

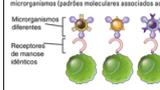
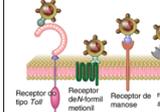
### SLIDE 2

A imunidade inata desempenha três funções essenciais que nos protegem contra microrganismos e lesões teciduais:

- A imunidade inata é a resposta inicial aos microrganismos que previne, controla ou elimina a infecção do hospedeiro por muitos patógenos.
- Os mecanismos imunes inatos eliminam células danificadas e iniciam o processo de reparo tecidual.
- A imunidade inata estimula as respostas imunes adaptativas e pode influenciar a natureza das respostas adaptativas para torná-las otimamente efetivas contra diferentes tipos de microrganismos.

Os dois principais tipos de respostas do sistema imune inato que protegem contra microrganismos são a defesa inflamatória e a antiviral. A inflamação é o processo pelo qual leucócitos circulantes e proteínas plasmáticas são trazidos para os locais de infecção nos tecidos e são ativados para destruir e eliminar os agentes agressores. A inflamação também é a principal reação às células danificadas ou mortas e aos acúmulos de substâncias anormais nas células e nos tecidos. A defesa antiviral consiste em alterações nas células que previnem a replicação viral e aumentam a suscetibilidade à morte pelos linfócitos, eliminando, assim, os reservatórios de infecção viral.

### SLIDE 3

| Imunidade Inata                              |  |
|--|--|
| Especificidade                               | <p>Para estruturas compartilhadas por classes de microrganismos (padrões moleculares associados ao patógeno)</p>  <p>Microorganismos diferentes<br/>Receptores de manose idênticos</p> |
| Número de moléculas microbianas reconhecidas | Cerca de 1.000 padrões moleculares (estimativa)  |
| Receptores                                   | <p>Codificado na linhagem germinativa; diversidade limitada (receptores de reconhecimento de padrão)</p>  <p>Receptor tipo TLR<br/>Receptor de manose<br/>Receptor de scavenger</p>   |
| 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            | Codificação 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   |

### SLIDE 4

O sistema imune inato reconhece estruturas moleculares que são produzidas pelos patógenos microbianos (padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs)).

O sistema imune inato reconhece produtos microbianos que frequentemente são essenciais para a sobrevivência dos microrganismos. Ex: RNA viral de fita dupla.

O sistema imune inato também reconhece moléculas endógenas que são produzidas ou liberadas de células danificadas ou mortas (padrões moleculares associados ao dano (DAMPs)).

### SLIDE 5

O sistema imune inato usa vários tipos de receptores celulares, presentes em diferentes localizações nas células, e moléculas solúveis no sangue e secreções mucosas para reconhecer PAMPs e DAMPs. Quando esses receptores de reconhecimento de padrão associados a célula se ligam aos PAMPs e DAMPs, ativam vias de transdução de sinal que promovem as funções antimicrobianas e pró-inflamatórias das células nas quais eles são expressos.

Localizações celulares de receptores de reconhecimento de padrão do sistema imune inato.

Os receptores do sistema imune inato são codificados por genes herdados, enquanto os genes que codificam receptores da imunidade adaptativa são gerados por recombinação somática de segmentos de genes em precursores de linfócitos maduros.

O sistema imune inato não reage contra células e tecidos normais, saudáveis.

Fagócitos, incluindo neutrófilos e macrófagos, e células dendríticas expressam a maior variedade e maior número destes receptores.

## SLIDE 6

Reconhecem produtos de uma grande variedade de microrganismos, assim como moléculas expressas ou liberadas por células estressadas ou em processo de morte.

Estrutura, localização e especificidades de TLRs de mamíferos.

Os TLRs de mamíferos estão envolvidos em respostas a uma grande variedade de moléculas que são expressas pelos microrganismos, mas não por células saudáveis de mamíferos.

Os TLRs também estão envolvidos na resposta a moléculas endógenas cuja expressão ou localização indicam dano celular. São exemplos de moléculas do hospedeiro que engajam TLRs, as proteínas de choque térmico, que são induzidas em resposta a vários estresses celulares, e a proteína de alta mobilidade do grupo box 1, uma proteína de ligação ao DNA abundante envolvida na transcrição e no reparo do DNA. Ambas, HSPs e HMGB1, são normalmente intracelulares, mas podem se tornar extracelulares quando liberadas a partir de células lesadas ou que estão morrendo. De sua localização extracelular, essas proteínas ativam a sinalização de TLR2 e TLR4 em DCs, macrófagos e outros tipos celulares.

Se ligam diretamente aos PAMPs ou a moléculas adaptadoras que se ligam aos PAMPs.

Os TLRs são encontrados na superfície celular e nas membranas intracelulares e são, então, capazes de reconhecer microrganismos em diferentes localizações celulares. Os TLRs 1, 2, 4, 5 e 6 são expressos na membrana plasmática, onde reconhecem vários PAMPs no ambiente extracelular. Alguns dos estímulos microbianos mais potentes para respostas imunes inatas se ligam a esses TLRs de membrana plasmática, como o LPS bacteriano e o ácido lipoteicoico, que são reconhecidos pelos TLRs 4 e 2, respectivamente.

Os TLRs 3, 7, 8 e 9 são expressos principalmente dentro das células, no retículo endoplasmático e nas membranas endossômicas, onde detectam vários ácidos nucleicos microbianos diferentes. Entre estes, estão o RNA de fita dupla, que se liga ao TLR3; o RNA de fita simples, que se liga ao TLR7 e TLR8; e os motivos CpG não metilados no DNA, que se ligam ao TLR9. Os RNAs de fita simples e de fita dupla não são exclusivos de microrganismos, mas sua localização nos endossomos tende a refletir a origem microbiana.

## SLIDE 7

O reconhecimento de ligantes microbianos pelo TLR resulta na ativação de diversas vias de sinalização e, por fim, de fatores de transcrição, induzindo a expressão de genes cujos produtos são importantes para as respostas inflamatória e antiviral. As vias de sinalização são iniciadas pela ligação do ligante ao TLR na superfície da célula, ou no retículo endoplasmático ou nos endossomos, levando à dimerização das proteínas de TLR. Levando à ativação de diferentes fatores de transcrição. Os principais fatores de transcrição ativados pelas vias de sinalização de TLR são o fator nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), a proteína de ativação 1 (AP-1), o fator regulador de interferon 3 (IRF3) e IRF7. NF $\kappa$ B e AP-1 estimulam a expressão de genes codificadores de muitas moléculas requeridas para as respostas inflamatórias, inclusive citocinas (p. ex.: fator de necrose tumoral [TNF] e IL-1), quimiocinas (p. ex.: CCL2 e CXCL8) e moléculas de adesão endotelial (p. ex.: E-selectina) (discutida posteriormente). IRF3 e IRF7 promovem a produção de interferons do tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), que são importantes para as respostas imunes inatas antivirais.

Vias de sinalização e funções de TLRs. Os TLRs 1, 2, 5 e 6 usam a proteína adaptadora MyD88 e ativam os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e AP-1. O TLR3 usa a proteína adaptadora TRIF e ativa os fatores de transcrição IRF3 e IRF7. O TLR4 pode ativar ambas as vias. Os TLRs 7 e 9 no endossomo usam MyD88 e ativam NF- $\kappa$ B e IRF7.

## SLIDE 8

Receptores de padrão de reconhecimento que detectam infecção ou célula danificada no citosol.

## SLIDE 9

Reconhecem PAMPs e DAMPs e recrutam outras proteínas para formar complexos de sinalização que promovem inflamação.

Quatro subfamílias: NLRA, NLRB, NLRC e NLRP.

NOD1 e NOD2 são membros da subfamília NLRC, expressos no citosol de vários tipos celulares, incluindo células epiteliais de mucosa e fagócitos, e respondem a peptidoglicanas da parede celular bacteriana. NOD2 é altamente expresso nas células de Paneth intestinais, no intestino delgado, onde estimula a expressão de substâncias antimicrobianas chamadas defensinas em resposta aos

patógenos. NOD1 reconhece um tripeptídeo glicosilado chamado DAP (ácido diaminopimélico) derivado principalmente de peptidoglicana de bactérias Gram-negativas enquanto NOD2 reconhece uma molécula distinta chamada MDP (muramil dipeptídeo) derivada de peptidoglicanas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

## SLIDE 10

Os inflamassomos são complexos multiproteicos que se formam no citosol em resposta aos PAMPs e DAMPs citosólicos, cuja função é gerar formas ativas das citocinas inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18. Essas duas citocinas homólogas são expressas como precursores inativos, que devem ser proteoliticamente clivados pela enzima caspase-1 para se tornarem citocinas ativas que são liberadas da célula e promovem respostas inflamatórias.

## SLIDE 11

Respondem aos ácidos nucleicos virais induzindo a produção de interferons tipo I antivirais. Os RLRs podem reconhecer RNA de fita dupla e heterocomplexos RNA-DNA.

Os sensores citosólicos de DNA (CDSs) são moléculas que detectam o DNA citosólico e ativam vias de sinalização que iniciam as respostas antimicrobianas, incluindo produção de interferon tipo I e autofagia.

A via STING (estimuladora dos genes IFN) é o principal mecanismo de ativação induzida por DNA das respostas de interferon tipo I.

Receptores que reconhecem carboidratos na superfície dos microrganismos facilitam a fagocitose dos microrganismos e a secreção de citocinas que promovem subsequentes respostas imunes adaptativas.

Coleção de proteínas da superfície celular estrutural e funcionalmente diversas que foram originalmente agrupadas com base na característica comum de mediar a captação de lipoproteínas oxidadas para as células.

Expresso em leucócitos, reconhece peptídios bacterianos contendo resíduos de N-formilmetionil e estimula o movimento das células.

## SLIDE 12

As superfícies das barreiras epiteliais formam barreiras físicas entre os microrganismos no meio ambiente externo e o tecido do hospedeiro, e as células epiteliais produzem agentes químicos antimicrobianos que impedem a entrada dos microrganismos.

As principais interfaces entre o meio ambiente e o hospedeiro mamífero são a pele e as superfícies mucosas dos tratos gastrointestinal, respiratório e geniturinário.

A perda da integridade destas camadas epiteliais pelo trauma ou outras razões predispõe um indivíduo às infecções.

As células epiteliais, bem como alguns leucócitos produzem peptídios que têm propriedades antimicrobianas. Duas famílias estruturalmente distintas de peptídeos antimicrobianos são as defensinas e as catelicidinas.

A barreira epitelial contém certos tipos de linfócitos, incluindo linfócitos T intraepiteliais.

Os linfócitos intraepiteliais podem atuar na defesa do hospedeiro secretando citocinas, ativando fagócitos e matando células infectadas.

## SLIDE 13

Células que têm funções fagocíticas especializadas, principalmente macrófagos e neutrófilos, são a primeira linha de defesa contra microrganismos que rompem as barreiras epiteliais.

## SLIDE 14

As DCs detectam de forma rápida e eficiente os microrganismos invasores, devido à sua localização nos tecidos e expressão de numerosos receptores de reconhecimento de padrão para PAMPs e DAMPs.

Em resposta aos microrganismos invasores, secretam citocinas inflamatórias que promovem o recrutamento de leucócitos adicionais oriundos do sangue.

As reações das DCs aos microrganismos na resposta inata inicial intensificam a habilidade das DCs de ativar células T na resposta imune adaptativa subsequente. Além disso, dependendo da natureza do microrganismo indutor da resposta inata, uma DC direcionará a diferenciação da célula T naive para tipos distintos de células efetoras, como células Th1 produtoras de interferon- $\gamma$  ou células Th17 produtoras de IL-17.

## SLIDE 15

Chamamos essas células de “células linfoides” e não de “linfócitos”, porque não expressam receptores antigênicos diversificados clonalmente distribuídos como se observa nos linfócitos T com os quais se assemelham.

Três subpopulações de células linfoides inatas, chamadas ILC1, ILC2 e ILC3, produzem diferentes citocinas e expressam diferentes fatores de transcrição, de modo análogo às subpopulações Th1, Th2 e Th17 de linfócitos T CD4+.

Como as ILCs não expressam receptores de célula T, devem ser ativadas por mecanismos diferentes daqueles que levam as células T auxiliares a produzirem estas citocinas. Os estímulos mais bem definidos para a produção de citocinas pelas ILCs são outras citocinas, liberadas no contexto de respostas inatas a infecções e dano tecidual.

## SLIDE 16

As células natural killer (NK) desempenham importantes papéis nas respostas imunes inatas principalmente contra vírus intracelulares e bactérias.

As funções efetoras das células NK são matar as células infectadas e produzir IFN-gama, que ativa macrófagos para destruírem microrganismos fagocitados.

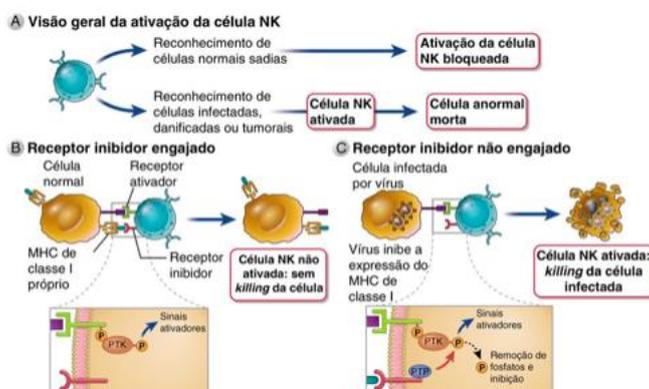
## SLIDE 17

As células NK distinguem as células infectadas e danificadas das células saudáveis, e a função da célula NK é regulada pelo balanço entre sinais que são gerados a partir de receptores ativadores e receptores inibidores.

Os receptores ativadores nas células NK reconhecem um grupo heterogêneo de ligantes, alguns dos quais podem ser expressos em células normais e outros são expressos principalmente nas células que estão sob estresse, infectadas com microrganismos ou transformadas.

A maioria das células NK expressa receptores inibitórios que reconhecem moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe I, que são proteínas de superfície celular normalmente expressas em todas as células nucleadas saudáveis do corpo.

## SLIDE 18



## SLIDE 19

Os mastócitos estão presentes na pele e no epitélio mucoso e secretam rapidamente citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos em resposta às infecções e outros estímulos.

Essas células contêm abundantes grânulos citoplasmáticos preenchidos com vários mediadores inflamatórios que são liberados quando as células são ativadas pelos produtos microbianos ou por um mecanismo especial dependente de anticorpo.

Os conteúdos dos grânulos incluem aminas vasoativas (como a histamina) causadoras de vasodilatação e permeabilidade capilar aumentada, bem como enzimas proteolíticas capazes de matar bactérias ou inativar toxinas microbianas. Os mastócitos também sintetizam e secretam mediadores lipídicos (como as prostaglandinas) e citocinas (como o TNF). Como os mastócitos geralmente estão localizados nas adjacências dos vasos sanguíneos, seus conteúdos de grânulos liberados rapidamente induzem alterações nos vasos sanguíneos que promovem inflamação aguda. Os mastócitos expressam TLRs, e os ligantes de TLR podem induzir a desgranulação do mastócito.

## SLIDE 20

As moléculas efetoras solúveis atuam de duas maneiras principais:

- Por ligação aos microrganismos, elas agem como opsoninas e aumentam a habilidade dos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas em fagocitar os microrganismos.

- Após a ligação aos microrganismos, os mediadores solúveis da imunidade inata promovem respostas inflamatórias que trazem mais fagócitos para os locais de infecções e eles também podem matar diretamente os microrganismos.

## SLIDE 21

O sistema complemento consiste em várias proteínas plasmáticas que trabalham juntas para opsonizar os microrganismos, promover o recrutamento de fagócitos para o local de infecção e, em alguns casos, matar diretamente os microrganismos.

- Vias de ativação do sistema complemento:
- Via clássica: utiliza uma proteína plasmática chamada de C1q para detectar anticorpos ligados na superfície do microrganismo ou outra estrutura.
- Via alternativa: é disparada quando uma proteína do complemento chamada de C3 reconhece diretamente certas estruturas da superfície microbiana, tais como LPS bacteriano.
- Via de lectina: é disparada por uma proteína plasmática chamada de lectina ligante de manose (MBL), que reconhece resíduos de manose terminal nas glicoproteínas e nos glicolipídios microbianos, similarmente ao receptor de manose nas membranas dos fagócitos descrito anteriormente.

Vias de ativação do complemento. A ativação do sistema complemento pode ser iniciada por três vias distintas, todas levando à produção de C3a, que estimula inflamação, e C3b (etapas iniciais). O C3b inicia as etapas tardias da ativação do complemento, culminando na produção de peptídeos que também estimulam a inflamação (C5a), e C9 polimerizado, que forma o complexo de ataque à membrana, assim denominado por criar “furos” nas membranas plasmáticas (etapas tardias).

## SLIDE 22

Várias proteínas plasmáticas que reconhecem estruturas microbianas e atuam na imunidade inata pertencem à família pentraxina. Exemplo: proteína C reativa, os níveis aumentados de CRP resultam da síntese hepática aumentada induzida pelas citocinas IL-6 e IL-1, produzidas por fagócitos e DCs como parte da resposta imune inata.

## SLIDE 23

Três membros desta família de colectinas servem como moléculas efetoras solúveis no sistema imune inato, capazes de iniciar a ativação do sistema complemento; estas são lectinas ligantes de manose (MBL) e proteínas SP-A e SP-D surfactantes pulmonares.

As ficolinas se ligam a várias espécies de bactérias, opsonizando-as e ativando o complemento de maneira similar à MBL.

## SLIDE 25 e SLIDE 24

O principal meio usado pelo sistema imune inato para lidar com infecções e lesão tecidual é estimular a inflamação aguda, que consiste no acúmulo de leucócitos, proteínas plasmáticas e líquido derivado do sangue em um sítio de infecção ou lesão tecidual extravascular.

Tipicamente, o primeiro leucócito a ser recrutado do sangue para os sítios de inflamação é o neutrófilo, por ser o leucócito mais abundante no sangue e aquele que responde mais rápido aos sinais quimiotáticos. Os monócitos sanguíneos, que se transformam em macrófagos no tecido, tornam-se cada vez mais proeminentes com o passar do tempo e podem formar a população dominante em algumas reações. Entre as proteínas plasmáticas importantes que entram nos sítios inflamatórios, estão as proteínas do complemento, os anticorpos e os reagentes de fase aguda.

A distribuição de células e proteínas ao sítio inflamatório depende de alterações reversíveis que ocorrem nos vasos sanguíneos junto ao tecido infectado ou lesado. Essas alterações incluem fluxo sanguíneo aumentado para o tecido, decorrente de vasodilatação; aumento da aderência dos leucócitos circulantes ao revestimento endotelial das vênulas; e permeabilidade aumentada dos capilares e vênulas aos fluidos e proteínas plasmáticas. Todas essas alterações são induzidas por citocinas e pequenas moléculas mediadoras inicialmente derivadas de células sentinela residentes no tecido, como mastócitos, macrófagos, DCs e células endoteliais, em resposta à estimulação por PAMPs e DAMPs.

A inflamação aguda pode se desenvolver em questão de minutos a horas e durar dias. A inflamação crônica é um processo que passa a assumir o controle a partir da inflamação aguda, quando a infecção não é eliminada ou a lesão tecidual é prolongada. Em geral, envolve o recrutamento e ativação de monócitos e linfócitos. Os sítios de inflamação crônica frequentemente também sofrem remodelamento tecidual, com angiogênese e fibrose.

## SLIDE 26

Uma das primeiras respostas do sistema imune inato a uma infecção e dano tecidual é a secreção de citocinas pelas células teciduais, que é uma resposta crítica para a resposta inflamatória aguda.

As citocinas da imunidade inata têm algumas importantes propriedades e funções gerais:

- Elas são produzidas principalmente por macrófagos teciduais e células dendríticas;
- A maioria destas citocinas age em células próximas às suas células de origem (ação parácrina).
- Diferentes citocinas têm ações similares e sobrepostas ou são funcionalmente únicas. Uma citocina pode estimular a produção de outras, estabelecendo, assim, cascatas que amplificam a reação ou induzem novas reações.
- As citocinas da imunidade inata desempenham vários papéis, seja induzindo inflamação, inibindo replicação viral ou promovendo respostas de célula T e limitando as respostas imunes inatas.

### **SLIDE 27**

O TNF é um mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias e outros microrganismos infecciosos. O nome dessa citocina deriva de sua identificação original como uma substância sérica (fator) causadora de necrose em tumores, hoje sabidamente resultante da inflamação e trombose de vasos sanguíneos tumorais. O TNF também é chamado TNF- $\alpha$  como forma de distingui-lo de uma molécula estreitamente relacionada, o TNF- $\beta$ , que também é chamado linfotoxina. O TNF é produzido principalmente por macrófagos e DCs, entre outros tipos celulares.

### **SLIDE 28**

A IL-1 também é um mediador da resposta inflamatória aguda e exerce muitas ações similares às do TNF. A principal fonte celular de IL-1, assim como a de TNF, são os fagócitos mononucleares ativadas. Diferente do TNF, a IL-1 também é produzida por muitos tipos celulares além dos macrófagos, tais como neutrófilos, células epiteliais e células endoteliais. Existem duas formas de IL-1 chamadas IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que se ligam aos mesmos receptores de superfície celular e exibem as mesmas atividades biológicas. A principal forma biologicamente ativa secretada no contexto das infecções e na maioria das outras respostas imunes é a IL-1 $\beta$ .

### **SLIDE 29**

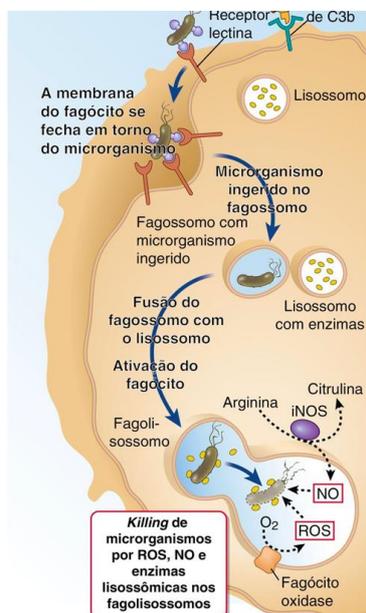
A IL-6 é outra importante citocina nas respostas inflamatórias agudas, com efeitos locais e sistêmicos. Induz a síntese de reagentes de fase aguda pelo fígado, estimula a produção de neutrófilos na medula óssea e promove a diferenciação de células T auxiliares produtoras de IL-17. A IL-6 é sintetizada por fagócitos mononucleares, DCs, células endoteliais vasculares, fibroblastos e outras células em resposta aos PAMPs e também à IL-1 e ao TNF.

### **SLIDE 30**

O recrutamento de grande número de neutrófilos, seguido pelos monócitos, do sangue para os tecidos tipicamente ocorre como parte da resposta inflamatória aguda às infecções e lesão tecidual. As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 e quimiocinas, todas secretadas nos locais de infecção ou lesão tecidual, têm múltiplos efeitos nas células endoteliais vasculares, leucócitos e medula óssea, que juntos aumentam a chegada local das células que podem lutar contra as infecções e reparar os tecidos.

Ações locais e sistêmicas das citocinas na inflamação. TNF, IL-1 e IL-6 produzem múltiplos efeitos locais e sistêmicos. TNF e IL-1 atuam nos leucócitos e no endotélio induzindo inflamação aguda, e ambas induzem expressão de IL-6 em leucócitos e outros tipos celulares. TNF, IL-1 e IL-6 medeiam os efeitos sistêmicos protetores da inflamação, incluindo a indução de febre, síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado, e produção aumentada de leucócitos pela medula óssea. O TNF sistêmico pode causar anormalidades patológicas que levam ao choque séptico, incluindo a função cardíaca diminuída, trombose, vazamento capilar e anormalidades metabólicas decorrentes de resistência à insulina.

### **SLIDE 31**



## SLIDE 32

TNF e IL-1 atuam no hipotálamo para induzir elevação da temperatura corporal (febre). Essas citocinas, portanto, são chamadas pirógenos aumentam a síntese de prostaglandinas nas células hipotalâmicas. Os inibidores da síntese de prostaglandina, como a aspirina, reduzem a febre bloqueando essa ação das citocinas. O papel da febre na defesa do hospedeiro é pouco entendido, mas pode estar relacionado com funções metabólicas intensificadas nas células imunes, funções metabólicas comprometidas em microrganismos, e alterações no comportamento do hospedeiro febril que diminuem o risco de piora das infecções e da lesão.

IL-1 e IL-6 induzem os hepatócitos a produzirem reagentes de fase aguda, incluindo CRP, SAP e fibrinogênio, os quais são secretados no sangue. Níveis plasmáticos elevados dessas proteínas são comumente usados na clínica como sinais de infecção ou outros processos inflamatórios.

Nas infecções graves, o TNF pode ser produzido em grandes quantidades e causar anormalidades patológicas e clínicas sistêmicas. As principais ações sistêmicas do TNF:

- O TNF inibe a contratilidade miocárdica e o tônus da musculatura lisa vascular, resultando em acentuada diminuição da pressão arterial ou em choque.
- O TNF causa trombose intravascular. Nas células endoteliais, o TNF estimula a expressão do fator tecidual, um potente ativador da coagulação, e inibe a expressão de trombomodulina, um inibidor da coagulação. As alterações endoteliais são exacerbadas pela ativação dos neutrófilos, levando à formação de tampão vascular por essas células.
- A produção prolongada de TNF causa o desgaste das células musculares e adiposas, chamado caquexia. Esse desgaste resulta da supressão do apetite induzida pelo TNF e da síntese diminuída da lipoproteína lipase, uma enzima necessária para liberar ácidos graxos das lipoproteínas circulantes de modo que estas possam ser usadas pelos tecidos.

A inflamação aguda pode causar lesão tecidual porque os mecanismos efetores que os fagócitos utilizam para matar os microrganismos também são tóxicos para os tecidos do hospedeiro.

## SLIDE 33

A principal via pela qual o sistema imune inato lida com as infecções virais é a indução da expressão de interferons tipo I, cuja ação mais importante é a inibição da replicação viral.

- Os interferons tipo I são uma grande família de citocinas estruturalmente relacionadas que medeiam as respostas imunes inatas iniciais às infecções virais.
- Os interferons tipo I causam sequestro de linfócitos nos linfonodos, maximizando, assim, a oportunidade para encontrar antígenos microbianos.
- Os interferons tipo I aumentam a citotoxicidade das células NK e dos CTLs CD8+ e promovem a diferenciação das células T imaturas aos subgrupos de células T auxiliares TH1.
- Os interferons tipo I regulam positivamente a expressão e moléculas de MHC de classe I e, assim, aumentam a probabilidade de que as células viralmente infectadas sejam reconhecidas e mortas pelos CTLs CD.

## SLIDE 34

A resposta imune inata fornece sinais que atuam em conjunto com o antígeno para estimular a proliferação e diferenciação de linfócitos T e B antígeno-específicos. À medida que a resposta imune inata confere a defesa inicial contra microrganismos, também aciona a resposta imune adaptativa. A ativação de linfócitos requer dois sinais distintos, o primeiro dos quais é o antígeno e o segundo, as moléculas produzidas durante as respostas imunes inatas aos microrganismos ou células lesadas. Essa ideia é chamada hipótese dos dois sinais da ativação do linfócito. O requerimento por um antígeno (também chamado sinal 1) garante que a resposta imune que se segue seja específica. O requerimento por estímulos adicionais deflagrados por reações imunes inatas aos microrganismos (sinal 2) garante que as respostas imunes adaptativas sejam induzidas quando houver uma infecção perigosa e não quando os linfócitos reconhecerem antígenos inócuos, dentre os quais os autoantígenos. As moléculas produzidas durante as reações imunes inatas que atuam como segundos sinais para a ativação do linfócito incluem os coestimuladores (para células T), citocinas (para células T e B) e produtos da quebra do complemento (para células B).

### **SLIDE 35**

A magnitude e a duração das respostas imunes inatas são reguladas por uma variedade de mecanismos inibidores que limitam o dano potencial aos tecidos.

A IL-10 é uma citocina que é produzida por e inibida pela ativação dos macrófagos e células dendríticas.

A secreção de citocinas inflamatórias a partir de uma variedade de tipos celulares parece ser regulada pelos produtos de genes de autofagia.

Existem várias vias de sinalização regulatórias negativas que bloqueiam os sinais ativadores gerados pelos receptores de reconhecimento de padrão e citocinas inflamatórias.