

MEDIAÇÃO SÍNCRONA

Começaremos em instantes!



Mecanismo de Agressão e Defesa.

Professor Flávio Gimenis Fernandes
flavio.fernandes@uva.br

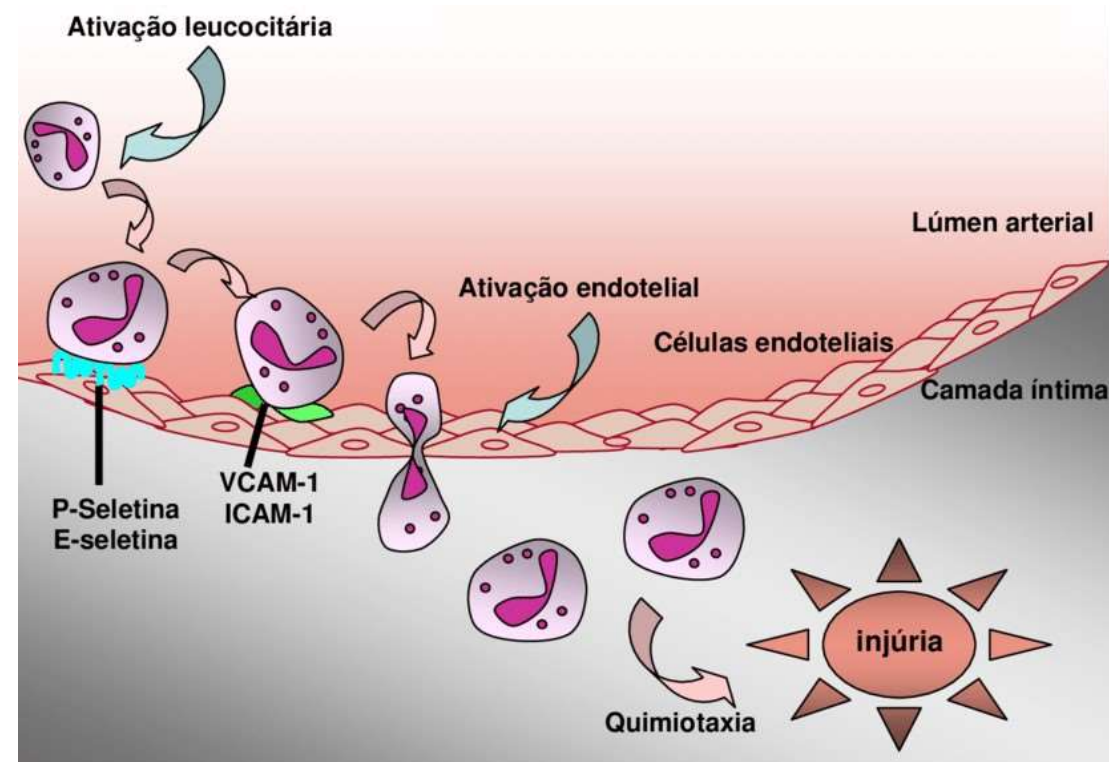




Migração de leucócitos, reconhecimento de micro-organismos, células danificadas, reparo tecidual, tudo isso é função primordial do sistema imune como veremos a seguir.

Mecanismo de Agressão e Defesa

Uma propriedade singular do tecido imunológico que o distingue dos outros sistemas de tecidos do corpo é o **movimento constante e altamente regulado** de seus principais componentes celulares pelo sangue, nos tecidos e, com frequência, de volta ao sangue.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções da movimentação leucocitária

Transporte dos leucócitos de linhagem mieloide

(principalmente neutrófilos e monócitos) de seu local

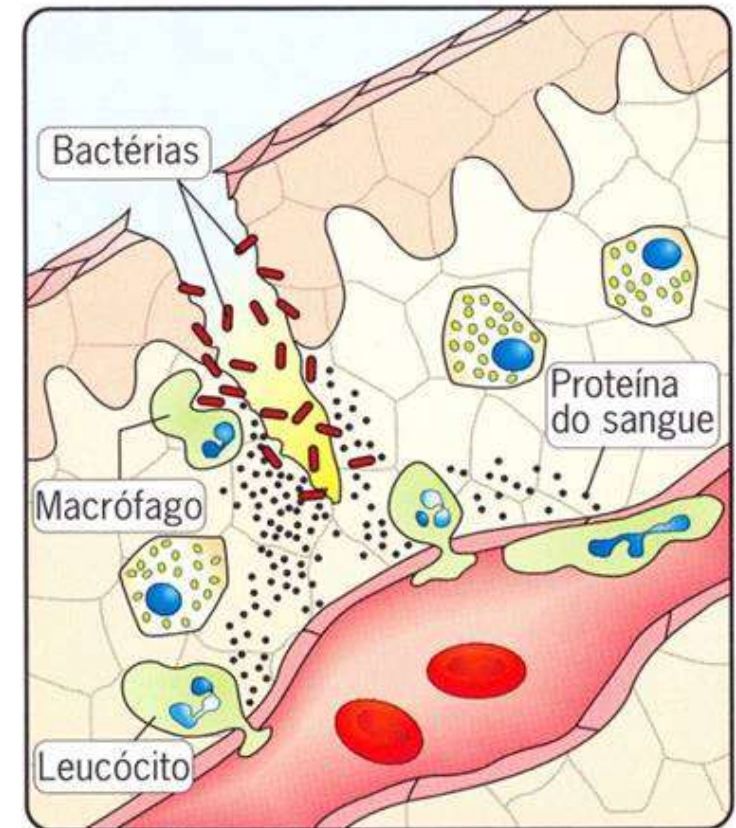
de maturação na medula óssea até os locais

teciduais de infecção ou de lesão, onde essas células

executam suas funções protetoras de eliminação dos

agentes infecciosos, remoção dos tecidos mortos e

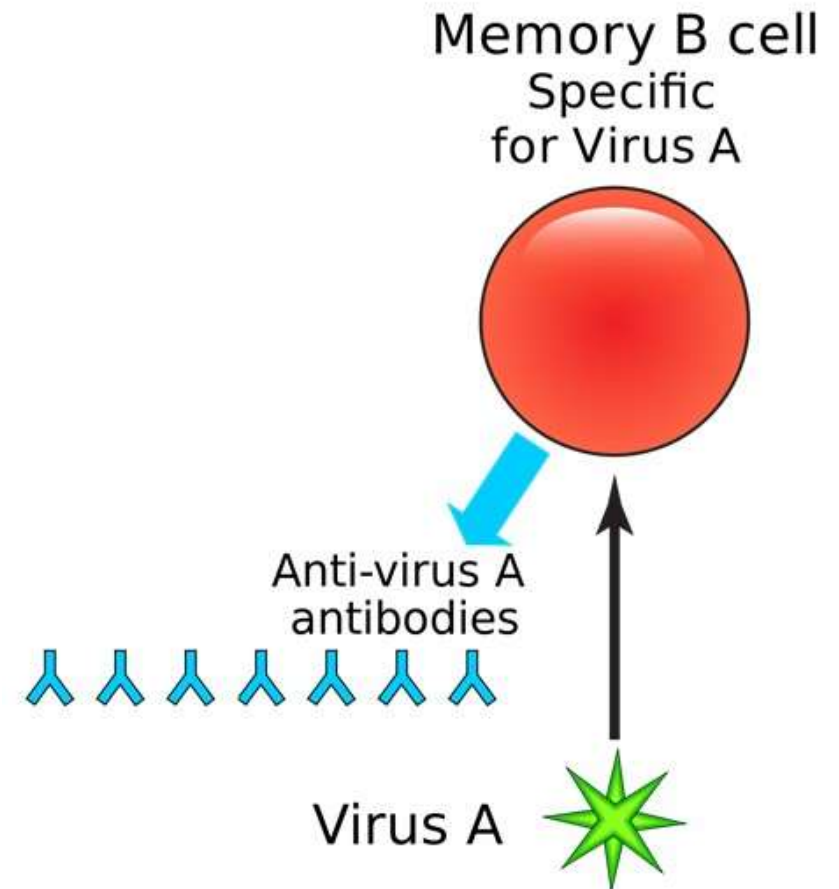
reparo da lesão.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções da movimentação leucocitária

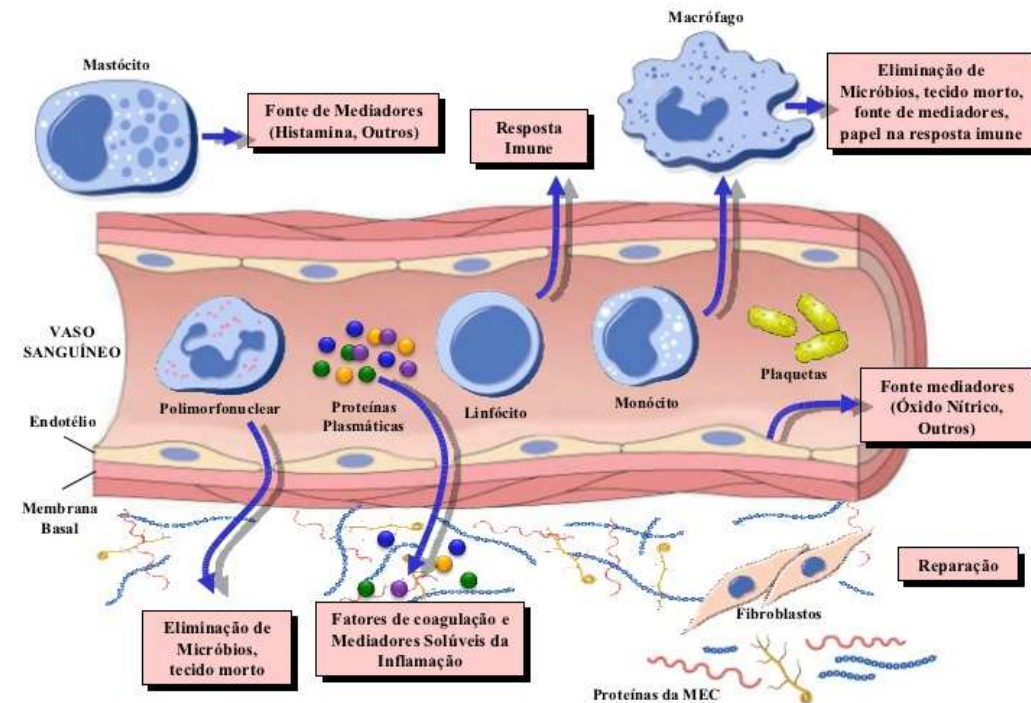
Transporte dos **linfócitos B** de seus locais de maturação (medula óssea) para os órgãos linfoides secundários, onde entram em contato com antígenos e sofrem diferenciação em linfócitos efetores (**Plasmócitos**), e dessa forma se inicia rapidamente produção de uma grande quantidade de anticorpo sem a necessidade de linfócitos TCD4.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções da movimentação leucocitária

Transporte dos linfócitos efetores dos órgãos linfoides primários em que foram produzidos até os locais de infecção em qualquer tecido no qual desempenham suas funções protetoras.

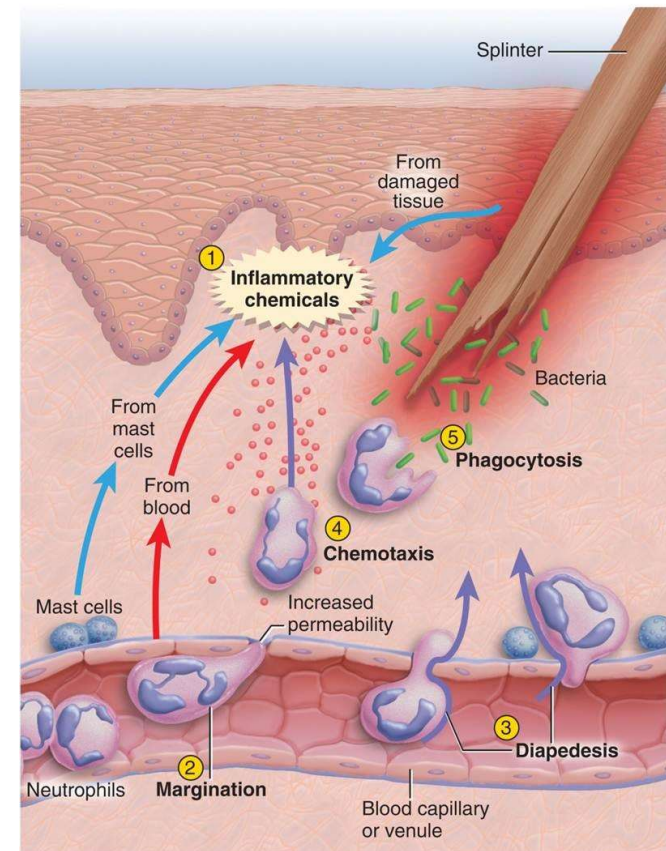


Mecanismo de Agressão e Defesa

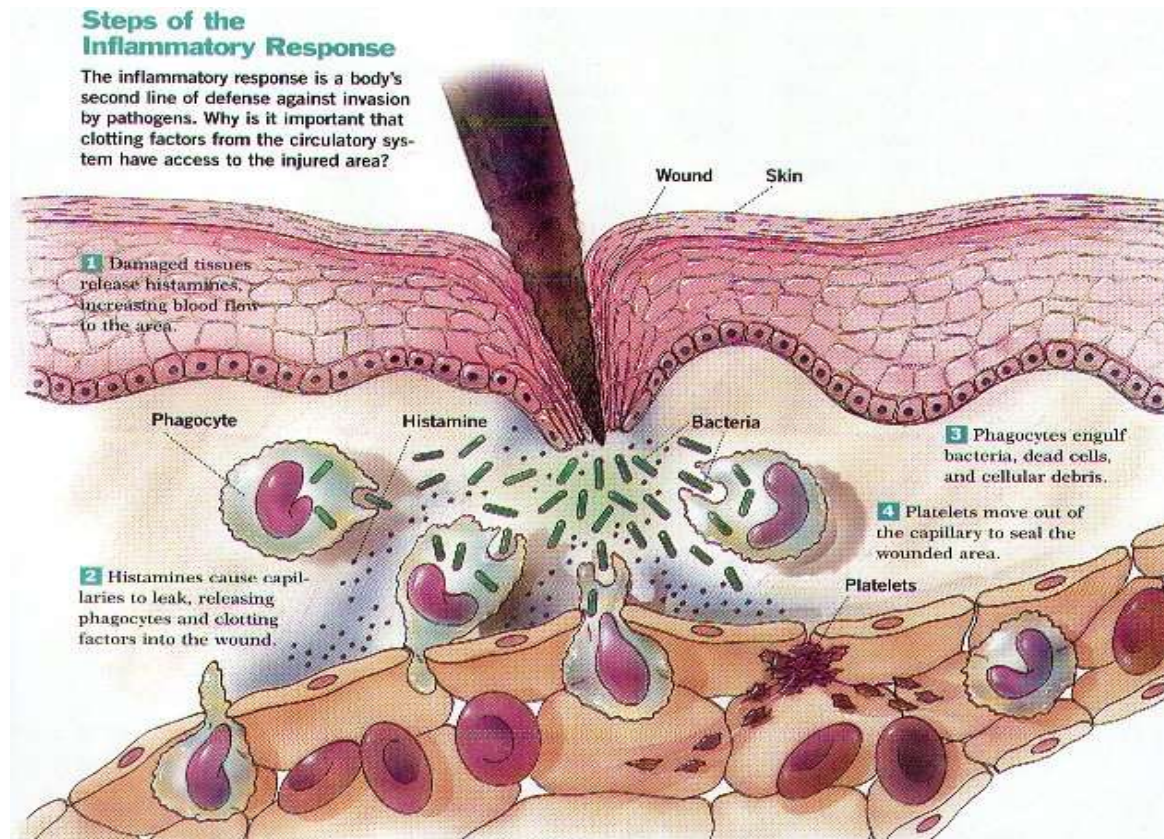
A migração de um tipo específico de leucócito para um tipo restrito de tecido, ou para um tecido com infecção em processo de evolução ou que tenha sofrido lesão, é denominado



endereçoamento de leucócito e o processo geral de movimento dessas células do sangue para os tecidos é conhecido como **recrutamento**.



Mecanismo de Agressão e Defesa



Mecanismo de Agressão e Defesa

Migração de leucócitos

As células endoteliais nos locais de infecção e de lesão tecidual também são ativadas, principalmente em resposta a citocinas secretadas por macrófagos e por outras células teciduais desses locais.

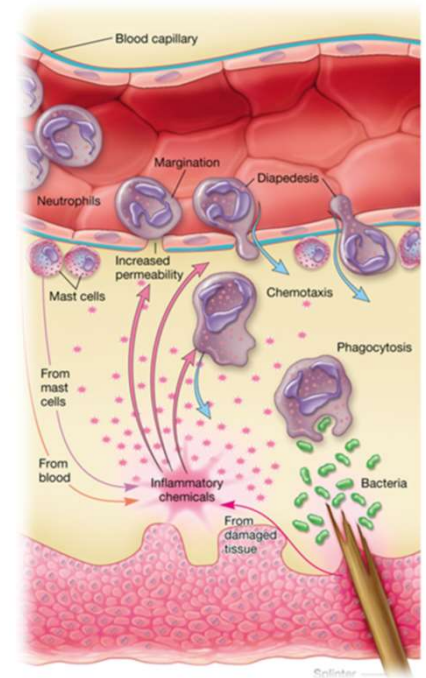
- **Histamina**
- **Prostaglandina**
- **Cinina**
- **Leucotrieno**

Mecanismo de Agressão e Defesa

Migração de leucócitos

O recrutamento dos leucócitos e das proteínas plasmáticas do sangue para os locais de infecção e de lesão tecidual é denominado **INFLAMAÇÃO**.

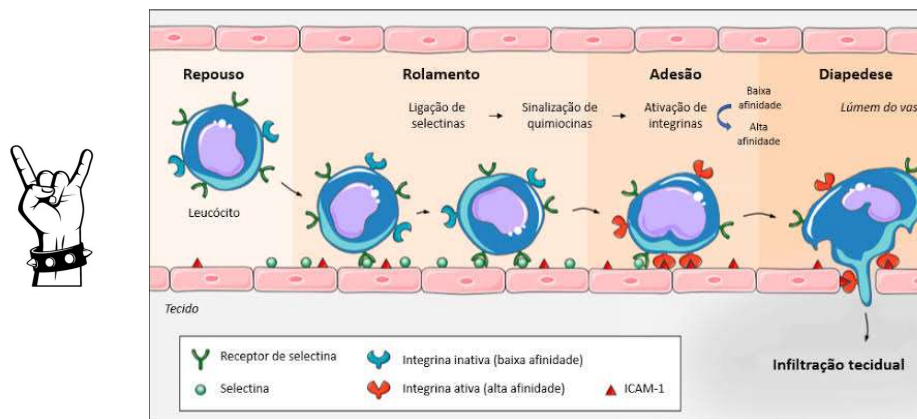
O recrutamento dos leucócitos do sangue para os tecidos depende, em primeiro lugar, da **adesão dos leucócitos ao revestimento endotelial** e em seguida do **movimento através do endotélio** e da membrana basal subjacente para dentro do tecido extravascular.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Selectinas e ligantes de selectinas

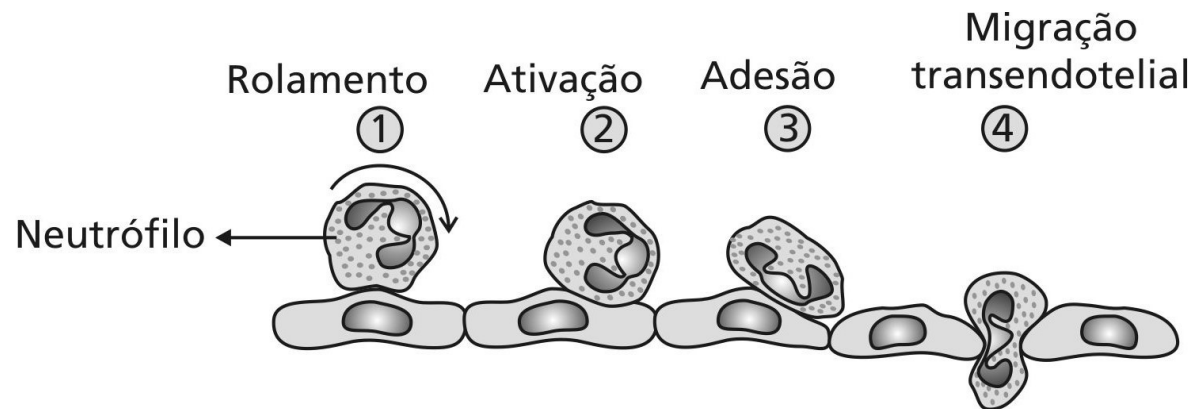
As selectinas são moléculas de adesão que são expressas na **membrana das células endoteliais** mediante diferencial químico do meio adjacente. As selectinas são responsáveis pela adesão **de baixa afinidade leucocitária**. É expressa em resposta a produtos microbianos, **citocinas**, histamina liberada por mastócitos teciduais e trombina gerada durante a coagulação sanguínea



Mecanismo de Agressão e Defesa

Selectinas e ligantes de selectinas

Duas citocinas, **Fator de Necrose Tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1)**, agem no endotélio vascular, **estimulando a expressão de selectinas**. São produzidas e liberadas no ambiente infeccioso ou lesionado pelos macrófagos fixos ou residentes. Os neutrófilos, principalmente, se ligam fracamente a selectina (ligante de selectina) e o próprio fluxo sanguíneo destrói essa ligação, fazendo com que a mesma célula se ligue logo a frente



Mecanismo de Agressão e Defesa

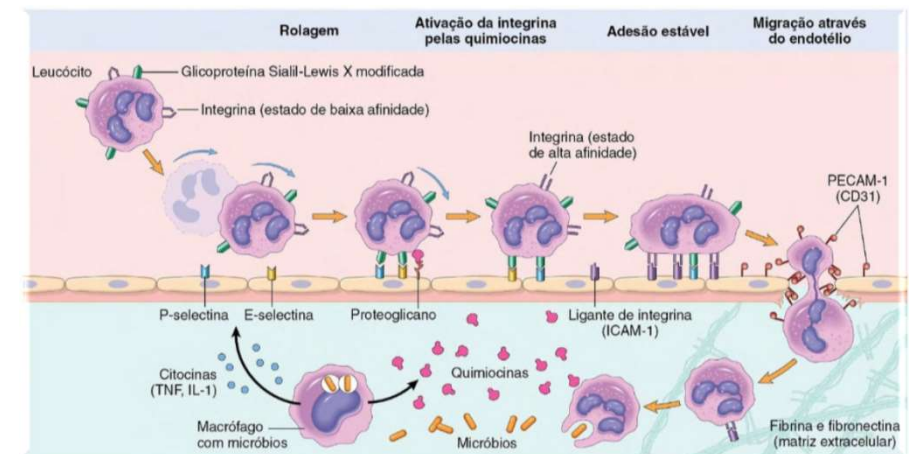
Integrinas e ligantes de integrinas



Os leucócitos expressam um conjunto de moléculas de adesão, chamadas de integrinas, que são expressas na superfície da célula (leucócito) em resposta a quimiocinas atrativas, liberadas no ambiente infeccioso ou lesionado. A medida que o leucócito rola na superfície endotelial, sofre ação das quimiocinas e inicia a expressão de integrina. A célula endotelial, em resposta a essas quimiocinas, expressa **ligantes de integrinas**, favorecendo a ligação.

TNF e IL-1 aumentam a expressão endotelial de ligante de integrina.

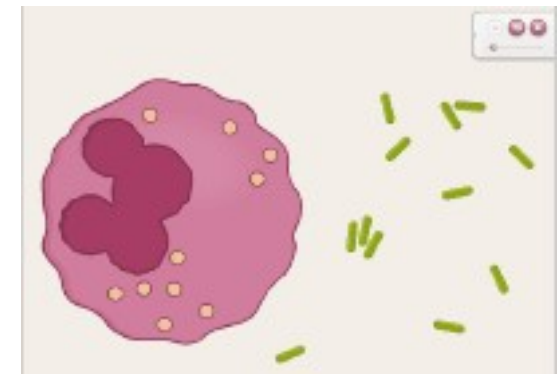
A ligação a integrina/Ligante de integrina, interrompe a rolagem leucocitária e possibilita a migração (diapedese).



Mecanismo de Agressão e Defesa

Migração de leucócitos

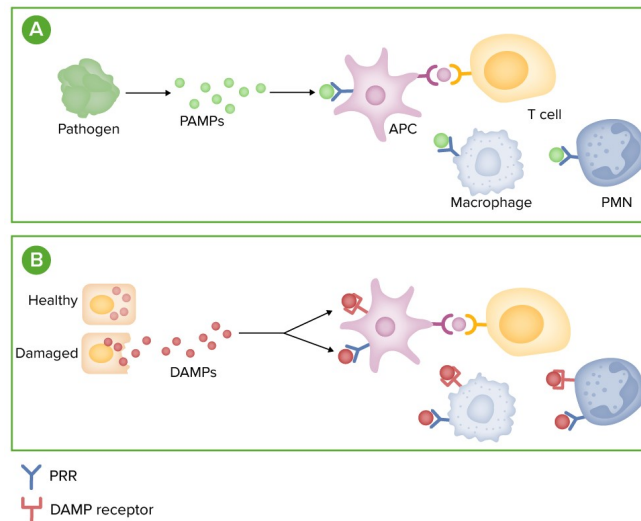
Objetivo: destruição de micro-organismo e fagocitose de restos celulares. Quanto maior a lesão provocada por micro-organismos, quanto maior o número de micro-organismos no ambiente da lesão, maior será a quantidade de leucócitos (e outros componentes do sistema imune) que migrará. Alguns leucócitos, como os neutrófilos, tentam englobar uma grande quantidade de micro-organismos, sendo danificado e morto por tal tentativa, o que gera uma grande quantidade de material purulento.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta imune inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra infecções. As células e moléculas solúveis da imunidade inata **são completamente funcionais antes do encontro com os micro-organismos ou são rapidamente ativadas pelos patógenos**, antes do desenvolvimento da resposta imune

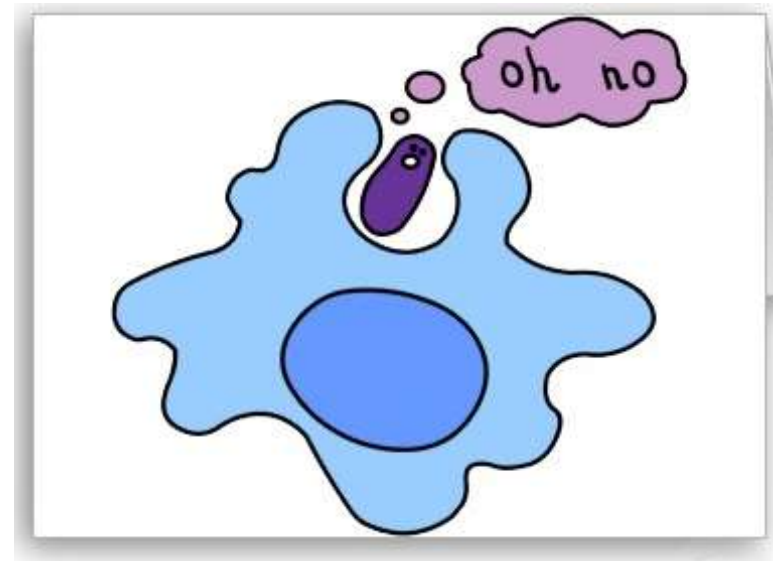


Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções

A imunidade inata é a **primeira resposta aos micro-organismos que previne, controla ou elimina a infecção do hospedeiro por muitos patógenos.**

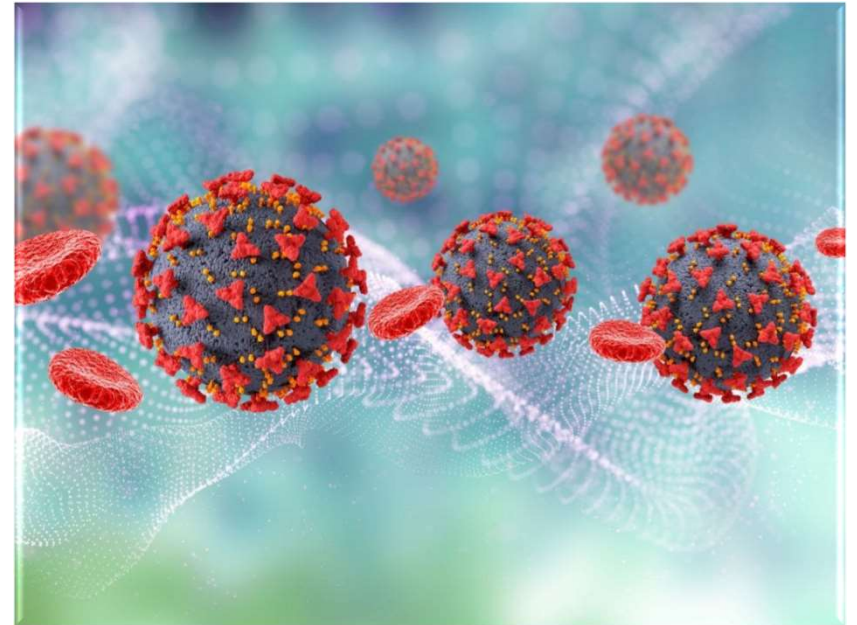
Diferentes mecanismos da imunidade inata atuam em diferentes estágios das infecções.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções

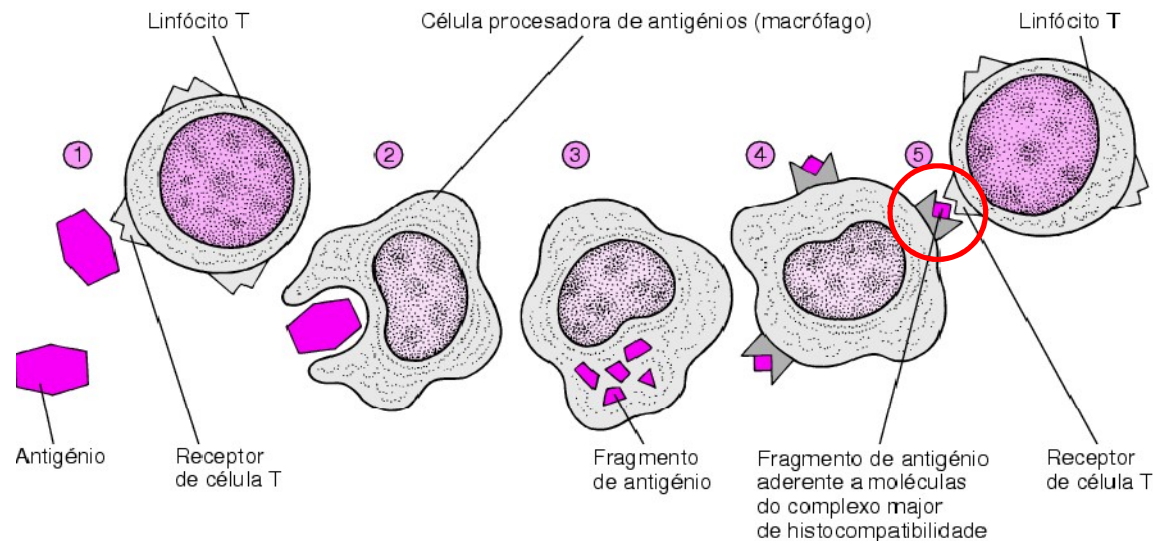
Os mecanismos da imunidade inata **reconhecem os produtos de células danificadas** e mortas do hospedeiro e servem para eliminar tais células, iniciando o processo de reparo tecidual.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Funções

A imunidade inata aos micro-organismos estimula as respostas imunes adaptativas e pode influenciar a natureza das respostas específicas, tornando-as mais eficazes contra diferentes tipos de patógenos.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta imune inata

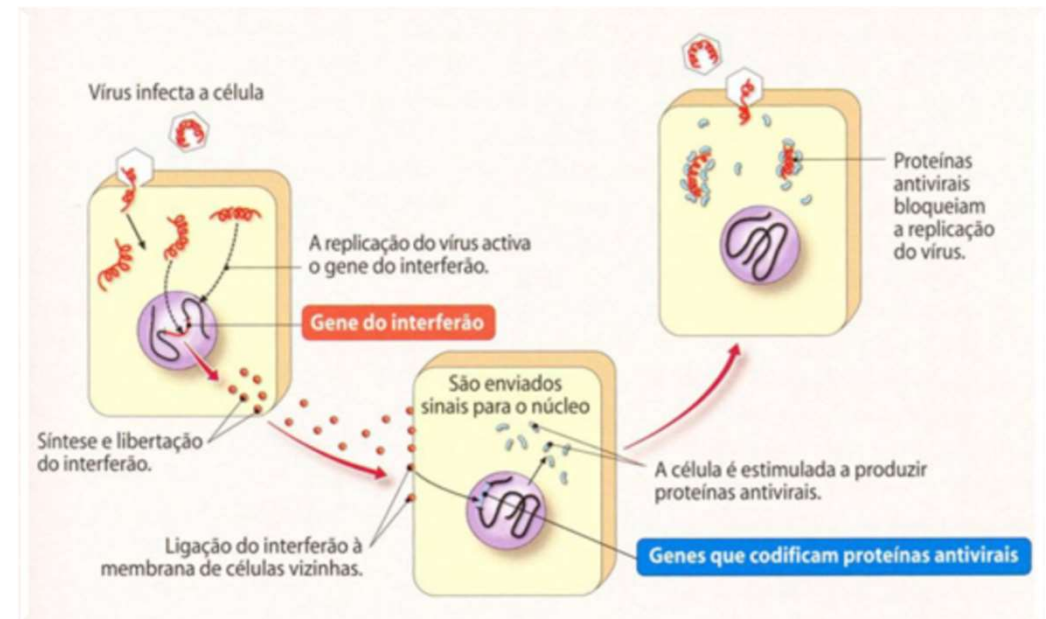
Como o sistema imune inato combate as infecções virais?



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

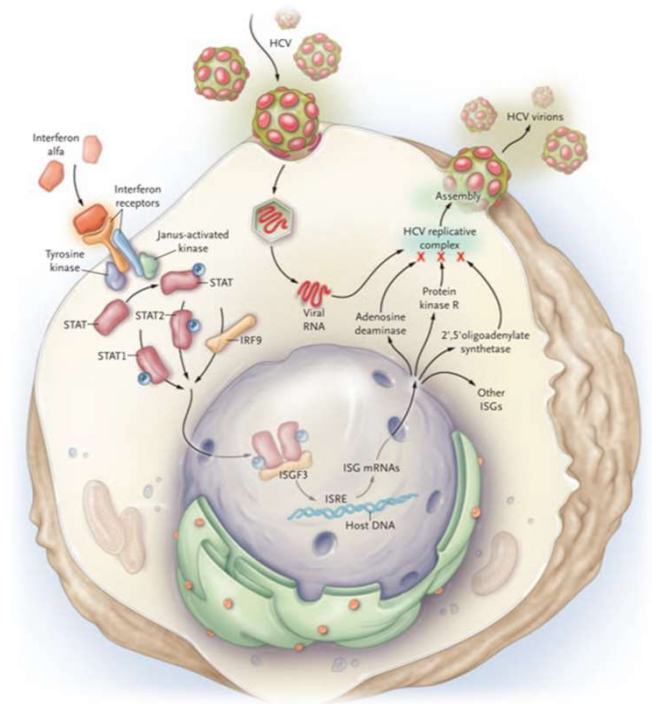
A defesa antiviral é composta por alterações nas células que impedem a replicação viral e aumenta a suscetibilidade à morte por linfócitos, eliminando assim os reservatórios de infecção viral.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

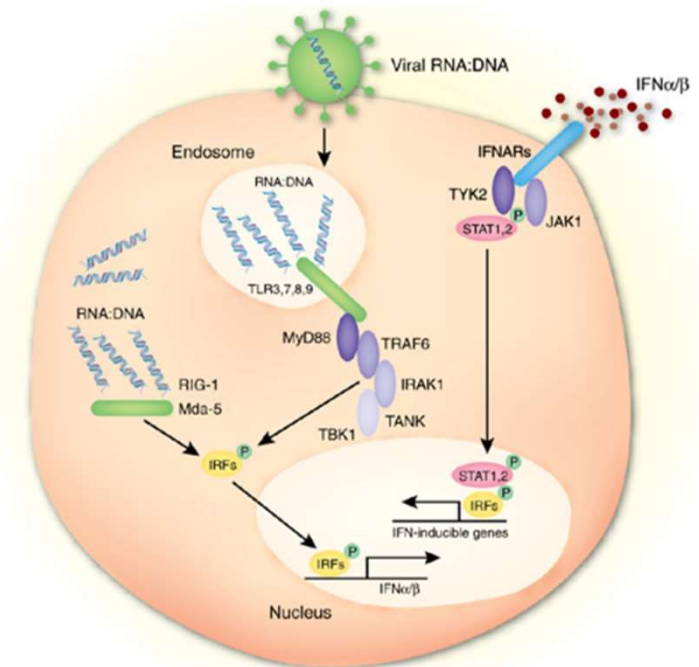
A principal forma utilizada pelo sistema imune inato no combate às infecções virais é a indução da expressão de **interferons do tipo I**, cuja ação mais importante é a inibição da replicação viral.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

Os **interferons do tipo I (α e β)** são uma grande família de citocinas estruturalmente similares que medeiam o início da resposta imune inata a infecções virais.



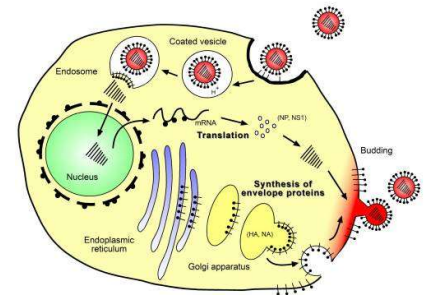
Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

Existem muitos interferons do tipo I, sendo os mais importantes na defesa antiviral são o alfa (IFN- α) e o beta (IFN- β)

IFN- α : produzida por células dendríticas e macrófagos/monócitos

IFN- β : produzida por uma ampla gama de células



Os estímulos mais importantes na síntese de IFN são os ácidos nucleicos virais

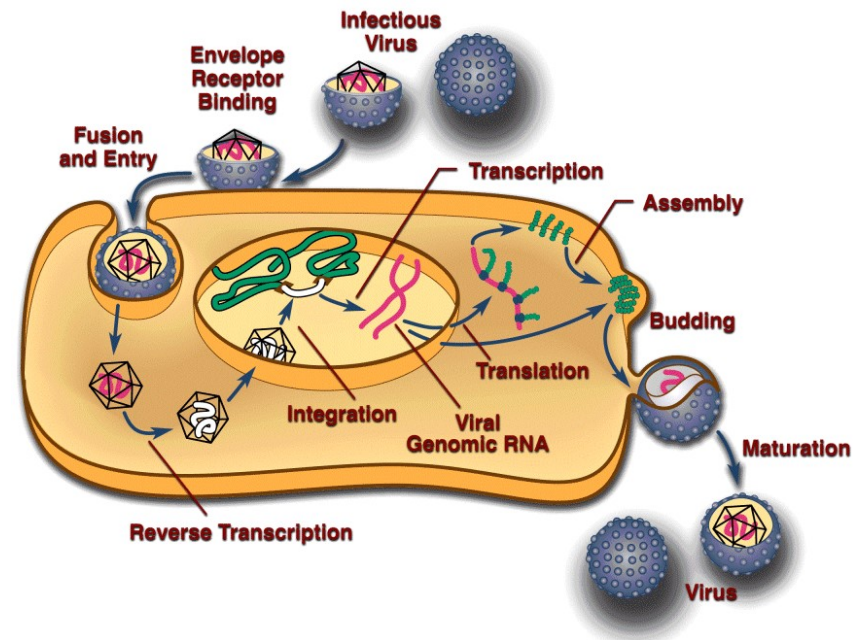
(a presença desse ácidos nucleicos virais no interior da célula induzem a expressão gênica de interferons do tipo I)

Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

Receptores no citosol (TLR 3, 7, 8 e 9)

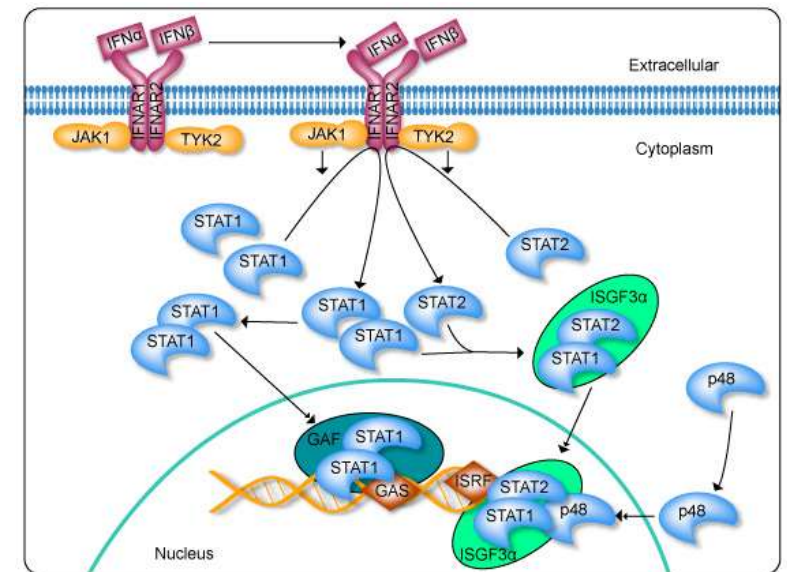
reconhecem ácido nucleico viral em vesículas endossômicas e iniciam vias de sinalização que ativam fatores de transcrição (fator regulador de interferon – IRF), que induzem a expressão gênica dos interferons do tipo I.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

O receptor de interferons do tipo I, que se liga a IFN- α e IFN- β , é um heterodímero formado por dois polipeptídeos estruturalmente semelhantes (IFNAR1 e IFNAR2), expressos por todas as células nucleadas.



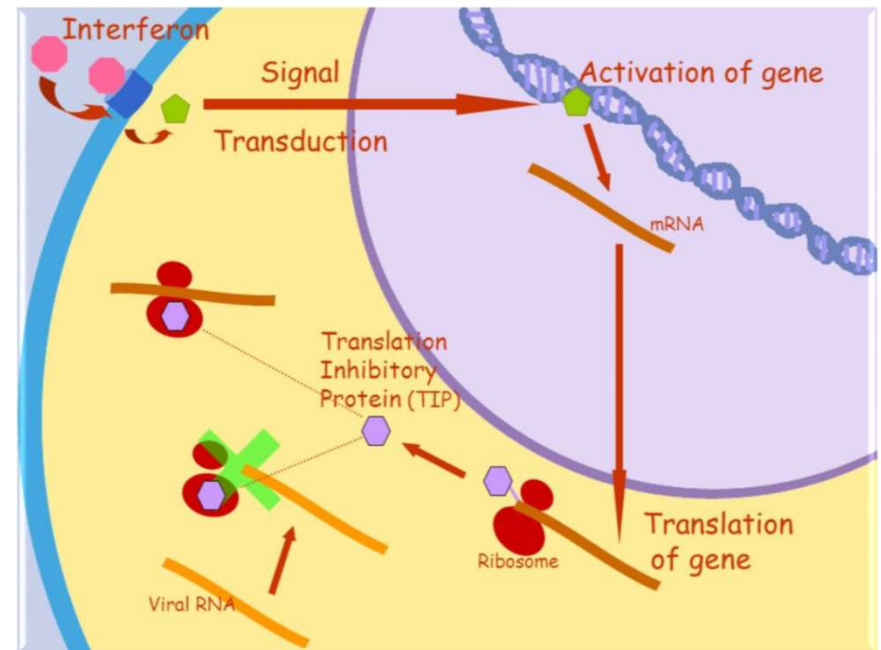
Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

Os genes induzidos pelo interferon do tipo I expressam serina/treonina e proteína cinase (ativados por RNA de dupla fita viral), que bloqueiam a transcrição e tradução viral.



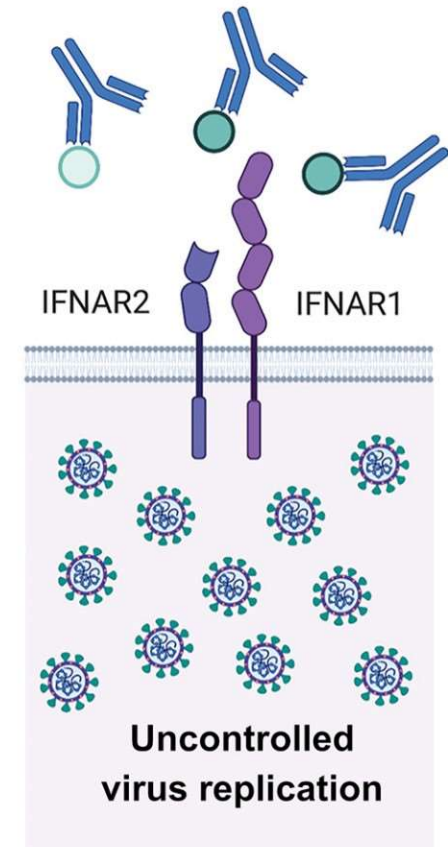
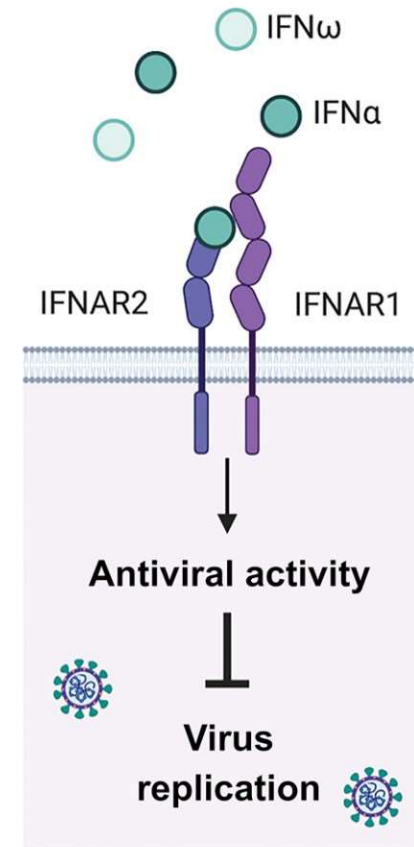
Induzem também a expressão de oligoadenilato sintetase e Rnase que promovem a degradação do RNA viral.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

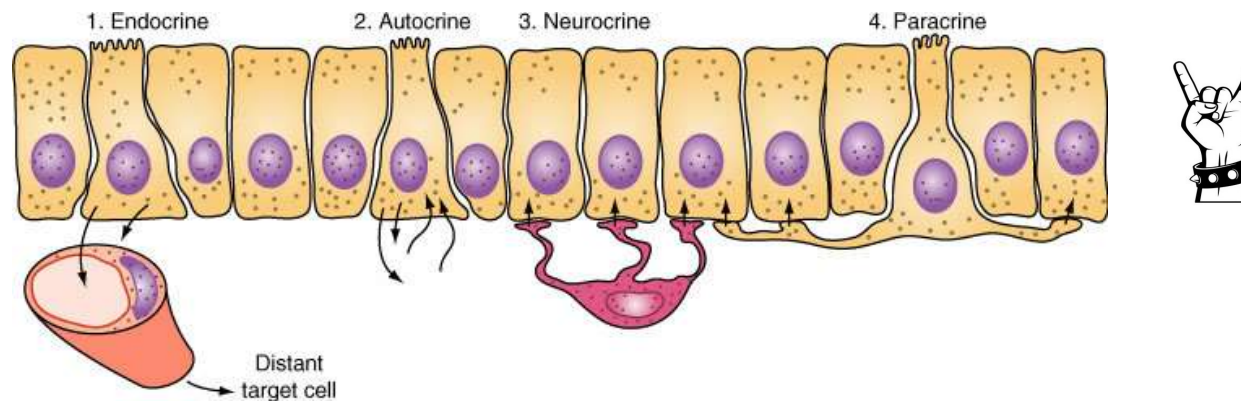
Os interferons do tipo I, através de sua interação com o receptor de interferon do tipo I, ativam a transcrição de diversos genes que conferem às células resistência à infecção viral, chamada de **ESTADO ANTIVIRAL**.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

A ação antiviral do interferon do tipo I é principalmente parácrina, em que a célula infectada secreta interferon para proteção das células vizinhas que ainda não estão infectadas. O interferon secretado por uma célula infectada pode também atuar de forma autócrina, inibindo a replicação viral naquela célula.



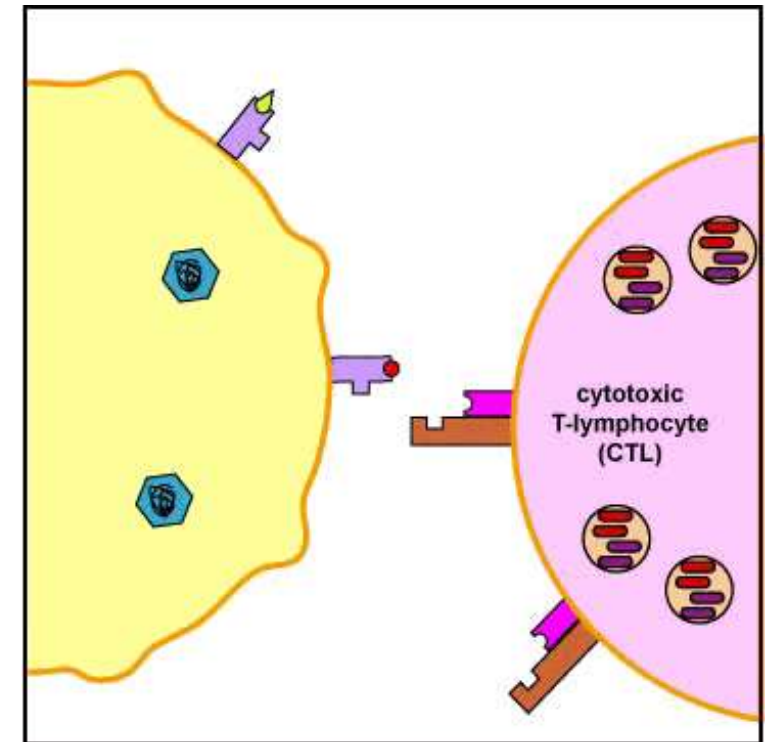
Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

Os interferons do tipo I sequestram os **linfócitos nos gânglios linfáticos**, maximizando assim a oportunidade de encontro com antígenos microbianos.



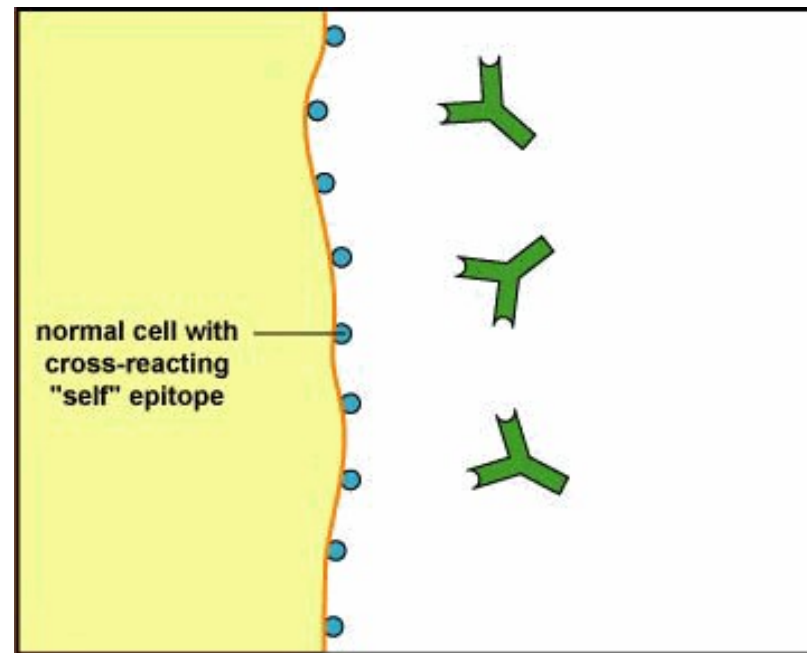
Também **aumentam a citotoxicidade das células NK** e dos **Linfócitos TCD8⁺**. Promovem a diferenciação de Linfócitos TCD4⁺ subtipo T_H1 (veremos isso mais adiante).



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

Citotoxicidade das células NK

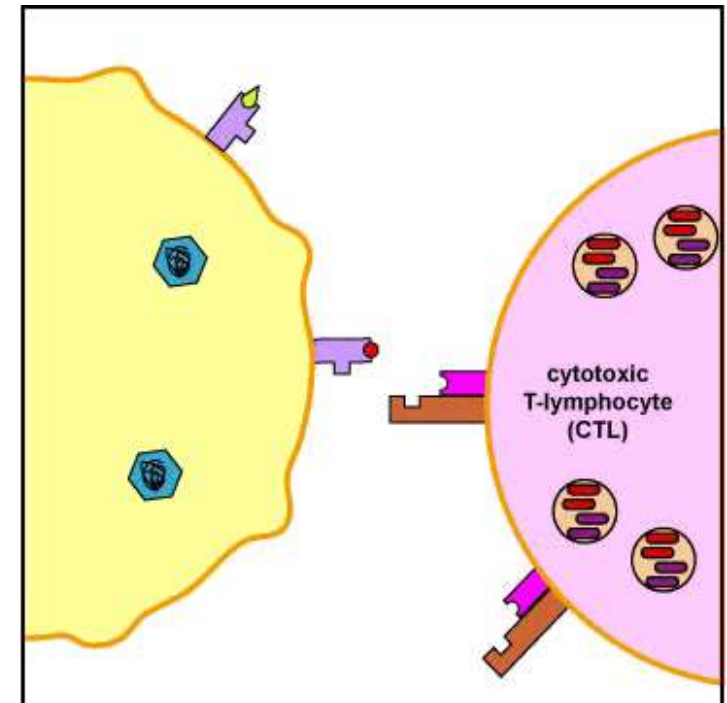


Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

Os interferons do tipo I regulam positivamente a expressão das moléculas de MHC de classe I e, portanto, aumentam a probabilidade de que as células infectadas sejam reconhecidas e mortas por Linfócitos

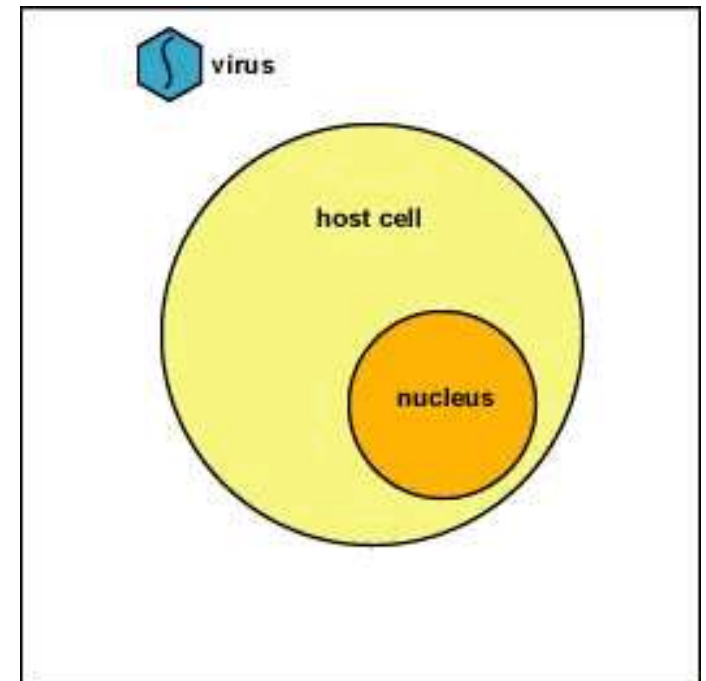
TCD8⁺ (ocorre a mesma situação em células expressando oncogenes)



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral – efeito do interferon do tipo I

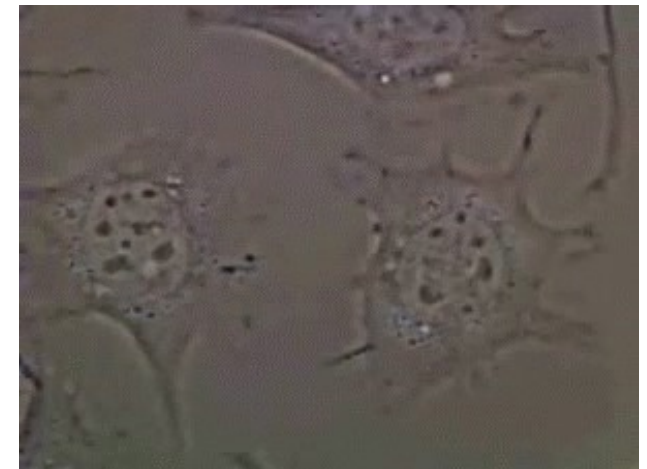
Assim, as principais atividades do interferon do tipo I são trabalhar em conjunto no combate a infecções virais. O IFN- α é clinicamente utilizado como agente antiviral em certas formas de hepatites virais e no tratamento da FeLV em felinos . O IFN- α também é utilizado no tratamento de alguns tumores. O IFN- β é utilizado no tratamento da esclerose múltipla.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

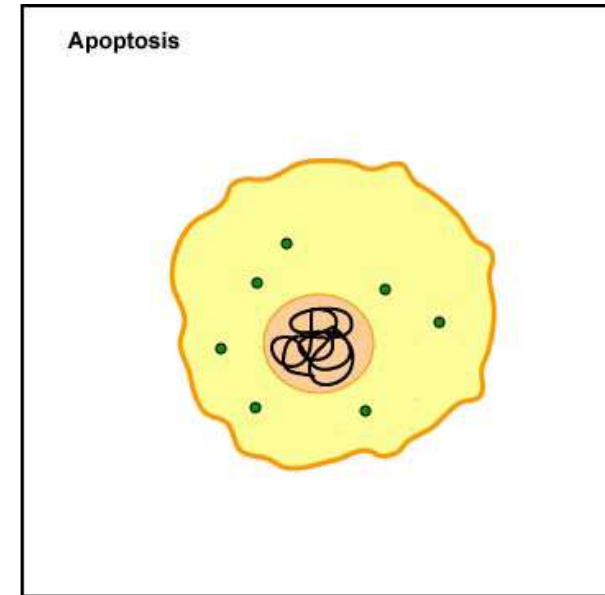
A proteção contra vírus também é modulada por apoptose da célula infectada e o aumento da sensibilidade a indutores extrínsecos de apoptose. A célula infectada por um vírus podem perceber replicação anormal de DNA e/ou síntese anormal de glicoproteínas, dessa forma a mesma inicia os mecanismos de apoptose dela mesma.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Resposta antiviral

As células infectadas por vírus são à apoptose induzida pela liberação de Fator de Necrose Tumoral – TNF. O TNF é liberado abundantemente em infecções virais por células dendríticas e macrófagos em resposta às infecções virais. A ligação do TNF ao TNF_R ativa as vias pró-apoptóticas.

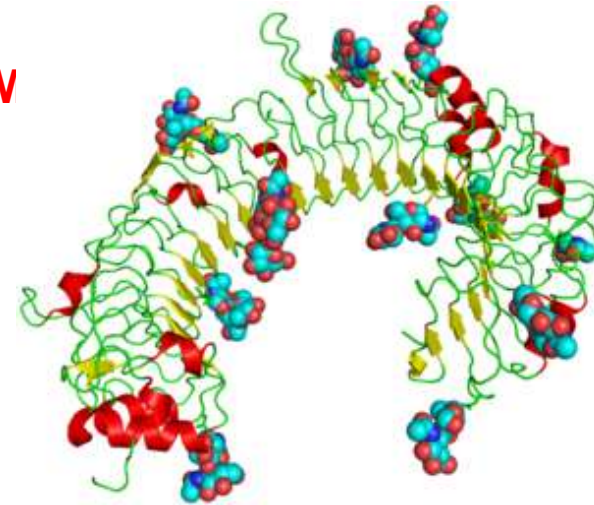


Mecanismo de Agressão e Defesa

Reconhecimento de micro-organismos e estruturas orgânicas danificadas

O sistema imune inato reconhece estruturas moleculares que são características de patógenos microbianos, mas não de células de mamíferos. As substâncias microbianas que estimulam a imunidade inata são denominadas **Padrões Moleculares Associados aos**

Patógenos (PAM)



RNA dupla fita

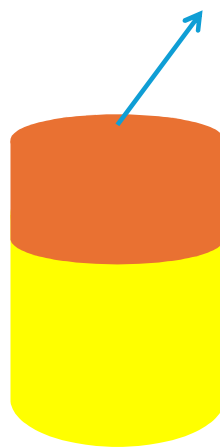


Mecanismo de Agressão e Defesa

Reconhecimento de micro-organismos e estruturas orgânicas danificadas

O sistema imune inato reconhece produtos microbianos que são essenciais à sobrevivência de micro-organismos.

Glicoproteína bacteriana (final manose)



Glicoproteína celular normal (ácido siálico)

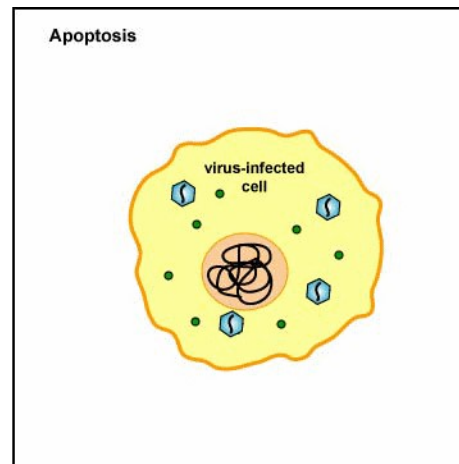


Mecanismo de Agressão e Defesa

Reconhecimento de micro-organismos e estruturas orgânicas danificadas

O sistema imune inato também reconhece moléculas endógenas que são produzidas ou liberadas por células danificadas ou mortas. Essas substâncias são denominadas

Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMP).



Mecanismo de Agressão e Defesa

Os DAMPs podem ser produzidos como **resultado de danos celulares provocados por infecções**, mas também podem **indicar a ocorrência de lesões celulares assépticas causadas por diversos mecanismos**, como produtos químicos, queimaduras, traumas ou redução do suprimento sanguíneo.

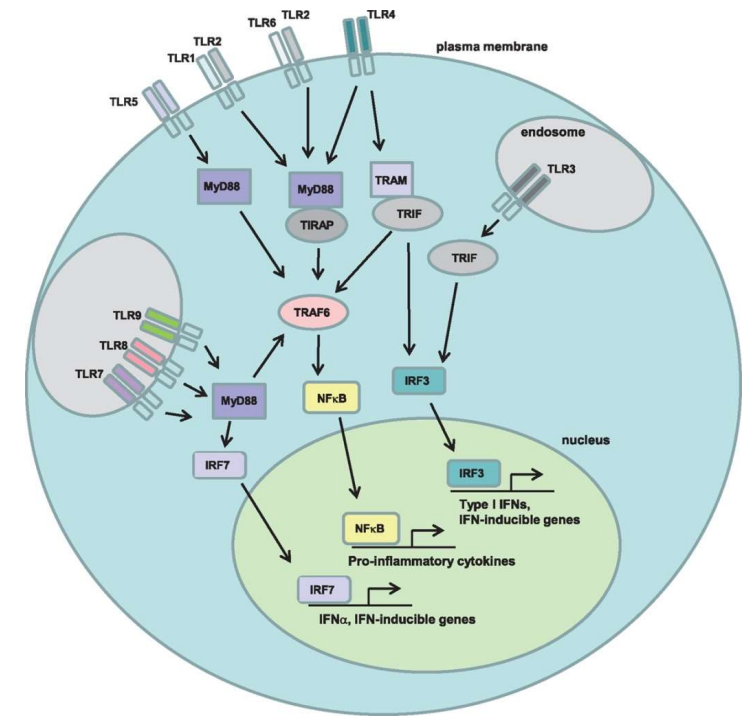


Mecanismo de Agressão e Defesa

Reconhecimento de Padrões

O sistema imune inato usa diversos tipos de receptores celulares, presentes em diversas localizações nas células, e moléculas solúveis no sangue e nas secreções mucosas para

reconhecer PAMP e DAMP.



Mecanismo de Agressão e Defesa

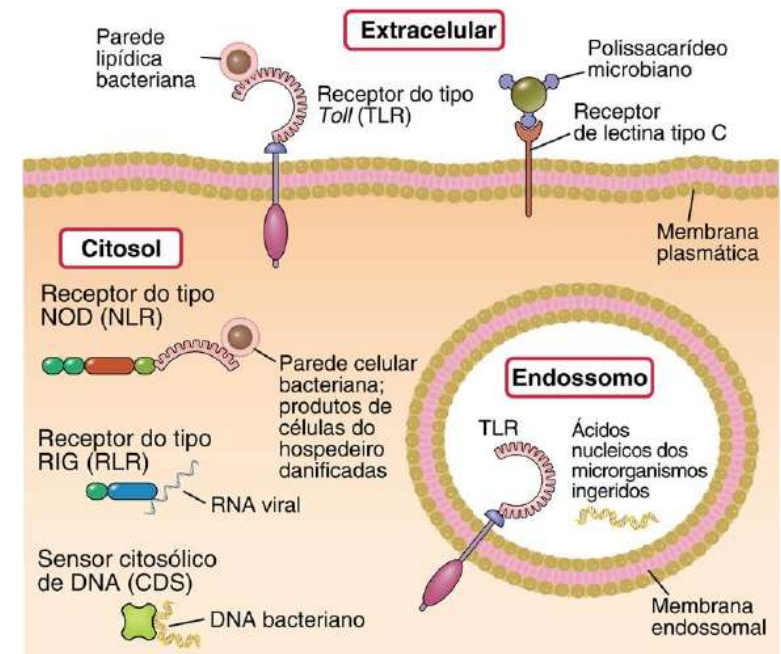
RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES

são encontrados:

- Membrana plasmática
- Membrana endossômica
- Citoplasma



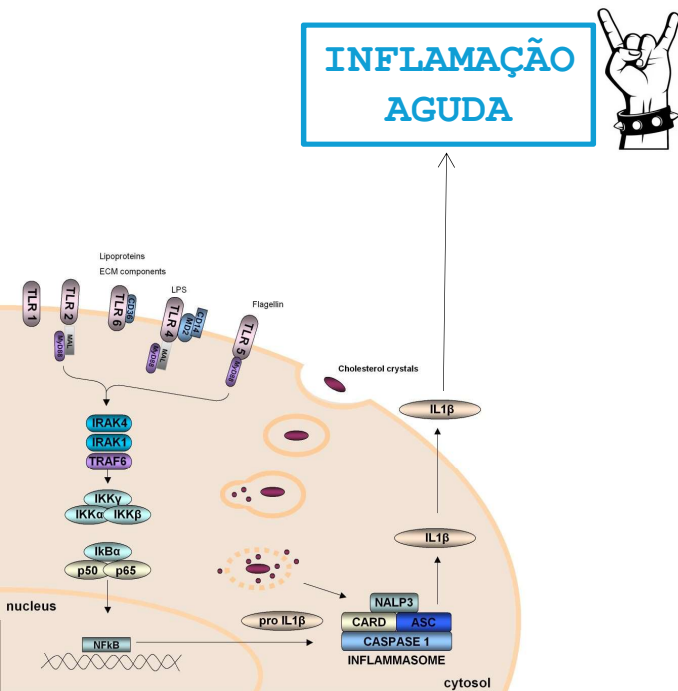
Com essas localizações o sistema imune inato está apto a reconhecer micro-organismos presentes fora da célula, no interior de vesículas endossômicas ou até mesmo livres no citoplasma.



Mecanismo de Agressão e Defesa

RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES

Quando essas moléculas de reconhecimento de padrões associadas às células se ligam a PAMP e DAMP ativam eventos de transdução de sinal que promovem funções antimicrobianas e pró-inflamatórias dessas células.

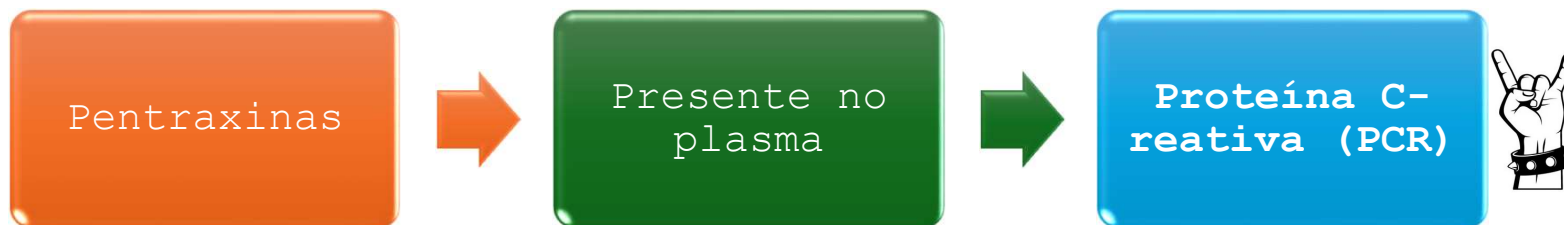


Mecanismo de Agressão e Defesa

RECEPTORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÕES

Existem muitas proteínas presentes no sangue e nos fluidos extracelulares que reconhecem PAMP.

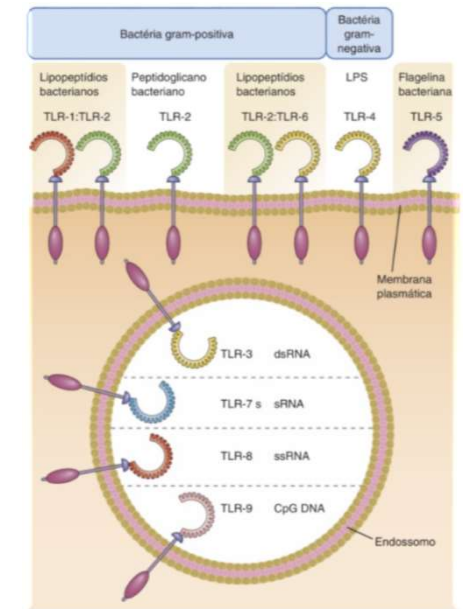
Essas moléculas solúveis são capazes de facilitar a eliminação de micro-organismos do sangue e de fluidos extracelulares por facilitar sua eliminação por fagócitos ou promover sua eliminação por dano direto.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Os receptores semelhantes a Toll (*Toll Like Receptors* – TLR), são expressos em muitos tipos celulares e reconhecem substâncias de uma ampla variedade de micro-organismos. Atualmente, existem nove TLRs descritos em humanos (TLR 1 ao 9).

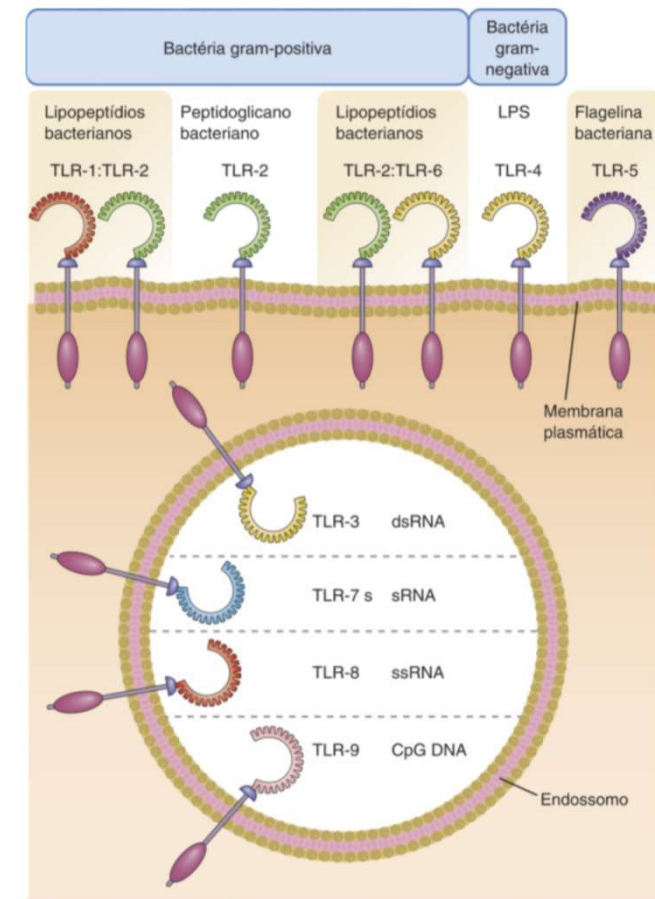


Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Estrutura, localização e especificidade dos TLR mamíferos

- TLR 1
- TLR 2
- TLR 3
- TLR 4
- TLR 5
- TLR 6
- TLR 7
- TLR 8
- TLR 9

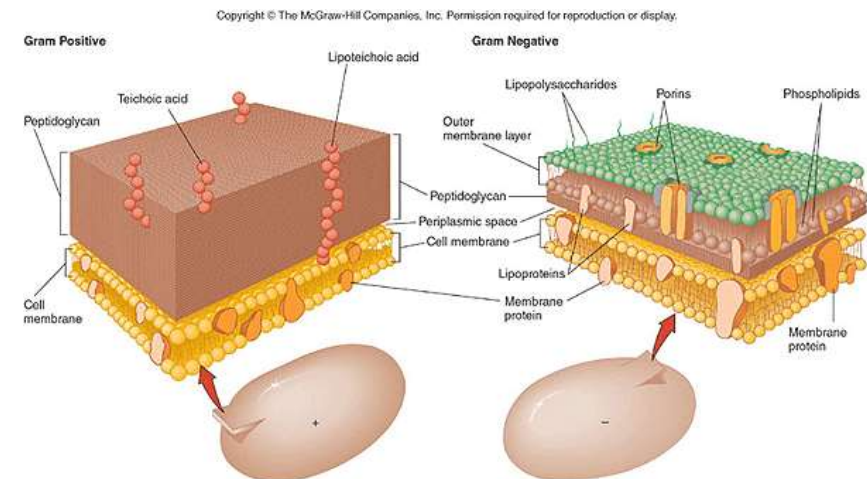


Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Exemplos de produtos bacterianos que se ligam a TLRs:

- Lipopolissacarídeo (parede bactérias gram negativas)
- Ácido lipoteicoico (parede bactérias gram positivas)
- Flagelina (presente em bactérias móveis)

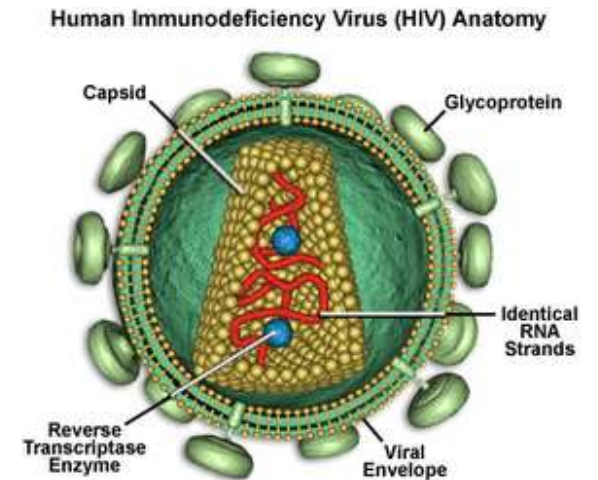


Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Exemplos de estruturas virais que se ligam a TLRs:

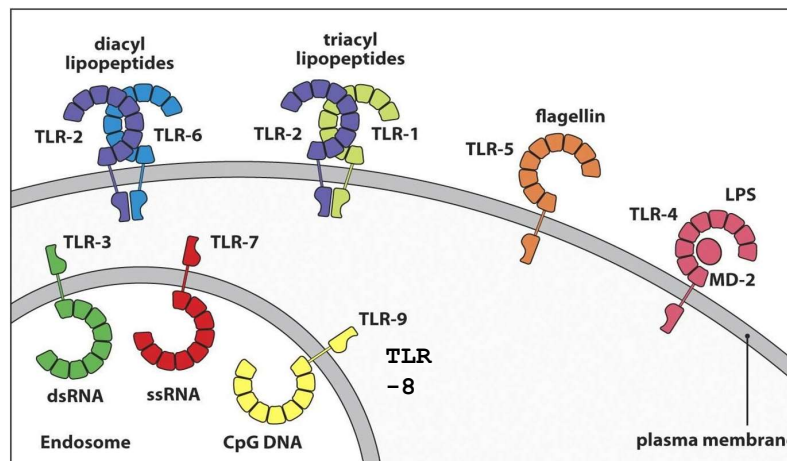
- RNA de fita dupla (só é encontrado em vírus)
- RNA de fita simples (devido a sua localização em endossomos)



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Os TLRs são encontrados na superfície celular (**TLR-1, 2, 4, 5 e 6**) e em membranas intracelulares (**TLR-3, 7, 8 e 9**) e, assim, são capazes de reconhecer micro-organismos em diferentes localizações celulares.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

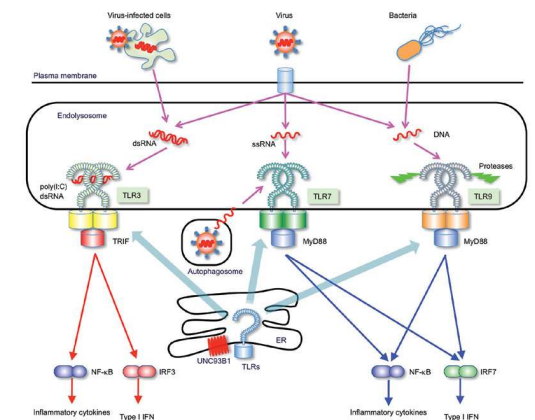
As vias de sinalização são iniciadas pela interação entre ligante

(PAMP/DAMP) e o TLR na **superfície celular**, no **retículo**

endoplasmático ou nos **endossomos**, levando a dimerização dos TLR

(dimerização proteica) o que possibilita a transcrição, principalmente, do

fator nuclear e a proteína ativadora 1 (AP-1).



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

O fator nuclear κ B e a proteína ativadora 1 (AP-1) estimulam a expressão de genes que codificam muitas das moléculas necessárias às respostas inflamatórias:

- TNF

- IL-1

- Molécula de adesão endotelial (E-selectina)

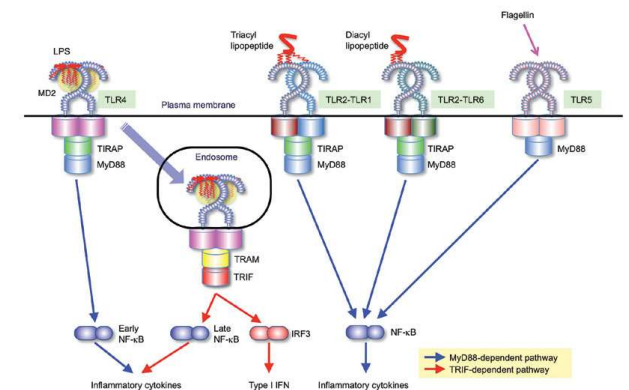


Fig 1

Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Os TLRs são adaptados a reconhecimento de padrão em vesículas ou membranas, contudo, se PAMP/DAMP estiverem livres no citoplasma, os TLRs serão ineficazes, sendo necessário outro grupo de receptores (RECEPTORES CITOSÓLICOS).

- RECEPTORES SEMELHANTES AO NOD
- RECEPTORES SEMELHANTES AO RIG

DETECTAM INFECÇÕES OU
DANOS CELULARES NO
CITOPLASMA

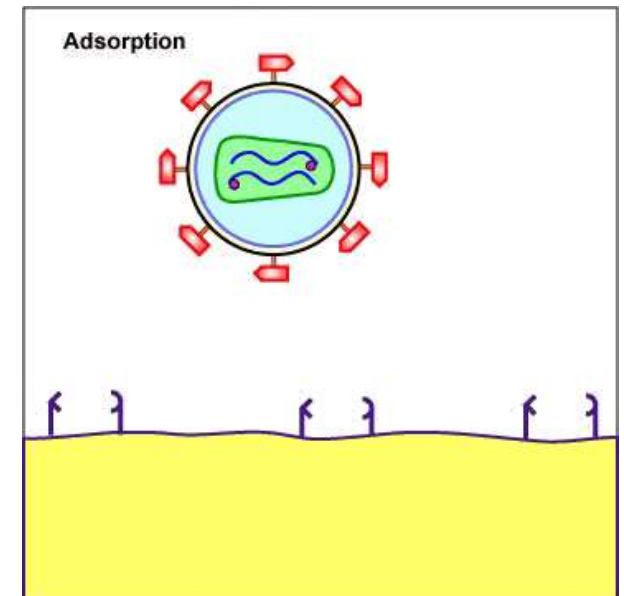


- NOD: *NOD LIKE RECEPTORS* (NLR) Nucleotídica Oligomerização Domínio
- RIG: *RIG LIKE RECEPTORS* (RLR) Gene Indutível por ácido Retinóico

Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

A capacidade do sistema imune inato de detectar infecção no citoplasma é importante, uma vez que partes dos ciclos normais de vida de alguns micro-organismos, como a tradução gênica viral e a montagem de partículas virais, ocorrem neste compartimento celular.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Algumas bactérias e protozoários possuem mecanismos de escape

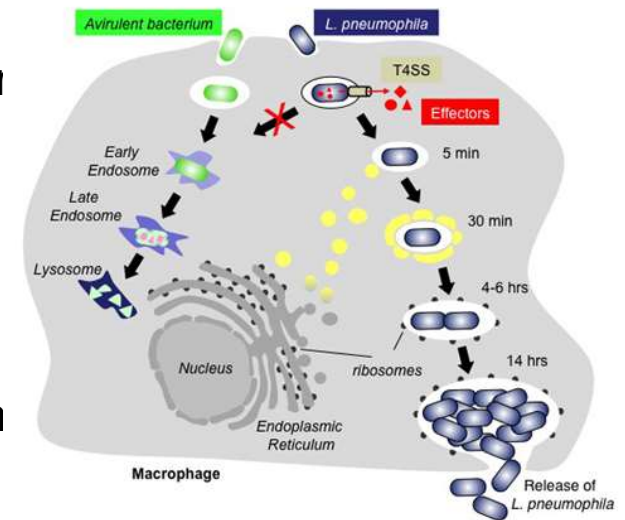
das vesículas fagocíticas para o citoplasma. Além disso, alguns micr

organismos podem produzir toxinas que criam poros na membrana

plasmática da célula hospedeira, incluindo membrana endossômica,

através dos quais as moléculas microbianas podem acessar o citoplasma

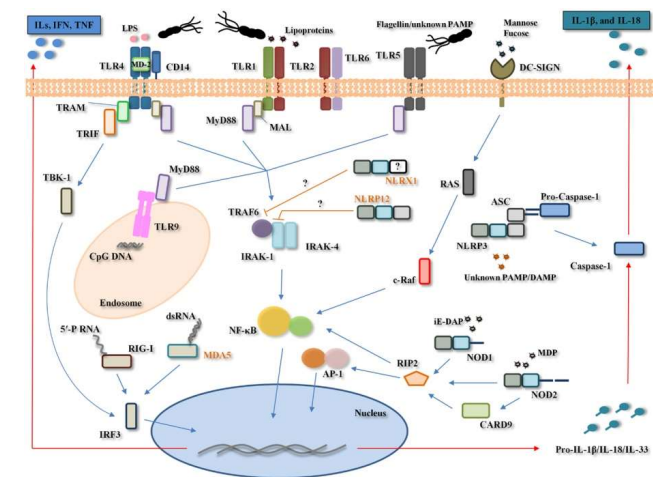
- *Leishmania* sp
- *Listeria monocytogenes* - Listeriolisina
- *Corynebacterium pseudotuberculosis* - Fosfolipase D



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

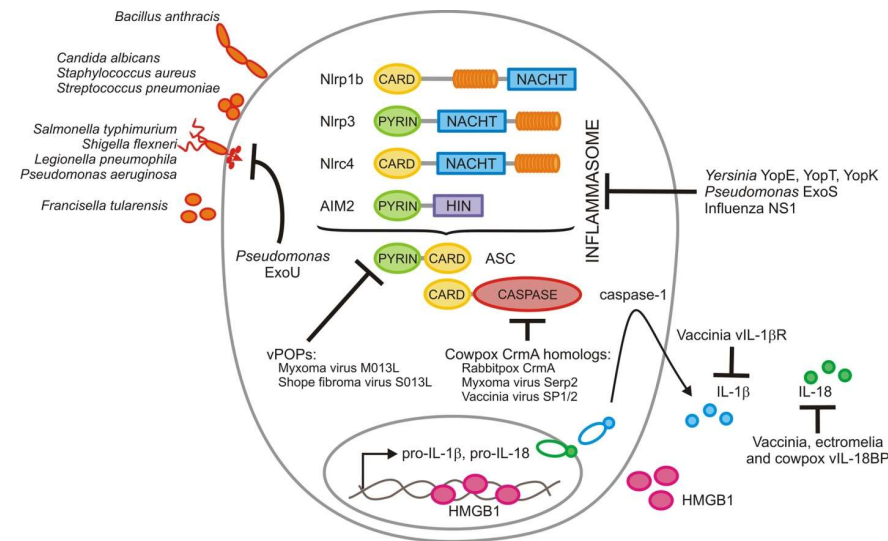
Os receptores NOD compõem uma família de mais de 20 diferentes proteínas citosólicas, algumas das quais percebem PAMP e DAMP citoplasmáticos e recrutam outras proteínas, formando complexos de sinalização que promovem inflamação. São expressas no citoplasma de diversos tipos celulares (NOD 1 e NOD 2).



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

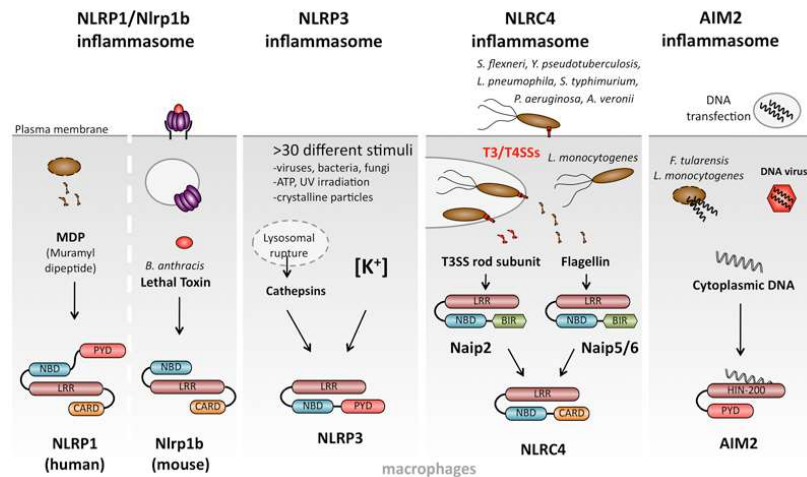
NLR responde a PAMP e DAMP citoplasmáticos através da formação de complexos de sinalização chamados de **INFLAMASSOMOS**, que geram formas ativas da citocina inflamatória IL-1.



Mecanismo de Agressão e Defesa

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Quando a atividade do inflamassomo é anormalmente estimulada, por um processo de politraumatismo por exemplo, há a produção elevada de IL-1, que pode levar o animal a um choque e consequentemente sua morte (síndrome autoinflamatória).



UVA● | **UJ** **UNIJORGE**