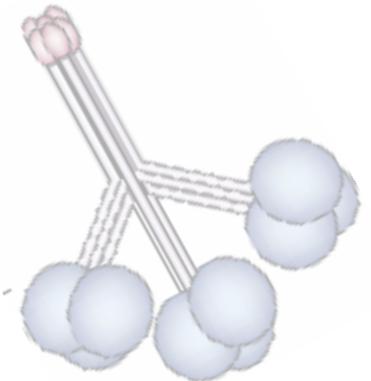


# Imunidade inata: receptores celulares e solúveis



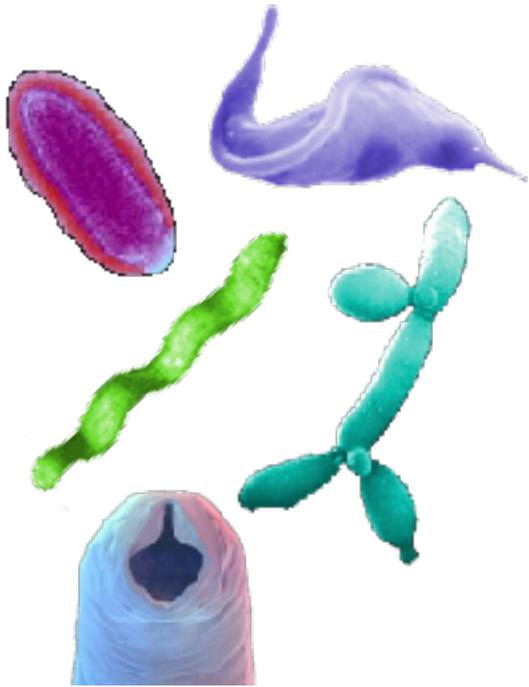
**Prof. Dr. Alessandra Pontillo**

*Departamento de Imunologia*  
*Instituto de Ciências Biomédicas (ICB)*  
*Universidade de São Paulo (USP)*

# Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Entender como o sistema imune inato reconhece e discrimina aquilo que é perigos daquilo que não é*
- 2. Definir PAMPs e DAMPs e conhecer as principais famílias de receptores de padrões (PRRs) associados a membrana, citosolicos e solúveis*
- 3. Conhecer as principais respostas ativadas pelos PRRs celulares e solúveis*
- 4. Definir “alteração” do “próprio” e conhecer as principais famílias de receptores das células NK*

# Como o sistema imune inato distingue patógenos e tecidos próprios? e microorganismos não patogênicos?



Não próprio  
(*Non self*)

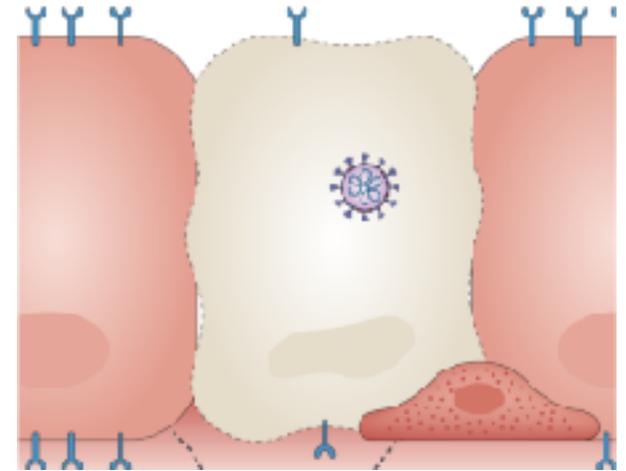
Patógenos

Protozoa, Bacteria,  
Viruses, Fungi, Worms etc



Não próprio  
(*Non self*)

Microbiota  
Comida

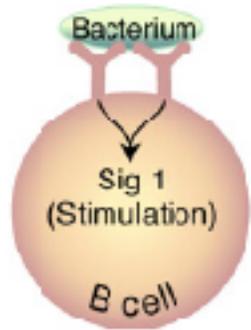


Próprio (*Self*)  
alterado

Celula infectada,  
tumoral, alterada

# Reconhecimento no S.I. inato

## Self-non-self model

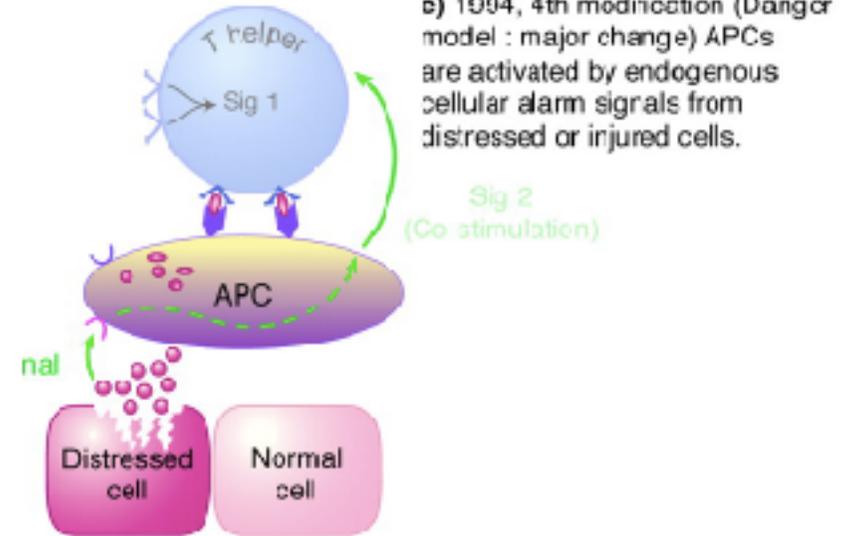


a) 1959, original SNS model said that lymphocytes are activated by recognition of foreign things.

+ *F. M. Burnet. seleção clonal*  
*Deleção clones autoreativos*

Resposta imune acontece quando o S.I. encontra “algo de fora”

## Danger model



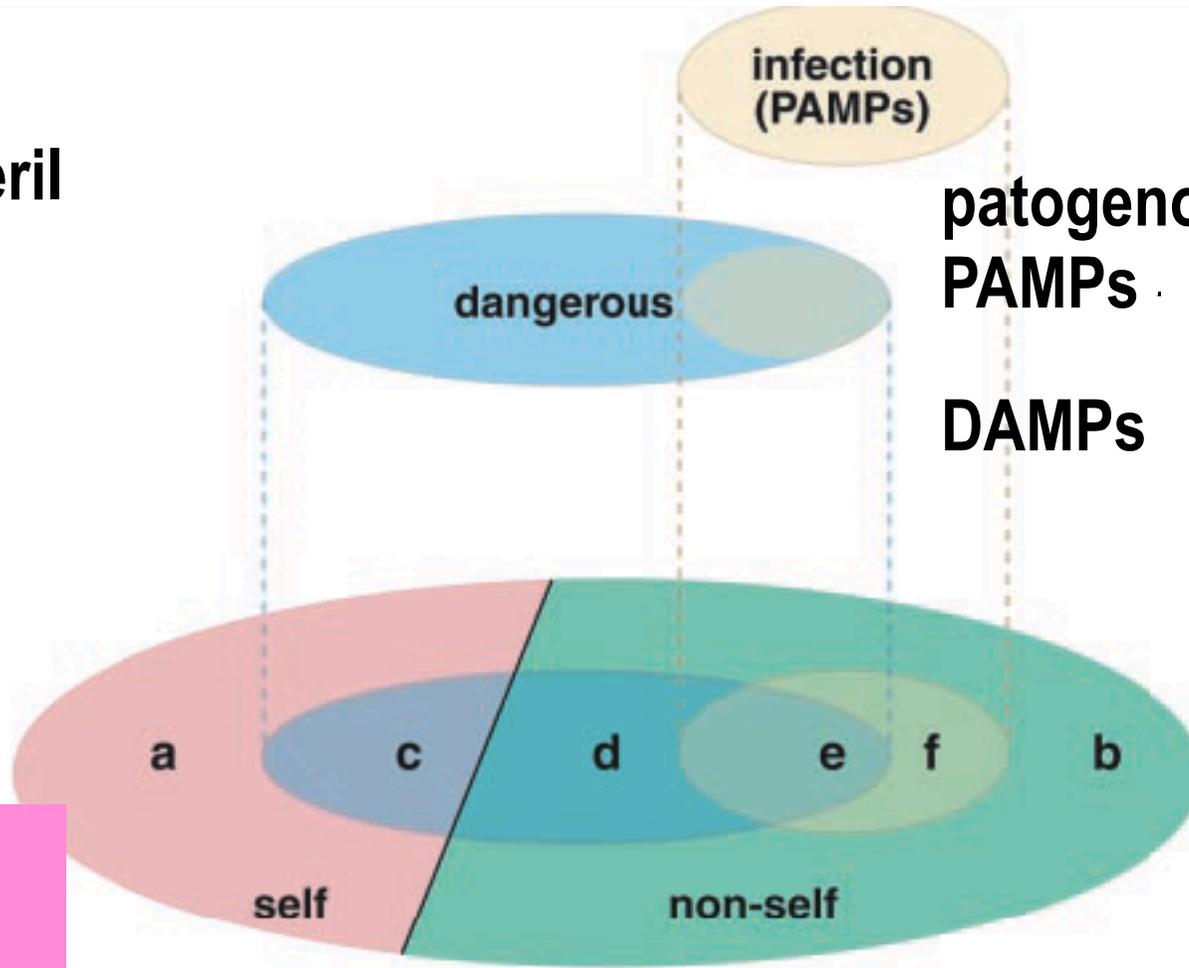
e) 1994, 4th modification (Danger model : major change) APCs are activated by endogenous cellular alarm signals from distressed or injured cells.

Resposta imune acontece quando o S.I. encontra um “perigo” (alarme) independentemente se “de fora” o “de dentro” (a resposta depende do tecido)

# Reconhecimento no S.I. inato

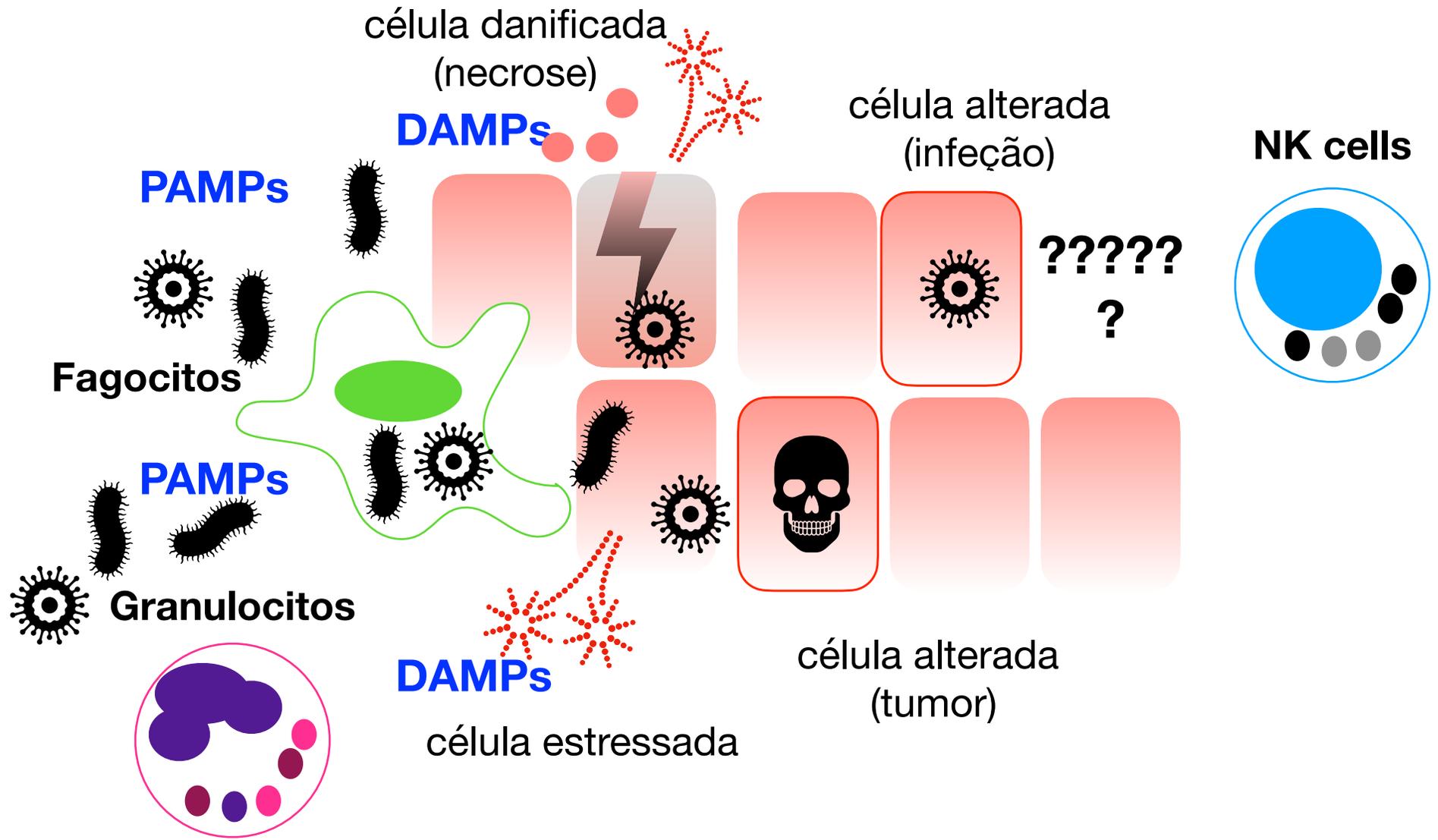
dano esteril  
DAMPs

patogeno  
PAMPs  
DAMPs



Células  
próprias  
alteradas

# Reconhecimento no S.I. inato



# Reconhecimento no S.I. inato

*Como o sistema imune reconhece?*

**PADRÕES MOLECULARES  
(PAMPs, DAMPs)**



**Receptores de Padrões (PRRs)**



Neutrophil



Basophil



Eosinophil



Mast cell

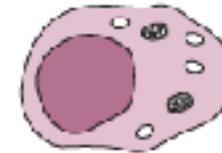


*~ 40 genes para reconhecer um limitado numero de padrões  
"mais prevalentes e conservados"*

**Células próprias  
"ALTERADAS"**



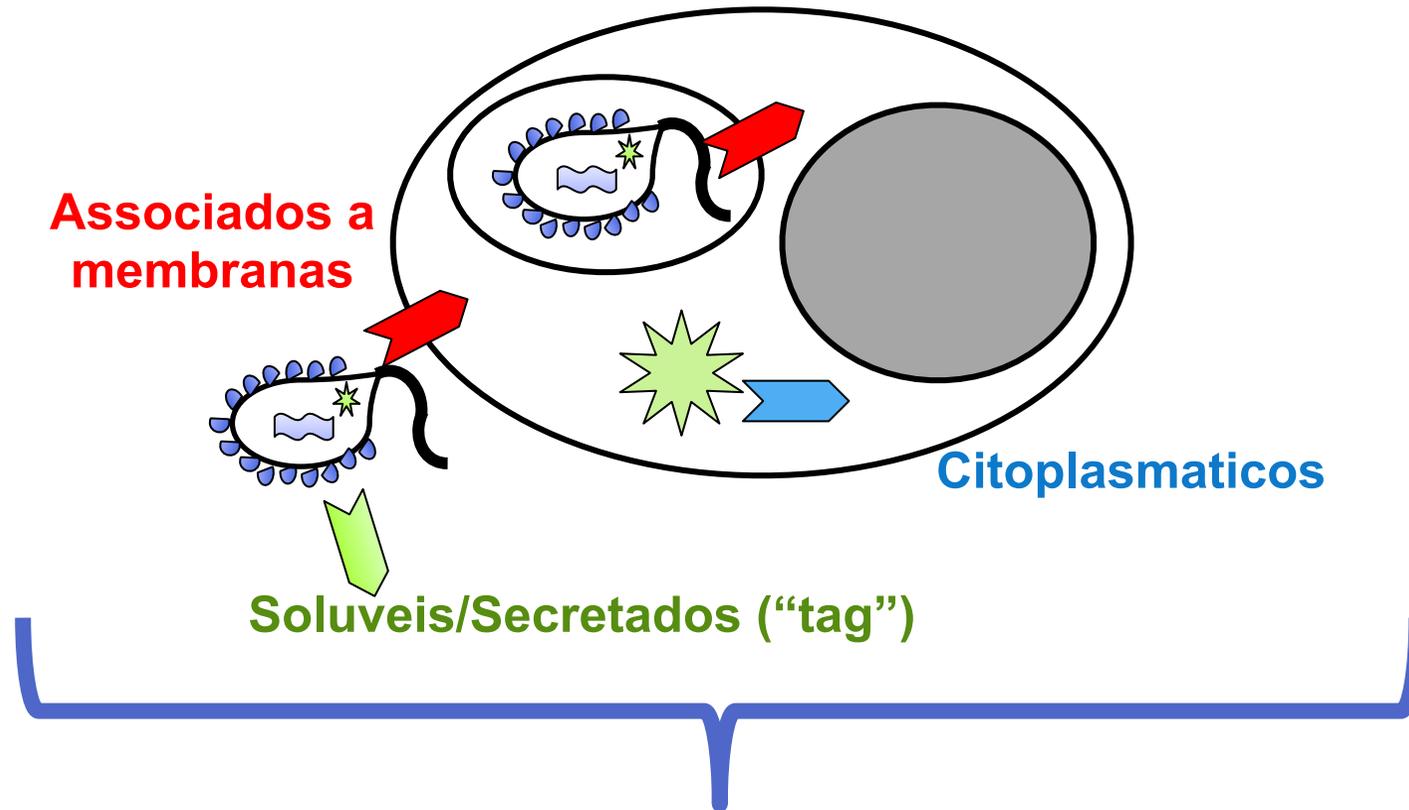
**Receptores  
das células NK**



Natural killer cell

*~ 30 genes para reconhecer ligandos próprios*

# Reconhecimento de Padrões & PRRs



## Ativação do sistema imune inato

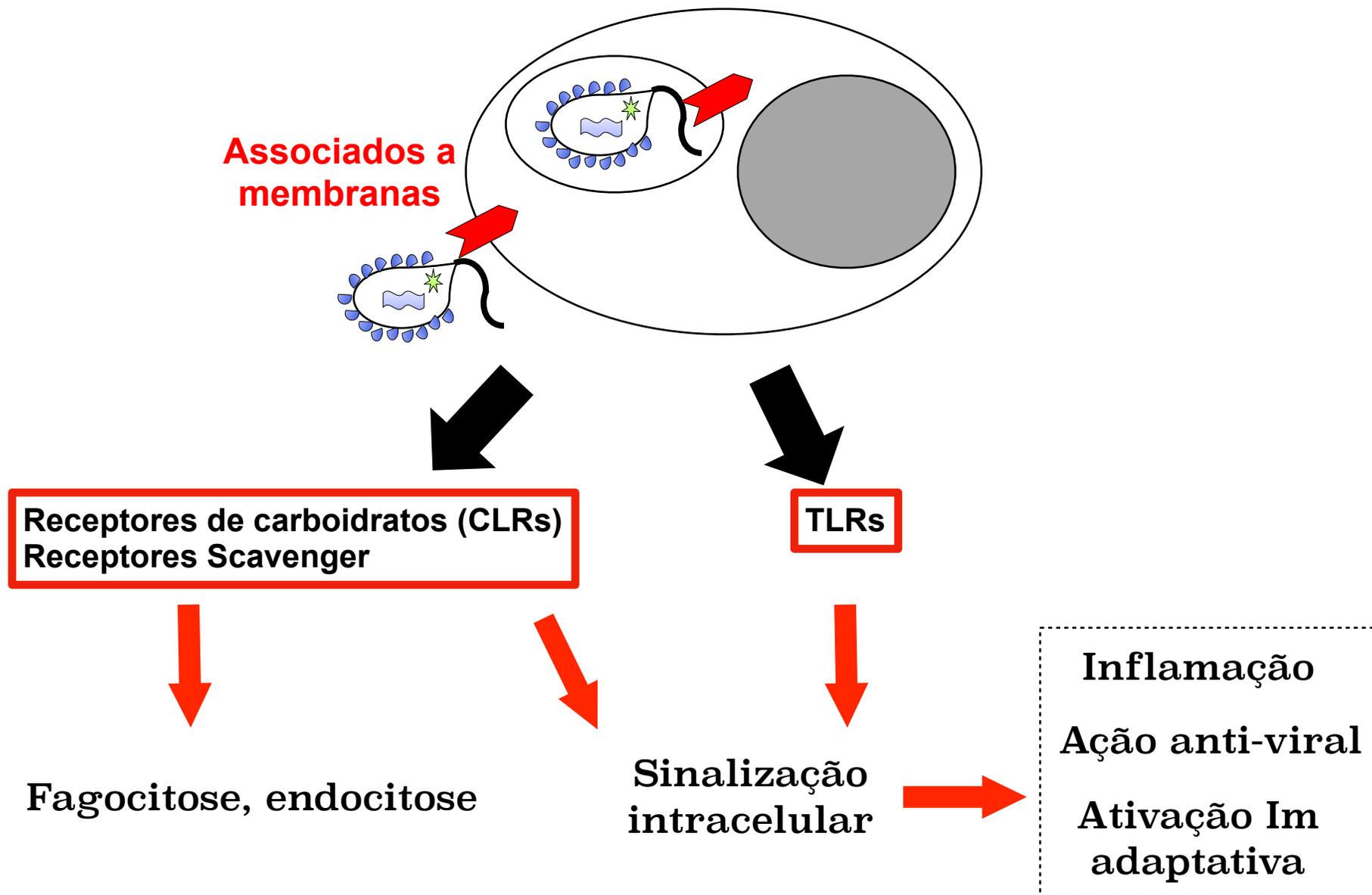
Inflamação

Resposta anti-viral intrínseca (IFN-I)

Ação efetora célula-específica

(Fagocitose, Desgranulação, Citotoxicidade)

# PRRs associados a membrana



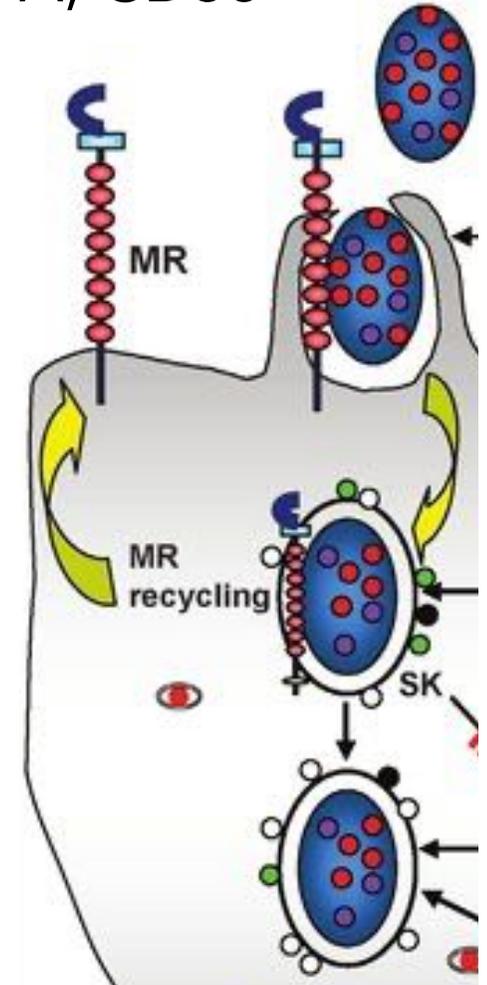
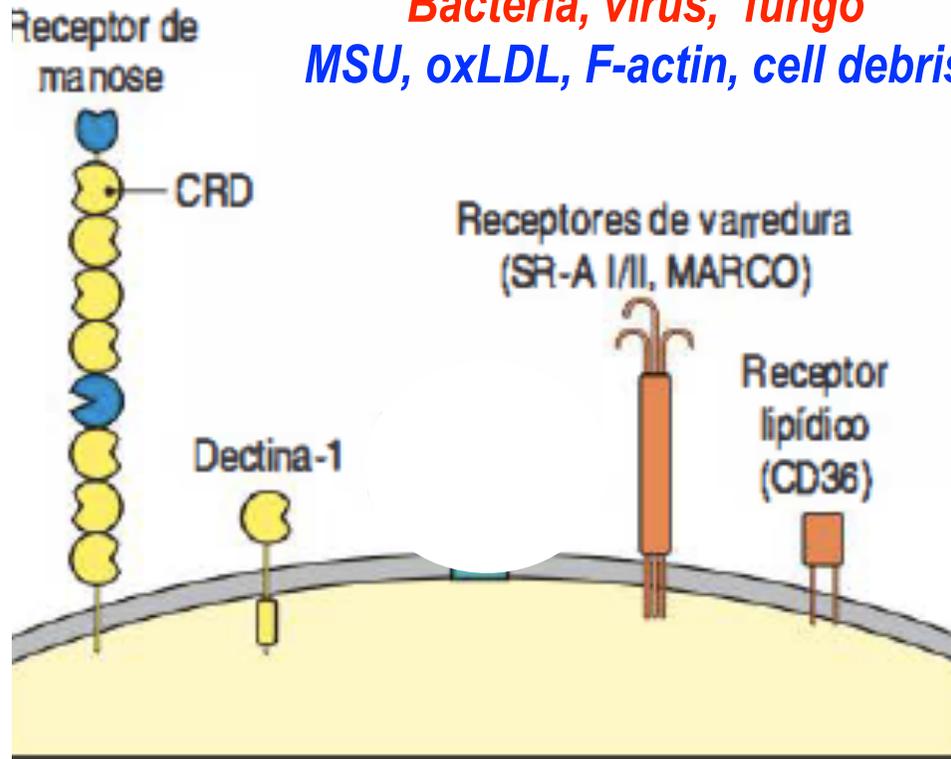
# PRRs que medeiam a fagocitose

Receptores de carboidratos/CLRs: MR, Dectin-1

Receptores de varredura (Scavenger): SR-A, CD36

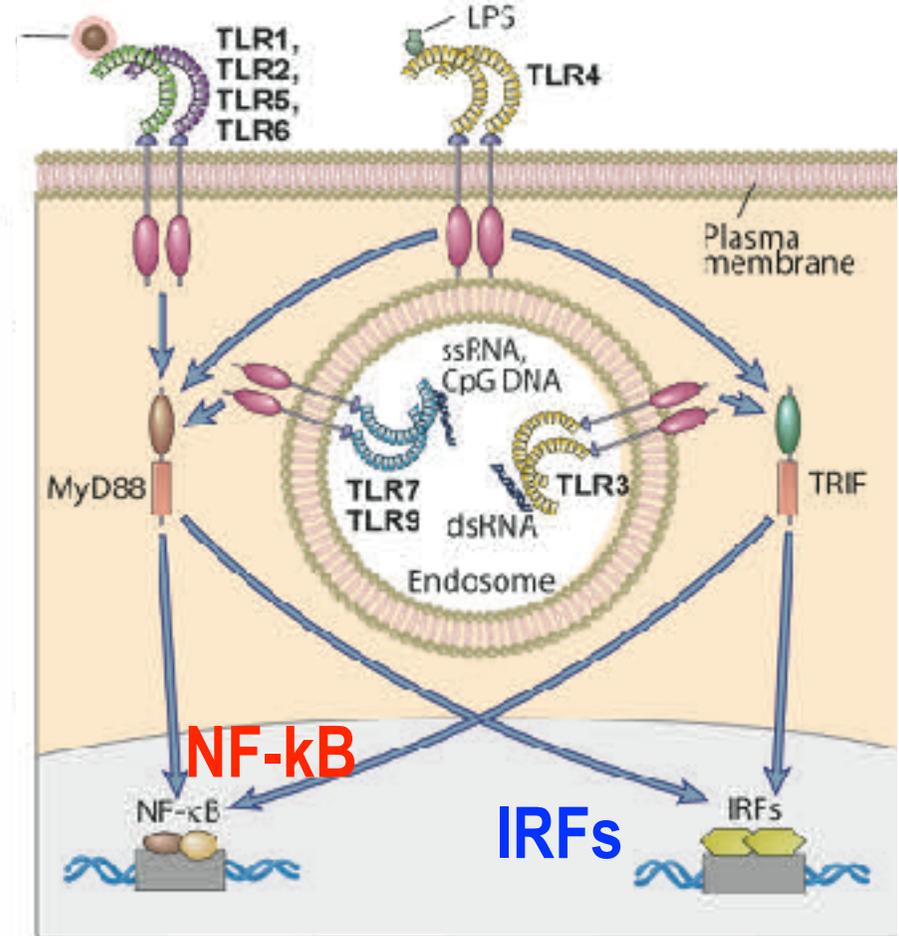
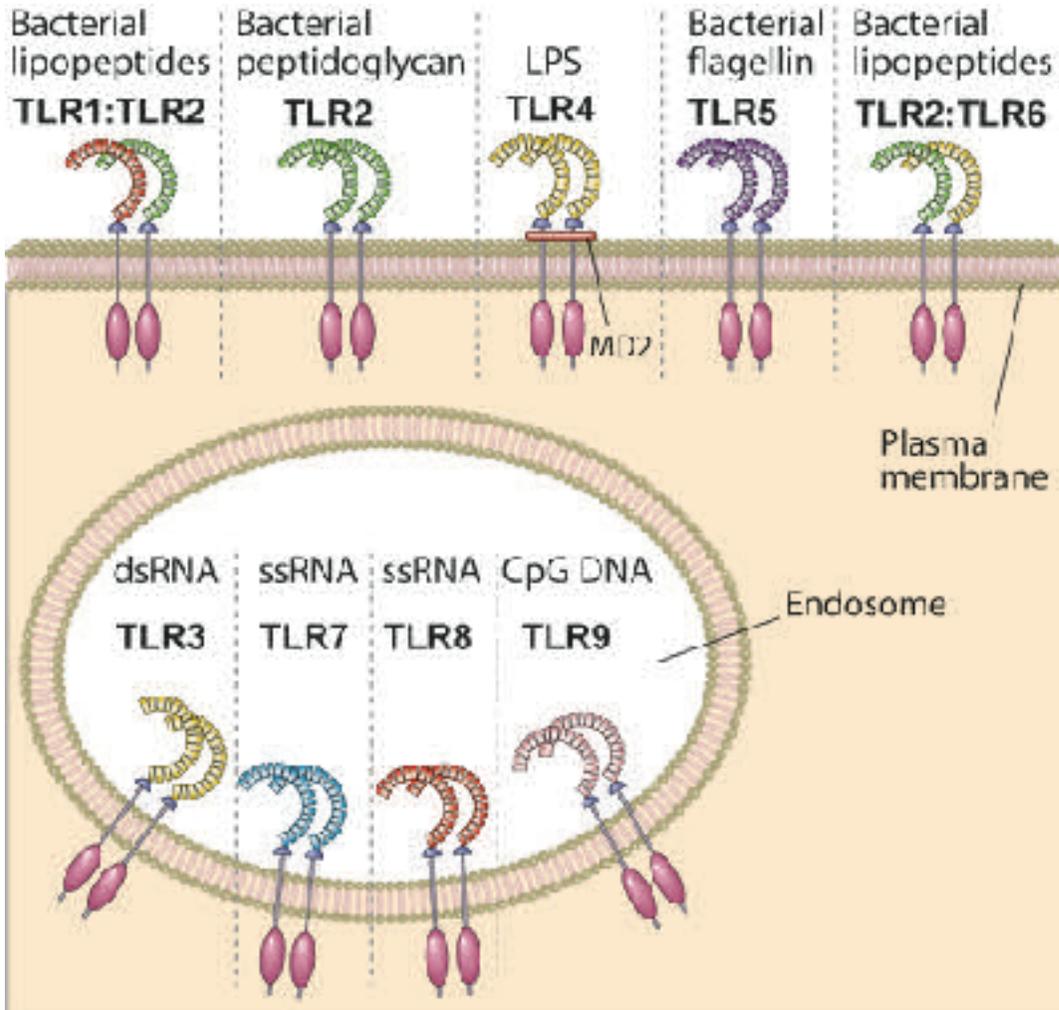
*Bacteria, virus, fungo*

*MSU, oxLDL, F-actin, cell debris*



# PRRs de sinalização

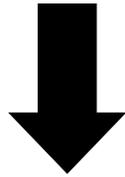
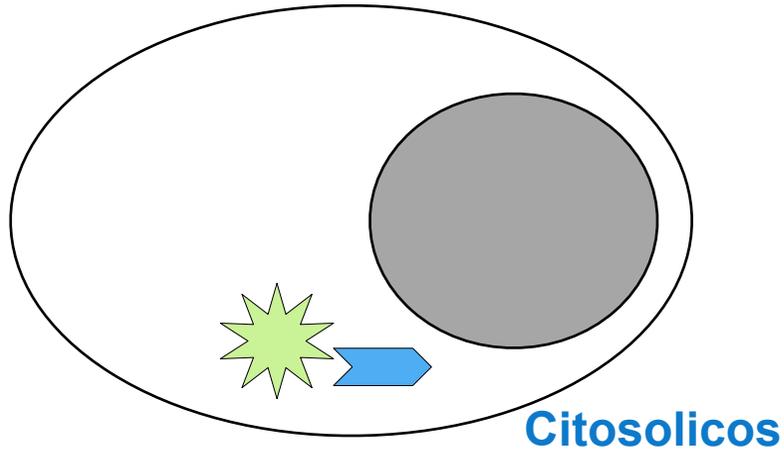
Receptores semelhantes ao Toll (TLRs)



*citocinas (TNF, IL-6), quimiocinas  
moléculas antimicrobianas*

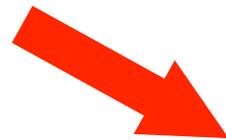
**IFN-I**

# PRRs no citosol



## RECEPTORES DE SINALIZACAO

NACHT and LRRs containing receptors (NLRs)  
PYD and HIN containing receptors (PYHIN)  
RIG-like receptors (RLRs)



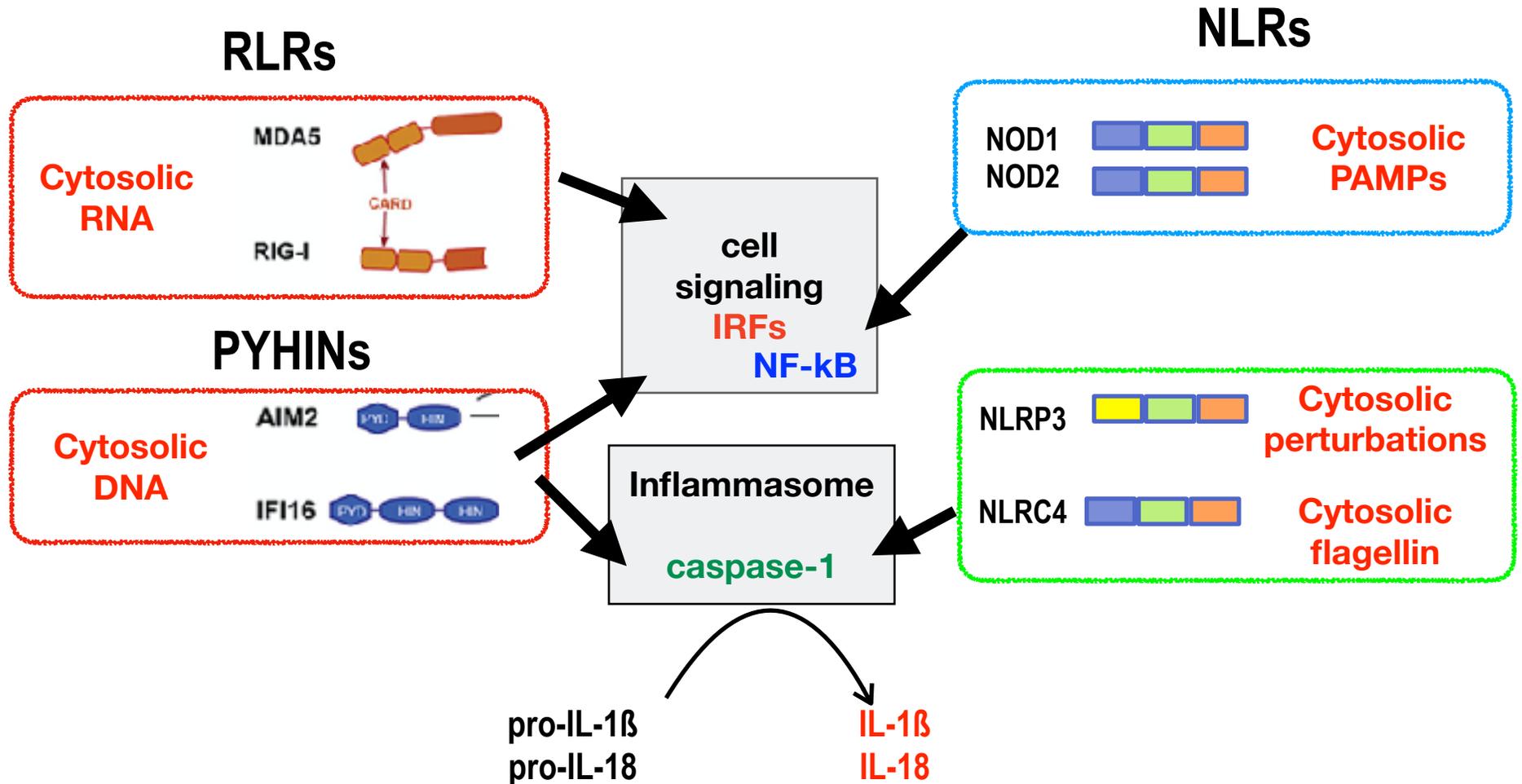
Sinalização  
intracelular



Inflamação  
Ação anti-viral  
Ativação Im  
adaptativa

# PRRs no citosol

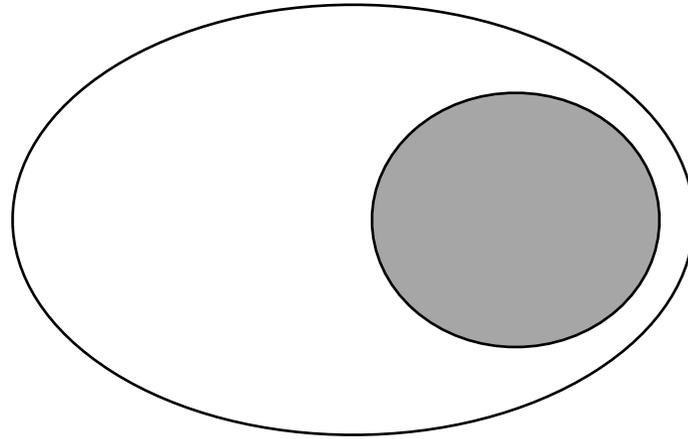
3 familias genicas



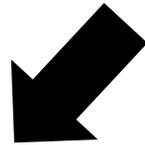


# PRRs solúveis (PRMs)

*Moléculas de reconhecimento de padrões*



Solúveis/Secretados ("tag")



**ATIVACAO S. COMPLEMENTO**



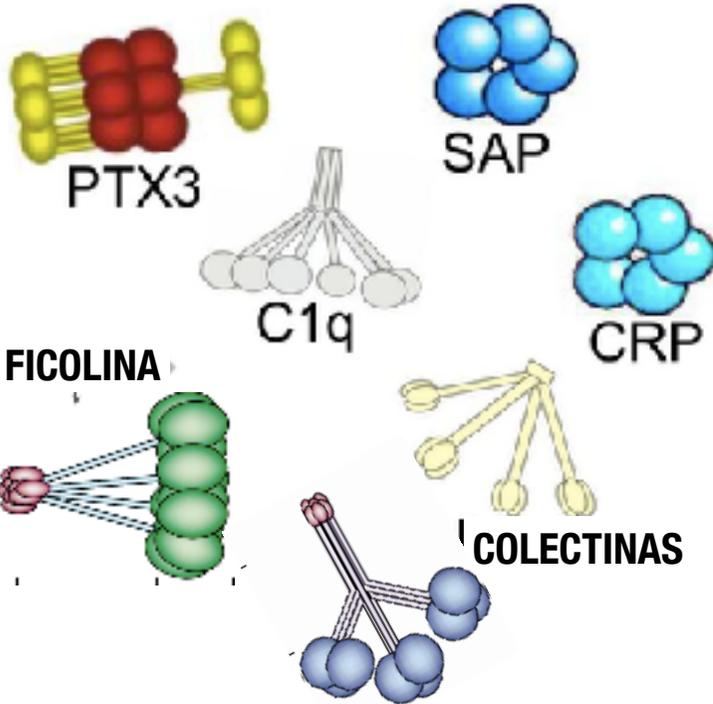
**OUTRAS FUNÇÕES**

- neutralização
- aglutinação
- opsonização

# PRRs solúveis (PRMs)

Reconhecimento  
de patógeno/célula danificada  
(circulante/tecidual)

## PENTRAXINAS

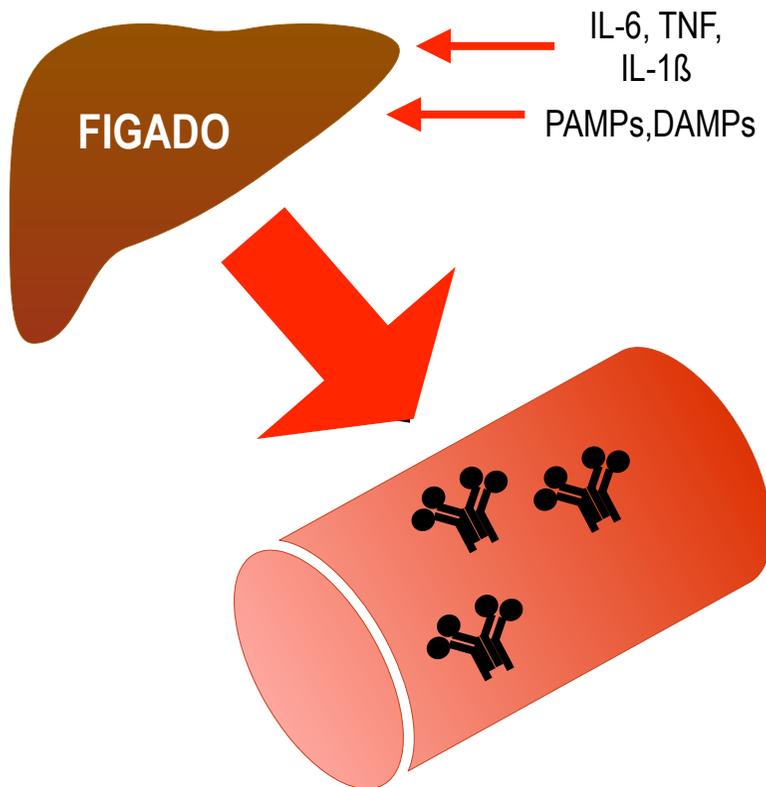


MBL, SP-A, SP-D

PRMs	Locus	PAMP/DAMP
<b>Pentraxinas</b> Short: SAP, CRP Long: PTX3	Plasma	Carboidratos, Fibras amiloide Material nuclear Proteínas da ME
<b>Colectinas</b> (MBL, SP-A/D)	Plasma (MBL) Alveolo (SPs)	Carboidratos (Man) Material nuclear
<b>Ficolinas</b> (Ficolina)	Plasma	Carboidratos (GlcNAc, SA)
<b>Complemento</b> (C1q, C3)	Plasma	Superfície microbiana

# PRRs solúveis (PRMs)

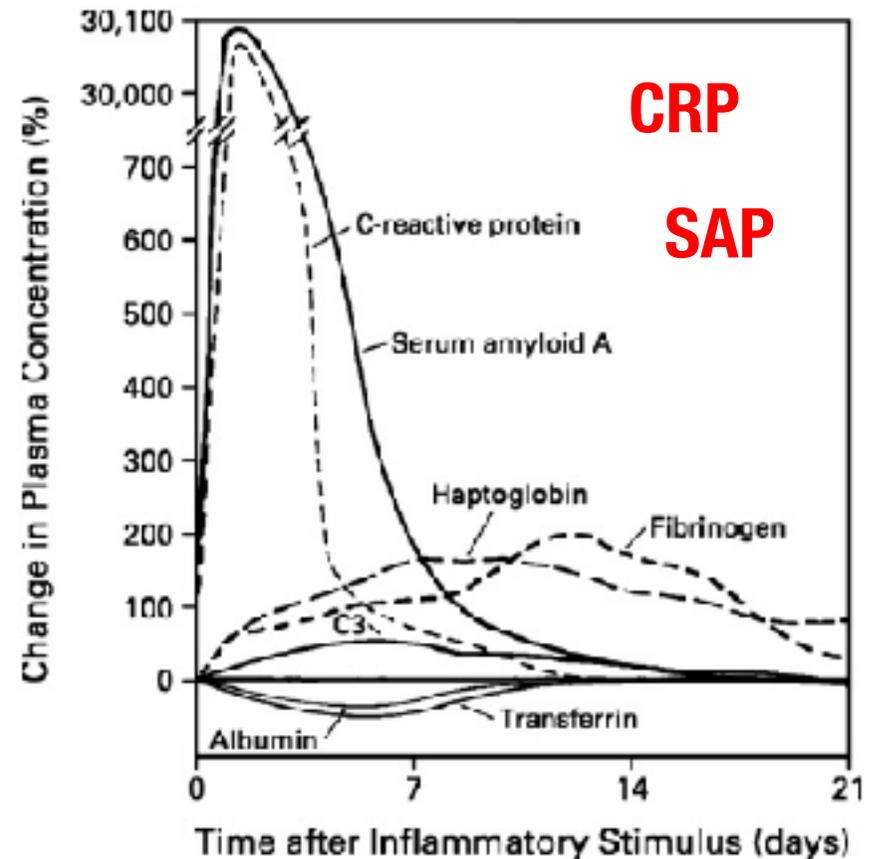
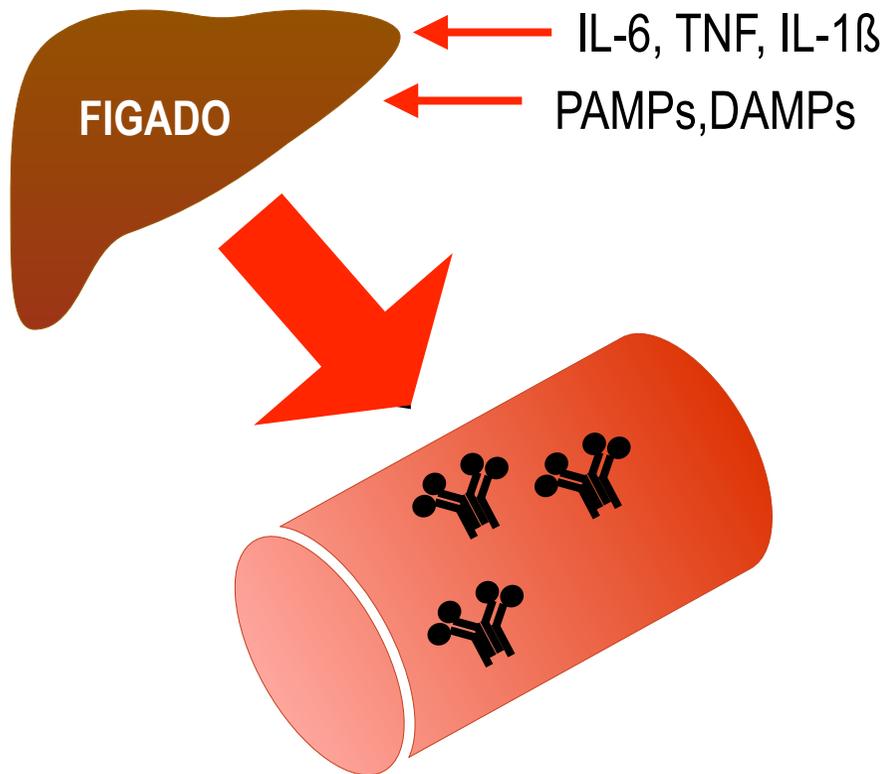
Produção constitutiva  
Níveis aumentados durante  
infecção/inflamação



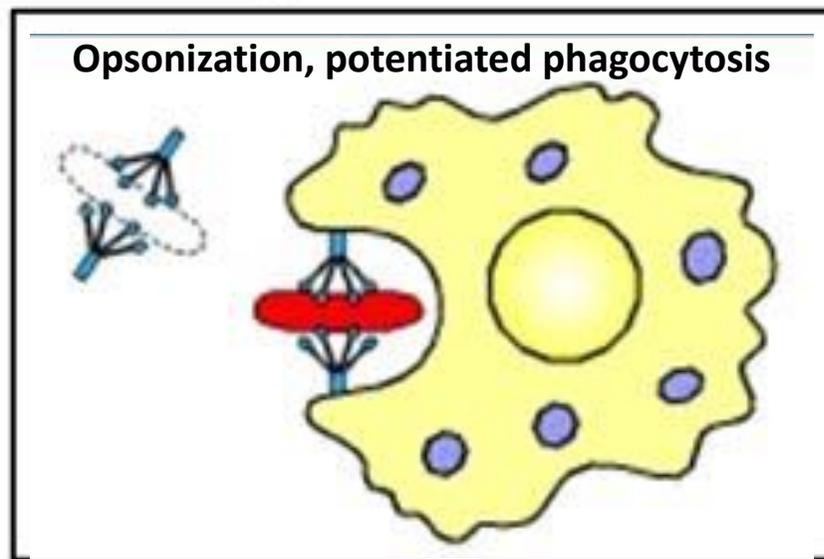
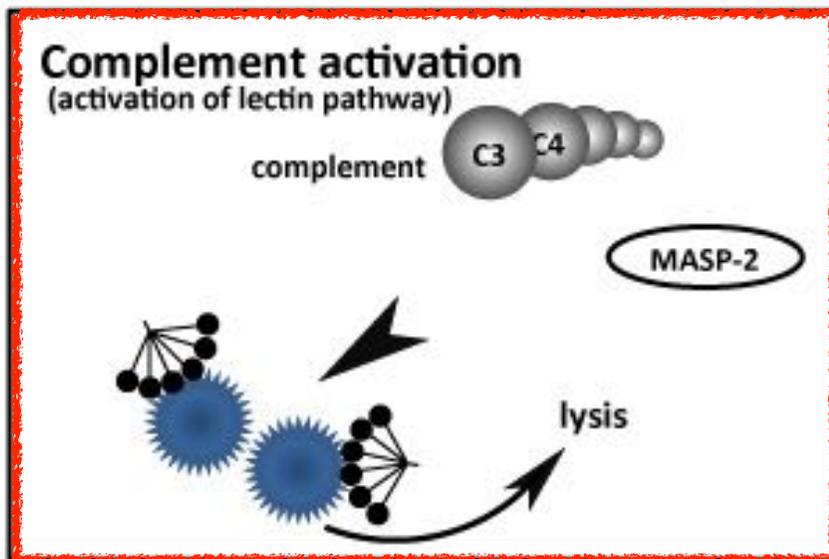
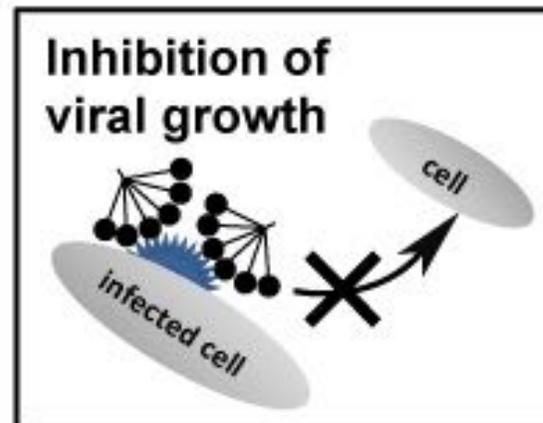
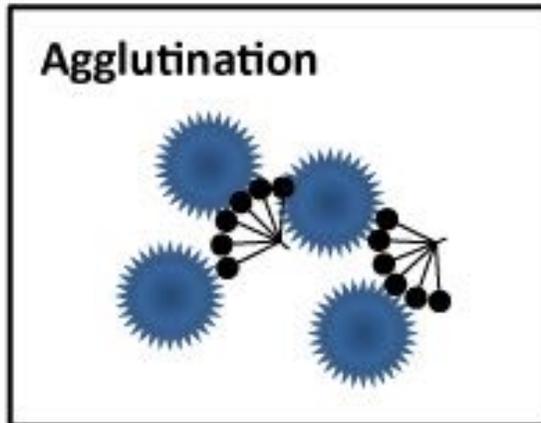
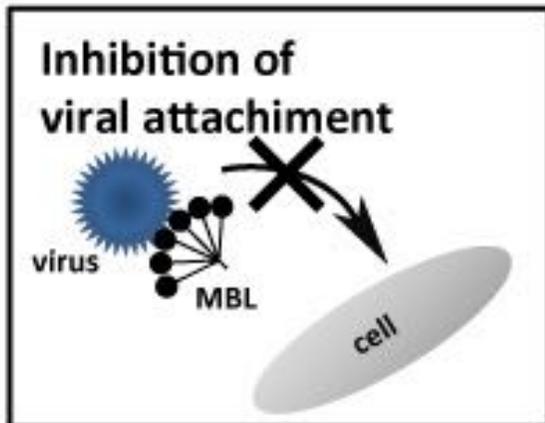
PRMs	Produção	Origem
<b>Pentraxinas</b> Short: SAP, CRP Long: PTX3	<b>Infecção/inflamação</b> IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF, ligandos de TLRs	Hepatocitos PMN, M $\phi$ , DC
<b>Colectinas</b> (MBL, SP-A/D)	<b>Constitutiva</b> <b>Infecção/inflamação</b>	Hepatocitos M $\phi$ (?)
<b>Ficolinas</b> (Ficolina)	<b>Constitutiva</b> <b>Infecção/inflamação</b>	Hepatocitos M $\phi$ (?)
<b>Complemento</b> (C1q, C3)	<b>Constitutiva</b> <b>Infecção/inflamação</b>	Hepatocitos PMN, M $\phi$ , DC

# PRRs solúveis (PRMs)

*Algumas pentraxinas são utilizadas como indicadores de inflamação na clínica*



# Ações efetoras dos PRMs

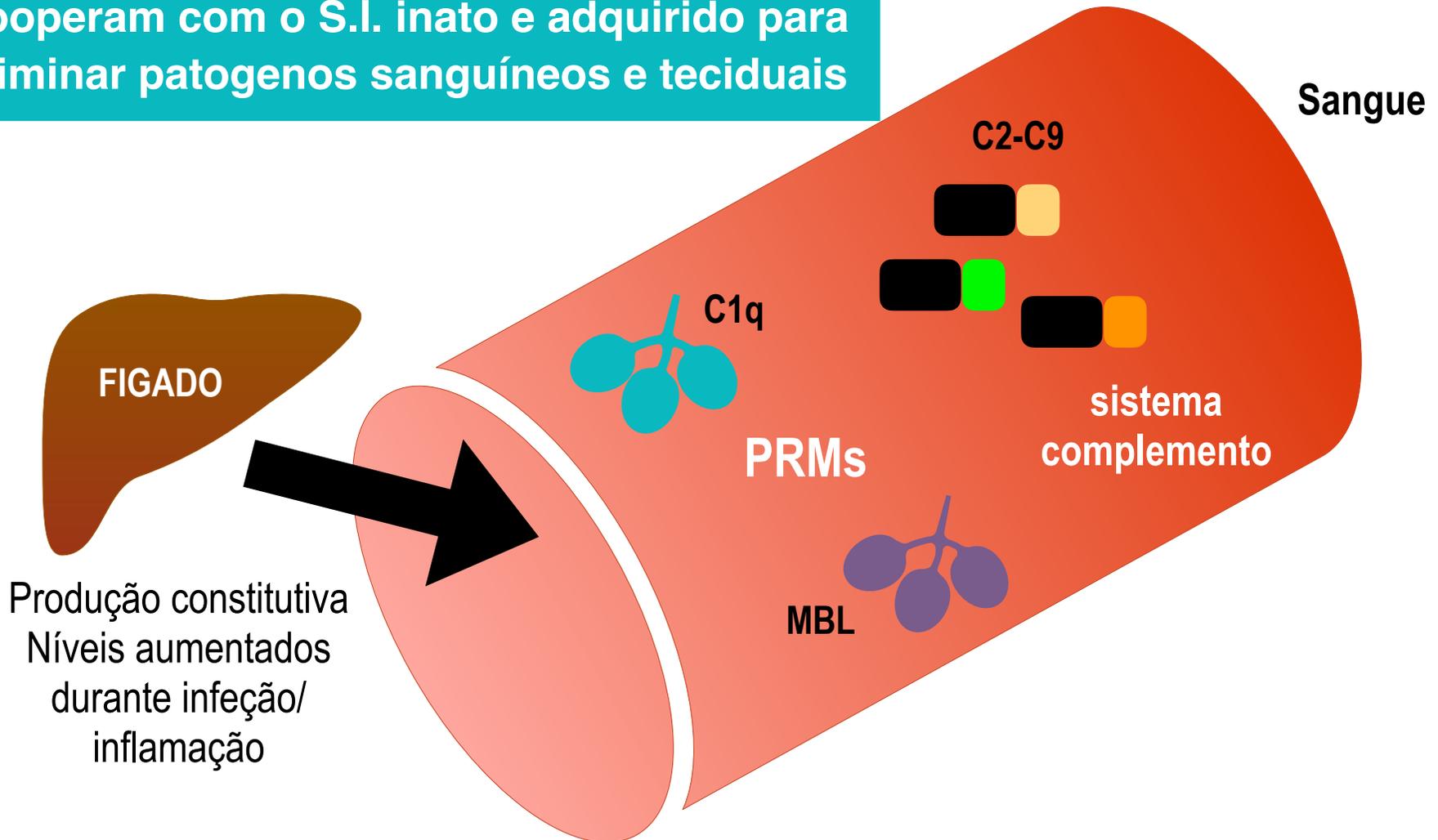


sistema complemento: cascada proteica

potencia a fagocitose  
(Rec para PRMs)

# Sistema Complemento

Conjunto de proteínas (C1-C9) do soro que cooperam com o S.I. inato e adquirido para eliminar patógenos sanguíneos e teciduais



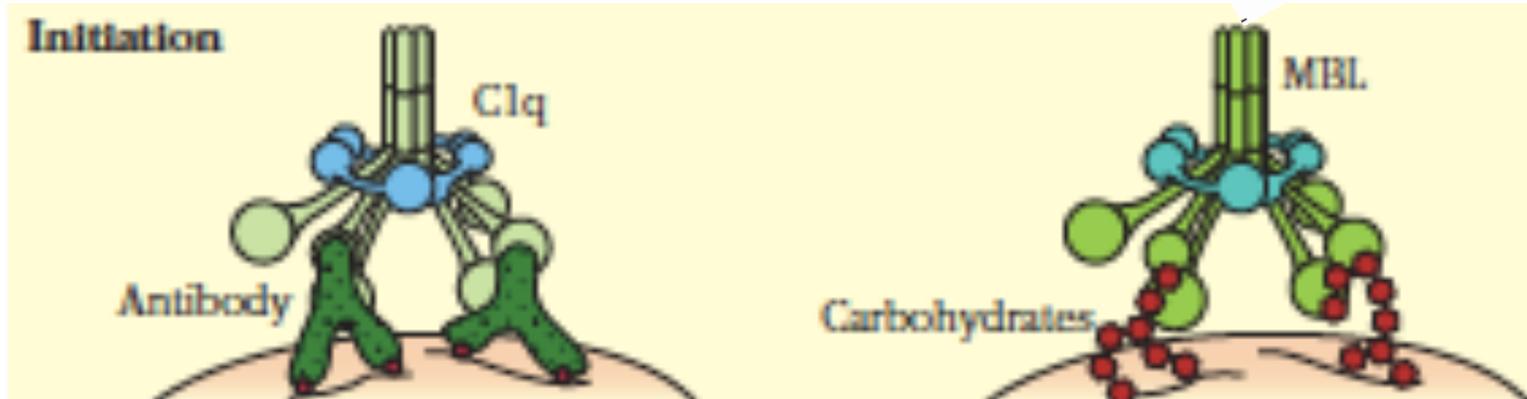
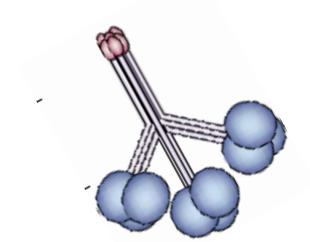
# Sistema Complemento

Alguns PRMs estão envolvidos na ativação do Sistema Complemento

C1q



MBL



**Via clássica**

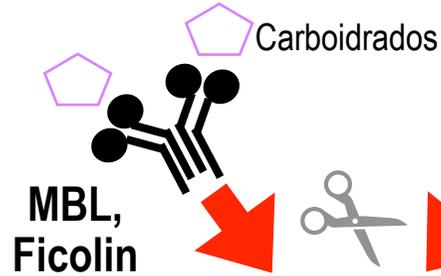
Complexos Ag-AC  
/C1q

**Via lectínica**

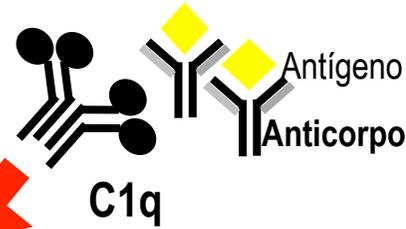
PAMPs ou DAMPs  
/Lectinas

# Sistema Complemento

## Via lectínica



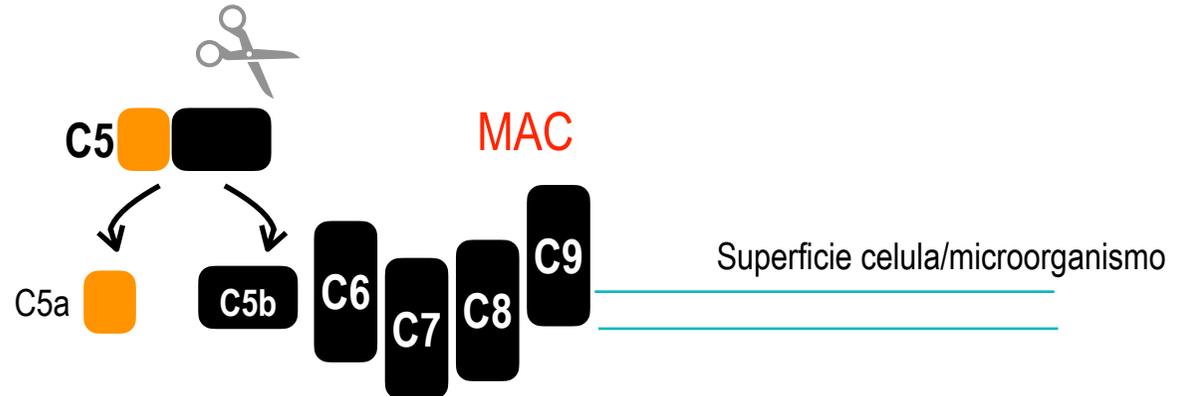
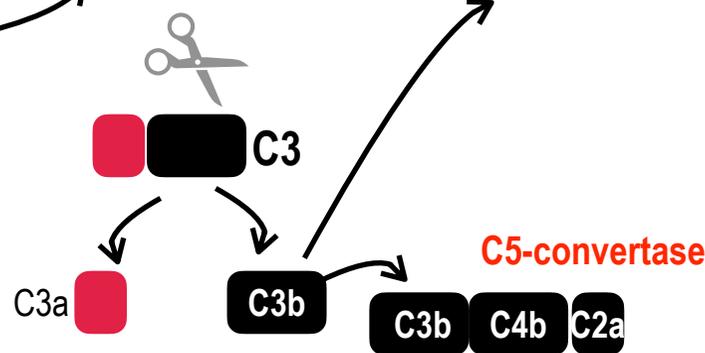
## Via clássica



## CASCADA

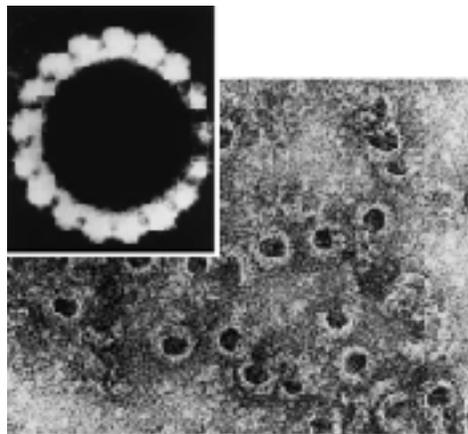
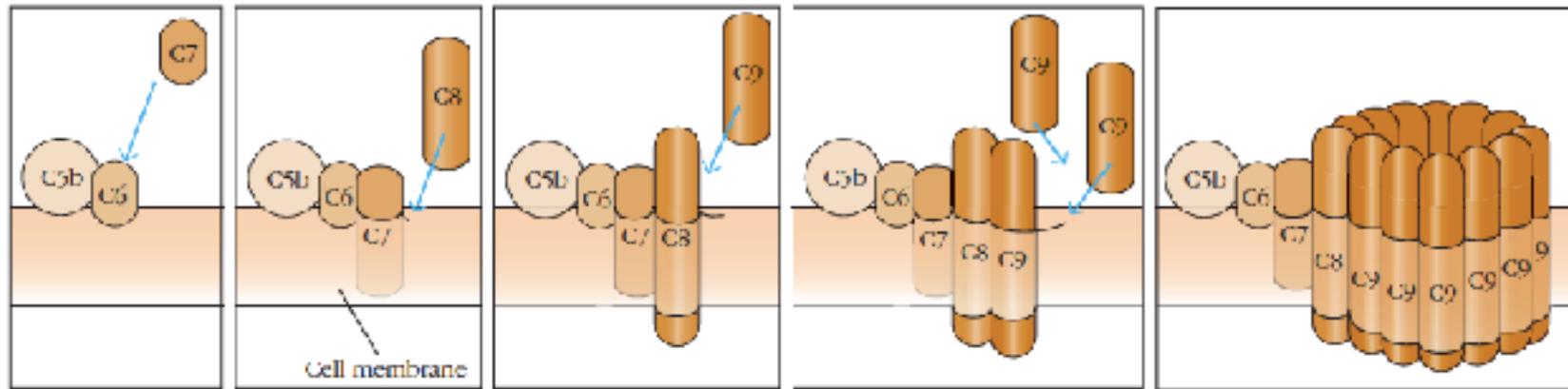
## Via alternativa

Hidrólise espontânea do C3  
(C3 convertase solúvel, vida curta)



# Resultados da ativação do S.C. (1)

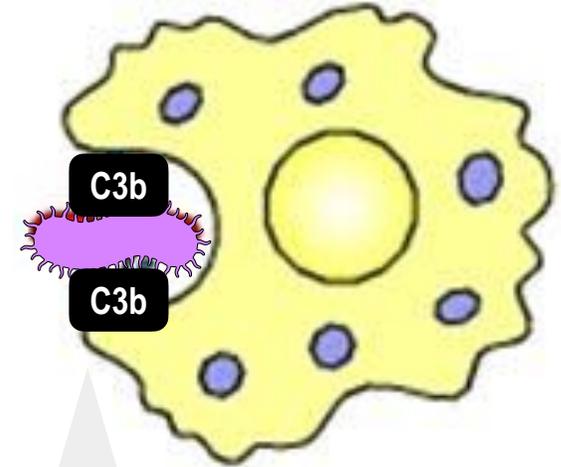
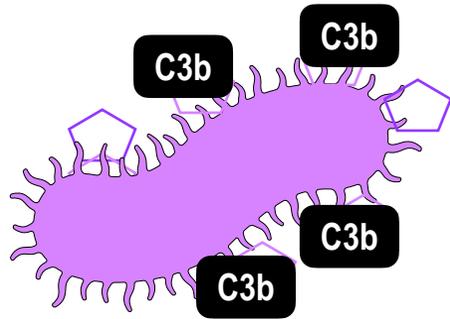
## FORMAÇÃO DO MAC/PORO



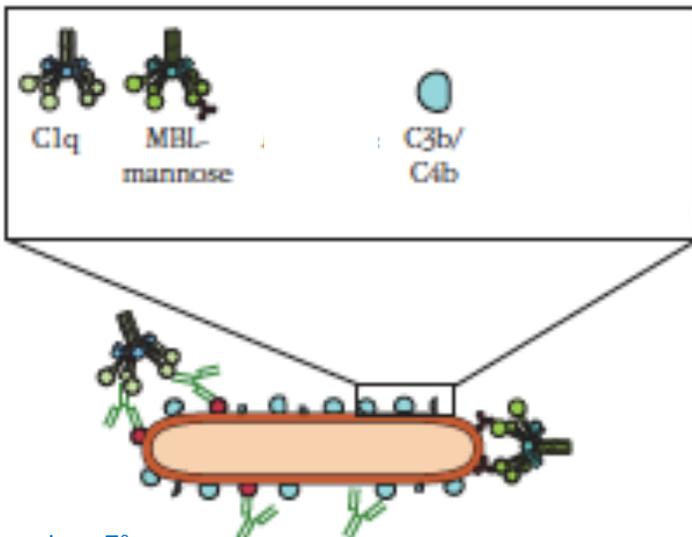
→ **LISE CELULA/MICROORGANISMO**

# Resultados da ativação do S.C. (2)

**OPSONIZAÇÃO = AUXILIO DA FAGOCITOSE**



**Fagocitose aumentada**



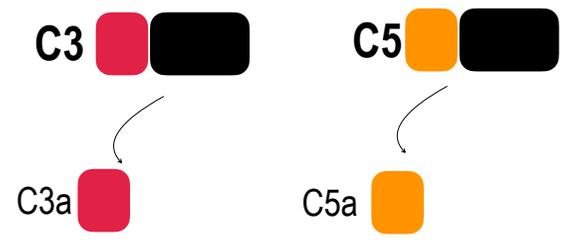
**Receptor para C3b**



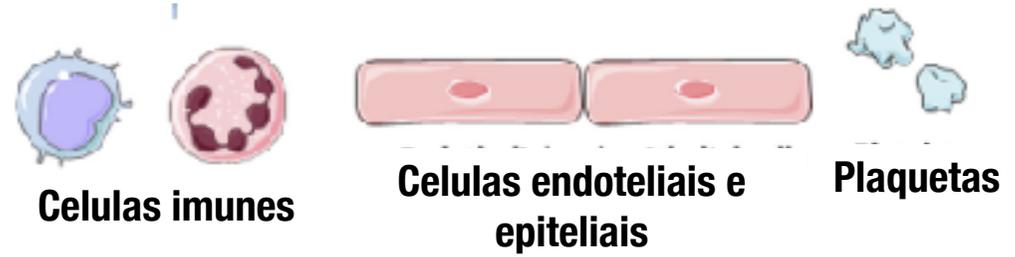
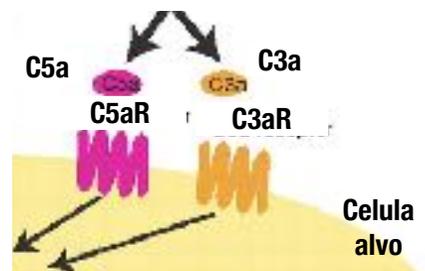
# Resultados da ativação do S.C. (3)

## PROMOÇÃO DA INFLAMAÇÃO

→ ATIVAÇÃO CÉLULAS ALVO  
→ QUIMIOTAXIA LEUCÓCITOS



mediadores inflamatórios  
(anafilotoxinas)



 Macrophage	→	Chemotaxis Cytokine production Phagocytosis
 Neutrophil	→	Chemotaxis Oxidative burst Phagocytosis Degranulation
 Basophil	→	Degranulation
 Eosinophil	→	Degranulation Chemotaxis
 Mast cell	→	Degranulation Chemotaxis

# Reconhecimento no S.I. inato

*Como o sistema imune reconhece?*

**PADRÕES MOLECULARES  
(PAMPs, DAMPs)**



**Receptores de Padrões (PRRs)**



Neutrophil



Basophil



Eosinophil

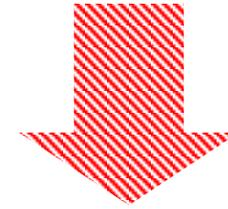


Mac cel

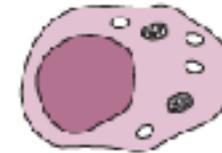


*~ 40 genes para reconhecer um limitado numero de padrões  
"mais prevalentes e conservados"*

**Células próprias  
"ALTERADAS"**



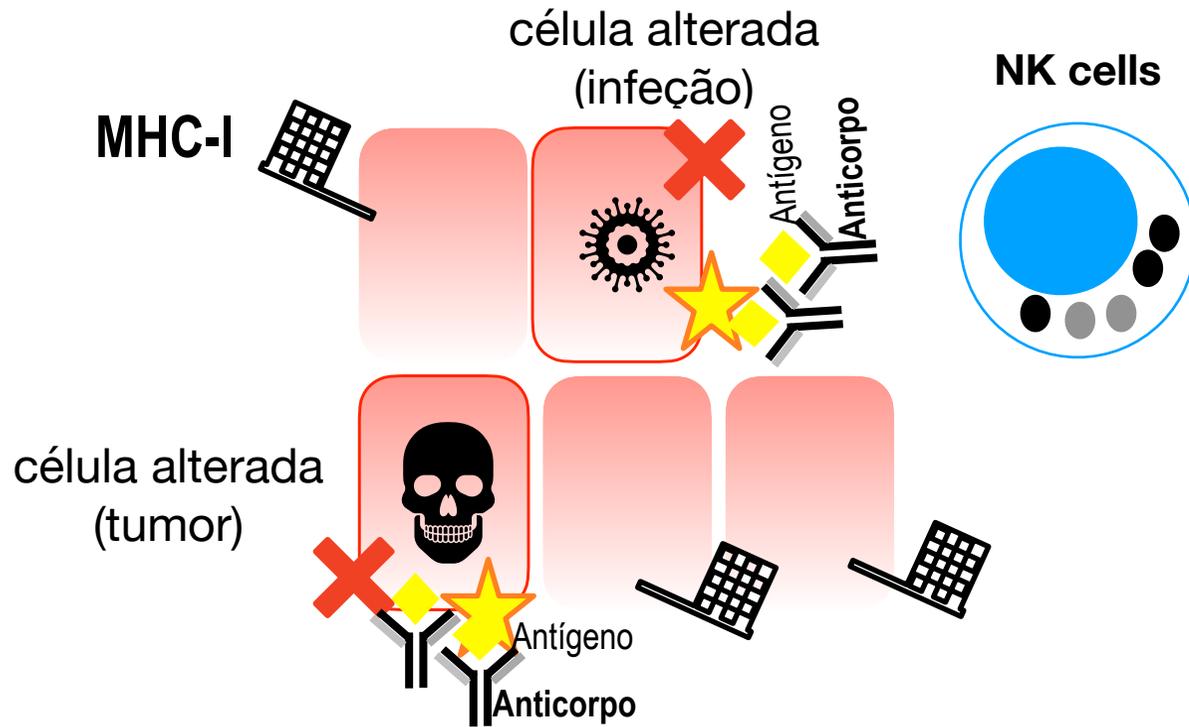
**Receptores  
das células NK**



Natural killer cell

*~ 30 genes para reconhecer ligandos próprios*

# Reconhecimento por células NK



## Sinais de alteração nas células “self”

- ausência de proteínas “self” na superfície celular (“*missing self model*”)
- presença de moléculas expressas na superfície celular em consequência de infecção ou dano ao DNA
- presença de antígenos na superfície celular reconhecidos por anticorpos (Ab)

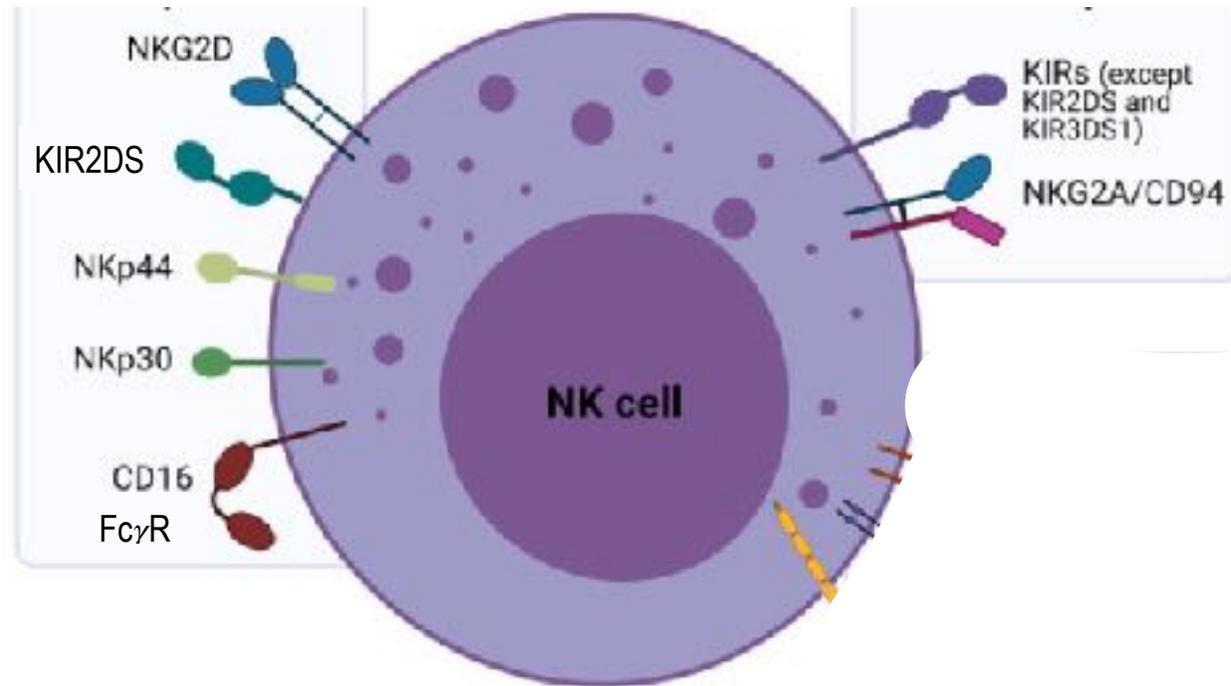
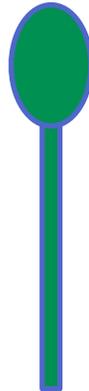
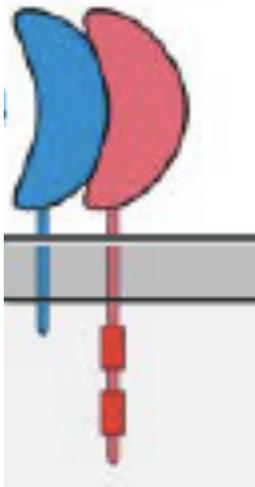
# Reconhecimento por células NK

3 famílias genicas

CLRs  
(NKG..)

IgSF  
(KIRs, Fc $\gamma$ R)

NCRs  
(Nkp..)



# Reconhecimento por células NK

independentemente da estrutura (família)

## Receptores

- **INIBIDORES**

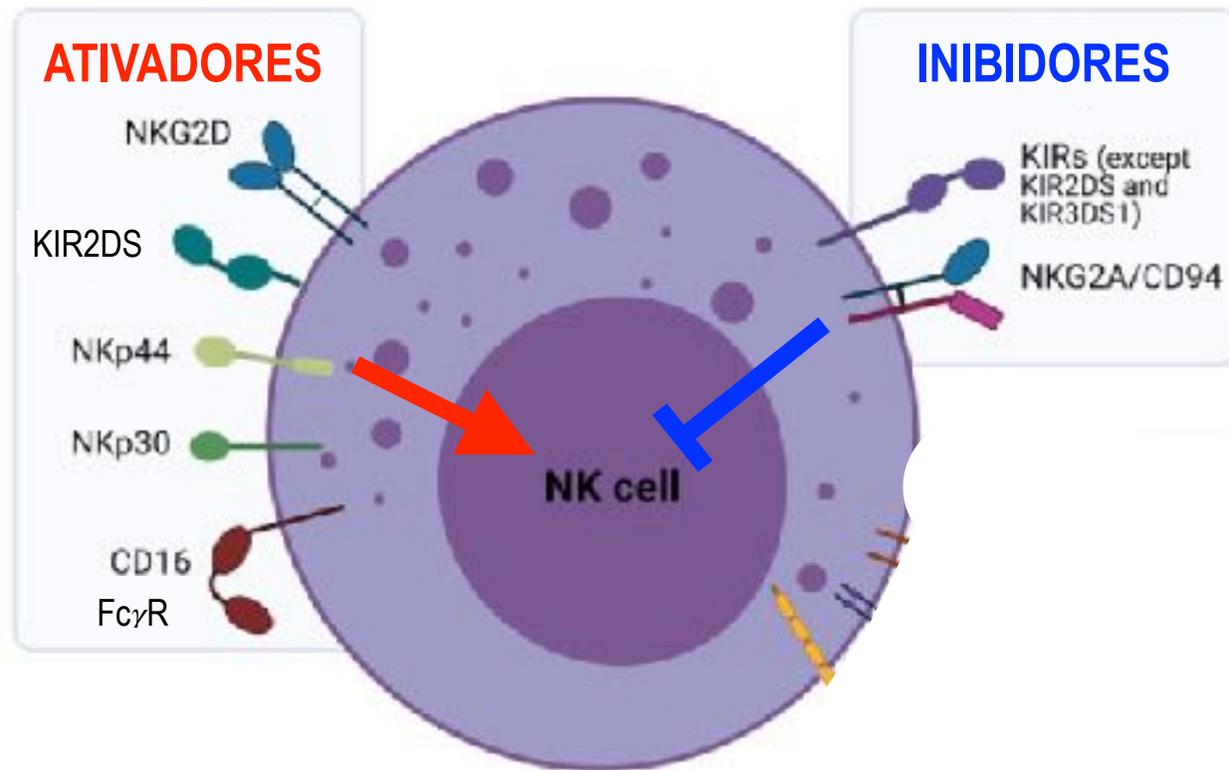
reconhecem ligandos na superfície de células saudáveis

- **ATIVADORES**

reconhecem ligandos na superfície de células danificadas/infectadas

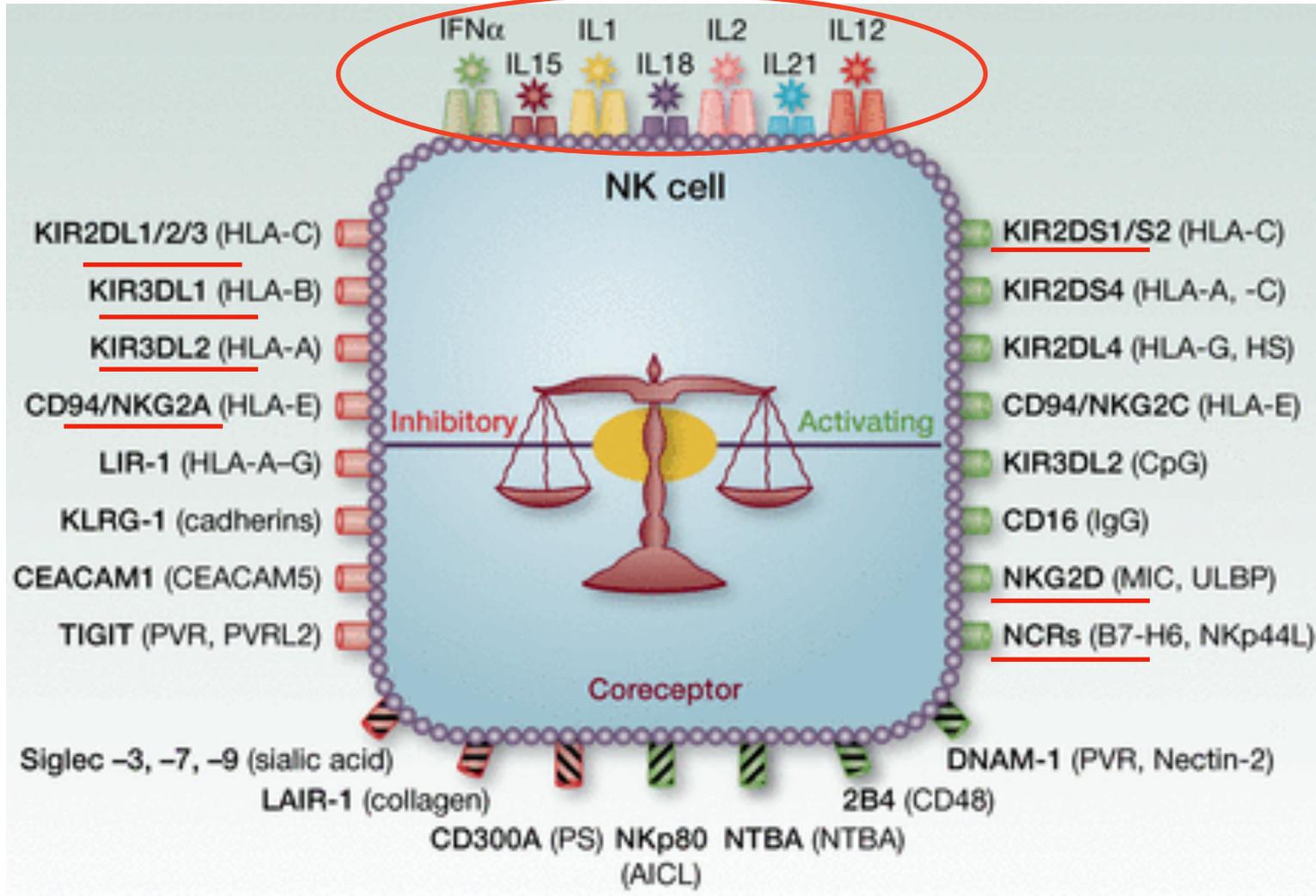
- **FcγR** liga Ab/Ag

(ADCC: Ab-dependent cytotoxicity)



# Ativação de células NK

A ativação do NK depende do ambiente (citocinas)



# Resumindo: Infecção

