

MECANISMOS DE EVASÃO

Once there was a time when it seemed that infectious disease in some societies had almost been conquered and that not teaching the topic in the evermore crowded medical curriculum was worth considering...

Rouse, BT et al., 2006

Parasita vive no hospedeiro

"desperta" a resposta imune do hospedeiro

Resiste à resposta imune do hospedeiro

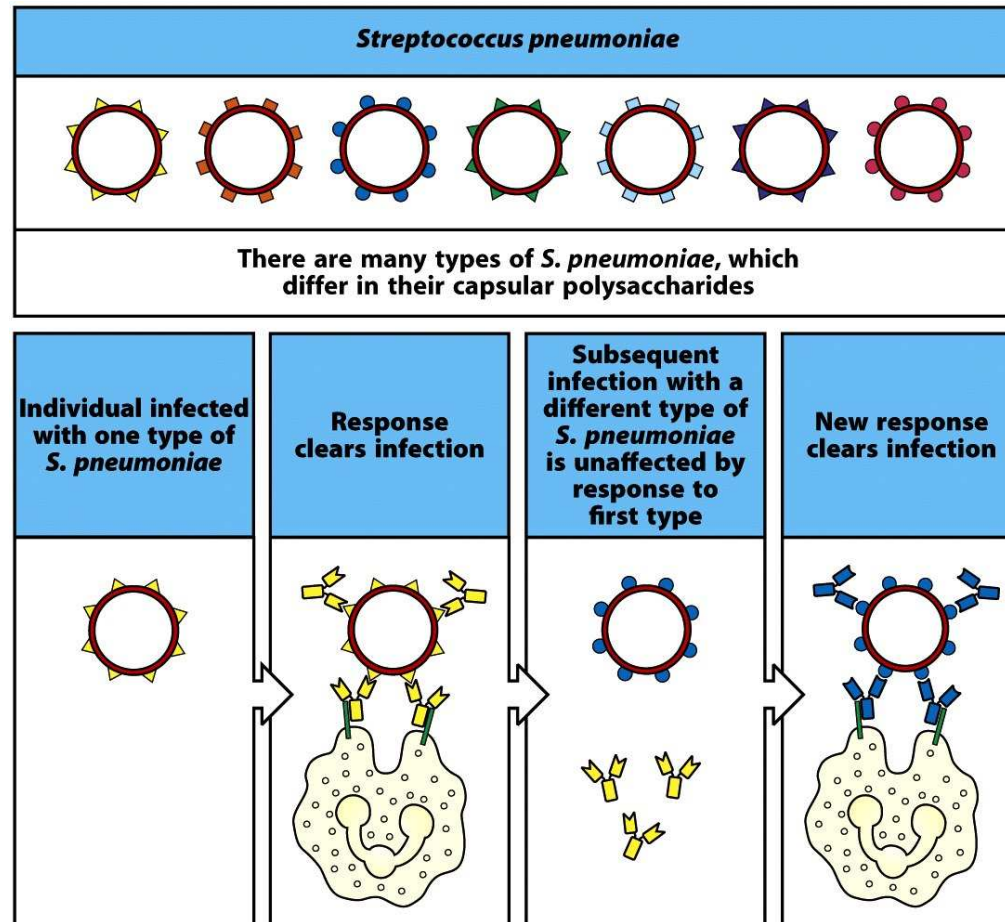
Mecanismos de evasão da resposta imune

1. Variação antigênica
2. Latência e localização
3. Localização em sítios com baixo MHC I
4. Redução da apresentação por MHC I
5. Resistência ao Sistema Imune
6. Camuflagem de próprio
7. Desarmamento do complemento
8. Mimetismo de moléculas do Sistema Imune
9. "Cortina de fumaça"
10. Aumento de célsT reguladoras
11. Imunossupressão

1. Variação antigênica

- Diferentes "tipos" antigênicos
- Mudanças por "deriva" e "desvio"
- Rearranjos programados
- Troca de membrana

Diferentes “tipos” antigênicos

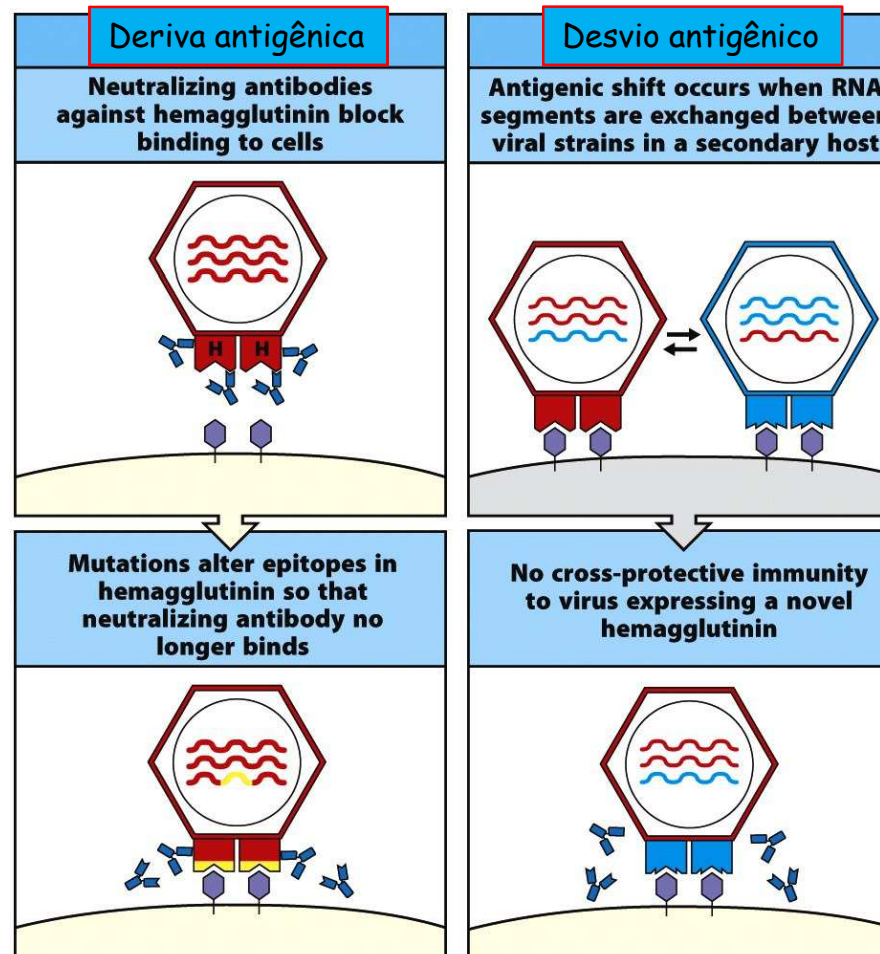


S. pneumoniae: 84 tipos (sorotipos)

Figure 12-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mudanças por “deriva” e “desvio”: hemaglutinina do vírus influenza

1. Em um dado momento, a maioria das infecções são causadas por um tipo do vírus
2. População se torna imune pela produção de anticorpos neutralizantes
3. Modificação do vírus= redução ou perda da imunidade

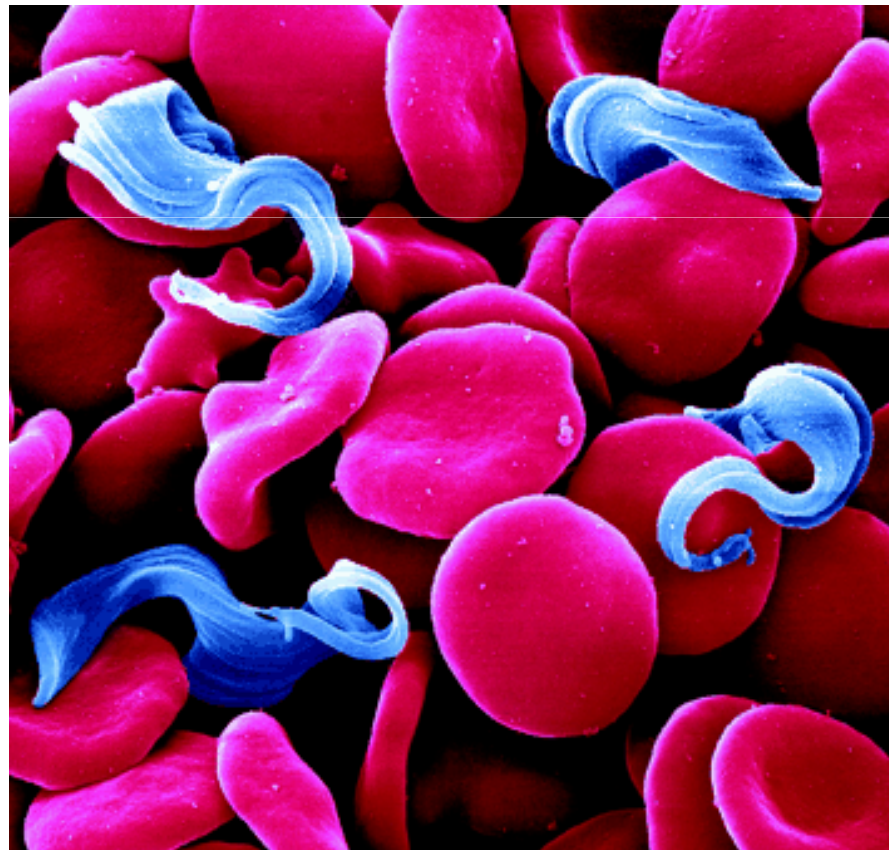


Mutações pontuais: vírus parecidos, certa imunidade

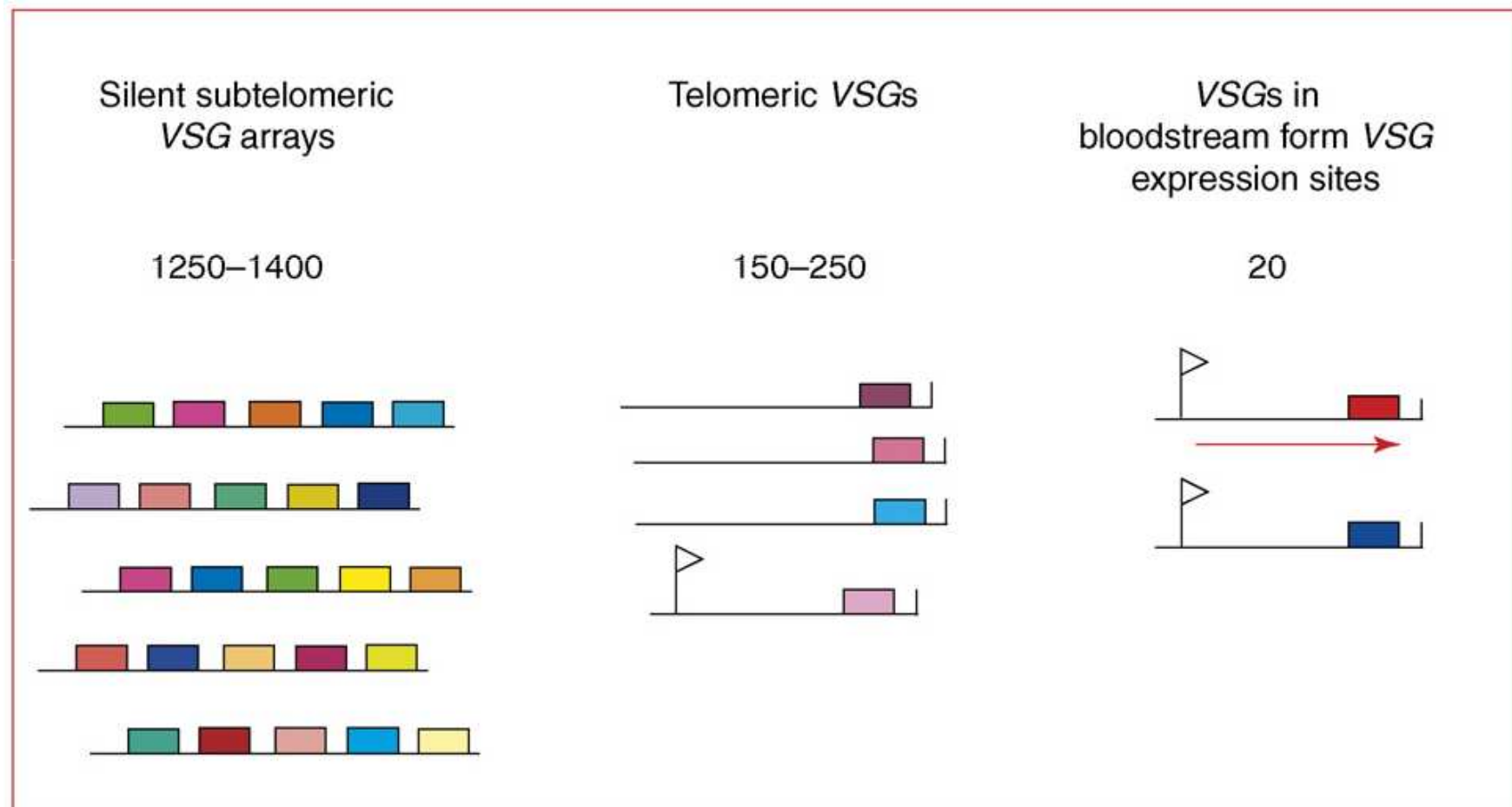
Grandes mudanças na hemaglutinina (recombinação com vírus animal): vírus muito diferentes
Pandemias

Rearranjos programados:

VSG (variant surface glycoprotein) de *Trypanosoma brucei*:



Glicoproteína VSG reveste *T brucei*
>1000 genes de VSG, somente um expresso por vez



VSG induz anticorpos que eliminam maioria dos parasitas
Complexos imunes e inflamação levam a lesões neurológicas e coma
=doença do sono

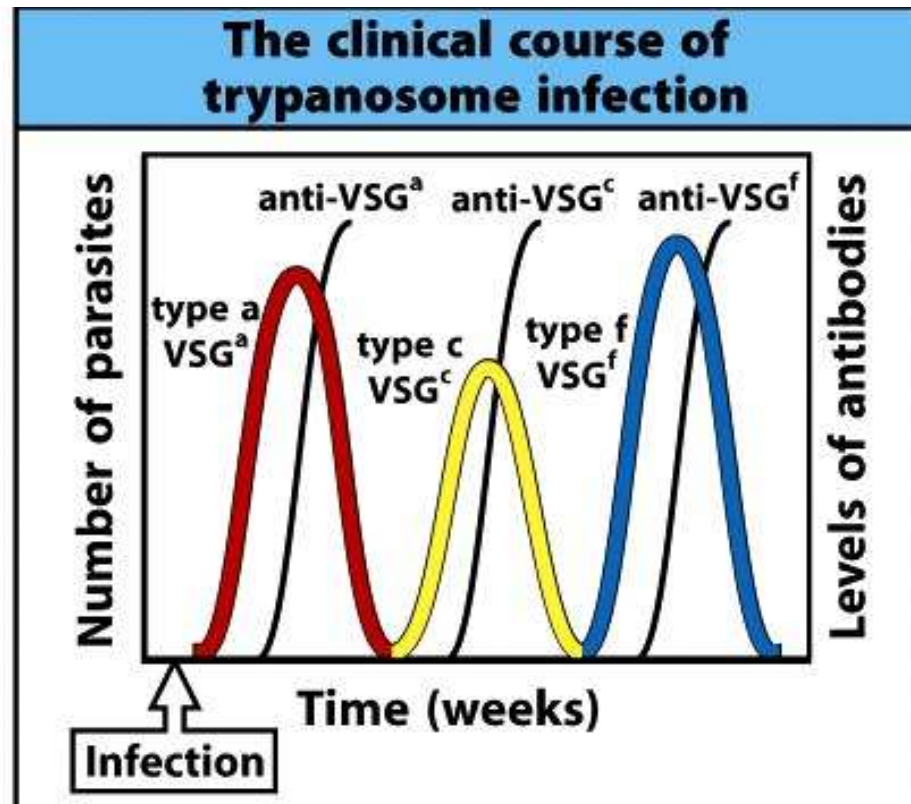


Figure 12-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 20

Rearranjos programados:

Salmonella typhimurium (intoxicação alimentar)-
alternância de duas versões de flagelina (proteína de
superfície)

Neisseria gonorrhoeae (gonorréia)- variantes de pilina,
proteína responsável pela adesão à mucosa: apenas
uma expressa por vez

Troca de membrana

Schistosoma mansoni



2. Latência: baixa replicação= baixa exposição de antígenos

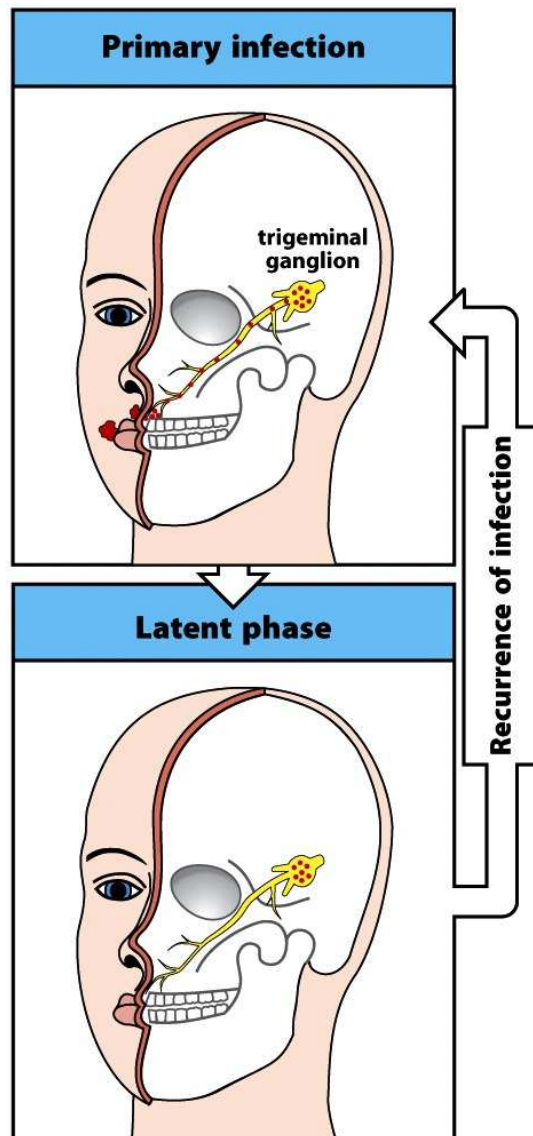


Figure 12-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

-Vírus herpes simplex (HSV): infecção epitélio e neurônios

Vírus latente (quiescente) nos neurônios que inervam lábios

Reativação: sol, infecção bacteriana, hormônios (várias vezes)

-Vírus herpes zoster (varicela zoster): latente nos gânglios dorsais

Reativação: stress ou imunossupressão (geralmente uma vez na vida)

-Epstein-Barr (EBV): infecção 1ª de céls B geralmente assintomática

Sintomática em alguns adultos: proliferação de céls B levando a proliferação de céls T= mononucleose

Latente em céls B de memória

3.Localização em sítios com baixo MHC I

Diversos vírus do grupo herpes

Herpes simplex: neurônios do gânglio trigeminal que inervam lábios

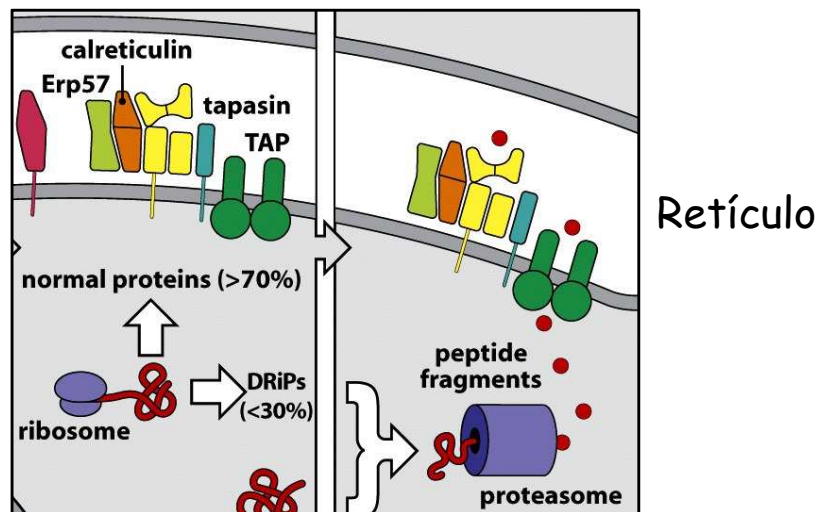
Herpes zoster: um ou alguns gânglios da raiz dorsal

4. Redução da apresentação por MHC I

- Linfoma de Burkitt's

Genoma do EBV em algumas céls B de memória pode levar a sua imortalização e eventualmente à tumorigênese

Baixa apresentação por redução de TAP 1 e 2

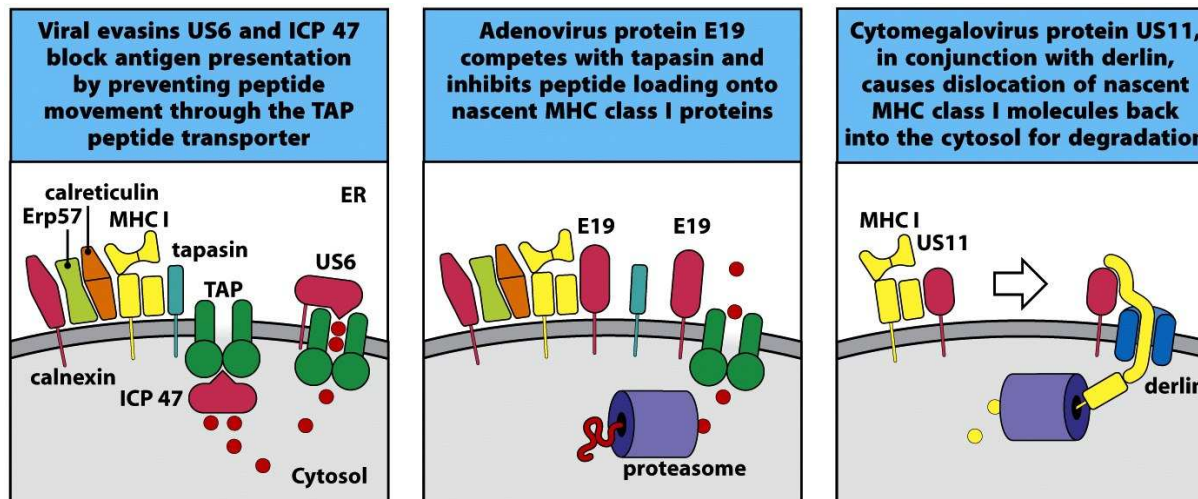


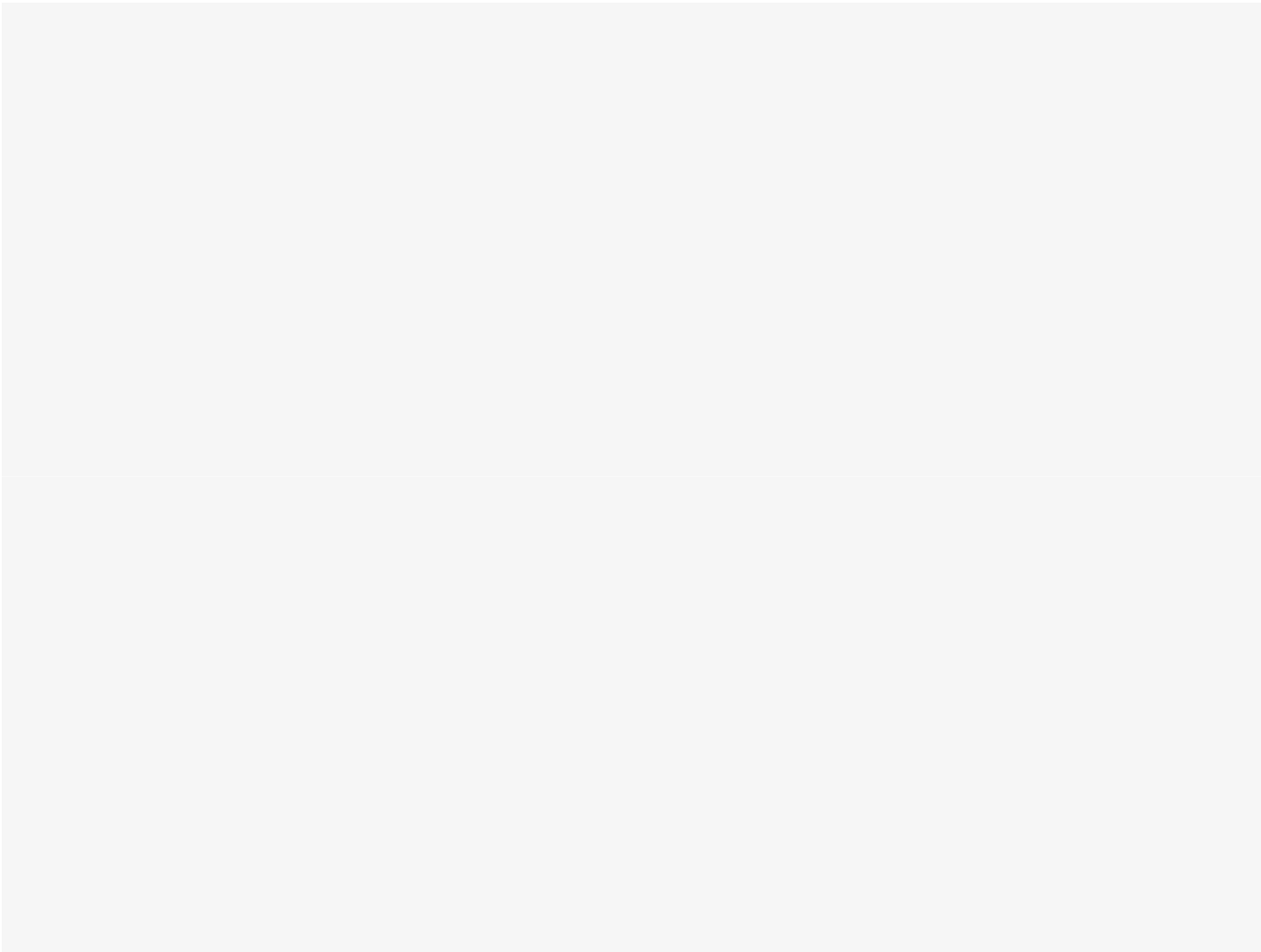
- Imunoevasinas virais= proteínas que permitem evadir apresentação de antígenos por diferentes mecanismos

Virus	Protein	Category	Mechanism
Herpes simplex virus 1	ICP47	Blocks peptide entry to endoplasmic reticulum	Blocks peptide binding to TAP
Human cytomegalovirus (HCMV)	US6		Inhibits TAP ATPase activity
Bovine herpes virus	UL49.5		Inhibits TAP peptide transport
Adenovirus	E19	Retention of MHC class I in endoplasmic reticulum	Competitive inhibitor of tapasin
HCMV	US3		Blocks tapasin function
Murine cytomegalovirus (CMV)	M152		Unknown
HCMV	US11	Degradation of MHC class I (dislocation)	Transports some newly synthesized MHC class I molecules into cytosol
Murine gamma herpes virus 68	mK3		E3-ubiquitin ligase activity
Murine CMV	m4		Interferes with recognition by cytotoxic lymphocytes by an unknown mechanism



Figure 5-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)





Herpes simplex virus 1

Perda de MHC classe I em tumores (carcinoma de cólon, de útero e leucemia)

Cél leucêmica

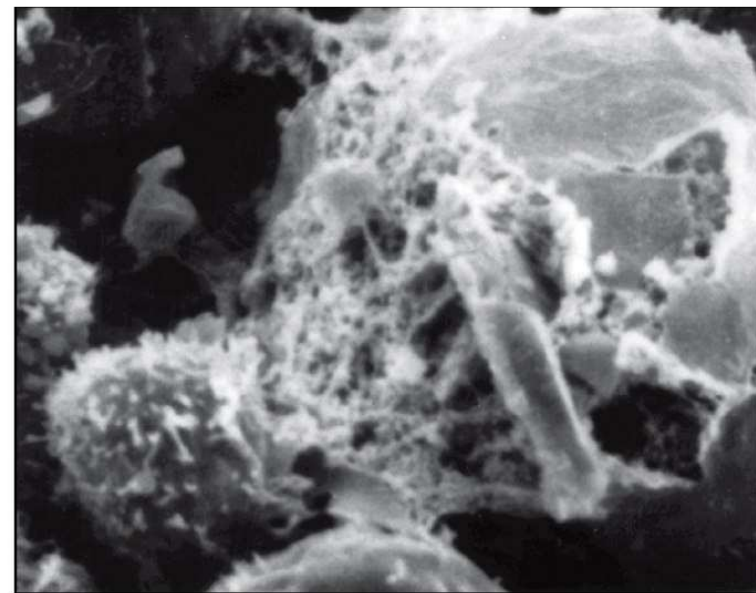
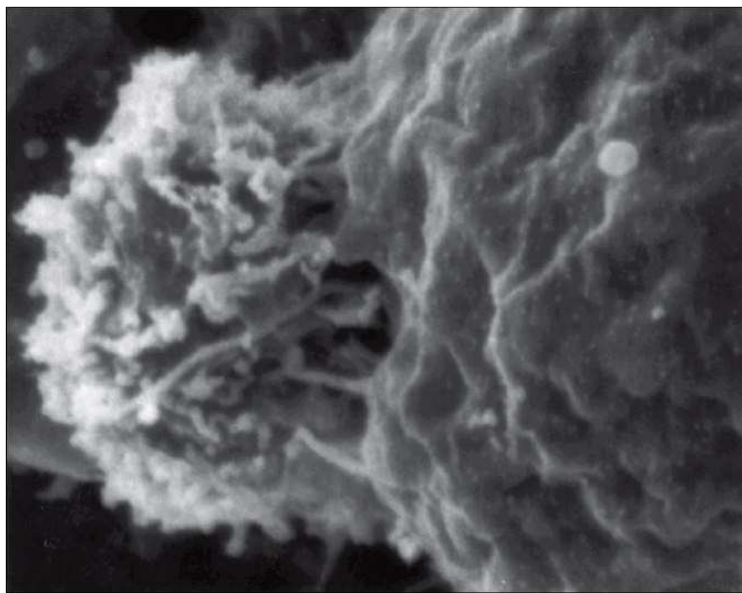


Figure 15-16 part 2 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

5. Resistência ao Sistema Imune

5.1. Vivendo no macrófago

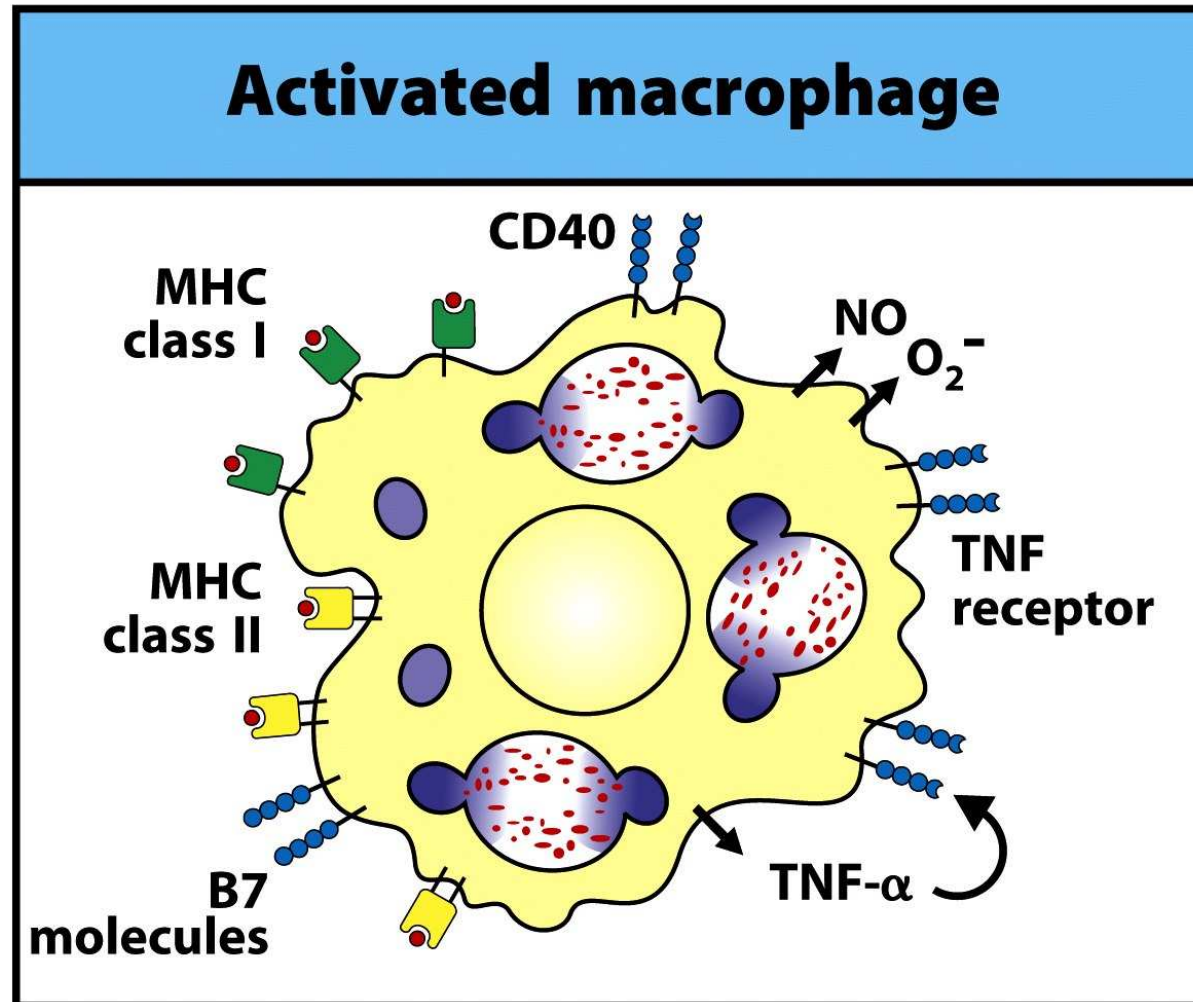


Figure 8-42 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

-Prevenção da fusão de lisossomos ao fagossomo:
Mycobacterium tuberculosis

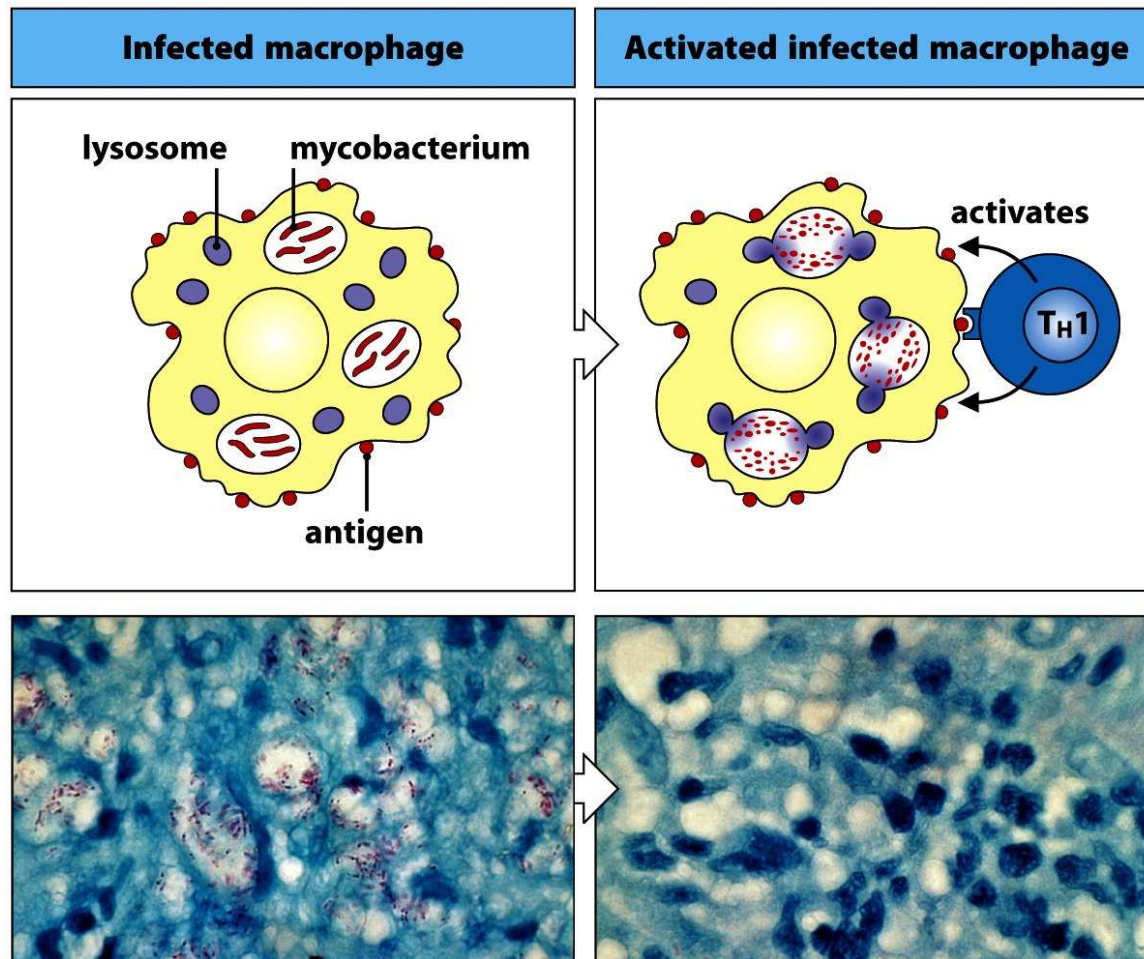
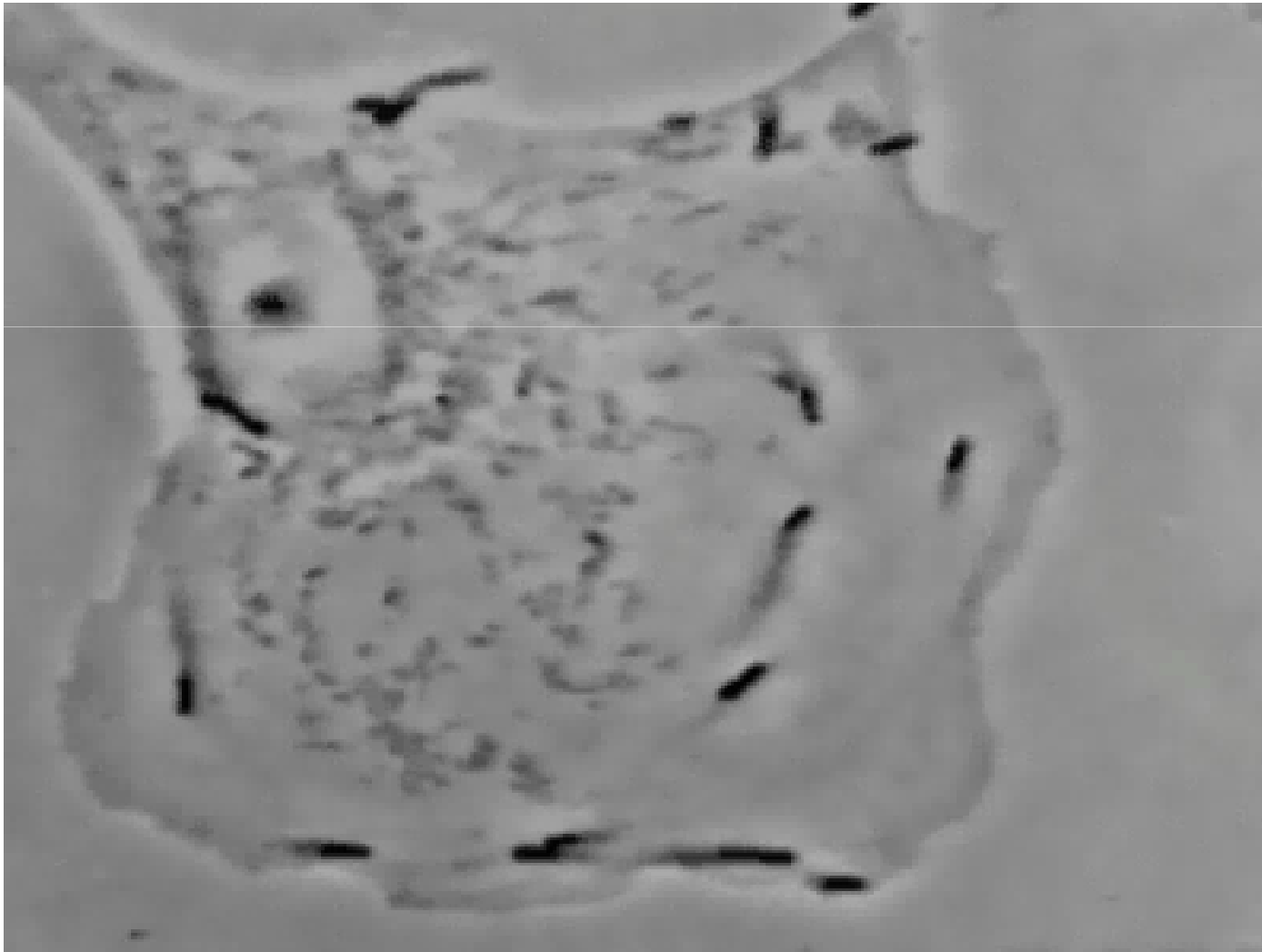


Figure 1-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Prevenção de qualquer *fusão: Toxoplasma gondii*
Entrada não "fagocítica" inibe fusões e burst oxidativo
(lisossomo, MHC)



- Escape do fagossomo para o citoplasma: *Listeria monocytogenes* (meningite) multiplica no citoplasma e passa de célula a célula sequestrando actina (vermelho)



6. Camuflagem de próprio

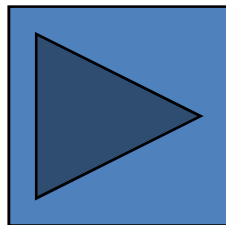
- *Treponema pallidum* (sífilis) escapa de célsB e danifica tecidos cobrindo-se de proteínas do hospedeiro até chegar no SNC
- *Leishmania* "se aproveita" de neutrófilos?

In Vivo Imaging Reveals an Essential Role for Neutrophils in Leishmaniasis Transmitted by Sand Flies

Nathan C. Peters,^{1*} Jackson G. Egen,^{2*†} Nagila Secundino,¹ Alain Debrabant,³ Nicola Kimblin,¹ Shaden Kamhawi,¹ Phillip Lawyer,¹ Michael P. Fay,⁴ Ronald N. Germain,^{2‡} David Sacks^{1†‡}

Science, ago 2008

Neutrófilos (verdes) migram dos vasos (azuis) para local do inóculo de *L. major* (vermelha)



7. "Desarmamento" do complemento

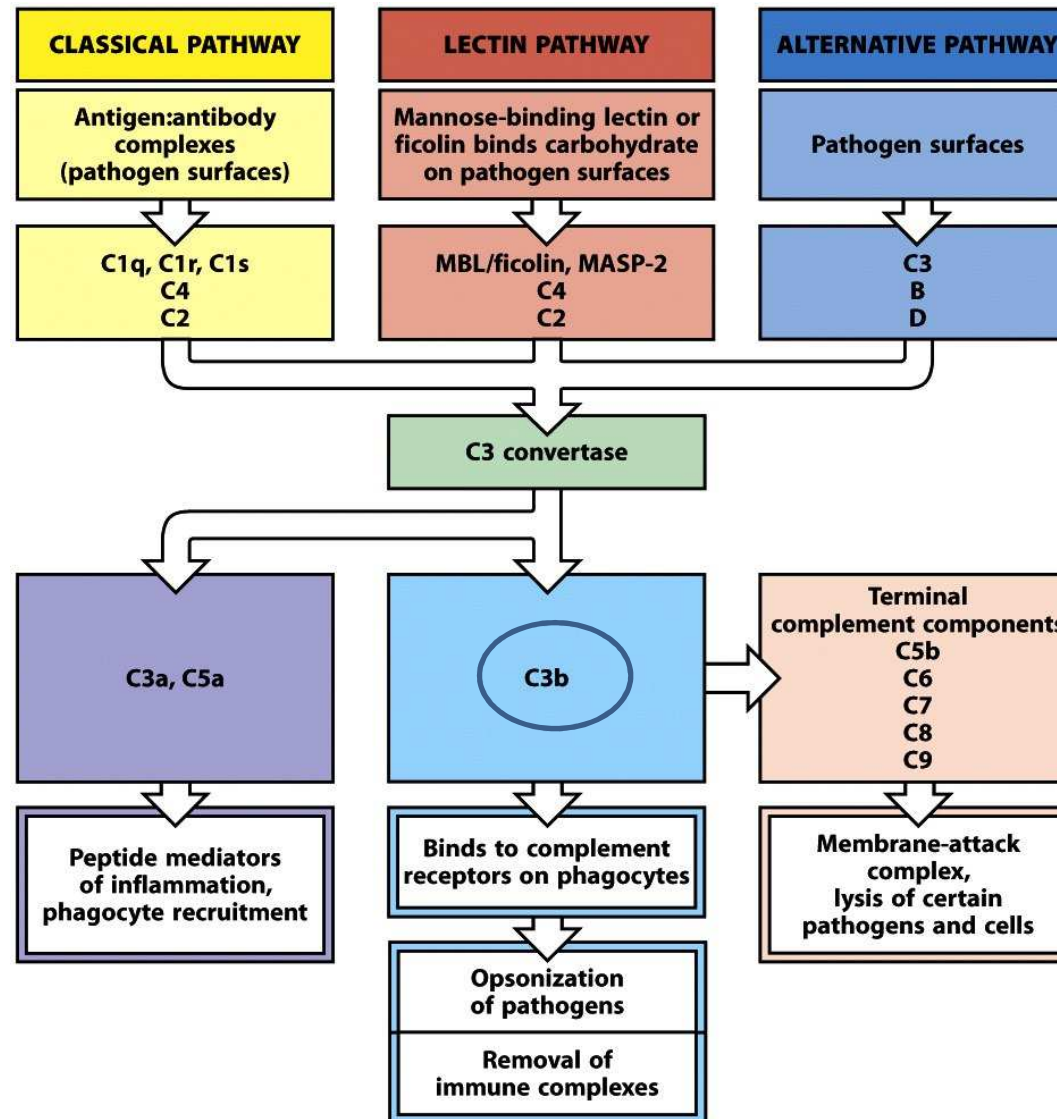


Figure 2-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Regulatory proteins of the classical and alternative pathways	
Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q, and to activated MASP-2, removing it from MBL
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2a; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2a, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2a from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogeneic cells. Widely expressed on membranes



Figure 2-42 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

“Desarmamento” do complemento

Borrelia burgdorferi (doença de Lyme) recobre-se com fator H do hospedeiro

Trypanosoma cruzi: produz proteína DAF-like

8. Mimetismo de moléculas do Sistema Imune

CMV humano produz UL18 (~HLA I) que interage com receptor inibitório de NK evitando sua ativação

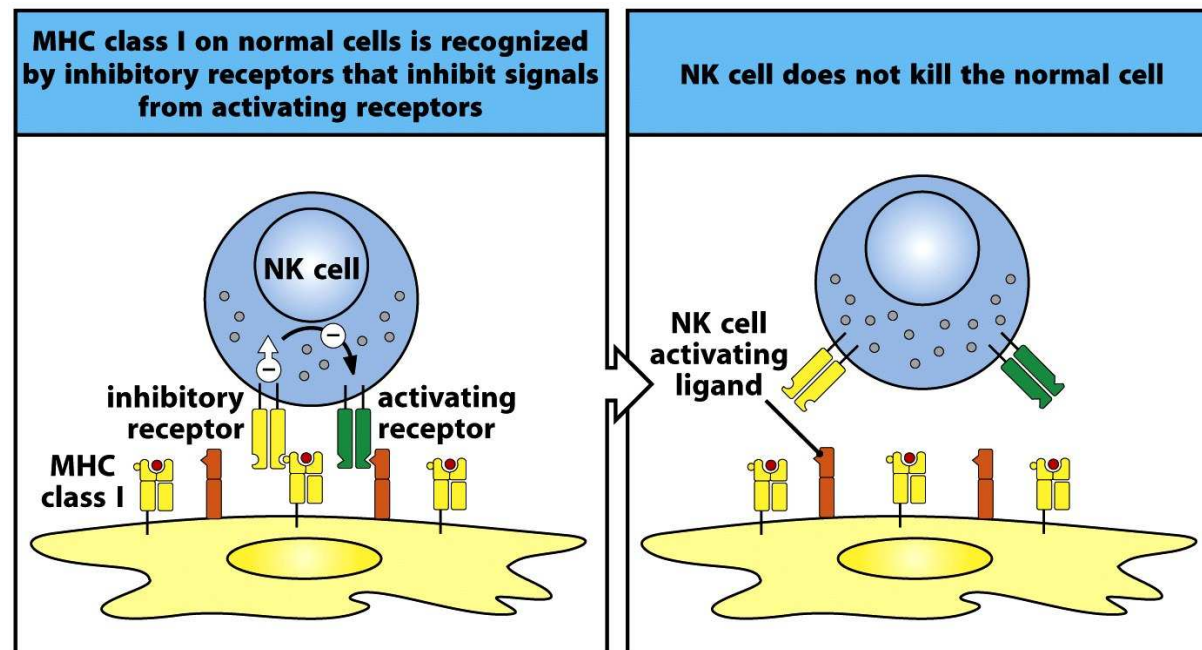


Figure 2-56 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

-Vírus produz proteína semelhante a TIR:
compete com Myd88 reduzindo sinalização de NFκB

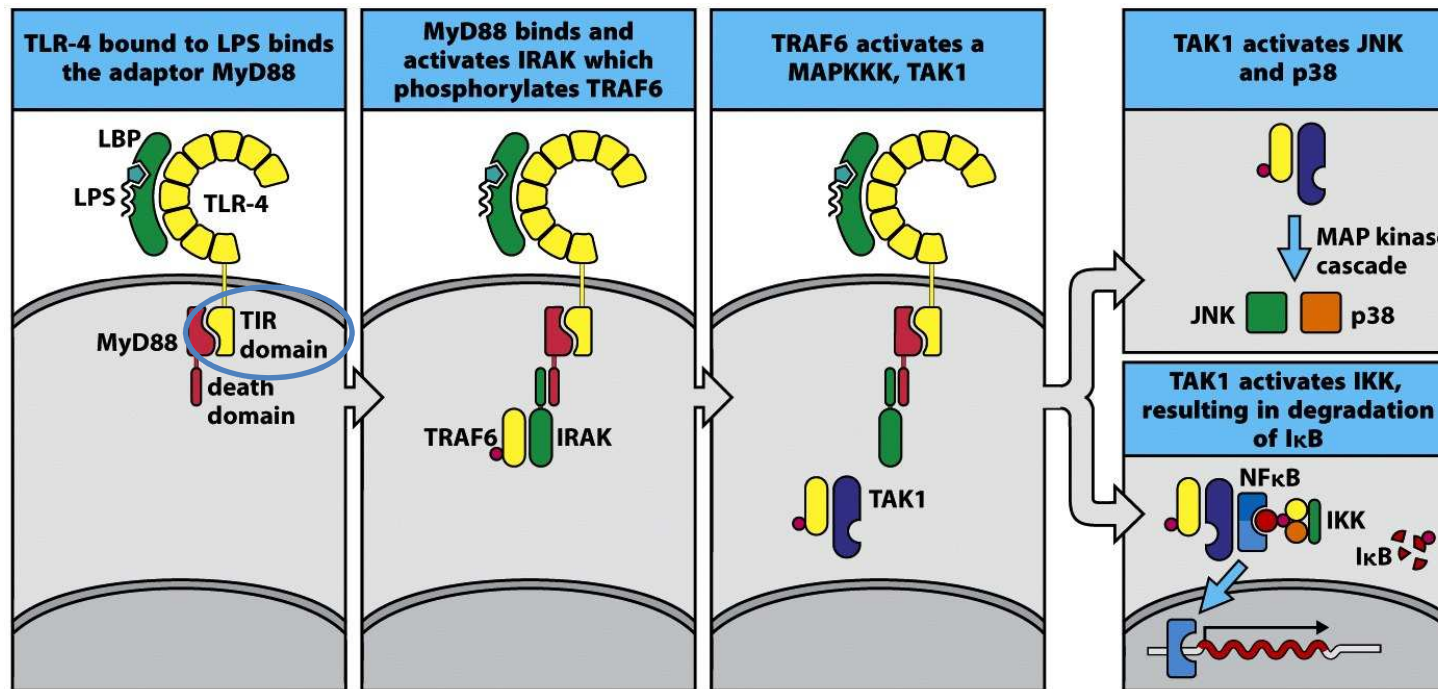


Figure 6-35 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Outros mimetismos em vírus

Viral strategy	Specific mechanism	Result	Virus examples
Inhibition of humoral immunity	Virally encoded Fc receptor	Blocks effector functions of antibodies bound to infected cells	Herpes simplex Cytomegalovirus
	Virally encoded complement receptor	Blocks complement-mediated effector pathways	Herpes simplex
	Virally encoded complement control protein	Inhibits complement activation by infected cell	Vaccinia
Inhibition of inflammatory response	Virally encoded chemokine receptor homolog, e.g., β -chemokine receptor	Sensitizes infected cells to effects of β -chemokine; advantage to virus unknown	Cytomegalovirus
	Virally encoded soluble cytokine receptor, e.g., IL-1 receptor homolog, TNF receptor homolog, interferon- γ receptor homolog	Blocks effects of cytokines by inhibiting their interaction with host receptors	Vaccinia Rabbit myxoma virus
	Viral inhibition of adhesion molecule expression, e.g., LFA-3 ICAM-1 <i>celB</i>	Blocks adhesion of lymphocytes to infected cells	Epstein-Barr virus
	Protection from NF κ B activation by short sequences that mimic TLRs	Blocks inflammatory responses elicited by IL-1 or bacterial pathogens	Vaccinia
Blocking of antigen processing and presentation	Inhibition of MHC class I expression	Impairs recognition of infected cells by cytotoxic T cells	Herpes simplex Cytomegalovirus
	Inhibition of peptide transport by TAP	Blocks peptide association with MHC class I	Herpes simplex
Immunosuppression of host	Virally encoded cytokine homolog of IL-10	Inhibits T _H 1 lymphocytes Reduces interferon- γ production	Epstein-Barr virus

Figure 12-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

9. “Cortina de fumaça” e clivagem de anticorpos

-Liberação de antígenos solúveis que ligam e removem anticorpos da circulação, gerando uma “cortina de fumaça” para o parasita. “Distraem” o sistema imune e evitam o ataque de anticorpos

Em vermes e protozoários

- Clivagem de anticorpos por proteases: helmintos

10. Aumento de célsT reguladoras

-Vírus hepatite C, HSV, HIV aumentam Treg circulantes reduzindo resposta citotóxica

Table 2. Presence of natural regulatory T cells (nTregs) impairs immunity to herpes simplex virus (HSV)

Experimental design	Transfers	Mortality
Adoptive transfers into RAG ^{-/-} mice	CD8 T cells	20%
	CD8 T cells + nTregs	100%

Table 3. Role of regulatory T cells (Tregs) in human immunodeficiency virus (HIV) pathogenesis

THE GOOD	Tregs limit the onset of immune activation that results in immune exhaustion and immune-mediated tissue damage
THE BAD	Tregs contribute to the onset of immune dysfunction, especially of HIV-specific effector T cells
THE UGLY REALITIES	Identifying natural Tregs (nTregs), especially in persons with high levels of immune activation, is very difficult as not all Foxp3 ⁺ cells are nTregs.

Rouse, BT et al., 2006

-Melanomas, linfomas, carcinomas



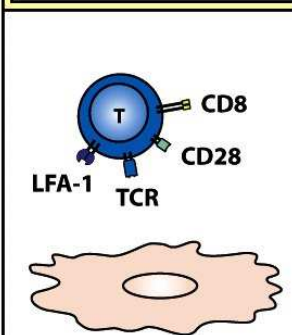
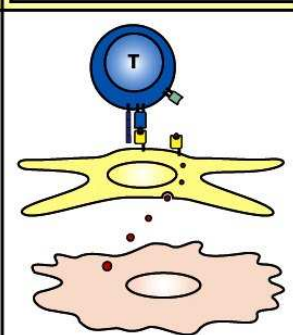
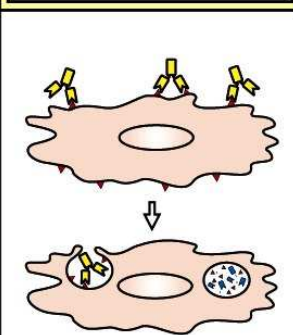
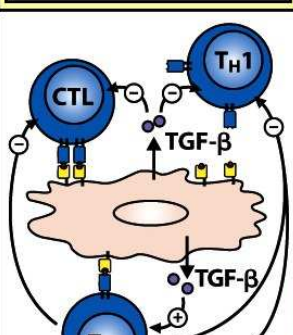
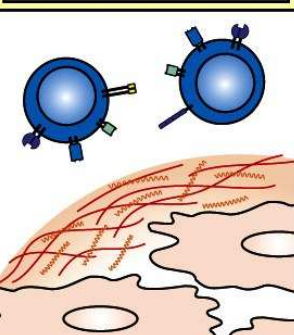
Mechanisms by which tumors avoid immune recognition				
Low immunogenicity	Tumor treated as self antigen	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor-induced privileged site
No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules	Tumor antigens taken up and presented by APCs in absence of co-stimulation tolerize T cells	Antibody against tumor cell- surface antigens can induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants	Factors (e.g., TGF-β) secreted by tumor cells inhibit T cells directly. Induction of regulatory T cells by tumors	Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system
				

Figure 15-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

11. Imunossupressão- diferentes graus

- Staphylococcus*- toxina age como superantígeno para célsT
Proliferação rápida, alta produção de citocinas= choque tóxico
- Apoptose= imunossupresão

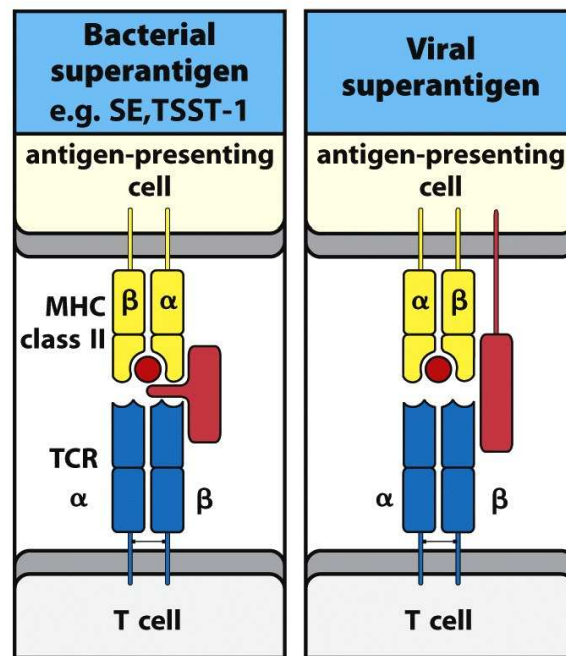
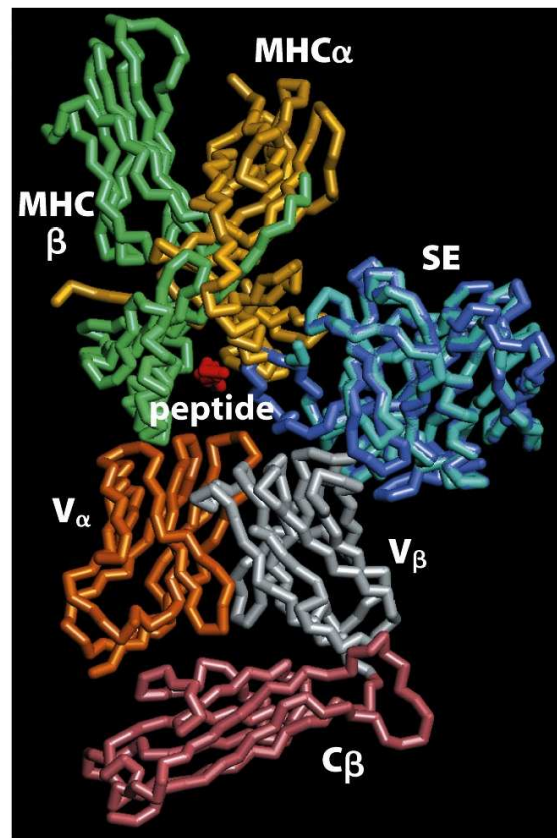


Figure 5-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



- *Bacillus anthracis* (anthrax)- inalação de esporos, fatal
Toxina com fator letal degrada MAPKK e leva à apoptose de macrófagos e maturação anormal de DCs

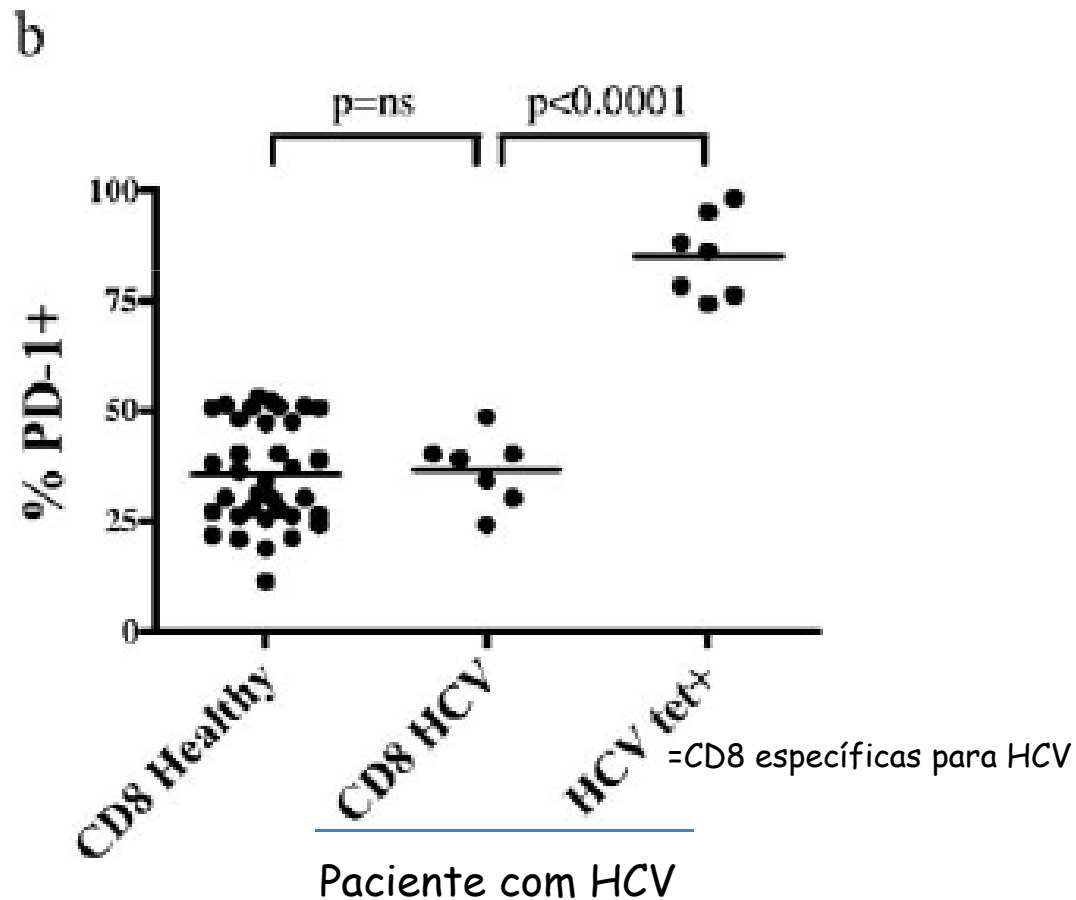
- Vírus do sarampo: 10% da mortalidade infantil (menores de 5 anos)
Infecta DCs, que tornam célsT não responsivas= infecções secundárias por falhas nas funções de céls T e B

- Vírus hepatite C (HCV)- em 70% dos casos leva a hepatite crônica porque interfere na ativação e maturação de DCs= falta de resposta Th1 (célT CD8) de combate ao vírus

RNA polimerase do vírus não tem proofreading: muitas mutações

-Vírus hepatite C:

Alto PD-1 (inibidor de ativação) em céls TCD8+ intrahepáticas HCV-específicas: exaustão



-*Mycobacterium leprae*: infecção de macrófagos
Th1 protetor x Th2 disseminador para tecidos e SN periférico

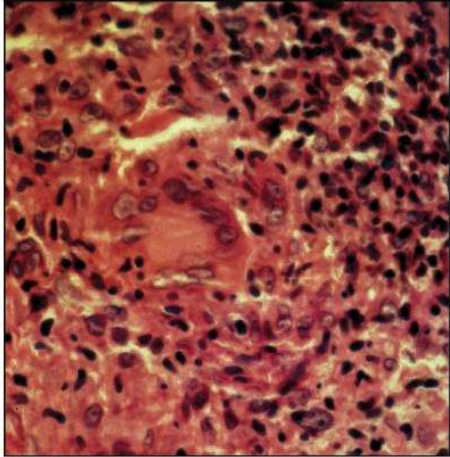
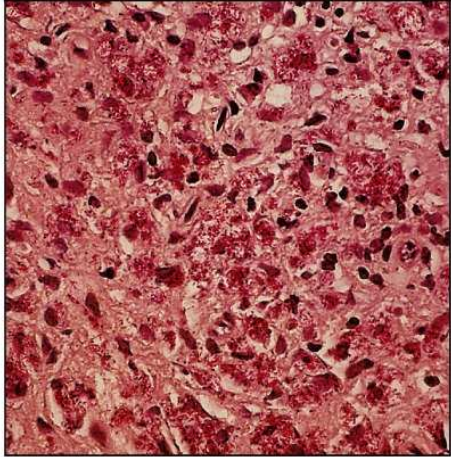
Infection with <i>Mycobacterium leprae</i> can result in different clinical forms of leprosy	
There are two polar forms, tuberculoid and lepromatous leprosy, but several intermediate forms also exist	
Tuberculoid leprosy	Lepromatous leprosy
	
Organisms present at low to undetectable levels	Organisms show florid growth in macrophages
Low infectivity	High infectivity
Granulomas and local inflammation. Peripheral nerve damage	Disseminated infection. Bone, cartilage, and diffuse nerve damage
Normal serum immunoglobulin levels	Hypergammaglobulinemia
Normal T-cell responsiveness. Specific response to <i>M. leprae</i> antigens	Low or absent T-cell responsiveness. No response to <i>M. leprae</i> antigens

Figure 12-6 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Imunossupressão pelo HIV

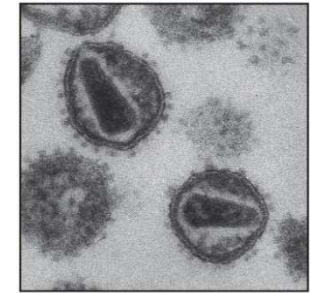


Figure 12-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

HIV: 1º caso humano em 1959, no Congo
Pelo menos 44mi infectados, 25mi de mortes

Vírus

Livre: sêmen, líquido vaginal, sangue e leite

Intracelular: célula T CD4, DC, macrófago

Entrada: gp120 viral liga CD4 e CCR5 ou CXCR4 (célula T ativada)
alelos não funcionais CCR5= resistência (1% pop branca)

Ativação célula T: indução de NFκB e NFAT que ligam promotor e aumentam transcrição do RNA viral (!!!)

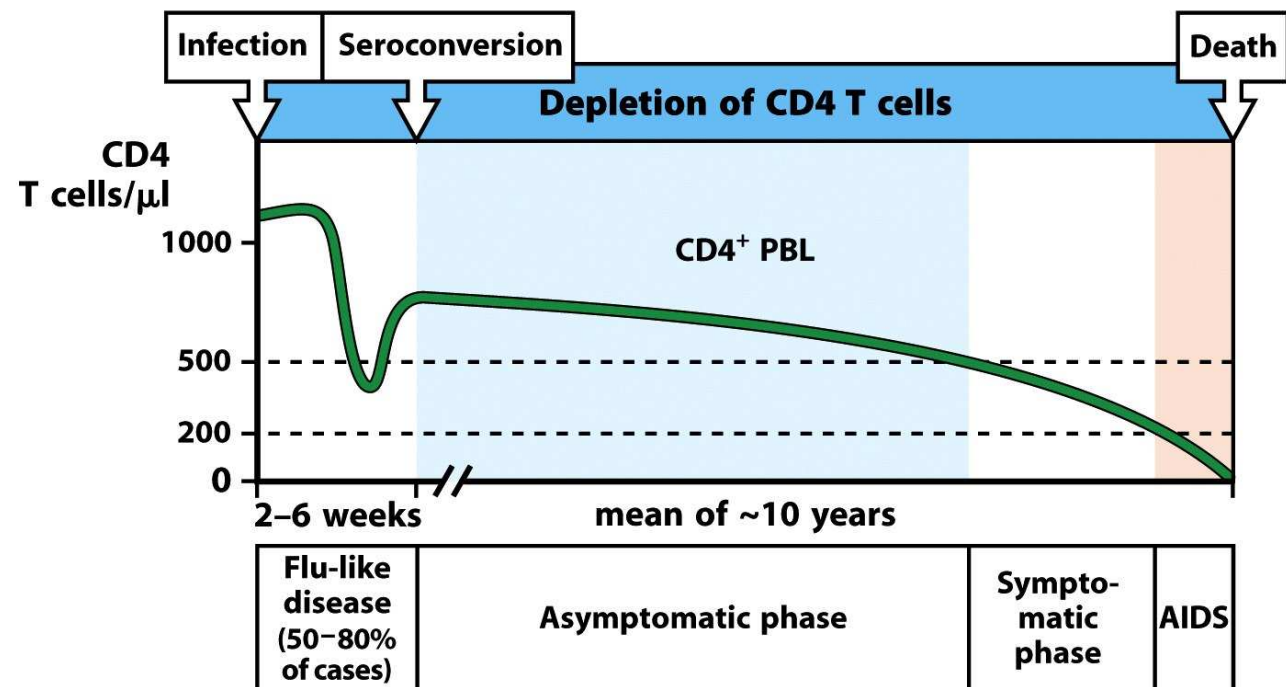
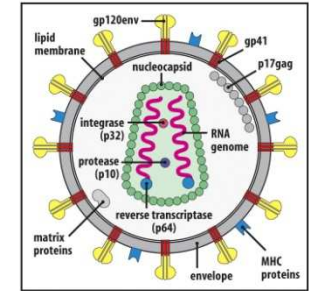


Figure 12-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Evasão HIV:



Infecção célsT CD4, DCs e macrófagos

gp120 e gp41 muito glicosiladas: prejudicam ligação de anticorpos

Mutações em peptídios imunodominantes

Degradação de APOBEC (deaminase que impede tradução do DNA viral) em céls CD4 infectadas

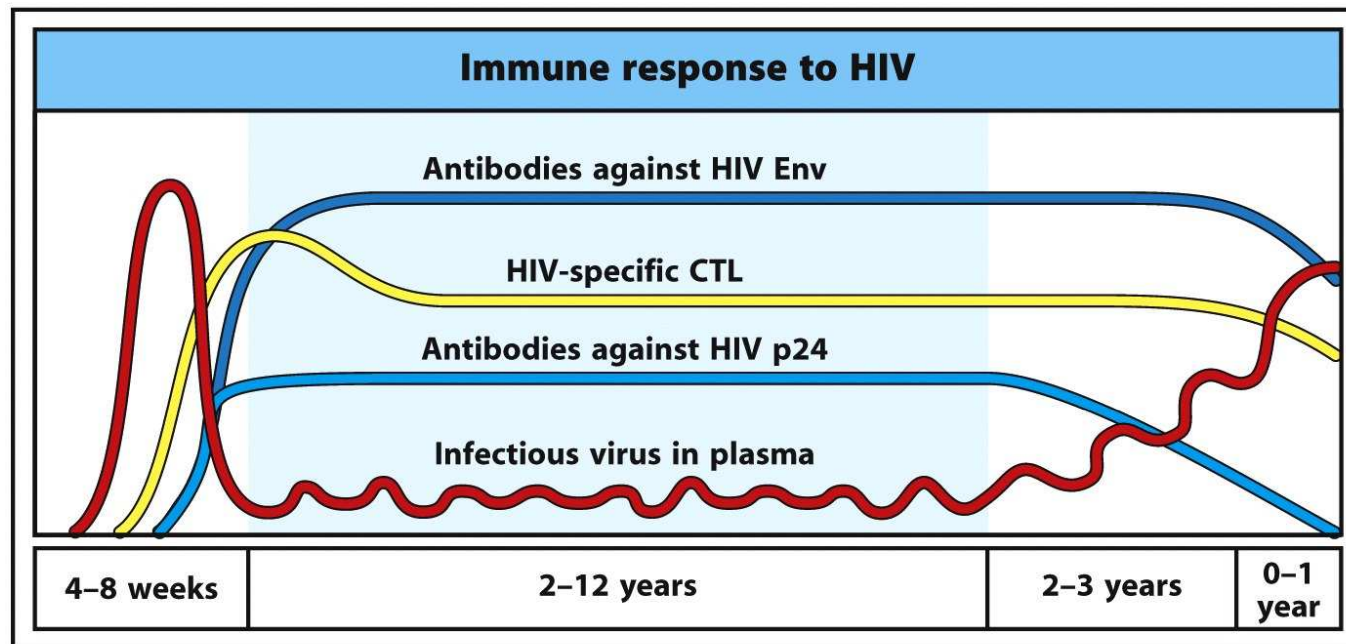


Figure 12-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mecanismos de evasão de parasitas?

