Disciplina: Imunologia

Aula: Imunidade Inata (Componentes Celulares e Solúveis)

Prof. Dr. Ildercílio Lima

Contato: ildercilio.lima@ufac.br

Homeostasia e Doença

Homeostasia e Doença

homeostasia

substantivo feminino

BIOLOGIA

processo de regulação pelo qual um organismo mantém constante o seu equilíbrio [Termo criado pelo fisiologista americano Walter Cannon 1871-1945.].

FISIOLOGIA
 estado de equilíbrio das diversas funções e composições químicas do corpo (p.ex., temperatura, pulso, pressão arterial, taxa de açúcar no sangue etc.).



doença

substantivo feminino

MEDICINA

alteração biológica do estado de saúde de um ser (homem, animal etc.), manifestada por um conjunto de sintomas perceptíveis ou não; enfermidade, mal, moléstia.

"o câncer é uma d. de difícil cura"

2. por extensão

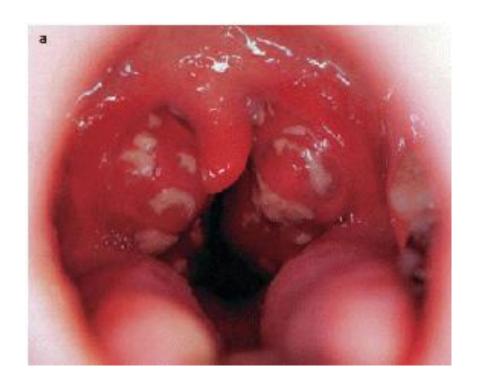
alteração do estado de espírito ou do ânimo de um ser.

"sua tristeza era uma d."

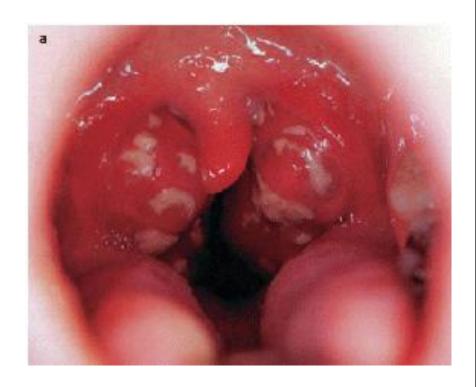
 figurado (sentido) figuradamente mania, obsessão, vício.

"o jogo era a sua d."

O paciente L. M. S., 25 anos, chegou ao hospital reclamando de fortes dores na faringe, próximo das tonsilas palatinas, além de febre e dificuldade para deglutição. Ao observar o sítio anatômico apontado pela paciente, o médico observou a imagem abaixo:



O paciente L. M. S., 25 anos, chegou ao hospital reclamando de fortes dores na faringe, próximo das tonsilas palatinas, além de febre e dificuldade para deglutição. Ao observar o sítio anatômico apontado pela paciente, o médico observou a imagem abaixo:



O médico também solicitou um exame de sangue, conhecido como hemograma, e os resultados obtidos estão abaixo descritos:

Eritrograma:

Eritrócitos: 5,66 milhões/mm³ (VR: 4,3 a 5,7)

Hemoglobina: 16,4 g/dL (VR: 13 a 17,5)

Hematócrito: 49,2% (VR: 38 a 50)

VCM: 86,9 fL (VR: 81 a 95) HCM: 29pg (HCM: 26 a 34) CHCM: 33,3 g/dL (31 a 36) RDW: 13% (11,5 a 14,5)

Leucograma:

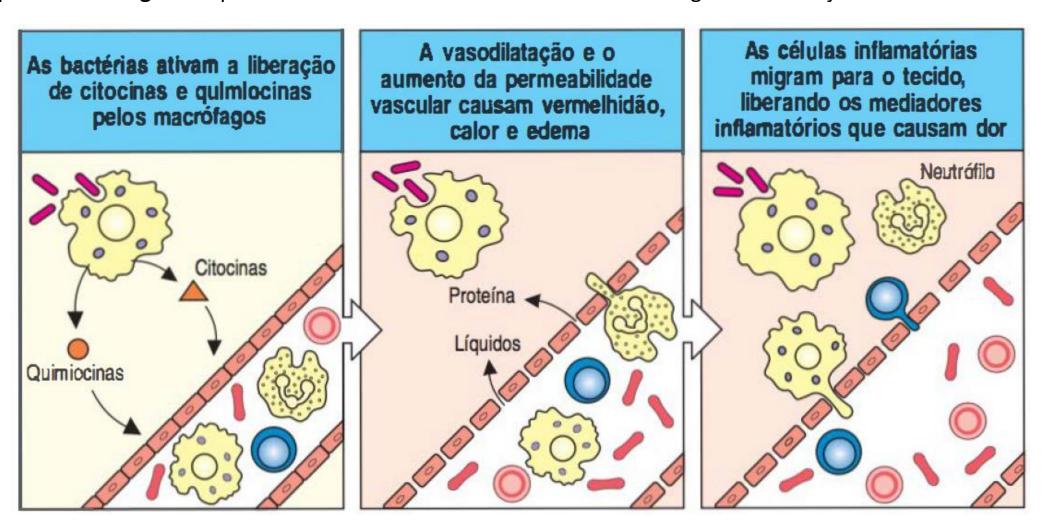
Leucócitos totais: 17.200/mm³ (VR: 4.000 a

11.000)

Neutrófilos segmentados: 81% (50 a 70%)

Linfócitos: 14% (18 a 36%) Monócitos: 4% (2 a 10%) Eosinófilos: 1% (0 a 4%) Basófilos: 0% (0 a 1%)

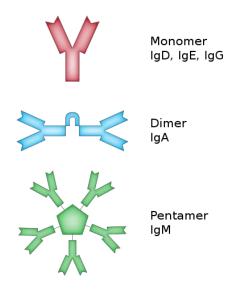
Resposta imunológica: resposta coletiva e coordenada do sistema imunológico à introdução de substâncias estranhas.



Resposta imunológica: resposta coletiva e coordenada do sistema imunológico à introdução de substâncias estranhas.

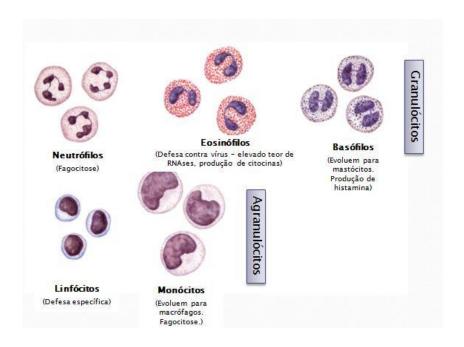
Componentes não-celulares:

- Proteínas do Complemento;
 - Anticorpos.

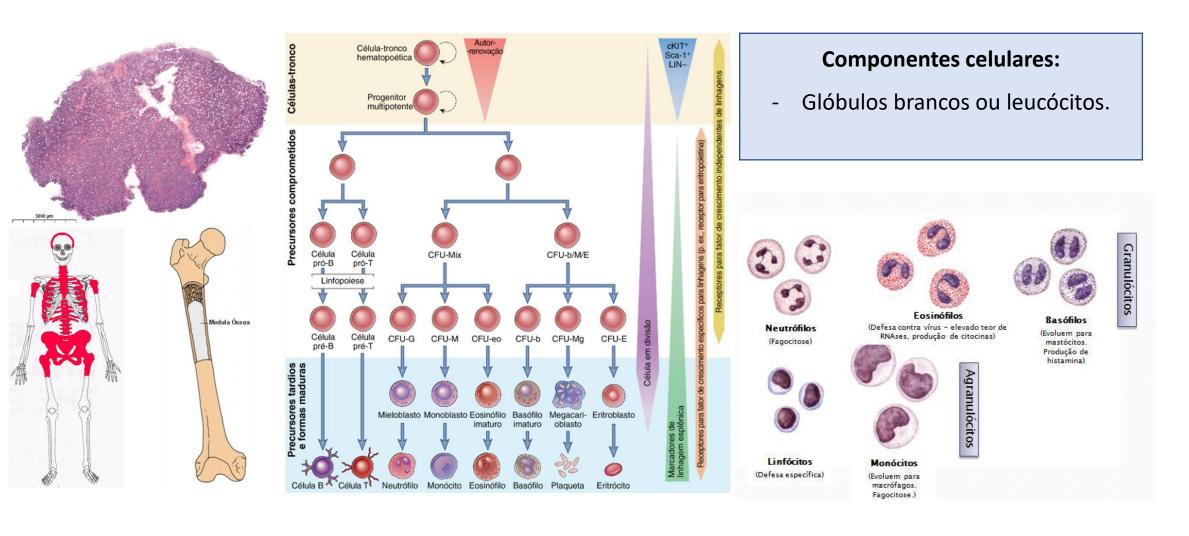


Componentes celulares:

Glóbulos brancos ou leucócitos.



Resposta imunológica: resposta coletiva e coordenada do sistema imunológico à introdução de substâncias estranhas.



Órgãos/Tecidos Linfóides Primários e Secundários

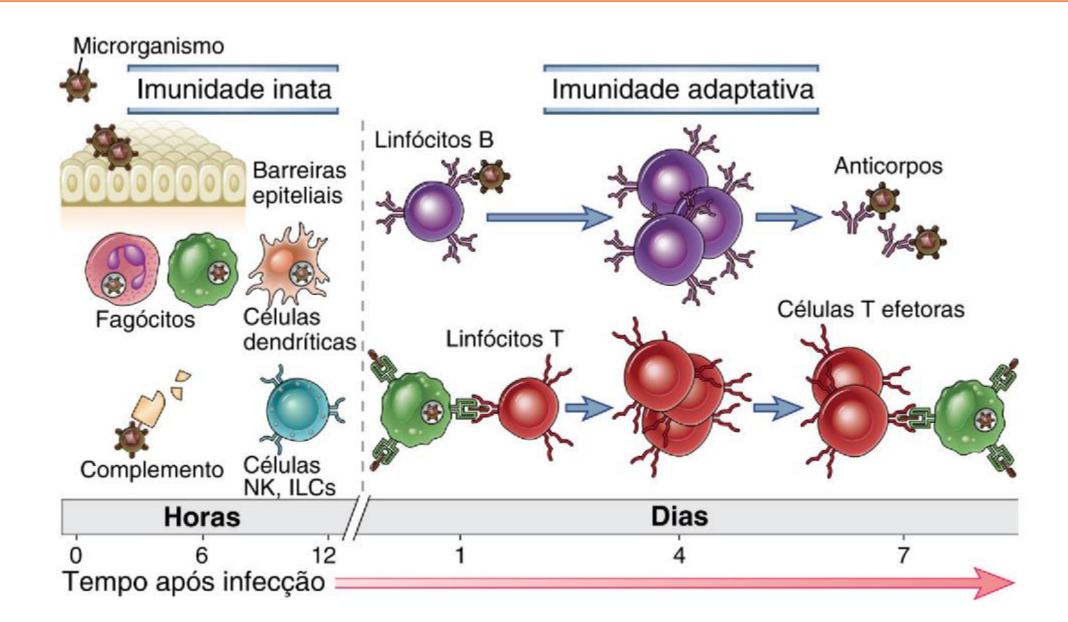
Órgãos Linfoides Secundários ou Periféricos

adenoid tonsil left subclavian vein right subclavian vein thymus lymph node heart thoracic duct kidney spleen Peyer's patch in small intestine appendix large intestine lymphatics bone marrow

Órgãos Linfoides Primários ou Centrais

- Células diferenciadas
- Local de indução da Resposta
- Imune Específica
- Recirculação dos linfócitos

- Produção de leucócitos
- Células em diferenciação
- Local de seleção dos linfócitos



| | Natural/Inata | Adquirida/Adaptativa | | | |
|------------------------|---|--|--|--|--|
| Características gerais | | | | | |
| Especificidade | Estruturas compartilhadas entre grupos de patógenos relacionados Epítopos antigênicos microbianos e não-microbianos | | | | |
| Diversidade | Limitada – codificada pela linhagem germinal | Muito grande – são produzidos por recombinação somática de segmentos genéticos | | | |
| Memória | Pouco específica | De longo prazo e específica | | | |
| Tolerância ao próprio | Sim | Sim | | | |
| Barreiras naturais | Pele, epitélio das mucosas e substâncias antimicrobianas | Linfócitos nos epitélios e anticorpos secretados nas superfícies epiteliais | | | |
| Proteínas séricas | Complemento e outras | Anticorpos | | | |
| Células | Fagócitos (macrófagos, neutrófilos) e células NK | Linfócitos | | | |

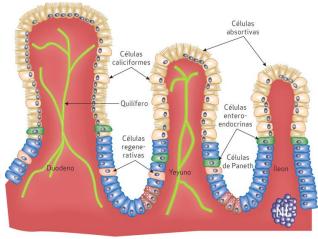


Primeira linha de defesa: pele e mucosas

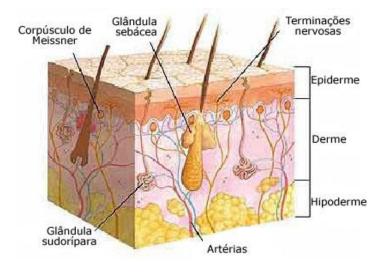
Primeira linha de defesa: pele e mucosas

Mecânica Células epiteliais justapostas e queratinizadas; fluxo longitudinal de ar e fluidos; movimento do muco pelos cílios do epitélio respiratório. Química Ácidos graxos; Enzimas (lisozima e pepsina); baixo pH estomacal, peptídeos antibacterianos; defensina e criptidina. Microbiológica Microbiota normal da pele e mucosa

Agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção



Fuente: Teresa I. Fortoul van der Goes: Histología y biología celular, 3e: www.accessmedicina.com



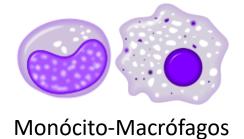
Componentes celulares

Componentes celulares

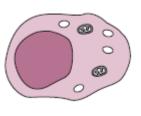
















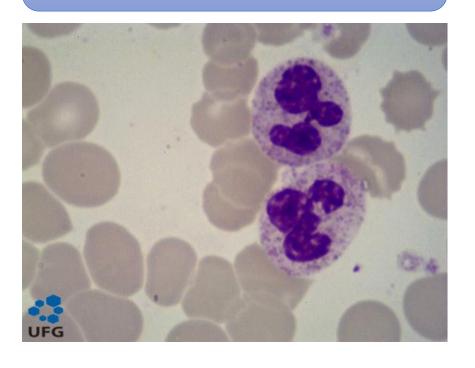


Células NK

Células Linfóides Inatas

Componentes celulares

Neutrófilo

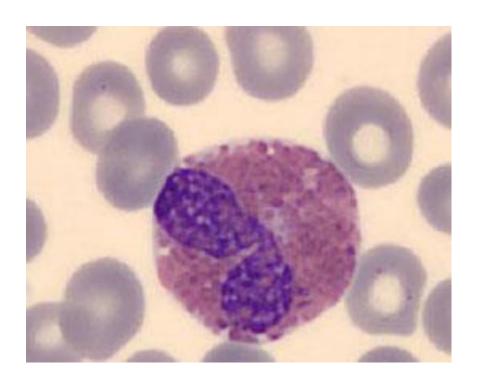


- Granulócito;
- Fagócito;
- Leucócito mais abundante em indivíduos saudáveis (30 a 80%);
- Envolvidos na defesa contra bactérias e fungos;
- Tempo de vida curto na corrente sanguínea (6h) e nos tecidos (1 a 2 dias);
- Possuem receptores de proteínas do complemento, de anticorpos e de moléculas de adesão em sua membrana celular.

| Tipos de grânulos | Proteína | |
|---|--|--|
| Grânulos específicos (ou "secundários") | Lactoferrina e Catelicidina | |
| Grânulos azurófilos (ou "primários") | Mieloperoxidase, Proteína de aumento da permeabilidade /bactericida (BPI), <u>Defensina</u> e Serino protease neutrófilo elastase e Catepsina G | |
| Grânulos terciários | <u>Catepsina</u> , Gelatinase | |

Componentes celulares

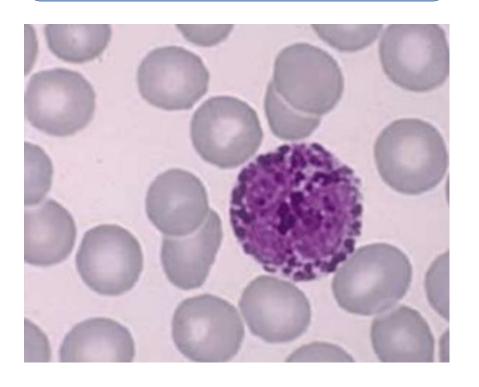
Eosinófilo



- Granulócito;
- Baixa prevalência em indivíduos saudáveis (1 a 5%);
- Importante na resposta imune contra parasitas multicelulares,
 mas também são associados a quadros de alergia;
- Produzem espécies reativas de oxigênio, prostaglandinas,
 leucotrienos e citocinas;
- É encontrado em diversos tecidos, mas não na pele, pulmão e esôfago, sendo sua presença neles relacionada a algumas doenças;
- Permanece por cerca de 12 horas na circulação.

Componentes celulares

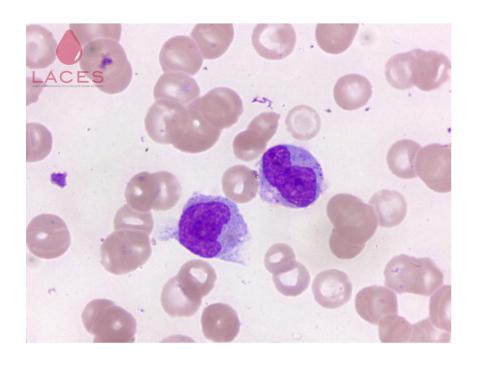
Basófilo



- Granulócito;
- Baixa prevalência em indivíduos saudáveis;
- Associado a hipersensibilidade imediata e quadros alérgicos;
- Participa da resposta imune liberando moléculas como a histamina, heparina, leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas;
- Presença de grânulos (ácidos) corados por hematoxilina;
- Permanece por cerca de 12 horas na circulação.

Componentes celulares

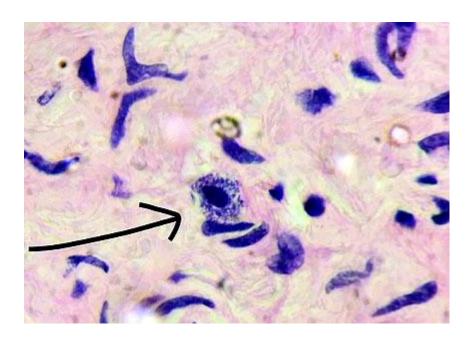
Monócito



- Fagócito;
- Migra para os tecidos, onde darão origens aos macrófagos, que podem receber nomes específicos dependendo do tecido;
- Elimina corpos estranhos nos tecidos;
- Participa da remoção de células mortas, senescentes ou alteradas;
- Atua como uma células apresentadora de antígeno (APC);
- Permanece no sangue por cerca de 8 horas.

Componentes celulares

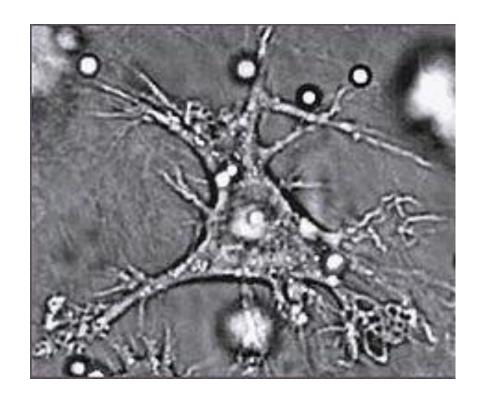
Mastócito



- Observada apenas nos tecidos;
- Os mastócitos estão presentes na pele e no epitélio mucoso e secretam rapidamente citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos em resposta às infecções e outros estímulos;
- Produzem histamina, serotonina, heparina, prostaglandinas,
 leucotrienos citocinas e enzimas;
- Os mastócitos expressam receptores Toll-like, e os ligantes do receptores Toll-like podem induzir desgranulação do mastócito.

Componentes celulares

Células Dendríticas

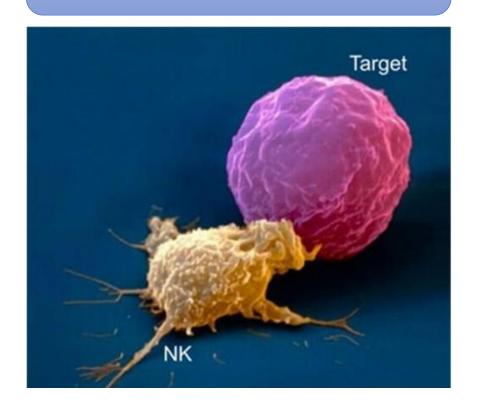


- As células dendríticas realizam o reconhecimento essencial e papéis efetores na imunidade inata;
- Células com longos processos citoplasmáticos do tipo dendritos;
- Presentes no epitélio e na maioria dos tecidos do corpo;
- Realizam fagocitose;
- São os mais versáteis sensores de PAMPs e DAMPs;
- Células apresentadoras de antígenos;
- Ativam os linfócitos T nos linfonodos.

ativando a resposta imune adaptativa

Componentes celulares

Células NK

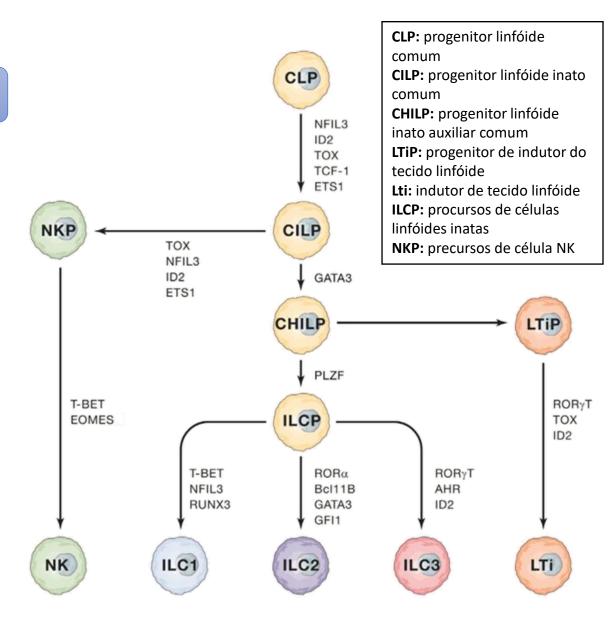


- Células exterminadoras naturais ou Natural Killers;
- Origem linfóide;
- As células NK no sangue surgem como grandes linfócitos com numerosos grânulos citoplasmáticos;
- Importante na resposta contra infecções virais e no combate a células tumorais;
- Possuem atividade citotóxica, induzindo apoptose na célula atacada;
- São raras em outros órgãos linfoides, porém são mais abundantes em órgãos como fígado e útero gravídico.

Componentes celulares

Outras células linfóides inatas

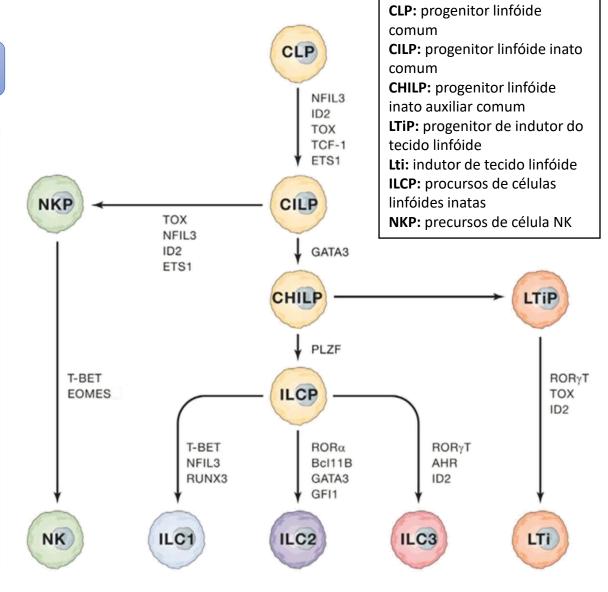
- São células derivadas da medula óssea com morfologia linfocítica e que atendem a diversas funções antimicrobianas;
- Não apresentam a necessidade de expansão clonal ou diferenciação, ao contrário dos linfócitos do sistema imune adaptativo;
- Importante para a formação dos órgãos linfóides secundários durante a organogênese;
- Produzem várias citocinas;
- Não expressam receptores de células T.

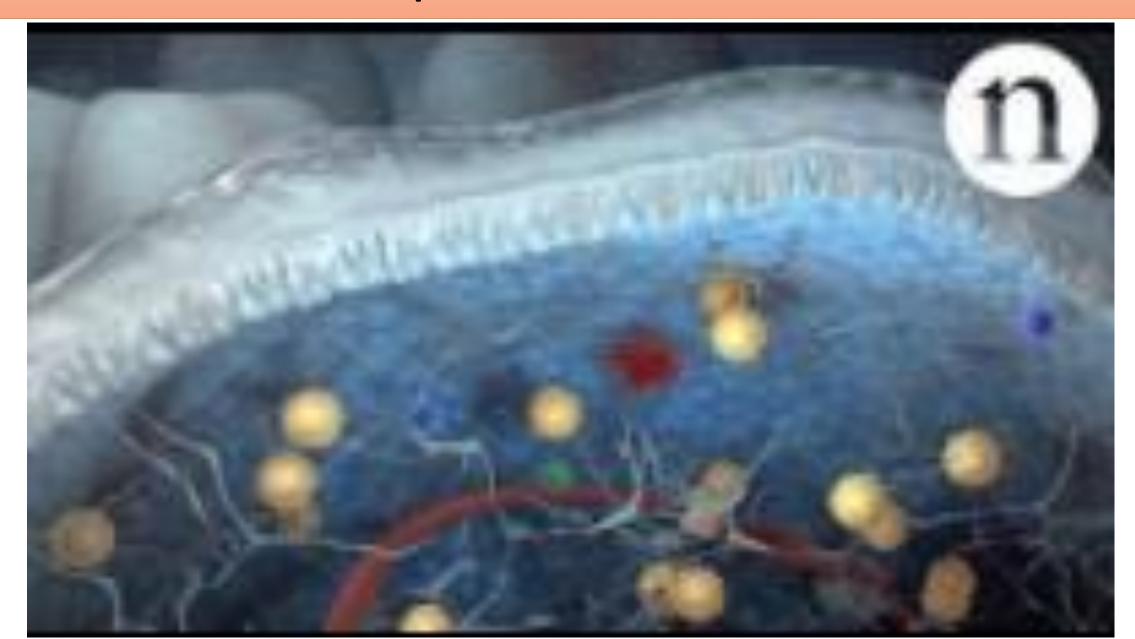


Componentes celulares

Outras células linfóides inatas

| Stimuli | | | Mediators | Immune function |
|--|---------------|---------|--|--|
| Tumors, intracellula microbes (Virus, bacteria, parasites) | ır → (| NK ILCI | IFN-γ Granzymes Perforin | Type 1 immunity (Macrophage activation, cytotoxicity) |
| Large extracellular parasites and allergens | \rightarrow | ILC2 | IL-4 IL-5 IL-13 IL-9 AREG | Type 2 immunity (Alternative macrophage activation) |
| Mesenchymal organizer cells (Retinoic acid, CXCL13, RANK-L) | → | LTI | RANK Lymphotoxin TNF IL-17 IL-22 | Formation of secondary lymphoid structures |
| Extracellular microbes (Bacteria, fungi) | \rightarrow | ILC3 | IL-22 IL-17 GM-CSF Lymphotoxin | Type 3 immunity (Phagocytosis, antimicrobial peptides) |







Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP (Padrões moleculares associados aos patógenos) DAMP (Padrões moleculares associados a danos)

Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP (Padrões moleculares associados aos patógenos) DAMP
(Padrões moleculares associados a danos)

| TABELA 4-2 Exemplos de PAMPs e DAMPs | | | |
|--|--------------------|-----------------------------|--|
| Padrões Moleculares Associados a Patógenos Tipo de Microrganismo | | | |
| Ácidos nucleicos | ssRNA | Vírus | |
| | dsRNA | Vírus | |
| | CpG | Vírus, bactéria | |
| Proteínas | Pilina | Bactéria | |
| | Flagelina | Bactéria | |
| Lipídios da parede celular | LPS | Bactérias Gram-negativas | |
| | Ácido lipoteitoico | Bactérias Gram-positivas | |
| Carboidratos | Manam | Fungos, bactérias | |
| | Glucanas | Fungos | |

| Padrões Moleculares Associados ao Dano | | |
|--|---|--|
| Proteínas induzidas por estresse | HSPs | |
| Cristais | Urato monossódico | |
| Proteínas nucleares | HMGB1 | |
| - | em citosina-guanina; <i>dsRNS</i> , RNA de fita dupla; le alta mobilidade; <i>HSP</i> , proteína de choque séptico; <i>LPS</i> , , RNA de fita simples. | |

Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP (Padrões moleculares associados aos patógenos)

| TABELA 4-2 Exemplos de PAMPs e DAMPs | | | | |
|--|--------------------|-----------------------------|--|--|
| Padrões Moleculares Associados a Patógenos Tipo de Microrganismo | | | | |
| Ácidos nucleicos | ssRNA | Vírus | | |
| | dsRNA | Vírus | | |
| | СрG | Vírus, bactéria | | |
| Proteínas | Pilina | Bactéria | | |
| | Flagelina | Bactéria | | |
| Lipídios da parede celular | LPS | Bactérias Gram-negativas | | |
| | Ácido lipoteitoico | Bactérias Gram-positivas | | |
| Carboidratos | Manam | Fungos, bactérias | | |

Glucanas

Fungos

DAMP (Padrões moleculares associados a danos)

| Padrões Moleculares Associados ao Dano | | |
|--|--|--|
| Proteínas induzidas por estresse | HSPs | |
| Cristais | Urato monossódico | |
| Proteínas nucleares | HMGB1 | |
| , | em citosina-guanina; <i>dsRNS</i> , RNA de fita dupla; le alta mobilidade; <i>HSP</i> , proteína de choque séptico; <i>LPS</i> , l, RNA de fita simples. | |

| | Imunidade Inata |
|--|--|
| Especificidade | Para estruturas compartilhadas pelas classes de microrganismos (padrões moleculares associados com patógeno) |
| | Diferentes micror-ganismos |
| | Receptor do tipo Toll |
| | |
| Receptores | Codificado em linha mãe; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão) |
| | |
| | |
| | Receptor formil Receptor de manose Receptor scavenger |
| Distribuição de receptores | Não clonal; receptores idênticos em todas as células da mesma linhagem |
| Discriminação do próprio e não próprio | Sim; células saudáveis do hospedeiro não são reconhecidas ou podem expressar molecular que previnem as reações imunes inatas |

Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP (Padrões moleculares associados aos patógenos)

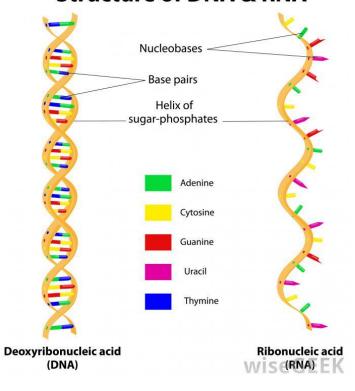
TABELA 4-2 Exemplos de PAMPs e DAMPs Padrões Moleculares Associados a Patógenos Tipo de Microrganismo Ácidos nucleicos ssRNA Vírus dsRNA Vírus CpG Vírus, bactéria Proteínas Pilina Bactéria Flagelina Bactéria Lipídios da parede LPS Bactérias celular Gram-negativas Ácido lipoteitoico Bactérias Gram-positivas Carboidratos Manam Fungos, bactérias Glucanas **Fungos**

DAMP (Padrões moleculares associados a danos)

| Proteínas induzidas por estresse | HSPs |
|-------------------------------------|--|
| Cristais | Urato monossódico |
| Proteínas nucleares | HMGB1 |
| 7 - 7 - 0 | o em citosina-guanina; <i>dsRNS</i> , RNA de fita dupla; de alta mobilidade; <i>HSP</i> , proteína de choque séptico; <i>LPS</i> 4, RNA de fita simples. |

 RNA de dupla fita dupla encontrado em vírus de RNA durante sua replicação.

Structure of DNA & RNA



Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP
(Padrões moleculares associados aos patógenos)

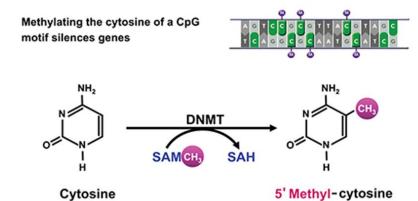
TABELA 4-2 Exemplos de PAMPs e DAMPs Padrões Moleculares Associados a Patógenos Tipo de Microrganismo Ácidos nucleicos ssRNA Vírus dsRNA Vírus CpG Vírus, bactéria Proteínas Pilina Bactéria Flagelina Bactéria LPS Lipídios da parede Bactérias celular Gram-negativas Ácido lipoteitoico Bactérias Gram-positivas Carboidratos Manam Fungos, bactérias Glucanas **Fungos**

DAMP (Padrões moleculares associados a danos)

| Proteínas induzidas por estresse | HSPs |
|-------------------------------------|--|
| Cristais | Urato monossódico |
| Proteínas nucleares | HMGB1 |
| | em citosina-guanina; dsRNS, RNA de fita dupla; e alta mobilidade; HSP, proteína de choque séptico; LPS, , RNA de fita simples. |

 Sequências de DNA não metiladas encontradas em bactérias (o DNA de um eucarioto costuma ter um grupo metil (–CH3) adicionado a citosina seguida por uma Guanina).

DNA Methylation



Reconhecimento de microorganismos e estruturas danificadas

PAMP (Padrões moleculares associados aos patógenos)

TABELA 4-2 Exemplos de PAMPs e DAMPs Padrões Moleculares Associados a Patógenos Tipo de Microrganismo Ácidos nucleicos ssRNA Vírus dsRNA Vírus CpG Vírus, bactéria Proteínas Pilina Bactéria Flagelina Bactéria LPS Bactérias Lipídios da parede celular Gram-negativas Ácido lipoteitoico **Bactérias** Gram-positivas Carboidratos Manam Fungos, bactérias

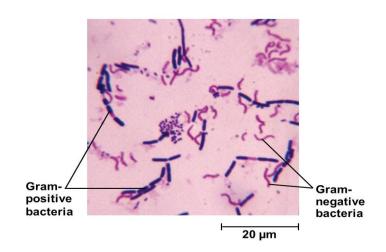
Fungos

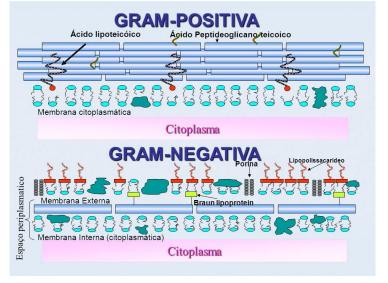
Glucanas

DAMP (Padrões moleculares associados a danos)

| Proteínas induzidas por estresse | HSPs |
|-------------------------------------|--|
| Cristais | Urato monossódico |
| Proteínas nucleares | HMGB1 |
| | o em citosina-guanina; <i>dsRNS</i> , RNA de fita dupla; de alta mobilidade; <i>HSP</i> , proteína de choque séptico; <i>LPS</i> A, RNA de fita simples. |

Componentes da parede celular bacteriana.

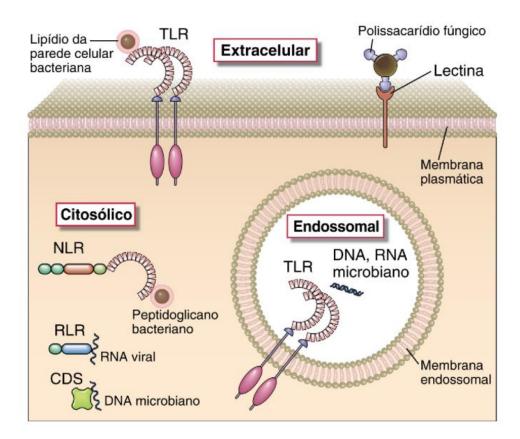




Receptores de Reconhecimento

| Receptores de Reconhecimento de Padrão | Localização | Exemplos Específicos | Ligantes PAMP/DAMP |
|---|---|---------------------------------------|---|
| Associado à Célula | | | |
| Receptores do tipo Toll (TLRs) | Membrana plasmática e membranas endossomais das células dendríticas, fagócitos e células B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares | TLRs 1-9 | Várias moléculas microbianas, incluindo LPS bacteriano e peptidoglicanos, ácidos nucleicos virais |
| Receptores do tipo NOD (NLRs) | Citosol de fagócitos, células epiteliais e outras células | NOD1/2 Família NLRP (inflamassoma) | Peptidoglicanos da parede celular bacteriana Cristais intracelulares (urato, sílica); mudanças nas concentrações citosólicas de ATP e íon; dano lisossomal |
| Receptores do tipo RIG (RLRs) | Citosol de fagócitos e outras células | RIG-1, MDA-5 | RNA viral |
| Sensores de DNA citosólico (CDSs) | Citosol de muitos tipos celulares | AIM2; CDSs associados a STING | DNA bacteriano e viral |
| Receptores de lectina tipo C (CLRs) | Membrana plasmática de fagócitos | Receptor de manose Dectina | Carboidratos da superfície microbiana com terminal de manose e frutose Glucanas presentes nas paredes celulares fúngicas |
| Receptores scavenger | Membrana plasmática de fagócitos | CD36 | Diacilglicerídios microbianos |
| Receptores N-formil met-leu-phe | Membrana plasmática de fagócitos | FPR e FPRL1 | Peptídios contendo resíduos de N-formilmetionil |

Localização celular dos receptores



Receptores de Reconhecimento

| Receptores de Reconhecimento de Padrão | Localização | Exemplos Específicos | Ligantes PAMP/DAMP |
|---|---|---------------------------------------|---|
| Associado à Célula | | | |
| Receptores do tipo Toll (TLRs) | Membrana plasmática e membranas endossomais das células dendríticas, fagócitos e células B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares | TLRs 1-9 | Várias moléculas microbianas, incluindo LPS bacteriano e peptidoglicanos, ácidos nucleicos virais |
| Receptores do tipo NOD (NLRs) | Citosol de fagócitos, células epiteliais e outras células | NOD1/2 Família NLRP (inflamassoma) | Peptidoglicanos da parede celular bacteriana Cristais intracelulares (urato, sílica); mudanças nas concentrações citosólicas de ATP e íon; dano lisossomal |
| Receptores do tipo RIG (RLRs) | Citosol de fagócitos e outras células | RIG-1, MDA-5 | RNA viral |
| Sensores de DNA citosólico (CDSs) | Citosol de muitos tipos celulares | AIM2; CDSs associados a STING | DNA bacteriano e viral |
| Receptores de lectina tipo C (CLRs) | Membrana plasmática de fagócitos | Receptor de manose Dectina | Carboidratos da superfície microbiana com terminal de manose e frutose Glucanas presentes nas paredes celulares fúngicas |
| Receptores scavenger | Membrana plasmática de fagócitos | CD36 | Diacilglicerídios microbianos |
| Receptores N-formil met-leu-phe | Membrana plasmática de fagócitos | FPR e FPRL1 | Peptídios contendo resíduos de N-formilmetionil |

Produção de interferons

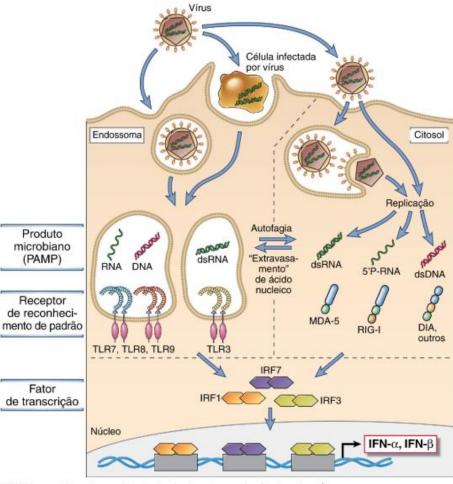
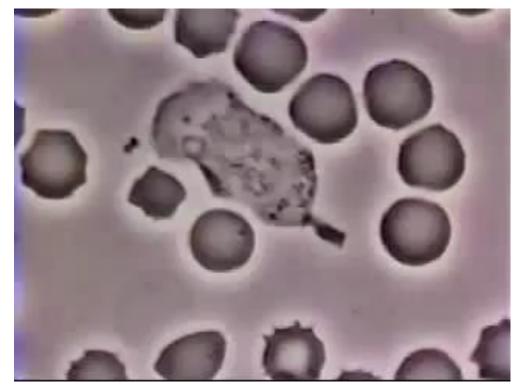


FIGURA 4-16 Mecanismos de indução dos interferons tipo I pelos vírus. Ácidos nucleicos virais e proteínas são reconhecidos por várias familias de receptores celulares (TLRs, a familia de receptores citosólicos do tipo RIG, ou RLRs, que inclui MDA-5, RIG-I, DAI e outros, e os sensores citosólicos de DNA), que ativam fatores de transcrição (as proteínas IRP) que estimulam a produção de interferons tipo I IFN-a e IFN-8.

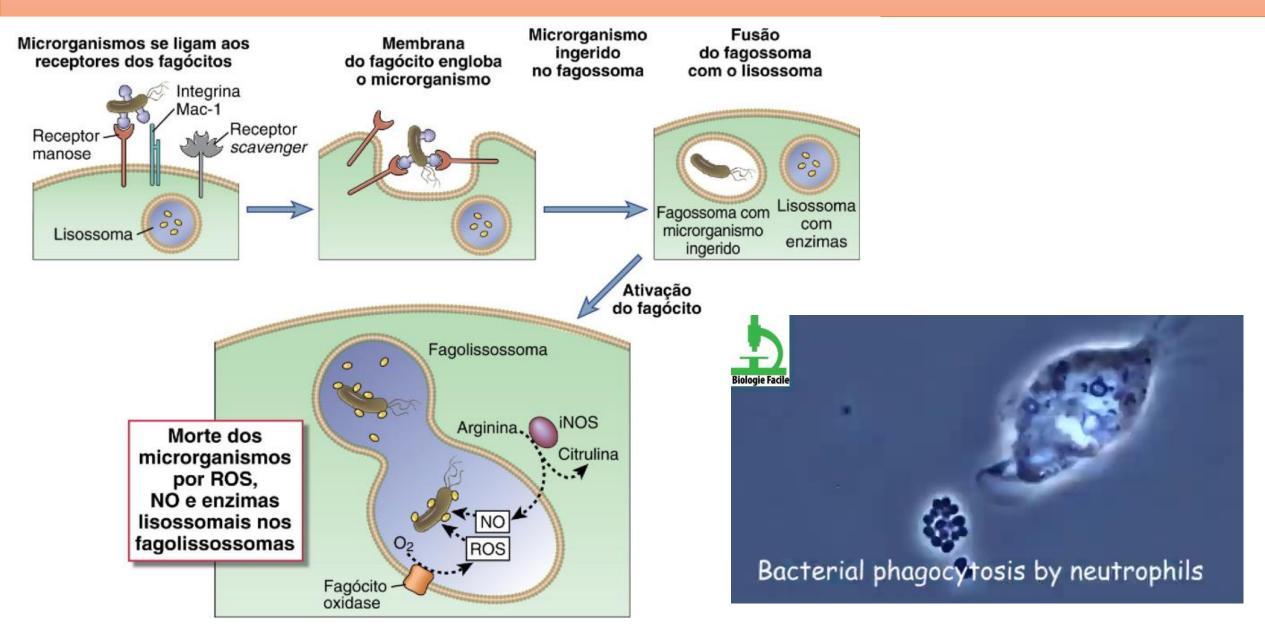
Receptores de Reconhecimento

| Receptores de Reconhecimento de Padrão | Localização | Exemplos Específicos | Ligantes PAMP/DAMP |
|---|---|---------------------------------------|---|
| Associado à Célula | | | |
| Receptores do tipo Toll (TLRs) | Membrana plasmática e membranas endossomais das células dendríticas, fagócitos e células B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares | TLRs 1-9 | Várias moléculas microbianas, incluindo LPS bacteriano e peptidoglicanos, ácidos nucleicos virais |
| Receptores do tipo NOD (NLRs) | Citosol de fagócitos, células epiteliais e outras células | NOD1/2 Família NLRP (inflamassoma) | Peptidoglicanos da parede celular bacteriana Cristais intracelulares (urato, sílica); mudanças nas concentrações citosólicas de ATP e íon; dano lisossomal |
| Receptores do tipo RIG (RLRs) | Citosol de fagócitos e outras células | RIG-1, MDA-5 | RNA viral |
| Sensores de DNA citosólico (CDSs) | Citosol de muitos tipos celulares | AIM2; CDSs associados a STING | DNA bacteriano e viral |
| Receptores de lectina tipo C (CLRs) | Membrana plasmática de fagócitos | Receptor de manose Dectina | Carboidratos da superfície microbiana com terminal de manose e frutose Glucanas presentes nas paredes celulares fúngicas |
| Receptores scavenger | Membrana plasmática de fagócitos | CD36 | Diacilglicerídios microbianos |
| Receptores N-formil met-leu-phe | Membrana plasmática de fagócitos | FPR e FPRL1 | Peptídios contendo resíduos de N-formilmetionil |

Fagócito vs. Bactéria

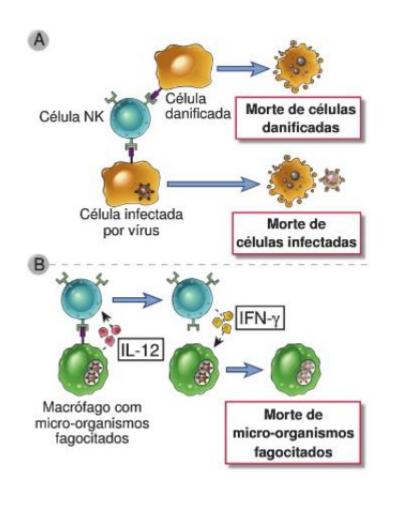


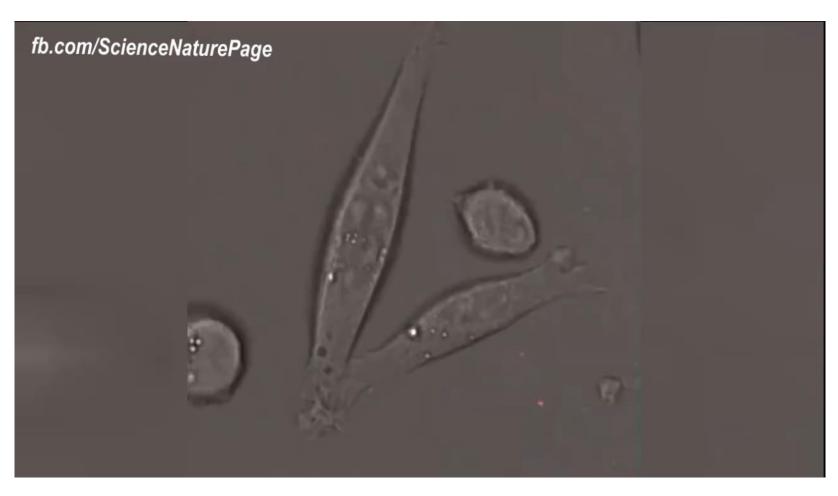
Resposta Imune Inata: Fagocitose



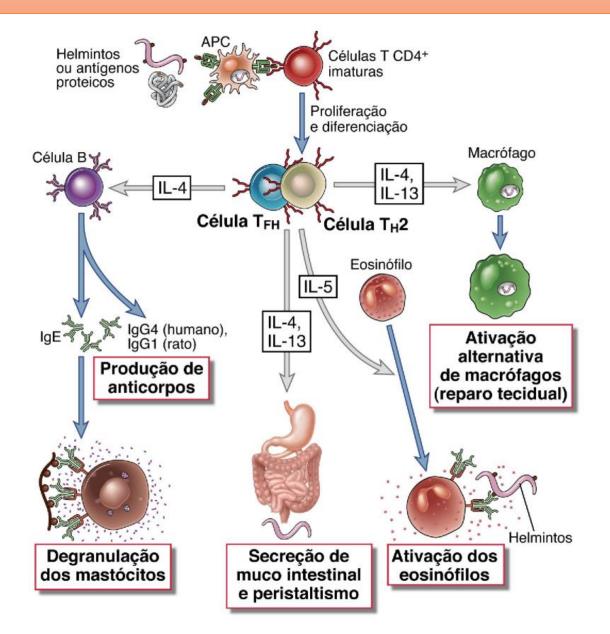
Resposta Imune Inata: Células NK

Como agem as células NK?





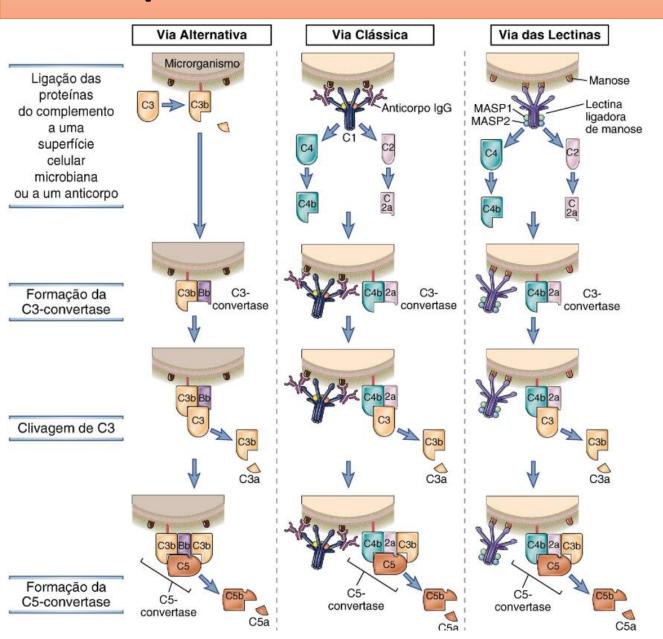
Resposta Imune Inata: Eosinófilos

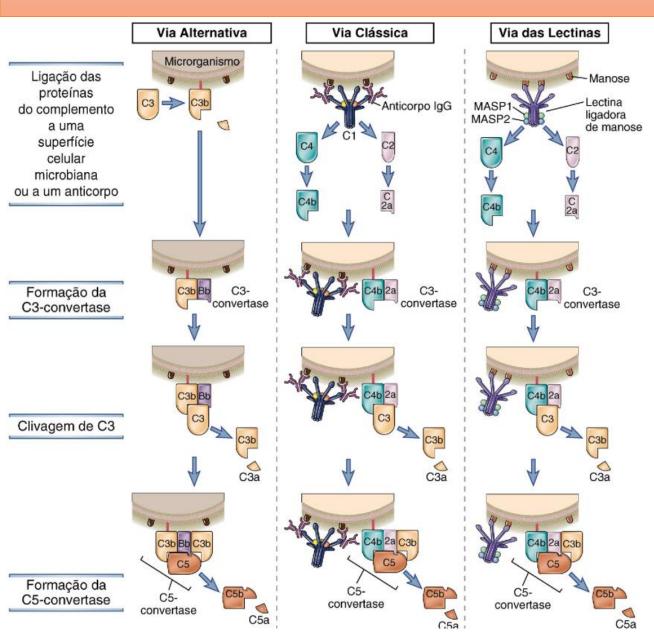


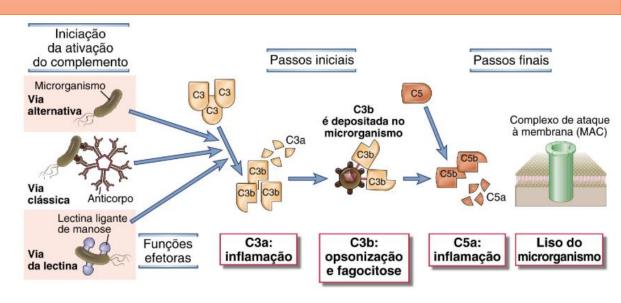
Como agem os eosinófilos?

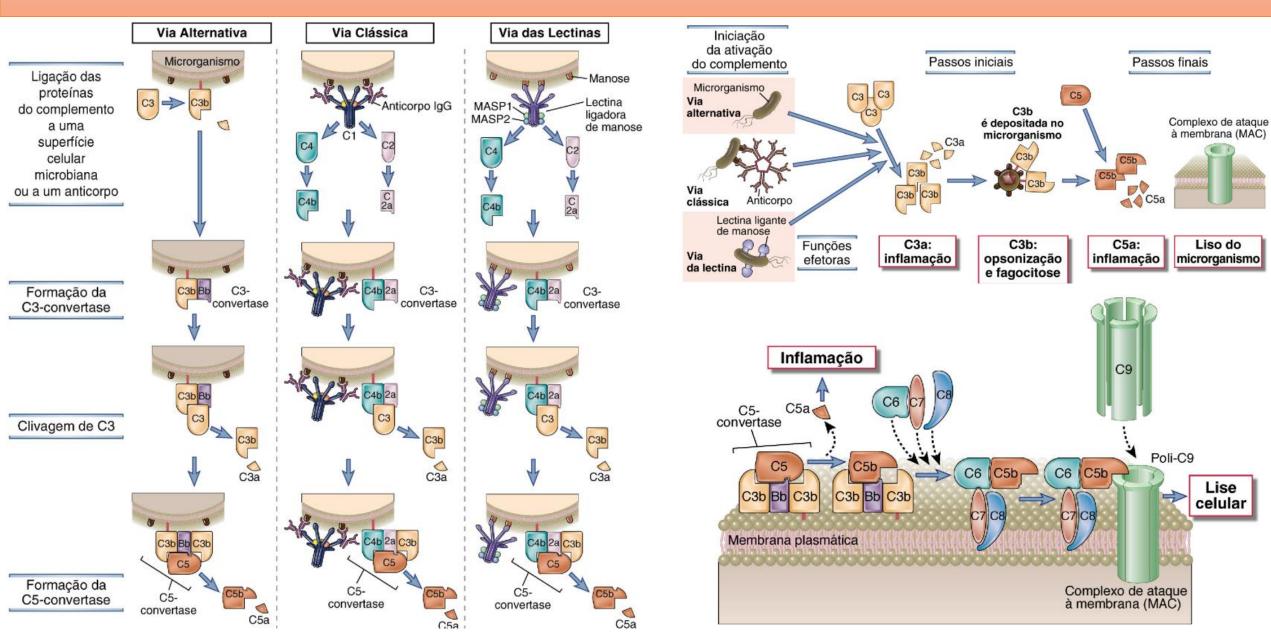


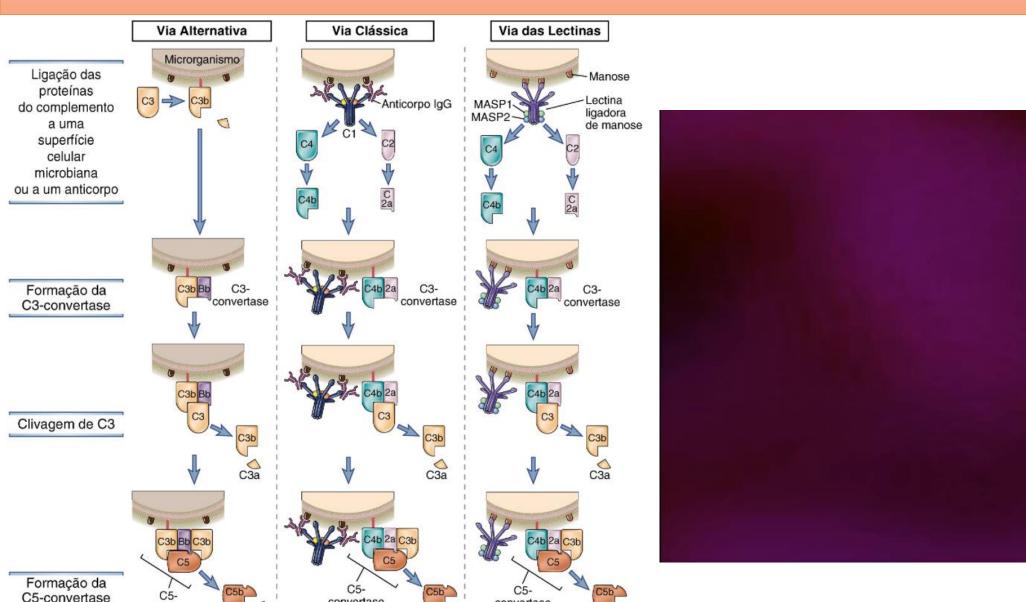












convertase

convertase

convertase