



Resposta Imune Inata Receptores NOD/RIG e outros

Professor Flávio Gimenis – D.Sc
flaviogimenis@micro.ufrj.br

Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Os TLRs são adaptados a reconhecimento de padrão em vesículas ou membranas, contudo, se PAMP/DAMP estiverem livres no citoplasma, os TLRs serão ineficazes, sendo necessário outro grupo de receptores (RECEPTORES CITOSÓLICOS).

- RECEPTORES SEMELHANTES AO NOD
- RECEPTORES SEMELHANTES AO RIG

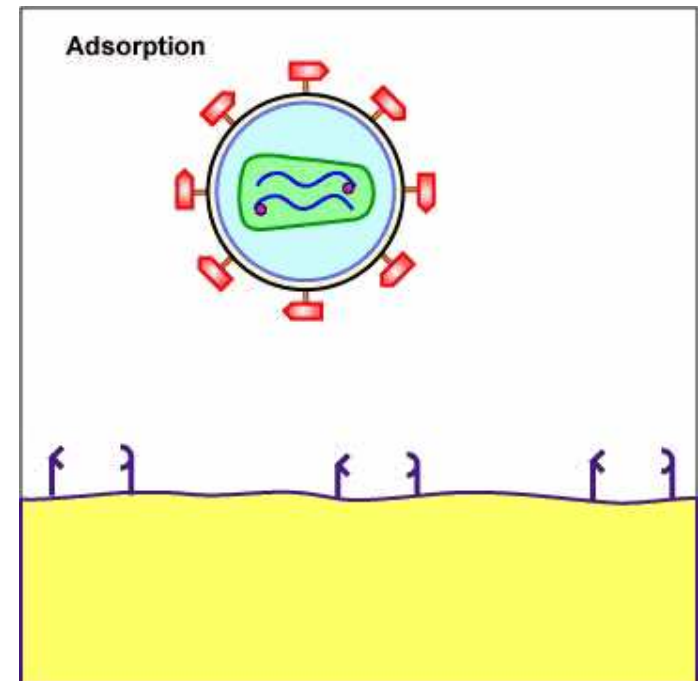
DETECTAM INFECÇÕES OU DANOS
CELULARES NO CITOPLASMA

- NOD: *NOD LIKE RECEPTORS (NLR)* Nucleotídica Oligomerização Domínio
- RIG: *RIG LIKE RECEPTORS (RLR)* Gene Indutível por ácido Retinóico

Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

A capacidade do sistema imune inato de detectar infecção no citoplasma é importante, uma vez que partes dos ciclos normais de vida de alguns microorganismos, como a tradução gênica viral e a montagem de partículas virais, ocorrem neste compartimento celular.

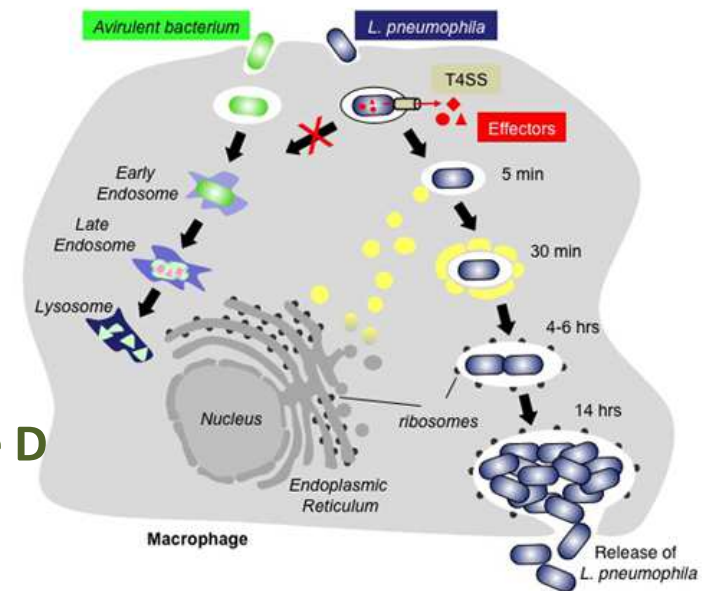


Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Algumas bactérias e protozoários possuem mecanismos de escape das vesículas fagocíticas para o citoplasma. Além disso, alguns micro-organismos podem produzir toxinas que criam poros na membrana plasmática da célula hospedeira, incluindo membrana endossômica, através dos quais as moléculas microbianas podem acessar o citoplasma.

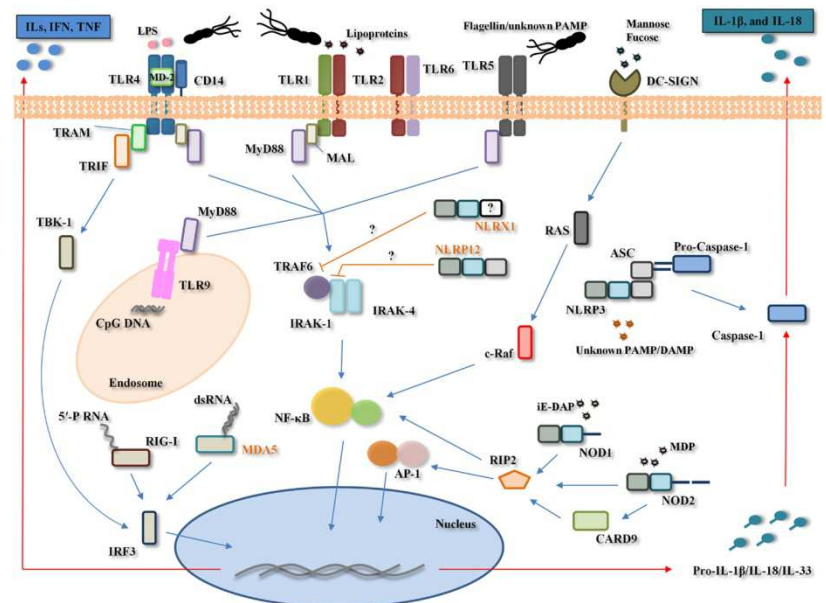
- *Leishmania* sp
- *Listeria monocytogenes* - Listeriolisina
- *Corynebacterium pseudotuberculosis* - Fosfolipase D



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

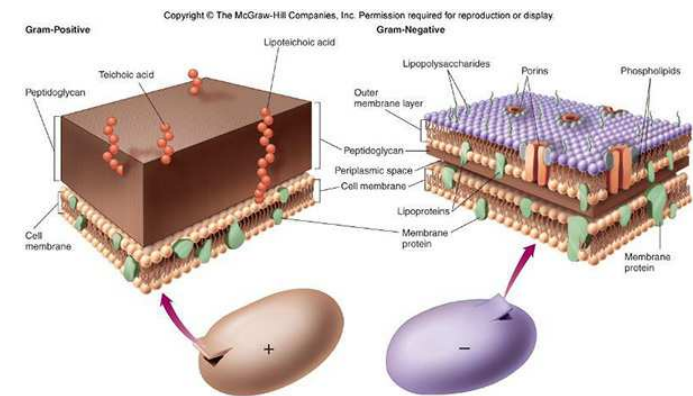
Os receptores NOD compõem uma família de mais de 20 diferentes proteínas citosólicas, algumas das quais percebem PAMP e DAMP citoplasmáticos e recrutam outras proteínas, formando complexos de sinalização que promovem inflamação. São expressas no citoplasma de diversos tipos celulares (NOD 1 e NOD 2).



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

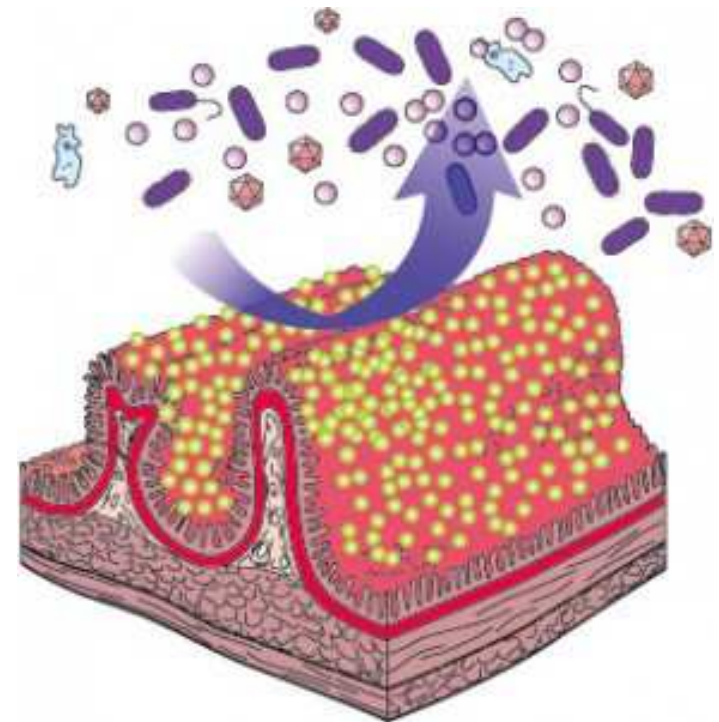
NOD 2 é particularmente expresso em grandes quantidades nas células intestinais, onde estimula a expressão de substâncias antimicrobianas chamadas de **defensinas**, em resposta a patógenos. NOD 1 reconhece substâncias derivadas, principalmente, de bactérias gram negativas, enquanto NOD 2 reconhece uma molécula distinta chamada de dipeptídeo muramilo, presente em bactérias gram positivas e negativas.



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

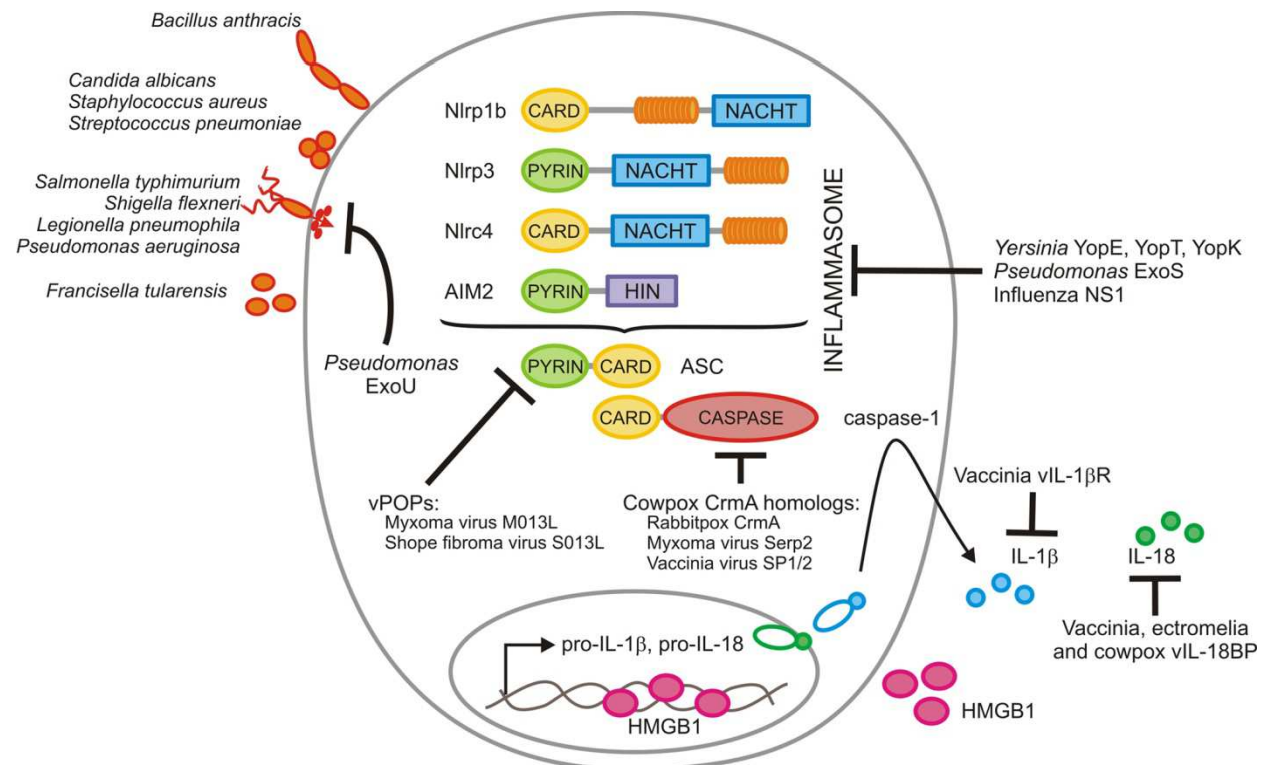
Há grande interesse em descobrir se certos polimorfismos em NOD 2 aumentam o risco de desenvolvimento de uma doença inflamatória intestinal chamada de Doença de Crohn, que provavelmente se deve a um defeito da resposta imune inata a organismos comensais.



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

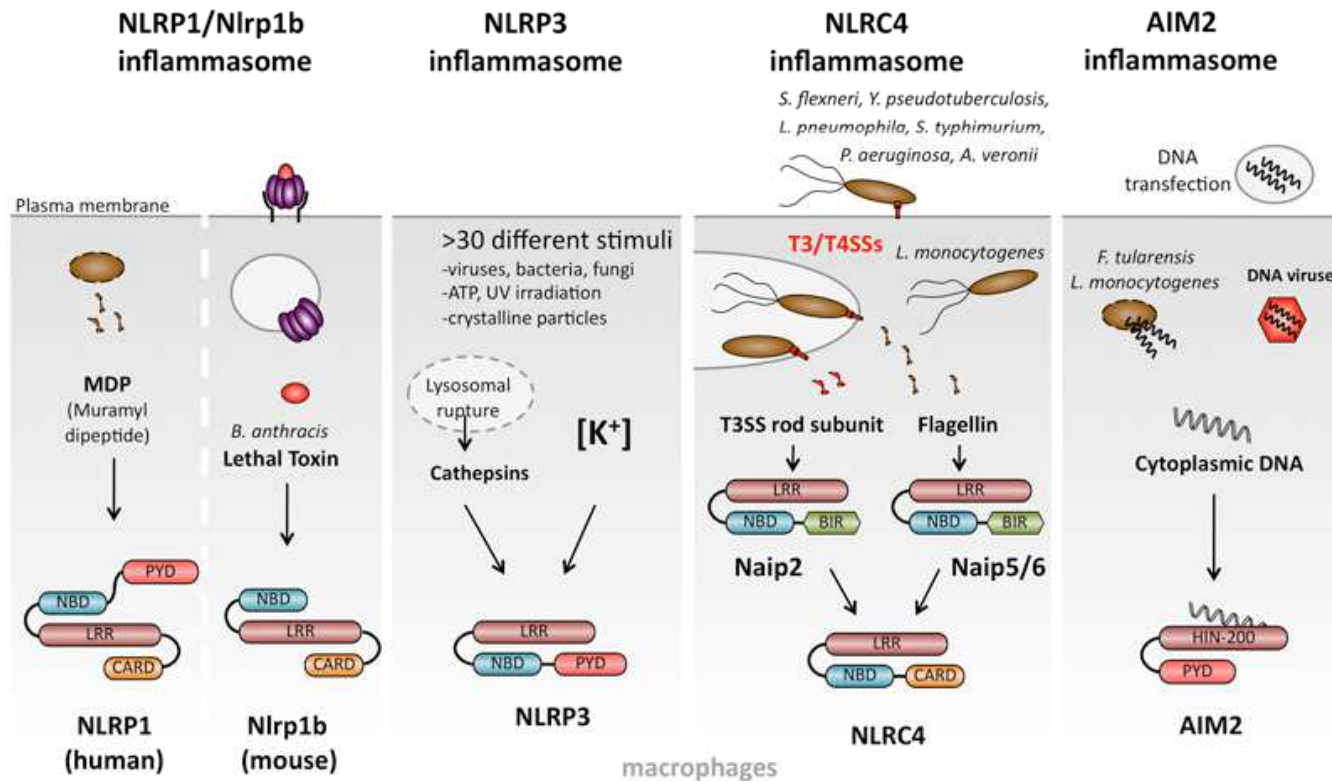
NLR responde a PAMP e DAMP citoplasmáticos através da formação de complexos de sinalização chamados de **INFLAMASSOMOS**, que geram formas ativas da citocina inflamatória IL-1



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

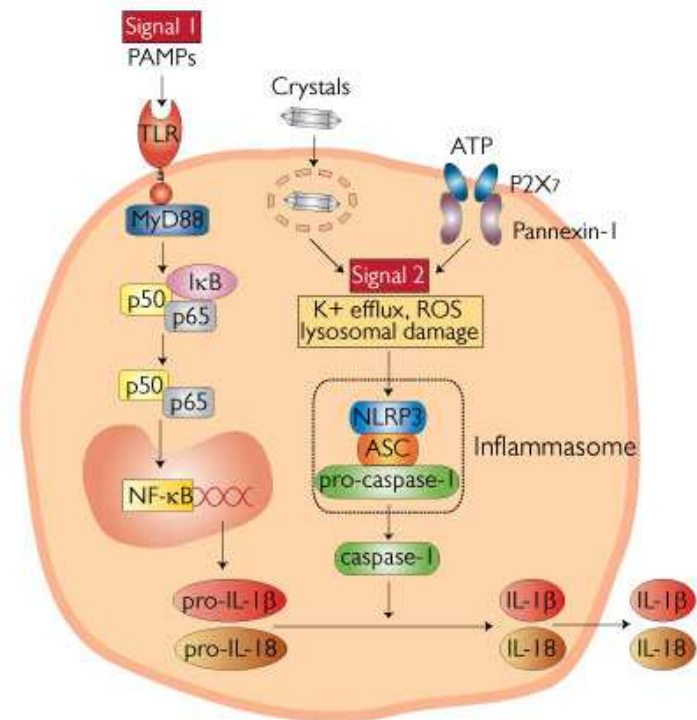
Quando a atividade do inflamassomo é anormalmente estimulada, há a produção elevada de IL-1, que pode provocar dano tecidual (síndrome autoinflamatória).



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

As respostas do NLR-Inflamassomo são induzidas por uma grande variedade de estímulos citoplasmáticos, incluindo produtos microbianos, toxinas e redução nas concentrações do íon potássio, que são frequentemente associados a infecções e estresse celular.

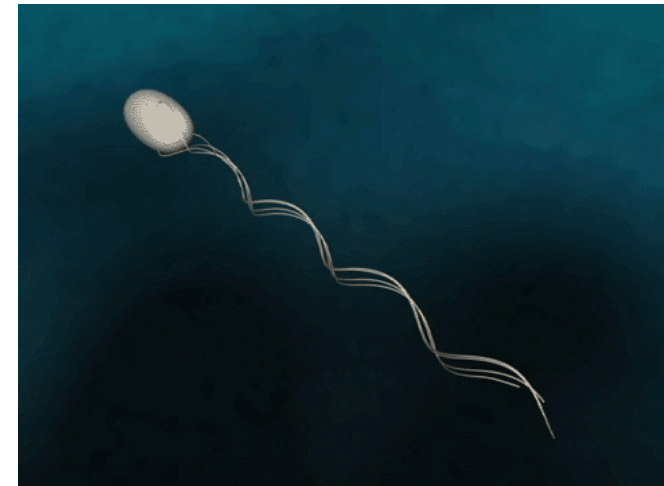


Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Produtos microbianos que ativam NLR-inflamassomos

- Flagelina (proteína que promove movimento flagelar)
- Dipeptídeo muramil (componente da parede celular G+ e G-)
- Lipopolissacarídeo (componente da parede celular G-)
- Toxina formadora de poro
- RNA bacteriano
- RNA viral

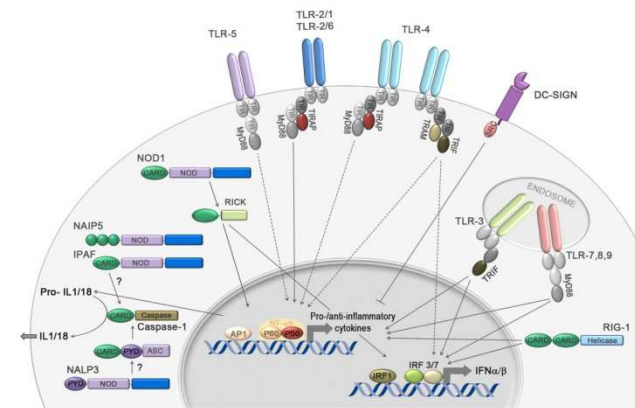


Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

Outras substâncias podem ativar NLR-inflamassomos

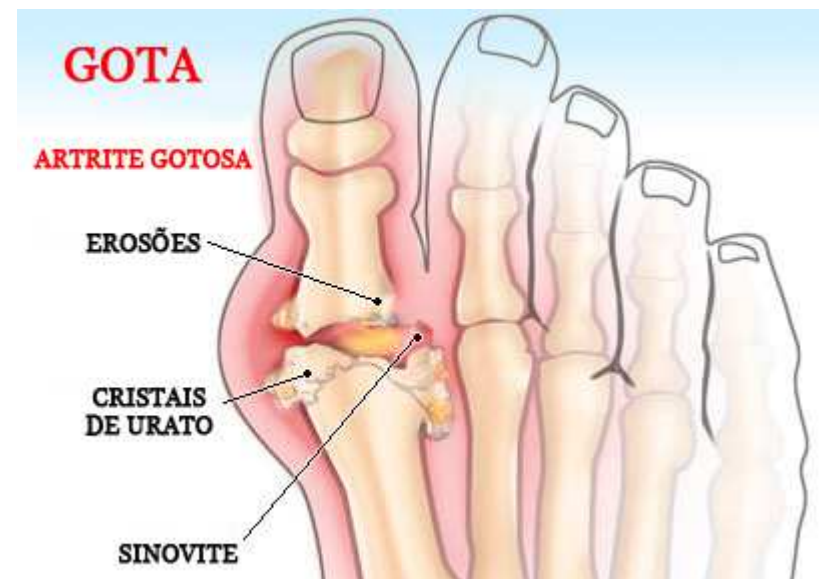
- Amianto (ambiente)
 - Sílica (ambiente)
 - Urato monossódico (derivado de células mortas)
 - Pirofosfato desidratado de cálcio (derivado de células mortas)
- Substâncias cristalinas**



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

A descoberta de que algumas substâncias cristalinas são potentes ativadores de inflamassomos, mudou nosso entendimento de certas doenças inflamatórias. A gota é uma doença inflamatória dolorosa há muito conhecida por provocar a deposição de cristais de urato monossódico nas articulações.



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

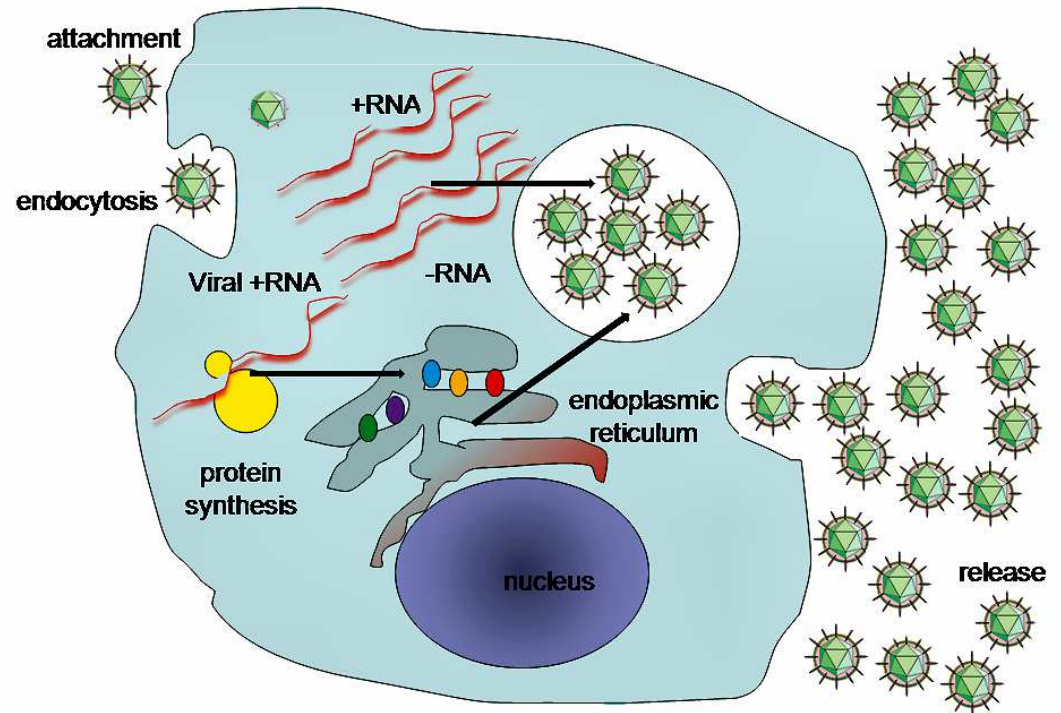
Com base no conhecimento de que cristais de urato monossódico ativam inflamassomo, há interesse em usar antagonistas de IL-1 no tratamento de casos graves de gota, que são resistentes aos fármacos anti-inflamatórios convencionais.



Resposta imune inata

Receptores celulares de reconhecimento de padrões

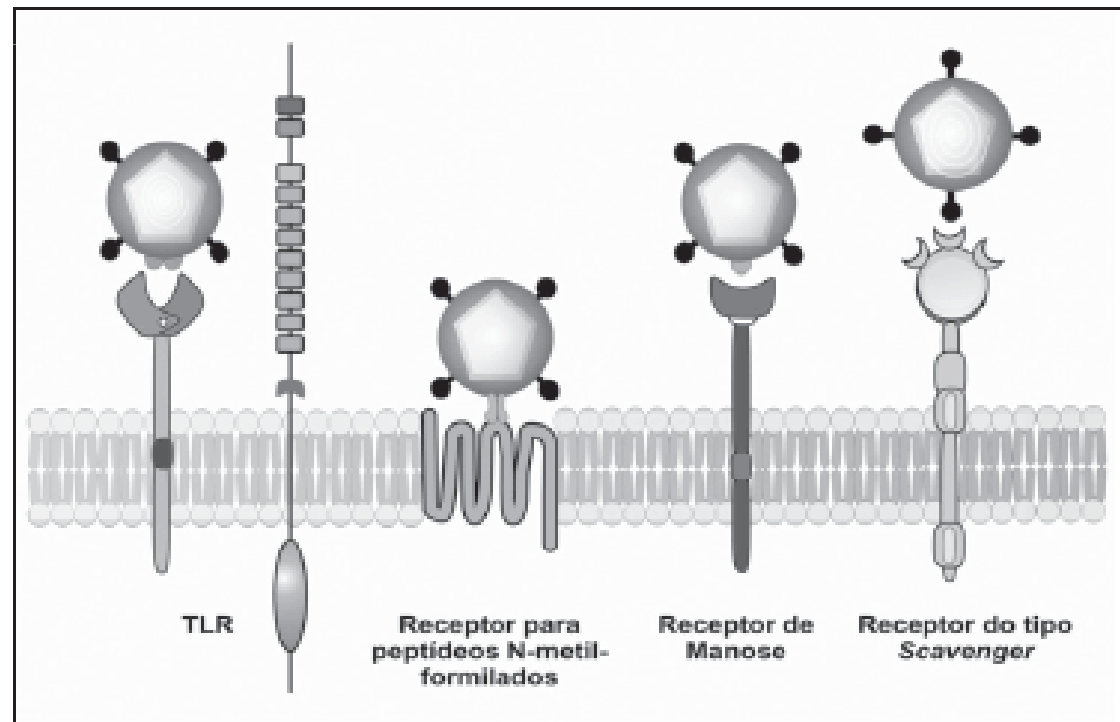
Os *RIG Like Receptors* (RLR) são sensores citosólicos de RNA viral que respondem a ácidos nucleicos virais através da indução da produção de interferons antivirais do tipo I.



Resposta imune inata

Outros receptores celulares de reconhecimento de padrões

Diversos tipos de receptores citoplasmáticos e de membrana plasmática (que não os anteriormente descritos) são expressos em várias população celulares e reconhecem moléculas microbianas.

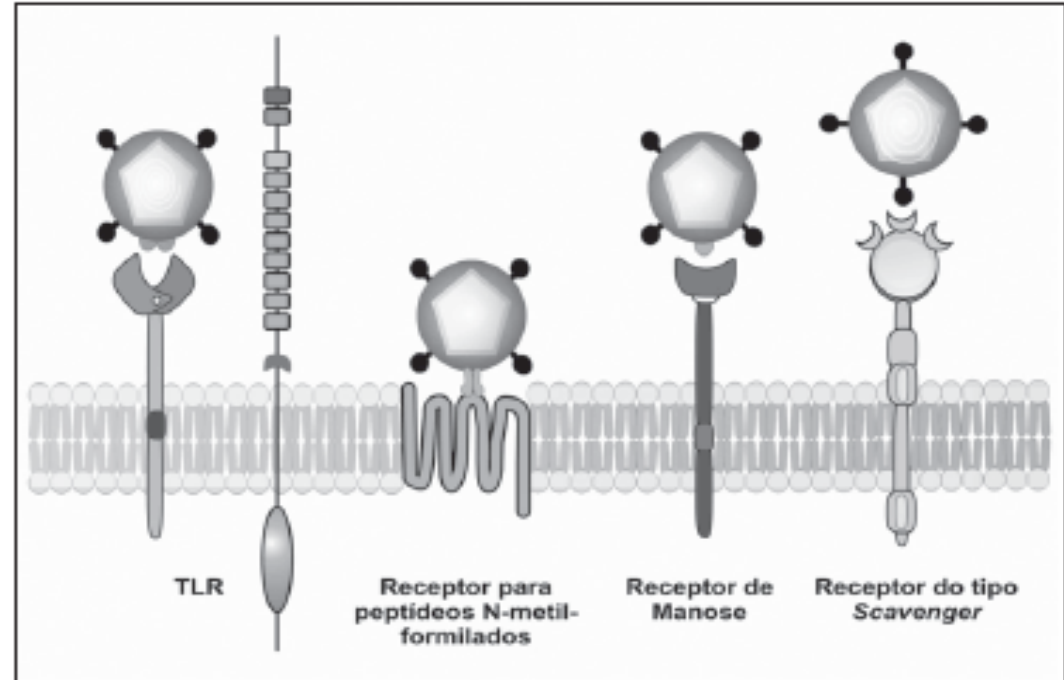


Resposta imune inata

Outros receptores celulares de reconhecimento de padrões

Alguns desses receptores transmitem sinais de ativação, como os TLRs, que promovem respostas inflamatórias e aumentam a morte de micro-organismos.

Outros receptores participam principalmente da ingestão de micro-organismos por fagócitos.



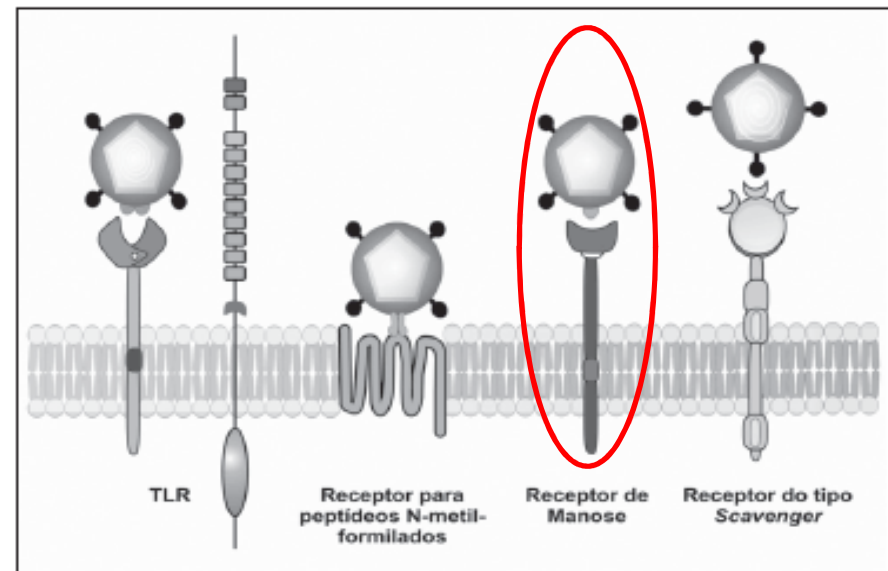
Resposta imune inata

Outros receptores celulares de reconhecimento de padrões

Receptores de carboidratos

Os receptores que reconhecem carboidratos na superfície de micro-organismos facilitam a fagocitose destes patógenos.

- Receptor de manose (macrófagos e células dendríticas)
- Dectinas (células dendríticas)
- DC-SIGN (células dendríticas)



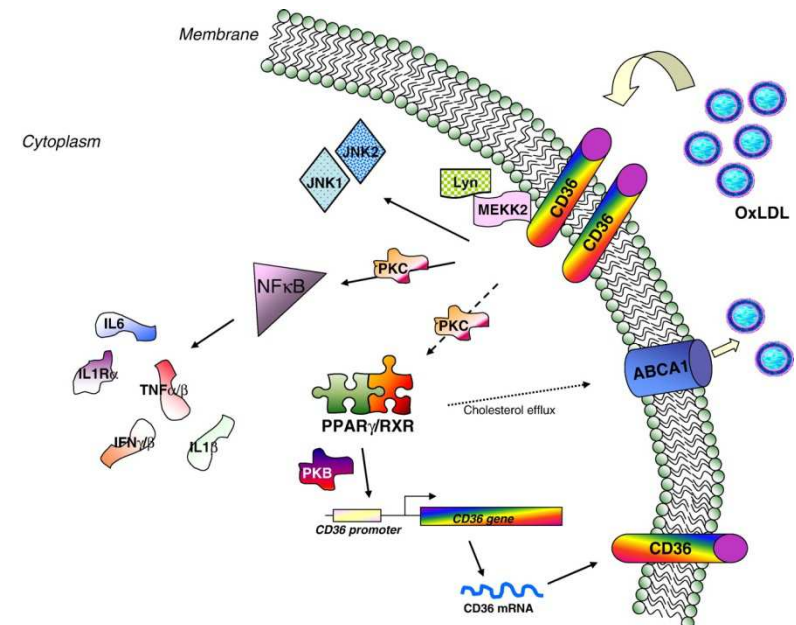
Resposta imune inata

Outros receptores celulares de reconhecimento de padrões

Receptores Scavenger

Os receptores *scavenger* formam um grupo de proteínas de membrana celular (SR-A e CD36) presentes principalmente em macrófagos, que facilitam a ligação e consequentemente fagocitose de micro-organismos.

- Lipopolissacarídeo
- Ácido lipoteicoico
- Glucanas
- Proteínas microbianas



Resposta imune inata

Outros receptores celulares de reconhecimento de padrões

Receptores *N*-formil Met-Leu-Phe

- FPR- Presente em neutrófilo
- FPRL1- Presente em macrófagos

Reconhecem peptídeos bacterianos contendo resíduos de metionida *N*-formilados (*N*-formilmetionil).

