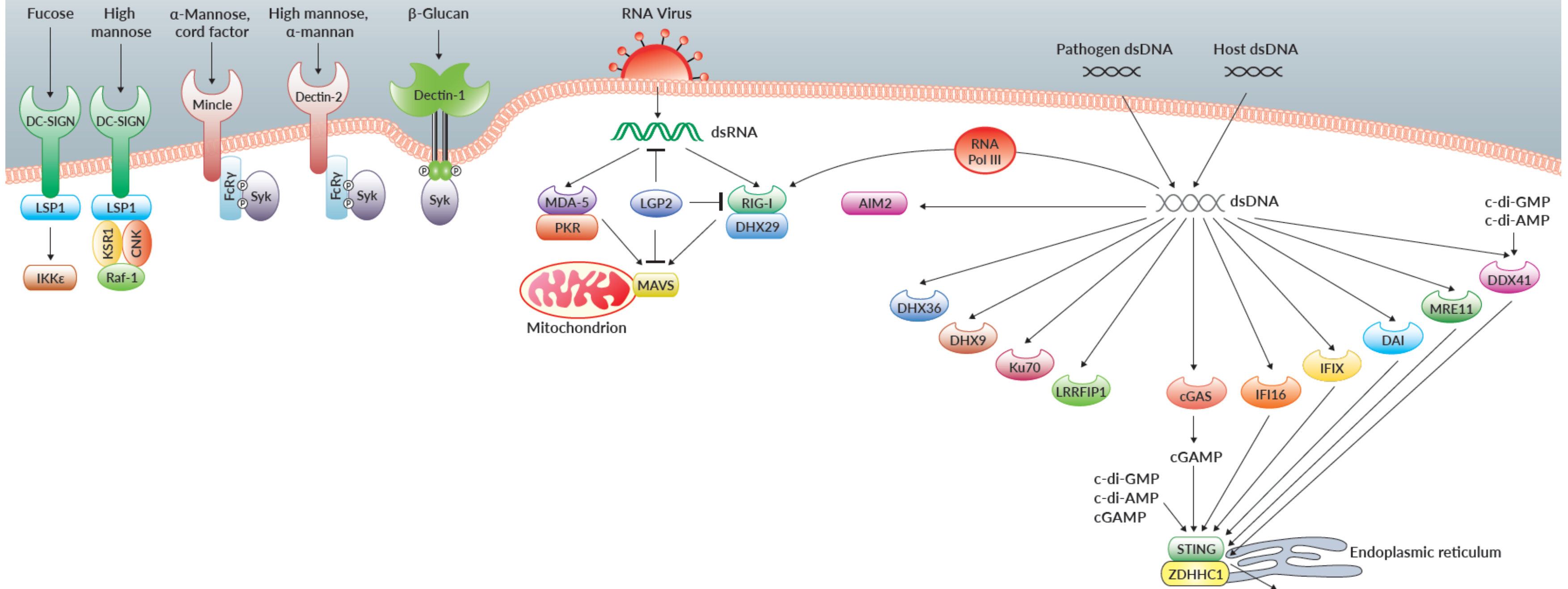
Células Natural Killer "NK"

Receptores de padrões e perigo em células apresentadoras de antígenos

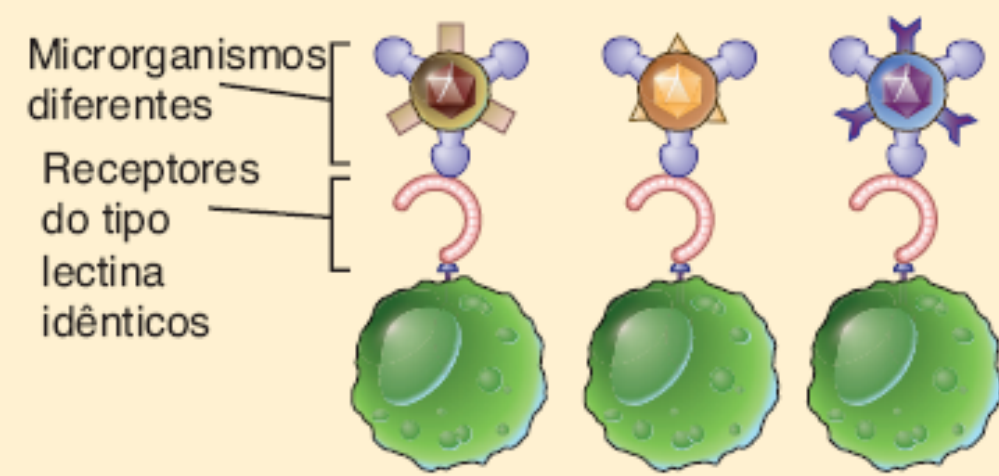
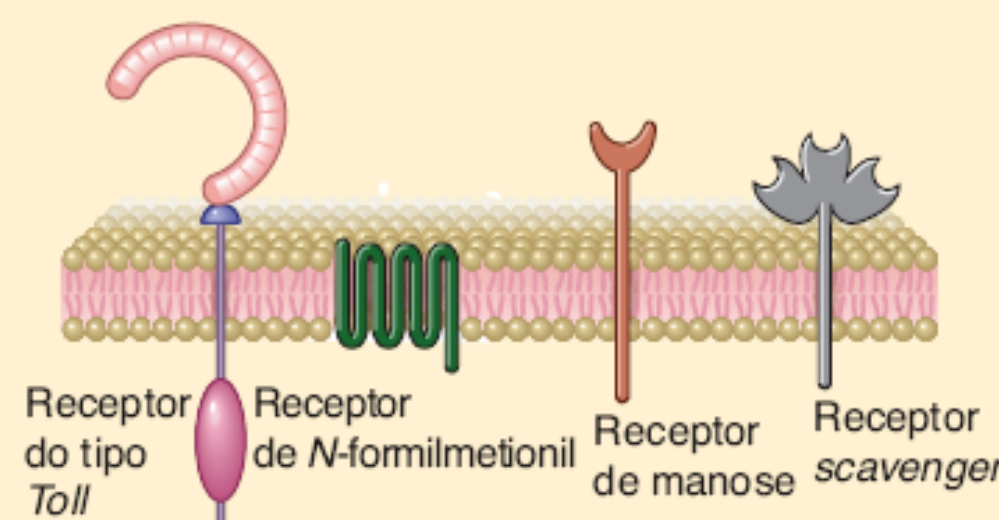


Receptores de padrões e perigo em células apresentadoras de antígenos

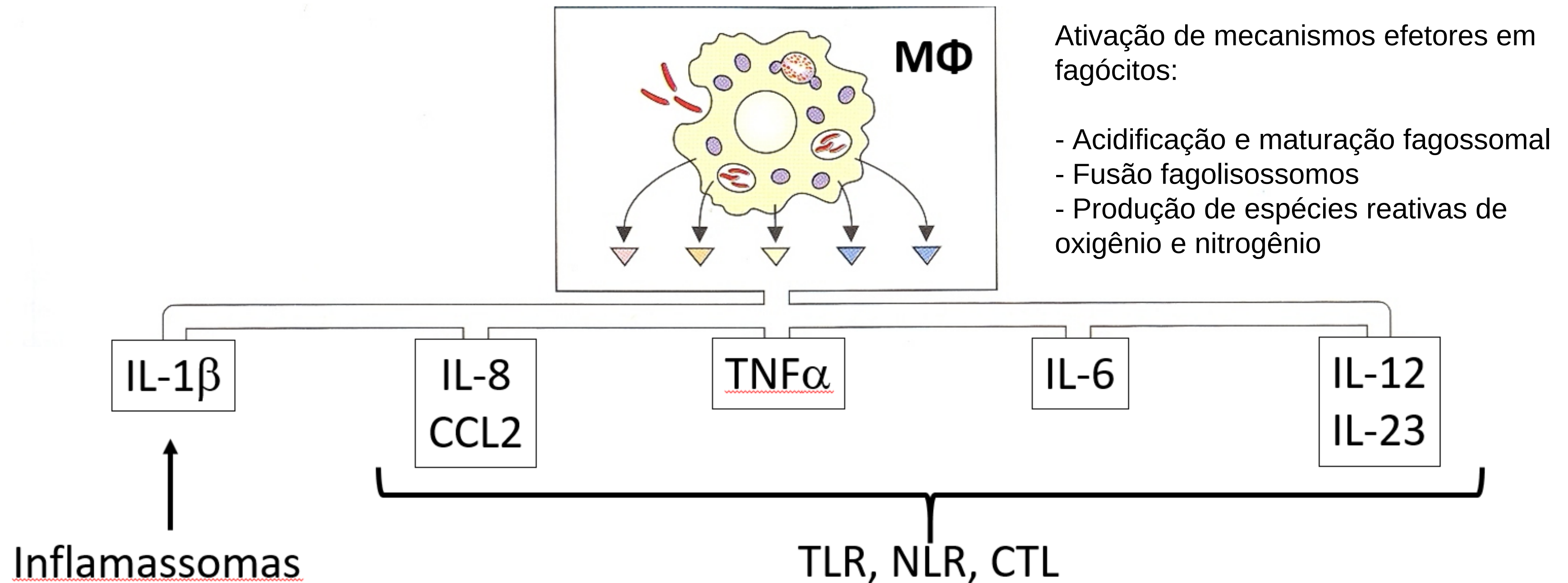
CLR, RLR & CDS Signaling Pathways



Variabilidade dos receptores de imunidade inata

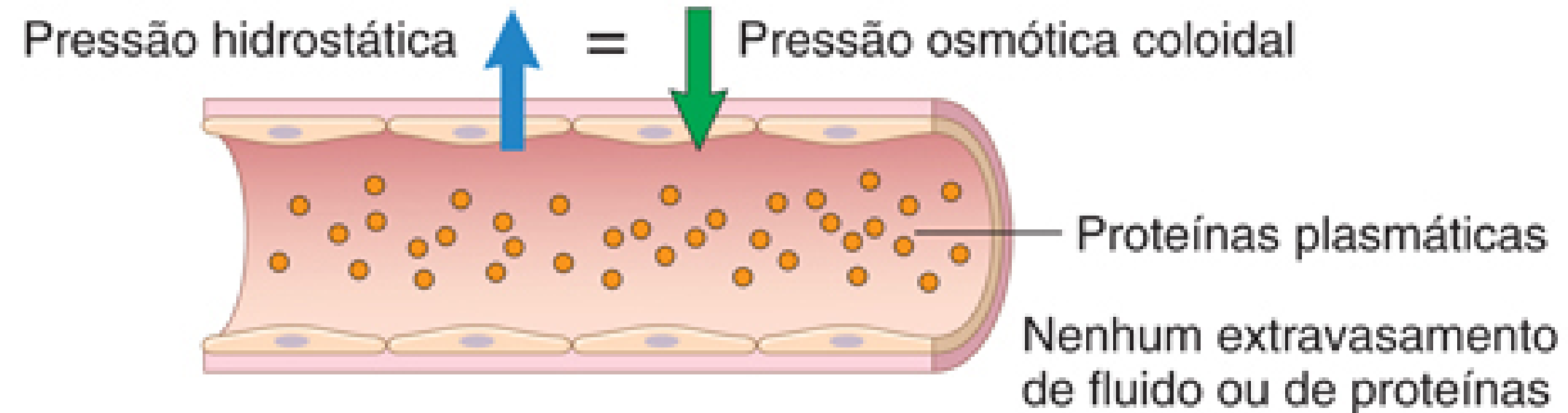
Imunidade inata	
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por classes de microrganismos (padrões moleculares associados ao patógeno) 
Número de moléculas microbianas reconhecidas	Cerca de 1.000 padrões moleculares (estimativa)
Receptores	Codificados na linhagem germinativa; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão) 
Número e tipos de receptores	< 100 tipos diferentes de receptores invariáveis
Distribuição dos receptores	Não clonal: receptores idênticos em todas as células da mesma linhagem
Genes codificadores de receptores	Codificados na linhagem germinativa, em todas as células
Discriminação de próprio e não próprio	Sim; as células sadias do hospedeiro não são reconhecidas ou podem expressar moléculas que previnem reações imunes inatas

Consequências da ativação de células de imunidade inata



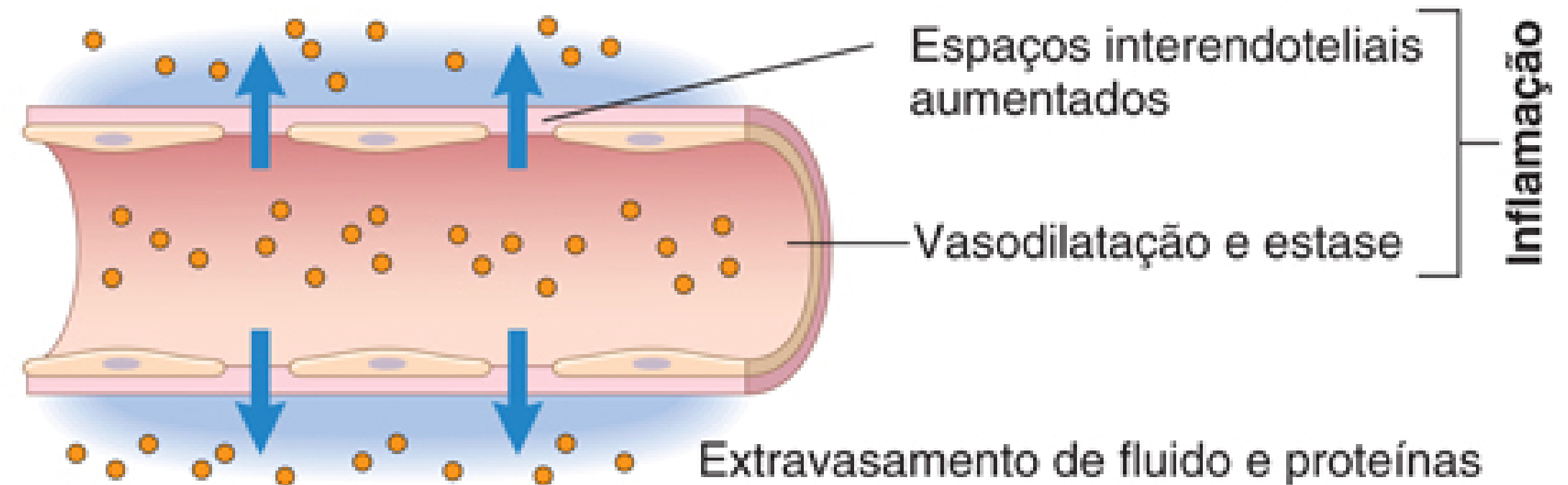
Consequências da ativação de células de imunidade inata

A. NORMAL

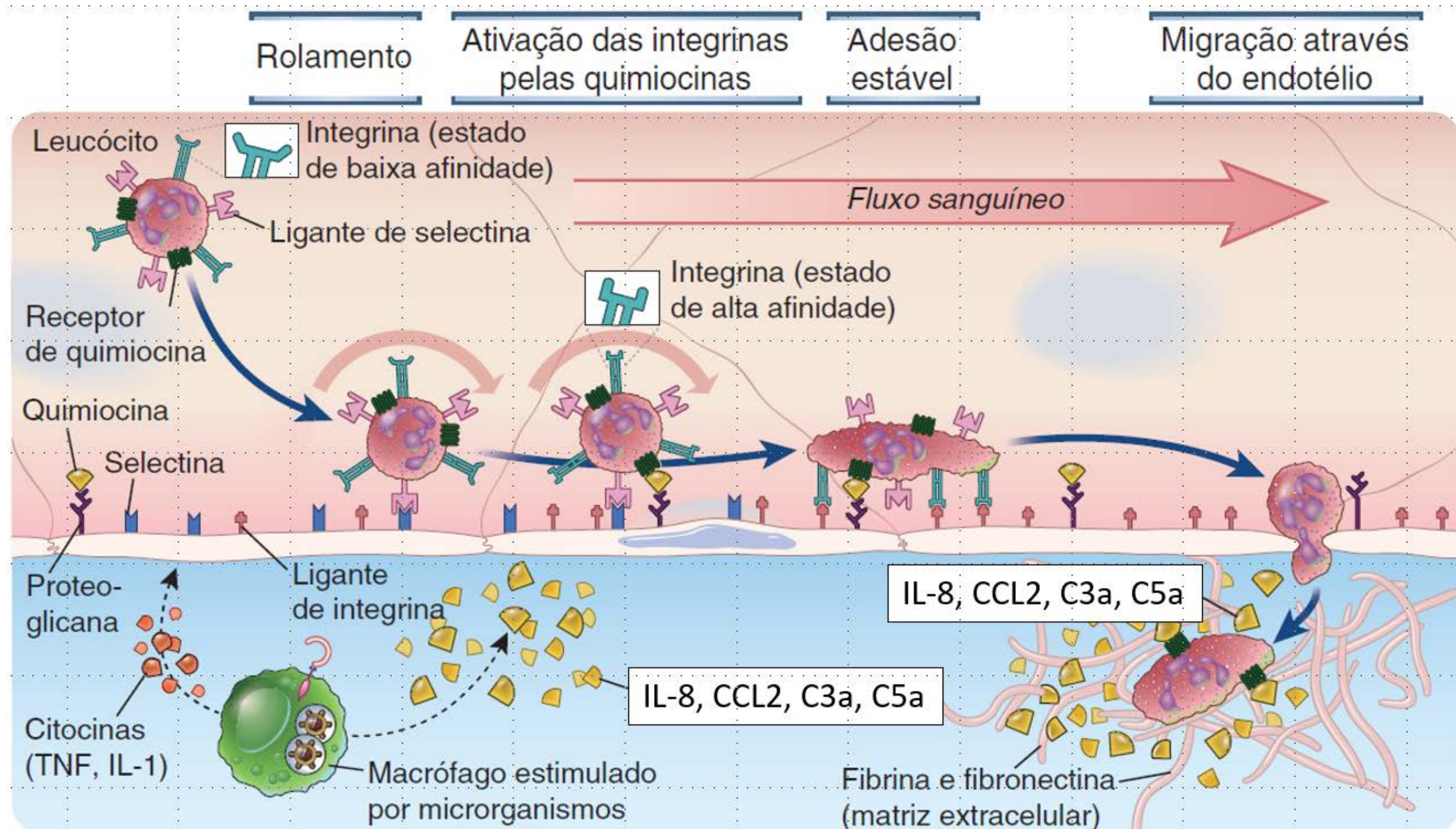


B. EXSUDATO

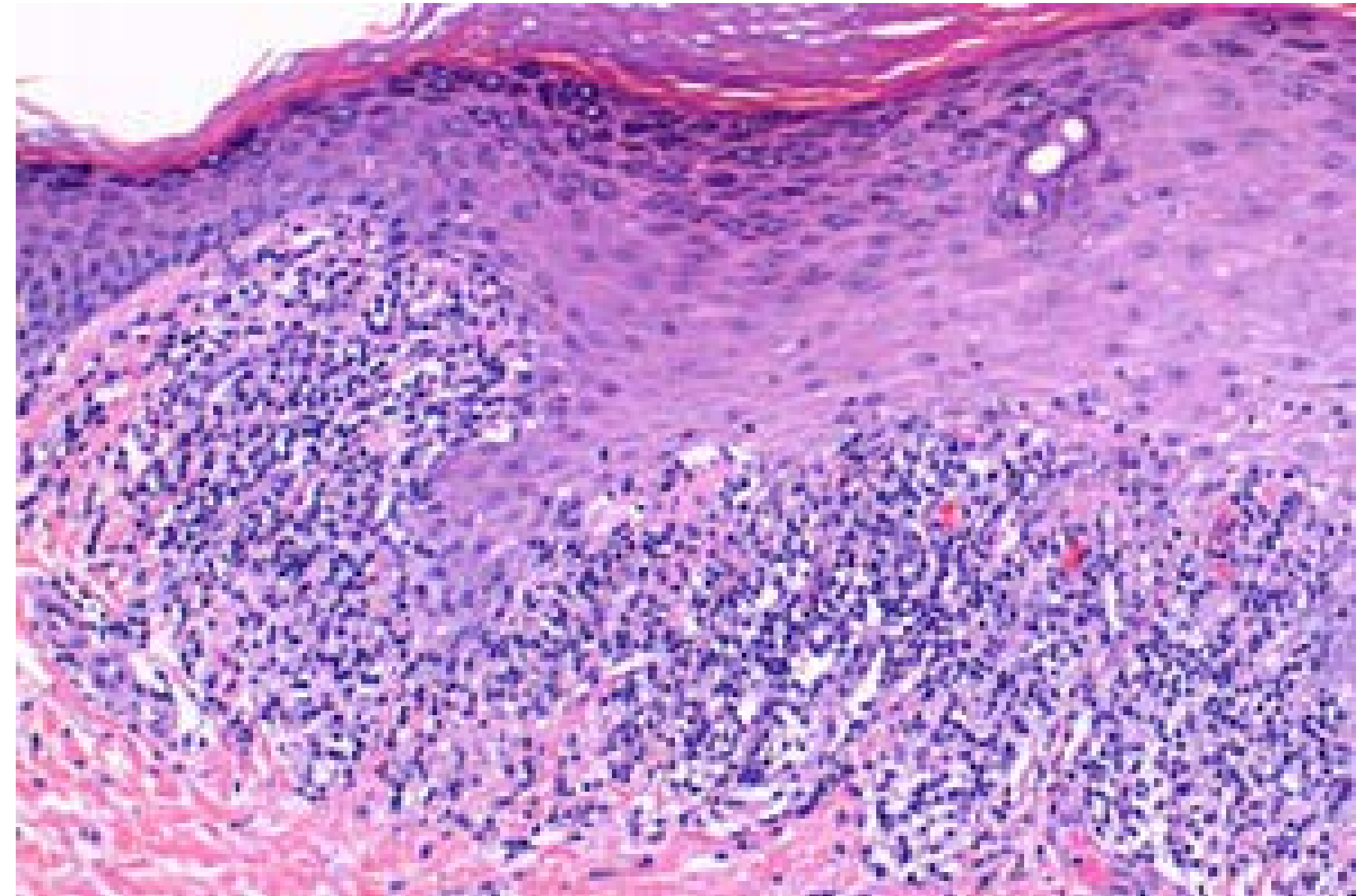
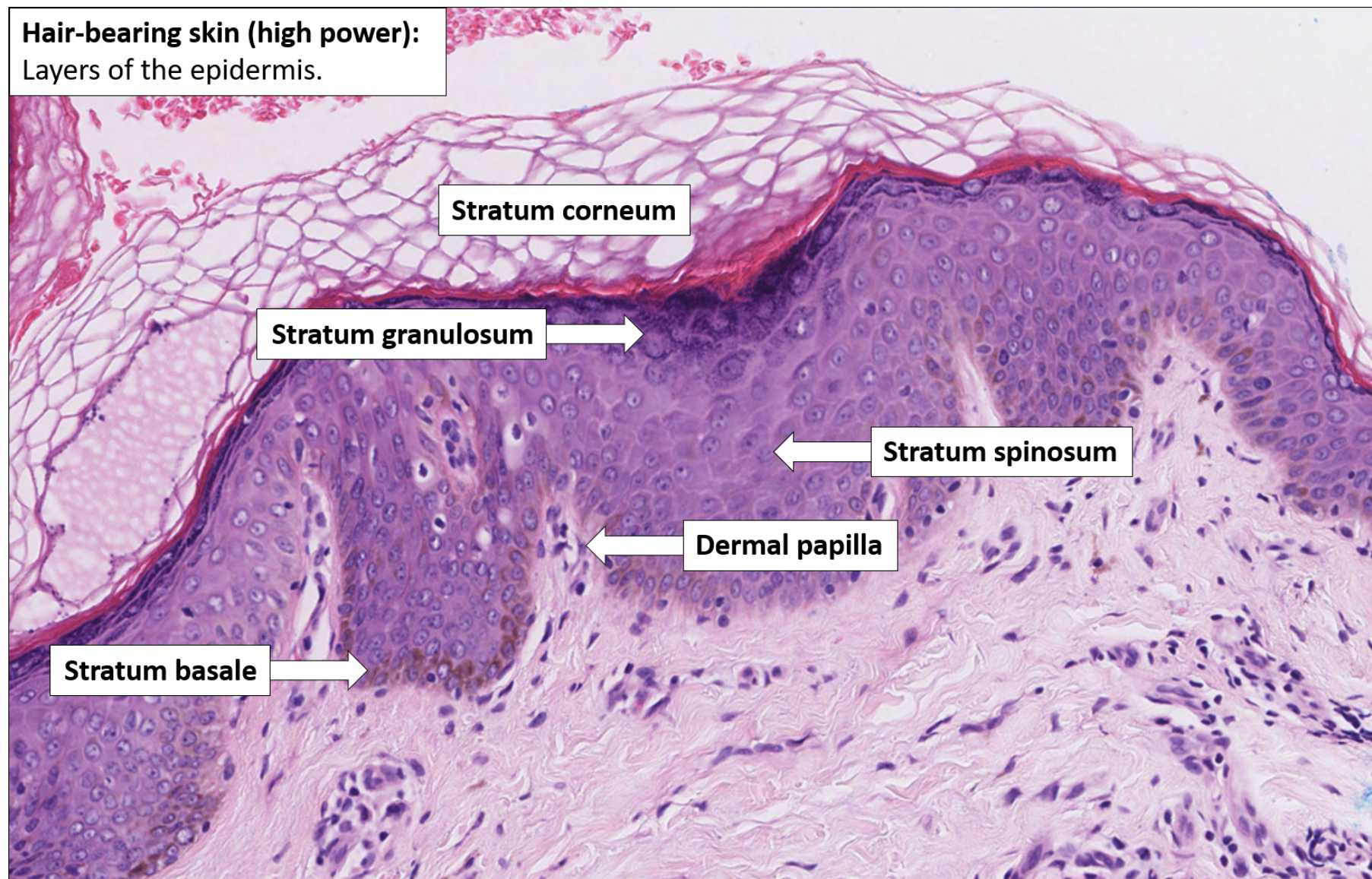
(alto conteúdo de proteínas e pode conter alguns leucócitos e eritrócitos)



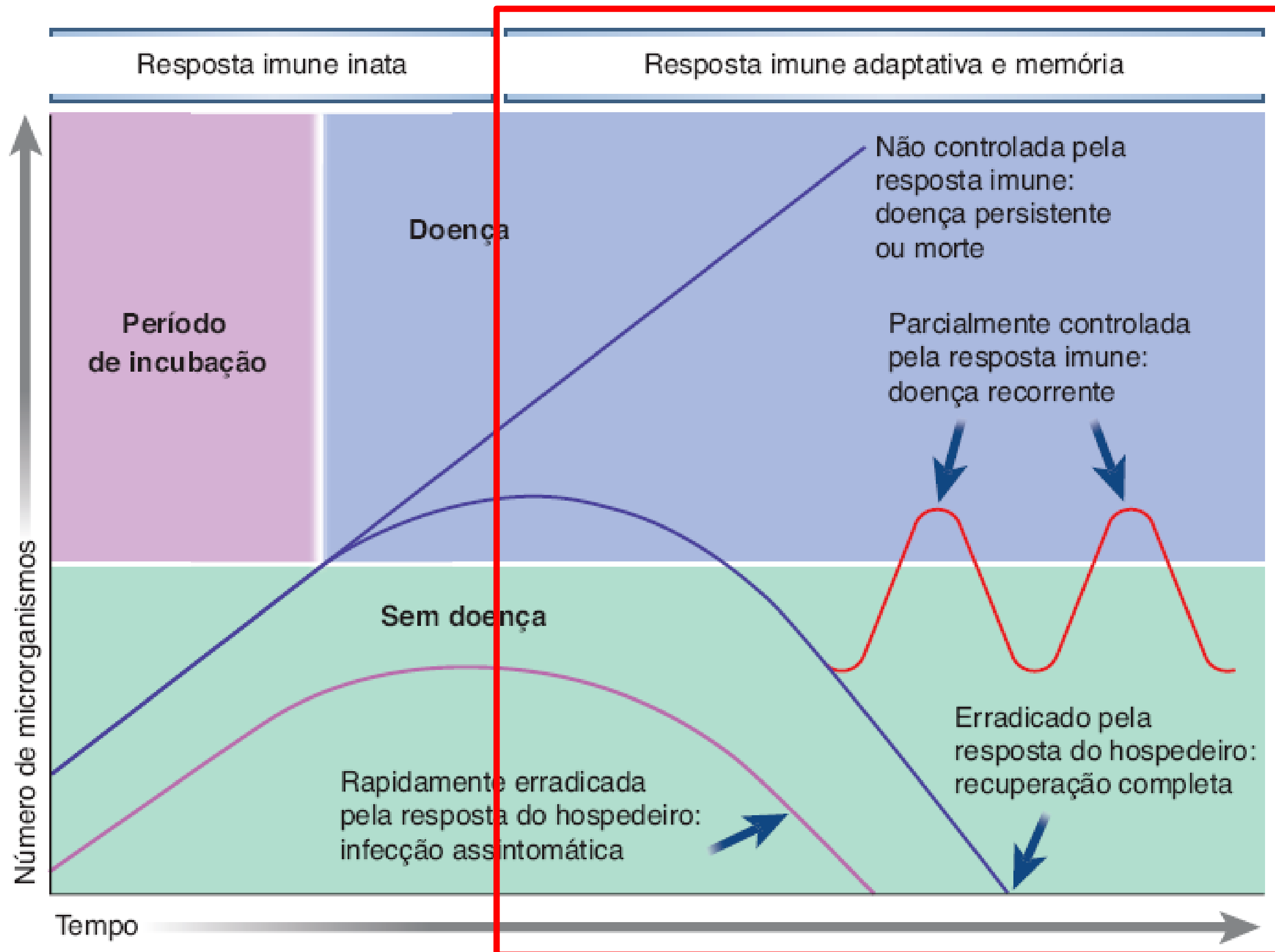
Migração celular



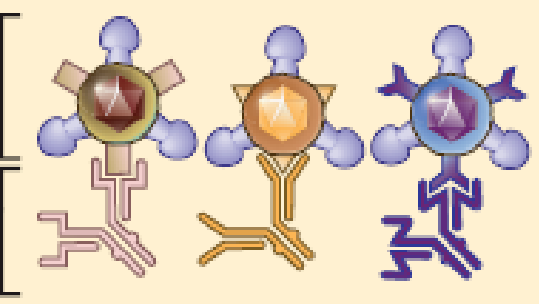
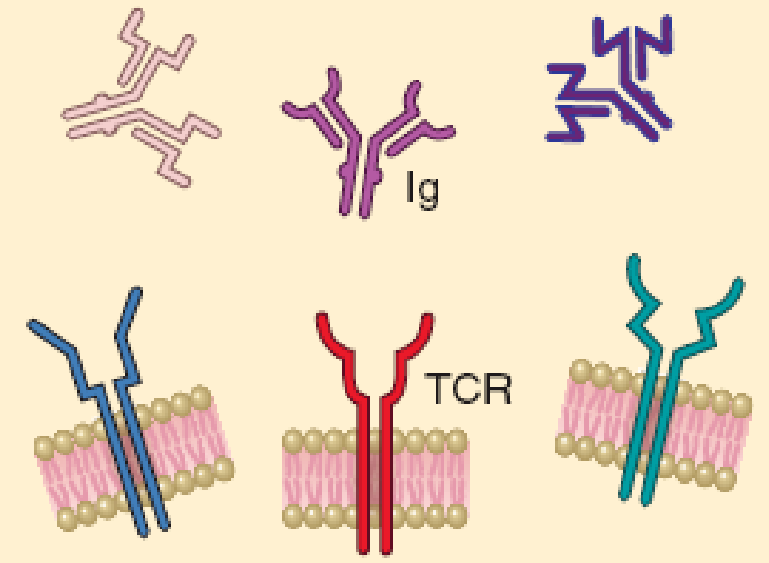
Pele normal x pele inflamada



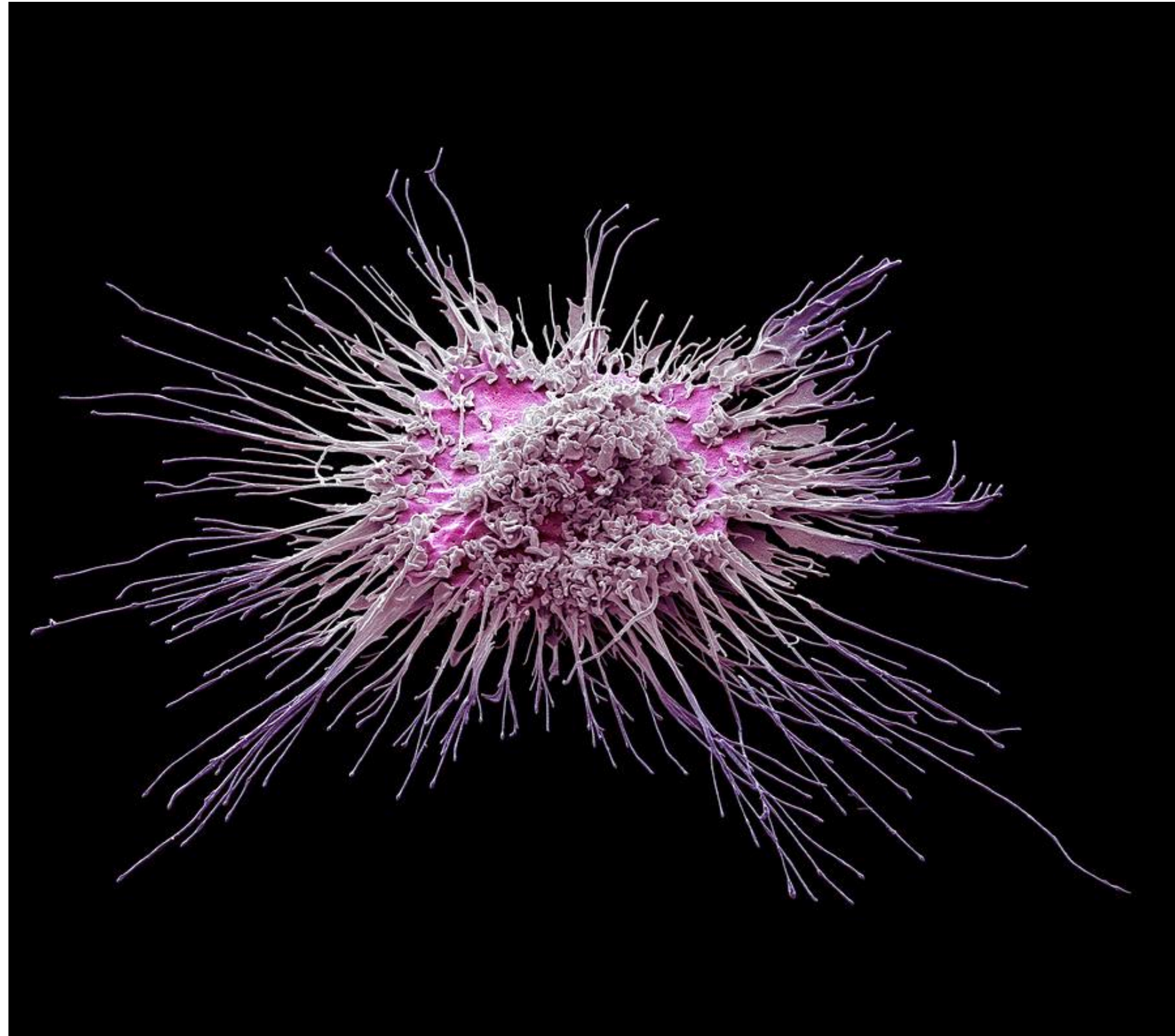
Possíveis cursos de infecções



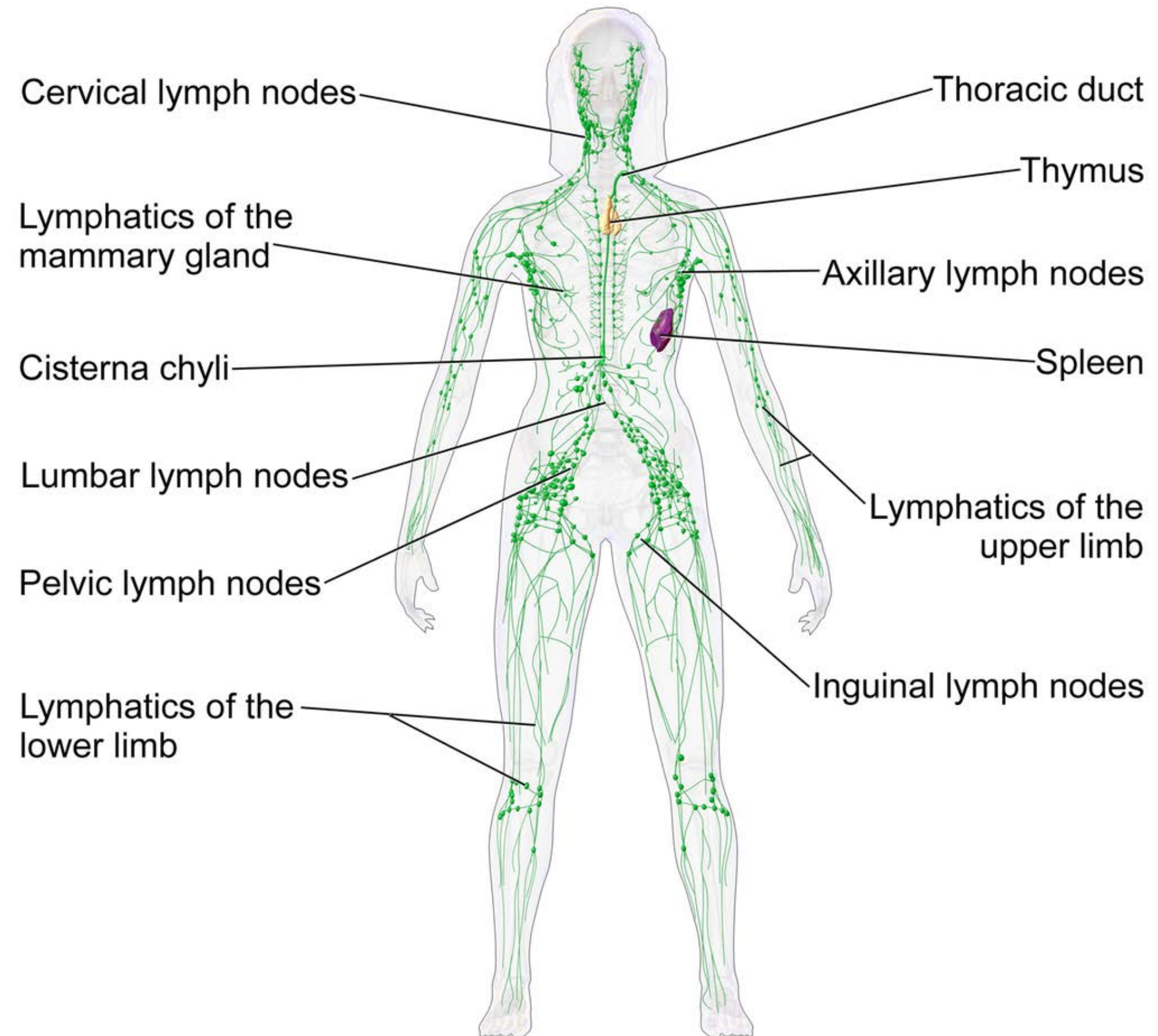
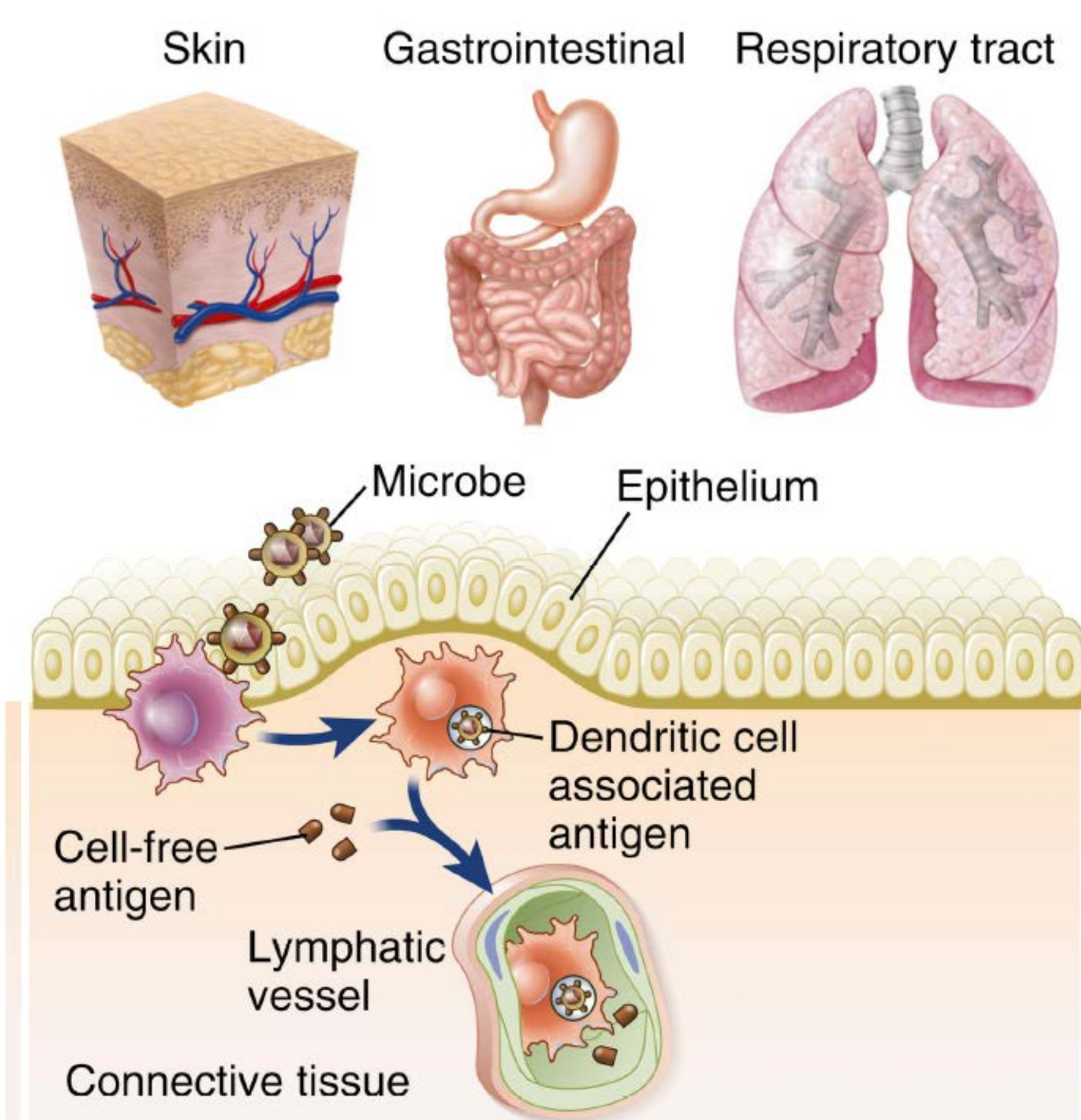
Variabilidade dos receptores de imunidade adquirida

Imunidade adaptativa	
Especificidade	Para detalhe estrutural de moléculas microbianas (antígenos); pode reconhecer antígenos não microbianos Microrganismos diferentes Moléculas de anticorpos distintas 
Número de moléculas microbianas reconhecidas	> 10 ⁷ antígenos
Receptores	Codificados por genes produzidos por recombinação somática de segmentos de genes; maior diversidade 
Número e tipos de receptores	Apenas dois tipos de receptores (Ig e TCR), com milhões de variações de cada
Distribuição dos receptores	Clonal: clones de linfócitos com especificidades distintas expressam receptores diferentes
Genes codificadores de receptores	Formados por recombinação somática de segmentos gênicos apenas em células B e T
Discriminação de próprio e não próprio	Sim; com base na eliminação ou inativação de linfócitos autorreativos; pode ser imperfeita (originando autoimunidade)

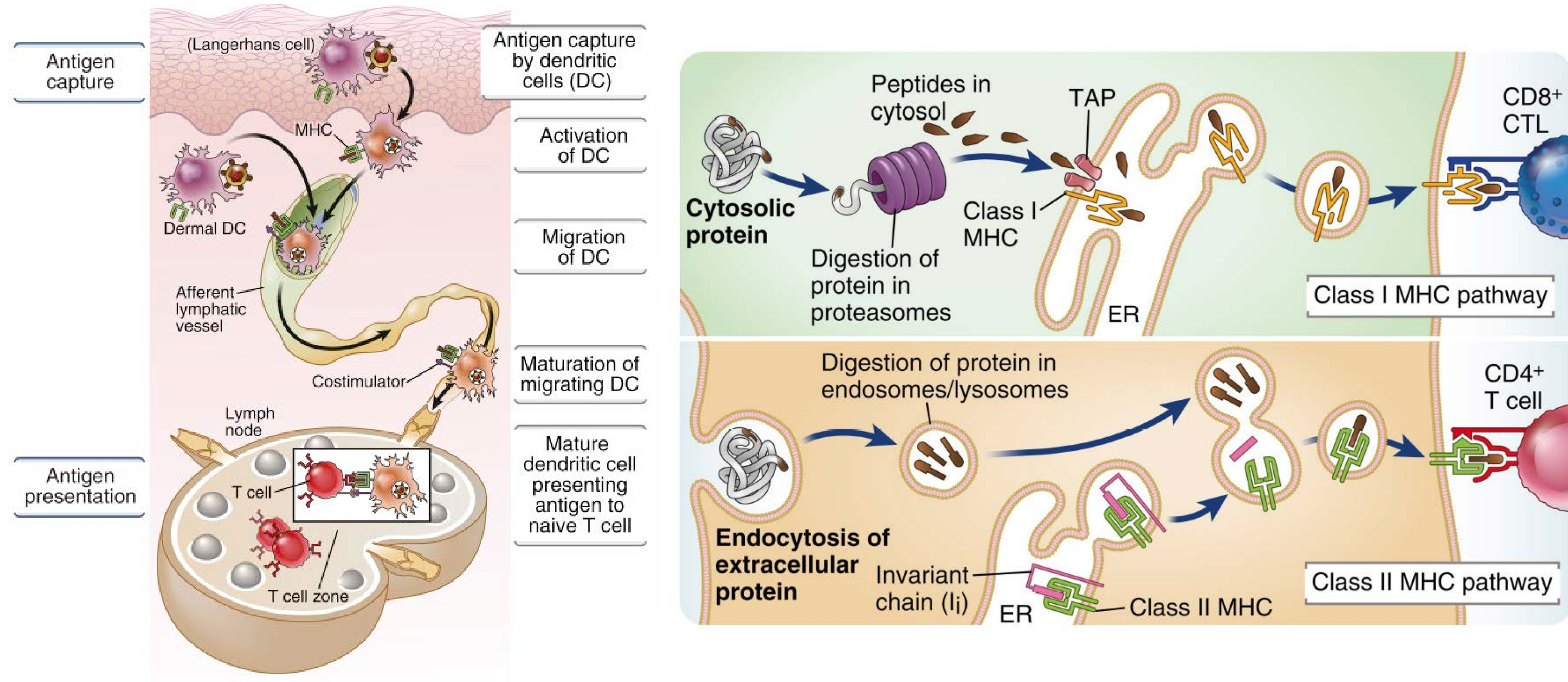
Células dendríticas – Apresentadoras profissionais de antígenos



Migração de Células Dendríticas

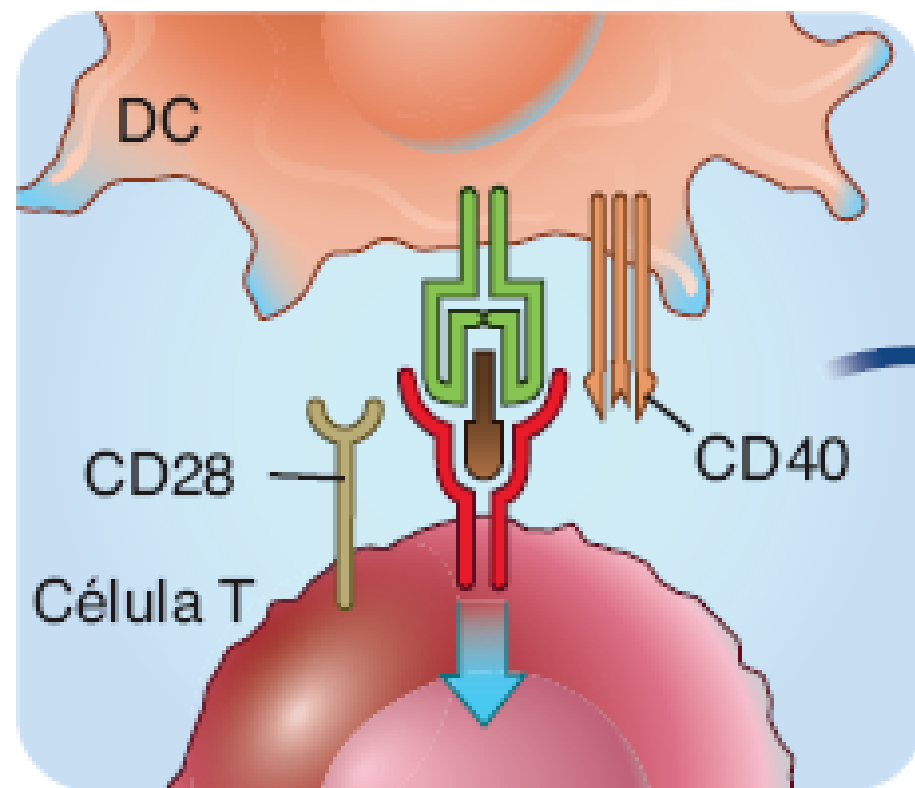


Apresentação de antígenos nos linfonodos

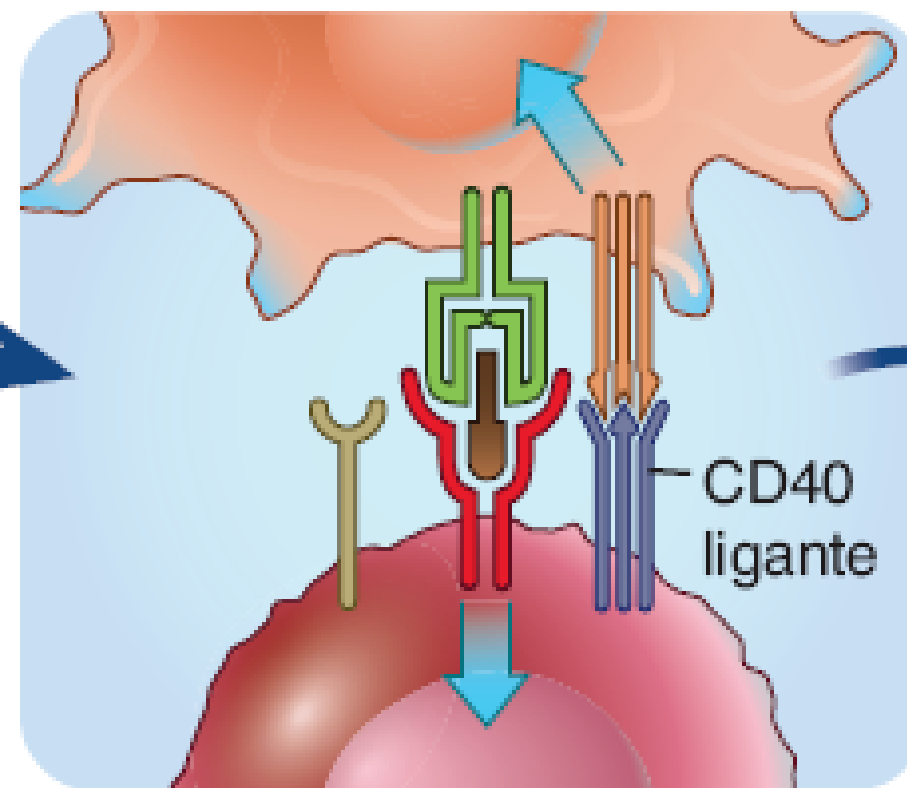


Sinal 1 e sinal 2 (Coestímulo)

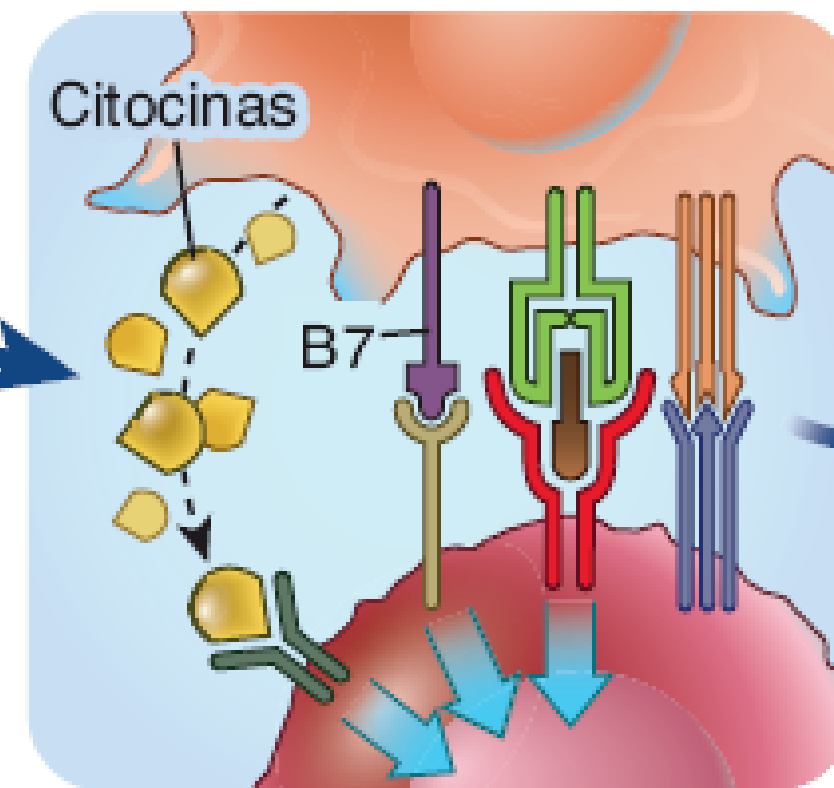
Células T reconhecem o antígeno (com ou sem coestimuladores B7), causando a expressão de CD40L nas células T



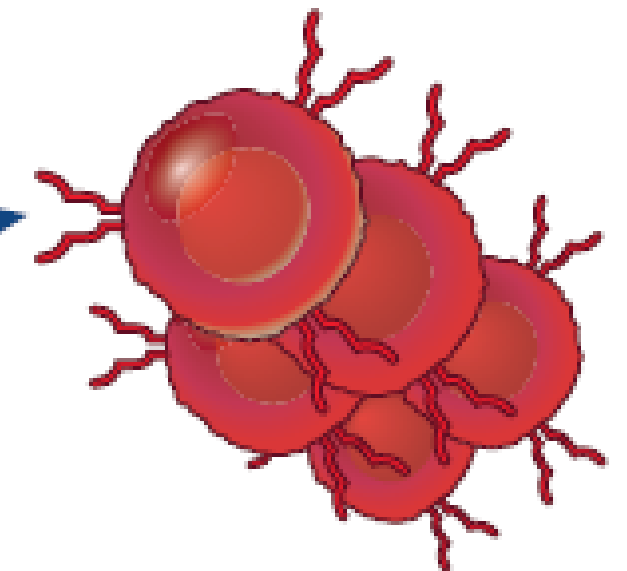
CD40L liga-se a CD40 na DC; leva à expressão de B7 na DC; secreção de citocinas



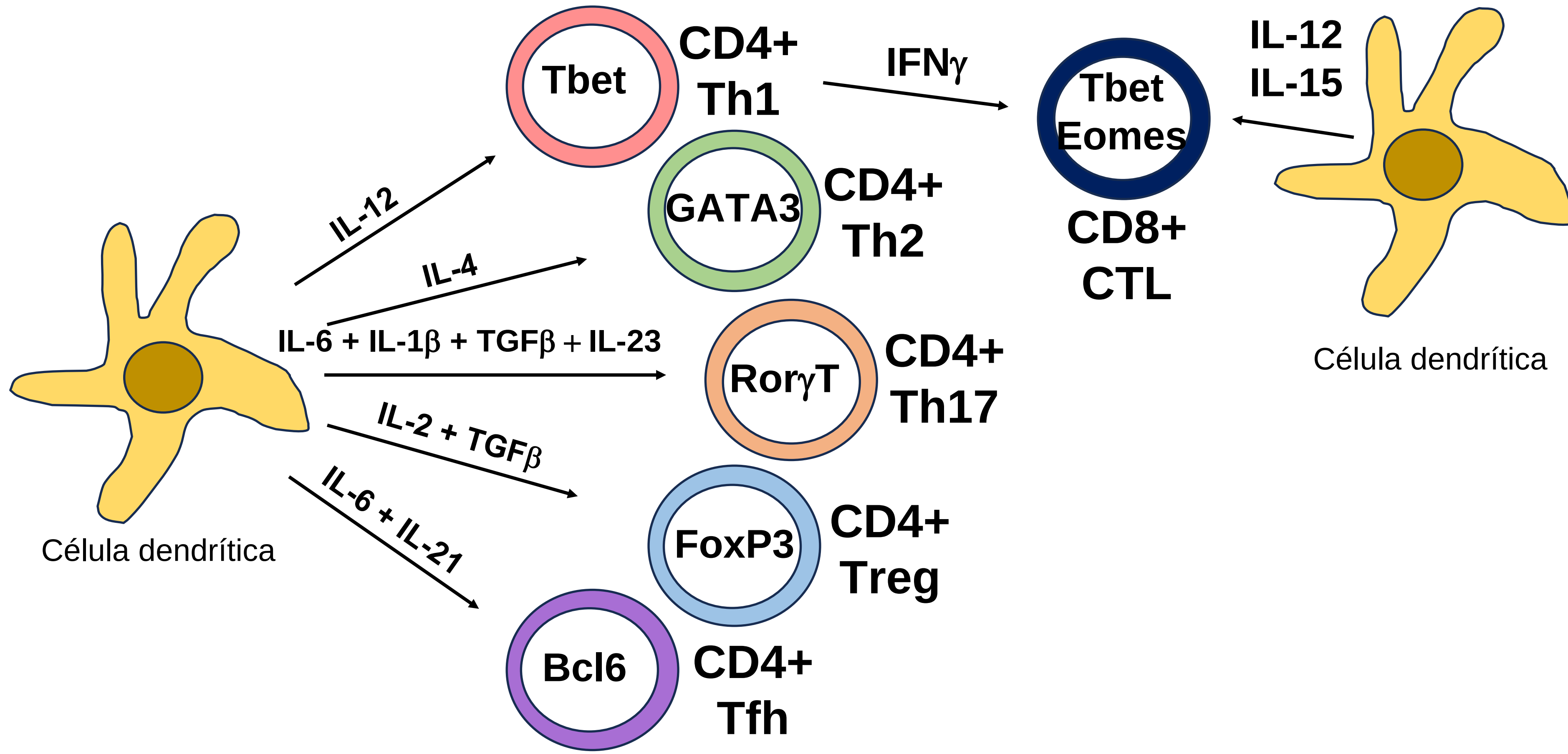
As DCs ativadas estimulam a proliferação e a diferenciação de células T



Aumento da proliferação e diferenciação da célula T

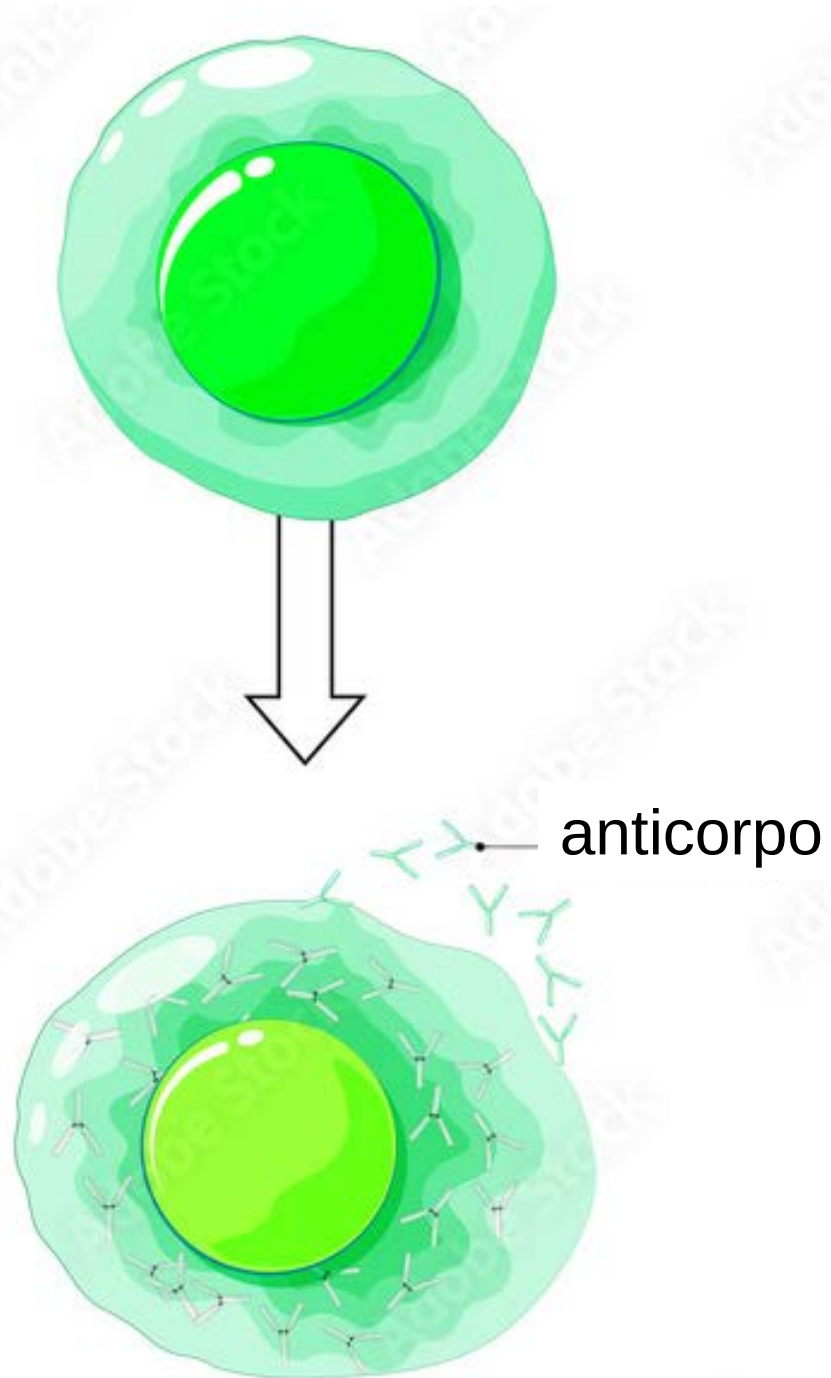


Sinal 3 - Citocinas

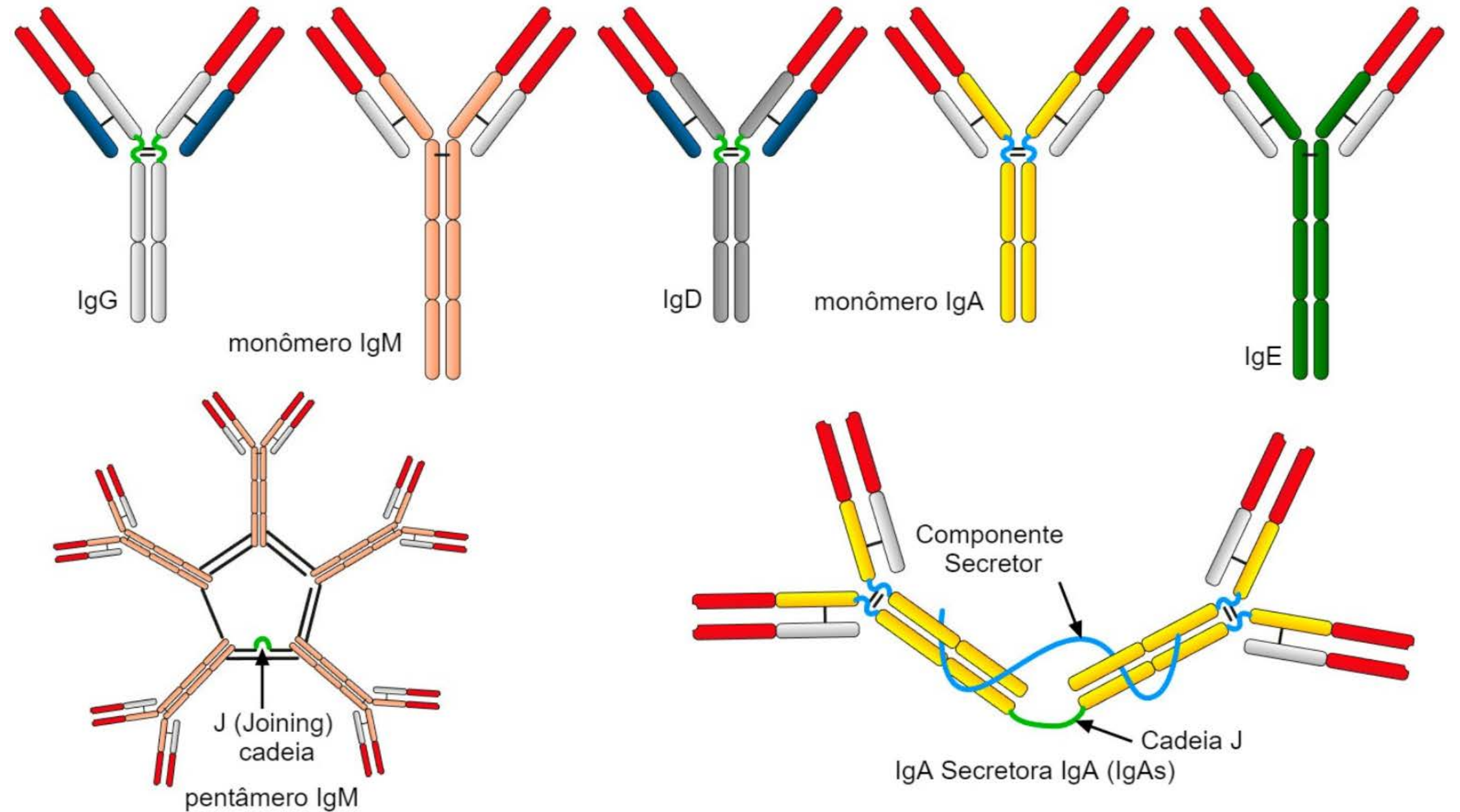


Linfócitos B / plasmócitos - anticorpos

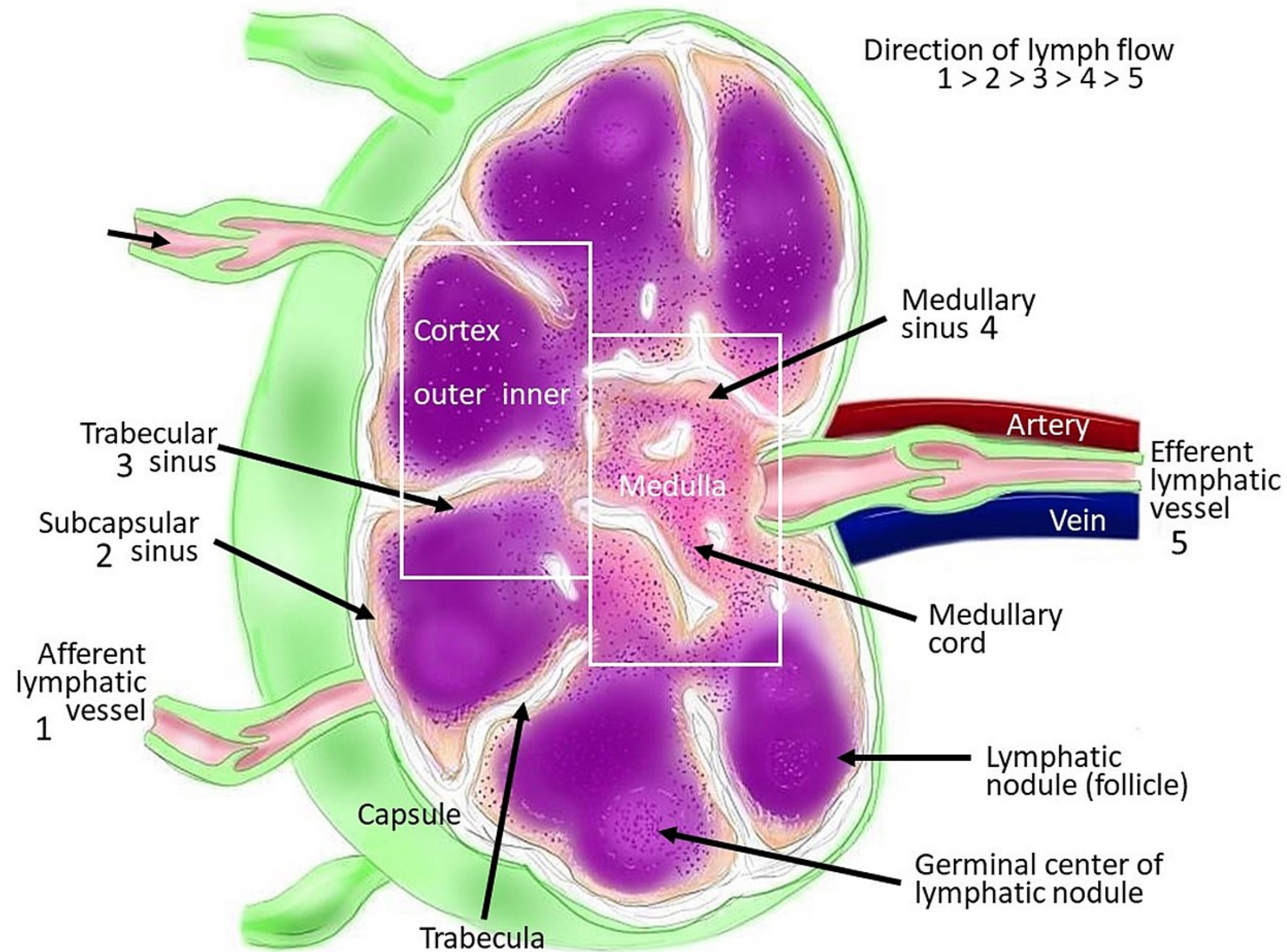
Linfócito B



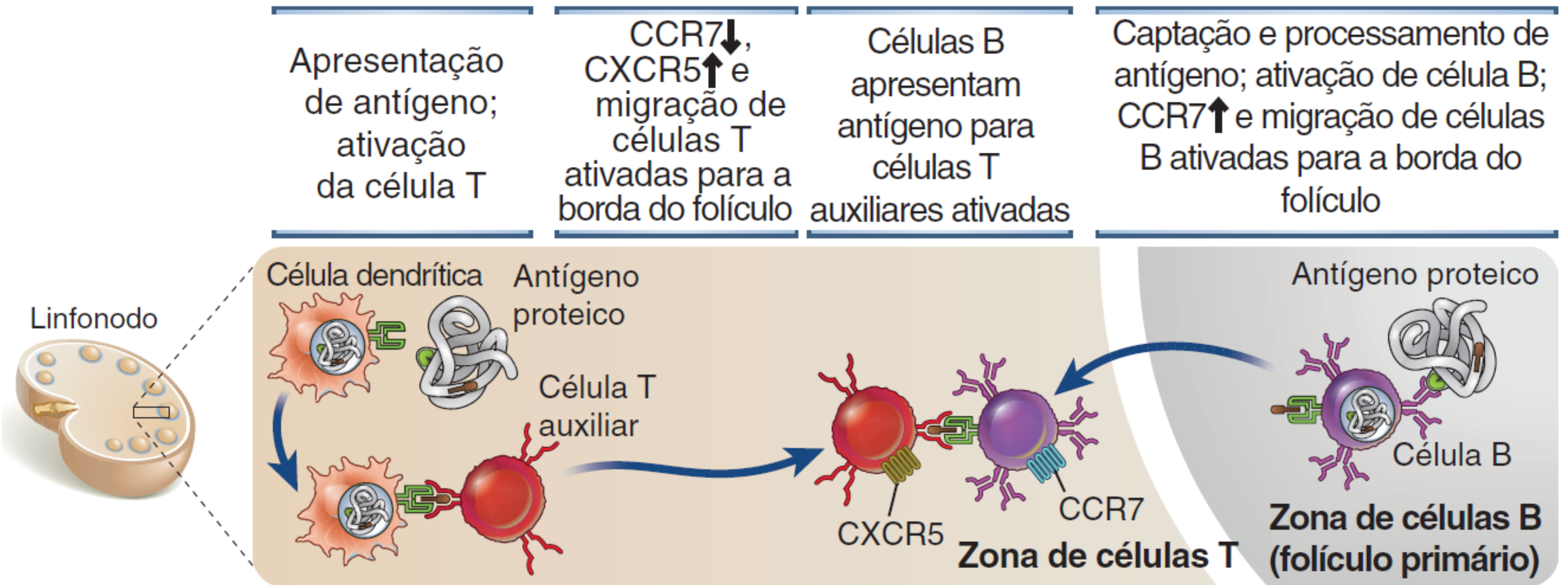
Plasmócito



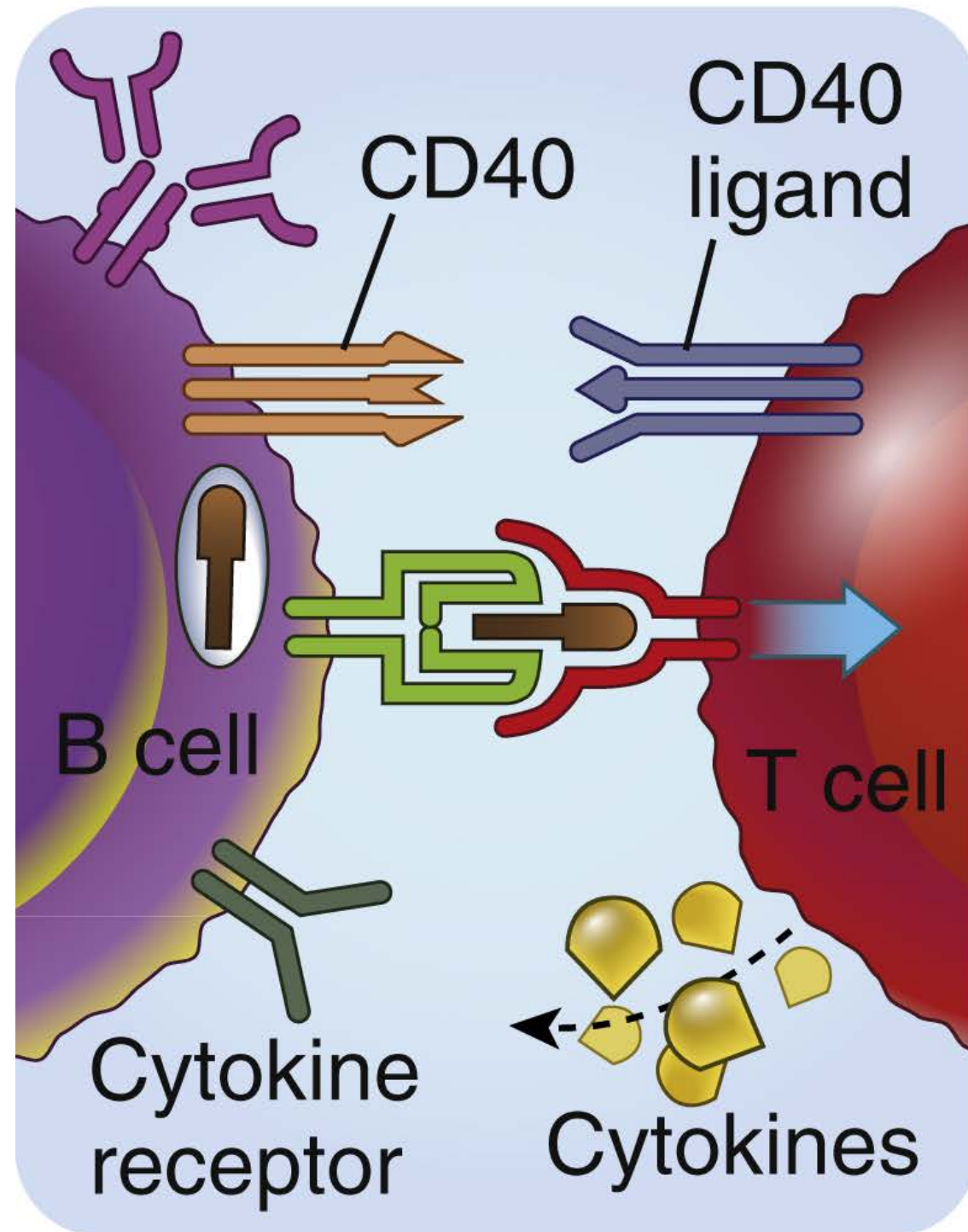
Centros germinativos



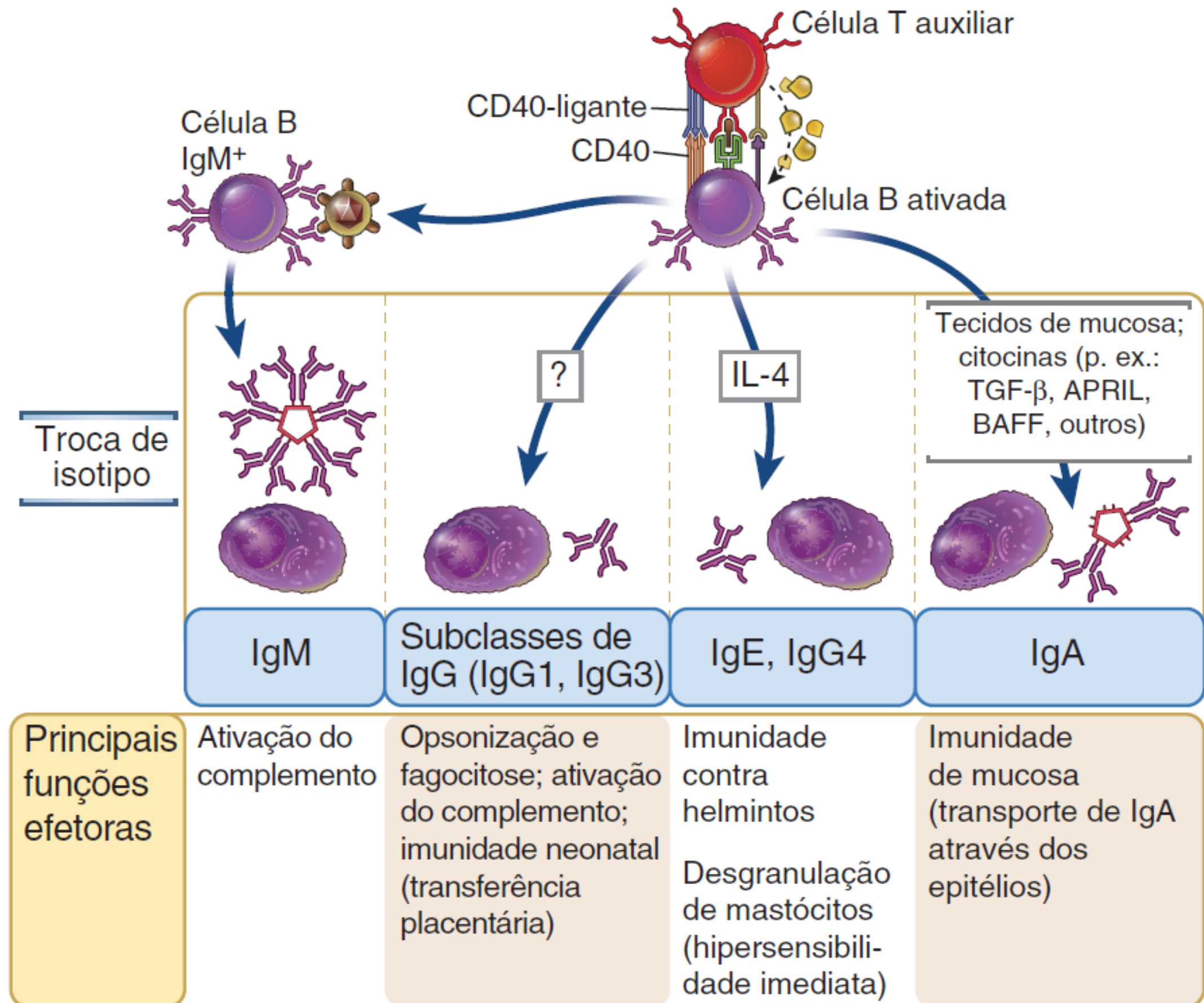
Ativação de linfócitos B T-dependente



Troca de isotipo



IL-21, IFN γ , IL-4, TGF β



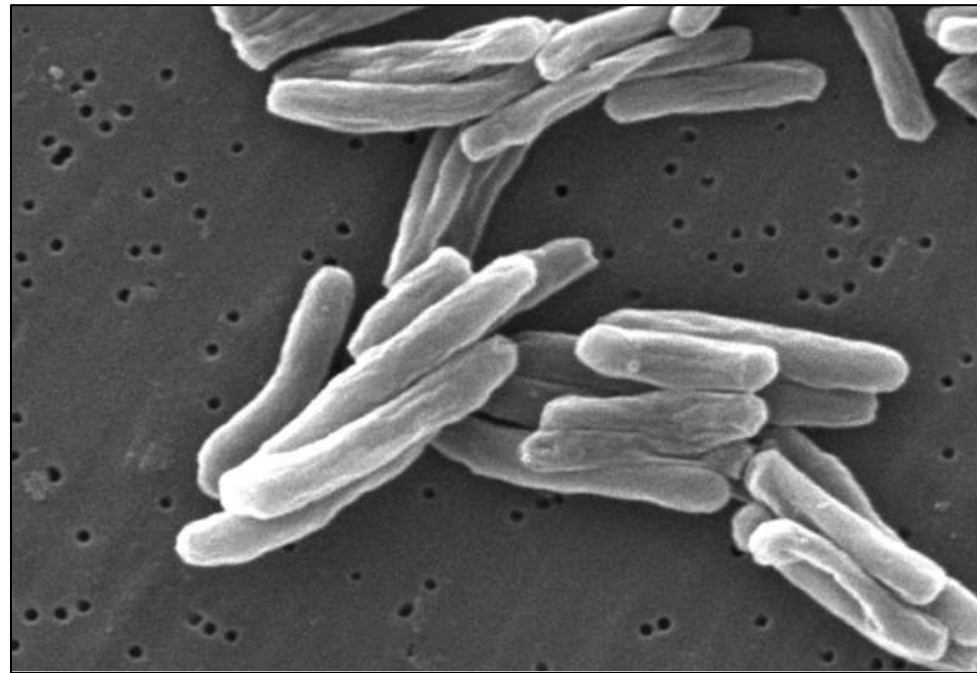
Módulos integrados de resposta contra patógenos

Patógenos intracelulares: bactérias e protozoários intracelulares, vírus e fungos intracelulares.

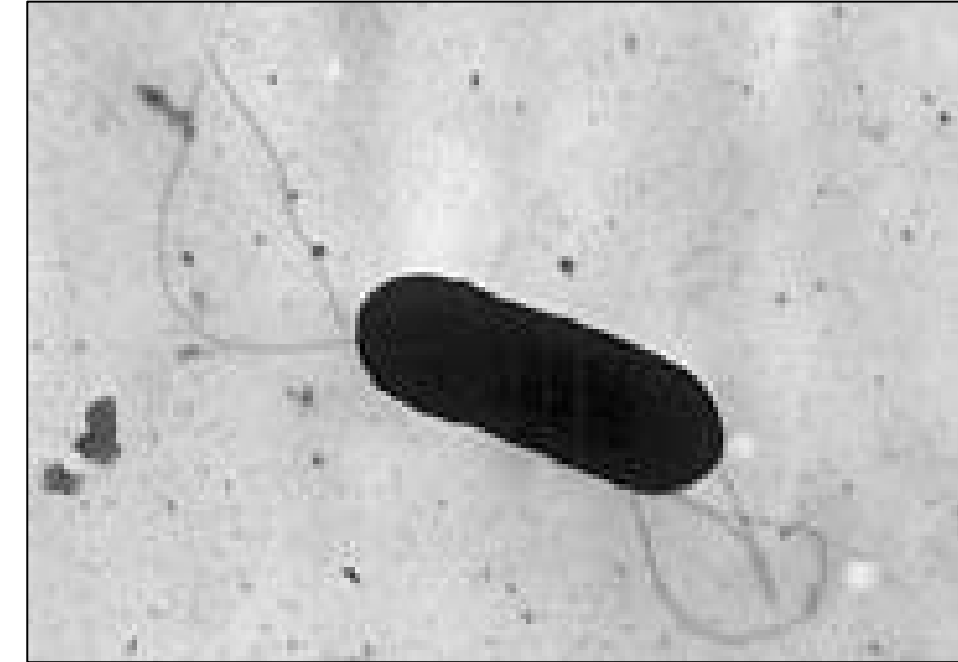
Patógenos extracelulares: bactérias extracelulares, fungos extracelulares e helmintos.

Bactérias Intracelulares

Mycobacterium sp



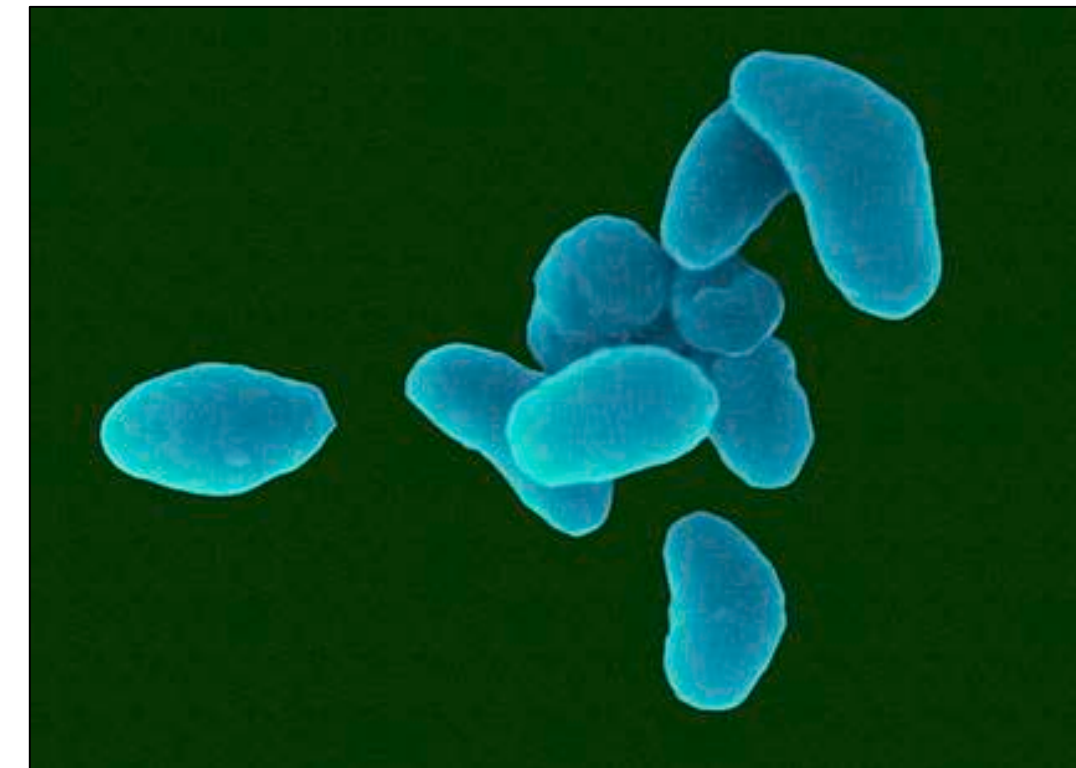
Listeria monocytogenes



Rickettsia sp

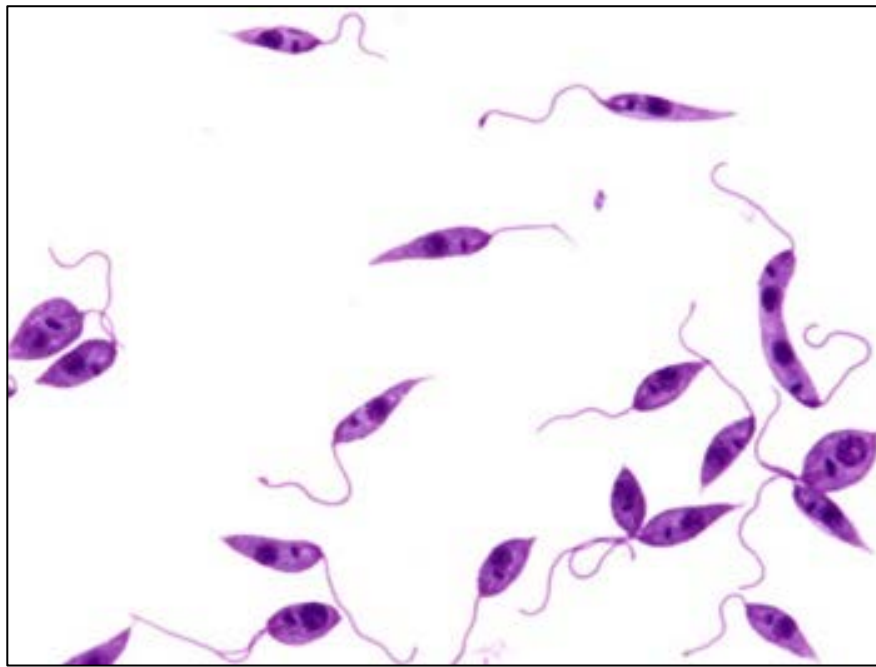


Francisella tularensis



Protozoários Intracelulares

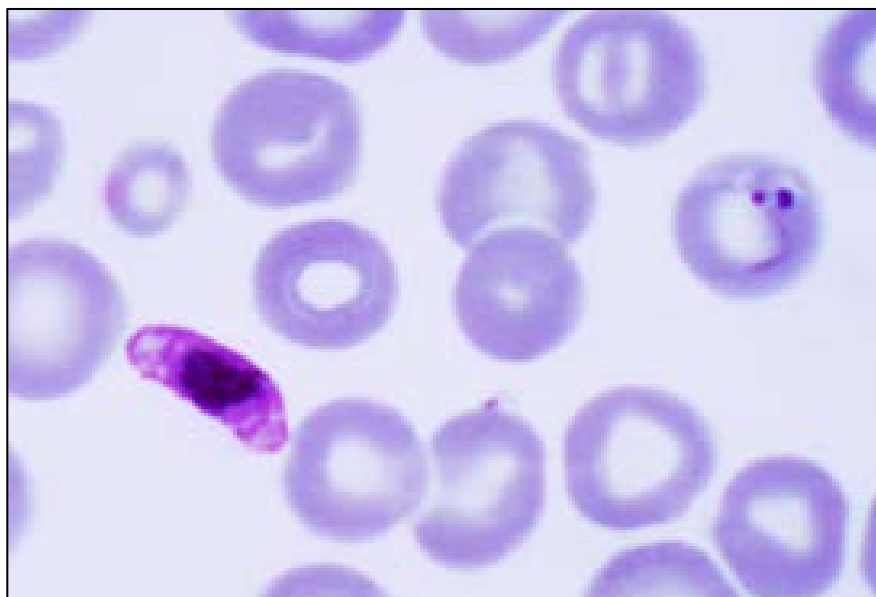
Leishmania sp



Trypanosoma cruzi



Plasmodium sp

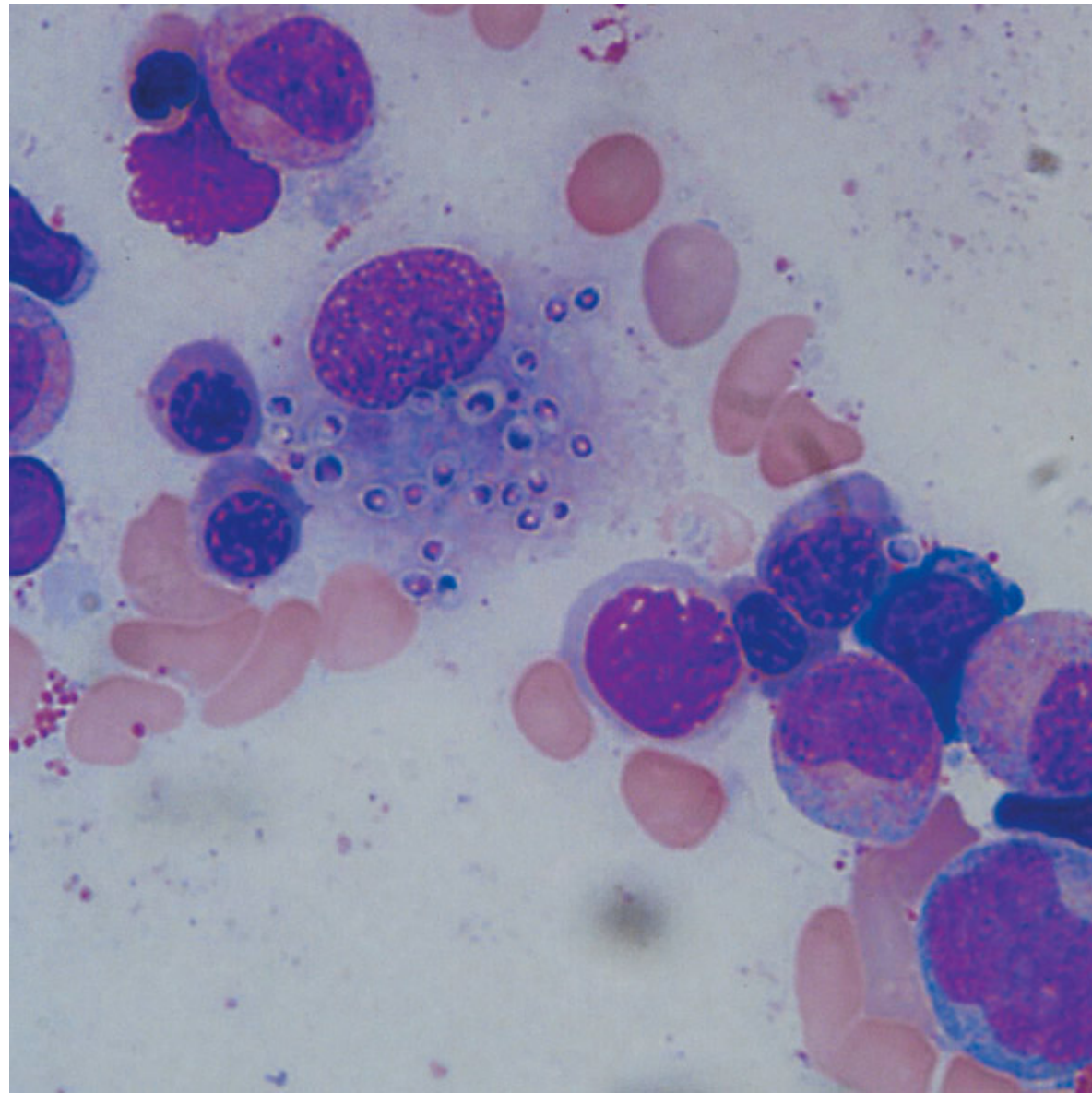


Toxoplasma gondii

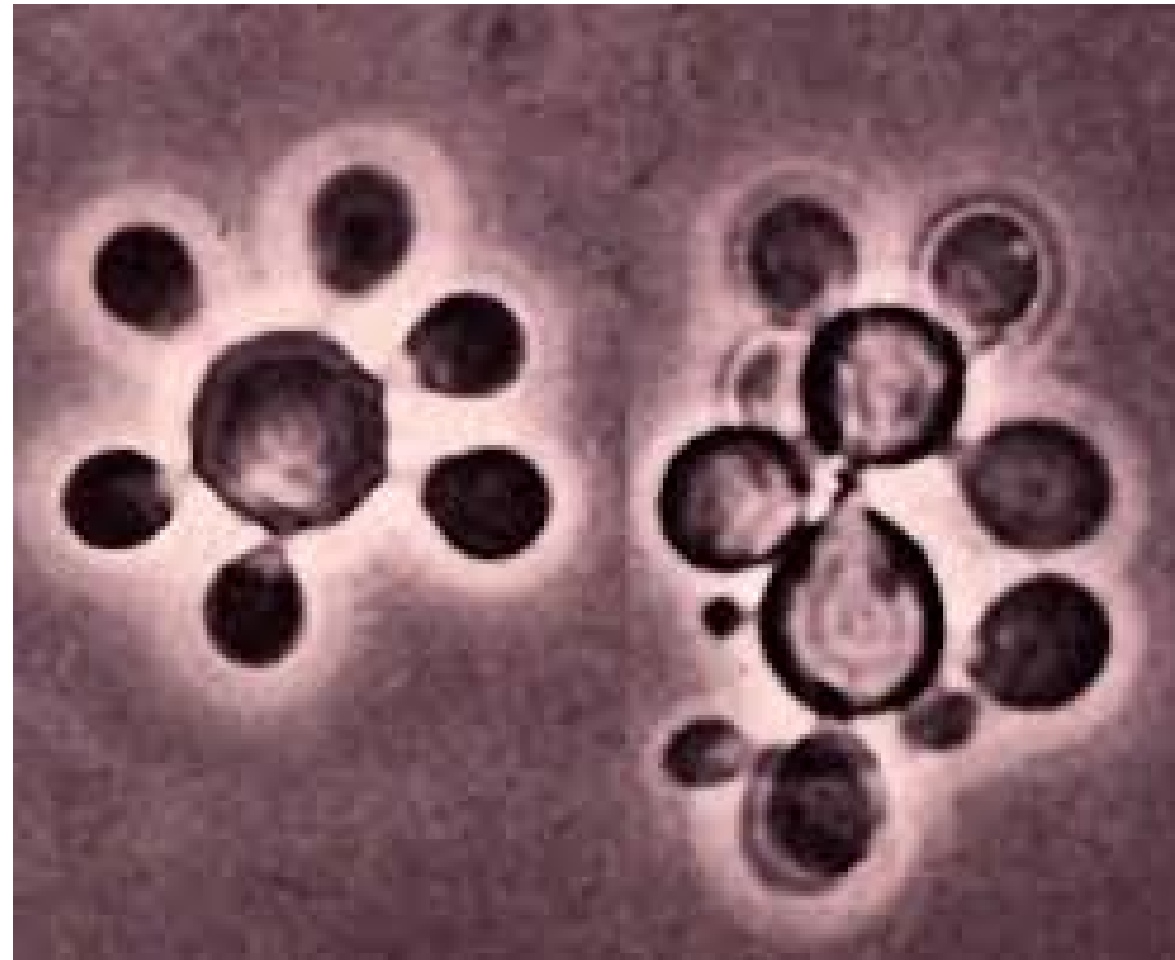


Leveduras intracelulares (forma intracelular de fungos)

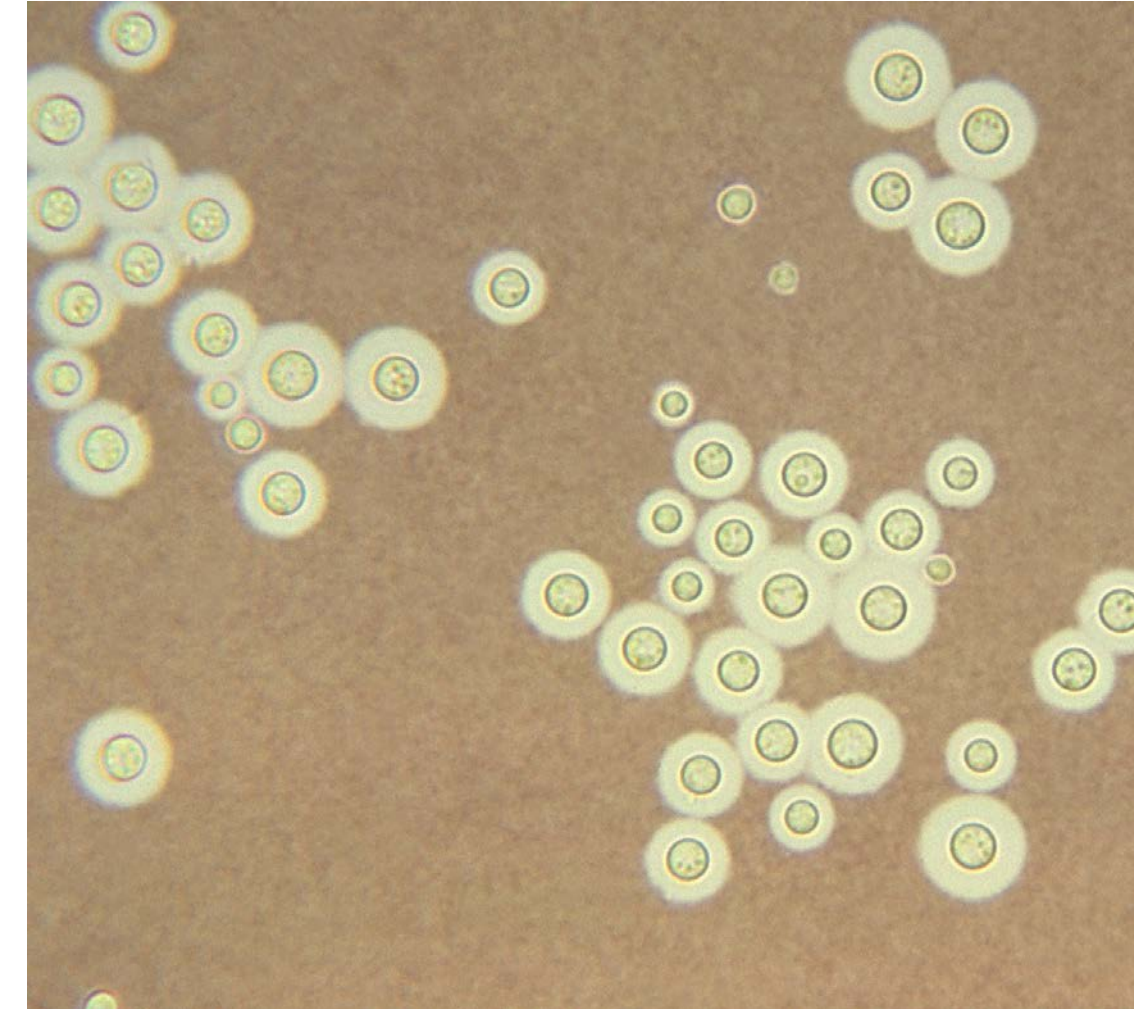
Histoplasma capsulatum



Paracoccidioides brasiliensis



Cryptococcus neoformans

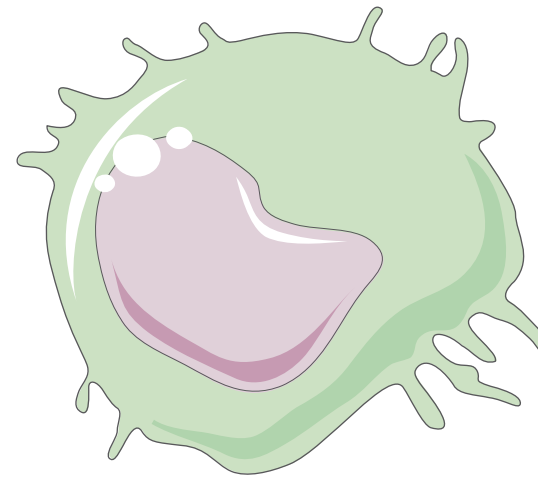


Células hospedeiras

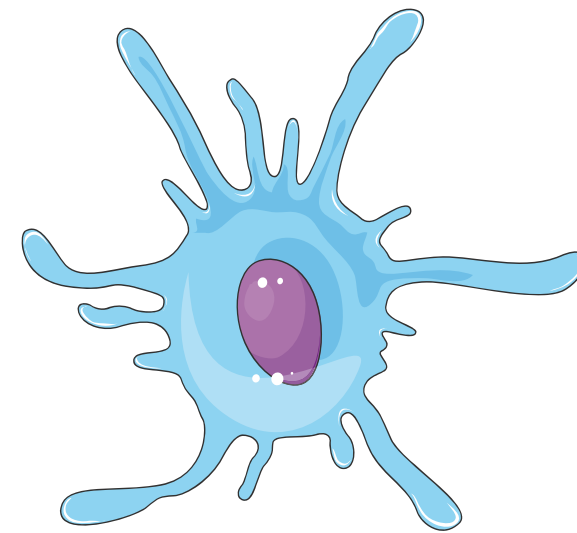
Fagócitos - Fagocitose



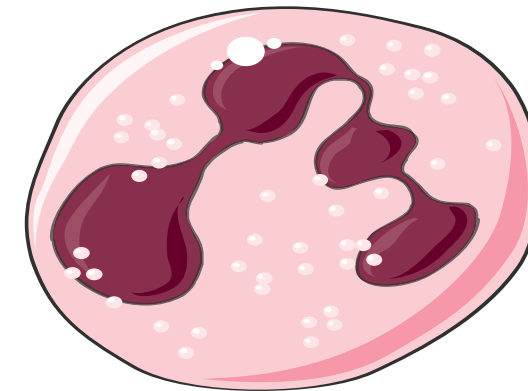
Monócitos



Macrófagos



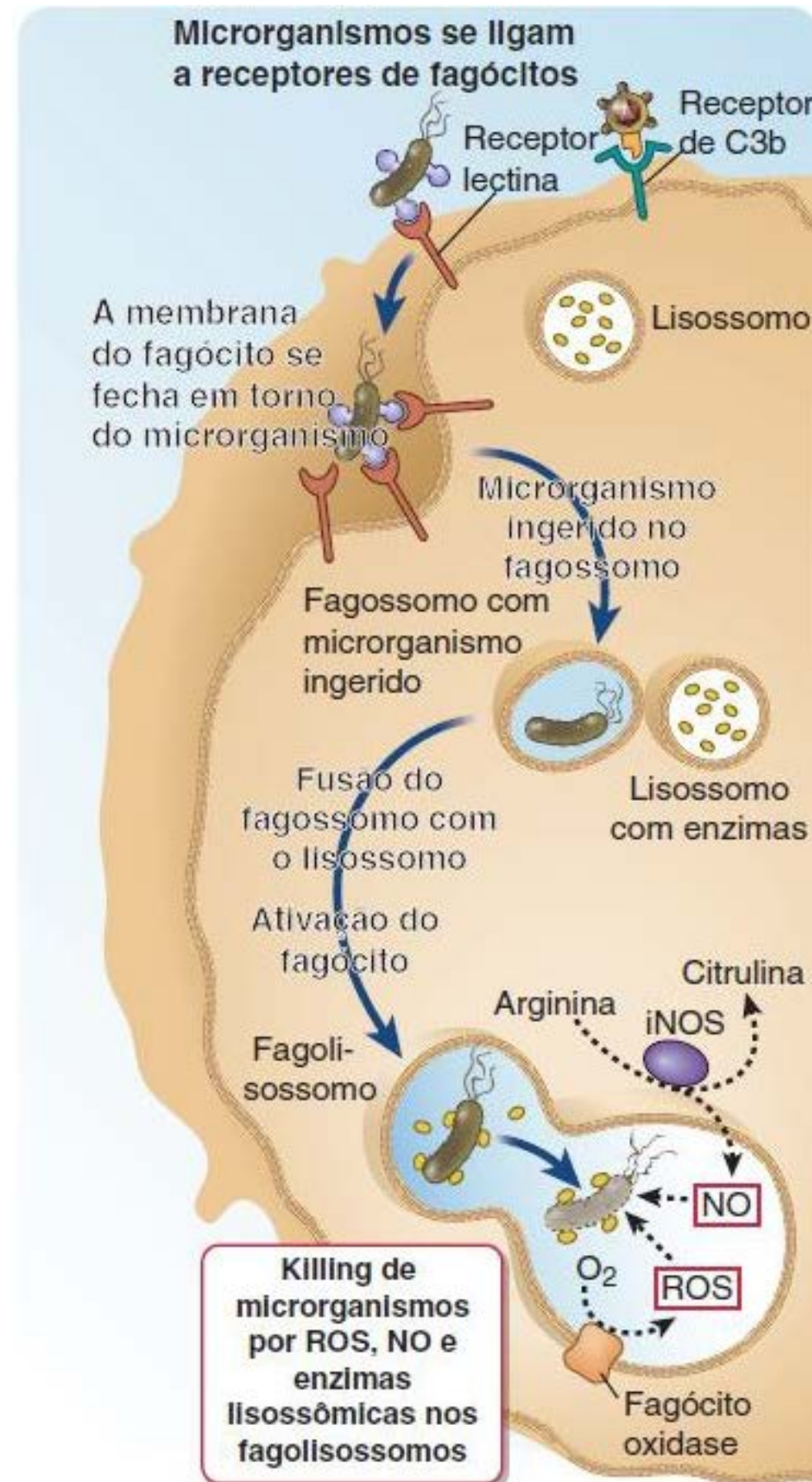
Células dendríticas



Neutrófilos

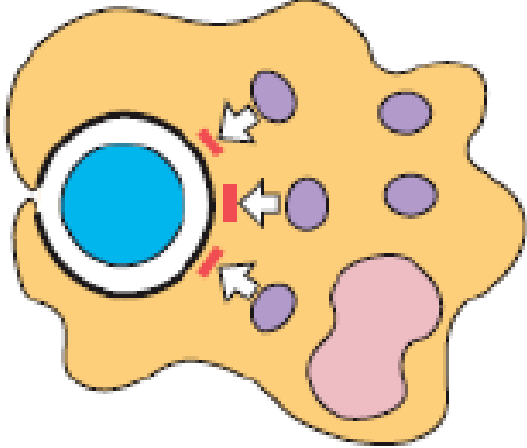
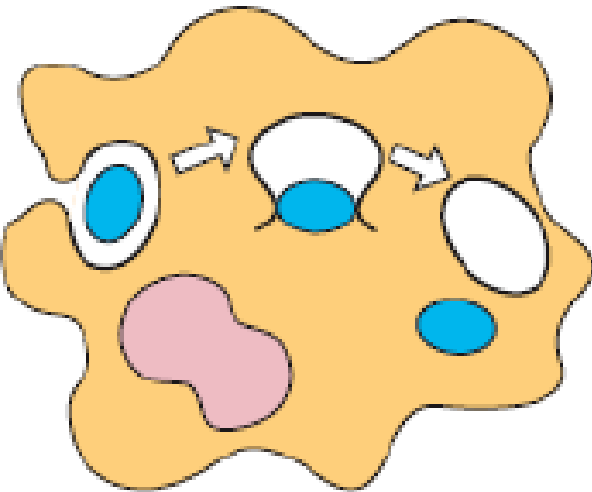
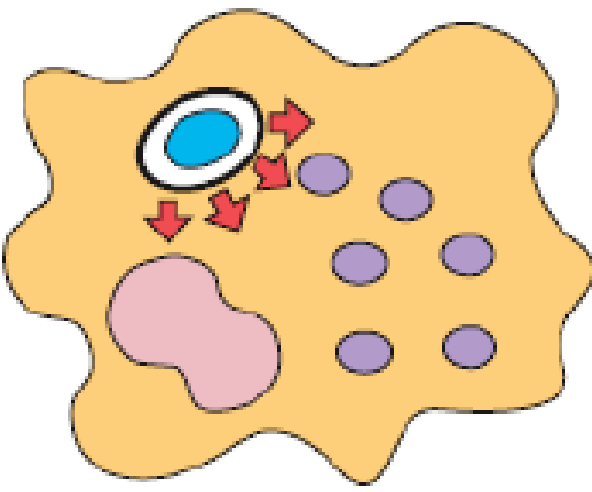
Mecanismos efetores de fagócitos contra patógenos intracelulares

- Receptores Toll
- Receptores NOD
- Receptores lectina tipo C
- Inflamassomas
- TNF, IL-6, IL-1 β , IL-12



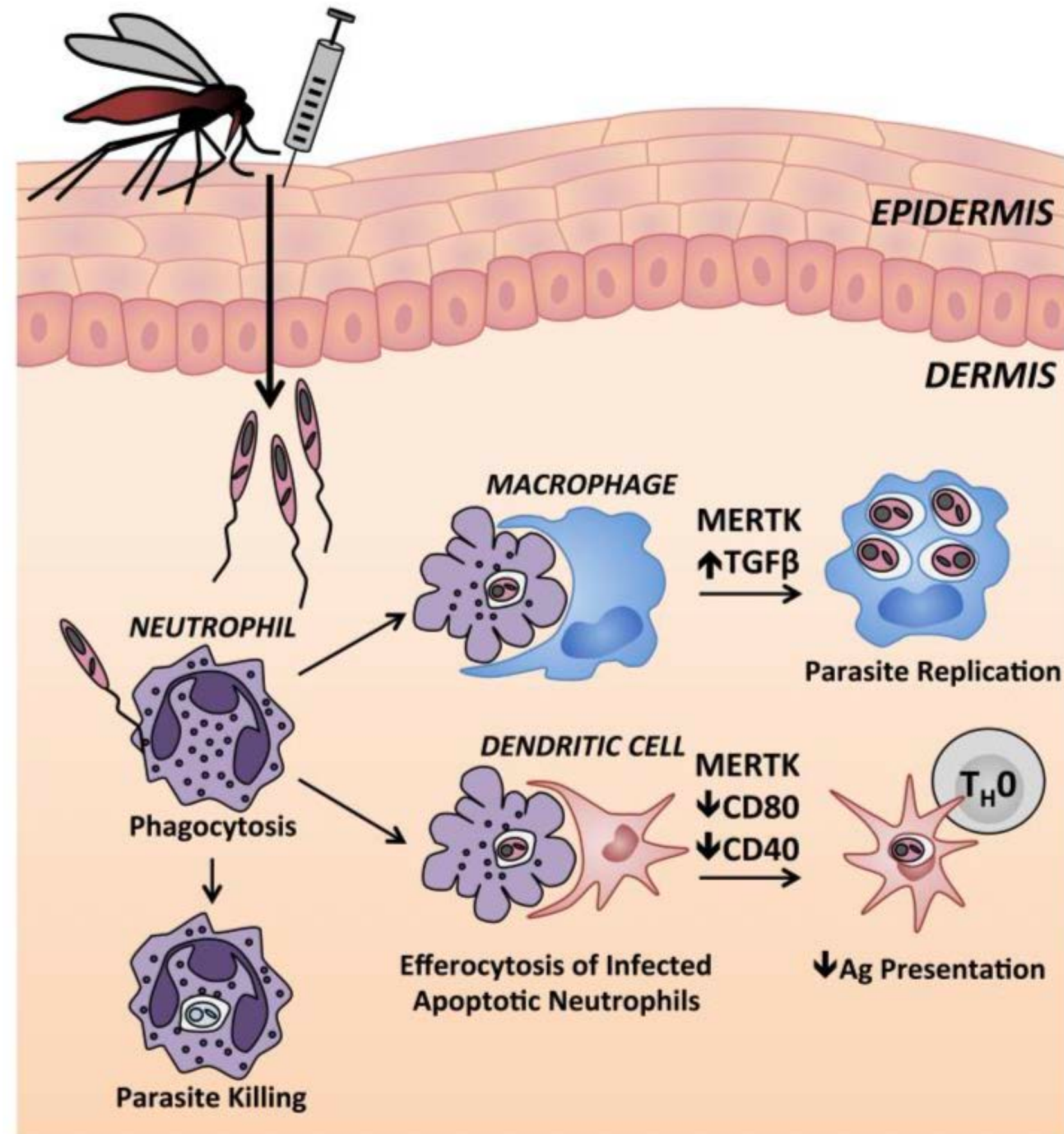
- Maturação fagossomal (acidificação – pH ótimo para ação de enzimas lisossomais).
- Ativação de enzimas (NADPH oxidase e óxido nítrico sintase induzível) – metabólitos de oxigênio e nitrogênio.
- Autofagia.

Mecanismos de escape

fusão de fagolisossoma inibida	fuga para o citoplasma	resistência à eliminação
 fusão de fagossomo e do lisossomo inibida pelo organismo, p. ex., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Chlamydia</i>	 o organismo escapa do fagolisossoma para o citoplasma e replica dentro do fagócito, p. ex., <i>Listeria</i>, <i>M. tuberculosis</i>	 o organismo resiste à eliminação pela produção de antioxidantes, p. ex., por glicolípido fenólico de <i>M. leprae</i>

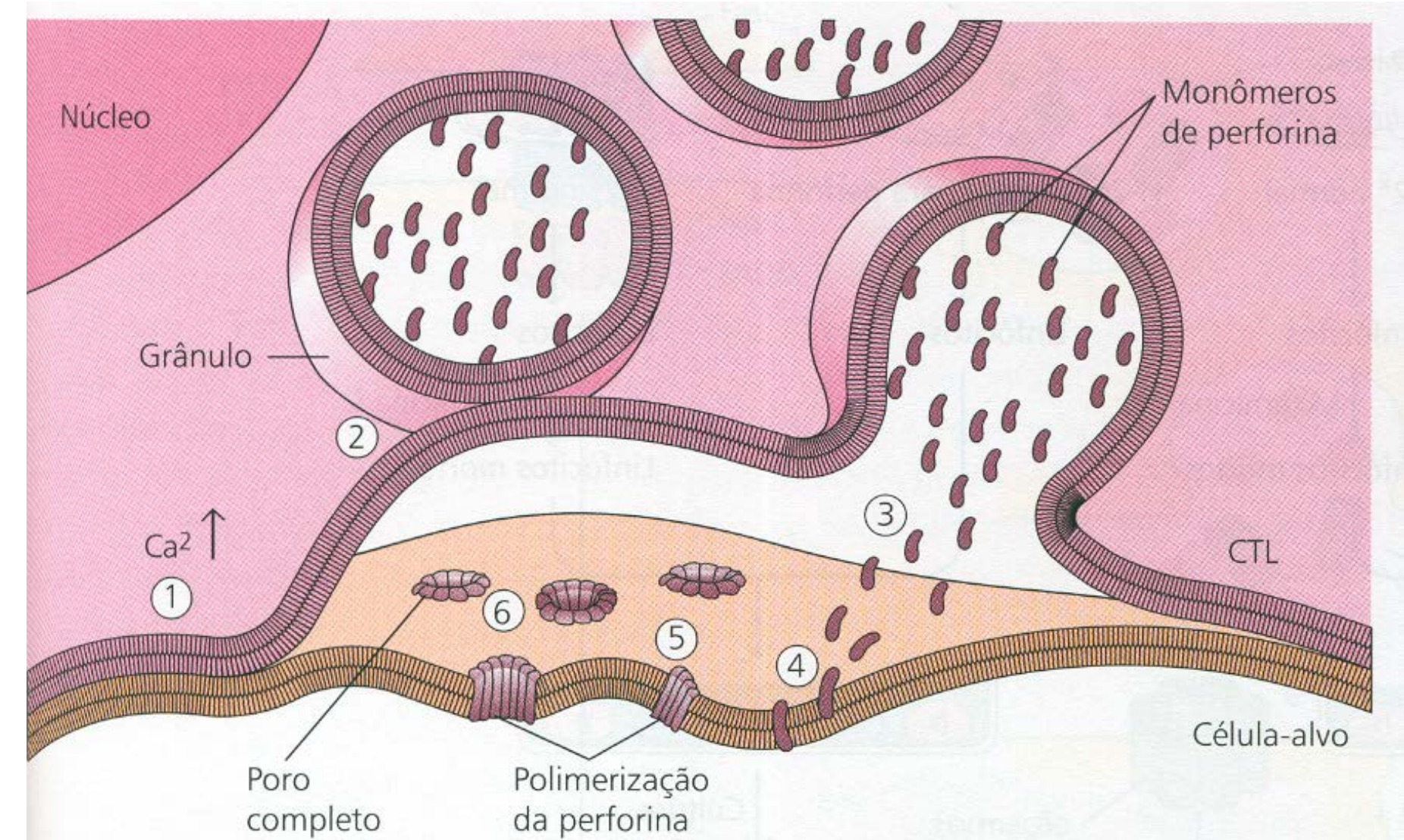
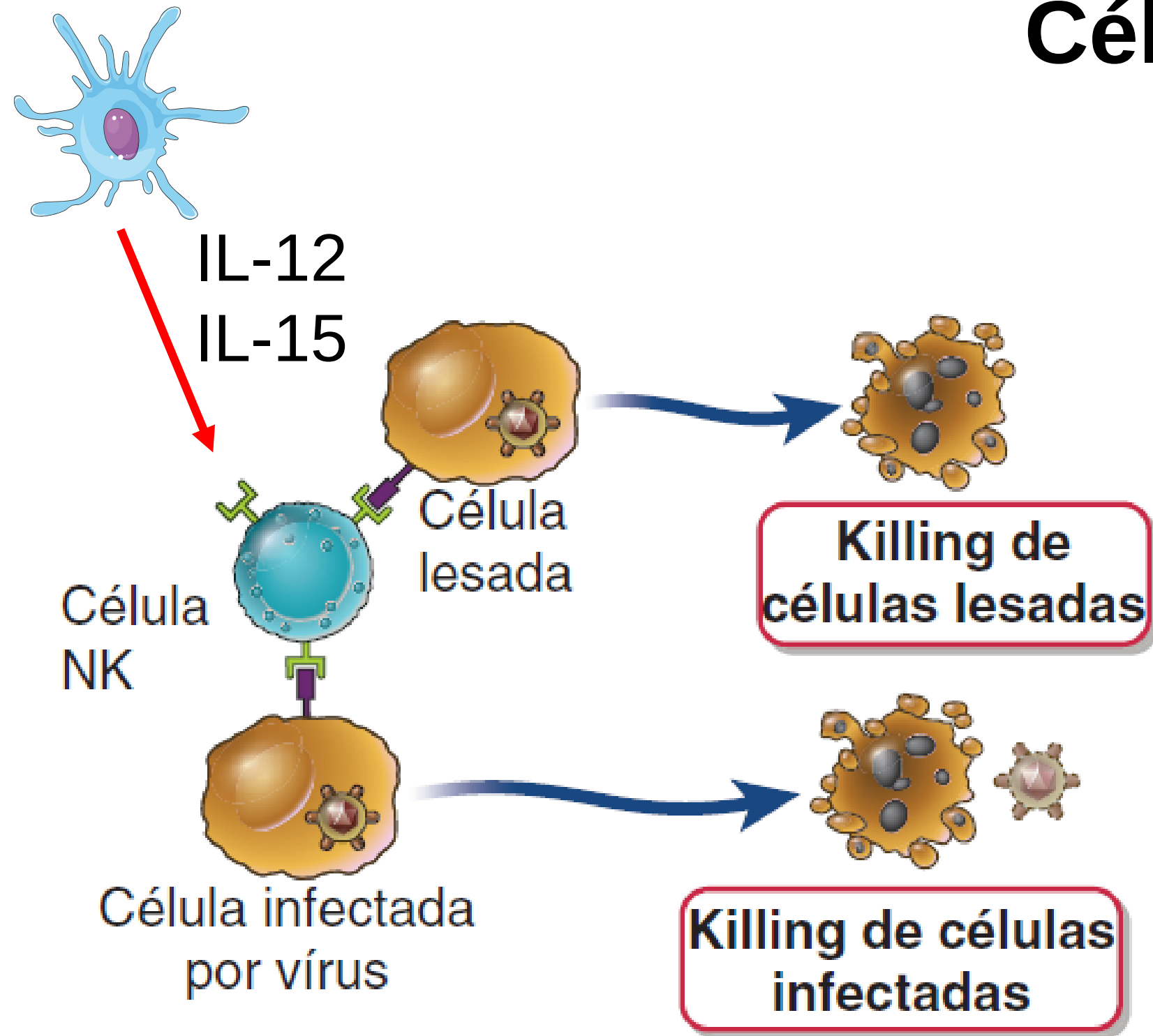
Mecanismos de escape

- Indução de morte apoptótica de neutrófilos



- Reconhecimento de marcadores de apoptose por macrófagos ou DCs inativa os mecanismos efetores dessas células

Células NK

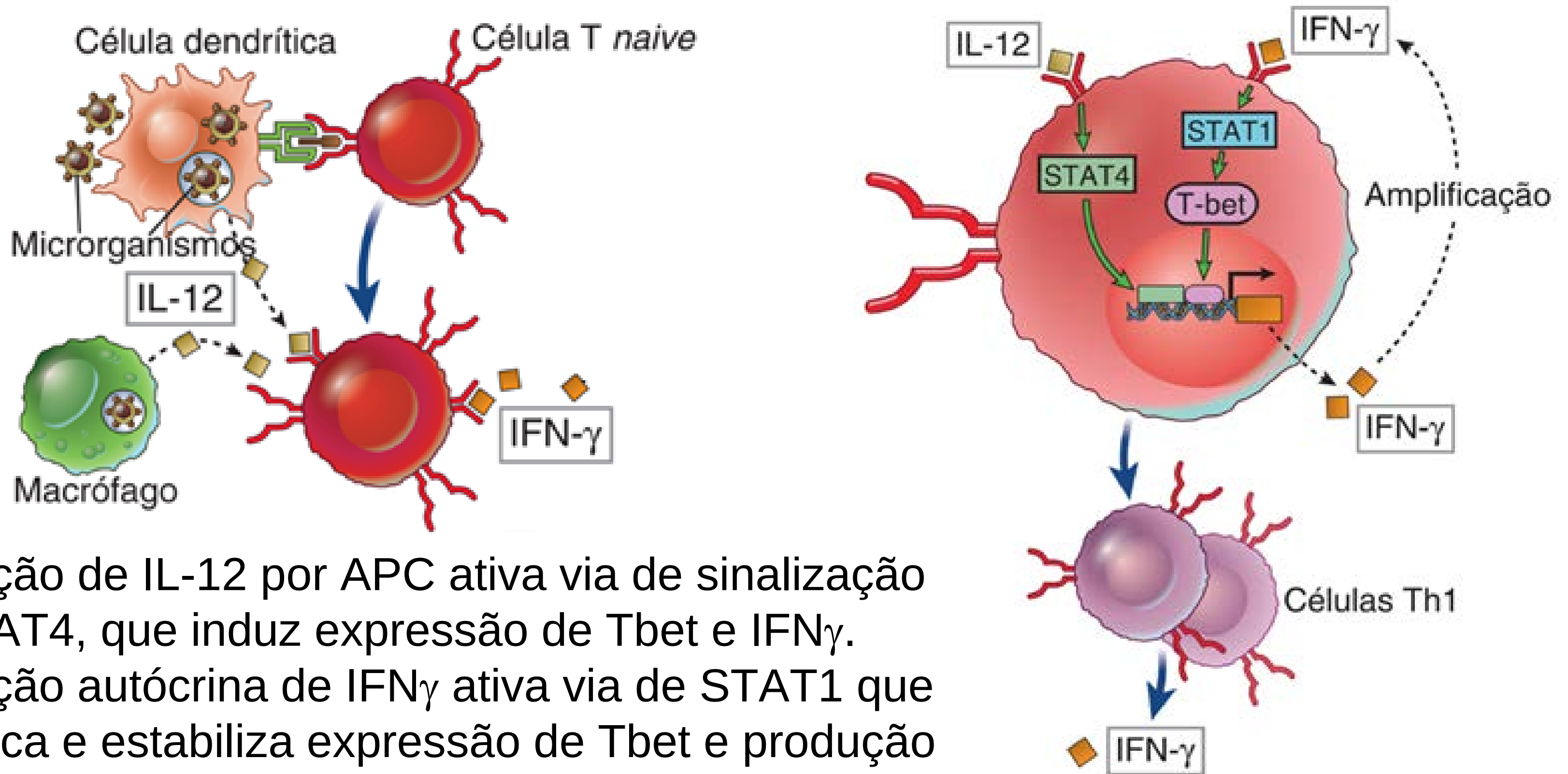


Liberação de conteúdo de grânulos citotóxicos

Perforina: formação de poros e transporte

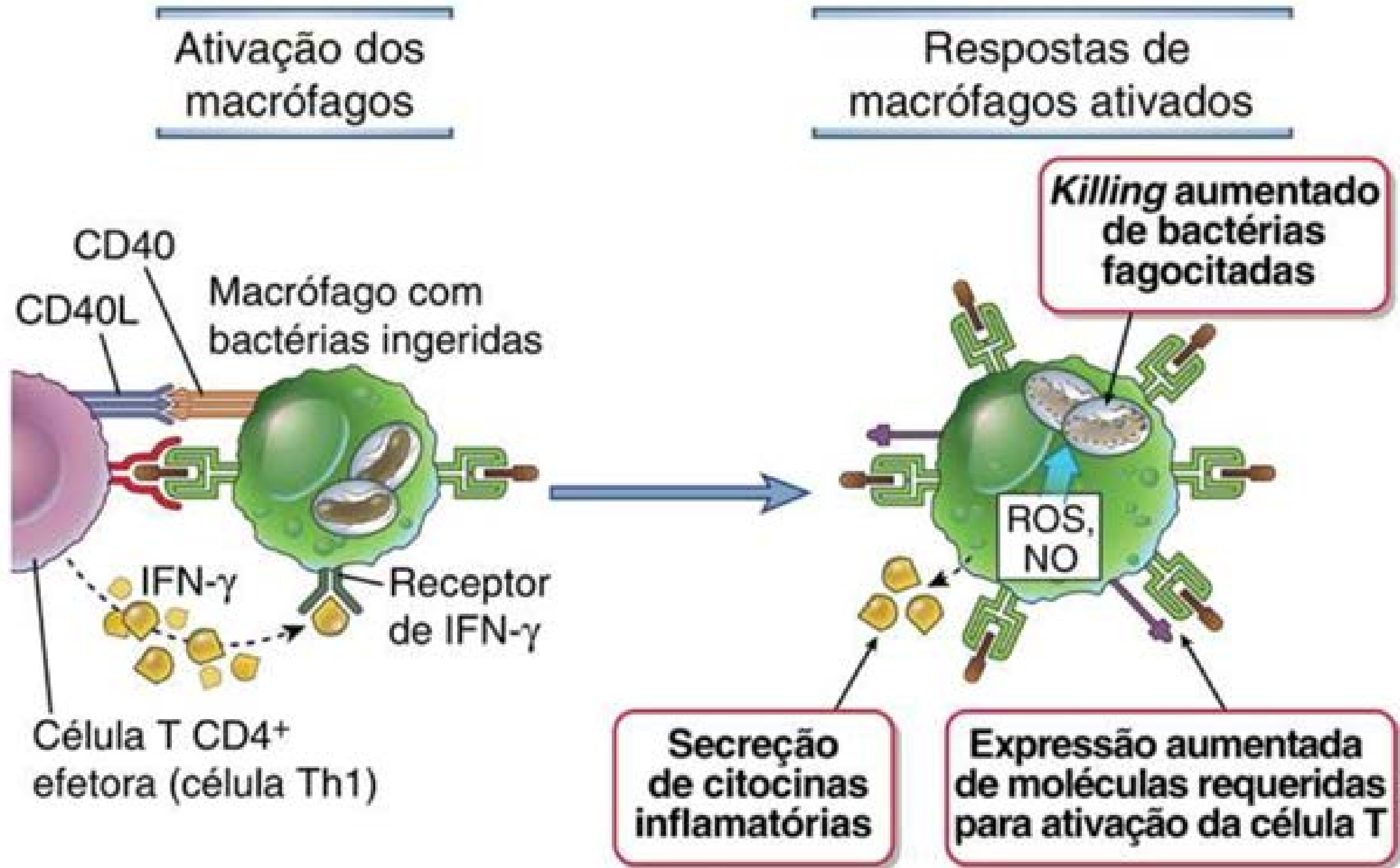
Granzima: ativa morte celular apoptótica por via de caspases

Ativação de linfócitos T CD4+ Th1

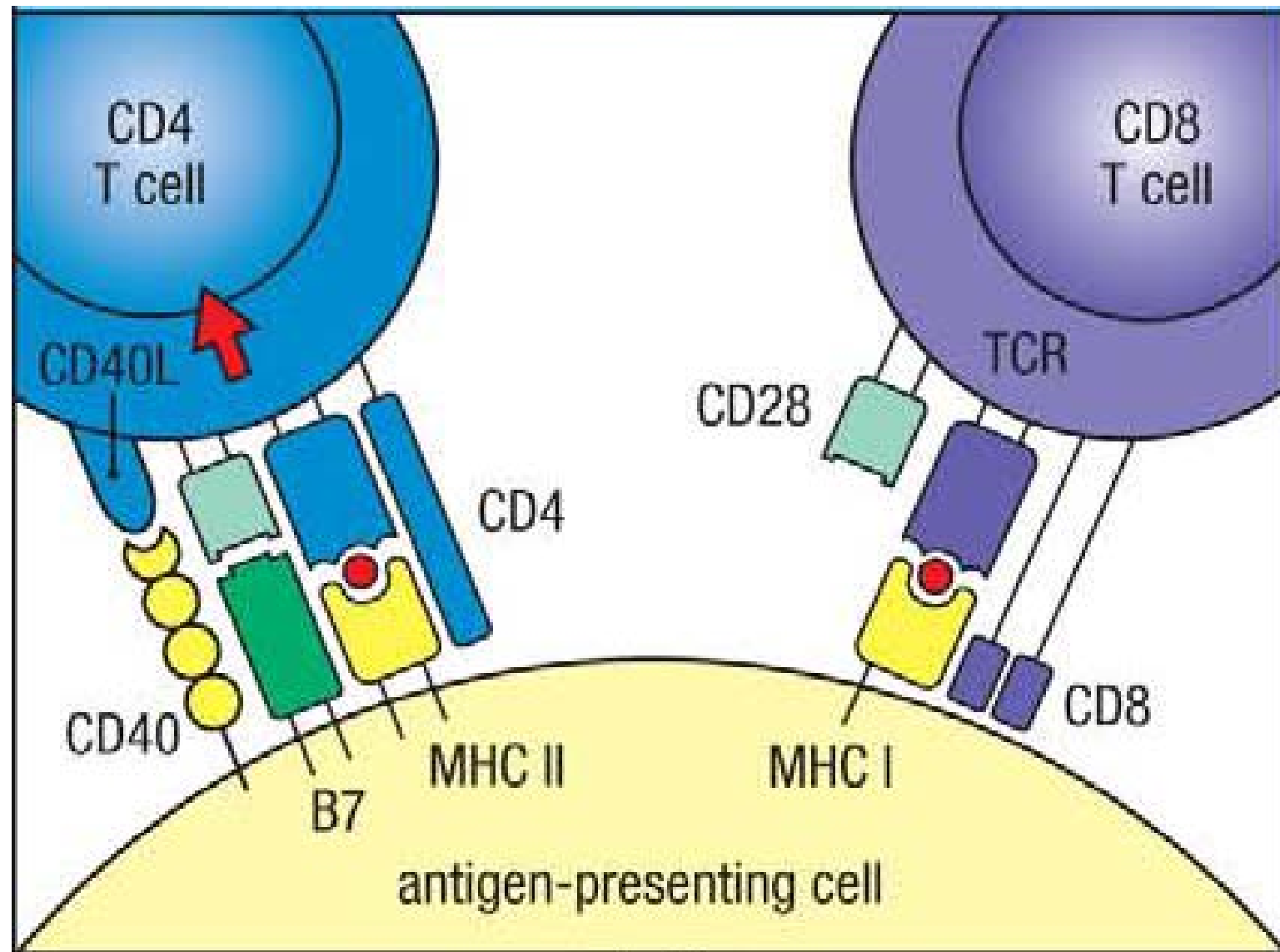


Produção de IL-12 por APC ativa via de sinalização de STAT4, que induz expressão de Tbet e IFN γ .
Produção autócrina de IFN γ ativa via de STAT1 que amplifica e estabiliza expressão de Tbet e produção de IFN γ .

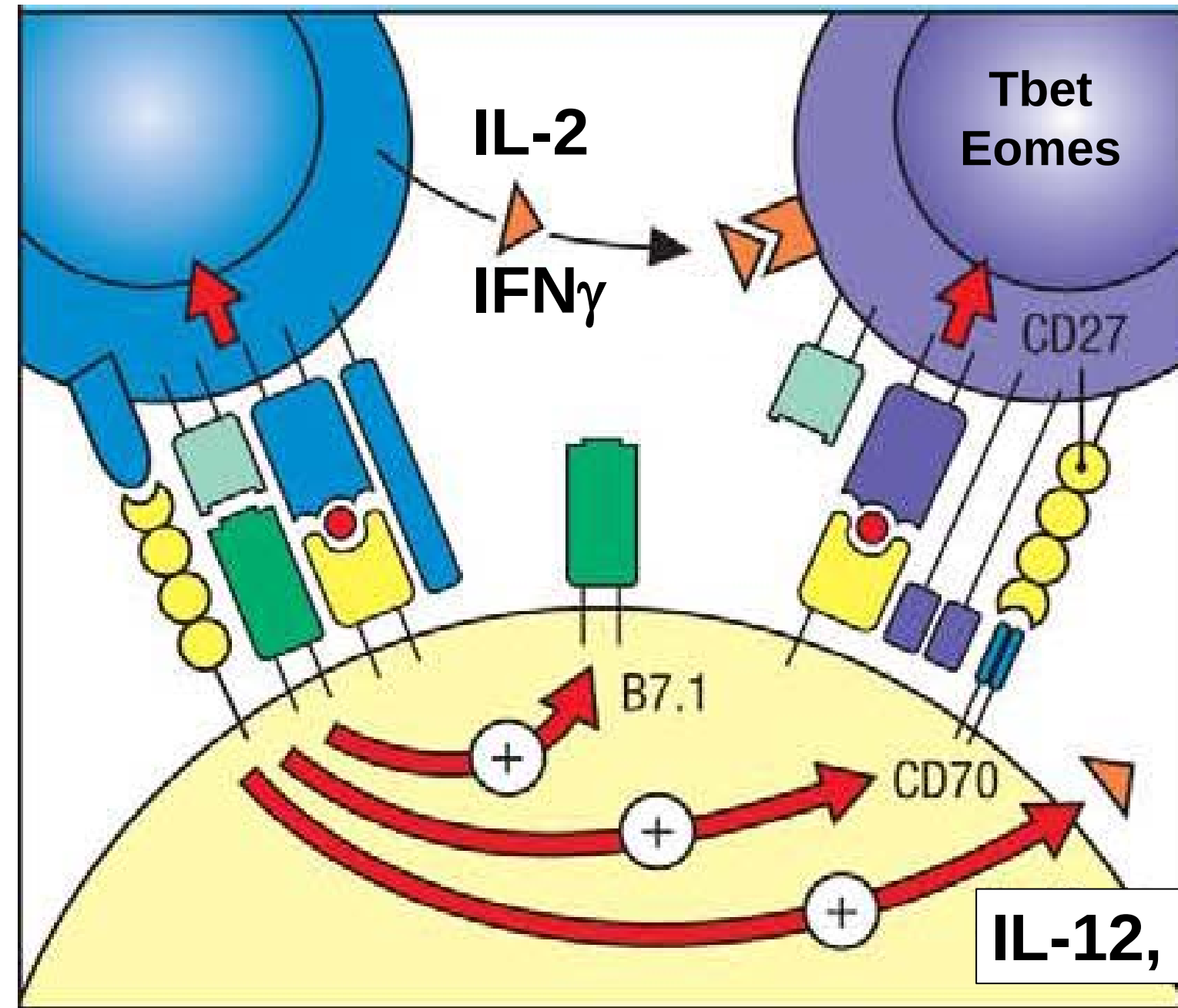
Ativação macrófagos por linfócitos Th1



Ativação de linfócitos T CD8+



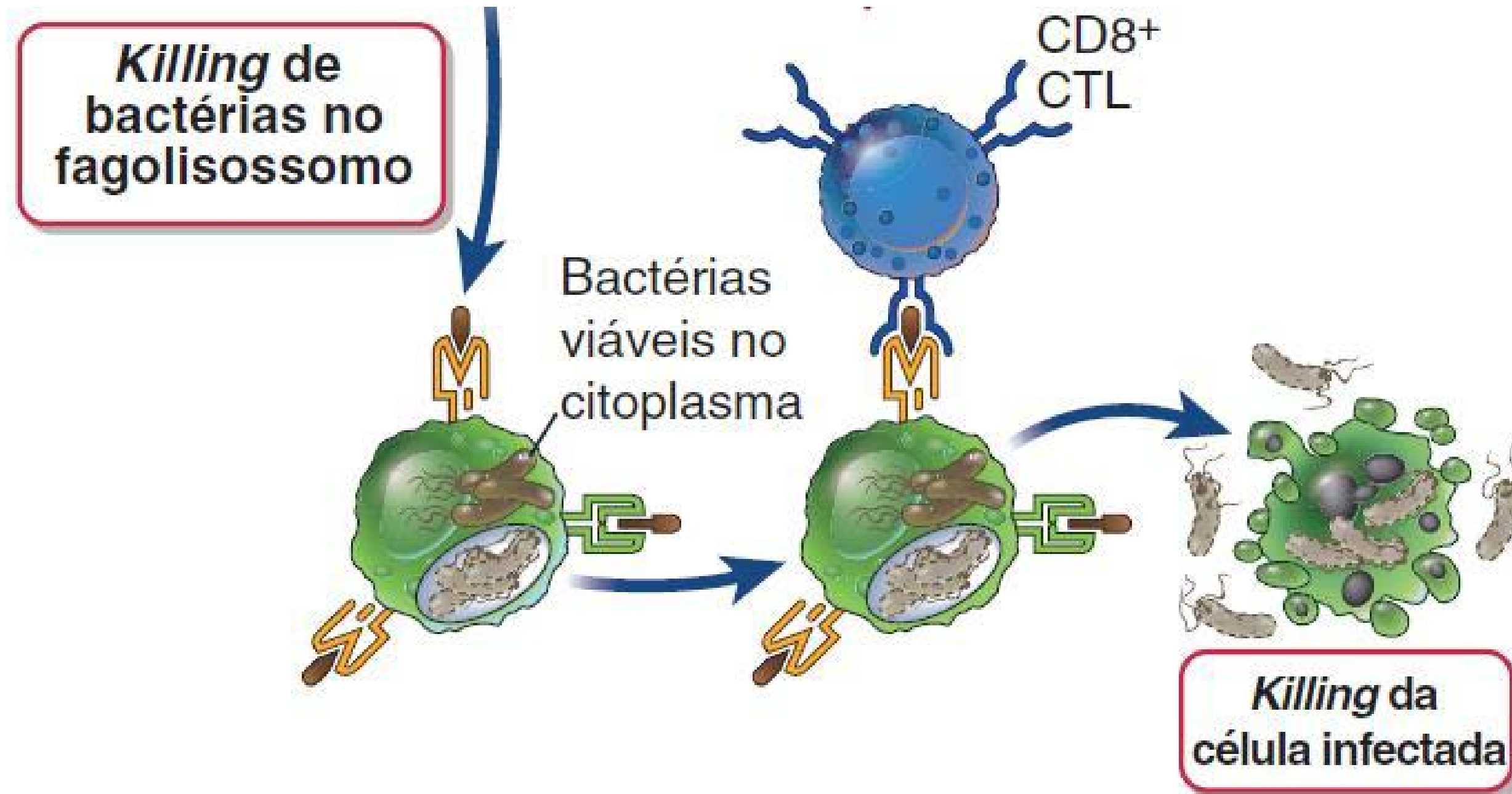
Licenciamento de APC por T CD4+ (CD40L-CD40) aumenta expressão de moléculas coestimuladoras para ativação concomitante de CD8+.



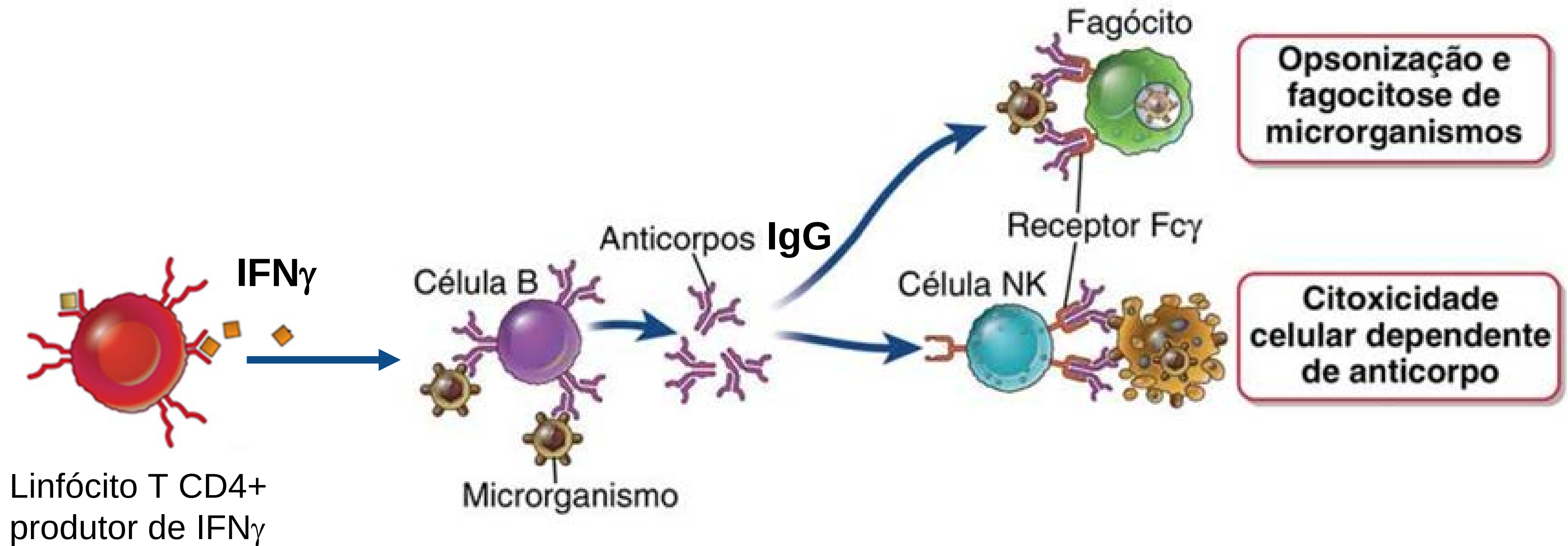
Produção de IL-2 por CD4+ é importante para ativação e expansão clonal concomitante de CD8+.

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

Mecanismos efetores de linfócitos T CD8+ citotóxicos

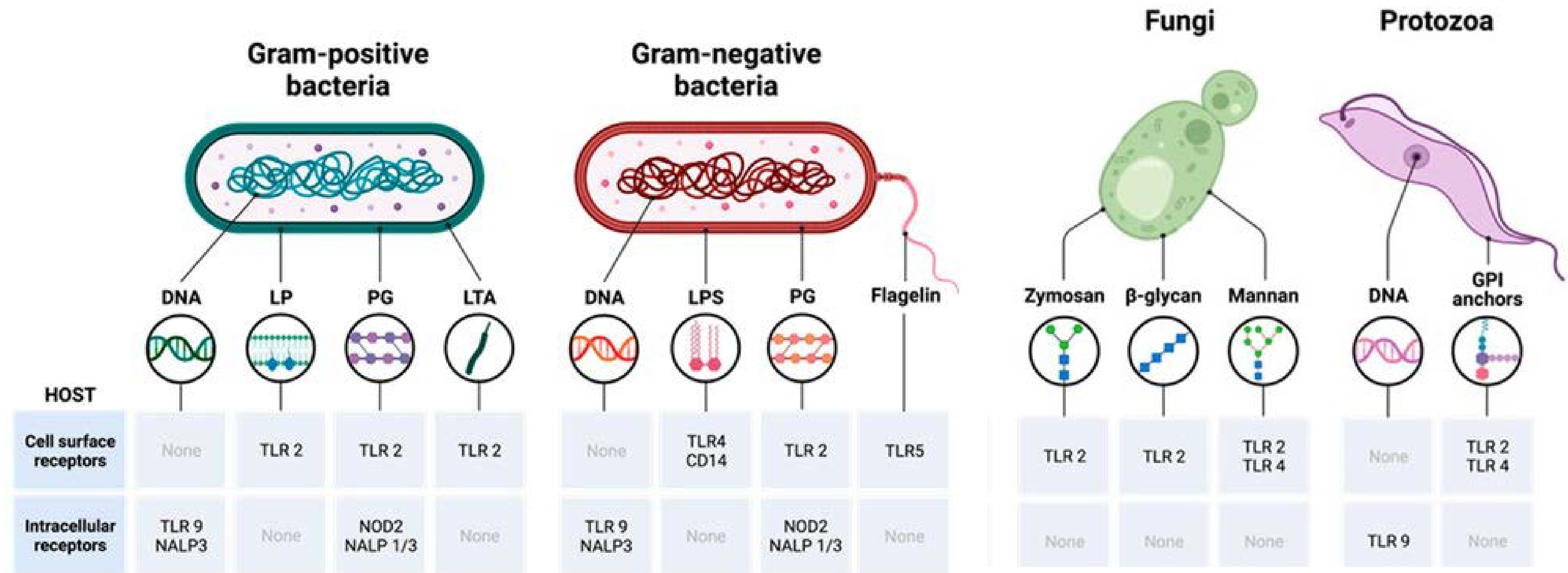


Ação de citocinas Th1 em linfócitos B



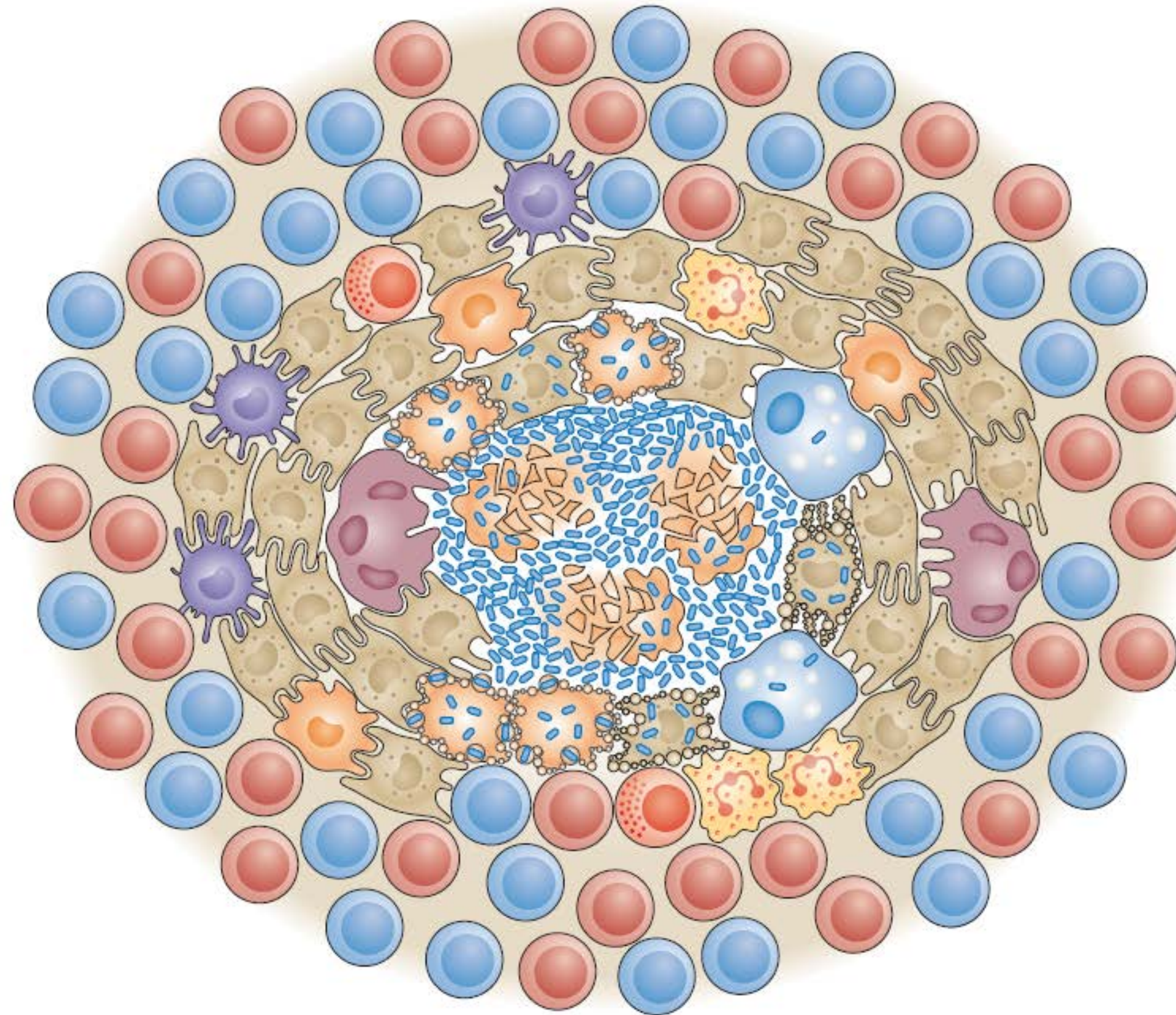
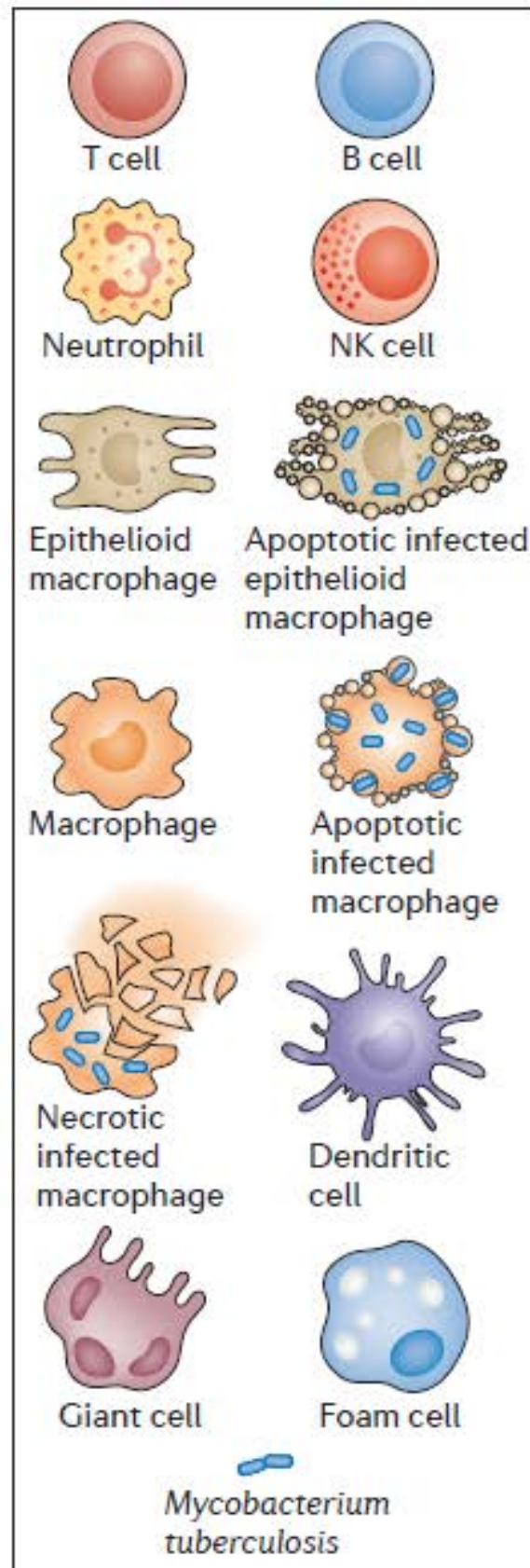
- Opsonização – Receptores de porção constante de IgG em fagócitos
- Citotoxicidade dependente de anticorpos – receptores de porção constante de IgG em células NK

Módulo de resposta a patógenos intracelulares ditado pela combinação de receptores de imunidade inata e citocinas

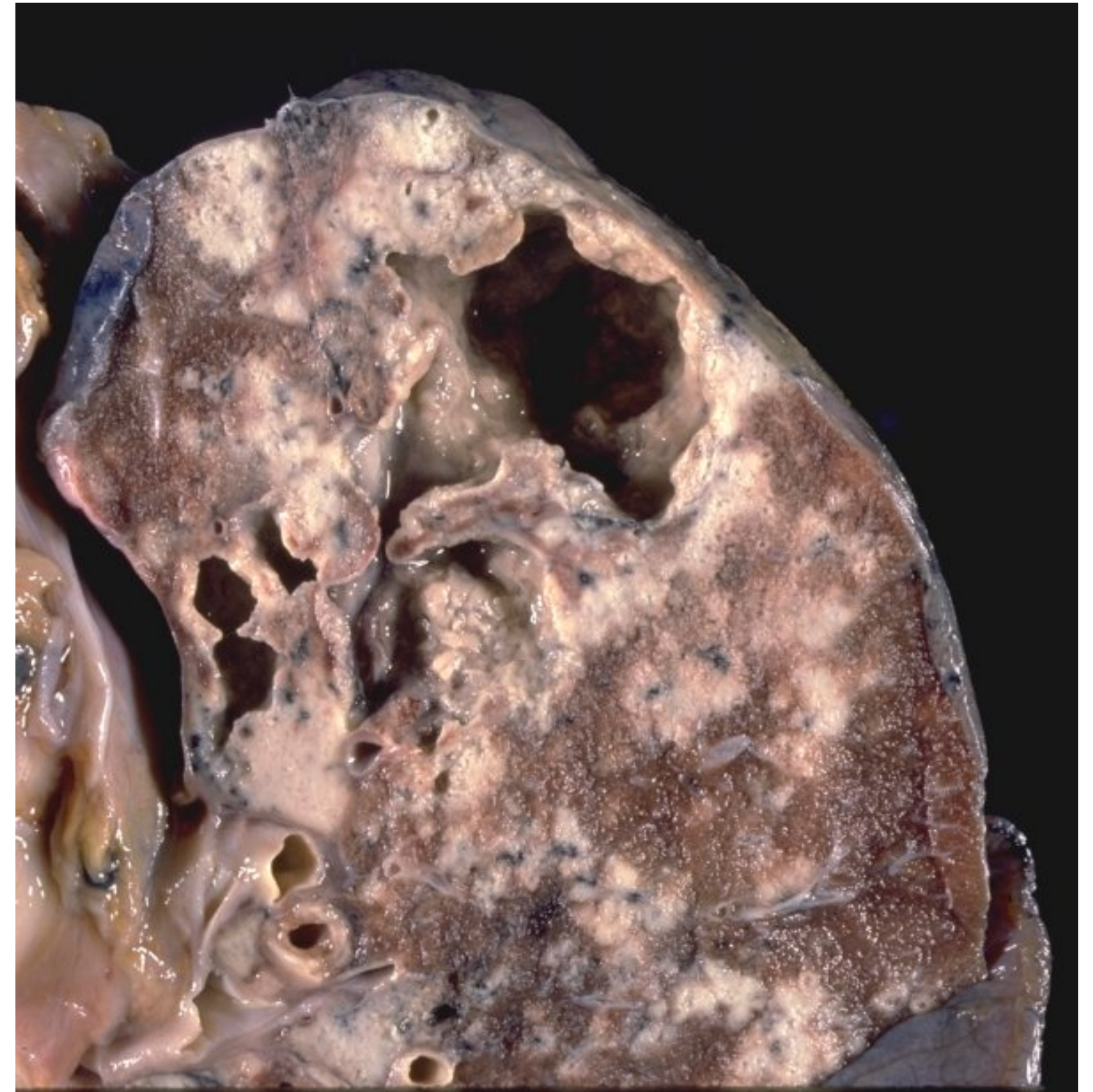
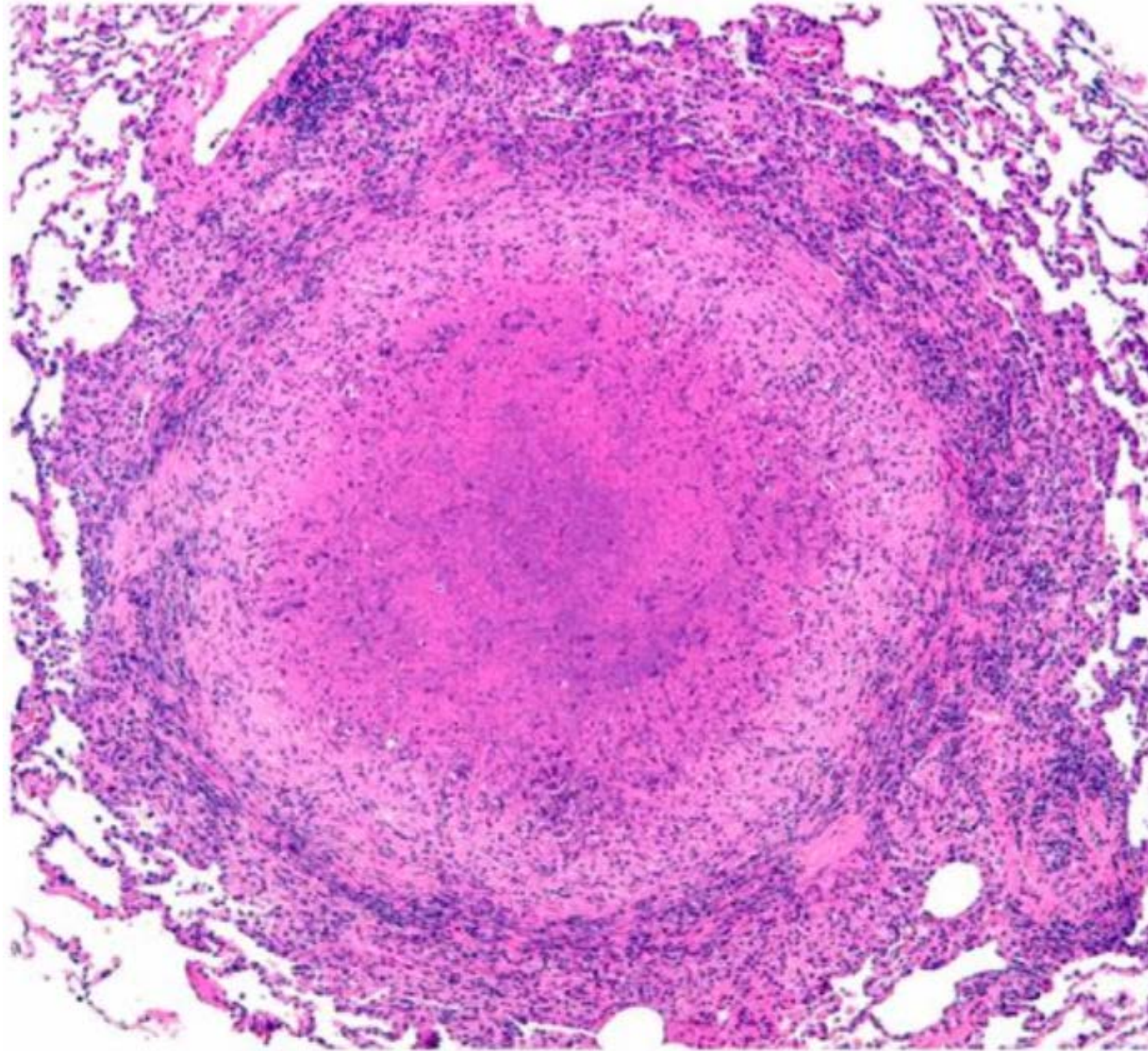


Combinação de ligantes de receptores de imunidade inata, inflamassomas e receptores de ácidos nucleicos que favorecem a produção de IL-12 e diferenciação de linfócitos T CD4⁺ Th1 produtores de IFN-gama

Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades

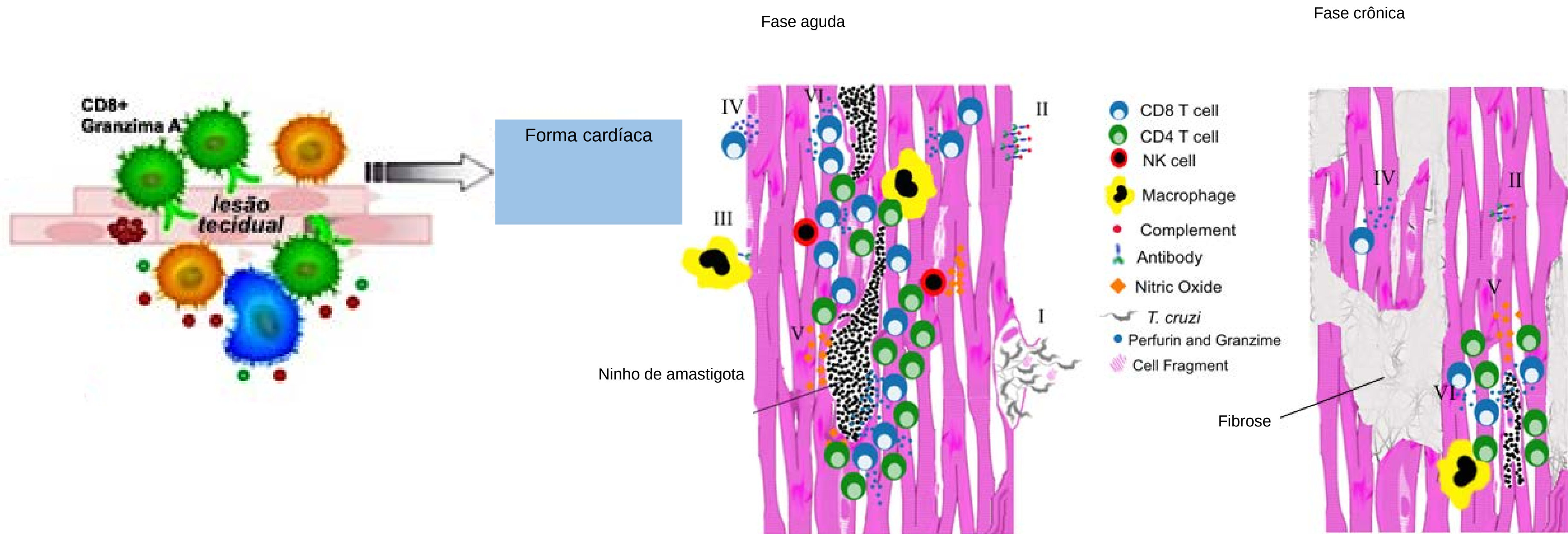


Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades



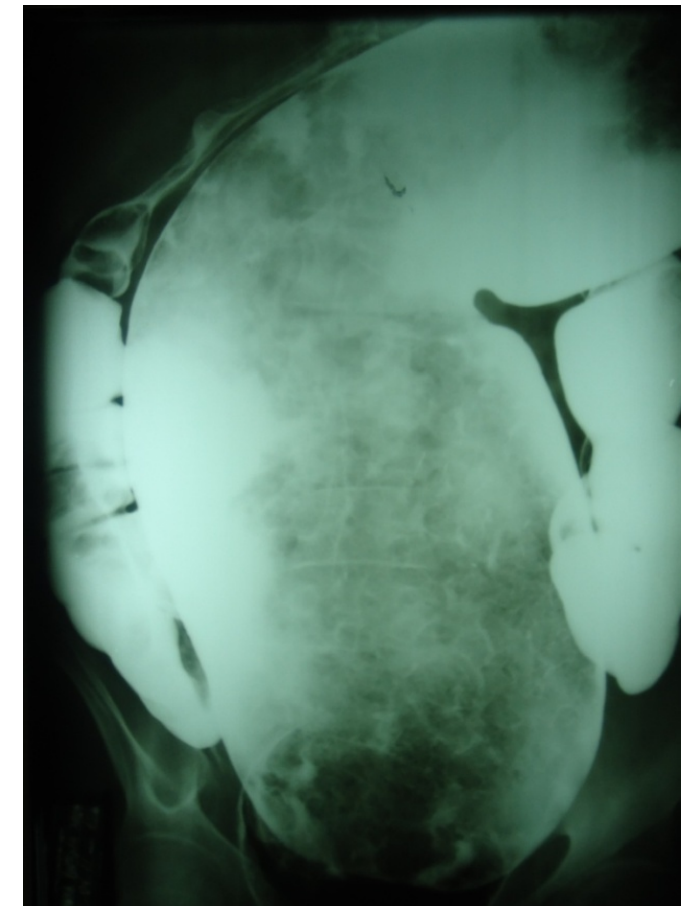
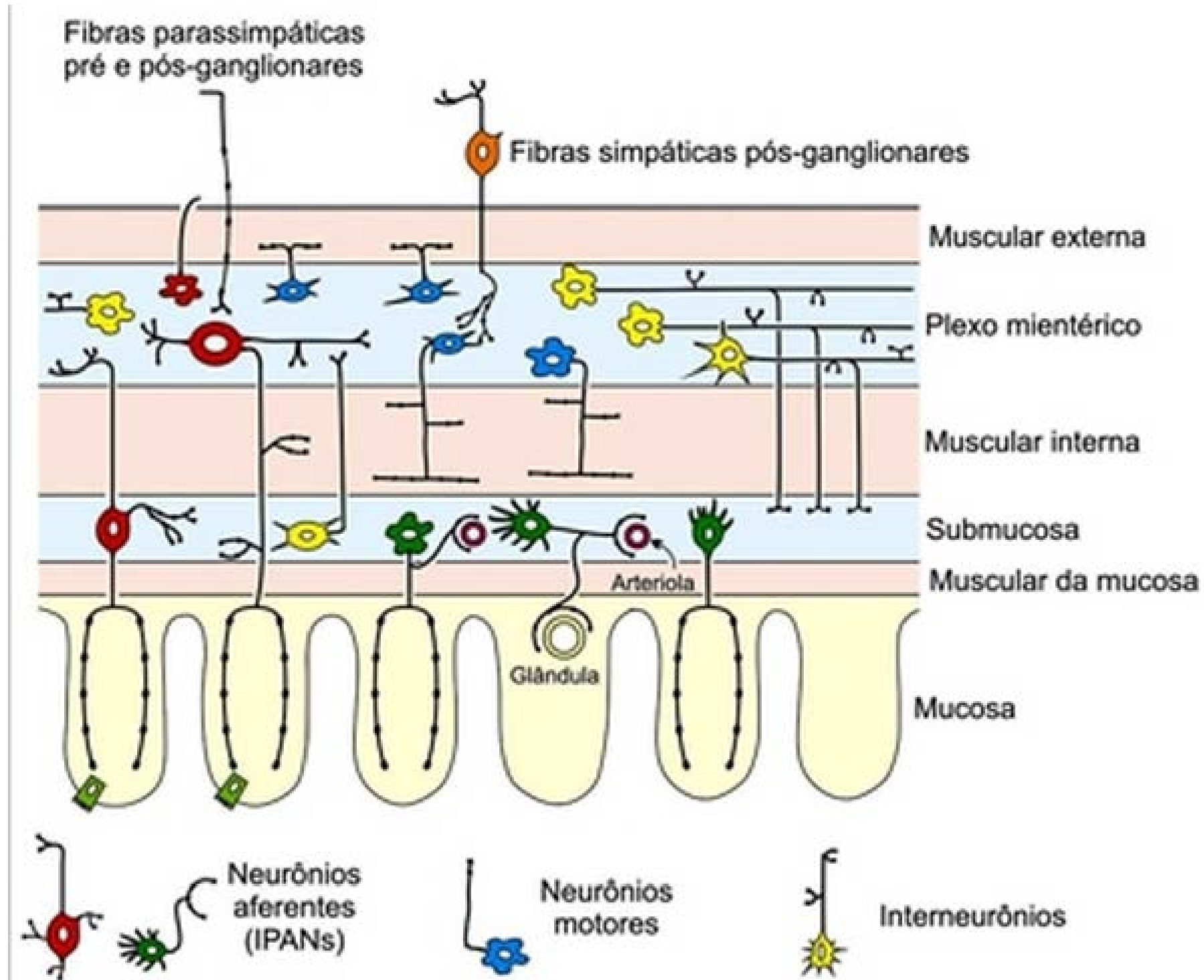
Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades

Doença de Chagas – *Trypanosoma cruzi*



Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades

Doença de Chagas – *Trypanosoma cruzi*



Infecções virais

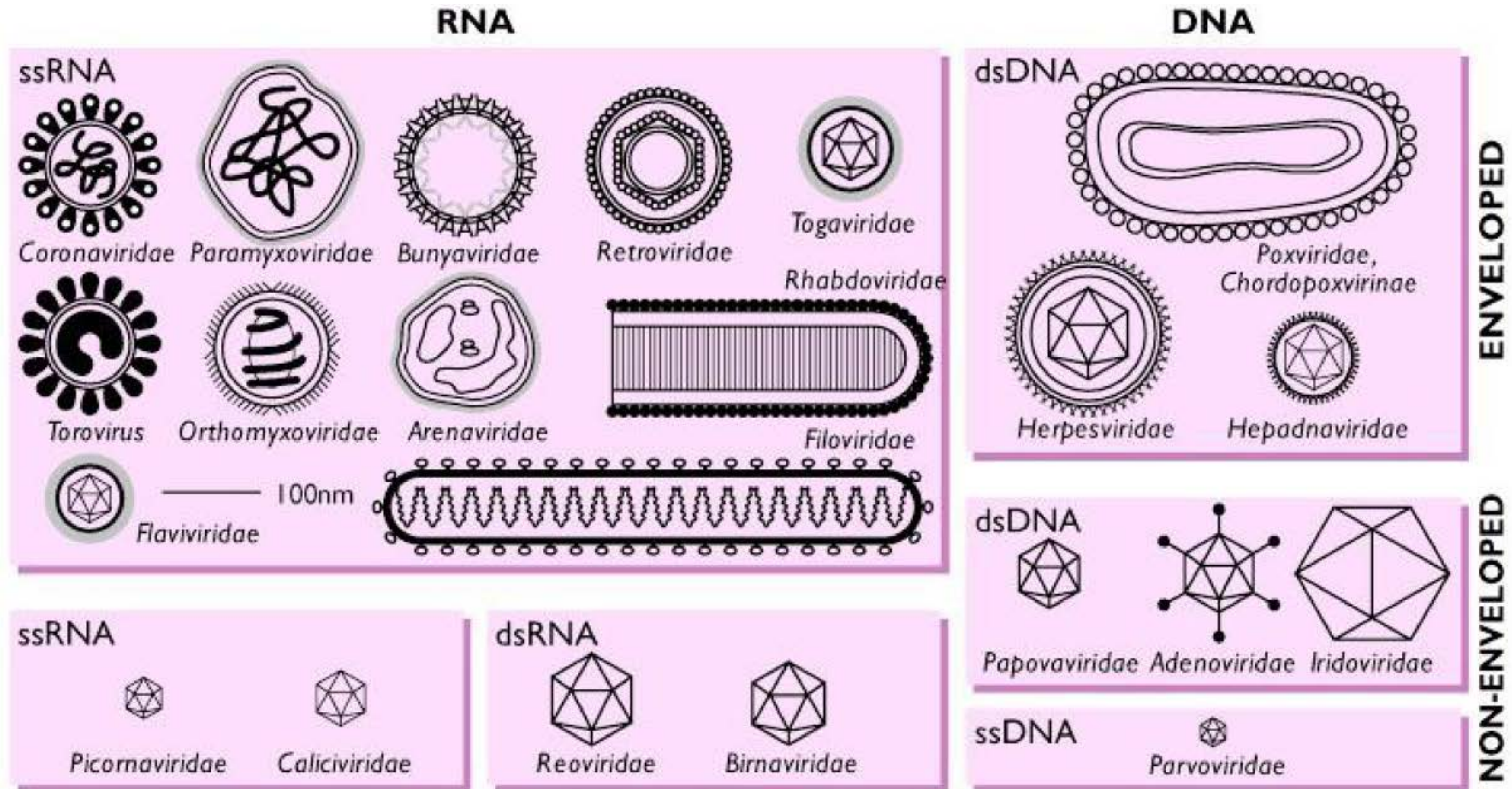
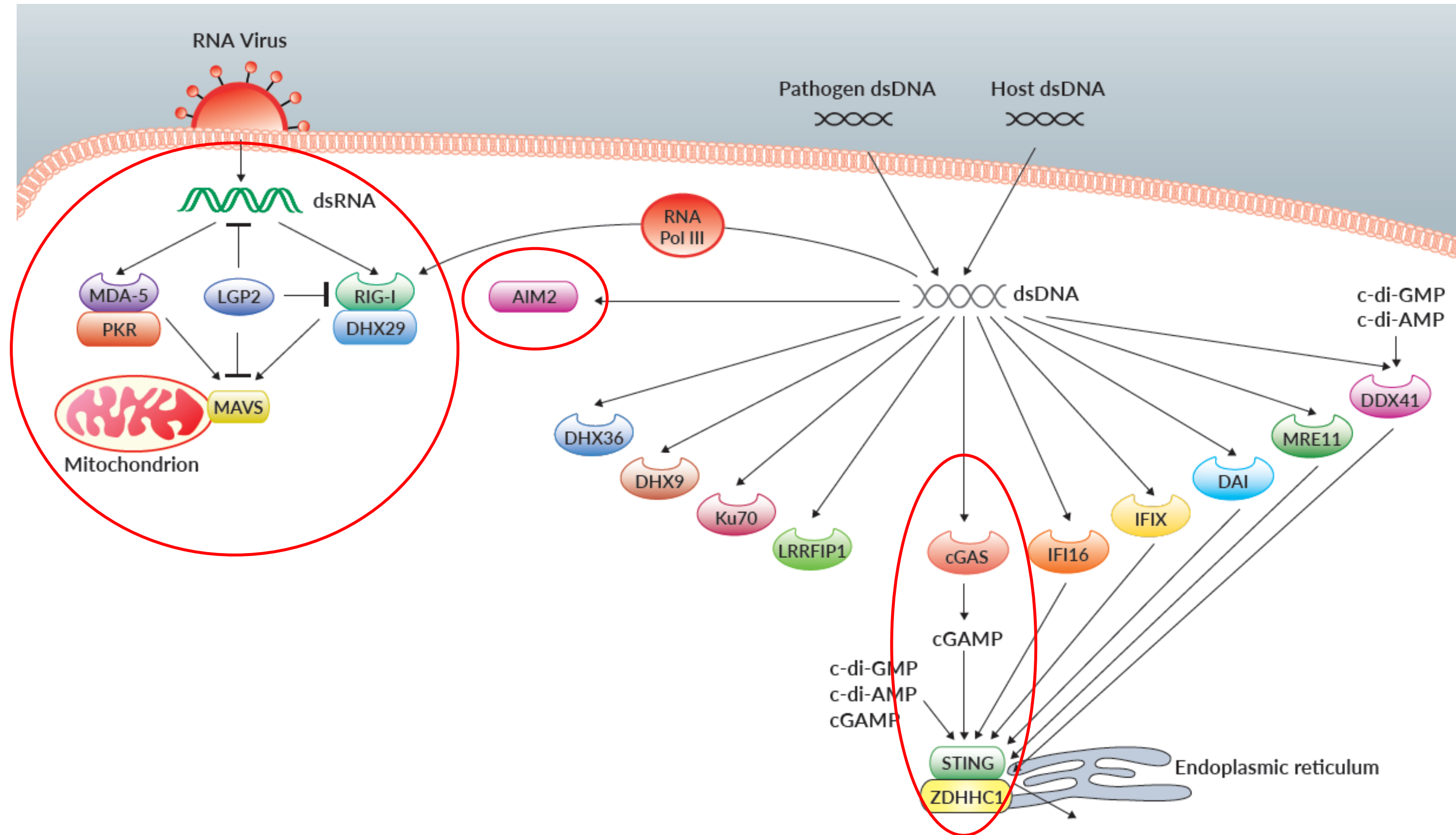
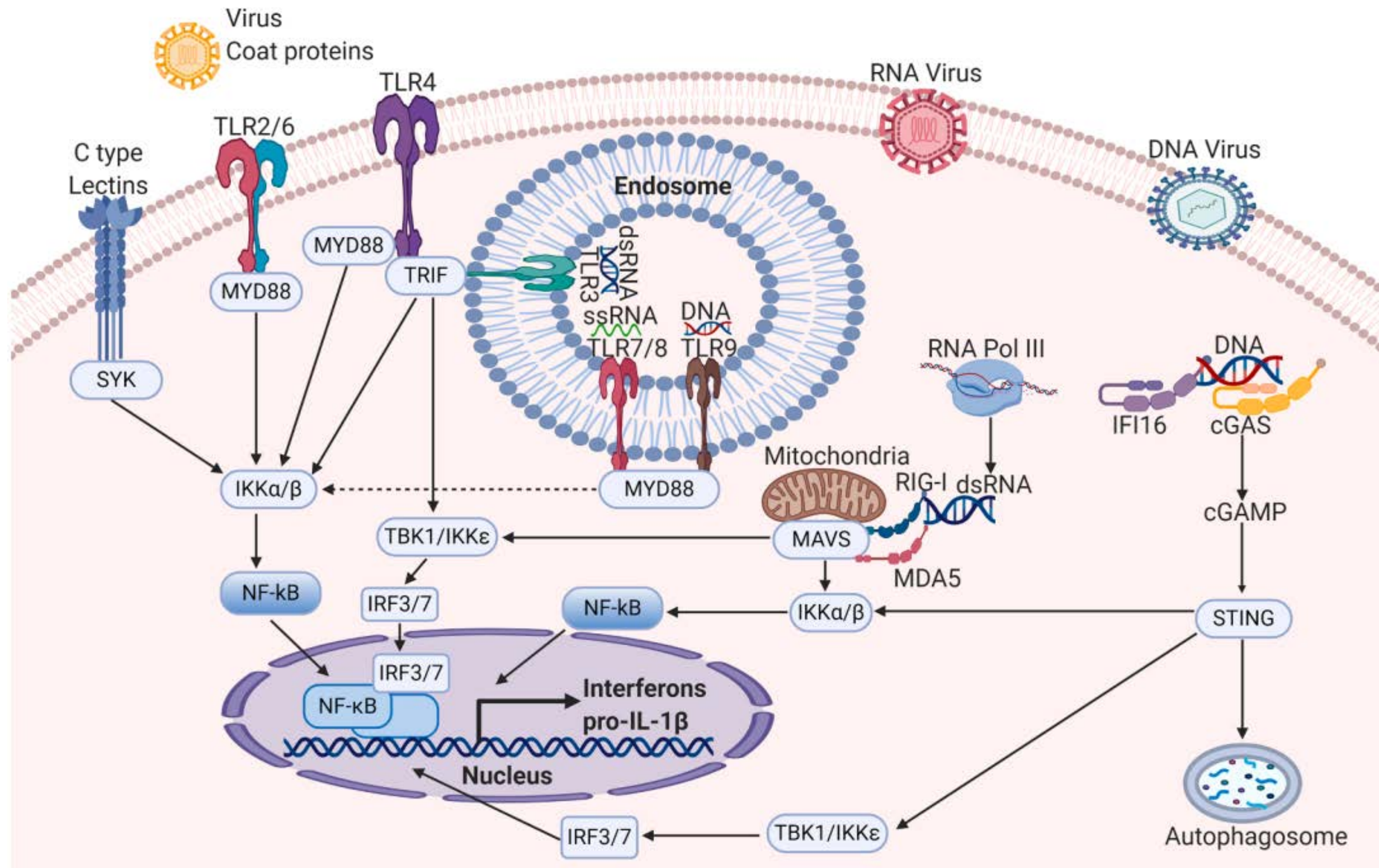


Fig. 5 Diagrammatic representation of the families of viruses infecting vertebrates, grouped according to the nature and strandedness of their genome and the presence or absence of an envelope. Reproduced with permission from Springer-Verlag.

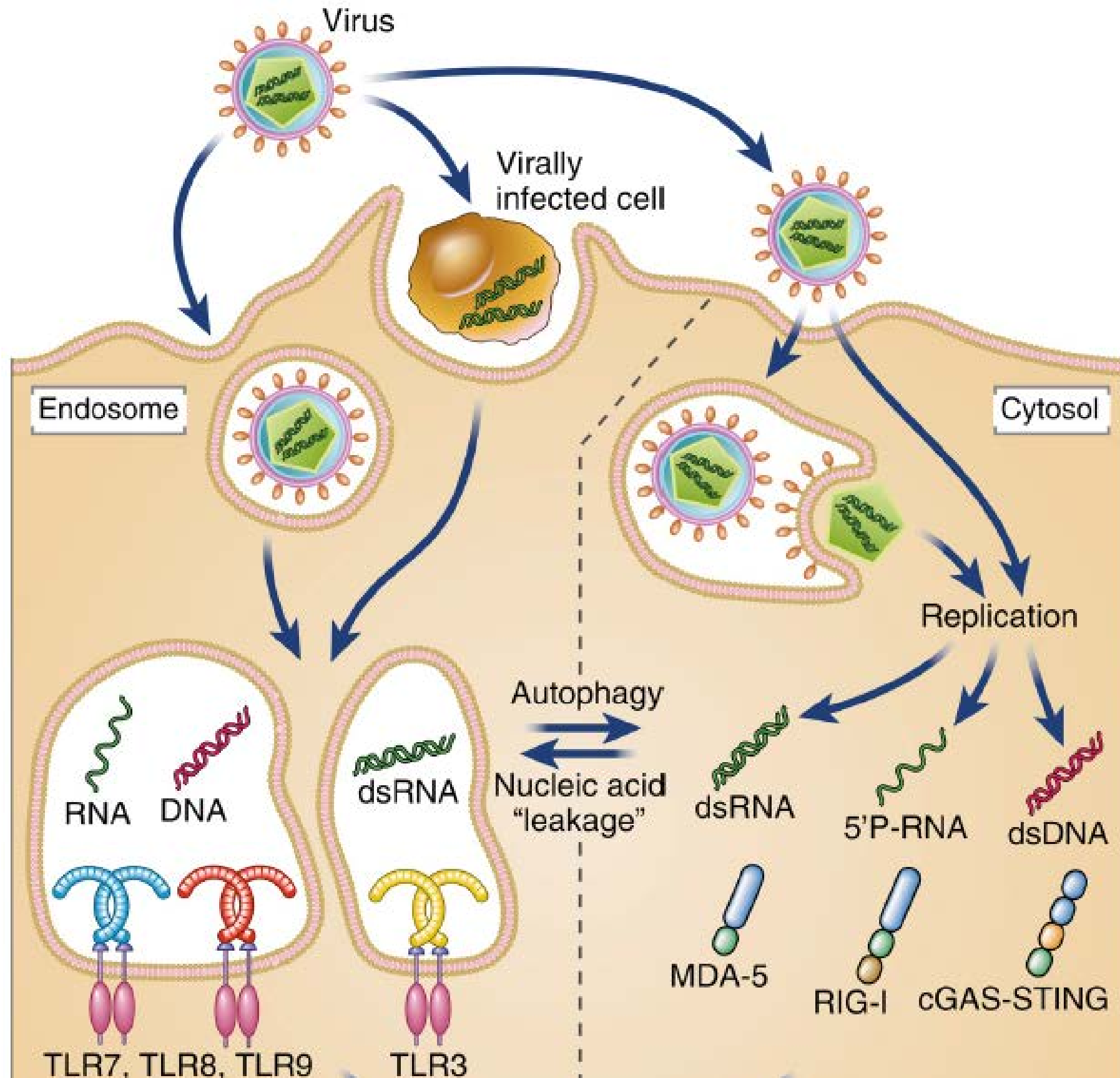
Receptores citosólicos de ácidos nucleicos



Reconhecimento de estruturas de envelope viral

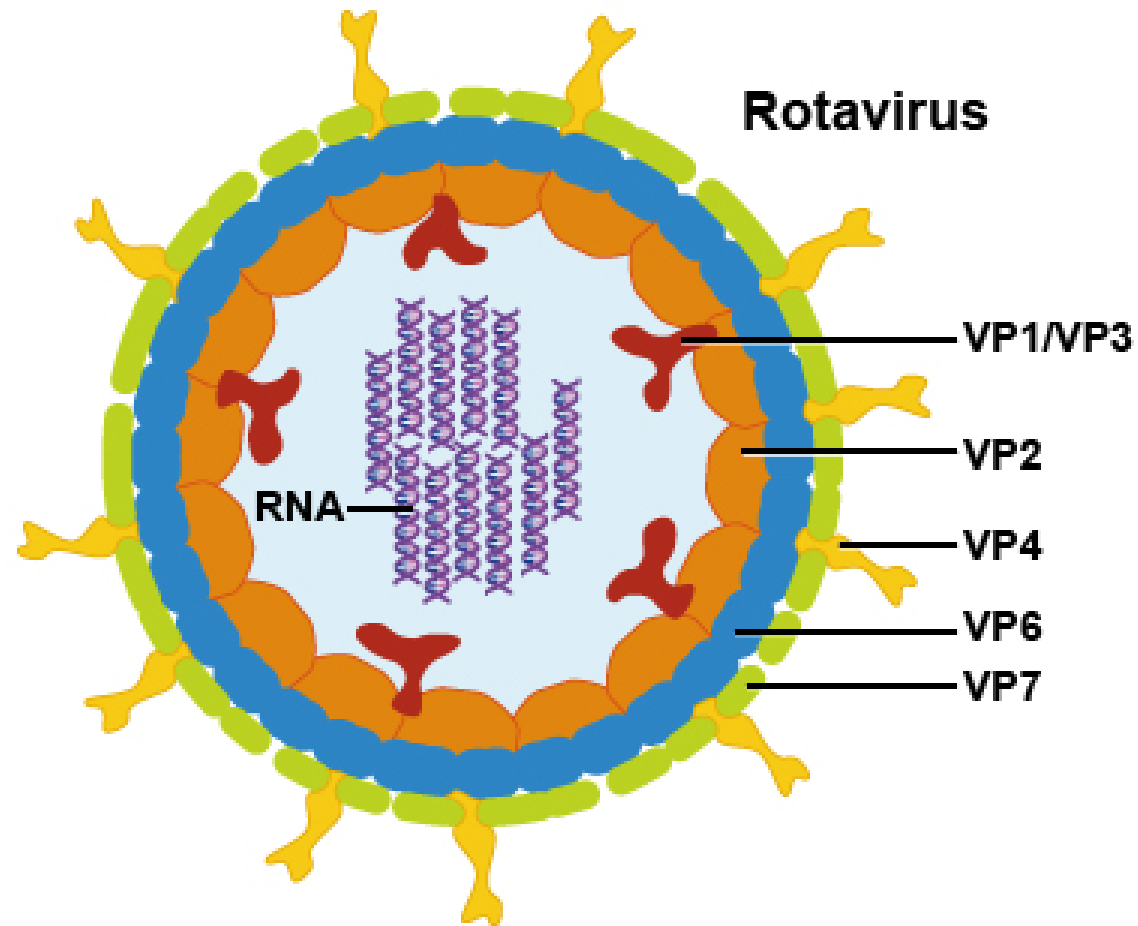


Receptores do tipo Toll Endossomais

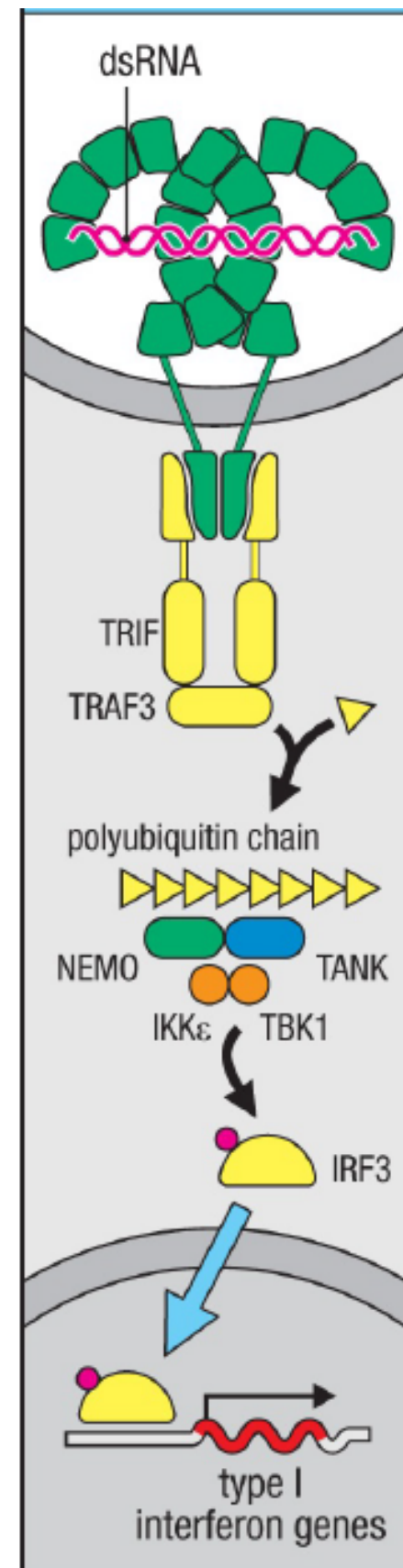


- TLR3, 7, 8 e 9.
- Fagocitose de partículas virais ou de células infectadas contendo genoma viral.
- Autofagia de genoma viral em célula infectada.

Receptor Tipo Toll 3 – TLR3

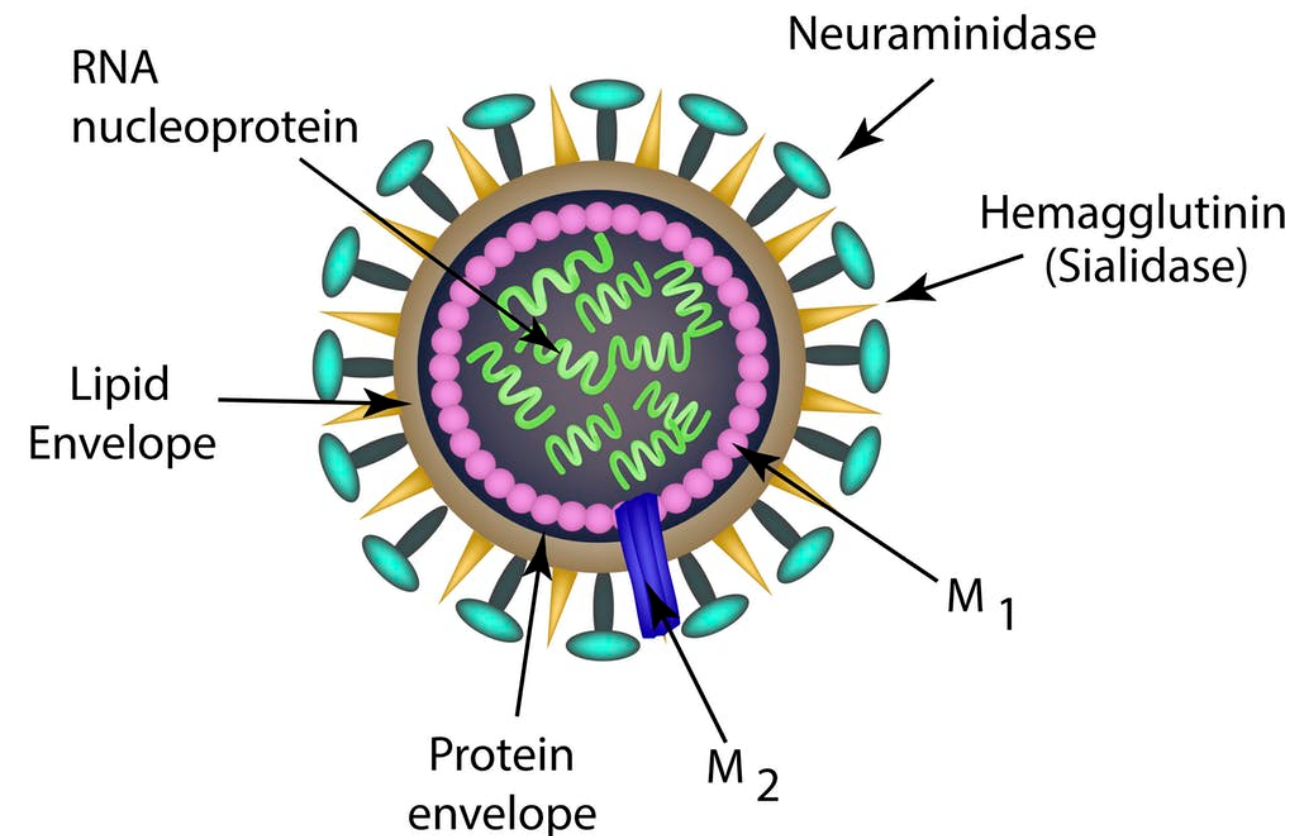


Rotavirus – genoma de RNA dupla fita

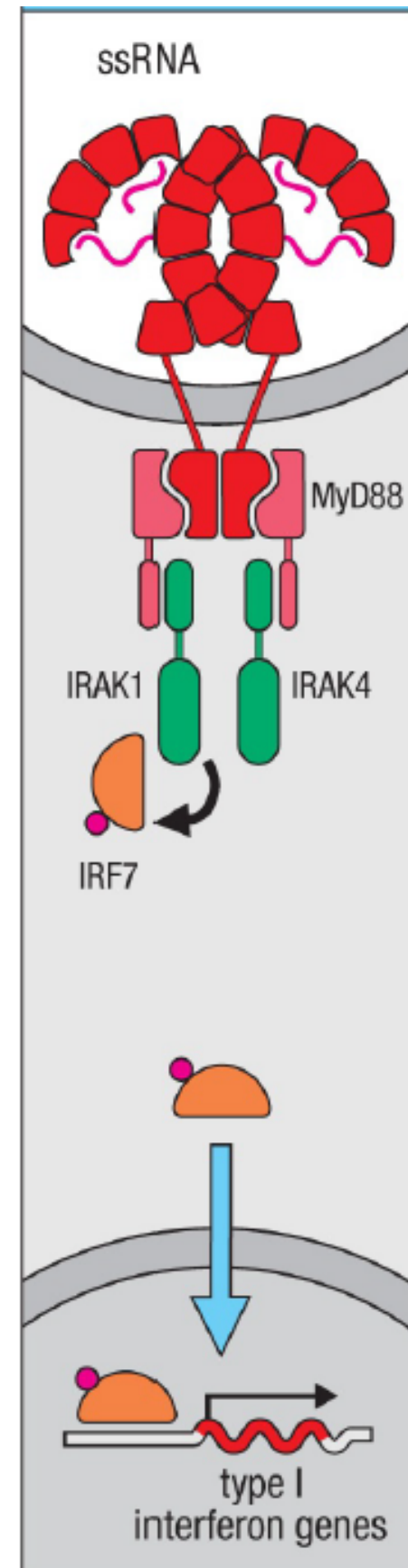


- TLR3 reconhece RNA de dupla fita.
- Advindo do genoma de vírus com RNA de dupla fita ou replicação de vírus com RNA de fita simples.
- Ativação de molécula adaptadora TRIF.
- Ativação de fator de transcrição IRF3.
- Ligação à região promotora de IFN α e IFN β (IFN do tipo I).

Receptores Tipo Toll 7 e 8 – TLR7 e 8

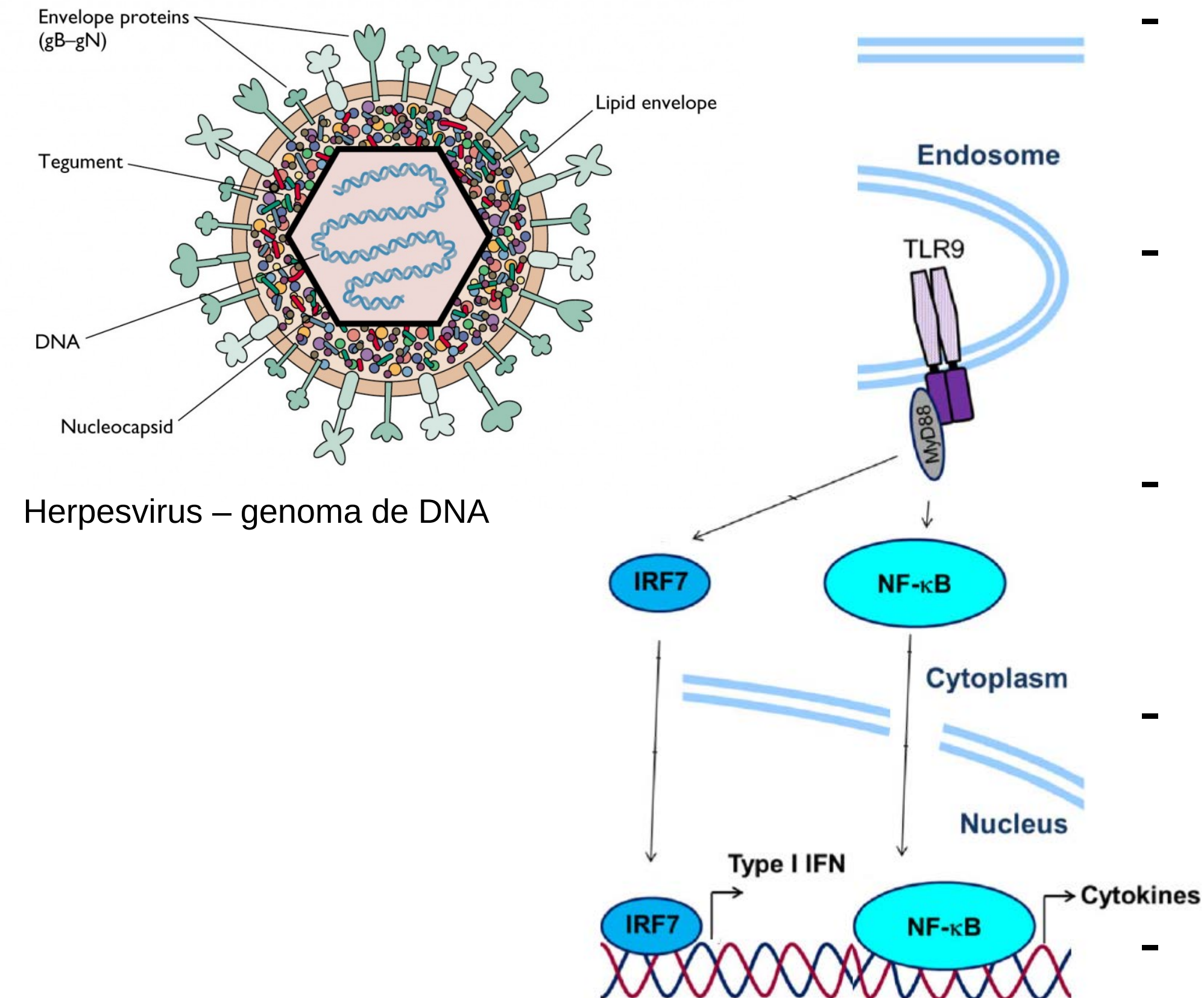


Influenza – genoma de RNA de fita simples



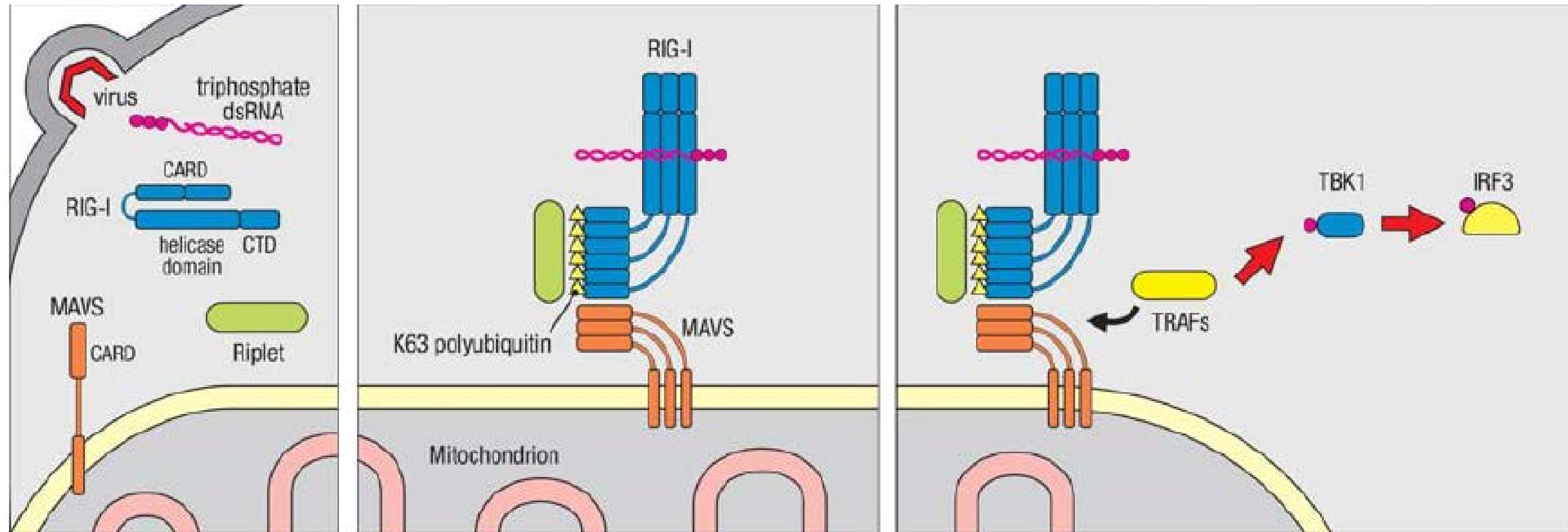
- TLR7 e 8 reconhecem RNA de fita simples curtos.
- TLR7 – RNA + guanosina / TLR8 – RNA + uridina.
- Ativação de molécula adaptadora MyD88.
- Ativação de fator de transcrição IRF7.
- Ligação à região promotora de IFN α e IFN β (IFN do tipo I).

Receptor Tipo Toll 9 – TLR9



- 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 α e IFN β (IFN do tipo I).
- Ativação de NF κ B – TNF, IL-6, IL-12.

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



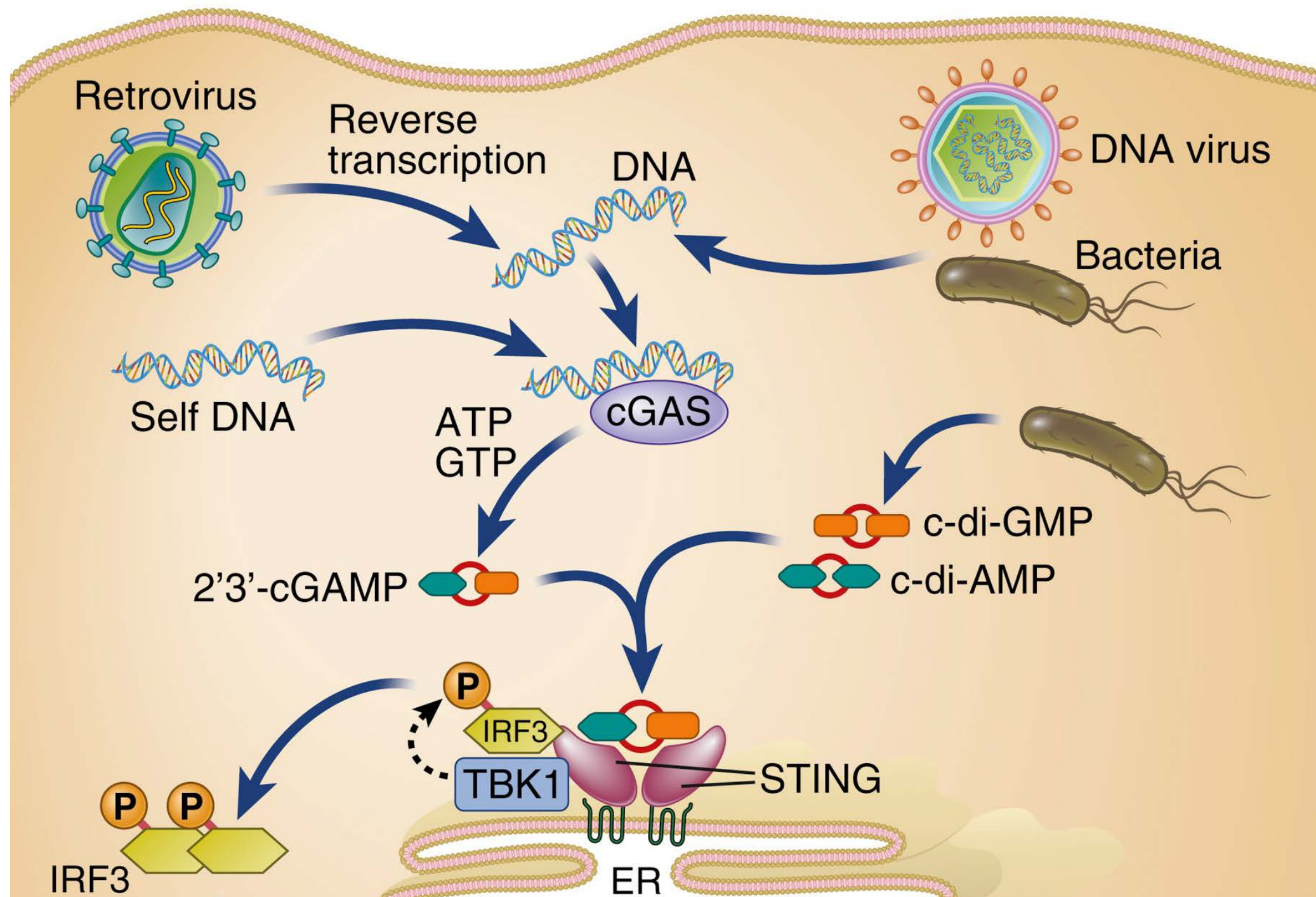
RIG-I, MDA5 – Detectam RNA de fita simples, RNA de dupla fita ou RNA complexado a DNA no citosol.

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 α e IFN β (IFN do tipo I).

cGAS – cGAMP - STING



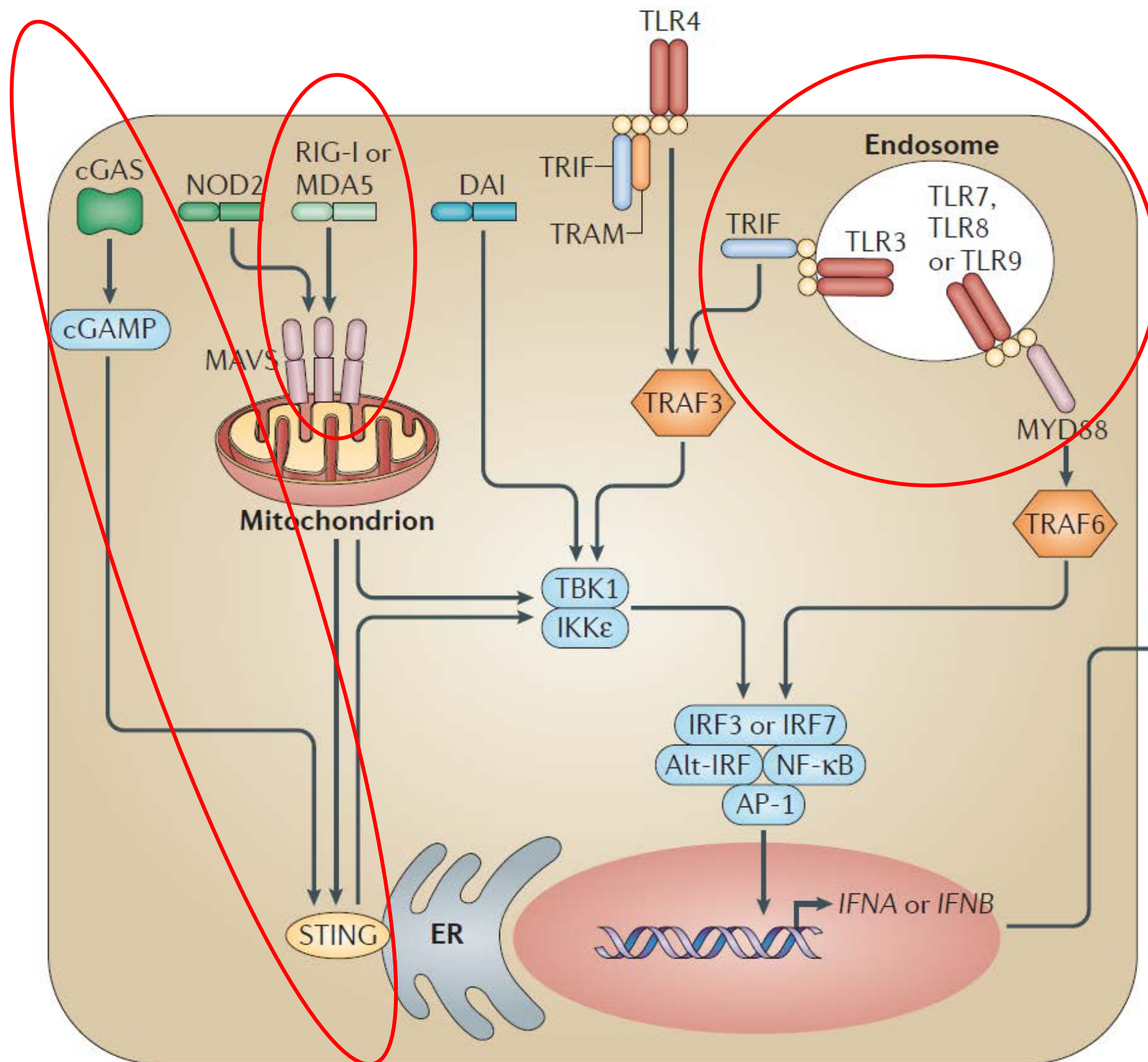
- DNA livre no cytosol ativa a enzima cGAS (cyclic guanosine monophosphate–adenosine monophosphate [GMP-AMP] synthase).

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

- cGAMP ativa STING

- Ative ativa IRF3 que liga em região promotora de $\text{IFN}\alpha$ e $\text{IFN}\beta$.

Imunidade inata antiviral

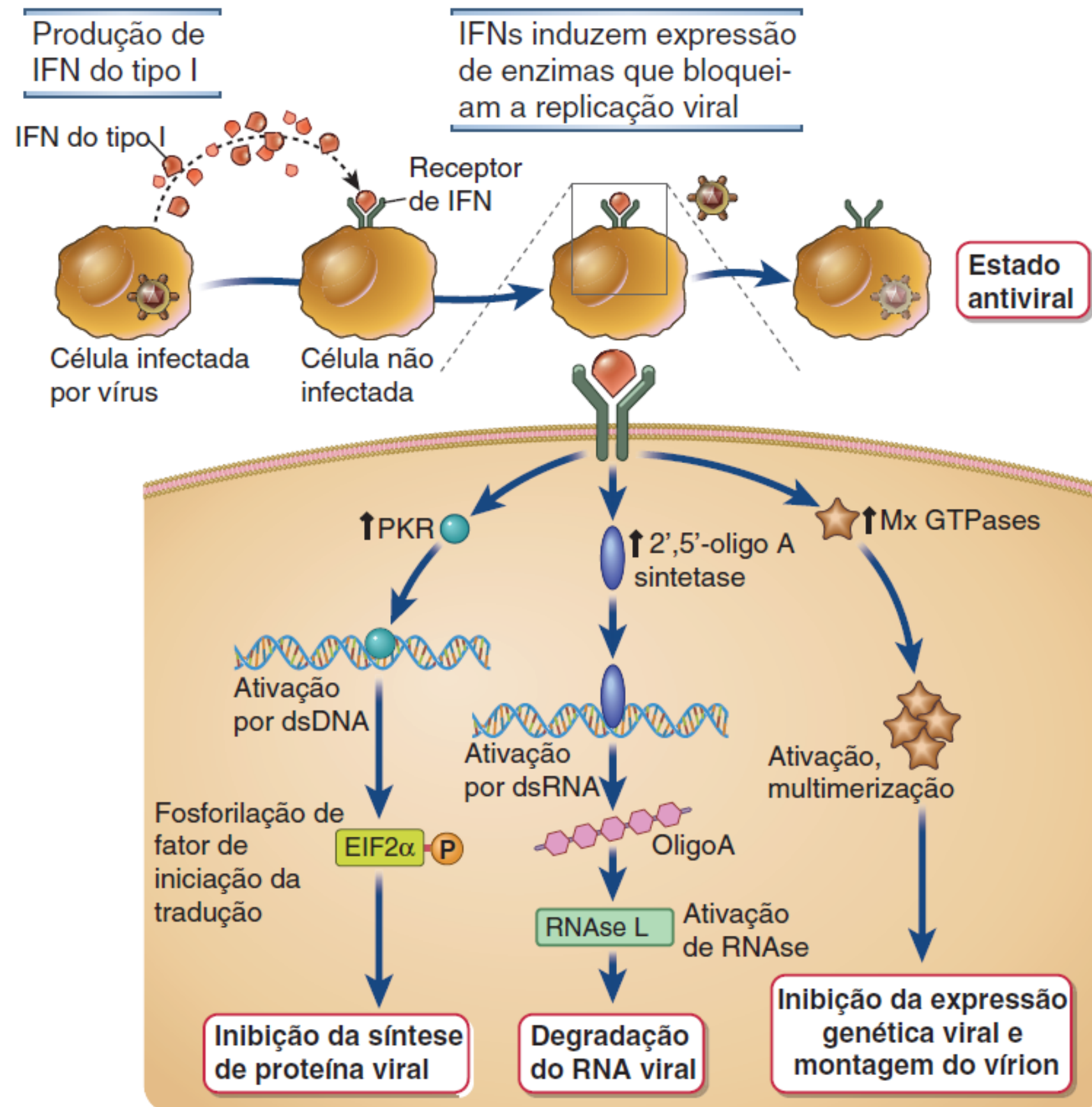


IFN α
IFN β

**Interferons
do tipo I**

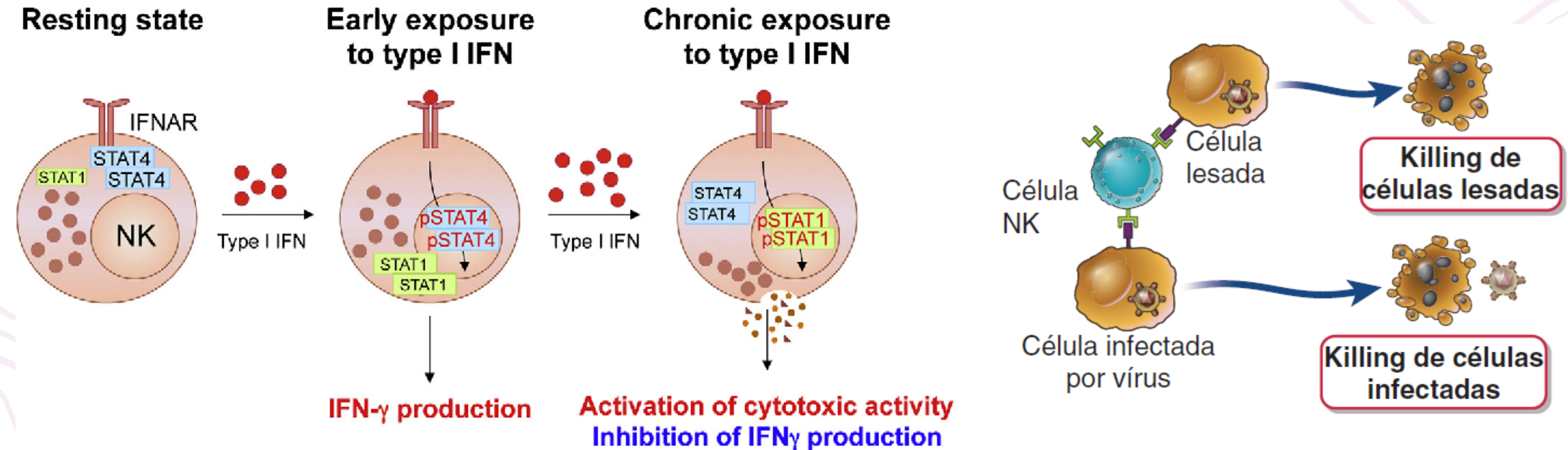
“Interferem” com o processo
de replicação viral

Indução de estado antiviral em células vizinhas

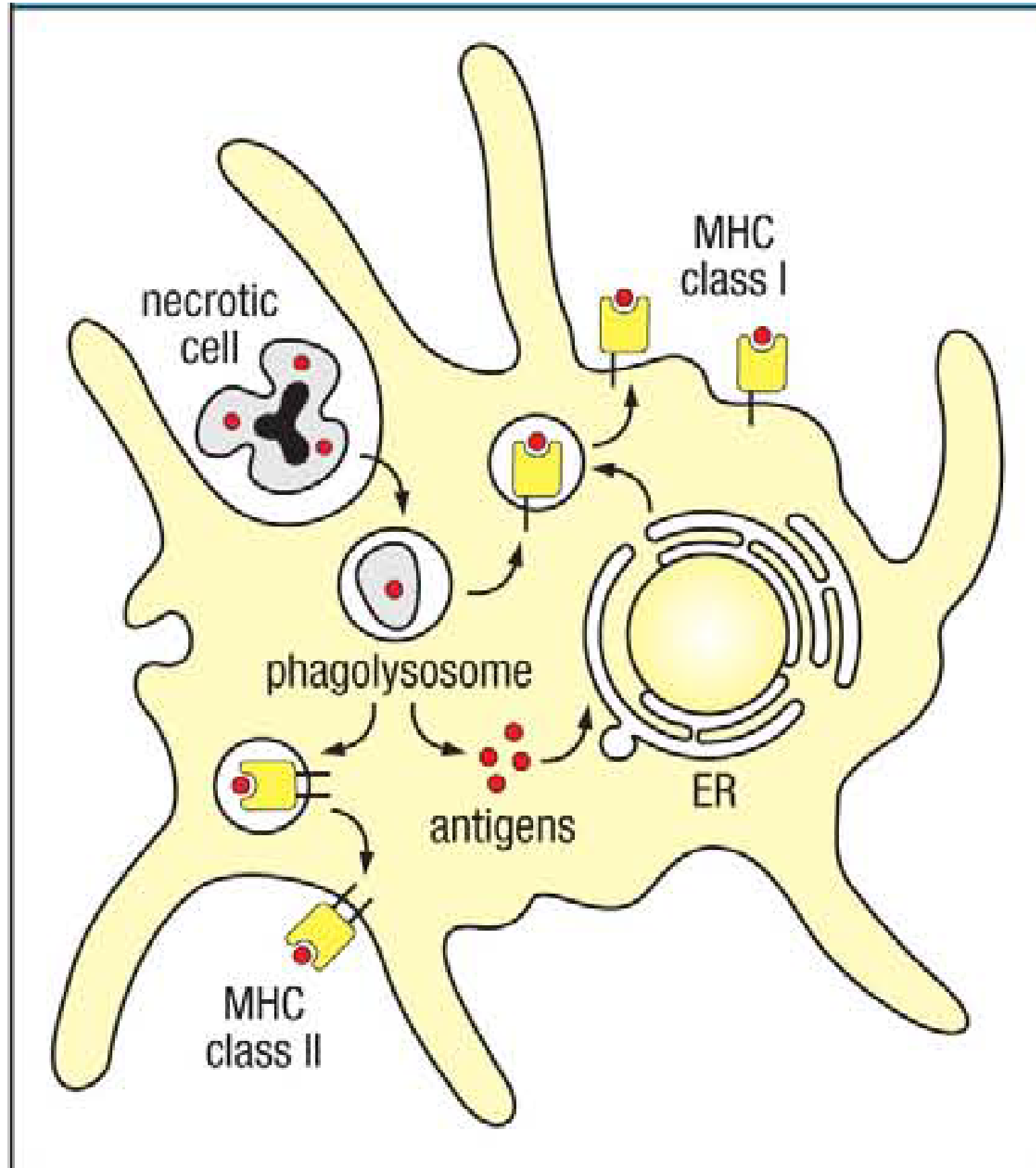


- Aumento de capacidade citotóxica de células NK
- Aumento de retenção de linfócitos T naíve em linfonodos
- Aumento de expressão de moléculas de MHC de classe I

IFN do tipo I ativa células NK

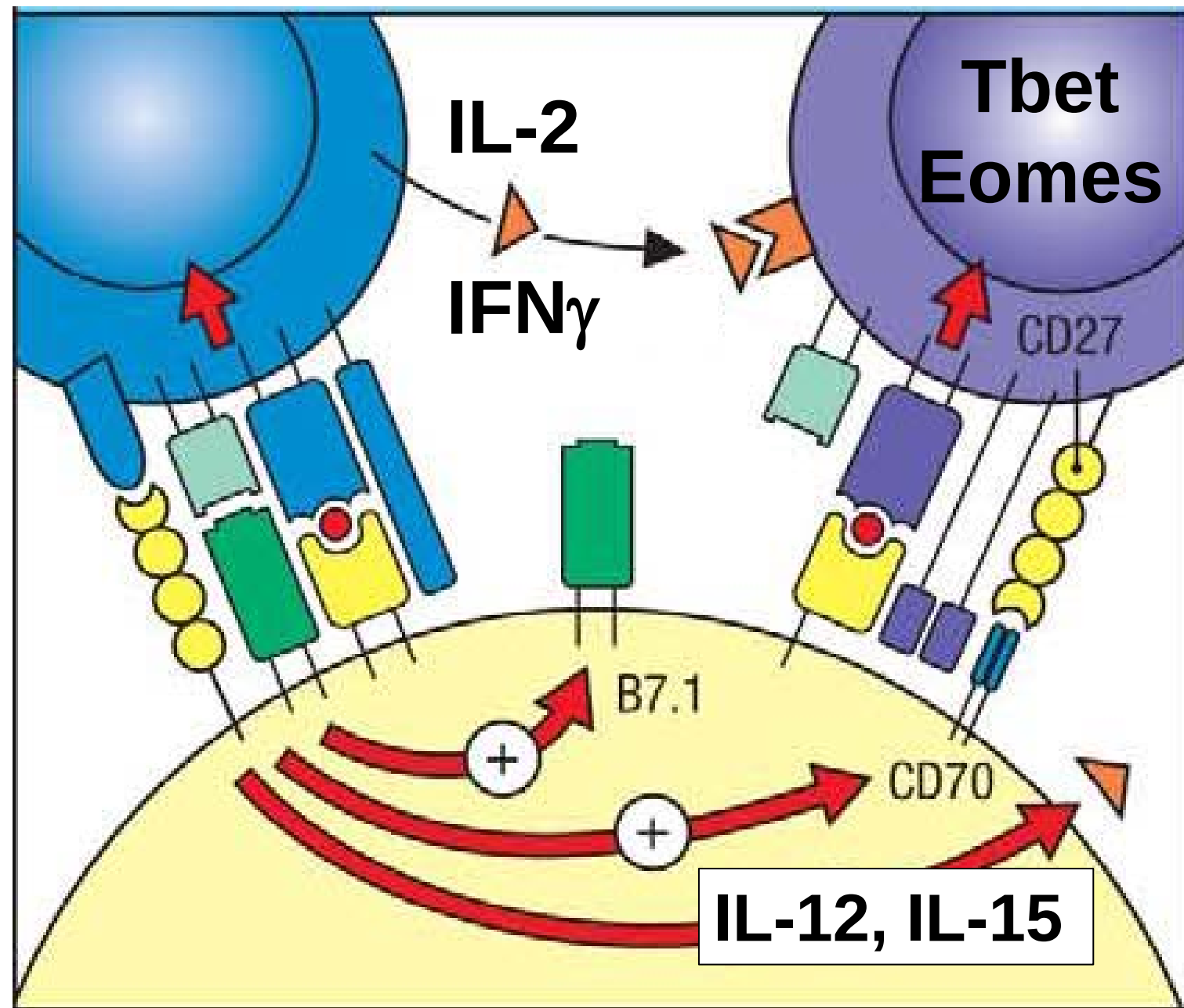


Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



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

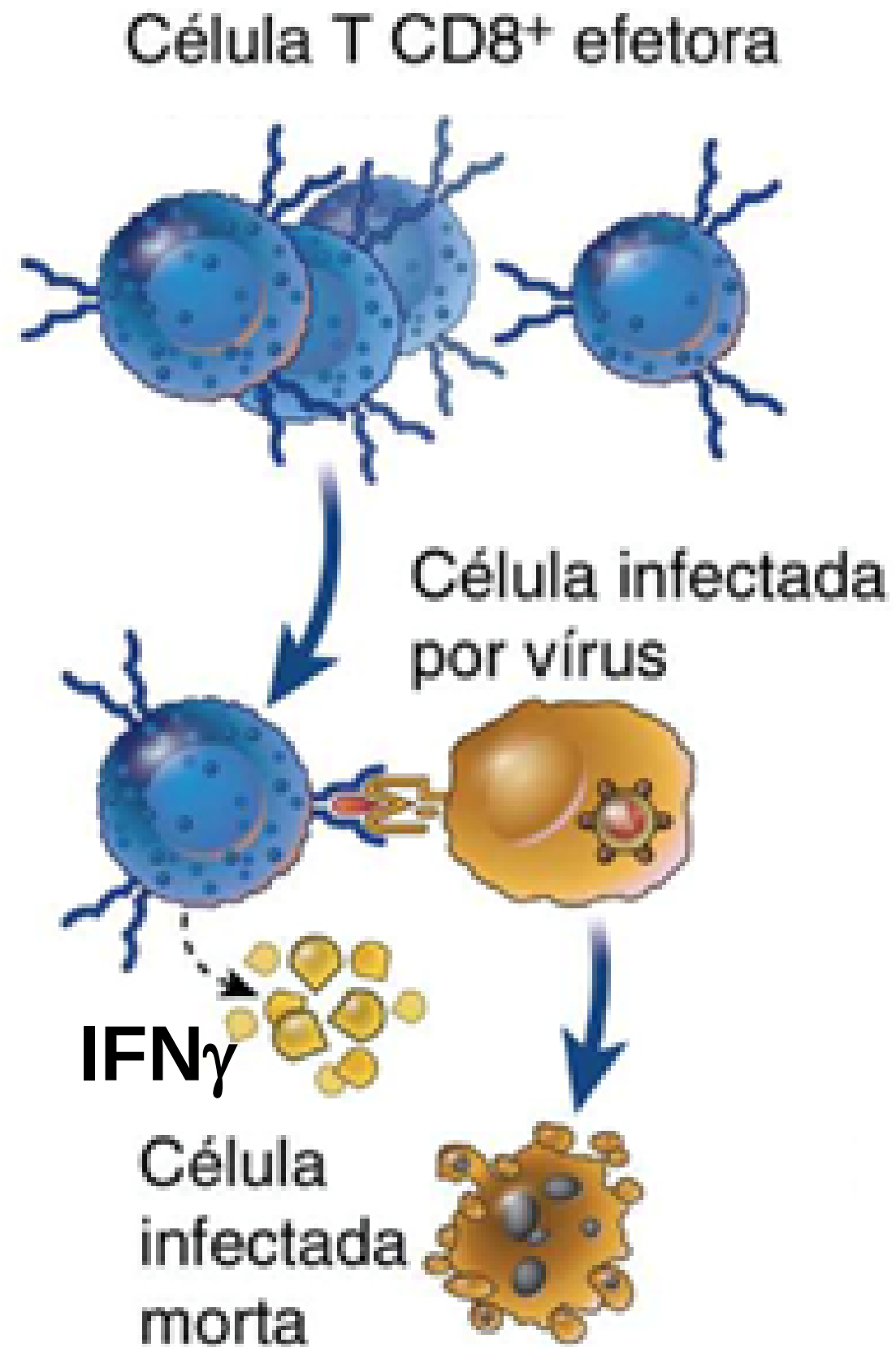
Ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos



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

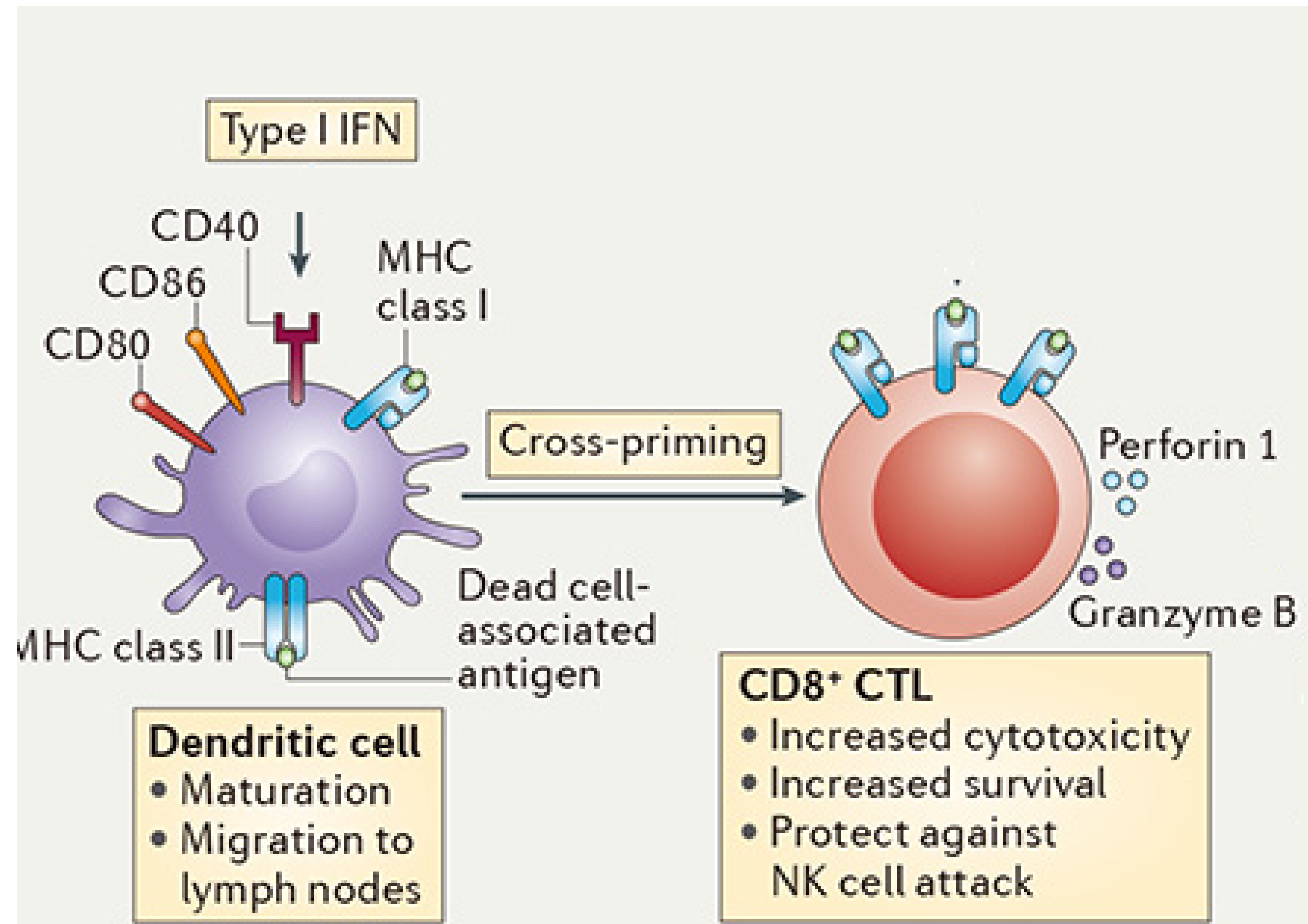
Produção de IL-2 por CD4+ é importante para ativação e expansão clonal concomitante de CD8+.

Linfócitos T citotóxicos eliminam células infectadas que expressam antígenos virais junto a MHC de classe I

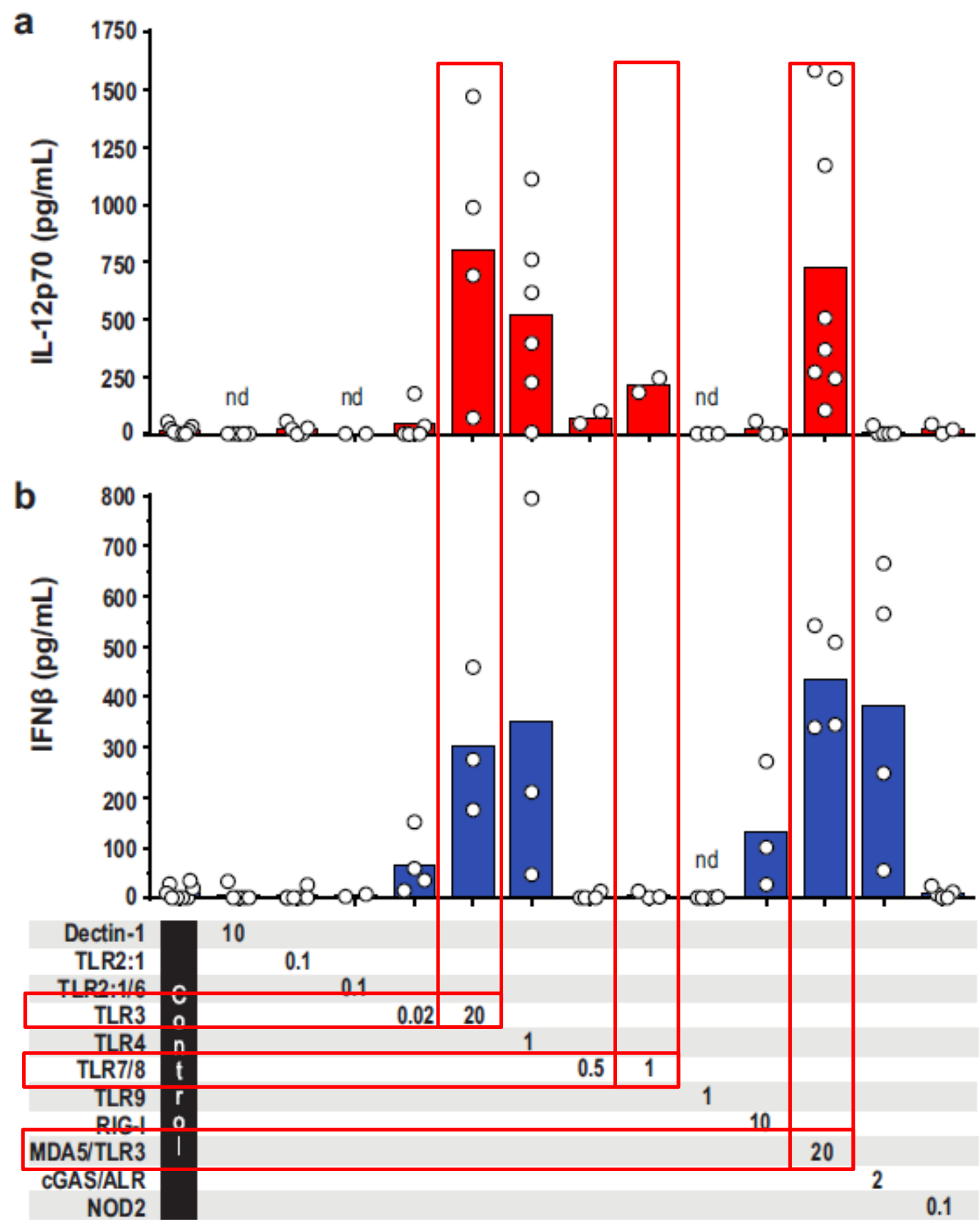


CTL efetor e de memória:
pode responder ao vírus
por meio de secreção
de citocinas,
proliferação,
killing do alvo

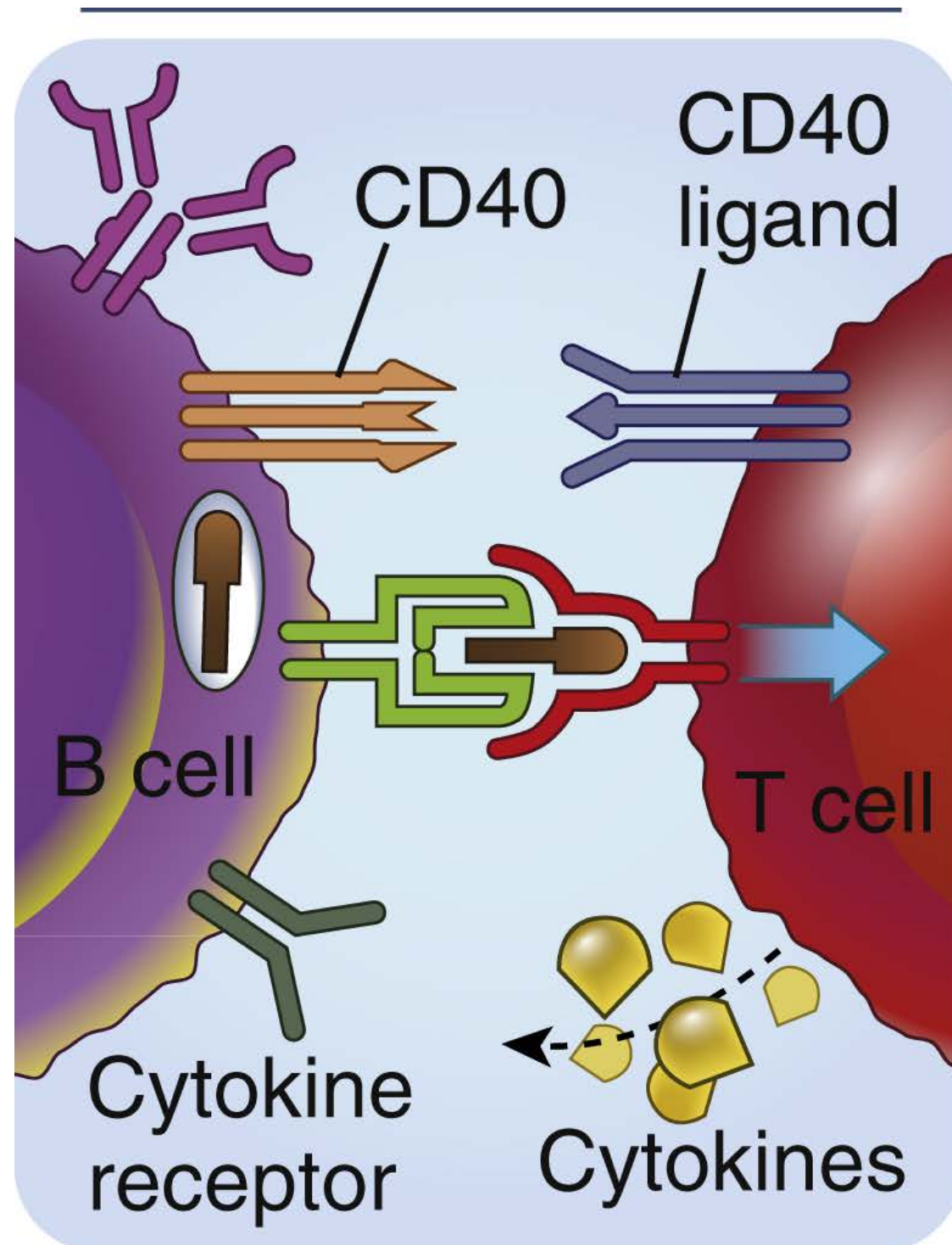
IFN do tipo I agem em DCs que fazem apresentação cruzada e aumentam sua capacidade apresentadora



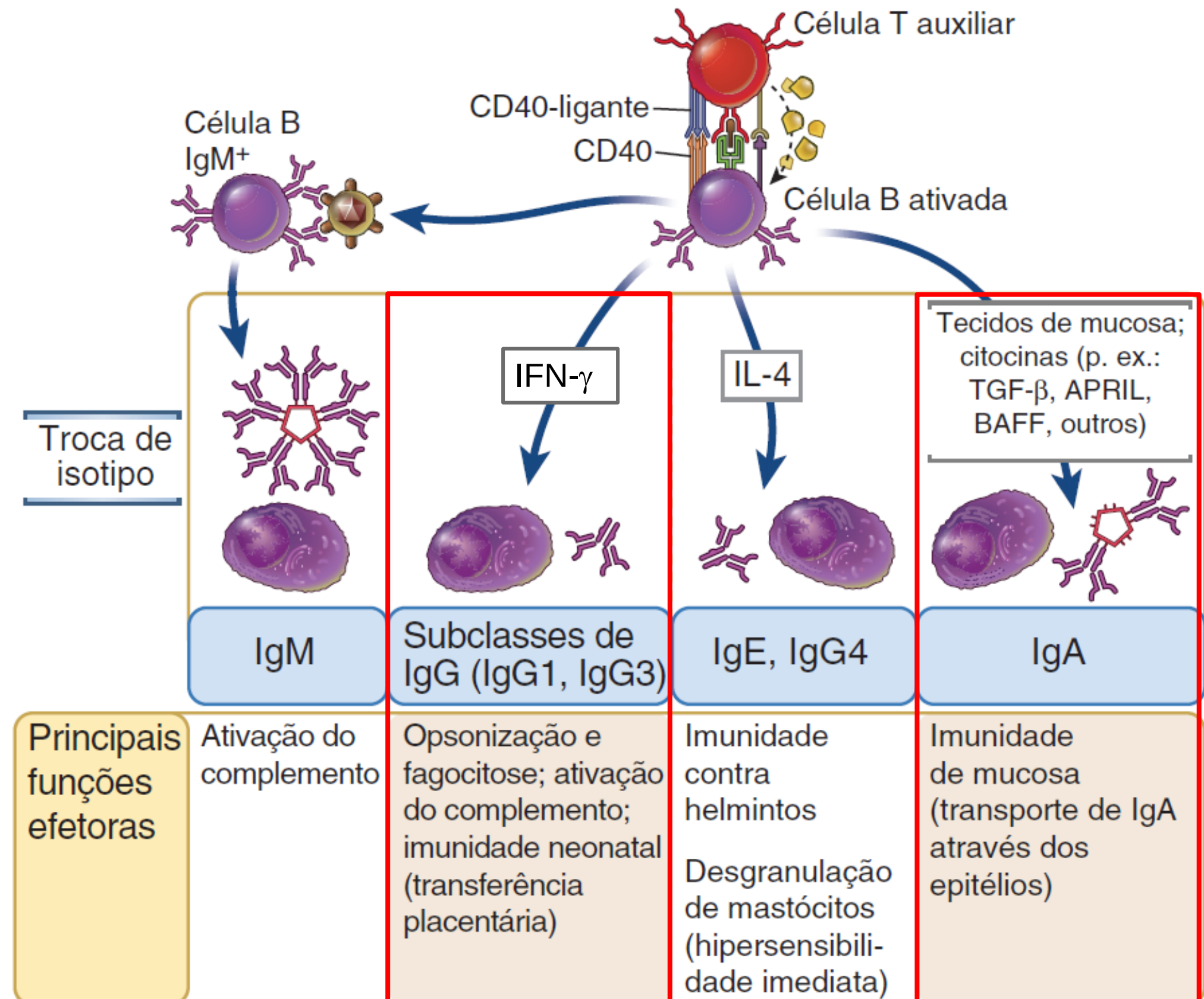
Ácidos nucleicos virais ativam produção de IL-12p70



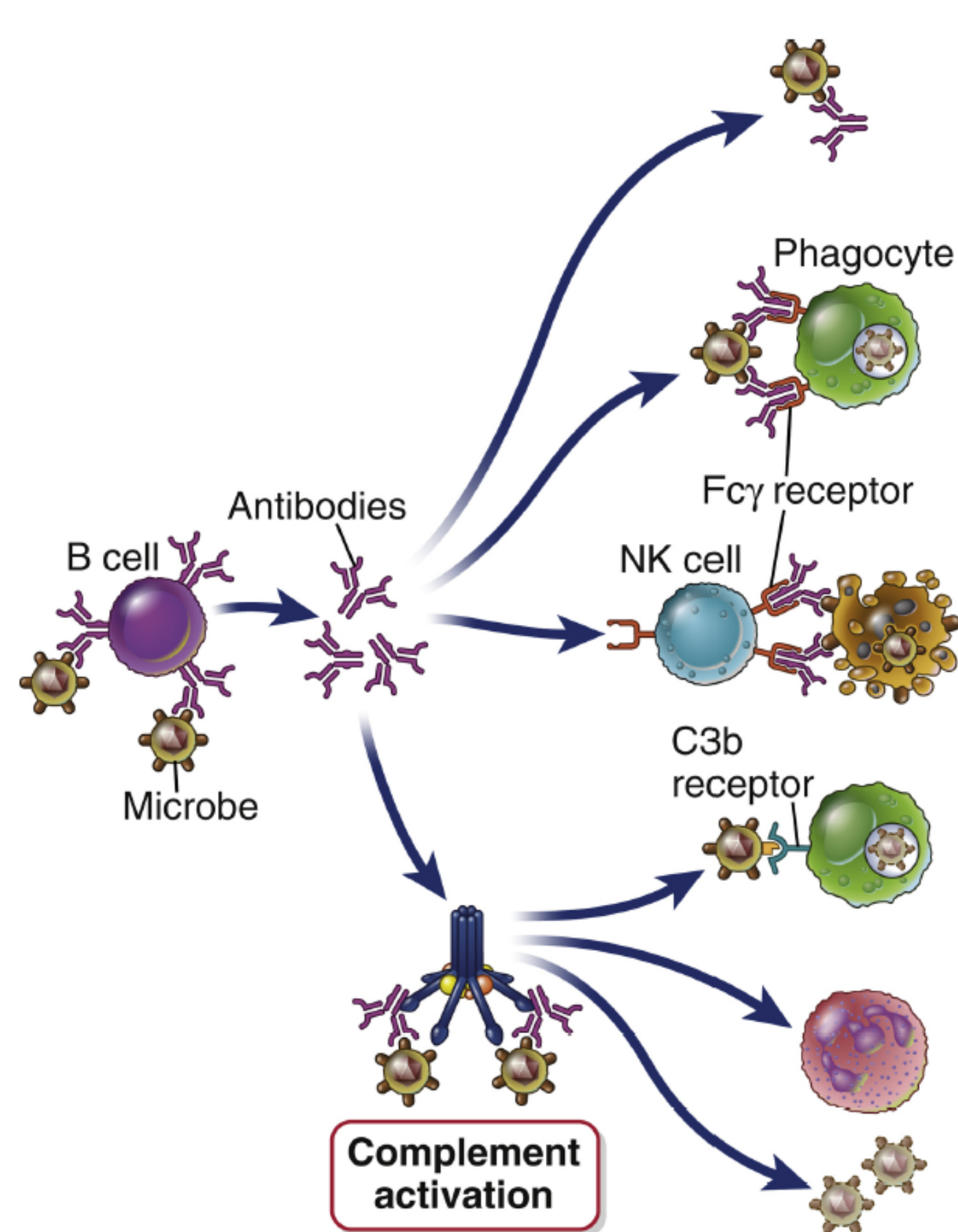
Troca de isotipo de imunoglobulinas



IFN γ , TGF β



Mecanismos efetores da imunidade humoral contra vírus



Neutralização viral – impede infecção das células pelos vírus (IgG e IgA)

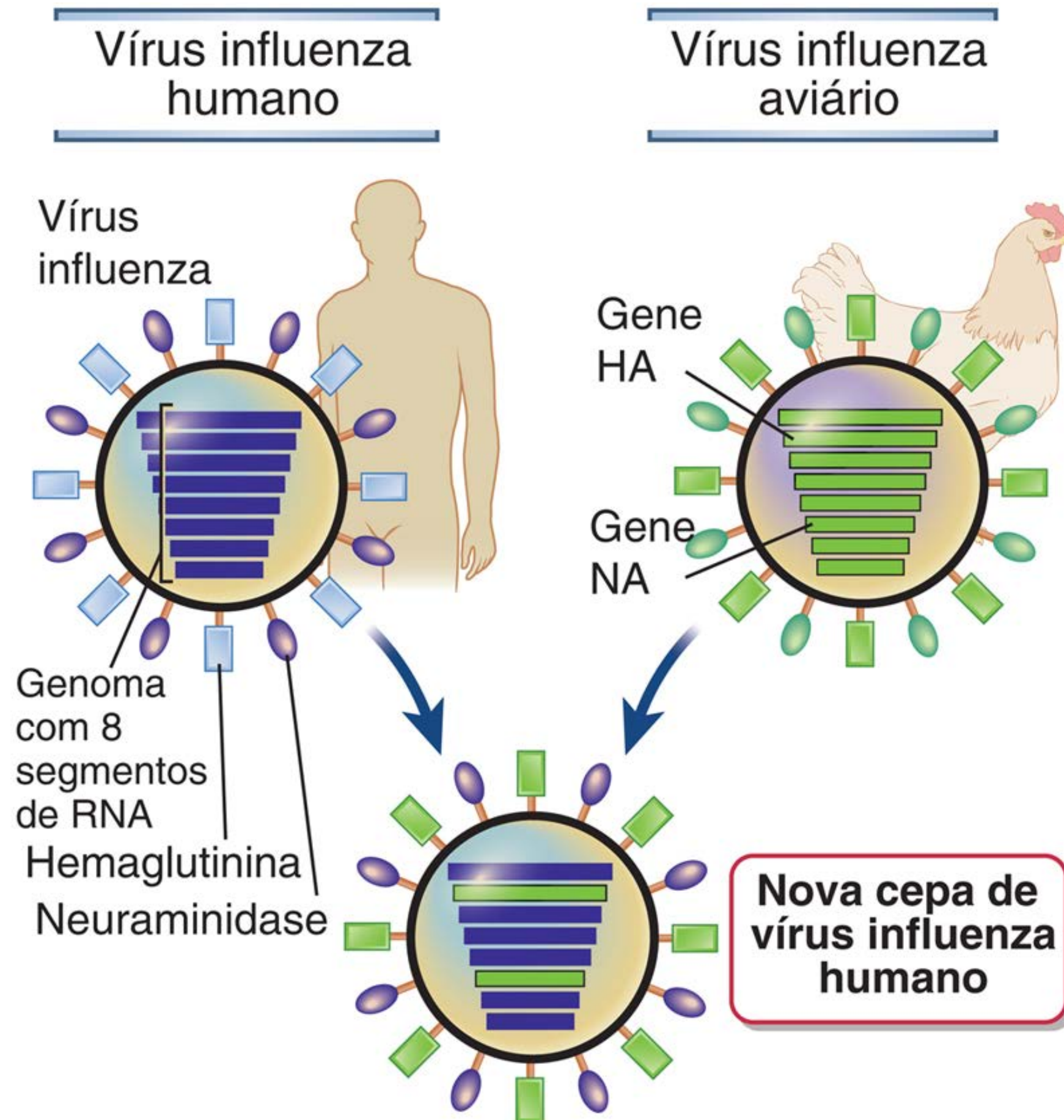
Opsonização viral – fagocitose de partículas virais – receptores de porções Fc (FcR) de fagócitos (IgG)

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

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

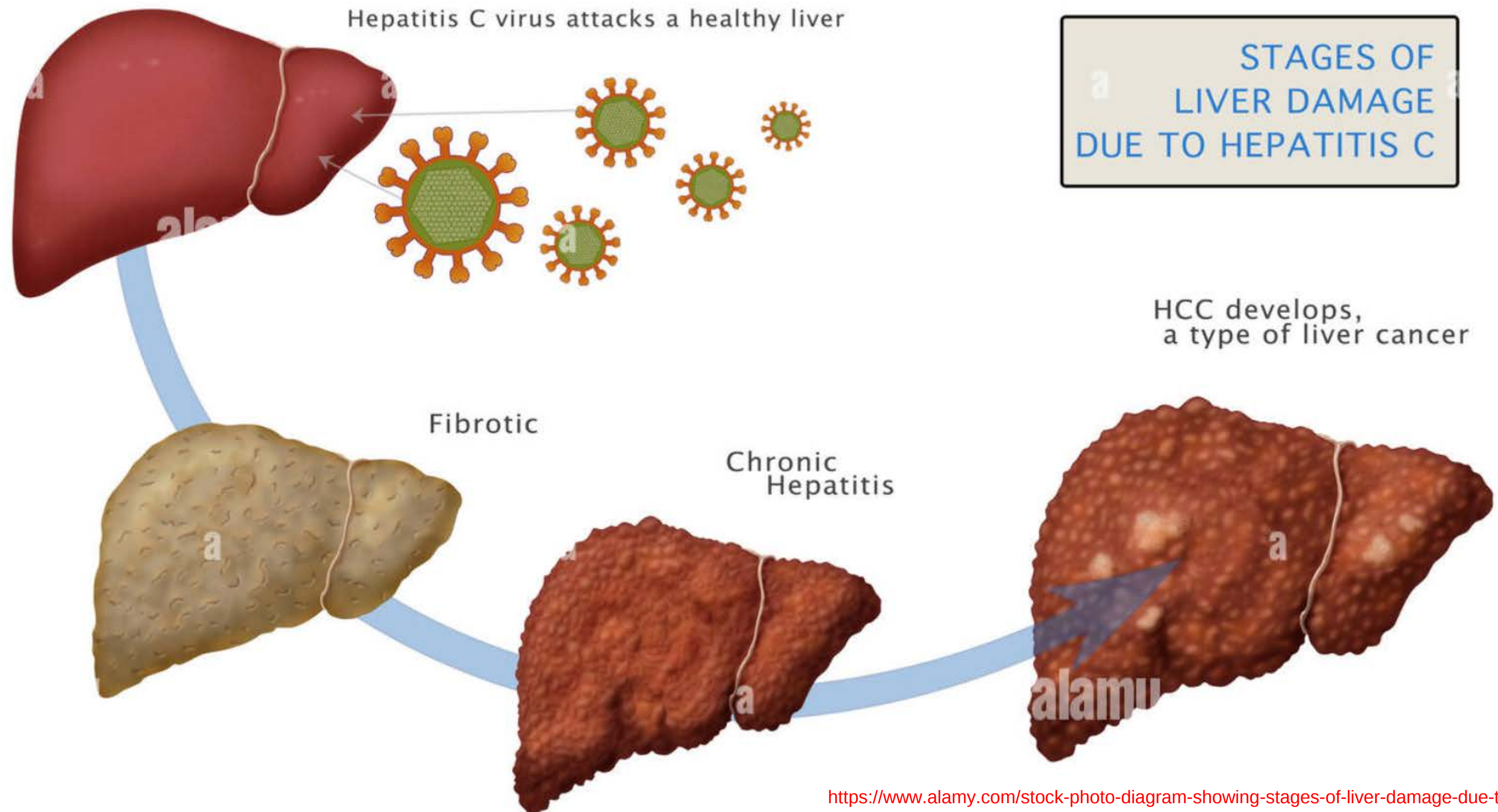
Mecanismos de imunoevasão	Exemplos
Variação antigênica	Influenza, rinovírus, HIV
Inibição do processamento antigênico Bloqueio do transportador TAP Remoção de moléculas de classe I do RE	HSV CMV
Produção de moléculas de MHC "isca" para inibir células NK	Citomegalovírus (murino)
Produção de homólogos de receptores de citocinas	Vacínia, poxvírus (IL-1, IFN- γ), citomegalovírus (quimiocina)
Produção de citocina imunossupressora	Epstein-Barr (IL-10)
Infecção e morte ou comprometimento funcional de células imunes	HIV
Inibição da ativação do complemento Recrutamento de fator H Incorporação de CD59 ao envelope viral	HIV HIV, vacínia, CMV humano
Inibição da imunidade inata Inibição de acesso ao sensor de RNA RIG-I Inibição de PKR (sinalização pelo receptor de IFN)	Vacínia, HIV HIV, HCV, HSV, pólio

Variação antigênica de vírus Influenza



Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades

Morte de células hepáticas pela resposta citotóxica de CD8+ crônica



Bactérias extracelulares

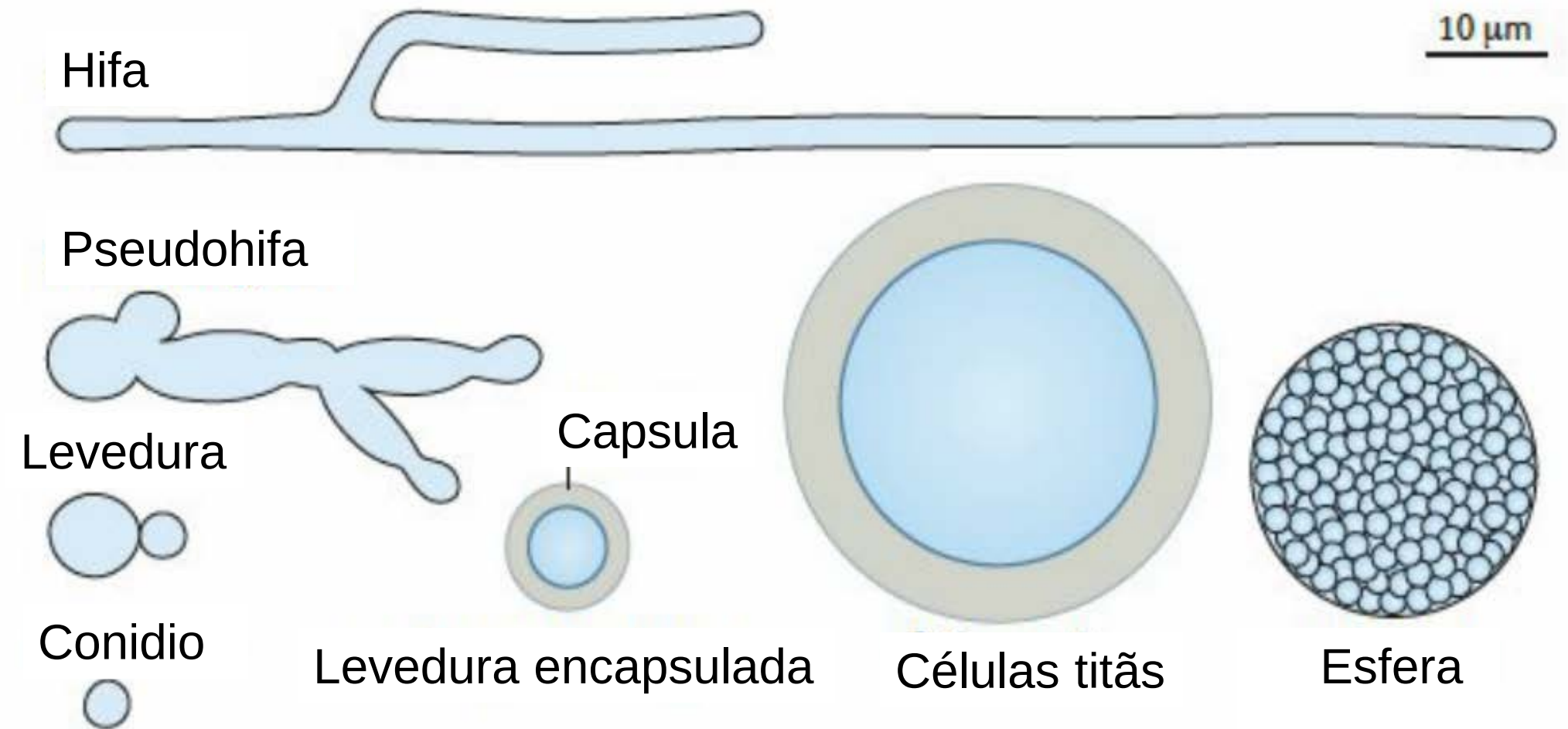
Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
Bactérias Extracelulares		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecções cutâneas e de tecidos moles, abscesso pulmonar Sistêmica: síndrome do choque tóxico Intoxicação alimentar	Infecções cutâneas: inflamação aguda induzida por toxinas; 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

Fungos (hifas e formas extracelulares)

Type of infection	Example of disease	Etiologic agent	Clinical presentation
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

Diferentes formas de fungos

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

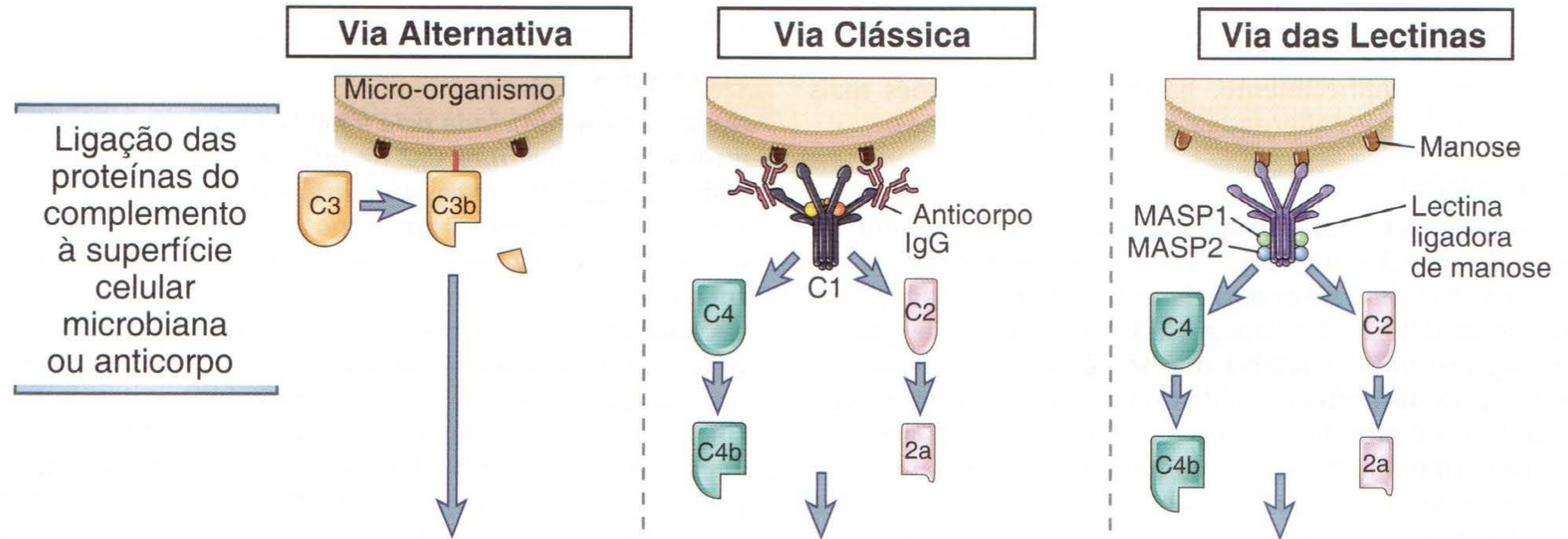


- Resposta imune a fungos extracelulares – similar à resposta imune a bactérias extracelulares

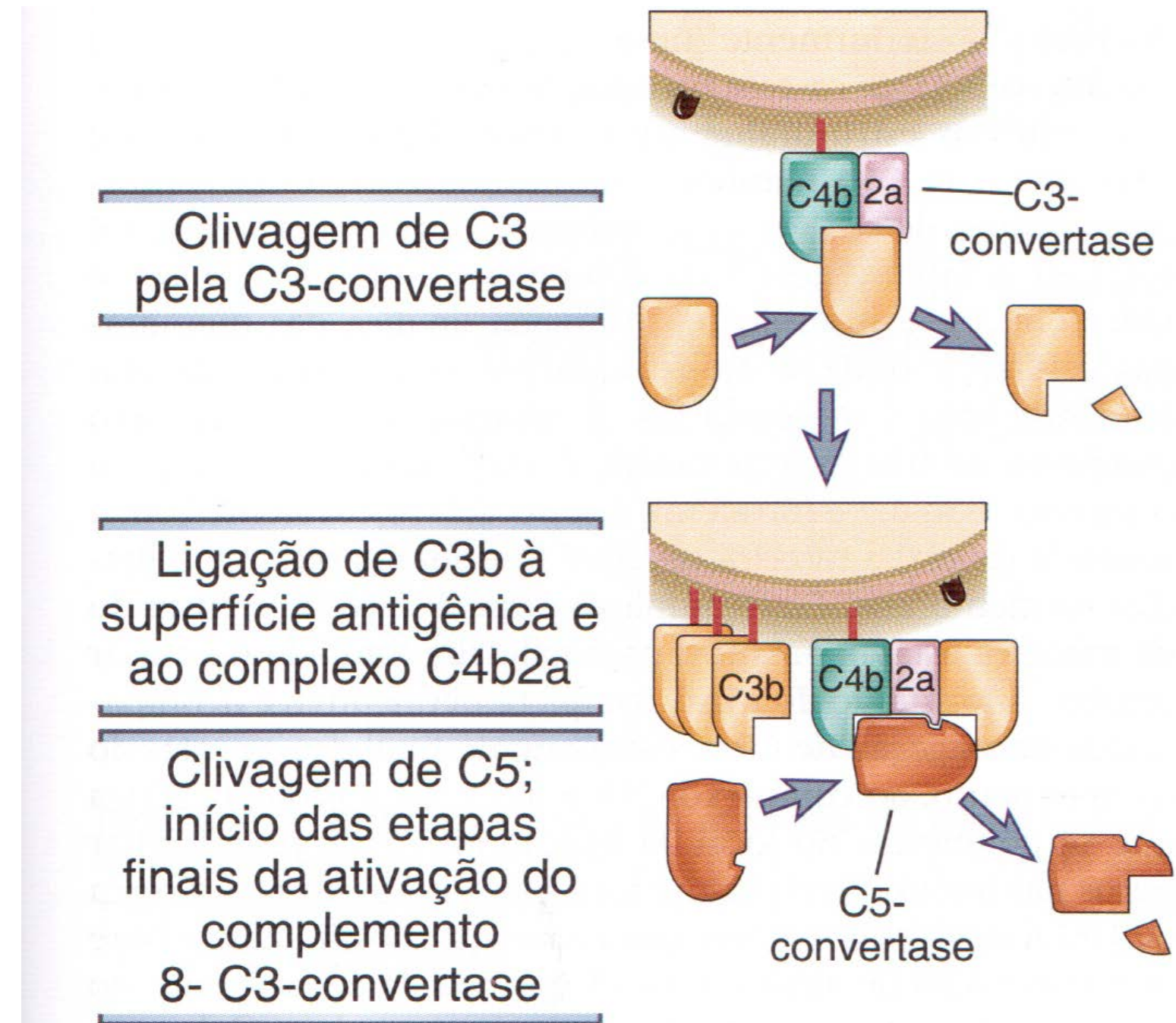
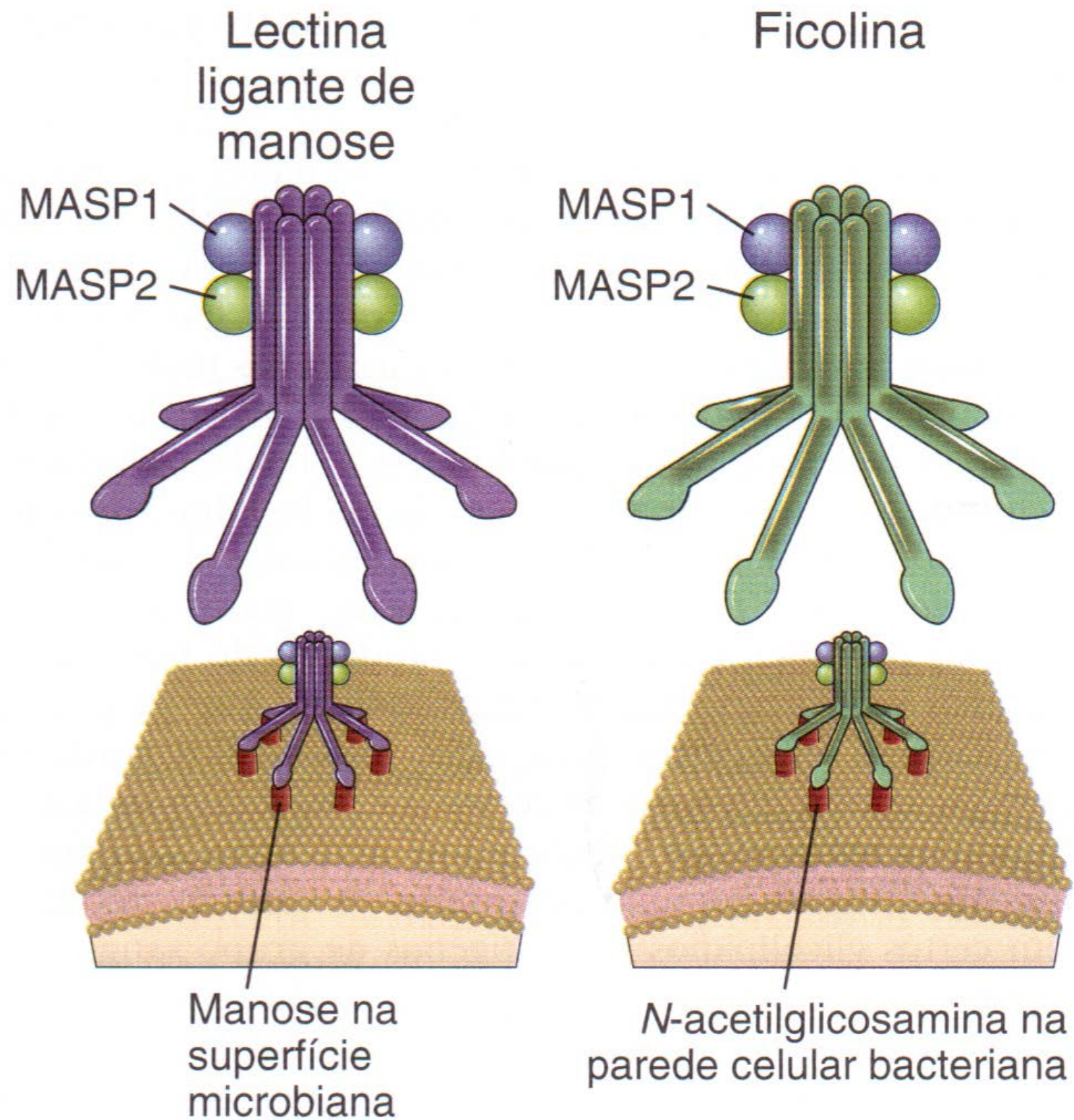
Sistema complemento

Proteínas efetoras
do sistema
complemento:

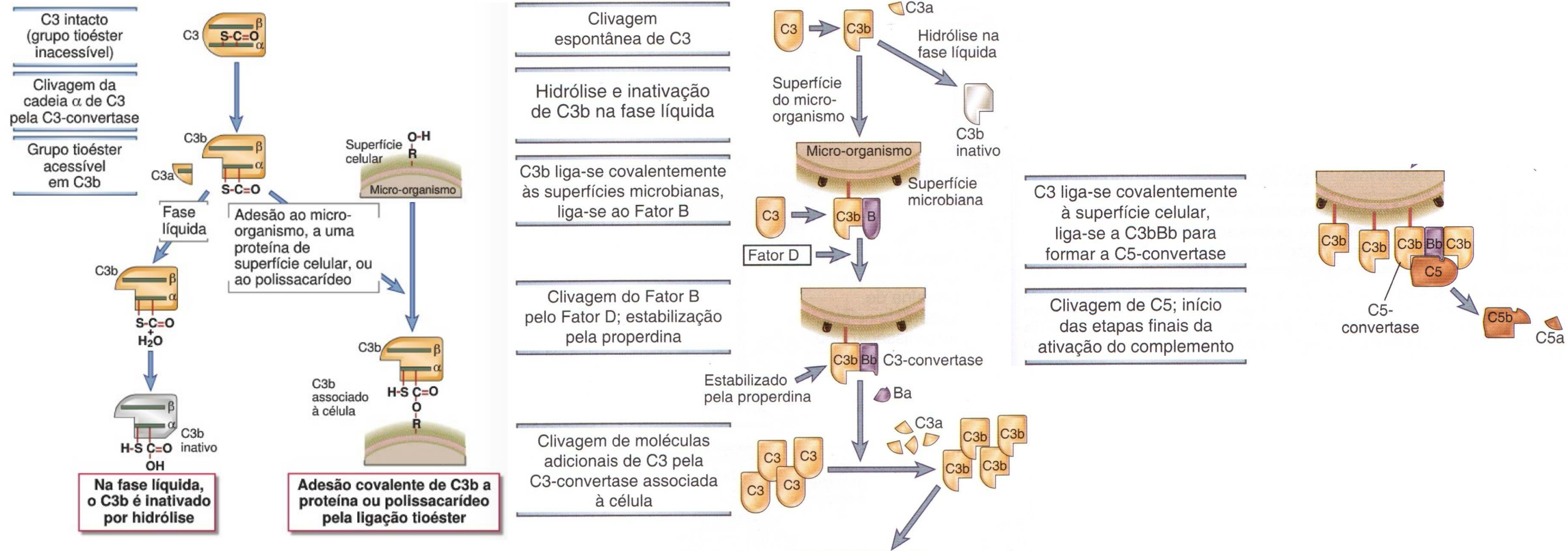
C1
C2
C3
Fator B
C4
C5
C6
C7
C8
C9



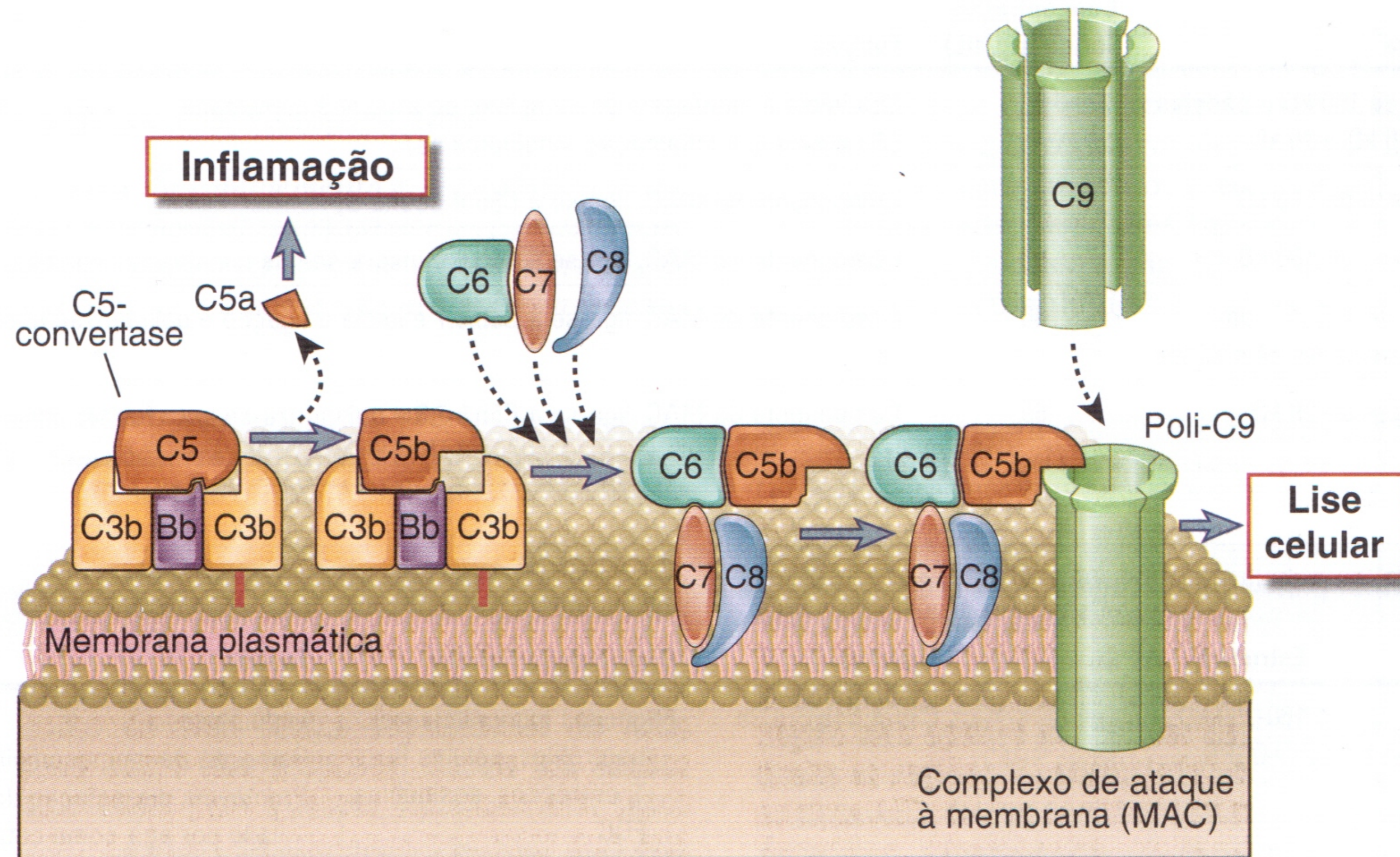
Via das lectinas de ativação do complemento – colectinas e ficolinas



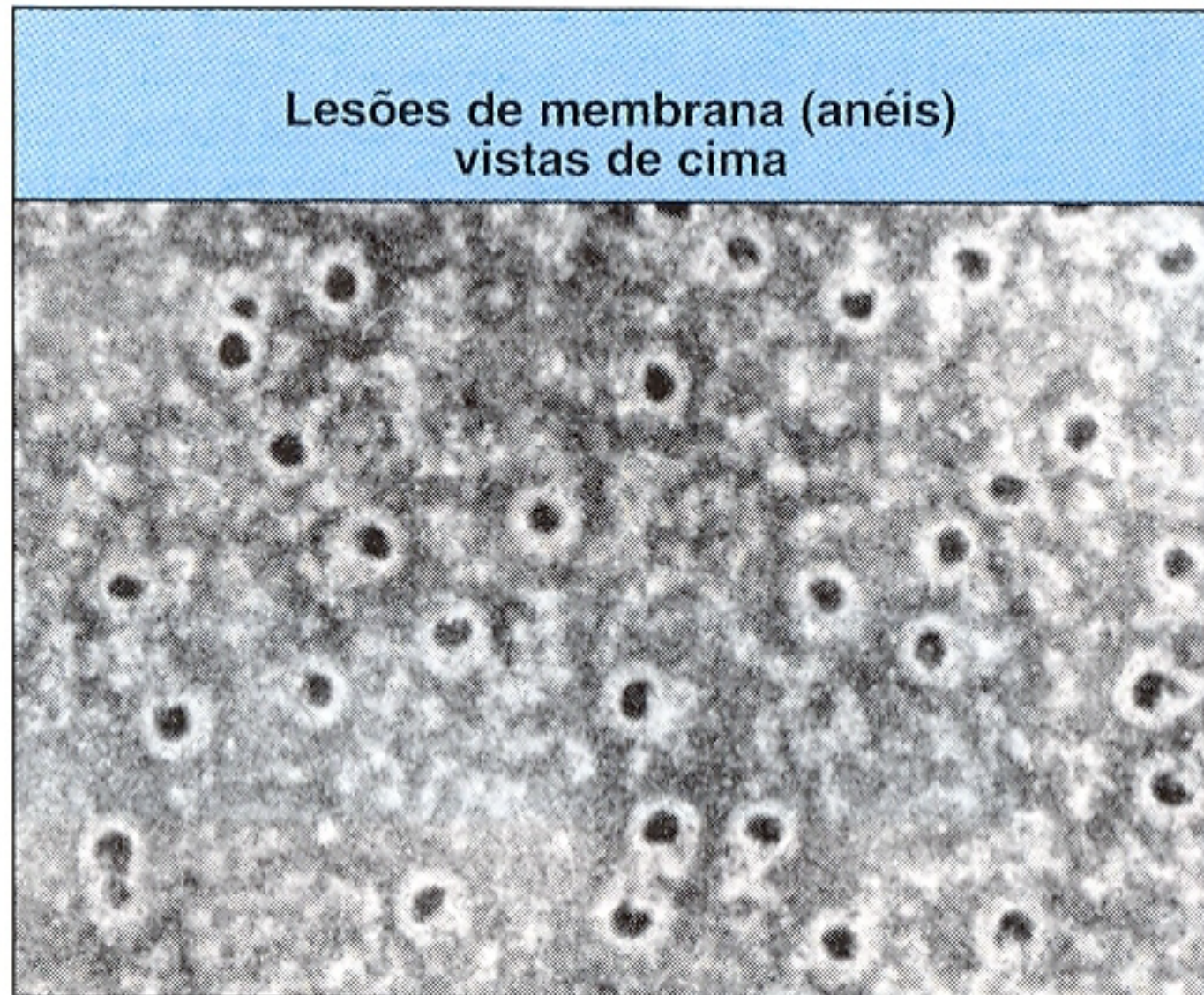
Via alternativa de ativação do complemento



Via comum de ativação do complemento

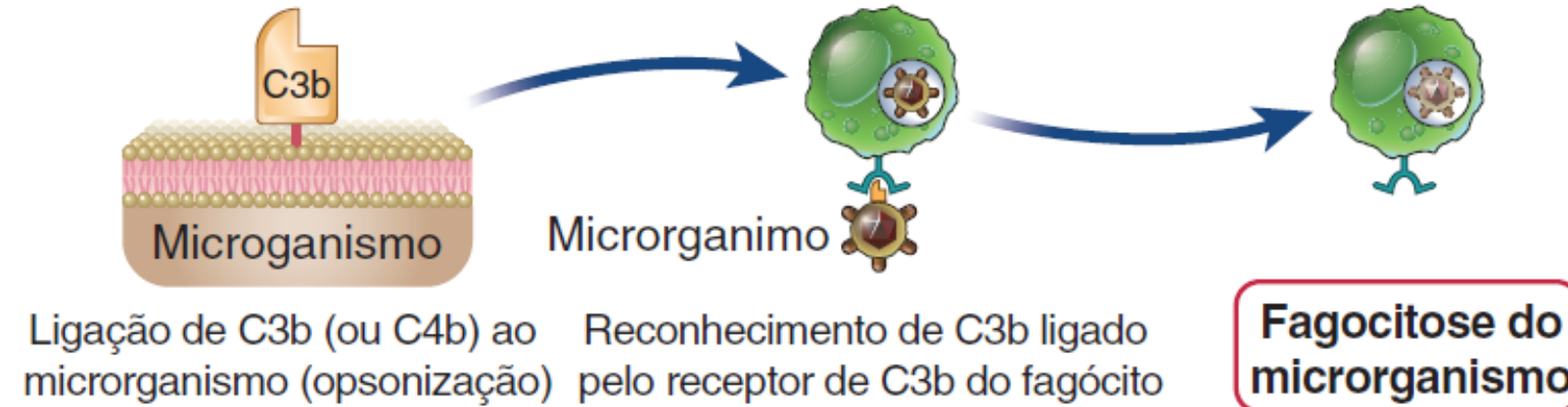


Complexo de ataque à membrana

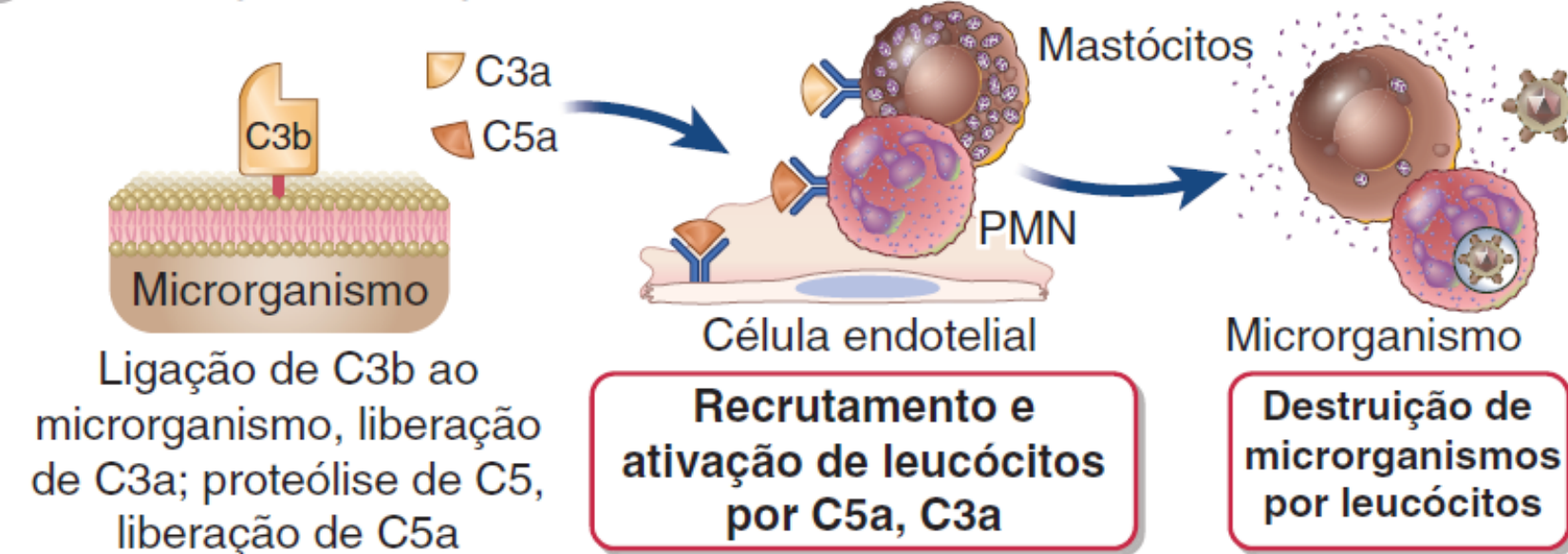


Funções do sistema complemento

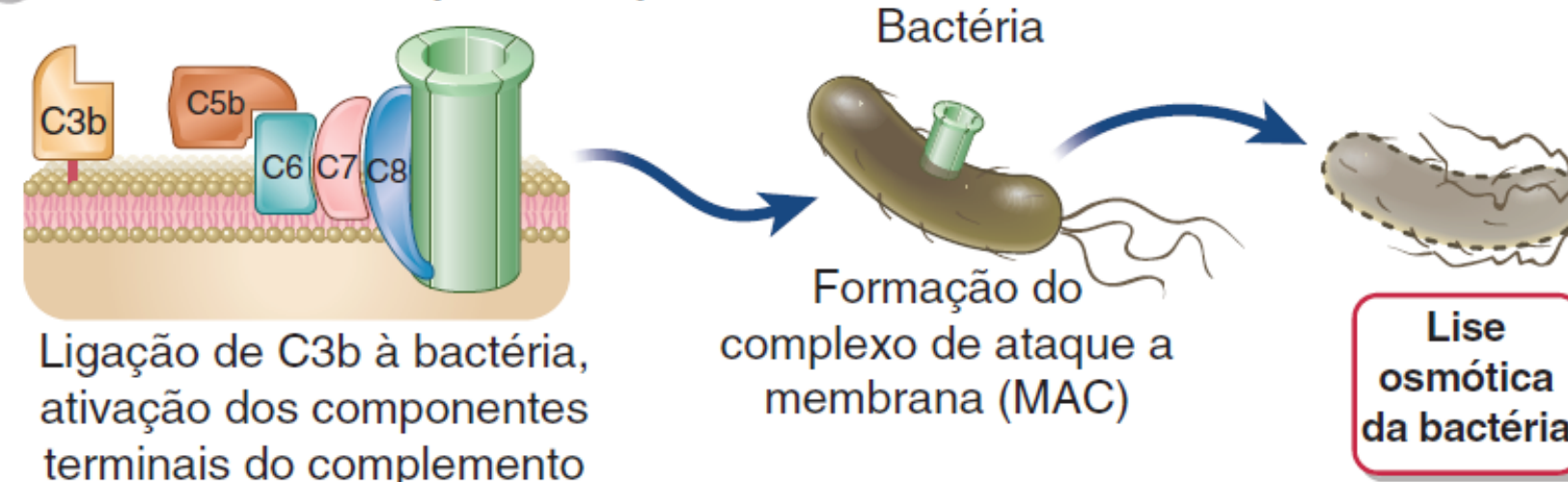
A Opsonização e fagocitose



B Estimulação de reações inflamatórias



C Citólise mediada pelo complemento

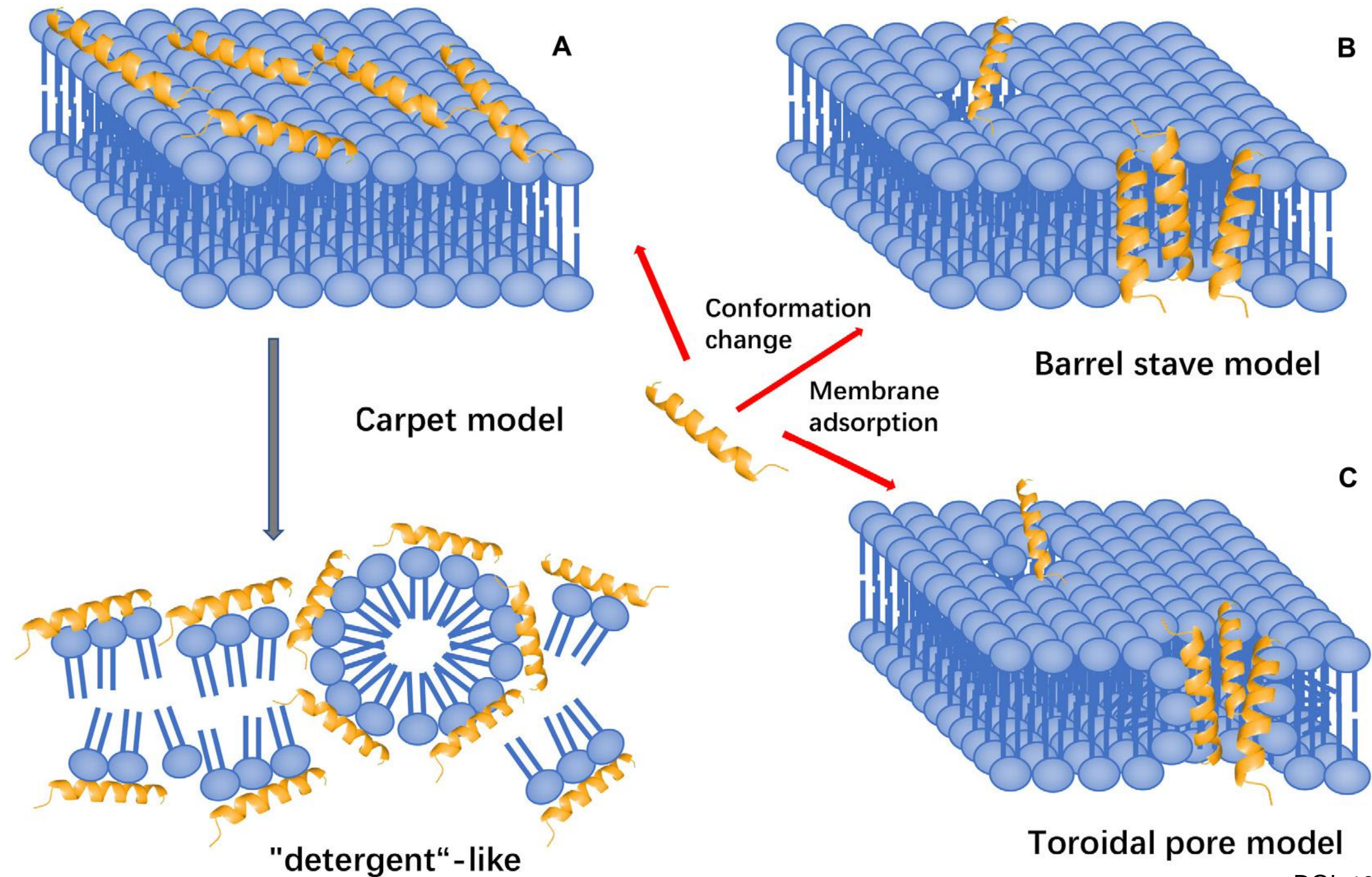


Produção de peptídeos antimicrobianos

Produção de peptídeos antimicrobianos:

- Defensinas
- Catelicidinas
- Lectinas
- Lisozima
- Proteínas surfactantes

Peptídeos antimicrobianos

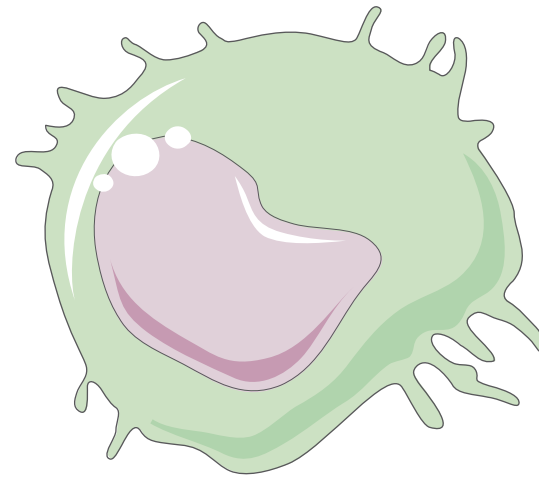


Mecanismos de inmunidad inata contra patógenos extracelulares

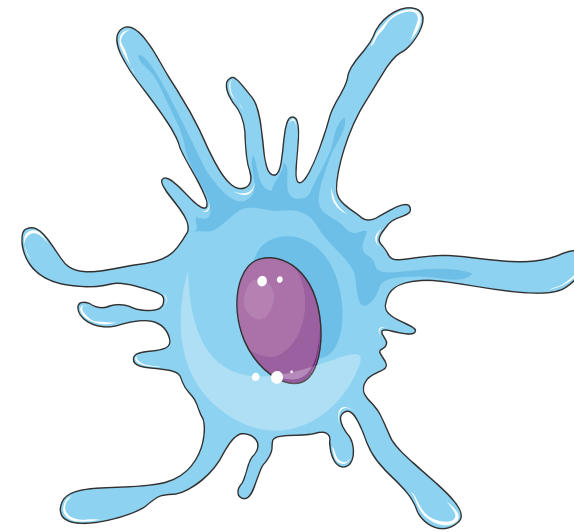
Fagócitos - Fagocitose



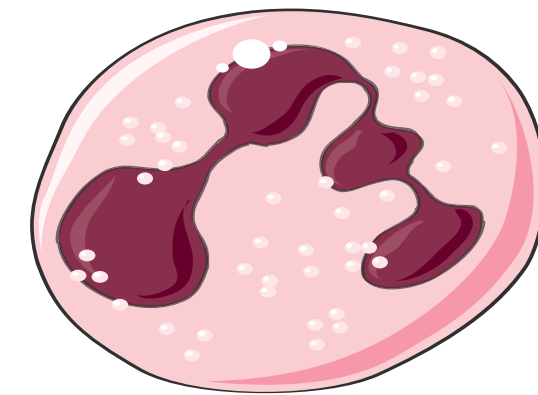
Monócitos



Macrófagos

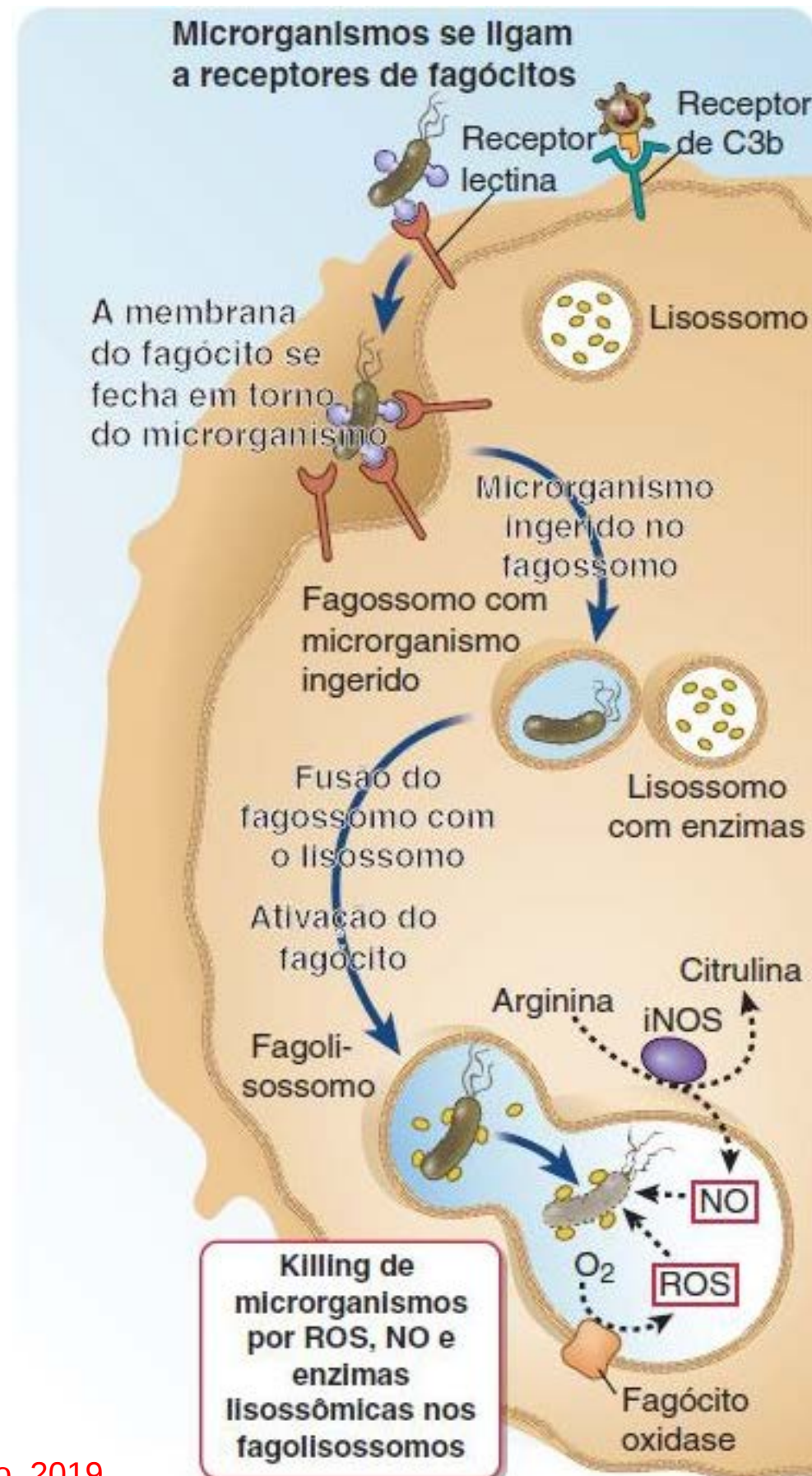


Células dendríticas



Neutrófilos

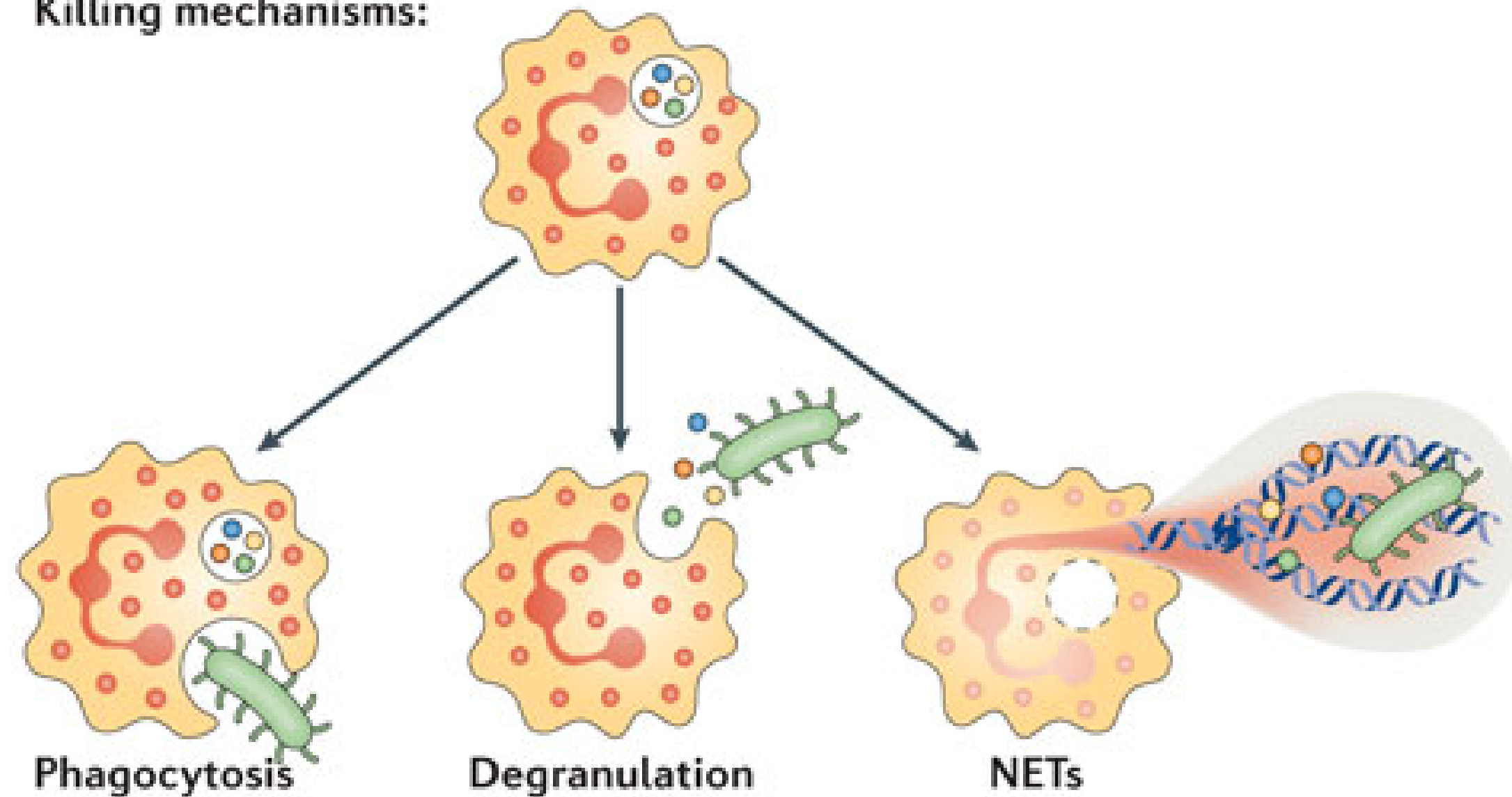
Mecanismos de imunidade inata contra bactérias extracelulares



- 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.
- Ativação de receptores de imunidade inata (TLR, NLR, CLR) induzem aumento das atividades efetoras.

Neutrófilos desempenham papel importante

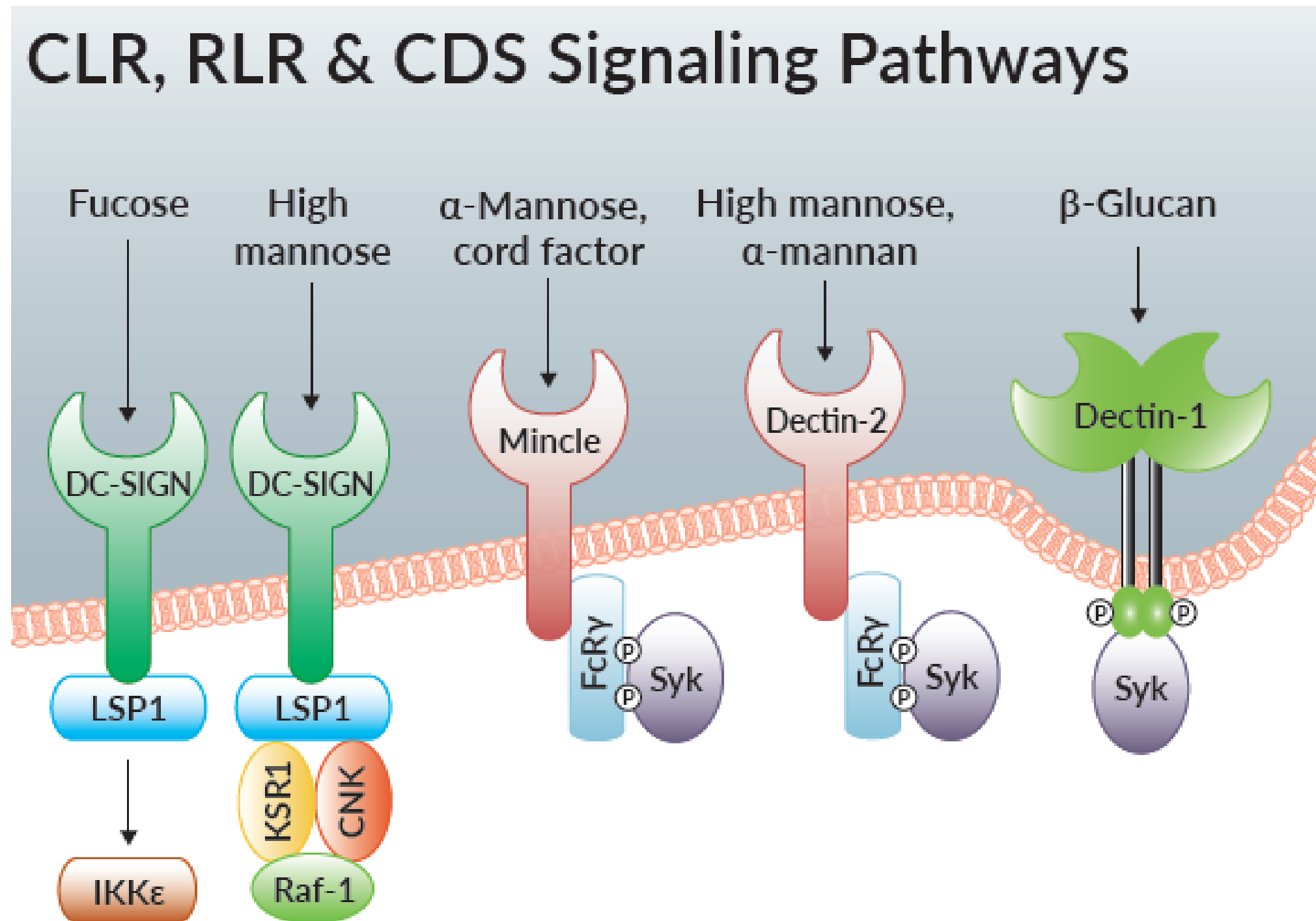
Killing mechanisms:



NETs – Neutrophil Extracellular Traps

DNA + histonas + enzimas lisossomais (elastase, catepsinas, mieloperoxidase)

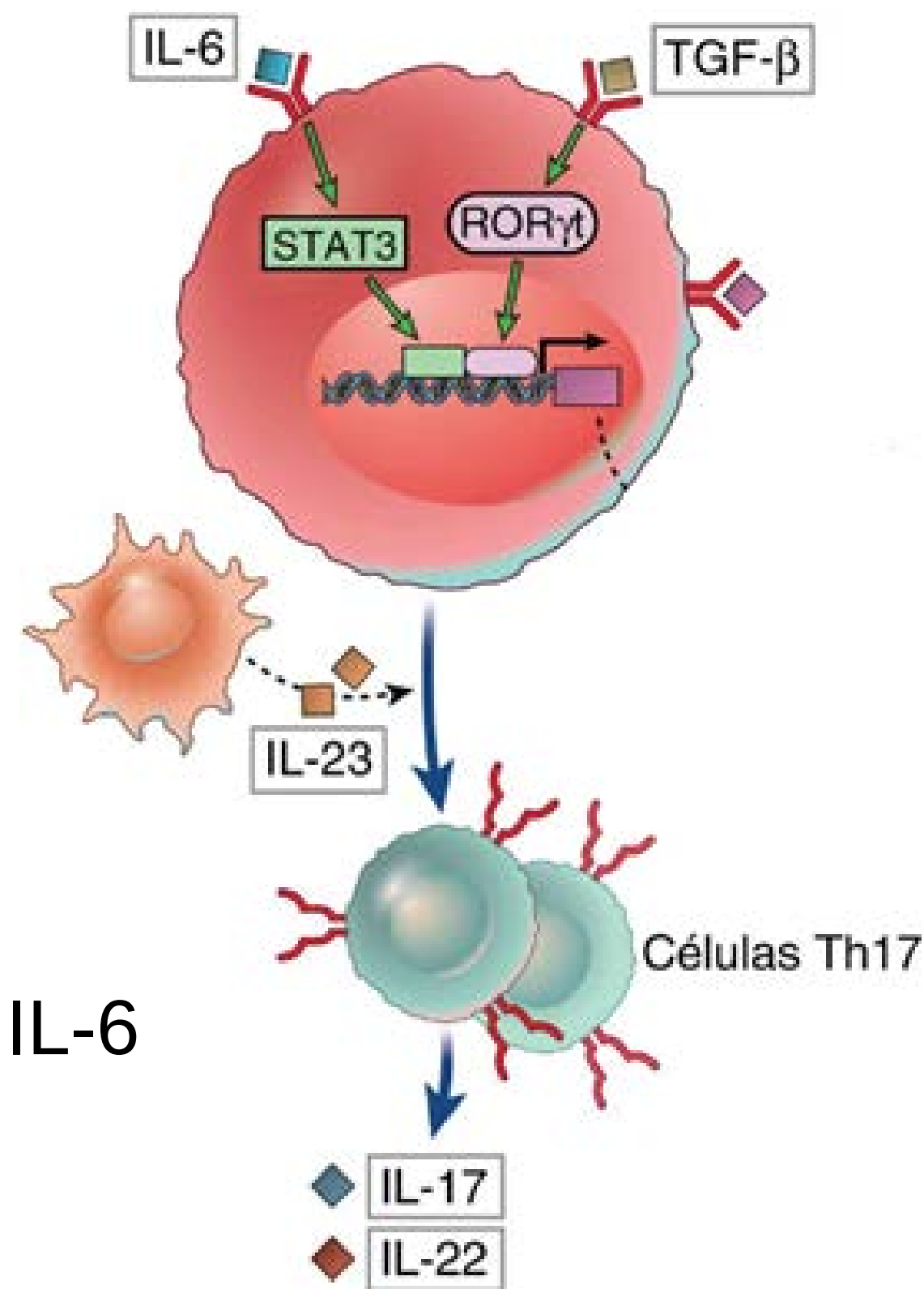
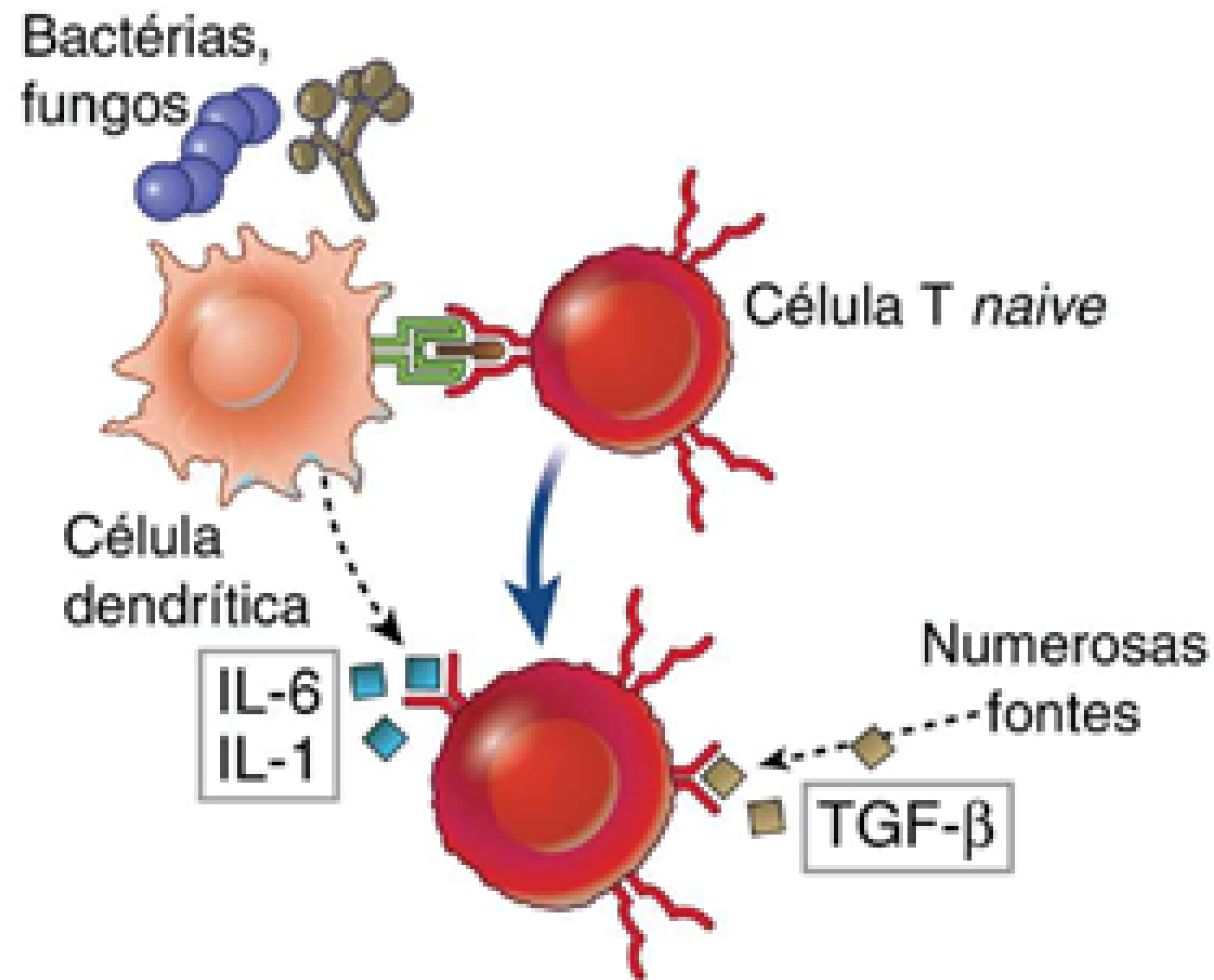
Receptores Lectina tipo C na resposta contra bactérias e fungos extracelulares



- Forte indução de produção de IL-23 e IL-6.

- Forte ativação de produção de ROS.

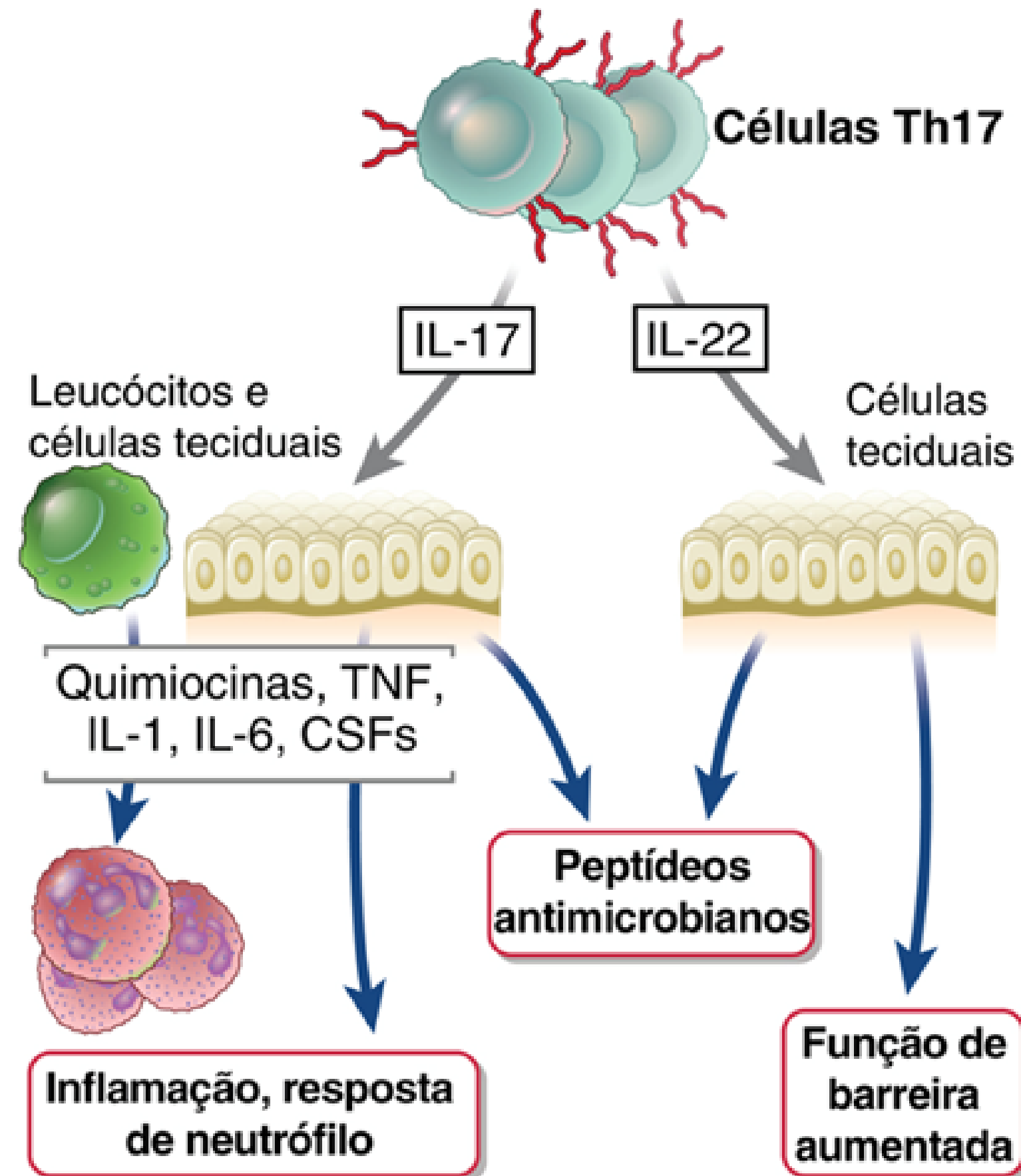
Ativação de linfócitos T CD4+ Th17



Produção de IL-23 por células APCs amplifica e estabiliza expressão de Ror γ T e programação Th17.

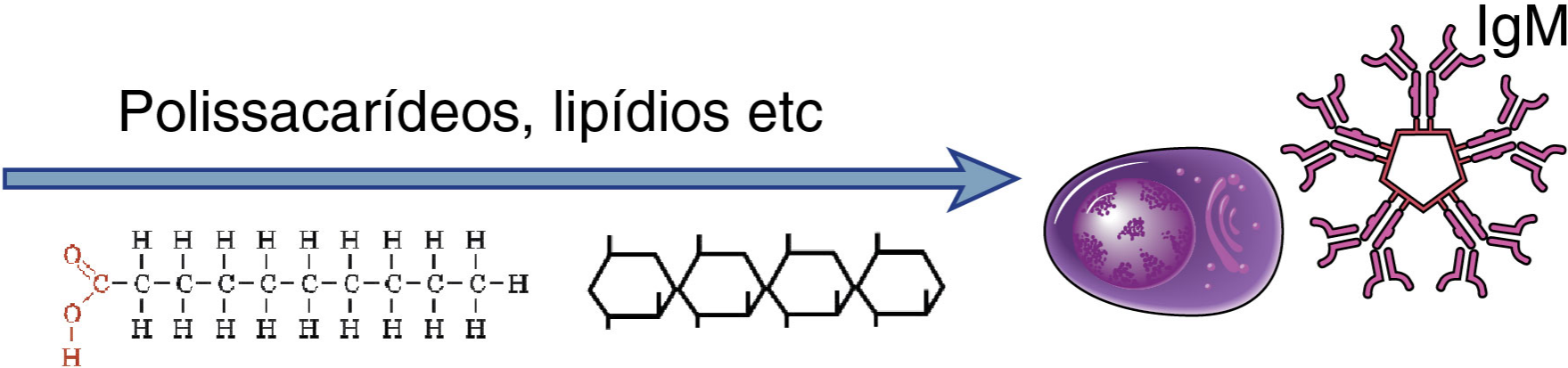
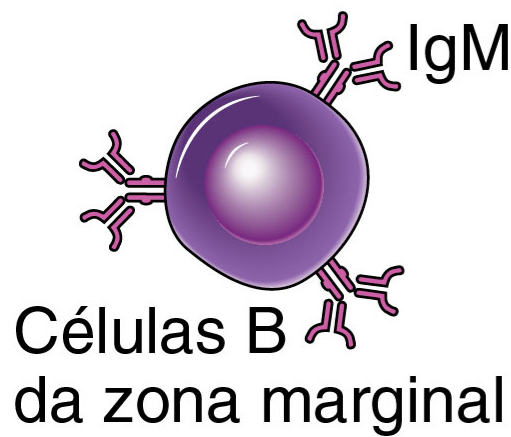
Produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β por APCs aliada à produção de TGF β por células teciduais ou imunes promove expressão de STAT3 e Ror γ T.

Linfócitos Th17 produzem IL-17 e IL-22 e promovem imunidade contra bactérias extracelulares



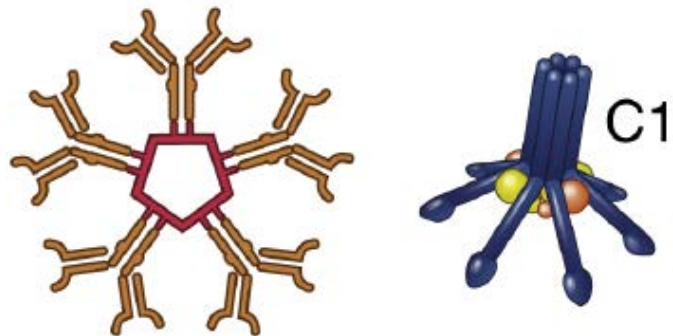
Resposta humoral

Baço,
outros
órgãos
linfóides

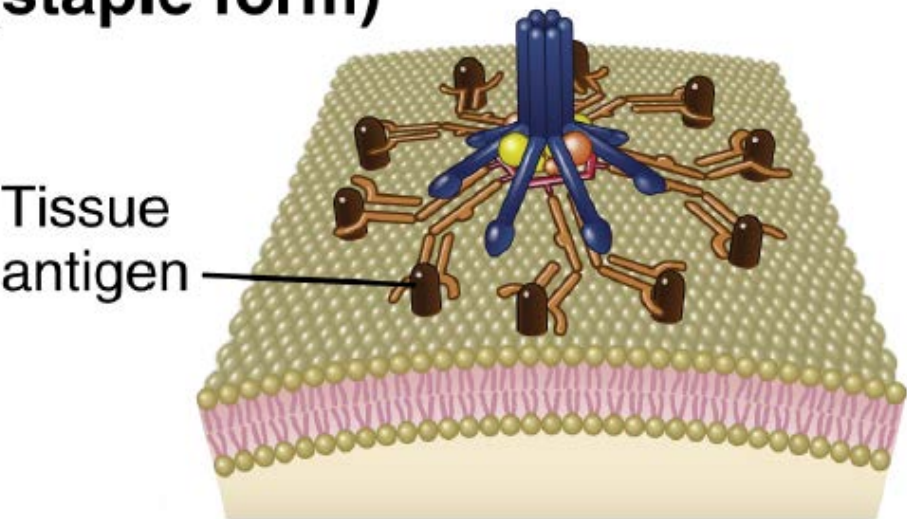


**Anticorpos
T-independentes,
principalmente
IgM; plasmócitos
de vida curta**

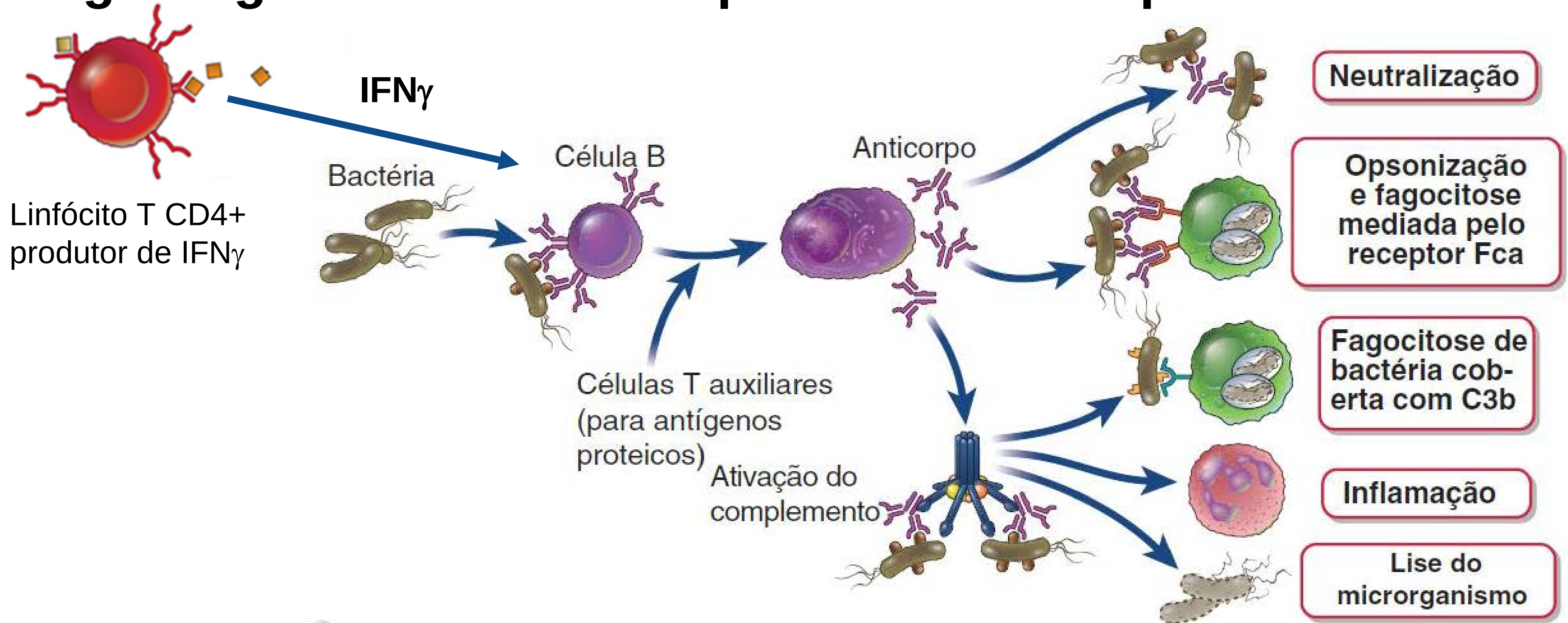
Soluble IgM (planar form) - - - - -



Antigen-bound IgM (staple form) - - - - -



IgG e IgA também são importantes na resposta humoral



- Opsonização – Receptores de porção constante de IgG em fagócitos
- Neutralização de toxinas e de moléculas usadas para adesão e colonização tecidual
- Ativação de sistema complemento

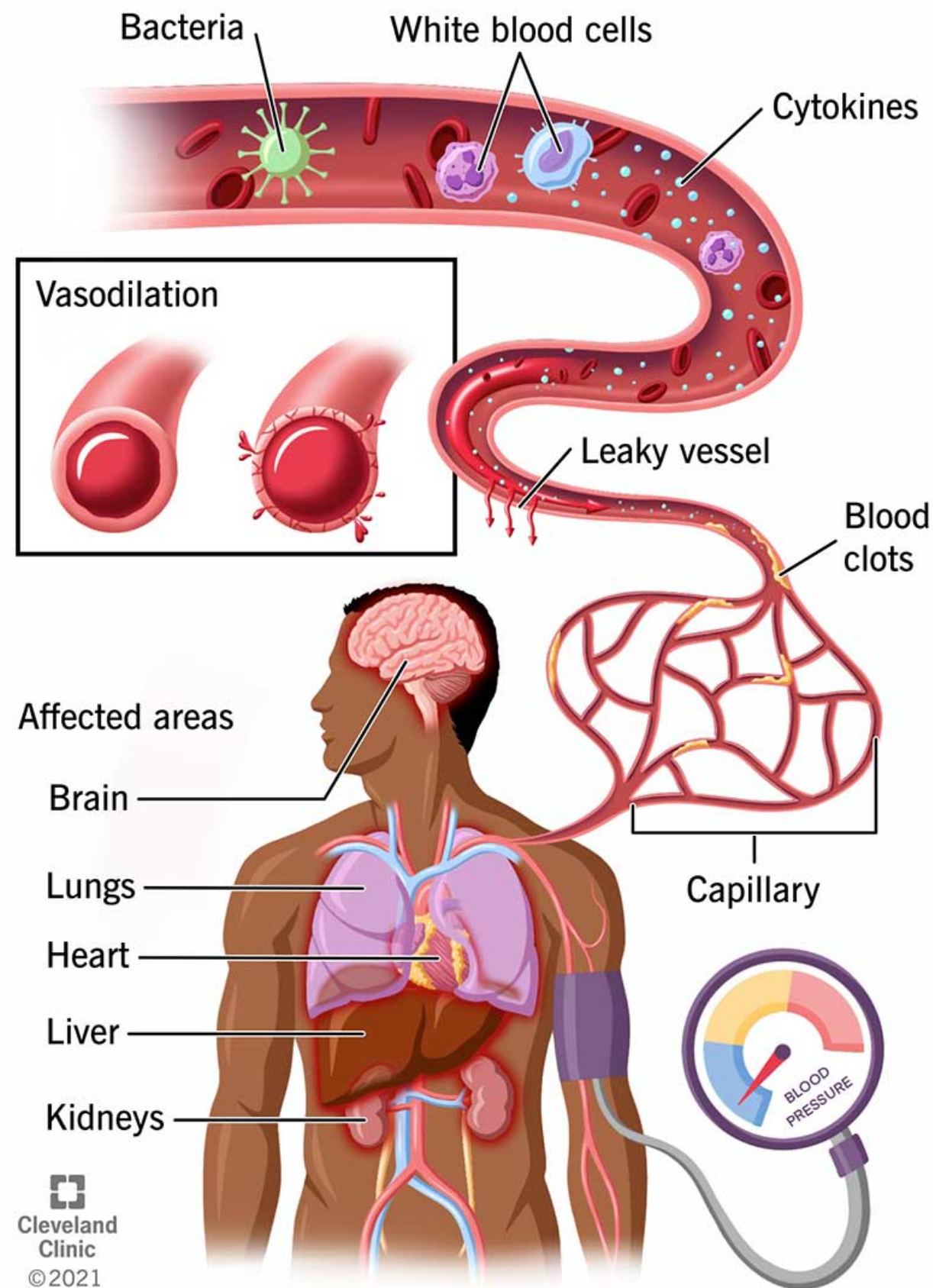
Mecanismos de evasão de resposta imune de patógenos extracelulares

Mecanismos de Imunoevasão por Bactérias

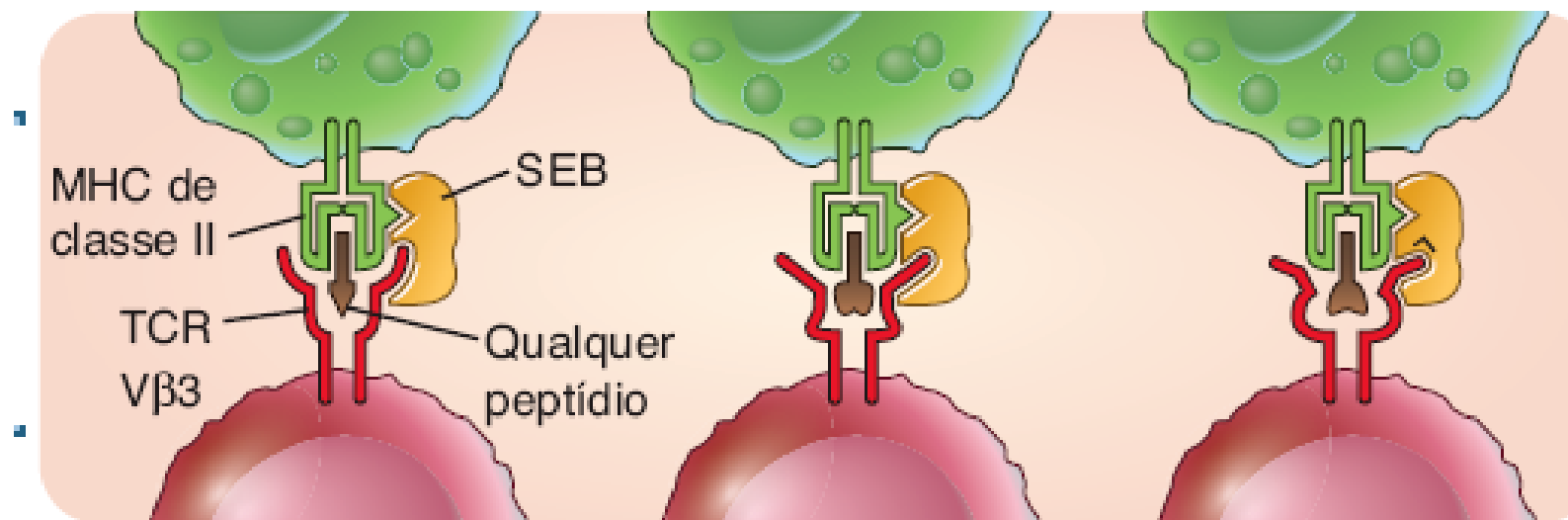
Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Bactérias Extracelulares	
Variação antigênica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>
Inibição da ativação do complemento	Muitas bactérias
Resistência à fagocitose	<i>Pneumococcus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Scavenging</i> de espécies reativas de oxigênio	Bactérias catalase-positivas (incluindo estafilococos e muitas outras)

Resposta imune excessiva

Septic Shock



Sepse – bactérias na circulação – ativação sistêmica de receptores de imunidade inata – tempestade de citocinas – inflamação sistêmica – vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular sistêmica – choque hipovolêmico



Célula T expressando Vβ3 (2% de todas as células T)

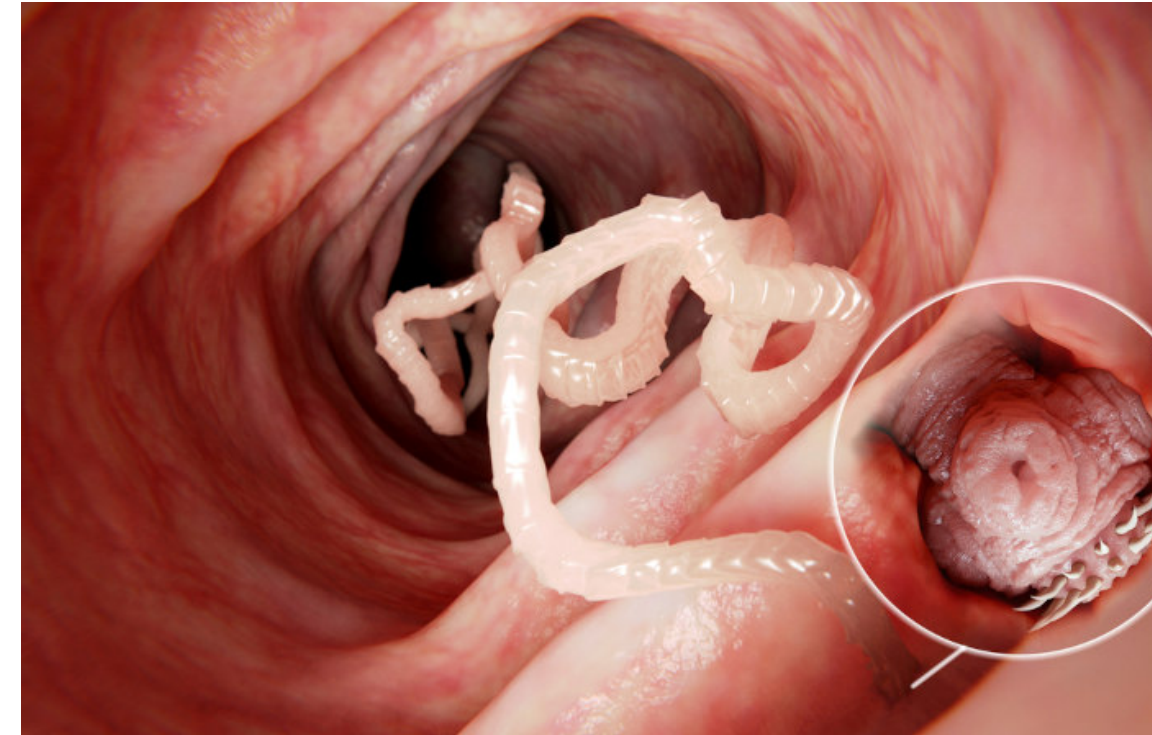
Superantígeno estafilocócico enterotoxina B – ativação policlonal de linfócitos T – tempestade de citocinas – efeito similar à sepsse

Helmintos

Schistosoma mansoni



Taenia solium



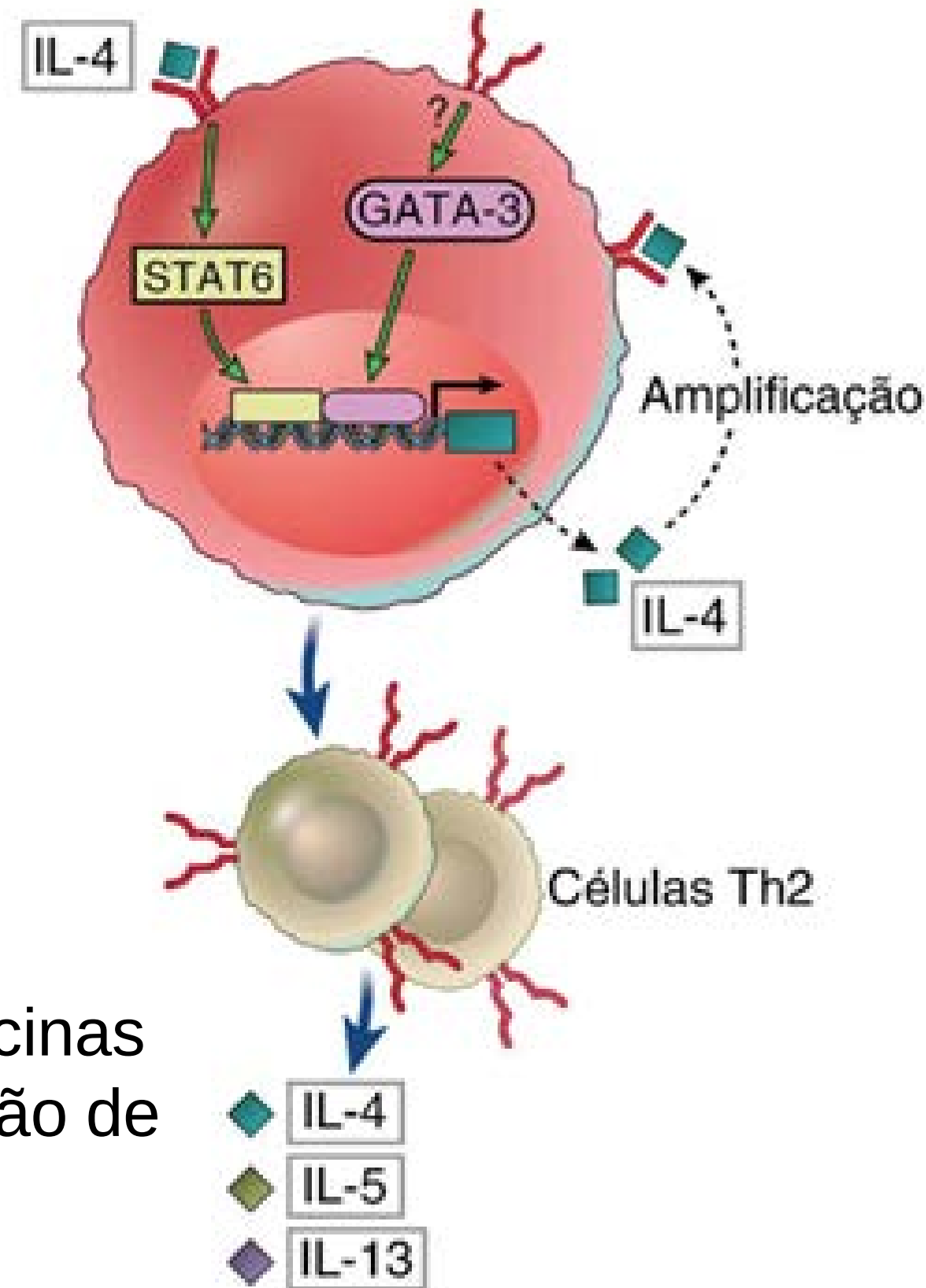
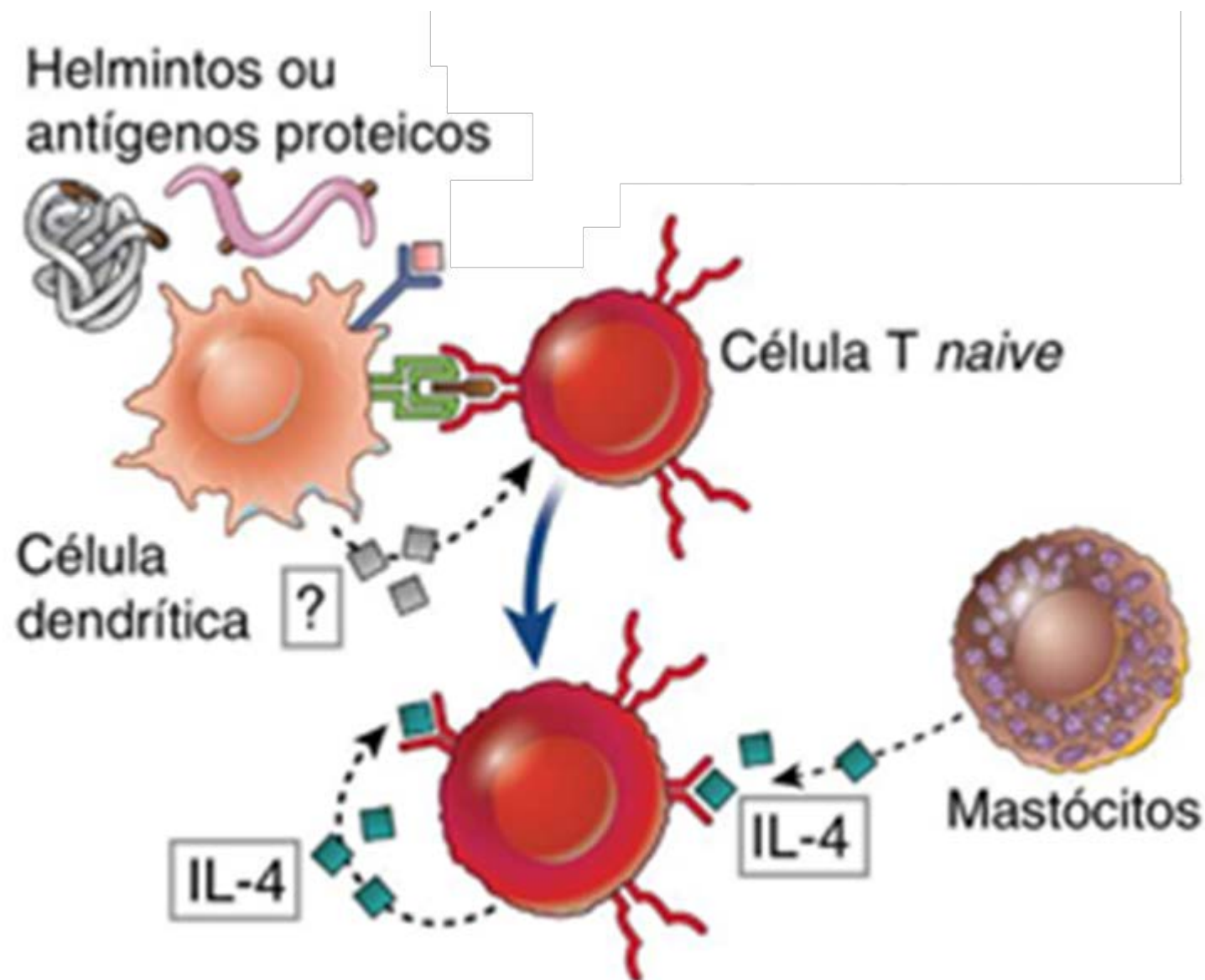
Ascaris lumbricoides



Ancylostoma duodenale



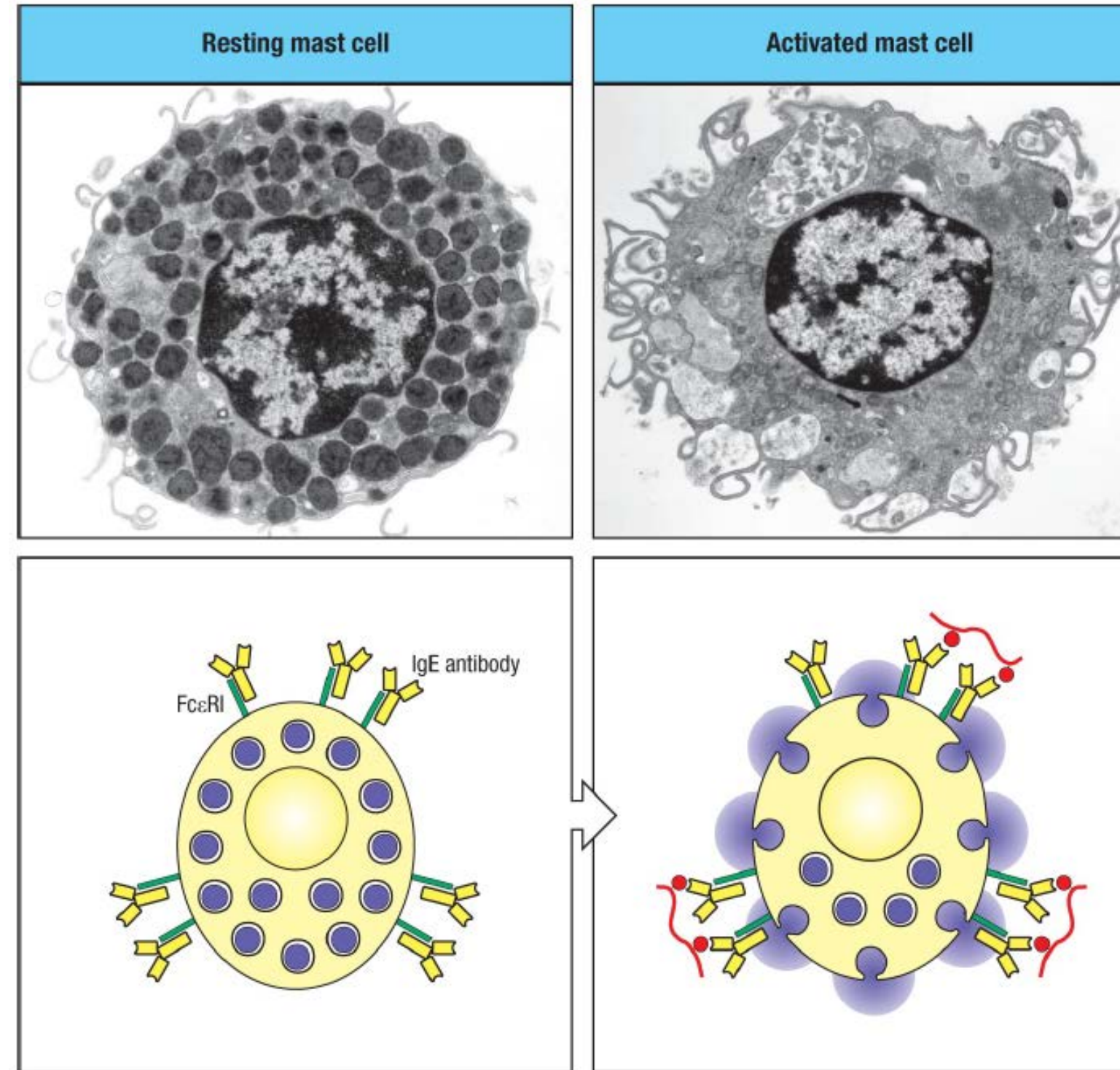
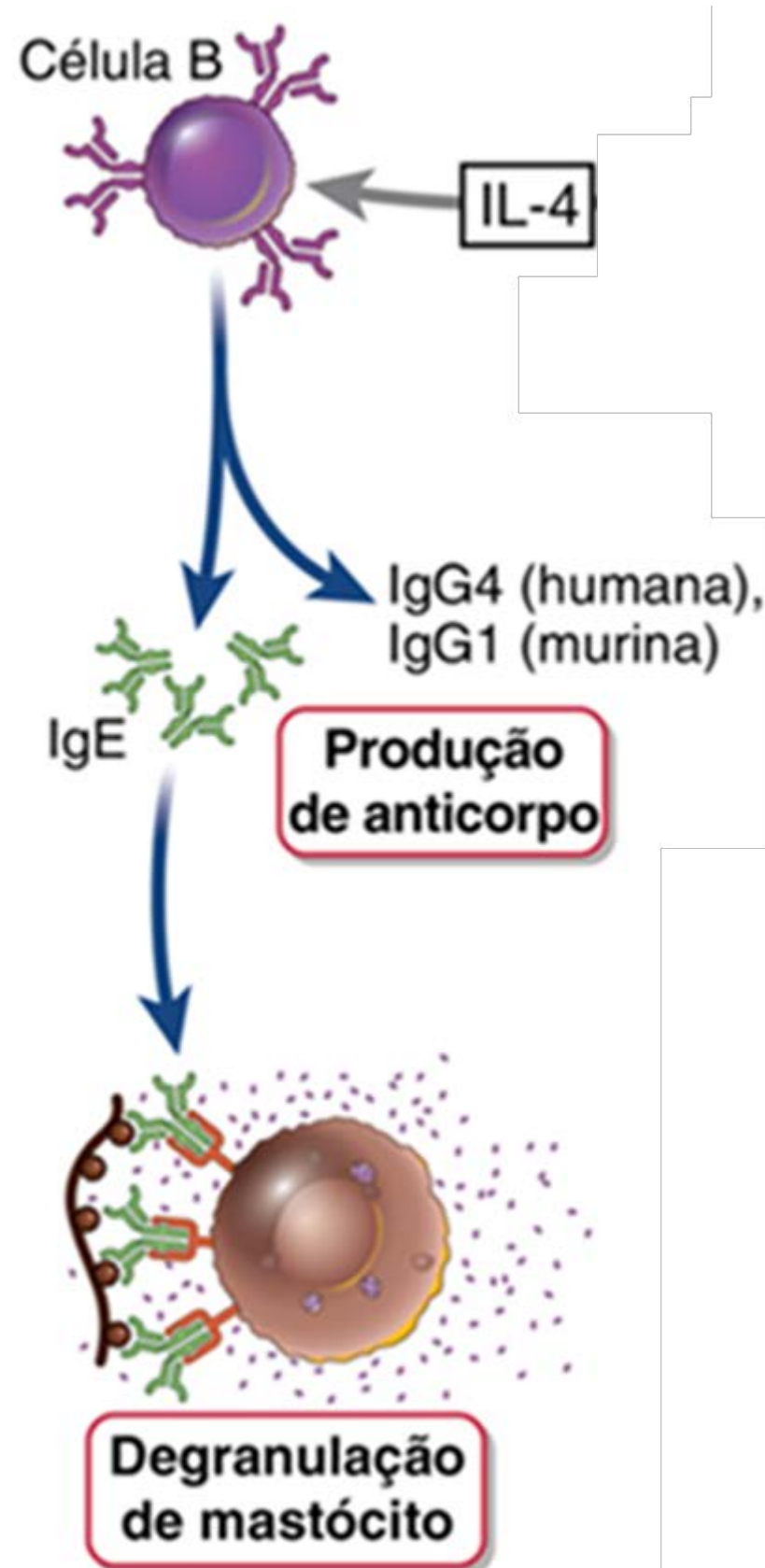
Ativação de linfócitos T CD4+ Th2



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.

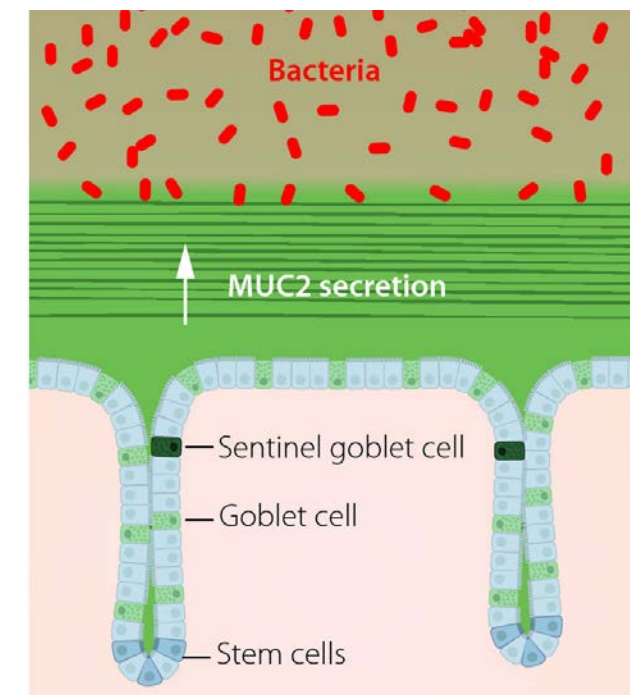
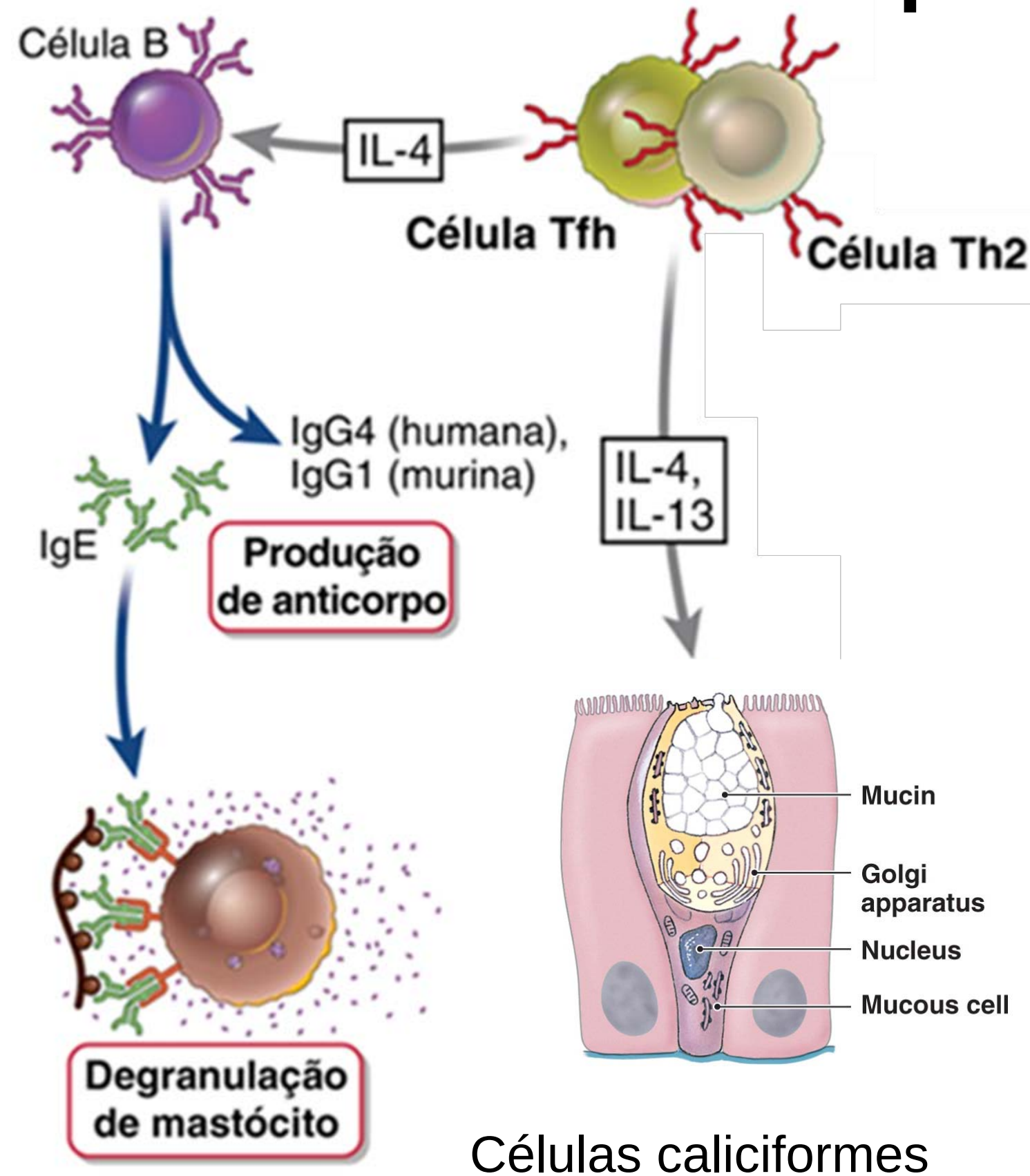
Ausência de produção de IL-12 e outras citocinas pró-inflamatórias por APC, favorece expressão de *GATA3* em TCD4+.

IL-4 – IgE – Fc ϵ RI e degranulação de mastócitos



- IgE, após produzida, fica ligada a receptores de cadeia pesada de IgE (Fc ϵ RI) de alta afinidade presentes em mastócitos.
- Ligação do antígeno resulta em liberação de mediadores inflamatórios, vasoativos e ativadores de movimentos peristálticos.

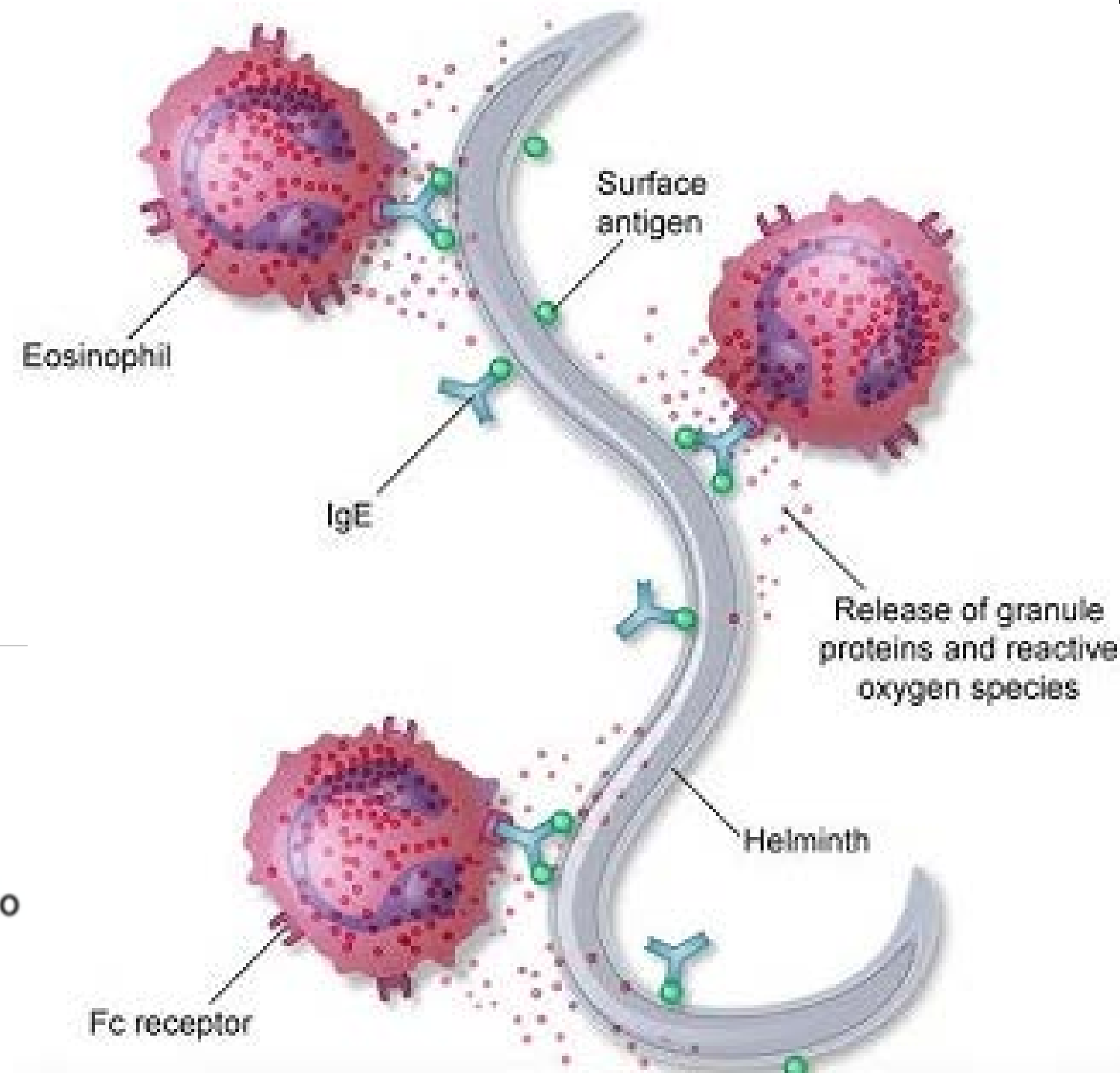
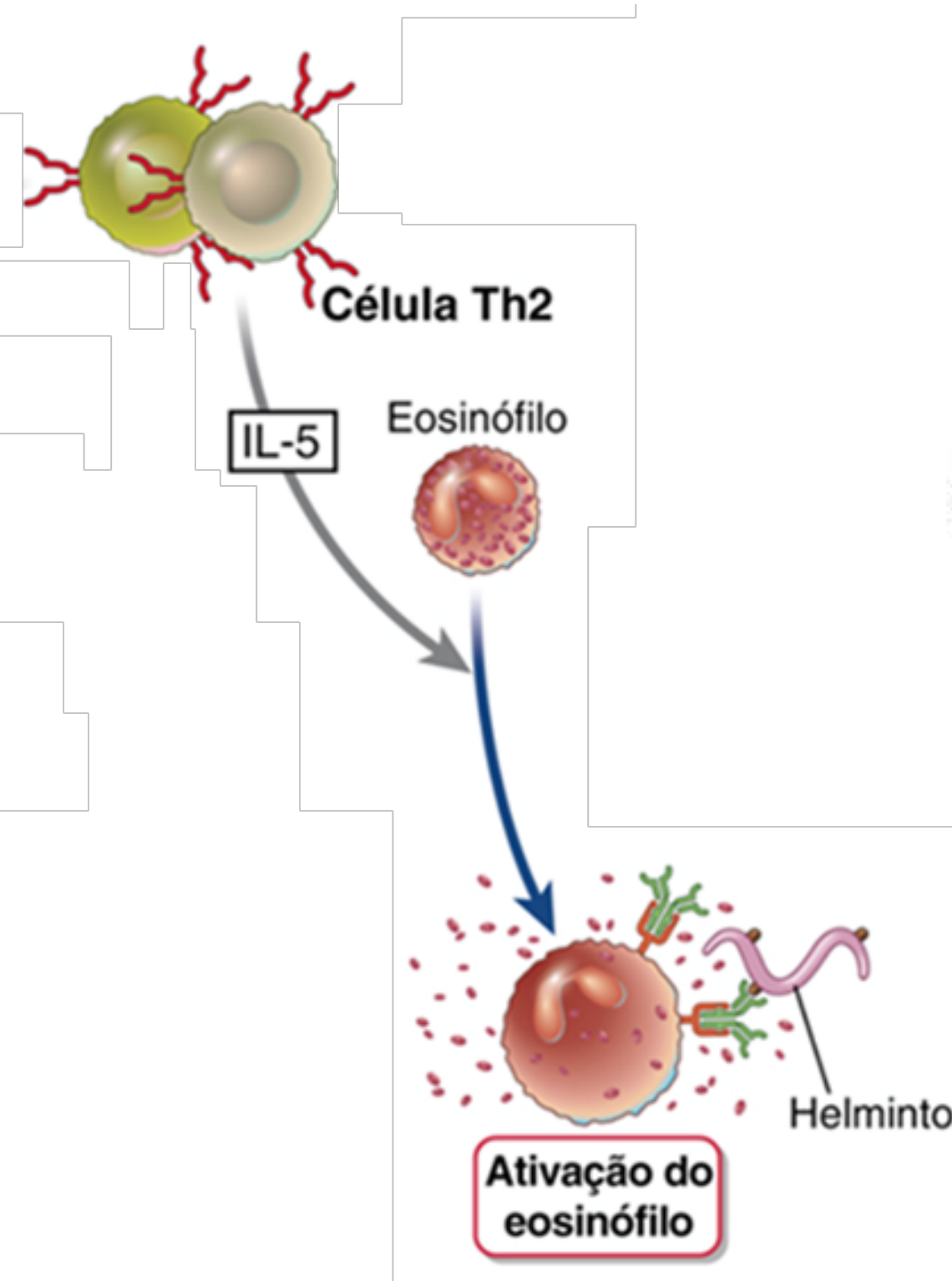
Secreção de muco e peristaltismo intestinal – expulsão do parasita



Produção de muco

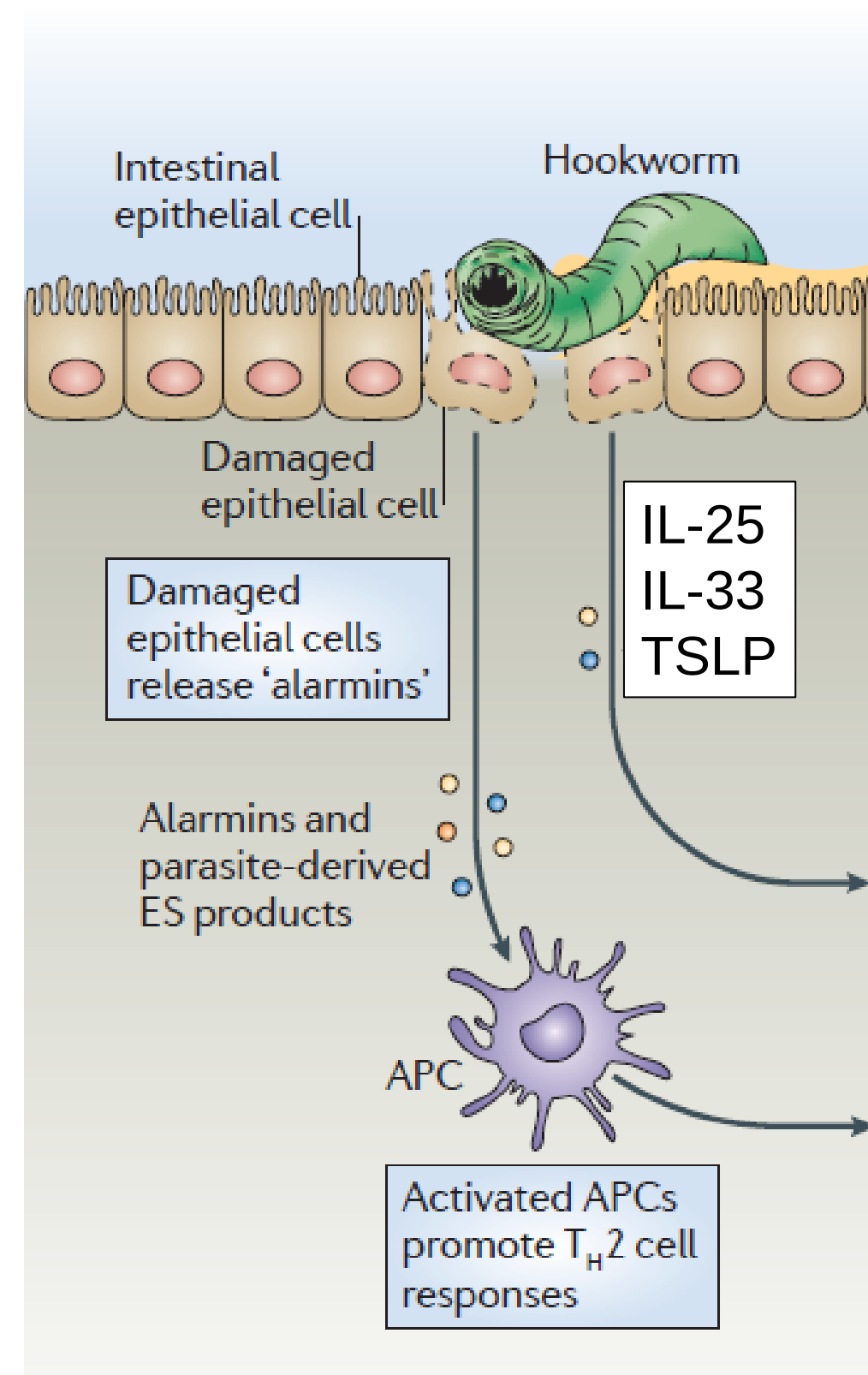


Ativação de eosinófilos – IgE e Fc ϵ R (CD23), IgA e Fc α RI e IgG e Fc γ RIIA



- Eosinófilos reconhecem via receptores de região Fc, moléculas de IgE, IgG e IgA ligadas à superfície de helmintos, sendo ativados e liberando moléculas tóxicas aos parasitas em sua superfície: proteína básica maior, proteína catiônica, neurotoxina e metabólitos reativos de oxigênio.

Resposta Th2 é uma resposta de reparo especializada?

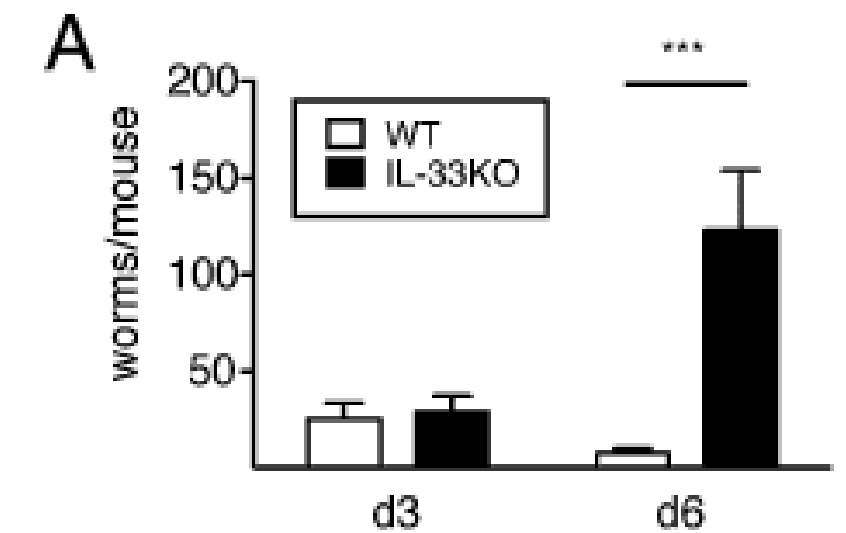


IL-33 drives biphasic IL-13 production for noncanonical Type 2 immunity against hookworms

Li-Yin Hung^{a,1}, Ian P. Lewkowich^{b,1}, Lucas A. Dawson^b, Jordan Downey^b, Yanfen Yang^b, Dirk E. Smith^c, and De'Broski R. Herbert^{a,2}

^aDivision of Experimental Medicine, University of California, San Francisco, CA 94110; ^bDivision of Immunobiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229; and ^cDepartment of Inflammation Research, Amgen, Seattle, WA 98120

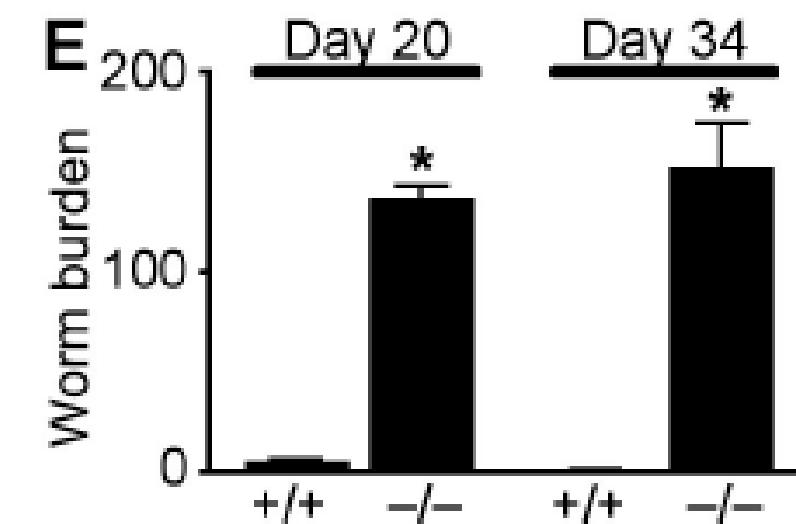
Edited by Richard A. Flavell, Howard Hughes Medical Institute and Yale School of Medicine, New Haven, CT, and approved November 19, 2012 (received for review April 25, 2012)



TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis

Betsy C. Taylor,¹ Colby Zaph,¹ Amy E. Troy,¹ Yurong Du,¹ Katherine J. Guild,¹ Michael R. Comeau,² and David Artis¹

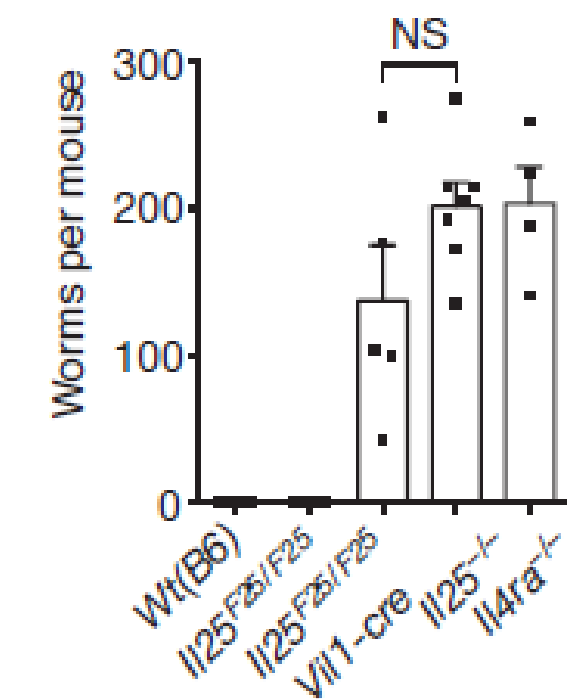
JEM VOL 206, March 16, 2009



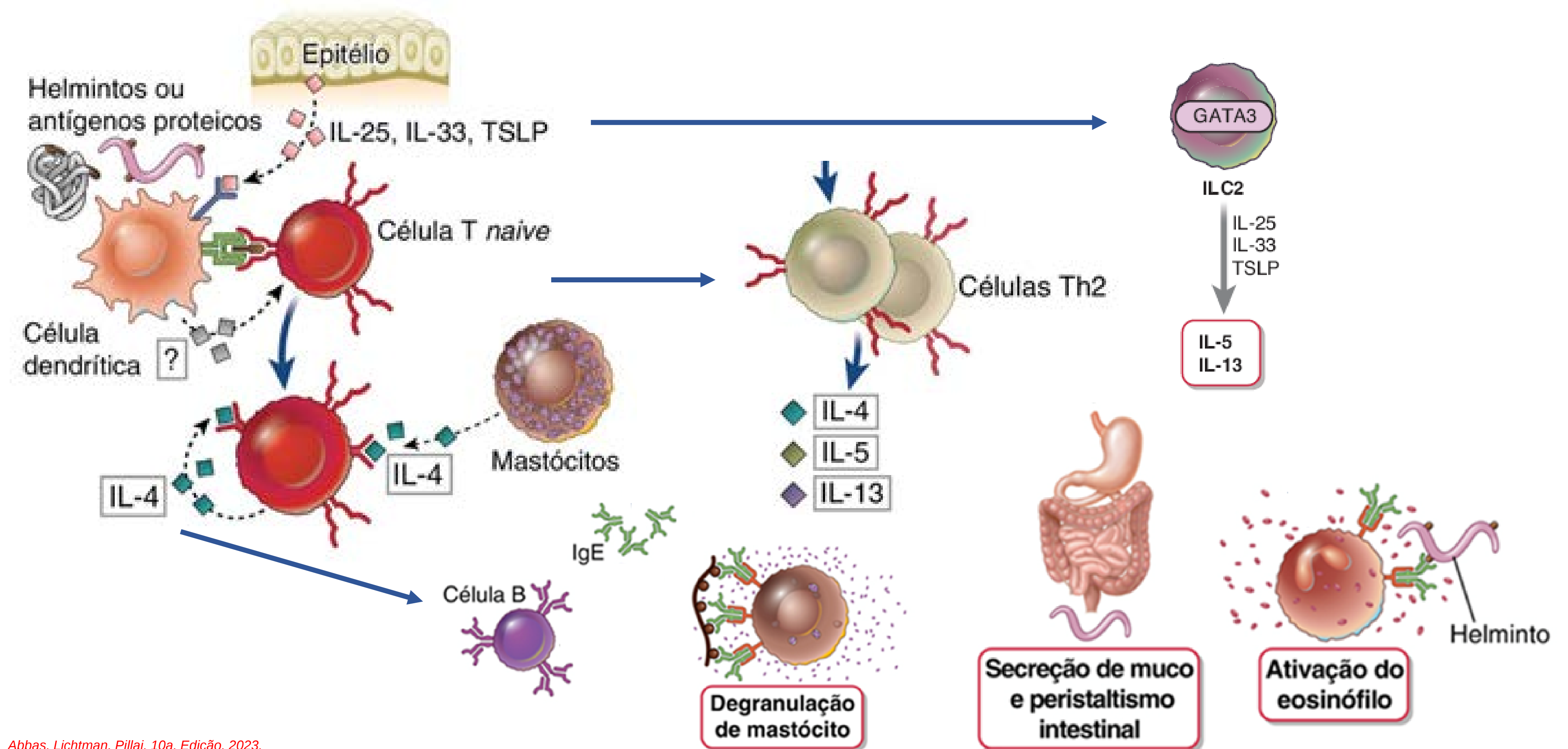
Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit

Jakob von Moltke¹, Ming Ji^{1,2}, Hong-Erh Liang¹ & Richard M. Locksley^{1,2,3}

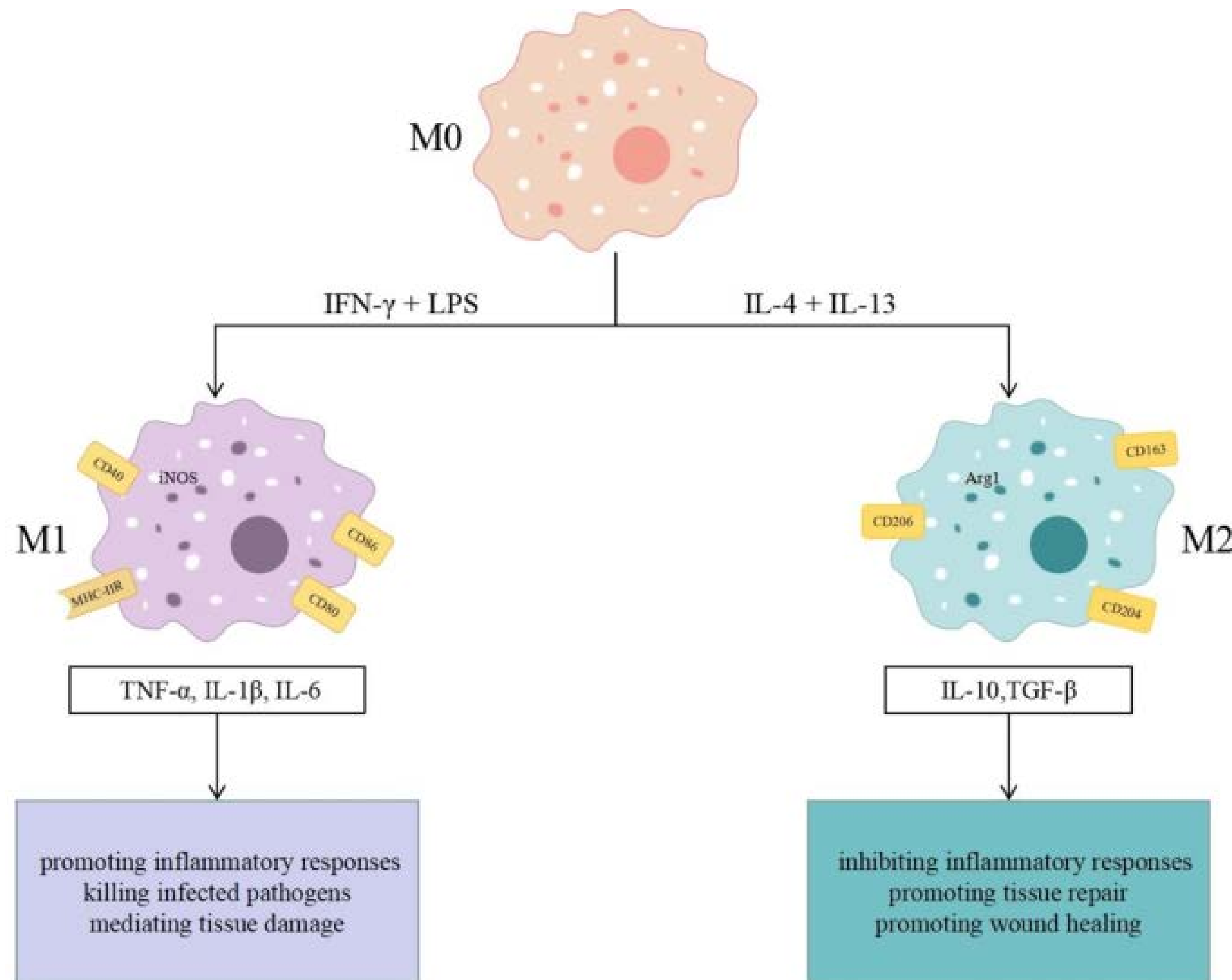
JANUARY 2016 | VOL 529 | NATURE



Panorama completo da ativação Th2 contra helmintos



Citocinas Th2 induzem polarização de macrófagos para M2

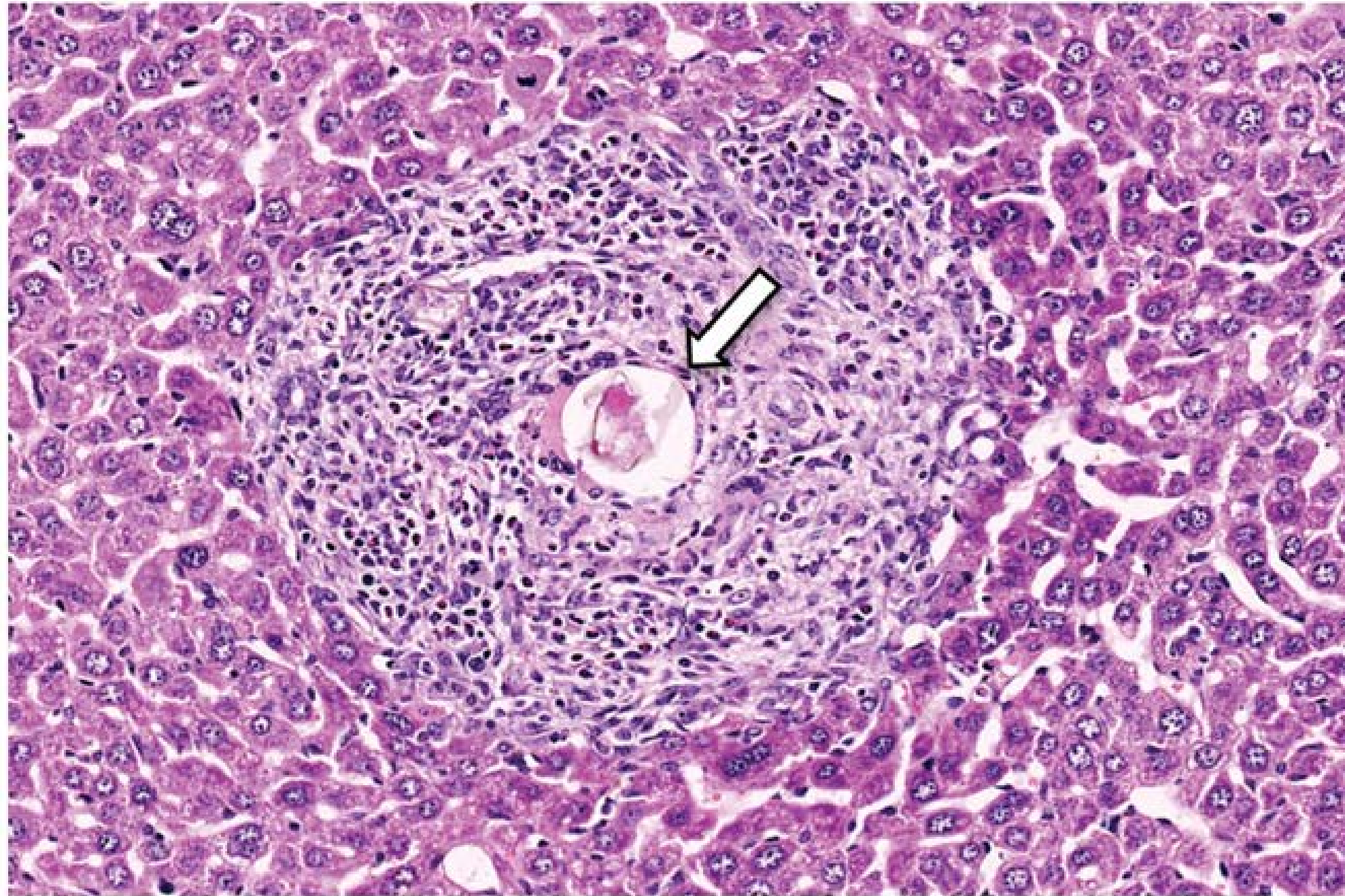


Produção de citocinas anti-inflamatórias, colágeno, fatores de crescimento tecidual (fibroblastos, miofibroblastos e células epiteliais) – **cicatrização**.

Mecanismos de escape de helmintos

- **Resistência do tegumento ao complemento e a CTLs**
- **Troca de cutícula (shedding)**
- **Imunorregulação: desorganização dos linfonodos (filariose)**

Resposta imune excessiva - Hipersensibilidades



Questões



Prof. Dr. Diego Luís Costa – dlcosta@usp.br
Laboratório de Imunobiologia de Doenças infecciosas – sala 128
Departamento de Imunologia – ICB IV