

Celso Lisboa – Medicina Veterinária



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

Respostas Imunológicas em Animais Domésticos

Aula 4



Componentes Celulares do Sistema Imune Inato

Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

As células epiteliais, assim como alguns leucócitos, produzem peptídeos que apresentam propriedades antimicrobianas.

- **Defensinas:** Células epiteliais de superfície mucosa, neutrófilos, células NK e linfócitos T citotóxicos (TCD8). Promovem ação tóxica em micro-organismos como bactérias e fungos.
- **Catelicidinas:** Células epiteliais e neutrófilos. Promovem ação tóxica em diversos micro-organismos e ativam mecanismos de destruição intracelular.



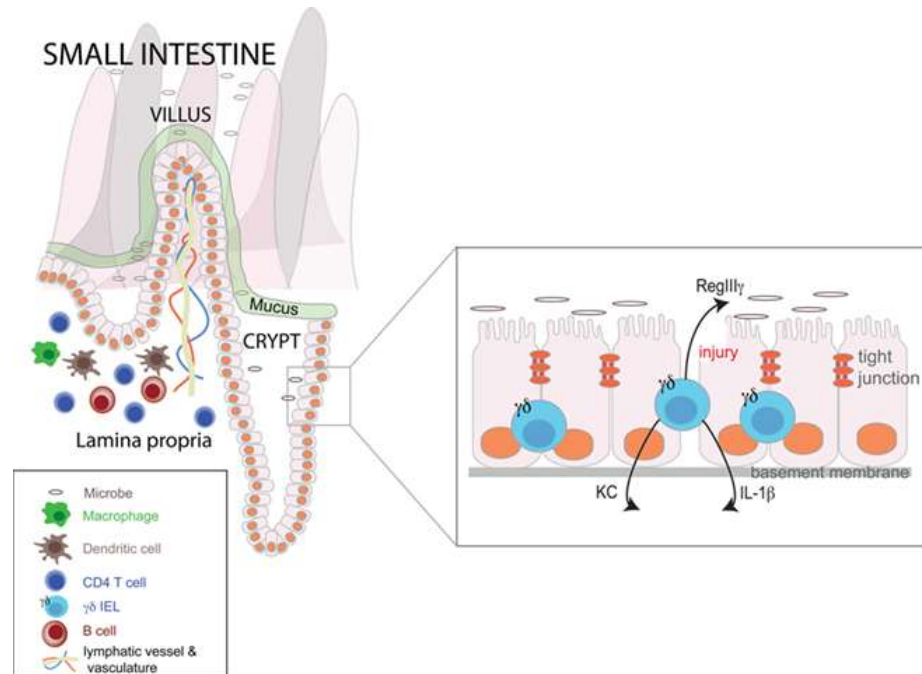
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

As barreiras epiteliais contêm certos tipos de linfócitos, incluindo linfócitos T intraepiteliais, que reconhecem e respondem aos micro-organismos comumente encontrados.

Presentes na epiderme e epitélio mucoso

Seus RCTs reconhecem uma pequena gama de antígenos (PAMPs)



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Fagócitos: Células que apresentam funções fagocíticas especializadas, principalmente **MACRÓFAGOS e NEUTRÓFILOS**, são a primeira linha de defesa contra micro-organismos que ultrapassam as barreiras epiteliais.

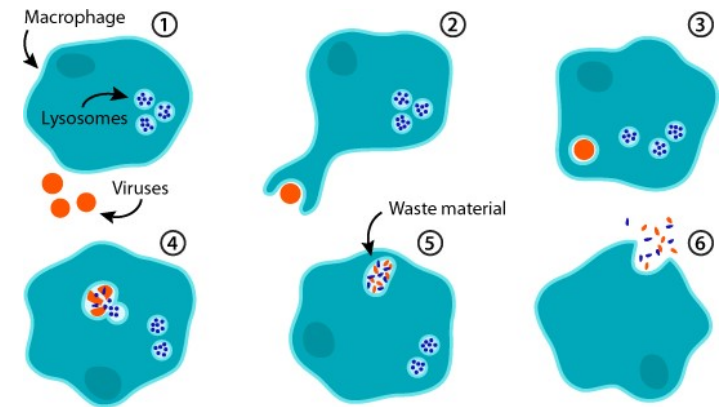


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Fagócitos:

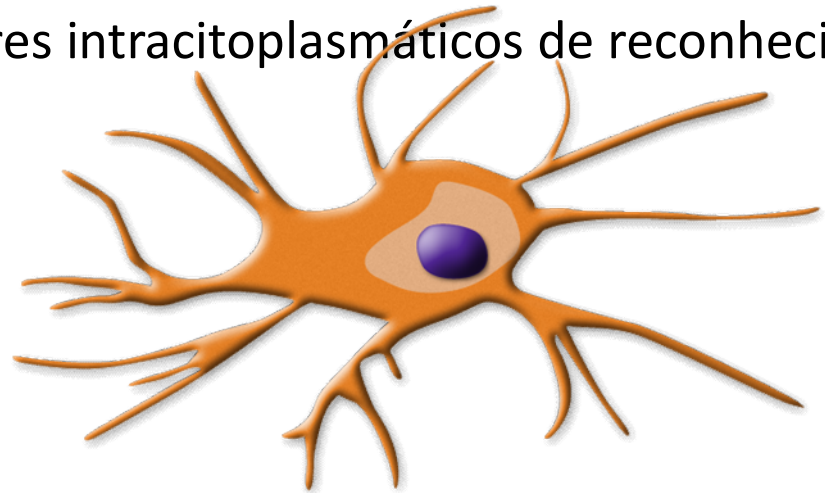
- Internalização e morte de micro-organismos;
- Os fagócitos respondem aos micro-organismos produzindo diversas citocinas que promovem inflamação. Entre os “fagócitos profissionais”, os macrófagos são excelentes nessa função.
- Reparo de tecidos danificados (macrófagos)



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

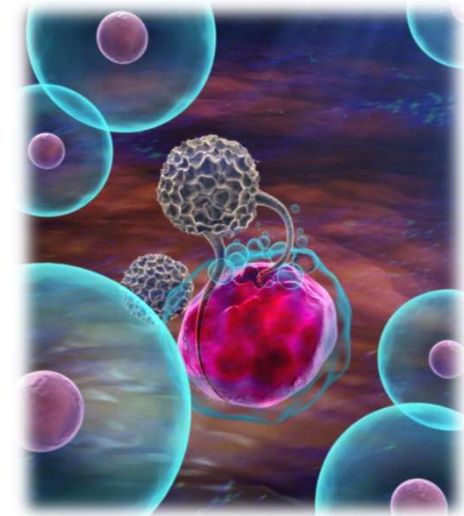
Células dendríticas: Representa uma família heterogênea de células derivadas da medula óssea, com longos processos citoplasmáticos similares a dendritos, e que são constitutivamente encontradas em epitélios e muitos tecidos do corpo. Essas células expressam um maior número de TLRs e receptores intracitoplasmáticos de reconhecimento de padrão do que qualquer outra célula.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células Assassinas Naturais – *Natural Killer/NK*: Fazem parte de uma classe de linfócitos (diferente dos linfócitos T e B), que desempenham importantes funções nas respostas imunes inatas, principalmente contra vírus e bactérias intracelulares. Constituem 5% a 15% das células mononucleares do sangue e do baço.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células Assassinas Naturais – *Natural Killer*/NK: O termo *natural killer* deriva do fato de que estas células são capazes de realizar sua função de morte sem a necessidade de expansão clonal e diferenciação, o que é requerido para resposta efetora de outras células como os linfócitos T citotóxicos (TCD8).

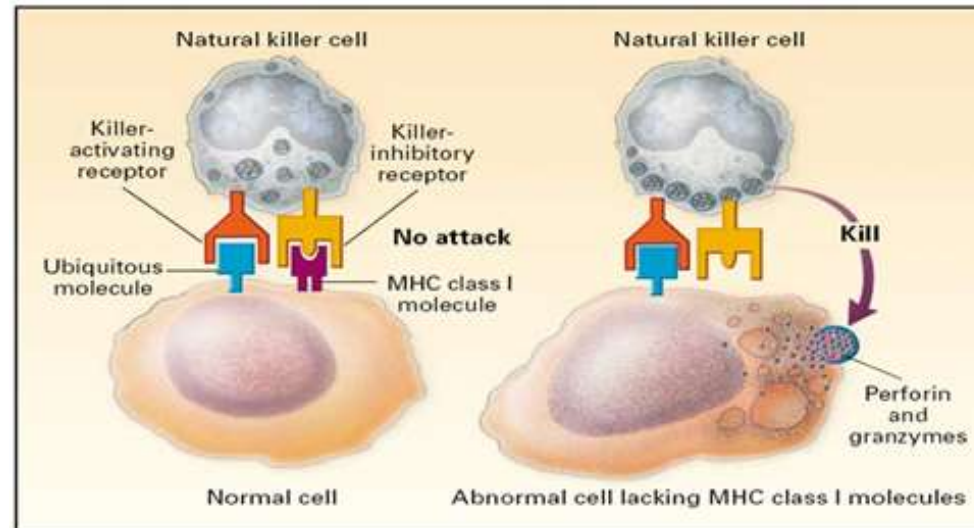


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

As NK diferenciam células infectadas e sob estresse de células saudáveis, e sua ativação é regulada pelo equilíbrio entre sinais gerados por receptores de ativação e de inibição.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

- Receptores de ativação: reconhecem ligantes em células infectadas ou danificadas
- Receptores de inibição: reconhecem ligantes que são normalmente expressos nas células

normais

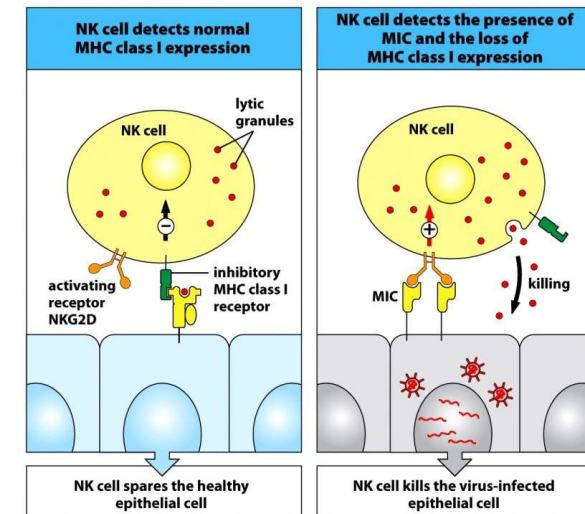


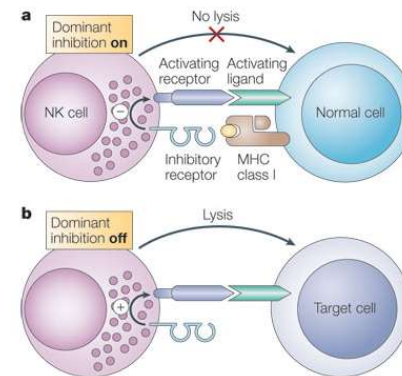
Figure 10.34 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

Muitas células NK expressam receptores inibidores que reconhecem moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I (MHC-I), que são proteínas de superfície celular normalmente expressas por quase todas as células saudáveis do corpo.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

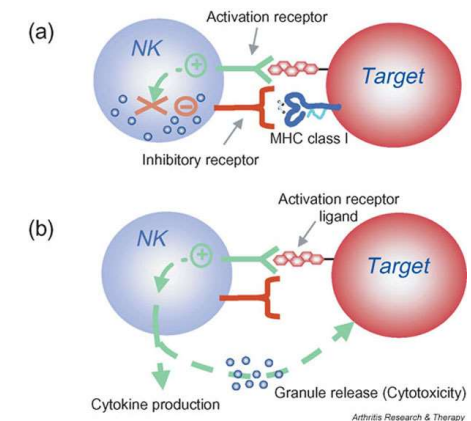
Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

Muitos vírus e eventos que estressam as células levam à perda da expressão do MHC-I.

Dessa forma, células NK interpretam a presença de MHC-I na superfície celular como

marcadores de células normais e saudáveis, e a ausência como sendo uma indicação de

infecção ou dano.



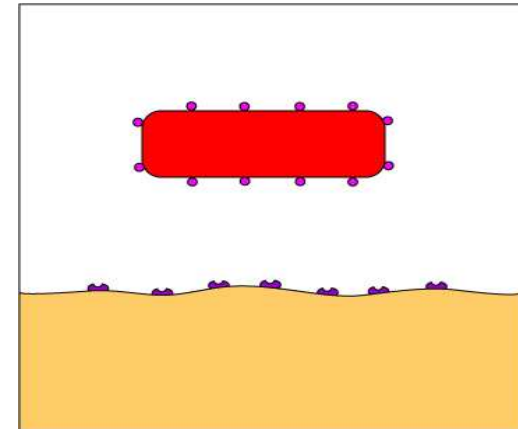
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

Durante a infecção, o sistema imune adaptativo produz anticorpos (Imunoglobulina de classe G – IgG) que se ligam aos micro-organismos e a seus antígenos nas células infectadas.

Antígenos anormais apresentados na membrana de células danificadas ou cancerígenas também são alvo dessa classe de anticorpos.

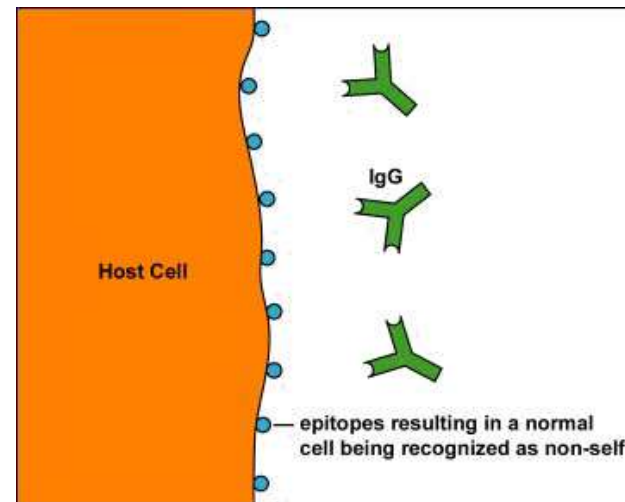
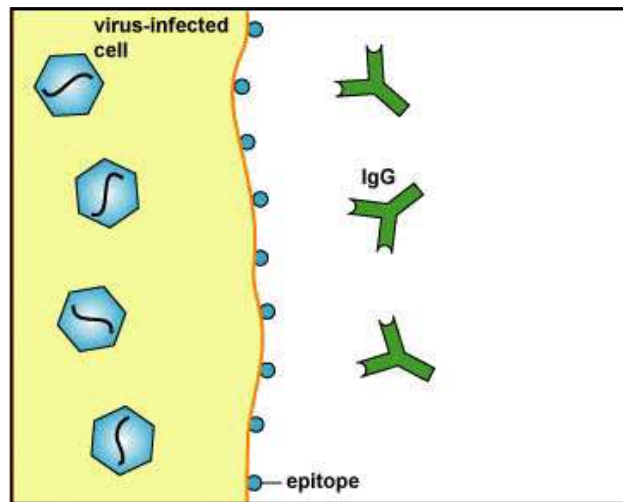


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

Um receptor de superfície de NK (CD16) pode se ligar a estes anticorpos e dessa forma, gerar sinais de ativação, culminando com a morte celular.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Reconhecimento de células infectadas e sob estresse

A capacidade dos receptores de ativação em induzir respostas funcionais nas células NK é aumentado por citocinas. As principais citocinas do sistema imune inato que estimulam a

função das células NK são:

- IL-12
- IL-15
- IL-18

Cada uma dessas citocinas aumenta a atividade citotóxica das células NK e, por sua vez, aumenta a produção de citocina Interferon gama pelas mesmas.



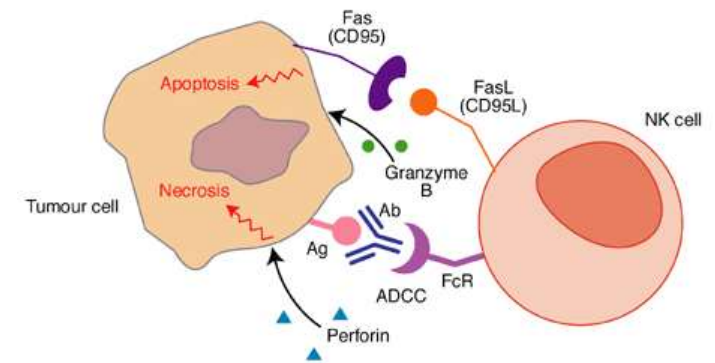
Promove ativação de macrófagos

Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Funções efetoras

As funções efetoras das células NK são matar células infectadas e ativar os macrófagos para destruição dos micro-organismos fagocitados. O mecanismo de toxicidade de NK é o mesmo utilizado por linfócitos TCD8. As células NK apresentam grânulos contendo proteínas que medeiam a morte das células-alvo.



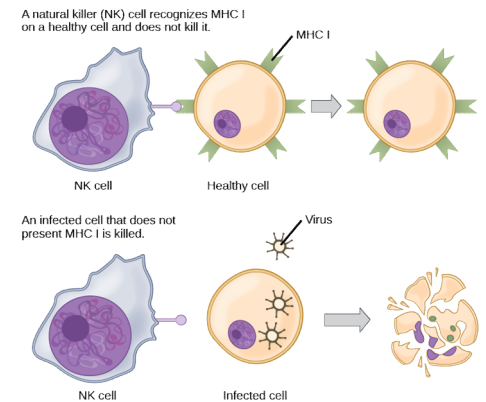
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Funções efetoras

Quando as células NK são ativadas, a exocitose de seus grânulos libera proteínas nas proximidades da célula-alvo.

- Perforinas: criam poros na superfície da célula facilitando a entrada de granzimas;
- Granzimas: promovem a apoptose celular

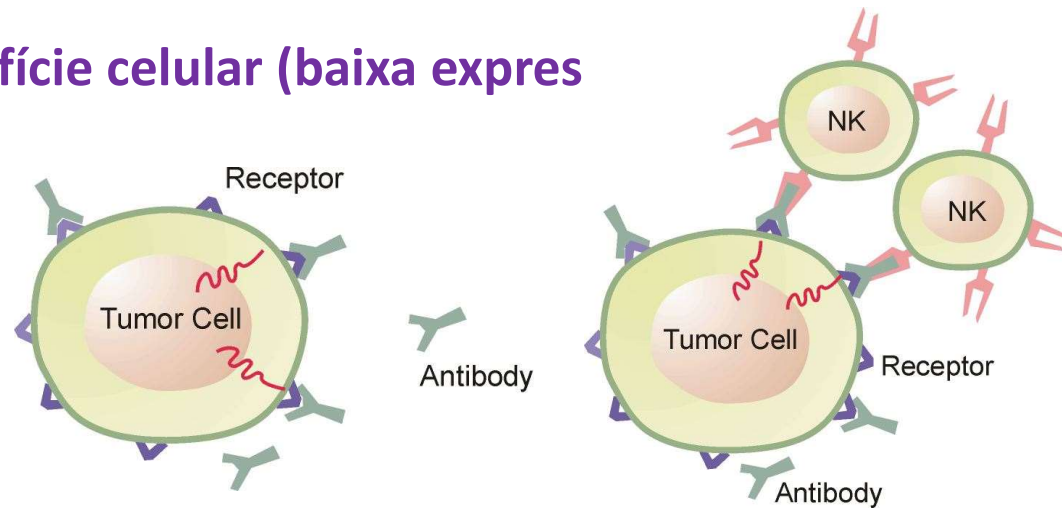


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Funções efetoras

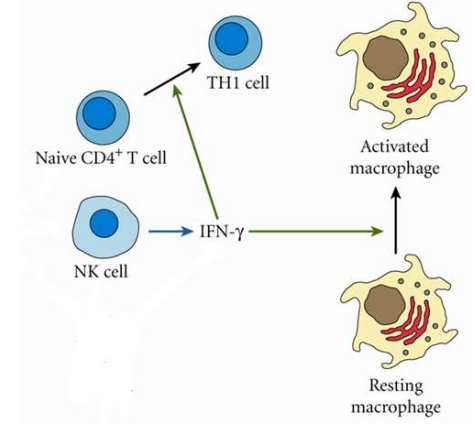
Por matarem as células infectadas por vírus e bactérias intracelulares, as células NK acabam com reservatório de infecção. Alguns tumores são alvo dessas células por apresentarem características anormais de superfície celular (baixa expres



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Células NK – Funções efetoras

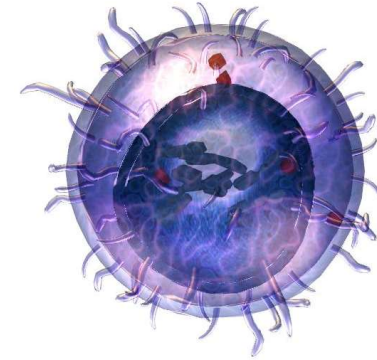


O interferon gama (IFN- γ) derivado de células NK ativa macrófago (da mesma forma que o IFN- γ produzido por linfócito T) aumentando sua capacidade de morte dos micro-organismos fagocitados). O IFN- γ produzido pelas células NK nos gânglios linfáticos pode também realizar a diferenciação dos linfócitos virgens em T_H1 (veremos isso mais para frente).

Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Linfócitos T e B de especificidade limitada



Embora os linfócitos T e B sejam células relacionadas ao sistema imune adaptativo, um pequeno grupo chamado de linfócitos de especificidade limitada atuam na resposta imune inata. Eles já nascem reconhecendo um limitado número de partículas antigênicas compartilhada por uma grande variedade de micro-organismos. Em outras palavras, esses linfócitos de especificidade limitada reconhecem PAMP na superfície do micro-organismo.

Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Moléculas solúveis efetoras da resposta imune inata

Diferentes tipos de moléculas que reconhecem micro-organismos e promovem respostas inatas são encontradas solúveis no sangue e nos fluidos extracelulares. Estas moléculas são responsáveis pela primeira defesa contra patógenos fora da célula do hospedeiro.



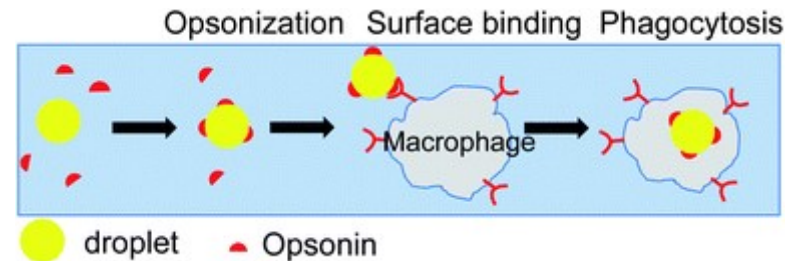
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Moléculas solúveis efetoras da resposta imune inata

As moléculas efetoras solúveis atuam de duas formas:

- Por se ligarem ao micro-organismos atuam como opsonina e aumentam a capacidade de fagocitose pelos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Isso ocorre porque as células fagocíticas expressam receptores de membrana específicos para opsoninas ligadas.



Resposta imune inata

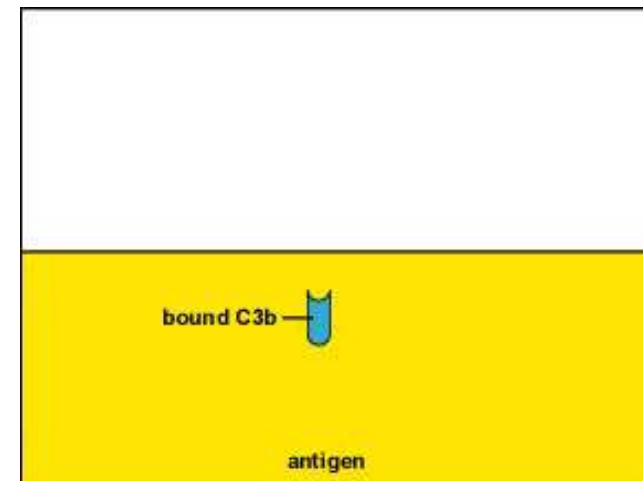
Componentes celulares do sistema imune inato

Moléculas solúveis efetoras da resposta imune inata

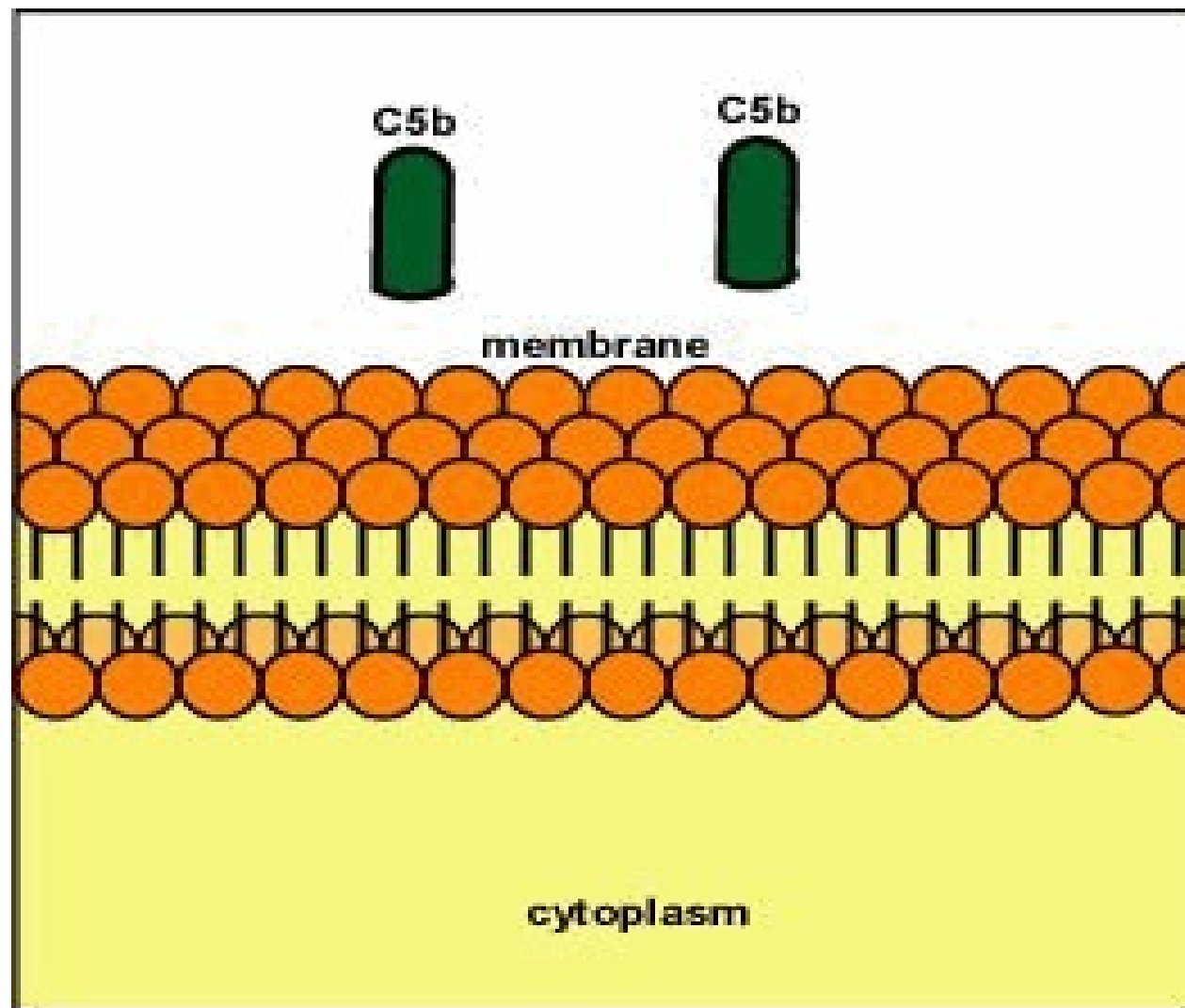
- Depois da ligação aos micro-organismos, os mediadores solúveis da resposta imune

inata promovem respostas inflamatórias que induzem recrutamento adicional de mais

fagócitos para o sítio de infecção.







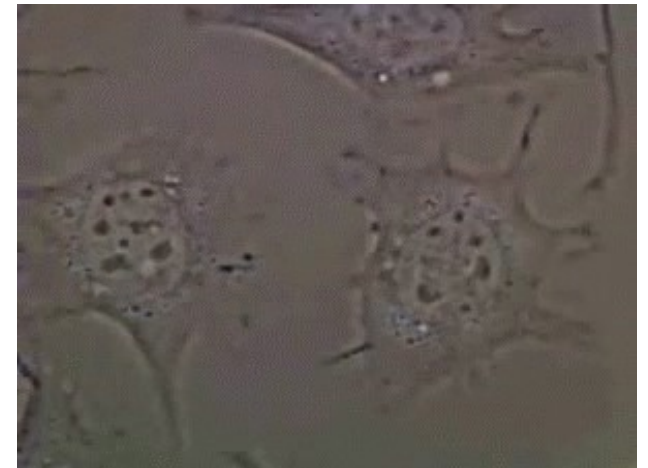
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

Moléculas solúveis efetoras da resposta imune inata

São exemplo de moléculas solúveis efetoras que atuam na resposta imune inata:

- Anticorpos naturais
- Sistema complemento (via alternativa e lectinas)
- Pentraxinas
- Colectinas
- Ficolinas

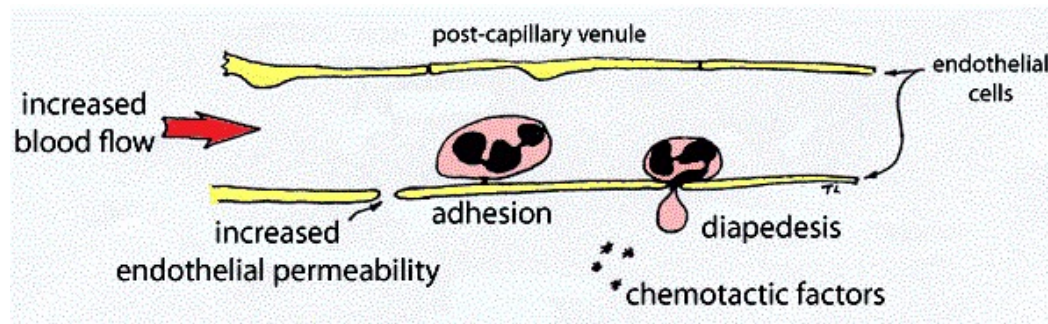


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

A principal forma pela qual o sistema imune inato lida com infecções e lesões teciduais é através da inflamação aguda, que é o acúmulo de leucócitos, proteínas plasmáticas e fluidos derivados do sangue em um sítio de infecção ou lesão no tecido extravascular.

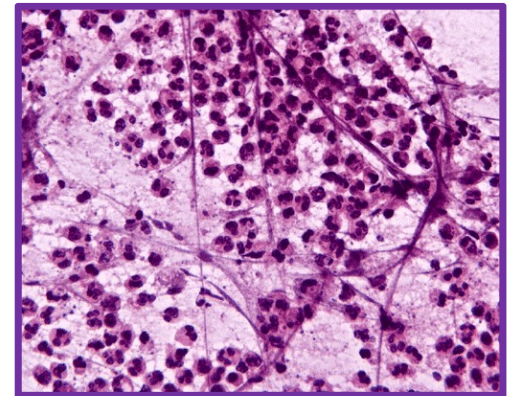


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

O principal leucócito que é recrutado do sangue aos sítios de inflamação aguda é o neutrófilo, mas monócitos circulantes, que se transformam em macrófagos nos tecidos, tornam-se cada vez mais proeminentes com o passar do tempo e podem ser a população dominante em algumas reações.



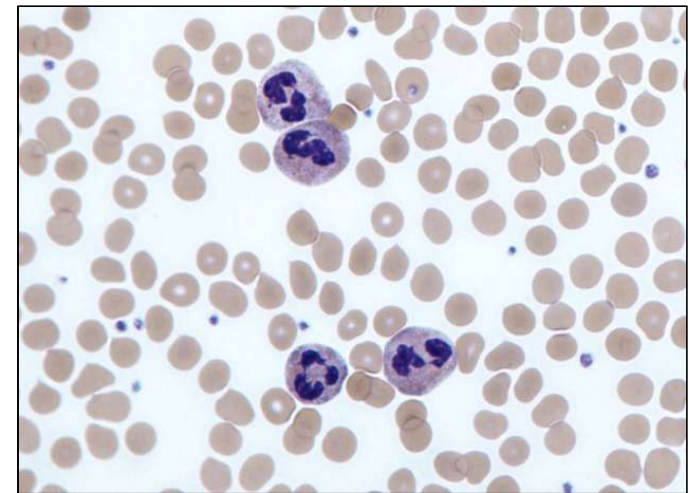
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

Entre as importantes proteínas plasmáticas que adentram os sítios inflamatórios estão:

- Proteínas do sistema complemento
- Anticorpos naturais
- Proteínas de fase aguda (Proteína C reativa)



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

Todas as alterações são induzidas por citocinas e por pequenos mediadores moleculares inicialmente derivados de células residentes nos tecidos, como mastócitos, macrófagos e células endoteliais, em resposta a estimulação de PAMP ou DAMP. Com o desenvolvimento do processo inflamatório, os mediadores podem ser derivados de leucócitos recém-chegados e ativados e de proteínas do sistema complemento.

Resposta imune inata

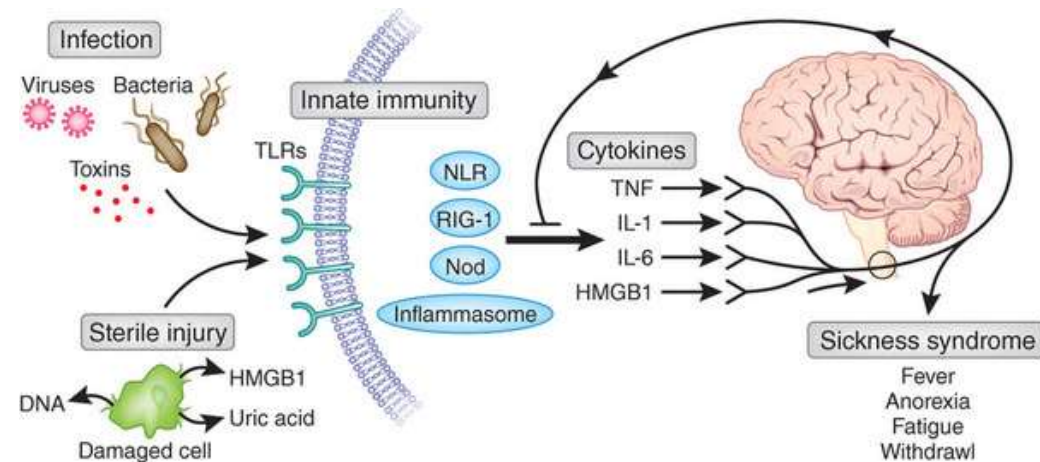
Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

As principais citocinas pró-inflamatórias são:

- Fator de Necrose Tumoral (TNF)
- Interleucina 1 (IL-1)
- Interleucina 6 (IL-6)

MEDIADORES DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA AGUDA

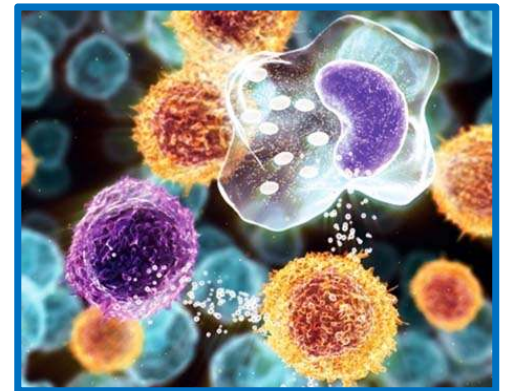


Resposta imune inata

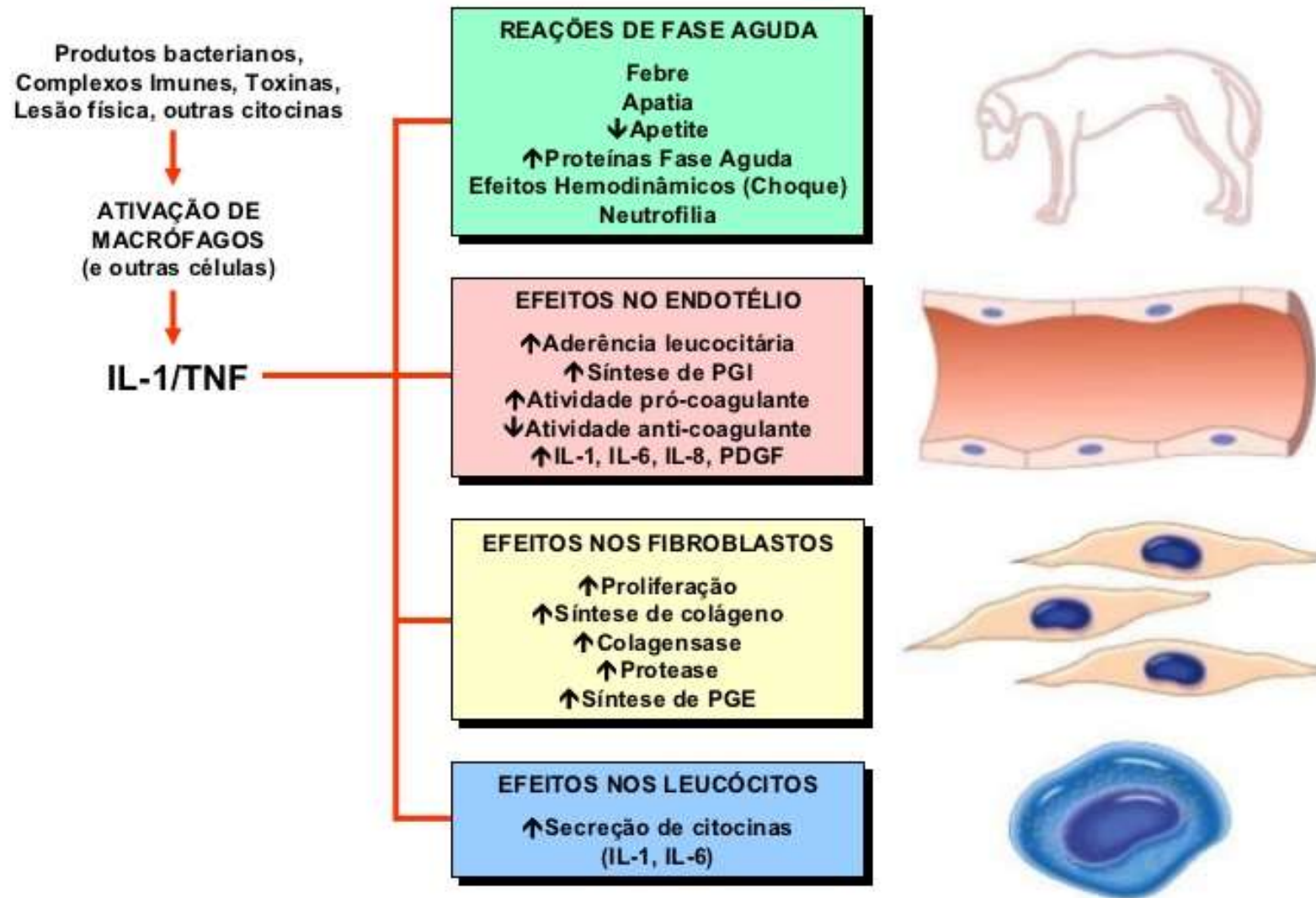
Componentes celulares do sistema imune inato

INFLAMAÇÃO

- **TNF:** Produzido por macrófagos, células dendríticas e outros tipos celulares.
- **IL-1:** Produzida por macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e células endoteliais.
- **IL-6:** Produzida por macrófagos, células endoteliais, fibroblasto entre outras.



Efeitos principais da IL-1 e TNF na Inflamação

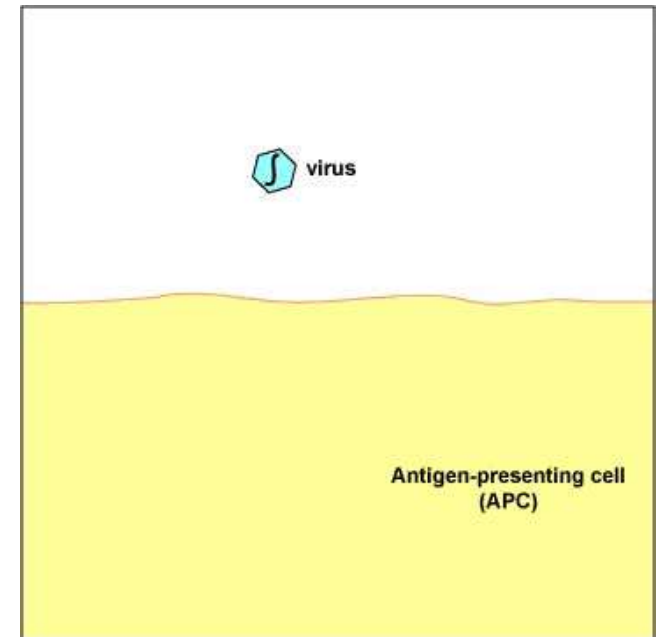


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

Neutrófilos e macrófagos recrutados aos sítios de infecção ingerem micro-organismos em vesículas pelo processo de fagocitose, destruindo-os.

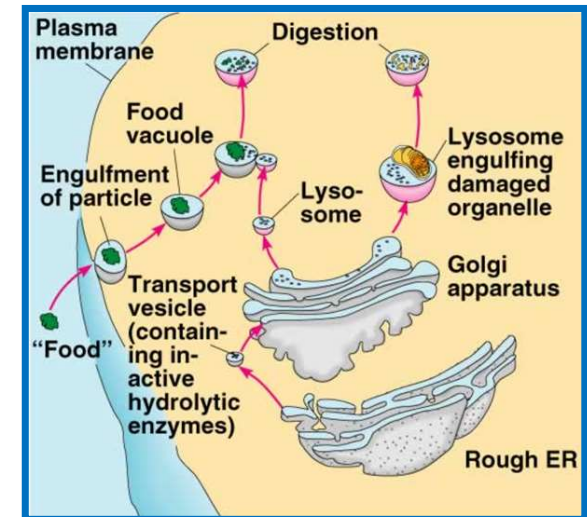


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

Neutrófilos e macrófagos expressam receptores que especificamente reconhecem os micro-organismos, e a ligação desses receptores aos patógenos promovem a primeira etapa da fagocitose.



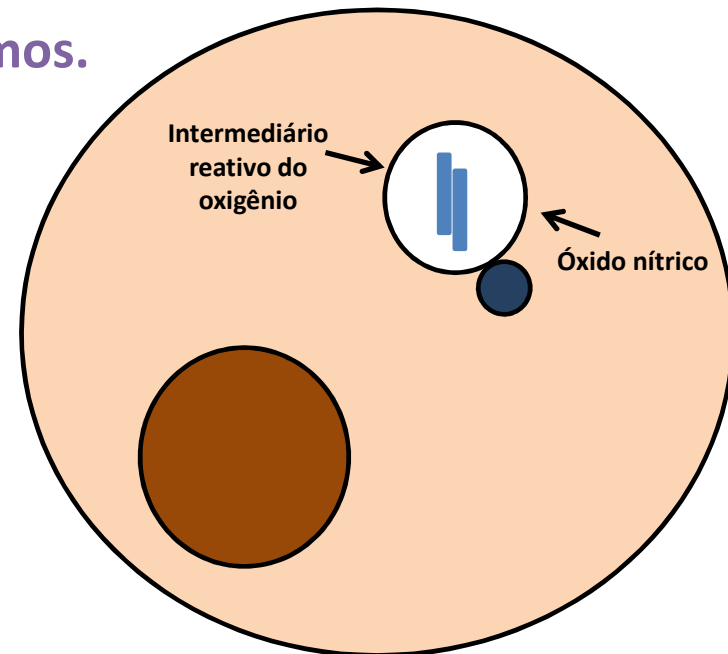
Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

Neutrófilos e macrófagos ativados matam os micro-organismos fagocitados por meio da ação de moléculas microbidas nos fagolisossomos.

- Espécies reativas do oxigênio (ROIs)
- Óxido nítrico
- Protease, fosfolipase, lipase, DNase e RNase.

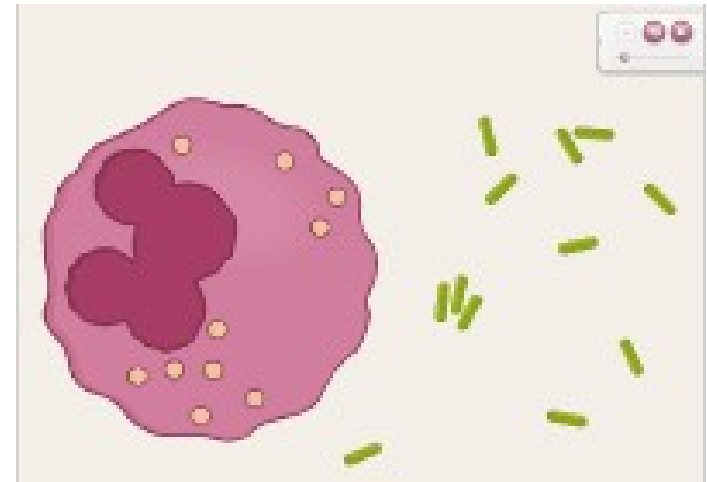


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

- Espécies reativas do oxigênio (ROIs): macrófagos e neutrófilos ativados convertem o oxigênio molecular em espécies (intermediários) reativas do oxigênio, que são agentes oxidativos altamente tóxicos (*burst oxidativo*).

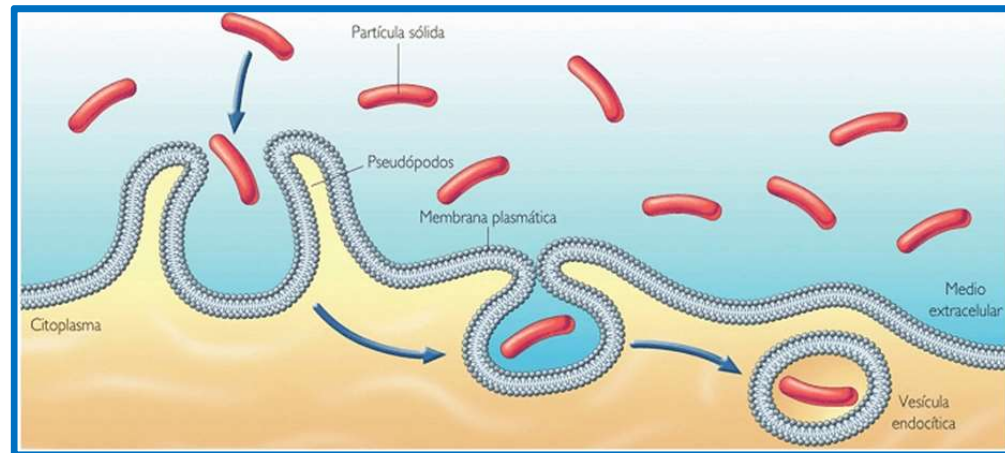


Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

- Óxido nítrico: os macrófagos produzem espécies reativas do nitrogênio, principalmente o óxido nítrico, pela ação de uma enzima chamada de óxido nítrico sintetase. Ação semelhante aos ROIs.



Resposta imune inata

Componentes celulares do sistema imune inato

FAGOCITOSE E MORTE DE MICRO-ORGANISMOS POR FAGÓCITOS ATIVADOS

Quando neutrófilos e macrófagos são fortemente ativados (características do agente agressor, quantidade infectante e local da infecção), podem danificar tecidos normais do hospedeiro através da liberação de enzimas lisossômicas, ROIs e óxido nítrico.



