



RESUMO IMUNOLOGIA

Nyara Mourão – Medicina T. XXVII

Resumo – N1

IMUNIDADE ADQUIRIDA
IMUNIDADE INATA
ANTICORPO
ANTÍGENO
ÓRGÃOS LINFÓIDES
MHC

Sumário

INTRODUÇÃO.....	2
IMUNIDADE ADQUIRIDA.....	2
Imunidade Humoral:	2
Imunidade Celular:	2
Propriedades da resposta imunológica adquirida	3
Células do Sistema Imunológico	3
Resposta Imune adquirida/adaptativa.....	4
Fases da Imunidade adquirida:	4
IMUNIDADE INATA.....	7
Componentes celulares da resposta imune inata:.....	7
SISTEMA COMPLEMENTO	8
INFLAMAÇÃO.....	9
Migração dos leucócitos para o local da inflamação	9
FAGOCITOSE E DESTRUIÇÃO DE MICRORGANISMOS	11
ESTÍMULOS QUÍMICOS DA INFLAMAÇÃO	11
ANTICORPO.....	12
ANTÍGENO.....	14
ÓRGÃOS LINFÓIDES.....	15
TIMO	15
ÓRGÃOS LINFÁTICOS PERIFÉRICOS.....	16
LINFONODO	16
TECIDO LINFÁTICO ASSOCIADO A MUCOSA - MALT	17
TONSILAS	17
BAÇO	17
RECEPTORES DE LINFÓCITOS T E MHC.....	18
APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS PARA O LINFÓCITO T	18
MHC – COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE.....	18
MHC I.....	19
MHC II.....	20
APRESENTAÇÃO CRUZADA.....	20
Natureza das respostas de Células T.....	21
ASSOCIAÇÃO ENTRE O SISTEMA MHC E AS DOENÇAS AUTOIMUNES ENDÓCRINAS.....	21
Diabetes Mellitus Tipo 1	21
Doença de Graves (DG)	21
Tireoidite de Hashimoto	22
Doença de Addison	22
Síndrome poliglandular autoimune	22
Insuficiência ovariana prematura	22

INTRODUÇÃO

- **Imunidade:** Resistência a doenças, mais especificamente às doenças infecciosas.

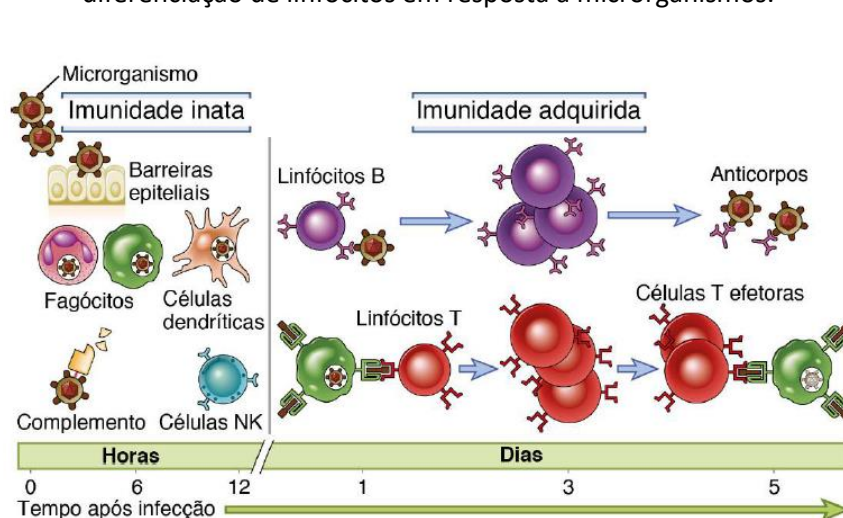
- **Sistema Imunológico:** Conjunto de células, tecidos, e moléculas que medeiam a resistência às infecções.

- **Resposta Imunológica:** Reação coordenada dessas células e moléculas aos microrganismos infecciosos.

- **Imunidade Inata:** Proteção Inicial contra infecção.

- **A primeira linha de defesa da imunidade natural** é fornecida pelas barreiras epiteliais, células e antibióticos naturais presentes nos epitélios, que bloqueiam a entrada dos microrganismos. Se esses patógenos penetrarem no epitélio e entrarem nos tecidos ou na circulação, eles são atacados pelos fagócitos (macrófago, neutrófilo), células dendríticas, linfócitos especializados chamados de células natural killer (NK), e diversas proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema do complemento

- **Imunidade adquirida/adaptativa:** Defesa especializada e mais eficaz contra infecção. Requer expansão e diferenciação de linfócitos em resposta a microrganismos.



	Natural/Inata	Adquirida/Adaptativa
Características gerais		
Especificidade	Estruturas compartilhadas entre grupos de patógenos relacionados	Epítopos antígenicos microbianos e não-microbianos
Diversidade	Limitada – codificada pela linhagem germinal	Muito grande – são produzidos por recombinação somática de segmentos genéticos
Memória	Pouco específica	De longo prazo e específica
Tolerância ao próprio	Sim	Sim
Barreiras naturais	Pele, epitélio das mucosas e substâncias antimicrobianas	Linfócitos nos epitélios e anticorpos secretados nas superfícies epiteliais
Proteínas séricas	Sistema Complemento e outras	Anticorpos
Células	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos) e células NK	Linfócitos

- Enquanto os mecanismos da imunidade inata reconhecem estruturas comuns a classes de microrganismos, as células da imunidade adquirida (linfócitos) expressam receptores que reconhecem especificamente uma variedade muito maior de moléculas produzidas pelos microrganismos, assim como substâncias não infecciosas. Essas substâncias são chamadas de antígenos.

IMUNIDADE ADQUIRIDA

- Dividida em Imunidade ou resposta **Humoral** e Imunidade **celular**.

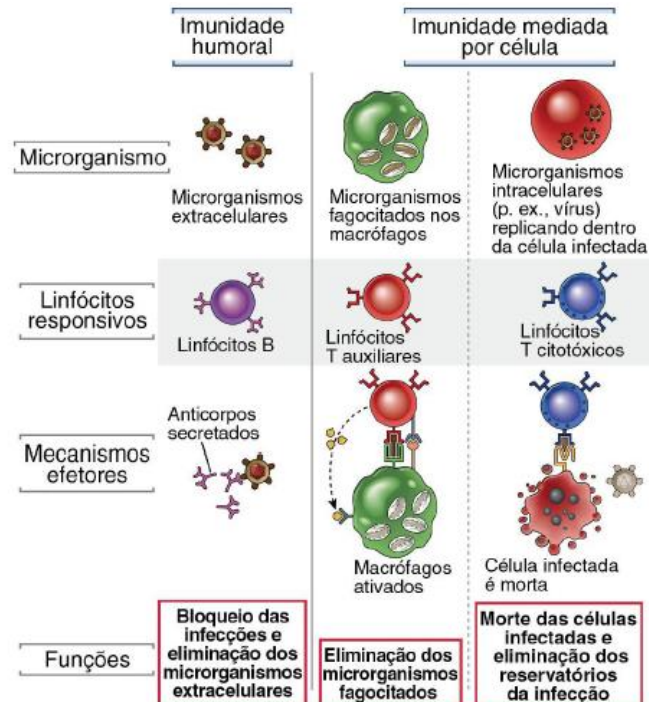
Imunidade Humoral:

- Mediada por **anticorpos**, produzidos pelos **Linfócitos B** (ou plasmócito)
- Anticorpos são secretados na circulação e nos líquidos das mucosas -> Neutraliza e elimina os microrganismos que estão **fora da célula**, ou seja, no sangue e no lúmen dos órgãos mucosos. (*o anticorpo não age dentro das células*)
- Podem reconhecer vários antígenos, como proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídeos.

Imunidade Celular:

- Mediada pelos **Linfócitos T**

- Defesa contra microrganismos **intracelulares**.
- Linfócitos T: Ativam fagócitos (*L. T auxiliares*), destroem qualquer tipo de célula infectada (*L. T Citotóxico*).
- Geralmente reconhecem apenas antígenos proteicos.



- A imunidade pode ser induzida no indivíduo pela infecção ou vacinação:

- **Imunidade Ativa:** Indivíduo é exposto ao antígeno de um patógeno, e desenvolve uma resposta ativa para eliminar a infecção. Posteriormente, terá resistência (memória) a infecções pelo mesmo microrganismo.
- **Imunidade Passiva:** decorre da administração ou transferência de anticorpos contra antígenos ou agentes infecciosos específicos. É **imediate**, ou seja, administram-se anticorpos prontos, que conferem a imunidade prontamente. Por não haver o reconhecimento do antígeno, não ocorre a ativação de célula de memória. (Ex: recém nascidos -> placenta e leite)

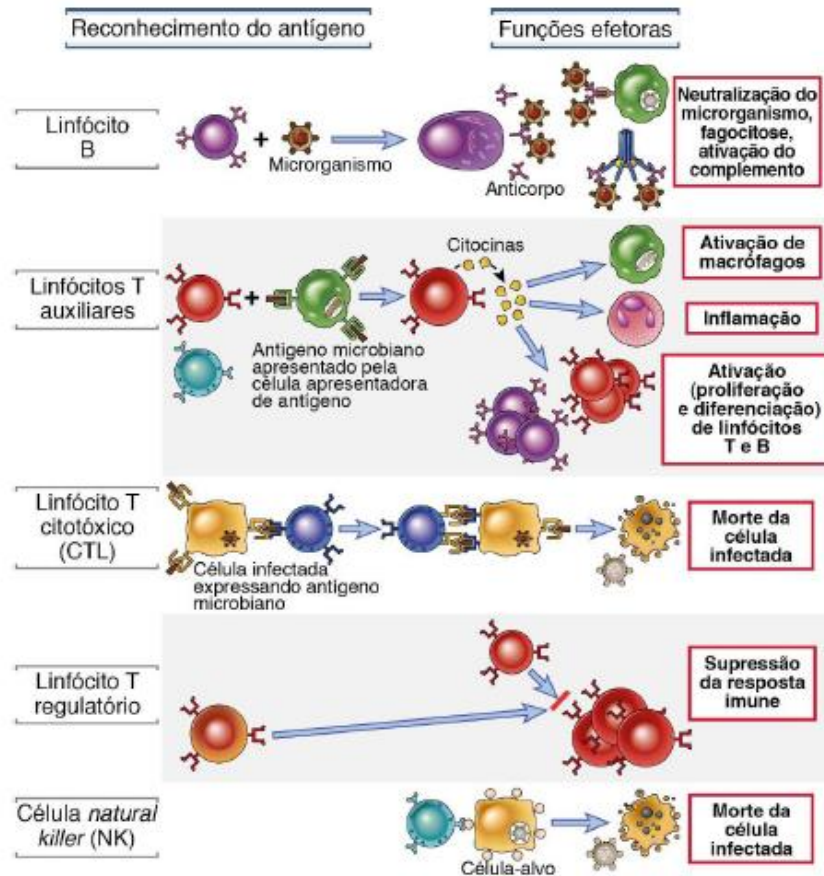
Propriedades da resposta imunológica adquirida

- **Especificidades:** Garante que antígenos distintos ativem resposta específicas
- **Diversidade:** Permite que o sistema imunológico responda a uma grande variedade de antígeno
- **Memória:** Leva uma resposta aumentada a exposição repetidas aos mesmos antígenos
- **Expansão Clonal:** quando os linfócitos são ativados por um antígeno, eles proliferam, gerando milhares de células clonadas, com a mesma especificidade para aquele antígeno.
- **Tolerância Imunológica:** capacidade de não reagir às próprias células, moléculas e tecidos do próprio corpo.

Células do Sistema Imunológico

- **Linfócitos:** São as únicas células que possuem receptores específicos para diversos antígenos.

- Os **linfócitos B** são originados e maturados na medula óssea, já os **linfócitos T** originam na medula e são maturados no Timo
- Os **linfócitos Virgens**, que ainda não tiveram contato com o antígeno, circulam ou residem nos órgãos linfoides, sobrevivendo por semanas ou meses. Quando reconhecem um antígeno, os linfócitos específicos para esse antígeno proliferam e se diferenciam em **Linfócitos ativados ou efectoras** e depois em células de memória.
- **Linfócitos B ativados** -> diferenciam em **PLASMÓCITOS** -> secretam anticorpos



- **Células apresentadoras de antígenos (APC):** Nos locais onde são portas para entrada de microrganismos (Aparelho respiratórios, digestório e pele), possuem no epitélio, as APC, que **vão Capturar o antígeno e transportar aos tecidos linfóides, para apresentar aos linfócitos (T). São células que fazem a comunicação do sistema imune inato e adaptativo**

- **Célula dendrítica:** Mais Eficazes e apresentam o antígenos aos Linfócitos T.
- **Célula dendrítica Folicular:** Apresentam o antígeno para os linfócitos B
- **Macrófagos**
- **Células de Langherans da epiderme**
- **Linfócitos B**

- **Células efetoras:** São células que eliminam os microrganismos. Podem ser linfócitos e outros leucócitos (im. Inata e adaptativa)

Resposta Imune adquirida/adaptativa

- Quando um microrganismo tenta infectar um hospedeiro, encontra a primeira barreira física, que é o epitélio, no entanto, mesmo se conseguir atravessar esse epitélio, ou outras formas de entrada e atingir os tecidos e circulação, irá encontrar os mecanismos de defesa da imunidade inata.

- Nesse momento os fagócitos (neutrófilos e macrófagos) ingerem os microrganismos e os destroem.

- Os macrófagos e as células dendríticas que também encontram esses microrganismos, **secretam citocinas, com várias funções: gerar resposta inflamatórias e trazer os leucócitos (inclusive NK) e proteínas (sistema complemento) plasmáticas para o local da infecção** -> **INICIA A RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA.**

Fases da Imunidade adquirida:

1) Reconhecimento dos antígenos:

- Microrganismos são **capturados por células dendríticas**/macrófagos e são enviadas aos **nódulos linfáticos.**

- Os antígenos são processados e geram **peptídeos** que serão apresentados pelas **Células apresentadoras de antígenos (APC)**, na sua superfície, ligados a moléculas de **MHC**.
- Os **linfócitos T** então, **reconhecem o complexo peptídeo-MHC**, apresentados pelas APCs.
- Os antígenos também podem ser reconhecidos pelos linfócitos B nos folículos e órgãos linfoides.

(As moléculas do MHC são proteínas presentes na membrana das APC que apresentam antígenos peptídicos para reconhecimento pelos linfócitos T.)

2) Ativação dos linfócitos T

- Células T ativadas (auxiliares)** -> **Secreção de citocinas + Coestimuladores dos órgãos linfoides + antígeno** -> **Proliferação das células T e diferenciação em T Efetoras**.
- Linfócito T efetor pode migrar para o sangue ou qualquer outro lugar onde está o antígeno.
- Essas células T se diferenciam em T efetoras de diversos tipos: **T auxiliares, T Citotóxicas**
- Os linfócitos T reguladores, suprimem as respostas imunes de outros linfócitos ativados, impedindo assim, o desenvolvimento de doenças autimune.

3) Ativação dos Linfócitos B

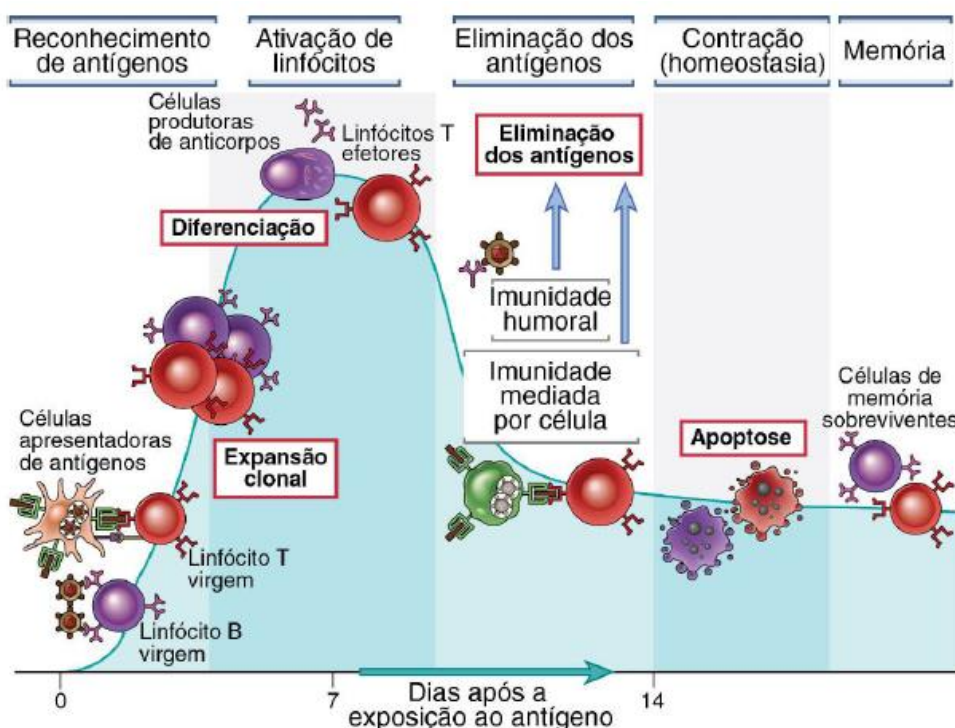
- Ativação da **imunidade humoral** -> **Linfócitos T auxiliares produzem citocinas que ativam os linfócitos B** -> **Linfócitos B sofrem diferenciação em plasmócitos e B de memória**
- L. B se proliferam e diferenciam em células plasmáticas (**plasmócito**) que **secretam os anticorpos**
- Linfócitos T auxiliares estimulam os linfócitos B**

4) Eliminação dos antígenos

- Imunidade Humoral** -> eliminação de microrganismos **extracelulares**
- Imunidade Celular** -> **eliminação de células infectadas**

5) Declínio da Resposta Imune e memória imunológica (homeostasia)

- Linfócitos efetores morrem por apoptose.
- É gerado células de memória, que podem viver por anos após a infecção e geram uma resposta rápida e vigorosa se reencontras com o antígeno.



Tipo	Principais funções
Linfócitos B	Apresentam receptores na membrana representados por moléculas de IgM e de outras classes de anticorpos. O tipo de anticorpo de superfície e o secretado podem se modificar durante uma reação imunitária. Quando ativada por antígeno específico, a célula prolifera por mitoses e se diferencia em plasmócitos, que secretam grande quantidade de anticorpos
Linfócitos B de memória	Linfócitos B que permanecem no organismo após a expansão clonal e a eliminação do antígeno estimulador da resposta imunitária, e que estão preparados para responder mais rapidamente, e com maior especificidade, a uma exposição subsequente ao mesmo antígeno
Linfócitos T citotóxicos	Apresentam, na superfície, receptores de células T (TCRs). São especializados no reconhecimento de antígenos sob a forma de determinantes antigênicos associados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos. Produzem perforinas e outras proteínas que destroem células estranhas, células infectadas por vírus ou outros microrganismos e algumas células cancerosas
Linfócitos T <i>helper</i> ou T auxiliares	Apresentam TCRs. Sintetizam citocinas e cooperam na ativação, proliferação e diferenciação de linfócitos T e B, controlando suas atividades efectoras. Ativam células fagocitárias para destruir microrganismos intracelulares
Linfócitos T reguladores	Apresentam TCRs. Modulam a expansão e as funções de células T e B, diminuindo as atividades dessas células
Linfócitos T de memória	Apresentam TCRs. São linfócitos T de longa vida que já passaram por expansão clonal e permanecem no organismo após a eliminação do agente estimulatório. Estão presentes em maior número do que no indivíduo <i>naïve</i> , e a resposta a uma nova exposição ao mesmo agente é rápida
Linfócitos <i>natural killers</i> (NK)	Não têm, na superfície, os receptores que caracterizam as células B e T. Atacam células infectadas por vírus e células cancerosas, sem necessidade de prévia estimulação. Não desenvolvem populações de memória

IMUNIDADE INATA

-Primeira linha de defesa: Pele e Mucosas

- **Barreira epitelial:** Defensinas e linfócitos intraepiteliais.

- **Células efetoras circulantes:** Neutrófilos, macrófagos e células NK

- **Proteínas efetoras:** Complemento, lectina ligadora de manose, proteína C reativa, fatores de coagulação, citocinas e quimiocinas.

O sistema imunológico inato reconhece estruturas que são comuns a diversas classes de microrganismos e que não estão presentes nas células normais do hospedeiro.

- **PAMP** - As moléculas microbianas (proteínas, glicop., carboidratos ou lipolissacarídeos) que estimulam a imunidade inata são muitas vezes chamadas de **padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP, do inglês, pathogen-associated molecular patterns)**, para indicar que elas estão presentes em agentes infecciosos (patógenos) e são compartilhadas por micróbios do mesmo tipo.

(Resumo: PAMP são moléculas presentes em patógenos, que são reconhecidas por células como macrófagos, mastócito, leucócitos, células endoteliais, e induz a resposta inata)

- Receptores para PAMPs: presentes em mastócitos, macrófagos, células endoteliais, leucócitos, etc,: São eles: Receptores Toll-like, detectin-1 e Nod-1.

- **DAMP** - O sistema imunológico inato também **reconhece moléculas que são liberadas das células danificadas** ou necróticas. Essas moléculas são chamadas **de padrões moleculares associados ao dano (DAMP, do inglês, damage-associated molecular patterns)**. As respostas subsequentes aos DAMP servem para eliminar as células danificadas e para iniciar os processos de reparo tecidual.

(Resumo: DAMP são moléculas liberadas pelas células danificadas do nosso organismo, e ao serem reconhecidas, induzem uma resposta para reparar o dano e eliminar as células danificadas)

- Barreira:

- **Mecânica:** Células epiteliais justapostas e queratinizadas; fluxo longitudinal de ar e fluidos; movimento do muco pelos cílios do epitélio respiratório.
- **Química:** Ácidos graxos; Enzimas (lisozima e pepsina); baixo pH estomacal, peptídeos antibacterianos; defensina e criptidina.
- **Microbiológica:** Microbiota normal da pele e mucosa.

- Os agentes infecciosos, devem passar a defesa inata do hospedeiro, para estabelecer um foco de infecção.

Componentes celulares da resposta imune inata:

- **Neutrófilo:** **Fagócito**, granulócito, defesa contra **bactérias e fungos**
- **Basófilo:** Granulócito, hipersensibilidade imediata e **quadros alérgicos (histamina,** heparina, leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos)
- **Eosinófilo:** Granulócito, resposta imune contra parasitas multicelulares, associados a **quadros de alergia.**
- **Macrófago:** No sangue é chamado de **monócito**, nos tecidos macrófago ou nomes específicos. **Fagócito**, participa na remoção de corpos estranhos, células mortas ou alteradas. **Secreção de citocinas. Atua como célula apresentadora de antígeno (APC)**
- **Mastócito:** **Apenas nos tecidos**, pele, epitélio mucoso e secretam **citocinas pró inflamatórias**. Receptores Toll-like. IgE em suas membranas, tornando o reconhecimento do antígeno mais eficiente.
- **Células dendríticas:** Células com prolongamentos citoplasmáticos. Presente no epitélio e tecidos. Fagocitárias. **Melhores sensores de PAMP e DAMP. Células apresentadoras de antígenos e ativam os linfócitos T.**
- **Células NK:** As células natural killer (NK), ou exterminadoras naturais, são uma classe de linfócitos que **reconhecem células infectadas e estressadas e respondem destruindo essas células e produzindo uma citocina que ativa os macrófagos.**

- **ILC's:** São células derivadas da medula óssea, de origem linfóide com diversas funções microbianas, liberam várias citocinas.
 - ILC1 – Defesa contra vírus
 - ILC2 – Inflamação alérgica
 - ILC3 – Barreira intestinal

SISTEMA COMPLEMENTO

- Cascata de proteínas presentes na circulação e ligadas na membrana, que atuam no sistema de defesa

- É ativado por 3 vias: Alternativa, clássica e da Lectina

- **Via Alternativa:** Algumas proteínas do sistema complemento são ativadas na superfície do microrganismo. Componente da imunidade inata.

(INÍCIO DA VIA: C3 é clivado espontaneamente e a via só continua se tiver um patógeno para o C3b se ligar. C3b, na superfície do patógeno se liga a Proteína Bb, gerando a C3 convertase)

- **Via Clássica:** É desencadeada depois que anticorpos se ligam a microrganismos ou a outros antígenos. Componente da resposta humoral da imunidade adquirida.

(INÍCIO: Ligação da proteína C1 no complexo antígeno + Anticorpo, C1 recruta a C4 e cliva ela em C4a e C4b, e Recruta C2 e cliva em C2a e C2b. Agora C4b+C2a = C3 convertase)

- **Via Lectina:** Ativada quando a proteína plasmática lectina liga-se ao microrganismo.

(INÍCIO:: Lectina se liga a manose na superfície do patógeno. recruta a C4 e cliva ela em C4a e C4b, e Recruta C2 e cliva em C2a e C2b. Agora C4b+C2a = C3 convertase)

- Componente central do complemento é a proteína C3

1) Ligação das proteínas do complemento a uma superfície celular microbiana ou a um anticorpo (3 vias se diferentes)

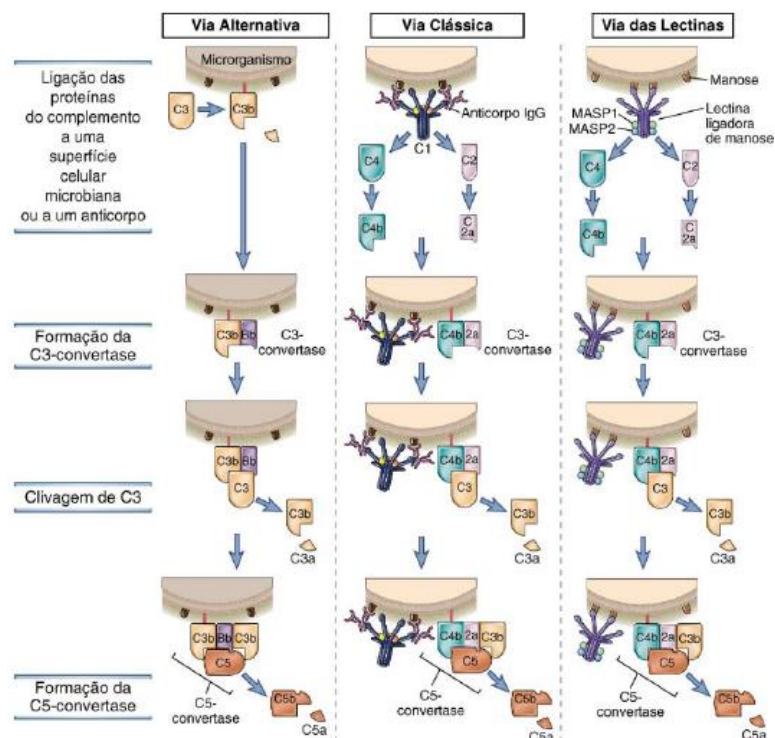
2) Formação da C3-Convertase

3) C3 convertase quebra a C3 em C3b e C3a

4) C3b junto com outras proteínas formam a C5 convertase

5) C5 convertase faz a clivagem da C5 em C5a e C5b.

- **C3a – Inflamação** (recruta mais células)
- **C3b – Opsonização e fagocitose** (marca o microrganismo para ser fagocitado)
- **C5a – Inflamação**
- **C5b – Opsonização**
- **C5b, 6, 7 8 e 9 formam um complexo chamado MAC (complexo de ataque a membrana) – Lise celular**



INFLAMAÇÃO

- É uma reação do organismo a **uma lesão dos tecidos ou infecção**.

- Objetivo da inflamação é **recrutar elementos (células e moléculas) para reparar o tecido e combater o invasor**, é um sinal de alerta.

- Principal célula que inicia a sinalização é o **MACRÓFAGO**, que é ativado quando reconhece partículas estranhas e então secreta substâncias e mediadores químicos, que vão agir ocasionando as modificações teciduais que geram a inflamação.

- Os **mastócitos** também são importantes, pois contêm grânulos com **histaminas**, que é um importante mediador inflamatório.

- Mudanças no tecido onde está ocorrendo a inflamação:

- ✓ **Vasodilatação:** Objetivo de trazer mais sangue ao local (com células e moléculas), fluxo lento, mais sangue chegando gera calor. (Calor e Rubor)
- ✓ **Permeabilidade dos Vasos:** Permite a passagem das moléculas, células, líquidos, oxigênio dos vasos para o tecido (Edema). O edema promove a compressão de terminações nervosas (Dor)
- ✓ **Liberação de fatores de coagulação:** Servem como mediadores inflamatórios e provocam a coagulação de micro vasos, isolando o local, impedindo que os vasos transportem o agente causador da inflamação e contamine outros locais.
- ✓ **Ativação endotelial:** O endotélio expressa as moléculas de adesão, que atrai células para o local da inflamação. (monócitos (macrófago em tecidos) e neutrófilos principalmente)

- A ação dos mediadores na microcirculação resulta nos 5 sinais cardinais da inflamação:

1) RUBOR: Vermelhidão causado pela **vasodilatação**, **aumenta o fluxo sanguíneo no local**, causando essa hiperemia.

2) CALOR: Devido ao **aumento do fluxo sanguíneo**, ocorre nas partes periféricas, febre também contribui para aumento da temperatura local.

3) DOR: **distensão** dos tecidos e **edema**, podem comprimir estruturas nervosas, **sensibilização dos receptores**. (Mediadores: Bradicina, prostaglandinas e serotonina)

4) TUMOR/EDEMA: Acúmulo de fluidos, de células inflamatórias, **saída de líquidos e células nos capilares e vênulas** pós capilares.

5) PERDA DE FUNÇÃO: Edemas severo pode imobilizar o movimento, movimentos inibidos pela dor; Destruição tecidual, necrose, etc.

Migração dos leucócitos para o local da inflamação

- Os neutrófilos e monócitos, migram para os locais da infecção ou lesão em resposta a estímulos quimioatrativos produzidos por células teciduais em **resposta a PAMP e DAMP**.

- Quando um agente infeccioso penetra no tecido, os **macrófagos residentes e outras células, reconhecem o patógeno e respondem produzindo citocinas**.

- ✓ TNF e IL-1: Estimulam as células endoteliais dos vasos próximos expressarem 2 moléculas: **E-Selectina** e **P-Selectina**. E Posteriormente expressar ligantes para integrinas.

- Inicia o recrutamento em 4 etapas:

1) Rolamento:

- ✓ Neutrófilos e Monócitos Expressam carboidratos de superfície que ligam fracamente nas **SELECTINAS**.
- ✓ O fluxo sanguíneo destrói essa ligação, e ela se forma novamente mais adiante, e assim sucessivamente.

2) Aderência forte/marginação:

- ✓ Leucócitos expressam outras moléculas de adesão em suas membranas: **INTEGRINAS**
- ✓ No local da infecção, macrófagos e outras células produzem **quimiocinas**. Essas quimiocinas se ligam a glicoproteínas nas células endoteliais do interior do lúmen.
- ✓ Essas quimiocinas aumentam a afinidade das Integrinas aos ligantes do endotélio
- ✓ A forte ligação interrompe então o rolamento e faz forte aderência.

3) Diapedese

- ✓ Movimento através das paredes dos vasos
- ✓ As Quimiocinas estimulam também a motilidade dos leucócitos

4) Migração

- ✓ Fora do vaso sobre a matriz extracelular, se dirige a locais específicos, por quimiotaxia

OBS: A mesma sequência de eventos é responsável pela migração dos linfócitos T.

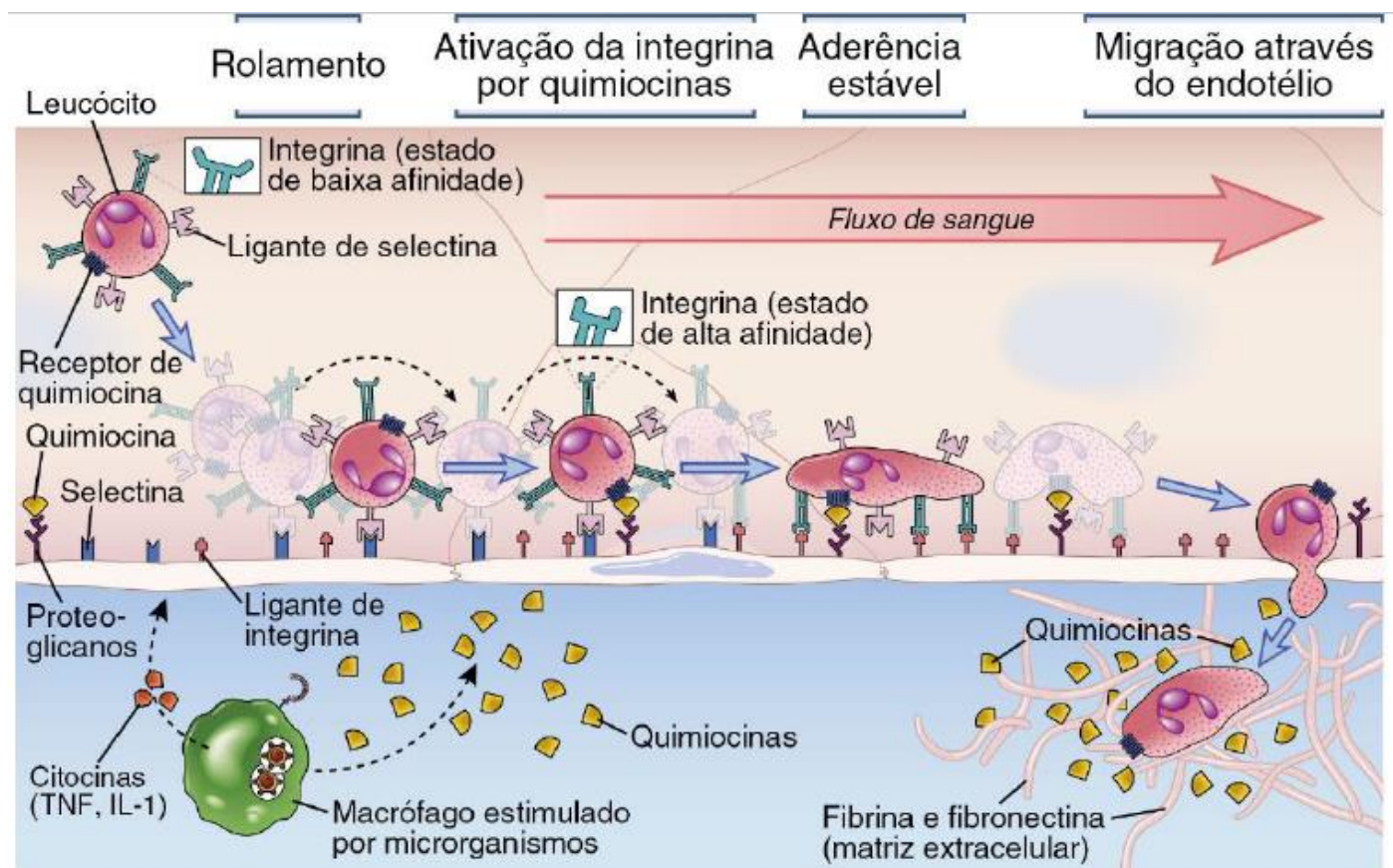
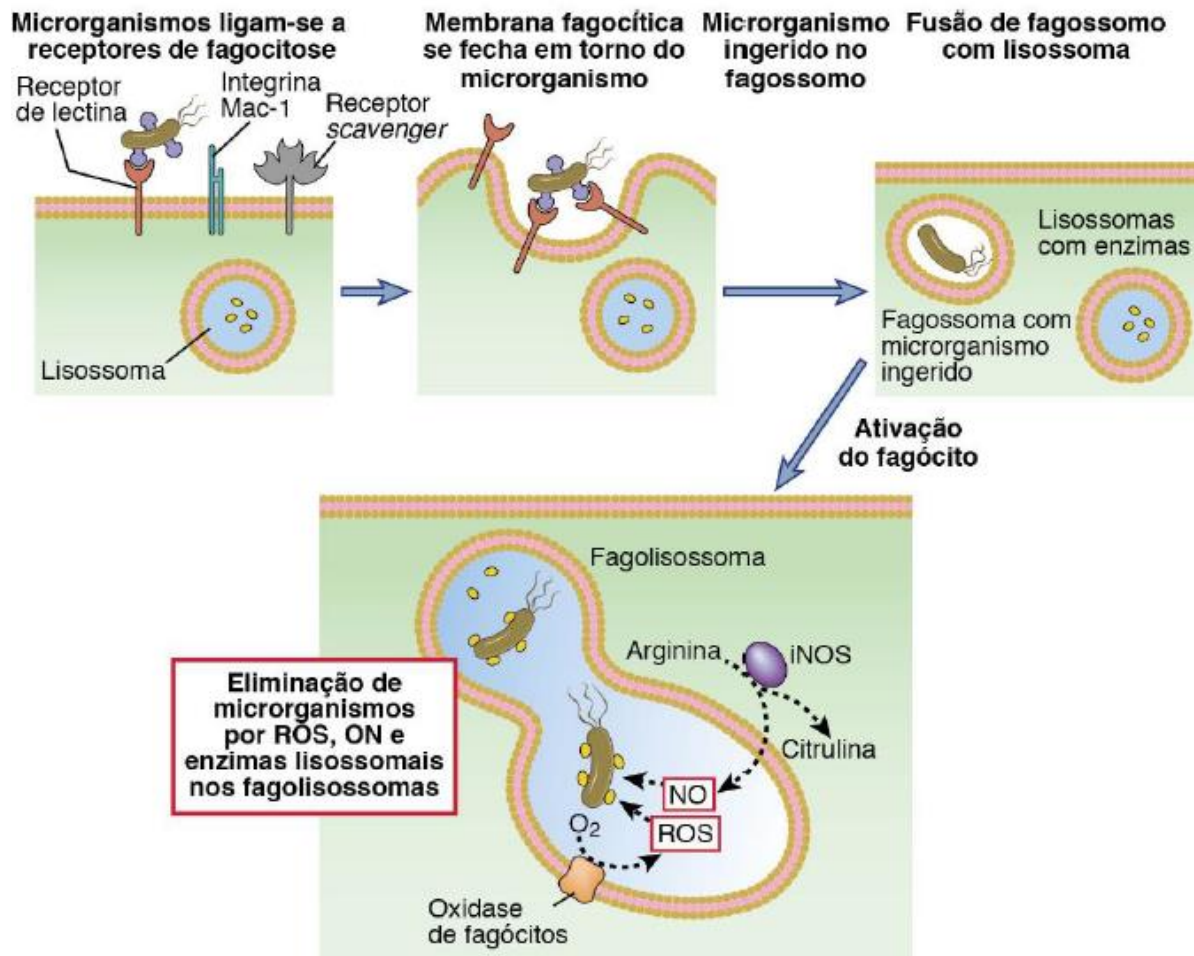


FIGURA 2-16 Sequência de eventos na migração dos leucócitos para os locais de infecção. Os macrófagos que encontram os microrganismos nos locais de infecção produzem citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1)) que ativam as células endoteliais das vênulas próximas a produzir selectinas, ligantes para as integrinas e para secretar quimiocinas. As selectinas são intermediárias na fraca ligação ao endotélio e no rolamento dos neutrófilos; as integrinas estimulam a forte adesão dos neutrófilos; e as quimiocinas ativam os neutrófilos, estimulando sua migração por meio do endotélio para o local da infecção. Os monócitos e os linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

FAGOCITOSE E DESTRUIÇÃO DE MICRORGANISMOS

- Neutrófilos e macrófagos ingerem patógenos e os destroem



ESTÍMULOS QUÍMICOS DA INFLAMAÇÃO

- **AMINAS VASOATIVAS:** **Histamina e Serotonina**

- **Histamina:** estocada em mastócito, basófilo e plaquetas. Ações: **Dor, dilatação ou contração dos vasos e aumento da permeabilidade vascular** (geralmente contrai grandes artérias e dilata as pequenas)

- **Serotonina:** Efeitos semelhantes da histamina, mas tendem a induzir contração

- **PEPTÍDEO VASOATIVO:** **Bradicinina**

- **Bradicinina:** circula inativa no sangue, até ser ativada. Ações: **Dor, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e vasoconstrição.**

- **DERIVADOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO** – (derivados lipídicos)

- Secretado por macrófagos para potencializar a resposta imune.

- **Prostaglandinas, leucotrienos** e tromboxanos -> vasodilatação, atrai células, aumento da permeabilidade vascular, e ativação de neutrófilos e outros macrófagos

Prostaglandinas **são sinais químicos celulares lipídicos** similares a hormônios, porém que não entram na corrente sanguínea, **atuando apenas na própria célula e nas células vizinhas (resposta parácrina)**. São produzidos por quase todas as células, geralmente em locais de dano tecidual ou infecção, pois estão envolvidos em lidar com lesões e doenças. **Elas controlam os processos, tais como aumento do fluxo de sangue, ativação e quimiotaxia de leucócitos, agregação plaquetária e a indução do trabalho de parto.**

- *Prostaglandinas: biossíntese a partir das cicloxigenases (COX)*

- CITOCINAS E QUIMIOCIAS

- Proteínas ou glicoproteínas que são **mediadoras nas reações imunológicas e inflamatórias**.

- Atuam sobre células do sistema imune, vasos, órgãos e SNC -> Ação autócrina e parácrina

- Sist. Imune: Fazem comunicação entre leucócitos (interleucinas) ou entre leucócitos e outras células.

- Principais Tipos:

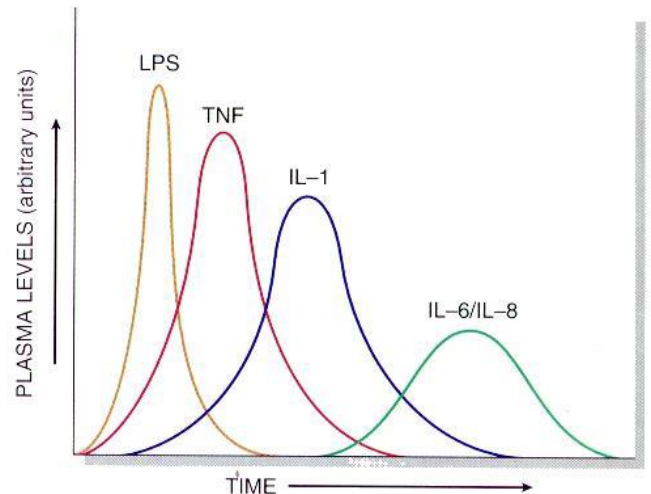
- ✓ Interleucinas (ILs)
- ✓ Fatores estimuladores de colônia (CSF)
- ✓ Interferons (IFNs)
- ✓ Fatores de necrose tumoral (TNFs)
- ✓ Fatores de transformação de crescimento (TGFs)

- TNF, IL-1, QUIMIOCIAS -> recrutamento de neutrófilos no sangue e monócitos aos locais de infecção

- TNF E IL-1 -> indução de febre pela atuação no hipotálamo

- IFN -> produzidas pelas células NK e Linfócitos T -> por isso é uma citocina da imunidade inata e adaptativa.

- IFN 1 -> Inibem a replicação viral.



- **Oxido nítrico (NO):** Vasodilatador, anticoagulante, constitutiva nas células endoteliais e neurônios e induzido nos macrófagos por TNF e IFN

- FEBRE

- Elevação do metabolismo celular e reações enzimáticas, aumenta eficiência do sistema imune.

- Redução da Viabilidade do patógeno – Inativa enzimas do microrganismo.

ANTICORPO

- Imunoglobulinas: Proteínas do tipo gamaglobulinas, com papel no sistema imune.

- Ex: Imunoglobulina G, receptor de células B (IgM) e de célula T (CD3), CD4, CD8, MHC.

Anticorpo:

- Produzidos por linfócitos B (Plasmócitos)

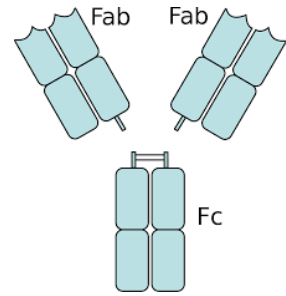
- Cada anticorpo é específico, ou seja, capaz de combater um único antígeno;

- Funções:

- Neutralização: Barreira física (o anticorpo bloqueia a ligação do microrganismo)
- Opsonização: Facilita a fagocitose
- Degranulação de mastócito
- Citotoxicidade celular
- Ativação do Sistema complemento

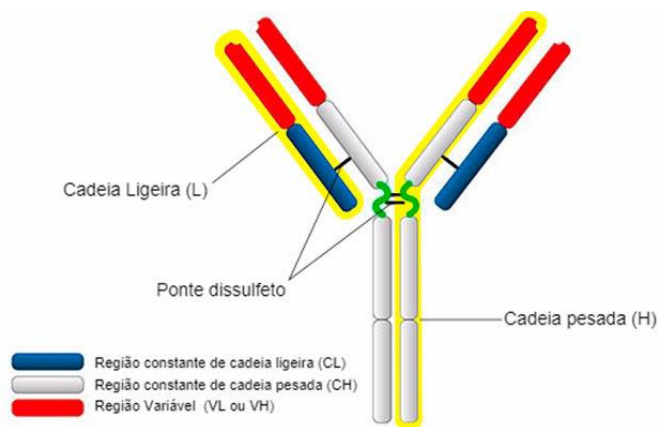
Estrutura:

- Composto por 4 cadeias polipeptídicas: 2 cadeias pesadas e 2 cadeias leves (Kapa e lambda)
- Cada cadeia leve, esta ligada a uma pesada, e as duas pesadas estão ligadas uma a outra por pontes dissulfeto;
- O anticorpo pode ser produzido com cauda ou sem cauda, o que determina se ficará ligado a membrana do linfócito B ou se será secretado.
- Cada cadeia contém uma região variável (Fab) e uma região constante (Fc):



REGIÃO FC

- Domínio constante que determina a classe do anticorpo e é responsável pelas suas funções e por quem este anticorpo será reconhecido (ex: Macrófago, mastócito, eosinófilo, linfócito NK, Sist. Complemento)
- Classes:
 - **IgA** - Cadeia Pesada **Alfa**, **Defesa de Mucosas (presente nas secreções corporais)**, **presente no leite materno**.
 - **IgD** – Cadeia pesada **delta**, não é secretado para o plasma, está na **membrana dos linfócitos B**
 - **IgE** – Cadeia pesada **épsilon**, combate **vermes e reações alérgicas**
 - **IgG** – Cadeia pesada **Gama**, encontrado em quase todos os fluidos, principal Ig na resposta imune secundária, **atravessa placenta conferindo imunidade ao feto**. **Ativa o complemento, estimula a quimiotaxia**. *(É produzido na fase mais tardia da infecção, e permanece circulando no sangue, por isso é um anticorpo de “memória”)*
 - **IgM** – Cadeia pesada **mi**, primeiro anticorpo a ser produzido e secretado, caracteriza infecção recente, quando presente em alta quantidade no plasma (é substituído por IgG)
- Existem monômeros (IgG, IgD, IgE), dímeros (IgA) e pentâmeros (IgM)

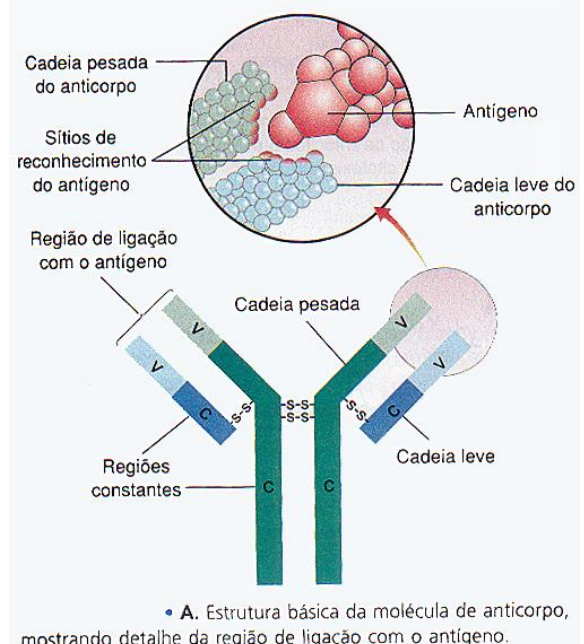
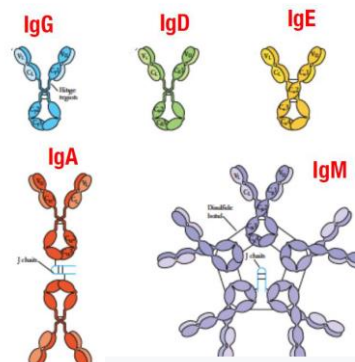


REGIÃO Fab

- Contém os domínios variáveis (CV) das cadeias leves e pesadas;
- Fornece **especificidade do anticorpo ao antígeno**;
- A especificidade é criada ao acaso por meio de recombinação genética;
 - ✓ Gene V, D, J e C (variável, diversidade, junção, constante)
 - ✓ Cadeia Pesada (VDJC)
 - ✓ CADEIA LEVE (VJC)

Aprimoramento do anticorpo:

- Maturação e maior afinidade pelo antígeno
- Mudança da forma de anticorpo de membrana para anticorpo secretado



• A. Estrutura básica da molécula de anticorpo, mostrando detalhe da região de ligação com o antígeno.

- Troca de isotipo: Ex: era IgE e vira IgG

Isótipo	Células às quais se ligam por meio da região Fc	Principais funções
IgG	Macrófagos, linfócitos B, células NK, neutrófilos, eosinófilos	Principal Ig na resposta imune secundária; Meia-vida mais longa (23 dias) de todas as cinco Ig; Ativa o complemento; Estimula a quimiotaxia; Atravessa a placenta, fornecendo ao recém-nascido imunidade passiva.
IgM	Linfócitos B	Fase aguda da infecção; infecção ativa Primeira Ig a ser secretada Ativa o sistema complemento
IgA	Linfócitos B	Ig presente nas secreções corporais, incluindo lágrimas, colostro, saliva e líquido vaginal, bem como em secreções da cavidade nasal, dos brônquios, do intestino e da próstata Fornece proteção contra a proliferação de microrganismos nesses líquidos e ajuda na defesa contra micróbios e moléculas estranhas que penetram no corpo através dos revestimentos celulares dessas cavidades
IgD	Linfócitos B	Atua como receptor de antígeno (juntamente com a IgM) na superfície dos linfócitos B maduros (apenas traços no soro)
IgE	Mastócitos e basófilos	Estimula os mastócitos a liberar histamina, heparina, leucotrienos e fator quimiotático eosinófilo da anafilaxia Responsável pelas reações de hipersensibilidade anafiláticas Níveis aumentados nas infecções parasitárias

ANTÍGENO

- Antígeno é toda substância estranha ao organismo que desencadeia a produção de anticorpos.
- São apresentados pelas APC (células apresentadoras de antígenos), macrófagos, células dendríticas e linfócitos B.
- É apresentado por uma proteína (imunoglobulina) na membrana plasmática chamada de Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)
- **Epítopo:** Região de uma proteína que é reconhecida por uma imunoglobulina (Ac, BRC, TCR)
- **Apiteno:** Região de uma proteína que não gera resposta imune;
- **Parátopo:** Porção do anticorpo que reconhece o epítopo
- Cada proteína pode gerar milhares de epítopos
- Cada epítopo pode gerar uma resposta por um anticorpo diferente.

Resumo Imunologia – Part. 2 (Prof. Carla Bento)

ÓRGÃOS LINFÓIDES

- **Órgãos linfáticos centrais:** Timo e medula óssea

- **Órgãos Linfáticos periféricos:** Baço, linfonodos, Nódulos linfáticos, tonsilas, apêndice, placas de Peyer, MALT (tecido linfóide associado a mucosa)

- Os linfócitos **sofrem diferenciação independente de antígenos nos órgãos linfáticos primários** (timo e medula óssea).

- Os linfócitos sofrem **ativação antígeno-dependente** nos órgãos linfáticos secundários e nos tecidos.

Células:

- **Linfócito T** – Diferenciam-se e amadurecem no TIMO, e se caracterizam pela existência de receptores de células T (TCR). (60 a 80% dos linfócitos). São subclassificados de acordo com as proteínas marcadoras em sua superfície -> CD(nº)

- **Linfócito B** – Diferenciam-se e amadurece na medula óssea, Existência de receptores de linfócitos B (BCR), possuem IgM e IgD Ligadas às membranas.

- NK – Natural Killer – Linfócito especializado em matar célula

TIMO

- **Células:** Linfócito T, células reticulares epiteliais (sustentação), células Nurse, macrófagos

- Maior desenvolvimento no feto -> Involução na Puberdade (*Parênquima vai sendo substituído por tecido adiposo, hormônios (ACTH, sexuais) podem contribuir com a atrofia do timo, por isso a castração tem efeito oposto*)

- Córtex: tem mais células imaturas em proliferação

- Medula: Mais células maduras

- Corpúsculos de Hassal: No timo tem a célula reticular epiteliais, que dá sustentação ao timo, no processo de envelhecimento, elas sofrem queratinização e forma os corpúsculos.

MATURAÇÃO DO LINFÓCITO T

- As células T quando chegam no timo e estão em maturação são chamadas de **TIMÓCITOS**,
- Treinamento para **reconhecer o próprio do não próprio, as células que não conseguem fazer essa distinção ao final são destruídas** (95% dos linfócitos são eliminados por apoptose)
- Aprendem a reconhecer as moléculas do MHC próprias
- **Células Nurse:** envolve o timócito e “ensina” a reconhecer o MHC, (*além de produzirem citocinas para incentivar a proliferação do progenitor de células T*)
- **Macrófagos residentes** fazem apoptose dos timócitos que não são viáveis
- O linfócito T maduro e viável, vai para os linfonodos e baço
- **TECs (células epiteliais tímicas)** – fazem a **seleção positiva dos timócitos**. (permite a sobrevivência daqueles que reconhecem o MHC I e II)

- Os linfócitos adquirem seu repertório de receptores para antígenos específicos capazes de lidar com os desafios antigênicos que os indivíduos encontram durante a vida;

Geração do Receptor de Célula T (TCR)

- Recombinação do Gene do TCR acontece no córtex;

- Seleção aleatória de receptores
- Timócitos que não conseguem fazer um TCR funcional morre;

Seleção **POSITIVA** dos Linfócitos T

- Assegura que **apenas aquelas células em que o TCR reconhece o MHC próprio** consiga se desenvolver
- É mediado pelas TECs (células epiteliais tímicas)
- Células T com afinidade muito BAIXA ou muito ALTA pelo MHC próprio, sofrem apoptose. As com afinidade intermediária continuam o caminho do amadurecimento.

Seleção **NEGATIVA** dos Linfócitos T

- Células T que **não reconhecem antígenos próprios** continuam a se desenvolver.
- 2ª verificação: Pode ser que algumas células T que passaram na seleção positiva, reconhece antígenos próprios como nocivos ao organismo, e vai tentar eliminar (destruição autoimune)
- Essa seleção acontece na região profunda do córtex ou na medula

ÓRGÃOS LINFÁTICOS PERIFÉRICOS

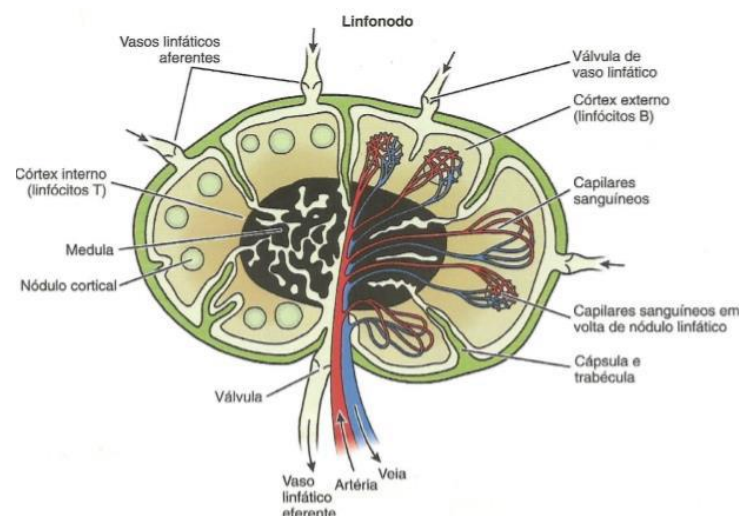
- **Baço:** resposta a antígenos **no sangue**.
- **Linfonodos (ou gânglios linfáticos):** resposta a antígenos **no sistema linfático**.
- **Tecido linfático associado a mucosa (MALT):** resposta a antígenos que entram **pelas mucosas**:
 - ✓ Trato intestinal
 - ✓ Trato respiratório
 - ✓ Trato genito urinário.

LINFONODO

- Estrutura **esférica e encapsulada**, um lado convexo e outro com o Hilo
- Localização: Axilas, virilha, grandes vasos do pescoço, tórax, abdome
- Circulação de antígenos e linfócitos.

- Ativação Linfocitária mediada por antígenos circulantes

- Córtex: Abaixo da capsula
 - ✓ Seios subcapsulares e Peritrabeculares (T. Linfático frouxo)
 - ✓ Nódulos ou folículos linfáticos (centro germinativos)
 - ✓ Região Cortical profunda: Tecido Linfático Denso
- Medula: Centro do linfonodo
 - ✓ Cordões Medulares (Fibras e células reticulares)
 - ✓ Seios Medulares (Recebem a linfa da cortical e comunicam-se com os vasos eferentes)



TECIDO LINFÁTICO ASSOCIADO A MUCOSA - MALT

- Agregados Linfáticos **NÃO ENCAPSULADOS**
- Localizados **na Lâmina própria e submucosas dos tratos gastrointestinal, respiratório e gênito-urinário**
- Intestino = GALT (placas de PEYER)
- Linfócitos T de memória

TONSILAS

- Amígdalas
- **Aglomerado de tecido linfático abaixo do epitélio da boca e faringe**
- Produção de linfócitos que atuam na mucosa
- **Tonsila Palatina, tonsila faringiana e tonsila lingual**

BAÇO

- Maior órgão linfático
- Interposto na Circulação sanguínea
- **Funções:** Sistema Imune, destruição de hemácias, formação de linfócitos, armazenamento de sangue.
- Capsula de tecido conjuntivo Denso
- Polpa esplênica (hemácias, células reticulares, macrófagos, fibras reticulares)
- **Polpa branca (nódulos linfáticos com linfócitos T e B)**
- Polpa vermelha : Sinusóides ou seios esplênicos, Cordões de Billroth ou cordões esplênicos

RECEPTORES DE LINFÓCITOS T E MHC

APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS PARA O LINFÓCITO T

- Os antígenos são **capturados e concentrados nos órgãos linfoides periféricos/secundários**, onde tem **células T circulantes**

- Os **L. T reconhecem e respondem aos antígenos** (associados a células APC, não a eles livres): Eliminam microorganismos intracelulares e ativa L. B e macrófagos.

- MHC expressa na célula hospedeira o antígeno associado a esta.

- **Características de antígenos Reconhecidos por Células T:**

- Reconhecem peptídeos Lineares e não outras moléculas

- Reconhecem peptídeos associados á célula e não antígenos solúveis

- As células T CD4 e CD8 reconhecem preferencialmente antígenos ingeridos a partir **do ambiente extracelular contidos em vesículas**, e **antígenos produzidos no citosol, respectivamente**.

- **Imunidade mediada por linfócitos T**

- Os L. T Reconhecem o antígeno via receptor especializado: TCR (Receptor de célula T)

- O TCR reconhece o antígeno e transmite um sinal para o interior da célula T, provocando uma resposta

MHC – COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATILIDADE

- São também conhecidas por **HLA – antígeno leucocitário humano**

- Peptídeos Reconhecidos por linfócitos

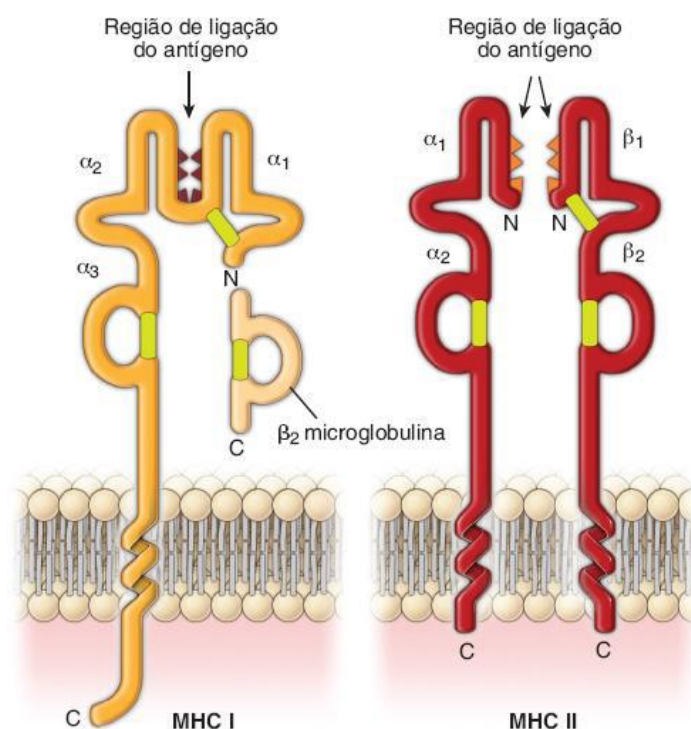
- Exibem fragmentos curtos de proteínas próprias e não próprias na superfície das células

- Essas proteínas ligam-se ás moléculas do MHC dentro das células e são transportadas até a superfície celular.

✓ **MHC I** -> Próprio, proteína de superfície das células nucleadas e plaquetas, individual (*exceção hemácias não tem*)

✓ **MHC 2** -> Fabricado pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), expressa parte do patógeno e apresenta as células T, detecta agentes fúngicos, virais, micro bacterianos e células tumorais.

- Conformação diferente de MHC I e MHC II: I possui uma cadeia alfa e uma cadeia beta completamente diferentes, já o MHC II apresenta uma cadeia alfa semelhante a cadeia Beta.



Característica	MHC de classe I	MHC de classe II
Cadeias polipeptídicas	α e $\beta 2$ -microglobulina	α e β
Localizações de resíduos polimórficos	Domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$	Domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$
Sítios para ligação para correceptor de célula T	CD8 se liga principalmente ao domínio $\alpha 3$	CD4 se liga a um bolso criado por partes dos domínios $\alpha 2$ e $\beta 2$
Tamanho da fenda e tipo da ligação do peptídeo	Acomoda peptídeos de 8 a 11 aminoácidos de comprimento	Acomoda peptídeos de 10 a 30 aminoácidos de comprimento
Nomenclatura		
Humana	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

MHC I

- A expressão de moléculas do MHC é aumentada pelas citocinas, durante as respostas imunes inata adaptativa
- Resposta aumentada pelos Interferons tipo I (IFN alfa e beta)

- MHC I -> Linfócito T citotóxico (CD8) -> Citotoxicidade

- O TCR da células T, tem que reconhecer o antígeno e o MHC, se liga em ambos -> **Restrição ao MHC**

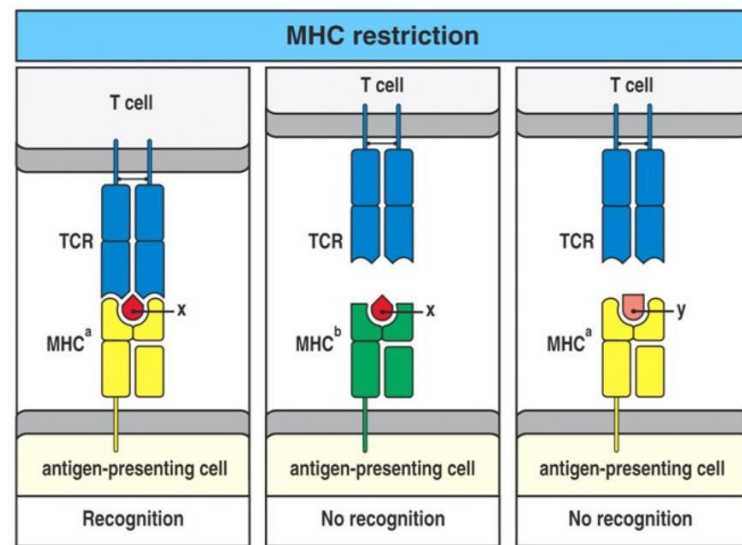
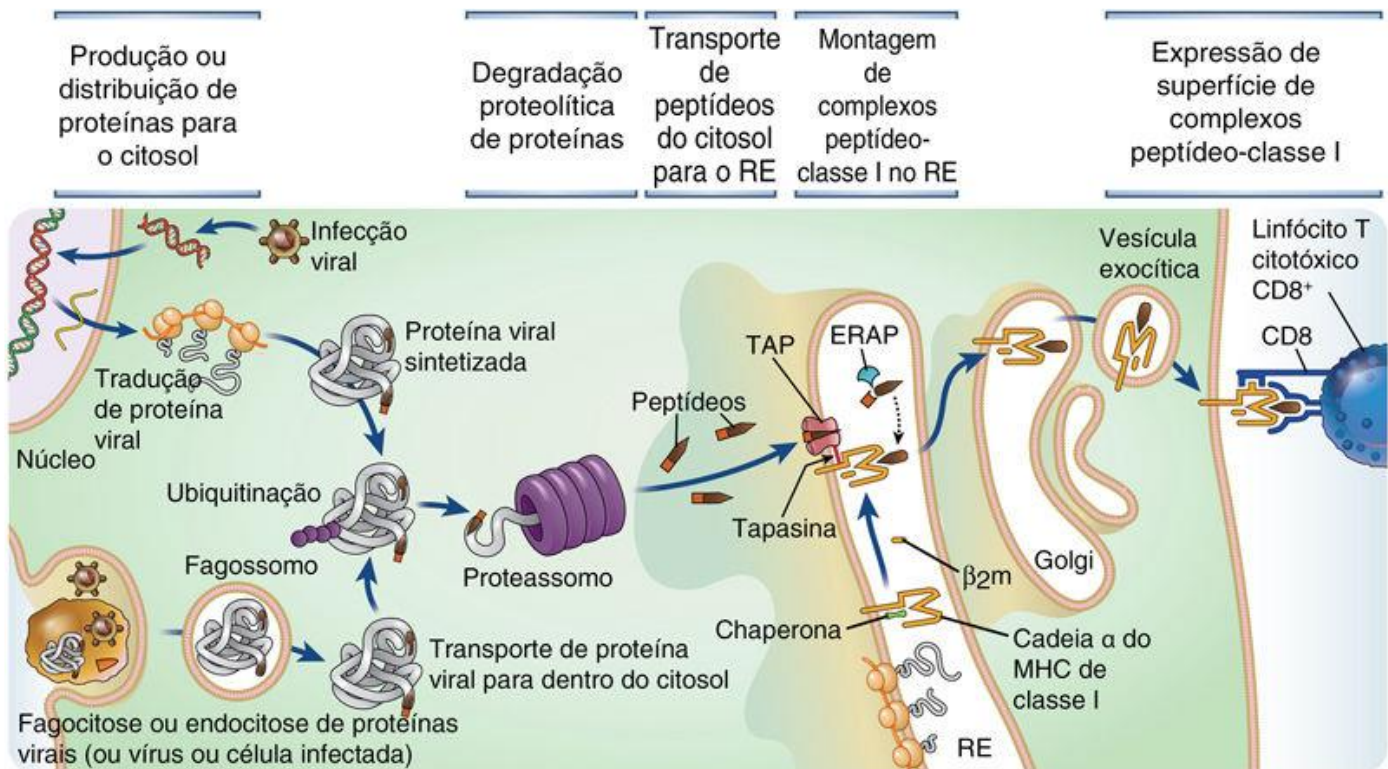


Figure 5-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Via do MHC I de apresentação do antígeno

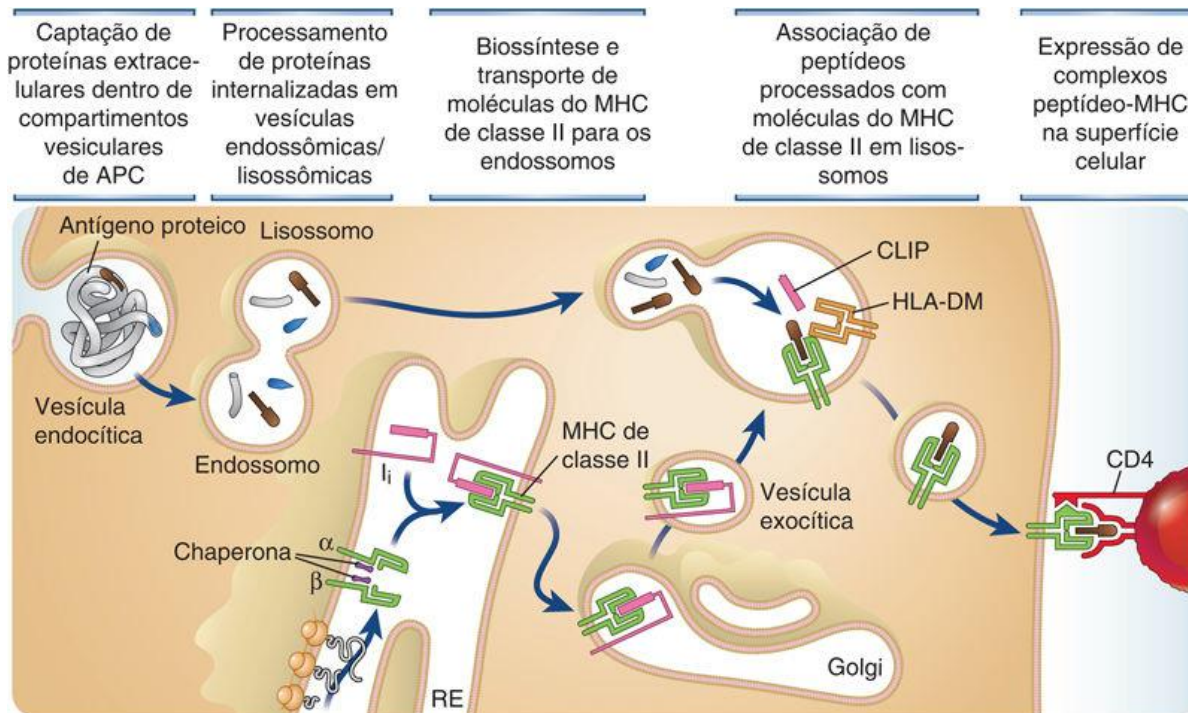


MHC II

- A expressão de moléculas de classe II é regulada por citocinas e outros sinais em diferentes células
- O Interferon é a principal citocina envolvida na estimulação da expressão de moléculas de classe II em APCs

- MHC II -> Linfócitos T helper/auxiliares (CD4) -> Citocinas

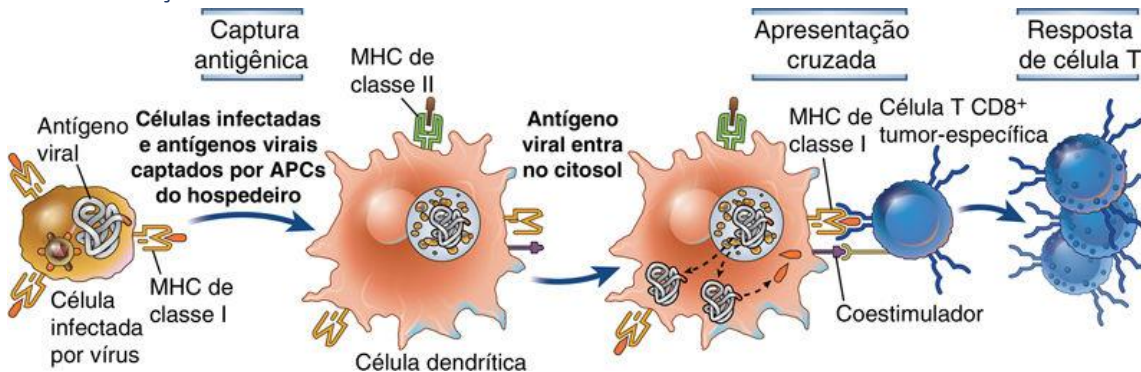
Via do MHC II para apresentação do antígeno



- **As variações genéticas nas moléculas do MHC afetam:**

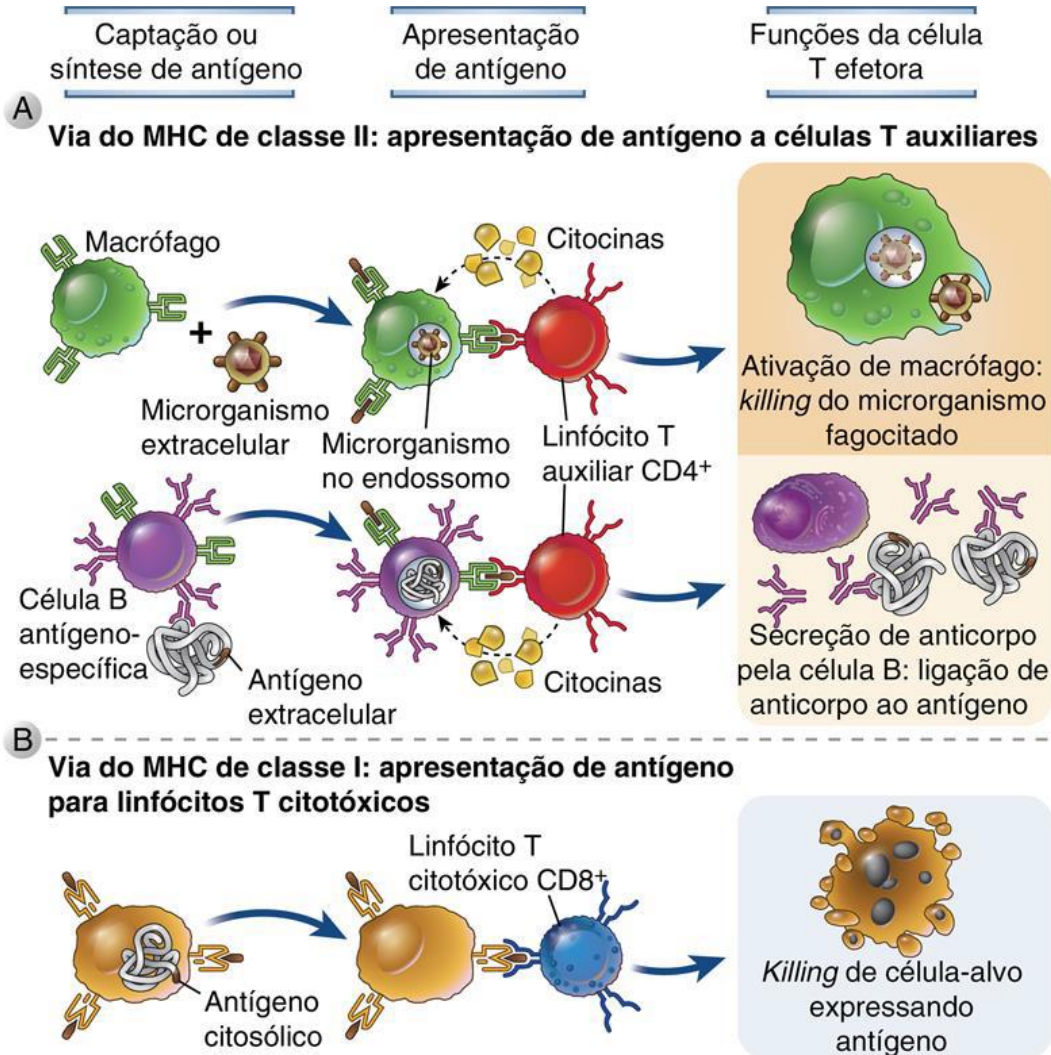
- A habilidade em induzir a resposta imune, incluindo o nível de produção de anticorpos;
- A resistência ou a suscetibilidade a doenças infecciosas;
- A resistência ou a suscetibilidade a doenças autoimunes ou alergias.

APRESENTAÇÃO CRUZADA



- Células infectadas com microrganismos intracelulares, como vírus, **são ingeridas por células dendríticas e os antígenos dos microrganismos infecciosos são transportados para o citosol e processados pelos proteassomos** (não mostrado), e **apresentados em associação com moléculas do MHC de classe I** a células T CD8+. **Assim, as células dendríticas são capazes de apresentar antígenos vesiculares endocitados pela via de classe I.** Note que as mesmas APCs que fazem apresentação cruzada podem exibir antígenos associados ao MHC de classe II oriundos do microrganismo para reconhecimento pelas células T auxiliares CD4+ (não mostrado).

Natureza das respostas de Células T



- Apresentação de antígenos extracelulares e citosólicos a diferentes subpopulações de células T efectoras.

- A -> Os **antígenos extracelulares são apresentados por macrófagos ou linfócitos B a linfócitos T auxiliares CD4**, os quais ativam macrófagos ou células B e eliminam os antígenos extracelulares.
- B -> Os antígenos citosólicos (localizadas no citosol) **são apresentados por células nucleadas aos Linfócitos T citotóxicos CD8**, os quais matam (lisam) as células que expressam os antígenos.

OBS: Existem células que não são as CD4 e CD8 que são capazes de identificar antígenos sem o MHC – NK e Células T $\gamma\delta$.

ASSOCIAÇÃO ENTRE O SISTEMA MHC E AS DOENÇAS AUTOIMUNES ENDÓCRINAS

Diabetes Mellitus Tipo 1

- ✓ A maior contribuição vem da região onde estão localizados os genes do MHC, situado no cromossomo 6p21.

Doença de Graves (DG)

- ✓ **Perda da tolerância a antígenos tireoidianos** e a iniciação de uma **reação auto imune mantida dirigida à tireóide e a antígenos orbitais**, ainda não identificados.

- ✓ Estudos populacionais têm demonstrado diversas associações entre DG e o polimorfismo dos genes de MHC

Tireoidite de Hashimoto

- ✓ Distúrbio autoimune de resposta imune direcionado a tireóide.

Doença de Addison

- ✓ Destruição do córtex adrenal e consequente insuficiência adrenocortical, associada ao MHC.

Síndrome poliglandular autoimune

- ✓ Insuficiência múltipla das glândulas endócrinas associadas a uma doença autoimune

Insuficiência ovariana prematura

- ✓ Início da menopausa antes dos 40
- ✓ Associação com MHC