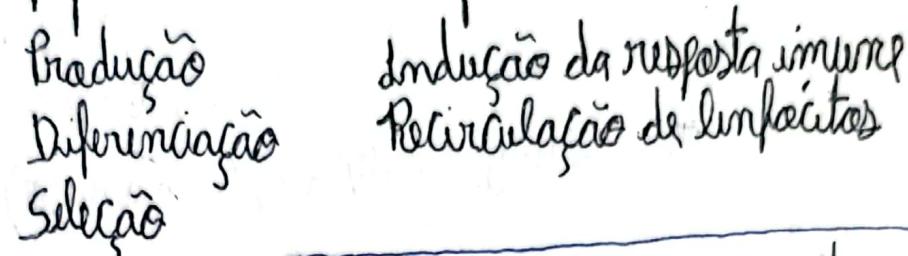


## Introdução ao sistema imunológico

- Componentes celulares: glóbulos brancos e leucócitos
- Componentes não-celulares: proteínas do complemento e anticorpos

## Órgãos linfoides primário x secundário



Basófilos, eosinófilos, dendríticas, NK

Proteínas séricas da R. imune inata: complemento C1C<sup>s</sup>23  
 células da R. imune inata → Fagócitos (macrófagos, neutrófilos) NK.

Especificidade: É características de patógenos relacionados.

- R1
- ↳ Da adaptativa: epitópos抗igenicos microbianos e não microbianos
  - ↳ Proteínas séricas: anticorpos
  - ↳ Células: linfócitos

P2

Primeria linha de defesa: pele e mucosas

- Células epiteliais justapostas e queratinizados; muco, cílios
- Ácidos graxos; Enzimas (lisozimas e pepsina), peptídeos antibacterianos; defensina e criptina
- Microbiota

## Neutrófilo

- Tempo de vida 6 horas na corrente sanguínea e 1 a 2 dias nos tecidos
- Grânulos específicos ou secundários (lactoferrina e catelicidina)
- azurofílos ou primários (mieloperoxidase, proteína de aumento da permeabilidade/bactericida (BPI), Defensina, Serino protease, Neutrófilo elastase e Cathepsin G)

## Terciários (catesmina, gelatinase)

## Eosinófilo

- Baixa prevalência em indivíduos saudáveis (1 a 5%)
- Contra helmintos e alergias
- Produzem ROS, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas.
- Não é encontrada na pele, pulmão e cérebro.
- Tempo de vida na circulação 12 horas.

## Basófilo

- Hipersensibilidade imediata e quadros alérgicos
- libera histamina, heparina, leucotrienos, tromboxano e prostaglandina
- 12 HRS na circulação.

## Monócito

- Elimina corpos estranhos nos tecidos (macrófago)
- Remoção de células mortas

## Mastócito R3

- Apenas nos tecidos
- Expressam Toll-like → Desgranulação
- Citoquinas pró-inflamatória
- Histamina, Sulfato de heparina, prostaglandinas, leucotrienos, citoenzimas e amas

2 Células dendríticas → APC → Imunidade adaptativa

03

### Células NK R4

- Infecções víricas e combate a células tumorais
- Citotóxicas → granzinas e perforinas
- Fígado e útero-grauvidade Ativação de macrófagos
- IL-2, IFN-γ → Morte das mi.

### Outras células linfoides inatas (Pg. 141) R5

#### X Exploração clonal

- Formação de órgãos linfoides secundários durante a organogênese
- Produzem citocinas = células auxiliares

#### X Receptores de células T

##### ILC1

- Parecida com a NK <sup>TH1</sup> → Imunidade tipo 1 (ativação de macrófagos)

defesa contra vírus

##### ILC2

- Contra parasitos extracelulares grandes <sup>TH2</sup> (Helmintos)
- Alergias

##### LTI (Lymphocyte tissue-inducir)

- Organizador das células mesenquimais → Formação dos órgãos linfoides secundários

##### ILC3

- Bactérias e fungos → Imunidade tipo 3 (fagocitose, peptídeos antimicrobianos)

##### Exemplos de PAMP's, DAMP's R6

microbianos

DNA de fita simples

HSP's → proteínas induzidas por estresse

RNA de fita dupla

Ácido nítrico

Proteínas → Pilina

Proteínas nucleares, HMG-B1

→ Elagelina

ZPS DNA não metilado

Proteínas nucleares, HMG-B1

Mannose

Bactérias gram ~~positivas~~ negativas

## Receptores de reconhecimento padrão R7

04

- Toal
- Fornil peptídeo
- Receptor de manose
- Scavenger

- Não clonal - ] Todos da membrana

## • Nod

(vírus)

Alguns TLR's e outros sensores citosólicos ativam fatores de transcrição que estimulam a produção de interferon tipo I IFN- $\alpha$  e  $\beta$

## Fagocitose R8

- 1º Receptores / Microorganismos
- 2º Membrana englobra
- 3º Fagossoma
- 4º Fagossoma + lisossoma
- 5º Ativação  $\rightarrow$  ROS, NO, enzimas.

Ativação dos eosinófilos  $\gamma\beta_2$ ,  $R9 \rightarrow$  Ativa eosinófilos

Células TC D4 $^+$   $\rightarrow$  TH2  $\rightarrow$  IL5

Estimula a produção de IgE

IgE opsonização dos helmintos ligam-se a receptor Fc  $\rightarrow$  Desgranulação

(Proteínas BA)

Eosino

Mastócito

## Sistema Complemento

- Proteínas ligadas à membrana

↳ Enzymas protiolíticas

Q1

- Aтивação = cascata enzimática com 3 vias de ativação:

- Alternativa: proteínas não ativadas na superfície do microorganismo

↳ Faz parte da imunidade inata.

"complemento" dos anticorpos

- Clássica: é ativada depois que anticorpos se ligam a microorganismo

↳ Faz parte da imunidade adquirida, parte humoral.

MBL

- Lectina: é ativada quando a proteína ligante de manose se liga a manose da superfície do microorganismo, ela ativa as proteínas do complemento.

↳ Faz parte da imunidade inata.

Q2

### • Principais componentes

- Proteína C3 que é clivada em C3B que se liga a membrana do microorganismo e ativa outras proteínas.

- Proteína C3B reveste os microorganismos, ligando-os as células fagocitárias (inflamação)

- Proteínas C5A e C3a são quimioatrativas para fagocitos

- Complexo proteico polimérico → lise osmótica pela fentubulação da permeabilidade da barreira (Complexo de ataque a membrana)

### Clássica

- IgM ou IgG, regiões Fc ficam acessíveis para proteínas do complemento

### Regulação do complemento

- Edema angioneurótico hereditário

- Deficiência em C1-INH  $\Rightarrow$  Ativação excessiva de C1  $\Rightarrow$  Vasoativos

- Hemoglobinúria paroxística noturna

- Deficiência na síntese de proteínas de membrana como a DAF e MCP

## Via alternativa

- 1º Hidrólise de C3B  $\rightarrow$  C3b
- 2º Depósito de C3b na membrana
- 3º Formação de um substrato C3b + fator b
- 4º Degradação do fator b e formação da fragmento bb
- 5º Formação do complexo C3b Bb
- 6º Esse complexo ou "C3 convertase" forma mais C3b
- 7º Com o aumento, eventualmente, juntando C3b Bb C3b apelidada como "C5 convertase"
- 8º Ruptura da C5 e etapas finais da ativação do complemento.

## Via clássica

- 1º Ligação de IgM ou IgG
- 2º Aproximação de duas regiões Fc que se tornam acessíveis as proteínas do complemento.
- 3º C1 se liga as duas regiões adjacentes
- 4º Ligação e clivagem de C4 e C2  $\rightarrow$  C4b 2b que se liga a membrana  $\hookrightarrow$  C3 convertase
- 5º Formação de C3b e aumento ate:
- 6º C3b + complexo C4b2b e formação da C5 convertase

## Via das lectinas

- ~~1º~~ 1º Ligação da MBL ao microorganismo = C1

- 2º Ativação de C4 e C2 = Via clássica **Resultado final:**

- Clivagem de C5  $\rightarrow$  C5b que se liga a C6, C7, C8 e C9

Pore formação  $\downarrow$  Releituração  
(Poli-C9)  
C3 (MAC)

## Funções do sistema complemento

CR1

R4

07

- Opsonização ( $C3b$  é reconhecido pelos fagocitós)
- Dése pelo MAC  $C4b$
- Inflamação pelos fragmentos de  $C5$ ,  $C4$  e  $C3$
- R. imunes humorais ( $C3d \rightarrow$  Receptor CR2 de "LB")

## Regulação da ativação do SC

- DAF  $\rightarrow$  Fator de aceleração da decaimento
  - Interrompe a ligação do fator-b com  $C3b$  ou  $C4b2a$  com  $C3b$
- MCP  $\rightarrow$  Proteína coator de membrana
  - Proteólise de  $C3b$
- C1 INH  $\rightarrow$  Proteína inibidora de C1

## Resposta inflamatória aguda

R1, R2

### Sinais cardinais da inflamação

- Rubor
- Tumor
- Calor
- Dor
- Perda de função

- Estímulos para infecções inflamações
- Infecção: bacteriana, viral, fúngica, parasitária
  - Necrose tecidual: hipóxia, isquemia, trauma, lesão física ou química.
  - Corpos estranhos
  - Reações imunes

## Componentes da inflamação aguda

R3

- Alteração no calibre vascular, no fluxo, na permeabilidade
- Mudanças estruturais na microvasculatura  $\rightarrow$  Exsudato
- Emigração de leucócitos da microcirculação  $\rightarrow$  Diafese

Pressões que mantém o sangue dentro dos vasos:

- Coloidosmótica
- Pressão osmótica

Vasodilatação → Calor e vermelhidão R4

Histamina e óxido nítrico → Também promove relaxamento das células endoteliais

Estase:

Acumulo de leucócitos

Contato entre endotélio ativado e leucócitos

Serotonina: vasoativa, plaquetas e células neuroendócrinas, aumenta R6

a permeabilidade vascular.

Metabolitos do ácido araquidônico (AA): Componente da membrana celular.

- Prostaglandina: reações vasculares e sistêmicas da inflamação (dor febre)
- Leucotrienos: quimiotaxia, atraição de leucócitos e reações vasculares.
- Tijoxinas: inibidores da inflamação

Os corticosteroides agem a nível de expressão gênica diminuindo a produção de todas as citocinas. Nessa está incluso a síntese das fosfolipases.

Os AINE'S agem inibindo a COX-1 & COX-2 → Processo inflamatório R7

Aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco → Homeostase, pH estomacal e agregação plaquetária

- Fator ativador de plaqueta (PAF) R8 09
- Causa vasoconstricção, broncodilatação, aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, desgranulação e explosão oxidativa.

- Espécies reativas de oxigénio R9
- Causa lesão tecidual e pode inativar antiproteases
  - Pode induzir a produção de quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão.

- NO R10
- Produzido pelo endotílio, neurônios e células do S.I.
  - Microbicida - Vasoconstricção, inibição da agregação plaquetária e recrutamento de leucócitos.

- Bradicinina R11
- ↑ permeabilidade vascular
  - Promove a contração do músculo liso
  - Dilatação dos vasos sanguíneos e dor quando injetada na pele.

### Padrões morfológicos de inflamação R12

- Serosa: derramamento de fluido fino, derivado do plasma (bolhas na febre) ou degradação de células mesoteliais (peritônio, pleura e pericárdio)
- Efirinosa: exsudato fibroso, característico de inflamação na revestimento de cavidades do corpo (meninges, pericárdio, pleura)
- Inflamação supurativa/purulenta: exsudato purulento, tecido necrótico, neutrófilos e micro-organismos.
- Úlcera: ferida de tecido necrótico inflamatório. Com cronicidade ocorre fibrose e acúmulo de linfócitos

## Sistema cardiovascular

40

- Transporte de oxigênio;
- Distribuição de nutrientes;
- Remoção de resíduos metabólicos;
- Transporte de hormônios;
- Regulação da temperatura corporal;
- Manutenção do equilíbrio ácida-base;
- Resposta a agentes invasores.

R.1

## O sangue

R.2

- Soro é o plasma sem fibrinogênio e fatores de coagulação
- Plasma é um líquido composto por água, componentes orgânicos, inorgânicos e lipídicos, além das proteínas e fatores de coagulação.
- Hematócrito é a porcentagem de células vermelhas do sangue em relação ao volume total de sangue. 40% a 50% em H e 35% a 45% em M.

R.3

A pressão hidrostática é gerada pela contração do ventrículo e resistência vascular, de dentro para fora, forma o fluido intersticial.

## • Pressões para fora:

R.4

- Capilar
- Coloidosmótica do líquido intersticial (pressão coloidosmótica)

## • Pressões para dentro:

- Fluido intersticial
- Coloidosmótica do plasma (albumina...)

- Órgãos linfoides secundários
- Linfonodos - Placas de Peyer
  - MALT
  - Tonsilas

R5

No timo temos o córtex e a medula, no córtex temos maior concentração de linfócitos.

R6

No linfonodo temos:

- Folículos, onde se concentram as células B. Durante a resposta: centro germinativo.
- Paracôrtez, onde se encontram os linfócitos T
- Saída: vasos linfáticos eferentes

No baço temos:

- Bainha linfóide, linfócitos T
- Folículos, células B
- Saída: veias

Os linfócitos entram através de uma vênula endotelial alta (HEV).

As células T virgens expressam um receptor de superfície chamada L-selectina que se une a ligantes de carboidratos expostos apenas pela HEV

Circulação de leucócitos R7

- Os linfócitos T efetores precisam localizar e eliminar os organismos nos locais de infecção.
- Os linfócitos B efetores permanecem nos órgãos linfoides.

A migração dos leucócitos para o sangue para os tecidos:

- Adesão fraca as células endoteliais
- Adesão firme
- Transmigração

Antes disso:

12

- 1º Reconhecimento do antígeno pelos M residentes
- 2º Produção de TNF- $\alpha$  e IL-1
- 3º Estimulação da expressão de P-selectina e E-selectina
- 4º Rodamento
- 5º Expressão das selectinas integrinas

Paralelamente: produção de quimiocinas que se ligam as glicoproteínas na superfície luminal

Moléculas de adesão e células T (Pg 93)

- 1
- Antígeno 1 ou LFA-1 ou Leukocyte function-associated antigen
  - Molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) - intercellular adhesion molecule-1
- LT                          APC/S  
LFA → ICAM-1  
                            ( Neutrófilos, monócitos e células T )

Esta interação também está presente entre leucócito e endotelia

2º VLA-4

Monócitos, células T

• VCAM-1

Essa interação ocorre entre o endotelia e as células.

3º MAC-1

N<sub>K</sub>, monócitos, células T, B → migração para o intestino

Mais:  
• Medeia a adesão ao endotelia;

• Receptor do complemento

Complemento pg 12 Pg 111

Células T ativadas não induzidas a expressar altos níveis de ligantes para L-selectina e P-selectina.

Formas de alta afinidade das integrinas LFA-1 e VLA-4

Q TNF e IL1 fazem com que a endotelia expresse "L" e "P" selectins.  
Resultando ate o aumento da afinidade da integrina pela ligante.

Guanilinas direciona a migração

# Anticorpos e抗原as

13

- Receptores de抗原os dos linfócitos B (anticorpos ligados a membrana) & anticorpos secretados reconhecem formas ou conformações de macromoléculas: R1
- Proteínas
  - Lipídios
  - Carbohydratos
  - Núcleos nucleicos.
- Receptores de célula T da's reconhecem peptídeos da MHC
- Porção de reconhecimento de抗原o (V), regiões variáveis.
- Porção constante R3
- Complexo receptor da célula B (BCR) B, all, receptor.
  - Complexo receptor da célula T (TCR) R1

Epitope: região do抗原o que se liga ao anticorpo R2

Paratope: região do抗原o que se liga ao epitope.

Estrutura do anticorpo → região variável R3

- Duas cadeias livres → Região constante
- Duas cadeias fechadas

Fragmentos do anticorpo e seus nomes:

- FAB: combinação das regiões V das cadeias livres e pesadas  
Fração de ligação ao抗原o
- FC: domínios da região C, interage com as outras C da SI.

Fração cristalizável

Imunogênio: moléculas que estimulam as respostas imunes. R6

14

Antígenos infeciosos e não infeciosos. R7

## • Tipos de epitópos

R8

- Conformativo: forma, estrutura da proteína.
- Lineares: epitopo acessível sem necessidade de alterações na estrutura
- Neoantígenos: surgem a partir de mutações

Moléculas de MHC e Apresentação aos linfócitos T (Pg 51)

• O MHC é um locus genético cujos produtos principais desempenham o papel de moléculas apresentadoras de antígeno. R1

↳ Genes que codificam o MHC e outras proteínas  
↳ Proteína de membrana

• HLA - Human leukocyte antigens • Dois conjuntos de genes -  
polimórficos - MHC de classe I

- MHC de classe II

• MHC I R2

- 1 cadeia alfa + proteína  $\beta$ -microglobulina

- Linfócitos T CD8+

- Proteínas atosílicas

(Valeton aqui para entender sobre a introdução da apresentação aos CD8)  
Pg 53

• MHC II R3

- 2 cadeias, alfa e  $\beta$

- Linfócitos T CD4+ (rimini acordi at.o.s)

- Macrófagos, linfócitos B e células dendríticas

• Imunidade intracelular (contra patógenos)

- Proteínas de vesículas intracelulares (pode fazer endocitose)

O MHC pode apresentar peptídeos estranhos ou próprios.

O MHC está sendo sintetizados constantemente.

Células T que respondem a autoantígenos são destruídas.

- Processamento antigenílico - Proteína  $\rightarrow$  Peptídeos

R3

1.1 O domínio α3 é constante e contém o local de ligação para o receptor CD8. (MHC-I) R4 Peptídeo + co-receptor

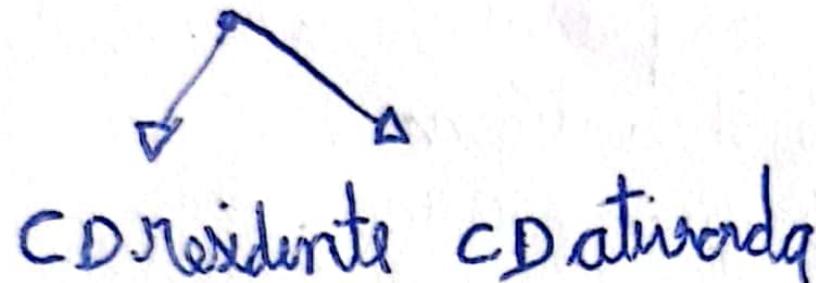
Efeitos da apresentação de MHC

R5

- MHC I → Morte da célula alvo expressando o antígeno
- MHC II → Ativação de macrófagos  
Secreção de anticorpos (Ativação de macrófago)

Ativação da Célula T imatura pelas Células dendríticas

R6



- Localização estratégica
- Com receptores
- Migram pelas vias linfáticas
- MHC, coestimuladores e citocinas.

Subtipo	Concentração	Meia vida	Estrutura secretada	Funções
Ig A	3,5 mg/mL	6 dias	monômero, dímero, trímero	Imunidade de mucosas; Ativação do complemento alternativo/clássica
Ig D	Tracos	3 dias		Receptor de抗ígenos de células B virgens
Ig G	13,5 mg/mL	23 dias	Monômero	Oxigenização para fagocitose; Ativação da via clássica do complemento Citotoxicidade mediada por células Imunidade neonatal
Ig E	0,05 mg/mL	2 dias	Monômero	Ativação de mastócitos e eosinófilos Defesa parasitária contra parásitos helminticos.
Ig M	1,5 mg/mL	5 dias	Pentâmero	Receptor para抗ígenos em células B virgens Ativação da via clássica do complemento

• FcRN se liga aa Ig G e aumenta sua meia vida.

RS