

IMUNIDADE INATA

Prof. Uderlei

Introdução

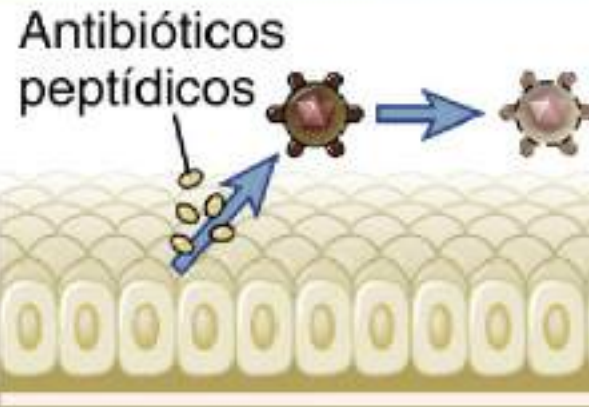
- Quando as barreiras são rompidas, a resposta inata é ativada para conter a proliferação dos micro-organismos.
- Normalmente é suficiente para eliminar a maioria dos agentes infecciosos e estimular a resposta adquirida.
- A imunidade inata inicial previne, controla ou elimina a infecção do hospedeiro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

COMPONENTES SISTEMA IMUNE INATO

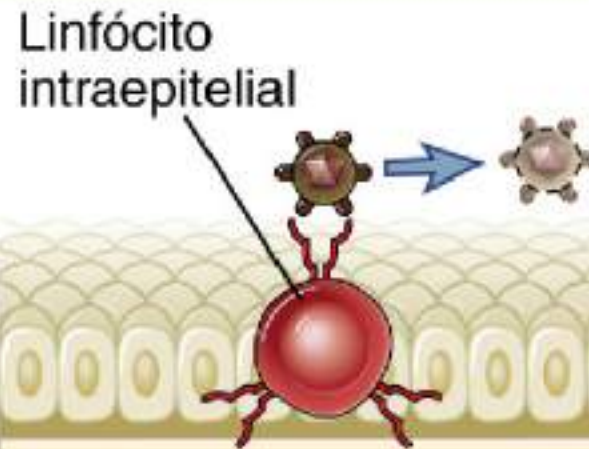
Barreira física
à infecção



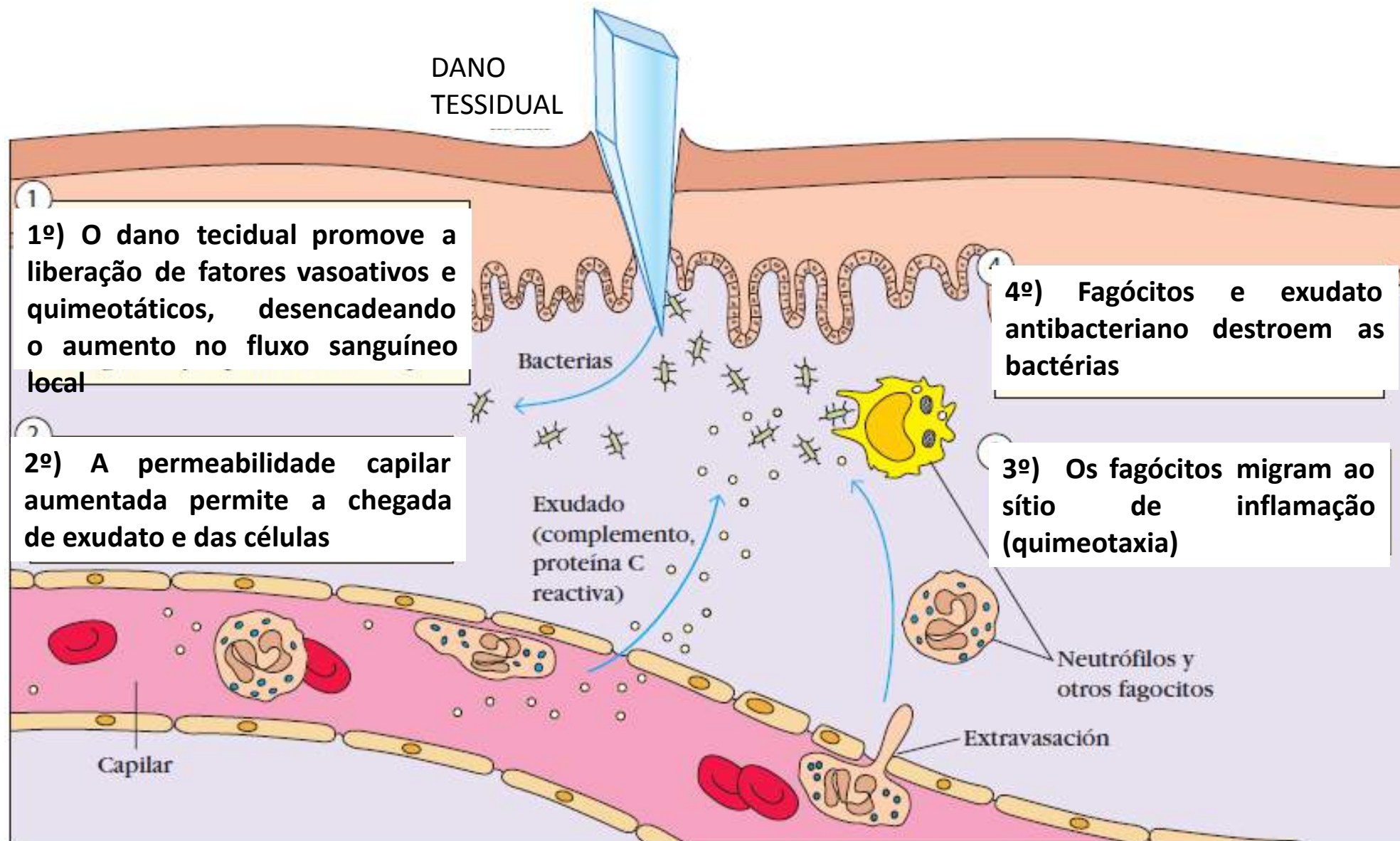
Morte dos
microrganismos por
antibióticos produzidos
localmente (defensinas
e catelicidinas)



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 saudáveis

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

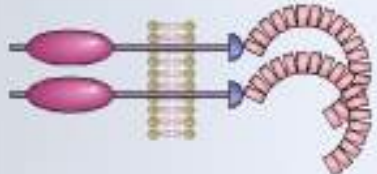





Os **PAMPs** identificam um tipo de micro-organismo

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)

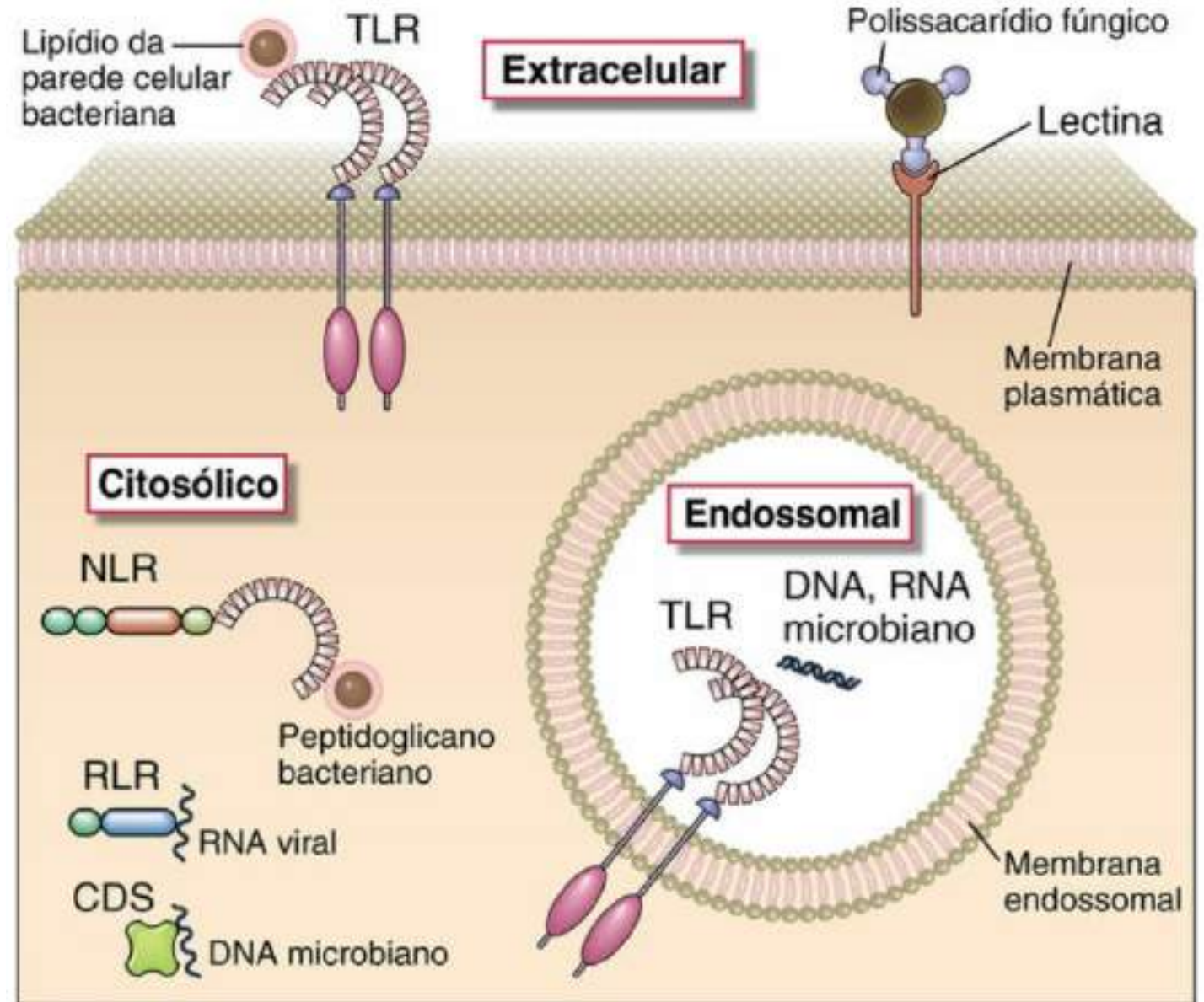
Receptores de Reconhecimento de Padrões Associados às Células	Local	Exemplos Específicos	Ligantes PAMP/DAMP
Receptores semelhantes a <i>Toll</i> (TLR) 	Membrana plasmática e membranas endossômicas das células dendríticas, fagócitos, linfócitos B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares	TLR 1-9	Diversas moléculas microbianas, incluindo LPS bacteriano e peptidoglicanos, ácidos nucleicos virais
Receptores semelhantes a NOD (NLR) 	Citoplasma de fagócitos, células epiteliais e outras células	NOD1/2 Família NALP (inflamassomos)	Peptidoglicanos da parede celular bacteriana Flagelina, dipeptídeo muramyl, LPS; cristais de urato; produtos de células danificadas
Receptores semelhantes a RIG (RLR) 	Citoplasma de fagócitos e outras células	RIG-1, MDA-5	RNA viral
Receptores similares à lectina de tipo C 	Membranas plasmáticas de fagócitos	Receptor de manose Dectina	Carboidratos da superfície microbiana com manose e frutose terminais Glucanas presentes em paredes celulares fúngicas
Receptores <i>scavenger</i> 	Membranas plasmáticas de fagócitos	CD36	Diacilglicerídeos microbianos Reconhecem LDL oxidado
Receptores <i>N</i> -Formil <i>met-leu-phe</i> 	Membrana plasmática de fagócitos	FPR e FPRL1	Peptídeos contendo resíduos <i>N</i> -formilmetionil 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 Alvéolos	Lectina ligante de manose Proteínas surfactantes SP-A e SP-D	Carboidratos com manose e frutose terminais 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

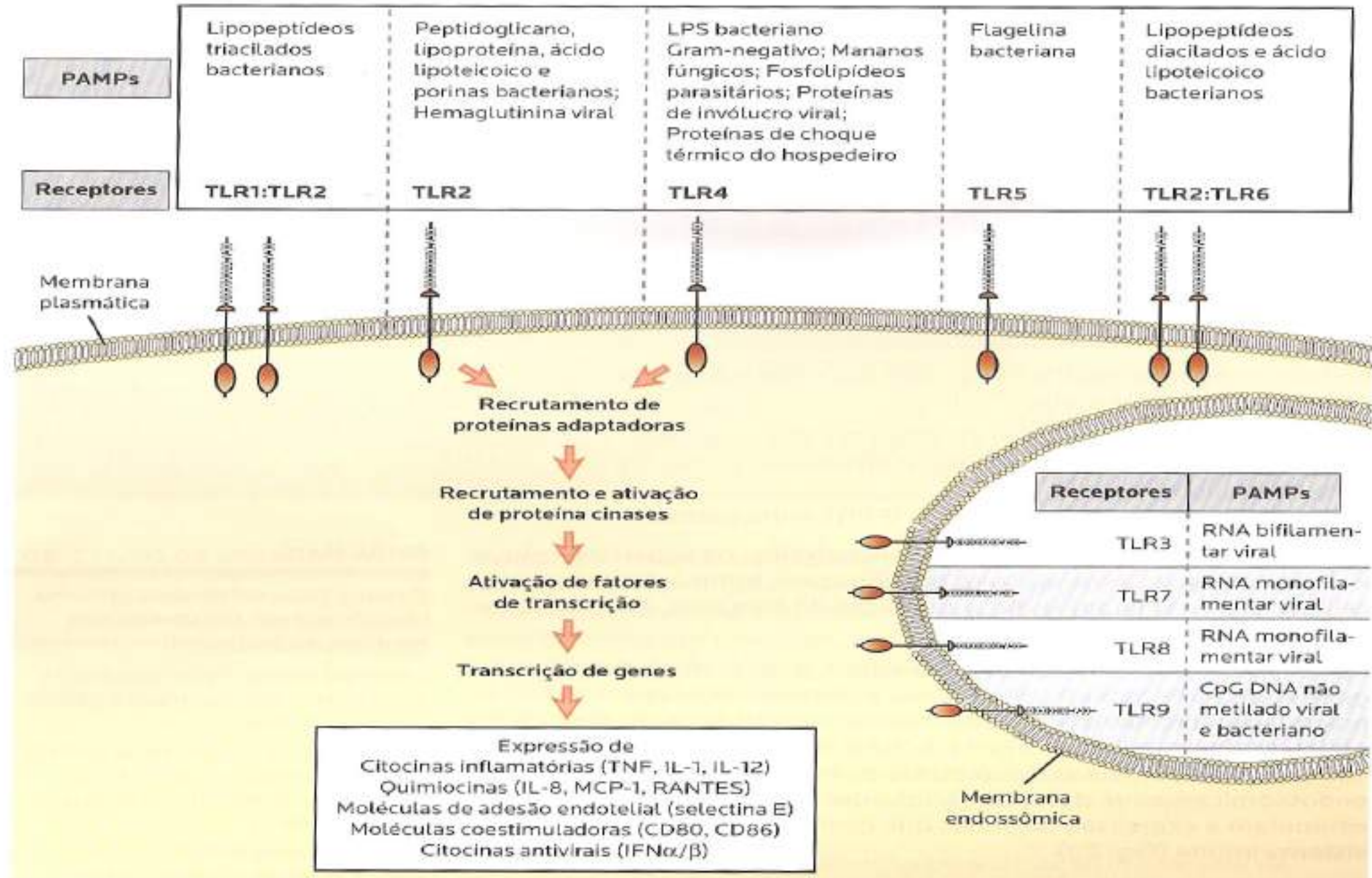


Reconhecimento imune inato pelos TLRs de mamíferos

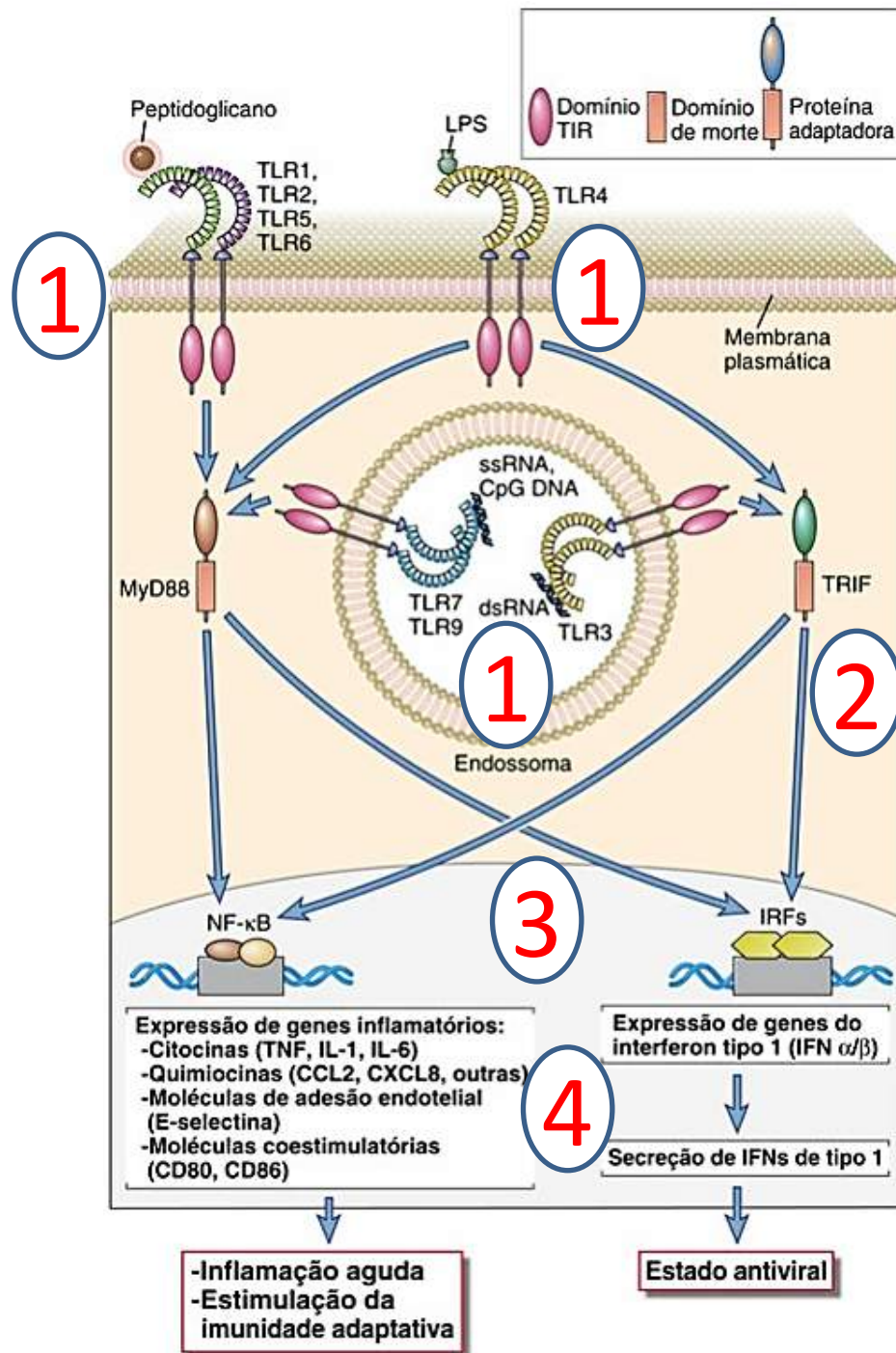
Receptor TLR	Ligante	Distribuição celular
Heterodímero TLR-1:TLR-2	Lipomananos (micobactérias) Lipoproteínas (lipopeptídeos diacil; lipopeptídeos triacil) Ácidos lipoteicoicos (bactérias gram-positivas) β-glicanos de parede celular (bactérias e fungos) Zimosano (fungos)	Monócitos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos, basófilos
Heterodímero TLR-2:TLR-6		
TLR-3	dsRNA (vírus)	Células NK
TLR-4 (mais MD-2 e CD14)	LPSs (bactérias gram-negativas) 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 (<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:

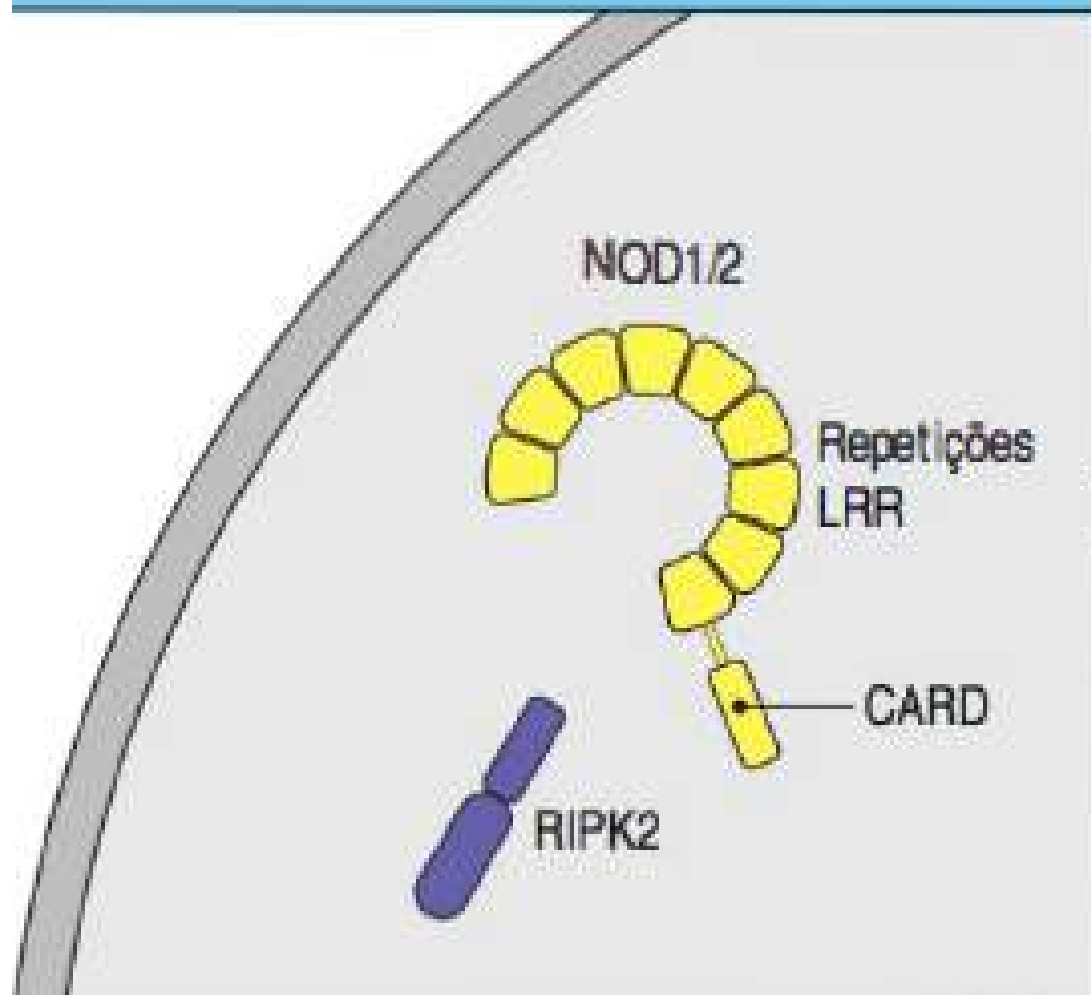
Expressos em macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, células epiteliais mucosas e células dendríticas. Localizados na superfície celular e nos endossomos.

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

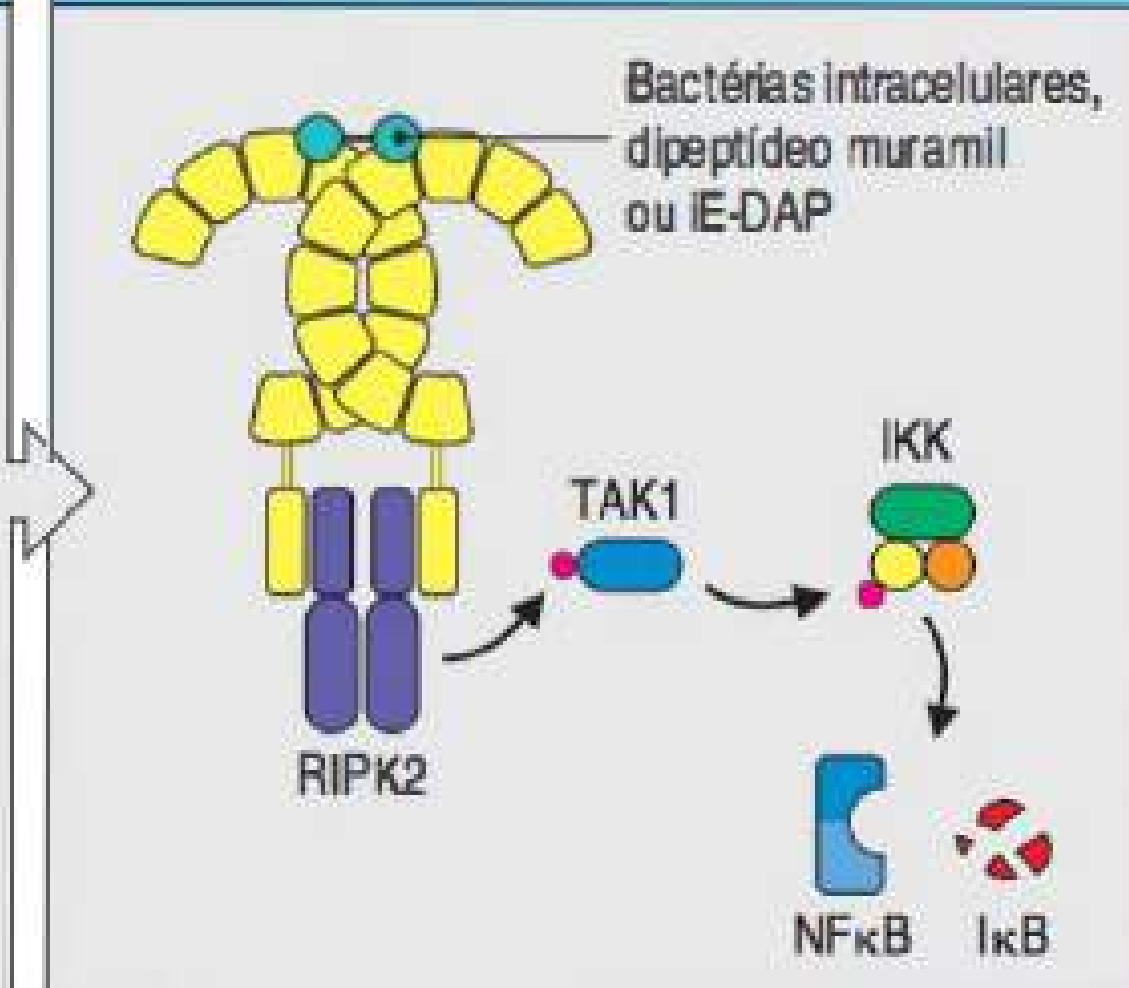
RRP - NLRs

- 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

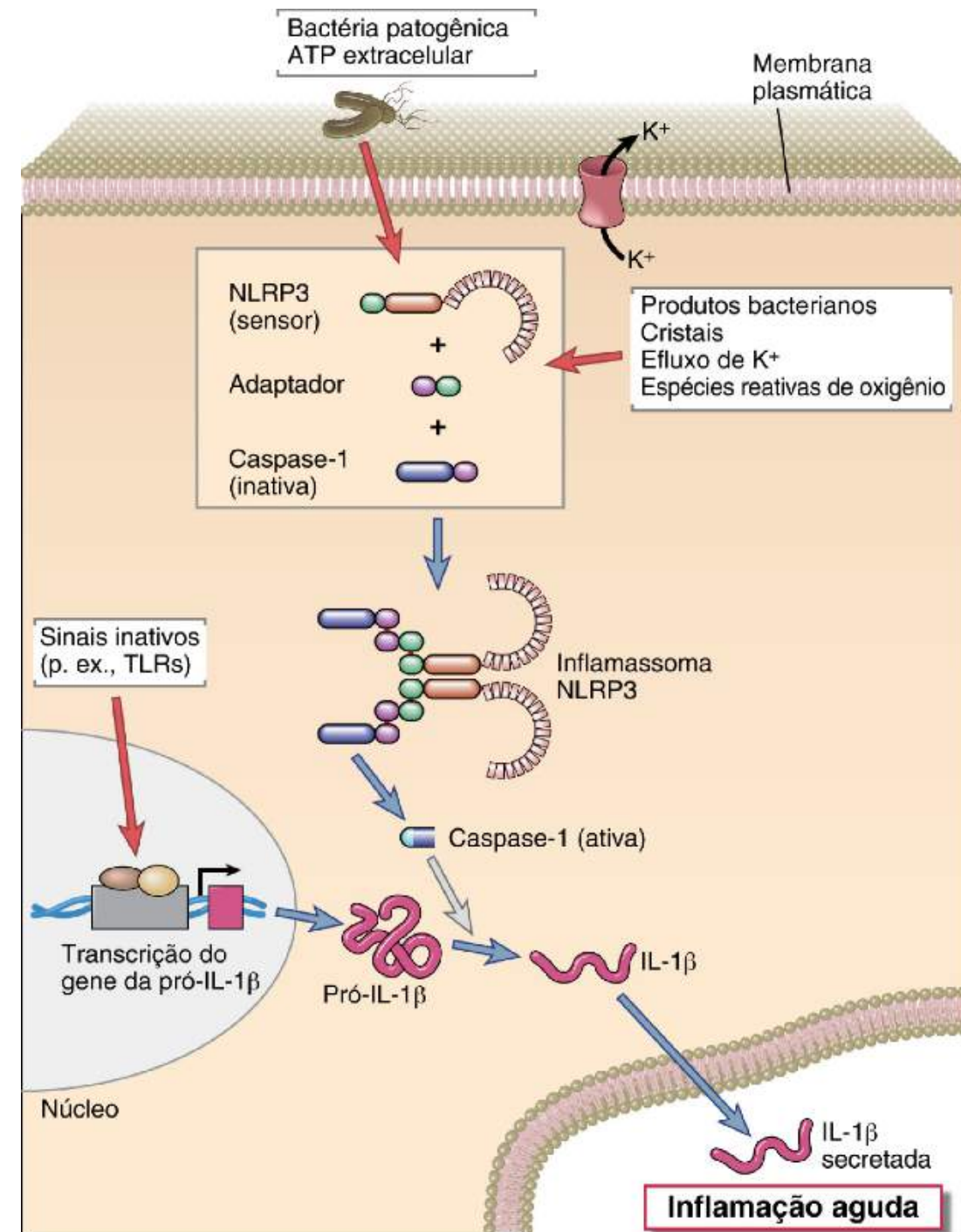


A ligação dos ligantes bacterianos às proteínas NOD induz o recrutamento de RIPK2, que ativa TAK1, levando à ativação de $\text{NF-}\kappa\text{B}$



RECEPTORES CITOSÓLICOS PARA PAMPS E DAMPS

A subfamília de NLR dos receptores do tipo NOD respondem aos PAMPs e DAMPs citosólicos com formação 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.

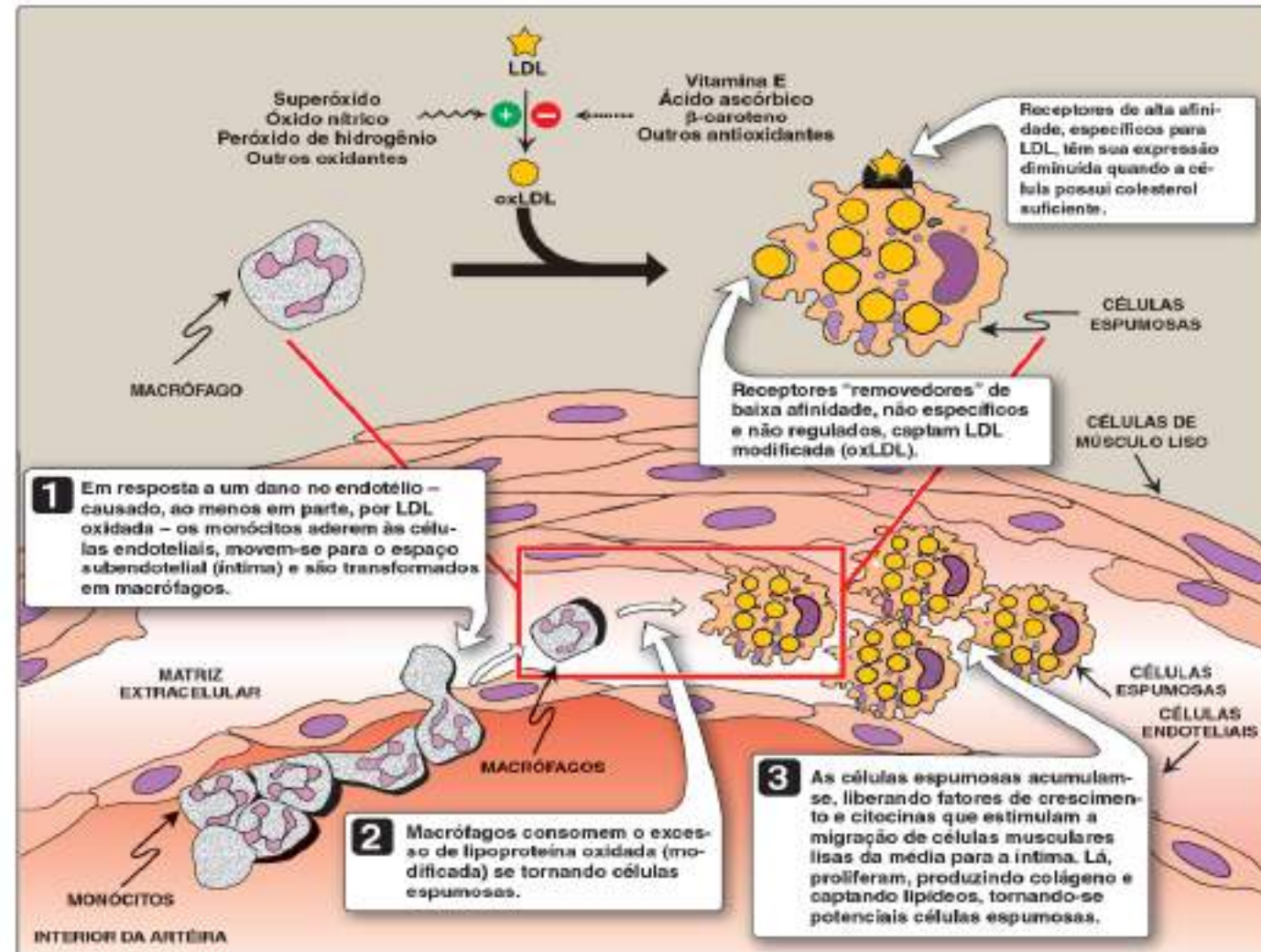
FPR: Receptor de N-Formilmetionina

- 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.

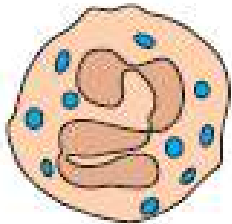
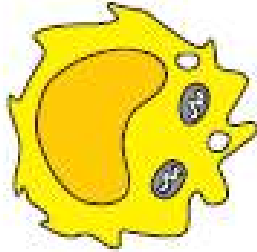
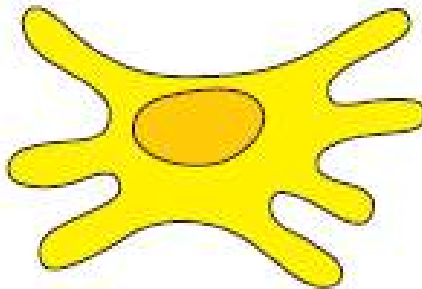
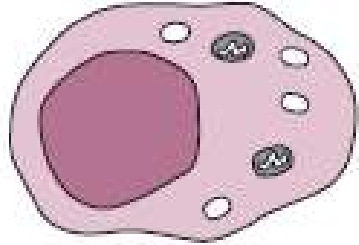


Componentes da Resposta Imune Inata (RII)

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

Sistema complemento, citocinas, colectinas (lectina 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 EROS e nitrogênio Peptídeos antimicrobianos	Fagocitose Mediadores inflamatórios Apresentação de antígenos EROS e nitrogênio Citocinas Complemento	Apresentação de antígeno Sinais coestimuladores EROS Intérferon Citocinas	Lise de células infectadas por vírus Intérferon Ativação de macrófgos

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.

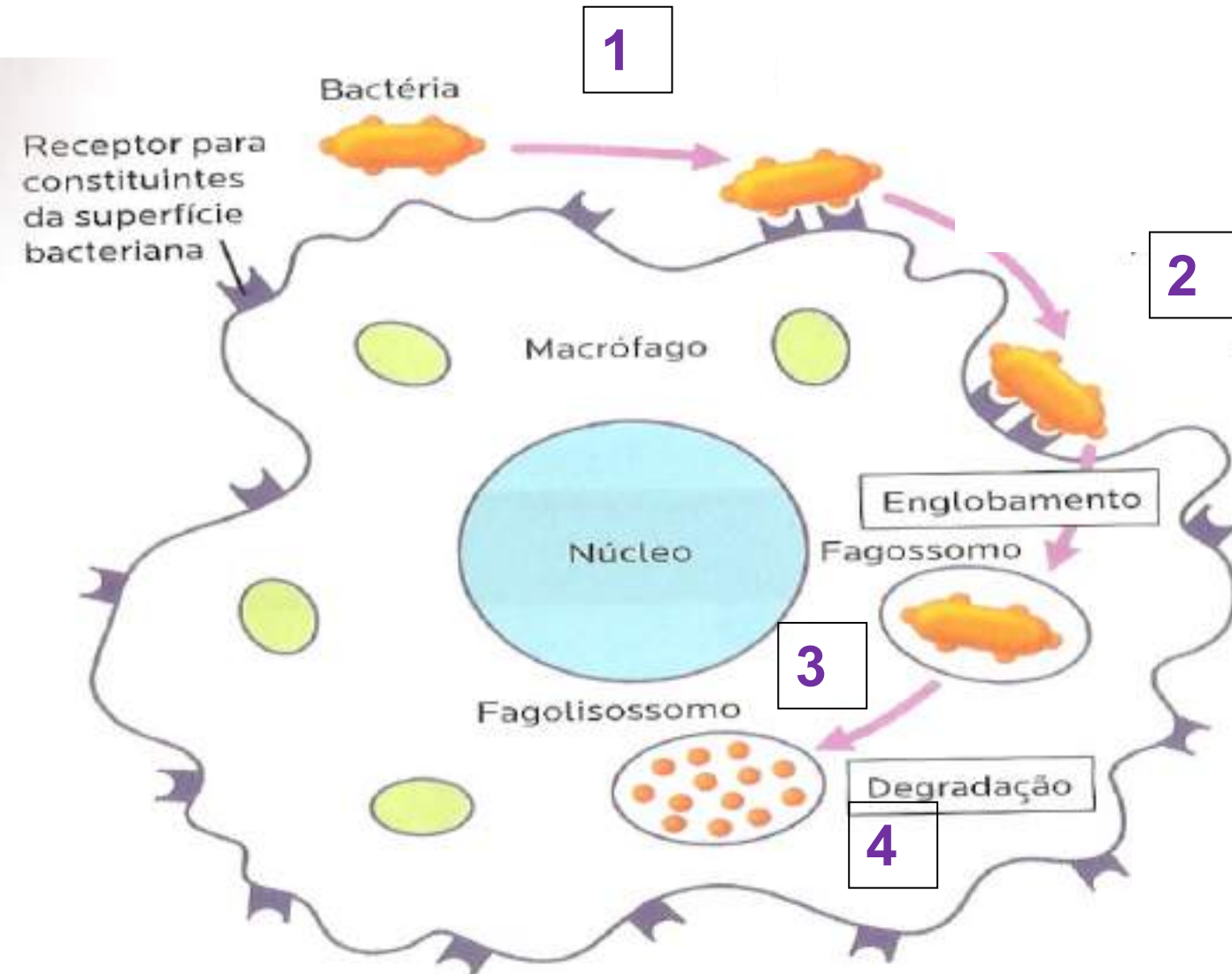
Questão

- 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



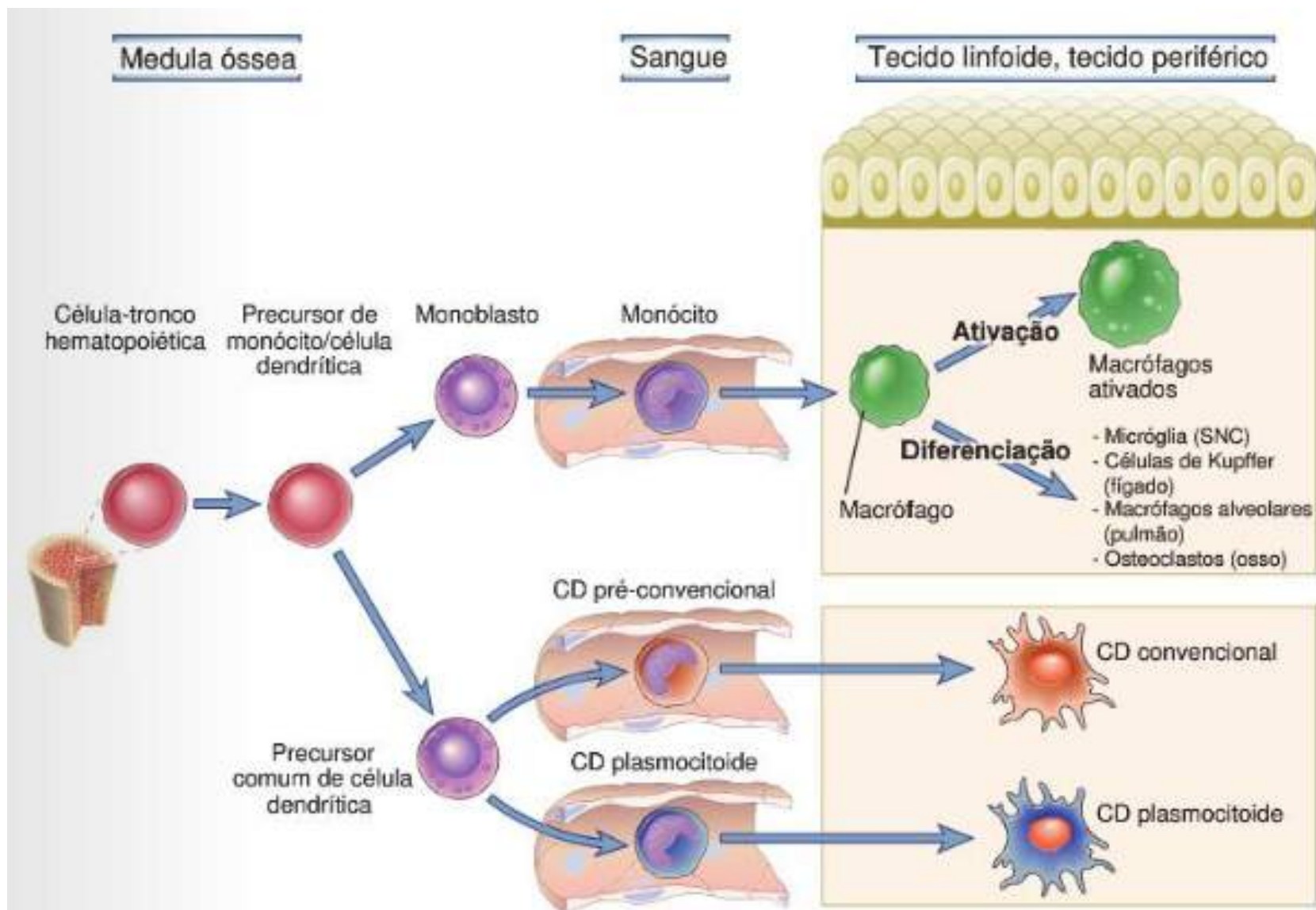
1 – Reconhecimento dos PAMPs pelos RRP

2 – Englobamento do patógeno

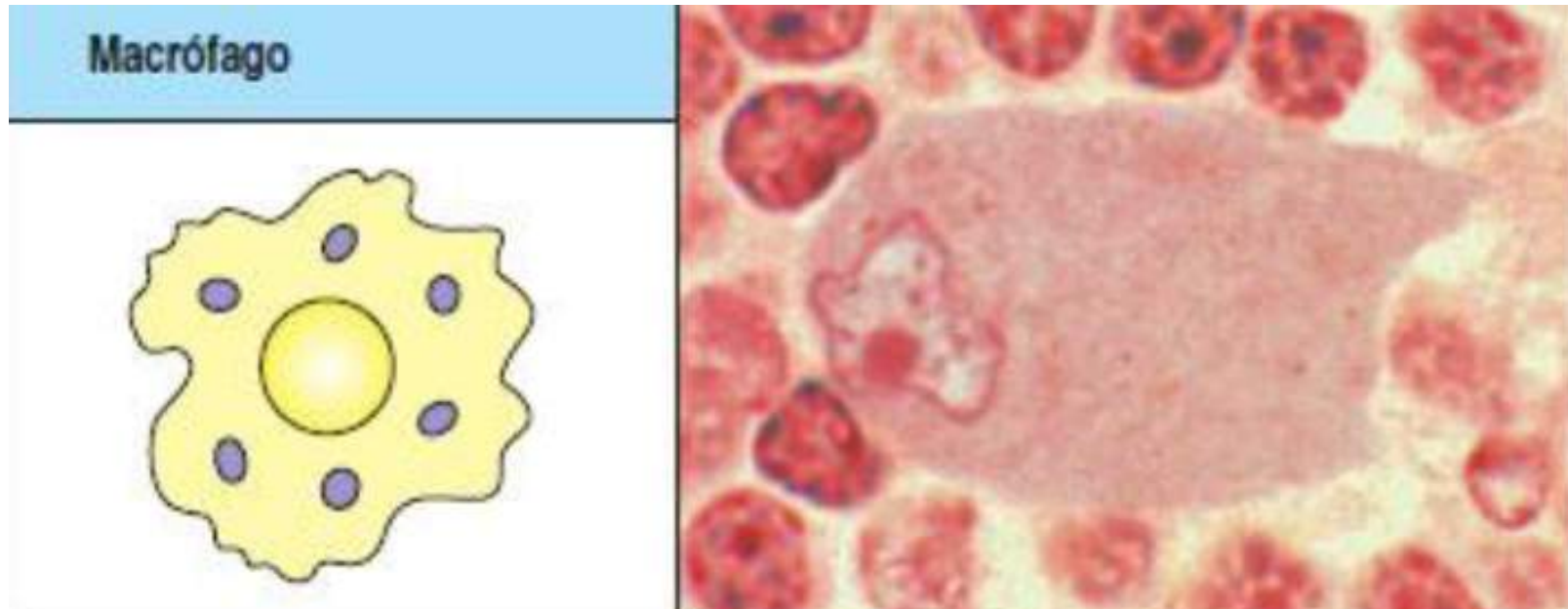
3 – Fusão dos lisossomos contendo enzimas digestivas

4 – Degradação do patógeno

Fagócitos



Macrófago



Funções:

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

Nomes especiais:

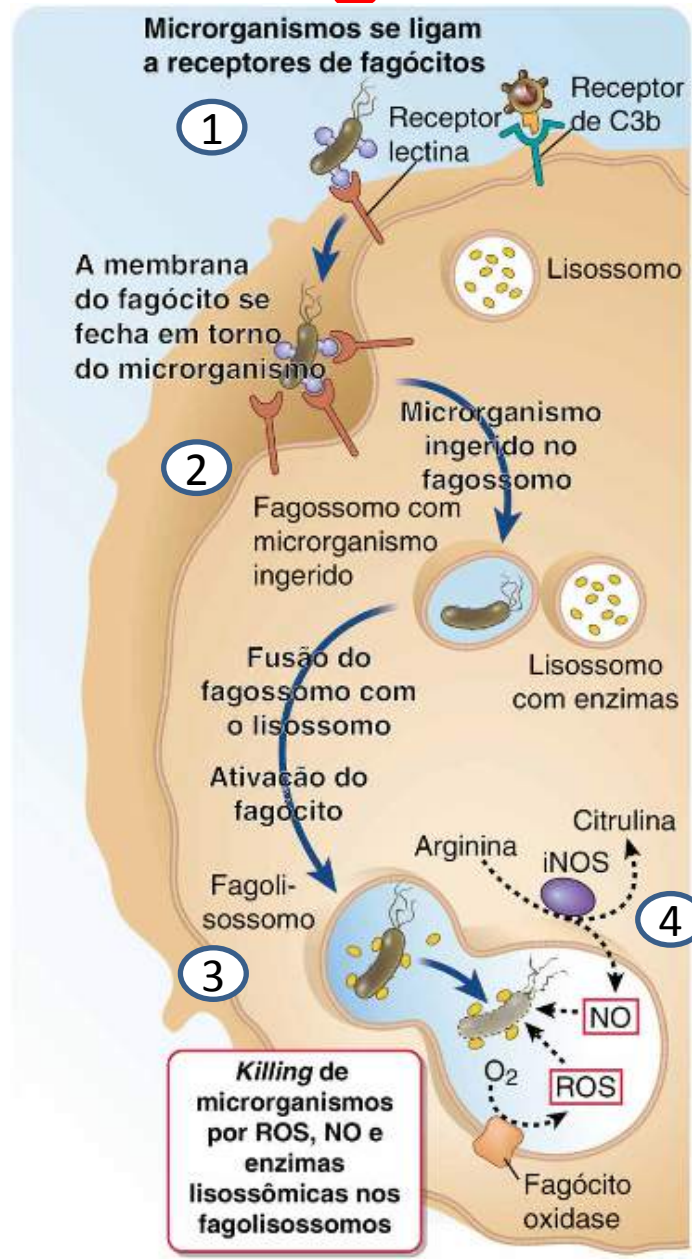
Micróglia (SNC), células Kupffer (fígado), macrófagos alveolares (vias aéreas), osteoblastos (tecido ósseo)

Destruição dos micro-organismos pelos Macrófagos

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

2 - Englobamento

3 – Fusão de fagossomo com lisossomo



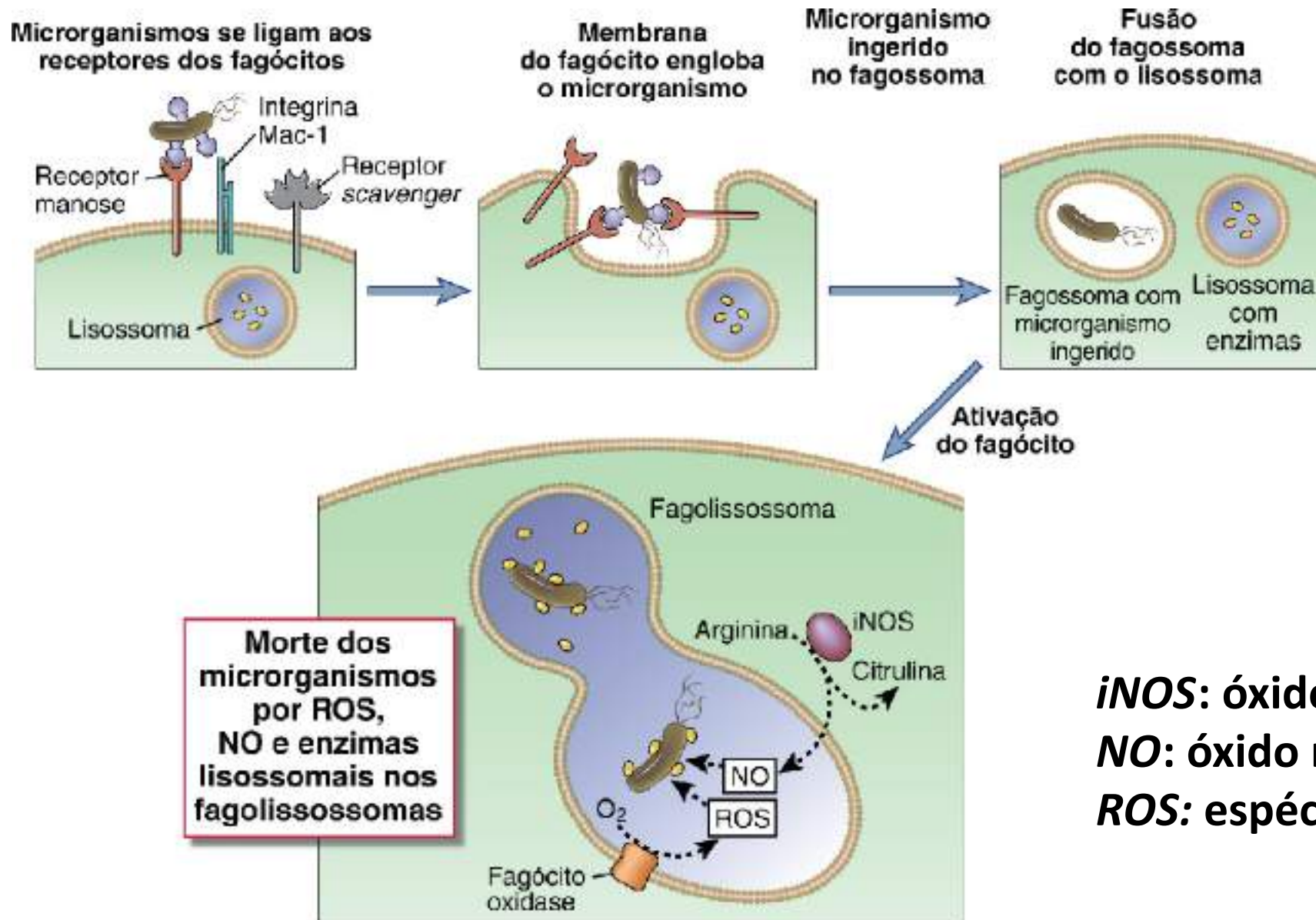
4 – Produção de NO e ROS

iNOS: óxido nítrico sintase induzida;

NO: óxido nítrico;

ROS: espécies reativas de oxigênio

Destruição dos micro-organismos pelos Macrófagos



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

Questão

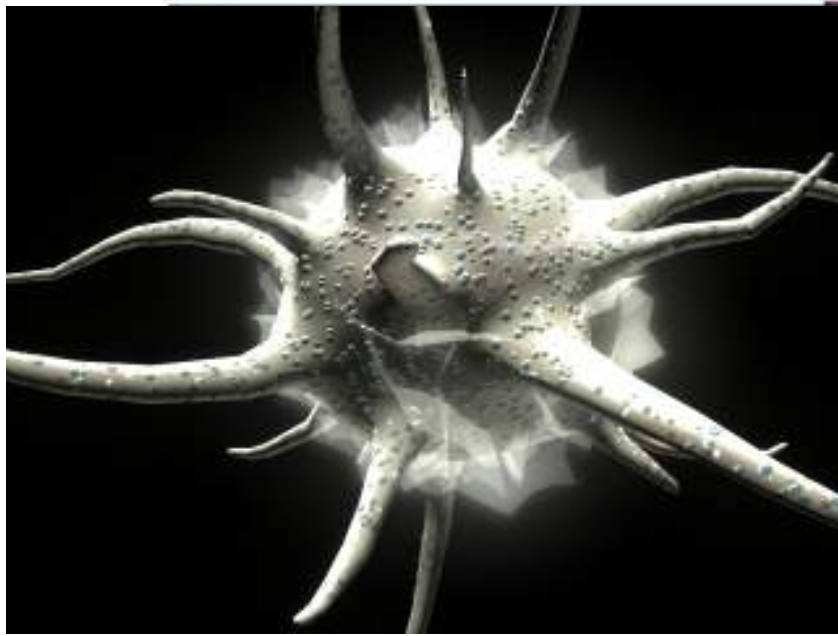
- Como os fagócitos (ex: macrófagos) eliminam os micro-organismos invasores?

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

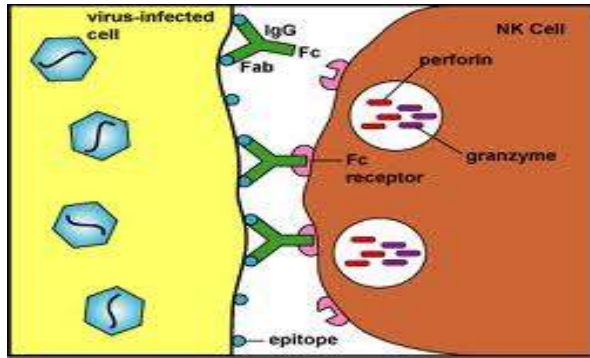


Funções:
Captura de
antígeno na
periferia.
Apresentação
de antígeno

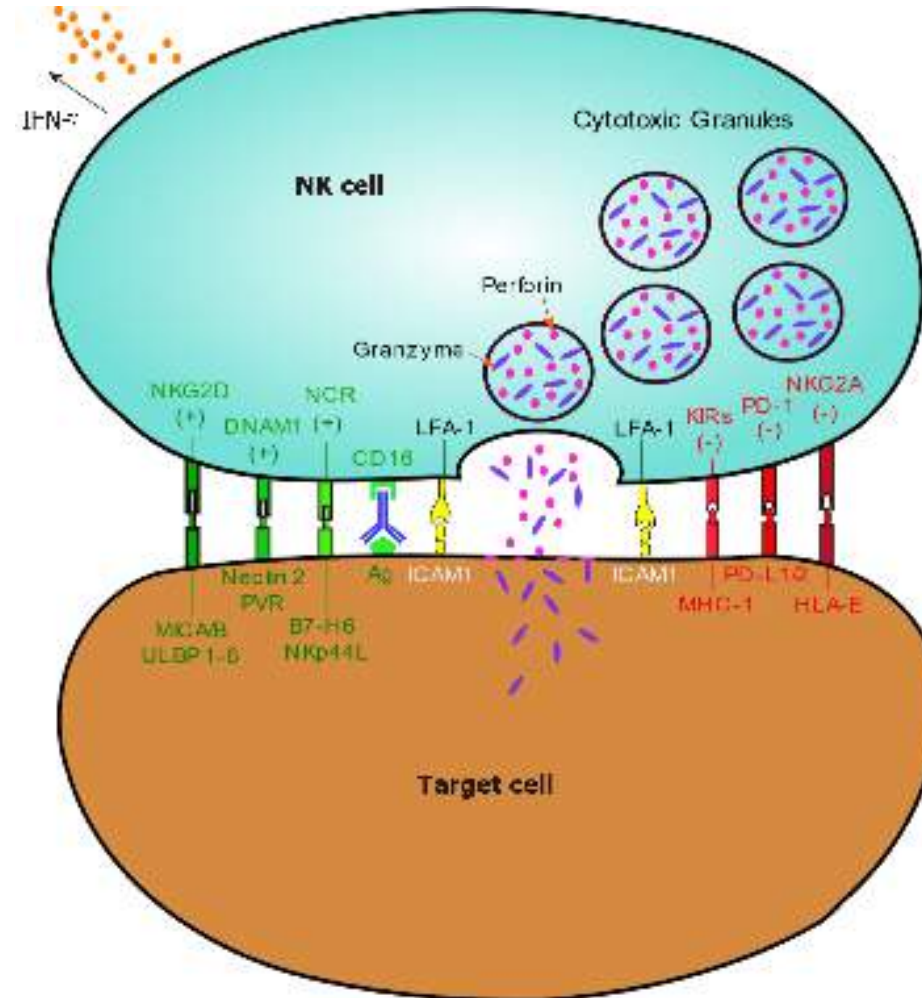
Células Natural Killer (NK)

- 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- γ , 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)

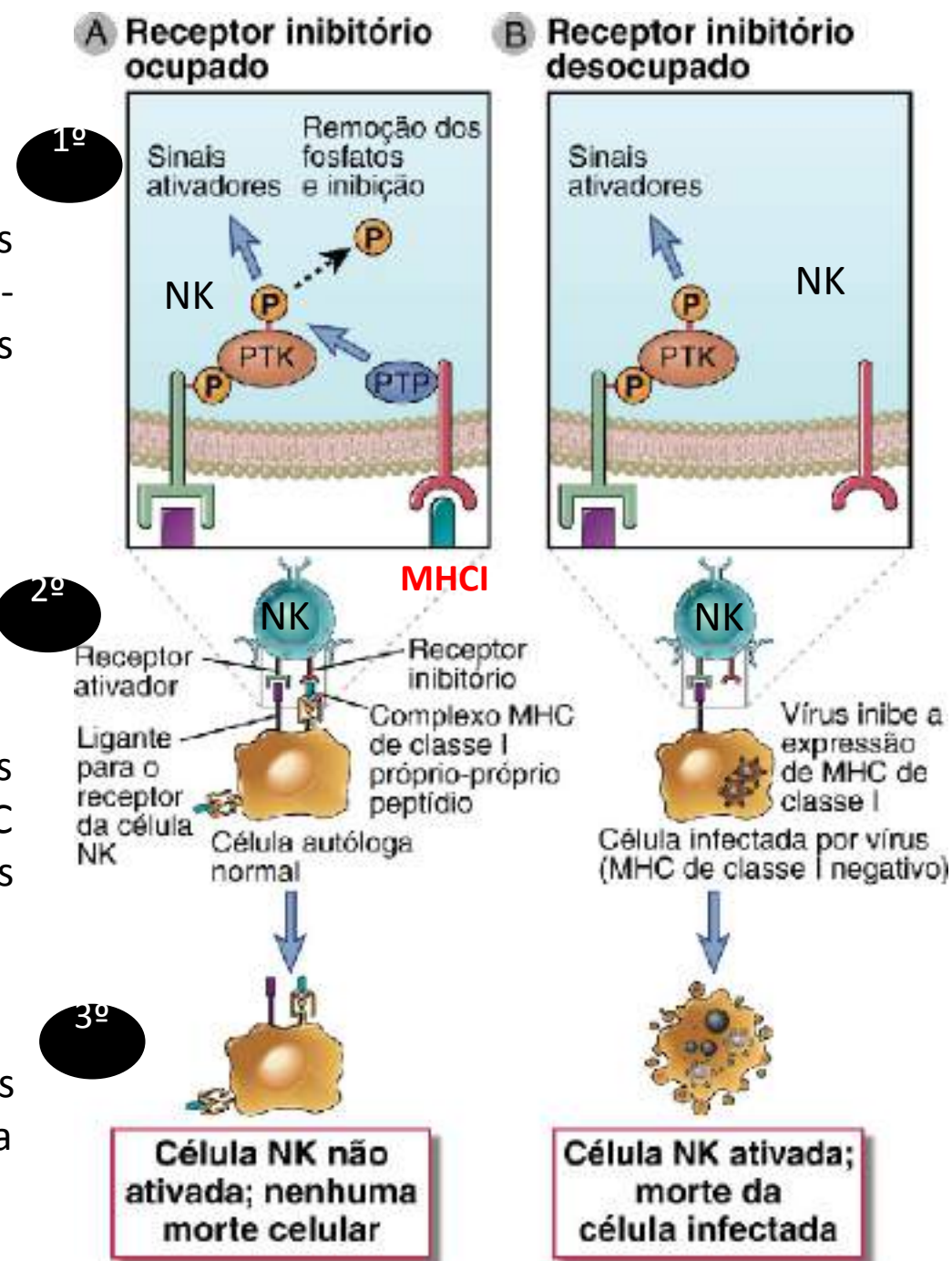
- Os receptores ativadores reconhecem ligantes nas células infectadas, danificadas, estressadas ou tumorais que precisam ser eliminados.
- Os receptores inibitórios reconhecem células normais saudáveis, que necessitam ser preservadas.

PRÓPRIO

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

2º Os receptores inibitórios reconhecem as moléculas de MHC de classe I e ativam as proteínas tirosinofosfatases (PTP).

3º As **NK não matam** as células saudáveis que expressam MHC da classe I.



ALTERADO

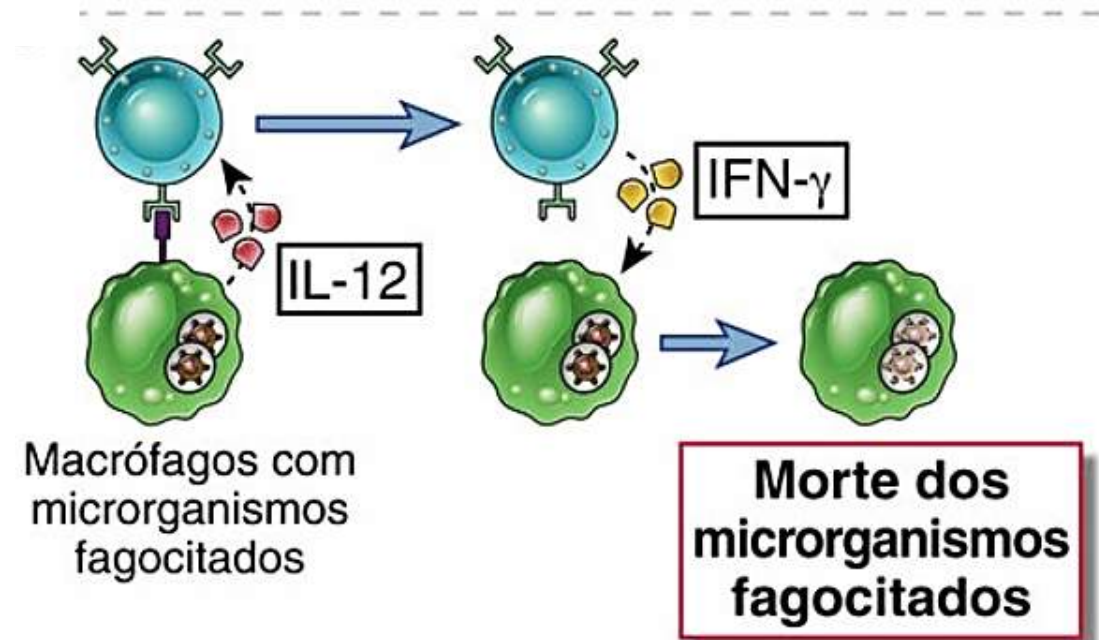
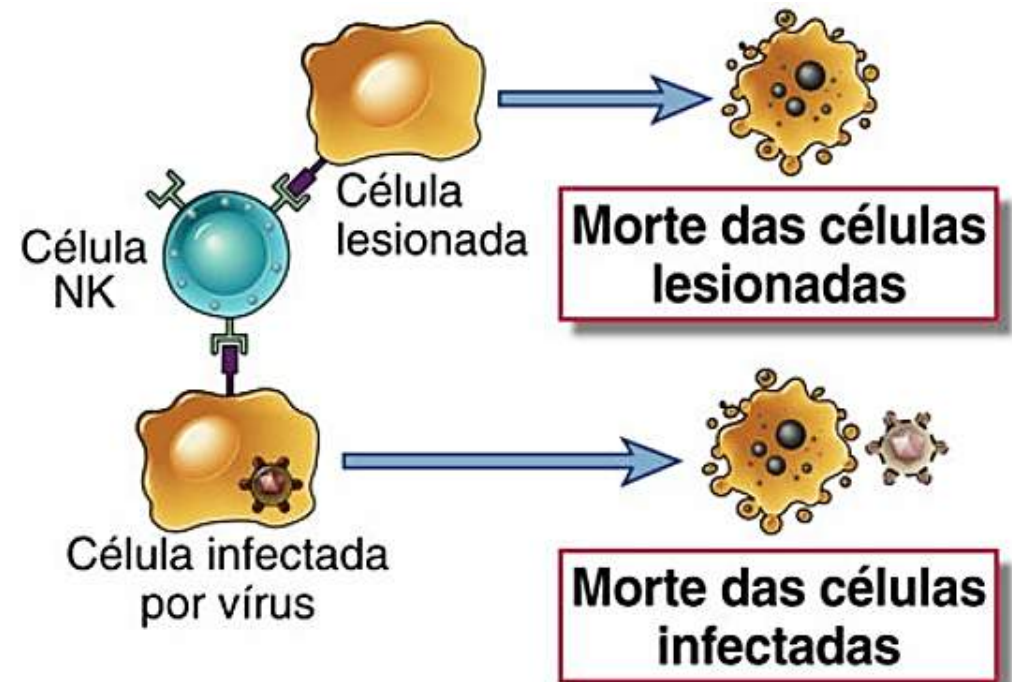
4º uma infecção por vírus ou outro estresse inibe a expressão do MHC I nas células infectadas e induz a expressão de ligantes ativadores

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- γ , que ativa macrófagos para matarem os micro-organismos 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?

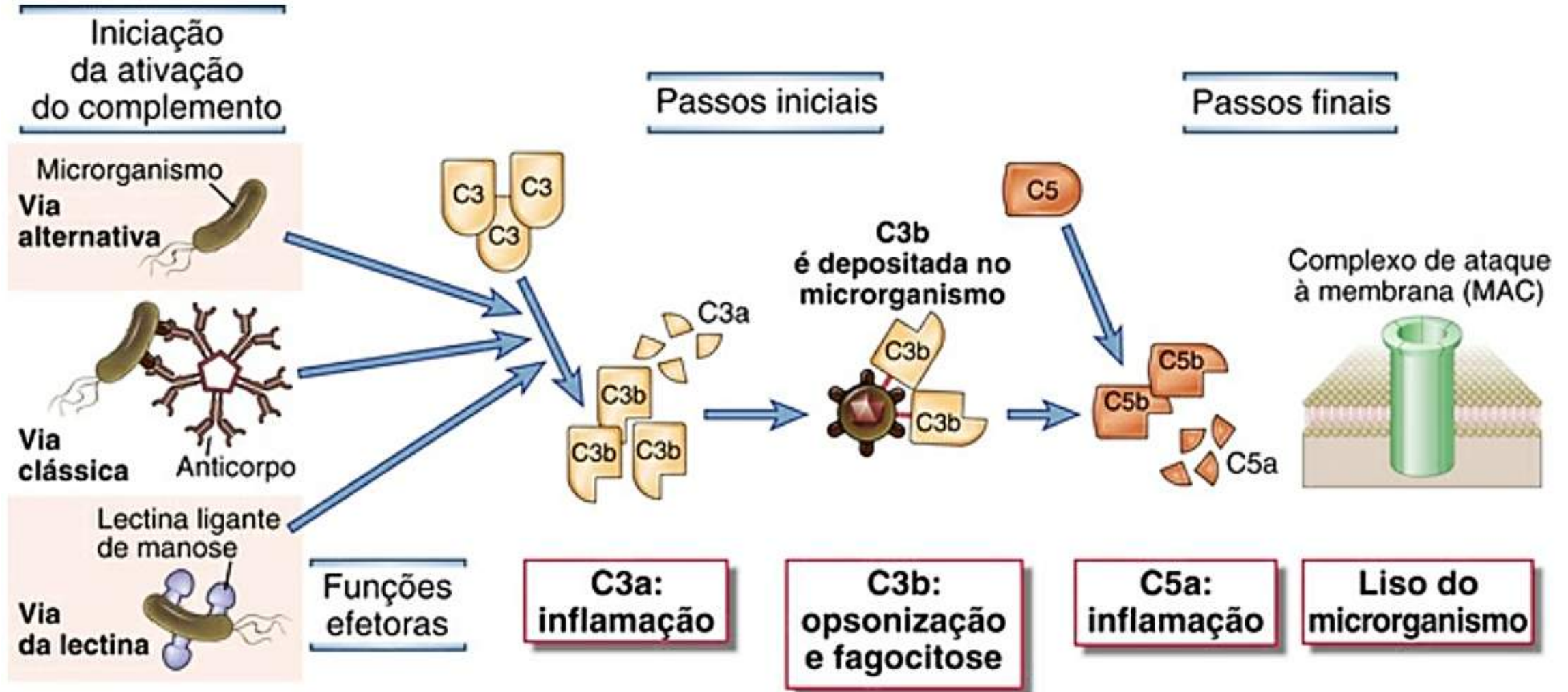
Componentes protéicos da RII

- **Sistema complemento:**
- Conjunto de proteínas produzidas por diversos tipos celulares (hepatócitos, macrófagos, células epitélio 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)

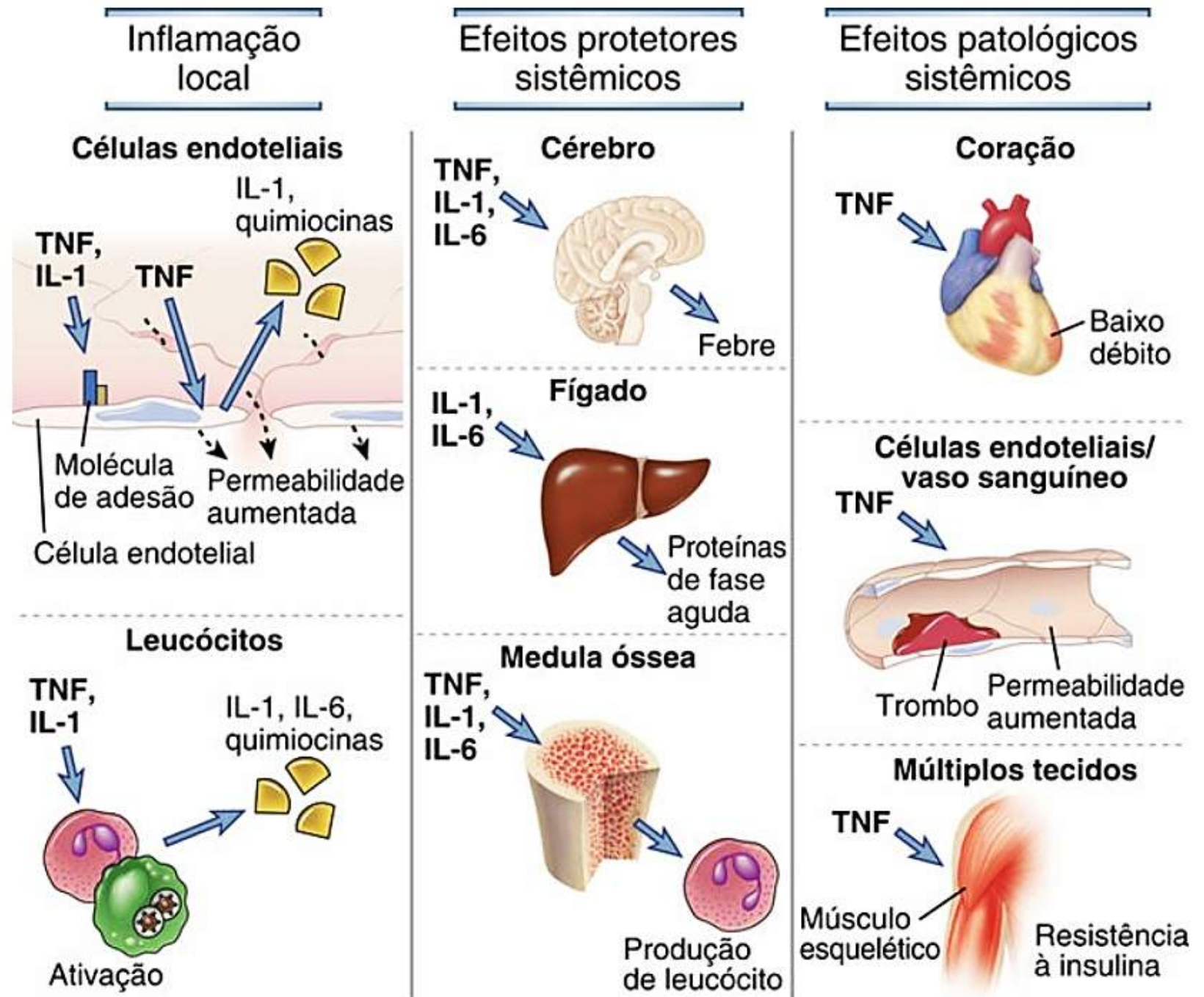
Componentes protéicos da RII

- **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.

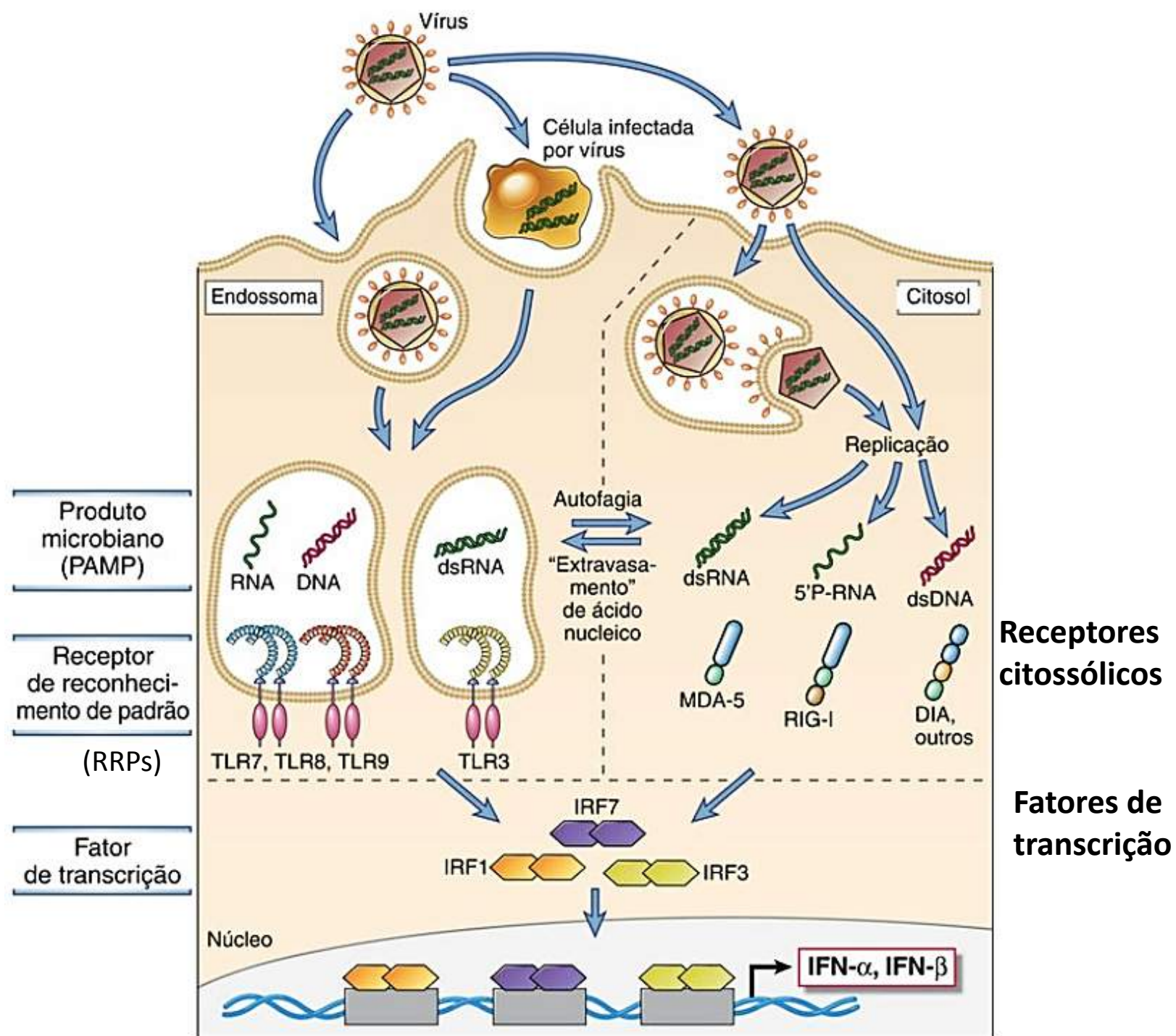
RECONHECIMENTO SOLÚVEL E MOLÉCULAS EFETORAS DA IMUNIDADE INATA



RESPOSTA INFLAMATÓRIA



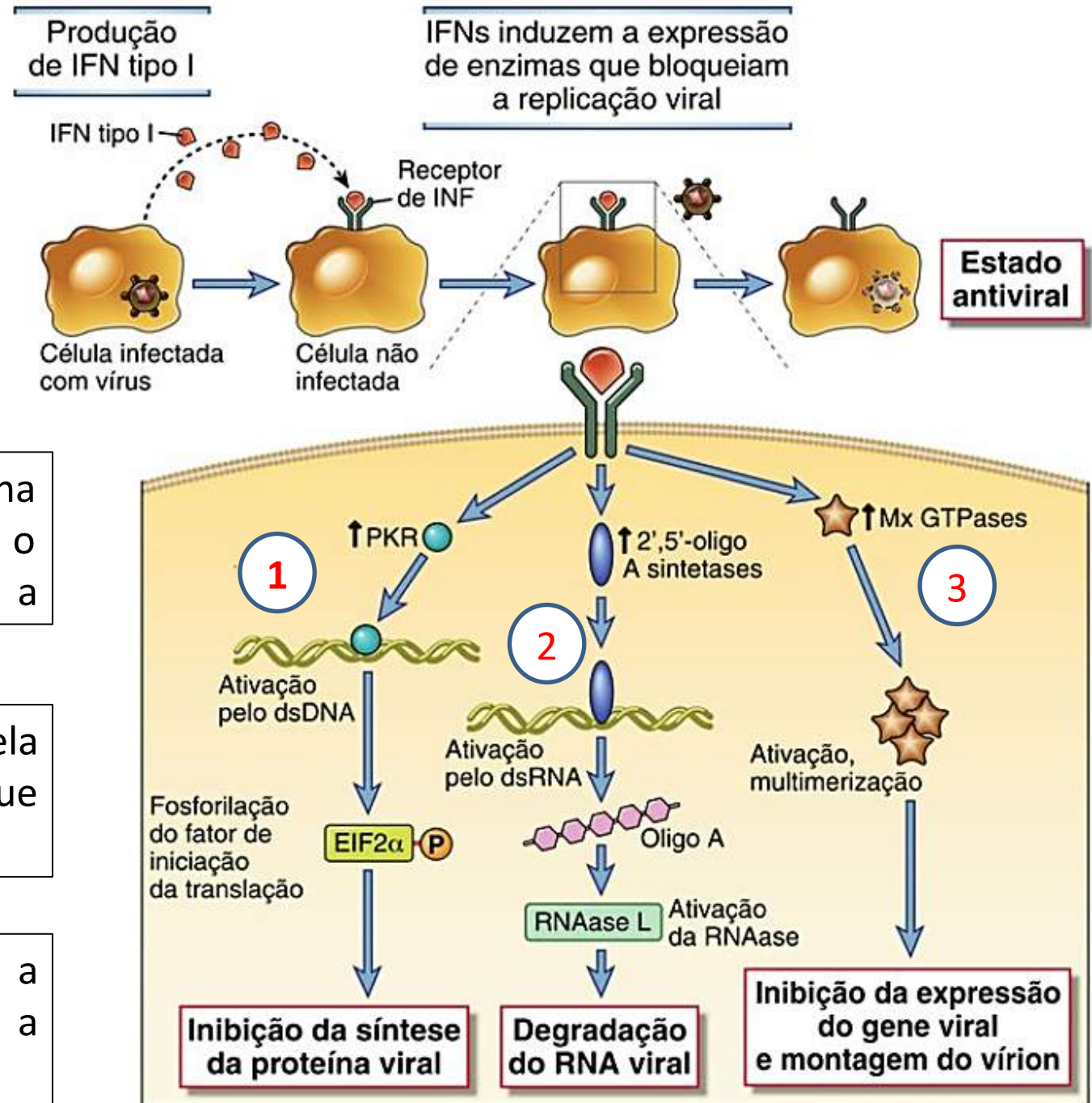
RESPOSTA ANTIVIRAL



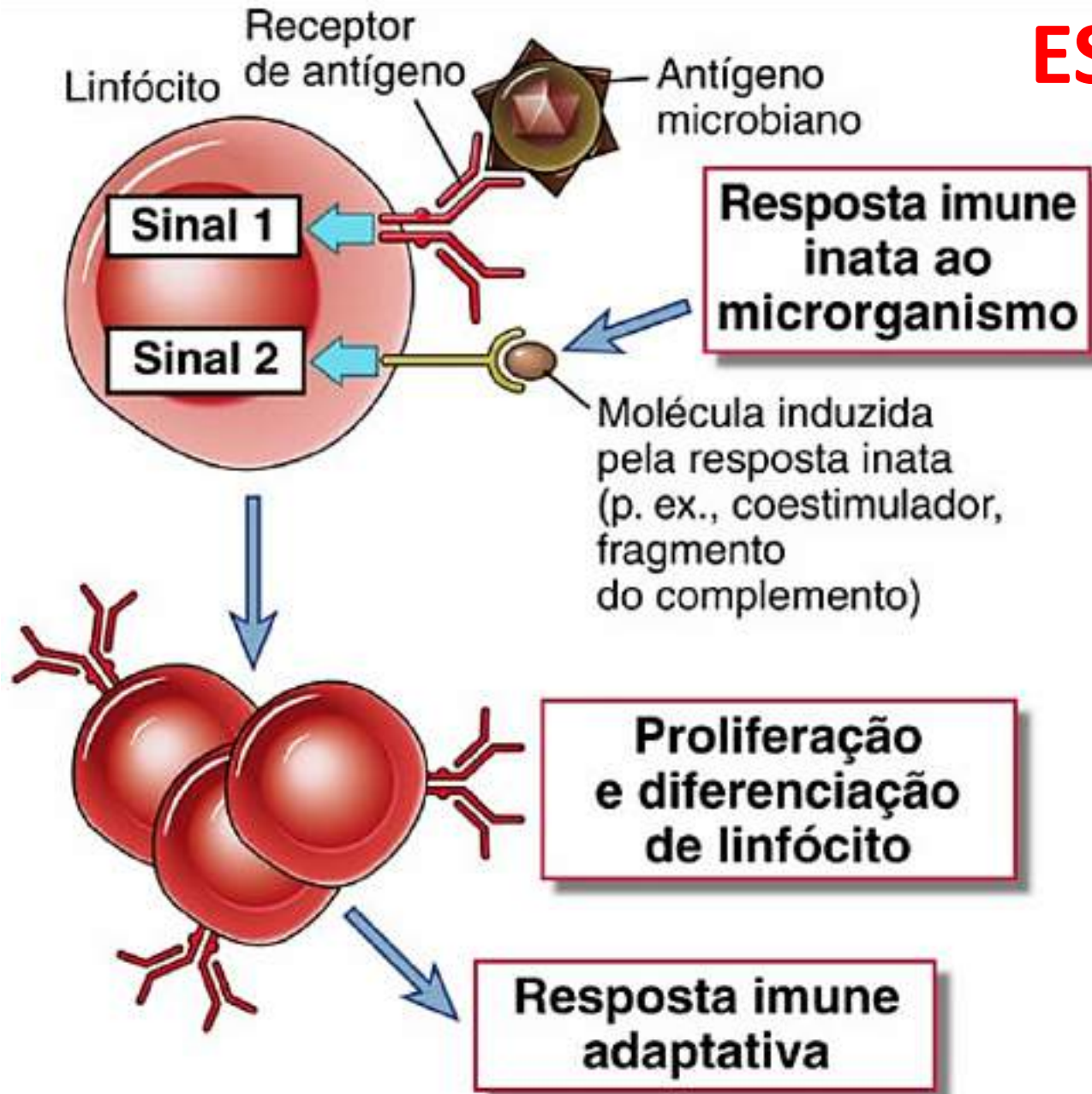
RESPOSTA ANTIVIRAL

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

- 1) Aumento Proteinoquinasas serina/treonina (PKR) ativadas por RNA de dupla fita, fosforila o fator de transcrição EIF α 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 epítomos antigênicos 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-inflamatórias 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 pró-inflamatória e a destruição do patógeno?
- Como a interação de receptores e moléculas estranhas ativam a resposta inflamatória?

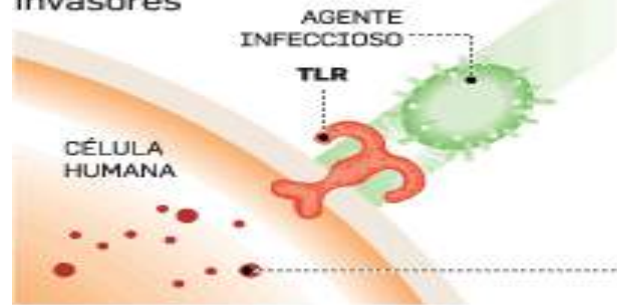
Nobel medicina e Fisiologia 2011

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

As descobertas premiadas

Sistema imunológico inato

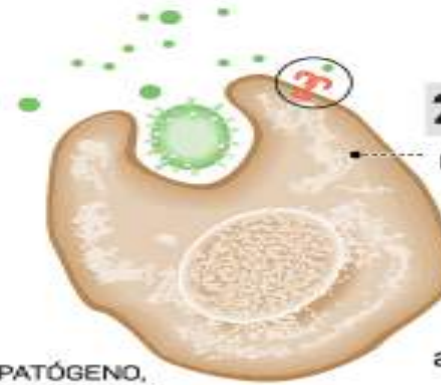
Resposta rápida às infecções, mas não 'memoriza' quem são os invasores



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



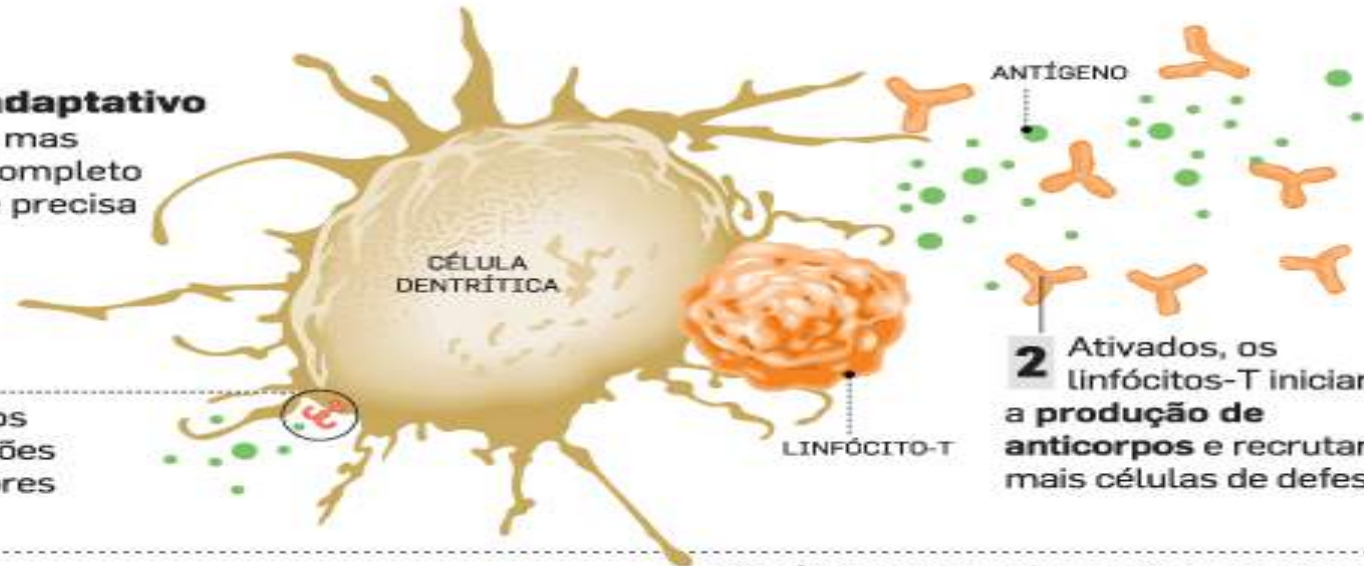
2 O TLR está presente nos **macrófagos**, que, ao reconhecer os padrões moleculares dos microrganismos invasores, começam a devorá-los

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