

IMUNIDADE INATA E ADQUIRIDA, IMUNOMODULAÇÃO e IMUNOMODULADORES

Masaio Mizuno Ishizuka

Janeiro de 2023

- IMUNIDADE INATA – (Tizard, 2013)

I. INTRODUÇÃO

Agentes infecciosos tais como bactéria e vírus multiplicam-se rapidamente. Uma simples bactéria dobra em número em aproximadamente 50 minutos e é capaz de produzir 500 milhões de bactérias em 24 horas.

Se este microrganismo invade o corpo de um animal ou humano, ele deve ser reconhecido e destruído antes que sobrecarregue as defesas e cause doença. Tempo é a essência e o retardo pode ser fatal.

O organismo do animal deve, portanto, empregar rapidamente mecanismos de reação como sua primeira linha de defesa contra invasores.

Estes mecanismos devem estar em constante alerta e responder prontamente ao 1º sinal de invasão microbiana. Estes mecanismos constituem o sistema imune inato.

Como todo organismo multicelular são objeto de ataque por parte de microrganismos, a imunidade inata desenvolveu-se tanto em animais como em plantas, em vertebrados e invertebrados.

A imunidade inata se instala através de vários caminhos e em diferentes momentos na dependência da natureza das diferentes ameaças. Como resultado, a imunidade inata consiste em vários subsistemas.

O aspecto mais importante deste subsistema denominado imunidade inata é INFLAMAÇÃO.

A inflamação concentra células de defesa e moléculas antimicrobianas no ponto de invasão e nos tecidos danificados. Estas células de defesa são os leucócitos (células sanguíneas brancas) que circulam constantemente na corrente circulatória. Estas células de defesa desencadeiam a migração de leucócitos para os locais da invasão para atacar e destruir o invasor. Da mesma forma, muitas proteínas protetoras tais como anticorpos e componentes do complemento que são observadas somente no sangue e que somente podem entrar nos tecidos durante a inflamação.

Inflamação é, portanto, um mecanismo pelo qual as células de defesa e proteínas direcionadas para os locais de invasão microbiana e que juntos destroem os invasores e, então, restauram o tecido danificado.

II. DEFESAS DO CORPO

CONCEITO:

As defesas de um corpo, coletivamente denominado sistema imune é um sistema complexo rede bioquímica interativa e reações celulares. Para o propósito descritivo é conveniente dividir esta rede em passos discretos. Nenhum sistema imune é não está restrito a um simples mecanismo

A entrada de um patógeno ou vacina no organismo de animal pode alterar a expressão de m grande número de moléculas. O entendimento sobre imunidade requer conhecimentos sobre a rede de dinâmica imunológica que possui redundantes, simultâneos e múltiplos mecanismos trabalhando simultaneamente para garantir a destruição microbiana. Este processo obviamente maximiza sua eficiência e minimiza as oportunidades de um microrganismo evadir da resposta imune.

Nas infecções naturais, a defesa do organismo animal é constituído por 3 barreiras a saber: i) barreira natural; ii) imunidade inata; e iii) imunidade adquirida

1ª BARREIRA FÍSICA

Como o sucesso da exclusão de um paogeno invasor para a sobrevivência do animal, ná é de se surpreender que se vale de todos os recursos para eliminar o invasor. O corpo utiliza múltiplas camadas superpostas de defesa que são as barreiras físicas (ex. pele, mucosas e flora normal), de imunidade inata (inflamação, defensinas e lisozimas) e de imunidade adquirida (produção de anticorpos e imunidade mediada por células). Como consequência tem-se que um microrganismo que conseguiu superar a 1ª barreira (física) é confrontado com a necessidade de se desencadear a 2ª barreira, mais vigorosa. Obviamente é importante para o animal se a 1ª barreira fosse suficiente, pois a pele integra é uma barreira para a entrada de muitos invasores, entretanto a cura rápida da pele se faz necessária. Outras barreiras importantes são as mucosas do trato respiratório que se incumbem de eliminar invasores através da tosse, espirro, muco, a mucosa do trato gastrointestinal através da diarreia e a mucosa do trato urinário através da urina. Some-se a estes fatos a existência da flora normal na pele o nos intestinos que eliminam muitos invasores em potencial. Microrganismos comensais estão bem adaptados são capazes de competir com microrganismos patogênicos que são pouco adaptados ao organismo animal. Pela persistência, invadem o organismo animal e causam doença e torna é objeto da imunidade inata.

2ª IMUNIDADE INATA

A barreira física, embora essencial para excluir patógenos, não é suficientemente eficaz por si só.

III. RECONHECIMENTO DOS INVASORES

O sistema da imunidade inata é ativado quando o organismo animal “sente” que está sob ataque. Este processo envolve o reconhecimento dos sinais de alarme desencadeado em 2

passos. Sinais de alarme são desencadeados tanto pelo microrganismo invasor (sinais externos ou exógenos) ou pela morte ou células mortas (sinais internos ou endógenos)

Sinais exógenos consiste em proteínas elaboradas pelo invasor e coletivamente denominado Padrão-Molecular-Associado ao patógeno (PAMPs)

Sinais endógenos consiste em moléculas liberadas em decorrência do dano e as células mortas e em destruição que e coletivamente são denominadas Padrão-Molecular-Associado ao dano (DAMPs)

Em conjunto, PAMPs e DAMPs são reconhecidos pelo Receptor Padrão de Reconhecimento (PRRs) das células sentinelas localizadas em todo organismo que. uma vez ativados, é desencadeado o sistema imune inato.

IV. MEDIADORES PRO-INFAMATÓRIOS E ANTIMICROBIANOS

Inflamação aguda ocorre em poucos minutos após a dano tissular causado pelo agente invasor. O tecido danificado desencadeia 3 tipos de sinais:

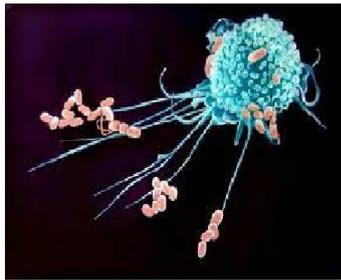
- 1° **sinal:** células lesadas do organismo animal liberam DAMPs que estimula os macrófagos a liberarem citocinas, quimiocinas e enzimas;
- 2° **sinal:** microrganismo invasores fornecem PAMPs que atraem células sentinelas adicionais;
- 3° **sinal:** a dor decorrente do dano dos tecidos estimula os nervos sensoriais a liberarem peptídeos bioativos

Este complexo de mistura de células atrai coletivamente os leucócitos e ao mesmo tempo atuam nos vasos sanguíneos resultando em maior fluxo de sangue no local da lesão.

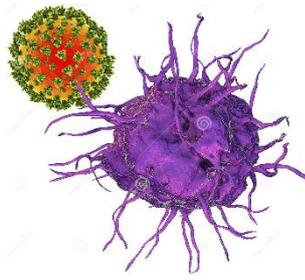
V. CÉLULAS SENTINELAS

São células cuja função é reconhecer e responder frente ao microrganismo invasor.

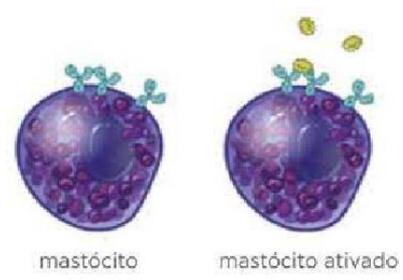
As células sentinelas de maior tamanho são denominadas macrófagos, células dendríticas e mastócitos são disseminados por todo organismo animal, porém, encontrado em maior quantidade imediatamente abaixo do local da superfície do corpo onde os microrganismos são encontrados. Todas estas células são equipadas com múltiplos diversos PRRs capazes de rapidamente reconhecer e responder ao PAMPs e DAMPs. Outras células que surgem oportunamente e atuam como sentinelas são as células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos.



Macrófago



Célula Dendrítica



Mastócito

1. MACRÓFAGOS

São as células sentinelas mais importantes. Macrófagos recrutados de todos os locais do organismo e são capazes de capturar, matar e destruir invasores microbianos. Formado por múltiplas subpopulações e com múltiplas funções.

2. CÉLULAS DENDRÍTICAS

São as células mais eficientes no processamento de antígenos (invasor) e são as únicas capazes de estimular células T da resposta primária

3. MASTÓCITOS

Além de sua participação nos processos alérgicos, apresenta importante papel na imunidade inata em razão de sua localização junto da superfície cutânea e por liberar, em poucos segundos, moléculas pró inflamatória. É coberto por uma variedade de receptores que conferem ao mastócito reagir frente a diferentes estímulos.

VI. PRODUTOS ELABORADOS PELAS CÉLULAS SENTINELAS

MACRÓFAGOS

Células dendríticas e mastócitos são ativados quando PAMPs e DAMPs se fixam em seu padrão de reconhecimento de receptores (PPRs) resultando na síntese e secreção de uma mistura de moléculas que desencadeiam a inflamação, inibem o crescimento microbiano e iniciam a 1ª etapa da imunidade adaptativa ou adquirida. As células do sistema sintetizam e secretam centenas de diferentes proteínas que controlam os passos da resposta imune. Citocinas afetam muitos tipos de diferentes células secretando diferentes tipos de citocinas ao mesmo tempo. Este complexo resulta em uma rede de citocinas – um computador (web) de diferentes sinais transmitidos entre as células do sistema imune mediada por um complexo de citocinas.

CITOCINAS

Quando as células sentinelas são expostas aos agentes infecciosos ou aos seus PAMPs, sinalizam os passos para ativar os genes que resultam na síntese e excreção de suas principais citocinas que são o fator de necrose de tumor- α (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e IL-6.

QUIMIOCINAS

Quimioquinas são famílias de mais de 50 pequenas citocinas que coordenam a migração e estabelecem o curso da inflamação e da resposta imune.

MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

Segundo conceito clássico, diz-se que a inflamação apresenta 5 sinais cardeais: calor, rubor, tumor, dor e perda de suas funções. Estes sinais são decorrentes de alterações de vasos sanguíneos de pequeno diâmetro causados por moléculas vasoativas. Imediatamente após a injúria observa-se:

1. Declínio do fluxo de sangue dos pequenos vasos para dar oportunidade aos leucócitos se fixarem nas paredes dos vasos sanguíneos;
2. Pequenos vasos sanguíneos da área lesada se dilatam e o fluxo de sangue aumenta para a área lesada. Esta dilatação de vasos também permite que o fluido sanguíneo se extravase para os tecidos onde causa edema e inchaço;
3. Simultaneamente a essa alteração do fluxo sanguíneo, se instala a resposta celular com consequente alteração do endotélio vascular facilitando a aderência de neutrófilos e monócitos. Se a parede vascular estiver danificada, plaquetas migram para a região para reparar as células danificadas.

SISTEMA DE COAGULAÇÃO

Quando ocorre dilatação de vasos sanguíneos e o fluido sanguíneo migra em direção ao tecido lesado, o sistema de coagulação é ativado com agregação de plaquetas para acelerar o processo de reparação que inclui liberação de trombina e de enzimas envolvidas no processo de reparação

MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS

Os produtos elaborados pelas células sentinelas apresentam 2 funções simultâneas: aumentar a permeabilidade vascular e atrair leucócitos para o ponto de invasão microbiana e/ou ao tecido lesado. Estes leucócitos são primariamente os neutrófilos e seguidos pelos macrófagos. Suas funções são a de destruir os invasores microbianos o mais rápido e completamente possível. Ao final, a maioria dessas células produzem população de moléculas antimicrobianas como peptídeos, lisozimas e complemento.

- IMUNIDADE ADQUIRIDA OU ADAPTATIVA –

(Tizard, 2013)

A inflamação e outros subsistemas da imunidade inata são críticos para a proteção do organismo animal e a aqueles que são incapazes de desenvolvê-la morrem em decorrência da superinfecção. Assim sendo, a imunidade inata não pode ser a definitiva barreira de proteção, cuja função compete à imunidade adquirida.

A instalação da imunidade adquirida demanda muitos dias ou semanas para se tornar eficaz.

Embora se desenvolva lentamente, as chances de sucesso do organismo em defender-se do agente invasor são altas, pois, o parasitismo diminui rapidamente e o animal torna-se imune.

O sistema de imunidade adquirida é complexo e sofisticado no sentido de ser a última barreira de defesa do organismo animal. A importância da imunidade adquirida é compreendida pela pronta destruição dos invasores com a recuperação do animal.

Enquanto na imunidade inata estão envolvidos pequeno número de receptores para se ligarem aos receptores dos microrganismos, na imunidade adquirida é gerada enorme quantidade de receptores completamente novos e de estrutura única capazes de se ligarem a uma grande variedade de moléculas estranhas.

A imunidade adquirida não apenas reconhece invasores como também é capaz de destruí-los e gerar memória imunológica. Estes repertórios de pontos de fixação dos receptores são gerados ao acaso, razão pela qual reconhecem inúmeras moléculas invasoras e que coletivamente reconhece as moléculas mais prevalentes naquele momento.

A memória imunológica é importante, pois em um 2º contato com o mesmo patógeno, o sistema imune responde prontamente.

Uma das razões da complexidade do sistema imune é a grande variedade de invasores representado por bactéria, vírus, fungos, protozoários e helmintos (vermes).

Existem 2 categorias de invasores: i) aqueles que se instalam fora das células (extracelulares); ii) aqueles que se instalam dentro das células como algumas bactérias, vírus e protozoários. Assim na imunidade adquirida há a necessidade de estratégias diferenciadas e requer 2 ramos sendo cada uma delas direcionada a cada categoria de invasores.

1º ramo: direcionado para invasores extracelulares (invasores exógenos) que são destruídos por anticorpos (moléculas de proteína solúveis) e também denominada imunidade humoral;

2º ramo: é o mais importante no sistema imune adquirido e é direcionado contra invasores intracelulares que requerem células especiais para destruí-los visto que anticorpos não

atuam no interior de células e depende de sistema imune mediada por células como linfocinas.

CONCEITO SOBRE IMUNOMODULAÇÃO

O sistema imune é um sistema complexo e altamente desenvolvido embora sua função seja simples, ou seja, encontrar e destruir o inimigo.

Imunomodulação é o processo de modificação da resposta imune de modo positivo ou negativo através da administração de drogas ou compostos.

Muitas proteínas, aminoácidos e compostos naturais tem demonstrado significativa habilidade para regular respostas imunes incluindo interferon- γ (IFN- γ), esteroides, DMG (PRIYANKA et al, 2012).

A possibilidade que agentes antibacterianos, primariamente direcionados contra microrganismos, são bem conhecidos também por modificarem as funções dos hospedeiros.

Um novo campo de pesquisas terapêuticas é a de estudar os efeitos destes não-antimicrobianos não-antibióticos frequentemente considerados efeitos colaterais, seja necessário para prevenir toxicidade associada ao antibiótico bem como o desenvolvimento de agentes antimicrobianos não convencionais para utilização em doenças não infecciosas (motilinas e drogas antidiabéticas)

A interação entre drogas antibacterianas e o sistema imune pode contribuir para e eficaz terapia de certas doenças infecciosas.

O sistema imune, por si só, é uma pirâmide complexa de fatores de redundantes fatores/efetores humorais/mediadores celulares, cuja fina regulação está sendo revelada há muito pouco tempo. Fagócitos, células onipresentes e multifacetadas são componentes chaves da imunidade celular estando envolvidos tanto nas defesas imediatas contra agentes que não seus alvos (patógenos, células tumorais, moléculas estranhas/exógenas, etc.) como na regulação e acionando/desencadeando resposta imune específica. São, portanto, primeiros alvos de modificação do sistema imune (LABRO, 1998).

REFERÊNCIA

ALMEIDA, I.A. Avaliação da cafeína no controle de infecção experimental de macrófagos por Salmonella Typhimurium. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal Rural de Pernambuco Departamento de Biologia. 2019

LABRO, M.T. A agents—phagocytes: new concepts for old in immunomodulation. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 10, p. 11–21, 1998

PRIYANKA, S.; MANSI, V.; JHA, K. K.; MANJU, P. An overview on immunomodulation.
Journal of Advanced Scientific Research. v. 3, n. 1, p. 7-12, 2012.

TYZARD, I. **Veterinary Immunology**, 9th, 550p, Ed. Elsevier, ed, 2013