AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE INATA DURANTE O PERÍODO DE TRANSIÇÃO EM VACAS LEITEIRAS

MSc. Matheus Gomes Lopes

Orientador: Prof. Dr. Marcio Nunes Corrêa

Contents lists available at ScienceDirect

Research in Veterinary Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rvsc

Assessment of the innate immune response in the periparturient cow

Erminio Trevisi[a,b,*], Andrea Minuti[a,b]

[a] Istituto di Zootecnica, Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari ed Ambientali, Università Cattolica del Sacro Cuore, 29122 Piacenza, Italy
[b] PRONUTRIGEN-Centro di Ricerca Nutrigenomica e Proteomica, Università Cattolica del Sacro Cuore, 29122 Piacenza, Italy

Qualis Medicina Veterinária: A2

Fator de Impacto: 1.616

RG Score: 39.28 - 28.17

DINÂMICA

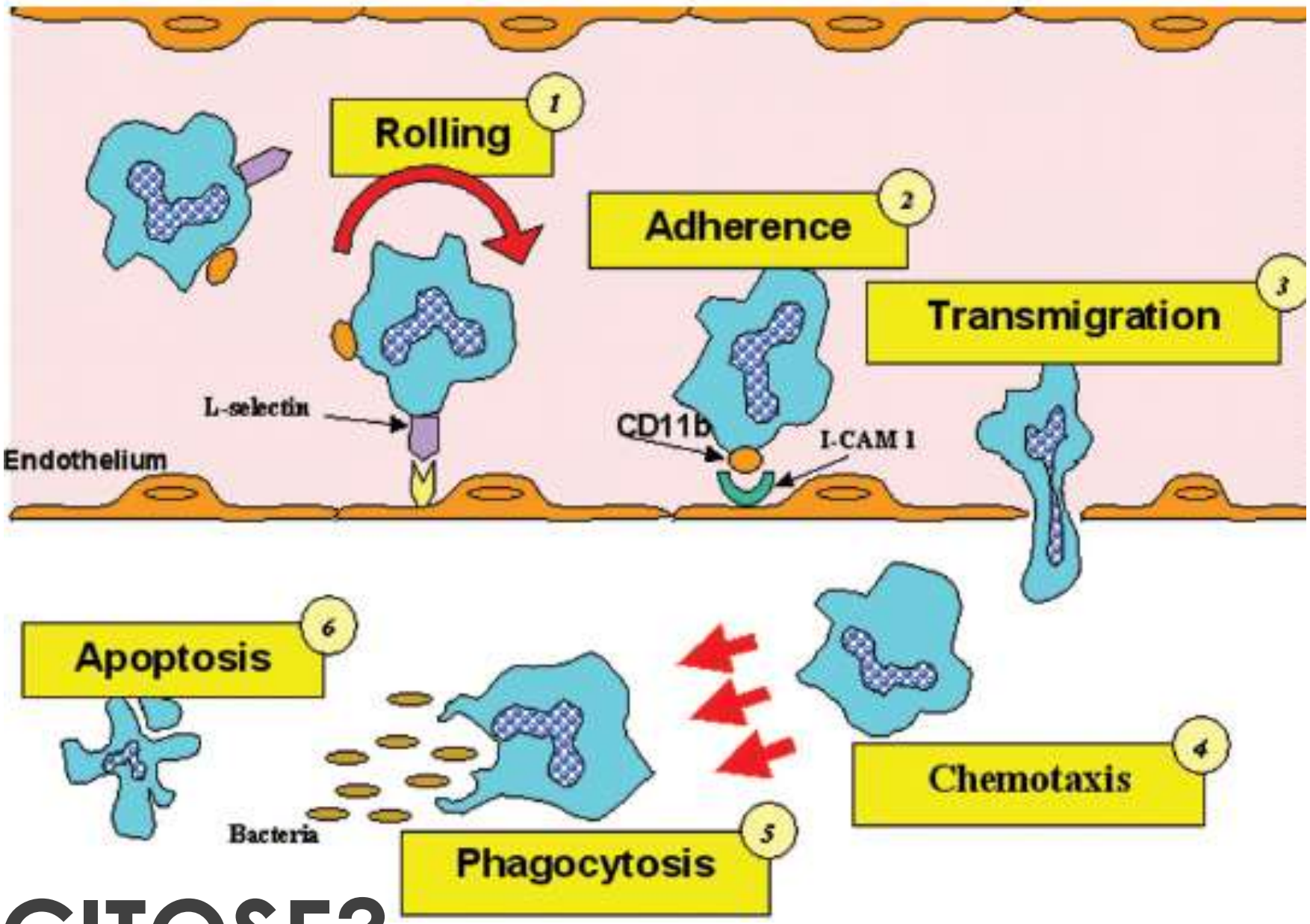
VETDA DEPRÊ

Imunologia:

onde **letras aleatórias** ativam **letras aleatórias** e **alguma coisa acontece**.

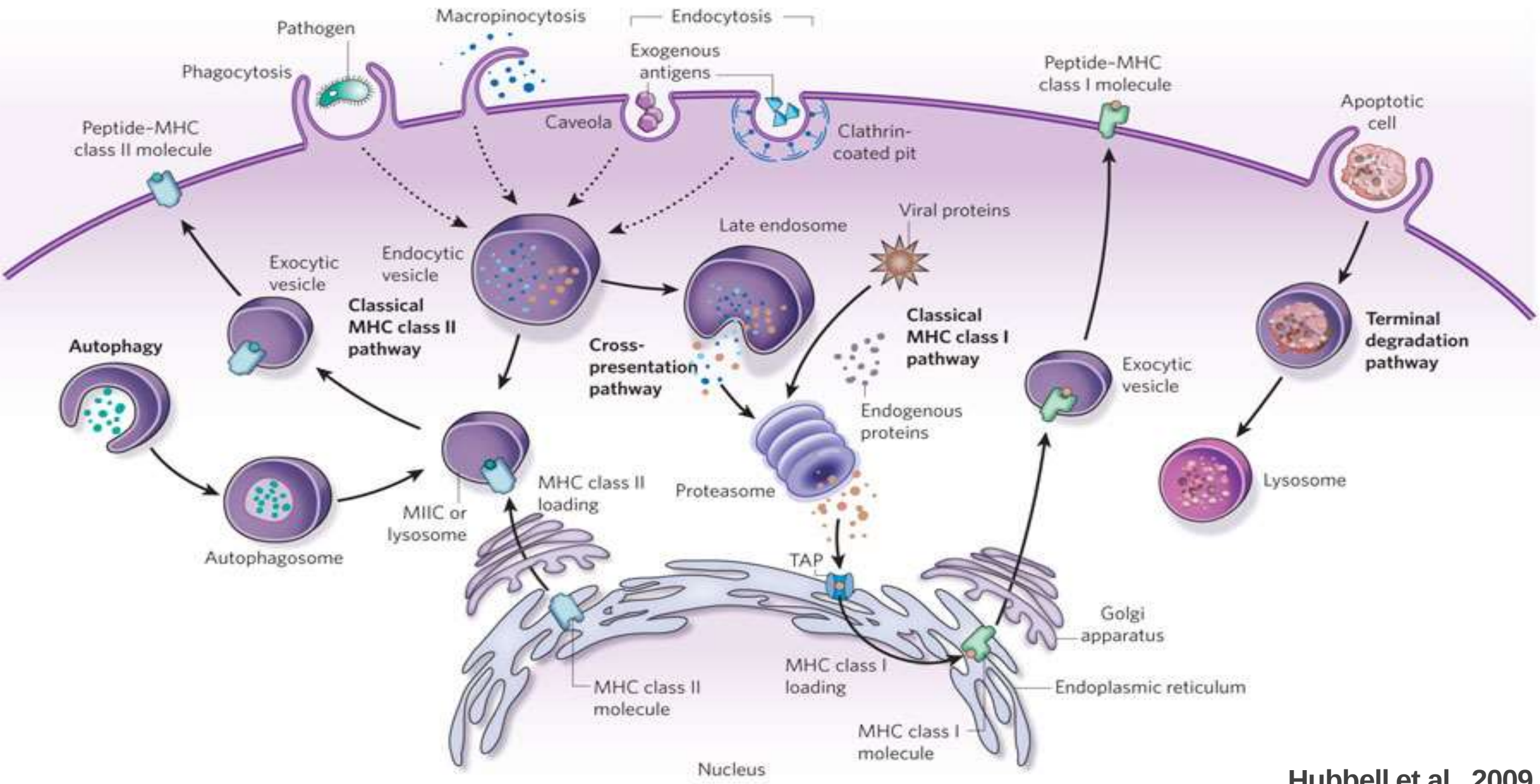
via @meddadepressao

/vetdadepre /vetdadepree /vetdadepre /vetdadepre

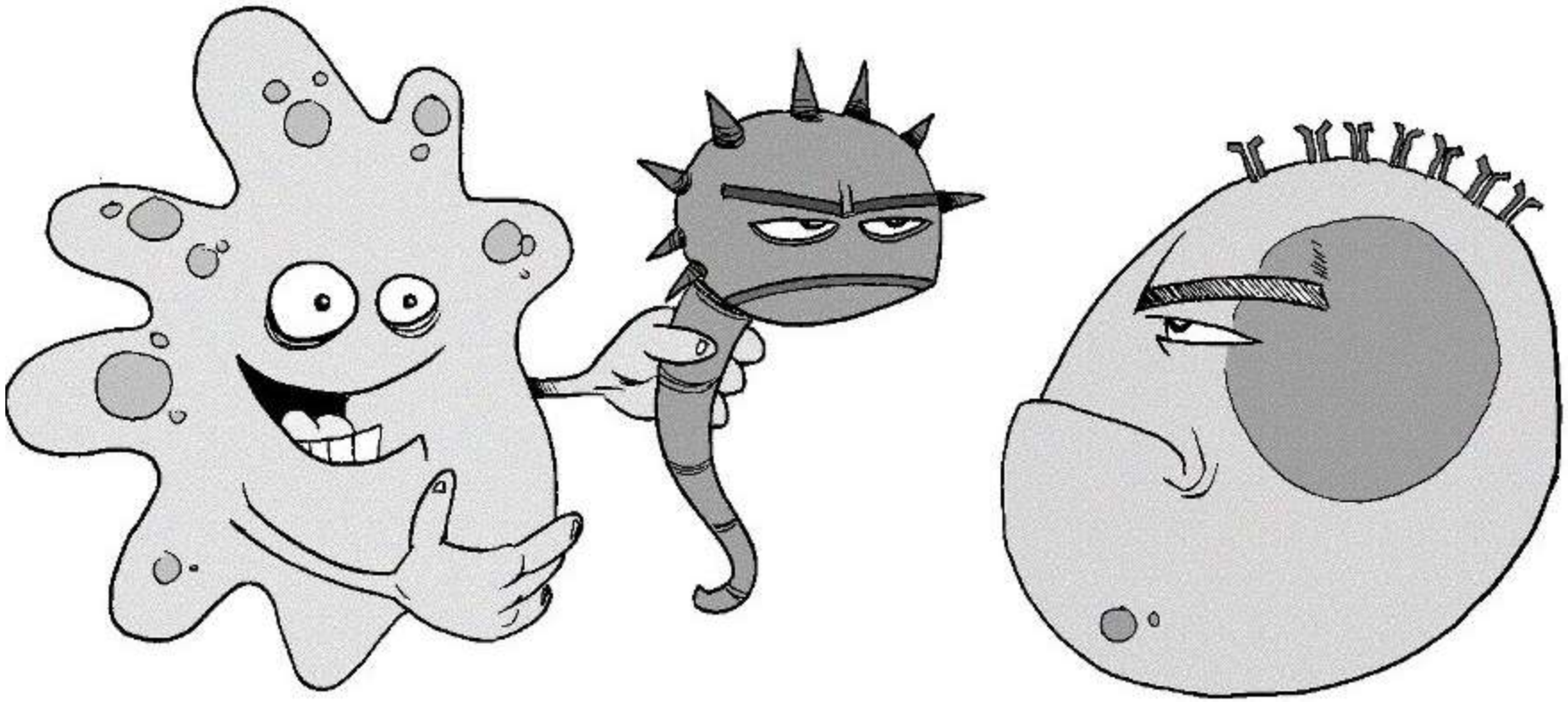


FAGOCITOSE?

Seely et al., 2003



Hubbell et al., 2009



APC ANTÍGENO LINFÓCITOS

ETAPAS DA REVISÃO

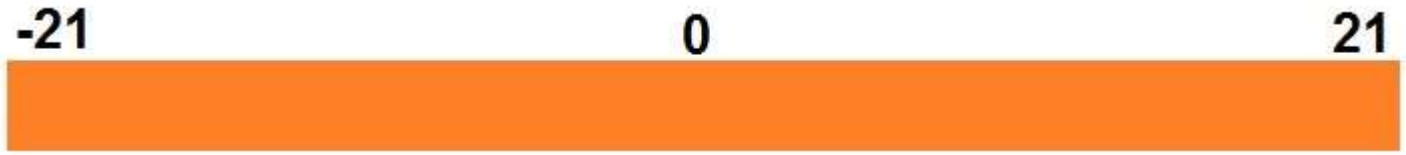
1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO
2. ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO DURANTE O PERÍODO DE TRANSIÇÃO
3. ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO AO FINAL DA GESTAÇÃO
4. INTERAÇÕES ENTRE O METABOLISMO HEPÁTICO E RESPOSTA IMUNE
5. AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DE EVENTOS INFLAMATÓRIOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO
6. BIOMARCADORES AO FINAL DA GESTAÇÃO INDICANDO RISCO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO
7. PERSPECTIVAS

PERÍODO DE TRANSIÇÃO

-21 0 21

Grummer, 1995 e Drackley, 1999

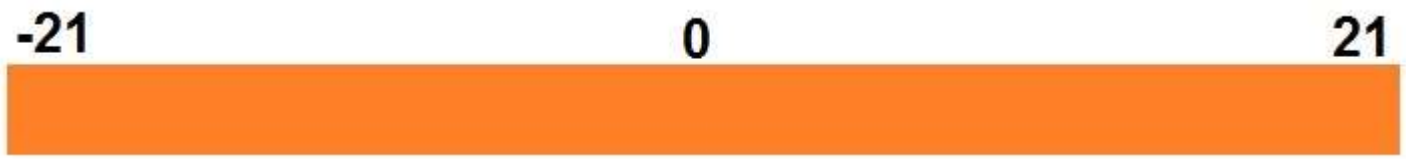
PERÍODO DE TRANSIÇÃO



Mais de 70% das doenças em vacas leiteiras ocorrem no período periparto.

Ortolani, 2009.

PERÍODO DE TRANSIÇÃO



Adaptação do rúmen a dietas com alta densidade energética

Manutenção na Normocalcemia

Manutenção da Imunocompetência

Goff e Horst, 1997.

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

1.1 Redução da Competência Imunológica

1.2 Balanço Energético Negativo (BEN)

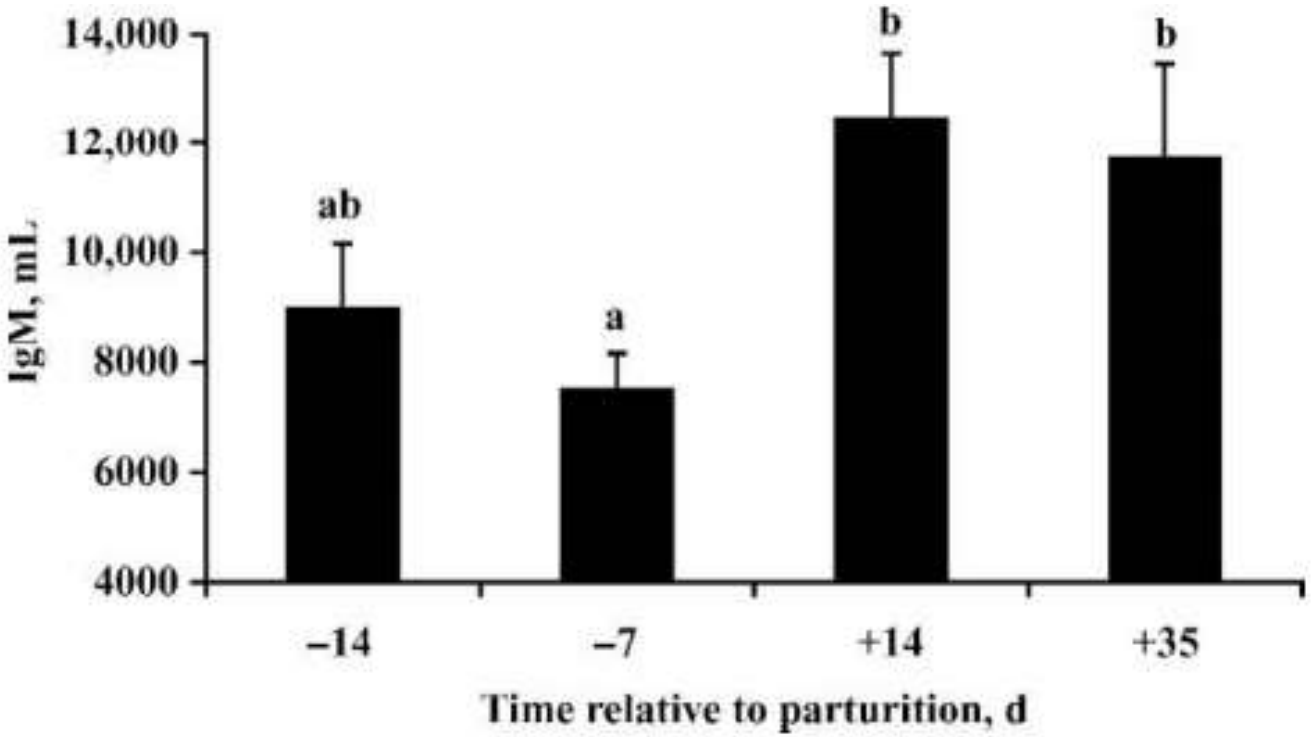
1.3 Hipocalcemia

1.4 Resposta Inflamatória Sistêmica

1.5 Estrese Oxidativo

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

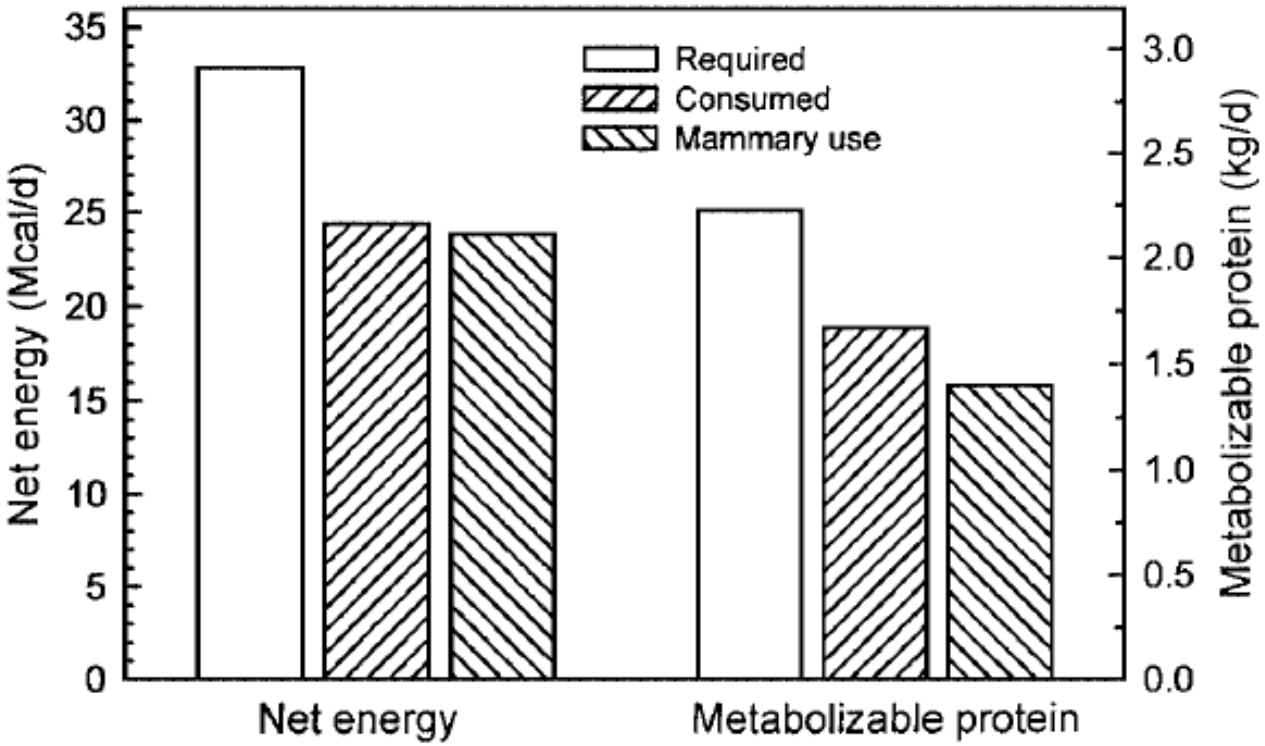
1.1 Redução da Competência Imunológica



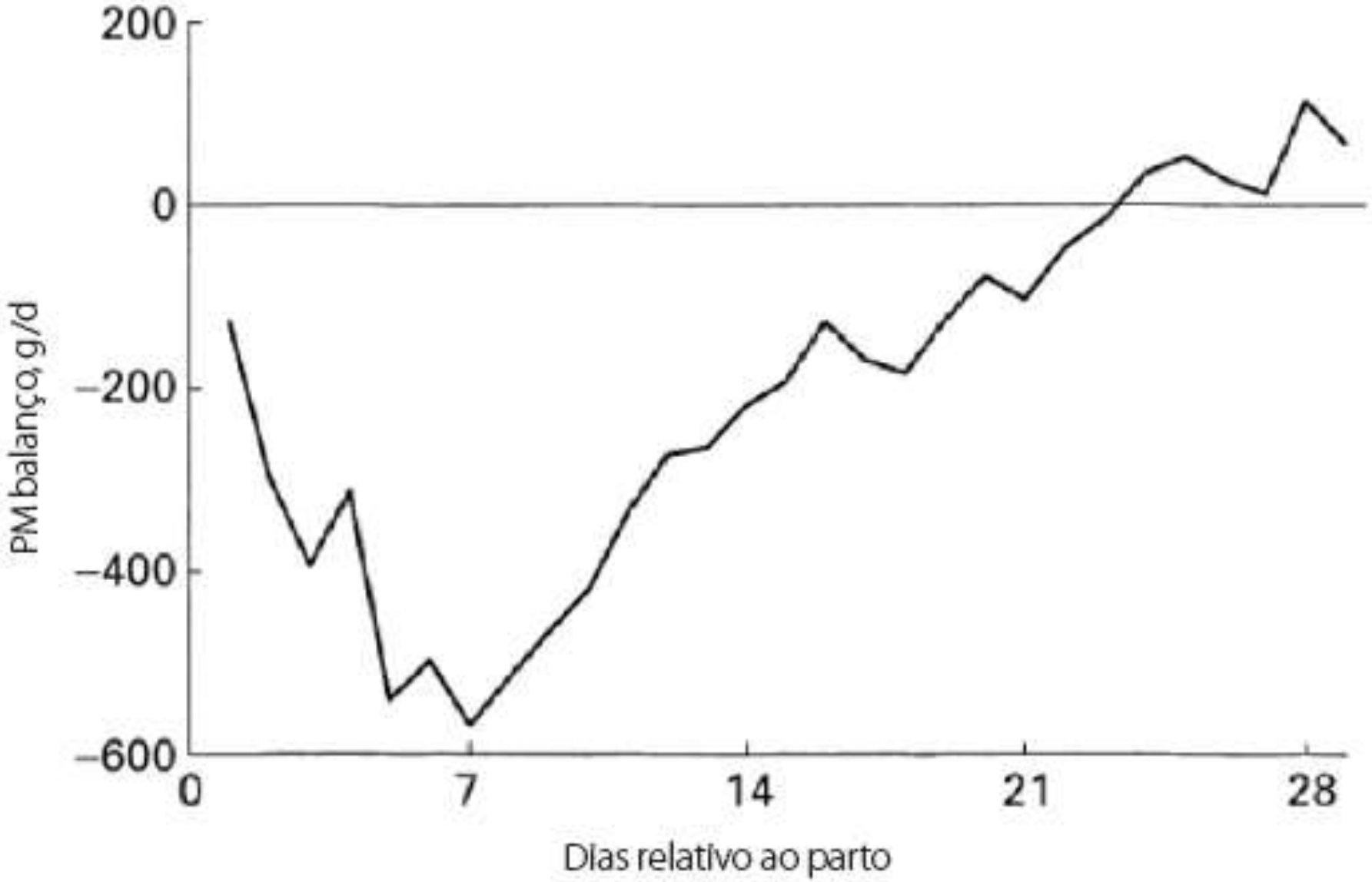
Goff e Horst, 1997; Kehrli et al., 1989; Lacetera et al., 2005 e Mallard et al., 1998

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

1.2 Balanço Energético Negativo (BEN)



Drackley, 1999; Grummer, 1993 e Grummer, 1995

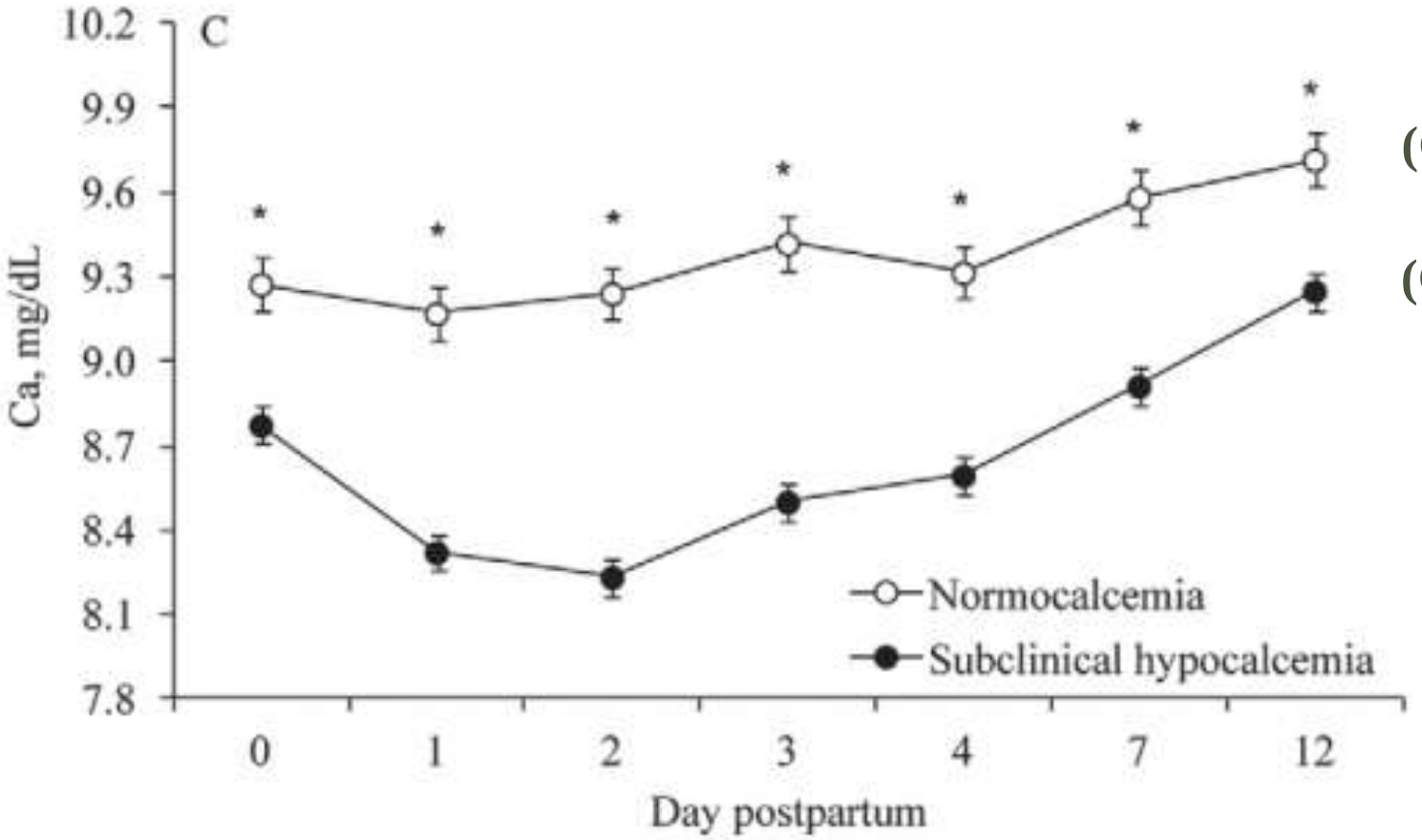


Balanço de proteína metabolizável (PM) em vacas pós-parto

Adaptado de Bell et al.,, 2000

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

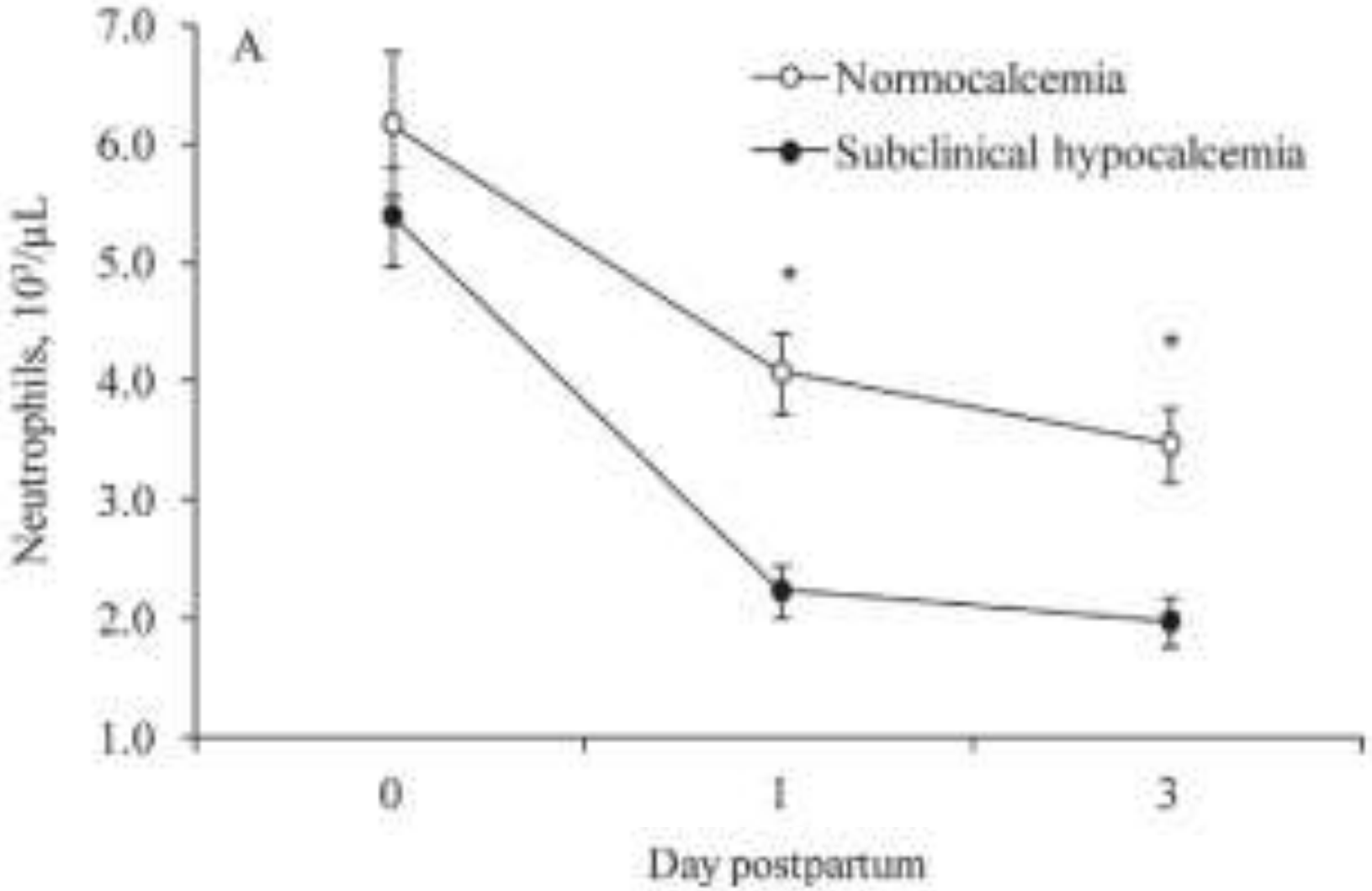
1.3 Hipocalcemia



(Ca >8.59 mg/dL)

(Ca <8.59 mg/dL)

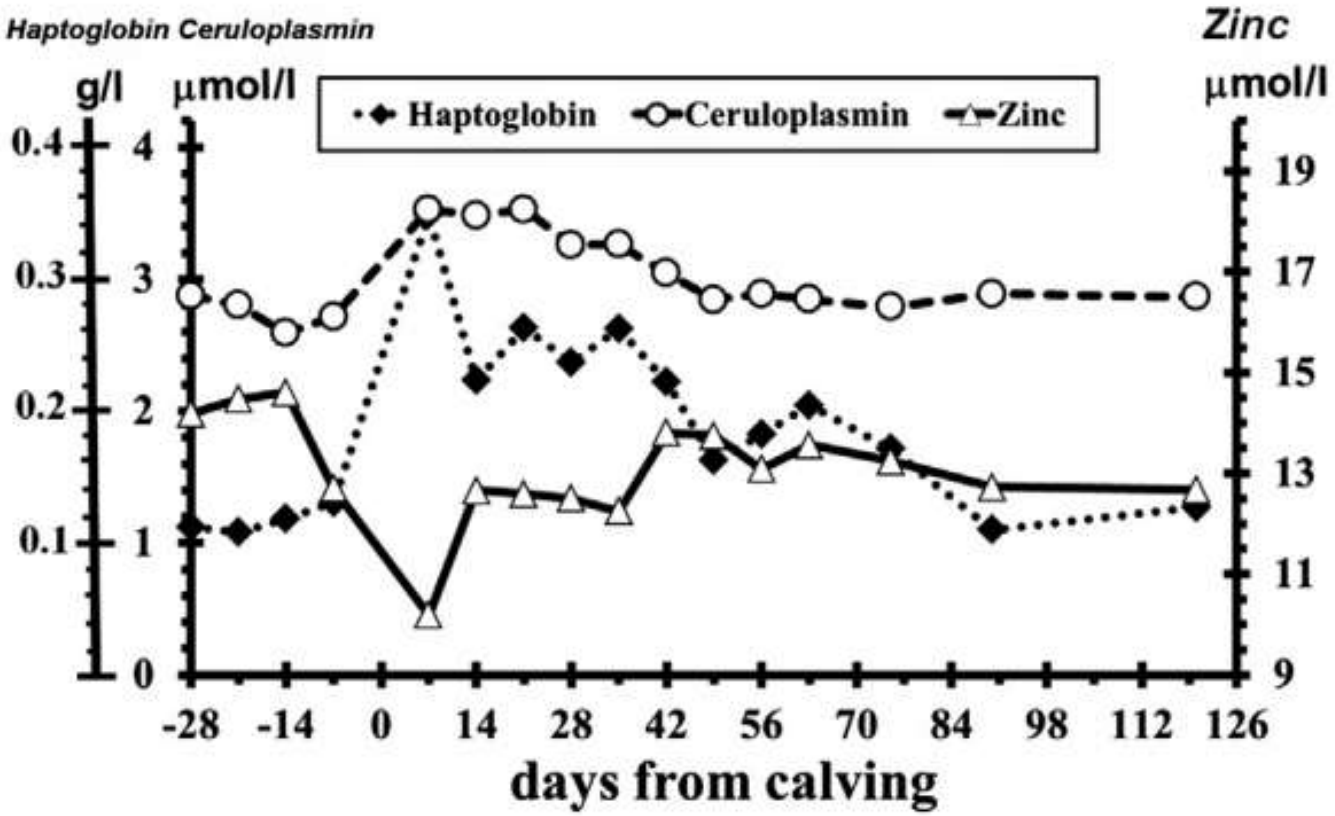
De Garis e Lean, 2009; Goff e Horst, 1997 e Martinez et al., 2012



Adaptado de Martinez et al., 2012

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

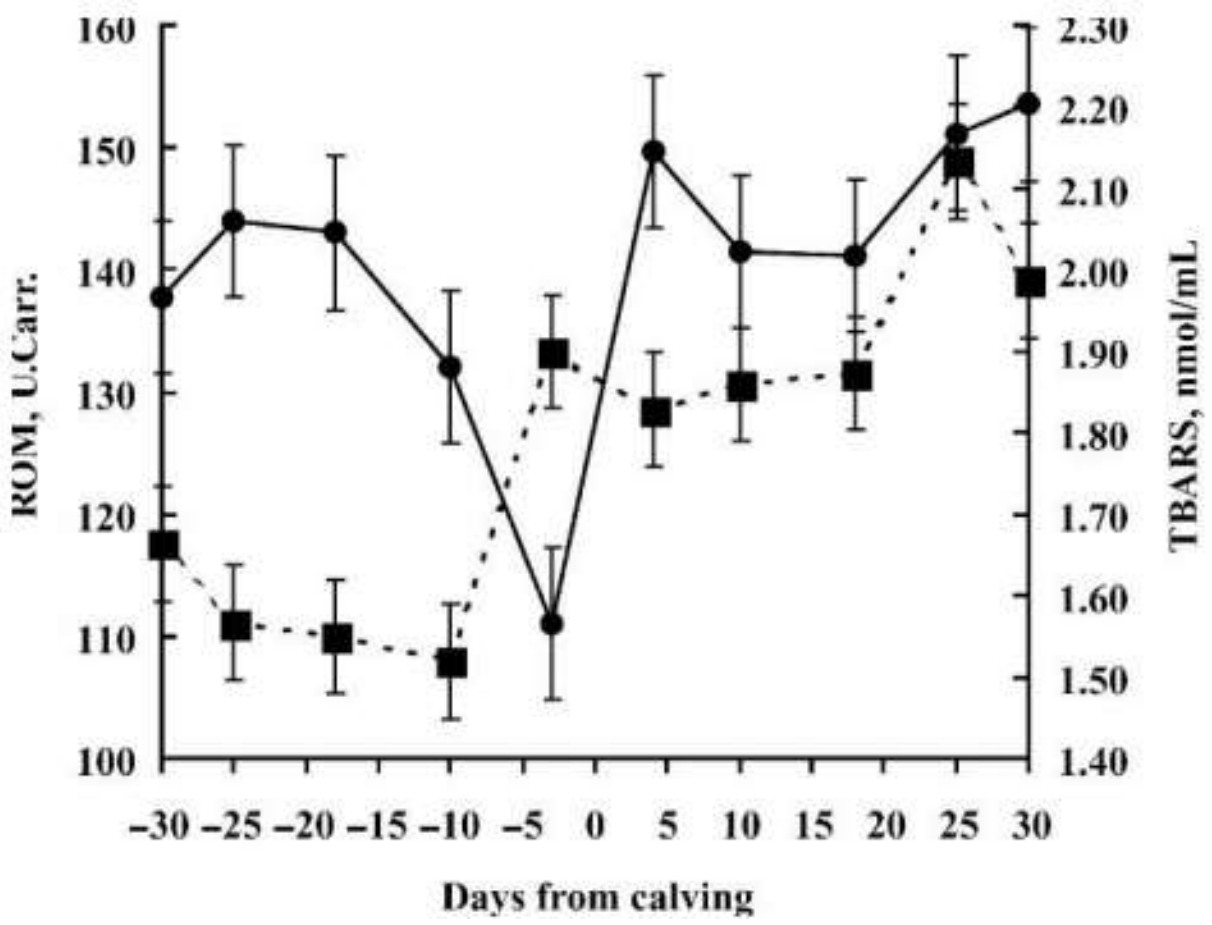
1.4 Resposta Inflamatória Sistêmica



Bertoni e Trevisi, 2013; Bionaz et al., 2007; Cappa et al., 1989; Sordillo et al., 2009 e Trevisi et al., 2012

1. PONTOS CRÍTICOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

1.5 Estrese Oxidativo



Bernabucci et al., 2005; Bionaz et al., 2007; Celi, 2011 e Sordillo e Aitken, 2009

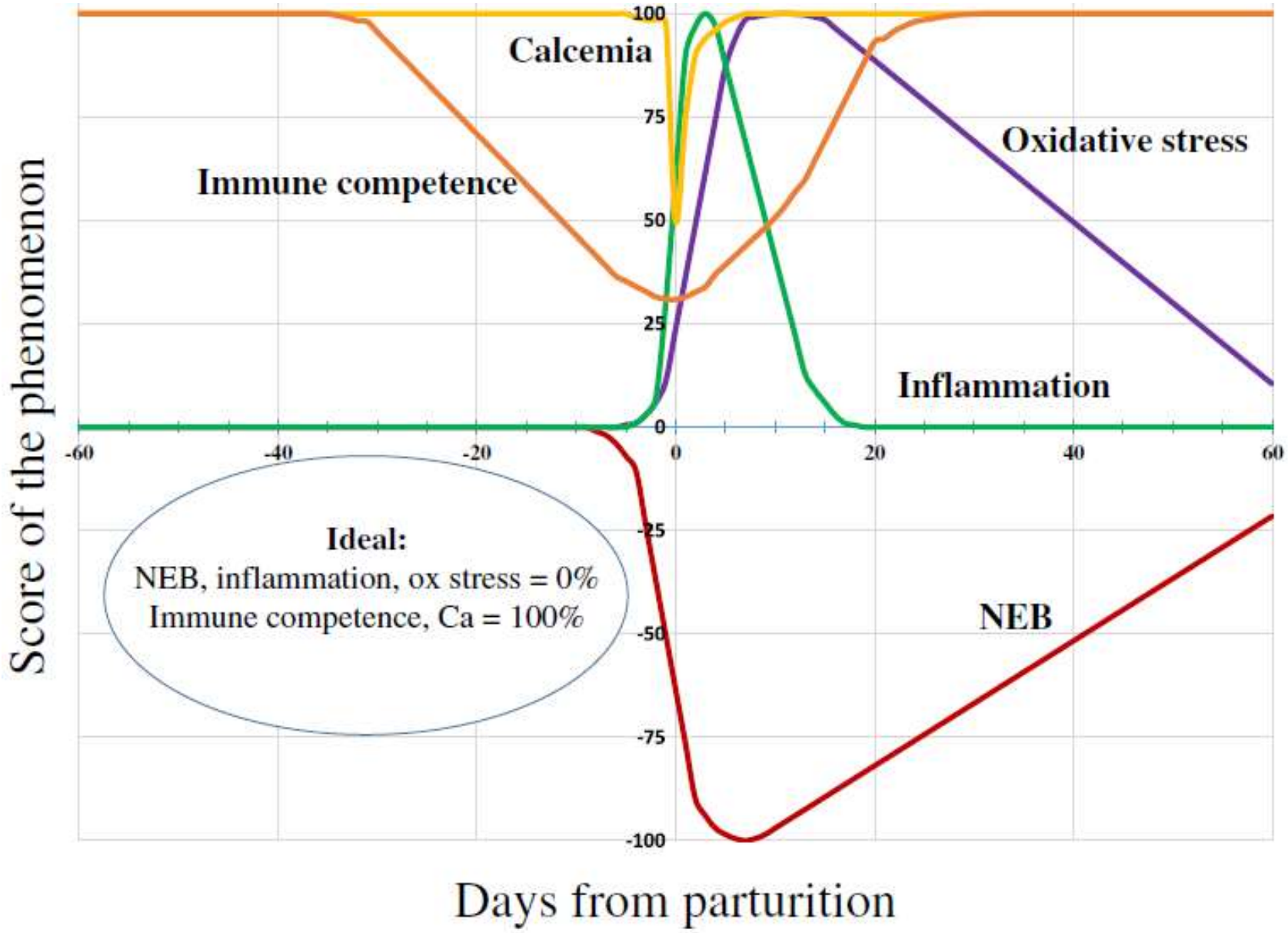
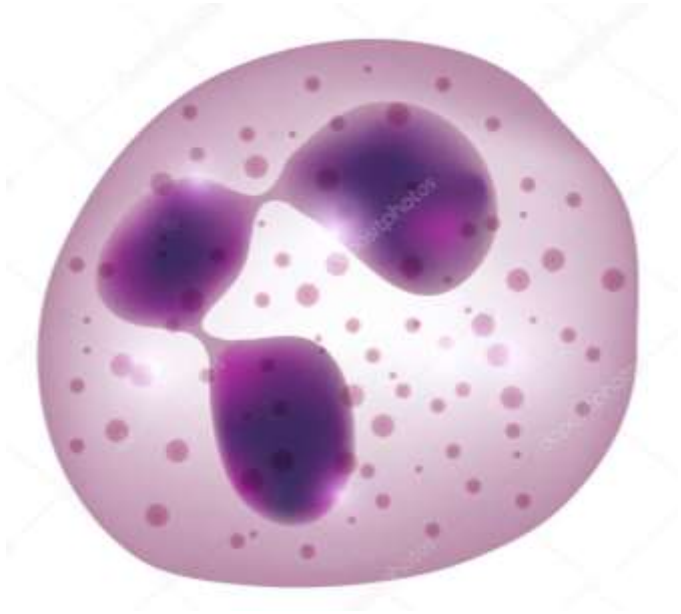


Figura 1. Padrão teórico de mudanças nos principais aspectos fisiológicos de animais saudáveis durante o período de transição

Adaptado de Trevisi e Minuti, 2018

IMUNIDADE INATA



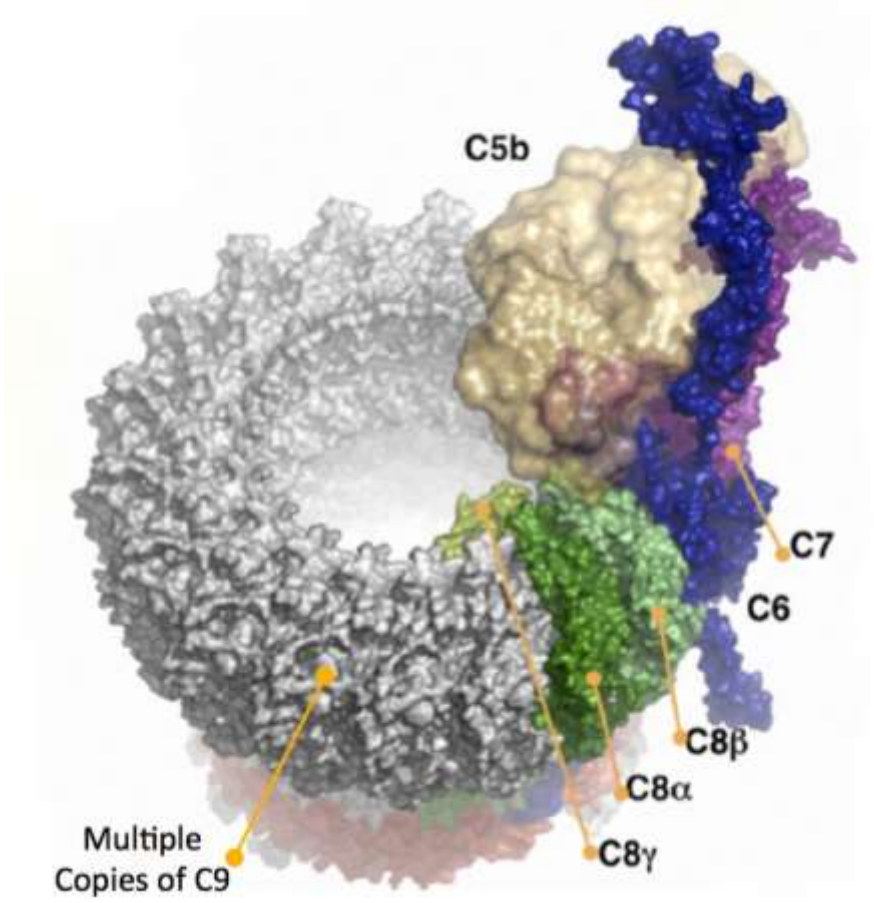
Barreiras Anatômicas

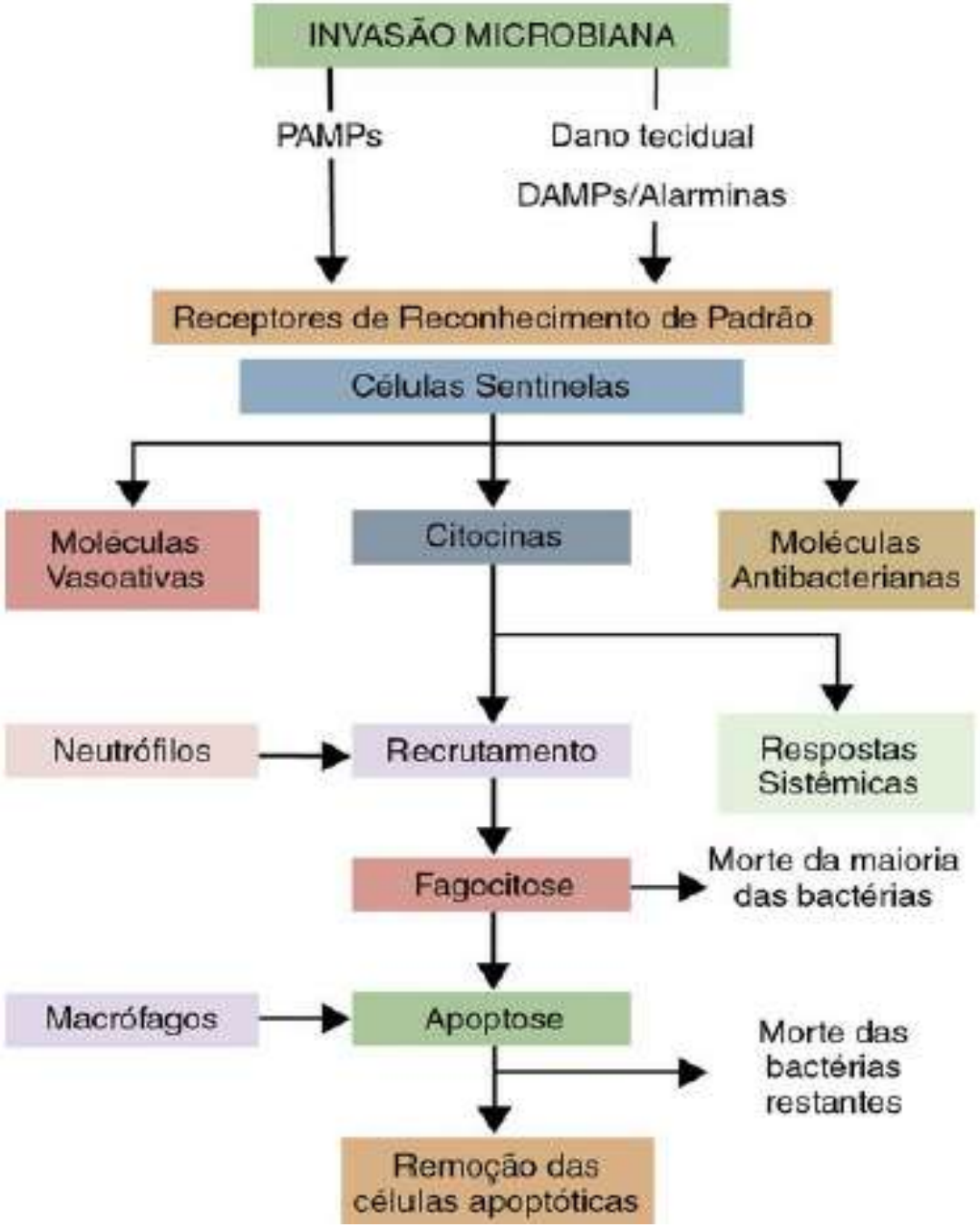
↓

Moléculas Solúveis

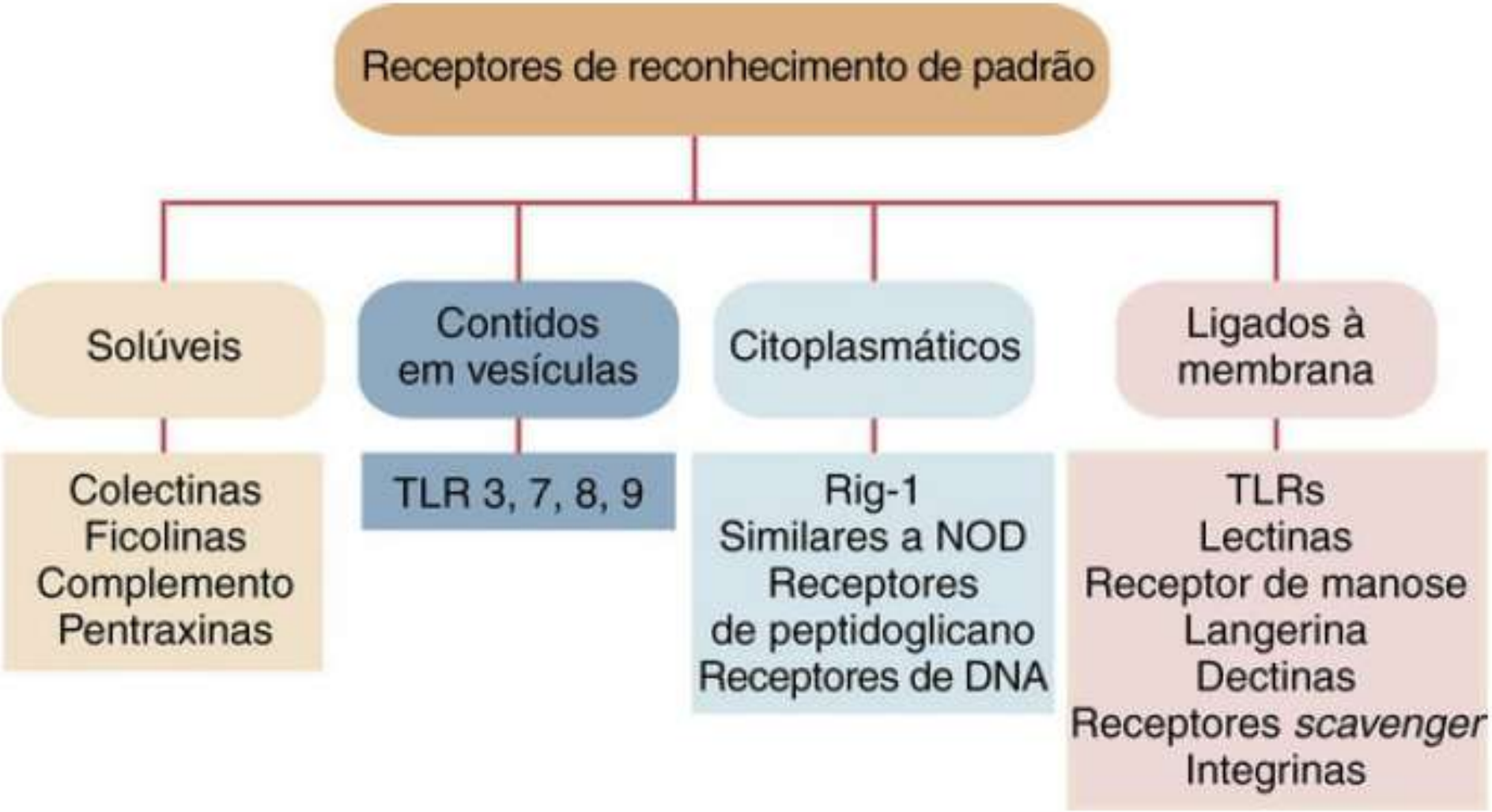
↓

Células Fagocitárias

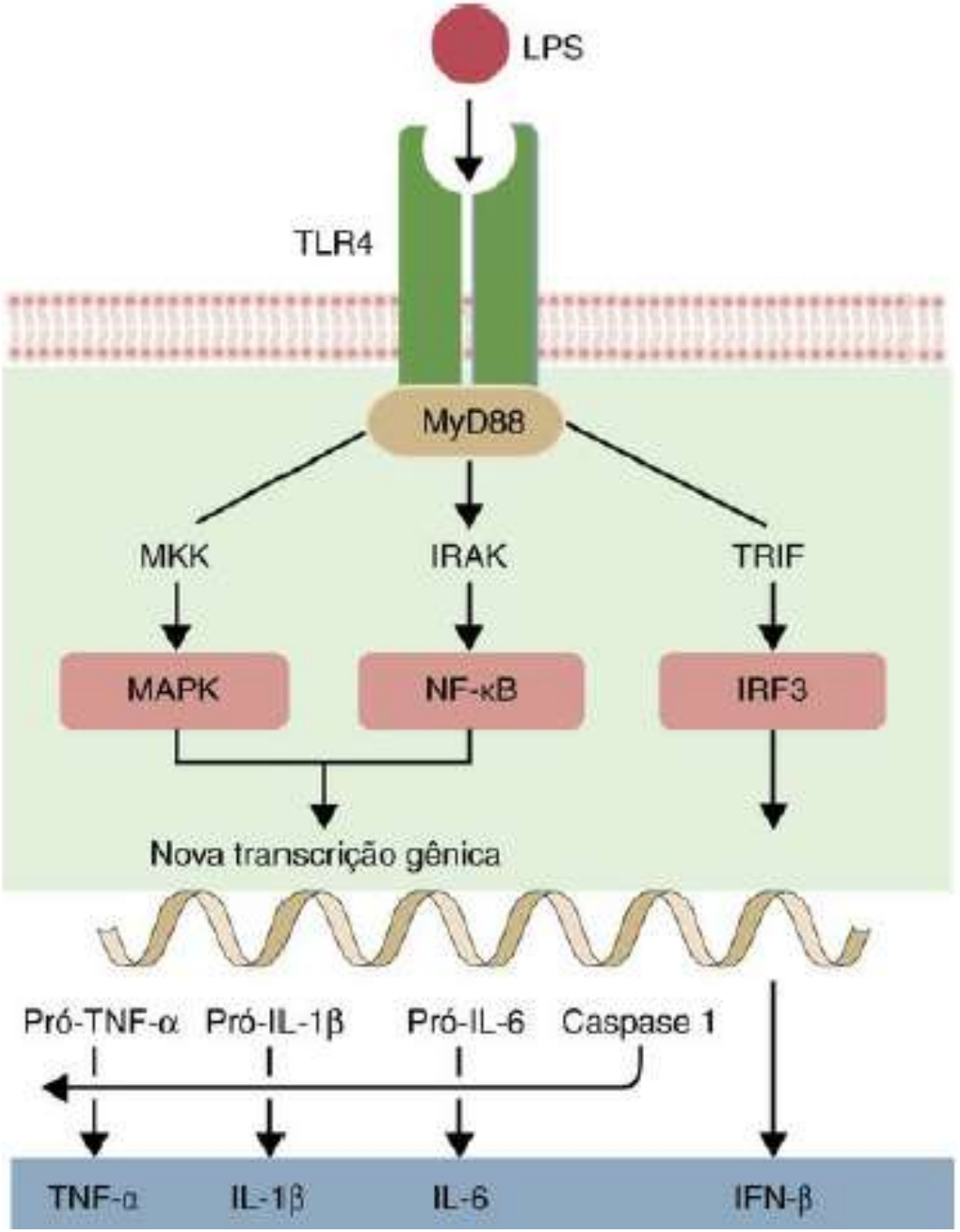



INVASÃO MICROBIANA
PAMPs
Dano tecidual
DAMPs/Alarminas
Receptores de Reconhecimento de Padrão
Células Sentinelas
Moléculas Vasoativas
Citocinas
Moléculas Antibacterianas
Neutrófilos
Recrutamento
Respostas Sistêmicas
Fagocitose
Morte da maioria das bactérias
Macrófagos
Apoptose
Morte das bactérias restantes
Remoção das células apoptóticas

Tizard, 2014

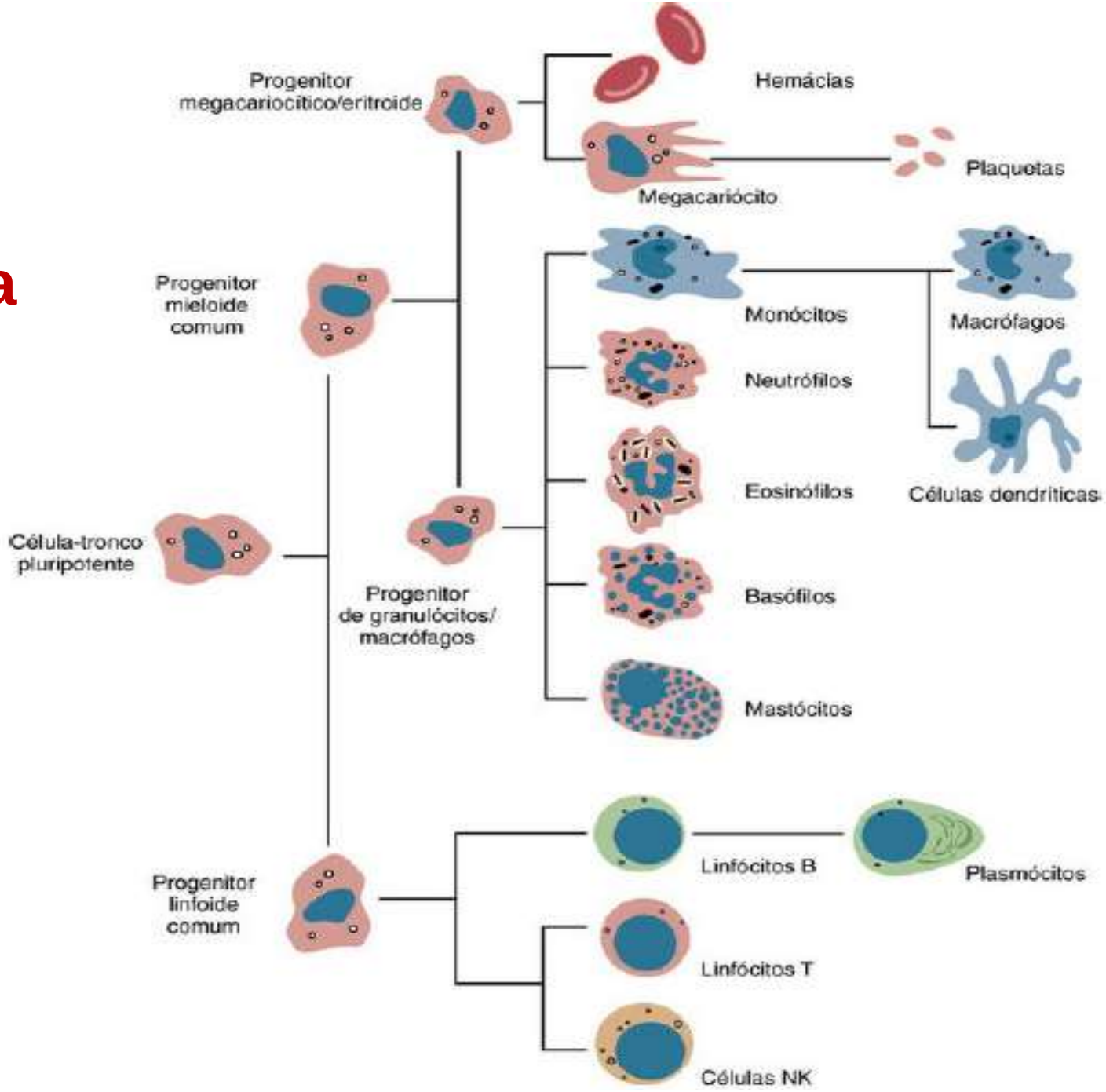

Receptores de reconhecimento de padrão
Solúveis
Contidos em vesículas
Citoplasmáticos
Ligados à membrana
Colectinas
Ficolinas
Complemento
Pentraxinas
TLR 3, 7, 8, 9
Rig-1
Similares a NOD
Receptores de peptidoglicano
Receptores de DNA
TLRs
Lectinas
Receptor de manose
Langerina
Dectinas
Receptores scavenger
Integrinas

Tizard, 2014


LPS
TLR4
MyD88
MKK
IRAK
TRIF
MAPK
NF-κB
IRF3
Nova transcrição gênica
Pró-TNF-α
Pró-IL-1β
Pró-IL-6
Caspase 1
TNF-α
IL-1β
IL-6
IFN-β

Tizard, 2014

Imunidade Inata
X
Imunidade Adaptativa



Tizard, 2014

2. ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO DURANTE O PERÍODO DE TRANSIÇÃO

Linfócitos B x Linfócitos T

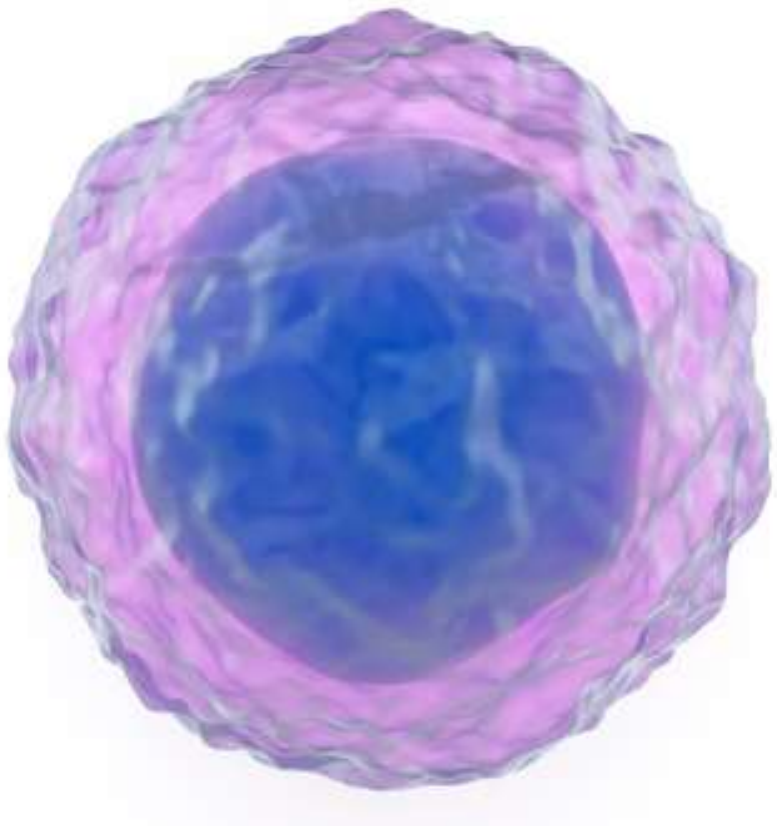
Linfócitos T_{CD4} x Linfócitos T_{CD8}

Linfócitos T_{H1}

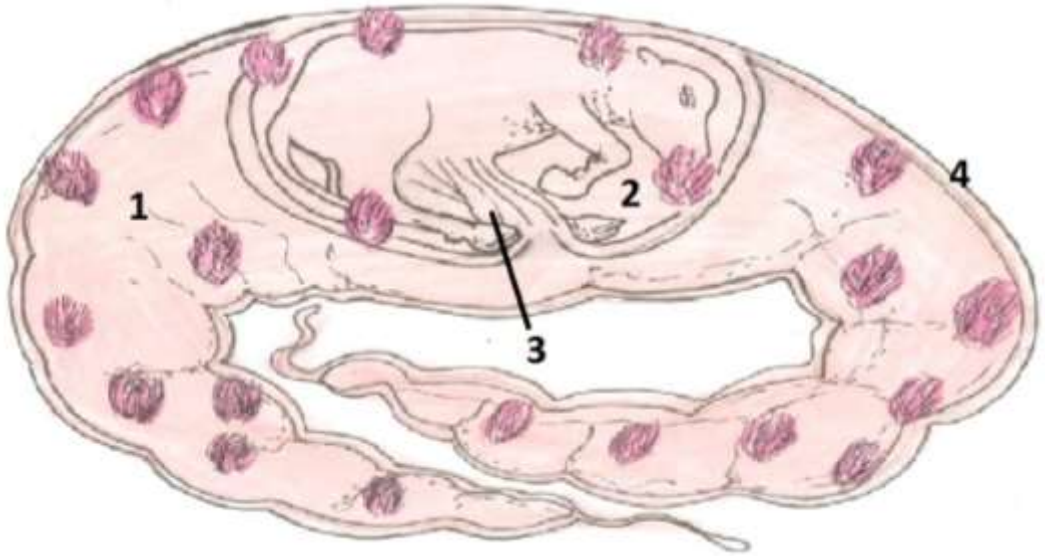
Linfócitos T_{H2}

Linfócitos T_{H17}

Linfócitos T_{REG}



Proporções Linfócitos T_{H1} x Linfócitos T_{H2}



X

DISCUSSÃO

Orsi et al., 2006	Concentrações altas de TNFα durante a gestação não causou complicações na gestação.
Trevisi et al., 2015	Vacas ao final da gestação apresentaram maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias em comparação ao pós-parto ou a vacas clinicamente saudáveis, não sendo crítico para manutenção da gestação.
Medzhitov, 2008	Além de células imunes as citocinas pró-inflamatórias podem ser liberadas por diversos tipos celulares. A contribuição dos leucócitos é mais importante em desafios antigênicos.

3. ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO AO FINAL DA GESTAÇÃO

As vacas leiteiras estão realmente imunossuprimidas ao final da gestação?

3. ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO AO FINAL DA GESTAÇÃO

Por que o sistema imune pode estar desregulado ao final da gestação?

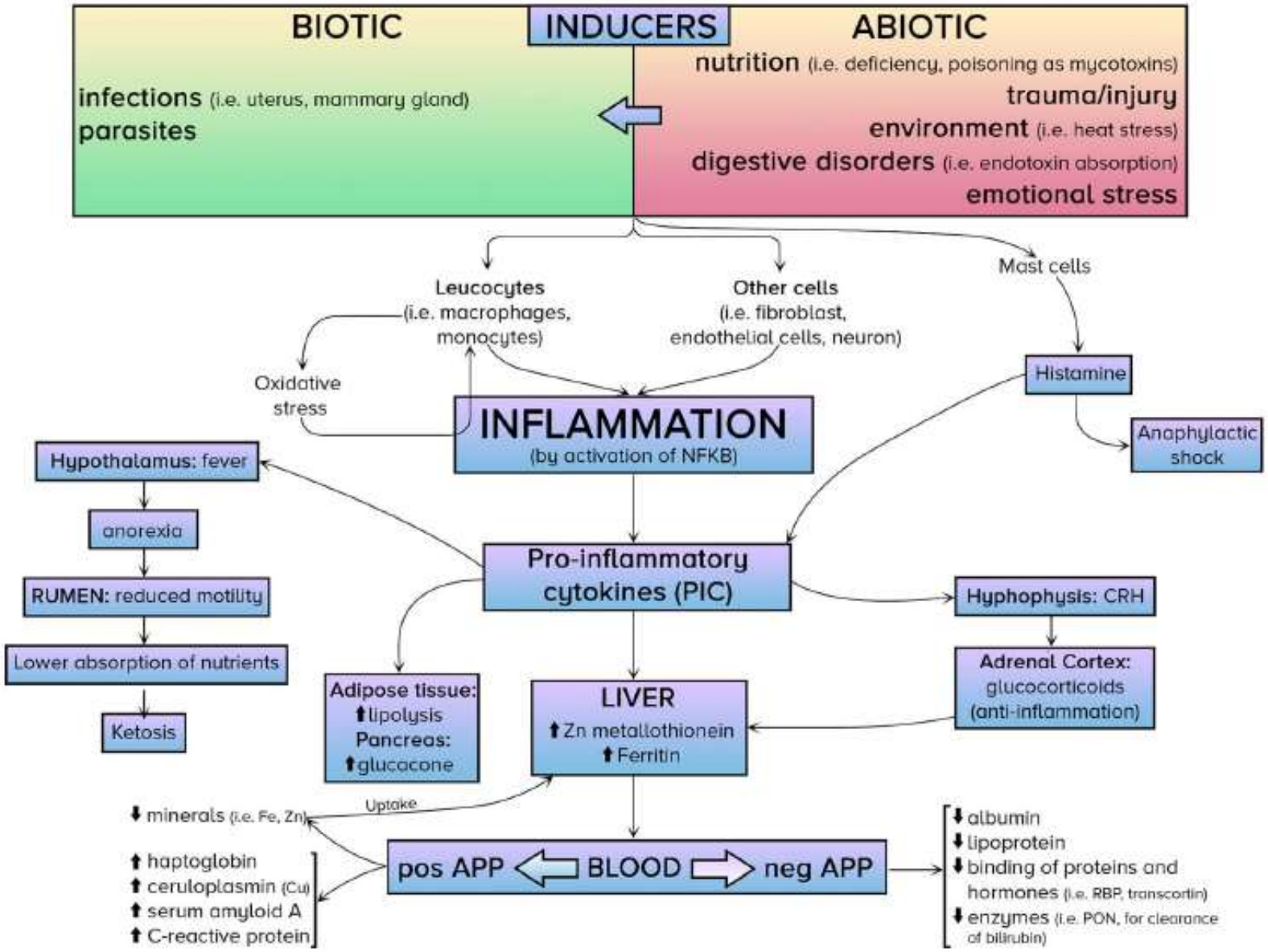


Figura 1. Esquema dos potenciais indutores da resposta imune e inflamação com suas principais consequências sistêmicas

Adaptado de Trevisi e Minuti, 2018

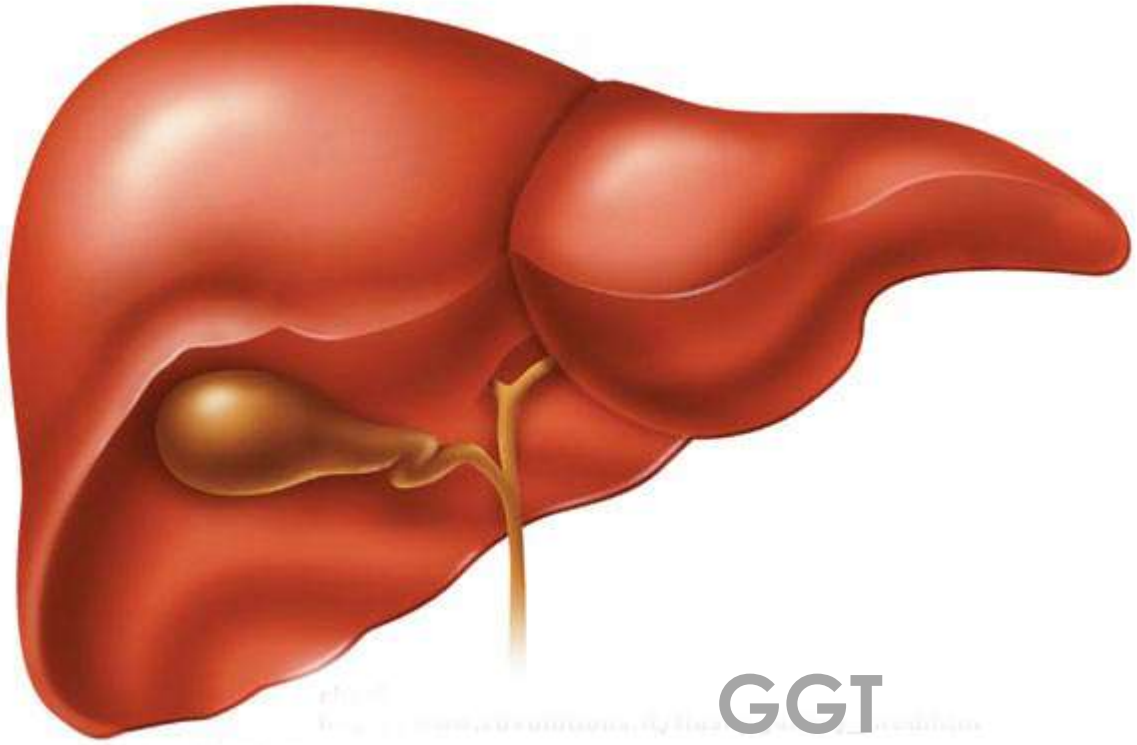
4. INTERAÇÕES ENTRE O METABOLISMO HEPÁTICO E RESPOSTA IMUNE

Reduction of liver function delays resumption of postpartum ovarian activity and alters the synthesis of acute phase proteins in dairy cows

Paula Montagner, Ana Rita Tavares Krause, Elizabeth Schwegler, Marina Menoncin Weschenfelder, Viviane Rohrig Rabassa, Augusto Schneider, Rubens Alves Pereira, Cássio Cassal Brauner, Francisco Augusto Burkert Del Pino, Fernanda Medeiros Gonçalves, Marcio Nunes Corrêa

PII: S0034-5288(16)30038-8
DOI: doi: 10.1016/j.rvsc.2016.02.015
Reference: YRVSC 3059

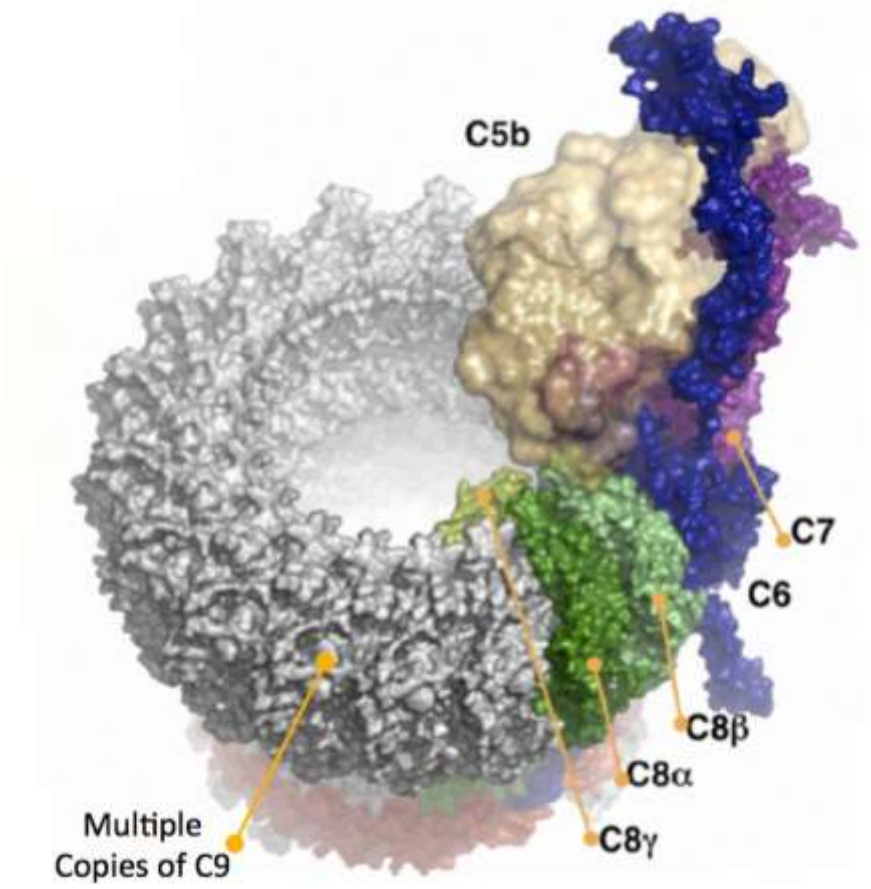
SOBRECARGA HEPÁTICA?



GGT

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

SISTEMA COMPLEMENTO



PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

PFAs POSITIVAS

Fibrinogênio

Haptoglobina

Proteína C Reativa

Proteína Amiloide A Sérica

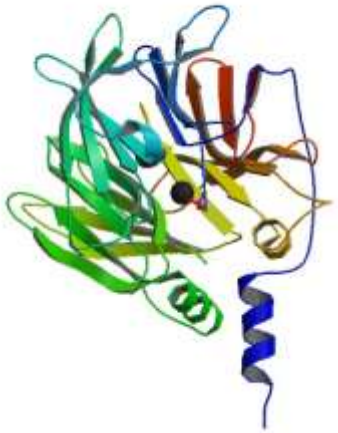
Ceruloplasmina

PFAs NEGATIVAS

Albumina

Transferrina

Paraoxanase



5. AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DE EVENTOS INFLAMATÓRIOS NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

Índice de Atividade Hepática (LAI)

Índice de Funcionalidade Hepática (LFI)

Índice de Resposta Inflamatória Pós-Parto (PIRI)

Tabela 1. Significado fisiológico dos diferentes índices utilizados para classificar as vacas no início da lactação de acordo com as consequências fisiológicas causadas pelos desafios inflamatórios

Aggregate index	LAI	LFI	PIRI
Meaning of biomarkers	negAPP or related parameters	negAPP or related parameters	posAPP, negAPP, Oxidative stress
Biomarkers	albumin, cholesterol (indirect measure of lipoproteins), vitamin A (indirect measure of the retinol binding protein)	albumin, cholesterol (indirect measure of lipoproteins), bilirubin (indirect measure of liver enzymes responsible for its clearance)	haptoglobin, reactive oxygen metabolites (ROM), cholesterol and paraoxonase (PON)
Time points	7, 14, 28 DIM	3, 28 DIM	7 DIM
calculation	The mean value of the herd population of each biomarker is subtracted from value of each check and divided by the corresponding standard deviation. The LAI score is the arithmetical mean of the 3 biomarkers (each obtained as average of 3 checks).	Step 1: Albumin index (Ai) and cholesterol Index (Ci) = 0.5*V3 + 0.5* (V28-V3); Bilirubin Index (Bi) = 0.67*V3 + 0.33* (V28-V3) [V3 and V28 are concentrations at 3 and 28 DIM of each index] Step 2: standardization with the optimal pattern of change for the 3 parameters obtained from healthy cows at the same DIM (Bertoni et al., 2008) LFI = [(Ai − 17.71) / 1.08 + (Ci − 2.57) / 0.43 − (Bi − 4.01)/1.21]	For each biomarker is defined a range of variation using the literature data [Extreme values = score 10 (best) and 0 (worst)]. The score of each biomarker is calculated using a linear correlation. The final PIRI score is the arithmetical sum of four biomarkers.
Range of score	-1/+1 (higher is better)	− 15/+6 (higher is better)	0/40 (higher is better)
Practical implications	Identification of cows with subclinical problem in the first month of lactation. Anticipation of therapies mainly to improve the fertility	Identification of cows with subclinical problem in the first month of lactation. Monitoring of the success of transition period within and out of the herd. Anticipation of therapies mainly to improve the fertility.	Prompt identification of cows with subclinical problems in early lactation. Monitoring of the success of transition period within and out of the herd.

DIM = days in milk; posAPP = positive acute phase proteins; negAPP = negative acute phase proteins.

Adaptado de Trevisi e Minuti, 2018

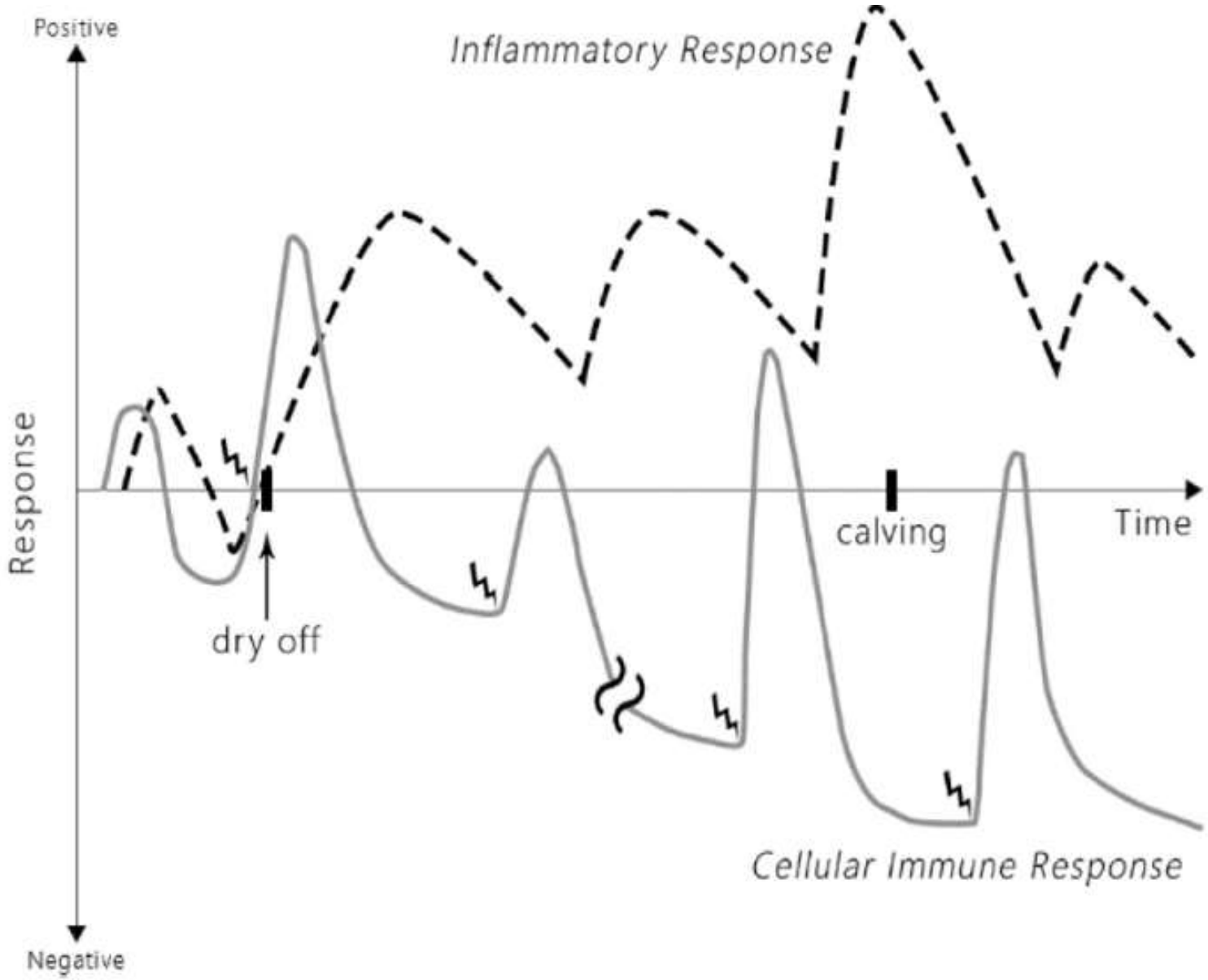


Figura 1. A possível relação entre a resposta imune celular e a resposta inflamatória sistêmica

Adaptado de Heyland et al., 2006

6. BIOMARCADORES AO FINAL DA GESTAÇÃO INDICANDO RISCO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

Ceruloplasmina

Lisozima

Citocinas Pró-Inflamatórias

Tabela 2. Biomarcadores candidatos no final da gestação para identificação de vacas com possíveis riscos no período de transição

Candidate biomarkers	Suggested risky threshold	References
Interleukin 6 (IL6) (pg/mL)	> 450	(Trevisi et al., 2015); (Amadori et al., 2015)
Interleukin 1β (IL1β) (pg/mL)	> 140	(Trevisi et al., 2015)
Lysozyme (mg/mL)	< 1.0	(Trevisi et al., 2012); (Amadori et al., 2015)
Complement, haemolytic (U 50%/μL)	< 25	(Trevisi et al., 2010a; Trevisi et al., 2010b)
Sialic acid (g/L)	> 0.45	(Trevisi et al., 2010a; Trevisi et al., 2010b)
Globulin (g/L)	> 38	(Soriani et al., 2012); (Calamari et al., 2014); (Zhou et al., 2016)
Ceruloplasmin (μmol/L)	> 2.7	(Trevisi et al., 2012); (Zhou et al., 2016)
Albumin (g/L)	< 35	(Van Saun, 2006); (Burke et al., 2010); (Calamari et al., 2014); (Trevisi et al., 2015); (Zhou et al., 2016)
Bilirubin, total (μmol/L)	> 2.0	(Trevisi et al., 2012)
Vitamin A (RBP) (μg/100 mL)	< 35	(Trevisi et al., 2010a; Trevisi et al., 2010b)
Paraoxonase (U/mL)	< 60	(Bionaz et al., 2007)
NEFA (mmol/L)	> 0.35	(Van Saun, 2006); (Duffield & LeBlanc, 2009); (Ospina et al., 2010); (Trevisi et al., 2012); (Van Saun & Sniffen, 2014)
Reactive oxygen metabolites (ROM) (mg H_2O_2/100 mL)	> 11.5	(Trevisi et al., 2010a; Trevisi et al., 2010b; Trevisi et al., 2015)

Adaptado de Trevisi e Minuti, 2018

7. PERSPECTIVAS

PREDITORES?

ANTECIPAÇÃO DE AÇÕES?

E A IMUNIDADE ADAPTATIVA?

ANTICORPOS

NEUTRALIZAÇÃO

OPSONIZAÇÃO

ADCC

FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO

AGLUTINAÇÃO

NEUTRALIZAÇÃO INTRACELULAR

OBRIGADO!