

# **IMUNIDADE INATA**

Prof. Uderlei

# Introdução

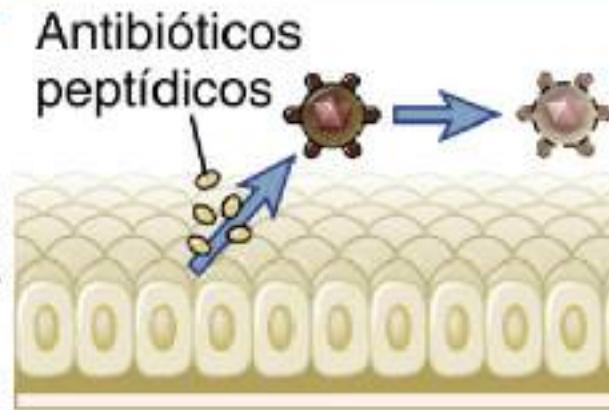
- Quando as barreiras são rompidas, a resposta inata é ativada para conter a proliferação dos micro-organismos.
- Normalmente é suficiente para eliminar a maioria dos agentes infecciosos e estimular a resposta adquirida.
- A imunidade inata inicial previne, controla ou elimina a infecção do hospedeiro por muitos patógenos.
- Eliminam células danificadas e iniciam o reparo tecidual.

# COMPONENTES SISTEMA IMUNE INATO

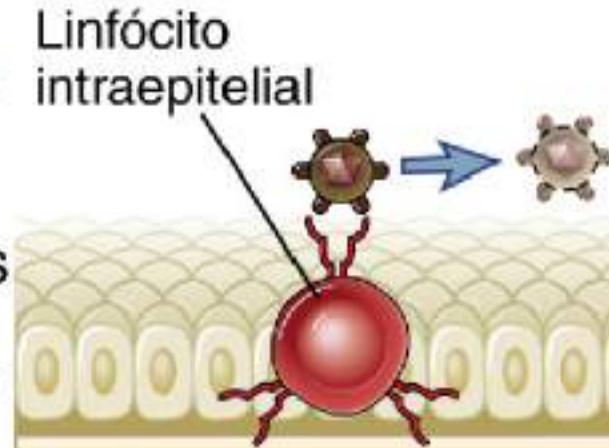
Barreira física  
à infecção



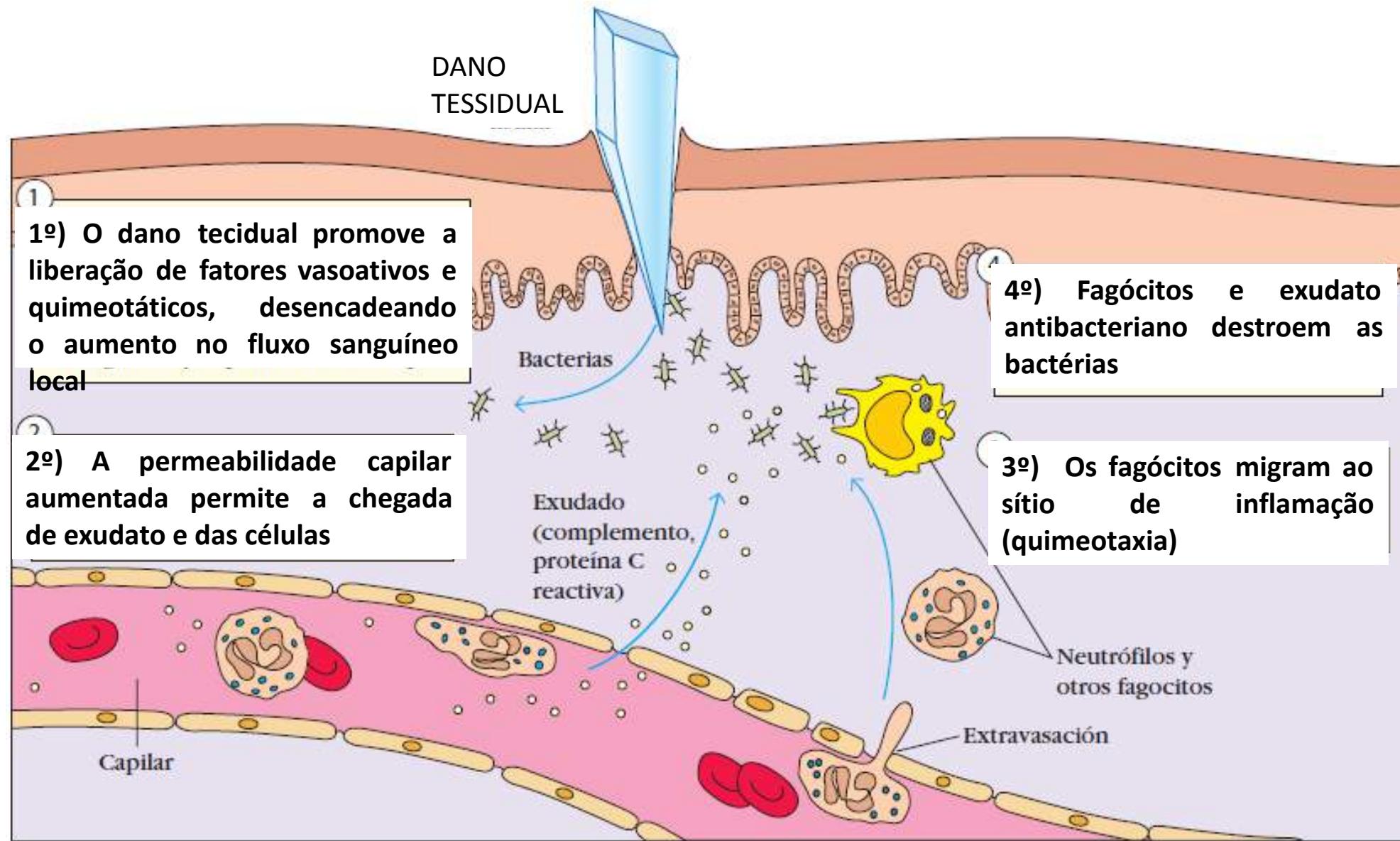
Morte dos  
microrganismos por  
antibióticos produzidos  
localmente (defensinas  
e catelicidinas)



Morte dos  
microrganismos e  
células infectadas pelos  
linfócitos intraepiteliais



**Barreiras epiteliais:** O epitélio produz substâncias antimicrobianas e abriga linfócitos intraepiteliais para matar micro-organismos e células infectadas.



# Reconhecimento de micro-organismos e dos próprios tecidos danificados

## PAMPS - PATÓGENO

- A RII reconhece o patógeno a partir dos PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógeno) ou MAMPs (Micro-organismos).
- **PAMPs são estruturas que existem na superfície dos patógenos microbianos e não existe nos mamíferos**
- Normalmente os PAMPs são essencial para a sobrevivência desses micro-organismos.

# DAMPS - PRÓPRIO

- Componentes da RII reconhecem **DAMPs** (Padrões Moleculares Associados ao Dano) de células do hospedeiro danificadas
- Os **DAMPs** são produzidas por células danificadas e não são encontradas em células sadias

## PAMPs

| Padrões Moleculares Associados a Patógenos |                    | Tipo de Micro-organismo  |
|--|--------------------|--------------------------|
| Ácidos nucleicos                           | ssRNA              | Vírus                    |
|  | dsRNA              | Vírus                    |
|  | CpG                | Vírus, bactéria          |
| Proteínas                                  | Pilina             | Bactéria                 |
|  | Flagelina          | Bactéria                 |
| Lipídios da parede celular                 | LPS                | Bactérias Gram-negativas |
|  | Ácido lipoteicoico | Bactérias Gram-positivas |
| Carboidratos                               | Manana             | Fungos, bactérias        |
|  | Glucanas           | Fungos                   |
| Padrões Moleculares Associados ao Dano     |                    | DAMPs                    |
| Proteínas induzidas por estresse           | HSPs               |                          |
| Cristais                                   | Urato monossódico  |                          |
| Proteínas nucleares                        | HMGB1              |                          |

A RII distingue o próprio do não próprio

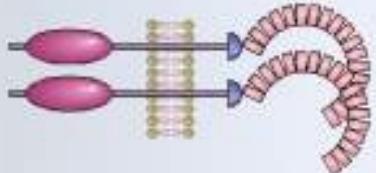
Os PAMPs identificam um tipo de micro-organismo

Os DAMPs identificam a célula do hospedeiro que foi danificada

# Moléculas de Reconhecimento de Padrão (RRPs) do Sistema Imune Inato

- Os PAMPs são reconhecidos por **RRPs** (Receptores de Reconhecimento de Padrões) das células da RII
- **RRPs localizados na superfície celular (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliais etc):**
  - **TLR:** Receptor semelhante a Toll; **NLR:** semelhante a Nod; **RLR:** semelhante a RIG (RLR); Similares a Lecitina tipo C; Receptores Scavenger; **FPR:** Receptor de N-Formil met-leu-phe.
- **RRPs Livres no soro e nos líquidos celulares:**  
Pentraxinas; colectinas; ficolinas; complemento; anticorpos naturais.

# RRPs (Receptores de Reconhecimento de Padrões)

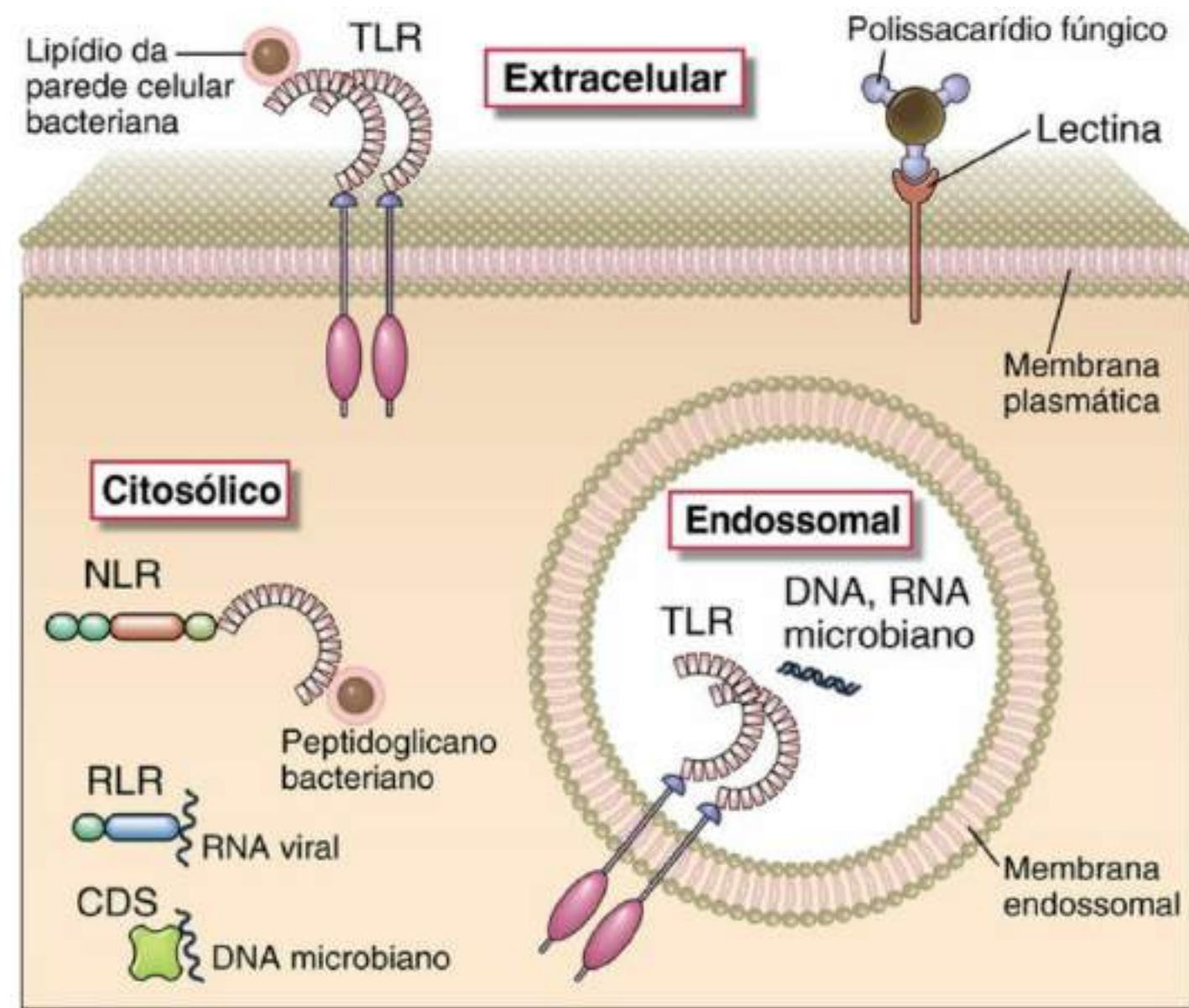
| Receptores de Reconhecimento de Padrões Associados às Células   | Local  | Exemplos Específicos                   | Ligantes PAMP/DAMP   |
|---|--|--|--|
| <b>Receptores semelhantes a Toll (TLR)</b><br>       | Membrana plasmática e membranas endossômicas das células dendríticas, fagócitos, linfócitos B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares | TLR 1-9                                | Diversas moléculas microbianas, incluindo LPS bacteriano e peptidoglicanos, ácidos nucleicos virais                                    |
| <b>Receptores semelhantes a NOD (NLR)</b><br>        | Citoplasma de fagócitos, células epiteliais e outras células   | NOD1/2<br>Família NALP (inflamassomos) | Peptidoglicanos da parede celular bacteriana<br>Flagelina, dipeptídeo muramil, LPS; cristais de urato; produtos de células danificadas |
| <b>Receptores semelhantes a RIG (RLR)</b><br>        | Citoplasma de fagócitos e outras células   | RIG-1, MDA-5                           | RNA viral  |
| <b>Receptores similares à lectina de tipo C</b><br> | Membranas plasmáticas de fagócitos   | Receptor de manose<br>Dectina          | Carboidratos da superfície microbiana com manose e frutose terminais<br>Glucanas presentes em paredes celulares fúngicas               |
| <b>Receptores scavenger</b><br>                    | Membranas plasmáticas de fagócitos   | CD36                                   | Diacilglicerídeos microbianos<br>Reconhecem LDL oxidado  |
| <b>Receptores N-Formil met-leu-phe</b><br>         | Membrana plasmática de fagócitos   | FPR e FPR1                             | Peptídeos contendo resíduos N-formilmetionil<br>Exclusivo de proteínas bacterianas   |

# RRPs (Receptores de Reconhecimento de Padrões) solúveis

| Moléculas Solúveis de Reconhecimento | Local    | Exemplos Específicos               | Ligantes PAMP   |
|--------------------------------------|----------|------------------------------------|---|
| Pentraxinas                          | Plasma   | Proteína C-reativa                 | Fosforilcolina e fosfatidiletanolamina microbianas  |
| Colectinas                           | Plasma   | Lectina ligante de manose          | Carboidratos com manose e frutose terminais   |
|                                      | Alvéolos | Proteínas surfactantes SP-A e SP-D | Diversas estruturas microbianas   |
| Ficolinas                            | Plasma   | Ficolina                           | <i>N</i> -Acetilglicosamina e ácido lipoteicoico componentes de paredes celulares de bactérias gram-positivas |
| Complemento                          | Plasma   | C3                                 | Superfícies microbianas   |
| Anticorpos naturais                  | Plasma   | IgM                                | Fosforilcolina em membranas bacterianas e membranas de células apoptóticas                                    |

## Receptores de Padrão do Sistema Imune Inato

A interação entre os PAMPs e os receptores RRP s ativam uma cascata de resposta celular para a resposta antimicrobiana, inflamatória e facilitam a fagocitose

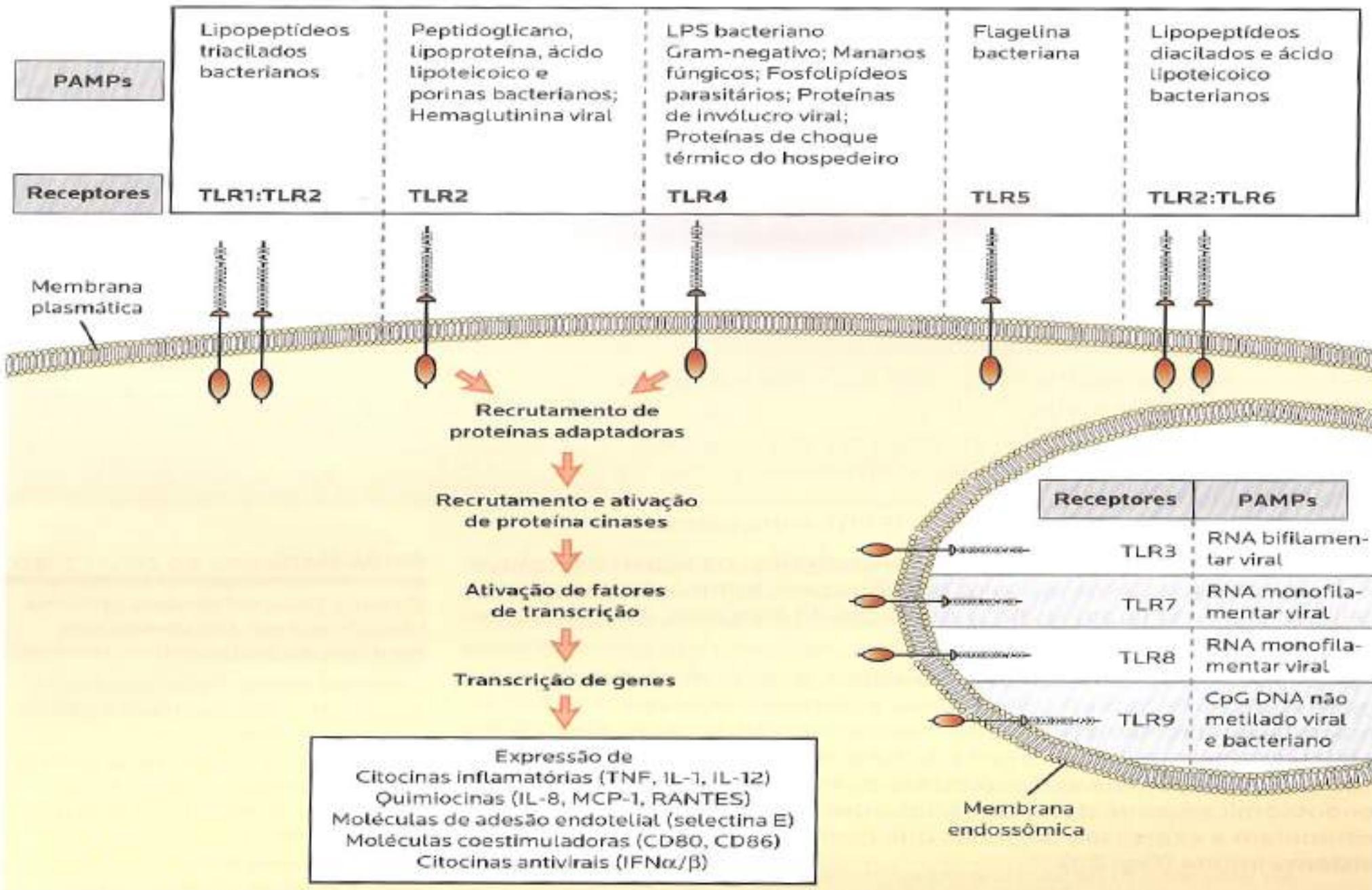


### Reconhecimento imune inato pelos TLRs de mamíferos

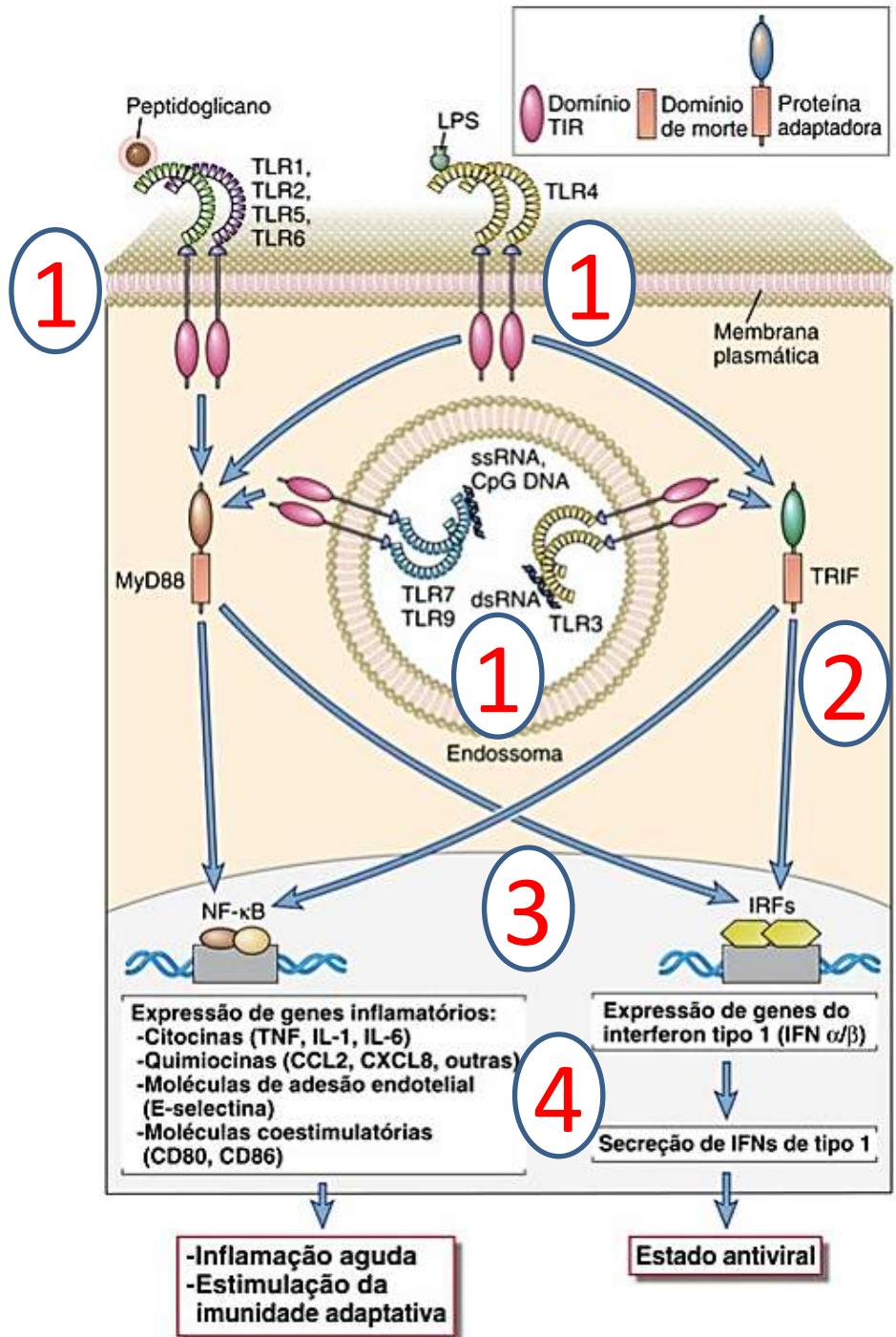
| Receptor TLR                    | Ligante  | Distribuição celular  |
|---------------------------------|--|---|
| Heterodímero TLR-1:TLR-2        | Lipomananos (micobactérias)<br>Lipoproteínas (lipopeptídeos diaci; lipopeptídeos triaci)<br>Ácidos lipoteicoicos (bactérias gram-positivas)<br>$\beta$ -glicanos de parede celular (bactérias e fungos)<br>Zimosano (fungos) | Monócitos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos, basófilos                  |
| TLR-3                           | dsRNA (vírus)  | Células NK  |
| TLR-4 (mais MD-2 e CD14)        | LPSs (bactérias gram-negativas)<br>Ácidos lipoteicoicos (bactérias gram-positivas)   | Macrófagos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos                            |
| TLR-5                           | Flagelina (bactérias)  | Epitélio intestinal   |
| TLR-7                           | ssRNA (vírus)  | pDCs, células NK, eosinófilos, células B  |
| TLR-8                           | ssRNA (vírus)  | Células NK  |
| TLR-9                           | DNA com CpG não metilado (bactérias e herpes-vírus)  | pDCs, eosinófilos, células B, basófilos   |
| TLR-10                          | Desconhecido   | pDCs, eosinófilos, células B, basófilos   |
| TLR-11 (somente em camundongos) | Profilina e proteínas semelhantes à profilina<br>( <i>Toxoplasma gondii</i> , bactérias uropatogênicas)  | Macrófagos, células dendríticas, células epiteliais do fígado, dos rins e da bexiga |

**Células Dendríticas plasmocitoides (pDCs)**

# Receptores semelhantes a *Toll* (TLRs)



# MECANISMOS DOS RECEPTORES DO TIPO TOLL



TLR: Existem 11 tipos de TLR:

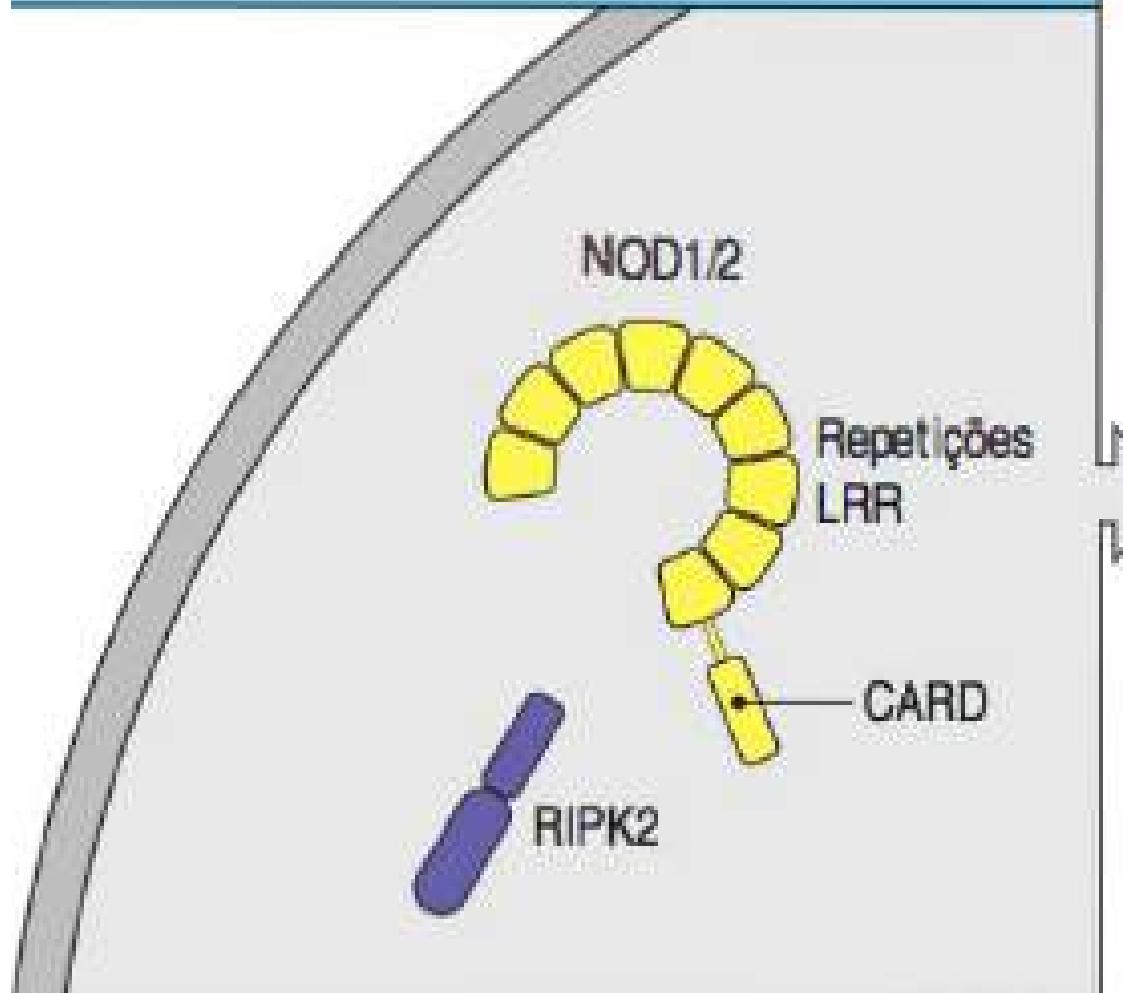
Expressos em macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, células epiteliais mucosas e células dendríticas. Localizados na superfície celular e nos endossomos.

**1º)** O PAMP liga-se ao RRP, **2º)** ativa proteína quinase **3º)** ativa fatores de transcrição como o NF- $\kappa$ B e IRF. **4º)** Ativa a expressão de genes da resposta inflamatória e antivirais.

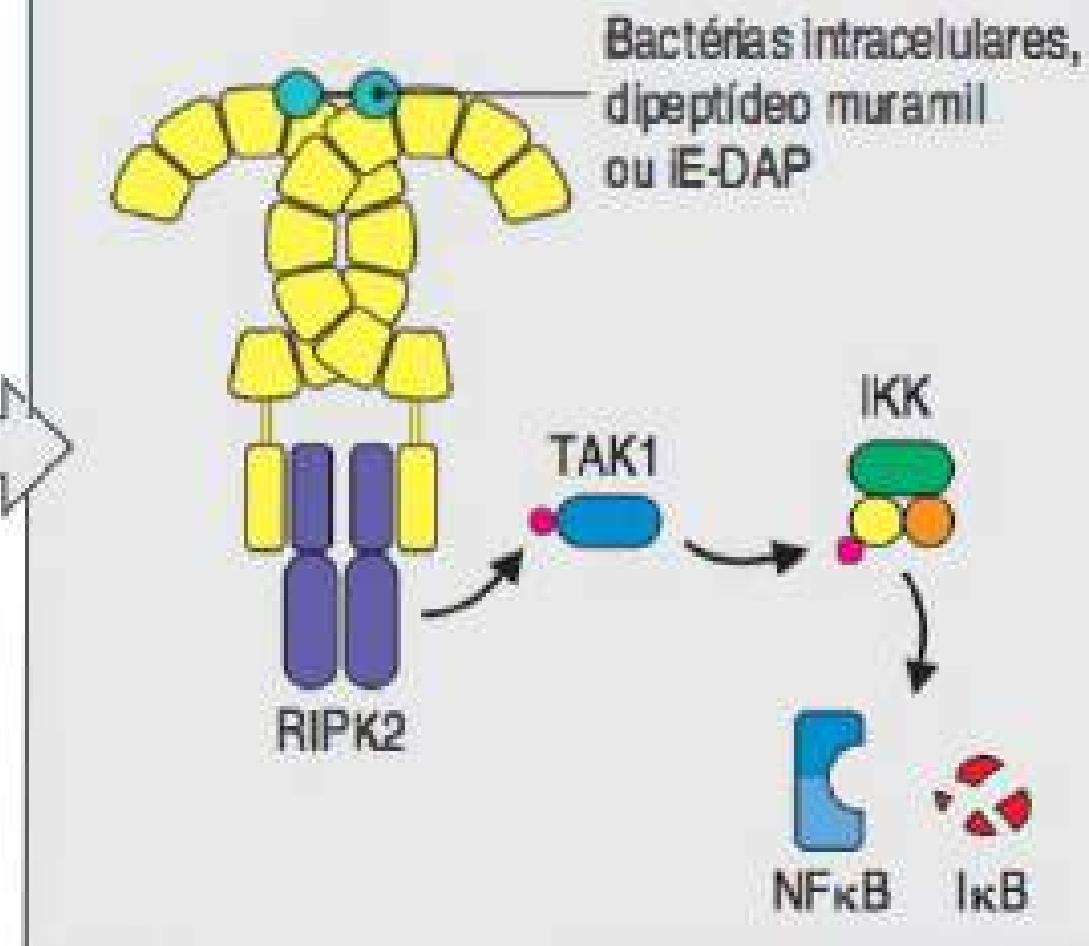
## RRP - NLRs

- NLR: Receptor Semelhante a Nod
- Domínio de oligomerização ligador de nucleotídeos.
- São intracelulares
- Reconhecem derivados de peptídeoglicanos da PC bacteriana (sensor de infecção bacteriana intracelular).
- Ativam a produção de citocinas.

As proteínas NOD citoplasmáticas residem no citoplasma em uma forma inativa

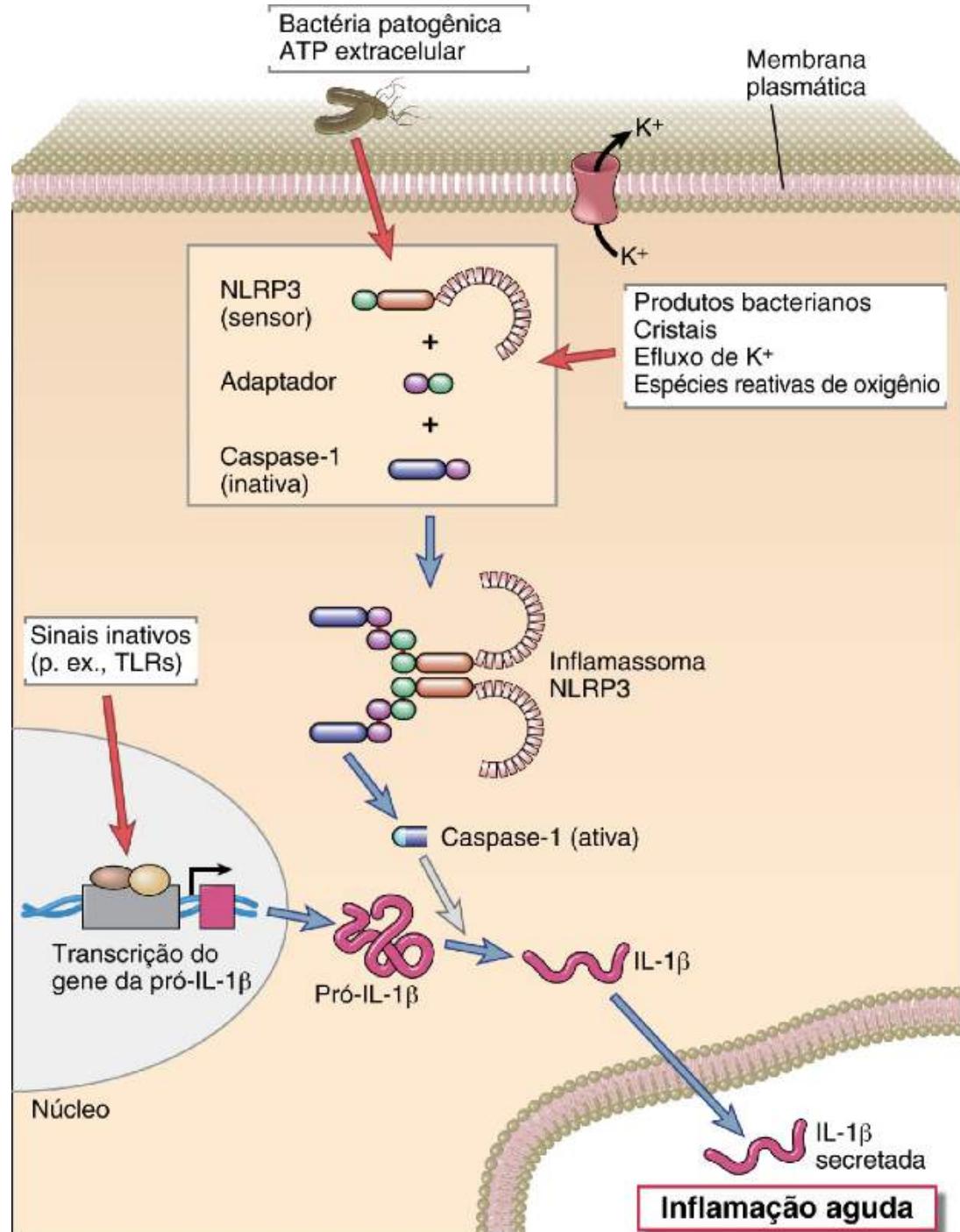


A ligação dos ônigos bacterianos às proteínas NOD induz o recrutamento de RIPK2, que ativa TAK1, levando à ativação de NF $\kappa$ B



## RECEPTORES CITOSELICOS PARA PAMPS E DAMPS

A subfamília de NLR dos receptores do tipo NOD respondem aos PAMPs e DAMPs citosólicos com formação de complexos de sinalização chamados de inflamassomas, que geram formas ativas das interleucinas (citocinas) inflamatórias.



## **RRP - Lecitina tipo C**

- Moléculas ligadoras de carboidratos da membrana citoplasmática de leucócitos, macrófagos e células dendríticas.
- Papel importante na fagocitose.

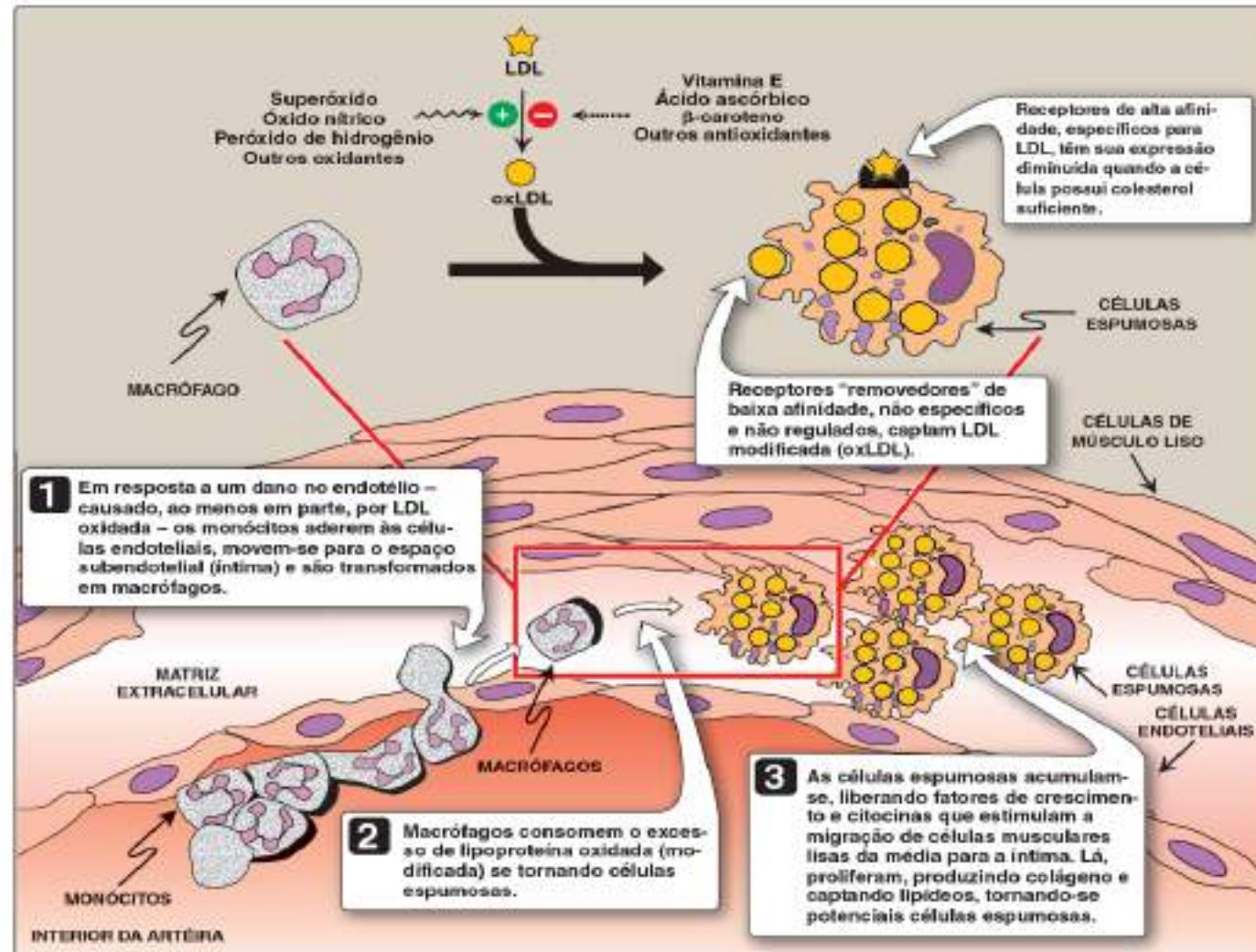
# FPR: Receptor de N-Formilmetionina

- Reconhece as proteínas bacterianas (começam com formilmetionina).
- FPR: São proteínas transmembrana que estão associados a proteína G.
- Após o reconhecimento dos antígenos, os receptores FPR estimulam as respostas intracelulares.

# Receptores Scavenger ou Removedores

Capazes de mediar a captação de lipoproteínas oxidadas para as células. Envolvidos na produção das células espumosas na placa de ateroma.

Alguns desses receptores *scavenger*, incluindo SR-A e CD36, são expressos nos macrófagos que medeiam a fagocitose de micro-organismos.



# Componentes da Resposta Imune Inata (RII)

- **Componentes celulares:** Fagócitos (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas e células NK.
- **Componentes protéicos:** Proteínas plasmáticas ativadas para conter à infecção.

Sistema complemento, citocinas, colectinas (lecitina ligada a manose), pentraxinas (proteína C reativa) e sistema de coagulação.

# COMPONENTES CELULARES DO SISTEMA IMUNE INATO

| Tipo celular | Neutrófilos  | Macrófagos  | Células dendríticas   | Células Natural Killer (NK)  |
|--------------|--|---|---|--|
| Função       | Fagocitose<br>EROS e nitrogênio<br>Peptídeos antimicrobianos | Fagocitose<br>Mediadores inflamatórios<br>Apresentação de抗ígenos<br>EROS e nitrogênio<br>Citocinas<br>Complemento | Apresentação de antígeno<br>Sinais coestimuladores<br>EROS<br>Intérferon<br>Citocinas | Lise de células infectadas por vírus<br>Intérferon<br>Ativação de macrófagos |

# **COMPONENTES CELULARES DO SISTEMA IMUNE INATO**

- As células do SII servem como sentinelas para detectar micro-organismos e células danificadas nos tecidos.
- Reconhecimento de PAMPs e DAMPs, produção de citocinas inflamatórias e proteínas antivirais, com a morte de micro-organismos ou células infectadas.

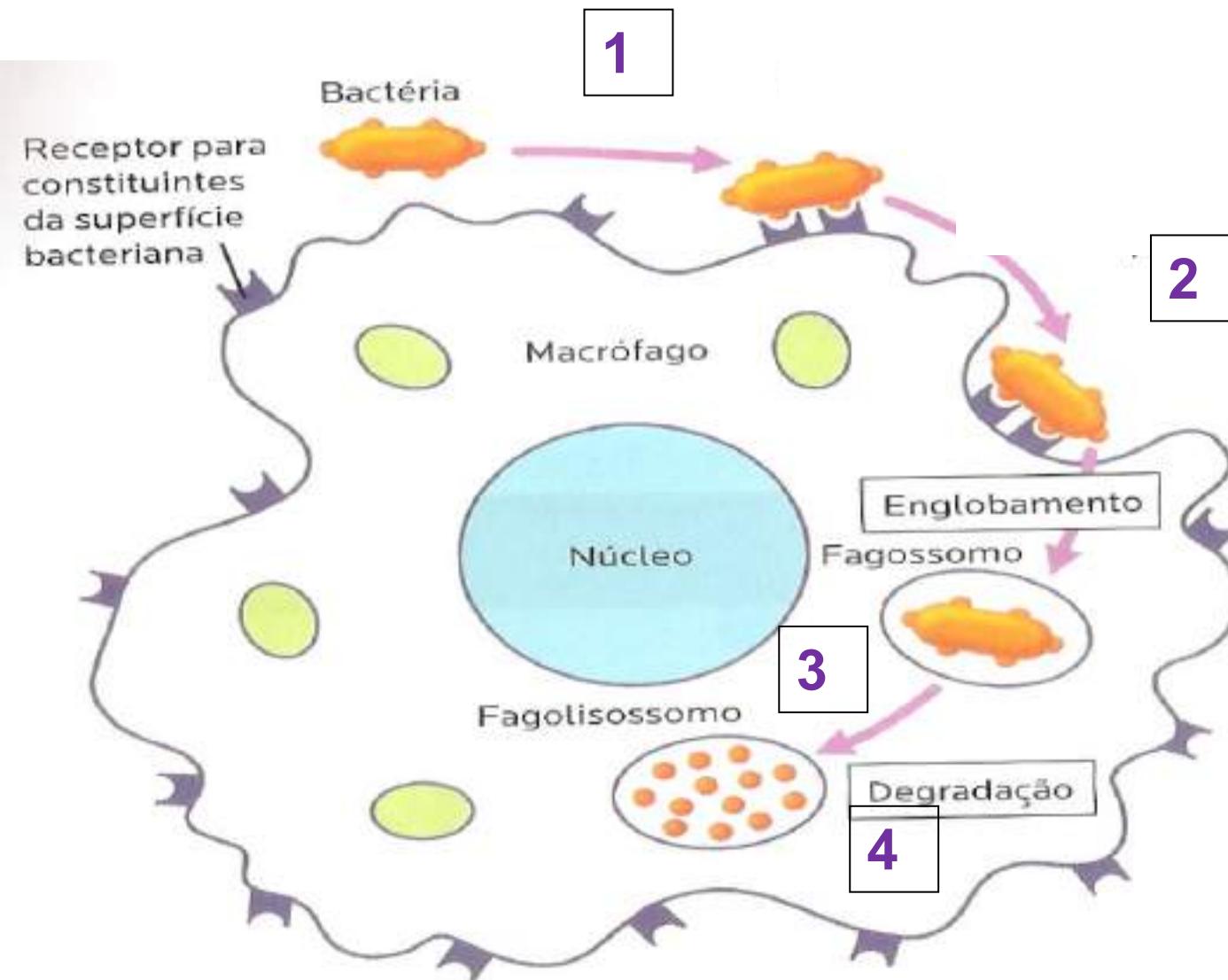
# Questão

- Como as interações entre patógeno e células da resposta imune inata ativam a resposta inflamatória, envolvendo a migração de células até o ponto de infecção?

# Fagócitos

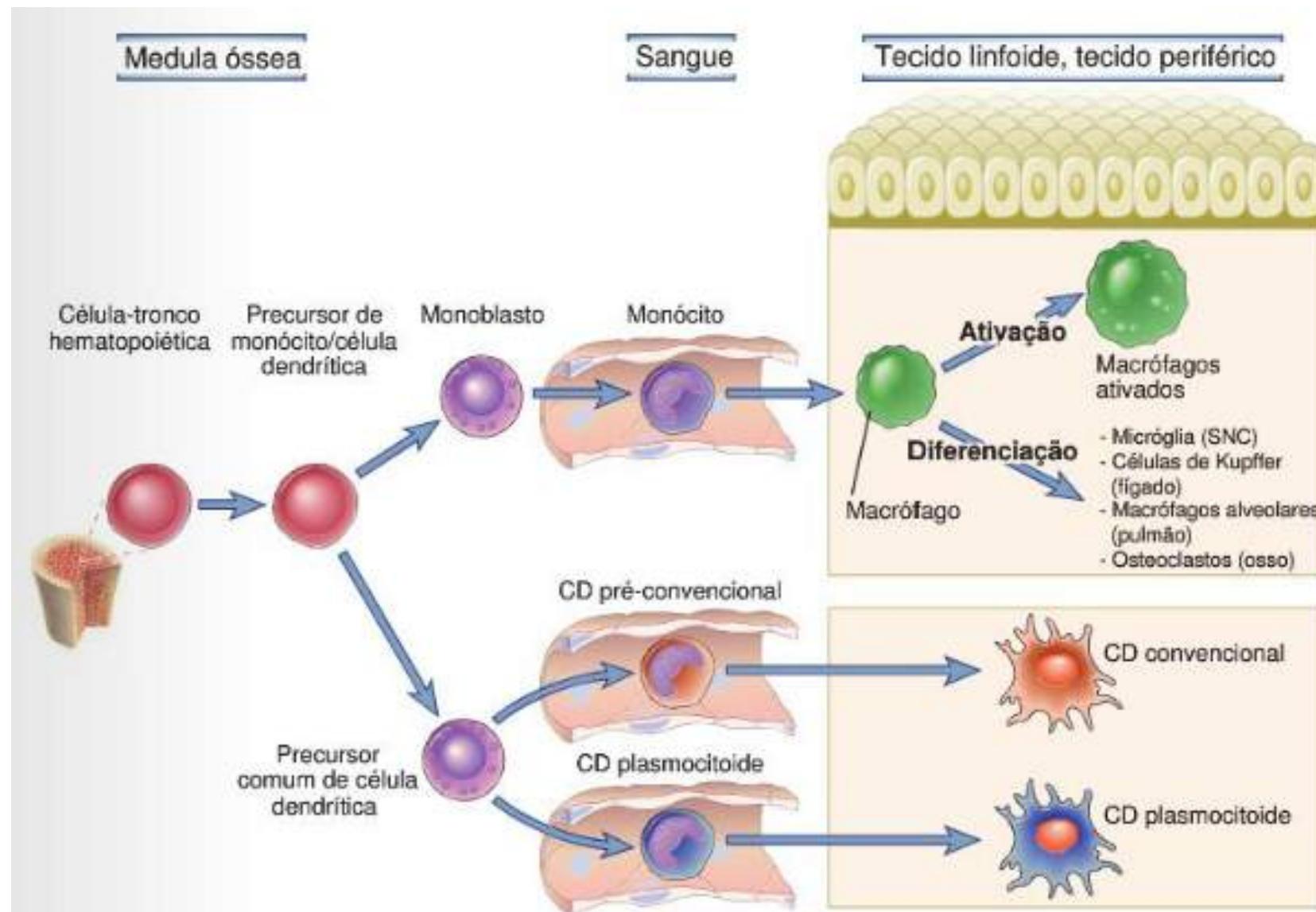
- Células com função fagocitária especializada, principalmente macrófagos e neutrófilos, primeira linha de defesa contra micro-organismos que rompem as barreiras epiteliais.
- Macrófagos e neutrófilos envolvem as partículas estranhas por pseudópodes (englobamento).
- Fusão dos lisosomos ao fagossomo (Fagolisossomo).
- Composição enzimática: lisozima, colagenase, elastase, etc.
- Ocorre a degradação do patógeno.

# Fagocitose

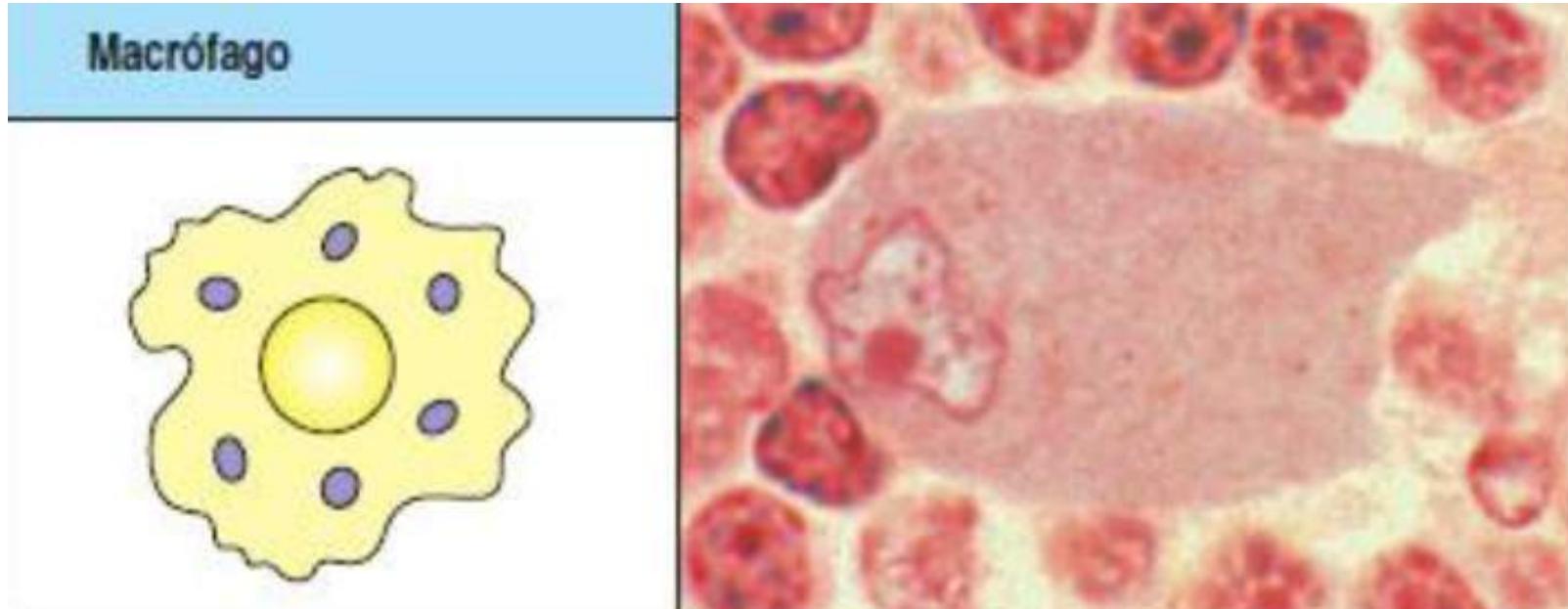


- 1 – Reconhecimento dos PAMPs pelos RRP
- 2 – Englobamento do patógeno
- 3 – Fusão dos lisossomos contendo enzimas digestivas
- 4 – Degradação do patógeno

# Fagócitos



# Macrófago



## Funções:

- Fagocitose e ativação de mecanismos bactericidas.
- Secreção de citocinas ativadoras.
- Apresentação de抗ígenos.

Nomes especiais:

Micróglia (SNC), células Kupffer (fígado), macrófagos alveolares (vias aéreas), osteoblastos (tecido ósseo)

# Destrução dos micro-organismos pelos Macrófagos

1 – Reconhecimento (PAMPs – RPPs) ou opsonização (Receptores de C3b e Ac)

2 - Englobamento

3 – Fusão de fagossomo com lisossomo

4 – Produção de NO e ROS

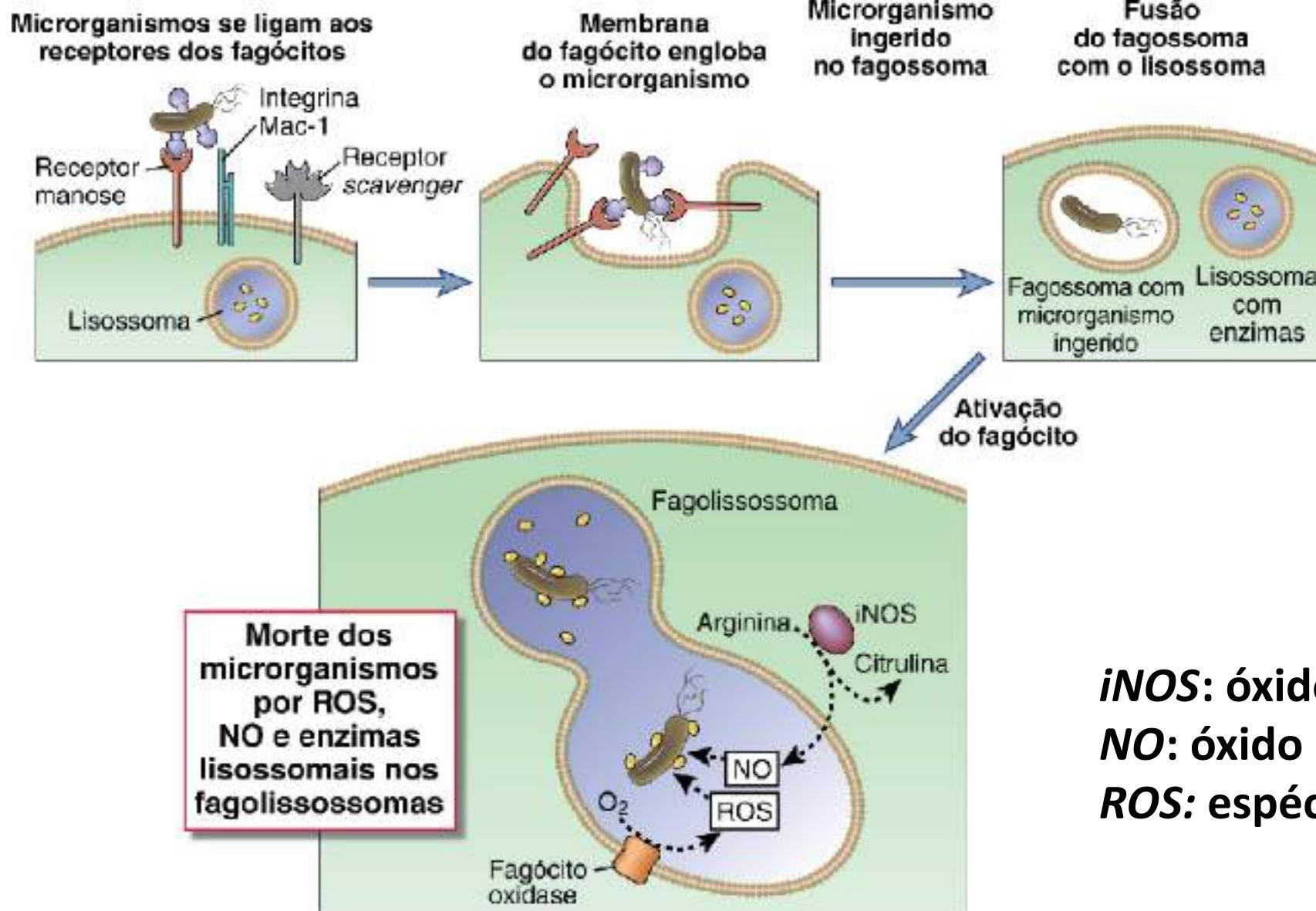


**iNOS:** óxido nítrico sintase induzida;

**NO:** óxido nítrico;

**ROS:** espécies reativas de oxigênio

# Destrução dos micro-organismos pelos Macrófagos



**iNOS: óxido nítrico sintase induzida;**  
**NO: óxido nítrico;**  
**ROS: espécies reativas de oxigênio**

# Questão

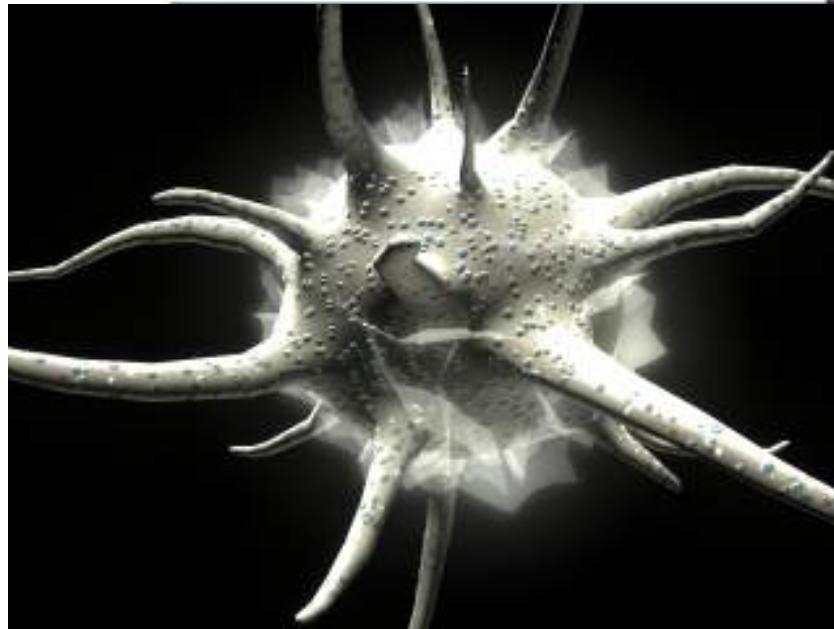
- Como os fagócitos (ex: macrófagos) eliminam os micro-organismos invasores?

Descreva a morte e ao processamento dos micro-organismos.

# Células Dendríticas (CD)

- Encontradas principalmente nos tecidos periféricos,
- Detecta micro-organismos invasores e são apresentadora de antígenos (**APC**).
- Possuem diferentes TLRs e outros receptores, sendo os mais versáteis sensores de PAMPs e DAMPs dentre todos os tipos celulares no corpo.
- São as únicas capazes de disparar e direcionar as respostas imunes adaptativas mediadas por célula T.

# Células dendrítica

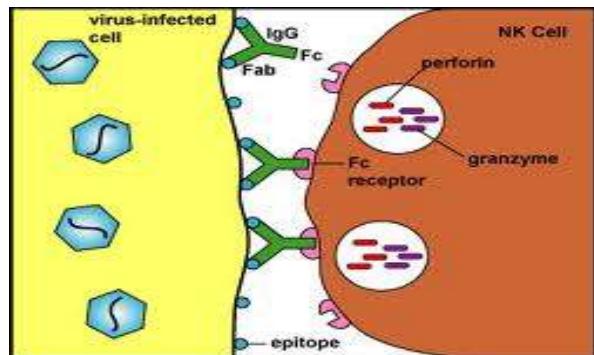


Funções:  
Captura de  
antígeno na  
periferia.  
Apresentação  
de antígeno

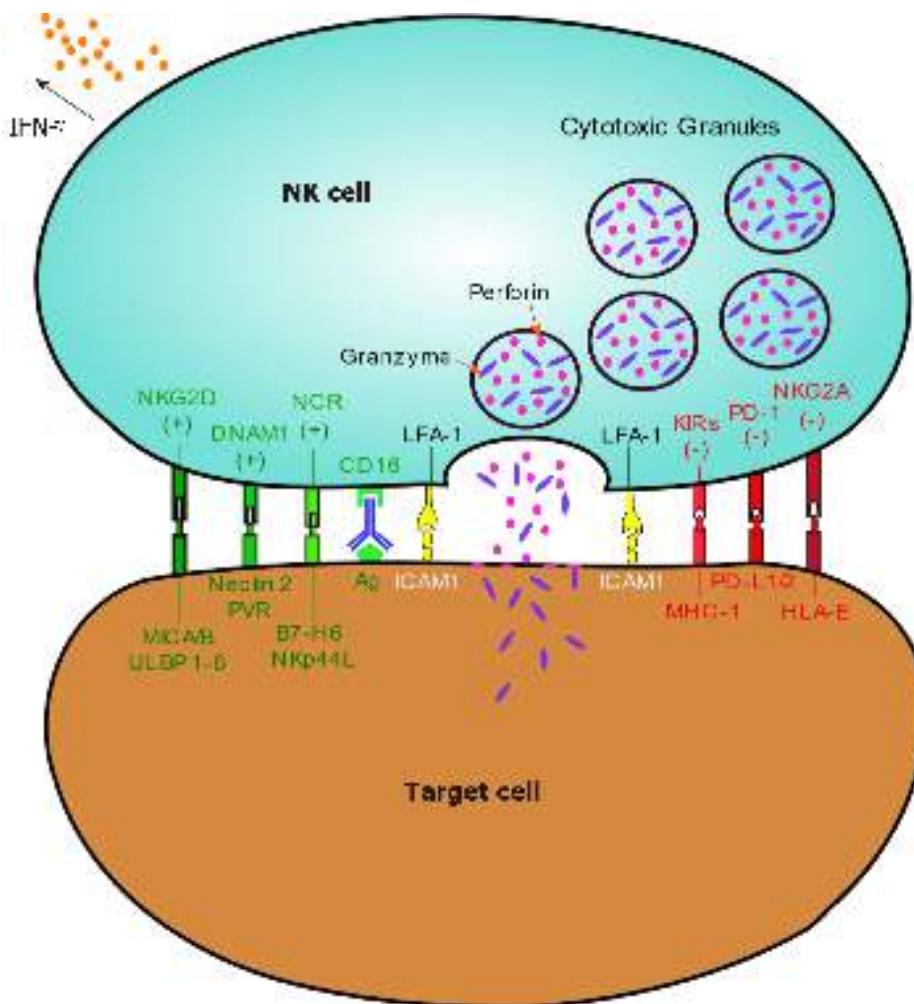
# Células Natural Killer (NK)

- O termo Natural Killer deriva do fato de que sua principal função é a morte das **células infectadas ou lesionada**.
- **Ativada pela IL-12 (também a 15), inibida pelo MHC do tipo I.**
- Produzem IFN- $\gamma$ , que ativa macrófagos para destruírem micro-organismos fagocitados.
- Quando NK são ativadas, liberam grânulos por exocitose nas células-alvo.
- Libera **perforina** que facilita a entrada de **granzimas** para o citosol das células-alvo (apoptose).

# Células NK (Natural Killer)



Ativadores: CD16  
e CD56



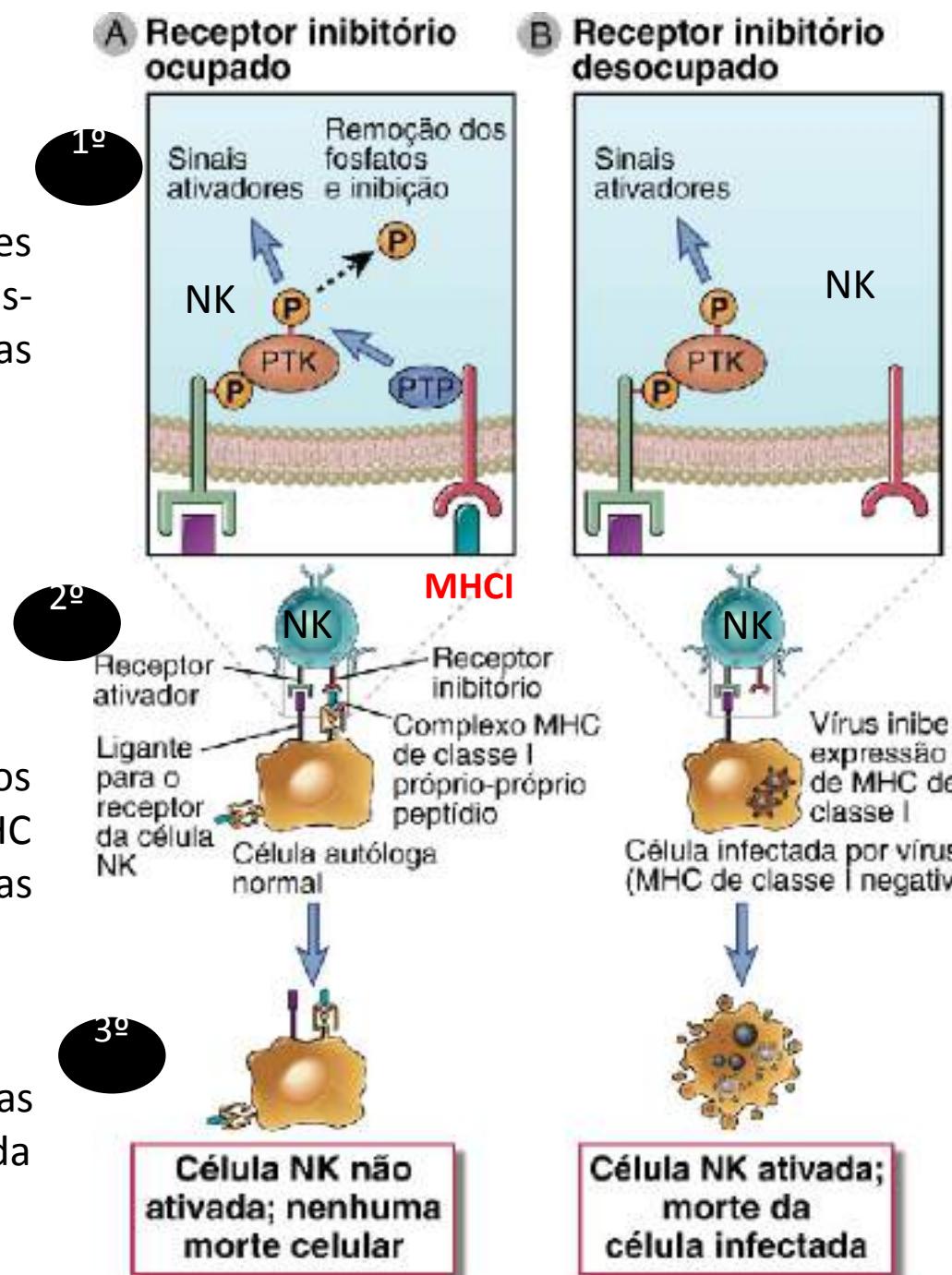
Inibidores: KIRs  
Associados com  
MHC-1  
Principalmente

# Células Natural Killer (NK)

- Os receptores ativadores reconhecem ligantes nas células infectadas, danificadas, estressadas ou tumorais que precisam ser eliminados.
- Os receptores inibitórios reconhecem células normais saudáveis, que necessitam ser preservadas.

# PRÓPRIO

1º Os receptores ativadores reconhecem ligantes nas células-alvo, ativam Proteínas tirosinoquinases (PTKs) .



# ALTERADO

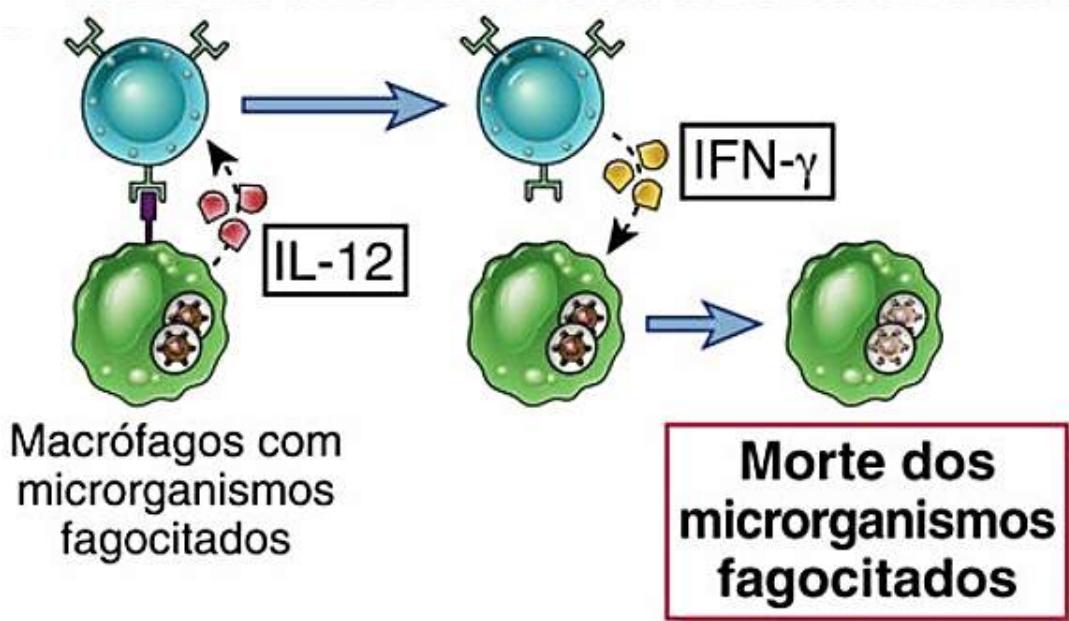
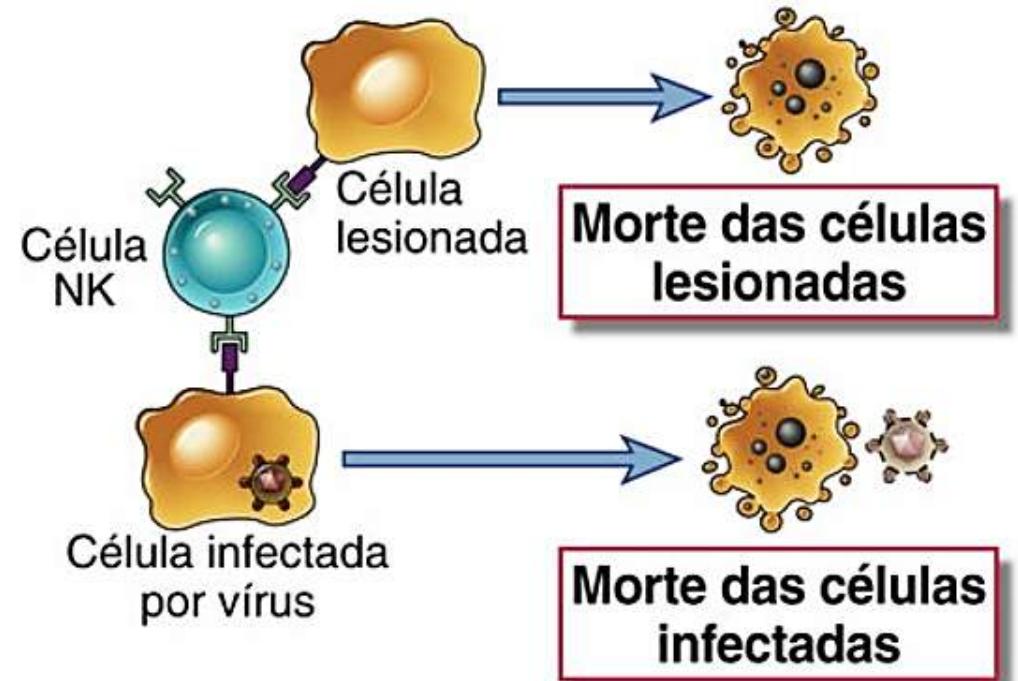
4º uma infecção por vírus ou outro estresse inibe a expressão do MHC I nas células infectadas e induz a expressão de ligantes ativadores

5º O receptor inibidor da célula NK não é ocupado e o receptor ativador age para desencadear respostas das células NK.

6º As NK matam as células alteradas que não expressam MHC da classe I.

# Células NK

As NK respondem à IL-12 produzida pelos macrófagos secretando IFN- $\gamma$ , que ativa macrófagos para matarem os microrganismos fagocitados.



# Questão

- As células NK são linfócitos inatos (ILCs) do grupo I que respondem rapidamente aos desafios patológicos. São conhecidas por eliminar células infectadas por vírus e controlar os primeiros sinais de câncer. Também se relacionam com outras células do sistema de defesa, ativando-as.
- Como as NK distinguem uma célula própria saudável de uma célula alterada?
- Como as NK ativam a destruição de patógenos pelos macrófagos?

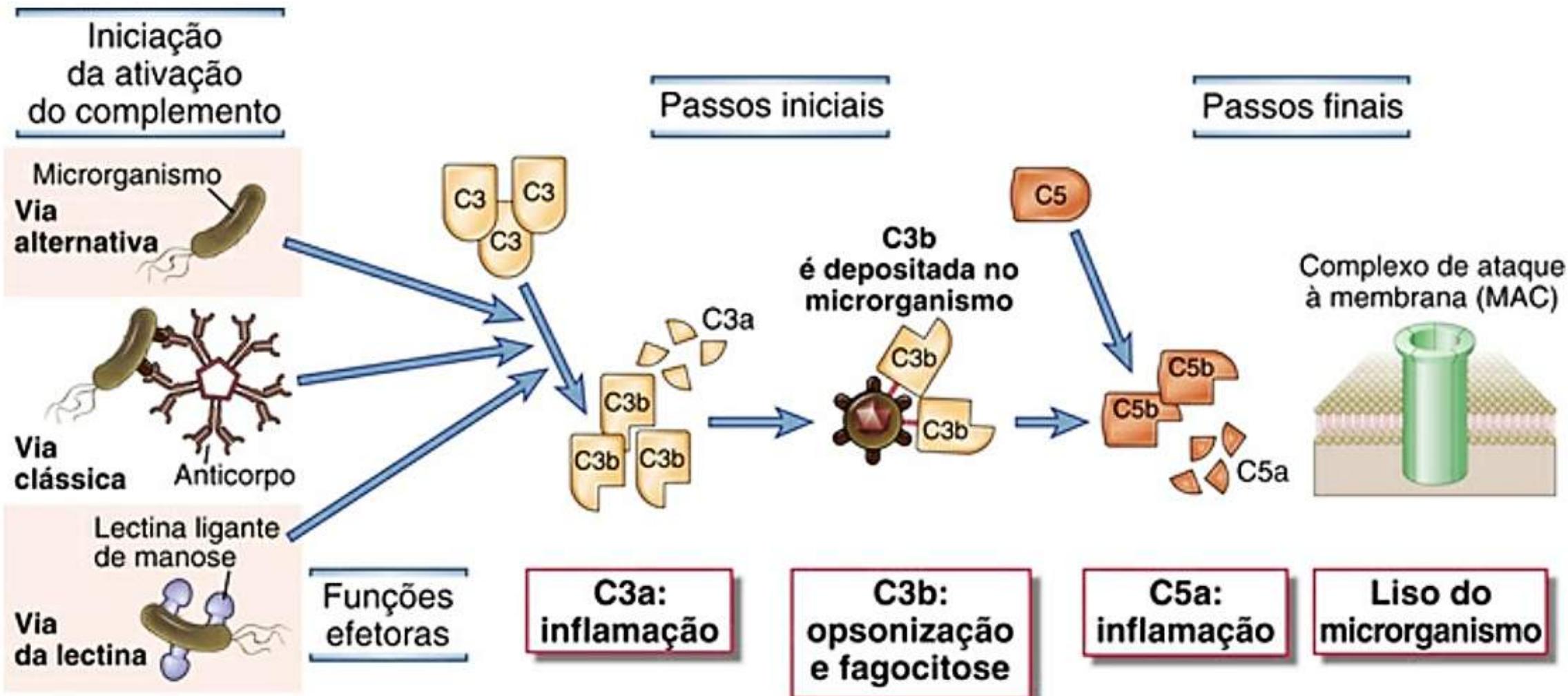
# **Componentes protéicos da RII**

- **Sistema complemento:**
- Conjunto de proteínas produzidas por diversos tipos celulares (hepatócitos, macrófagos, células epitelio intestino). Encontradas no plasma e tecidos conjuntivos.
- As proteínas do complemento que recebem a letra C são inativas. Quando são transformadas em produtos são conhecidas como a e b (minúscula)

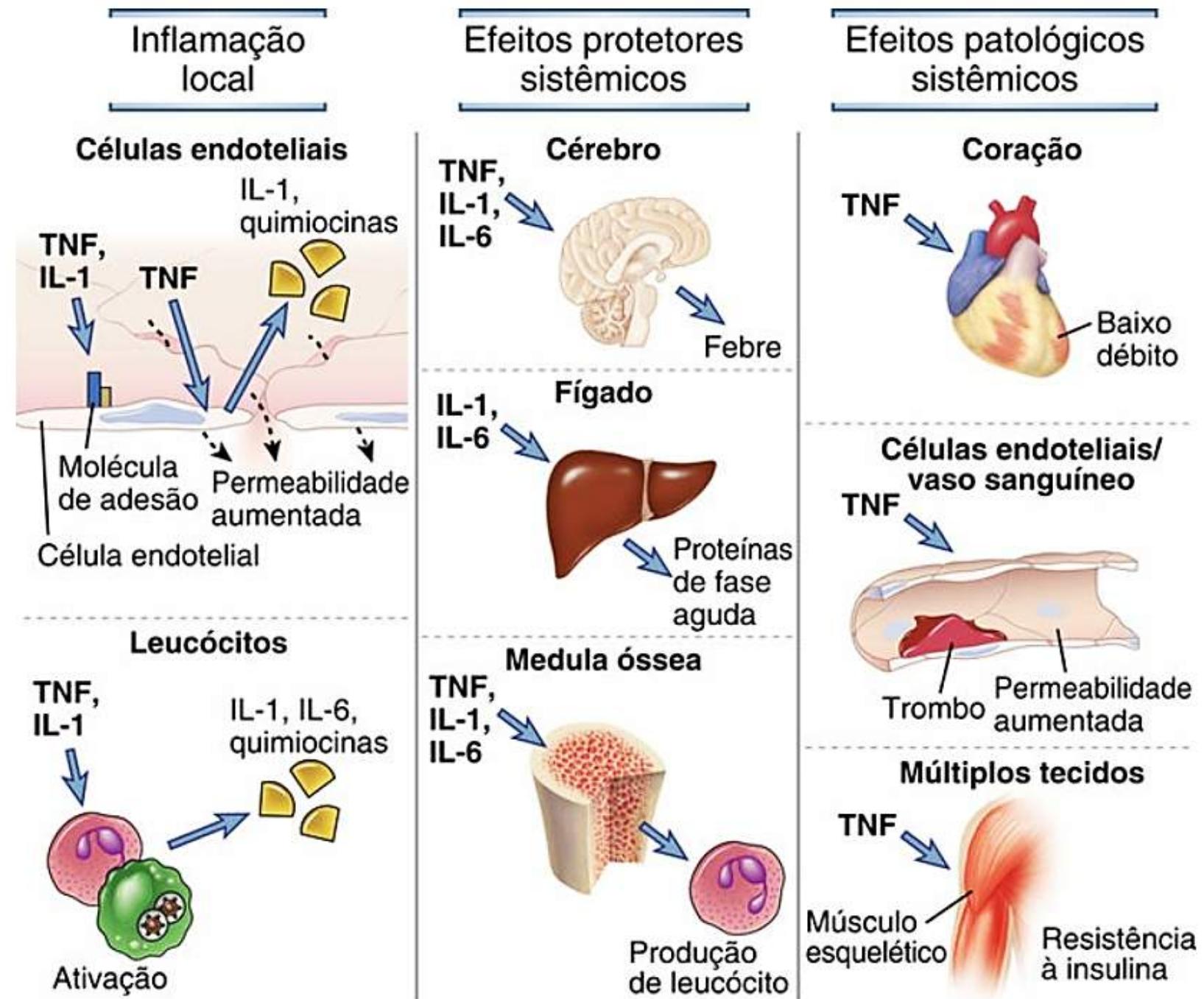
# Componentes protéicos da RII

- **Sistema complemento:**
- Pode ser ativado por três vias diferentes: Via clássica, via alternativa e via da lecitina.
- Todas as vias resultam na ativação de C5 e da via líctica.

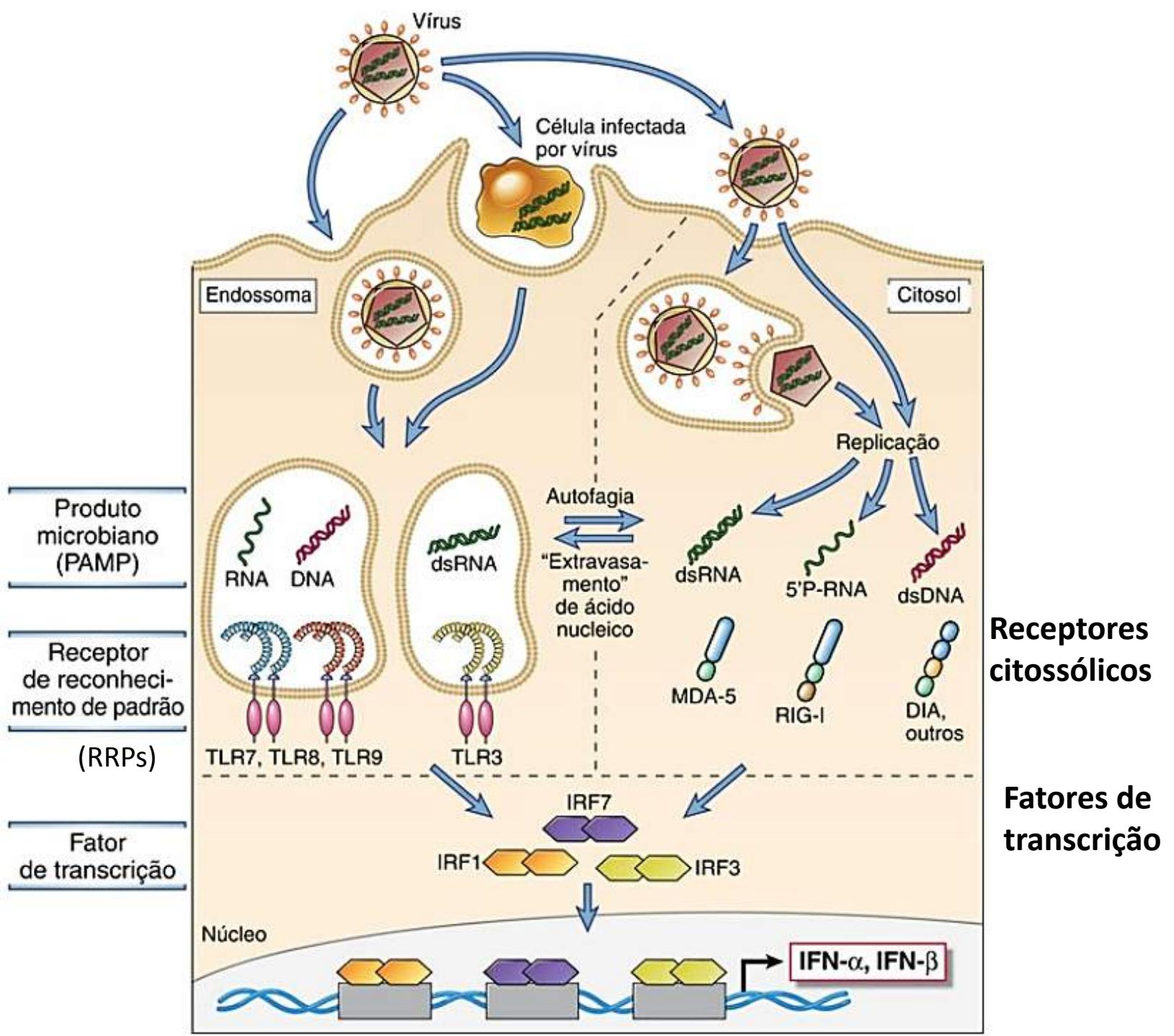
# RECONHECIMENTO SOLÚVEL E MOLÉCULAS EFETORAS DA IMUNIDADE INATA



# RESPOSTA INFLAMATÓRIA



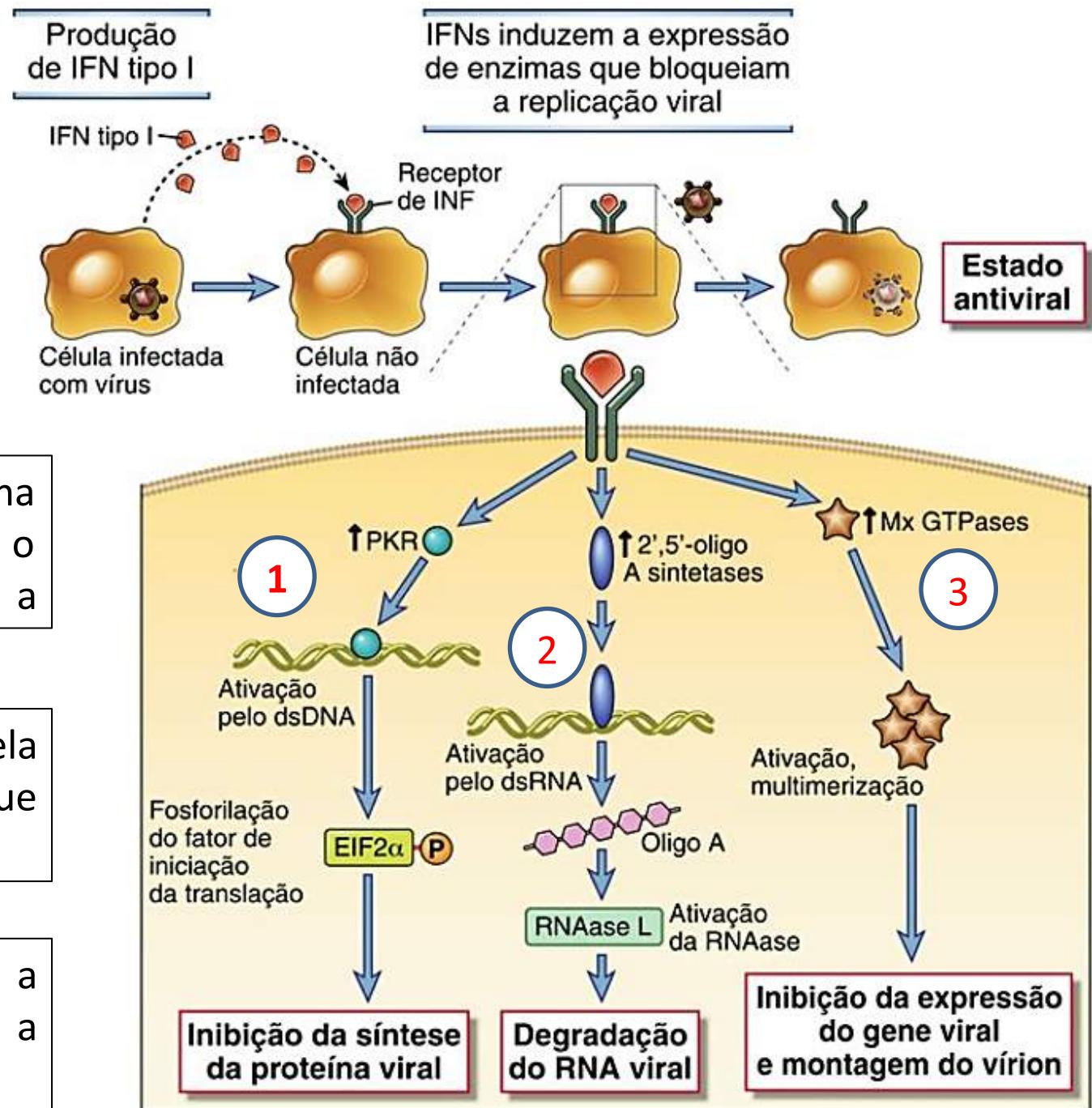
# RESPOSTA ANTIVIRAL



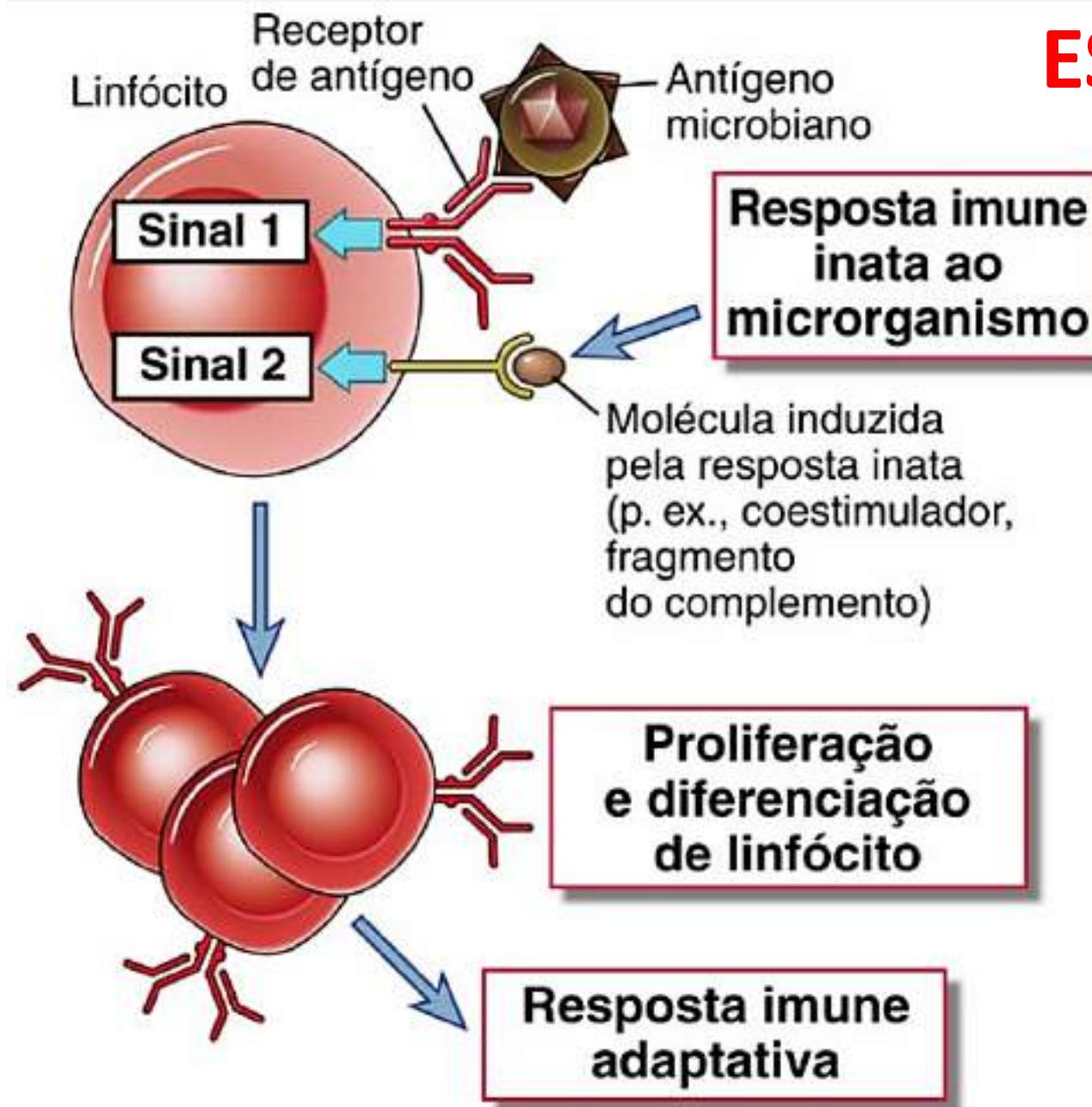
# RESPOSTA ANTIVIRAL

A ligação do interferon (INF) no seu receptor promove:

- 1) Aumento Proteinoquinases serina/treonina (PKR) ativadas por RNA de dupla fita, fosforila o fator de transcrição EIFα que bloqueia a transcrição viral
- 2) Aumento da 2',5' oligoadenilato sintetase, pela dsRNA, libera oligo A que ativa a RNase L, que degrada o RNA viral
- 3) Aumento o Mx GTPase que ativa a multimerização das partículas virais e inibe a expressão de gene viral e montagem do virion



# ESTÍMULO DA IMUNIDADE ADAPTATIVA



Dois sinais para ativação dos linfócitos:

- 1º Ligação ao receptor do antígeno
- 2º ligação da molécula induzida pela resposta inata

# Questão

- A PCR é uma pentraxina produzida pelo fígado em resposta a trauma, inflamação e infecções, que se liga ao tecido danificado, a antígenos nucleares e a certos patógenos. A PCR pertence ao sistema imune inato, atuando como a IgG na ativação do complemento pela via clássica (C1q) e na opsonização de vários patógenos. Diferente da IgG que reconhece epítopos抗igenicos específicos, a PCR distingue moléculas próprias de estranhas e alteradas. Acredita-se que a PCR atue na vigilância contra células alteradas e certos patógenos, fornecendo defesa precoce e ativando a produção de citocinas pró-inflamatório e ativação do sistema imune adaptativo.
- Qual a classe de moléculas pertence a PCR? Qual a sua função na resposta imune inata?
- Relacione a PCR com a ativação do complemento, com o aumento na capacidade de fagocitose, com a atuação pro-inflamatória e a destruição do patógeno?
- Como a interação de receptores e moléculas estranhas ativam a resposta inflamatória?

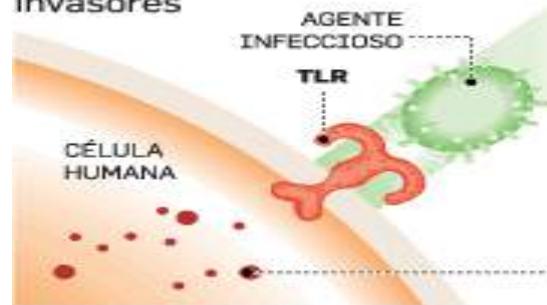
# Nobel medicina e Fisiologia 2011

Americano Bruce A. Beutler, o francês Jules A. Hoffmann e o canadense Ralph M. Steinman

## As descobertas premiadas

### Sistema imunológico inato

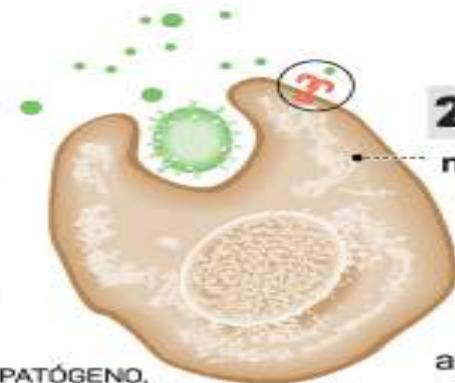
Resposta rápida às infecções, mas não 'memoriza' quem são os invasores



### Como funciona

- 1 Pesquisadores descobriram um grupo de receptores chamados de TLR. Eles funcionam como sensores que reconhecem a presença de agentes infecciosos

QUANDO O TLR RECONHECE UM PATÓGENO, A CÉLULA LIBERA **CITOCINAS** E INICIA UM PROCESSO INFLAMATÓRIO



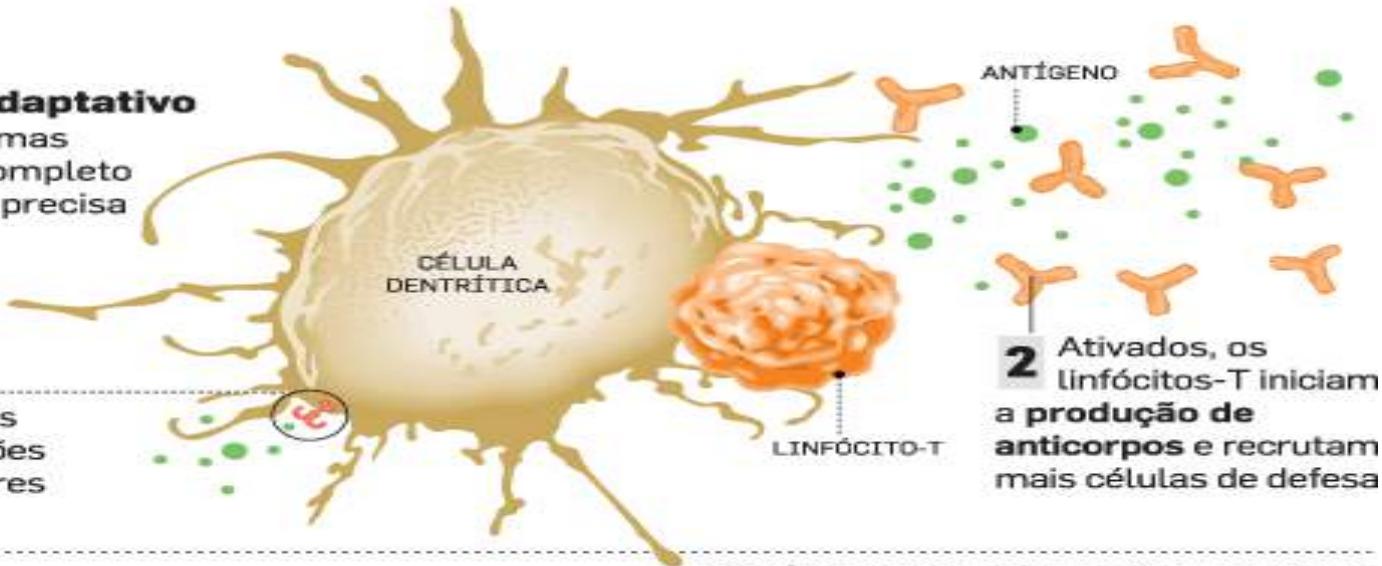
- 2 O TLR está presente nos **macrófagos**, que, ao reconhecer os padrões moleculares dos microrganismos invasores, começam a devorá-los

### Sistema imunológico adaptativo

Funciona mais lentamente, mas combate as infecções por completo e memoriza as "armas" que precisa usar para vencer a doença

### Como funciona

- 1 As células dendríticas reconhecem agentes infecciosos (**por meio dos receptores TLR**) e ativam os linfócitos-T com as informações obtidas ao devorar os invasores



- 2 Ativados, os linfócitos-T iniciam a produção de **anticorpos** e recrutam mais células de defesa