

DCA

Departamento de Engenharia de
Computação e Automação Industrial



Faculdade de Engenharia
Elétrica e de Computação



Unicamp

Aspectos estruturais e operacionais do sistema imunológico

IA013 – Introdução à Computação Natural
Tópico 5 – Sistemas Imunológicos Artificiais - Parte 1

Fernando J. Von Zuben & Levy Boccato

Alguns conceitos básicos de microbiologia

Microscopia

- A invenção do microscópio é atribuída aos holandeses Hans Janssen e Zacharias Janssen, fabricantes de óculos que viveram no final do século XVI. Com as suas observações eles descobriram em 1590 que duas lentes montadas apropriadamente em um tubo, tinham capacidade de ampliar as imagens, permitindo a observação de objetos pequenos, invisíveis a olho nu. Contudo, não há registro de que os Janssen tenham utilizado este aparelho com finalidades científicas.

Alguns conceitos básicos de microbiologia

Microscopia

- O primeiro pesquisador a registrar suas observações foi o holandês Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723). Usando microscópios de sua própria construção, dotados de lente única (microscópio simples), observou e relatou as formas e o comportamento dos microorganismos, sendo por isso considerado o pai da Microbiologia.
- São de sua autoria as primeiras descrições de protozoários, bactérias e espermatozoides.

Alguns conceitos básicos de microbiologia

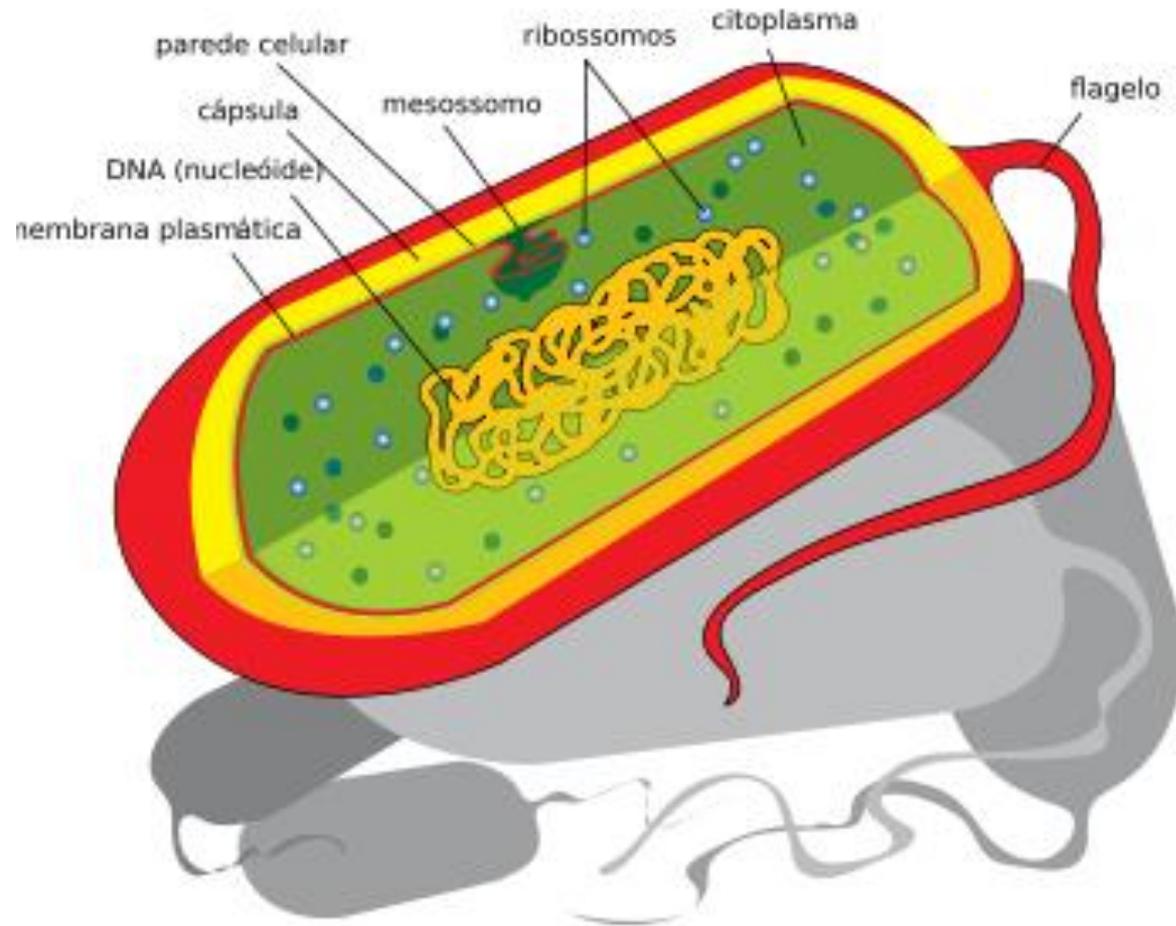
Descoberta da célula

- A descoberta da célula, no entanto, é creditada ao inglês Robert Hooke (1635 – 1703). Entre as diversas observações que realizou, Hooke estudou finíssimas fatias de cortiça, tentando entender as propriedades de leveza e compressibilidade desse material.
- Os trabalhos dos primeiros citologistas permaneceram muito tempo como simples observações isoladas. Somente 150 anos mais tarde (em 1839), quando a biologia já estava mais desenvolvida, é que se chegou à conclusão de que as células são as unidades que constituem praticamente todos os seres vivos.

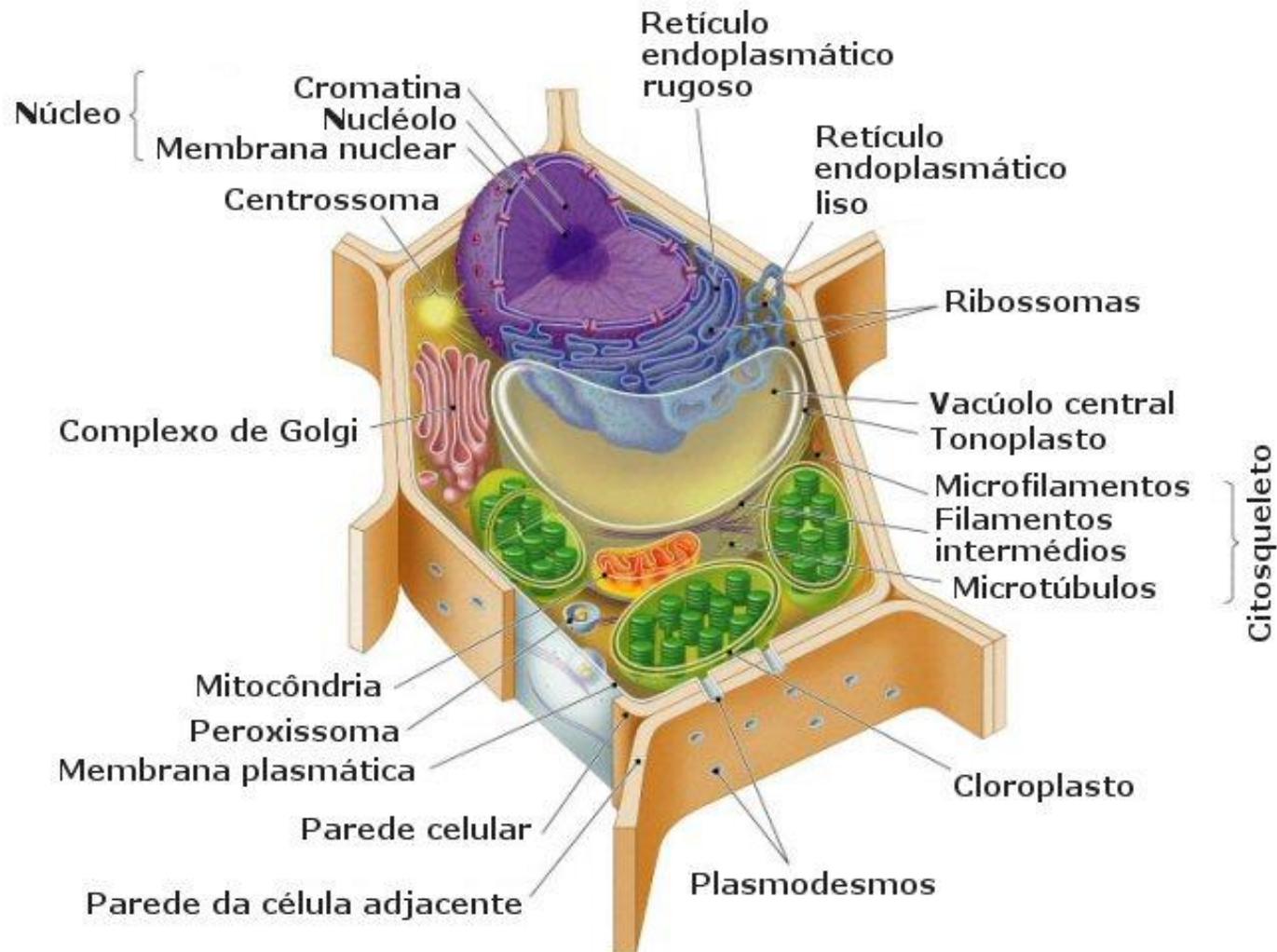
Eucarioto × Procarioto

- Eucarioto: Organismo composto por uma ou mais células que possuem núcleo distinto, envolvido por membrana nuclear.
- Procarioto: Organismo formado (geralmente) por uma única célula desprovida de membrana nuclear.

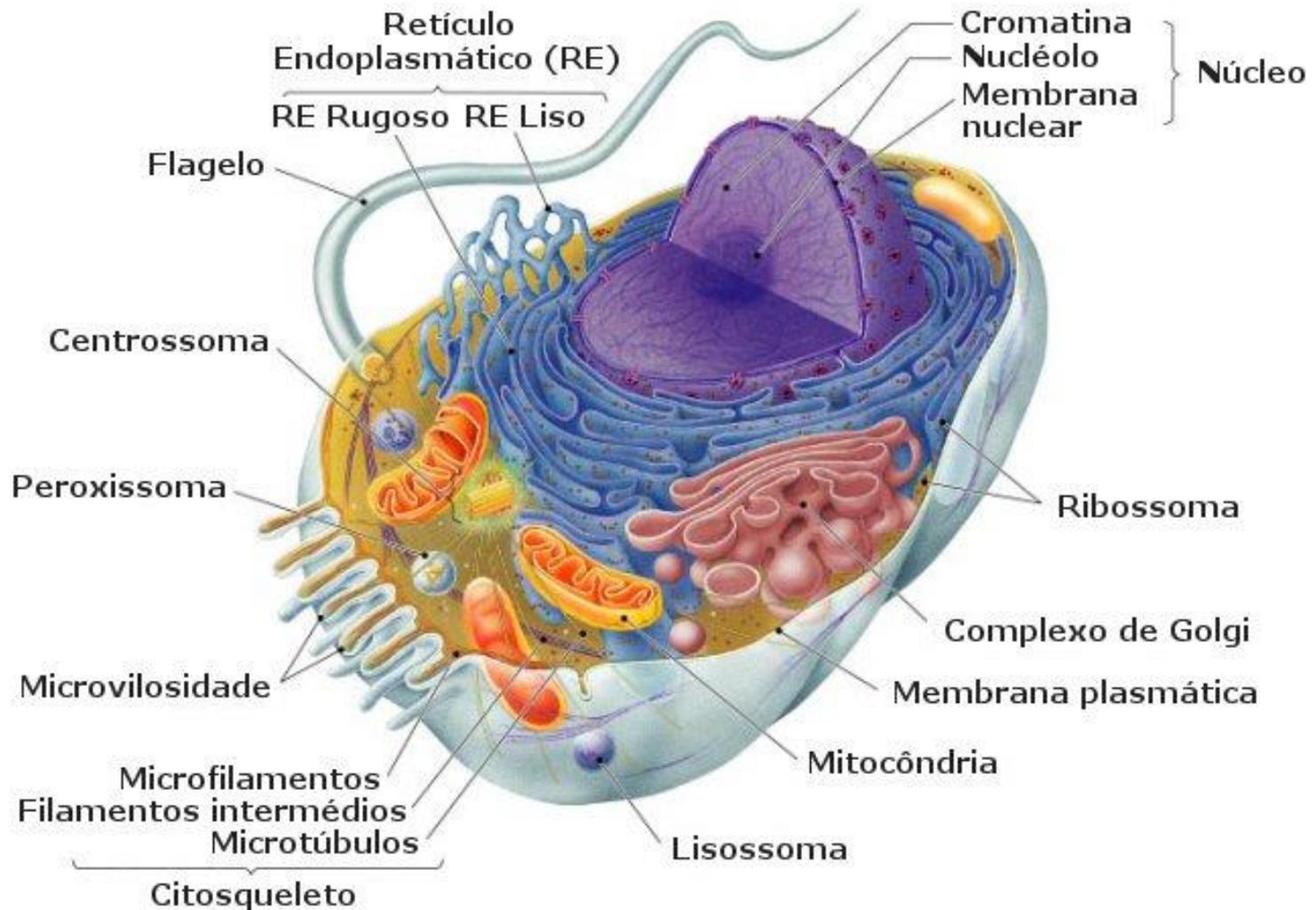
Célula procariótica



Célula eucariótica vegetal



Célula eucariótica animal



Histórico – Sistemas Imunológicos

- Edward Jenner (1796): vacinação contra a varíola, mesmo sem ter noção de agentes infecciosos que causam doenças.
- Em 1979 a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou a erradicação da varíola.
- Robert Koch (1843-1910) provou por volta de 1880 que as doenças infecciosas eram causadas por microrganismos, cada um responsável por uma determinada enfermidade ou patologia.

Histórico – Sistemas Imunológicos

- São reconhecidas hoje quatro grandes categorias de microrganismos causadores de doença ou patógenos:
 - vírus;
 - bactérias;
 - fungos;
 - protozoários;além de outros organismos eucariotos parasitas.
- Louis Pasteur (por volta de 1880): vacina anti-rábica.
- Emil von Behring e Shibasaburo Kitasato (1890): descobriram que o soro dos indivíduos vacinados continham substâncias que se ligavam especificamente aos agentes infecciosos, as quais chamaram de anticorpos.

Histórico – Sistemas Imunológicos

- Ficou clara a ocorrência de uma resposta imune adaptativa, obtida como reação à presença de patógenos específicos e que, em muitos casos, conferia imunidade protetora contra reinfecções pelo mesmo agente infectante.
- Vale salientar que, em 1890, já se reconhecia a ocorrência de respostas imunes inatas, principalmente em função dos trabalhos do grande imunologista russo Elie Metchnikoff, o qual verificou que muitos microrganismos podiam ser ingeridos e digeridos por células fagocitárias, chamadas macrófagos (experimentos feitos com estrelas-do-mar).

Histórico – Sistemas Imunológicos

- Repare que os macrófagos estão prontamente disponíveis para combater uma ampla variedade de patógenos, sem requerer uma exposição prévia. Por outro lado, os anticorpos são específicos para o patógeno infectante e se especializam somente após a infecção.
- Os anticorpos presentes em um indivíduo refletem diretamente as infecções às quais ele foi exposto em sua história de vida.

Histórico – Sistemas Imunológicos

- As substâncias contra as quais anticorpos específicos podiam ser induzidos foram denominadas de antígenos, porque podem estimular a geração de anticorpos (anti=contra; gen=gerar).
- No entanto, hoje se sabe que nem toda resposta imune adaptativa envolve a produção de anticorpos e que o termo antígeno é usado em um sentido mais amplo, descrevendo qualquer substância capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico adaptativo.

Componentes do Sistema Imunológico

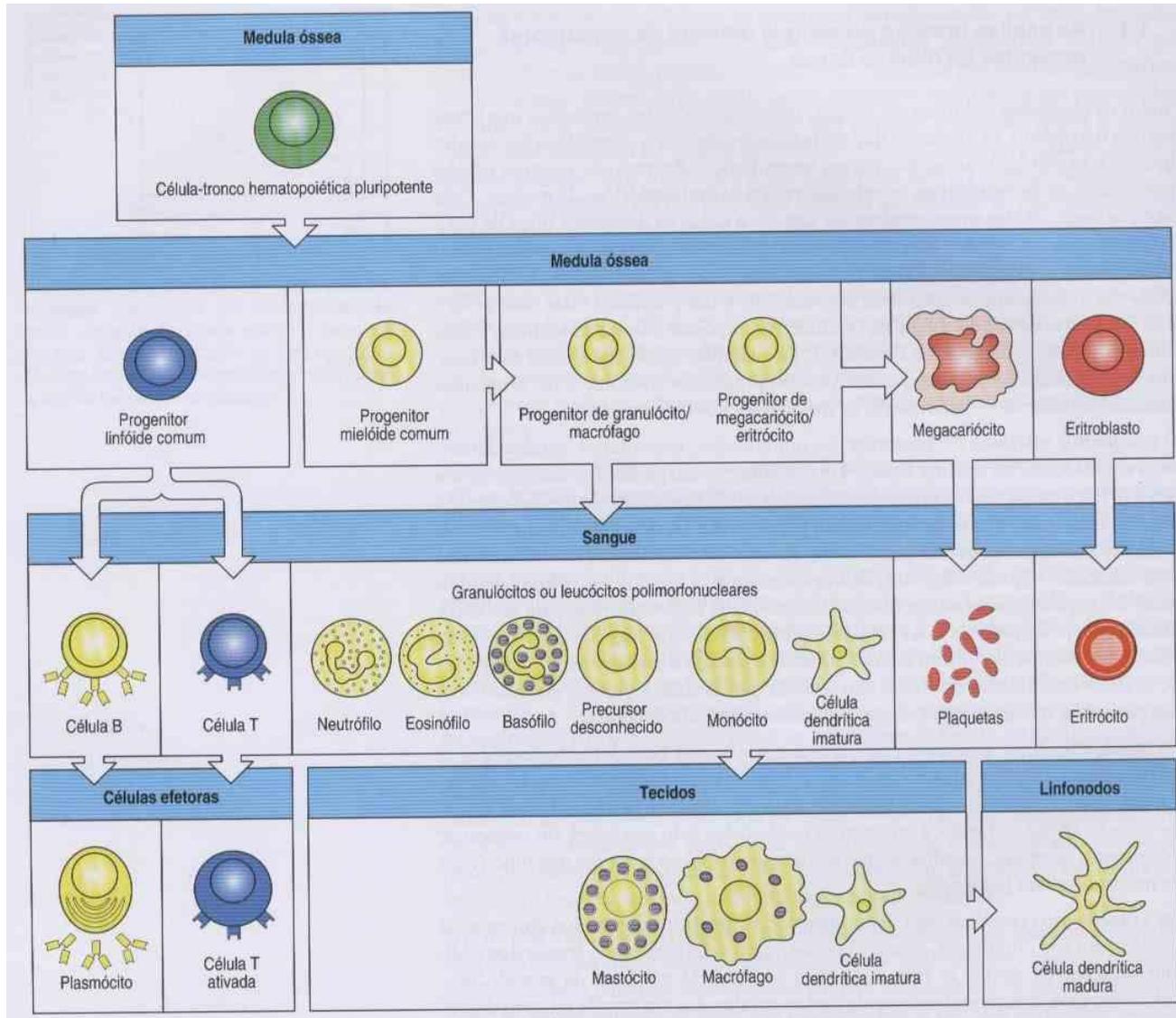
- Tanto a imunidade inata como as respostas adaptativas dependem da atividade de **células brancas** do sangue, os **leucócitos**.
- Todos os elementos celulares do sangue, inclusive as **células vermelhas** que transportam o oxigênio (hemácias ou eritrócitos), as **plaquetas**, que deflagram a coagulação sanguínea nos tecidos lesados, e as **células brancas** do sistema imunológico, derivam das mesmas células precursoras ou progenitoras, denominadas **células-tronco hematopoiéticas pluripotenciais**, as quais são produzidas na medula óssea.

Componentes do Sistema Imunológico

Células Mediadoras

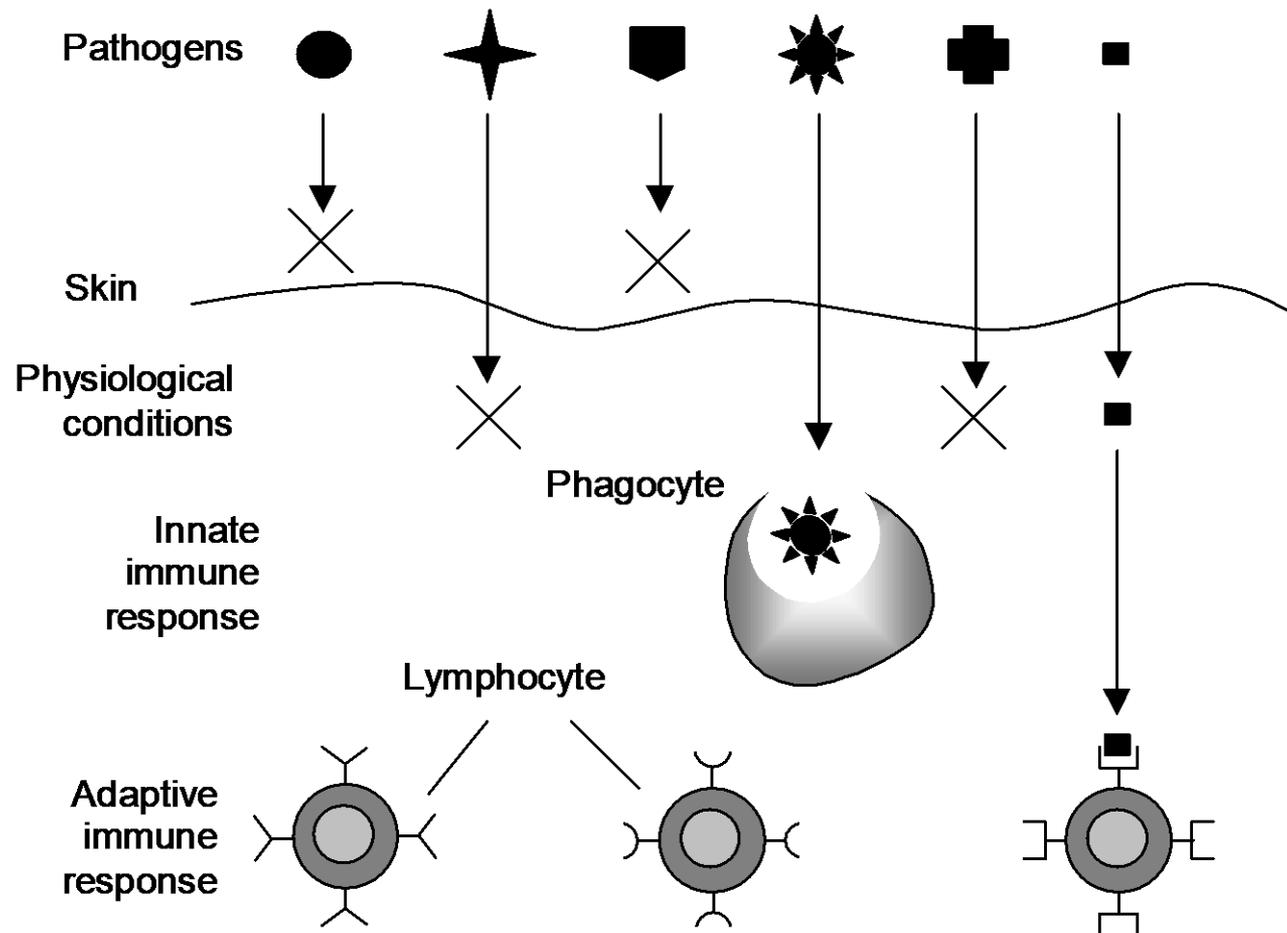
Progenitor da Célula Mediadora		Célula Mediadora	Imunidade	
Célula-tronco hematopoietica	Progenitor Mielóide	Macrófago	Inata	
		Célula Dendrítica		
		Mastócito		
		Granulócito		Neutrófilo
				Eosinófilo
				Basófilo
Progenitor Linfóide Comum	Célula T	Adaptativa		
	Célula B			

Componentes do Sistema Imunológico



Sistema multicamadas

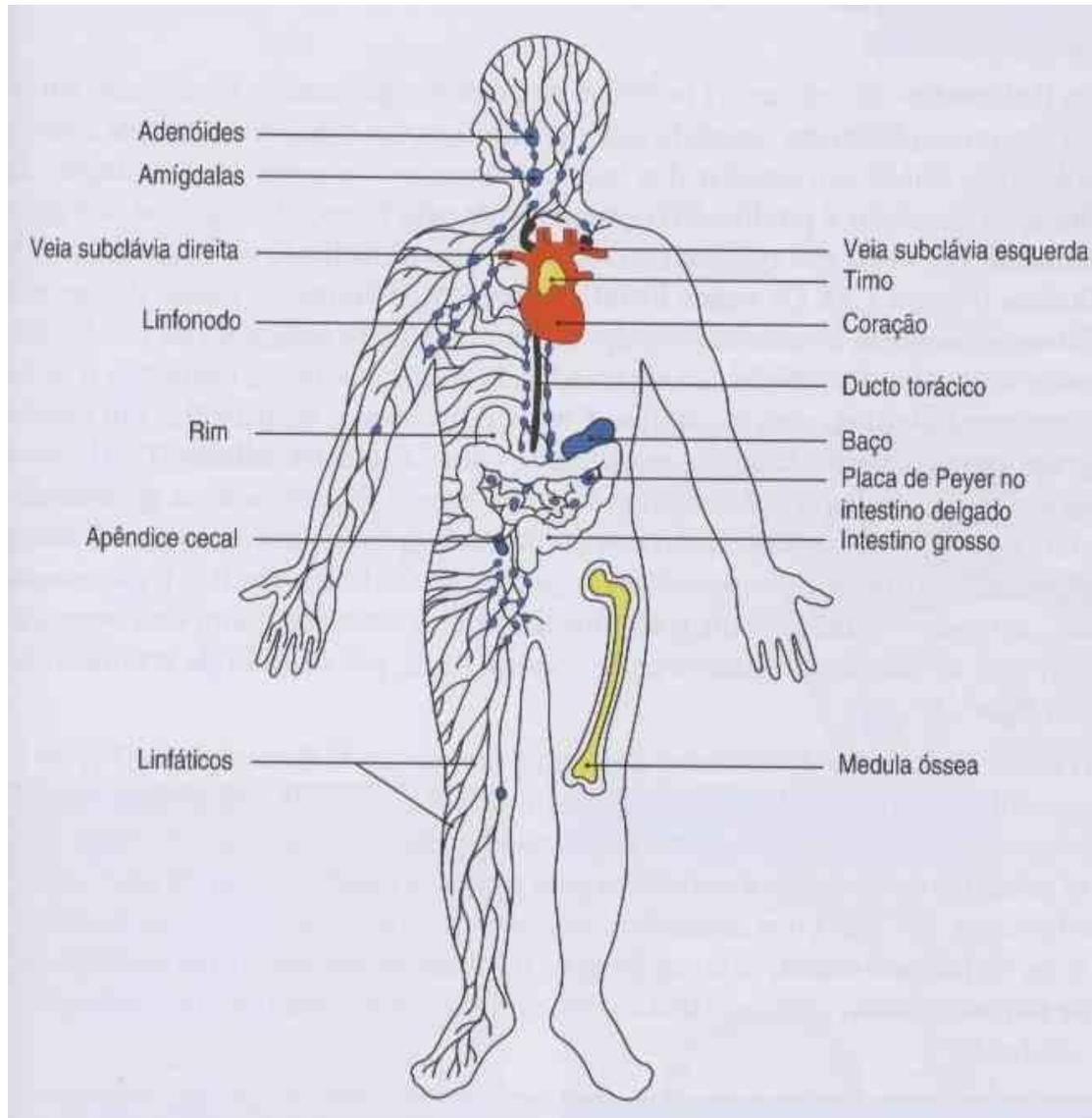
Imunidade Inata e Imunidade Adaptativa



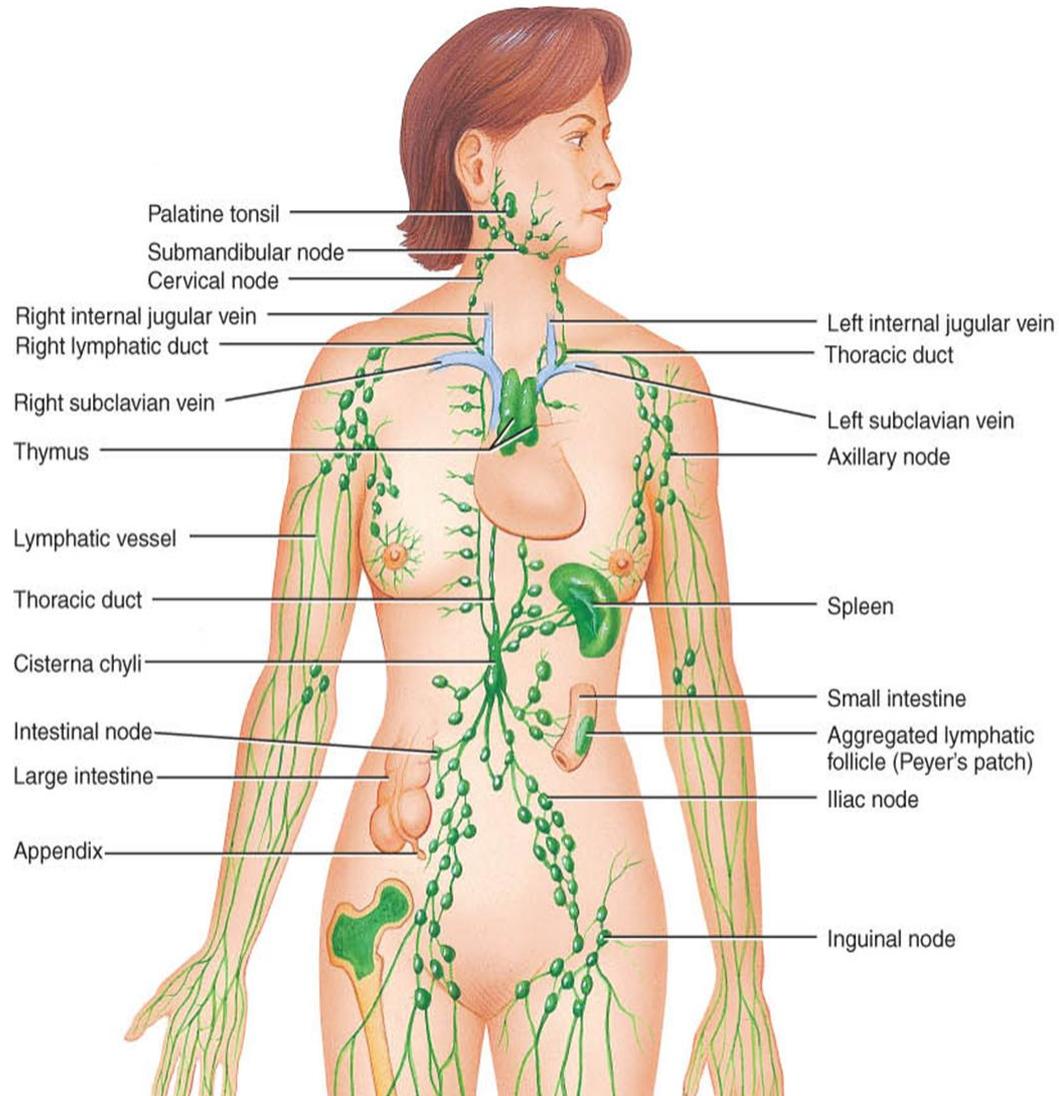
Órgãos Linfoides

- Os órgãos linfoides são tecidos organizados que contêm grandes quantidades de linfócitos. Nesses órgãos, as interações que os linfócitos têm com as células não-linfoides são importantes para o desenvolvimento dos linfócitos, para o início da resposta imune adaptativa e para a manutenção dos linfócitos. Eles são divididos em:
 - Órgãos linfoides centrais ou primários, onde são maturados os linfócitos: medula óssea e timo;
 - Órgãos linfoides periféricos ou secundários, onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas e onde os linfócitos são mantidos.

Órgãos Linfoides



Órgãos Linfoides



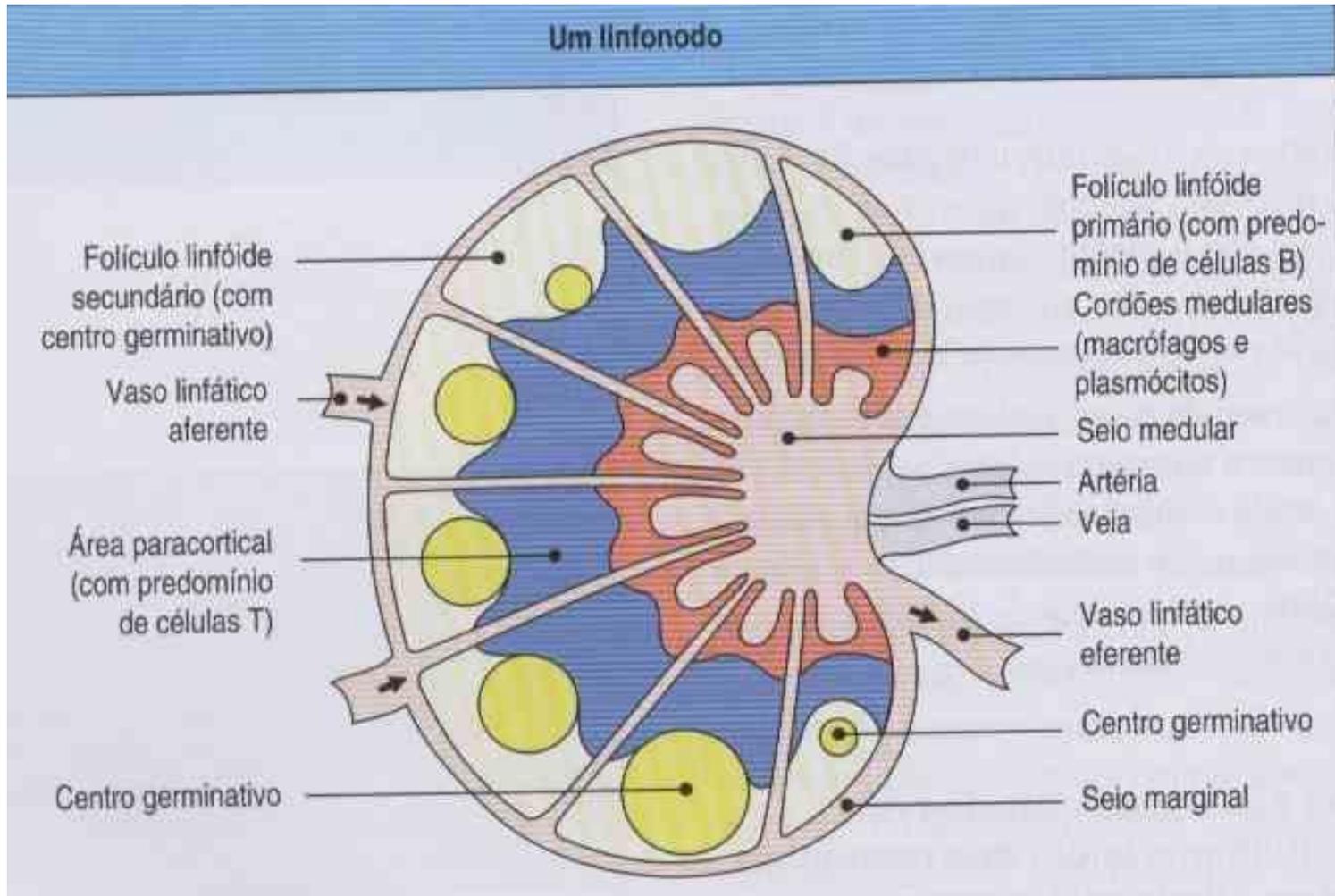
Operação e Função

- Os linfócitos B e T são gerados na medula óssea (*bone marrow*), mas apenas os linfócitos B ali se diferenciam. Os linfócitos T migram para o timo, onde sofrem um processo de amadurecimento. Uma vez completada sua maturação celular, os dois tipos de linfócitos entram na corrente sanguínea, migrando para os órgãos linfoides periféricos.
- Os microrganismos patogênicos podem penetrar no hospedeiro por muitas portas de entrada, instalando o processo infeccioso em qualquer lugar, mas o encontro do antígeno com os linfócitos acontecerá nos órgãos linfoides periféricos: os linfonodos, o baço e vários tecidos linfoides associados às superfícies mucosas (amígdalas, placas de Peyer, apêndice cecal, revestimento brônquico).

Operação e Função

- Os linfonodos são estruturas linfoides localizadas em pontos de convergência dos vasos do sistema linfático, os quais representam um extenso sistema de vasos que coletam o fluido extracelular dos tecidos, fazendo-o retornar ao sangue. Este fluido extracelular é produzido continuamente pela filtração do sangue, e é chamado linfa. Os vasos linfáticos aferentes drenam o fluido dos tecidos, carregando os antígenos e as células portadoras de antígenos de tecidos infectados aos linfonodos, onde são capturados e estimulam respostas adaptativas.
- Portanto, os órgãos linfoides periféricos são especializados na captura do antígeno para possibilitar o início das respostas imunes adaptativas e fornecer os sinais que sustentam os linfócitos circulantes.

Linfonodo



Operação e Função

- Os vasos linfáticos drenam o fluido extracelular como linfa através dos linfonodos para o ducto torácico, através do qual a linfa retorna à corrente sanguínea, desembocando na veia subclávia esquerda. Os linfócitos que circulam no sangue entram nos órgãos linfoides periféricos e são eventualmente carregados pela linfa ao ducto torácico, retornando para a corrente circulatória.
- Portanto, os linfócitos estão em contínua recirculação pelos órgãos linfoides periféricos, aos quais o antígeno é também encaminhado, vindo de todos os locais de infecção, primariamente dentro de macrófagos e células dendríticas.
- Dentro dos órgãos linfoides, células especializadas, como as células dendríticas maduras, apresentam o antígeno para os linfócitos.

Algumas definições

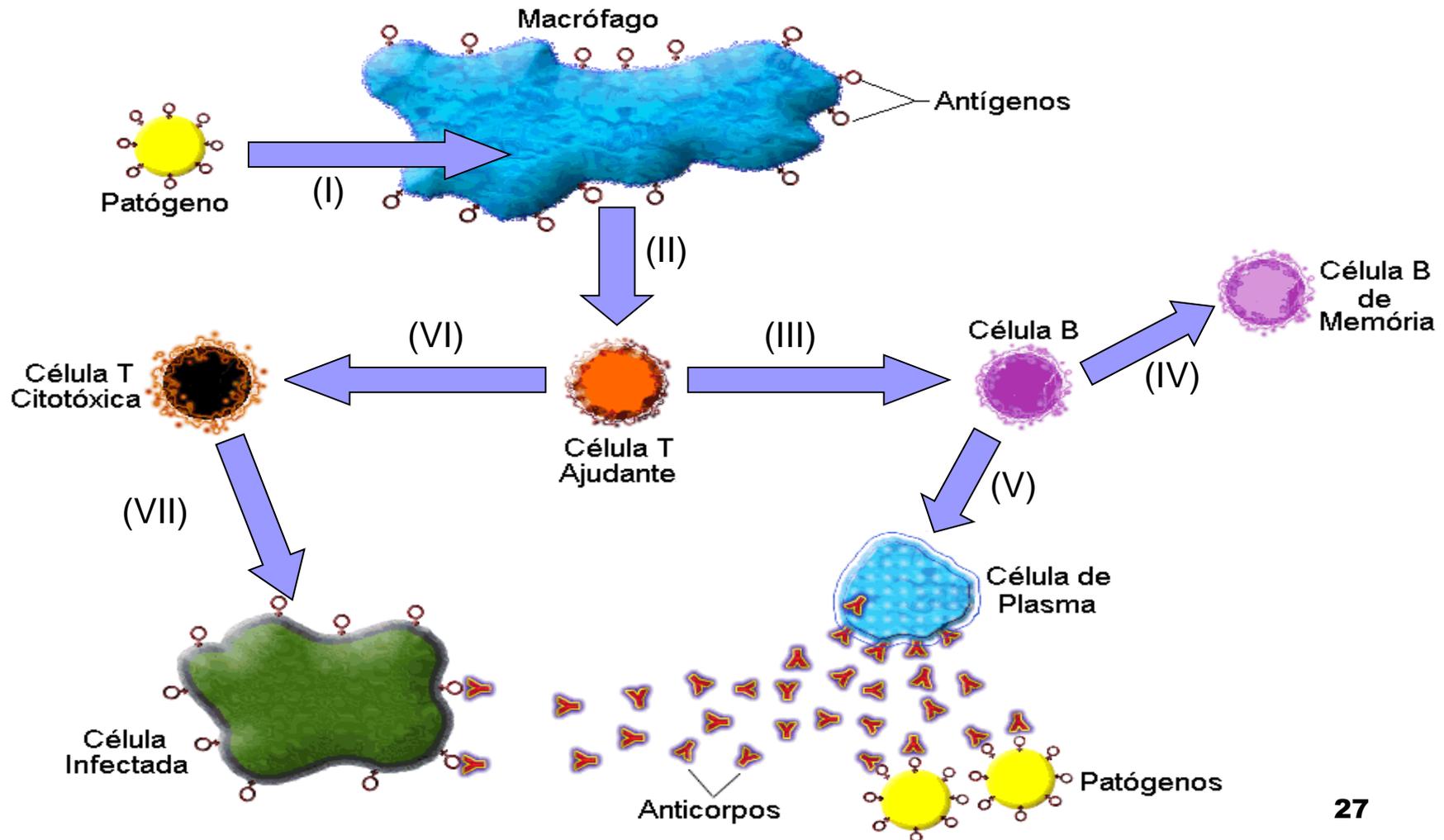
- Infecção: penetração, desenvolvimento e multiplicação de seres inferiores no organismo de hospedeiro, de que podem resultar, para este, consequências variadas, habitualmente nocivas, em grau maior ou menor.
- Patógeno: substância capaz de produzir doenças.
- APCs: células apresentadoras de antígenos, pertencentes ao sistema imune inato.

Algumas definições

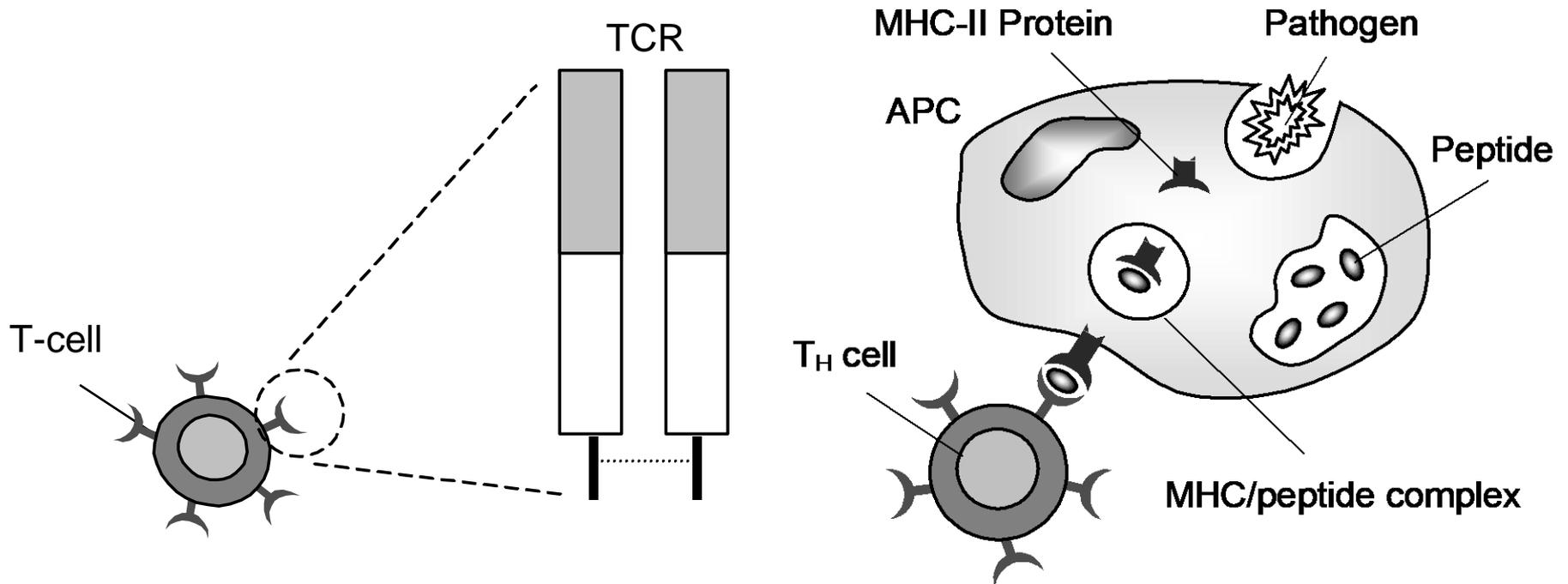
- Antígeno: qualquer substância a que, em circunstâncias favoráveis, um indivíduo é exposto, e que pode produzir uma resposta imunológica específica, com a formação de anticorpos específicos ou de linfócitos T especificamente sensibilizados, ou ambos.
- Anticorpo: gamaglobulina formada como resposta a estímulo imunogênico e capaz de interagir com o antígeno que levou à sua síntese, ou com outro estreitamente relacionado com ele. São excretados por células plasmáticas derivadas de linfócitos B.

Sistema Imunológico Natural

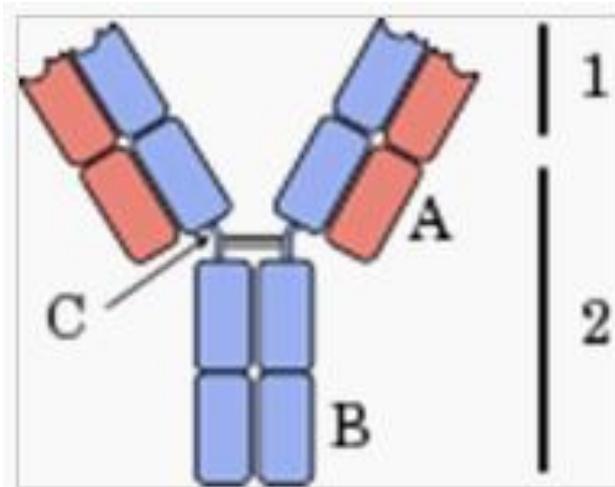
Resposta Imunológica



Ativação de células T



Estrutura e operação do anticorpo



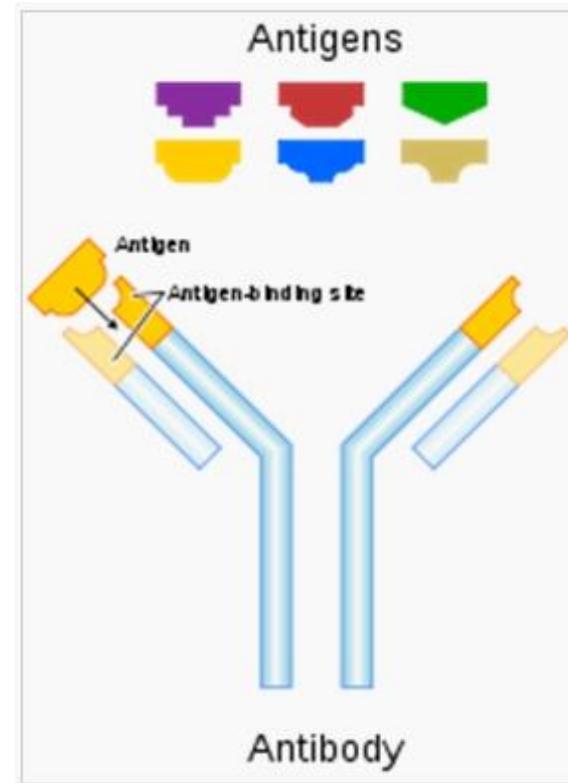
A) Cadeia leve

B) Cadeia pesada

C) Pontes dissulfeto

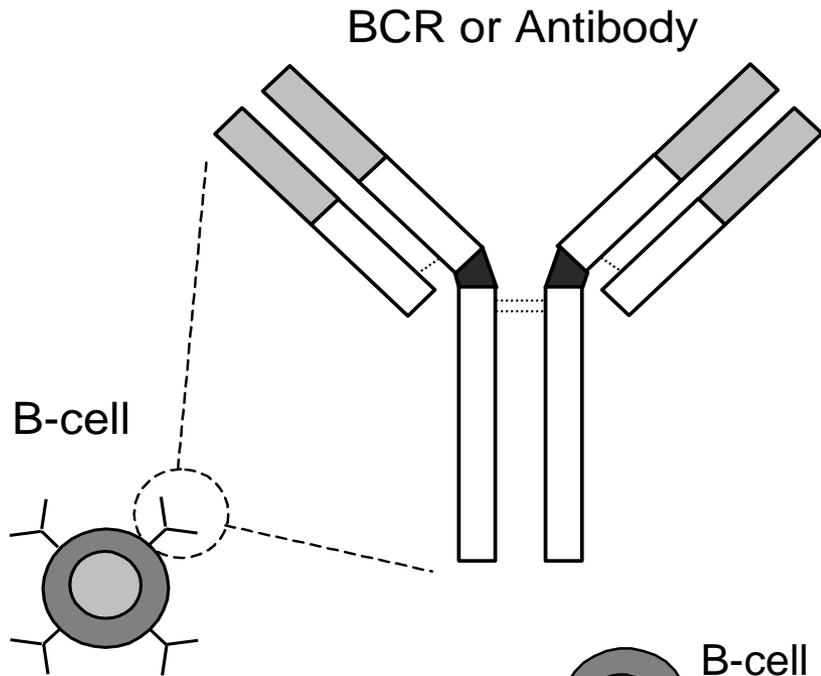
1) Região variável

2) Região Constante

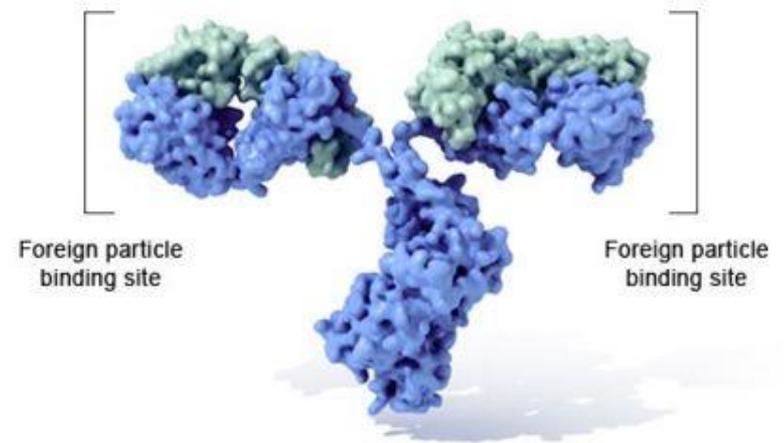


Visão pictórica da ligação de um anticorpo a um antígeno.

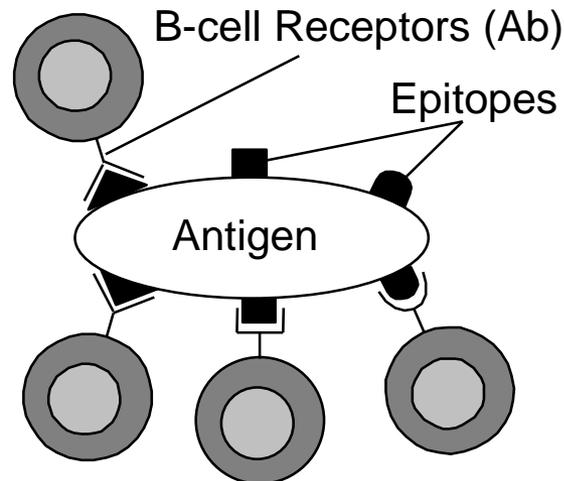
Estrutura e operação do anticorpo



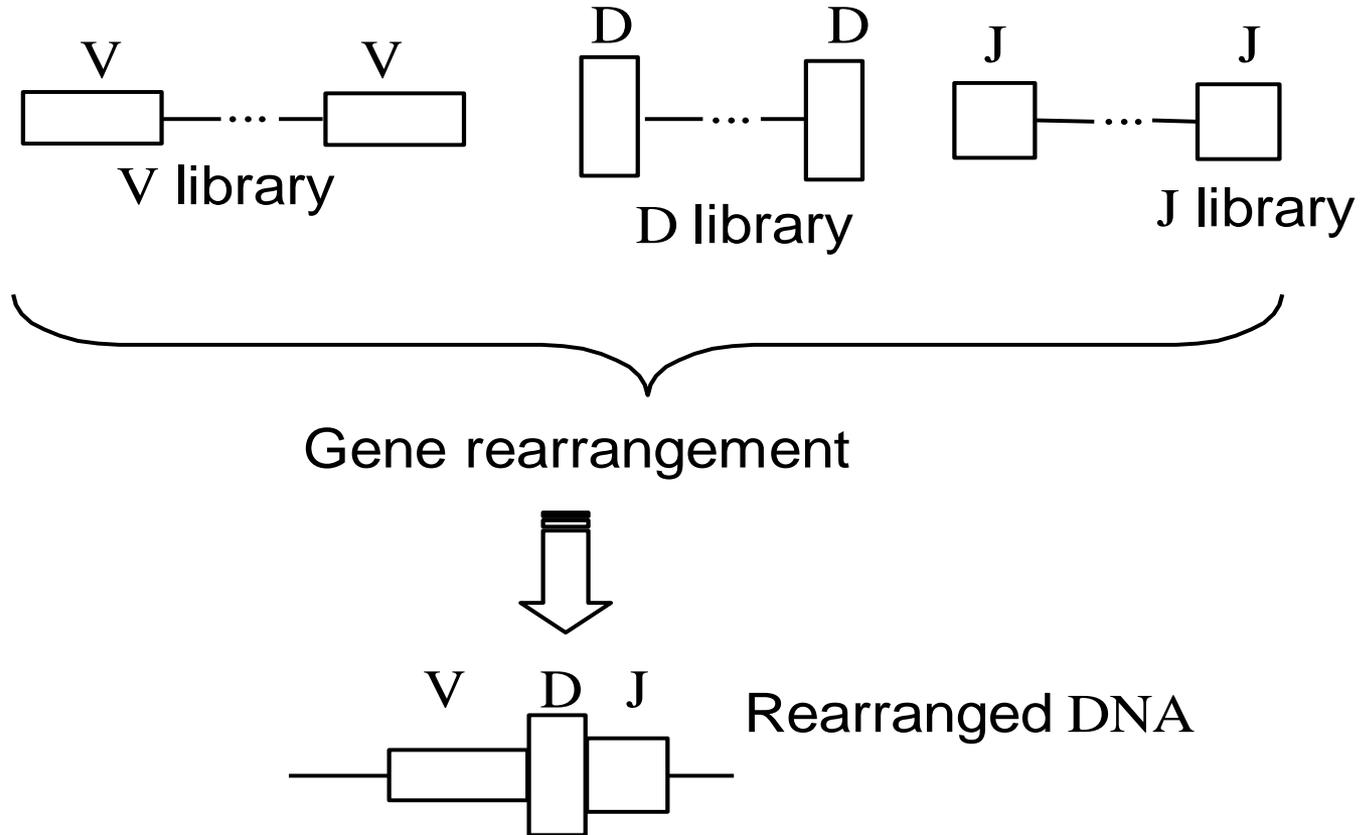
Immunoglobulin G (IgG)



U.S. National Library of Medicine



Estrutura do anticorpo – região variável



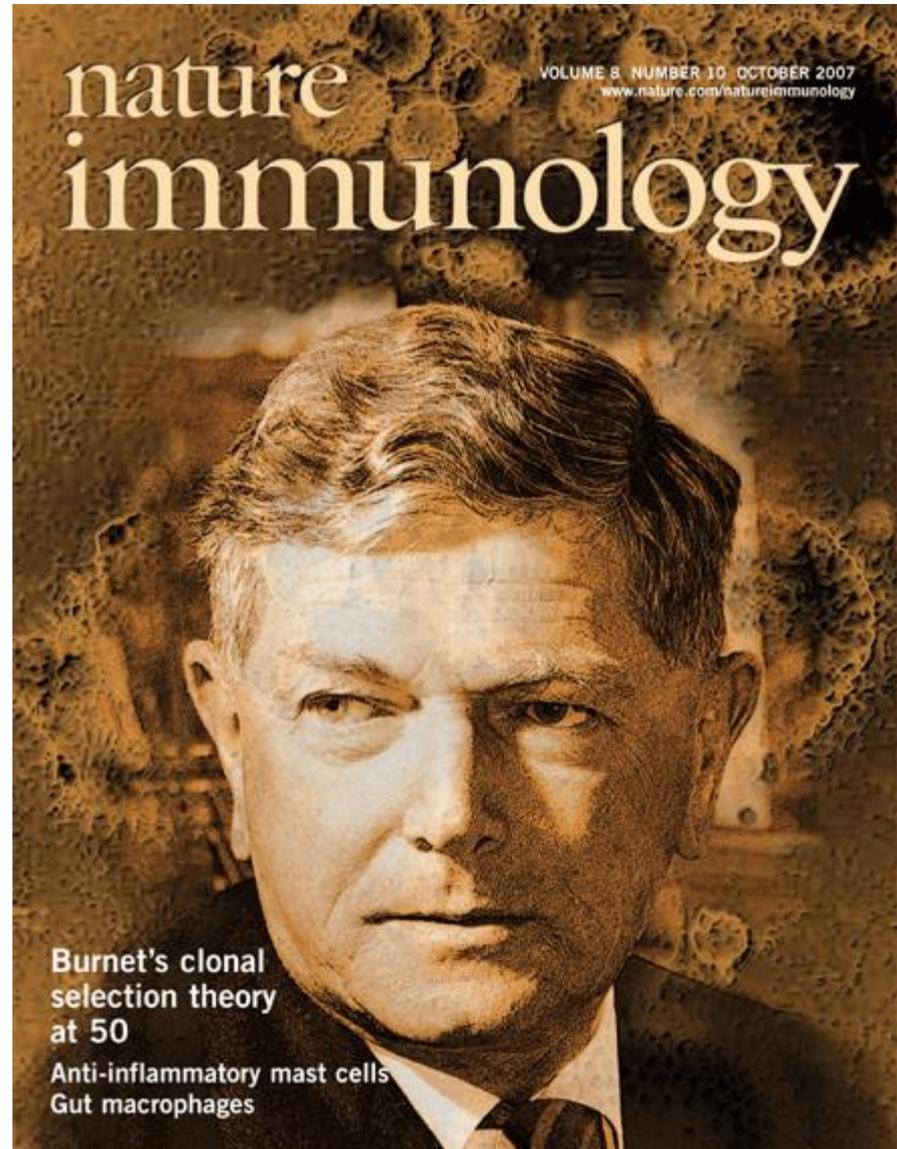
Sistema Imunológico Natural

Princípio da Seleção Clonal (Burnet, 1955)

- Quando um anticorpo possui alta afinidade com um dado antígeno, as células B que o produzem se multiplicam com maior velocidade através de *clonagem*;
- Durante esse processo, os novos clones gerados sofrem *hipermutação*, com taxas de variabilidade inversamente proporcionais à sua afinidade ao antígeno em questão;
- Dentre as novas células geradas, as que possuem maior afinidade com o antígeno são *selecionadas* e as demais suprimidas;
- Este processo de expansão clonal, hipermutação e seleção das células com receptores mais adaptados é denominado *Seleção Clonal*.

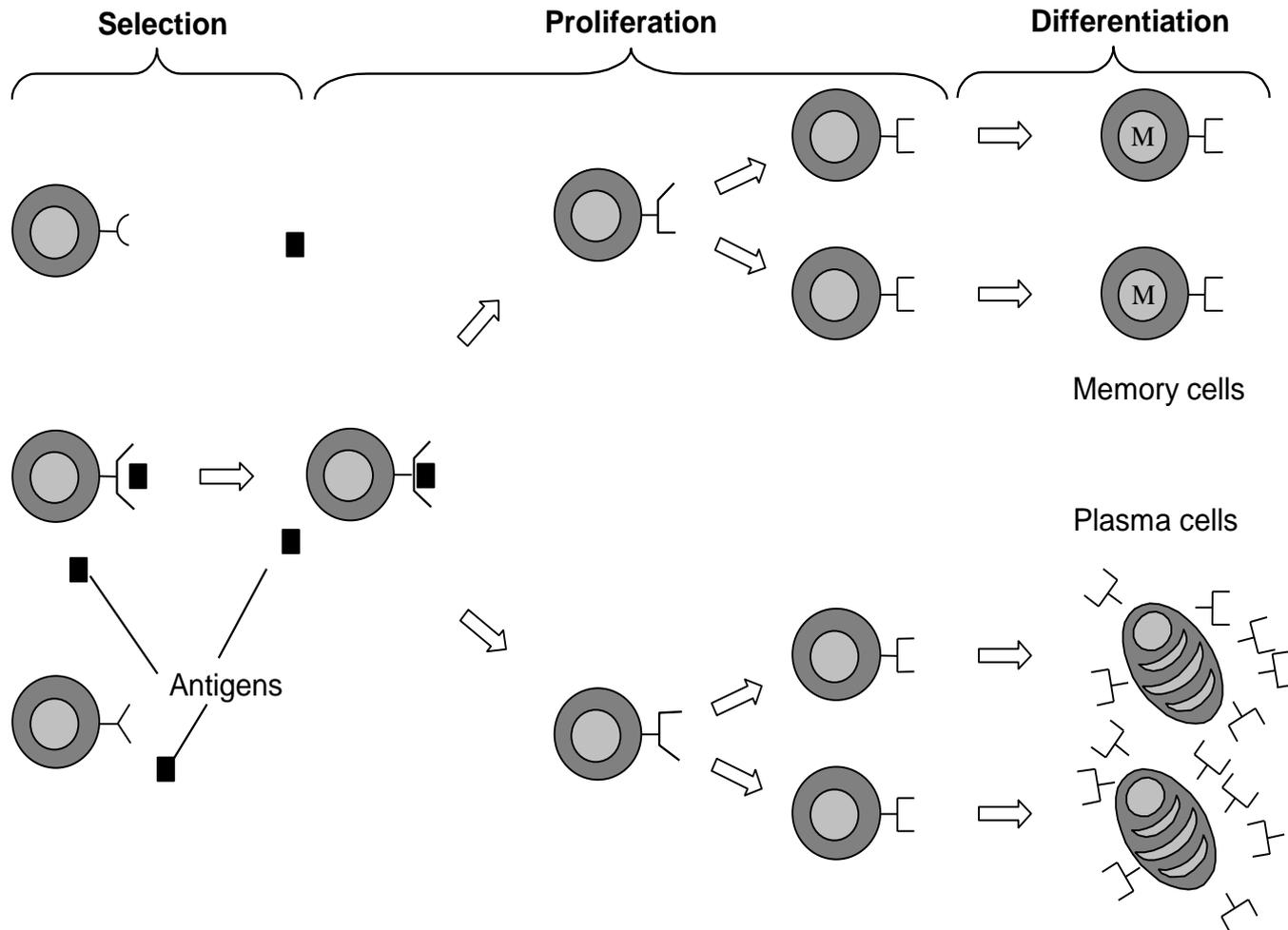
Sistema Imunológico Natural

Princípio da Seleção
Clonal (Burnet, 1955)



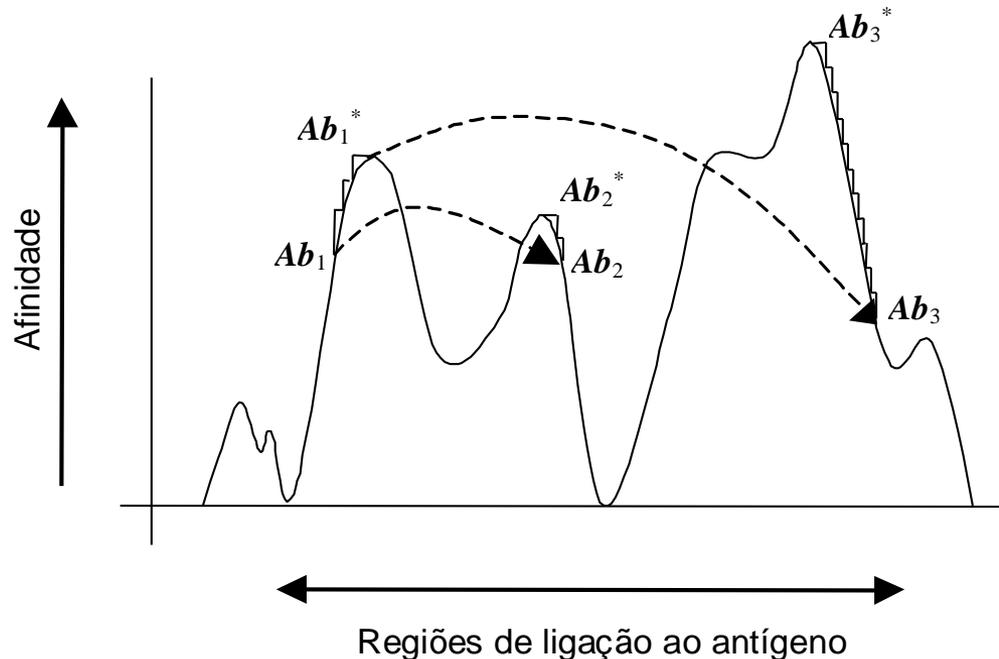
Sistema Imunológico Natural

Princípio da Seleção Clonal

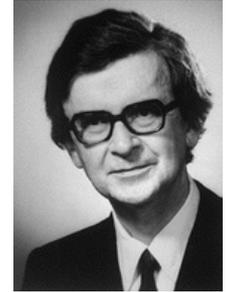


Maturação de Afinidade

- Maturação de afinidade
 - hipermutação somática
 - edição de receptores
- Regulação do mecanismo de hipermutação



Sistema Imunológico Natural

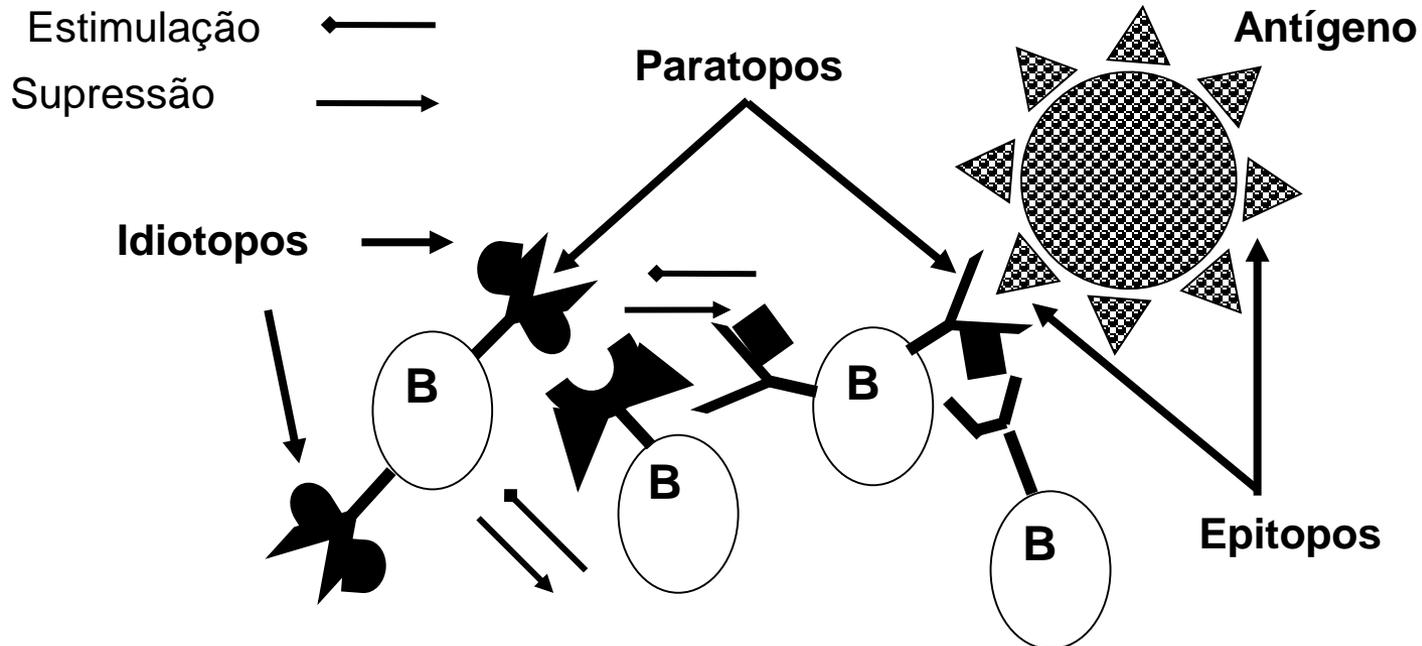
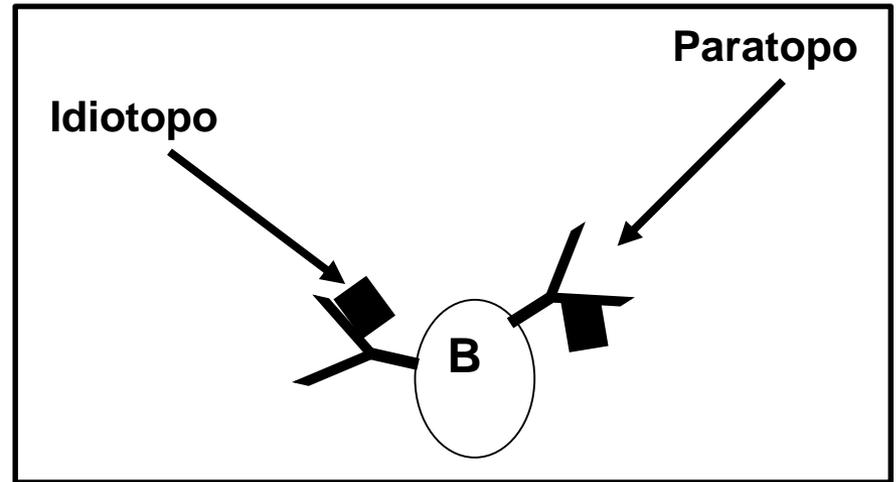


Teoria da Rede Imunológica (Jerne, 1974)

- A *Teoria da Rede Imunológica* coloca que os anticorpos presentes no organismo são capazes de reconhecer não só antígenos mas também outros anticorpos;
- Dessa forma, o sistema imunológico pode ser visto como uma enorme e complexa rede, onde cada componente reconhece e é reconhecido por outros elementos, e interfere e sofre interferência desses outros elementos;
- Esta relação entre componentes faz com que a rede imunológica atinja um estado de equilíbrio vinculado à concentração dos seus componentes;
- Dessa forma, as respostas imunológicas surgem a partir de alterações neste equilíbrio dinâmico.

Sistema Imunológico Natural

Teoria da Rede Imunológica



O papel do sistema imunológico

- O estudo da imunologia pode ser visto sob a perspectiva da interação de um organismo, denominado hospedeiro, com o ambiente, o qual contém muitas espécies de microrganismos.
- A principal função do sistema imune é proteger o hospedeiro de uma infecção, sendo que a sua história evolutiva deve ter sido moldada, em grande medida, por esse desafio.

O papel do sistema imunológico

- Justificativa para tal afirmação: a ausência de um ou mais componentes do sistema imune está invariavelmente vinculada ao aumento da suscetibilidade a uma ou mais infecções específicas.
- Como as diferentes fases da defesa do hospedeiro são orquestradas no espaço e no tempo?

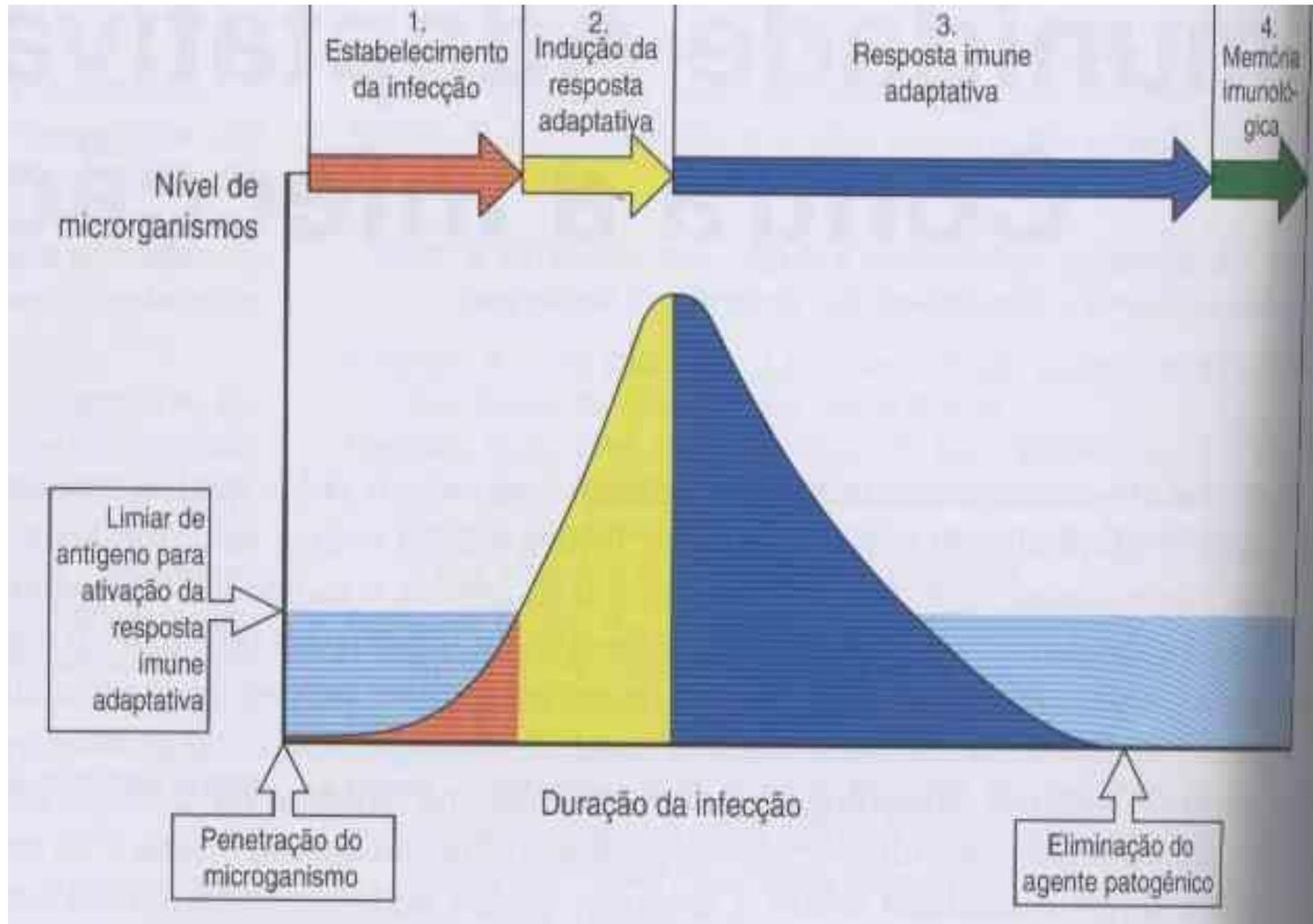
Imunidade inata e adaptativa

- O local mais frequente de encontro entre o hospedeiro e antígenos são as mucosas. As mucosas recobrem as vias aéreas, o trato gastrintestinal e o sistema urogenital, e representam o compartimento mais extenso do sistema imune.
- Os mecanismos da imunidade inata estão envolvidos nas fases iniciais da infecção e podem ser eficazes na sua eliminação. Entretanto, alguns patógenos desenvolveram estratégias que lhes permitem, em algumas ocasiões, esquivarem-se ou dominarem os mecanismos da defesa imune inata e estabelecer um foco infeccioso a partir de onde eles podem se disseminar. Nessas circunstâncias, a resposta imune inata prepara o terreno para a indução de uma resposta imune adaptativa.

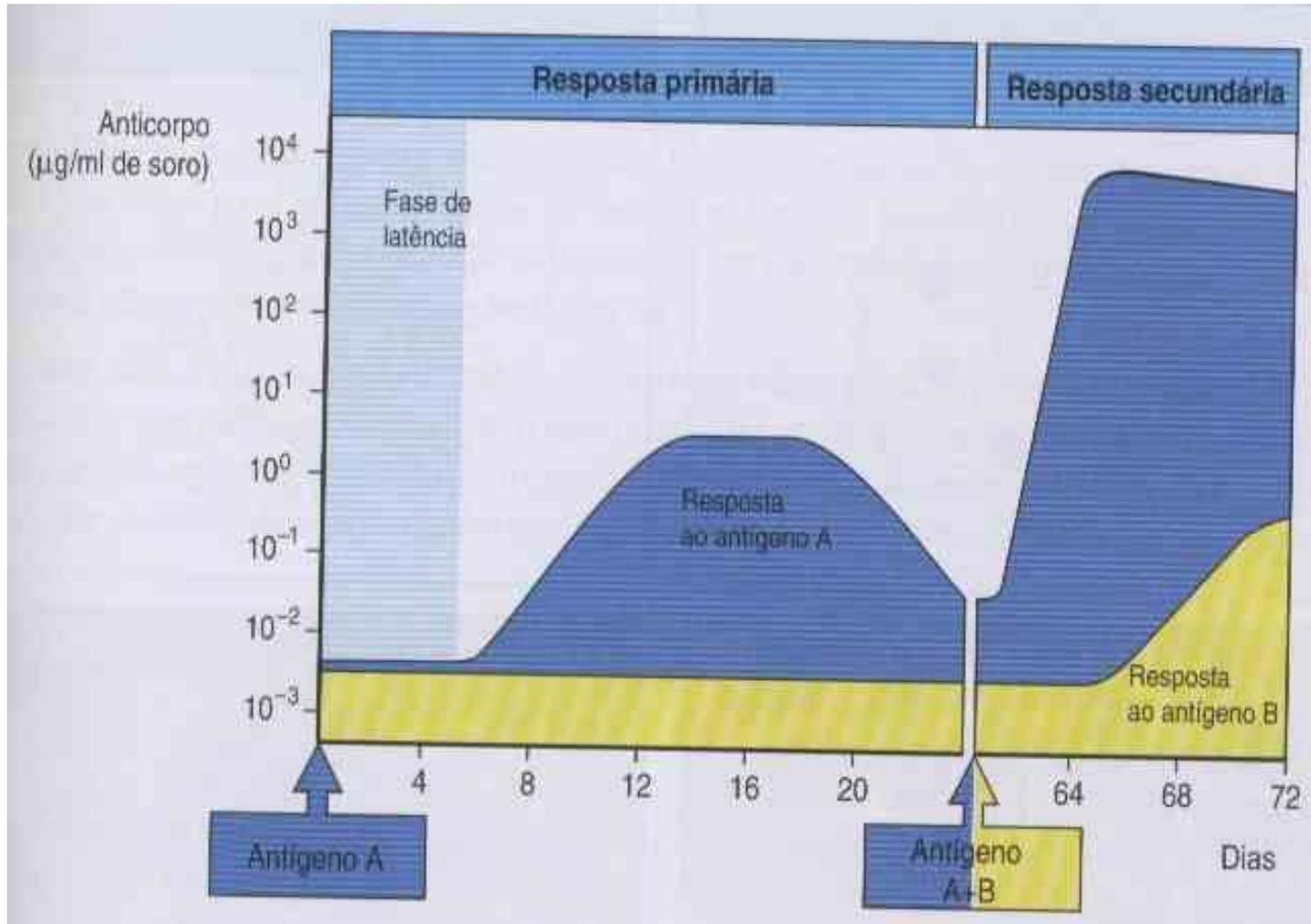
Imunidade inata e adaptativa

- Assim, os mecanismos da imunidade inata são interpretados como precursores da resposta imune adaptativa, ou seja, a imunidade inata é um pré-requisito essencial para a resposta imune adaptativa. Os linfócitos antígeno-específicos da resposta imune adaptativa são ativados por moléculas co-estimuladoras que são induzidas nas células do sistema imune inato durante sua interação com os microrganismos.
- Vários dias são necessários para a expansão clonal e diferenciação dos linfócitos virgens em células T efetoras e células B secretoras de anticorpos que, na maioria dos casos, têm como objetivo a eliminação do patógeno. Durante este período, a memória imunológica específica é estabelecida. Isto assegura uma rápida reindução de anticorpos específicos aos antígenos e de células T efetoras armadas nos encontros subsequentes com o mesmo patógeno, proporcionando uma proteção duradoura contra a reinfecção.

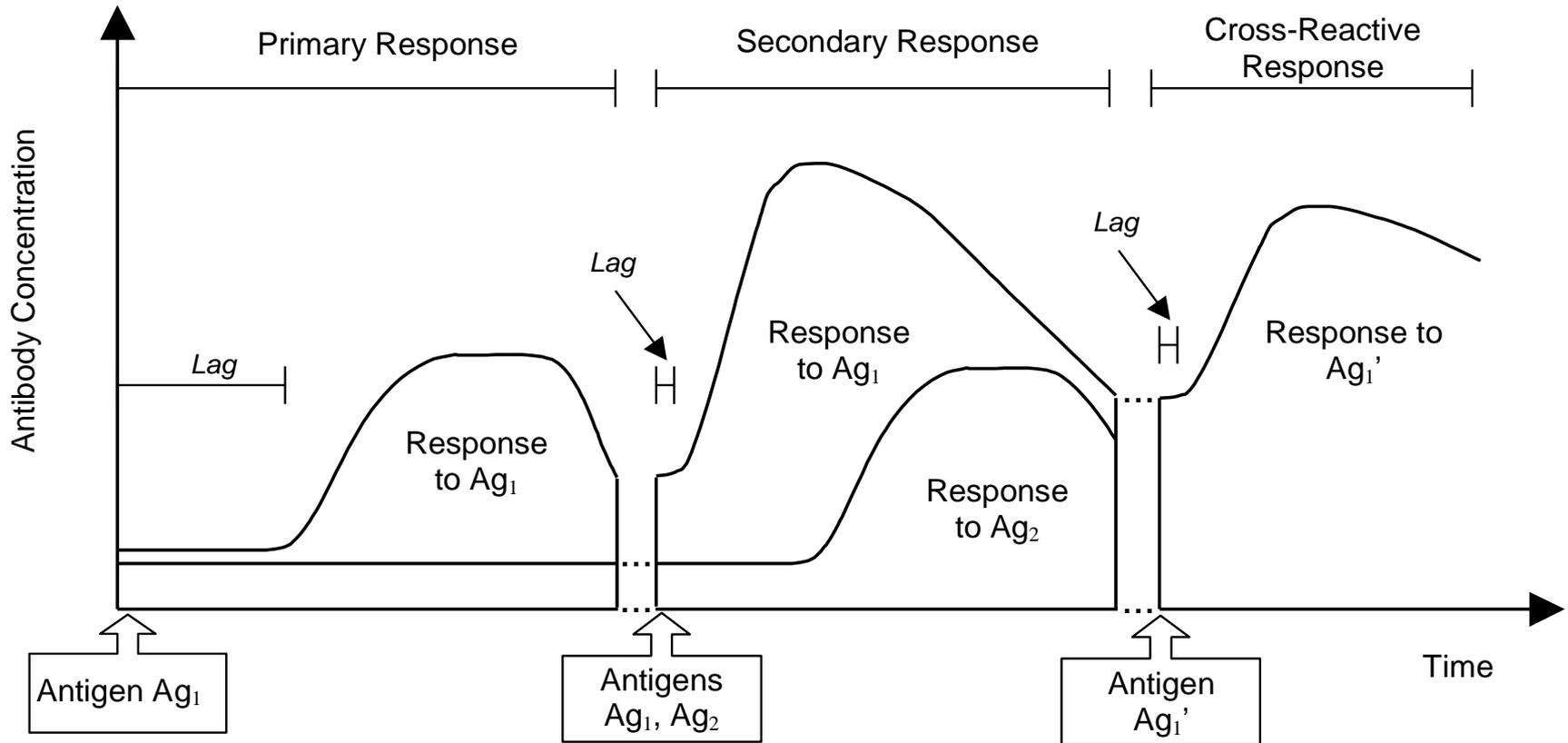
Imunidade adaptativa



Imunidade adaptativa



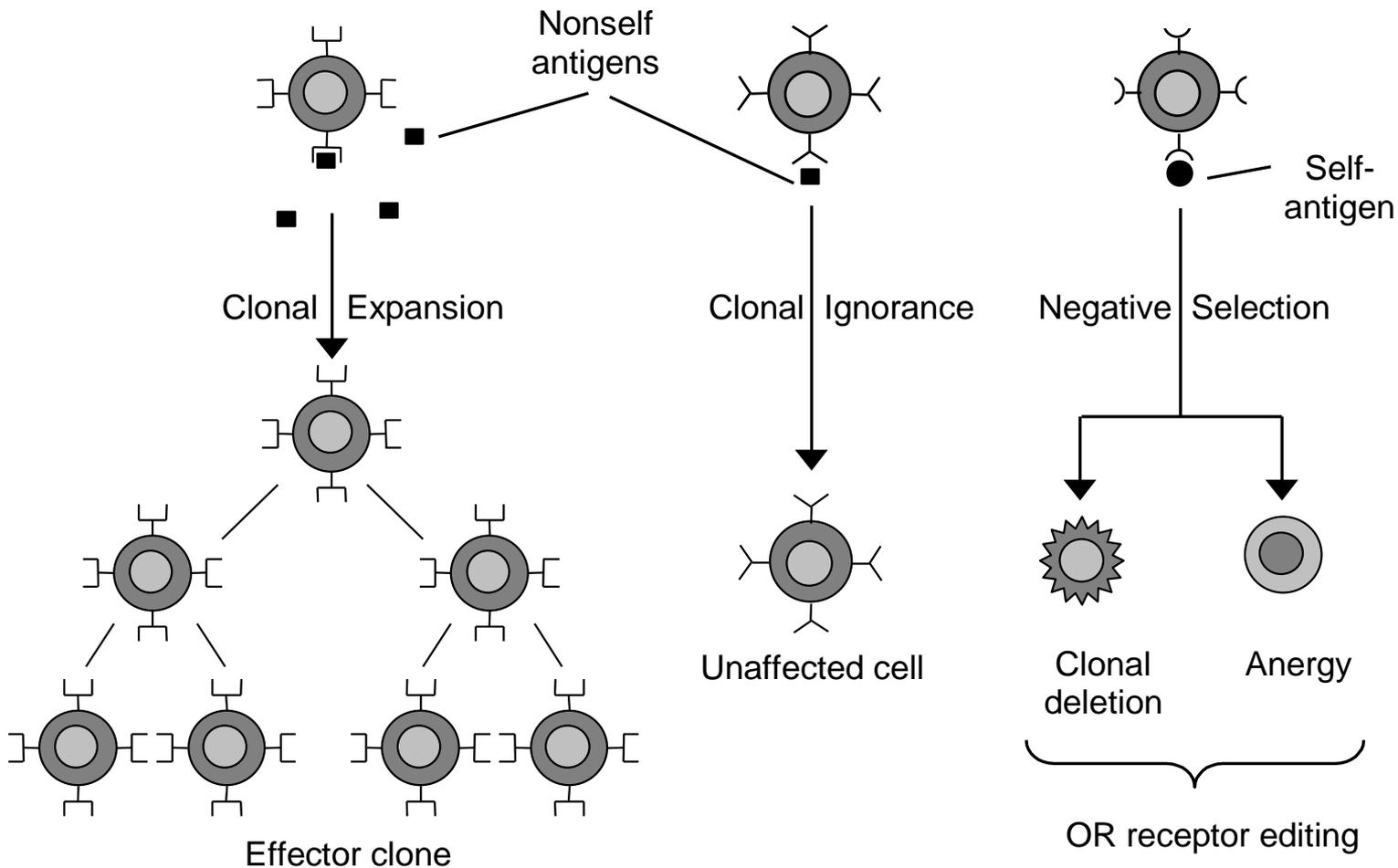
Imunidade adaptativa



Discriminação próprio / não-próprio

- Conceitos fundamentais
 - Completude de repertório
 - Estimulação
 - Tolerância
- Seleção positiva
 - Células B e T são selecionadas como imunocompetentes
- Seleção negativa
 - Tolerância ao próprio: aquelas células que reconhecem o próprio são eliminadas do repertório.

Discriminação próprio / não-próprio



Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Dentre as principais semelhanças entre a Teoria do Perigo e a Teoria do Próprio/Não-Próprio estão a ênfase no papel controlador exercido pelo sistema imune inato e a existência de muitas regras de operação equivalentes.
- O ponto de interseção mais marcante diz respeito à ideia de que as APCs estão normalmente inativas e a resposta imune não pode ocorrer se elas se mantiverem inativas.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Uma diferença crucial entre a Teoria do Perigo e a Teoria do Próprio/Não-Próprio reside na forma como se propõe a iniciação da resposta imune.
- A Teoria do Próprio/Não-Próprio considera que a exotividade (condição de ser externo) de uma entidade particular é que dispara tanto a resposta inata quanto a adaptativa.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- A Teoria do Perigo considera a existência de danos ao organismo por parte de uma entidade particular como a causa de disparo tanto da resposta inata quanto da adaptativa. Se uma célula morre e espalha seu material, ou é submetida a estresse físico ou dano, então cria-se condições para o disparo da resposta imune. Sendo assim, não importa se o dano foi causado por um agente externo ou simplesmente por uma falha nos mecanismos internos da própria célula.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Como o sistema imune inato passou a ser visto como o controlador da resposta imune adaptativa, a Teoria do Próprio/Não-Próprio foi estendida de modo a considerar como não-próprio não apenas as moléculas exóticas reconhecidas por células B e T, mas também aquelas reconhecidas pelo sistema imune inato, dando origem à Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida. Esta extensão também criou a necessidade de co-estimulação.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Esta diferença básica entre a Teoria do Perigo e a Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida conduz a formas distintas de conceber:
 1. a origem dos sinais;
 2. a natureza das células que controlam a imunidade;
 3. alguns mecanismos que levam à imunidade;
 4. a origem evolucionária do sistema imunológico.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- A Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida considera que o sistema imune é ativado por um sinal proveniente do mundo exterior ao organismo, o qual indicaria a presença de uma ou outra forma de não-próprio. Por outro lado, a Teoria do Perigo sustenta que o sistema imunológico é governado de dentro do próprio organismo, em resposta a sinais internos provenientes de células submetidas a estresse físico ou então danificadas.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Há dois tipos de sinais secundários estudados por imunologistas:
 - ajuda;
 - co-estímulo.
- Sinais secundários de ajuda se encaixam bem na Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida, mas sinais secundários de co-estímulo não. Como o sistema imunológico pode discriminar entre próprio e não-próprio se as respostas são iniciadas por sinais co-estimulatórios provenientes de APCs que não são capazes de indicar a diferença entre próprio e não-próprio?

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- A memória evolutiva do não-próprio: para tentar sustentar a Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida na presença de sinais secundários de co-estímulo, Charles Janeway propôs a existência de receptores que realizam reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês *pattern recognition receptors*) presentes em moléculas específicas de patógenos, como por exemplo bactérias, de modo que a ativação destes receptores levaria ao disparo da resposta imune. No entanto, esta proposta de uma memória evolutiva não consegue explicar as respostas imunes a transplantes, tumores e muito menos as doenças auto-imunes.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Embora os proponentes da Teoria do Perigo tenham buscado formas de conciliá-la com a visão do próprio/não-próprio, esta iniciativa foi completamente descartada. Para eles, o sistema imunológico não opera com o conceito de não-próprio, nem a partir de uma especificação ao longo da vida do indivíduo, nem por meios evolutivos.
- Segundo a Teoria do Perigo, os elementos controladores da resposta imune são endógenos, não exógenos. Eles são dados pelos sinais de alarme provenientes de tecidos sob estresse físico ou danificados, capazes de ativar as APCs. As APCs não são, portanto, ativadas por sinais diretamente emitidos por entidades não-próprias.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Segundo a Teoria do Perigo, células saudáveis e células que sofrem morte programada não enviam tais sinais de ativação da resposta imune, embora necessariamente ativem algum processo de eliminação dos resíduos resultantes.
- Segundo a Teoria do Perigo, um patógeno ou uma toxina induzem uma resposta imune, mas o fato de serem entidades não-próprias não é relevante para tal indução. Entidades não-próprias que não causam danos não induzem uma resposta imune, enquanto que entidades próprias geneticamente anormais a ponto de causarem estresse físico e danos a um tecido podem induzir uma resposta imune, mesmo na ausência de características não-próprias.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- A Teoria do Perigo propõe que a imunidade inata é mais antiga que o sistema imune inato, pois ela está vinculada ao próprio tecido. Sendo assim, o controlador da resposta imune não seria nem o sistema imune inato, como hoje é admitido pela Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida, nem o sistema imune adaptativo, mas sim o comportamento natural dos próprios tecidos do organismo, os quais desempenhariam três funções imunológicas, além de suas próprias funções fisiológicas:

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

1. Iniciadores de resposta imune: não está restrito a tipos específicos de células, valendo para qualquer célula que, quando submetida a estresse físico ou quando danificada, envia sinais de alarme capazes de ativar APCs.
2. Indutores de tolerância ao próprio: em cenários de co-estimulação, tanto a Teoria do Perigo como a Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida defendem que a presença de um Sinal 1 na ausência de um Sinal 2 conduz à supressão da célula T ou B ativada. Sendo assim, uma célula T ou B morre se ela reconhece um antígeno na ausência de co-estímulo.
3. Determinantes de classes efetoras para resposta imune: cada tecido vai apresentar um subconjunto de classes efetoras preferenciais. Exemplos: olho e intestino.

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

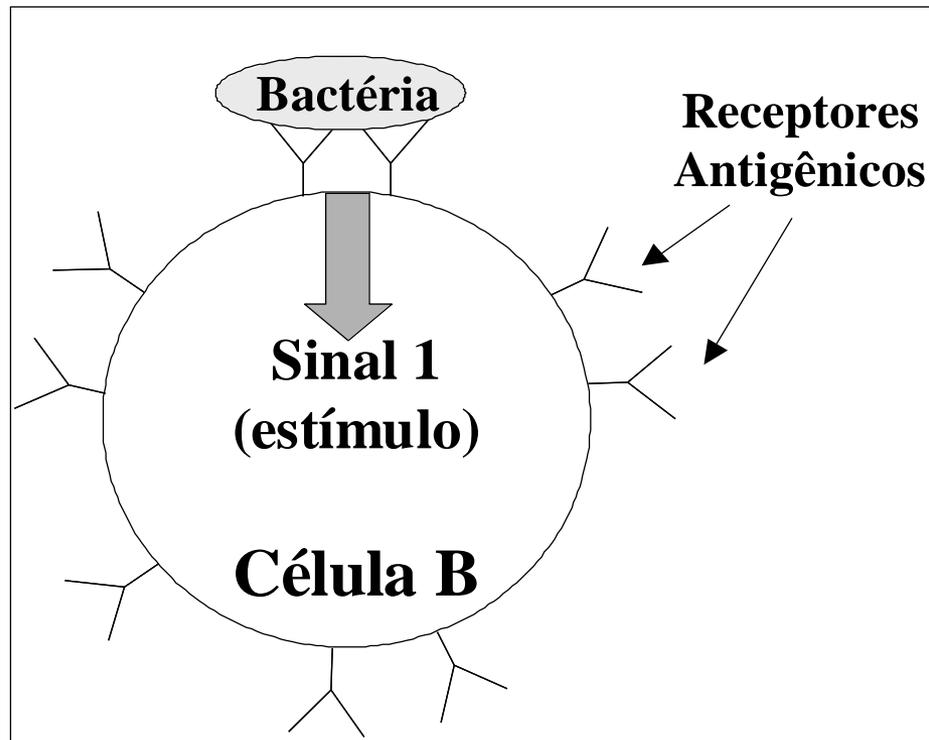
- Para serem efetivos no contexto da Teoria do Perigo, sinais de alarme devem pertencer a uma de duas categorias:
 - Pré-empacotados: qualquer molécula que normalmente é encontrada apenas no interior de células pode desempenhar o papel de sinalizadora. Basta que as APCs tenham receptores para ela e que ela não deixe o interior de células saudáveis e de células submetidas à morte programada;

Teoria do Próprio/Não-Próprio × Teoria do Perigo

- Indutíveis: proteínas de choque térmico são candidatas aqui, as quais são geradas por células submetidas a choque térmico, por células submetidas à radiação, por células infectadas por vírus e por células tratadas com toxinas bacterianas. Estes tipos de sinais de alarme estão também presentes em plantas, indicando que a resposta a danos antecede o sistema imune inato, em termos evolutivos.
- Diferente da Teoria do Próprio/Não-Próprio Estendida, a Teoria do Perigo é capaz de explicar de forma competente o comportamento da resposta imune a transplantes, tumores e as doenças auto-imunes.

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

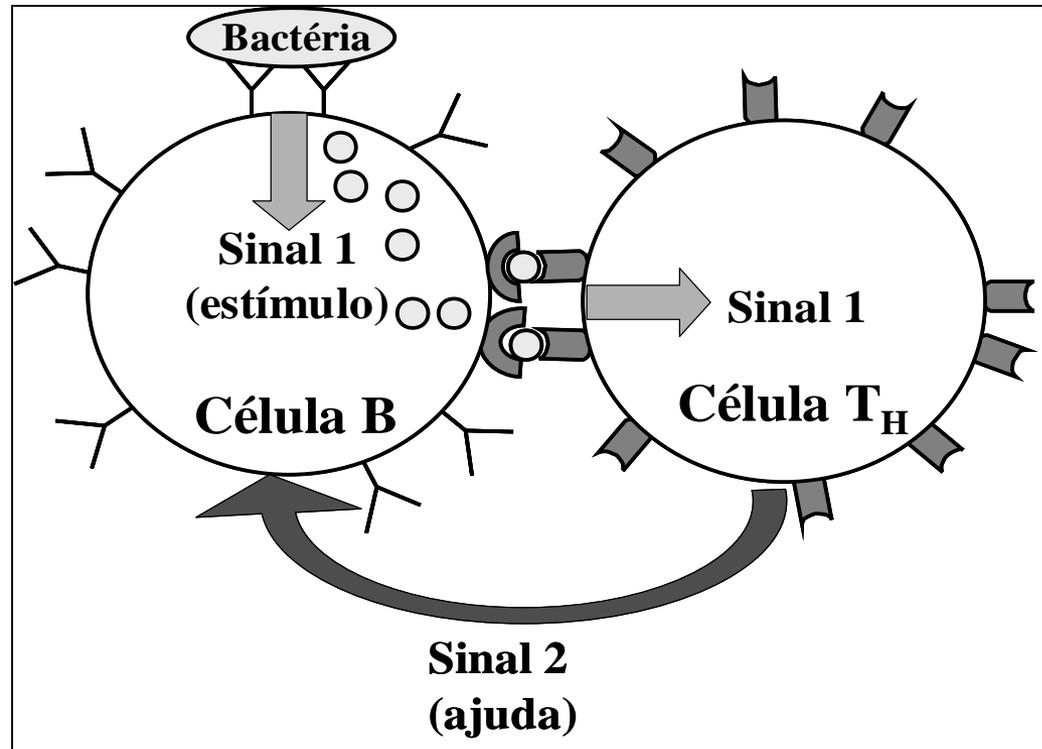
Modelos Embasadores (modelos SNSD)



Burnet, 1959. Antígeno no controle. O reconhecimento do antígeno (sinal 1) leva à ativação do linfócito

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

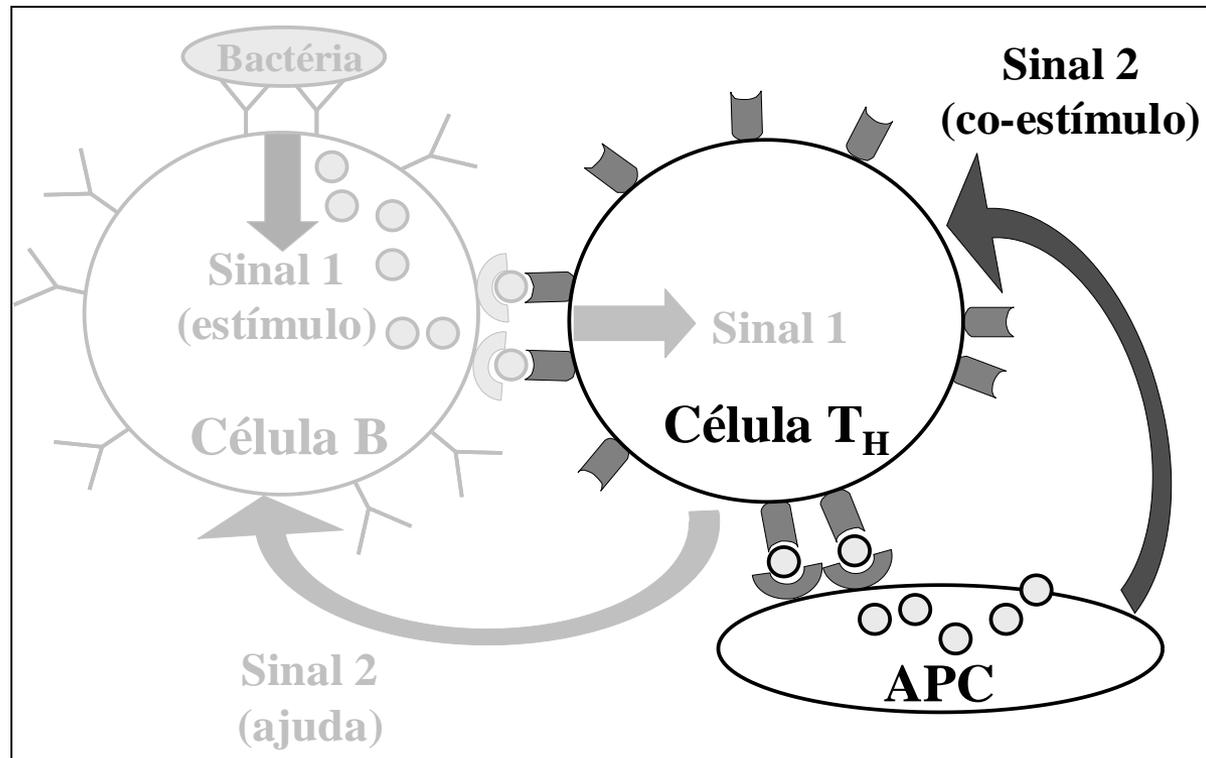
Modelos Embasadores (modelos SNSD)



Bretscher e Cohn, 1969. Modelo do Reconhecimento Associativo. A célula T auxiliar está no controle. O recebimento de um sinal 1 por uma célula B leva à sua deleção, mas a adição do sinal de ajuda (sinal 2) leva à sua ativação

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

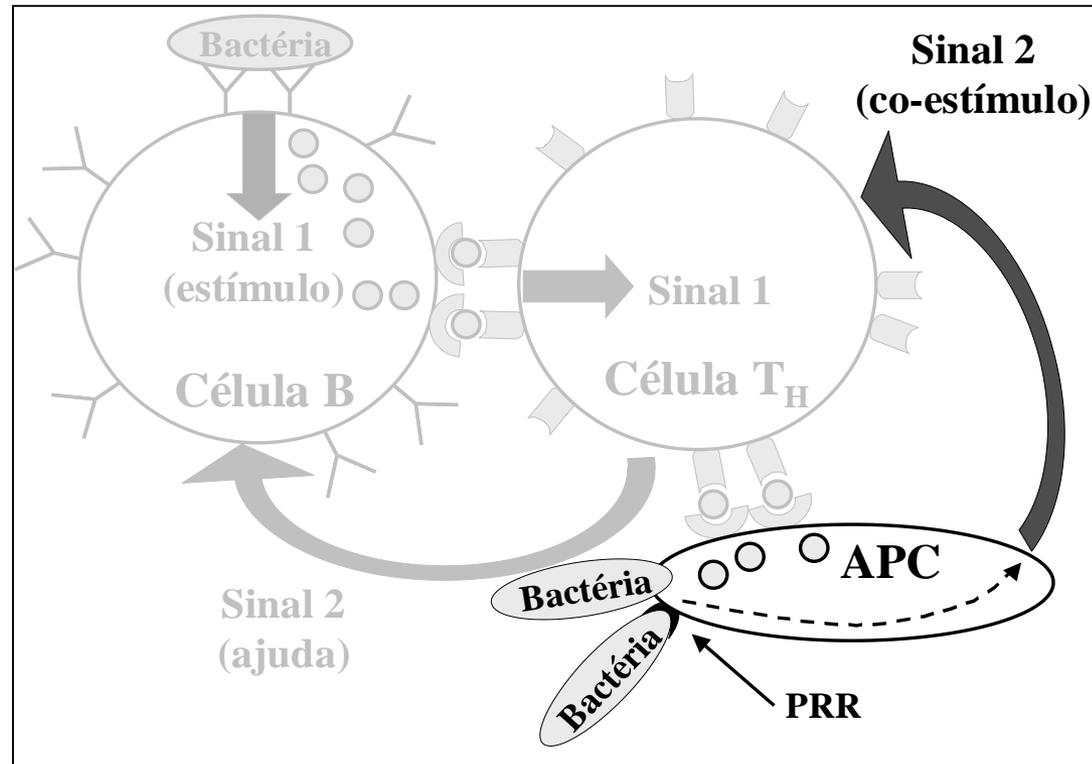
Modelos Embasadores (modelos SNSD)



Lafferty e Cunningham, 1974. A Célula Apresentadora de Antígenos (APC) está no controle. As células T auxiliares morrem quando recebem um sinal 1 isolado, mas ficam livres de danos, e são ativadas, caso o sinal de co-estímulo (sinal 2), vindo de uma APC, seja recebido

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

Modelos Embasadores (modelos SNSD)



Janeway, 1989. Modelo Não-Próprio Infeccioso (INS). Os PRR (Receptores de Reconhecimento de Padrões) estão no controle. As APC não enviam o sinal de co-estímulo a não ser que sejam ativadas pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS), via PRR

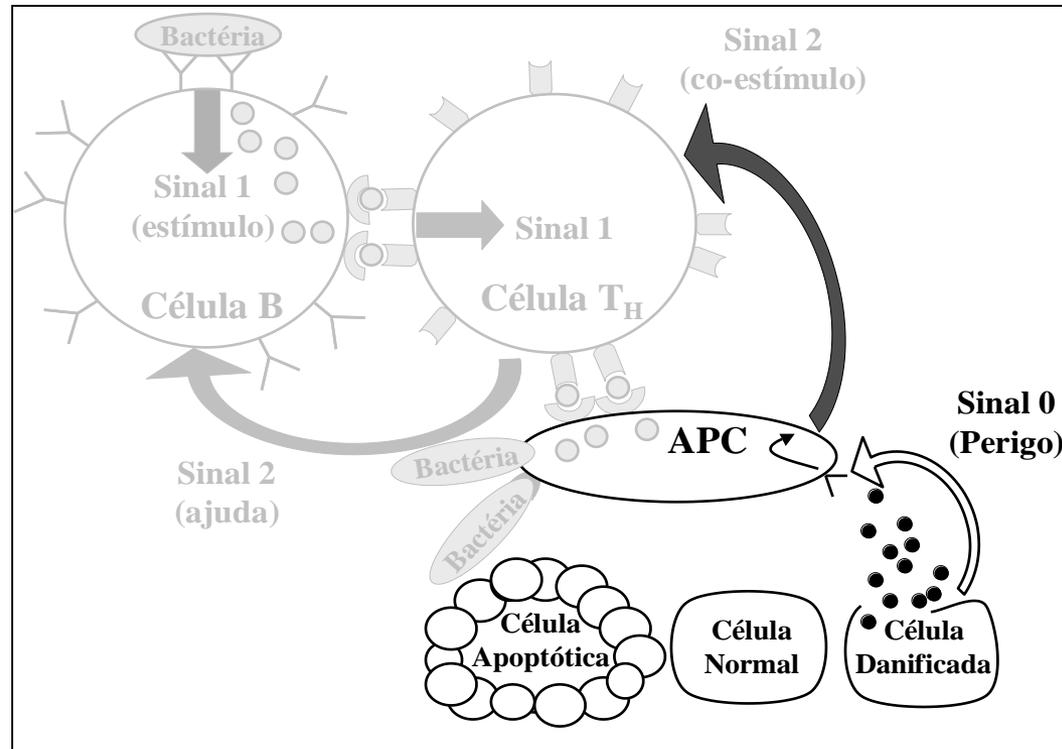
O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

O Modelo do Perigo

- Leis da Linfótica (Matzinger, 1994):
 - Um linfócito requer dois sinais para ser ativado. Um linfócito inativo morre sempre que recebe um sinal 1 sem um sinal 2 e é ativado sempre que recebe ambos os sinais. Um sinal 2 sem um sinal 1 é ignorado
 - Células T podem somente receber sinais 2 de APCs, e células B de células T ativas ou células de memória. Existe uma exceção à regra. Durante a fase inicial da seleção negativa, os linfócitos não são capazes de receber o sinal 2, não importa de qual fonte ele venha
 - Células T ou B ativas ignoram o sinal 2. Elas executam suas funções ao receber o sinal 1, sem ser necessária a presença do sinal 2. Depois de certo período de tempo, essas células morrem ou retornam ao estado de inatividade (se tornam células de memória)

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

O Modelo do Perigo



Matzinger, 1994. Teoria do Perigo. Os tecidos estão no controle. As APC são ativadas por sinais de perigo (sinal 0) emitidos por células danificadas ou submetidas a condições de estresse. Células saudáveis ou passando por um processo de morte apoptótica não enviam sinais de perigo

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

O Modelo do Perigo

- Sinais de Perigo (Gallucci & Matzinger, 2001):
 - Constitutivos: qualquer molécula intracelular não presente em ambiente extracelular, e que seja detectável por APC (e.g. detecção de mitocôndria ou manose)
 - “Indutíveis”: sinais emitidos por células coagidas, submetidas a um ambiente de estresse (e.g. Interferon- α quando ocorre uma infecção viral, e proteínas de choque térmico – HSP, quando submetidas a vários tipos de estresse)

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

Comparação entre os Modelos

	Próprio		Não Próprio			
	Sem Perigo	Perigoso		Sem Perigo		
	Não Infeccioso		Infeccioso		Não Infeccioso	
SNS						
INS						
Perigo						

Ênfase nas diferentes condições de resposta imune de cada modelo

O Sistema Imunológico e a Teoria do Perigo

Comparação entre os Modelos

	Próprio		Não Próprio	
	Perigoso	Sem Perigo	Perigoso	Sem Perigo
Infeccioso	_____	_____	SNS / INS / Perigo	SNS / INS
Não Infeccioso	Perigo		SNS / Perigo	SNS

Ênfase nos cenários que levam a uma resposta imune junto a cada modelo

Outros aspectos da imunologia

- Alergia;
- Auto-imunidade;
- Rejeição a transplantes;
- Imunidade aos tumores;
- Receptores degenerados.

Agradecimentos

- Parte desse material se baseou nas pesquisas realizadas por Leandro Nunes de Castro Silva, Roberto Michelan, Helder Knidel, José Carlos Lima Pinto, Guilherme Palermo Coelho, todas desenvolvidas junto ao DCA/FEEC/Unicamp.

Referências / Leituras Adicionais

- C. Janeway, P. Travers, M. Walport & M. Shlomchik, “Immunobiology”, Garland Science, 6th edition, 2004.
- H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, L. Zipursky & J. Darnell, “Molecular Cell Biology”, W. H. Freeman, 5th edition, 2003.
- Periódicos relevantes: Immunology and Cell Biology, Immunology (Wiley), Nature Immunology, Nature Reviews Immunology, BMC Immunology, Infection & Immunity, Immunological Reviews, International Reviews Of Immunology (Oxford).
- Mais referências são apresentadas ao final da Parte 2 deste material.