

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

***Imunidade aos
Microorganismos -
Toxoplasmose***

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

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

Tópicos Essenciais da Aula

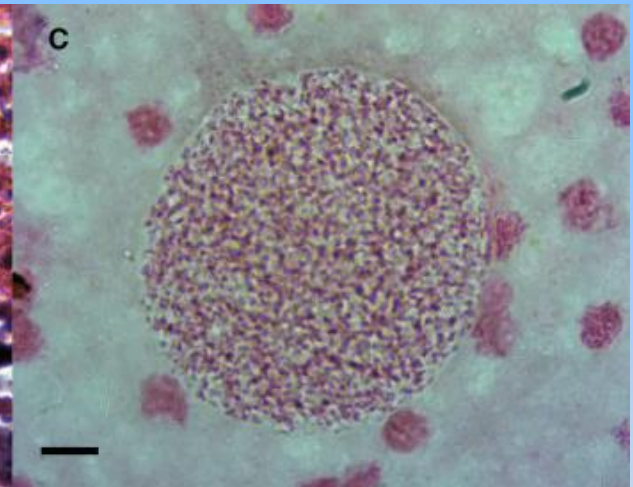
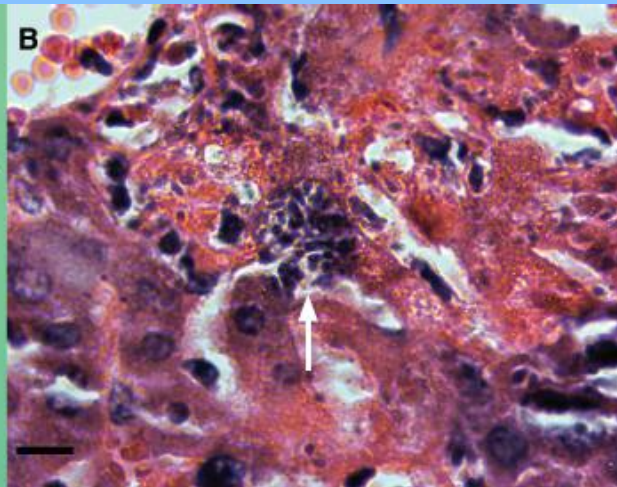
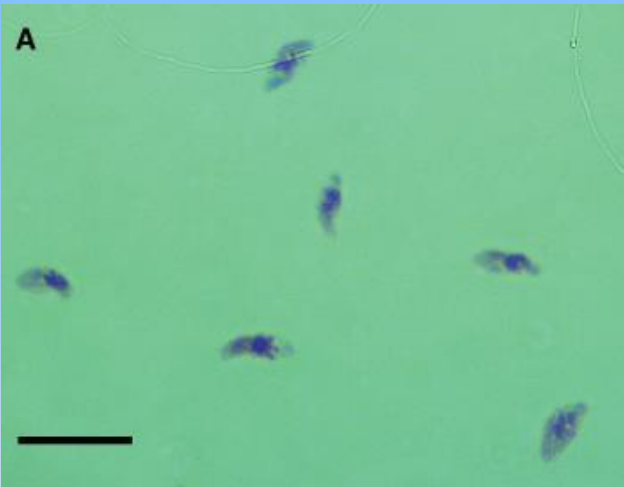
- 1. Discutir os mecanismos efetores da imunidade contra *Toxoplasma gondii***
- 2. Conhecer os mecanismos de escape de *Toxoplasma gondii***

Toxoplasma gondii infecta vários órgãos e tecidos

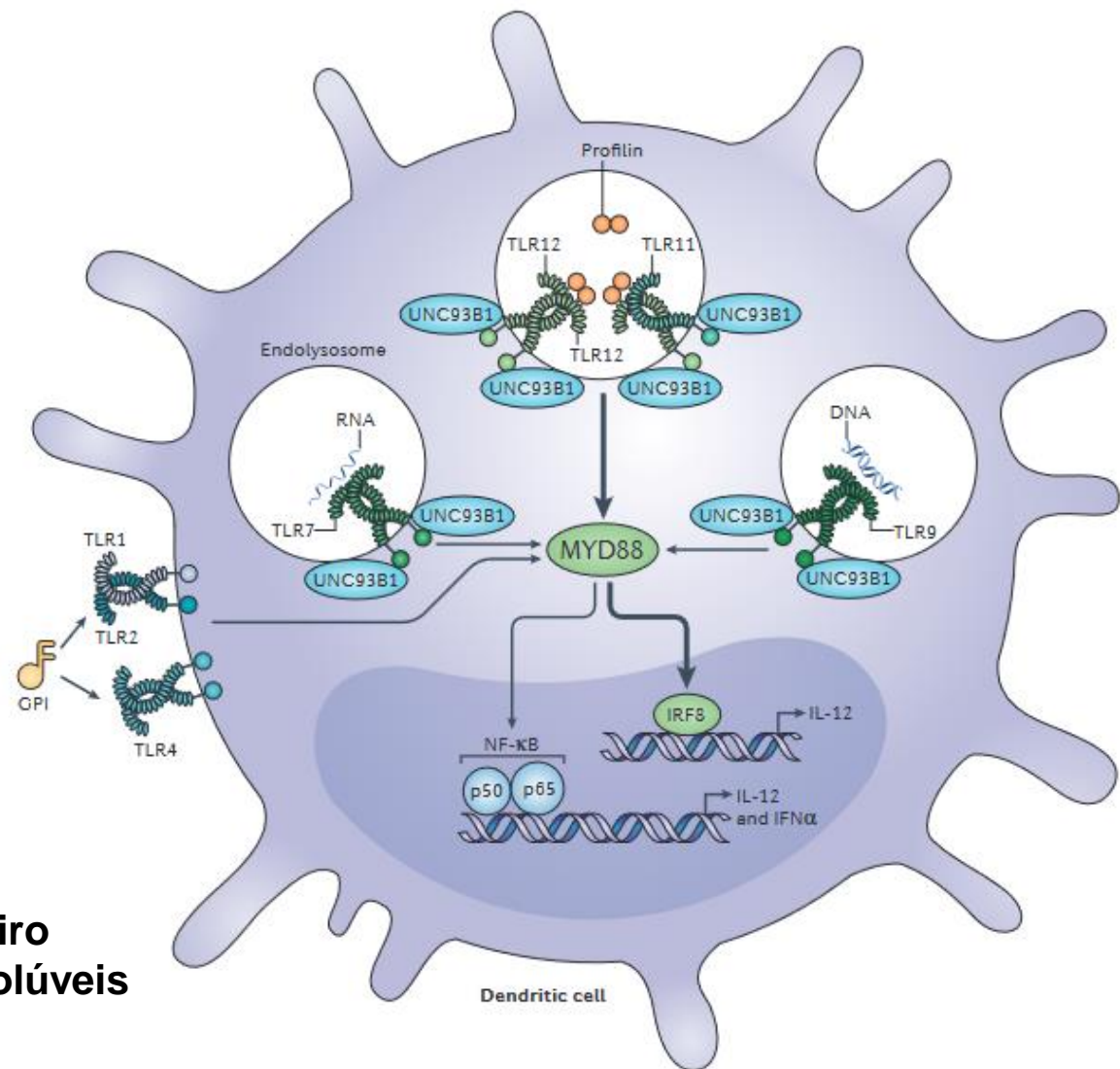
**Taquizoítos livres
no exsudato
peritoneal**

**Taquizoítos em
células do fígado
formando
pseudocistos**

**Cistos no cérebro
com bradizoítos**

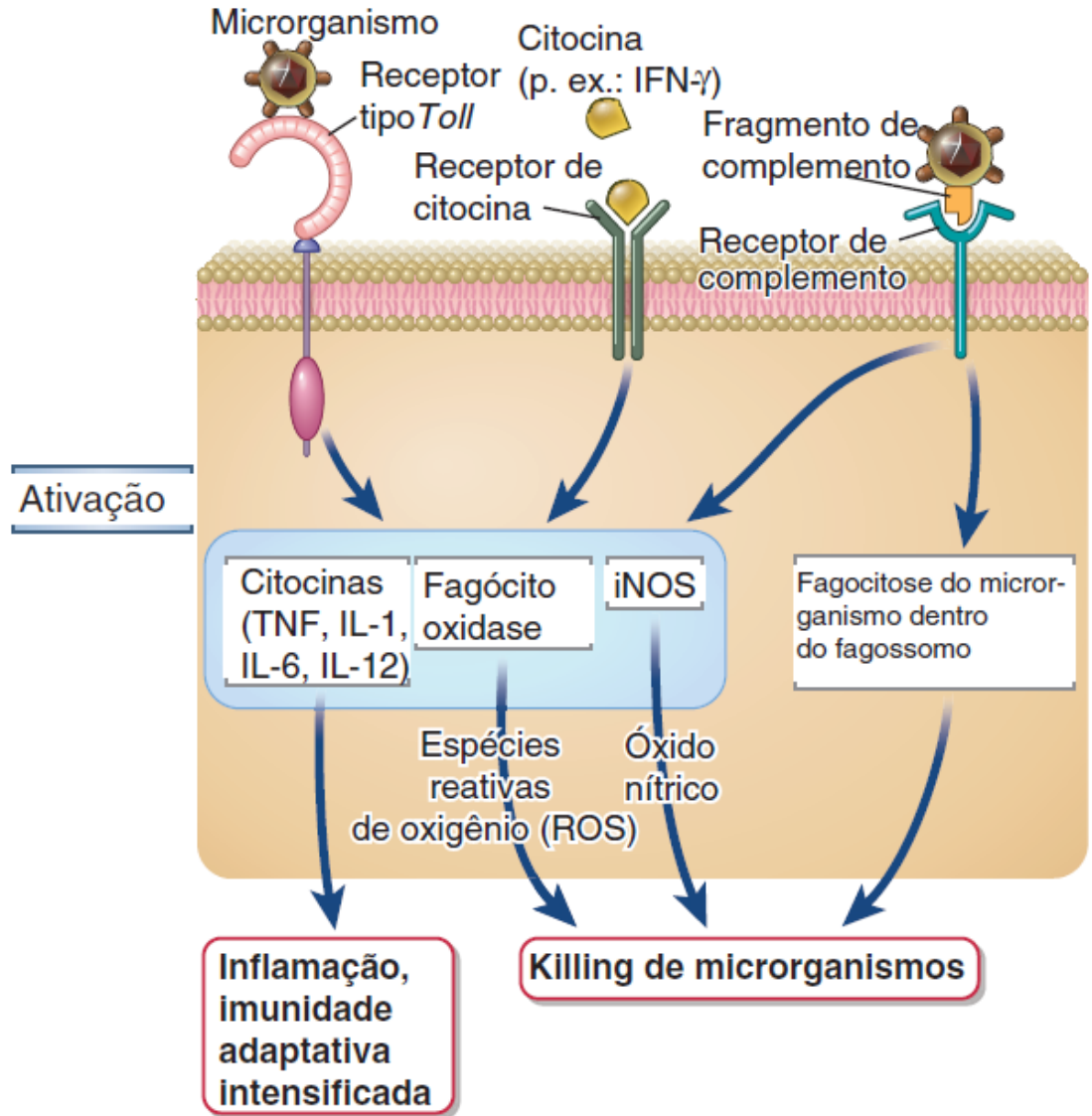


Reconhecimento dos PAMPs de Toxoplasma gondii

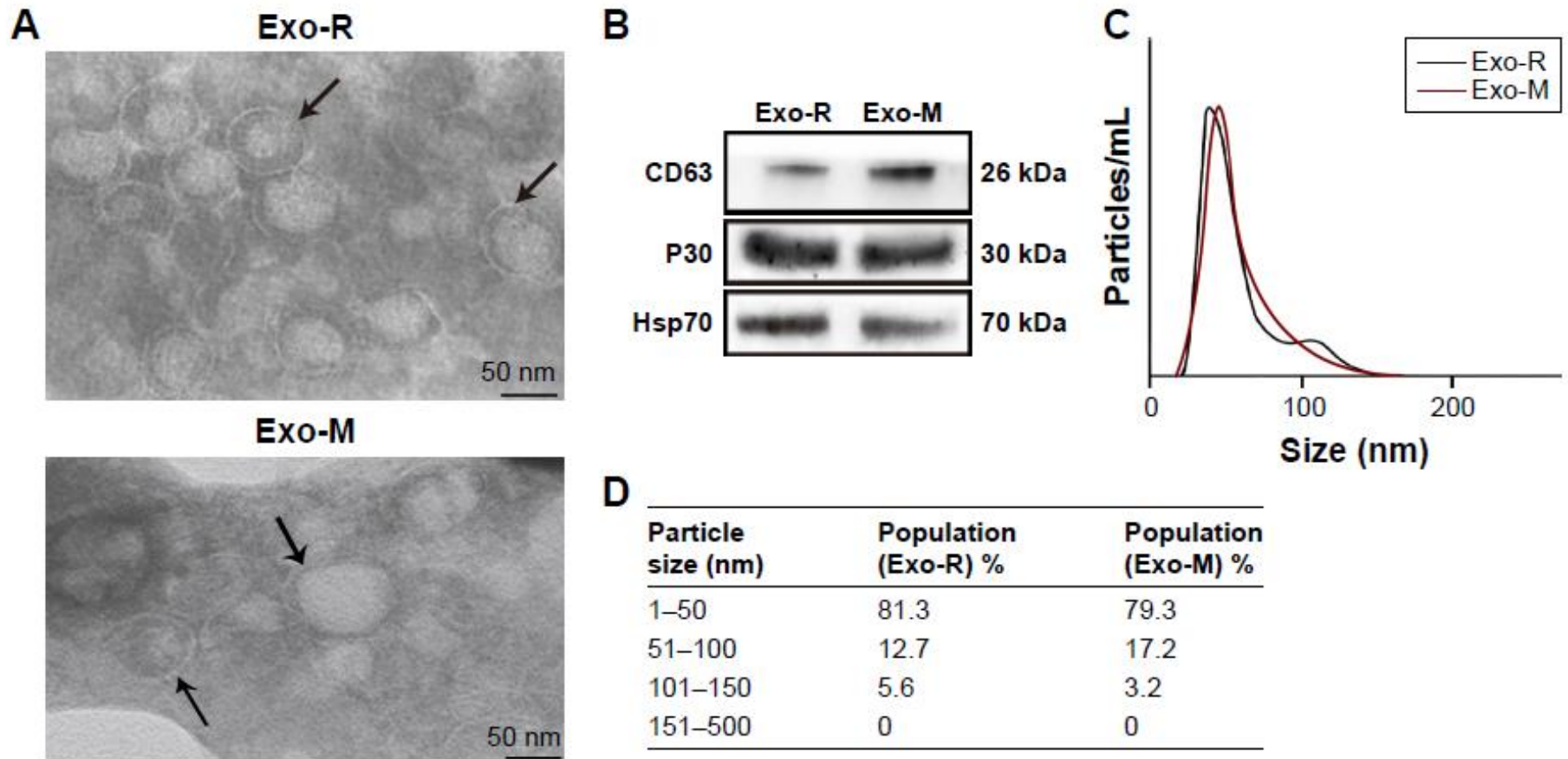


- Parasita inteiro
- Antígenos solúveis
- Exossomos

Resistência Natural as Infecções



Toxoplasma gondii libera exossomos

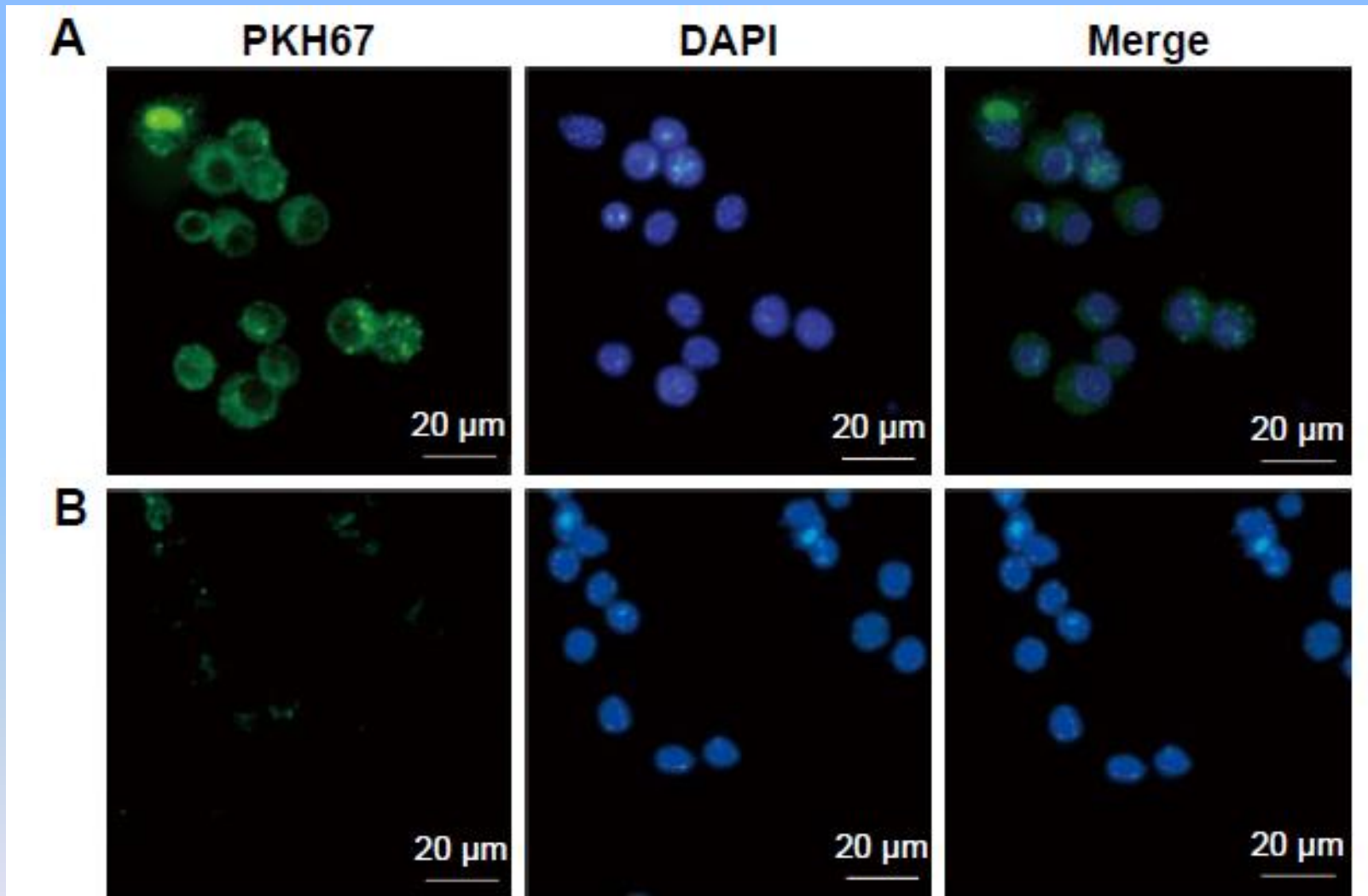


Taquizoítos de *Toxoplasma gondii* cultivados em meio de cultura

Exo-R: cepa RH

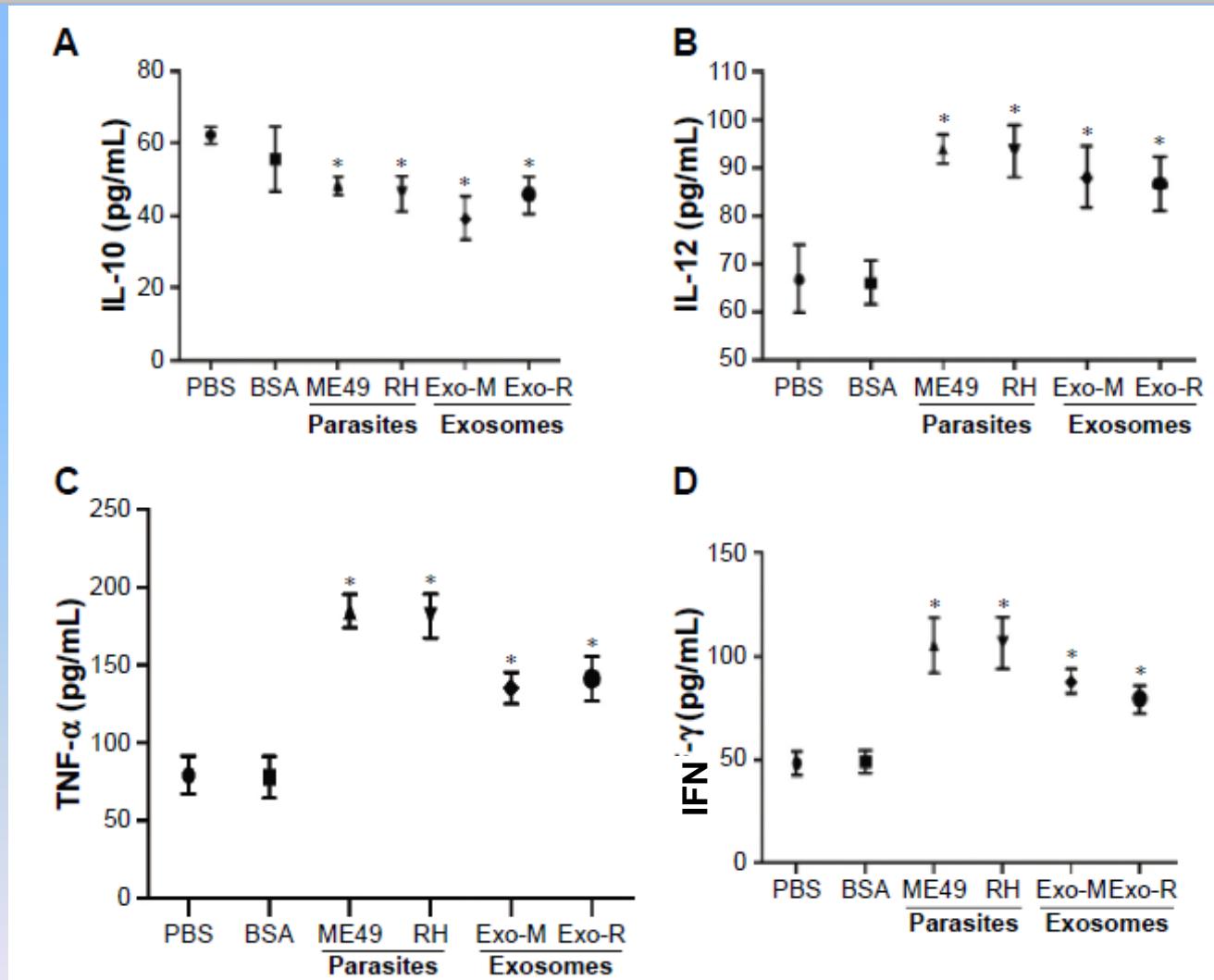
Exo-M: cepa ME49

Macrófagos fagocitam exossomos de T. gondii



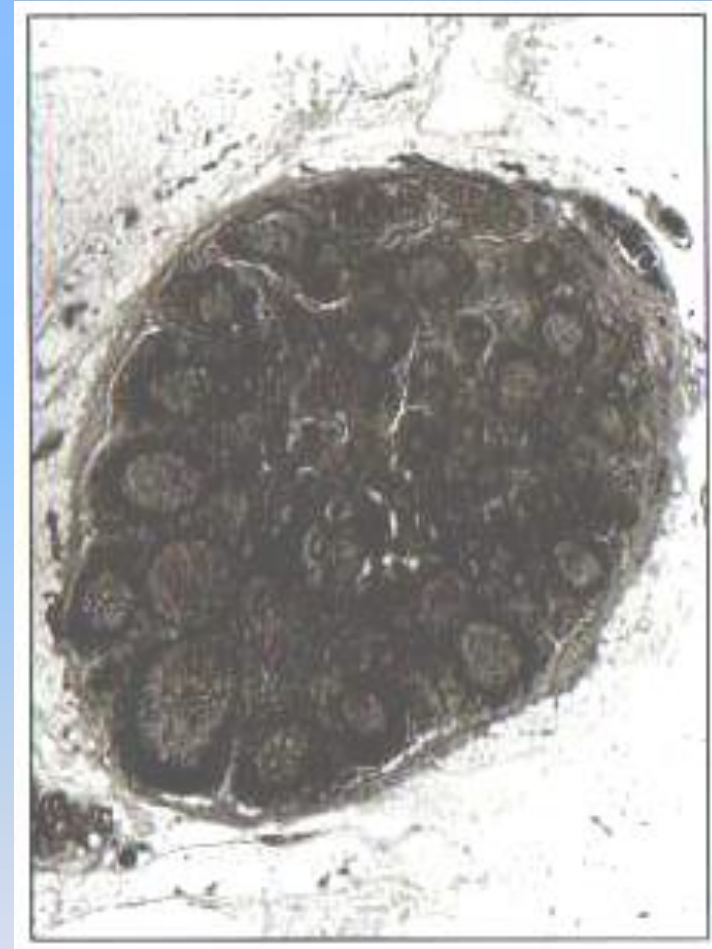
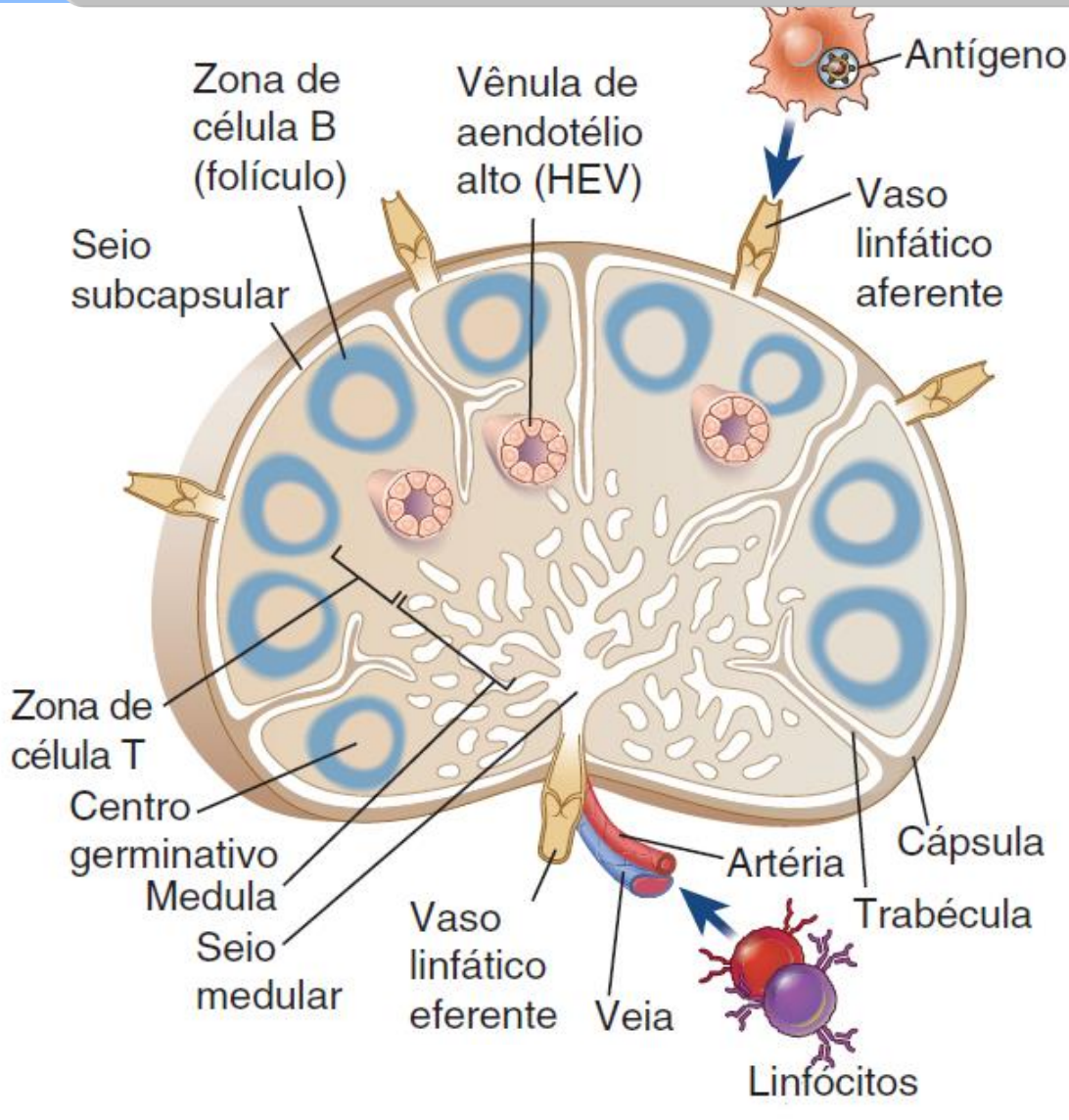
PKH67: marcador fluorescente
DAPI: marcador de núcleo

***T. gondii* e seus exossomos induzem produção de citocinas inflamatórias**



Linhagem RAW264.7

Imunidade Adaptativa ao Toxoplasma gondii



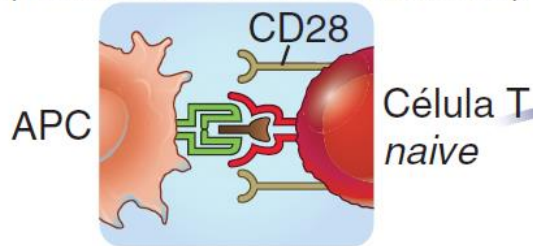
Abbas, Lichtman, Pillai, 6a. Edição, 2008.

Imunidade Adaptativa ao Toxoplasma gondii

Reconhecimento do antígeno

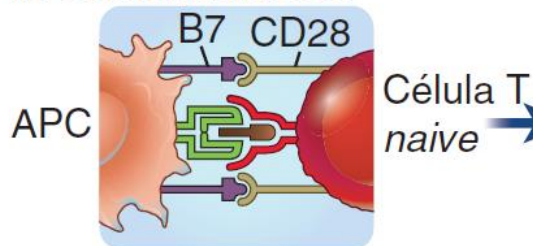
Resposta da célula T

- A APC não ativada
(deficiente em coestimulador)



Ausência de resposta
ou tolerância

- B APC ativada por microrganismos,
respostas imunes inatas:
expressão aumentada
de coestimuladores



Células T
efetoras

Sobrevivência da
célula T, proliferação
e diferenciação

Citocinas: “3^o sinal”: diferenciação

IL-12

IL-18

IFN tipo I

IFN- γ

IL-4

IL-25

IL-33

TSLP

IL-6

TGF- β

IL-1

IL-23

TGF- β

IL-2

CXCL13

IL-6

IL-21

STAT1
STAT4
T-bet

STAT6
GATA-3

STAT3
ROR γ t

STAT5
Foxp3

Bcl6

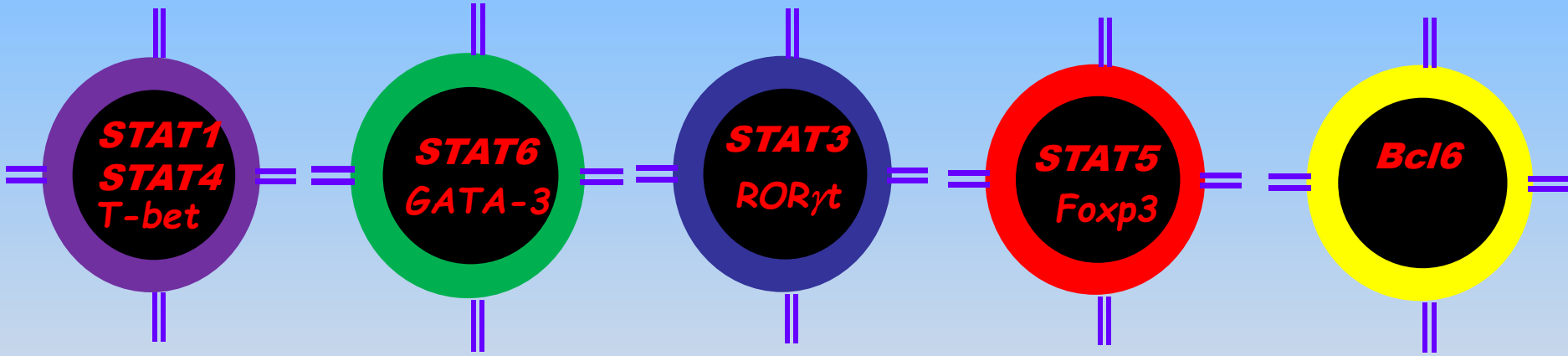
Th1

Th2

Th17

Treg

Tfh



Citocinas: “3^o sinal”: diferenciação

IL-12

IL-18

IFN tipo I

IFN- γ

IL-4

IL-25

IL-33

TSLP

IL-6

TGF- β

IL-1

IL-23

TGF- β

IL-2

CXCL13

IL-6

IL-21

STAT1
STAT4
T-bet

STAT6
GATA-3

STAT3
ROR γ t

STAT5
Foxp3

Bcl6

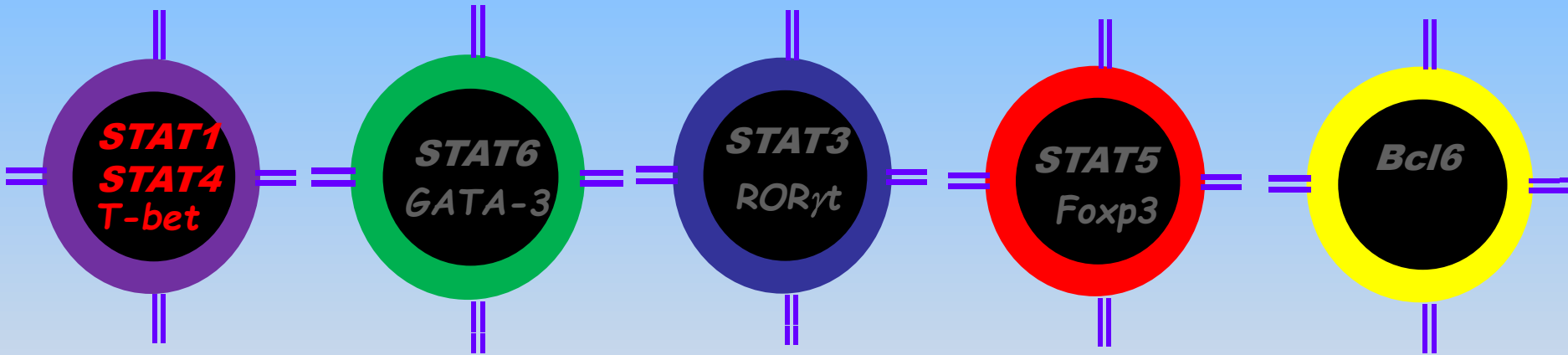
Th1

Th2



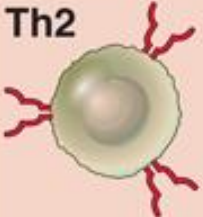



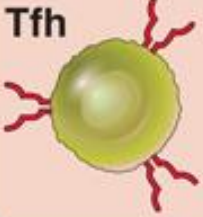
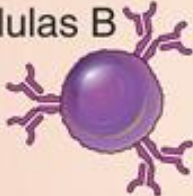
Th17

Treg

Tfh



Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

Células T efetoras	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)

Subpopulações de Células CD4+ (T helper)

Células T efectoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares

Resposta do macrófago

Produção de óxido nítrico, aumento de enzimas lisossômicos, espécies reativas de oxigênio

Secreção de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) e quimiocinas

Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC

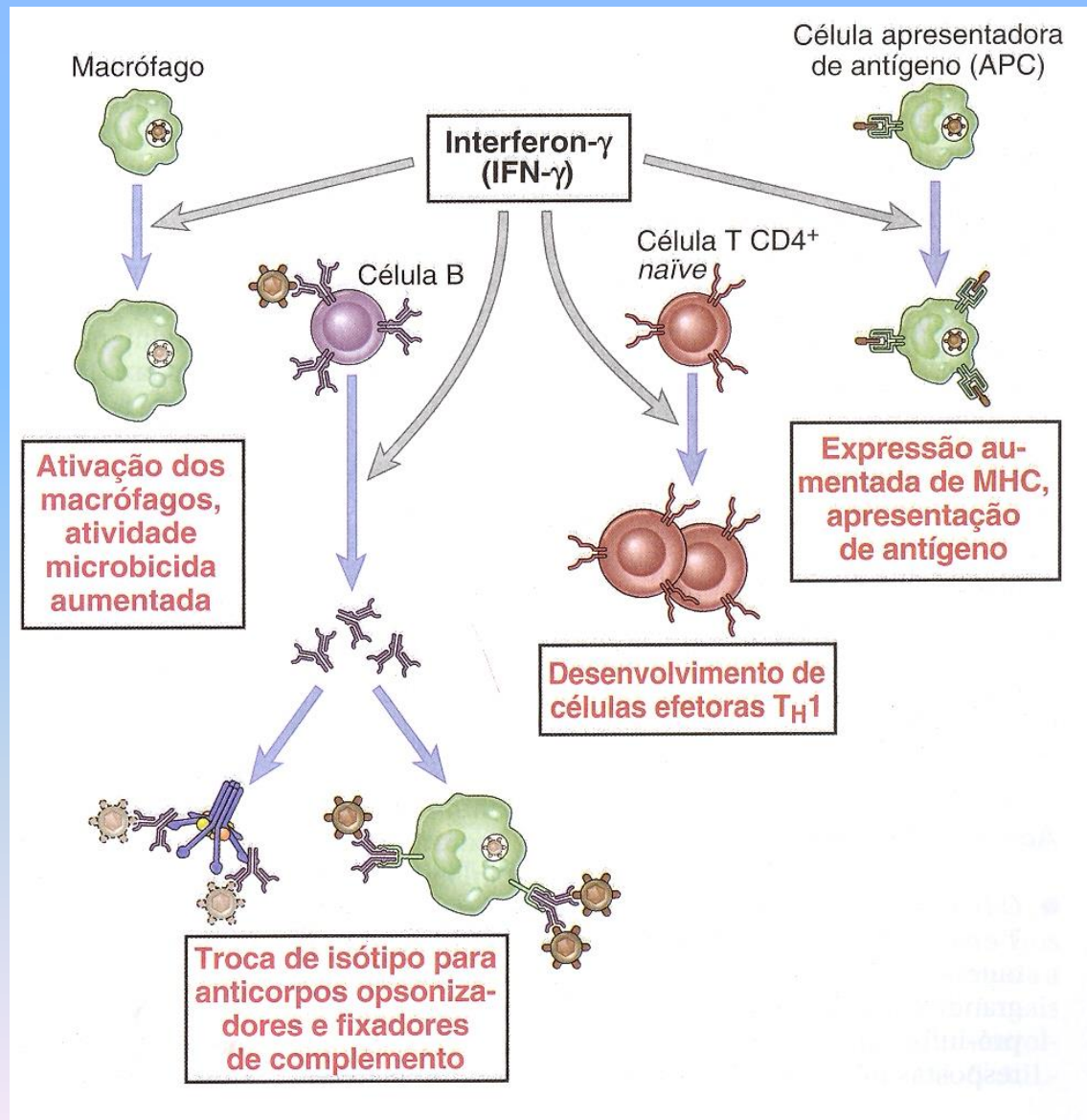
Papel na imunidade mediada por célula

Killing de microrganismos em fagolisossomos (função efetora de macrófagos)

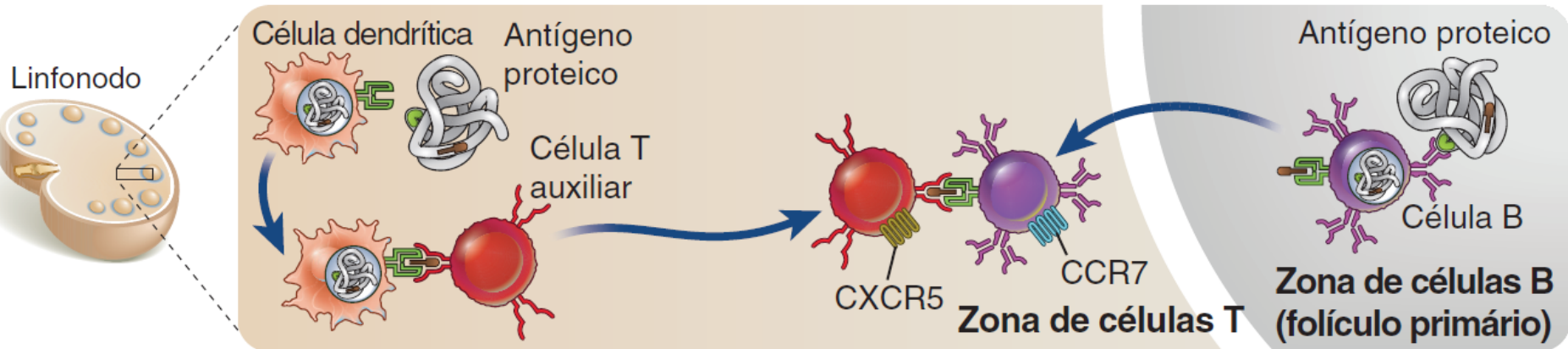
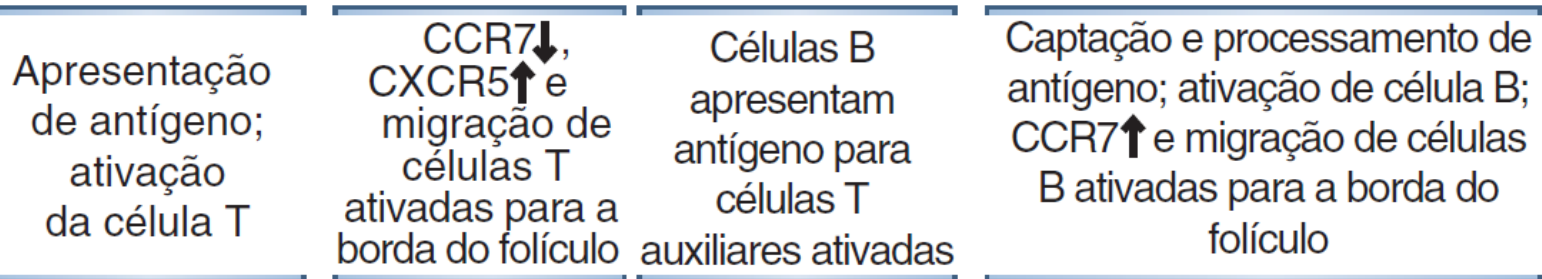
TNF, IL-1, quimiocinas: recrutamento de leucócitos (inflamação)
 IL-12: diferenciação Th1, produção de IFN- γ

Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)

Subpopulação de Células Th1



Importância das Quimiocinas para as Interações B:T

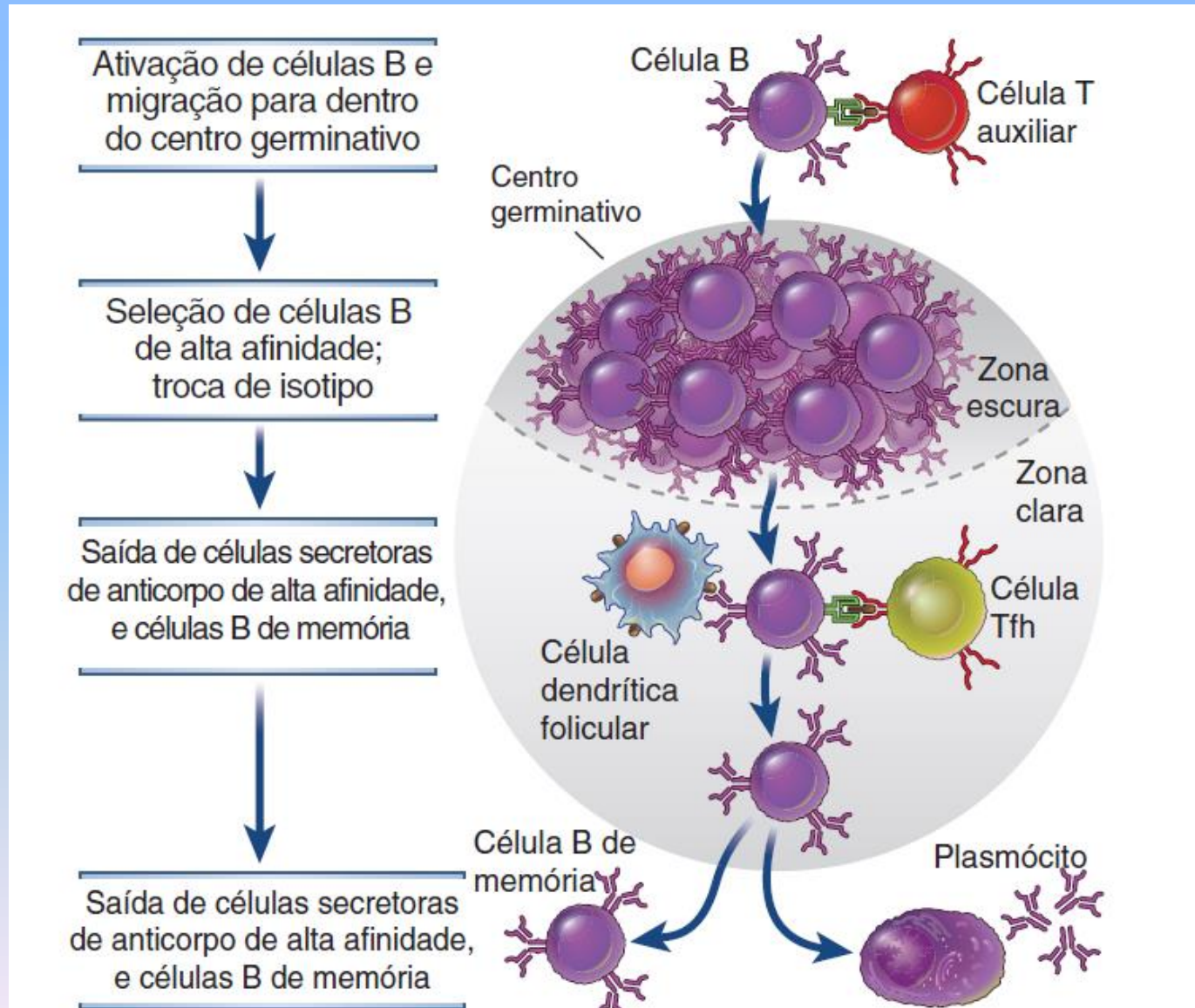


- **CXCL13: liga CXCR5 (folículo)**

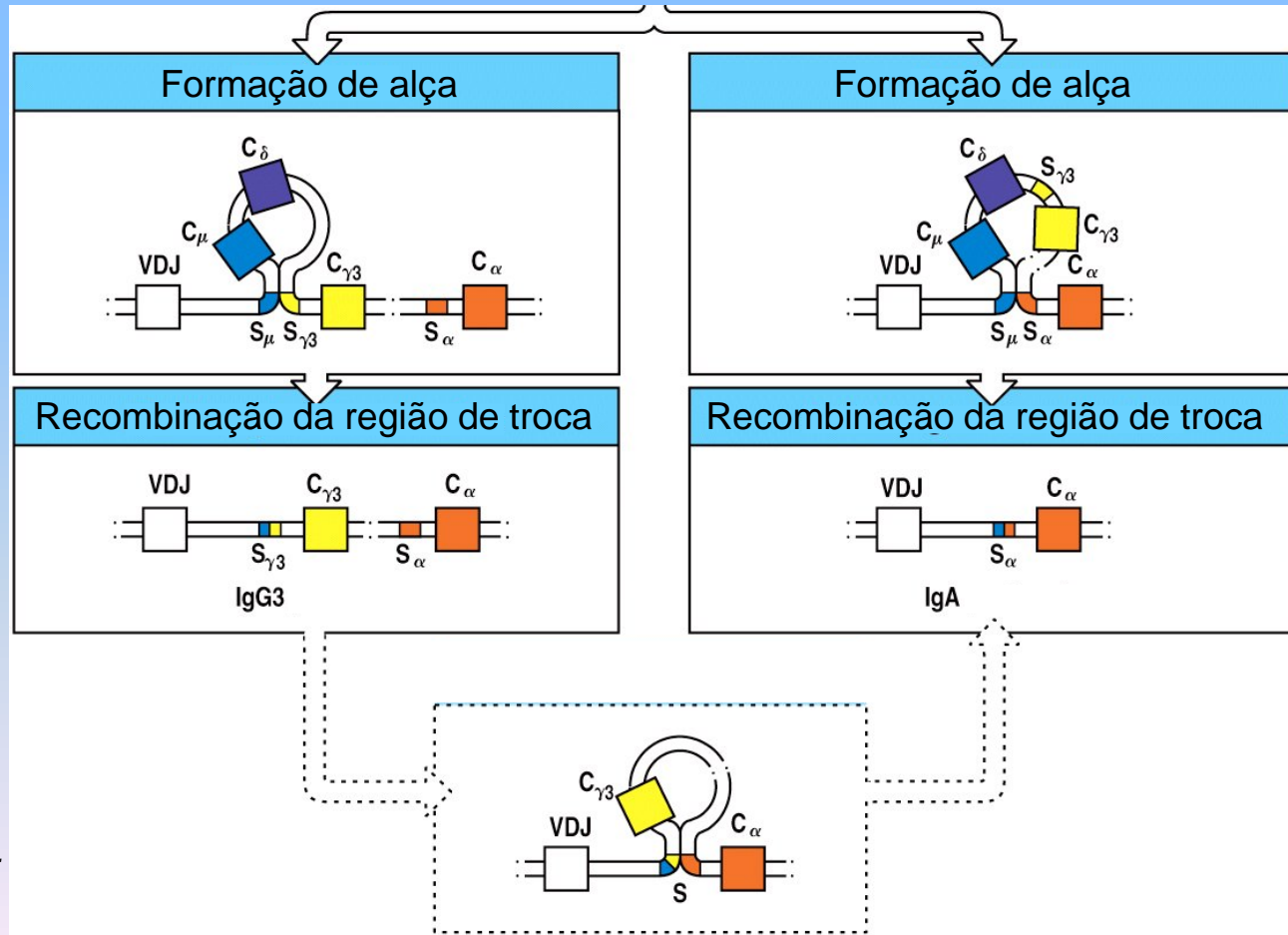
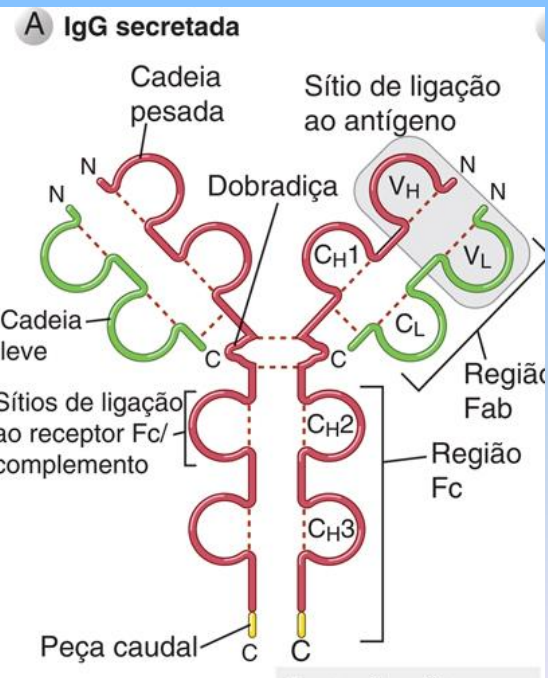
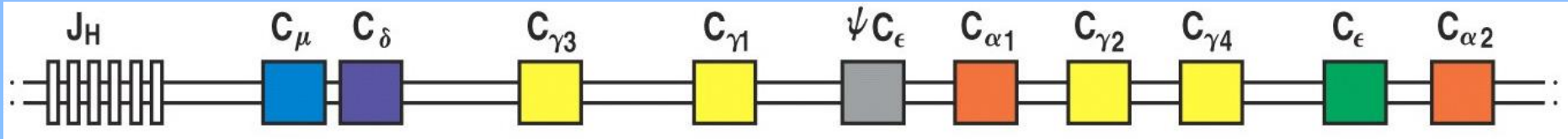
- **CCL19 e CCL21: ligam CCR7 (região parafolicular/paracortical)**

<https://www.youtube.com/watch?v=GZv6jpsB01I>

Reação de Centro Germinativo



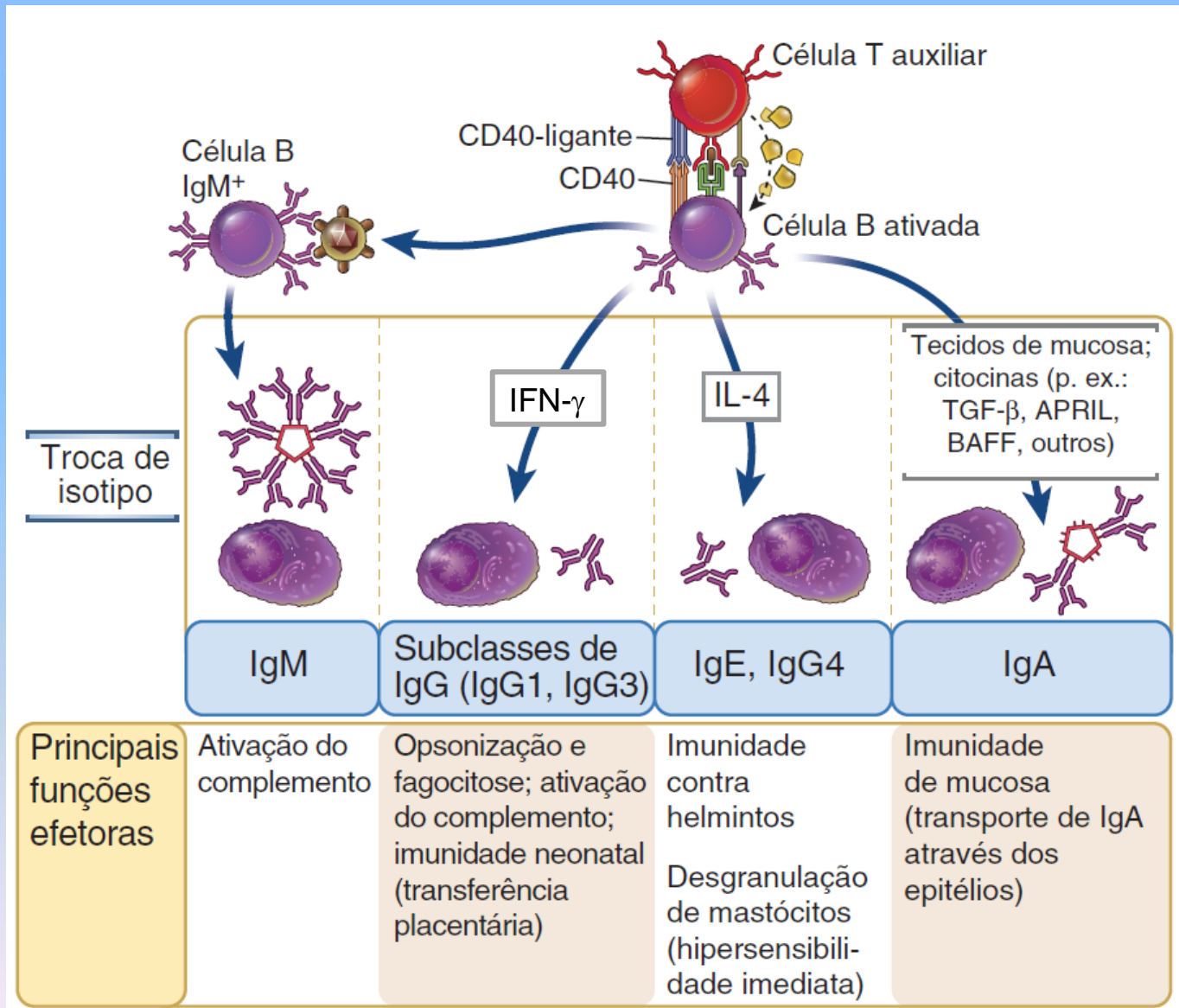
Troca de isotipo (“switch” de classe)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9ª Edição, 2019.

Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mudanças de Isotipo da Cadeia Pesada

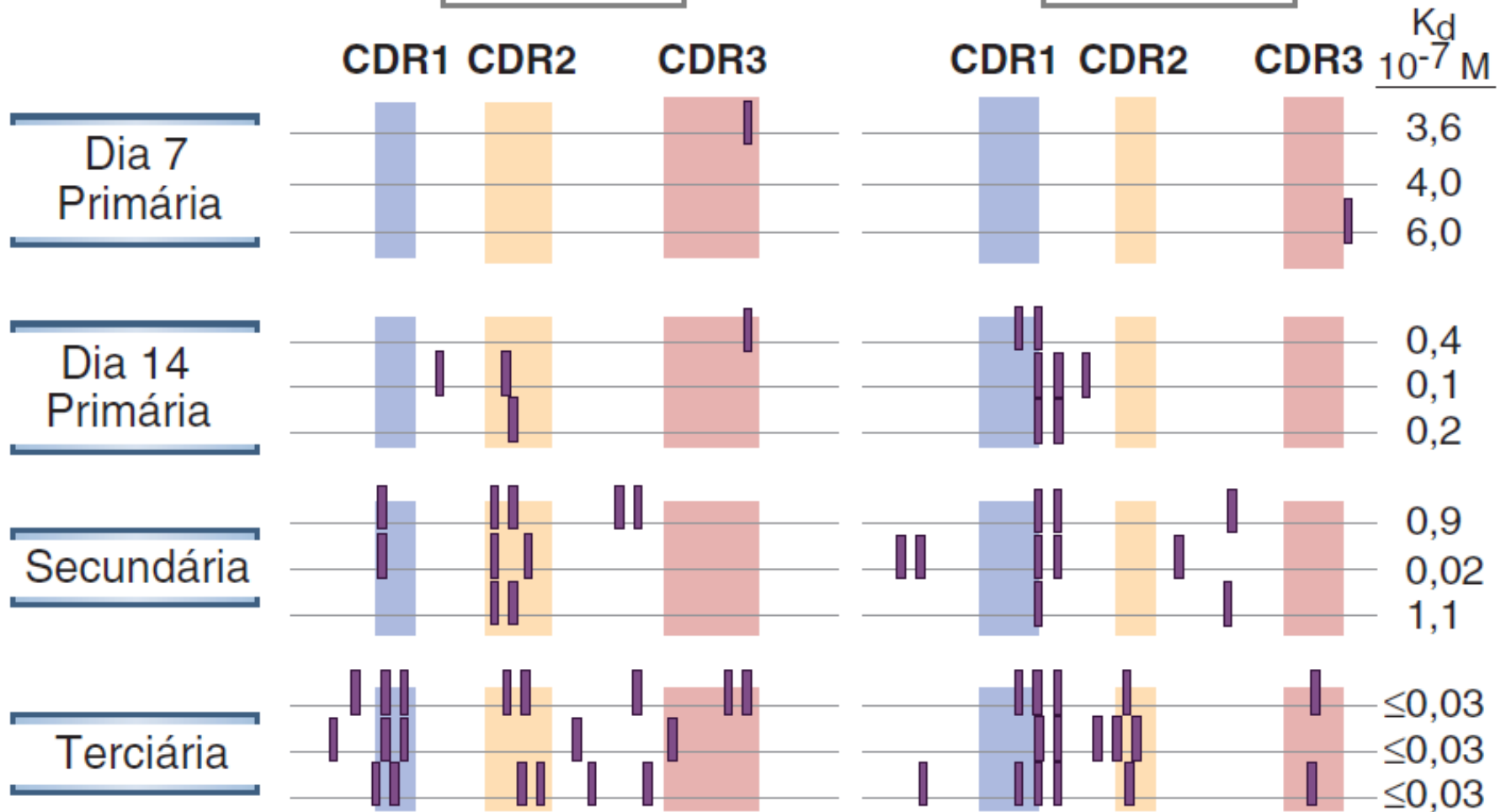


Hipermutações somáticas

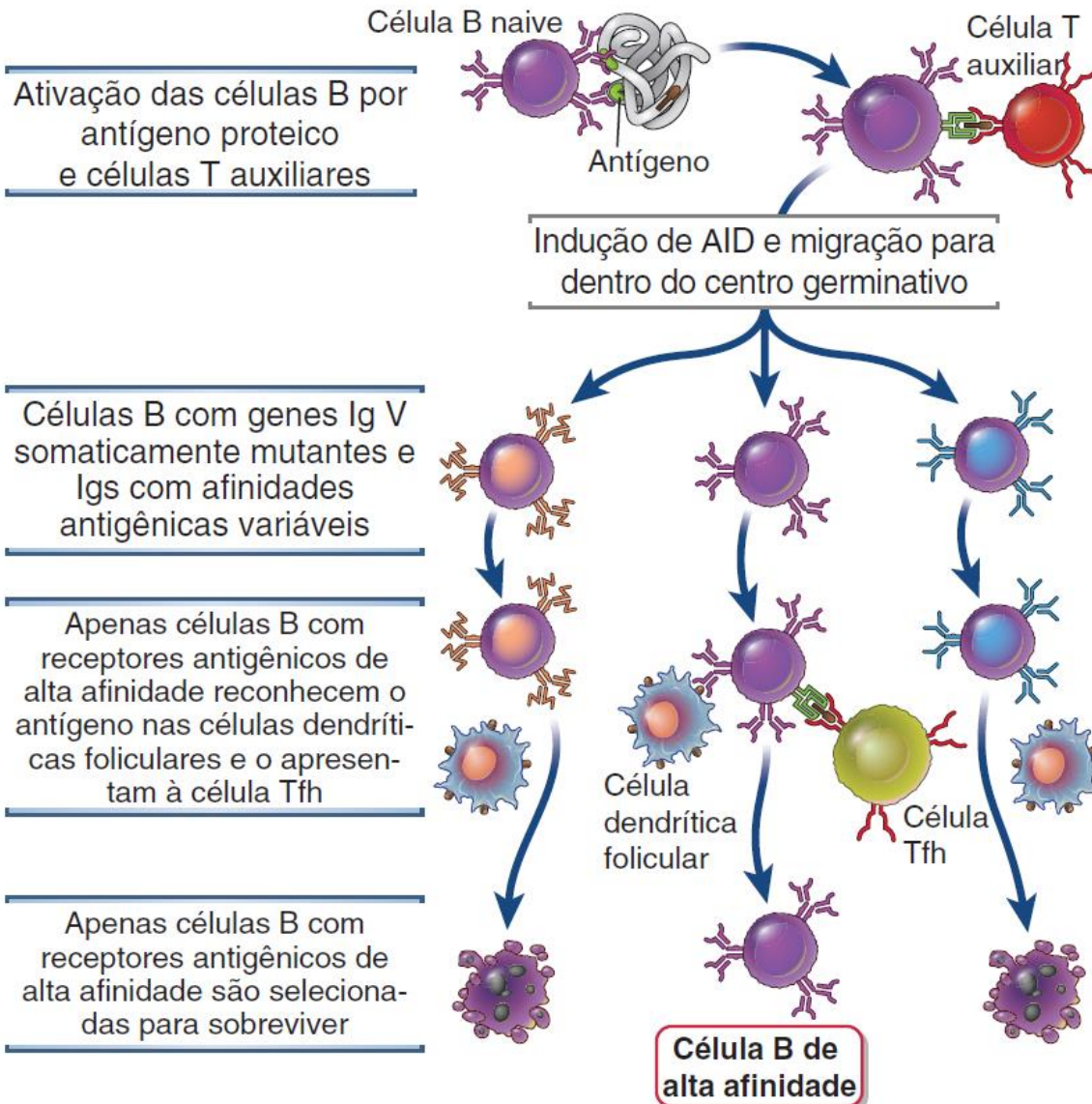
Mutação pontual

Regiões V de
cadeia pesada

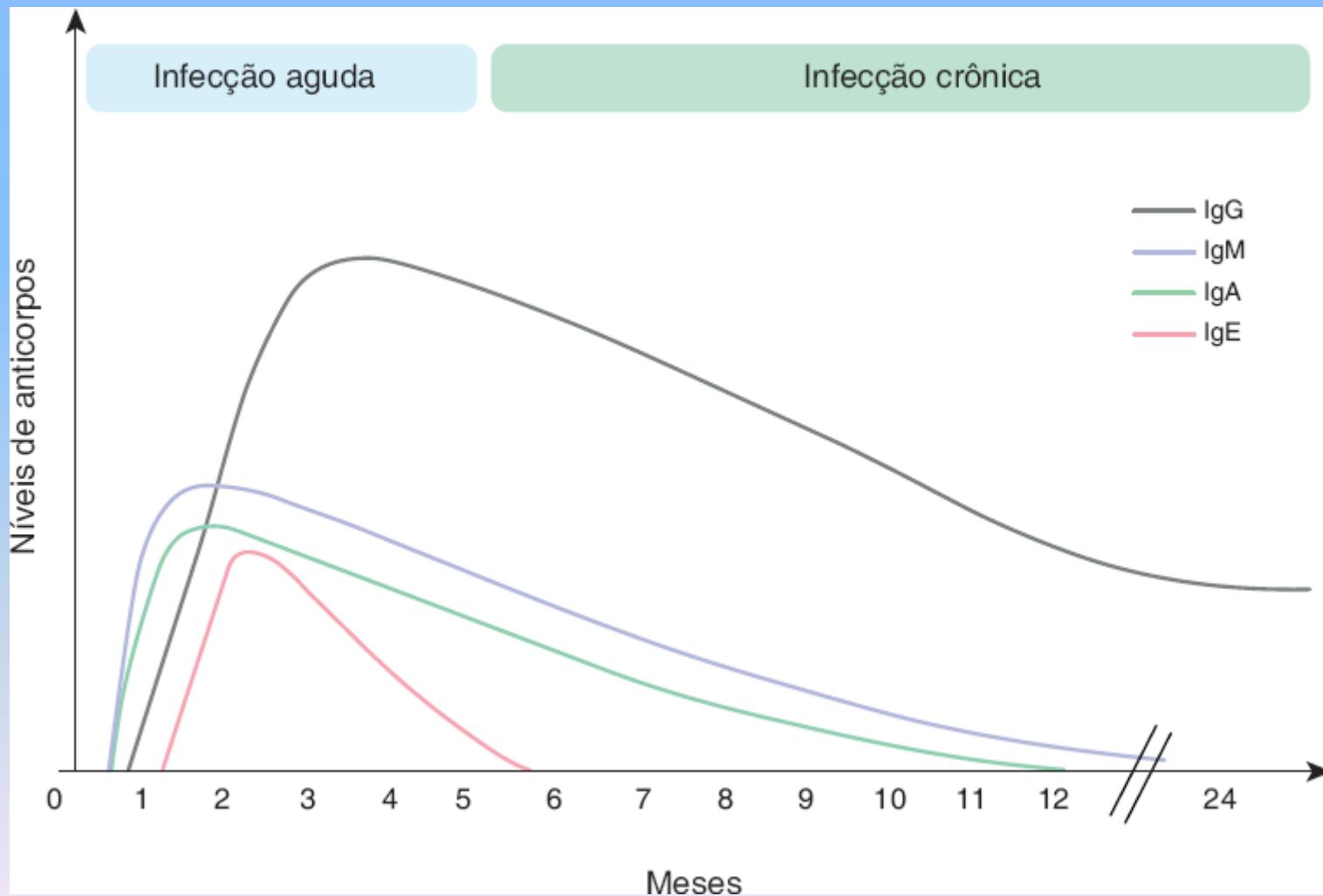
Regiões V de
cadeia leve



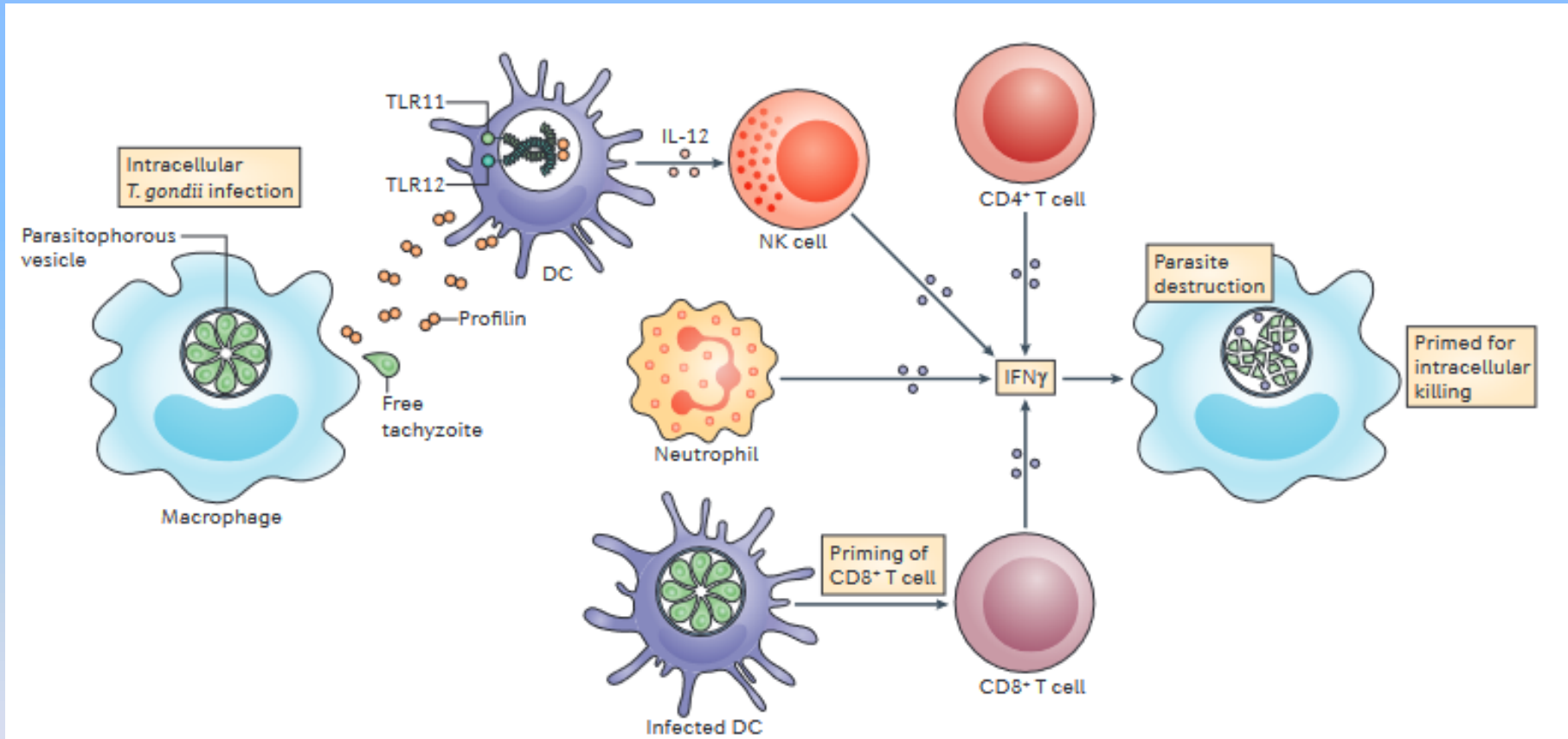
Seleção de Células B nos Centros Germinativos



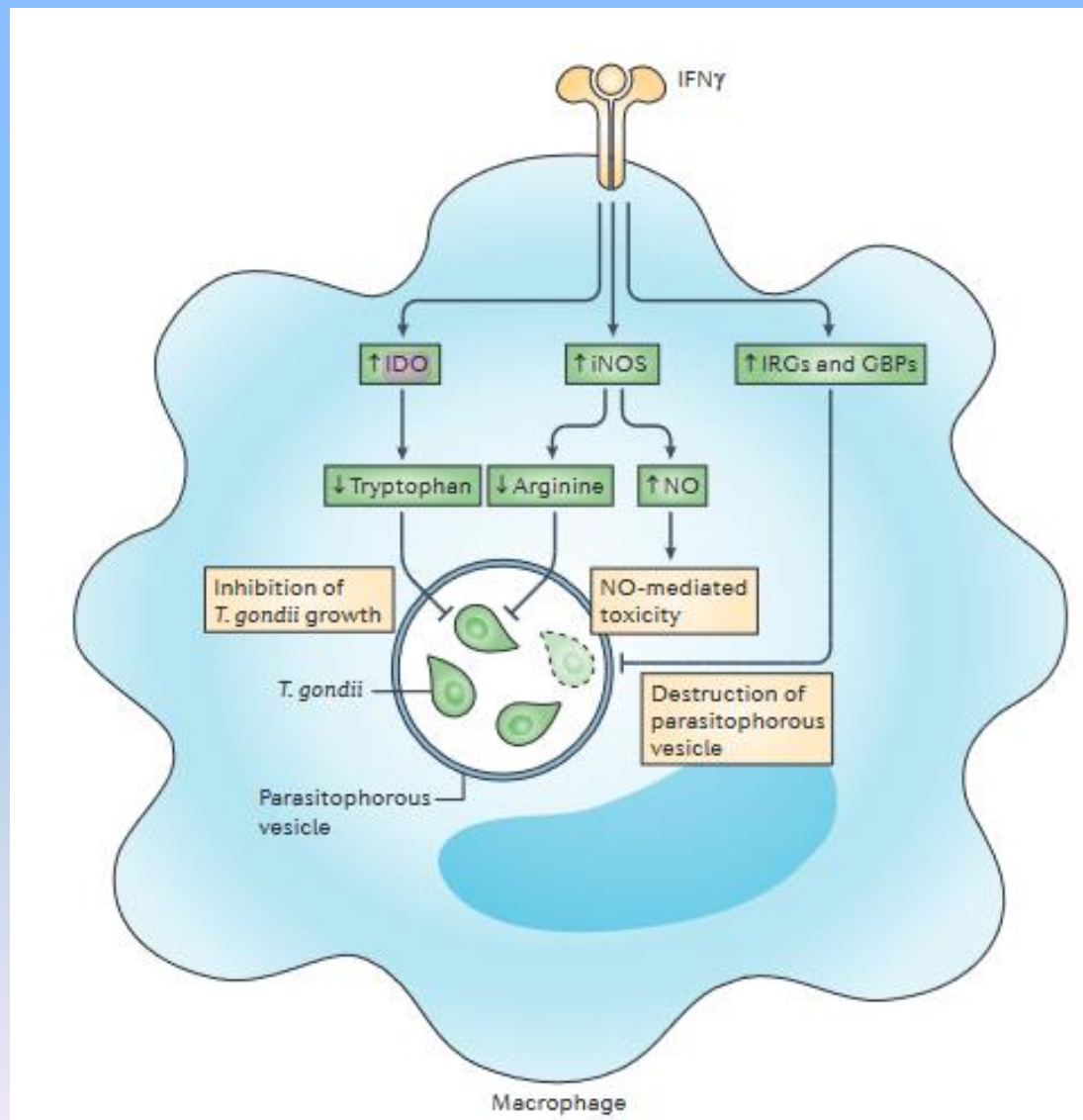
Cinética de Produção de Anticorpos ao Longo da Infecção por T. gondii



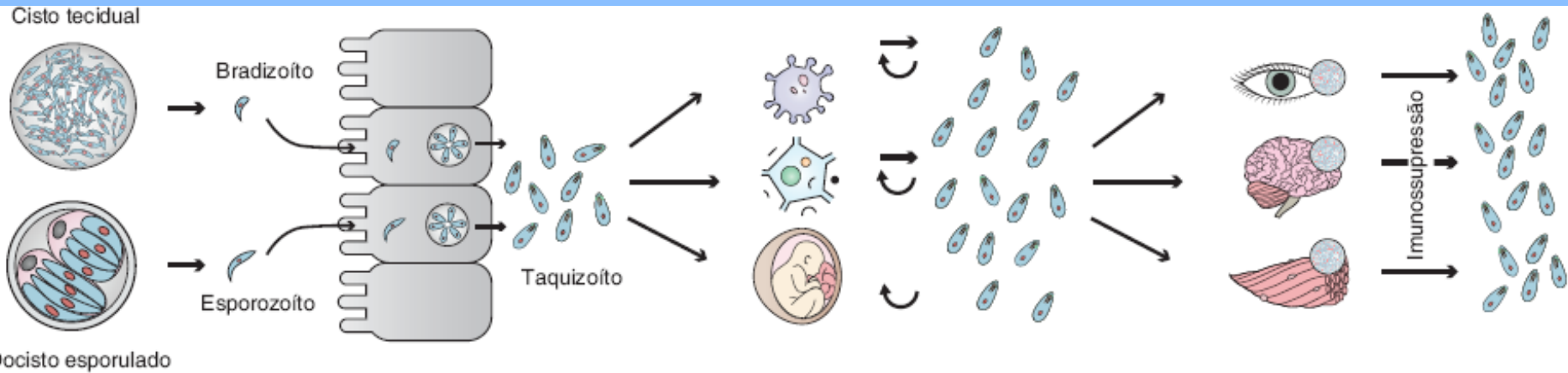
Fontes de $IFN-\gamma$ na Infecção por Toxoplasma gondii



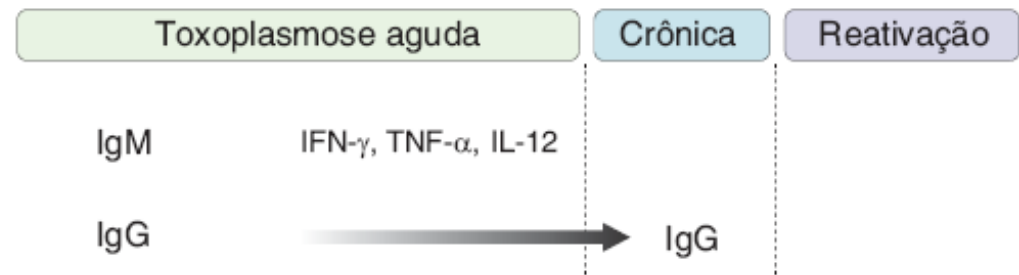
Papéis do $IFN-\gamma$ na Infecção por *Toxoplasma gondii*



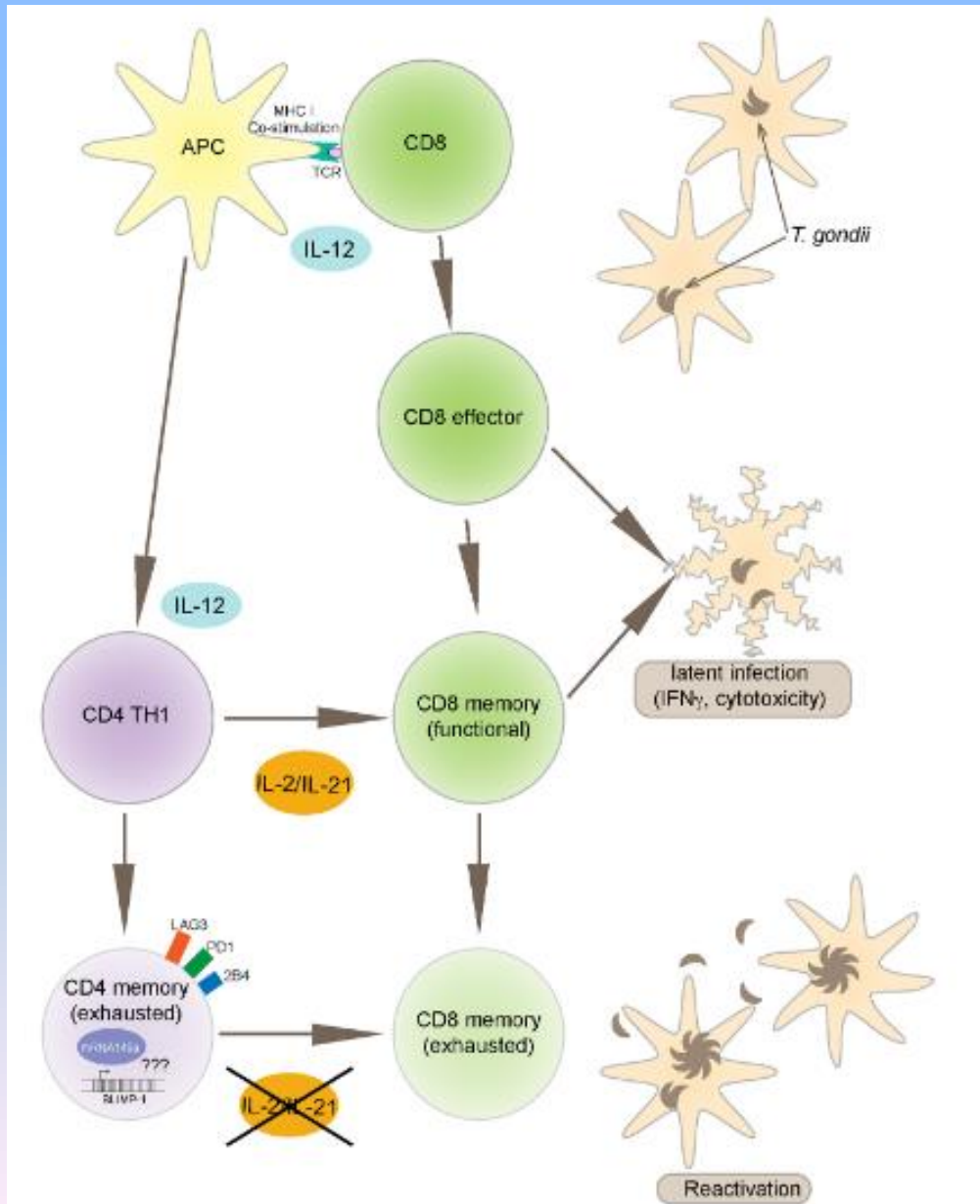
Visão Geral da Infecção por Toxoplasma gondii



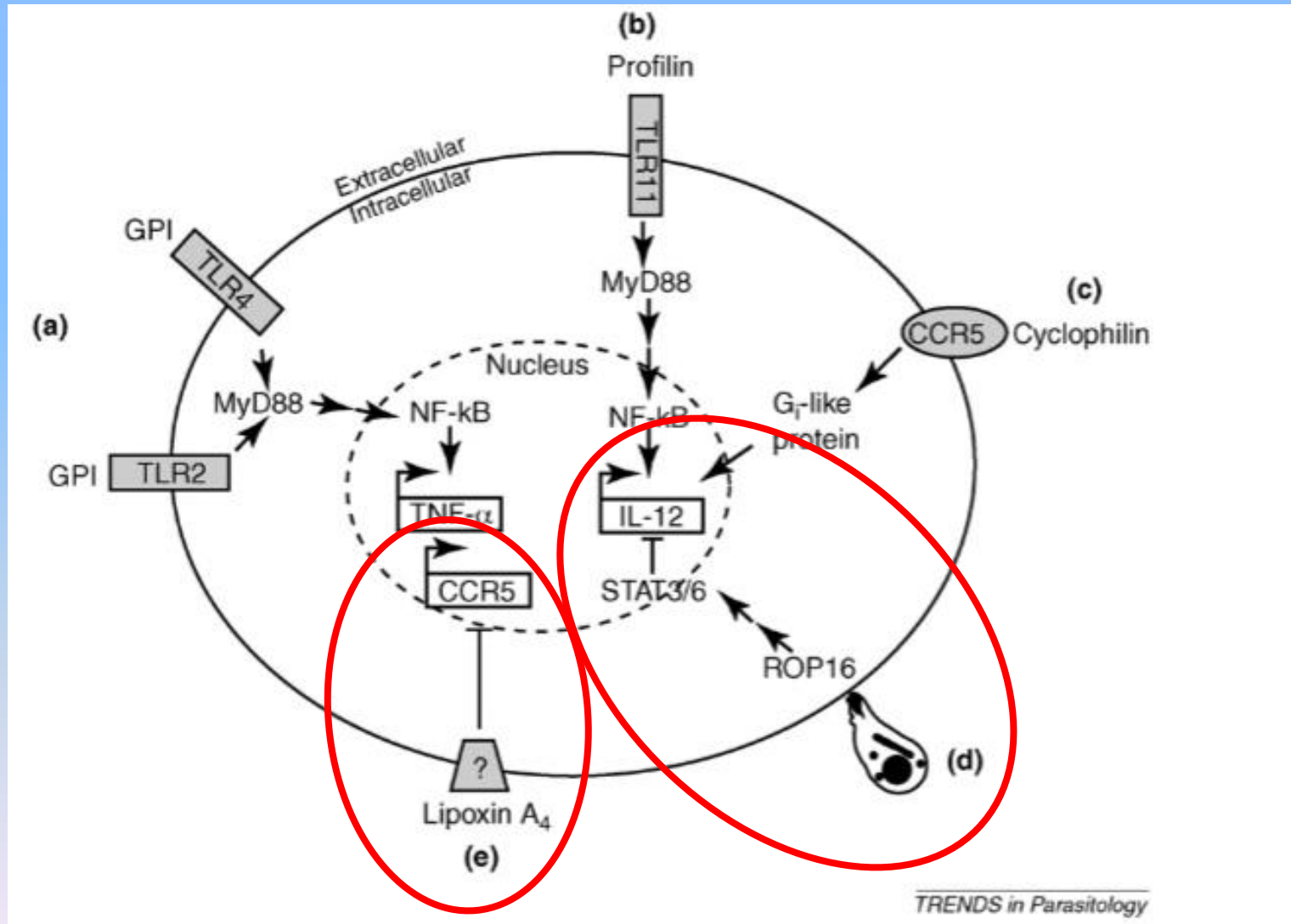
Oocisto esporulado



Exaustão de Células T induzida por IL-12



Mecanismos de escape de T. gondii



Mecanismos de escape de T. gondii

- **Indução de STAT6 e STAT3 (ROP16)**
- **Lipoxina A4 (LXA4) atua via CCR5 e suprime produção de IL-12**
- **“Cavalo de Troia”**
- **Inibição da fusão do vacúolo parasitóforo com lisossomos**
- **Secreção de proteínas dos grânulos densos (GRAs)**
- **Repressão de genes induzíveis por IFN- γ : *TgIST***
- **Bloqueio da apoptose de células infectadas**
- **Cisto tecidual: membrana com polissacarídeos e glicoproteínas contendo bradizoítos**