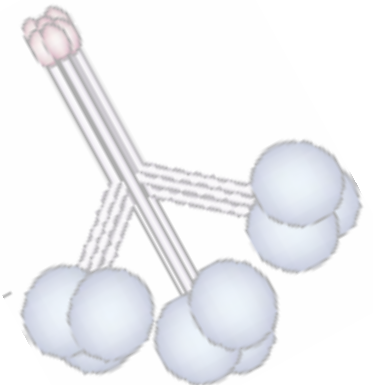


Imunidade inata: receptores celulares e solúveis



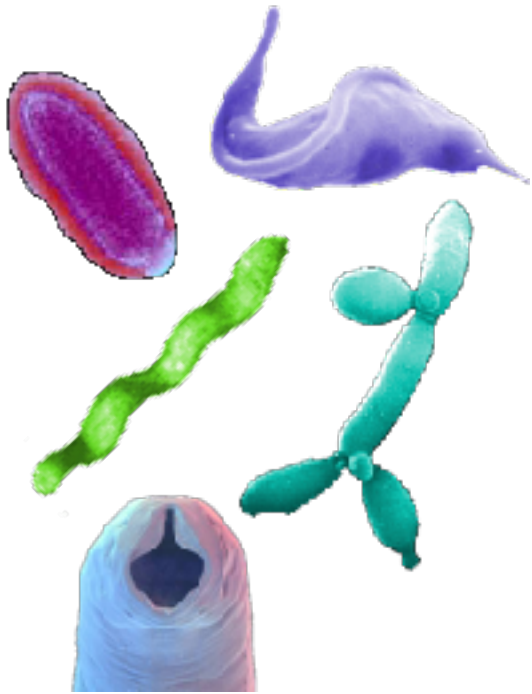
Prof. Dr. Alessandra Pontillo

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*)

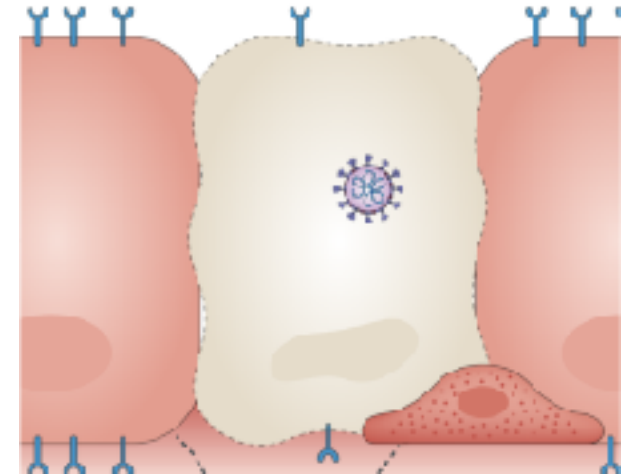
Patógenos

Protozoa, Bacteria,
Viruses, Fungi, Worms etc



Não próprio
(*Non self*)

Microbiota
Comida

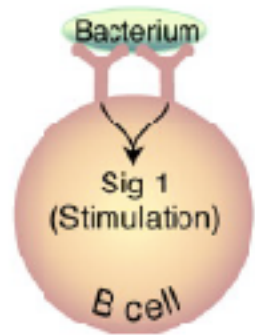


Próprio (*Self*)
alterado

Celula infectada,
tumoral, alterada

Reconhecimento no S.I. inato

Self-non-self model

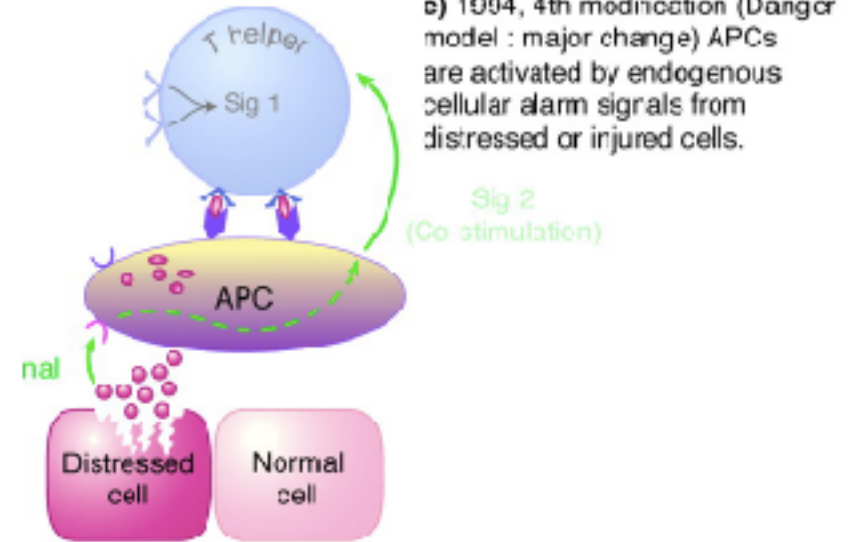


a) 1959, original SNS model said that lymphocytes are activated by recognition of foreign things.

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

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

Danger model



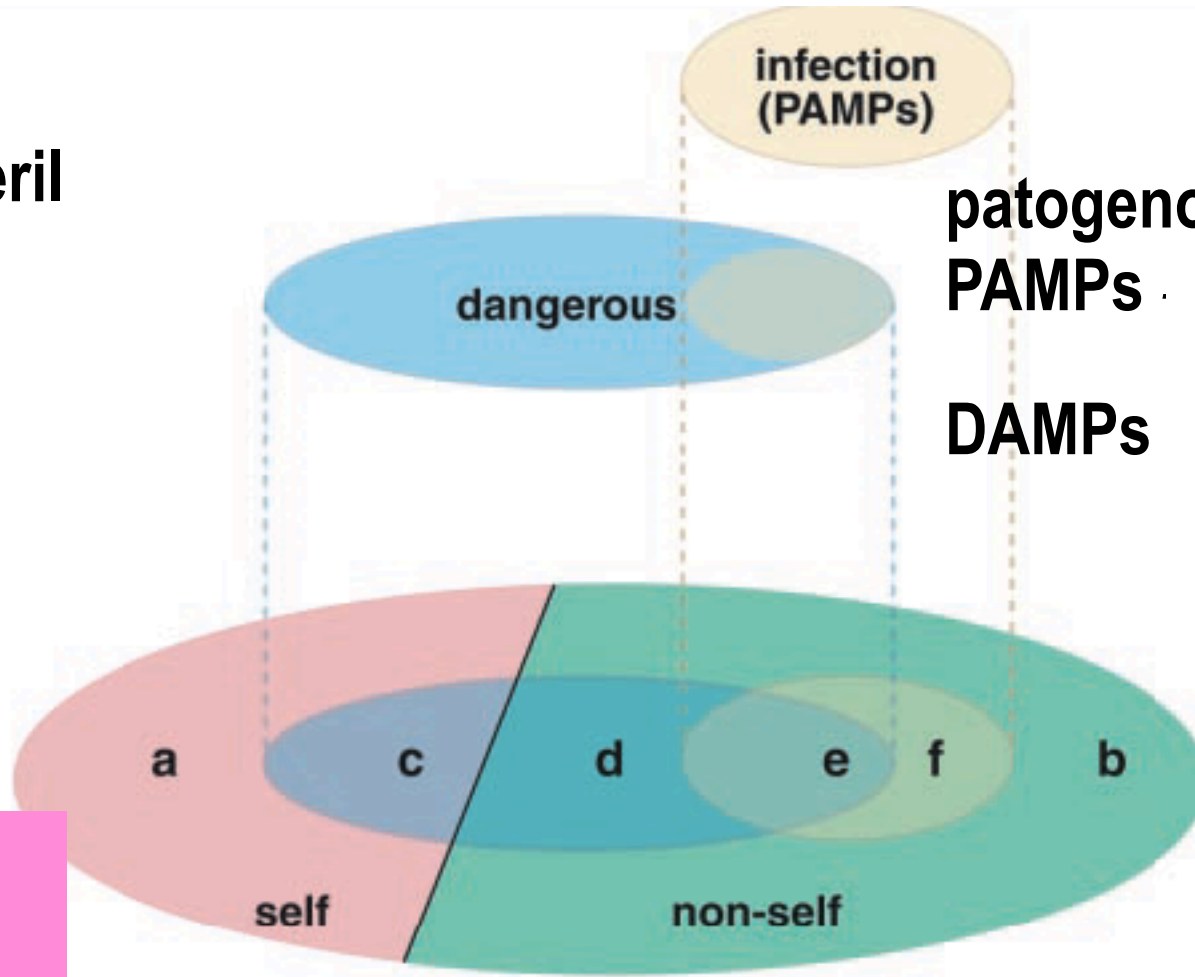
e) 1994, 4th modification (Danger model : major change) APCs are activated by endogenous cellular alarm signals from distressed or injured cells.

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

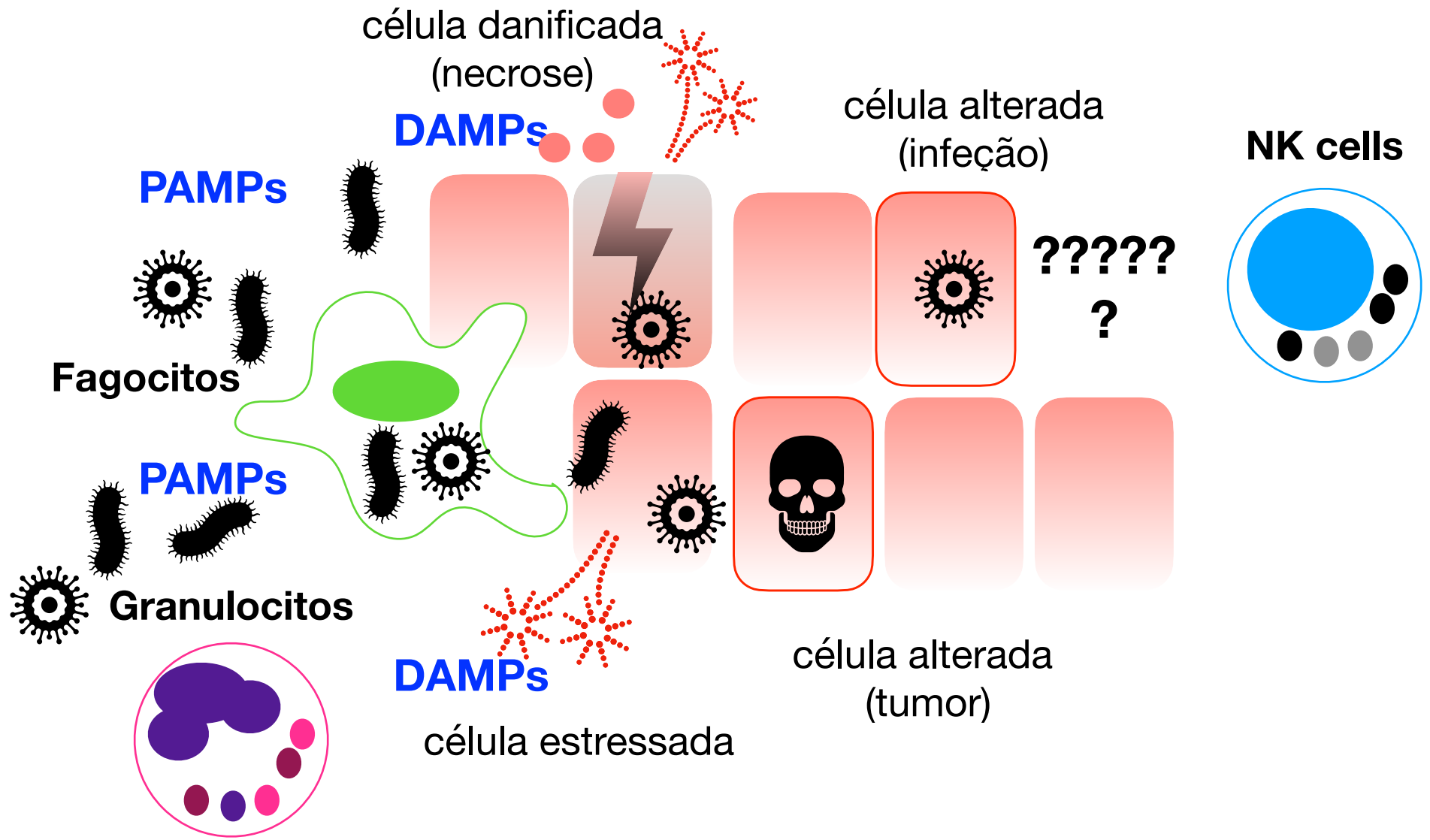
dano esteril
DAMPs

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



Basophi



Eosinophi



Mac cel



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

**Células próprias
"ALTERADAS"**



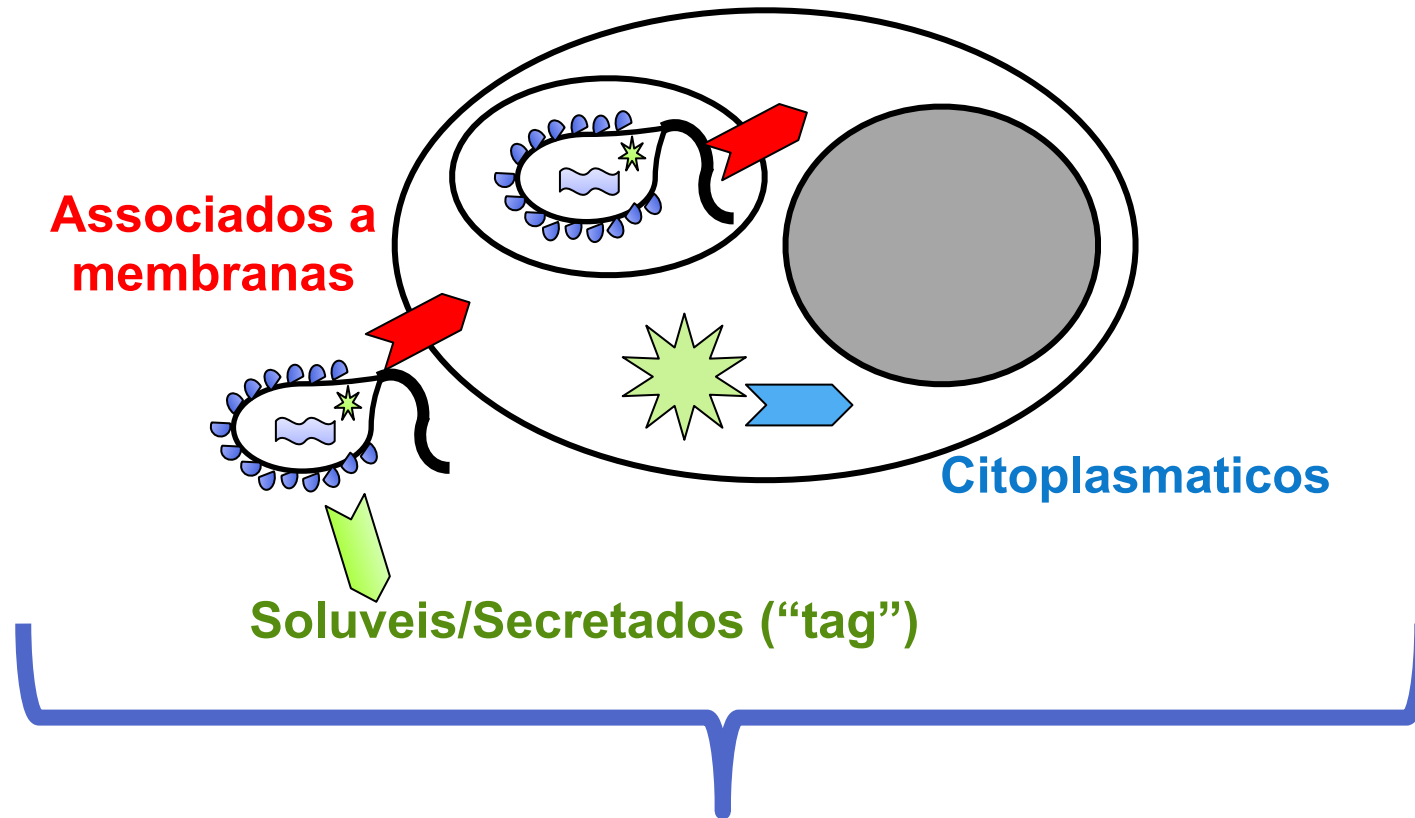
**Receptores
das células NK**



Natural killer cell

~ 30 genes para reconhecer ligandos próprios

Reconhecimento de Padrões & PRRs



Ativação do sistema imune inato

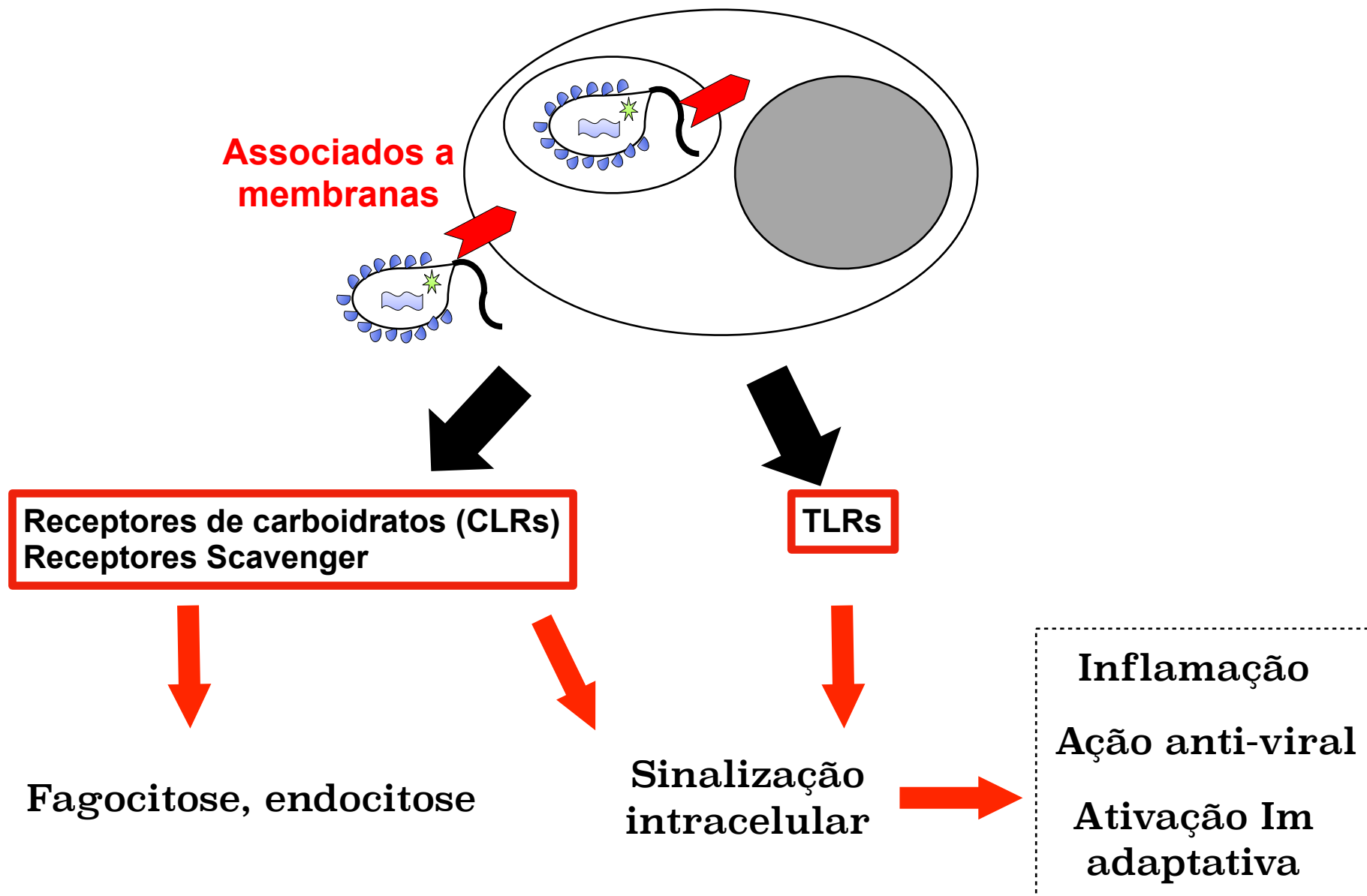
Inflamação

Resposta anti-viral intrínseca (IFN-I)

Ação efetora célula-específica

(Fagocitose, Desgranulação, Citotoxicidade)

PRRs associados a membrana



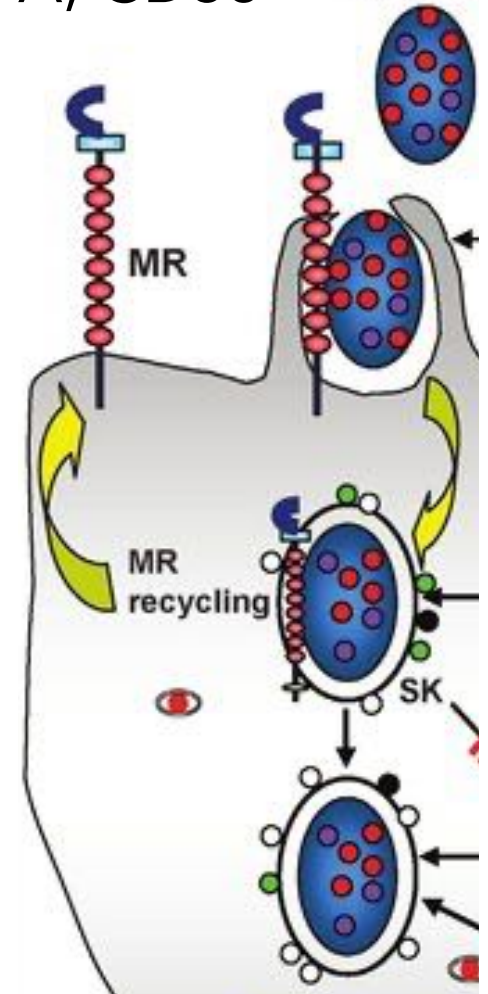
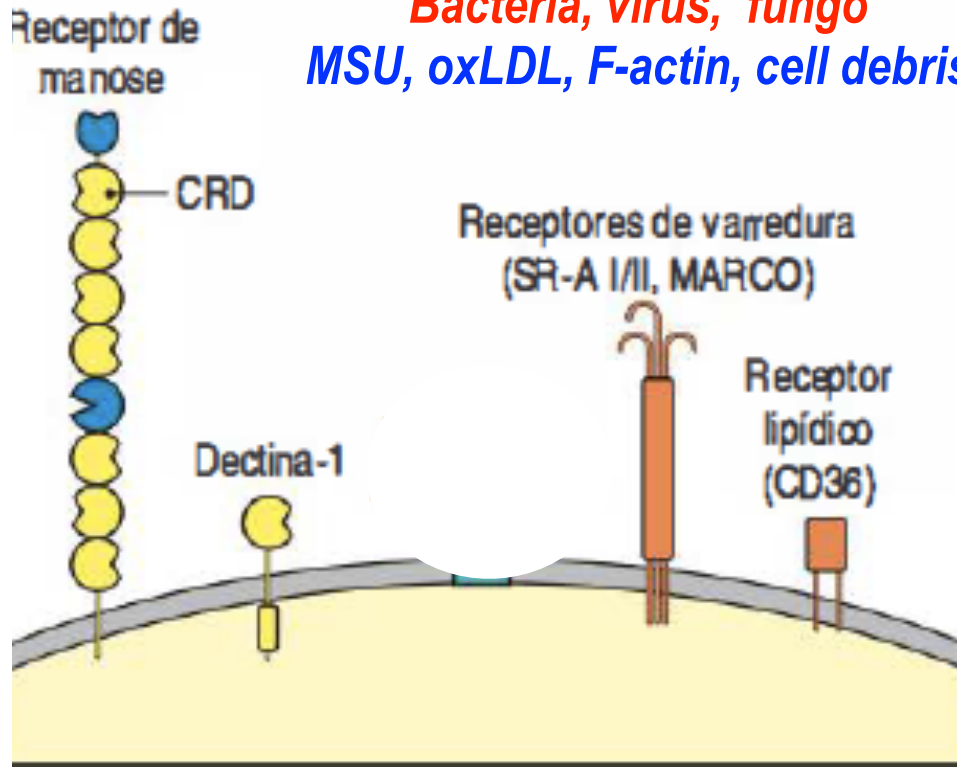
PRRs que medeiam a fagocitose

Receptores de carboidratos/CLRs: MR, Dectin-1

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

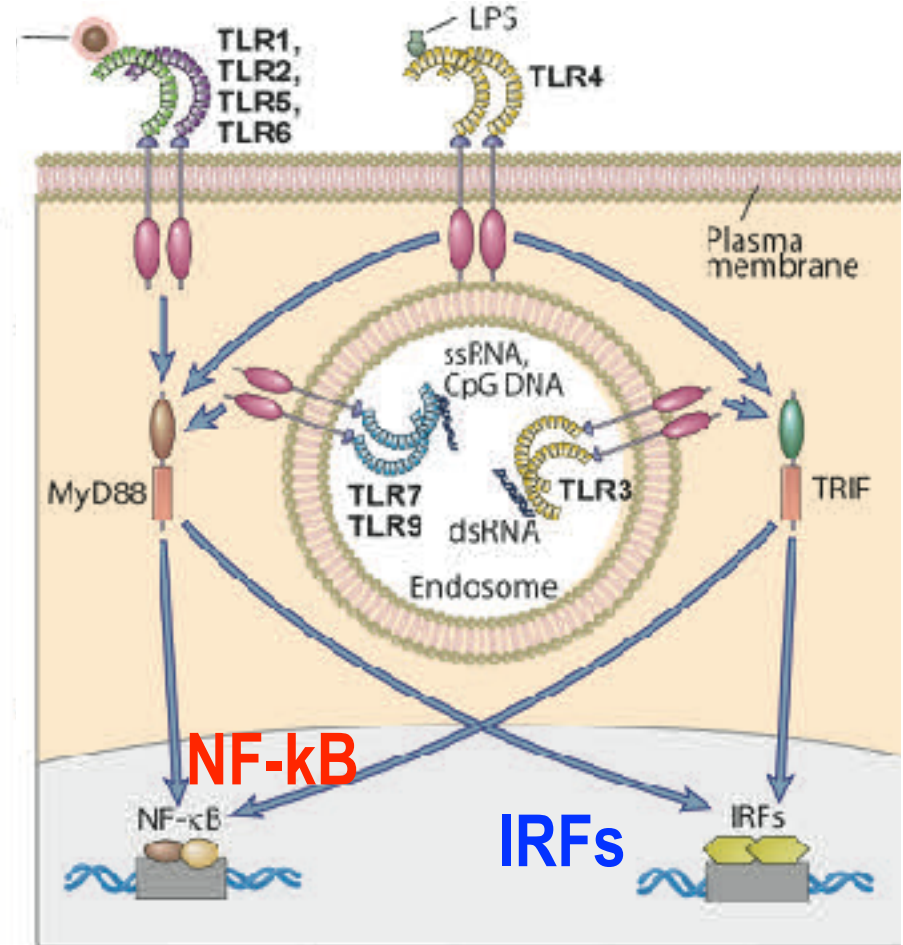
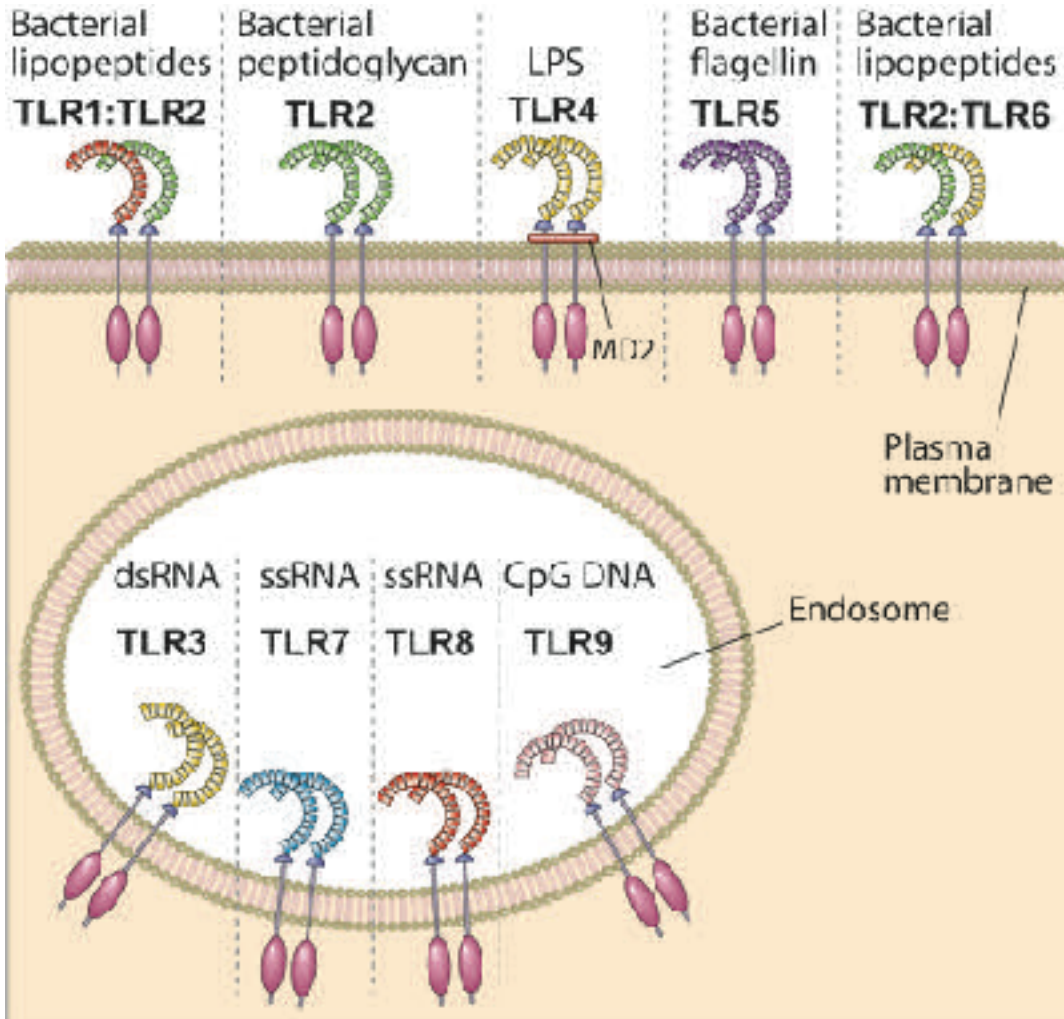
Bacteria, virus, fungo

MSU, oxLDL, F-actin, cell debris



PRRs de sinalização

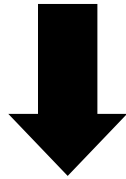
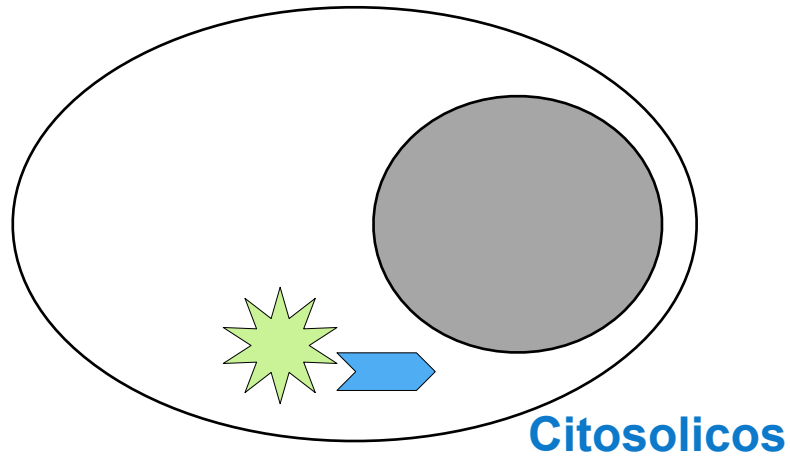
Receptores semelhantes ao Toll (TLRs)



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

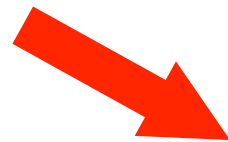
IFN- α/β

PRRs no citosol



RECEPTORES DE SINALIZACAO

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



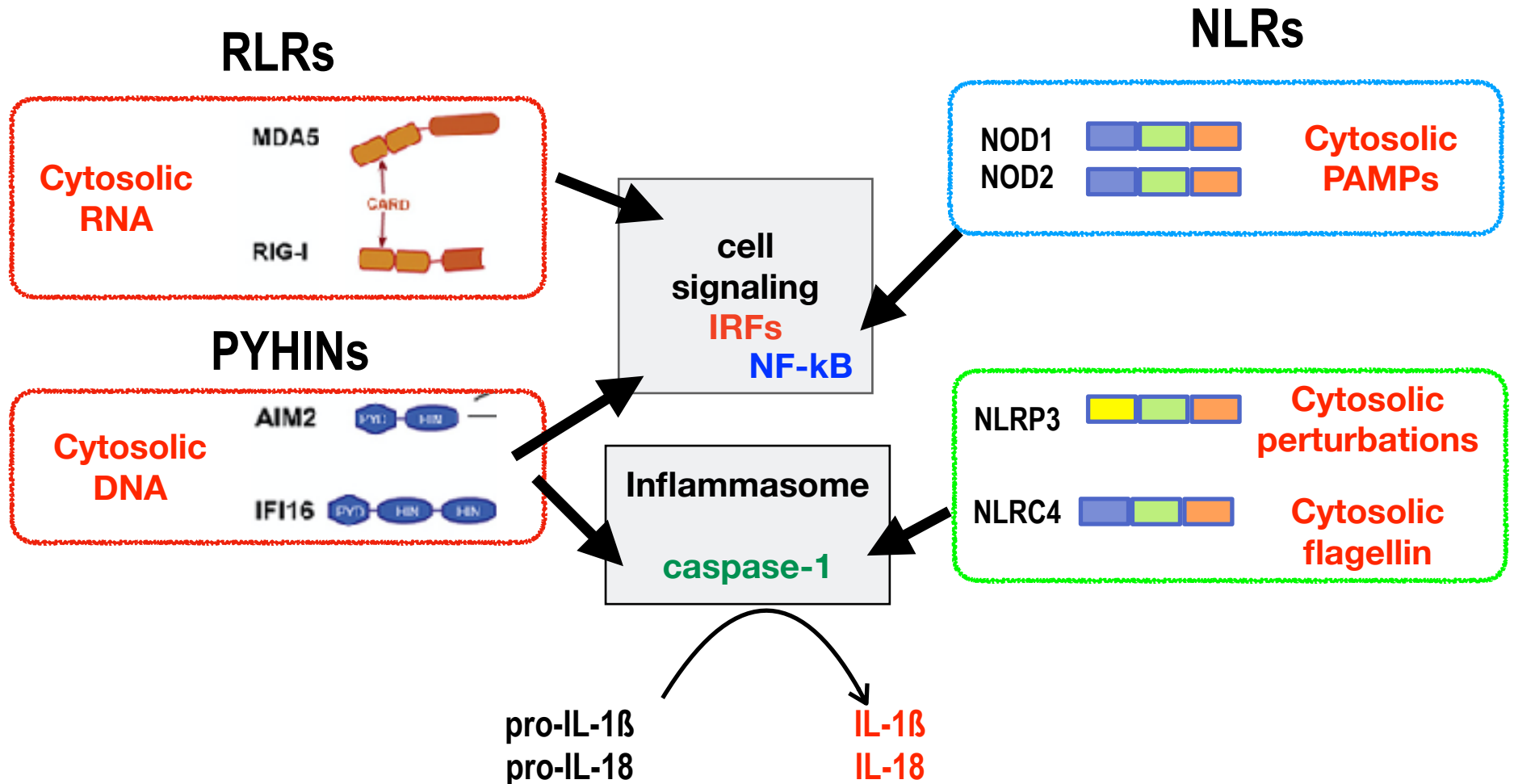
Sinalização
intracelular



Inflamação
Ação anti-viral
Ativação Im
adaptativa

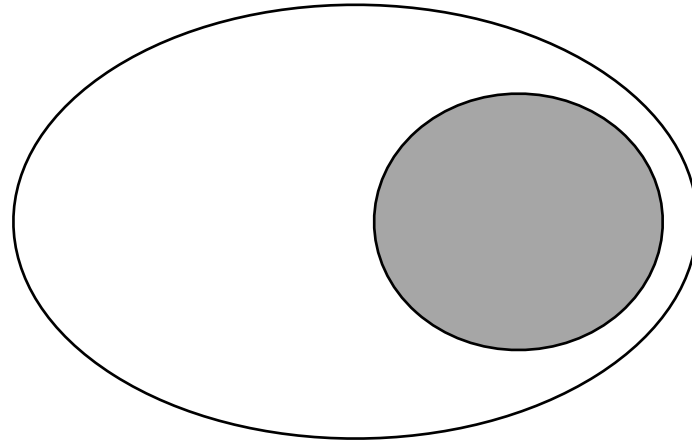
PRRs no citosol

3 familias genicas



PRRs solúveis (PRMs)

Moléculas de reconhecimento de padrões



Solúveis/Secretados (“tag”)



ATIVACAO S. COMPLEMENTO



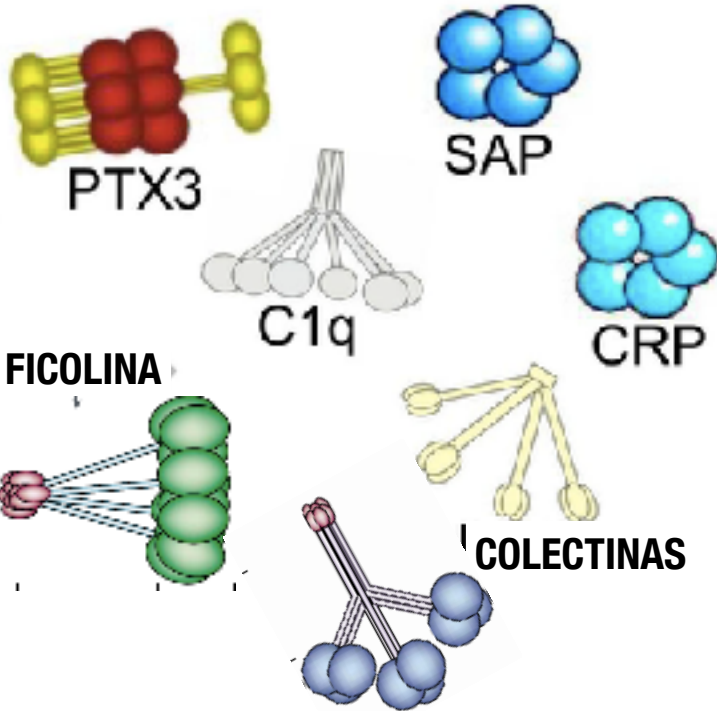
OUTRAS FUNÇÕES

- neutralização
- aglutinação
- opsonização

PRRs solúveis (PRMs)

Reconhecimento
de patógeno/célula danificada
(circulante/tecidual)

PENTRAXINAS

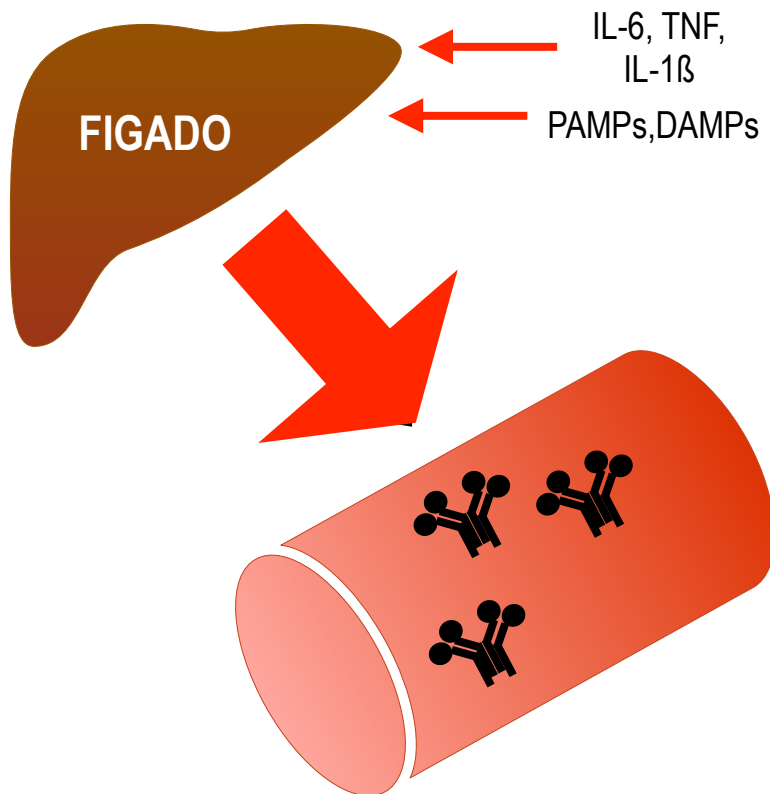


MBL, SP-A, SP-D

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

PRRs solúveis (PRMs)

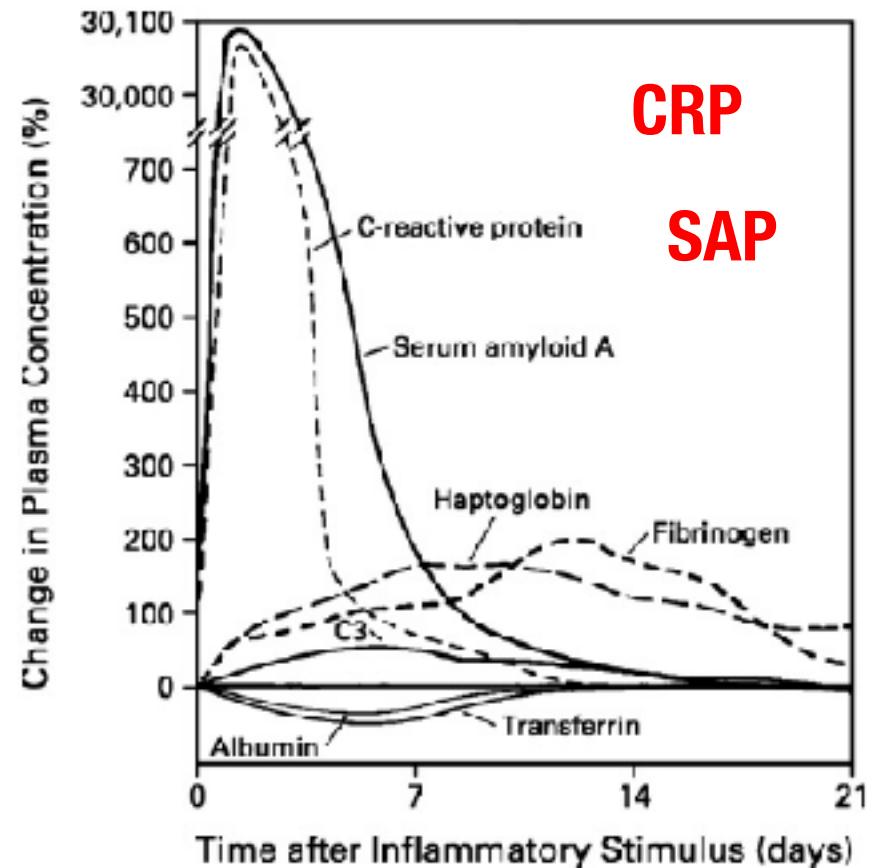
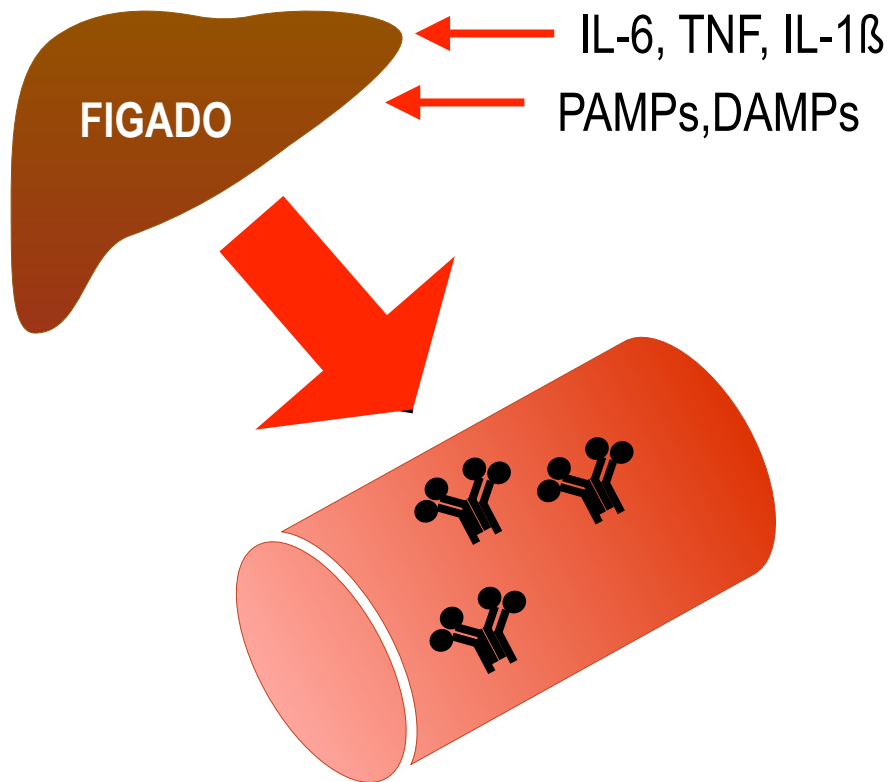
Produção constitutiva
Níveis aumentados durante
infecção/inflamação



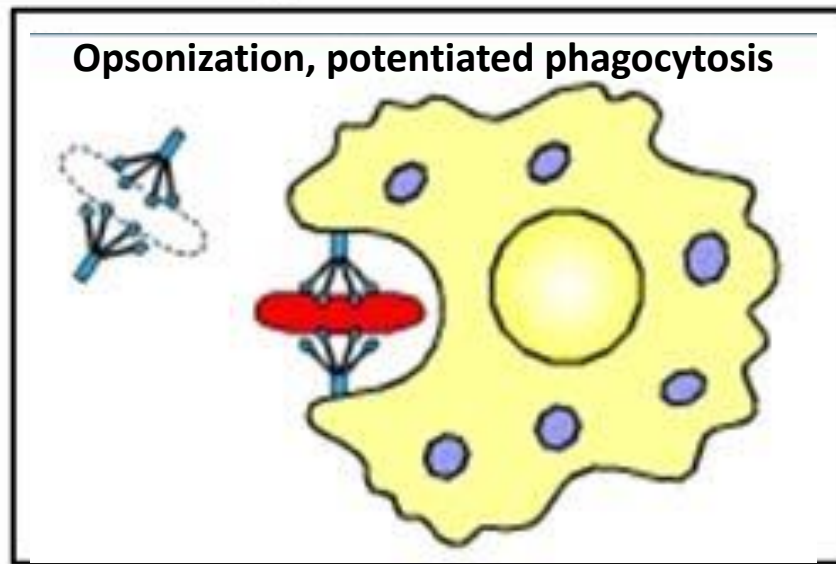
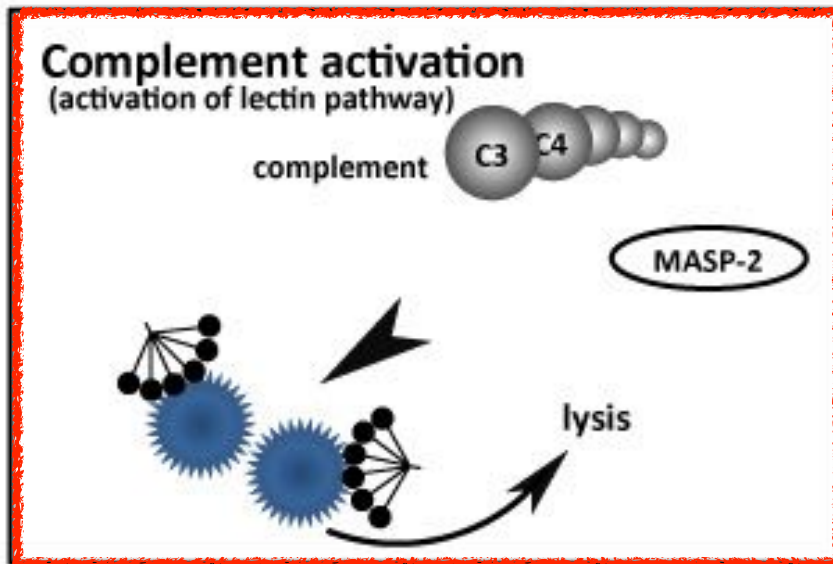
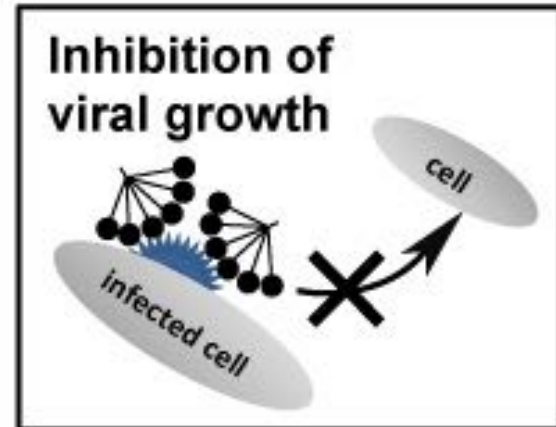
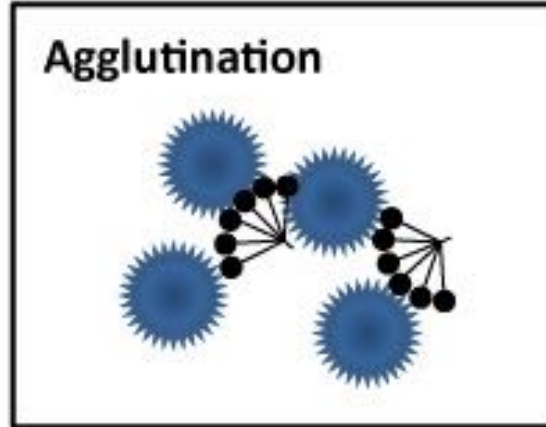
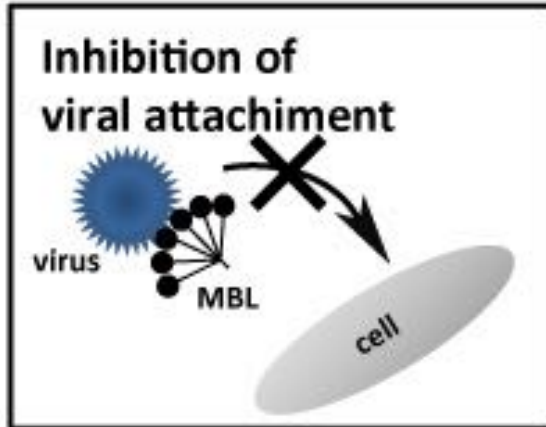
PRMs	Produção	Origem
Pentraxinas Short: SAP, CRP Long: PTX3	Infecção/inflamação IL-6, IL-1 β , TNF, ligandos de TLRs	Hepatocitos PMN, M ϕ , DC
Colectinas (MBL, SP-A/D)	Constitutiva Infecção/inflamação	Hepatocitos M ϕ (?)
Ficolinas (Ficolina)	Constitutiva Infecção/inflamação	Hepatocitos M ϕ (?)
Complemento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

PRRs solúveis (PRMs)

Algumas pentraxinas são utilizadas como indicadores de inflamação na clínica



Ações efetoras dos PRMs

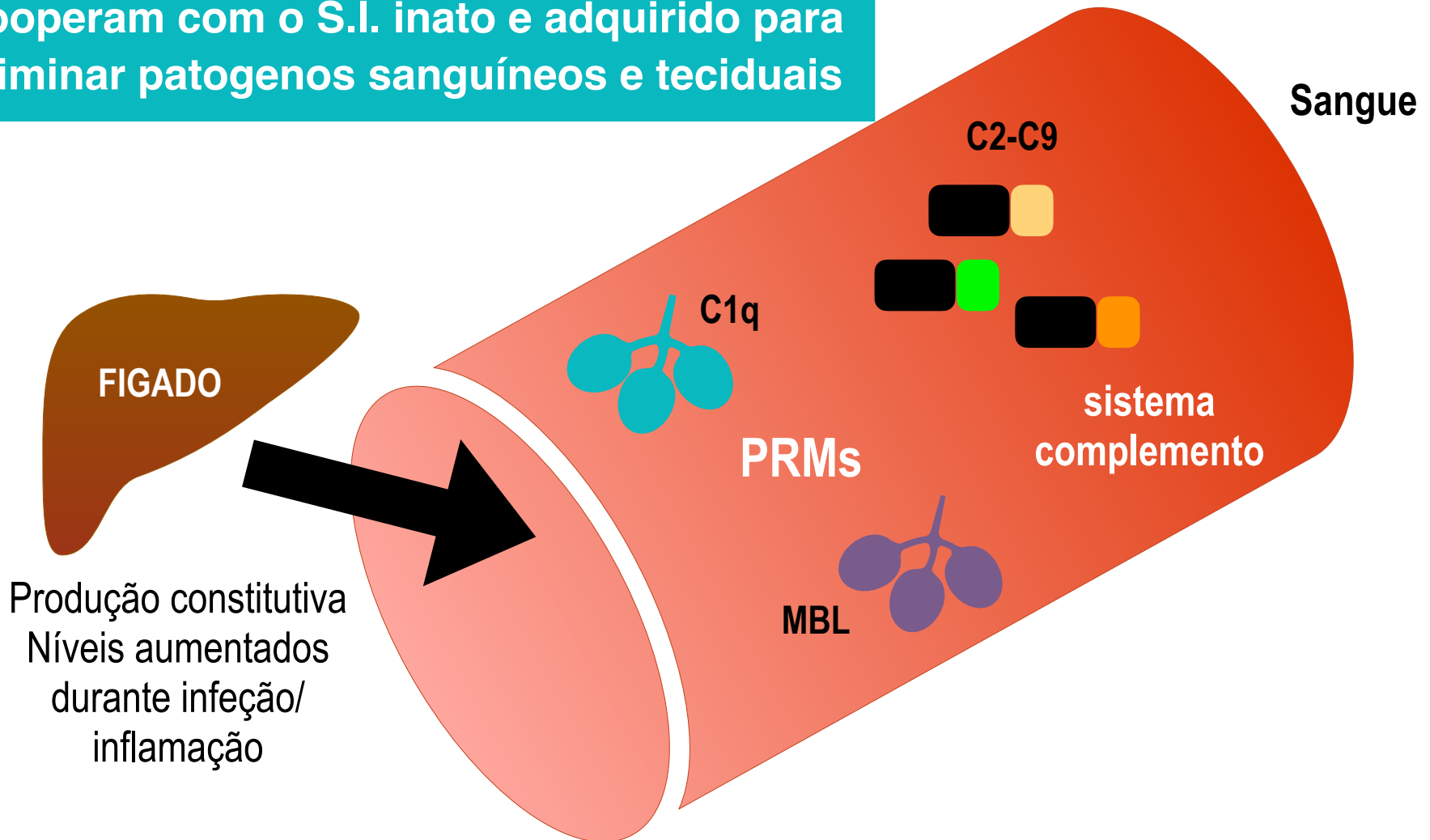


sistema complemento: cascada proteica

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



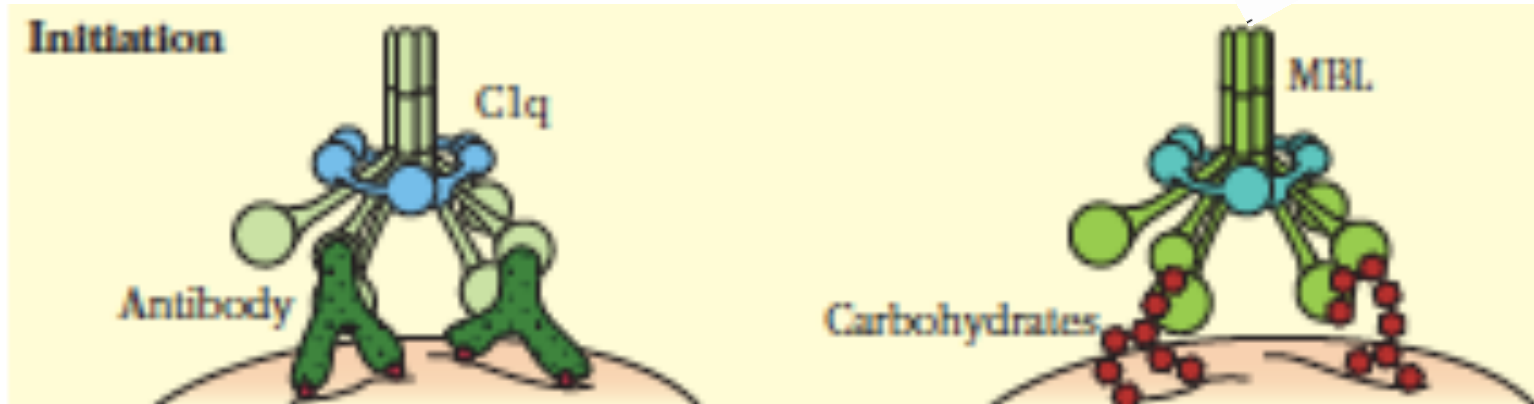
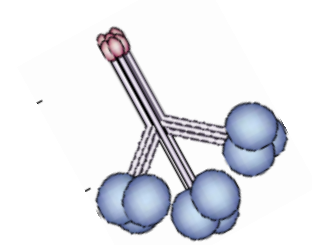
Sistema Complemento

Alguns PRMs estão envolvidos na ativação do Sistema Complemento

C1q



MBL



Via clássica

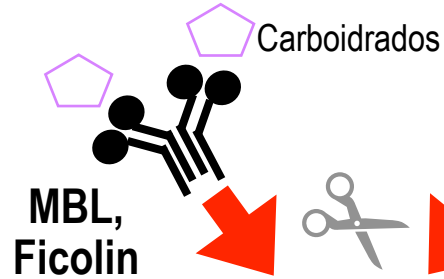
Complexos Ag-AC
/C1q

Via lectínica

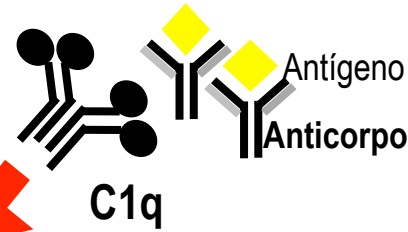
PAMPs ou DAMPs
/Lectinas

Sistema Complemento

Via lectínica



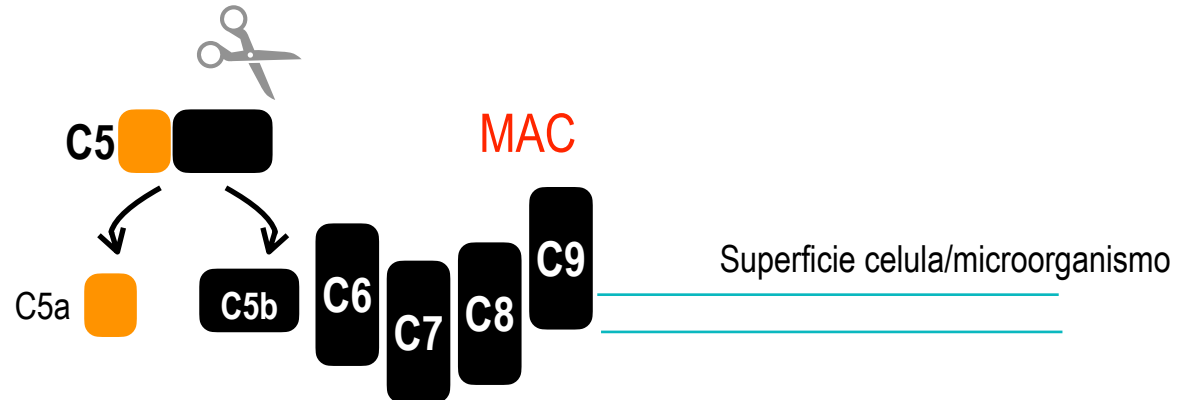
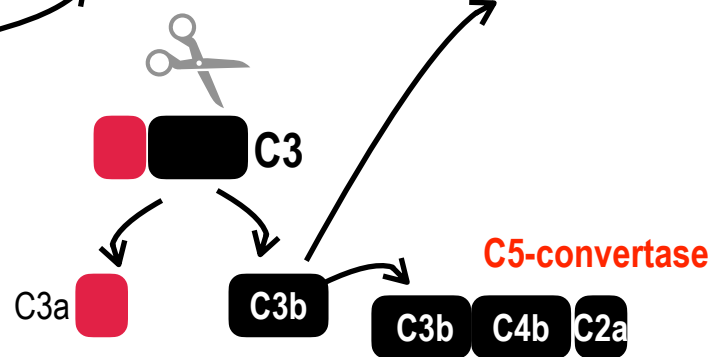
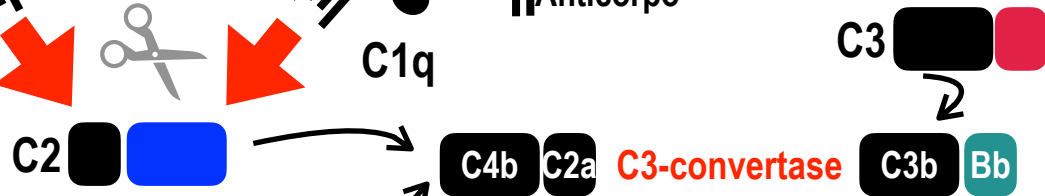
Via clássica



CASCADA

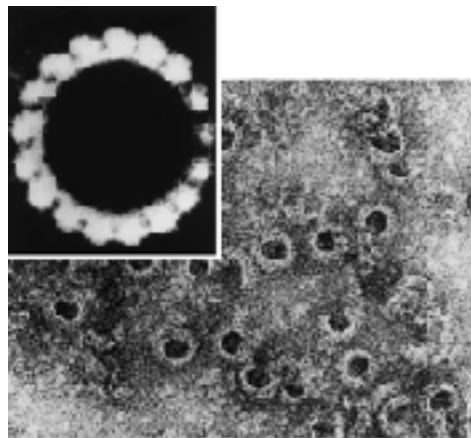
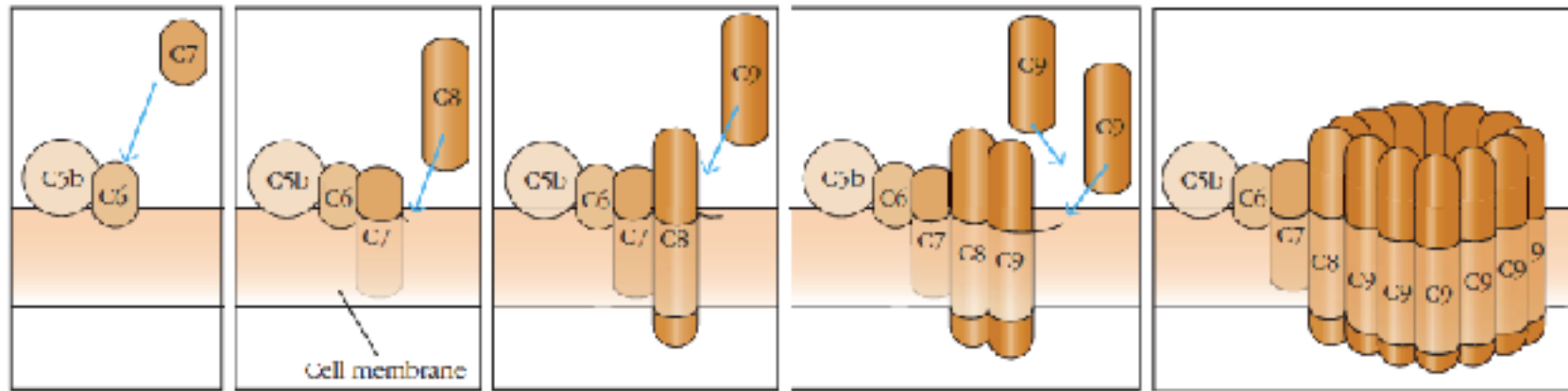
Via alternativa

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



Resultados da ativação do S.C. (1)

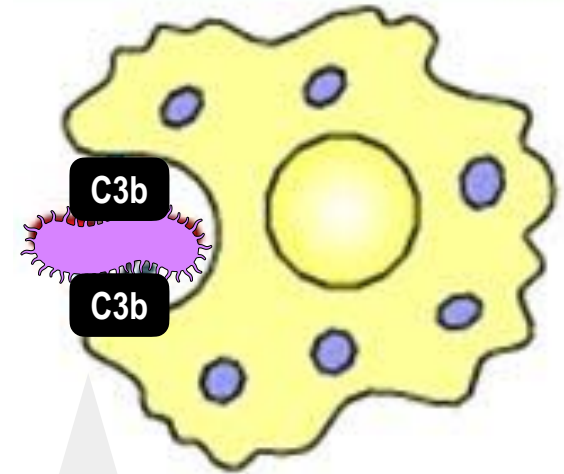
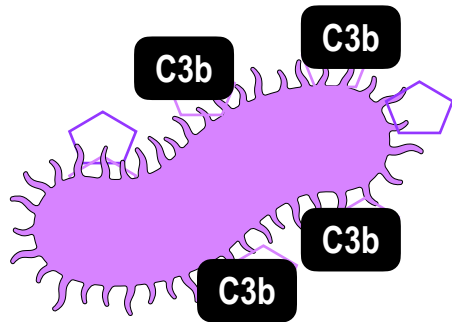
FORMAÇÃO DO MAC/PORO



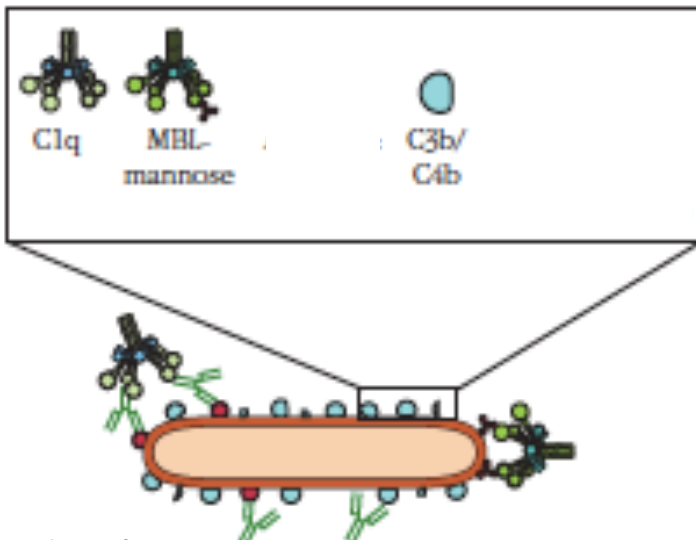
→ **LISE CELULA/MICROORGANISMO**

Resultados da ativação do S.C. (2)

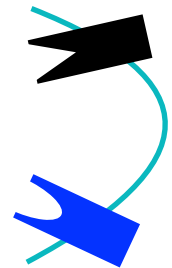
OPSONIZAÇÃO = AUXILIO DA FAGOCITOSE



Fagocitose aumentada



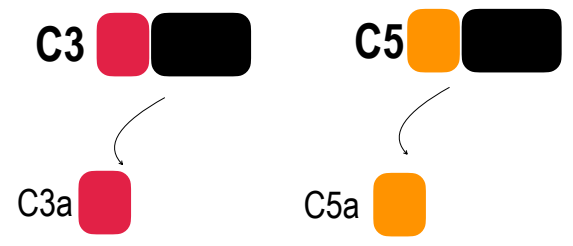
Receptor para C3b



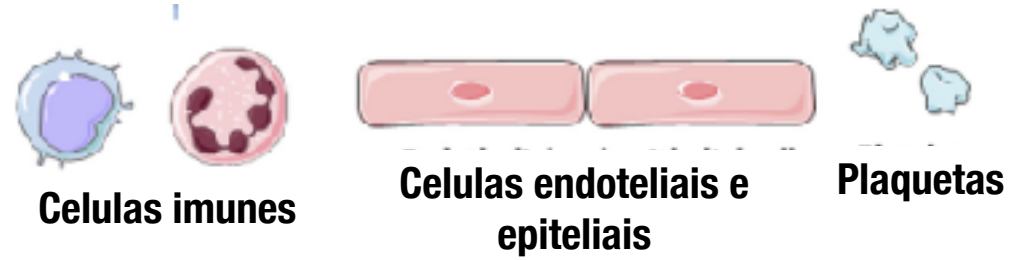
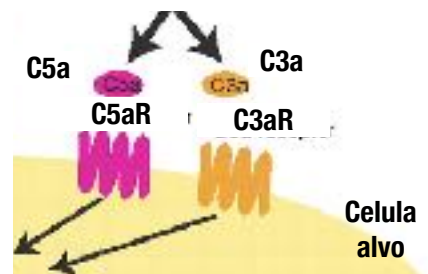
Resultados da ativação do S.C. (3)






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 cell



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

**Células próprias
"ALTERADAS"**



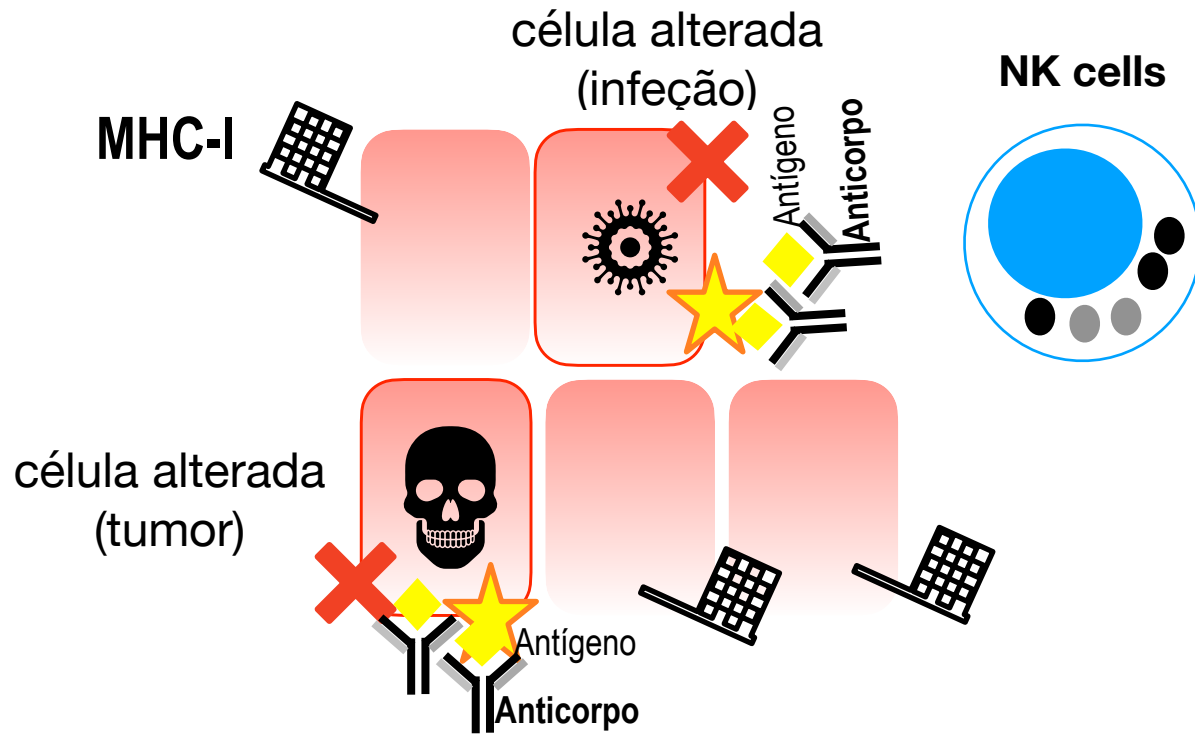
**Receptores
das células NK**



Natural killer cell

~ 30 genes para reconhecer ligandos próprios

Reconhecimento 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)

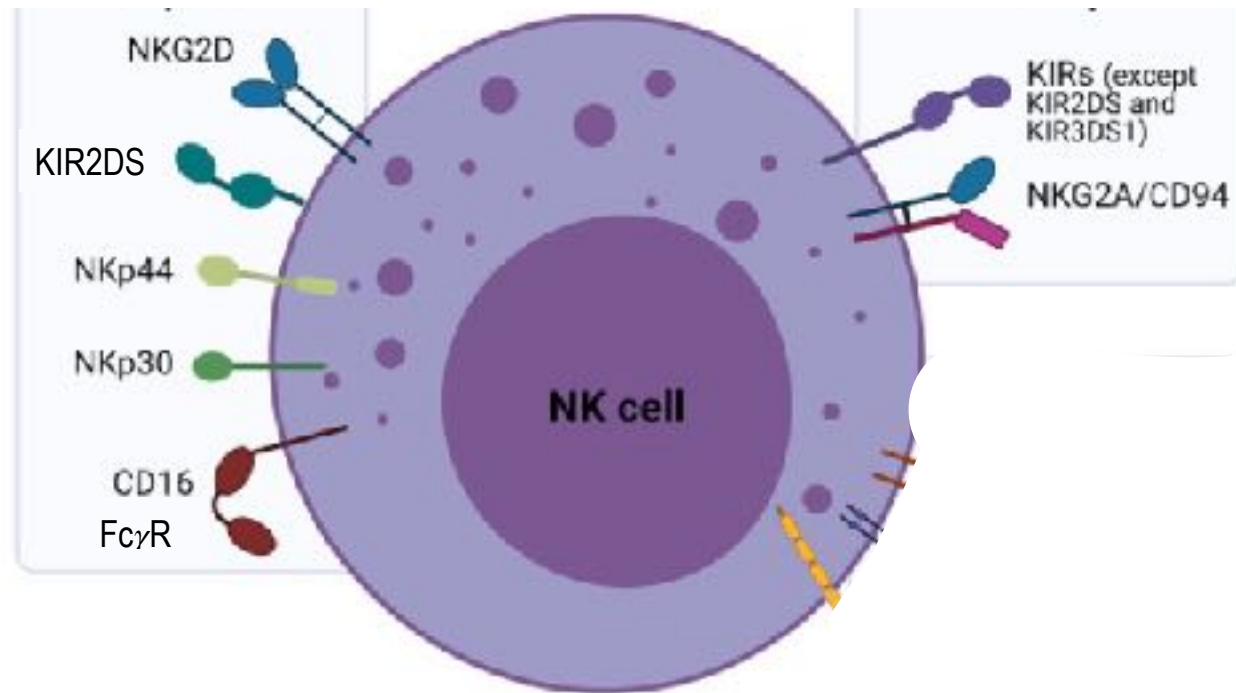
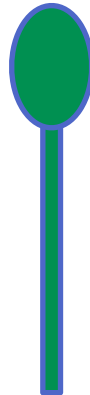
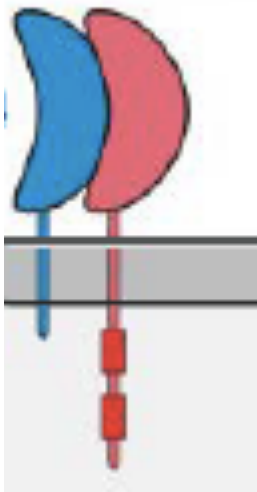
Reconhecimento por células NK

3 famílias genicas

CLRs
(NKG..)

IgSF
(KIRs, Fc γ R)

NCRs
(Nkp..)



Reconhecimento por células NK

independentemente da estrutura (família)

Receptores

- **INIBIDORES**

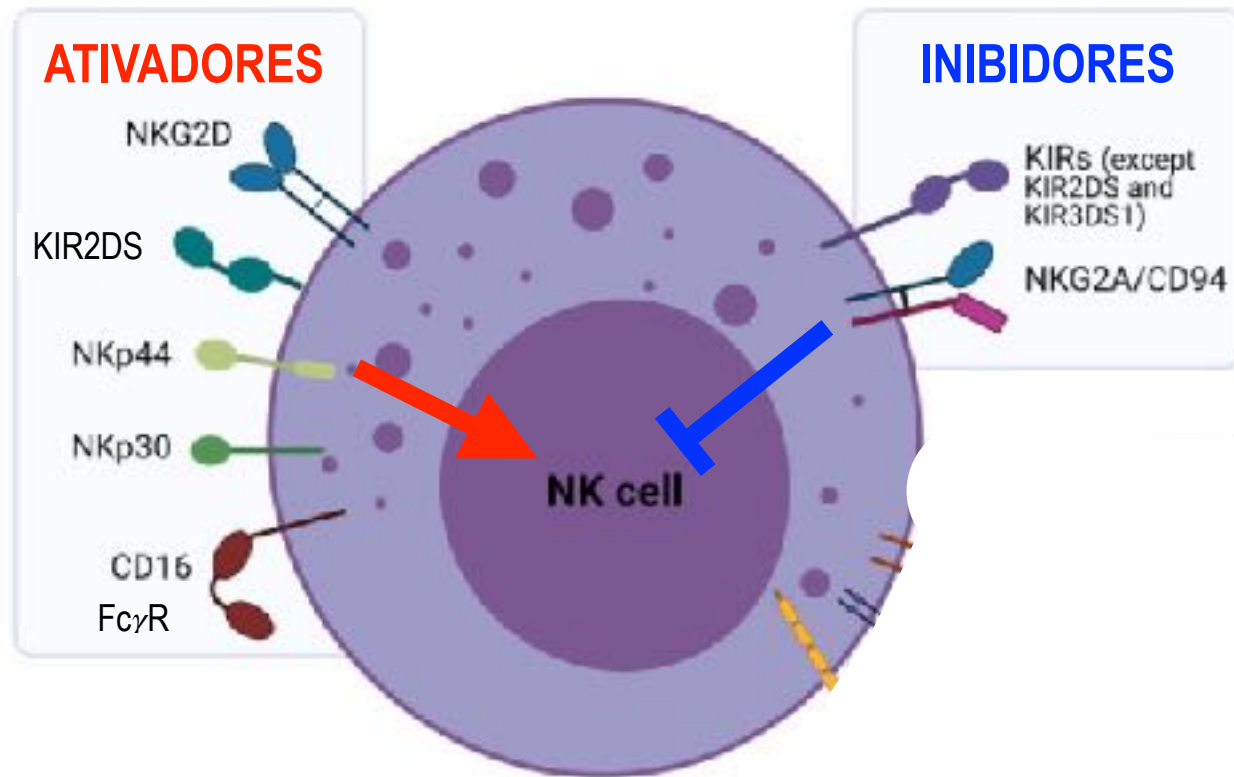
reconhecem ligandos na superfície de células saudáveis

- **ATIVADORES**

reconhecem ligandos na superfície de células danificadas/infectadas

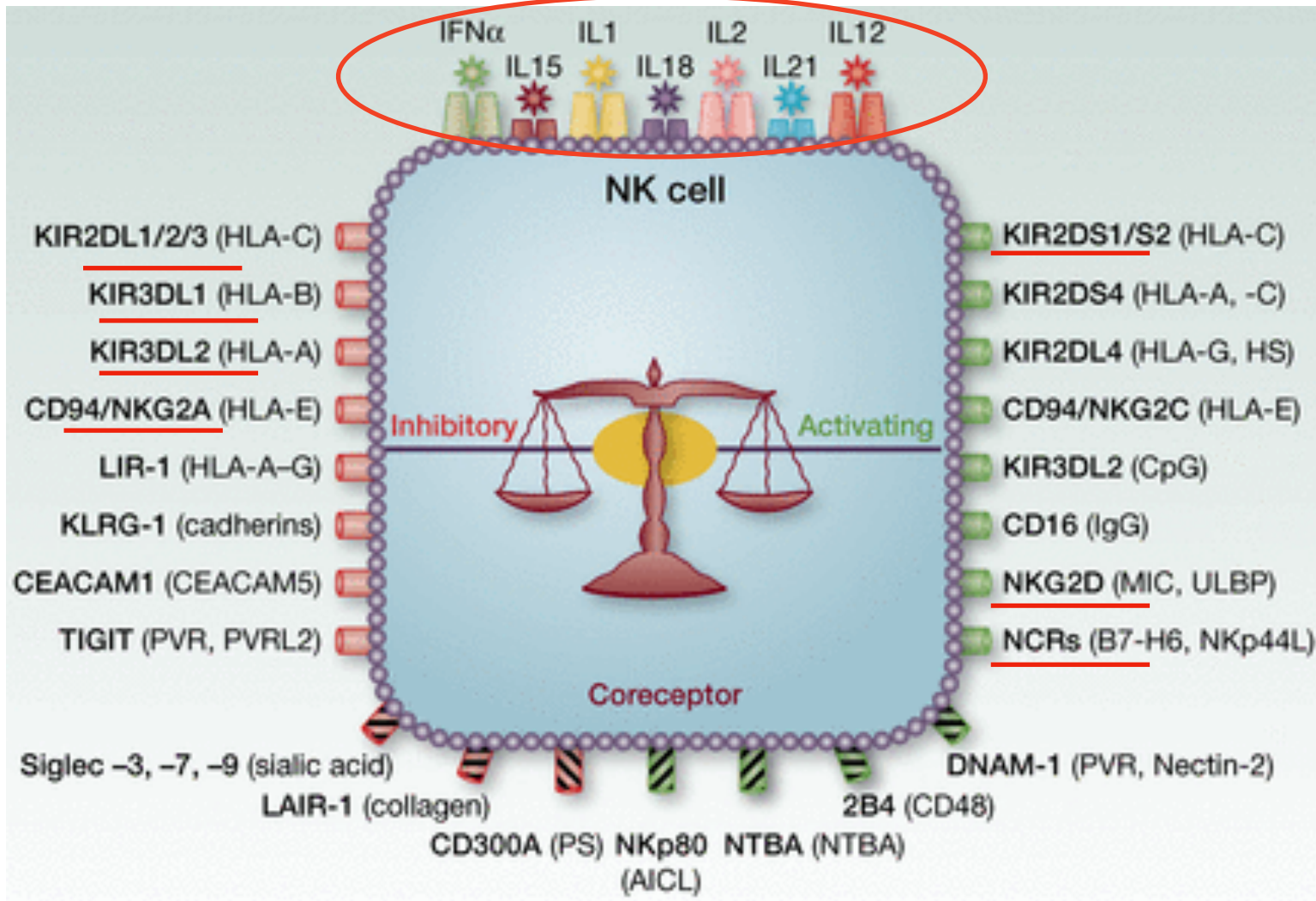
- **FcγR** liga Ab/Ag

(ADCC: Ab-dependent cytotoxicity)



Ativação de células NK

A ativação do NK depende do ambiente (citocinas)



Resumindo: Infecção

