Aquicultura na Amazônia:

Estudos Técnico-Científicos e Difusão de Tecnologias

Bruno Olivetti de Mattos
Jackson Pantoja-Lima
Adriano Teixeira de Oliveira
Paulo Henrique Rocha Aride
(Organizadores)

Atena Editora
Ano 2021

Aquicultura na Amazônia:

Estudos Técnico-Científicos e Difusão de Tecnologias

Bruno Olivetti de Mattos
Jackson Pantoja-Lima
Adriano Teixeira de Oliveira
Paulo Henrique Rocha Aride
(Organizadores)

Atena Editora
Ano 2021

Editora Chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Assistentes Editoriais
Natalia Oliveira
Bruno Oliveira
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto Gráfico e Diagramação
Natália Sandrini de Azevedo
Camila Alves de Cremo
Luiza Alves Batista
Maria Alice Pinheiro
Imagens da Capa
Shutterstock
Edição de Arte
Luiza Alves Batista
Revisão
Os Autores

2021 *by Atena Editora*
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2021 Os autores
Copyright da Edição © 2021 Atena Editora
Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial
Ciências Humanas e Sociais Aplicadas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Atena Editora
Ano 2021

Aquicultura na Amazônia: estudos técnico-científicos e difusão de tecnologias

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Giovanna Sandrini de Azevedo
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadores: Bruno Olivetti de Mattos
Jakson Pantoja-Lima
Adriano Teixeira de Oliveira
Paulo Henrique Rocha Aride

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A656 Aquicultura na Amazônia: estudos técnico-científicos e difusão de tecnologias / Organizadores Bruno Olivetti de Mattos, Jakson Pantoja-Lima, Adriano Teixeira de Oliveira, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outro organizador
Paulo Henrique Rocha Aride

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5706-904-2
DOI 10.22533/at.ed.042211503

1. Aquicultura. 2. Região Amazônica. 3. Tecnologia. 4. Sustentabilidade ambiental. I. Mattos, Bruno Olivetti de (Organizador). II. Pantoja-Lima, Jakson (Organizador). III. Oliveira, Adriano Teixeira de (Organizador). IV. Título.
CDD 639.309811

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

Ano 2021

Ciências Agrárias

CAPÍTULO 19

IMUNOLOGIA DOS PEIXES AMAZÔNICOS: O QUANTO CONHECEMOS?

Data de aceite: 01/02/2021

Data de Submissão: 27/11/2020

Damy Caroline de Melo Souza
Universidade Federal do Amazonas
Manaus – Amazonas
http://lattes.cnpq.br/9631298512269122

Rafael Luckwu de Sousa
Universidade Federal do Amazonas
Manaus – Amazonas
http://lattes.cnpq.br/1959959850368416

Edsandra Campos Chagas
Embrapa Amazônia Ocidental
Manaus – Amazonas
http://lattes.cnpq.br/5384445167700495

Maria Cristina dos Santos
Universidade Federal do Amazonas
Manaus – Amazonas
http://lattes.cnpq.br/4923902785529755

RESUMO: A Imunologia é a ciência que estuda os elementos celulares, moleculares e os mecanismos acionados, nas respostas imunes, frente ao contato com patógenos, ou às substâncias estranhas, ou na manutenção da homeostase do organismo. O estudo da Imunologia dos peixes começou a ser priorizado, principalmente, com o desenvolvimento da aquicultura e a crescente necessidade de se combater as doenças infecciosas que surgiam no ambiente de cultivo. Enquanto os estudos com espécies europeias e asiáticas têm se desenvolvido e mostrado que o sistema imune dos peixes teleósteos apresenta sua complexidade, os estudos sobre os componentes imunes presentes nas espécies amazônicas são muito escassos. Isto se reflete na falta de parâmetros disponíveis para uma avaliação mais refinada sobre a resposta inflamatória, o efeito do uso de imunoestimulantes e outros estudos que se apliquem sobre a imunidade dos peixes. Assim, conhecer os componentes e mecanismos imunes utilizados para debelar os agentes patogênicos, que acometem os peixes nativos criados em cativeiro, auxiliará tanto no diagnóstico como no tratamento dessas infecções e é um amplo campo de pesquisa a ser explorado.

PALAVRAS-CHAVE: sistema imune; componentes; teleósteos.

IMMUNOLOGY OF AMAZONIAN FISHES: HOW MUCH DO WE KNOW?

ABSTRACT: Immunology studies cellular, molecular elements and activated mechanisms, in immune responses, in face of contact with pathogens, or foreign substances, or in the maintenance of the organism's homeostasis. The study of fish immunology received more attention, mainly, with the development of aquaculture and the growing need to combat such infectious diseases that arose in the farming environment. While studies with European and Asian species have increased and showed that immune system of teleost fish is complex, studies on the immune components present in Amazonian species are very scarce. This is evident in the lack of parameters available for a more refined assessment of the inflammatory response, the effect of immunostimulants and other studies that involves fish immunity. Thus, knowing the immune components and mechanisms used to quell pathogenic agents, which affect cultured native fishes, will help both in the diagnosis and in

treatment of these diseases and is a wide field of research to be explored.
KEYWORDS: immune system; components; teleost.

1 | INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da aquicultura e, consequente, aumento da ocorrência de doenças nos sistemas de cultivo, principalmente nos mais intensivos, evidenciaram a importância de se conhecer os componentes e mecanismos imunes das espécies cultivadas, a interação do hospedeiro com diferentes patógenos e fatores que podem modular positivamente ou negativamente o sistema imunológico dos peixes (VAN MUISWINKEL; NAKAO, 2014). As condições ambientais desfavoráveis e estressoras podem afetar o bem-estar dos peixes e consequentemente suprimir a resposta imune, tornando-os mais susceptíveis aos agentes patogênicos presentes no ambiente de cultivo.

As estimativas das perdas econômicas na produção global de peixes, devido aos agentes patogênicos, estão entre um a nove bilhões de dólares/ano, e no Brasil, a perda estimada chega a 84 milhões de dólares/ano (SHINN et al., 2015; TAVARES-DIAS; MARTINS, 2017). Assim, as doenças têm efeitos significativos no cultivo dos peixes e na sustentabilidade da produção, uma vez que, a morbidade e a mortalidade afetam a sua viabilidade econômica (TAVARES-DIAS; MARTINS, 2017).

No Brasil, os estudos envolvendo a imunidade de espécies nativas têm se tornado cada vez mais importante no cenário nacional pelo crescimento do cultivo de peixes, como, o tambaqui (*Colossoma macropomum*), pacu (*Piaractus mesopotamicus*) e seus híbridos, além do potencial crescimento do cultivo de matrinxã (*Brycon amazonicus*) e pirarucu (*Arapaima gigas*) na Amazônia (VALLADÃO; GALLANI; PILARSKI, 2018). Apesar desse crescimento da piscicultura, são poucos os estudos acerca dos componentes imunes e dos mecanismos envolvidos nas respostas aos patógenos, nesses peixes nativos.

Portanto, no presente capítulo, para o entendimento do Sistema Imune serão usados exemplos, já descritos em outros peixes teleósteos, com objetivo de caracterizar, de forma sucinta, os mecanismos clássicos de resposta frente às infecções por micro-organismos e parasitas. No entanto, como não foram, ainda, elucidados todos os elementos e suas funções imunes, para os peixes, neste capítulo usaremos como base de conhecimento, sobre o Sistema Imune, os componentes e mecanismos descritos para mamíferos.

2 | SISTEMA IMUNE DOS PEIXES

O sistema imune, nos vertebrados, incluindo os peixes, é composto por órgãos primários e secundários, inúmeras células e moléculas que desempenham funções importantes como vigilância, para impedir o crescimento de células tumorais e infecções intracelulares; proteção do organismo contra agentes patogênicos e substâncias tóxicas; e na manutenção da homeostase. Para facilitar a didática, o Sistema Imune foi separado em Inato e Adaptativo, mas seus componentes atuam sempre em conjunto para cumprir suas funções fisiológicas.

2.1 Órgãos e tecidos linfoides

Os órgãos linfoides primários em mamíferos são a medula óssea e o timo. A medula óssea é responsável pela produção de todas as células imunes e pela maturação dos linfócitos B. Já, no timo, ocorre a maturação dos linfócitos T.

Os órgãos linfoides secundários, em mamíferos, são o baço, linfonodos, Tecidos Linfoides Associados à Mucosa (MALT) e nesses locais ocorre a apresentação de antígenos e a ativação da resposta imune adaptativa.

Ao contrário dos mamíferos, os peixes não possuem medula óssea e linfonodos. Os principais órgãos linfoides dos peixes são rim, baço e timo. Além destes, o fígado, a pele e o intestino também são considerados componentes importantes do sistema de defesa (Figura 1) (ZAPATA, 2006). O rim corresponde a medula óssea dos vertebrados superiores, é o principal local onde ocorre a hematopoiese, sendo dividido em porção anterior ou rim cefálico e posterior. O rim cefálico é o principal órgão linfoide responsável por alojar células fagocíticas, linfócitos de memória, além de ser o principal local de produção de anticorpos pelos linfócitos B (WHYTE, 2007; ZAPATA, 1996). O timo é um órgão linfoide primário localizado próximo à cavidade opercular cuja função é a produção e maturação de linfócitos T (BOWDEN; COOK; ROMBOUT, 2005).

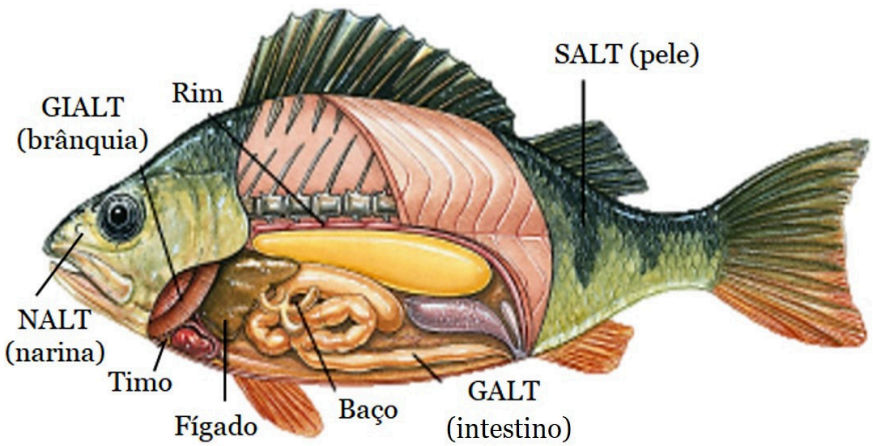

Figura 1. Órgãos e tecidos linfoides descritos em peixes teleósteos.

Fonte: Adaptado de Kum e Sekkin (2011).

O baço, nos peixes, desempenha as funções de órgãos linfoides primário, por produzir células imunes (hematopoiese) e de secundário, pois neste órgão ocorre a apresentação de antígenos, iniciando a resposta imune adaptativa e a produção de anticorpos, além de abrigar linfócitos B maduros (MANNING; NAKANISHI, 1997; BROMAGE et al., 2004; WHYTE, 2007). O fígado, nos peixes teleósteos, também é um órgão imune secundário, além de exercer a função de produtor de proteínas do Sistema Complemento e de fase aguda, envolvidas na inflamação, sendo essa última função observada também em

mamíferos (BILLER-TAKAHASHI; URBINATI, 2014).

Nos teleósteos, o MALT (Tabela 1) constitui uma importante barreira inicial à invasão de patógenos e pode ser subdividido conforme sua localização anatômica em: NALT, tecido linfoide associado à nasofaringe, SALT, tecido linfoide associado à pele; GIALT, tecido linfoide associado às brânquias e GALT, tecido linfoide associado ao intestino (SALINAS, 2015).

MALT	Teleósteo (truta arco-íris)	Mamífero
Nomenclatura	NALT (narina), SALT (pele), GIALT (brânquias), GALT (intestino)	NALT (narina), BALT (brônquios), GALT (intestino), VALT (urogenital)
Estruturas associadas	Lâmina própria, tecido linfoide interbranquial	Folículos na lâmina própria, Tonsilas, Placas de Peyer
Células imunes residentes	Linfócitos B, linfócitos T, plasmócitos, macrófagos, neutrófilos, células *rodlets*	Células linfoides Inatas, linfócitos B, linfócitos T, plasmócitos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos
Células captadoras de antígenos	Células dendríticas	Células M, Células dendríticas

Tabela 1. Comparação entre o tecido linfoide associado a mucosa (MALT) de peixes teleósteos e mamíferos.

Fonte: Adaptado de Salinas (2015)

2.2 Sistema Imune Inato

O Sistema Imune Inato (SII) é descrito como a primeira linha de defesa do organismo, apresentando barreiras: físicas, químicas e microbiológicas. Nos peixes ósseos as barreiras físicas são: pele e escamas, e as químicas, muco e os seus componentes antimicrobianos, por exemplo, lisozimas, peptídeos antimicrobianos, lectinas, imunoglobulinas, proteínas do Sistema Complemento, sendo estes responsáveis por impedir o livre acesso dos agentes patogênicos ao hospedeiro (URIBE et al., 2011). Dentre os componentes solúveis, a lisozima é uma enzima presente nos peixes com a capacidade de lisar bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A lisozima pode se originar de várias fontes, como monócitos ou macrófagos, eosinófilos presentes no intestino e neutrófilos (GRINDE et al., 1988; LIE et al., 1989). Estes componentes solúveis presentes no muco também são importantes para a manutenção da homeostase com a microbiota comensal (barreira microbiológica), presente nas mucosas dos peixes (SAURABH; SAHOO, 2008; MAGNADÓTTIR, 2010; GÓMEZ et al., 2013).

Após a ultrapassagem dessas barreiras os micro-organismos que invadem o organismo, pela primeira vez, encontram as células residentes do SII, por exemplo, macrófagos, mastócitos e células dendríticas. Estas células imunes reconhecem os *Padrões Moleculares Associados aos Patógenos* (PAMP) desses invasores por meio de *Receptores de Reconhecimento de Padrões* (PRR). Os PAMP são estruturas conservadas,

vitais, que não sofrem mutações e que estão presentes em grupos de micro-organismos, como, LPS em bactérias Gram-negativas, Flagelina, RNA fita simples em vírus, RNA fita dupla em vírus, DNA com motivos cpg em vírus e bactérias.

Portanto, os PRR, reconhecem uma ampla variedade de patógenos, que apresentam esses padrões moleculares. Após este reconhecimento, vias de sinalização intracelulares são ativadas e induzem a liberação de citocinas - proteínas que atuam designando funções às próprias células que as secretam (ação autócrina) e/ou às células vizinhas (ação parácrina) e/ou às células adjacentes (ação justácrina) e/ou às células, tecidos ou órgãos distantes (ação endócrina)- e quimiocinas recrutam células, que possuem receptores para essas proteínas, por exemplo, monócitos, neutrófilos, basófilos, natural killers, dentre outras, para o local da infecção, para combater os agentes patogênicos (KAUR; SECORD, 2019).

Nas diferentes espécies de peixes, os receptores de reconhecimento de padrões (PRR) são um aspecto importante da imunidade inata, pois, como já mencionado, reconhecem estruturas vitais de uma variedade de micro-organismos como vírus, bactérias e parasitas, que existem no ambiente aquático (SECOMBES; WANG, 2012). Os PRR solúveis nos fluidos corpóreos ou presentes nas membranas, citosol ou endossomas de células de defesa são essenciais para o reconhecimento de PAMP, para o desencadeamento e direcionamento da resposta imune efetiva (SMITH; RISE; CHRISTIAN, 2019). Por exemplo, quando há a infecção por bactérias, os lipopolissacarídeos presentes em suas membranas podem estimular a ativação da via Alternativa do Sistema Complemento. O C3 em peixes teleósteos, assim como nos vertebrados, participa da ativação das três vias do Sistema Complemento (Alternativa, Clássica e da Lectinas) e é capaz de estimular a fagocitose, pela opsonização de bactérias por meio de C3b, e atrair neutrófilos e monócitos, pela produção das anafilatoxinas C3a, C5a e C4a, para o sítio da inflamação (JENKINS; OURTH, 1993; HOLLAND; LAMBRIS, 2002).

Similar aos mamíferos, nos peixes teleósteos, as células do SII podem ser residentes nos tecidos periféricos ou serem recrutadas da circulação sanguínea ou produzidas pelo rim cefálico, mediante um processo inflamatório. As células de defesa como células dendríticas, monócitos/macrófagos, leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, também foram descritas para os peixes teleósteos e participam da resposta imune inata frente a patógenos ou substâncias estranhas ao organismo (MAGNADÓTTIR, 2006). Nos peixes teleósteos também foram descritos diferentes tipos de leucócitos, como células granulocíticas especiais eosinofílicas (CGE), que apresentam algumas similaridades com mastócitos (TAVARES-DIAS; SANDRIM; CAMPOS-FILHO, 1999; MARTINS et al., 2009) e células *rodlets*, um tipo celular descrito apenas em teleósteos, que parecem estar associadas às infecções por parasitas multicelulares (REITE; EVENSEN, 2006; MENDONÇA et al., 2017).

2.3 Sistema imune adaptativo

As principais células da imunidade adaptativa são os linfócitos T auxiliares, T citotóxicos e os linfócitos B2. Os seus receptores de antígenos são montados na linhagem somática pela escolha individual de seus blocos gênicos - V (variabilidade), D (diversidade) e J (junção) -, que compõem a região de reconhecimento do epítopo antigênico. Portanto, cada linfócito apresenta uma especificidade própria a um determinado epítopo e, por isso,

ao encontrar o seu antígeno, deverá expandir o seu clone e gerar células efetoras e de memória. Assim, como em mamíferos, os peixes ósseos possuem genes de ativação de recombinação, que codificam as enzimas, RAG1 e RAG2, responsáveis pelo rearranjo somático dos segmentos de gene V, D e J, produzindo uma grande diversidade de receptores de antígenos expressos nas membranas dos linfócitos T (TCR) e B (BCR), ou secretados pelos linfócitos B, as imunoglobulinas (WILLETT et al., 1997).

As células dendríticas (DC), em mamíferos, logo após a captura de antígenos, migram, através dos vasos linfáticos, para o órgão linfoide secundário mais próximo, para apresentar os epítopos (peptídeos oriundos do processamento do antígeno) no contexto do MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) aos linfócitos T, que apresentam receptores com afinidade para esses epítopos. Portanto, as DC são as principais APC (células apresentadoras de antígenos), que fazem o elo entre o SII e SIA (DESCOTES, 2014; GEISSMANN et al., 2010) e direcionam a resposta imune eficaz, para debelar o patógeno invasor, por meio das citocinas liberadas aos linfócitos T_H0 antígenos-específicos (Figura 2). Essas proteínas secretadas, induzem a diferenciação dos T_H0 nas linhagens: T_H1, T_H2, T_H17, T_H9, T_H22, Tfh ou $T_{reg,}$ descritas para mamíferos. Além das citocinas ocorre, ainda, um segundo sinal, para a diferenciação dos linfócitos T_H0, que é emitido pelas moléculas co-estimuladoras, B7 e B7-1, presentes nas membranas das DC, que se ligam a molécula CD28, da membrana plasmática dos linfócitos TCD4 (WALSH; MILLS, 2013; RAPHAEL et al., 2015).

Estudos genéticos demonstraram que a maioria das famílias de citocinas, descritas para mamíferos, também está presente nos peixes, associadas à resposta imune inata, como IL-1, IL-6, TNF-α, e à resposta imune adaptativa, por exemplo, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ, TGF-β (ZOU; SECOMBES, 2016).

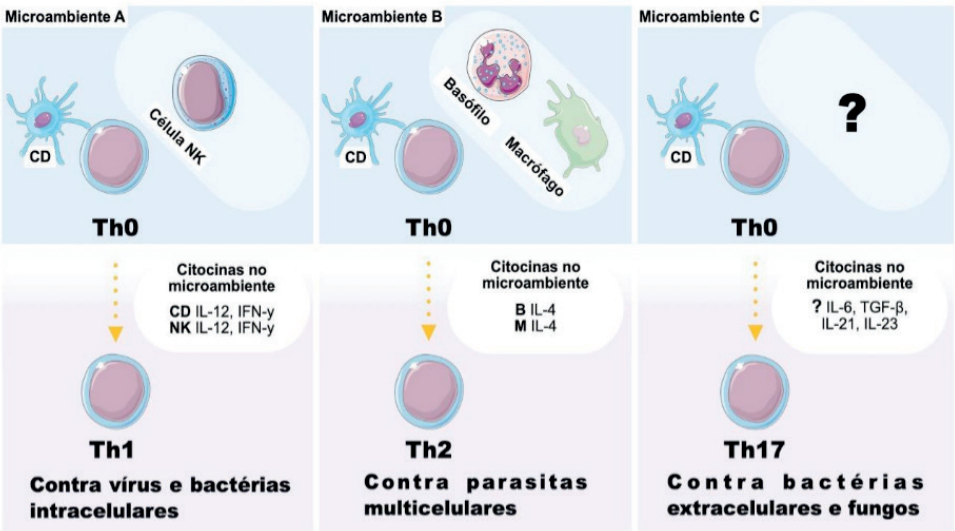

Figura 2. Microambientes necessários para diferenciação dos linfócitos Th0 nas subpopulações Th1, Th2 e Th17.

Fonte: Bruce e Brown (2017); Secombes et al. (2009); Yamaguchi et al. (2013).

Após reconhecer o antígeno apresentado pelas APC, os linfócitos T ativados entram em mitose, expandem o seu clone, formando as células efetoras e de memória. Concomitantemente a drenagem das DC, antígenos opsonizados também são transportados e chegam na região de linfócitos B, na qual são apreendidos por Células Dendríticas Foliculares, que os mantêm íntegros para o reconhecimento dos linfócitos B. As células B que apresentam receptores de membranas com afinidade, reconhecem, endocitam, processam e apresentam, no contexto MHC-II, os epítopos oriundos desses antígenos para os linfócitos TCD4 (auxiliares) efetores, que liberam sinais estimuladores e citocinas, que auxiliam os linfócitos B a expandirem os seus clones e transformá-los em plasmócitos secretores de anticorpos e células de memória. As células de memória dos linfócitos T e B, permanecem circulando os órgãos linfoides secundários e atuam mais rápida e eficazmente em uma segunda infecção, com o mesmo patógeno ou antígeno (NICHOLSON, 2016; JAIN; PASARE, 2017). Vale ressaltar, que todas as respostas aos patógenos intracelulares e extracelulares, em mamíferos, desencadeiam a produção de anticorpos (NUTT et al., 2015; ZHANG; GARCIA-IBANEZ; TOELLNER, 2016).

Como mencionado para os linfócitos B antígenos-específicos, os linfócitos TCD8 (citotóxicos) também são ativados, nos órgãos linfoides secundários, pelas DC, de acordo com a natureza do invasor intracelular. As citocinas interleucina 12 (IL-12) e o interferon gama (INF-Y) produzidas por células do sistema imune inato como DC e NK, respectivamente, induzem a diferenciação de T_H0 para linfócitos T_H1, quando os patógenos são intracelulares como vírus e algumas bactérias. Os T_H1 efetores liberam INF-Y que ativa os linfócitos TCD8 citotóxicos específicos para o patógeno intracelular a eliminar as células infectadas, além de ativar macrófagos para aumentar o seu poder fagocítico (MURPHY; REINER, 2002; YAMANE; PAUL, 2013).

Já, na presença da citocina IL-4, liberada por mastócitos e basófilos, o T_H0 se diferencia em T_H2 e atua predominantemente, no direcionamento da resposta imune para o combate de parasitas multicelulares. Quando as citocinas IL-6, do fator de crescimento beta (TGF-β), IL-21 e IL-23 são secretadas, os linfócitos T_H0 se diferenciam em T_H17, induzem uma potente resposta inflamatória, a qual recruta neutrófilos para combater bactérias extracelulares e fungos.

A linhagem Tfh (auxiliares foliculares), descrita para mamíferos, é produzida em todas as respostas efetores de T_H1, T_H2, T_H17, T_H9 ou T_H22 e as células Tfh permanecem na região dos linfócitos B, nos órgãos linfoides secundários, para auxiliar a produção de classes de imunoglobulinas eficazes para cada resposta, e, ainda, ajudam na melhoria da afinidade dos sítios de ligação com o antígeno. Além dessas linhagens, os linfócitos T CD4 virgens, na presença de TGF- β, também pode tornar-se células Treg, que liberam citocinas como IL-10, IL-35 e TGF-β com funções imunossupressoras e anti-inflamatórias (BLUESTONE et al., 2009; SCHMITT; UENO, 2015).

Semelhantes aos de mamíferos, os linfócitos T ativados pelas APC emitem sinais e liberam citocinas, que induzem a expansão clonal dos linfócitos B, que se ligam ao antígeno, e a produção imunoglobulinas classe específica para o invasor, nos fluidos corporais do peixe, caracterizando a resposta imune humoral (YE et al., 2013). Além da produção de anticorpos (ou imunoglobulinas) e formação de células B de memória (WU et al., 2019), os linfócitos B, presentes no rim cefálico e nos tecidos periféricos dos peixes teleósteos,

apresentam capacidade fagocítica parecendo ser equivalente aos neutrófilos em algumas espécies, como salmão (*Salmo salar*) e bacalhau (*Gadus morhua*) (ØVERLAND et al., 2010).

As imunoglobulinas são as principais mediadoras da resposta imune específica, pois são responsáveis pelo reconhecimento e a neutralização do antígeno. Algumas classes de imunoglobulinas atuam como opsoninas facilitando a fagocitose, e/ou no processo de citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC), e/ou ativando a via Clássica do Sistema Complemento e, dessa forma, auxiliando na eliminação de patógenos ou de toxinas circulantes. (MASHOOF; CRISCITIELLO, 2016). As imunoglobulinas descritas para os peixes teleósteos são as das classes IgM, IgD e IgT/IgZ. Em diferentes proporções, elas são encontradas nos diferentes órgãos como pele, brânquias, intestino, bile, rim, e no plasma dos peixes (YE et al., 2013).

A classe IgM é mais abundante no plasma, mas também está presente no muco, sendo encontrada em todas as espécies de peixes já estudadas (ACTON et al., 1971; MAGNADÓTTIR, 1998; BILAL et al., 2019). A IgT/IgZ está presente em menor concentração no plasma e mais abundante no MALT, sendo associada a imunidade das mucosas nos peixes teleósteos, similar à classe IgA dos mamíferos (ZHANG et al., 2010; VELÁZQUEZ et al., 2018). A IgD foi primeiramente descrita no bagre de canal (*Ictalurus punctatus*), e depois em outras espécies como bacalhau do Atlântico (*Gadus morhua*) e salmão do Atlântico (*Salmo salar*) (WILSON et al., 1997; HORDVIK et al., 1999; STENVIK; JORGENSEN, 2000). Esta imunoglobulina pode ser encontrada no plasma, rim anterior e posterior, baço e brânquias, porém sua participação na resposta imune ainda não foi elucidada (EDHOLM et al., 2010; BENGTÉN; WILSON, 2015).

Em algumas espécies de peixes teleósteos como truta arco-íris (*Onchorhynchus mykiss*), alabote-japonês (*Paralichthys olivaceus*), *zebrafish* (*Danio rerio*) e carpa-capim (*Ctenopharyngodon idellus*) já foram descritos a presença de um receptor polimérico de imunoglobulinas (pIgR) (KONG et al., 2018). Estes receptores são expressos pelas células epiteliais da pele, intestino e hepatócitos, cuja função é transportar as imunoglobulinas, produzidas por plasmócitos e secretados na lâmina própria do tecido epitelial, para o muco intestinal ou das brânquias ou para a bile (ROMBOUT et al., 2011).

3 | A IMUNOLOGIA DOS PEIXES AMAZÔNICOS

O estudo da Imunologia nos peixes partiu do referencial sobre o que já se conhecia nos vertebrados superiores, principalmente, nos mamíferos. Ao longo do tempo, percebeu-se que diversos componentes, como: células, moléculas e processos imunológicos tanto da resposta imune inata quanto adaptativa foram conservados ao longo da evolução, com certas particularidades espécie-específicas, o que despertou um crescente interesse pelo estudo da Imunologia comparada utilizando algumas espécies de peixes como modelos evolutivos (RAUTA; NAYAK; DAS, 2012).

Além disso, nas últimas décadas, com a expansão da aquicultura, o número de espécies sendo incluídas em diferentes sistemas de cultivo também cresceu, impactando diretamente no aumento dos estudos sobre a imunidade dos peixes. Estes estudos foram,

e ainda são, desenvolvidos principalmente com espécies europeias e asiáticas de alto valor econômico (VAN MUISWINKEL; NAKAO, 2014). Cada vez mais demonstra-se que o sistema imune das diferentes espécies de peixes apresenta certos padrões de componentes e de respostas imunes, ao mesmo tempo que há adaptações espécie-específicas, por exemplo, de acordo com o hábitat, hábito alimentar, patógenos que as infectam e aspectos reprodutivos.

A realidade para os estudos da Imunologia dos peixes amazônicos é bem diferente. Por exemplo, na espécie *Colossoma macropomum*, a espécie mais estudada, existem poucos trabalhos que abordam os componentes do Sistema Imune. A maior parte dos trabalhos enfatiza os tratamentos (92%) e diagnósticos (2%) contra possíveis agentes patogênicos que possam causar danos aos peixes na fase de cultivo (SOUSA et al., 2020). Porém, a falta de artigos relacionados à imunidade do tambaqui limita o desenvolvimento de inovações biotecnológicas para a melhoria da criação dessa espécie. Os estudos com o pirarucu (*Arapaima gigas*) e matrinxã (*Brycon amazonicus*) mostram-se ainda mais escassos.

Um levantamento dos componentes imunes básicos para a caracterização da resposta imune, que já foram descritos para outras espécies de peixes teleósteos cultivados, são apresentados na Tabela 2, resumindo as principais informações discutidas ao longo deste capítulo. A partir desse levantamento, ficou evidente o quanto se desconhece dos componentes imunes das espécies de peixes nativas da Amazônia. De fato, vários estudos abordando alterações histopatológicas e hematológicas (DIAS et al., 2011; AGUIAR et al., 2018; ROCHA et al., 2018) buscam descrever os processos inflamatórios desencadeados pelas infecções nessas espécies. Porém, não foram observados, nestes estudos, os componentes celulares e moleculares que participam destas respostas inflamatórias e imune, sendo estas informações complementares e necessárias para o diagnóstico seguro e a prescrição de tratamentos eficazes, para debelar os agentes patogênicos que acometem os peixes nativos criados em cativeiro.

Componente imune	**Estudos com peixes teleósteos**	**Colossoma macropomum**	***Brycon amazonicus***	***Arapaima gigas***	**Referências**
Órgãos imunes primários e secundários	Pronefro (cabeça do rim), timo, baço, fígado, Tecido Linfóide Associado a Mucosa	Rim, Fígado, Baço, Timo	Rim, Fígado, Baço	Rim, Baço	Benacon et al. (2015); Bruce e Brown (2017); Maciel et al. (2012); Rauta, Nayak e Das (2012); Rocha (2001)
Células da imunidade inata	APCs (macrófagos, células dendríticas) monócitos granulócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos), células *natural killer*	Neutrófilos, Monócitos, Células granulocíticas especiais	Monócitos, neutrófilos/ heterófilos, Células granulocíticas especiais	Monócitos, neutrófilos, eosinófilos	Dias et al., (2020); Rauta, Nayak e Das (2012); Tavares-Dias et al. (2008); Tavares-Dias, Sandrim e Campos-Filho (1999).

Células da imunidade adaptativa	Linfócitos B e linfócitos Th1 e Th2	Linfócitos (sem diferenciação de populações)	Linfócitos (sem diferenciação de populações)	Linfócitos (sem diferenciação de populações)	Bruce e Brown (2017); Tavares-Dias et al. (2007); Tavares-Dias et al. (2008); Tavares-Dias, Sandrim e Campos-Filho (1999)
Citocinas	IFN-gama, IL-2, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-18, IL-4, TGF-beta, IL-22, IL-17 A/F, IL 21	-	IL-1, IL-6	-	Bruce e Brown (2017); Freitas-Souza et al. (2020);
Quimioatraentes	C3a, C5a	-	-	-	Bruce e Brown (2017)
PRR	TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5M, TLR5S, TLR7, TLR8, TLR9, TL13, TLR14, TLR18, TLR19, TLR20, TL21, TLR22, TLR23, TLR24, TLR25, TLR26, NOD1, NOD2.	-	-	-	Zhang et al. (2014); Sahoo (2020)
Cluster de diferenciação	CD3, CD8, CD4	-	-	-	Bruce e Brown (2017)
Sistema Complemento	Via Clássica, Via Alternativa e Via das Lectinas, Pentraxina (proteína C reativa, proteína amilóide sérica)	Via alternativa	Via alternativa	-	Bruce e Brown (2017); Lochmann et al. (2009); Montoya et al. (2017)
Classes de Imunoglobulina	IgM, IgD e IgZ/IgT	Imunoglobulinas no muco e plasma (sem diferenciação de classes)	-	-	Bruce e Brown (2017); Vasconcelos-Dias et al., (2015); Souza (2019); Sousa et al. (2019)
MHC	MHC tipo I e MHC tipo II	-	-	-	Bruce e Brown (2017)
Proteínas de fase aguda	Lisozima, ceruloplasmina, complemento C3, macroglobulinas, transferrina, apolipoproteína A1	Lisozima, albumina	Lisozima, albumina	Albumina	Bruce e Brown (2017); Charlie-Silva et al. (2019); Chagas et al. (2013); Dias et al., (2020); Montoya et al. (2017)

Enzimas antimicrobianas	Cathelicidina 1 e 2, hepcidina LEAP-2, Oncorhycin III, Lisozima	Lectina "Comasel", Lisozima	Lisozima	-	Bruce e Brown (2017); Carvalho et al. (2012); Chagas et al. (2013)
Genes relacionados à imunidade	RAG1, RAG2, SOCS, COX, genes codificadores de PRRs, peptídeos antimicrobianos, citocinas, proteínas do Sistema Complemento, lectinas e MHC (exemplos)	RAG2, MALT1	-	-	Zhu et al., (2013); Cunha et al. (2020)

Tabela 2. Elementos do sistema imune descritos para diferentes espécies de peixes teleósteos cultivados e nas espécies nativas de maior relevância para piscicultura na Amazônia brasileira.

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, realizou-se a abordagem geral da Imunologia em mamíferos e em peixes, a fim de mostrar o quanto ainda é necessário conhecer os mecanismos imunológicos das espécies de peixes nativas amazônicas. Como foi descrito, o sistema imune é composto por órgãos, tecidos, inúmeras células e moléculas que interagem entre si, proporcionando um controle da resposta direcionada aos diferentes tipos de patógenos que podem causar infecções. Para os peixes nativos amazônicos, considera-se que há um ponto de partida para o aprofundamento desse conhecimento. Ontogenia e funcionamento fisiológico dos órgãos imunes primários e secundários, caracterização e diferenciação de células imunes, componentes do Sistema Complemento e proteínas da fase aguda de inflamação, mediadores químicos inflamatórios, citocinas produzidas mediante diferentes agentes patogênicos, células apresentadoras de antígenos e desenvolvimento de memória imunológica, são apenas algumas das diversas linhas de pesquisa que podem ser desenvolvidas.

Considera-se, portanto, que os estudos sobre a Imunologia de peixes nativos irão colaborar para o entendimento dos mecanismos de defesa dos peixes amazônicos contra vários organismos patogênicos, contribuindo assim para o avanço do conhecimento científico e tecnológico. Destaca-se ainda o fato de que as informações produzidas sobre a imunidade dos peixes amazônicos possam auxiliar de forma complementar tanto no diagnóstico como no tratamento dessas doenças, e até mesmo contribuir para futuras pesquisas que enfoquem o desenvolvimento de vacinas, o que representa um processo inovador para a resolução dos entraves relacionados às doenças que temos hoje na criação de espécies nativas.

REFERÊNCIAS

ACTON, R. T. et al. **Isolation and characterization of the immune macroglobulin from the paddlefish, *Polyodon spathula*.** Journal of Biological Chemistry, v. 246, n. 22, p. 6760–6769, 1971.

AGUIAR, L. S. et al. **Distribution of the acanthocephalan *Neoechinorhynchus buttnerae* and semiquantitative analysis of histopathological damage in the intestine of tambaqui (*Colossoma macropomum*)**. Parasitology Research, v. 117, n. 6, p. 1689–1698, 2018.

BENACON, M. S. et al. Índices de condición corporal de Matrinxã Brycon Amazonicus del Río Juruá, Amazonas. Revista Colombiana de Ciencia Animal-RECIA, p. 44-49, 2015.

BENGTÉN, E.; WILSON, M. Antibody repertoires in fish. In: **Pathogen-Host Interactions: Antigenic Variation v. Somatic Adaptations**. Springer, 2015. p. 193–234.

BILAL, S. et al. **Analysis of immunoglobulin and T cell receptor gene expression in ballan wrasse *(Labrus bergylta)* revealed an extraordinarily high IgM expression in the gut.** Fish & shellfish immunology, v. 87, p. 650-658, 2019.

BILLER-TAKAHASHI, J. D.; URBINATI, E. C. Fish Immunology. **The modification and manipulation of the innate immune system: Brazilian studies.** Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 86, n. 3, p. 1484–1506, set. 2014.

BLUESTONE, J. A.; MACKAY, C. R.; O'SHEA, J. J.; STOCKINGER, B. **The functional plasticity of T cell subsets.** Nature Reviwes Immunology, v.9, n.11, p. 811-6, 2009

BOWDEN, T. J.; COOK, P.; ROMBOUT, J. **Development and function of the thymus in teleosts**. Fish & shellfish immunology, v. 19, n. 5, p. 413–427, 2005.

BROMAGE, E. S. et al. **Plasmablast and plasma cell production and distribution in trout immune tissues**. The Journal of Immunology, v. 173, n. 12, p. 7317–7323, 2004.

BRUCE, T. J.; BROWN, M. L. **A Review of Immune System Components, Cytokines, and Immunostimulants in Cultured Finfish Species**. Open Journal of Animal Sciences, v. 7, p. 267–288, 2017.

CARVALHO, E. V. M. M. et al. **Detection of the first lectin with antimicrobial activity present in serum of the Amazonian fish tambaqui *Colossoma macropomum***. Fisheries Science, v. 78, n. 4, p. 879-887, 2012.

CHAGAS, E. C.; PILARSKI, F.; SAKABE, R.; MORAES, F.R. **Desempenho produtivo e respostas fisiopatológicas de tambaquis alimentados com ração suplementada com β-glucano.** Pesquisa Agropecuária Brasileira, v. 48, p. 899-905, 2013.

CHARLIE-SILVA, I. et al. **Acute-phase proteins during inflammatory reaction by bacterial infection: fish-model**. Scientific reports, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.

CUNHA, F. P. et al. **Non-lethal molecular diagnostic for acanthocephalosis in Colossoma macropomum**. Aquaculture, v. 519, p. 734860, 2020.

DESCOTES, J. **Immune System**. Encyclopedia of Toxicology: Third Edition, 2014. p. 1004-1023.

DIAS, D.C. et al. **Tempo de migração dos macrófagos em matrinxã, *Brycon amazonicus*, por meio da técnica de inoculação de leveduras *Saccharomyces cerevisiae*.** Acta Amazonica, v. 41, n. 3, p. 421-424, 2011.

DIAS, M. K. R. et al. **Growth and hematological and immunological responses of *Arapaima gigas* fed diets supplemented with immunostimulant based on *Saccharomyces cerevisiae* and subjected to handling stress**. Aquaculture Reports, v. 17, p. 100335, 2020.

EDHOLM, E. S. et al. **Identification of two IgD+ B cell populations in channel catfish, Ictalurus punctatus.** The Journal of Immunology, p. 1000631, 2010.

FREITAS SOUZA, C. et al. **Purine levels and purinergic signaling in plasma and spleen of *Brycon amazonicus* exposed to acute heat thermal stress: An attempt to regulate the immune response**. Journal of Thermal Biology, p. 102569, 2020.

GEISSMANN, F.; MANZ, M.G.; JUNG, S.; SIEWEKE, M.H.; MERAD, M.; LEY, K. **Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells.** Science, v. 327, n. 5966, p. 656–661, 2010.

GOMEZ, D.; SUNYER, J. O.; SALINAS, I. **The mucosal immune system of fish: the evolution of tolerating commensals while fighting pathogens.** Fish & shellfish immunology, v. 35, n. 6, p. 1729-1739, 2013.

GRINDE, B.; LIE, O.; POPPE, T.; SALTE, R. **Species and individual variation in lysozyme activity in fish of interest in aquaculture**. Aquaculture, v. 68, p. 299–304, 1988.

HOLLAND, M. C.; LAMBRIS, J. D. **The complement system of teleosts**. Fish and Shellfish Immunology, v. 12, p. 399–420, 2002.

HORDVIK, I. et al. **Molecular cloning and phylogenetic analysis of the Atlantic salmon immunoglobulin D gene.** Scandinavian journal of immunology, v. 50, n. 2, p. 202-210, 1999.

JAIN, A.; PASARE, C. **Innate Control of Adaptive Immunity: Beyond the Three-Signal Paradigm.** The Journal of Immunology, v. 198, n. 10, p. 3791–3800, 2017.

JENKINS, J., A.; OURTH, D. **Opsonic effect of the alternative complement pathway on channel catfish peripheral blood phagocytes**. Veterinary Immunology Immunopathology, v. 39, p. 447–459, 1993.

KAUR, B.P.; SECORD, E. **Innate Immunity**. Pediatric Clinics of North America, v. 66, n. 5, p. 905–911, 2019.

KONG, X. et al. **Comparison of polymeric immunoglobulin receptor between fish and mammals.** Veterinary immunology and Immunopathology, v. 202, p. 63-69, 2018.

KUM, C.; SEKKIN, S. **The immune system drugs in fish: immune function, immunoassay, drugs**. Recent Advances in Fish Farms, p. 169-210, 2011.

LIE, O; EVENSEN, O; SORENSEN, A; FROYSADAL, E. **Study on lysozyme activity in some fish species.** Disease of Aquatic Organism, v. 6, p. 1–5, 1989.

LOCHMANN, R. et al. **Effects of Carbohydrate-Rich Alternative Feedstuffs on Growth, Survival, Body Composition, Hematology, and Nonspecific Immune Response of Black Pacu, *Colossoma macropomum*, and Red Pacu, *Piaractus brachypomus***. Journal of the World Aquaculture Society, v. 40, n. 1, p. 33-44, 2009.

MACIEL, P. O. et al. **Anatomia e histologia funcional do rim e baço de alevinos de pirarucu (*Arapaima gigas*).** In: Embrapa Pesca e Aquicultura-Resumo em anais de congresso (ALICE). In: Congresso Da Sociedade Brasileira de Aquicultura e Biologia Aquática, 2012, Palmas.

MAGNADÓTTIR, B. **Comparison of immunoglobulin (IgM) from four fish species.** Icelandic Agricultural Sciences, v. 12, p. 47–59, 1998.

MAGNADÓTTIR, B. **Immunological control of fish diseases**. Marine biotechnology, v. 12, n. 4, p. 361–379, 2010.

MAGNADÓTTIR, B. **Innate immunity of fish (overview)**. Fish & Shellfish Immunology, v. 20, n. 2, p. 137–151, 2006.

MANNING, M. J.; NAKANISHI, T. The specific immune system: cellular defenses. In: IWAMA, G.; NAKANISHI, T. (Eds.). **The Fish Immune System: Organism, Pathogen, and Environment**. [s.l.] Academic Press, 1997. v. 15, p. 159.

MARTINS, M. L. et al. **Characterization of the acute inflammatory response in the hybrid tambacu (*Piaractus mesopotamicus* male× *Colossoma macropomum* female)(Osteichthyes).** Brazilian Journal of Biology, v. 69, n. 3, p. 957-962, 2009.

MENDONÇA, I. et al. **Rodlet cells from the gills and kidneys of two brazilian freshwater fishes: an ultrastructural study**. Journal of Morphological Sciences, v. 22, n. 4, 2017.

MONTOYA, L. N. F. et al**.** β**-Glucan-induced cortisol levels improve the early immune response in matrinxã (Brycon amazonicus).** Fish & shellfish immunology, v. 60, p. 197-204, 2017.

MURPHY, K. M.; REINER, S. L. **The lineage decisions of helper T cells.** Nature Reviews Immunology, v. 2, n. 12, p. 933-944, 2002.

NICHOLSON, L.B. **The immune system**. Essays in Biochemistry, v. 60, n. 3, p. 275–301, 2016.

NUTT, S.L.; HODGKIN, P. D.; TARLINTON, D.M.; CORCORAN, L.M.; **The generation of antibody-secreting plasma cells**. Nature Reviews Immunology, v. 15, n. 3, p; 160-171, 2015.

ØVERLAND, H. S. et al. **Phagocytosis by B-cells and neutrophils in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) and Atlantic cod (*Gadus morhua* L.).** Fish & Shellfish Immunology, v. 28, n. 1, p. 193–204, jan. 2010.

RAPHAEL, I.; NALAWADE, S.; EAGAR, T.N.; FORSTHUBER, T.G. **T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases**. Cytokine, v. 74, n. 1, p. 5–17, 2015.

RAUTA, P. R.; NAYAK, B.; DAS, S. **Immune system and immune responses in fish and their role in comparative immunity study: a model for higher organisms.** Immunology letters, v. 148, n. 1, p. 23-33, 2012.

REITE, O. B.; EVENSEN, Ø. **Inflammatory cells of teleostean fish: a review focusing on mast cells/eosinophilic granule cells and rodlet cells**. Fish & shellfish immunology, v. 20, n. 2, p. 192-208, 2006.

ROCHA, M. J. S. et al. **Changes in hematological and biochemical parameters of tambaqui (*Colossoma macropomum*) parasitized by metazoan species**. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 27, n. 4, p. 488–494, 8 nov. 2018.

ROCHA, R. M.; FLORES, C. Q. **The ultrastructure of the hematopoietic tissue in the head kidney of matrinxã, *Brycon cephalus* Gunther, 1896 (Teleostei–Characidae)**. Acta Microscopica, Caracas, v. 2, n. supl B, p. 207-208, 2001.

ROMBOUT, J. H. W. M. et al. **Teleost intestinal immunology.** Fish & shellfish immunology, v. 31, n. 5, p. 616-626, 2011.

SAHOO, B. R. **Structure of fish Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR)**. International Journal of Biological Macromolecules, v.161, p. 1602-1617, 2020.

SALINAS, I. **The Mucosal Immune System of Teleost Fish.** Biology, v. 4, n. 3, p. 525–539, 12 ago. 2015.

SAURABH, S.; SAHOO, P. K. **Lysozyme: an important defence molecule of fish innate immune system.** Aquaculture research, v. 39, n. 3, p. 223-239, 2008.

SCHMITT, N. UENO, H. **Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines.** Current Opinion Immunology, v. 34, p. 130-136, 2015.

SECOMBES, C. J.; WANG, T. The innate and adaptive immune system of fish. In: AUSTIN, B. (Ed.). **Infectious Disease in Aquaculture: Prevention and Control.** 1. ed. UK: Woodhead Publishing Limited, p. 3-68, 2012.

SECOMBES, C. J., ZOU, J.; BIRD, S. Fish Cytokines: Discovery, Activities and Potential Applications. In: Zaccone, G., Meseguer, J., Garcia-Ayala, A. and Kapoor, B.G., Eds., **Fish Defenses: Immunology**, Science Publishers, New Hampshire, USA, 1-36, 2009.

SHINN, A. J. et al. **Economic impacts of aquatic parasites on global finfish production.** Global Aquaculture Advocate, v. 2015, p. 58-61, 2015.

SMITH, N. C.; RISE, M. L.; CHRISTIAN, S. L. **A comparison of the innate and adaptive immune systems in cartilaginous fish, ray-finned fish and lobe-finned fish.** Frontiers in immunology, v. 10, p. 2292, 2019.

SOUSA, L., R.; SANTOS, C., I.; SILVA, R., E., K.; BARCELLOS, M., F., J.; COSTA, F., T., O.; SANTOS, C., M. **Infectious agents and parasites that affect tambaqui (*Colossoma macropomum*) and treatments used to control these pathogens: a systematic review.** Scientia Amazonia, v. 9, n. 3, p. 1–25, 2020.

SOUZA, D. C. M. et al. **Avaliação da resposta humoral de Tambaqui, *Colossoma macropomum* infectado pelo acantocéfalo *Neoechinorhynchus buttnerae***. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Amazonas, 2019.

SOUSA, R. L. et al. **Desenvolvimento de uma startup e de ferramentas para diagnósticos de doenças endêmicas de tambaqui (*Colossoma macropomum*).** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Amazonas, 2019.

STENVIK, J.; JØRGENSEN, T. Ø. **Immunoglobulin D (IgD) of Atlantic cod has a unique structure**. Immunogenetics, v. 51, n. 6, p. 452-461, 2000.

TAVARES-DIAS, M. et al. **Hematological and biochemical parameters for the pirarucu *Arapaima gigas* Schinz, 1822 (Osteoglossiformes, Arapaimatidae) in net cage culture**. Electronic Journal of Ichthyology, v. 2, p. 61-68, 2007.

TAVARES-DIAS, M et al. **Comparative study on hematological parameters of farmed matrinxã, *Brycon amazonicus* Spix and Agassiz, 1829 (Characidae: Bryconinae) with others Bryconinae species.** Acta Amazonica, v. 38, n. 4, p. 799-805, 2008.

TAVARES-DIAS, M.; MARTINS, M. L. **An overall estimation of losses caused by diseases in the Brazilian fish farms.** Journal of Parasitic Diseases, v. 41, n. 4, p. 913–918, 7 dez. 2017.

TAVARES-DIAS, M; SANDRIM, E. F. S.; CAMPOS-FILHO, E. **Características hematológicas**

do tambaqui *Colossoma macropomum* Cuvier (Osteichthyes, Characidae) em sistema de monocultivo intensivo: II. Leucócitos. Revista Brasileira de Zoologia, p. 175-184, 1999.

URIBE, C. et al. **Innate and adaptive immunity in teleost fish: a review.** Veterinarian Medicina, v. 56, n. 10, p. 486–503, 2011.

VALLADÃO, G. M. R.; GALLANI, S. U.; PILARSKI, F. **South American fish for continental aquaculture**. Reviews in Aquaculture, v. 10, n. 2, p. 351–369, 2018.

VAN MUISWINKEL, W. B.; NAKAO, M. **A short history of research on immunity to infectious diseases in fish.** Developmental & Comparative Immunology, v. 43, n. 2, p. 130-150, 2014.

VASCONCELOS-DIAS, C. A. C. et al. **Caracterização parcial das imunoglobulinas de *Plesiotrygon iwamae* (Chondrichtyes-Potamotrygonidae) e de *Colossoma macropomum* (Osteichtyes-Characidae) isoladas com ácido caprílico**. Scientia Amazonia, v. 4, p. 1-9, 2015.

VELÁZQUEZ, J. et al. **Discovery of immunoglobulin T in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): A potential molecular marker to understand mucosal immunity in this species.** Developmental & Comparative Immunology, v. 88, p. 124-136, 2018.

WALSH, K. P.; MILLS, K. H. G. **Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation.** Trends in Immunology, v. 34, n. 11, p. 521–530, 2013.

WHYTE, S. K. **The innate immune response of finfish–a review of current knowledge.** Fish & Shellfish Immunology, v. 23, n. 6, p. 1127–1151, 2007.

WILLETT, C. E. et al. **Expression of Zebrafish rag Genes during early development identifies the thymus**. Developmental biology, v. 182, n. 2, p. 331-341, 1997.

WILSON, M. et al. **A novel chimeric Ig heavy chain from a teleost fish shares similarities to IgD.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 94, n. 9, p. 4593-4597, 1997.

WU, L. et al. **Long-Lived Plasma Cells Secrete High-Affinity Antibodies Responding to a T-Dependent Immunization in a Teleost Fish.** Frontiers in Immunology, v. 10, n. October, p. 1–12, 2019.

YAMAGUCHI, T., KATAKURA, F., SOMEYA, K., DIJKSTRA, J.M., MORITOMO, T.; NAKANISHI, T. **Clonal Growth of Carp (*Cyprinus carpio*) T Cells in Vitro: Long Term Proliferation of Th2-Like Cells**. Fish and Shellfish Immunology, 34, 433-442, 2013.

YAMANE, H.; PAUL, W. E. **Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4+ T cells toward distinct T-helper cell subsets.** Immunological Reviews, v. 252, n. 1, p. 12-23, 2013.

YE, J. et al. **The teleost humoral immune response**. Fish & Shellfish Immunology, v. 35, n. 6, p. 1719–1728, dez. 2013.

ZAPATA, A. et al. **Ontogeny of the immune system of fish**. Fish & shellfish immunology, v. 20, n. 2, p. 126–136, 2006.

ZAPATA, A. G. **Cells and tissues of the immune system of fish.** The Fish Immune System. Organism, Pathogen, and Environment, 1996.

ZHANG Y, GARCIA-IBANEZ L, TOELLNER KM. **Regulation of germinal center B-cell differentiation.** Immunological Reviews, v.1, p. 8-19, 2016.

ZHANG, J. et al. **Toll-like receptor recognition of bacteria in fish: ligand specificity and signal pathways**. Fish & shellfish immunology, v. 41, n. 2, p. 380-388, 2014.

ZHANG, Y.-A. et al**. IgT, a primitive immunoglobulin class specialized in mucosal immunity.** Nature immunology, v. 11, n. 9, p. 827, 2010

ZHU, L. et al. **Advances in research of fish immune-relevant genes: a comparative overview of innate and adaptive immunity in teleosts.** Developmental & Comparative Immunology, v. 39, n. 1-2, p. 39-62, 2013.

ZOU, J.; SECOMBES, C. J. **The function of fish cytokines**. Biology, v. 5, n. 2, p. 23, 2016.