

Mecanismos Efetores da Resposta imune Adquirida

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

Tópicos da aula

Mecanismos efetores da resposta imune adaptativa celular:

- Mecanismos efetores desencadeados por linfócitos T CD4+

Th1

Th2

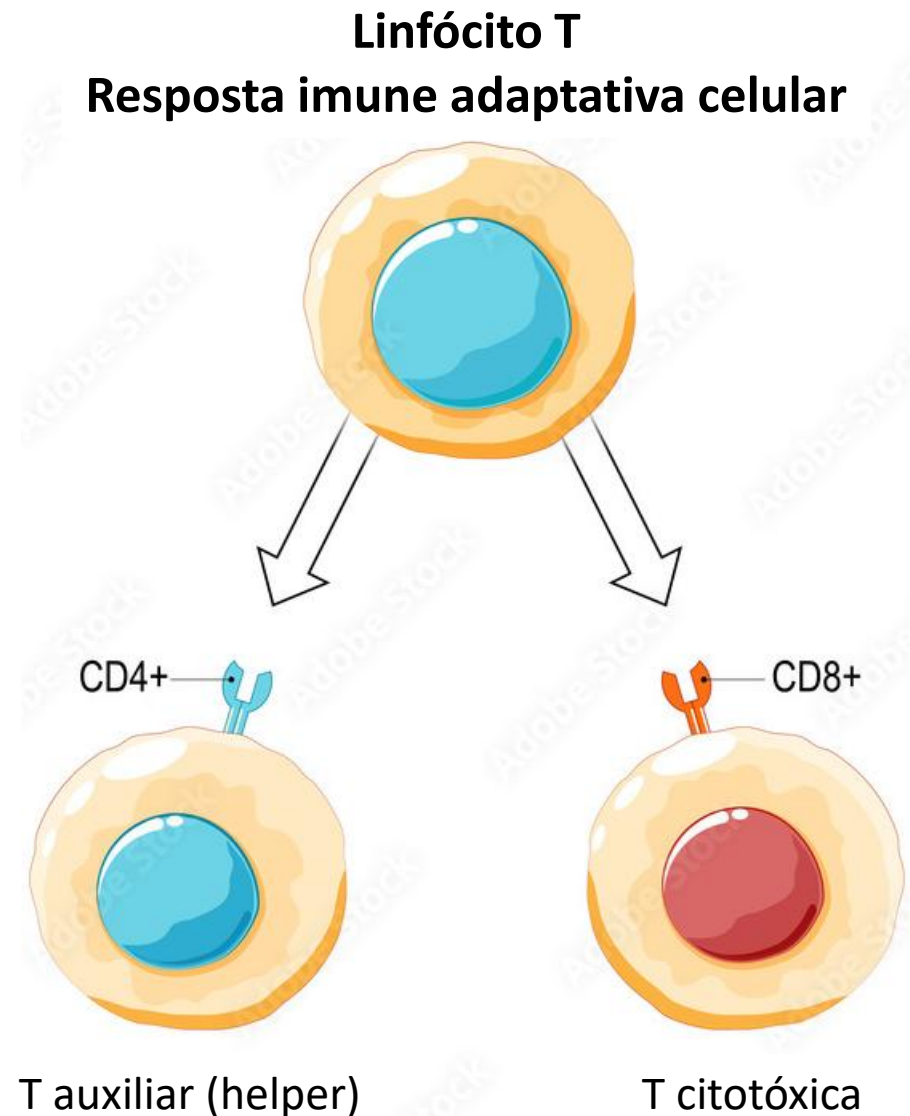
Th17

Treg

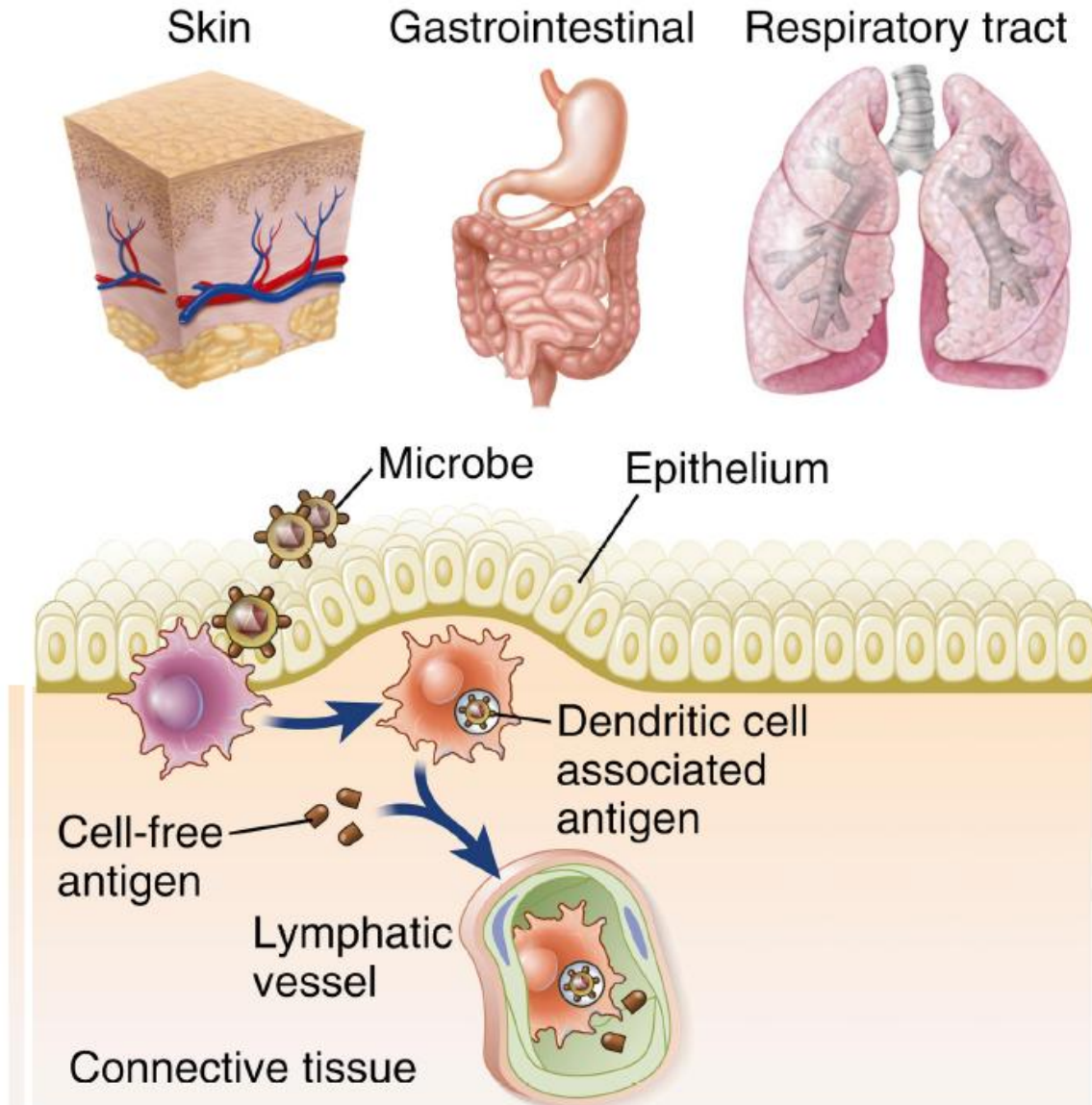
- Mecanismos efetores desencadeados por linfócitos T CD8+

Mecanismos efetores da resposta imune adaptativa humoral:

Mecanismos efetores da resposta imune adaptativa celular

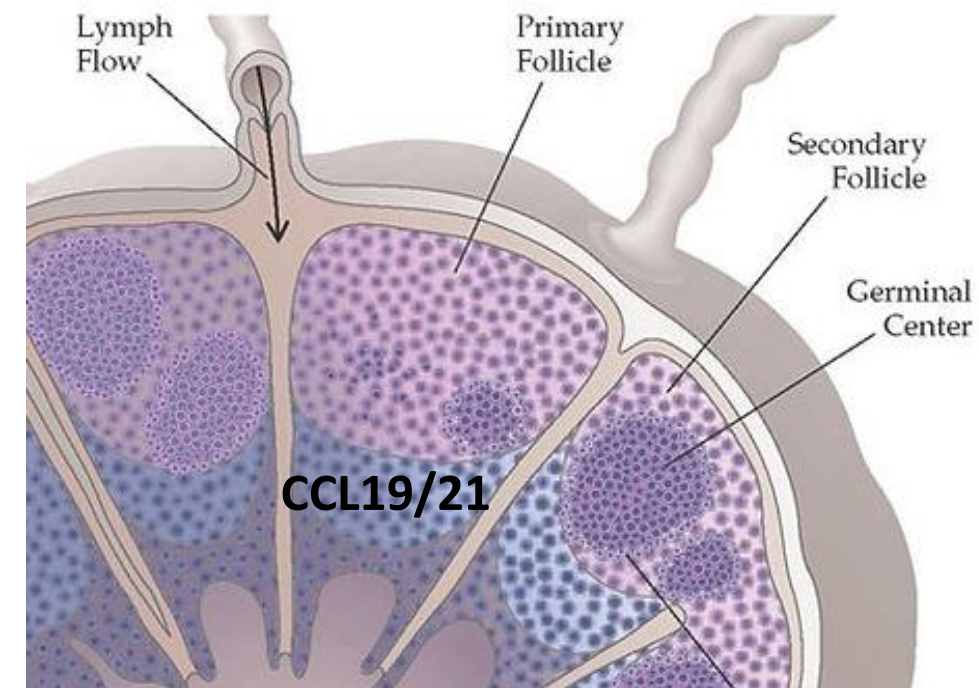
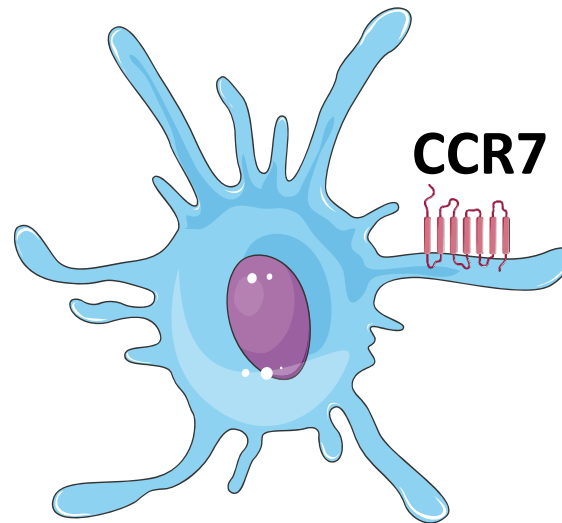
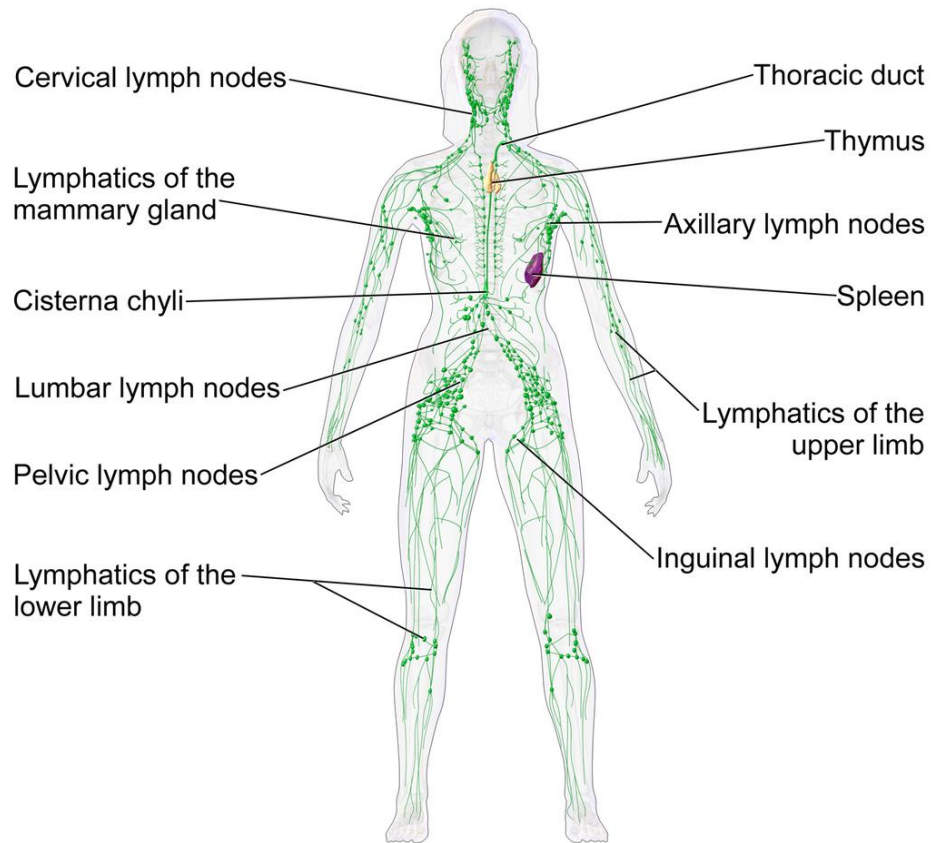


Migração de células dendríticas durante indução de imunidade adaptativa



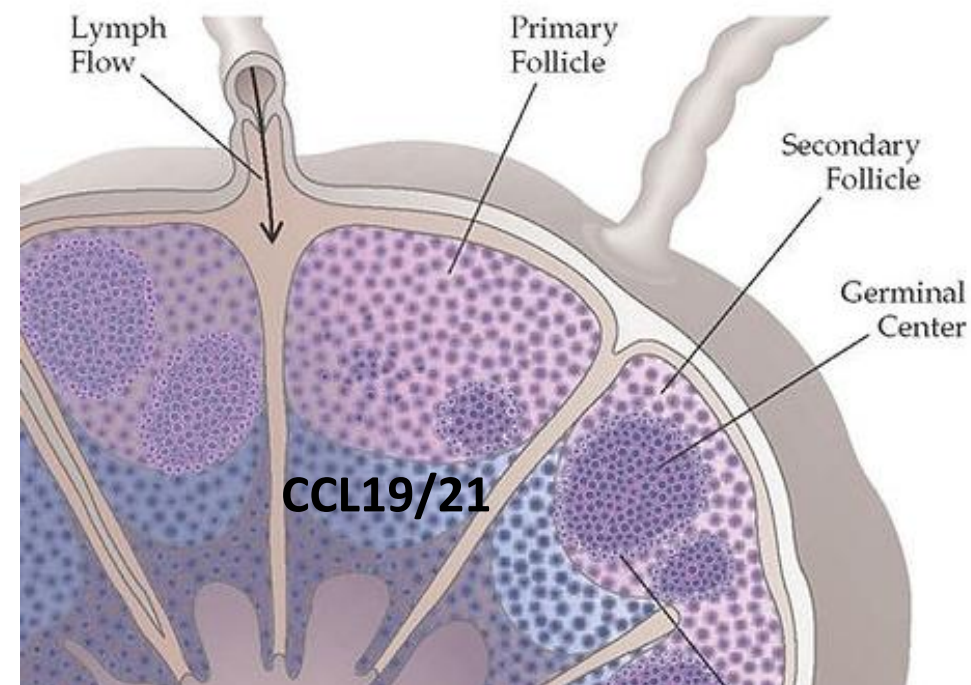
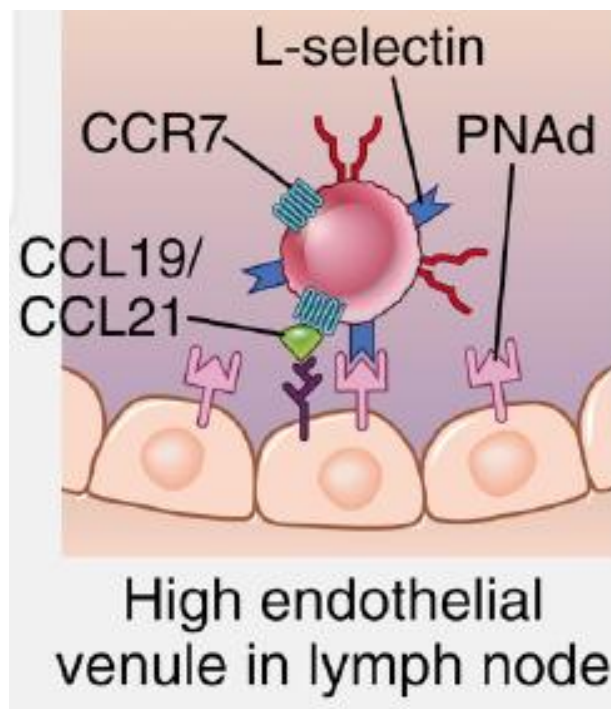
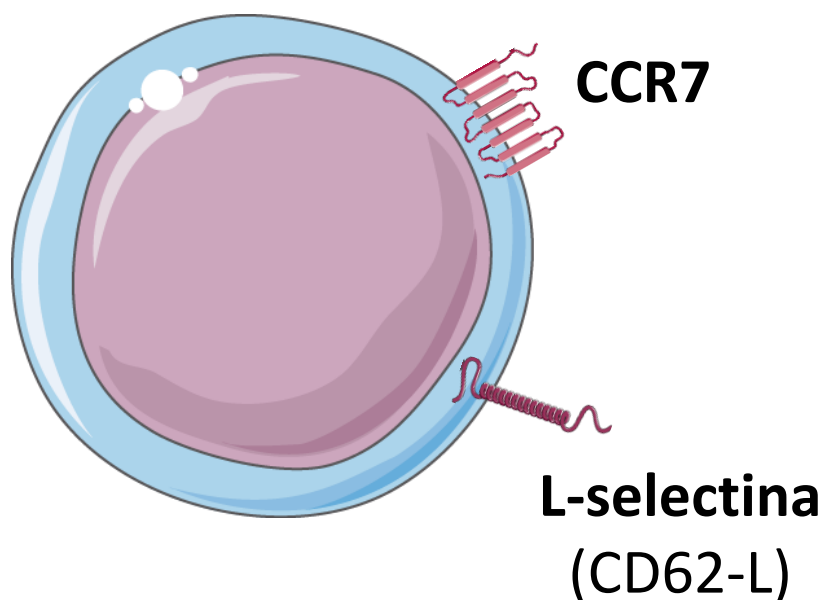
Ativação de receptores de imunidade inata (TLR, NLR, CLR, RLR, etc), ou por citocinas de imunidade inata, induz maturação de células dendríticas, que mudam a expressão de moléculas de superfície associadas à migração celular (receptores de quimiocinas) e aumentam a expressão de MHC de classe II.

Migração de células dendríticas por vasos linfáticos até órgãos linfoides secundários



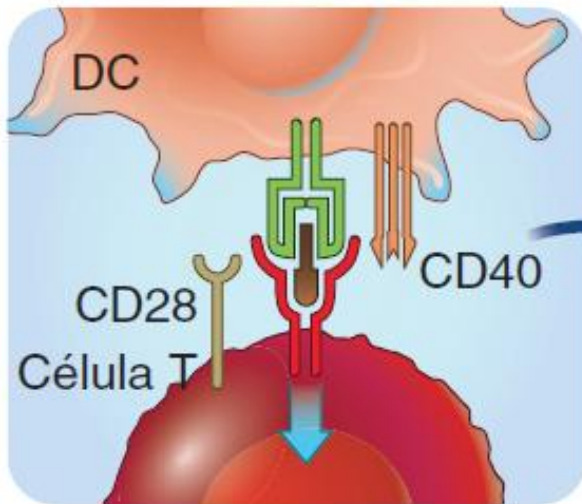
Migração de linfócitos T nos linfonodos

Linfócito T naíve (virgem)

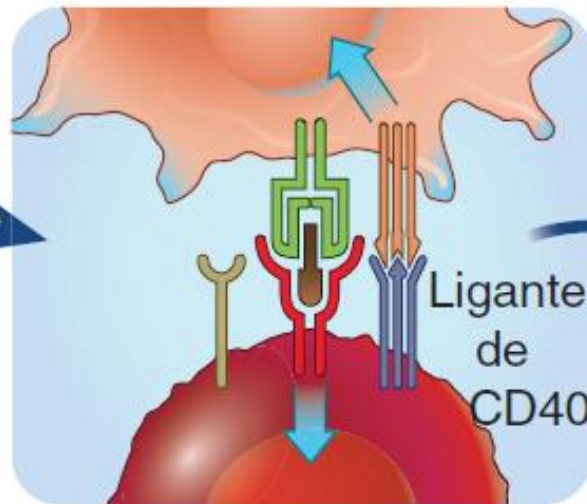


Sinais 1 e 2 – TCR/MHC + CD40L/CD40 + B7/CD28

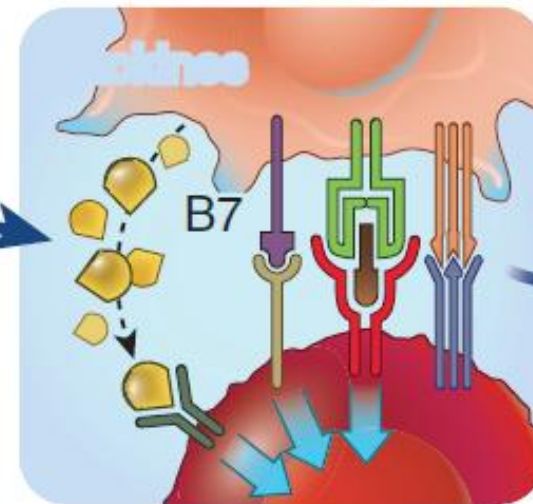
Células T reconhecem o antígeno (com ou sem coestimuladores B7)



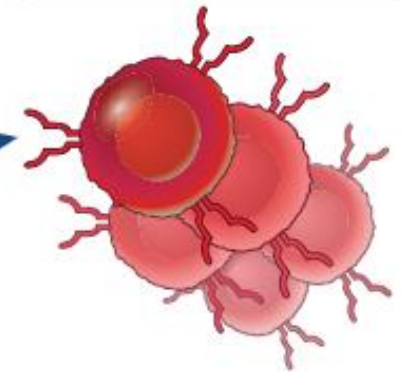
CD40L é expresso em células T e se liga ao CD40 na DC; leva à ativação da DC



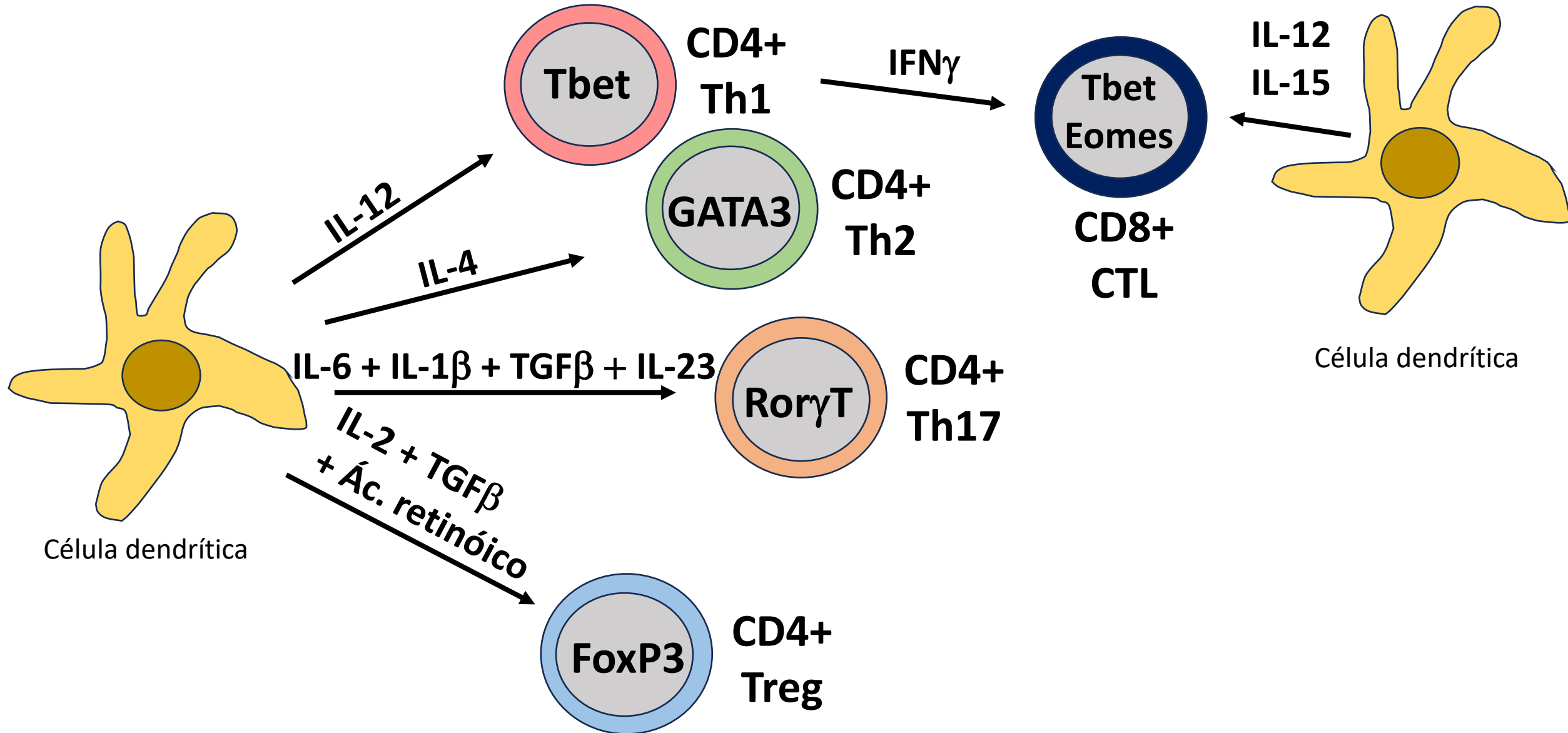
DC expressa B7 e secreta citocinas, as quais aumentam a ativação da célula T



Aumento da proliferação e diferenciação das células T

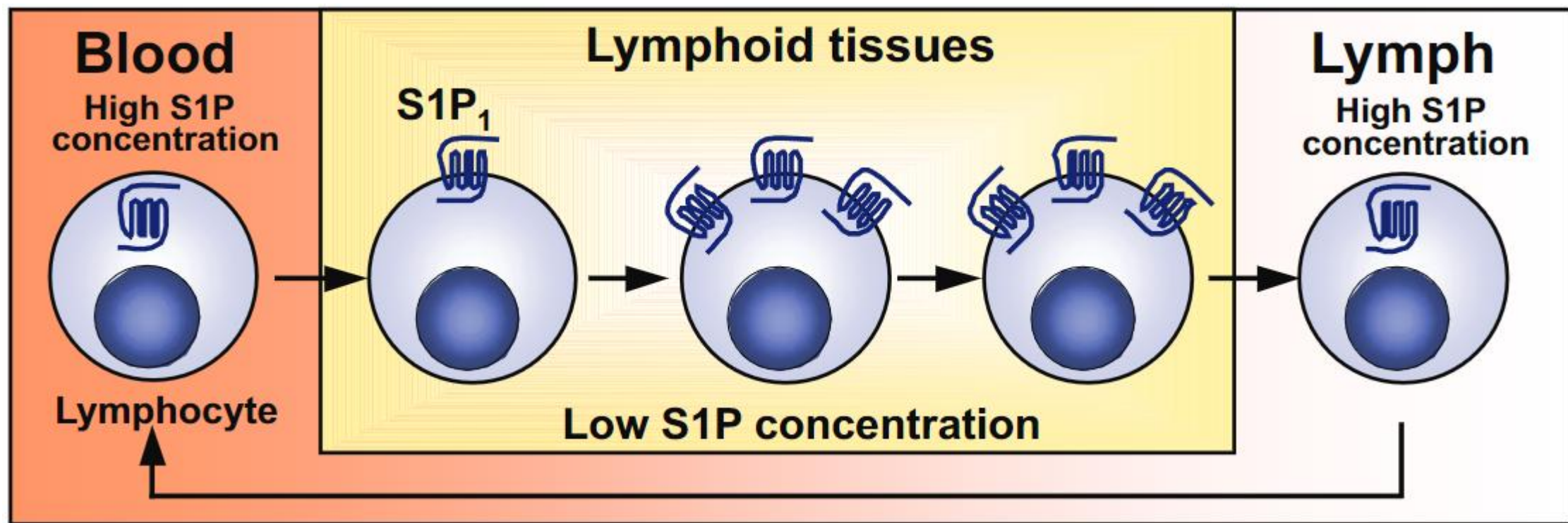


Citocinas – Sinal 3

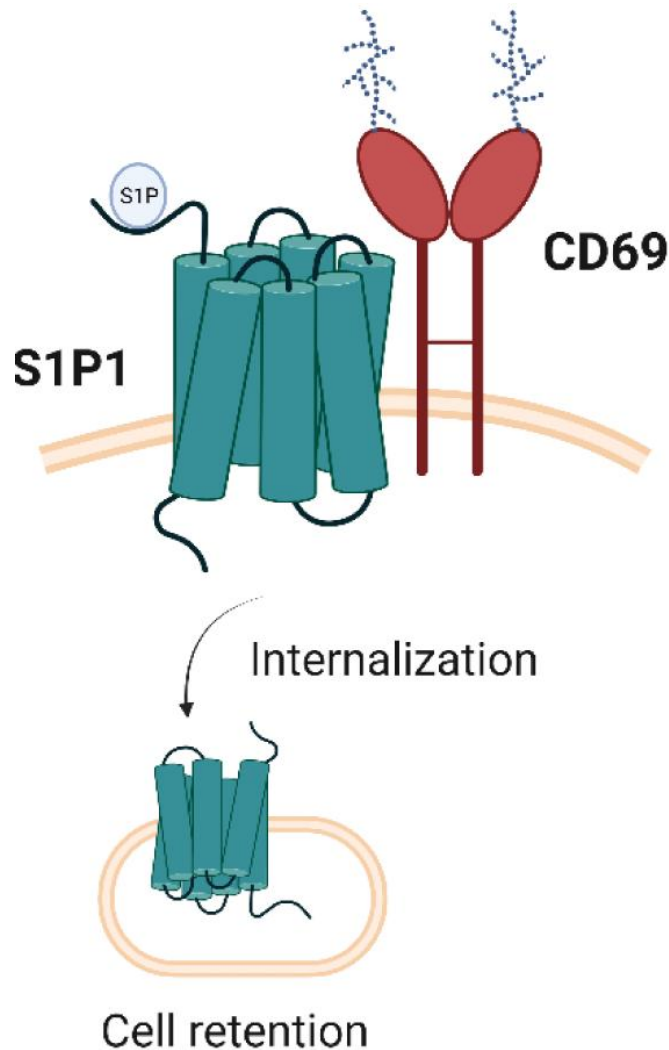


Receptor de esfingosina 1 fosfato (S1P1) e CD69

- Esfingosina 1 fosfato (S1P) presente em altas concentrações no sangue e linfa – ligam-se a S1P1 e induzem sua internalização.
- Linfócitos T naive que não encontram antígeno aumentam expressão de seu receptor (S1P1) e saem do linfonodo, via linfa, em direção à circulação.

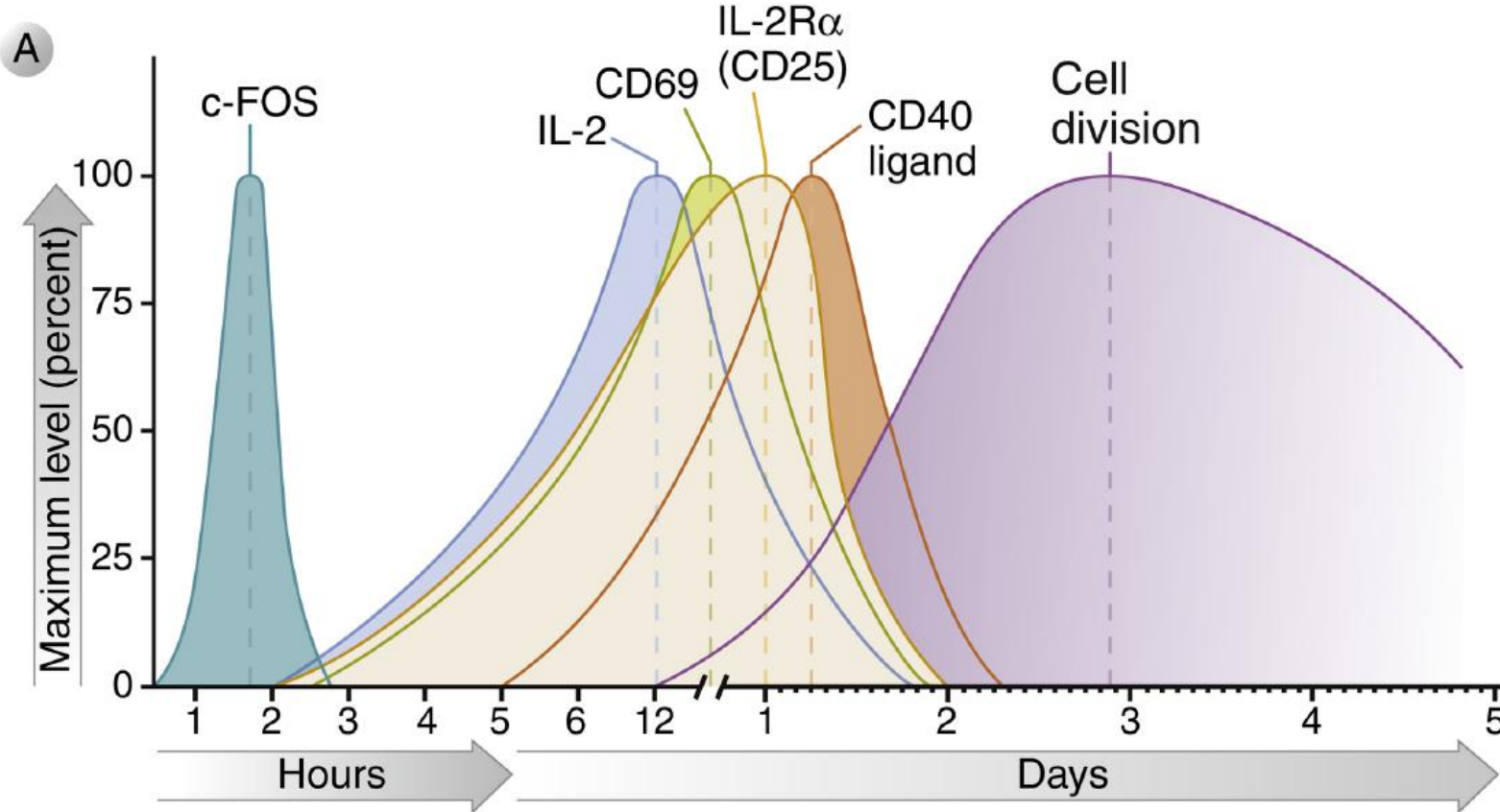


Receptor de esfingosina 1 fosfato (S1P1) e CD69



- Reconhecimento de antígeno por linfócito e sua ativação induzem expressão de CD69, que promove internalização de S1P1, impedindo que linfócito migre de volta ao sangue via linfa
- Retenção de linfócito no linfonodo – otimização da ativação.

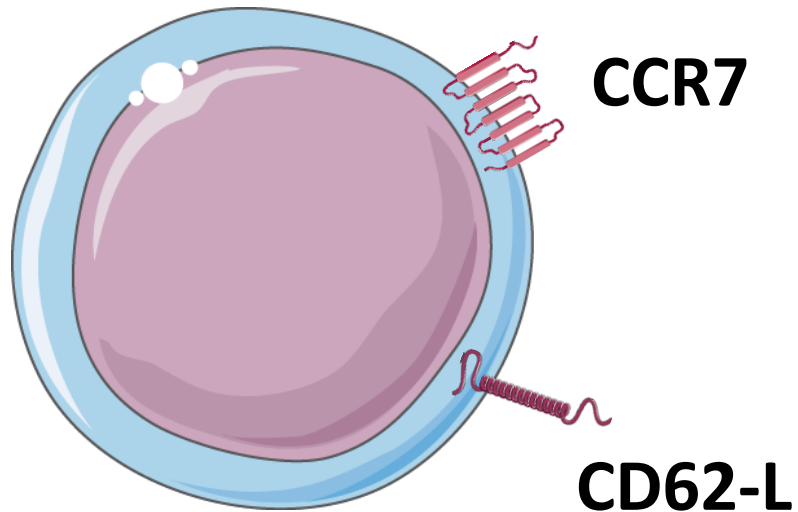
Migração para fora do linfonodo



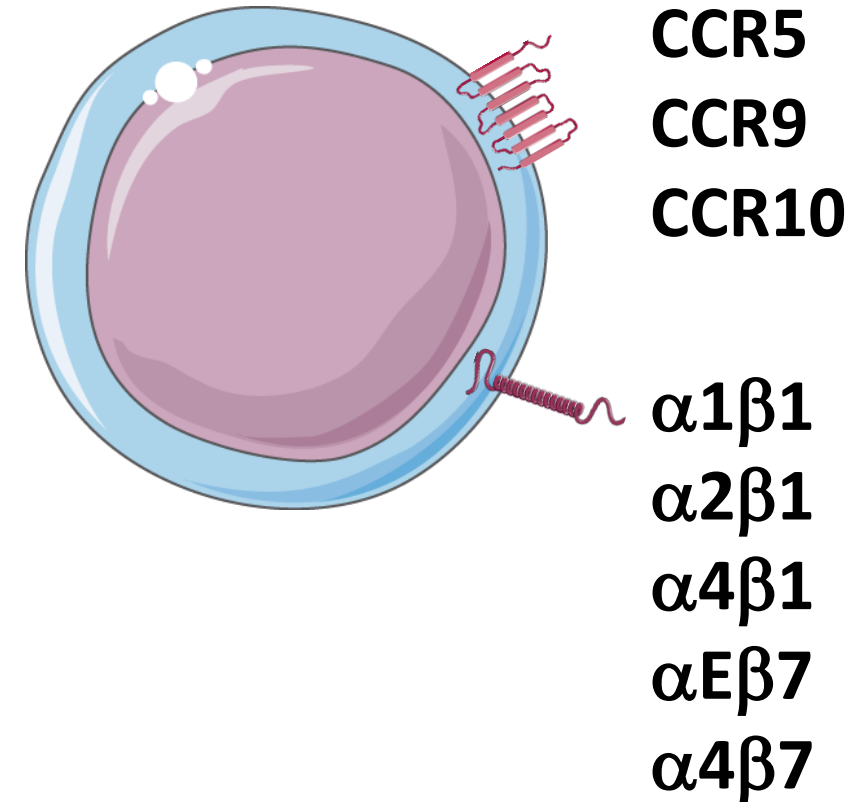
- Após processo de ativação e expansão clonal, ocorre diminuição de expressão de CD69 e consequentemente, novo aumento da expressão de S1P1, que faz linfócito ativado deixar linfonodo

Migração para órgãos periféricos e inibição de migração para linfonodo

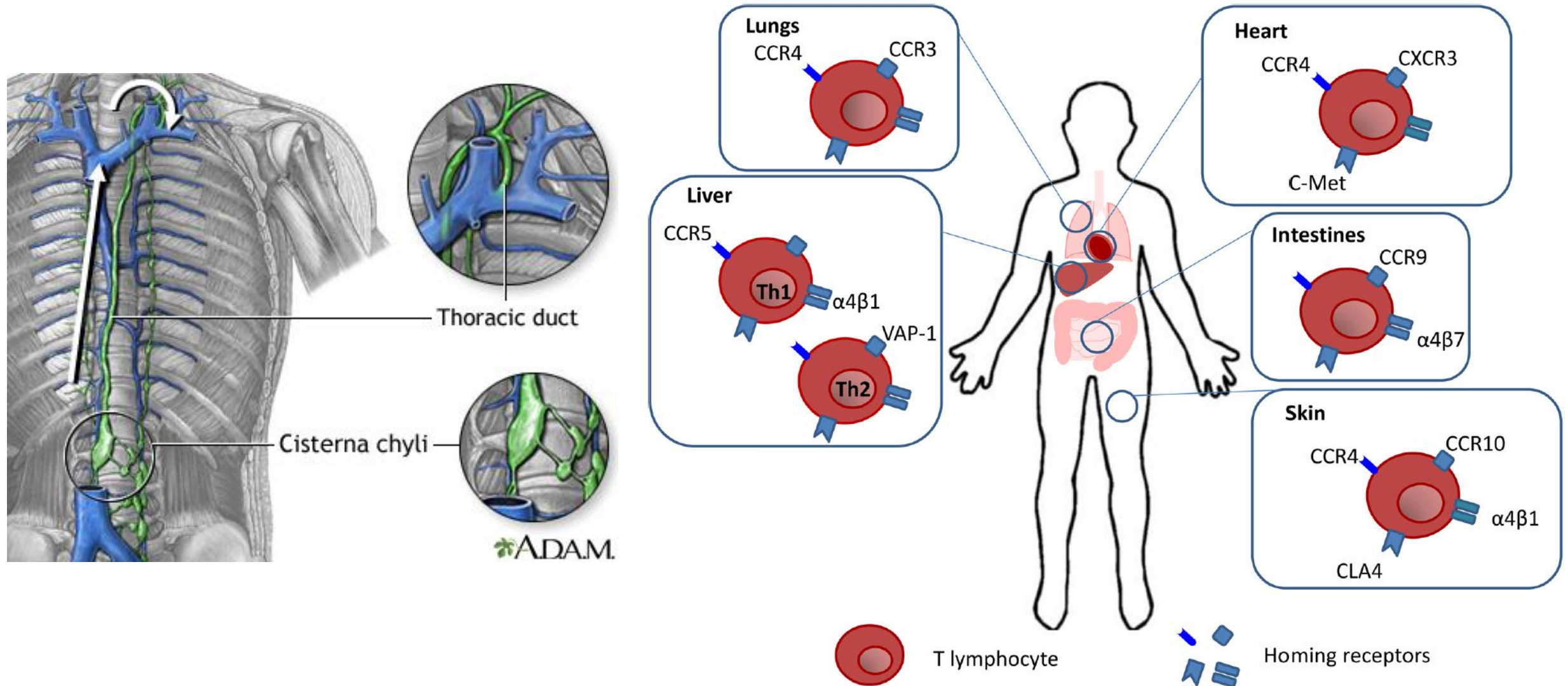
Linfócito T naive (virgem)



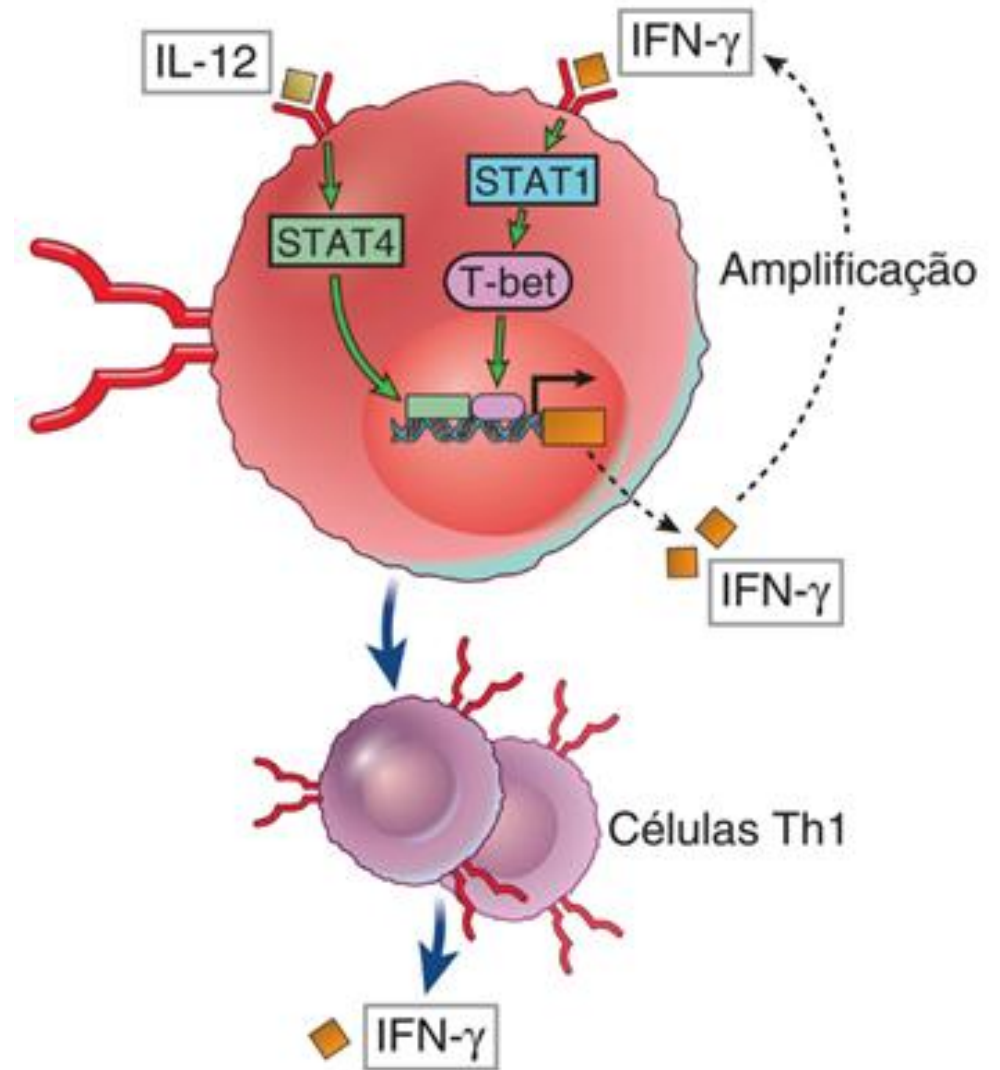
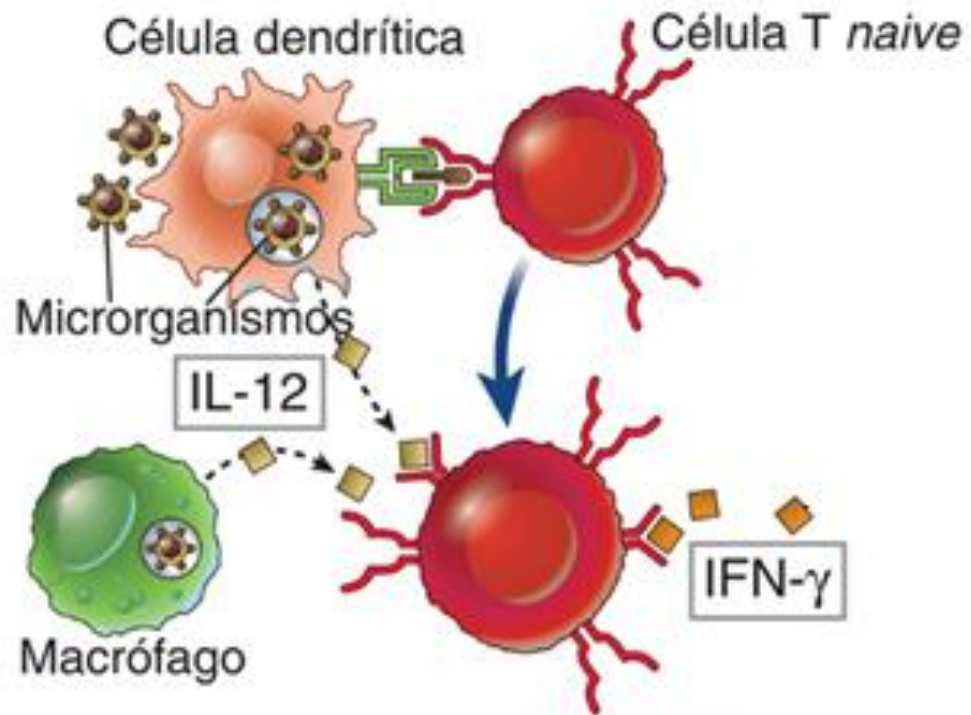
Linfócito T ativado



“Imprinting” de linfócitos

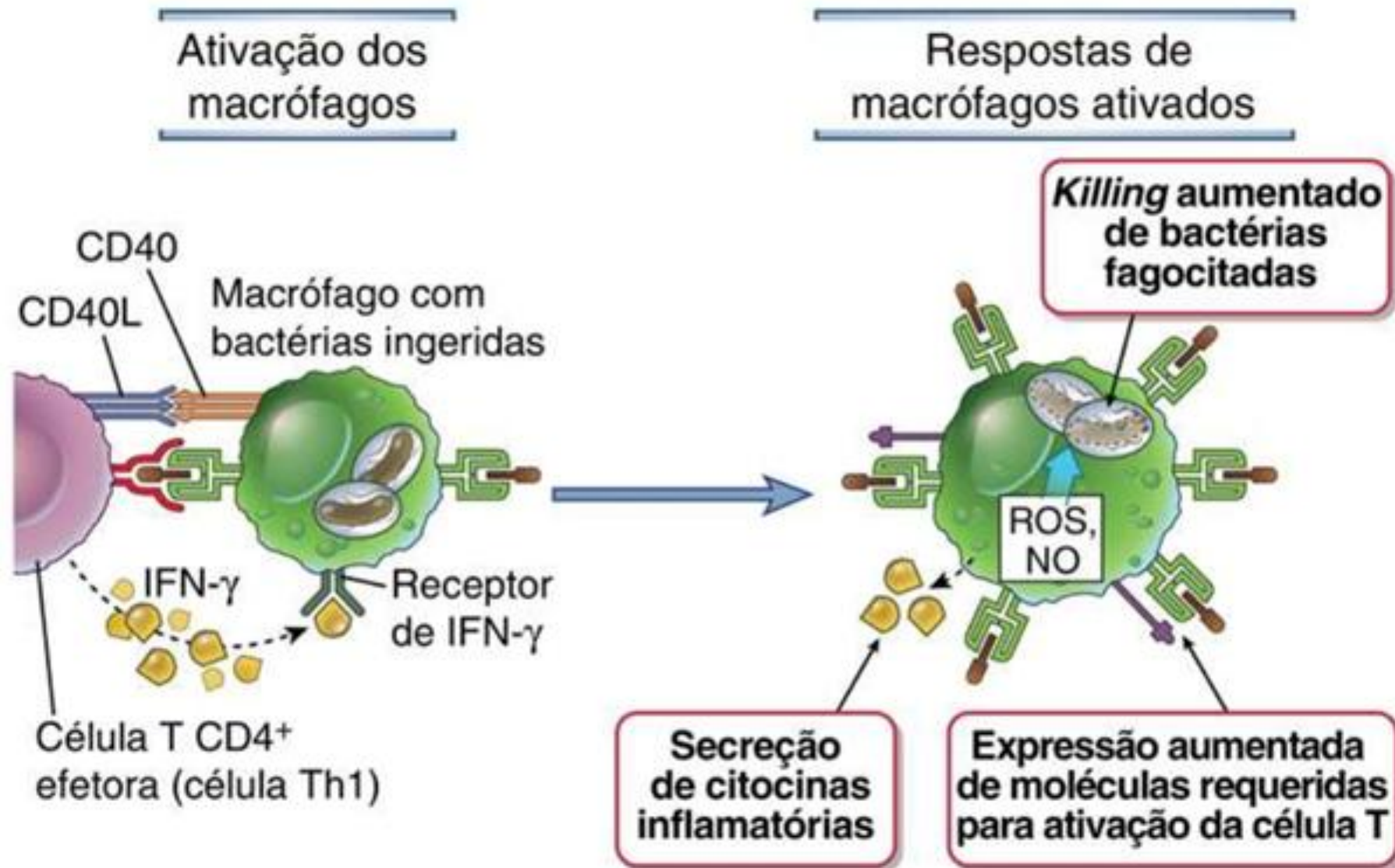


Linfócitos T CD4+ Th1

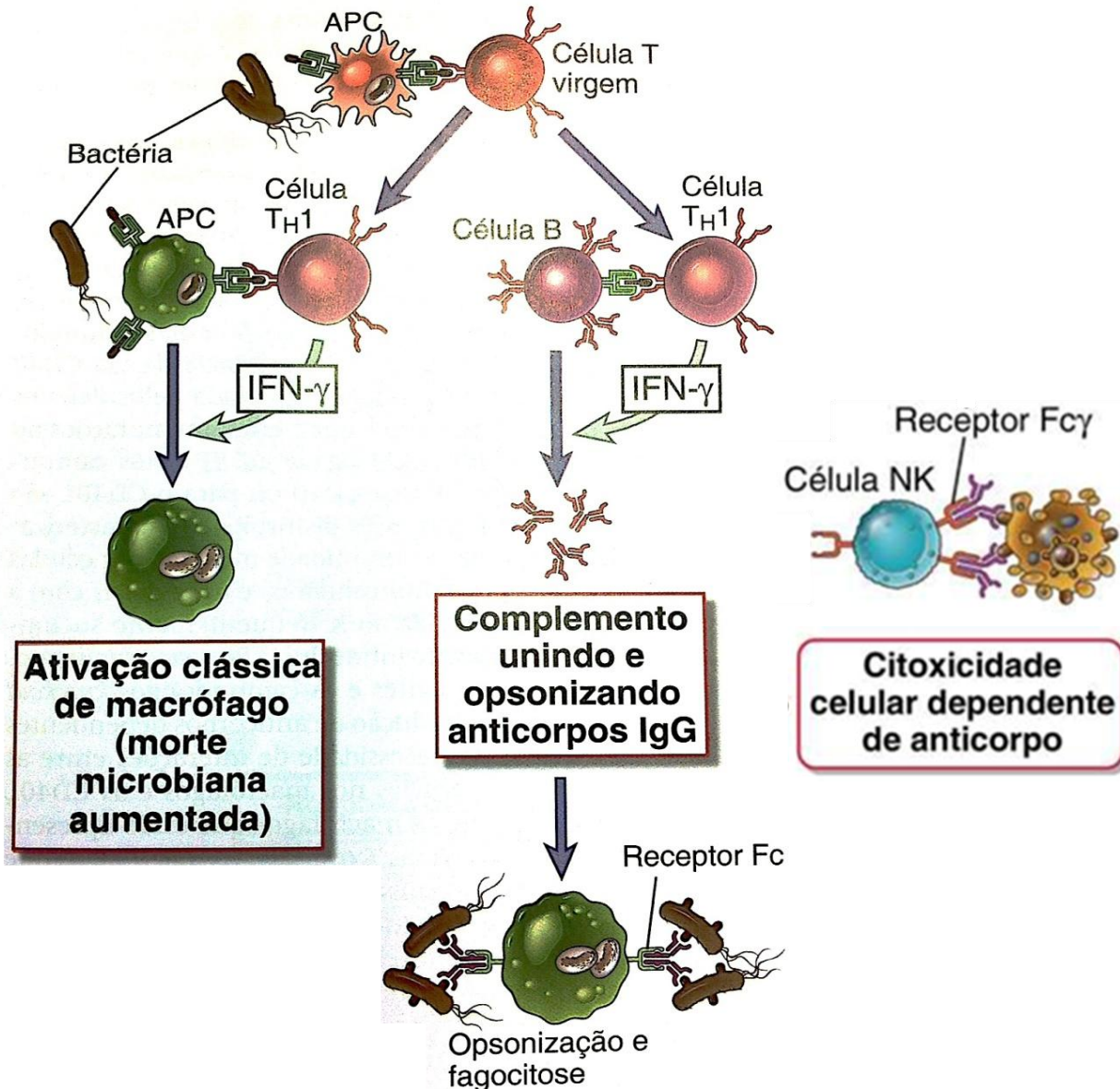


IL-12 – Tbet - IFN γ

Linfócitos Th1 produzem $\text{IFN}\gamma$ e ativam fagócitos para amplificar mecanismos microbicidas

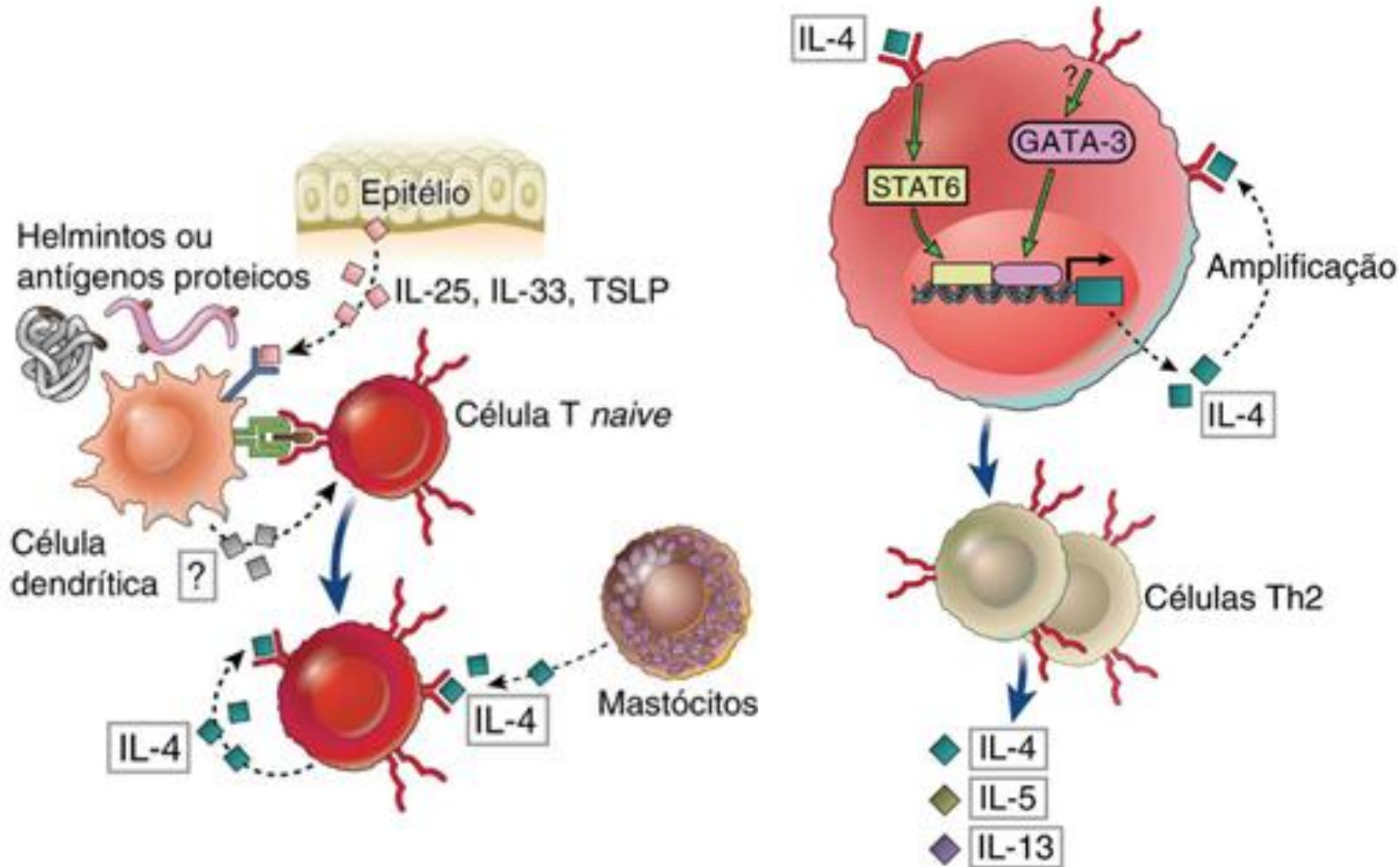


Linfócitos Th1 produzem IFN γ que promove a troca de isotipo de linfócitos B para IgG



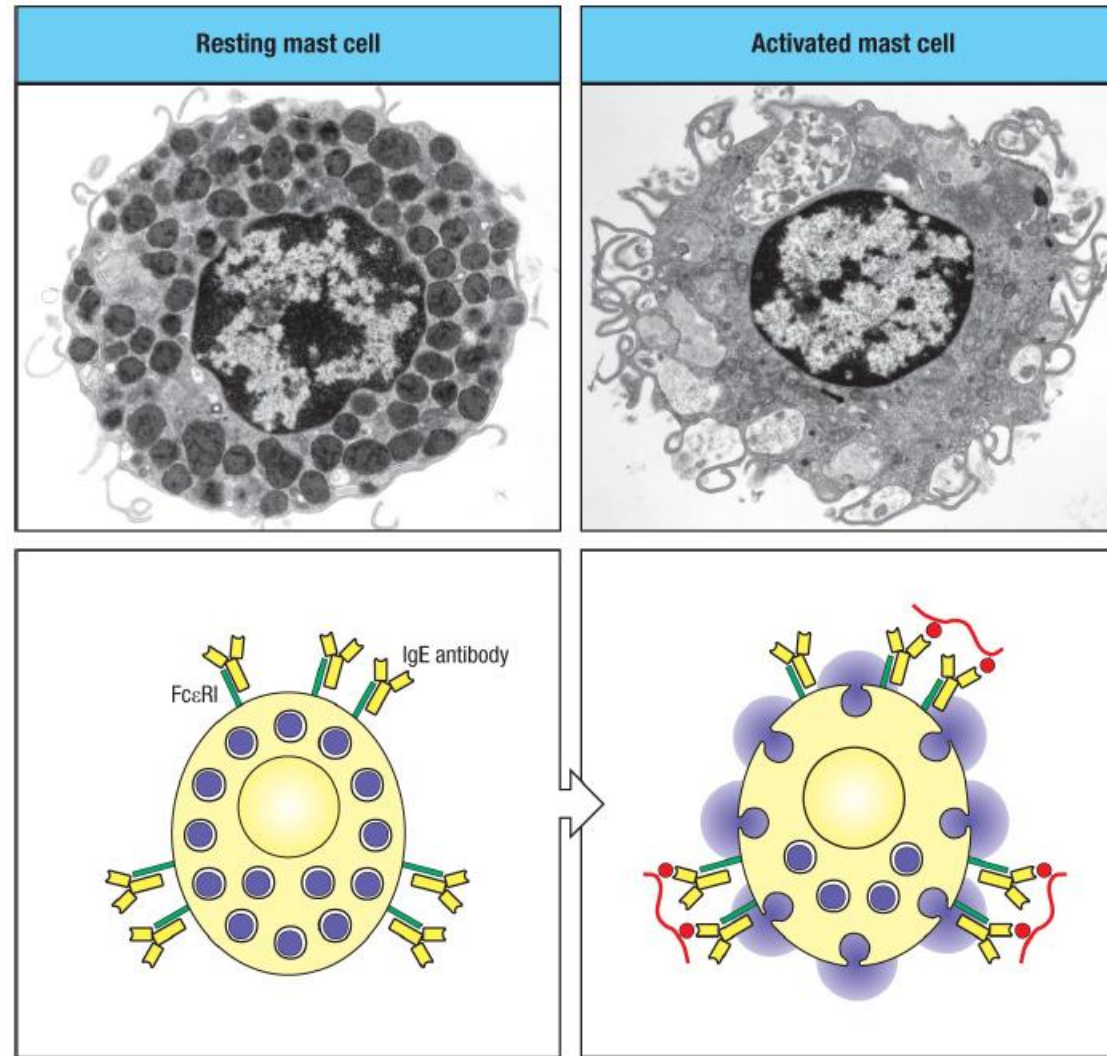
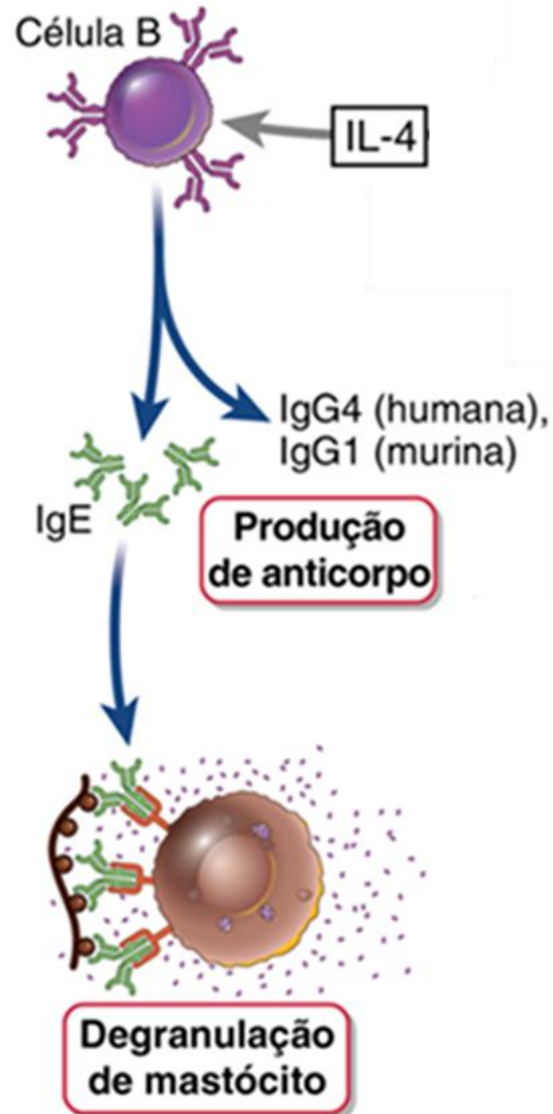
- IgG possui um papel importante na opsonização de microrganismos.
- Porção Fc de IgG é reconhecida por receptores em macrófagos que fagocitam microrganismos recobertos de IgG mais facilmente.
- Citotoxicidade dependente de anticorpos – receptores de porção constante de IgG em células NK

Linfócitos T CD4+ Th2



- Ausência de produção de IL-12
- IL-25, TSLP e IL-33
- GATA3
- IL-4

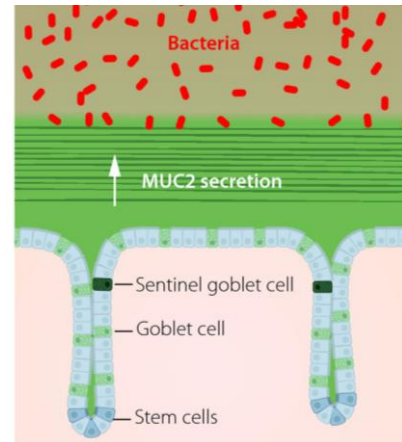
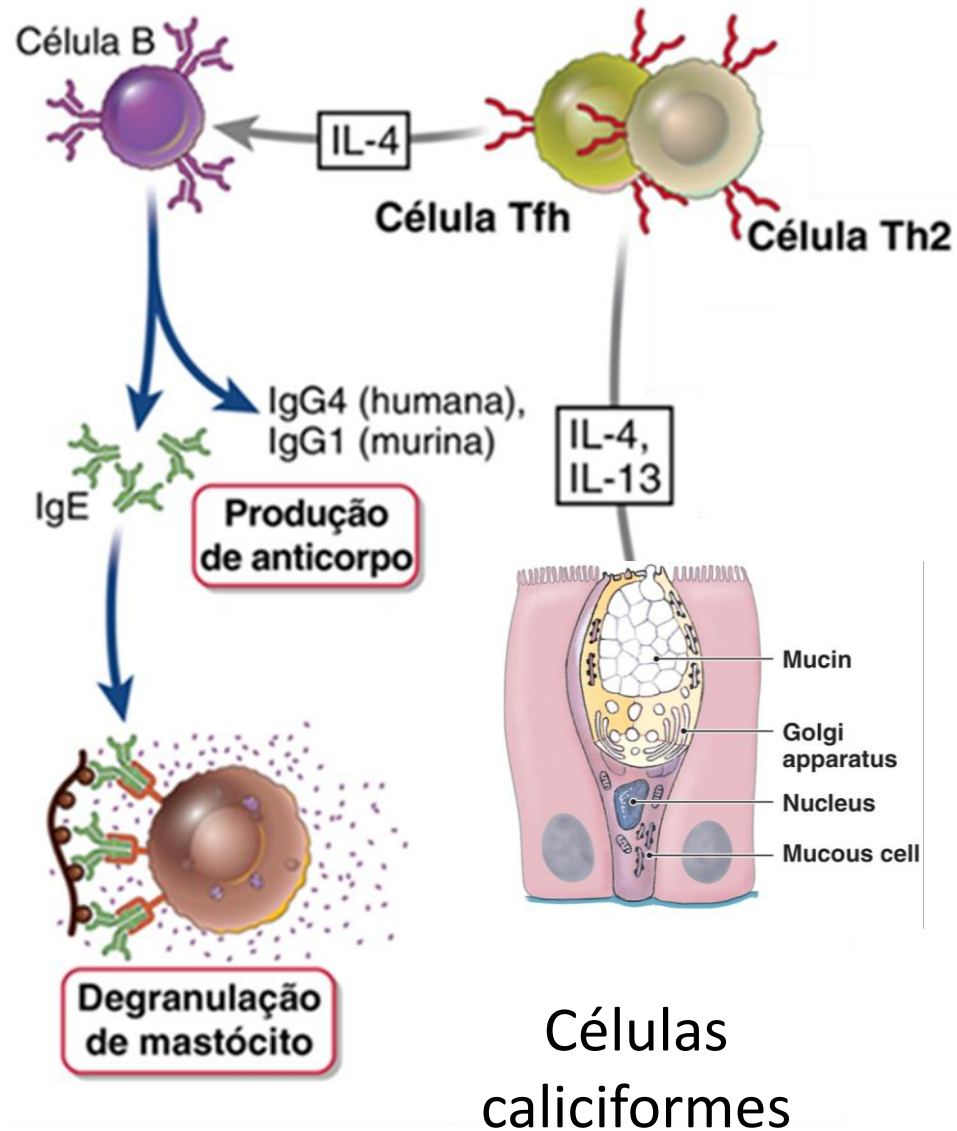
Linfócitos Th2 produzem IL-4 – troca de isotipo para IgE – ativação de mastócitos



- IgE, após produzida, fica ligada a receptores de cadeia pesada de IgE (FcεRI) de alta afinidade presentes em mastócitos.

- Ligação do antígeno resulta em liberação de mediadores inflamatórios, vasoativos e ativadores de movimentos peristálticos.

Linfócitos Th2 produzem IL-4 e IL-13 ativação de secreção de muco + atividade peristáltica - imunidade contra helmintos

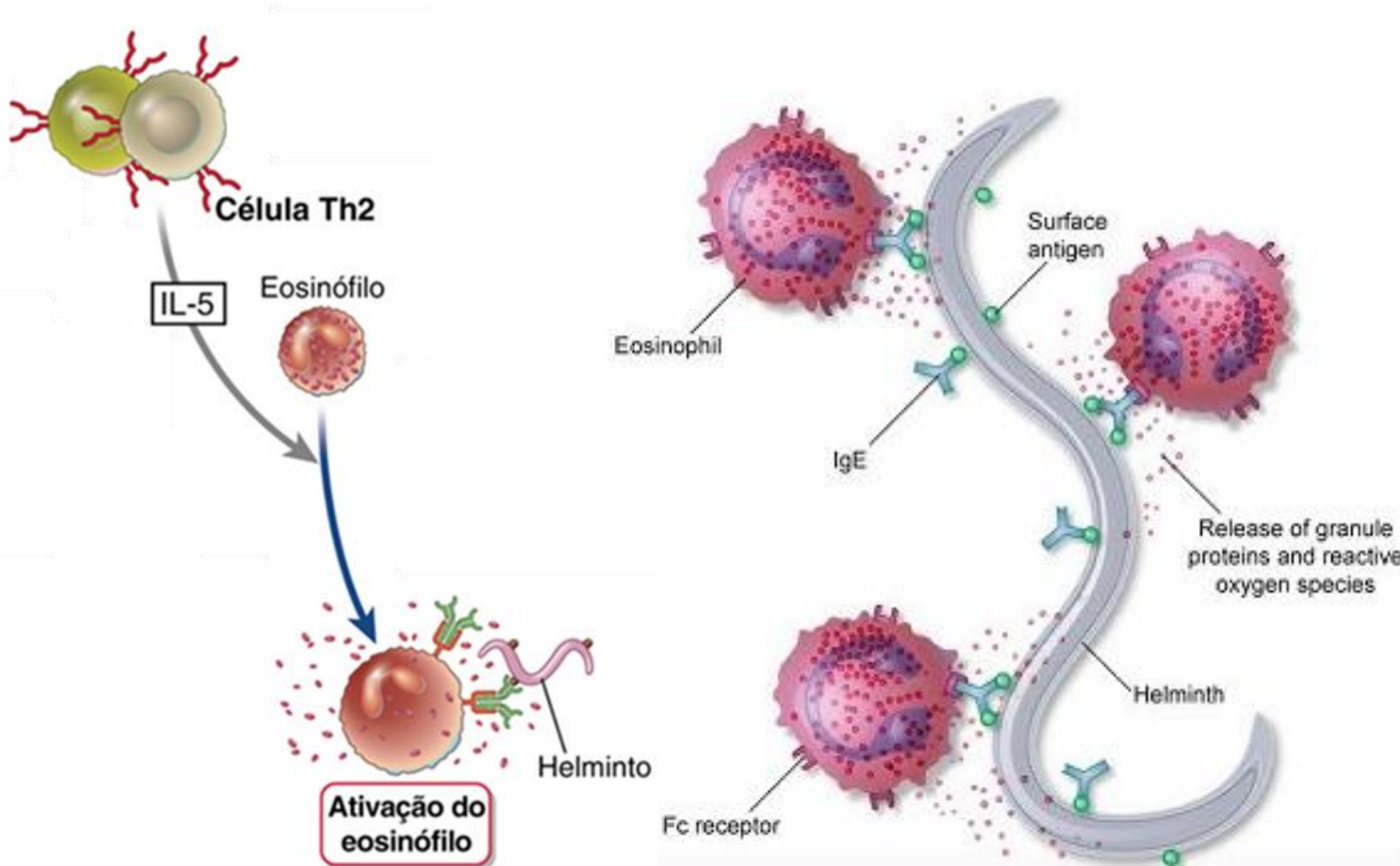


Produção de muco



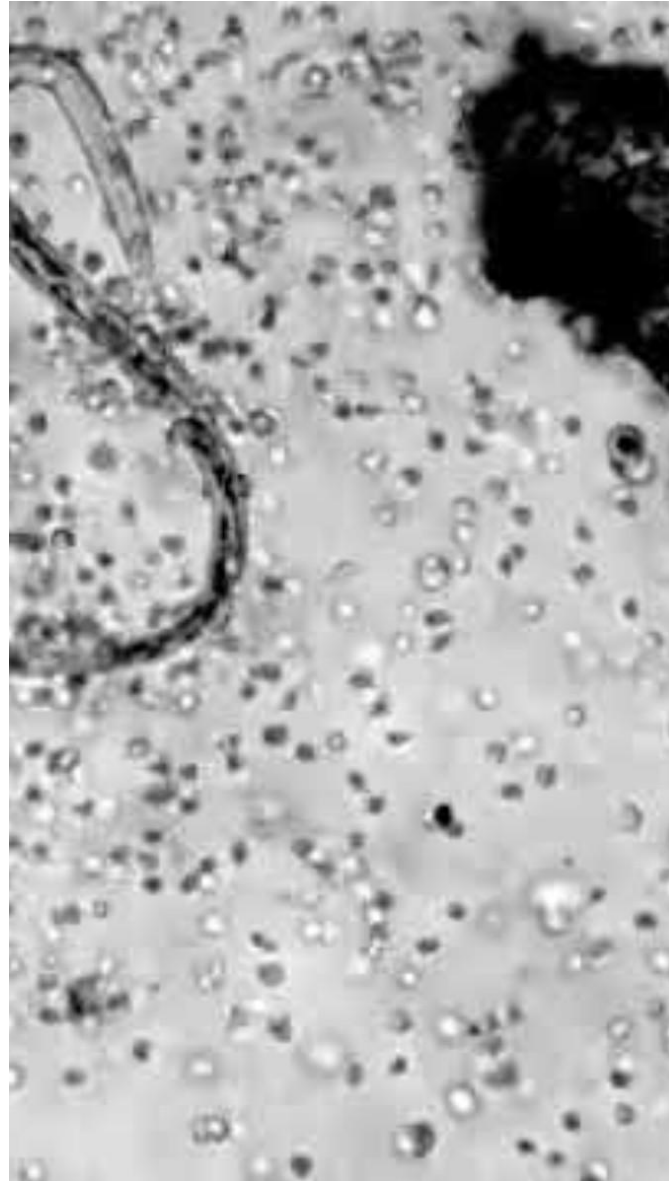
Secreção de muco e peristaltismo intestinal

Th2 produzem IL-5 – ativação de eosinófilos

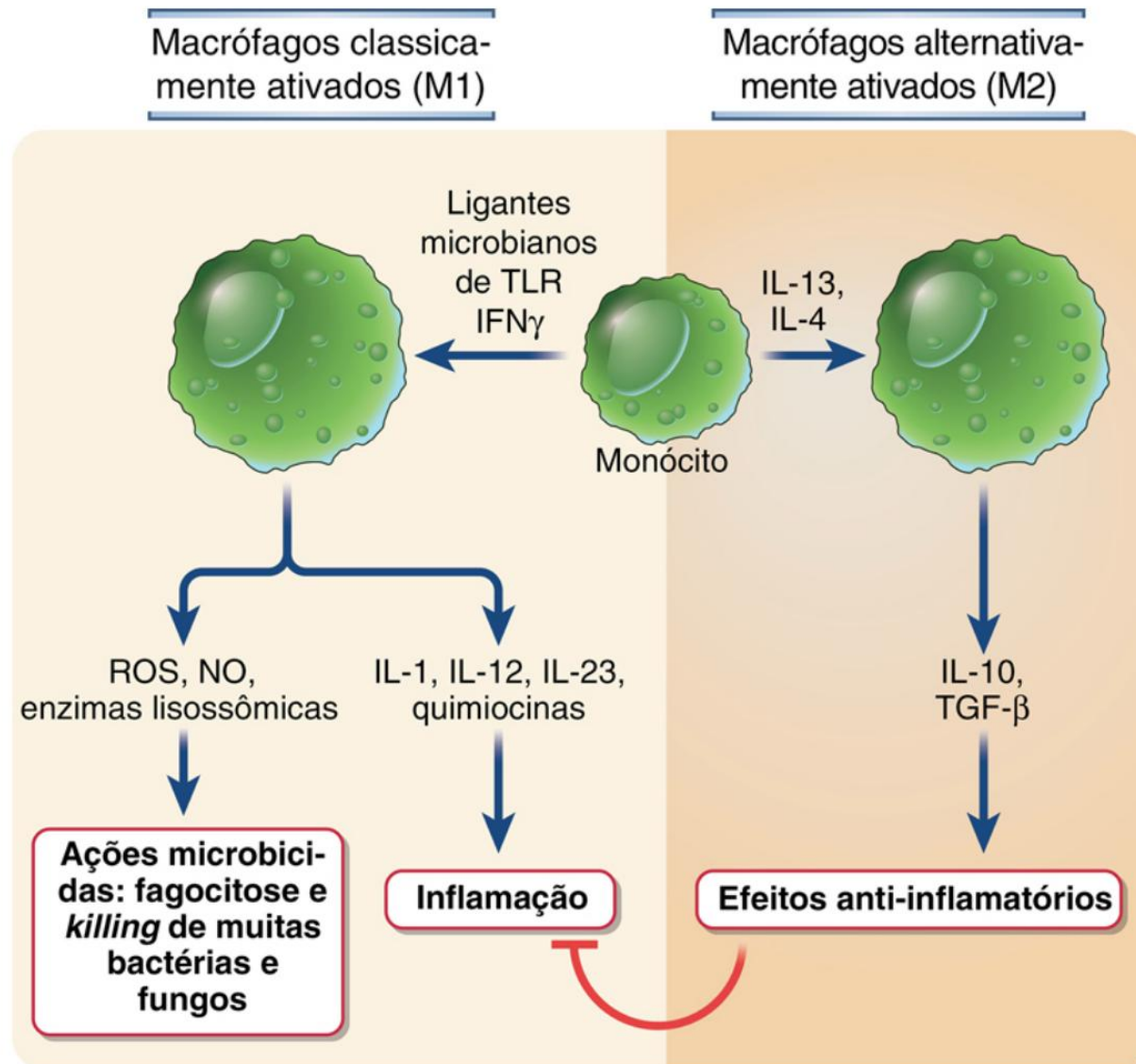


- Eosinófilos reconhecem via receptores de região Fc, moléculas de IgE, IgG e IgA ligadas à superfície de helmintos, sendo ativados e liberando moléculas tóxicas aos parasitas em sua superfície: proteína básica maior, proteína catiônica, neurotoxina e metabólitos reativos de oxigênio.

Eosinófilos atacando um helminto

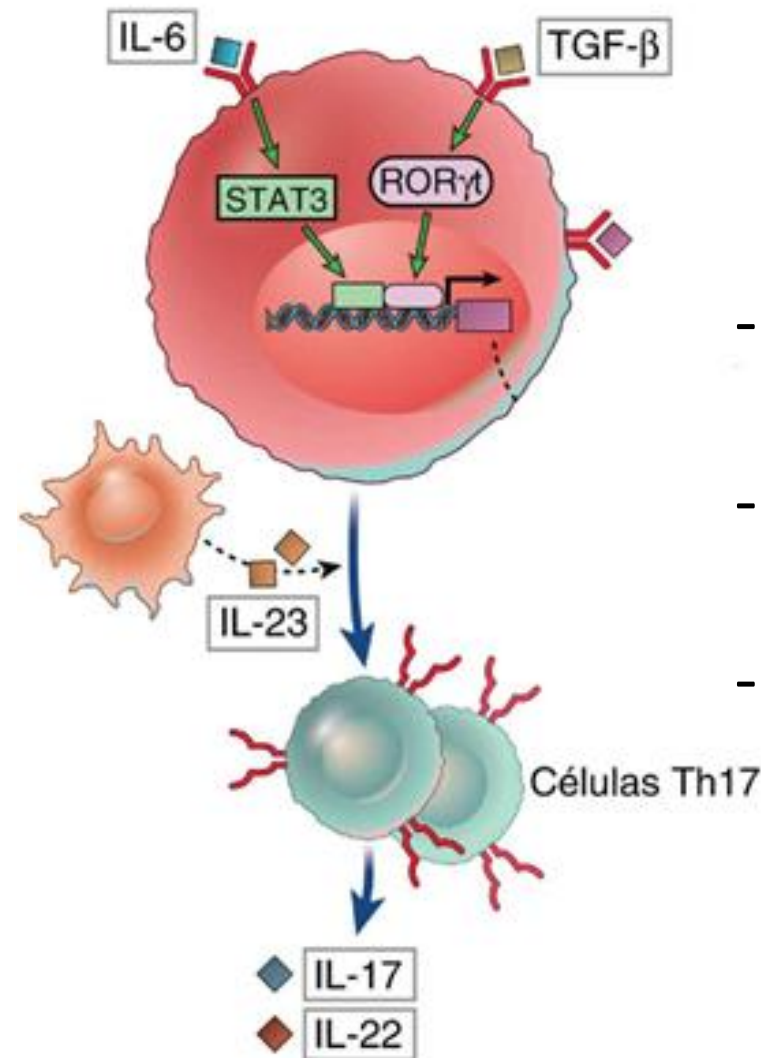
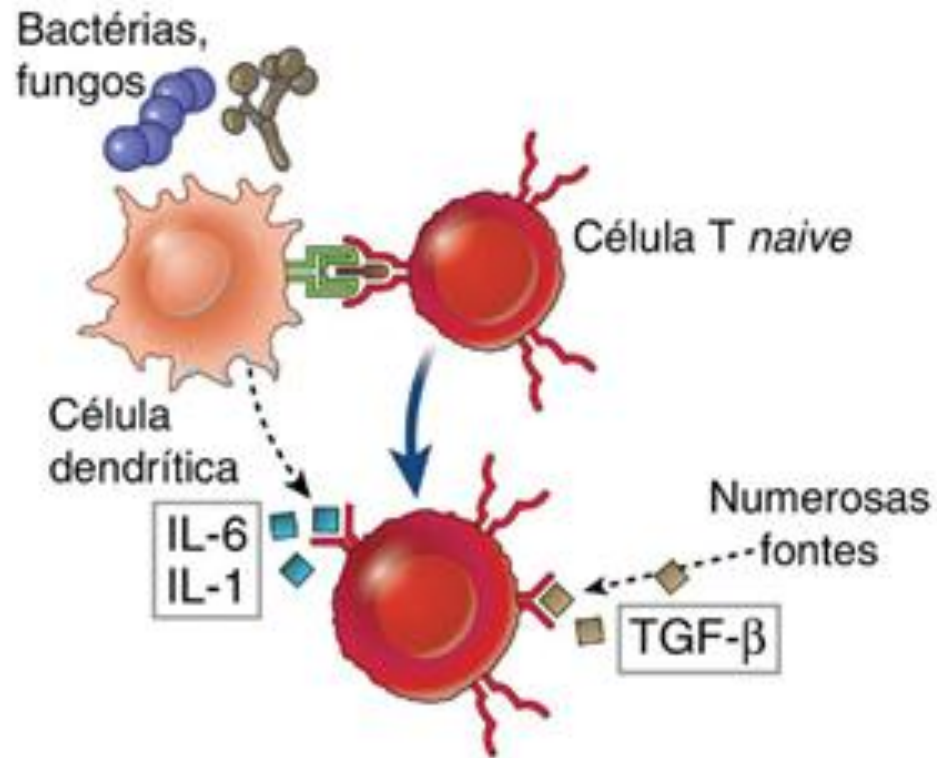


Resposta Th2 polariza macrófagos para um fenótipo que promove reparo tecidual



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

Linfócitos T CD4+ Th17

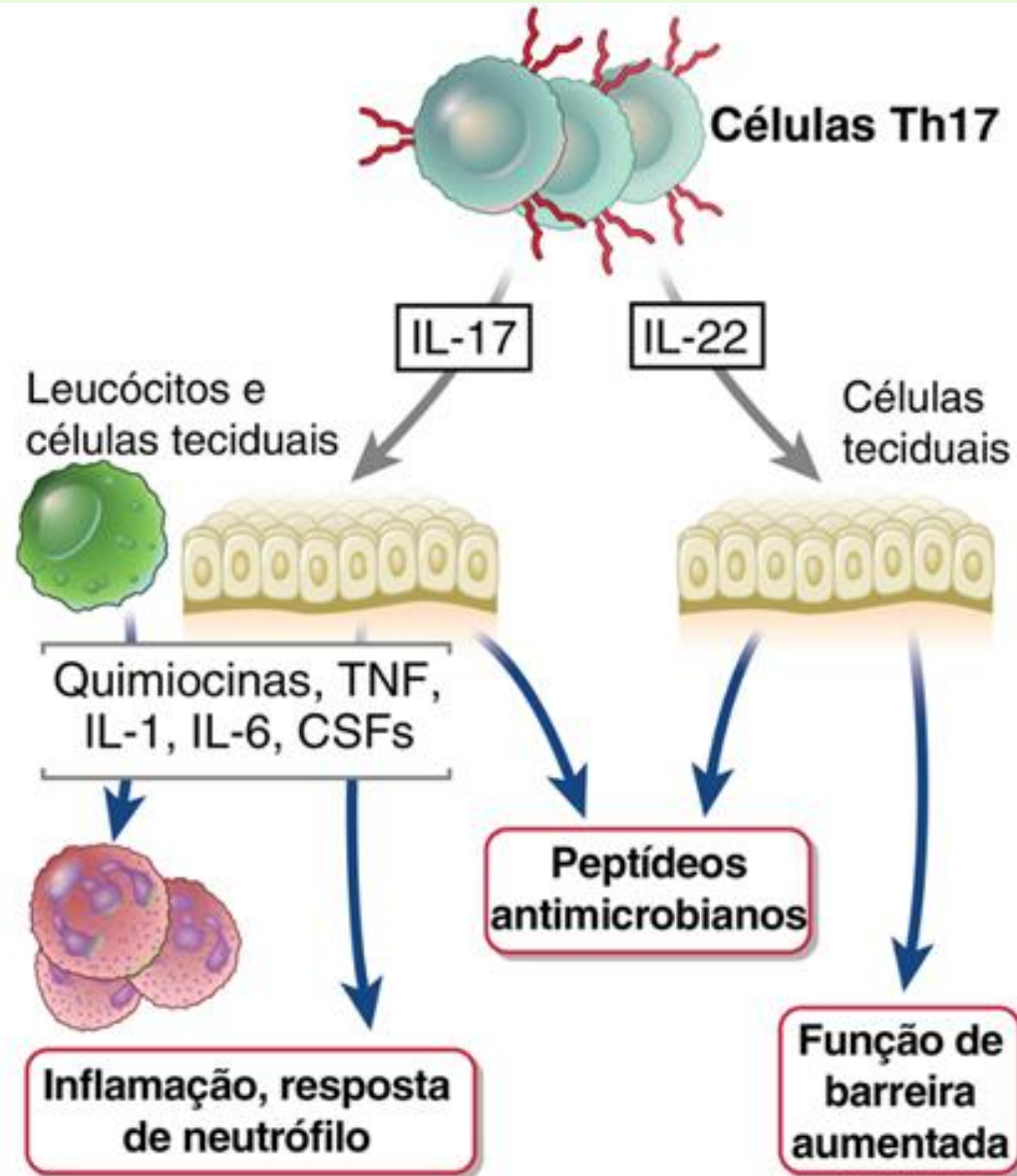


- IL-6 + IL-1 β + IL-23

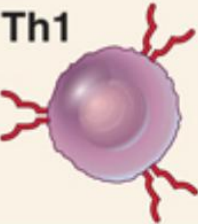
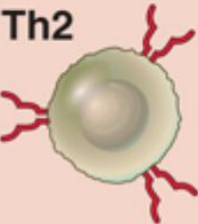
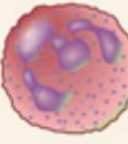
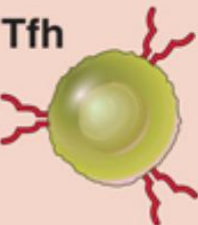
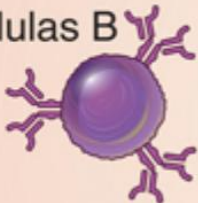
- Ror γ T

- IL-17 e IL-22

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

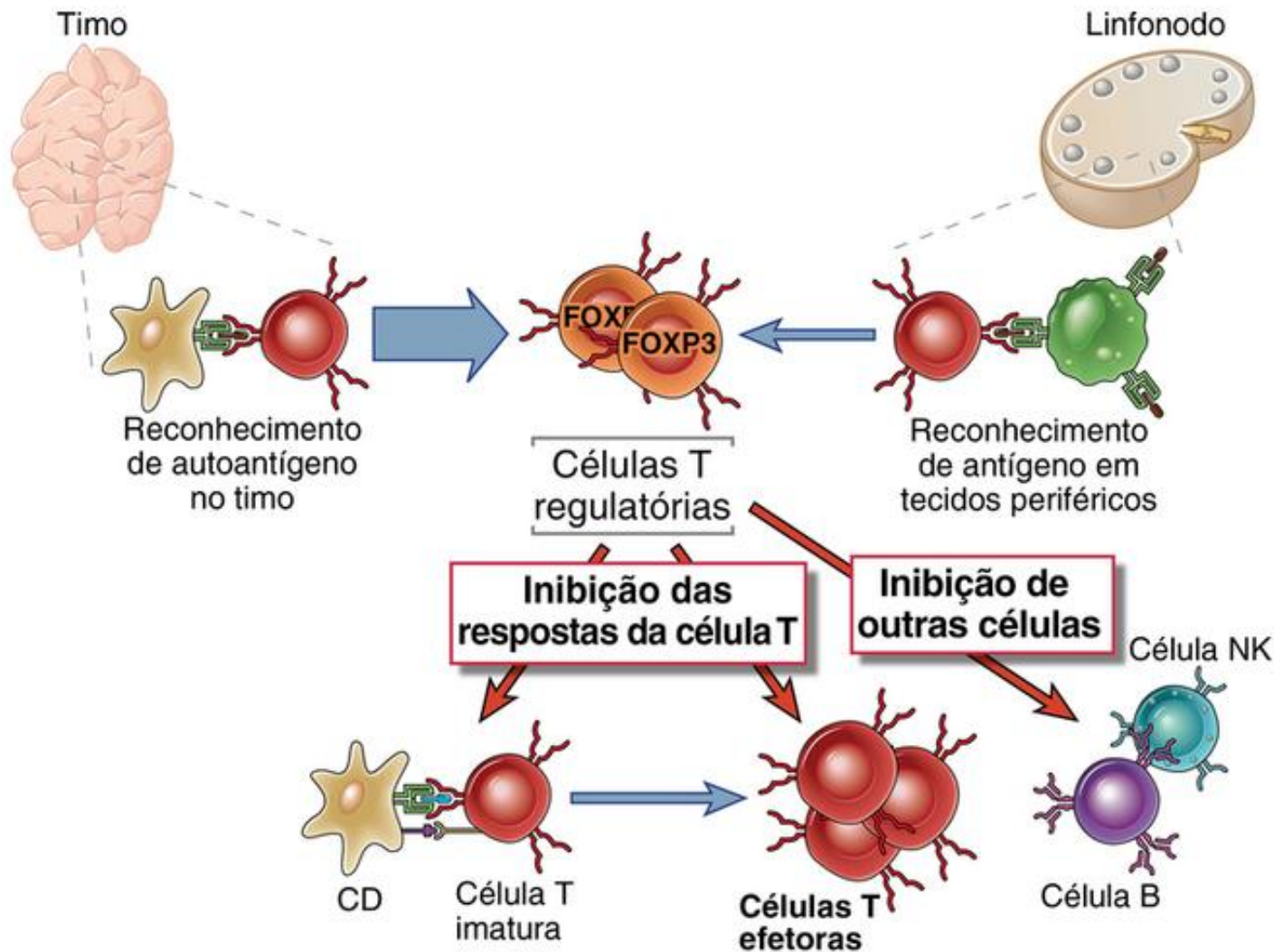


Principais células auxiliadas por linfócitos T CD4+

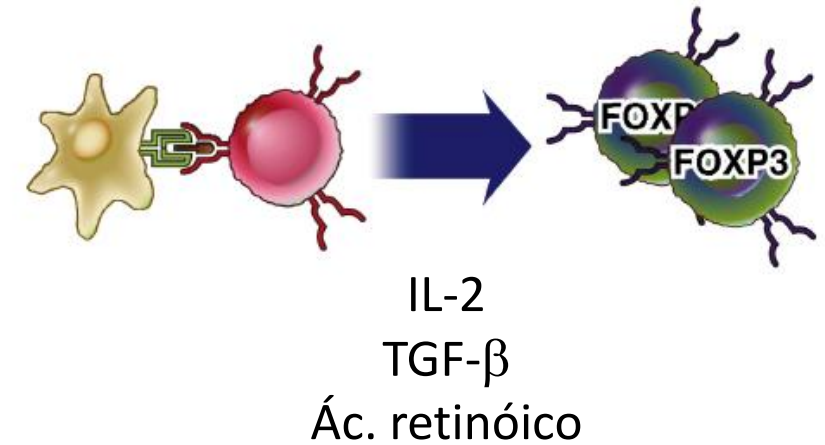
Células T efectoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

Células T reguladoras (Tregs)

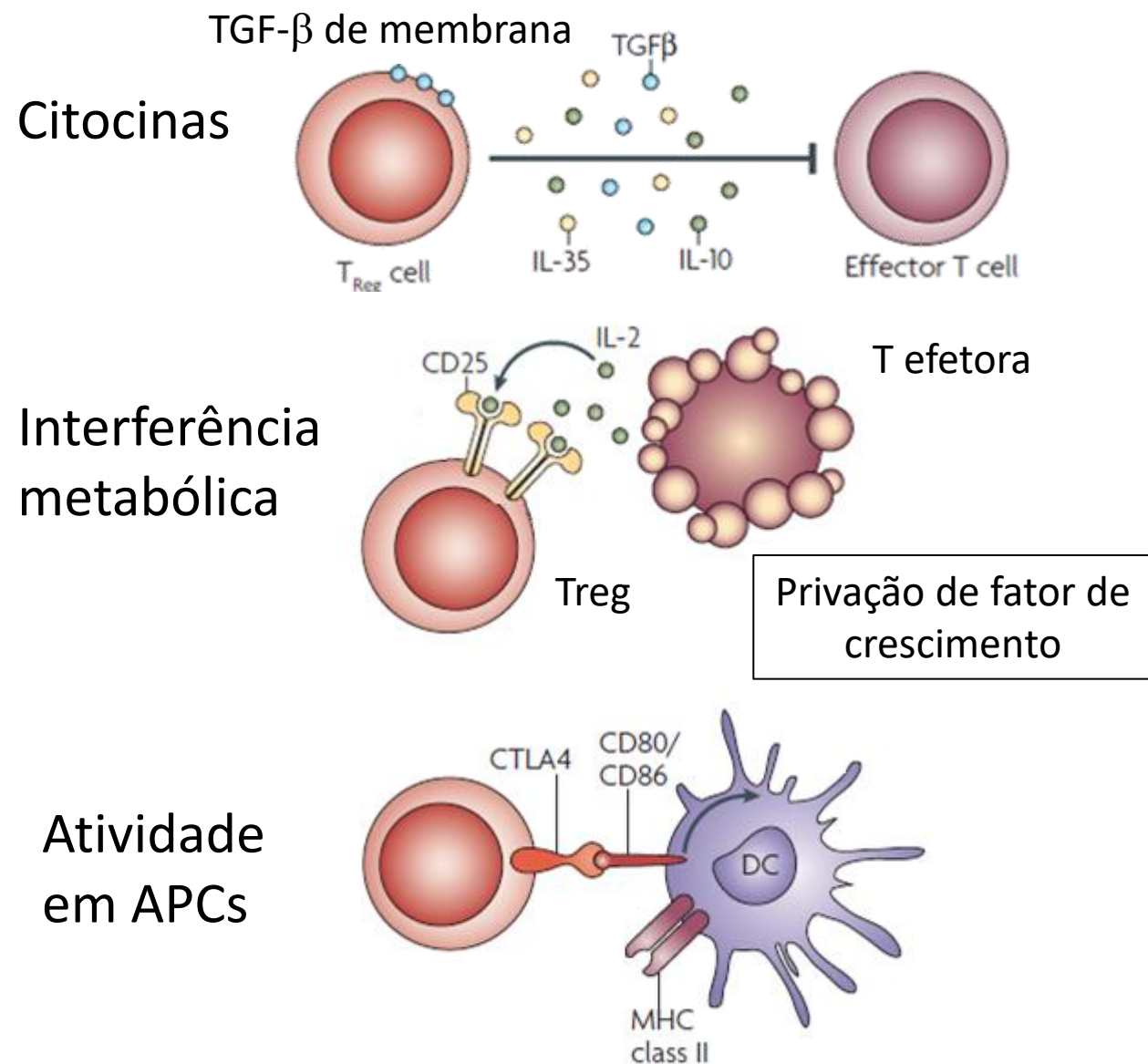
Células T reguladoras naturais



Células T reguladoras induzidas



Mecanismos de supressão de resposta imune por Tregs



IL-10, TGF- β e IL-35:

- Supressão de citocinas (IFN γ , IL-17, IL-4)
- Supressão de proliferação de linfócitos
- Supressão de atividade de células mieloides (macrófagos APCs)

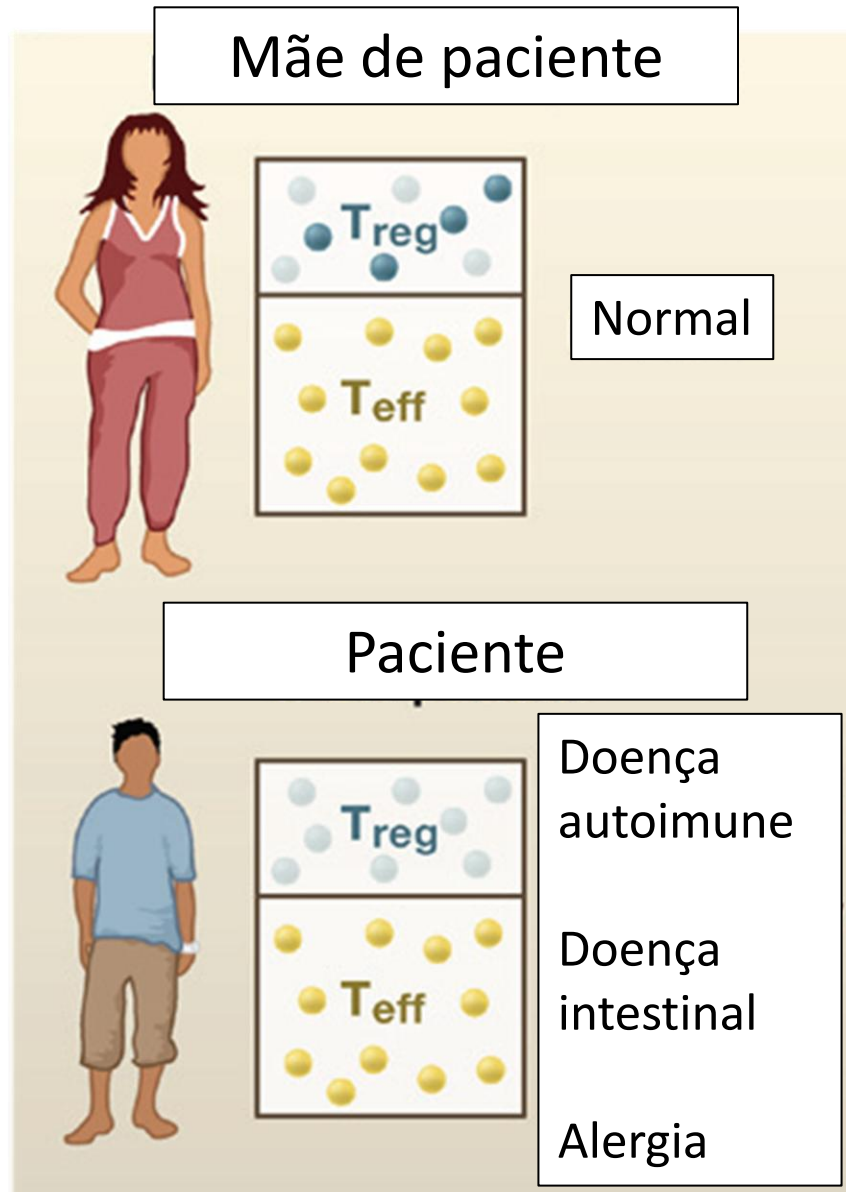
IL-2R α (CD25):

- Extinção de IL-2 do meio – priva células ativadas de fator de crescimento

CTLA-4:

Ligação em B7-1/2 por CTLA-4 diminuindo sua disponibilidade para ativação de linfócitos T adjacentes

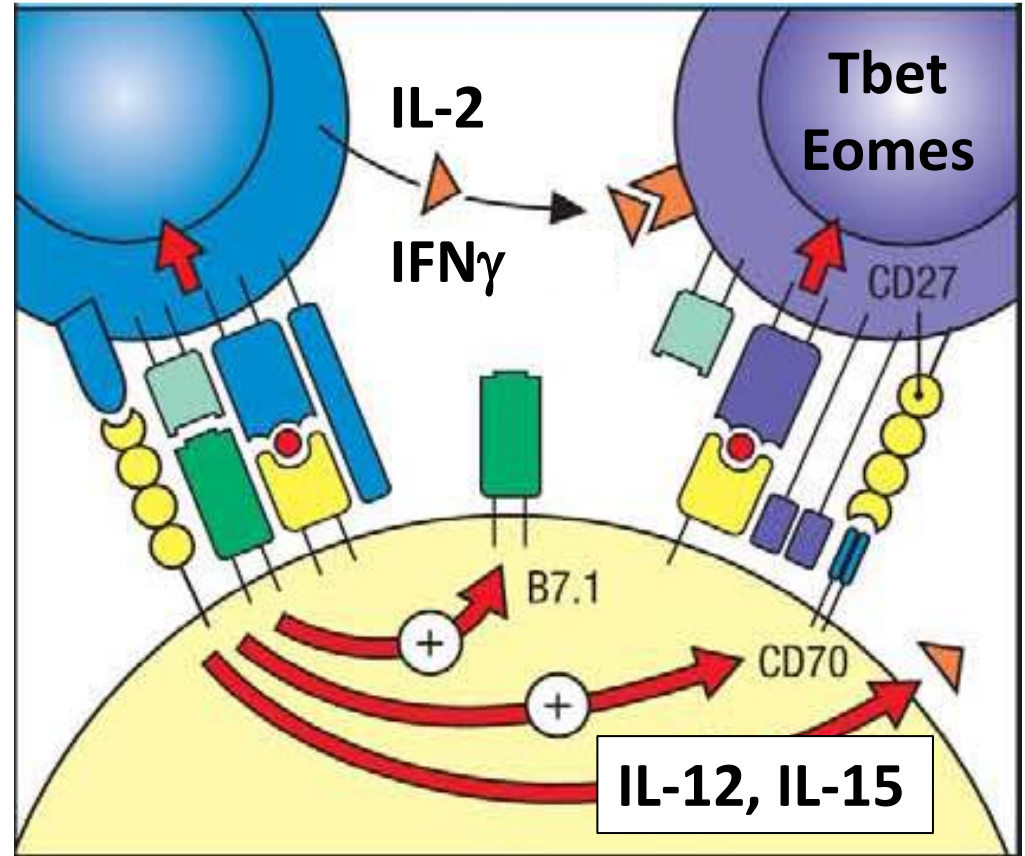
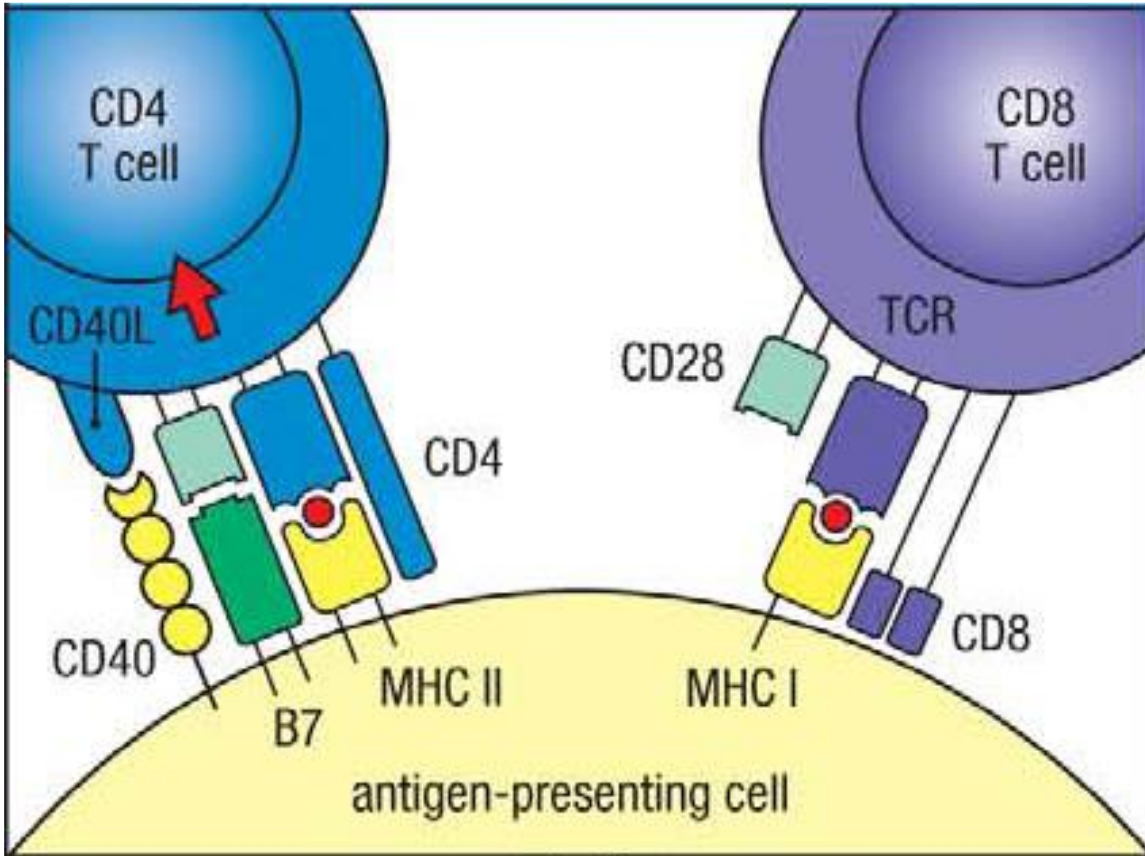
IPEX – Immune Dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X linked



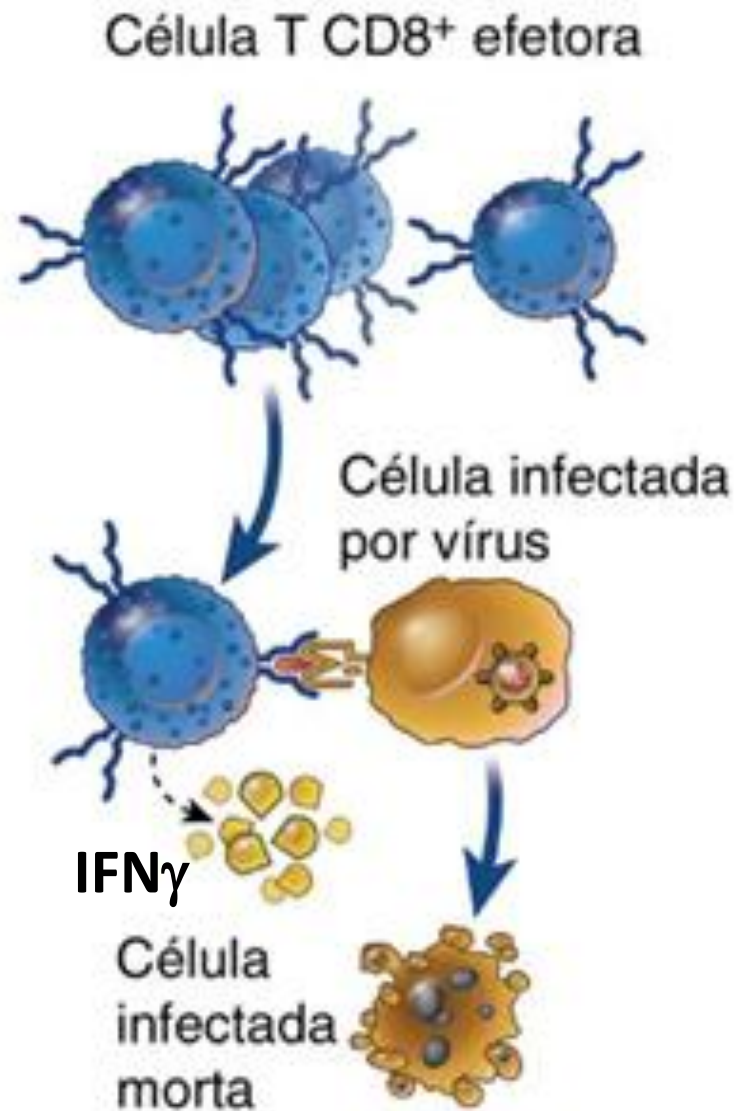
Deficiência genética em FOXP3:

- FOXP3 localizado em cromossomo X
- Diabetes
- Doença inflamatória intestinal
- Dermatite
- Anemia hemolítica
- Morte precoce

Linfócitos T CD8+ citotóxicos

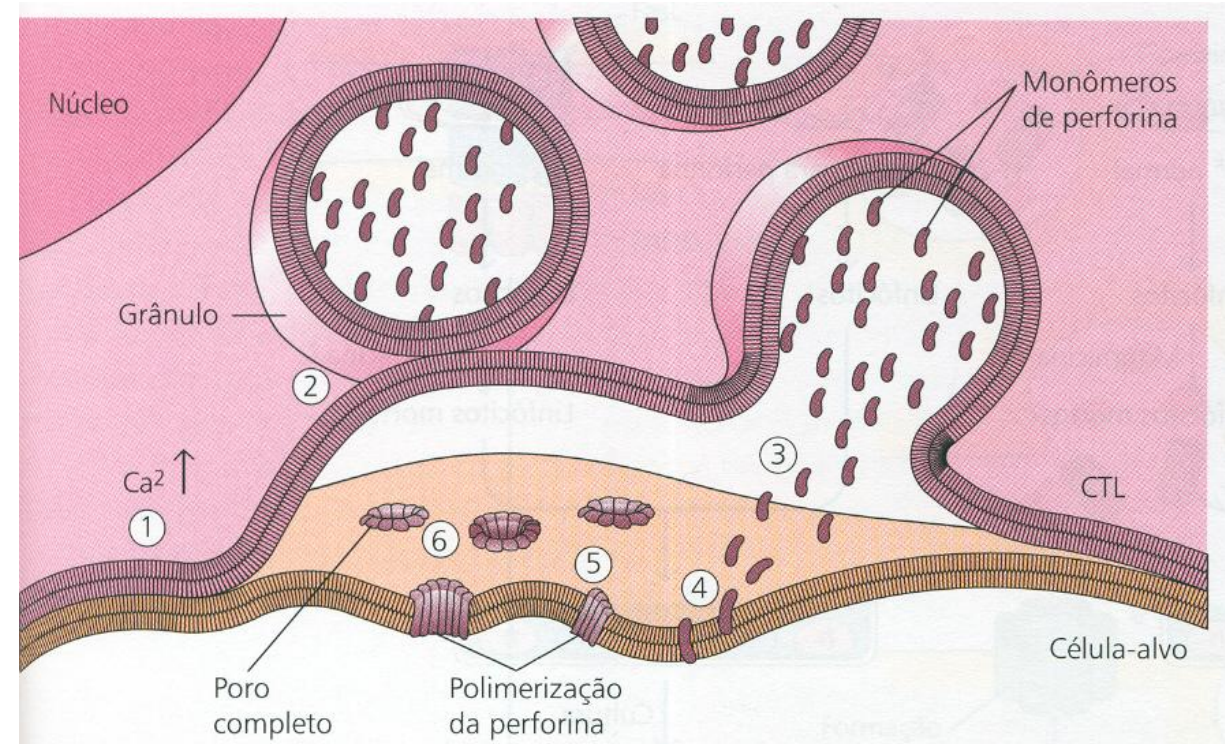
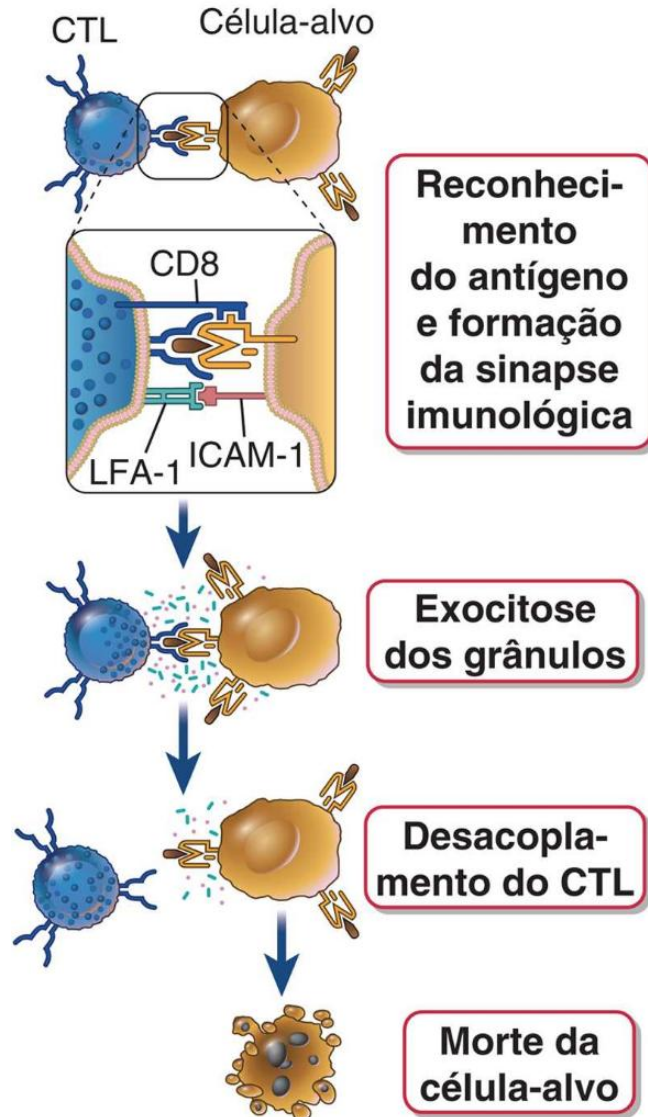


Linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos virais ou tumorais expressos junto a moléculas de MHC de classe I



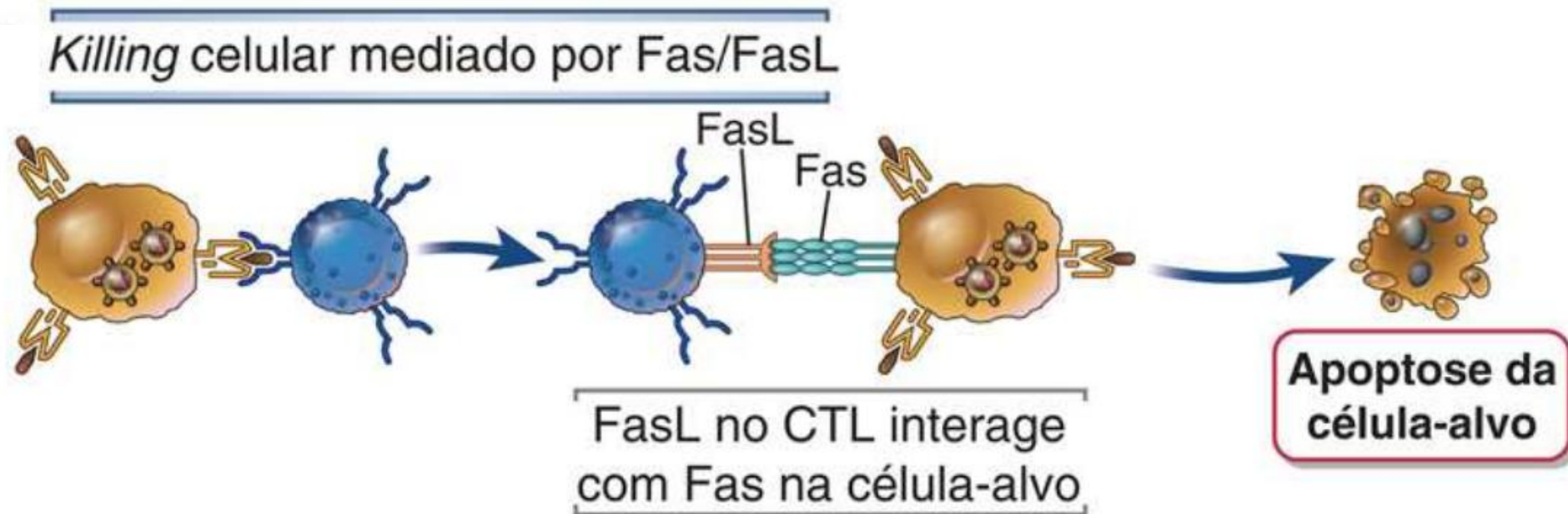
CTL efetor e de memória:
pode responder ao vírus
por meio de secreção
de citocinas,
proliferação,
killing do alvo

Macanismos de indução de morte das células alvo por linfócitos T CD8+ citotóxicos



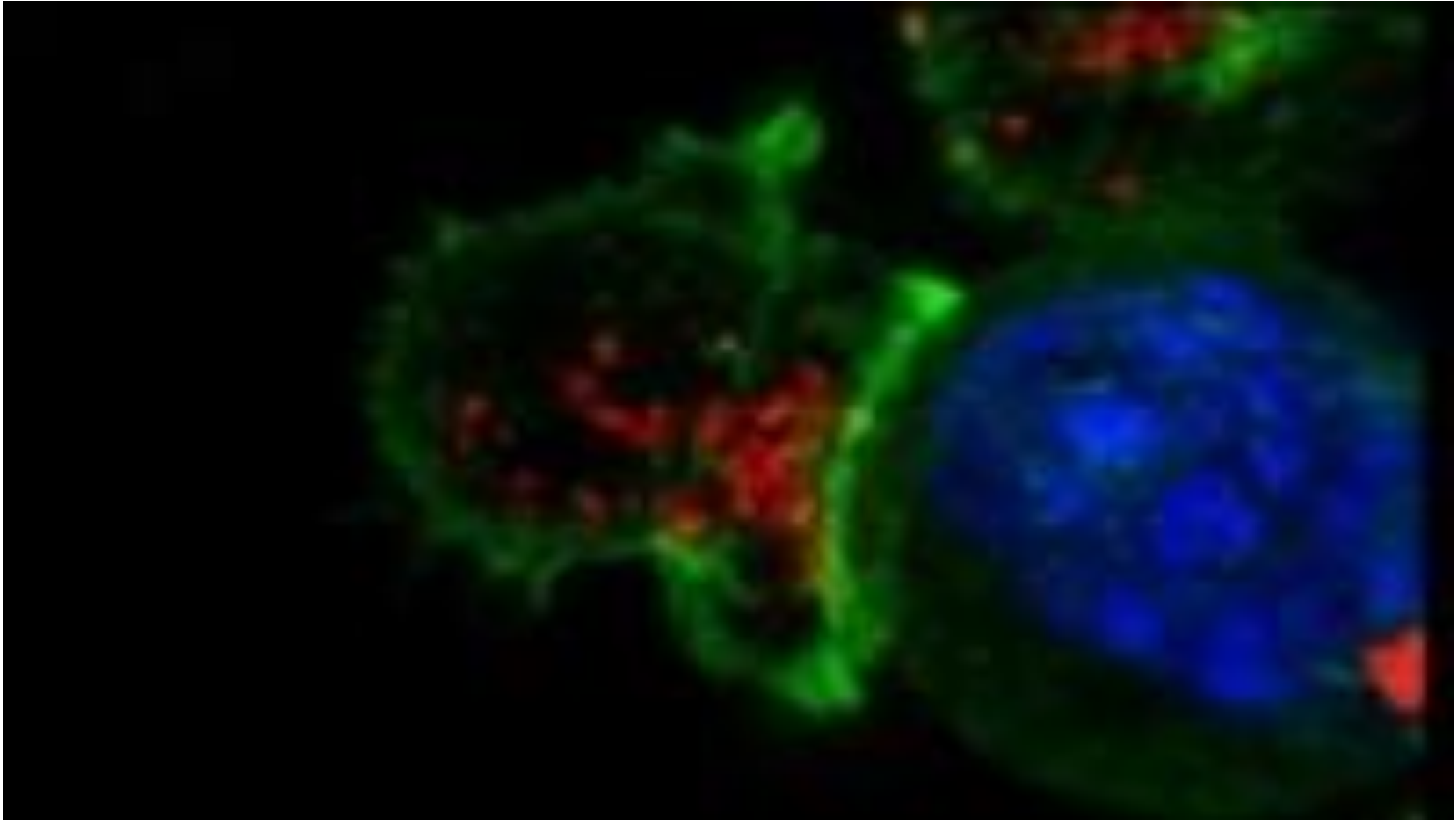
Liberação de conteúdo de grânulos citotóxicos
Perforina: formação de poros e transporte
Granzima: ativa morte celular apoptótica por via de caspases

Indução de apoptose de célula alvo por Fas/Fas-L



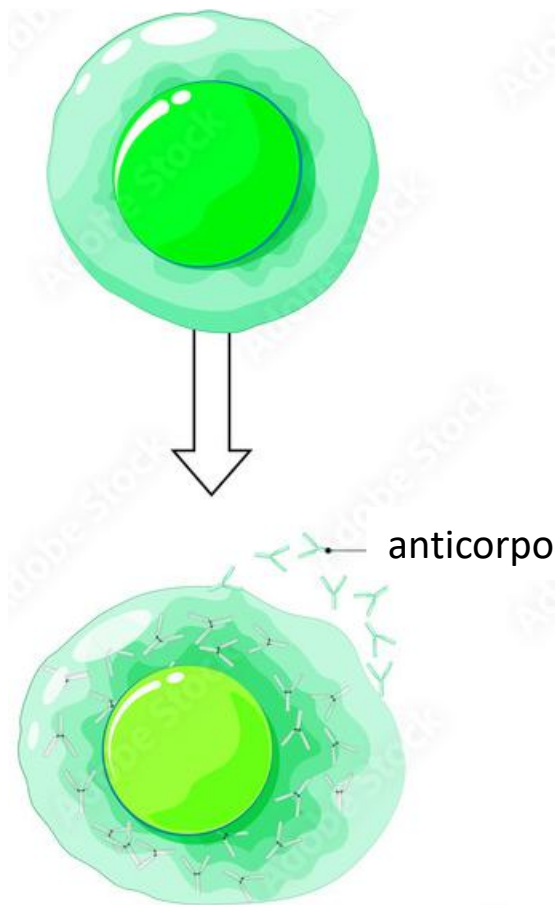
Ligação de Fas-ligante, expresso pelo linfócito T CD8+ citotóxico à molécula Fas, expressa pela célula alvo, induz cascatas de sinalização intracelular que culminam na apoptose da célula alvo.

Células T CD8⁺ citotóxicas reconhecendo e matando células tumorais



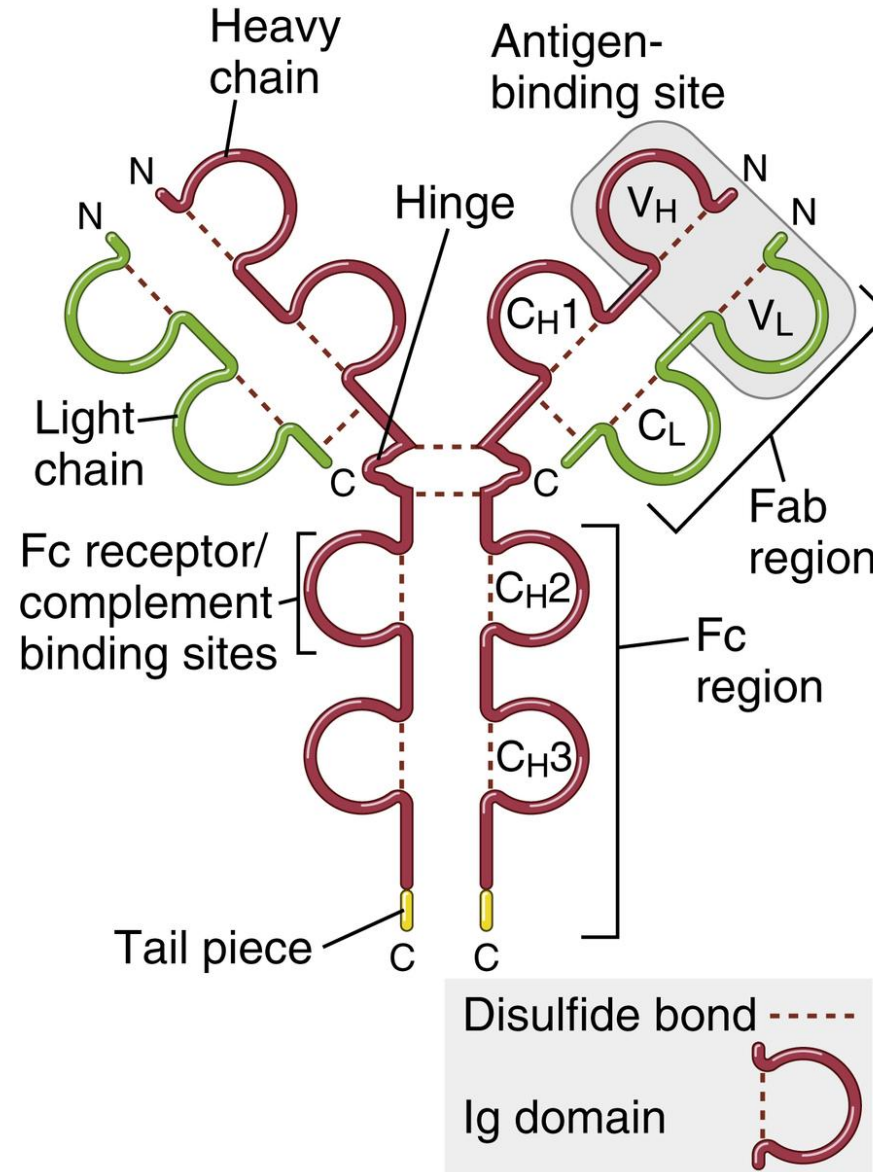
Mecanismos efetores da resposta imune adaptativa humoral

Linfócito B
Resposta imune adaptativa humoral

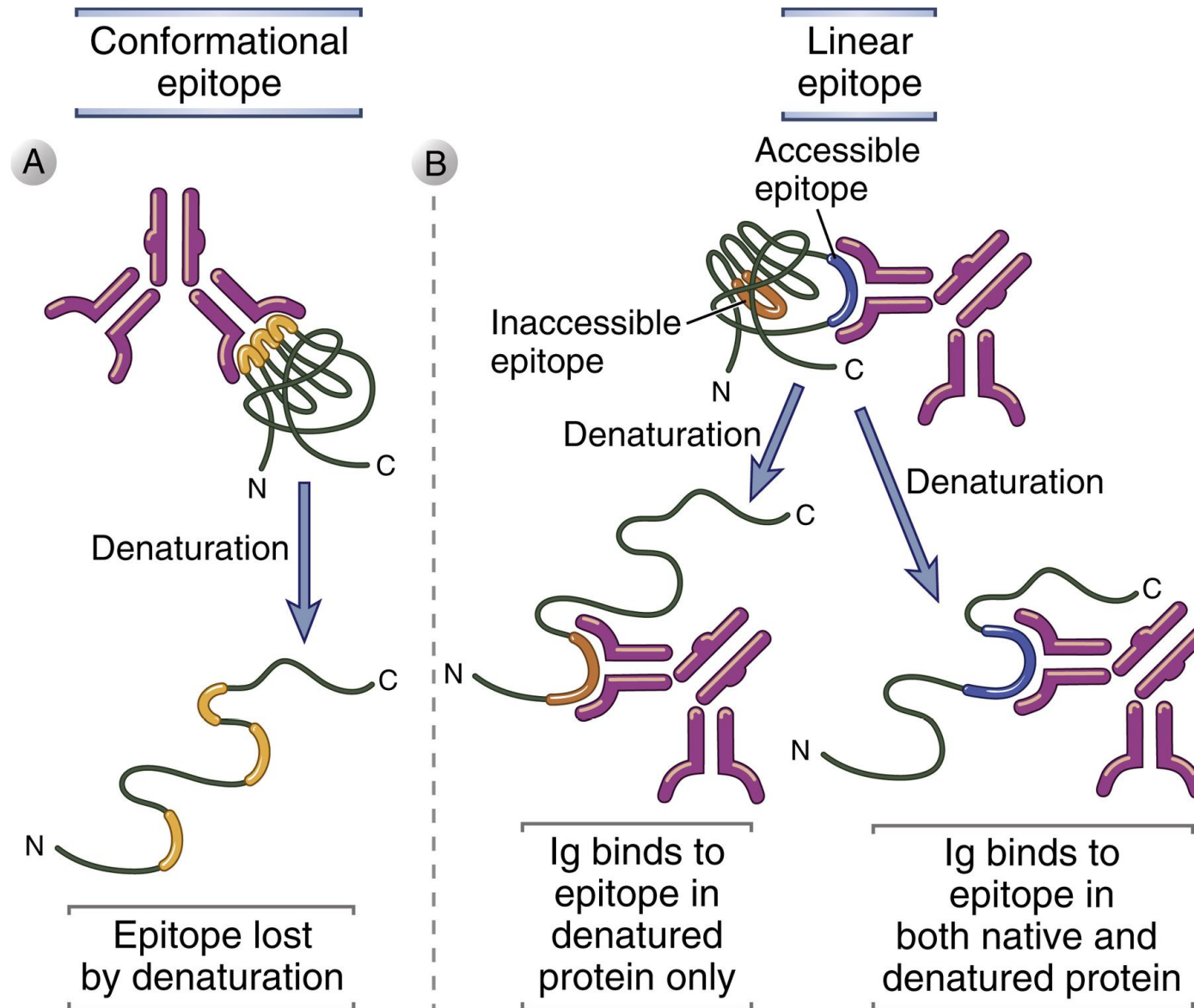


Plasmócito

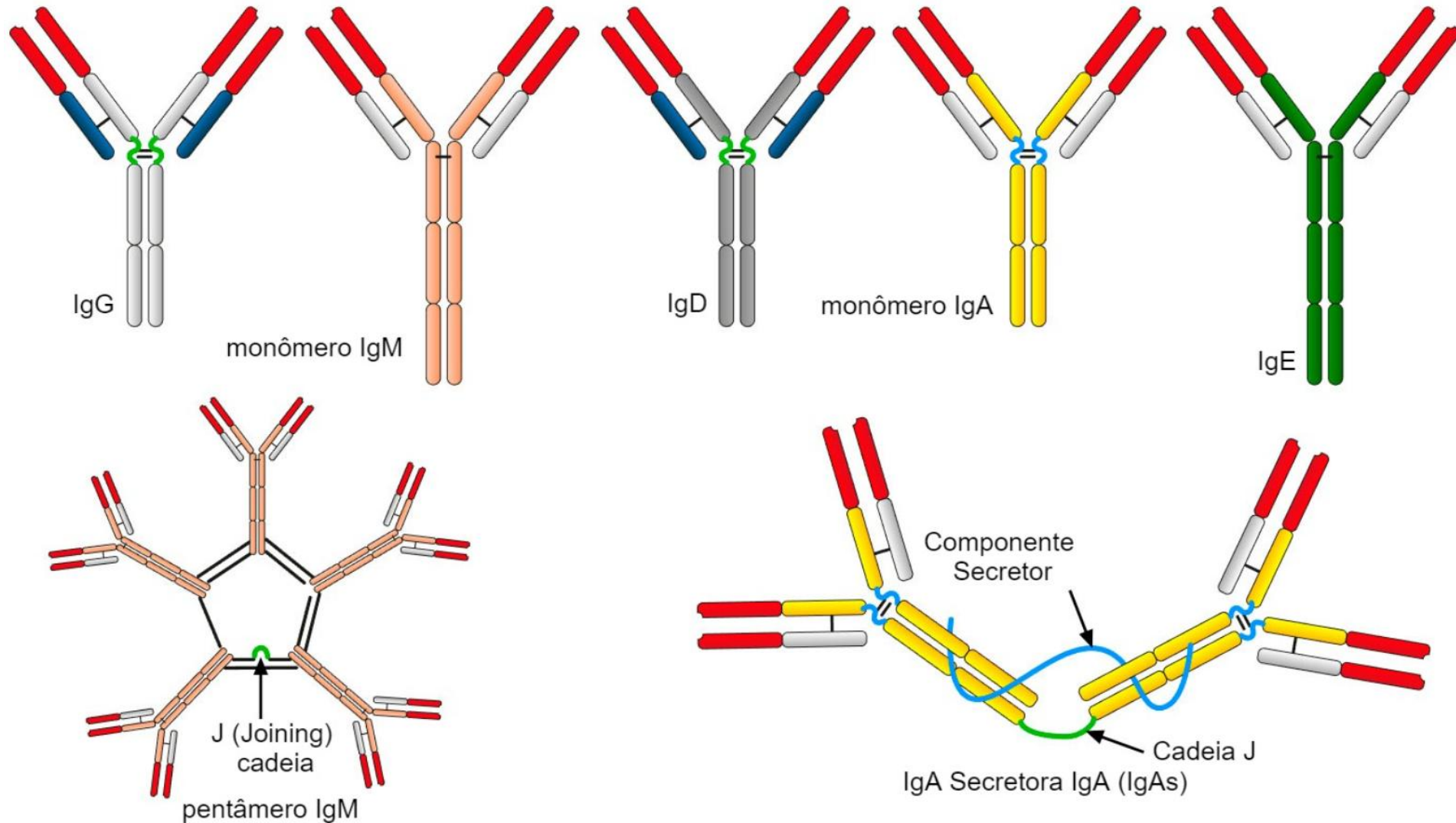
Moléculas efetoras: Imunoglobulinas ou Anticorpos



Diferença entre antígenos reconhecidos por linfócitos T e B



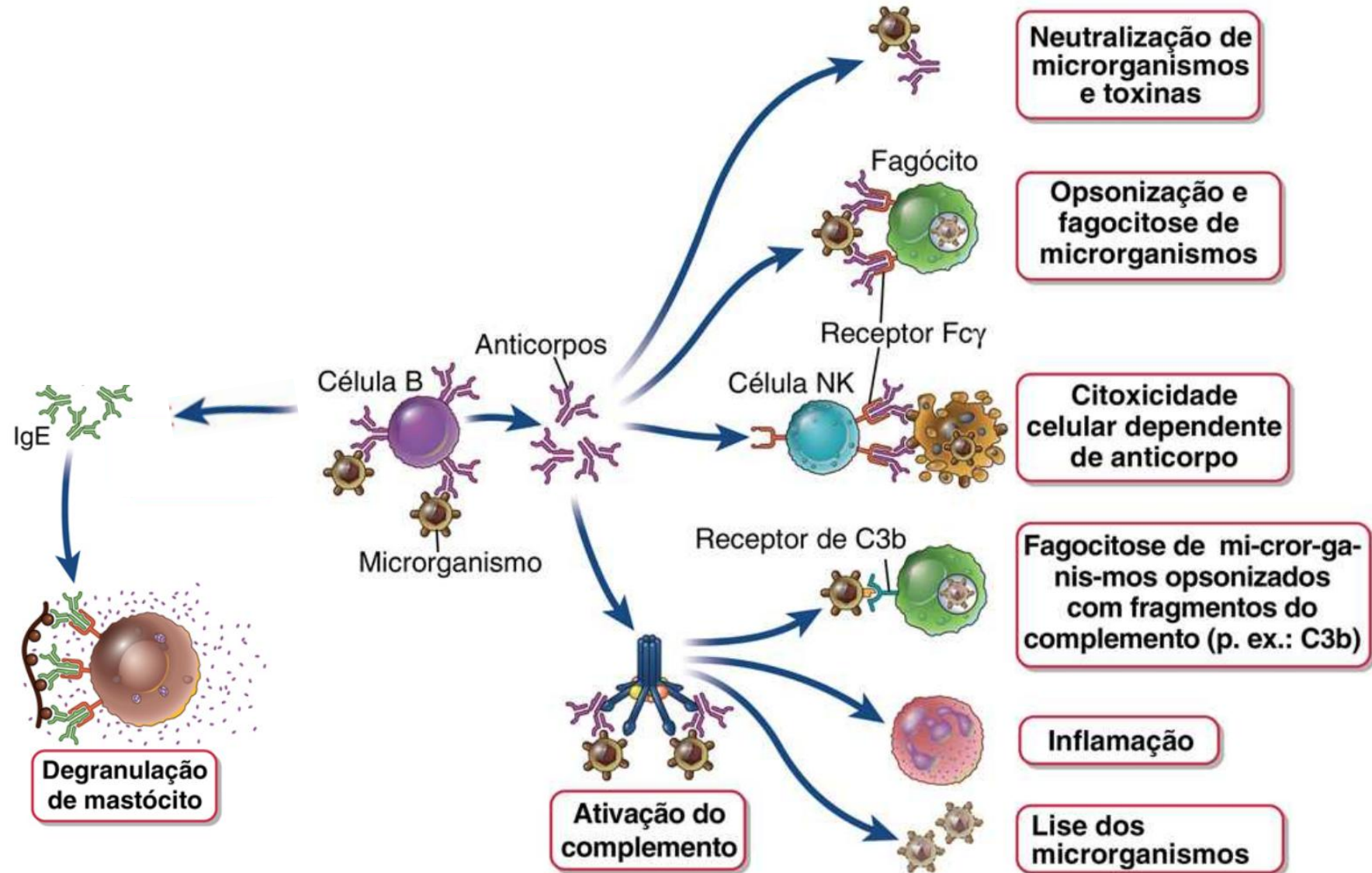
Isotipos de anticorpo



Características dos diferentes isotipos de anticorpos

Propriedade	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte através do epitélio	+	-	-	-	-	-	+++ (dimers)	-
Transporte através da placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Difusão nos sítios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomers)	+
Nível sérico médio (mg/ml)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,1	5×10^{-5}

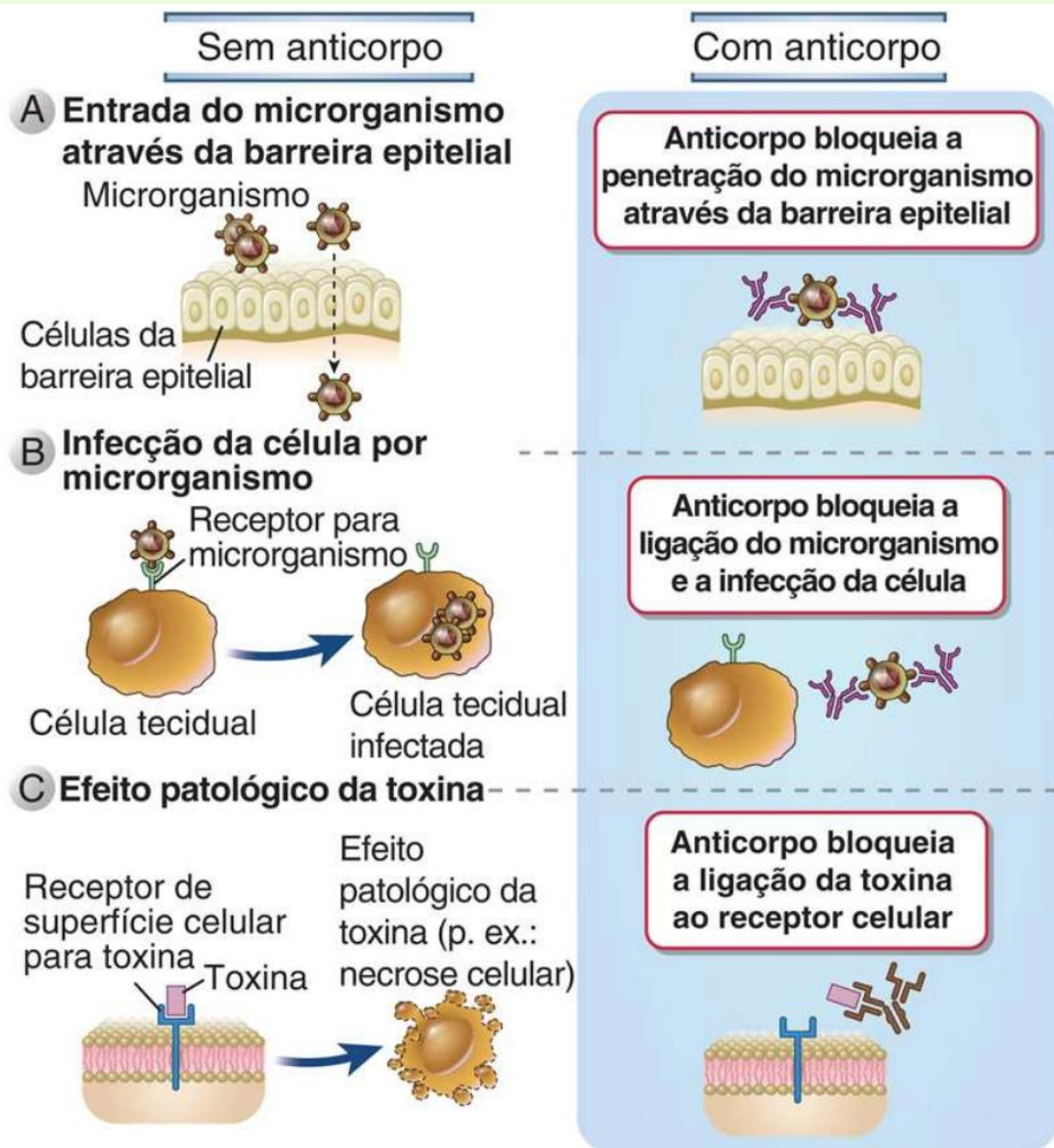
Funções efetoras de anticorpos



Principais funções efetoras dos diferentes isotipos de anticorpos

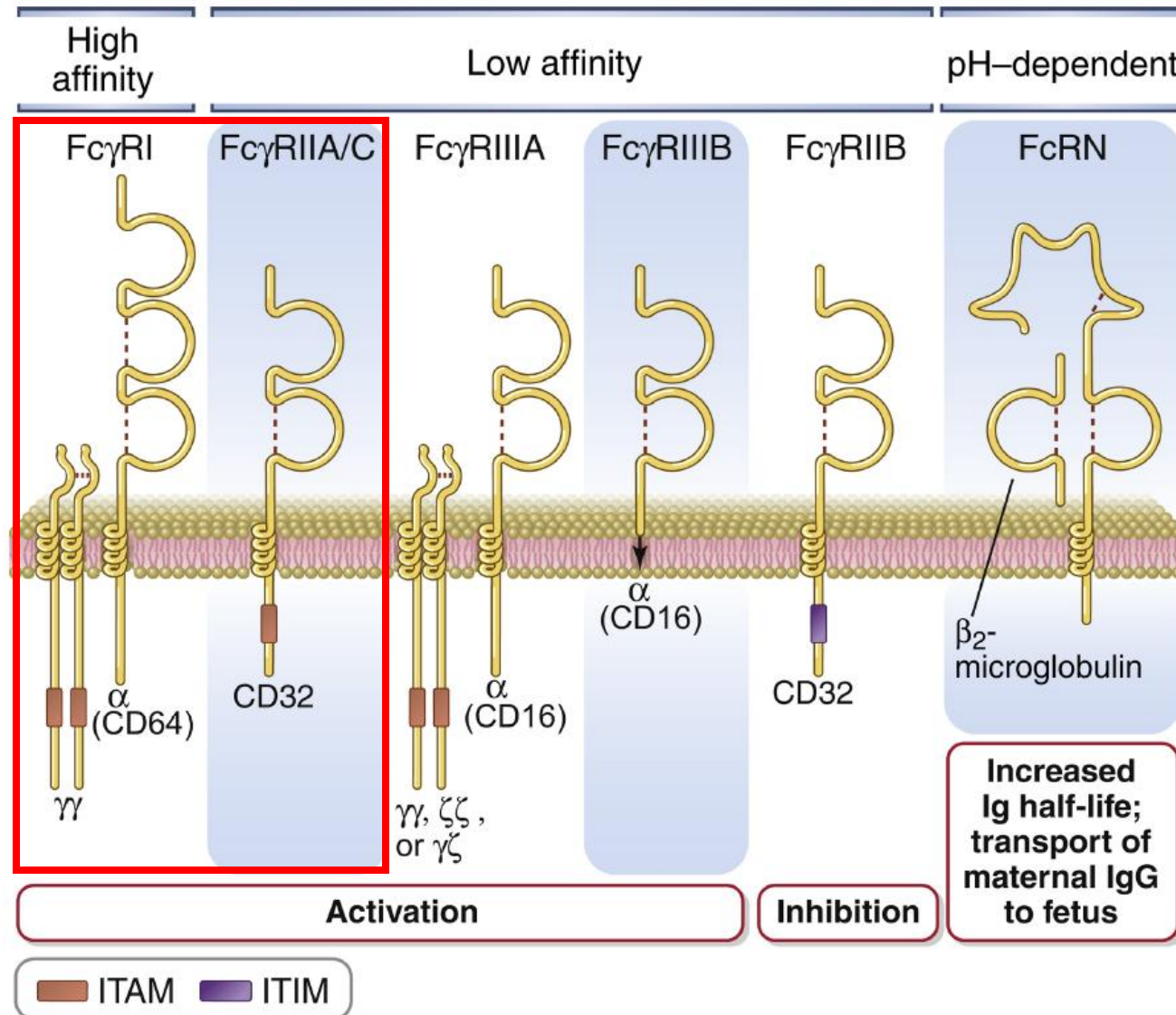
Função	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralização	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonização	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilização para morte pelas células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilização dos mastócitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Ativação do sistema do complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Neutralização de microrganismos ou toxinas – IgG e IgA

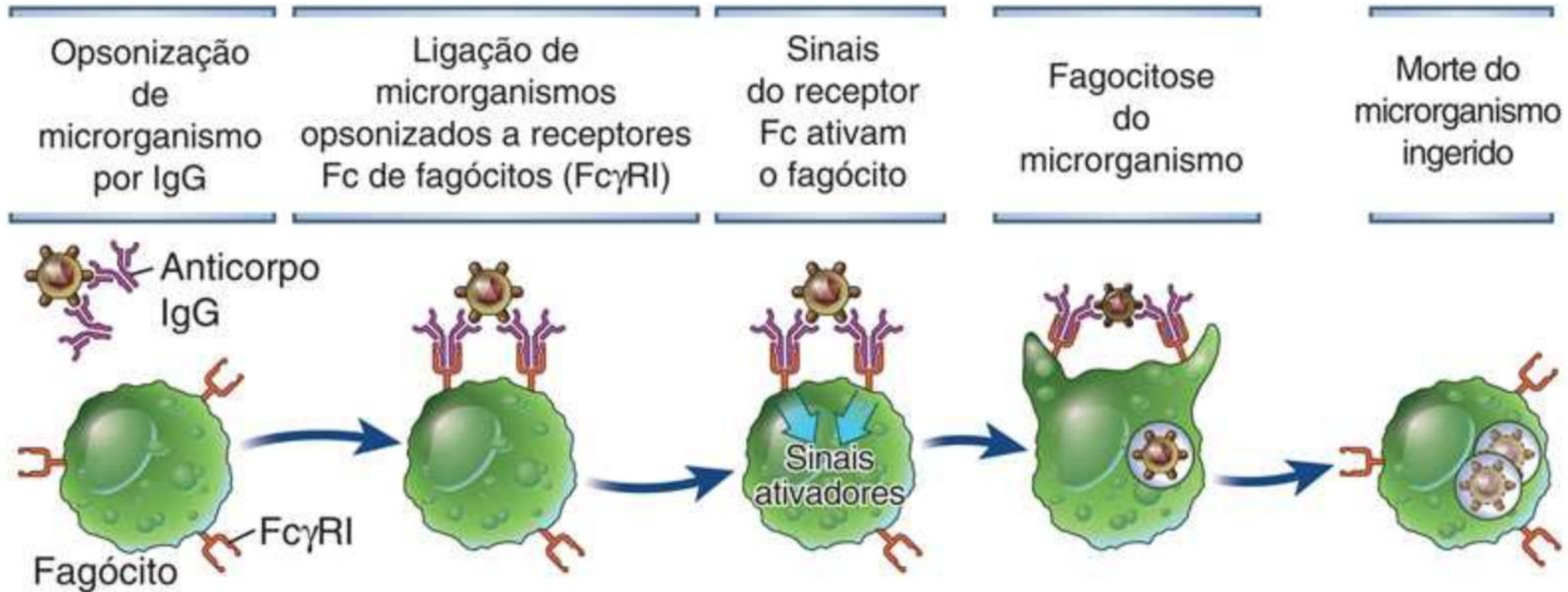


- Neutralização de pili bacteriano usado para adesão à célula epitelial e posterior invasão do organismo.
- Neutralização de ligante viral que se liga a receptor celular e medeia invasão da célula. Exs. Influenza (hemaglutinina e neuraminidase) e SARS-CoV2 (proteína Spike)
- Neutralização de toxina tetânica, toxina botulínica ou diftérica.

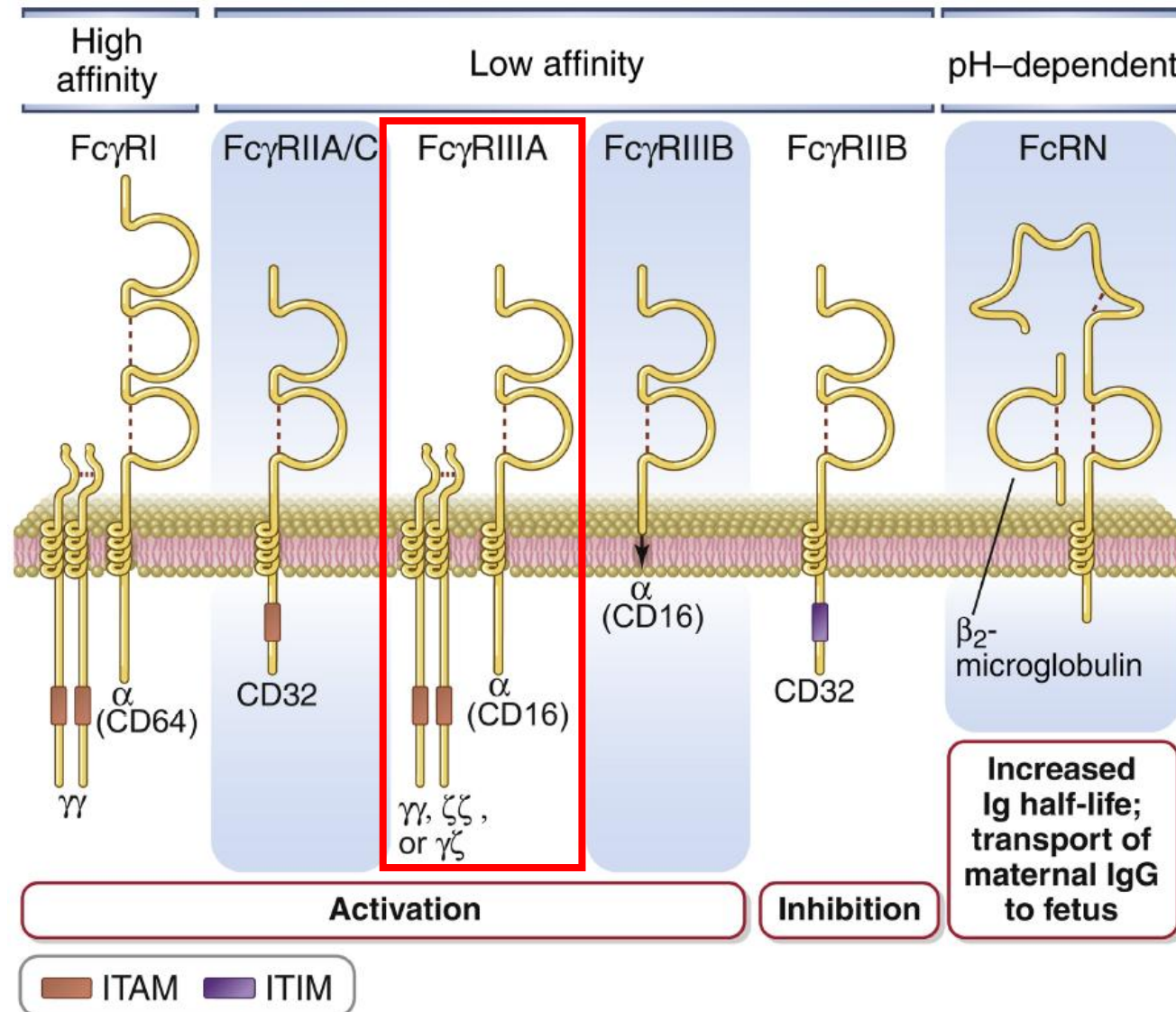
Receptores de região constante de IgG de fagócitos



Opsonização de microrganismos para fagocitose: IgG

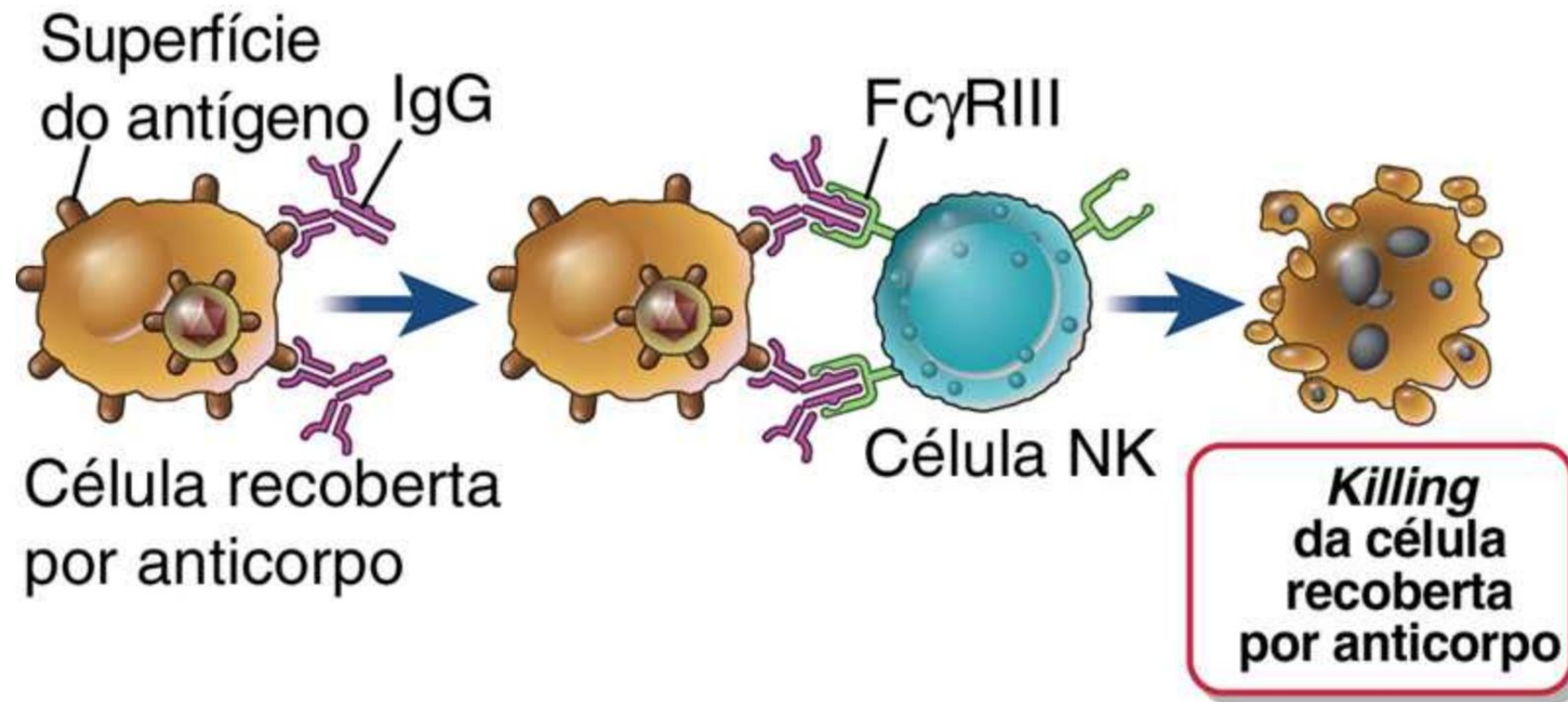


Receptores de região constante de IgG de células NK

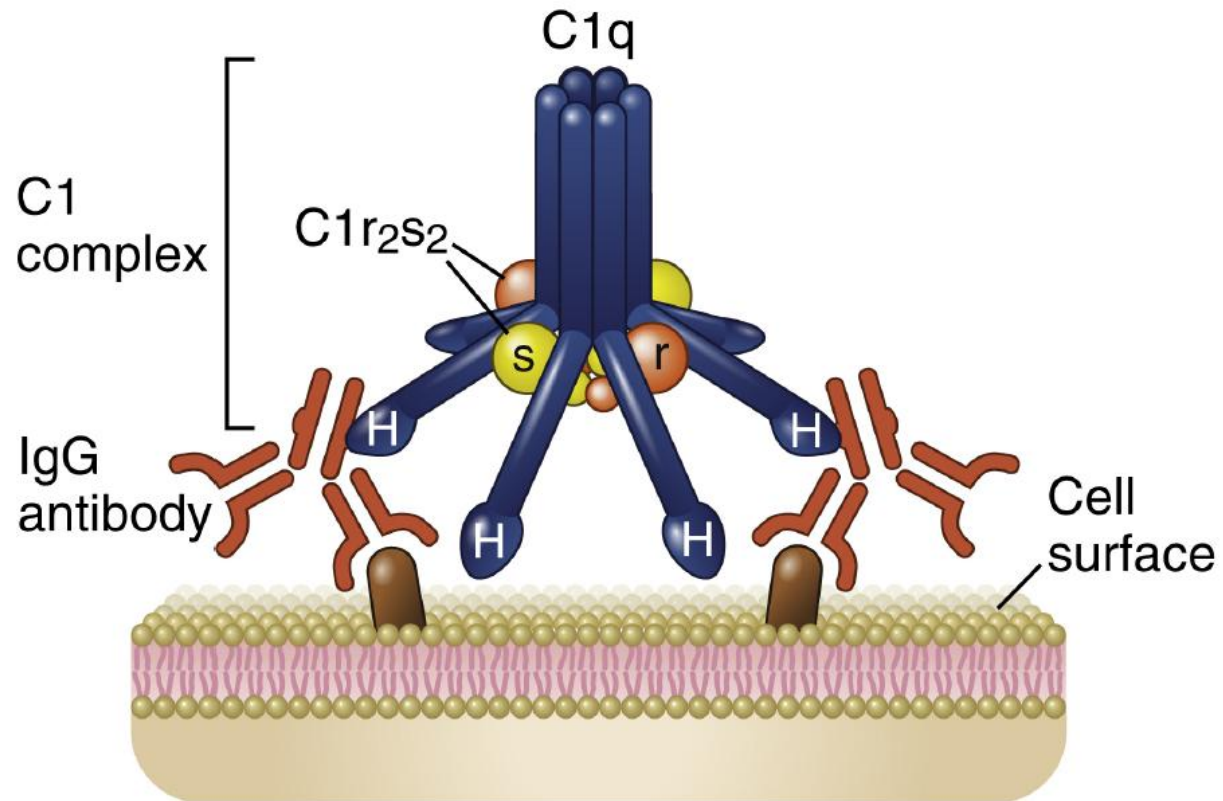


Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo

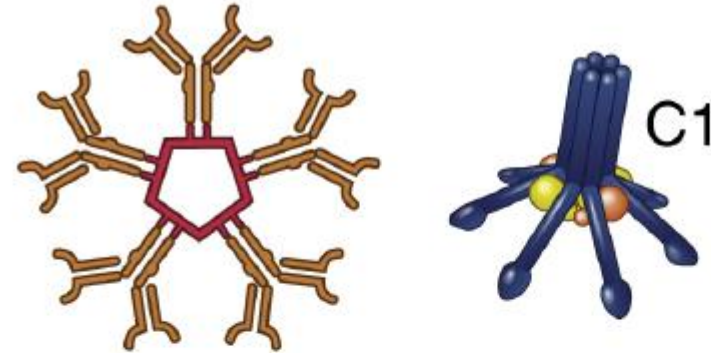
Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC)



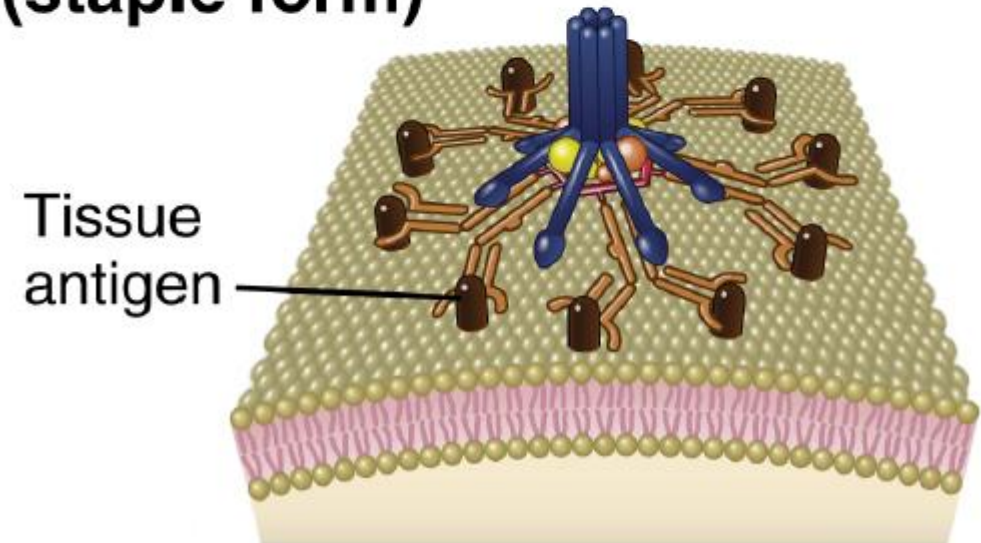
Ativação da via clássica do sistema complemento



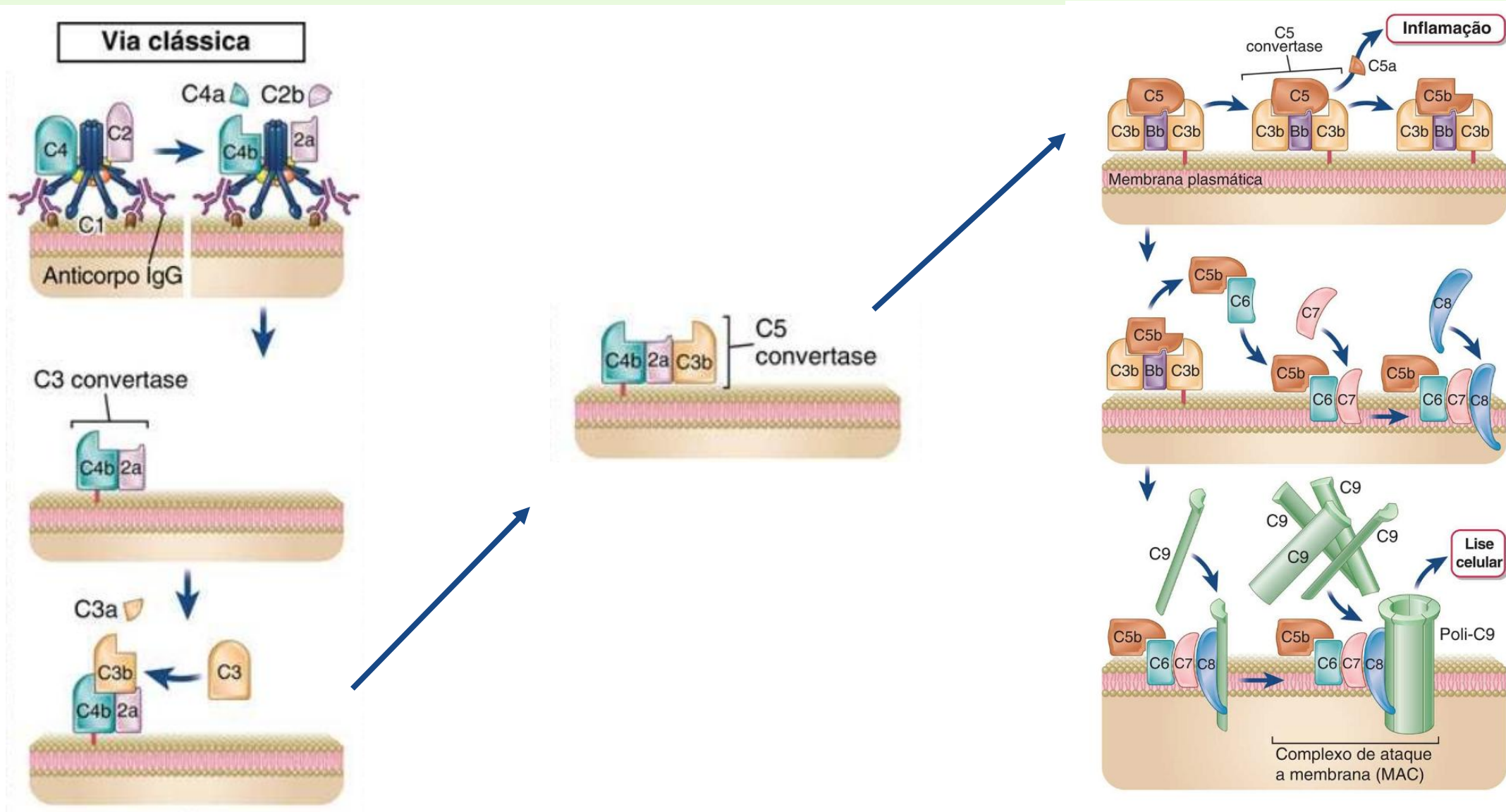
Soluble IgM (planar form) - - - - -



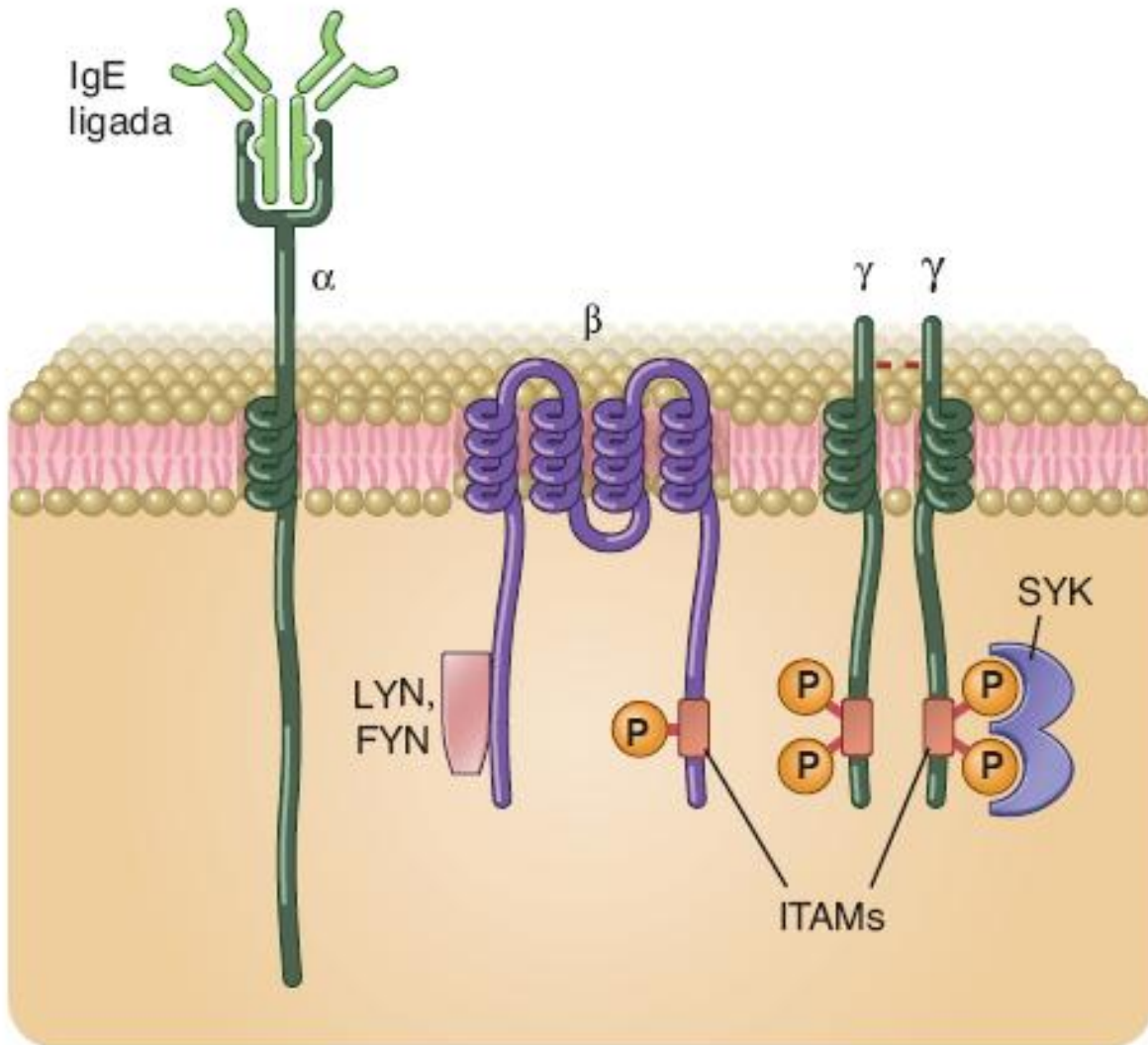
Antigen-bound IgM - - - - -
(staple form)



Ativação da via clássica do sistema complemento

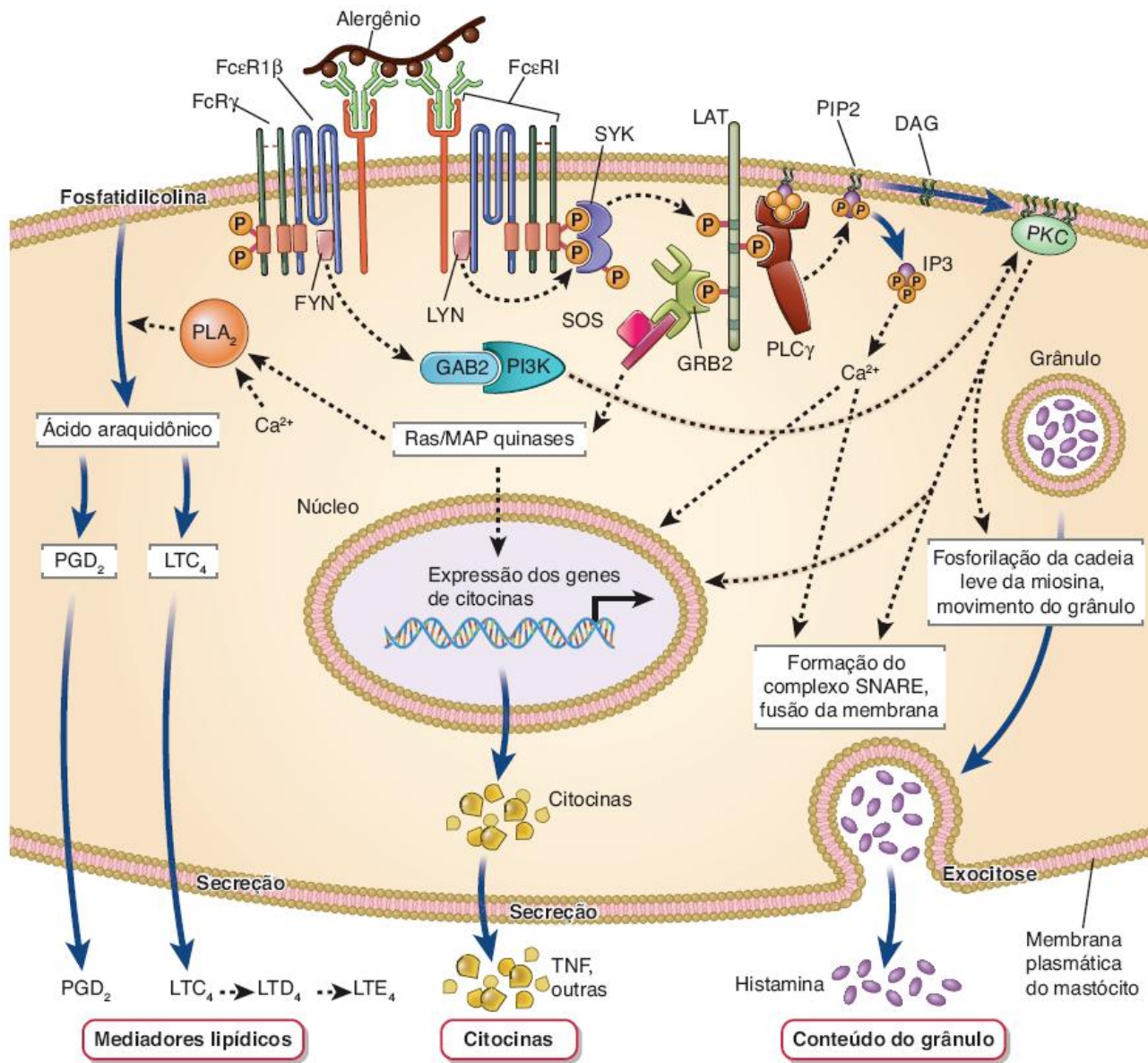


IgE e FcεRI



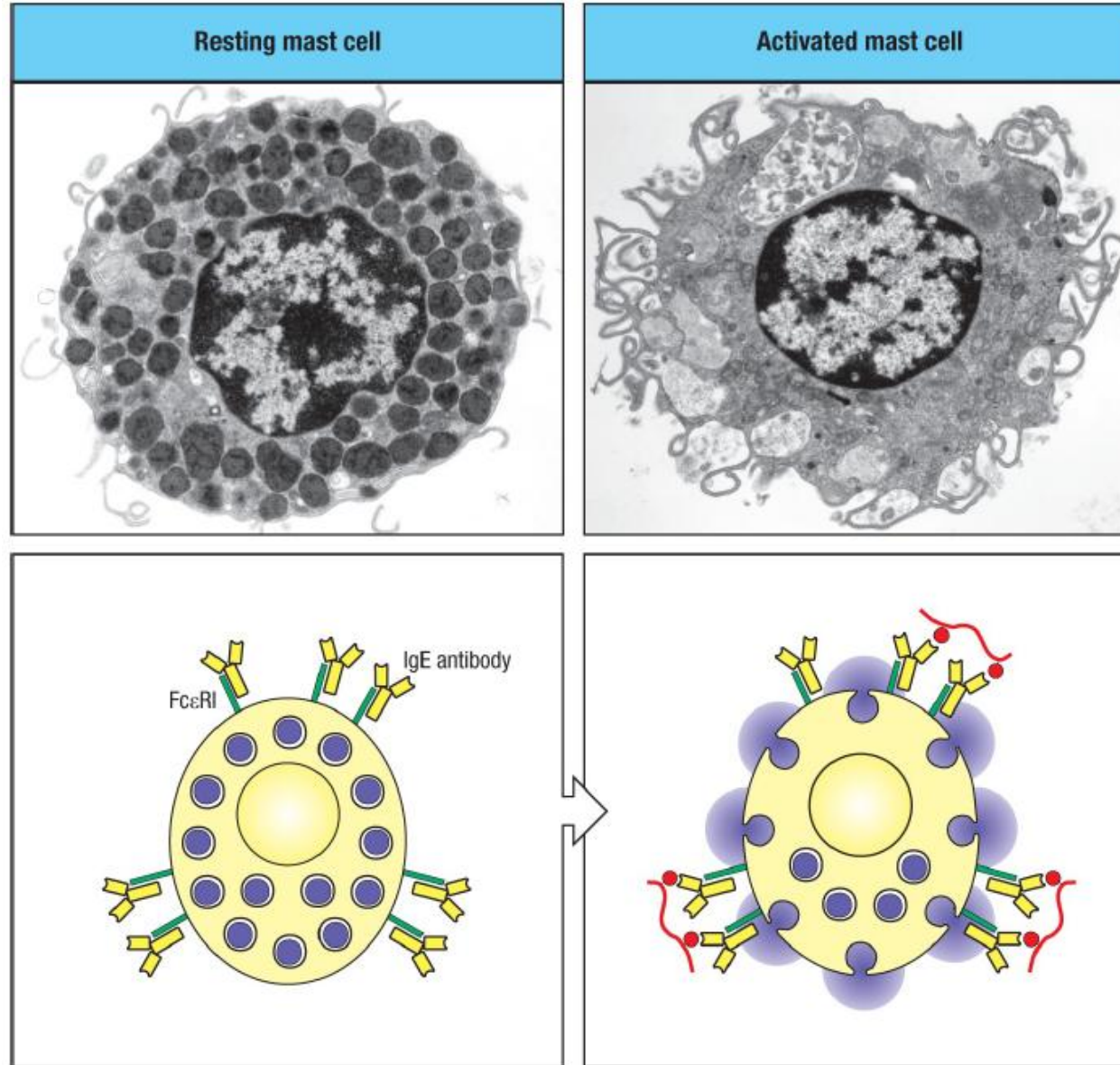
- FcεRI é o receptor de cadeia pesada de anticorpo com maior afinidade por um anticorpo.
- Afinidade de FcεRI pela IgE é de $\sim 5 \times 10^{-10}$ M.
- IgE, após produzida, fica ligada a receptores de cadeia pesada de IgE (FcεRI) presentes em mastócitos e funciona como um receptor. Em geral, todos os mastócitos de uma pessoa estão recobertos por IgE

Degranulação de mastócitos – IgE e FcεRI



- Ligação do antígeno resulta em liberação de mediadores inflamatórios, vasoativos e citocinas.

Desgranulação de mastócitos – IgE e FcεRI



Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 – CAPÍTULOS 9 E 13: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T E MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 - CAPÍTULOS 9 E 13: ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T E MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL

Questões

