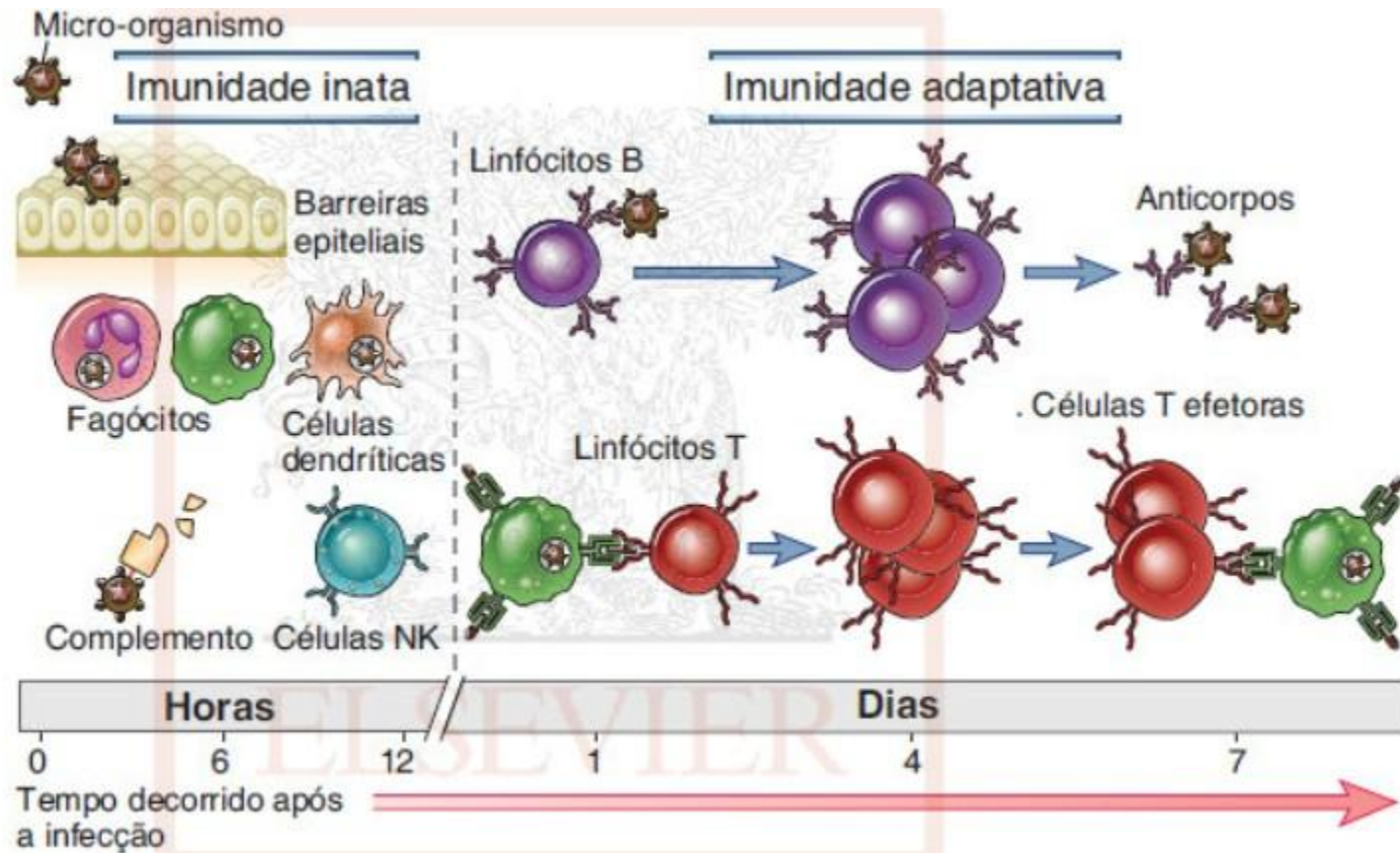


Imunidade Inata



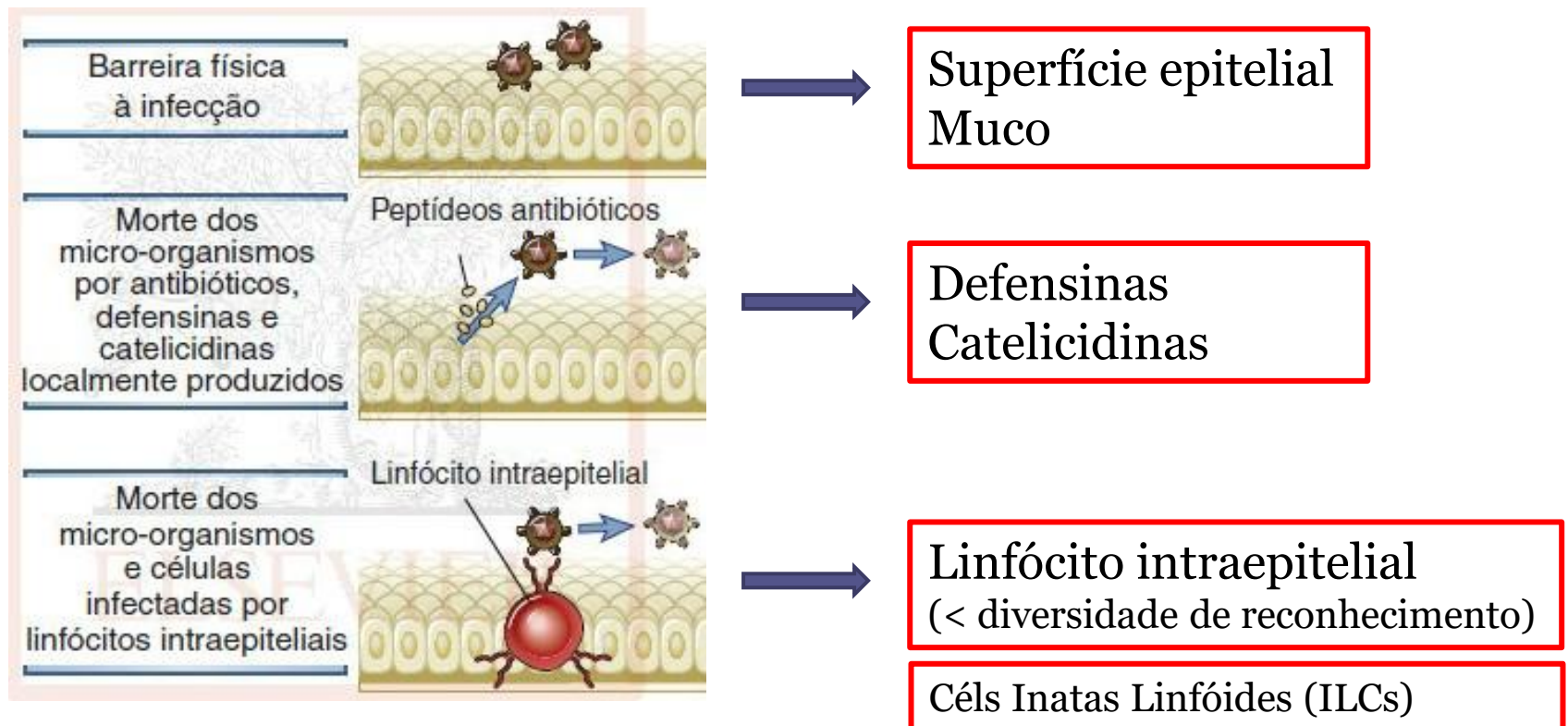
Prof. Sergio Costa Oliveira

Imunidade Inata

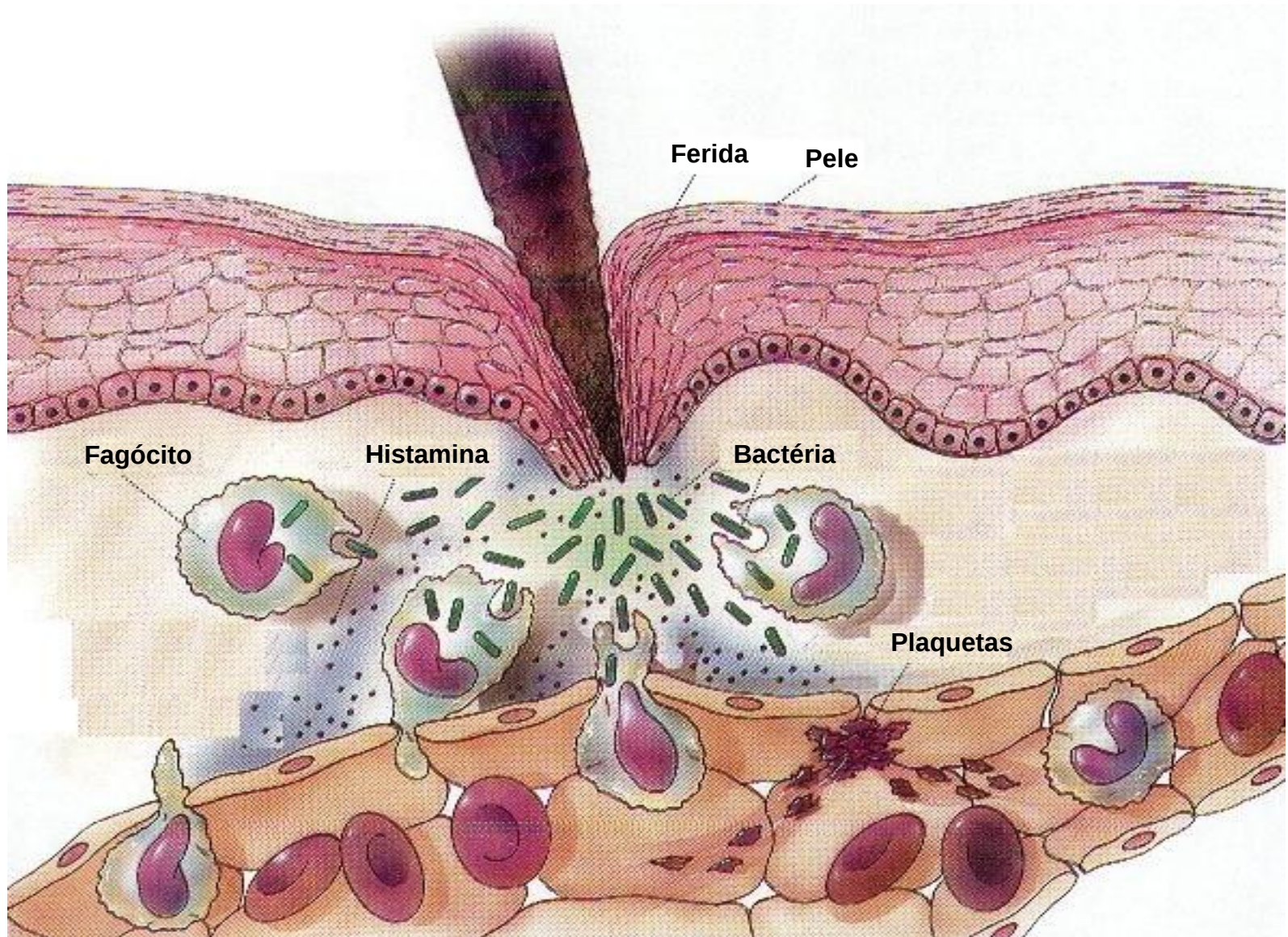


Imunidade Inata

- Componentes celulares do sistema imune inato



Ruptura de Barreira Física (Invasão)

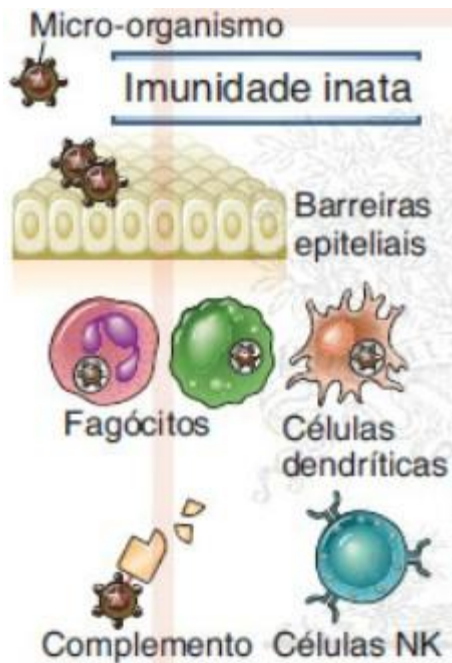


Ruptura de Barreira Física (Invasão)



Imunidade Inata

- Componentes celulares do sistema imune inato



Fagócitos:

- 1) Internalizar e destruir os micro-organismos
- 2) Citocinas

Células Dendríticas:

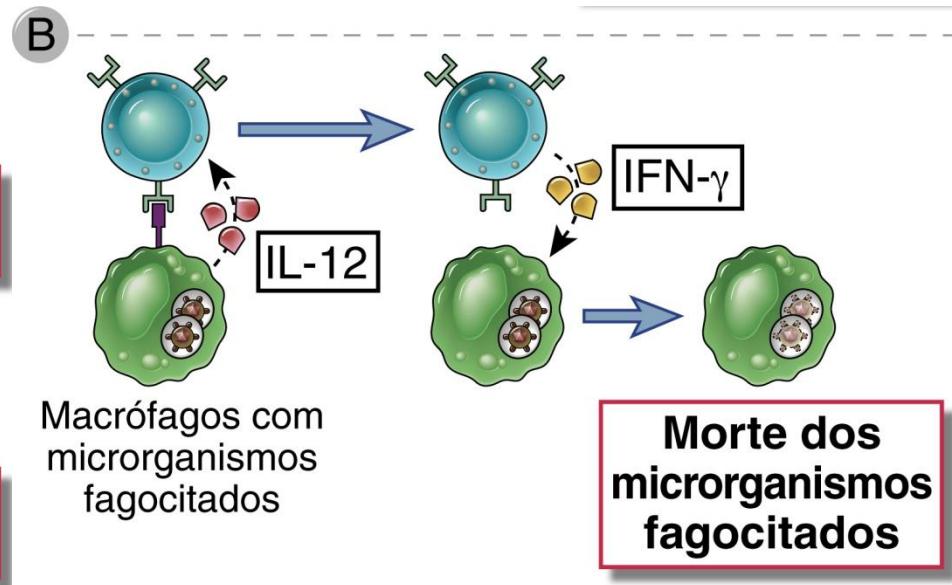
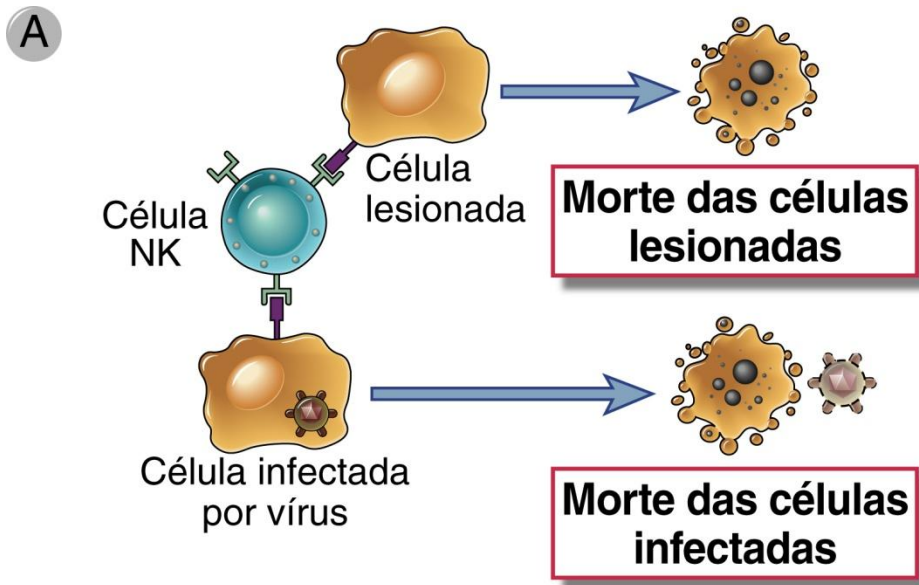
- 1) APCs

Células NKs:

- 1) Presença de receptores $\neq$ LT ou LB

Componentes Celulares do Sistema Imune Inato

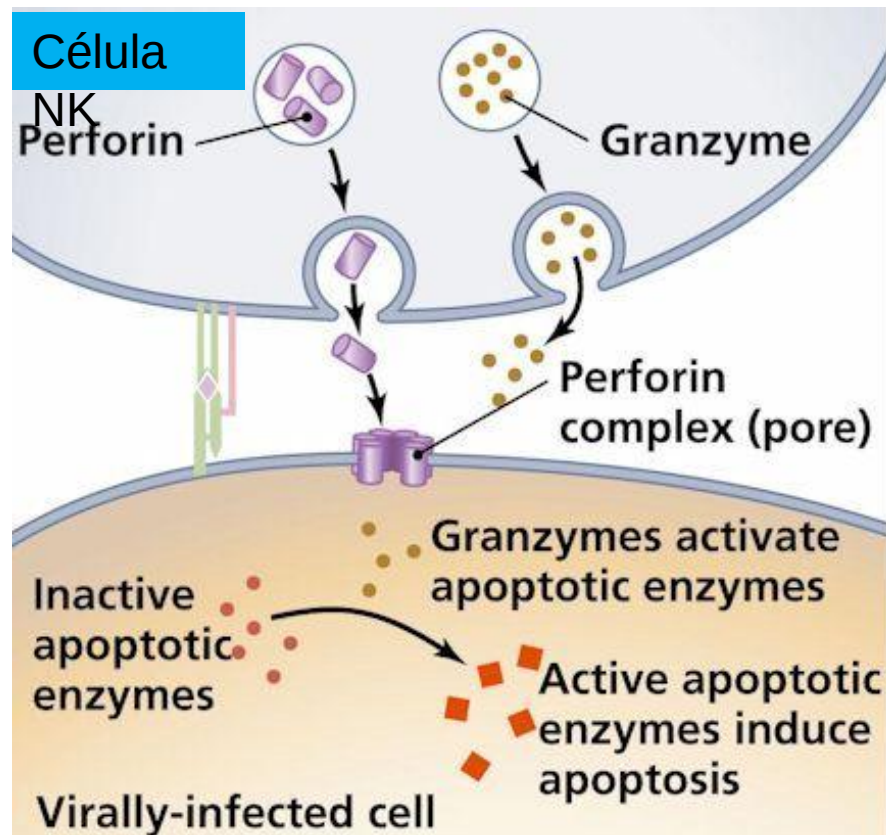
- **Células *Natural Killer* (NK):** importantes na resposta contra infecções intracelulares.



➤ *Células Natural Killer (NK):*

Secreção de grânulos contendo **perforinas** (forma poros na membrana da célula alvo) e **granzimas** (entram através do poro e ativam a morte celular programada - apoptose)

➤ Atuam em **células infectadas por vírus, bactérias; podem eliminar células tumorais**. Eliminam o reservatório da infecção.



Imunidade Inata

- Três importantes funções:
 - 1) Primeira resposta aos microorganismos
(Reconhecer, prevenir, controlar, eliminar)
 - 2) Reparo tecidual
(Reconhecer produto de células danificadas/mortas)
 - 3) Estimulação da resposta imune adaptativa
(Natureza da resposta adaptativa)

Imunidade Inata

- Reconhecimento de microorganismos

1) Padrões Específicos:

- Moléculas compartilhadas por grupos de micro-organismos relacionados



?????

Imunidade Inata

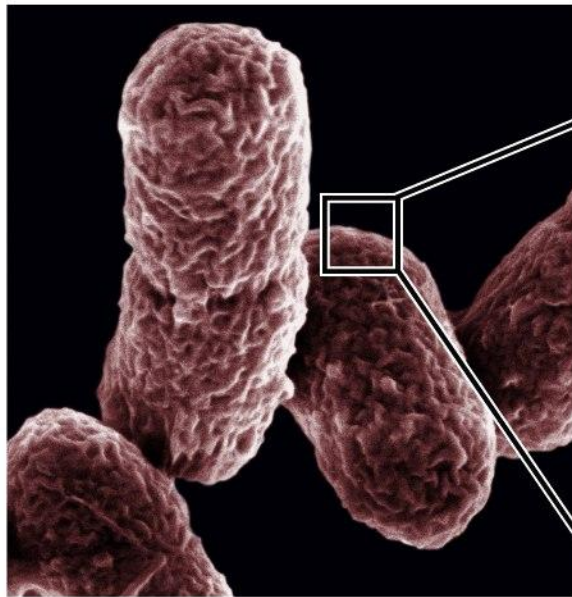
- Padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs)

PAMP	Tipo	Tipo de Micro-organismo
Ácidos nucleicos	ssRNA dsRNA CpG	Vírus Vírus Vírus e bactérias
Proteínas	Pilina Flagelina	Bactérias Bactérias
Lipídeos de parede celular	LPS Ácido lipoteicoico	Bactérias Gram-Negativas Bactérias Gram-positivas
Carboidratos	Manana Glucanas dectinas	Fungos e bactérias Fungos

Característica comum dos PAMPs?

Reconhecimento direto de patógenos: padrões moleculares associados aos microrganismos

Bacterial cell (*E. coli*)



Cell wall organization

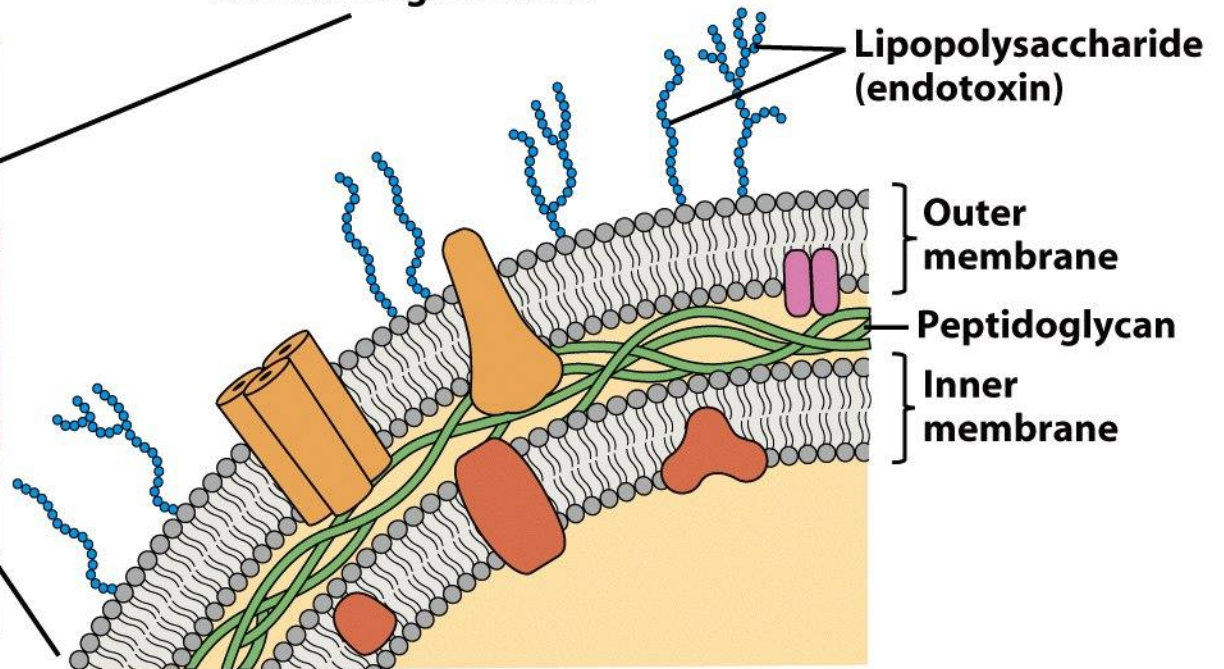


Figure 3-9
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

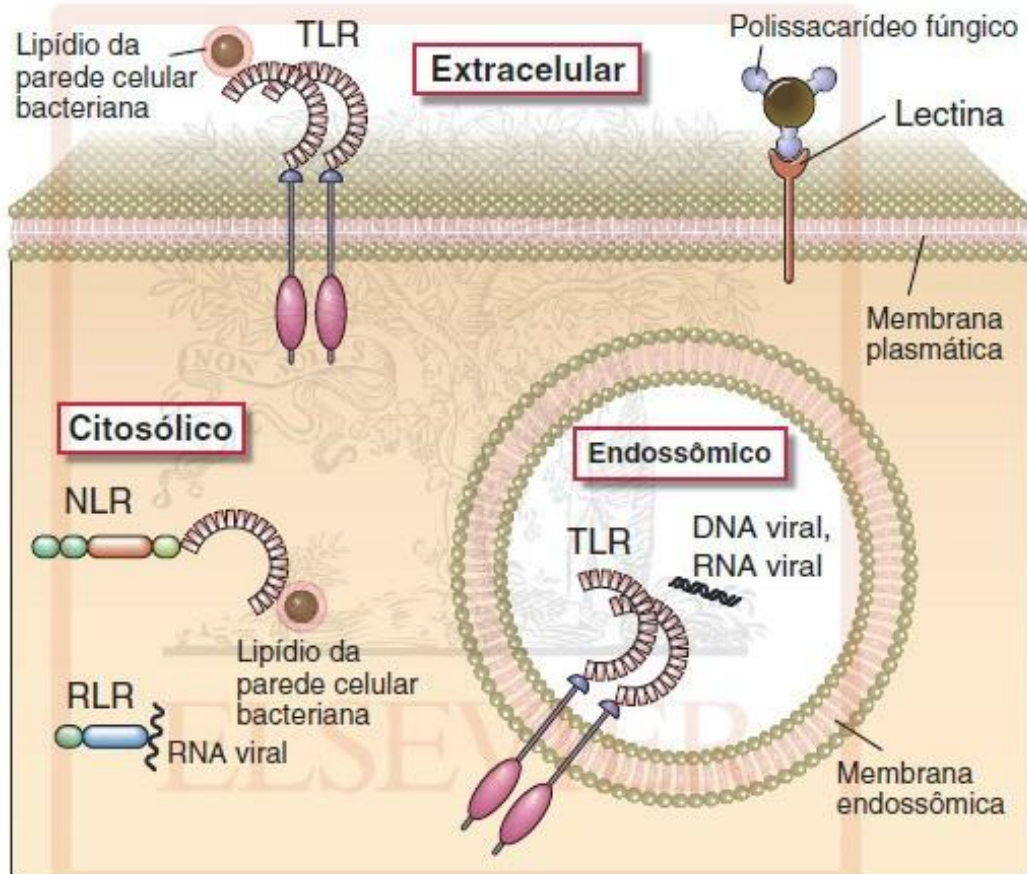
Imunidade Inata

- Padrões moleculares associados aos danos (DAMPs)
 - Resultado de dano celular provocado por infecções
 - Resultado de lesões celulares assépticas

DAMPs	Exemplos
Proteínas induzidas por estresse	HSP
Cristais	Urato monossódico
Proteínas nucleares	HMGB1

Imunidade Inata

- Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs)



Características:

- Localização
- Genes codificadores (linhagens germinativas)
- Reconhecimento de 10^3 PAMPs/DAMPs diferentes

Imunidade Inata - PRRs

PRRs associados às células	Localização	Exemplos	PAMPs/DAMPs
Receptores semelhantes a <i>Toll</i>	Membrana plasmática Membranas endossomais (Vários tipos celulares)	TLR1-9	Diversos PAMPs (LPS, CpG, ssRNA)
Receptores semelhantes a NOD	Citoplasma	NOD1/2 NALP	Peptidioglicanos DAMPs
Receptores semelhantes a RIG	Citoplasma	RIG-1, MDA5	RNA viral
Receptores semelhantes a Lectina de tipo C	Membrana plasmática	Receptor de manose Dectina	Carboidratos microbianos Glucanas (fungos)
Receptores scavenger	Membrana	CD36	Diacilglicerídeos

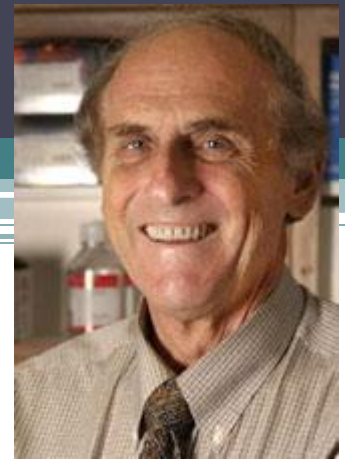
Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (2011)



Jules A. Hoffmann
Toll - *Drosophila*



Bruce A. Beutler
TLR - Mamíferos

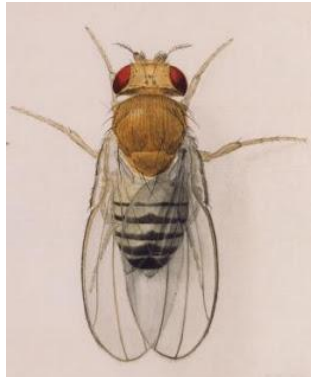


Ralph M. Steinman
Ativação de LT por DC

<http://www.the-scientist.com/2011/10/03/immunologists-take-home-nobel/>

Imunidade Inata - PRRs

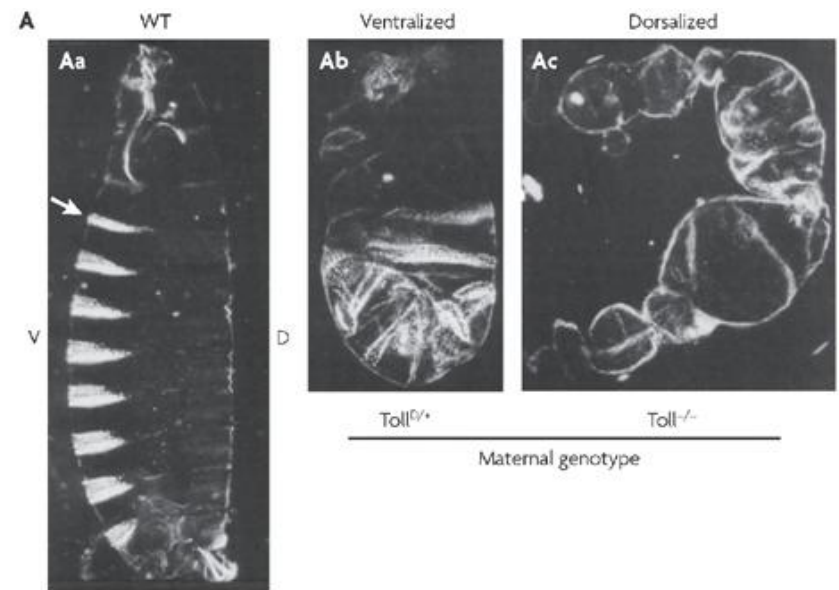
- Receptores *Toll* x Receptores semelhantes a *Toll*



Drosophila melanogaster



Christiane Nüsslein-Volhard, NOBEL 1995



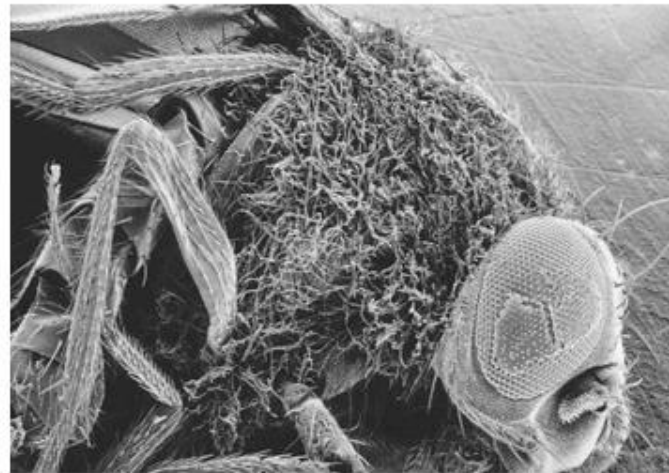
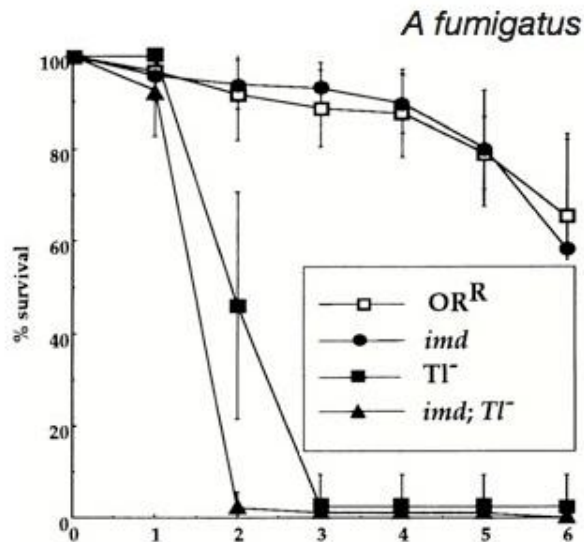
[Toll-like receptors — taking an evolutionary approach](#)

François Leulier & Bruno Lemaitre

Nature Reviews Genetics **9**, 165-178 (March 2008)

Imunidade Inata - PRRs

- Receptores *Toll* x Receptores semelhantes a *Toll*



Lemaitre et al, Cell 86:973, 1996

Imunidade Inata - PRRs

- Receptores semelhantes a *Toll* (TLRs)
 - Características Gerais:
 - Glicoproteínas do tipo I
 - Integrais de membrana
 - Porção extracelular: Repetições ricas em leucina (LRRs) + motivo rico em cisteína
 - Porção intracelular: Domínio TIR – domínio de homologia *Toll*/receptor de IL-1

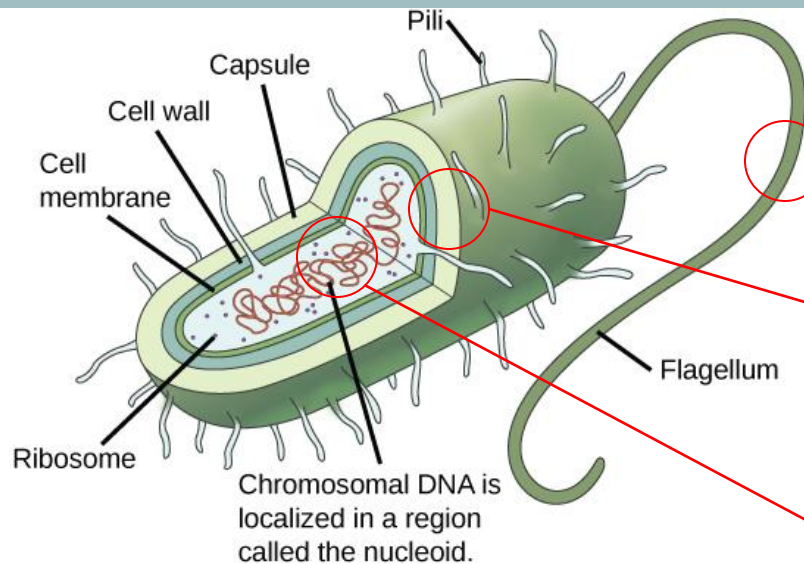


TLRs	Ligands	Target microbes
TLR1	Triacyl lipopeptides	Mycobacteria
TLR2	Peptidoglycans GPI-linked proteins Lipoproteins Zymosan	Gram-positive bacteria Trypanosomes Mycobacteria Yeasts and other fungi
TLR3	Double-stranded RNA (dsRNA)	Viruses
TLR4	LPS F-protein	Gram-negative bacteria Respiratory syncytial virus (RSV)
TLR5	Flagellin	Bacteria
TLR6	Diacyl lipopeptides Zymosan	Mycobacteria Yeasts and fungi
TLR7	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR8	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR9	CpG unmethylated dinucleotides Dinucleotides Herpesvirus infection	Bacterial DNA Some herpesviruses
TLR10,11	Unknown	Unknown

Figure 3-11 part 2

Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company



A localização dos TLRs se correlaciona com a dos seus ligantes

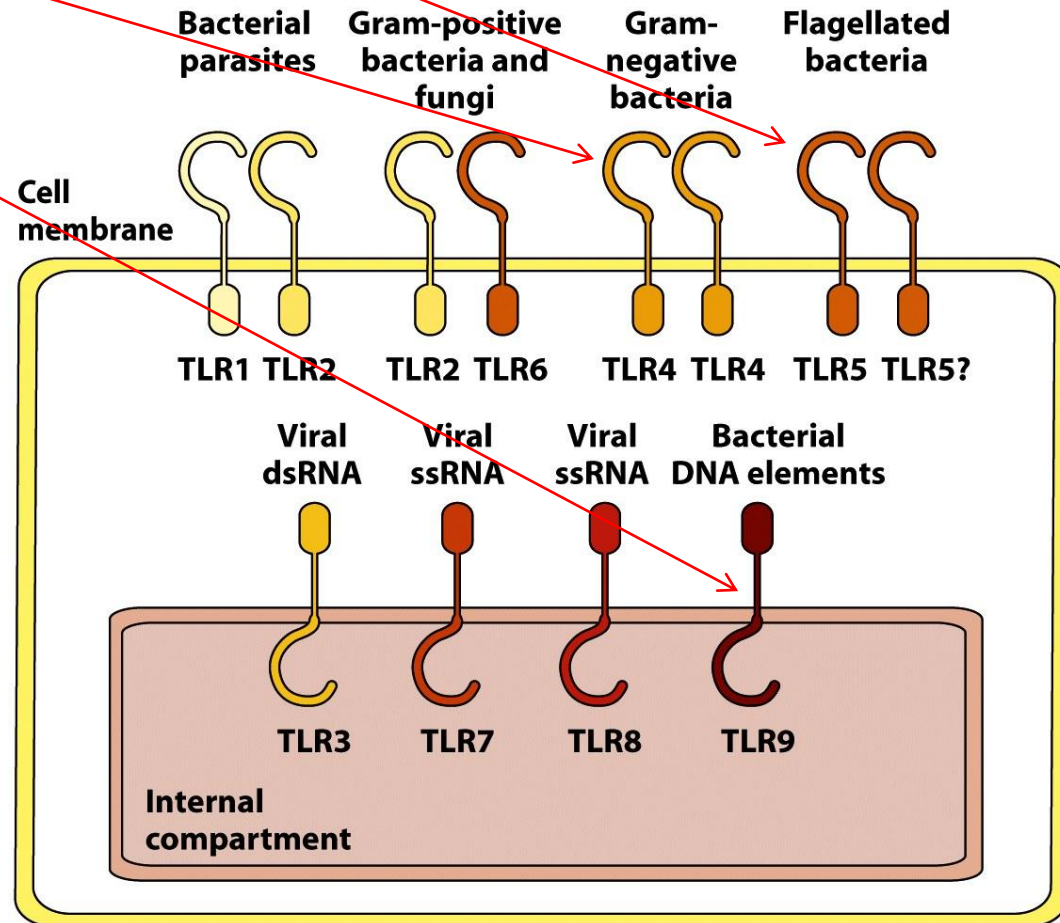


Figure 3-11 part 1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Receptores de padrões moleculares: Receptores do tipo Toll (TLRs)

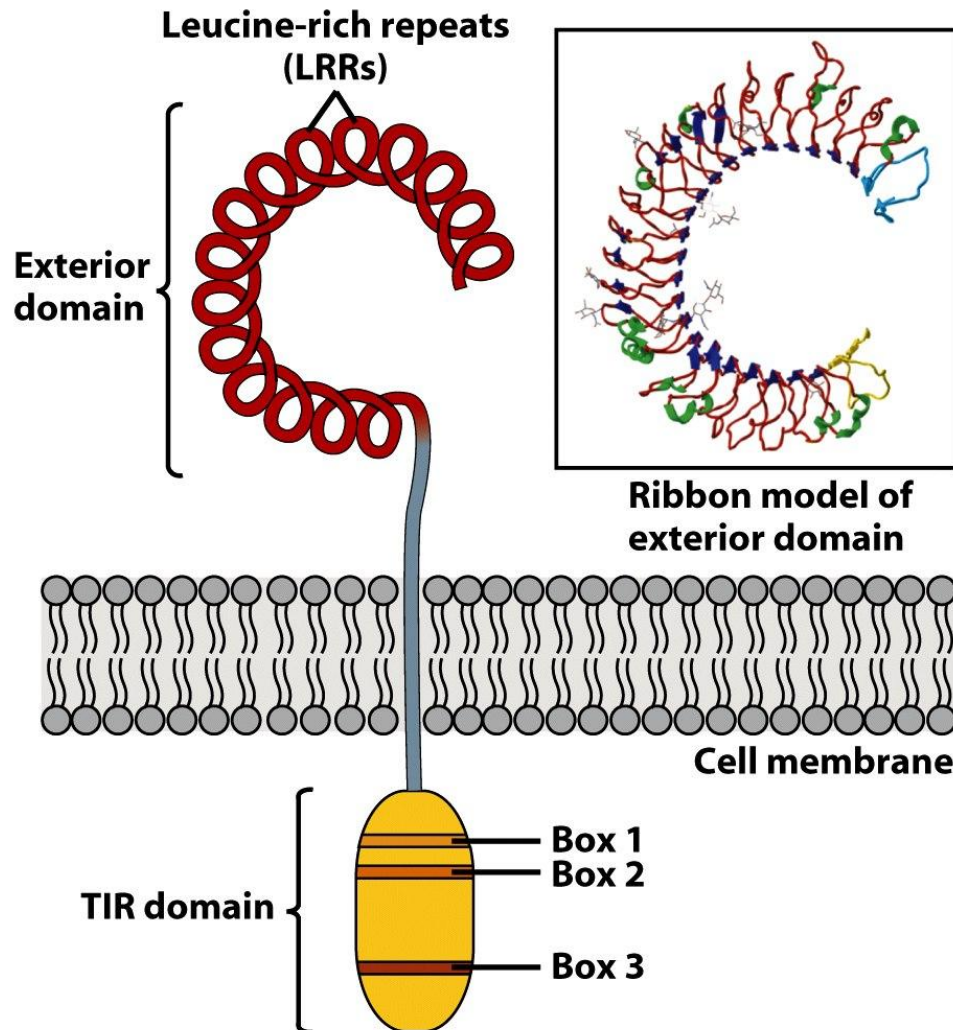
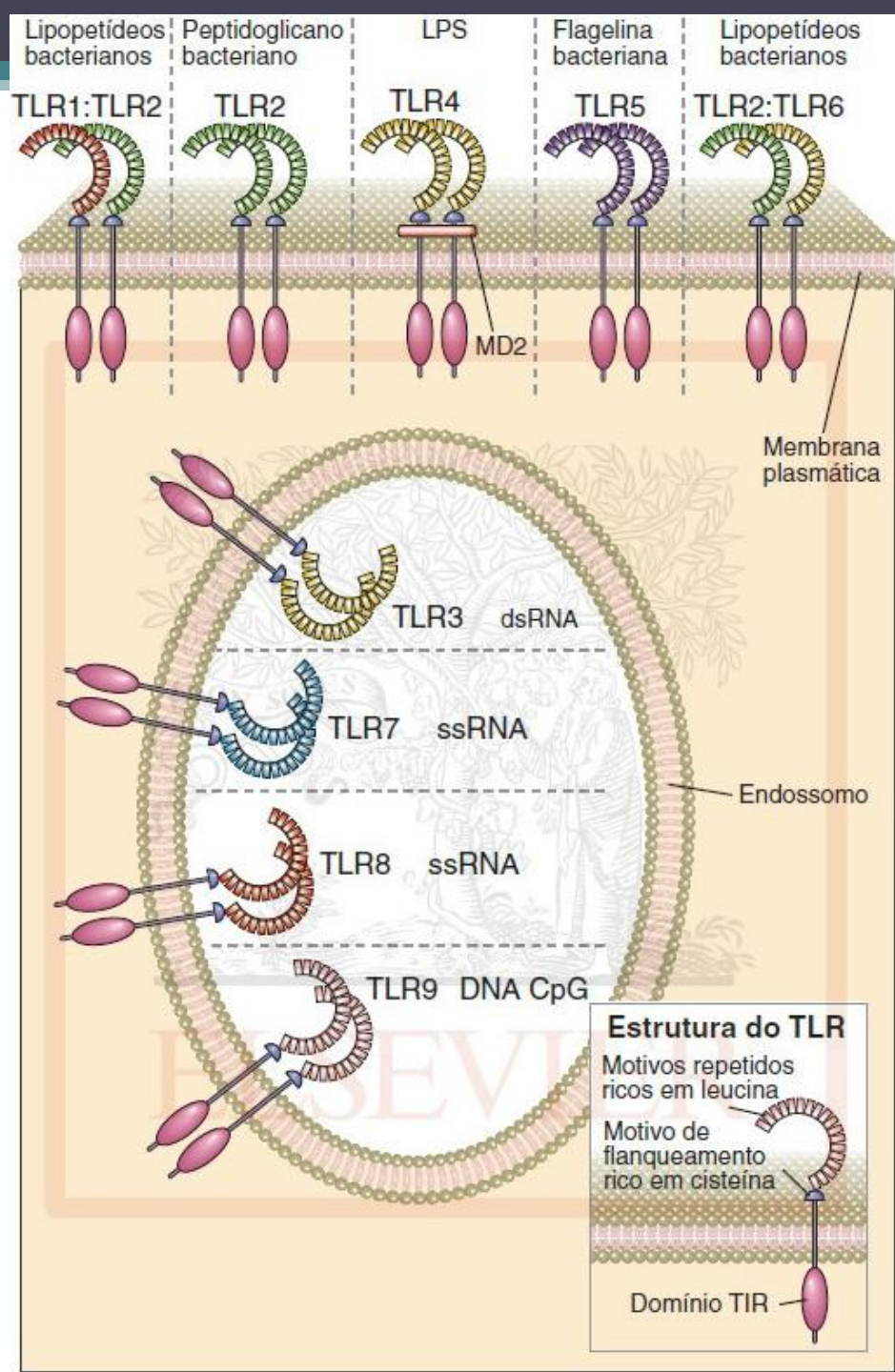
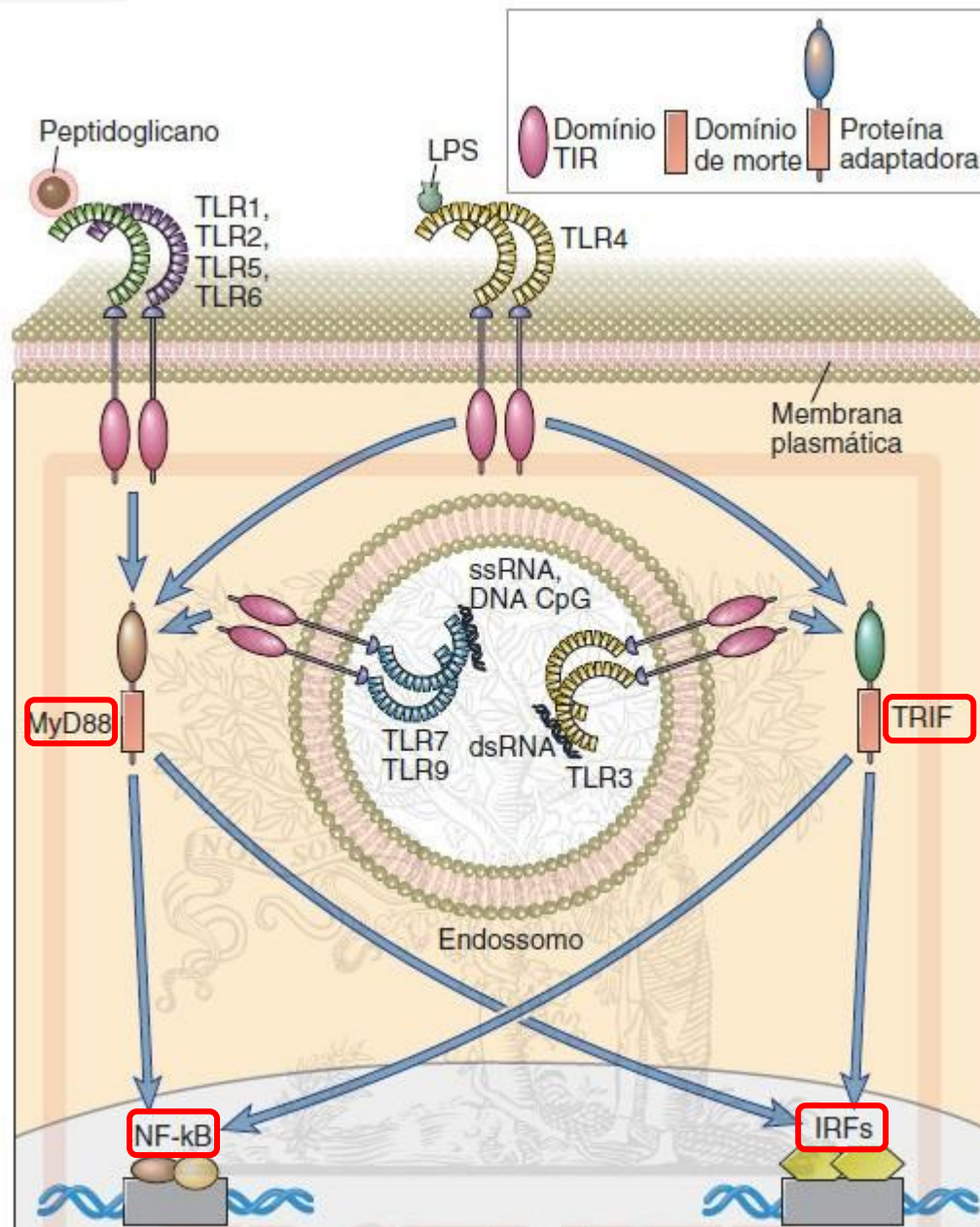


Figure 3-10
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Imunidade Inata - PRRs

- Receptores semelhantes a *Toll* (TLRs)
 - Após o reconhecimento = ativação de vias de sinalização intracelulares
 - Ativação de fatores de transcrição = ativação da expressão de genes
 - Produtos = resposta inflamatórias ou antivirais



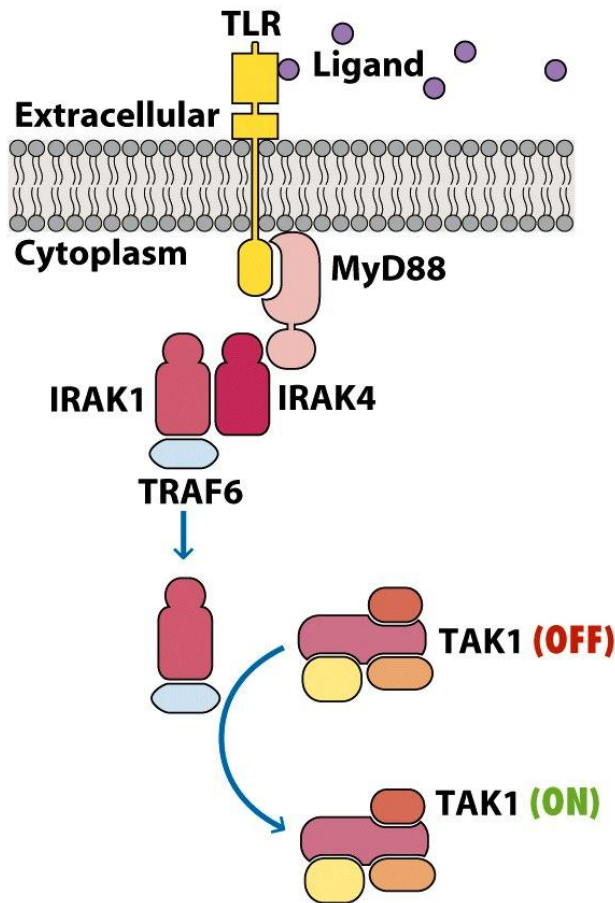
Imunidade Inata - PRRs

- Receptores semelhantes a *Toll* (TLRs)
 - Moléculas adaptadoras: MyD88 ou TRIF
 - Ativação de proteínas cinases
 - Principais ativadores transcrpcionais: NF- κ B, AP1, IRF3 e IRF7



Imunidade Inata - TLR

- Sinalização (NF- κ B e AP1)



1 Ligand binding to TLR triggers association of MyD88 with TIR domain and assembly of IRAK1/IRAK4 complex

2 IRAK4 phosphorylates IRAK1, creating a binding site for TRAF6

3 The IRAK1-TRAF6 complex dissociates and activates the protein kinase TAK1 complex

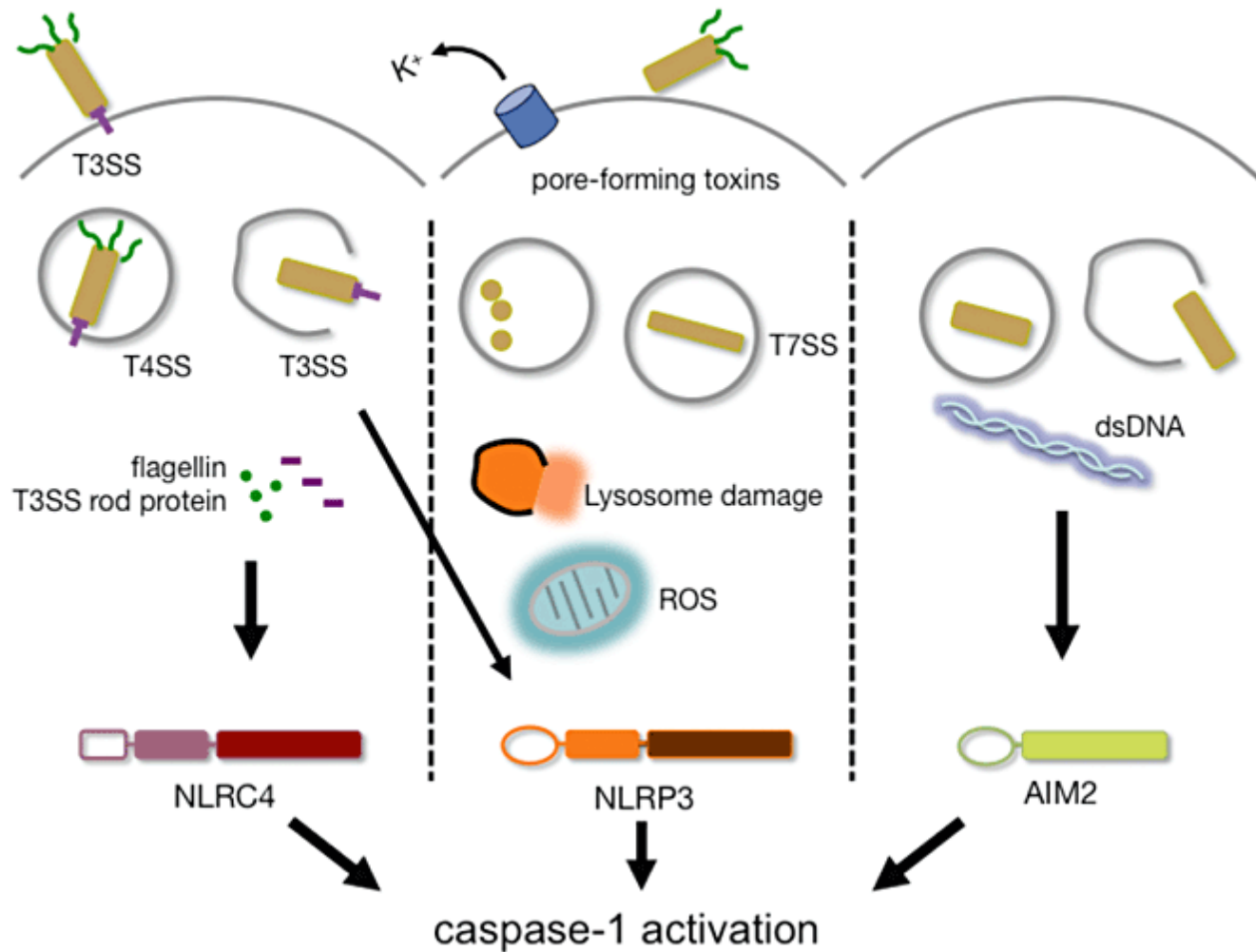
Imunidade Inata - PRRs

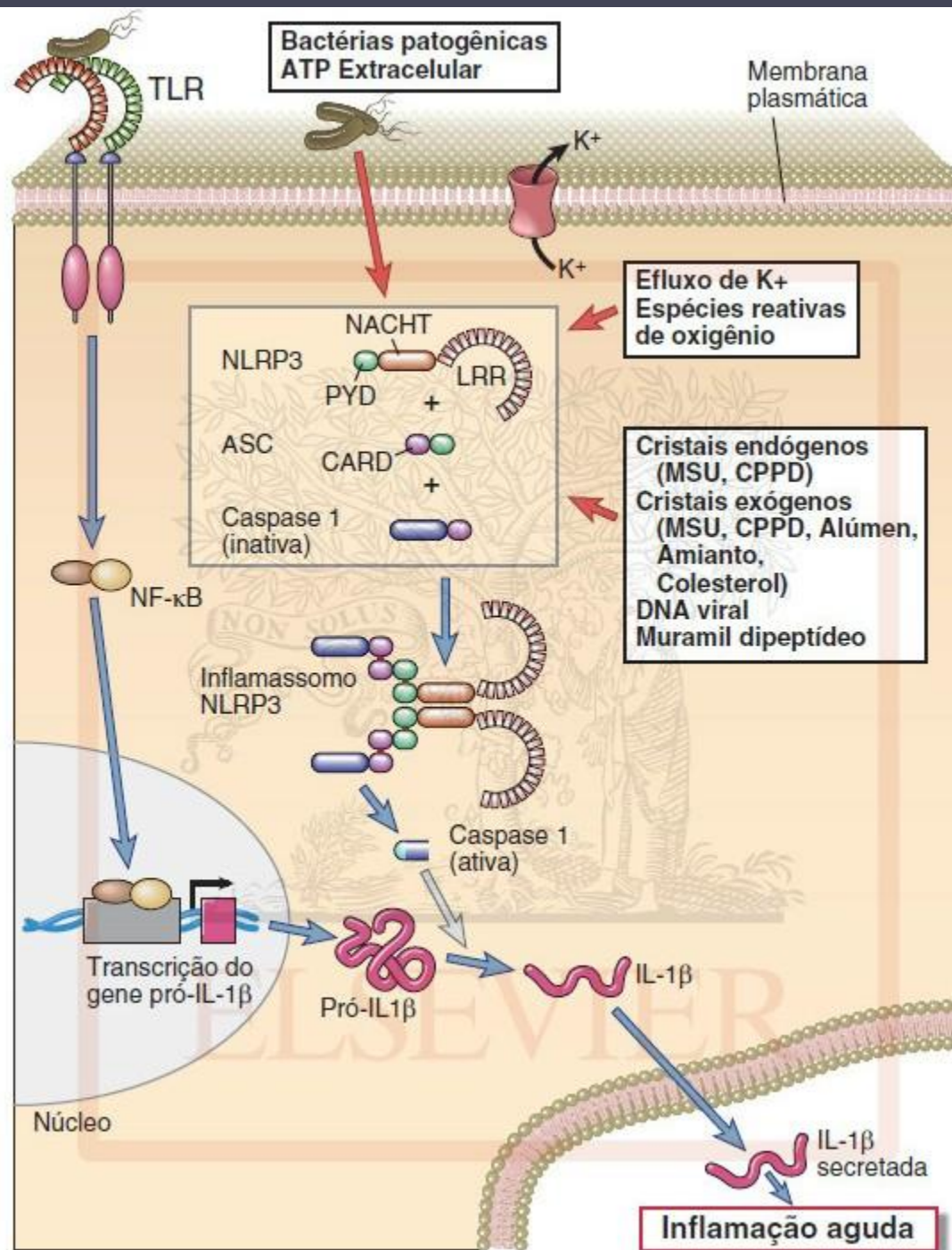
- Receptores semelhantes a NOD (NLRs)
 - Características Gerais:
 - Citosólicos
 - Domínio de oligomerização nucleotídica (NOD)
 - Presença de LRRs (reconhecimento)
 - Domínio efetor (subfamílias)

Imunidade Inata - NLR

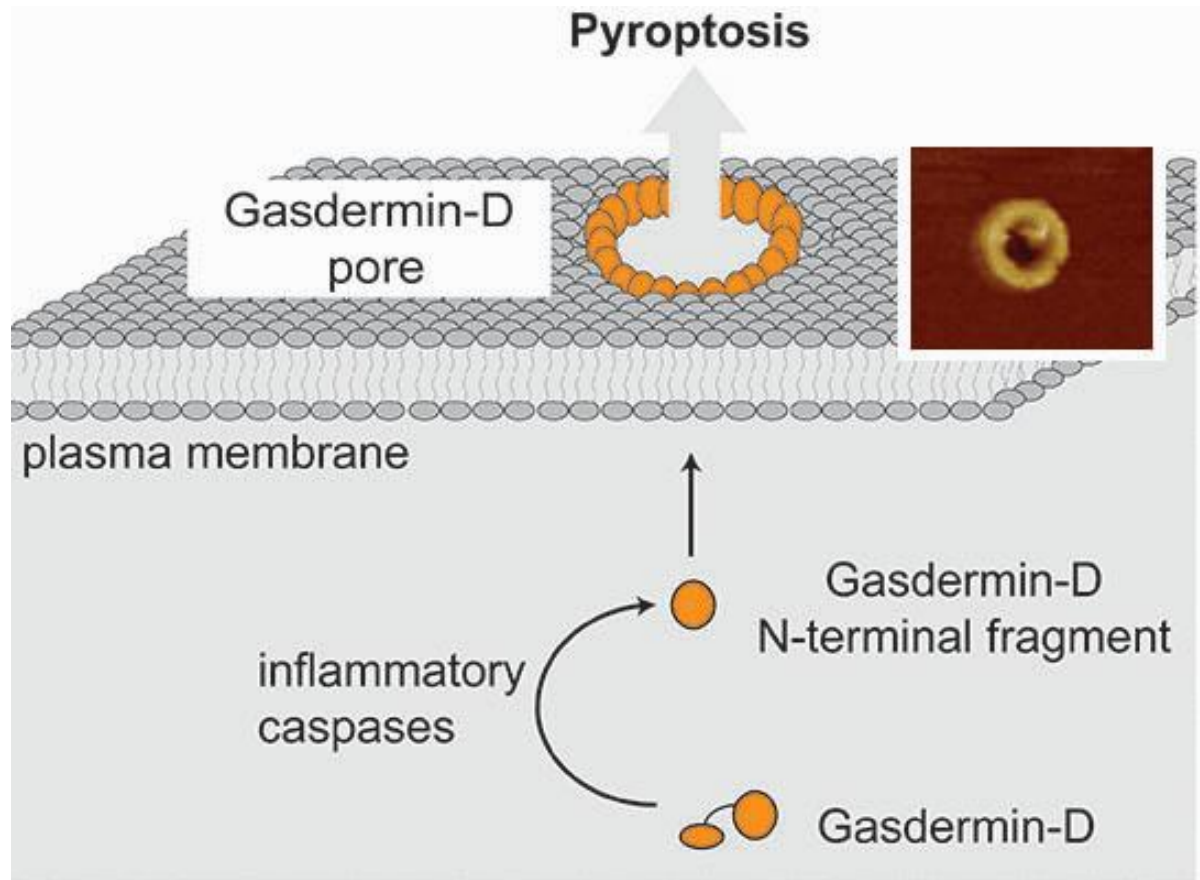
- Família NLRP - Inflamossomos
 - Molécula adaptadora: ASC
 - Domínio pirina
 - Reconhecimento: PAMPs e DAMPs
 - Indução de CASPASE 1
 - Clivar os precursores de IL-1 β e IL-18
 - Inflamação

Inflammasome activation via intracellular NLRs triggered by bacterial infection

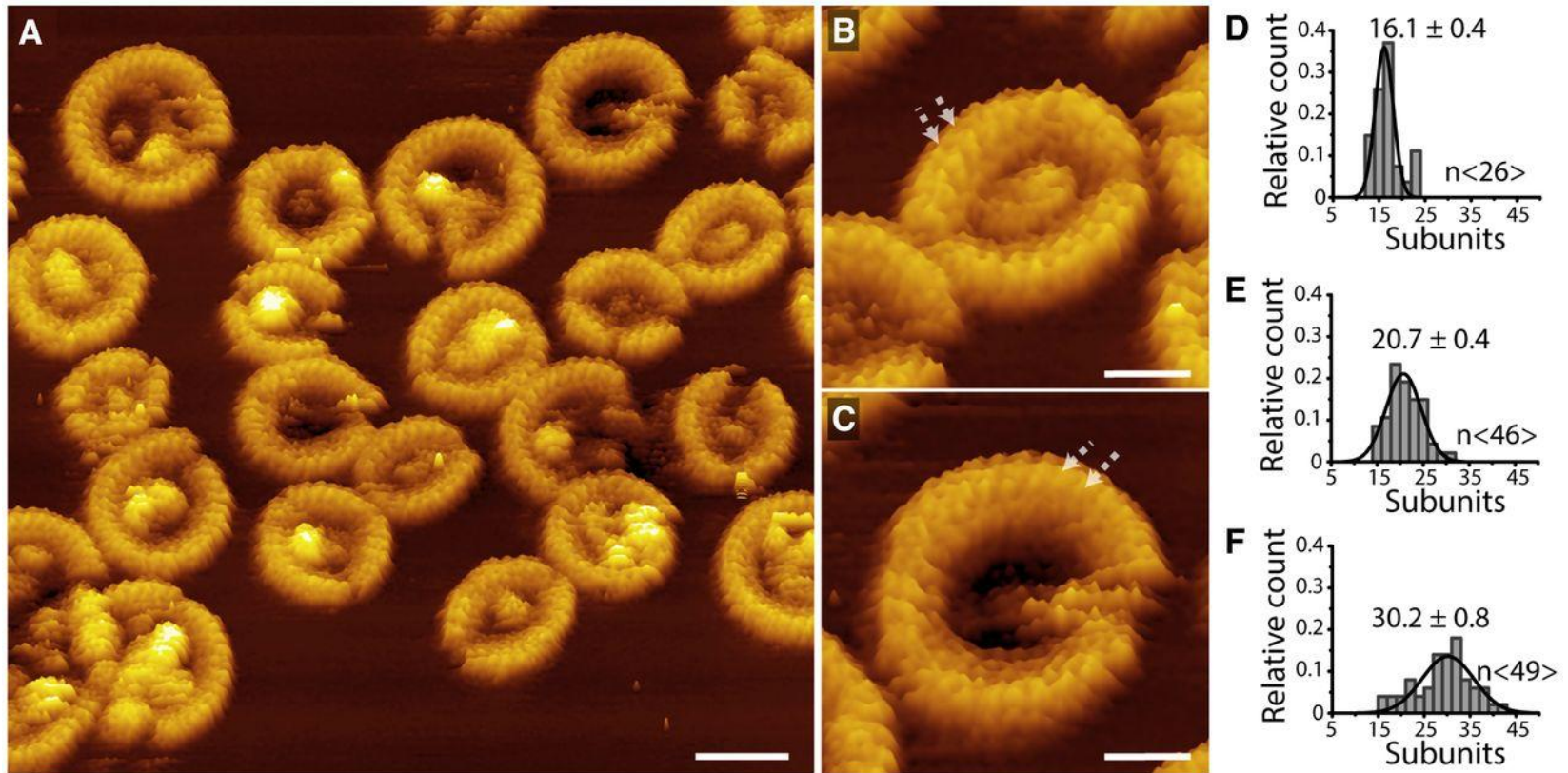




Pore formation by gasderminD



Ring-shaped GSDMD^{Nterm} oligomers imaged at sub-nanometer resolution by atomic force microscopy



Doenças Inflamatórias ligadas ao inflammasome

Disease	Clinical features	Gene mutated	Etiologic agent	Inflammasome involvement	Anakinra response
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	Fever, arthralgia, cold-induced urticaria	NALP3		overactive	yes
Muckle-Wells syndrome (MWS)	Fever, arthralgia, urticaria, sensorineural deafness, amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA, NOMID)	Fever, severe arthralgia, urticaria, neurological problems, severe amyloidosis	NALP3		overactive	yes
Familial Mediterranean fever (FMF)	Fever, peritonitis, pleuritis, amyloidosis	Pyrin		overactive	partial
Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA)	Pyogenic sterile arthritis	PSTPIP1		overactive	yes
Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)	Arthralgia, abdominal pain, lymphadenopathy	Mevalonate kinase		to be demonstrated	yes
Tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS)	Fever, abdominal pain, skin lesions	TNF-R1		to be demonstrated	yes
Systemic juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)	Chronic joint inflammation		unknown	to be demonstrated	yes
Adult-onset Still's disease (AOSD)	Arthralgia, fever		unknown	to be demonstrated	yes
Behcet's disease	Arthralgia, uveitis, ulcers		unknown	to be demonstrated	yes
Schnitzler's syndrome	Urticaria, fever arthralgia		unknown	to be demonstrated	yes
Gout	Metabolic arthritis, pain		uric acid (MSU)	activated	yes
Pseudogout	Arthritis		CPPD	activated	yes
Contact dermatitis	Urticaria		irritants	activated	unknown
Fever syndrome	Fever	NALP12		unknown	unknown
Hydatidiform mole	Hydatid mole	NALP7		unknown	unknown
Vitiligo	Skin depigmentation, automimmunity	NALP1		unknown	unknown

Imunidade Inata - Sensores de ácidos nucleicos

- Receptores semelhantes a RIG (RLRs)- detecta RNA

▫ Características Gerais:

- Citoplasmáticos
- Reconhecem ácido nucléico viral
- Induz IFN-I

RIG-I

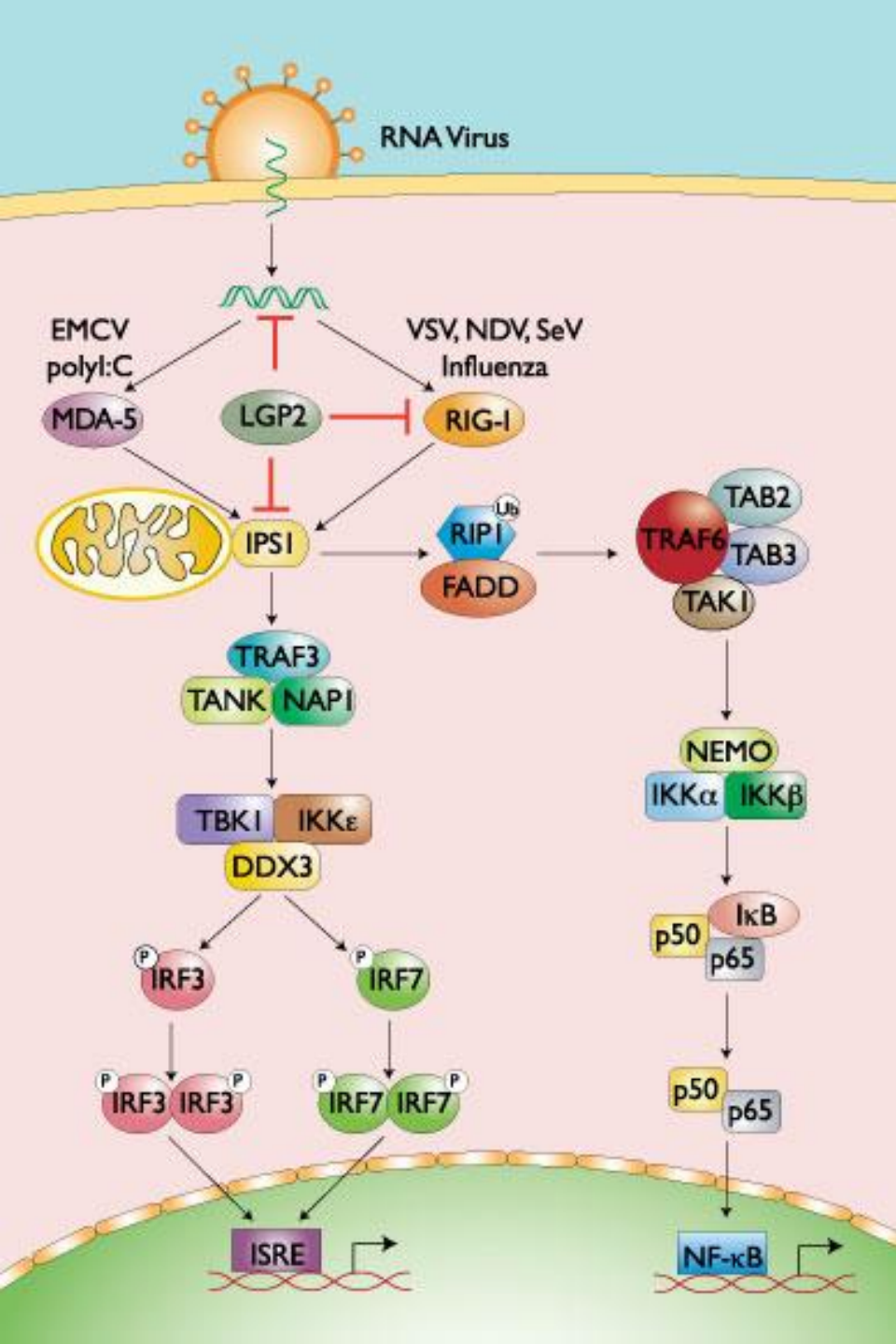
- Reconhece pequenos dsRNAs
- 5'-PPP
- RNA viral

MDA5

- Reconhece longos dsRNAs
- RNA viral

LGP2

- Reconhece RNAs
- RNA viral



RIG-I e MDA5

Domínios:

1 – DExD/H box RNA helicase

➤ Interação com RNA

2 – (CARD)-like

➤ Sinalização

Molécula adaptadora: IPS1
(MAVS, CARDIF, VISA)

LGP2

Domínios:

1 – DExD/H box RNA helicase

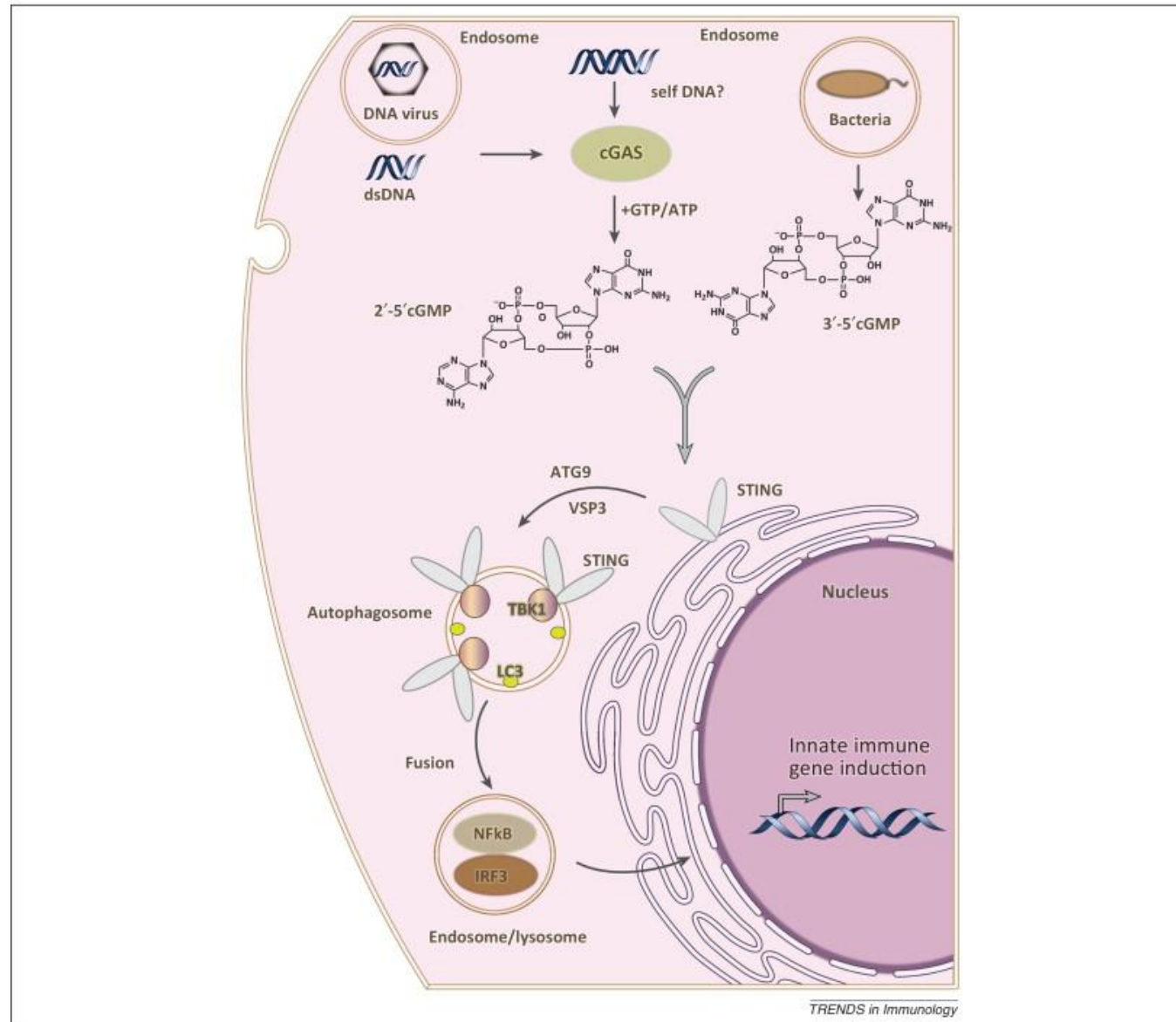
➤ Interação com RNA

REGULADOR NEGATIVO

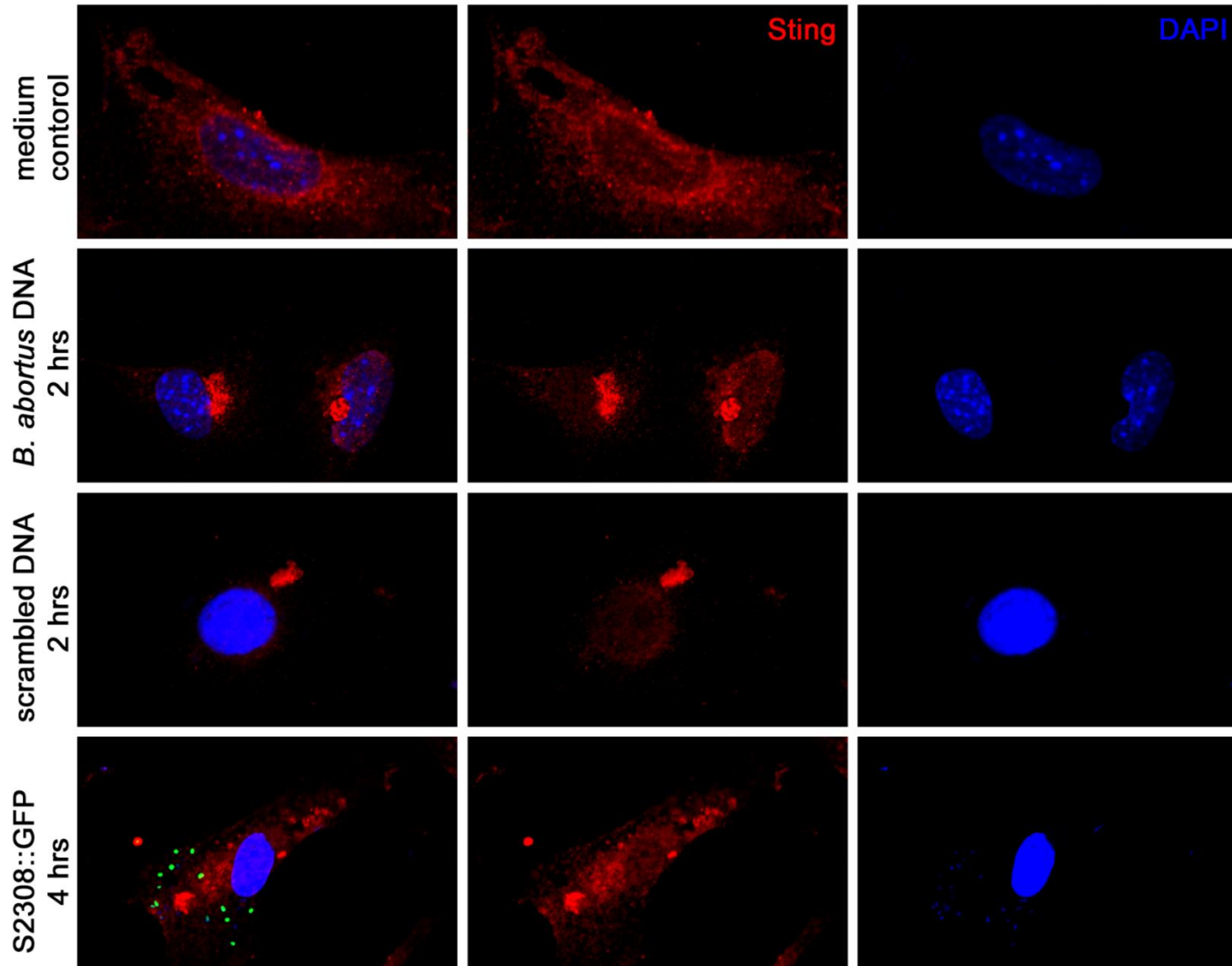
Imunidade Inata - PRRs

- Receptores de reconhecimento de DNA citosólico

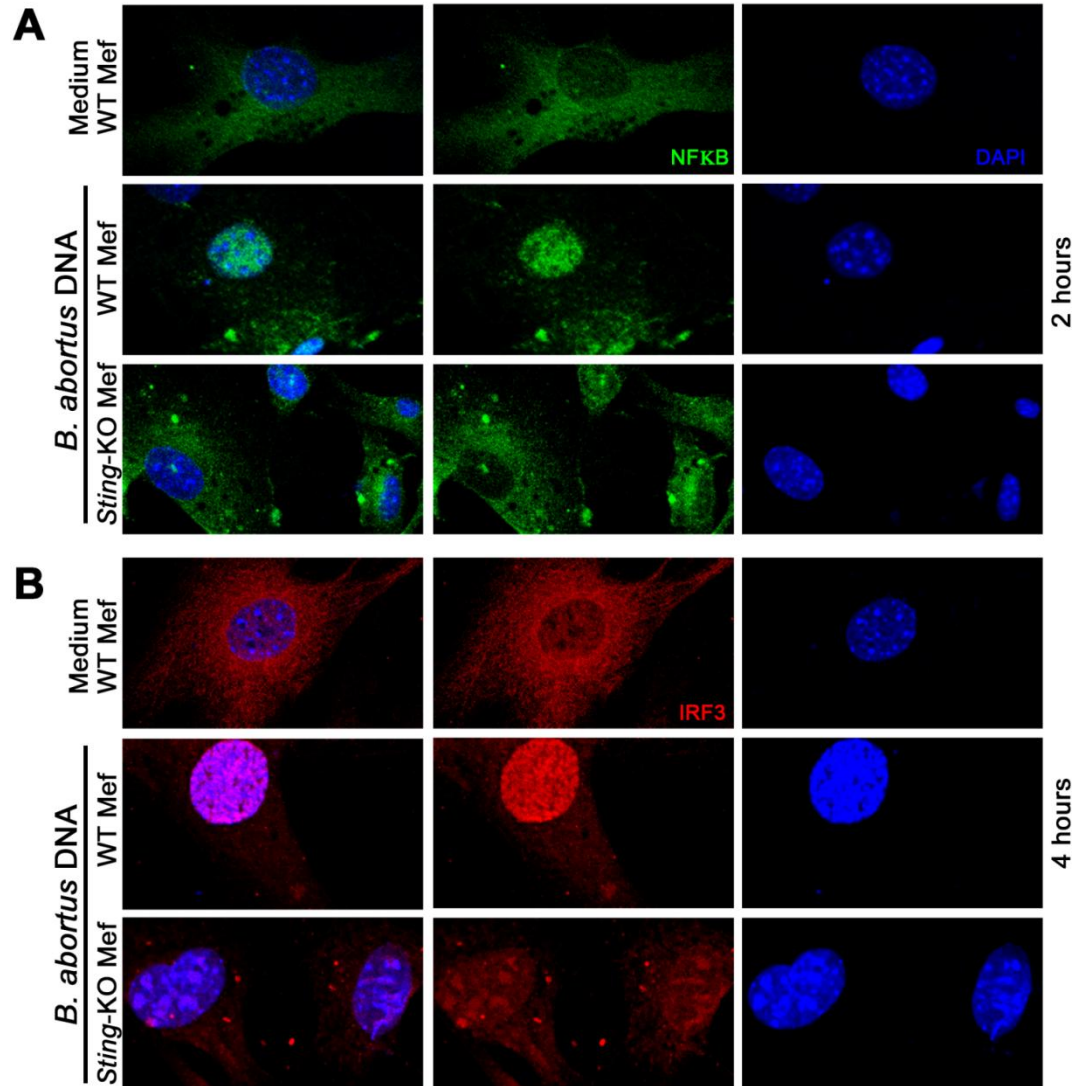
Pathogen DNA signals via STING

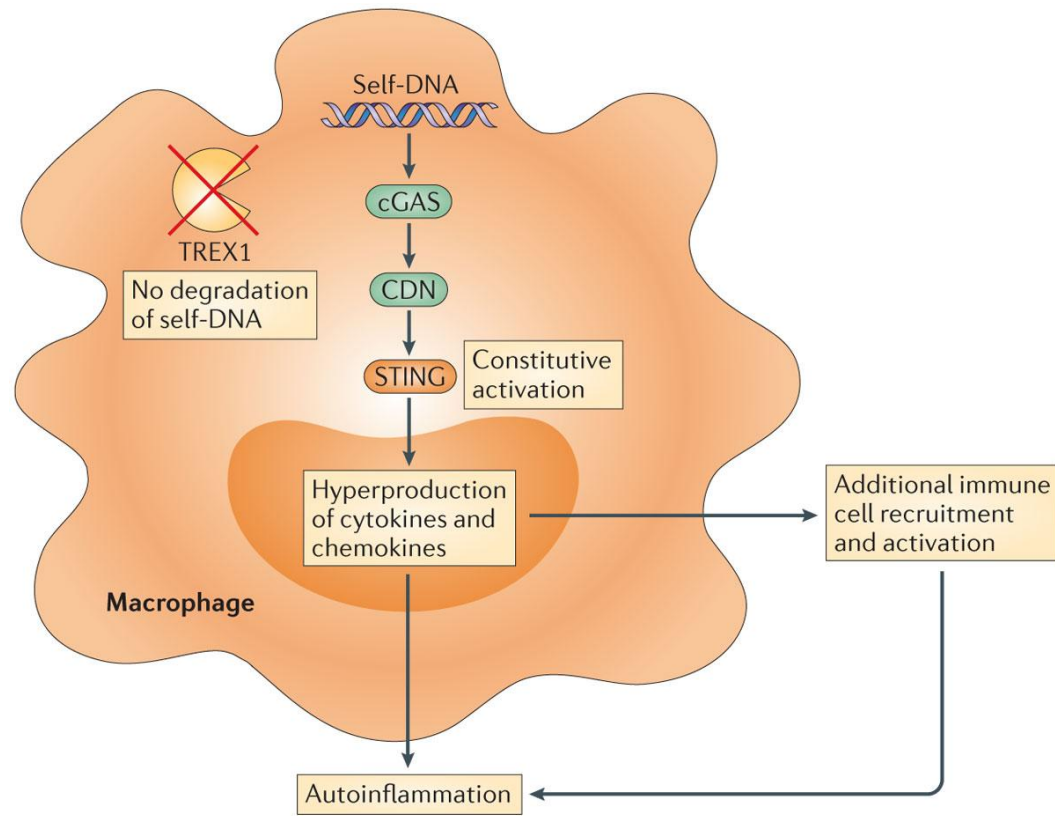


Bacterial DNA activates STING



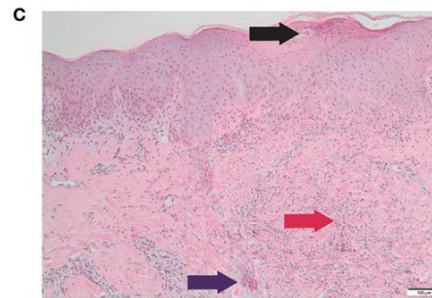
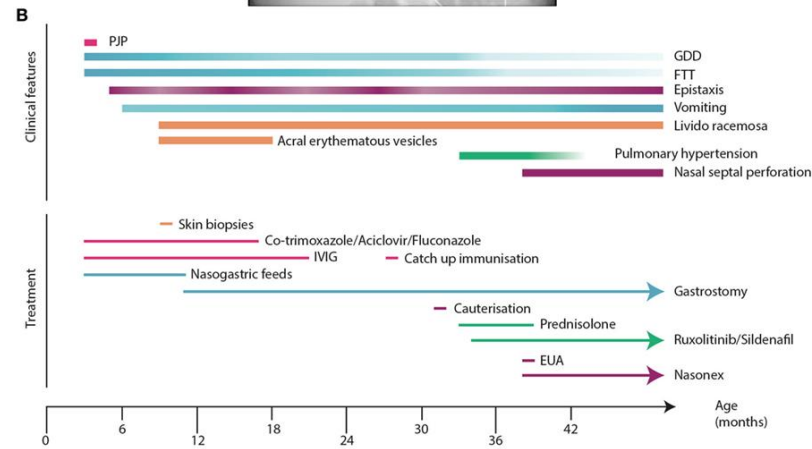
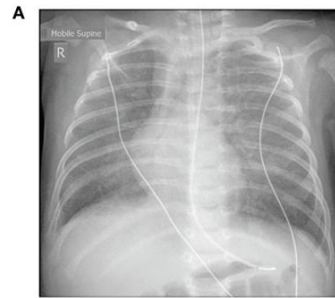
IRF-3 and NF- κ B activation depends on STING

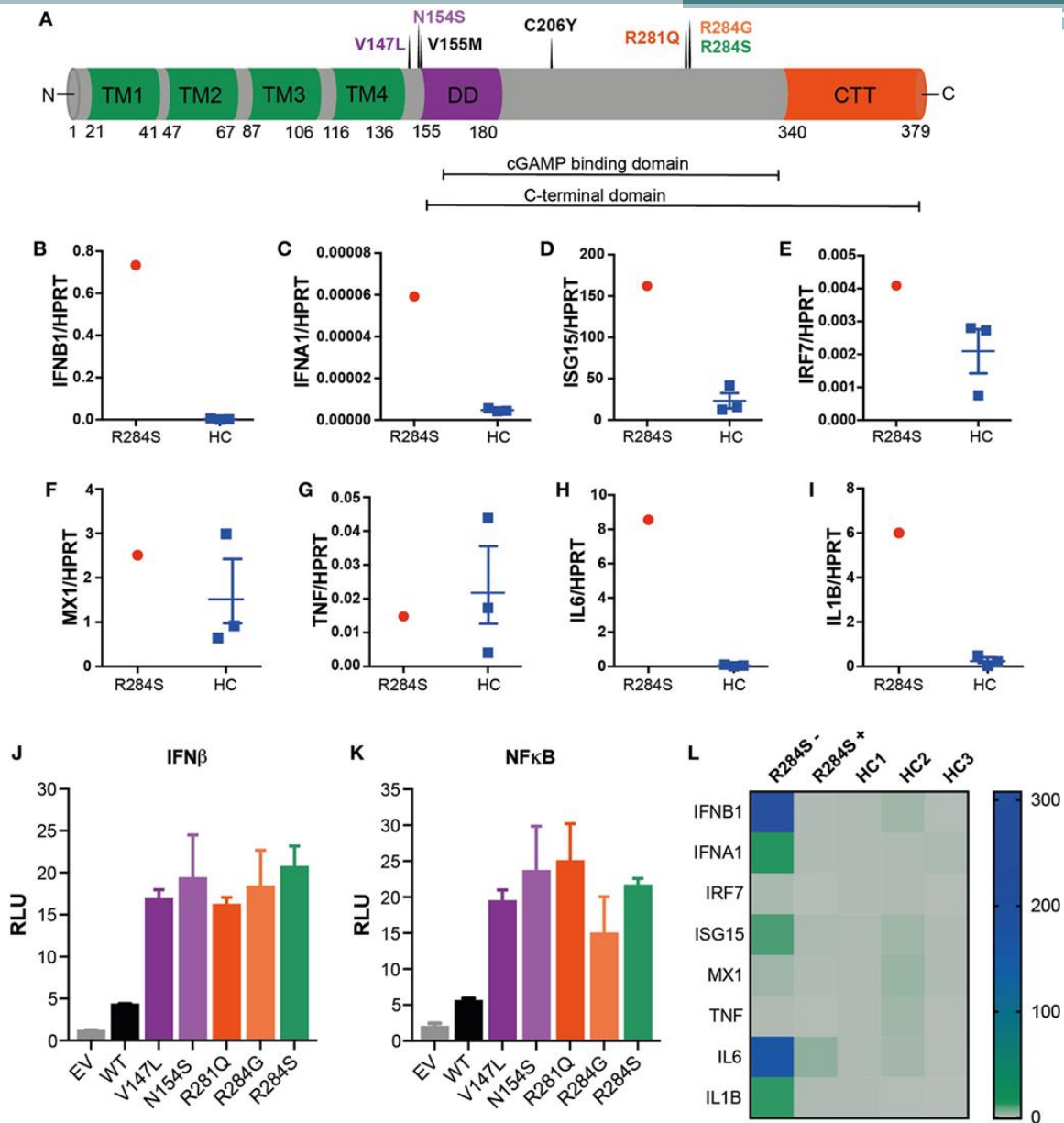




Heterozygous gain-of-function (GoF) mutations in *TMEM173* result in constitutive activation of STING and the clinical syndrome known as STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

Saldanha RG, et al., Front Immunol. 2018 Jul 6;9:1535





Imunidade Inata

- Regulação da Imunidade Inata
 - Magnitude e duração: controle por *feedback* negativo
 - Limitação de danos teciduais
 - IL-10: inibição de citocinas pró-inflamatórias
 - IL-1, IL-12 e TNF
 - Antagonista de IL-1
 - Antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA)
 - Artrite reumatóide

Imunidade Inata

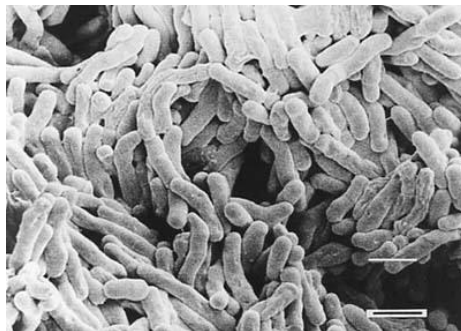
- Regulação da Imunidade Inata
 - Autofagia
 - Mecanismo de degradação das próprias organelas
 - Produtos dos genes Atg se ligam a PRRs
 - Controle de infecções
 - Proteínas supressoras da sinalização por citocinas
 - SOCS => inibem JAK-STAT
 - SHP-1 => inibe sinalização mediada por MyD88

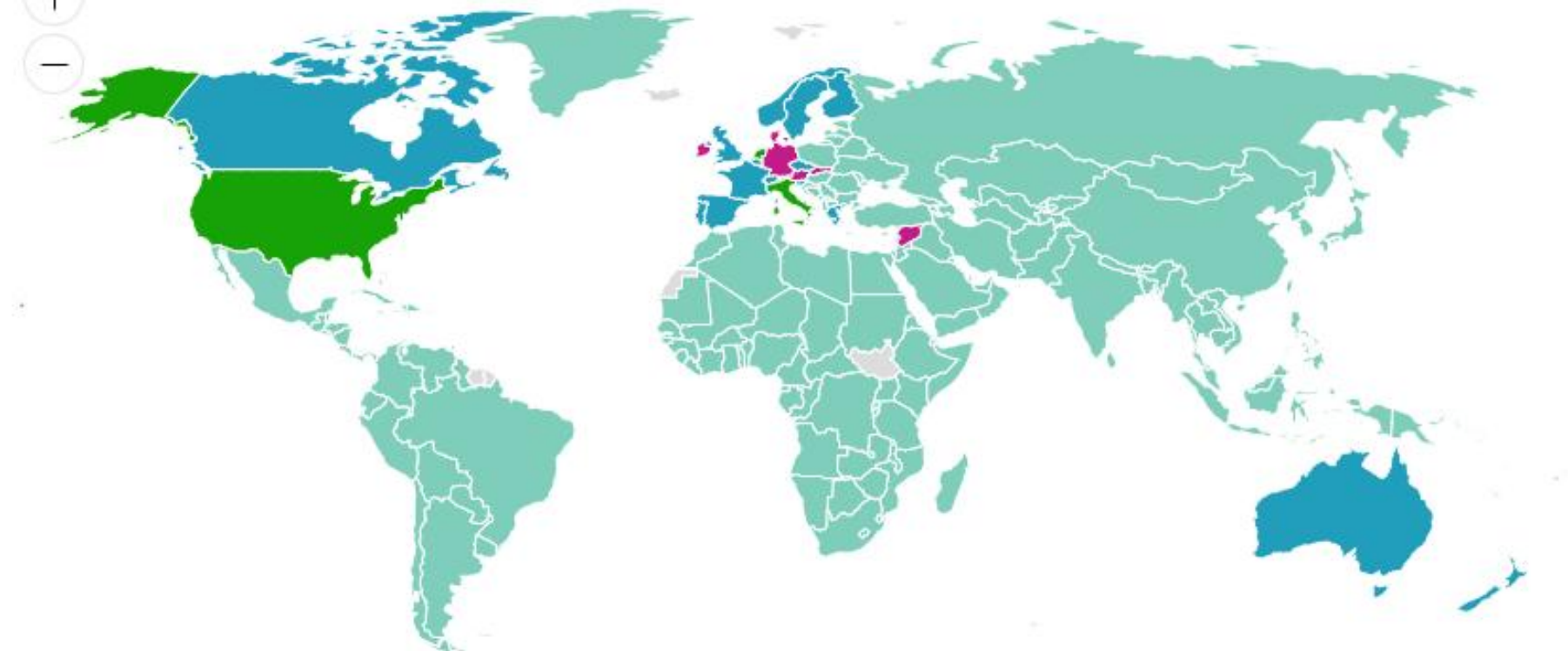


Imunidade Treinada

Vacina BCG

- Bacilo Calmette-Guérin: *Mycobacterium bovis* atenuado
- Criada nos anos 1920
- Recomendação: países endêmicos
- Proteção: 60-80% contra formas severas de tuberculose, particularmente meningite em crianças
- Pouca proteção contra a forma pulmonar em adultos





Current national BCG vaccination policy for all

Past national BCG vaccination policy for all

Current BCG vaccination for special groups

Current BCG vaccination for special groups and past national BCG vaccination for all

Selected country

No data available

JS map by amCharts

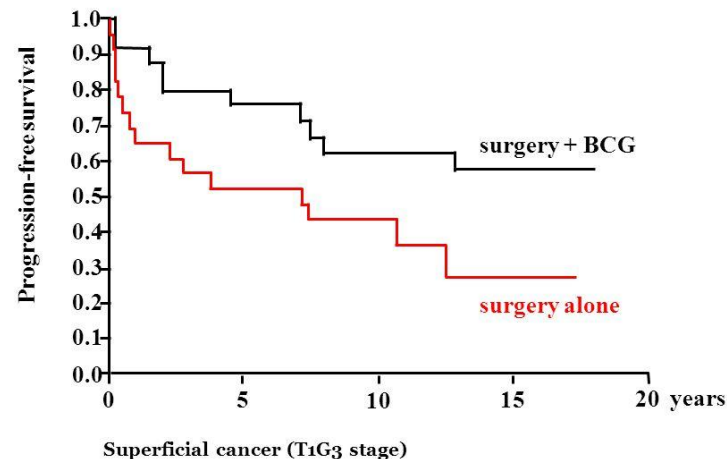
<http://www.bcgatlas.org>

Dados a serem interpretados

Study	Study type	BCG-vaccinated vs unvaccinated infants
India	Cohort	Mortality rate to 1 year of age: 2.2% in BCG only group 3.6% in the unvaccinated group
Guinea-Bissau	Cohort	Mortality rate: At 6–12 months of age 3.9% among BCG-vaccinated 4.9% among BCG not vaccinated
Burkina Faso	Cohort	Mortality before 2 years of age risk ratio [§] : 0.37

Butkeviciute *et al.*; 2018

BCG therapy: one of the few examples of successful immunotherapy in the clinic



Adaptado de Herr, 1997

Efeito heterólogo de vacinas: BCG

- Redução de 30 a 50% na mortalidade infantil na África ocidental (até 2 anos de idade)
- Imunização logo após o nascimento de crianças com baixo peso aumenta significativamente a sobrevivência no primeiro mês de vida:
 - decréscimo no risco de infecções

Butkeviciute *et al.*; 2018



Efeito heterólogo de vacinas: BCG

- Uganda: Adultos HIV-positivos vacinados apresentam menor risco de infecção intestinal por nematódeos do que não-vacinados
- Guiné-Bissau e Espanha: crianças imunizadas apresentam menores taxas de sepse neonatal e infecções respiratórias não-tuberculosas
- Tratamento no câncer de bexiga: terapia de primeira linha, sendo o único agente para tratamento *in situ* aprovado pelo FDA

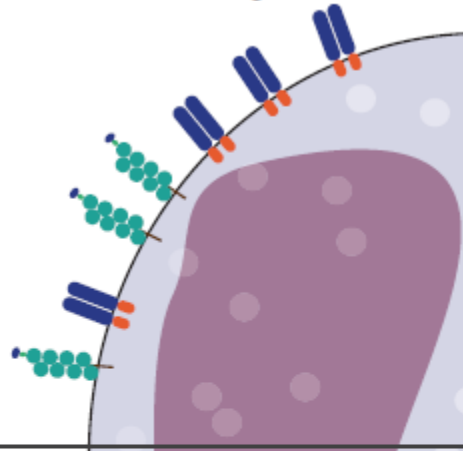
Butkeviciute *et al.*; 2018

Netea *et al.*, 2015

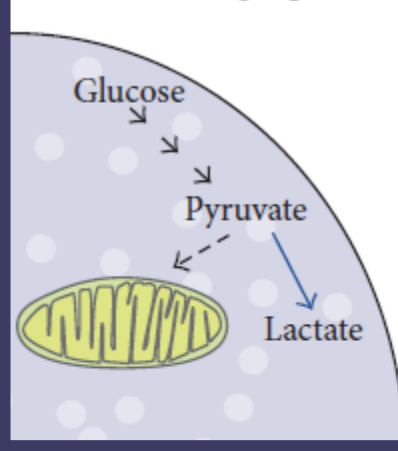
Características da Imunidade Treinada

✓ Aprimorado reconhecimento do patógeno

(a) Altered PRR expression



(b) Metabolic reprogramming



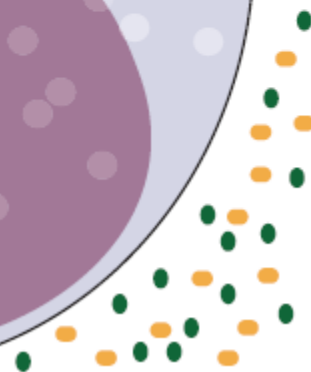
✓ Metabolismo glicolítico aumentado

✓ Acetilação e metilação de histonas

(c) Epigenetic reprogramming



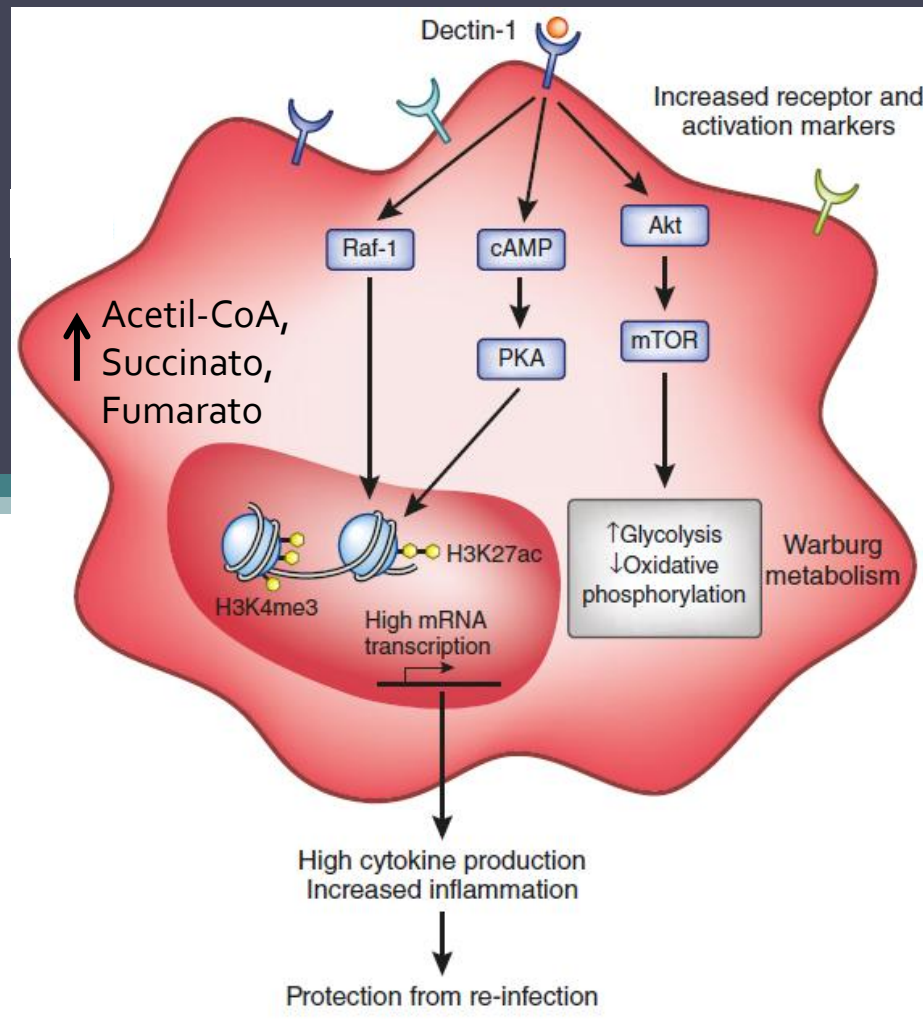
(d) Altered cytokine release



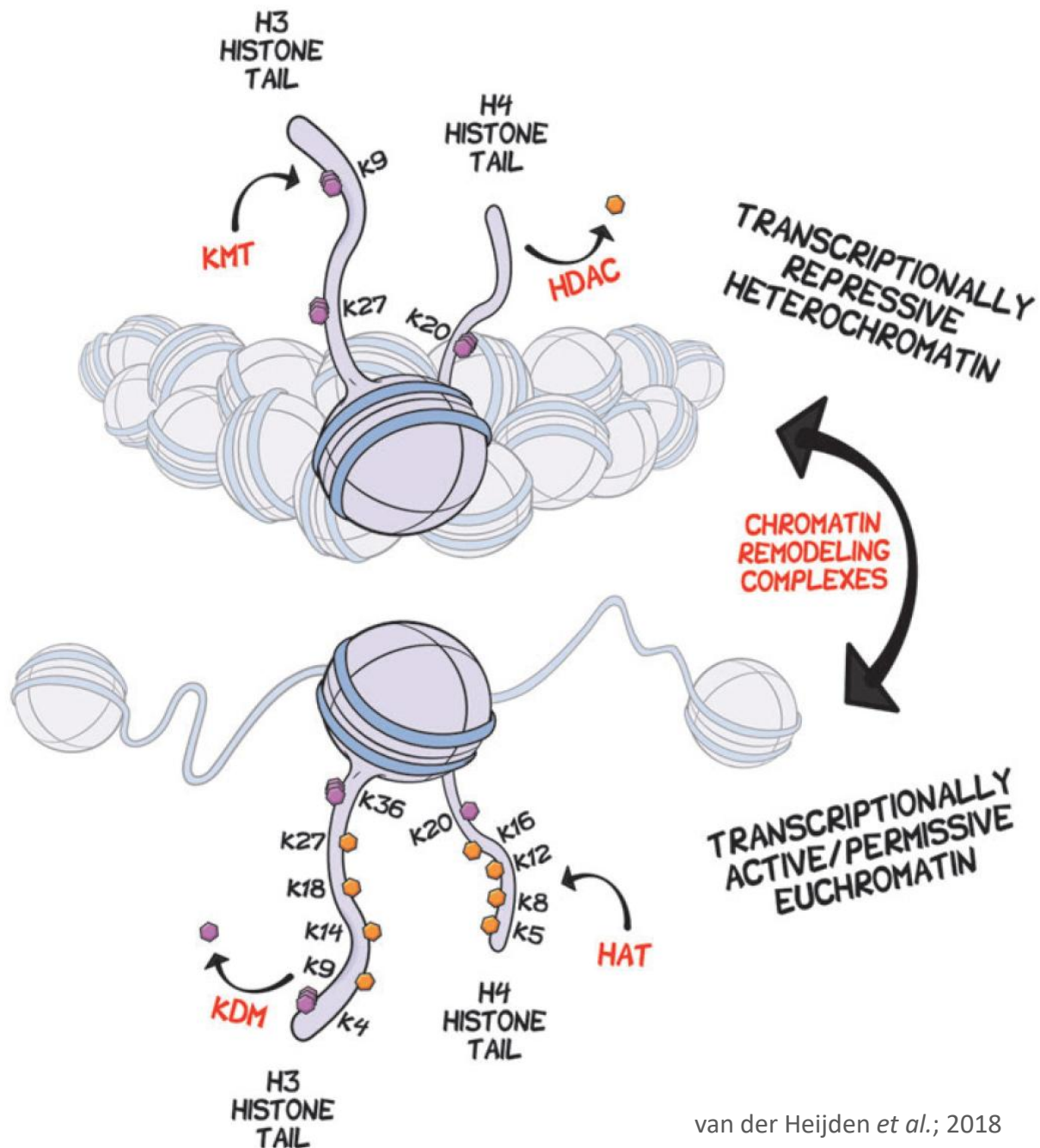
✓ Aumento na reação pró-inflamatória

Töpfer *et al.*, 2015

Alterações Metabólicas e Epigenéticas

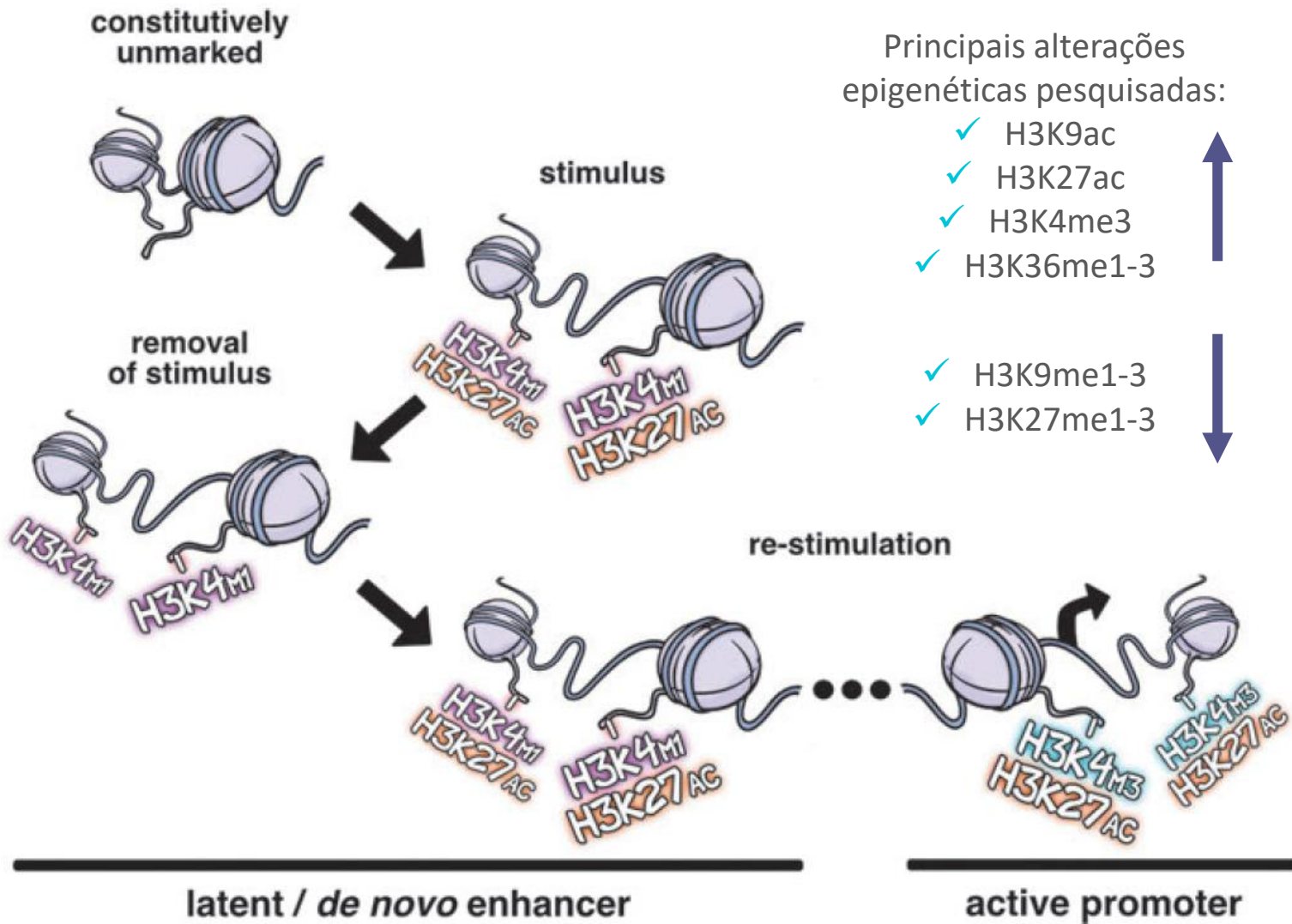


Netea *et al.*;
2015; modificado



- ✓ KMT: lysine-methyltransferase
- ✓ HDAC: histone-deacetylase

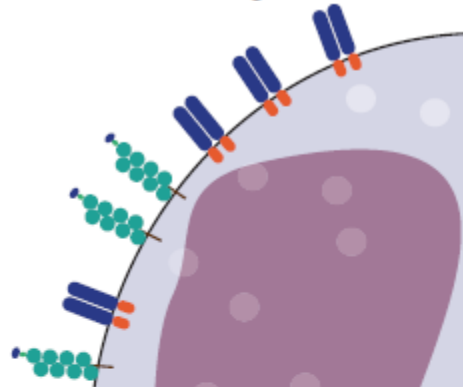
- ✓ KDM: lysine-demethylase
- ✓ HAT: histone-acetyltransferase



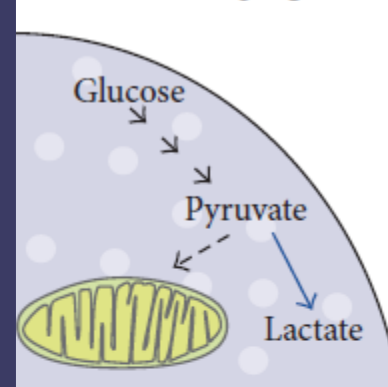
Características da Imunidade Treinada

✓ Aprimorado reconhecimento do patógeno

(a) Altered PRR expression



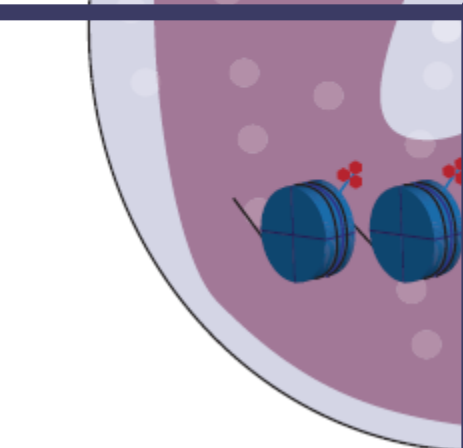
(b) Metabolic reprogramming



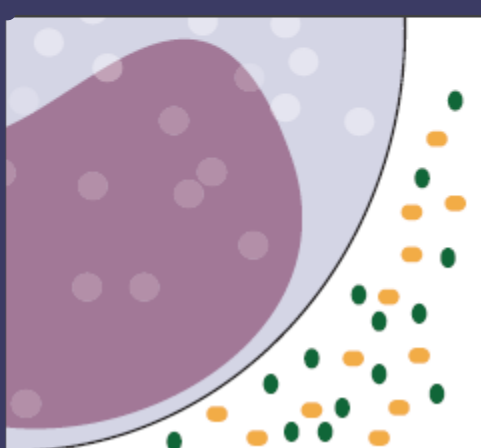
✓ Metabolismo glicolítico aumentado

✓ Acetilação e metilação de histonas

(c) Epigenetic reprogramming



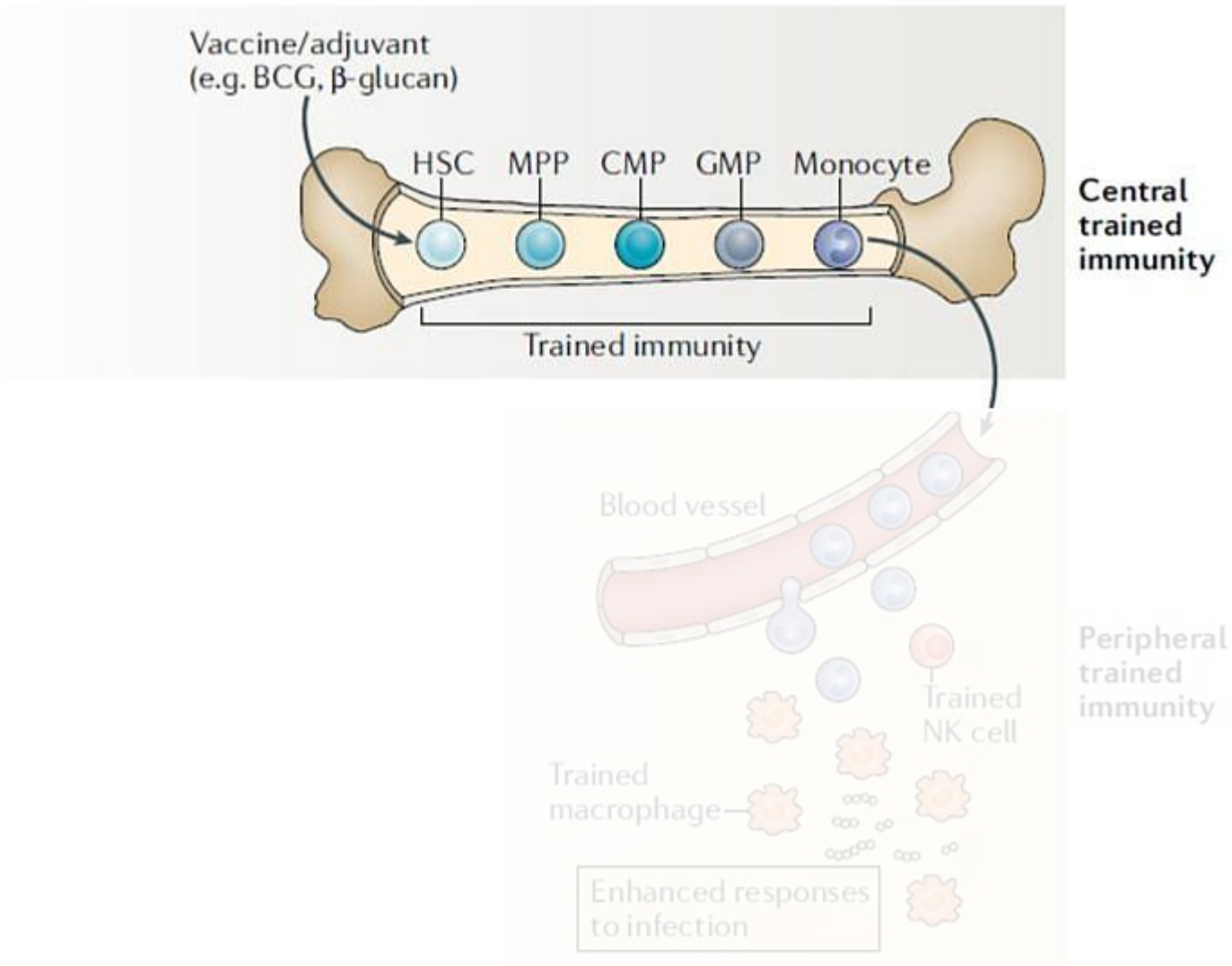
(d) Altered cytokine release



✓ Aumento na reação pró-inflamatória

Töpfer *et al.*; 2015

Indução de Imunidade Treinada a partir de células tronco-hematopoiéticas (HSCs)



(Netea *et al.*, 2020).