



Biotecnologia

ACH5525 Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

1º semestre 2024

Docente:

Prof. Dr. Felipe S. Chambergo – fscha@usp.br - <https://sites.usp.br/lbbp/>

Data: Quinta-feira 14 – 18 h / **Sala:** 102, Prédio I1

USP – 2024

Objetivos

- 1. Determinar os fatores da resposta imunológica na interação patógeno-hospedeiro e as características de patogenicidade e virulência dos principais vírus e microrganismos de interesse biotecnológico.**
- 2. Despertar no aluno raciocínio científico e crítico, capacitando-o a integrar o conhecimento adquirido em outras disciplinas.**

Cronograma

DATA	ATIVIDADE
29/02	Apresentação. Introdução Sistema imunológico.
07/03	Moléculas, células e tecidos. Imunidade inata versus imunidade adaptativa Antígenos, anticorpos, estrutura e função de imunoglobulinas. Células B e T.
14/03	Resposta imune contra agentes infecciosos: Vírus, Bactérias, Fungos, Protozoários e Parasitas. Vírus: morfologia, classificação e replicação. Doenças causadas por vírus em humanos, animais e plantas
21/03	Vírus: morfologia, classificação e replicação. Doenças causadas por vírus em humanos, animais e plantas
04/04	SARS-CoV Vacina e soroterapia e suas implicações para a saúde humana Imunobiológicos
11/04	Definição e conceitos em parasitologia; relações entre os seres vivos Avaliação I
18/04	Características dos protozoários: morfologia, ciclo biológico e ecologia; relação hospedeiro-parasita; protozoários, helmintos e artrópodes parasitas do ser humano e animais
25/04	Bactérias: Estrutura, classificação, morfologia (estruturas e funções), reprodução, fisiologia, metabolismo e genética.
02/05	Infeção e patogenicidade (fatores de virulência) de bactérias Transmissão e disseminação de microrganismos; antimicrobianos-Antibióticos
09/05	Bactérias de importância em saúde humana e veterinária: Gram-positivos e Gram-negativos.
16/05	Bactérias de importância em saúde humana e veterinária: Gram-positivos e Gram-negativos. Micologia: Morfologia e fisiologia dos fungos; fatores de virulência; Avaliação II
23/05	Micologia: Morfologia e fisiologia dos fungos; fatores de virulência; Fungos de importância em saúde humana, veterinária e vegetal: Micotoxinas e Antifúngicos
06/06	Micologia: Morfologia e fisiologia dos fungos; fatores de virulência; Fungos de importância em saúde humana, veterinária e vegetal: Micotoxinas e Antifúngicos
13/06	Avaliação III
20/06	Seminário
27/06	PROVA SUBSTITUTIVA
	RECUPERAÇÃO

Critérios para aprovação

Formas: Seminário e prova escrita teórica individual cumulativa.

Critérios:

Ao final do semestre cada aluno terá obtido uma Média Final, assim composta:

$$(P1*1+P2*2+P3*3)/6 * 0,9 + (\text{Seminário}) * 0,1$$

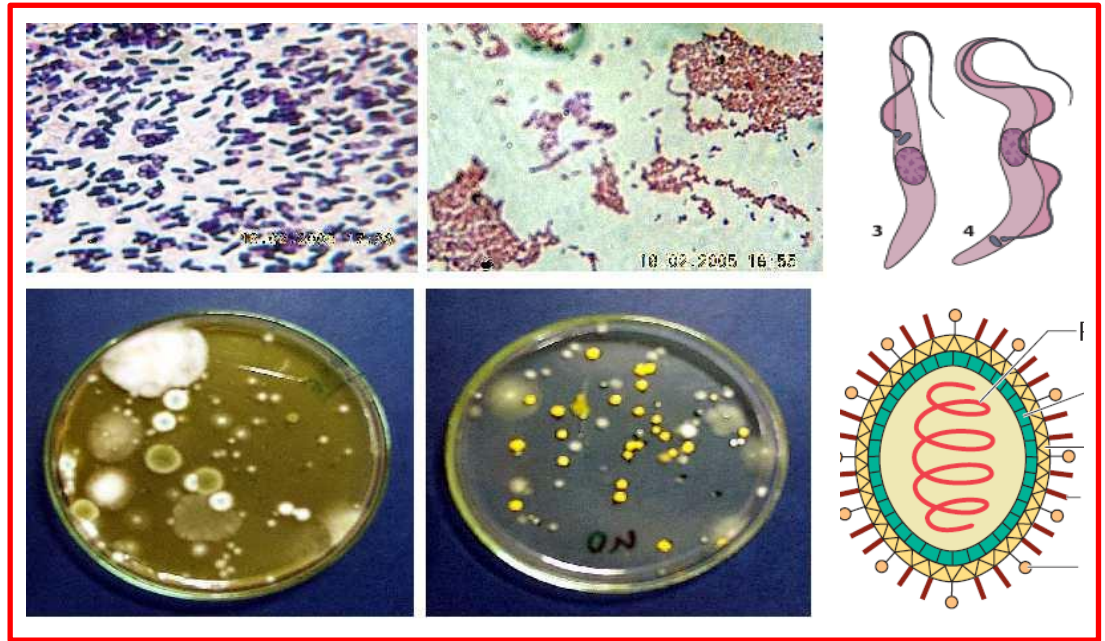
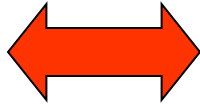
Média Final igual ou superior a 5,0, aluno aprovado;

Média Final entre 3,0 e 4,9 leva o aluno à Prova de Recuperação;

Média Final abaixo de 3,0, reprovação.

Prova Substitutiva: Caso tenha perdido uma prova, o(a) aluno(a) poderá realizar a substitutiva no final do semestre. Essa prova também tem caráter cumulativo e

Interação Ser Humano e Microrganismos



**Bactérias,
Fungos,
Vírus
Parasitas**


The human microbiome project: exploring the microbial part of our selves in a changing world

nature International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video | For Authors

Archive > Specials & supplements archive > Human Microbiota

SPECIAL [▶ See all specials](#)



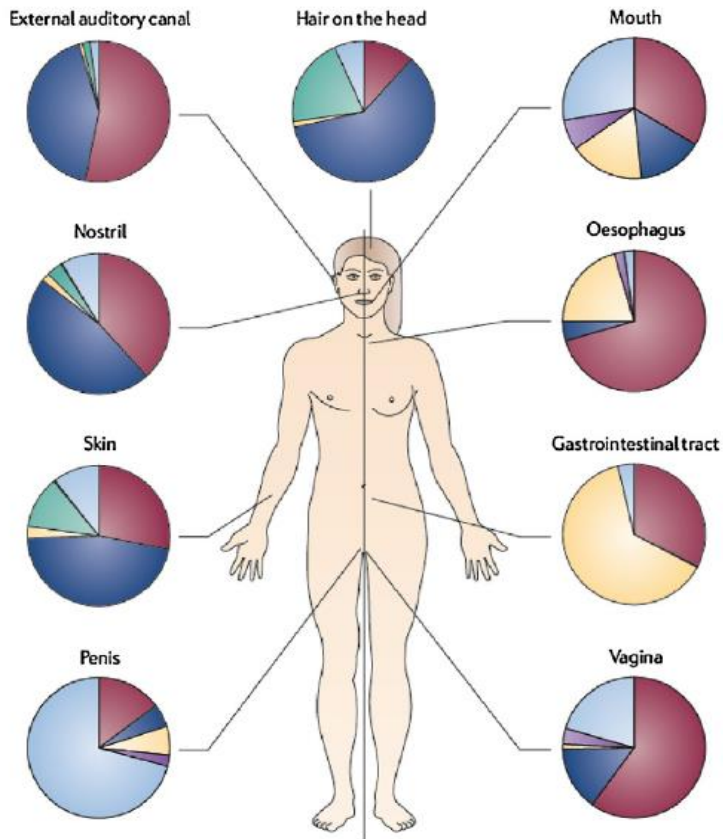
HUMAN MICROBIOTA

The human body is colonized by a vast number of microbes, collectively referred to as the human microbiota. The link between these microbes and our health is the focus of a growing number of research initiatives, and new insights are emerging rapidly, some of which we are proud to present in this special collection.

Credit: Joana Ricou / Steven H. Lee / Studio Graphiko

Microbiota Natural do Corpo Humano - MNCH

A



B

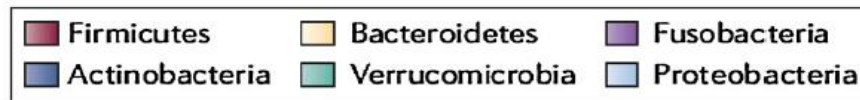
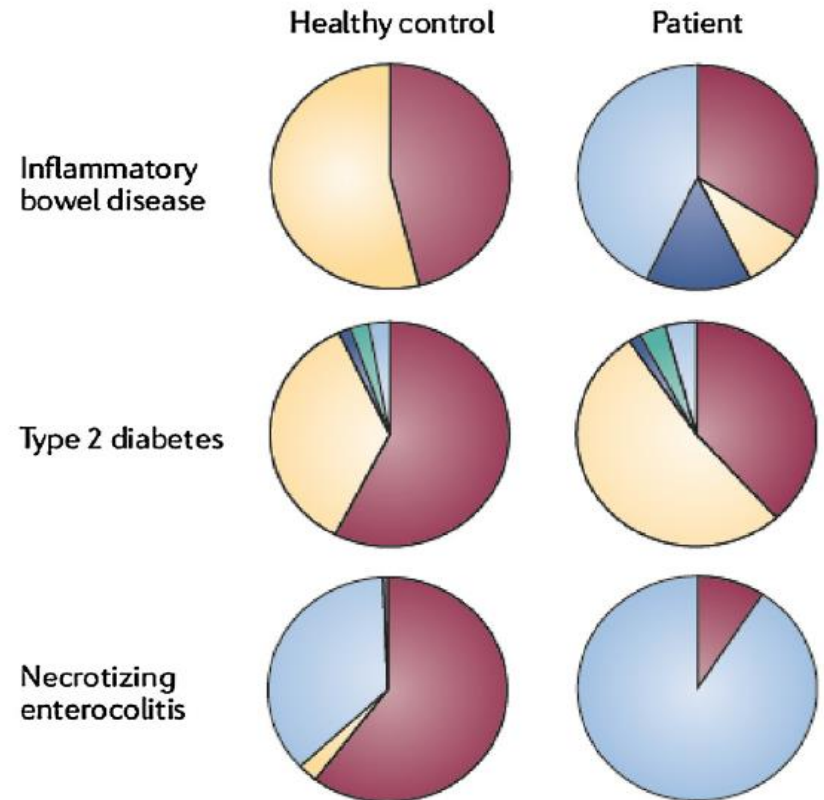


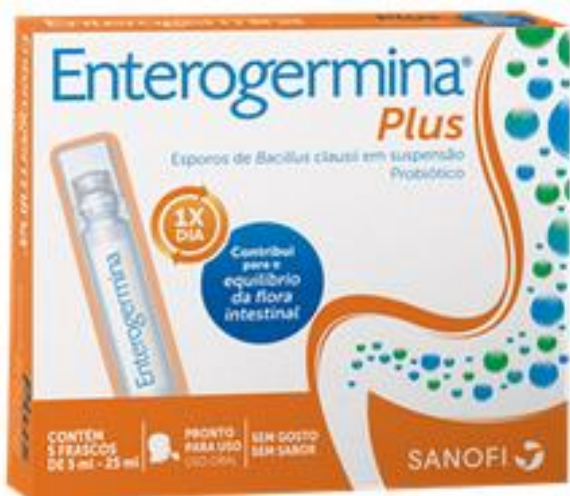
Fig. 1. (A) Different microbiomes in humans; (B) The intestinal microbiome in healthy individuals and patients [7].



Enterogermina®

Enterogermina® é um alimento probiótico constituído por 2 bilhões de esporos de **Bacillus clausii** e água. Cada frasco contém 5mL da suspensão, sendo a dose recomendada de 1 a 3 flaconetes ao dia¹.

Referência: 1. Enterogermina® [folheto]. Origgio, IT. Importado e distribuído por Sanofi-Aventis Ltda.

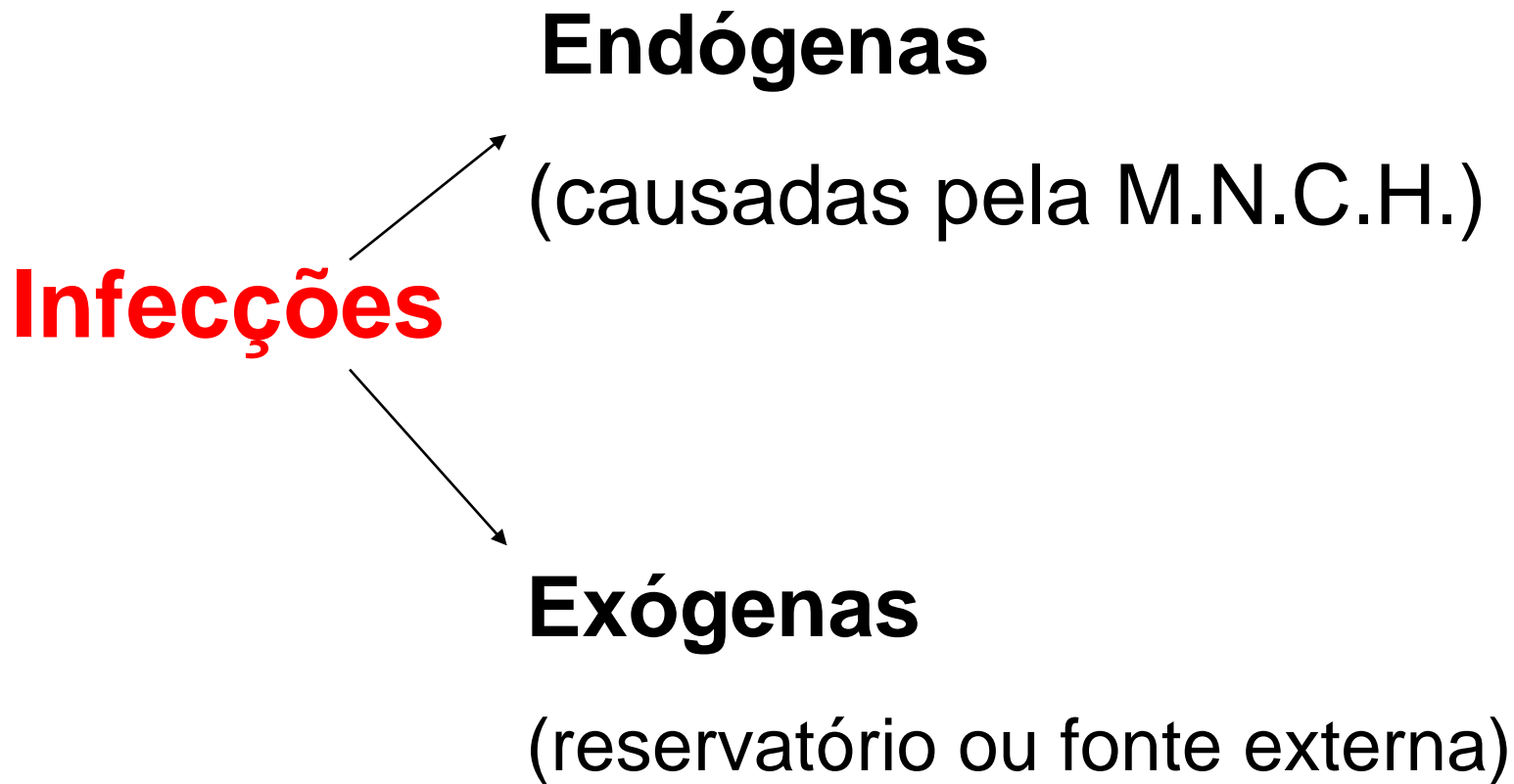


Enterogermina® Plus

Enterogermina® Plus é um alimento probiótico constituído por 4 bilhões de esporos de *Bacillus clausii* e água. Cada frasco contém 5mL da suspensão, sendo a dose recomendada de 1 flaconete ao dia².

Referência: 2. Enterogermina Plus® [folheto]. Origgio, IT. Importado e distribuído por Sanofi-Aventis Ltda.

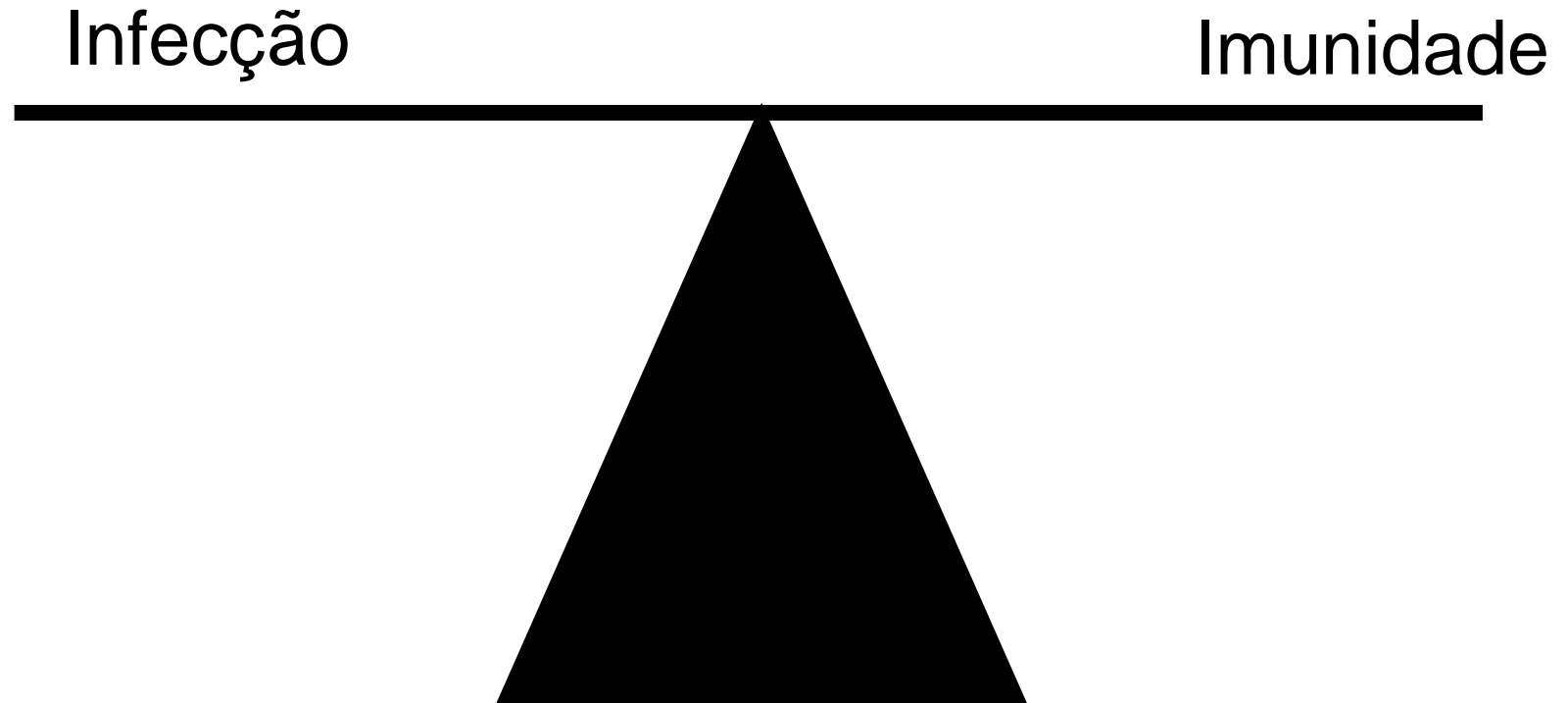
Em um estudo da Universidade de Stanford (USA), a infecção por HIV foi reduzida em mulheres tratadas com uma linhagem geneticamente modificada de Bactérias Lácticas que produzem a proteína CD4, a qual se liga ao HIV.



Infecção consiste na invasão ou colonização do corpo por microrganismos patogênicos;

Doença ocorre quando uma infecção resulta em qualquer alteração no estado de saúde

Infecção e Imunidade



Imunidade: capacidade do organismo de se defender de invasores, no caso vírus, bactérias, parasitas ou fungos que possam causar doenças.

PELE: Primeira linha de defesa

A pele é o maior e o mais pesado órgão do corpo humano. Cobre entre 1,5 e 2 metros quadrados e contribui com um sexto (mais de 15%) do peso corpóreo total.

Epitélio

A barreira protetora da pele e das membranas mucosas é a primeira linha de defesa do corpo.

Secreções glandulares

As glândulas salivares e as glândulas nas vias aéreas secretam muco e imunoglobulinas para interceptar e desativar patógenos inalados ou ingeridos.

Acidez do estômago

O baixo pH do estômago ajuda a destruir patógenos ingeridos.

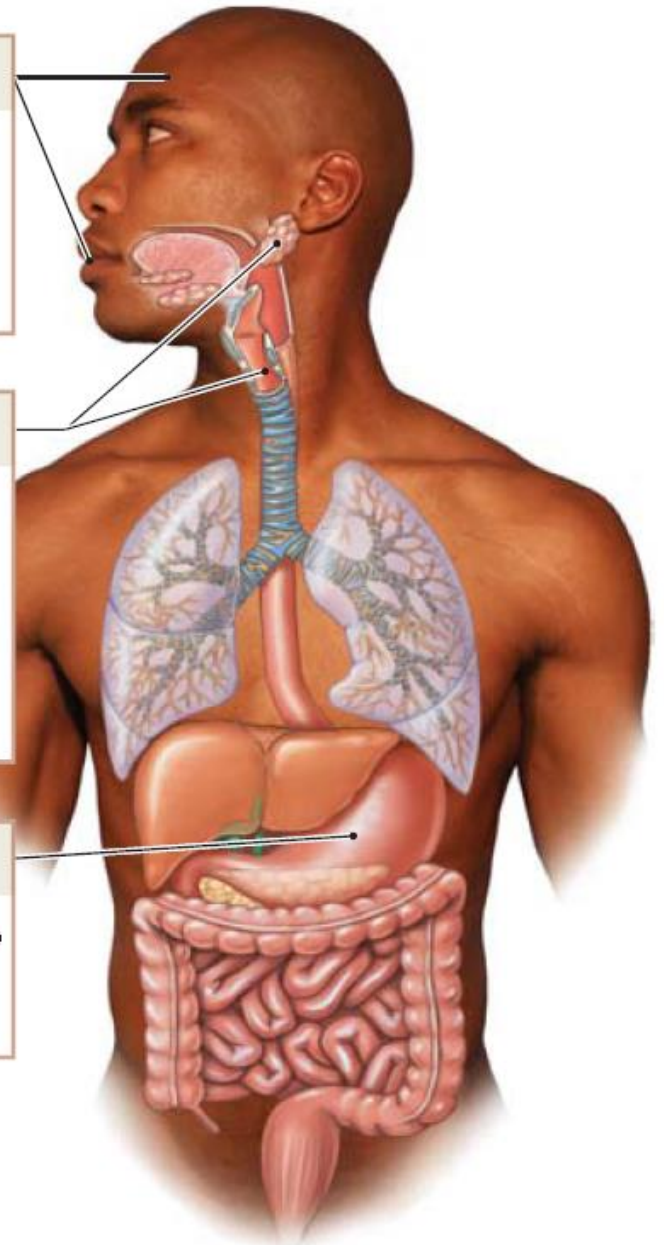


FIGURA 24.2 Barreiras físicas e químicas.

Segunda linha de defesa: O Sistema Imune

Função:

1. Proteger o organismo dos invasores causadores de doenças (patógeno: bactérias, vírus, parasitas, fungos, protozoários) ou moléculas (substâncias químicas, pólen, lascas de vidro, madeira ou metal), que não pertença ao organismo.
2. Remove células e tecidos mortos ou danificados.
3. Reconhece e remove células infectadas ou anormais.

Disfunções do sistema imune:

1. *Respostas incorretas*. o sistema imune ataca as células normais do corpo, isso resulta em uma *doença autoimune*. O diabetes melito tipo 1.
2. *Respostas exageradas*. *Alergias são condições nas quais o sistema imune gera uma resposta que é fora de proporção em relação à ameaça representada pelo antígeno.*
3. *Falta de resposta*. Doenças por imunodeficiência, podem ser imunodeficiências primárias ou imunodeficiências adquiridas

Sistema Imune

**Inato
(Não específico)
1º linha de defesa**

**Adquirido
(Específico)
2º linha de defesa**

**Componente
celular**

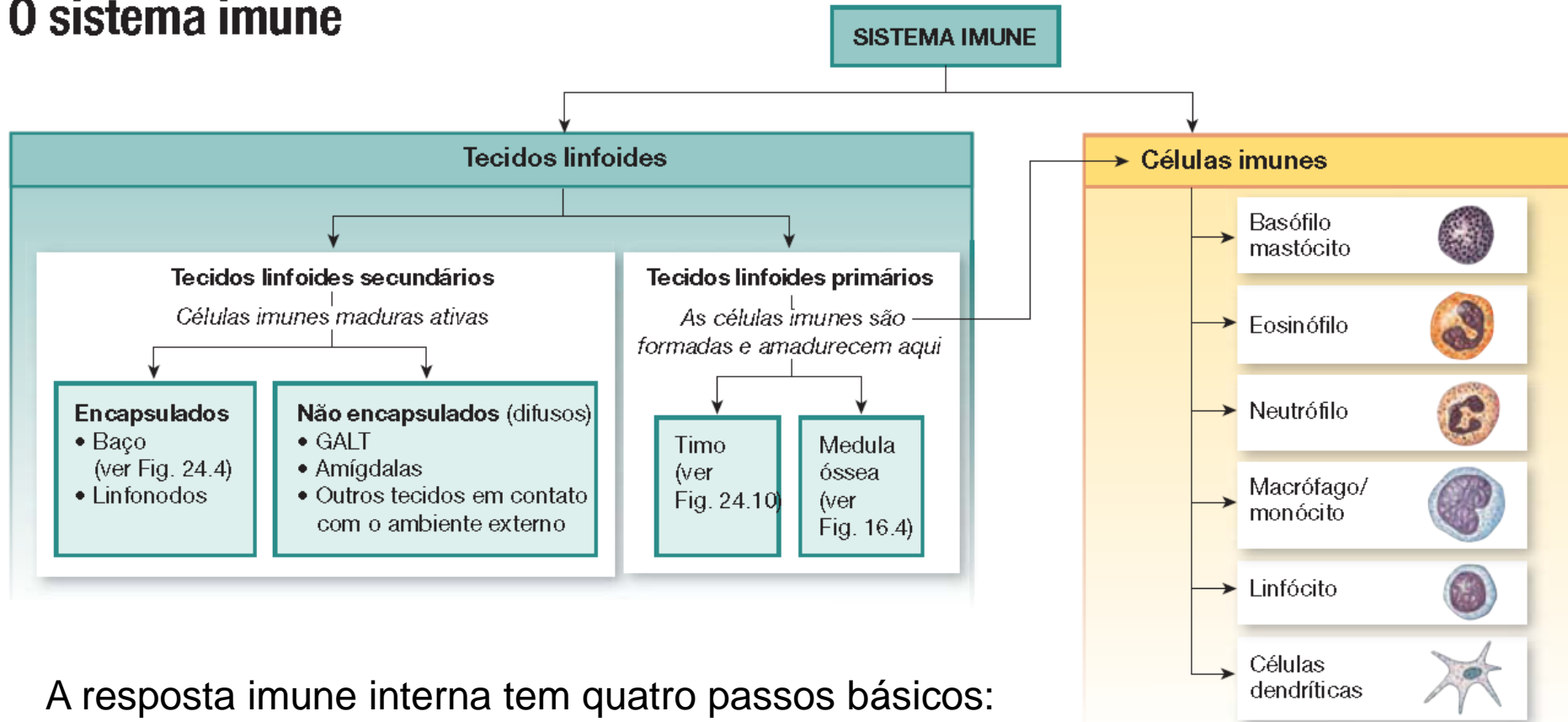
**Componente
humoral**

**Componente
celular**

**Componente
humoral**

Inata		Adaptativa
Características		
Especificidade	Para moléculas compartilhadas por grupos de microrganismos relacionados e moléculas produzidas por células danificadas do hospedeiro	Para microrganismos e antígenos não microbianos
Diversidade	Limitada; células germinativas codificadas	Muito grande; receptores são produzidos por recombinação somática de segmentos de genes
Memória	Não	Sim
Não reatividade ao próprio	Sim	Sim
Componentes		
Células e barreiras químicas	Pele, epitélio mucoso, moléculas antimicrobianas	Linfócitos nos epitélios, anticorpos secretados nas superfícies epiteliais
Proteínas sanguíneas	Complemento, outros	Anticorpos
Células	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células NK, células linfóides inatas	Linfócitos

O sistema imune



A resposta imune interna tem quatro passos básicos:

- (1) *detecção e identificação da substância estranha,*
- (2) *comunicação com outras células imunes para reunir uma resposta organizada,*
- (3) *recrutamento da assistência e coordenação da resposta entre todos os participantes e*
- (4) *destruição ou supressão do invasor.*

Tecidos Linfoides

O sistema linfático

As amígdalas são um tecido linfático difuso.

O timo produz linfócitos T.

Linfonodos

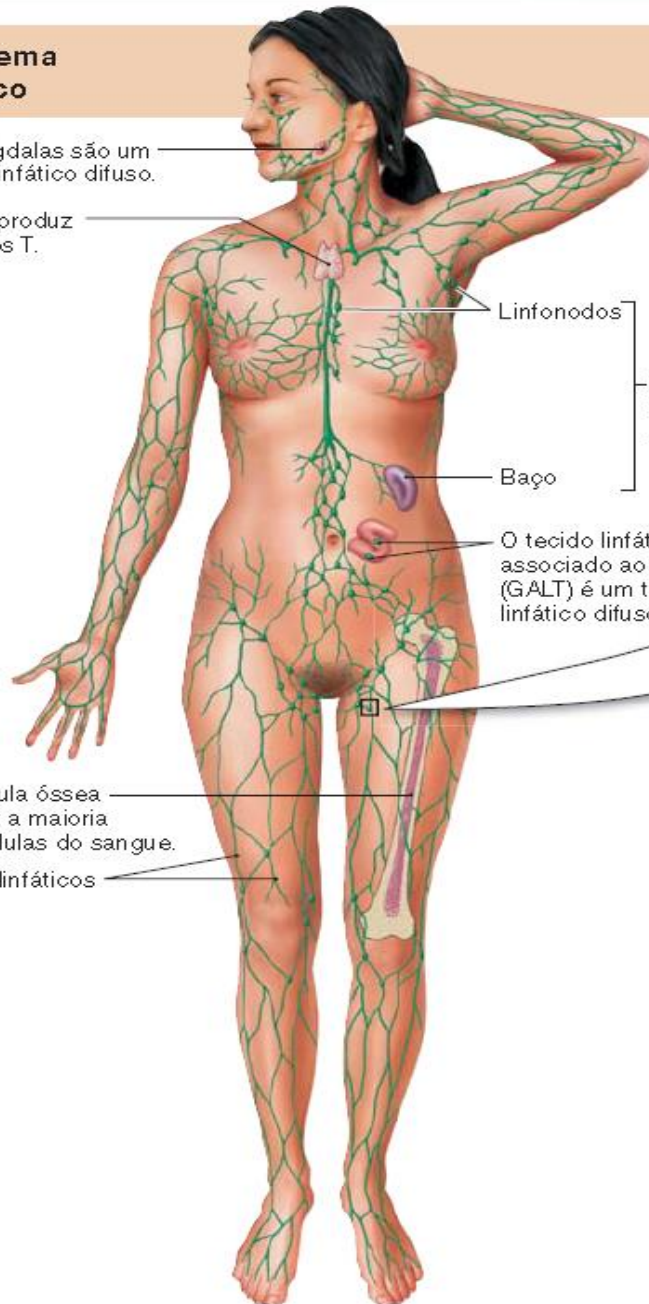
Tecidos linfáticos encapsulados

Baço

O tecido linfático associado ao intestino (GALT) é um tecido linfático difuso.

A medula óssea produz a maioria das células do sangue.

Vasos linfáticos



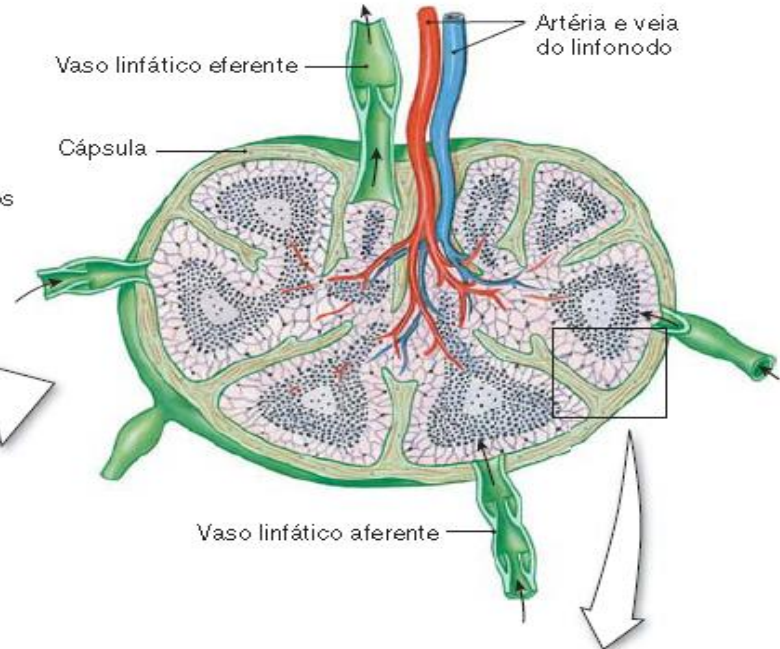
Estrutura de um linfonodo

Artéria e veia do linfonodo

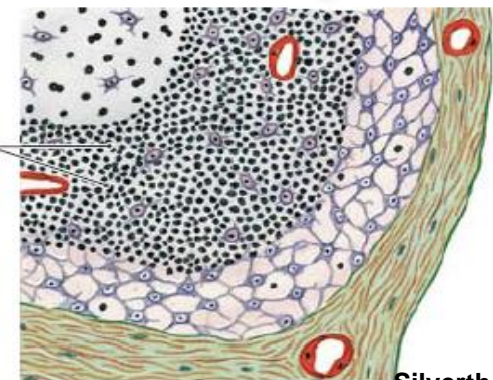
Vaso linfático eferente

Cápsula





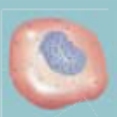
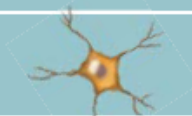

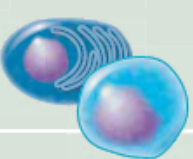
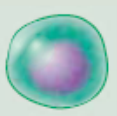
Vaso linfático aferente



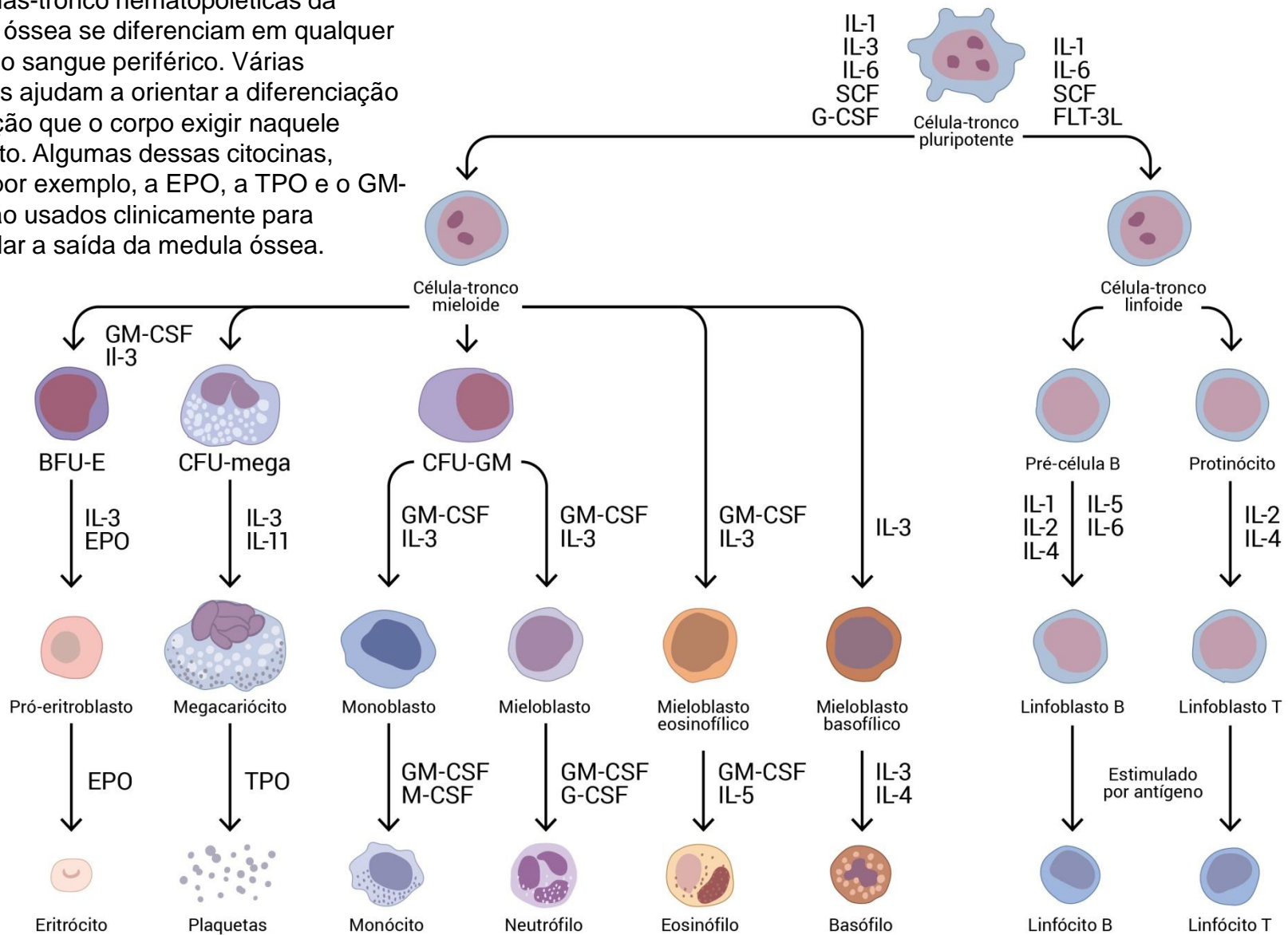
Os agrupamentos de células imunes interceptam patógenos que invadem o líquido intersticial.



Células do Sistema Imune

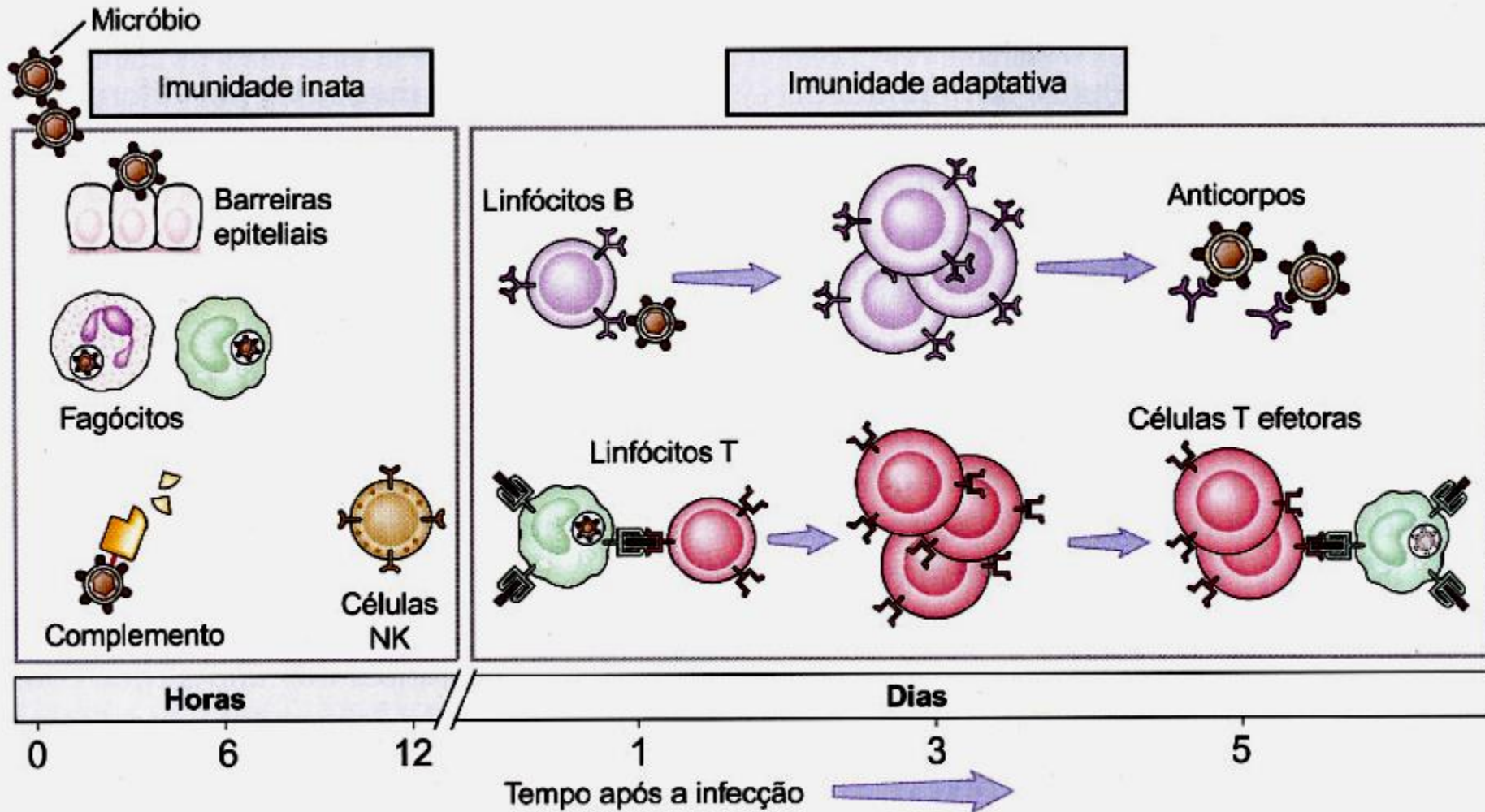
Inata ou adaptativa	Tipo de célula	Descrição	Função	
INATA		Basófilo	Granulócito	Libera histamina que causa inflamação.
		Eosinófilo	Granulócito	Destrói os parasitos por explosão oxidativa.
		Mastócito	Agranulócito	Destrói as células infectadas (frequentemente infectadas por vírus) via citólise ou apoptose.
AMBAS		Neutrófilo	Granulócito	Fagocita bactérias e fungos.
		Monócito	Agranulócito	Precursor dos macrófagos. Alguns macrófagos encontram-se fixados em certos órgãos, ao passo que outros se locomovem pelos tecidos, causando inflamação. Todos realizam fagocitose.
		Célula dendrítica	Muitas projeções de superfície	Fagocita bactérias e apresenta antígenos para células T na pele e nas mucosas respiratória e intestinal.
		Célula <i>natural killer</i> (NK)	Agranulócito (linfócito)	Destrói células tumorais e infectadas por vírus.
	ADAPTATIVA		Plasmócito, célula B	Agranulócito (linfócito)
		Células T Célula T auxiliar (T_H , de <i>Helper</i>) Linfócito T citotóxico (LTC) Célula T reguladora (T_{reg})	Agranulócito (linfócito)	As células T_H secretam citocinas. Elas são células $CD4^+$ que se ligam a moléculas de MHC classe II nas células apresentadoras de antígenos (APCs, de <i>antigen-presenting cells</i>). Os LTCs reconhecem e destroem células "não próprias" específicas. Eles são células $CD8^+$ que se ligam a moléculas de MHC classe I. As T_{reg} são células $CD4^+$ que destroem as células que não reconhecem corretamente as células "próprias".

As células-tronco hematopoiéticas da medula óssea se diferenciam em qualquer célula no sangue periférico. Várias citocinas ajudam a orientar a diferenciação na direção que o corpo exigir naquele momento. Algumas dessas citocinas, como, por exemplo, a EPO, a TPO e o GM-CSF, são usados clinicamente para manipular a saída da medula óssea.



BFU-E: unidades formadoras de grupos de células eritroides; CFU-GM: unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos; CFU-mega: unidades formadoras de colônias de megacariócitos; EPO: eritropoietina; EPOR: componente superficial do receptor de eritropoietina; FLT-3L: ligante da tirosina quinase-3 semelhante ao FMS; GM-CSF: fator estimulante da colônia de granulócitos e macrófagos; IL: interleucina; M-CSF: fator estimulante da colônia de macrófagos; SCF: fator da célula-tronco; TPO: trombopoietina.

Mecanismos da imunidade



Antígeno

Composição química:

1. **Proteína:** Só proteína, lipoproteína ou glicoproteína.
2. **Polissacarídeo:** Só polissacarídeo ou lipopolissacarídeo.
3. **Ácido nucléico:** Em simples fita ou ligado a proteína.
4. **Lipídeo:** Pobre imunógeno.

Tipos de antígenos:

- A. **T – independentes:** Estimulam diretamente as células B, para produção de Ab sem participação de células T – auxiliares. Resistentes a degradação estimulando por um tempo maior o sistema imune, p.exm. polissacarídeo
- B. **T – dependentes:** Estimulam diretamente as células B, para produção de Ab com participação de células T – auxiliares, p.exm. Proteína.

Externo:

1. Moléculas inaladas: Proteína do pelo de animais.
2. Moléculas ingeridas: Frutos do mar
3. Moléculas injetadas: Vacina

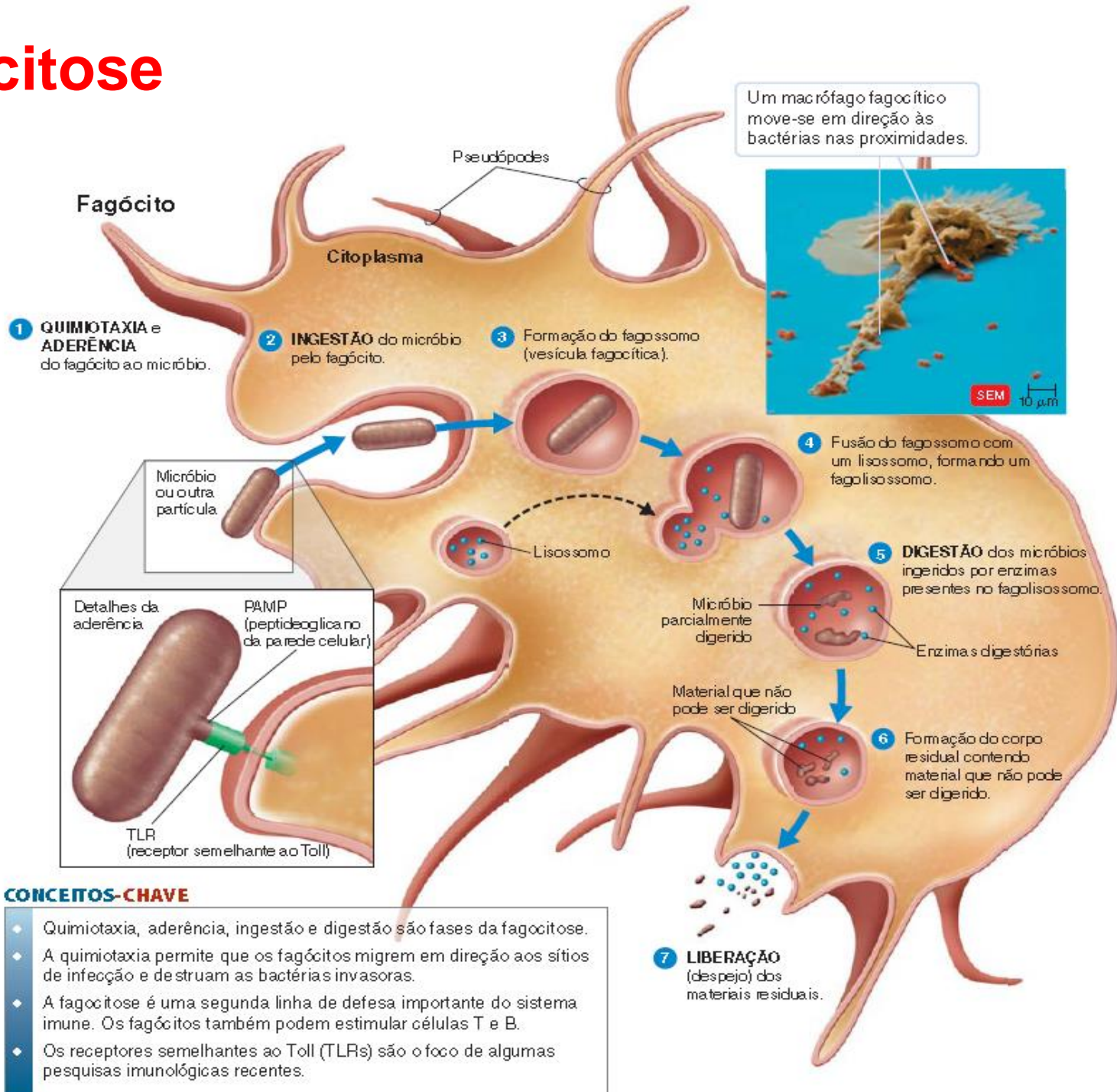
Interno:

1. Proteínas codificadas por vírus, que infetam a célula.
2. Proteínas aberrantes produzidas por genes mutantes (células cancerosas).

Imunidade Inata: Componentes

Fator	Mecanismo de Ação
I. Fatores que limitam a entrada de micro-organismos no corpo	
Camada de queratina da pele intacta	Atua como barreira mecânica
Lisozima das lágrimas e outras secreções	Degrada o peptidoglicano da parede celular bacteriana
Cílios respiratórios	Elevam o muco contendo organismos capturados
Baixo pH do estômago e da vagina; ácidos graxos da pele	Retarda o crescimento de micróbios
Fagócitos de superfície (p. ex., macrófagos alveolares)	Ingerem e destroem micróbios
Defensinas (peptídeos catiônicos)	Formam poros na membrana microbiana
Microbiota normal da garganta, do cólon e da vagina	Ocupam receptores, impedindo a colonização por patógenos
II. Fatores que limitam o crescimento de micro-organismos no interior do corpo	
Células <i>natural killer</i>	Mata células infectadas por vírus
Neutrófilos	Ingerem e destroem micróbios
Macrófagos e células dendríticas	Ingerem e destroem micróbios, e apresentam antígenos às células T auxiliares
Interferons	Inibem a replicação viral
Complemento	C3b é uma opsonina; o complexo de ataque à membrana cria orifícios nas membranas bacterianas
Transferrina e lactoferrina	Sequestram o ferro necessário ao crescimento bacteriano
Febre	A temperatura elevada retarda o crescimento bacteriano
Resposta inflamatória	Limita a disseminação de micróbios
APOBEC3G (enzima apolipoproteína B de edição do RNA)	Causa hipermutação do DNA e mRNA retroviral

Fagocitose

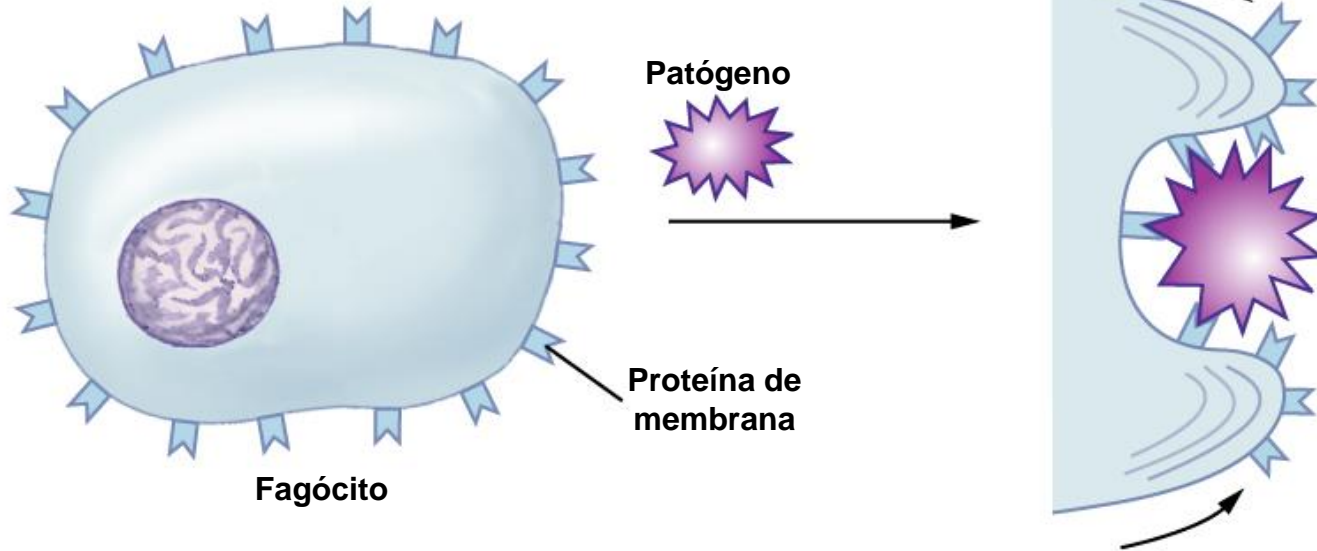


CONCEITOS-CHAVE

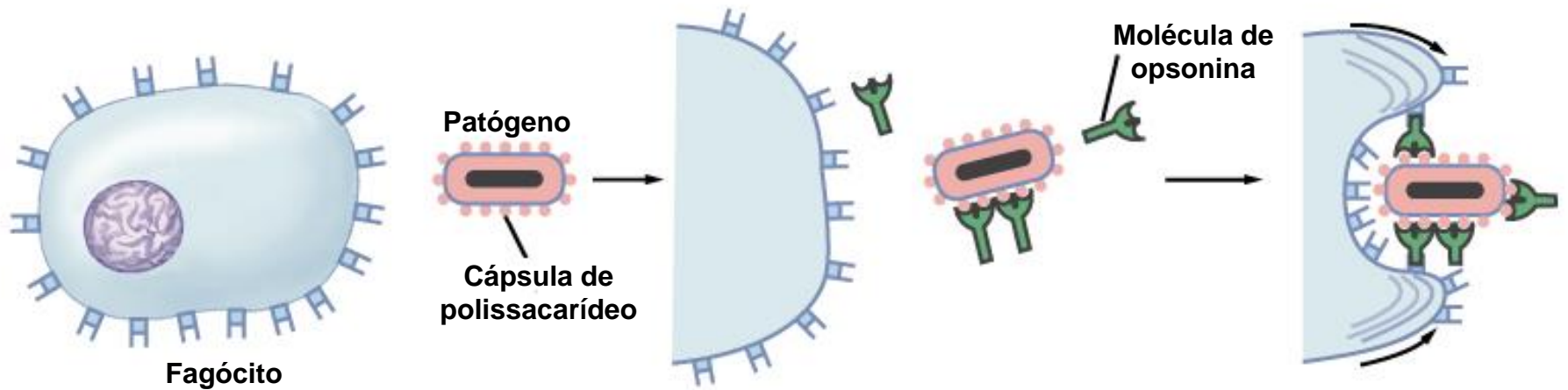
- Quimiotaxia, aderência, ingestão e digestão são fases da fagocitose.
- A quimiotaxia permite que os fagócitos migrem em direção aos sítios de infecção e destruam as bactérias invasoras.
- A fagocitose é uma segunda linha de defesa importante do sistema imune. Os fagócitos também podem estimular células T e B.
- Os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) são o foco de algumas pesquisas imunológicas recentes.

Fagocitose

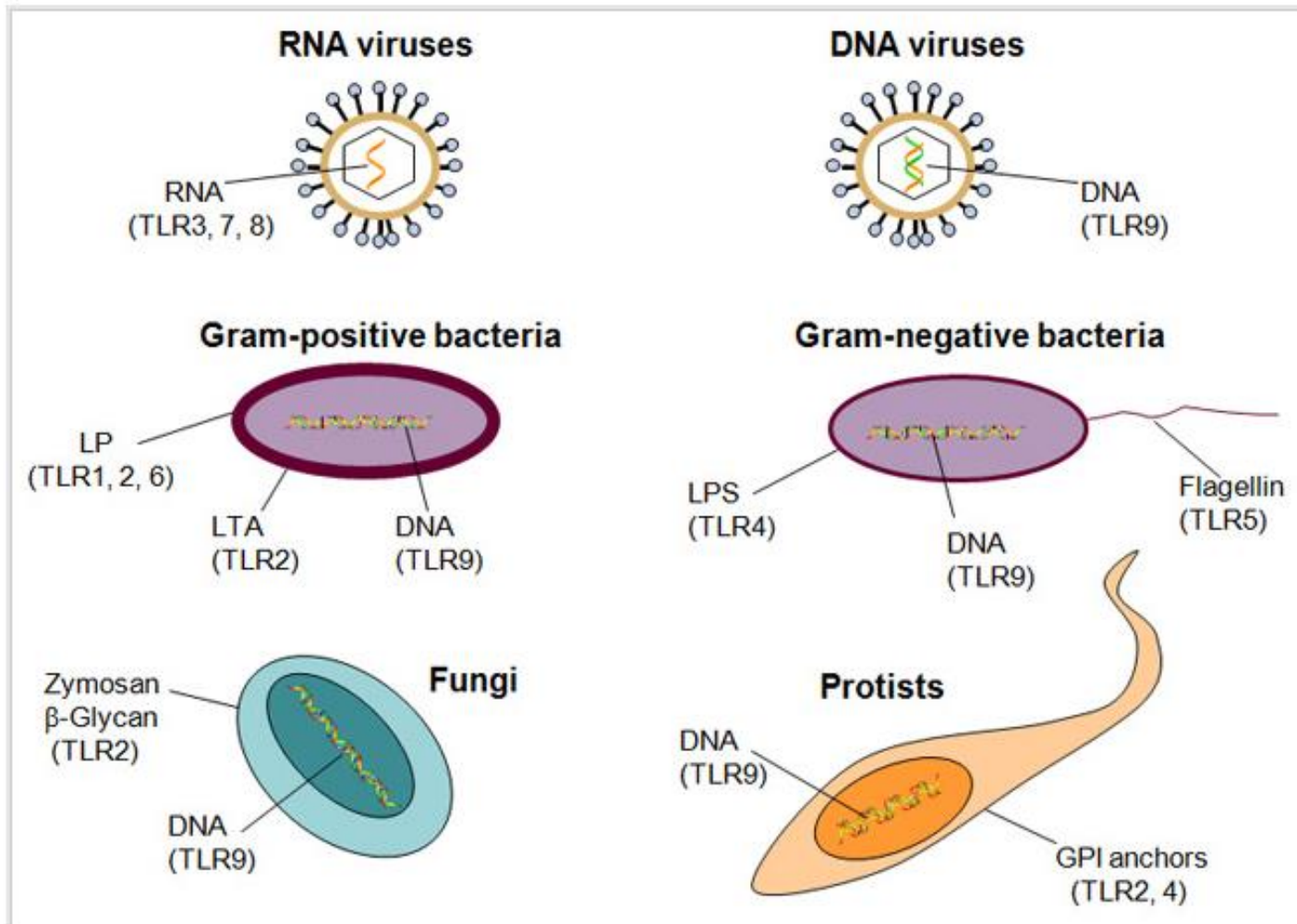
a. O patógeno liga-se diretamente aos receptores da fagocitose



b. A bactéria com cápsula é encoberta com OPSONINAS antes de ser digerida



Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs)

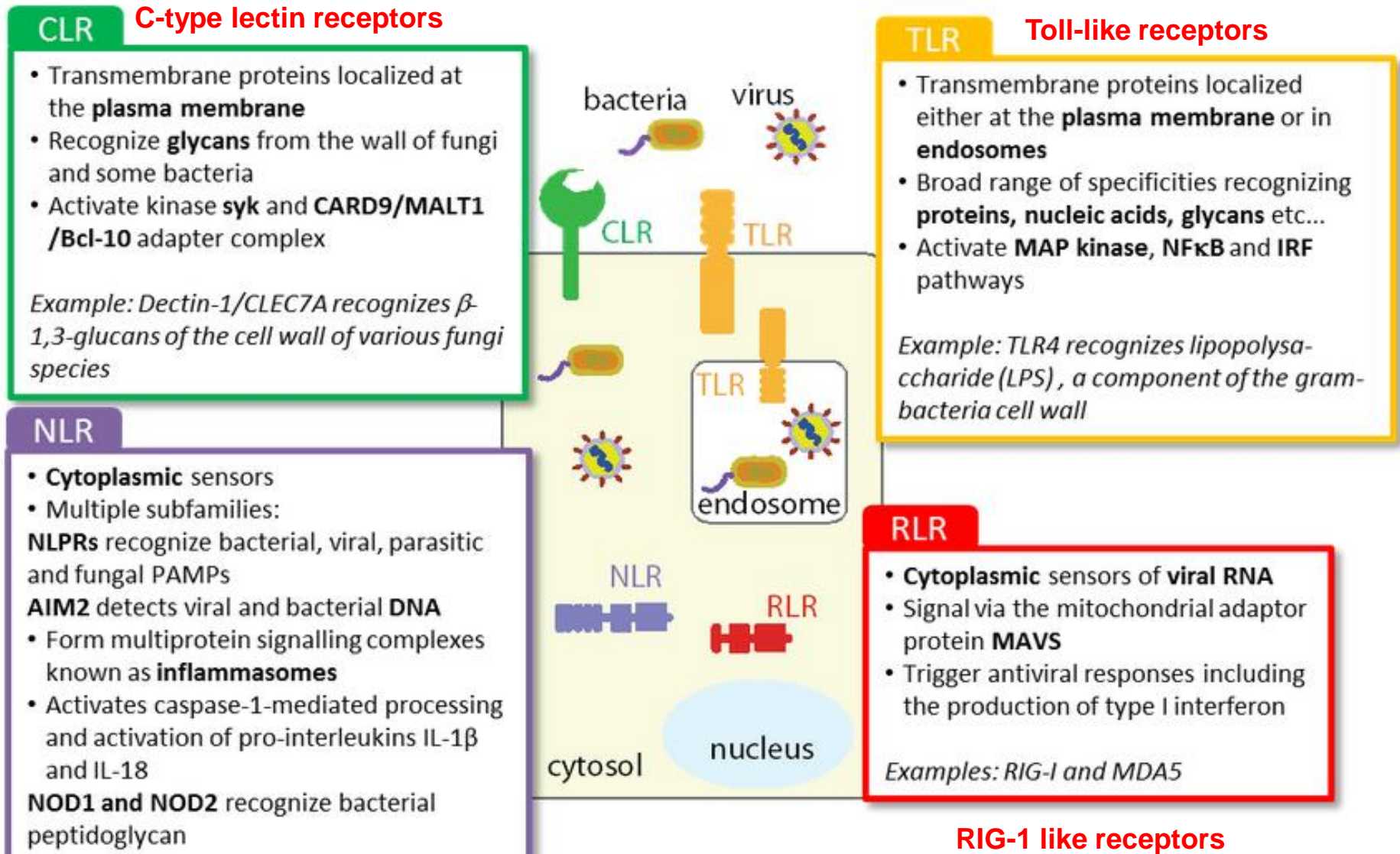


Receptors that detect infection

Toll-like receptors (TLRs) recognize microbes by binding to pathogen-associated molecular patterns. Abbreviations: lipopolysaccharide (LPS), lipoteichoic acid (LTA), lipoproteins (LP), glycosylphosphatidylinositol (GPI). Other pattern-recognition receptors for pathogens have been identified, such as: transmembrane C-type lectin receptors (CLRs) which detect fungi; secreted receptors (collectins, ficolins, and pentaxins) which activate innate defenses involving complement and phagocytosis; cytosolic RIG-1-like receptors (RLRs) which detect viruses; and cytosolic nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing receptors (NLRs) which detect pathogens and stress signals.

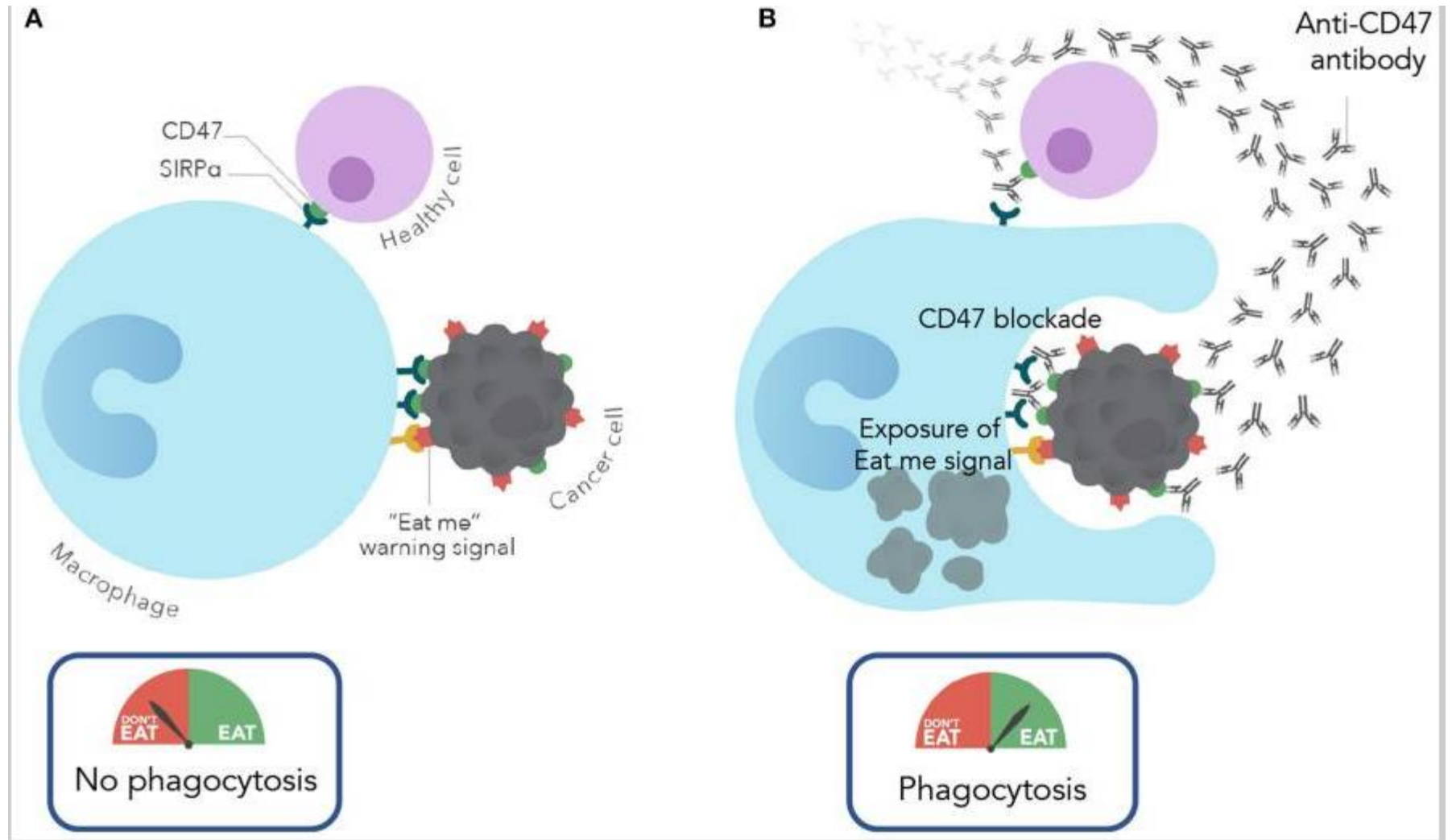
Pattern recognition receptor (PRRs):

In order to detect pathogens such as bacteria and viruses the immune system is equipped with receptors **PRRs**. The PRRs are divided into four families:



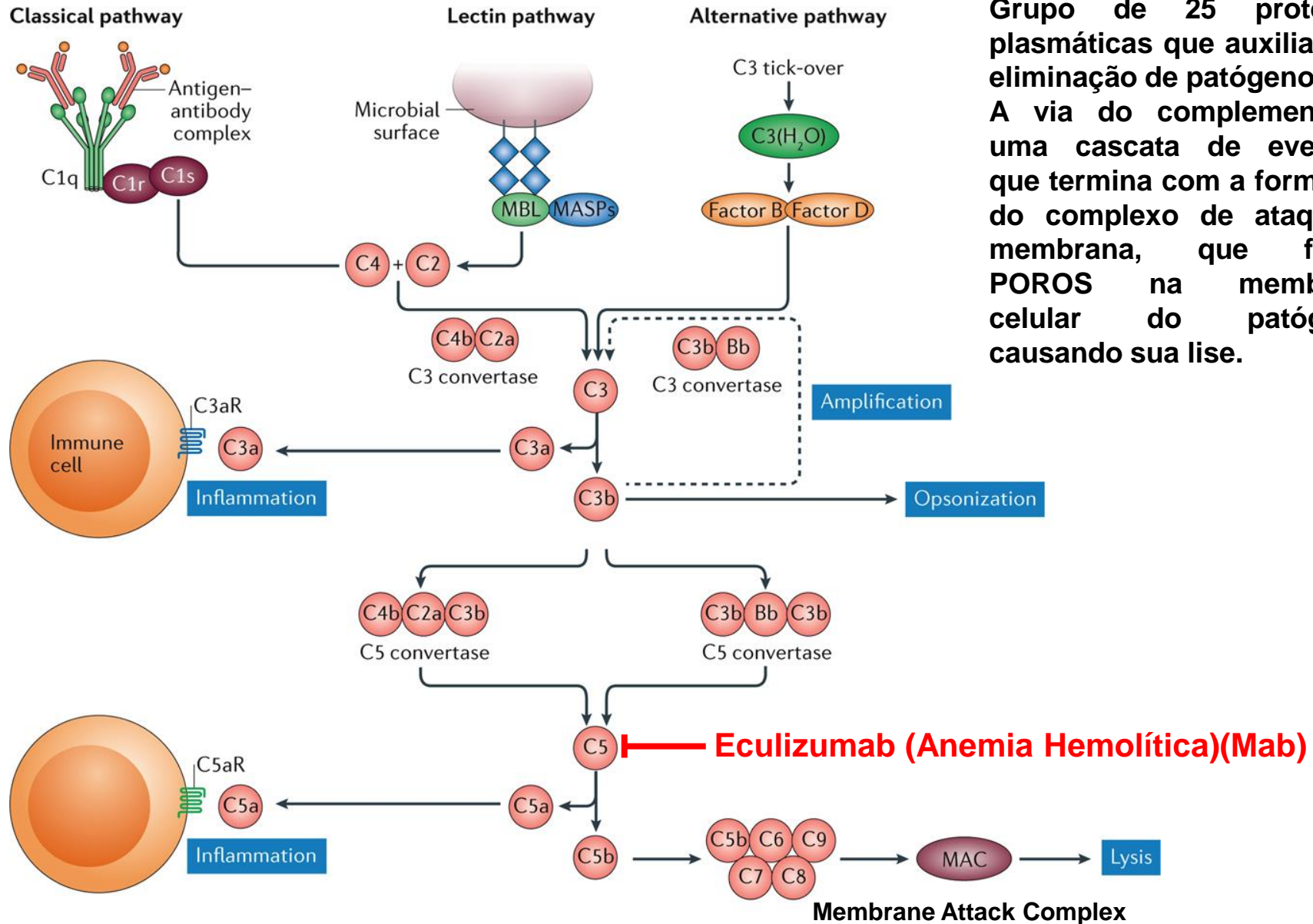
Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors

Cancer cells are capable of evading clearance by macrophages through the overexpression of anti-phagocytic surface proteins called 'don't eat me' signals—including CD47. CD47 is a “do not eat me,” antiphagocytic signal that is overexpressed by virtually all cancers to enable the immune evasion of macrophages and other phagocytes



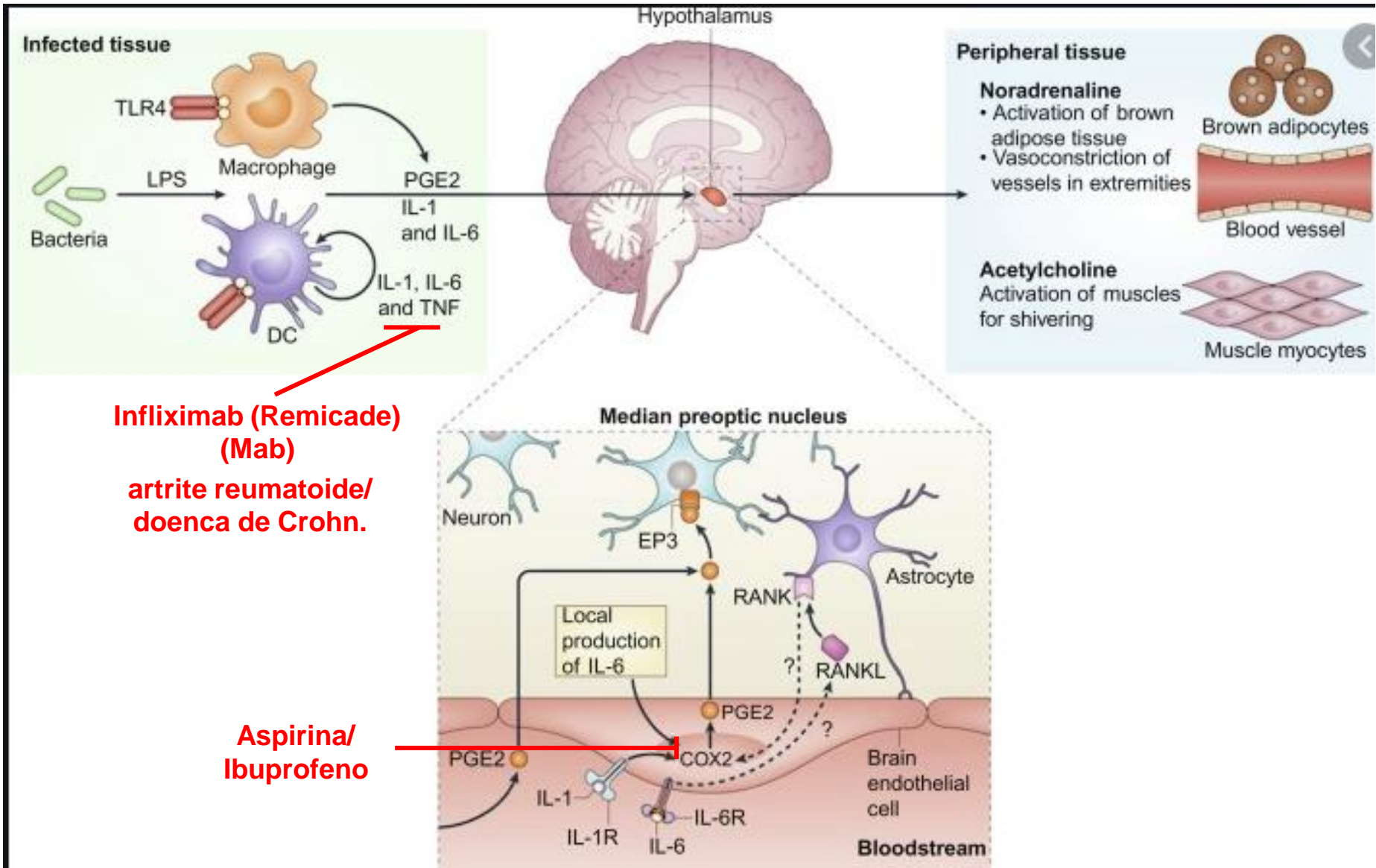
O **rituximabe** ou **rituximab** (comercialmente *Rituxan* ou *Mabthera*), é um **anticorpo monoclonal (Mab)** quimérico.

Sistema de Complemento



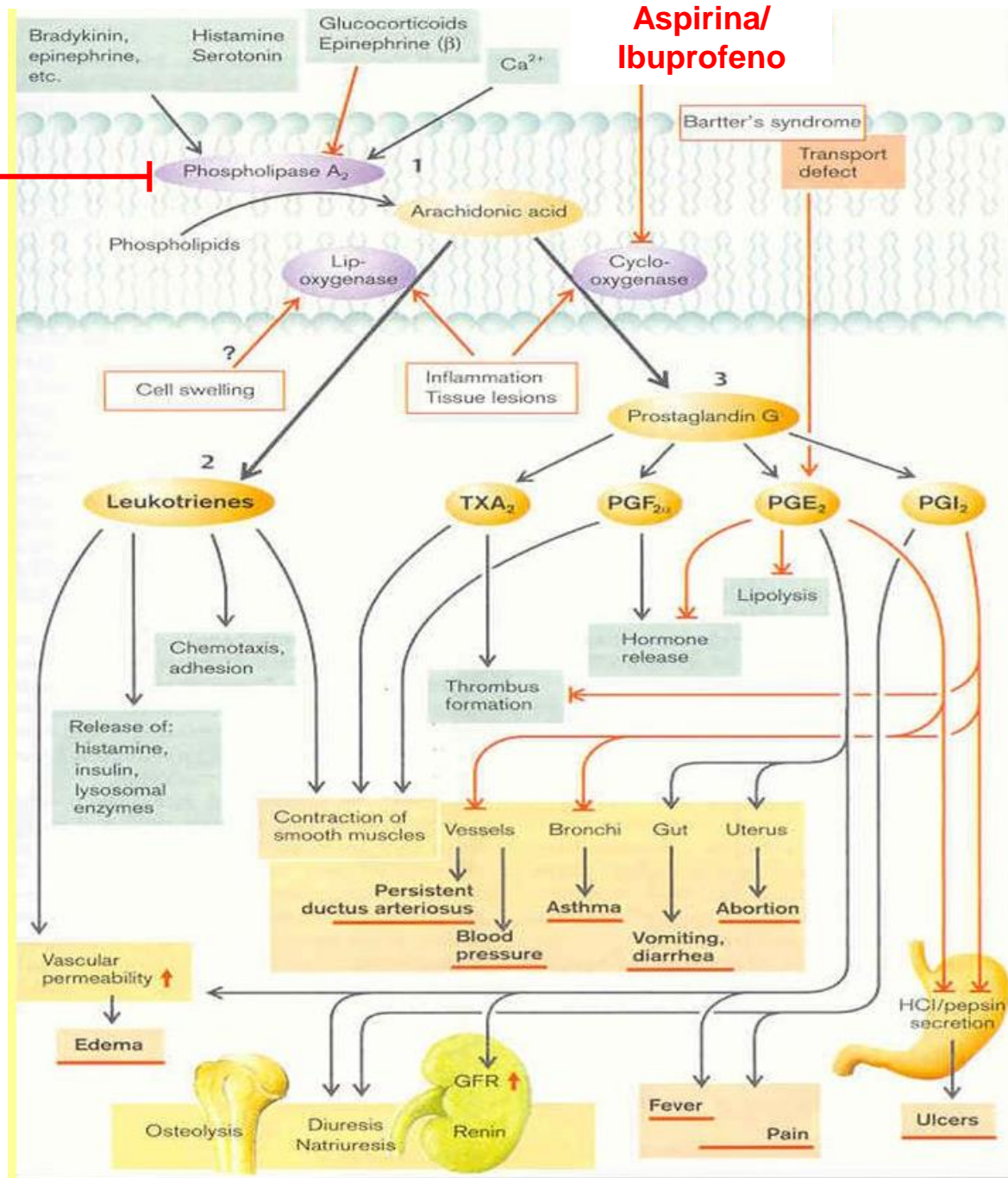
Grupo de 25 proteínas plasmáticas que auxiliam na eliminação de patógenos. A via do complemento é uma cascata de eventos, que termina com a formação do complexo de ataque à membrana, que forma POROS na membrana celular do patógeno, causando sua lise.

Inflamação, Febre e Dor



Corticoesteroides

Aspirina/
Ibuprofeno



Citocinas

As **citocinas** constituem um grande grupo de proteínas secretadas com **diversas** estruturas e funções, que regulam e coordenam muitas atividades das células da imunidade inata e adaptativa.

As citocinas afetam quase todos os processos biológicos; incluem desenvolvimento embrionário, resposta inespecífica à infecção, resposta específica ao antígeno, alterações nas funções cognitivas e progressão dos processos degenerativos do envelhecimento

Função:

- 1- crescimento e diferenciação de todas as células imunes,
- 2- ativação de funções efetoras dos linfócitos e fagócitos e o
- 3- movimento direcionado de células imunes do sangue para os tecidos e dentro dos tecidos. (regulam a migração e o movimento celular é denominado **quimiocinas**)

TABLE 27.1. Classification of cytokines and cytokine receptors

Cytokines

Proinflammatory cytokines	IL-1 α/β , TNF- α/β , IL-6, IL-11, IL-18, IFN- γ
Anti-inflammatory cytokines	IL-10, TGF β , IL-1ra
Cytokines of neutrophil recruitment and activation	CXCL8/IL-8, IL-1 α/β , TNF- α/β , G-CSF, IL-17A, IL-17F
Cytokines of eosinophil recruitment and activation	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, CCL5/RANTES, CCL11/eotaxin, CCL7/MCP-3, CCL13/MCP-4
Cytokines from T-helper (Th) cells	<i>Th1</i> : IFN- γ , IL-2, IL-12, GM-CSF, TNF- α , TNF- β , IL-18 <i>Th2</i> : IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25 (IL-17E)
Cytokines from T-regulatory cells (Tregs)	IL-10, TGF β
Cytokines of T-cell recruitment	IL-16, CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , TSLP, CCL17/TARC, CCL22/MDC
Growth factors	PDGF, VEGF, TGF- β , FGF, EGF, SCF
<i>Cytokine receptor superfamilies</i>	
Cytokine receptor superfamily	IL-2R β and γ chains, IL-4R, IL-3R α and β chains, IL-5 α and β chains, IL-6R, gp130, IL-12R, GM-CSFR Soluble forms by alternative splicing (e.g. IL-4R)
Immunoglobulin superfamily	IL-1R, IL-6R, PDGFR, M-CSFR
Protein kinase receptor superfamily	PDGFR, EGFR, FGFR
Interferon receptor superfamily	IFN- α/β receptor, IFN- γ receptor, IL-10 receptor
Nerve growth factor superfamily	NGFR, TNFR-I (p55), TNFR-II (p75)
Seven-transmembrane G-protein-coupled receptor superfamily	Chemokine receptors: CXCR1 to CXCR7, CCR1 to CCR10, CX ₃ CR1

EGF = epidermal growth factor; FGF = fibroblast growth factor; GM-CSF = granulocyte–macrophage colony stimulating factor; IFN = interferon; IL = interleukin; MCP = monocyte chemotactic protein; MDC = macrophage-derived chemokine; MIP = macrophage inflammatory protein; NGFR = nerve growth factor receptor; PDGF = platelet-derived growth factor; R = receptor; RANTES = regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted; SCF = stem cell factor; TARC = thymus and activation regulated chemokine; TGF = transforming growth factor; TNF = tumor necrosis factor; TSLP = thymic stromal lymphopoietin; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Auto-inflammatory Diseases

Dominant Cytokine = IL-1 β ; secondary cytokine = IL-6

Dominant Cell = Macrophage > T-cell > B-cell

Examples^a

Familial Mediterranean Fever

Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome

Muckle-Wells Syndrome

Neonatal Onset Multi-inflammatory Disease

Hyper IgD Syndrome

Adult and juvenile Still's Disease

Anti-Synthetase Syndrome

Macrophage Activation Syndrome

Urticarial vasculitis

Behçet's's Syndrome; Blau's Syndrome; PAPA Syndrome

Schnitzler's Syndrome; Sweet's Syndrome

Urate Crystal Arthritis (Gout)

Type 2 Diabetes

Auto-immune Diseases

Dominant Cytokine = TNF α ; secondary cytokines = IFN γ /IL-17/

Dominant Cell = T-cell > Macrophage; secondary cell = B-cell

Examples^a

Rheumatoid arthritis

Juvenile rheumatoid arthritis

Ankylosing spondylitis

Crohn's disease

Psoriasis

Lupus erythematosus

Pemphigus

Wegener's granulomatosis

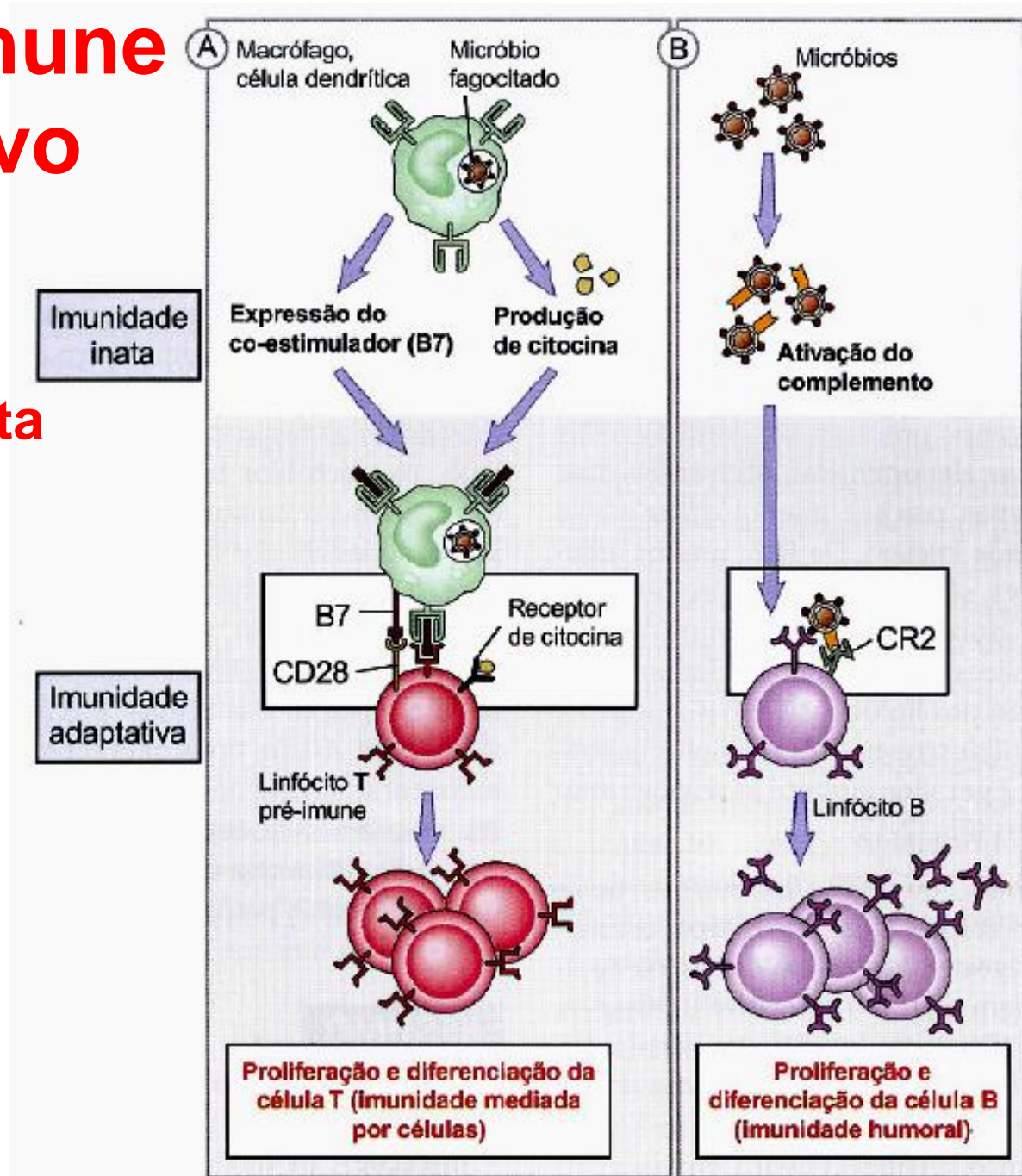
Sarcoidosis

^aBlocking IL-1 β effective therapy; blocking IL-6 effective; blocking TNF α minimally effective or exacerbation of disease

^aBlocking TNF α , IL-23, CD20, CTLA-1 Ig, IL-1 β effective therapy


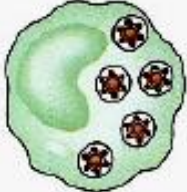





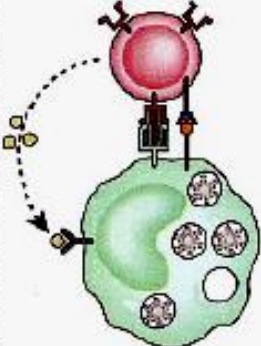

Sistema imune adaptativo

A imunidade inata estimula as respostas imunológicas adaptativas



Imunidade adaptativa: 1. Humoral

2. Mediada por células

Micróbio	 <p>Micróbios extracelulares</p>	 <p>Micróbios fagocitados no macrófago</p>	 <p>Micróbios intracelulares (p. ex., vírus) replicando dentro da célula infectada</p>
Linfócitos responsivos	 <p>Linfócito B</p>	 <p>Linfócito T auxiliar</p>	 <p>Linfócito T citolítico</p>
Mecanismo efetor	<p>Anticorpo secretado</p> 		
Funções	<p>Bloquear infecções e eliminar micróbios extracelulares</p>	<p>Ativar os macrófagos para matar micróbios fagocitados</p>	<p>Matar células infectadas e eliminar reservatórios de infecção</p>

Marcador de Superfície - Cluster de Diferenciação (CD - cluster of differentiation)

Sistema que classifica os marcadores de superfície presente em leucócitos e outras células : CD1 – CD363)

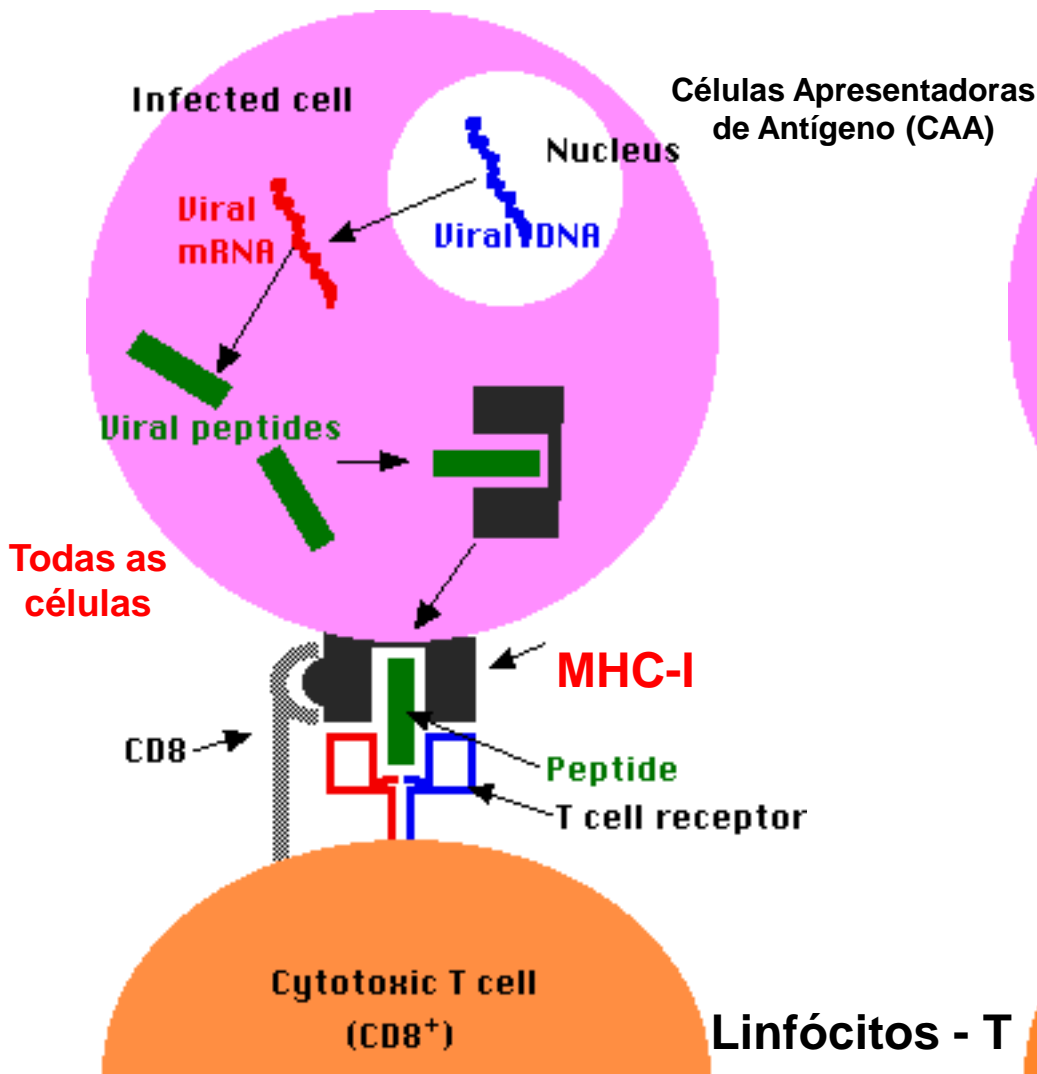
Target name	Alternative name	Cellular expression	Functions
CD1a	-	Cortical thymocytes, Langerhans cells, dendritic cells and certain T-cell leukemias.	Non-peptide antigen presentation to T-cell receptors on NKT cells, marks T-cells at the short cortical thymic stage of differentiation.
CD1b	-	Cortical thymocytes, Langerhans cells and dendritic cells.	Non peptide antigen presentation to T-cell receptors on NKT cells.
CD1c	-	Cortical thymocytes, Langerhans cells, dendritic cells and B-cell subsets.	Non peptide antigen presentation to T-cell receptors on NKT cells.
CD1d	R3G1	Intestinal epithelial cells, B-cell subsets, cortical thymocytes, dendritic cells and certain T-cell leukemias.	Non peptide antigen presentation to T-cell receptors on NKT cells.
CD1e	R2G1	Cortical thymocytes, Langerhans cells, dendritic cells and certain T-cell leukemias.	Non peptide antigen presentation.
CD2	SRBC, Erythrocyte receptor, LFA-2, LFA-3 receptor, Rosette receptor	Thymocytes, natural killer cells, T- and B-cells.	Adhesion between T-cells and other cell types and T-cell activation.
CD3d	T3D, OKT3	Mature T-cells and thymocytes.	T-cell activation signaling and regulation of TCR expression.
CD3e	T3E, TCRE	Mature T-cells and thymocytes.	T-cell activation signaling and regulation of TCR expression.
CD3g	T3G	Mature T-cells and thymocytes.	T-cell activation signaling and regulation of TCR expression.
CD4	-	Thymocyte subsets, T-helper cells, regulatory T-cells, monocytes and macrophages.	T-cell activation, thymic differentiation and receptor for HIV.
CD5	LEU1	Thymocytes, T- and B-cell subsets and B-cell chronic lymphocytic leukemia cells.	Regulates T-cell: B-cell interactions. Interacts with CD72.
CD6	OX52, T12, TP120	Thymocytes, T- and B-cell subsets and neuron subsets.	Thymocyte development, a potential marker of T-cell activation.
CD7	LEU 9, GP40, TP41	Thymocytes, T-cells, natural killer cells and pluripotent hematopoietic stem cells.	T-cell costimulation. Interacts with SECTM1.
CD8a	MAL	Thymocyte subsets, cytotoxic T-cells, natural killer cells and dendritic cells subsets.	Co-receptor for MHC class 1 molecules.
CD8b	CD8B1	Thymocyte subsets and cytotoxic T-cells.	Co-receptor for MHC class 1 molecules.
CD9	P24, 5H9 antigen, MIC3, TSPAN29, GIG2	Platelets, pre-B-cells, eosinophils, basophils, activated T-cells, endothelial cells and epithelial cells.	Cell adhesion and migration, platelet activation and aggregation.
CD10	Nephrilysin, CALLA, SFE, MME, EPN	B- and T-cell precursors, fibroblasts, neurons and bone marrow stromal cells.	Peptidase, regulates B-cell growth.
CD11a	Integrin alpha-L, LFA-1A, ITGAL	Leukocytes, lymphocytes, granulocytes, monocytes and macrophages.	Intracellular adhesion and costimulation.
CD11b	Integrin alpha-M, CR3A, ITGAM	Granulocytes, monocytes, natural killer cells, T- and B-cells and dendritic cells.	Cell adhesion, apoptosis and chemotaxis.
CD11c	Integrin alpha-X, Leu M5, ITGAX	Monocytes, macrophages, granulocytes, T- and B-cell subsets.	Cell adhesion.
CD11d	Integrin-alpha-D, ADB2, ITGAD	Myelomonocytic cells, peripheral blood leukocyte subsets and tissue-specialized cells.	Receptor for ICAM3 and VCAM1. May play a role in atherosclerotic process and phagocytosis of blood-borne pathogens.
CD13	Aminopeptidase N, ANPEP, APN, PEPN	Granulocytes, monocytes (+ precursors), endothelial cells and epithelial cells.	Zinc binding metalloproteinase.
CD14	-	Monocytes, macrophages (myelomonocytic cells), Langerhans cells and granulocytes.	Receptor for complex of LPS and LBP.
CD15	3-FAL, ELAM 1 ligand, fucosyltransferase, Leu M1	Granulocytes, monocytes, neutrophils and eosinophils.	Cell adhesion. Mediates phagocytosis and chemotaxis.

+/-: Presença ou ausência

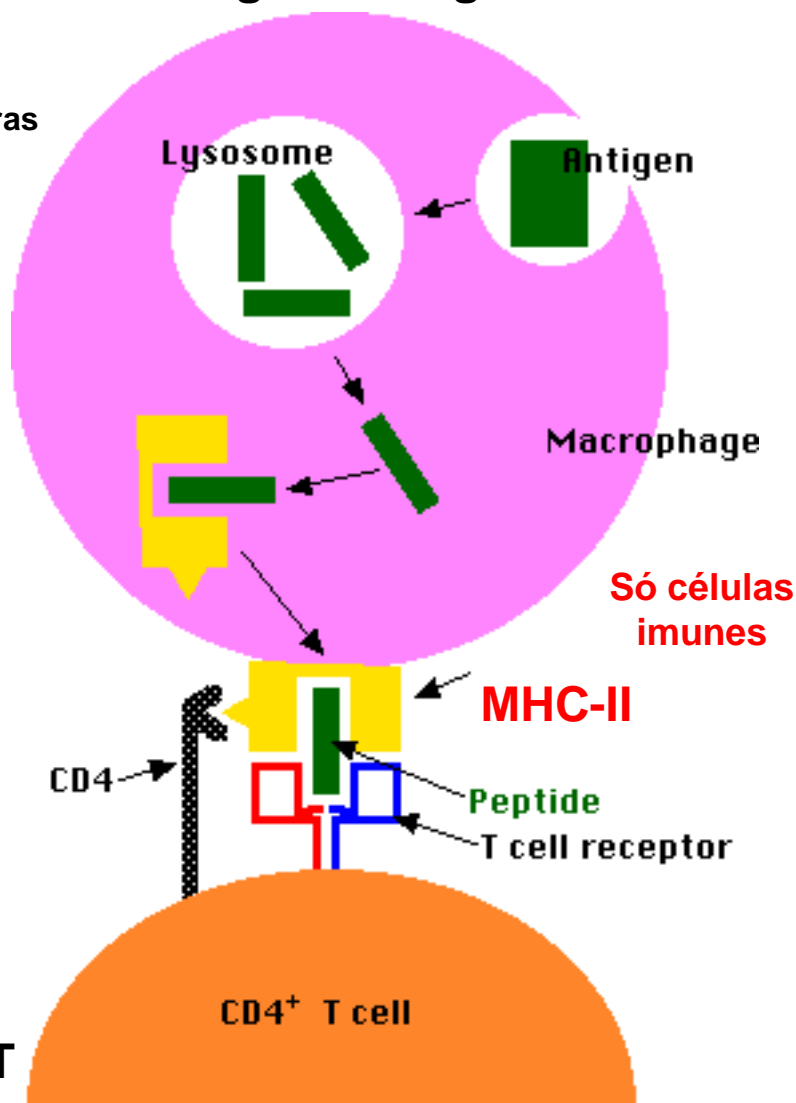
<https://www.abcam.com/primary-antibodies/human-cd-antigen-guide>

Reconhecimento do Antígeno

Antígeno Endógeno



Antígeno Exógeno



Fragmentos de peptídeos de antígenos são apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC – *Major Histocompatibility Complex*), na superfície de células especializadas denominadas células apresentadoras de antígeno.

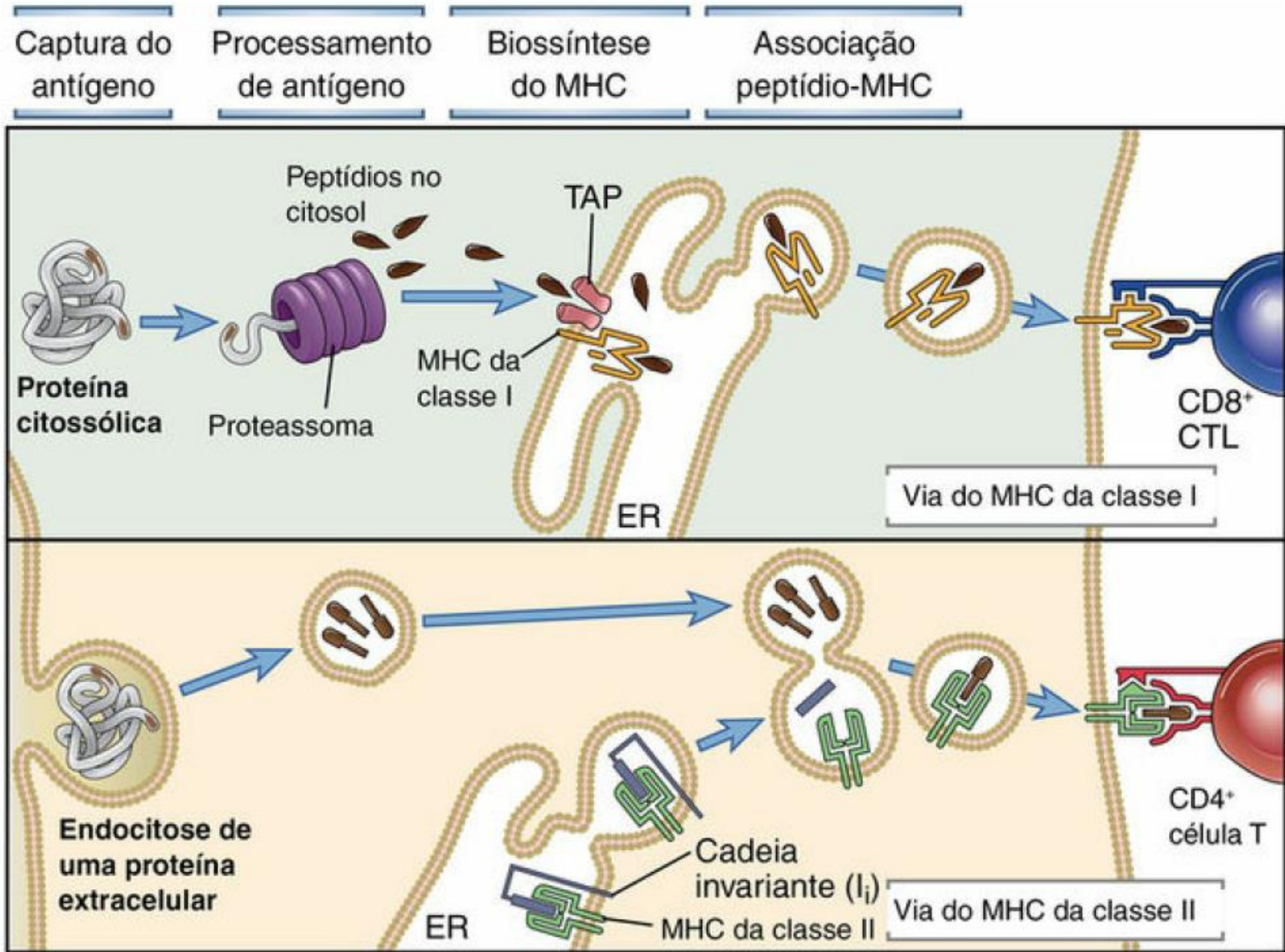
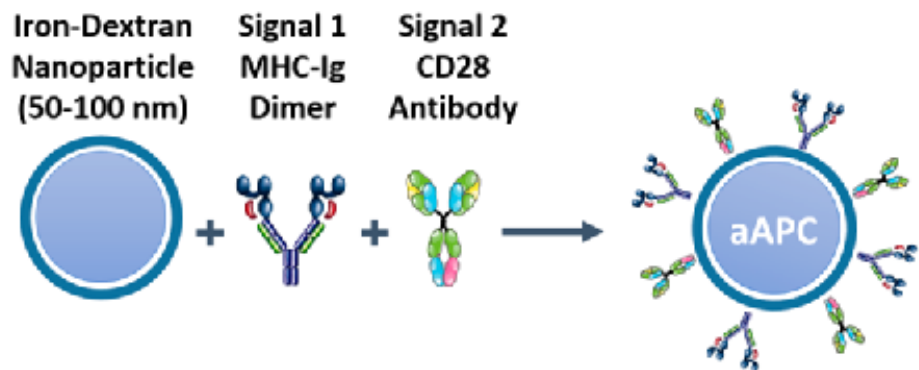
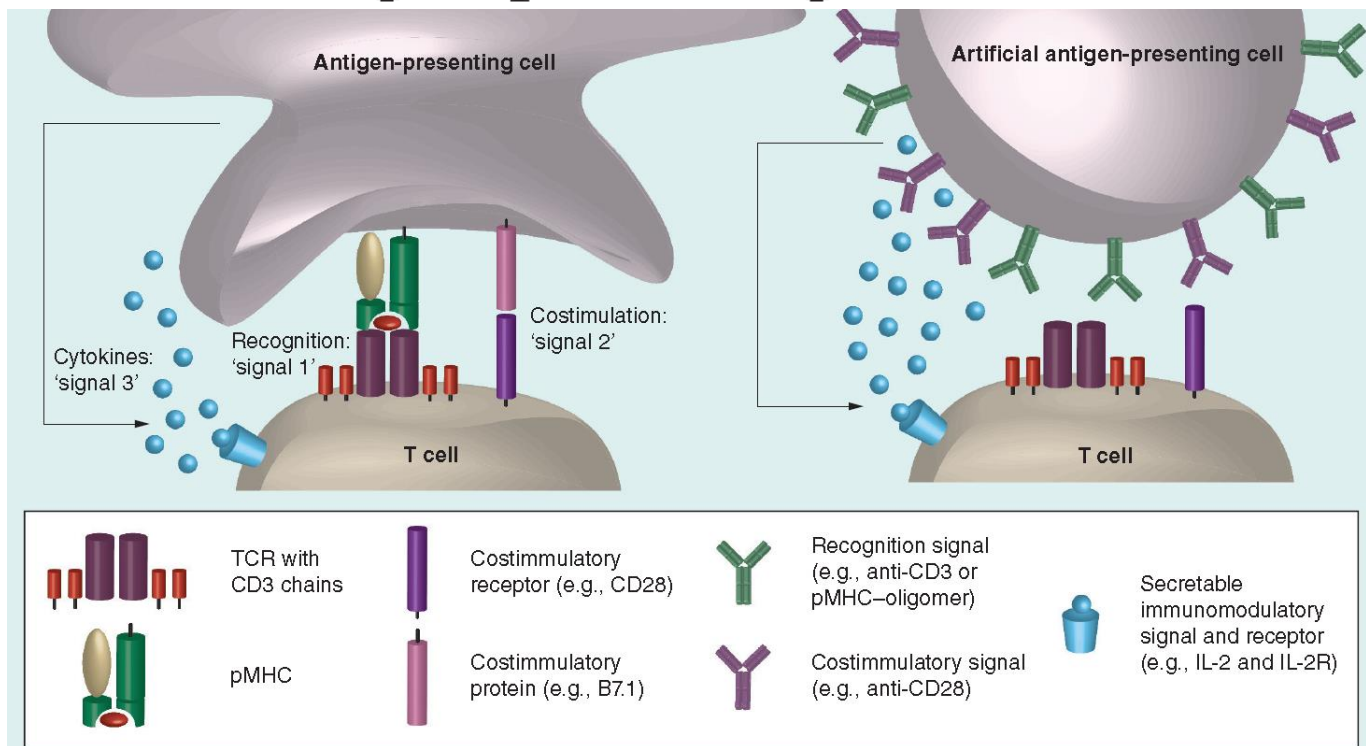
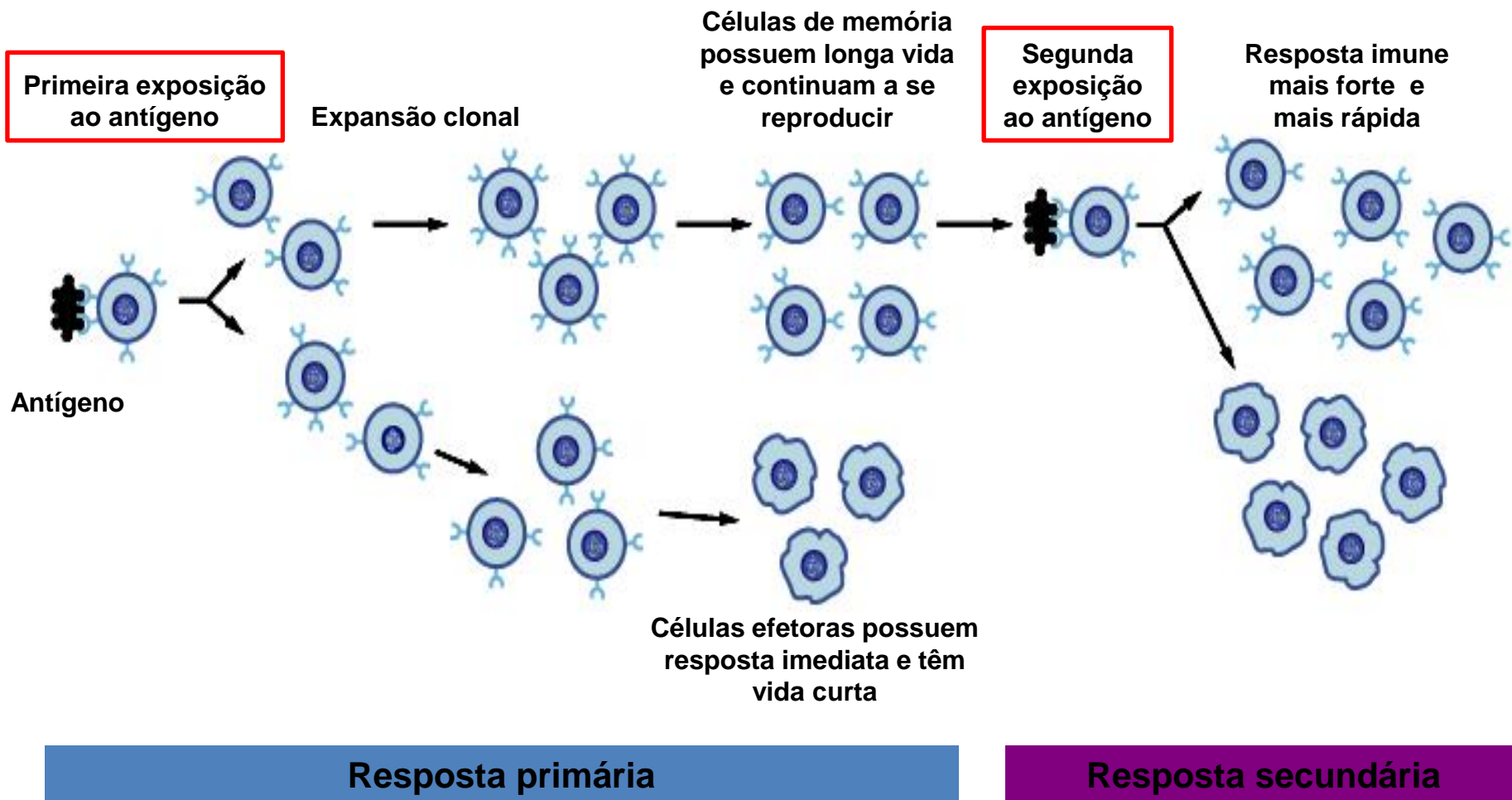


FIGURA 6-14 Vias de processamento e apresentação de antígenos.

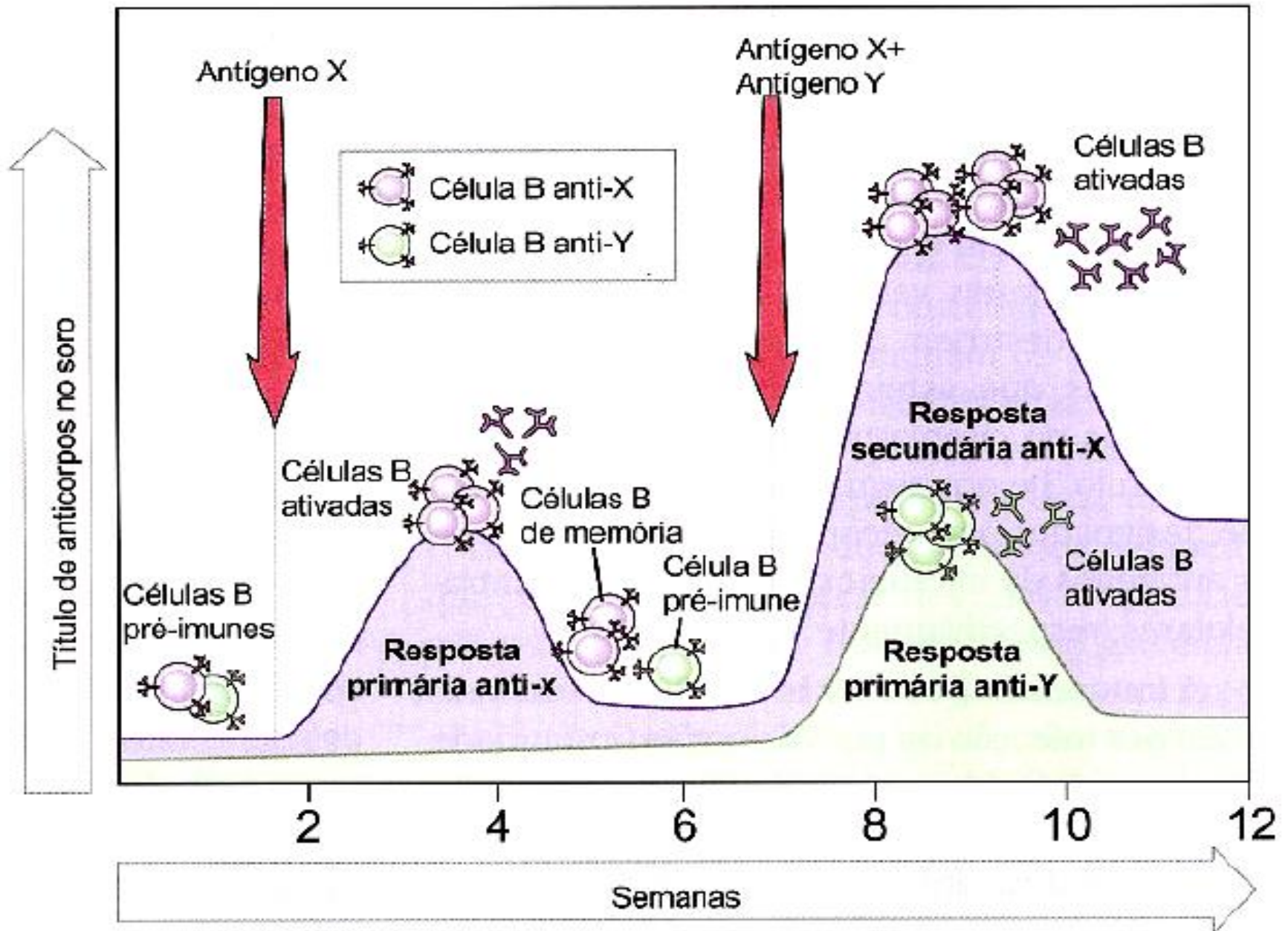
Nanoengineering approaches to the design of artificial antigen-presenting cells



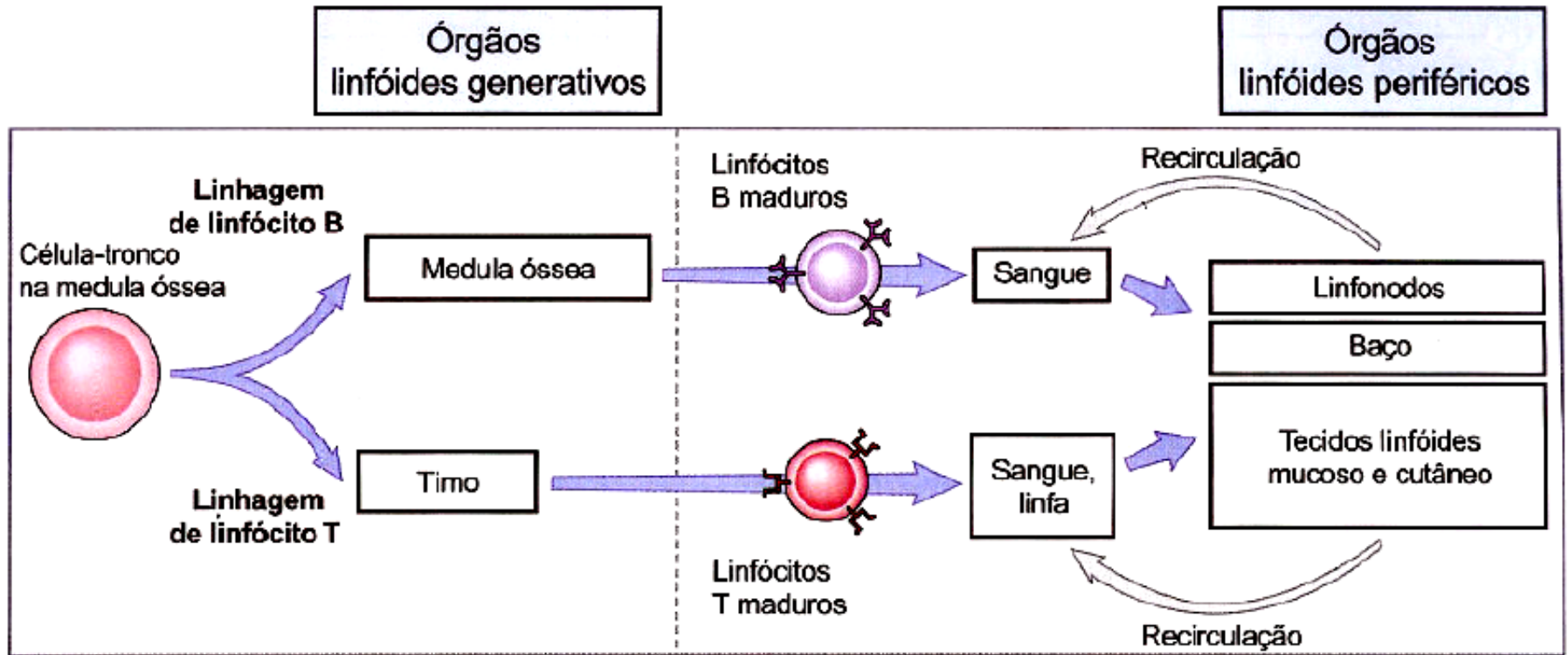
Características: Expansão clonal e memória



Características: Especificidade e Memória



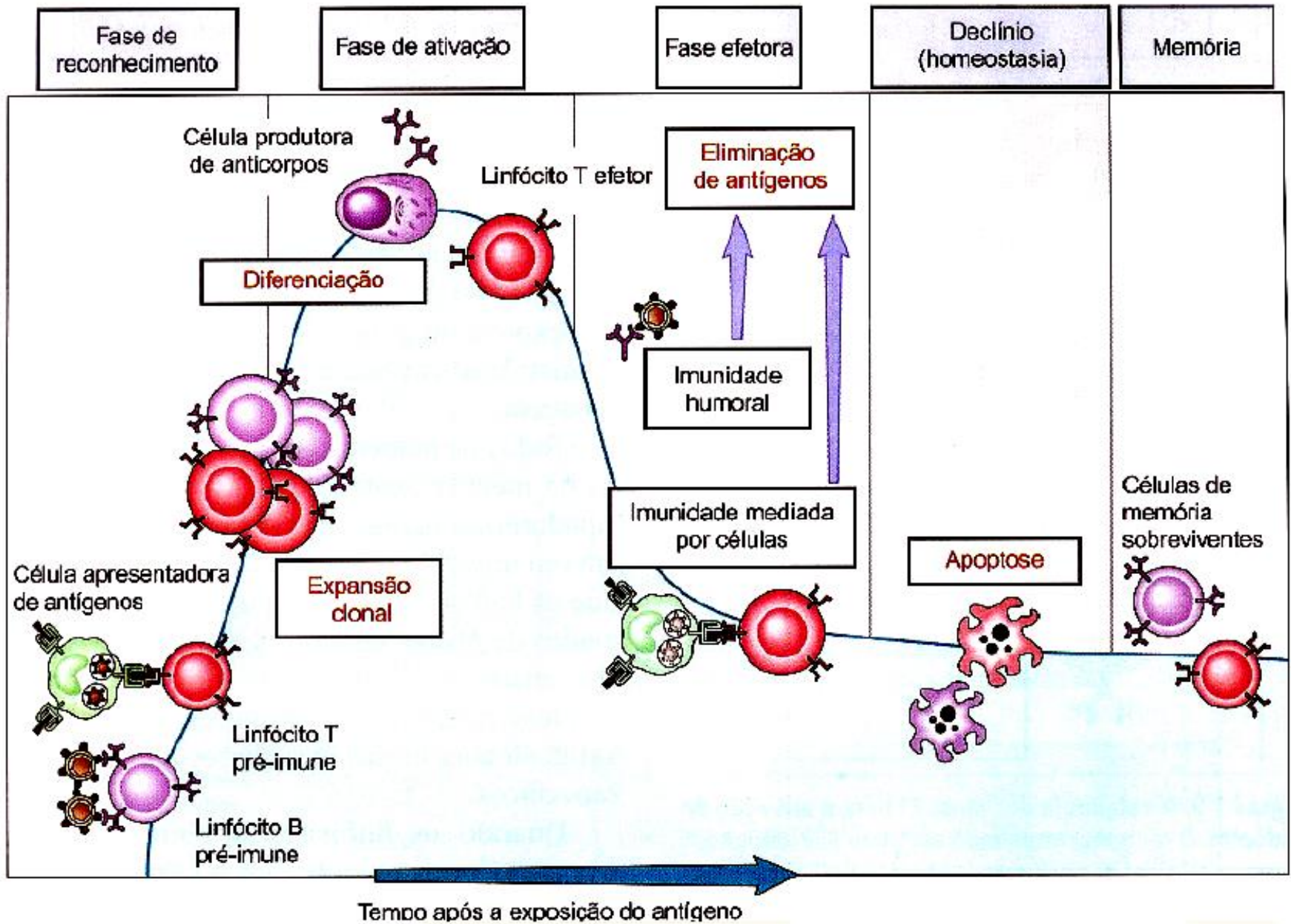
Maturação dos linfócitos



Comparação entre Células T e B

Características	Células T	Células B
Receptores de antígenos na superfície	Sim	Sim
IgM na superfície	Não	Sim
Proteínas CD3 na superfície	Sim	Não
Expansão clonal após contato com o antígeno específico	Sim	Sim
Síntese de imunoglobulinas	Não	Sim
Regulação da síntese de anticorpos	Sim	Não
Síntese de IL-2, IL-4, IL-5 e γ -interferon	Sim	Não
Imunidade efetora mediada por células	Sim	Não
Maturação no timo	Sim	Não
Maturação na bursa ou equivalente	Não	Sim

Fases da resposta imunológica adaptativa



Função do Linfócito B

The first antibodies made by a newly formed B cell are not secreted. Instead, they are inserted into the plasma membrane, where they serve as receptors for antigen. Each B cell has approximately 10^5 such receptors in its plasma membrane.

Plasmócitos podem secretar uma taxa de até 2000 moléculas de anticorpo por segundo.

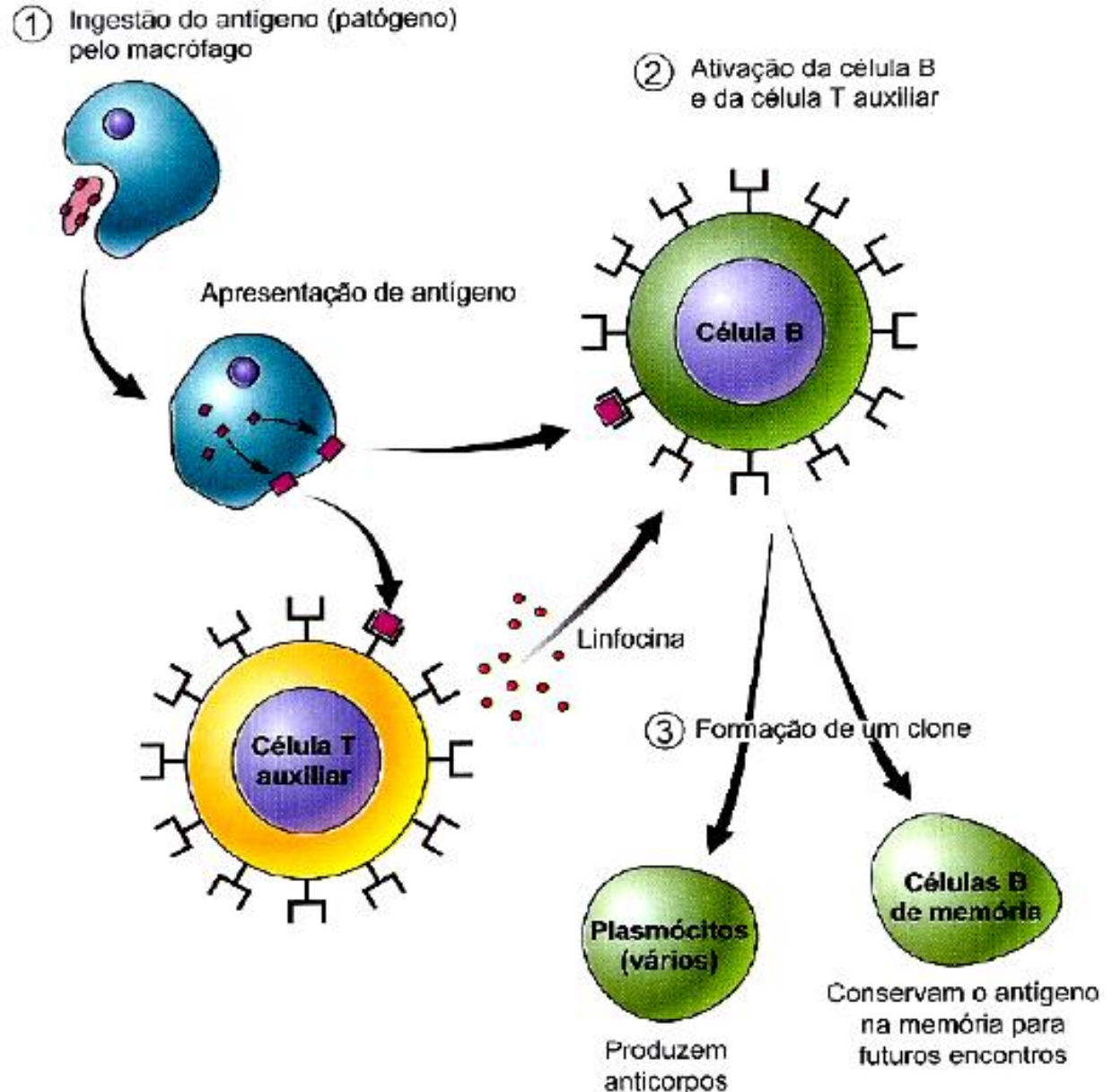
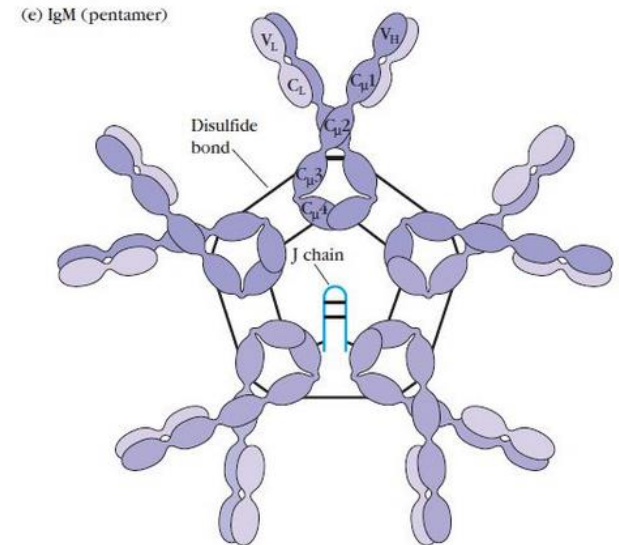
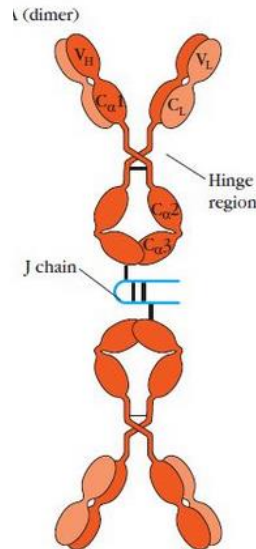
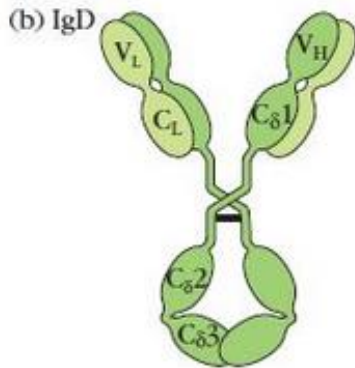
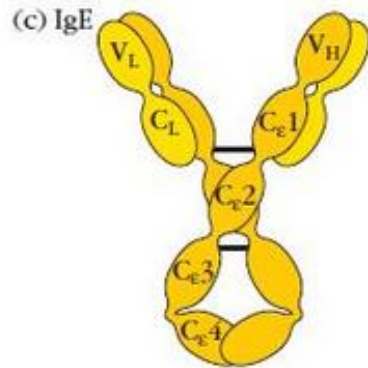
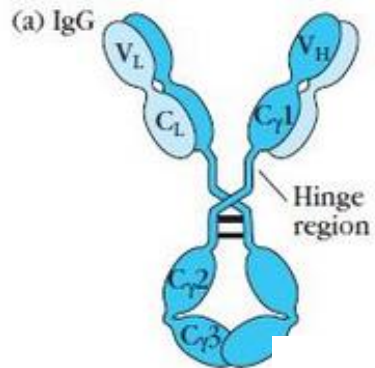
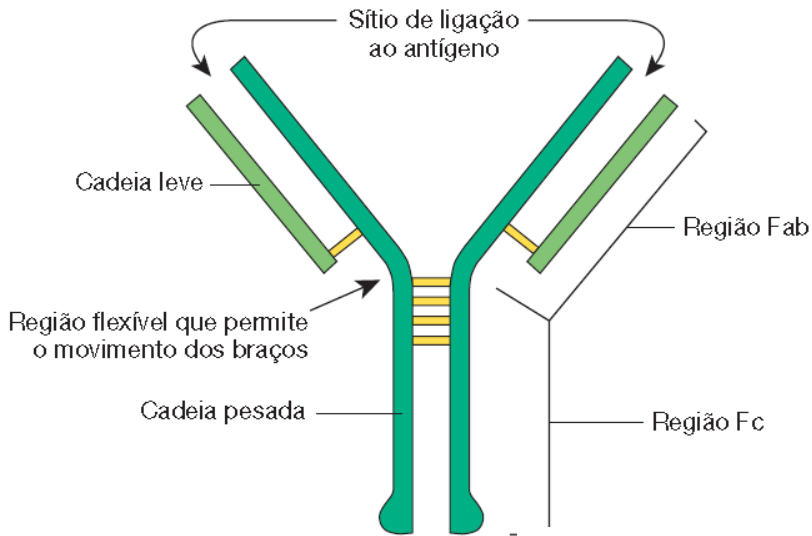


Table 10-1. Number of Genes Coding for V, D, J, and C Regions in Light and Heavy Chains

	Kappa Light Chains	Lambda Chains	Heavy Chains
Variable segments	30	35	100
Diversity segment	0	0	23
Joining segment	5	7	5
Constant region	1	1	5*
Potential different antibodies	150	245	115,000

Total possible antibodies based on recombination of lambda, kappa, and heavy chains: $150 \times 245 \times 115,500 = 4,226,255,000 = 4.2 \times 10^9$

<https://www.sciencedirect.com/>



Função dos Anticorpos

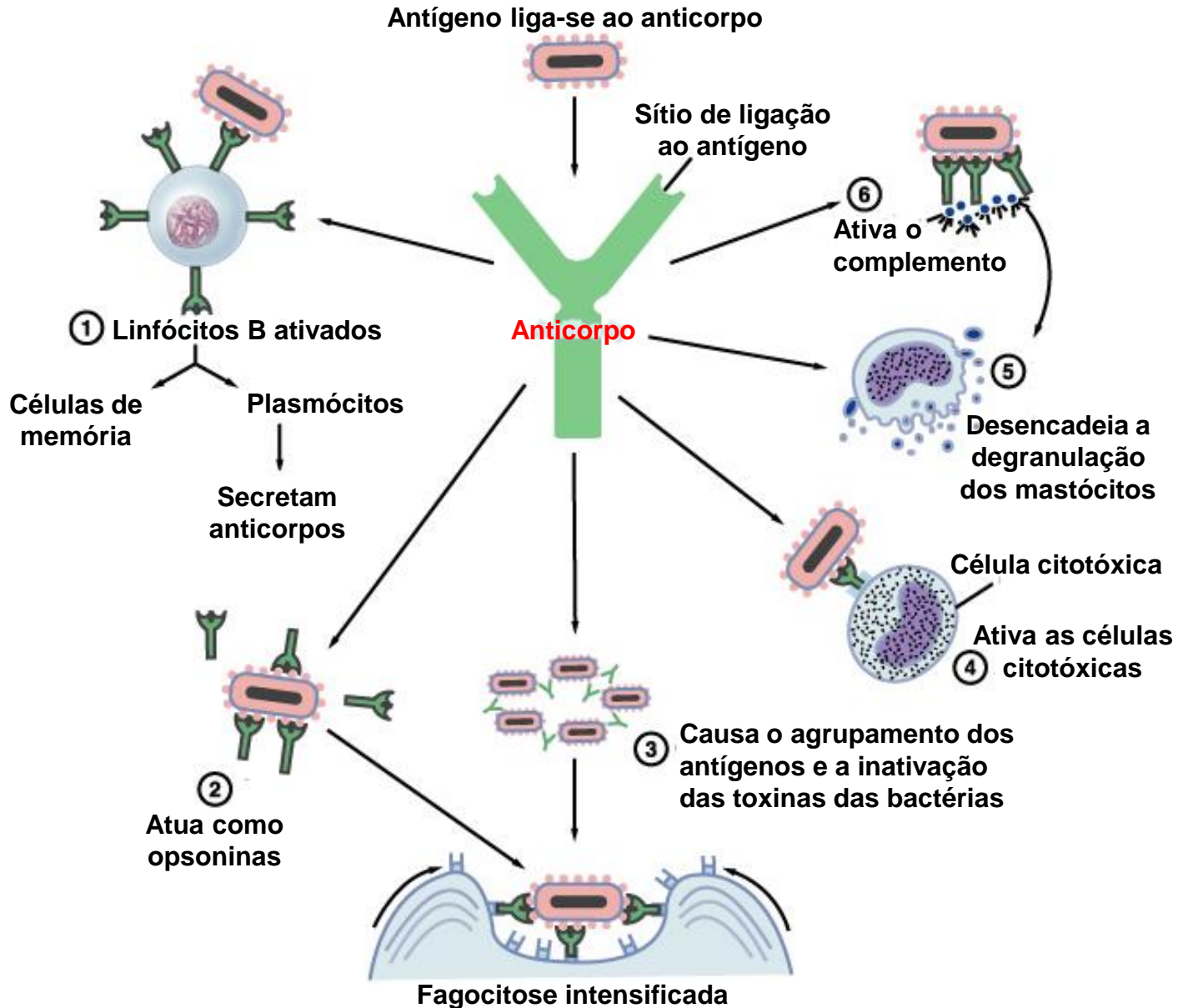
-IgG: 75% - Respostas imunes secundárias. Imunidade em crianças.

-IgA: Saliva, lágrimas, muco intestinal, brônquios, leite materno.

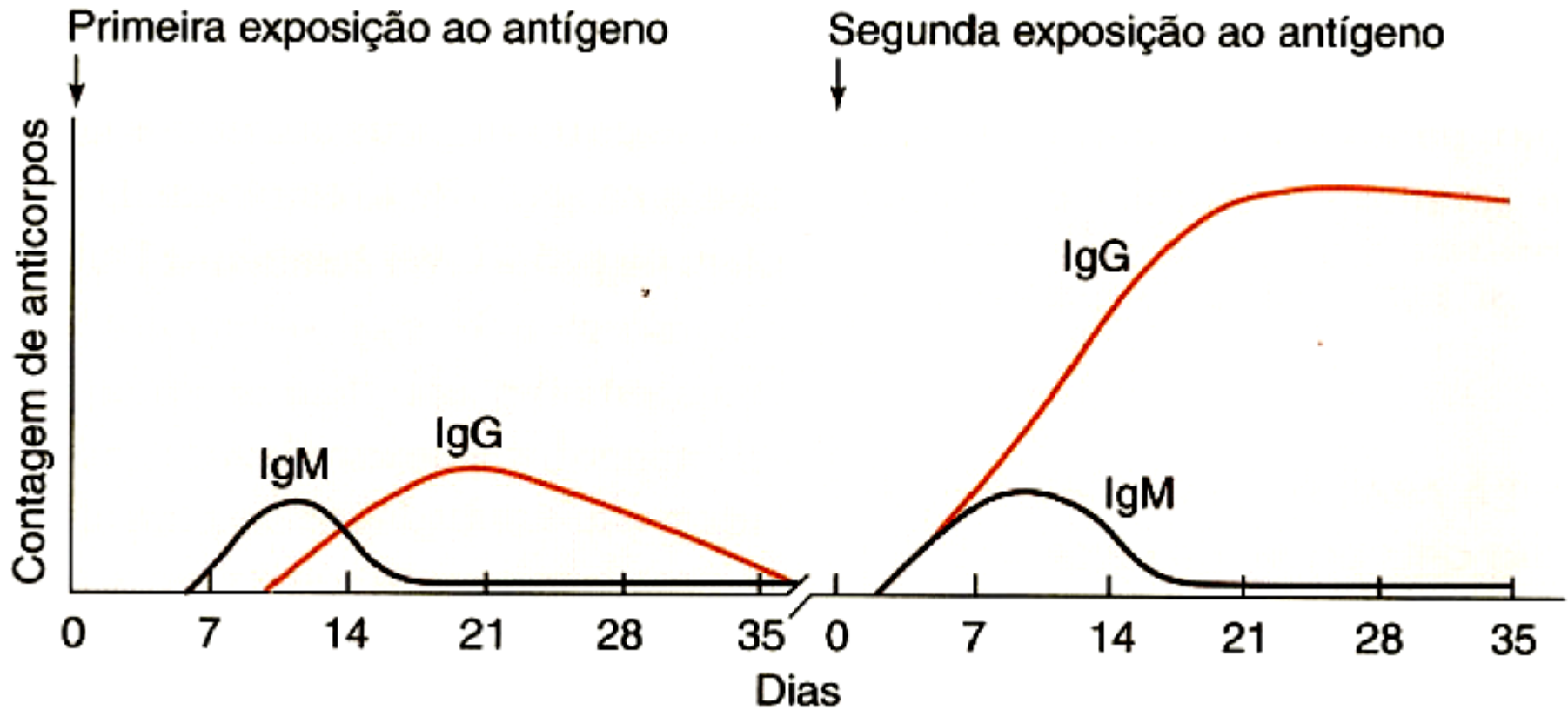
-IgE: Respostas alérgicas, facilitando a liberação de histamina pelos mastócitos. Parasitas.

-IgM: Respostas imunes primárias e com os anticorpos que reagem aos antígenos do grupo sanguíneo.

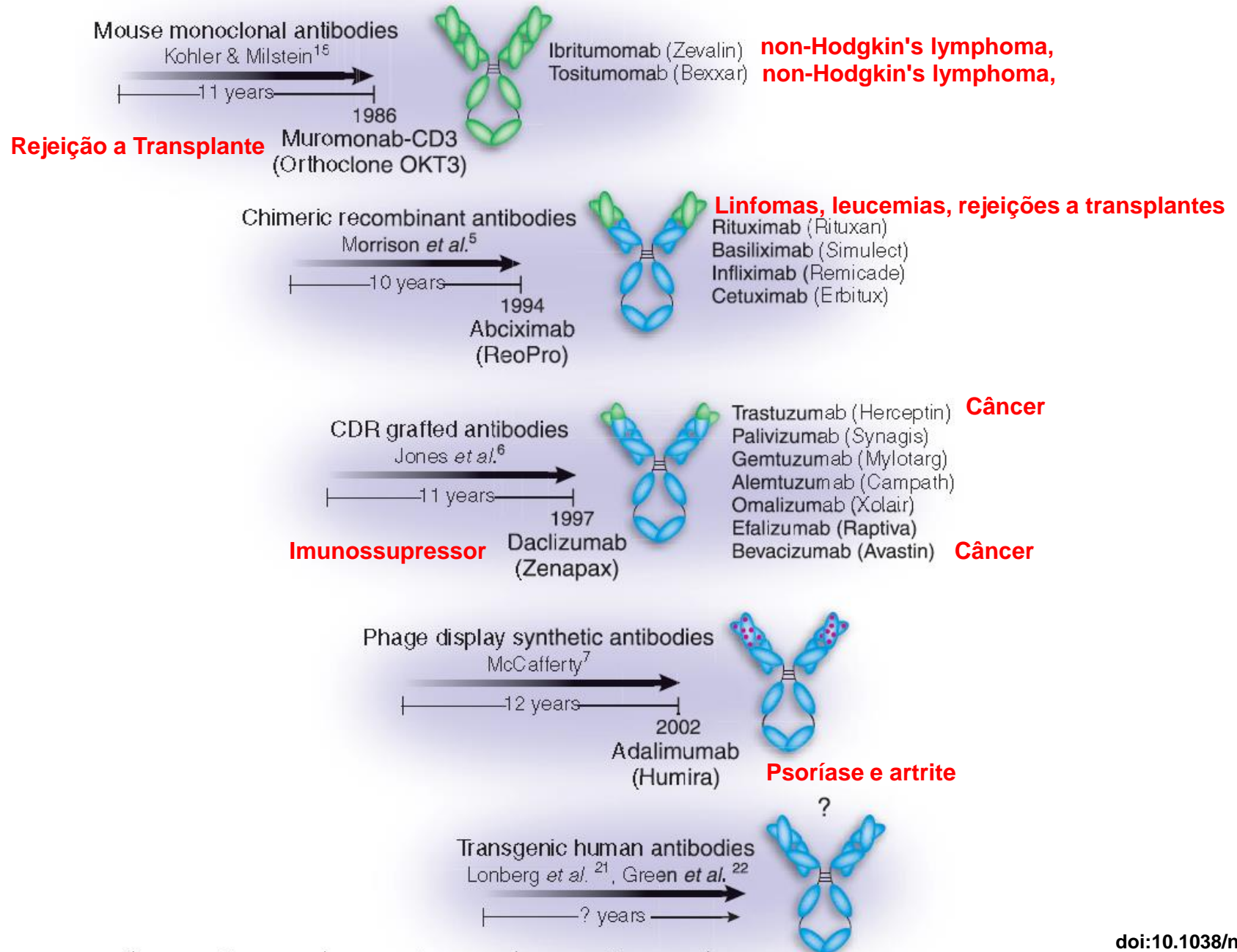
-IgD: Na superfície de linfócitos B junto a IgM. Papel desconhecido.



Síntese de anticorpo na resposta primária e secundária



Evolution of therapeutic antibody technology



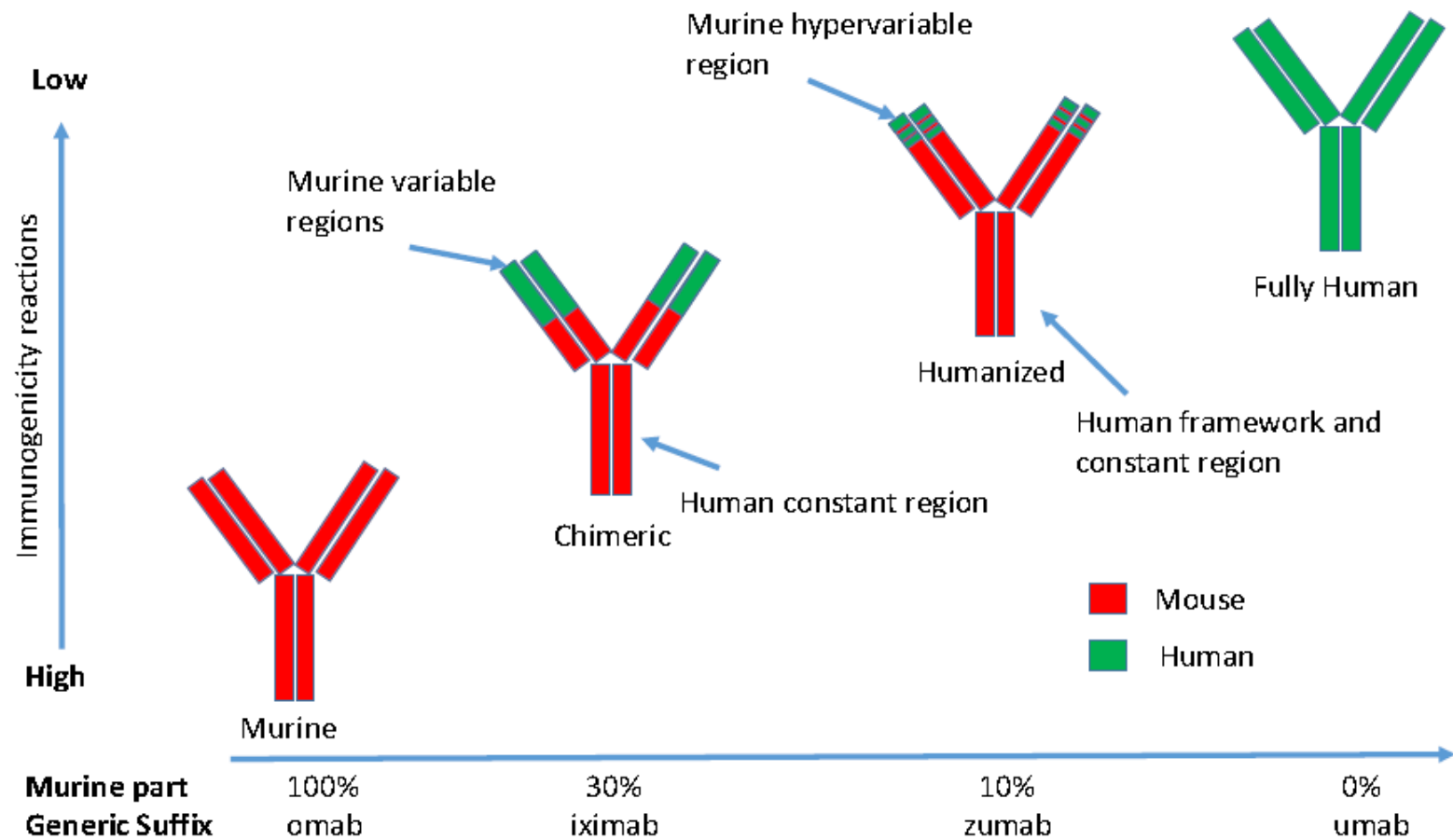


Fig. (1). Humanization of monoclonal antibodies.

Table 1 mAb drugs currently in human clinical testing that include sequences derived from human immunoglobulin transgenic mice

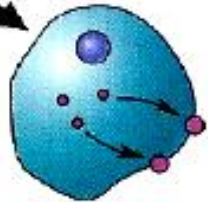
Target	Indication	Company (developer)	Company (technology)	Clinical trial phase
EGFR	Colorectal cancer and non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma	Amgen/Abgenix	Abgenix	2 and 3
CTLA-4	Melanoma and various other cancers	Medarex	Medarex	2 and 3
RANKL	Osteoporosis and treatment-induced bone loss	Amgen	Abgenix	3 and 3
CD4	Lymphoma	Genmab	Medarex	3
Interleukin-15	Rheumatoid arthritis	Amgen/Genmab	Medarex	2
CD30	Lymphoma	Medarex	Medarex	2
Tumor necrosis factor- α	Inflammatory disease	Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ, USA)	Medarex	2
Interleukin-12	Psoriasis and multiple sclerosis	Johnson & Johnson	Medarex	2
Prostate-specific membrane antigen	Prostate cancer	Medarex	Medarex	2
CTLA-4	Melanoma	Pfizer	Abgenix	2
CD20	Non-Hodgkin lymphoma	Genmab	Medarex	2
EGFR	Head and neck cancer	Genmab	Medarex	1/2
Undisclosed	Psoriasis	Genmab/Medarex	Medarex	1/2
Undisclosed	Autoimmune disease	Novartis (Basel)	Medarex	1/2
Undisclosed	Autoimmune disease	Novartis	Medarex	1/2
αv Integrins	Solid tumors	Johnson & Johnson	Medarex	1
Parathyroid hormone	Hyperparathyroidism	Abgenix	Abgenix	1
Connective tissue growth factor	Pulmonary fibrosis	Fibrogen (S. San Francisco, CA, USA)	Medarex	1
Undisclosed	Undisclosed	Pfizer	Abgenix	1
Undisclosed	Undisclosed	Amgen	Medarex	1
CD89 ^a	Solid tumors	Medarex	Medarex	1
Undisclosed	Undisclosed	Pfizer	Abgenix	1
Dendritic cell mannose receptor ^b	Human gonadotropin-positive cancers	Medarex	Medarex	1
TRAIL-R2	Solid tumors	Human Genome Sciences (Rockville, MD, USA)	Kirin	1

Função do Linfócito T

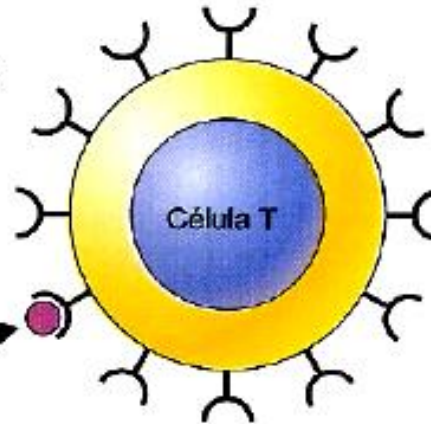
① Ingestão do antígeno (patógeno) pelo macrófago



Os antígenos são empurrados para a superfície da membrana do macrófago (apresentação de antígeno)

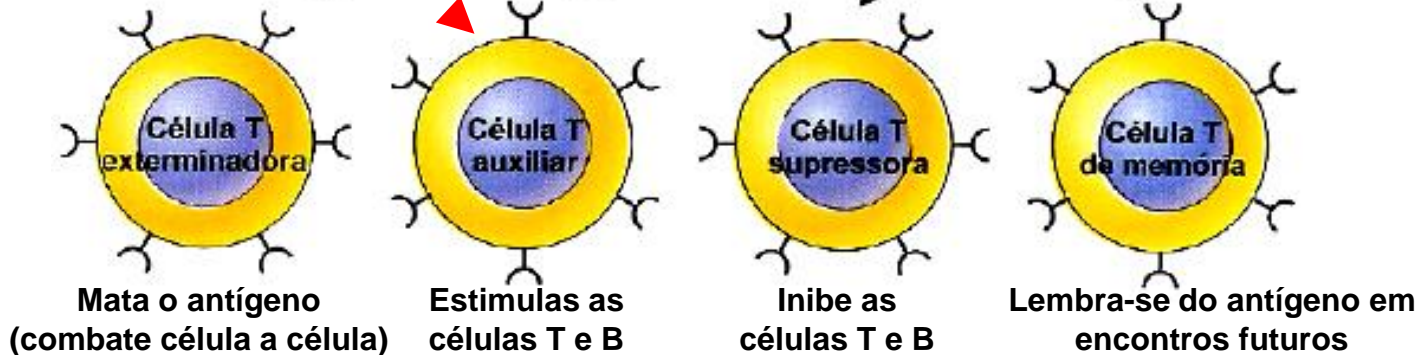


② Ativação da célula T

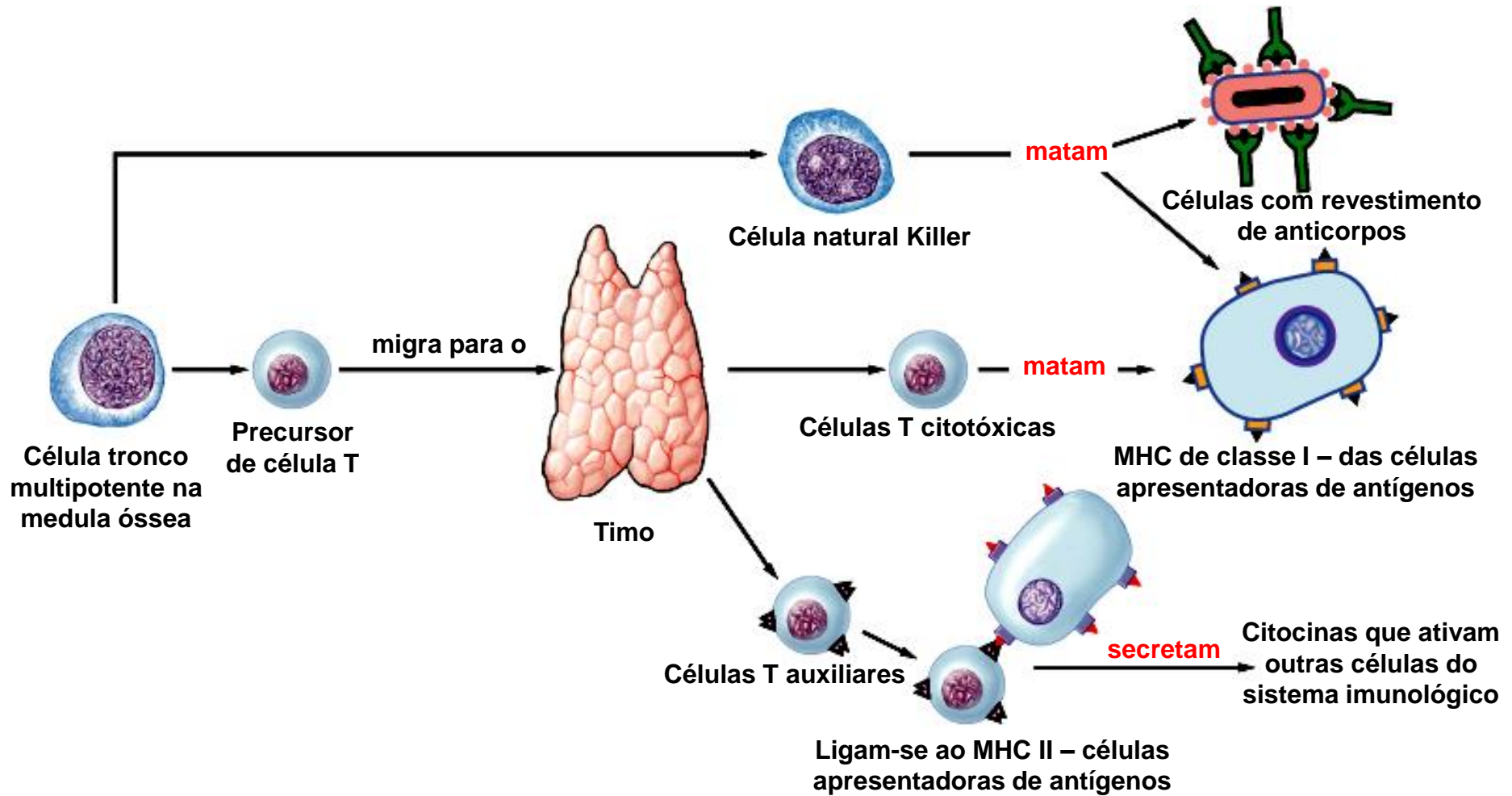


Alvo do vírus HIV

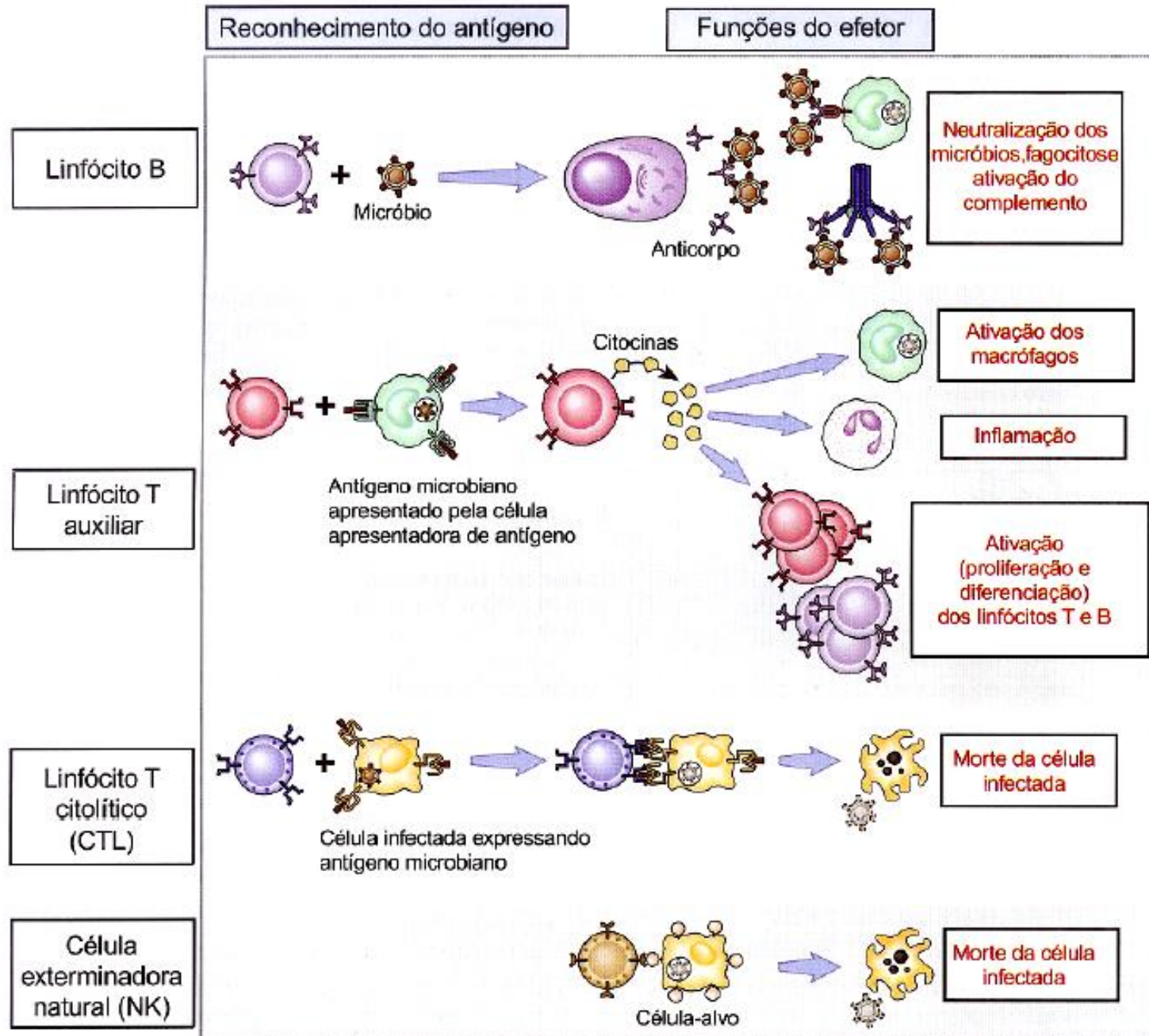
③ Produção de um clone



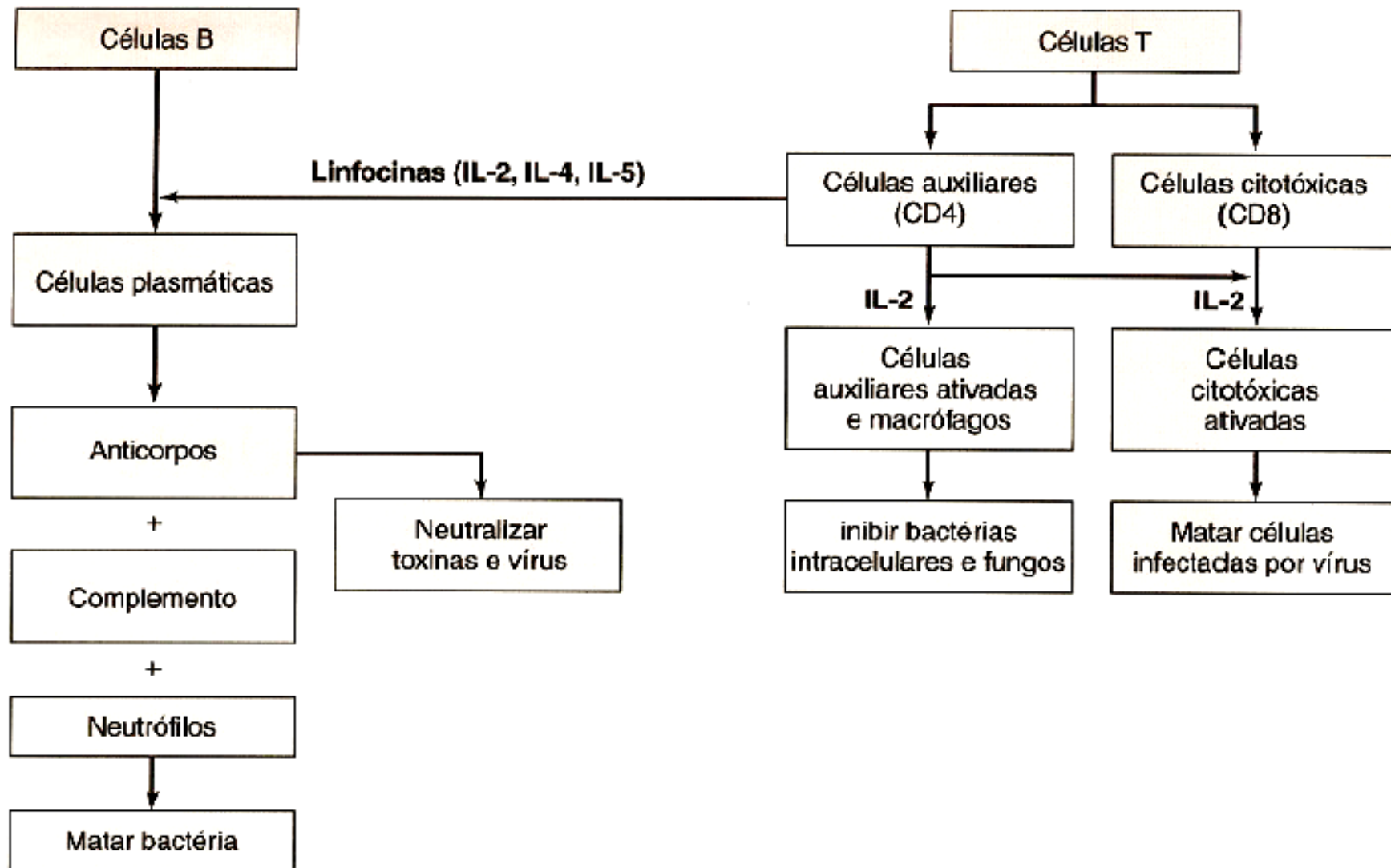
Célula T citotóxica (exterminadora) e Célula natural killer



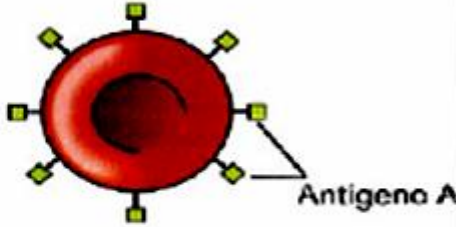
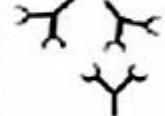
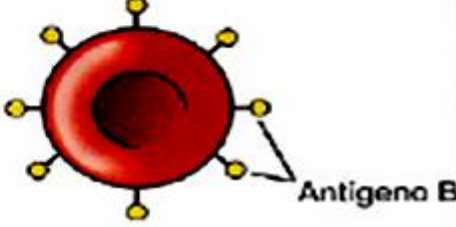
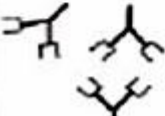
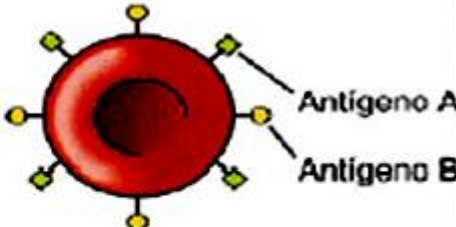

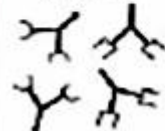
Atividade e Interação dos linfócitos



Interações entre os componentes do sistema imunológico

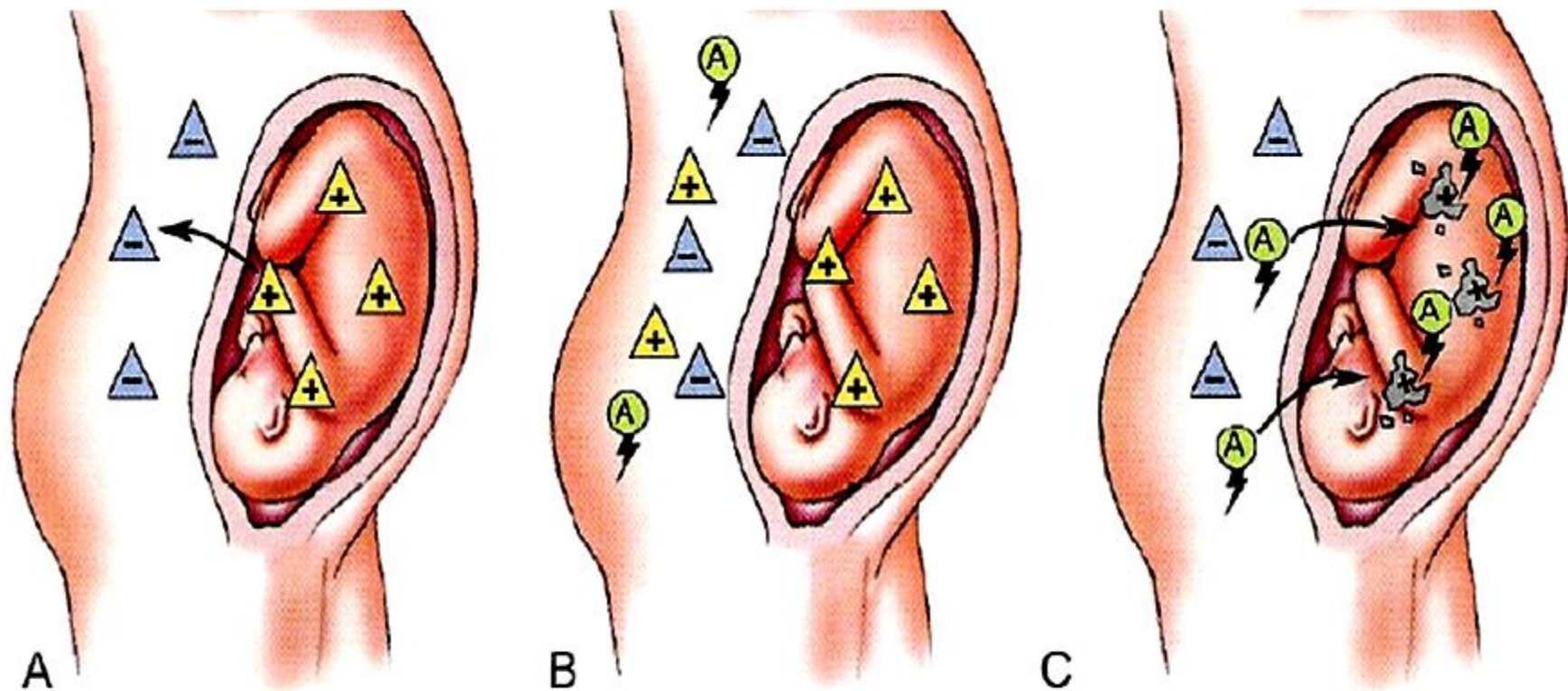


Grupo sanguíneo ABO

Tipo sanguíneo	Antígeno (membrana do eritrócito)	Anticorpo (plasma)	Pode receber sangue de	Pode doar sangue para
A (40%)		Anticorpos anti-B 	A, O	A, AB
B (10%)		Anticorpos anti-A 	B, O	B, AB
AB* (4%) (RU)		Sem anticorpos	A, B, AB, O	AB
O† (46%) (DU)		Ambos os anticorpos anti-A e anti-B 	O	O, A, B, AB

Sistema de classificação Rh

Eritroblastose fetal







A

B

C

Primeira gestação

Segunda gestação: Mãe sensibilizada

-  Rh- eritrócito da mãe
-  Rh+ eritrócito do feto com antígeno Rh na superfície
-  Anticorpo anti-Rh produzido contra o eritrócito Rh+
-  Hemólise do eritrócito Rh+



fscha@usp.br

2024