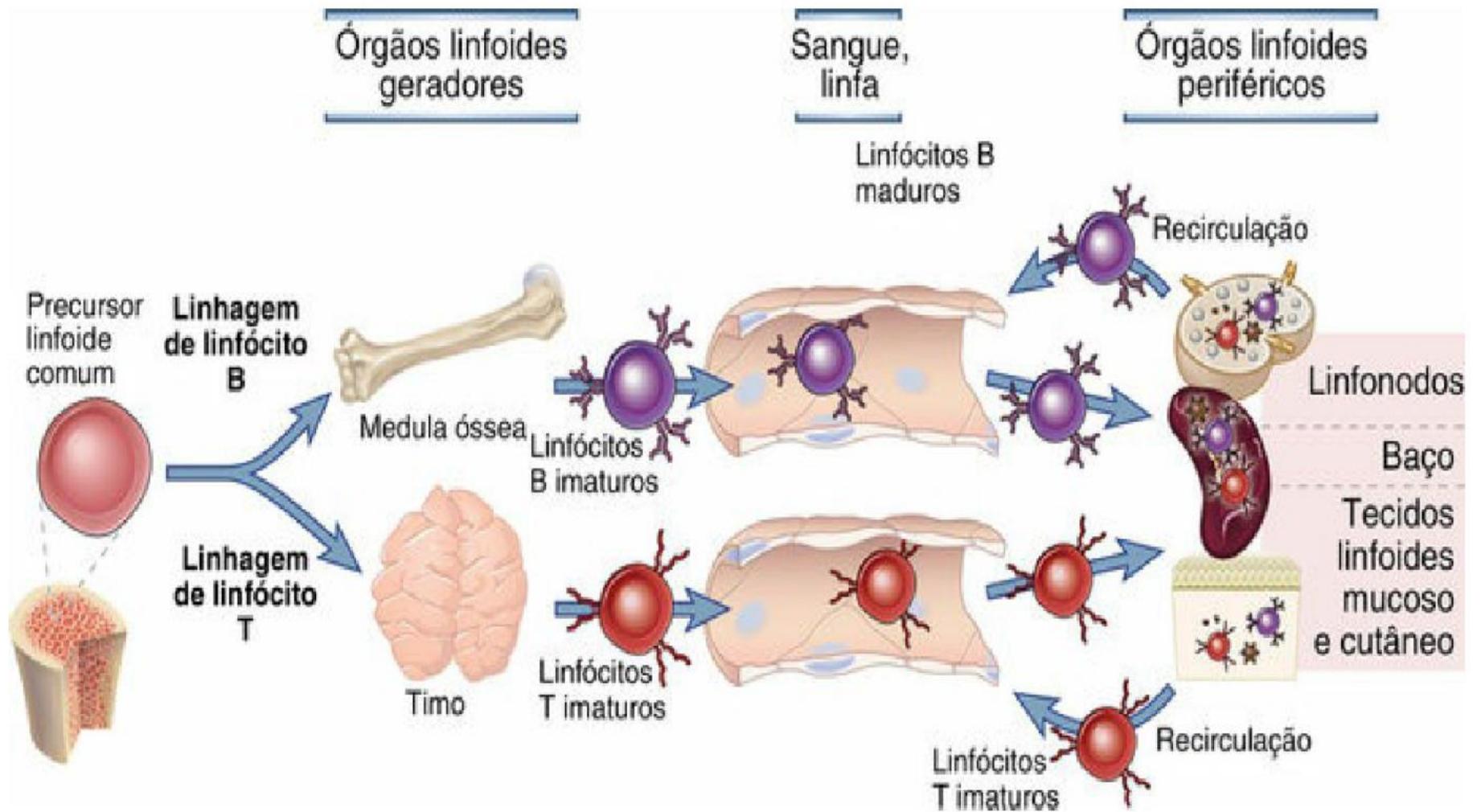


# REVISÃO 2

## Mecanismos de Reconhecimento e Vias de Sinalização da Imunidade Inata

Lincon Felipe  
linconfsilva@usp.br



**FIGURA 2-5** Maturação dos linfócitos.

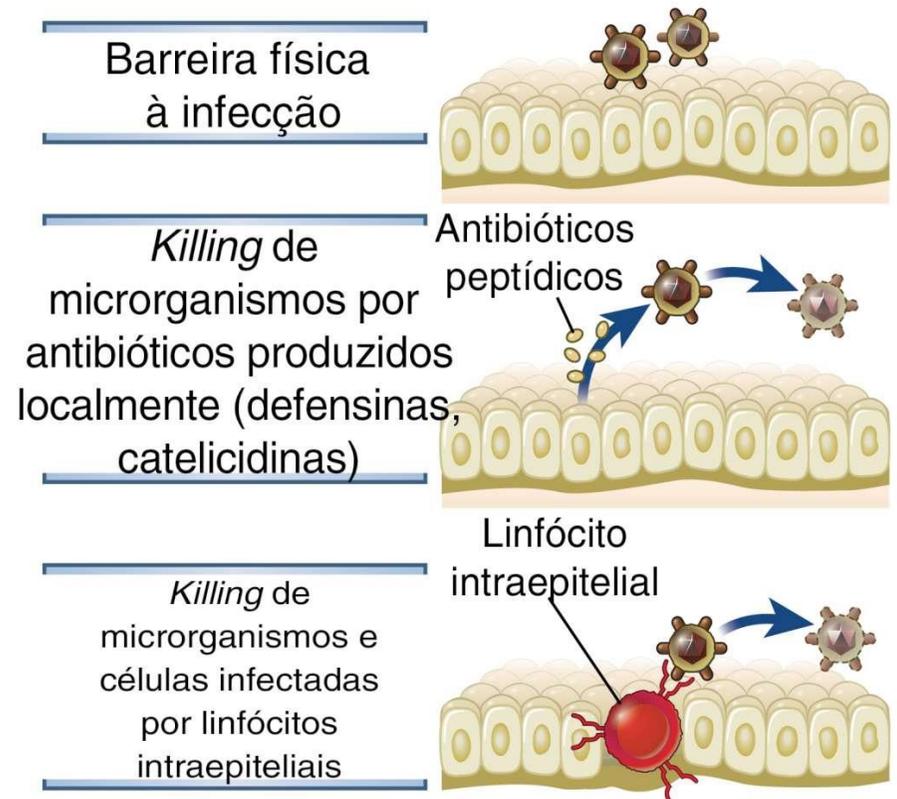
# Barreiras epiteliais

## → Componentes:

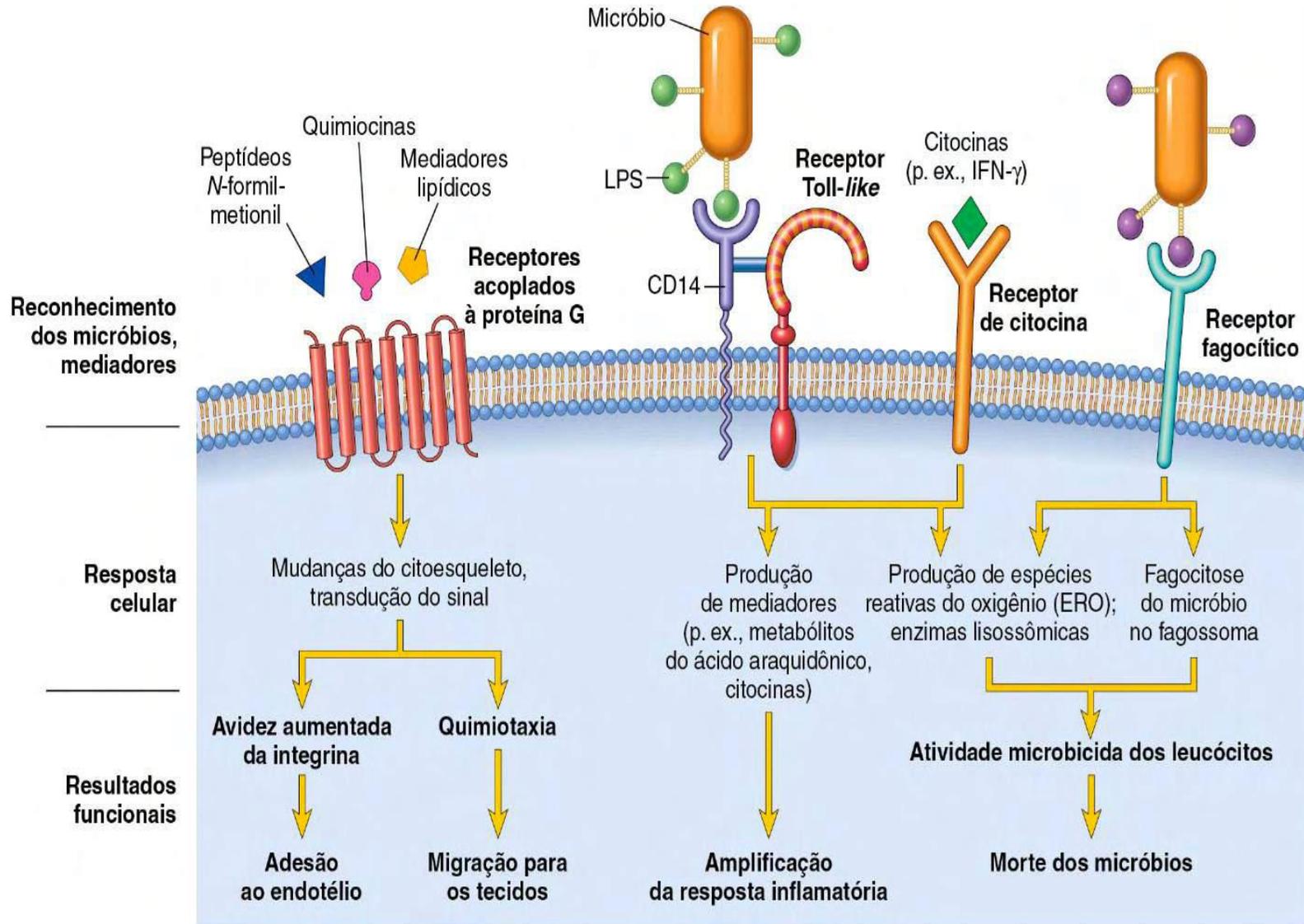
→ **Físicos:** queratina, muco, células justapostas, peristaltismo, movimentos ciliares.

→ **Químicos:** peptídeos antimicrobianos (defensinas e catelicidina).

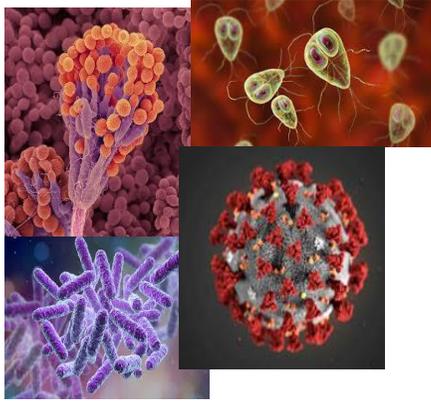
→ **Celulares:** linfócitos intraepiteliais, célula de Langerhans



# Ativação leucocitária



# Estímulos Inflamatórios



Infecções (por bactéria, vírus, fungos e parasitas)



Reações Imunológicas (hipersensibilidades, autoimunidade)



Trauma (cortes, queimaduras, lesões físicas, etc)

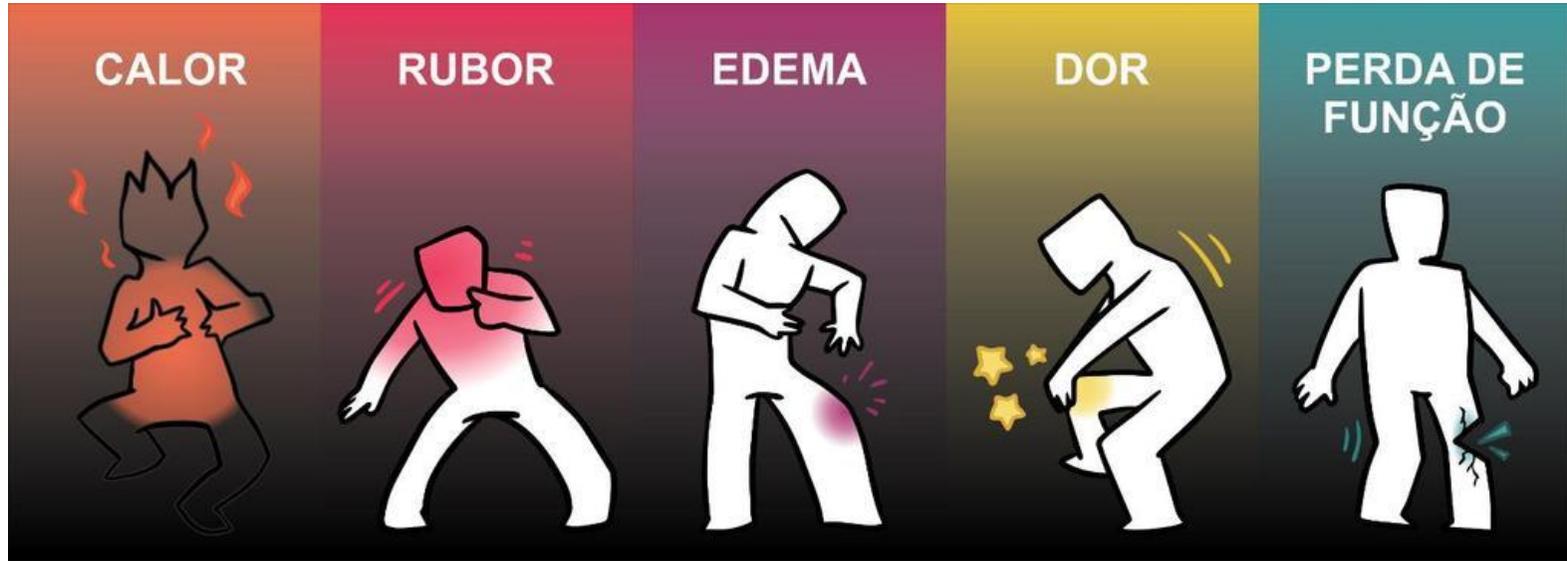


Necrose tecidual (ex: infarto do miocardio)

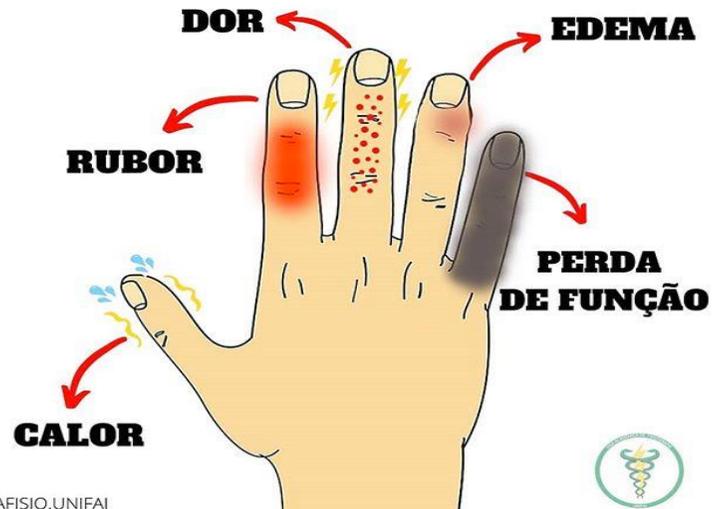


Corpos estranhos (farpas, depósito de cristais, suturas, etc)

- Resposta inflamatória:



## SINAIS DA INFLAMAÇÃO



# Conceito

A inflamação é uma **RESPOSTA PROTETORA** que envolve células do hospedeiro, vasos sanguíneos, proteínas e outros mediadores com a finalidade de **ELIMINAR A CAUSA INICIAL DA LESÃO CELULAR**, bem como as células e tecidos necróticos que resultam da lesão original, bem como compreende o processo de **REPARO TECIDUAL**.

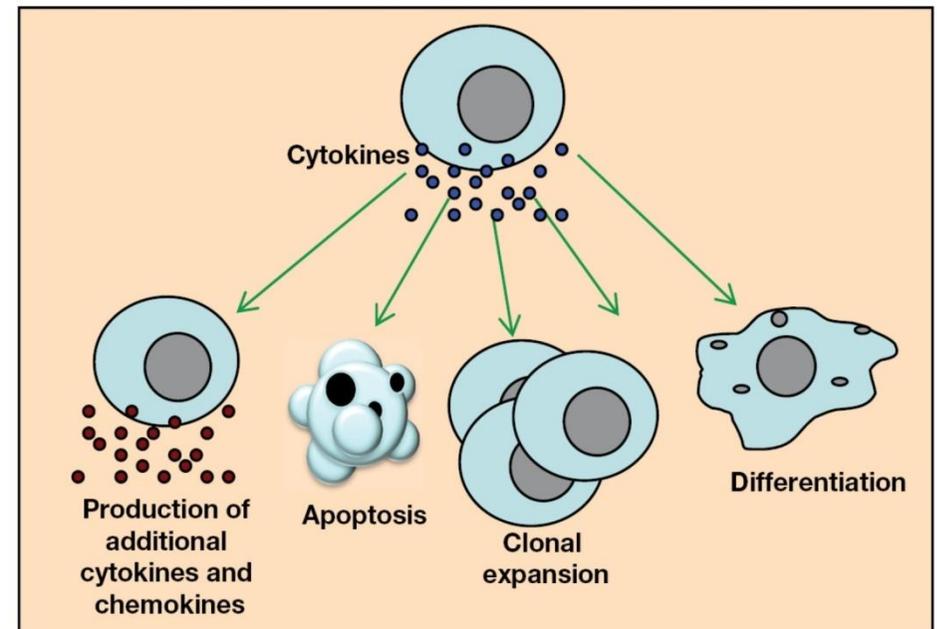
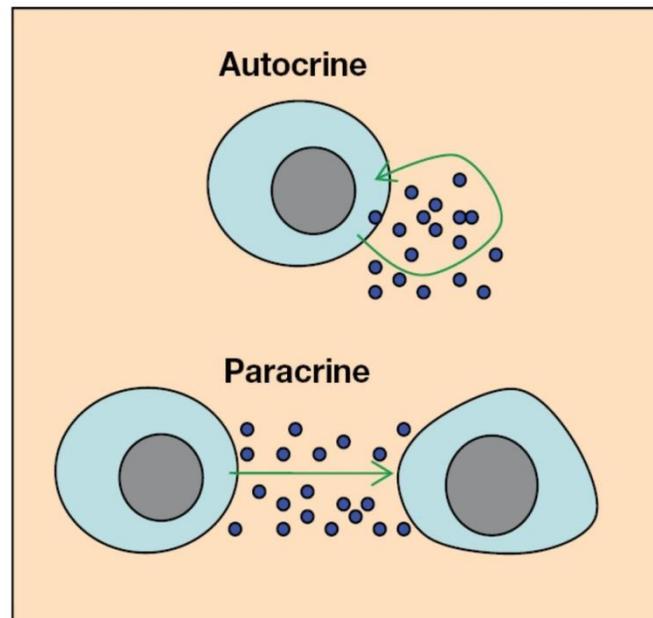
# O que são citocinas?

## → As citocinas atuam como mensageiros

→ Citocinas são proteínas produzidas por células e que realizam transdução de sinal via receptores de superfície celular específicos

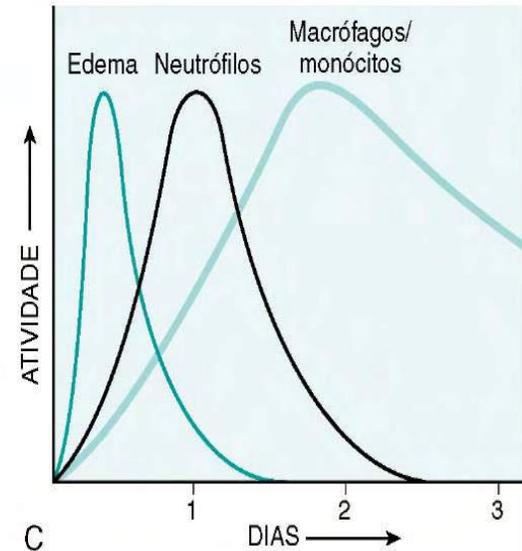
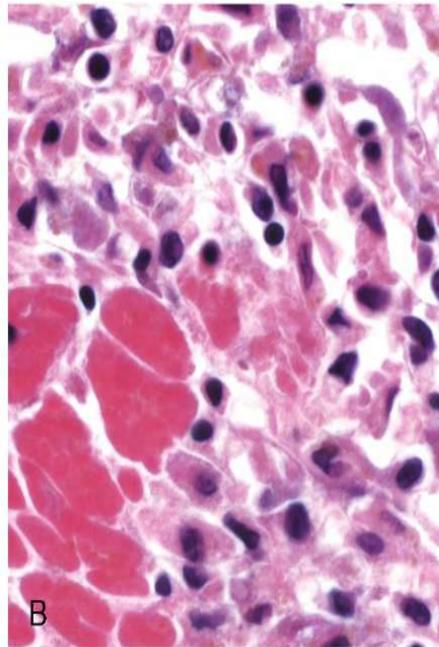
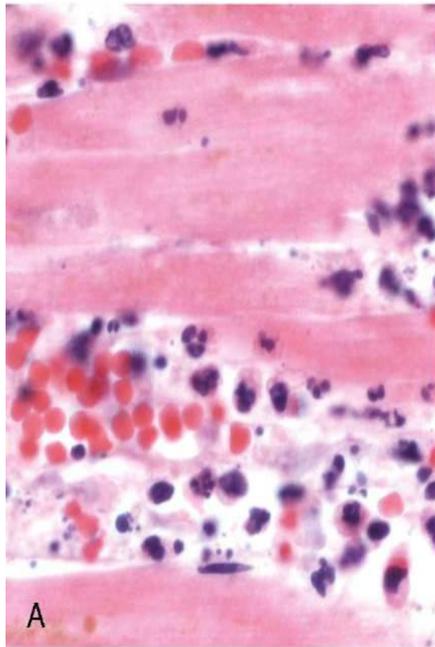
→ Na própria célula produtora: ação autócrina

→ Em outras células-alvo: ação parácrina



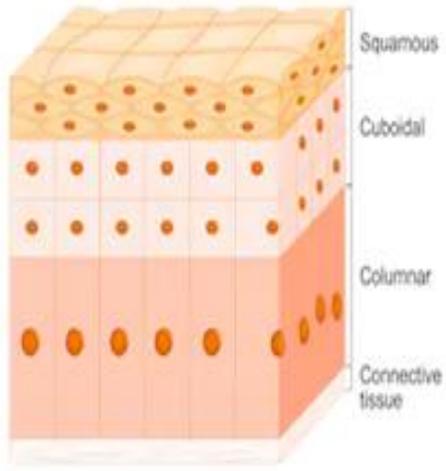
# Inflamação Aguda

É uma resposta rápida que leva leucócitos e proteínas plasmáticas para os locais da lesão

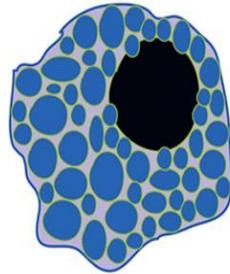


# Componentes Celulares

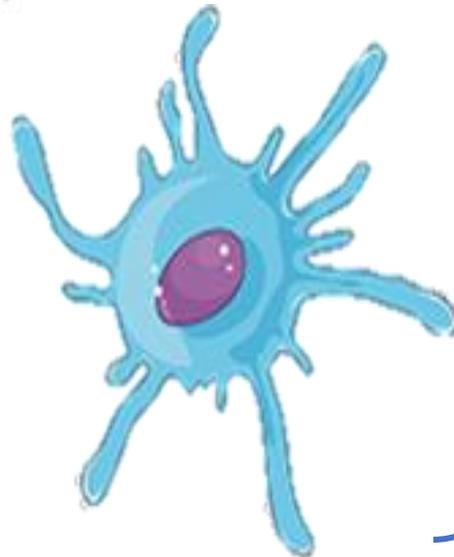
**Epithelial Cells**



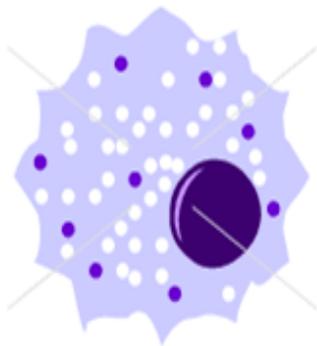
**Mast cell**



**Dendritic Cell**



**Macrophage**



**Monocyte**



**neutrophil**

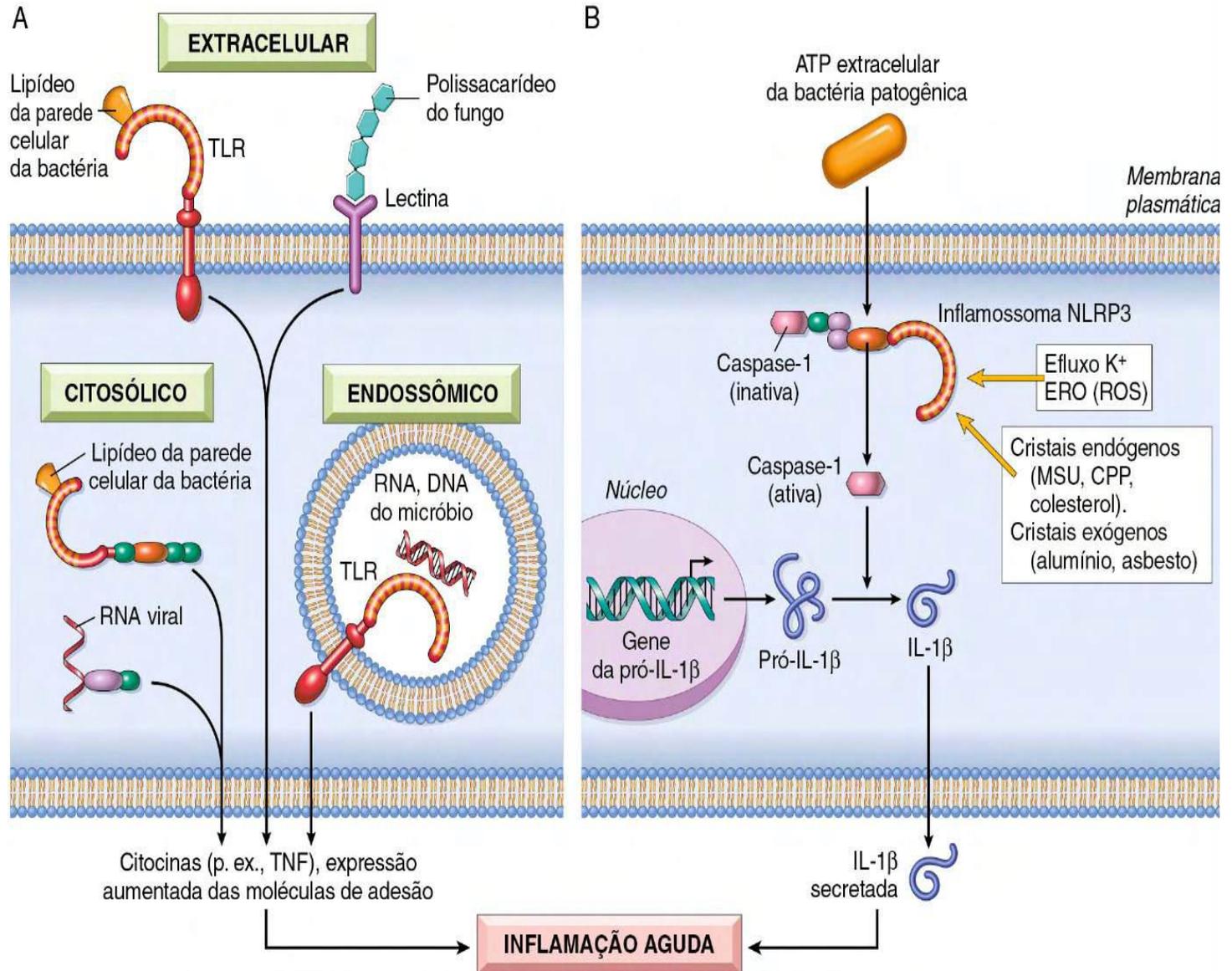
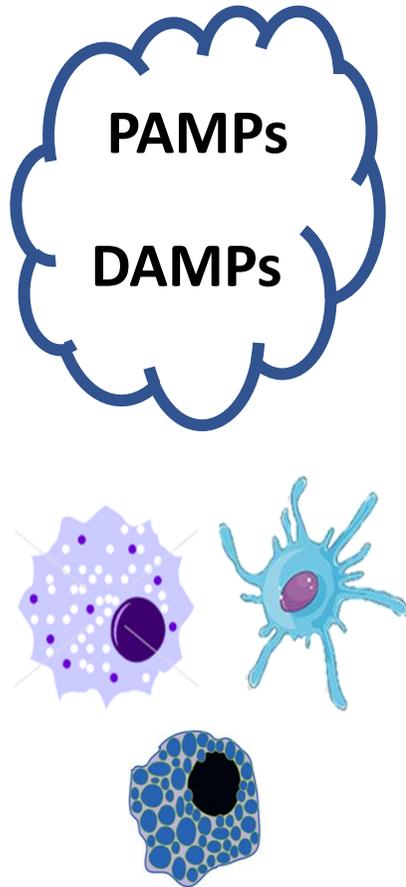


Teciduais

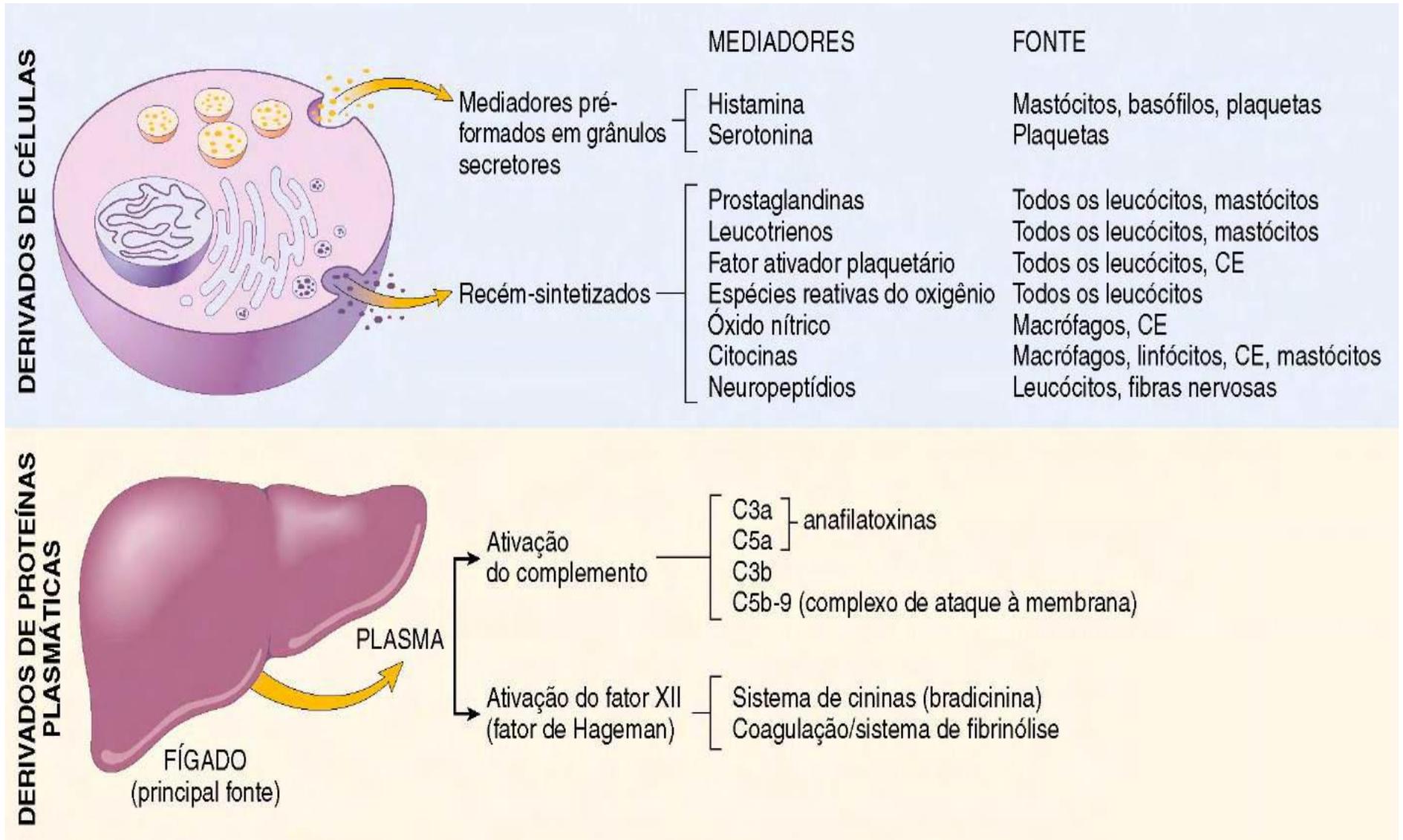
Circulatórios

**PAMPs:** Padrões Moleculares Associados a Patógenos  
**DAMPs:** Padrões Moleculares Associados ao Dano  
São reconhecidos por Receptores de Reconhecimento Padrão (**PRRs**)

# Reconhecimento celular tecidual

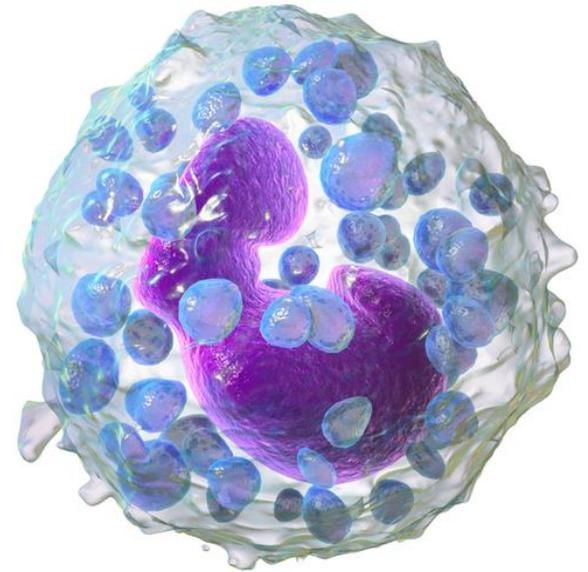


# Mediadores Químicos



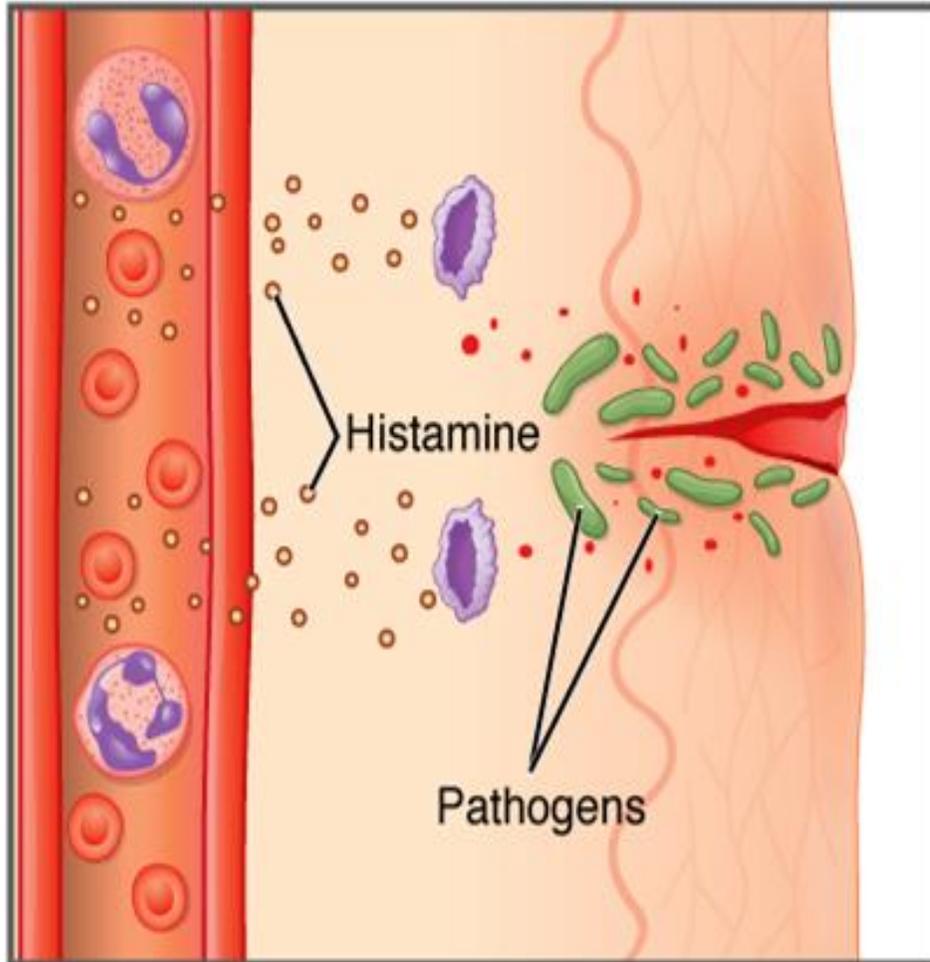
# Mastócitos

- Células sentinelas.
- Pele, epitélio de mucosa e tecidos conectivos.
- Expressam TLRs.
- Grânulos com aminas vasoativas .
- Secretam citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos.



Fonte: Shutterstock

# Eventos vasculares

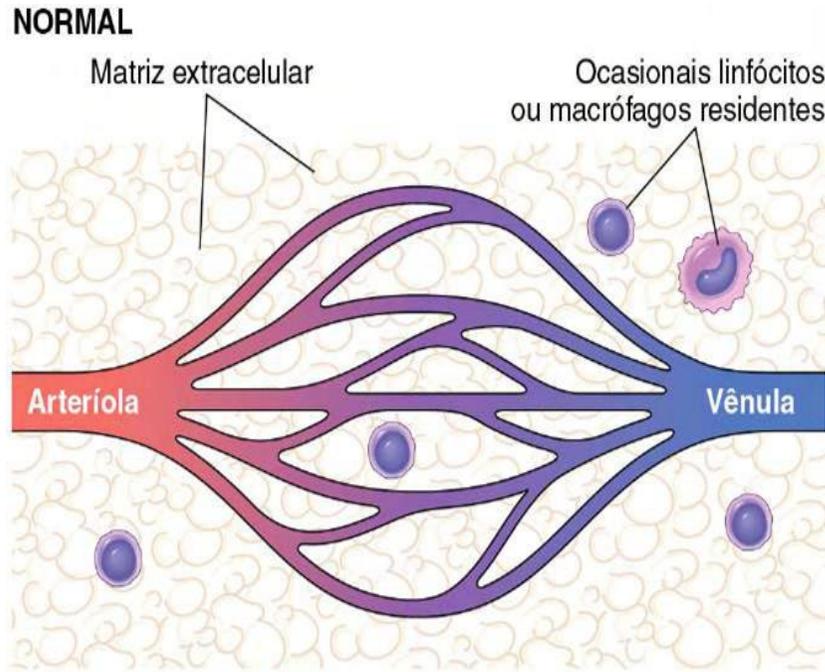


Mast cells detect injury to nearby cells and release histamine, initiating inflammatory response.

# Eventos vasculares

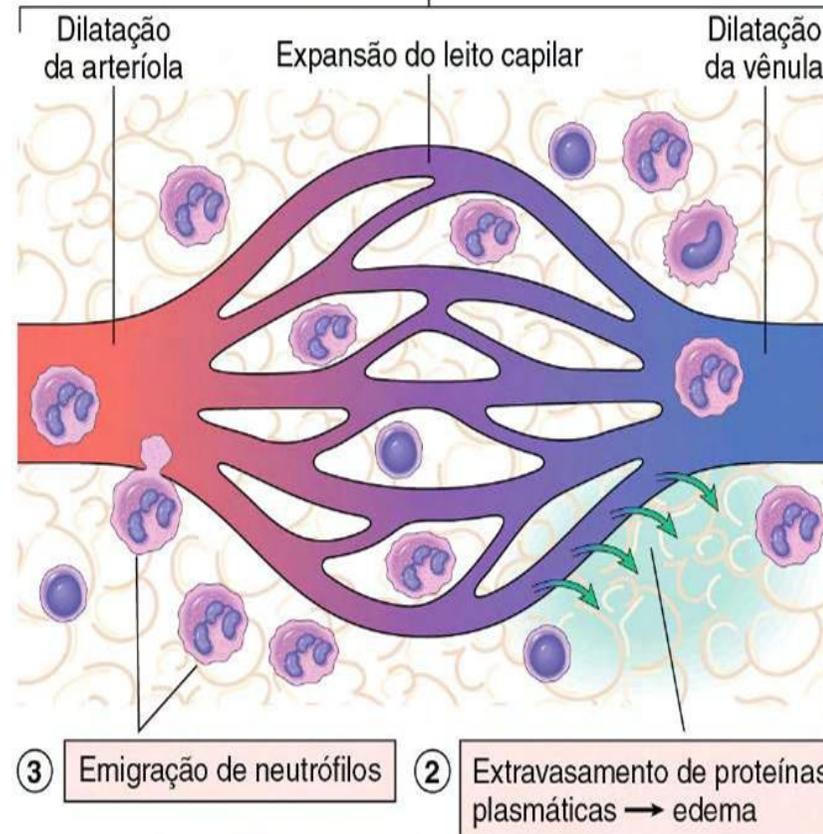


PGs, LTs,  
Histamina



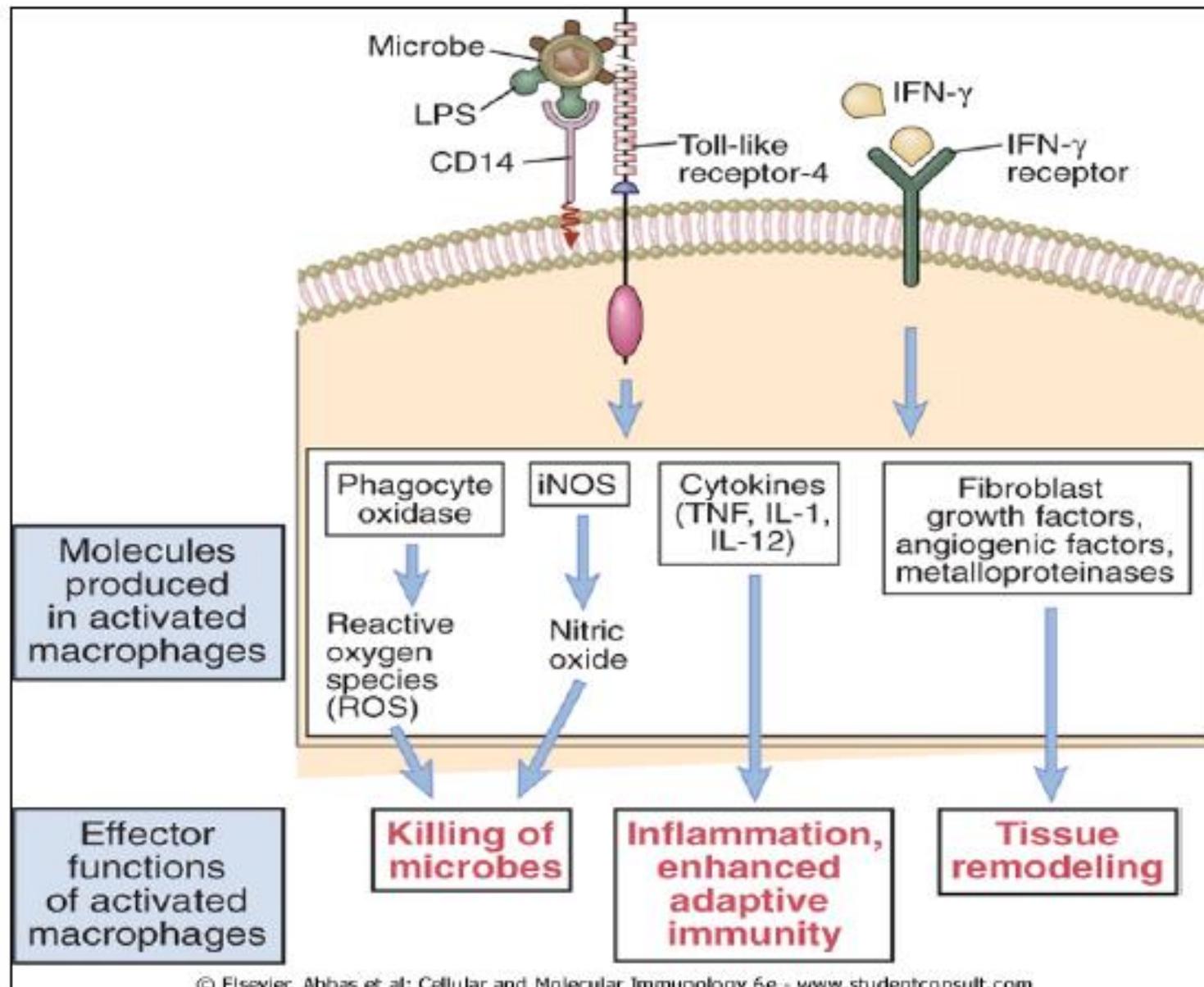
**INFLAMADO** ① Fluxo sanguíneo aumentado

**INFLAMADO** ① Fluxo sanguíneo aumentado



Rubor  
(vermelhidão)

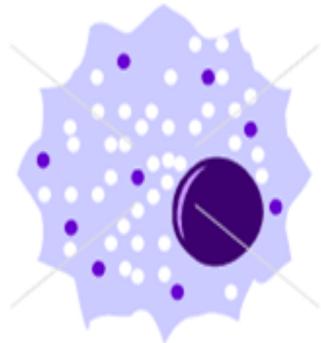
# Funções Efetoras dos Macrófagos



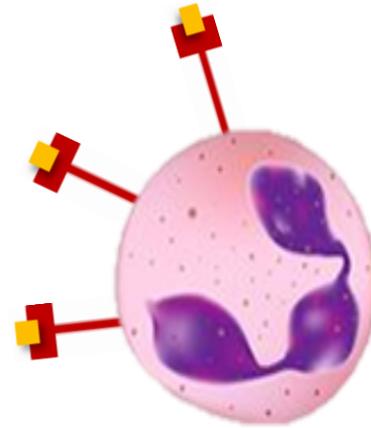
# Neutrófilos e monócitos

(Os primeiros...)

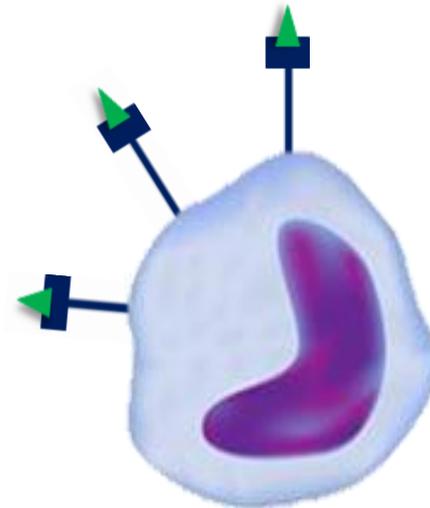
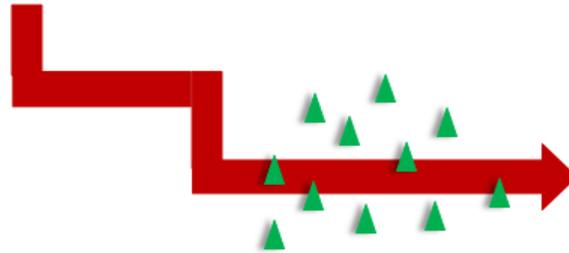
Tecido infectado/lesionado



Macrófagos



Neutrófilos



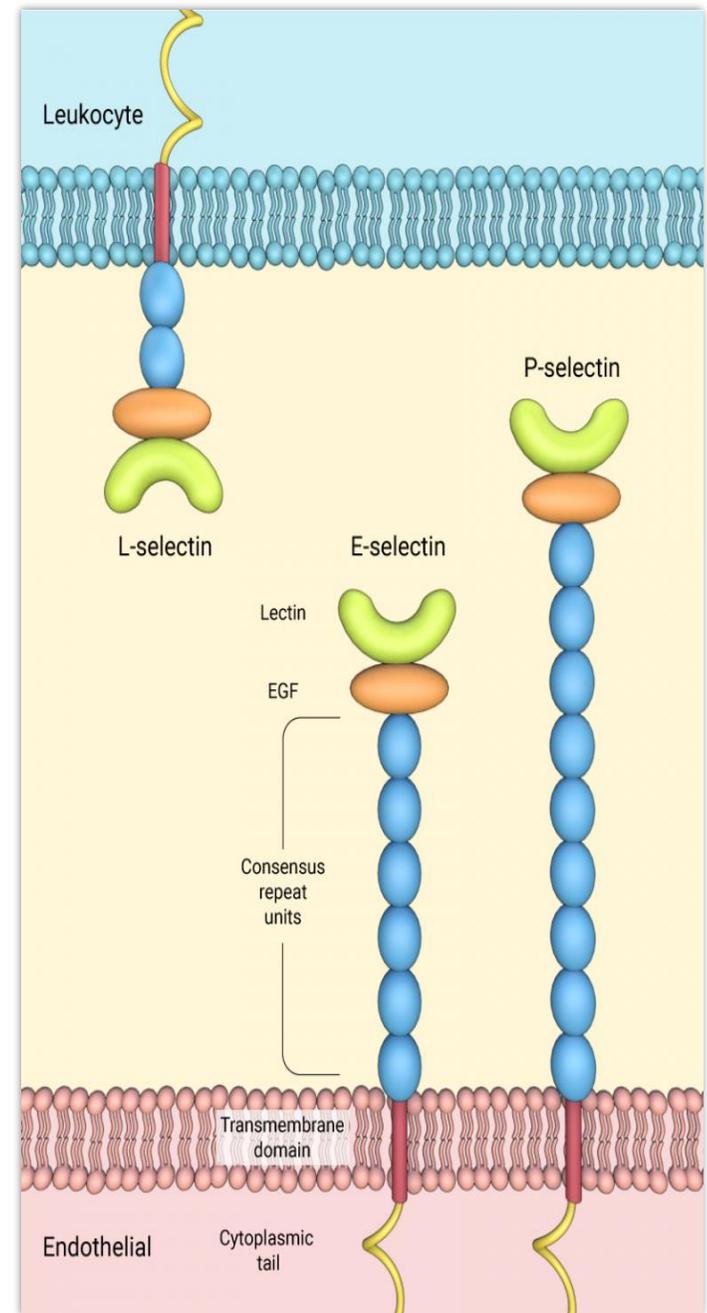
Monócitos

- CXCL8 (IL-8)
- CCL2 (MCP-1)
- CXCR1/CXCR2
- CCR2

# Selectinas e seus ligantes

Moléculas de adesão expressas nas células endoteliais e leucócitos

Promovem uma adesão de **baixa afinidade** entre os leucócitos circulantes e as células endoteliais vasculares.



# Selectinas e seus ligantes

Família	Molécula	Distribuição	Ligante (molécula, tipo celular)
Selectina	P-selectina (CD62P)	Endotélio ativado por histamina ou trombina	Sialil Lewis X nas PSGL-1 e outras glicoproteínas; neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	E-selectina (CD62E)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil Lewis X (p. ex., CLA-1) nas glicoproteínas; neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monócitos, células T ( <i>naïve</i> e de memória central), células B ( <i>naïve</i> )	Sialil Lewis X/PNAd nas GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, outros; endotélio (HEV)

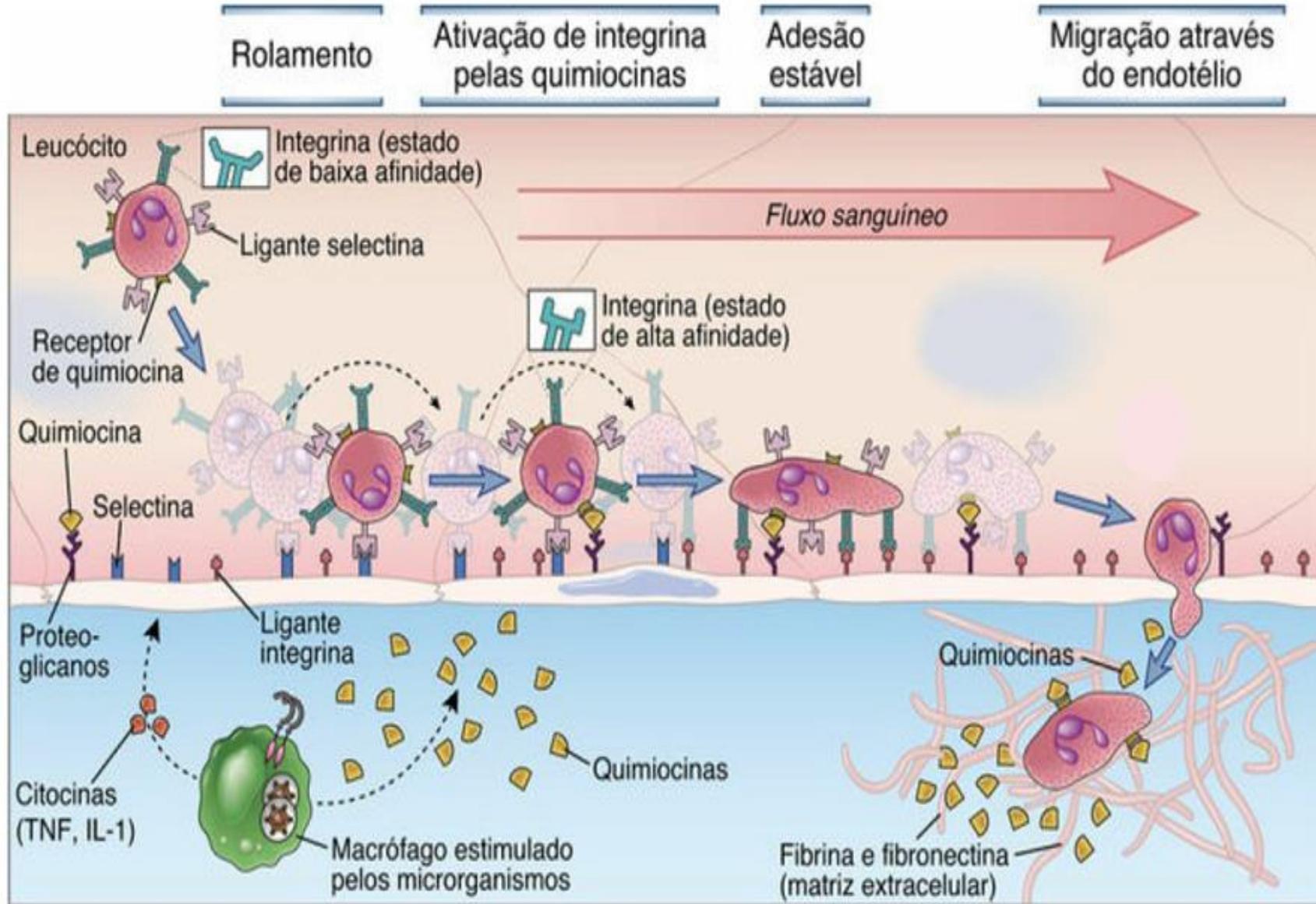
# Integrinas e seus ligantes

**Leucócitos** expressam as integrinas (duas cadeias polipeptídicas  $\alpha$ ,  $\beta$ ) em sua membrana celular, em resposta às quimiocinas

TNF, IL-1 aumentam a expressão endotelial dos ligantes de integrinas

Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monócitos, células T ( <i>naïve</i> , efetora e de memória central), células B ( <i>naïve</i> )	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	Mac-1 (CD11bCD18)	Neutrófilos, monócitos, células dendríticas	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monócitos, células T ( <i>naïve</i> , efetoras, de memória)	VCAM-1 (CD106); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29)	Monócitos, células T (migrando para intestino, <i>naïve</i> , efetoras, de memória), células B (mirando para intestino)	VCAM-1 (CD106), MadCAM-1; endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)

# Interação leucócito-endotélio

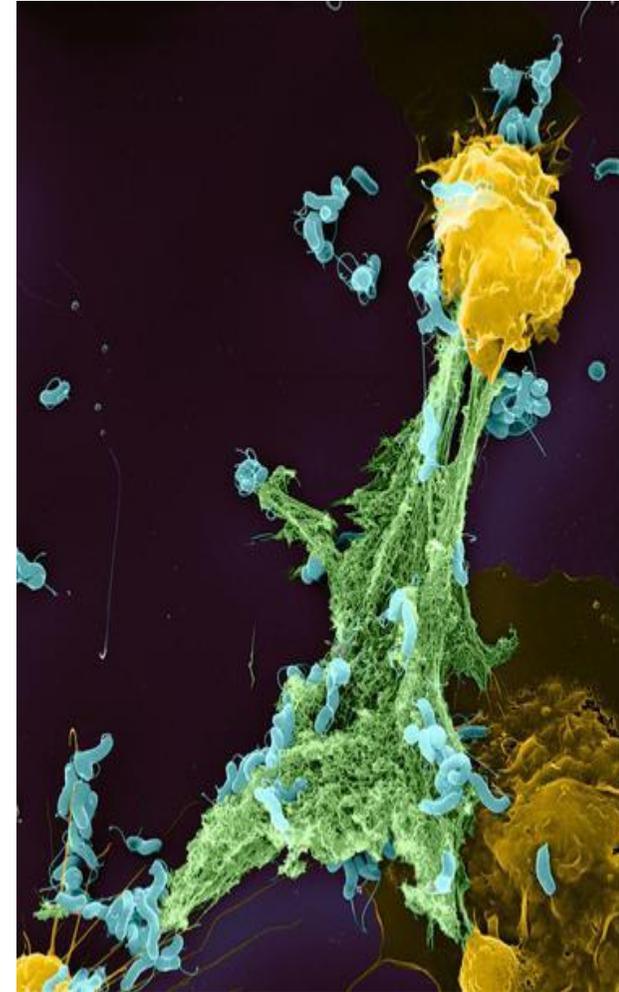


# Aparecimento do pus...

**Pus:** Secreção de cor amarelada, produzida em decorrência ao processo inflamatório, normalmente associado ao combate de um processo infeccioso. Tem como constituição leucócitos (principalmente neutrófilos) e microrganismos mortos, além de proteínas que participaram do processo inflamatório.

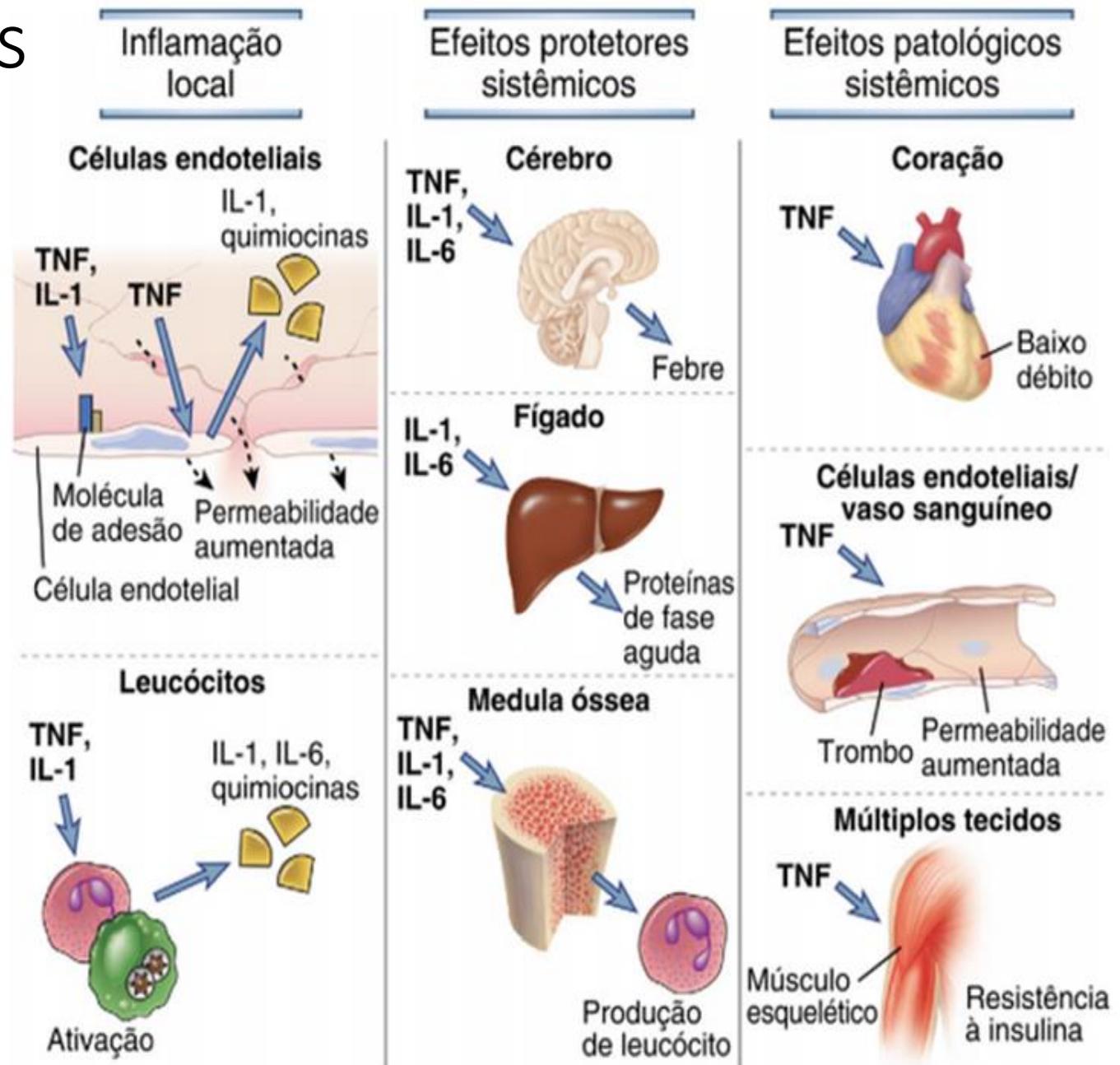


diáriodebiologia.com, 2014.



Thalian et al., ATVB, v. 39, 2019.

# Consequências sistêmicas da inflamação



# Retorno à homeostase

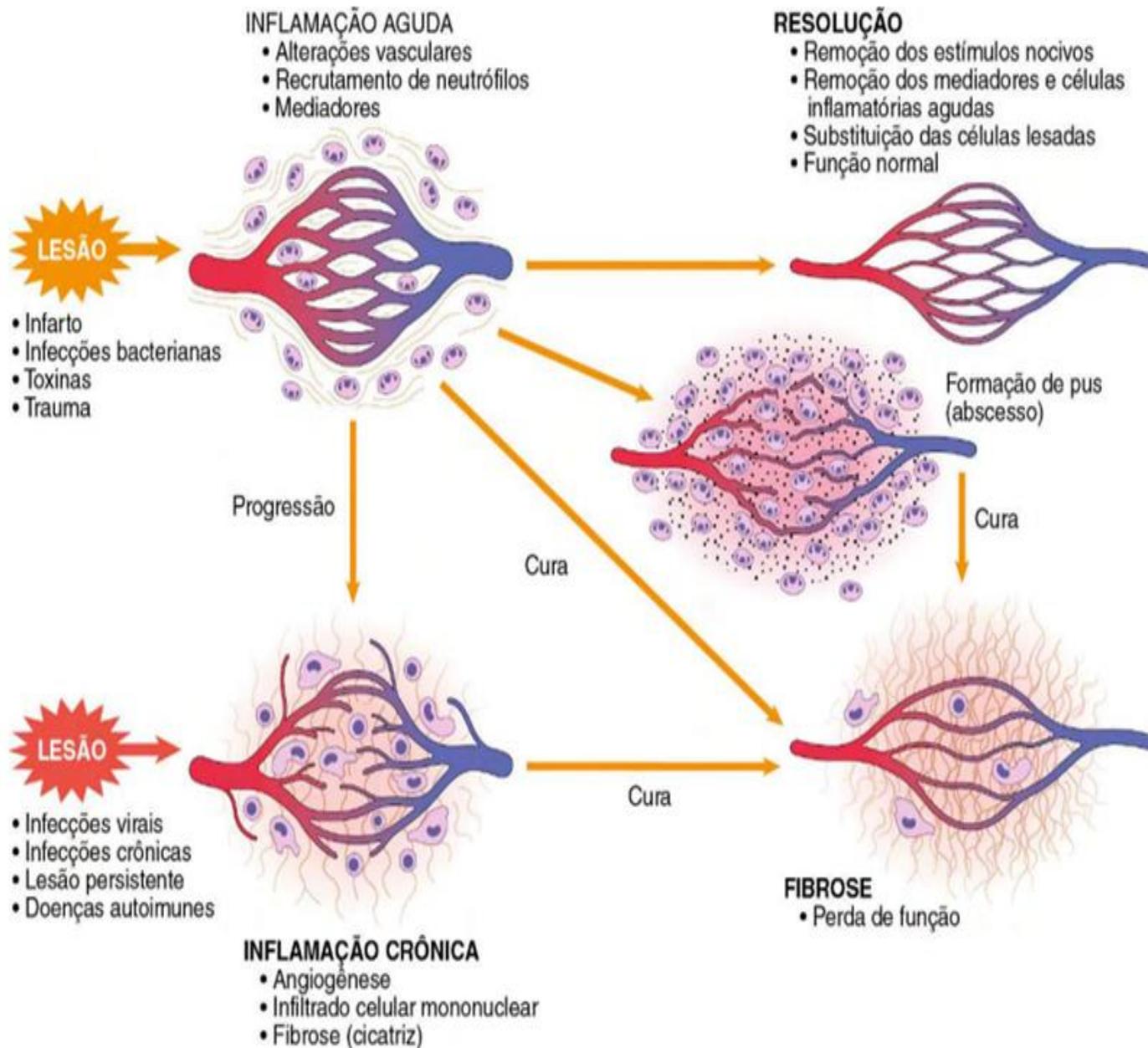
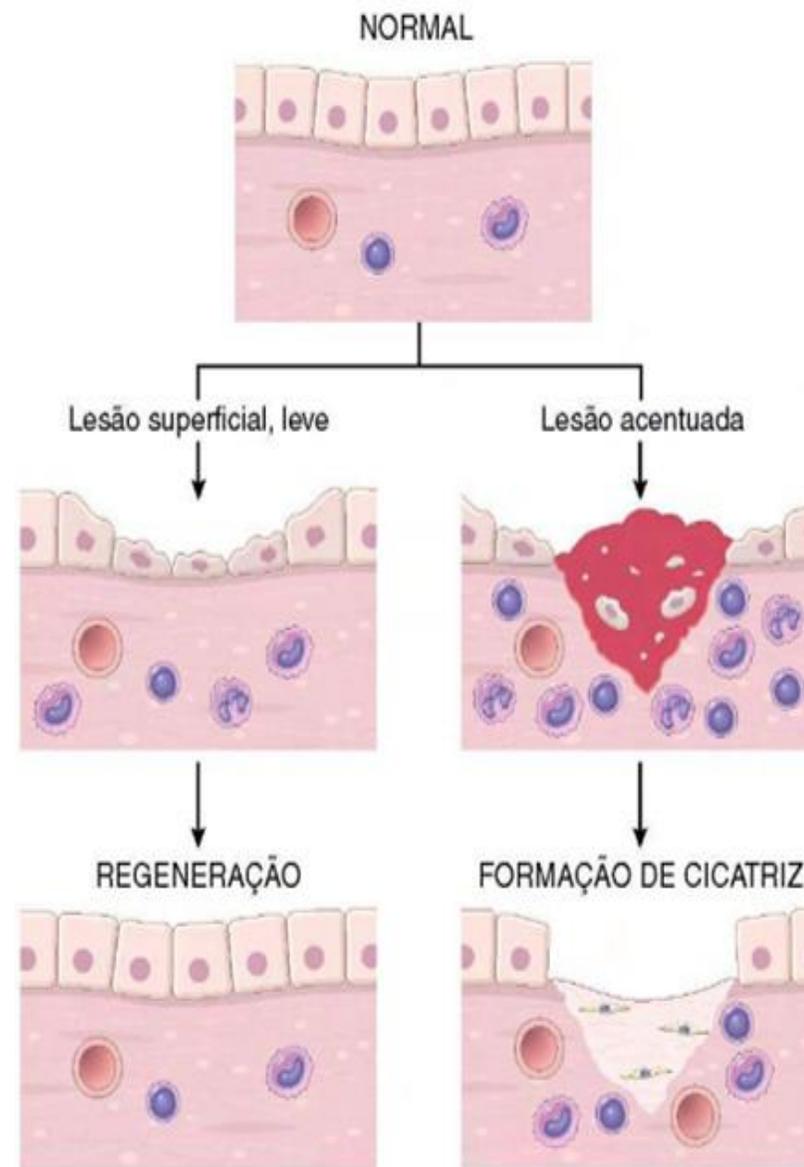


Figura 2-10 Resultados da inflamação aguda: resolução, cicatrização por fibrose ou inflamação crônica.

# Retorno à homeostase

## Tipos de reparo



**Figura 2-24** Mecanismos de reparo tecidual: regeneração e formação de cicatriz. A resolução ocorre por regeneração após lesão leve, que lesa o epitélio, mas não o tecido conjuntivo subjacente. Na lesão mais severa, com dano ao tecido conjuntivo, o reparo é por formação de cicatriz.

# Mecanismos de Resolução da Inflamação Aguda



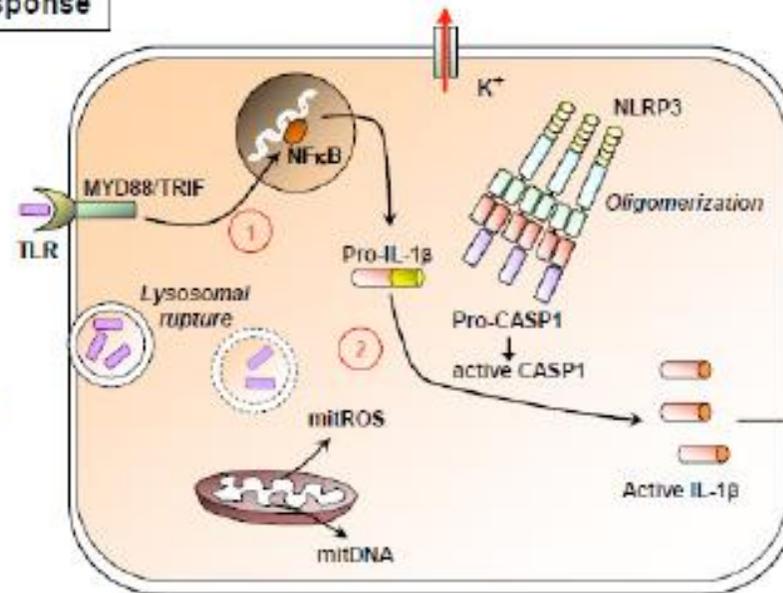
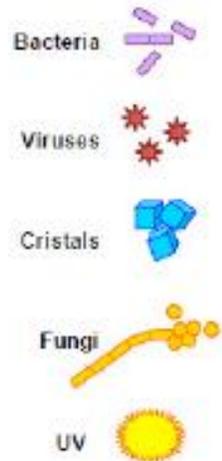
Processo Ativo Controlado por Mediadores:



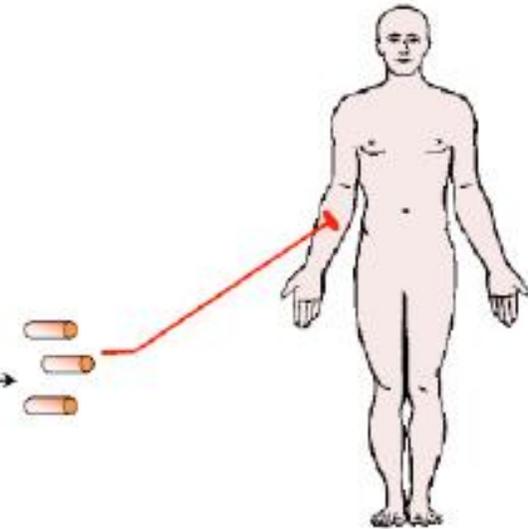
- Suprimem genes pró-inflamatórios e a migração celular
- Induzem a apoptose e fagocitose de células inflamatórias
- Têm vida média curta.
- Podem ser inativados por inibidores ou degradação .Ex: anti-proteases, heparinase
- Podem ser diluídos no exudato e carregados pelos linfáticos. Ex: produtos de degradação da fibrina
- Inibidores sintetizados localmente. Ex: **IL-10, TGF-beta lipoxins, endothelin...**

# Inflamação Fisiológica e Síndromes Auto-Inflamatórias

## Innate immune response

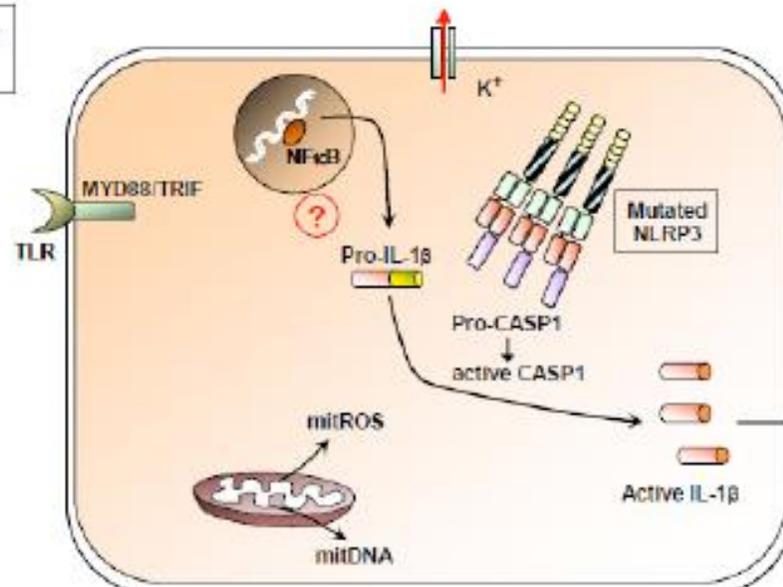


## Localized inflammation

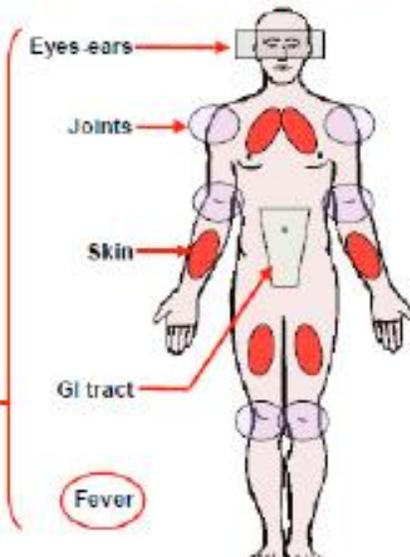


## Autoinflammatory disorders

Seemingly no PAMPs/DAMPs



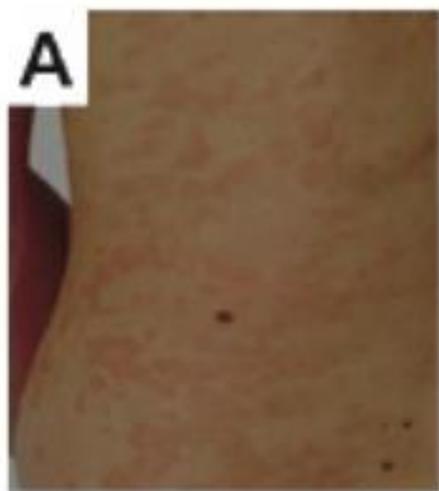
## Multi-organ/tissue involvement



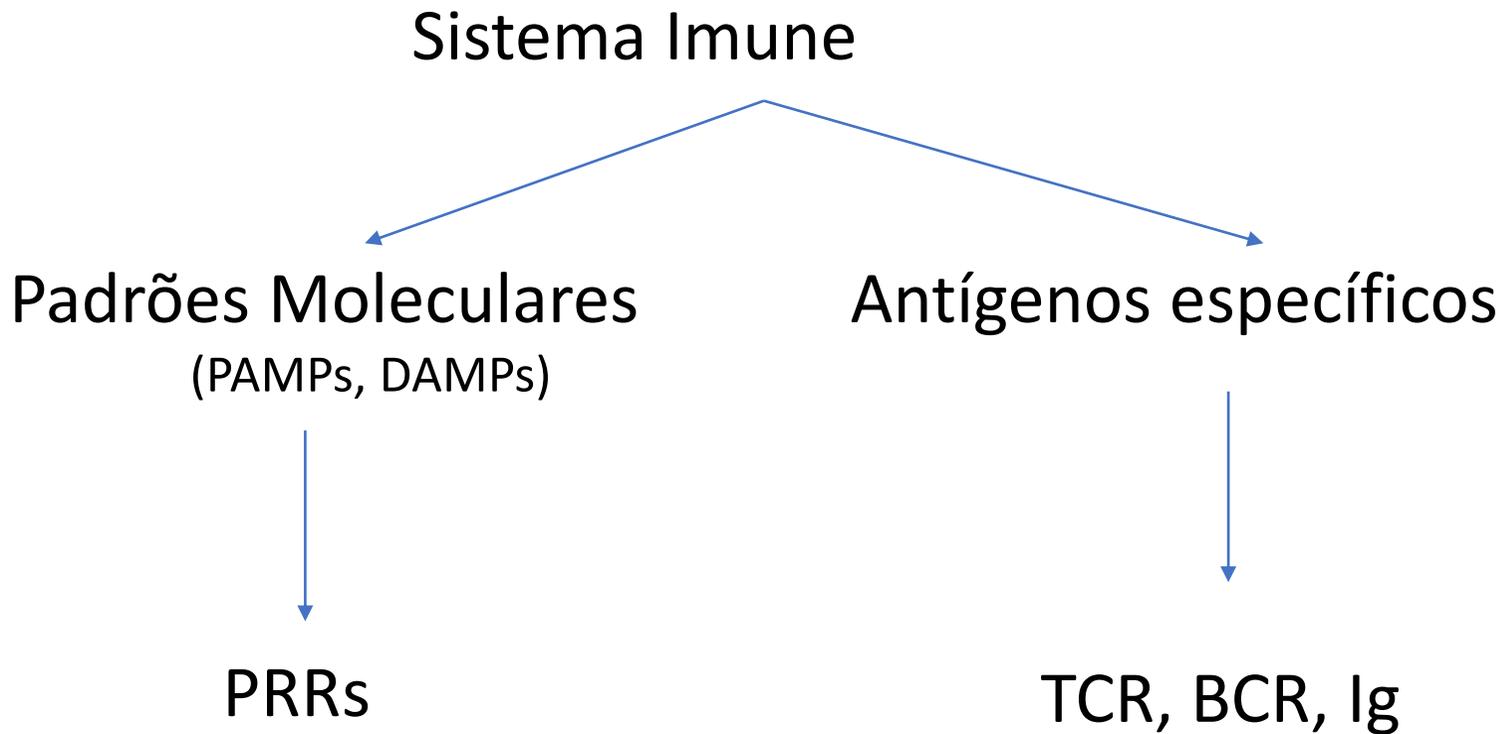
# Síndromes Auto-Inflamatórias

Patologias associadas à ativação desregulada do S.I. Inato

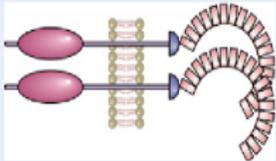
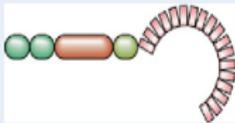
- ✓ Episódios de febre e inflamação aparentemente "sem causa"
- ✓ Forte componente genético
- ✓ Lesões "estéreis" e não malignas
- ✓ Ausência de auto-anticorpos circulantes e linfócitos T auto-reativos
- ✓ Inflamação sistêmica grave



# Reconhecimento do Sistema Imune



**TABELA 4-3 Moléculas de Reconhecimento de Padrão do Sistema Imune Inato**

Receptores de Reconhecimento de Padrão	Localização	Exemplos Específicos	Ligantes PAMP/DAMP
<b>Associado à Célula</b>			
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 <i>scavenger</i> 	Membrana plasmática de fagócitos	CD36	Diacilglicerídeos microbianos

## Receptores de Reconhecimento de Padrão Associados à Célula

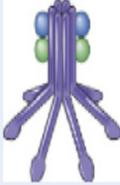
# Famílias de PRRs

4 Famílias Principais de “Pattern Recognition Receptors”:

- **Toll-like receptors (TLRs; transmembrane receptors)**
- **RIG-like receptors (RLRs; cytoplasmic RNA helicases)**
- **NOD-like receptors (NLRs; cytoplasmic sensors)**
- **C-type lectin receptors (CLRs; transmembrane receptors)**

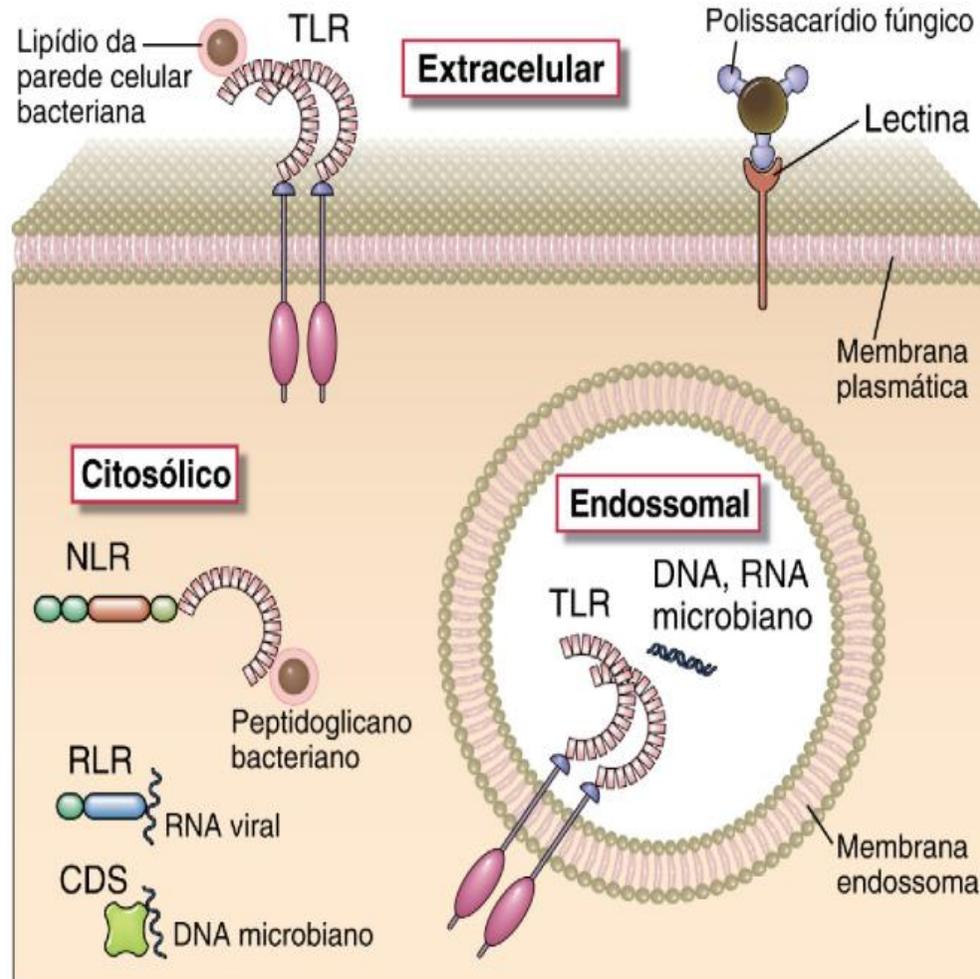
## **Principais Efeitos Biológicos da Ativação dos PRRs**

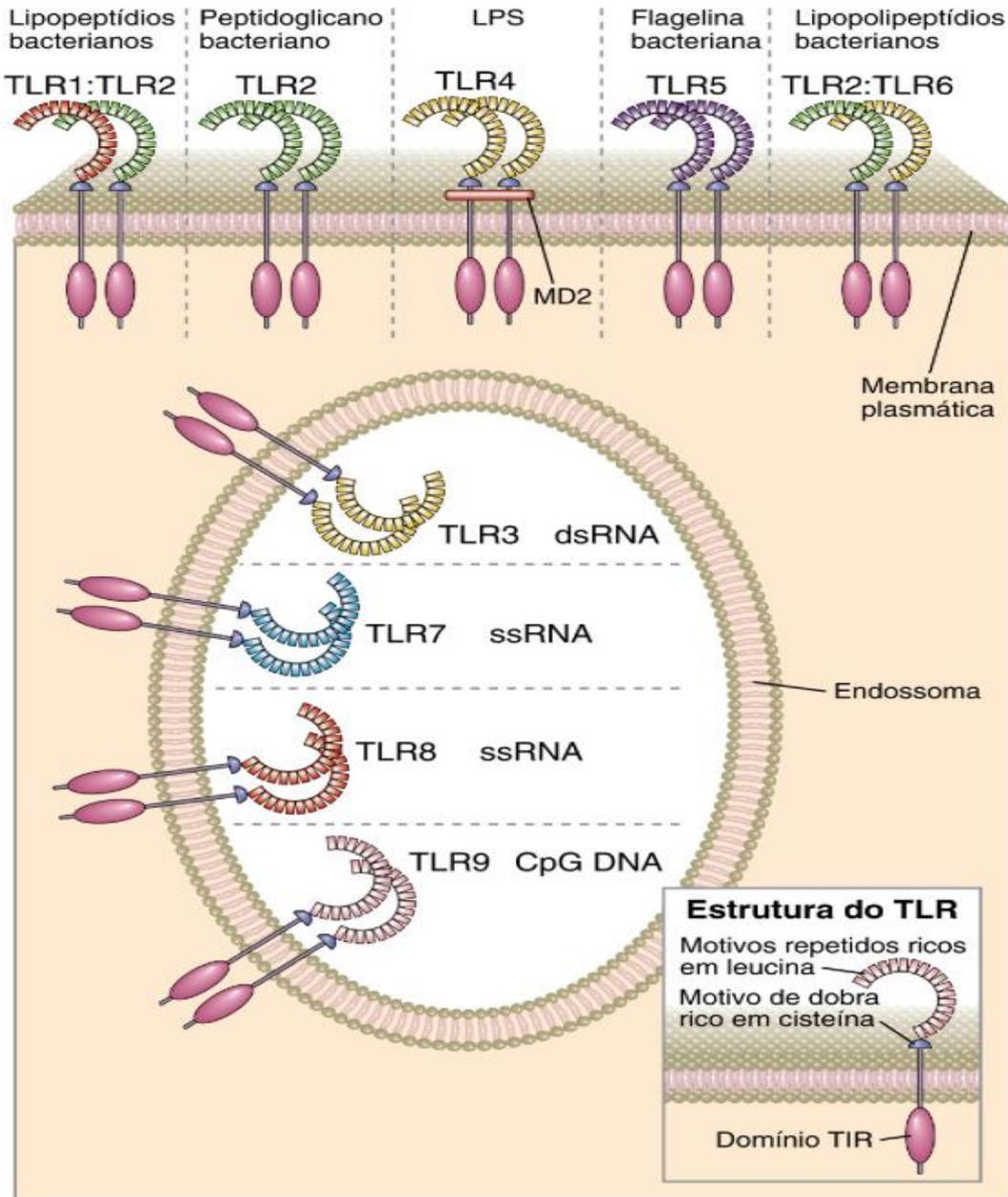
- Liberação de citocinas pro- e anti-inflamatórias e quimiocinas**
- Controle da migração celular**
- Ativação de mecanismos anti-microbianos (e.g. iNOS, Oxidases)**
- Ativação e maturação de células dendríticas**
- Modulação da imunidade adquirida.**

Receptores de Reconhecimento de Padrão	Localização	Exemplos Específicos	Ligantes PAMP/DAMP
<b>Solúvel</b>			
Pentraxinas 	Plasma	Proteína C-reativa	Fosforilcolina e fosfatidilserina microbianas
Colectinas 	Plasma	Lectina ligante de manose	Carboidrato com manose e frutose terminais
	Alvéolos	Proteínas surfactantes SP-A e SP-D	Várias estruturas microbianas
Ficolinas 	Plasma	Ficolina	<i>N</i> -acetilglucosamina e ácido lipoteicoico componentes das paredes celulares das bactérias Gram-positivas
Complemento 	Plasma	Várias proteínas do complemento	Superfícies microbianas

## Receptores de Reconhecimento de Padrão Solúveis

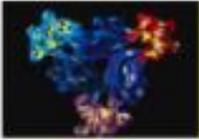
# Localizações celulares dos Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRRs)





## Receptores semelhantes a Toll (TLR)

- Estrutura
- Localização
- Especificidade



# Padrões de Sinalização Celular pelos TLRs (Via MyD88 ou TRIF)

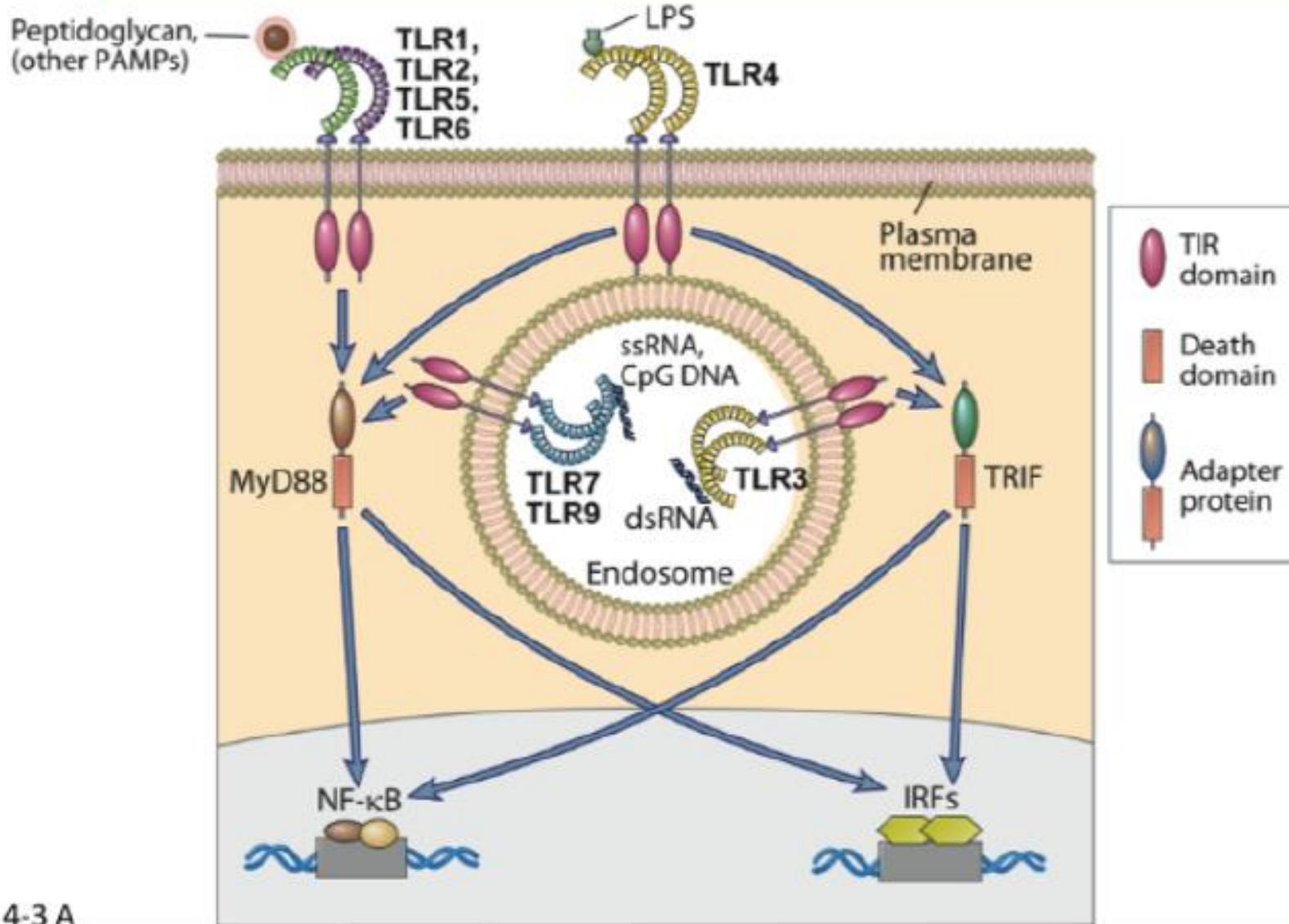
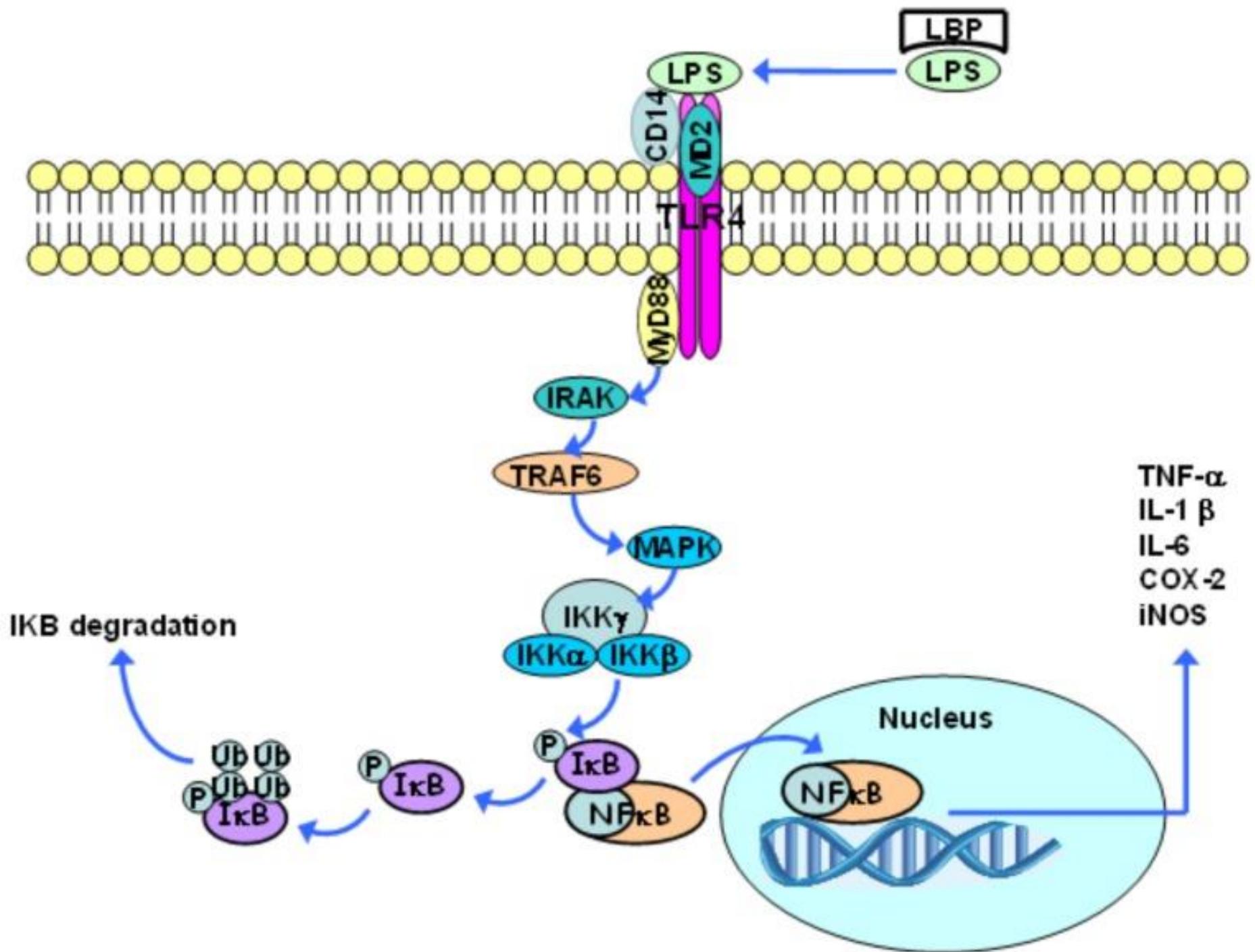
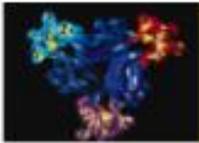


Fig. 4-3 A





## Signaling functions of TLRs (2)

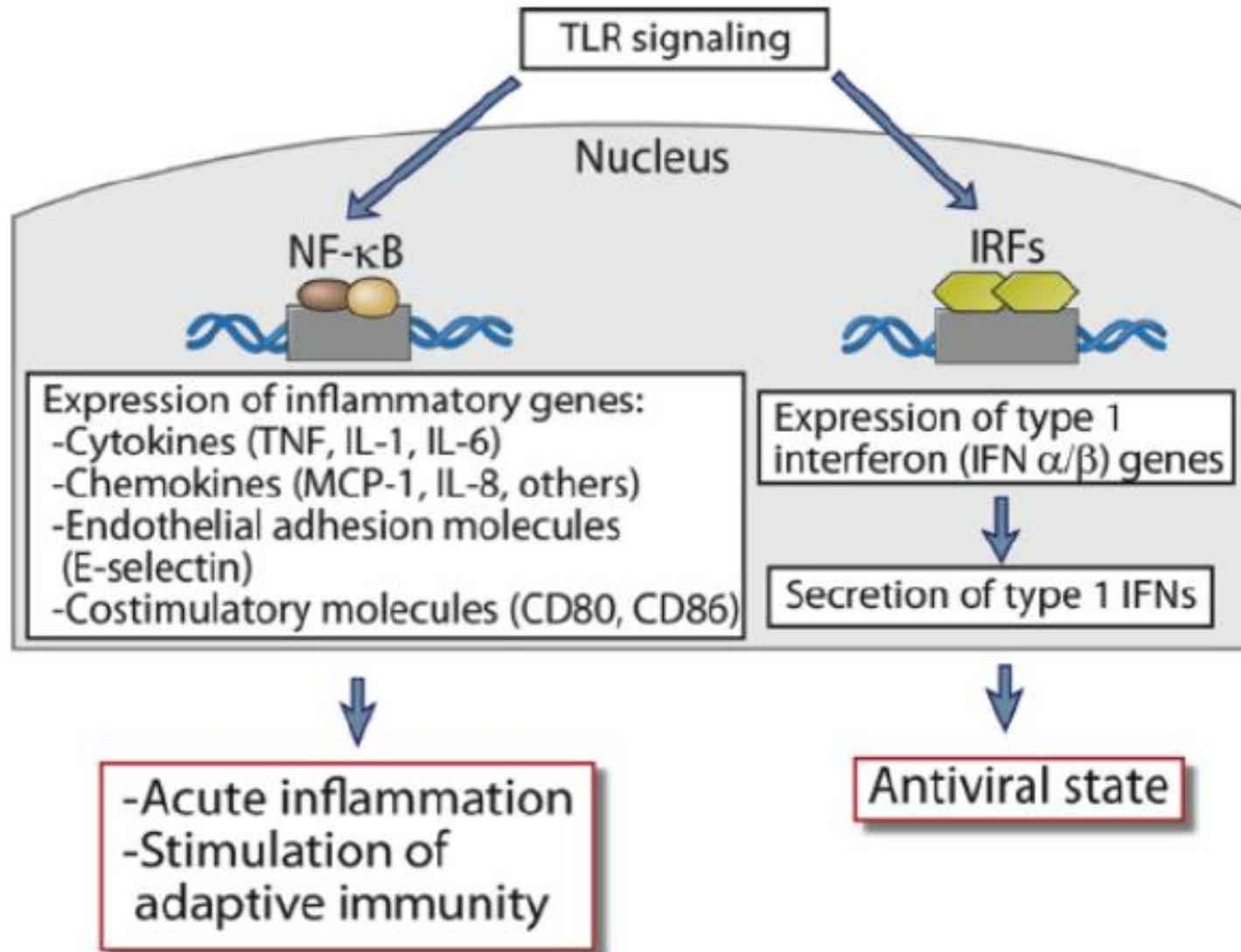
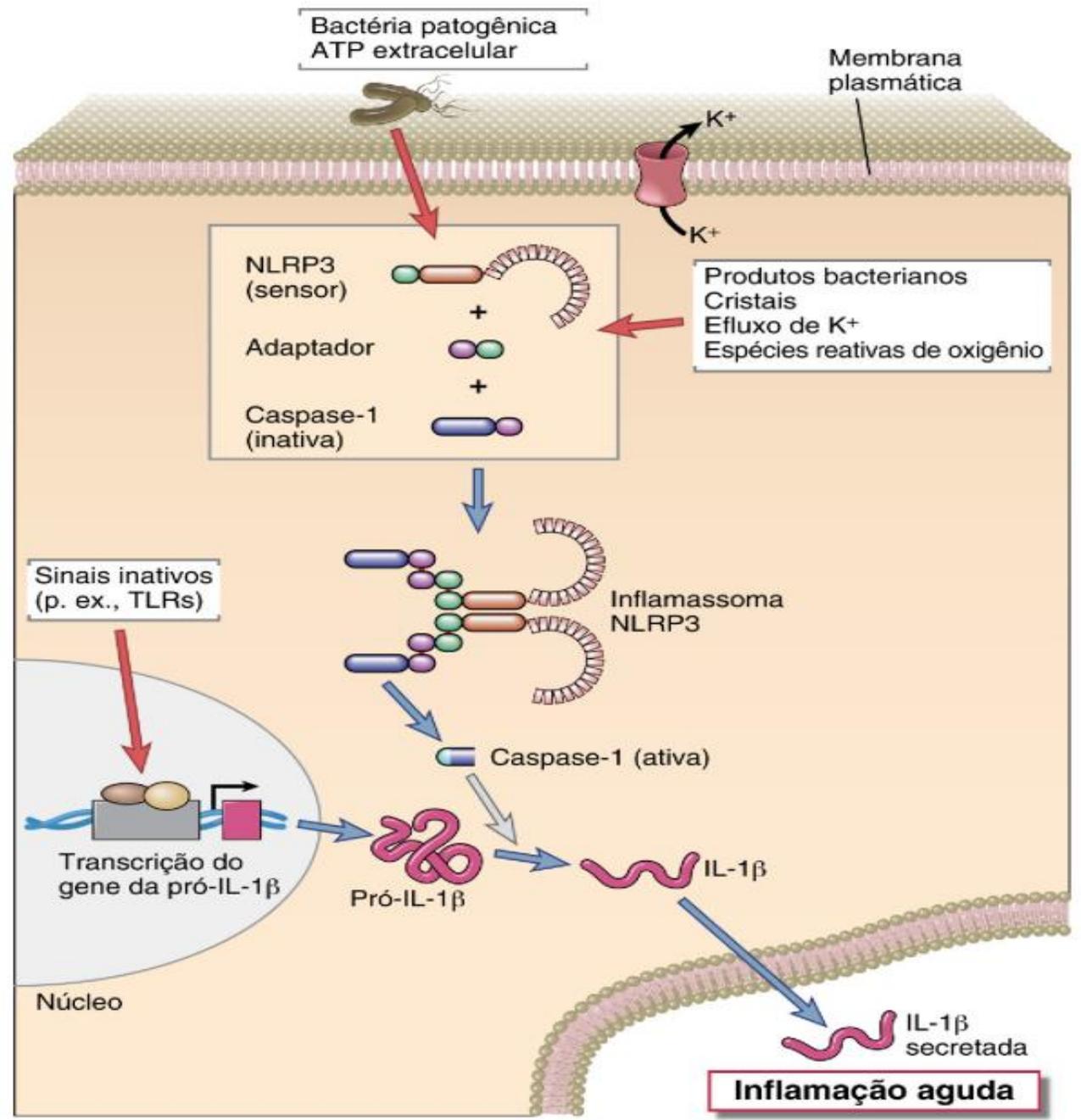
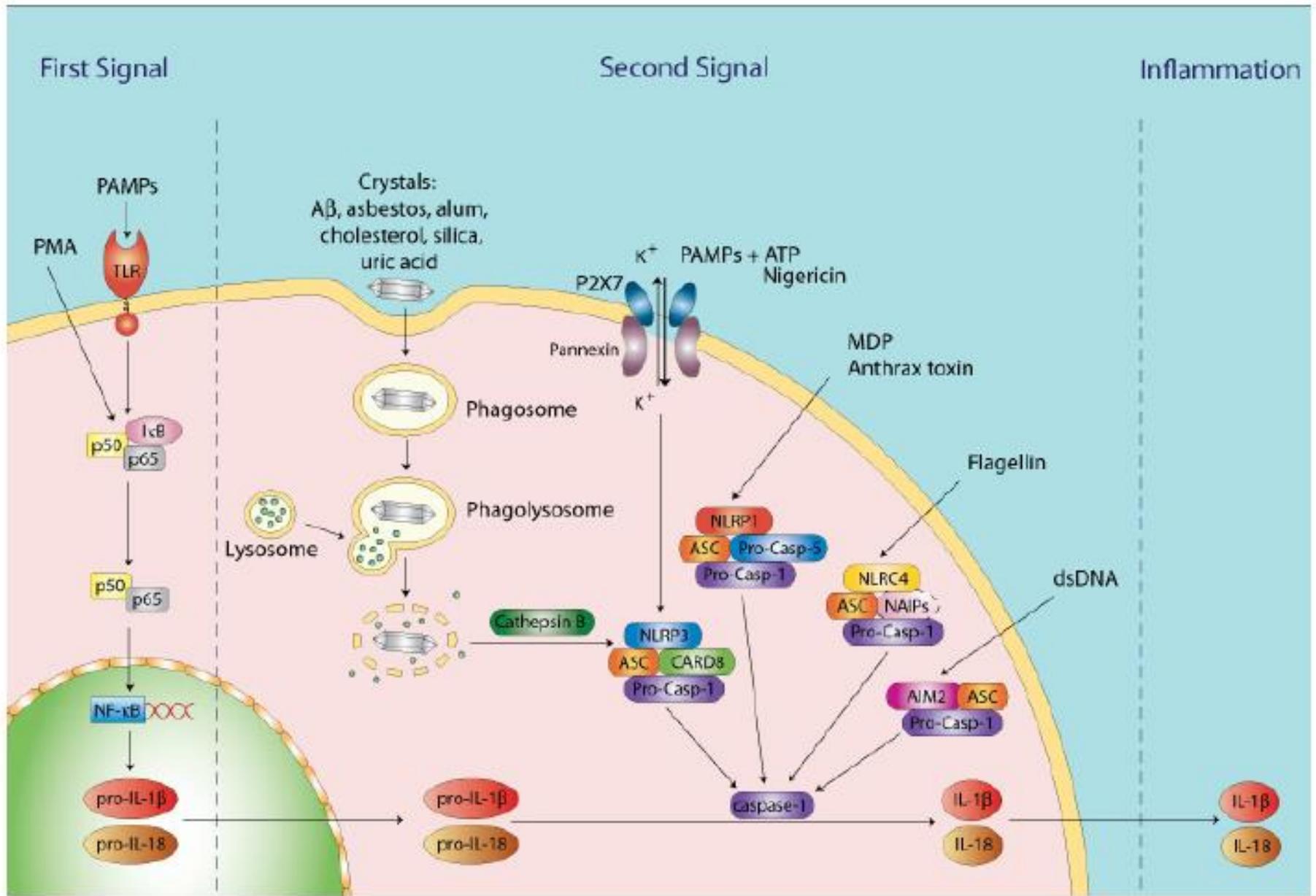


Fig. 4-3 B

# Receptores tipo NOD (NLRs) e Inflamassoma



# Diferentes PAMPs (ou DAMPs) ativam diversos Inflamassomas



MDP= Muramyl DiPeptide from Peptidoglycan



## Outros PRRs associados à célula

**Receptores do tipo RIG (RLRs)**

**Sensores citosólicos de DNA (CDSs)**

**Receptores para carboidratos**

- Receptores de manose
- Dectinas

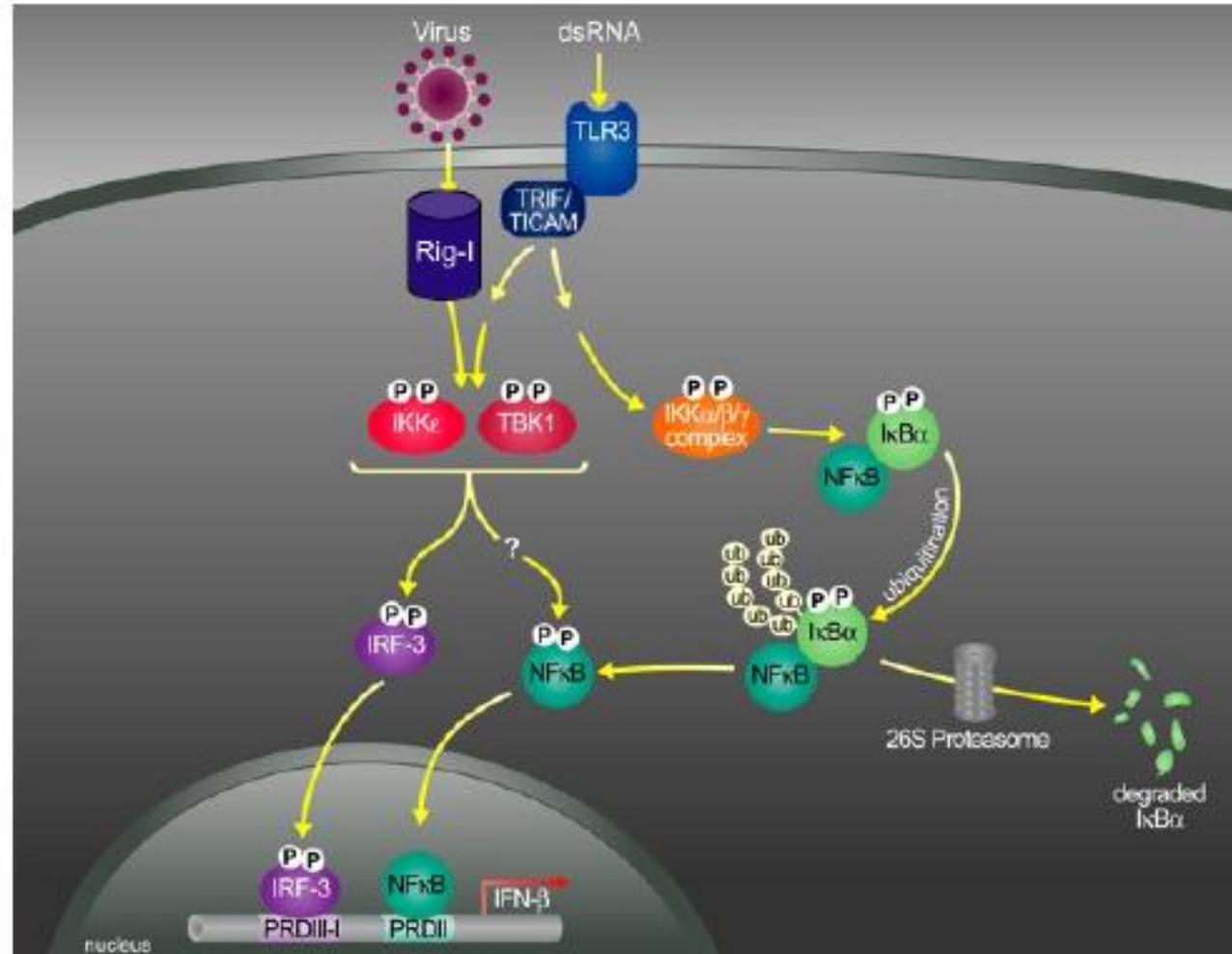
**Receptores Scavenger**

**Receptores Formil-Peptídeo**

---

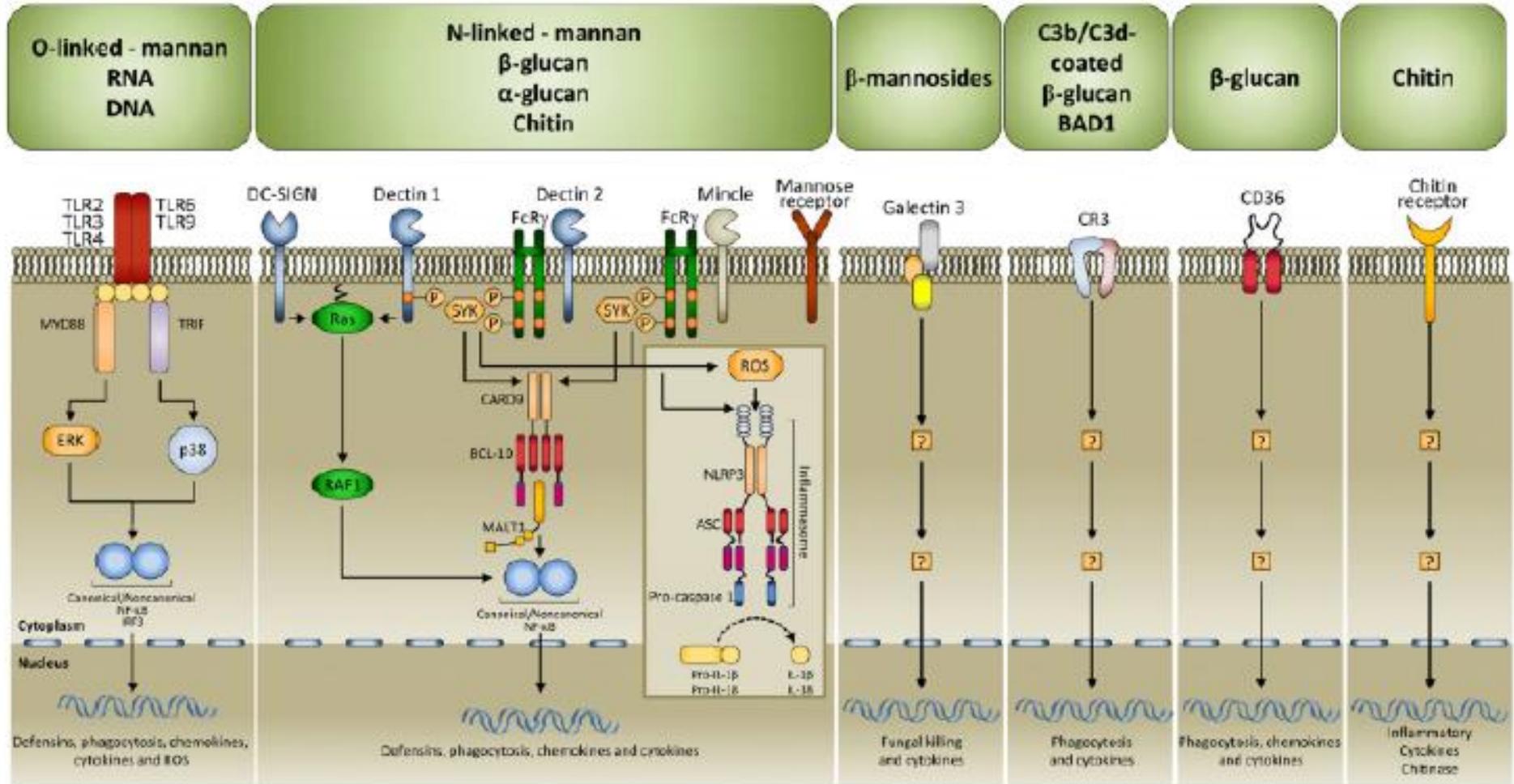
# RIG I = Sensor citoplasmático de RNA viral

- 5'- trifosfato e dupla fita do RNA permitem o discernimento entre RNA próprio e do patógeno
- A sinalização celular induz os fat. de transcrição NFκB e IRF-3 e produção de IFN-α e β
- MDA-5 tem atividade semelhante ao RIG



Induz IFN-α e β

# C-Type Lectin Receptors: PRRs que reconhecem Carbohidratos Envolvidos na Resposta Imune aos Fungos



# As Citocinas Produzidas por Cels da I. Inata Induzem Diferentes Subpopulações de Linfócitos T com Diferentes Atividades Biológicas

