

Celso Lisboa – Medicina Veterinária



Professor Flávio Gimenis Fernandes
flaviogimenis@micro.ufrj.br
www.flaviogimenis.com

Respostas Imunológicas em Animais Domésticos

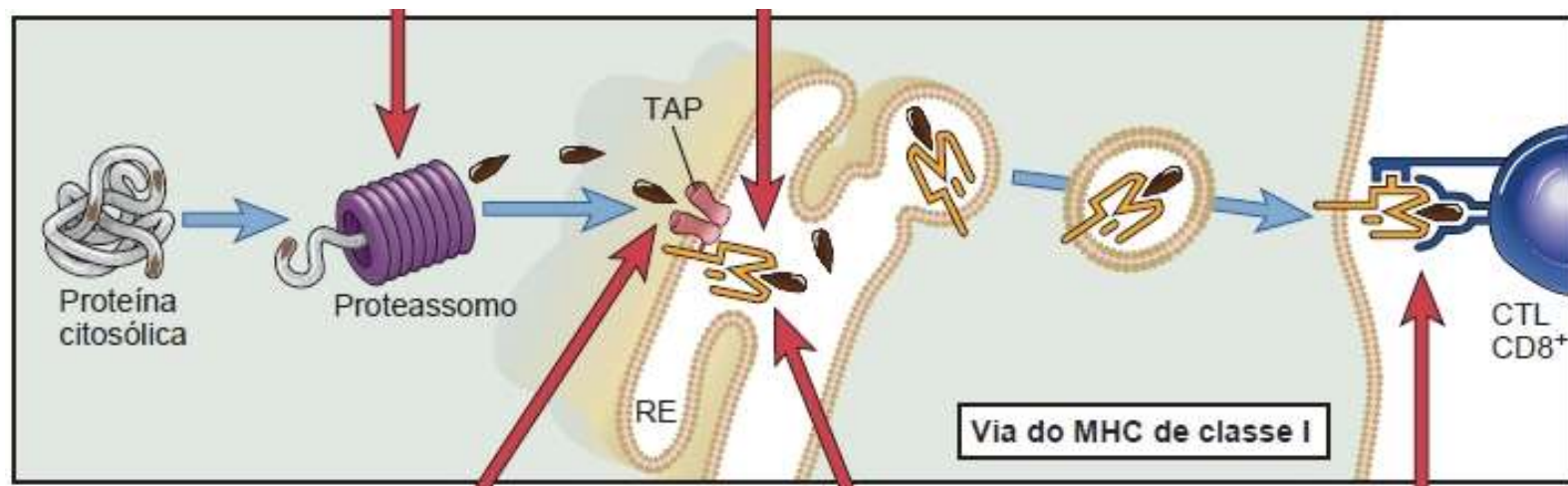
Aula 7



Atividade relacionada ao MHC-I

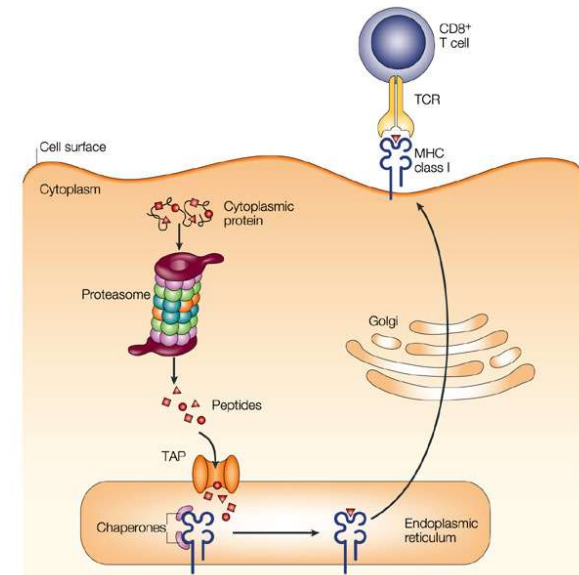
Processamento dos antígenos proteicos via MHC-I

As proteínas antigênicas podem ser produzidas no citoplasma a partir da **atividade viral**, de alguns **micro-organismos fagocitados que podem sair das vesículas** e entrar no citoplasma, e de genes do hospedeiro que sofreram mutação ou foram alterados, como nos **tumores**.



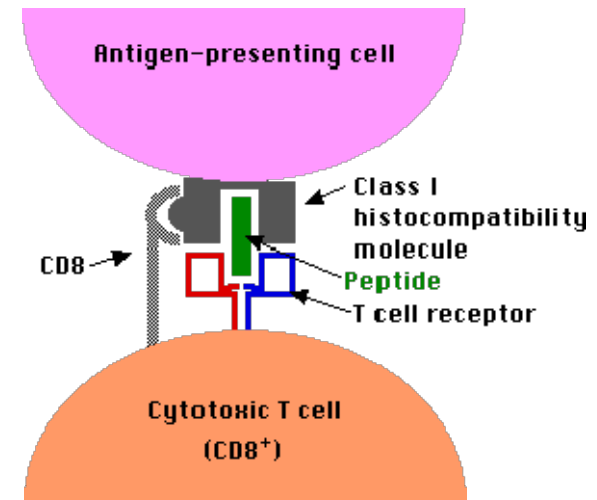
Processamento dos antígenos proteicos via MHC-I

Essas proteínas são desdobradas, marcadas de maneira covalente com um pequeno peptídeo chamado de **ubiquitina**, que levam essas proteínas para serem degradadas numa organela proteolítica chamada de **proteassomo**, onde as proteínas desdobradas são degradadas pelas enzimas.



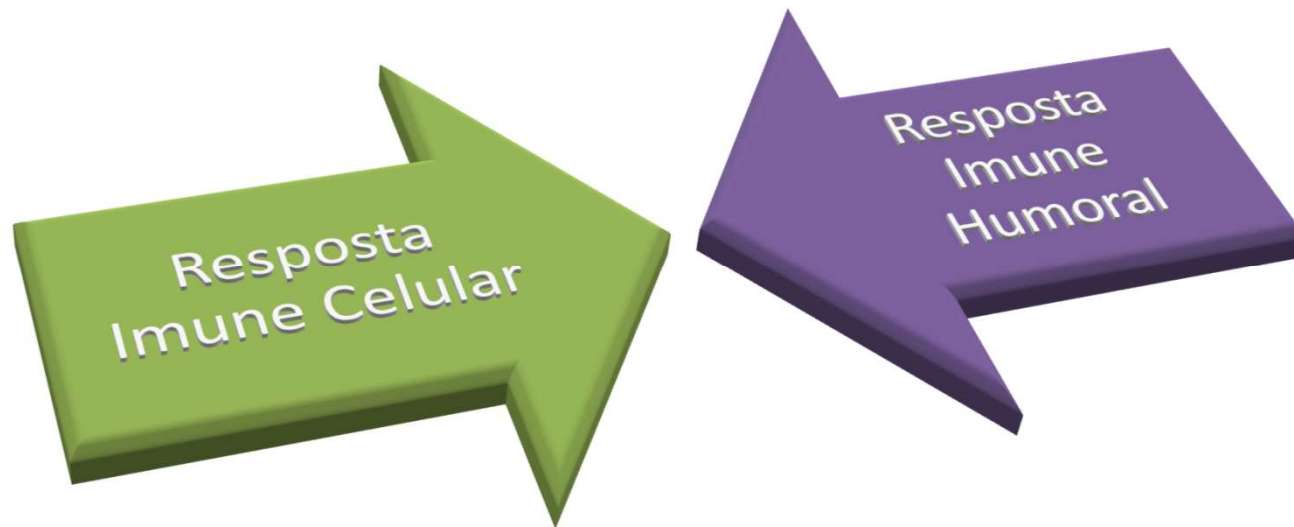
Processamento dos antígenos proteicos via MHC-I

Uma proteína transmembrana situada na superfície do retículo endoplasmático (RE), chamada de **Proteína Transportadora de Antígenos (TAP)**, captura os pequenos peptídeos gerados pela degradação enzimática no proteassomo e os direcionam para o interior do RE. Dentro do RE, esses pequenos peptídeos se ligam a molécula de MHC-I e, a **molécula do MHC-I + peptídeo** são direcionados para o complexo de golgi e por fim, para a superfície da célula.



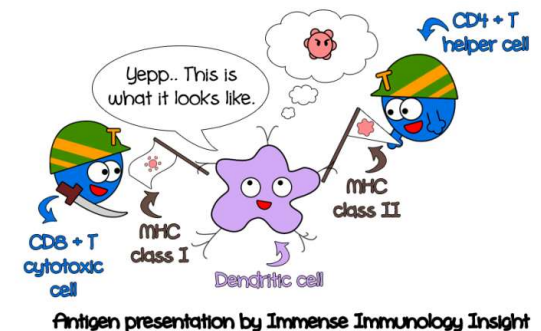
Apresentação de antígenos associados ao MHC

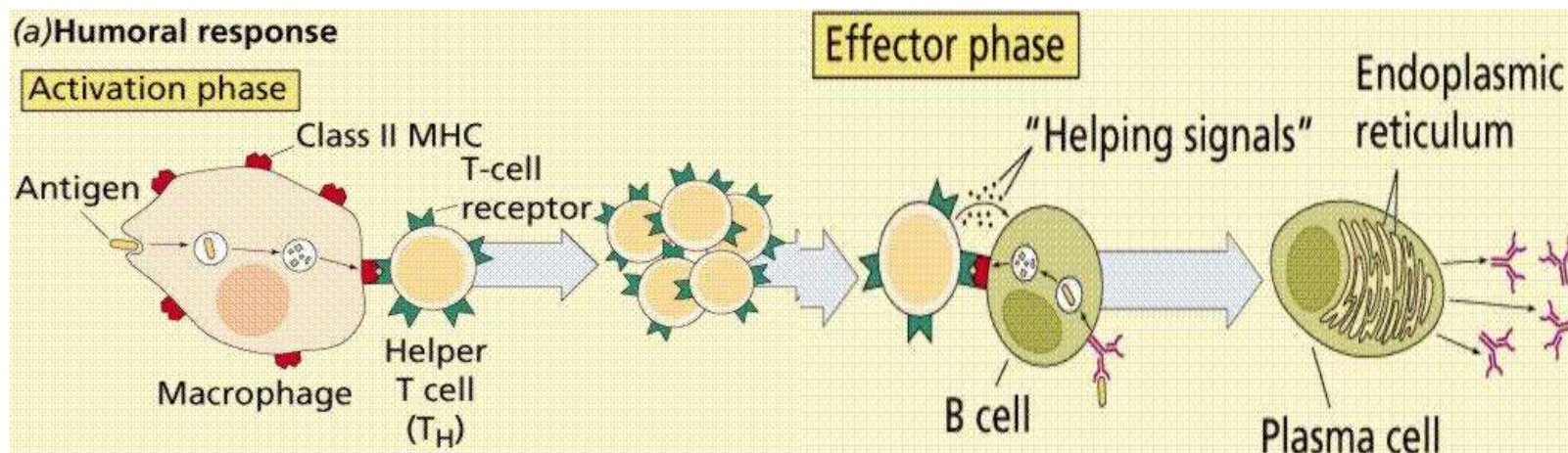
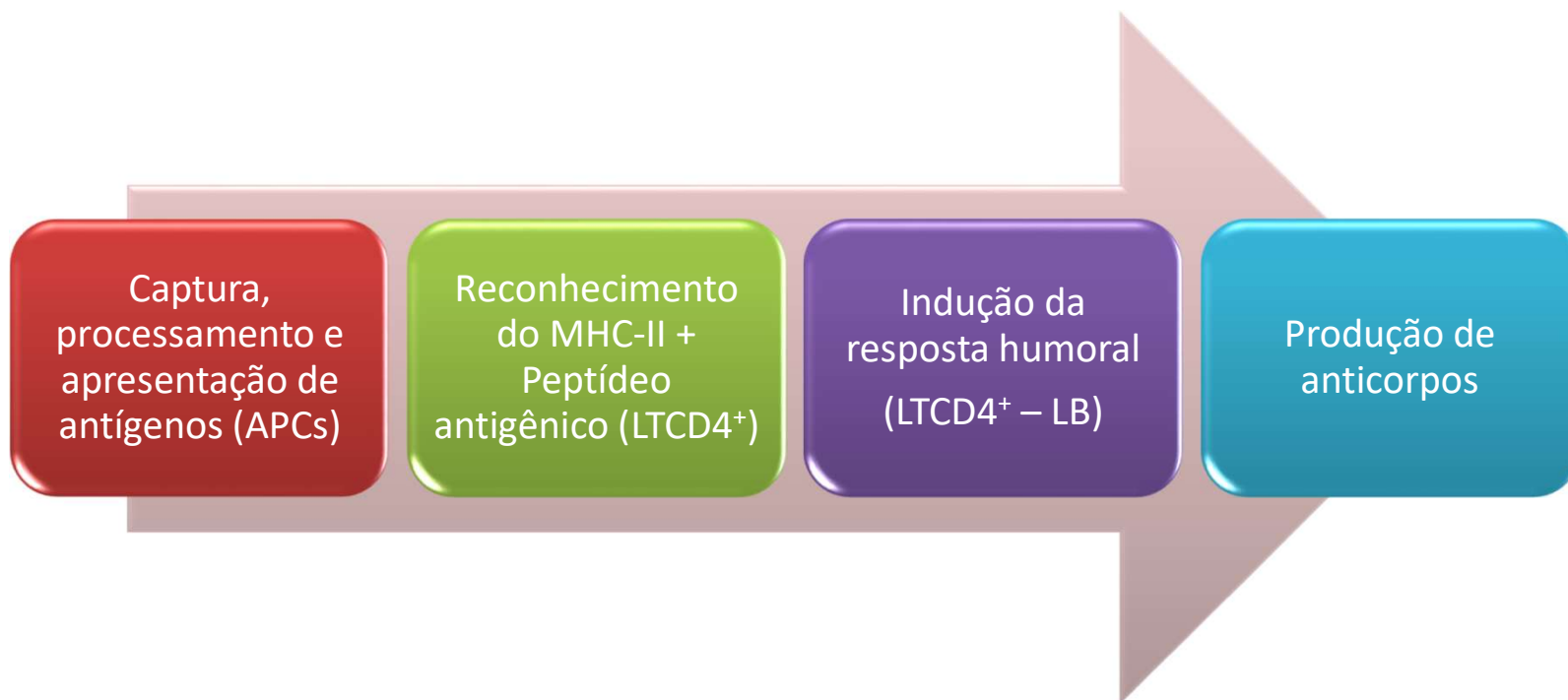
Os linfócitos T só podem reconhecer os antígenos de micro-organismos fagocitados ou intracelulares, que são os tipos de patógenos que devem ser combatidos pela **resposta imune celular ou humoral**. Ao segregar as vias da classe I ou II de processamento antigênico, o sistema imune é capaz de responder a micro-organismos extra e intracelulares da melhor forma para combatê-los.



Apresentação de antígenos associados ao MHC

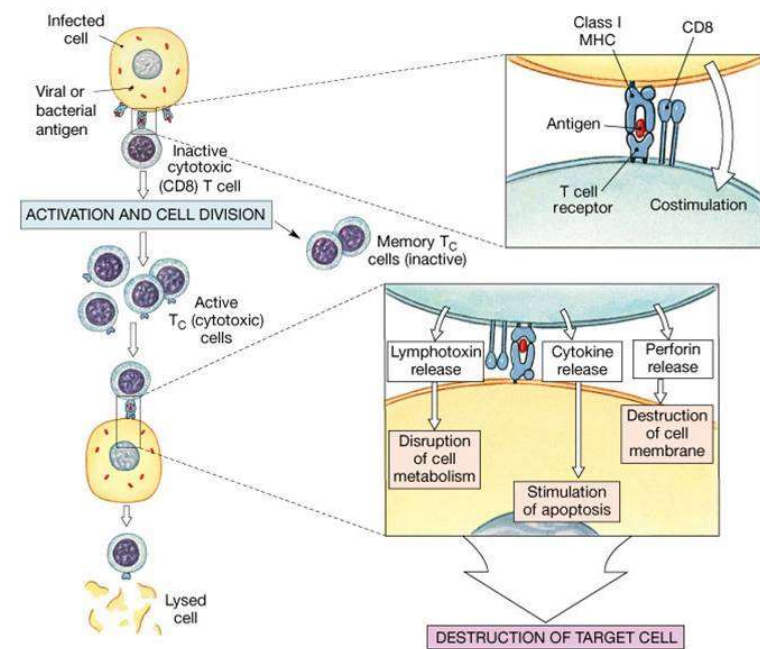
Os patógenos extracelulares são capturados pelas Células Apresentadoras de antígenos –APCs (**macrófagos, células dendríticas e linfócitos B**), apresentado fragmentos antigênicos pelas moléculas de MHC-II. Devido à especificidade do CD4 para a classe II, os peptídeos associados à classe II são reconhecidos pelos linfócitos TCD4, que funcionam como células auxiliares. Essas células T auxiliares ajudam os **linfócitos B a produzir anticorpos**, e as **células fagocíticas a ingerir e destruir** os micro-organismos (**fagócitos ativados**), ativando os dois mecanismos efetores mais indicados para eliminar patógenos extracelulares ingeridos.





Apresentação de antígenos associados ao MHC

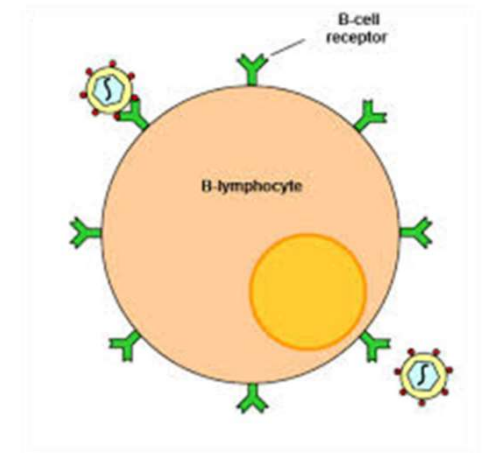
Os peptídeos associados às moléculas da classe I são reconhecidos pelos linfócitos TCD8, que se diferenciaram em células T citotóxica. Os linfócitos T citotóxicos destroem as células infectadas e erradicam a infecção, sendo o mecanismo mais eficaz para eliminar patógenos citoplasmáticos.

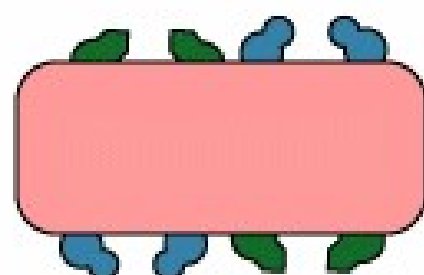
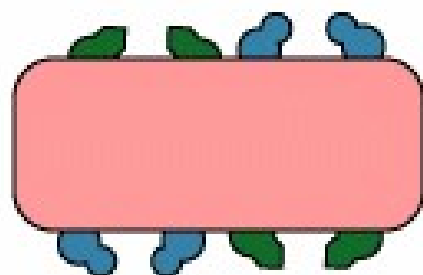


Antígenos reconhecidos pelos linfócitos B

Os linfócitos B usam anticorpos ligados a membrana (anticorpos naturais) para reconhecer antígenos microbianos expressos nas superfícies dos patógenos ou substâncias microbianas solúveis (ex.: toxinas). Os linfócitos B que se ligam (via anticorpo de superfície) a micro-organismos se diferenciam em células secretoras de anticorpos (**plasmócitos**), e estes anticorpos são secretados inicialmente nos órgãos linfóides secundários, de onde ganham a corrente linfática e sanguínea. Os anticorpos secretados dessa forma se ligam a superfície do patógeno levando a sua neutralização.

Os anticorpos que são secretados dessa forma reconhecem antígenos na sua conformação original, sem a necessidade de processamento antigênico ou apresentação.



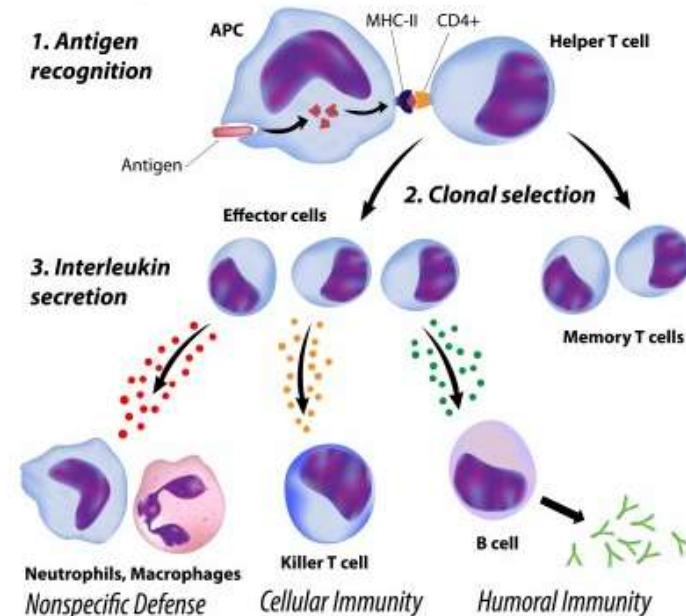


Produção de anticorpos

O fenômeno da apresentação antigênica assegura que peptídeos antigênicos (epítomos) microbianos sejam apresentados para linfócitos TCD4 e essa interação, dependendo do local, característica antigênica e características individuais, faz com que determinados isótipos de imunoglobulinas (anticorpos) sejam produzidos.

Isótipos de anticorpos:

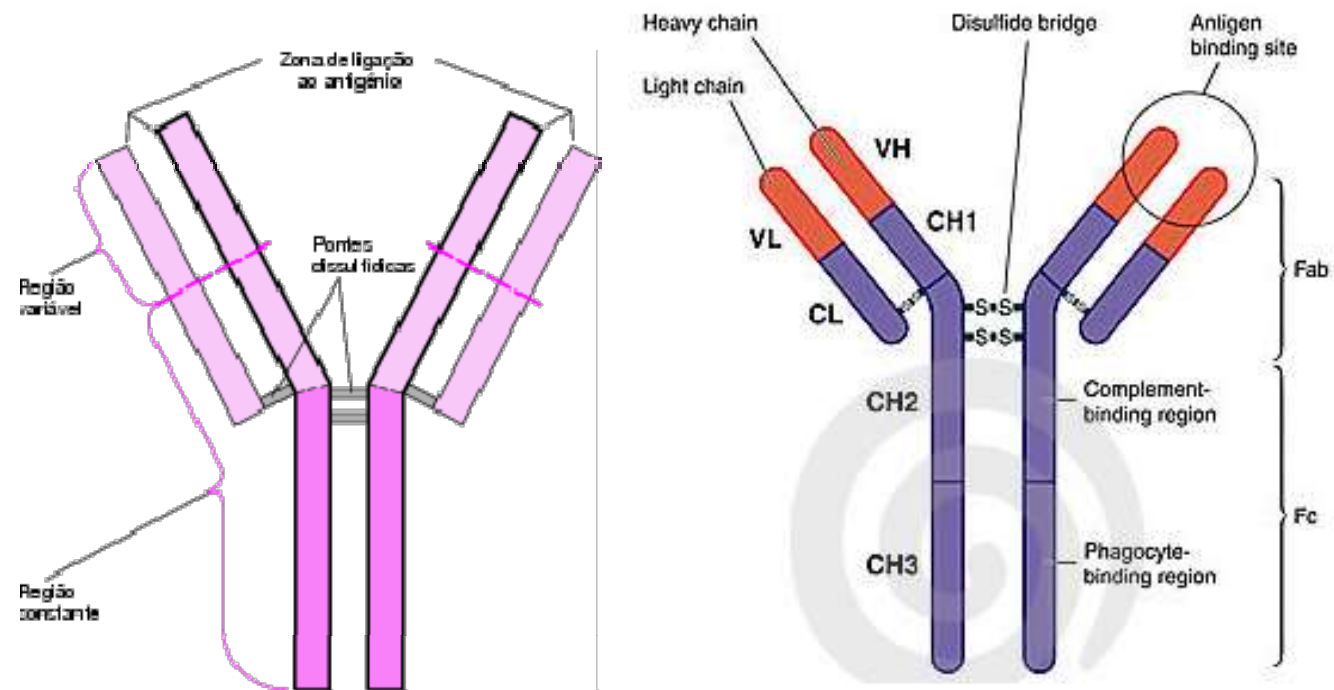
- IgG
- IgM
- IgA
- IgD
- IgE

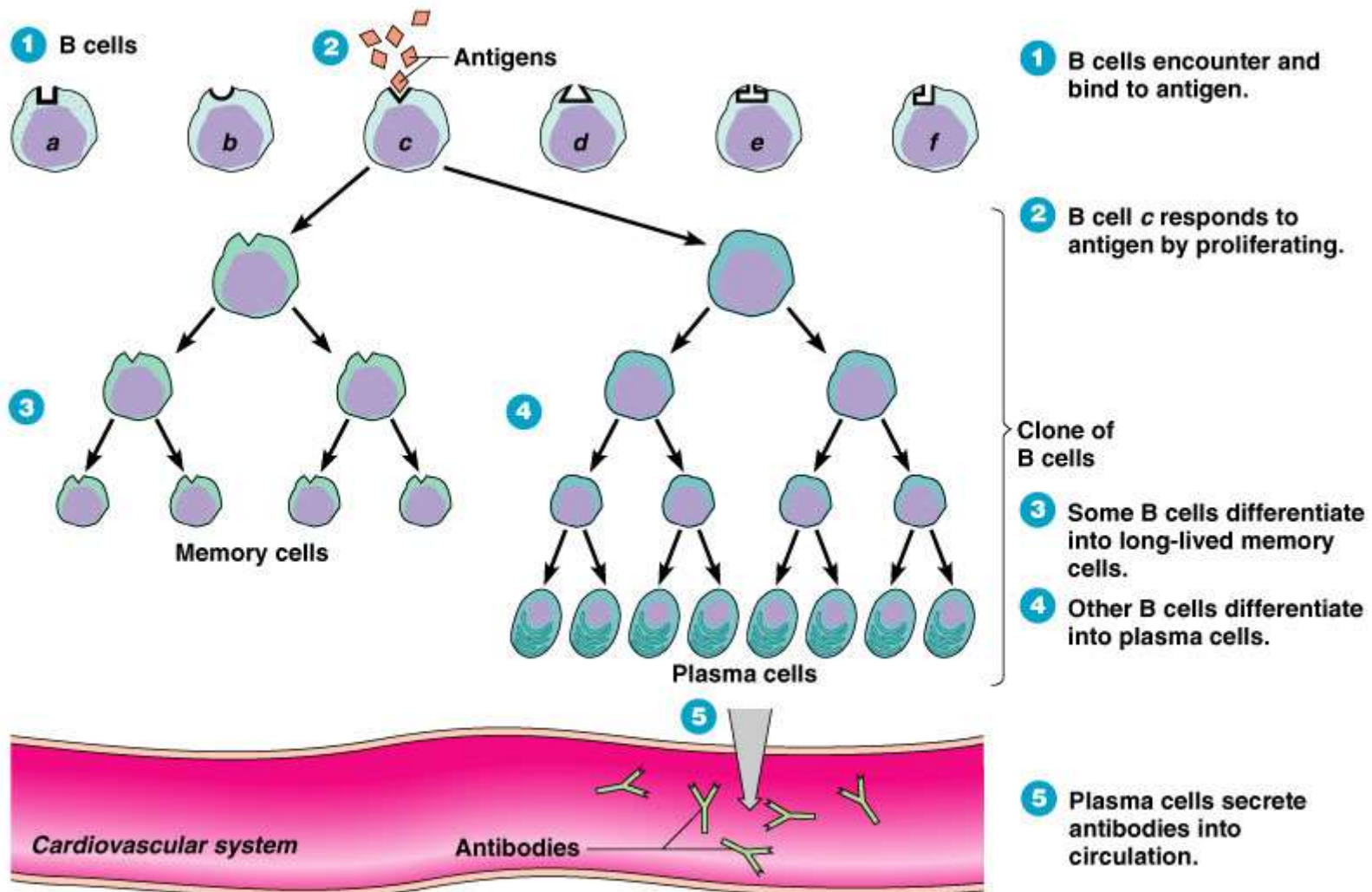


Anticorpos

Anticorpos

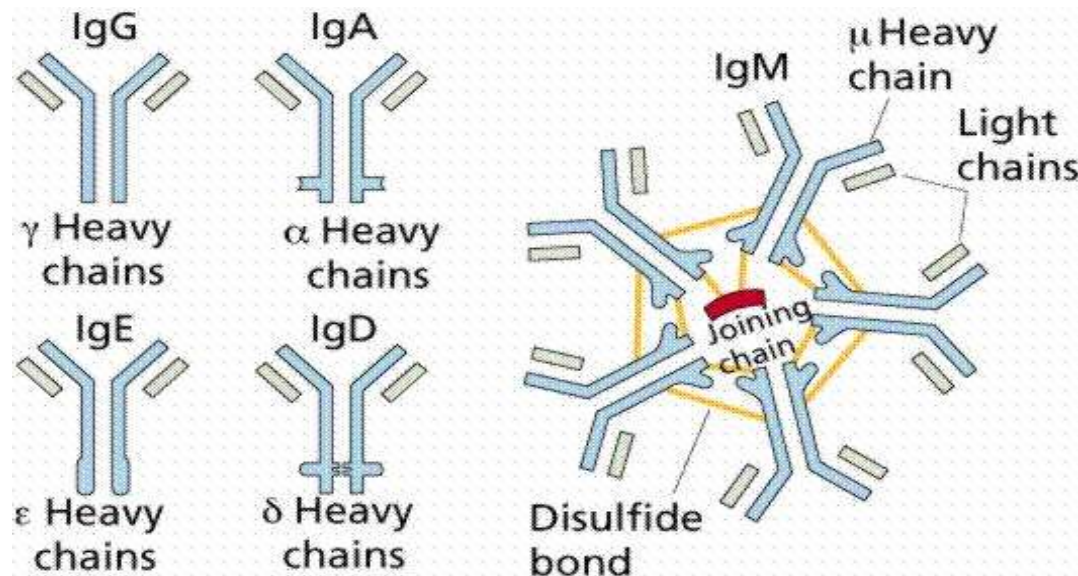
Anticorpos ou imunoglobulinas são proteínas produzidas por linhagens ativadas de linfócitos B (plasmócitos) que possuem dupla função. Anticorpos secretados reconhecem antígenos microbianos e toxinas através da fração de ligação ao antígeno (Fab) e a região ou fração cristalizável (Fc) se ligam a receptores de fagócitos e a proteínas do sistema complemento.





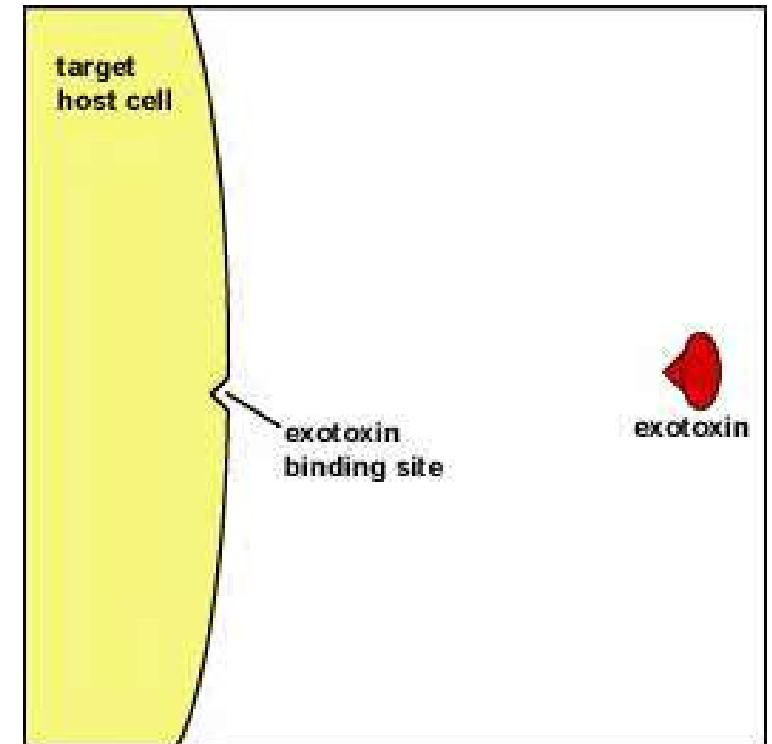
Anticorpos

Anticorpos são capazes de se ligar a uma ampla variedade de antígenos, a razão para isto é que a região de ligação do antígeno das moléculas de anticorpo forma inicialmente uma superfície plana capaz de acomodar muitas formas diferentes (tipo moldeira do dentista).



Anticorpos

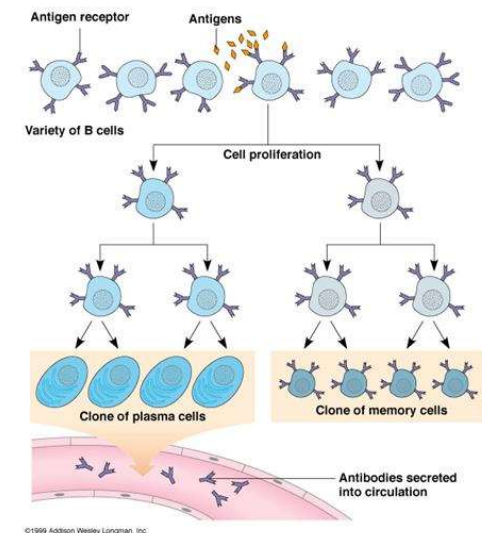
As partes dos antígenos que são reconhecidas pelos anticorpos são chamadas de epítomos ou determinantes antigênicos. A ligação antígeno-anticorpo, dependendo da característica do antígeno, pode ser fraca e reversível ou de alta afinidade.



Anticorpos formados a partir de antígenos proteicos

As consequências da ativação das células B pelo antígeno (expresso através do receptor de célula T – linfócito TCD4), consistem no início da proliferação (**expansão clonal**) e da diferenciação (**memória e efectoras**) das células B. Um antígeno proteico precisa, para estimular uma resposta de anticorpos, que os linfócitos B e TCD4 se reúnam nos órgãos linfoides e interajam de modo a estimular a proliferação e diferenciação de células B.

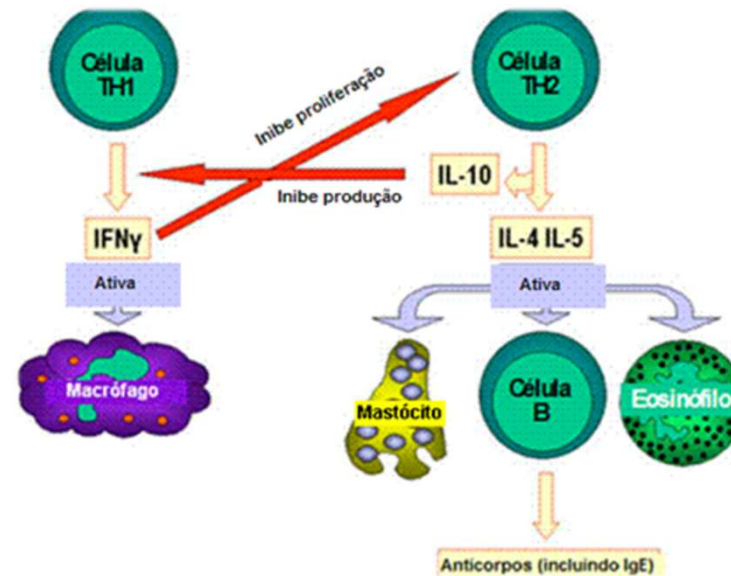
Este processo é muito eficiente porque os antígenos proteicos desencadeiam excelentes respostas de anticorpos num intervalo de 3 e 7 dias após a exposição aos antígenos

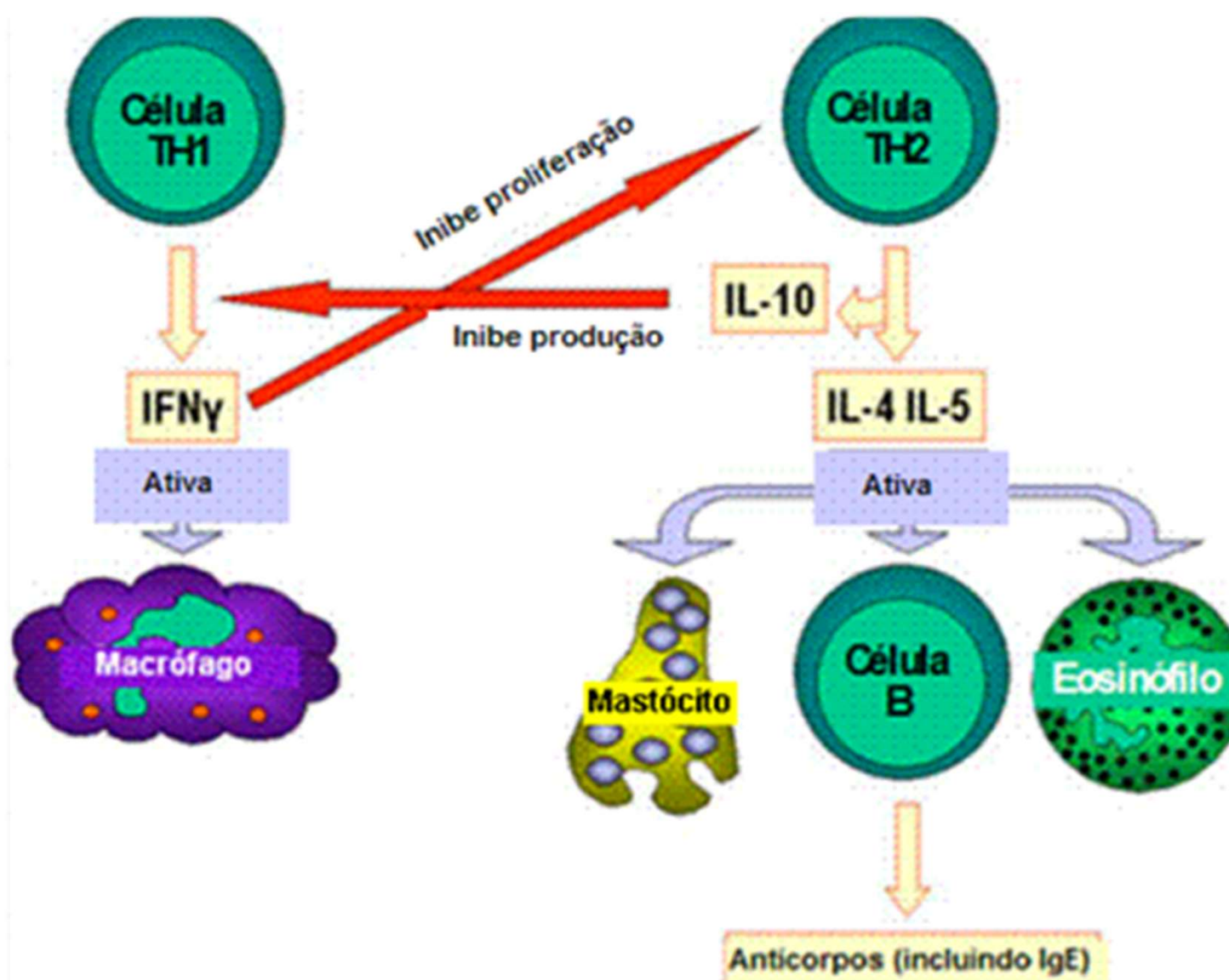


Anticorpos formados a partir de antígenos proteicos

Os linfócitos TCD4 virgens são estimulados a se proliferar em **células de memória e células efectoras** produtoras de citocinas, como resultado da identificação de antígenos nas APCs nos órgãos linfoides. As células TCD4 que identificam antígenos (dependendo do antígeno) se diferenciam em subgrupos capazes de gerar diferentes citocinas e essas citocinas são importantes para gerar sinais aos linfócitos B para produção de um isótipo de imunoglobulina mais adequada para tal momento.

Linfócitos TCD4⁺ Th1
Linfócitos TCD4⁺ Th2

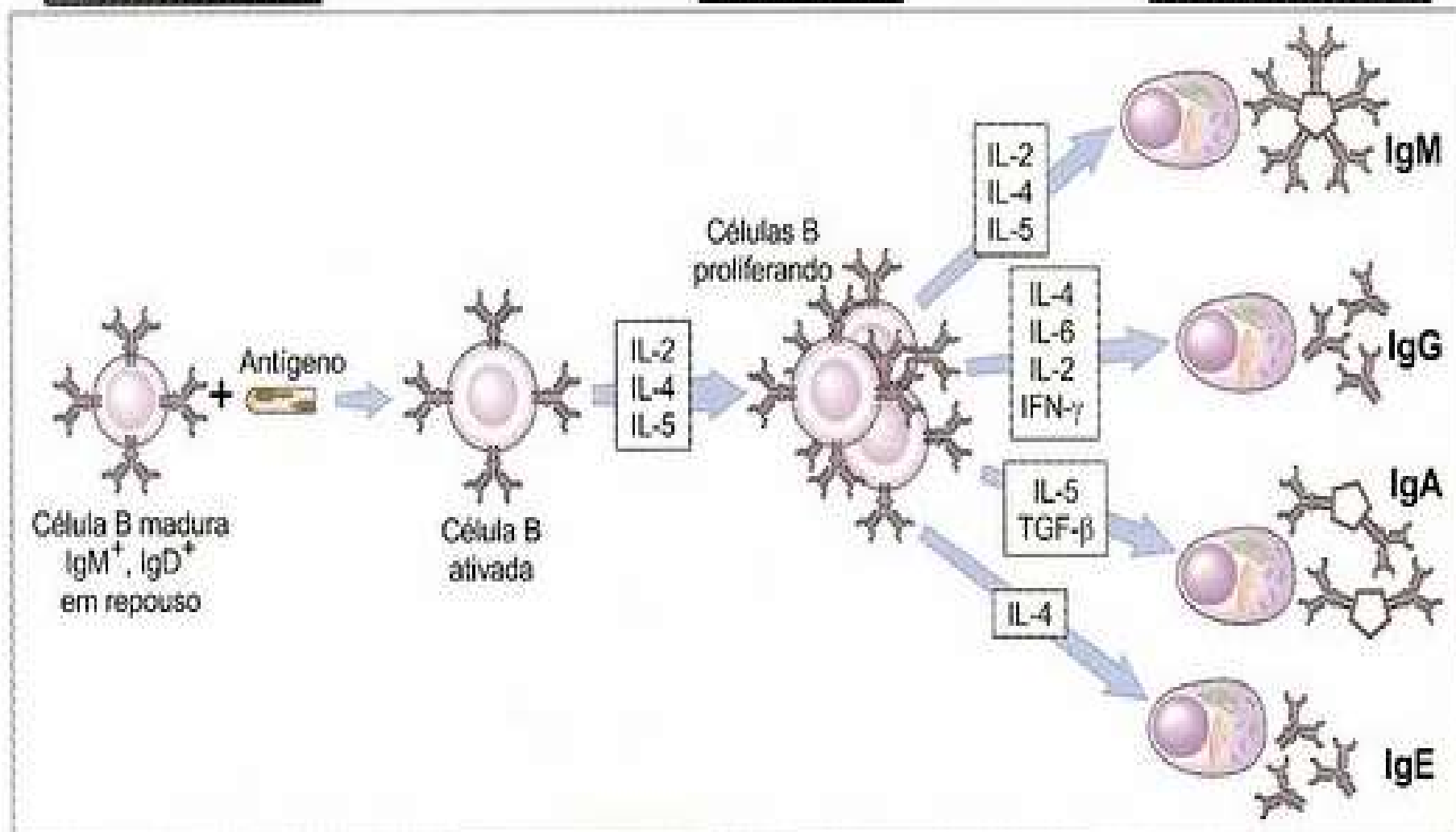




Reconhecimento
do antígeno

Proliferação
da célula B

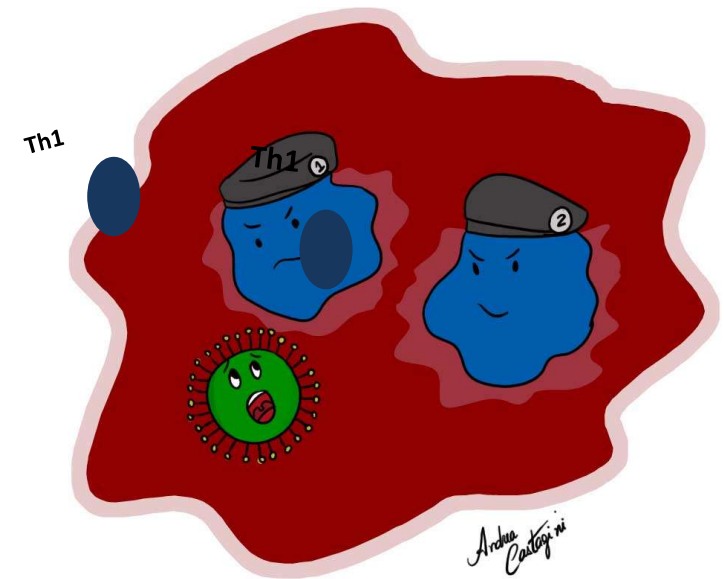
Secreção de Ig
e troca de isotipo



Subtipos de linfócitos envolvidos no desvio isotípico de linfócito B

As subpopulações de linfócitos TCD4 mais bem descritas são denominadas **Th1 e Th2**. A citocina mais importante produzida pelo fenótipo **Th1** é o **interferon gama** (potente ativador de macrófagos). Também estimula a produção de isótipos de anticorpos que promovem a fagocitose de micro-organismos (IgG , IgM e IgA). Portanto, os linfócitos TCD4⁺ Th1 estimulam o englobamento mediado por fagócitos e o extermínio de micro-organismos.

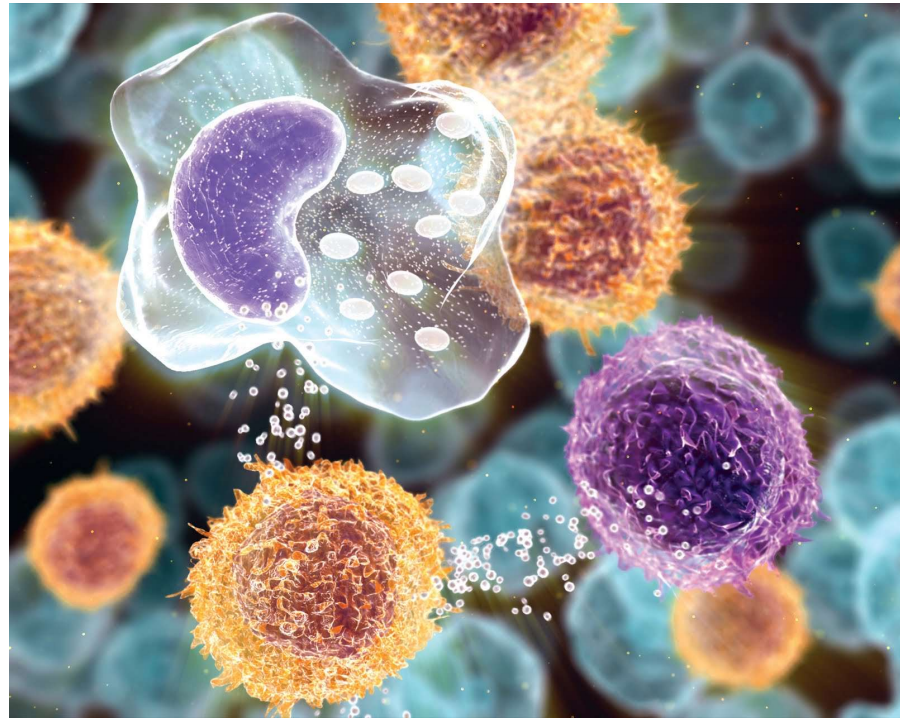
Linfócito TCD4⁺ Th1



Subtipos de linfócitos envolvidos no desvio isotípico de linfócito B

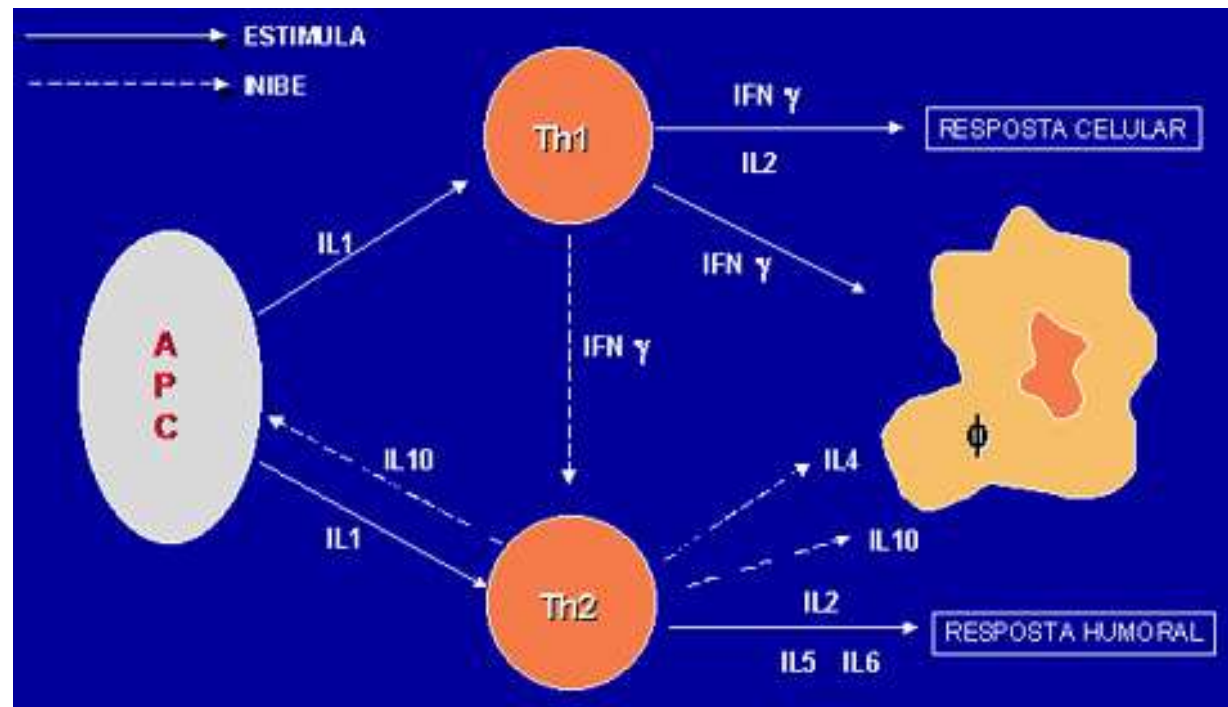
As células Th2, por sua vez, produzem IL-4, que estimula a produção de anticorpos da classe IgE, e IL-5, que ativa eosinófilos. Portanto, as células Th2 estimulam a imunidade independente de fagócitos e mediada por eosinófilos, a qual é eficaz sobretudo contra parasitas helmínticos.

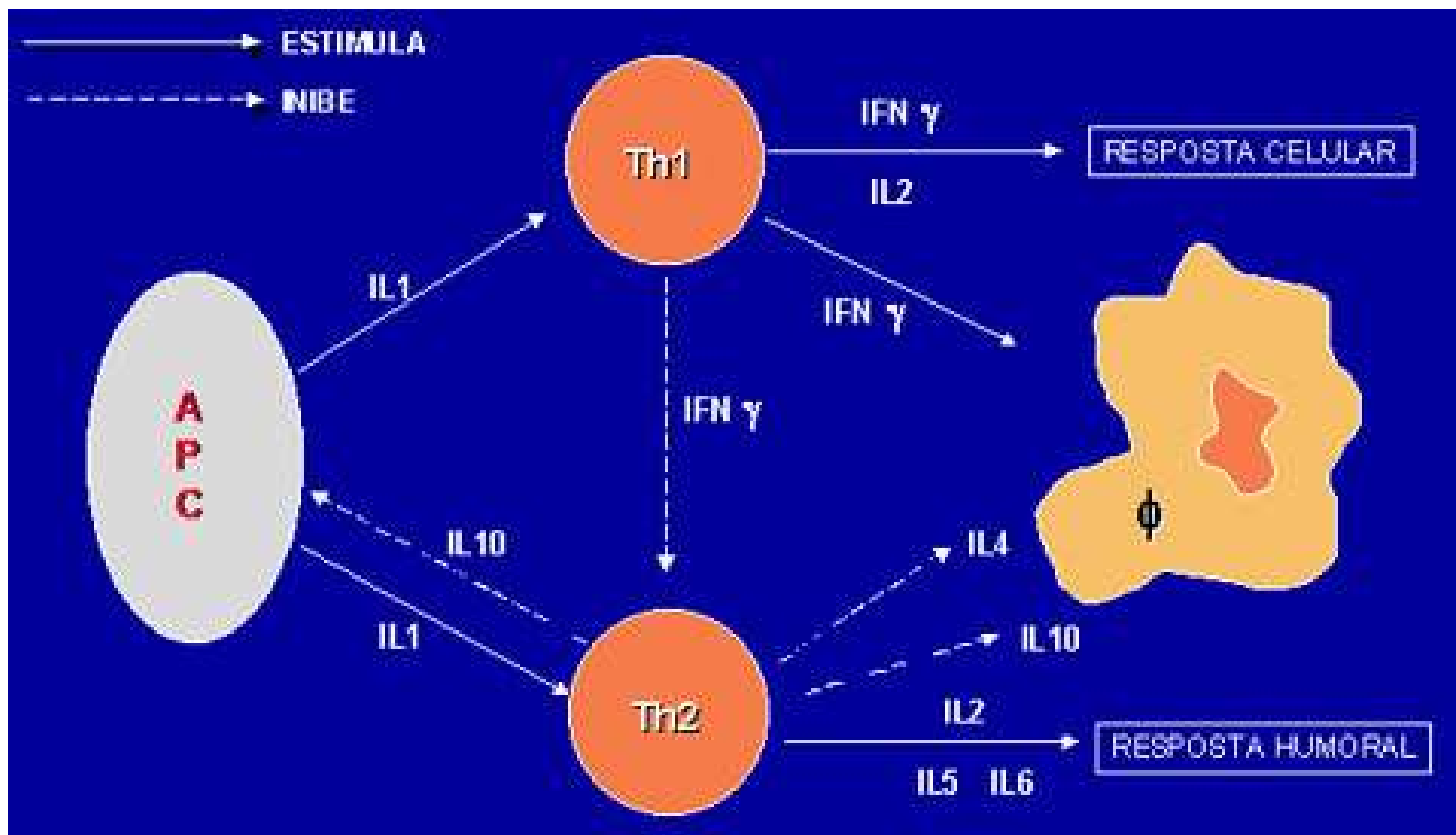
Linfócito TCD4⁺ Th2



Subtipos de linfócitos envolvidos no desvio isotípico de linfócito B

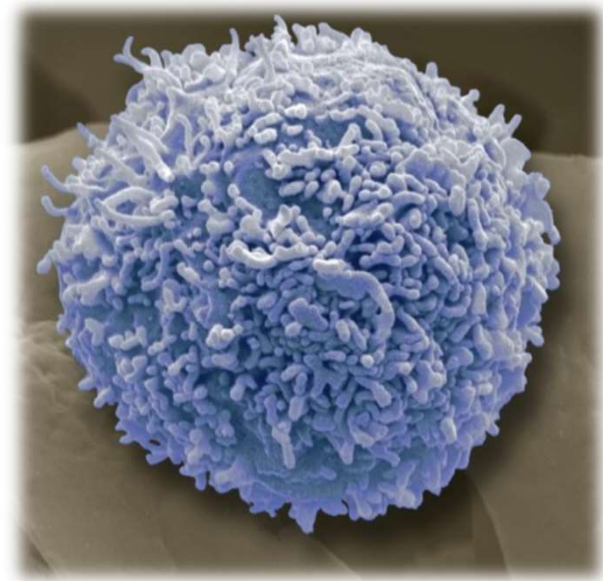
A ação de linfócitos TCD4⁺ subtipo Th1 suprime a ação de linfócitos TCD4⁺ subtipo Th2 e vice versa. Algumas das citocinas produzidas pelas células Th2, como as IL-4, IL-10 e IL-13, inibem a ativação de macrófagos e suprimem a imunidade mediada por células Th1.





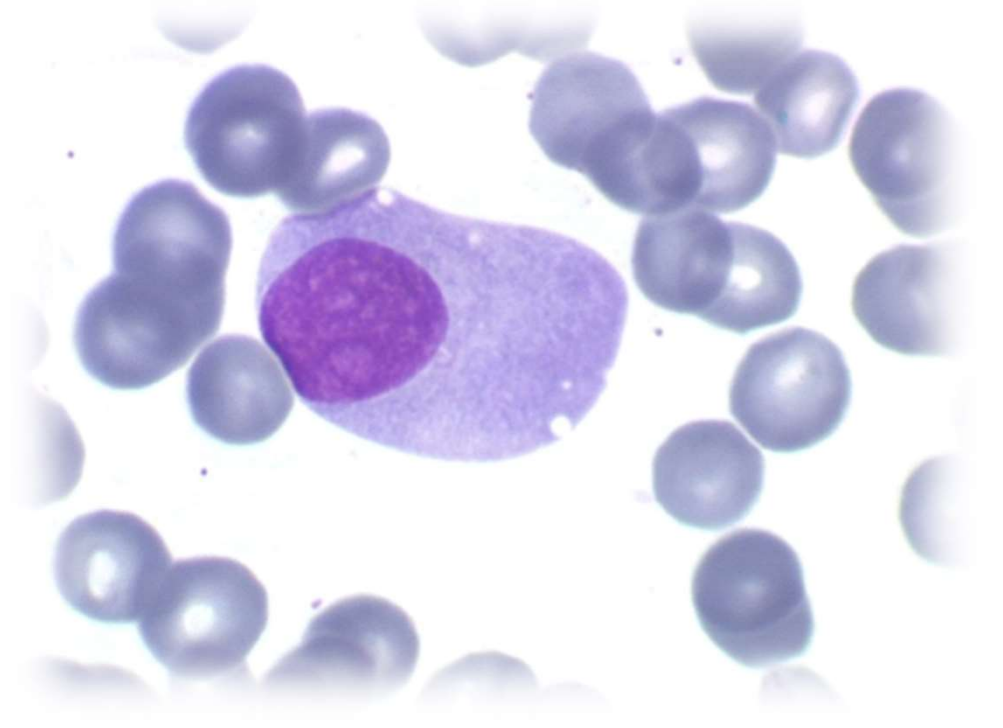
Maturação de afinidade

Maturação de afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos produzidos em resposta a um antígeno proteico aumenta com uma exposição prolongada ou repetida ao antígeno. Tudo o que vemos até agora foram características relacionadas aos antígenos proteicos, também chamados de **antígenos T-dependentes**, ou seja, necessitam da apresentação via MHC-II.



Antígenos T-Independentes

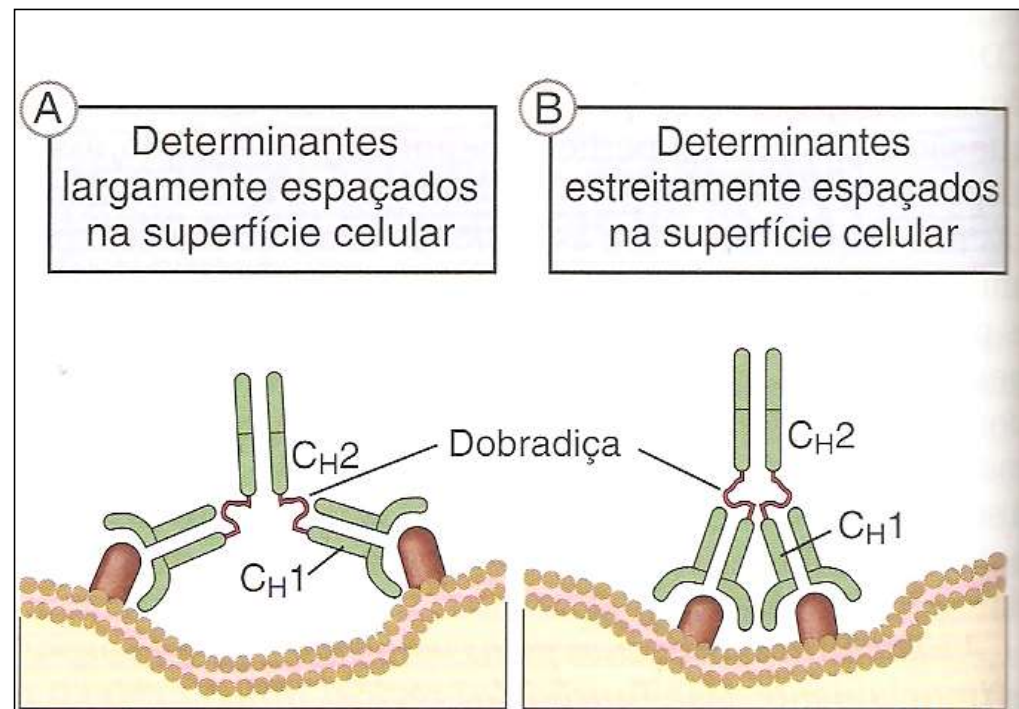
Os **polissacarídeos**, **lipídios** e outros antígenos não-proteicos provocam resposta de anticorpos sem a participação das células T auxiliares (moléculas do MHC-II só se ligam a proteínas).



Anticorpos

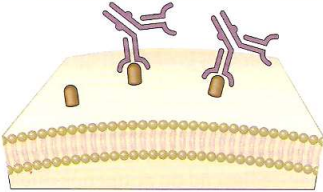
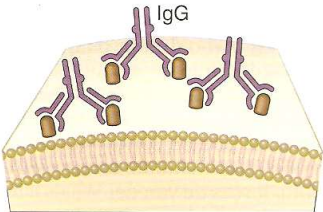
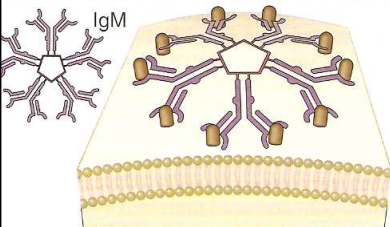
Um anticorpo para ter sua dupla funcionalidade (Fc) tem que se ligar aos antígenos pelos dois sítios de ligação. Para facilitar esse mecanismo os anticorpos desenvolveram flexibilidade da região constante.

Características de região constante - flexibilidade



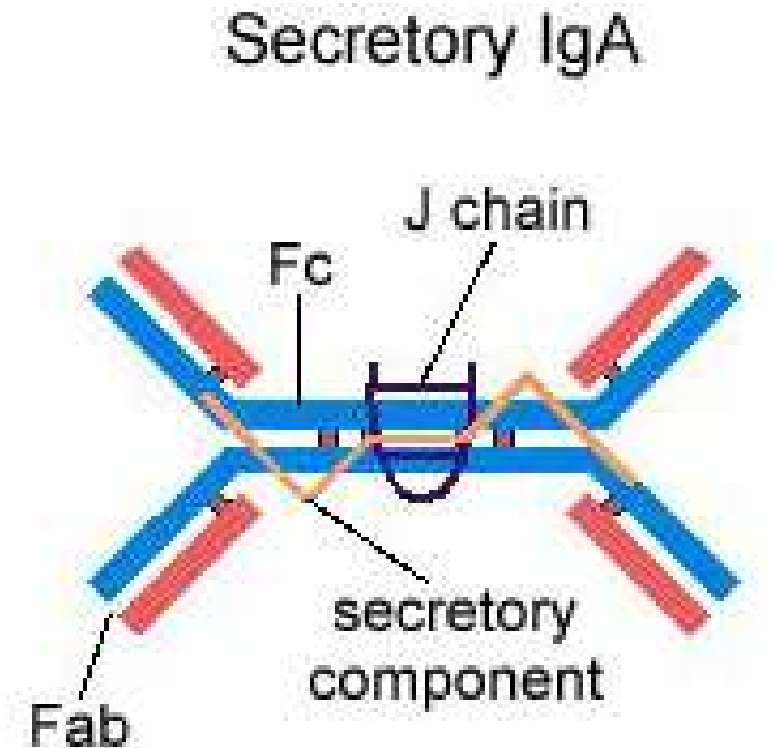
Características do reconhecimento antígeno

A ligação antígeno-anticorpo é caracterizada pela valência de interação (**monovalente, bivalente e polivalente**) ou pela avides de interação (**baixa, alta, muito alta**).

	Valência de interação	Avides de interação
	Monovalente	Baixa
	Bivalente	Alta
	Polivalente	Muito alta

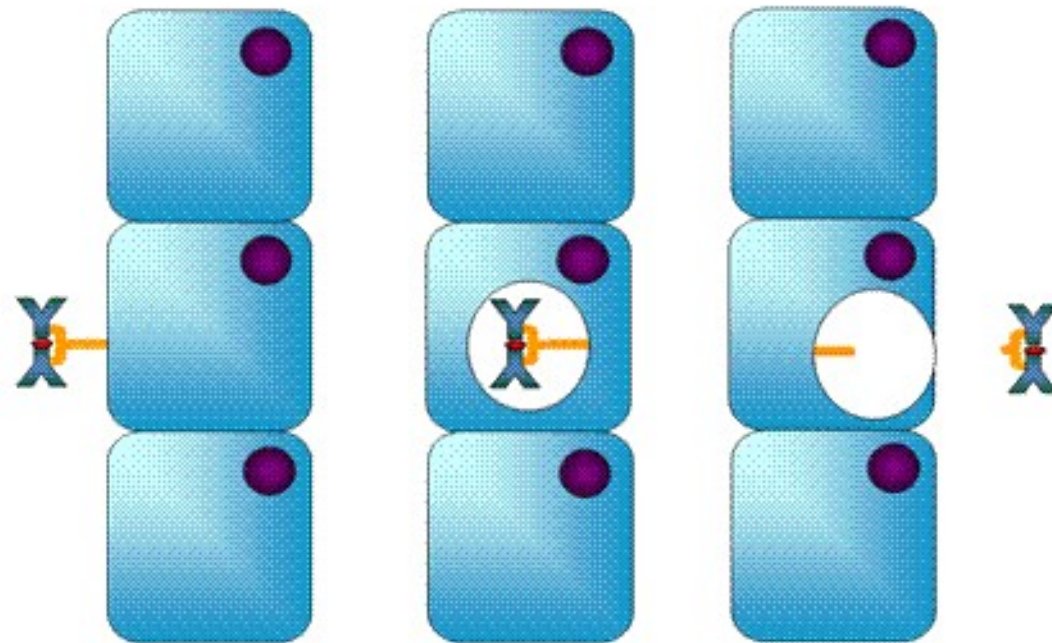
Imunoglobulina de classe A - IgA

- **Trato gastrintestinal**
- **Suor**
- **Lágrima**
- **Saliva**
- **Leite (colostro)**
- **Mucosas**

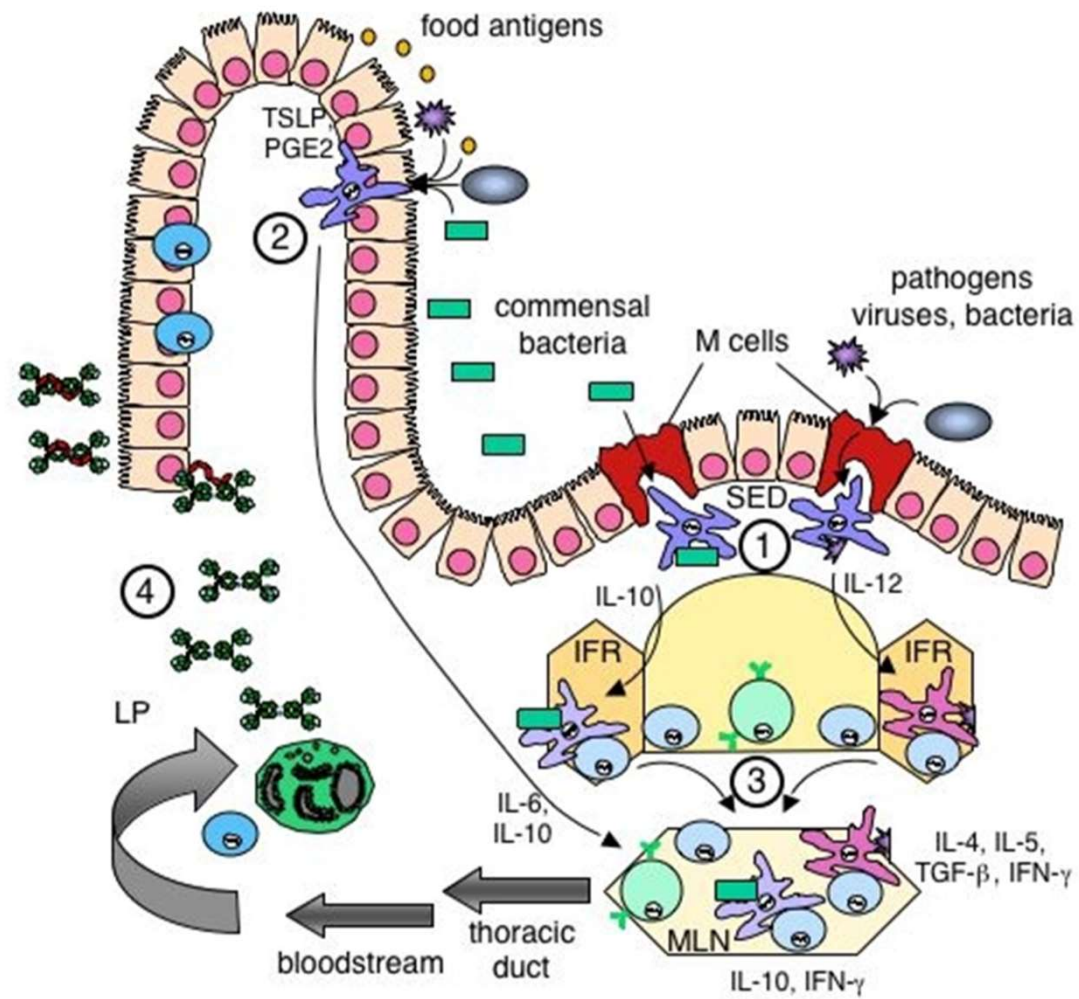


Imunoglobulina de classe A - IgA

Origem do Componente Secretor de
IgA



Imunoglobulina de classe A - IgA

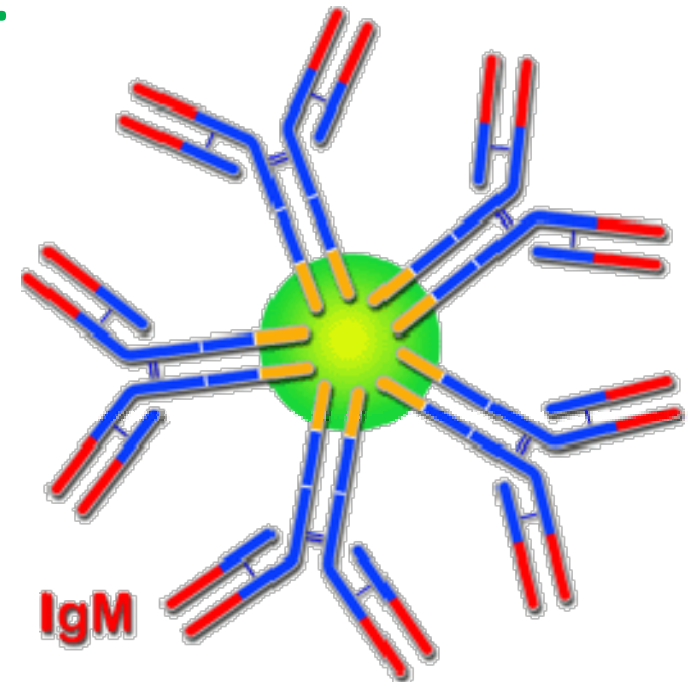


Imunoglobulina de classe M - IgM

Imunoglobulina M (IgM): normalmente encontramos em pentâmeros (pentamérica), com cinco unidades monoméricas ligadas de modo covalente.

Encontrada com frequência associadas a doença.

A IgM pentamérica constitui cerca de 15% do total de imunoglobulinas circulantes.

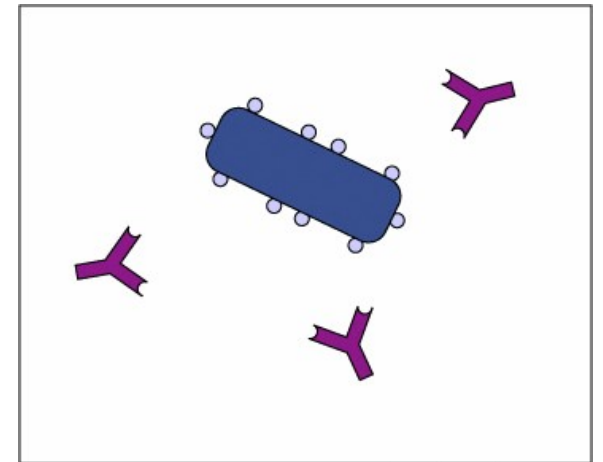


Imunoglobulina de classe G - IgG

Imunoglobulina G (IgG): é um monômero que constitui cerca de 75% do total de imunoglobulinas circulantes. Esses anticorpos podem ser transportados pela placenta e chegar à circulação fetal, de modo que a imunidade materna é transferida para o feto (**anticorpo de memória**).

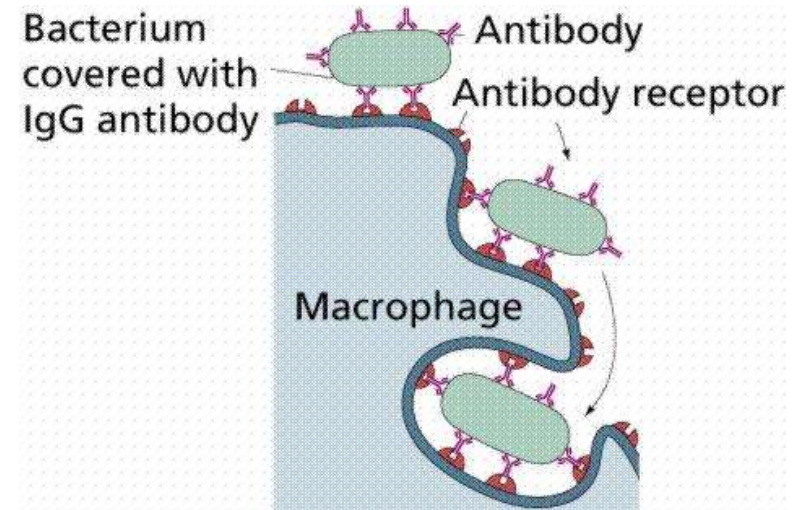
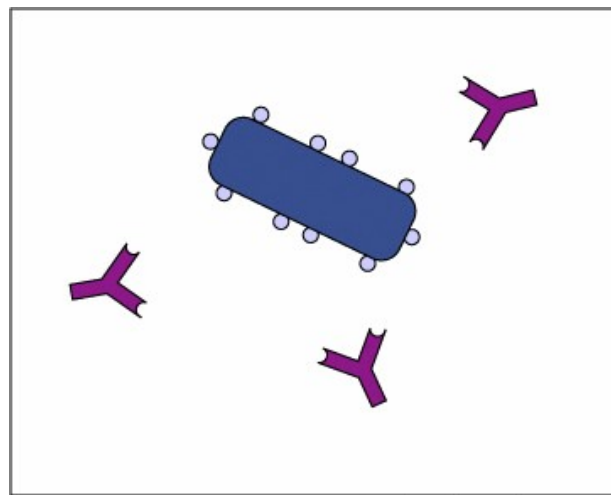
Do ponto de vista imunológico, a IgG desempenha uma função importante na erradicação dos micróbios, facilitando:

- Opsonização
- Citotoxicidade Celular Mediada por Anticorpos
- Ativação do Sistema Complemento
- Neutralização



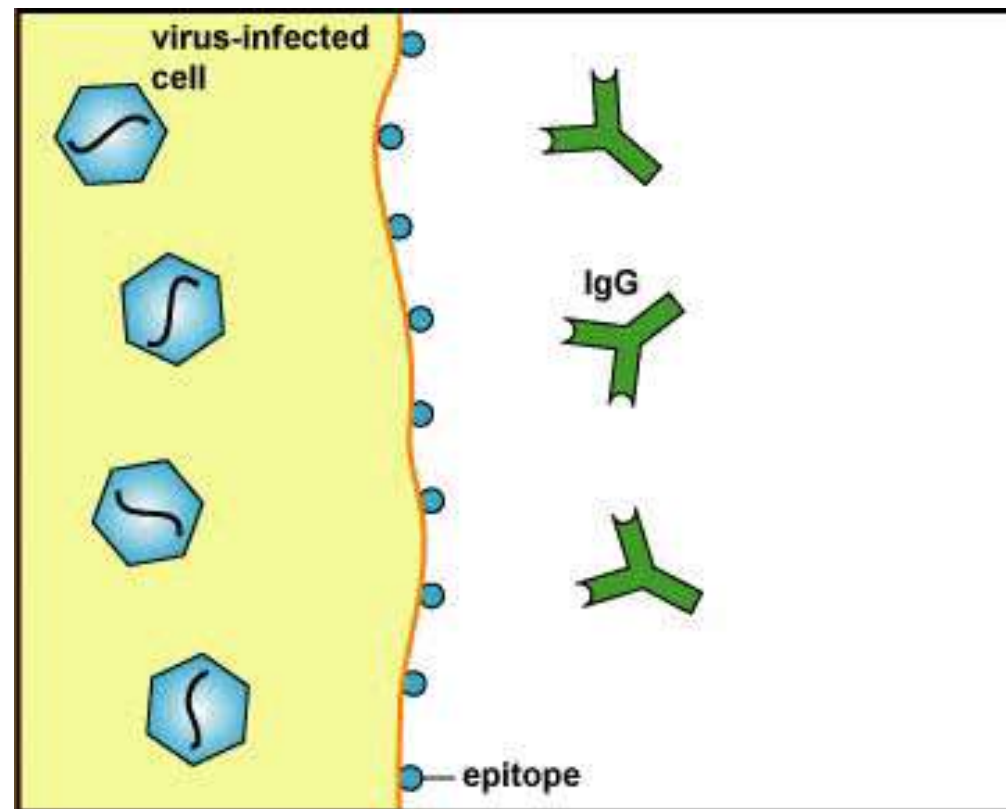
Imunoglobulina de classe G – IgG

Opsonização



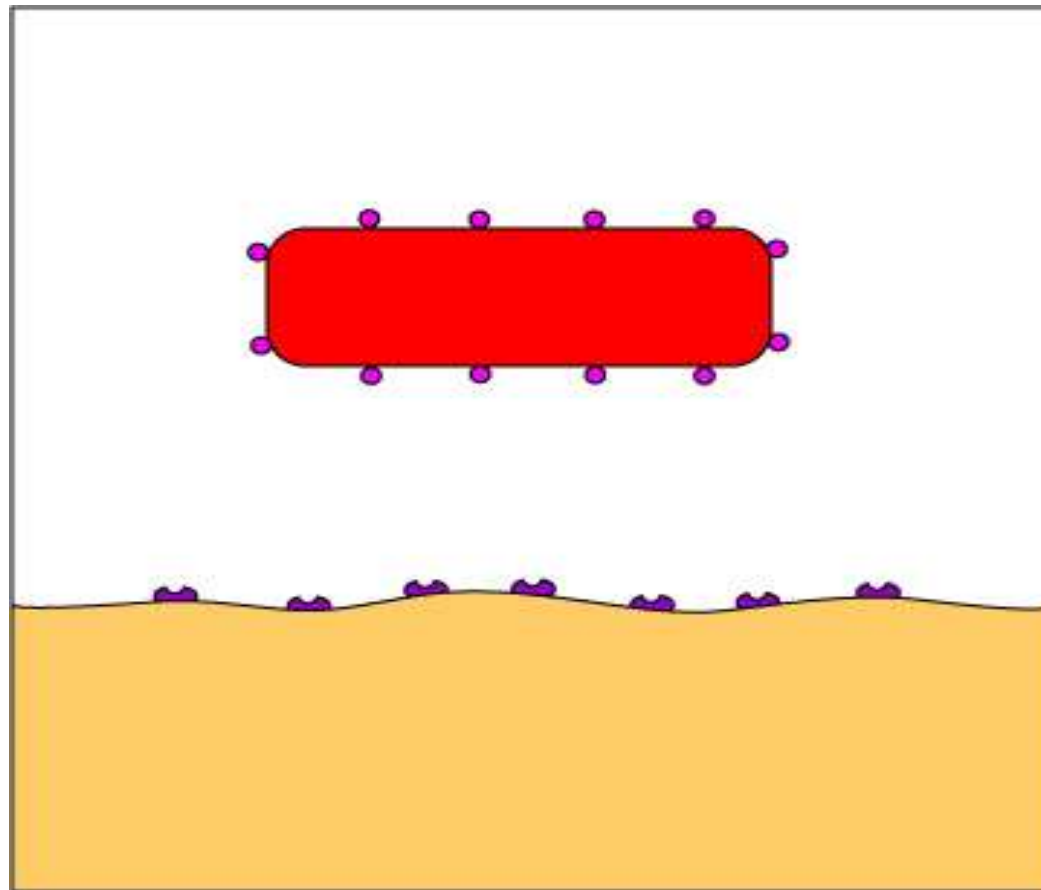
Imunoglobulina de classe G – IgG

Citotoxicidade Celular Mediada por Anticorpos



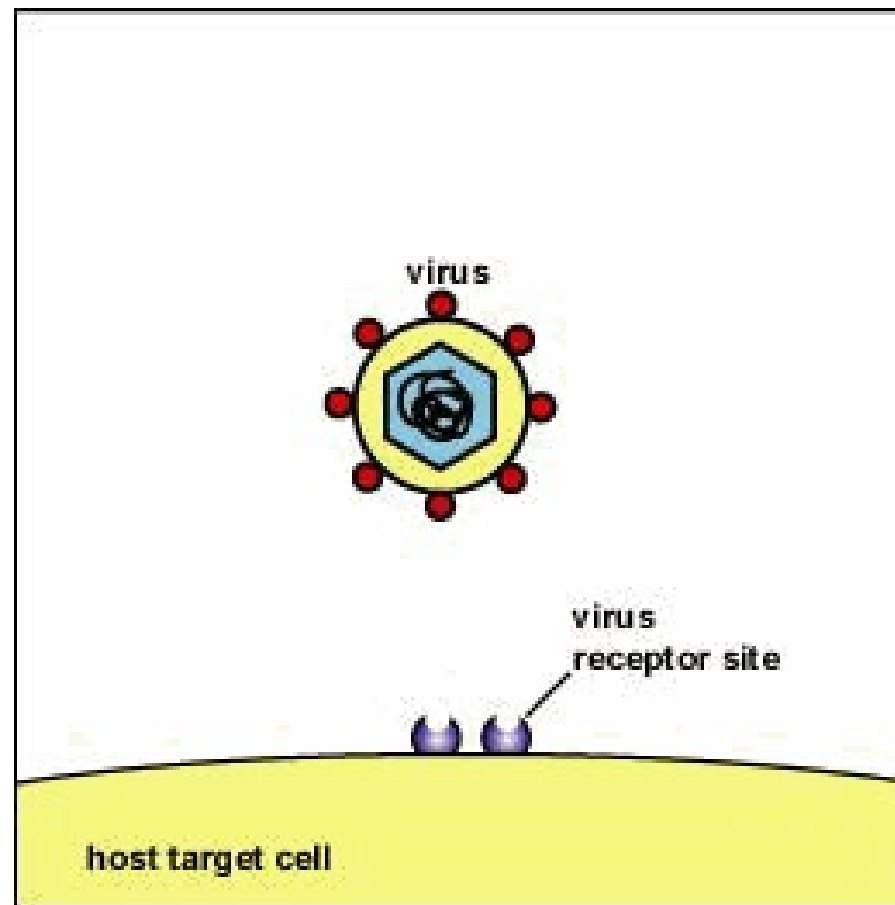
Imunoglobulina de classe G – IgG

Neutralização



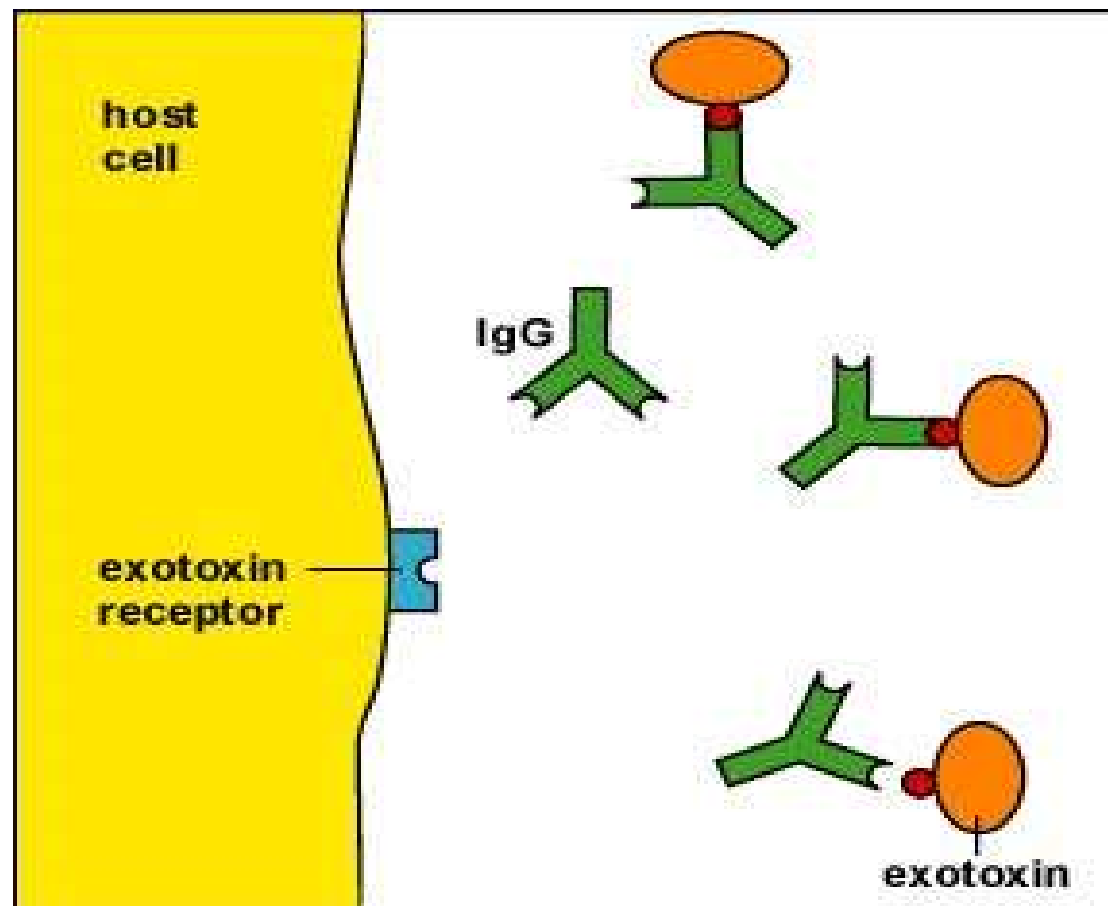
Imunoglobulina de classe G – IgG

Neutralização



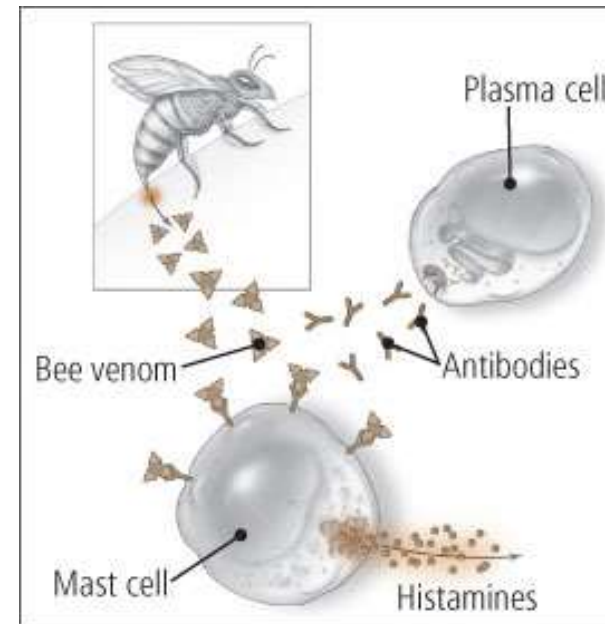
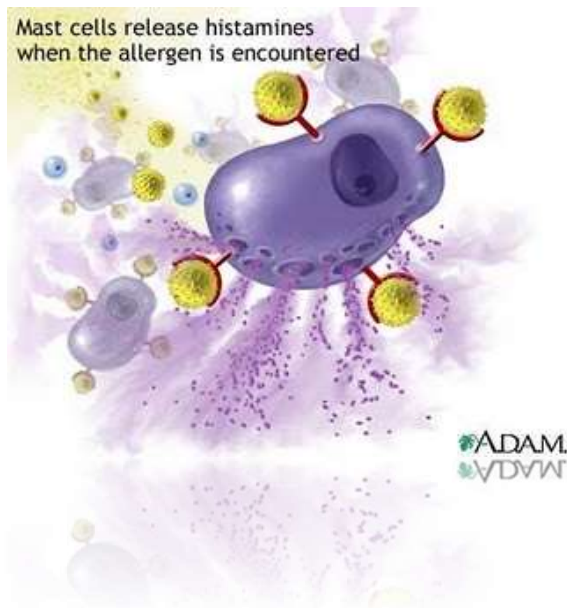
Imunoglobulina de classe G – IgG

Neutralização



Imunoglobulina de classe E – IgE

Imunoglobulina E (IgE): são anticorpos monoméricos existentes apenas ligados a superfície dos mastócitos e basófilos.



Imunoglobulina de classe D – IgD

Imunoglobulina D (IgD): são anticorpos monoméricos e existem apenas ligados a superfície dos linfócitos B (IgM também).

