

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Princípios e 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. Células do sistema imunológico: origem, características e funções.**
- 2. Distribuição e dinâmica das células do sistema imunológico no organismo.**
- 3. Órgãos linfoides primários e secundários: estrutura e função.**

Atividade com Mentimeter – 15/08/2023

O que vem a sua cabeça quando ouve a palavra imunologia?

95 Responses



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 (“anti” = contra / “gen” = gerar)**
 - **qualquer elemento, molécula ou substância capaz de ser reconhecido pelo sistema imunológico (definição imprecisa)**
- **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**

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)**

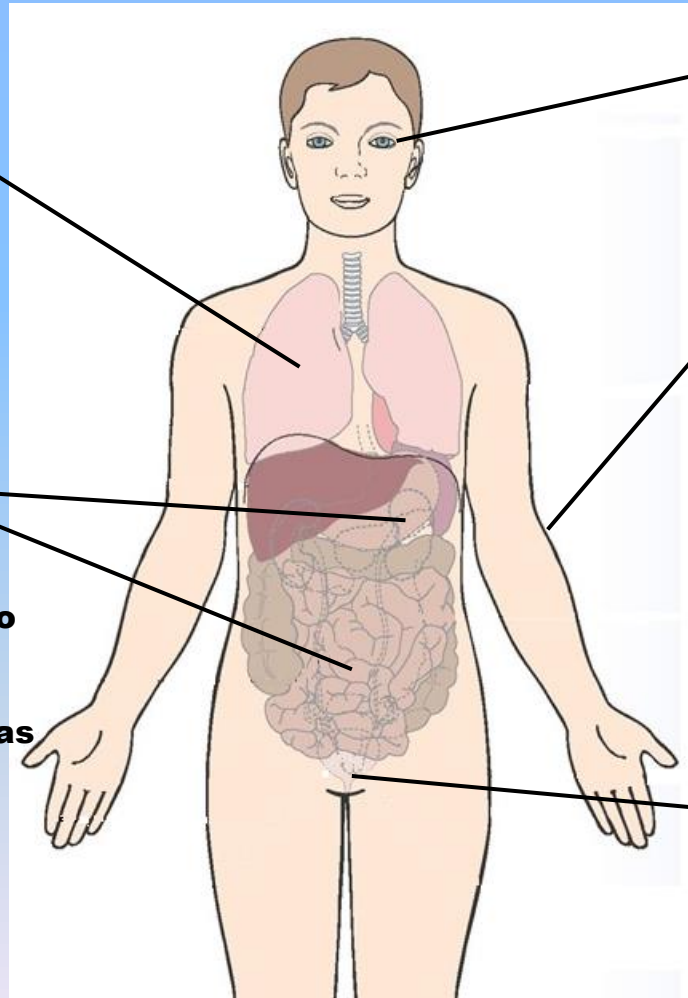
**Barreiras biológicas
Inflamação**

**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

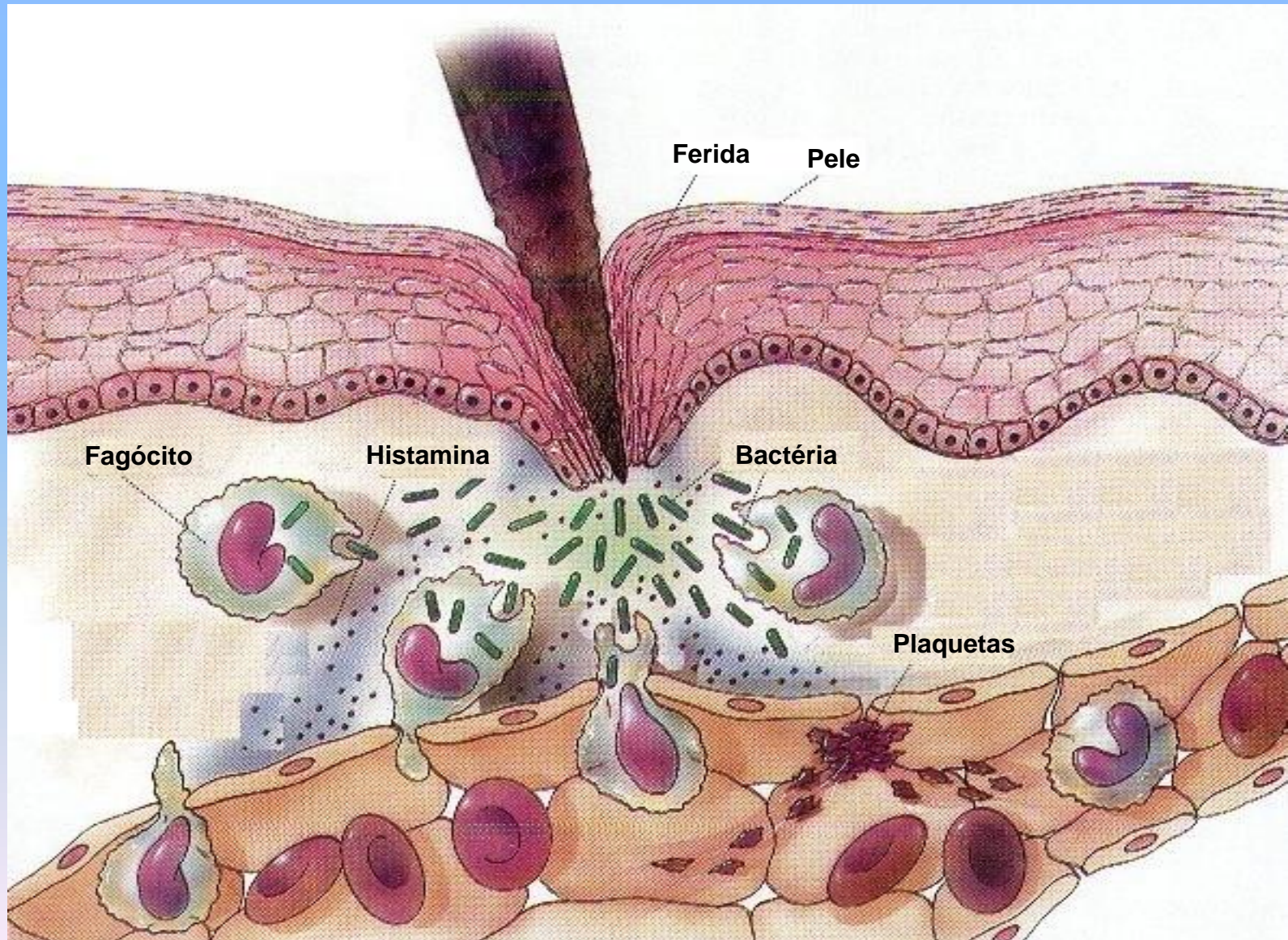
- 1. pH ácido - estômago**
- 2. Microbiota normal**
- 3. pH alcalino - intestino**
- 4. Fluxo mecânico**
- 5. Enzimas**
- 6. Moléculas bactericidas**

Trato genito-urinário

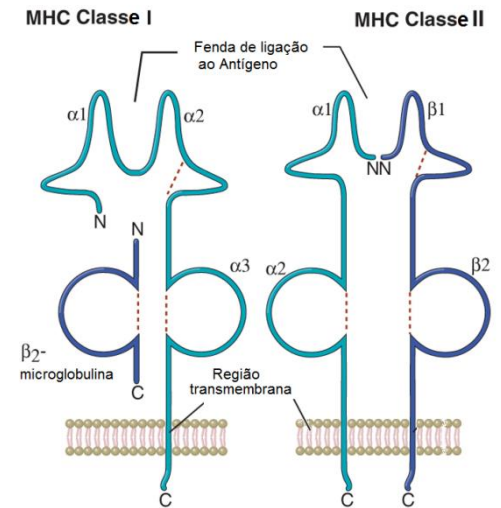
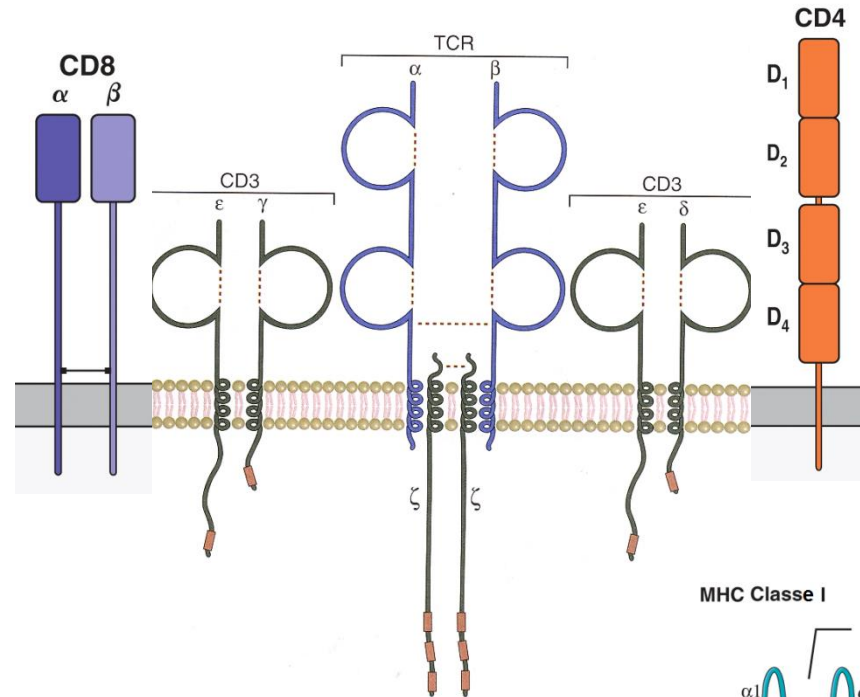
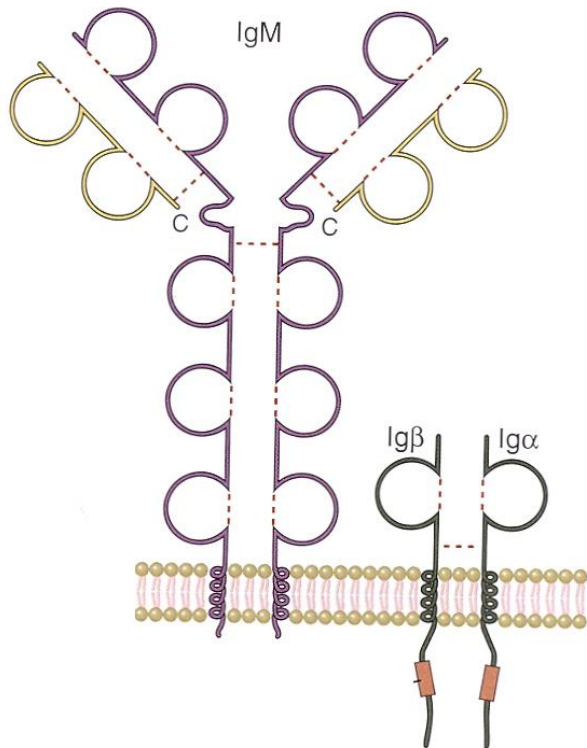
- 1. Fluxo urinário**
- 2. pH ácido - urina**
- 3. Lisozima**
- 4. Ácido láctico vaginal**

Imunidade Natural

Inflamação aguda



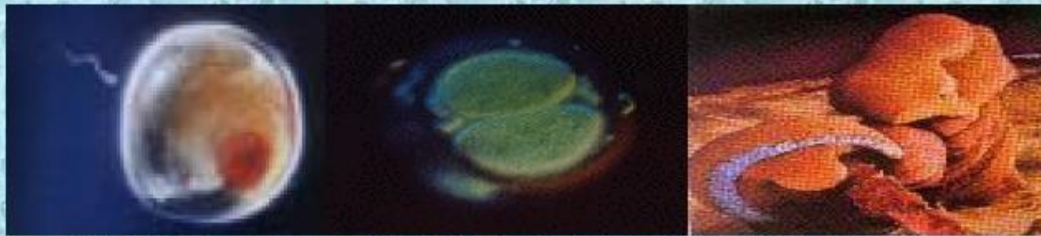
Receptores da Imunidade Adaptativa



Hematopoiese

Período fetal

Pré – hepática -saco vitelino (3ª semana)



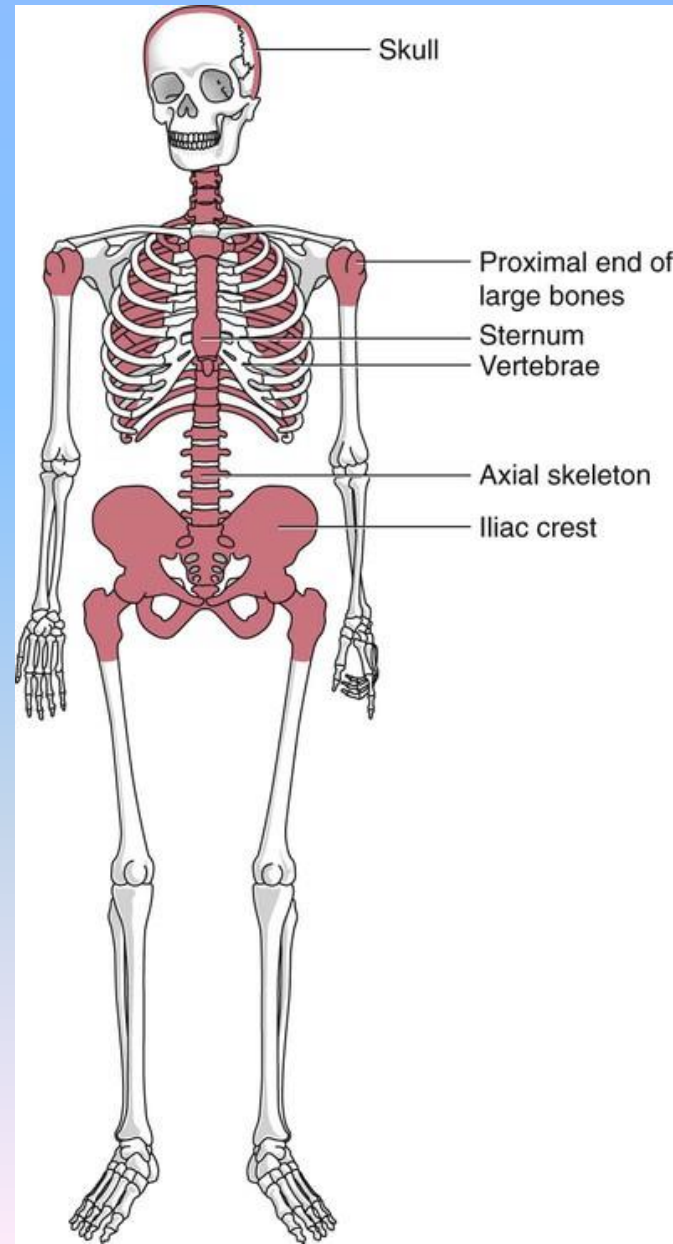
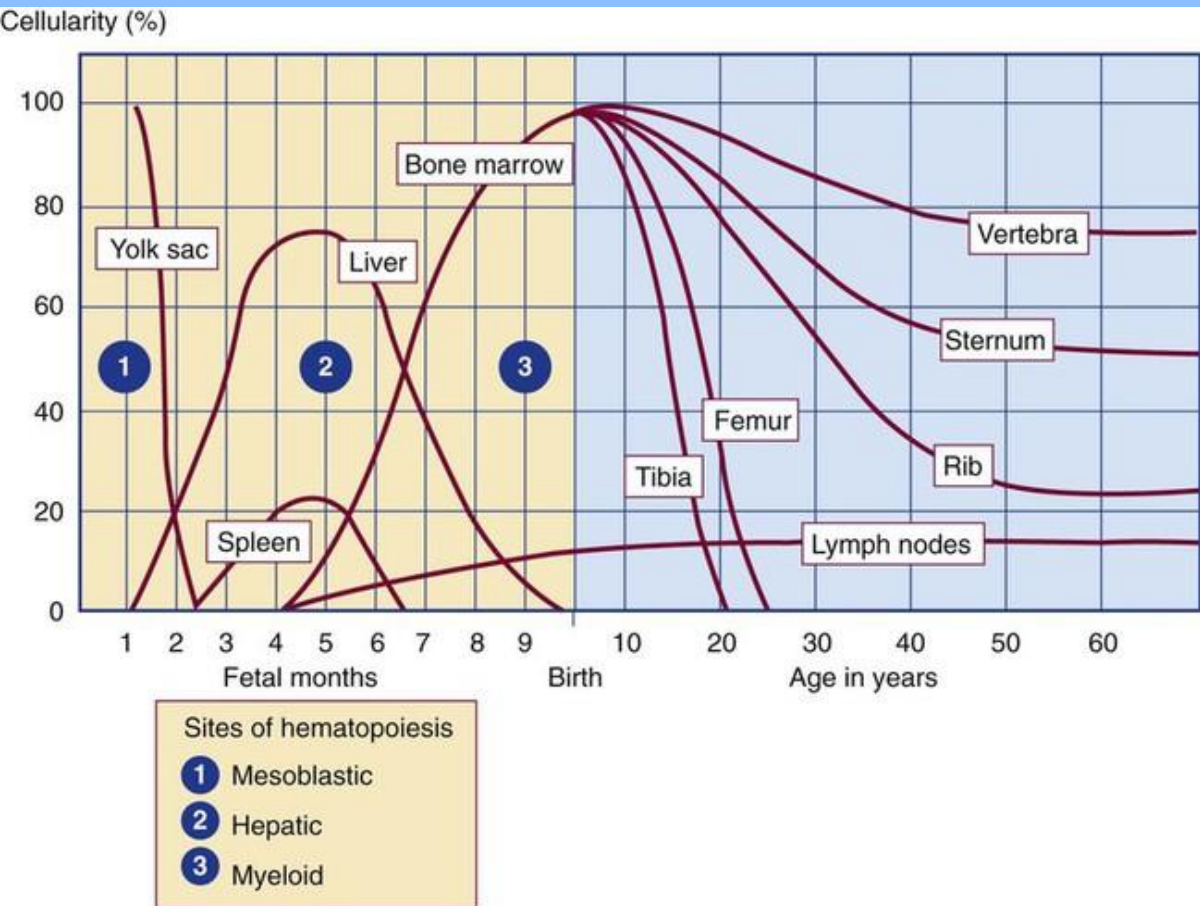
Hepato – esplênica (6ª semana)



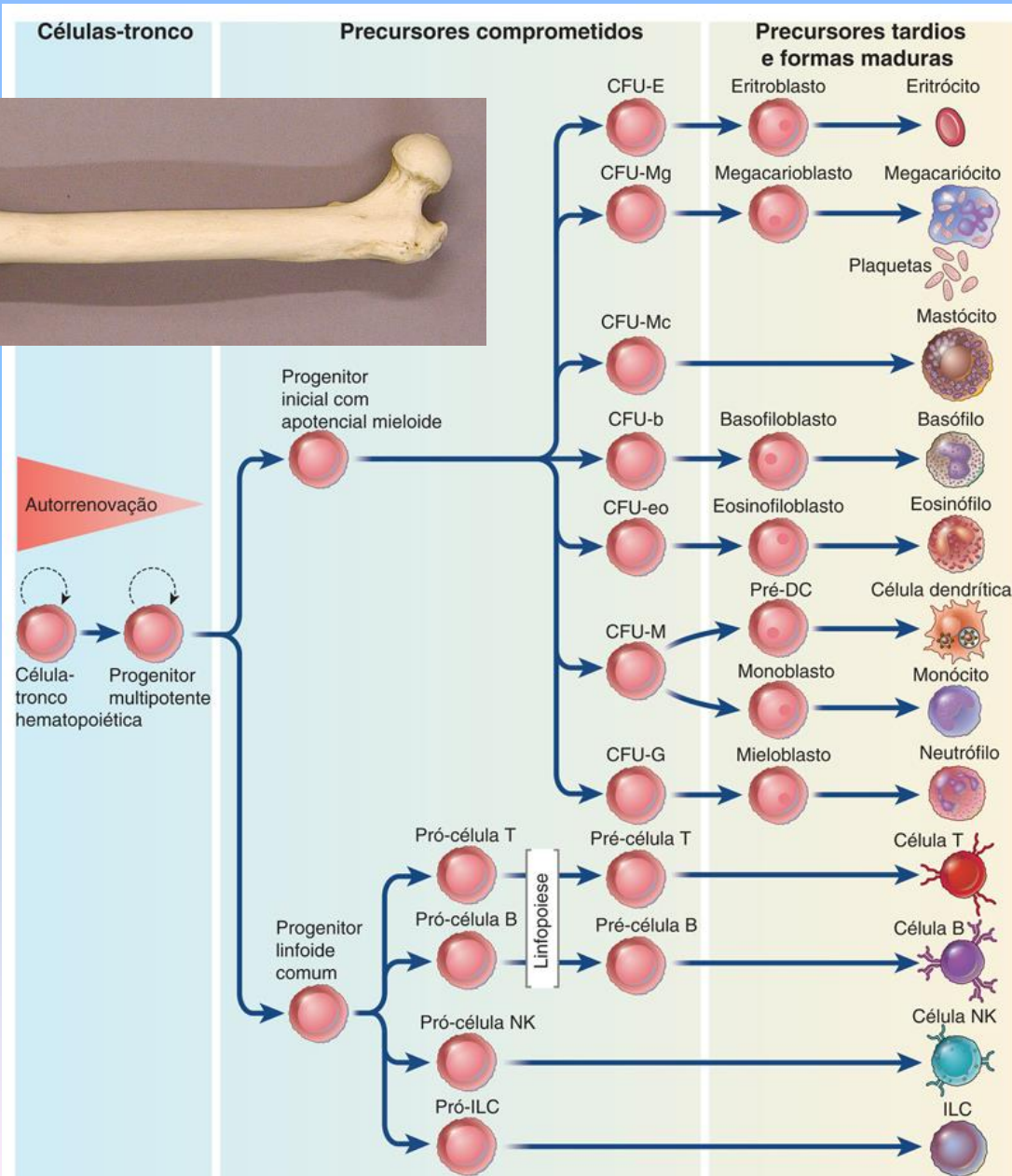
Espleno – mielóide (5º mês)



Hematopoiesis



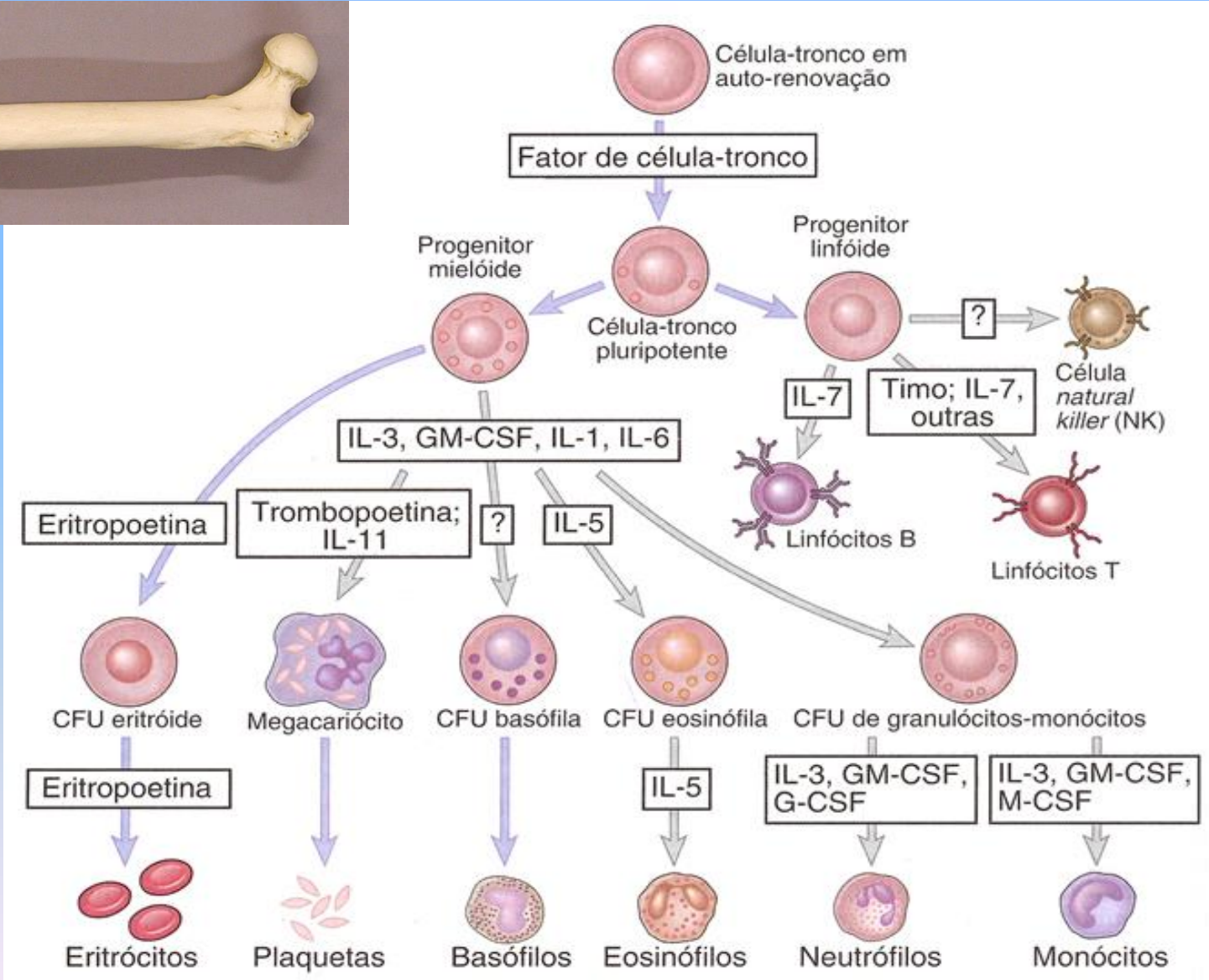
Elementos Celulares do Sangue



Classificação de acordo com presença e forma do núcleo

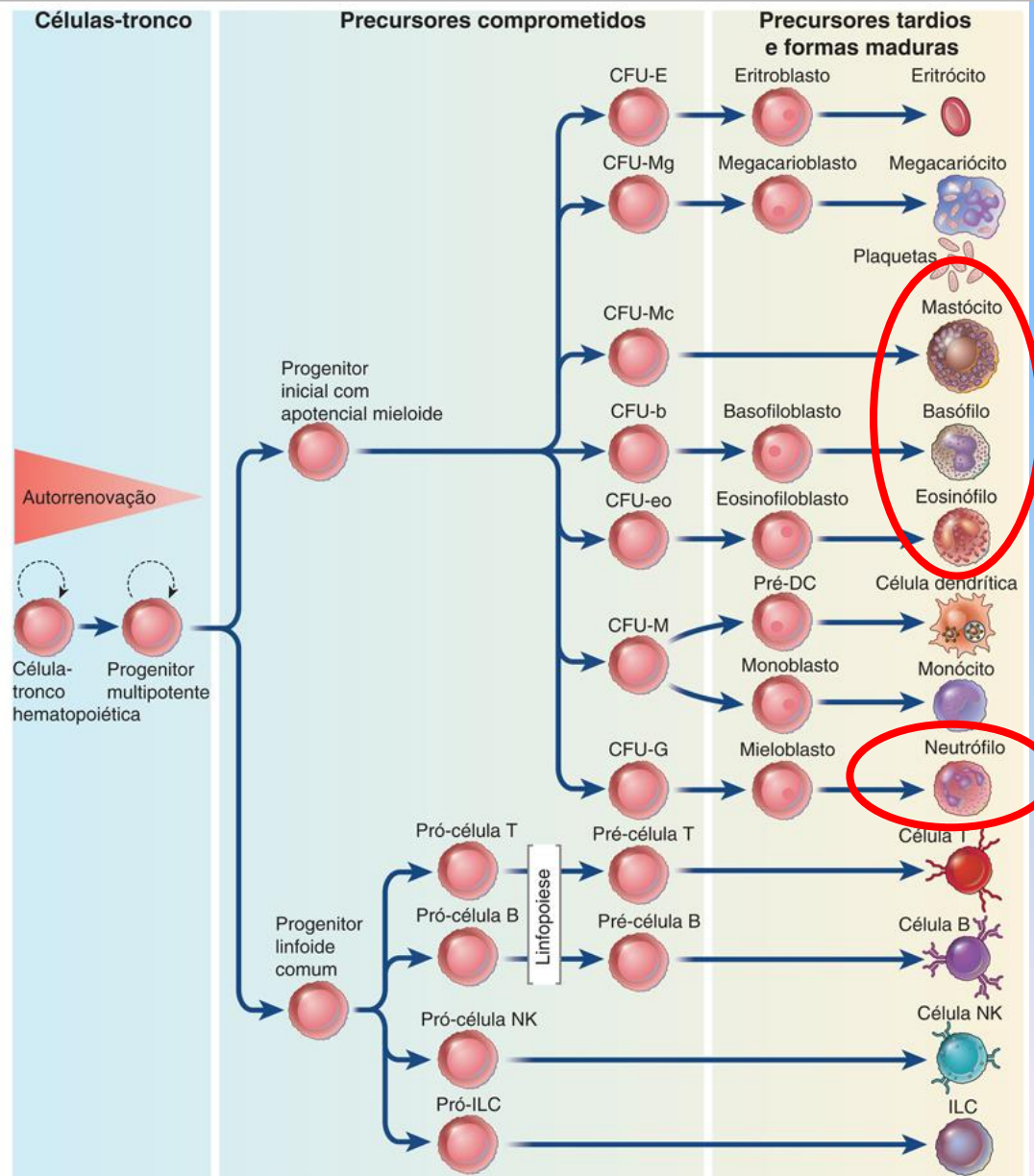
- **Células anucleadas**
- **Células mononucleares**
- **Células polimorfonucleares**

Citocinas Estimulam a Hematopoese



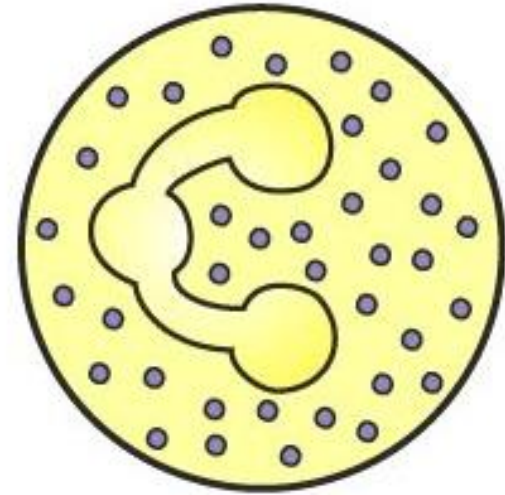
Elementos Celulares do Sangue

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)

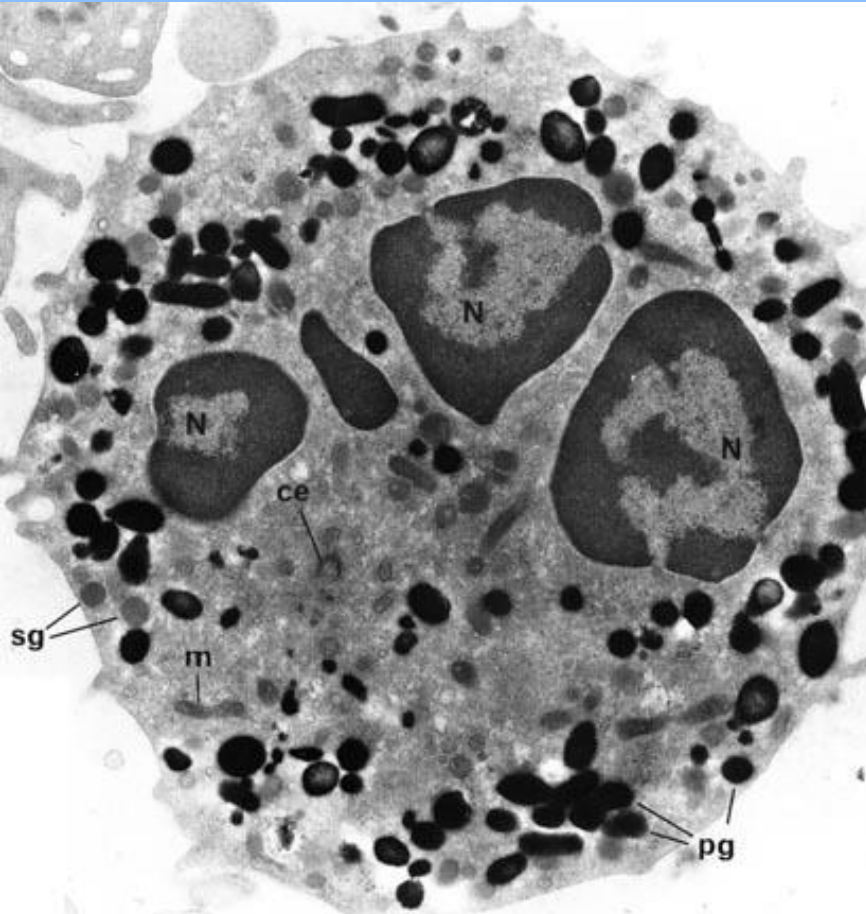
- **mieloperoxidase**
- **serino proteases**
- **defensinas**

Grânulos específicos (secundários)

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

Espécies reativas (radicais livres)

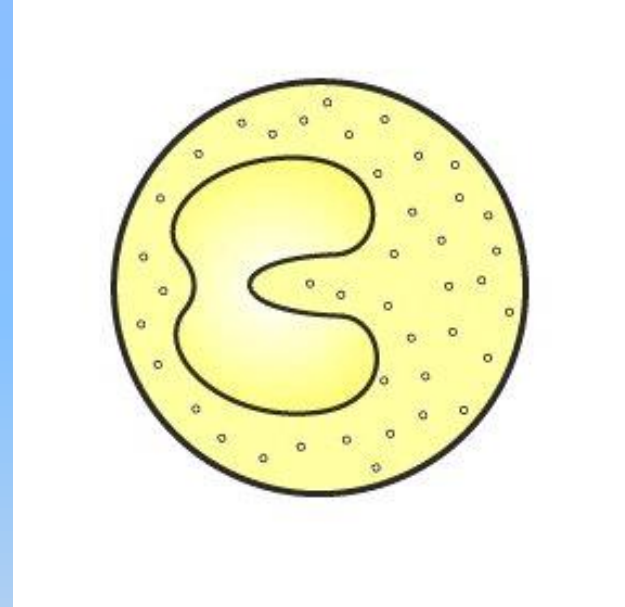
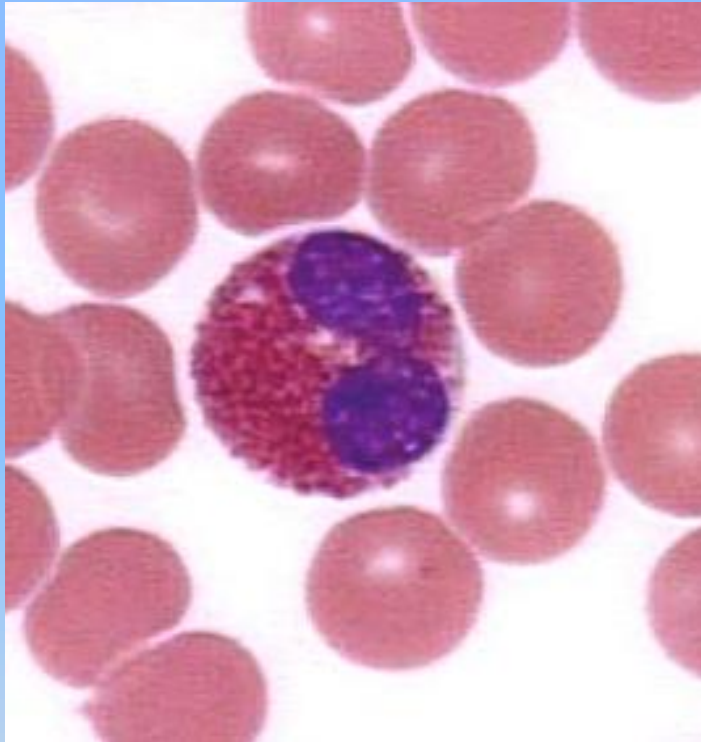
- **intermediários reativos do oxigênio**
- **intermediários reativos do nitrogênio**



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

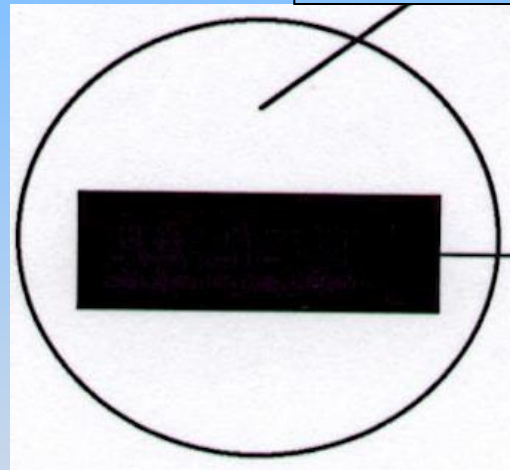
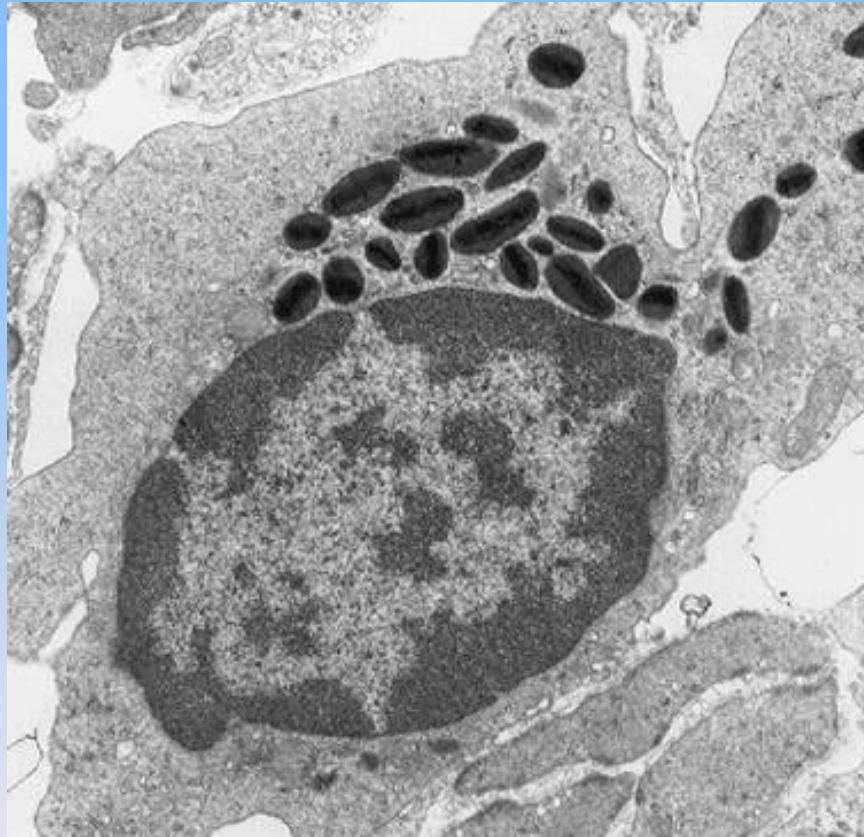
Grânulos cristalóides

Matriz (Matrix):

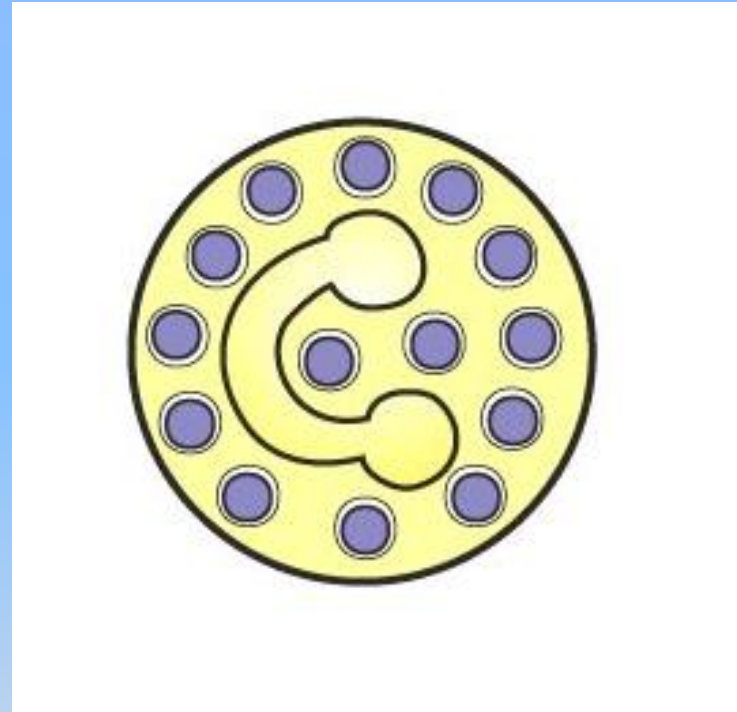
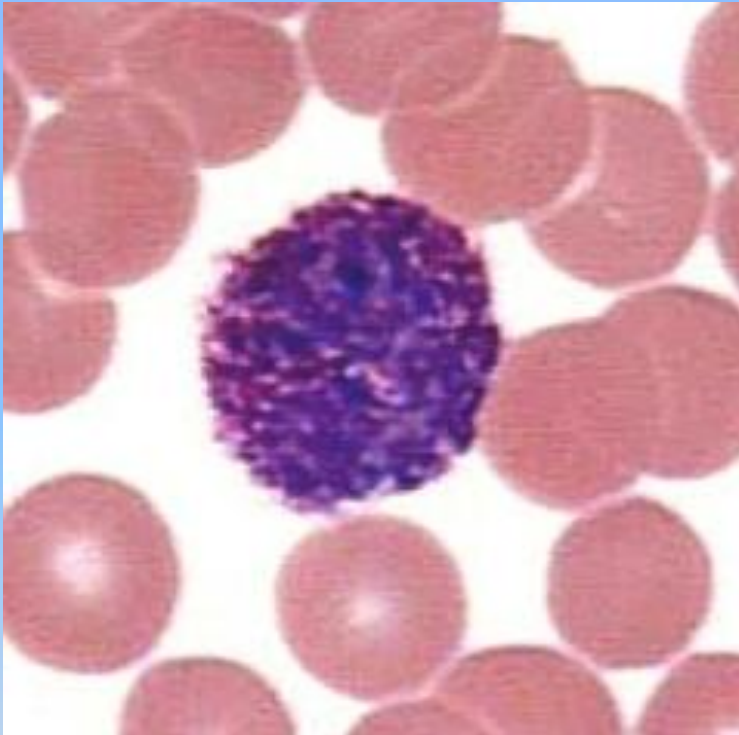
- Proteína Catiônica do Eosinófilo (ECP)
- Neurotoxina Derivada do Eosinófilo (EDN)
- Peroxidase do Eosinófilo (EPO)
- Citocinas

Centro (Core):

- Proteína Básica Principal (MBP)

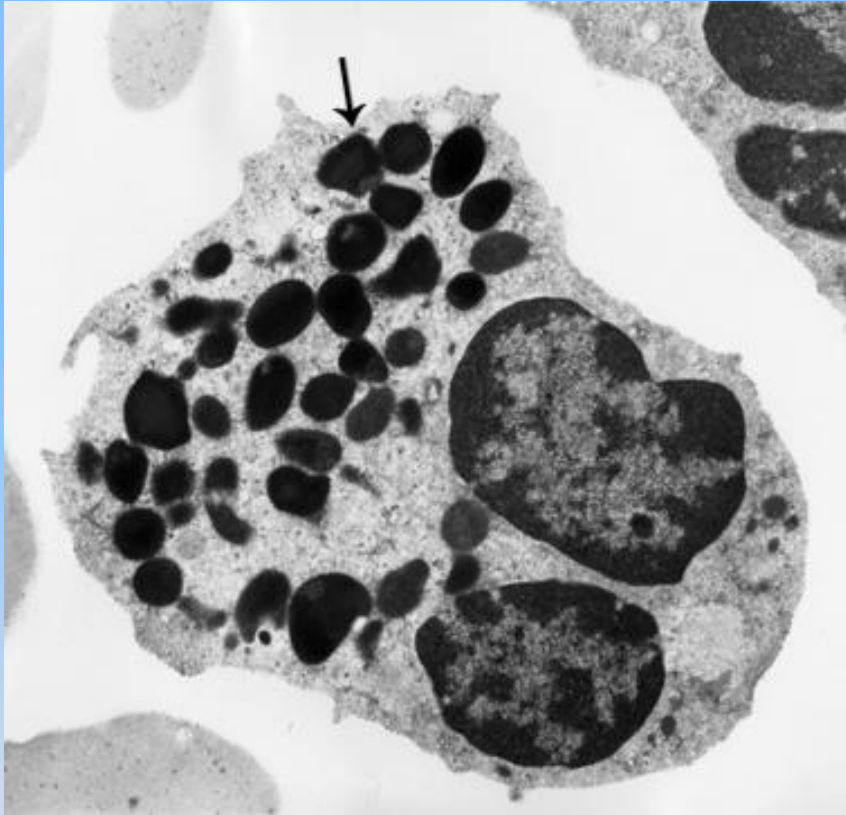


Basófilos



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

Basófilos: grânulos



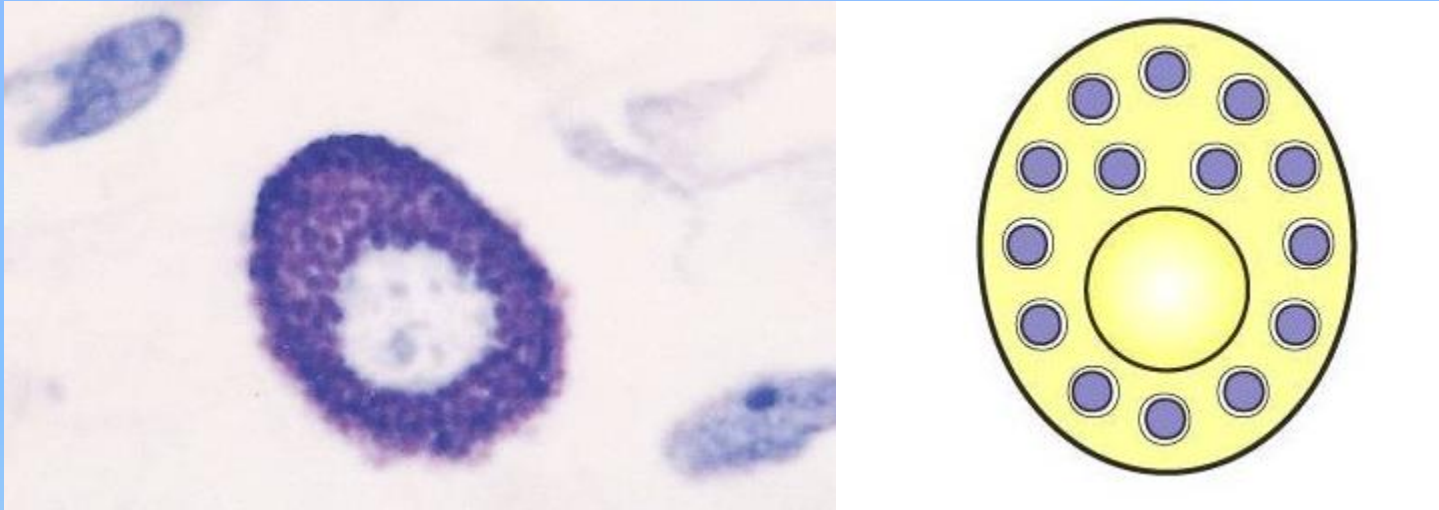
Grânulos

- ***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).

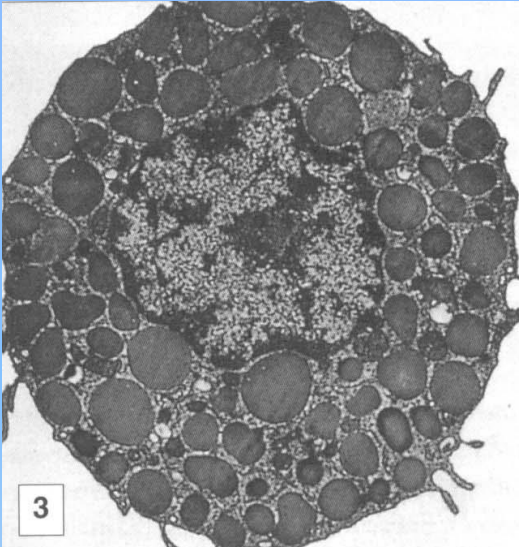
Mastócitos: introdução



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

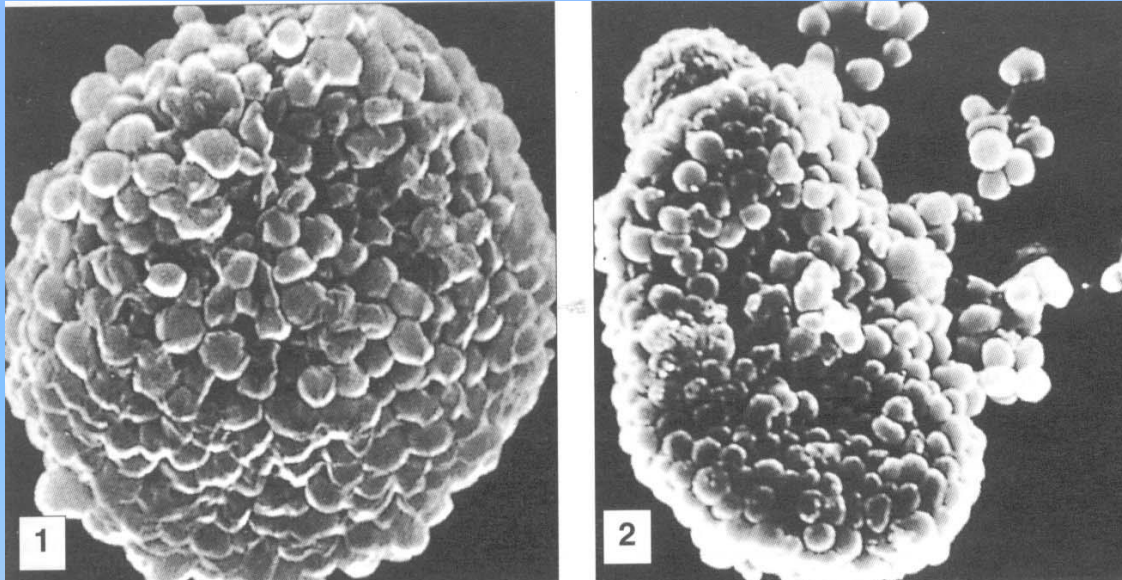
Mastócitos do tecido conjuntivo:

- pele, cavidade peritoneal, submucosa intestinal

Mastócitos das mucosas:

- alvéolos pulmonares, mucosa intestinal

Mastócitos: desgranulação

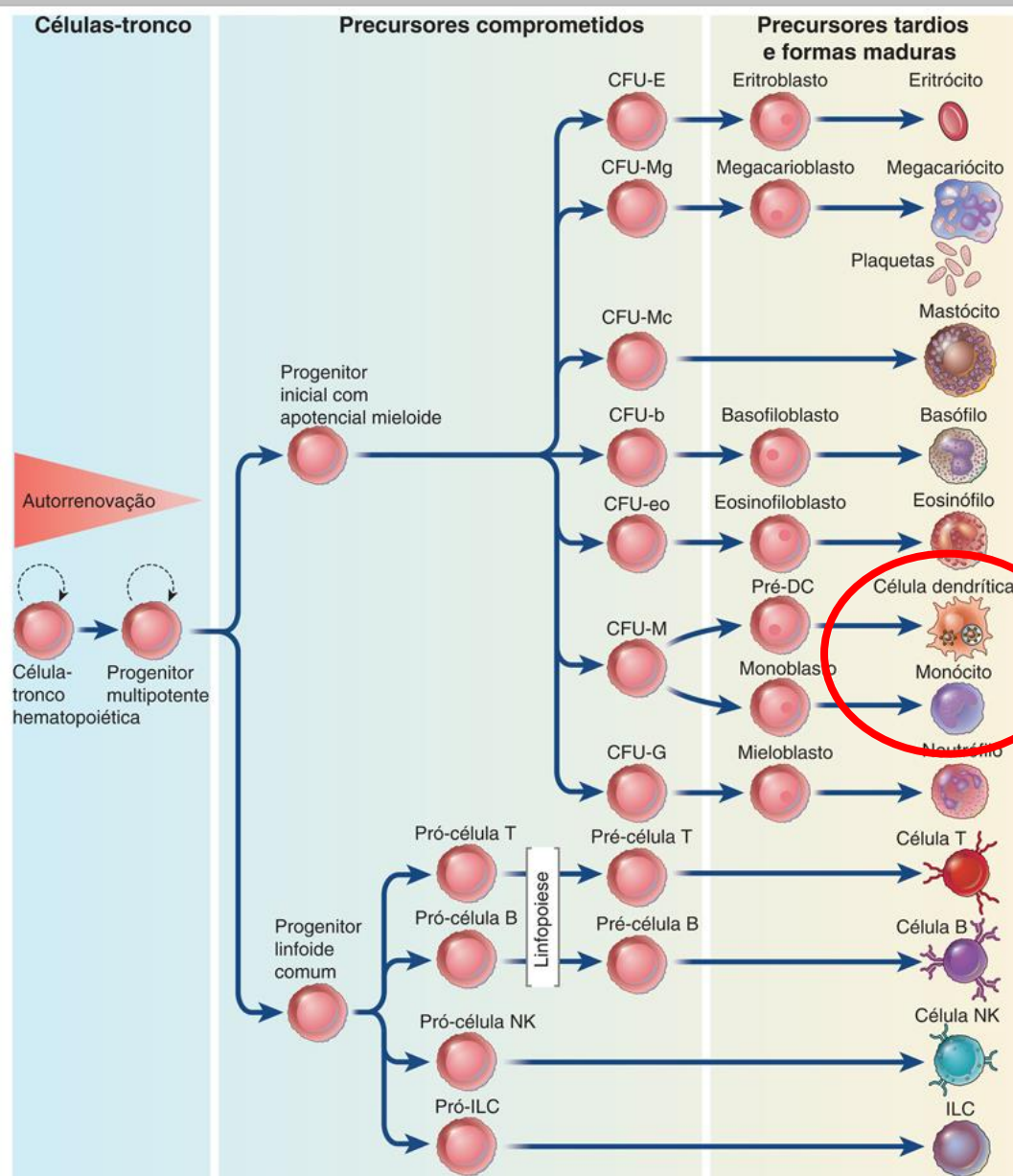


Roitt, 4th Edicao, 1997.

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

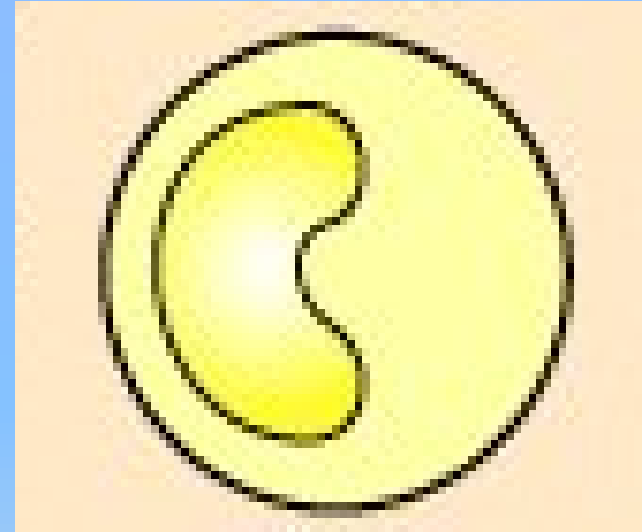
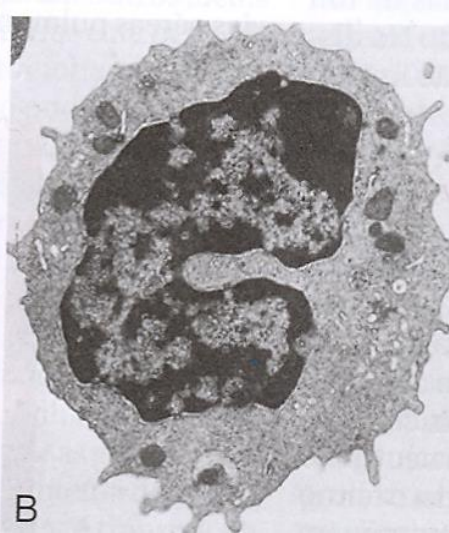
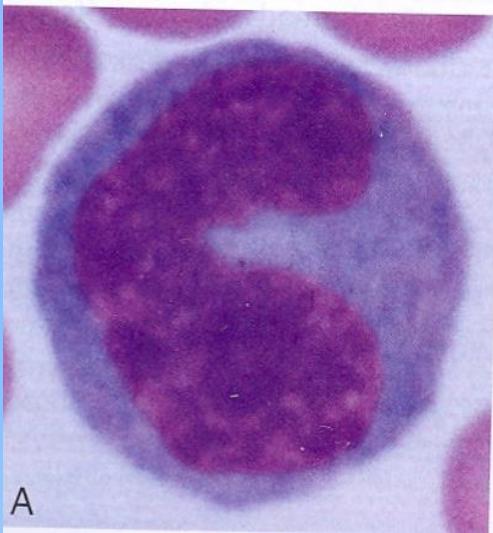
Elementos Celulares do Sangue

Linhagem Mielóide: Monócitos e Células Dendríticas



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

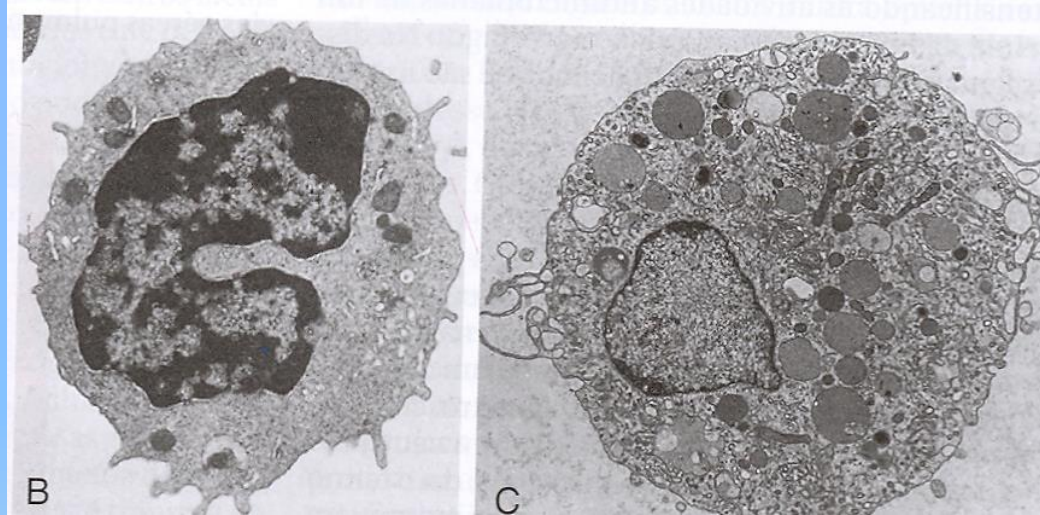
Monócitos



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:**

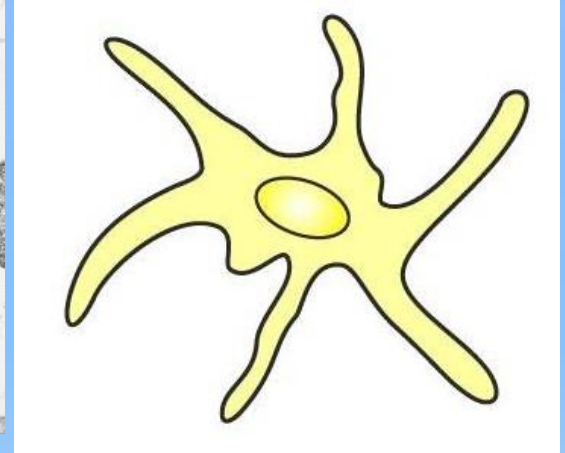
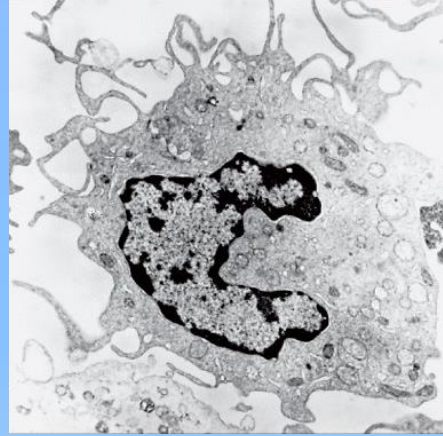
Micróglia: SNC

Células de Küpffer: fígado

Macrófagos alveolares: pulmões

Osteoclastos: ossos

Células Dendríticas

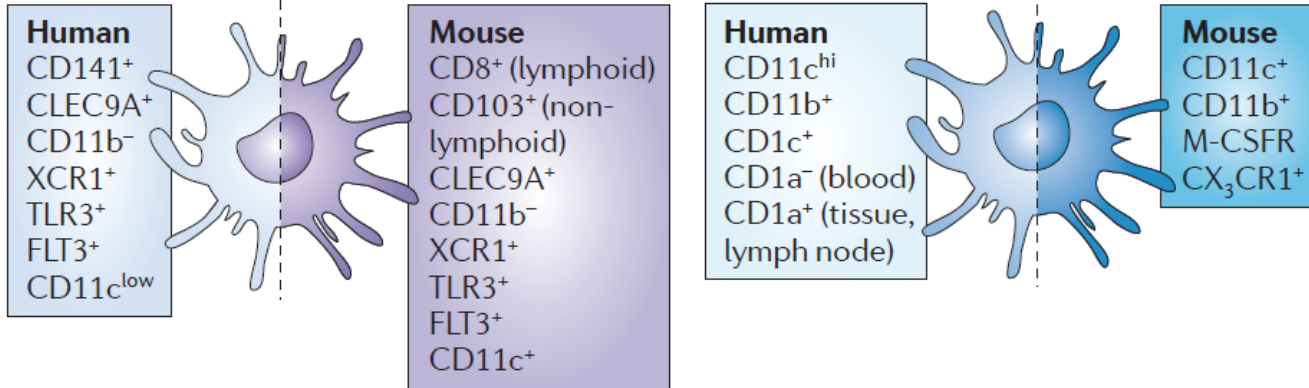


Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, 6th Edition, 2005.

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

Subpopulações de Células Dendríticas

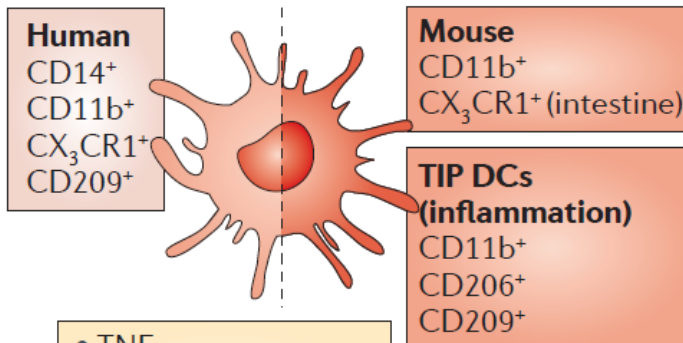
Myeloid DCs



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

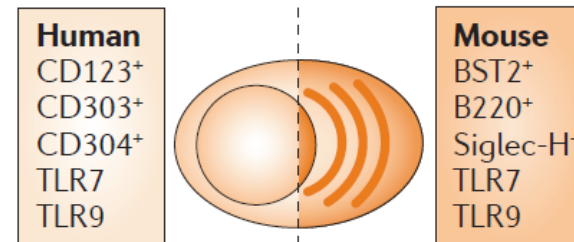
- MHC class II-restricted antigens
- CD4⁺ T cell responses

Monocyte-derived DCs



- TNF
- iNOS
- Bacterial antigens
- Secondary immune responses

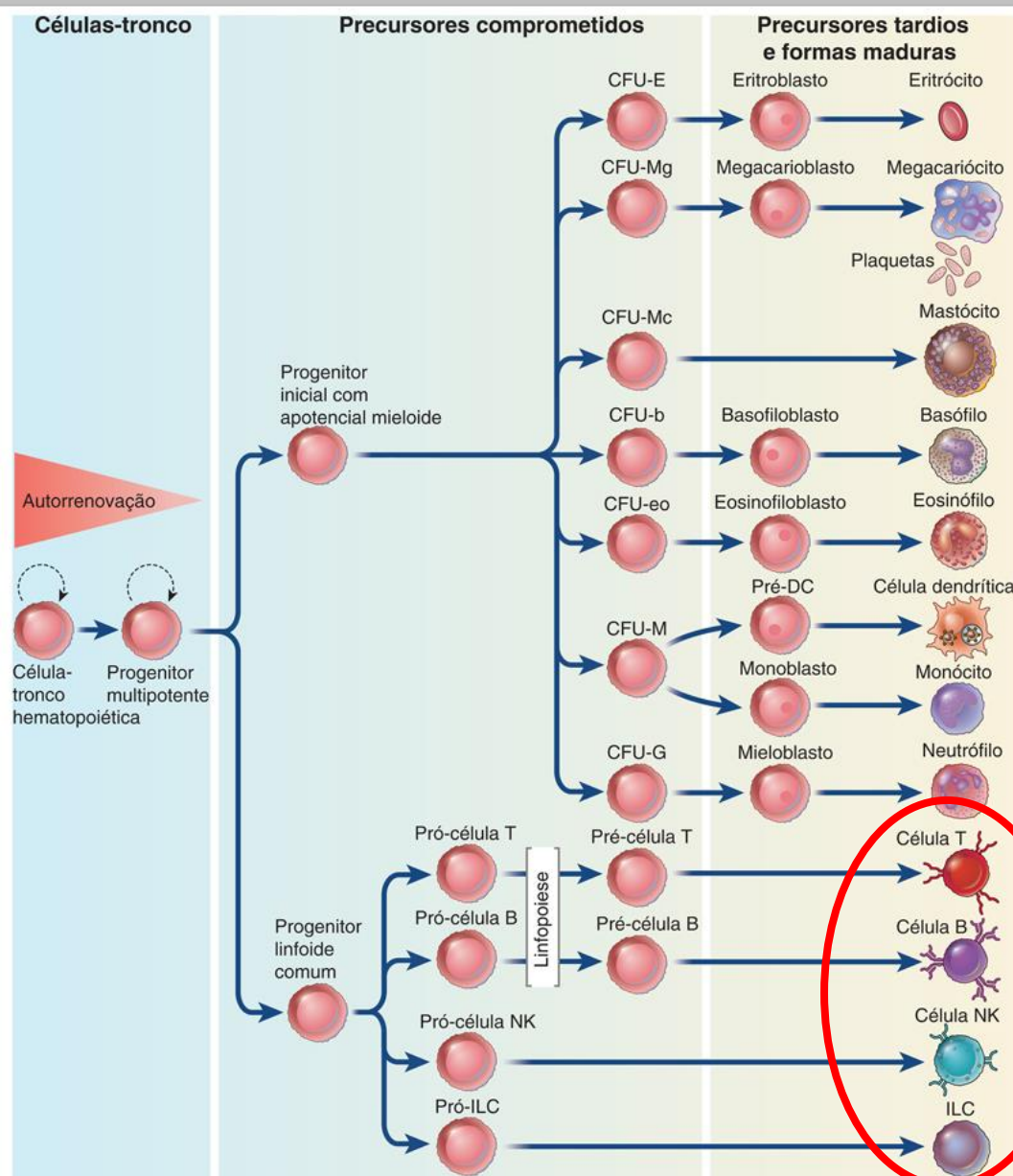
Plasmacytoid DCs



- Type I interferons
- Durable memory responses

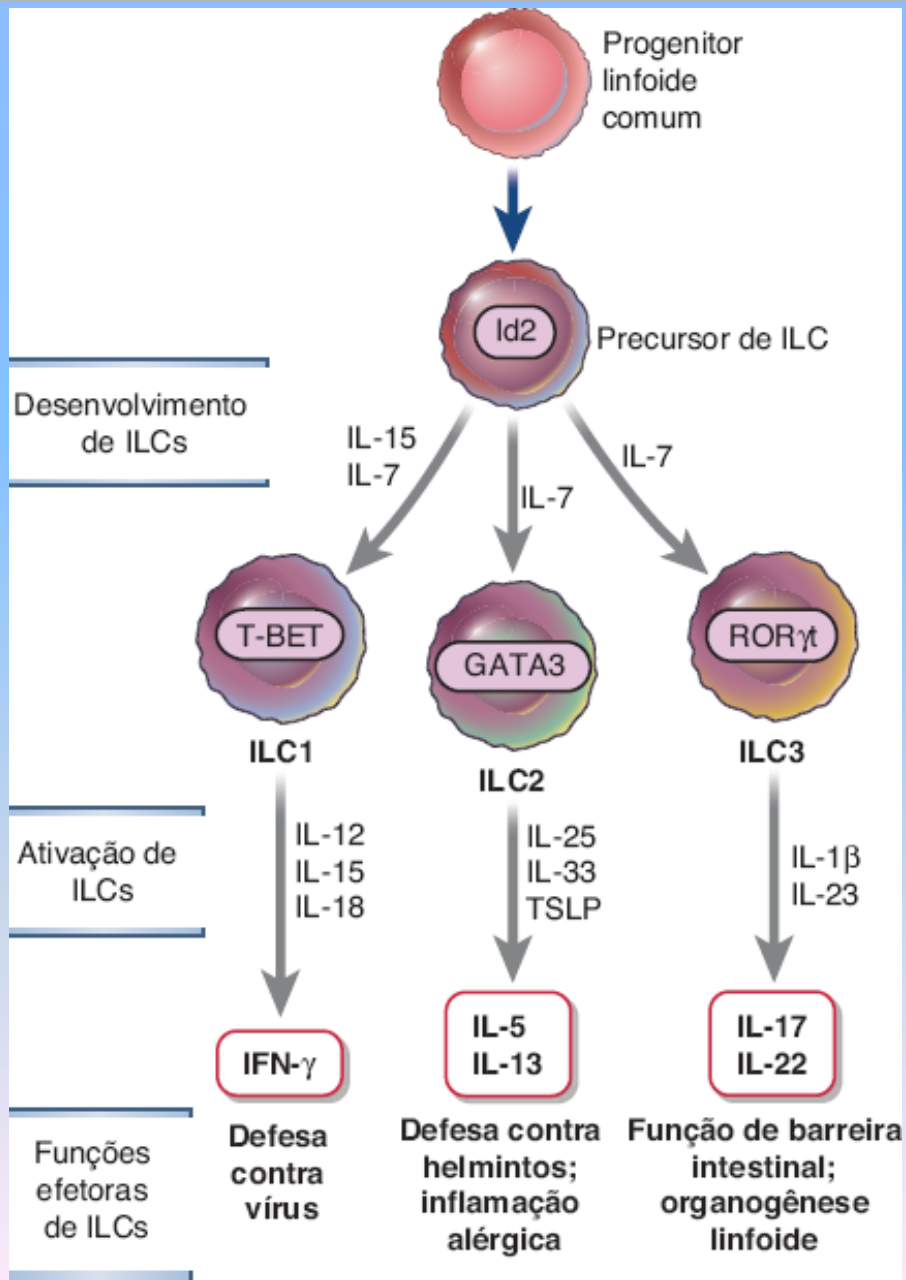
Elementos Celulares do Sangue

Linhagem Linfoide: Linfócitos, Células NK e ILCs

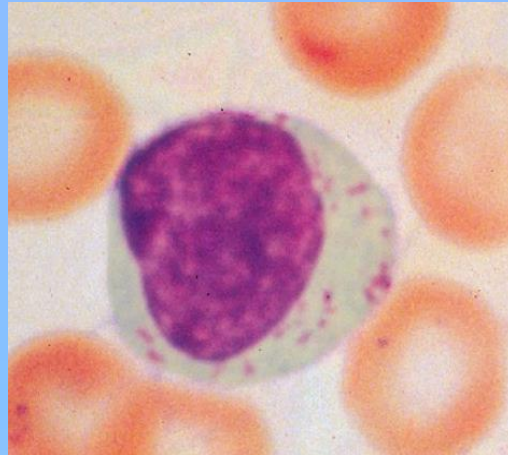
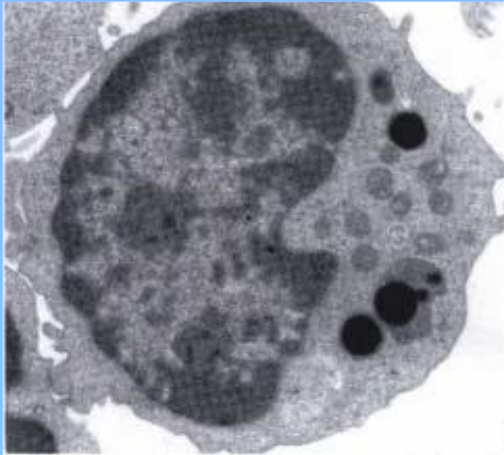


Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Células Linfoides Inatas (ILCs)

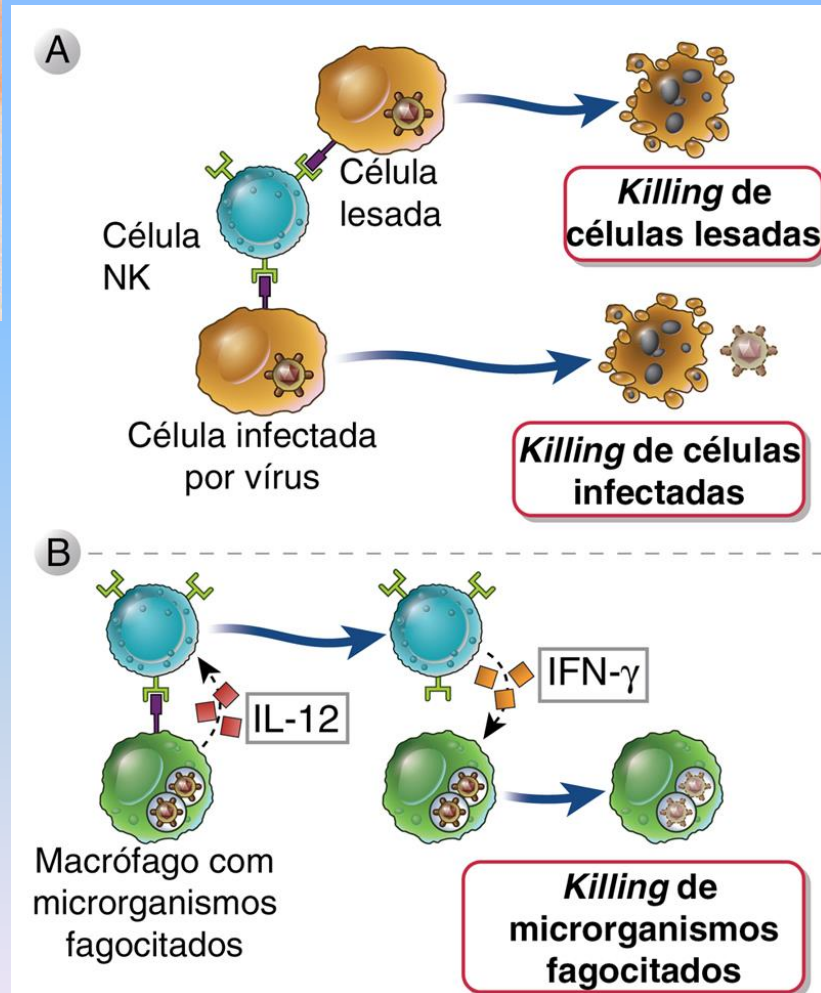


Células Natural Killer (NK)



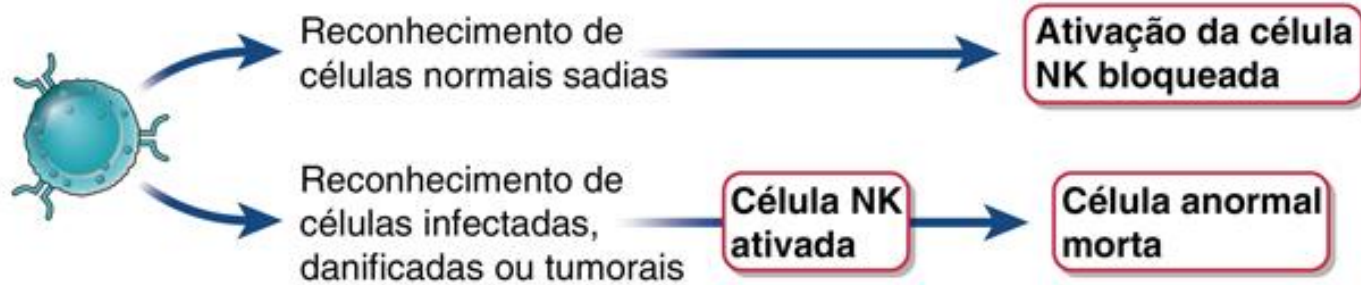
Funções:

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

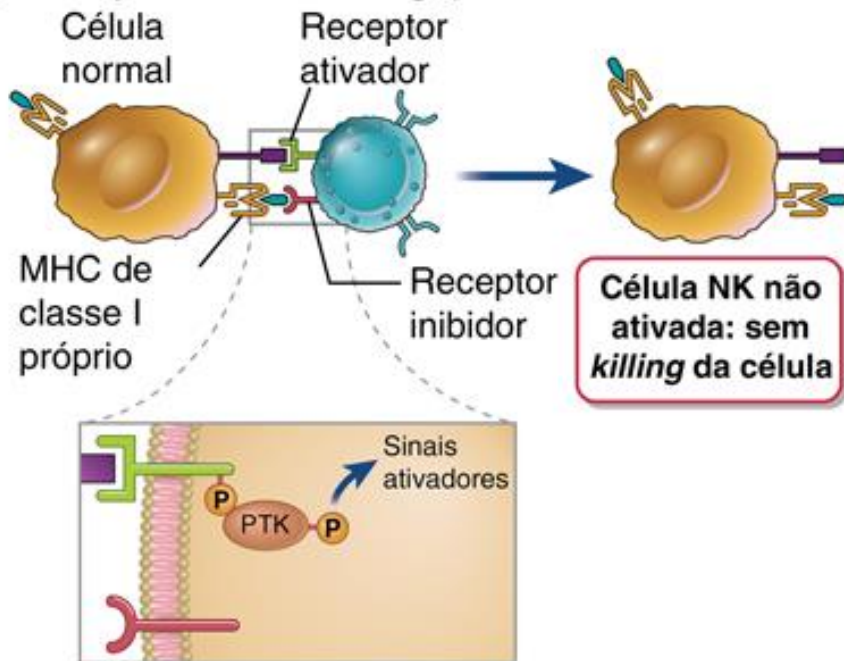


Células NK: mecanismo de ação

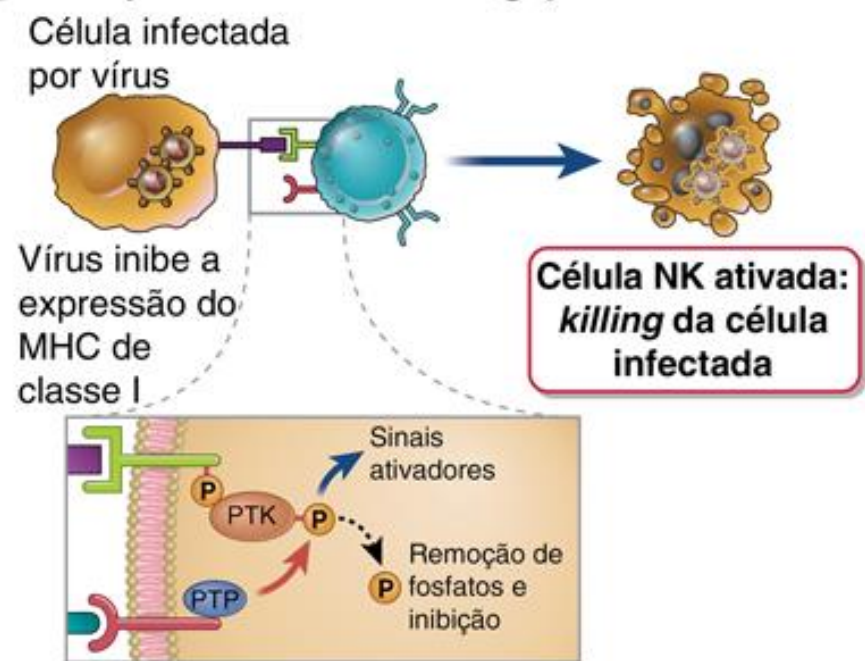
A Visão geral da ativação da célula NK



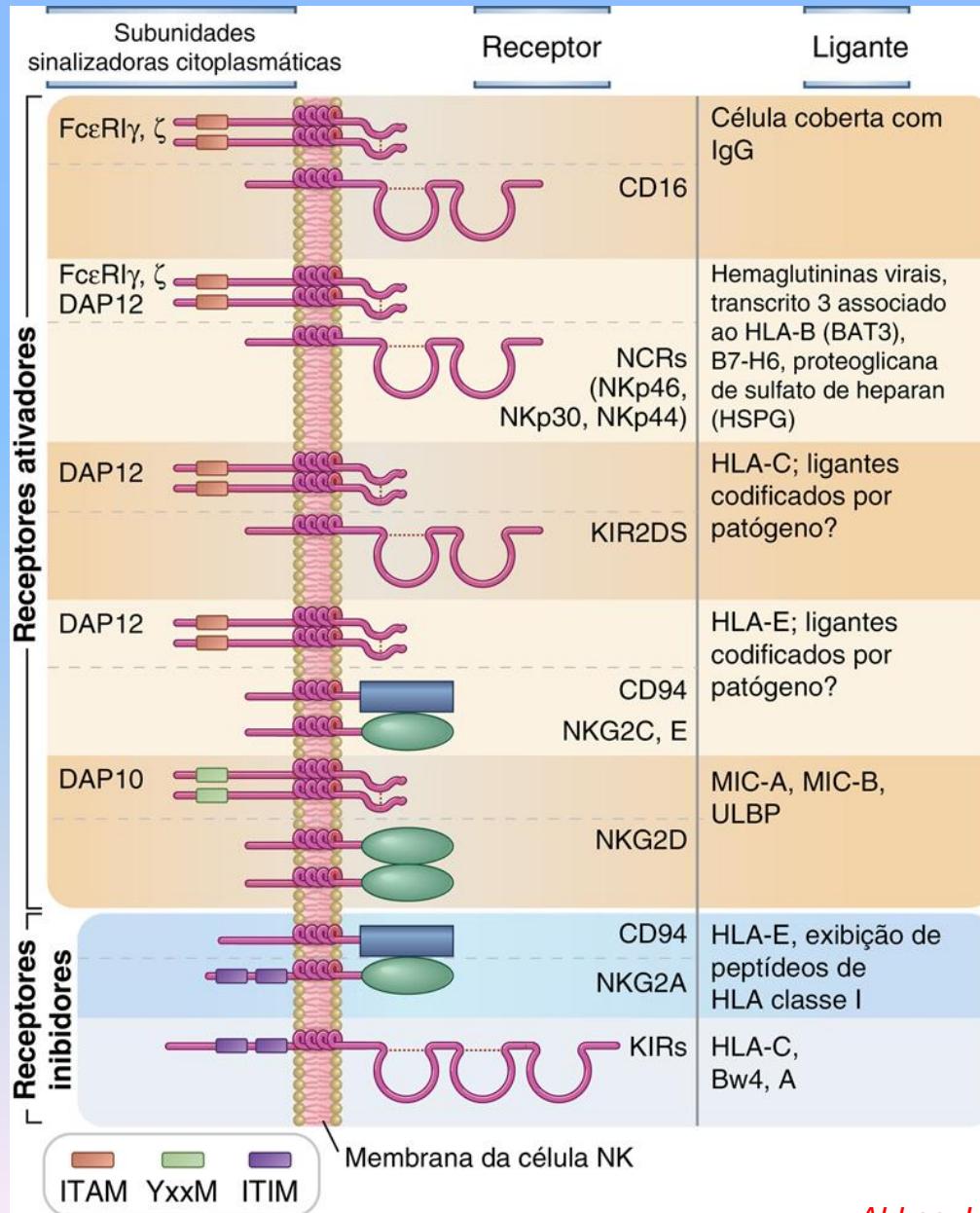
B Receptor inibidor engajado



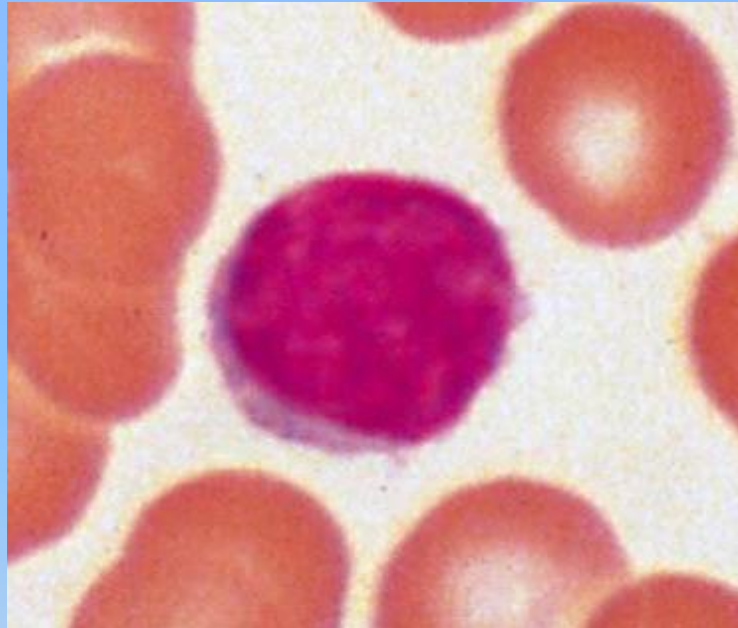
C Receptor inibidor não engajado



Células NK: receptores de ativação e inibição

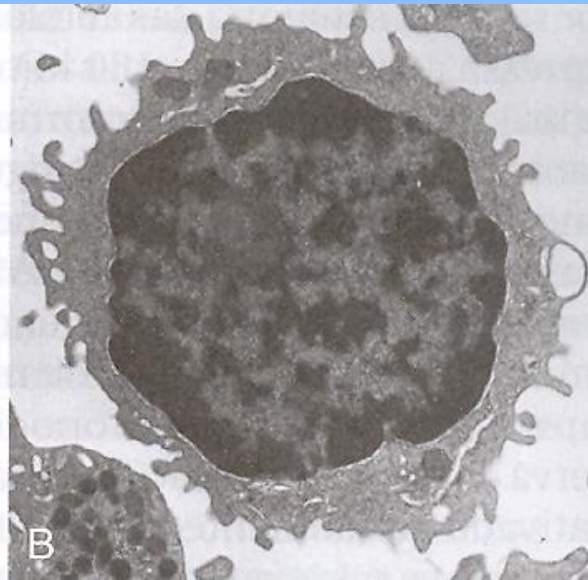
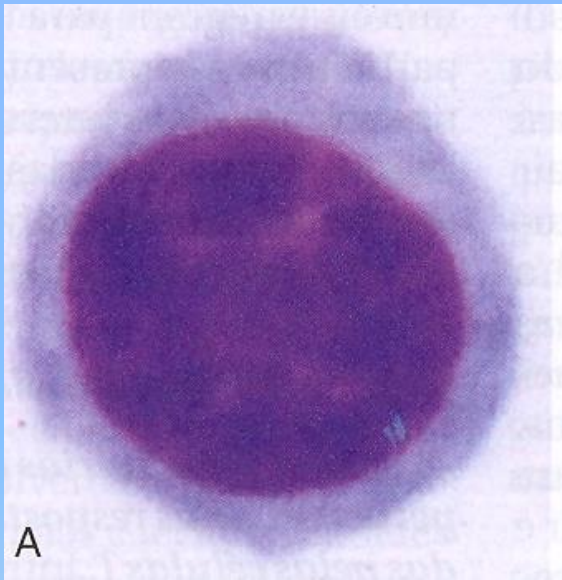


Linfócitos



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

Linfócitos T



- origem e maturação

- subpopulações:

Linfócitos T $\gamma\delta$

Linfócitos T $\alpha\beta$

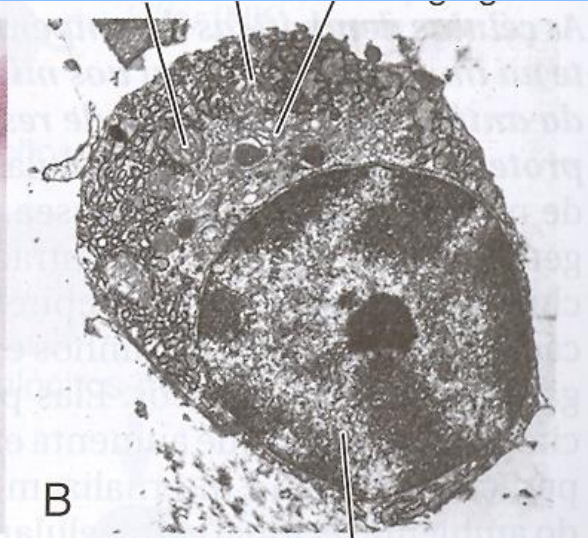
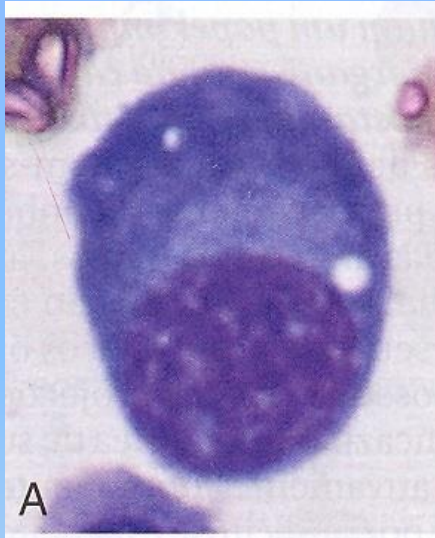
Linfócitos T auxiliares

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 humanos 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)***

Leucograma: paciente Anderson de Sá Nunes

Série Branca

RESULTADO

INTERVALO DE REFERÊNCIA

Leucócitos

100 %



4.350 / μ L

100 %

de 4.500 a 11.000 / μ L

Neutrófilos

55,6 %



2.419 / μ L

de 45,5 a 73,5 %

de 1.600 a 7.700 / μ L

Eosinófilos

1,8 %



78 / μ L

de 0,0 a 4,4 %

de 0 a 300 / μ L

Basófilos

0,6 %



26 / μ L

de 0,0 a 1,0 %

de 0 a 200 / μ L

Linfócitos

34,0 %



1.479 / μ L

de 20,3 a 47,0 %

de 1.000 a 3.900 / μ L

Monócitos

8,0 %



348 / μ L

de 2,0 a 10,0 %

de 100 a 1.000 / μ L

Responsável: Ricardo Marques Brugger - CRFMG 26616 (14/11/2021 - 12:28 BRT)

Contagem de Plaquetas



237.000 / μ L

150.000 - 450.000 / μ L

Responsável: Ricardo Marques Brugger - CRFMG 26616 (14/11/2021 - 12:28 BRT)

(Material: Sangue Total)
(Método: Automatizado)

Liberado por: Ricardo Marques Brugger - CRFMG 26616 (14/11/2021 - 12:28 BRT)

Responsável: Dr. Gustavo Aguiar Campana - CRM - SP 112181

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 Linfoides

Órgãos Linfoides Primários (Centrais ou Geradores)

- Medula Óssea
- Timo

Órgãos Linfoides Secundários (Periféricos)

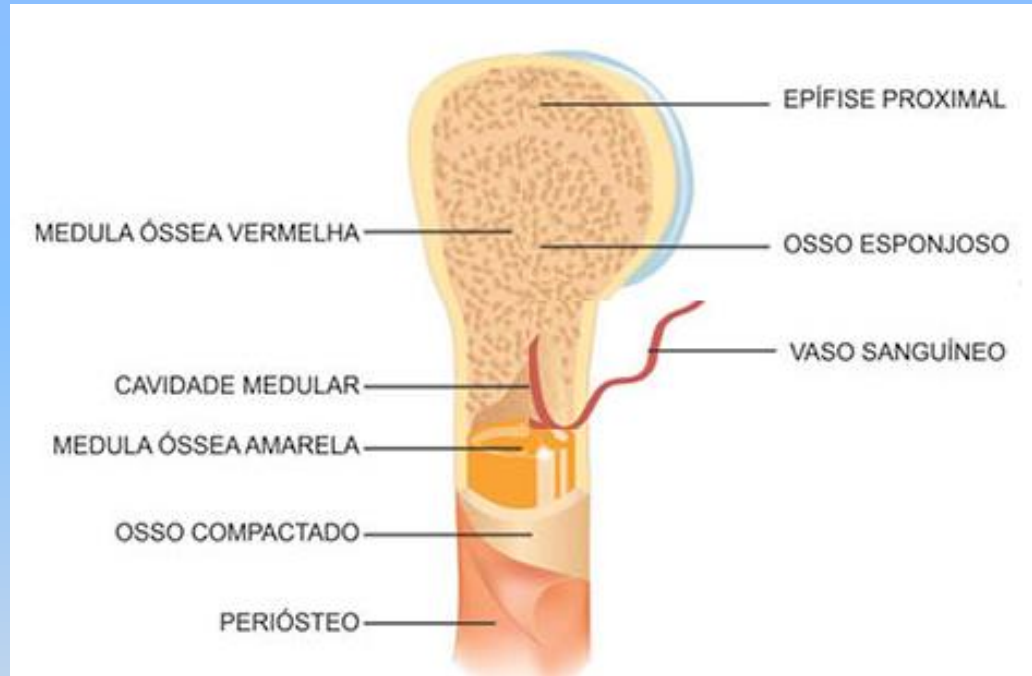
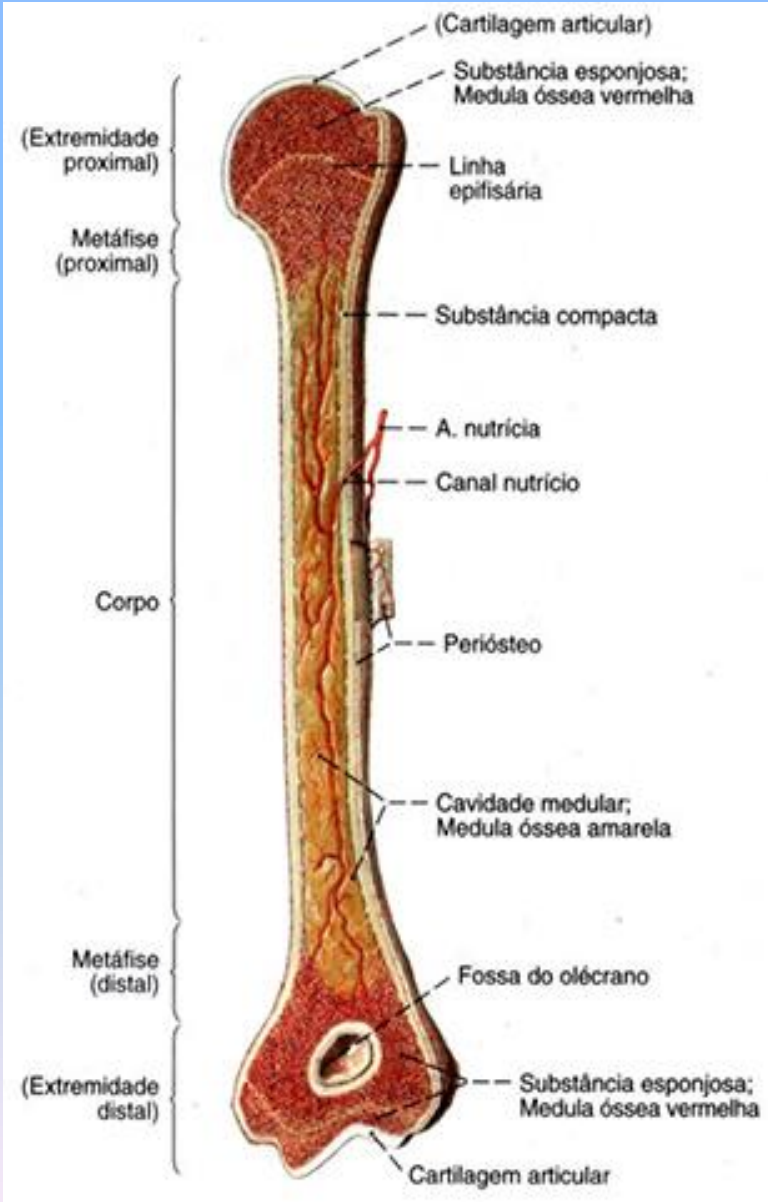
- Baço
- Linfonodos
- Tecidos Linfoides Associados às Mucosas

Tecidos e Órgãos Linfoides

Órgãos Linfoides Primários (Centrais ou Geradores)

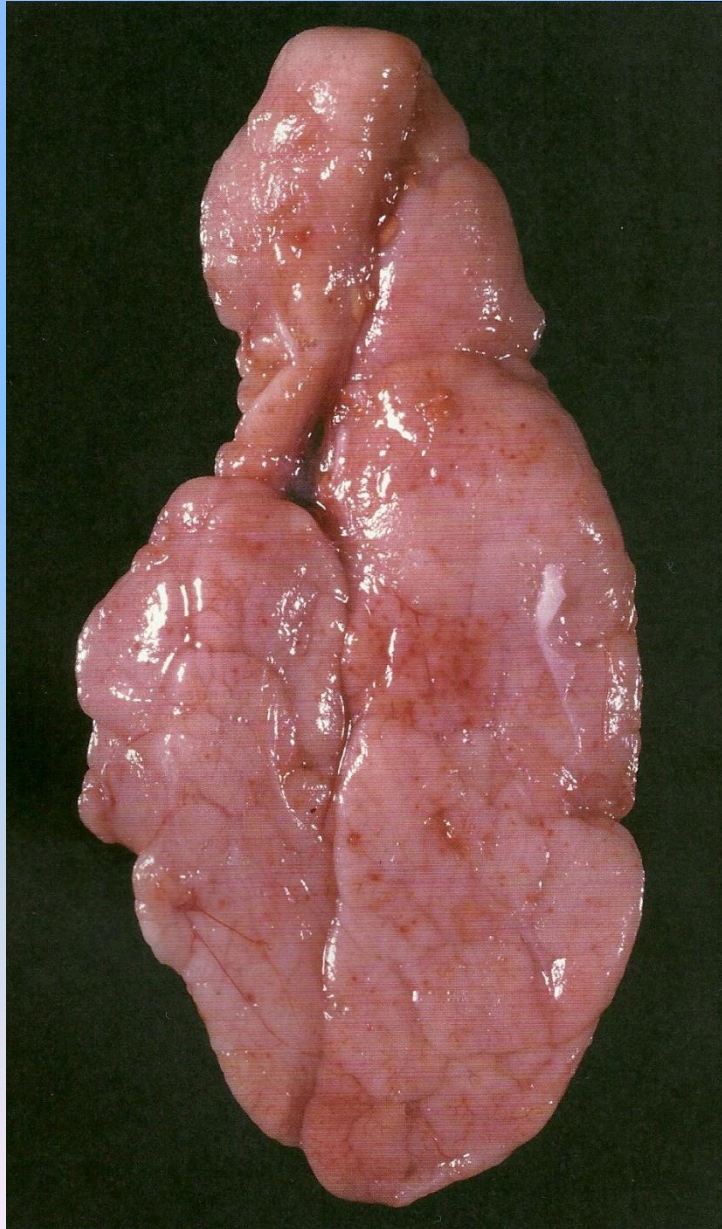
- **Medula Óssea**
- **Timo**

Medula Óssea

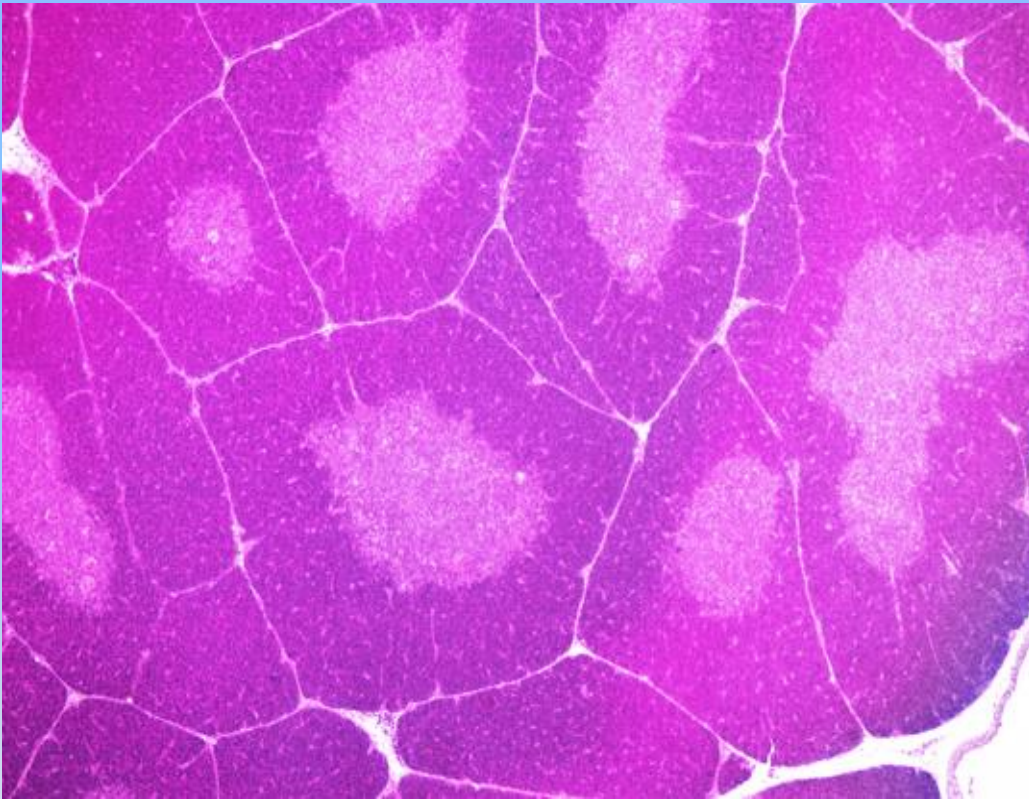


Adaptado de: <http://aureliaguilherme.com.br/boavida/guia-de-saude/transplante-de-medula-ossea/>

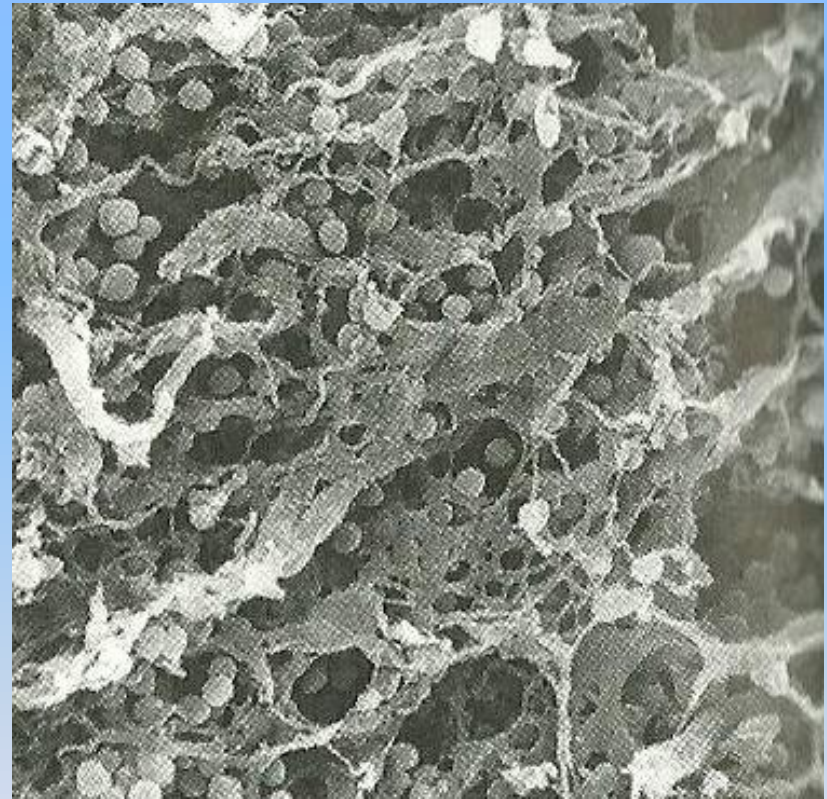
Timo: anatomia e histologia



Timo: anatomia e histologia

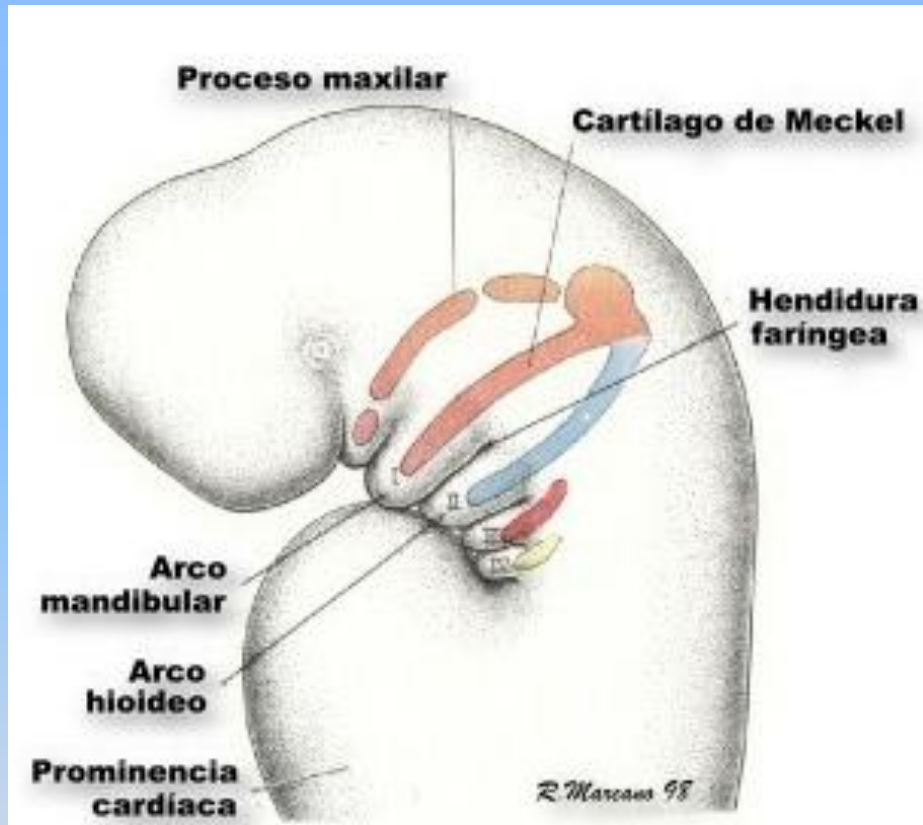


<https://mol.icb.usp.br/index.php/12-2-orgaos-linfoides/>



Microscopia Eletrônica de varredura, W van Ewijk

Síndrome DiGeorge



Prevalência:
- 1:4000 (humanos)

Camundongos “nude”



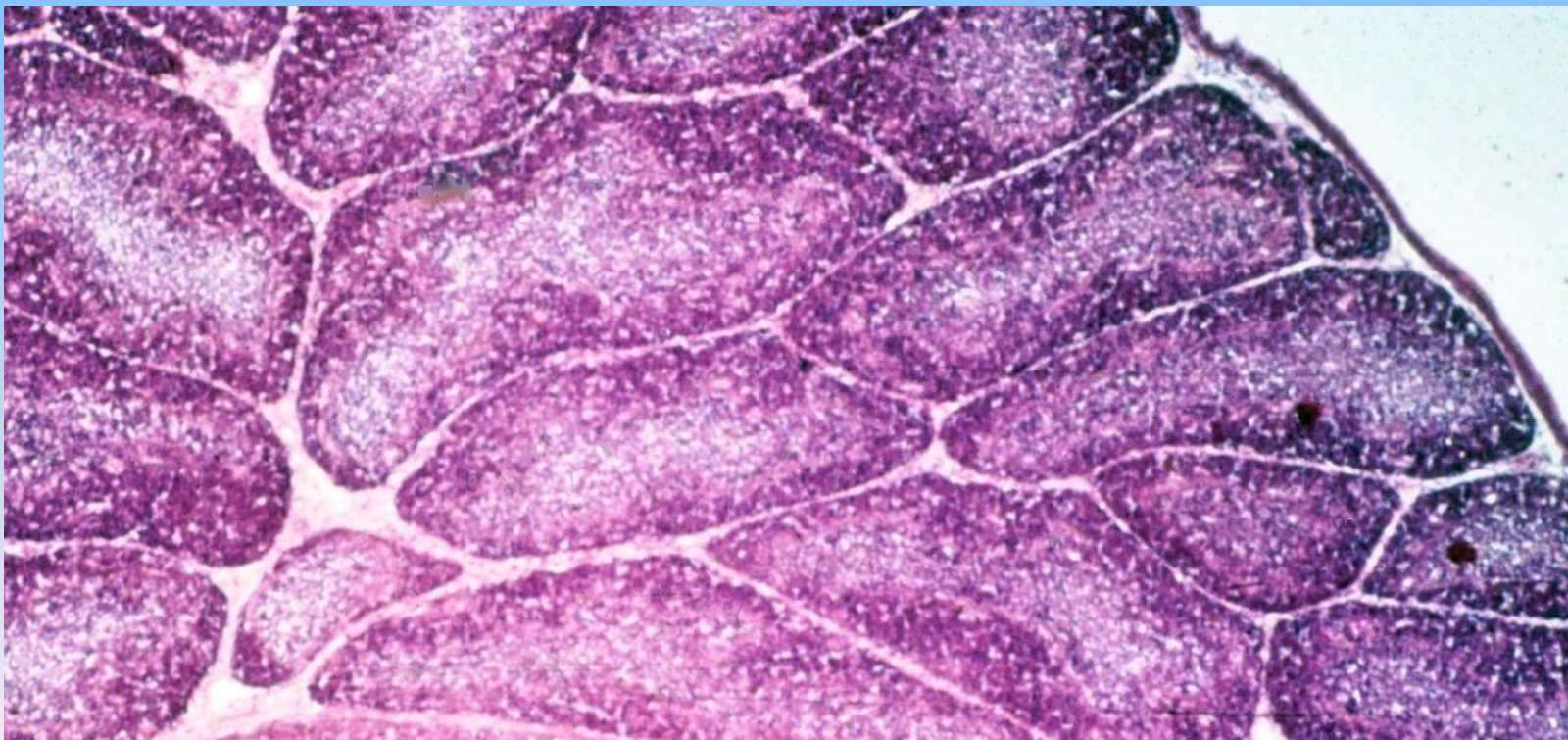
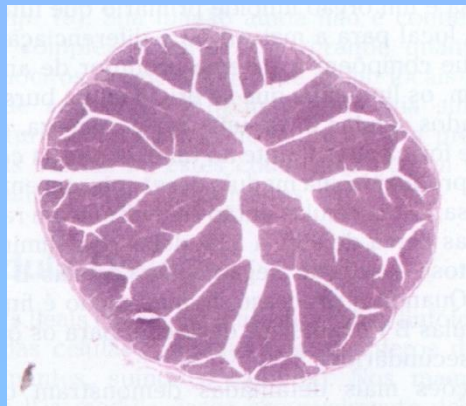
Bursa de Fabricius



Bruce Glick e Timothy Chang: Ohio State University

Bursa de Fabricius

Tizard, *Imunologia Veterinária*,
Sauders-Elsevier, 2009.

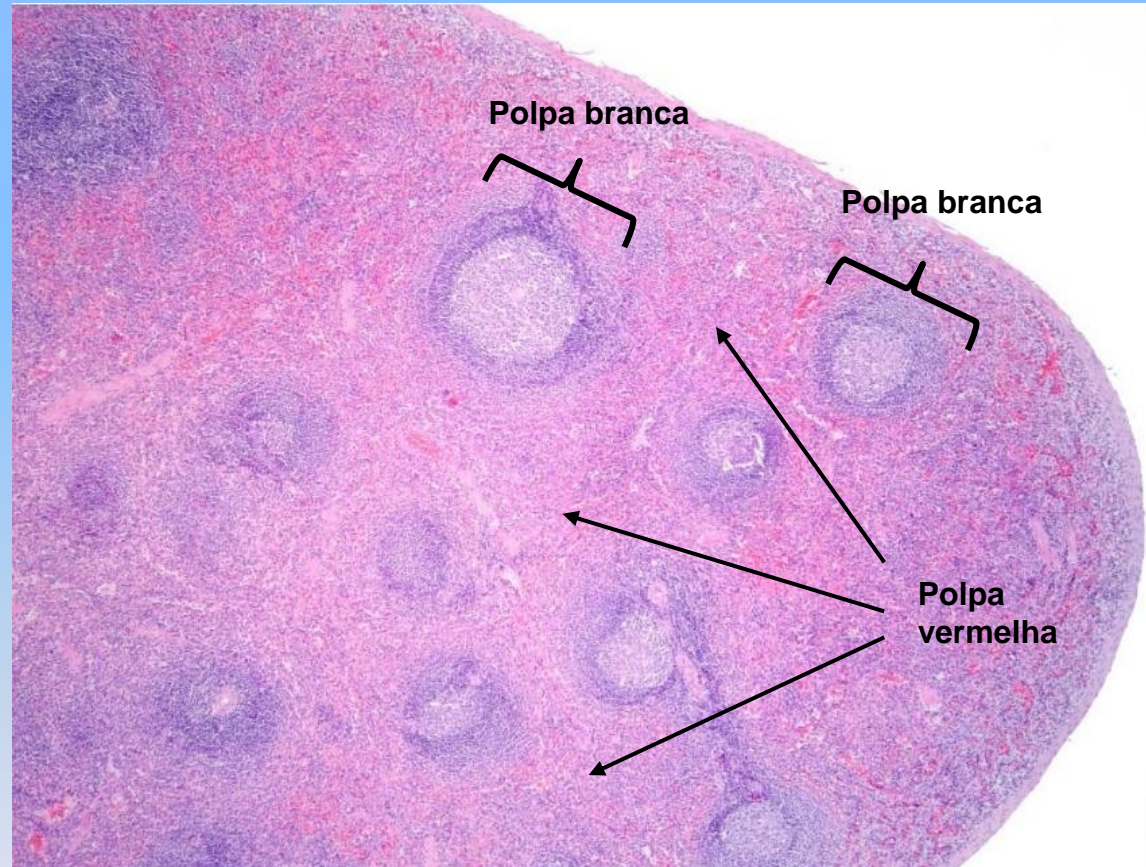
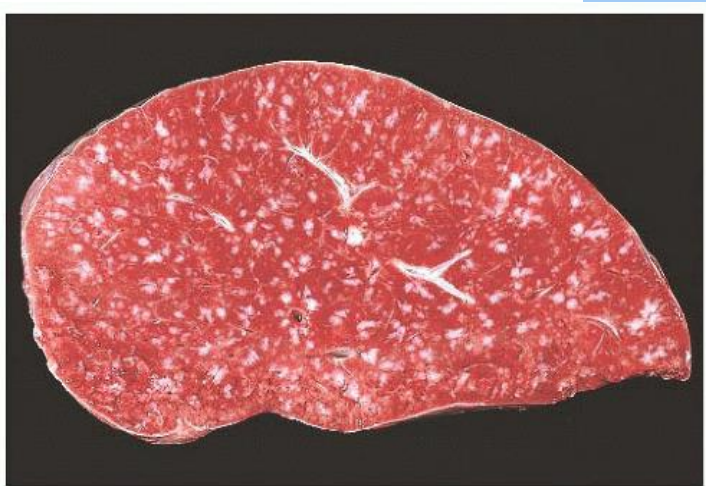
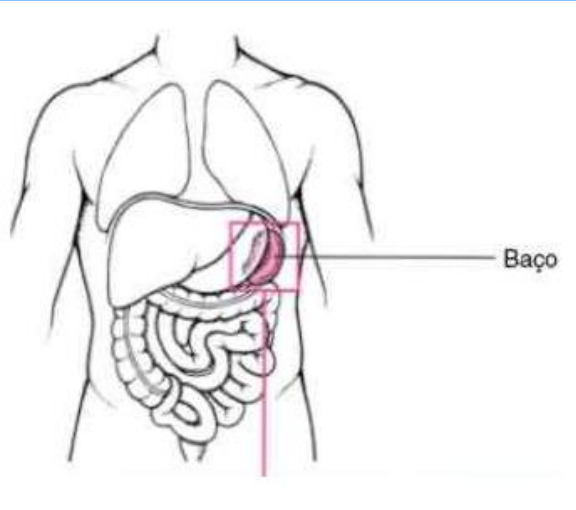


Tecidos e Órgãos Linfoides

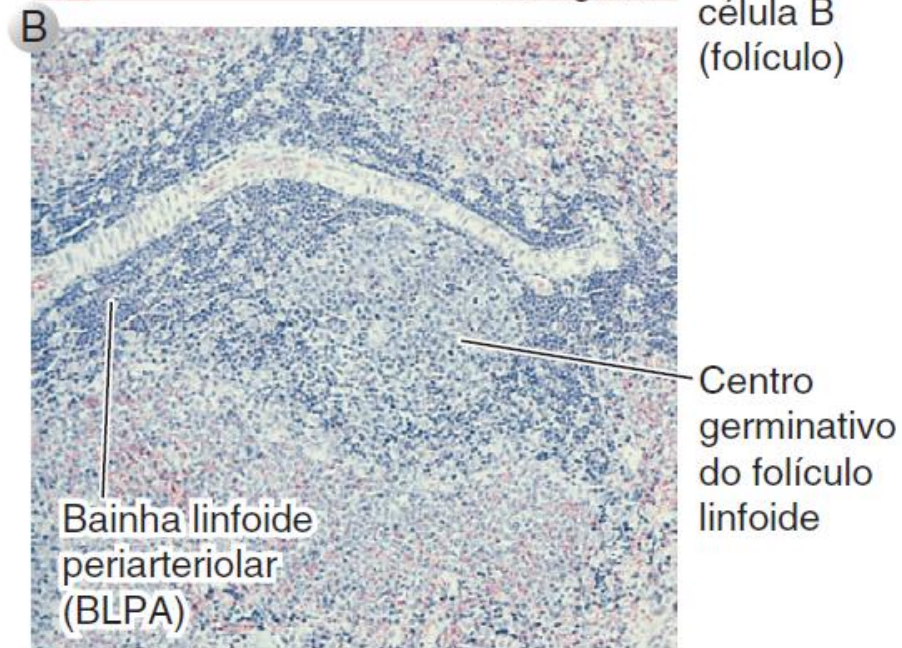
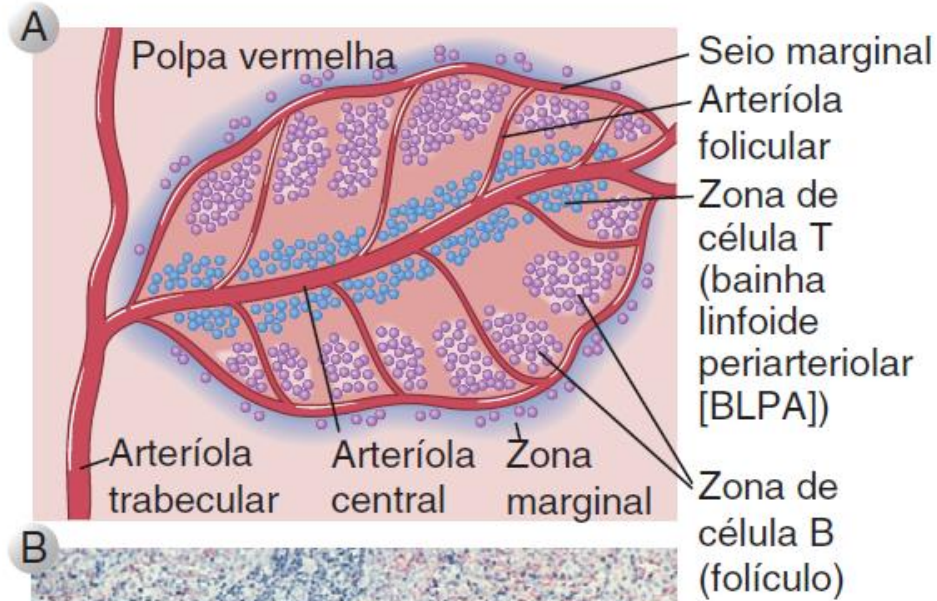
Órgãos Linfoides Secundários (Periféricos)

- Baço
- Linfonodos
- Tecidos Linfoides Associados às Mucosas

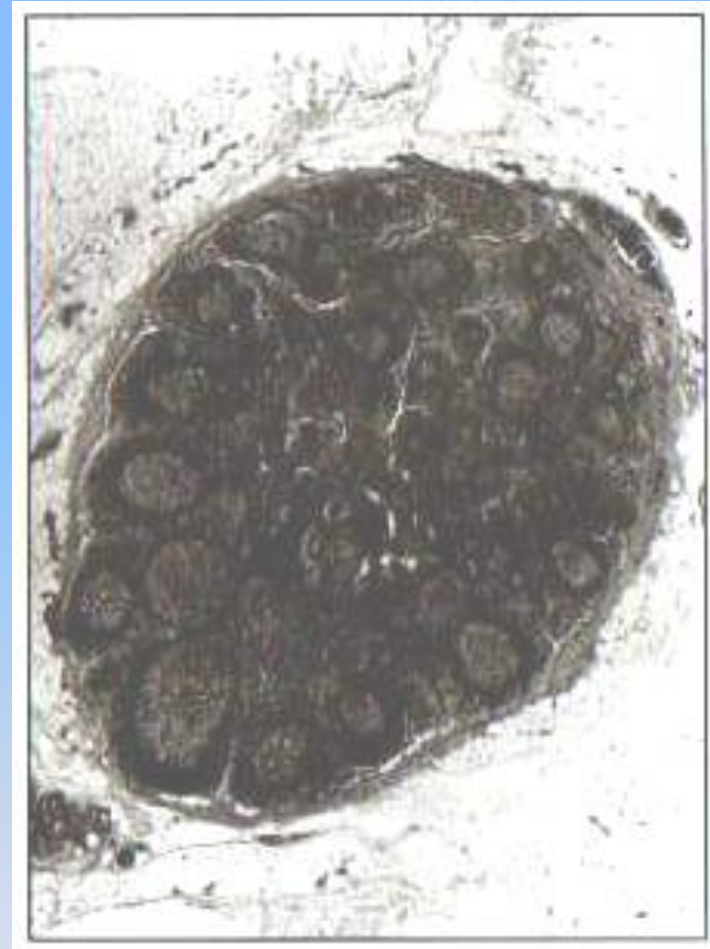
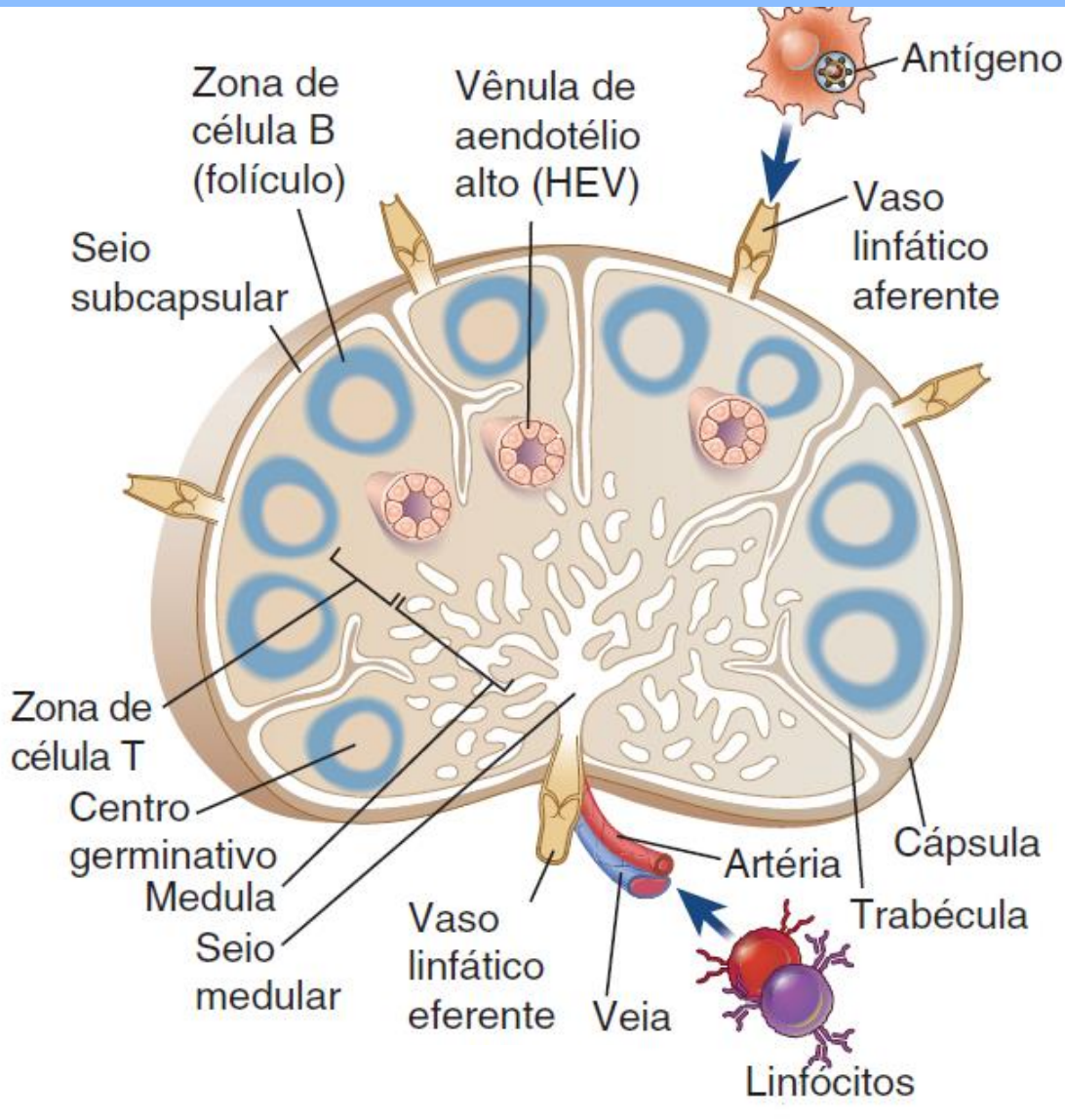
Baço



Baço

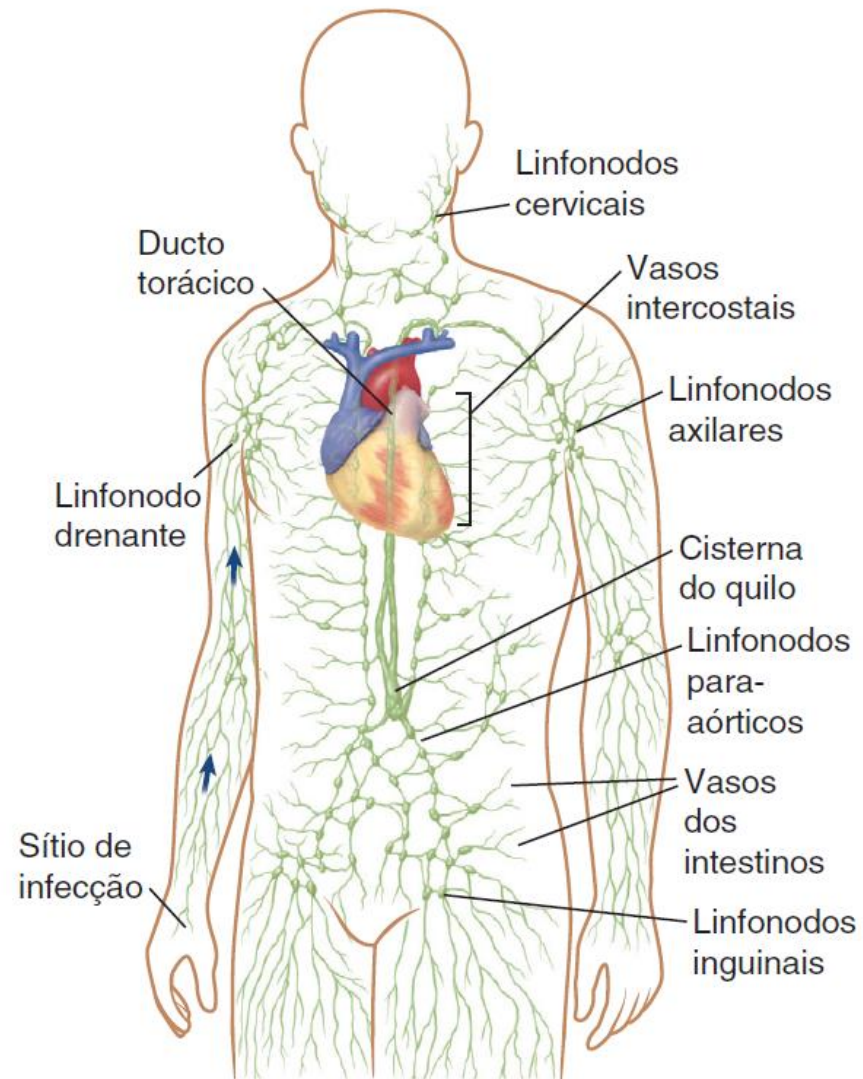
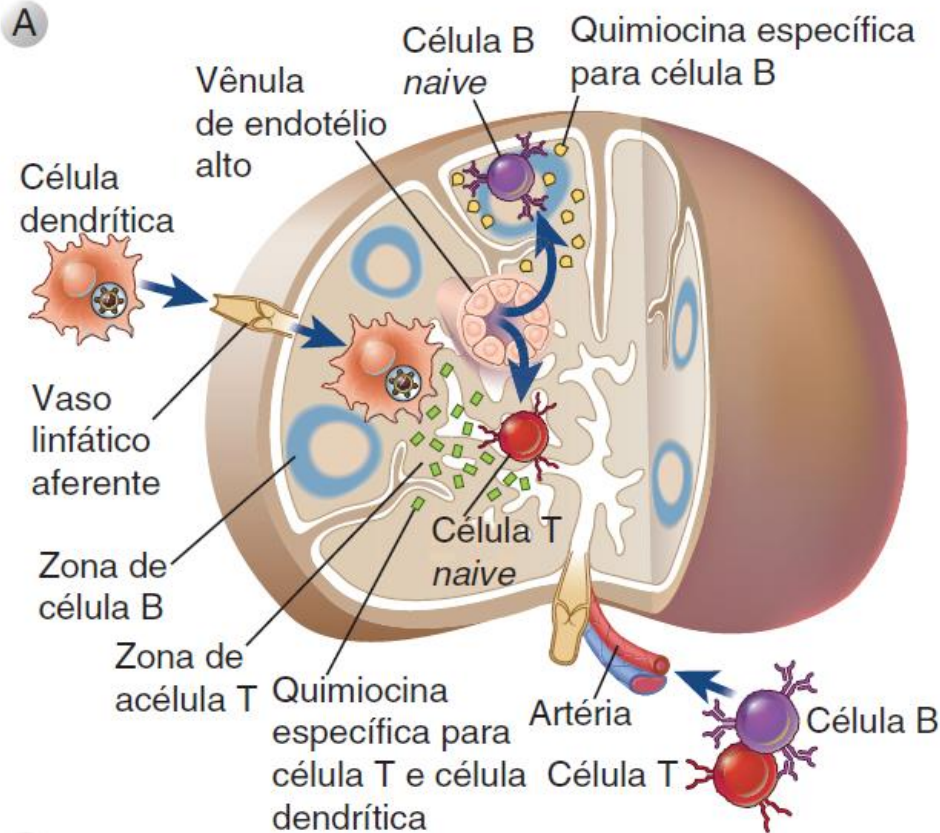


Linfonodos

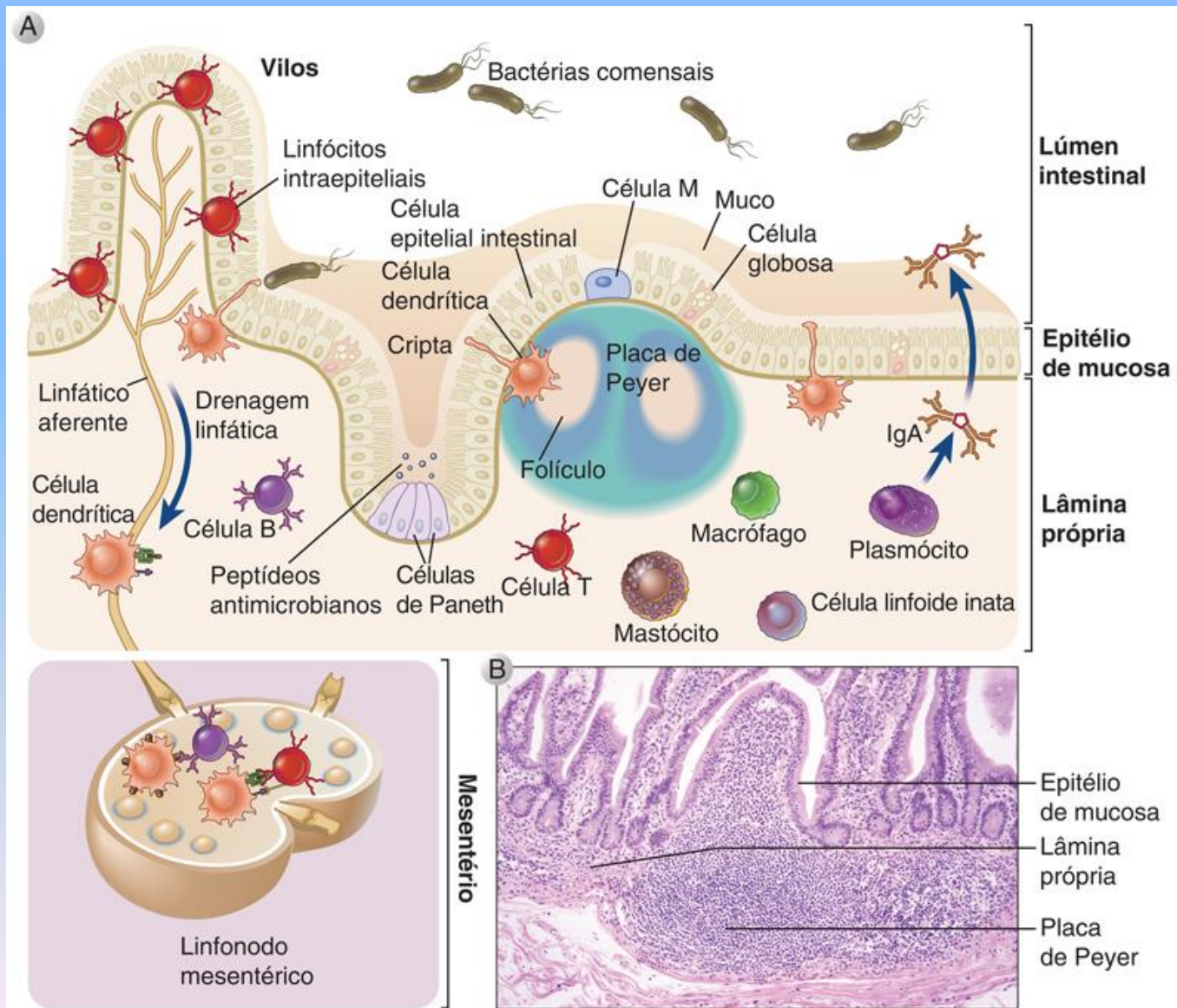


Abbas, Lichtman, Pillai, 6a. Edição, 2008.

Linfonodos e Rede Linfática



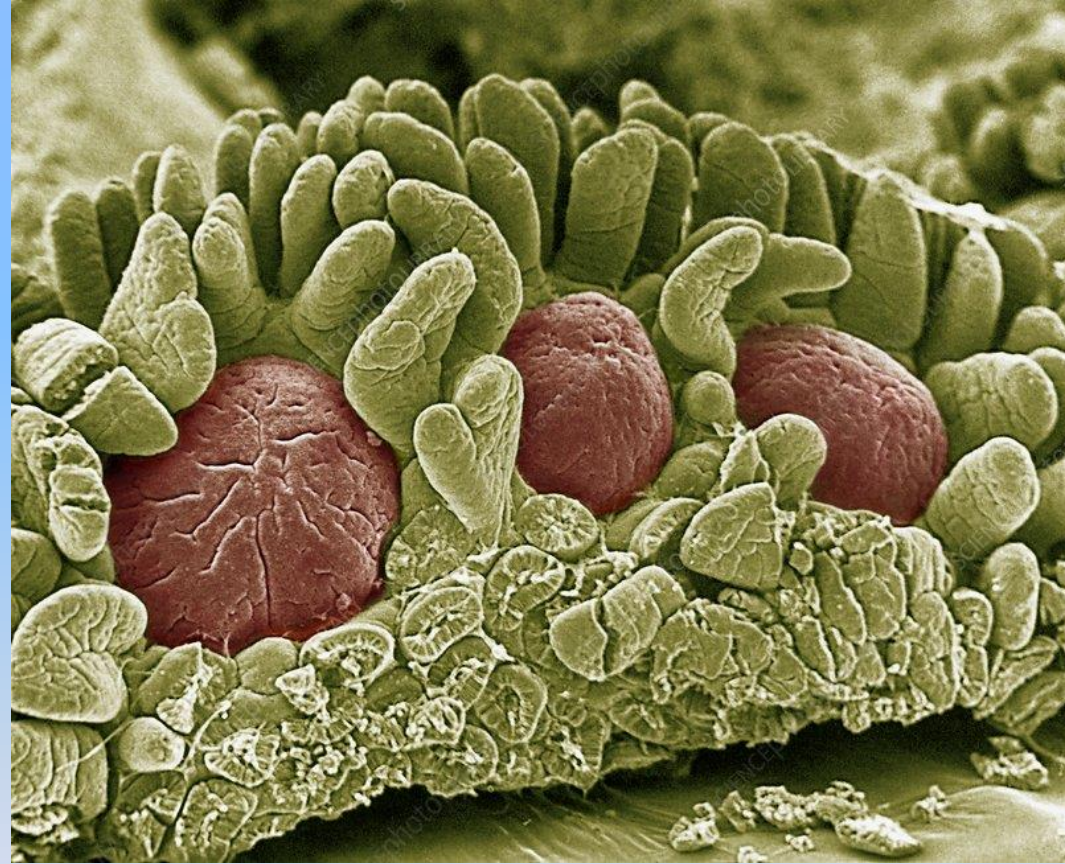
Tecidos Linfoides Associados às Mucosas (MALT) Intestino (GALT)/Nasal (NALT)/Brônquios (BALT)



Placas de Peyser



http://medcell.med.yale.edu/histology/gi_tract_lab/ileum.php

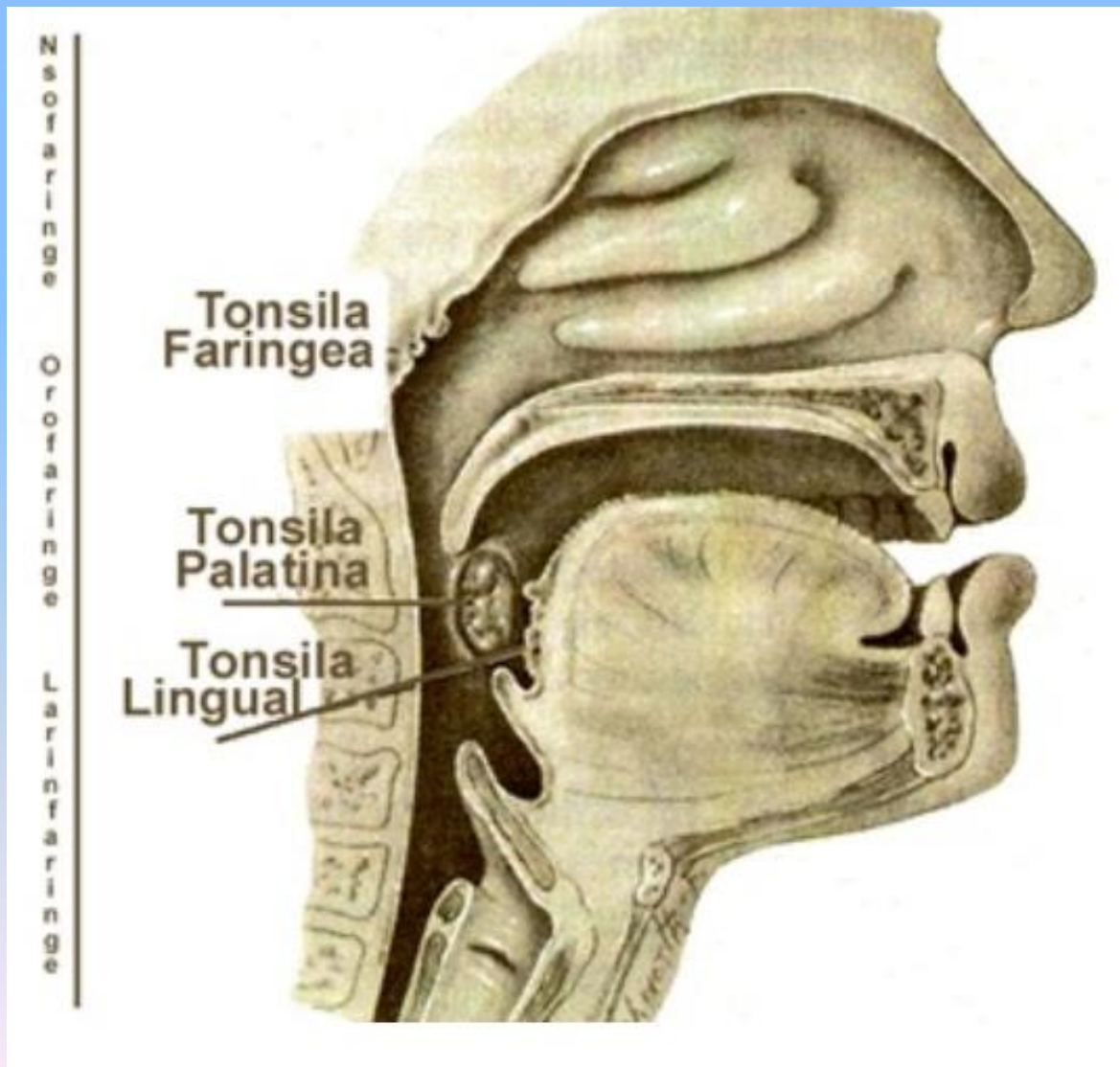


<https://www.sciencephoto.com/media/158266/view/peyer-s-patches-sem>



Jung et al., *Int. J. Inflamm.*, 2010.

***Tecidos Linfoides Associados
às Mucosas (MALT)
Intestino (GALT)/Nasal (NALT)/Brônquios (BALT)***



Amidalite ou Tonsilite



Microscopia on line (MOL)

HISTOLOGIA

Histologia. Histologia interativa. Histologia online. MOL – Microscopia on line. Versão 3.0

Início

Modo de usar

Glossário

Informações técnicas

Acesso aos módulos

Acesso aos módulos

	MÓDULO		MÓDULO
1-A	Conceitos básicos	11	Sistema circulatório
1-B	Células, tecidos, órgãos	12	Órgãos linfoides
2	Tecido epitelial de revestimento	13	Histologia oral
3	Tecido epitelial glandular	14	Glândulas endócrinas
4	Tecido conjuntivo propriamente dito	15	Pele
5	Tecido adiposo	16	Tubo digestivo
6	Tecido cartilaginoso	17	Glândulas anexas ao tubo digestivo
7	Tecido ósseo	18	Sistema respiratório
8	Tecido muscular	19	Aparelho urinário
9	Tecido nervoso	20	Aparelho reprodutor feminino
10	Sangue e hemocitopoese	21	Aparelho reprodutor masculino

<https://mol.icb.usp.br/index.php/acesso-aos-modulos/>