

AQUINO, Maria Eduarda; SENA, Andrea Dantas; SANTOS, Gabriela Sena; DUARTE, Maria do Carmo. **Células e tecidos do sistema imune**. Aula apresentada no dia 8 de junho de 2021. Faculdade Pernambucana de Saúde. 2021. ISBN: 978-65-87018-88-1.

SLIDE 2

As células imunes são amplamente classificadas em células mieloides, que incluem os fagócitos e a maioria das DCs, ou em células linfoides, que englobam todos os linfócitos.

SLIDE 3

Os fagócitos são células cuja função primária é ingerir e destruir microrganismos e remover tecidos danificados. As respostas funcionais dos fagócitos na defesa do hospedeiro consistem em etapas sequenciais: recrutamento das células para os sítios de infecção, reconhecimento e ativação por microrganismos, ingestão dos microrganismos através do processo de fagocitose, e destruição dos microrganismos ingeridos. Adicionalmente, por meio do contato direto e secreção de citocinas, os fagócitos se comunicam com outras células de maneira a promover ou regular as respostas imunes.

A resposta do neutrófilo é mais rápida, e a expectativa de vida dessas células é curta, enquanto os monócitos se transformam em macrófagos nos tecidos, podem viver por longos períodos e, desse modo, sua resposta pode ter duração prolongada.

SLIDE 5

Os neutrófilos constituem a população mais abundante de leucócitos circulantes e o principal tipo celular nas reações inflamatórias agudas. Os neutrófilos são células esféricas com numerosas projeções membranosas. Devido à sua morfologia nuclear, os neutrófilos também são chamados leucócitos polimorfonucleares (PMNs). O citoplasma contém dois tipos de grânulos ligados à membrana. A maioria desses grânulos, chamados grânulos específicos, estão repletos de enzimas, como lisozima, collagenase e elastase. O restante dos grânulos dos neutrófilos, chamados grânulos azurofílicos (ou azurófilos), contém enzimas e outras substâncias microbicidas, entre as quais as defensinas e catelicidinas.

A principal função dos neutrófilos é fagocitar microrganismos, especialmente microrganismos opsonizados, e produtos de células necróticas, bem como destruir esse material nos fagolisossomos. Em adição, os neutrófilos produzem conteúdos de grânulos e substâncias antimicrobianas que matam microrganismos extracelulares, mas também danificam tecidos saudáveis.

SLIDE 6

Os precursores amadurecem em monócitos, que, por sua vez, entram e circulam no sangue, e então migram para os tecidos, especialmente durante as reações inflamatórias, onde amadurecem ainda mais em macrófagos. Muitos tecidos são povoados por macrófagos residentes de vida longa, os quais derivam do saco vitelínico ou de precursores do fígado fetal, durante o desenvolvimento fetal, e assumem fenótipos especializados de acordo com o órgão. São exemplos as células de Kupffer, que revestem os sinusoides no fígado, os macrófagos alveolares no pulmão, e as células microgliais no cérebro.

SLIDE 7

Funções dos macrófagos:

- Uma das principais funções é ingerir microrganismos por meio do processo de fagocitose e, então, destruir os microrganismos ingeridos. Os mecanismos de fagocitose e killing, incluem a formação de organelas citoplasmáticas ligadas à membrana que contêm os microrganismos; a fusão dessas organelas com os lisossomos; a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio no lisossomo que são tóxicas para os microrganismos; e a digestão das proteínas microbianas por enzimas proteolíticas.
- Além de ingerir microrganismos, os macrófagos ingerem células necróticas do hospedeiro, incluindo as células que morrem nos tecidos em consequência dos efeitos de toxinas, traumatismo ou interrupção do suprimento sanguíneo, e também os neutrófilos que morrem após se acumularem em sítios de infecção. Os macrófagos também reconhecem e englobam células apoptóticas antes de estas poderem liberar seus conteúdos e induzir respostas inflamatórias.
- Os macrófagos são ativados por substâncias microbianas e secretam diferentes citocinas que atuam sobre as células endoteliais do revestimento dos vasos sanguíneos, intensificando o recrutamento de mais monócitos e outros leucócitos do sangue para os sítios de infecção, amplificando assim a resposta protetora contra os microrganismos.
- Os macrófagos atuam como células apresentadoras de antígeno que exibem fragmentos de antígenos proteicos e ativam linfócitos T.
- Os macrófagos promovem o reparo de tecidos lesados estimulando o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a síntese de matriz extracelular rica em colágeno (fibrose). Essas funções são mediadas pelas citocinas secretadas pelos macrófagos.

Os macrófagos tipicamente respondem aos microrganismos que estão por perto tão rapidamente quanto os neutrófilos, porém os macrófagos sobrevivem por um tempo muito maior nos sítios de inflamação. Diferentemente dos neutrófilos, os macrófagos não são terminalmente diferenciados e podem sofrer divisão celular em um sítio inflamatório. Portanto, os macrófagos são as células efetoras dominantes nos estágios mais tardios da resposta imune inata, decorridos vários dias do início de uma infecção.

Os macrófagos são ativados para desempenharem suas funções através do reconhecimento de muitos tipos diferentes de moléculas microbianas. Essas diversas moléculas ativadoras se ligam a receptores sinalizadores específicos localizados na superfície ou dentro do macrófago. São exemplos desses receptores os receptores do tipo Toll (TLRs, do inglês, Toll-like receptors). Os macrófagos também são ativados quando outros receptores na membrana plasmática se ligam a opsoninas presentes na superfície dos microrganismos. As opsoninas são substâncias que cobrem partículas e, assim, as marcam para serem fagocitadas.

Os macrófagos podem adquirir capacidades funcionais distintas dependendo dos tipos de estímulos ativadores a que são expostos. O exemplo mais nítido disto é a resposta dos macrófagos às diferentes citocinas produzidas pelas subpopulações de células T. Algumas dessas citocinas ativam os macrófagos tornando-os mais eficientes no killing dos microrganismos — a chamada ativação clássica — e essas células são então chamadas macrófagos M1. Outras citocinas ativam os macrófagos para que promovam remodelamento e reparo tecidual — a chamada ativação alternativa — e essas células então são chamadas macrófagos M2.

SLIDE 8 E 9

Esses três tipos celulares compartilham a propriedade comum de terem grânulos citoplasmáticos contendo vários mediadores inflamatórios e antimicrobianos, os quais são liberados das células mediante ativação. Outra característica dessas células é seu envolvimento nas respostas imunes que conferem proteção contra helmintos e nas reações causadoras de doenças alérgicas.

SLIDE 10

Os mastócitos são células derivadas da medula óssea presentes nos epitélios da pele e das mucosas, as quais ao serem ativadas liberam numerosos mediadores inflamatórios potentes que conferem defesa contra infecções por parasitas ou produzem os sintomas das doenças alérgicas. Normalmente, os mastócitos maduros não são encontrados na circulação, mas estão presentes nos tecidos, em geral adjacentes a pequenos vasos sanguíneos e nervos. A histamina e os outros mediadores liberados promovem alterações nos vasos sanguíneos que causam inflamação. Os mastócitos expressam receptores na membrana plasmática com alta afinidade por um tipo de anticorpo denominado IgE, e geralmente são recobertos por estes anticorpos. Quando os anticorpos presentes na superfície do mastócito se ligam ao antígeno, são induzidos eventos sinalizadores que levam à ativação do mastócito. Os mastócitos também são ativados quando reconhecem produtos microbianos, independentemente da IgE, atuando nesse sentido como sentinelas do sistema imune inato.

SLIDE 11

Assim como outros granulócitos, os basófilos derivam de precursores hematopoiéticos, amadurecem na medula óssea e circulam no sangue. Embora normalmente estejam ausentes nos tecidos, os basófilos podem ser recrutados para alguns sítios inflamatórios. Os basófilos também contêm grânulos e são capazes de sintetizar muitos mediadores. Os basófilos expressam receptores de IgE, ligam-se à IgE e podem ser ativados pela ligação do antígeno à IgE.

SLIDE 12

Os eosinófilos são granulócitos que expressam grânulos citoplasmáticos contendo enzimas nocivas às paredes celulares de parasitas, mas que também podem danificar os tecidos do hospedeiro. Os eosinófilos são derivados da medula óssea e circulam no sangue, de onde podem ser recrutados para os tecidos. Alguns eosinófilos normalmente estão presentes nos tecidos periféricos, em especial nos revestimentos de mucosa dos trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário, e seu número pode aumentar por meio do recrutamento a partir do sangue que ocorre no contexto da inflamação.

SLIDE 13

As DCs são células residentes nos tecidos e também circulantes que percebem a presença de microrganismos e iniciam reações de defesa imune inata, além de capturarem as proteínas microbianas para exibi-las às células T e assim iniciar as respostas imunes adaptativas.

As DCs têm longas projeções membranosas, são dotadas de capacidades fagocíticas e estão amplamente distribuídas nos tecidos linfoides, epitélio de mucosa e parênquima de órgãos. As células de Langerhans, um tipo de DC encontrada na camada epitelial da pele, desenvolvem-se a partir de precursores embrionários no saco vitelínico ou fígado fetal, no início do desenvolvimento do organismo, e assumem a residência na pele antes do nascimento. Todas as DCs expressam ambas as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classes I e II, que são essenciais para a apresentação de antígenos às células T CD8+ e CD4+.

Existem duas populações principais de DCs:

- As DCs clássicas são o principal tipo de DC envolvida na captura de antígenos proteicos de microrganismos que entram através dos epitélios, bem como na apresentação dos antígenos às células T. A maioria dessas células derivam de

precursores mieloides que migram da medula óssea para se diferenciarem localmente em DCs residentes em tecidos linfoides e não linfoides. Todas as DCs clássicas expressam MHC de classe II e CD11c.

- As DCs plasmacitoides produzem a citocina antiviral conhecida como interferon (IFN) tipo I em resposta aos vírus, e podem capturar microrganismos transmitidos pelo sangue e transportar seus antígenos para o baço para apresentação às células T. Essas DCs são assim nomeadas porque, após sua ativação, começam a se tornar morfológicamente parecidas com os plasmócitos. Desenvolvem-se na medula óssea a partir de um precursor que também origina as DCs clássicas, sendo encontradas no sangue e em pequenos números nos órgãos linfoides.

SLIDE 14 E 15

Os linfócitos são as únicas células no corpo que expressam receptores antigênicos clonalmente distribuídos, cada um dos quais específico para um determinante antigênico diferente.

O número total de linfócitos em um adulto sadio é cerca de 5×10^{11} . Desse total, ~2% estão no sangue, ~4% estão na pele, ~10% estão na medula óssea, ~15% estão nos tecidos linfoides das mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório, e ~65% estão nos órgãos linfoides (principalmente, baço e linfonodos).

Os linfócitos se desenvolvem a partir de células-tronco da medula óssea, amadurecem nos órgãos linfoides geradores (medula óssea e timo, para células B e T, respectivamente), e então circulam através do sangue para os órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço, tecidos linfoides regionais como o MALT). As células T completamente maduras deixam o timo, porém as células B imaturas deixam a medula óssea e completam sua maturação nos órgãos linfoides secundários

As células T naive que emergem do timo e as células B imaturas emergentes da medula óssea migram para os órgãos linfoides secundários, incluindo os linfonodos e o baço. Nesses locais, as células B completam sua maturação; as células B e T ativadas por antígenos se diferenciam em linfócitos efetores e de memória. Alguns linfócitos efetores e de memória migram para sítios de infecção em tecidos periféricos.

SLIDE 16

São as células produtoras de anticorpos e são derivados da medula óssea.

As células B foliculares, o tipo de células B mais numeroso, são encontradas nos tecidos linfoides e no sangue.

As células B foliculares originam a maioria dos anticorpos de alta afinidade e as células B de memória.

As células B-1 e as células B da zona marginal constituem uma minoria das células B e produzem anticorpos com diversidade muito limitada. As células B-1 são encontradas principalmente em tecidos de mucosa, bem como nas cavidades peritoneal e pleural, enquanto as células B da zona marginal estão presentes principalmente no baço.

SLIDE 17

São células mediadoras da imunidade celular que surgem a partir de células precursoras na medula óssea e migram e amadurecem no timo

As células T auxiliares CD4⁺ secretam citocinas que atuam em várias outras células, incluindo outros linfócitos T, células B e macrófagos. Os CTLs CD8⁺ reconhecem e matam células infectadas por vírus, bem como outros microrganismos capazes de viver dentro de células hospedeiras, e também matam células cancerígenas. As células T reguladoras CD4⁺ constituem uma terceira subpopulação de células T expressando receptores $\alpha\beta$, e sua função é inibir as respostas imunes.

Adicionalmente, as células T natural killer (NKT), células T invariantes associadas à mucosa e células T $\gamma\delta$ constituem três subpopulações numericamente menores de células T que expressam TCRs com diversidade limitada.

SLIDE 18

As principais funções destas células são conferir defesa inicial contra patógenos infecciosos; reconhecer as células do hospedeiro estressadas e lesadas, e ajudar a eliminá-las; e influenciar a natureza da resposta imune adaptativa subsequente. As células natural killer (NK) têm funções citotóxicas similares as dos CTLs CD8⁺. Essas células circulam no sangue e estão presentes em vários tecidos linfoides. As células linfoides inatas secretoras de citocinas têm funções efetoras similares as das células T auxiliares CD4⁺. As ILCs são raras no sangue e estão presentes sobretudo nos tecidos, especialmente nos tecidos de mucosa, como o pulmão e os intestinos. O progenitor linfoide comum na medula óssea que origina os linfócitos T e B também origina um precursor comum de células NK e ILCs secretoras de citocinas.

SLIDE 19

Os órgãos linfoides geradores, também chamados órgãos linfoides primários ou centrais, incluindo a medula óssea e o timo, são os sítios onde os linfócitos expressam pela primeira vez os receptores antigênicos e alcançam a maturidade fenotípica e funcional. Os linfócitos B amadurecem parcialmente na medula óssea, entram na circulação, migram para o baço (onde completam sua maturação) e então povoam os órgãos linfoides secundários. Os linfócitos T amadurecem no timo e então entram na circulação e migram para os órgãos linfoides periféricos.

Os órgãos linfoides secundários (ou periféricos), incluindo os linfonodos, baço e componentes do sistema imune de mucosa, são os locais onde as respostas dos linfócitos a antígenos estranhos são iniciadas e desenvolvidas. Nesses órgãos, os linfócitos e as APCs estão localizados. Isso garante que antígenos e os linfócitos naive antígeno-específicos fiquem localizados nas mesmas regiões, de modo a possibilitar a iniciação das respostas imunes adaptativas.

SLIDE 20

A medula óssea é o sítio de geração de células sanguíneas circulantes, incluindo hemácias, granulócitos e monócitos, bem como o sítio de maturação da célula B. A geração de todas as células sanguíneas, chamada hematopoiese, ocorre inicialmente durante o desenvolvimento fetal, nas ilhotas sanguíneas junto ao saco vitelínico e mesênquima para-aórtico, mudando então para o fígado entre o 3º e o 4º mês de gestação, até finalmente seguir para a medula óssea. Ao nascimento, a hematopoiese ocorre nos ossos ao longo de todo o esqueleto.

Quando a medula óssea é lesada ou quando há uma demanda excepcional pela produção de novas células sanguíneas, o fígado e o baço frequentemente se tornam sítios de hematopoiese extramedular.

SLIDE 21

O timo é o local de maturação da célula T. Trata-se de um órgão bilobado situado no mediastino anterior, que involui após a puberdade de modo a se tornar indetectável nos adultos. Cada lobo é dividido em múltiplos lóbulos por septos fibrosos, e cada lóbulo consiste em um córtex externo e uma medula interna. O córtex contém uma coleção densa de linfócitos T, enquanto a medula mais clara é mais esparsamente povoada por linfócitos. A medula também contém macrófagos e DCs. As células epiteliais corticais produzem IL-7, necessária ao desenvolvimento inicial da célula T. Uma subpopulação distinta de células epiteliais encontrada apenas na medula, chamadas células epiteliais medulares tímicas exercem papel especial na apresentação de autoantígenos para as células T em desenvolvimento, causando sua eliminação. Esse é um mecanismo que garante que o sistema imune permaneça tolerante aos autoantígenos. O timo tem um rico suprimento vascular e vasos linfáticos eferentes que drenam para dentro dos linfonodos mediastínicos.

Os linfócitos no timo, também chamados timócitos, são células T em vários estágios de maturação. As células mais imaturas entram no timo, e sua maturação começa no córtex. Conforme amadurecem, os timócitos migram rumo à medula, por isso a medula contém principalmente células T maduras.

SLIDE 22

O sistema linfático consiste em vasos especializados que drenam líquido dos tecidos, e em linfonodos interespaçados ao longo dos vasos. O líquido intersticial é formado constantemente em todos os tecidos vascularizados,

O líquido absorvido, chamado linfa, é bombeado para o interior de vasos linfáticos convergentes. Esses vasos se fundem aos aferentes linfáticos que drenam para dentro dos linfonodos, sendo que a linfa drena para fora dos linfonodos através dos linfáticos eferentes.

O vaso linfático eferente na extremidade de uma cadeia de linfonodos se une a outros vasos linfáticos, eventualmente culminando em um vaso linfático amplo chamado ducto torácico. A linfa oriunda do ducto torácico é esvaziada na veia cava superior, devolvendo assim o líquido à corrente sanguínea.

Os vasos linfáticos coletam antígenos microbianos e os distribuem aos linfonodos, onde esses antígenos podem estimular as respostas imunes adaptativas. Os microrganismos entram no corpo mais frequentemente através da pele e dos tratores gastrointestinal e respiratório. Todos esses tecidos são revestidos por barreiras epiteliais que contêm DCs, e todos são drenados por vasos linfáticos. As DCs capturam antígenos microbianos e entram nos vasos linfáticos. A migração das DCs para o linfonodo é guiada pelas quimiocinas produzidas no linfonodo. Assim, os linfonodos localizados ao longo dos vasos linfáticos atuam como filtros que mostram a linfa para antígenos solúveis e DC-associados.

SLIDE 23

Os linfonodos são órgãos linfoides secundários, vascularizados e encapsulados. Os linfonodos estão situados ao longo dos canais linfáticos, no corpo inteiro, e assim têm acesso aos antígenos encontrados nos epitélios e originários da maioria dos tecidos, os quais são drenados pelos linfáticos. Um linfonodo é circundado por uma cápsula fibrosa, abaixo da qual está um sistema sinusal revestido por células reticulares, cruzado por fibrilas de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular, repleto de linfócitos, macrófagos, DCs e outros tipos celulares. Os linfáticos aferentes esvaziam dentro do seio subcapsular (marginal), e a linfa pode drenar desse local diretamente para dentro do seio medular conectado e, em seguida, para fora do linfonodo via linfáticos eferentes. Os macrófagos no seio subcapsular proveem uma importante função de remover por fagocitose os organismos infecciosos. Sob o

assoalho interno do seio subcapsular, está o córtex rico em linfócitos. O córtex externo contém agregados de células chamados folículos, os quais são povoados principalmente por linfócitos B.

SLIDE 24

O baço é um órgão altamente vascularizado, cujas principais funções são remover da circulação as células sanguíneas envelhecidas e danificadas, bem como as partículas (como imunocomplexos e microrganismos opsonizados), e iniciar respostas imunes adaptativas a antígenos transportados pelo sangue. O parênquima esplênico é dividido em polpa vermelha, constituída principalmente por sinusoides vasculares cheios de sangue, e polpa branca rica em linfócitos. O sangue entra no baço por uma única artéria esplênica, que atravessa a cápsula no hilo e se divide em ramos progressivamente menores que permanecem circundados por trabéculas fibrosas de proteção e suporte. Alguns ramos arteriulares da artéria esplênica terminam em extensivos sinusoides vasculares contendo alto número de eritrócitos, e são revestidos por macrófagos e outras células. Os sinusoides terminam em vênulas que drenam no interior da veia esplênica, a qual transporta sangue para fora do baço e para dentro da circulação porta. Os macrófagos da polpa vermelha atuam como um importante filtro do sangue, removendo microrganismos, células danificadas e células/microrganismos cobertos com anticorpos (opsonizados).

A polpa branca contém as células mediadoras das respostas imunes adaptativas a antígenos transportados pelo sangue. A polpa branca está organizada ao redor de artérias centrais que consistem em ramos da artéria esplênica distintos dos ramos que formam os sinusoides vasculares. Vários ramos menores de cada artéria central atravessam a área rica em linfócitos e drenam no interior de um seio marginal. Uma região de células especializadas circundando o seio marginal, chamada zona marginal, forma a fronteira entre a polpa vermelha e a polpa branca.

SLIDE 25

Todas as principais barreiras epiteliais do corpo, incluindo a pele, mucosa gastrointestinal e mucosa bronquial, têm seu próprio sistema de linfonodos, estruturas linfoides não encapsuladas e células imunes difusamente distribuídas.

Os componentes dos sistemas imunes associados às mucosas gastrointestinal e bronquial são chamados tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e estão envolvidos nas respostas imunes a antígenos e microrganismos ingeridos e inalados. Uma característica importante desses tecidos epiteliais é serem densamente povoados por microrganismos comensais, alguns dos quais essenciais à fisiologia normal. Nesses tecidos, o sistema imune evoluiu para não eliminar os comensais.