

## Parte 2: Modelagem da Resposta do Sistema Imune

Marcelo Lobosco

Universidade Federal de Juiz de Fora

### Aula 01 - Visão Geral do Funcionamento do Sistema Imune Humano

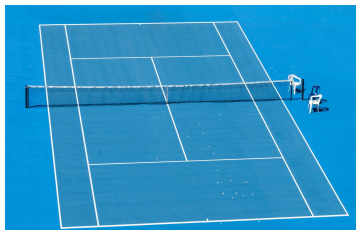
## Conceitos Básicos sobre o Funcionamento do Sistema Imune

# Introdução

- ▶ Organismo possui três linhas de defesa contra invasores:
  - ▶ barreiras físicas,
  - ▶ sistema inato, e
  - ▶ sistema adaptativo.

## Barreiras Físicas

- ▶ Primeira linha de defesa contra invasores.
- ▶ Basicamente constituídas de:
  - ▶ epitélio (dois metros quadrados),
  - ▶ suco gástrico,
  - ▶ lisozima (presente na saliva e lágrimas),
  - ▶ microbiota, e
  - ▶ mucosa dos tratos digestivo, respiratório e reprodutivo (quatrocentos metros quadrados: duas quadras de tênis!).
- ▶ Grande área a ser defendida.



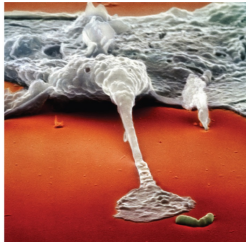
# Sistema Inato

- ▶ Segunda linha de defesa:
  - ▶ atua contra invasores que passaram pelas barreiras físicas.
- ▶ Inato porque compartilhado por todos os animais, vertebrados e invertebrados.
  - ▶ Presente há mais de 500 milhões de anos.
- ▶ Resposta rápida e independente do patógeno.

## Sistema Inato

- ▶ Imagine que uma única bactéria esteja presente em uma farpa que tenha entrado em sua pele.
- ▶ Após entrada da bactéria, região fica vermelha e inchada.
  - ▶ Sinal que sistema inato começou a defender o organismo.
- ▶ Leucócitos vagam pelo tecido para defender corpo de possíveis ataques.
  - ▶ Tecido não é sólido; aspecto esponjoso.
  - ▶ Células podem se mover livremente pelos espaços.
- ▶ Macrófago é uma destas células.

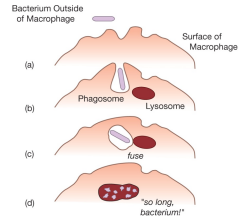
- ▶ Macrófagos não ficam esperando até esbarrar em uma bactéria
  - ▶ Receptores em suas superfícies reconhecem moléculas “perigosas”, características de invasores microbianos comuns.
  - ▶ Alertam macrófago do perigo.
  - ▶ Macrófago se dirige na direção do micróbio que está emitindo a molécula.



◀ ◻ ▶ ◀ ◻ ▶ ◀ ≡ ▶ ◀ ≡ ▶ ≡

## Sistema Inato

- ▶ Quando encontra bactéria, macrófago primeiro a engolfa em vesícula chamada fagossomo.
- ▶ Vesícula levada para interior do macrófago...
- ▶ ...onde funde-se com outra vesícula, o lisossomo.
- ▶ Lisossomo contém enzimas que destroem bactéria.
  - ▶ Enzimas tão potentes que poderiam matar próprio macrófago se lançados dentro do mesmo.
- ▶ Processo chamado fagocitose.



*How the Immune System Works, Fifth Edition. Lauren Sompayrac. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd.*

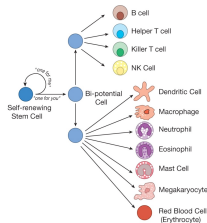


# Sistema Inato

- ▶ Estratégia adotada por macrófago existe há bilhões de anos.
  - ▶ Amebas utilizam mesma técnica para se alimentar.
- ▶ “Macro” = grande ; “fagos”, do grego “phágein” = comer
  - ▶ Além de defender contra invasores, também coleta lixo...
  - ▶ ...como células mortas, por exemplo.

# Sistema Inato

- ▶ De onde macrófagos vêm?
  - ▶ Eles e todas as células do sangue vêm da medula óssea
  - ▶ Todos descendem de células-tronco multipotentes
  - ▶ Auto-renovação: após crescer, divide-se em duas células
    - ▶ Uma delas mantém-se como células-tronco multipotente
    - ▶ Outra vai se tornar célula sanguínea madura
  - ▶ Estratégia garante que haverá sempre células-tronco para continuar o processo de criação de células do sangue



From the Immune System Works, Fifth Edition, Lauren Sempayrac. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd.



## Sistema Inato

- ▶ Células que vão se maturar em macrófagos recebem nome de monócitos ao deixarem medula óssea e entrarem na corrente sanguínea
  - ▶ Cerca de dois bilhões de monócitos circulando no sangue
  - ▶ Permanecem na circulação em média por 3 dias
  - ▶ Ao chegar nos capilares, monócito pode entrar no tecido, onde matura-se, tornando-se macrófago
  - ▶ Uma vez no tecido, macrófago coleta lixo, aguardando por trabalho de verdade...

## Sistema Inato

- ▶ Quando macrófago encontra antígeno, libera químicos que aumentam fluxo de sangue nas vizinhanças
  - ▶ Acúmulo de sangue na área responsável por deixar região vermelha
- ▶ Outros químicos aumentam permeabilidade dos capilares
  - ▶ Permite que fluidos entrem no tecido, causando inchaço
- ▶ Químicos também podem estimular nervos no tecido
  - ▶ Sinal de dor enviado ao cérebro, chamando atenção de que há algo errado na área

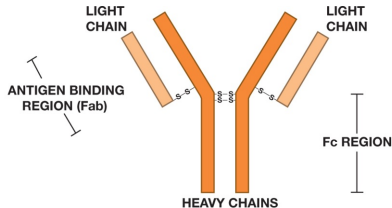
- ▶ Macrófago também libera citocinas ao encontrar antígeno
  - ▶ Proteína que facilita comunicação entre células do sistema imune
- ▶ Algumas citocinas alertam monócitos na corrente sanguínea
  - ▶ Monócitos estimulados a entrar no tecido
- ▶ Macrófago regurgita parte do antígeno no tecido
  - ▶ Serve como sinal para recrutar mais células do SI para o tecido
- ▶ Outras células do sistema inato também participam da defesa do tecido
  - ▶ Neutrófilos, NK, ...

# Sistema Adaptativo

- ▶ Presente nos vertebrados
- ▶ Provavelmente surgiu para proteção contra vírus
- ▶ Primeira pista de sua existência: Edward Jenner, em 1790
  - ▶ Primeira vacina contra varíola
  - ▶ Jenner mostrou que, dando-se tempo para se preparar, o SI poderia produzir armas específicas contra invasores

# Sistema Adaptativo

- ▶ Imunidade à varíola dada por proteínas que circulam no sangue: anticorpos
  - ▶ Exemplo: IgG (75% dos anticorpos), IgA, IgD, IgE, IgM
  - ▶ Dois pares de duas proteínas distintas, cadeias leve (LC) e pesada (HC).
    - ▶ Região Fab liga-se ao antígeno (p.ex., vírus da varíola)
    - ▶ Região Fc determina classe do anticorpo, que células se ligam a ela (p.ex., macrófagos), e como funciona





# Sistema Adaptativo

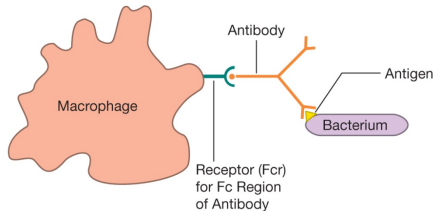
- ▶ Anticorpos produzidos por células B
  - ▶ Células B produzem pequeno número de proteínas de teste (BCRs - *B cell receptors*)
  - ▶ Ficam em sua superfície
  - ▶ Quando se ligam a um antígeno, células B iniciam proliferação
  - ▶ Ciclo de crescimento/divisão demora cerca de 12 horas
  - ▶ Ciclo dura uma semana, gerando 20.000 clones idênticos

# Sistema Adaptativo

- ▶ Células B começam então a produzir anticorpos semelhantes aos de sua superfície
- ▶ Uma célula B pode produzir 2.000 anticorpos por segundo!
- ▶ Maioria das células B morre após cerca de uma semana

# Sistema Adaptativo

- ▶ Anticorpos não matam antígenos, apenas os identificam para serem destruídos (“opsonize” - do alemão: preparar para comer)
  - ▶ Região Fab presa ao antígeno, com região Fc livre
  - ▶ Região Fc liga-se a receptores na superfície das células



*How the Immune System Works, Fifth Edition. Lauren Sompayrac. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd.*

## Sistema Adaptativo

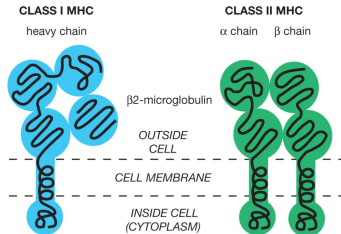
- ▶ Facilita fagocitose: aumenta “apetite” dos fagócitos
- ▶ Anticorpos também podem evitar que vírus entrem nas células, ou se repliquem nela, caso tenham entrado
- ▶ Mas e se vírus entrou na célula sem anticorpo ligado a ele?

- ▶ Um trilhão de células T
- ▶ Possuem TCR (*T cell receptors*) em sua superfície
  - ▶ Processo de proliferação das células T também demora uma semana
- ▶ Maturam no Timo
- ▶ Diferentemente de células B, não secretam seus receptores na forma de anticorpos
  - ▶ Receptores mantêm-se ligados em sua superfície
  - ▶ Só reconhecem antígeno se apresentados a ele



# Sistema Adaptativo

- ▶ Apresentação de antígeno
  - ▶ Proteínas MHC (*Major Histocompatibility Complex*) classe I e II usadas para este fim
  - ▶ MHC I presente naturalmente na superfície das células
  - ▶ Quando célula infectada, MHC I levam peptídeos (pedaços de proteínas) para superfície da célula
    - ▶ Ao inspecionar MHC I, células T *killer* sabem se célula infectada ou não



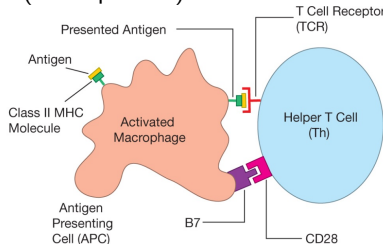
# Sistema Adaptativo

- ▶ Apresentação de antígeno
  - ▶ Classe II produzidas por células presentadoras de antígenos (APCs)
    - ▶ Como os macrófagos
    - ▶ Fragmentos de bactérias, por exemplo, expostos no MHC II
    - ▶ Células T helper alertadas sobre infecção



# Sistema Adaptativo

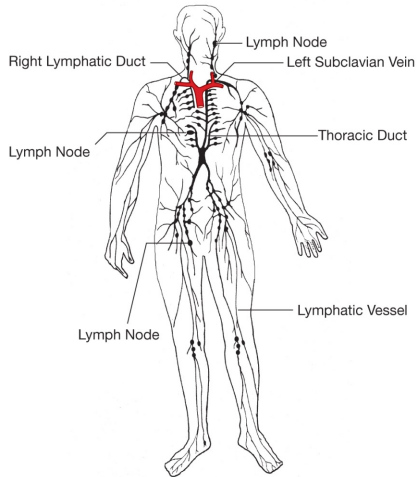
- ▶ Ativação do Sistema Adaptativo
  - ▶ Células B e T são armas perigosas, devem ser ativadas antes de usadas
  - ▶ Ativação da T *helper*
    - ▶ Primeiro passo: reconhecimento do antígeno específico no MHC II na superfície da APC
    - ▶ Segundo passo: proteína em APC liga-se a receptor na T *helper*(não específico)



# Sistema Adaptativo

- ▶ Sistema linfático
  - ▶ Células T devem ser ativadas para iniciar resposta
    - ▶ Ativação se dá pela apresentação de antígenos
    - ▶ Poucas células T (10.000) específicas para cada antígeno
    - ▶ Células T e APC espalhadas pelo corpo
    - ▶ Improvável que ativação ocorra antes que infecção fora de controle
    - ▶ Linfonodos (nódulos linfáticos) são a resposta

# Sistema Adaptativo



*How the Immune System Works*, Fifth Edition. Lauren Sompayrac. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd.

# Sistema Adaptativo

- ▶ Sistema linfático
  - ▶ Milhares de linfonodos, de diferentes tamanhos
  - ▶ Invasores carregados por linfa para linfonodo mais próximo
  - ▶ Células APCs caem no sistema linfático e são levadas até linfonodos
  - ▶ Células B e T circulam de linfonodo em linfonodo procurando por antígenos
  - ▶ Linfonodos = pontos de encontro

# Sistema Adaptativo

- ▶ Memória imunológica
  - ▶ Maior parte das células B e T que se ativaram morrem
  - ▶ Parte das células B e T que se proliferaram tornam-se células de memória
  - ▶ Mais numerosas e fáceis de ativar
  - ▶ Resposta mais rápida a segunda invasão

## MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL NA COVID-19

- ▶ Tolerância ao próprio
  - ▶ Como células B e T geram grandes diversidades de padrões, podem reconhecer moléculas ou proteínas do próprio corpo
  - ▶ Moléculas ou proteínas do corpo seriam atacadas (doença autoimune)
  - ▶ Apenas células B e T que não atacam padrões presentes no corpo podem deixar o Timo ou Medula
  - ▶ Tolerância ao próprio ainda não entendida completamente

- ▶ Próxima aula: Desenvolvimento de Modelos para Descrever a Resposta Imune contra o SARS-CoV-2