



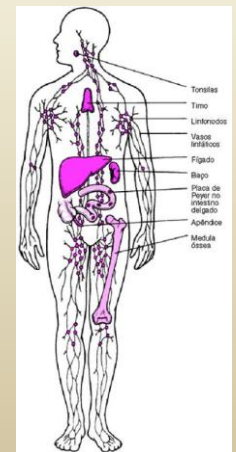
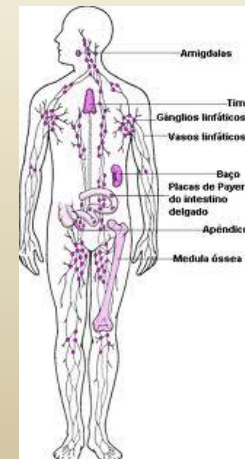
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Bioquímica e Imunologia

Células, tecidos e arquitetura funcional do Sistema Imune

Daniela Carlos Sartori

danicar@usp.br

16/03/2023



Tópicos

1) Células do Sistema Imune

- Morfologia, organização e função

2) Órgãos linfóides primários ou geradores

2.1) Medula Óssea

2.2) Timo

3) Órgãos linfóides secundários ou periféricos

3.1) Sistema Linfático

3.2) Linfonodo

3.3) Baço

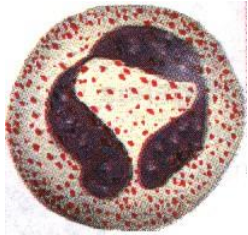
3.4) Vias e Mecanismos da Recirculação e *Homing* de Linfócitos

4) Tecido adiposo branco (Obesidade)

Células do Sistema Imune

- **Imunidade Inata:**
 - Fagócitos (neutrófilos e macrófagos)
 - Células Dendríticas
 - Mastócitos e Basófilos
 - Eosinófilos
- **Imunidade Adaptativa:**
 - Linfócitos B
 - Linfócitos T

	Número Médio por Microlitro	Variação Normal
Células brancas sanguíneas (leucócitos)	7400	4.500-11.000
Neutrófilos	4400	1.800-7.700
Eosinófilos	200	0-450
Basófilos	40	0-200
Linfócitos	2500	1.000-4.800
Monócitos	300	0-800



NEUTRÓFILO

CARACTERÍSTICA

Leucócito Polimorfonuclear.

Grânulos: lisozima, colagenase, elastase e defensinas (peptídeos antimicrobianos).

60-70% dos leucócitos e meia-vida de 6h.

FUNÇÕES

Reconhecimento, e fagocitose

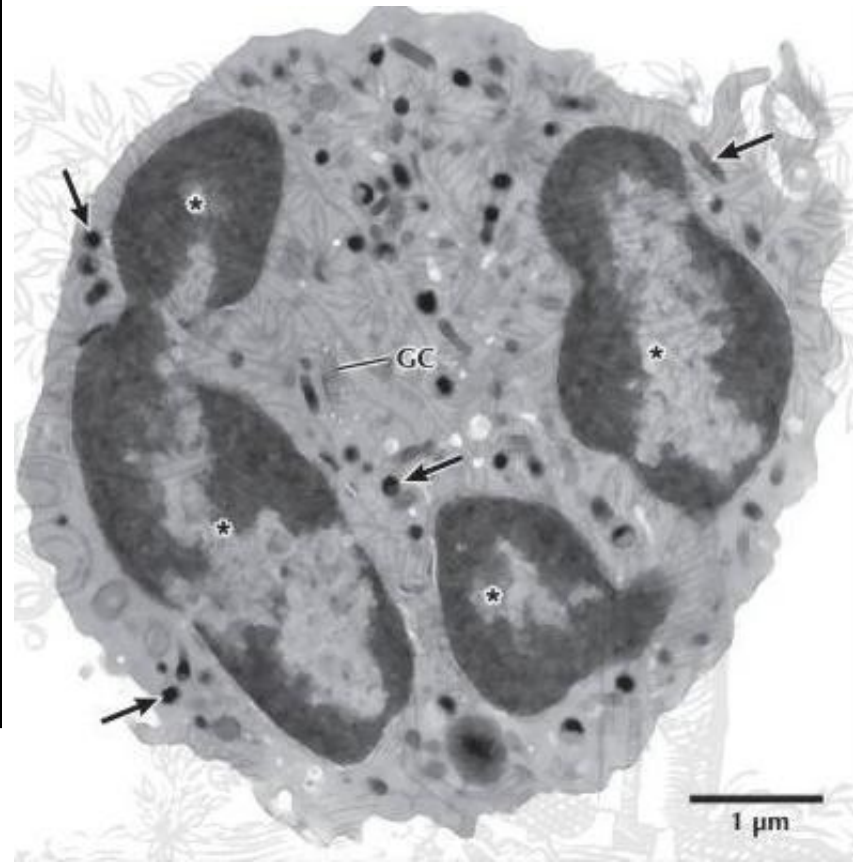
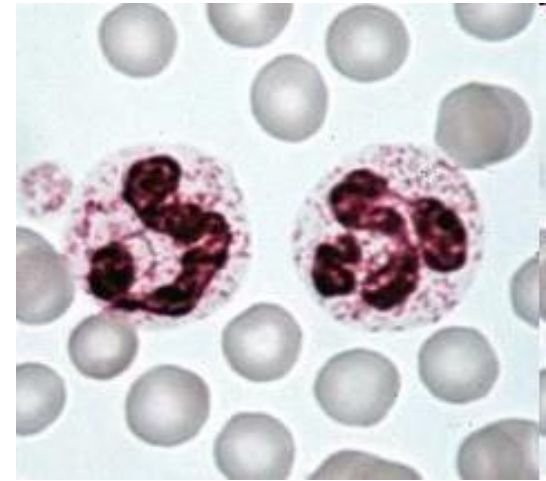
Fases iniciais da resposta inflamatória

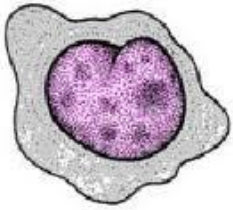
Desgranulação e destruição dos microrganismos (intracelular)

LOCAL

Sangue

Recrutados para os sítios infecciosos.





MACRÓFAGO

CARACTERÍSTICA

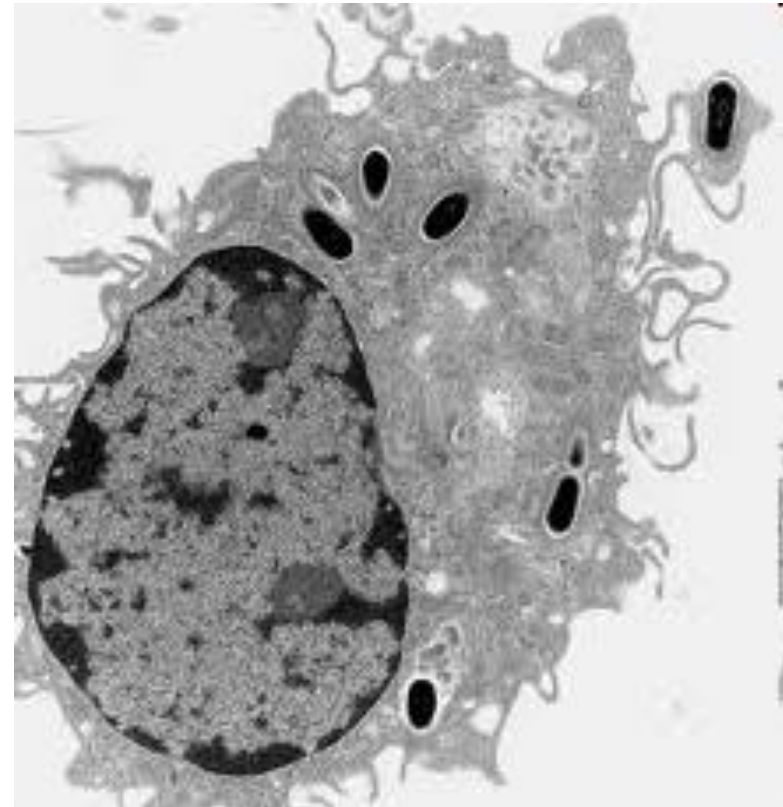
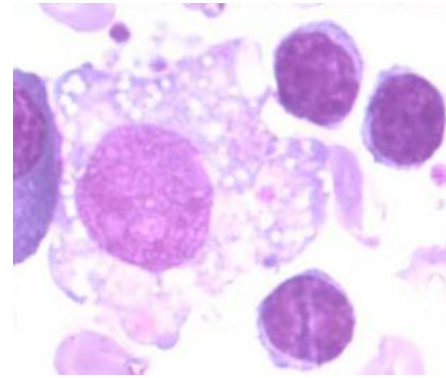
Células grandes, mononuclear.
5% dos leucócitos
Residentes no tecido conjuntivo
Monócito: presentes no sangue
(amadurecem em macrófagos residentes)

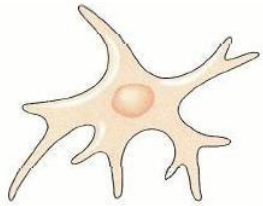
FUNÇÕES

Reconhecimento, fagocitose e destruição dos microrganismos (produção de espécies reativas e digestão proteolítica)
Servem como células apresentadoras de antígenos (APC)

LOCAL

Sangue: monócitos
Tecidos: diferentes nomenclaturas:
-Fígado: Küpfer.
-Pulmões : macrófagos alveolares.
-Ossos: osteoclastos
- -SNC: microgliais.





DENDRÍTICA

CARACTERÍSTICA

Distribuição em tecidos linfóides e epitélio mucoso

Longas projeções citoplasmáticas

Mononuclear.

FUNÇÕES

Expressão de receptores TLR (reconhece produtos microbianos)

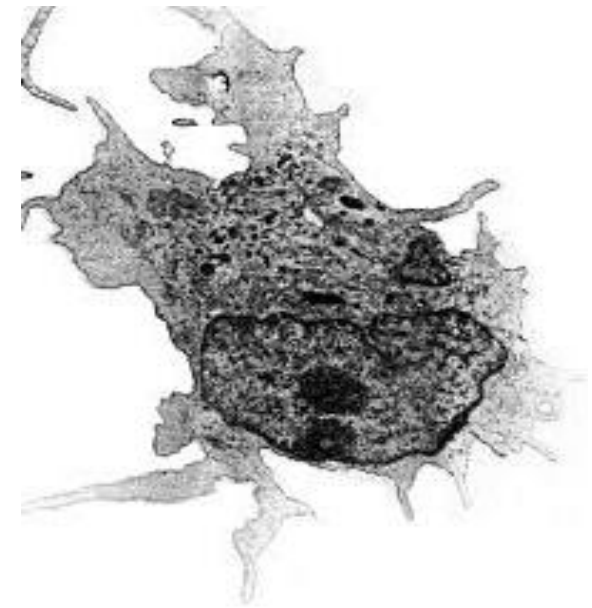
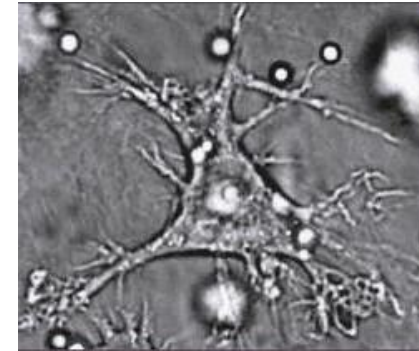
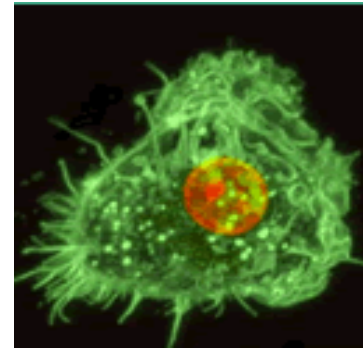
Reconhecimento e fagocitose dos microrganismos

Apresentação de antígenos a células T (APC)

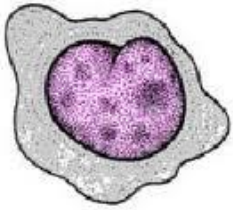
Produção de citocinas

LOCAL

Tecidos linfóides, epitélio mucoso e parênquima dos órgãos



TLR: receptores toll-like



MASTÓCITOS E EOSINÓFILOS

CARACTERÍSTICAS

Os mastócitos residem exclusivamente nos tecidos e os eosinófilos no sangue e nas mucosas

Grânulos citoplasmáticos : contendo mediadores inflamatórios e enzimas (histamina, ECP e EPO)
EPC: proteína catiônica de eosinófilo
EPO: peroxidase de eosinófilica

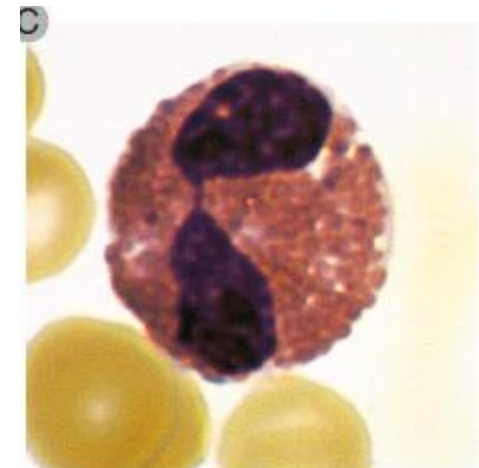
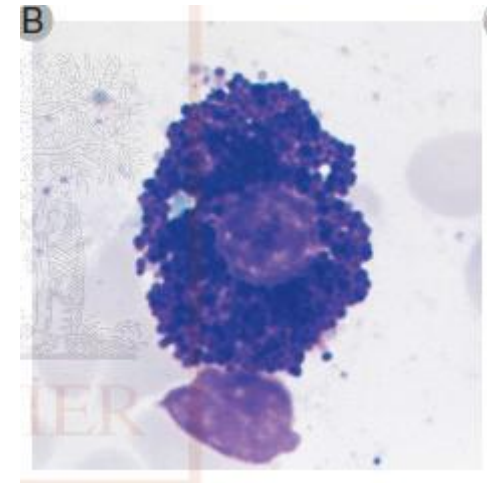
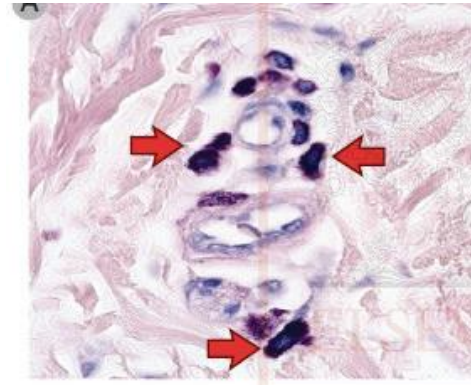
FUNÇÕES

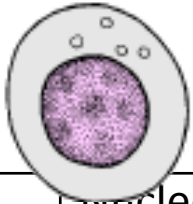
Os mastócitos atuam como sentinelas por reconhecer produtos microbianos e produzir mediadores inflamatórios

Protegem contra helmintos e causam as reações alérgicas (IgE)

LOCAL

Sangue e mucosas: eosinófilos
Tecidos: mastócitos com diferentes nomenclaturas





Linfócitos

(B e T)

CARACTERÍSTICA

Núcleo volumoso e uniforme (mononuclear).
São 2 classes (linfócitos B e T)
Número total de 5×10^{11} em humanos
Expressa receptores de antígenos (diverso e específico)

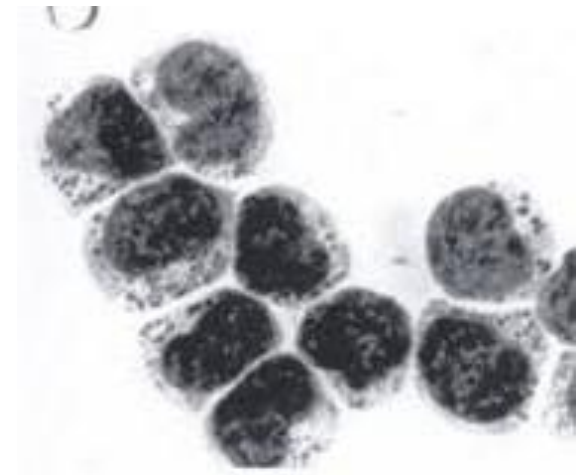
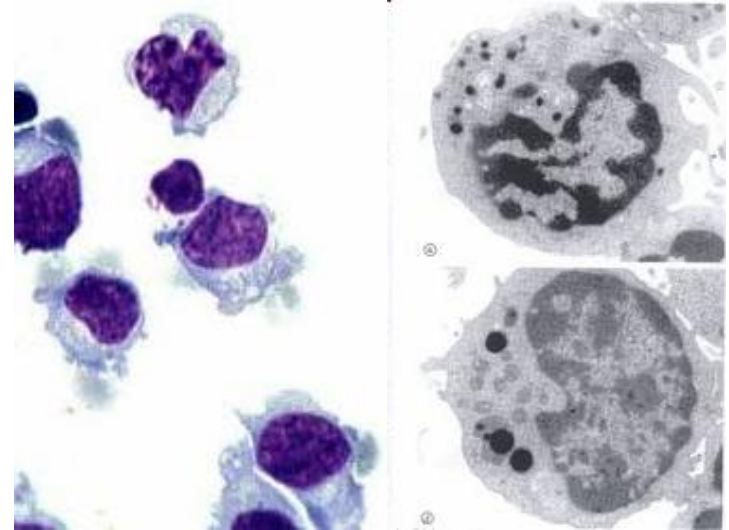
FUNÇÕES

Linfócito B (Bursa de Fabricius): Produção de anticorpos .
Subgrupos : Linfócitos B foliculares e Linfócitos B da zona marginal do baço

Linfócito T (Timo)
Subgrupos:
Linfócitos T CD8: Atividade citotóxica em células infectadas /alteradas.
Linfócito T CD4: Ativação de macrófagos pela produção de IFN- γ

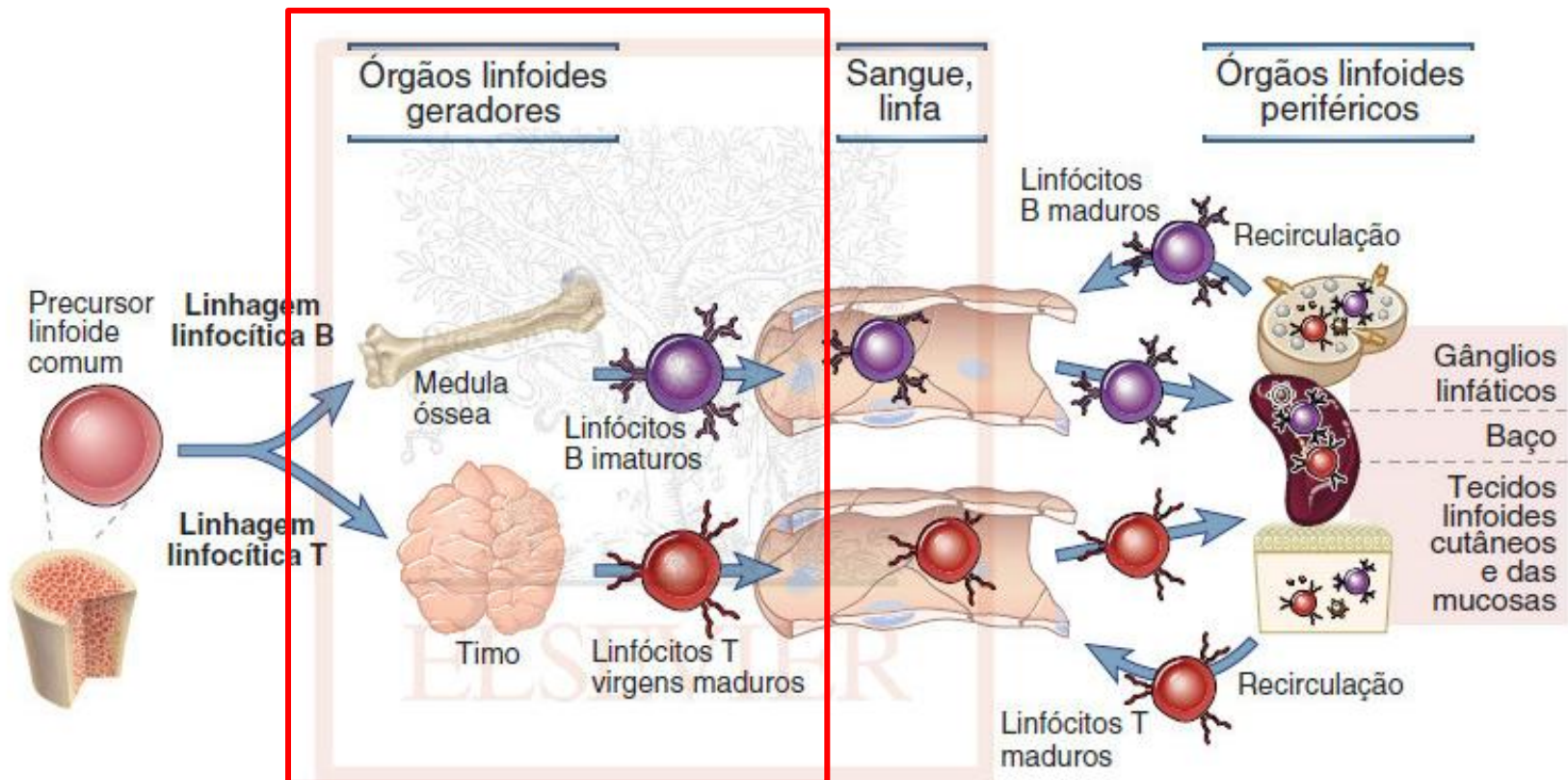
LOCAL

Sangue (2%), linfonodos e baço (65%).



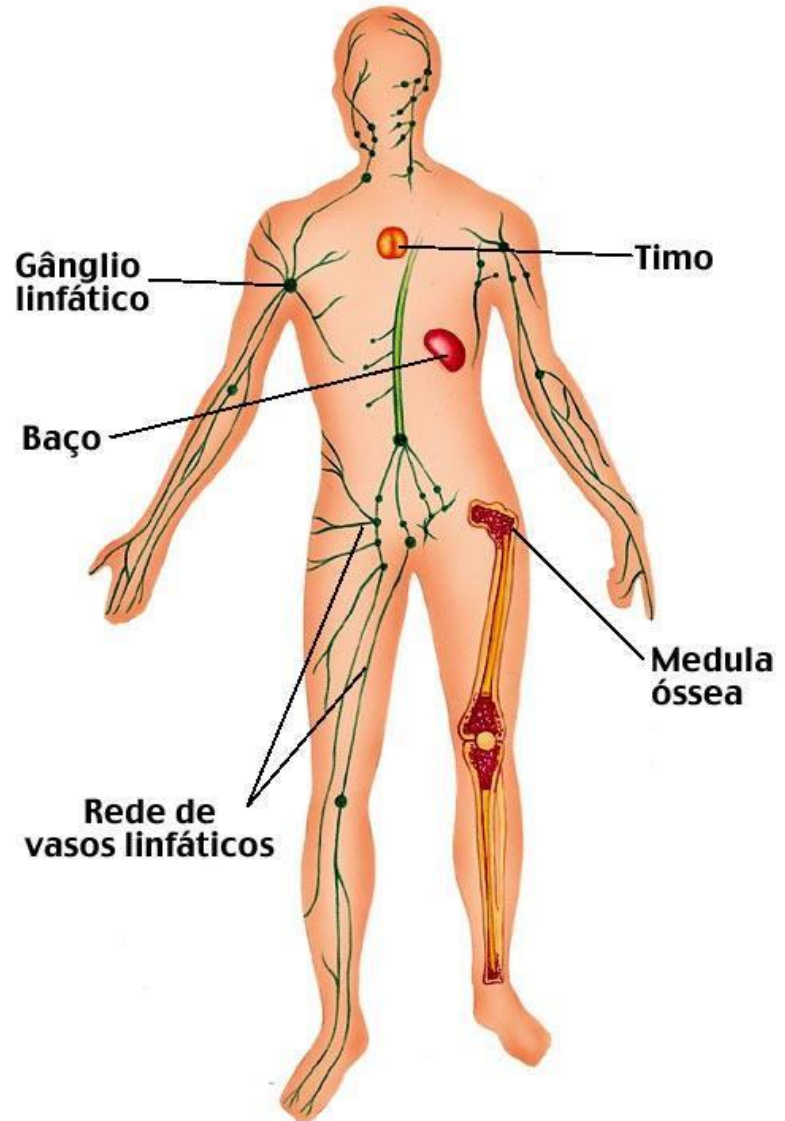
Maturação de linfócitos

Maturação de linfócitos: O processo pelo qual progenitores dos linfócitos (B e T) se diferenciam em linfócitos maduros (**linfócitos B ocorre na medula óssea e linfócitos T no timo**)



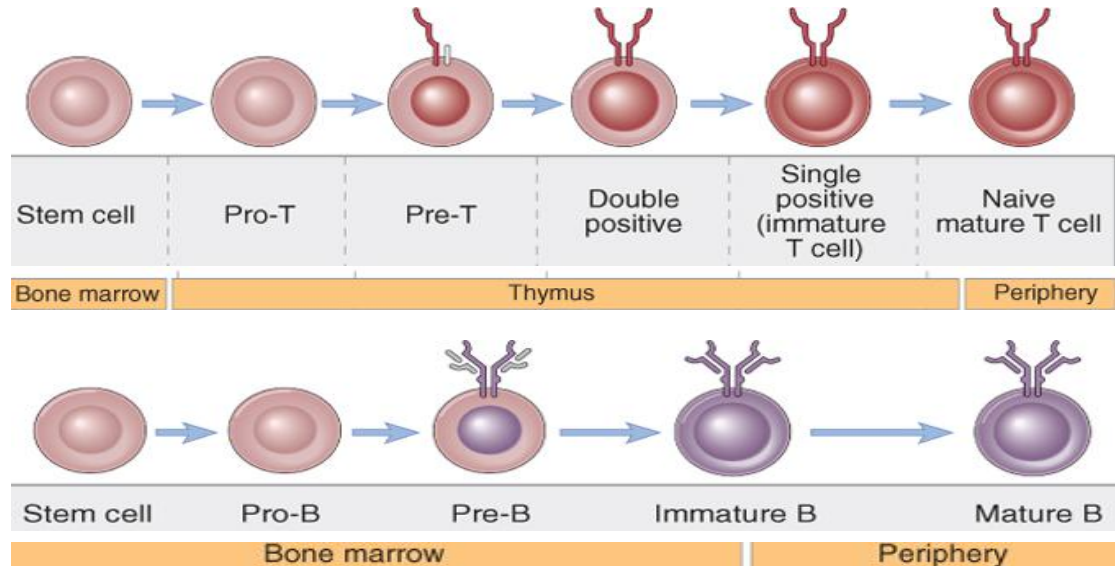
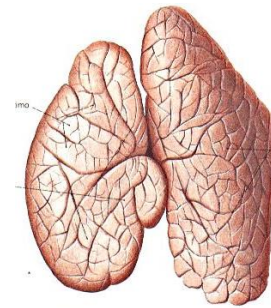
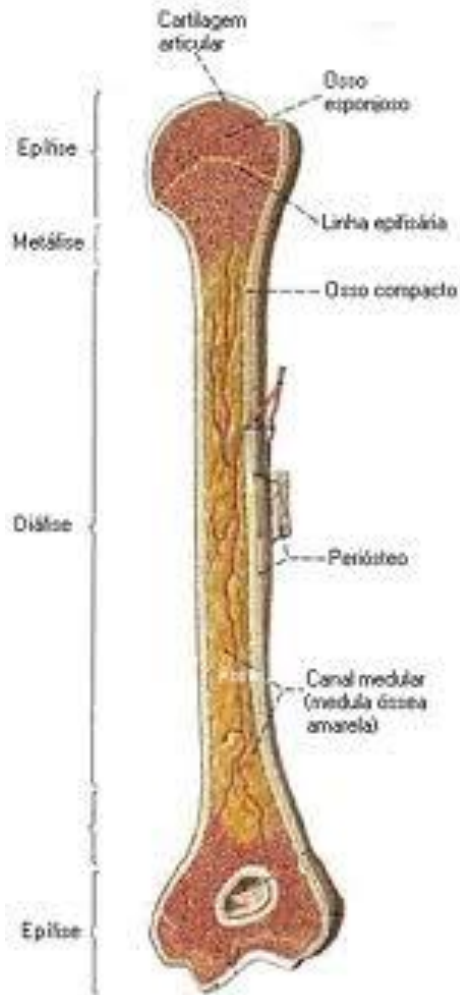
Anatomia dos Tecidos Linfóides

- Compartimentalização anatômica;
- Interação celular para fases de reconhecimento e ativação das respostas imunes específicas (adaptativa).
- **Órgãos linfóides primários (centrais):** medula óssea e timo
- **Órgãos linfóides secundários (periféricos):** baço e linfonodos

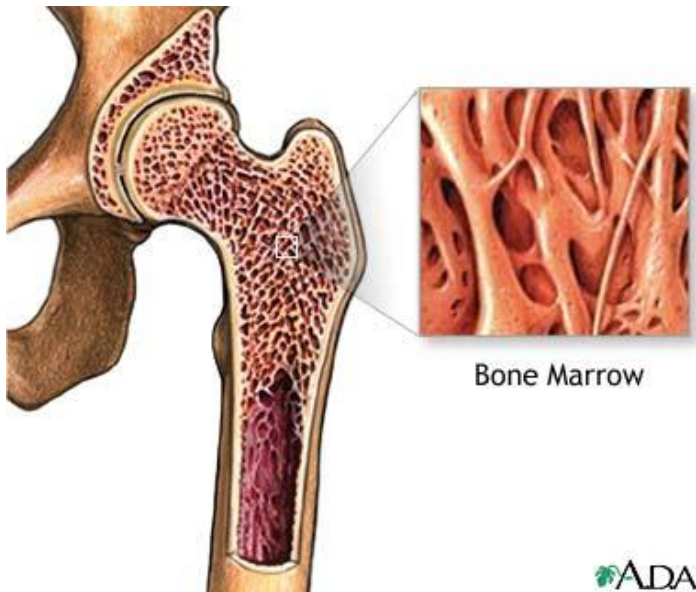


Órgãos Linfóides Primários

Locais que ocorre a produção de linfócitos e maturação fenotípica (fornecem fatores de crescimento para proliferação e maturação)



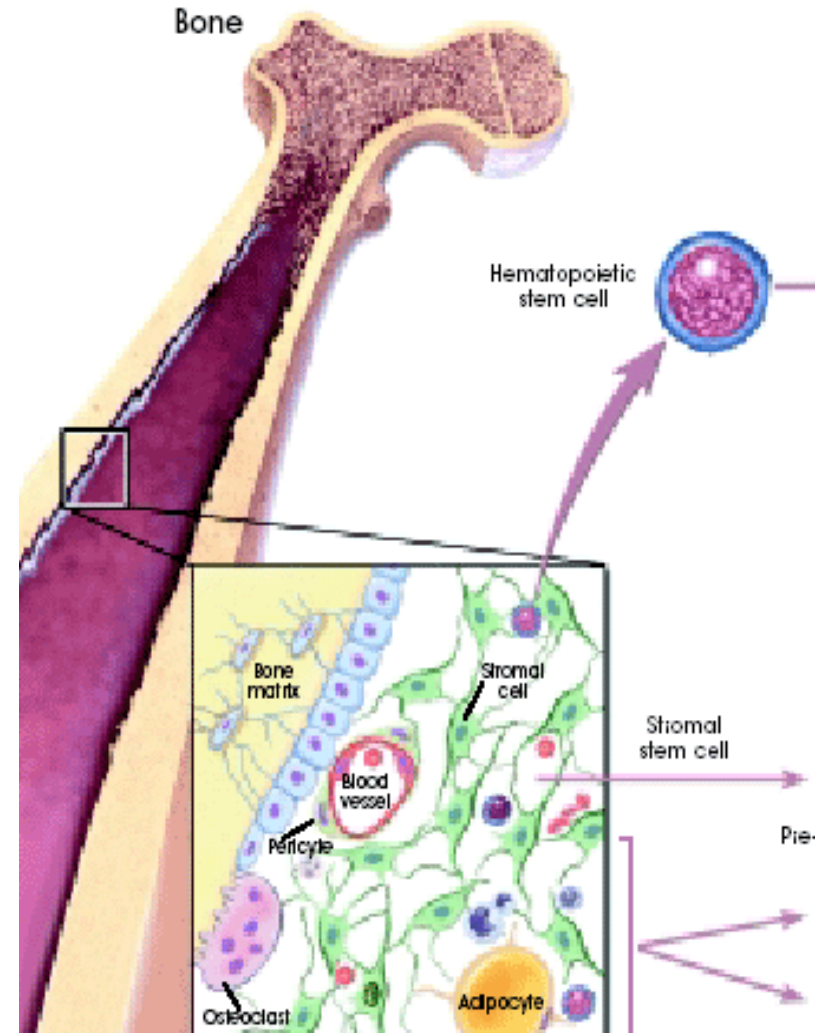
Medula Óssea



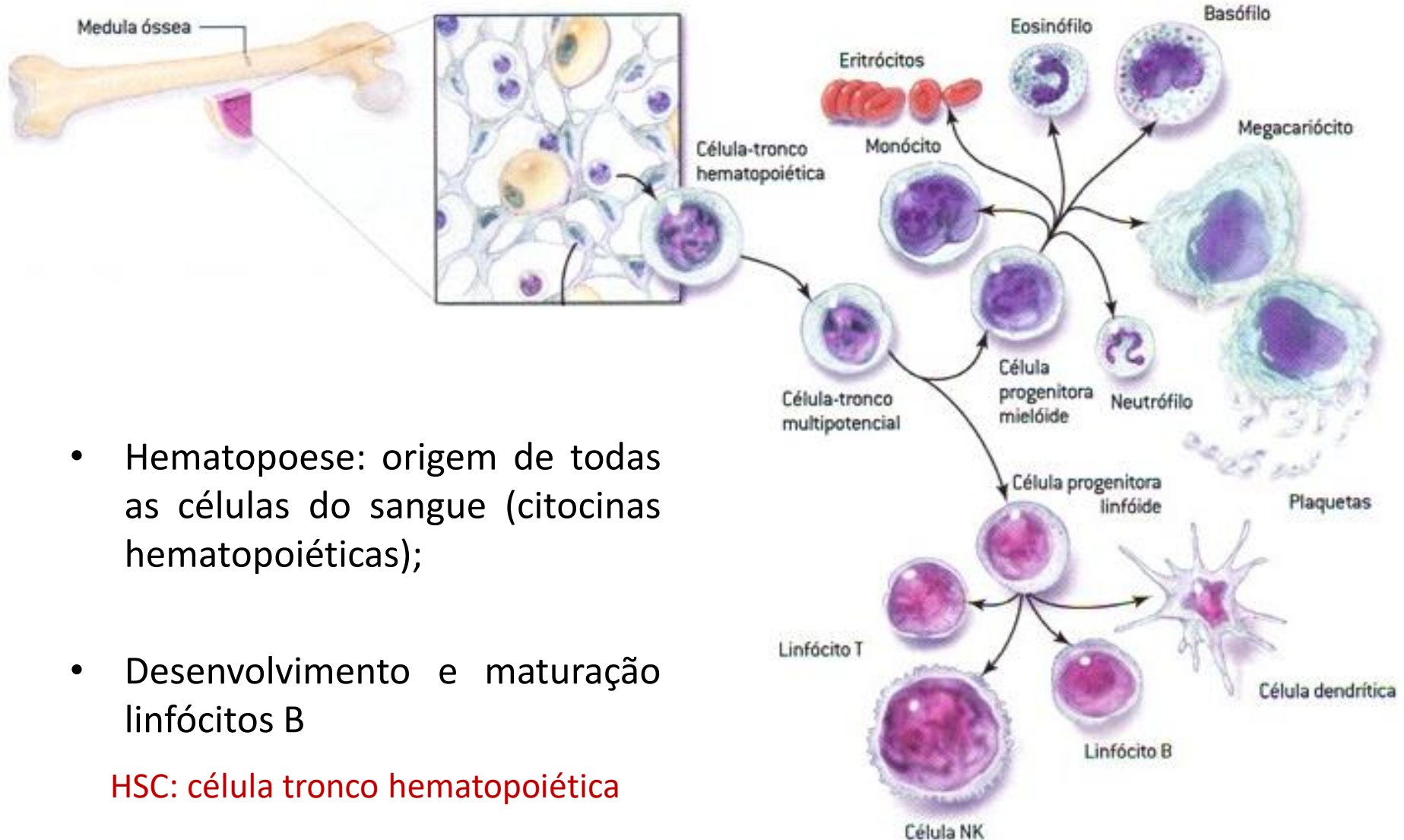
ADAJ

- Células-tronco hematopoéticas;
- Células estromais da medula;
- Células adiposas;
- Fibroblastos do estroma;
- Precusores células sanguíneas

HSC: célula tronco hematopoiética



Medula Óssea: Funções

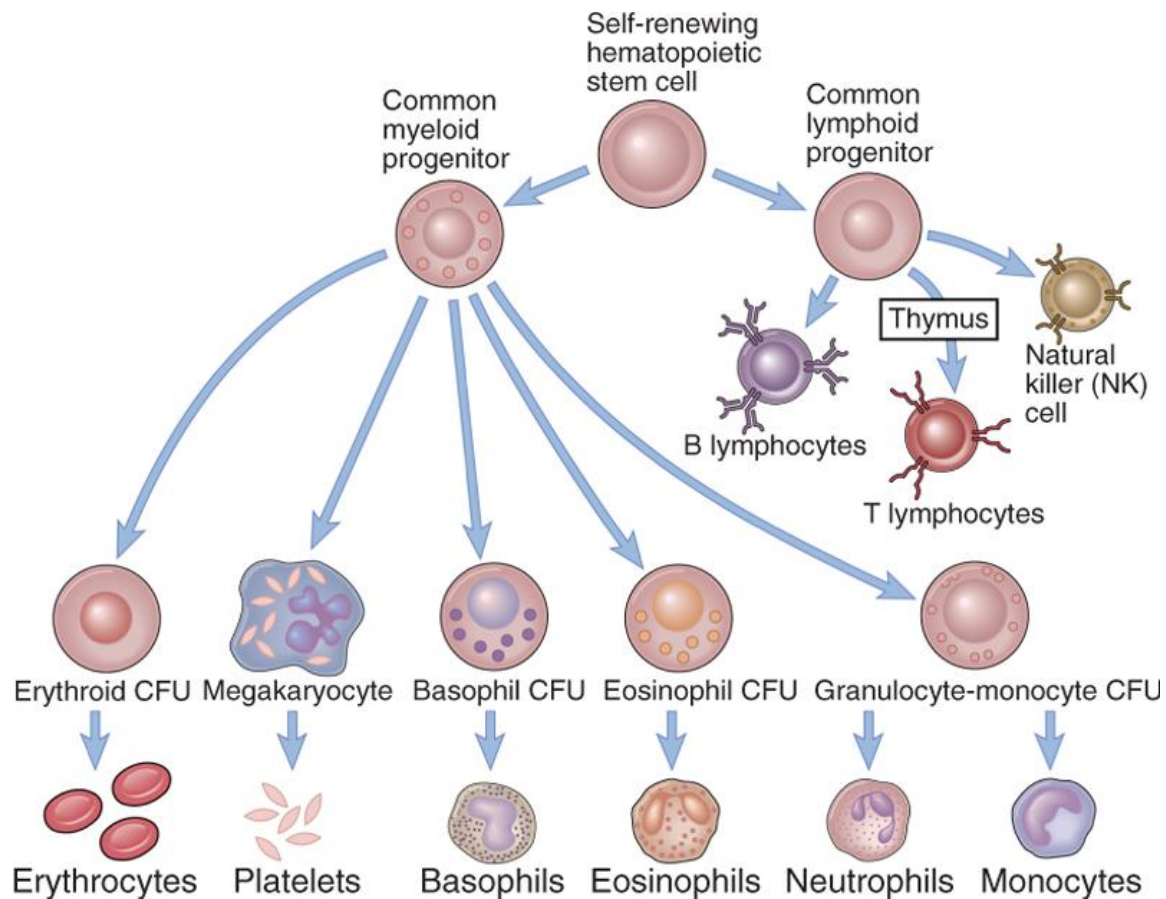


- Hematopoese: origem de todas as células do sangue (citocinas hematopoiéticas);
- Desenvolvimento e maturação linfócitos B

HSC: célula tronco hematopoiética

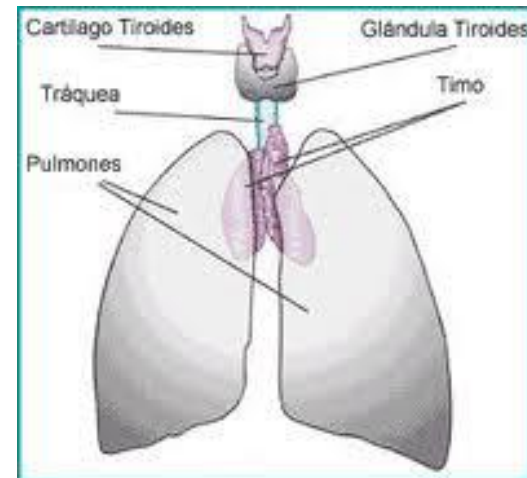
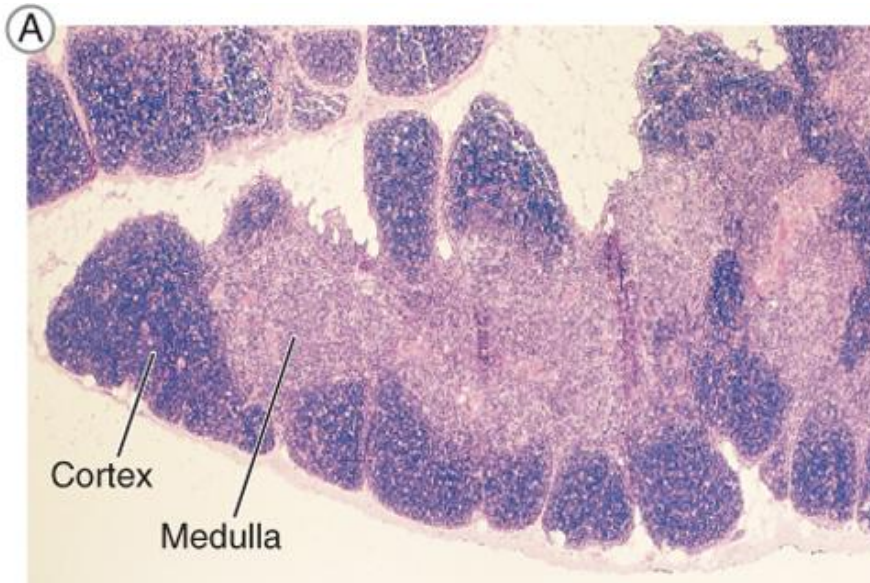
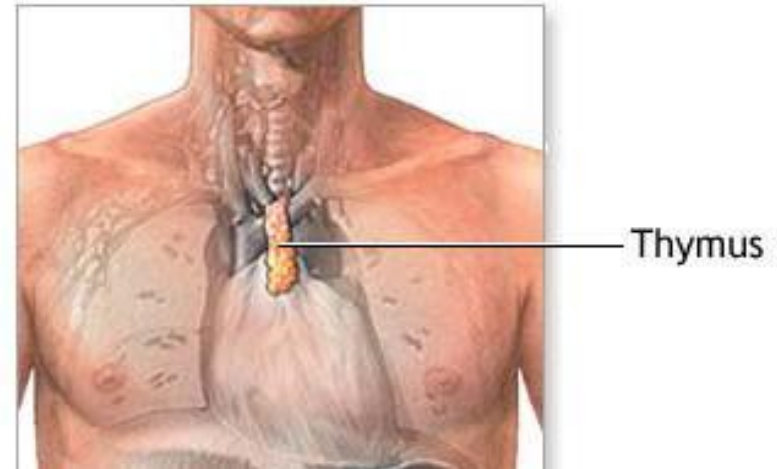
Hematopoese

Geração de todas as células sanguíneas
(hemácias, plaquetas, granulócitos, monócitos, células dendríticas e linfócitos)

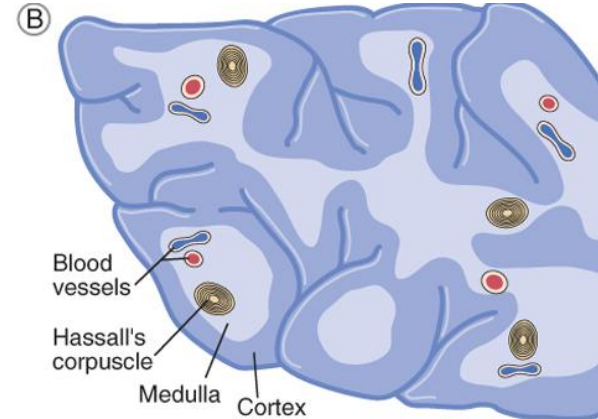
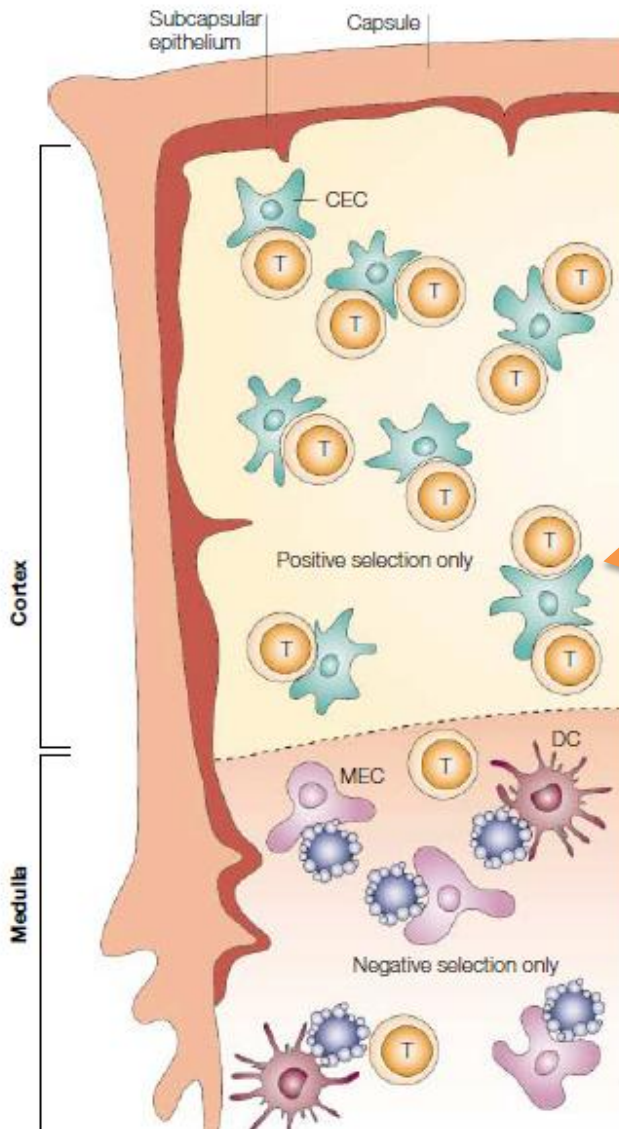


Timo

- Órgão bilobulado situado no mediastino anterior
- Cada lóbulo consiste de um corte externo e uma medula interna



Timo: Funções



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Células Epiteliais Corticais Tímicas (IL-7)

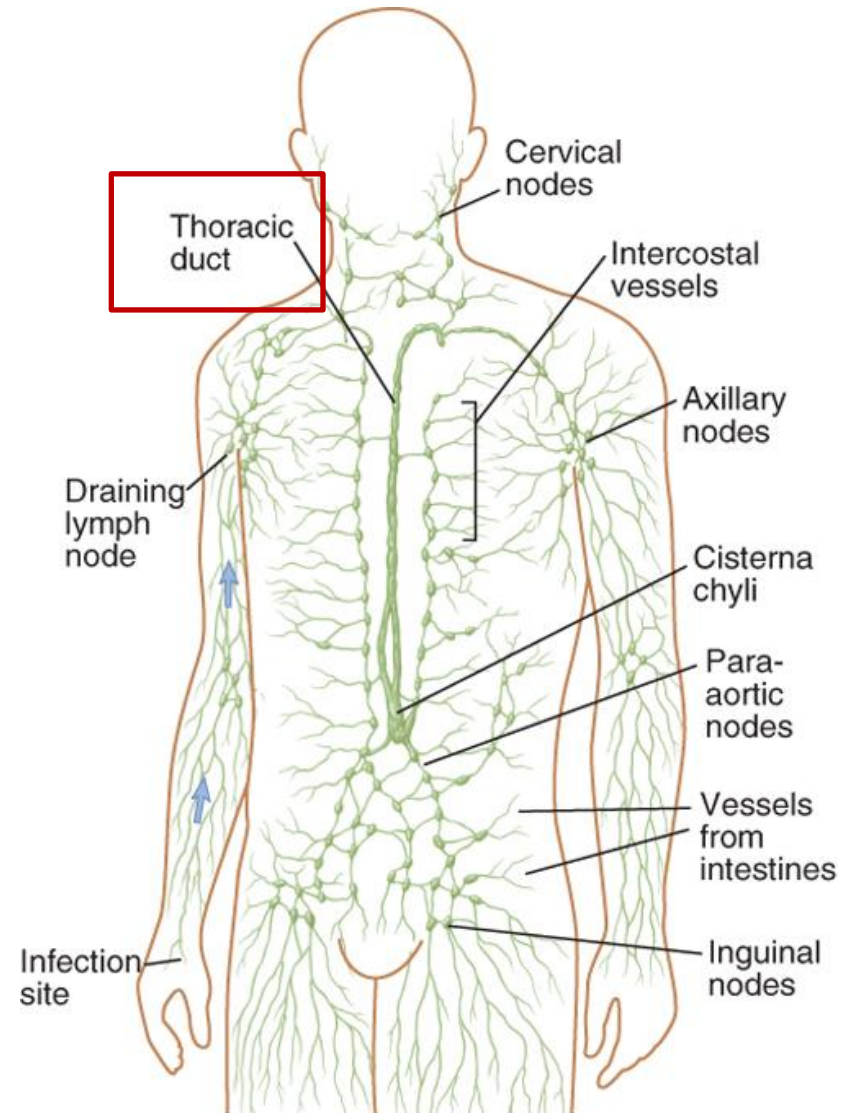
- Maturação funcional de linfócitos T:
 - Seleção positiva (córTEX) e negativa (medula)

Células Epiteliais Tímicas Medulares (mTEC)

Sistema Linfático

- **Funções:** Vasos linfáticos responsáveis em drenar fluidos dos tecidos, coletar antígenos a partir das portas de entrada e conduzir ao linfonodo mais próximo.
- Edema Tecidual (inchaço)

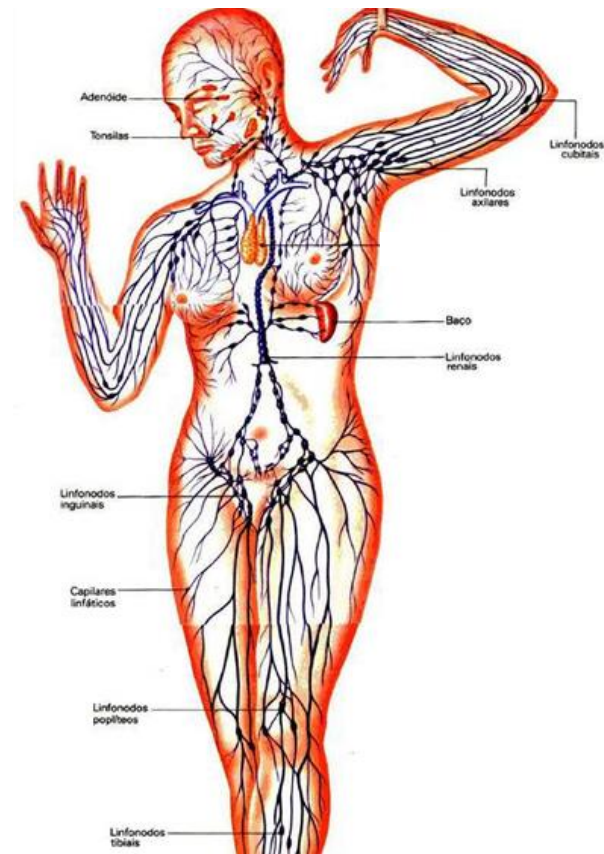
Capilares linfáticos (absorvem e drenam):
Canais vasculares recobertos pela sobreposição de células endoteliais (sem junções)
Líquido intersticial (linfa)
Linfonodos (filtros)



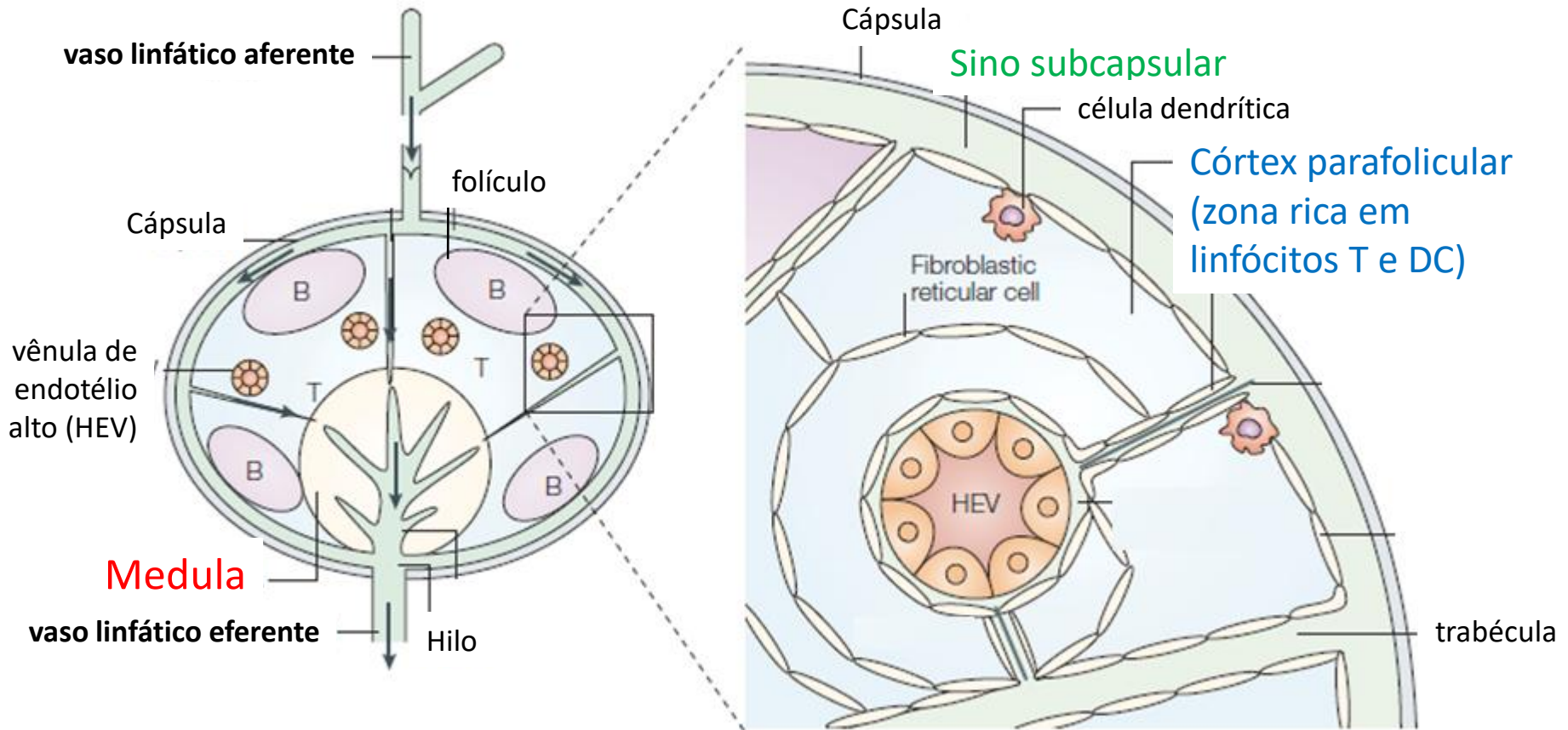
Órgãos Linfóides Secundários

Locais onde as respostas imunes aos antígenos estranhos são iniciadas e desenvolvidas

- Linfonodos
- Baço
- Sistema imune cutâneo
- Sistema imune de mucosas



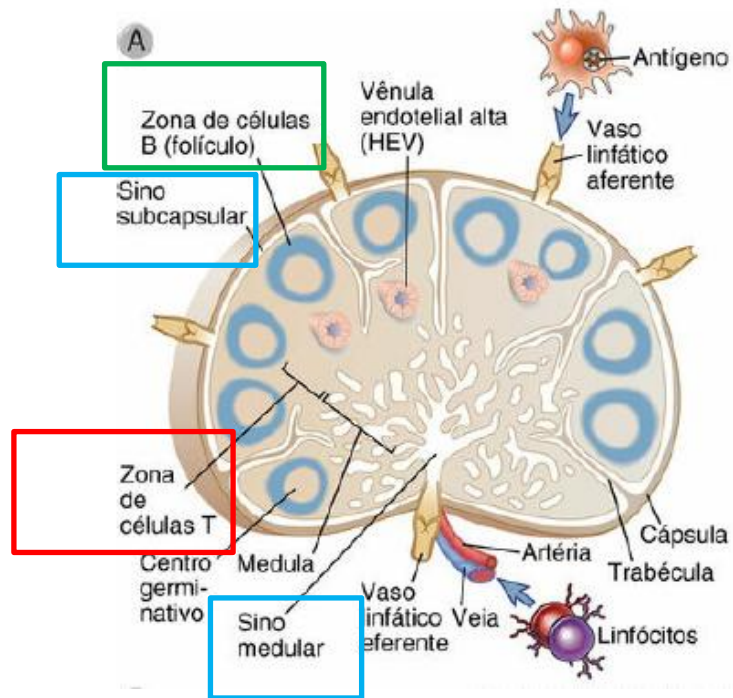
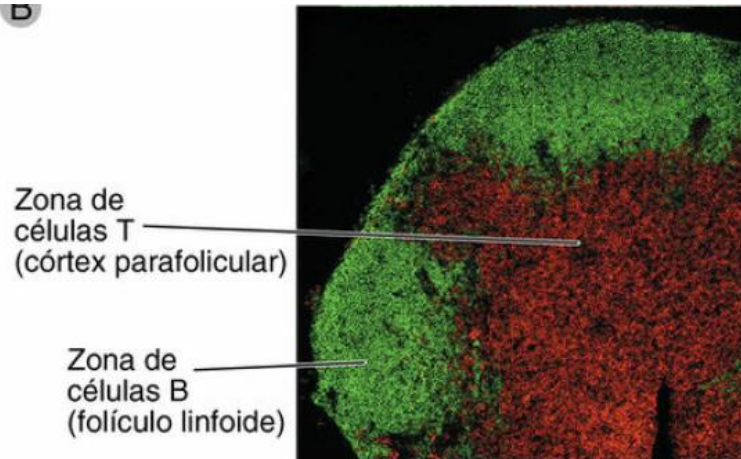
Linfonodos



NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY | NOVEMBER 2003 | VOLUME 3

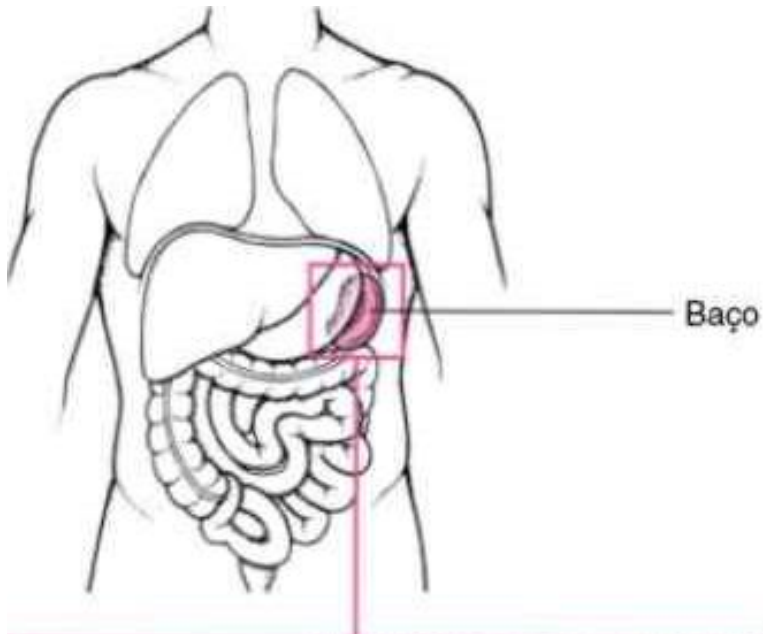
- **Córtex externo e medula interna;**
- Cordões paracorticais: células dendríticas e linfócitos T;
- Folículos primários: linfócitos B naives (virgens não-ativados).

Linfonodos

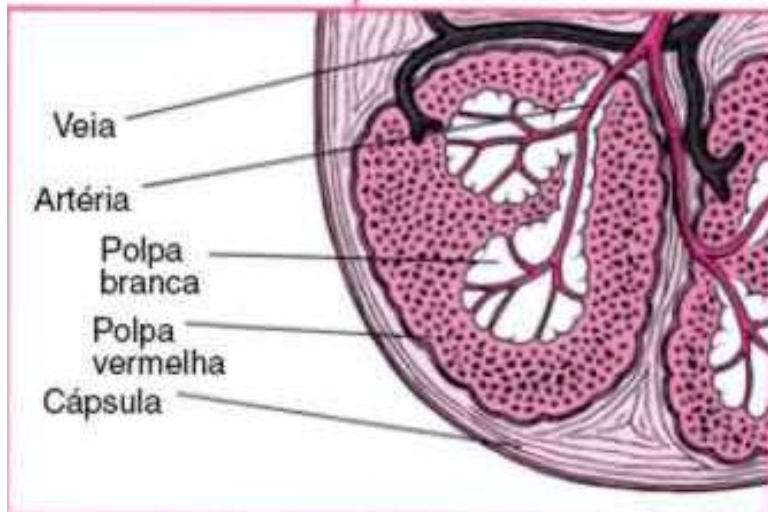


- Segregação anatômica de linfócitos T e B - contato com APCs apropriadas:
- **Zona de linfócitos T (cortex parafolicular ou paracortex):** contém células T e DC dispersas
- **Zona de linfócitos B:** contém agregados de células B não-ativadas (folículos primários)
- **Centros germinativos (folículos secundários):** células B ativadas em proliferação, maturação de afinidade e geração de células produtoras de anticorpos;
- **Reação do centro germinativo.**

Baço

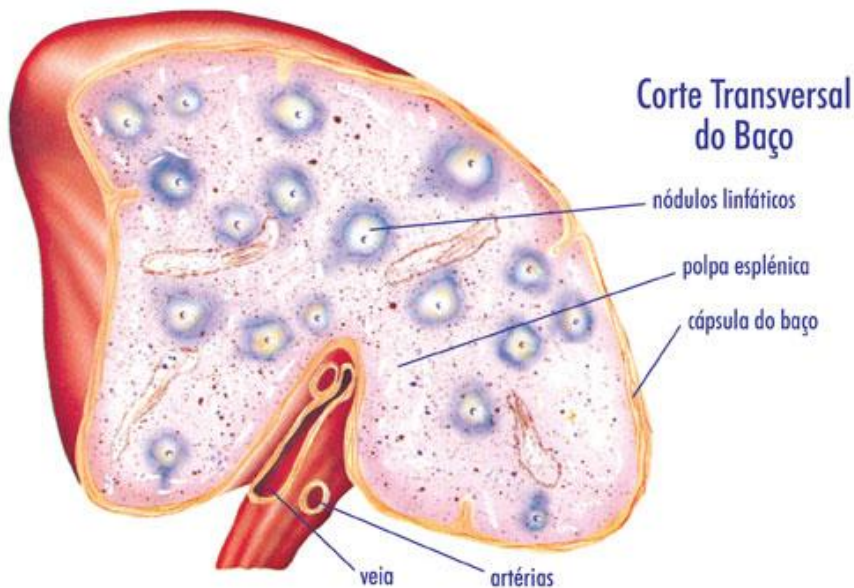


- Representa o maior órgão do sistema linfóide, pesando cerca de 150g no adulto.
- Localização: quadrante superior esquerdo do abdome.

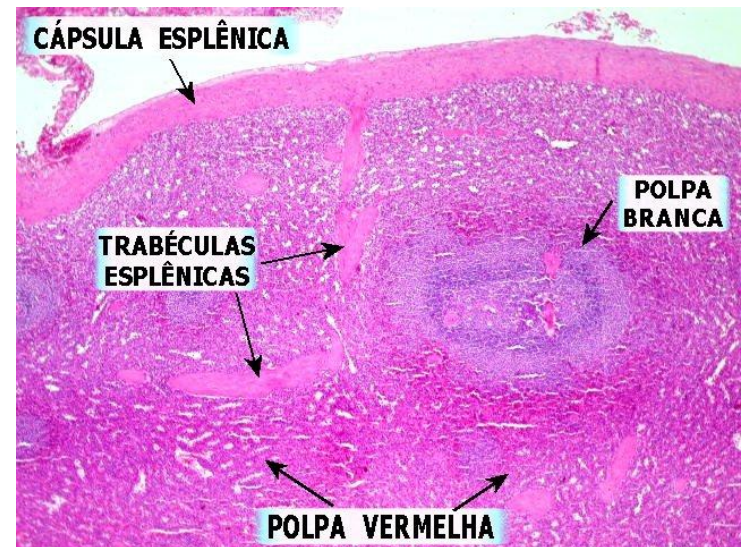


Baço- Polpa vermelha

- **Polpa vermelha:** presença de extensos sinusóides vasculares compostos de grande número de hemácias e macrófagos;
- Função: filtragem de células danificadas e microrganismos

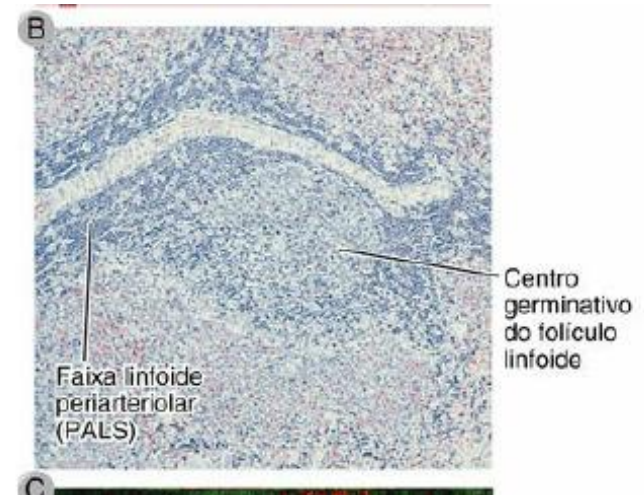
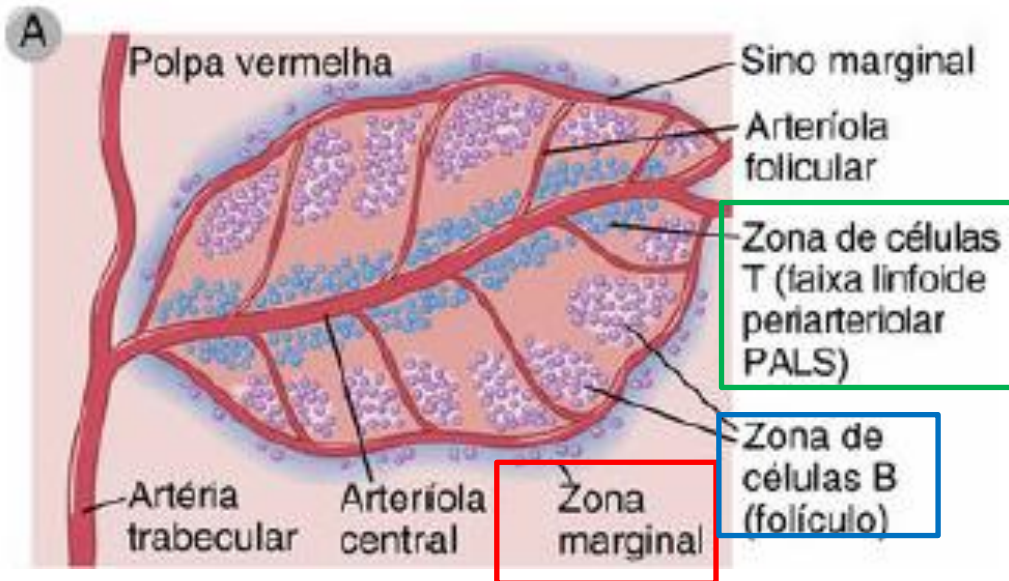


Artéria esplênica



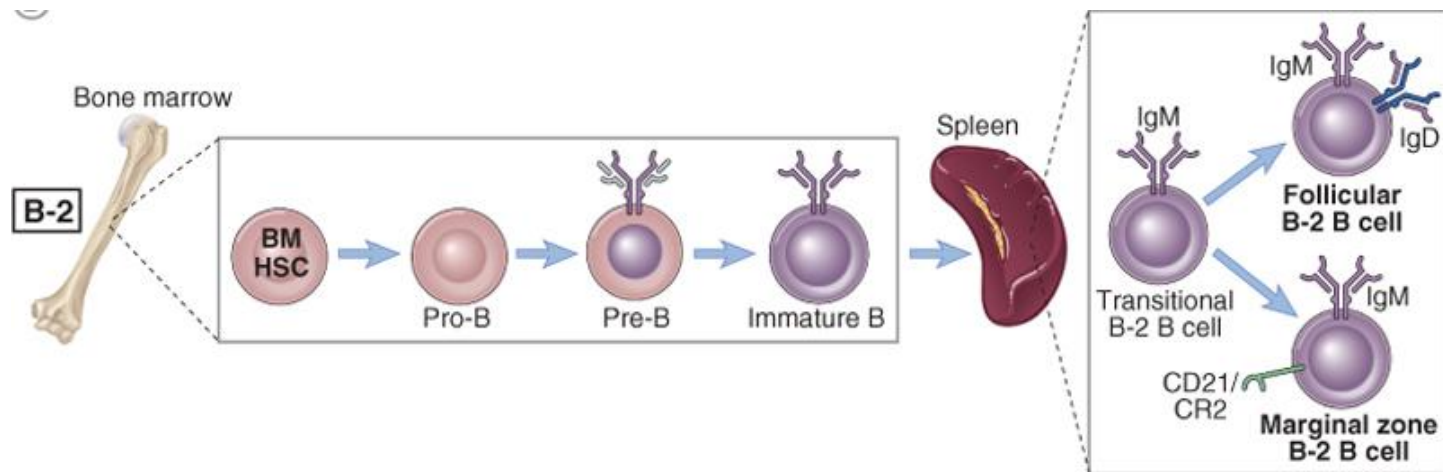
Baço-Polpa branca

- **Polpa branca:** região contendo tanto a presença de linfócitos B e T;
- **Zona marginal do baço:** região distinta formada por linfócitos B (zona marginal) e macrófagos
- **Zona de linfócitos B (folículo) :** contém linfócitos B não-ativados ou ativados
- **Zona de linfócitos T (faixa linfóide periarteriolar ou PALS)**



Baço: Funções

- Resposta a antígenos transportados pelo sangue;
- **Polpa vermelha:** macrófagos retiram microrganismos opsonizados e hemácias danificadas;
- **Polpa branca:** Maturação de linfócitos B da zona marginal ou linfócitos B foliculares;



- **Células B foliculares** - maior parte células B maduras circulantes;
- **Células B da zona marginal:** secretam anticorpos naturais – diversidade limitada;
- Respondem a antígenos - plasmócitos secretores de IgM de vida curta.

Vias e Mecanismos da Recirculação e dos Linfócitos

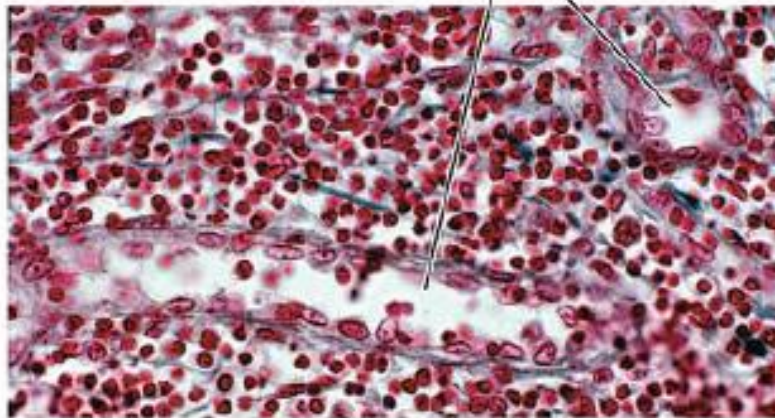
RECIRCULAÇÃO LINFOCITÁRIA



Movimento dos linfócitos naives da corrente sanguínea para os linfonodos, e dos vasos linfáticos de volta a corrente sanguínea em busca do antígeno.

Linfonodos (HEV)

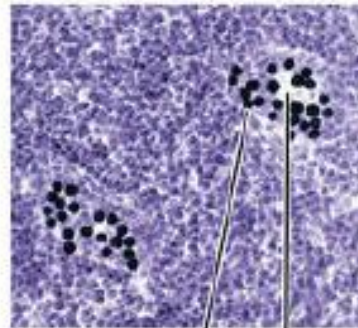
A HEV em um linfonodo



B Ligante L-selectina nas células endoteliais



C Células T se ligando à HEV: ensaios em seção congelada



D Células T se ligando à HEV: micrografia eletrônica

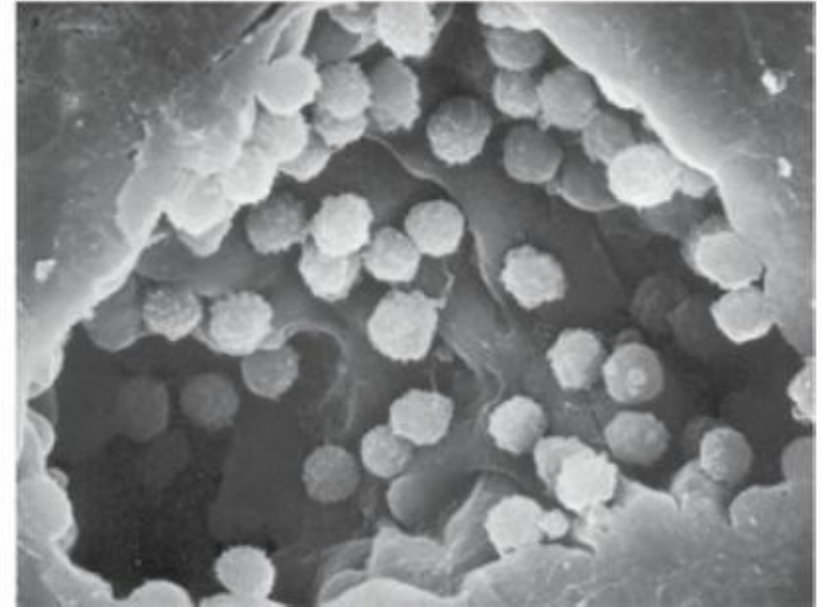


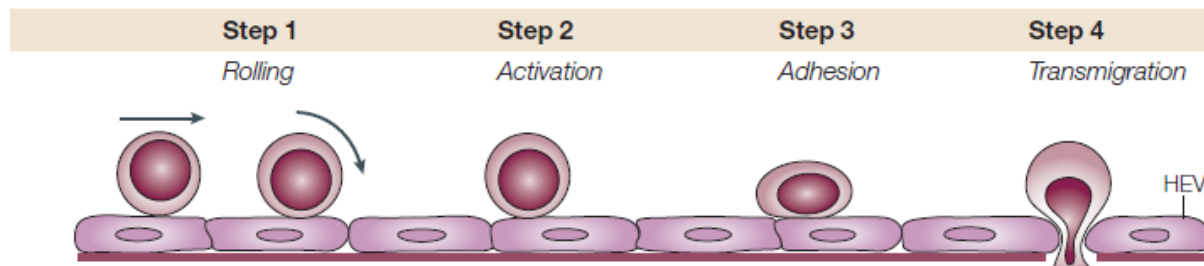
FIGURA 3-5 Vênulas endoteliais altas.

HEV: Vênulas endoteliais altas (zona de células T)

Quimiocinas e Moléculas de Adesão

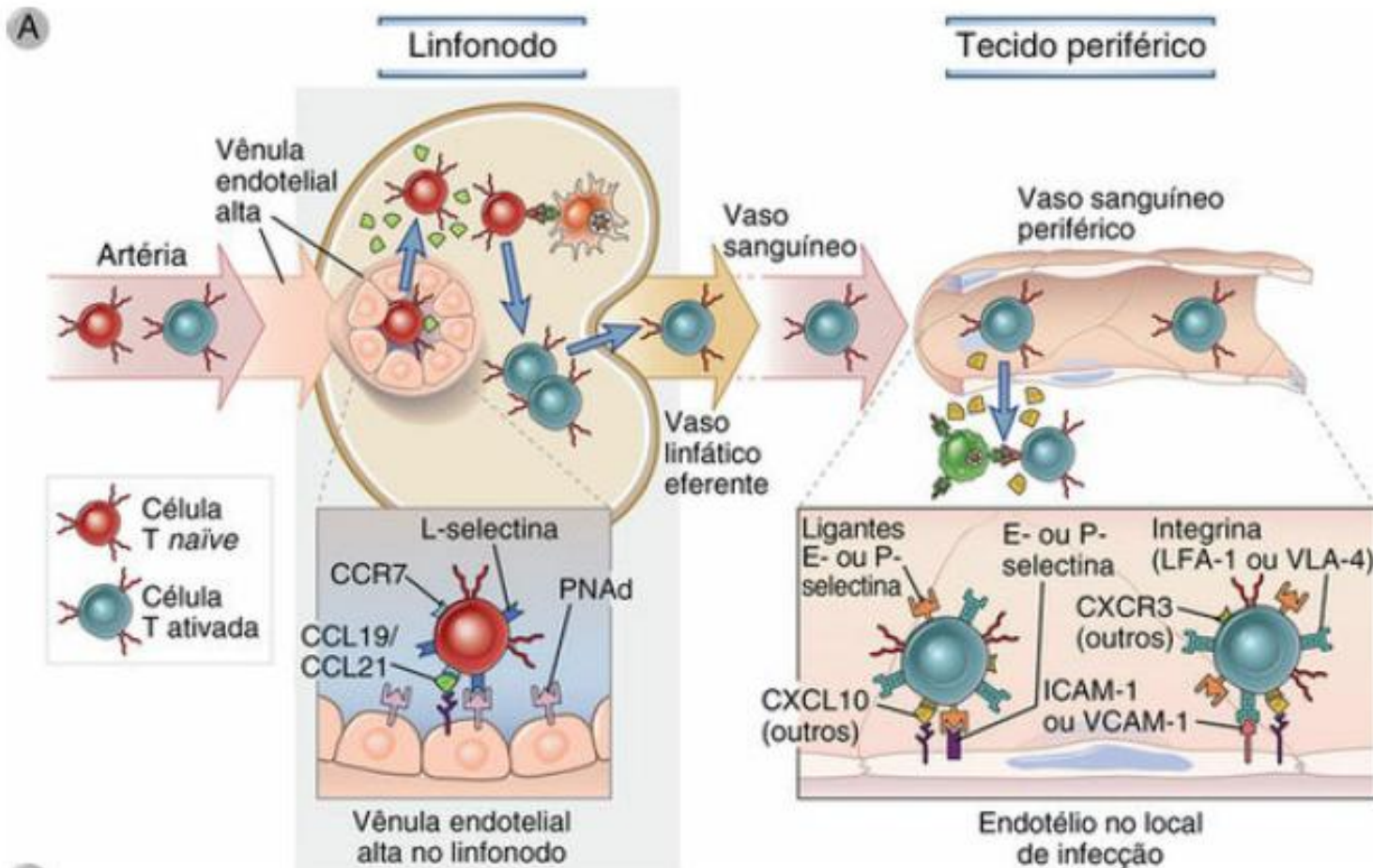
- As quimiocinas são produzidas nos órgãos linfóides secundários (constitutiva CCL19 e CCL21) e sítios de infecção (induzida);
- Moléculas de adesão: selectinas e integrinas (L-selectina e LFA-1);
- Receptores de quimiocinas expressos nos linfócitos naives (\uparrow CCR7): ativação e migração.

Receptor de adesão da célula T	Ligante na célula endotelial	Função do receptor: par ligante
Células T <i>naïve</i> L-selectina	PNA ^d	Fraca adesão inicial das células T <i>naïve</i> às vênulas endoteliais altas nos linfonodos
CCR7	CCL19 ou CCL21	Ativação de integrinas e quimiocinas
LFA-1 (β_2 integrina)	ICAM-1	Parada estável na vênula endotelial alta nos linfonodos



L-Selectinas (CD62L): rolamento **Quimiocinas (CCR7): ativação das integrinas** **\uparrow Afinidade de integrinas (LFA-1 e ICAM-1): firme adesão e transmigração**

Migração dos linfócitos “naive” para linfonodos



Linfócitos naives: \uparrow CD62L e CCR7
(CCL19 e CCL21)

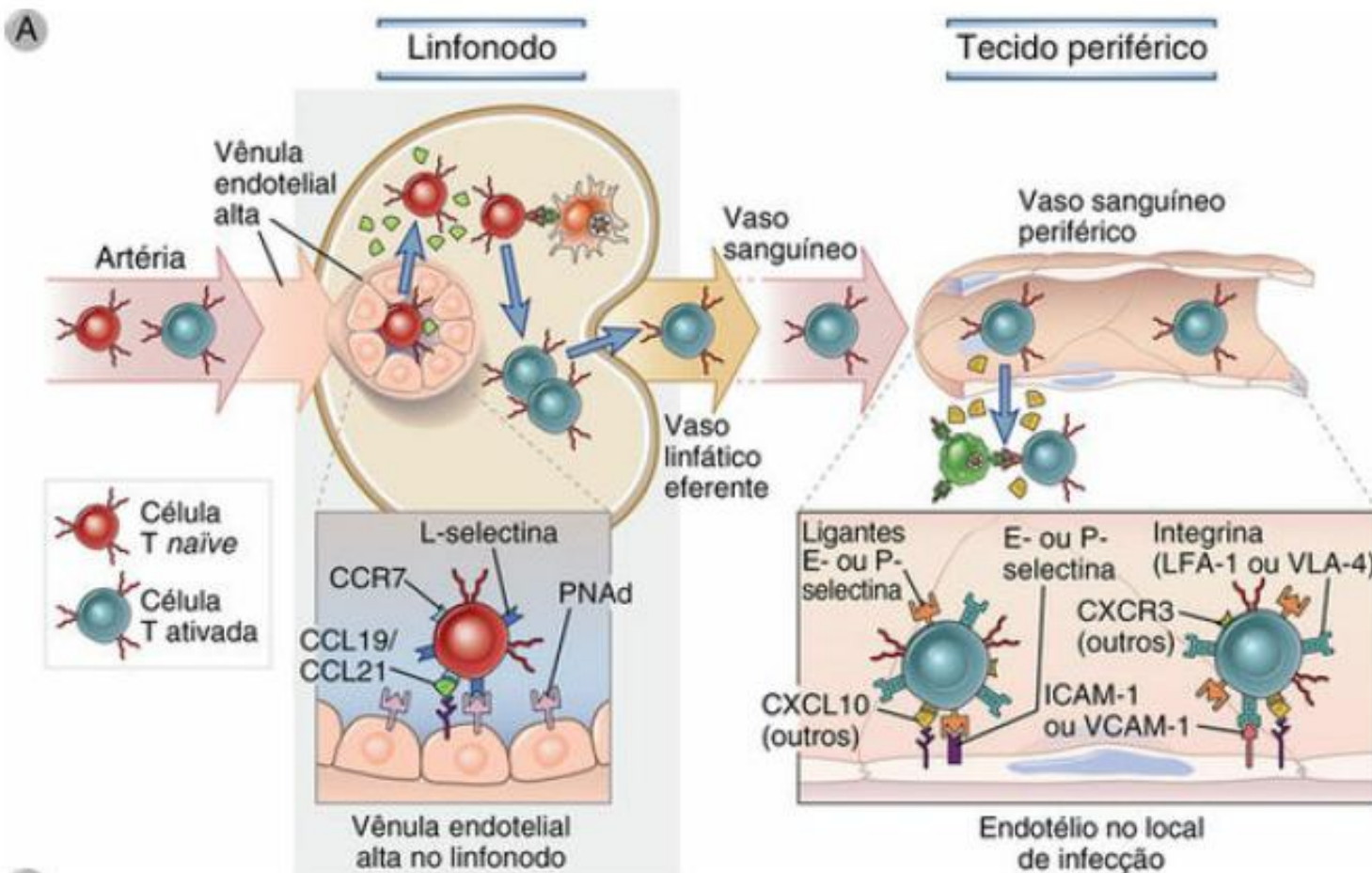
Migração de linfócitos efetores

ENDEREÇAMENTO LINFOCITÁRIO OU HOMING



Linfócitos que responderam ao antígeno nos órgãos linfóides secundários migram através da corrente sanguínea para os sítios específicos de infecção e/ou inflamação.

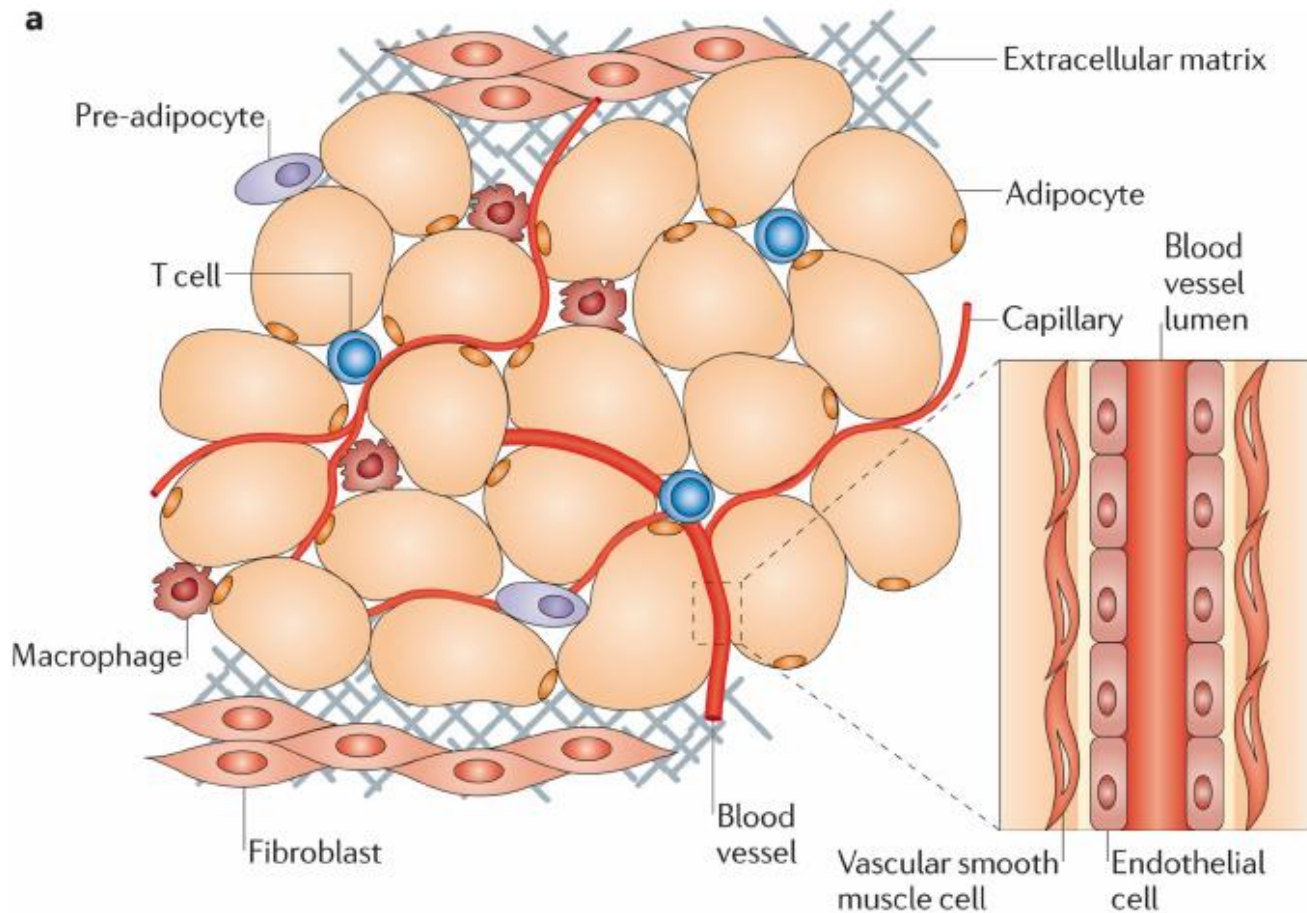
Migração dos linfócitos T efetores para locais de infecção



Linfócitos efetores:

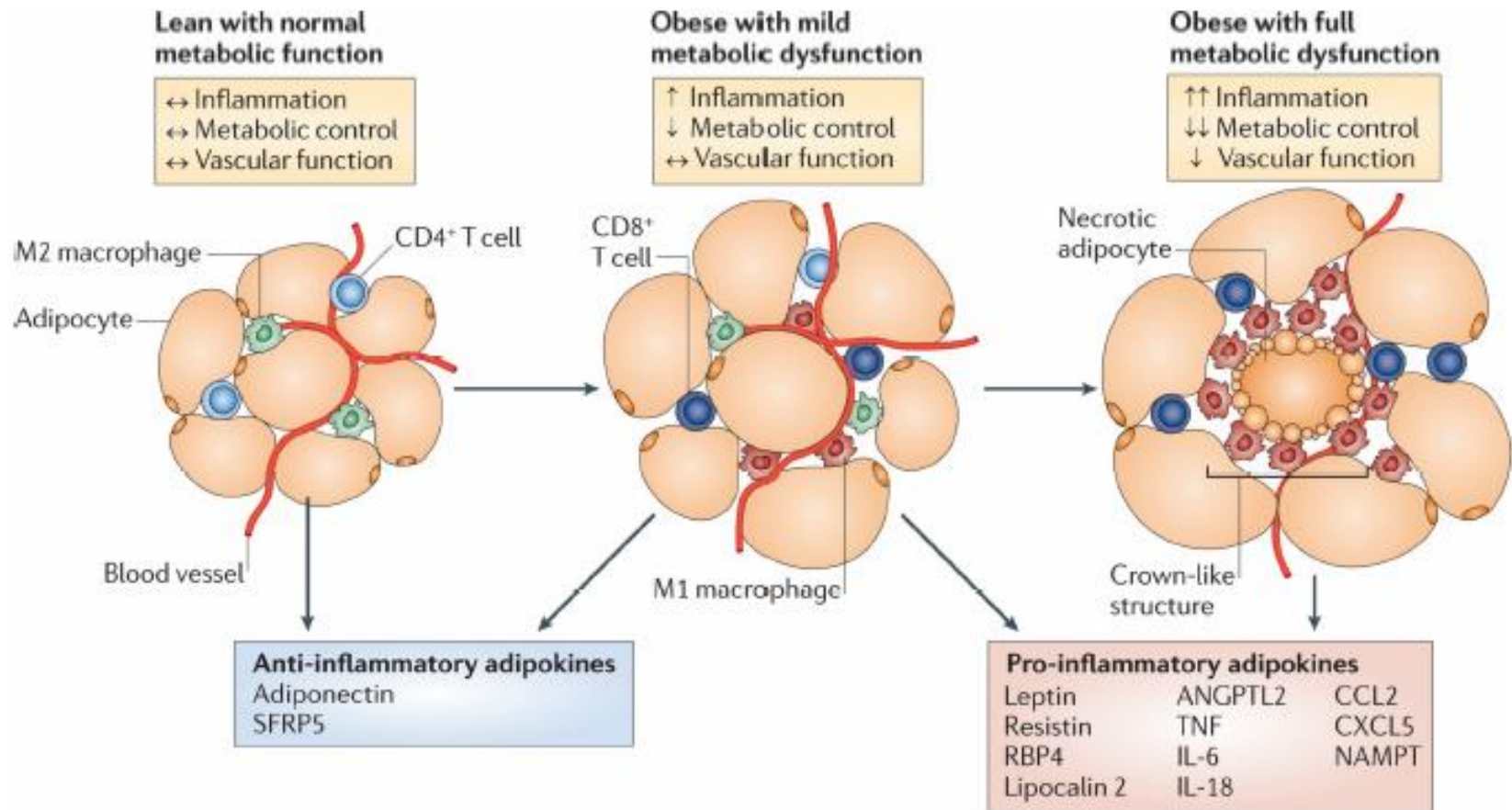
↑ Ligante de E e P selectina e CXCR3 (CXCL10)

Tecido Adiposo



SVF: stromal vascular fraction

Obesidade



Referências

- REFERENCIA DE LIVRO

- **ABBAS, AK; LICHTMAN, AH; PILLAI, S. Immunologia celular e molecular.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2015.

Capítulo 2: Células e tecidos do sistema imune

Capítulo 3: Circulação de leucócitos e migração para os tecidos

- ARTIGO DE REVISÃO

- **OUCHI, N ET AL. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology, v. 11(2), 2011.**