Celso Lisboa – Medicina Veterinária

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

Respostas Imunológicas em Animais Domésticos

Aula 1

Propriedades Gerais das Respostas Imunes

- Diferenciação da resposta imune inata e adaptativa
- Importância da resposta imune inata e adaptativa
- Mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa
- Envolvimento da resposta imune inata na resposta imune adaptativa

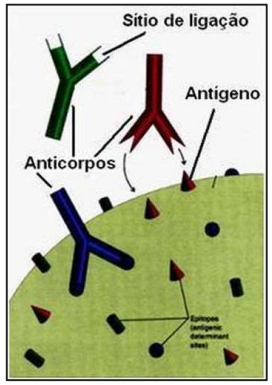
A função fisiológica do sistema imunológico é a defesa contra micro-organismos infecciosos.

Entretanto, até mesmo substâncias estranhas não infecciosas podem desencadear resposta imunológica.

Além disso, os mecanismos que normalmente protegem os indivíduos das infecções e que eliminam as substâncias estranhas **também são capazes de provocar lesão tecidual e doença em algumas situações**

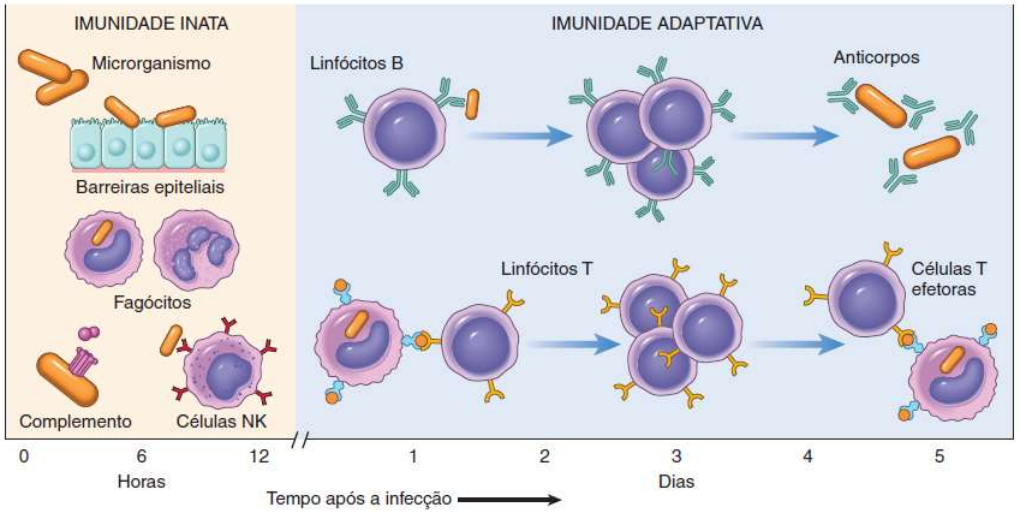
A definição mais abrangente da resposta imunológica consiste em uma reação a componentes de **micro-organismos**, bem como a **proteínas e polissacarídeos**, e a **pequenas substâncias químicas** que são reconhecidas como elementos estranhos, independentemente de sua natureza.

Em algumas situações, até mesmo moléculas próprias podem desencadear respostas imunológicas (doenças autoimunes).



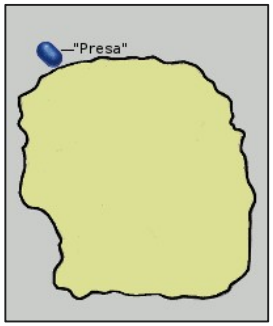
Imunidade Inata e Adaptativa

A imunidade inata, também chamada de imunidade natural ou nativa, proporciona uma linha de defesa inicial contra a invasão microbiana. Imunidade adaptativa está constantemente se modificando a medida em que os micro-organismos vão se adaptando.



Imunidade Inata e Adaptativa (MITO)

Num primeiro contato com um micro-organismo, temos exclusivamente a ação da resposta imune inata para garantir que não haja a infecção. Num segundo contato com este mesmo micro-organismo (meses ou anos depois) teremos a ação **tanto da resposta imune inata quanto da resposta imune adquirida** (mediada pela presença de anticorpos), ao contrário do que se pensa que num primeiro contato teremos apenas a ação da resposta imune inata e num segundo contato somente a ação da resposta imune adaptativa.

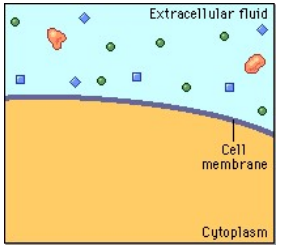


Imunidade Inata

Consiste em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos, que já existem até mesmo antes da infecção e que estão prontos para responder rapidamente a infecções. São componentes da resposta imune inata (não exclusivos da R.I. Inata):

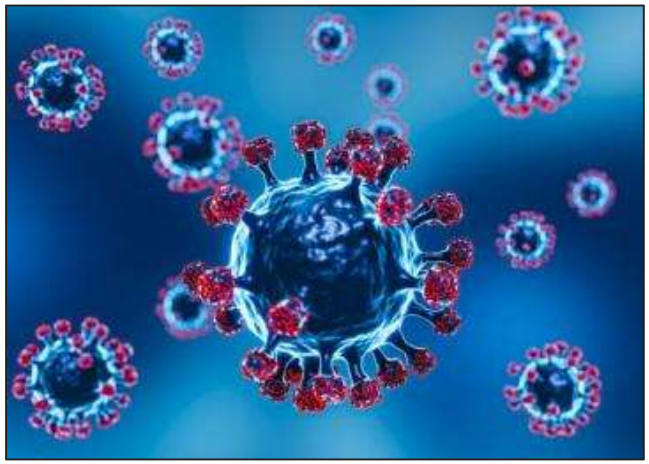
1- Células fagocitárias (macrófagos, neutrófilos), células *natural killer* – NK e células dendríticas;

2- Proteínas do sangue, incluindo proteínas do sistema complemento entre outros fatores.



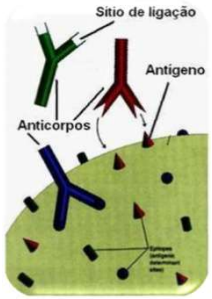
Imunidade adaptativa (ou adquirida)

Consiste na adaptação do sistema imune para reconhecer moléculas de superfície de micro-organismos, que por sua vez, por tempos, são passíveis de sofrerem mudanças. O sistema imune adaptativo também pode reconhecer, mesmo que erroneamente, moléculas próprias (doenças autoimunes).



Imunidade adaptativa (ou adquirida)

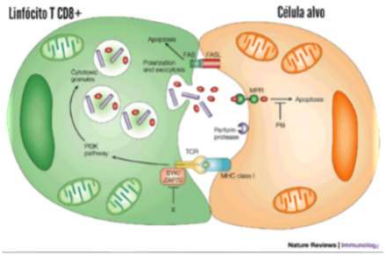
O sistema imune adaptativo está sempre em atualização a medida em que há mudanças antigênicas na superfície dos patógenos.



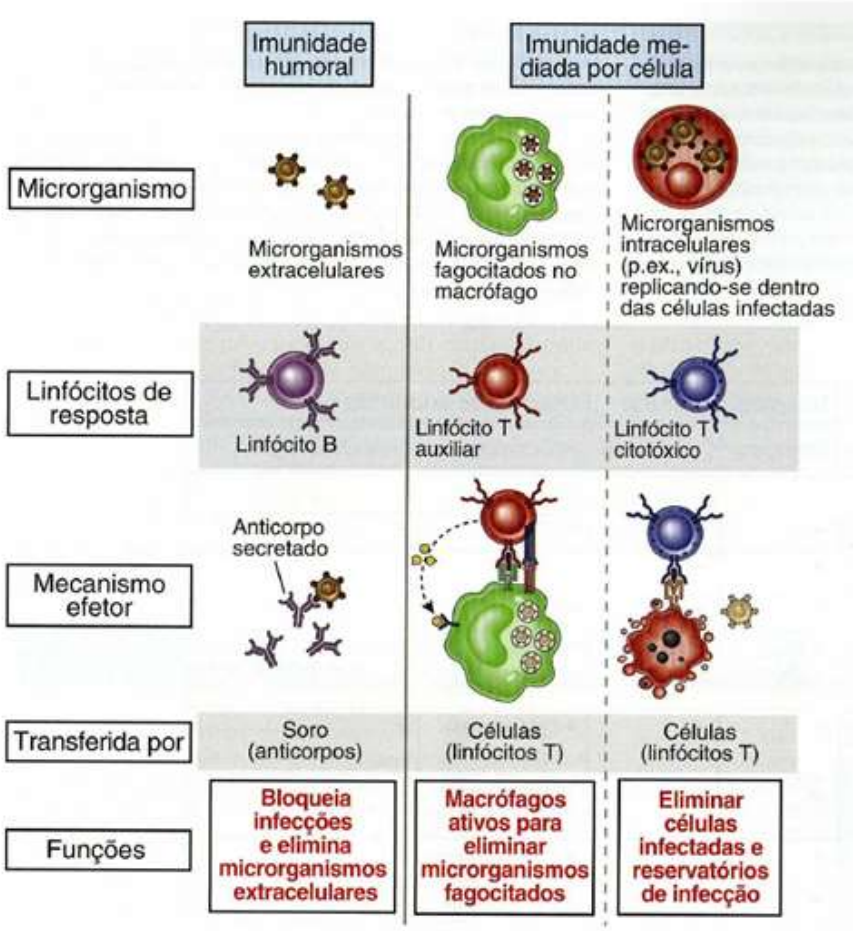
Existem dois tipos de resposta imune adaptativa:

- **Imunidade humoral** (mediada por anticorpos)
- **Imunidade celular** (ação direta pelas células do sistema imune adaptativo)

Sua função é eliminar diferentes tipos de micro-organismos, tanto no ambiente **extracelular**, quanto no ambiente **intracelular**.



- **Extracelular**: imunidade humoral
- **Intracelular**: imunidade celular

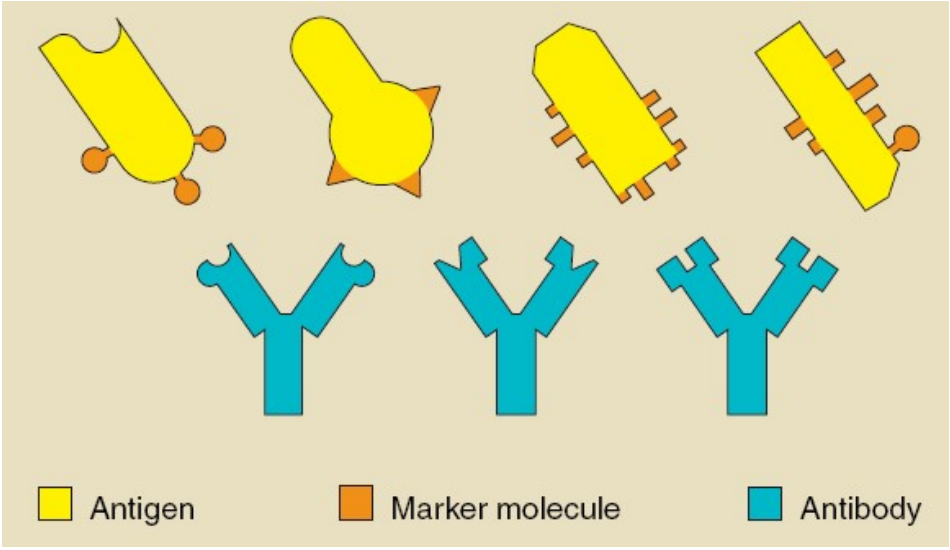

Imunidade humoral
Imunidade mediada por célula
Microrganismo
Microrganismos extracelulares
Microrganismos fagocitados no macrófago
Microrganismos intracelulares (p.ex., vírus) replicando-se dentro das células infectadas
Linfócitos de resposta
Linfócito B
Linfócito T auxiliar
Linfócito T citotóxico
Mecanismo efetor
Anticorpo secretado
Transferida por
Soro (anticorpos)
Células (linfócitos T)
Células (linfócitos T)
Funções
Bloqueia infecções e elimina microrganismos extracelulares
Macrófagos ativos para eliminar microrganismos fagocitados
Eliminar células infectadas e reservatórios de infecção

Imunidade humoral

Esse tipo de imunidade é mediada por moléculas do sangue e das secreções mucosas, denominadas anticorpos. São produzidas por linfócitos B (células B/Plasmócitos). Os anticorpos reconhecem antígenos microbianos, neutralizam a capacidade dos micro-organismos de infectar e promovem a sua e

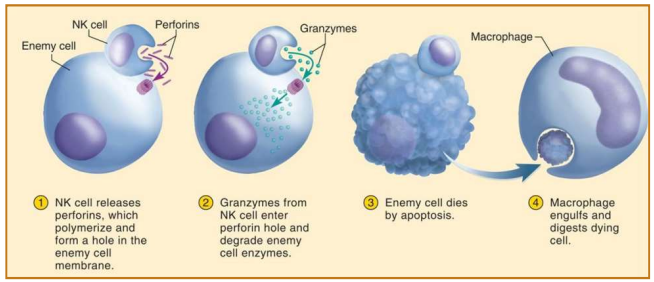
© Immense Immunology Insight

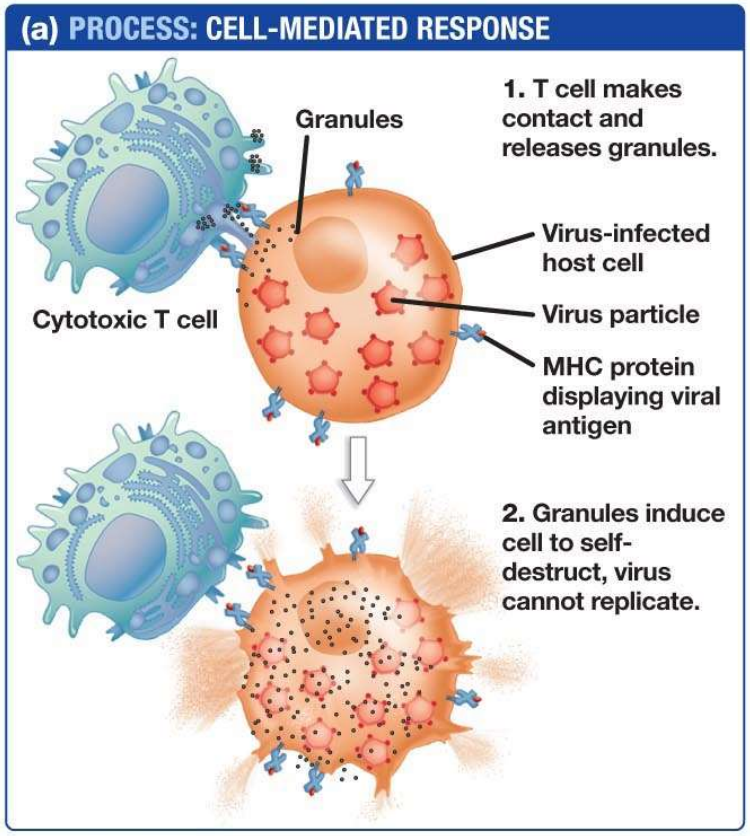
Anticorpo
ESPECIFICIDADE
Anticorpo
Antígeno
Antígeno

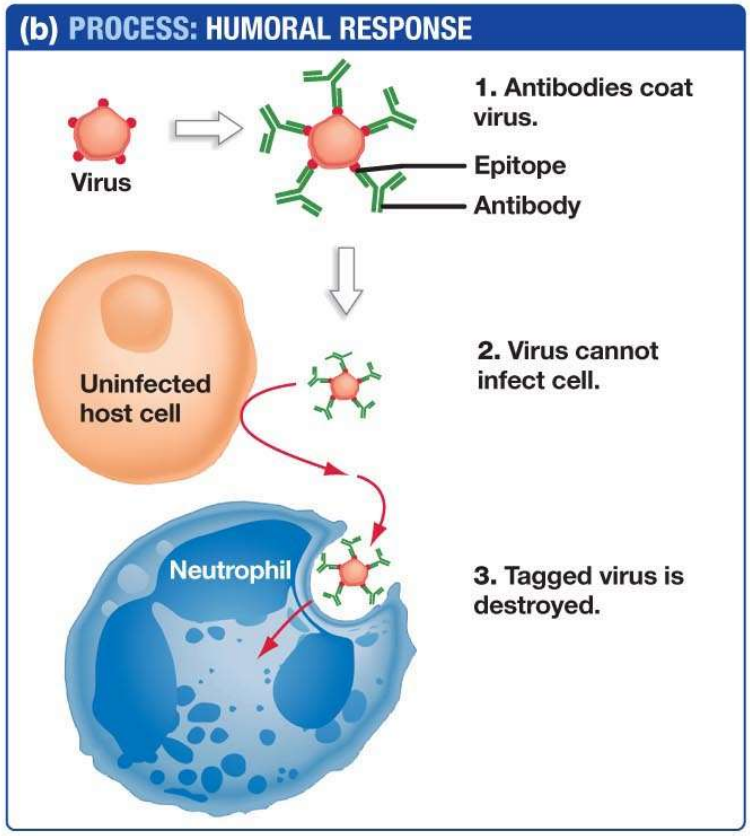

Antigen
Marker molecule
Antibody

Imunidade celular

Esse tipo de imunidade é mediada por linfócitos da classe T (linfócitos T/células T). Os micro-organismos intracelulares como vírus e algumas bactérias, sobrevivem e proliferam no interior dos fagócitos e de outras células do hospedeiro, onde são inacessíveis aos anticorpos circulantes. A defesa contra essas infecções constitui uma função da imunidade celular, que promove a destruição dos micro-organismos que residem no interior dos fagócitos ou a destruição das células infectadas para eliminar o reservatório da infecção.



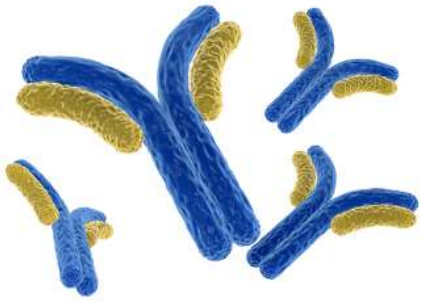


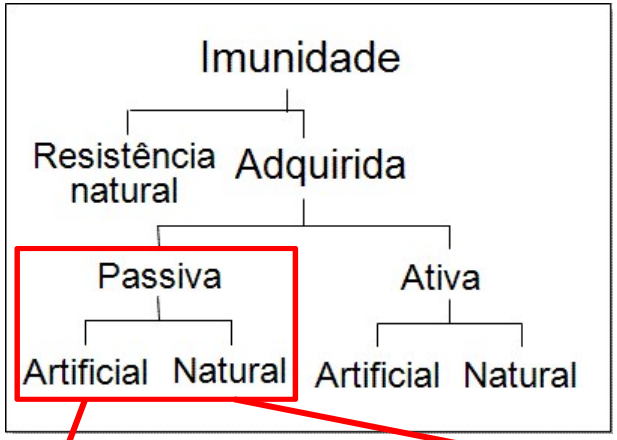


© 2011 Pearson Education, Inc.

Imunidade celular

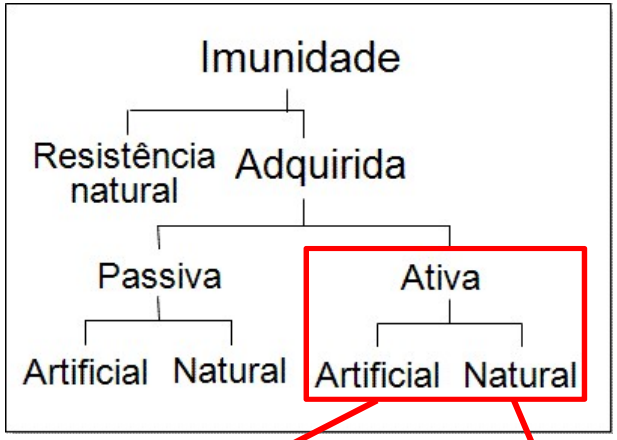
A imunidade protetora contra um micro-organismo geralmente é induzida pela resposta do hospedeiro ao micro-organismo. O indivíduo que entrou em contato com este micro-organismo, desenvolvendo doença ou não, produzirá anticorpos contra ele. Esse tipo de imunidade é chamada de **imunidade ativa**. Já a transferência de anticorpos pré-formados (soro hiperimune ou amamentação) chamamos de **imunidade passiva**.





Imunidade passiva naturalmente adquirida
Imunidade transferida da mãe para o feto através da transferência placentária de IgG ou transferência pelo colostro de IgA.

Imunidade passiva artificialmente adquirida
Imunidade frequentemente transferida pela administração de anticorpos pré-formados de outros indivíduos.



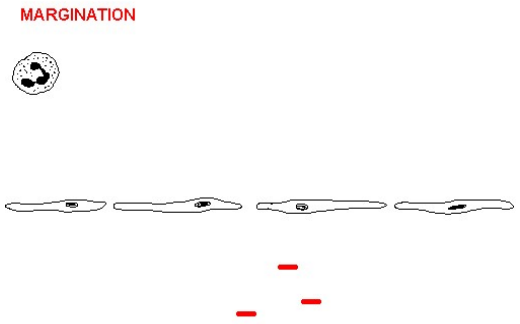
Imunidade ativa artificialmente adquirida
Imunização pode ser conseguida ao administrar patógenos vivos ou mortos ou seus componentes. Vacinas usadas para imunização ativa consistem em organismos vivos (atenuados), organismos completos mortos, componentes microbianos ou toxinas inativadas.

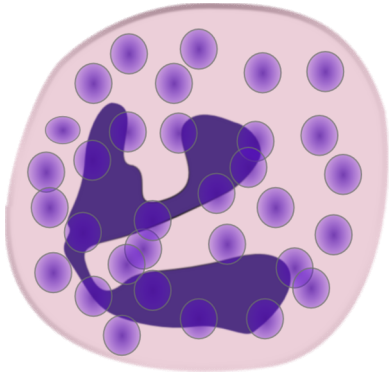
Imunidade ativa naturalmente adquirida
Exposição a diferentes patógenos leva a infecções subclínicas ou clínicas que resultam em uma resposta imune protetiva (formação de anticorpos) contra esses patógenos.

Células e Tecidos do Sistema Imune

Células do sistema imune

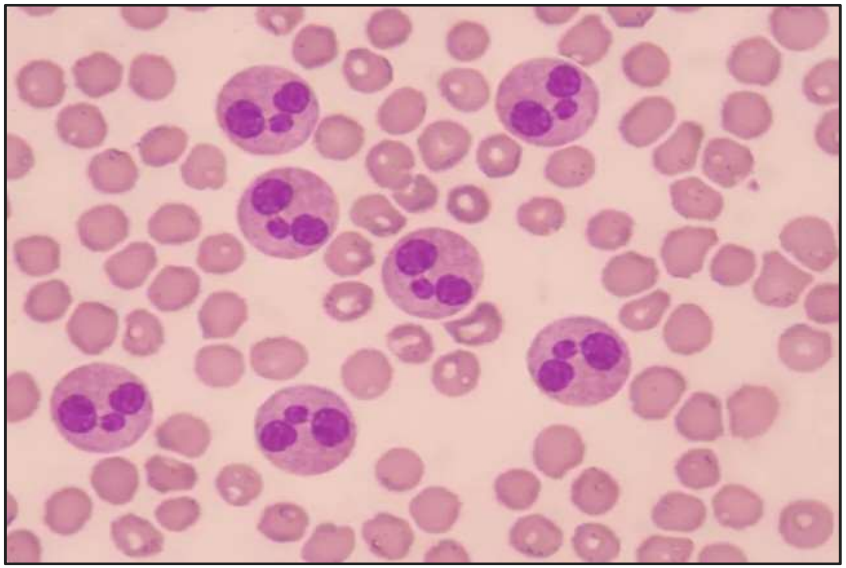
- **Neutrófilo**: Também são chamados de leucócitos polimorfonucleares, constituem a população mais abundante de leucócitos circulantes e medeiam as fases iniciais das reações inflamatórias.





Tipos de neutrófilos

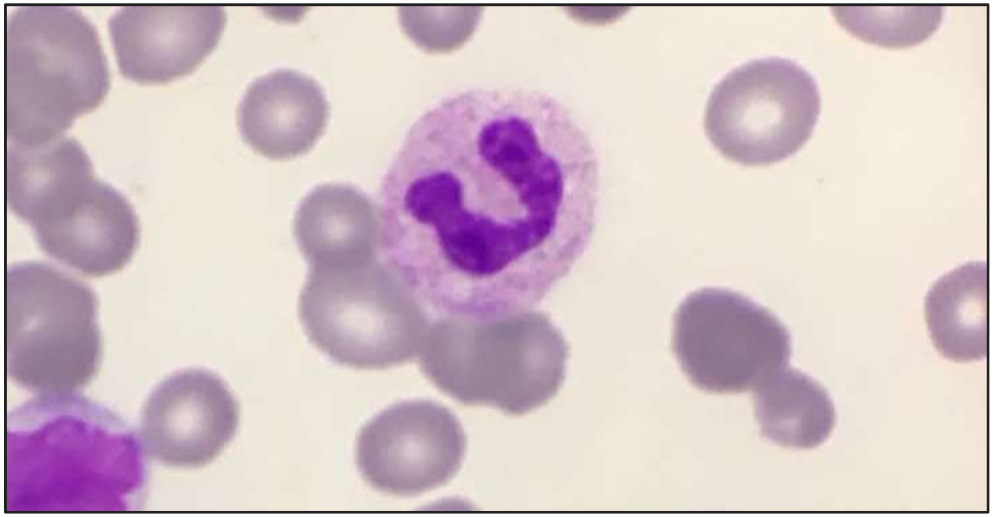
- **Neutrófilos segmentados (maduros)**: possuem núcleo lobulado e são a forma predominante no sangue, prontos para combater infecções;



Tipos de neutrófilos

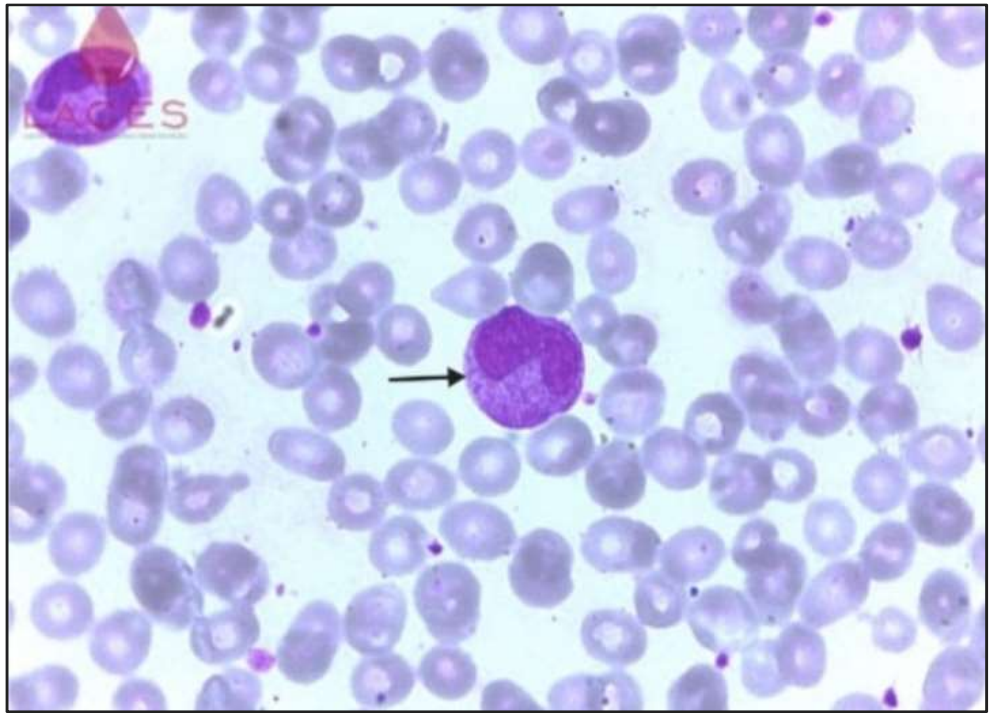
- **Neutrófilo em bastonete (ou simplesmente bastonete)**: observamos essa célula por causa da alteração em seu núcleo que se apresenta em forma de bastão. Seu aumento (desvio a esquerda) indica que a medula óssea está liberando mais neutrófilos jovens para combater uma infecção grave.

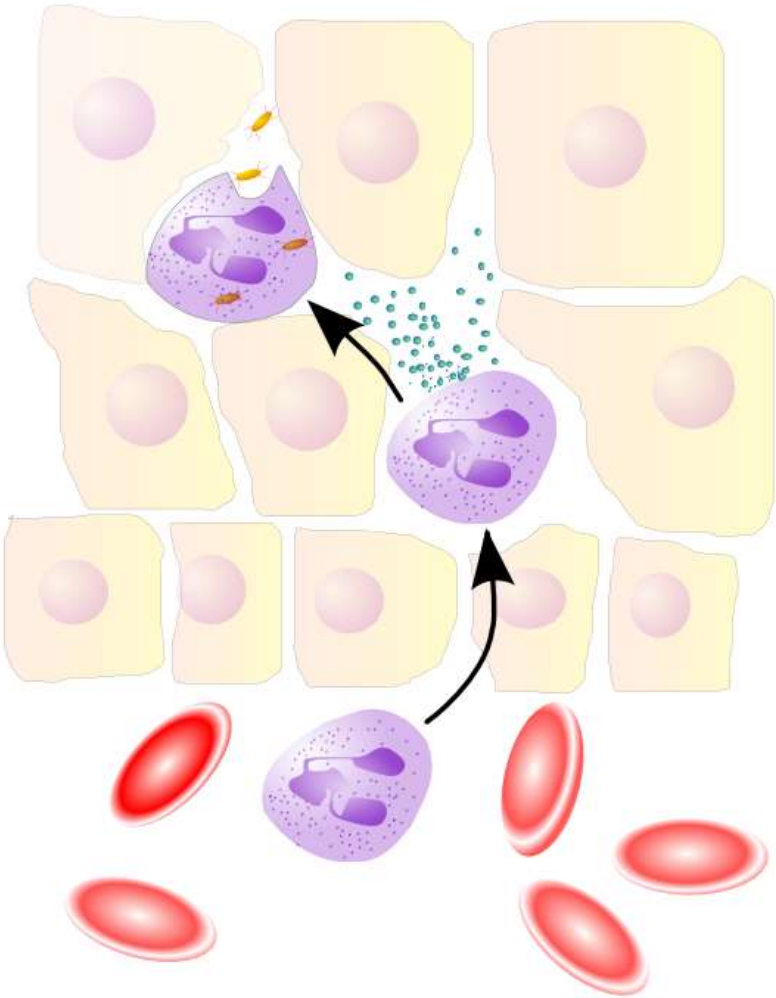
Observação: chamamos de “desvio à esquerda” porque antigamente se utilizava uma tabela universal de células sanguíneas e os bastonetes ficavam à esquerda.



Tipos de neutrófilos

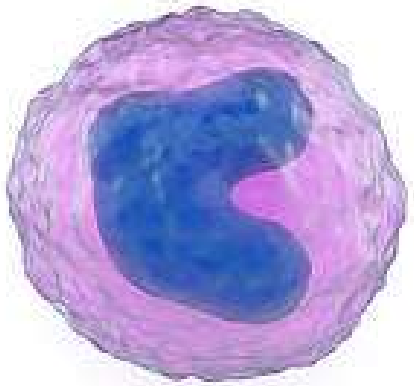
- **Metamielócitos ou mielócitos:** células imaturas liberadas em situação de estresse ou infecção severa



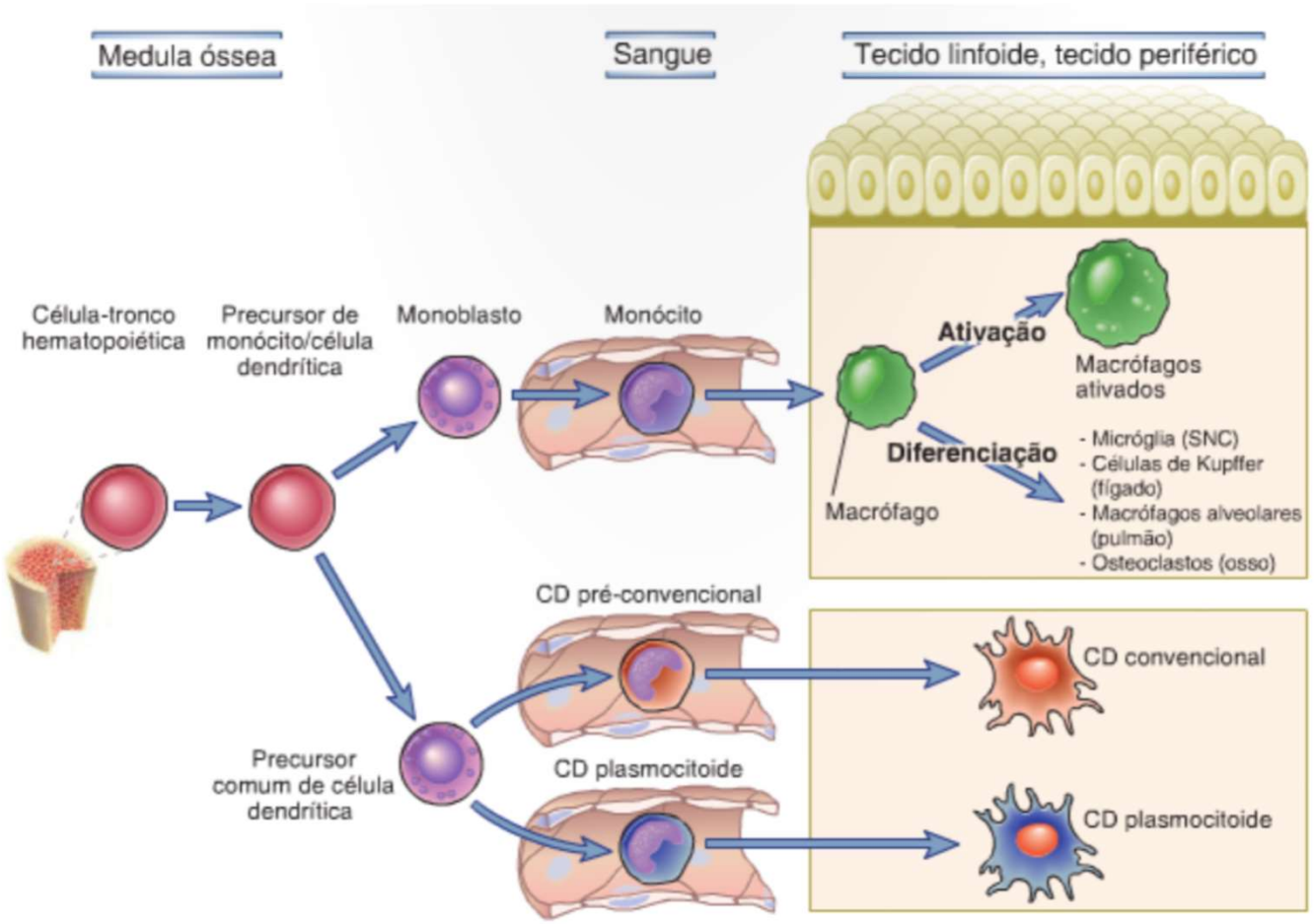


Células do sistema imune

- **Macrófago/Monócito**: Também são chamados de fagócito mononuclear, consiste em células cuja função primária é a fagocitose e que desempenham funções tanto na imunidade inata quanto na adquirida.

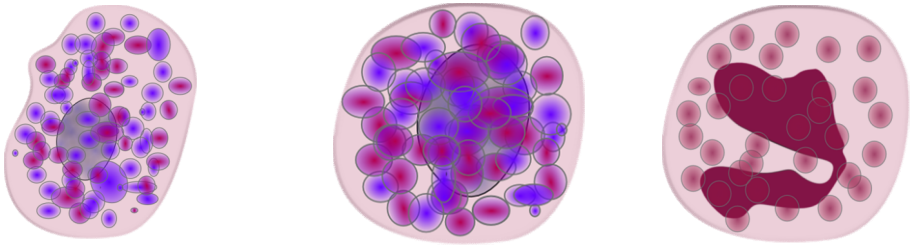


MAKE GIFS AT GIFSOUP.COM


Medula óssea
Sangue
Tecido linfoide, tecido periférico
Célula-tronco hematopoiética
Precursor de monócito/célula dendrítica
Monoblasto
Monócito
Ativação
Macrófagos ativados
Diferenciação
Macrófago
- Micróglia (SNC)
- Células de Kupffer (fígado)
- Macrófagos alveolares (pulmão)
- Osteoclastos (osso)
CD pré-convencional
CD convencional
Precursor comum de célula dendrítica
CD plasmocitoide
CD plasmocitoide

Células do sistema imune

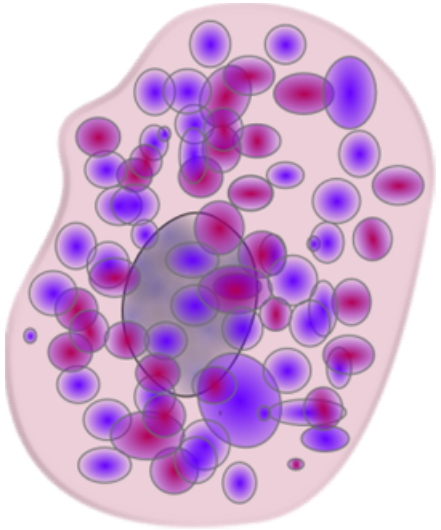
- **Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos**: São três tipos celulares com importantes funções das imunidades inata e adquirida. Essas células têm uma característica em comum que é a presença de grânulos citoplasmáticos preenchidos por vários produtos inflamatórios e antimicrobianos. Outro aspecto comum é o seu desenvolvimento nas respostas imunes que protegem contra helmintos e nas que causam alergias.



Mastócito **Basófilo** **Eosinófilo**

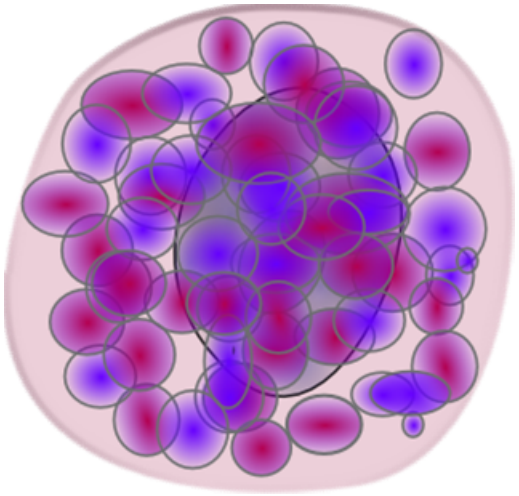
Células do sistema imune

- **Mastócitos**: São provenientes da medula óssea, estão presentes na pele e no epitélio das mucosas. Contém grânulos intracitoplasmáticos ricos em citocinas, principalmente a histamina. Uma das principais características e a afinidade e ligação aos anticorpos IgG e IgE (importância dessas células no processo de alergia).



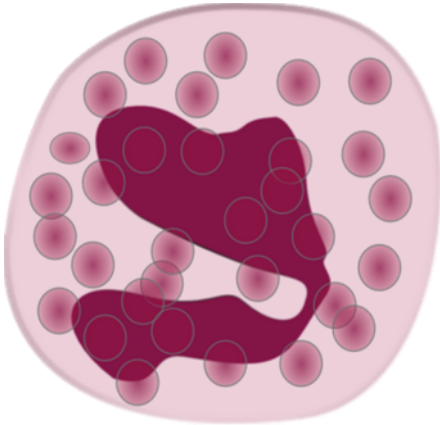
Células do sistema imune

- **Basófilos**: São granulócitos do sangue com muitas semelhanças estruturais e funcionais com os mastócitos (linhagem diferente). Da mesma forma que os mastócitos, uma das principais características e a afinidade e ligação aos anticorpos IgG e IgE (importância dessas células no processo de alergia).



Células do sistema imune

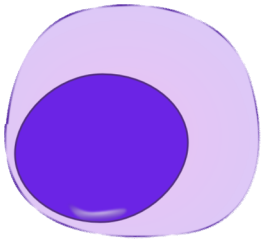
- **Eosinófilos**: São granulócitos do sangue que expressam grânulos citoplasmáticos contendo enzimas danosas às paredes celulares de parasitas, mas podendo também lesionar tecidos do hospedeiro.



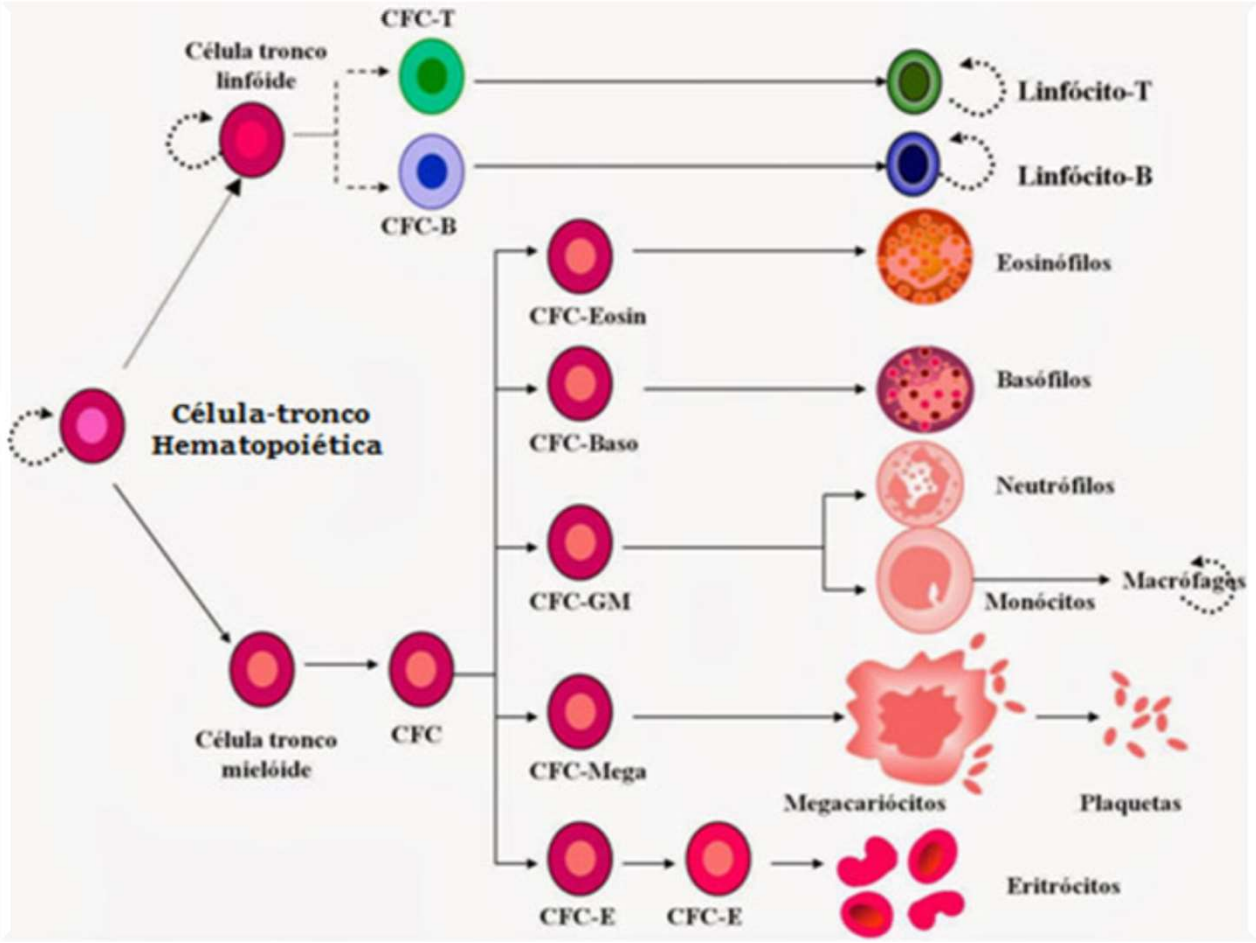
Células do sistema imune

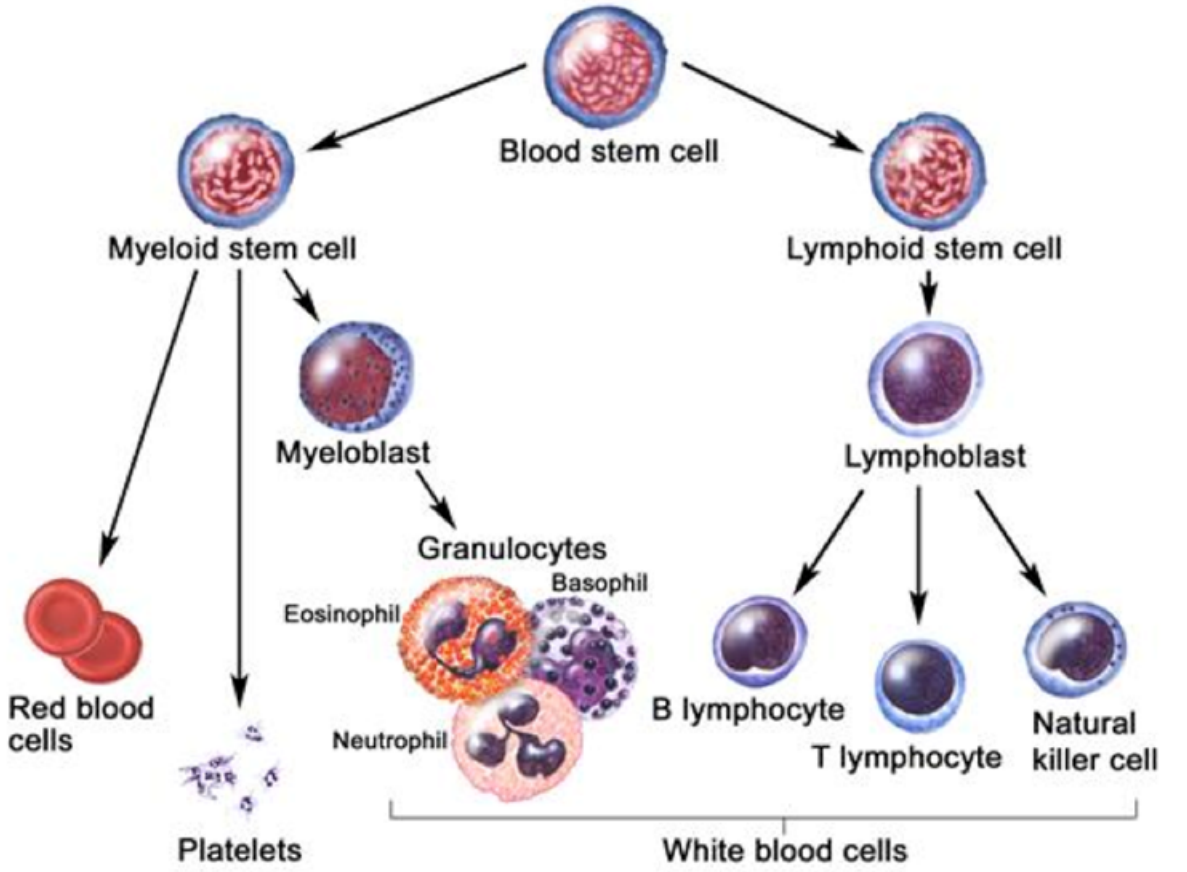
- **Células dendríticas**: Possuem as mesmas funções dos macrófagos, porém, são mais numerosas nos tecidos.

Células do sistema imune



- **Linfócitos**: Principais células da imunidade adquirida. São diferenciados em:
  - **Linfócitos B**: Produtores de anticorpos (plasmócitos)
  - **Linfócitos T**:
    - **Linfócito TCD4**: Atua na diferenciação de células B, faz ativação de macrófagos (imunidade mediada por células);
    - **Linfócito TCD8**: Destruição de células infectadas por vírus ou bactérias intracelulares;
    - **Linfócito T Regulador**: Supressão da função de outras células T (regulação da resposta imune, manutenção da autotolerância);
- **Células NK**: Destruição citotóxica de células infectadas por vírus ou células anormais.

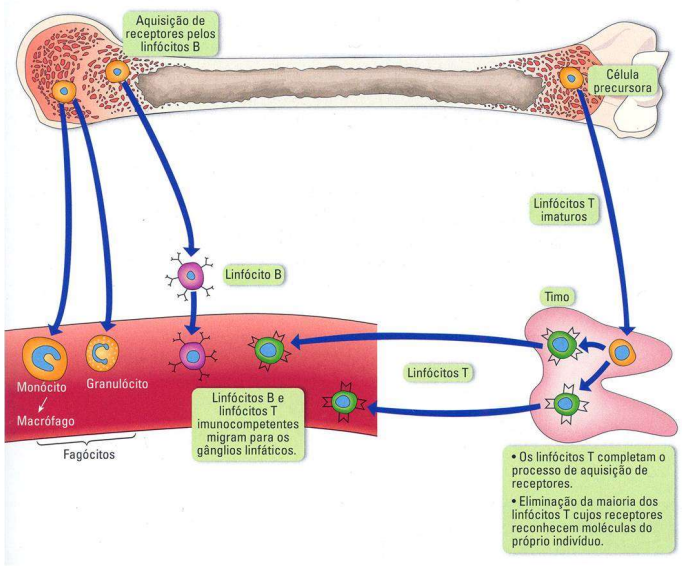

CFC-T
Célula tronco linfóide
Linfócito-T
Linfócito-B
CFC-B
CFC-Eosin
Eosinófilos
Basófilos
CFC-Baso
Célula-tronco Hematopoiética
Neutrófilos
Macrófagos
CFC-GM
Monócitos
Célula tronco mielóide
CFC
CFC-Mega
Megacariócitos
Plaquetas
CFC-E
CFC-E
Eritrócitos



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

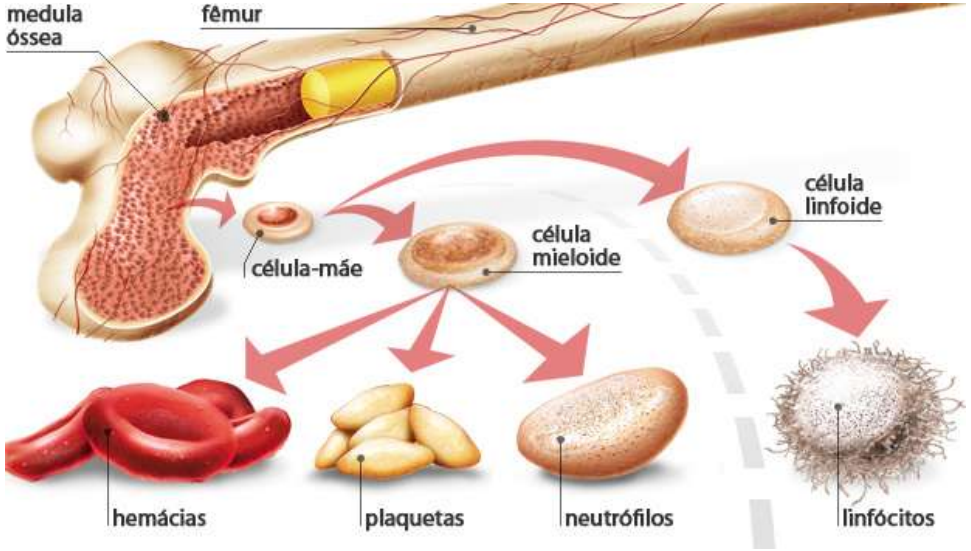
Células do sistema imune

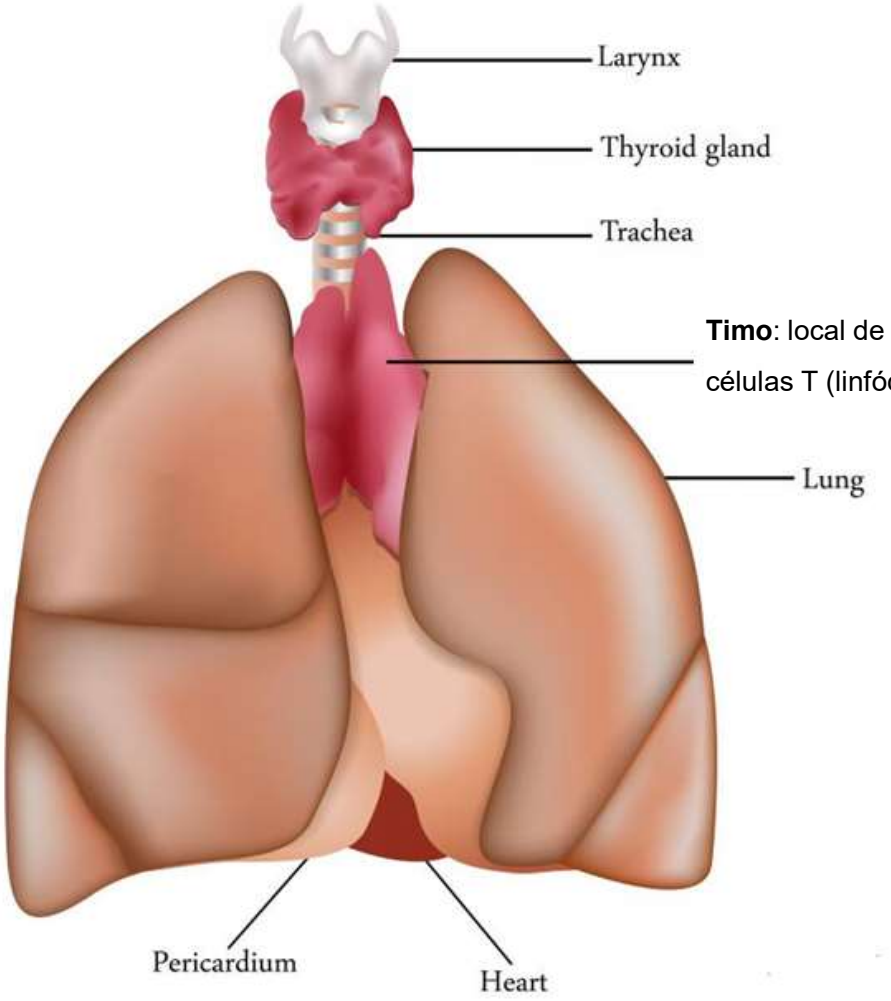
- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Após o nascimento do indivíduo, os linfócitos, como todas as células do sangue, originam-se de células tronco da medula óssea. Todos os linfócitos passam por estágios complexos de maturação durante os quais expressam receptores em sua superfície e adquirem características funcionais de células maduras.



Células do sistema imune

- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Os sítios anatômicos nos quais as principais etapas do desenvolvimento de linfócitos ocorrem são denominados órgãos linfoides primários. Eles incluem a **medula óssea**, na qual os precursores de todos os linfócitos têm origem e as células B (linfócitos B) amadurecem, e o **timo**, local de maturação das células T (linfócitos T).

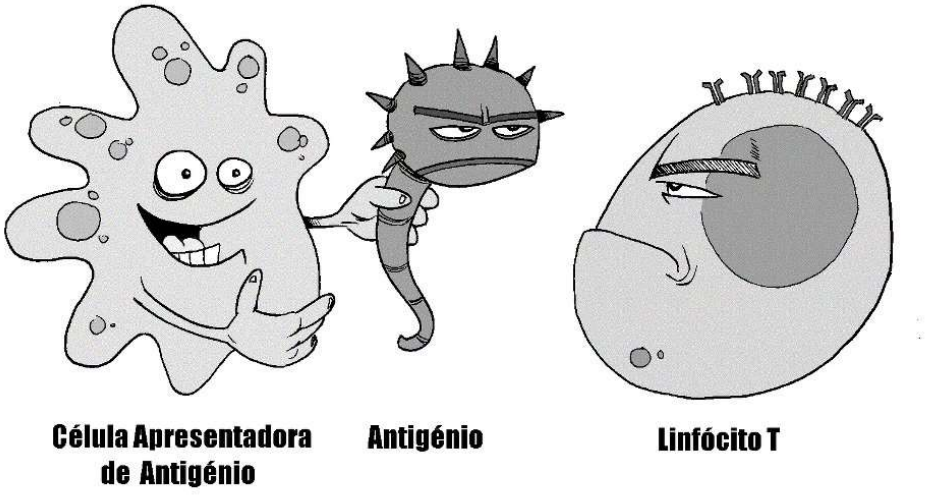




Timo: local de maturação das células T (linfócitos T).

Células do sistema imune

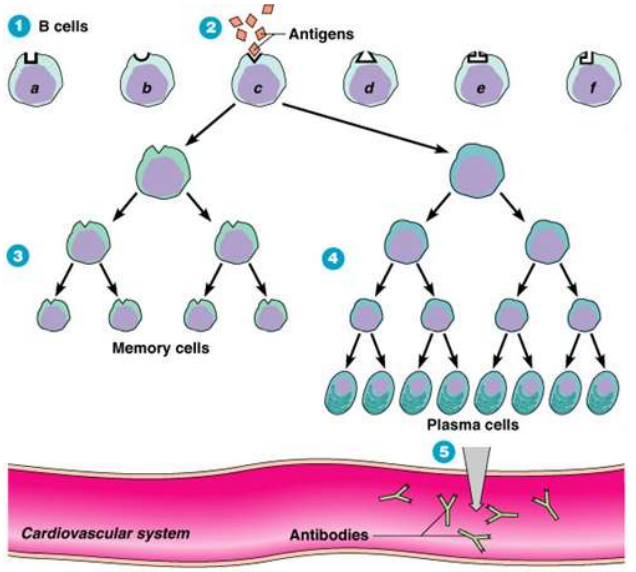
- **Desenvolvimento dos linfócitos**: As células B e T maduras são chamadas de linfócitos virgens (*naïve*). Após contato com antígeno específico, os linfócitos sofrem alterações fenotípicas e funcionais.



Células do sistema imune

- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Na resposta imune adaptativa, os linfócitos virgens, que emergem da medula óssea ou do timo, migram para os **órgãos linfoides periféricos** (linfonodo/gânglio linfático, baço e tecido linfoides cutâneos e das mucosas), onde são ativados pelos antígenos.

Ativação promove a diferenciação em células de memória e células efetoras (expansão clonal).

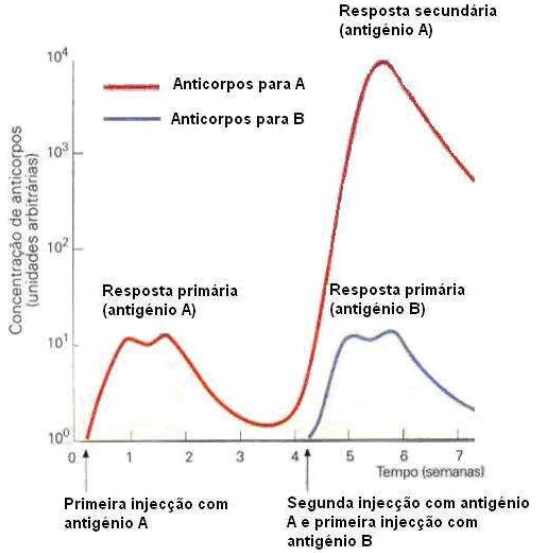


Células do sistema imune

- **Desenvolvimento dos linfócitos**: A célula virgem recém ativada sofre proliferação, resultando em aumento do número de clones específicos para o antígeno que estimulou (expansão clonal). Em algumas infecções, o número de células T específicas para determinado micro-organismo pode aumentar mais de 50.000 vezes e o número de células B especificas em até 5.000 vezes. Esse número de células específicas é necessária para fazer frente à capacidade de multiplicação do patógeno.

Células do sistema imune

- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Na expansão clonal os linfócitos são diferenciados em células efetoras, cuja função é eliminar o antígeno e células de memória de vida longa, cuja função é mediar respostas rápidas e potentes em uma eventual reexposição.



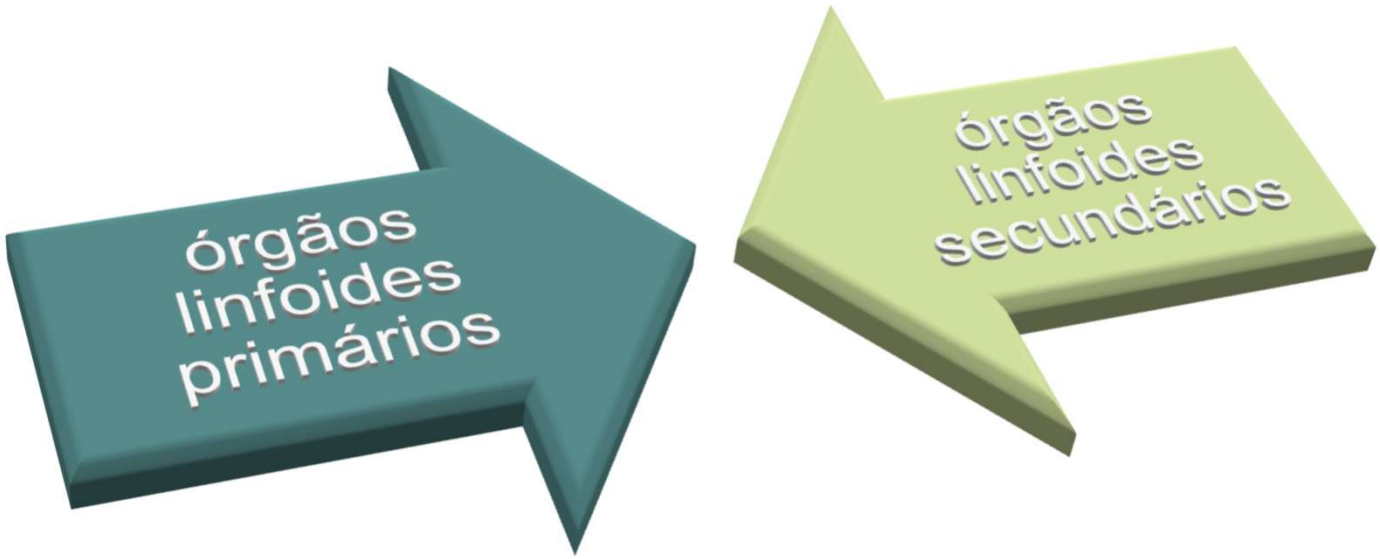
Células do sistema imune

- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Os linfócitos virgens são células T ou B maduras que residem nos órgãos linfoides periféricos ou na circulação e que nunca encontraram o antígeno correspondente. Os linfócitos virgens normalmente morrem depois de um a três meses se não houver contato com o antígeno específico.

Células do sistema imune

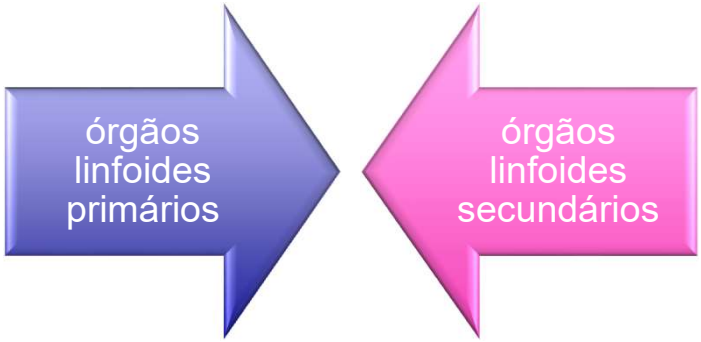
- **Desenvolvimento dos linfócitos**: Os linfócitos B e T virgens (e de memória), são considerados linfócitos em repouso, pois não estão ativamente em divisão nem estão desempenhando ações efetoras.

Órgãos linfoides primários e secundários


órgãos
linfoides
primários
órgãos
linfoides
secundários

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Os tecidos linfoides são classificados como órgãos geradores, também denominados **órgãos linfoides primários** ou centrais, nos quais os linfócitos começam a expressar seus receptores de antígenos e atingem a maturidade fenotípica e funcional, e como órgãos linfoides periféricos, também denominados **órgãos linfoides secundários**, nos quais as respostas dos linfócitos aos antígenos estranhos são iniciadas e desenvolvidas.

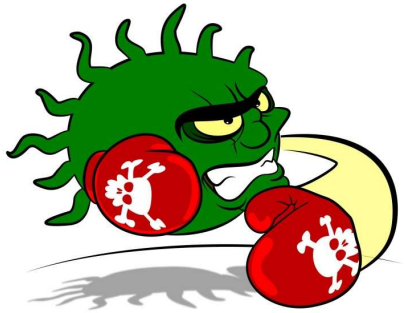


Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Nos órgãos linfoides primários, os linfócitos T e B amadurecem, tornando-se competentes para responder aos antígenos, e nos órgãos linfoides secundários a resposta a antígenos externos (bactérias, vírus, protozoários...) acontecem.

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Linfócitos B são produzidos e maturados na medula óssea, já os linfócitos T são produzidos e maturados na medula óssea e timo. Se houver reconhecimento, por essas células, de antígenos próprios, essas células sofrem apoptose, chamamos esse fenômeno de **seleção negativa**. Se não houver reconhecimento do próprio, essas células são liberadas para circular, chamamos esse fenômeno de **seleção positiva** (Tolerância e autoimunidade).

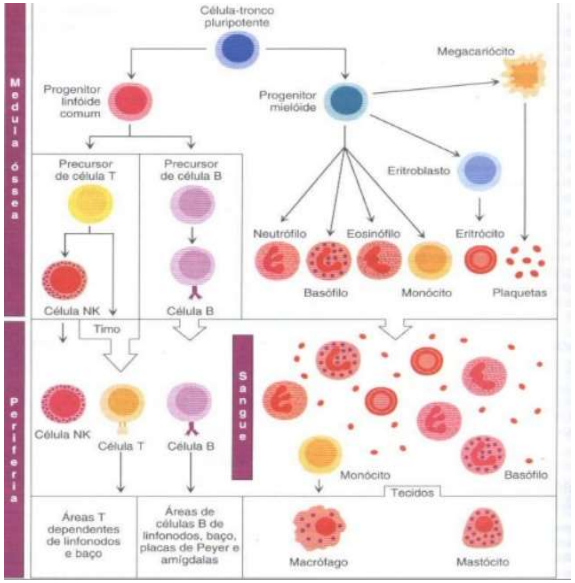


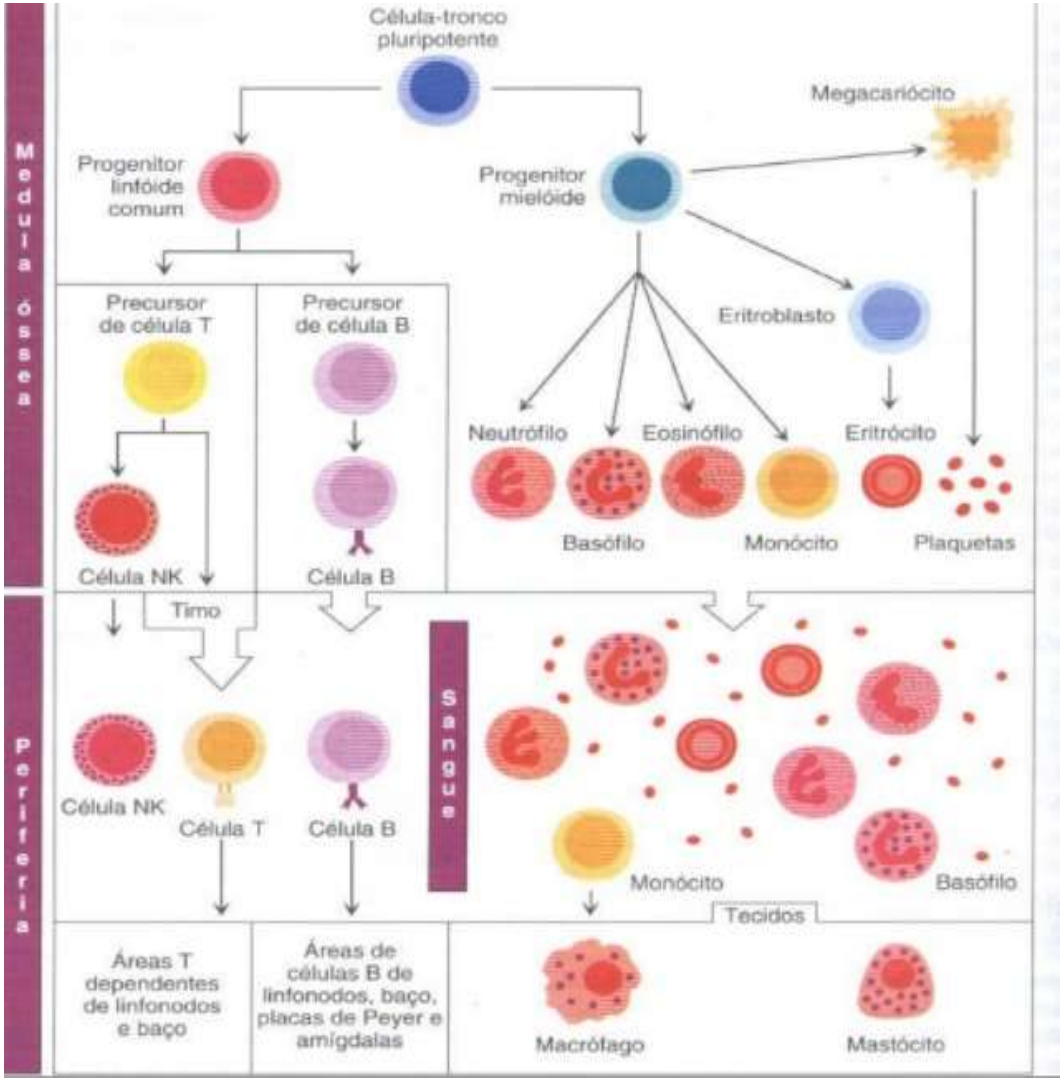
Killer T-Cell

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides primários - Medula óssea

A medula óssea é o sítio de geração da maioria das células sanguíneas circulantes, inclusive hemácias, granulócitos e monócitos, e também o sítio dos eventos iniciais da maturação de células B. A geração de todas as células sanguíneas é chamada de **hematopoiese**.




Medula óssea
Periferia
Célula-tronco pluripotente
Progenitor linfóide comum
Progenitor mielóide
Megacariócito
Precursor de célula T
Precursor de célula B
Eritroblasto
Neutrófilo
Eosinófilo
Eritrócito
Basófilo
Monócito
Plaquetas
Célula NK
Célula B
Timo
Célula NK
Célula T
Célula B
Sangue
Monócito
Basófilo
Tecidos
Áreas T dependentes de linfonodos e baço
Áreas de células B de linfonodos, baço, placas de Peyer e amígdalas
Macrófago
Mastócito

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides primários - Medula óssea

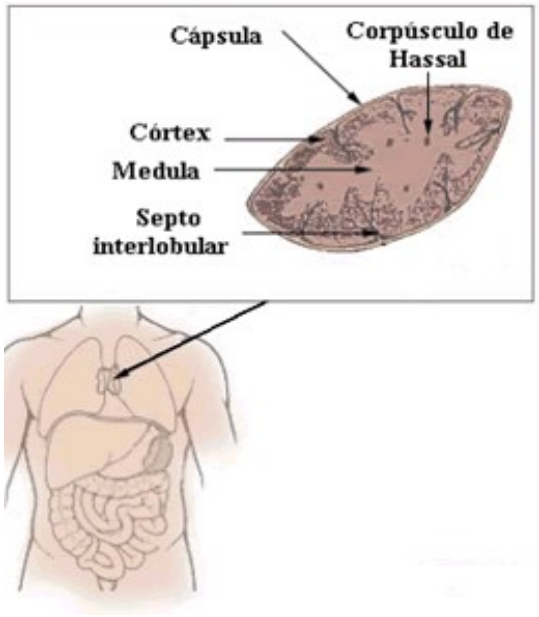
A hematopoiese ocorre inicialmente durante o **desenvolvimento fetal**, **em ilhotas sanguíneas do saco vitelino e no mesênquima para-aórtico,** mudando para o **fígado durante a gestação** , **sendo assumida gradualmente pela medula óssea**. Ao nascimento, a hematopoiese está acontecendo principalmente nos ossos por todo esqueleto, mas vai se tornando gradualmente restrita à medula dos ossos chatos, de tal modo que, na puberdade, a hematopoiese ocorre principalmente no esterno, nas vértebras, nos ossos ilíacos e nas costelas.

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides primários - Timo

Sítio de maturação de células T. É localizado no mediastino anterior e é formado por:

- **Córtex externo:** **linfócitos T e células epiteliais**
- **Medula interna:** **linfócitos, macrófagos, células dendríticas e células epiteliais.**



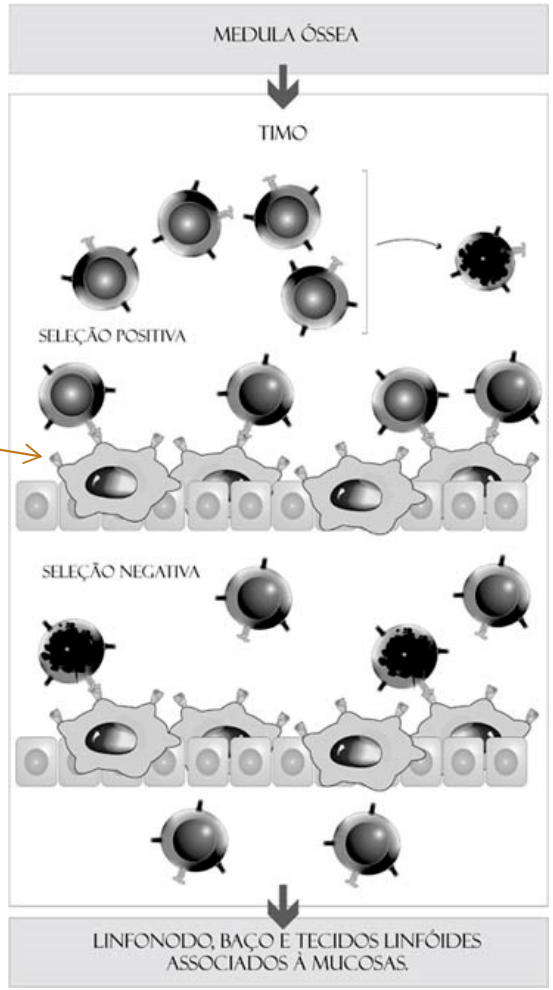
Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides primários – Timo

As células epiteliais corticais produzem IL-7, **uma citocina necessária para o início do desenvolvimento de célula T**. Um subtipo de célula epitelial encontrada apenas na medula, chamada de célula epitelial medular tímica (*thymic medullary epithelial cells* – TMEC) , desempenha um papel especial na apresentação de antígenos próprios para as células T em desenvolvimento e na deleção de células T autorreativas (autotolerância).

Linfócitos T em maturação no timo também são chamados de timócitos

Célula epitelial medular tímica



Anatomia e funções dos tecidos linfoides

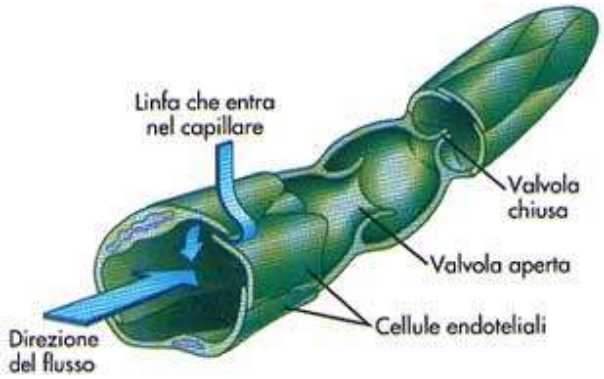
Órgãos linfoides secundários – Sistema linfático

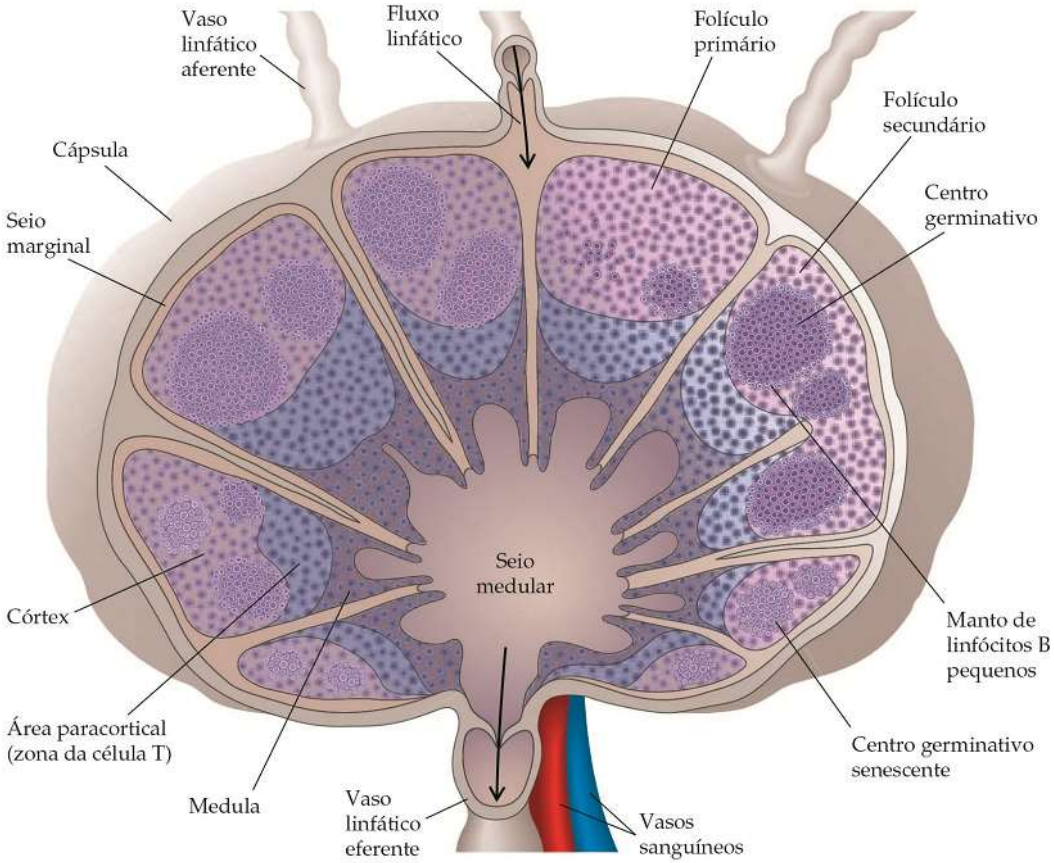
O sistema linfático, que consiste em vasos especializados que drenam os líquidos dos tecidos para os gânglios linfáticos e desses para o sangue, é essencial para a homeostase dos líquidos teciduais e das respostas imunes (**o fluxo linfático está aumentado durante processos inflamatórios**).

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Sistema linfático

A linfa é bombeada para vasos linfáticos maiores, por meio da contração da musculatura lisa perilinfática e da pressão exercida pelo movimento dos tecidos musculoesqueléticos. Esses vasos confluem para os vasos **linfáticos aferentes**, **que drenam a linfa para os gânglios linfáticos**. **Como os gânglios linfáticos estão conectados em série por meio dos vasos linfáticos, linfático eferente saindo de um pode servir como vaso aferente para outro.**

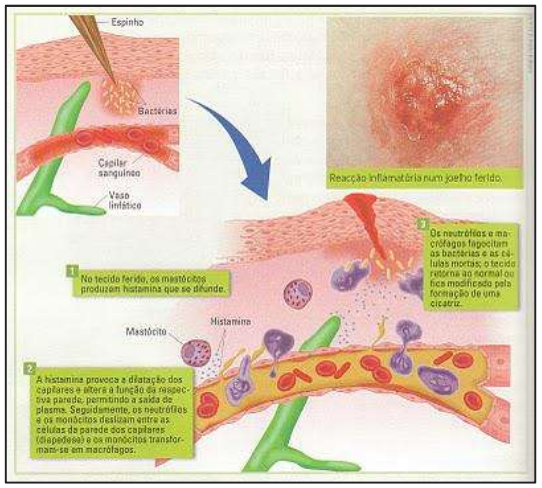



Vaso linfático aferente
Fluxo linfático
Folículo primário
Folículo secundário
Cápsula
Centro germinativo
Seio marginal
Seio medular
Córtex
Manto de linfócitos B pequenos
Área paracortical (zona da célula T)
Centro germinativo senescente
Medula
Vaso linfático eferente
Vasos sanguíneos

Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Sistema linfático

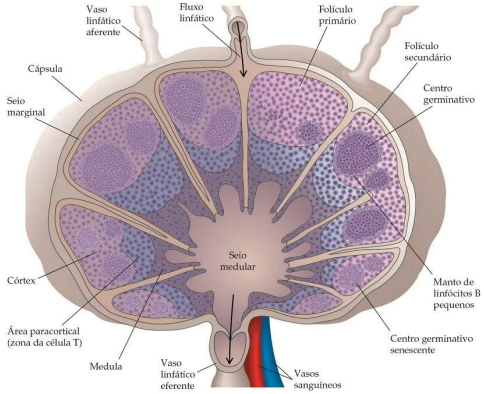
O sistema linfático capta antígenos microbianos do sítio de entrada (**o fluxo linfático está aumentado durante processos inflamatórios**) e transporta-os aos gânglios linfáticos, onde podem deflagrar a resposta imune adaptativa.



Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Gânglios linfáticos/Linfonodo

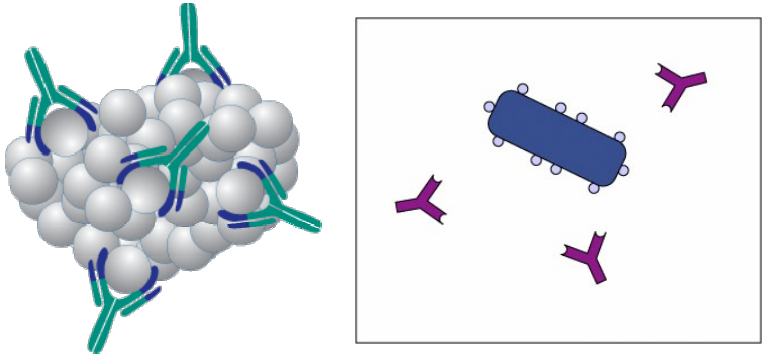
Os gânglios linfáticos são órgãos linfoides secundários vascularizados e encapsulados, com características anatômicas que favorecem o início das respostas imunes adaptativas para antígenos transportados dos tecidos pelos linfáticos.



Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Baço

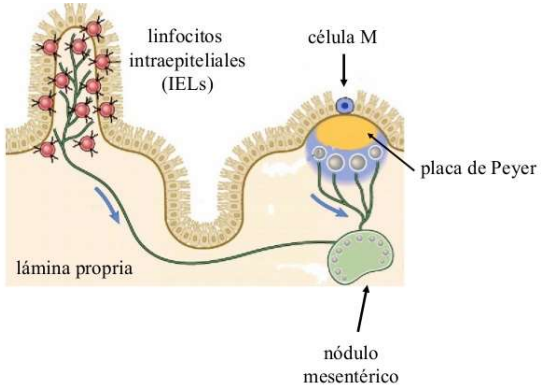
O baço é um órgão altamente vascularizado cujas principais funções são retirar da circulação **células sanguíneas lesionadas, senescentes (polpa vermelha)** e **partículas como imunocomplexos e micro-organismos opsonizados, além de iniciar as respostas imunológicas adaptativas aos antígenos capturados no sangue (polpa branca)**.



Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Sistema Imune Regional

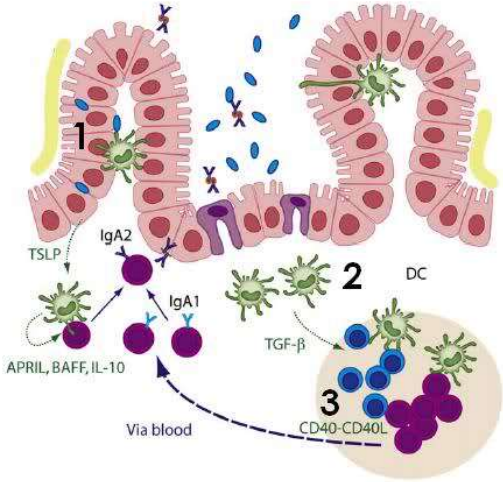
Cada barreira epitelial principal do corpo, inclusive a pele, a mucosa gastrintestinal e a mucosa brônquica, tem seu próprio sistema de defesa (semelhante a um gânglio linfático). São estruturas linfoides não encapsuladas compostas por células imunes que trabalham de modo coordenado para fornecer resposta imune especializada contra patógenos que entram por essas barreiras.



Anatomia e funções dos tecidos linfoides

Órgãos linfoides secundários – Sistema Imune Regional

Os componentes do sistema imune associados à mucosas são chamados de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)



CELSO
LISBOA
Centro Universitário