

Imunidade Inata: a primeira linha de defesa

Imunidade Inata: receptores celulares e solúveis

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Respostas Imunes: divisões e geração

**RESPOSTA IMUNE INATA OU NATURAL
(PRÉ-FORMADA)**

**Barreiras biológicas
Inflamação aguda**

**RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA
(NEO-FORMADA)**

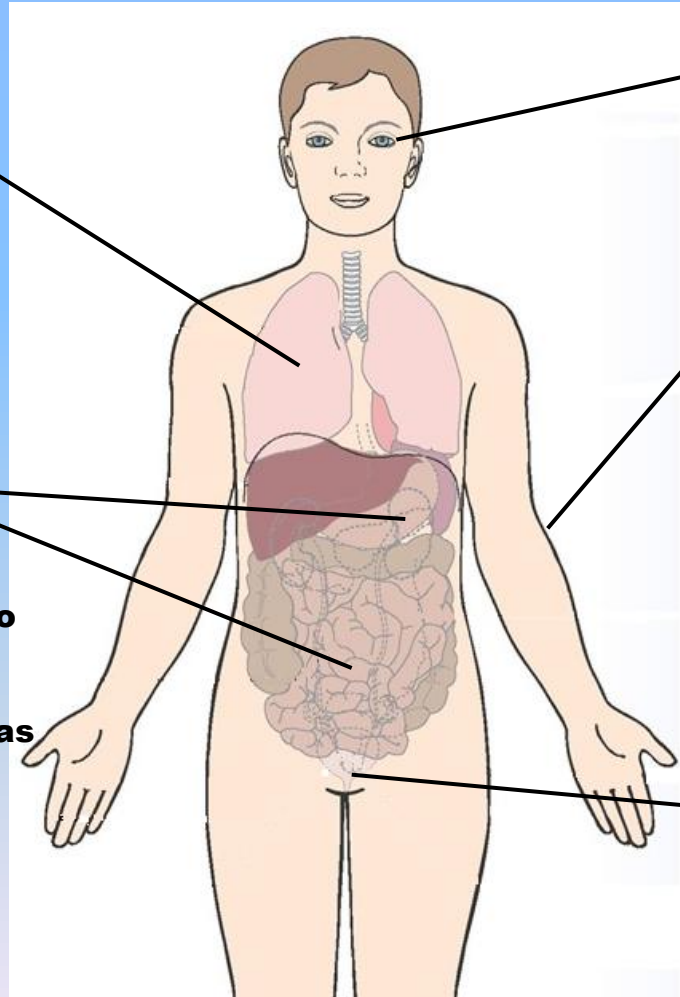
Geração de memória

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Quais são os componentes da resposta imune inata?**
- 2. Como esses componentes reconhecem os microrganismos e os sinais de dano/lesão?**
- 3. Sistema complemento: vias de ativação, mecanismos efetores e regulação.**
- 4. Quais respostas são geradas após o reconhecimento desses microrganismos e sinais de dano/lesão?**
- 5. Reação inflamatória: desencadeamento, sinais clássicos, resolução e consequência**

Imunidade Natural

Barreiras Físicas e Bioquímicas



Trato respiratório

- 1. Muco**
- 2. Epitélio ciliado**
- 3. Fagocitose**

Olhos

- 1. Fluxo das lágrimas**
- 2. Lisozima**

Pele

- 1. Barreira anatômica, suor, sebo**
- 2. Secreções antimicrobianas, ácido láctico, ácidos graxos livres**
- 3. pH ácido (glândulas sudoríparas)**
- 4. Microbiota comensal**

Trato digestório

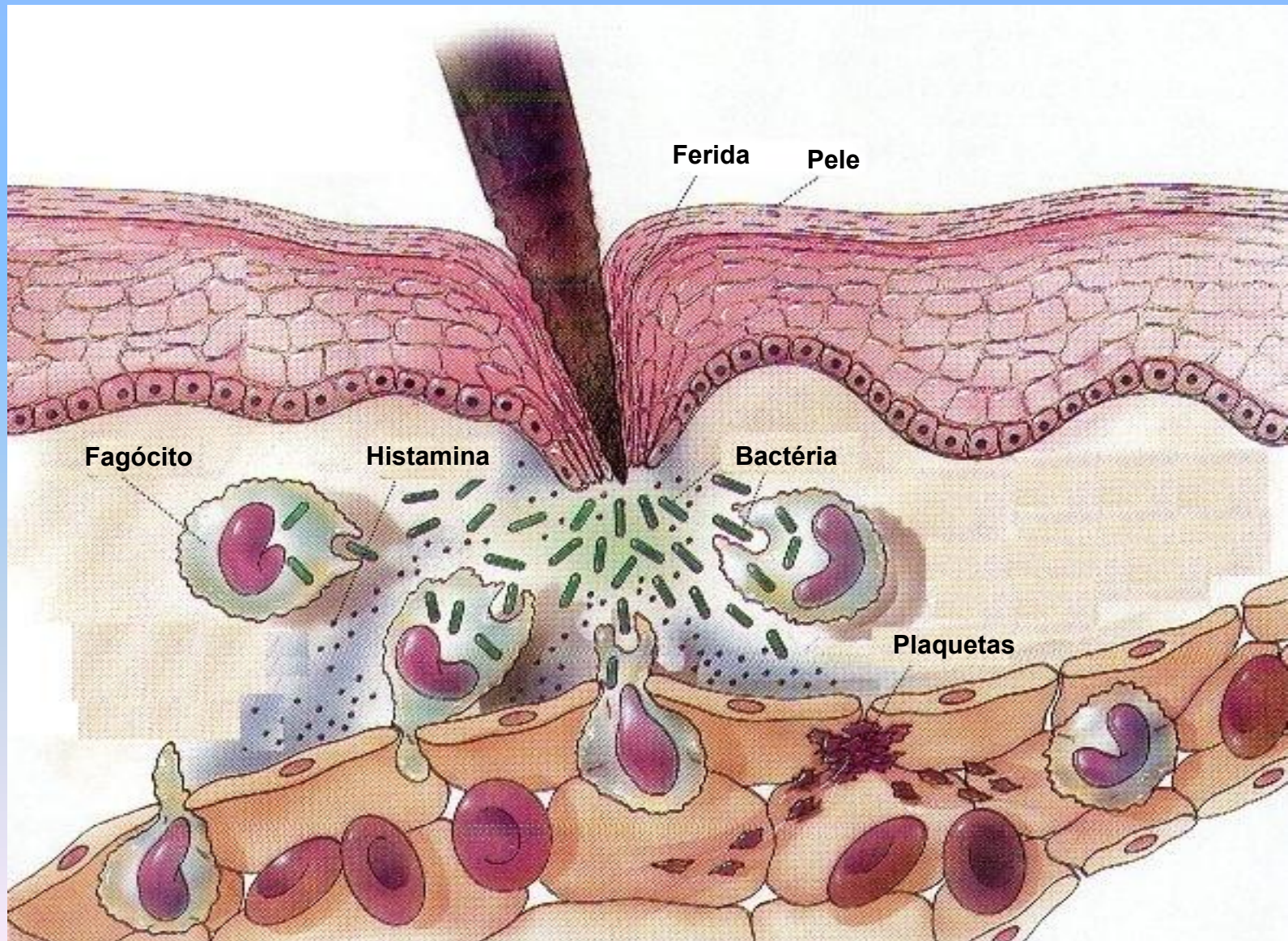
- 1. pH ácido - estômago**
- 2. Microbiota normal**
- 3. pH alcalino - intestino**
- 4. Fluxo mecânico**
- 5. Enzimas**
- 6. Moléculas bactericidas**

Trato genito-urinário

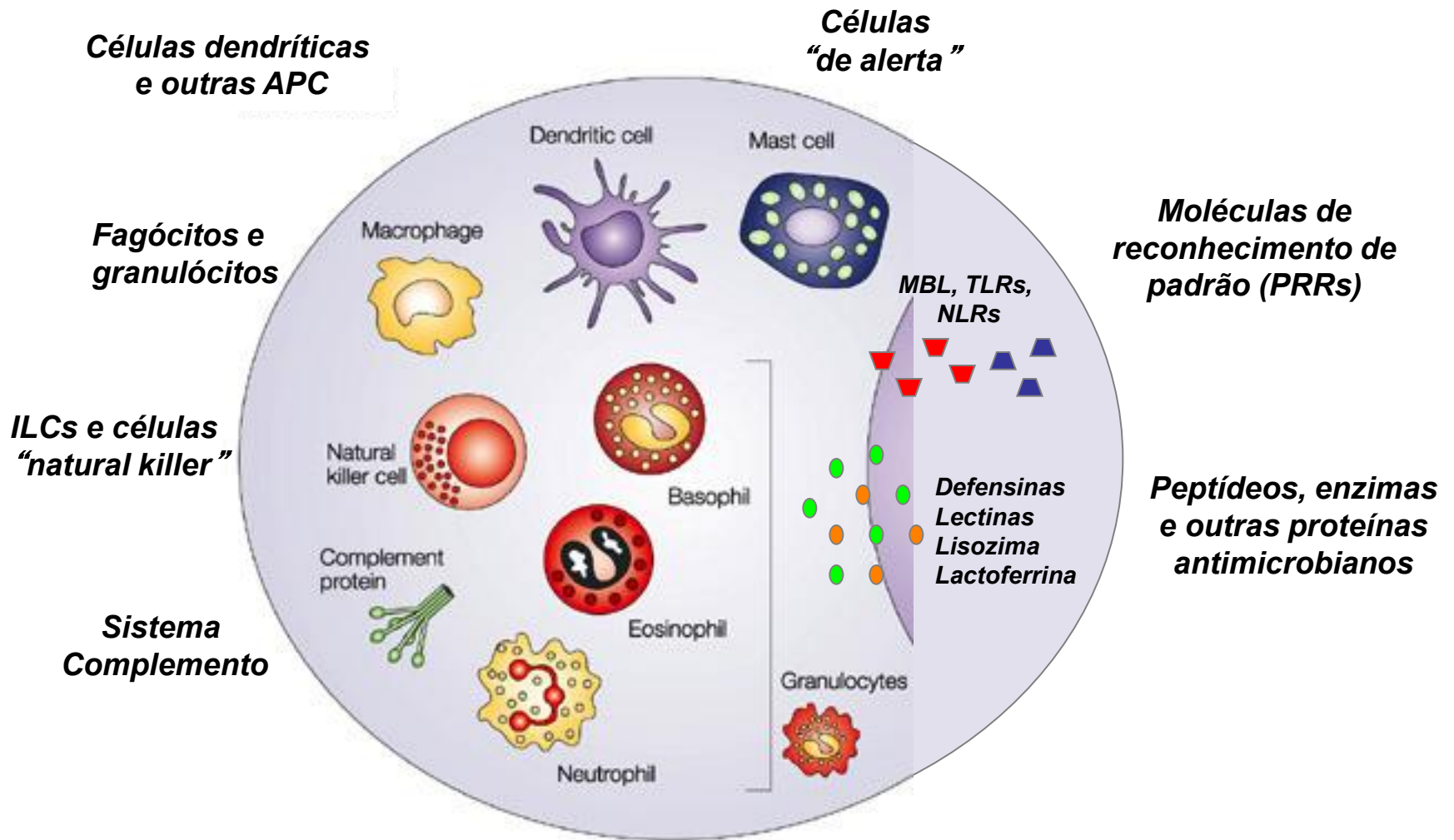
- 1. Fluxo urinário**
- 2. pH ácido - urina**
- 3. Lisozima**
- 4. Ácido láctico vaginal**

Imunidade Natural

Inflamação Aguda

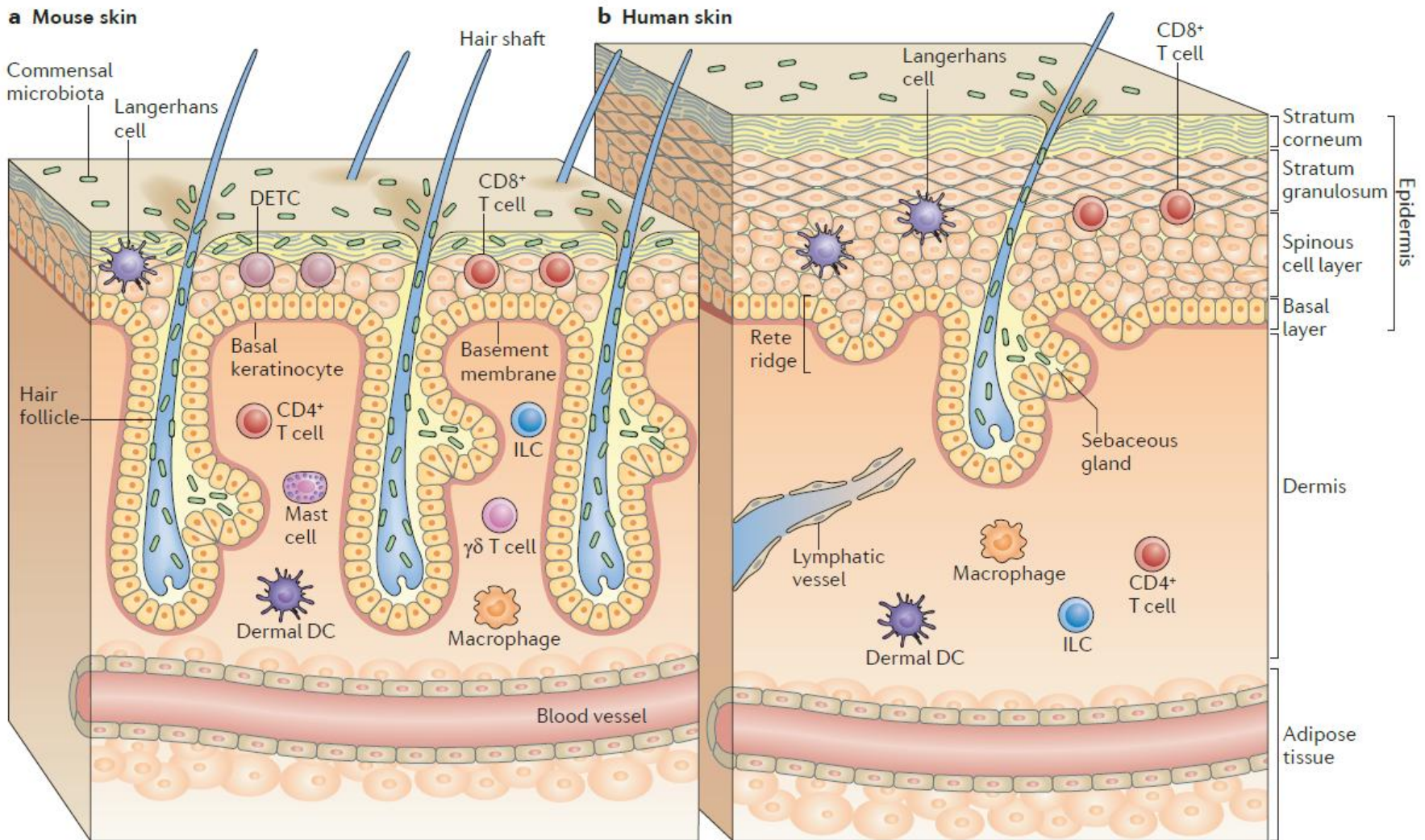


Imunidade Inata e seus elementos



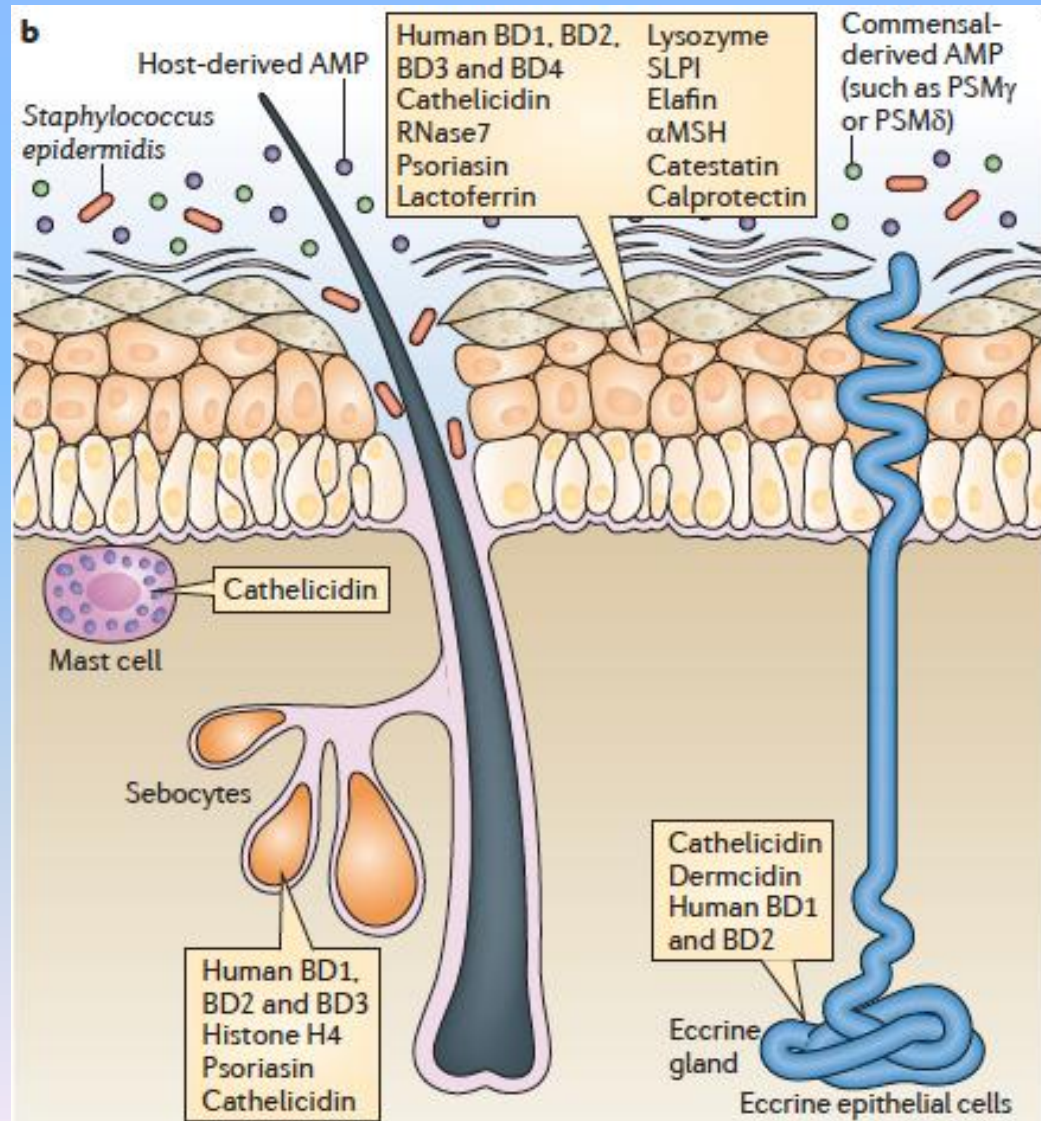
Imunidade Inata: pele e mucosas

Pele



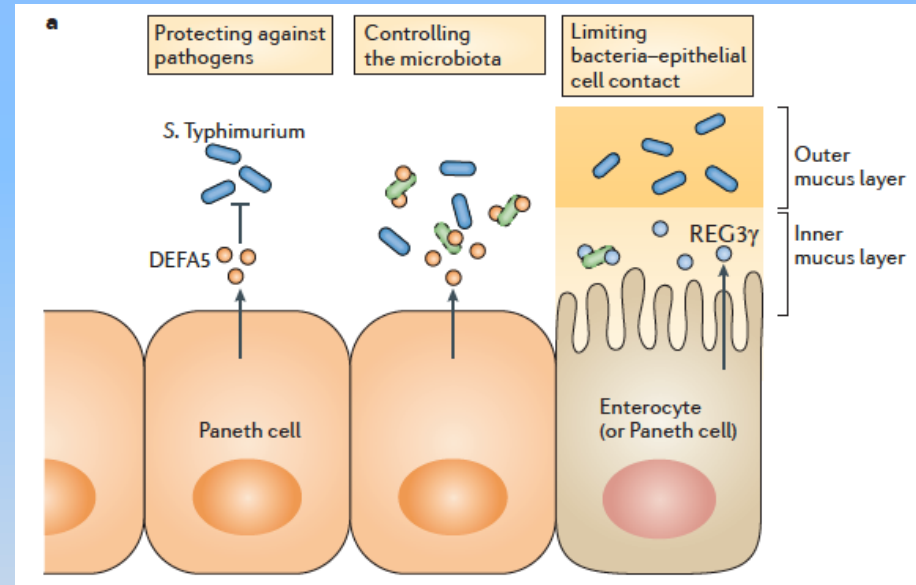
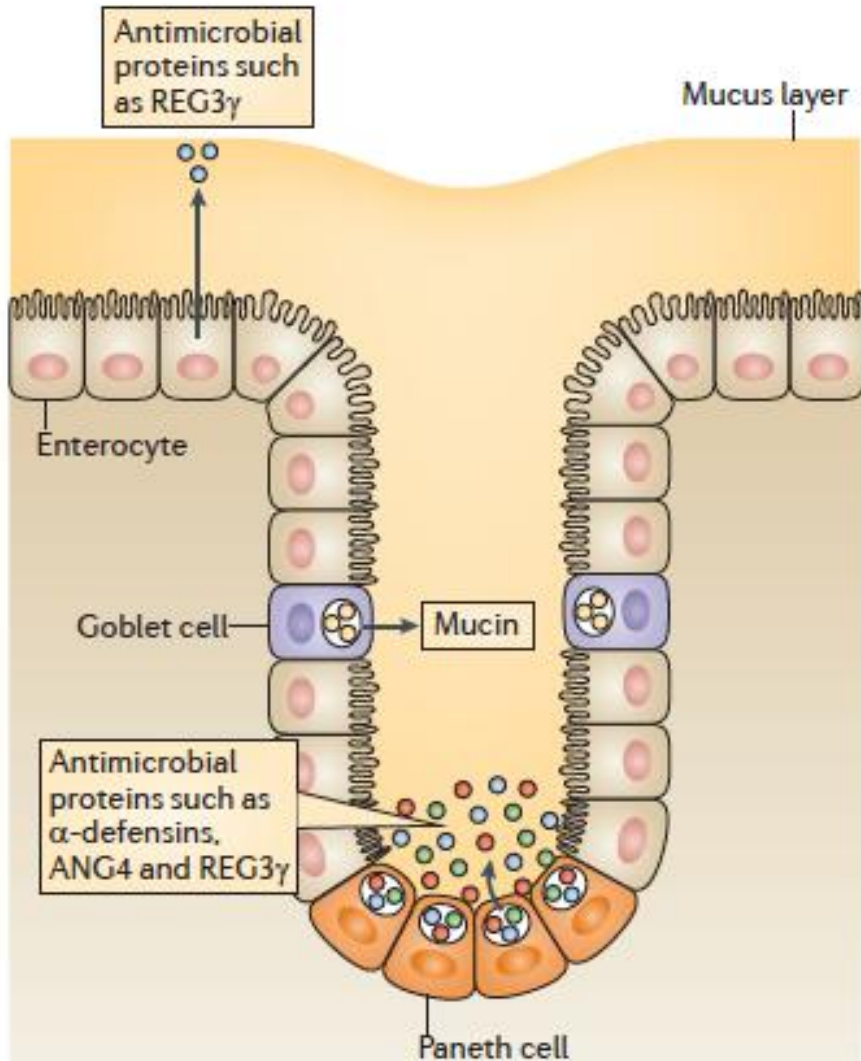
Imunidade Inata: pele e mucosas

Pele



Imunidade Inata: pele e mucosas

Intestino



Proteínas antimicrobianas

Lisozima (LYZ)

- *Hidrólise do peptidoglicano de bactérias Gram+ (ex.: Streptococcus sp.)*
- *Presente na lágrima, saliva e secreções das mucosas*

Fosfolipase A2 (PLA2)

- *Hidrólise de fosfolipídeos da membrana de bactérias Gram+*
- *Presente na lágrima, secreções intestinais e fluidos inflamatórios*

Lactoferrina (LF)

- *Liga o Ferro (família das transferrinas): competição hospedeiro/patógeno*
- *Liga receptores microbianos, principalmente virais: inibe crescimento e replicação, reduz entrada de vírus nas células e infecção*
- *Aumenta atividade de células NK*
- *Liga DNA e RNA microbiano, afetando a transcrição e tradução de proteínas*
- *Presente nos grânulos secundários dos neutrófilos, saliva, lágrimas, secreções mucosas e no leite materno*
- *Revisão de interesse: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2025.105024>*

Peptídeos antimicrobianos (AMPs)

Peptídeos catiônicos de 3-5 KDa

- α -defensinas: neutrófilos, células NK, linfócitos T e células de Paneth
- β -defensinas: leucócitos e células epiteliais

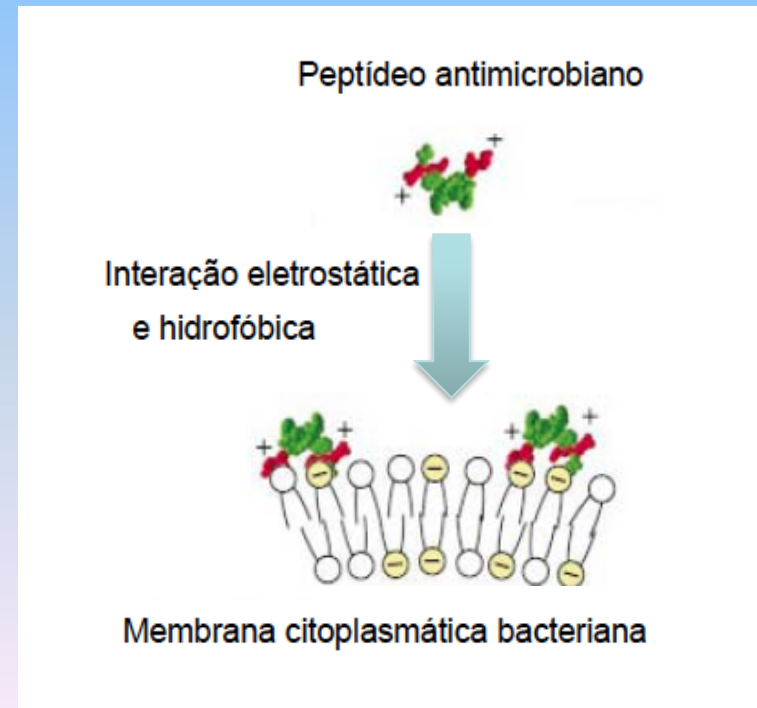
Ação microbicida

- destruição da membrana e formação de poros
- outros mecanismos com alvo intracelular (inibição síntese DNA e/ou RNA e/ou proteínas; inibição respiração mitocondrial)

Atividade anti-viral

Atividade quimiotática

Expressão constitutiva e induzida



Imunidade Inata: Base do Reconhecimento

Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs)

Padrões moleculares associados ao patógeno	
Ácidos nucleicos	ssRNA: vírus
	dsRNA: vírus
	CpG não metilado: vírus, bactérias
Proteínas	Pilina: bactérias
	Flagelina: bactérias
Lipídios da parede celular	LPS: bactérias gram-negativas
	Ácido lipoteicoico: bactérias gram-positivas
Carboidratos	Manana: fungos, bactérias
	Glucanas: fungos

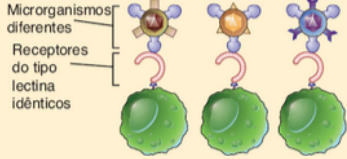
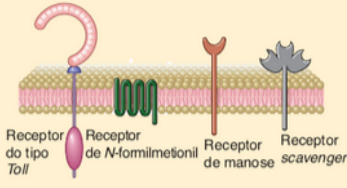
Imunidade Inata: Base do Reconhecimento

Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMPs)

Padrões moleculares associados ao dano	
Proteínas induzidas pelo estresse	HSPs
Cristais	Urato monossódico
Matriz extracelular proteoliticamente clivada	Peptídios de proteoglicanas
Componentes mitocondriais encontrados fora da mitocôndria	Peptídios formilados extracelulares e ATP
Proteínas nucleares ou ácidos nucleicos encontrados fora do núcleo	HMGB1 extracelular, histonas, dsDNA citoplasmático

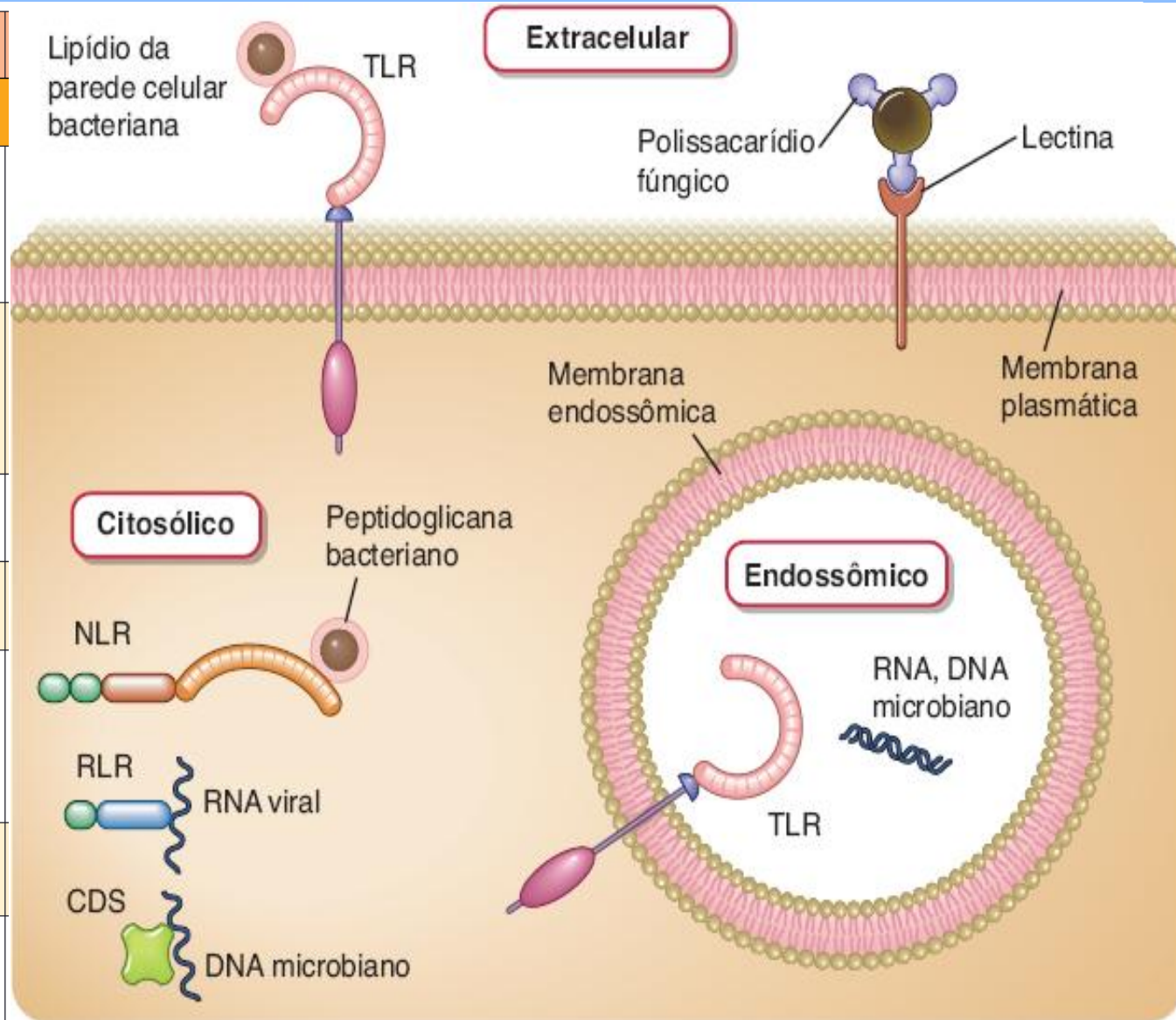
Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRRs)

Características do Reconhecimento

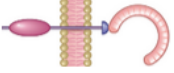
	Imunidade inata
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por classes de microrganismos (padrões moleculares associados ao patógeno)  Microrganismos diferentes Receptores do tipo lectina idênticos
Número de moléculas microbianas reconhecidas	Cerca de 1.000 padrões moleculares (estimativa)
Receptores	Codificados na linhagem germinativa; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão)  Receptor do tipo Toll Receptor de N-formilmetionil Receptor de manose Receptor scavenger
Número e tipos de receptores	< 100 tipos diferentes de receptores invariáveis
Distribuição dos receptores	Não clonal: receptores idênticos em todas as células da mesma linhagem
Genes codificadores de receptores	Codificados na linhagem germinativa, em todas as células
Discriminação de próprio e não próprio	Sim; as células saudáveis do hospedeiro não são reconhecidas ou podem expressar moléculas que previnem reações imunes inatas

Receptores de reconhecimento de padrão associados à célula

Receptores de reconhecimento de padrão
Associados à célula
TLRs
NLRs
RLRs
CDSs
CLRs
Receptores <i>scavenger</i>
Receptores de <i>N</i> -formil-met-leu-phe

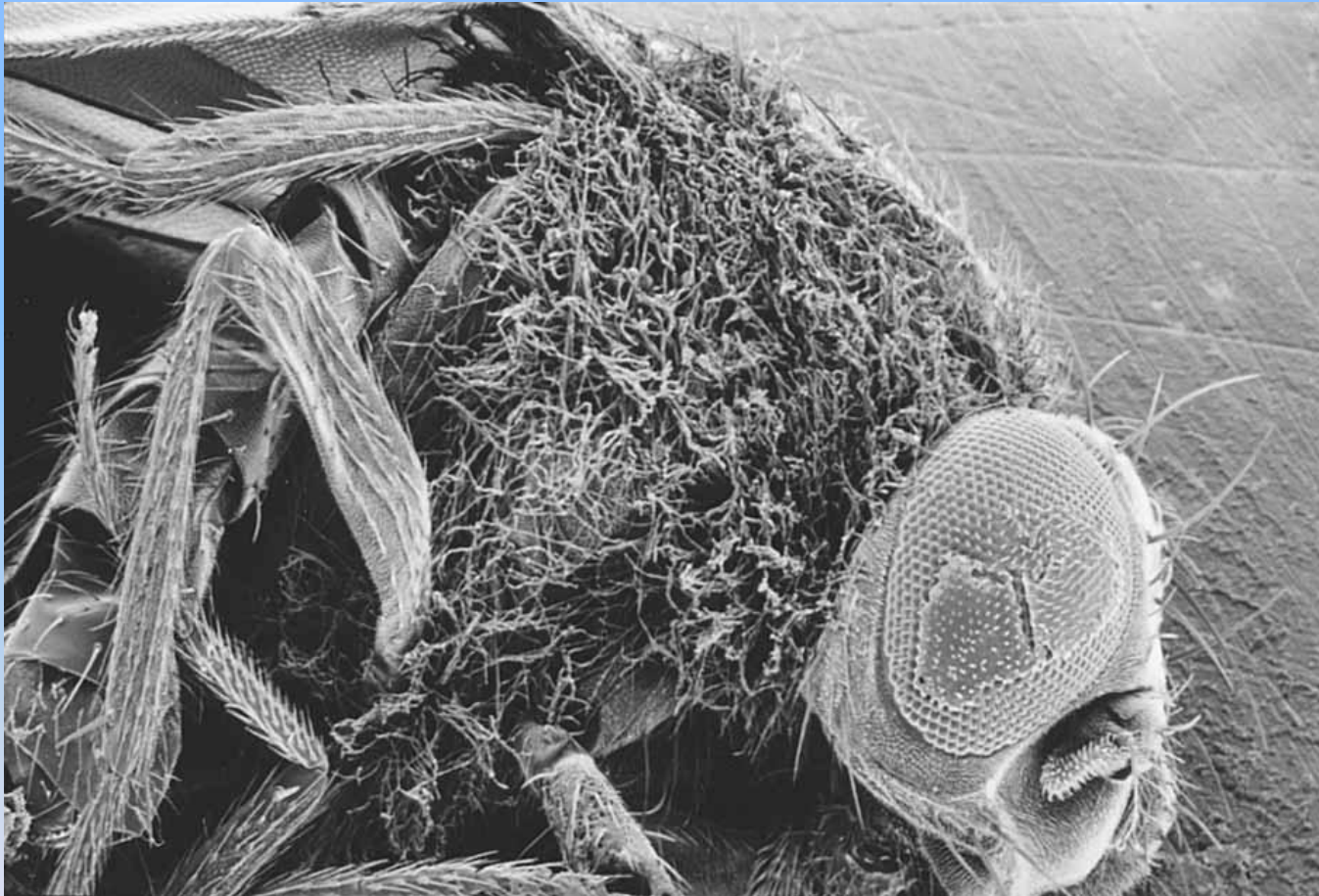


Receptores de reconhecimento de padrão associados à célula

Receptores de reconhecimento de padrão	
Associados à célula	
TLRs 	<i>Toll-like receptors (Receptores do tipo Toll)</i>
NLRs 	<i>NOD-like receptors (Receptores do tipo NOD)</i>
RLRs 	<i>RIG-like receptors (Receptores do tipo RIG)</i>
CDSs 	<i>Cytosolic DNA sensors (Sensores de DNA citosólico)</i>
CLRs 	<i>C-lectin receptors (Receptores de lectina C)</i>
Receptores <i>scavenger</i> 	<i>Receptores scavenger = “lixeira”</i>
Receptores de <i>N</i> -formil-met-leu-phe 	<i>Receptores de peptídeos formilados</i>

Reconhecimento de Estruturas Conservadas

Receptores do tipo Toll (Toll-like receptors – TLRs)

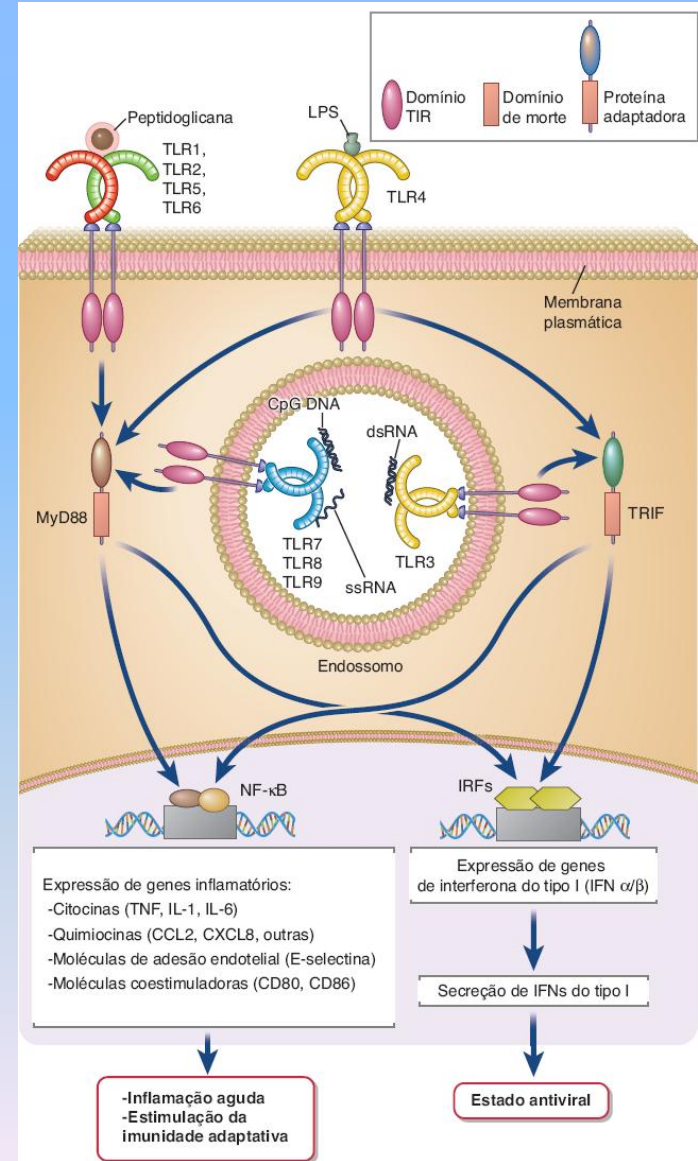
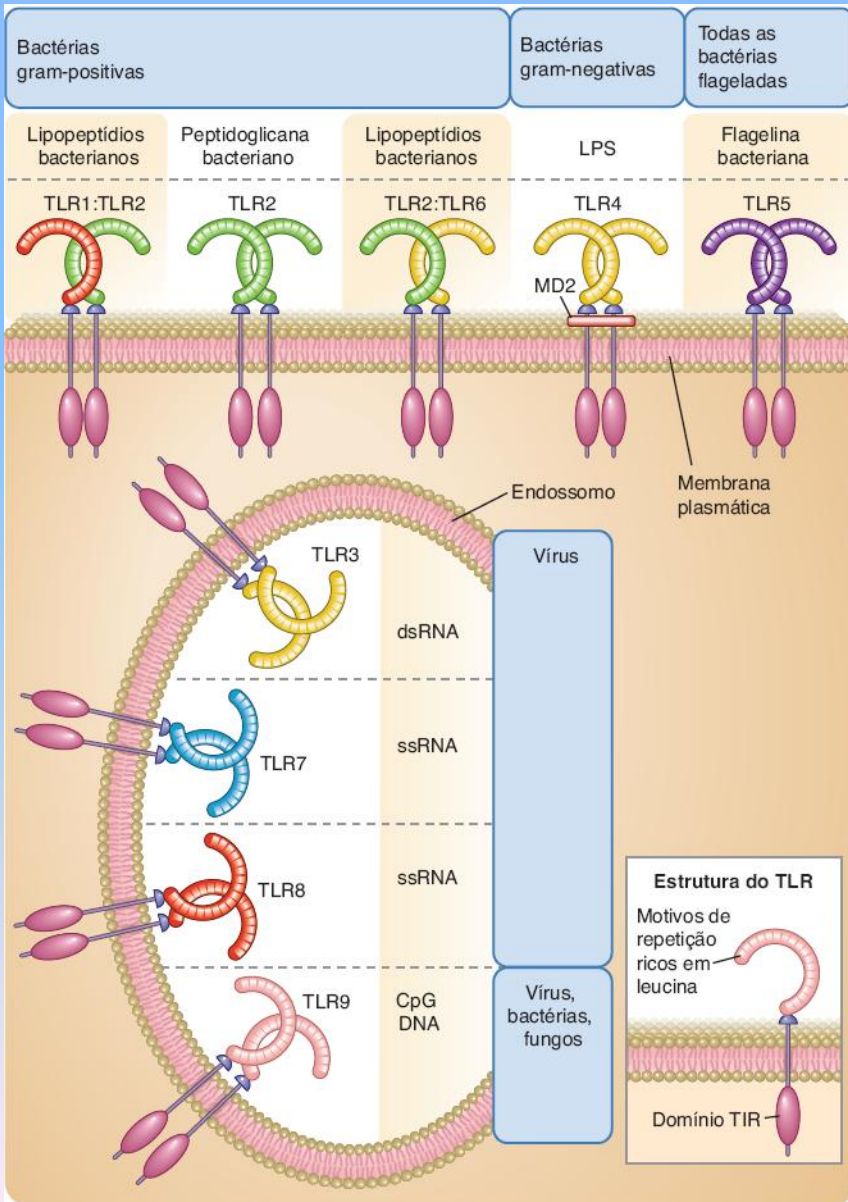


Cell, Vol. 86, 973-983, September 20, 1996, Copyright ©1996 by Cell Press

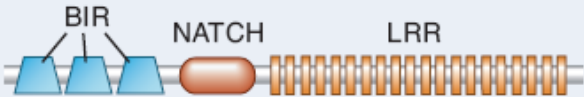
The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette *spätzle/Toll/cactus* Controls the Potent Antifungal Response in *Drosophila* Adults

Bruno Lemaitre, Emmanuelle Nicolas, Lydia Michaut,
Jean-Marc Reichhart, and Jules A. Hoffmann

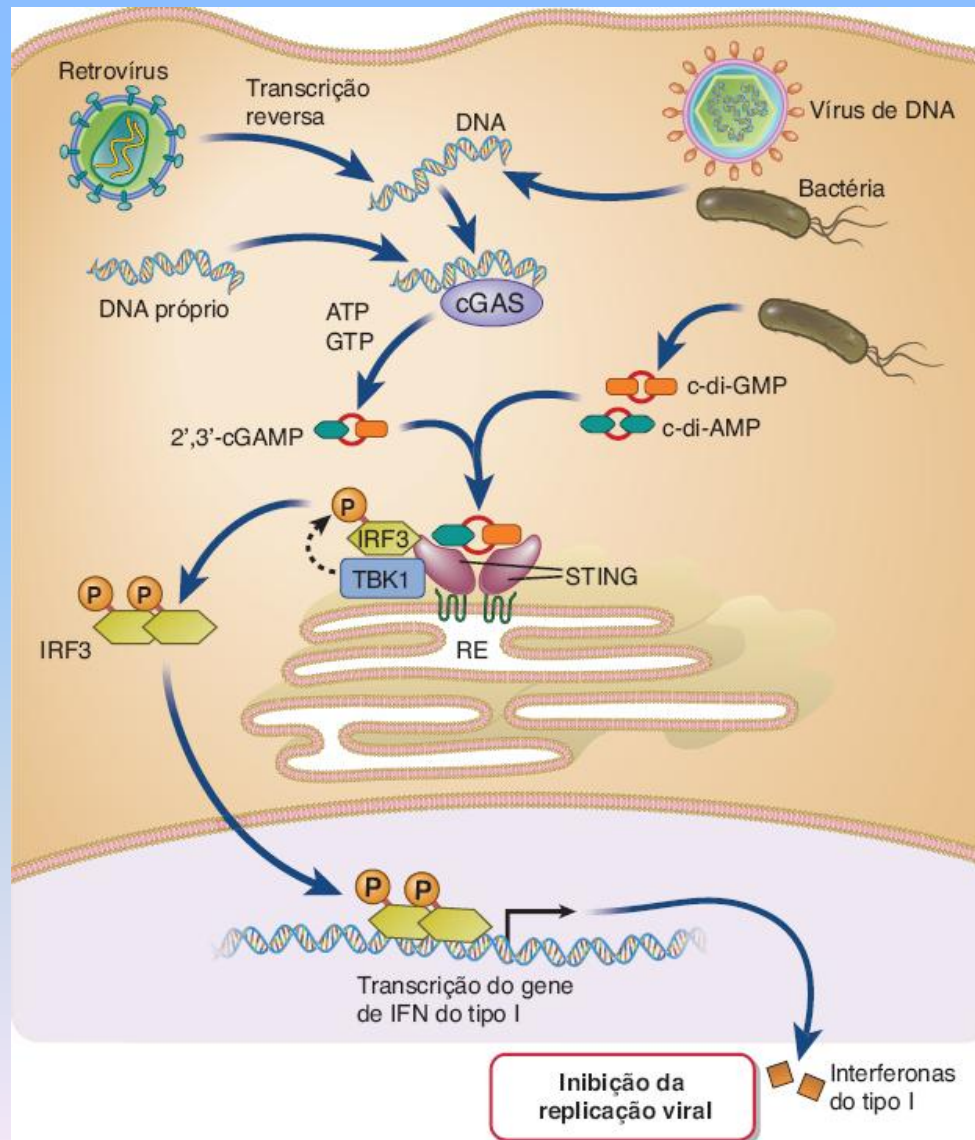
Receptores do tipo Toll (Toll-like receptors - TLRs)



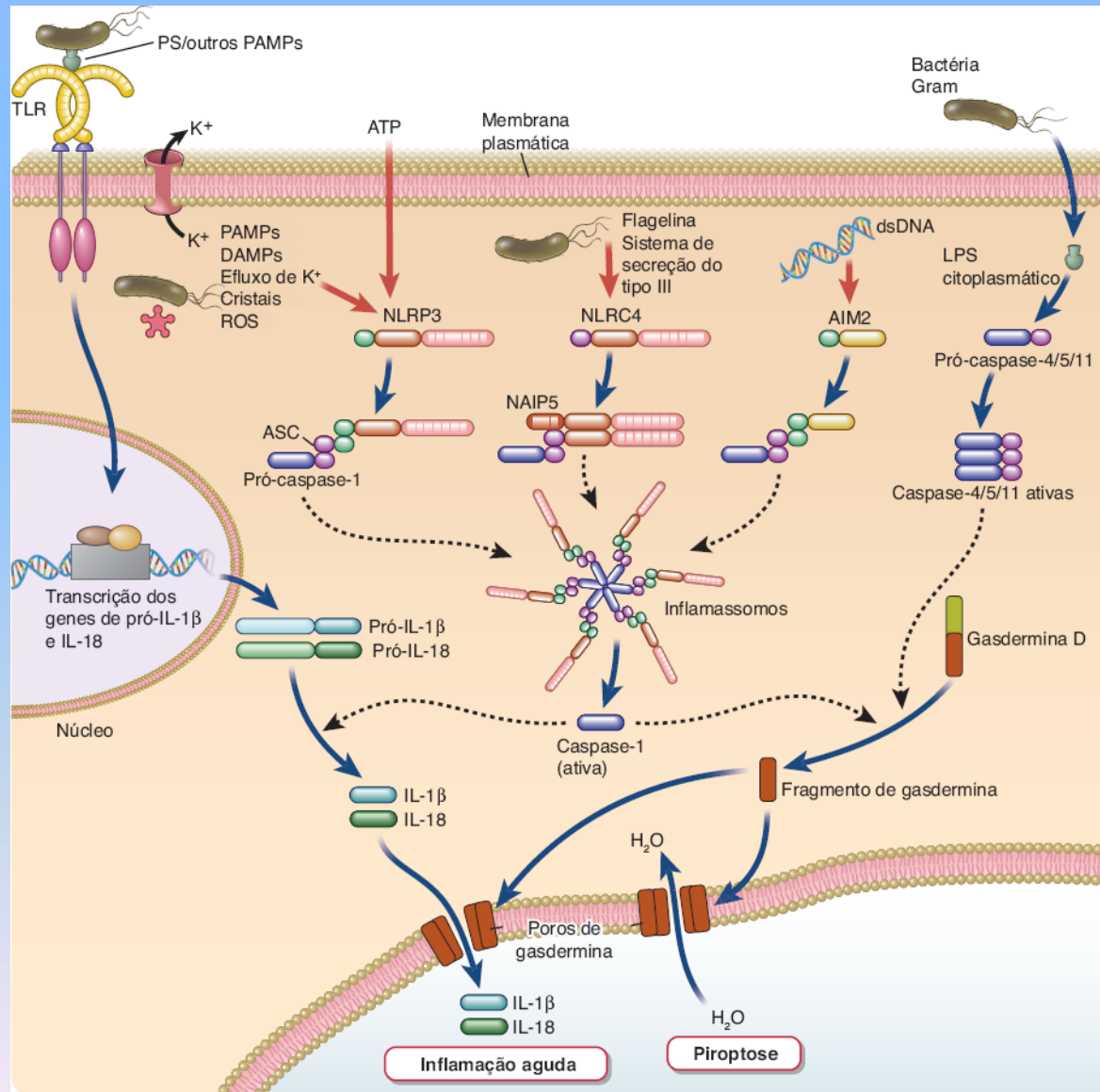
Receptores do tipo NOD (NOD-like receptors - NLRs)

Subfamília	Exemplos	Estrutura típica do domínio	Estímulos ativadores	Função
NLRA	NLRA		IFN- γ	Expressão do MHC de classe II
NLRB	NAIP		Flagelina	Geração de IL-1 e IL-18 ativas pelo inflamassomo; piroptose (com NLRC4)
NLRC	NOD1, NOD2, NLRC3-5		DAP (NOD1)	Ativação de NF- κ B
			MDP (NOD2)	Ativação de NF- κ B, autofagia, produção de interferona tipo I
			Flagelina, sistema de secreção do tipo III (NLRC4)	Geração de IL-1 e IL-18 ativas pelo inflamassomo; piroptose
NLRP	NLRPs 1-10		ATP extracelular, alúmen, asbestos, toxinas bacterianas, sílica, urato de sódio, ROS, K ⁺ citosólico reduzido (NLRP3)	Geração de IL-1 e IL-18 ativas pelo inflamassomo; piroptose
			Lipopeptídios (NLRP7)	

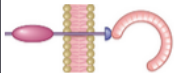
Sensores de DNA citosólico (CDS) Via STING (stimulator of IFN genes)



Inflamassomos



Receptores de reconhecimento de padrão associados à célula

Receptores de reconhecimento de padrão	Localização	Exemplos específicos	Ligantes (PAMPs ou DAMPs)
Associados à célula			
TLRs 	Membrana plasmática e membranas endossômicas de DCs, fagócitos, células B, células endoteliais e muitos outros tipos celulares	TLRs 1 a 9	Várias moléculas microbianas, incluindo LPS e peptidoglicanas bacterianas, ácidos nucleicos virais
NLRs 	Citosol de fagócitos, células epiteliais e outras células	NOD1/2	Peptidoglicanas da parede celular bacteriana
		Família NLRP (inflamassomos)	Cristais intracelulares (urato, sílica); alterações nas concentrações citosólicas de ATP e íons; dano lisossomal
RLRs 	Citosol de fagócitos e outras células	RIG-1, MDA-5	RNA viral
CDSs 	Citosol de muitos tipos celulares	AIM2; CDSs associados a STING	DNA bacteriano e viral
CLRs 	Membranas plasmáticas de fagócitos	Receptor de manose, DC-SIGN	Carboidratos da superfície microbiana com manose e frutose terminais
		Dectinas 1 e 2	Glucanas presentes em paredes celulares de fungos e bactérias
Receptores <i>scavenger</i> 	Membranas plasmáticas de fagócitos	CD36	Diacilglicerídeos microbianos
Receptores de <i>N</i> -formil-met-leu-phe 	Membranas plasmáticas de fagócitos	FPR e FPRL1	Peptídeos contendo resíduos <i>N</i> -formilmetionil

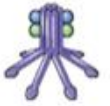
Receptores de reconhecimento de padrão solúveis

Solúveis

Pentraxinas



Colectinas



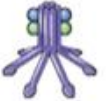
Ficolinas



Complemento



Receptores de reconhecimento de padrão solúveis

Solúveis			
Pentraxinas 	Plasma	Proteína C reativa	Fosforilcolina e fosfatidiletanolamina microbianas
Colectinas 	Plasma	Lectina ligante de manose	Carboidratos com manose e fucose terminais
	Alvéolos	Proteínas surfactantes SP-A e SP-D	Várias estruturas microbianas
Ficolinas 	Plasma	Ficolina	Componentes <i>N</i> -acetilglicosamina e ácido lipoteicoico de paredes celulares de bactérias gram-positivas
Complemento 	Plasma	Várias proteínas do complemento	Superfícies microbianas

Jules Bordet (1870-1961)

Vibrião da Cólera



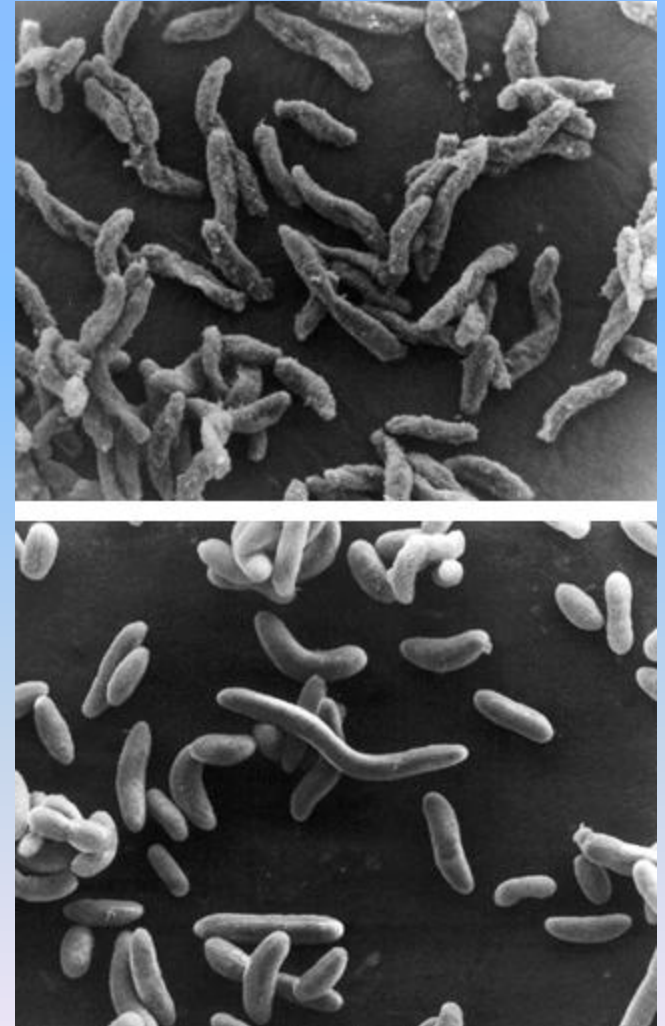
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1919

"for his discoveries relating to immunity"



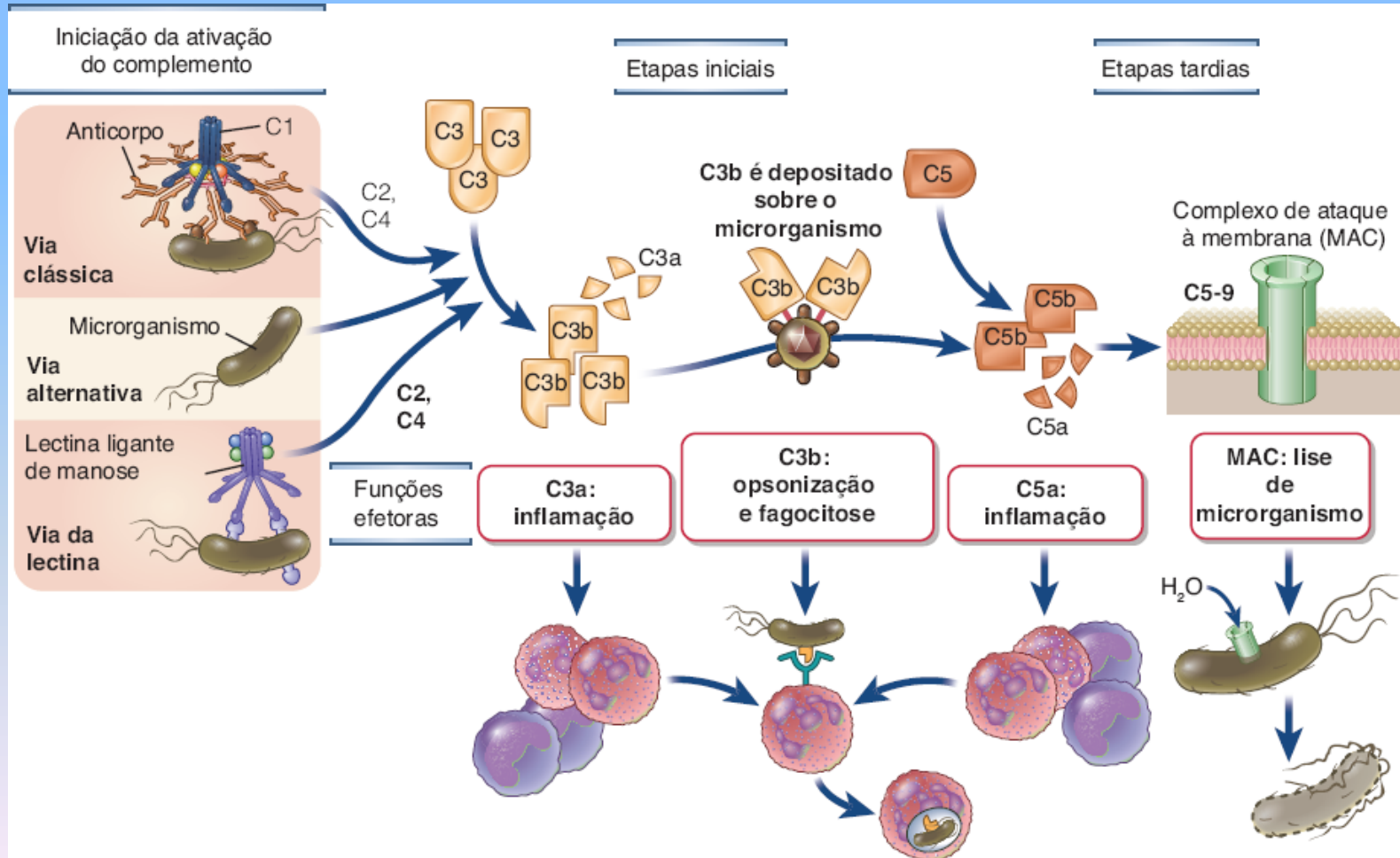
Jules Bordet

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1919/



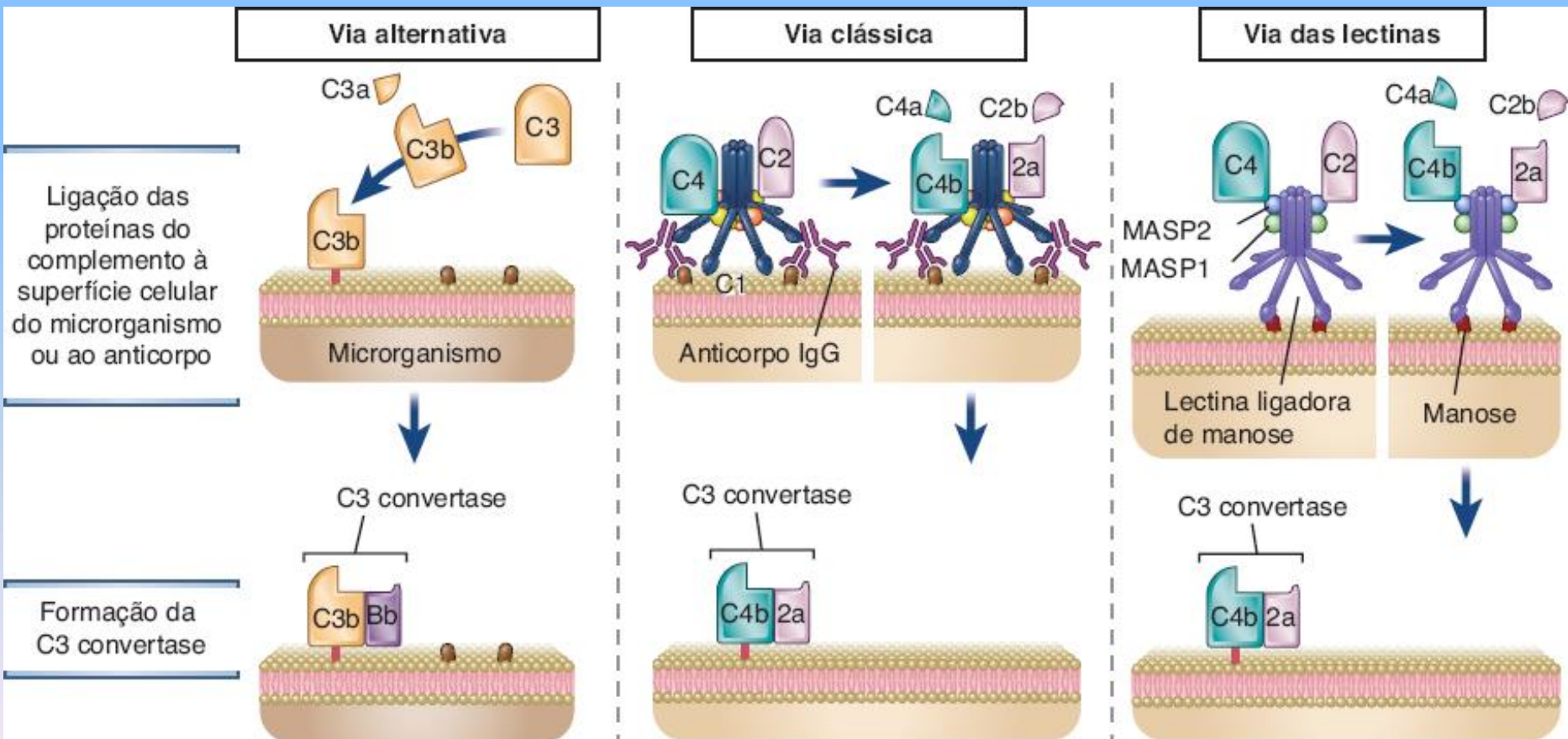
Definição

Sistema Complemento: conjunto de 30 ou mais proteínas plasmáticas que podem ser ativadas por uma reação em cascata altamente regulada, gerando moléculas efetoras envolvidas em diversos eventos da imunidade e da homeostase.



Vias de Ativação do Sistema Complemento

- **Cascata proteolítica**
- **Papel das convertases**
- **Convergem para uma etapa comum**
- **Zimógenos (zimogênios): pró-enzimas**
- **Tamanho dos fragmentos**
- **Filogeneticamente distintas**



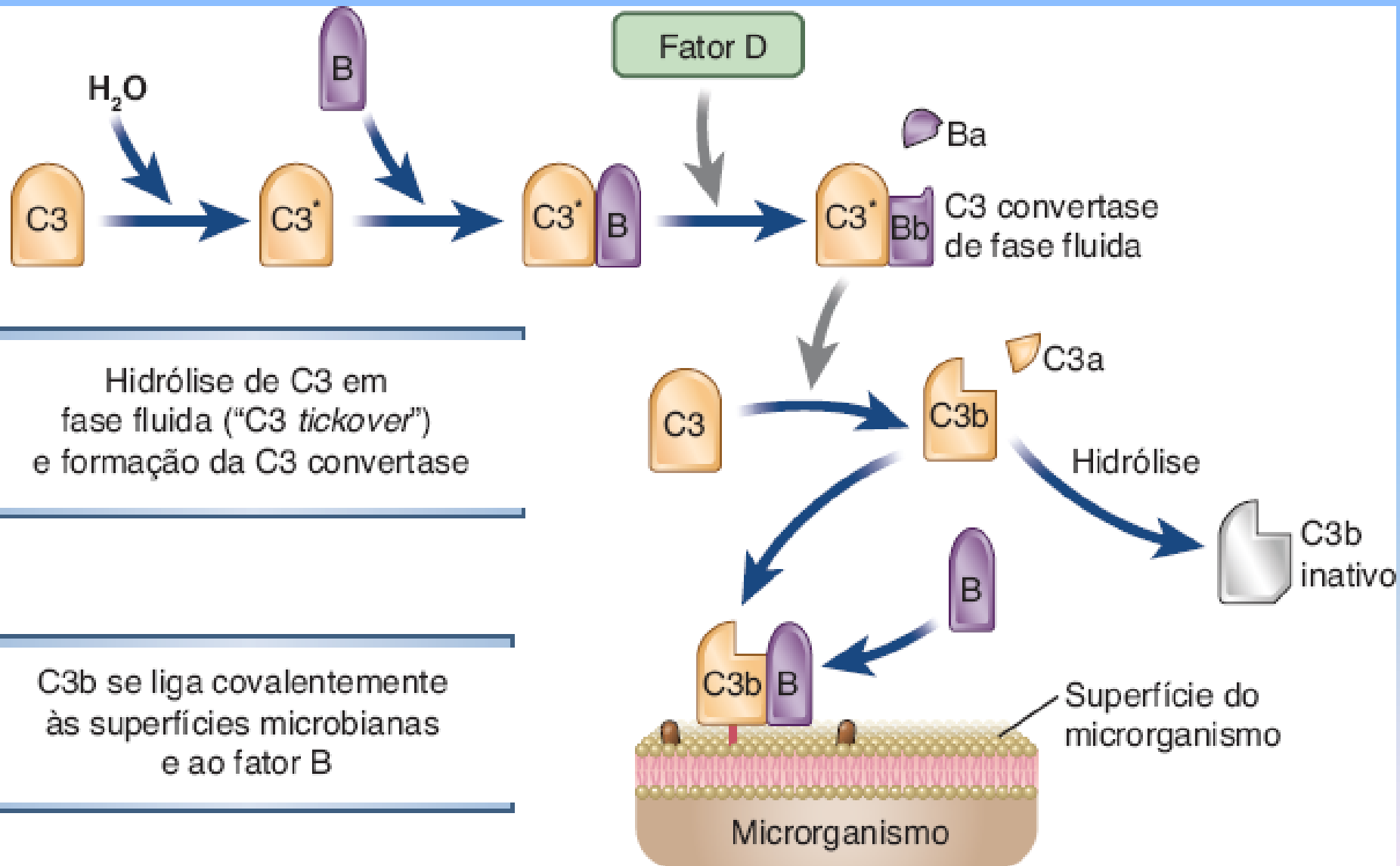
Ativação do Sistema Complemento

<https://www.youtube.com/watch?v=DPNnZE4OtCM>

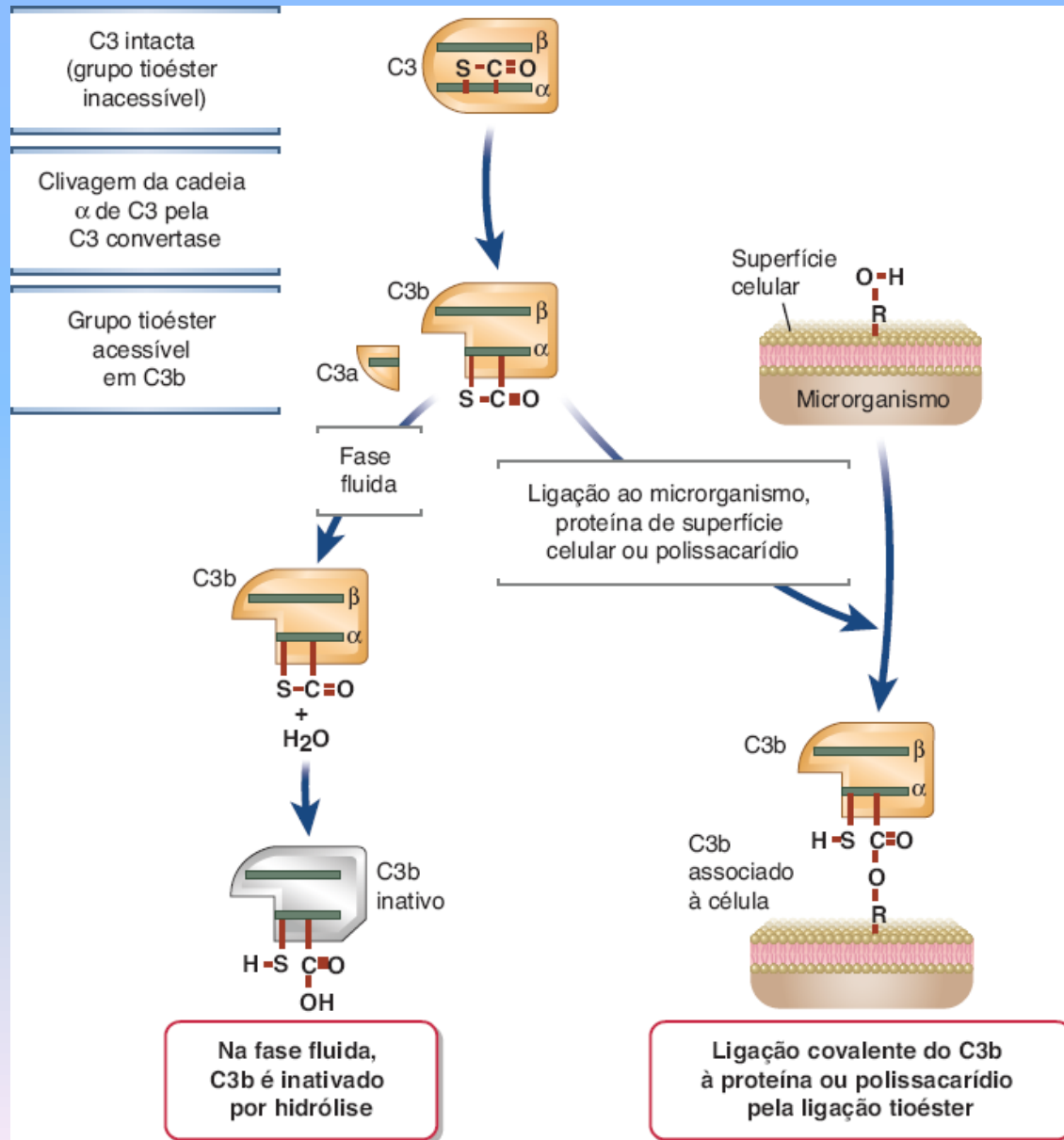
https://www.youtube.com/watch?v=kvj6_ElutOM

<https://www.youtube.com/watch?v=OubAhPYGDsc>

Ativação da Via Alternativa

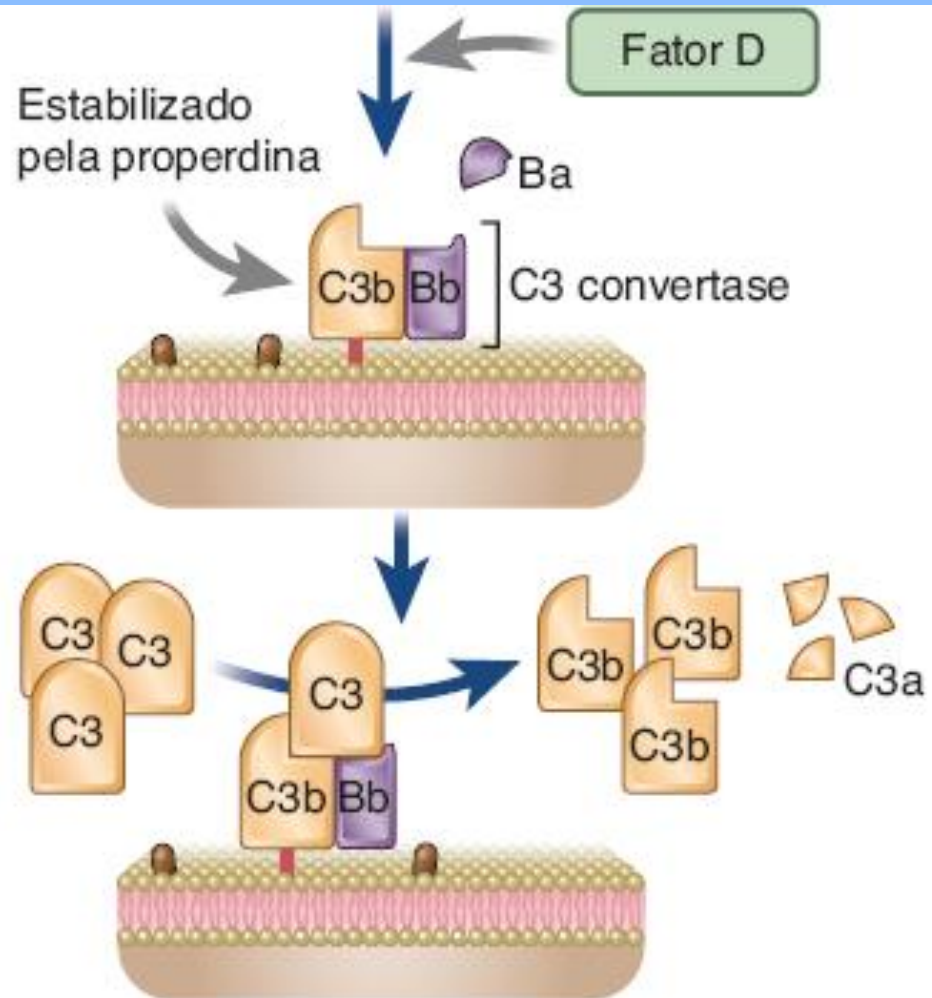


Ligações Tioéster de C3



Ativação da Via Alternativa

Clivagem do fator B
pelo fator D; estabilização
pela properdina

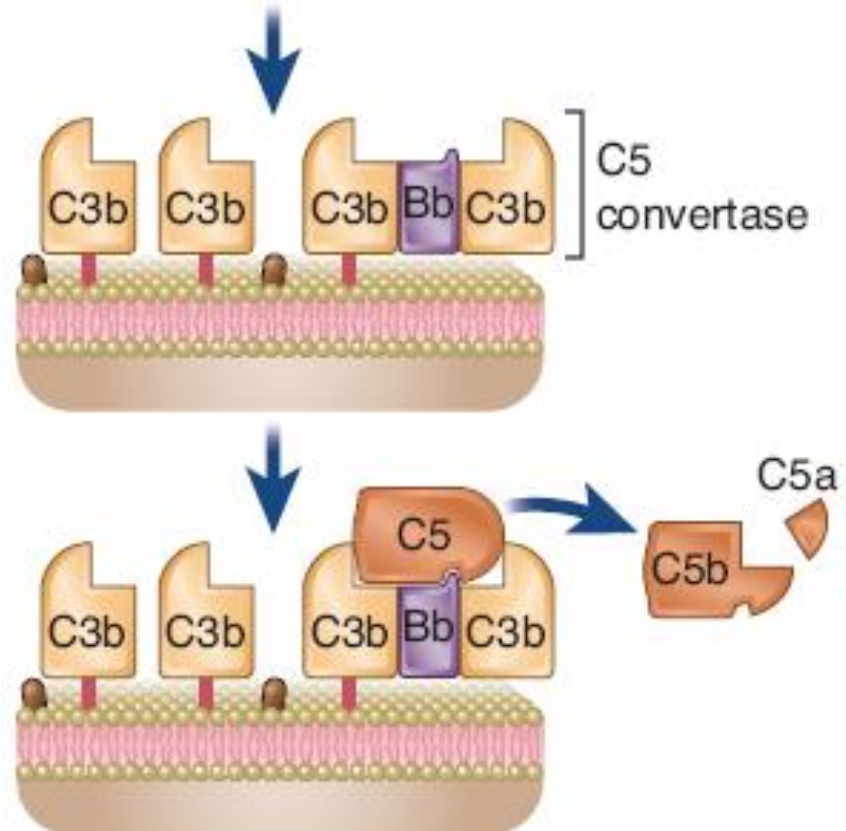


Clivagem das moléculas
de C3 adicionais
pela C3 convertase
associada à célula

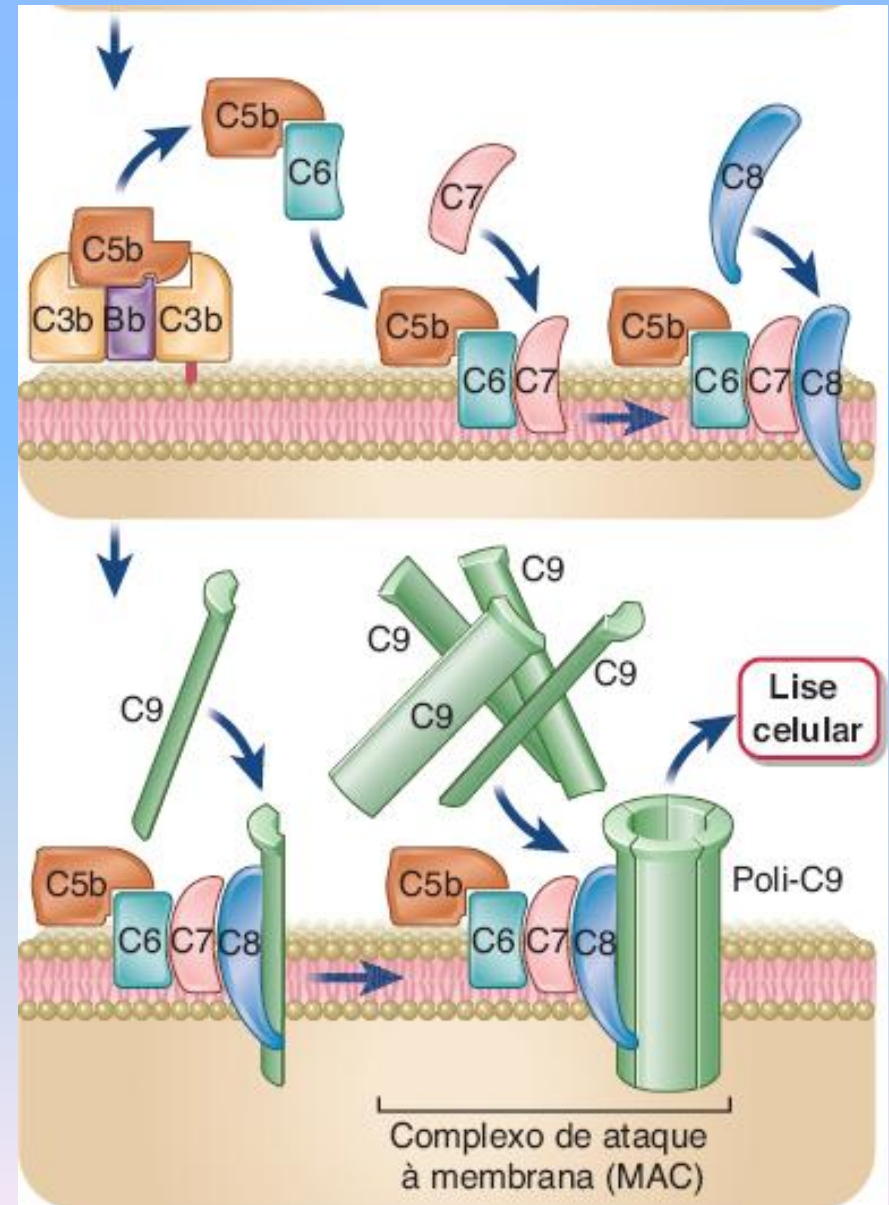
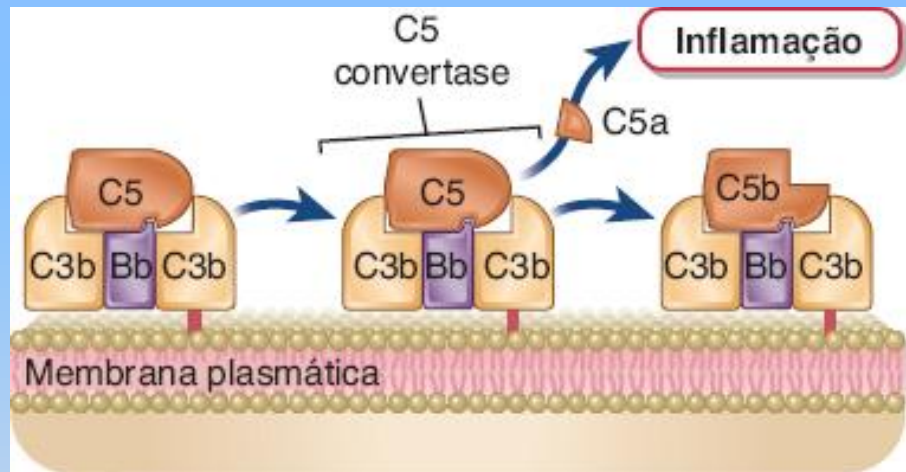
Ativação da Via Alternativa

C3b se liga covalentemente à superfície celular e se liga ao C3bBb para formar a C5 convertase

Clivagem de C5; início das etapas terminais da ativação do complemento



Etapa Terminal (Comum) da Ativação do Complemento

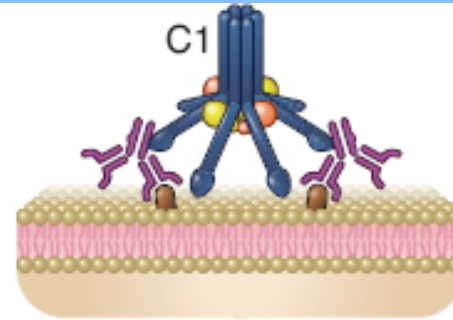


Proteínas da Via Alternativa do Complemento

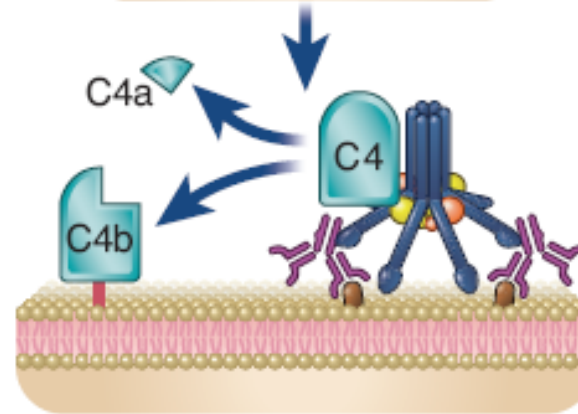
Proteína	Estrutura	Concentração sérica ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Função
C3	185 kDa (subunidade α , 110 kDa; subunidade β , 75 kDa)	1.400 a 1.700	C3b liga-se à superfície do microrganismo, em que atua como uma opsonina e como um componente das C3 e C5 convertases. C3a estimula inflamação (anafilotoxina).
Fator B	Monômero de 93 kDa	200 a 400	Bb é uma serina protease e a enzima ativa das C3 e C5 convertases.
Fator D	Monômero de 25 kDa	1 a 3	Serina protease plasmática que cliva o fator B quando está ligado a C3b.
Properdina	Composta por até 4 subunidades de 56 kDa	20 a 35	A properdina estabiliza as C3 convertases (C3bBb) na superfície microbiana.

Ativação da Via Clássica

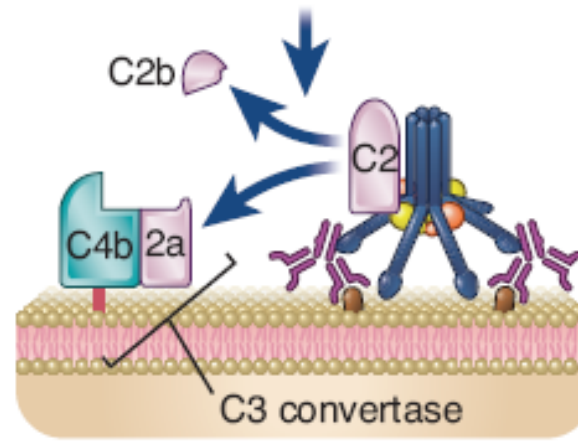
Ligação de anticorpos ao antígeno multivalente; ligação do C1 aos anticorpos



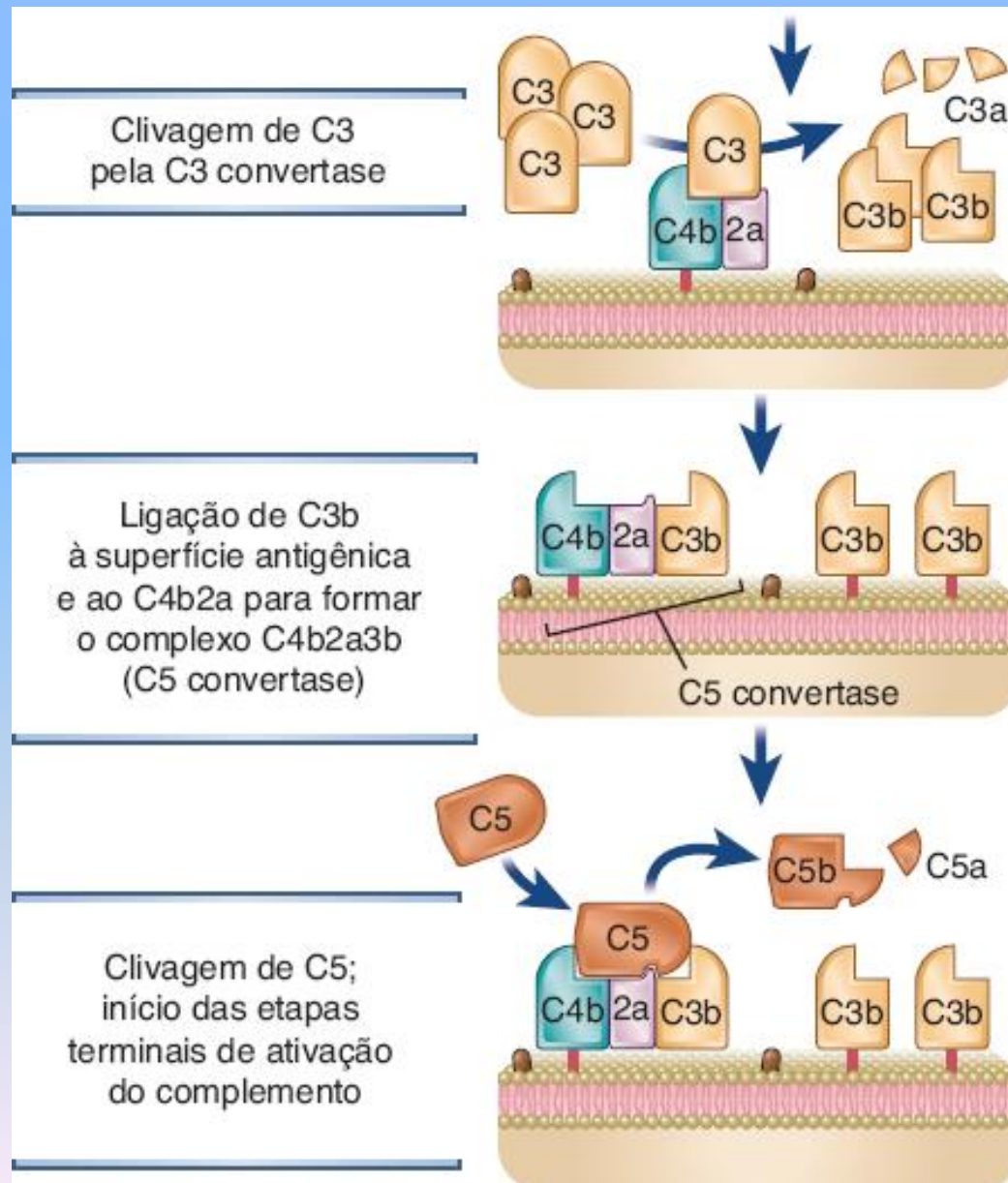
Clivagem de C4 pela enzima $C1r_2s_2$; ligação covalente de C4b à superfície antigênica e aos anticorpos



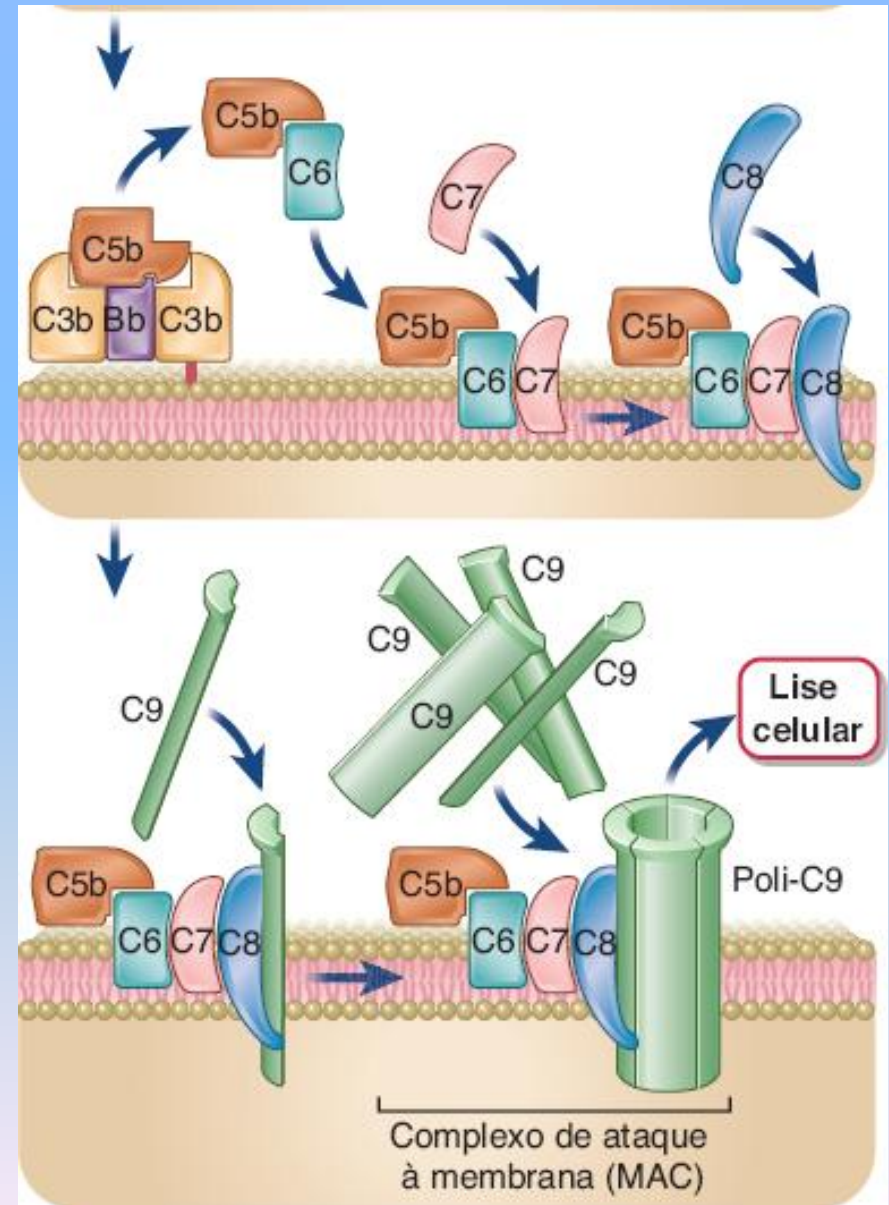
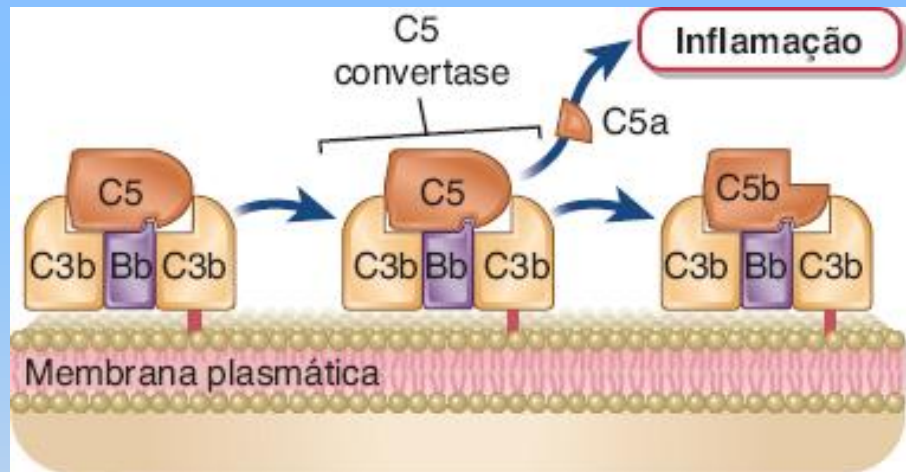
Clivagem de C2; ligação de C2 a C4b para formar o complexo C4bC2a (C3 convertase)



Ativação da Via Clássica



Etapa Terminal (Comum) da Ativação do Complemento



Ativação da Via Clássica

Ativação do complemento

Não

Sim

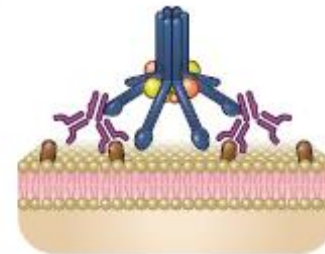
Não

Sim

A IgG solúvel (porções Fc não adjacentes)



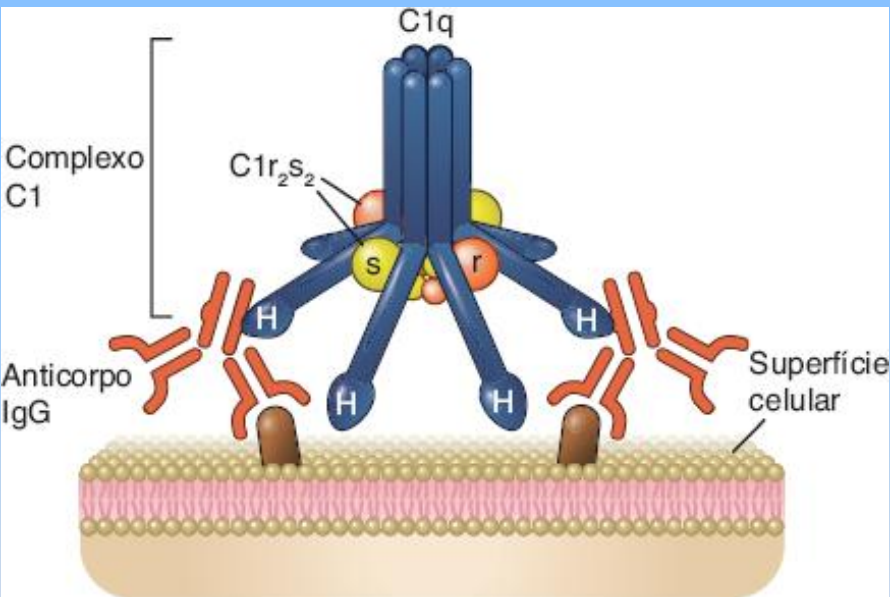
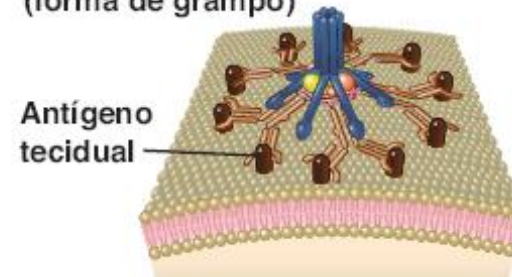
B IgG ligada ao antígeno



C IgM solúvel (forma plana)



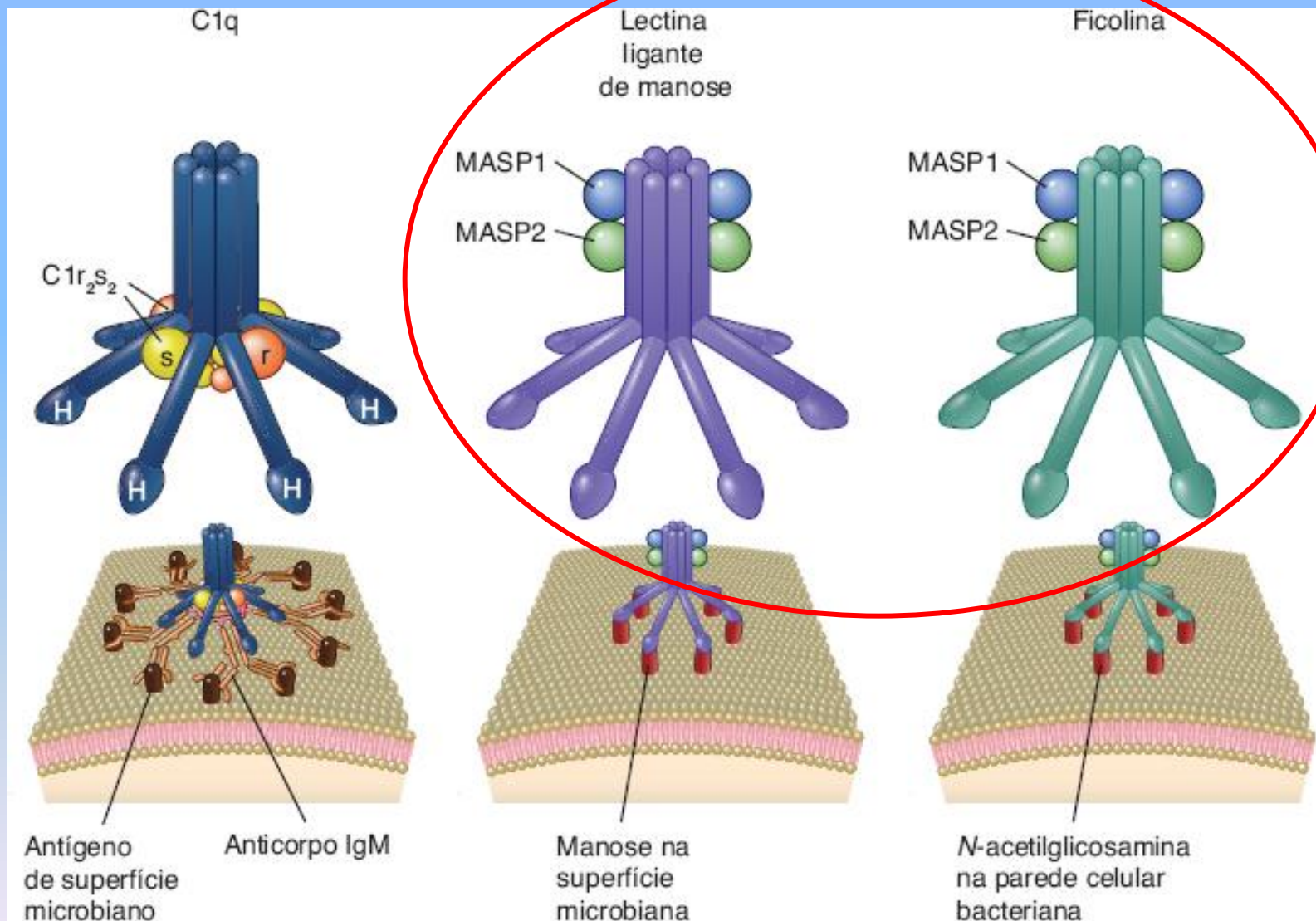
D IgM ligado ao antígeno (forma de grampo)



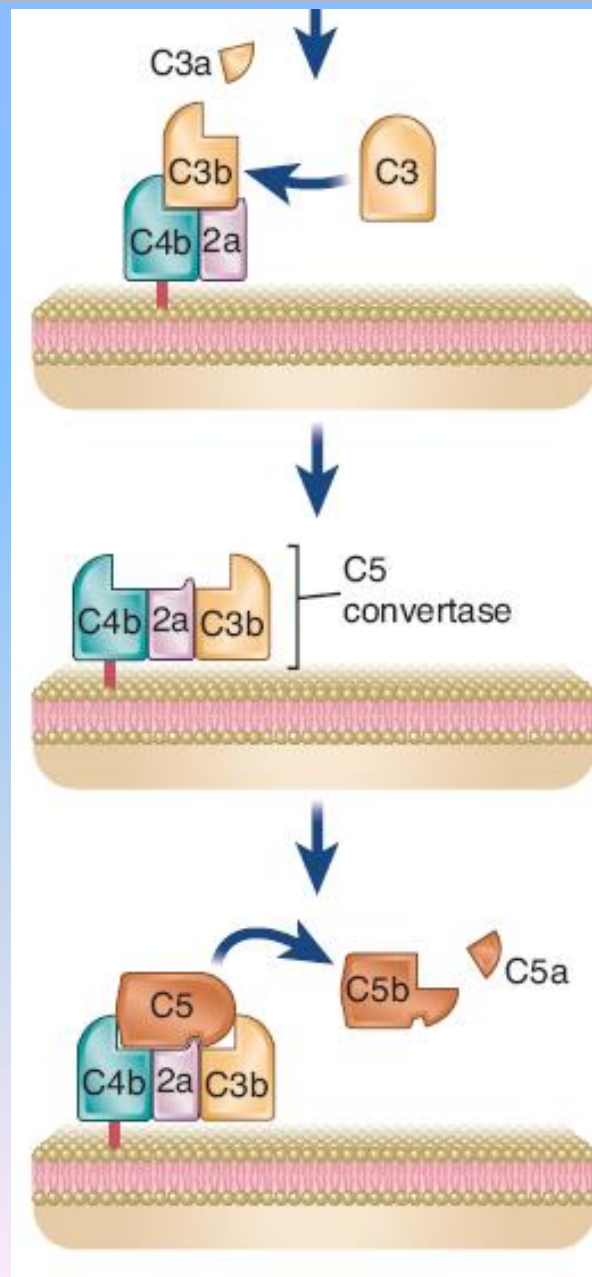
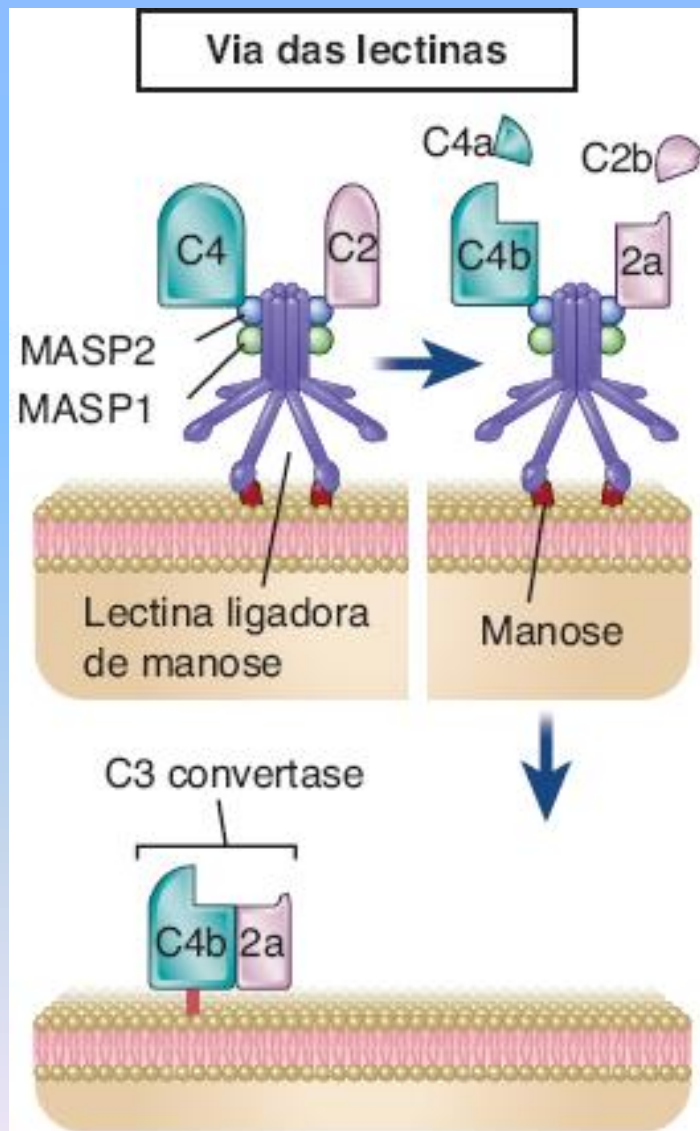
Proteínas da Via Clássica do Complemento

Proteína	Estrutura	Concentração sérica (µg/mL)	Função
C1 (C1qr2s2)	750 kDa	—	Inicia a via clássica
C1q	460 kDa; hexâmero com três pares de cadeias (22, 23, 24 kDa)	50 a 150	Liga-se à porção Fc do anticorpo que está ligado ao antígeno, a células apoptóticas e a superfícies catiônicas
C1r	Dímero de 85 kDa	50	Serina protease, cliva C1s para torná-la ativa
C1s	Dímero de 85 kDa	50	Serina protease, cliva C4 e C2
C4	210 kDa; trímero com cadeias de 97, 75 e 33 kDa	300 a 600	C4b liga-se covalentemente a superfície de um microrganismo ou célula, em que o anticorpo está ligado e o complemento é ativado C4b liga-se a C2 para clivagem por C1s C4a estimula inflamação (anafilatoxina)
C2	Monômero de 102 kDa	20	C2a é uma serina protease e atua como enzima ativa da C3 e C5 convertase para clivar C3 e C5
C3	Ver Tabela 13.4		

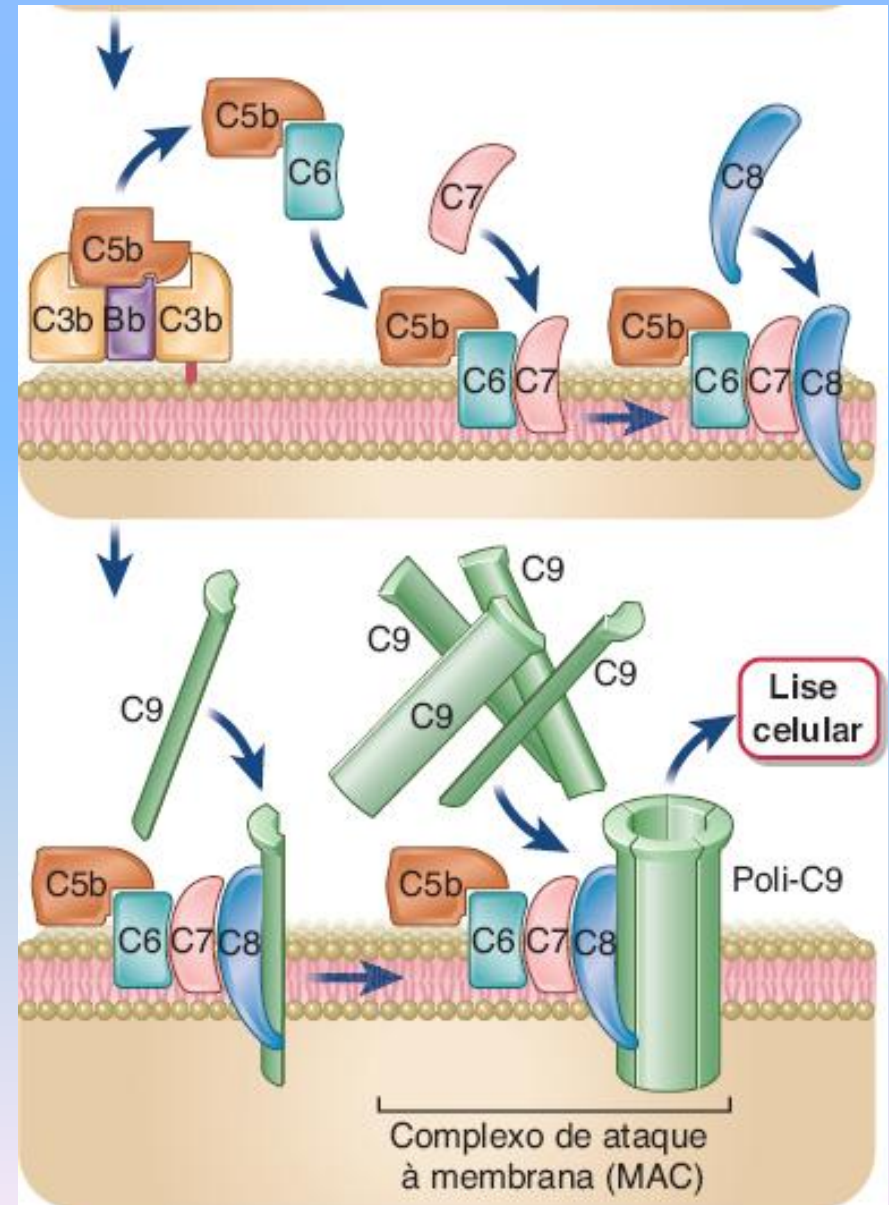
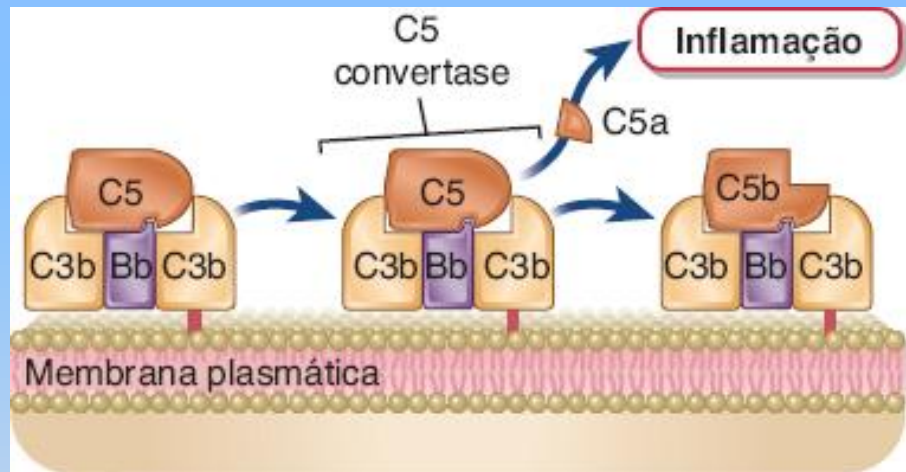
Ativação da Via das Lectinas



Ativação da Via das Lectinas



Etapas Terminal (Comum) da Ativação do Complemento



Proteínas da Via das Lectinas do Complemento

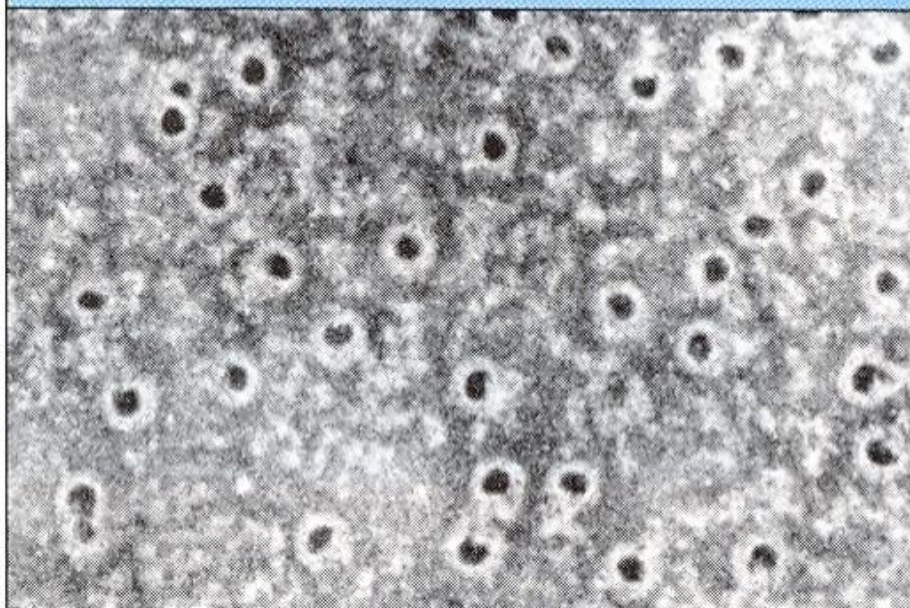
Proteína	Estrutura	Concentração sérica (µg/mL)	Função
Lectina ligante de manose	Trímero helicoidal com cadeia de 32 kDa; dímeros a hexâmeros dessa tripla-hélice	1 a 8	Aglutinina, opsonina, fixação do complemento
M-ficolina (ficolina-1)	Trímero helicoidal com cadeia de 34 kDa; um tetrâmero dessa tripla-hélice	Indetectável	Aglutinina, opsonina, fixação do complemento
L-ficolina (ficolina-2)	Trímero helicoidal com cadeia de 34 kDa; um tetrâmero dessa tripla-hélice	1 a 7	Aglutinina, opsonina, fixação do complemento
H-ficolina (ficolina-3)	Trímero helicoidal com cadeia de 34 kDa; um tetrâmero dessa tripla-hélice	6 a 83	Aglutinina, opsonina, fixação do complemento
MASP1	Homodímero de 90 kDa; homólogo a C1r/C1s	2 a 13	Forma complexo com MASP2 e com colectinas ou ficolinas e ativa MASP3
MASP2	Homodímero de 110 kDa; homólogo a C1r/C1s	2 a 13	Forma complexo com lectinas, especialmente ficolina-3
MASP3	Homodímero de 76 kDa; homólogo a C1r/C1s	0,02 a 1	Associa-se a colectinas ou ficolinas e MASP1, e cliva C4

Proteínas da Etapa Terminal da Ativação do Complemento

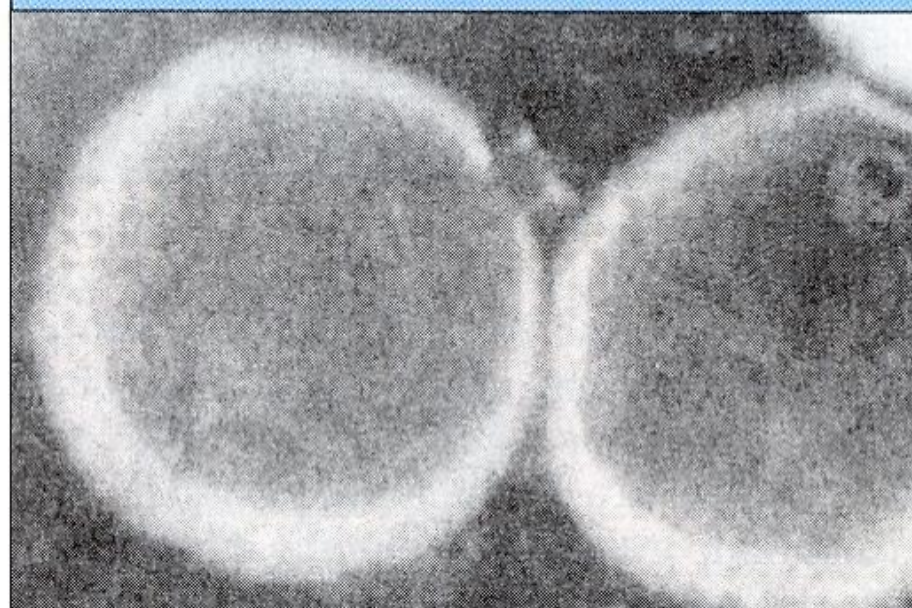
Proteína	Estrutura	Concentração sérica (µg/mL)	Função
C5	Dímero de 190 kDa com cadeias de 115 e 75 kDa	80	C5b inicia a montagem do MAC C5a estimula inflamação (anafilotoxina)
C6	Monômero de 110 kDa	45	Componente do MAC: liga-se ao C5b e é aceptora de C7
C7	Monômero de 110 kDa	90	Componente do MAC: liga-se a C5b,6 e insere-se na membrana lipídica
C8	Trímero de 155 kDa com cadeias de 64, 64 e 22 kDa	60	Componente do MAC: liga-se a C5b,6,7 e inicia a ligação e polimerização do C9
C9	Monômero de 79 kDa	60	Componente do MAC: liga-se a C5b,6,7,8 e polimeriza-se para formar poros na membrana

Complexo de Ataque à Membrana (MAC)

Lesões de membrana (anéis)
vistas de cima



Lesões de membrana (tubos)
vistas de lado



Receptores dos Componentes do Sistema Complemento

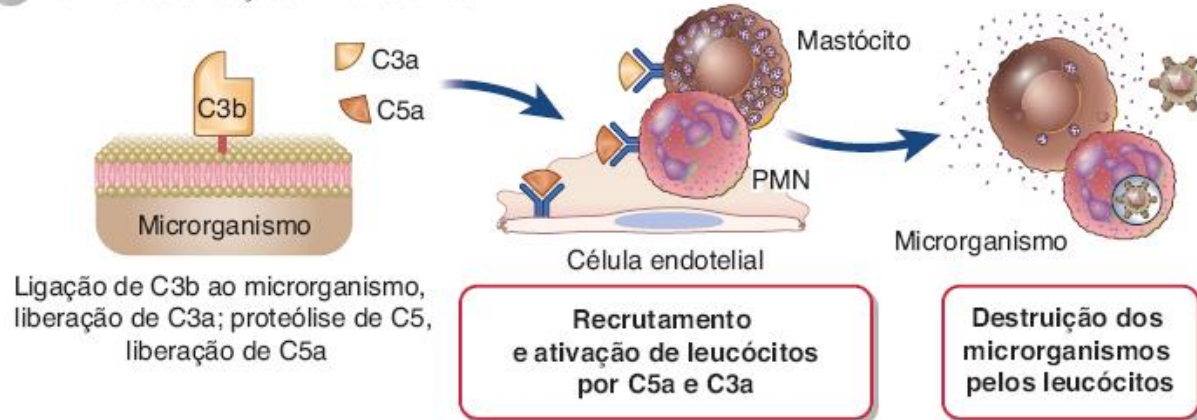
Receptor	Estrutura	Ligantes	Distribuição celular	Função
Receptor de complemento do tipo 1 (CR1, CD35)	160 a 250 kDa; múltiplos CCPRs	C3b > C4b > iC3b	Fagócitos mononucleares, neutrófilos, células B e T, eritrócitos, eosinófilos, FDCs	Fagocitose Eliminação de imunocomplexos Promove a dissociação das C3 convertases agindo como cofator para clivagem de C3b, C4b
Receptor de complemento do tipo 2 (CR2, CD21)	145 kDa; múltiplos CCPRs	C3d, C3dg > iC3b	Linfócitos B, FDCs, epitélio nasofaríngeo	Correceptor para ativação das células B Captura de antígenos nos centros germinativos Receptor para EBV
Receptor de complemento do tipo 3 (CR3, MAC-1, CD11bCD18)	Integrina, com cadeia α de 165 kDa e cadeia β 2 de 95 kDa	iC3b, ICAM-1; também se liga a microrganismos	Fagócitos monoculares, neutrófilos, células NK	Fagocitose Adesão de leucócitos ao endotélio (via ICAM-1)
Receptor de complemento do tipo 4 (CR4, p150,95, CD11cCD18)	Integrina, com cadeia α de 150 kDa e cadeia β 2 de 95 kDa	iC3b	Fagócitos monoculares, neutrófilos, células NK	Fagocitose, adesão celular?

Sistema Complemento: Funções

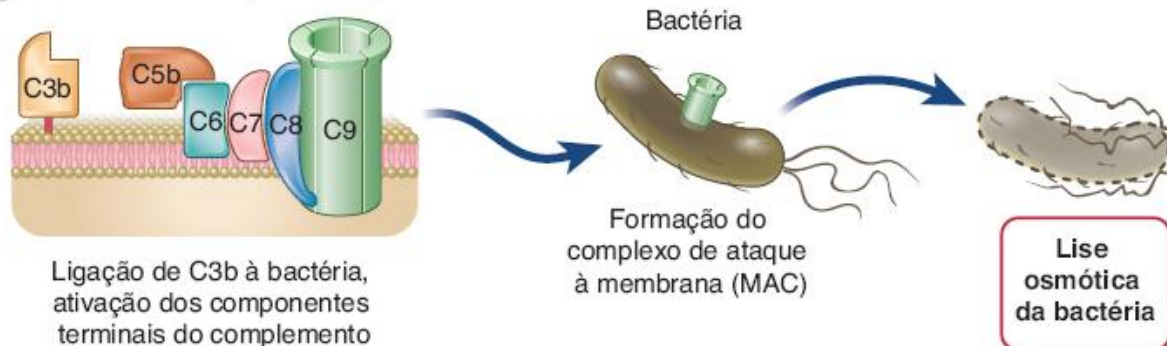
A Opsonização e fagocitose



B Estimulo de reações inflamatórias



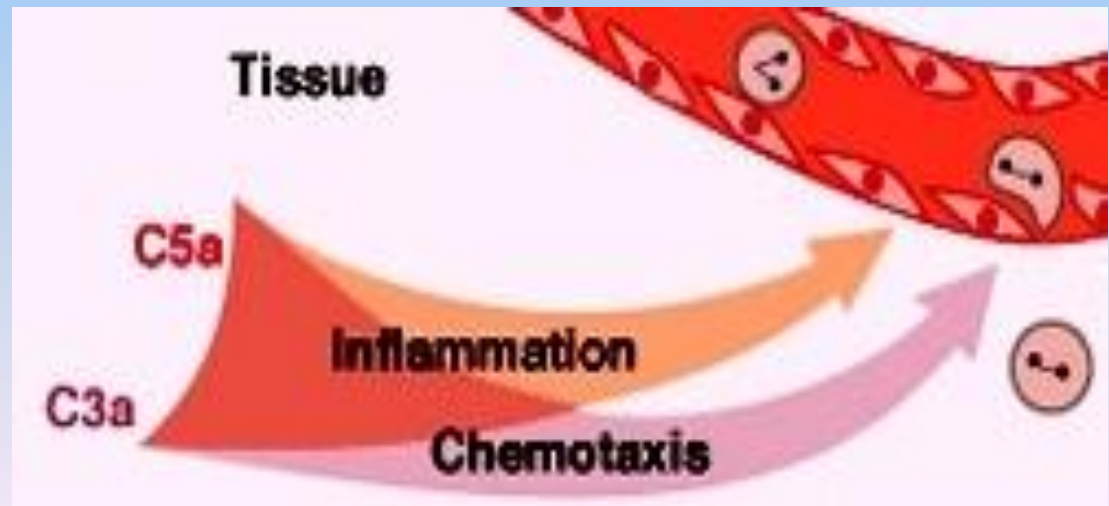
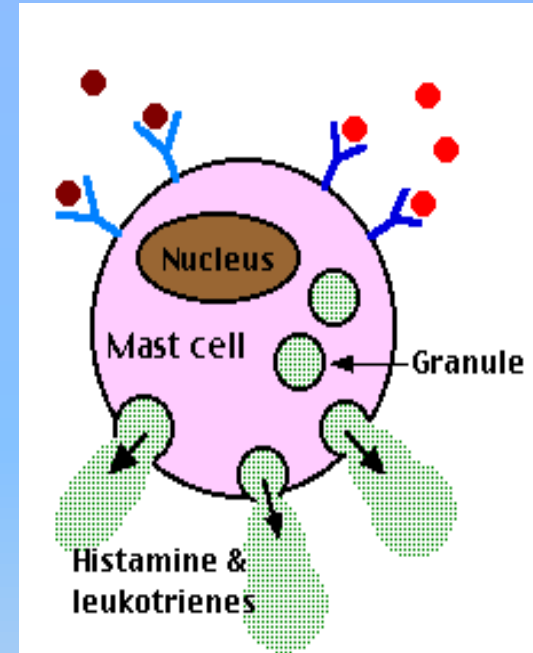
C Citólise mediada pelo complemento



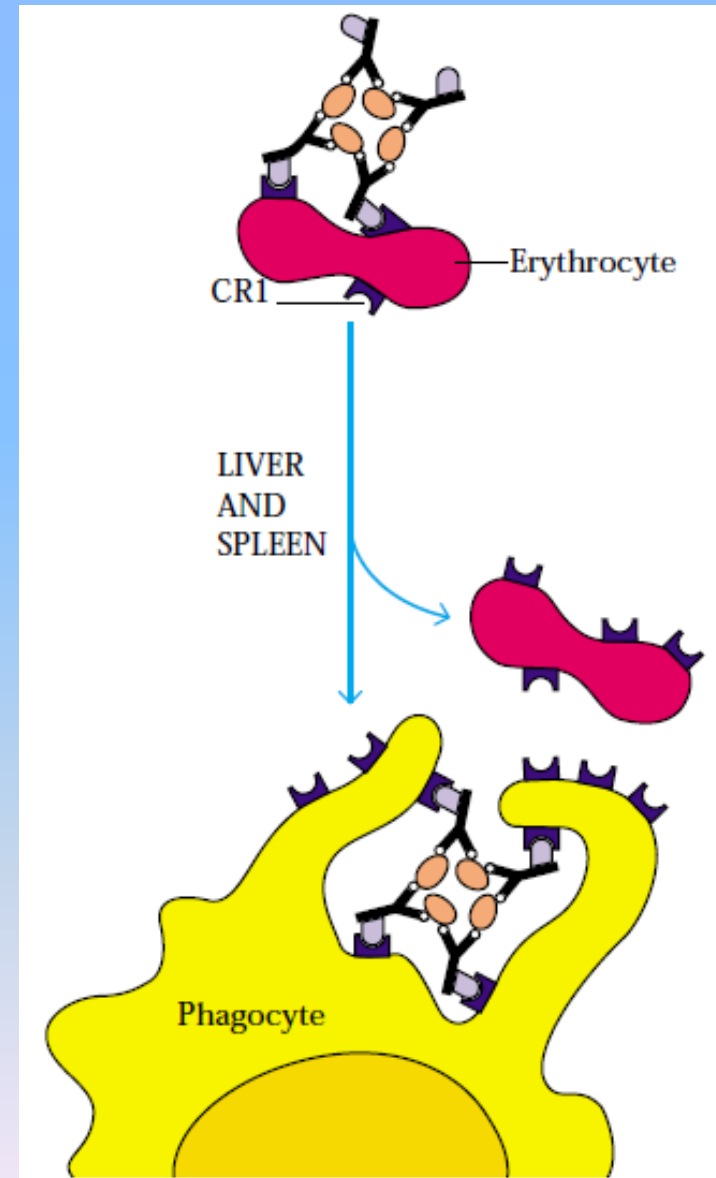
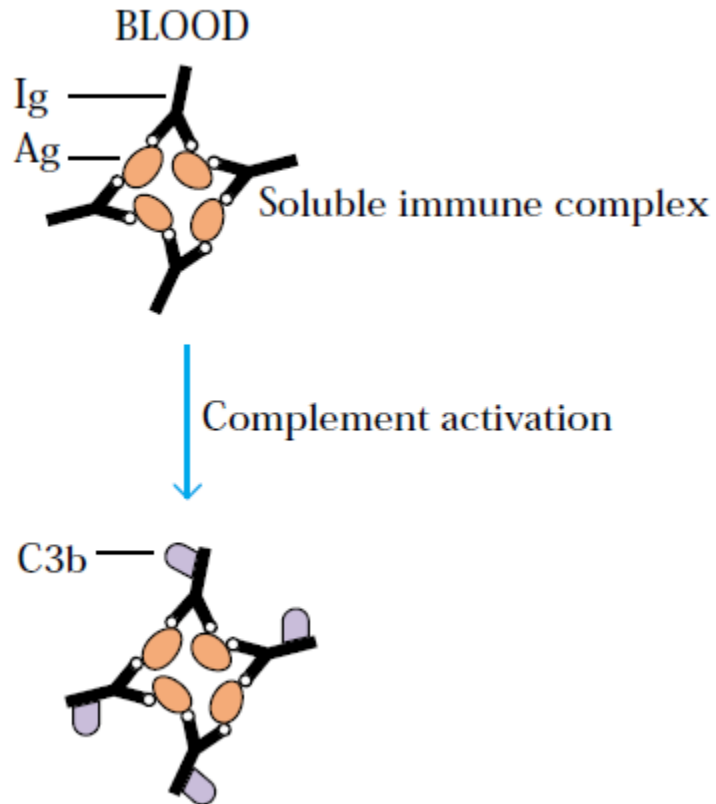
Sistema Complemento: Funções

C3a, C5a:

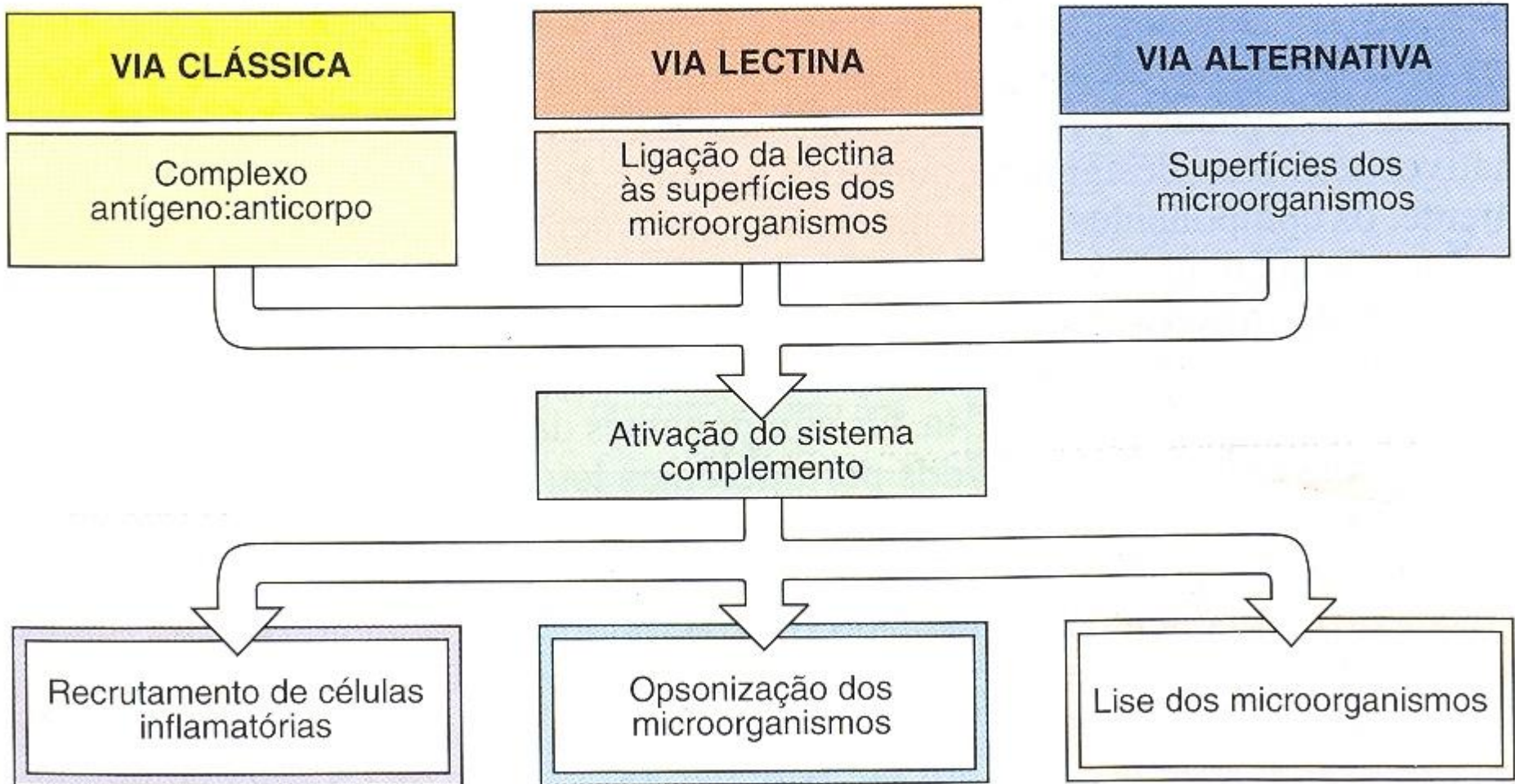
- Anafilotoxinas
- Quimiotaxia de neutrófilos



Sistema Complemento: Funções



Resumo do Sistema Complemento

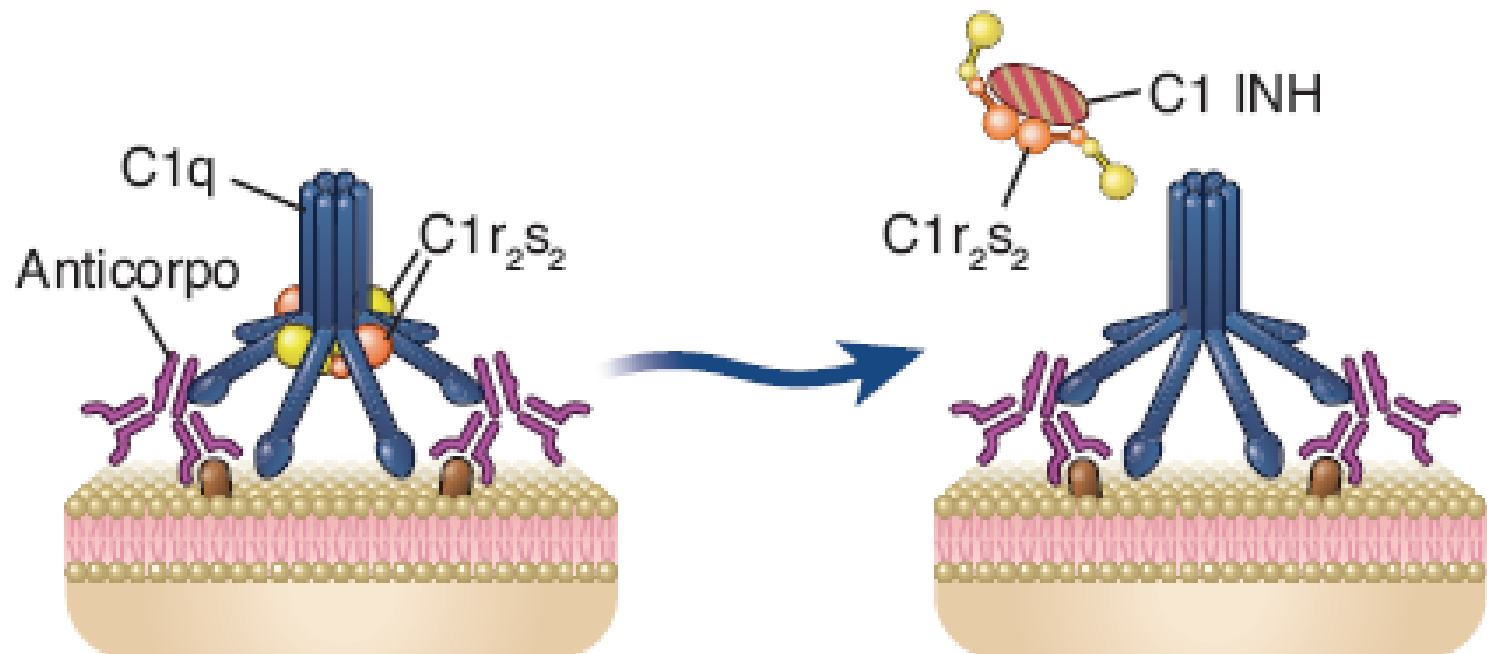


Reguladores do Sistema Complemento

Inibidor de C1 (C1 INH)

C1q se liga aos anticorpos complexados ao antígeno, resultando na ativação de C1r₂s₂

C1 INH impede que C1r₂s₂ se torne proteoliticamente ativa



Reguladores do Sistema Complemento

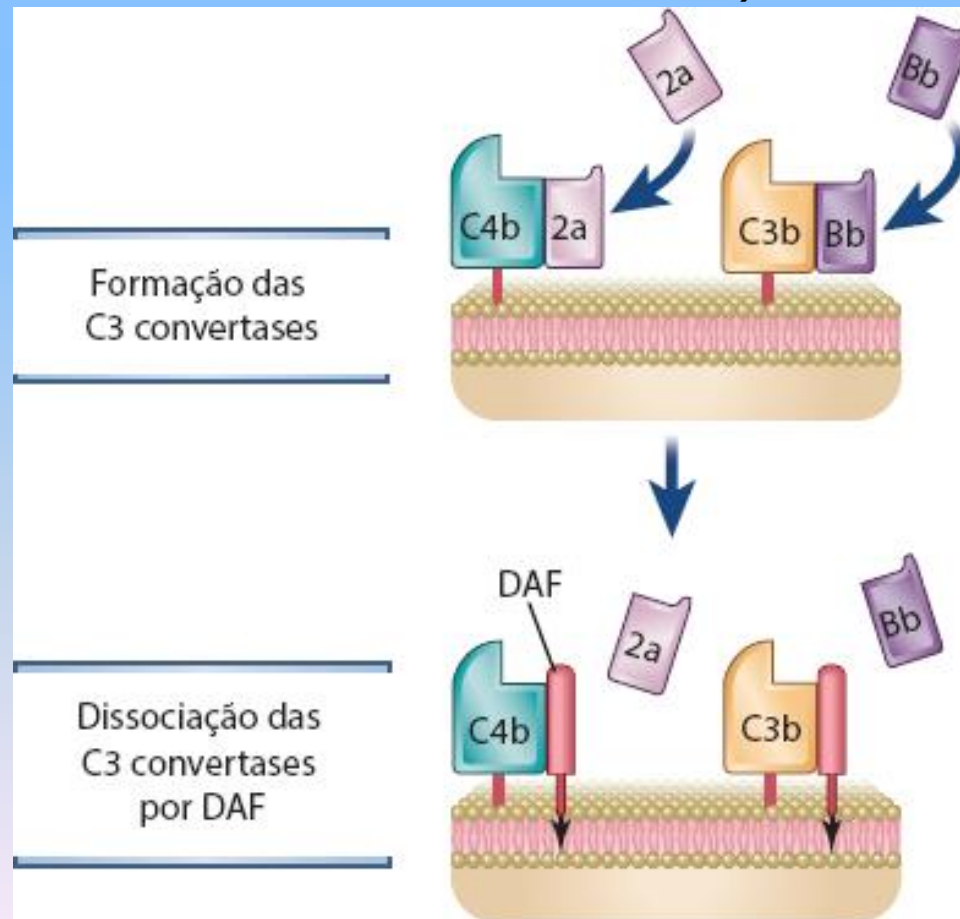
DAF: Fator de Aceleração do Decaimento (liga C3b e C4b)

MCP: Proteína Co-fator de Membrana (liga C3b e C4b)

CR1: Receptor do Complemento Tipo I (liga C3b e C4b)

Fator H: (liga C3b, inibe principalmente via alternativa)

C4BP: (liga C4b, inibe via clássica e das lectinas)



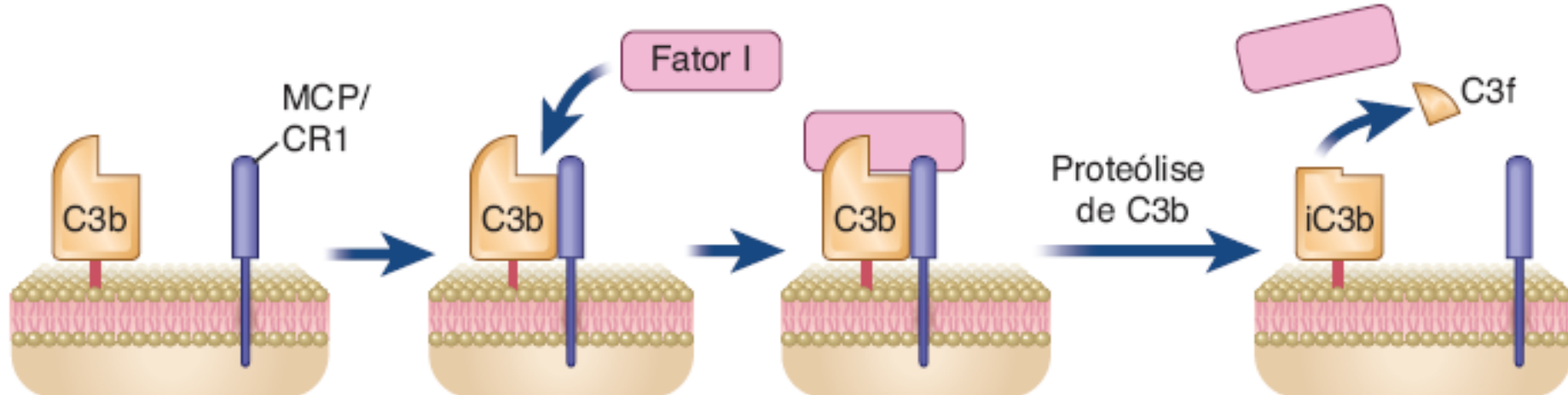
Reguladores do Sistema Complemento

Fator I:

***- usa MCP, CR1, fator H, e C4BP
como cofatores para degradar C3b***

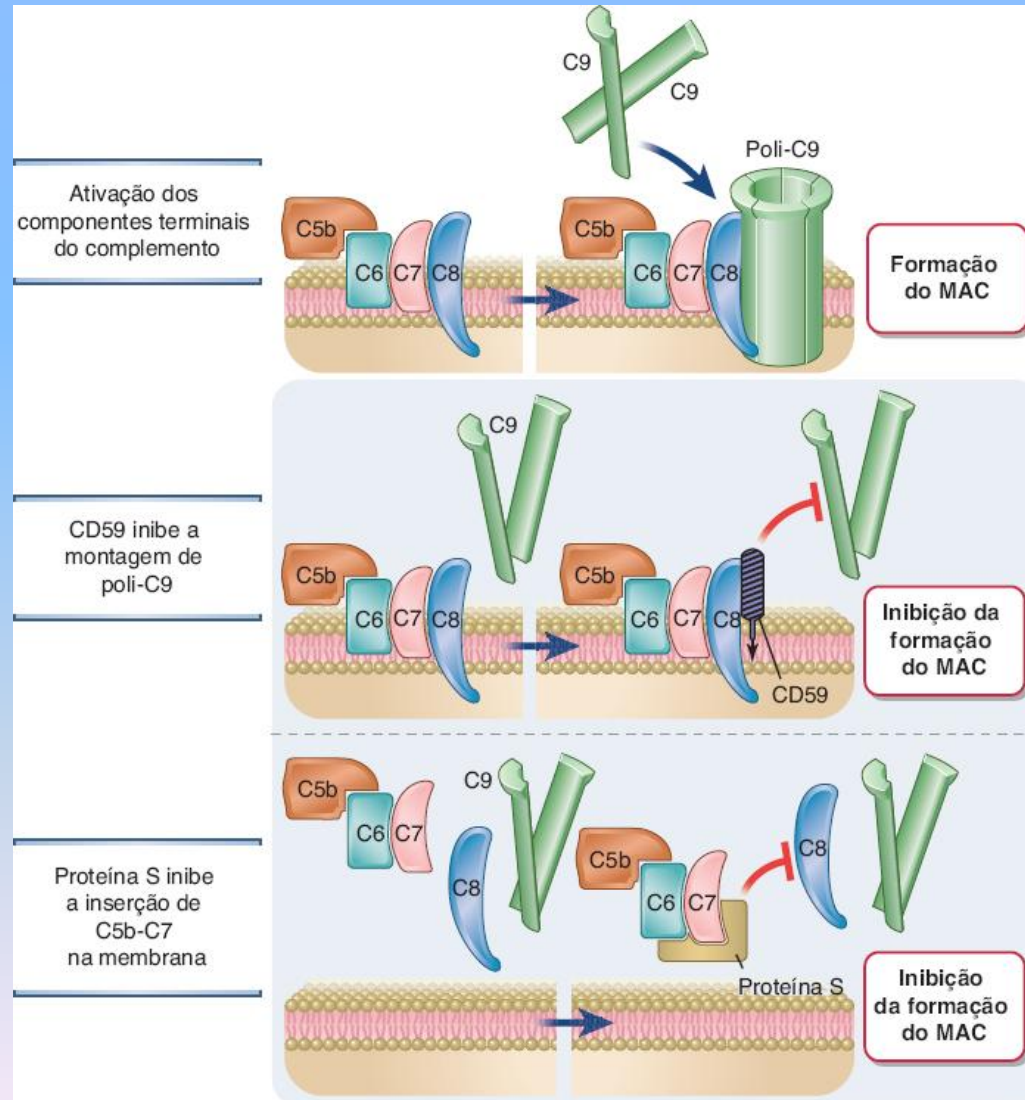
Ligação covalente
de C3b (ou C4b)
às células

MCP (e CR1) atuam como cofatores para
a clivagem proteolítica de C3b mediada pelo
fator I, produzindo iC3b



Reguladores do Sistema Complemento

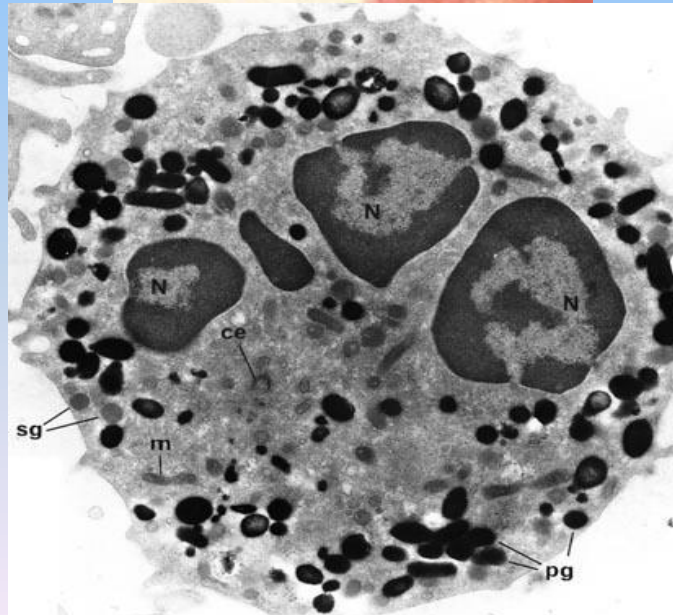
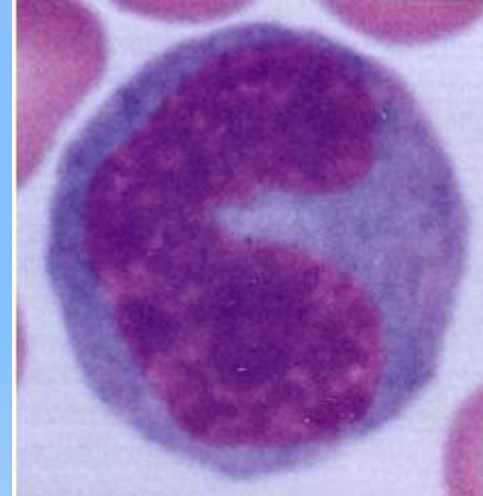
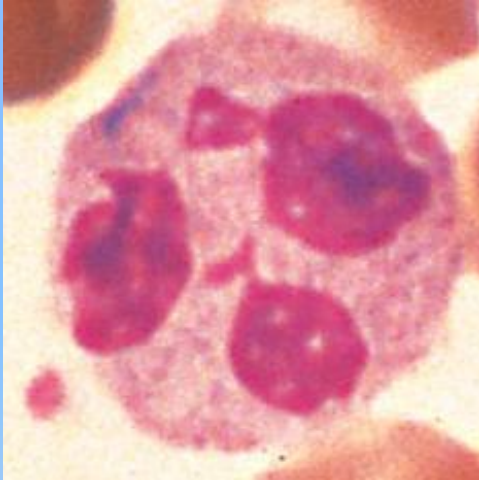
CD59 Proteína S



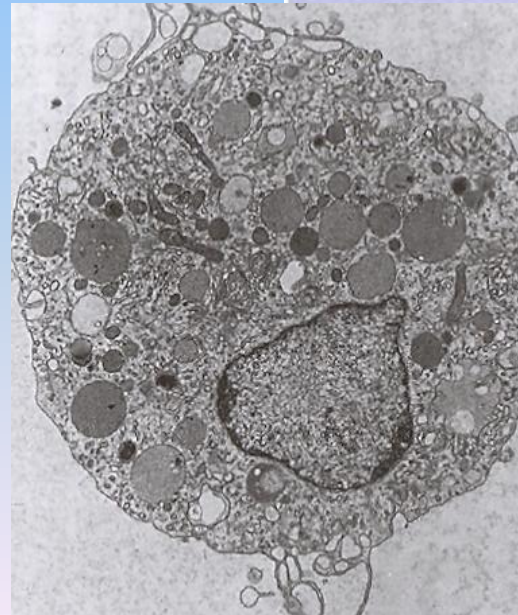
Reguladores do Sistema Complemento: resumo

Receptor	Interação com	Função
Inibidor de C1 (C1 INH)	C1r, C1s	Inibidor de serina protease; liga-se a C1r a C1s e os dissocia de C1q
Fator I	C4b, C3b	Serina protease; cliva C3b e C4b usando o fator H, MCP, C4BP ou CR1 como cofatores
Fator H	C3b	Liga-se a C3b e desloca Bb Cofator para clivagem de C3b mediada pelo fator I
Proteína ligante de C4 (C4BP)	C4b	Liga-se a C4b e desloca C2 Cofator para clivagem de C4b mediada pelo fator I
Proteína cofatora de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofator para clivagem de C3b e de C4b mediada pelo fator I
Fator de aceleração de decaimento (DAF)	C4b2a, C3bBb	Desloca C2a de C4b e Bb de C3b (dissociação de C3 convertases)
CD59	C7, C8	Bloqueia a ligação de C9 e evita a formação de MAC

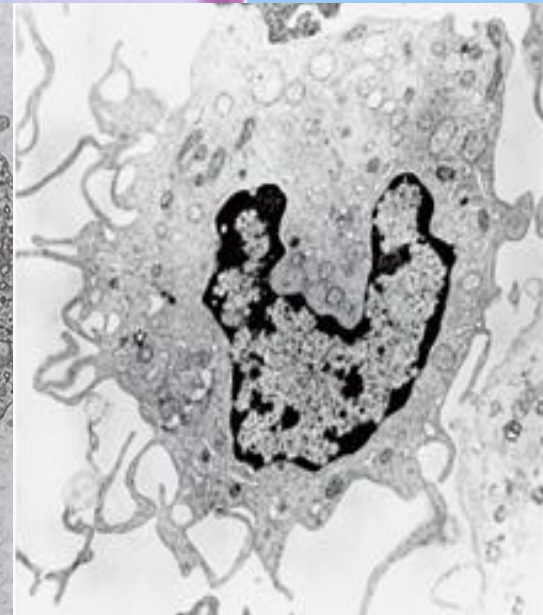
Mecanismos Efetores Celulares: Fagocitose



Neutrófilo

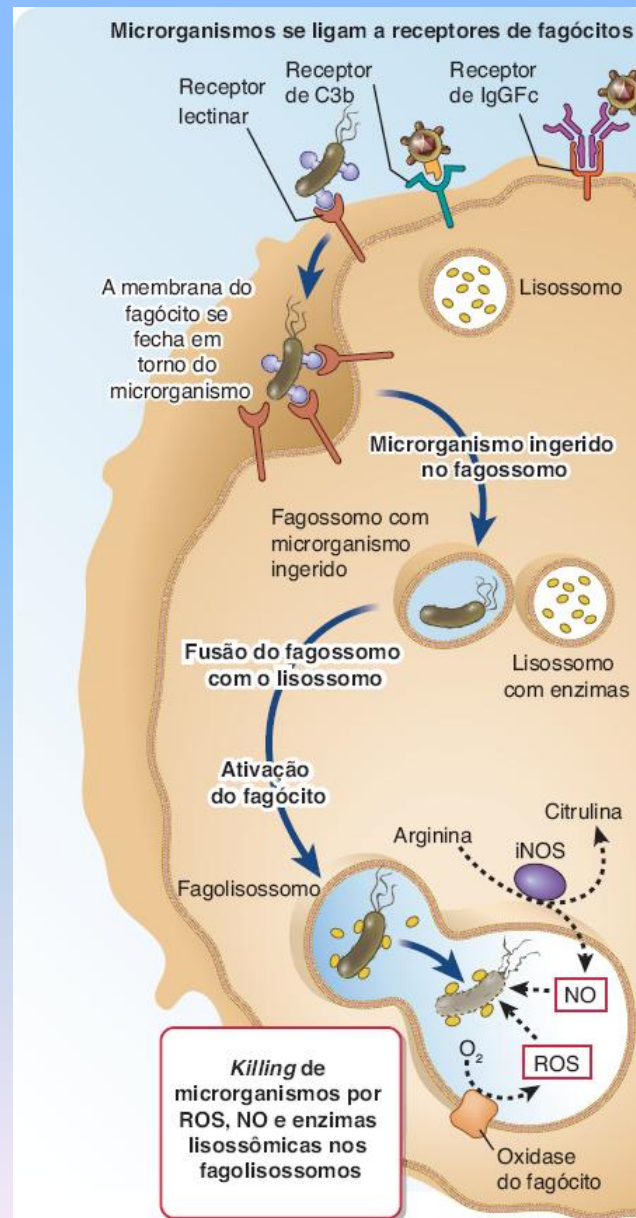


Macrófago

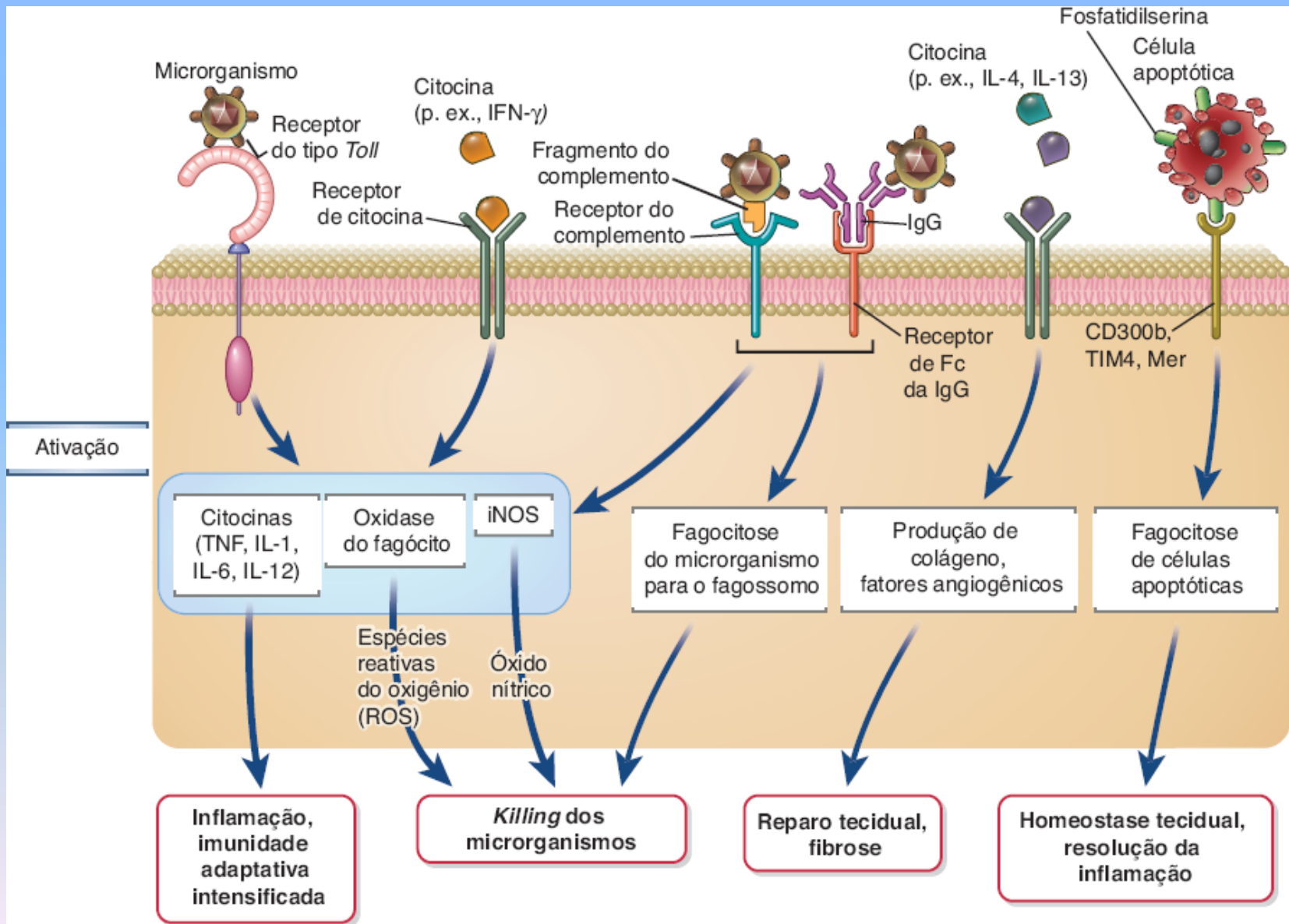


Célula Dendrítica

Resistência Natural as Infecções



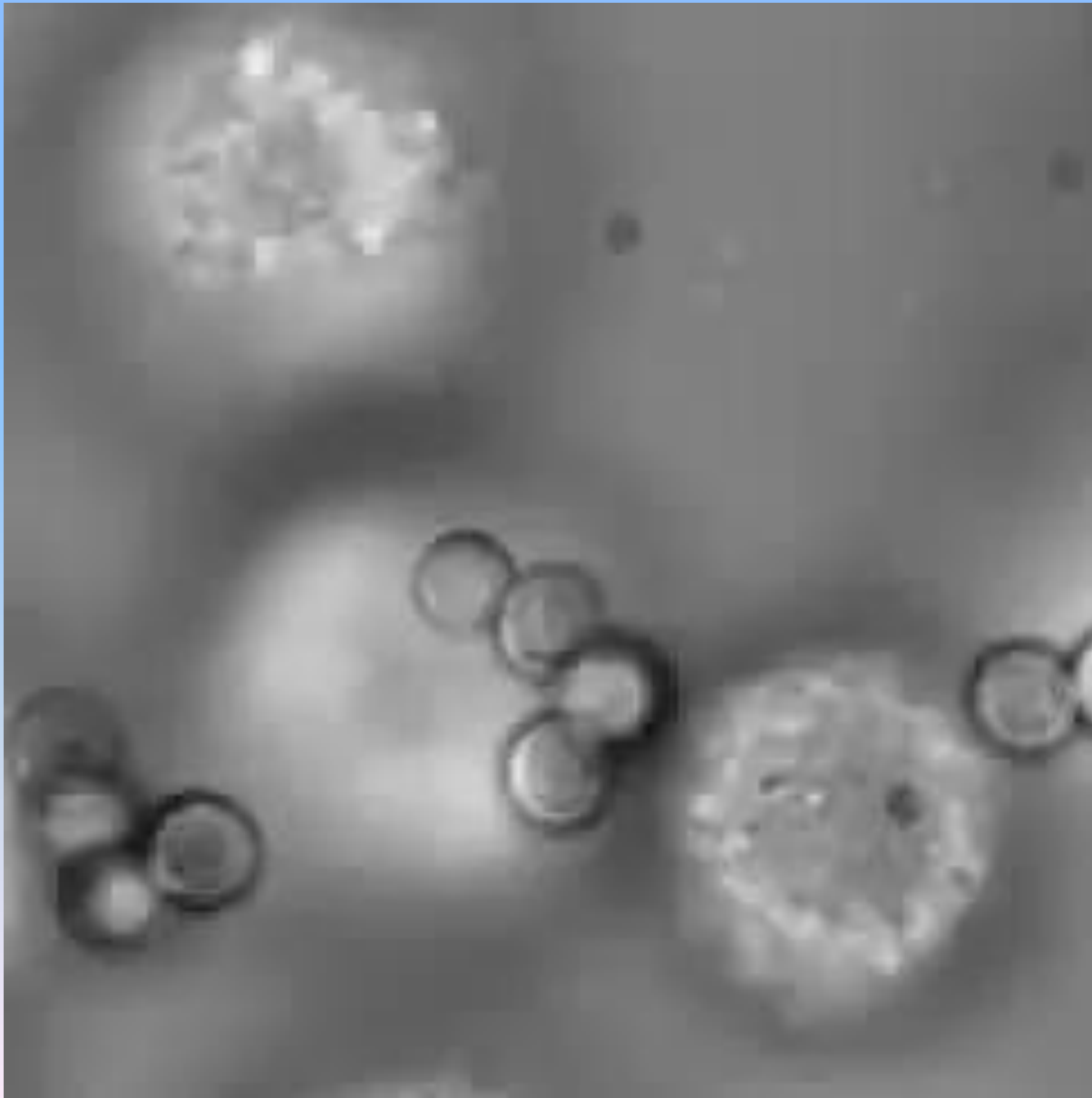
Resistência Natural as Infecções



Neutrófilo fagocitando bactéria



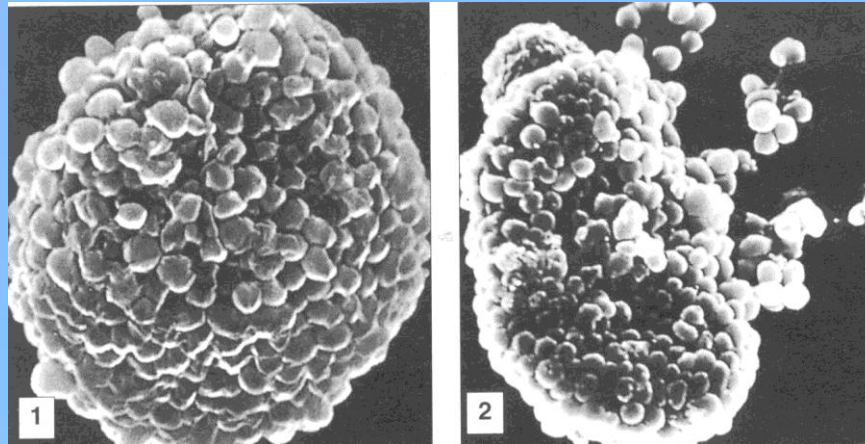
Macrófagos fagocitando conídios



Resistência Natural a Infecções: fagócitos

- 1. Citocinas inflamatórias***
- 2. Intermediários reativos do oxigênio (ROI) produzidos pela oxidase dos fagócitos***
- 3. Intermediários reativos do nitrogênio (RNI) produzidos pela óxido nítrico sintase induzida (iNOS)***
- 4. Enzimas proteolíticas lisossomais***

Mastócitos

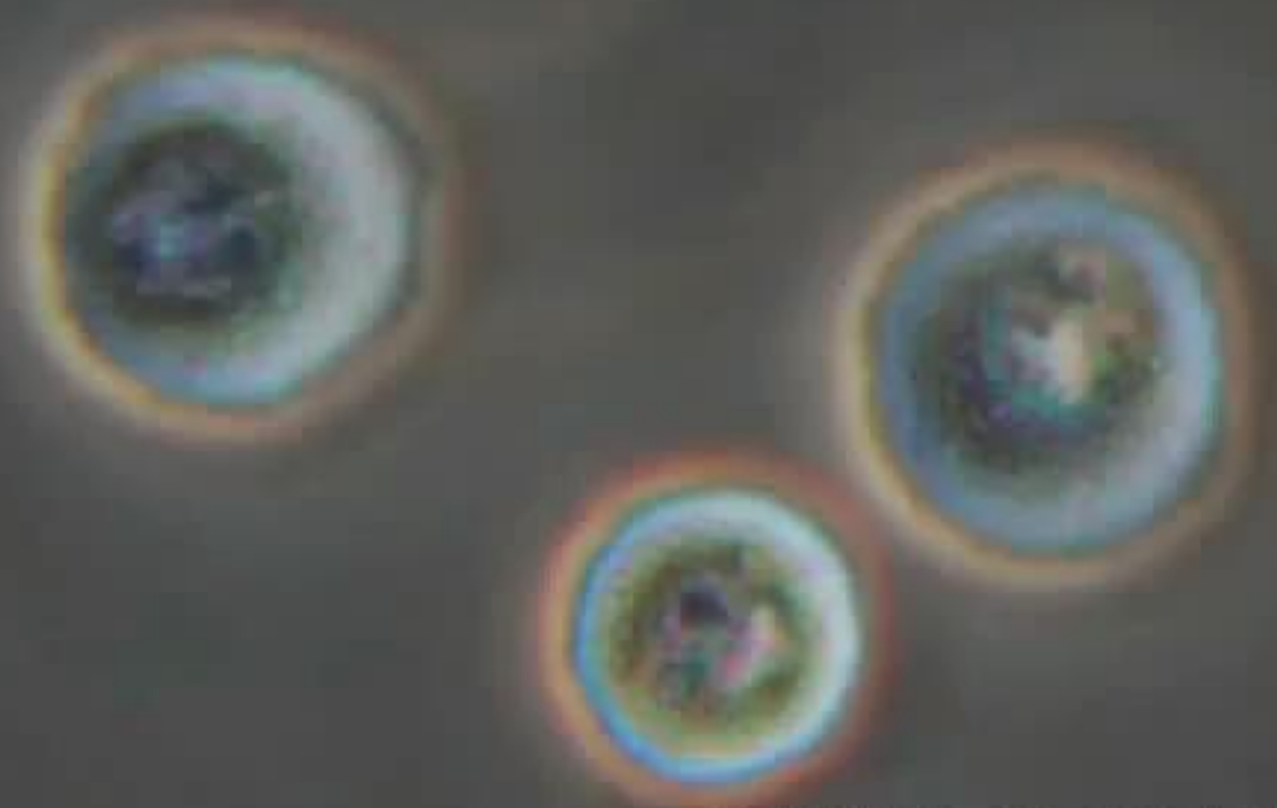


Roitt, 4th Edicao, 1997.

Principais constituintes dos grânulos

- **aminas biogênicas (vasoativas): histamina e serotonina**
- **serina proteases neutras: triptase e quimase**
- **outras enzimas: carboxipeptidase A e catepsina G**
- **proteoglicanas**
- **citocinas**

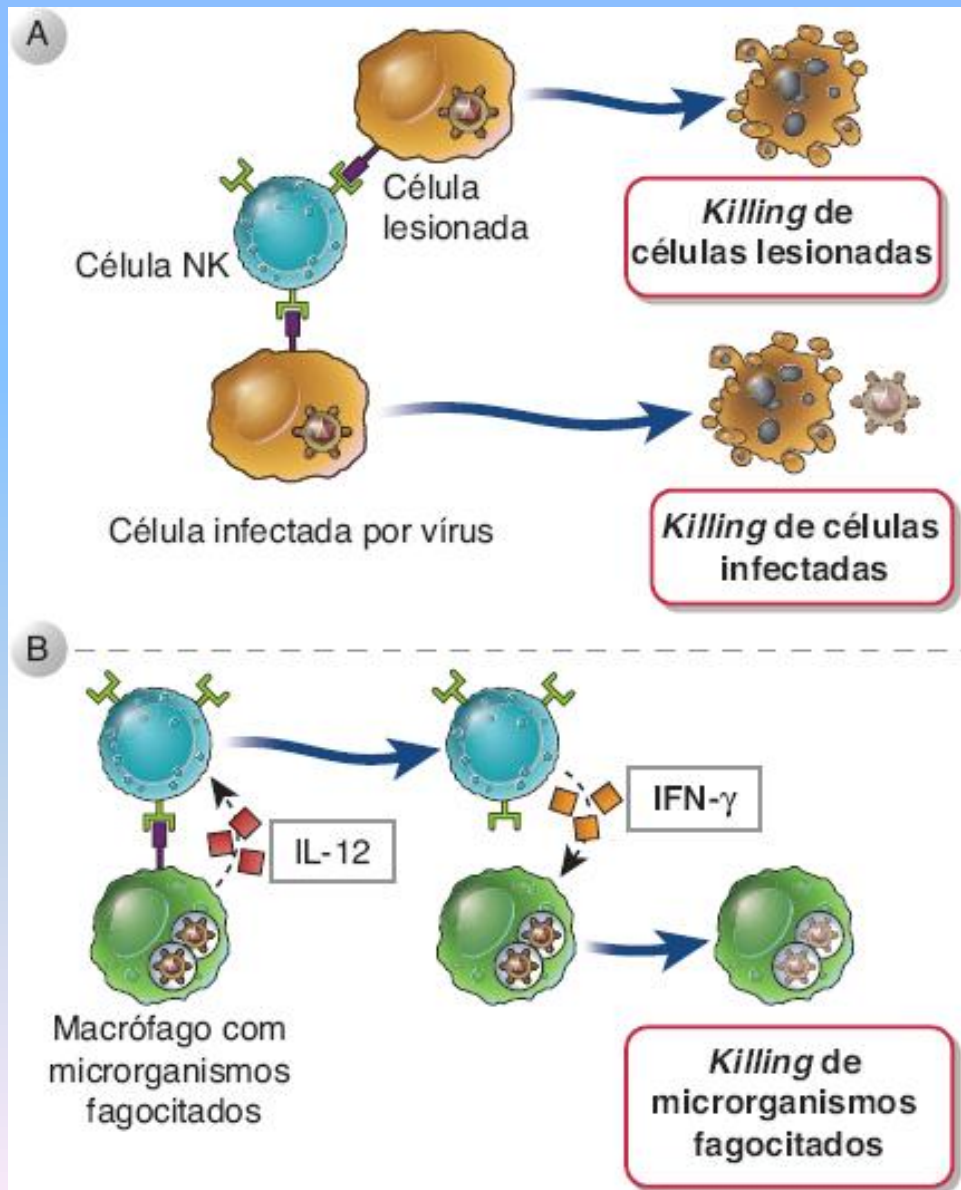
Desgranulação de Mastócitos



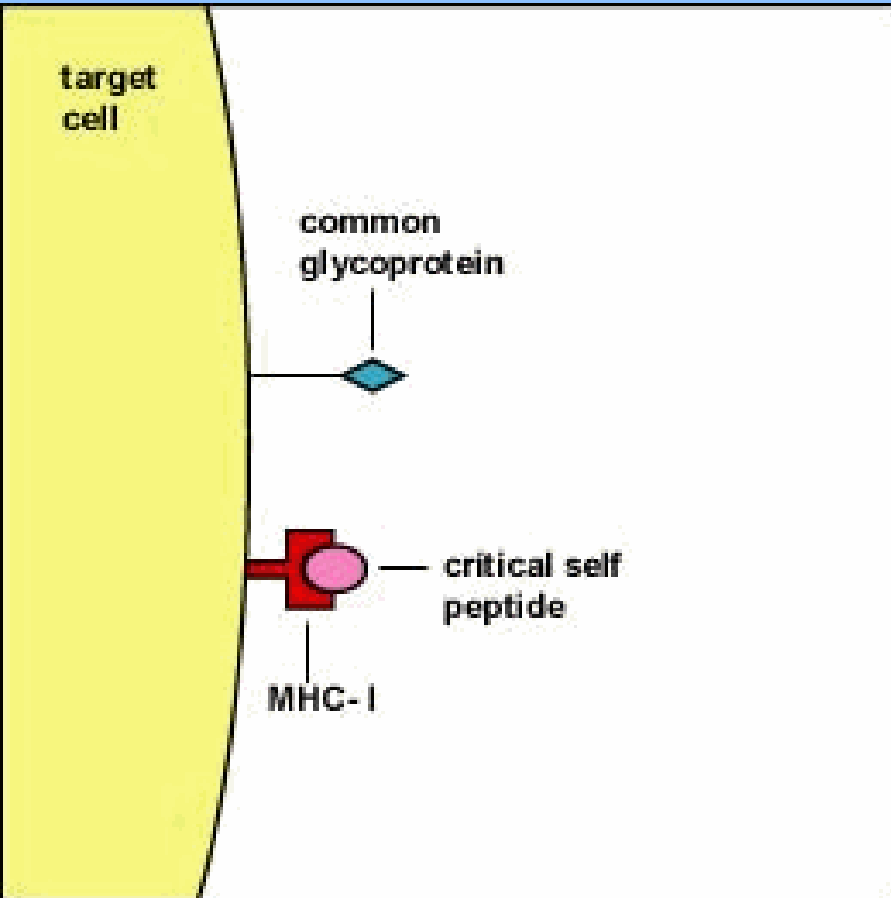
© TIMELAPSE VISION INC.

Células NK:

população linfóide que atua na imunidade inata

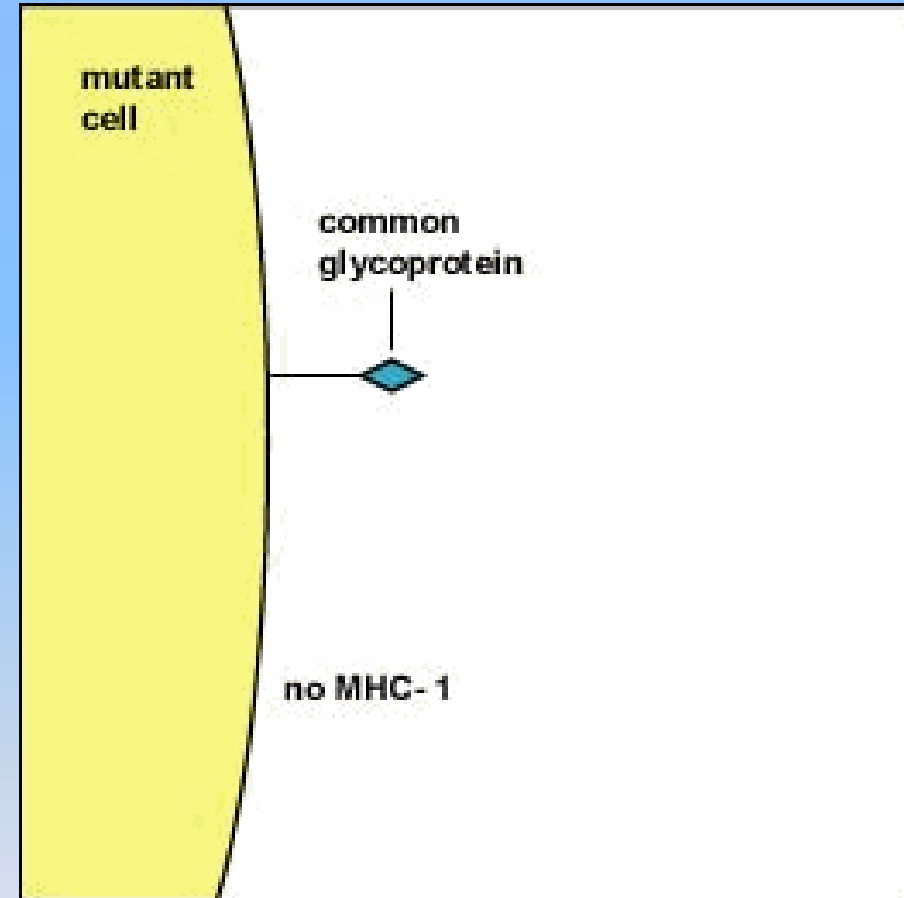


Mecanismo de Ação das Células NK



***CÉLULAS PRÓPRIAS
EXPRESSANDO NÍVEIS NORMAIS
DE MHC I INIBEM AS NK***

Mecanismo de Ação das Células NK

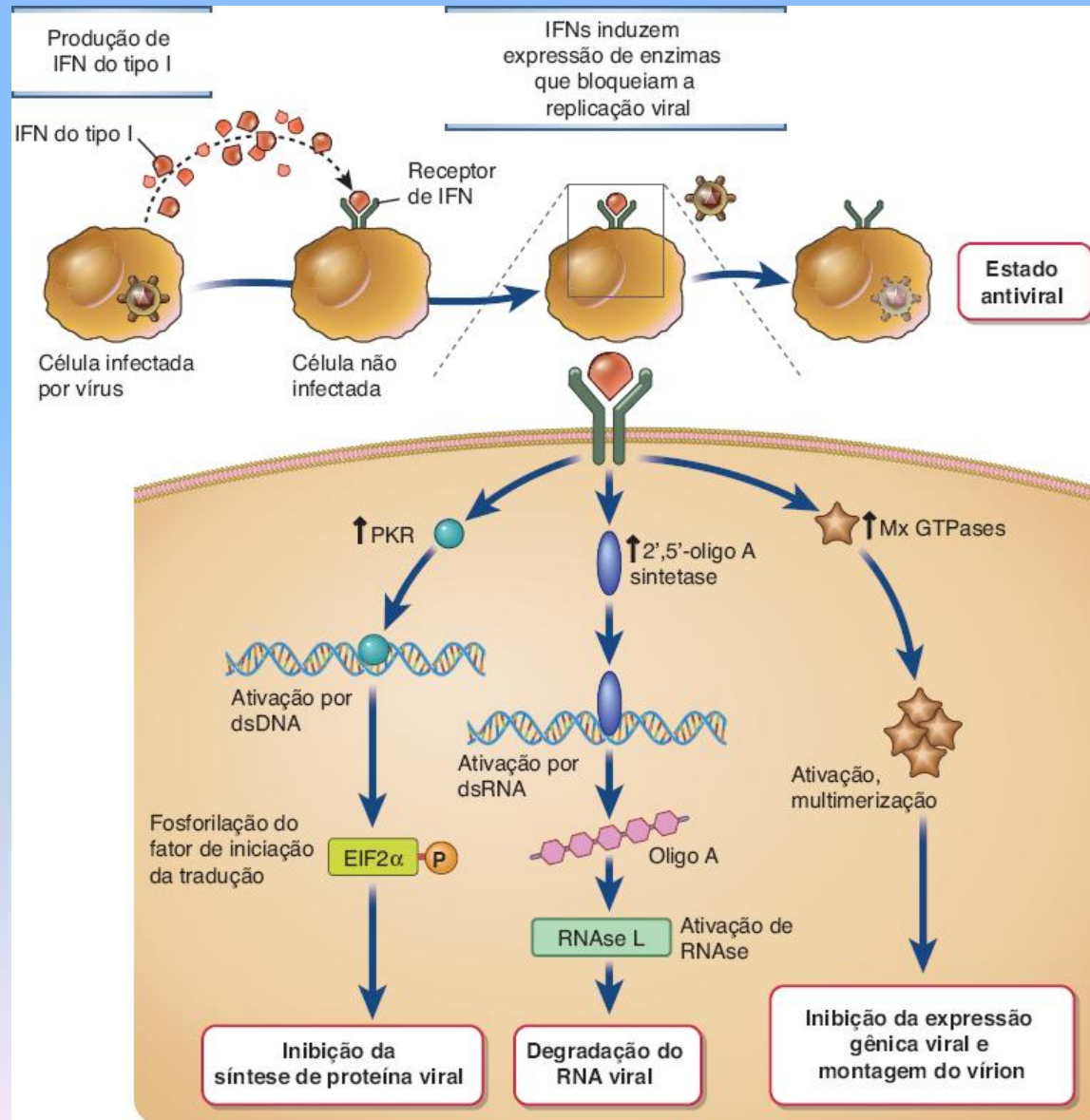


***AS NK MATAM CÉLULAS
EXPRESSANDO
NÚMERO REDUZIDOS DE MHC I***

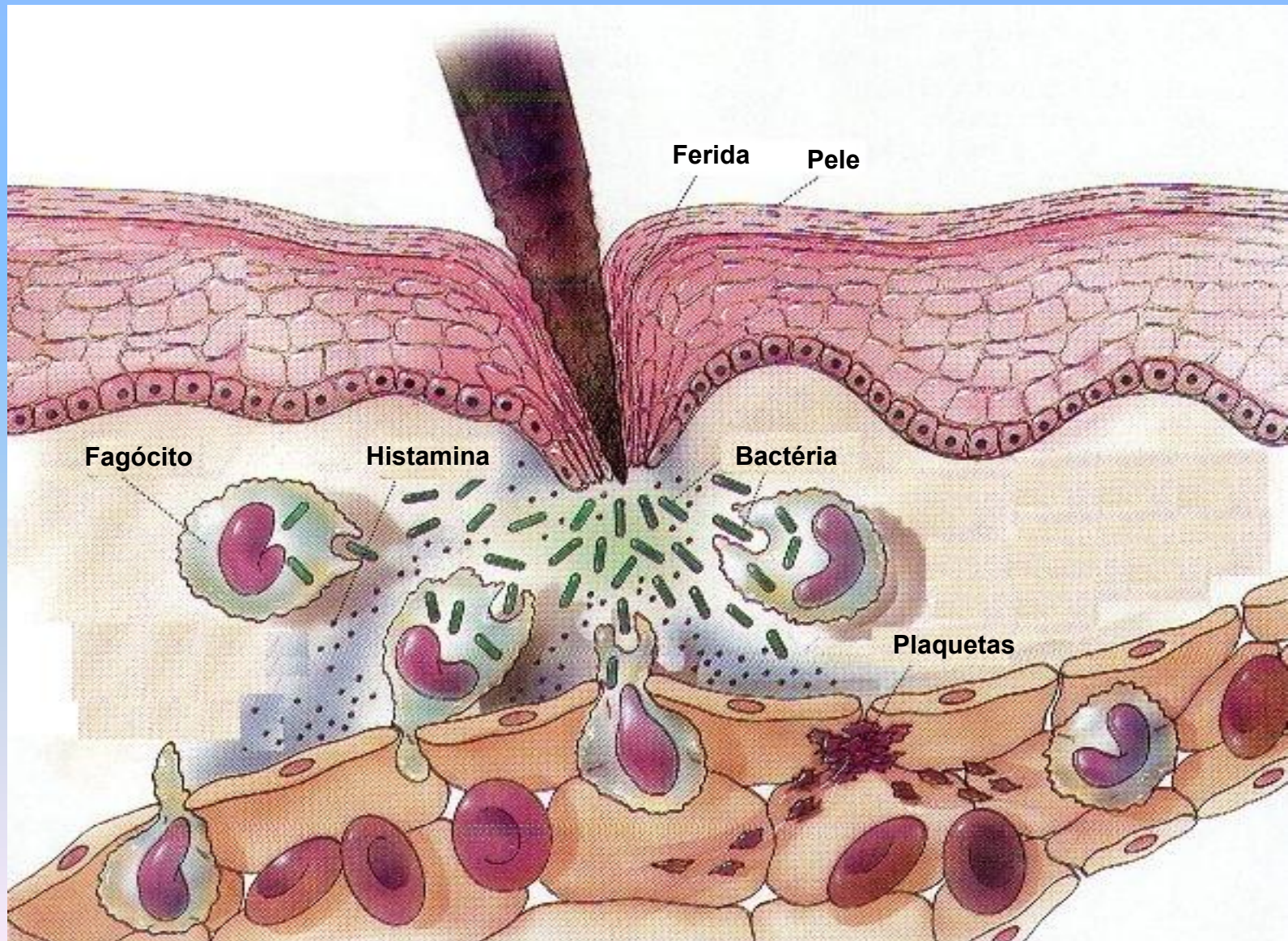
Célula natural killer matando célula tumoral



Resposta antiviral dos interferons do tipo I



Ruptura de Barreira Física (Invasão)



Ruptura de Barreira Física (Invasão)

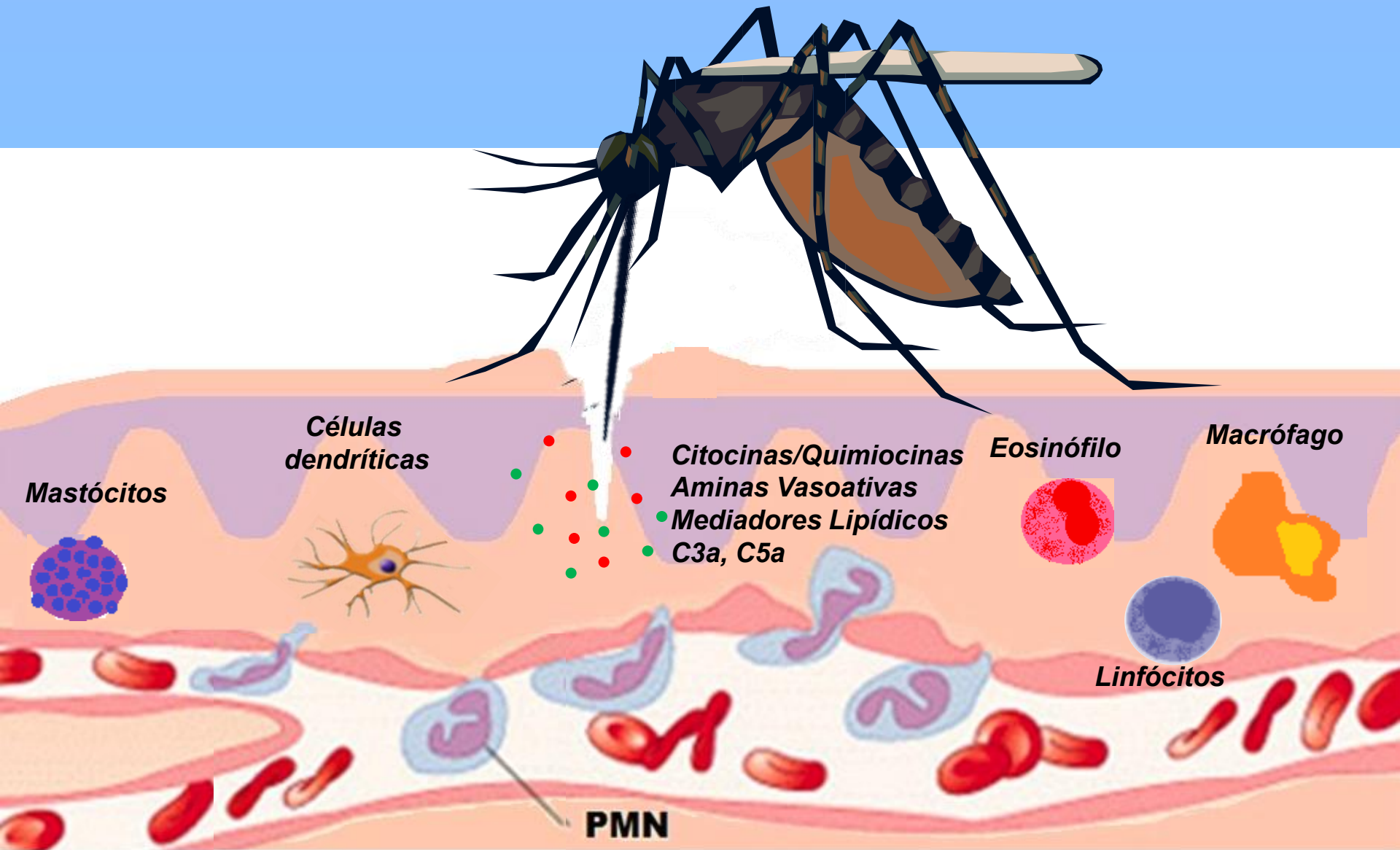


Fonte: Getty Images

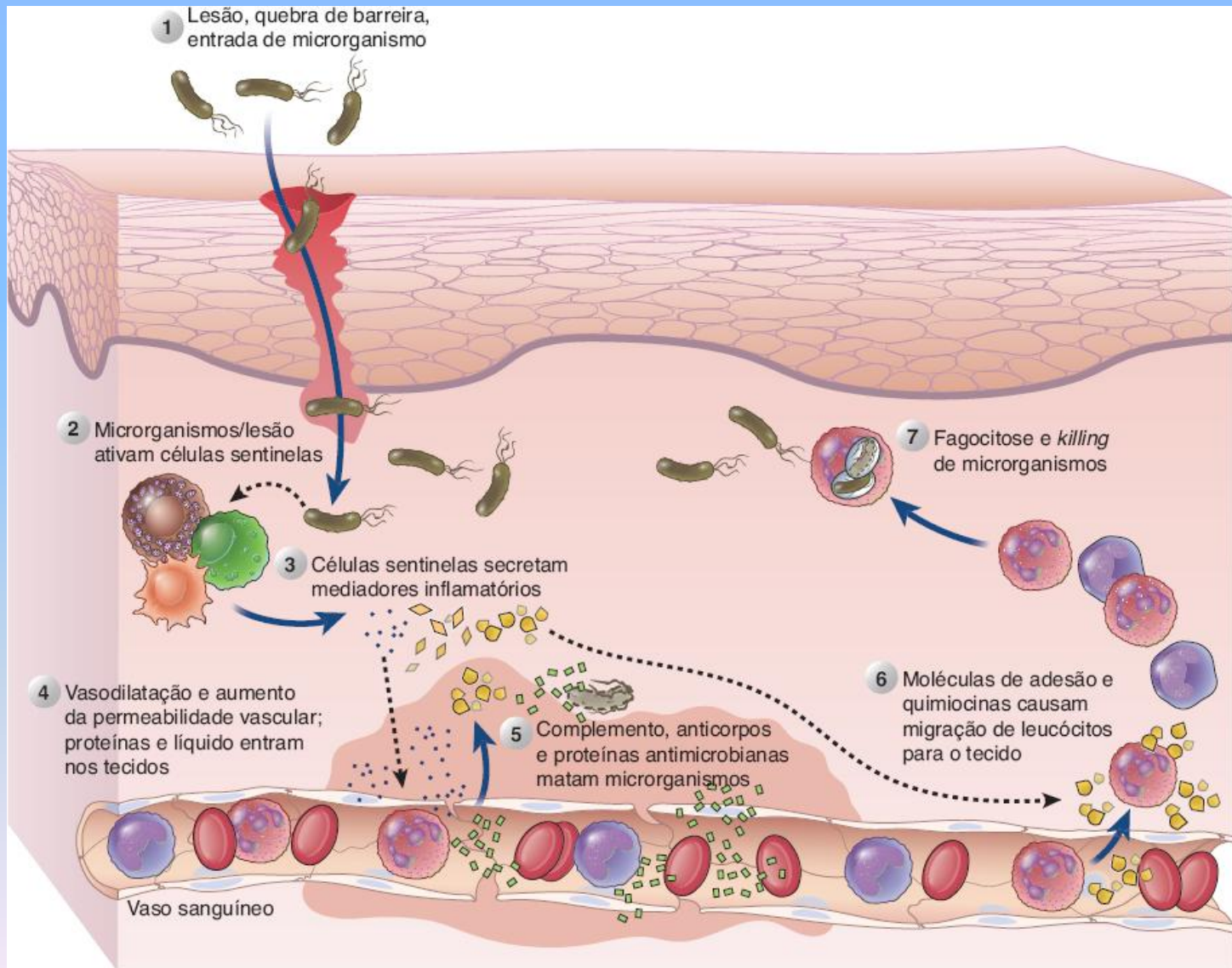


<https://www.catseyepest.com/blog/how-to-remove-tick>

Pele: Células Residentes, Mediadores Inflamatórios e Células Inflamatórias



Resposta Inflamatória



Inflamação: manifestações e agentes indutores

Abscesso - Mandíbula



FOUSP



ALTERAÇÕES TISSULARES

- Células tumorais
- Transplantes
- Autoimunidade

TRAUMAS

- Células lesadas

INJÚRIA

- Radiações ultravioletas
- Substâncias químicas
- Venenos

INFECÇÕES

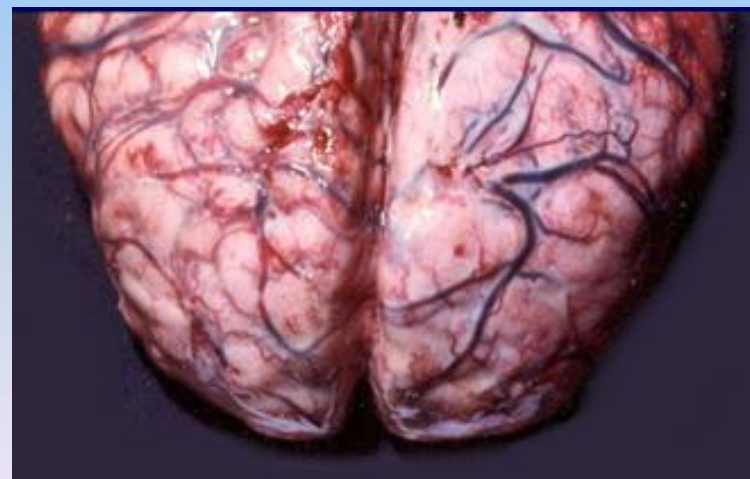
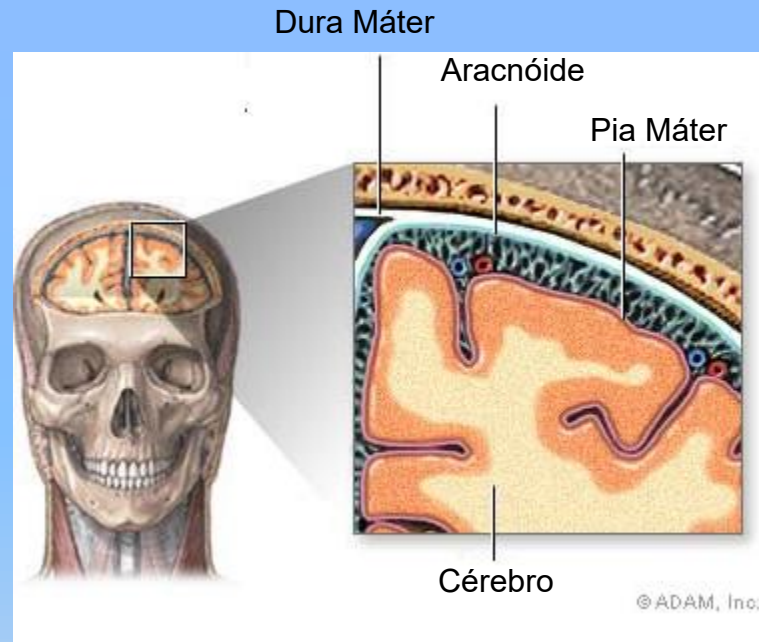
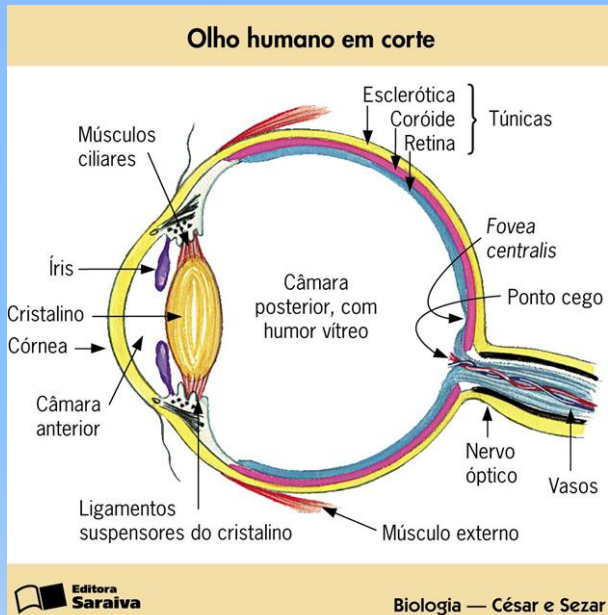
- Patógenos
- Toxinas



Mecanismos Efetores da Inflamação

- **Restabelecer barreiras lesadas**
- **Inativação de toxinas e venenos**
- **Reconhecimento de patógenos e outros agentes agressores**
- **Destruição do patógeno e neutralização dos agentes agressores**
- **Remoção de células e tecidos lesados**
- **Reparo tecidual**

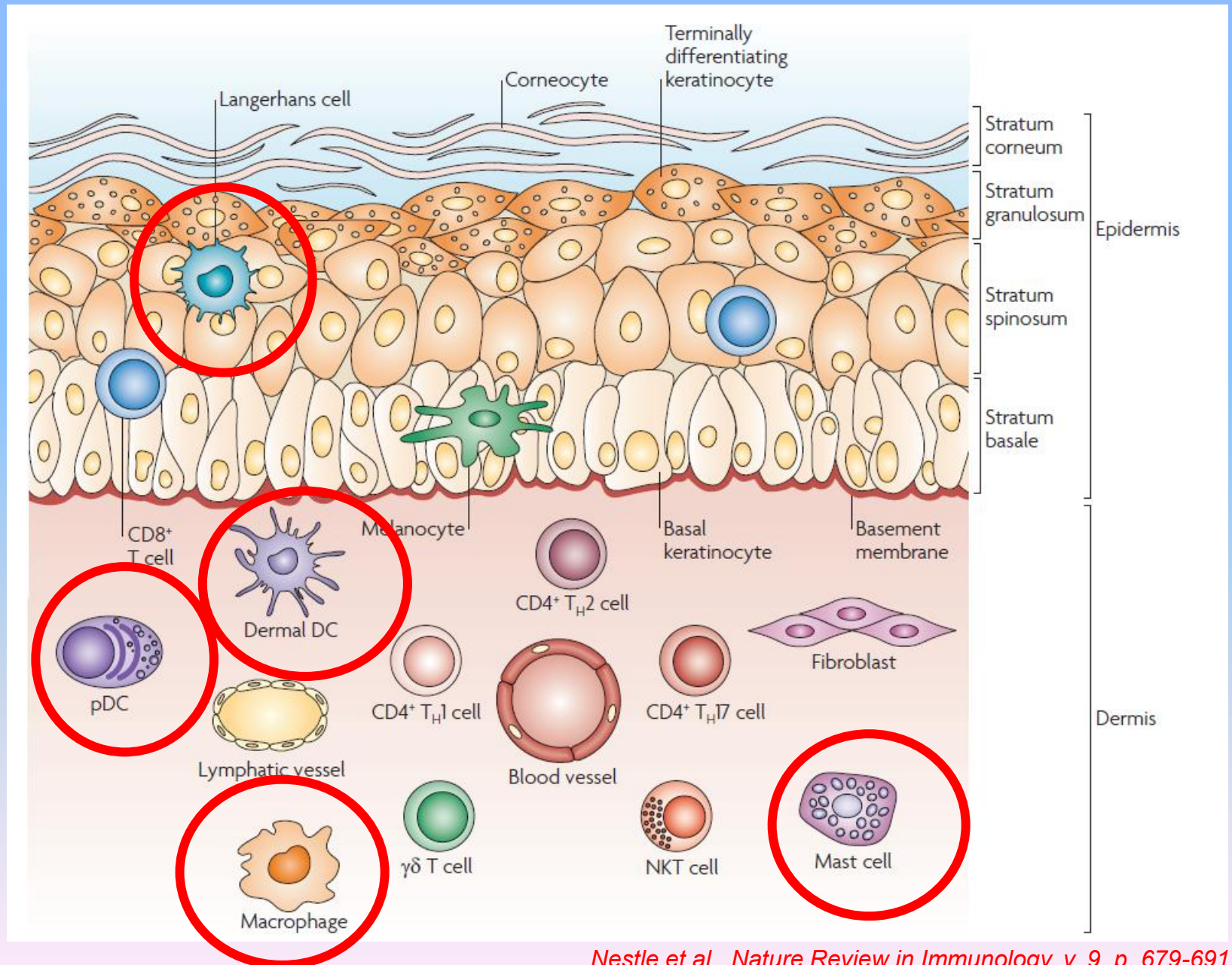
Inflamação: fenômeno vascular



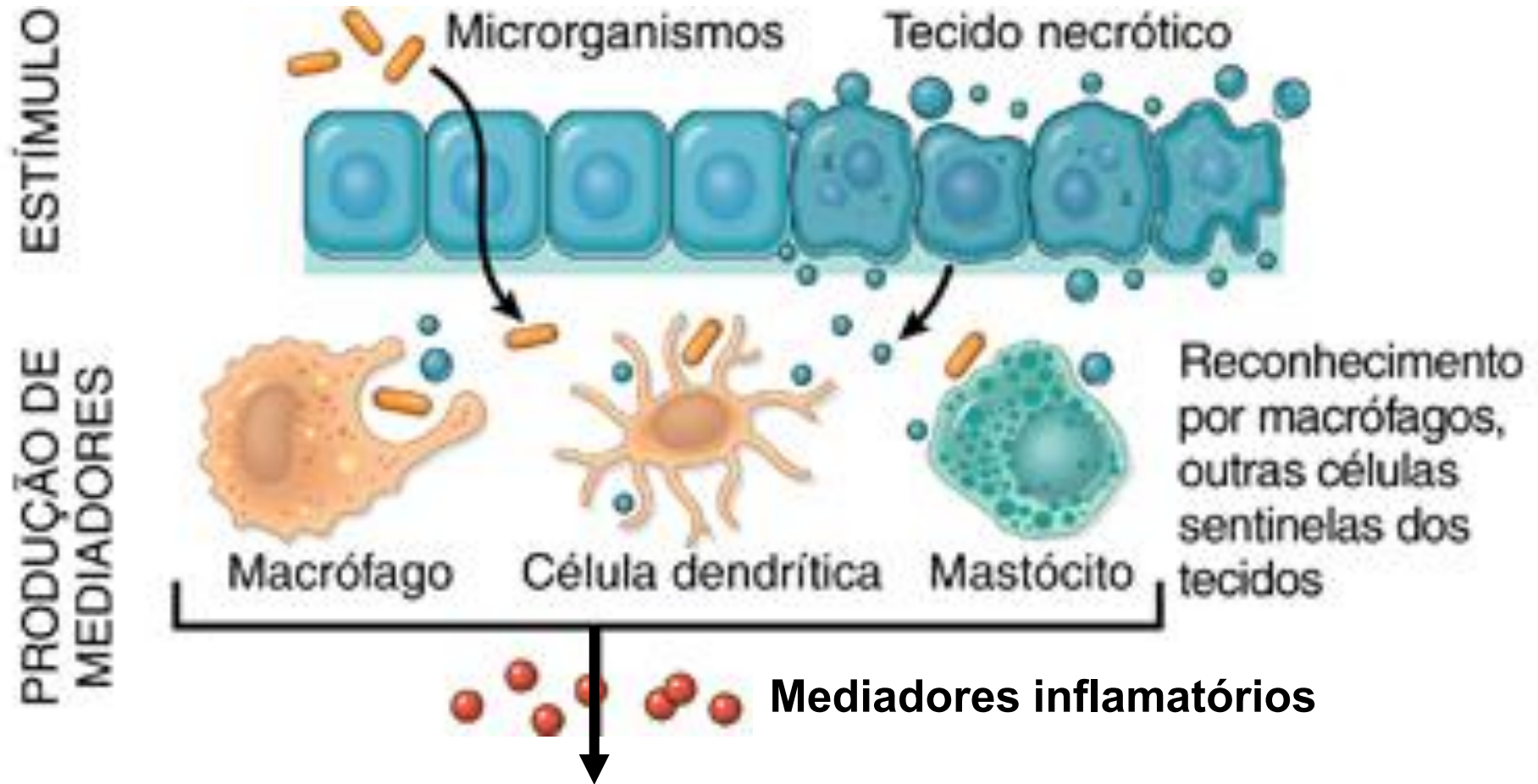
Reflexo das interações entre:

- 1. CÉLULAS RESIDENTES***
- 2. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS e QUIMIOTÁTICOS***
- 3. CÉLULAS ENDOTELIAIS e MOLÉCULAS DE ADESÃO***
- 4. CÉLULAS INFLAMATÓRIAS***

Células Residentes



Mediadores Inflamatórios e Quimiotáticos



Citocinas/Quimiocinas: várias

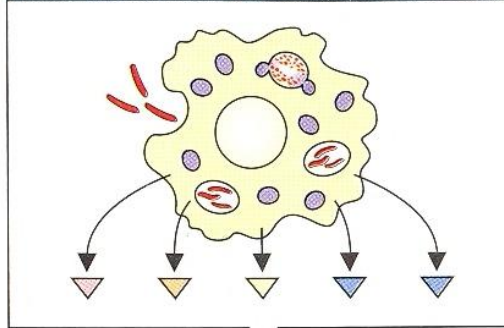
Aminas Vasoativas: histamina e serotonina

Mediadores Lipídicos: leucotrienos e prostaglandinas

Sistema Complemento: C3a, C5a

Citocinas Inflamatórias

O macrófago ingere e degrada bactérias Gram-negativas e é ativado pelo LPS a secretar monocinas



IL-1

IL-8

TNF- α

IL-6

IL-12

Efeitos locais

Ativa o endotélio vascular
Ativa linfócitos
A destruição local de tecido aumenta o acesso de células efetoras

O fator quimiotático para leucócitos aumenta o acesso de células efetoras
Ativa a ligação por integrinas β_2

Ativa o endotélio vascular e aumenta a permeabilidade dos vasos, o que leva à entrada aumentada de IgG, complemento e células, além de incrementar a drenagem de líquidos para os linfonodos

Ativação de linfócitos
Aumentada a produção de anticorpo

Ativa células NK
Induz a diferenciação de células T CD4 em células T_H1

Efeitos sistêmicos

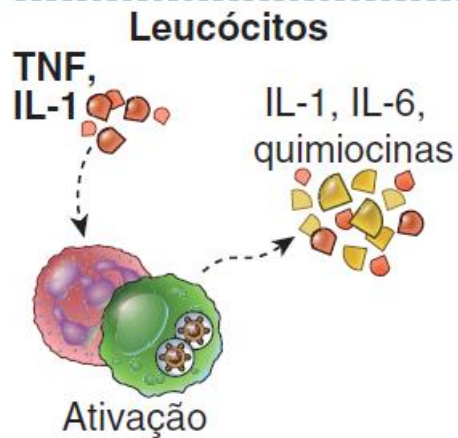
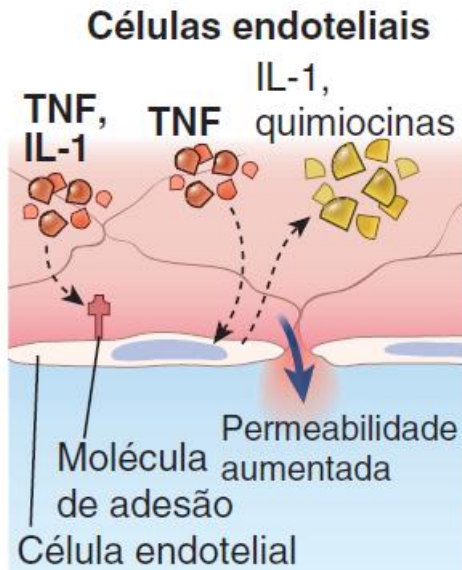
Febre
Produção de IL-6

Febre
Mobilização de metabolitos
Choque

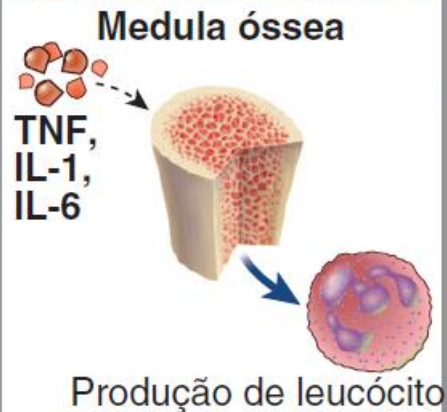
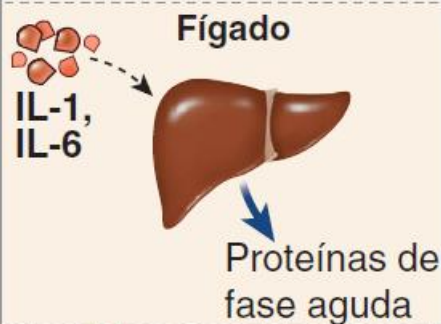
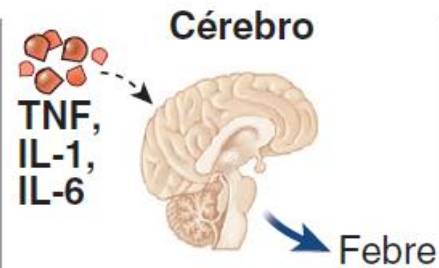
Febre induz a produção de proteína de fase aguda

Citocinas

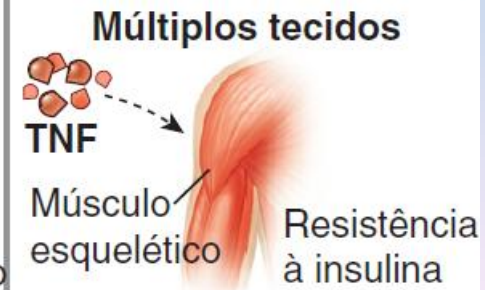
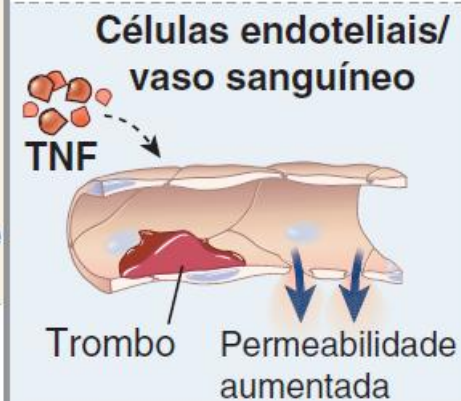
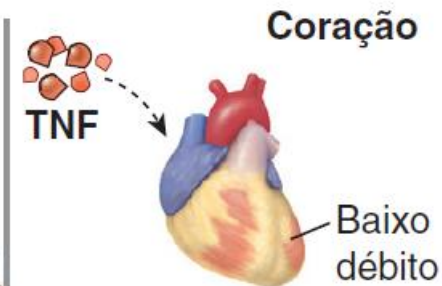
Inflamação local



Efeitos protetores sistêmicos

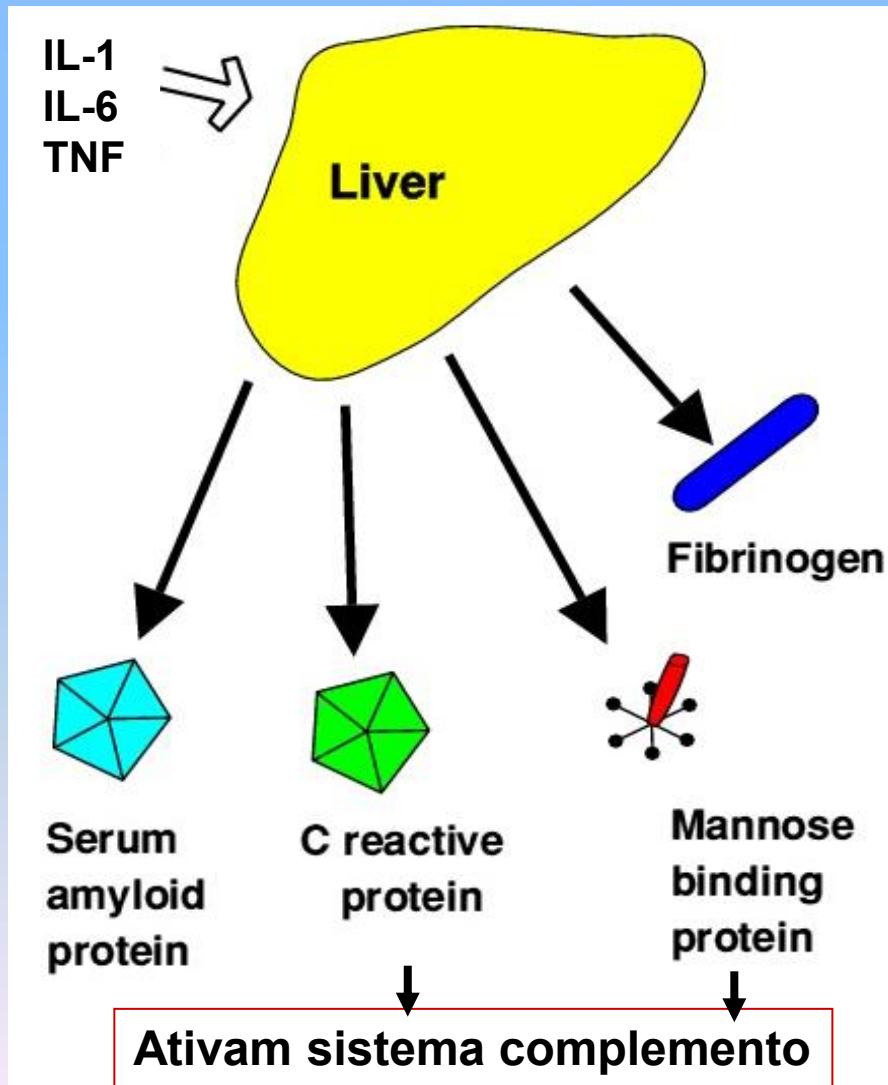


Efeitos patológicos sistêmicos



Resistência Natural as Infecções

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

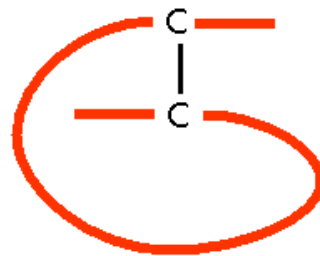


Opsoninas

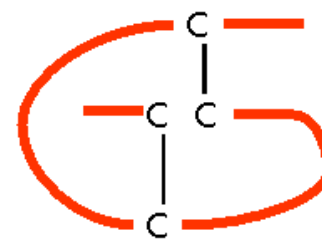
Quimiocinas

Quimiocinas: classificadas segundo a presença de cisteínas conservadas que formam pontes dissulfeto. Em uma situação, a primeira cisteína pode estar sozinha ou acompanhada de uma segunda cisteína adjacente, separadas por um aminoácido ou por três aminoácidos

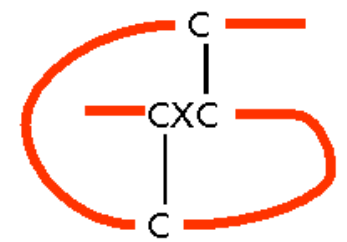
Structure of chemokine classes



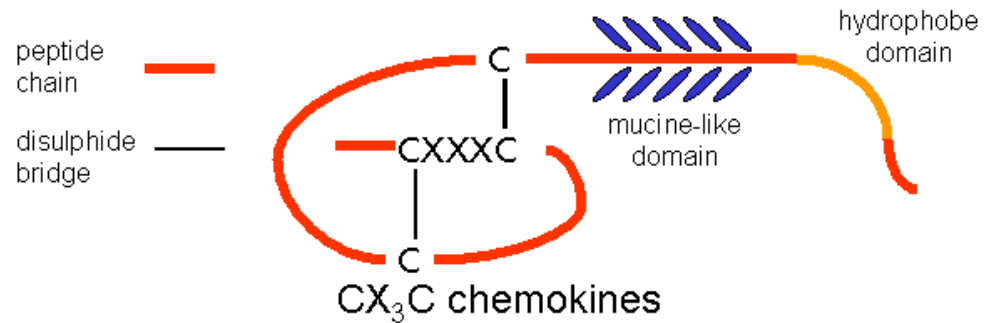
C chemokines



CC chemokines



CXC chemokines



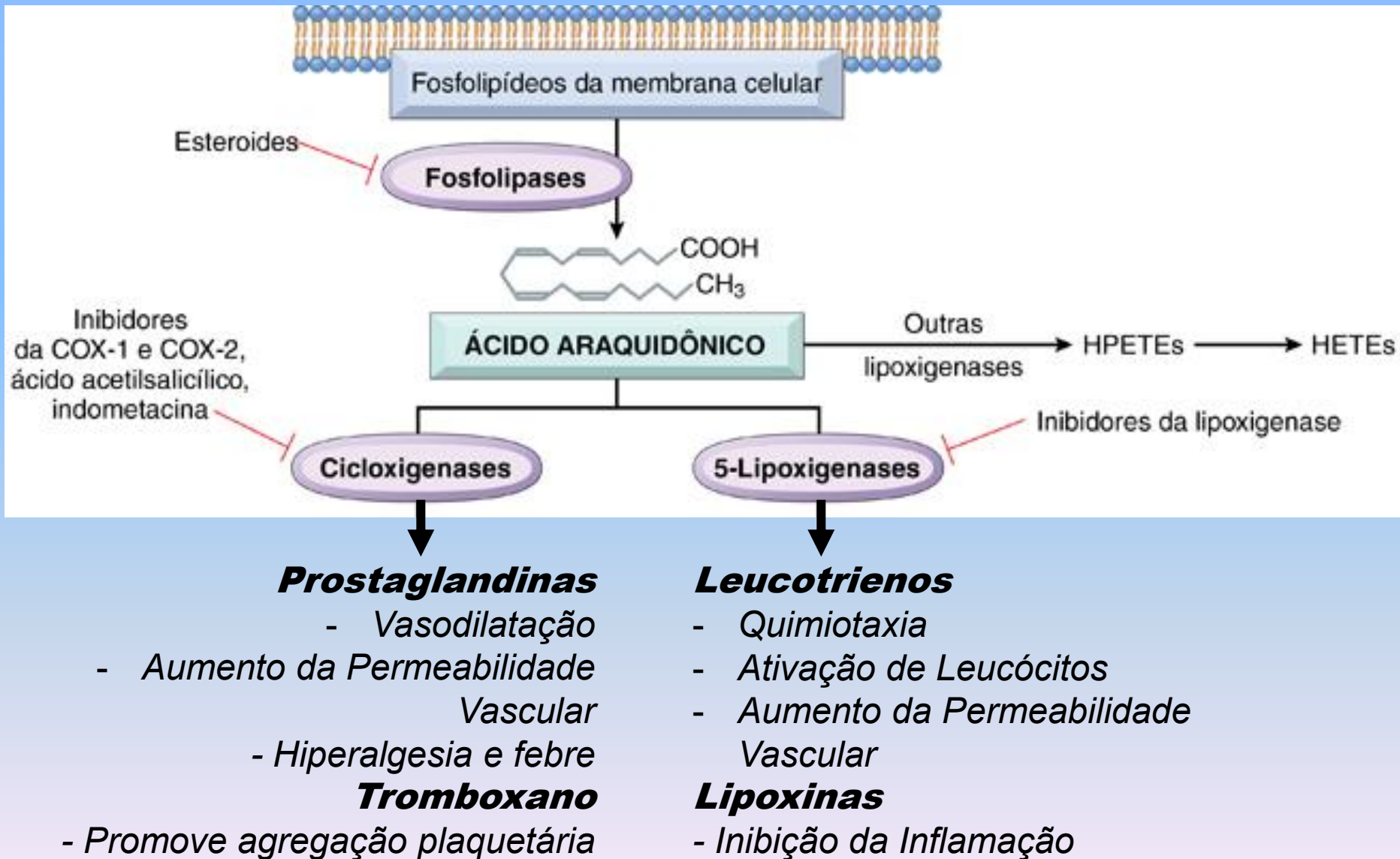
CX₃C chemokines

© Kohidai, L.

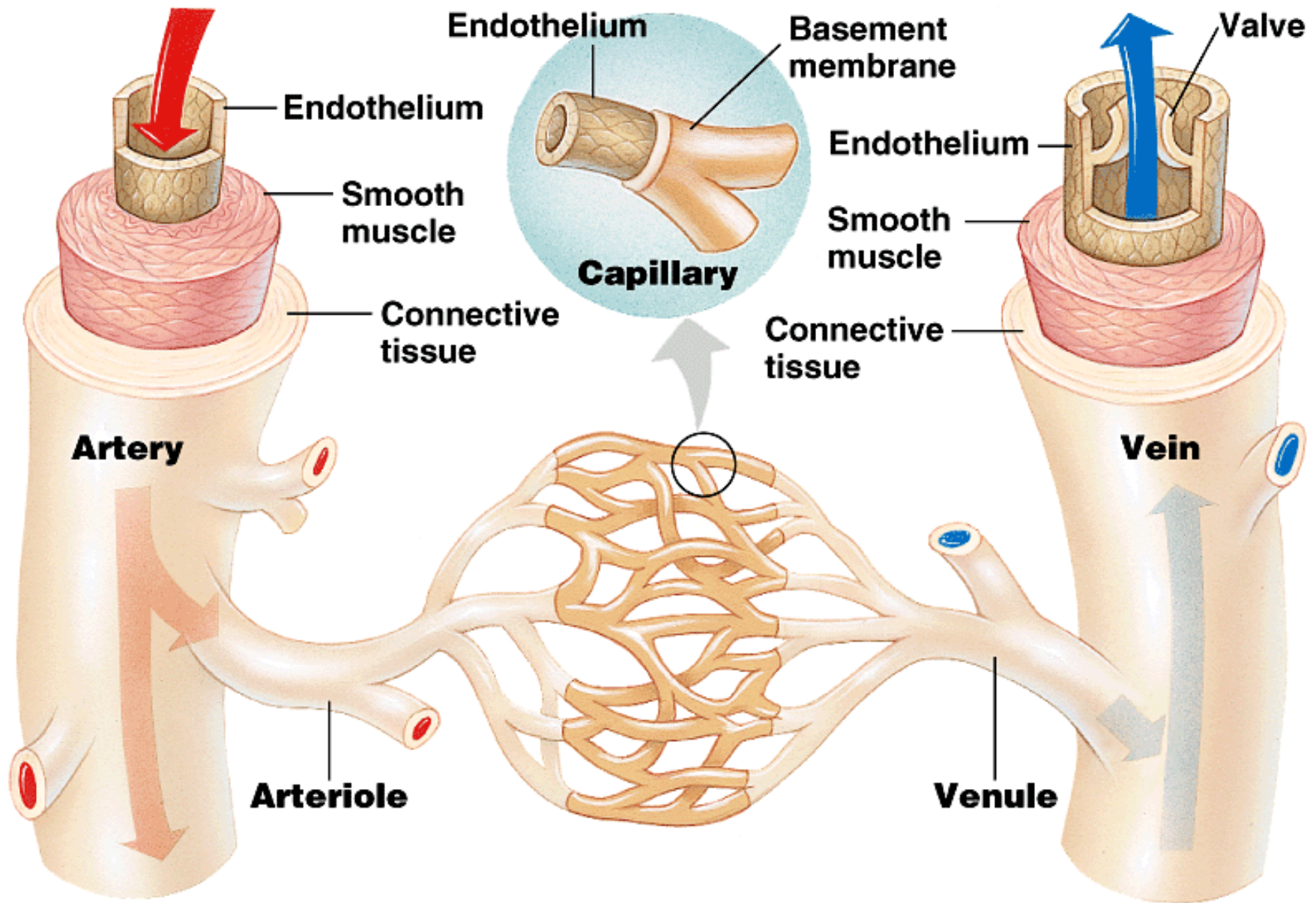
<https://en.wikipedia.org/wiki/Chemokine>

Chemokine	Receptor	Cell Type
CC	Chemokine receptor	
MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	CCR1 CCR3	Eosinophil
MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	CCR2 CCR3	Basophil
MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES I-309 MDC, HCC-1, TECK	CCR1 CCR2 CCR5 CCR6 ?	Monocyte
Fractalkine	CX ₃ CR1	
SDF-1	CXCR4	
MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 TARC MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES MIP-3 β (ELC) PARC, SLC, 6CKine (Exodus-2)	CCR1 CCR2 CCR4 CCR5 CCR7 ?	Activated T cell
Fractalkine	CX ₃ CR1	
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3	
C	PARC, DC-CK1 Lymphotactin	?
SDF-1	CXCR4	Resting T cell
CXC Glutamic acid leucine arginine	MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES TARC MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES MIP-3 α (LARC, Exodus-1) MDC, TECK SDF-1	CCR1 CCR2 CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 ?
	CXCR4	Dendritic cell
Interleukin-8, GCP-2 Interleukin-8, GCP-2; GRO- α , - β , - γ ; ENA-78; NAP-2; LIX	CXCR1 CXCR2	Neutrophil
CXXXC	MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES	CCR2 CCR5
Fractalkine	CX ₃ CR1	Natural killer cell
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3	

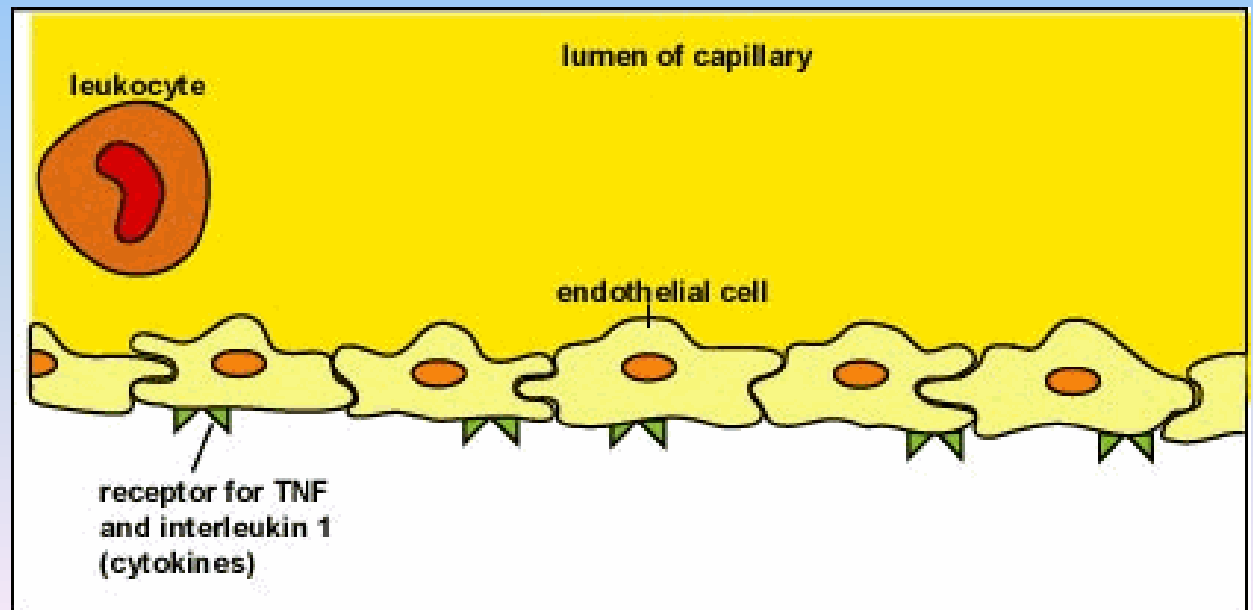
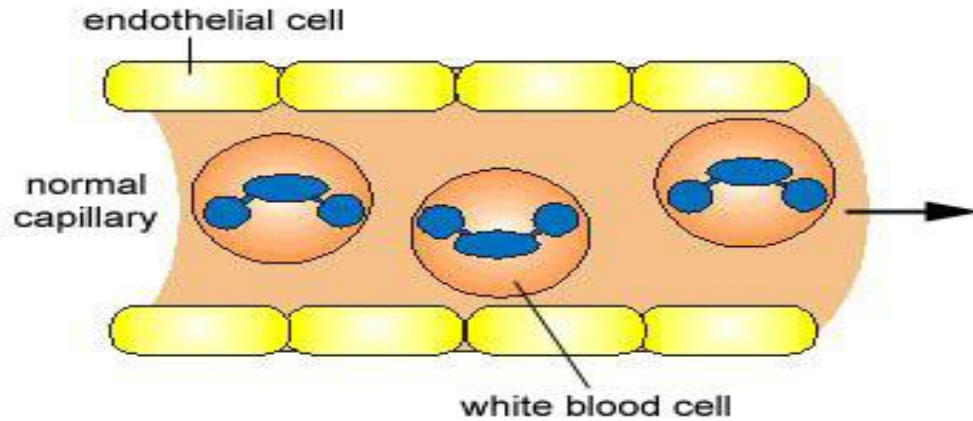
Metabólitos do Ácido Araquidônico



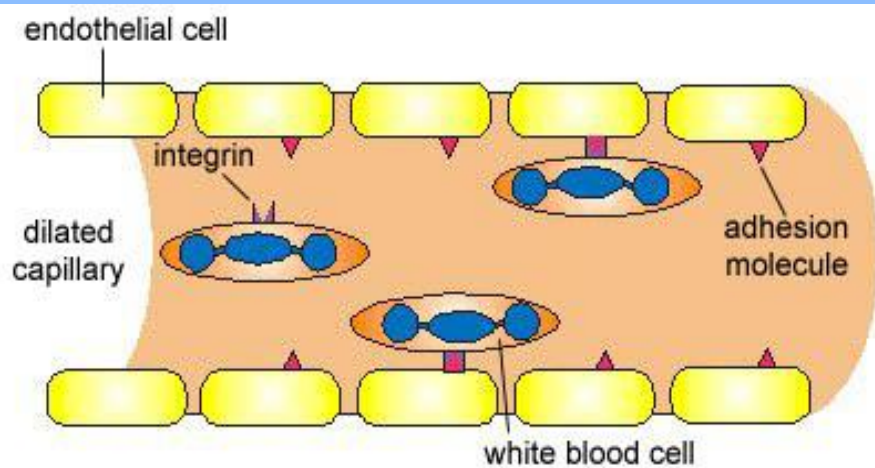
Microcirculação



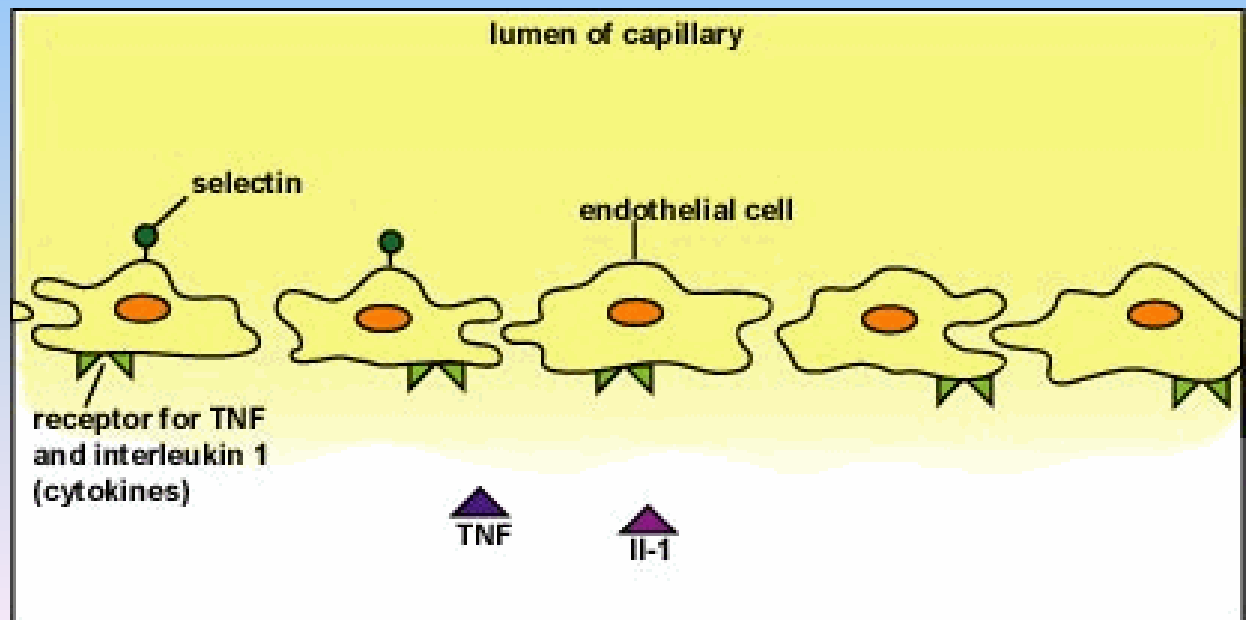
Células Endoteliais e Moléculas de Adesão



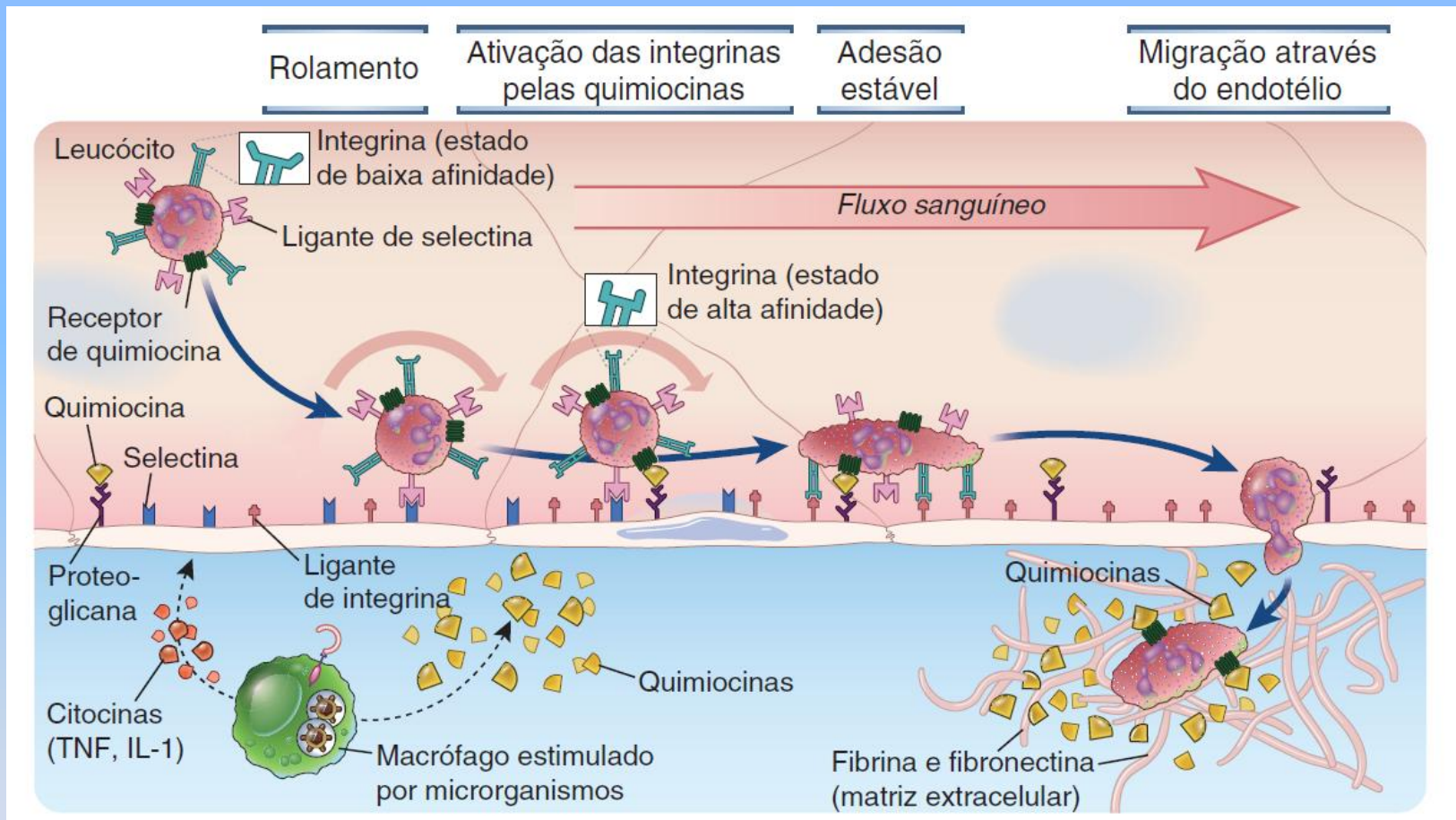
Células Endoteliais e Moléculas de Adesão



- PGs
- LTs
- PAF
- TNF-alfa
- IL-1
- IL-6
- quimiocinas



Células Endoteliais e Moléculas de Adesão



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

<https://www.youtube.com/watch?v=LB9FYAo7SJU>

INFLAMAÇÃO



CALOR

RUBOR

EDEMA

DOR

**PERDA
DA FUNÇÃO**

SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO

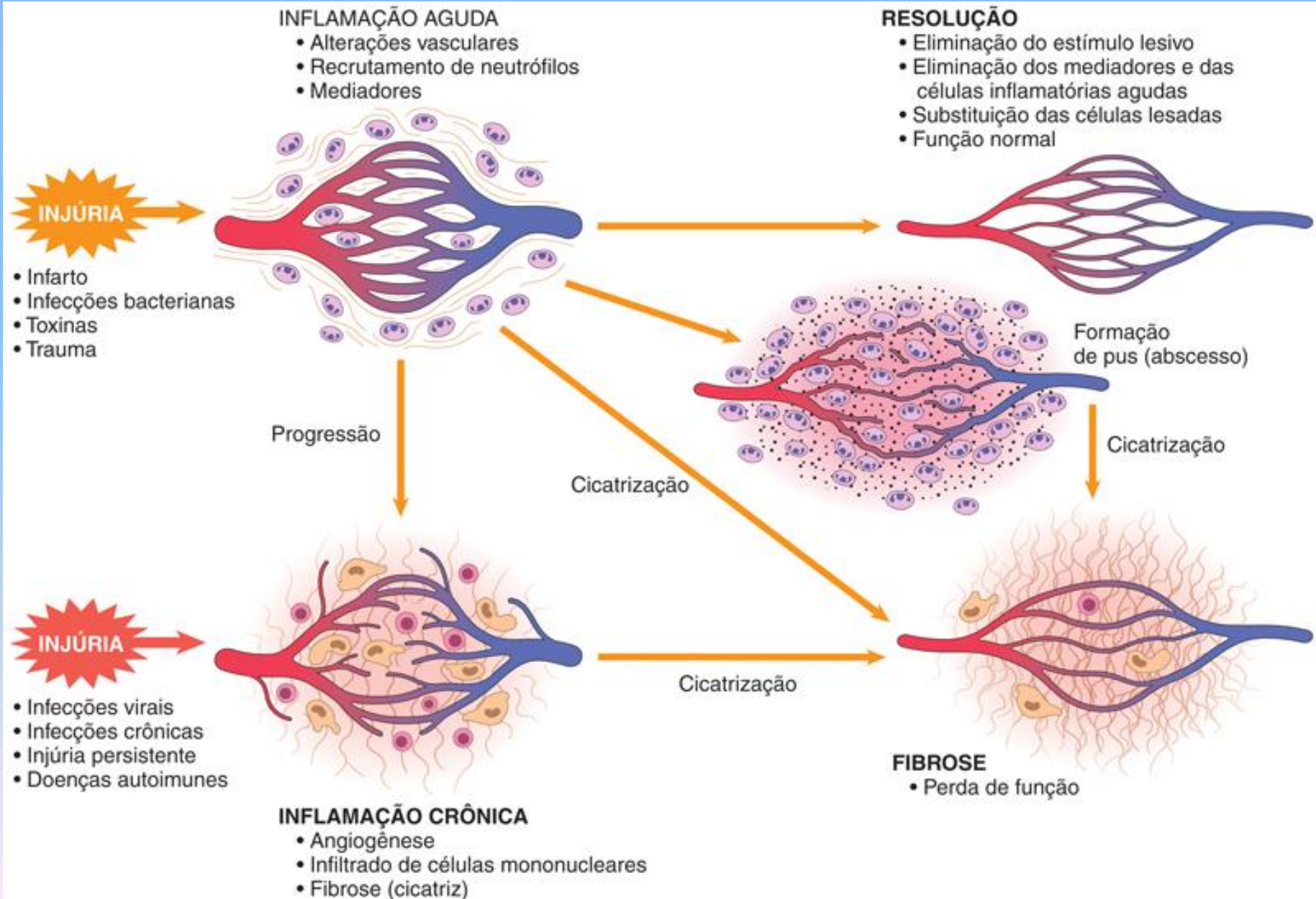
Mediadores Inflamatórios

Mediador	Fonte(s)	Ação
Histamina/Serotonina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, hiperalgesia (dor), febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, mastócitos, células dendríticas, células endoteliais	Local: ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão) Sistêmica: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativados	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Ativação e quimiotaxia de leucócitos, desgranulação de mastócitos (anafilotoxinas), opsonização, lise celular (MAC),
Cininas	Plasma (produzidas no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração de músculo liso, vasodilatação, dor

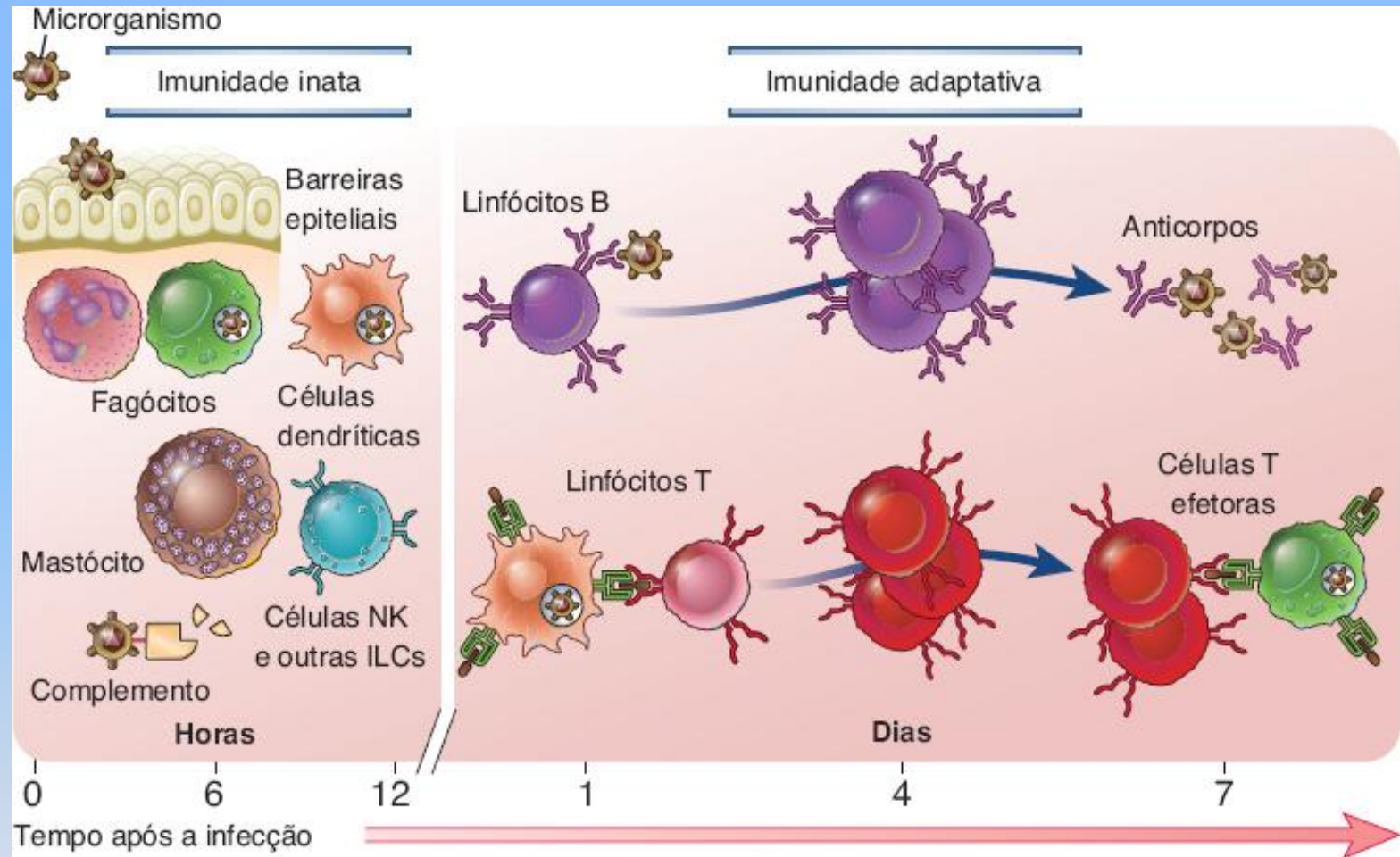
Resolução do processo inflamatório

- 1) *Eliminação do agente nocivo***
- 2) *Retorno da permeabilidade vascular normal***
- 3) *Eliminação de mediadores e células apoptóticas da inflamação aguda, como os neutrófilos***
- 4) *Produção de fatores de crescimento (TGF- β , VEGF)***
- 5) *Migração e proliferação de fibroblastos***
- 6) *Reparo do tecido ou formação de cicatriz (fibrose)***

Possíveis desfechos – depende da intensidade



Características da Imunidade Inata (Natural)



Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

- filogeneticamente antiga
- diversidade codificada pela linhagem germinativa
- dirigida contra estruturas compartilhadas
- não possui memória
- auto-tolerância