

***Curso de Ciências Biológicas
Disciplina BMI0296 – Imunologia***

Princípios da Imunologia

Componentes do Sistema Imune

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

***Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo***

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Aspectos históricos da Imunologia.**
- 2. Células do sistema imunológico: origem, características e funções.**
- 3. Distribuição e dinâmica das células do sistema imunológico no organismo.**
- 4. Órgãos linfóides primários e secundários: estrutura e função.**

Qual a função do sistema imunológico?

- **Sistema: conjunto de elementos interconectados e organizados, com um objetivo geral comum**
- **Reconhecimento: próprio (*self*) e não próprio (*non-self*)**
 - imunidade
 - tolerância
 - lesão tecidual e patologia
 - doenças auto-imunes

Definições: antígenos

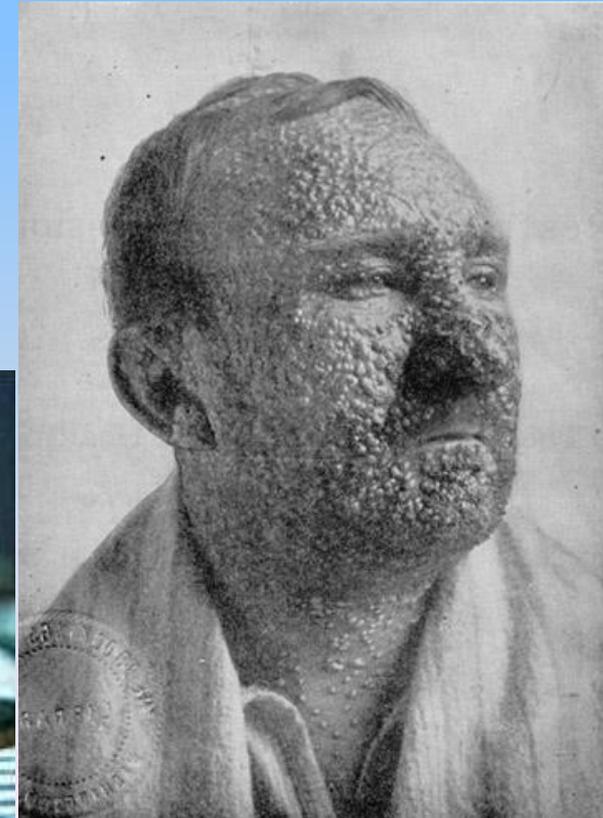
- **Antígenos (“anti” = contra / “gen” = gerar)**
 - **qualquer elemento, molécula ou substância capaz de ser reconhecido pelo sistema imunológico**
- **Quanto à imunidade:**
 - **antígenos imunogênicos (imunógenos)**
 - **antígenos tolerogênicos (tolerógenos)**
 - **antígenos que causam alergia (alérgenos)**
- **Quanto à origem:**
 - **autoantígeno: próprio**
 - **aloantígeno: indivíduos diferentes da mesma espécie**
 - **xenoantígeno: espécies diferentes**

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>



<http://www.bizarremedical.com/things-you-didnt-know-about-smallpox/>

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública

- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

Varíola bovina (cowpox):

- ordenhadeiras tinham uma versão branda
- pus das feridas nas tetas foi usado

Vacca: latim para “vaca”

- Vaccinius: derivado das vacas
- Vaccination = Vacinação

<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

➤ **Vacinação de James Phipps**



<http://www.med.umich.edu/opm/newspage/2007/paintings.htm>

Edward Jenner (1749-1823)



Varíola humana (smallpox): grave problema de saúde pública

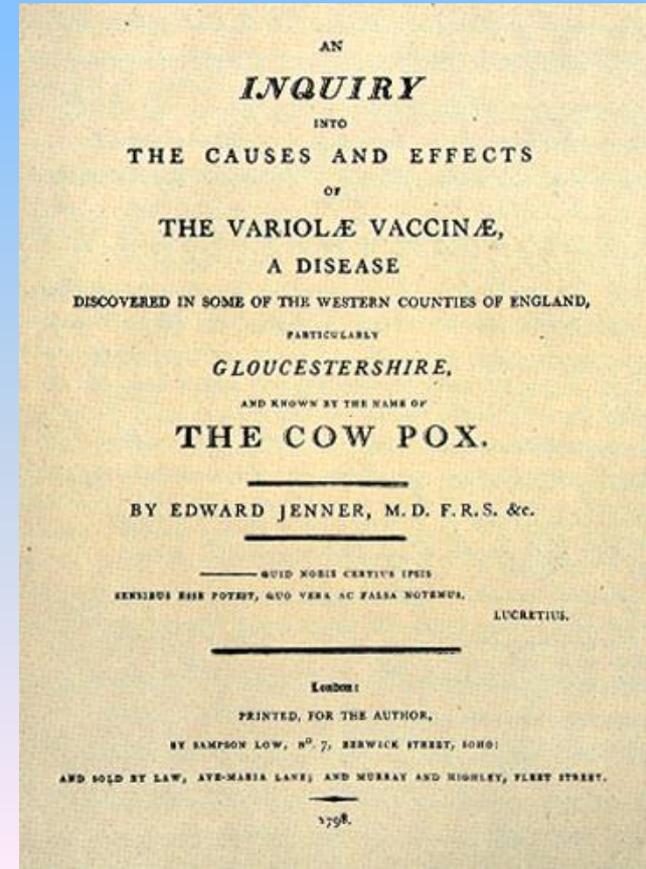
- 1/3 dos infectados morriam
- sobreviventes desfigurados

Varíola bovina (cowpox):

- ordenhadeiras tinham uma versão branda
- pus das feridas nas tetas foi usado

Vacca: latim para “vaca”

- Vaccinius: derivado das vacas
- Vaccination = Vacinação



<http://www.mytimemachine.co.uk/jenner.htm>

- **Erradicação da Varíola em 1979 (OMS)**
- **Algumas cepas permanecem estocadas nos EUA e na Rússia**

Eficácia da Vacinação

Efetividade das Vacinas para Algumas Doenças Infecciosas Comuns

| Doença | Número Máximo de Casos (Ano) | Número de Casos em 2014 | Mudança na Porcentagem |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Difteria | 206.939 (1921) | 0 | -99,99 |
| Sarampo | 894.134 (1941) | 669 | -99,93 |
| Caxumba | 152.209 (1968) | 737 | -99,51 |
| Coqueluche | 265.269 (1934) | 10.631 | -95,99 |
| Pólio (paralisia infantil) | 21.269 (1952) | 0 | -100,00 |
| Rubéola | 57.686 (1969) | 2 | -99,99 |
| Tétano | 1.560 (1923) | 8 | -99,48 |
| <i>Haemophilus influenza</i> tipo B | ~ 20.000 (1984) | 34 | -99,83 |
| Hepatite B | 26.611 (1985) | 1.098 | -95,87 |

Esta tabela ilustra a impressionante redução na incidência de doenças infecciosas selecionadas nos Estados Unidos para as quais foram desenvolvidas vacinas efetivas. Dados de Orenstein WA, Hinman AR, Bart KJ, Hadler SC: Immunization. Em Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors): *Principles and practices of infectious diseases*, 4. ed. New York, 1995, Churchill Livingstone; and *Morbidity and Mortality Weekly Report* 64, nº 20, 2015.

Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- **Filtrados de cultura de *Corynebacterium diphtheriae*:**
 - bacilo diftérico (bactéria Gram positiva)
 - causavam os sintomas da doença: “toxina”
 - inoculação da cultura esterilizada em animais: antitoxinas
 - antitoxinas = proteção
- **Soro de animais contendo antitoxina transferem proteção**
 - soro anti-diftérico
 - criou uma companhia e ficou rico

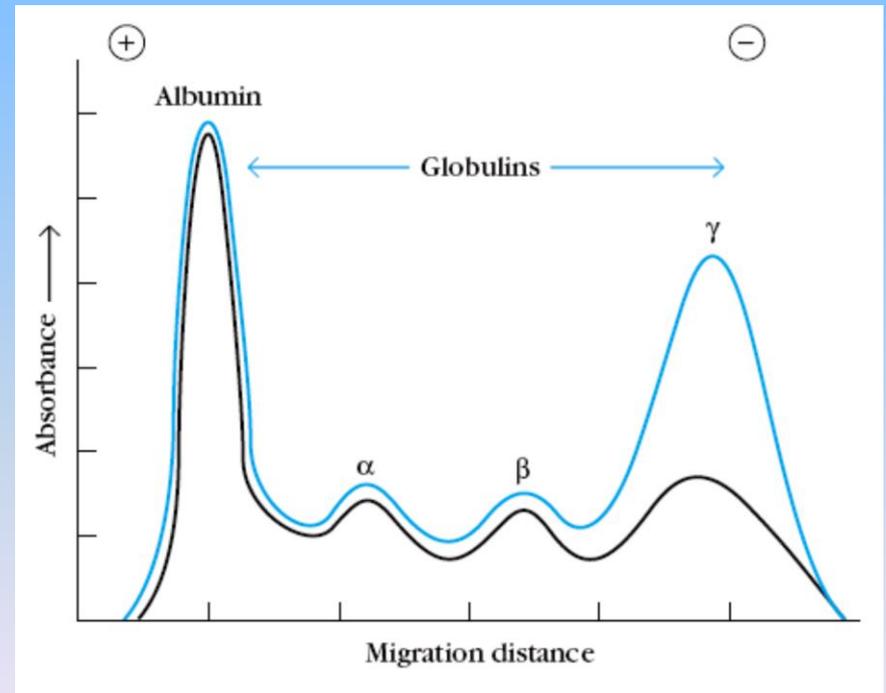
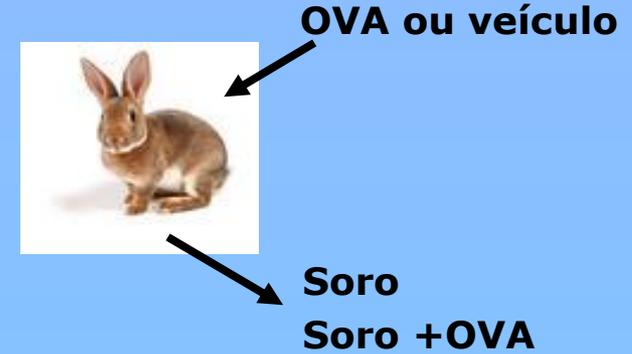
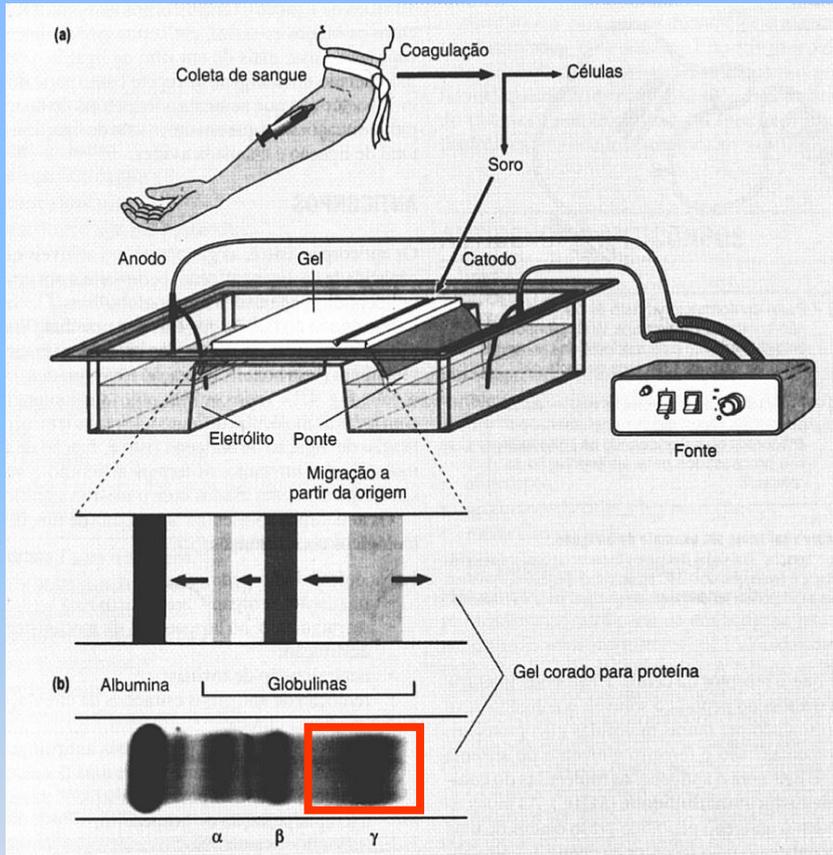


The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1901

"for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths"



Técnica de Eletroforese



- **γ-globulinas (gamaglobulinas)**
- **imunoglobulinas**
- **anticorpos**

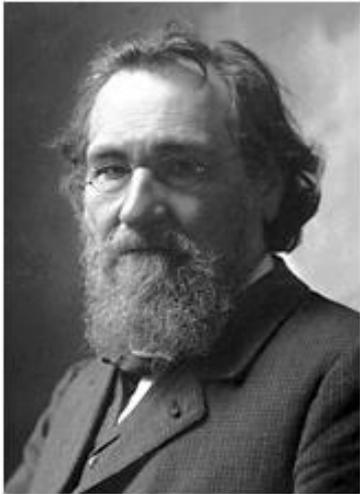
Arne Tiselius & Elvin Kabat
The Journal of Experimental Medicine, 1939

Elie Metchnikoff (1845-1916)



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1908

"in recognition of their work on immunity"



Ilya Ilyich Mechnikov

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/



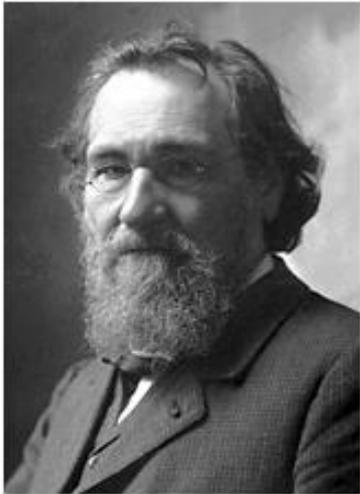
http://www.iwu.edu/news/2006/fac_AntarcWrap_0606.html

Elie Metchnikoff (1845-1916)



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1908

"in recognition of their work on immunity"

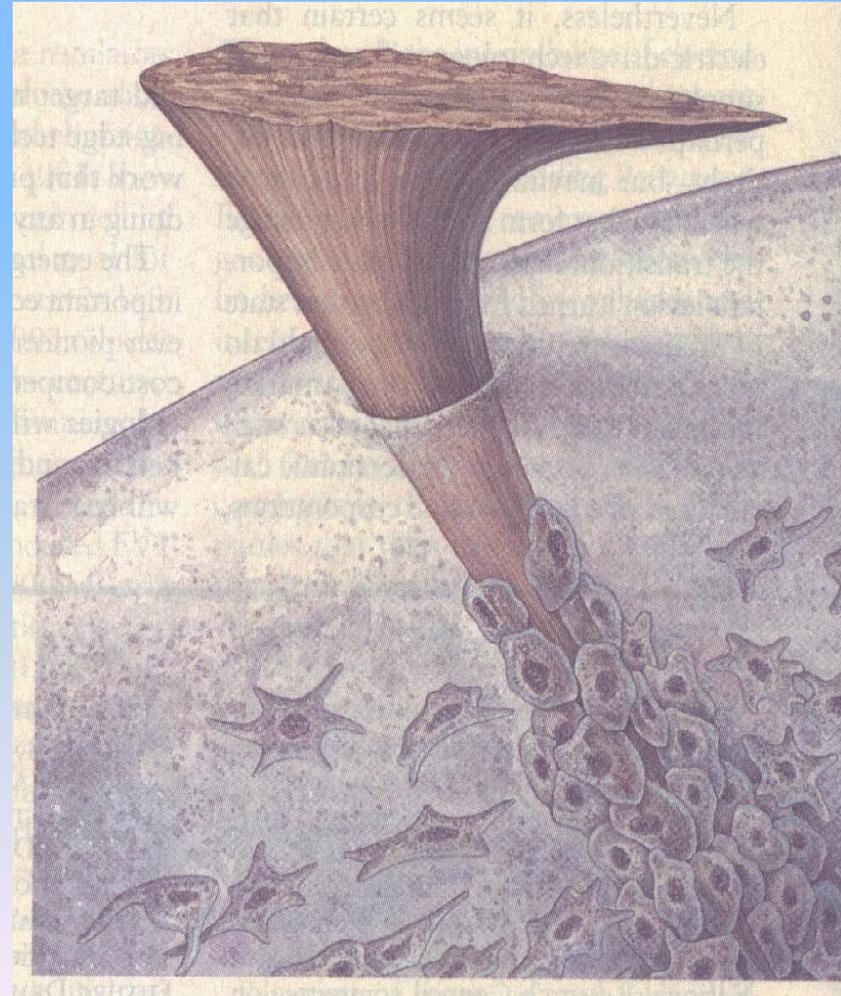


Ilya Ilyich Mechnikov

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/

• **fagócitos**

***Ilustração: fagócitos de larva
de estrela do mar englobando
o espinho de uma rosa***



Beck & Habicht, Scientific American, 1996.

Definições: respostas imunológicas

Quanto aos mecanismos efetores

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

**Mediada por moléculas solúveis presentes
nos fluídos corporais**

RESPOSTA IMUNE CELULAR

Mediada por células

Definições: respostas imunológicas

Quanto a origem da imunidade

RESPOSTA IMUNE ATIVA

Natural

Artificial

RESPOSTA IMUNE PASSIVA

Natural

Artificial

Definições: respostas imunológicas

Quanto ao tempo de ação

**RESPOSTA IMUNE INATA OU NATURAL
(PRÉ-FORMADA)**

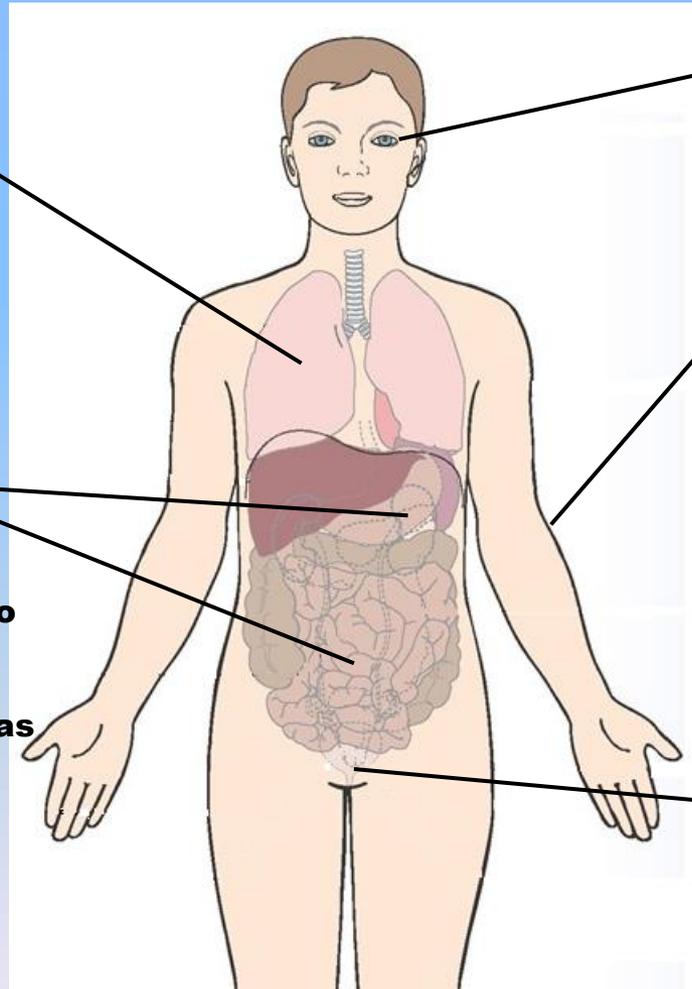
**Barreiras biológicas
Inflamação**

**RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA
(NEOFORMADA)**

Geração de memória

Imunidade Natural

Barreiras Físicas e Bioquímicas



Olhos

- 1. Fluxo das lágrimas**
- 2. Lisozima**

Trato respiratório

- 1. Muco**
- 2. Epitélio ciliado**
- 3. Fagocitose**

Pele

- 1. Barreira anatômica, suor, sebo**
- 2. Secreções antimicrobianas, ácido láctico, ácidos graxos livres**
- 3. pH ácido (glândulas sudoríparas)**
- 4. Microbiota comensal**

Trato digestório

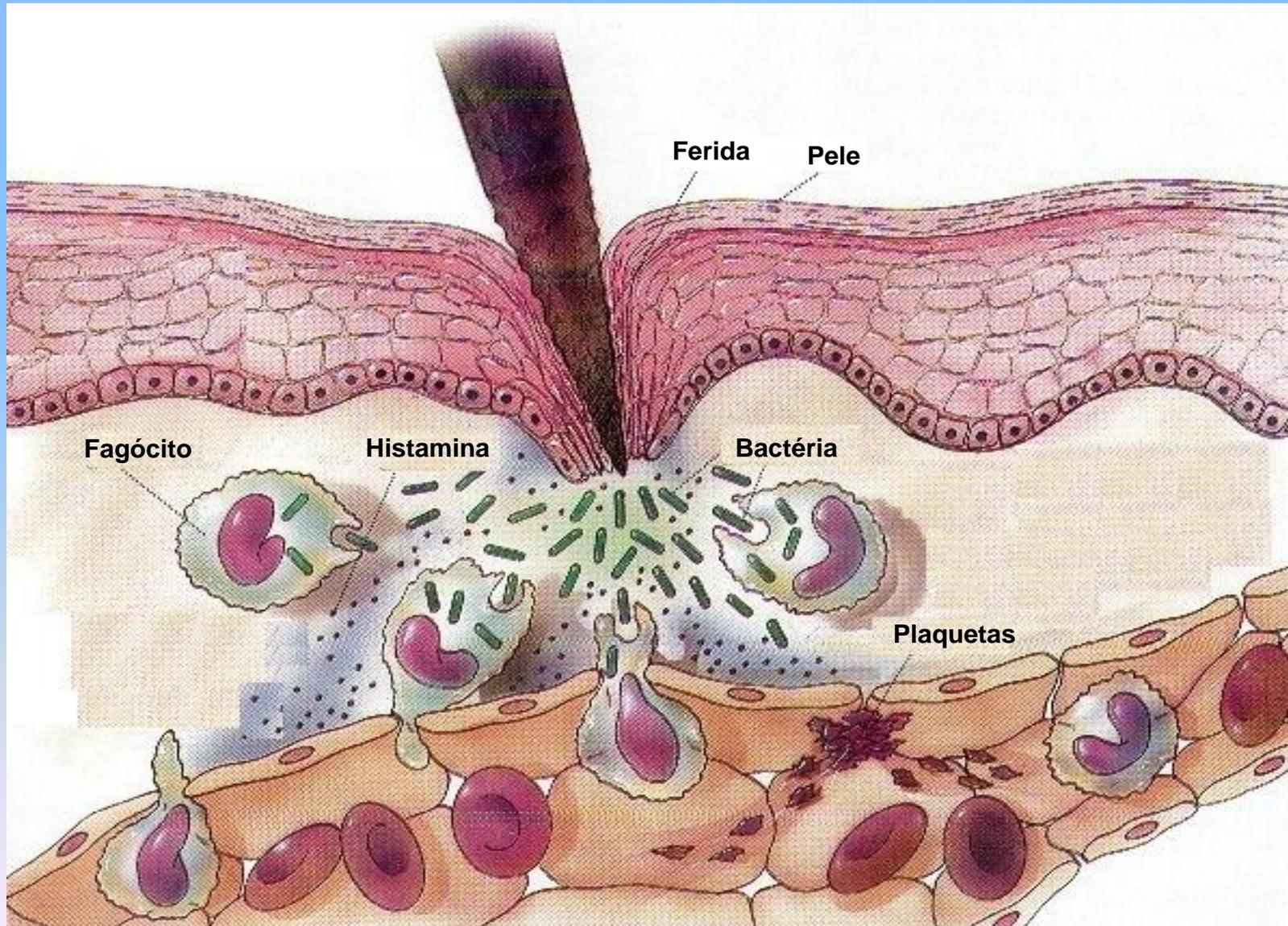
- 1. pH ácido - estômago**
- 2. Microbiota normal**
- 3. pH alcalino - intestino**
- 4. Fluxo mecânico**
- 5. Enzimas**
- 6. Moléculas bactericidas**

Trato genito-urinário

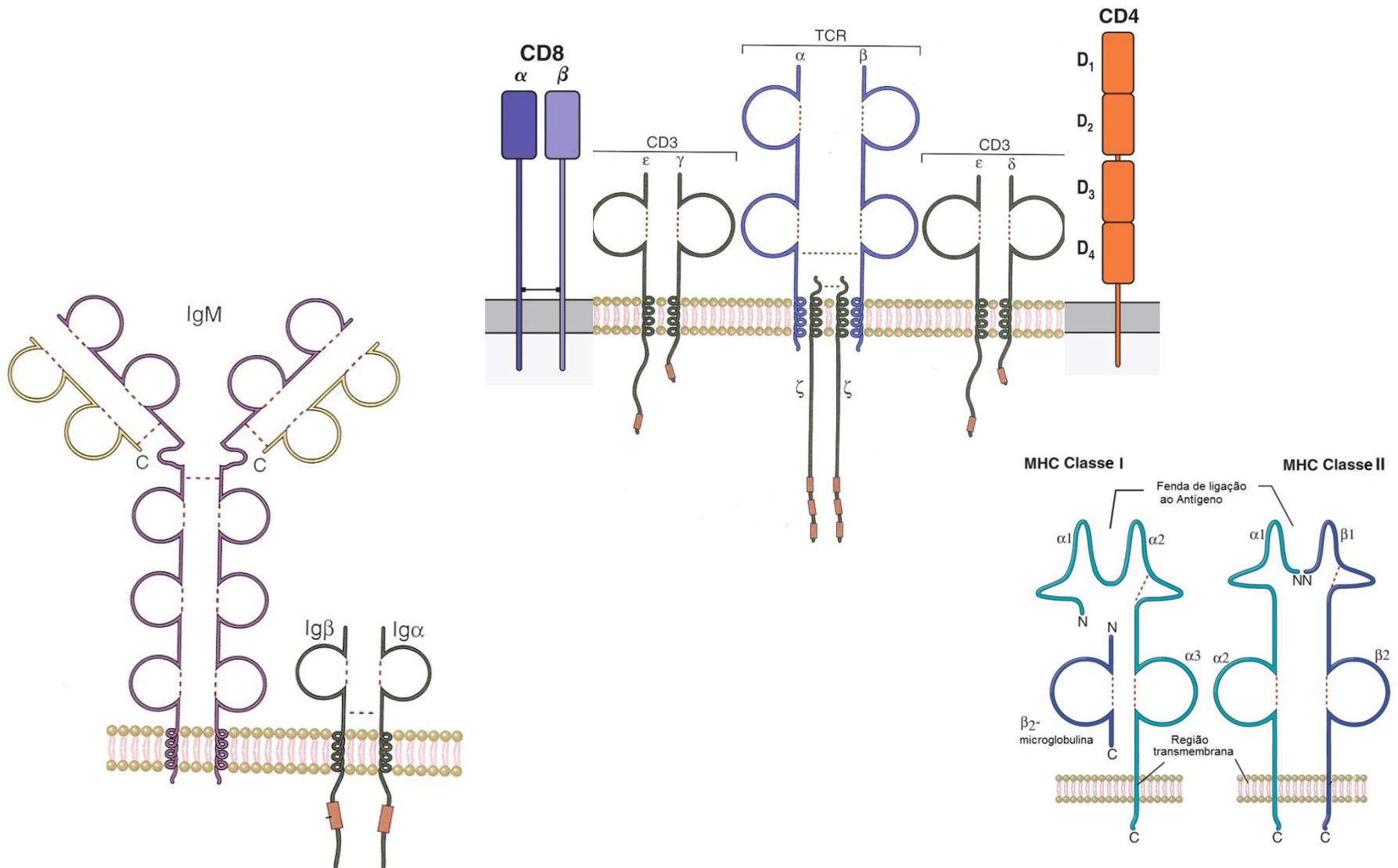
- 1. Fluxo urinário**
- 2. pH ácido - urina**
- 3. Lisozima**
- 4. Ácido láctico vaginal**

Imunidade Natural

Inflamação aguda



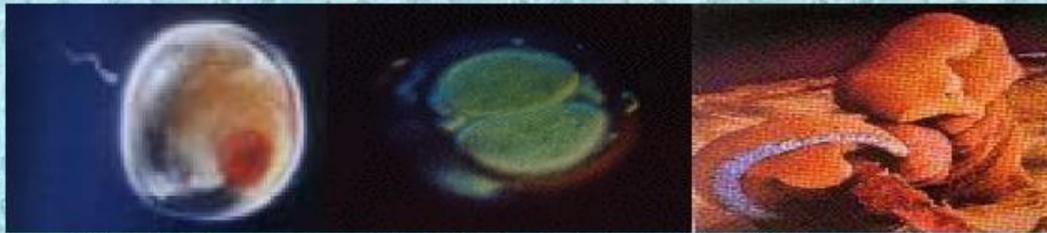
Receptores da Imunidade Adaptativa



Geração de Células do Sistema Imune

Período fetal

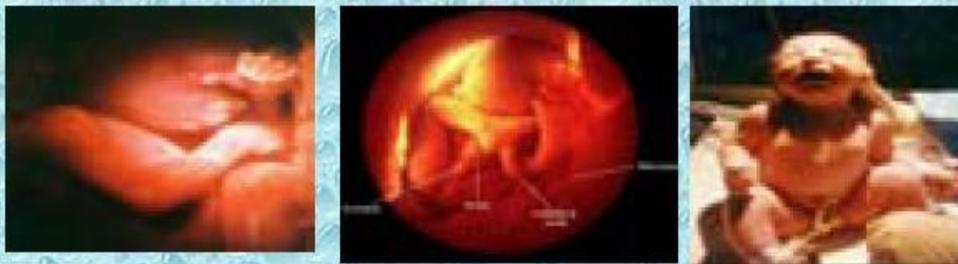
Pré – hepática -saco vitelino (3ª semana)



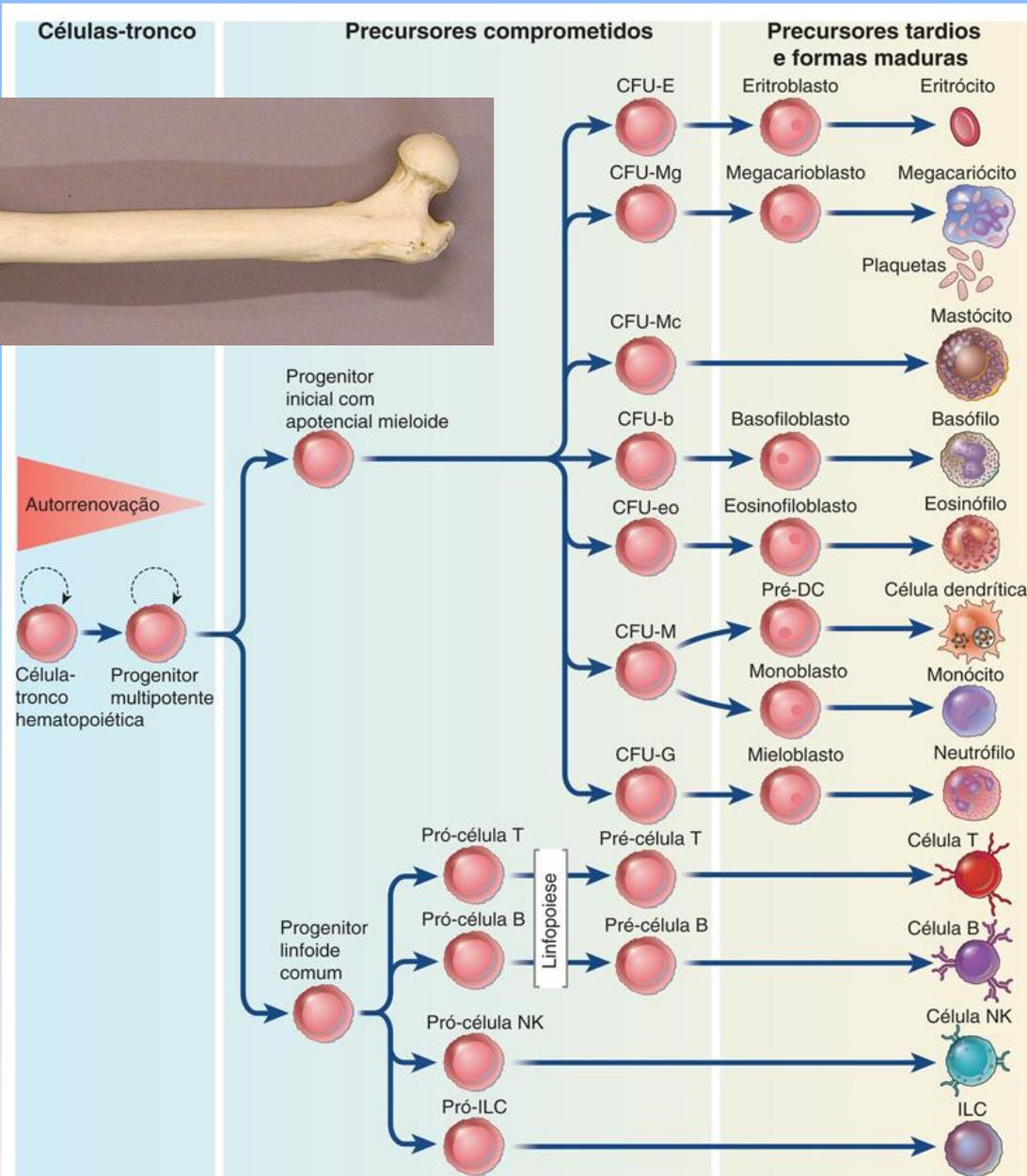
Hepato – esplênica (6ª semana)



Espleno – mielóide (5º mês)



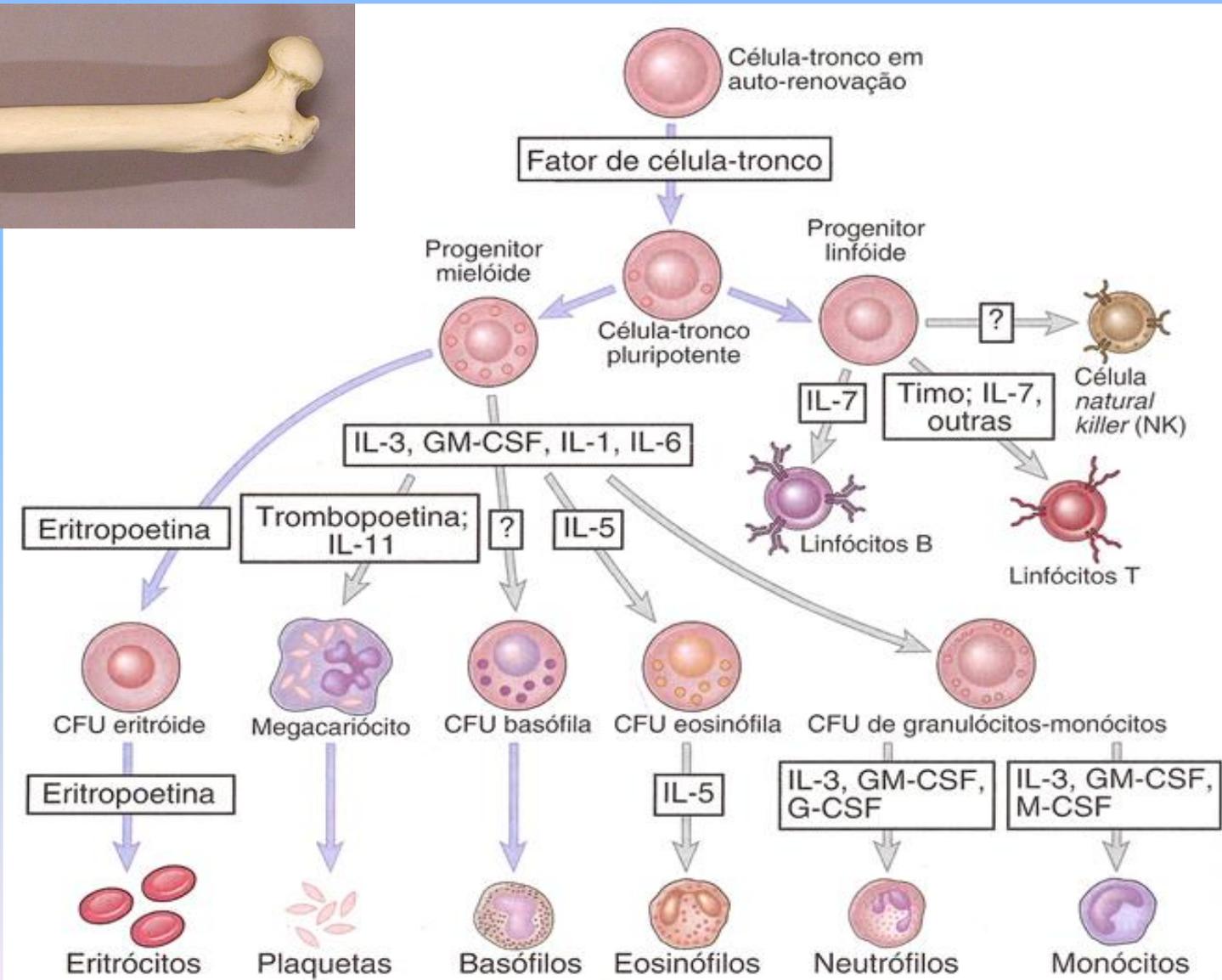
Elementos Celulares do Sangue



Classificação de acordo com presença e forma do núcleo

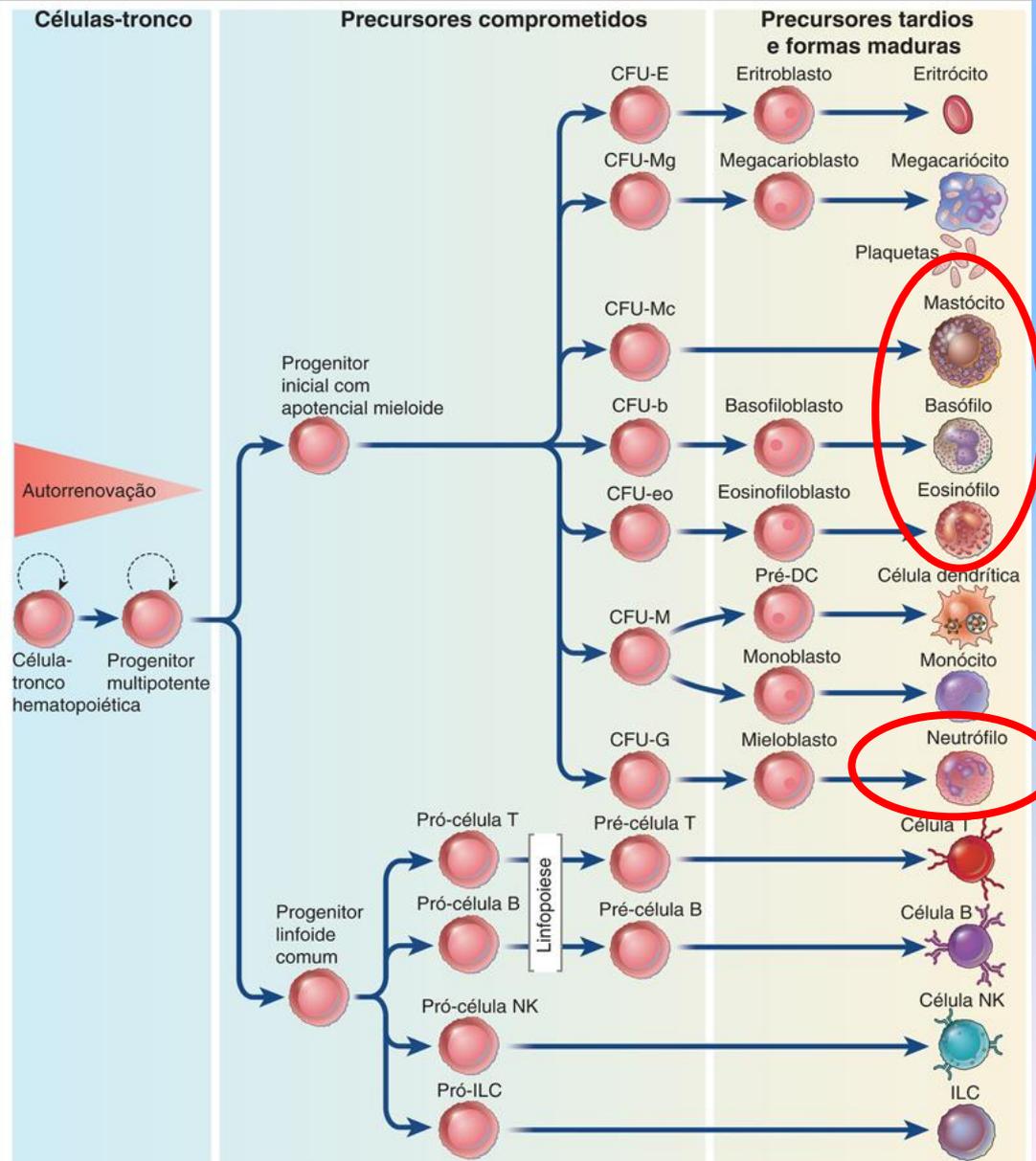
- Células anucleadas
- Células mononucleares
- Células polimorfonucleares

Citocinas Estimulam a Hematopoese



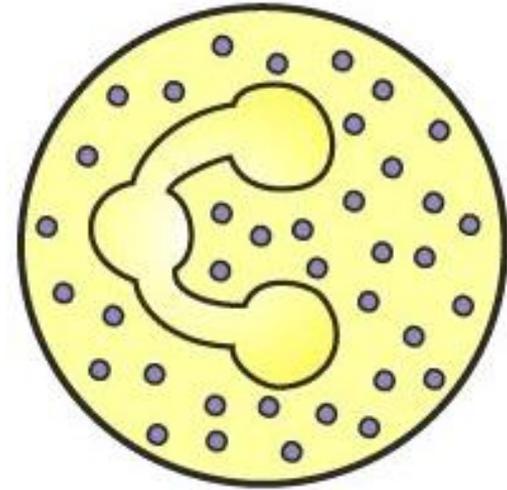
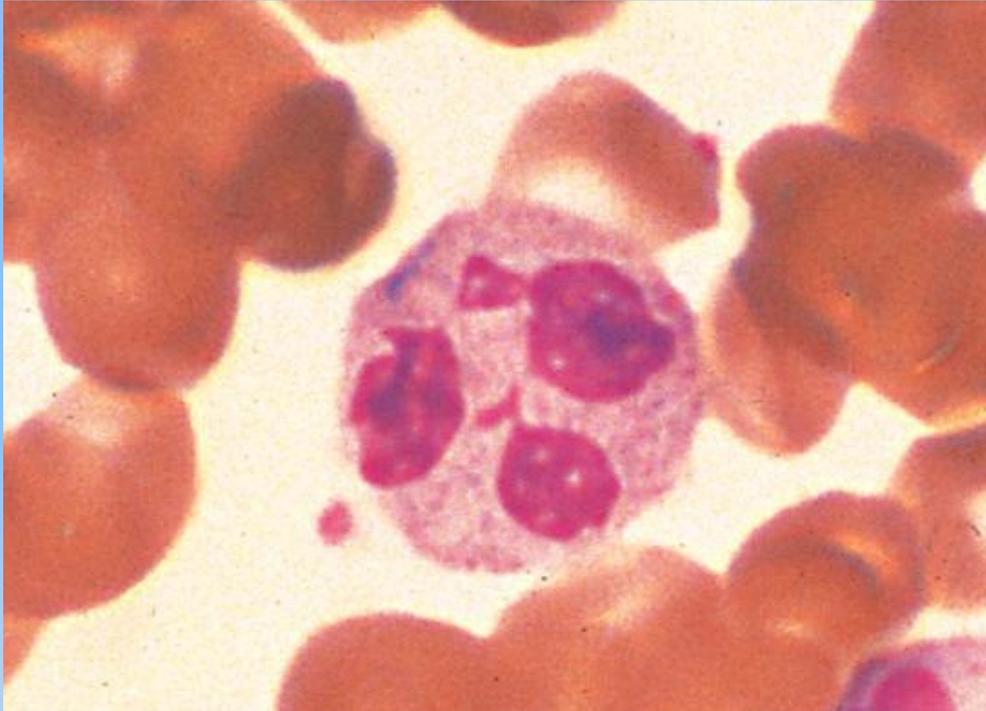
Elementos Celulares do Sangue

Linhagem Mielóide: Granulócitos



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Neutrófilos



- **núcleo apresenta de 3 a 5 lóbulos**
- **40-70% das células sanguíneas**
- **indivíduos saudáveis: 10^{11} /dia**
- **inflamação e/ou infecção : 10^{12} /dia (neutrofilia)**
- **tempo de vida no sangue**
- **tempo de vida no tecido**
- **sinônimos**

Neutrófilos: grânulos e produtos microbicidas

Grânulos azurófilos (primários)

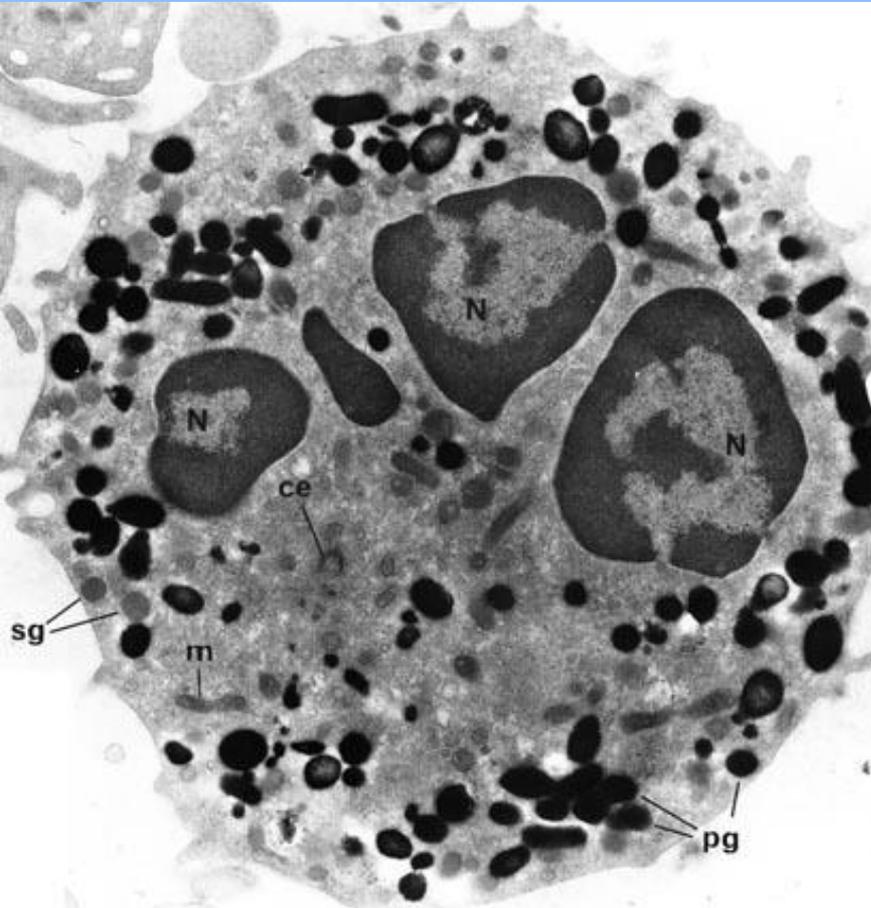
- **mieloperoxidase**
- **serino proteases**
- **defensinas**

Grânulos específicos (secundários)

- **lisozima**
- **colagenase**
- **elastase**

Espécies reativas (radicais livres)

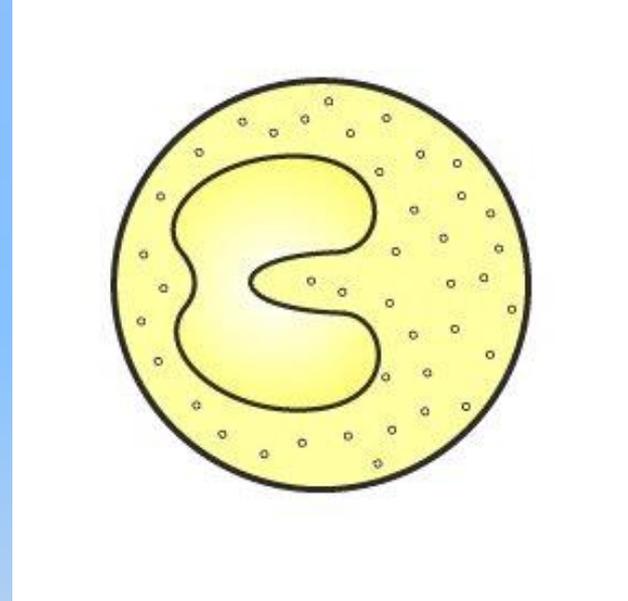
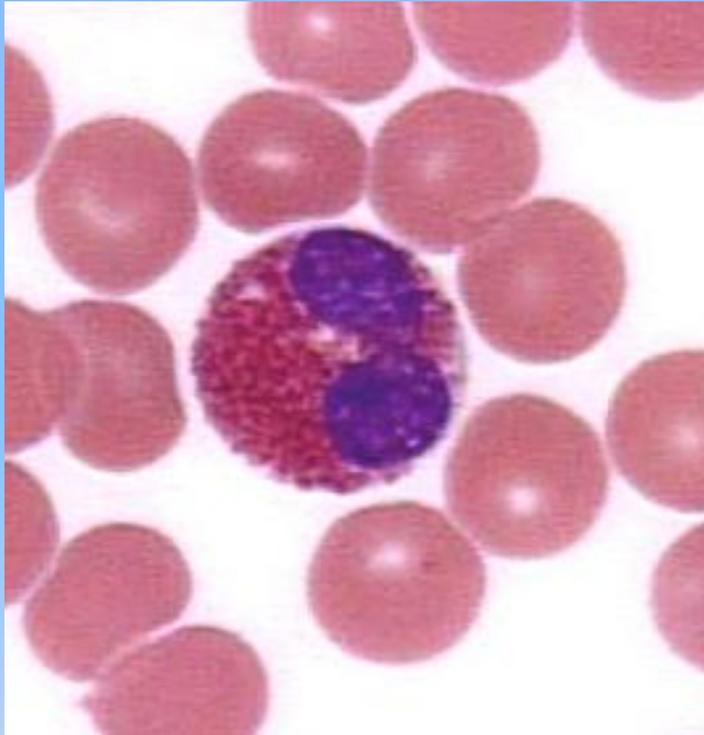
- **intermediários reativos do oxigênio**
- **intermediários reativos do nitrogênio**



http://www.nature.com/labinvest/journal/v80/n5/fig_tab/3780067f2.html

Electron microscopy showing the various intracytoplasmic granules of a resting neutrophil. Resting neutrophils were first fixed in 1.25% glutaraldehyde in 0.1 m phosphate buffer followed by an incubation in diaminobenzidine to label peroxidase-positive granules. Neutrophils were then post-fixed with OsO₄. Peroxidase-positive granules are azurophil granules (or primary granules, pg), which appear as large dark granules. Specific granules (or secondary granules, sg) are smaller in size. Nucleus (N); centriole (ce); mitochondri (m). (Courtesy of Dr Elizabeth Cramer, INSERM U474, Cochin Hospital, Paris.)

Eosinófilos



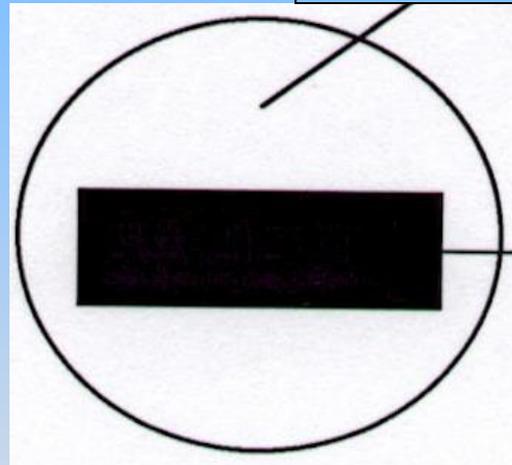
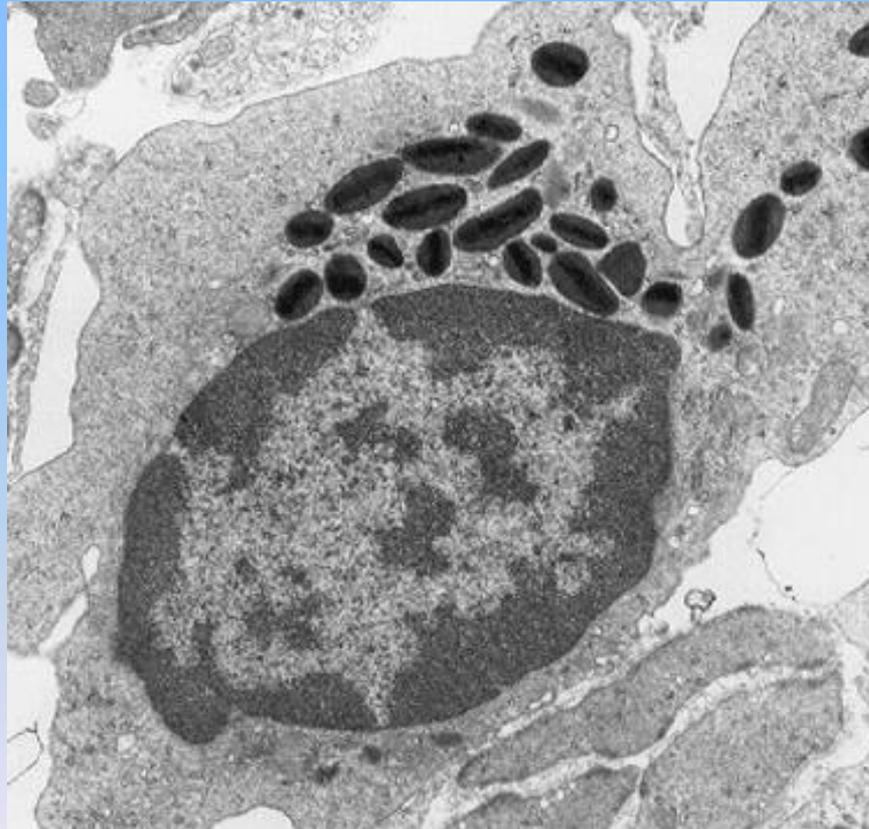
- ***núcleo apresenta 2-3 lóbulos***
- ***1-5% das células sanguíneas***
- ***células teciduais: 1:100 / 1:200***
- ***tempo de vida no tecido: semanas?***
- ***alergia e parasitoses: eosinofilia***
- ***sinônimos***

Eosinófilos: grânulos

Grânulos cristalóides

Matriz (Matrix):

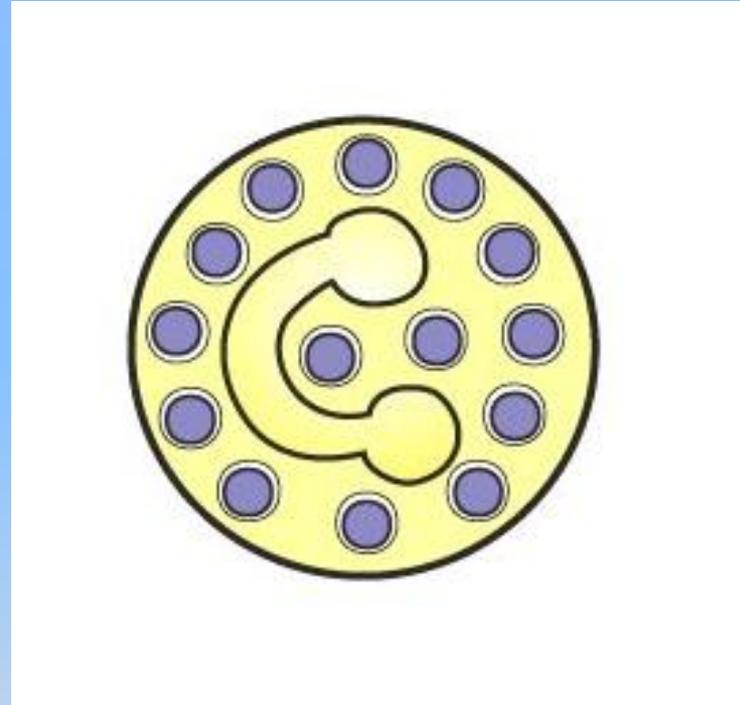
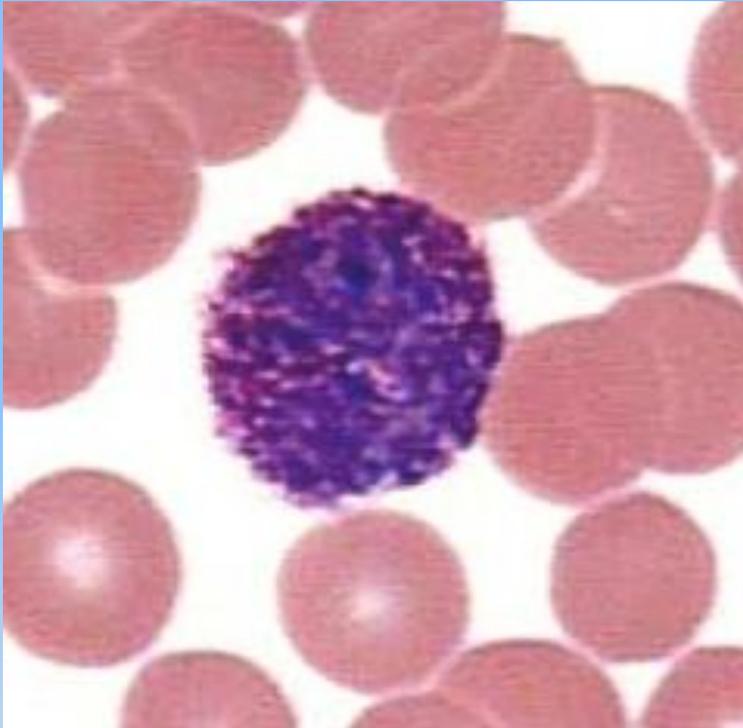
- Proteína Catiônica do Eosinófilo (ECP)
- Neurotoxina Derivada do Eosinófilo (EDN)
- Peroxidase do Eosinófilo (EPO)
- Citocinas



Centro (Core):

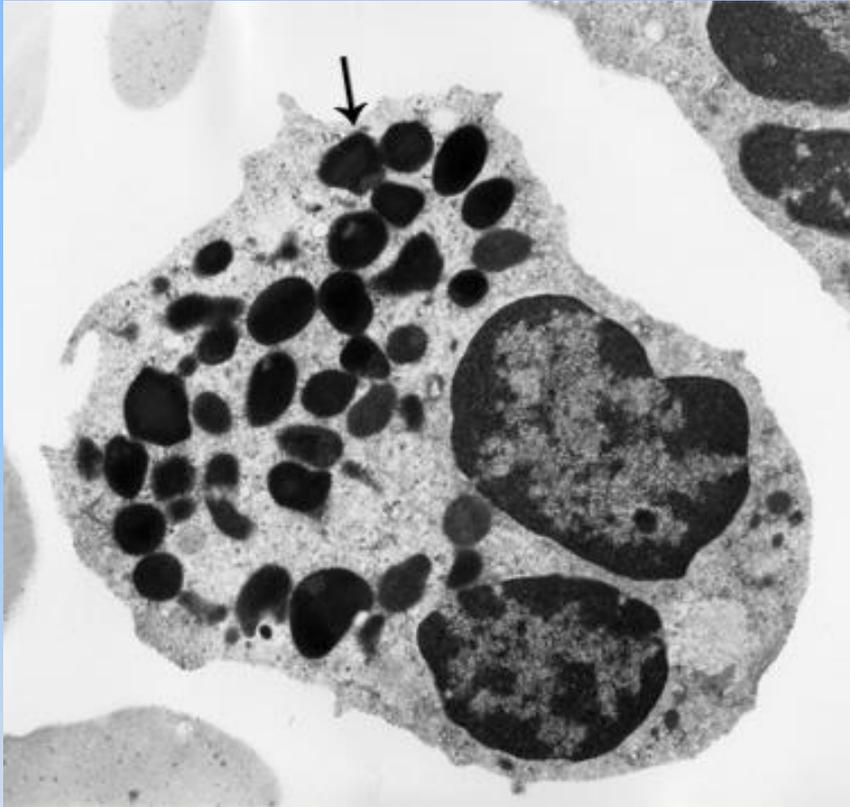
- Proteína Básica Principal (MBP)

Basófilos



- ***núcleo apresenta 2 lóbulos***
- ***0.5% das células sanguíneas***
- ***tempo de vida: dias***
- ***alergia e parasitoses (carrapatos): basofilia***

Basófilos: grânulos



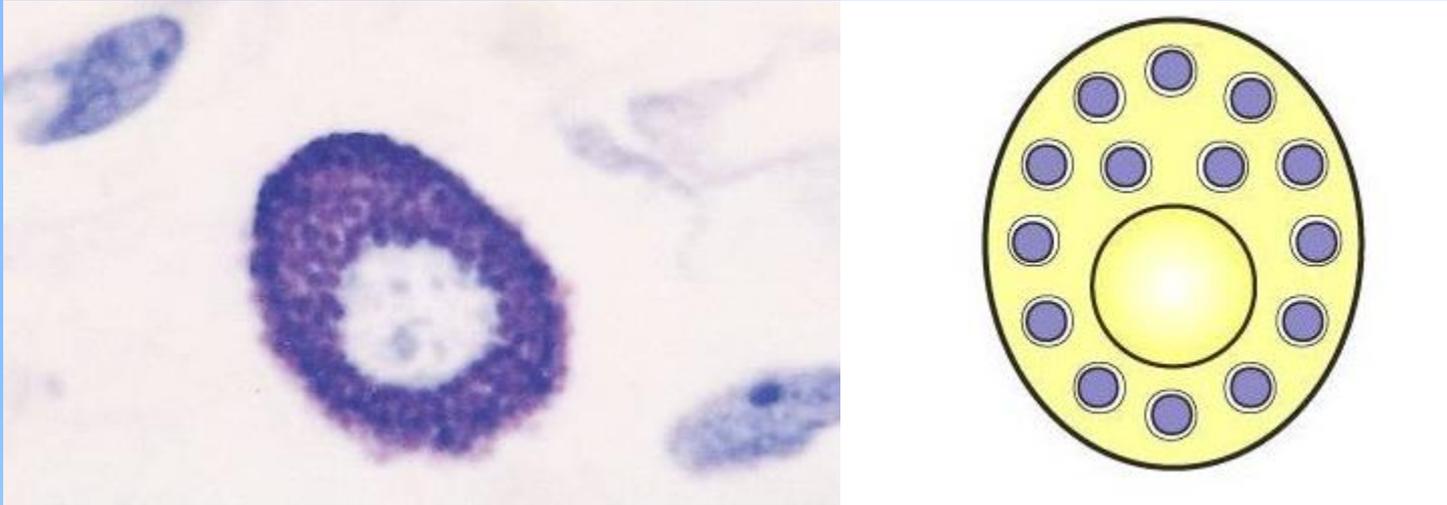
Grânulos

- ***heparina***
- ***histamina***
- ***peroxidase***
- ***citocinas***

Lichtman's Atlas of Hematology
<http://www.accessmedicine.com>

Basophil. Transmission electron micrograph. This section transected the two nuclear lobes of this characteristically bilobed cell. The distribution of euchromatin and heterochromatin is similar to that of neutrophils and eosinophils. Heterochromatin is principally condensed along inner nuclear membrane. The cytoplasmic specific granules are electron-dense and are considerably larger than those of neutrophils. At higher magnification, basophilic granules contain evenly distributed particles and sometimes membrane-like inclusions, simulating myelin figures (see arrow).

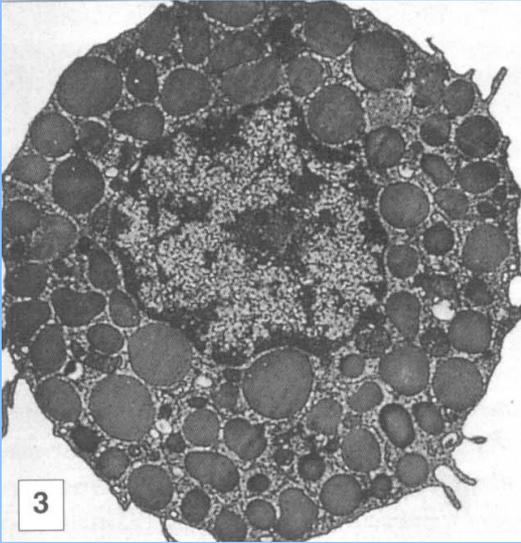
Mastócitos: introdução



Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, 6th Edition, 2005.

- ***núcleo arredondado ou em forma de feijão***
- ***precursor sanguíneo não-identificado***
- ***tempo de vida: meses***
- ***migração e diferenciação nos tecidos***
 - Vasos sanguíneos e linfáticos**
 - Tecido conjuntivo subepitelial**
 - Nervos periféricos**
 - Trato gastrointestinal**
 - Trato respiratório**
 - Trato genito-urinário**
 - Coração**

Mastócitos: grânulos e subtipos



Roitt, 4th Edicao, 1997.

Principais constituintes dos grânulos

- aminas biogênicas (vasoativas): histamina e serotonina
- serina proteases neutras: triptase e quimase
- outras enzimas: carboxipeptidase A e catepsina G
- proteoglicanas
- citocinas

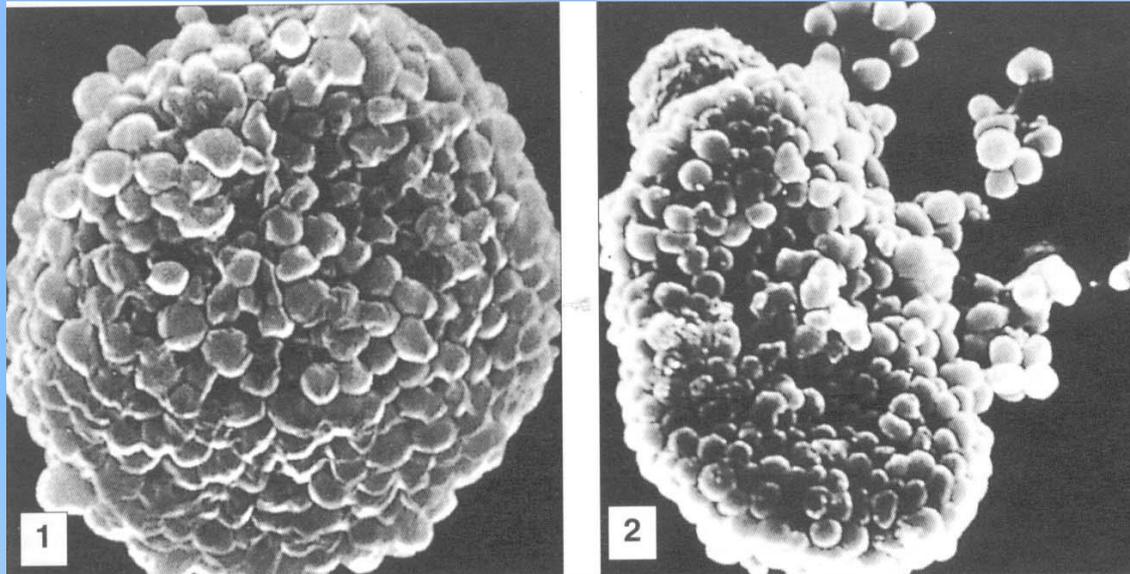
Mastócitos do tecido conjuntivo:

- pele, cavidade peritoneal, submucosa intestinal

Mastócitos das mucosas:

- alvéolos pulmonares, mucosa intestinal

Mastócitos: desgranulação

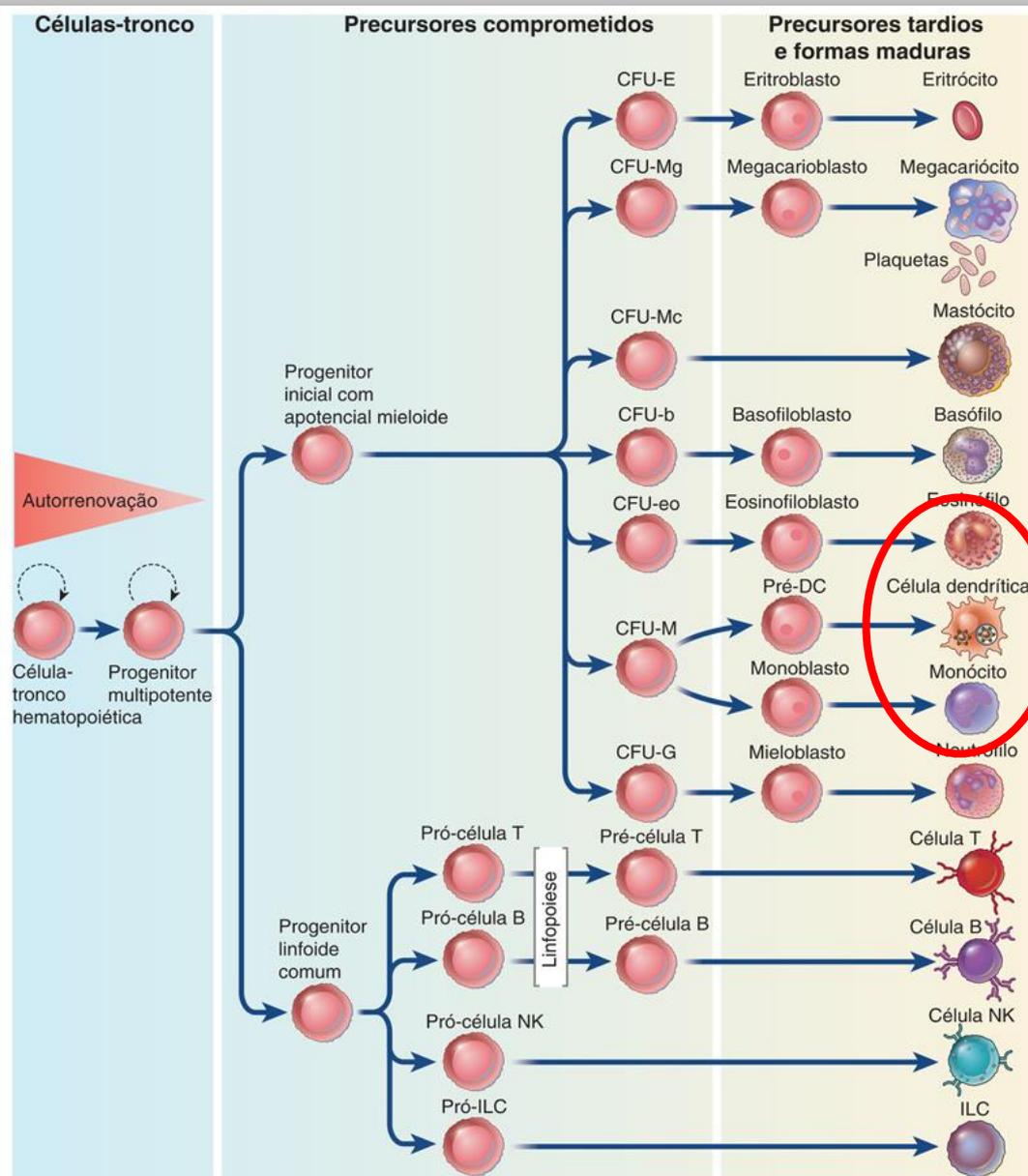


Roitt, 4th Edicao, 1997.

| Tipo | Característica | Exemplos |
|------------------------|--------------------------------------|--|
| Não Imunológica | | |
| Não Seletiva | Ruptura da membrana Dano celular | Água destilada Detergentes Estímulos físicos |
| Seletiva | Exocitose não citotóxica Ativação | C3a, C5a Ionóforo de cálcio Neuropeptídeos Citocinas Neurotransmissores Venenos, Lectinas |
| Imunológica | Seletiva/Ativação | Imunoglobulina E |

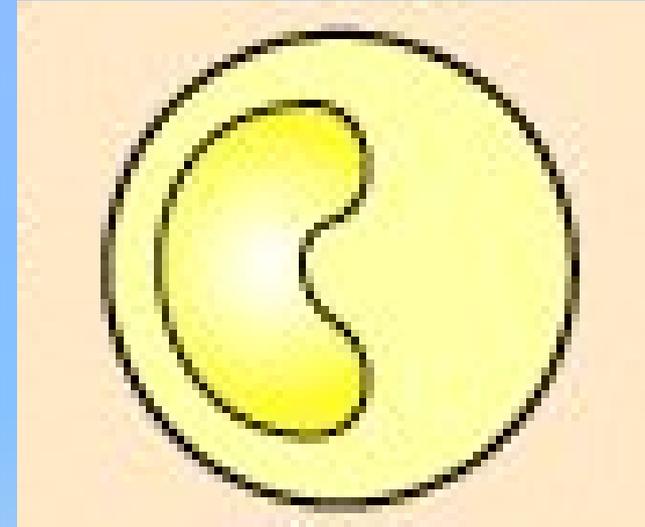
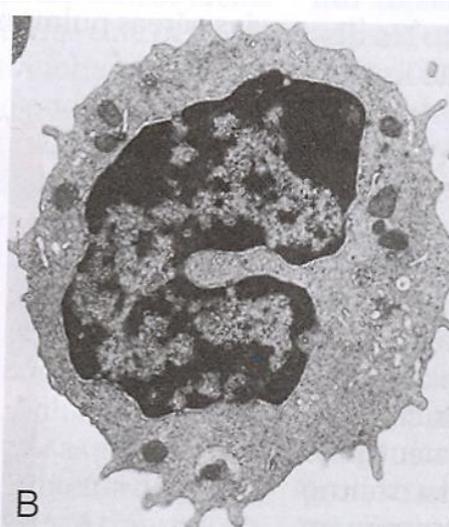
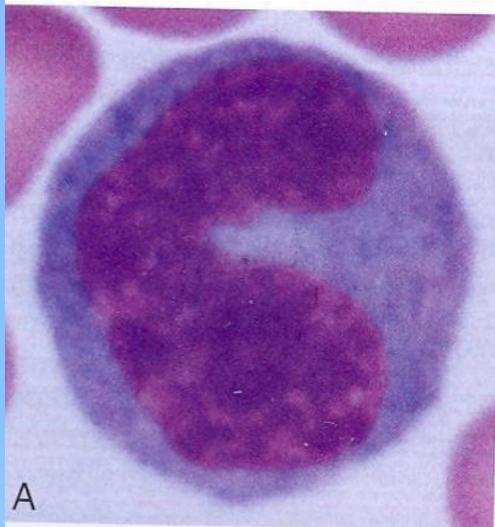
Elementos Celulares do Sangue

Linhagem Mielóide: Monócitos e Células Dendríticas



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

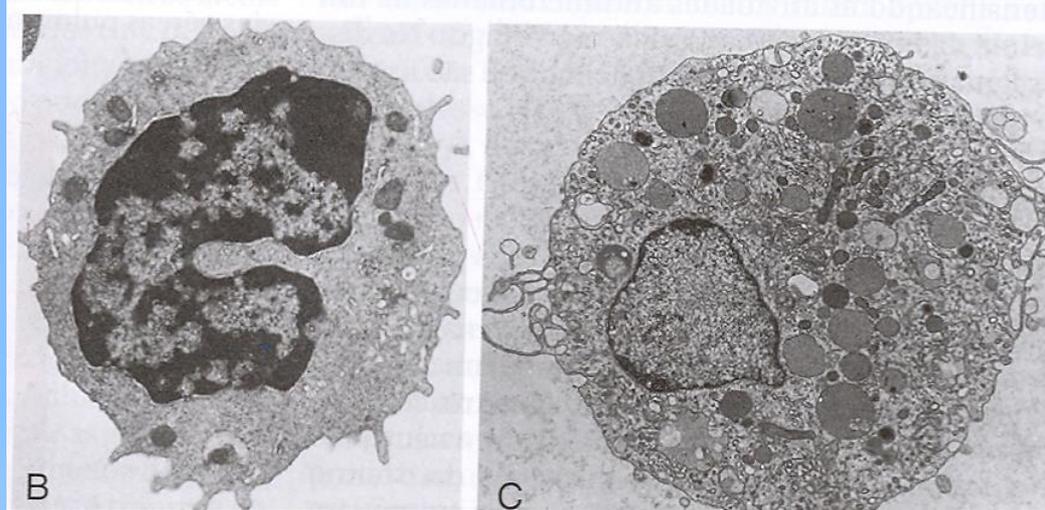
Monócitos



Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, 6th Edition, 2005.
Abbas, Lichtman, Pillai, 6a. Edição, 2008.

- **núcleo arredondado ou em forma de feijão**
- **relação núcleo-citoplasma**
- **2-10% das células sanguíneas**
- **migração e diferenciação nos tecidos: macrófagos**

Macrófagos



Abbas, Lichtman, Pillai, 6a. Edição, 2008.

- **diferentes origens**
- **fagocitose**
- **produção de radicais livres, moléculas inflamatórias e reparadoras (polarização M1 e M2)**
- **diferentes nomes:**

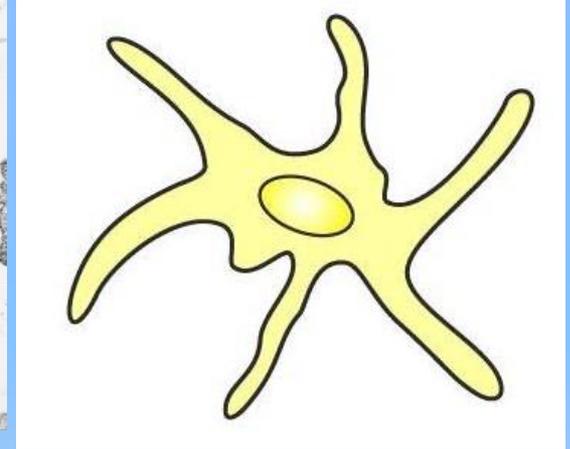
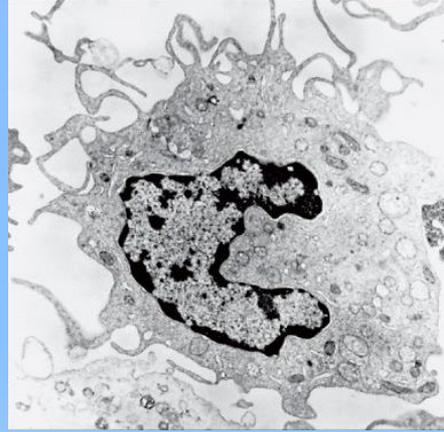
Micróglia: SNC

Células de Küpffer: fígado

Macrófagos alveolares: pulmões

Osteoclastos: ossos

Células Dendríticas

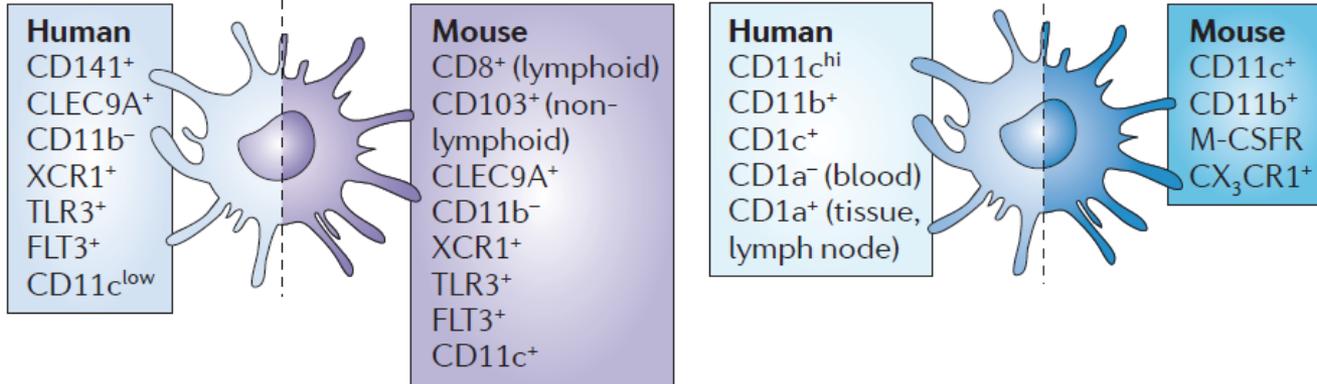


Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, 6th Edition, 2005.

- ***origem***
- ***frequência***
- ***tecidos: imaturas***
- ***migração e maturação: inflamação***
- ***função: apresentação de antígenos***

Subpopulações de Células Dendríticas

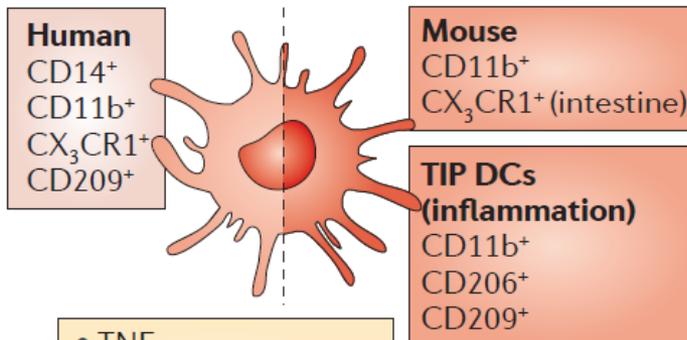
Myeloid DCs



- MHC class I-restricted antigens
- Cross-presentation
- CD8⁺ T cell responses

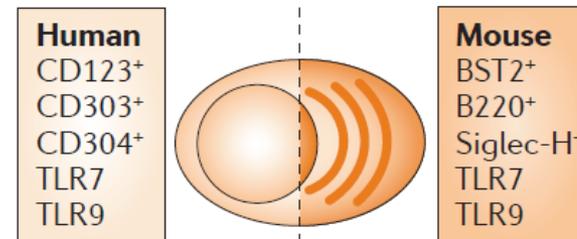
- MHC class II-restricted antigens
- CD4⁺ T cell responses

Monocyte-derived DCs



- TNF
- iNOS
- Bacterial antigens
- Secondary immune responses

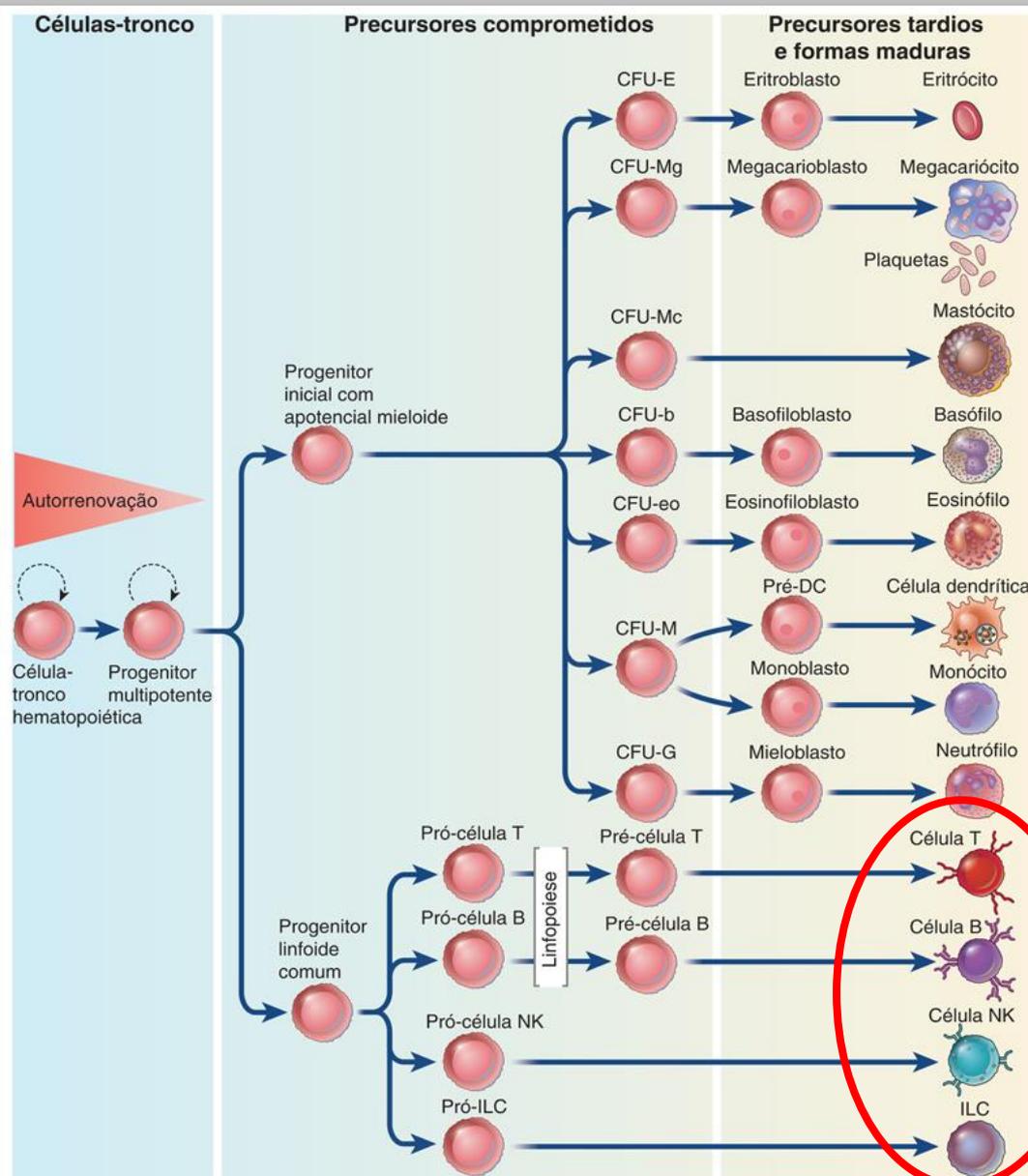
Plasmacytoid DCs



- Type I interferons
- Durable memory responses

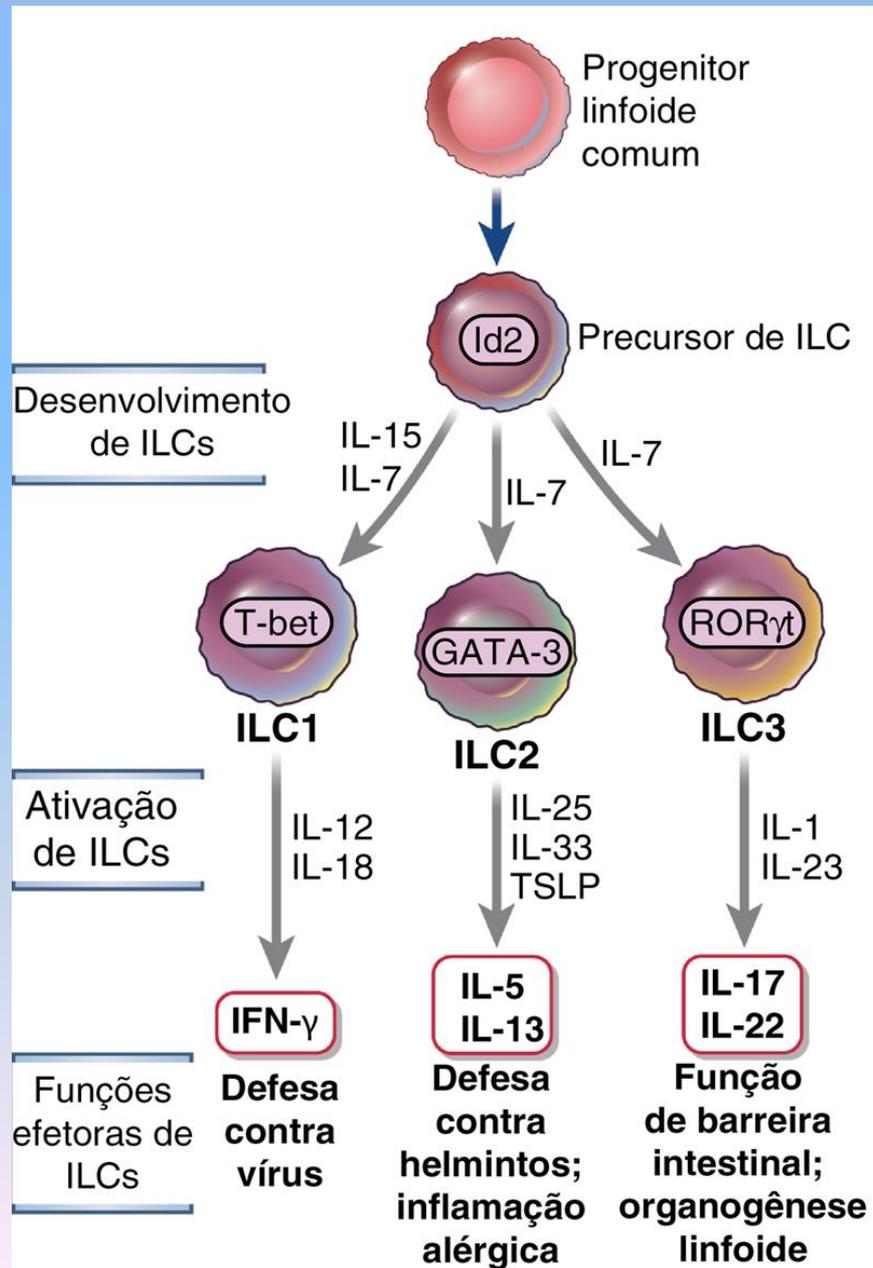
Elementos Celulares do Sangue

Linhagem Linfoide: Linfócitos, Células NK e ILCs

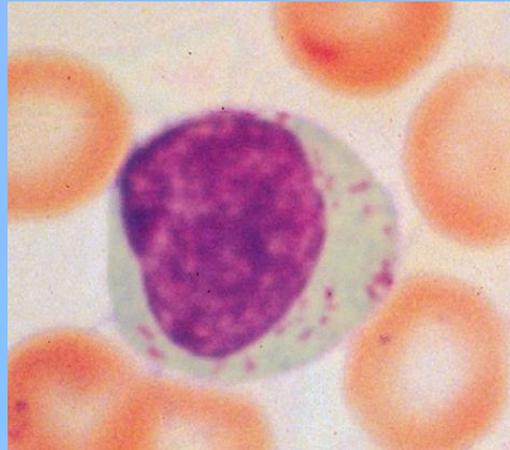
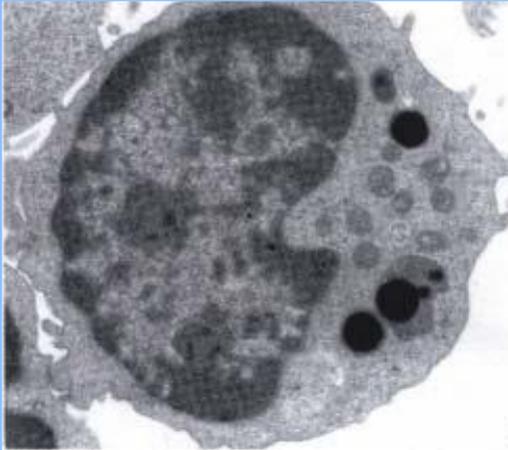


Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Células Linfoides Inatas (ILCs)

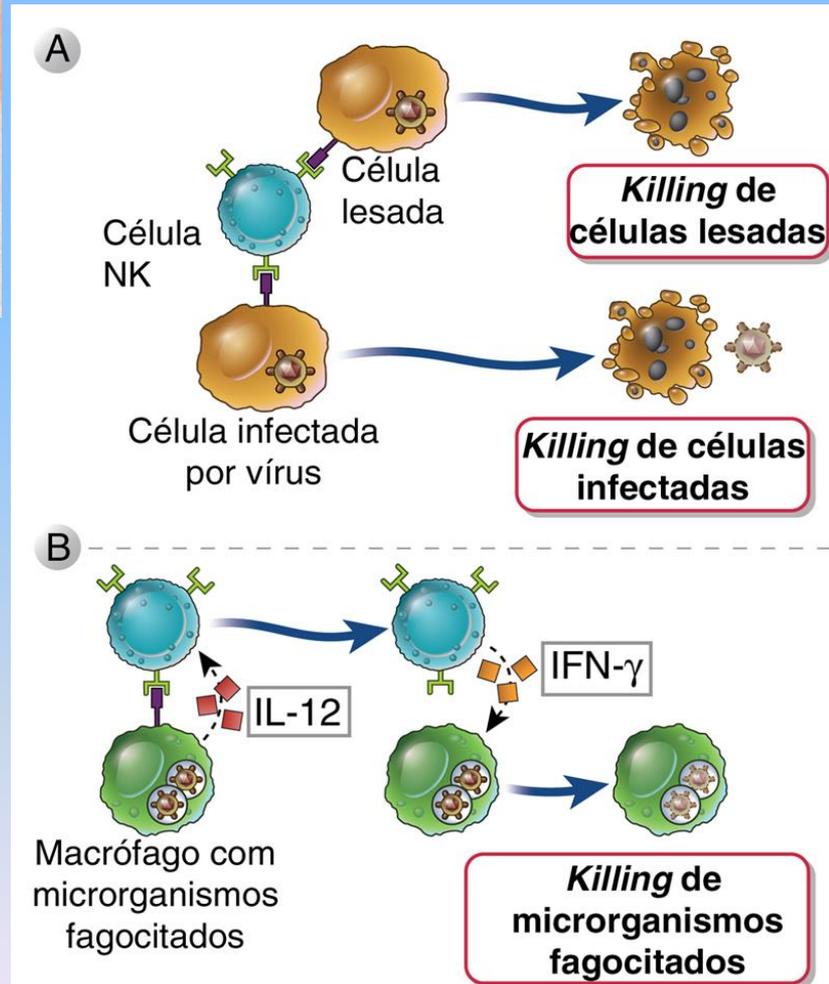


Células Natural Killer (NK)



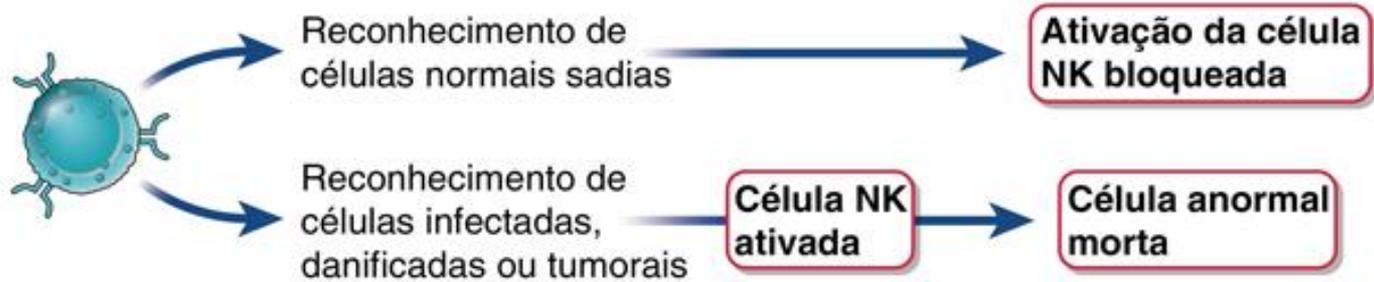
Funções:

- **Produção de citocinas (ILC1?)**
- **Citotoxicidade**
- **Vigilância imunológica**

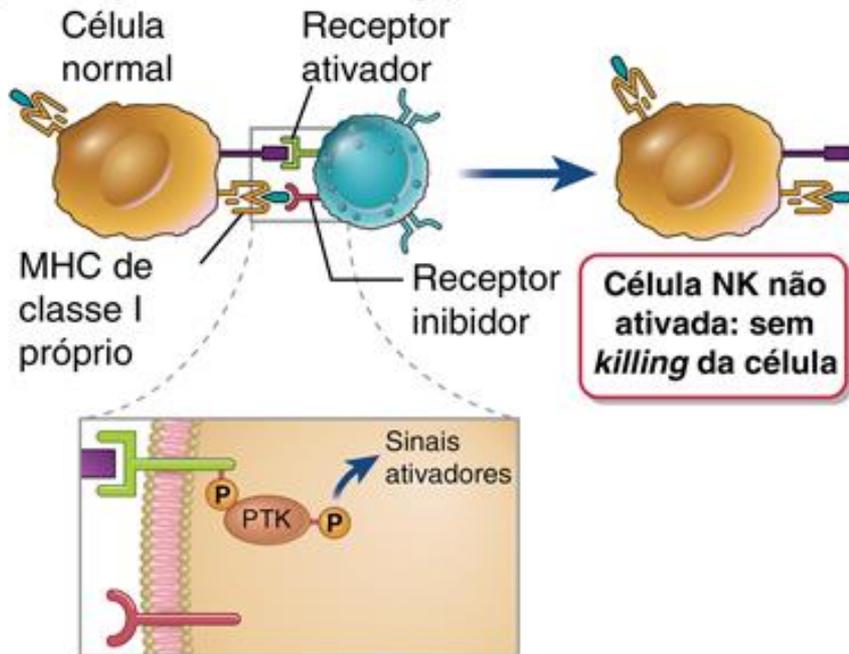


Células NK: mecanismo de ação

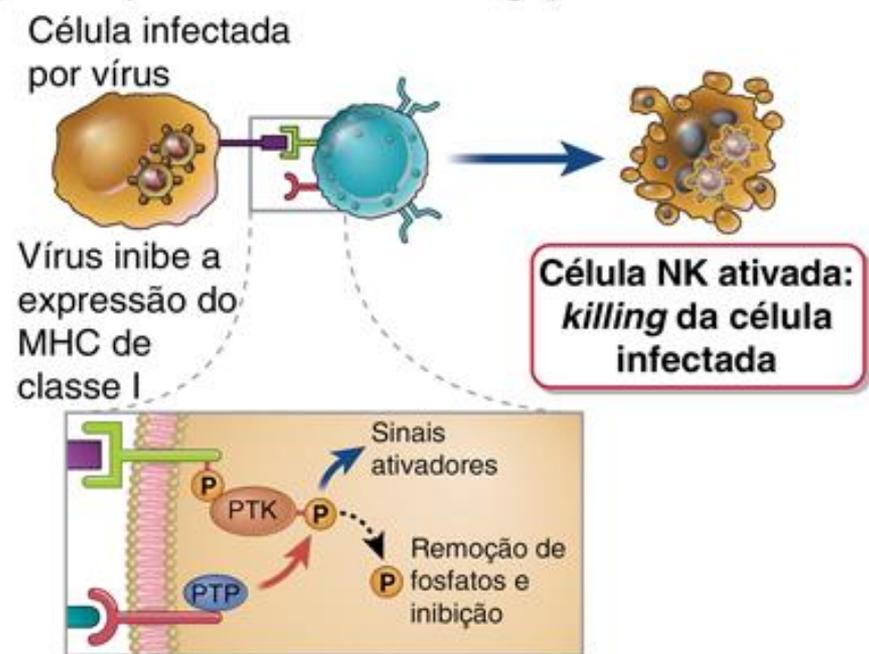
A Visão geral da ativação da célula NK



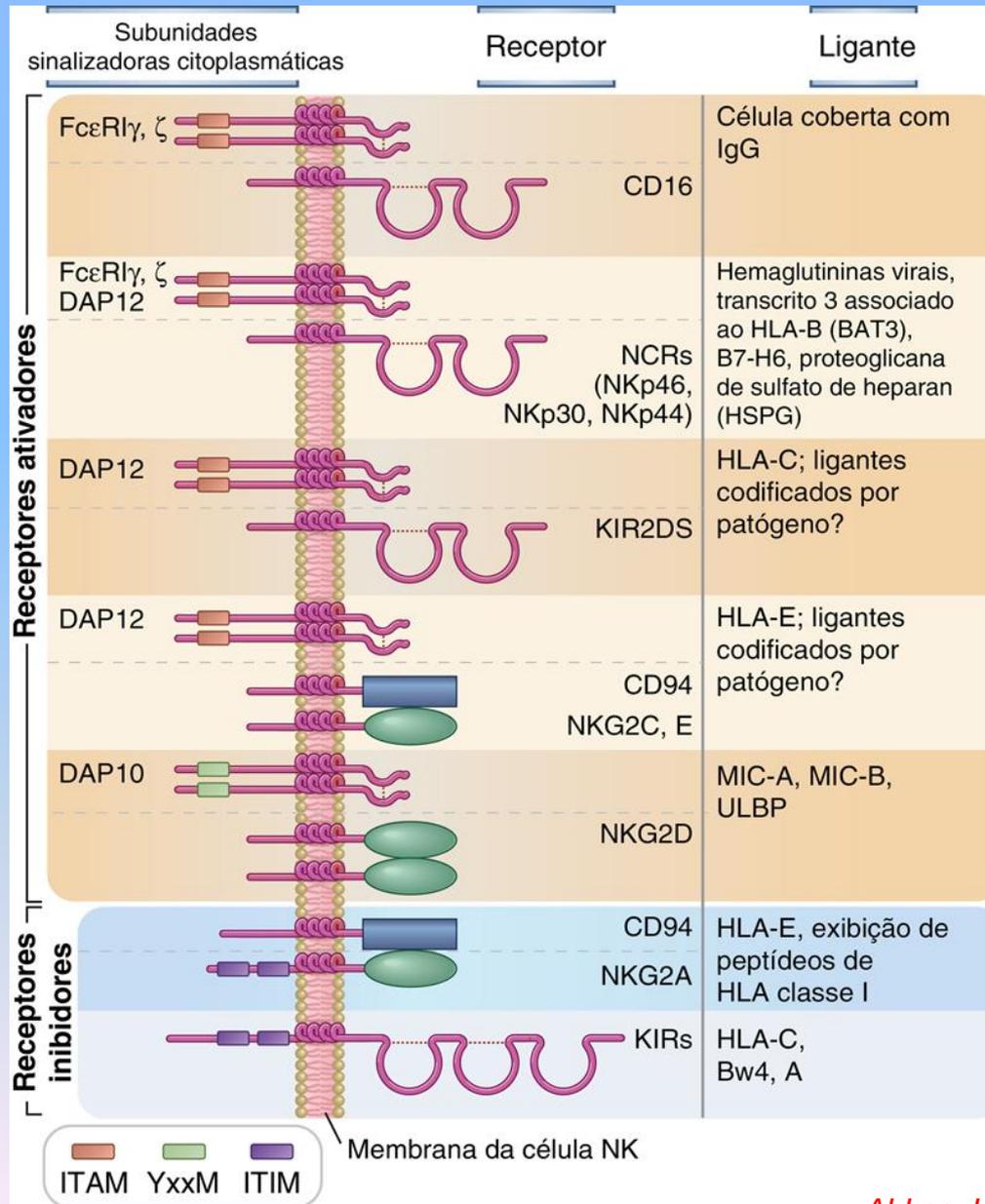
B Receptor inibidor engajado



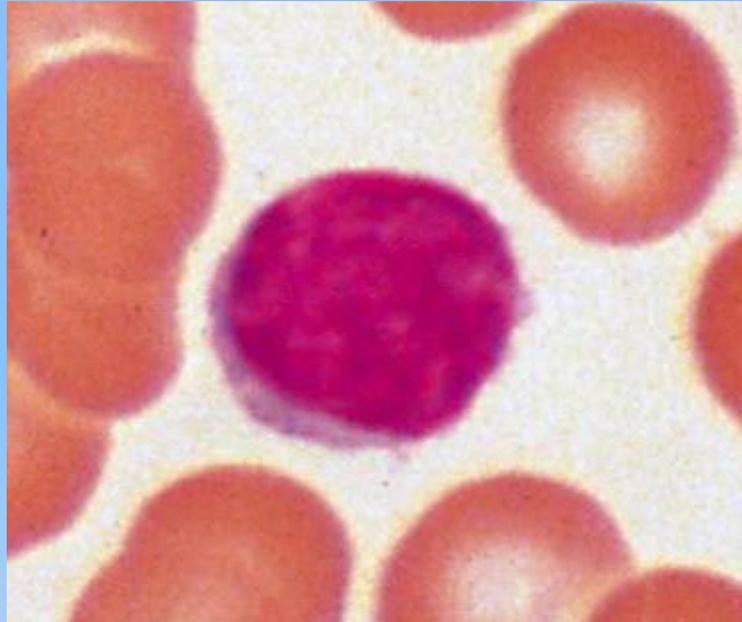
C Receptor inibidor não engajado



Células NK: receptores de ativação e inibição

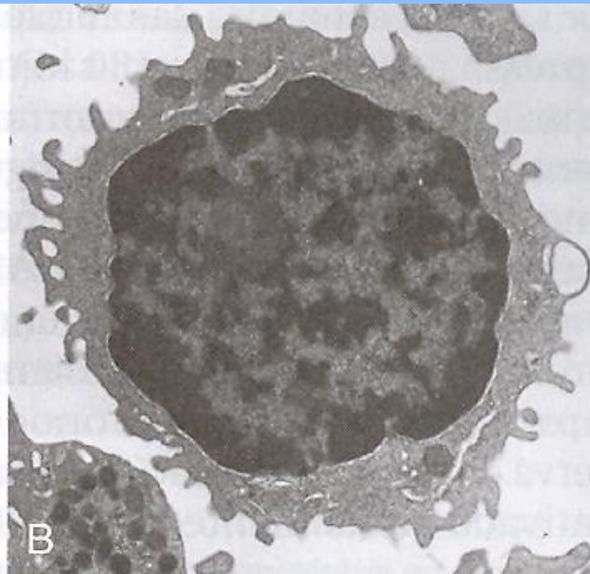
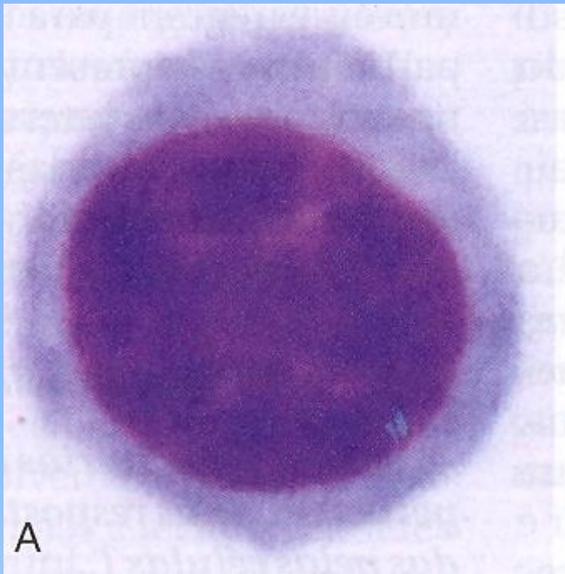


Linfócitos



- ***núcleo arredondado***
- ***relação núcleo-citoplasma***
- ***20-40% das células sanguíneas***
- ***seleção e maturação nos órgãos linfóides primários***

Linfócitos T



- origem e maturação

- subpopulações:

Linfócitos T $\gamma\delta$

Linfócitos T $\alpha\beta$

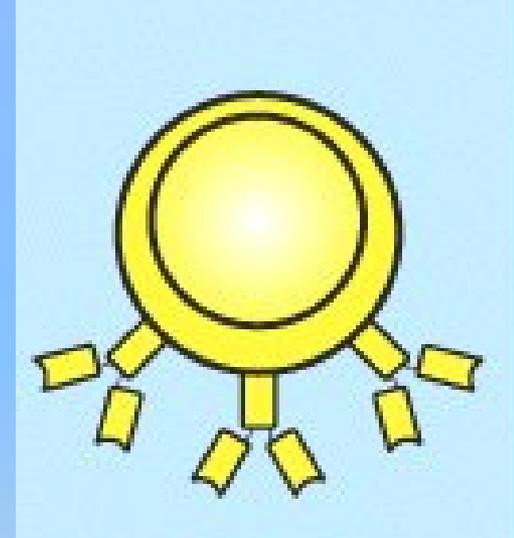
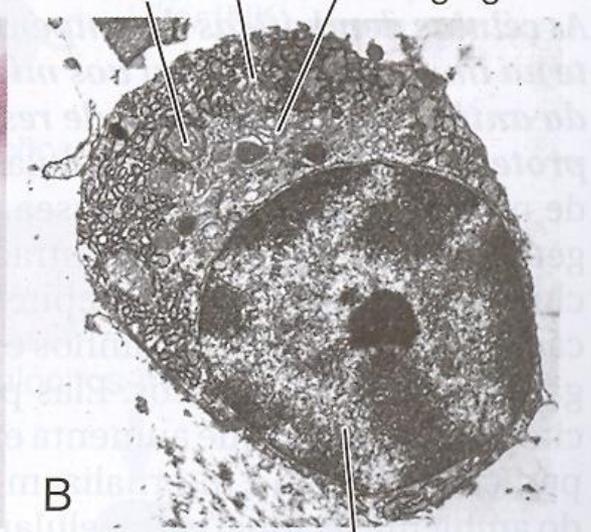
Linfócitos T auxiliares

Linfócitos T citotóxicos

Linfócitos T reguladores

- funções: não reconhecem antígenos diretamente

Linfócitos B



- origem e maturação

- subpopulações:

Células B1 ou B naturais

Células B2 ou foliculares

Células B da zona marginal (BZM)

- produção de anticorpos: plasmócitos

- outras funções: APC, secreção de citocinas

Leucograma

Valores de Referência para Adultos

Leucometria global:

- 4000 a 11000 células/mm³

Contagem diferencial:

- Neutrófilos: 40 a 70% (1600 a 7700)***
- Eosinófilos: 1 a 5 % (40 a 550)***
- Basófilos: 0 a 1% (0 a 110)***
- Linfócitos: 20 a 40% (1000 a 4400)***
- Monócitos: 2 a 10% (80 a 1100)***

Fármacos e Medicamentos

- **G-CSF (filgrastima/lenograstima) e GM-CSF (molgramostima):**
 - Câncer (após quimioterapia)
 - Transplante de medula
 - Anemia aplástica
 - Síndromes mielodisplásicas
 - Neutropenias (doses terapêuticas diminuídas e aumento do risco de infecção)
 - Sepses neonatais
 - Neutropenia por toxemia gravídica (mães hipertensas)
 - Neutropenias congênitas raras
 - Neutropenia associada à AIDS
 - Melhora da função neutrofílica

- **Eritropoetina (expres, hemax, hemoprex, recormon)**
 - Anemia da prematuridade
 - Anemia da AIDS
 - Anemia da insuficiência renal crônica (pacientes sob diálise)
 - Anemia do câncer
 - Outras Anemias

- **Trombopoetina (eltrombopag olamina, revolade)**
 - Trombocitopenia neonatal
 - Púrpura trombocitopênica imune (idiopática)
 - Tratamento com corticóides
 - Esplenectomia

Tecidos e Órgãos Linfóides

Órgãos Linfóides Primários (Centrais ou Geradores)

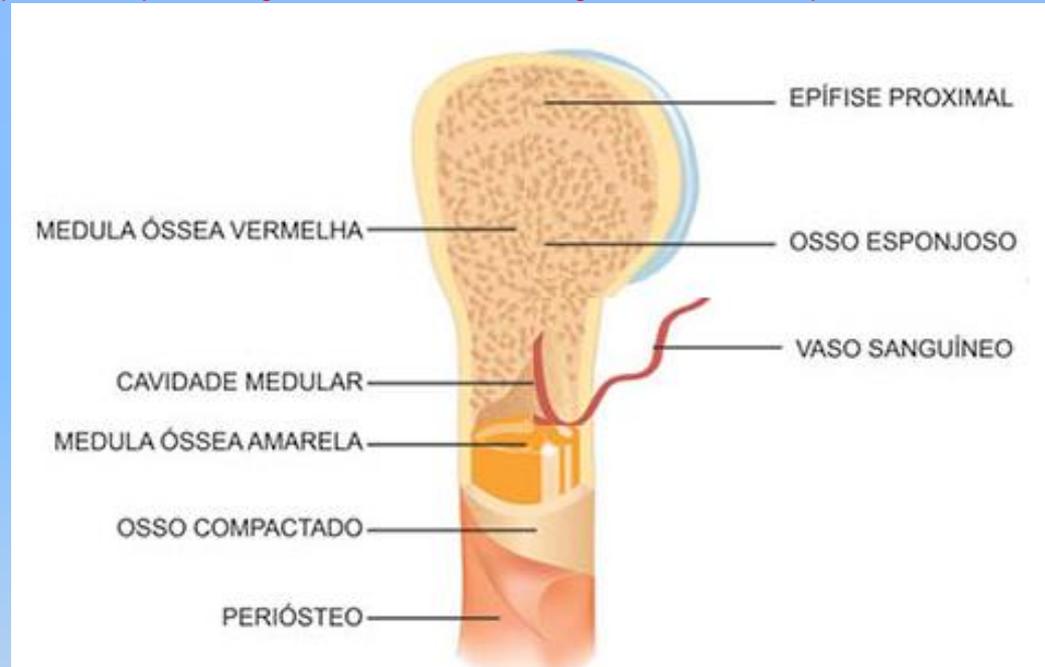
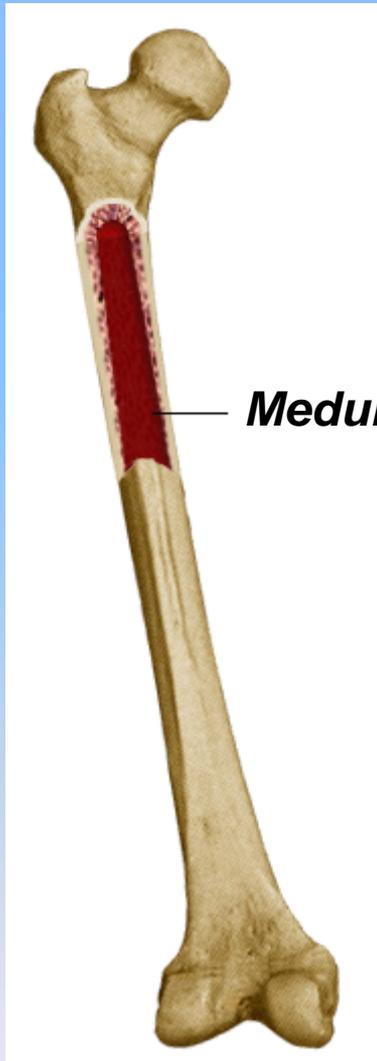
- Medula Óssea
- Timo

Órgãos Linfóides Secundários (Periféricos)

- Baço
- Linfonodos
- Tecido Linfóide Associado às Mucosas

Medula Óssea

Adaptado de: <http://aureliaguilherme.com.br/boavida/guia-de-saude/transplante-de-medula-ossea/>



Bone Marrow at Eastern Standard (Boston)



Onde comer?

ATTIMO

Onde r. Diogo Jácome, 341, V. N. Conceição, tel.  (11) 5054-9999 

O quê músculo de boi, tutano e purê de batata-doce roxa (R\$ 72)

EPICE

Onde r. Haddock Lobo, 1.002, Cerq. César, tel.  (11) 3062-0866 

O quê Mandioquinha, tutano, suco de agrião e avelã (R\$ 20)

ICI BISTRÔ

Onde r. Pará, 36, Consolação, tel.  (11) 3257-4064 

O quê Tutano, salada de salsinha e brioche (R\$ 29)

TUJU

Onde r. Fradique Coutinho, 1.248, Vila Madalena, tel.  (11) 2691-5548 

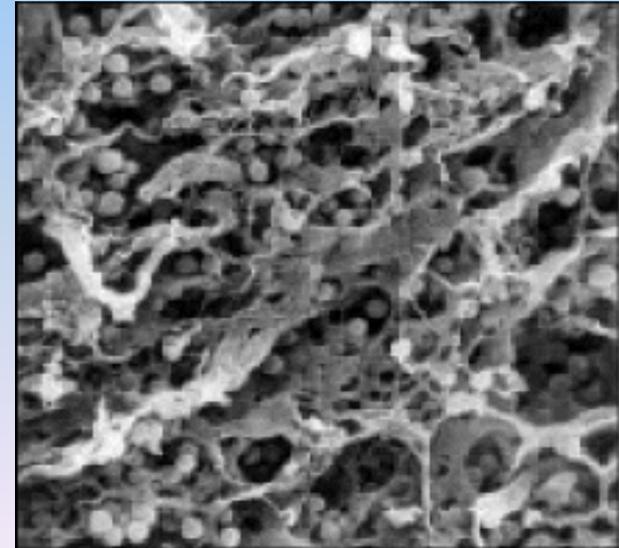
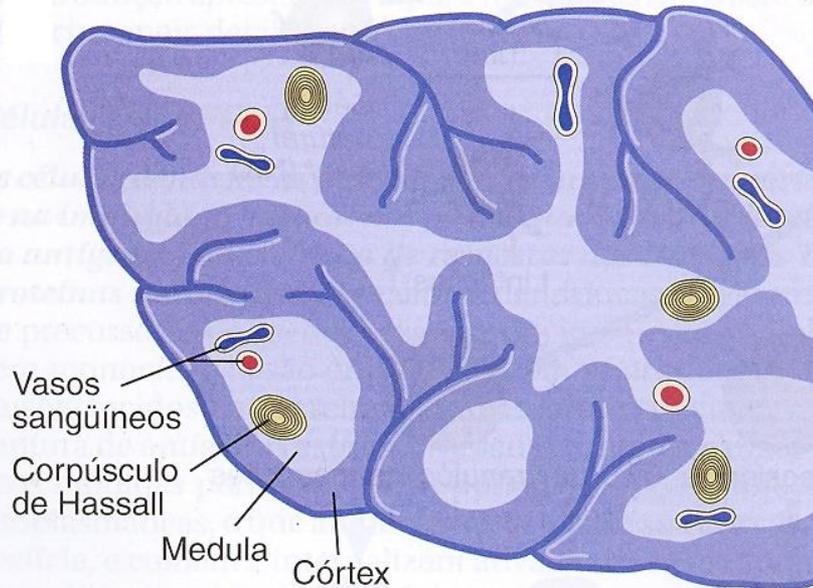
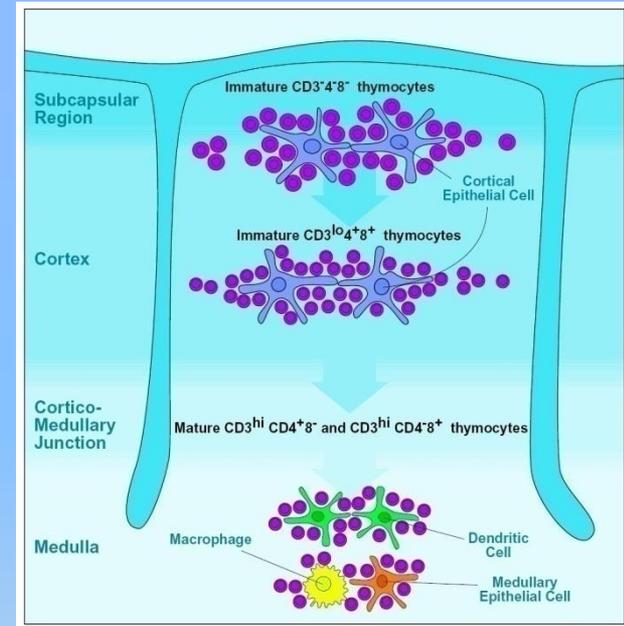
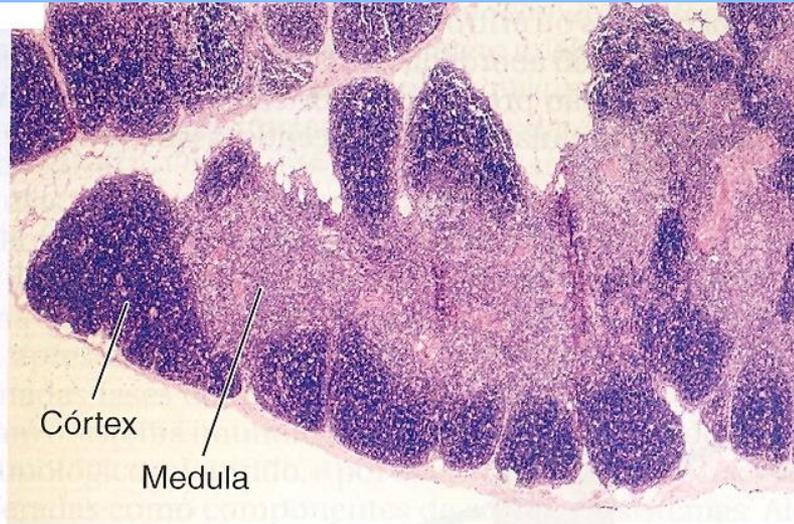
O quê bruschetta de tutano com beldroega (R\$ 18)

Z-DELI SANDWICH SHOP

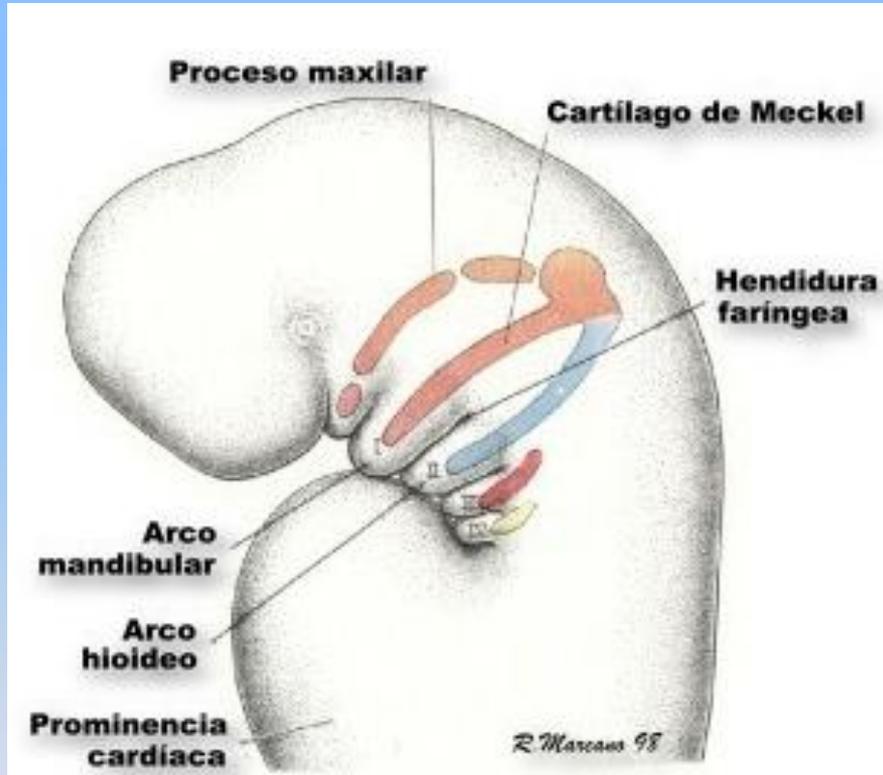
Onde r. Francisco Leitão, 16, Pinheiros, tel.  (11) 2305-2200 

O quê Black Burger (hambúrguer, molho rôti e tutano, R\$ 28)

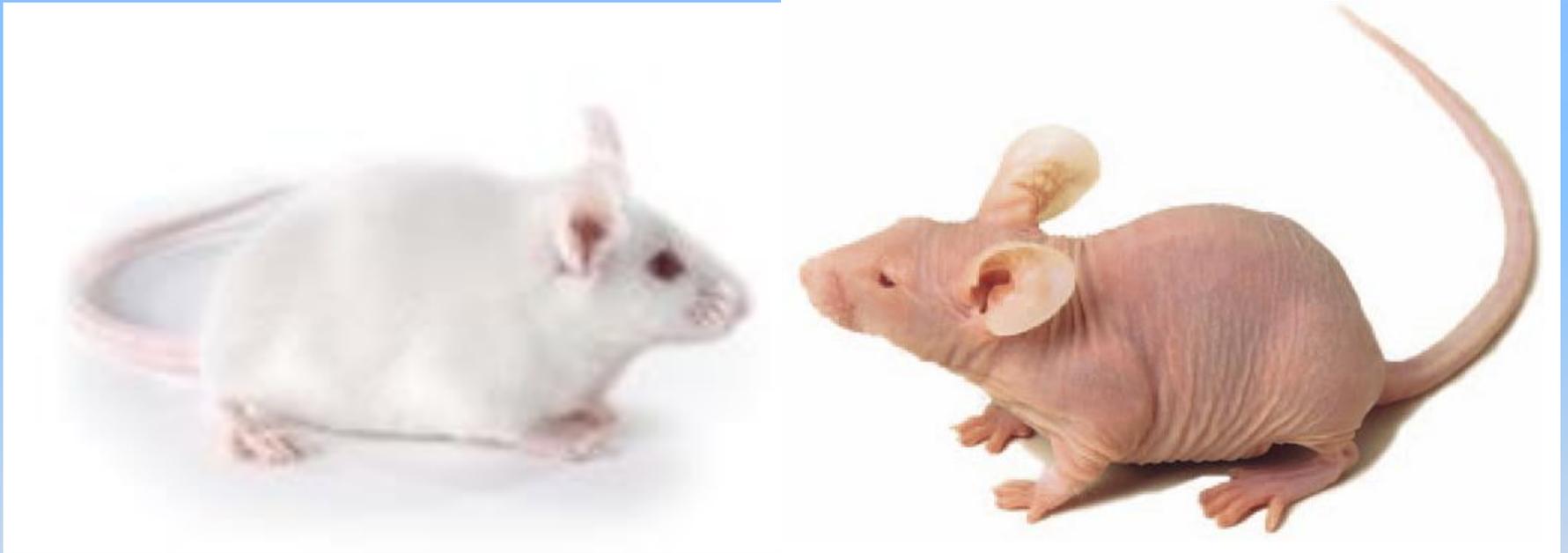
Timo: anatomia e histologia



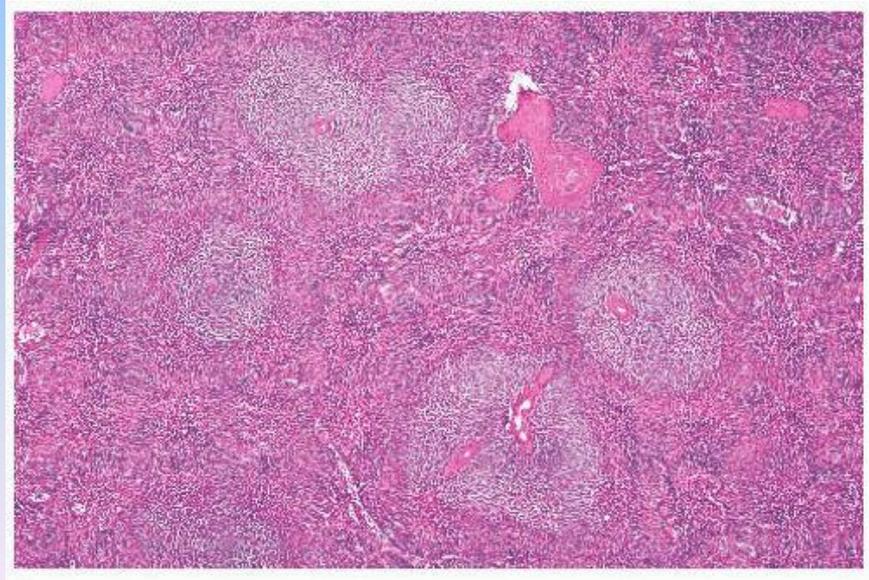
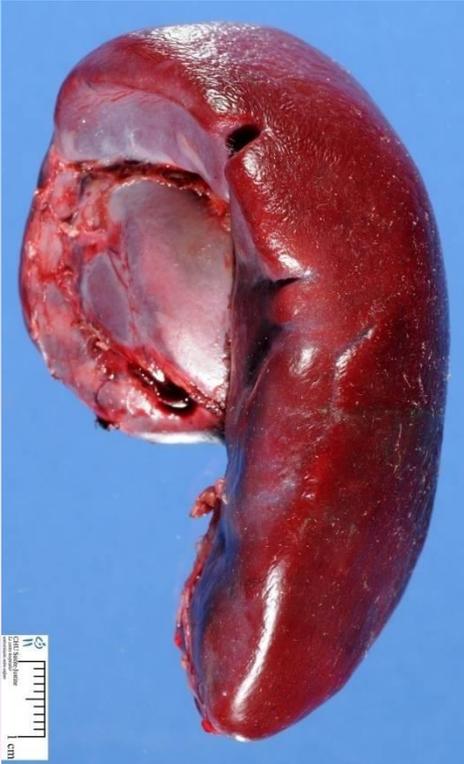
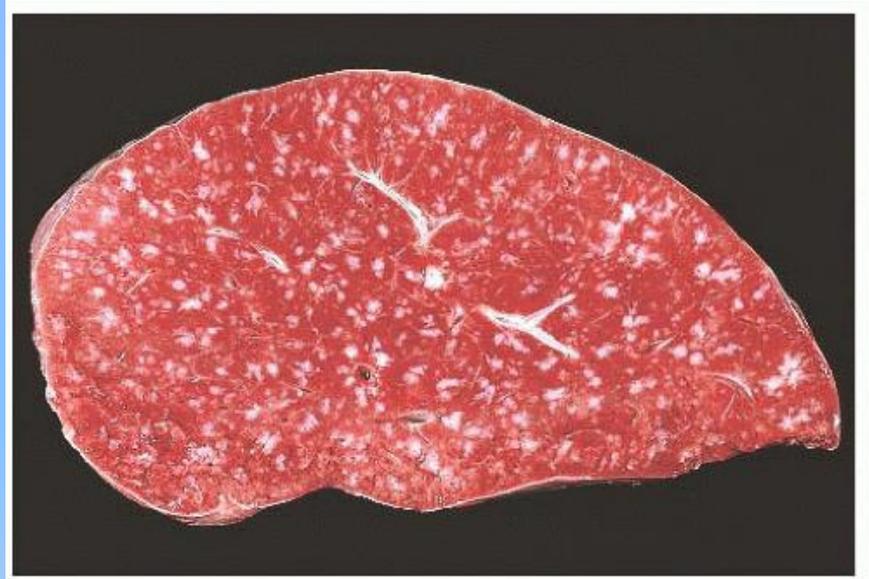
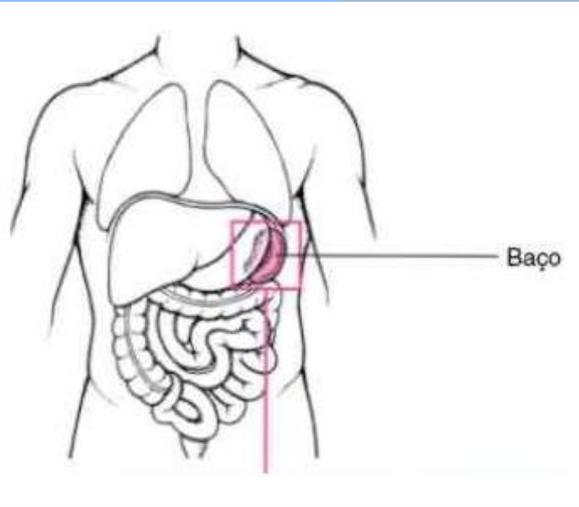
Síndrome DiGeorge



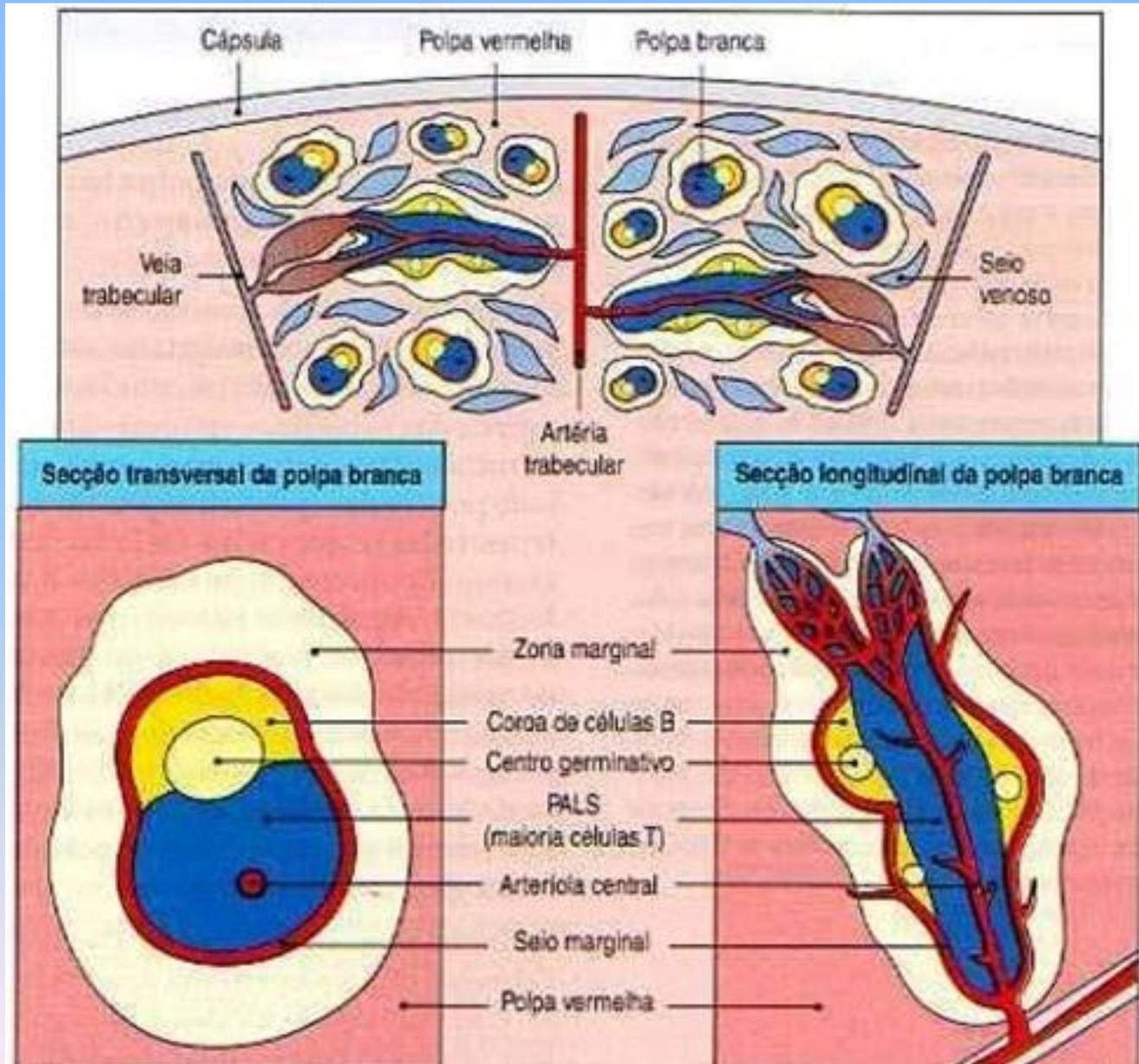
Camundongos “nude”



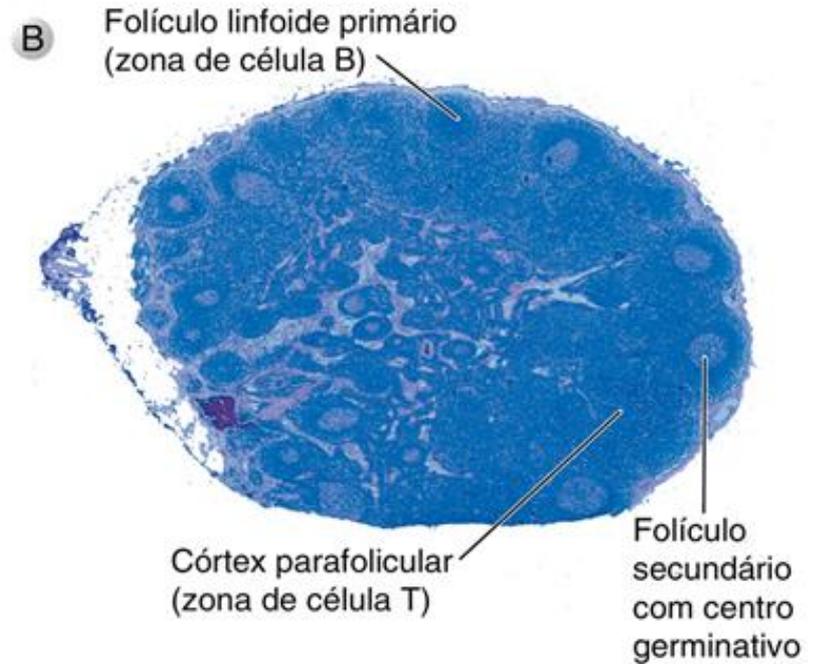
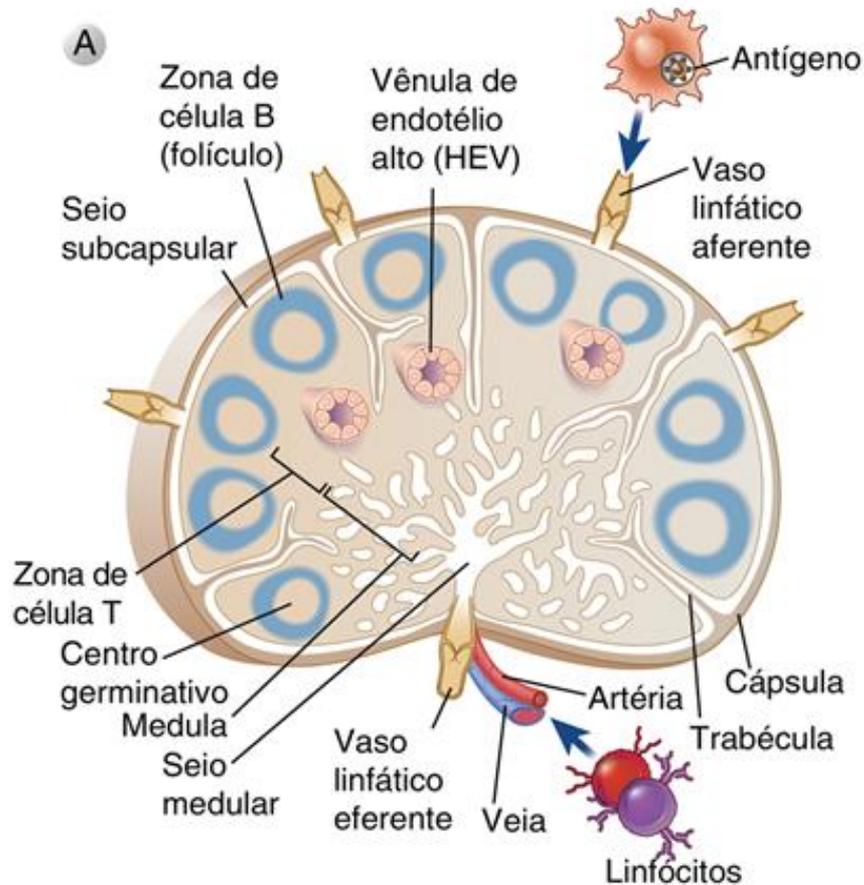
Baço



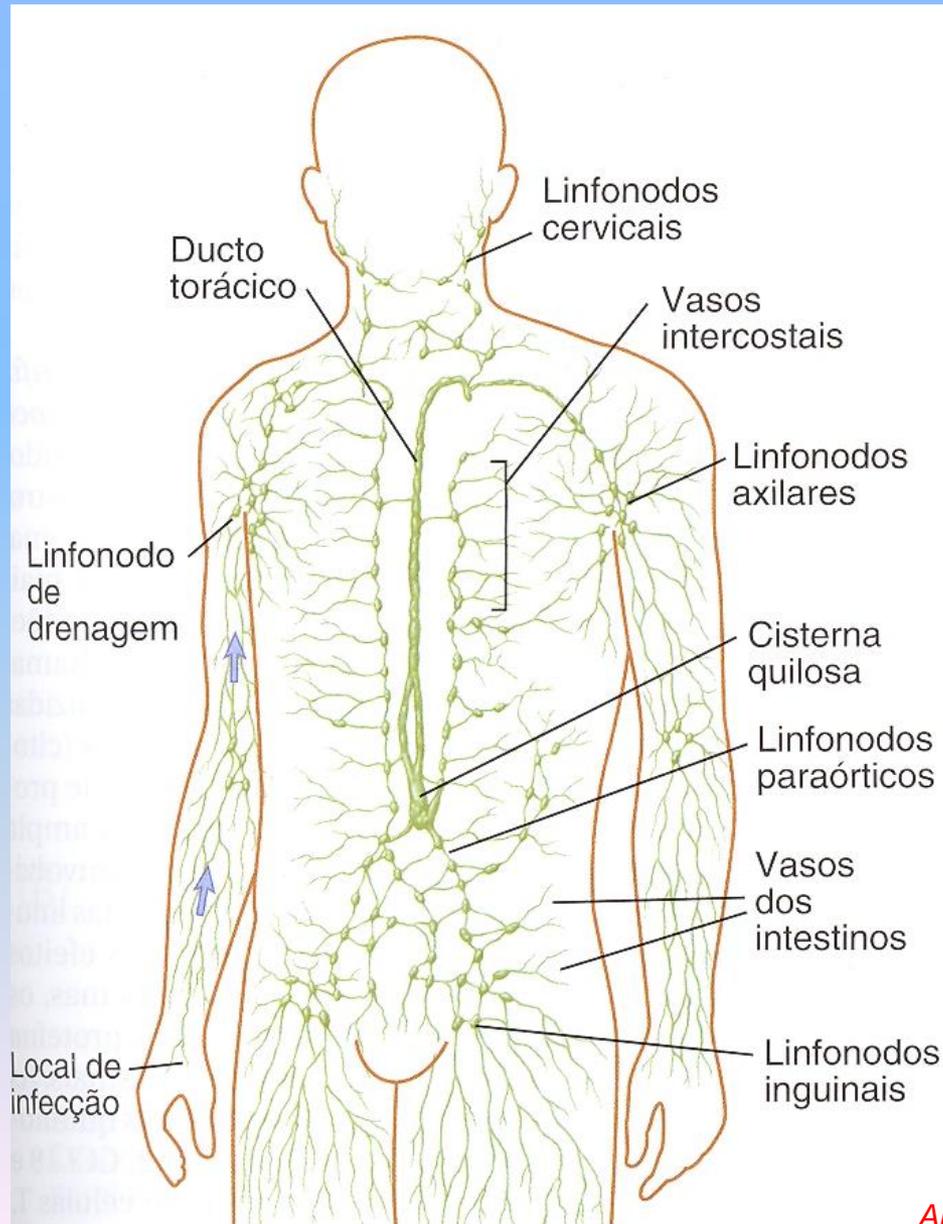
Baço



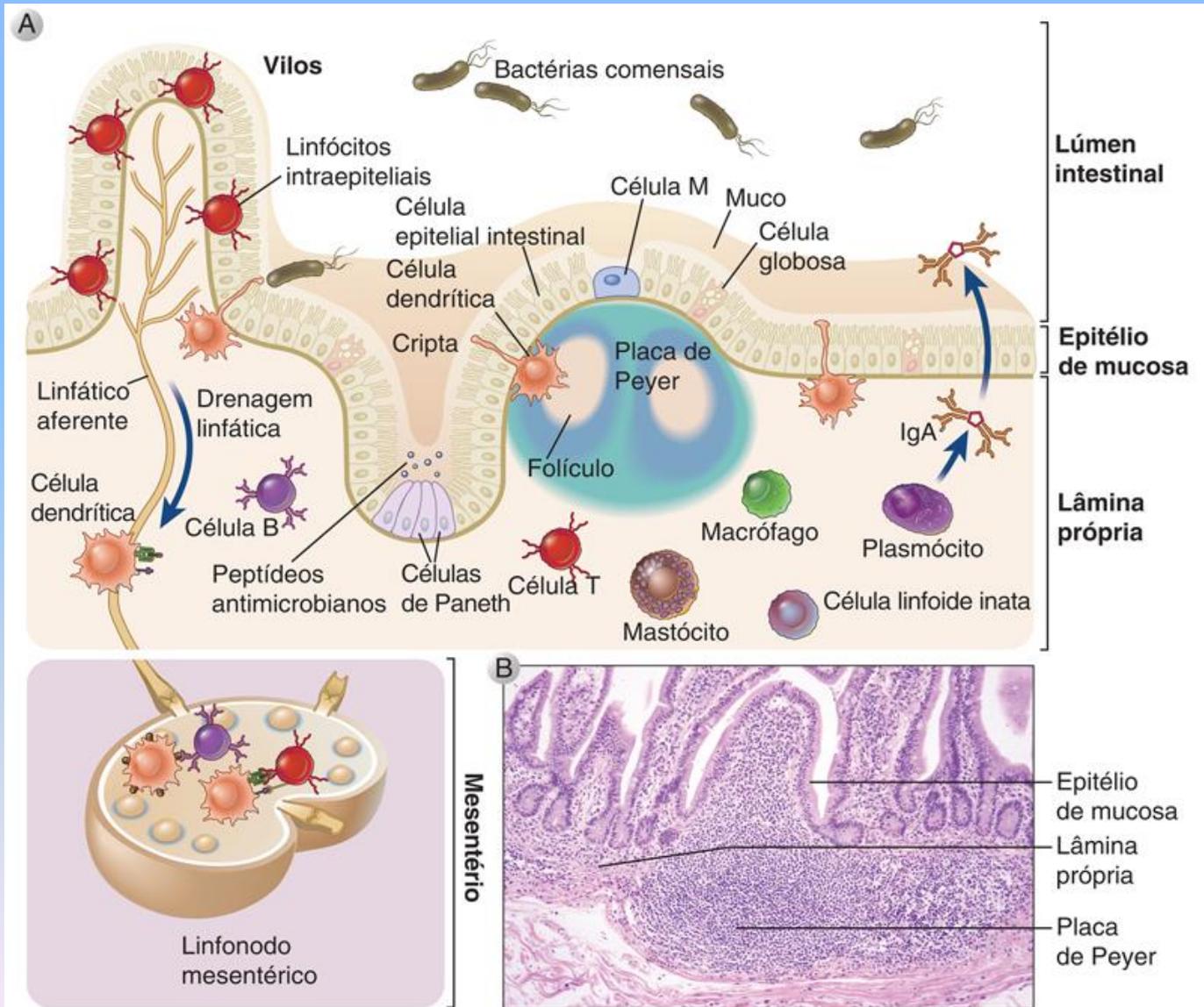
Linfonodos: estrutura



Rede Linfática



Tecidos Linfóides Associados à Mucosa (MALT) Intestino (GALT)/Nasal (NALT)/Brônquios (BALT)



***Tecidos Linfóides Associados
à Mucosa (MALT)
Intestino (GALT)/Nasal (NALT)/Brônquios (BALT)***

