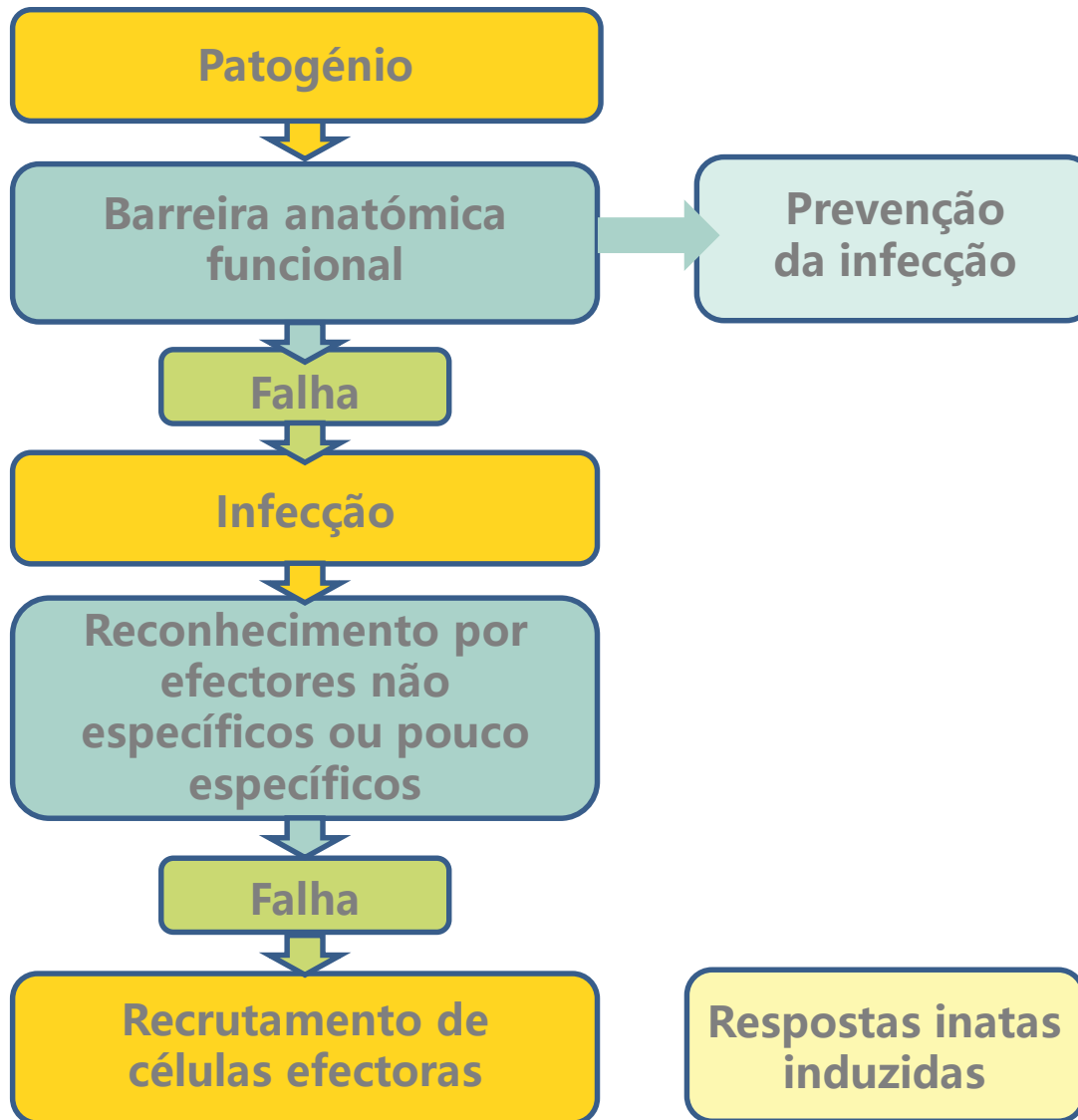


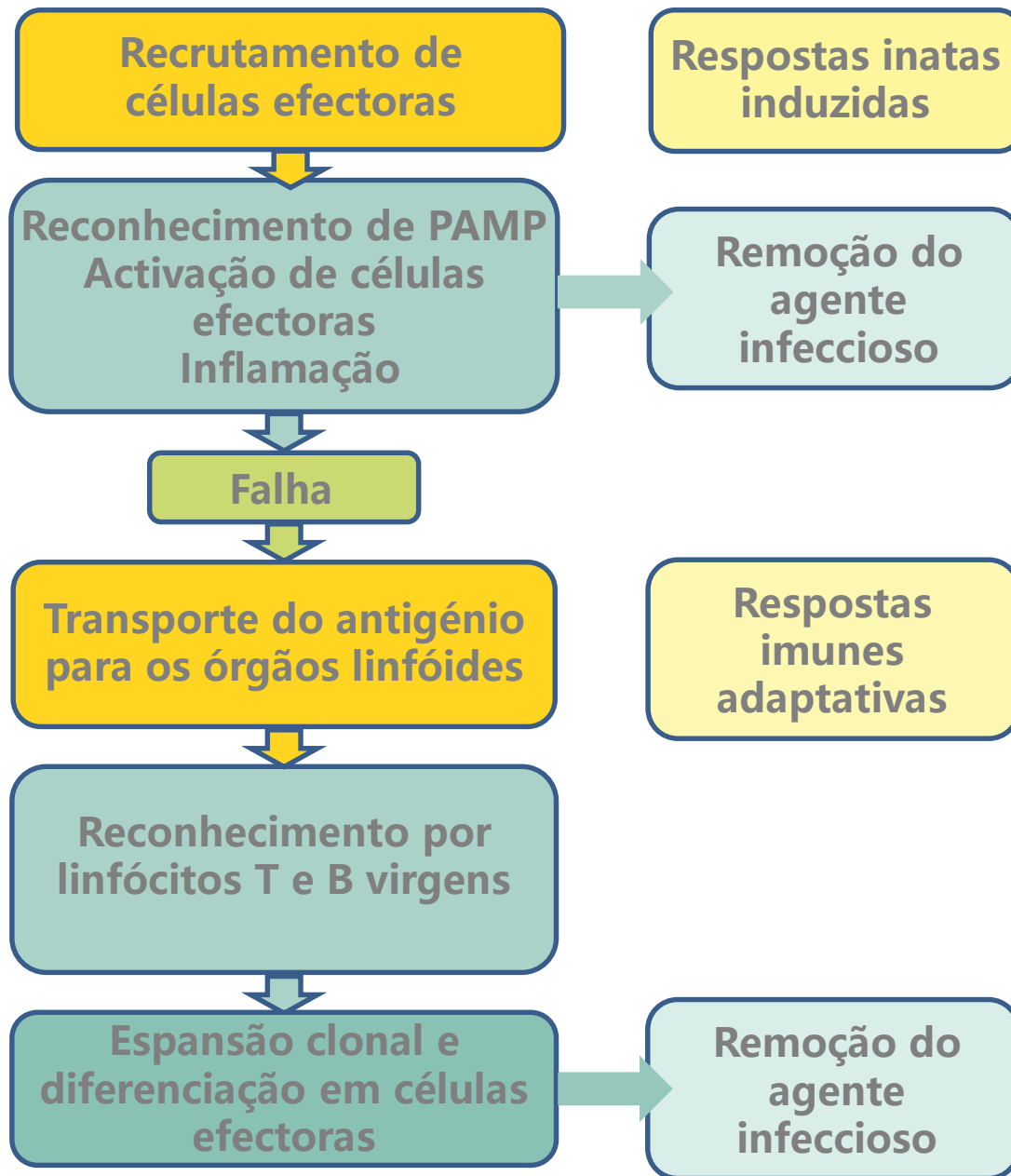
Imunidade inata induzida

Citocinas e células efectoras

As três fases de defesa imune do hospedeiro



As três fases de defesa imune do hospedeiro



Níveis de defesa do organismo contra patógenos

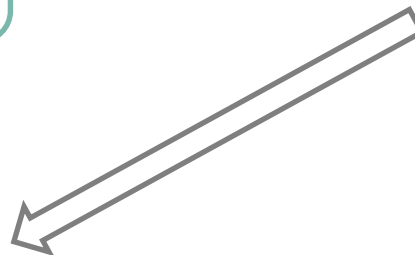
Patógeno,
indutores
inflamatórios



Células
sensoras



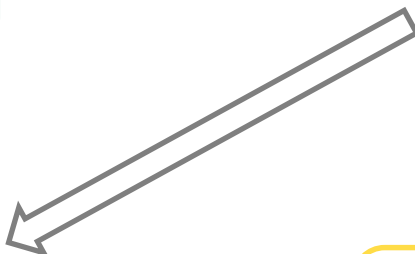
Citocinas
nível 1



Linfócitos



Citocinas
nível 2



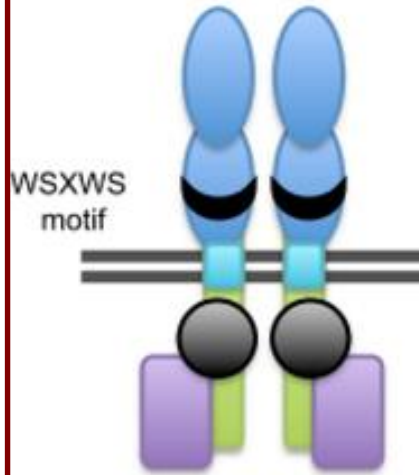
Células
efectoras



Resposta em
tecidos alvo

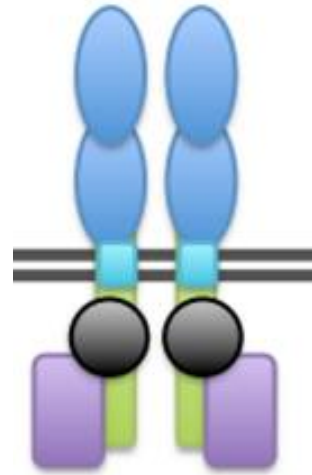
Algumas famílias de receptores de citocinas

Receptores de citocinas tipo I



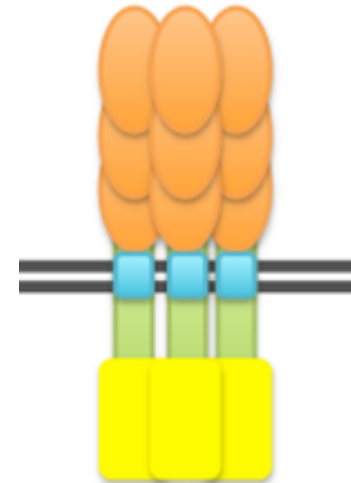
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, GM-CSF, G-CSF

Receptores de citocinas tipo II



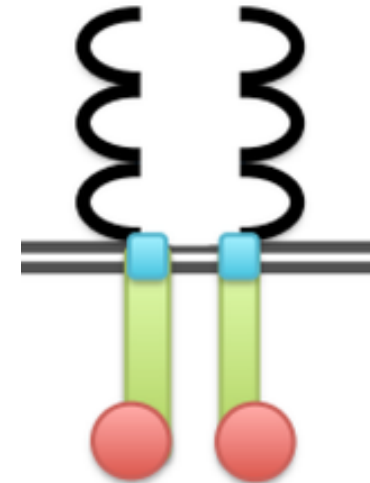
IFN α , IFN β , IFN γ , IL-10, IL-22

Receptores de TNF



TNF α , TNF β , LT, CD40, FasL, BAFF, APRIL, OX40, GITR, NGFR

Receptores de IL-1



IL-1, IL-18; IL-33

Ligandos



JAKs
Janus kinase



STATs
Signal Transducer and Activator of Transcription



TRAFs
TNF receptor associated factors



IRAK
Interleukin-1 receptor-associated kinase



Fibronectin like domain



Intracellular domain



Transmembrane domain

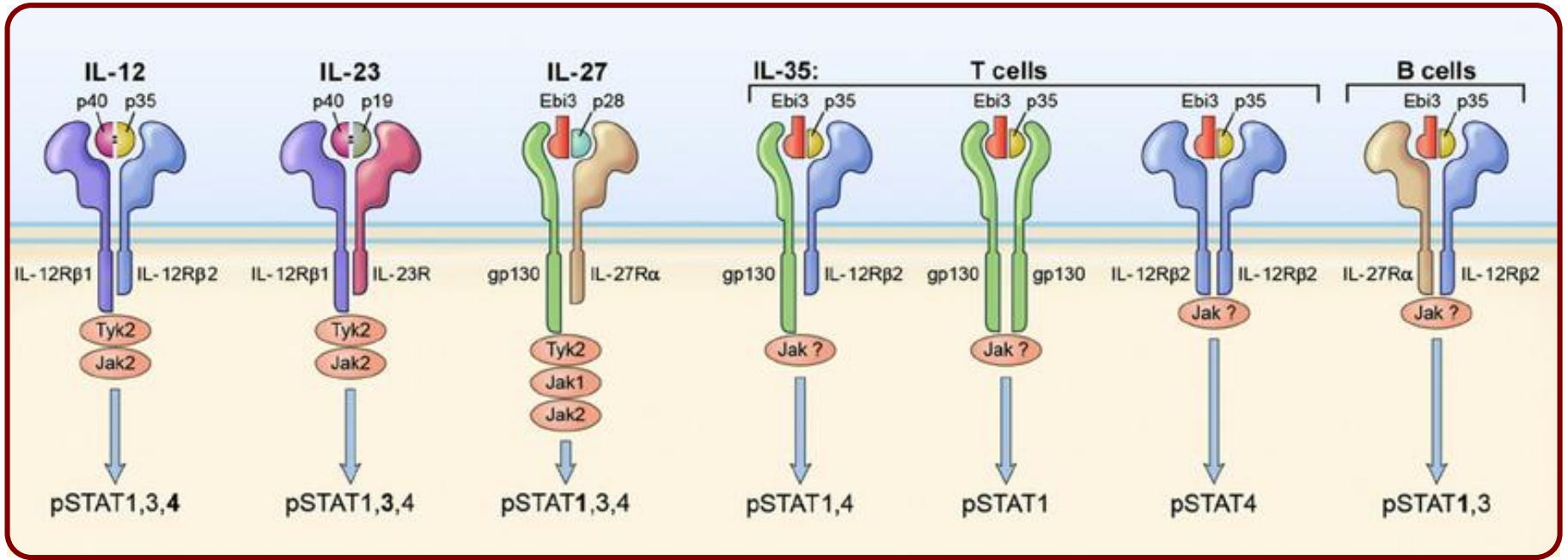


Cysteine rich motifs

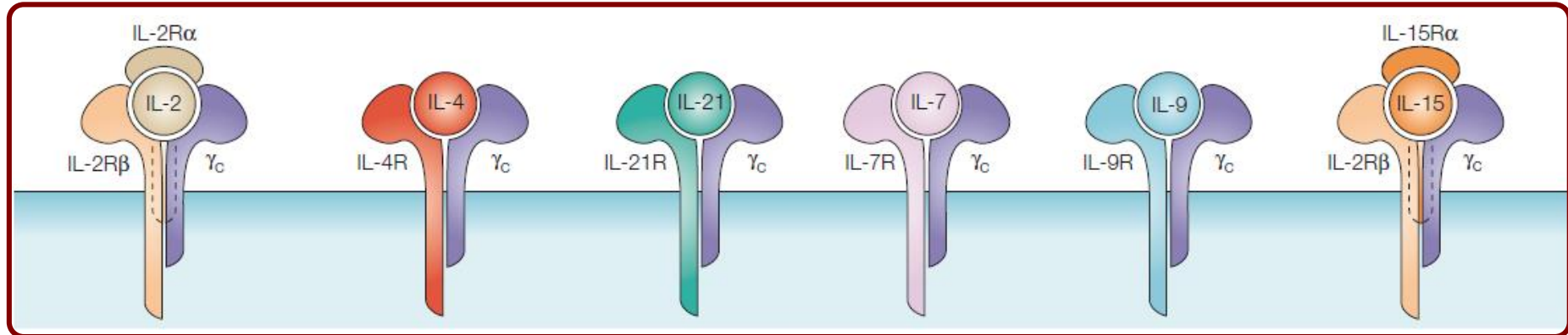


Ig like domain
immunoglobulin

Algumas citocinas têm subunidades comuns

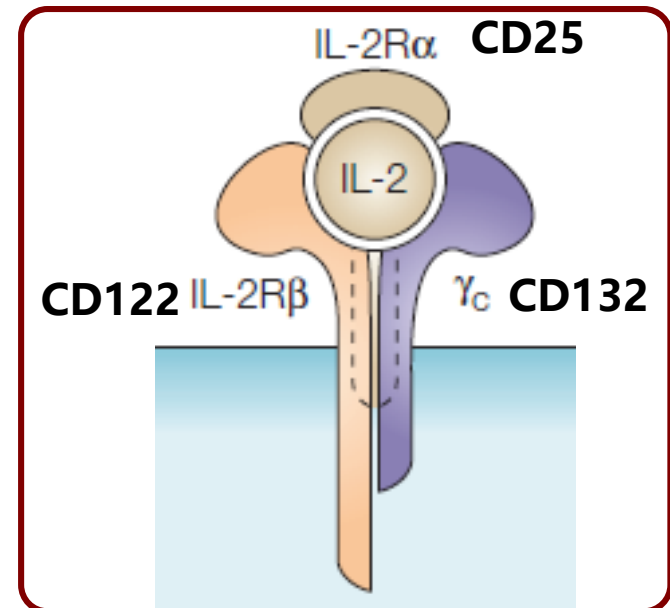


Os receptores das citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 têm uma cadeia comum

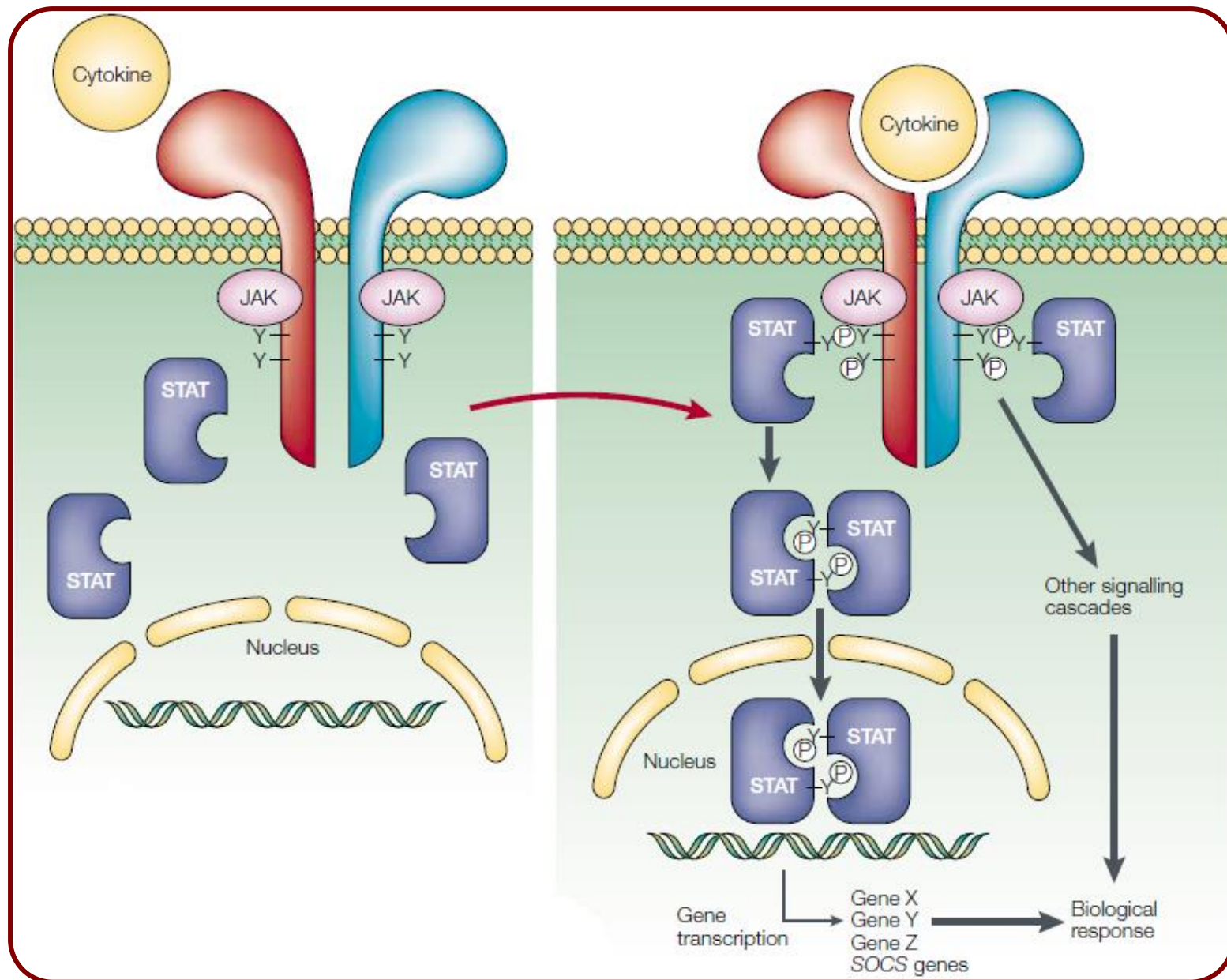


Os receptores destas citocinas têm a cadeia γ_c (=CD132) em comum.

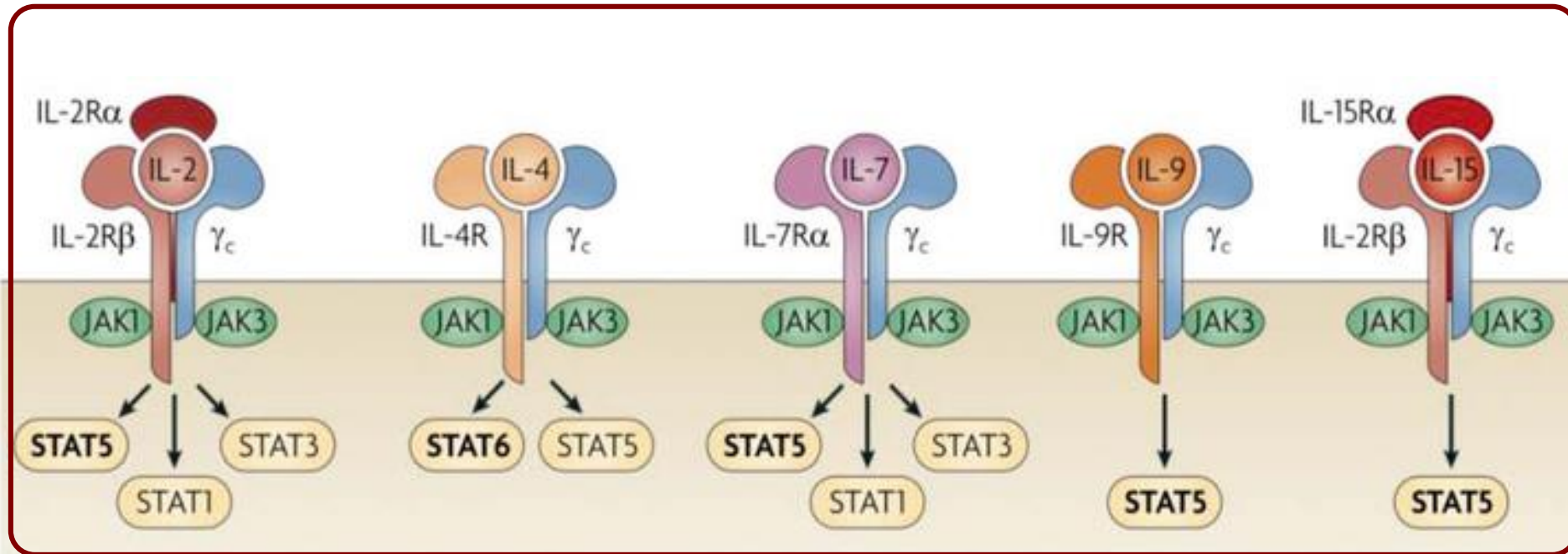
O receptor da IL-2 além desta cadeia tem ainda uma cadeia IL-2R α (=CD25) e um cadeia IL-2R β (=CD122).



Os receptores das citocinas das famílias I e II estão associados a cinases da família das JAK



Os receptores das citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 têm uma cadeia comum



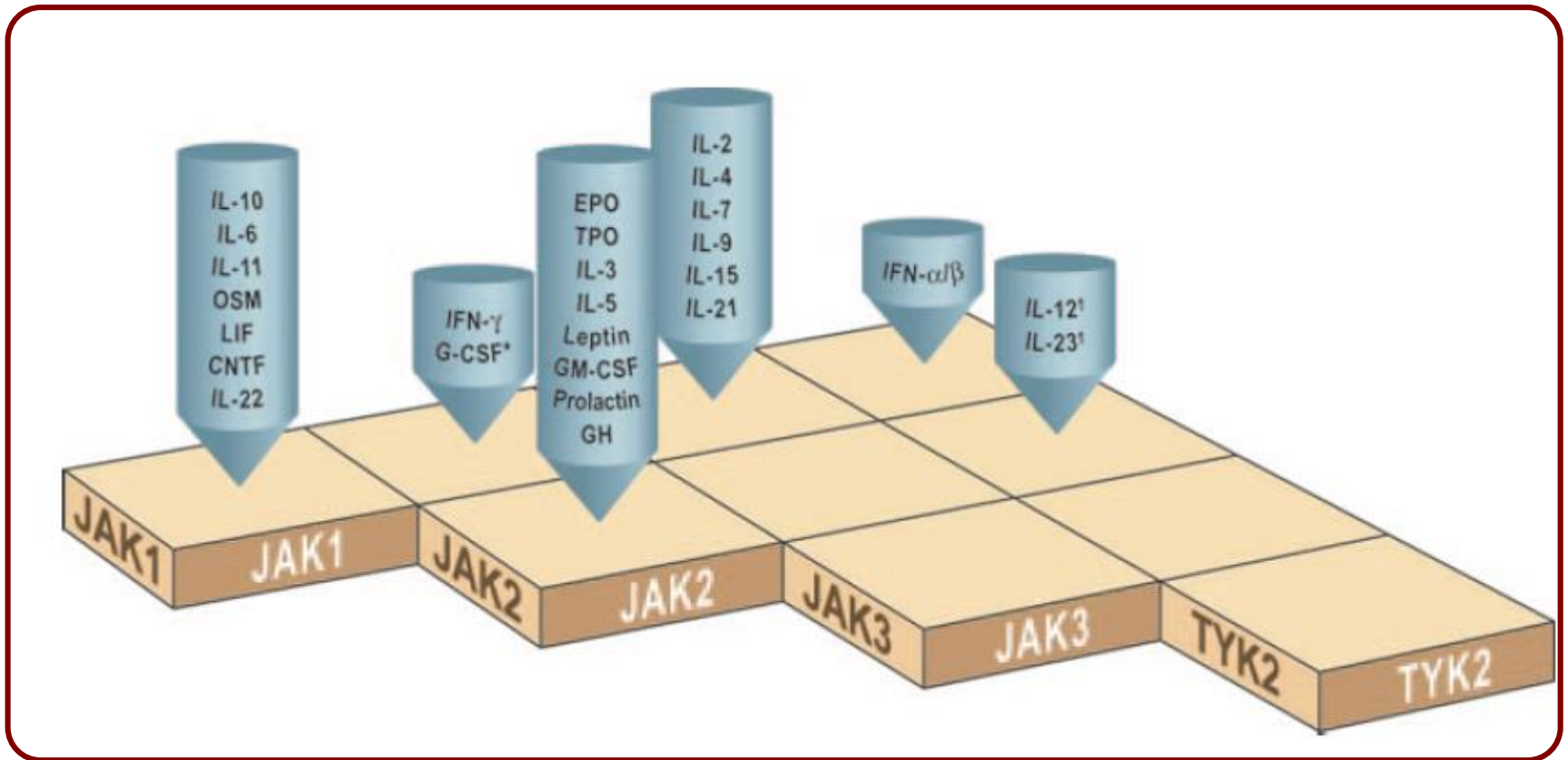
Os receptores destas citocinas têm a cadeia γ_c (=CD132) em comum.

O receptor da IL-2 além desta cadeia tem ainda uma cadeia IL-2R α (=CD25) e um cadeia IL-2R β (=CD122).

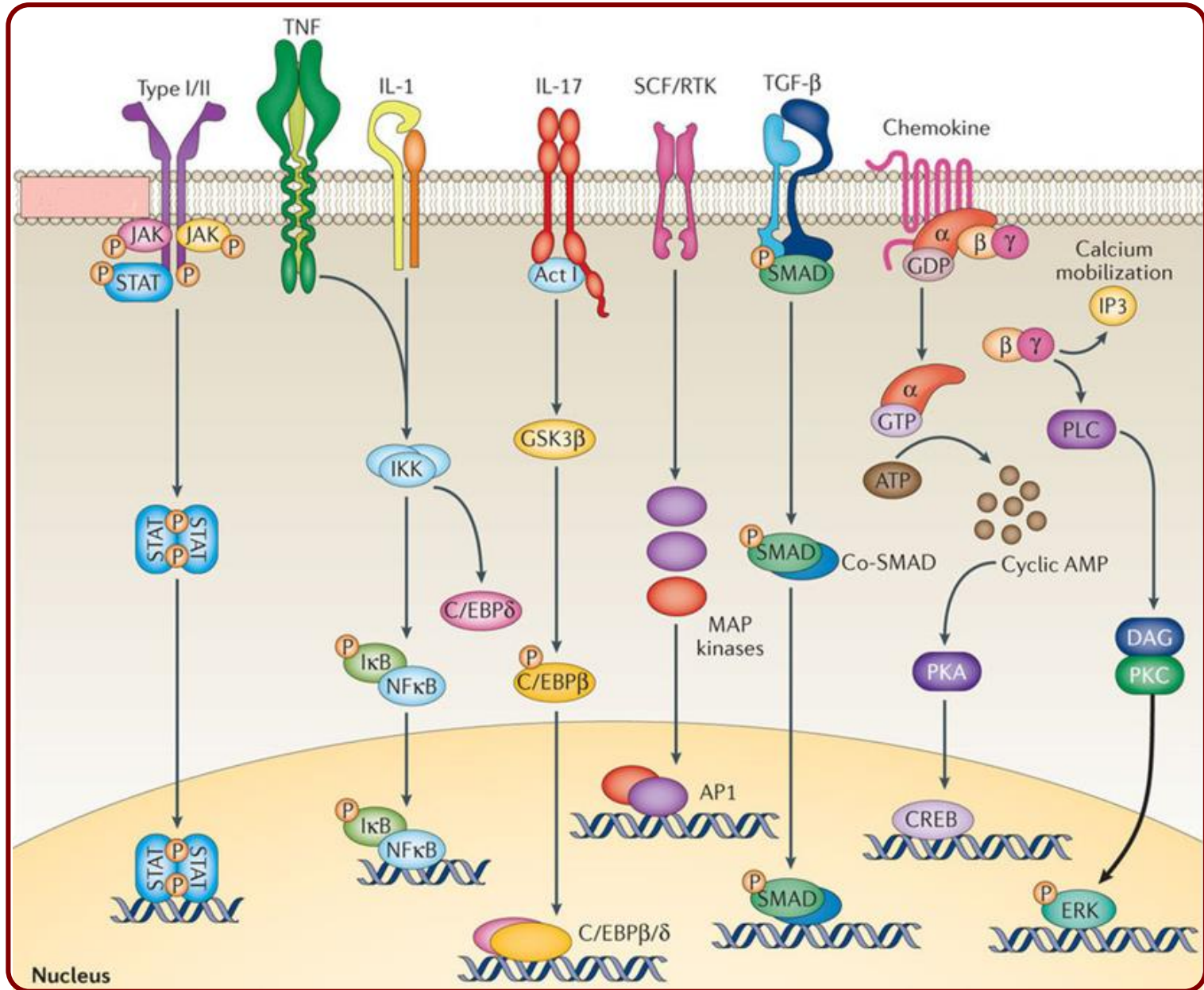
JAK - Janus kinase

STAT - signal transduction and activator of transcription

A maioria dos receptores de citocinas do tipo I e II usa três combinações de JAK



Algumas famílias de citocinas e respectivos receptores



Quimiocinas

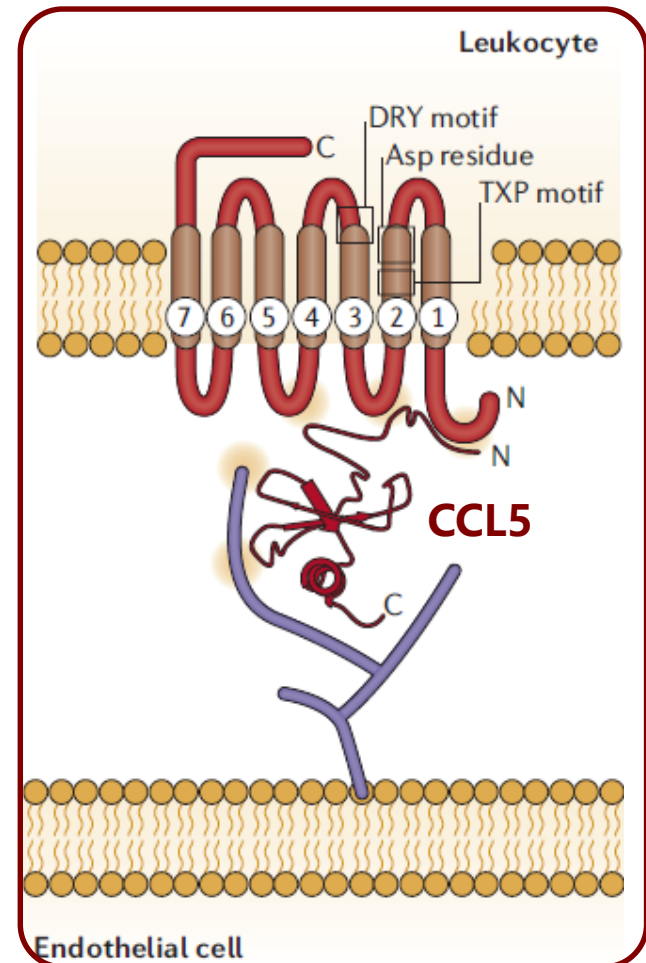
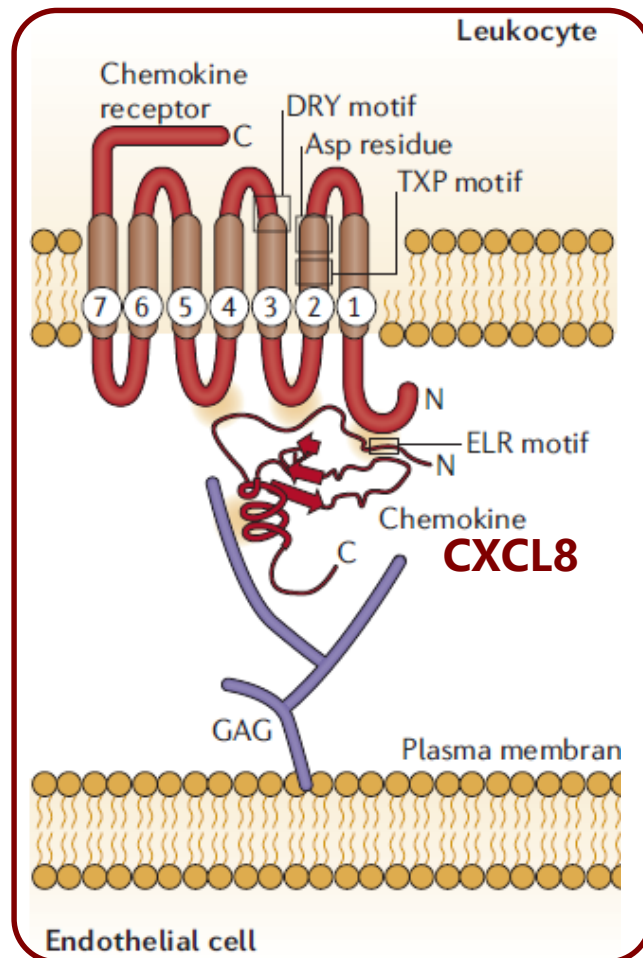
- Grande superfamília de pequenos péptidos com 70–100 resíduos de aminoácidos (8-12 kDa), relacionadas estruturalmente entre si.
- Apresentam pontes persulfureto internas que envolvem resíduos de cisteína conservados na extremidade **amina**.
- Classificadas de acordo com a sua estrutura. As quimiocinas CC têm 2 cisteínas seguidas e as CXC um resíduo de aminoácido entre as 2 cisteínas.
- Identificadas mais de 50 quimiocinas no homem.

Quimiocinas - receptores

Os receptores das quimiocinas têm 7 domínios transmembrana.

Pertencem à superfamília dos GPCR.

O sinal é iniciado pela ligação da quimiocina e transmitido via activação de proteínas G.

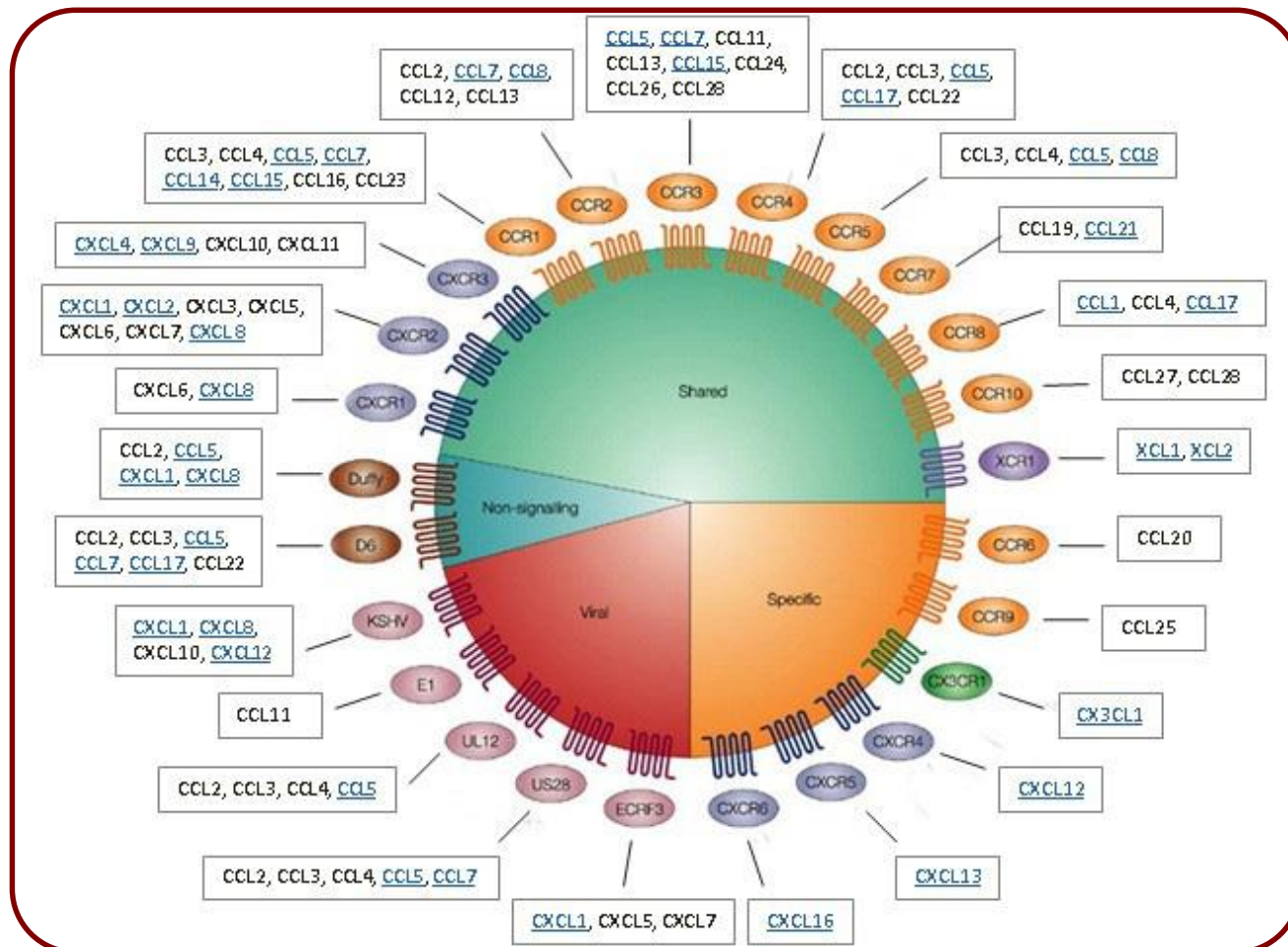


GAG - glycosaminoglycans

Quimiocinas e receptores

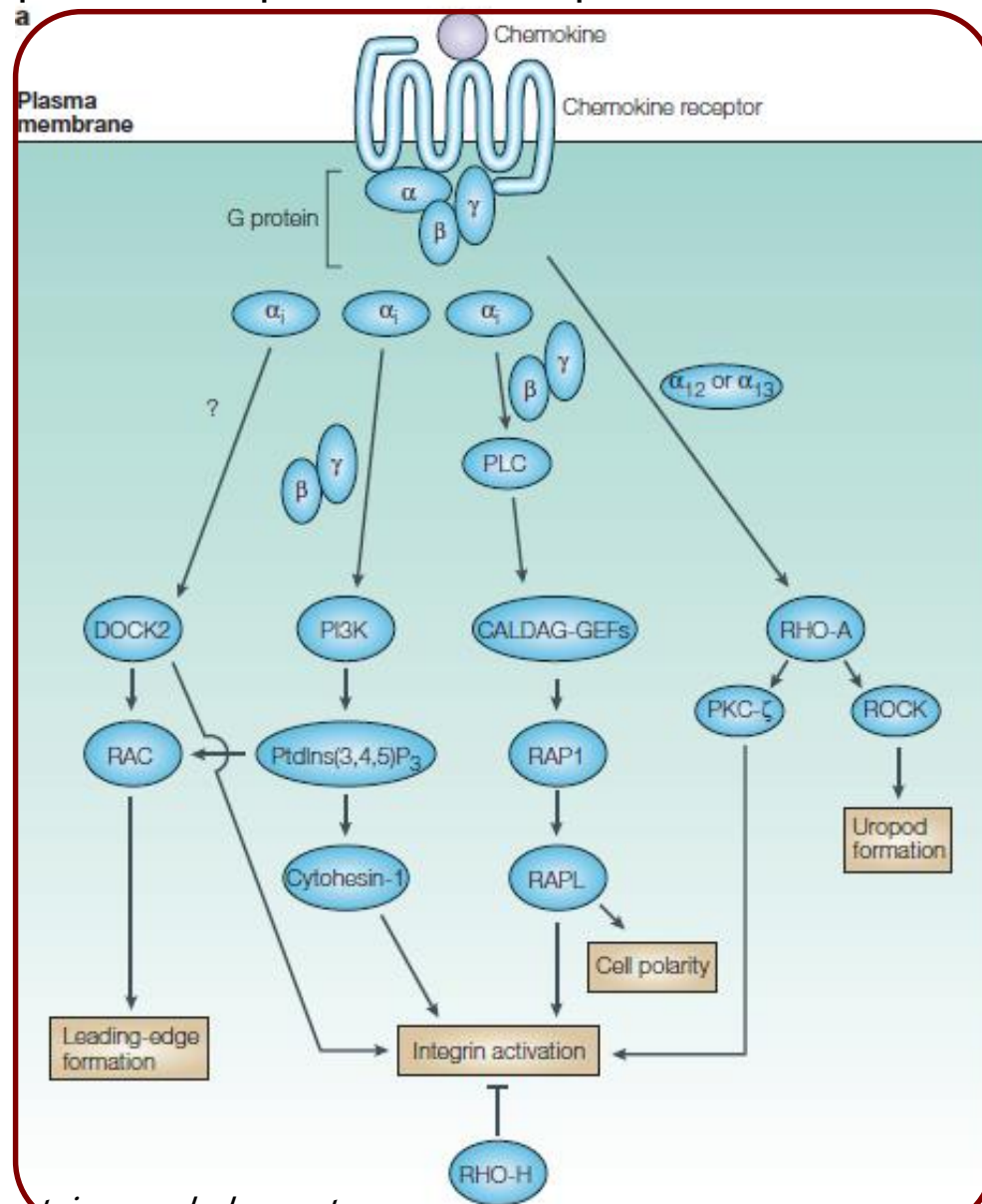
Existem cerca de 17 receptores.

Há muita promiscuidade na ligação quimiocina/receptor: uma quimiocina pode ligar-se a vários receptores diferentes e um receptor de quimiocina pode ligar várias quimiocinas.



Os sinais desencadeados pelas quimiocinas levam à activação das integrinas, à polarização da célula

Os receptores das quimiocinas pertencem à superfamília dos GPCR.



As três fases de defesa imune do hospedeiro

0-4 horas 4-96 horas > 96 horas



Fase 1

Resposta inata não induzida/não específica

Defesas pré-definidas (pele, mucosas, saliva, pH, proteases)



Entrada do patógeno

Fase 2

Resposta inata induzida/resposta pouco específica

Activação do complemento; Fagocitose;
Inflamação; Lise de células alvo

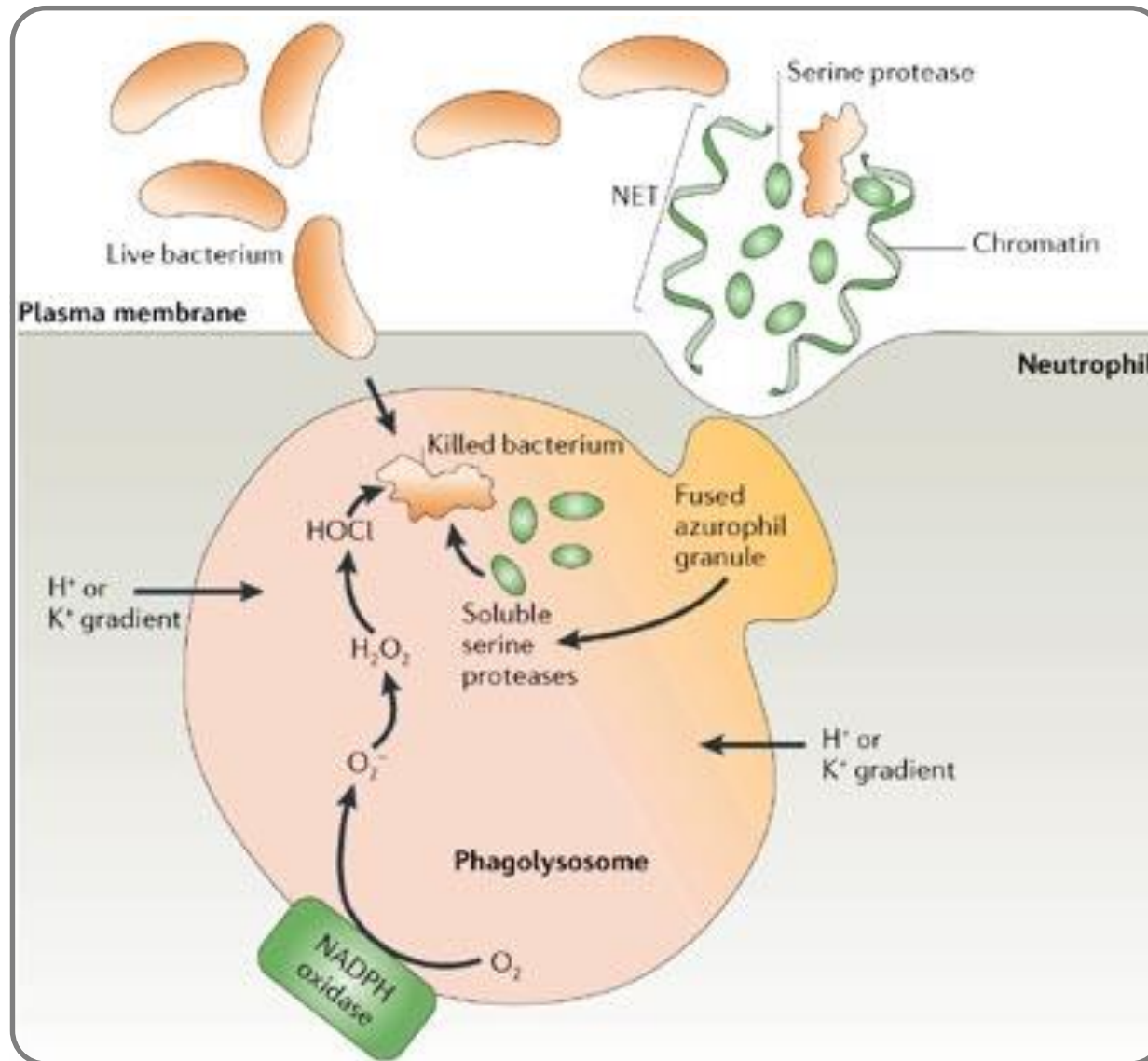
Fase 3

Resposta adaptativa induzida/altamente específica

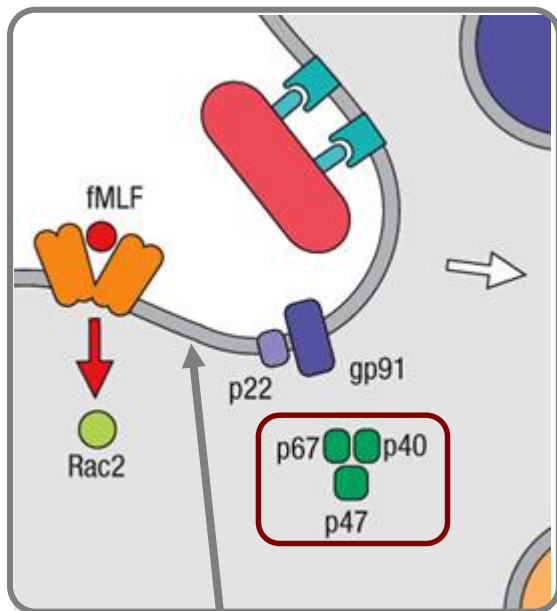
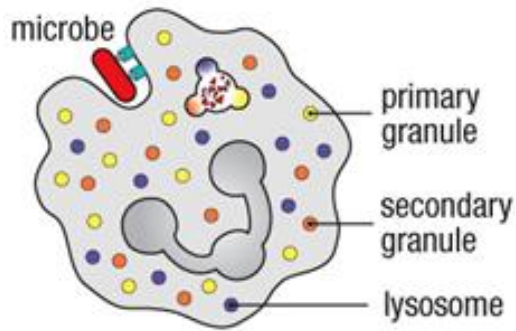
Células B (anticorpos)
Células T auxiliares (citocinas)
Células Tc (citólise)

Neutrófilos

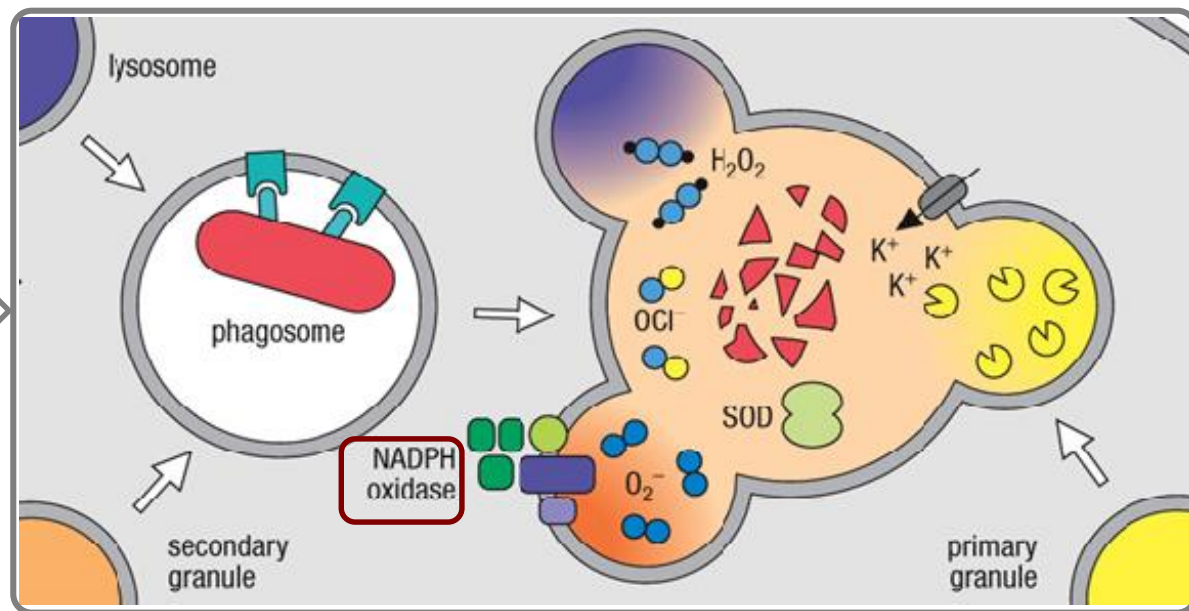
Morte intracelular e extracelular de bactérias



Explosão respiratória nos neutrófilos



Membrana plasmática



NAPH oxidase

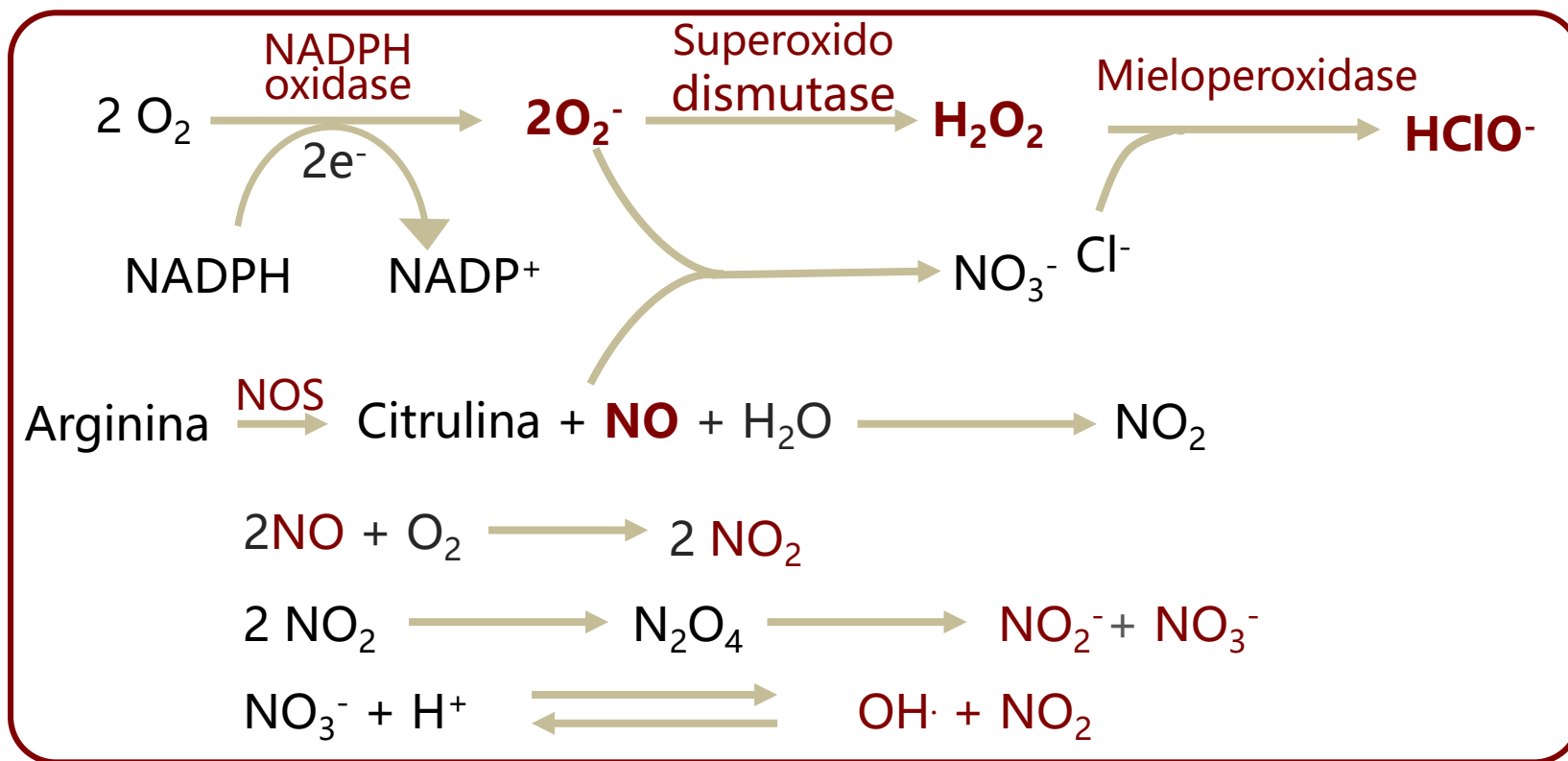
Superóxido dismutase - SOD

Mieloperoxidase

Nitric oxide synthase - NOS

Microbicidas e citotóxicos dos macrófagos e neutrófilos

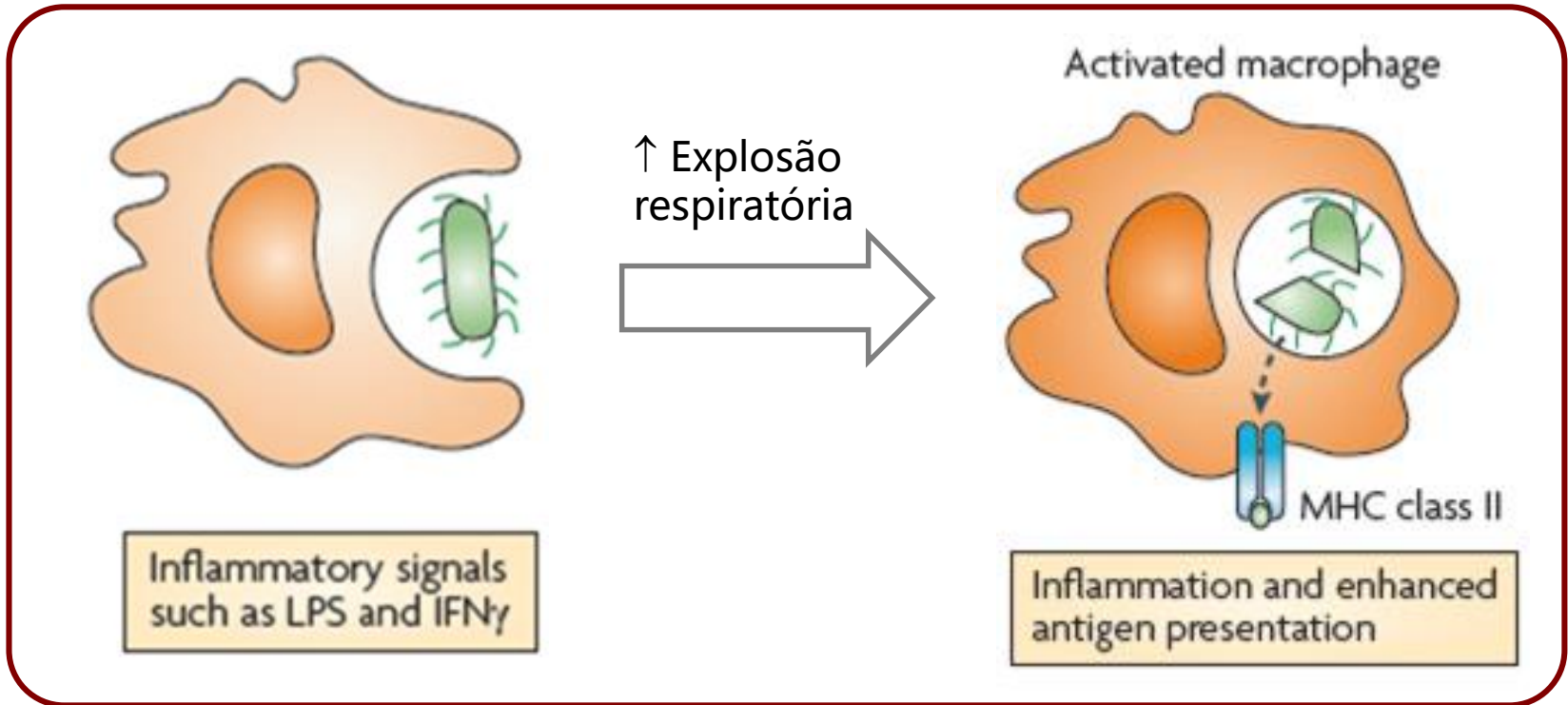
Morte dependente do oxigénio



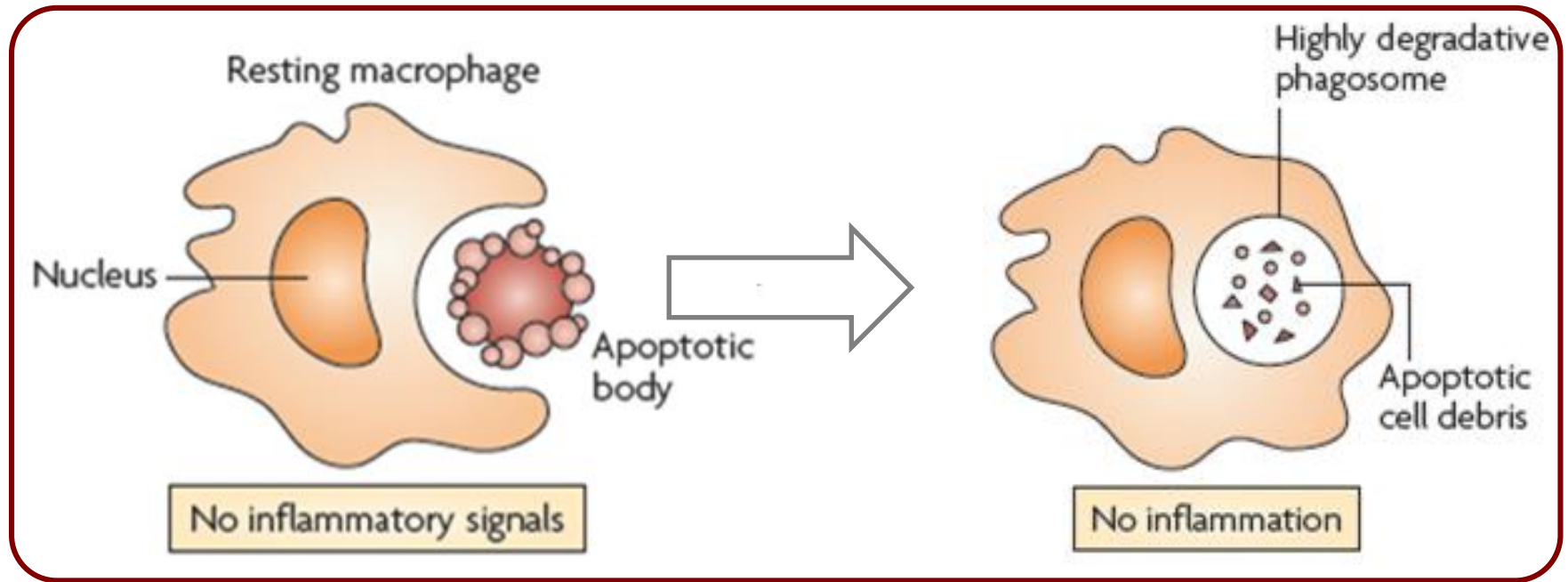
NOS = *nitric oxide synthase*

O_2^-	anião radical superóxido	NO	óxido nítrico
OH	radical de hidroxilo	NO_2^-	dióxido de azoto
$^1\text{O}_2$	singlete de oxigénio	HNO_2	ácido nitroso
H_2O_2	peróxido de hidrogénio	NO_3^-	peroxinitrito
HClO ⁻	hipoclorito		

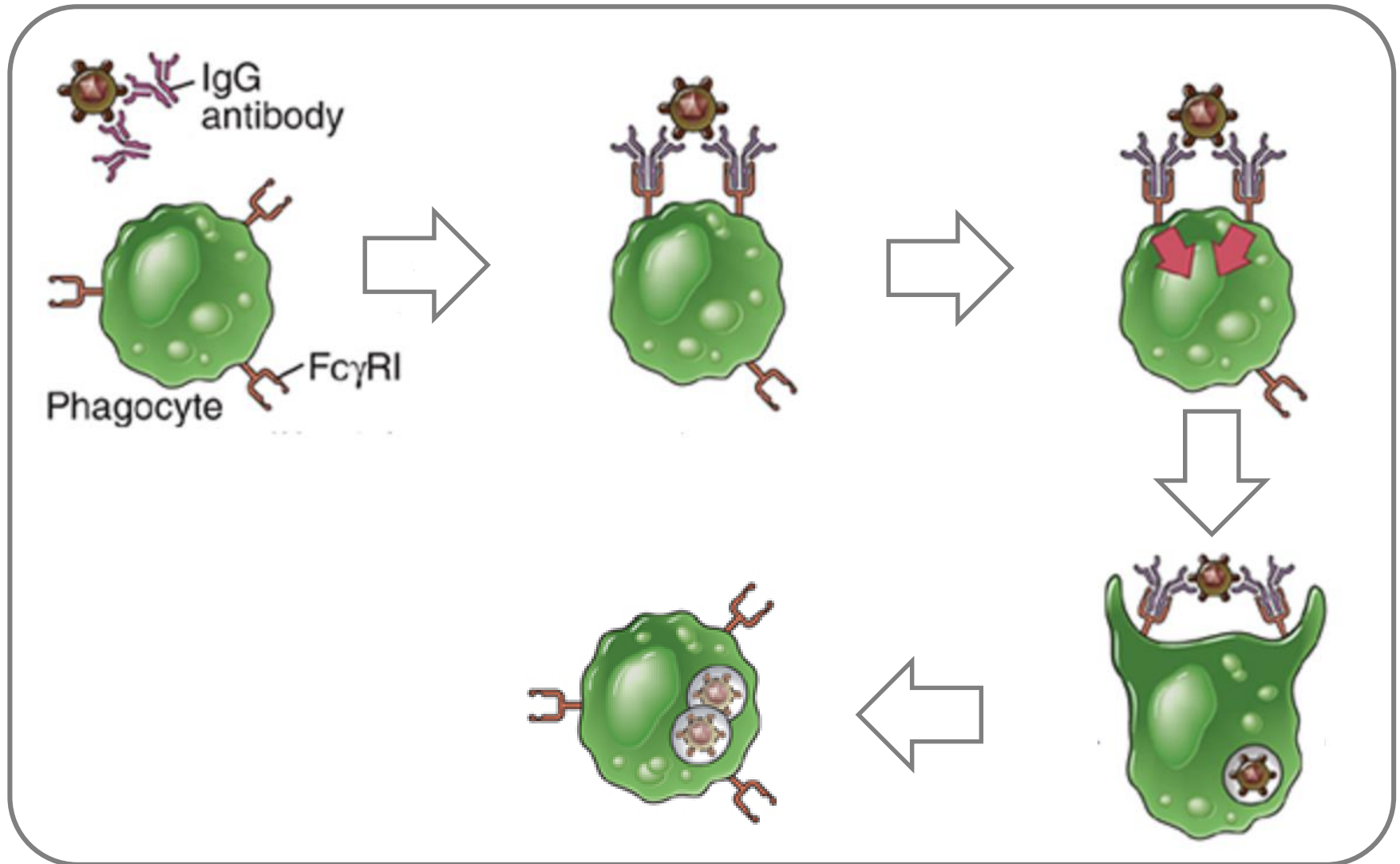
Macrófagos – morte de microrganismos por mecanismos dependentes do oxigênio



Macrófagos – remoção de células apoptóticas



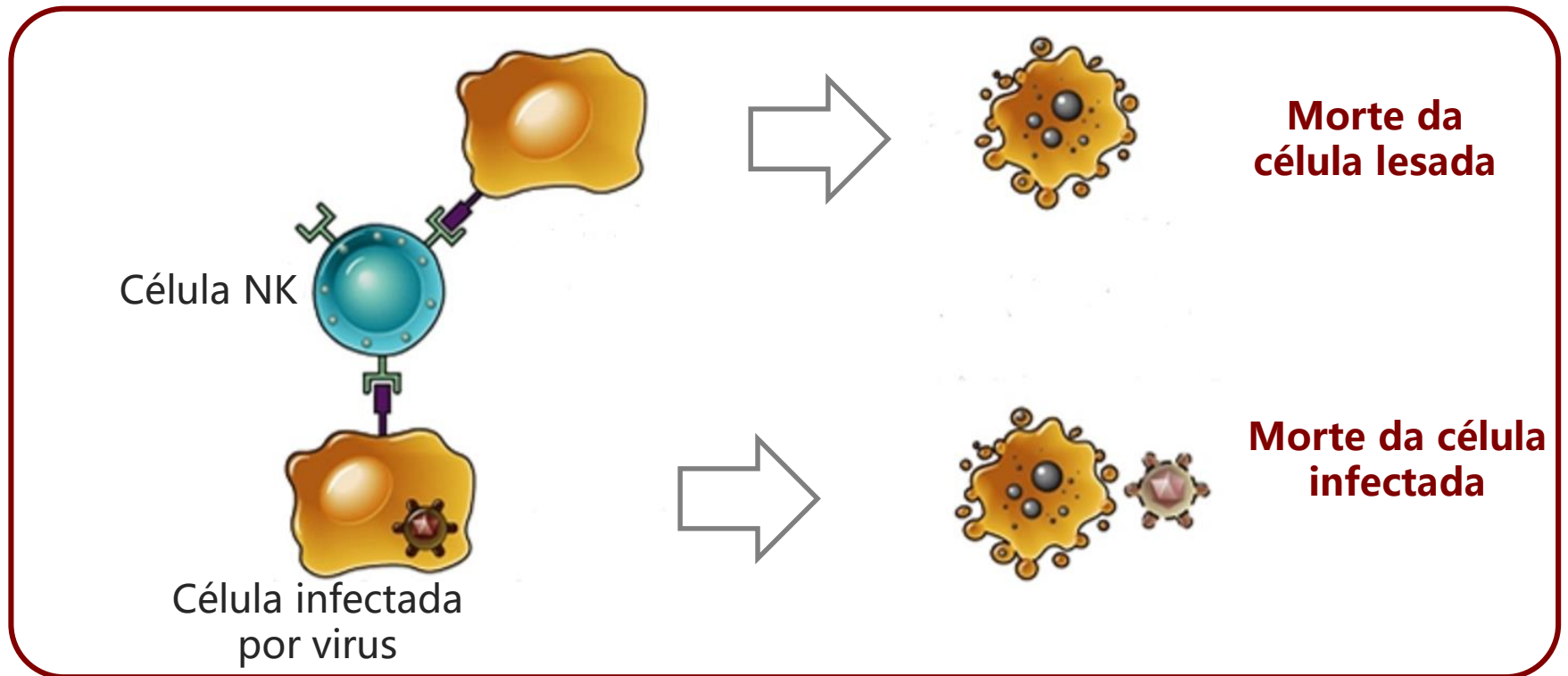
Fagocitose mediada por receptores $Fc\gamma$



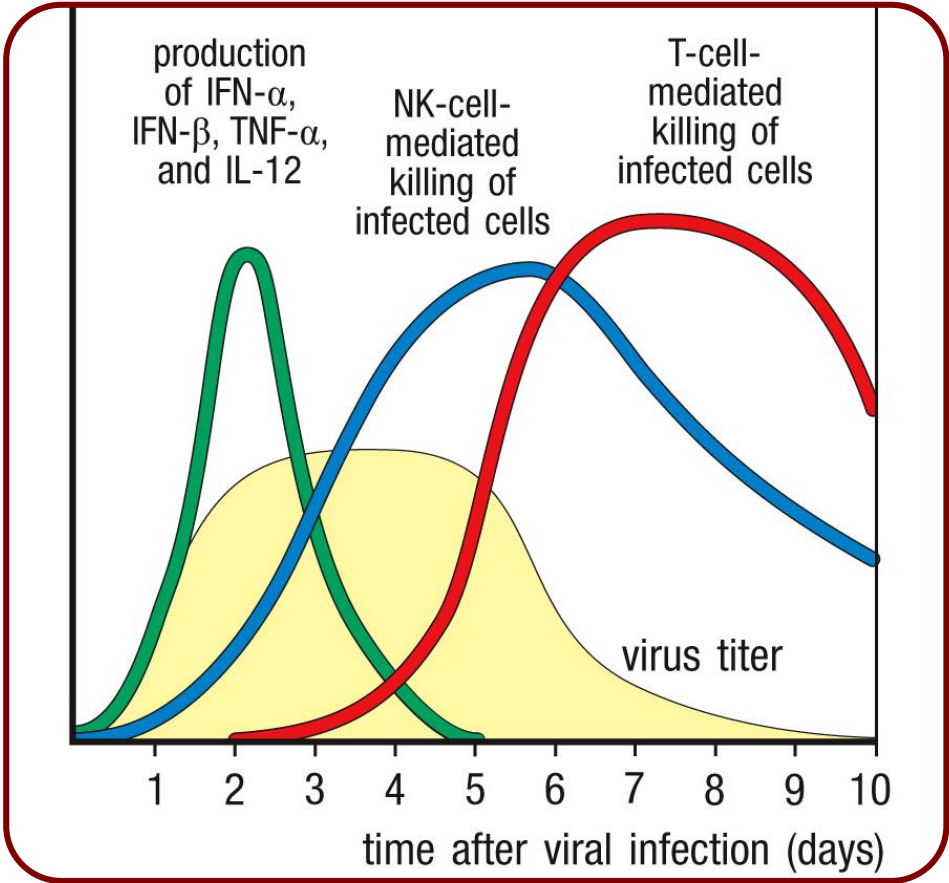
Os neutrófilos e os macrófagos expressam **receptores $Fc\gamma$** e receptores do complemento

Células NK

As células NK possuem receptores que activam as suas funções efectoras em resposta a ligandos expressos nas células infectadas e tumorais

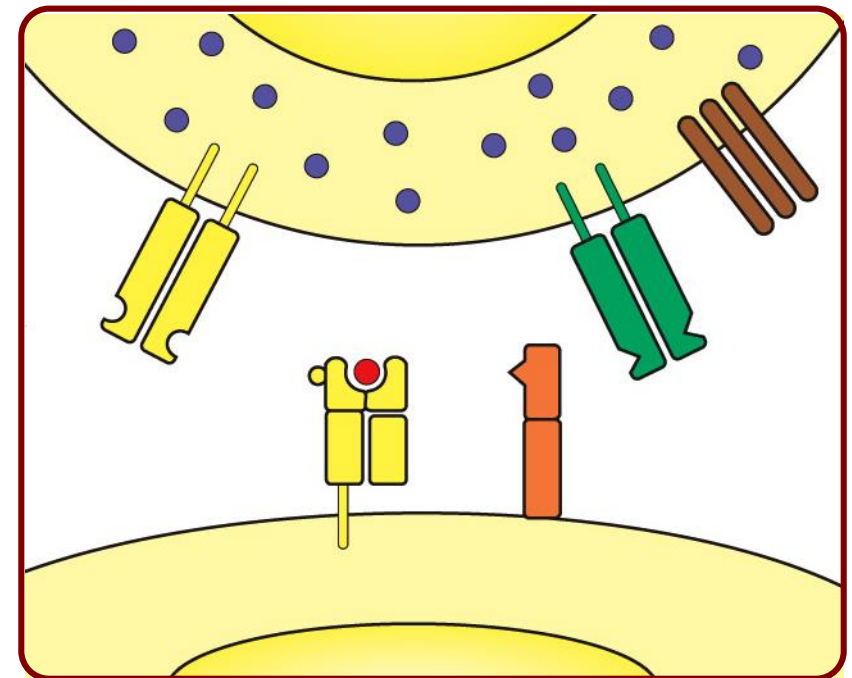
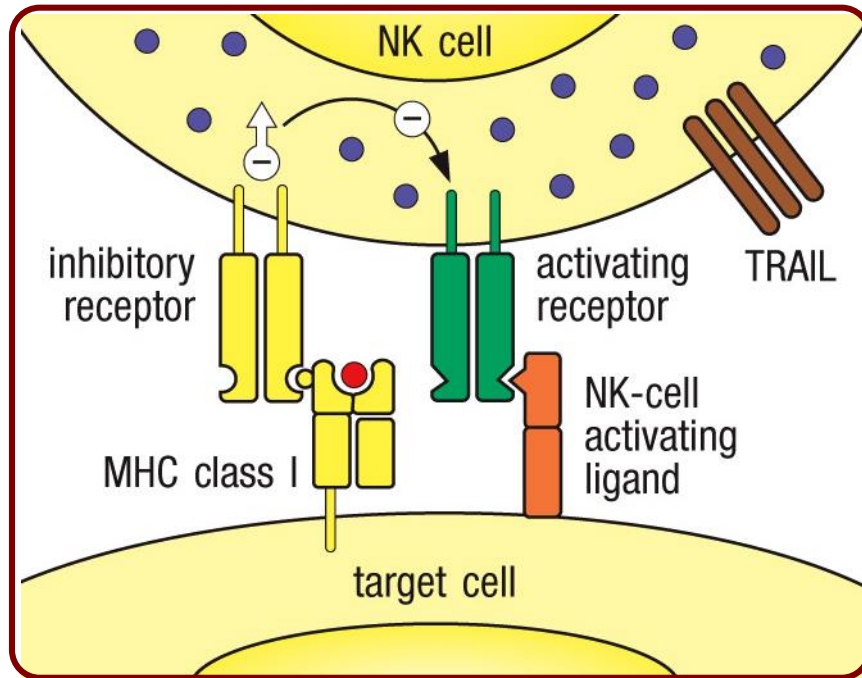


Células NK



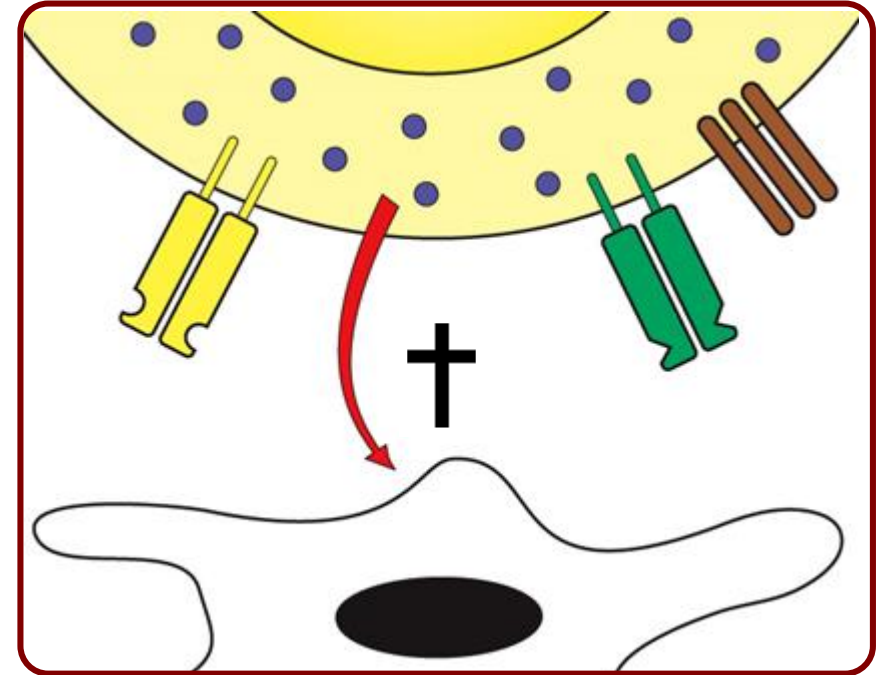
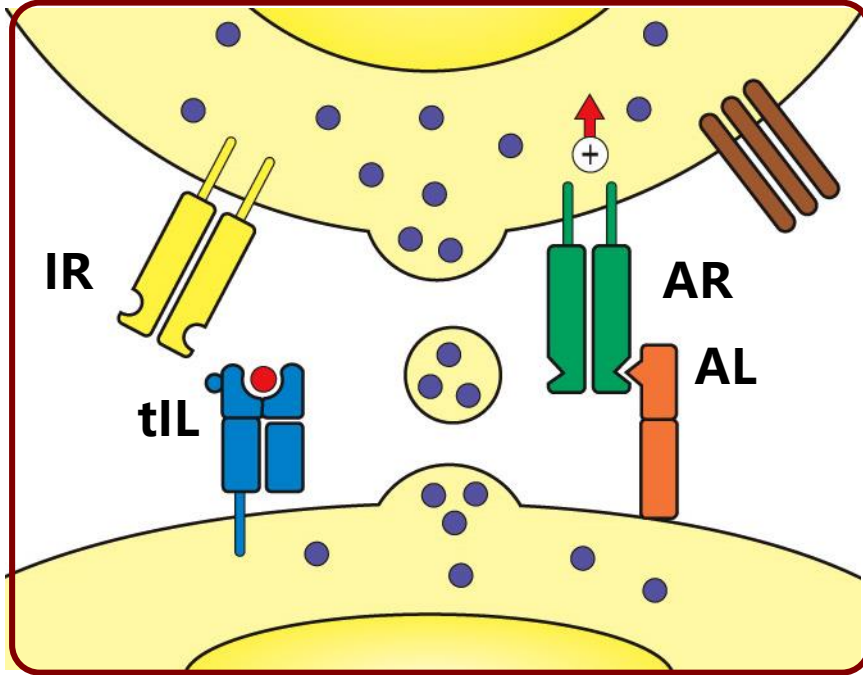
Células NK

As células NK têm vários **receptores ativadores** que sinalizam as células a matarem as células que possuem os respectivos ligandos.



Mas as NK são impedidas de o fazer porque possuem **receptores inibidores**, que reconhecem moléculas **MHC classe I** (expressas em todas as células do hospedeiro) que inibem a morte por ultrapassarem a sinalização dos receptores ativadores.

As células NK matam células infectadas por vírus e células transformadas

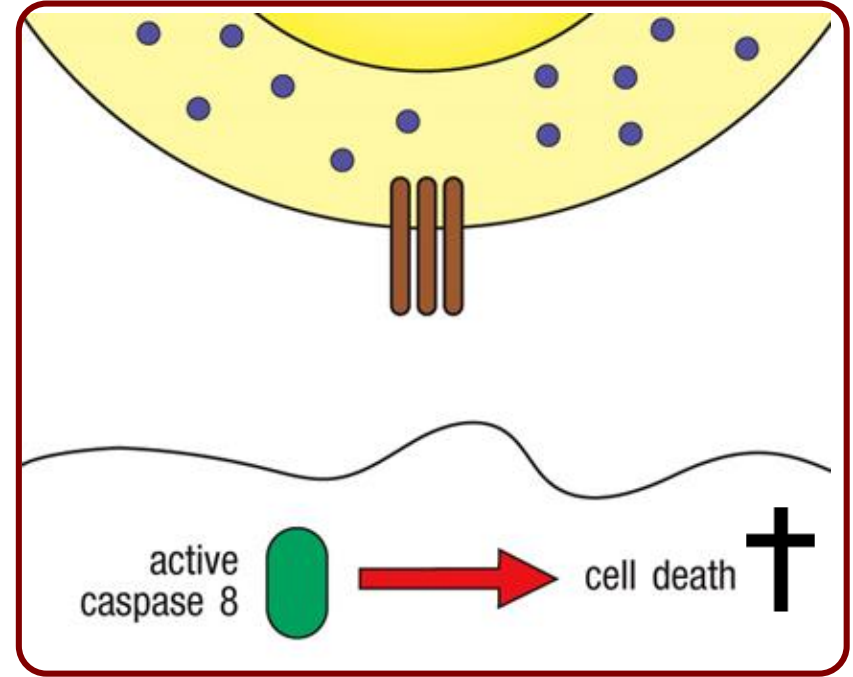
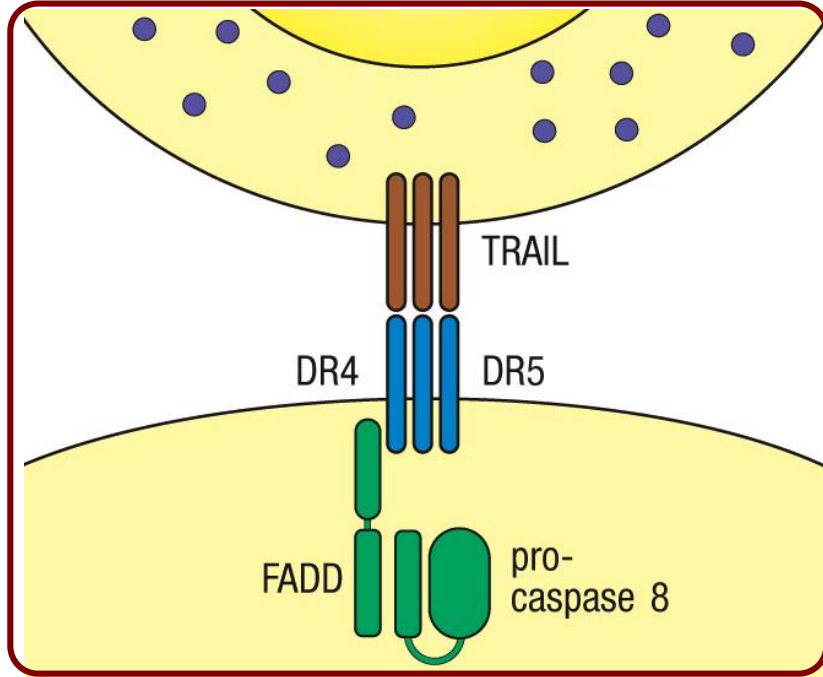


Quando as células do hospedeiro são infectadas por vírus ou transformadas, perdem a expressão de moléculas MHC I, e, portanto, deixam de expressar os **ligandos inibidores**.

Nestas circunstâncias as células NK matam essas células alvo.

AL – activating ligand
AR – activating receptor
tIL – transformed inhibiting ligand
IR – inhibiting receptor

As células NK matam células infectadas por vírus por apoptose



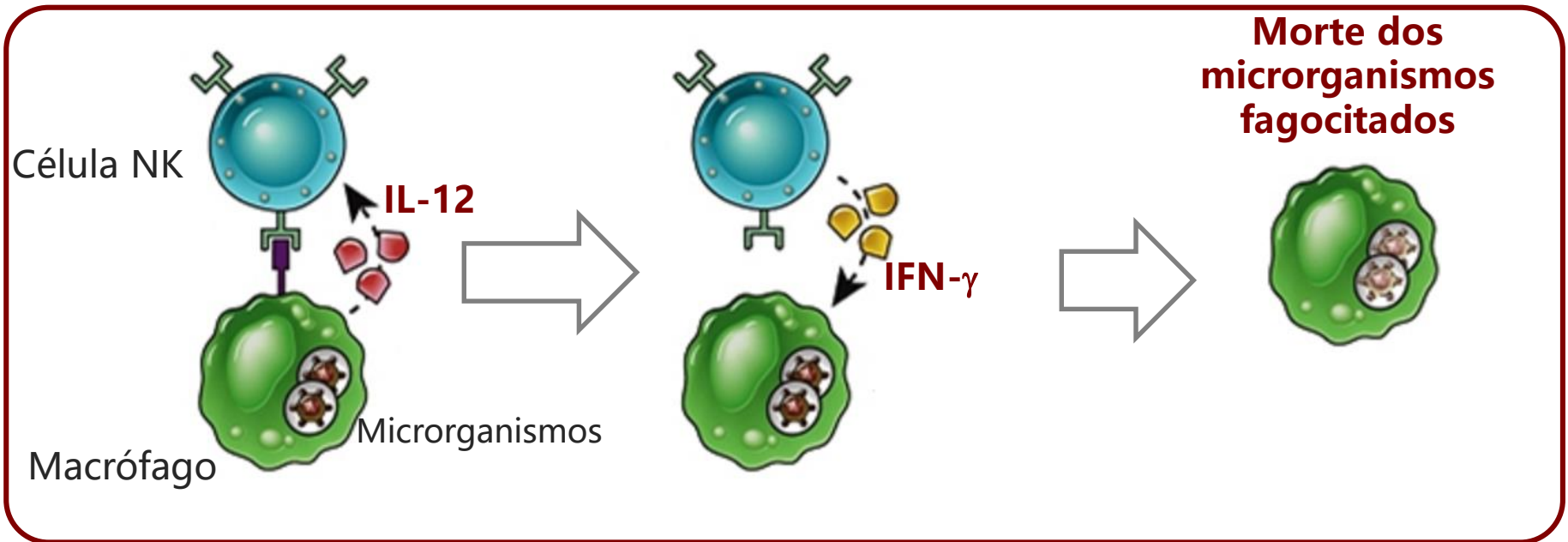
As células NK matam as células alvo expressando na sua membrana a molécula TRAIL.

A proteína TRAIL liga-se e activa as proteínas DR4, DR5 da membrana das células alvo activando a caspase 8 que induz a apoptose.

DR4 – death receptor 4
FADD - FAS-associated death domain protein
TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand

Funções das células NK

As células NK são activadas por interferões e por citocinas libertadas pelos macrófagos (ex: IL-12) e, por sua vez, produzem IFN γ que active os macrófagos.



Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) pelas células NK

