

Segunda-feira, 08 de maio de 2006.

Bases da resposta imune – Resposta inata.

Resposta imune:

- defende o organismo de alguma coisa que possa gerar dano ou doença.
- permite que se compreenda o meio e que a ele se **adapte**, sabendo definir quem é patogênico e quem não é. Ex: bactérias da flora intestinal que não causam problema nenhum ao indivíduo.
- vigilância tumoral. Tumor: quando a célula perde a capacidade de regular seu ciclo temporal. A célula se imortaliza. Ou seja, a vigilância tumoral impede que células modificadas geneticamente gerem tumor. Ela elimina as células potencialmente tumorais.

Imunização passiva: Injeta-se veneno/antígeno no cavalo. Este passa por determinado período desenvolvendo anticorpos contra o veneno. Retira o anticorpo do cavalo e processa para ser usado em humanos. O indivíduo picado por uma cobra, por exemplo, não tem tempo hábil de responder imunologicamente. (requer 10 a 15 dias normalmente). Então, utiliza-se o anticorpo para evitar que o veneno cause danos às células dos indivíduos. Você já fornece a resposta (anticorpo) pronta ao indivíduo.

O indivíduo não mantém a resposta.

Imunização ativa: Fornece ao indivíduo um antígeno (proteína do patógeno, membrana bacteriana, cápsula do vírus). O indivíduo responde com uma resposta imune longa, de memória. O indivíduo apresenta uma resposta imunológica de memória.

A imunização ativa é o processo infeccioso: o indivíduo é infectado por determinado patógeno.

A vacina é o melhor conceito de imunologia, o que realmente define a resposta imunológica.

Vacina: Preparado de um antígeno e fornece ao indivíduo para que ele desenvolva uma resposta imune adequada.

“Especificidade e memória imunológica do Sistema Imunológico a favor da proteção de indivíduos e populações.”

Ex: A partir do momento em que foi criada uma vacina para varíola os casos foram diminuindo e por volta de 1979/1980 a doença foi considerada erradicada.

Os casos de poliomielite também diminuíram muito devido à vacinação.

Componentes do Sistema Imune

- Órgãos linfóides;
- Células inflamatórias: mononucleares e polimorfonucleares. Ambas são células sanguíneas produzidas pela medula óssea e que participam ativamente da resposta imunitária. Os linfócitos B e T (mononucleares) participam da resposta específica.
- Linfócitos B e T: geram memória imunológica. Participam da segunda resposta imunológica chamada de resposta específica. A primeira resposta imunológica é chamada de resposta inata ou inespecífica.

Resposta inata (sem participação de linfócitos B e T) □ Resposta específica.

- Fatores humorais: anticorpos e proteínas do complemento.
- Mediadores inflamatórios: citocinas, mediadores lipídicos e quimiocinas. A inflamação foi o meio que o organismo encontrou para responder à agressão e por isso ao tomar antiinflamatório pode-se estar facilitando a proliferação do patógeno. A inflamação tenta conter a agressão. Ela é caracterizada por quatro sinais cardinais:
 - + Rubor: no local ocorre vasodilatação, ou seja, o fluxo sanguíneo aumenta.
 - + Calor: também causada pela vasodilatação.
 - + Tumor;
 - + Dor.

O macrófago praticamente inicia a resposta imunológica. Quando não existe patógeno o macrófago fica no tecido conjuntivo “limpando” o ambiente. No momento em que o macrófago fagocita o organismo e o compartimenta ele sofre um processo de pré-ativação e passa a ser uma célula inflamatória.

O plasma passa entre as células do endotélio. Entretanto, as células sanguíneas não se difundem com essa facilidade.

Após a fagocitose, então, o macrófago começa a liberar os mediadores inflamatórios (citocinas) que vão gerar o início da inflamação. Estes mediadores agem principalmente sobre os vasos sanguíneos. As células imunológicas (leucócitos) estão circulando no sangue e as citocinas promovem alteração nos vasos sanguíneos aumentando sua permeabilidade e facilitando a diapedese.

Há um aumento da difusão do plasma para o tecido que gera edema.

A dor acontece porque o edema, o aumento do volume, comprime as terminações nervosas. Além da pressão gerada pelo edema a dor também é causada por mediadores inflamatórios liberados pelos macrófagos.

O antiinflamatório impede que a resposta imune cresça muito. Ou seja, controla a inflamação, mas não a infecção. O ideal é tomar antiinflamatório associado com um antibiótico.

Além de participar da defesa do organismo o sistema imune responde pela:

- rejeição de um órgão: realizada pelo sistema imune que o reconhece como algo estranho.
- auto-imunidade: é a resposta imune se voltando contra o que é próprio. Causada por alguma infecção ou alguma modificação genética. Ex. diabetes mellitus insulino-dependente, lupus eritematoso sistêmico, vitiligo e esclerose múltipla.
- alergia: normalmente a alergia ocorre contra algo que provavelmente não causaria problema nenhum. Resposta de hipersensibilidade.

Conceitos de imunidade:

Patógeno: microorganismo que efetivamente causa doença, gera processo patológico.

Epítopos antigênicos: fragmentos do patógeno que estimulam o aparecimento da resposta imune. Pode ser uma proteína, lipídio, carboidrato, DNA ou RNA.

Imunidade inata: o patógeno entra no organismo e este não possui resposta programada contra o patógeno. O macrófago trabalha na resposta inata. (inespecífica)

Imunidade específica ou adaptativa: Começa em torno de 8 a 10 dias depois da infecção. Conta com a participação dos linfócitos B e T.

O macrófago fagocita a bactéria ou um vírus. De outro modo, o macrófago responde a diversos microorganismos. Os linfócitos B e T são específicos: o linfócito B que reconhece uma proteína viral só produz anticorpos contra aquela proteína viral.

A resposta específica é muito mais eficiente e também gera memória imunológica.

Anticorpos: proteínas plasmáticas solúveis que se difundem por todo corpo e que são geradas a partir da **resposta específica** pelos linfócitos B.

Tipos celulares do sistema imune:

Todas as células das respostas inata e específica vêm da medula óssea. O progenitor pluripotente se compromete com a linhagem mielóide (gera as células da resposta inata, eritrócitos e plaquetas) e com a linhagem linfóide (linfócitos B e T).

Os linfócitos B nascem e amadurece na medula. O linfócito T nasce na medula e amadurece (diferencia) no timo.

Resposta inata conta com os tipos celulares:

- Macrófago: é uma célula residente. Seu progenitor inicial, aquela célula que vem da MOV, é o monócito – macrófago circulante.

- Células dendríticas: terminam seu processo de diferenciação no tecido e permanecem lá fagocitando.
 - Neutrófilos: células recirculantes. São as primeiras células a chegar no tecido depois do macrófago ou células dendríticas liberarem os mediadores.
 - Basófilos: mais da resposta específica.
 - Eosinófilos: mais da resposta específica.
- Nos grânulos dos granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) existe um acúmulo de substâncias microbicidas que vão ser liberadas no momento que entram em contato com o patógeno.

Dependendo do tipo da resposta imune/estímulo há aumento de determinado tipo celular:

- Na infecção por helmintos há grande quantidade de eosinófilos e basófilos circulantes.
- A eosinofilia é característica de processos alérgicos.
- A infecção bacteriana leva à neutrofilia.

Mononucleares/Polimorfos □ Primeira linha de defesa / Resposta inata □ Fagocitose / Liberação de mediadores inflamatórios / Células NK

Linfócitos □ Resposta específica/adaptativa □ Liberação de mediadores inflamatórios □ Recrutamento de células inflamatórias □ Produção Ac □ Memória Imune.

O macrófago digere o antígeno através dos lisossomos. A partícula fragmentada pelo macrófago migra com uma molécula chamada MHC para a membrana para ser apresentada ao linfócito T. O macrófago iniciou a resposta inespecífica. O sistema linfático retira os dejetos/antígenos/excesso de líquido/proteínas degradadas/macrófago do tecido e direciona para os órgãos linfáticos. Desse modo, o macrófago realiza diapedese para o vaso linfático e depois para o órgão linfóide. No linfonodo o macrófago entra em contato com linfócitos T e apresenta o processo infeccioso. Para que o linfócito T reconheça o patógeno/antígeno ele precisa de uma célula apresentadora de antígeno (macrófago e células dendríticas e em alguns casos neutrófilos). Há então UMA célula T específica para UM antígeno. Esta célula entra em proliferação. (expansão clonal). Ou seja, de uma célula T antígeno específica há aparecimento de várias células T. Inicia-se a resposta específica. Algumas células T voltam para o tecido para coordenar a resposta inflamatória e outras se diferenciam em células T de memória.

As duas células T mais importantes são:

- TCD4:

- + Efetivamente controla a resposta imunitária;
- + Estimula Linfócitos B a produzir anticorpos;
- + Estimula células inflamatórias como os macrófagos a produzir mais mediadores e toxinas;
- + Estimula o LTCD8 na resposta a vírus.
- + O LTCD4 controla a resposta imunitária através da liberação de citocinas diferentes.

- TCD8:

A resposta imune específica é coordenada pelo linfócito T CD4.

O macrófago ao apresentar o epítopo ao linfócito T no linfonodo gera a determinação de qual célula deverá ser estimulada: por exemplo, vermes estimulariam eosinófilos.

- O linfócito T precisa reconhecer o antígeno fragmentado.
- O linfócito B pode reconhecer o antígeno intacto.

O alvo do HIV é o linfócito T e isso gera a imunodeficiência. Por isso o indivíduo começa a ter sarcoma de kaposi, candidíase e doenças que normalmente já tínhamos memória imunológica. O HIV tem afinidade por célula T de memória.

O ascaris é um microorganismo extracelular. Desse modo para patógenos extracelulares, que não podem ser fagocitados ou que preferencialmente ficam fora das células, a principal resposta imunológica é a liberação de anticorpos.

Os anticorpos permitem o contato com eosinófilos que liberam seus grânulos com toxinas que tentam liquidar o ascaris.

OBS:

MHC= glicoproteína de superfície que tem afinidade pelo antígeno. O antígeno não transitaria sozinho na célula por ser uma partícula estranha.

Sistema linfático e órgãos linfóides

A partir do tecido com processo inflamatório há migração dos macrófagos.

Órgãos linfóides:

- Primários: MOV (produtor de células imunológicas) e timo (porque é a real origem de linfócitos T);
- Secundários: Linfonodos, placas de peyer na região intestinal, tonsilas, adenóide e baço. Onde a resposta imune específica começa a se estruturar. Nos linfonodos são encontradas as células apresentadoras de antígenos migrando a partir dos tecidos e linfócitos T e B (recirculantes).

Linfonodos:

A célula sempre chega pelo linfático. Possui zona germinativa de células B e zona apresentadora de antígeno (zona de células T). Os linfócitos deixam o linfonodo pelo vaso linfático eferente independente de terem sido ativados ou não e retornam para o sangue através do ducto torácico. Se ele foi ativado (encontrou o antígeno) ele vai para o sangue e se direciona para o tecido. Se ele não for ativado continua circulando no sangue.

Baço:

Polpa branca: parte efetivamente linfóide do baço. Possui zona de células T próxima da zona de células B para sua estimulação e posterior produção de anticorpos.

No baço existe um sistema fagocítico (muitos macrófagos juntos) enorme porque lá ocorre "purificação do sangue". Ocorre retirada de LT em apoptose, hemácias degradadas, plaquetas inutilizadas, macrófagos senescente.

Placas de peyer:

Possui zona de célula T e zona de célula B. O intestino por ser conter mucosa é grandemente infectado. (região de troca que possui camada fina camada de células, local úmido e com temperatura alta). Célula M: utilizada por muitos patógenos para infectar o organismo por não produzir muito muco. Esta célula é facilmente infectada. Quando o organismo percebeu que estas células eram facilmente infectadas começou a produzir placas de peyer próximas às células M. Então, após infectar a célula M o patógeno vai direto para o órgão linfóide secundário (placa de peyer).

O antígeno intacto sempre vai ser reconhecido pela célula B.

O antígeno processo sempre vai ser reconhecido pela célula T.

Fatores humorais da resposta imune:

Produtos derivados das células encontrados no plasma sanguíneo.

- Anticorpos;
- Citocinas;
- Quimiocinas;
- Sistemas de complemento: se inserem na membrana do patógeno e promovem sua lise;
- Mediadores lipídicos (PGs e leucotrienos): vasodilatação.
- Aminas vasoativas (histamina).

Anticorpo:

Trata-se de uma glicoproteína produzida por linfócitos B. O linfócito B entra em contato com o antígeno e na presença do linfócito T é estimulado a se diferenciar em plasmócito (secretor de Ac).

O Ac age como ponte na resposta imune, não age sobre o patógeno precisando ser reconhecido por células imunitárias: Bactérias Capsuladas (BC) não conseguem ser fagocitadas por macrófagos apesar destes se ligarem a elas. O anticorpo se liga na superfície da bactéria e a partir daí o macrófago consegue reconhecer e fagocitar a BC.

O macrófago não fagocita BC sem Ac, mas pode estar fagocitando as substâncias por elas liberadas.

- Outra função dos anticorpos é a **neutralização**: deste modo os anticorpos se ligam ao patógeno ou as suas toxinas antes deles infectarem as células hospedeiras porque do contrário elas também morreriam durante a destruição do antígeno.

- Opsonização: Liga-se na superfície do patógeno e estimula a fagocitose (para que o macrófago fagocite).

Citocinas e quimiocinas:

Expansão Clonal: A proliferação inicial dos linfócitos T quando estes estão em contato com as células apresentadoras de antígeno no linfonodo também é estimulada pelas citocinas e quimiocinas.

Muitas citocinas agem diretamente na MOV estimulando a proliferação e diferenciação de células específicas (eosinófilos, eritrócitos, etc): fatores de crescimento.

Ação:

Célula reconhece o patógeno para poder responder.

As citocinas produzidas pelos macrófagos no início da resposta imune vão atuar sobre o endotélio aumentando o espaço interendotelial.

O sinal tem que chegar ao núcleo.

A célula endotelial possui receptores para citocinas. Estes receptores são ativados e na porção intracelular apresentam enzimas que vão ativando várias outras proteínas até ativarem fatores de transcrição.

Este se liga a um gene específico para que ele possa ser transcrito e traduzido produzindo a proteína específica desejada.

Sistema complemento:

Inserem-se na superfície do patógeno. São 9 moléculas protéicas (de C1 a C9).

Parte produzida por macrófagos e parte pelo fígado.

- Opsonização: algumas proteínas podem ser reconhecidas pelos macrófagos facilitando a fagocitose como o anticorpo.

- Poro: outras proteínas perfuram a membrana e geram um desequilíbrio hidroeletrolítico.

Em ambos os casos a célula morre.

Segunda-feira, 15 de maio de 2006.

Resposta Inata

É inespecífica porque o mesmo macrófago que responde a um vírus responde a antígeno derivado de bactérias, entre outros.

Domina o início de um processo infeccioso contendo a difusão dos patógenos.

Componentes da resposta inata:

- **Barreiras epiteliais** (defensina, linfócitos intraepiteliais): visam à eliminação do micróbio.

- **Células efectoras recirculantes** (neutrófilos, macrófagos e células NK – com resposta citotóxica principalmente a vírus. Ligam-se à célula infectada, reconhecem-na como infectada e a eliminam): visam à fagocitose, morte dos patógenos e secreção de citocinas. Também há as células dendríticas que atuam como fagócitos.

- **Proteínas circulantes** (sistema complemento, MBP - proteína ligadora de manose -, proteína C reativa - secretada na resposta de fase aguda - e fatores de coagulação): Compõe a **resposta inata humoral**.

Citocinas IL-12, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IFN α e beta, IFN γ , IL-15, IL-10 e TNF delta. A maioria dessas citocinas é solúvel e sua ação é à distância.

A resposta surge desde os menores microorganismos até os maiores mantendo um determinado padrão. Entretanto, existem algumas pequenas diferenças: por exemplo, determinada quimiocina pode ser mais expressa contra determinado patógeno.

Rotas de entrada dos microorganismos:

A região mais facilmente infectada é a região mucosa: isso acontece porque o epitélio é muito fino favorecendo a agregação de microorganismos e a temperatura de 37 graus e a grande umidade favorecem a proliferação.

Vias áreas, trato gastrointestinal, trato urogenital, lacerações no epitélio e picadas de insetos são as principais rotas de entrada dos microorganismos.

Para que o patógeno consiga infectar o organismo (por exemplo, um vírus para infectar a célula) ele precisa passar por todas as barreiras epiteliais (pele, pH) e pela barreira humoral (moléculas dispersas - complemento, interferon).

Todos os microorganismos apresentam **mecanismos de escape:** maneira de burlar a resposta imunitária, vencer a memória imunológica. Por isso o ascaris pode reicindir em um indivíduo.

Barreiras epiteliais:

- **Cílios:** da árvore respiratória que carregam muco e pequenas partículas para zonas de excreção do organismo.

- **Ácido:** no estômago. Além da necessidade de um pH baixo para conversão do pepsinogênio, há um impedimento da entrada de alguns patógenos.

- **Flora bacteriana intestinal:** o intestino é uma região de mucosa que apresenta uma flora de bactérias normais. Algumas dessas bactérias nos fornecem vitaminas (Vit K que vem da *Escherichia coli*). Essas bactérias não nos causam dano porque nos adaptamos a elas e porque a resposta imune controla a proliferação das mesmas inibindo o crescimento demasiado. Em algum processo infeccioso em que é necessário tomar antibiótico pode-se matar a flora natural bacteriana abrindo espaço para entrada de bactérias patogênicas posteriormente. A flora é fundamental porque compete por nutrientes e habitat com outras bactérias. Ou seja, essa flora é uma barreira física eliminando por competição.

Barreiras epiteliais intrínsecas contra a infecção:

Mecânicas

- Integridade das células epiteliais: as células se mantêm bastante unidas.

- Cílios na árvore respiratória.

- Fluxo longitudinal de ar (em todo tipo de epitélio).

Químicas:

- Produtos ácidos secretados na pele.

- Defensinas: moléculas antimicrobianas. Presente na MEC e com ação antibiótica.

- pH baixo na região estomacal.

Microbiológico:

- Existência da flora bacteriana no intestino.

Para haver contaminação há necessidade de entrada de um número mínimo de patógenos. Se a concentração de patógenos for baixa a própria barreira epitelial consegue conter a infecção.

Resposta Celular:

De uma forma geral todas as células, exceto Linfócitos T e B, podem participar da resposta inata, entretanto, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos são as principais. (células fagocíticas). Ou seja, a fagocitose é importantíssima na resposta imune inata.

Os neutrófilos possuem uma ação muito intensa contra bactérias. O indivíduo com neutropenia é susceptível a infecções bacterianas.

Os macrófagos assim como as células dendríticas são células residentes. Ou seja, permanecem nos tecidos recebendo diversos nomes:

- no fígado: células de Kupfer;

- no cérebro: micróglia;
- no baço: macrófagos esplênicos, etc.

Os macrófagos são produzidos pela medula na forma de monócitos (célula recirculante), realizam a diapedese (sem necessidade de proteínas especiais no endotélio) e vão para o tecido podendo lá ficar sem precisar ser ativado. O monócito não fagocita precisando se diferenciar em macrófago para isso. A diferenciação ocorre no tecido após a diapedese.

O neutrófilo só faz diapedese quando há processo inflamatório. Ele não se diferencia após a diapedese.

Macrófago:

- célula de vida longa. Fagocita e tenta eliminar o produto.
 - pode ser encontrado em tecidos sem inflamação.
 - forma granuloma: o macrófago não morre após fagocitar. Se não conseguir eliminar o patógeno ele forma um granuloma que é um conjunto enorme de macrófagos que realizaram fagocitose (às vezes há mais de um macrófago fundido formando a célula gigante) e ao redor destes macrófagos há grande quantidade de linfócito T. Há uma contenção do patógeno. Os linfócitos T servem para estimular cada vez mais o macrófago a matar o patógeno que está em seu interior. Os granulomas são comuns na tuberculose. O granuloma é uma resposta inflamatória muito intensa e a grande quantidade de substâncias liberadas é capaz de lesar o meio. A lesão pode ser tão grande que o tecido não consegue se regenerar após a morte do patógeno e ocorre cicatrização com o tecido perdendo sua função original.
- Ou seja, a resposta imunitária também pode lesar e contribuir para a patogênese.

Neutrófilo:

- célula de vida curta principalmente após a fagocitose quando entra em apoptose.
- só é encontrado em tecidos inflamados. (se lá houver quimiocinas e citocinas que o recrutem).
- Forma pus. Aparece só em infecções por bacterianas piogênicas.

Pus=neutrófilos em apoptose por terem fagocitado bactérias.

Eosinófilos, basófilos e mastócitos também podem participar da resposta celular.

Células dendríticas:

Existem vários tipos. São células residentes que atuam fagocitando no tecido. São produzidas na medula através de um precursor.

A principal célula dendrítica que compõe a maioria dos epitélios, principalmente na pele são as Células de Langerhans. Agem como os macrófagos sem produzir os mesmos radicais tóxicos. Atuando fagocitando e promovendo a apresentação de antígenos (estimulando a resposta específica). Essas células dendríticas liberam muitas citocinas (IL-12, IL-6, interferon) que conduzem a resposta inata e dão início à específica. A resposta específica só pode existir se antes houver resposta inata.

Inata □ específica (aparecimento de perfil adequado).

- Através da apresentação de antígenos: o tipo de antígeno define o tipo de resposta específica desenvolvida.

- Tipo de citocinas secretadas durante a resposta imune inata.

Na Hanseníase há duas formas clínicas:

+ Forma tuberculóide: mais branda, com parasitismo pequeno, com pequeno dano tecidual. A bactéria fica dentro da célula então não adianta produzir anticorpos, precisa-se de uma resposta citotóxica que mate a célula infectada. Os indivíduos com esta forma apresentam uma resposta citotóxica.

+ Forma lepromatosa: mais grave, com parasitismo mais intenso, com dano tecidual maior. Isso acontece porque o indivíduo desenvolveu um perfil inadequado de resposta imunitária: sua resposta não é citotóxica (estimulada por interferon gama) e sim por anticorpos. (estimulada por IL-4)

O responsável pelo desenvolvimento de resposta adequada é a resposta inata. Não houve liberação de citocinas adequadas.

Mastócito:

Célula tecidual ficando principalmente ao redor dos vasos sanguíneos.

Atua em alergias, mas pode agir na resposta inata.

Pode reconhecer alguns antígenos e começar a secretar uma série de mediadores inflamatórios que agem sobre o endotélio. Não é uma célula fagocítica. Ele raramente apresenta o antígeno.

Ele pode corroborar a resposta dos macrófagos e células dendríticas.

As citocinas agem sobre o endotélio fazendo – o expressar moléculas de adesão. Isso serve para que o neutrófilo saiba onde ocorre o processo infeccioso e para onde deve migrar.

Histamina = liberada mais em processos alérgicos.

Prostaglandinas e leucotrienos = mediadores de natureza lipídica liberados em processos inflamatórios.

Dos produtos dos mastócitos aqueles que participam efetivamente da resposta imune (mediadores lipídicos) retirando-se as citocinas são derivados do ácido aracdônico (lipídeo de membrana). A partir dele várias enzimas atuam produzindo as prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e o fator ativador de plaquetas.

- PG e leucotrienos = aumentam permeabilidade vascular e recrutam células sanguíneas.
- Tromboxanos = Vasodilatação aumentando a perfusão de sangue. Contribui para a formação do rubor e do calor no local.
- Fator ativador de plaquetas = estimula a agregação plaquetária, a coagulação sanguínea. Também pode servir como fator quimiotátil, funcionando como quimiocina.

Fagocitar:

Para que o macrófago e outros fagócitos consigam fagocitar deve haver complementariedade entre os receptores de superfície dessas células e os epítomos antigênicos. Os receptores de superfície estimulam o englobamento da partícula e a movimentação dos lisossomas em direção ao material fagocitado.

Na grande maioria das vezes o que é digerido é apresentado. A apresentação sempre é de proteína porque a MHC só se liga a pequenos pedaços de proteínas (peptídeos). Não há apresentação de carboidratos e lipídeos.

Receptores de superfície:

- **CD18** = interage com lipopolissacarídeos, mas dando resposta diferente do CD14.

- **CD14** = LPS é abreviatura para lipopolissacarídeo. Trata-se de um antígeno bacteriano. Somente algumas bactérias secretam ou possuem esse LPS. Se existe uma bactéria que possui ou libera o LPS é ele provavelmente que estimula a resposta imune. Para agir o LPS precisa se ligar a uma proteína solúvel do organismo, a LBP proteína ligadora de LPS. As duas interagem com a proteína de superfície chamada de CD14. Esse complexo todo interage com o receptor Toh like promovendo a liberação de TNFalfa e estimulando a fagocitose..

O LPS estimula:

- produção de ROS: tóxicos para patógenos.

Ocorre aparecimento de O₂⁻ (superóxido), H₂O₂ (peróxido e hidrogênio) e ON (óxido nítrico) que são os principais mediadores tóxicos. As células dos hospedeiros são protegidas da ação desses agentes tóxicos pela secreção pelo próprio macrófago de catalase.

- produção de NO: tóxicos para patógenos.

- secreção de citocinas

- ativação de fibroblastos.

- **Scovenger receptor:** interage com lipoproteínas.

Independente do tipo de receptor há ativação de diversos mecanismos.

Pode haver reconhecimento direto do antígeno. Por exemplo, o reconhecimento da manose (presente inclusive no HIV).

Um fator de transcrição comum na resposta imunitária é o NFkB.

Fagocitose e inflamação

A fagocitose em si estimula o aparecimento da inflamação.

As citocinas podem ser liberadas pelos macrófagos ou por células dendríticas e definem a inflamação no início de um processo infeccioso.

Citocinas:

Citocina	Ação
IL-1	estimula o aparecimento de febre e aumenta a permeabilidade.
TNFalfa	age em maior quantidade sobre o endotélio aumentando a permeabilidade vascular, ativando o endotélio, atuando como quimiotátil, estimulando o aparecimento de febre
IL-6	atua estruturando a reação de fase aguda, estimulando a produção de MBP, proteína C reativa e fibrinogênio pelo fígado e a proliferação de linfócitos T (estímulo para resposta específica).
IL-8	quimiocina (da família das IL) que recruta principalmente neutrófilos.
IL-12	IL-12 = citocina que vai estimular células NK e o aparecimento da resposta específica.

A liberação dessas citocinas principalmente TNFalfa, IL-1 e IL-8 favorecem o recrutamento das outras células.

Junto com o fluido que forma o edema várias proteínas da resposta imune (sistema complemento) também migram e ocorre diapedese de monócitos e neutrófilos. Há IL-1 e TNFalfa atuando sobre o vaso e IL-8 recrutando.

IL-1 e TNFalfa são pirógenos endógenos. Atuam estimulando o aparecimento da febre agindo sobre o hipotálamo. Visa diminuir a proliferação bacteriana. Até 37 as bactérias crescem bem.

Moléculas de adesão e a diapedese:

Ativar o endotélio é aumentar sua permeabilidade e fazê-lo expressar moléculas de adesão que antes não expressava.

Normalmente o endotélio possui algumas selectinas que entram em contato com as células sanguíneas que passam pelos vasos.

O endotélio ativado passa a expressar moléculas chamadas de ICAM (que pertencem à superfamília das imunoglobulinas) e são essas moléculas que atuam promovendo a diapedese.

A expressão dessas ICAM-1 e ICAM-2 sob ação da IL-1 e do TNFalfa faz com que as células que estavam rolando pelo vaso seguindo o fluxo consigam se fixar à parede do endotélio. Os neutrófilos passam a expressar também integrina.

No momento em que a integrina do neutrófilo entra em contato com a ICAM do endotélio o primeiro para de rolar e pode se aderir conseguindo rolar pelo poro interendotelial realizando a diapedese. No momento em que ele está realizando diapedese, passando pelo poro, existe uma molécula que faz com que ele realmente “caia” no tecido inflamado: é a Pecam.

As quimiocinas – IL-8 – conduzem os neutrófilos de onde eles chegaram após a diapedese até o local onde está ocorrendo inflamação.

Resposta de fase aguda

Ocorre atuação da IL-6 que aumenta o metabolismo celular para estimular a resposta imunitária.

Age principalmente no fígado junto com o TNFalfa (de ação sistêmica) promovendo a expressão de diversas proteínas:

- Proteína C reativa: marcador de inflamação. Estimula a fagocitose e ativação do sistema complemento. Se o indivíduo está entrando em processo inflamatório e for realizada dosagem

sérica de proteína C reativa é possível detectá-lo. A proteína C caracteriza a inflamação. O indivíduo com doença auto-imune (diabetes tipo II, EM) apresenta proteína C reativa por haver inflamação. Ou seja, pode haver inflamação sem infecção.

- Proteína ligadora de manosa – MBP. Estimula a fagocitose e a ativação do sistema complemento.
- Fibrinogênio: participa da coagulação sanguínea.

Além da ação da PC reativa e da MBP a resposta de fase aguda mobiliza o organismo como um todo para eliminar o patógeno.

IL-1, IL-6 e TNF α atua:

- Fígado: estimula produção PC reativa, MBP e fibrinogênio.
- Medula óssea: mobiliza neutrófilos.
- Hipotálamo: aumento da temperatura.
- Adipócitos e músculos: energia e proteína para a febre.

Os dois acima estimulam a quebra do glicogênio.

- Células dendríticas: TNF α estimula a migração para os linfonodos \square resposta específica.

A resposta de fase aguda, então, não só conduz à resposta específica.

Choque séptico (TNF α)

Ocorre pela ação dos macrófagos.

Em alguns processos infecciosos pode haver uma liberação excessiva dessas citocinas na corrente sanguínea. Septicemia é infecção sanguínea.

Quando a infecção é local e existe estímulo imunológico pela liberação de citocinas no local o processo inflamatório também é local.

Quando o patógeno, principalmente bactérias que liberam LPS, caem na corrente sanguínea, os eventos se estendem. A ativação da resposta imunitária ocorre no baço e no fígado com os sistemas fagocíticos desses locais sendo ativados. Ocorre fagocitose e liberação de citocinas em larga escala porque esses sistemas são muito grandes. Ocorrem modificações sistêmicas no organismo. Os sistemas fagocíticos do fígado e do baço liberam muito TNF α :

- ocorre aumento da permeabilidade sistêmica. Isso gera hipovolemia, diminuição do volume sanguíneo. O sistema entra em choque porque não há sangue suficiente para manter o diâmetro do vaso. Isso pode conduzir à parada cardiorespiratória.

Aumenta permeabilidade \square diminui volume \square parada cardiorespiratória.

Além disso, o TNF é estimulador da cascata de coagulação sanguínea. Na inflamação local ele fecha pequenos vasos rompidos. Na inflamação sistêmica surge a **Coagulação Intravascular Disseminada** que ocorre em todos os vasos do organismo. Utilizam-se todas as proteínas da coagulação sanguínea e se houver rompimento de um vaso, até de um pequeno vaso, gera hemorragia. Isso também dificulta a chegada de sangue nos locais comprometendo o suprimento de órgãos vitais como o fígado, o coração e o cérebro. Pode ocorrer trombose em pequenos vasos gerando uma tromboembolia pulmonar.

Recuperando-se do choque o paciente tem que ser tratado para devolver as proteínas da coagulação ao plasma. Há realização de fisioterapia para evitar a embolia.

Há também hipoproteïnemia e neutropenia porque as proteínas e neutrófilos migram para os tecidos por conta da permeabilidade aumentada.

Células NK (natural killers):

Participam da resposta inata.

Derivam de um progenitor linfóide, mas não podem ser chamadas de linfócitos. Diferentemente dos outros linfócitos ela não é um linfócito específico.

Participa ativamente da resposta inata a vírus.

Respondem pela vigilância tumoral.

Ela não reconhece o antígeno. Ela reconhece o **próprio alterado**. (uma célula infectada que expressa determinadas moléculas que somente a NK é capaz de reconhecer).

Todas as células do organismo exceto as hemácias possuem o MHC I. Alguns vírus quando infectam determinada célula conseguem inibir a expressão do MHC I para não serem reconhecidos (mecanismo de escape viral).

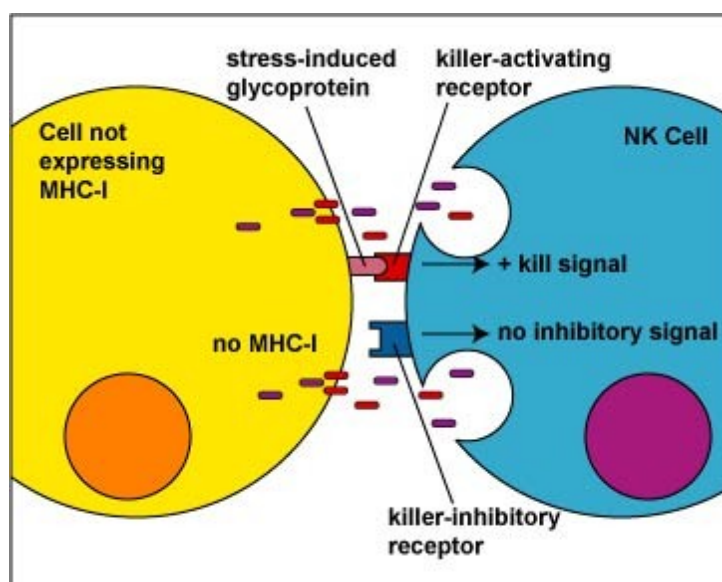
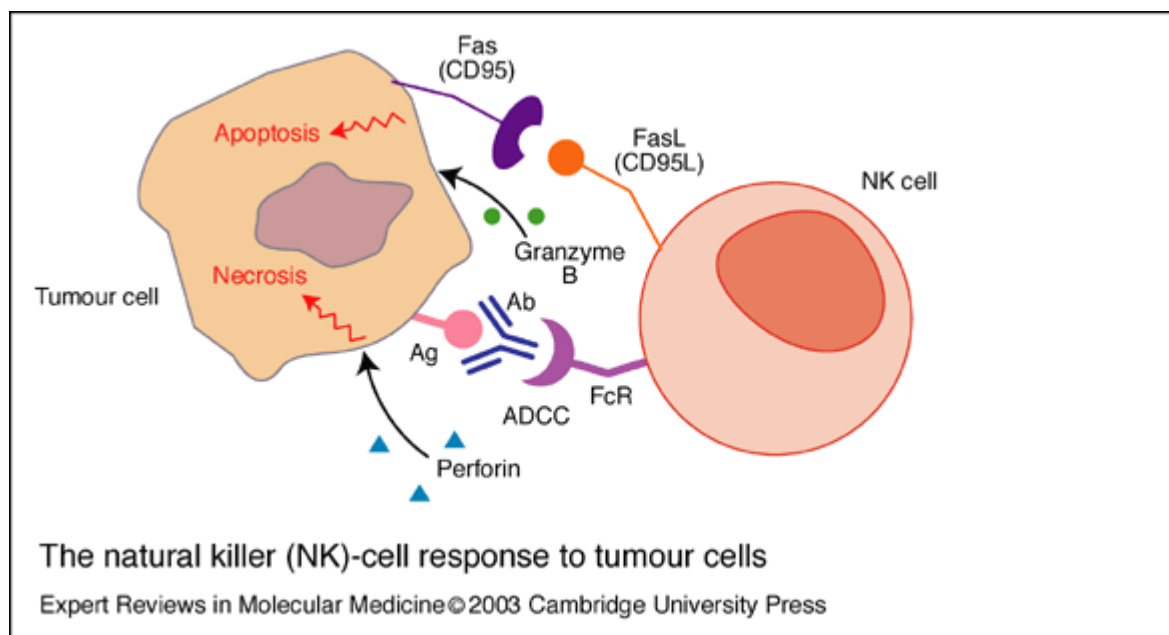
Esses vírus escapariam do linfócito porque não há apresentação do antígeno já que não há MHC para tal feito, mas não escapa das células NK porque estas percebem que as células estão alteradas (com menos MHC I) e induz à apoptose.

Resposta citotóxica: libera granzimas e perforinas (proteína que forma um poro na superfície da célula). As granzimas penetram pelo poro e ativam a cascata de caspases que induzem a apoptose. A ativação da enzima CAD degrada o DNA nuclear.

MHC II = só as células apresentadoras de antígeno possuem.

Todas as células possuem FasR mas o FasL que induz a apoptose somente existem em células da resposta imunitária. (linfócitos T e células NK).

O fechamento da resposta por células durante a resposta inata é a apresentação de antígenos: macrófagos e células dendríticas apresentam através do MHC aos linfócitos T que entram em proliferação celular.



Sistema complemento:

É formado por um grupo de proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado e por alguns macrófagos.

Essas proteínas tendem a eliminar o patógeno das seguintes formas:

- opsonização: ligam-se na superfície do patógeno e estimulam o macrófago a fagocitar.
- formação de um poro na superfície do patógeno. O poro promove perda do gradiente iônico.
- estimulam a inflamação;

O sistema complemento possui três linhas de ação:

- via clássica: participa também da resposta específica com liberação de anticorpos.
- vias das lectinas: muito parecida com a via clássica.
- via alternativa:

Todas as vias participam da resposta inata, mas a via clássica manifesta-se com a presença de anticorpo então vai ser explicada posteriormente. A via das lectinas é parecida com a via clássica. Todas as moléculas do sistema complemento possuem um C na frente. Vai de C1 a C9.

As vias diferem quanto a forma de início e quanto ao tipo de proteína participante, mas todas elas tentam eliminar o patógeno da mesma forma.

A principal molécula do sistema complemento é a C3.

C3b (ela já está clivada). Se ela for depositada na superfície do patógeno o sistema complemento consegue realizar suas três funções.

Via alternativa:

As pp estão nos líquidos circulantes e nos tecidos. Todas as moléculas são inativas e precisam ser ativadas através de complexos enzimáticos.

A enzima é formada a partir da hidrólise do C3.

Começa pela hidrólise do C3: o C3 reage com uma molécula de água e sofre uma clivagem e começa a formar um complexo enzimático. (nesse momento ele não libera o C3a e o C3b.)

A esse C3 agrega-se outra molécula do sistema complemento – o fator B. A esse complexo: C3 hidrolisado + fator B outra molécula se junta (agora enzima): o fator D. (esse fator que dá o caráter enzimático). Esse fator B sofre uma clivagem. Forma-se uma enzima estável capaz de clivar moléculas do sistema complemento: C3(H₂O)B_b ou C3 convertase. Esse complexo enzimático age sobre outras moléculas de C3.

O C3 é clivado e forma C3a (Solúvel) e C3b que se precipita (insolúvel e se depositando na superfície do patógeno).

a = solúvel.

b = insolúvel.

Vai haver várias C3a no meio e C3b na superfície do patógeno.

Os C3b na superfície do patógeno vão gerar a formação do mesmo complexo enzimático, mas agora não mais fluido. (acoplamento do fator B, depois do fator D).

Forma-se uma C3 convertase ou C3bB_b fixa na membrana do patógeno. Há liberação de C3b_a.

Uma das moléculas C3b se insere no complexo C3bB_b e forma-se uma nova enzima C3bB_bC3b. Esta enzima não é mais uma C3 convertase e sim uma C5 convertase que cliva o C5. (que é a última molécula do sistema complemento efetivamente clivada).

Supondo que não existam macrófagos perto do patógeno. O sistema completo tenta garantir que o patógeno vai ser eliminado. A agregação do complexo C3b ao C3bB_b forma a C5 convertase que cliva o C5. A clivagem do C5 libera C5a e precipita C5b. As demais moléculas do sistema complemento vão se agregando.

Se agregam os C6, C7, C8 que já rompe parte da membrana do patógeno e o C9 que completa a formação do poro. (MAC=complexo de ataque à membrana).

C3b opsonizando e o poro rompendo a membrana do patógeno.

A outra forma de ação são as moléculas liberadas na via alternativa (C3a, C4a C5a) e na via clássica (C4a) que favorecem a inflamação.

Existem algumas bactérias capsuladas com cápsulas de polissacarídeos e os macrófagos não conseguem se ligar a elas. O C3b pode opsonizar e permitir que os receptores dos macrófagos para o sistema complemento sejam ativados.

Se ativado na superfície de nossas células o sistema complemento pode matar as nossas células. Temos moléculas de superfície que impedem isso.

C3a, C4a e C5a = cininas like. Atuam como citocinas pró-inflamatórias.
C3b= opsonização.

Segunda-feira, 29 de maio de 2006.

Apresentação de Ag e dicotomia da resposta imune

Considerações iniciais:

- Qualquer célula da resposta imunitária reconhece o Ag via receptores de superfície.
- A resposta específica é caracterizada pelos linfócitos T e seus receptores de superfície (TCR).
- O reconhecimento do antígeno pelo linfócito B não requer que o primeiro esteja processado.
- O reconhecimento do antígeno pelo LT necessita que ele seja processado e apresentado pela MHC.

Células apresentadoras de antígenos (APC):

- Dendríticas: são as mais eficientes. Estimulam intensamente o linfócito T.
- macrófagos: atividade apresentadora intermediária.
- Linfócitos B.

Todas essas células apresentadoras podem endocitar, digerir e apresentar o antígeno ao linfócito T.

Durante a apresentação do antígeno:

1) Responsáveis pela manutenção da coesão celular:

Para haver apresentação de antígeno tem que haver contato íntimo entre a APC e o linfócito T e quem mantém esse contato são as moléculas de adesão: as integrinas (LFA) e a superfamília das imunoglobulinas (ICAM). Elas mantêm a intimidade entre os LT e as APC.

2) Há a manifestação de dois sinais de ativação:

2.1) Primeiro sinal de ativação do linfócito T:

O primeiro sinal de ativação do LT consiste no reconhecimento do linfócito T a partir de seu receptor de superfície (o TCR) do complexo MHC-antígeno (peptídeo). A partir daí a célula pode ser ativada.

2.2) Segundo sinal de ativação do linfócito T:

Toda APC apresenta na sua superfície uma proteína chamada de B7 (exs.: B71 e B72). Tratam-se de moléculas coestimulatórias, ou seja, vão estimular a ativação do linfócito T interagindo com uma proteína de sua membrana chamada de CD28.

Um defeito genético que comprometa a síntese ou manifestação dessas moléculas coestimulatórias impede a ativação do linfócito T e, nesse caso, o indivíduo seria imunodeficiente. Se não existir o segundo sinal não existe ativação de LT.

Em resumo:

	APC	Linfócito T
Primeiro Sinal	MHC+antígeno	TCR
Segundo Sinal	B7	CD28

Complexo de histocompatibilidade principal (MHC)

Moléculas MHC1 e MHC2.

Considerações iniciais:

O MHC é uma molécula que possui um sulco. Grande parte desta molécula é composta por proteína e no sulco devem estar presentes aminoácidos complementares.

Por ser instável a MHC tem que possuir um peptídeo em seu sulco que garanta sua estabilidade podendo ser um peptídeo próprio ou proveniente de um antígeno.

MHC só se liga a proteína.

Tipos de MHC:

1) MHC de classe I (MHCI):

O MHCI sempre apresenta antígenos para LTCD8.

É encontrado na superfície de todas as células, com exceção das hemácias.

Possui cadeias alfa associadas a uma cadeia beta2m. O MHCI apresenta um domínio intramembrana e um pequeno domínio intracitoplasmático.

2) MHC de classe II (MHCII):

O MHCII sempre apresenta antígenos para LTCD4.

As APC apresentam MHCI e MHCII.

A presença de MHCI na superfície das células epiteliais serve como sinalizador de infecção: MHCI apresenta Ag para LTCD8 e estas são células importantes nas infecções virais por apresentarem citotoxicidade para destruir a célula infectada. O LTCD8 depois de ativado sai do órgão linfóide secundário e migra para o tecido. Lá ele reconhece o MHCI e induz a apoptose da célula infectada. Em seguida, pode encontrar células não infectadas não manifestando atividade sobre elas e outras células infectadas as quais tentará induzir a apoptose também.

Numa célula normal o peptídeo que garante estabilidade à molécula de MHC é um peptídeo próprio que no caso acima não é reconhecido pelo LTCD8.

Numa célula infectada o peptídeo que garante estabilidade à molécula de MHC é um peptídeo do antígeno (viral, por exemplo) que no caso acima é reconhecido pelo LTCD8.

O MHCII apresenta para LTCD4 antígenos provenientes de fagocitose.

Apresentação cruzada:

As APC apresentam para diversos tipos celulares ao mesmo tempo. Em diagramas ilustrativos é comum verificar uma APC rodeada por diversos LT.

Com a apresentação cruzada, a resposta imune vai ser organizada de forma rápida, ativando os dois tipos de linfócitos ao mesmo tempo, e bem coordenada pela ativação de LTCD4.

A APC que foi infectada vai apresentar:

- via MHCI para ativar CD8 que se dirige à célula infectada e induz apoptose.
- via MHCII para ativar CD4 que atua secretando citocinas inflamatórias.

Genes do MHC:

Dada a grande quantidade de peptídeos que devem ser apresentados é prudente perceber que não existe uma única molécula MHC.

Três genes controlam a produção das três diferentes moléculas de MHC I: A B e C.

Outros três genes controlam a produção das três diferentes moléculas de MHC II: DQ, DR e DP.

Considerando que o ser humano é diplóide os genes responsáveis pela codificação vão estar duplicados e no total o indivíduo pode expressar 6 moléculas de cada classe de MHC.

O complexo gênico do MHC é poligênico e polimórfico: no locus gênico A pode estar presente o alelo A12 da mãe e no seu homólogo o alelo A15 do pai. Ou seja, seriam expressas seis moléculas completamente diferentes.

Existem no mínimo 200 alelos diferentes que codificam MHC e que podem ocupar os 3 loci de cada classe de MHC em cada cromossomo.

Há dois Locus gênicos:

Locus I: codifica ABC.

Locus II: codifica DP DQ DR

Lócus III: codifica moléculas importantes na resposta imune, mas que não são de superfície: o TNF, HSP.

Essa grande variedade de MHC responde pela dificuldade de se realizar um transplante bem sucedido: o indivíduo receptor tem que apresentar compatibilidade sanguínea e genética para o complexo MHC com o órgão transplantado.

Especificidade do MHC:

Ao contrário do receptor de antígenos dos LB e LT, o MHC não é específico para um tipo de peptídeo.

Os peptídeos podem ser completamente diferentes, mas os resíduos de ancoramento devem ter estruturas semelhantes: aminoácidos aromáticos mais próximos da extremidade amino e aminoácidos hidrofóbicos mais próximos da extremidade carboxi.

MHC II

Em camundongos os resíduos de ancoragem estão no meio dos peptídeos e são iguais. Desse modo, pode haver 3 peptídeos completamente diferentes, mas se no meio das moléculas existe um resíduo de ancoramento igual, elas podem se ligar ao mesmo MHC II.

Em humanos:

Na região P4 os resíduos de ancoramento possuem cargas negativas.

Na região P9 os resíduos de ancoramento são hidrofóbicos.

Os peptídeos a serem apresentados normalmente têm de 15 a 20 AA.

OBS sobre Diabetes Melitus:

Observou-se que alguns indivíduos diabéticos insulino-dependentes apresentavam grande quantidade de MHC II do tipo HLA-DR3. Presumiu-se que como a carência de insulina não era devido à insuficiente produção pelas células beta das Ilhotas de Langerhans pancreáticas, a HLA-DR3 deveria apresentar a insulina (como antígeno) com maior facilidade do que a HLA-DR2, por exemplo.

OBS sobre Linfócitos T:

Ao sair do timo os LT sofrem um processo de seleção que visa eliminar os autoreativos que produziram resposta autoimune. Entretanto, sempre escapam linfócitos T fracamente autoreativos.

O peptídeo precisa ser capturado, processado e apresentado.

O LT CD8 induz a apoptose da APC e da célula infectada por patógeno **intracelular**.

Os antígenos fagocitados são processados (digeridos) e apresentados via MHCII para os LTCD4.

Essas apresentações geralmente acontecem ao mesmo tempo.

Localização dos patógenos (compartimentos)

Diferentes tipos de patógenos podem infectar uma célula localizando em diferentes regiões:

- extracelular: o seu local de sobrevivência é o meio extracelular, mas algumas vezes podem ser fagocitados pelas células. Ex: vermes e várias bactérias extracelulares que vivem na matriz ou na superfície extracelular.

- intracelulares: ficam livres ou com o seu material genético associado ao da célula. Não permanecem em vesículas. Ex. vírus.

- intravesiculares: dentro de pequenas vesículas.

Exemplo:

A leishmania e o toxoplasma gondii são patógenos intravesiculares. Eles conseguem sobreviver dentro das vesículas mesmo com a atuação das hidrolases ácidas dos lisossomos.

A Leishmania no meio extracelular se encontra na forma promastigota (com flagelo) e após ser fagocitada pelo macrófago, dentro das vesículas, apresenta-se na forma amastigota (sem flagelo).

Radicais produzidos pelos macrófagos:

Superóxido, peróxido de hidrogênio e principalmente óxido nítrico.

Organismos intracelulares:

O processamento do MHC I

Sua formação e conseqüente ligação com o peptídeo:

Quando a célula não está infectada o MHC I está na superfície da célula apresentando antígeno próprio só para conferir estabilidade à molécula.

O peptídeo que se liga ao sulco do MHC I geralmente provém de um antígeno intracelular.

Numa infecção viral, na grande maioria das vezes, há inserção do material genético do vírus na célula. Toda vez que a célula realiza o processo de transcrição e tradução ela também traduz os genes virais (que produzem cápsulas virais, por exemplo). Muitas dessas proteínas virais passam por processamento via MHC I.

A tradução gera proteínas que são muito grandes para caberem no sulco de preenchimento do MHC (proteínas virais ou celulares). Essas proteínas passam por um núcleo de enzimas citoplasmáticas chamado de proteossoma. A proteína enorme é clivada no proteossoma que deixa sempre aminoácidos aromáticos e de carga negativa para facilitar o acoplamento. Então, vários peptídeos de uma mesma proteína podem ser apresentados ao se ligarem a várias MHC.

O MHC, como uma proteína, é produzido nos polissomas do RER e só sai de sua membrana e se dirige à superfície da célula depois de interagir com o peptídeo: depois que a proteína passa pelo proteossoma, os peptídeos gerados precisam atravessar a membrana do retículo para poder se ligar à MHC I. Na membrana do RER existe um transportador de proteínas chamado de transportador TAP. (trata-se de uma ATPase). Este TAP desloca o peptídeo para dentro do RER. O MHC agora com o peptídeo (MHC-peptídeo) sai da membrana do retículo numa vesícula e é direcionado para o golgi a fim de ser glicosilado. A seguir, outra vesícula leva o MHC-peptídeo para a superfície da célula para ser reconhecido.

O LTCD8 não reconhece só o peptídeo e sim o complexo MHC I-peptídeo.

A MHC fica presa na superfície do retículo pelas chaperonas.

Estimulação da apresentação de antígenos:

As NK produzem IFN-gama que estimula a apresentação:

- induz aumento da quantidade de proteossomas;
- ativa fatores de transcrição que se dirigem ao núcleo e facilitam a transcrição de moléculas A, B, C;
- promovem a tradução de moléculas de MHC. (via MHC I e II)

Os fibroblastos produzem IFN-alfa e IFN-beta que estimulam a apresentação via MHC I.

Informações adicionais:

Proteossoma: complexo multienzimático que funciona como uma guilhotina e cliva proteínas.

Transportador TAP: no seu domínio citoplasmático existe uma enzima que degrada o ATP produzindo energia.

A partir do reconhecimento do LTCD8 do complexo inteiro MHC I-peptídeo ocorre o **predomínio** de uma resposta citotóxica, ou seja, a indução da apoptose.

Atuação do LTCD8:

- liberação de perforinas: são moléculas liberadas por LTCD8 e células NK que rompem a membrana das células infectadas que estão ligadas ao LTCD8. Isto faz com que as células percam o equilíbrio hidroeletrolítico;

- liberação de granzimas: um grupo enorme de proteases que penetram pelo poro criado pelas perforinas e degradam proteínas intracitoplasmáticas
- ligantes FAS: geralmente o LTCD8 apresenta uma proteína de superfície que é o ligante FAS (FAS-L). O seu receptor é encontrado na superfície das células epiteliais. Todas as células têm receptor FAS (FAS-R), mas o ligante só existe em LT e NK (em algumas situações podem surgir na célula epitelial). A conexão do FAS-L do LT com o FAS-R da célula epitelial ativa a apoptose via uma cascata de proteases chamada de caspases. A cascata termina a ativação da CAD (enzima que cliva o DNA).

As NK reconhecem a ausência de algumas proteínas, como o MHC, na superfície celular e ativam a apoptose:

- alguns vírus inibem a expressão de MHC visando não serem reconhecidos pelos LTCD8.
- alguns tumores não manifestam MHC e desse modo a NK é ativada e tenta destruí-los.
- especialização de alguns tumores: alguns tumores inibem expressão de MHC, mas não de todos. Dessa maneira, não são reconhecidos por LT (dado o número reduzido de MHC-antígeno) e nem por NK (já que não há ausência de MHC).

Moléculas MHC não clássicas (MHC de classe 1 B)

Célula NK:

A célula NK ao não reconhecer o MHC I na superfície da célula se liga a esta e estimula a liberação de perforinas e granzimas e com o FAS-L ativa a apoptose.

A NK possui receptores inibitórios chamados de KIR que quando encontram o MHC na superfície celular inibem a função da NK.

Receptores inibitórios: NKG2a + CD94 e os **KIRs**.

Receptores ativadores: NKG2d + DAP1 (**MIC A E MIC B**).

As NK também podem reconhecer os receptores ativadores (moléculas expressadas em situações de stress da célula epitelial) e estimular a apoptose.

Não-rejeição do conceito:

A função da NK também é controlada por outras moléculas: HLA-E e HLA-G e isso responde à dúvida de por que alguns transplantes são rejeitados, mas a mulher não rejeita a gravidez visto que o bebê também tem proteínas paternas (estranhas): o trofoblasto se cerca de várias moléculas inibitórias que inibem as células NK de degranularem sobre a placenta. As moléculas HLA-E e HLA-G são reconhecidas pelos receptores inibitórios (KIRs).

É interessante notar que na placenta não há manifestação de MHC I para impedir ataques de LTCD8. Entretanto, essa ausência de MHC I poderia deixar a célula susceptível à ação da NK e por isso ela passa a expressar moléculas inibitórias (HLA-E e HLA-G).

Desse modo, a célula passa a ser resistente à LTCD8 e a célula NK.

Organismos intravesiculares e extracelulares:

A apresentação via MHC II sempre envolve uma endocitose.

Após a fagocitose ocorre digestão das partículas pelas enzimas lisossomais que atuam em pH ácido. O lisossomo para manter o pH baixo apresenta na sua membrana uma bomba de hidrogênio que manda hidrogênio para dentro da vesícula. A partícula é digerida em vários fragmentos.

Durante a digestão do patógeno/antígeno o MHC II está sendo montado no REG. O MHC sai por meio de uma vesícula e se dirige ao Golgi. A seguir, sai do Golgi em outra vesícula e se liga ao peptídeo que está na vesícula do lisossomo.

O MHC II sai do REG com o sulco preenchido por uma cadeia impareável composta por uma proteína chamada de clip que além de garantir estabilidade visa impedir que peptídeos próprios se liguem ao sulco. O clip é clivado então para permitir a entrada do peptídeo proveniente do lisossomo.

Resposta por célula TCD4.

A apresentação via MHC II acontece em todas respostas imunitárias.

Já a apresentação via MHC I acontece na maioria das respostas imunes. E por ser pontual, atuar em determinada célula, nem sempre a resposta do TCD8 é tão efetiva. Em contrapartida o TCD4 gera uma resposta mais ampla e o por isso é o coordenador da resposta imunitária.

Desse modo, sempre vai haver ativação de LTCD4. Este, via liberação de um perfil de citocinas, vai ativar o tipo adequado de resposta para o patógeno.

Durante a apresentação de antígeno o LTCD4 pode se diferenciar. Antes disso, de definir o perfil de citocinas que vai secretar, ele é virgem (assim como L. Marino) e é chamado de Tho.

Ele pode se diferenciar em Th1 ou Th2. H corresponde a helper.

Th1: secreta um grupo de citocinas que estão específicas da resposta Th1, também chamada de resposta celular. Ex: IFN-gama. O IFN-gama estimula macrófagos e células dendríticas e linfócitos TCD8.

A diferenciação do Th0 em Th1 ocorre pela apresentação de um antígeno proveniente de um patógeno intracelular (como o vírus), intravesicular ou extracelular. Deste modo, a apresentação, neste caso, se dá via MHC I e MHC II (ativa CD4 e CD8).

A resposta a vírus depois que a célula foi infectada necessita de LTCD8 (resposta citotóxica), já que o Ac não vai ser efetivo. A célula infectada por vírus morre ou por citotoxicidade ou por lise provocada pelo vírus.

A célula que coordena a resposta imunitária é o LTCD4 e independente do tipo de patógeno deve ser ativada.

Th2: secreta um grupo de citocinas chamadas de citocinas específicas. Estas são mais frequentemente encontradas na resposta Th2. Ex. IL-4.

Ex: Observar figura que compara ação do Th1 e Th2.

O ascaris precisa de Ac IgE (específico para helmintos) para ser destruído porque é um patógeno extracelular. Quem produz o IgE é o LB ativado pelo CD4. Dessa maneira, o CD4 entra em contato com o patógeno via apresentador de antígeno e se diferencia em Th2. O LTh2 produz citocinas como a IL-4 que induzem o LB a produzir IgE (resposta humoral).

Na infecção viral o CD4 entra em contato com o antígeno e se diferencia em Th1 passando a produzir as citocinas que induzem ativação do TCD8 para destruição do vírus (resposta celular – está se ativando uma célula o TCD8).

Outras células participam da resposta celular que age principalmente em patógenos intravesiculares: macrófagos

Na hepatite, o tipo de Ac produzido contra o vírus é gerado por uma citocina da resposta Th1 (resposta celular), como IFN-gama. O Ac atua no vírus que não chegou ainda na célula alvo.

O vírus da polio entra via mucosa e o Ac mais eficaz é o IgA. Esse anticorpo é gerado por uma resposta humoral devido à secreção de IL-5 e TGF-beta por células Th2.

Existe sempre o predomínio de uma resposta sobre a outra.

A diferenciação do LTCD4 em Th1 ou Th2 depende do tipo de antígeno apresentado pelo macrófago e do tipo de interleucina liberado pelo macrófago:

IL-12 □ estimula diferenciação em Th1.

IL-4 □ estimula diferenciação em Th2.

Ativação do LT

O processo de ativação ocorre no órgão linfóide secundário:

Apresentação cruzada: uma única célula dendrítica entrando em contato com vários LT. A célula dendrítica deve estar ativando CD8 e CD4 por estar manifestando MHC I e MHC II.

Sinais da ativação:

Primeiro sinal: MHC e TCR.

Segundo sinal: B7 e CD28.

Durante a resposta inata há manifestação de muitas B7 e MHC pelos macrófagos e dendríticas. A resposta inata contribui com a resposta específica no aumento da expressão das moléculas responsáveis pelos sinais e no perfil de citocinas secretadas durante a apresentação. Quem define o perfil da resposta específica é a resposta inata.

O TCR é composto por uma proteína central e duas proteínas próximas chamadas de CD3. Quando o TCR encontra um MHC-Peptídeo ocorre uma alteração na membrana celular e as enzimas do domínio intracitoplasmático das CD3 são ativadas pela aproximação. No núcleo ocorre transcrição de genes específicos.

Segunda-feira, 12 de Junho de 2006.

Resposta Imune Específica

Resposta Th1 (microorganismos intracelulares).

Patógenos intracelulares:

- intravesiculares: são mantidos em vesículas. Exs. bactérias da tuberculose e da lepra, Leishmania e Toxoplasma gondii.
- intracitoplasmáticos: com proteínas livres no citoplasma da célula ou, como os vírus, com o DNA associado ao da célula.

Inicialmente a resposta imune é dominada pela fagocitose via macrófagos. Essa fagocitose estimula liberação de citocinas. As células NK também corroboram com a inflamação liberando citocinas.

A resposta imune específica é estimulada por dois mecanismos que participam da resposta imune inata:

1) apresentação de antígenos: realizada por células fagocíticas. Ex. macrófagos, células dendríticas, etc.

2) perfil de citocinas secretas durante a resposta inata. O perfil pode ser Th1 ou Th2. Este último para patógenos extracelulares, como vermes. Isso não significa que numa infecção por vírus a resposta Th1 será única. Na realidade, a Th1 predomina sobre Th2, neste caso.

Dessa maneira, o primeiro mecanismo é essencial para que o LT se diferencie em Th1 ou Th2. Ou seja, o tipo de antígeno apresentado exerce papel fundamental sobre o direcionamento da resposta específica.

As células dendríticas e macrófagos secretam mediadores inflamatórios após a fagocitose (IL-8, IL-12, TNF-alfa e IL-6) que atuam no endotélio fazendo com que ele expresse proteínas de superfície e recrute células. Isso aumenta ainda mais a fagocitose, a retirada do patógeno do tecido. Tudo isso ocorre associado às células NK secretando citocinas e o sistema complemento atuando. Essa fagocitose gera a apresentação de antígenos: essas células migram via linfático até o órgão linfático. O processo de apresentação pode ocorrer no tecido infectado, mas o local mais propício é o órgão linfóide secundário por causa: da liberação de citocinas e da estrutura do órgão que também favorece (proximidade entre zonas de células T e B).

Mas, para que o LT consiga ser ativado são necessárias algumas proteínas de superfície que vão favorecer a apresentação:

- MHC I e MHC II: o macrófago após fagocitar tem sua capacidade de fagocitose diminuída e a expressão de MHC aumentada. O responsável por isso é o IFN-gama secretado pelas células NK durante a resposta imune inata principalmente para vírus, mas também para outros patógenos intracelulares.

Primeiro sinal de ativação dos LT:

A molécula MHC portando o antígeno é reconhecida pelo TCR (receptor de antígeno dos LT). O fundamental é reconhecer o antígeno porque o LT é específico para o antígeno. Entretanto, se não houve contato com o MHC não há reconhecimento: o MHC demonstra que o que está sendo apresentado é o antígeno. O co-receptor CD4 auxilia no reconhecimento. Ele é uma proteína de superfície que só se liga a molécula MHC de classe II.

Segundo sinal de ativação dos LT: tão importante quanto o primeiro. Relativo às moléculas co-estimulatórias. B7 da APC e CD28 do LT.

Além dos sinais de ativação, no momento da apresentação são expressas **moléculas de adesão** que tendem a manter as células T e a APC unidas.

CTLA-4 inibe a ativação excessiva da célula.

A primeira ação da B7 sobre o CD28 é estimular a produção de IL-2 que induz proliferação: a IL-2 age sobre os receptores da própria célula T que o secretou. Essa ação da IL-2 sobre o receptor induz o LT a entrar em proliferação. De outra maneira, ela estimula a produção de proteínas relacionadas com o ciclo celular.

Uma célula T naïve (virgem) apresenta apenas cadeia beta do receptor de IL-2. A célula T ativada apresenta o receptor de IL-2 completo. Isso evita que linfócitos T que não foram ativados se proliferem.

Toda célula T antes de se diferenciar se prolifera.

A resposta Th1 é a mais inflamatória: gera muito dano celular, secreção de muita citocina inflamatória. Pode gerar inflamação crônica.

Dessa maneira, existe na superfície dos LT (CD4 e CD8) uma proteína de superfície expressa no momento da ativação: CTLA-4. Essa molécula controla os sinais de ativação do LT. O B7 se liga à CTLA-4 também. Porém o sinal é diferente.

O sinal emitido da molécula B7 com o CD28 é um sinal de ativação.

O sinal emitido da molécula B7 com o CTLA-4 é um sinal contrário: é um sinal de inibição para controlar o processo de ativação e não fazer com que ocorra uma secreção muito grande de IL-2 e conseqüentemente uma proliferação cada vez maior.

O CTLA-4 atua, então:

- evitando que o estímulo exagerado do LT o faça entrar em apoptose;
- modulando a resposta inflamatória evitando uma proliferação excessiva no órgão linfóide secundário.

No momento em que a APC via MHC-antígeno liga-se ao TCR ocorre uma readequação da superfície celular e outras proteínas celulares se aproximam.

TCR=TCR + moléculas CD3 (sinalização intracelular). Esta proteína tem um domínio intracelular que é fosforilado quando da reestruturação da superfície celular e da aproximação do TCR. O primeiro sinal é via CD3 e o segundo sinal via CD28.

Indução da proliferação celular

Órgãos linfóides

A partir do contato, da ativação, há síntese da cadeia alfa do IL-2r (receptor) e do IL-2. Isto promove a expansão clonal (geração de células iguais e específicas para o mesmo antígeno): a partir da proliferação gera-se uma diferenciação (comprometimento com o perfil Th1 ou Th2).

Diferenciação de células T (Th1 e Th2)

Comprometimento com diferentes perfis de resposta imunitária.

O Linfócito Th0 (virgem) entra pela primeira vez em contato com a APC. Esse contato gera proliferação do Th0 que depois se diferencia em diferentes linhagens. O que faz com o que Th0 saiba com que resposta se comprometer: estrutura/tipo do antígeno, quantidade de moléculas MHC expressas na superfície da célula APC (antígenos muito concentrados geralmente desenvolvem uma resposta Th1) e também do perfil de citocinas secretado durante a resposta imune inata.

Na alergia o contato com antígeno inócuo em doses diminutas gera uma resposta Th2.

Geralmente na resposta celular a patógenos intracelulares temos a secreção de IL-12 e o IFN-gama.

Resposta inata a vírus: uma célula infectada pelo vírus apresenta peptídeos virais via MHC-I. Esse MHC-I só pode ser reconhecido por LTCD8. Para que ocorra a resposta citotóxica do CD8 é necessária a coordenação do CD4. Desta maneira, há secreção de várias citocinas que vão induzir a célula APC a apresentar-se no estado anti-viral: o IFN-alfa e beta secretado por fibroblastos, macrófagos e células dendríticas vão estimular a célula a diminuir a liberação de partículas virais. Induzem a liberação de uma enzima (adenilato sintetase) que dificulta a proliferação das proteínas virais.

A IL-12 liberada por macrófago induz a NK a liberar o IFN-gama. A IL-12 junto com o IFN-gama atua sobre o Th0 estimulando sua diferenciação em Th1.

O IFN-gama estimula a apresentação via MHCI e MHCII.

Resposta inata: macrófago é célula prioritariamente fagocítica.

Resposta específica: macrófago é célula APC com muitas moléculas MHC.

IFN-alfa e beta também estimulam a produção de MHC.

IFN-gama também induz o macrófago a produzir NO e outros radicais livres.

Na resposta inata a vírus a produção de IL12 e IFN-gama corroboram durante a apresentação de antígenos para diferenciação de Th0 em Th1 depois da proliferação. O que mais caracteriza esse Th1 é o perfil de citocinas que ele vai secretar. Também as proteínas expressas. Citocinas secretadas pelo Th1:

- IL-2: mantém a proliferação do LT.

- IFN-gama: mais apresentação e mais ativação de macrófago.

Ou seja, a secreção de citocinas pelo Th1 visa manter o padrão de resposta.

A resposta Th1 é chamada de **resposta celular** porque há participação de um grande número de células:

- LTCD8: ação citotóxica sobre patógenos intracitoplasmáticos. Toda célula é capaz de apresentar via MHC I porque dessa maneira garante a vigilância do LTCD8. Este reconhece a célula infectada e libera produtos tóxicos para causar apoptose.

- Macrófagos: patógenos intravesiculares normalmente são parasitas de macrófagos. Dessa maneira, ele precisa ser uma das células induzidas/estimuladas pela célula Th1 por meio da liberação de IFN-gama para poder sofrer um processo de ativação. Então, ele começa a produção de NO e radicais livres. Ou seja, o macrófago pode controlar a própria infecção. Se não conseguir controlar a infecção: como toda célula apresenta MHCI ele também pode ser reconhecido por LTCD8 que pode eliminá-lo.

Características da resposta Th1:

- Predomínio de citocinas inflamatórias: IL-2 (promove proliferação dos LT e ativação das células NK. A IL-2 junto com a IL-12 estimula estas células NK a continuarem produzindo IFN-gama), IFN-gama (induz apresentação via MHCI/II e estimula enormemente ativação do macrófago com produção de radicais livres), TNF alfa (age tanto na resposta Th1 quanto na Th2 – mantém o estímulo à inflamação e também corrobora na ativação do macrófago), TNF-beta (mais específica da resposta Th1 apresenta função parecida com TNF-alfa) e GM-CSF (fator estimulador de colônias de monócitos e granulócitos – estimula proliferação de todas células sanguíneas, exceto linfócitos). Estas citocinas estimulam ainda mais a resposta inflamatória.

- Ativação de macrófagos;

- Participação de células CD8.

Migração dos linfócitos ao sítio inflamatório:

Os linfócitos saem pelo linfático, por meio do ducto torácico chegam ao sangue e migram para o local da infecção onde realizam diapedese. Eles reconhecem moléculas de adesão no endotélio e migram.

No sítio da inflamação dependendo do tipo de patógeno também vai haver diferenças:

Ativação de macrófagos: para patógenos intravesiculares. Muitas vezes o macrófago é ativado na apresentação de antígeno. Quem ativa o macrófago é o IFN-gama secretado pelo Linfócito já diferenciado e o ligante CD40R (proteína que o macrófago tem). O Cd40L do LT se liga ao CD40R

do macrófago e junto com a liberação do IFN-gama ativam o macrófago que começa a produzir mais RL. O macrófago produz mais citocinas, entre elas o TNF-alfa. O **TNF junto com interferon** secretado pelos LT induz a explosão respiratória: liberação de NO em vesículas dentro da vesícula fagocítica. Ou seja, há uma produção ainda maior de NO.

O TNF ou interferiram sozinhos conseguem estimular produção de óxido nítrico, mas em conjunto respondem pelo surto respiratório.

Microorganismos intravesiculares:

Leishmania, Toxoplasma Gondii, Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, etc.

Há grande ativação de macrófagos.

Moléculas ativadoras de macrófagos: IFN-gama, GM-CSF, TNF-alfa, CD40 ligante, Fas ligante.

O TNF e o IFN induzem síntese de NO sintetase que respondem pela produção de óxido nítrico.

Hipersensibilidade de tipo tardio (DTH):

Como determinar se há uma resposta do tipo Th1 dominada por macrófagos.

Injeta-se antígenos derivados de m. tuberculosis de forma subcutânea. Espera-se de 24 a 72 horas para verificar o ocorrido. O antígeno não é sistêmico e está localizado. O período é para que os LT possam chegar ao local onde ocorreu a injeção do antígeno: que exista a apresentação no órgão linfóide secundário e o LT junto com macrófagos cheguem ao local. Mede-se o diâmetro da tumoração: maior do que 8 mm o PPD deu positivo. Se houver outras correlações clínicas características pode-se dizer que o indivíduo está com tuberculose. O PPD positivo sem correlações clínicas indica que há imunidade manifestada, ou seja, que provavelmente o indivíduo já teve contato com o patógeno anteriormente.

Th1

Cura ou doença?

Hanseníase:

Formas lepromatosa e tuberculóide:

O mesmo patógeno gerando em indivíduos diferentes formas clínicas diferentes.

Duas formas clínicas:

A) Lepromatosa: forma mais severa com dano tecidual muito maior. Tecido repleto de bactérias: alta infectividade.

B) tuberculóide: forma mais branda com dano tecidual menor. Há baixo índice de infectividade. Resposta imune mais controlada. Resposta Th1 mais intensa com pouca produção de anticorpos.

O m. leprae é um patógeno intravesicular sem grandes variações. Então, por que uma forma mais grave e outra menos agressiva?

Os indivíduos com a forma lepromatosa da doença tendem a apresentar uma resposta Th2. Quando se realiza uma dosagem de RNA desses pacientes verifica-se uma quantidade muito maior de RNA responsável pela síntese de citocinas da resposta Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10).

Os indivíduos com a forma tuberculóide apresentam uma intensidade muito maior de citocinas da resposta Th1 (IL-2, IFN-gama e TNF-beta).

O paciente que desenvolveu a melhor resposta imune apresenta a forma tuberculóide.

Pode-se dizer, por exemplo, que os pacientes com a forma lepromatosa podem ter um gene promotor responsável pela síntese de IL-4 que produz esta citocina em maior intensidade e isso responde pela ativação da resposta Th2.

Respostas Th1 e Th2 são constrictantes:

Th1 = resposta celular.

Th2 = resposta humoral.

Uma resposta tem a capacidade de inibir a outra e isso gera um predomínio de uma.

De outra maneira, uma resposta modula a outra.

A tendência dessas respostas é se anularem.

A alta quantidade de resposta Th2 inibe a resposta Th1. Porém o anticorpo é uma molécula ineficiente nesse caso (infecção por *m. leprae*).

Este problema não se manifesta somente em casos de deficiência genética: coinfeção também pode responder por esse mecanismo. Infecção simultânea pelo *m. leprae* e pelo *ascaris*. A resposta do Th2 do *ascaris* inibe a resposta Th1 do *leprae* e pode gerar a forma lepromatosa. Essa inibição ocorre por meio de citocinas: IL-10 produzida na resposta Th2 inibe a resposta Th1. TGF-beta inibe a resposta em geral.

Leishmaniose tegumentar americana:

Existe a forma visceral da doença, mas a Leishmaniose é basicamente tegumentar.

A forma mais comum dessa doença é a **forma cutânea**: os indivíduos apresentam DTH positivo o que significa que possuem uma resposta imune contra o patógeno. Isto garante a resposta Th1 induzida IFN-gama. O indivíduo com a forma cutânea desenvolveu a resposta adequada e pode curar-se sozinho.

O indivíduo com a **forma difusa** desenvolveu a forma Th2 de resposta com a maior produção de IL-4. Apresenta DTH negativo, ou seja, não tem resposta celular porque apresenta perfil Th2 de resposta o que provavelmente esta inibindo a resposta Th1.

Cerca de 5% dos pacientes com a forma cutânea podem apresentar a **forma mucosa** depois de 20 anos. O DTH desses pacientes é bem mais intenso. Ele tem uma resposta Th1 (celular) muito densa (medida pelo DTH). Justamente por essa resposta Th1 intensa ele apresenta uma má resposta, não cura sozinho. Provavelmente há muito IFN-gama, TNF-alfa.

	Mucosa	Cutânea	Difusa
DTH	++++	++	Negativo
Parasitas na lesão	+	++	++++++
Resposta à terapia	Má	Boa	Má
Perfil de citocinas	DTH (Th1 exacerbada)	Predomínio Th1 (IFN-gama)	IL-4, IL-10, forma Th2

Tuberculose – Granuloma vs Fibrose

Resposta intensa na tuberculose gera o granuloma.

O granuloma, em si, lesa o tecido. Verifica-se necrose das células teciduais, NO, enzimas lisossômicas e células em apoptose liberando produtos tóxicos no meio. A lesão do tecido pode ser substituída por cicatrização. Os próprios macrófagos estão liberando fatores que estimulam fibroblastos a secretar colágeno e proteínas relacionadas à cicatrização. O tecido pulmonar cicatrizado perde sua função original. Vide Granuloma na aula Imuno 2.

Infecção viral:

Na infecção viral há mudança do perfil de resposta: não ocorre mais ativação de macrófagos e sim de LTCD8.

Na infecção do vírus ocorre fusão da cápsula com a membrana da célula hospedeira, liberação do material genético no citoplasma, agregação do material genético, genes transcritos, proteínas traduzidas e liberação de novas cápsulas virais.

Uma célula infectada por vírus precisa ser eliminada pela célula CD8 que por sua vez, necessita ser ativada antes. O LTCD8 é ativado no órgão linfóide secundário: o LTCD4 agindo sobre a célula apresentadora induz esta a expressar maior quantidade de B7 e dessa forma a célula apresentadora consegue também ativar o LTCD8. Ou seja, a célula apresentadora para ativar o LTCD8 precisa expressar quantidade muito maior de moléculas co-estimulatórias (B7) e quem faz isso é o LTCD4.

O CD4 estimula o macrófago por meio de citocinas e do CD40 a produzir mais B7.

A partir daí o TCD8 migra para o tecido e reconhece a célula infectada via MHC-I. Começa, então, a degranular sobre a célula infectada. E para isso mobiliza toda a maquinaria intracelular para o

pólo de contato com a célula infectada. A partir desse momento o LTCD8 secreta granzimas e perforinas sobre as células infectadas. Desse modo, liga-se à célula infectada, mata um número limitado de células e precisa de um novo contato com a APC para ser novamente ativado. Ou seja, o LTCD8 não é ativado uma única vez.

Os mecanismos que o LTCD8 utiliza para gerar apoptose na célula infectada são:

- liberação de granzimas e perforinas;
- Fas-L;

A perforina forma o poro na superfície do patógeno (análogo ao poro do sistema complemento). A célula começa a perder eletrólitos e os gradientes ficam prejudicados.

A apoptose é gerada por:

- citotoxinas: granzima A e B) e perforinas;
- receptores de membranas: FasL-FasR; TNF-alfa - TNFR-I. Ou seja, TNF-alfa pode induzir apoptose dependendo do receptor.

IFN (alfa e beta) induzem as células a expressar mais moléculas de MHC-I.

A IL-15 induz a sobrevivência das células T de memória quando estas passam no órgão linfóide secundário. É um estímulo de sobrevivência.

Via MHC II

São moléculas ativadoras de Linfócitos B: IFN-gama (estimula produção de IgG); IL-4 e ligante CD40.

Na resposta Th1 também há geração de anticorpos, mas não pela liberação de citocinas da resposta Th2.

O linfócito B também é uma célula apresentadora de antígeno.

Na resposta a hepatite há liberação de anticorpos IgG e quem faz os linfócitos B liberarem esses anticorpos é o IFNgama secretado pelos linfócitos T.

As IgG são isotipos que caracterizam a resposta Th1. Então, na hepatite há IgG3 para capturar novas partículas lançadas no meio pela célula infectada e em caso de vacinação para impedir infecção de células sadias: a resposta gerada pela vacina é Th1 para, por meio da liberação de anticorpos, impedir que o indivíduo seja infectado.

Na polio há geração de IgA que caracteriza resposta Th2. Nesse caso a infecção é via orofecal e acontece via mucosa.

Imunidade na Dengue

O vírus infecta células do SMF, primariamente: CDs.

Citocinas liberadas: IL-8, TNFalfa, IL-2 e IL-6.

Resposta a vírus normal: alta produção de IgG.

Regulação da resposta imune (células T regulatórias)

Toda resposta imunitária Th1 ou Th2 deve ser regulada.

Uma das formas é o mecanismo do Cd40 supramencionado.

Outro mecanismo são as células T regulatórias. Estas entram em contato com o patógeno via apresentação, porém não desenvolvem resposta efetora e sim supressora.

Quem diferencia as células T em células T regulatórias? Muitas vezes elas saem do timo pré-determinadas a serem regulatórias e outras vezes elas se diferenciam depois da apresentação.

Células Treg agem controlando a resposta imune através do contato com as células T, com as APC, inibindo a célula dendrítica durante apresentação ou simplesmente secretando citocinas.

Citocinas supressoras: IL-10 e TGF-beta. Em algumas situações IL-4 que diminui a proliferação de LT, LB e inibe a ativação de macrófagos.

As células Treg também podem atuar por meio de contato: induzindo a APC a expressar menos B7.

Segunda-feira, 19 de Junho de 2006.

Imunidade a patógenos extracelulares e resposta Th2.

A imunidade a patógenos extracelulares inicia-se na resposta inata com ativação do sistema complemento (em todas as suas 3 vias) e com a participação de PMN (principalmente neutrófilos). O neutrófilo age fagocitando e estimulando a fagocitose.

O pus em infecção por bactérias piogênicas (ex. faringites e laringites) corresponde à necrose de neutrófilos.

A resposta adquirida é mantida pela produção de anticorpos: os antígenos são apresentados ao LT e este induz o LB a produzir anticorpos.

Tanto o LTCD8 quanto o LB durante a resposta específica são controlados pelo LTCD4.

O LB só realiza mudança de isotipo quando se encontra sob controle do LTCD4.

Agentes infecciosos extracelulares

Helmintos e alguns tipos de vírus e bactérias são patógenos extracelulares. Esses patógenos podem ser encontrados na matriz extracelular ou nas superfícies epiteliais. A maioria desses patógenos infecta via mucosa (alguns patógenos não precisam nem mesmo entrar no organismo, colonizando e ligando-se ao epitélio mucoso).

Resposta inata: compreende proteínas de fase aguda, complemento, fagocitose, células NK e citocinas.

Resposta específica: LB (anticorpos), complemento (principalmente a via clássica que é mais eficiente quando já há anticorpos secretados), fagocitose, ADCC, auxílio de LTCD4 e citocinas.

O LTCD4 corresponde ao LTh0 que durante a apresentação de antígenos entra em proliferação e se diferencia em LTh2 estimulado pela IL-4. É importante perceber que é o LTCD4 que produz um perfil de citocinas relacionado com a resposta Th2, ou seja, com a produção de anticorpos. A seguir o Th2 passa a produzir as citocinas IL-4, IL-5, TGF-beta e IL-13 que vão estimular os LB a produzir anticorpos.

É importante que se lembre que o linfócito Th0 se diferencia em Th1 na resposta celular estimulado pelas citocinas IL-12 e IFN-gama.

Principais tipos de bactérias extracelulares

(QUADRO A SER MANDADO PELA PROFESSORA)

Todas as bactérias extracelulares agem via liberação de toxinas. Dessa maneira, o problema de uma infecção bacteriana não é a bactéria em si, e sim a toxina que age em tecidos alvos. Assim, para produzir uma vacina contra o tétano (contra a toxina do tétano) utiliza-se a toxina inativada e não a bactéria atenuada. Para tanto as bactérias são cultivadas a fim de obter a toxina e em seguida neutralizá-la.

Diferentes Ag vs ativação de linfócitos B

O sistema imune pode ser estimulado basicamente por dois tipos de antígenos:

1) Antígenos timo-dependentes: só conseguem gerar uma resposta imune via linfócito T. Ao se ligarem na superfície dos LB não causam expansão clonal ou qualquer outra ação. Corresponde à grande maioria dos antígenos.

2) Antígenos timo-independentes: tem a capacidade de estimular diretamente o LB ligando-se nas imunoglobulinas de superfície na ausência do LT. São antígenos geralmente com sítios de ligação repetitivos. Provavelmente a resposta não é tão intensa e nem tão específica quanto aquela estimulada pelo LT.

Existem dois tipos de antígenos timo-independentes:

- AgT1: estimula expansão policlonal. Induz expansão de qualquer célula B, pode ser uma célula saindo da medula ou uma célula de memória, mesmo não sendo específica para ele. Esta célula inicia a produção de anticorpos. Ou seja, estimula células B maduras e imaturas (que não entraram ainda em contato com antígenos). Ex. LPS.

- AgT2: induz expansão somente de células B maduras, ou seja, que já encontraram seu antígeno. Nas células B imaturas ele induz apoptose que ocorre porque o LB imaturo não suporta o antígeno multivalente (com vários sítios de ligação). Ex. cápsulas bacterianas polissacarídicas.

Na maioria das vezes a ativação que não passa pelo LT não gera memória: quem induz o LB a fazer mudança de isotipo e, conseqüentemente, gerar memória imunológica é o LTCD4 e se não houver LTCD4 não há produção de memória. Ou seja, nesse caso a produção de IgM predomina porque não ocorre mudança de isotipo. Entretanto, alguns AgT2 podem conseguir estimular produção de IgM e também de IgG (que gera a memória) porque alguns desses antígenos podem, além de estimular o LB, estimular também o LT por outros receptores de superfície a produzir citocinas.

O recém-nato ou lactente responde a AgT1, mas não a AgT2. Ou seja, o recém-nato em contato com cápsulas polissacarídicas não produz anticorpos porque não possui LB maduro. Mas o contato com o AgT1 estimula diretamente os LB imaturos.

LB vs LT

Ag timo dependentes

A cápsula é timo independente (estimula diretamente o LB), mas depois o peptídeo é apresentado ao LT que estimula o LB (timo dependente).

Bactérias com cápsula polissacarídica não induzem fagocitose porque o macrófago não as reconhece. Dessa maneira, o sistema complemento realiza a opsonização.

O LB reconhece a cápsula podendo endocitar, processar e a apresentar ao LTCD4. Ele não apresenta a cápsula e sim proteínas bacterianas do cerne (DNA) via MHC ao LTCD4. Ou seja, o LTCD4 não precisa reconhecer o mesmo antígeno que o LB, mas precisa reconhecer um antígeno relacionado ao reconhecido pelo LB (**reconhecimento Ligado**) para trabalhar contra o mesmo patógeno.

A seguir, o LB reconhece a cápsula e/ou o capsídeo viral induzido pelo LTCD4 que reconhece o peptídeo via MHC. Note que a resposta não deixa de ser específica.

Vacinas: *Haemophilus influenzae* causa meningite

O indivíduo recebe um pedaço da cápsula da bactéria que causa meningite juntamente o toxóide tetânico por meio de uma injeção. É importante lembrar que quando bebê o indivíduo já foi imunizado contra o toxóide. O antígeno todo (cápsula+toxóide) é reconhecido e endocitado pelo LB que é estimulado e apresenta o toxóide (única porção peptídica do antígeno) ao LTCD4. O LTCD4 é capaz de estimular a mudança de isotipo do LB de IgM para IgG e IgA e gerar memória imunológica contra a bactéria. Reconhecimento ligado, ou seja, o LT depois de ser apresentado ao antígeno libera citocinas que estimula o LB a trabalhar contra a bactéria. Ou seja, a especificidade do LT não interessa ao LB: o LB reconheceu a cápsula e o LT o toxóide e dessa maneira o LB atua contra a cápsula. Funciona para antígenos timo independentes.

Contra uma bactéria capsulada inicialmente a resposta é timo independente. Entretanto, a bactéria pode estar sendo fagocitada paralelamente. Ou seja, a resposta timo independente corrobora com a timo dependente. Enquanto não há como haver uma resposta comandada pelo LTCD4 tenta-se produzir anticorpos na resposta inata.

Resposta a patógenos extracelulares:

Durante a resposta inata, muitas células inatas (NK, dendríticas e macrófagos) são induzidas pelo patógeno a produzir IL-4 que no momento da apresentação do antígeno induz a diferenciação de Th0 para Th2. Anteriormente o LT havia proliferado estimulado pelas IL-2 e IL-4.

Citocina	Função
IL-4	produção de IgE, proliferação de LB e diferenciação de LT.
IL-5	estimula MOV a produzir eosinófilos e produção de IgA.
IL-10	suprime a resposta Th1.
TGF-beta	Suprime a resposta Th1 e junto com IL-5 estimula produção de IgA.

Estimula o LB a produzir anticorpos de diferentes isotipos dependendo do tipo de citocinas secretadas.

Ativação das células B

Moléculas de adesão normais entre APCs: MHC II e TCR.

O LB também é estimulado a produzir anticorpos por meio do contato entre o CD40R (presente no LB) e o CD40L (presente no LT).

Dois sinais para ativar LB e iniciar a produção de anticorpos:

- CD40L dos LT que se ligam ao CD40R do LB;
- Citocinas Liberadas pelo LT.

Na maioria das vezes não há mudança de isotipo sem contato entre LT e LB.

Em algumas situações dependendo do nível e da quantidade de citocinas secretadas pode haver mudança de isotipo sem contato com LT.

Órgão Linfóide Secundário:

Os linfócitos recirculantes chegam pelas veias endoteliais altas e as APC pelo linfático aferente. O LT reconhece o antígeno, prolifera e se diferencia (sem uma ordem muito certa) e por meio da secreção de citocinas estimula a proliferação do LB. O linfócito B migra para o órgão infectado e secreta grande quantidade de IgM. Boa parte dos LB migra para as zonas de células B onde prolifera intensamente e sofre mudança de isotipo e maturação por afinidade: amadurece quem é mais afim.

As imunoglobulinas, proteínas de superfície do LB, podem sofrer alterações decorrentes de mutações nos genes que codificam as proteínas da cadeia pesada e da cadeia leve:

Cadeia pesada: VDJ

Cadeia leve: VJ.

As mutações que ocorrem exatamente nessas regiões (mutações pontuais) variam de LB para LB. Elas correm ao acaso, ou seja, podem gerar aumento ou diminuição da afinidade pelo antígeno. O fenômeno descrito é a hipermutação somática que gera maturação por afinidade: o LB que sofreu várias modificações entra em contato com o antígeno novamente e se reconhecê-lo (o antígeno é expresso na superfície das células dendríticas foliculares do órgão linfóide) e responder intensamente vai para a periferia e depois da mudança de isotipo inicia a produção de anticorpos. Se o LB perde afinidade após a mutação ele entra em apoptose. Isso é importante porque garante que os LB sempre tenham muita afinidade pelo antígeno e porque evita a resposta autoimune.

Anticorpos vs Interleucinas estimulatórias:

Anticorpos	Interleucinas estimulatórias
IgM	IL-4 e IL-5
IgG	IFN-gama, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13
IgE	IL-4 e IL-13
IgA	TGF-beta e IL-5

Muitas vezes a mesma citocina estimula a produção de diversos anticorpos.

Atuação:

Anticorpos	Locais de Atuação
IgM	Por conta do tamanho é restrita ao aparelho circulatório.
IgG	É a mais abundante e se espalha por todo o organismo.
IgE	Epitélios viscerais e superficiais (ex. pele). Participa dos processos alérgicos.
IgA	Região de mucosa (gástrica, genital, respiratória, etc). Principalmente a IgA dimérica.

Cada um dos anticorpos tem uma função diferente

Por conta do receptor que a célula apresenta as funções dos anticorpos variam:

A) Neutralização:

Realizada pelo IgA e por todos os subtipos de IgG.

Neutraliza tanto a partícula infecciosa quanto a toxina ou os radicais produzidos.

A toxina para agir precisa ser endocitada e a neutralização evita isso porque o anticorpo se liga na porção da toxina que ela utiliza para se conectar aos receptores de superfície da célula.

O HIV reconhece a molécula CD4 e um receptor de quimiocina (CCR5) encontrados na superfície dos LTCD4 para infectar. O anticorpo se liga às proteínas virais que se conectam nesses locais do LTCD4.

B) Ativação do complemento:

Realizada pelo IgM (excelente ativadora da via clássica), por vários subtipos de IgG e em pequena proporção pelo IgA.

C) Oponização:

Realizado em maior proporção pelo IgG (subtipo I e subtipo III) e em algumas situações pelo IgA.

D) Ativação de mastócitos:

Realizada principalmente pelo IgE. Este anticorpo é o mais importante da resposta alérgica. A maioria dos IgE está nos epitélios ligado aos mastócitos (epitélios viscerais e superficiais) e por isso sua sorologia é baixa. Quando a IgE reconhece o antígeno induz a degranulação do mastócito. A resposta alérgica é um processo inflamatório como outro qualquer (por isso trata com corticóide que é um anti-inflamatório). O mastócito também participa ativamente da resposta a helmintos. O próprio helminto pode estimular a degranulação do mastócito. O mastócito em algumas situações pode apresentar antígeno (possui MHCII, B7 e CD40L). É uma célula completa.

E) ADCC (citotoxicidade mediada por anticorpos):

Realizada principalmente pelo IgE (reconhecido por eosinófilos e basófilos) e pelo IgG (reconhecido por células NK). Dessa forma, vê-se que a ADCC é realizada por basófilos, eosinófilos e células NK. Uma das pesquisas de helmintos é a sorologia de IgE. A IgE se liga à superfície do patógeno e estimula a agregação dos eosinófilos. Estes secretam vários tipos de toxinas e citocinas/quimiocinas que atraem células inflamatórias para perto do patógeno opsonizado.

A célula NK é uma célula linfóide, entretanto não possui um receptor específico como o CD4 e CD8. Por ser linfóide pode induzir a apoptose de células infectadas por vírus utilizando o FasL.

O eosinófilo secreta as substâncias mais tóxicas e por isso ele nunca é ativado dentro do vaso sanguíneo.

Via Clássica do Sistema Complemento:

Ler no Janeway no capítulo II.

Na via clássica do sistema complemento nota-se a presença de Ac específicos uma vez que ela pode ser ativada principalmente pela IgM pentamérica e pela IgG3.

A molécula que inicia a via clássica tem seis cabeças globulares (6 pontos) e pode atuar sem o anticorpo, mas este ajuda. Trata-se de uma lectina que na presença do anticorpo reconhece carboidratos de superfície. Dessa maneira, pode ser ativada tanto na resposta inata quanto na específica.

A molécula globular (lectina) é chamada de C1q. A essa molécula se unem outras duas proteínas r e s chamadas de C1r e C1s que lhe confere atividade enzimática. R e S são zimógenos: proteínas inativas dispersas no soro. O complexo C1qrs é uma enzima que cliva as moléculas do sistema complemento: tudo se inicia com C4 e C2. A primeira molécula solúvel a ser clivada é o C4. Ocorre liberação de C4a e o C4b se deposita na superfície do patógeno. Clivando o C4b cria-se um sítio de ligação para a próxima molécula (C2). O C2 em contato com o C1qrs é clivado em C2a e deposita C2b. C4b + C2b formam uma C3 convertase. Muitas moléculas C3 dispersas no meio entram em contato com a C3 convertase e várias moléculas C3b são depositadas na superfície do patógeno. Uma dessas moléculas C3b se agrega ao complexo enzimático formando: C4b-C2b-C3b que é uma C5 convertase. Essa C5 convertase cliva o C5 em C5a e C5b que se deposita sobre o patógeno e inicia a formação do MAC. C5b, C6, C7 e C8 conferem a estrutura e o C9 rompe a membrana e forma o MAC.

As moléculas C3b, C4b e C5b que não entraram na formação das convertases podem atuar como opsonizadores.

As moléculas a induzem resposta inflamatória.

O MAC forma um poro na superfície da célula e há perda da integridade da membrana.

O C1qrs reconhece tanto carboidratos na superfície do patógeno quanto anticorpos. (IgM e IgG).

Proteção contra a atividade do complemento:

Para que esse processo todo não aconteça na superfície das nossas células o nosso organismo precisa se revestir de fatores de proteção.

- 1) Na superfície das nossas células existe uma proteína chamada de CD59 (protectina) que impede a agregação do C9 para formar o MAC.
 - 2) Utilização do C1INH que impede a formação do C1qrs. De outro modo, ele desagrega o C1qrs.
 - 3) Utilização do fator inibitório (fator I): o fator I precisa de um outro fator que é o MCP. O MCP se liga na C3 convertase da via clássica e da via alternativa e favorece a ação do fator I que consegue clivar essa C3 convertase.
 - 4) DAF que interage com o C2b afastando-se do C4b na C3 convertase.
- As nossas células e o meio solúvel possuem mecanismos que evitam o dano tecidual.

Helminhos e processos alérgicos:

O helminto por conta do tamanho não é processado e apresentado.

Durante a resposta inata ocorre secreção principalmente de IL-4 e IL-13 pelas células dendríticas e células NK que induzem a diferenciação dos LTCD4 (Th0) em Th2 durante a apresentação. A resposta Th2 mantém a resposta a helminto: estimula o LB a produzir IgE e através de citocinas (IL-3 e IL-5) estimula a medula a produzir eosinófilos e basófilos. Também induz a produção de citocinas que alteram o epitélio onde o helminto se encontra: deixa o muco da parede do intestino menos espesso e dificulta a manutenção do verme no local, por exemplo.

A resposta Th2 induz também a ativação de mastócitos que migram para o epitélio infectado e começam a secretar citocinas que corroboram com a infecção.

Vários anticorpos podem ser produzidos derivados dessa resposta e o mais eficiente geralmente é IgE.

Cada um desses anticorpos estimula uma ação diferente da resposta imunitária.

É uma resposta inflamatória como outra qualquer:

- IgM sendo produzido e secretado que depois vira IgE;
- Citocinas inflamatórias como TNF-alfa: a resposta Th1 é mais intensa onde a inflamação é maior. Mas a inflamação existe também na Th2 para tentar conter a infecção.
- Células inflamatórias;
- Resposta inata: conta com células NK, dendríticas, eosinófilos e basófilos que através da apresentação de antígenos ou produzindo citocinas corroboram com a diferenciação do LT Th0 em Th2. Esse linfócito T corrobora com a manutenção da estimulação das células da resposta inata. Além disso, o LT induz a produção dos anticorpos que atuam sobre o patógeno e dão um caráter mais específico à resposta.

Memória Imune:

A memória imunológica via LB ocorre graças às células dendríticas foliculares que apresentam anticorpos na sua superfície. Estes anticorpos por sua vez contêm o antígeno para o qual se deve manter a memória. (?) Toda vez que um linfócito B de memória passa pelo órgão linfóide secundário e entra em contato com esse antígeno ele recebe mais um estímulo de sobrevivência. Essas células foliculares “guardam” antígenos de um processo infeccioso anterior.

Sistema imune de mucosa (MALT)

- Principal porta de entrada para microorganismos (barreiras finais com alta permeabilidade);
- Compartimento com características imunológicas específicas;

Órgãos linfóides de mucosa:

- Placas de Peyer e apêndice (intestino delgado) (?);
- Adenóides e tonsilas (vias aéreas);
- Linfonodos dispersos.

Como a região de mucosa é de fácil infecção, os patógenos podem ser enquadrados em diferentes classes: fungos, bactérias, protozoários que se ligam na região de mucosa e induzem o aparecimento de numerosas doenças.

A) A *Escherichia coli* normalmente é encontrada na região de mucosa porque a resposta imune compreendeu que ela favorece o metabolismo do organismo (fornece vitaminas que são produtos de seu metabolismo). Quando o sistema imune cai muito a *Escherichia coli* pode infectar porque a resposta imune não consegue controlar sua proliferação. Após sua invasão ela pode gerar uma doença gástrica ou sistêmica.

B) Outro exemplo é a *Candida albicans*: na mucosa genital feminina normalmente há esse fungo porque o ambiente é ácido, úmido e quente. Quando a resposta imune cai por stress, a *Candida* prolifera. O fungo também pode proliferar em determinado momento do ciclo quando a acidez aumenta.

A distribuição dos linfócitos T no sistema imune de mucosa é diferente:

No sistema imune periférico a infecção é local.

No sistema imune de mucosa não: a infecção pode estar no intestino, mas vai haver LT específicos para aquele patógeno no intestino e em outras regiões de mucosa. Uma infecção intestinal pode permitir achar LT na árvore brônquica. Isso tem a finalidade de fechar todos os sítios de infecção.

O LT do sistema imune periférico possui TCR (alfa e beta), mas na região de mucosa há o linfócito T gama-delta que é menos específico do que aquele que se diferencia em CD4 e CD8. Essa menor especificidade é importante porque a região de mucosa possui contato com qualquer tipo de patógeno.

Também é bom que o LT reconheça o próprio alterado, ou seja, alteração na célula. O enterócito agredido expressa moléculas de estresse celular: MIC-A e MIC-B. Essas moléculas permitem que o LT gama-delta reconheça o próprio alterado e induza apoptose: a alteração na célula pode ser causada por vírus, bactérias, fungos, etc.

Esse linfócito T gama-delta existe no sistema imune periférico, mas é mais comum na região de mucosa.

Outra forma de induzir a resposta imunitária na região de mucosa é a produção de IgA dimérica por conta de alguns patógenos conseguirem degradar a IgA monomérica. A IgA é secretada: o bebê quando toma o leite está ingerindo IgA. Essa IgA é produzida no órgão linfóide secundário logo abaixo do lúmen intestinal. Para que a IgA consiga atravessar a célula e ser secretada no lúmen ela realiza a transcitose. Uma vez secretada no meio externo a IgA se liga ao patógeno e apesar de conseguir ativar o sistema complemento o seu principal papel é a neutralização. Pode haver resposta citotóxica na região de mucosa por causa do LTCD8.

Na região de mucosa pode haver Th1 e Th2, mas na maioria das infecções de mucosas há um predomínio de Th2 apesar de em algumas infecções de vírus poder haver resposta Th1.

Tolerância Oral:

Porque o sistema imune não responde a cada vez que nos alimentamos?

1) Ausência de Ac contra Ag alimentares: a resposta imune criou mecanismos para definir o que é nocivo do que não é. A própria estrutura do antígeno determina se vai haver ativação do LB ou não, ou seja, se vai haver resposta imunitária ou não. Antígenos alimentares geralmente não geram produção de anticorpo a não ser em caso de alergias.

2) Diferenças na apresentação de Ag (anergia): varia o nível de citocinas liberadas durante a apresentação de antígenos. Um LTCD4 sofrendo a apresentação de antígeno patogênico tem a célula APC já secretando citocinas (IFN-gama, IL-12 TNF-alfa) e isso tende a fazer o LTCD4 desenvolver uma resposta inflamatória e se diferenciar em Th1. Porém, quando o antígeno é alimentar a pré-ativação da APC é um pouco diferente. Essa APC produz outras citocinas: IL-10 e TGF-beta que tendem a suprimir a resposta por LTCD4 e isso impede que o organismo gere uma resposta contra o alimento.

3) Supressão por células T (Th3) e LT-gama-delta: uma das células supressoras é a Th3 que libera TGF-beta e às vezes IL-10. Desse modo, muitas vezes o antígeno alimentar induziu a proliferação e diferenciação dos LTCD4 e as citocinas mantêm os LTCD4 sobre controle, inibindo-os e tentando impedir uma resposta inflamatória.

4) Os enterócitos são uma das poucas células que apresentam MHC I e II, mas não a B7: dessa maneira eles não são uma APC tradicional. Desse modo o LB sofre inativação pela ausência de B7 (anergia).

Comensalismo bacteriano:

Manter a saúde da mucosa.

O nosso organismo está adaptado a algumas bactérias da região de mucosa.

Quando há infecção em outro órgão qualquer e essa infecção é bacteriana o uso do antibiótico elimina as bactérias da região intestinal. A eliminação desses microorganismos abre espaço para ocupação de outros organismos patogênicos.

No intestino essas bactérias realizam competição com outros patógenos e produzem de vitaminas.

Infecção/Doença:

Rompimento de barreiras epiteliais.
Antibiótico-terapia.
Manutenção da simbiose.

Resposta à infecção na região de mucosa:

Os enterócitos também participam do processo infeccioso secretando quimiocinas e citocinas. Diferente de outros tecidos, o enterócito não espera a resposta imunológica e sim corrobora com essa. O enterócito recruta células inflamatórias para o tecido para que a partir daí a resposta imunitária possa se articular e gerar resposta Th1/Th2/ativação de LT-gama-delta.

Segunda-feira, 26 de Junho de 2006.**HIV****Rodrigo Ribeiro Rodrigues**

No HIV há uma luta entre a perda de células e a reposição de células. Esta reposição perde em número e nem sempre dispõe de células maduras.
A resposta ao HIV é uma resposta imune como outra qualquer.

História natural do HIV-1

1981: uma nova síndrome descrita pelo Dr. Michael Gottlieb. Pequeno foco epidêmico de uma doença desconhecida. Em 81 um jovem infectologista em São Francisco começou a notar que a frequência de pacientes do sexo masculino, clinicamente hígidos começou a aumentar de tal forma apresentando manifestações não muito usuais: Sarcoma de Kaposi (KS) e Pneumocystis carini Pneumonia (PCP). Doença mais comuns em velhos e idosos e associadas à exposição de radiação e outros problemas. A pneumonia era tratada com doses maciças de antibióticos e ao contrário do que normalmente ocorre que não dava a resposta adequada. Apresentou 5 casos em um congresso e lá descobriu que outras regiões também possuíam pacientes com os mesmos sintomas. Passou a se falar em uma síndrome desconhecida

1983: De um linfonodo, Montanhey conseguiu isolar o vírus na França. LAV

1984: Nos EUA, identificam o vírus e dão o nome de HLV3.

1985: Foi unificado o LAV e o HLV3 como HIV.

Descobriram que havia duas formas de HIV:

Tipo 2: restrito à África e não participante muito da pandemia.

HIV

Família Retroviridae

Subfamília LENTIVIRINAE (demoram não a replicar mas a produzir seus efeitos)

Genoma composto por 2 cópias de RNA fita siples. 10.000 bases.

SIV é a provavelmente origem do HIV.

Vírus brota de uma célula humana e carrega células do hospedeiro o que dificulta o ataque do sistema imune.

Ele é capaz de se integrar ao genoma da célula que infecta. Uma vez estabelecida infecção, o indivíduo vai ser HIV positivo para sempre.

É um ser pequeno, enxuto em termos de proteína o que torna difícil seu ataque.

O indivíduo contrai o HIV e percebe alguma coisa 2, 3 meses depois. Pode passar despercebido pelo primeiro ou segundo ano. Às vezes 8, 9 e 10 anos. Dependendo do indivíduo ele vai ter infecção e não vai progredir, mas vai transmitir.

Cada indivíduo infectado tem potencial de passar a doença para oito pessoas.

- Infecta células CD4+: Linfócitos T helper, linhagens monocitárias (dendríticas, langerhans, microglias, etc). O HIV tem tropismo para células que apresentam receptores CD4 e isso o torna a doença grave uma vez que essas células controlam a resposta imune.

Origem: todos os vírus apresentam origem na África.

- HIV-2: apresenta uma grande homologia com o SIVsm isolado do macaco verde Sooty Mangabey;
- HIV-1: até 1999 o SIV isolado de chimpamzés era o lentivírus mais próximo do HIV-1, mas mesmo assim não apresentavam uma grande homologia. Os vários tipos tiveram alguma origem comum alguns anos atrás?

Apesar dos tipos de HIV serem vírus da imunodeficiência humana eles apresentam 40% de diferença geneticamente.

- HIV-1 e HIV-2 apresentam maior correlação genética com SIV que entre si.

- 1999: Paul Sharp (Nottingham University) e Beatrice Hanh (U. of Alabama) identificaram **um isolado de SIVcpz idêntico ao HIV-1.**

- 2003: Bailes et al (Nature) (Viral Sex): Existe na verdade o sexo viral. Um indivíduo infectado por dois vírus diferentes daria origem a uma terceira linhagem viral. Haveria troca de material genética.

$SIVcpz = SIVrcm + SIVsmn$

SIVcpz era a recombinação de dois vírus de macacos.

Evidência molecular:

A homologia do DNA de dois indivíduos é de 99,9%.

Nos vírus a mesma coisa acontece: existe um certo grau de variação entre as espécies.

Quando se analisa todos os vírus relacionados conhecidos geneticamente: divide-se em 2 grandes grupos.

Mangabey (Cercopithecus agilis)

Vírus mesmo sendo de espécies diferentes apresentam uma similaridade entre si.

Como o SIV tornou-se HIV?

Teoria da conspiração

- HIV criado como parte de uma estratégia militar para dizimar negros e homossexuais (Guerra biológica);

Existia sim um programa especial de câncer associado a vírus - SCVP (Special Câncer Vírus Program) + CIA. Mas não tinha nada haver com o HIV. A conclusão foi: o governo tem esse programa + CIA = HIV.

Disseram que o HIV foi disseminado através de campanhas de vacinação de varíola ou Hepatite B. Teoria completamente improvável.

Teoria da Vacina Oral da Polio

Baseado no Livro de Edward Hooper (The River);

De acordo com Hooper, o início da expansão da infecção pelo HIV pode ser associada ao teste de uma vacina oral contra polio (Vacina Chat);

Segundo a teoria não foi criado com intenção de infectar ninguém. A vacina utiliza células de rim de macacos e daí a conclusão de que a vacina seria a fonte da doença.

Problemas: células de rim não é alvo de HIV.

Pela teoria a vacina foi testada em mais de um milhão de pessoas no Congo Belga, Ruanda e Urundi (1950): outro problema da teoria pois as características do epicentro da doença seriam diferentes.

Recentemente Winstar Institute (laboratório) analisou um frasco virou encontrado e não encontrou indícios do HIV ou SIVcpz.

Teoria do Colonialismo

- No final do séc. XIX e início do séc. XX grande parte da África eram colônias de países europeus;

- Campos de trabalhos forçados existiam pobreza, desnutrição, baixa condição sanitária, prostituição e promiscuidade que foram ingredientes importantes. Ou seja, serviam de campo de incubação para várias doenças.

- Chimpanzé infectado por SIV era fonte de alimento.

Teoria do Caçador (mais aceita)

Caçadores teriam abatido uma presa infectada e ao preparar o animal após abate houve solução de continuidade entre os fluidos do animal e do humano.

O Lancet em 2004 mostrou que um vírus que não infecta seres humanos foi encontrado em 1% da população de caçadores de Camarões. Mostrou-se que um vírus não humano pode transpor as barreiras e infectar humanos.

O caçador que abate o animal tem direito ao órgão mais nutritivo: o fígado. Este fígado é normalmente friável e normalmente é consumido quente e cru.

Há praticamente um mês foi publicado na Science um trabalho onde pesquisadores do Alabama identificaram na natureza, animais naturalmente infectado por um vírus SIV idêntico ao HIV. Conseguiram coletar fezes desses chimpanzés e nas fezes além de material genético havia anticorpos contra o vírus. Ou seja, apresentavam além do HIV uma resposta imune contra. Confirmaram que os chimpanzés eram o reservatório. O HIV para o macaco não faz mal e ele consegue debelar.

República dos Camarões e Congo é tido como o epicentro da doença. Até 50 anos atrás o sistema viário era praticamente inexistente. Hoje, mesmo com o sistema viário, as pessoas têm medo de andar nas estradas africanas por medo das minas. O rio ainda é a forma preferencial de se viajar.

Teoria da Seringa Contamina (baseada na do caçador)

O macaco é o reservatório, mas ele não vai sair do Congo e ir para os Camarões. Como aconteceu? Animais capturados eram levados.

Chimpanzé, macaco verde e outros símios semelhantes são os que mais mantêm relação sexual por dia. O vírus passa melhor pelo sêmen do que pelo sangue. Como isso entra no contexto de pandemia?

Em 1950, profissionais de saúde na África utilizavam a mesma seringa para vacinar dezenas de pessoas. Depois da segunda guerra mundial o mundo resolveu auxiliar os países africanos.

Esses missionários que iam “ajudar” na África tinham dois objetivos: catequisar e levar auxílio médico e também observavam a presença de recursos minerais.

Uma das grandes descobertas da segunda guerra foi a penicilina que foi injetada aleatoriamente nas pessoas.

A seringa que teria sido utilizada em caçador infectado com SIV/HIV foi usada em outras pessoas.

Quando isso teria ocorrido?

Entre 1930-1940. Alguns acreditam que no final do século XIX.

Verdades

Amostras positivas para HIV:

1959 – Amostra de plasma de um indivíduo da atual república do Congo.

Epidemiologia

Adultos e crianças vivendo com HIV em 2005

Total: 35 a 45 milhões de pessoas.

Em 2005 3,5 milhões de pessoas morreram pelo HIV.

Alguns países da África vão desaparecer em 20 anos.

Impacto na estimativa de vida em alguns países africanos com prevalência de infecção pelo HIV, 1995-2000. A partir da década de 80, em dez anos, alguns países perderam 10 anos de expectativa de vida. Anteriormente haviam conquistado 20 anos de expectativa de vida (de 40 anos para 60 anos) por melhorias de educação, religião, saúde e etc.

Quanto tempo a doença está em determinado país? Existe um grande entre o tempo e a diversidade (variantes virais). As variantes tem como objetivo disseminar o vírus e evitar o ataque do hospedeiro.

Existem vários subtipos de vírus.

O HIV-1 tem vários subtipos de vírus (o HIV-2 não fornece AIDS):

De 45 milhões de pessoas com HIV no mundo 26 estão na África. O vírus C é o mais prevalente.

O tipo B é cosmopolita.

No ES o maior predomínio nos adultos é o do B. Em crianças é pior que o subtipo C está aumentando sua prevalência: o C é mais virulento, sua transmissão é mais agressiva (principalmente em mulheres) e se transmite de mães para filhos. Não é um vírus predominante em países desenvolvidos e isso dificulta diagnóstico.

Onde HIV é encontrado no corpo humano?

Sangue, plasma, líquido, colostro, secreções cervicais, sêmen, saliva, linfa e PBMC (células mononucleares do sangue periférico).

Transmissão sexual do HIV

Responsável por 75% dos casos do HIV.

Fatores envolvidos:

- Número de parceiros;
- Determinadas práticas específicas;
- Infectividade do parceiro-fonte;
- Suscetibilidade do parceiro;
- Presença concomitante de DSTs.

O vírus pode infectar de diversas formas

O contato com mão desprotegida em amostra sanguínea não gera infecção. Porém se o epitélio não for queratinizado há possibilidade de infecção, especialmente em epitélios colunares (de mucosa).

HIV estrutura

Extremamente pequeno e com poucas proteínas na superfície. As mais conhecidas e talvez não tão importantes: gp120 e gp41. A p17 o professor acha importante.

O vírus precisa do CD4 e de um receptor de quimiocina CCR5 para fundir.

A adesão

O vírus só funde se houver o reconhecimento do CD4 e do CCR5.

A Pfizer vai lançar um remédio que impede o reconhecimento do CCR5. É um antagonista de co-receptor: inibidores de entrada.

Ao invés de impedir replicação viral se liga nas células do hospedeiro impedindo infecção.

Gp120 se liga ao CD4.

Correceptores do CD4 são os CCR5 e CXCR4.

O CCR5 predomina no início da infecção e o CXCR4 no final.

A infecção pelo C5 faz as células de memória são destruídas rapidamente e as naive ficam normais. Progressão normal.

A infecção pelo X4 inverte isso, ou seja, faz as células naive serem destruídas e preserva as de memória. Progressão mais lenta.

A infecção pelos dois tipos contamina os tipos celulares. Progressão extremamente rápida.

Mutação no gene CCR5 e infecção pelo HIV:

Estudo realizado com prostitutas na África. Mostram que essas mulheres eram expostas diariamente ao vírus e não tinham infecção: amostras mostravam partículas virais, mas as mulheres não era infectadas.

A única diferença entre as mulheres infectada e as não infectadas era o CCR5, ou seja, deleção de 32 pares nas não-infectadas.

Nas células as mutações:

Selvagens: codificam CCR5 normalmente e se infectam normalmente.

Heterozigotas: progressões mais lentas.

Homozigotas: 1,5% da população. Não manifestam AIDS. Podem ser infectar pelo R4 (muito difícil inicialmente).

Distribuição do delta 32:

Muito rara. Possui impacto positivo em várias doenças, principalmente inflamatória. A seleção ocorre na Europa durante epidemias de peste negra: os indivíduos que sobreviveram apresentavam as doenças de forma mais branda.

Início da infecção o fenótipo é X5 e na progressão para AIDs ocorre mudança para R4. No final da infecção há predomínio de células naive com R4 para serem infectados.

Como surgem as mutações no HIV?

- Vírus com alto índice replicativo – 10 a 10 partículas virais/dia.
 - Taxa de mutação altíssima.
 - TR não possui atividade de reparo de DNA. Um erro incorporado é mantido. Vantagem para os vírus: criação de variantes novas.
 - Genoma (RNA) de 10 a quarta nucleotídeos.
- Num única dia podem haver mutações para cada uma das 10.000 bases: muitas das mutações não produzem vírus viáveis.

Infecção aguda: o número de linfócitos cai. Manifesta diarreia, pneumonia, febre, mal-estar, mialgia e depois melhora.

No período assintomático o indivíduo vai bem.

Quando ultrapassa uma barreira abaixo de 200 células CD4 o indivíduo está bem debilitado e entra na fase de AIDS. O normal em países desenvolvidos é de 1000 células, mas aqui no Brasil é normal encontrar indivíduos com 2500 células CD4.

Vida média do vírus é muito variada:

Vírus livre dura minutos.

No sangue o vírus permanece infectivo até sua coagulação.

Numa partícula viral em célula T de memória é desconhecido o tempo de vida médio. Ela pode estar infectada de forma latente e no momento em que se divide o vírus vai junto.

O transplante de medula não funciona porque existem vários compartimentos: basta uma célula infectada para outras se infectarem.

Existe uma correlação grande entre viremia e sobrevivência.

Compartimentalização:

Não existe correlação entre carga plasmática e carga seminal.

As células T que estabelecem a conexão: indivíduos sem células T não apresentam correlação nenhuma.

Expressão de RNA do HIV em linfonodos:

A viremia pode sumir na circulação e se elevar nos linfonodos. Lá está a concentração maior de CD4 e lá ocorre a apresentação.

No indivíduo com HIV os linfonodos não tem mais células. A mucosa intestinal apresenta a mucosa com placas de peyer (linfonodos). A dor ocorre pela hiperplasia dos linfonodos.

Compartimentalização do HIV-1:

Gônadas, Globo ocular, SNC são territórios intocados pelo sistema imune.

Sangue periférico:

Pressão imunológica alta.

Sêmen:

Pressão imunológica baixa.

Resposta imune humoral

Qualquer infecção viral deseja uma barreira de anticorpos antes para quando da chegada do vírus ocorra opsonização e destruição.

O problema é que a fagocitose do HIV pode favorecer a infecção.

Existem anticorpos neutralizantes como o anti-p17, mas aparece muito tardiamente. Produzi-lo através de vacinas antes da exposição ao vírus é o ideal.

- Não há um região de neutralização comum altamente imunogênica;

A resposta humoral é ineficiente.

A célula CD8 (citotóxica) vai atacar o CD4 (via apoptose) e estas últimas coodernam o sistema imune.

Existe uma correlação entre o tipo de MHC e a correlação da doença.

Em negros: a pessoa com ausência do B35 tem progressão mais lenta. O indivíduo heterozigoto tem progressão mais rápida. Em brancos isso não foi observado.

Os negros apresentam diferença de MHC.

Resposta das células T helper:

A célula helper entra em expansão clonal em caso de citocinas adequadas.

Imunoterapia com citocinas (IL-2 e IL-7): o estímulo da expansão clonal automaticamente aumenta a replicação.

Maturação

No timo a partir do momento que o CD4 é expresso a célula já é infectada. Não há como reconstituir o repertório de células CD4.

Observam-se a MESMA coisa entre timectomizados e pacientes com AIDs.

Fatores determinantes na infecção.

Virais, genéticos e imunes.

Processo complexo e multifatorial.

Segunda-feira, 10 de Julho de 2006.**Alergia e Hipersensibilidade.****Reações de hipersensibilidade:**

Nessas reações o indivíduo demonstra-se extremamente sensível à alguma coisa. Elas caracterizam o ataque da resposta imune provocando dano tecidual.

Na maioria das vezes essas reações de hipersensibilidade são estimuladas por:

- alérgenos;

- antígenos próprios;

- antígenos patogênicos (em algumas doenças, mas menos freqüente).

Essas reações constituem uma resposta imune normal, Th1 ou Th2. Nelas o sistema imune se volta contra o que é próprio ou contra o que é inócuo.

4 tipos de doenças de hipersensibilidade:

Tipo I: corresponde ao processo alérgico. Causada principalmente por IgE ligada na superfície dos mastócitos. Estes liberam seus grânulos que contêm produtos vasoativos e inflamatórios. Caracterizada por uma grande produção de IgE e resposta inicial ocorrendo por meio da ativação dos mastócitos via IgE.

Tipo II e III: reações de hipersensibilidade geradas, na maioria das vezes, por IgG. Este pode promover ativação do sistema complemento, fagocitose e ativação de células inflamatórias. Os tipos de antígenos reconhecidos por esses IgG são:

- solúveis;

- matriciais.

Tipo II = gerada por antígenos na superfície das células.

Tipo III = gerada por antígenos matriciais e solúveis.

Tipo IV: é celular, ou seja, dominada pela ativação de linfócitos TCD4 e TCD8.

A reação de hipersensibilidade Tipo I está relacionada com alergia.

As reações Tipos II, III e IV estão relacionadas com doenças autoimunes: Lúpus (LES), Esclerose Múltipla e Artrite reumatóide.

Alergia (Hipersensibilidade de tipo I)

Gerada por antígeno ambiental o qual entra em contato várias vezes com o indivíduo ao longo da vida.

Quanto maior a concentração do antígeno □ maior a tendência de desenvolver o perfil de resposta Th1.

Quanto menor a concentração do antígeno □ maior a tendência de desenvolver o perfil de resposta Th2.

Por entrarmos em contato, normalmente, com baixas doses de antígeno ao longo dos anos, geralmente manifestamos resposta Th2. Sendo o perfil Th2 as citocinas que fazem parte da reação são: IL-4 que estimula produção de IgE (principal anticorpo produzido na alergia), IL-5 que induz produção e ativação de eosinófilos e basófilos, IL-3 que induz mielopoiese, IL-13 que estimula produção de IgE e estimula linfócitos B, IL-9 que ativa mastócitos e a mesma que se encontra em qualquer tipo de resposta, ou seja, TNF-alfa que aumenta permeabilidade vascular e aumenta a inflamação.

Por que o alérgeno é capaz de induzir resposta Th2?

Porque entra em pequenas doses no organismo e porque apresenta algumas características que favorecem o perfil Th2 e a produção de IgE. São elas: a maioria dos alérgenos são proteínas solúveis, possuem baixo peso molecular, apresentam atividades enzimáticas (o próprio alérgeno tem capacidade de degradar o epitélio superficial e penetrar na pele) e a estrutura química das proteínas dos alérgenos estimula apresentação e desenvolvimento da resposta Th2.

Um alérgeno muito conhecido é uma enzima derivada de ácaro chamada de Der p1 que rompe o epitélio nas regiões juncionais e a partir daí pode ser processada, fagocitada e apresentada aos linfócitos TCD4. Como o alérgeno tem muita afinidade por MHC II, há preferencialmente ativação de LTCD4 e não de LTCD8 (a resposta é preferencialmente Th2).

Principais componentes da reação alérgica:

- IgE;
- mastócitos, eosinófilos e basófilos ativados. Os dois últimos corroboram com a atividade dos mastócitos. Na alergia existem duas respostas:
 - + imediata: participação ativa do mastócitos.
 - + tardia: participação dos eosinófilos e basófilos. Horas depois que o processo alérgico foi estabelecido. Eles estimulam ainda mais o aparecimento da inflamação que se iniciou com a degranulação do mastócito.
- mediadores inflamatórios;
- quimiocinas e citocinas;
- linfócitos CD4 (perfil de resposta Th2).

Em muitas situações, o indivíduo não manifesta alergia, mas na terceira idade, por exemplo, ele começa a manifestar alergia intensa quando exposto a pequena quantidade do alérgeno (pode acontecer com o leite). Esse indivíduo apresenta tendências genéticas, psicossomáticas para manifestar alergia e ao longo do tempo foi entrando em contato com o derivado do leite, que permitiu que ele manifestasse hipersensibilidade. Em algum momento, a quantidade de mastócitos e de IgE apresentava-se significativamente alta a ponto de manifestar alergia.

Atópico: indivíduo susceptível a alergias por apresentar grande quantidade de IgE e eosinófilos.

Imunoglobulina E (IgE)

Altos níveis de IgE em indivíduo alérgicos.

É um anticorpo comum que na porção Fc possui 3 domínios (C2, C3 e C4). Ele liga-se ao mastócitos pelos últimos domínios (C3 e C4) e apresenta uma região variável para ligação com

antígeno. É um anticorpo basicamente tecidual, geralmente ligado no epitélio a receptores encontrados na superfície dos mastócitos (receptor FcεRI). Nos mastócitos esse receptor é constitutivo: o mastócito migra da medula, realiza diapedese e no tecido amadurece manifestando receptor para IgE. Aumenta no sangue em caso de verminose e alergia. O mastócito só é ativado pelo IgE de uma forma: por uma ligação cruzada, ou seja, o alérgeno interage com dois sítios de ligação ao mesmo tempo (dois IgEs diferentes). De outra maneira, dois receptores IgE devem estar reconhecendo o mesmo alérgeno.

Interação entre IgE e aparecimento da atopia (resposta alérgica)

Quanto maior o nível de IgE maior o percentual de indivíduos atópicos numa população. Existem também fatores intimamente relacionados com alergia: há uma correlação direta entre a existência de pais alérgicos e o desenvolvimento de alergia pelos filhos. Quando um dos pais é alérgico o percentual de alergia é menor do que quando os 2 pais apresentam processos alérgicos.

Mastócito

Diferente das demais células imunológicas. Ele é capaz de realizar quase tudo. Apresenta um grupo de grânulos muito grande dispersos pelo citoplasma da célula. Dentro dos grânulos existem citocinas e quimiocinas, histamina (atua aumentando permeabilidade do vaso, influxo de plasma e de células e etc), prostaglandinas e leucotrienos (derivados do ácido aracônico). Apresenta um grupo enorme de receptores de superfície, inclusive o CD40L (pode. Então, estimular o LB a mudar de isotipo e a produzir anticorpos). Pode funcionar como APC porque apresenta B7, MHCI e MHC II. Apresenta receptores para Fc de IgG e para IgE e receptores conservados (receptores de antígenos normais, para LPS, manose e outras moléculas encontradas na superfície de patógenos). Através destes últimos podem endocitar, processar e apresentar para LTCD4 e LTCD8 (por ter os dois MHC).

Pode também liberar chymase e tryptase (atuam na cicatrização tecidual, remodelagem do tecido, degradação do tecido e promoção da liberação de colágeno pelos fibroblastos), citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos) e histamina. Dentre todos estes mediadores, os mais importantes no processo alérgico são:

- histamina: primeiro produto liberado pelo mastócito;
- citocinas/quimiocinas supracitadas;
- prostaglandinas e leucotrienos.

São liberados na resposta imediata.

Eosinófilo

Apresenta basicamente a mesma função do mastócito. Atua liberando mediadores inflamatórios: citocinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF), quimiocinas (IL-8 para recrutar neutrófilos) e mediadores lipídicos (leucotrienos que são mediadores inflamatórios lipídicos).

- Histamina – gera ativação do vaso → aumento da permeabilidade e recrutamento de células inflamatórias. Relaciona-se com o edema.
- Leucotrienos e prostaglandinas – relacionam-se à contração do músculo liso, produção de muco, corroboram com aumento da permeabilidade. Na asma o indivíduo apresenta dificuldades respiratórias por constrição dos brônquios realizada pelos leucotrienos e prostaglandinas.

Mecanismos efetores da alergia:

No dia-a-dia temos contato com diferentes tipos de alérgenos ambientais. Por isso o indivíduo atópico é alérgico a diversos tipos de alérgenos: cutâneos, respiratórios, rinite, asma.

Esse contato gradual torna o indivíduo sensível: aos poucos o indivíduo produz IgE contra o antígeno. Este anticorpo migra para o tecido que induziu sua produção e liga-se na superfície do mastócito. A seguir, aguarda a chegada novamente do antígeno.

Para que esse processo de sensibilização ocorra é necessária a resposta Th2, ativação de LB que começa a produzir IL-4 que por sua vez estimula a produção de IgE (antes IgM é liberada e muda de isotipo). Essa IgE liberada não permanece muito tempo nos vasos sanguíneos e direciona-se para o epitélio onde se liga na superfície do mastócito.

O mastócito ativado apresenta-se degranulado.

Amplificação da produção de IgE

Realizada pelo mastócito que apresenta ligante CD40L podendo induzir o LB a secretar anticorpos. Além disso, o mastócito secreta IL-4 que faz o LB manter a produção intensa de IgE. E mais, o contato direto entre LTh2 e o LB auxilia na amplificação.

IL-4 e IL-5 vs atopia

Indivíduos que tiveram contato com o Der pl, por exemplo, apresentam uma alta quantidade de IL-4. Entretanto, outros tipos de proteínas como o toxóide tetânico induzem pouca produção de IL-4.

Resposta Imediata: rápida, ocorre minutos após contato com alérgeno. Sempre é evocada pela ativação dos mastócitos e pela liberação de histamina e PGs. No teste cutâneo, mede-se a ativação dos mastócitos.

O mastócito reconhecendo Ag pela IgE degranula: existe uma seleção dos grânulos liberados.

Alérgeno cutâneo □ Resposta mais local, mais pontual: a injeção do alérgeno gera aparecimento na região de endureção, de edema.

Alérgeno respiratório □ o indivíduo manifesta dificuldade respiratória. Histamina induz vasodilatação, aumento da permeabilidade, diapedese, produção de muco e a PG contrai o brônquio e estimula também produção de muco por células alveolares. Desse modo o volume de ar inspirado diminui.

O indivíduo asmático apresenta dificuldade de expirar o ar preso no pulmão. O grande problema da asma é a produção de muco e contração brônquica que reduz o espaço para saída de ar.

Resposta tardia: geralmente começa horas após entrada do alérgeno. É dominada pela liberação de leucotrienos, citocinas e quimiocinas.

Alérgeno cutâneo □ Resposta mais difusa, com o edema se espalhando pelo tecido ao redor do ponto de injeção do alérgeno.

Alérgeno respiratório □ o volume de ar aumenta e começa a oscilar.

A alergia pode ter diferentes manifestações clínicas dependendo do lugar de ativação dos mastócitos/via de entrada do alérgeno. As formas mais comuns de alergias são as formas:

- cutâneas: geralmente acontece uma reação local e focal □ com endureção com prurido (gerado pela histamina que irrita).

- manifestações respiratórias como rinite e asma. A entrada por via respiratória também causa uma reação localizada nas vias aéreas superiores (rinite, com aumento da produção de muco, contração nasal, aumento da permeabilidade que gera edema e “entope” o nariz) ou nas vias áreas inferiores (asma, com perda da capacidade respiratória, broncoconstrição). O interessante é que o início da asma pode ser iniciado por um antígeno e a manutenção da asma pode ocorrer por outros antígenos porque a região brônquica fica cada vez mais sensível. A asma é uma doença crônica com intenso infiltrado inflamatório dominado por eosinófilos, basófilos e LTCD4.

- endovenosa:

- ingestão:

Nos dois casos acima, o antígeno termina parando na circulação e pode gerar choque anafilático. O principal mediador do choque anafilático é a histamina. Os Ag evocam liberação de histamina por degranulação de mastócitos via IgE. Ocorre fechamento da glote por conta do edema já que houve aumento da permeabilidade.

Urticária: aparecimento de crostas nodulares por toda pele. É muito comum por conta da ingestão de drogas, principalmente antibióticos. Espalha-se por todo organismo. Além da urticária, há o **eczema atópico**.

Nem toda alergia alimentar gera choque, e nem urticária. Às vezes a alergia alimentar é localizada: pode gerar vômito e diarreia por conta dos mesmos mediadores inflamatórios que contrai músculo liso ou pode gerar simplesmente um prurido.

Conjuntivite alérgica: surge geralmente em associação com a rinite alérgica. Normalmente, o alérgeno é o mesmo.

Alergia nas vias aéreas:

- Asma alérgica: intensa produção de muco, hipertrofia da musculatura Brônquica que diminui o diâmetro da região pulmonar e o indivíduo apresenta dificuldade de manter o volume pulmonar. A asma crônica é caracterizada pela presença de eosinófilos, basófilos e LTh2.

Além disso, o eosinófilo induz a resposta inflamatória e é uma célula intensamente tóxica (por isso seu controle deve ser alto: a medula só produz eosinófilo induzida por IL-5 (também IL-3), ele só migra por estímulos, o ideal é que não exista eosinófilo no sangue por conta de sua capacidade tóxica e no tecido só expressa o receptor FcεRI depois do contato com IL-5 para garantir que ele não seja ativado no vaso. Ele também degrada o tecido liberando enzimas que exocitaria mais comumente em respostas a helmintos.

Diagnóstico das Alergias: realizado de diversas formas.

Teste cutâneo (teste de punctura): injeta-se o alérgeno, e também uma solução contendo só histamina (para verificar se a resposta do indivíduo é normal) e em outra região um controle (soro fisiológico).

Terapêutica:

A alergia não tem cura. Há remediação.

- Epinefrina: Em casos de choque anafilático, principalmente choques provocados por algum tipo de anestesia. Permite que as células do endotélio se recomponham, impedindo o extravasamento de líquido (queda de pressão) e estimula o batimento cardíaco. Paralelamente aplica-se soro ao indivíduo.

- Anti-histamínicos: Geralmente para rinite, age bloqueando os receptores de histamina nas fibras nervosas e no endotélio. Funciona como um anticorpo monoclonal: bloqueia o sítio de ligação da histamina com o receptor. Apresenta um efeito mais brando do que a epinefrina porque possui uma via de ativação diferente.

- Broncodilatadores inalatórios: agem nos receptores beta-adrenérgicos das células alveolares provocando dilatação da musculatura brônquica.

- Corticosteróides: são antiinflamatórios. Tanto na alergia quanto em respostas auto-imunes eles impedem a inflamação. Agem diminuindo produção de citocinas (IL-4), inibem produção de TNF-alfa (diminuindo a permeabilidade vascular), inibem produção de moléculas de adesão (impedindo diapedese) e inibem a explosão respiratória dos macrófagos. Seu grande problema são os efeitos colaterais: a sua utilização sistêmica pode gerar o aparecimento de diabetes, adelgaçamento da pele.

Inalação de corticóide estabiliza fluxo respiratório:

Dependendo da dose o indivíduo pode ficar imunodeficiente.

Tratamento e prevenção da alergia

Forma meio arcaica.

Processo de dessensibilização:

- Injeção de alérgenos em doses crescentes;

- Tenta-se desviar a resposta Th2 dominada por IgE para uma resposta Th1 dominada por IgG (que ligada na superfície dos mastócitos e induz uma resposta mais branda);

- Impede a resposta ao alérgeno via IgE.

- O problema é que alguns indivíduos não desenvolvem o perfil de resposta Th1 e potencializam o perfil Th2.

Bloqueio das vias eferentes: experimental.

Utilização de anticorpos monoclonais contra o receptor de IgE. Isto bloqueia o sítio de ligação de IgE na superfície dos mastócitos.

Utilização de IFN-gama e outras citocinas da resposta Th1 que inibem resposta Th2 porque Th1 tende a inibir Th2.

Hipersensibilidade tipo II

Relaciona-se com a produção de IgG. O exemplo mais claro é a resposta hipersensível a alguns tipos de drogas como a penicilina. O indivíduo é hipersensível à penicilina porque as suas hemácias (que agregam alguns medicamentos e conduzem drogas aos tecidos) podem concentrar

as drogas e pode haver anemia e trombocitopenia pela eliminação da hemácia-plaqueta-droga pelo anticorpo. Na doença auto-imune o antígeno é um antígeno próprio (anemia púrpura). Na doença auto-imune ao contrário do uso de medicamentos, o processo não para nunca porque o antígeno está na superfície das hemácias, ou seja, não há cura. Também é sistêmica porque está nos vasos, mas age em células específicas.

Hipersensibilidade tipo III

Gerada pela formação dos complexos imunes (estruturas com Ag ligado a Ac) gerados para qualquer tipo de processo imunológico: infecção, entradas de antígenos ambientais ou por conta de auto-antígenos. Uma resposta imune sempre gera imunocomplexos. A maioria destes são eliminados no baço ou por ativação do sistema complemento. Aqueles não eliminados podem depositar-se nos vasos sanguíneos e induzir a doença causada por imunocomplexos (hipersensibilidade do tipo III). A deposição no vaso estimula ativação do complemento que reconhece os anticorpos IgG, ativação de células inflamatórias (eosinófilos, células NK) e promoção da fagocitose. Doença sistêmica e não localizada (os imunocomplexos podem se depositar em qualquer tecido: dentro do endotélio (vasculite), dentro das articulações (artrite) e nos rins (nefrite).

O antígeno do lúpus está espalhado pelo corpo todo: é o DNA. Quanto mais célula você elimina mais DNA você libera e alimenta a etiologia da doença (motivo da dificuldade da renovação da epiderme para o portador da doença). Cada célula senescente está fornecendo antígeno para o sistema imunológico. O indivíduo com lúpus não deve se expor ao sol porque este gera descamação e induz apoptose das células na região malar o que libera ainda mais DNA.

Em algumas situações de hipersensibilidade tipo III existe uma reação local (reação de Arthus): os imunocomplexos podem atuar sobre mastócitos, provocando aumento da permeabilidade, etc.

Outras vezes há a reação sistêmica (doença do soro): indivíduos picados por cobra são tratados com soro de cavalo. O problema é que esse soro possui anticorpos e um grupo enorme de proteínas do próprio cavalo. Alguns indivíduos são hipersensíveis a essas proteínas. Os indivíduos 7 dias depois de tratados da picada da cobra manifestavam outros sinais □ doença do soro. Apresentavam febre, artrite, exantema e glomerulonefrite. Depois que o próprio organismo metabolizava essas proteínas a doença desaparecia.

Hipersensibilidade tipo IV

Resposta basicamente por célula T (CD4 e CD8).

Os principais exemplos são:

- Hipersensibilidade de contato: o exemplo mais claro é a picada do mosquito e plantas que apresentam produtos tóxicos. A erva venenosa é uma planta que secreta substância tóxica que ultrapassa a pele e entra em contato com proteínas que carregam antígeno para APC. Esta APC ativa LTCD4 e LTCD8 que ativam o processo inflamatório (eritema, infiltrado celular e dermatite de contato). Esta substância tóxica (pentadecacatecol) estimula o próprio epitélio a liberar mediadores inflamatórios. A lesão gerada nesse caso é muito diferente da lesão do PPD porque é bolhosa.

- Hipersensibilidade de tipo tardio: O DTH, derivado de proteína, inoculado no tecido que após ativação de LTCD4 induz aparecimento do processo inflamatório em si após 72 horas. Gera endurecimento, edema, eritema e dermatite.

O teste pode ser realizado para patógenos causadores de outras doenças: tuberculose, tétano, candida e lepra. Tenta observar se o indivíduo apresenta resposta e se possui o sistema imune imunocompetente. Em alguns casos o teste pode ser diagnóstico.

O teste positivo no caso da lepra indica melhor prognóstico. O resultado negativo significa que o indivíduo apresenta um perfil inadequado de resposta para o patógeno (Th2).

O teste que utiliza antígeno de cãndida albicans e do toxóide tetânico define se o indivíduo é imunocompetente ou não. O indivíduo com AIDS geralmente apresenta este teste negativo porque o HIV age sobre células T de memória.

Tolerância e autoimunidade

Os LB na medula e os LT no timo são selecionados. Os LB que reage intensamente a estruturas próprias após o rearranjo genético para por a IgM na sua membrana ele é eliminado (apoptose). Se o LB apresentar uma resposta branda a estruturas próprias ele não é eliminado.

O LT no timo sofre uma série de rearranjos para por o seu TCR na membrana. A APC vai apresentar antígenos próprios ao LT a fim de eliminar os linfócitos T autoreativos (os que reagem intensamente). O LT que não reconhece o antígeno ou reconhece fracamente, sobrevive.

De outro modo, as células B e T que reconhecem intensamente o que é próprio são eliminados durante o seu desenvolvimento, impedindo o desenvolvimento de doenças, evitando que fígado e pâncreas, por exemplo, sejam intensamente atacados.

Em contrapartida os LT e LB que não reconhecem o antígeno (deve ser específico a um antígeno que não é expresso nos órgãos de desenvolvimento naquele instante, provavelmente um Ag microbiano) ou respondem fracamente sobrevivem (sobrevivem porque o estímulo é brando). Posteriormente, após uma infecção ou outro problema, as respostas auto-ímmunes podem manifestar-se intensamente e gerar doenças auto-ímmunes). Isso quer dizer que todas as pessoas possuem resposta auto-ímmune naturalmente. Mas por qual motivo somente alguns indivíduos desenvolvem doenças auto-ímmunes? Porque para esse desenvolvimento o indivíduo precisa de algumas modificações genéticas características que promovam o desenvolvimento da doença. Mais ainda, algumas infecções se relacionam com esse desenvolvimento (alguns vírus apresentam antígenos semelhantes aos encontrados no pâncreas, por exemplo).

Tolerância central

Tolerância central (seleção de célula T e B durante maturação celular)

- inibição de células auto-reativas na medula (LB) e no timo (LT).

Consiste em apoptose.

O timo e a medula são órgãos linfóides. Então, possuem células de defesa que tentam debelar uma possível infecção nesse lugar. Células intensamente estimuladas naturalmente entram em apoptose.

Tolerância central e manutenção da tolerância

A tolerância central faz com que as resposta imunitária tolere os antígenos próprios. Mesmo assim os LB e LT que saem da medula e timo começam a sofrer a tolerância periférica: utilização de mecanismos imunológicos (citocinas, quimiocinas, células T reg) a fim de controlar a resposta imunitária. Controlam qualquer tipo de LT e LB.

Existem mecanismos intrínsecos e extrínsecos à célula (B ou T) que participam da tolerância periférica.

- intrínsecos:

+ expressão de moléculas CTLA4 que são expressas pelos linfócitos T e que modula a ativação dessas células.

+ modulação pelos receptores BCR e TCR a fim de impedir estímulos intensos que possam gerar apoptose ou uma resposta inflamatória exagerada difícil de ser trabalhada.

- extrínsecos:

+ secreção de citocinas (IL-10 e TGF-beta) por células T regulatórias (Th3) que suprimem em parte a resposta imunitária. Impedem a intensa ativação e proliferação de células B e T.

+ regulação da expressão das moléculas B7 pelas APC: as B7 são expressas somente após a fagocitose. Há um controle muito grande na expressão de B7 uma vez que esta molécula é um co-estímulo.

Tolerância periférica (manutenção da tolerância central):

- ausência de atividades/moléculas co-estimulatórias na periferia/nos órgãos periféricos (anergia e apoptose): mecanismo extrínseco que impede a costimulação de linfócitos fazendo com que não haja ataque das células do órgão uma vez que esse naturalmente possui MHC. Nessas regiões o MHC existe a fim de indicar um estresse celular.

- supressão imune (epítomos supressores e células T regulatórias – Th3): citocinas supressoras □ IL-10 e TGF-beta.

- ignorância imuna (ag em baixa concentrações).

- anergia de células ímmunes.

Ignorância imune: não reconhecimento do antígeno. Quando este encontra-se em baixíssimas concentrações no organismo eles podem ser apresentados aos LT numa concentração tão baixa que não conseguem ativá-los. O contrário: alguns antígenos próprios podem estar em concentrações tão grandes que geram apoptose dos LT.

Os extremos levam a tolerância:

+ a baixas concentrações leva à ignorância.

+ a altas concentrações leva à apoptose.

A concentração intermediária (que pode variar de indivíduo para indivíduo) é responsável pela manifestação da auto-imunidade.

A maioria dos antígenos microbianos encontra-se em concentrações intermediárias e por esse motivo temos boa resposta a eles. Em contrapartida, os Ag próprios encontram-se nos extremos e por isso não temos resposta a eles: são específicos de um órgão (e por isso estão em baixas concentrações) ou são Ag extremamente concentrados e não geram resposta imune.

Anergia: ausência de coestímulo. A ausência do segundo sinal na periferia.

O LT reconhece uma célula tecidual via MHC I ou II e na ausência da B7 não há proliferação e ativação.

Para efetivamente ocorrer uma resposta a um órgão via LTCD8 este precisa ser ativado por uma APC. A resposta auto-imune citotóxica começa como qualquer processo infeccioso: antígeno processado, apresentado e ativação do LTCD8 que migra para os tecidos. A resposta é tecidual: os indivíduos com Diabetes tipo I tem somente as células beta do pâncreas destruídas. As demais células sofrem conseqüências do processo inflamatório, mas não são efetivamente eliminadas pelos LT8. As células T8 anérgicas, ou seja, que não reconheceram B7 das APC entram em apoptose não manifestando atividade contra o tecido.

Células T regulatórias:

Linfócitos T normais produzidos pelo timo (CD4 – Th3 e Tr1 - ou CD8). Muitas vezes já saem do timo como células T regulatórias imaturas e amadurece na periferia entrando em contato com antígeno. Este antígeno geralmente é chamado de antígeno supressor. Antígeno supressor é aquele que possui uma seqüência de aminoácidos que lhe garantem essa função ou o meio com as citocinas da região. Dessa forma, estimulam a modificação do CD4 ou do CD8 em célula T regulatória.

Impedem o crescimento de respostas ao próprio durante a resposta imune.

Modula a resposta imune secretando várias citocinas (IL-10, TGF-beta e algumas IL-4)

Em qualquer resposta imune (auto-imune ou processo infeccioso) há presença de células supressoras.

Ação das células T regulatórias:

Agem de diferentes formas.

A mais freqüente é através da secreção de citocinas IL-10 e TGF-beta. Estas citocinas induzem diminuição da apresentação de antígeno, as células APC passam apresentar menos MHC, diminuem expressão de TCR e BCR na superfície de LB e LT, diminuem a secreção de citocinas inflamatórias garantindo perfil mais brando à resposta imunitária.

Algumas células T regulatórias podem atuar por contato durante a apresentação com as APC. O contato juntamente com a secreção de citocinas na região faz com que a APC diminua a expressão de MHC e B7. O contato é fundamental para secreção localizada de citocinas.

Citocinas e tolerância:

Classicamente acredita-se que existia um balanço entre os níveis de citocinas.

Citocinas inflamatórias (IL-2, TNF alfa e IFN-gama) = Citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL=10 e TGF-beta) deixariam o indivíduo sem resposta auto-imune.

Se houver um nível maior de citocinas inflamatórias em relação das citocinas anti-inflamatória haveria um desequilíbrio na balança e o indivíduo poderia manifestar resposta auto-imune.

Nesse caso toda resposta auto-imune é fundamentada na liberação das citocinas da resposta Th1. O equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 garantiriam a não auto-imunidade.

Hoje sabe-se que não é assim que isso funciona:

Existem citocinas regulatórias (IL-4) que podem favorecer o não aparecimento da resposta auto-imune. A IL-4 estimula o LB a produzir anticorpos.

Existem doenças imunes que contam com alta participam de IL-4. É uma visão que está caindo: existem citocinas que deveriam ser moduladoras mas que induzem a produção de anticorpos contra o que é próprio.

Existem citocinas que são tradicionalmente inflamatórias (IFN-gama e IL-2) que podem modular a resposta Th2, como no caso do lúpus.

Em casos de resposta celular (macrófagos ativados, LT8, CD8), como na esclerose múltipla, quem inibe são as citocinas da resposta Th2: IL-4, TGF-beta.

Mecanismo básico da auto-imunidade

Há captura, processamento e apresentação para os LT do antígeno. Ou reconhecimento direto via LB que produzirão anticorpos.

Aparecimento da resposta auto-imune

Todos possuímos resposta imune. Entretanto as doenças auto-imunes surgem por pequenos fatores que se associam com a resposta auto-imune normal:

- seleção anormal;
- regulação anormal da resposta imune;
- deficiências na apresentação de Ag próprios, ou seja, apresentam características diferentes durante a apresentação: em pacientes diabéticos caucasianos existe um alelo MHC chamado de DR3 (MHC II) que é frequente em pacientes com IDDM. Provavelmente a DR3 da APC tem um sulco que tem alta afinidade com peptídeos relacionados com a insulina ou com as células beta-pancreáticas. Desse modo, apresentam muitos peptídeos da célula beta.

Auto-imunidade

Resposta transitória ao próprio é normal.

- Alguns antígenos são expressos em períodos específicos;
- Específicos para determinado tipo celular;
- Amplo repertório de receptores de T e B;
- Fatores genéticos e hormonais (mais freqüente em mulheres);
- Infecção.

A manutenção da tolerância periférica é importante porque a medula e o timo não são capazes de apresentar todos os tipos de antígenos próprios. Alguns antígenos próprios são expressos em outras fases da vida e por isso as crianças são menos freqüentemente atacadas por doenças auto-imunes.

APC vs Autoimunidade

APC antes do contato com Ag possui aspecto de APC imaturas. Essas células apresentam baixo nível de B7 e de moléculas MHC não sendo adequadas à apresentação. Quando esses antígenos próprios são apresentados por células APC (dendríticas) imaturas, em raríssimas vezes levam ao surgimento de células T específicas contra o que é próprio.

São essas células imaturas que causam a resposta auto-imune transitória.

Antígenos de patógenos também podem induzir auto-imunidade por duas vias:

- reconhecimento concomitante do Ag microbiano e próprio.
- reconhecimento de Ag do micróbio (vírus, bactéria, etc) muito semelhante ao Ag próprio.

Infecção vs auto-imunidade

Em camundongos existe a EAE (Encefalite alérgica animal) semelhante a EM. O estímulo é proteína básica de mielina (MBP): um antígeno existente na medula espinhal e em todo o SNC na bainha de mielina. A infecção é determinante na resposta imune. A proteína MBP é isolada e é inoculada em camundongos juntamente com adjuvante completo de Freund (contém bactérias mortas e íntegras) gerando paralisia das patas traseiras.

Ao se inocular MBP com adjuvante de Freund incompleto (sem o patógeno) o camundongo não desenvolve doença auto-imune e inclusive desenvolve tolerância (antígenos muito concentrados que eliminam os LT que poderiam reagir posteriormente).

A resposta auto-imune pode ser específica para o Antígeno com LT (ou B) específicos para o próprio e também pode ser derivada de uma célula T que reage por reação cruzada.

Além disso, a infecção pode estimular o aparecimento da doença auto-imune rompendo a barreira que separa a resposta imunitária das regiões de privilégio imune (por exemplo, globo ocular). Esses sítios de privilégio imune não liberam antígenos para a resposta imune. Isso favorece a doença auto-imune porque os antígenos dessa região não estavam na medula e no timo quando da seleção dos linfócitos. É o caso de uma oftalmia que ocorre após traumas: acomete ambos os olhos a seguir.

Outra forma é através do reconhecimento do patógeno através de proteínas próprias. Outras vezes, proteínas do hospedeiro que se ligam na superfície do patógeno (formação de neo-antígenos) e evocam uma resposta auto-imune.

Outras vezes, ocorre mimetismo molecular: o patógeno tem um antígeno semelhante a um antígeno próprio.

Ac e as doenças autoimunes:

Doenças causadas pela produção maciça de anticorpos e evocam a ativação de células inflamatórias que reconhecem porção Fc e ativação do sistema complemento.

Resposta normal por anticorpos que induz fagocitose, complemento e ativação do complemento. Ocorre na matriz extracelular e dentro do vaso sanguíneo gerando a vasculite.

Doenças autoimunes	Ag alvo	Mecanismo da Doença
Anemia hemolítica auto-imune	Ag Rh nos eritrócitos	Opsonização e fagocitose.
Sd. Goodspature	Doença de matriz que envolve o colágeno tipo IV.	Complemento e inflamação (FcR)
LES	Proteínas nucleares (DNA). Ou seja, é uma doença sistêmica.	Imunocomplexos inflamatórios.

Anemia hemolítica auto-imune ou trombocitopenia púrpura (auto-imune):

O Ag é encontrado na superfície celular.

Anemia: Ag nas hemácias.

Trombocitopenia: Ag nas plaquetas.

Induzem ativação do sistema complemento e fagocitose.

O fagócito processa e apresenta para os LB e LT no baço que, então, produz mais anticorpos que destroem mais hemácias e plaquetas que fornecem mais antígenos. Dessa maneira, a resposta auto-imune é auto-suficiente.

Trombocitopenia-tratamento

- Corticosteróides: atua como anti-inflamatório suprimindo a resposta imunitária. A longo prazo possuem efeitos colaterais. Modula a expressão de citocinas.
- Esplenectomia: o indivíduo pode ficar imunodeficiente.
- Trombopoetina: droga que estimula a produção de plaquetas pela medula.
- Drogas imunossupressoras: impedem a proliferação de LT e LB.
- Plasmaferese: limpeza do soro do paciente retirando os Anticorpos. Posteriormente, vão ser produzidos novos anticorpos, inclusive contra o que é próprio.

Doença de Graves:

Doença metabólica cujo alvo é o receptor de TSH presente nas células da tireóide.

Normalmente o TSH estimula a tireóide e os hormônios produzidos por esta inibem a hipófise.

Na doença, a tireóide vai ser continuamente estimulada pelo anticorpo. A hipófise vai estar inibida, mas o T3 e T4 estarão elevados fornecendo os sintomas de hipertireoidismo.

O anticorpo funciona como o TSH.

Doença com perfil de resposta Th2 com citocinas IL-4 e IL-10. Este perfil é anti-apoptótico e desta maneira as células da tireóide não morrem facilmente. A renovação do tecido torna-se mais difícil e paralelamente ocorre aparecimento de novas células caracterizando o bócio.

Lúpus Eritematoso Sistêmico:

Principal anticorpo IgG e principal antígeno é o DNA.

O indivíduo com lúpus não deve tomar sol porque o contato com os RUV gera apoptose que fornece mais antígenos.

Doença sistêmica causada por imunocomplexo (antígeno ligado a um anticorpo). Esse imunocomplexo é eliminado no baço ou pelo sistema complemento.

Existem diferentes tipos de imunocomplexos:

- grandes: união de vários anticorpos reconhecendo vários antígenos ao mesmo tempo. Eliminados facilmente no baço.

- pequenos: difícil de serem eliminados com tendência de se precipitar nos vasos sanguíneos e nos tecidos. A partir daí acontece ativação do sistema complemento e da resposta celular.

Como o DNA é um antígeno ubíquo (encontrado em todas as células), o lúpus é uma doença sistêmica:

- na pele causa exantema;

- no vaso vasculite;

- no rim glomerulonefrite.

A apoptose amplifica o dano tecidual no lúpus.

A pele como outros tecidos de renovação constante fornecem estímulo para a resposta do lúpus.

Células T e as doenças autoimunes:

Diabetes melitus insulino dependente:

Alvo: Ag nas células beta pancreáticas.

Mecanismo: TCD8.

Artrite reumatóide:

Ag expresso em diversas células.

Ac, TCD4, células inflamatórias.

Tireodite de Hashimoto:

Ag diversos e de superfície da tireóide.

Ac, TCD4, TCD8.

EM

MBP

Ag4

Mecanismos auto-íunes (DTH):

Resposta inflamatória mais intensa do que as causadas por anticorpos.

Tireodite de Hashimoto:

Leva a um nível de morte celular muito grande. As células da tireóide são estimuladas à apoptose. Além da ativação do complemento, TCD8 (sobre as células da tireóide), os anticorpos as próprias células se suicidam porque o perfil de resposta é Th1 que evoca produção de IFN-gama que induz a expressão de FasL e FasR pelas células teciduais. O contrato entre essas células teciduais gera, então, apoptose.

O indivíduo portador da doença deve tomar remédios que contenham os hormônios para o resto da vida.

Esclerose múltipla:

Ocorre lesão tecidual (esclerose) demonstrada por regiões mais esbranquiçadas na RM. Gera fraqueza progressiva, anormalidades na condução do estímulo, paralisia e distúrbios visuais. Há liberação de muito IFN-gama e TNF-alfa pelos macrófagos tratando-se de uma reação inflamatória que gera uma atividade celular exacerbada. Tratada com imunossuppressores.

Diabetes Mellitus insulino dependente:

Doença focal, órgão específico.

Foco: células beta pancreáticas destruídas pelas células T CD8. As demais células podem sofrer danos colaterais.

Resposta Th1 com IFN-gama, TNF-alfa e IL-1 e com muitos anticorpos (este participam menos).

Existe um alelo HLA-DR3 (DR4) também que participa ativamente da doença.

Sintomas: hiperglicemia e ceto-acidose (arteriosclerose progressiva, necrose dos membros, obstrução microvascular).

Artrite reumatóide:

Doença das articulações.

Observam-se vermelhidão e inchaço das regiões articulares.

Os antígenos vão ser vários: podem estar na superfícies dos osteoclastos, fibroblastos da matriz, condrócitos, antígenos de superfície ou de matriz.

Apresenta perfil misto: Th1 (IFN-gama e IL-1 para diferenciação do LT) e Th2 (IL-4, IL-6 e IL-10 para produção maciça de anticorpos). A detecção de IgM e IgG, nesse caso, chamados de fatores reumatóides, é importante no diagnóstico da artrite reumatóide.

A resposta celular induz os fibroblastos a liberar metaloproteases que são enzimas que remodelam e reestruturam a matriz extracelular. Nesse caso elas estão sendo secretadas em conjunto com a resposta inflamatória aumentando o dano ainda mais já que elas limpam o tecido para um novo tecido surgir (normalmente as metaloproteases são secretadas após o processo inflamatório).

Tratamento com anticorpos monoclonais que bloqueiam a ação da IL-6 e o TNF-alfa é útil porque vêe-se um aumento de IL-6 nos portadores em relação aos indivíduos normais. Esses anticorpos diminuem o inchaço porque combatendo o TNF há uma diminuição da formação do edema uma vez que diminuiu-se a permeabilidade vascular.

A proteína C reativa produzida pela IL-6 induz a ativação do sistema complemento e de macrófagos e células fagocíticas é comum na artrite reumatóide. O anticorpo monoclonal contra essa proteína também induz uma diminuição da resposta inflamatória nas articulações afetadas.

Terapia:

Corticosteróides: ação sobre um receptor intracelular. Esse receptor fica bloqueado por uma proteína intracelular. A ligação do corticosteróide desloca a proteína e o receptor migra para o núcleo e se liga na região promotora dos genes relacionados com a resposta inflamatória. Atuam no endotélio suprimindo as moléculas de adesão, diminuem citocinas como o TNF e IL-6, estimulam a IL-4 (citocina supressora).

Drogas citotóxicas: primeiramente utilizadas no tratamento de tumores. Interagem com células em proliferação celular (ciclofosfamida e azatioprina). O tratamento geralmente gera perda de cabelo porque as drogas não são específicas para LT e sim contra todas as células que apresentam proliferação intensa. Drogas produzidas a partir de diversos fungos que podem ser usadas no câncer e em doenças auto-imunes.

Drogas imunossupressoras: agem especificamente sobre linfócitos T e B. Duas são usadas frequentemente: ciclosporina, tracolimus e rapamicina. São drogas tóxicas que atravessam a membrana celular e se ligam a proteínas intracelulares (ciclofilina-ciclosporina e proteína ligadora de tracolimus-tracolimus) que favorecem o bloqueio do linfócito T fica IL-2. Bloqueia-se a via de produção de IL-2 que age em cima do próprio linfócito, impedindo a proliferação.

A rapamicina age por uma outra via: uma via de transdução de sinal que ocorre depois que a IL-2 já interagiu com o receptor na superfície da célula. A rapamicina se liga na mesma proteína que o tracolimus impedindo que a célula entre efetivamente em proliferação.

O interessante é o tratamento do paciente com os dois tipos de drogas.

Segunda-feira, 24 de Julho de 2006. Imunologia de Transplantes

É o estudo da rejeição dos transplantes: quem rejeita é a intensidade da resposta imune. Assim como um patógeno, o órgão/tecido transplantado é reconhecido como algo estranho pelo organismo.

A principal proteína no reconhecimento é o MHC: o MHC pode se converter num antígeno que propicia rejeição ou numa molécula que induz rejeição por conta da própria capacidade de apresentar. Parear um indivíduo geneticamente significa parear quanto à molécula MHC. Desse modo o órgão vai ter uma sobrevida maior, mas no fim das contas a rejeição vai ocorrer.

O transplante prolonga a vida com auxílio do imunossupressor que, por sua vez, impede que a resposta imune seja ativada intensamente.

Rejeição de enxertos vs Células T

Vários tipos de enxerto:

- Transfusão sanguínea ABO (4) e Rh (2)

São 100% tolerados:

- Auto-enxerto: deslocar pele de um local para outro no mesmo indivíduo, por exemplo.

- Enxerto singênico: entre gêmeos univitelinos.

- Aloenxerto (rejeição de primeira instância)

Rejeição de segunda instância

Tipos de rejeição: aguda, crônica, hiperaguda (reação intensa e imediatamente após o transplante).

Rejeição de enxertos vs Células T

A maior parte da rejeição é causada pela variabilidade entre moléculas MHC. Dessa maneira, as principais moléculas de MHC que devem ser pareadas entre receptor e doador são:

MHC I □ A e B

MHC II □ DR

Se as moléculas expressas forem iguais diminui-se intensamente o aparecimento de rejeição, especialmente a aguda.

Pareamento do MHC □ Melhor evolução do transplante.

Rejeição de enxertos vs células T

- Reconhecimento do MHC próprio por células T

- Alto número de células T que respondem a MHCs estranhos.

O número de células T na resposta a um transplante é maior do que na resposta a um patógeno: 10% de todas as células T podem participar do processo de rejeição e por isso ela pode ocorrer de maneira tão rápida.

O MHC é uma proteína e como tal pode passar pelo proteossoma dando origem a um antígeno próprio que pode se conecta ao próprio MHC para lhe conferir estabilidade.

Processo de restrição ao MHC: acontece no timo durante o desenvolvimento dos LT e diz a estes qual molécula MHC devem reconhecer durante a apresentação.

Alo-reconhecimento:

Em situações de transplante ao contrário do reconhecimento a patógenos quando antígeno/MHC são reconhecidos pela célula T, somente o peptídeo derivado do enxerto é reconhecido. O alvo do processo de ativação é o peptídeo: a interação com o peptídeo é tão forte que consegue ativar o LT mesmo o MHC não sendo o mesmo, igual ao do doador.

Outra possibilidade é o MHC ser tão diferente do MHC do doador que ele próprio pode induzir a resposta das células T (reconhecimento dominado pelo MHC). Neste caso a molécula do MHC é o próprio antígeno.

As rejeições crônicas que ocorrem em longo prazo se devem principalmente a antígenos H menores: pequenas proteínas expressas nas células.

Apresentação direta: células APC do doador apresentando para células T do receptor. Pode ser, como dito anteriormente, dominada pelo peptídeo ou pelo MHC.

Apresentação indireta: células APC do receptor fagocitando e apresentando para células T do mesmo indivíduo. Existe uma tendência de estar presente em rejeições crônicas.

Reação Mista linfocitária (MLR)

Teste para detectar a incompatibilidade: mistura linfócitos e células APC do doador e do receptor. Detecta a uma rejeição normal: receptor contra o órgão doado. E para mostrar se existe possibilidade de uma rejeição enxerto vs células hospedeira.

Rejeição clássica: receptor contra doador. Neutraliza os linfócitos T do doador por meio de irradiação para que eles percam capacidade de proliferar. Estes linfócitos são colocados novamente na cultura e se houve proliferação de células T, com certeza, foi de células T do receptor.

Enxerto vs hospedeiro: Neste caso irradia-se as células T do receptor. O material é posto em cultura de célula e mede-se a proliferação celular através de isótopos radioativos. Se houver proliferação quem a realizou foram as células T do doador. Essa reação faz parte do tratamento do indivíduo leucêmico.

Dificuldades

- Pareamento impreciso do MHC

Rejeição por antígenos de histocompatibilidade menores

- Diferenças em outros loci genéticos não relacionados ao MHC (proteínas polimórficas).
- Enxerto é rejeitado mais lentamente.
- Transplante MHC idênticos invariavelmente são rejeitados.

Antígenos H menores

Pequenas proteínas produzidas normalmente pelas células. São expressas em MHC I e II e o que é reconhecido são as diferenças do antígeno principalmente se os MHC forem pareados.

Início da resposta imune (apresentação de Antígeno):

Apresentação direta: APC alogênica derivada do enxerto apresentando para células CD4 e CD4.

Apresentação indireta: APC própria apresentando principalmente para CD4.

Mecanismos da rejeição de enxertos:

Resposta imune normal: ativação das células T, recrutamento dos LB para produção de anticorpos. Resposta geralmente mais Th1, com predomínio para ativação de CD8 e não de macrófagos.

Tamanho do clone efetor determina o resultado da RI

Quanto maior o número de células T supressoras, a capacidade de desenvolver células T regulatórias, maior a probabilidade do indivíduo não rejeitar um transplante se este se fizer necessário.

Indivíduos que respondem intensamente principalmente com resposta Th1 com muitas células T efetoras apresentam maior probabilidade de manifestar a rejeição.

As mesmas células que evitam a resposta auto-imune ajudam a evitar rejeição de transplantes.

Resposta celular (TCD4 e TCD8)

É a principal, principalmente a provocada por CD8 (por ser pontual).

Rejeição por anticorpos

Rejeição hiperaguda

Ocorre com agregação de anticorpos na superfície endotelial. Quando da reperfusão do órgão doado verifica-se o aparecimento de vasculite por conta de anticorpos na superfície endotelial. Os anticorpos podem estar reconhecendo proteínas MHC, por exemplo.

- Exposição prévia aos Ag endoteliais do doador.
- Ativação de complemento e células inflamatórias.

Pode ocorrer coagulação dentro dos vasos do órgão doado (trombose) e algumas horas depois o órgão está inchado e rejeitado.

Xeno-transplantes vs Rejeição hiperaguda

Utilizam-se porcos transgênicos com capacidade de inibir resposta imune do hospedeiro.

Doença enxerto vs hospedeiro (GVHD)

- Comum no enxerto de medula óssea: permite seu aparecimento porque ela é benéfica, mas nos demais transplantes ela deve ser controlada. Detecta através da reação de linfócitos mistos.
- Células T do enxerto capaz de reconhecer os tecidos do receptor
- Ag H menores são os antígenos principais.
- Início por célula T maduras.
- Formas aguda e crônica
- + Deleção das células T maduras existentes na medula alogênica impede que a doença apareça.

Rejeição aguda:

O foco inicial é a molécula MHC.

Processo que ocorre em faixa de tempo curto: ele é induzido rapidamente.

Reconhecimento de antígeno na superfície celular e evocação da resposta celular por CD8. A inflamação no tecido recruta PMN.

Pode ocorrer no parênquima ou no vaso sanguíneo.

Podem induzir vasculite e ativação da cascata da coagulação sanguínea.

Rejeição crônica:

Mais comum. Caracterizada por arteriosclerose concêntrica (aumento da musculatura do endotélio porque a resposta inflamatória do tecido fazem o macrófago liberarem substâncias que estimulam as células dos músculos liso proliferarem. Fazem com que o diâmetro do vaso sanguíneo diminua e com isso dificulte a irrigação dos tecidos) e fibrose (os macrófagos também estimulam os fibroblastos a liberarem substâncias).

Na realidade o órgão para de funcionar, perde suas funções normais trocando o tecido normal por tecido fibrosado.

Transplante de medula

O indivíduo deve ter pareado pelo menos um tipo de MHC. O MHC precisa ser pareado em relação ao MHC existente no timo, garantindo que a maturação dos LT desses indivíduos vai ser normal: eles vão reconhecer MHC A ou B no timo para que na periferia possam reconhecer os mesmos tipos de MHC em processos patológicos. O LT precisa sofrer diferenciação e maturação no timo para poder atuar na periferia.

Tolerância ao Feto

As proteínas maternas são toleradas e as paternas induzem resposta da mãe. O feto pode ser considerado um enxerto e mesmo assim é tolerado. O processo evolutivo levou ao desenvolvimento de mecanismos imunológicos que protegem o feto.

O feto encontra-se revestido por uma membrana que o protege da resposta imune da mãe: o trofoblasto. O trofoblasto manifesta proteínas que inibem a resposta imune da mãe. A circulação fetal não entra em circulação com a materna mas isso não significa que não existam LT contra proteínas paternas. Entretanto, o trofoblasto impede que as células T e os Ac contra as proteínas paternas migrem e ataquem o feto.

Mecanismos de controle:

Também há secreção de TGF-beta e IL-10 por células do trofoblasto que suprimem a resposta imune. Produção deIDO que é uma enzima responsável pela conversão do triptofano e sem

triptofano o LT não consegue funcionar adequadamente. Ainda existe moléculas que inibem a função das células NK (HLA-G – MHC não clássica, ou seja, MHC IB. Apresenta um gene que se encontra na região gênica do MHC entretanto sua função não é apresentar antígenos e sim controlar atividades da célula NK). As células do trofoblasto exibem ausência de MHC I e impede ataque de LTCD8. Barreira física compacta de células. As células do trofoblasto também apresentam Fas-L: no momento em que os linfócitos T aproximam-se das células mais superficiais da placenta, o trofoblasto poderia induzir apoptose.

Vias de controle da resposta a alo-antígenos:

Rapamicina (impede a ação da IL-2), corticosteróides, ciclosporinas, tacrolimus (os dois últimos impedem a síntese de IL-2).

Eliminam as células em proliferação, por exemplo LT e LB durante a rejeição: azatioprina e ciclofosfamida. São drogas citotóxicas e podem ser usadas no tratamento de tumores (quimioterápicas).

Anticorpos monoclonal TCD4 e TCD8

Utilizados para evitar rejeição.

O anticorpo pode ser um agonista ou antagonista. O antagonista (anticorpos anti-CD4 e anti-CD8) inibem o LTCD4 e o LTCD8. Anticorpos monoclonais agonistas também podem ser utilizados porque o excesso de estimulação dessas células induzem apoptose nas mesmas.

Bloqueio de B7-CD28

Uso de anticorpos monoclonais ou substâncias com afinidades que bloqueiam o sítio dessas proteínas. Anticorpos Ig-CTLA-4 bloqueiam os sítios de interação das B7 (presentes nas APC) por apresentar alta afinidade com as mesmas. E assim, não há ativação de linfócitos T.

Drogas imunossupressoras

Corticosteróides: inibe atividade inflamatória via inibição de citocinas (IL-1 TNF), inibição a NOS. Atuam inibindo as enzimas dos mastócitos que geram a produção de mediadores lipídicos (fosfolipases A2 e ciclooxigenase, lipocortina-1). Os corticosteróides atravessam facilmente a membrana.

Atualmente o ideal é a utilização de células tronco para recompor órgãos não-funcionais/lesionados para evitar o transplante.

Tecnologia muito cara.

Desenvolvimento dos LT e B e Imunodeficiências primárias

A célula tronco da medula pode dar origem à linhagem mielóide ou linfóide (B1, B2, T4, T8, Tgama-delta e NK). Na maturação dos linfócitos existem diferentes interleucinas envolvidas chamando-se atenção para IL-7.

Estágios da maturação de linfócitos

Existem fases que não dependem do Ag e fases mais posteriores em que o Ag é importante para estimular.

Maturação dos LB

Etapas sucessivas no rearranjo na expressão dos genes de Ig+ que vão gerar mudanças na expressão de moléculas intracelulares e de superfície

1 estágio: rearranjo nos genes que vão promover a expressão de Ig na superfície (medula).

2 estágio: no baço e linfonodo em contato com o Ag se diferencia em plasmócito.

Geração de células B

- Produção constante;
- Ocorre na Medula com auxílio nas células estromais;
- O amadurecimento ocorre nos órgãos linfóides periféricos;
- Possuem vários estágio de maturação;

- Dois tipos: B1 (pouco se sabe a seu respeito) e B2 (é o principal e é o objeto de estudo);
Na estrutura da Ig há uma cadeia pesada e uma cadeia leve, uma região variável e uma constante. Todo rearranjo visa ter Ig na superfície.

O marcador é o CD43.

Célula precoce sofre rearranjo dos genes (D-J) e origina o pró-B precoce que possui marcadores CD19 e CD 10 e depois sofre outro rearranjo nos genes V-DJ que origina o pró-B.

Receptor de célula pré-B: os receptores são necessários para estimular a proliferação e o contínuo amadurecimento das células B em desenvolvimento.

A célula B imatura já rearranjou genes da cadeia pesada e da cadeia leve e expressa IgM na superfície da célula.

A célula B imatura vai para periferia e se diferencia e produz anticorpo.

Depois que ela sai da medula e vai para periferia, a célula sofre mais um rearranjo e passa a expressar IgD que não apresenta uma função muito importante.

IgM é o a primeira a Ig a ser produzida e por isso é sua sorologia que é solicitada em casos agudos.

Na medula, as células estromais possuem a VAM-1 que liga à VLA-4 da célula e fatores de crescimento. A IL-7 também promove uma proliferação ainda maior.

Proteínas que contribuem na diferenciação da célula

VpréB e lambda5: antes da cadeia leve ser rearranjada formam o receptor pré-B.

RAD e TdT: o RAD retira os DNA interveniente para promover junção. TdT adiciona os nucleotídeos.

Moléculas de sinalização (Igalfa e Igbeta): enviam sinais pro núcleo.

Pseudoseleção negativo das células B: se o receptor B que permite estabilidade não é sintetizado, a célula morre nesse estágio. Se o receptor maduro é expresso mas este falha em reconhecer, ou reconhece o tecido com muita intensidade, as células também morrem.

Ordem e recombinação de LB

Edição do receptor: quando um rearranjo da cadeia leve não dá certo há realização de outro rearranjo para gerar uma Ig que não reaja contra o que é próprio.

Exclusão alélica: expressão de um gene a partir de somente um dos dois cromossomos parentais que carregam o gene em cada célula individual.

LB B1 e B2

Propriedades	B1 (CD5)	B2
Diversidade juncional	Pouca	Extensa
Diversidade região V	Restrito	Diverso
Auxílio de T	Ausente	Presente
Hipermutação	Baixa-nenhuma	Alta
Memória	Pouco-nenhum	Sempre
Ag carboidrato	Sim	Talvez
Ag protéicos	Talvez	Sim
Prod espontânea de Ac	Alta	Baixa
Localização	Cavidades corporais	Órgãos linfóides secundários.

Doença agamaglobulinemia Ligada a X

Uma falha no processo de maturação que não produz anticorpos. Patogênese: mutação na tirosina cinase Btk

A Btk é importante na proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula B.

- Bruton, 1952.

- Herança ligada ao X.

- Ausência de órgãos linfóides.

Imunodeficiências humorais

Infeções por bactérias extracelulares *S. aureus*, pneumococos, estreptococos, *heamophilus*, meningococos.

Infeções do trato respiratório superior e inferior.

Meningoencefalite, giardíase recorrente.

Tumores de células B

Crescimento clonal das células em várias fases de desenvolvimento.

Maturação dos LT

- Maior produção antes da puberdade;
- O timo possui papel fundamental: contato com células dendríticas intratímicas.
- Seleção positiva e negativa
- Tolerante ao próprio e específico para o estranho
- Tipos: T CD4, T CD8, Tgama delta.

Desenvolvimento de células T no timo

O LT sai da medula e no timo começa a ter os rearranjos.

As células epiteliais do timo formam uma rede envolvendo os timócitos em desenvolvimento.

Organização celular do timo

Amadurecimento das células T depende:

- Moléculas MHC das células epiteliais e dendríticas;
- IL-7 – fator de crescimento linfopoiético.

A medida que os linfócitos vão amadurecendo eles se dirigem à medula.

Apoptose

Morte celular caracterizada por clivagem do DNA, condensação e fragmentação nuclear e formação de bolhas na membrana – indução de fagocitose sem reação inflamatória.

Geração de células T

Os timócitos não possuem nem CD4 nem CD8 e por isso são chamados de timócitos duplo-negativo. A seguir começa um rearranjo para expressar um pré-receptor T.

Célula pré-T

Receptor de célula pré-T: essencial na proliferação e amadurecimento das células T duplo-negativas.

Expressão da cadeia beta em associação com préTalfa envia sinais ao núcleo que promove inibição de rearranjos posteriores do locus da cadeia beta.

Sinais do receptor pré-T → expressão de CD4 e CD8 juntos. O linfócito duplo negativo passa a ser chamado de linfócito T duplo positivo.

Os genes da cadeia beta e alfa são recombinados podendo originar CD4+ CD8- ou CD4- CD8+.

Proteínas que contribuem na diferenciação da célula T**Seleção positiva**

- Timócitos ligam-se (com baixa afinidade) a complexos peptídicos (peptídeo-MHC) próprios.
- A célula epitelial do córtex tímico governa a especificidade da seleção positiva.

Processos de seleção no timo**Seleção positiva**

O que determina se ele vai ser CD4 ou CD8 é o MHC que é apresentado ao timócito pré-formado. Se ele interage com MHC I ele diferencia-se em CD8 e se interagir com MHC II diferencia-se com CD4.

A seleção positiva pode ser impedida em pessoas com deficiência de TAP.

Seleção negativa – Tolerância central

Avidez: soma total da força de ligação de duas moléculas ou células através de múltiplos sítios. (depende da afinidade e concentração do peptídeo).

Afinidade: é a força de ligação de um sítio molecular ao seu ligante.

Reconhecimento de alta avides, se ligar forte, com alta afinidade no timo.

A geração de um repertório de células T maduras específicas a antígenos estranho é dependente de um fraco reconhecimento dos antígenos próprios no timo.

Peptídeos agonista/antagonista/neutro:

- Antagonista no timo: permite que a célula se desenvolva.
- Agonista: fornece boa resposta.

Imunodeficiências causas por defeitos de maturação de células T e B

Infecções por microorganismos intracelulares: pneumocystis carini, aspergillus, cândida, vírus, disseminação de micobactérias.

Infecções oportunistas, infecções graves, diarreia crônica e desnutrição.

SCID

Imunodeficiência combinada grave

Características gerais:

- Quadros mais graves;
- Diarreia, pneumonias, otites e septicemia;
- Retardo de desenvolvimento e ganho de peso;
- Susceptibilidade a infecções oportunistas;
- Doença enxerto-hospedeiro;
- Sem expressão de órgãos linfóides;
- Baixos níveis Ig/Linfopenia.

Síndrome de Di George:

Definição

- Imunodeficiência celular;
- Dismorfogênese do terceiro e quarto arco faríngeo;
- Hipoplasia ou agenesia de timo;
- Comprometimento de estruturas da linha média;
- Fácies características
- Microdeleções no cromossomo 22q11.2

Quadro clínico

- Malformações cardíacas;
- Hipocalcemia neonatal ;
- Infecções graves;
- Infecções por agentes oportunistas;
- Doença enxerto versus hospedeiro.

Tumores de células T

O diagnóstico é detectar que tipo de célula está proliferando através dos marcadores de superfície.