Parte 9

Imunologia Veterinária

Prof. MV D.Sc Flávio Gimenis Fernandes

motörhead

APRESENTAÇÃO ANTIGÊNICA

PINK FLOYD

motörhead

Apresentação antigênica

Os antígenos proteícos dos patógenos que entram no corpo são capturados pelas APCs profissionais e concentrados nos órgãos linfoides periféricos, onde a resposta imune é iniciada

Os micro-organismos entram no corpo principalmente pela pele, pelo trato gastrintestinal e trato respiratório. Alguns micro-organismos transmitidos por insetos são injetados na corrente sanguínea e são capturados no baço

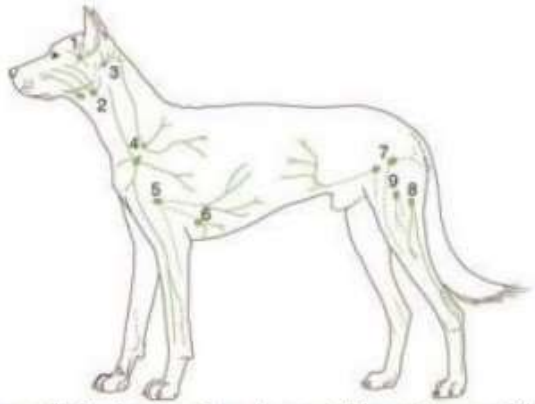


Figura 7-52 Linfonodos palpáveis do cão. *1*, parotídeo; *2*, mandibular; *3*, retrofaríngeo lateral (inconstante); *4*, cervical superficial; *5*, axilar; *6*, axilar acessório (inconstante); *7*, inguinal superficial; *8*, poplíteo; *9*, femoral (inconstante).

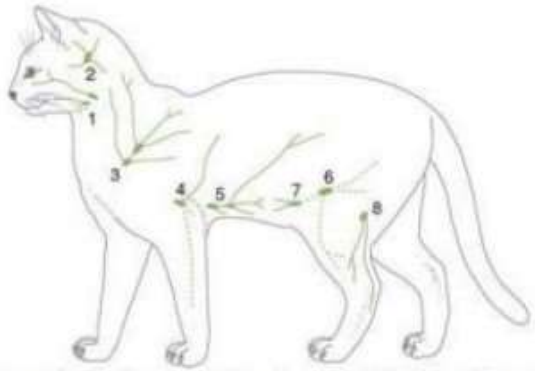
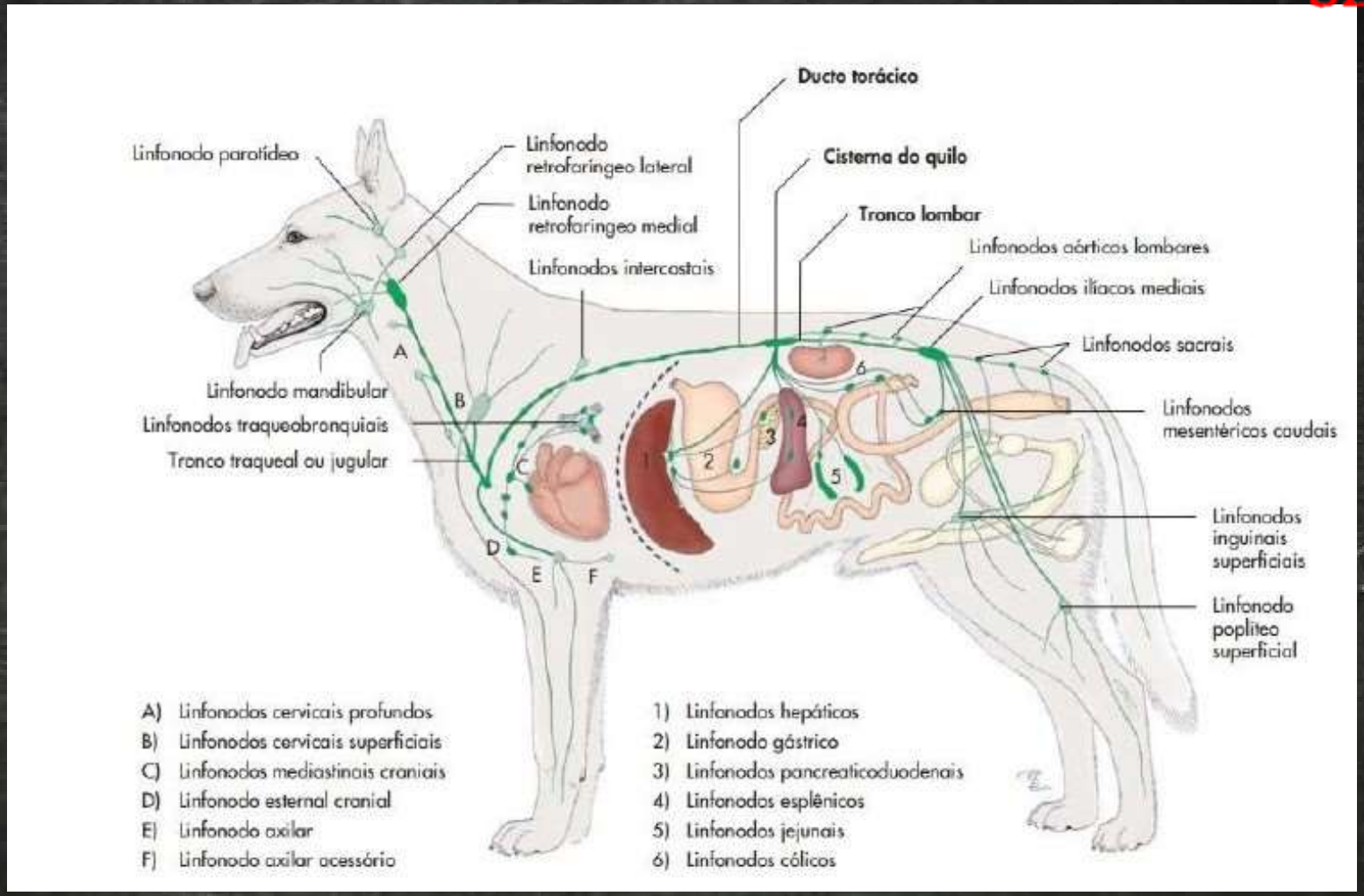


Figura 7-53 Linfonodos palpáveis no gato. *1*, mandibular; *2*, retrofaríngeo lateral; *3*, cervical superficial dorsal; *4*, axilar; *5*, axilar acessório; *6*, inguinal superficial; *7*, epigástrico caudal; *8*, poplíteo.

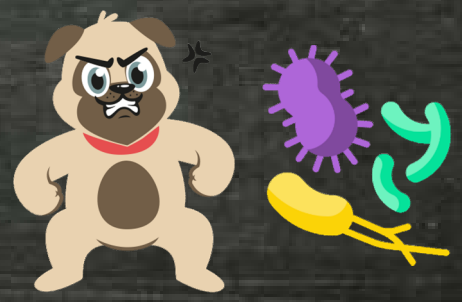
SEPULTURA


Ducto torácico
Linfonodo parotídeo
Linfonodo retrofaríngeo lateral
Cisterna do quilo
Linfonodo retrofaríngeo medial
Tronco lombar
Linfonodos aórticos lombares
Linfonodos intercostais
Linfonodos ilíacos mediais
Linfonodos sacrais
Linfonodo mandibular
Linfonodos traqueobronquiais
Tronco traqueal ou jugular
Linfonodos mesentéricos caudais
Linfonodos inguinais superficiais
Linfonodo poplíteo superficial
A) Linfonodos cervicais profundos
B) Linfonodos cervicais superficiais
C) Linfonodos mediastinais craniais
D) Linfonodo esternal cranial
E) Linfonodo axilar
F) Linfonodo axilar acessório
1) Linfonodos hepáticos
2) Linfonodo gástrico
3) Linfonodos pancreaticoduodenais
4) Linfonodos esplênicos
5) Linfonodos jejunais
6) Linfonodos cólicos

Apresentação antigênica

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.

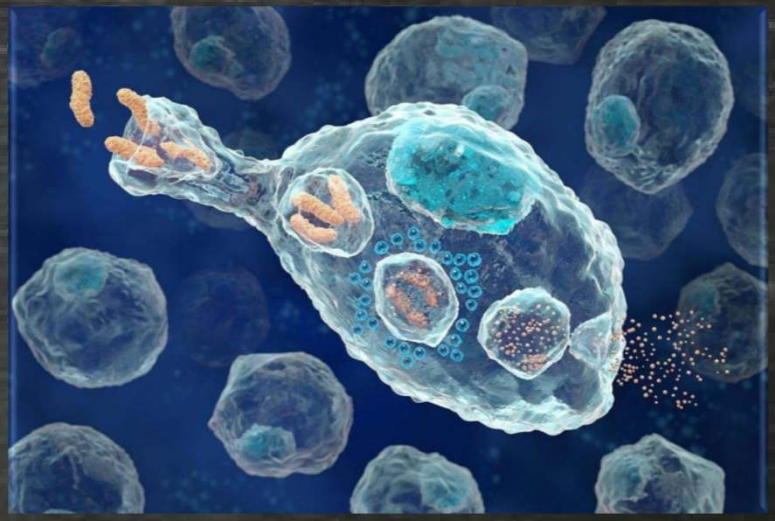
Na pele por exemplo, as células dendríticas epidérmicas são chamadas de células de Langerhans. Essas células se ligam a micro-organismos via TLRs



Apresentação antigênica

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.

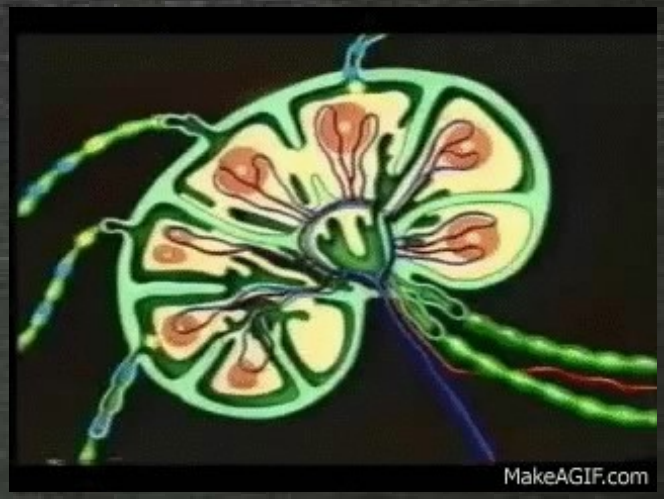
As células dendríticas, por exemplo, perdem sua adesividade para o epitélio e passam a expressar receptores de superfície que são específicos para as citocinas quimioatrativas produzidas nas zonas de célula T dos linfonodos.



Apresentação antigênica

Os antígenos proteícos 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.

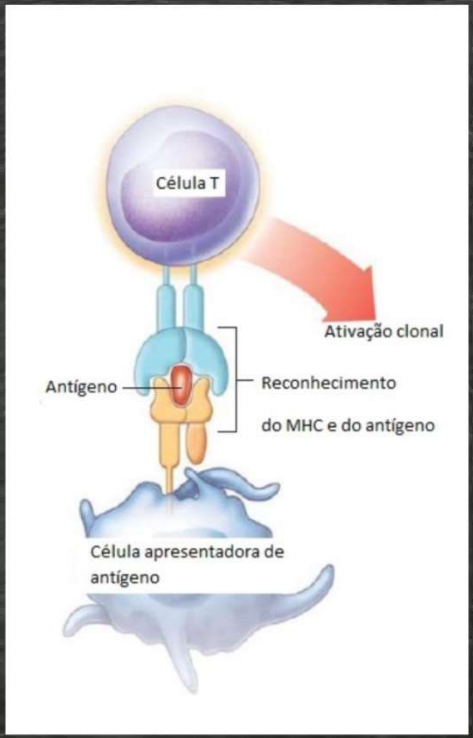
Os linfócitos T virgens circulam continuamente através dos linfonodos , sendo estimado que cada célula T virgem pode circular através dos linfonodos pelo menos uma vez ao dia.

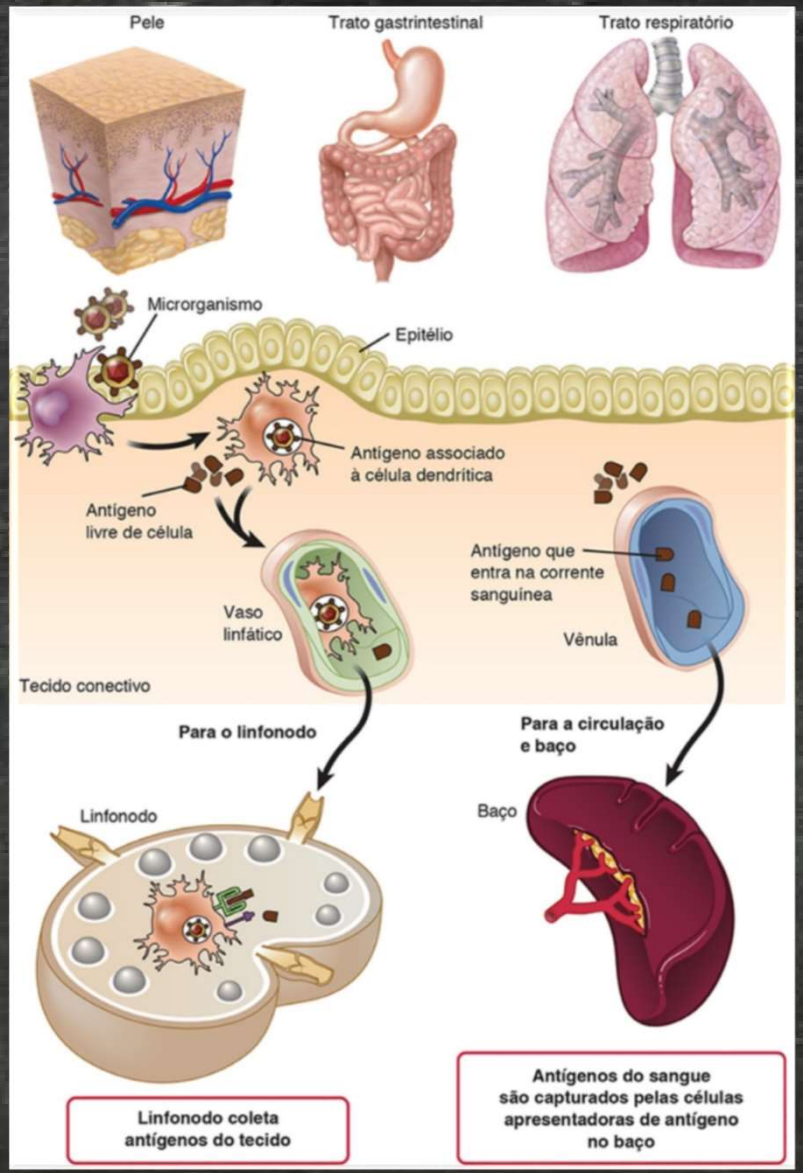


Apresentação antigênica

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

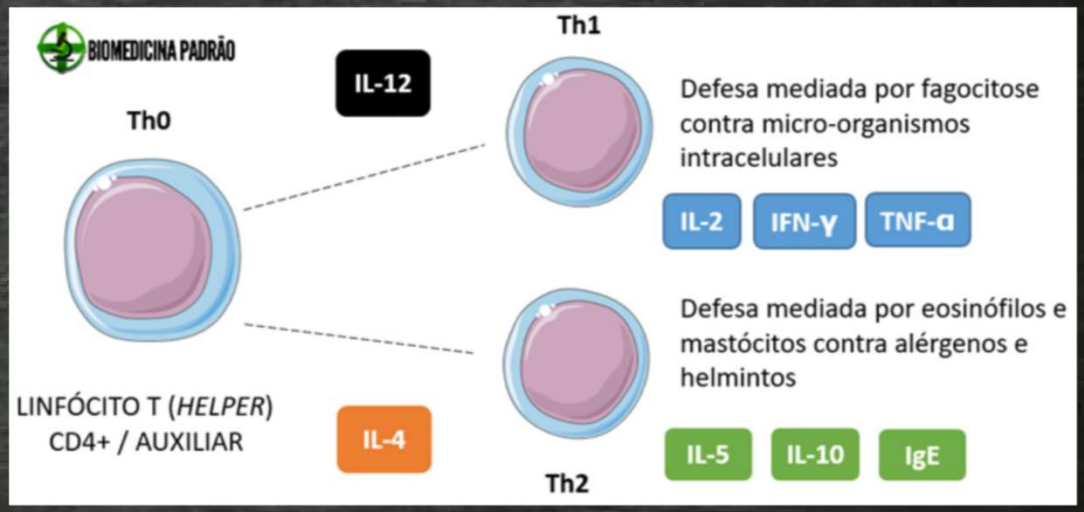



Pele
Trato gastrintestinal
Trato respiratório
Microrganismo
Epitélio
Antígeno associado
à célula dendrítica
Antígeno
livre de célula
Antígeno que
entra na corrente
sanguínea
Vaso
linfático
Vênula
Tecido conectivo
Para o linfonodo
Para a circulação
e baço
Linfonodo
Baço
Linfonodo coleta
antígenos do tecido
Antígenos do sangue
são capturados pelas células
apresentadoras de antígeno
no baço

Apresentação antigênica

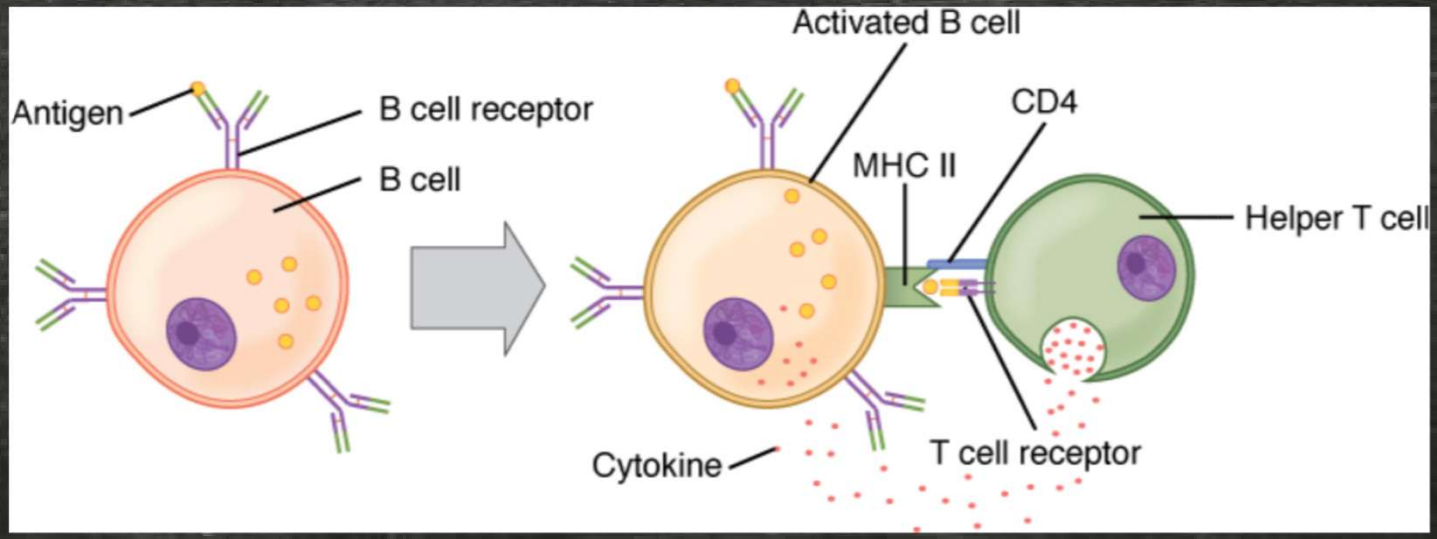
As células dendríticas são as principais indutoras da resposta imune adaptativa, porque são as APC mais potentes na ativação dos linfócitos T virgens. Elas não só iniciam as respostas das células T como também podem influenciar a natureza da resposta.

Existem grupos de células dendríticas que podem direcionar a diferenciação das células TCD4 virgens em populações distintas que atuam na defesa contra os diversos de tipos de micro-organismos.



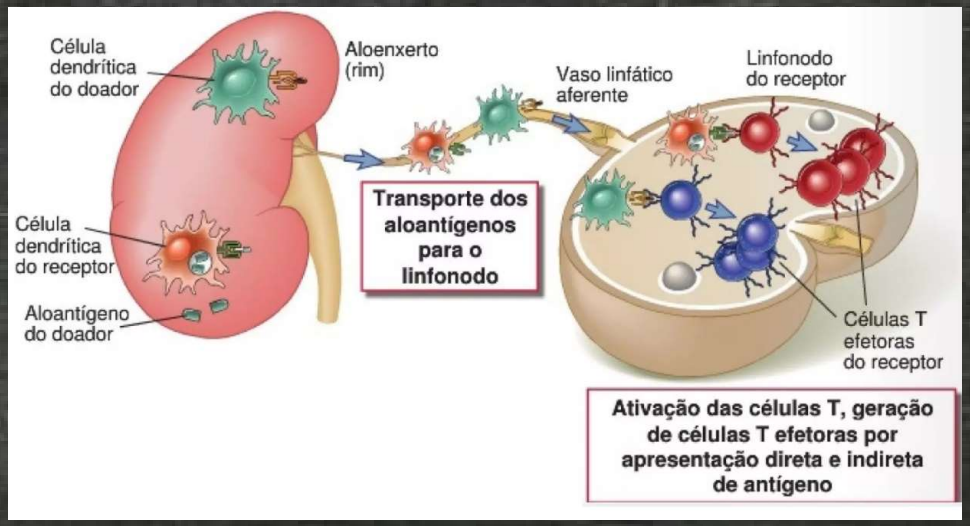
Apresentação antigênica

Os linfócitos B ingerem os antígenos proteícos, apresentando-os às células T auxiliares (produção de anticorpo).



Apresentação antigênica

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 cosanguíneos ou gêmeos idênticos) aceitam enxertos uns dos outros, enquanto indivíduos com MHC diferentes rejeitam tais enxertos.



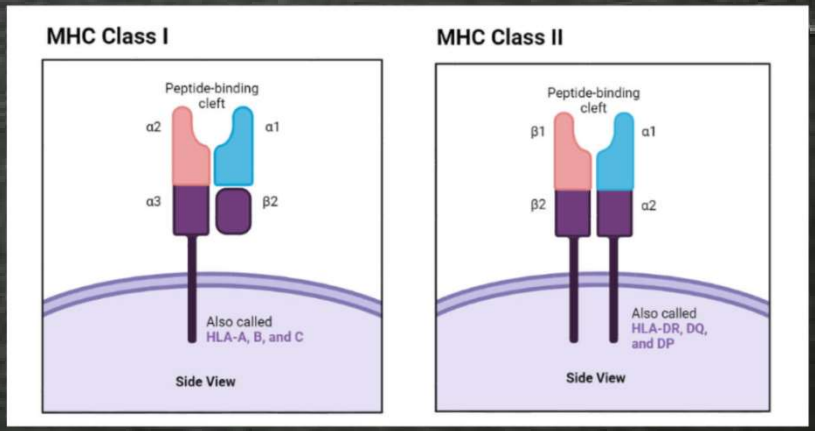
Apresentação antigênica

Uma outra função das moléculas do MHC é a apresentação de peptídeos derivados de antígenos proteícos microbianos ou cancerígenos.

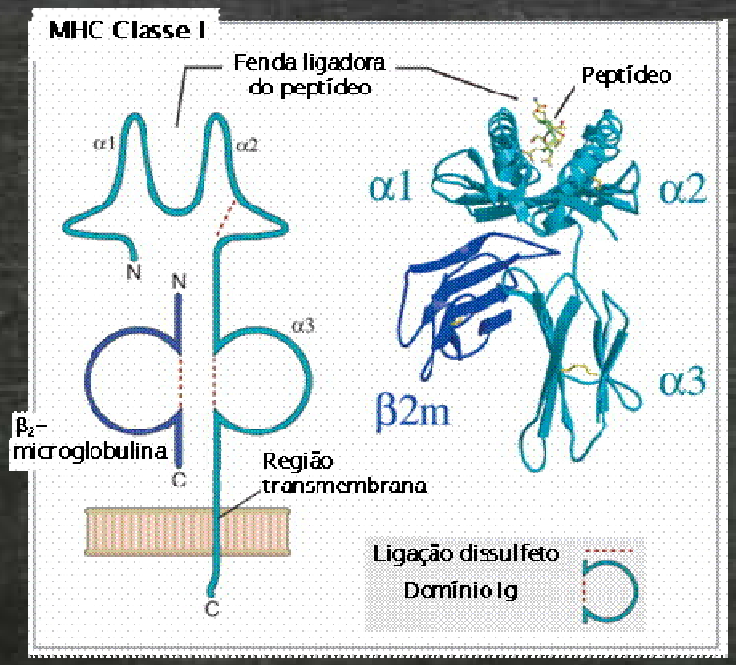
MHC de classe I (MHC-I): presente em todas as células nucleadas

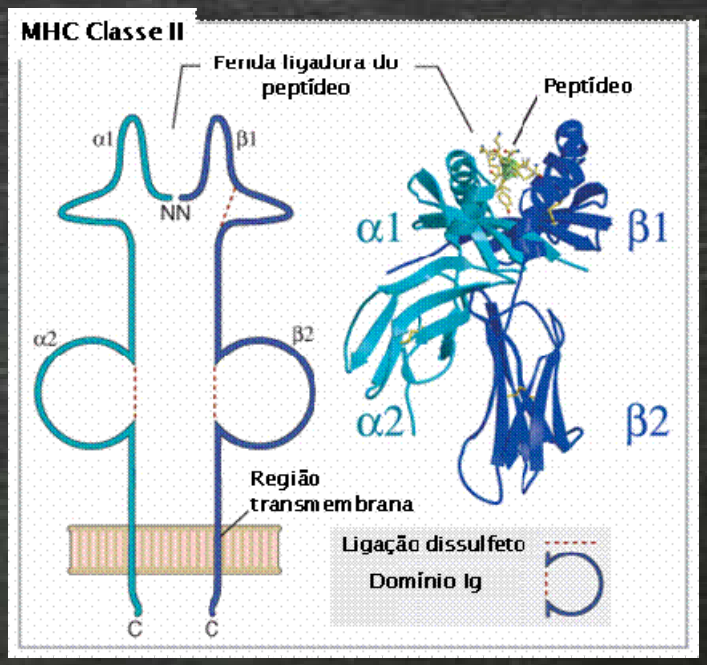
MHC de classe II (MHC-II): presente em células apresentadoras de antígenos

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 epítopos.





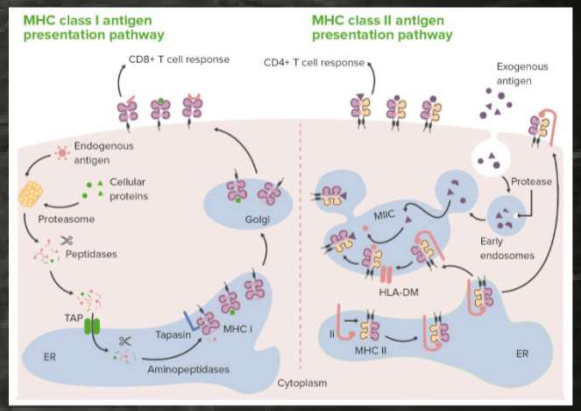
Processamento dos antígenos proteícos

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.

MHC-I: presente em todas as células nucleadas inclusive APCs

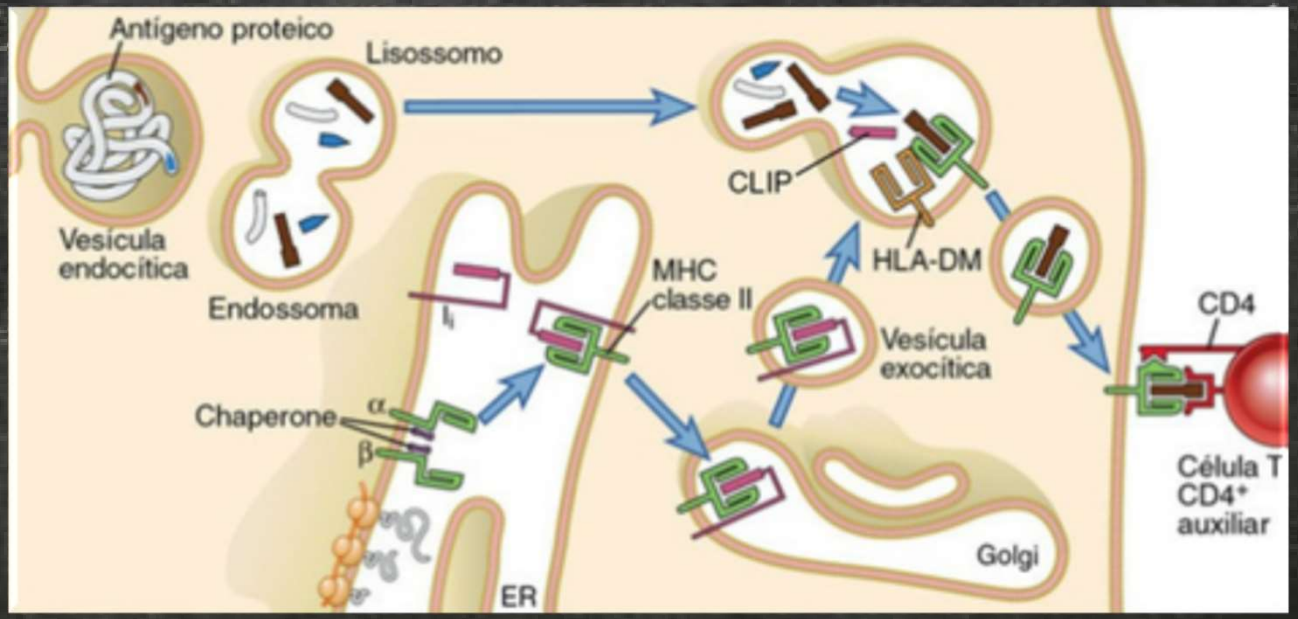
MHC de classe II (MHC-II): somente APCs

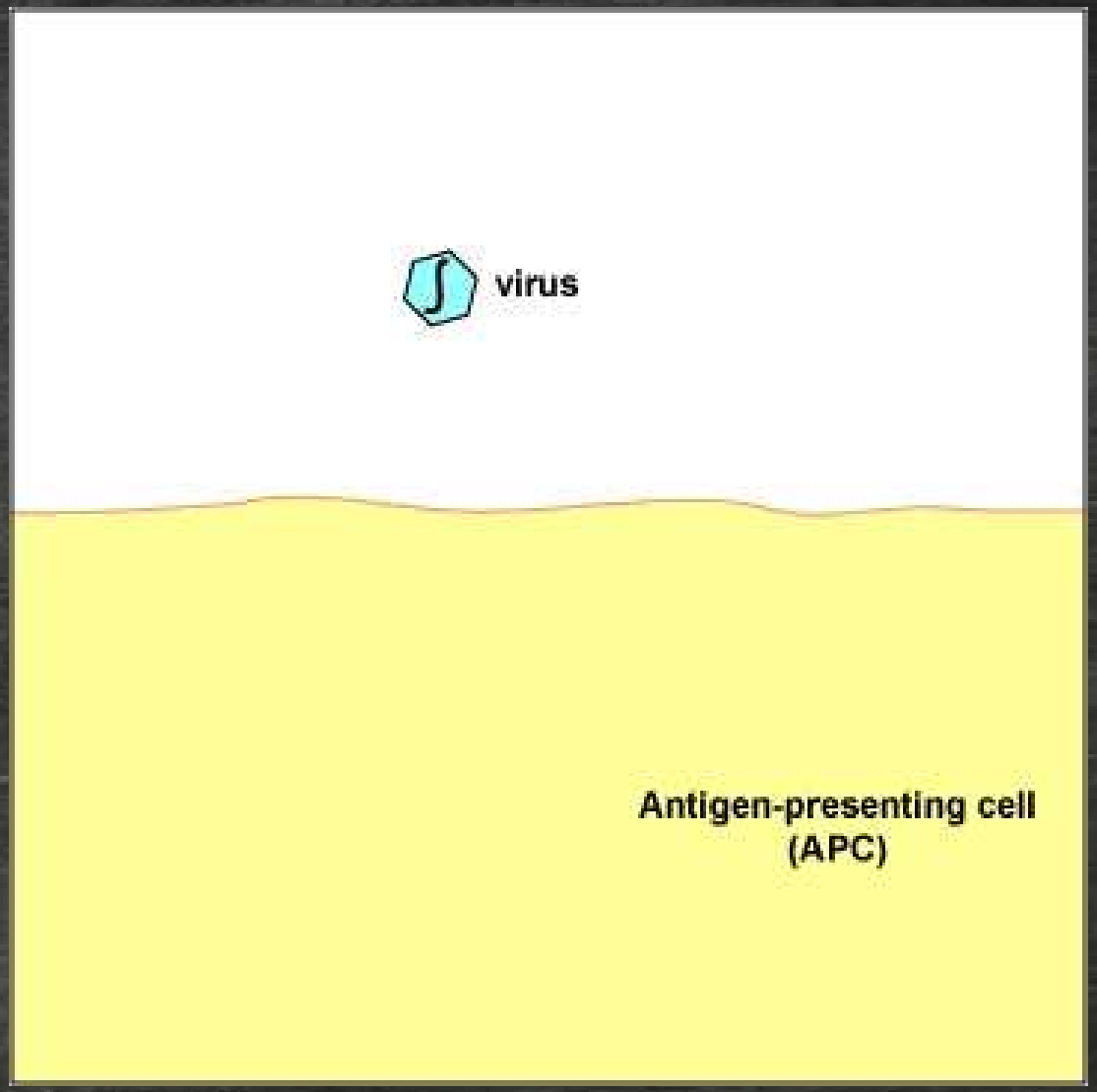
MHC-I – Linfócito TCD8^{+}
MHC-II – Linfócito TCD4^{+}



Processamento dos antígenos proteícos 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 (fagolisossomos). Nessas vesículas, os micro-organismos são mortos e degradados por enzimas, gerando diversos peptídeos de comprimentos e sequências variáveis.

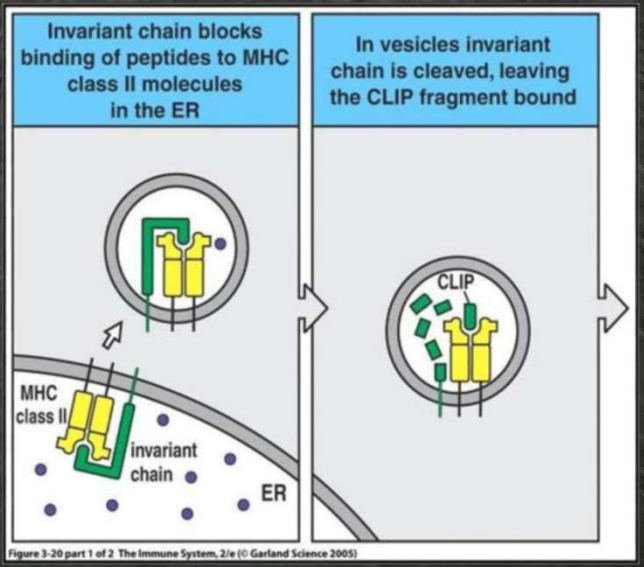



virus
Antigen-presenting cell
(APC)

Processamento dos antígenos proteícos via MHC-II

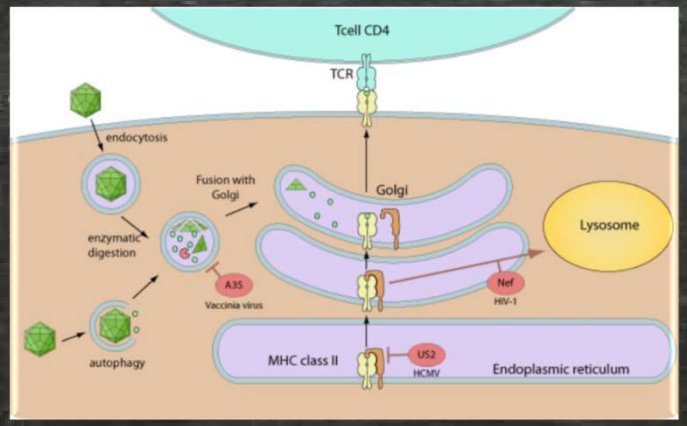
As APCs sintetizam moléculas do MHC-II constantemente no retículo endoplasmático. Cada nova molécula de MHC-II transporta com ela uma proteína chamada de cadeia constante (ou cadeia invariante), que se liga fortemente a fenda de reconhecimento antigênico.

Dessa forma a fenda do MHC-II estará ocupada até a chegada em vesículas fagocíticas.



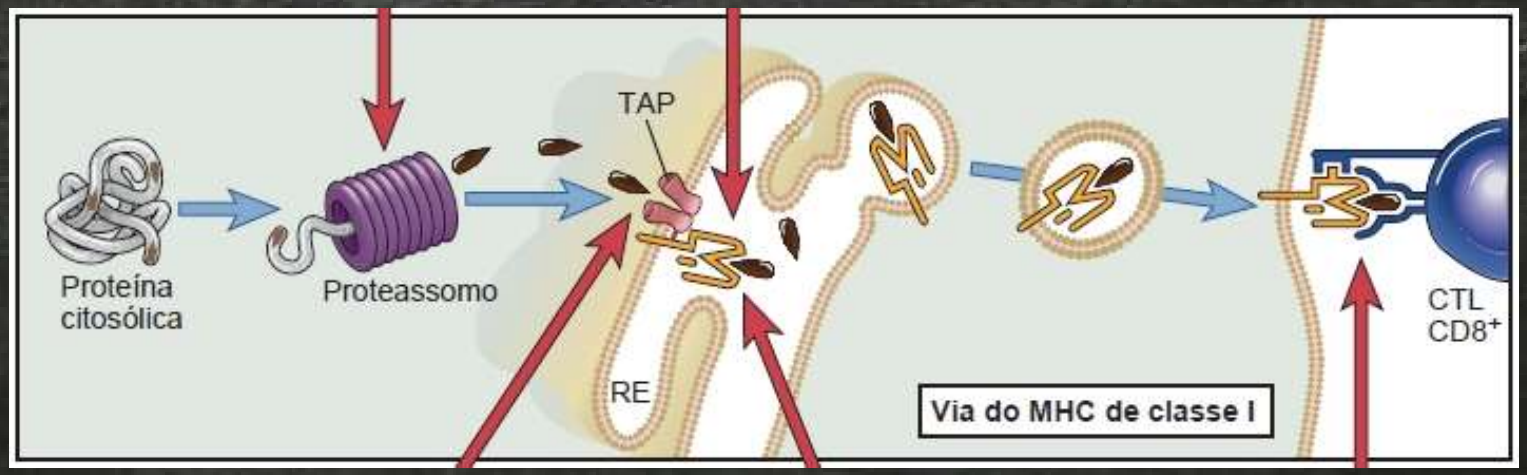
Processamento dos antígenos proteícos via MHC-II

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.



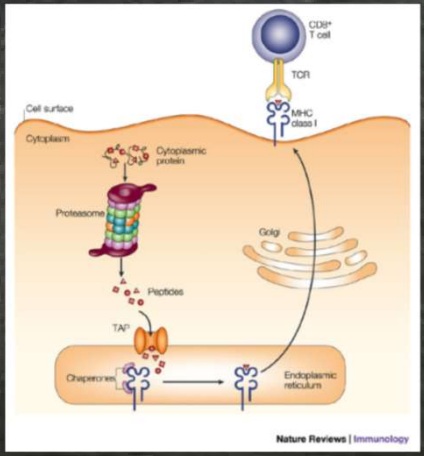
Processamento dos antígenos proteícos via MHC-I

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.



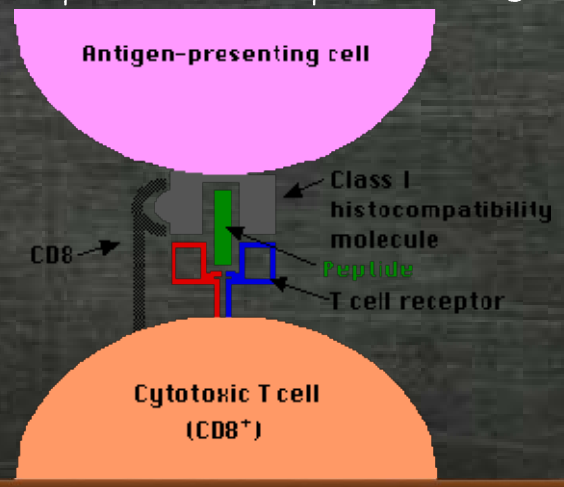
Processamento dos antígenos proteícos via MHC-I

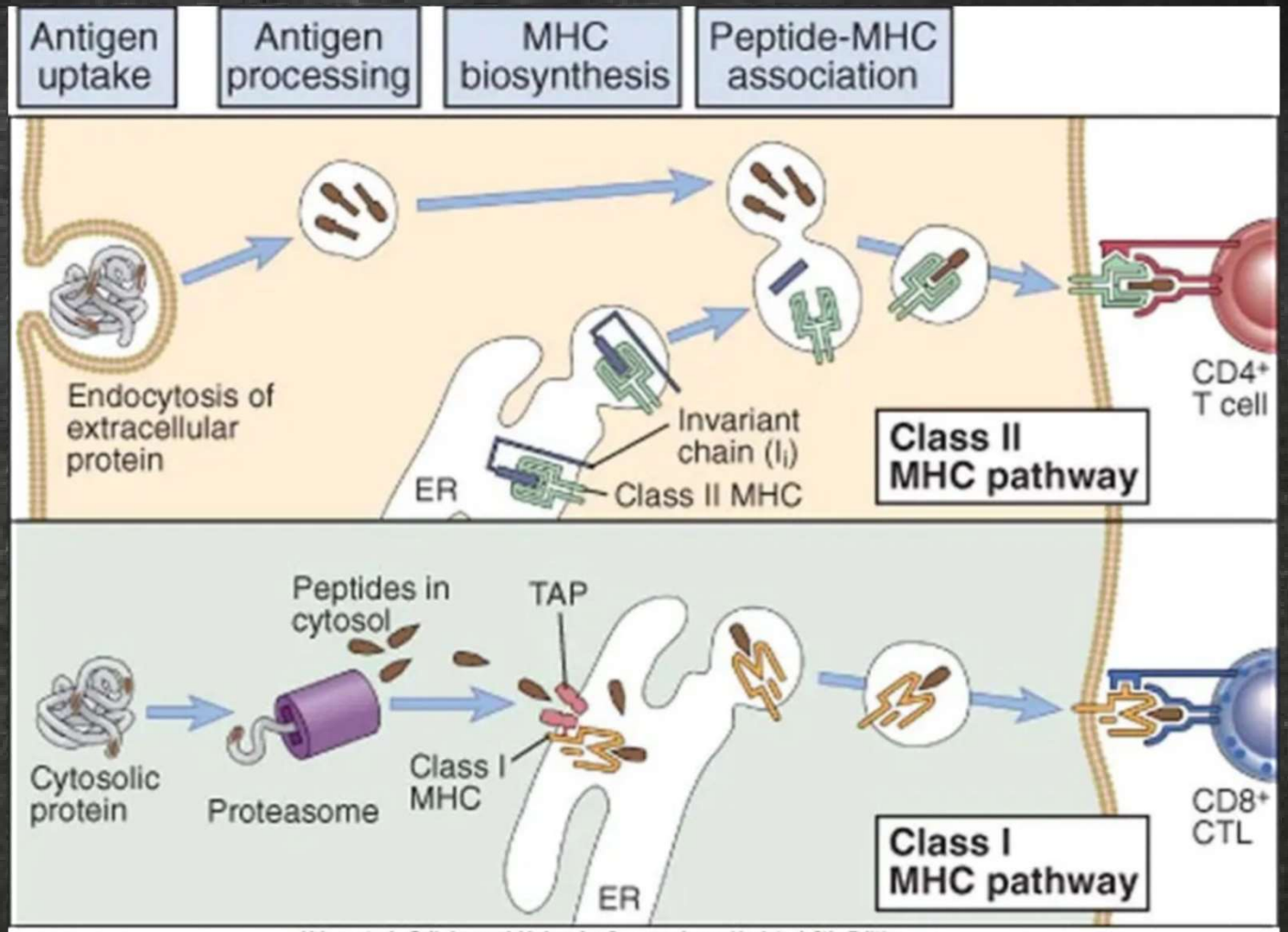
Essas proteínas são desdobradas, marcadas de maneira covalente com um pequeno peptídeo chamado de ubiquitina, que levam essas proteínas para serem degradadas numa organela proteolítica chamada de proteassomo, onde as proteínas desdobradas são degradadas pelas enzimas.



Processamento dos antígenos proteícos via MHC-I

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.





Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

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.

RICHARD, W. Nelson, COUTO, C. Guilhermino. Medicina interna de pequenos animais. 5ª Ed. São Paulo: Elsevier, 2015

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