

# Imunologia e-book

## Imunologia Veterinária e-book

A função primordial do sistema imune é a de defender o animal dos agentes ofensores e das suas mais diversas formas de evolução. Porém, substâncias estranhas, que não biológicas, podem desencadear resposta imune.

Todavia, os próprios mecanismos que normalmente protegem os animais das infecções e que eliminam as substâncias estranhas também são capazes de provocar lesão tecidual e doença em algumas situações.

A resposta imune consiste em uma reação a componentes microbianos das mais diversas espécies e dos diferentes estágios de evolução.

Em situações anormais, moléculas próprias podem ser reconhecidas como estranhas, provocando as **doenças autoimunes**.

### Imunidade Inata e Adaptativa

A imunidade inata, também chamada de imunidade natural, é utilizada durante os primeiros confrontos contra micro-organismos (incluindo vírus e subpartículas como viróides, virusóides e príon). Já a imunidade adaptativa está constantemente se adaptando à medida que os patógenos vão se adaptando.

A imunidade inata age, exclusivamente, durante a primeira ação do agente invasor, desta forma, num primeiro contato com um micro-organismo, temos exclusivamente a ação da resposta imune inata. Num segundo contato com este

mesmo patógeno (tempos depois), teremos a ação tanto da resposta imune inata quanto da resposta imune adaptativa, 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**

É formada por células e fatores bioquímicos, encontrados ativos, na maioria das vezes, antes mesmo da infecção. São exemplos de células e fatores bioquímicos integrantes da resposta imune inata:

- 1- Células: macrófagos, neutrófilos, células *Natural Killer* – NK e células dendríticas;
- 2- Fatores bioquímicos: Proteínas do sangue, incluindo proteínas do sistema complemento entre outros fatores bioquímicos que serão estudados adiante.

### **Imunidade adaptativa (ou adquirida)**

Imunidade adaptativa, como o próprio nome já diz, é o mecanismo integrado do sistema imune que se adapta constantemente à medida que os patógenos se modificam (modificação antigênica), que ocorrem ao longo da evolução microbiana. O sistema imune é um sistema integrado de reconhecimento de antígenos estranhos, porém, em determinadas situações, o sistema imune adaptativo passa a reconhecer o próprio como não próprio, ou seja, o sistema imune não ignora o que é próprio, promovendo doenças autoimunes.

O sistema imune adaptativo, como o nome já diz, está sempre em atualização na medida em que há mudanças antigênicas nos 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**

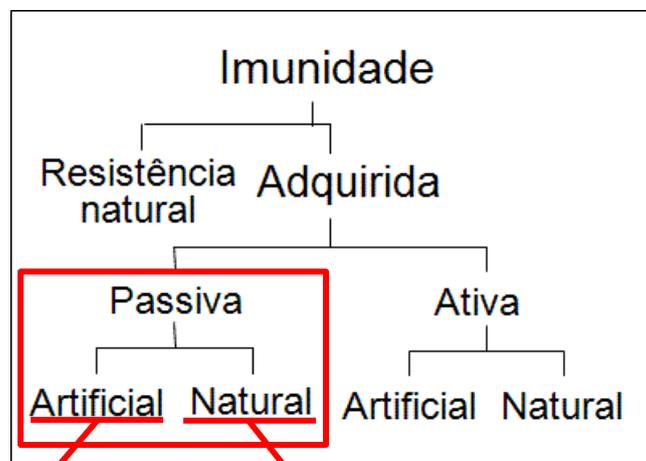
Imunidade humoral está ligada a resposta imune adaptativa. Esse tipo de imunidade é mediada por anticorpos, produzidas por uma linhagem de células denominadas linfócitos B, que se convertem numa célula ativa denominada plasmócito para produção de anticorpos. Os anticorpos são formados oriundos de estímulos que vêm através dos linfócitos T (células T). Os anticorpos se ligam, na maioria das vezes, firmemente aos antígenos pertencentes aos patógenos, auxiliando a sua degradação pelo sistema imune.

### **Imunidade celular**

Esse tipo de imunidade é também mediada por uma classe de linfócitos da classe T (linfócitos T/células T). Os patógenos intracelulares são inacessíveis aos anticorpos, dessa forma, as células infectadas, ou com algum tipo de alteração, sinalizam ao sistema imune celular para que haja degradação celular.

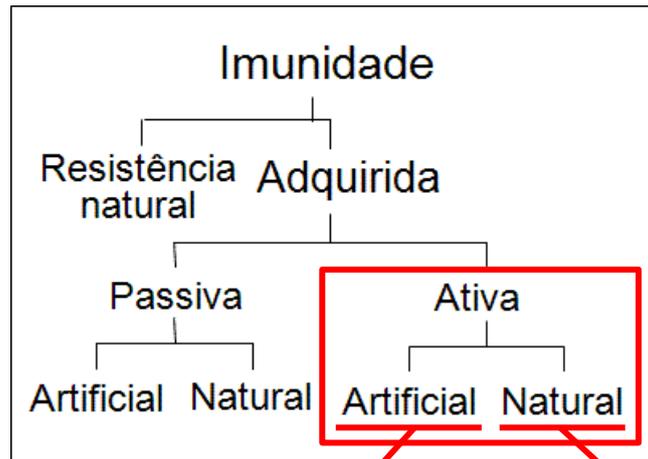
## Imunidade ativa e passiva

Para ser desenvolvida imunidade contra um patógeno haverá utilização de uma ou mais tipos de imunidade descrita no título deste tópico. O animal que entrou em contato com determinado patógeno, havendo ou não doença, produzirá anticorpos contra ele e esse tipo de imunidade é chamado de imunidade ativa. Logo, a transferência de anticorpos maternos ou através de soros hiperimunes, chamamos de **imunidade passiva**.



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

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



**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

- **Neutrófilo:** também chamado de polimorfonucleares, são a população mais numerosas de leucócitos circulantes, dessa forma, são as primeiras células a chegarem num ambiente infeccioso, ou seja, numa reação inflamatória são as primeiras a chegar e as primeiras a apresentar alterações em leucogramas por exemplo.

- **Monócito:** ou também conhecido como macrófago (quando encontrado em tecidos), também são chamados de monocelular fagocitário. São células muito importantes por agem tanto na resposta imune inata quanto na resposta adaptativa por levarem fragmentos dos agentes ofensores (antígenos).

- **Mastócitos e basófilos:** São leucócitos encontrados na pele e nas mucosas. Contém uma série de grânulos no seu interior ricos em citocinas, principalmente a histamina. Têm como característica a ligação em sua superfície anticorpos da classe IgG e IgE específicos para um determinado alérgeno (importância dessas células no processo de alergia). Uma vez ligada o alérgeno a estes anticorpos ocorre um fenômeno conhecido como desgranulação, que é a liberação desses grânulos nos locais onde ocorre o encontro alérgeno x mastócito/basófilo.

- **Eosinófilos:** São granulócitos encontrados no sangue que contêm em seu interior grânulos citoplasmáticos que possui duas ações principais, são encontradas associadas a quadros de parasitismo intestinal e a quadros relacionados a alergias agudas e crônicas.

- **Células dendríticas:** Possuem as mesmas funções dos macrófagos, porém, são mais numerosas nos tecidos. Possui dendritos que são prolongamento do seu citoplasma que aumentam sua superfície de contato, daí seu nome. São encontrados numa ampla gama de tecido.

- **Linfócitos:** Principais células da imunidade adquirida. São diferenciados em:
  - **Linfócitos B:** Produtores de anticorpos (plasmócitos)
  - **Linfócitos T:**
    - **Linfócito TCD<sup>4</sup>:** Atua na diferenciação de células B, faz ativação de macrófagos (imunidade mediada por células);
    - **Linfócito TCD<sup>8</sup>:** Destruição de células anormais ou 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 (resposta imune inata):** Destruição citotóxica de células infectadas por vírus ou células anormais.

### **Desenvolvimento dos linfócitos**

Após o nascimento dos animais, 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.

O local nos quais as principais etapas do desenvolvimento de linfócitos ocorrem são denominados **órgãos linfoides primários**. Eles incluem a **medula óssea**, onde 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/timócito).

As células B e T maduras são chamadas de linfócitos virgens (*naïve*). Após contato com antígeno específico, os linfócitos sofrem alterações fenotípicas e funcionais e se tornam células ativadas.

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. Essa ativação promove nos linfócitos a diferenciação de células efetoras e células de memória. Ou seja, a linhagem efetora está diretamente agindo no processo de ativação realizando um processo conhecido como expansão clonal, esse processo promove expansão daquele clone celular (isso ocorre também com a linhagem de memória).

Na expansão clonal os linfócitos são diferenciados em células de memória e células efetoras, cuja função é eliminar o patógeno e atuar na origem das células de memória.

Os linfócitos virgens são células T ou B maduras que residem nos órgãos linfoides secundários na maioria das vezes e que nunca encontraram o antígeno correspondente. 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.

Os tecidos linfoides são classificados como órgãos geradores, também conhecidos como **órgãos linfoides primários**, 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 acontecem.

Linfócitos B são produzidos e maturados na medula óssea, já os linfócitos T são produzidos e maturados na medula óssea e timo respectivamente. Se houver reconhecimento, por essas células, de antígenos próprios como estranho, 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** conhecido como fenômeno de tolerância.

### Órgãos linfoides primários - Timo (Figura 1)

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.

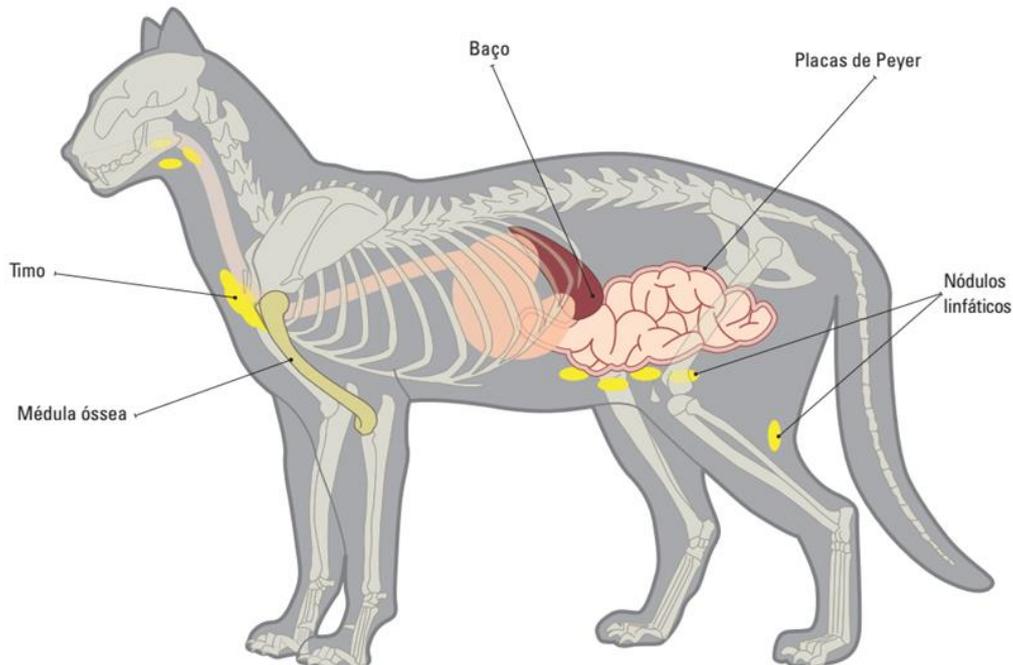


Figura 1: posicionamento anatômico do timo em um felino  
Fonte: <https://www.vetsmart.com.br/cg/estudo/13192/dossie-tecnico-purina-pro-plan-gatos>

## 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).

## 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).

A linfa é bombeada para vasos linfáticos maiores (Figura 2), 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.

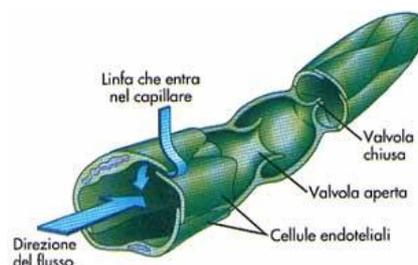


Figura 2: Desenho esquemático de um vaso linfático  
Fonte: Adaptado de Noveno Jr (2014).

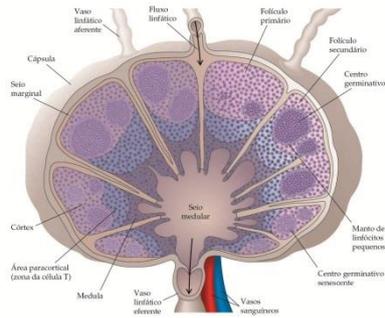


Figura 3: desenho esquemático de um gânglio linfático/linfonodo

Fonte: [medicine/4548/orgaos\\_e\\_celulas\\_do\\_sistema\\_imunologico\\_\\_john\\_r\\_david\\_e\\_cox\\_terhorst.htm](http://medicine/4548/orgaos_e_celulas_do_sistema_imunologico__john_r_david_e_cox_terhorst.htm)

O sistema linfático capta antígenos microbianos do sítio de entrada e transporta-os aos órgãos linfoides secundários, onde podem deflagrar a resposta imune adaptativa.

### Órgãos linfoides secundários – Gânglios linfáticos/Linfonodo (Figura 3)

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.

### Órgãos linfoides secundários – Baço (Figura 1)

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).

### 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.

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

## **Migração dos leucócitos para os tecidos e mecanismos inflamatórios**

### **Movimentação leucocitária**

Alguns leucócitos, principalmente aqueles envolvidos nos processos inflamatórios diretos, a partir do seu local de maturação na medula óssea, até a chegada ao local de confronto, precisa de mecanismos especiais de transporte do sangue para o ambiente lesionado, onde essas células executam suas funções protetoras de eliminação dos agentes infecciosos, remoção dos tecidos mortos e reparo da lesão.

Para que haja a chegada do leucócito no ambiente lesionado, dois fenômenos terão que ocorrer. São eles o endereçoamento e o recrutamento leucocitário. Endereçamento leucocitário ocorrerá quando houver modificações através de quimiocinas atrativas num determinado local lesionado onde irá haver a ligação celular (leucocitária), já o recrutamento irá ocorrer quando os leucócitos, atraídos bioquimicamente aos tecidos lesionados, forem passando gradativamente a partir da ligação a receptores.

### **Migração leucocitária**

Fatores envolvidos na lesão são fundamentais para que haja chegada dos leucócitos. Modificações no microambiente determinam a chegada de leucócitos nos tecidos, são eles: substâncias tóxicas liberadas, fragmento microbiano e substâncias (citocinas) liberadas pelas células mortas no local de infecção.

O endotélio local também é modificado (ativado), favorecendo a chegada dos leucócitos também. Essa modificação é atribuída, principalmente, por macrófagos

fixos. Neste ambiente há liberação maciça de citocinas como a histamina, prostaglandina, cinina e leucotrieno.

O recrutamento dos leucócitos e das proteínas plasmáticas do sangue para os locais de infecção e de lesão tecidual é denominado **INFLAMAÇÃO**.

O recrutamento dos leucócitos do sangue para os tecidos depende, em primeiro lugar, da adesão dos leucócitos ao revestimento endotelial e em seguida do movimento através do endotélio e da membrana basal subjacente para dentro do tecido extravascular.

### **Selectinas e ligantes de selectinas**

As selectinas são moléculas de adesão que são expressas na membrana das células endoteliais mediante diferencial químico do meio adjacente. As selectinas são responsáveis pela adesão de baixa afinidade leucocitária. É expressa em resposta a produtos microbianos, citocinas, histamina liberada por mastócitos teciduais e trombina gerada durante a coagulação sanguínea principalmente.

Duas citocinas, Fator de Necrose Tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1), agem no endotélio vascular, estimulando a expressão de selectinas. São produzidas e liberadas no ambiente infeccioso ou lesionado pelos macrófagos fixos ou residentes. Os neutrófilos, principalmente, se ligam fracamente a selectina (ligante de selectina) e o próprio fluxo sanguíneo destrói essa ligação, fazendo com que a mesma célula se ligue logo a frente (rolamento leucocitário).

### **Integrinas e ligantes de integrinas**

Os leucócitos expressam um conjunto de moléculas de adesão, chamadas de integrinas, que são expressas na superfície da célula (leucócito) em resposta a quimiocinas atrativas, liberado no ambiente infeccioso ou lesionado. À medida que o leucócito rola na superfície endotelial, sofre ação das quimiocinas e inicia a expressão

de integrina. A célula endotelial, em resposta a essas quimiocinas, expressa ligantes de integrinas, favorecendo a ligação.

A ligação a integrina/Ligante de integrina interrompe a rolagem leucocitária e possibilita a migração (diapedese). TNF e IL-1 aumentam a expressão endotelial de ligante de integrina.

### **Migração de leucócitos**

**Objetivo:** destruição de micro-organismo e fagocitose de restos celulares. Quanto maior a lesão provocada por micro-organismos, quanto maior o número de micro-organismos no ambiente da lesão, maior será a quantidade de leucócitos (e outros componentes do sistema imune) que migrará. Alguns leucócitos, como os neutrófilos, tentam englobar uma grande quantidade de micro-organismos, sendo danificado e morto por tal tentativa, o que gera uma grande quantidade de material purulento.

### **Resposta Imune Inata**

A imunidade inata é a primeira barreira contra a propagação do patógeno. Antes mesmo do contato animal x patógeno, a imunidade inata já é funcional ou rapidamente ativada.

### **Principais funções da imunidade inata**

A imunidade inata previne, controla e elimina a propagação do patógeno no organismo animal. São vários os mecanismos atuantes na resposta imune inata, pois atuam contra variados tipos de patógenos em diferentes estágios de evolução e infecção.

Há barreiras anatômicas naturais nos animais. Caso essas barreiras sejam ultrapassadas, haverá fatores relacionados a resposta imune inata para conter a chegada e o desenvolvimento da infecção.

Células fagocíticas residentes, células recrutadas para esses tecidos e proteínas plasmáticas, quando rompida a integridade tecidual, são de suma importância para combater patógenos invasores.

Há ligação entre a imunidade inata e a adaptativa, essa ligação é mediada por células atuantes na resposta imune inata e que quando fagocitam agentes invasores segregam partes dele para apresentar aos linfócitos (imunidade adaptativa).

Os dois principais tipos de respostas do sistema imune inato que protegem os animais contra agentes invasores são a **INFLAMAÇÃO** e a **DEFESA ANTIVIRAL**.

A inflamação é o processo pelo qual leucócitos e proteínas plasmáticas circulantes são enviados aos sítios de infecção e ativados para destruir e eliminar agentes ofensores. A inflamação é também uma importante reação às células danificadas ou mortas e a acúmulos de substâncias anormais em células e tecidos.

### **Resposta antiviral**

A defesa imune contra as infecções virais é composta por alterações nas células que impedem a replicação viral. Podem também atuar estimulando a célula infectada a apresentar receptores levando a sua morte, acabando assim com os reservatórios celulares de vírus.

A principal forma utilizada pelo sistema imune inato no combate às infecções virais é a indução da expressão de interferons do tipo I, cuja ação mais importante é a inibição da replicação viral.

Os interferons do tipo I ( $\alpha$  e  $\beta$ ) são uma grande família de citocinas estruturalmente similares que medeiam o início da resposta imune inata a infecções virais.

Existem muitos interferons do tipo I, sendo os mais importantes na defesa antiviral são o alfa (IFN- $\alpha$ ) e o beta (IFN- $\beta$ ):

- **IFN- $\alpha$ : produzida por células dendríticas e monócitos/macrófagos**

- **IFN- $\beta$ : produzida por uma ampla gama de células**

Os estímulos mais importantes na síntese de IFN são os ácidos nucleicos virais (a presença desse ácido nucleico viral no interior da célula induz a expressão gênica de interferons do tipo I).

O IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  se ligam aos receptores de interferons do tipo I. Eles são um heterodímero formado por dois polipeptídeos estruturalmente semelhantes (IFNAR1 e IFNAR2), expressos por todas as células nucleadas.

A ligação a estes receptores ativam os fatores de transcrição gênica STAT1, STAT2 e o IRF9, que induzem a expressão de diferentes genes. Os genes induzidos pelo interferon do tipo I expressam serina/treonina e proteína cinase (ativados por RNA de dupla fita viral), que bloqueiam a transcrição e tradução viral. Induzem também a expressão de oligoadenilato sintetase e Rnase que promovem a degradação do RNA viral.

Os interferons do tipo I, através de sua interação com o receptor de interferon do tipo I, ativam a transcrição de diversos genes que conferem às células resistência à infecção viral, chamada de **ESTADO ANTIVIRAL**.

A ação antiviral do interferon do tipo I é principalmente parácrina, em que a célula infectada secreta interferon para proteção das células vizinhas que ainda não estão infectadas. O interferon secretado por uma célula infectada pode também atuar de forma autócrina, inibindo a replicação viral naquela célula.

Os interferons do tipo I aumentam a citotoxicidade das células NK e dos Linfócitos TCD<sup>8+</sup>, maximizando dessa forma o combate aos vírus no ambiente intracelular. Os interferons do tipo I regulam positivamente a expressão das moléculas de MHC de classe I e, portanto, aumentam a probabilidade de que as células infectadas sejam reconhecidas e mortas por Linfócitos TCD<sup>8+</sup> (ocorre a mesma situação em células expressando oncogenes).

Assim, as principais atividades do interferon do tipo I são trabalhar em conjunto no combate a infecções virais. O IFN- $\alpha$  é clinicamente utilizado como agente antiviral em certas formas de hepatites virais. O IFN- $\alpha$  também é utilizado no tratamento de alguns tumores. O IFN- $\beta$  é utilizado no tratamento da esclerose múltipla.

A proteção contra vírus também é modulada por apoptose da célula infectada e o aumento da sensibilidade a indutores extrínsecos de apoptose. A célula infectada por um vírus pode perceber replicação anormal de DNA e/ou síntese anormal de glicoproteínas, dessa forma a mesma inicia os mecanismos de apoptose dela mesma.

As células infectadas por vírus são à apoptose induzida pela liberação de Fator de Necrose Tumoral – TNF. O TNF é liberado abundantemente em infecções virais por células dendríticas e macrófagos em resposta às infecções virais. A ligação do TNF ao TNFR ativa as vias pró-apoptóticas.

### **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 (TCD<sup>8</sup>). 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.

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).

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. Suas principais ações são:

- 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).

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.

Células Assassinas Naturais – *Natural Killer/NK*: Em algumas literaturas dizem que eles 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.

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).

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.

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

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 expressa por quase todas as células saudáveis do corpo.

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 sadias, e a ausência como sendo uma indicação de infecção ou dano.

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 é alvo dessa classe de anticorpos.

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. 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                      - Interferon do tipo I
- 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 que promove ativação de macrófagos.

As funções efetoras das células NK são matar células infectadas e ativar os macrófagos para destruição dos micro-organismos fagocitados. Os mecanismos de toxicidade de NK são os mesmos utilizados por linfócitos TCD<sup>8</sup>. As células NK apresentam grânulos contendo proteínas que medeiam a morte das células-alvo.

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

- Perforinas: criam poros na superfície da célula facilitando a entrada de granzimas;

- Granzimas: promovem a apoptose celular

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 expressão de MHC-I).

O interferon gama (IFN- $\gamma$ ) derivado de células NK ativa macrófago (da mesma forma que o IFN- $\gamma$  produzido por linfócito T aumentando sua capacidade de morte dos micro-organismos fagocitados).

Embora os linfócitos T e B sejam células relacionadas ao sistema imune adaptativo, um pequeno grupo chamado de linfócito de especificidade limitada atua 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.

## Reconhecimento de micro-organismos e estruturas orgânicas danificadas

O sistema imune inato reconhece estruturas moleculares que são características de patógenos microbianos, mas não de células de mamíferos. As substâncias microbianas que estimulam a imunidade inata são denominadas Padrões Moleculares Associados aos Patógenos (PAMP).

Diferentes classes de micro-organismos expressam diferentes PAMPs. Estas estruturas incluem:

- Ácidos nucleicos presentes exclusivamente em micro-organismos
  - RNA dupla fita viral e DNA bacteriano
- Proteínas exclusivamente bacterianas
  - Proteína iniciada por N-formilmetionina
- Lipídeos e carboidratos complexos exclusivos de micro-organismos
  - LPS (bactérias gram negativas), ácido lipoteicóico bactérias gram positivas e oligossacarídeos ricos em manose.

O sistema imune inato reconhece produtos microbianos que são essenciais à sobrevivência de micro-organismos.

Glicoproteína bacteriana  
(final manose - PAMP)



Glicoproteína celular normal  
(ácido siálico)



O sistema imune inato também reconhece moléculas endógenas que são produzidas ou liberadas por células danificadas ou mortas. Essas substâncias são denominadas Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMP).

Os DAMPs podem ser produzidos como resultado de danos celulares provocados por infecções, mas também podem indicar a ocorrência de lesões celulares assépticas causadas por diversos mecanismos, como produtos químicos, queimaduras, traumas ou redução do suprimento sanguíneo. Os DAMPs geralmente não são liberados por células mortas por apoptose.

O sistema imune inato usa diversos tipos de receptores celulares, presentes em diversas localizações nas células, e moléculas solúveis no sangue e nas secreções mucosas para reconhecer PAMP e DAMP.

Moléculas de reconhecimento (ancoradas na membrana celular) associadas a células do sistema imune inato são expressas por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas principalmente. Porém, são expressas por outros grupos celulares como células epiteliais e muitas outras células de vários tecidos e órgãos. Estes receptores celulares que reconhecem patógenos e moléculas associadas a lesões são chamados de RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES.

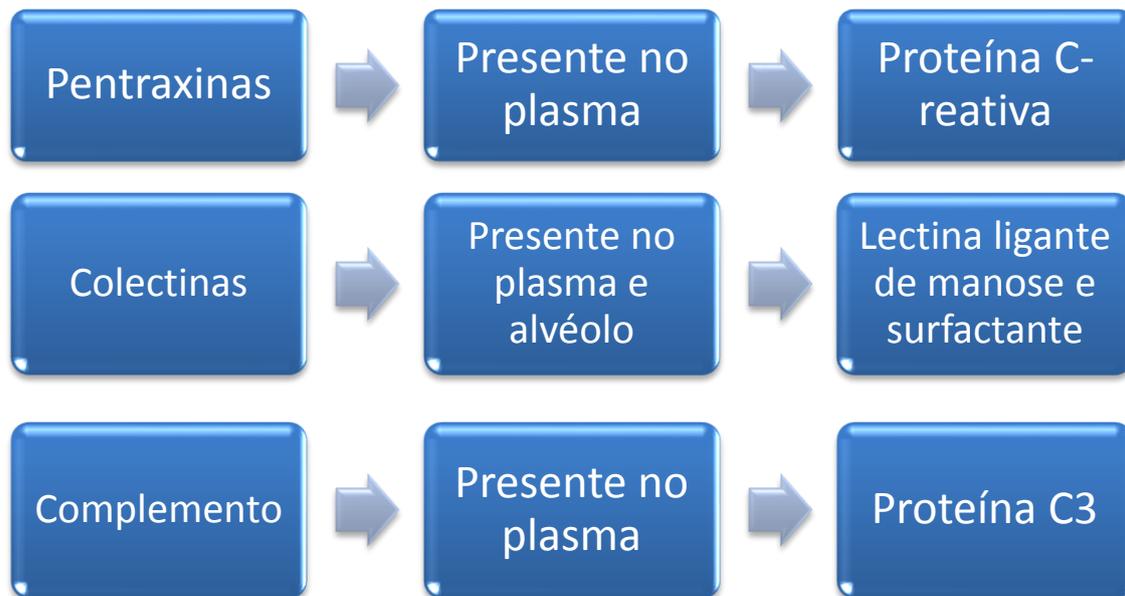
RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES são encontrados:

- Membrana plasmática
- Membrana endossômica
- Citoplasma

Com essas localizações o sistema imune inato está apto a reconhecer micro-organismos presentes fora da célula, no interior de vesículas endossômicas ou até mesmo livres no citoplasma.

Quando essas moléculas de reconhecimento de padrões associadas às células se ligam a PAMP e DAMP ativam eventos de transdução de sinal que promovem funções antimicrobianas e pró-inflamatórias dessas células.

Existem muitas proteínas presentes no sangue e nos fluidos extracelulares que reconhecem PAMP. Essas moléculas solúveis são capazes de facilitar a eliminação de micro-organismos do sangue e de fluidos extracelulares por facilitar sua eliminação por fagócitos ou promover sua eliminação por dano direto.



### Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Células como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas expressam as maiores variedades e quantidades destes receptores, o que é condizente com seu papel na detecção de micro-organismos e células danificadas para posterior ingestão objetivando sua eliminação, ou na indução de uma reação tendo como meta estimular a inflamação.

Os receptores semelhantes à Toll (*Toll Like Receptors* – TLR) são expressos em muitos tipos celulares e reconhecem substâncias de uma ampla variedade de micro-organismos. Atualmente, existem nove TLRs descritos (TLR1 ao 9).

Os TLRs de mamíferos participam de respostas a uma grande variedade de moléculas expressas por micro-organismos, mas não por células saudáveis. A resposta imune inata é incapaz de promover resposta auto-imune.

**Exemplos de produtos bacterianos que se ligam a TLRs:**

- Lipopolissacarídeo (parede bactérias gram negativas)
- Ácido lipoteicoico (parede bactérias gram positivas)
- Flagelina (presente em bactérias móveis)

**Exemplos de estruturas virais que se ligam a TLRs:**

- RNA de fita dupla (só é encontrado em vírus)
- RNA de fita simples (devido a sua localização em endossomos)

**Exemplos de estruturas fúngicas que se ligam a TLRs:**

- Polissacarídeos ricos em manose (mananas)

Os TLRs são encontrados na superfície celular (TLR- 1, 2, 4, 5 e 6) e em membranas intracelulares (TLR- 3, 7, 8 e 9) e, assim, são capazes de reconhecer micro-organismos em diferentes localizações celulares.

O RNA de fita simples, o DNA de fita simples ou dupla que se liga ao TLR-9, não são unicamente expressos por micro-organismos, mas a relativa especificidade destas moléculas a produtos microbianos é associada a sua localização endossômica.

O RNA e o DNA das células do hospedeiro não são normalmente encontrados em endossomos, mas os RNA e DNA microbianos podem terminar em endossomos de neutrófilos, macrófagos ou células dendríticas quando os micro-organismos são fagocitados por estas células.

O DNA do hospedeiro, vindo de células mortas devido à infecção ou por outras causas, podem terminar em endossomos dos fagócitos. Em outras palavras, os TLR-3,

TLR-7, TLR-8 e TLR-9 podem diferenciar componentes próprios saudáveis de moléculas estranhas ou próprias que só são detectados quando as células são danificadas.

O reconhecimento de ligantes microbianos por TLRs leva à ativação de diversas vias de sinalização e, por fim, de fatores de transcrição, que induzem a expressão de genes cujos produtos são importantes para o desenvolvimento de respostas inflamatórias.

As vias de sinalização são iniciadas pela interação entre ligante (PAMP/DAMP) e o TLR na superfície celular, no retículo endoplasmático ou nos endossomos, levando a dimerização dos TLR (dimerização proteica) o que possibilita a transcrição, principalmente, do fator nuclear e a proteína ativadora 1 (AP-1).

O fator nuclear e a proteína ativadora 1 (AP-1) estimulam a expressão de genes que codificam muitas das moléculas necessárias às respostas inflamatórias:

- TNF
- IL-1
- Molécula de adesão endotelial (E-selectina)

Os TLRs são adaptados a reconhecimento de padrão em vesículas ou membranas, contudo, se PAMP/DAMP estiverem livres no citoplasma, os TLRs serão ineficazes, sendo necessário outro grupo de receptores (RECEPTORES CITOSÓLICOS).

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- RECEPTORES SEMELHANTES AO NOD</li> <li>- RECEPTORES SEMELHANTES AO RIG</li> </ul> | } | DETECTAM INFECÇÕES OU DANOS<br>CELULARES NO CITOPLASMA |
|--|---|--|

A capacidade do sistema imune inato de detectar infecção no citoplasma é importante, uma vez que partes dos ciclos normais de vida de alguns microorganismos, como a tradução gênica viral e a montagem de partículas virais, ocorrem neste compartimento celular.

Algumas bactérias e protozoários possuem mecanismos de escape das vesículas fagocíticas para o citoplasma. Além disso, alguns micro-organismos podem produzir toxinas que criam poros na membrana plasmática da célula hospedeira, incluindo membrana endossômica, através dos quais as moléculas microbianas podem acessar o citoplasma.

Os receptores NOD compõem uma família de mais de 20 diferentes proteínas citosólicas, algumas das quais percebem PAMP e DAMP citoplasmáticos e recrutam outras proteínas, formando complexos de sinalização que promovem inflamação. São expressas no citoplasma de diversos tipos celulares (NOD 1 e NOD 2).

NLR responde a PAMP e DAMP citoplasmáticos através da formação de complexos de sinalização chamados de INFLAMASSOMOS, que geram formas ativas da citocina inflamatória IL-1. Quando a atividade do inflamassomo é anormalmente estimulada, há a produção elevada de IL-1, que pode provocar dano tecidual (síndrome autoinflamatória).

As respostas do NLR-Inflamassomo são induzidas por uma grande variedade de estímulos citoplasmáticos, incluindo produtos microbianos, toxinas e redução nas concentrações do íon potássio, que são frequentemente associados a infecções e estresse celular.

Os *RIG Like Receptors* (RLR) são sensores citosólicos de RNA viral que respondem a ácidos nucleicos virais através da indução da produção de interferons antivirais do tipo I.

Diversos tipos de receptores citoplasmáticos e de membrana plasmática (que não os anteriormente descritos) são expressos em várias populações celulares e reconhecem moléculas microbianas.

Alguns desses receptores transmitem sinais de ativação, como os TLRs, que promovem respostas inflamatórias e aumentam a morte de micro-organismos. Outros receptores participam principalmente da ingestão de micro-organismos por fagócitos.

## 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. As moléculas efetoras solúveis atuam de duas formas:

- Por se ligarem aos 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.

- 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.

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

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

## INFLAMAÇÃO

A principal forma pela qual o sistema imune inato lida com infecções e lesões teciduais são 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.

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.

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

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

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.

As principais citocinas pró-inflamatórias são:

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

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

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.
  
- 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*).
- 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.

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.

## Antígenos

Um antígeno é qualquer substância que pode ser especificamente ligada a uma molécula de anticorpo ou receptor de linfócito T. Os anticorpos podem reconhecer como antígenos todos os tipos de moléculas biológicas, incluindo açúcares, lipídeos, hormônios, carboidratos, fosfolipídios, ácidos nucleicos e proteínas.

Embora todos os antígenos sejam reconhecidos por linfócitos ou anticorpos específicos, apenas alguns antígenos são capazes de ativar linfócitos. Moléculas que estimulam a resposta imune são chamadas de imunógenos.

Somente macromoléculas são capazes de estimular linfócitos B, iniciando a resposta imune humoral (por anticorpos), uma vez que a ativação desta célula requer a ligação cruzada de múltiplos receptores de antígenos (anticorpos ancorados na membrana citoplasmática de linfócitos B) com seus respectivos antígenos.

Pequenas substâncias podem se ligar a anticorpos e são, portanto, antígenos, mas não são capazes de ativar, sozinhos os linfócitos B, ou seja, não são considerados imunógenos. Para geração de anticorpos específicos para tais substâncias, os imunologistas geralmente ligam diversas cópias desse pequeno composto a uma proteína ou polissacarídeo, de forma que sejam ativadores do sistema imune. Neste caso, a molécula pequena é chamada de hapteno e a molécula grande chamada de carreador.

Macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos, são muito maiores do que os anticorpos, portanto, qualquer anticorpo se liga apenas a uma porção da macromolécula, que é chamada de DETERMINANTE ANTIGÊNICO ou EPÍTOPO. As macromoléculas geralmente contêm múltiplos epítopos, alguns dos quais podem ser repetidos, e cada um, por definição, pode se ligar a um anticorpo.

Os antígenos podem possuir dezenas ou centenas de epítopos, dependendo da sua natureza e complexidade. Dessa forma teremos dezenas ou centenas de clones de linfócitos que reconhecem e agem contra um determinado antígeno e da mesma

forma, dezenas ou centenas de tipos diferentes de anticorpos vão agir contra o mesmo.

### **Características de um bom antígeno**

Uma molécula para ser reconhecida pelo sistema imune tem que ter características diferentes daquelas presentes no hospedeiro. Se a molécula for idêntica a alguma outra, presente no hospedeiro será mais difícil induzir uma resposta. Este reconhecimento depende, inclusive, da distância filogenética entre o hospedeiro e a molécula estranha.

As moléculas para serem reconhecidas precisam ter um tamanho que permita que após o processamento, por células fagocíticas, ainda apresentem um tamanho mínimo para serem apresentadas para os linfócitos T. Moléculas de baixo peso molecular tais como a insulina (5.700 daltons) e as histonas (6.000 daltons) atuam como háptenos enquanto que a toxina ou o toxóide tetânico possuem peso molecular aproximado de 10.500 daltons e atuam como ótimos antígenos.

Além do tamanho, a molécula para ser imunogênica precisa ter uma estrutura primária que permita um melhor reconhecimento e isso depende da complexidade da sua estrutura básica. Uma proteína é formada por aminoácidos que de acordo com a sua sequência formam diferentes determinantes antigênicos propiciando uma resposta mais ampla. Os polissacarídeos complexos podem ter uma estrutura que também propicia uma boa resposta. As proteínas quando se associam a açúcares, lipídeos ou ácidos nucleicos formando, respectivamente, glicoproteínas, lipoproteínas ou ribonucleoproteínas também propiciam uma boa ativação dos linfócitos.

A configuração espacial de uma molécula é importante porque um anticorpo reconhece não apenas a sequência de aminoácidos, mas também a sua configuração espacial.

## **Apresentação antigênica**

As principais funções dos linfócitos T consistem em erradicar as infecções por micro-organismos intracelulares e em ativar outras células, como os macrófagos e os linfócitos B. Linfócitos T agem na erradicação direta contra células infectadas por micro-organismos intracelulares (linfócito TCD<sup>8</sup>) e ativação de macrófagos e linfócitos B (linfócitos TCD<sup>4</sup>).

Existe um número muito pequeno de células T virgens específicas para qualquer antígeno determinado e esse pequeno número deve ser capaz de localizar o antígeno estranho, reagir contra ele e eliminá-lo. A resolução desse problema exige um sistema especializado para a captura do antígeno e seu transporte até os órgãos onde as respostas das células T podem ser iniciadas.

As funções de alguns tipos de linfócitos T (CD<sup>4</sup>) exigem a sua interação com outras células do sistema imune, que podem incluir células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Outros tipos de linfócitos T (CD<sup>8</sup>) devem ser capazes de interagir com qualquer célula infectada do hospedeiro.

Para assegurar a interação das células T apenas com outras células do hospedeiro, e não diretamente com micro-organismos, os receptores de antígenos de células T são desenhados para reconhecer antígenos apresentados por moléculas de superfície das células do hospedeiro (célula apresentadora de antígeno-MHC-II) e não diretamente antígenos presentes nos micro-organismos ou antígenos que estão livres na circulação ou nos líquidos extracelulares.

Células apresentadoras de antígenos (monócito/macrófago, células dendríticas e linfócitos B) expressam epítopos microbianos em sua superfície ancorados em moléculas de MHC de classe II.

Já os linfócitos B, pela característica de seus receptores de superfície (anticorpos), são capazes de reconhecer antígenos presentes nas superfícies microbianas e antígenos solúveis, bem como antígenos associados a células.

Diferentes células T devem ser capazes de responder a diferentes antígenos microbianos em diferentes compartimentos celulares. Por exemplo, a defesa contra vírus na circulação deve ser mediada por anticorpos, e a produção dos anticorpos mais efetivos requer a participação de células TCD4<sup>+</sup> (linfócitos T auxiliares ou *helper*).

Antígeno extracelular – Capturado por célula apresentadora de antígeno –  
Apresentado para linfócitos TCD4<sup>+</sup> Ativação de linfócitos B – Produção de anticorpos  
(plasmócitos).

Entretanto, se o mesmo vírus infectar uma célula tecidual, ele se tornará inacessível ao anticorpo, e sua erradicação exige que os linfócitos T citotóxicos (CD<sup>8+</sup>) matem as células infectadas para eliminar o reservatório da infecção.

A maioria dos linfócitos T reconhece apenas peptídeos lineares curtos, e, com efeito, essas células são específicas para sequências de aminoácidos de peptídeos complexos, enquanto as células B são capazes de reconhecer proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos e pequenas substâncias químicas (haptenos).

O motivo pela qual as células T só reconhecem peptídeos deve-se ao fato de que os receptores de antígenos das células TCD<sup>4</sup> e TCD<sup>8</sup> são específicos para antígenos apresentados por MHC, e essas moléculas só carregam peptídeos e não outras estruturas químicas. Toda célula T é específica para uma combinação de resíduos de aminoácidos de um antígeno peptídico com porções da molécula do MHC.

Diferentes tipos de células atuam como células apresentadoras de antígenos (*Antigen Presenting Cells* - APC) para ativar células T virgens e células T de memória previamente diferenciadas. As células dendríticas constituem as APC mais efetivas para ativar as células T virgens. Os macrófagos e os linfócitos B também atuam como APC, porém principalmente para células TCD<sup>4</sup> auxiliares previamente ativadas, e não para células T virgens.

As APCs apresentam complexos peptídeo-MHC para reconhecimento pelas células T e também fornecem estímulos adicionais às células T, que são necessários para as respostas completas das células T.

A função de apresentação do antígeno das APC é intensificada pela exposição a produtos microbianos. Esta é uma razão pela qual o sistema imune responde melhor a micro-organismos do que a substâncias não microbianas. A expressão do MHC-II é intensificada pela ligação a produtos microbianos pelos TLRs.

As APC que apresentam antígenos às células TCD<sup>4</sup> também recebem sinais desses linfócitos que intensificam a sua função de apresentação de antígenos. Linfócitos TCD<sup>4</sup> expressam moléculas de superfície (CD40L) que se liga ao receptor CD40 ancorado na superfície de células dendríticas e macrófagos.

Essa interação bidirecional entre APC que apresenta antígeno e linfócito TCD<sup>4</sup> que o reconhece atua como alça de retroalimentação positiva, que desempenham um importante papel na maximização da resposta imune (fagocitose X fagócitos ativados).

Os antígenos proteicos dos patógenos que entram no corpo são capturados pelas APC profissionais e concentrados nos órgãos linfoides periféricos, onde a resposta imune é iniciada. Os micro-organismos entram no corpo principalmente pela pele, pelo trato gastrointestinal e trato respiratório. Alguns micro-organismos transmitidos por insetos são injetados na corrente sanguínea e são capturados no baço.

Todas as interfaces entre o corpo e o ambiente externo são revestidas por um epitélio contínuo, cuja principal função é fornecer uma barreira física à infecção. Os epitélios contêm uma população de APC profissionais prontas para estabelecer contato com micro-organismos invasores. Na pele, por exemplo, as células dendríticas epidérmicas são chamadas de células de Langerhans. Essas células se ligam a micro-organismos via TLRs.

Após ligação aos micro-organismos via TLRs (R.I. inata), células dendríticas e macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias (Fator de Necrose Tumoral – TNF e

interleucina-1 – IL-1). A combinação de citocinas e sinalização direta do TLR ativam as células apresentadoras resultando em diversas alterações fenotípicas.

As células dendríticas, por exemplo, perdem sua adesividade para o epitélio e passam a expressar receptores de superfície que são específicos para citocinas quimioatrativas produzidas nas zonas de célula T dos linfonodos.

Os antígenos proteicos dos micro-organismos que entram no corpo são transportados para as regiões dos linfonodos onde é mais provável que os antígenos encontrem os linfócitos T.

Tipos diferentes de APC desempenham funções distintas nas respostas imunológicas dependentes das células T. Se antígenos microbianos são introduzidos em qualquer lugar do corpo, estima-se que em 12 a 18 horas se inicie, nos linfonodos que drenam aquela região, uma resposta das células T a eles.

As células dendríticas são as principais indutoras da resposta imune adaptativa, porque são as APC mais potentes na ativação dos linfócitos T virgens. Elas não só iniciam as respostas das células T como também podem influenciar a natureza da resposta.

Existem grupos de células dendríticas que podem direcionar a diferenciação das células TCD<sup>4</sup> virgens em populações distintas que atuam na defesa contra os diversos de tipos de micro-organismos.

O macrófago, que está presente em grande quantidade em todos os tecidos, é outro tipo importante de APC. Na resposta imune mediada por células, os macrófagos fagocitam os patógenos e apresentam seus antígenos às células T que, por sua vez, ativam macrófagos para que destruam os micro-organismos. Os linfócitos B ingerem os antígenos proteicos, apresentando-os às células T auxiliares (produção de anticorpo).

As moléculas do MHC são proteínas presentes na membrana das APCs que apresentam antígenos peptídicos para o reconhecimento pelos linfócitos T.

MHC é a principal proteína de superfície celular (marcador) determinante de aceitação ou rejeição de enxertos de tecidos trocados entre indivíduos. Ou seja, os indivíduos que possuem MHC idênticos (animais consanguíneos ou gêmeos idênticos) aceitam enxertos uns dos outros, enquanto indivíduos com MHC diferentes rejeitam tais enxertos.

Outra função das moléculas do MHC é a apresentação de peptídeos derivados de antígenos proteicos microbianos e cancerígenos.

- MHC de classe I (MHC-I): presente em todas as células nucleadas
- MHC de classe II (MHC-II): presente em células apresentadoras de antígenos

As moléculas do MHC das classes I e II são proteínas de membrana que contêm na sua porção amino terminal, uma fenda que se liga a peptídeos. Cada molécula do MHC pode apresentar apenas um peptídeo de cada vez, porque possui apenas uma fenda, mas cada molécula do MHC é capaz de apresentar diversos tipos de epítomos.

As proteínas extracelulares que são internalizadas em vesículas pelas APCs são processadas e apresentadas por moléculas do MHC-II, enquanto as proteínas livres no citoplasma de células nucleadas (inclusive APCs) são processadas e apresentadas por moléculas do MHC-I.

As APCs podem internalizar micro-organismos ou proteínas microbianas através de diversos mecanismos de reconhecimento. Após a internalização (fagocitose) as vesículas fagocíticas se fundem a lisossomos (fagolisossomo). Nessas vesículas, os micro-organismos são mortos e degradados por enzimas, gerando diversos peptídeos de comprimentos e sequências variáveis.

As APCs sintetizam moléculas do MHC-II constantemente no retículo endoplasmático. Cada nova molécula de MHC-II transporta com ela uma proteína chamada de cadeia constante (ou cadeia invariante), que se liga fortemente a fenda de reconhecimento antigênico. Dessa forma a fenda do MHC-II estará ocupada até a chegada em vesículas fagocíticas.

As moléculas do MHC-II saem do retículo endoplasmático através de vesículas e se direcionam para o complexo de golgi. No caminho do complexo de golgi até a vesícula fagocítica, a cadeia invariante vai sofrendo proteólise, permanecendo somente um pequeno peptídeo na fenda (CLIP). Após a fusão da vesícula exocítica (vinda do complexo de golgi com MHC-II + cadeia invariante) a vesícula fagolisossômica, ocorre a ação das proteínas DM, que digerem o CLIP, tornando a fenda livre para a ligação aos peptídeos antigênicos.

### **Apresentação antigênica via MHC-I**

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

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

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

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

Os patógenos extracelulares são capturados pelas Células Apresentadoras de Antígenos – APCs (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B), apresentado fragmentos antigênicos pelas moléculas de MHC-II. Devido à especificidade do CD<sup>4</sup> para a classe II, os peptídeos associados à classe II são reconhecidos pelos linfócitos TCD<sup>4</sup>, que funcionam como células auxiliares. Essas células T auxiliares ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos, e as células fagocíticas a ingerir e destruir os micro-organismos (fagócitos ativados), ativando os dois mecanismos efetores mais indicados para eliminar patógenos extracelulares ingeridos.

Os peptídeos associados às moléculas da classe I são reconhecidos pelos linfócitos TCD<sup>8</sup>, que se diferenciaram em células T citotóxicas. Os linfócitos T citotóxicos destroem as células infectadas e erradicam a infecção, sendo o mecanismo mais eficaz para eliminar patógenos citoplasmáticos.

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

### **Apresentação antigênica via MHC-II**

As APCs podem internalizar micro-organismos ou proteínas microbianas através de diversos mecanismos de reconhecimento. Após a internalização (fagocitose) as vesículas fagocíticas se fundem a lisossomos (fagolisossomo). Nessas vesículas, os micro-organismos são mortos e degradados por enzimas, gerando diversos peptídeos de comprimentos e sequências variáveis.

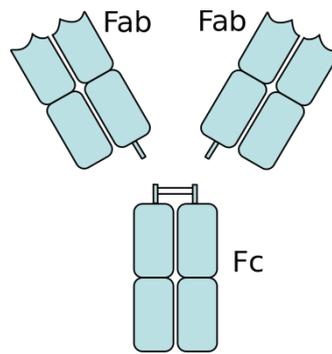
As APCs sintetizam moléculas do MHC-II constantemente no retículo endoplasmático. Cada nova molécula de MHC-II transporta com ela uma proteína chamada de cadeia constante (ou cadeia invariante), que se liga fortemente a fenda de reconhecimento antigênico. Dessa forma a fenda do MHC-II estará ocupada até a chegada em vesículas fagocíticas.

As moléculas do MHC-II saem do retículo endoplasmático através de vesículas e se direcionam para o complexo de golgi. No caminho do complexo de golgi até a vesícula fagocítica, a cadeia invariante vai sofrendo proteólise, permanecendo somente um pequeno peptídeo na fenda (CLIP). Após a fusão da vesícula exocítica (vinda do complexo de golgi com MHC-II + cadeia invariante) a vesícula fagolisossômica, ocorre a ação das proteínas DM, que digerem o CLIP, tornando a fenda livre para a ligação aos peptídeos antigênicos.

### **Anticorpos**

O fenômeno da apresentação antigênica assegura que peptídeos antigênicos (epítomos) microbianos sejam apresentados para linfócitos TCD<sup>4</sup> e essa interação, dependendo do local, característica antigênica e características individuais, fazem com que determinados isótipos de imunoglobulinas (anticorpos) sejam produzidos.

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

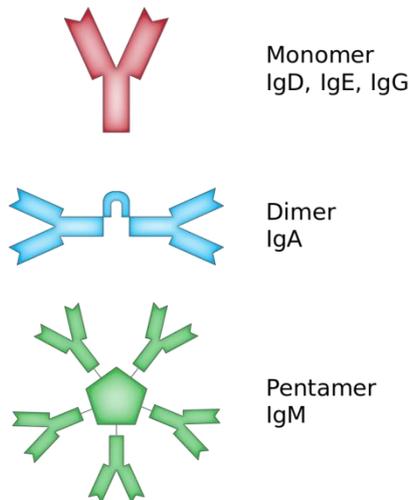


Fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Fragmento\\_de\\_liga%C3%A7%C3%A3o\\_do\\_ant%C3%ADgeno](https://pt.wikipedia.org/wiki/Fragmento_de_liga%C3%A7%C3%A3o_do_ant%C3%ADgeno)

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

No total são cinco tipos (isótipos) de anticorpos, que podem se organizar em monômeros, dímeros e pentâmeros, são eles:

- IgA
- IgG
- IgD
- IgM
- IgE



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Imunoglobulina#/media/Ficheiro:Mono-und-Polymere.svg>

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

### Anticorpos formados a partir de antígenos proteicos

As consequências da ativação das células B pelo antígeno (expresso através do receptor de célula T – linfócito TCD<sup>4</sup>) consistem no início da proliferação (**expansão clonal**) e da diferenciação (**memória e efectoras**) das células B. Um antígeno proteico precisa, para estimular uma resposta de anticorpos, que os linfócitos B e TCD<sup>4</sup> se reúnam nos órgãos linfoides e interajam de modo a estimular a proliferação e diferenciação de células B.

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

Os linfócitos TCD<sup>4</sup> virgens são estimulados a se proliferar em células de memória e células efetoras produtoras de citocinas, como resultado da identificação de antígenos nas APCs nos órgãos linfoides. As células TCD<sup>4</sup> que identificam antígenos (dependendo do antígeno) se diferenciam em subgrupos capazes de gerar diferentes citocinas e essas citocinas são importantes para gerar sinais aos linfócitos B para produção de um isótipo de imunoglobulina mais adequada para tal momento.

### **Subtipos de linfócitos envolvidos no desvio isotípico de linfócito B**

As subpopulações de linfócitos TCD<sup>4</sup> mais bem descritas são denominadas Th1 e Th2. A citocina mais importante produzida pelo fenótipo Th1 é o interferon gama (potente ativador de macrófagos). Também estimula a produção de isótipos de anticorpos que promovem a fagocitose de micro-organismos (IgG , IgM e IgA). Portanto, os linfócitos TCD<sup>4+</sup> Th1 estimulam o englobamento mediado por fagócitos e o extermínio de micro-organismos.

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

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

### **Maturação de afinidade**

Maturação de afinidade é o processo pelo qual a afinidade dos anticorpos produzidos em resposta a um antígeno proteico aumenta com uma exposição prolongada ou repetida ao antígeno. Tudo o que vemos até agora foram características

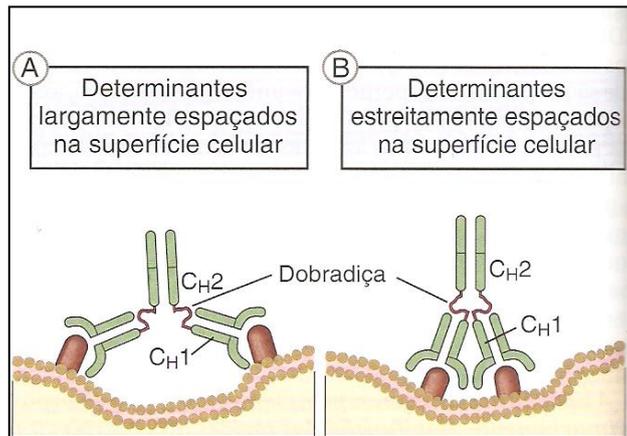
relacionadas aos antígenos proteicos, também chamados de antígenos T-dependentes, ou seja, necessitam da apresentação via MHC-II.

### Antígenos T-Independentes

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

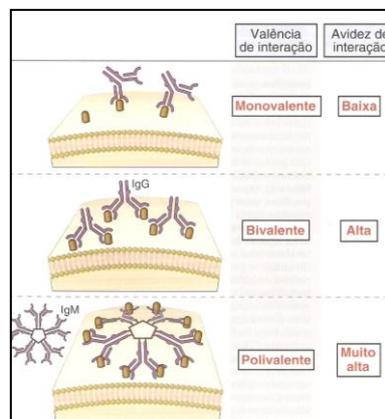
Anticorpo Isótipo	Subtipos	Funções
IgA	IgA1 IgA2	Imunidade mucosa, Imunidade passiva neonatal
IgD	Nenhum	Receptor de antígenos nas células B virgens
IgE	Nenhum	Reações de hipersensibilidade Defesa contra parasitas
IgG	IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	Opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade do anticorpo mediada por célula, imunidade neonatal, imunidade passiva, inibição das células B por <i>feedback</i>
IgM	Nenhum	Receptor de antígenos nas células B virgens, ativação do complemento.

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



Fonte: <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-3--anticorpos-e-imunoglobulinas.pdf>

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



Fonte: <https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/MicrobiologiaeImunologia/imunoglobulinas.pdf>

### Características do reconhecimento antigênico

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

### Imunoglobulina de classe A - IgA

Imunoglobulina A (IgA): existe em forma de monômeros, dímeros e trímeros presentes em:

Lágrima

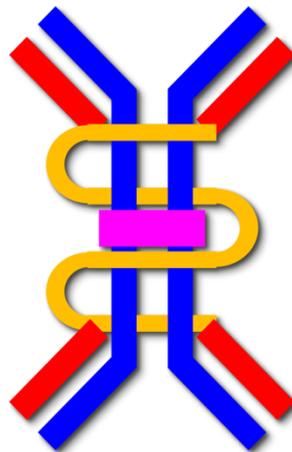
Saliva

Suor

Leite (coloostro)

Trato gastrintestinal

Mucosas



Fonte: [https://en.wikipedia.org/wiki/Immunoglobulin\\_A#/media/File:Dimeric\\_IgA\\_schematic\\_01.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Immunoglobulin_A#/media/File:Dimeric_IgA_schematic_01.svg)

### Imunoglobulina de classe M - IgM

Imunoglobulina M (IgM): normalmente encontramos em pentâmeros (pentamérica), com cinco unidades monoméricas ligadas de modo covalente. Encontrada com frequência associadas à doença. A IgM pentamérica constitui cerca de 15% do total de imunoglobulinas circulantes.

### **Imunoglobulina de classe G - IgG**

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

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

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

### **Imunoglobulina de classe E – IgE**

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

### **Imunoglobulina de classe D – IgD**

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

### **Sistema complemento - Via Clássica, Via Alternativa e Via das Lectinas**

O sistema complemento é um conjunto de proteínas circulantes e de membrana celular que desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra micro-organismos e na lesão tecidual mediada por anticorpos. O termo complemento refere-se à capacidade de estas proteínas assistirem ou “complementarem” a atividade antimicrobiana dos anticorpos. O sistema complemento pode ser ativado pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, como parte da resposta imune inata à infecção, e pelos anticorpos ligados aos micro-organismos, como parte da imunidade adaptativa.

A ativação das proteínas do complemento envolve a clivagem proteolítica sequencial destas proteínas e leva à geração de moléculas efetoras que participam de diferentes maneiras na eliminação dos micro-organismos. As proteínas do complemento ativadas passam a apresentar ligação covalente com as superfícies celulares, garantindo que a ativação fique restrita aos locais corretos. O sistema complemento é rigorosamente regulado por moléculas presentes no plasma e nas células normais do hospedeiro, e esta regulação impede uma ativação descontrolada e potencialmente nociva.

Existem três vias principais de ativação do complemento, duas das quais são iniciadas pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, chamadas de via alternativa e via da lectina, e a terceira, que é iniciada por alguns isótipos de anticorpos ligados aos antígenos (imunocomplexos), chamada de via clássica.



Existem diversas proteínas na sequência do sistema complemento que interagem numa sequência exata. A proteína do complemento mais abundante no plasma, chamada de C3, desempenha um papel central em todas as três vias. A C3 é hidrolisada espontaneamente no plasma, mas seus subprodutos são instáveis e rapidamente se fragmentam e se perdem.

### Sistema complemento – Via Clássica

A via clássica é desencadeada quando IgM ou IgG se ligam aos antígenos independente de sua natureza. Portanto, como consequência desta ligação, as regiões Fc dos anticorpos se tornam acessíveis às proteínas C1 (A C1 precisa se ligar a duas regiões Fc para ativação). O C1 ligado torna-se ativo como enzima, resultando na ligação e clivagem das outras proteínas do complemento.

### **Sistema complemento – Via Alternativa**

A via alternativa é desencadeada quando um produto da hidrólise do C3, chamado de C3b, é depositado na superfície de um micro-organismo (ou de células normais). O C3b forma ligações covalentes na superfície da célula (microbiana ou normal). A ligação de C3b na superfície celular forma um substrato para ligação de uma proteína chamada de fator B, e esse fator B aumenta a meia vida do C3b e tudo ocorre de maneira muito semelhante a via clássica a partir daqui.

### **Sistema complemento – Via das Lectinas**

A via da lectina é iniciada na ausência de anticorpos pela ligação da lectina ligante de manose plasmática (MBL) aos micro-organismos. A MBL ligada é estruturalmente similar ao componente C1 da via clássica e serve para clivar C4. As etapas seguintes são as mesmas da via clássica a partir daqui.

### **Sistema complemento – Atividades biológicas do complemento**

Os micro-organismos revestidos por C3b são fagocitados porque C3b é reconhecido pelos receptores de complemento do tipo I expressos na superfície de fagócitos.

- C3b funciona como opsonina
- Complexo de Ataque a Membrana (CAM): induz a lise osmótica celular
- Subfragmentos do C3, C4 e C5: são quimiotáticos para neutrófilos, estimulam a liberação de mediadores inflamatórios de diversos leucócitos e agem nas células endoteliais promovendo aumento do movimento de leucócitos e das proteínas plasmáticas.

### **Sistema complemento – Regulação do complemento**

As células de mamíferos expressam proteínas reguladoras que inibem a atividade do complemento, impedindo, assim, uma lesão das células normais.

- Fator I: Inativa o C3b solúvel ou ligado a membrana (C3bi).

- Fator H: Liga-se ao C3b na fase líquida e, desse modo, impede a sua ligação à superfície celular.
- FAD e CR1: Liga-se ao C4b e ao C3b acoplados à membrana, bloqueando a formação das convertases do C3 das vias clássica e alternativa.
- C4bp (proteína de ligação do C4): Liga-se ao C4b na fase líquida, impedindo sua fixação às células.
- IA (inibidor das anafilotoxinas): Liga-se ao C3a, ao C4a e ao C5a inibindo sua ligação aos receptores dos mastócitos e de basófilos.

### **Hipersensibilidades**

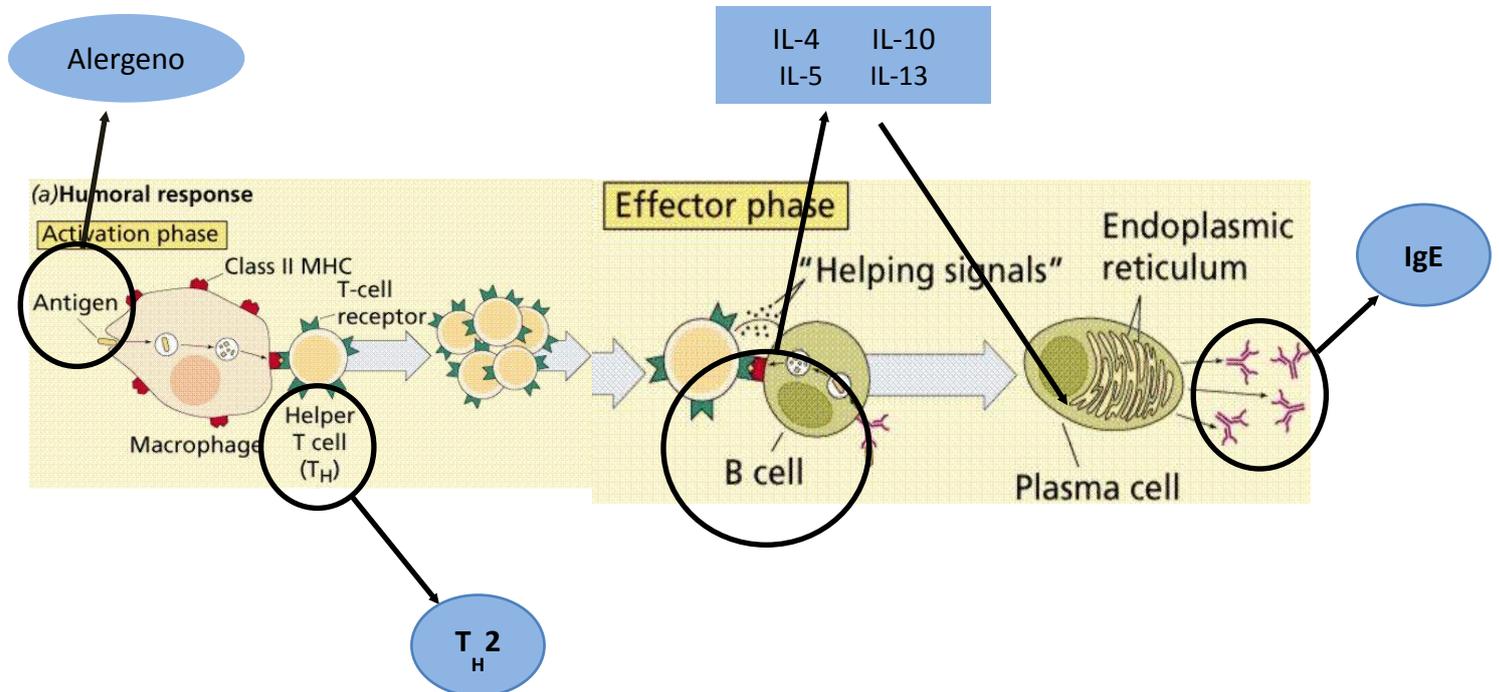
Hipersensibilidades são manifestações exacerbadas do sistema imune que causam nos animais diversas exteriorizações clínicas. São elas:

- Hipersensibilidade tipo I - Imediata (IgE)
- Hipersensibilidade tipo II - Mediada por anticorpos (IgM e IgG)
- Hipersensibilidade tipo III - Mediada por imunocomplexos (IgM e IgG)
- Hipersensibilidade tipo IV - Hipersensibilidade celular

### **Hipersensibilidade do tipo I: imediata**

A hipersensibilidade imediata (tipo I), causada por anticorpos IgE específica para antígenos ambientais (alergenos) na superfície de basófilos ou mastócitos são comumente denominada de alergias ou desordens atópicas, constituem o protótipo das doenças causadas pela ativação da subpopulação de células  $T_H2$  de linfócitos  $TCD^4$ , em que as células T estimulam a produção de anticorpos IgE.

## Fase de sensibilização



A figura acima esquematiza o primeiro momento da hipersensibilidade do tipo I que é a fase de sensibilização, ou seja, o animal é sensibilizado pelo primeiro contato com o alérgeno. Dias depois, os anticorpos da classe E são encontrados na superfície de mastócitos e basófilos. Caso haja um segundo contato com o mesmo alérgeno, vai haver o desencadeamento do quadro de hipersensibilidade.

Após a fase de sensibilização, caso haja contato com o alérgeno, ocorre a fase efetora que é caracterizada pela ocorrência de lesão tissular causada pelos mediadores inflamatórios (histamina, prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetário), liberados pelos mastócitos e basófilos, após a ligação do antígeno à IgE acoplada à superfície dessas células. Com isso temos as seguintes manifestações:

- Aminas vasoativas - Histamina: (dilatação vascular, contração do músculo liso)
- Proteases: (dano tecidual)
- Prostaglandina: (dilatação vascular)
- Leucotrieno: (contração da musculatura lisa)
- Citocinas: (TNF – recrutamento de leucócitos)

Embora a hipersensibilidade do tipo I seja reconhecida como imediata, há casos de cronicidade. Um bom exemplo são as otites caninas recidivantes de causa alérgicas, onde há ocorrência de manifestações que duram até a retirada completa do agente causador.

### **Principais manifestações clínicas:**

Dermatite alérgica a picada de pulga (saliva da pulga)

- *Ctenocephalides felis* (cães e gatos)
- *Pulex irritans*
- *Ctenocephalides canis*

O prurido é comumente observado pelo proprietário, e é manifestado como “mordiscamento” (como se estivesse comendo uma espiga de milho), o animal de esfrega em superfícies, rola e se coça. Os gatos podem se lambar excessivamente ou arrancar o próprio pelo.

As lesões secundárias resultam da inflamação crônica e traumatismo induzido pelo prurido, podendo ocorrer alopecia, pelos quebrados e secos, descamação e hiperpigmentação da pele.

As formas mais graves dos casos de hipersensibilidade do tipo I é a anafilaxia pelo fato da ocorrência ser muito rápida, levando, na maioria das vezes, os animais ao óbito. Em cães o principal órgão envolvido na anafilaxia aguda do cão é o fígado, especificamente as veias hepáticas (localização da maior parte das células sensibilizadas). Os cães demonstram uma excitação inicial, acompanhada por vômito, defecação e micção. À medida que a reação anafilática progride, o cão entra em colapso com fraqueza muscular e depressão respiratória, torna-se comatoso, apresenta convulsões e morre dentro de 1 hora.

Na necropsia, o fígado e o intestino encontram-se maciçamente ingurgitados, talvez retendo até 60% do volume sanguíneo total do animal. Todos esses sinais resultam da oclusão da veia hepática devido a uma combinação da contração da musculatura lisa e de inchaço hepático (ação direta da histamina, prostaglandina e leucotrieno).

Nos gatos o principal órgão de choque é o pulmão. Os gatos que sofrem uma anafilaxia aguda mostrarão uma coceira vigorosa ao redor da face e da cabeça à medida que a histamina for liberada na pele, acompanhada por dispneia

(broncoconstricção), salivação, vômito, incoordenação e colapso (ações da histamina e leucotrieno).

Embora a anafilaxia aguda seja a reação de hipersensibilidade do tipo I mais drástica e severa, é mais comum se observar reações alérgicas locais.

Antígenos inalados: provocam resposta no trato respiratório, resultando em exsudação de fluidos da mucosa nasal e/ou constrição brônquica;

Antígenos aerolisados: em contato com olhos provocam conjuntivite e intenso lacrimejamento;

Antígenos ingeridos: podem provocar diarreia e colite a medida que a musculatura lisa intestinal se contrai violentamente;

Antígenos em contato com a pele: causam dermatite local de característica eritematosa e edematosa (urticária).

## Atopia em cães

A atopia em cães é uma desordem de caráter hereditário que é percebida pelo prurido. Essa coceira leva a um autotraumatismo (esfregamento de face, mordiscamento e lambadura), isso leva a um eritema, alopecia e hiperpigmentação da pele. As principais complicações são: otite externa, piodermatite e dermatite seborreica.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico das hipersensibilidades do tipo I pode ser por teste alérgico intradérmico (TAID), onde normalmente a reação ocorre nos primeiros 15 minutos, porém, poderá ocorrer até 24 após a inoculação e pelo teste radioalergoabsorvente (TRAS) e pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou ensaio de imunoabsorção enzimática.

O tratamento consiste na:

- ❶ Redução da exposição aos antígenos
- ❷ Intervenção farmacológica
  - Anti-histamínicos
  - Broncodilatadores
  - Epinefrina
  - Corticóides tópicos de curta duração
  - Corticóides de longa duração

Conhecendo o agente alergênico, o clínico poderá realizar a técnica de dessensibilização (vacinas), que consiste em aplicações repetidas do agente alergênico emulsificado em solução para que não haja a manifestação alérgica na aplicação.

## **Hipersensibilidade do tipo II: mediada por anticorpos**

Os anticorpos contra antígenos celulares ou da matriz causam doenças que afetam especificamente células ou tecidos onde esses antígenos estão presentes. Os

anticorpos contra antígenos teciduais causam doença por meio de três mecanismos principais:

- Opsonização e fagocitose
- Inflamação mediada por receptor Fc e complemento
- Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular e tecidual

### **Opsonização e fagocitose**

Os anticorpos que se ligam a antígenos de superfície celular podem opsonizar células diretamente ou podem ativar o sistema complemento, o que resulta na produção de proteínas do complemento que opsonizam células. As células opsonizadas são fagocitadas e destruídas por fagócitos que expressam receptores para porção Fc de anticorpos IgG e IgM e para proteínas do complemento.

### **Inflamação mediada por receptor Fc e complemento**

Os anticorpos depositados nos tecidos recrutam neutrófilos e macrófagos, que se ligam a anticorpos ou a proteínas do complemento (opsonização). Esses leucócitos são ativados pela ligação a opsoninas e liberam enzimas lisossomais e intermediários reativos do oxigênio que lesionam o tecido. São exemplos:

- Reação auto-imune aos antígenos celulares
  - Pênfigo
- Reação de rejeição a tecidos enxertados
  - Hiperaguda (*natural killer*)
  - Aguda (anticorpos formados)

### **Respostas fisiológicas anormais sem lesão celular e tecidual**

Os anticorpos que se ligam a receptores celulares normais ou outras proteínas podem interferir nas funções desses receptores ou proteínas e causar doenças sem inflamação ou dano tecidual (ligação de baixa avidéz).

### **Hipersensibilidade do tipo III: mediada por imunocomplexos**

Os complexos imunes que causam doença podem ser compostos por anticorpos ligados tanto a antígenos próprios (lúpus eritematoso sistêmico) ou antígenos estranhos (soro hiperimune). As características patológicas das doenças causadas por imunocomplexos refletem o local da deposição dos mesmos. Dessa forma, podem ser afetados vários tecidos, embora alguns sejam particularmente suscetíveis, como rins e articulações.

- Lúpus eritematoso sistêmico canino
- Doença do soro

### **Hipersensibilidade do tipo IV: celular (causadas por linfócitos T)**

Os linfócitos T lesam tecidos tanto por desencadear inflamação como por eliminar diretamente célula-alvo.

- As reações inflamatórias são desencadeadas pelas subpopulações  $T_H1$  e  $T_H17$  das células TCD<sup>4</sup>, as quais secretam citocinas que recrutam leucócitos.
- Em algumas desordens mediadas por células T, linfócitos TCD<sup>8</sup> eliminam células-alvo autorreativas.

### **Doenças causadas por inflamação mediada por citocinas**

Na inflamação imunomediada, as células  $T_H1$  e  $T_H17$  secretam citocinas que recrutam e ativam leucócitos.

A IL-17, produzidas pelas células  $T_H17$ , promove o recrutamento de neutrófilos. O interferon gama, produzido pelas células  $T_H1$ , ativam macrófagos.

A lesão tecidual é o resultado de produtos de neutrófilos e macrófagos ativados (enzimas lisossomais, espécies reativas do oxigênio e óxido nítrico).

### **Doenças causadas por linfócitos T citotóxicos**

A resposta por linfócitos T citotóxicos a uma infecção viral por exemplo, pode desencadear lesão tecidual devido à morte de células infectadas, mesmo que o vírus em si não tenha efeito citopático.

**Fonte de consulta:**

TIZARD, Ian. Imunologia Veterinária. 10ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

DELVES, Peter J.; MARTIN, Seamus J.; BURTON, Dennis R.; ROITT Ivan M. Roitt - Fundamentos de Imunologia. 13ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

TORTORA, J. Gerard. FUNKE, R. Berdell. CASE, L. Christine. Microbiologia. Porto Alegre: Artmed, 2017.

LEVINSON, Warrem. Microbiologia e Imunologia Médicas. 13ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ABBAS, K. Abul. LICHTMAN, H. Andrew. PILLAI, Shiv. Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.