

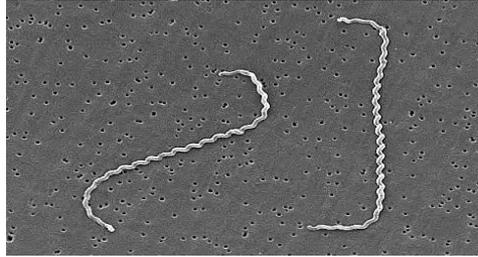
Bases Gerais da

Resposta Imune contra Patógenos

**Profa. Lourdes Isaac
Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo**

**Disciplina Grandes Endemias
2017**

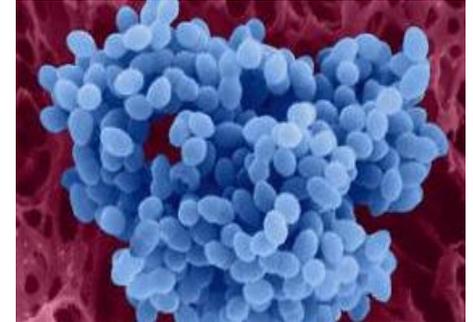
Exemplos de Patógenos



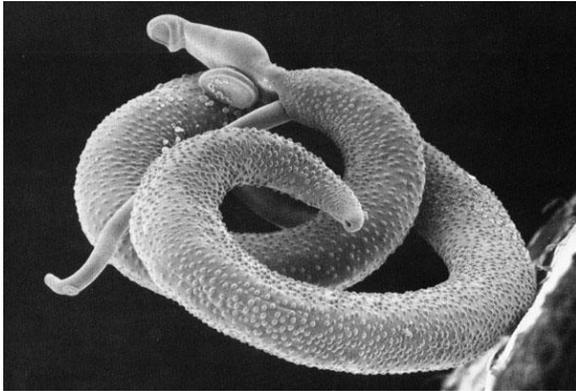
Leptospira interrogans



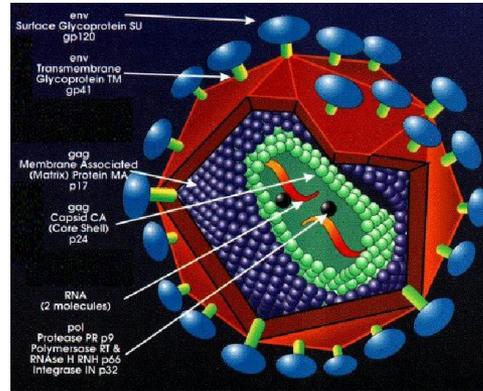
Plasmodium



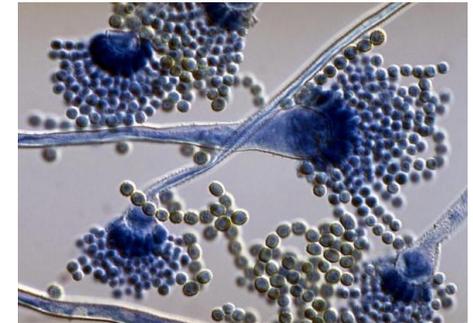
Enterococcus faecalis



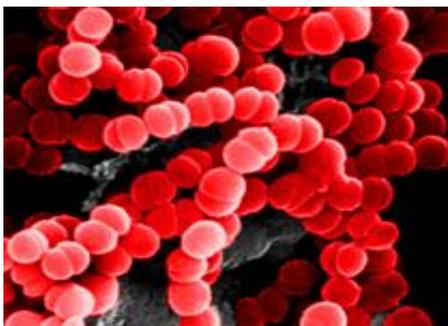
Schistosoma mansoni



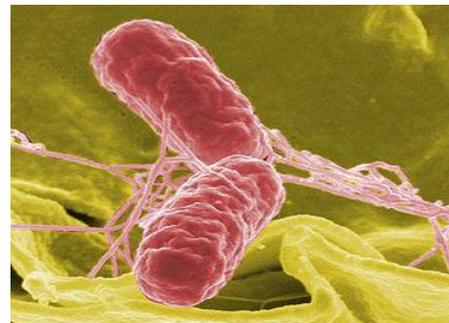
HIV



Aspergillus fumigatus



Streptococcus pyogenes



Salmonella enterica



Trypanosoma cruzi

Barreiras Naturais diminuem a entrada de micróbios



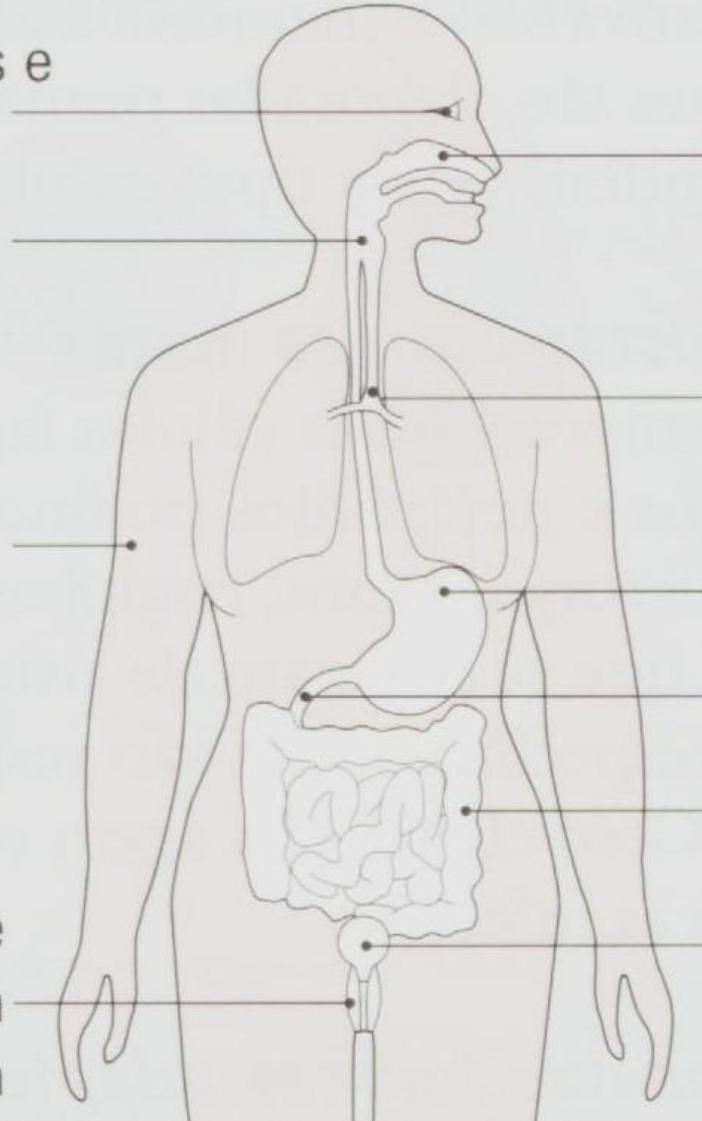
BARREIRAS NATURAIS

lisozima nas lágrimas e em outras secreções

comensais

pele
barreira física
ácidos graxos
comensais

pH baixo e comensais da vagina



remoção de partículas pela rápida passagem do ar através dos ossos turbinados

brônquios

muco, cílios
ácidos

rápida alteração do pH

comensais

fluxo do trato urinário

Barreiras podem ser quebradas

- **Quebra:** Ex.: cercária (helminto - Esquistossomose)
- **Falha:**
 - queimaduras
 - Cortes de tecidos
 - Inalação
 - Injeção (picada de insetos)

Resposta Imune Inata

- Resposta mais imediata
- Não induz memória imunológica
- Não há especificidade imunológica, mas depende do reconhecimento do patógeno por receptores

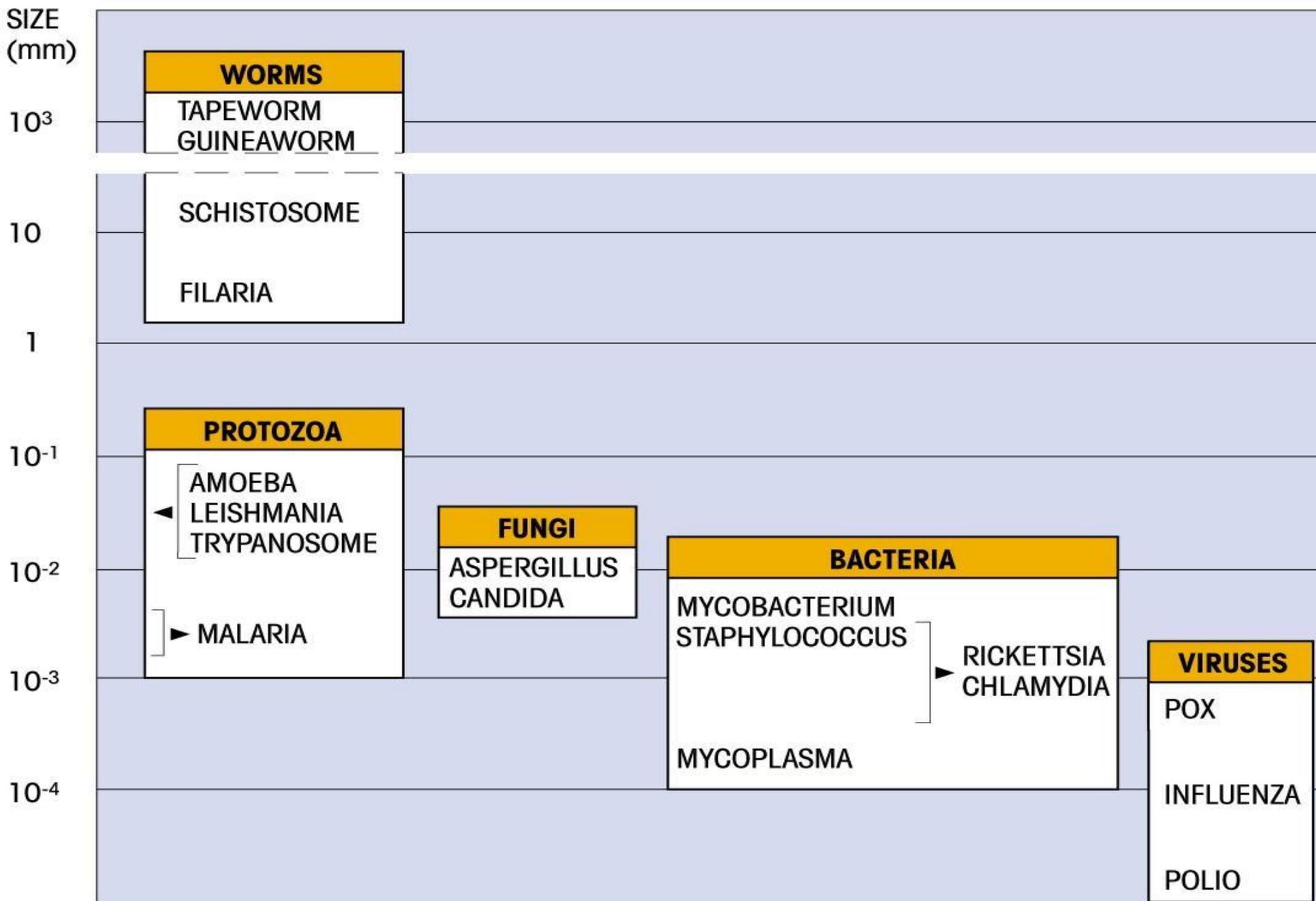
Resposta Imune Adquirida

- Mais duradoura
- especificidade
- memória imunológica

Resposta Primária X Resp. Secundária

Qual é o tamanho do
patógeno????????

Como este patógeno vive e se
replica no hospedeiro?



SIZE
(mm)

10^3

10

1

10^{-1}

10^{-2}

10^{-3}

10^{-4}

WORMS

TAPEWORM
GUINEAWORM

SCHISTOSOME

FILARIA

PROTOZOA

AMOEBA
LEISHMANIA
TRYPANOSOME

MALARIA

FUNGI

ASPERGILLUS
CANDIDA

BACTERIA

MYCOBACTERIUM
STAPHYLOCOCCUS

MYCOPLASMA

RICKETTSIA
CHLAMYDIA

VIRUSES

POX

INFLUENZA

POLIO

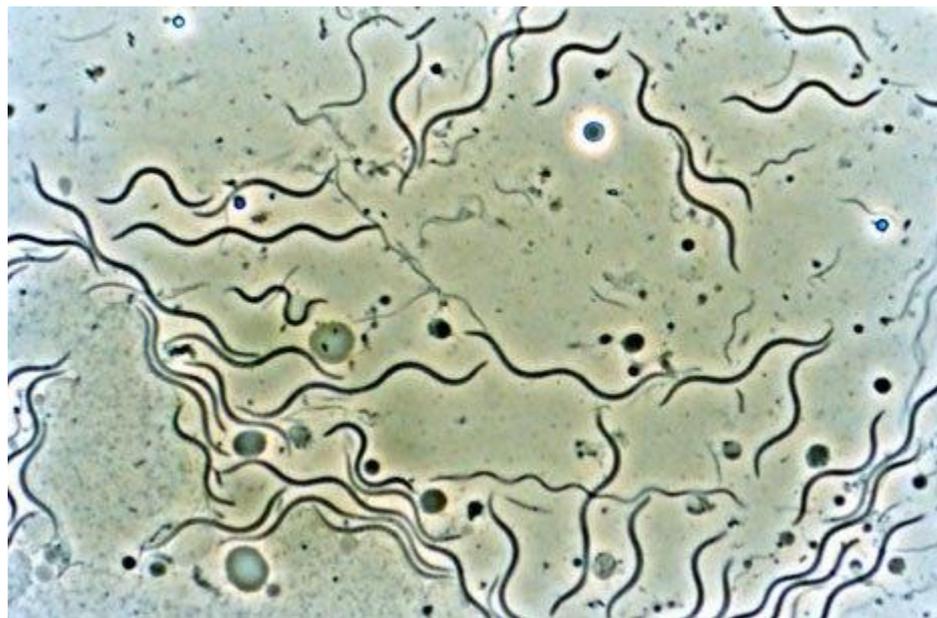
Os mecanismos imunes
não podem ser os mesmos
para todos os patógenos

Qual tipo de vida tem este patógeno unicelulares?

- Vida extra-celular
- Vida intra-celular

Bactérias Extracelulares

Espiroqueta



Treponema pallidum

Agente causador da Sífilis

Aula de 9/11 (Dr. Waldir Monteiro Pinto)

Bactérias Extracelulares



Enterococcus

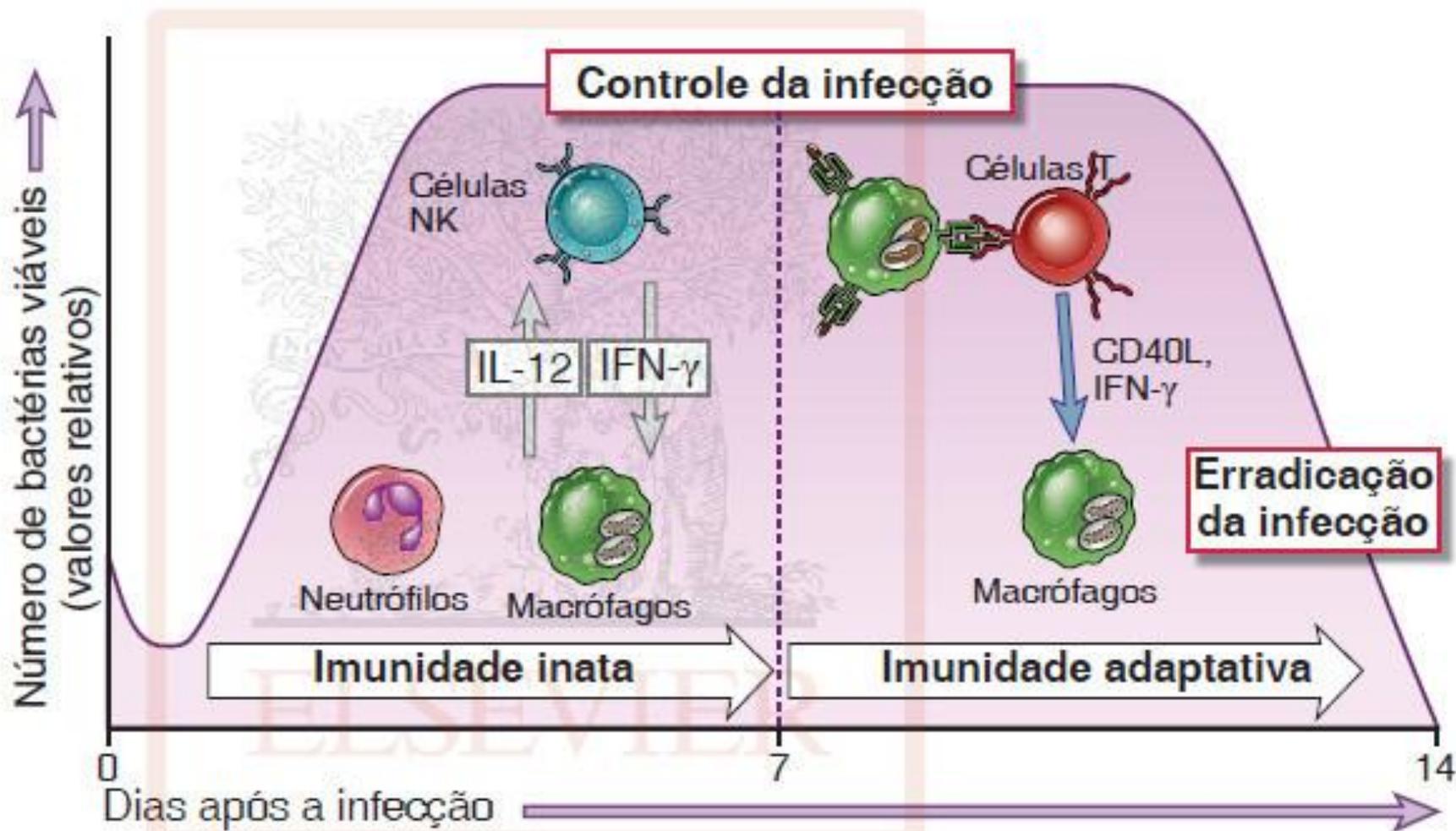
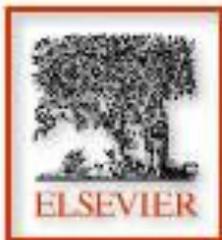
- Replicam **fora das células** do hospedeiro, por exemplo, no sangue, no tecido conjuntivo, na luz do trato respiratório e digestório, em espaços inter-teciduals.
- Causam inflamação, levando a dano tecidual ou produzem toxinas (endotoxinas ou exotoxinas).

Alguns exemplos de bactérias extracelulares

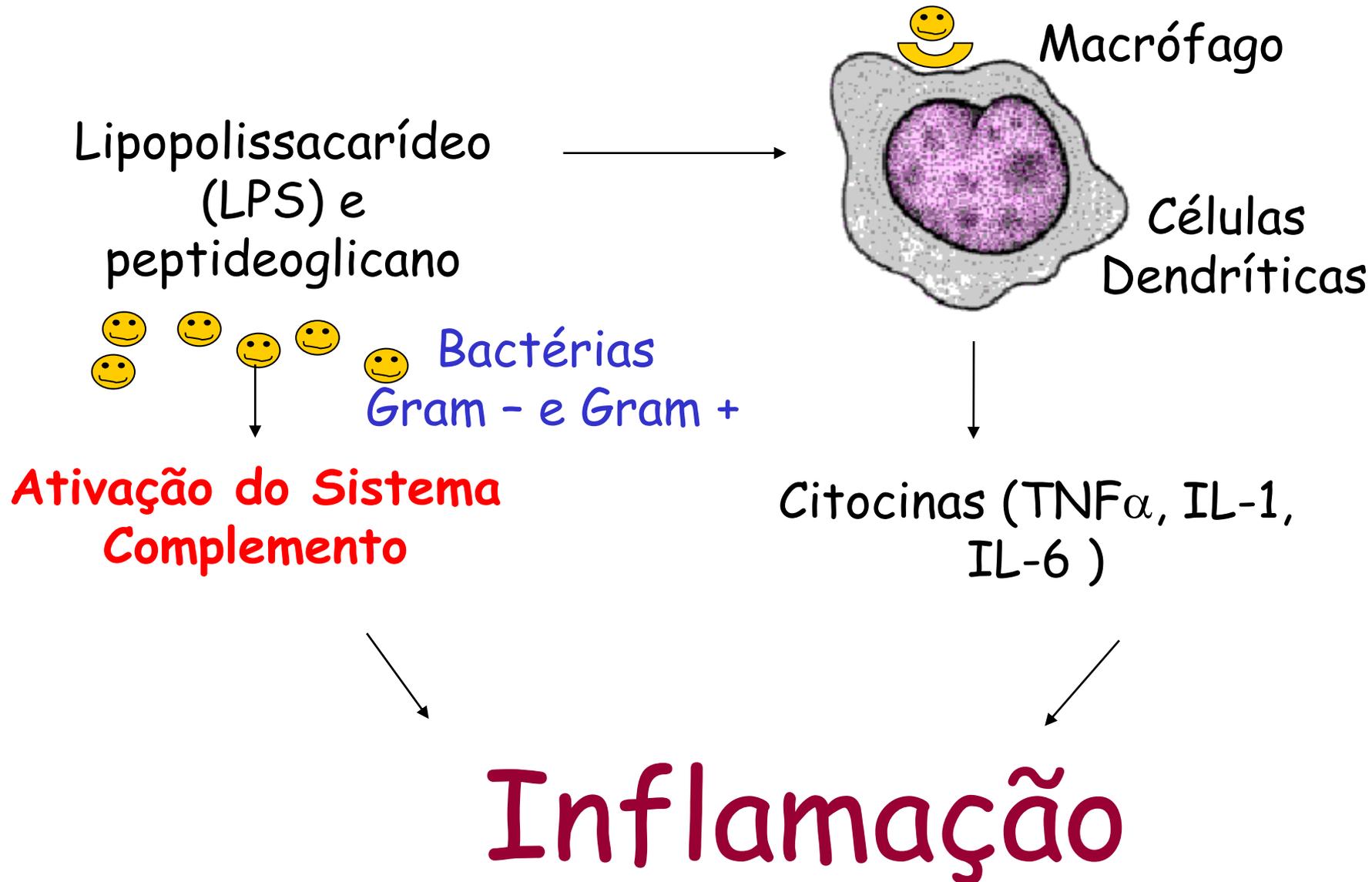
- *Staphylococcus aureus*
- *Escherichia coli*
- *Vibrio cholerae*
- *Clostridium tetani*
- *Neisseria meningitidis*
- *C. diphtheriae*
- *Leptospira interrogans*



Pseudomonas

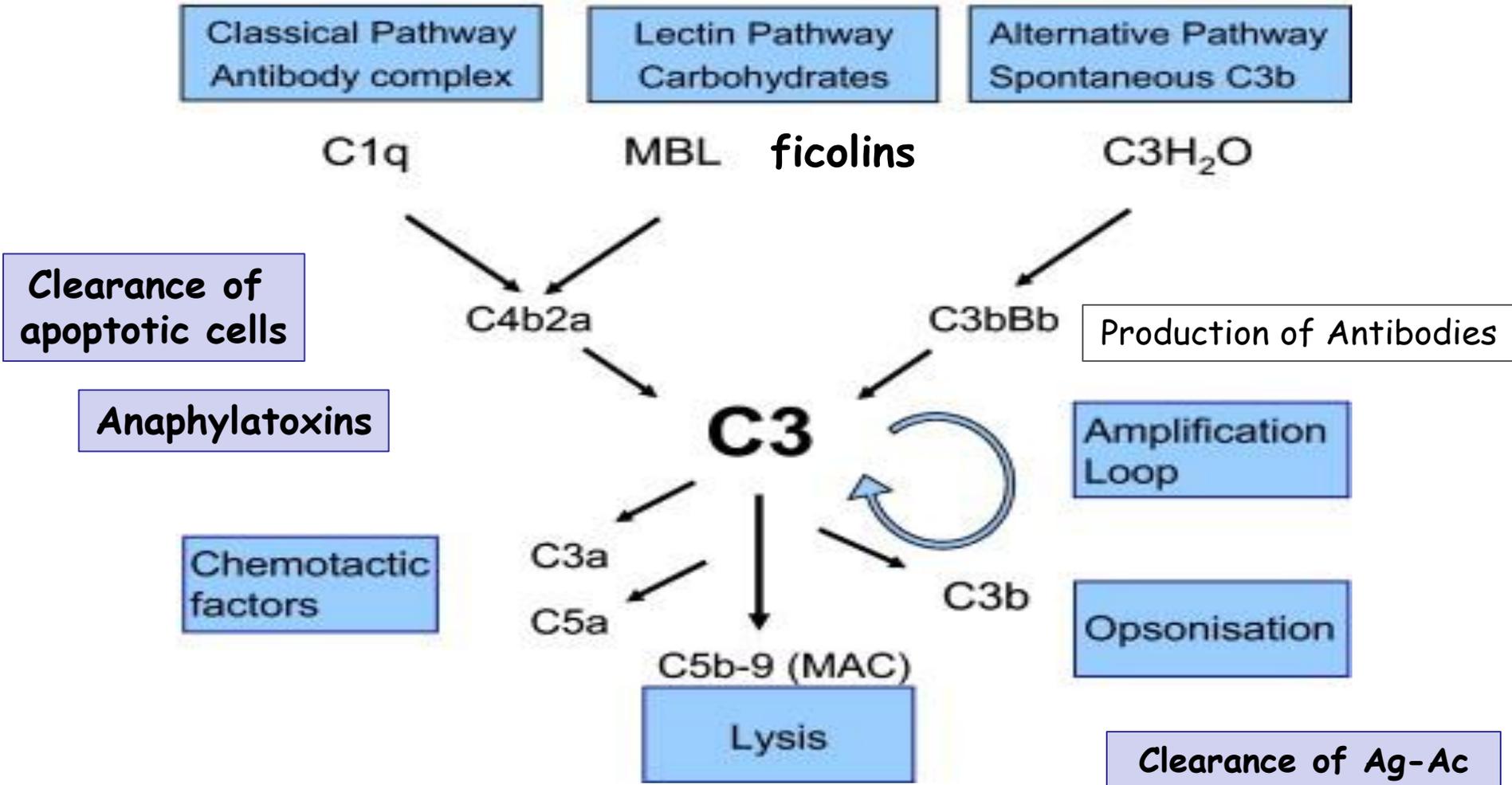


Papel da Imunidade Inata

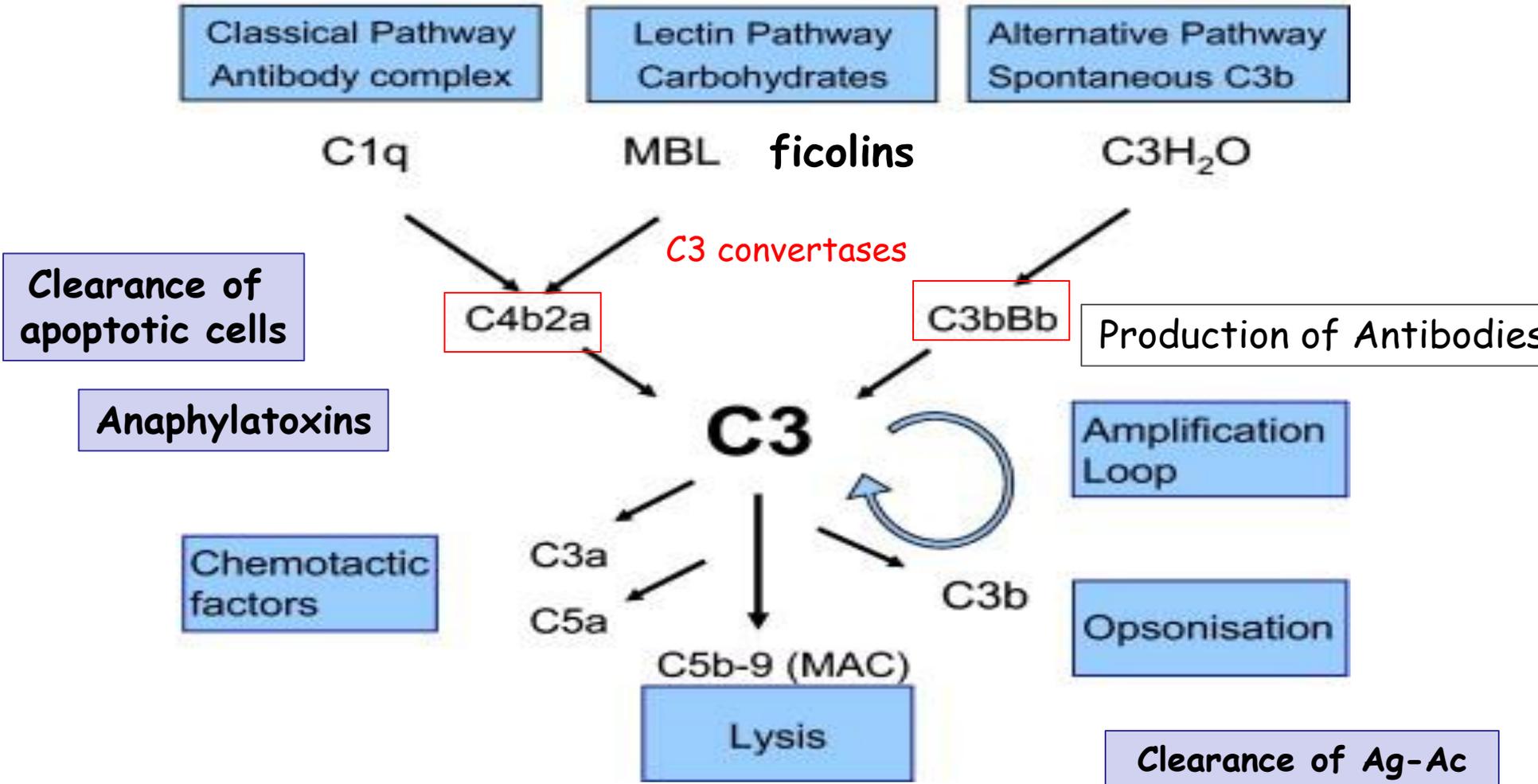


Sistema Complemento

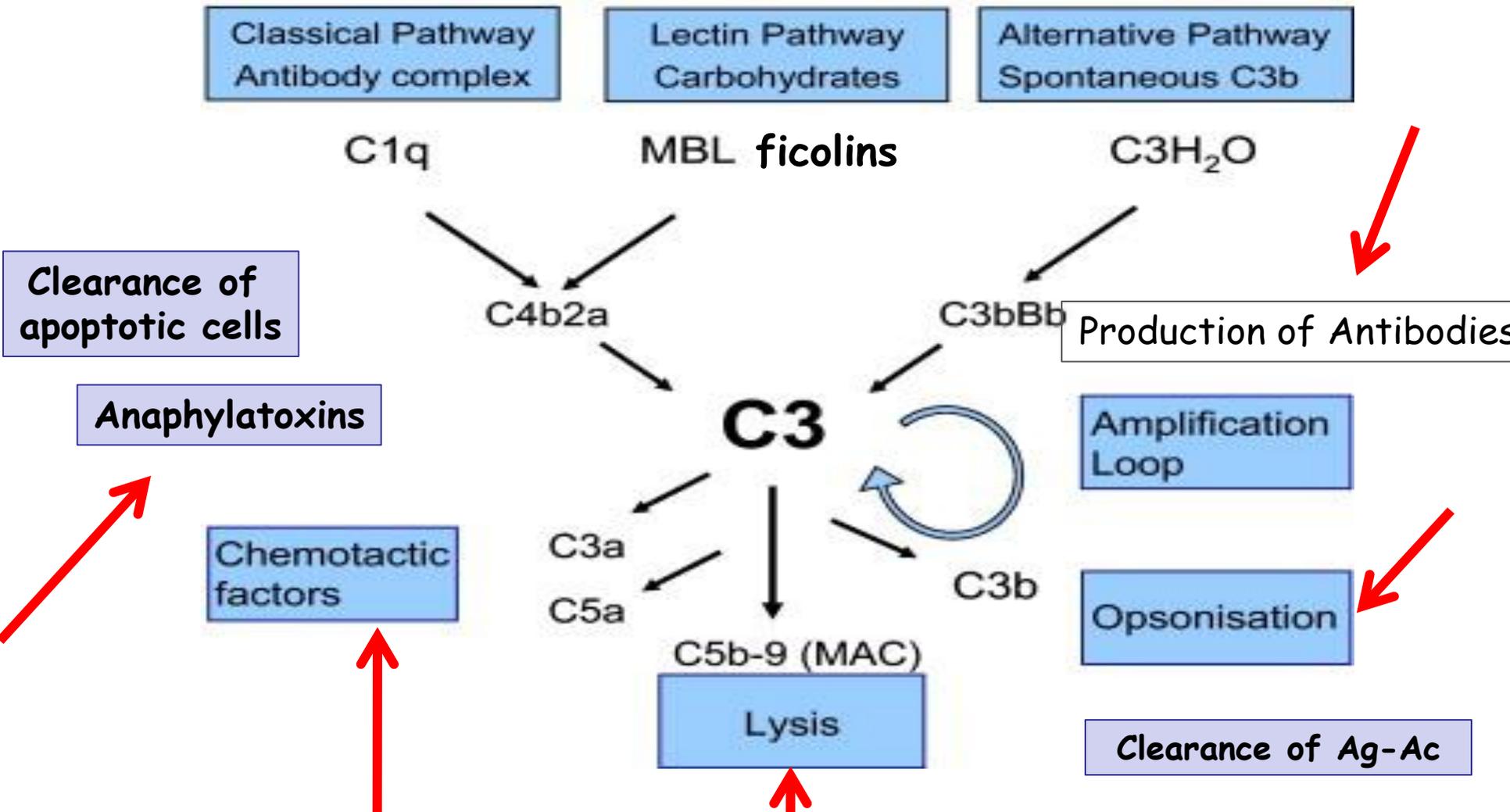
Vias de Ativação do Sistema Complemento



Vias de Ativação do Sistema Complemento



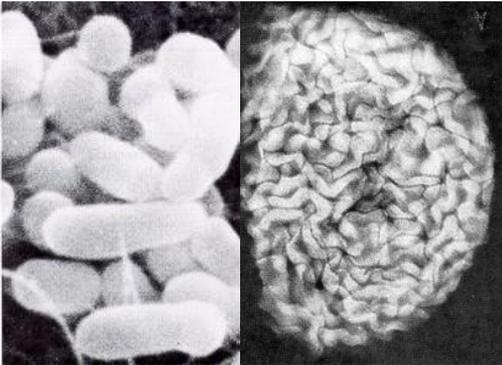
Vias de Ativação do Sistema Complemento



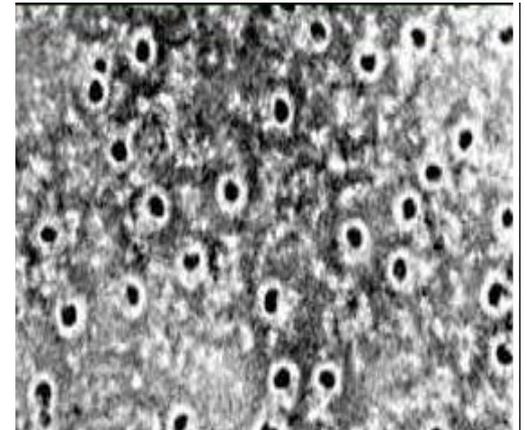
Funções dependentes da ativação do Sistema Complemento

★ Complexo de Ataque à Membrana

Gram-



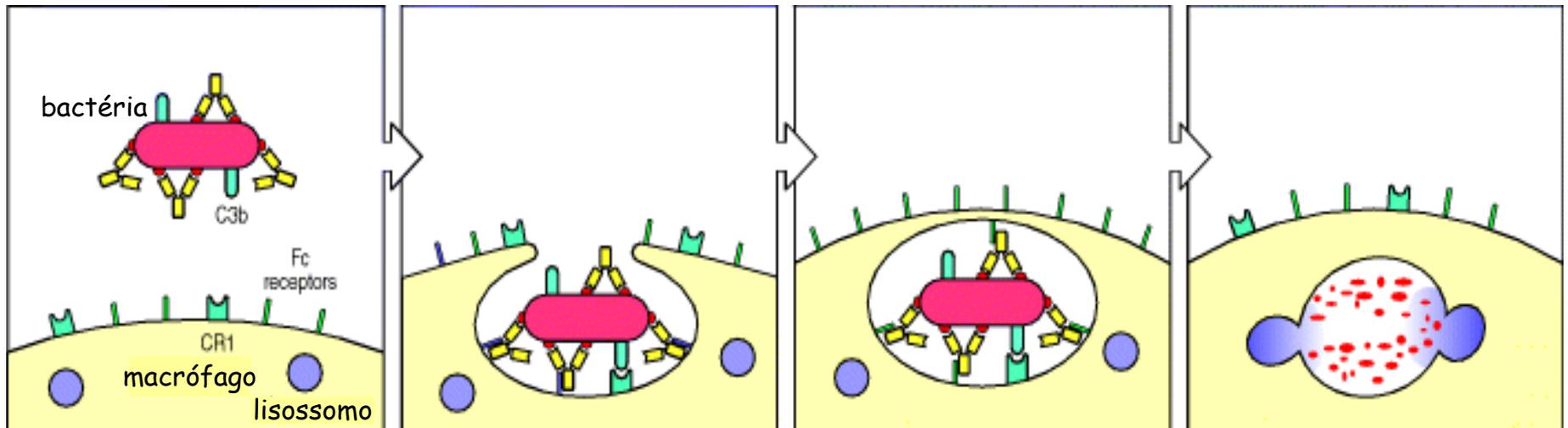
C5b6789n



Neisseria

Lise osmótica

Complemento e Opsonização!!!



Bactéria +
C3b/iC3b
+Anticorpo

Ligação ao
receptor e
Fagocitose

Formação do
fagossomo

Fusão do lisossomo
e
Degradação da
bactéria

Mecanismos de Evasão do Complemento por Patógenos

Modified from Zipfel *et al.*, 2013

1. Proteases that cleave Complement proteins:

acquired from host: -

Plasminogen/Plasmin

endogenous proteases: – aureolysin (*S. aureus*);
thermolisin (*Leptospira interrogans*)

2. Acquisition of Host Complement Regulators:

Factor H; FHL-1; FHR-1, C4BP

Vitronectin

3. Pathogen Complement inhibitors:

CD59-like proteins (*B. burgdorferi*, *S. mansoni*)

CRASP-1 (*B. burgdorferi*)

SIC (*S. pyogenes*)

Paramyosin (*Schistosoma mansoni*)

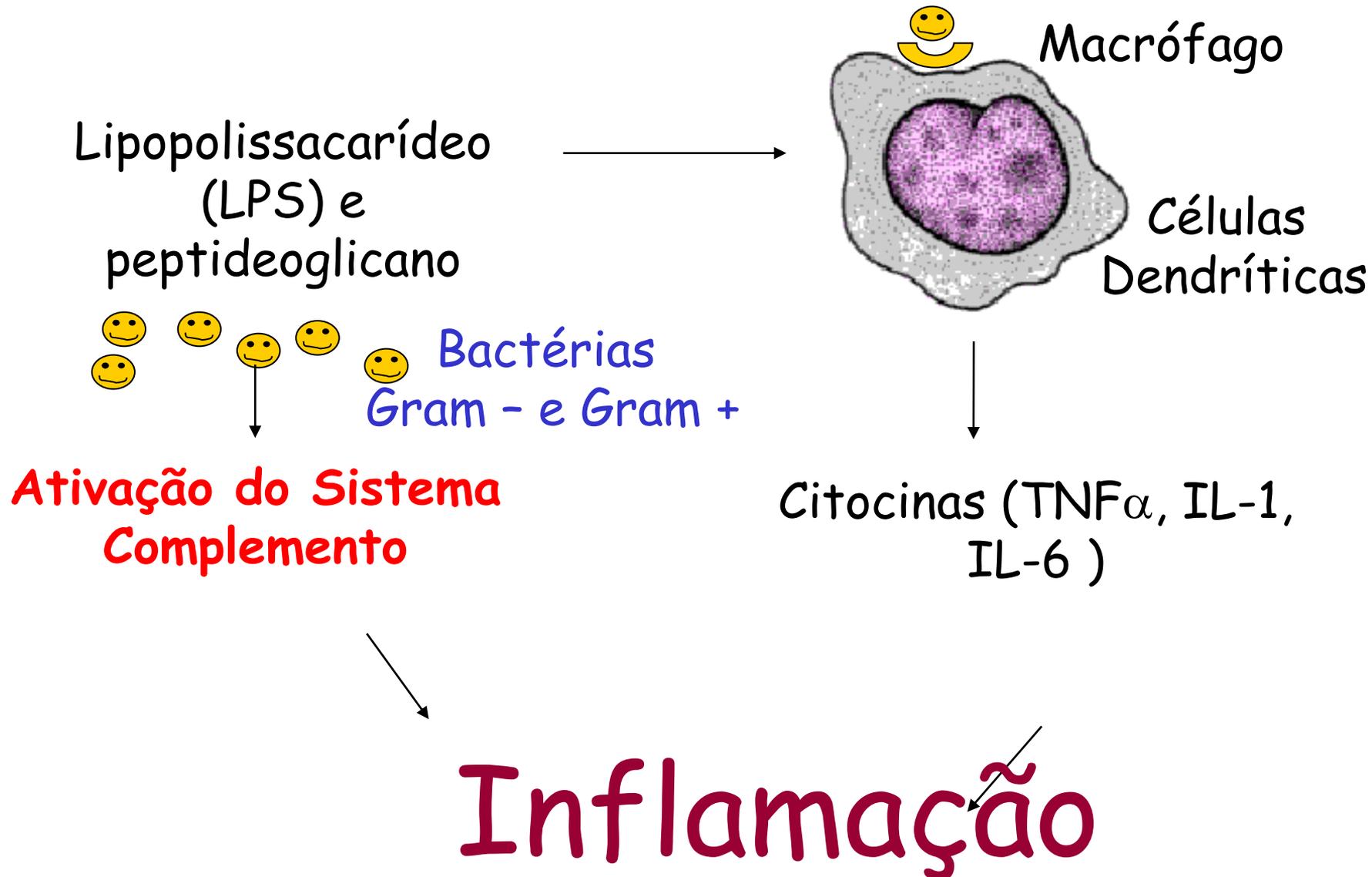
DAF-like (*T. cruzi*)

4. Binding proteins to

C3 – Efb, Sbi (*S. aureus*); Pra 1 (*C. albicans*);

C5 or to C5a

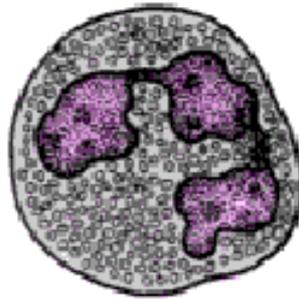
Papel da Imunidade Inata



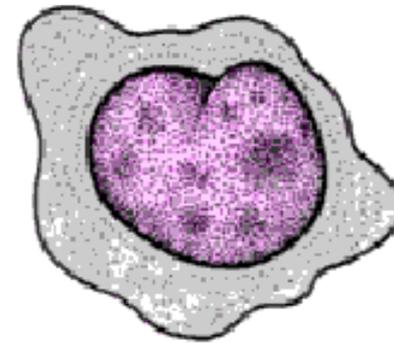
Fatores quimiotáticos atraem
Células Fagocitárias são atraídas ao local

Inflamação

recruta



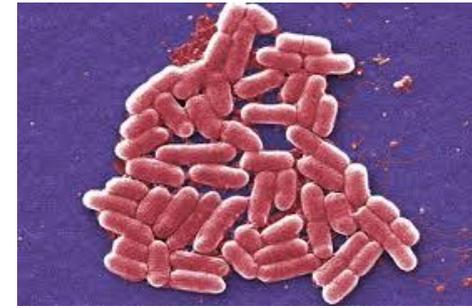
Neutrófilo



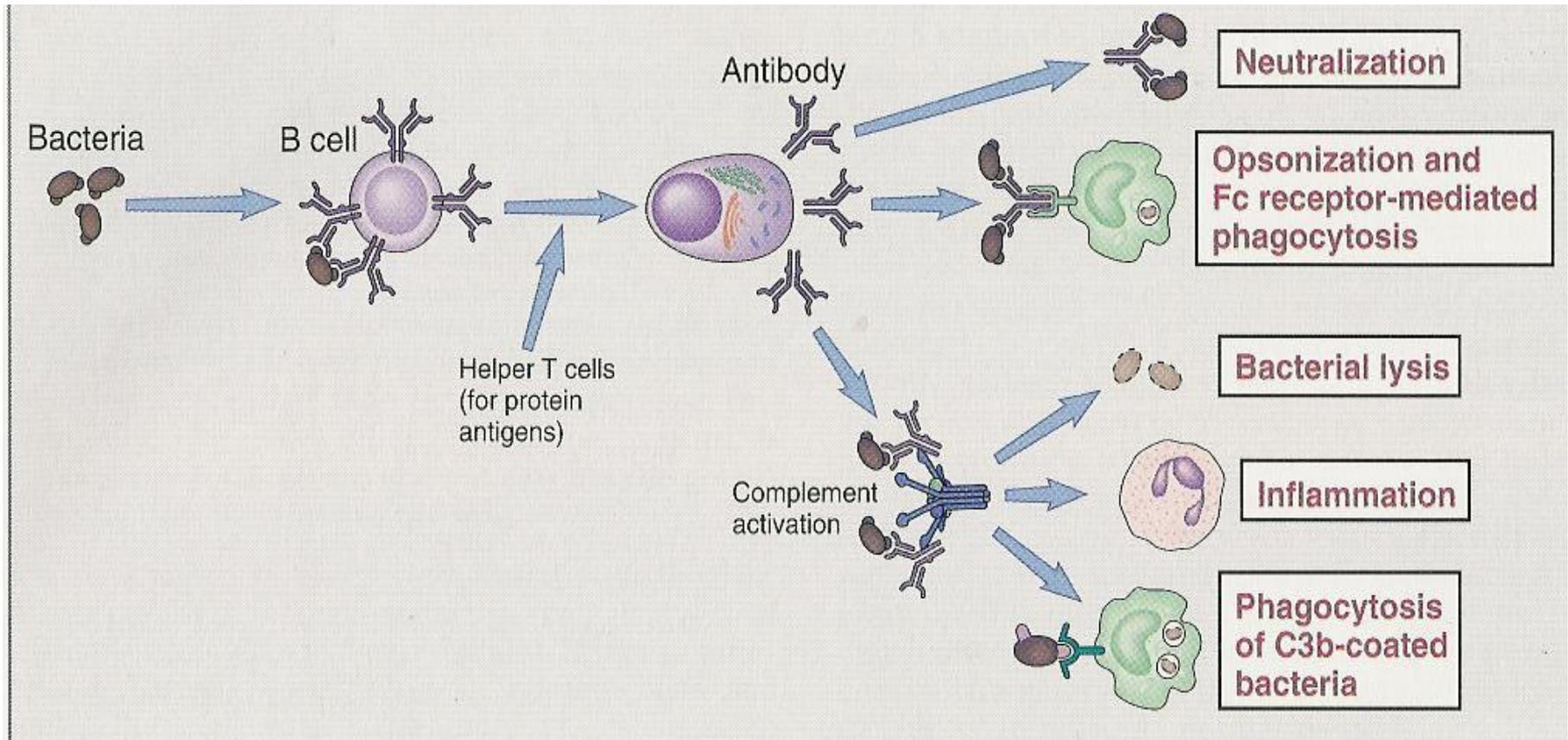
Macrófago



E. coli



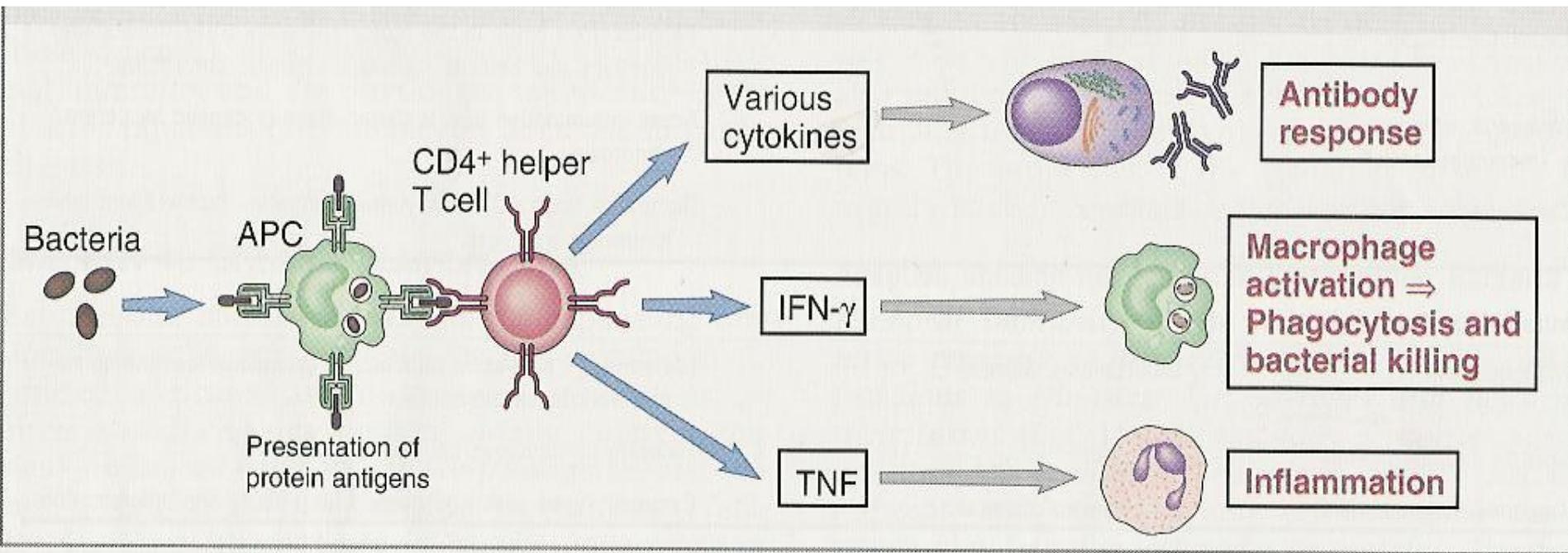
Resposta Imune Humoral Bactérias extra-celulares



E. coli

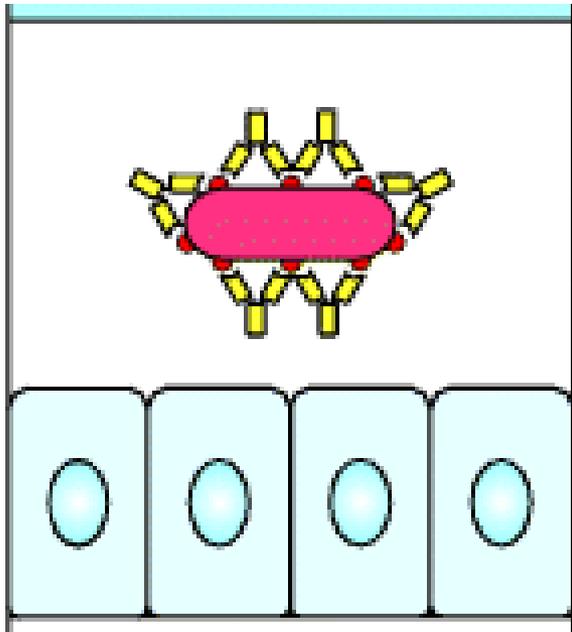


Resposta Imune Celular para Bactérias Extra-celulares

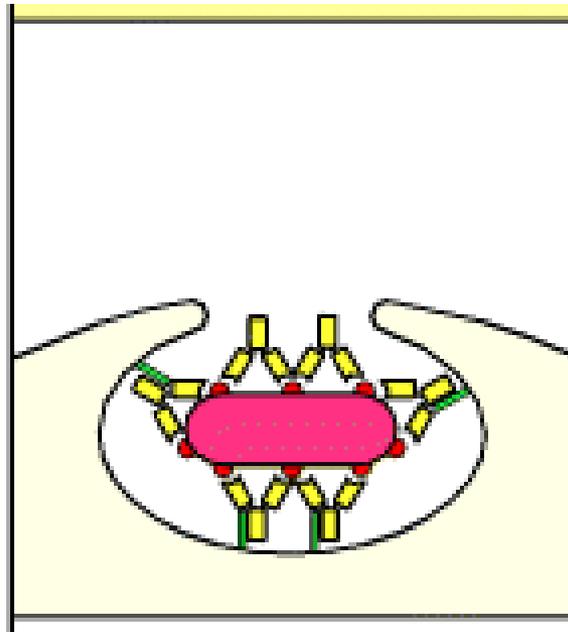


População de LT CD4+ que secretam IL 17:
atraem muitos neutrófilos para o local

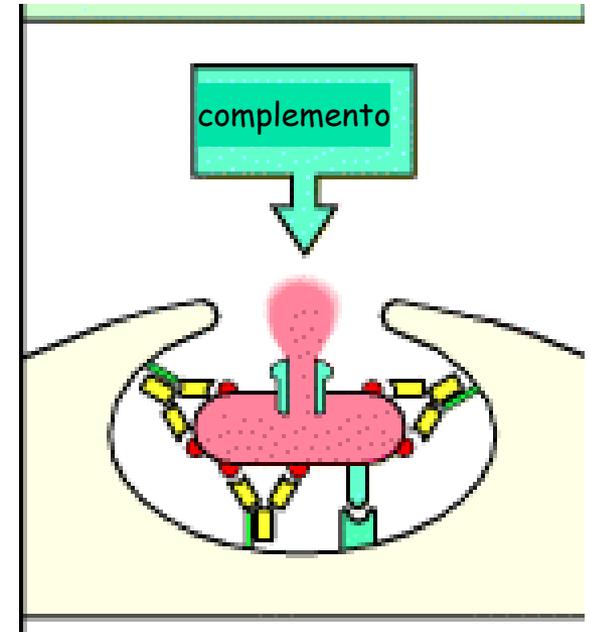
Anticorpos em ação!



Impede
aderência
da bactéria



Opsonização



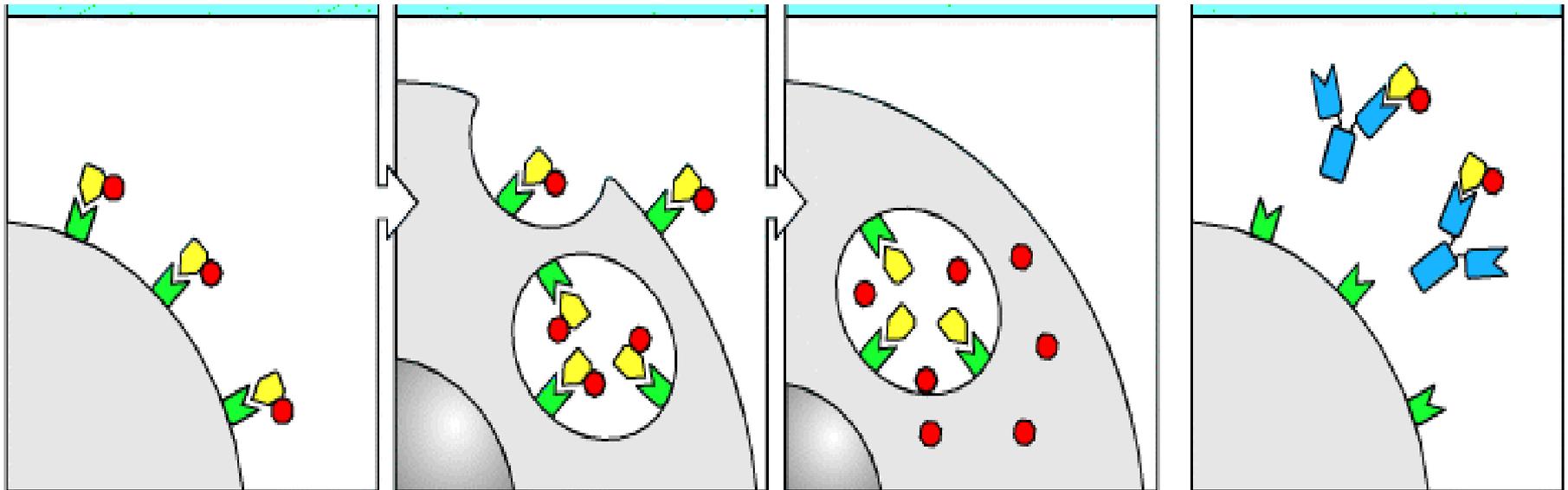
Ativação do
Sistema
Complemento

Produção de toxinas

Doença	Bactérias	Toxina
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Toxina tetânica
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina diftérica
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Toxina botulínica
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina colérica

Solução...

- Neutralização por Anticorpos



Toxina +
receptor

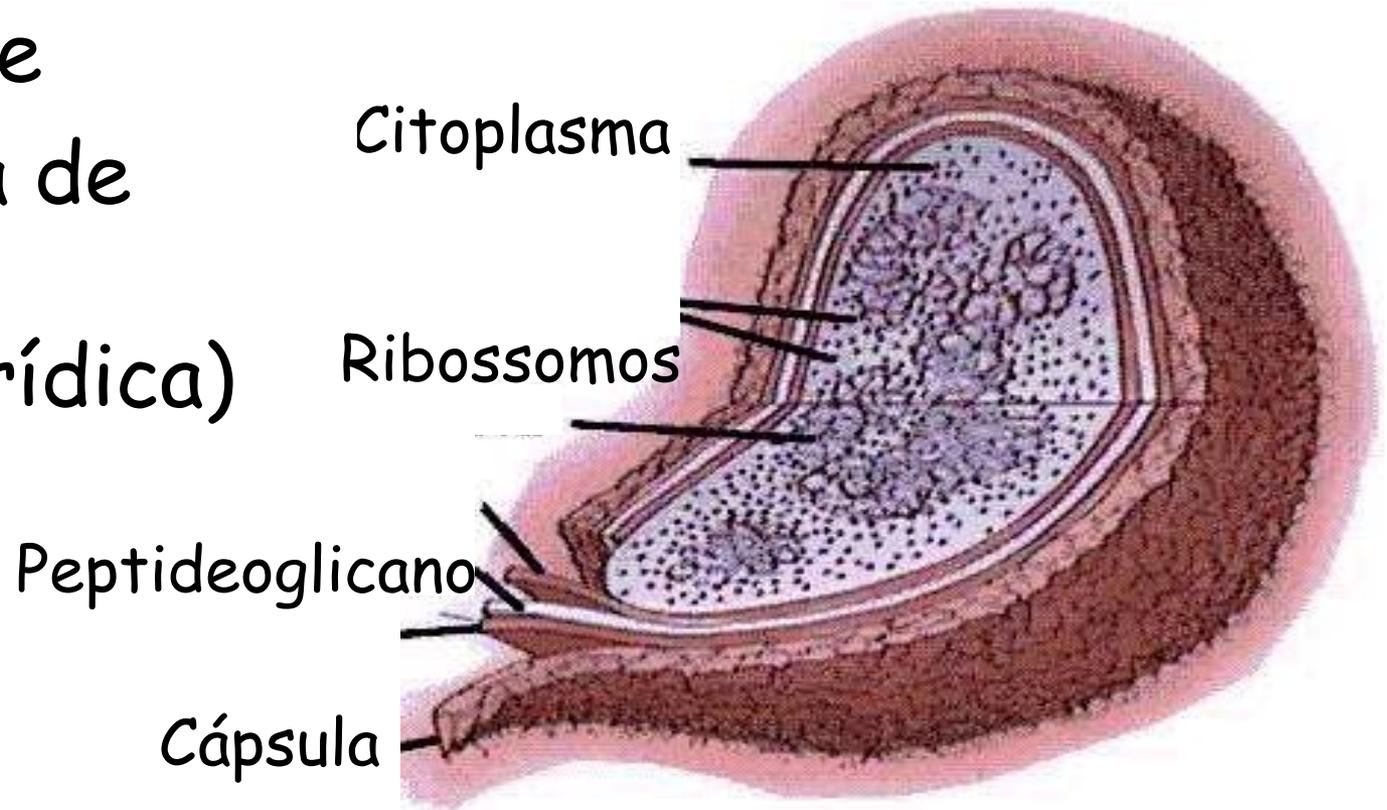
Endocitose

Dissociação da
toxina

Anticorpo +
toxina

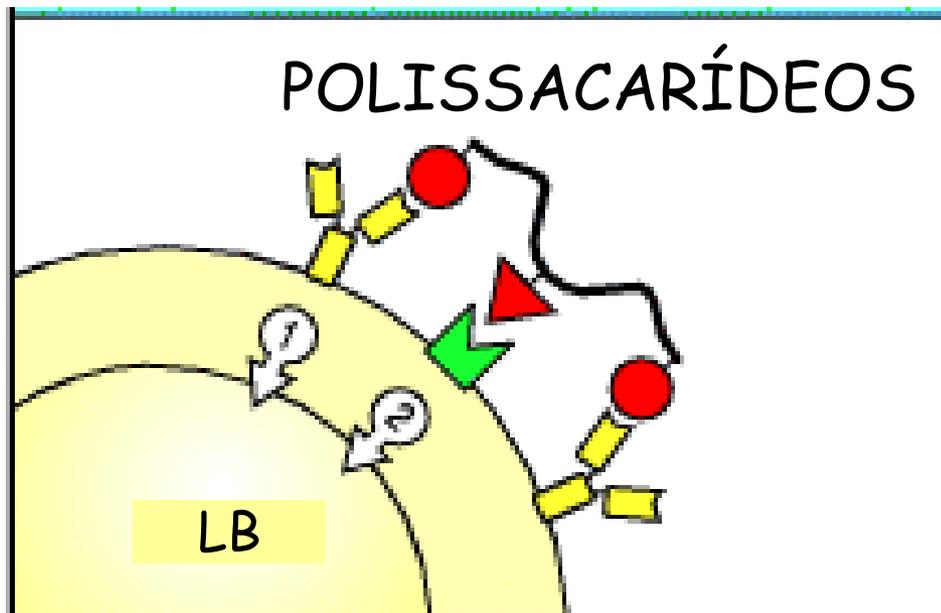
Mecanismos de evasão

- Escapam da fagocitose (presença de cápsula polissacarídica)



Soluções do sistema imune

Papel da Resposta Imune Humoral



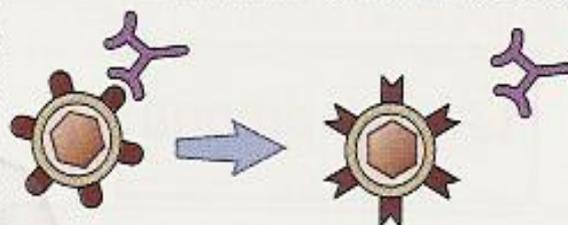
Linfócito B consegue reconhecer **diretamente** maioria de antígenos de bactérias extracelulares (Polissacarídeos)

Mecanismo de evasão imunológica

Exemplos

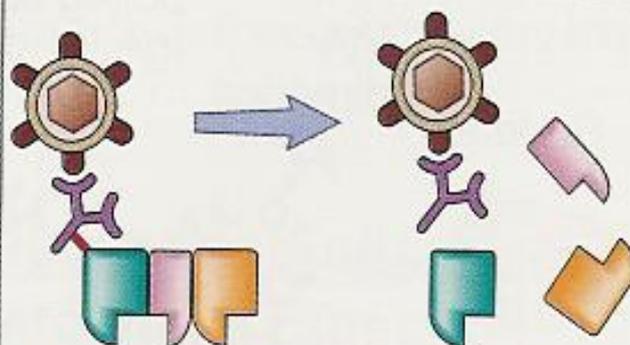
Variação antigênica

Muitos vírus, por exemplo, influenza, HIV
Neisseria gonorrhoeae,
E. coli, *Salmonella typhimurium*



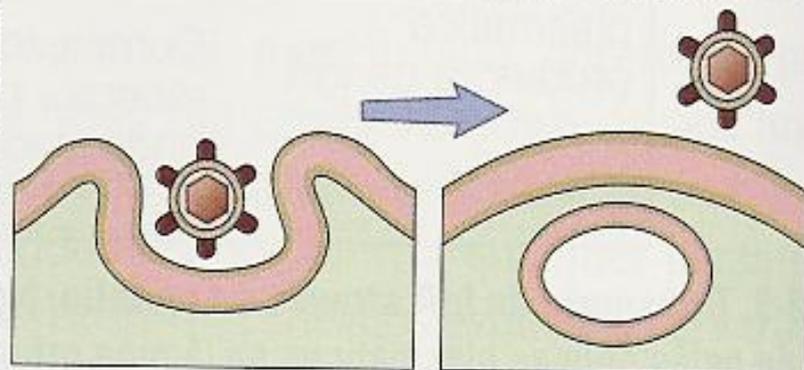
Inibição da ativação do complemento

Muitas bactérias



Resistência à fagocitose

Pneumococos

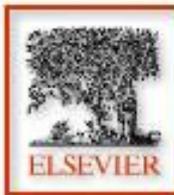


Conseqüências

■ Danos

- *Problema com resposta imune* → produção de TNF sistêmico pelos macrófagos → choque séptico.
- *Excesso de resposta* → acúmulo de Imunocomplexos (Hipersensibilidade por deposição de Ag-Ac em certos órgãos)
- Produção de super-antígenos: ativação excessiva
- Resposta auto-imune: ex: febre reumática

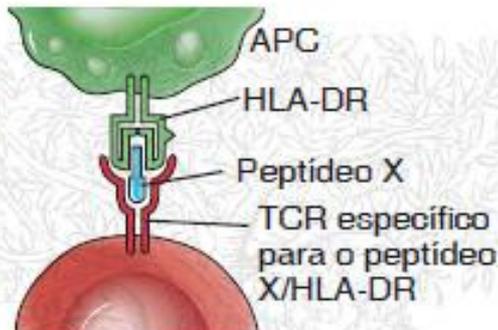
Super antígeno



IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR - 7ª Edição
Abbas & Lichtman & Pillai
ISBN: 9788535247442
Elsevier Editora

A

Reconhecimento convencional do peptídeo-MHC pelo TCR

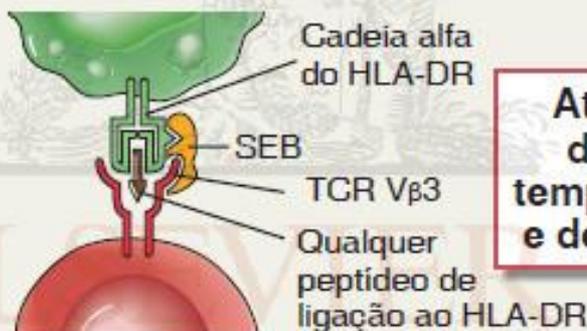


Ativação de clones de célula T específicos ao antígeno X apenas: imunidade protetora

Célula T específica para o peptídeo X/HLA-DR (~0,000001% de todas as células T)

B

Ligação do superantígeno ao MHC de classe II e ao TCR V β 3

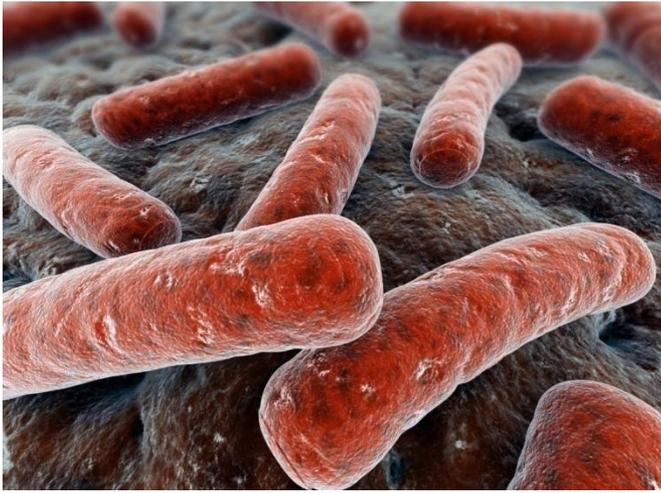


Ativação policlonal de células T V β 3⁺: tempestade de citocina e deleção de células T

Célula T expressando V β 3 (~2% de todas as células T)

Bactérias Intra-celulares

Aulas de "Tuberculose" : 21/11, 22/11 e 23/11
Dra. Silvia Leão e Dra. Vera Galesi



Mycobacterium tuberculosis



Mycobacterium leprae

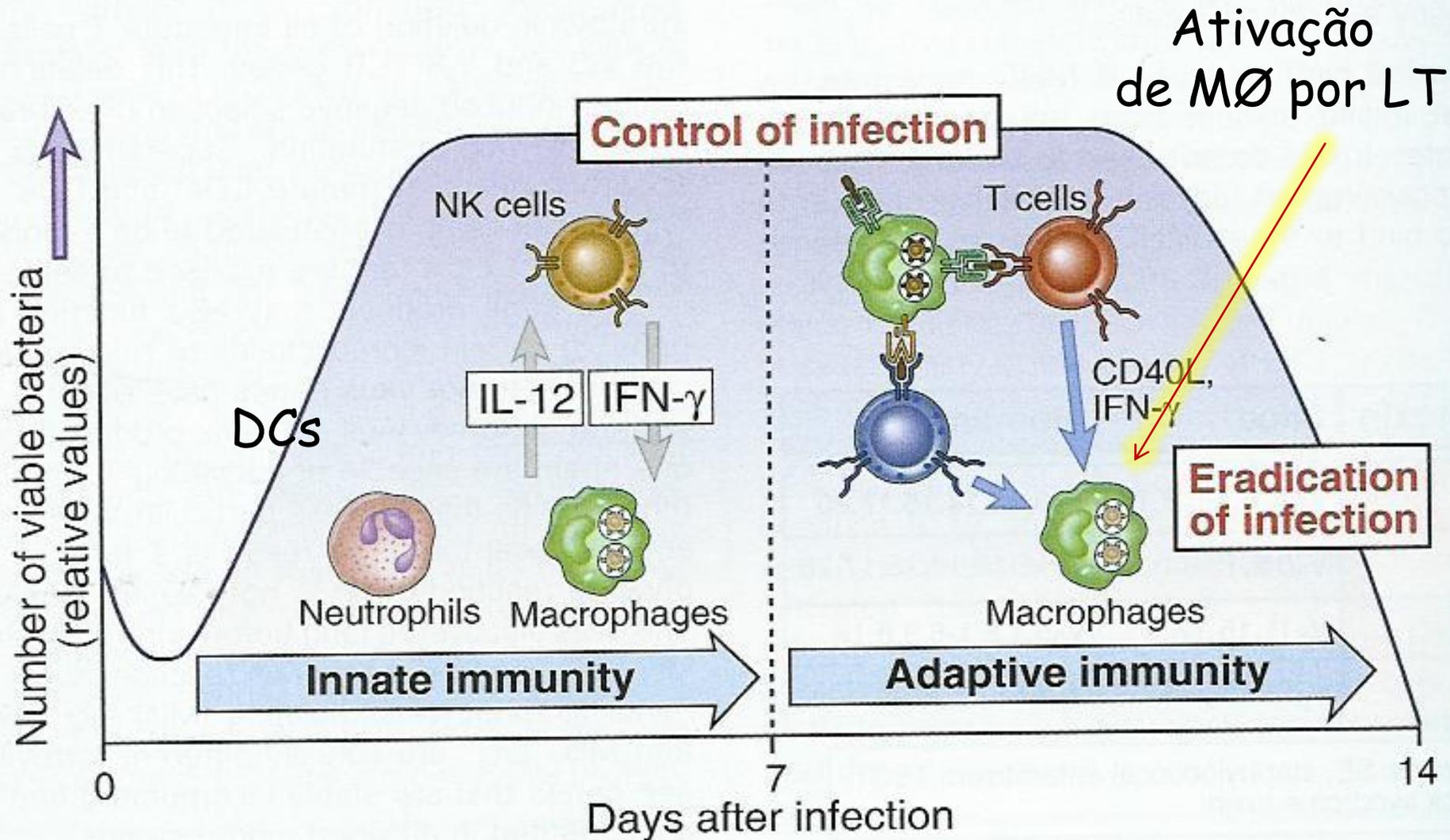


Listeria monocytogenes

Bactérias Intra-celulares

- Multiplicam-se obrigatoriamente dentro da célula do hospedeiro.

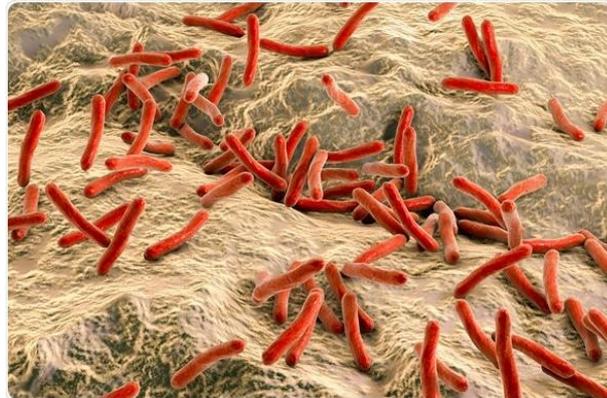
Imunidade contra bactérias intra-celulares



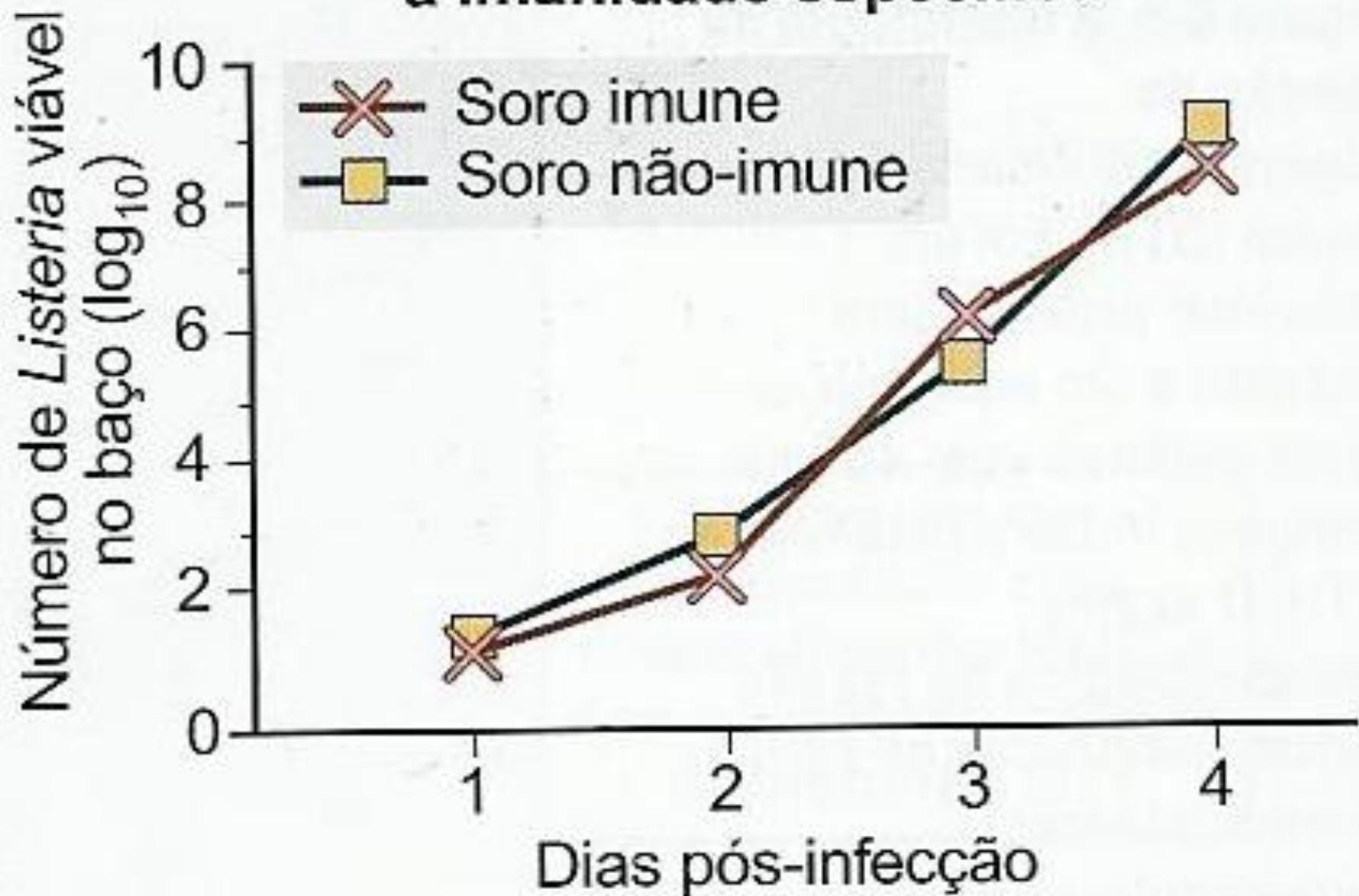
Bactérias Intra-celulares

- Resposta Inata é mediada principalmente por células dendríticas, neutrófilos, macrófagos e células NK

M. leprae



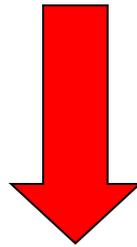
O soro falha em transferir a imunidade específica



Uma vez dentro do fagócito

...

ANTICORPO NÃO ADIANTA!!!!

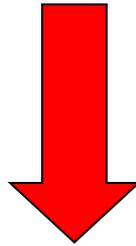


Os Acs não conseguem atravessar a membrana celular do fagócito e assim não atingem as bactérias intracelulares.

Uma vez dentro do fagócito

...

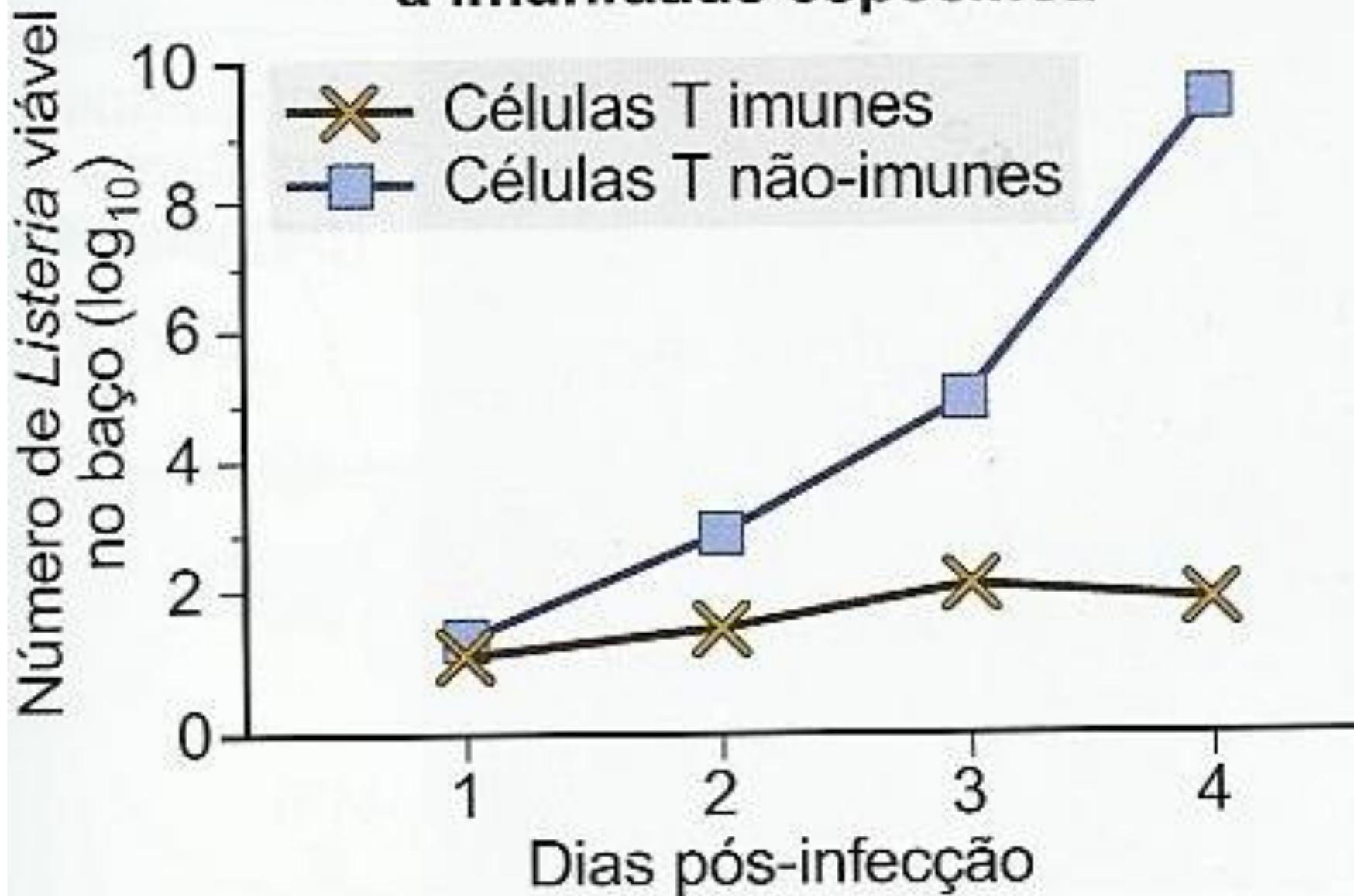
ANTICORPO NÃO ADIANTA!!!!



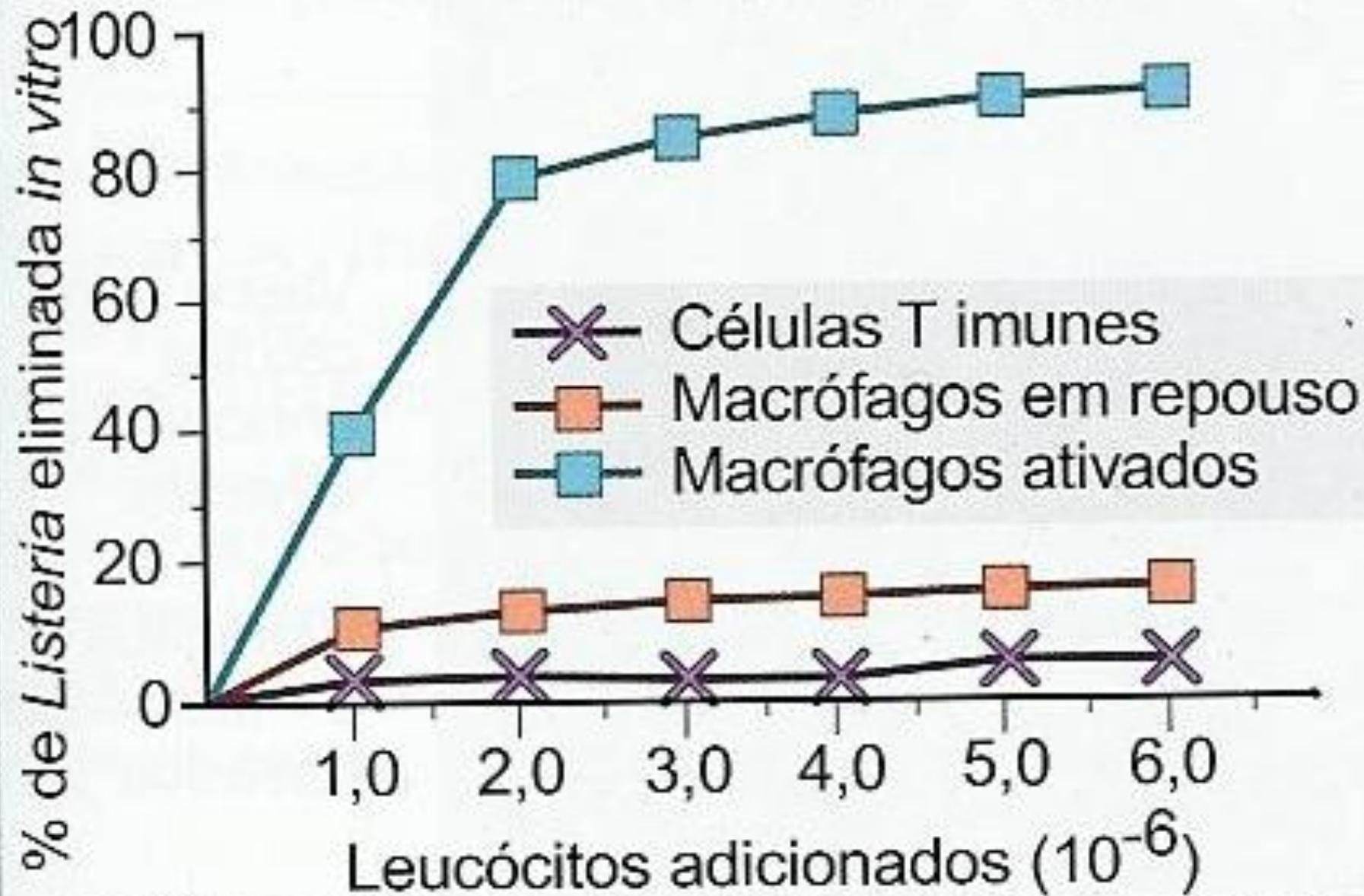
Quem resolve : Ativação de macrófagos
Linfócito T é o mais importante para ativar
macrófagos

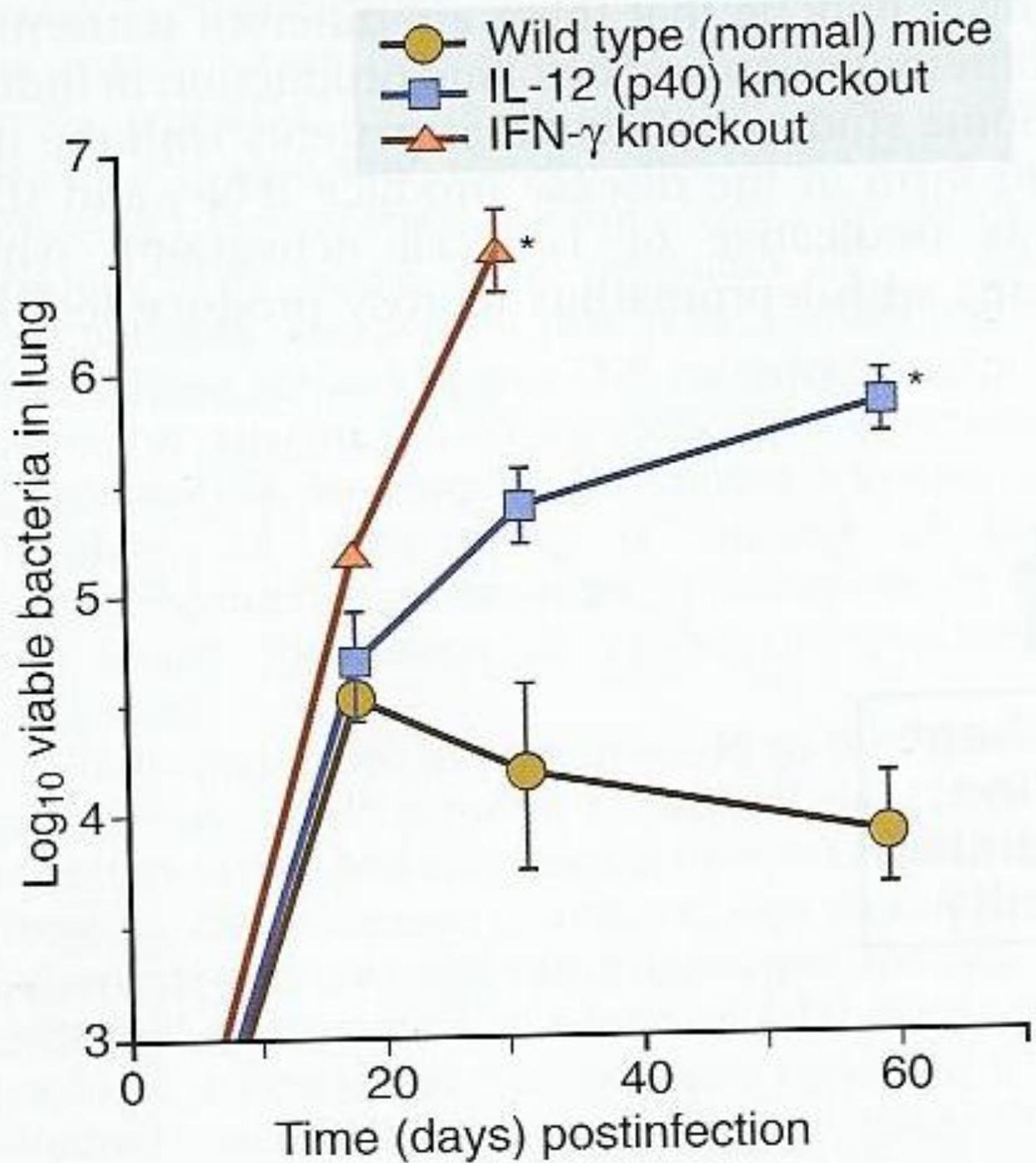
A resposta imune mais protetora contra bactérias de vida intracelular é mediada por LT, pois ao secretarem IFN-gama ativam macrófagos.

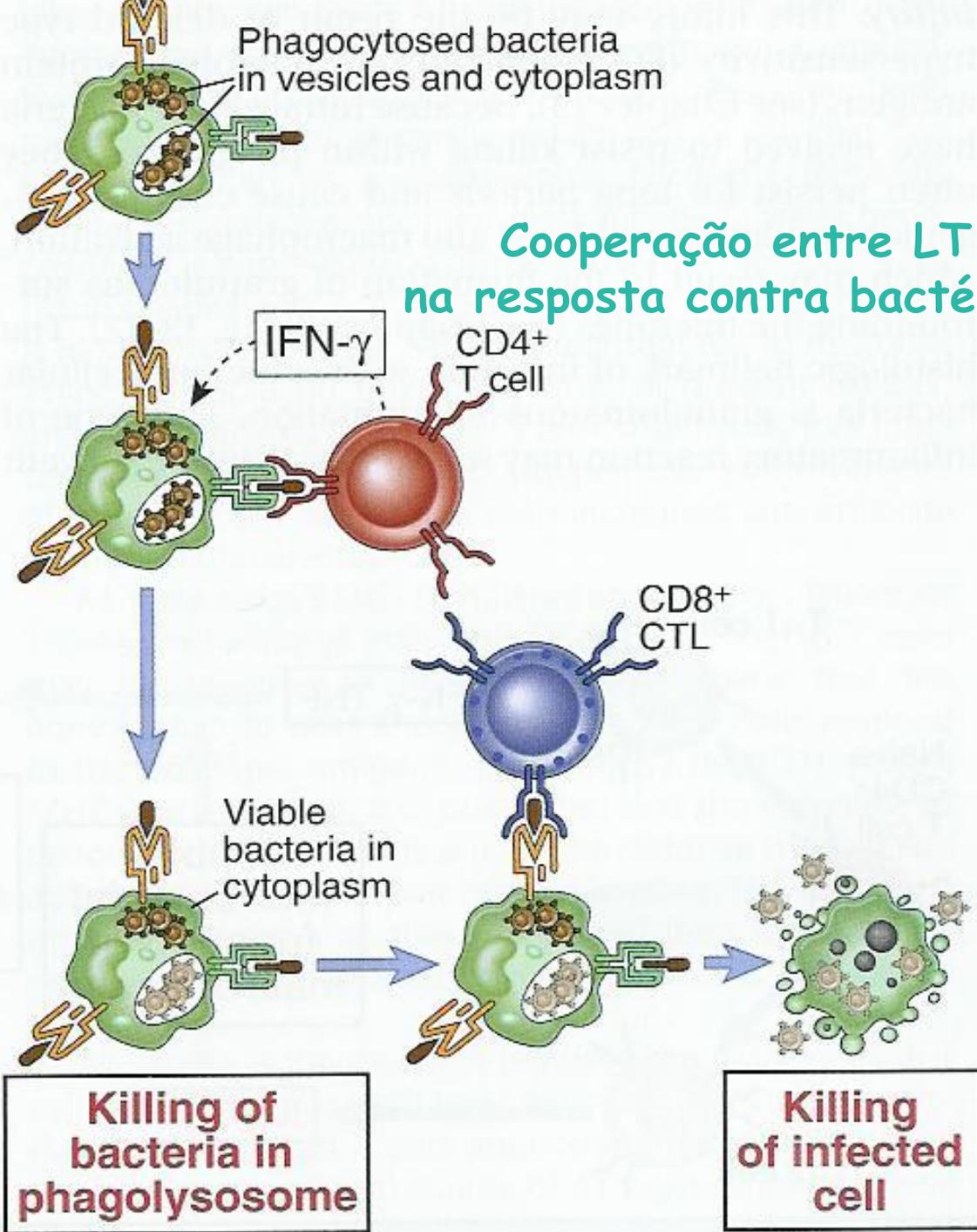
Linfócitos T transferem adotivamente a imunidade específica



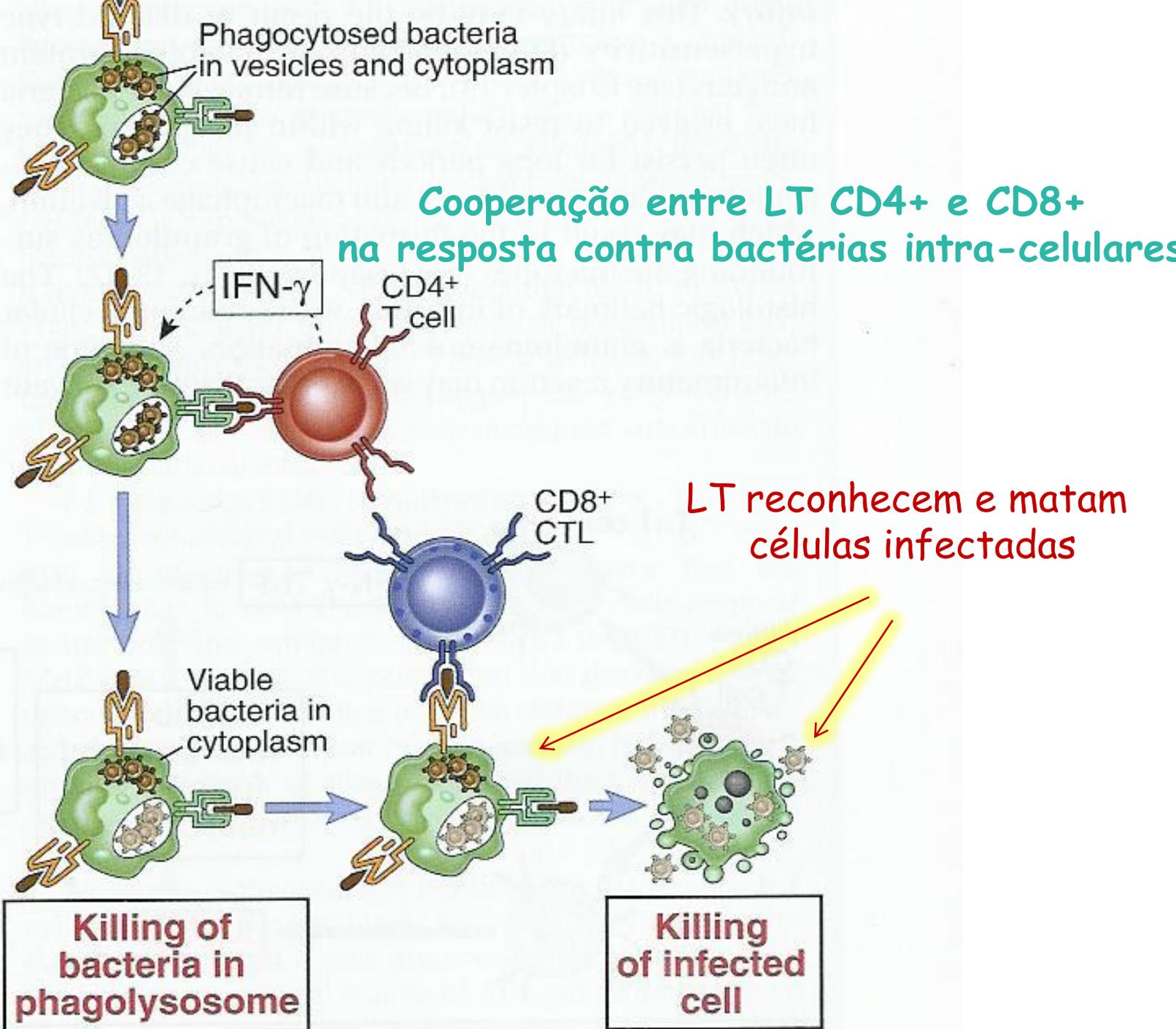
Somente os macrófagos ativados eliminam *Listeria in vitro*





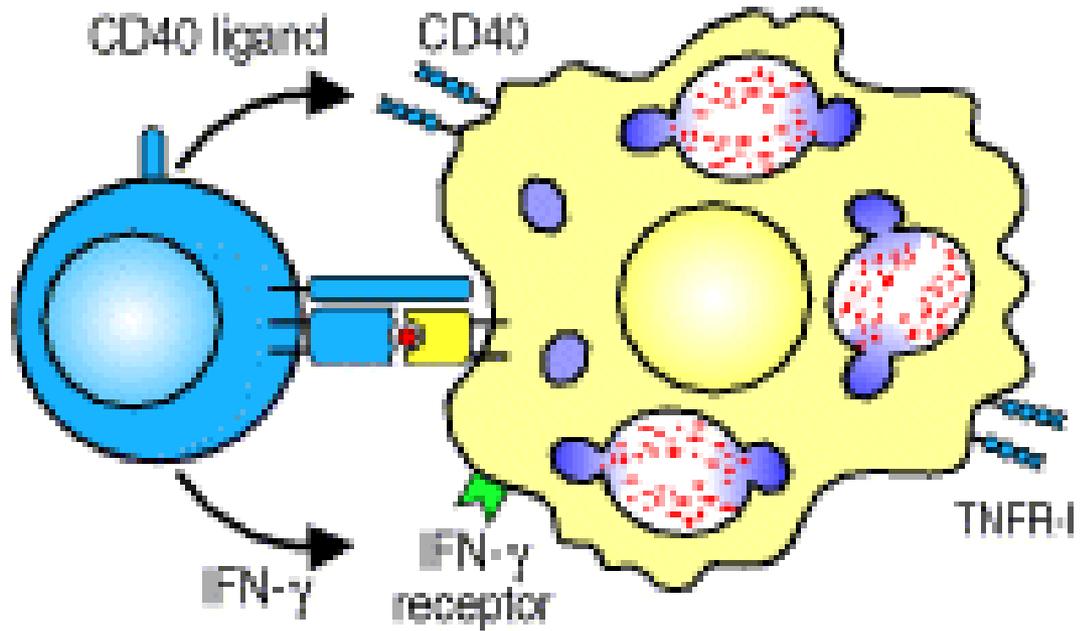
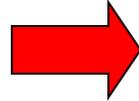
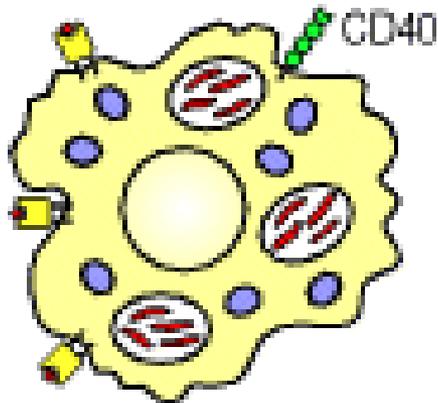
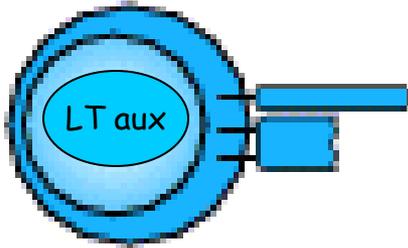


Cooperação entre LT CD4+ e CD8+
na resposta contra bactérias intra-celulares



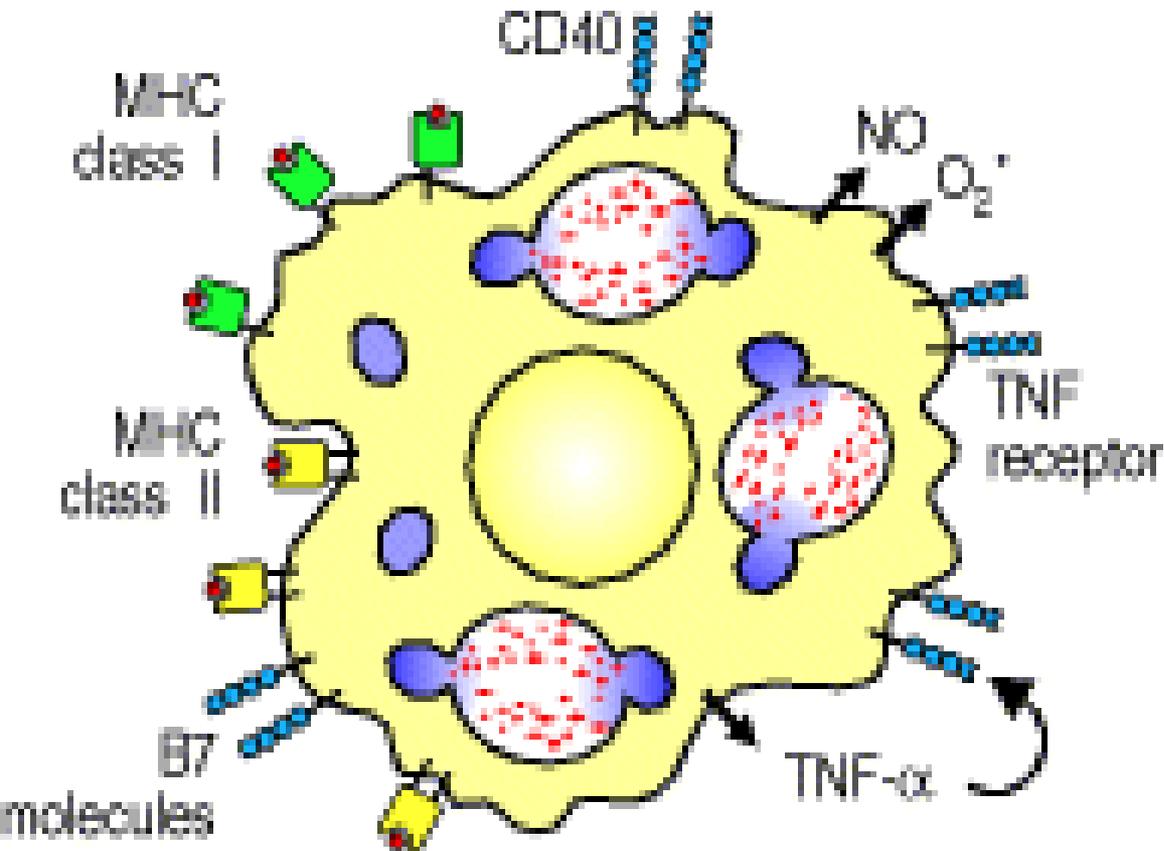
Resposta imune celular induz ativação de macrófagos

Linfócito T auxiliar



Macrófago infectado

Ativação de macrófagos



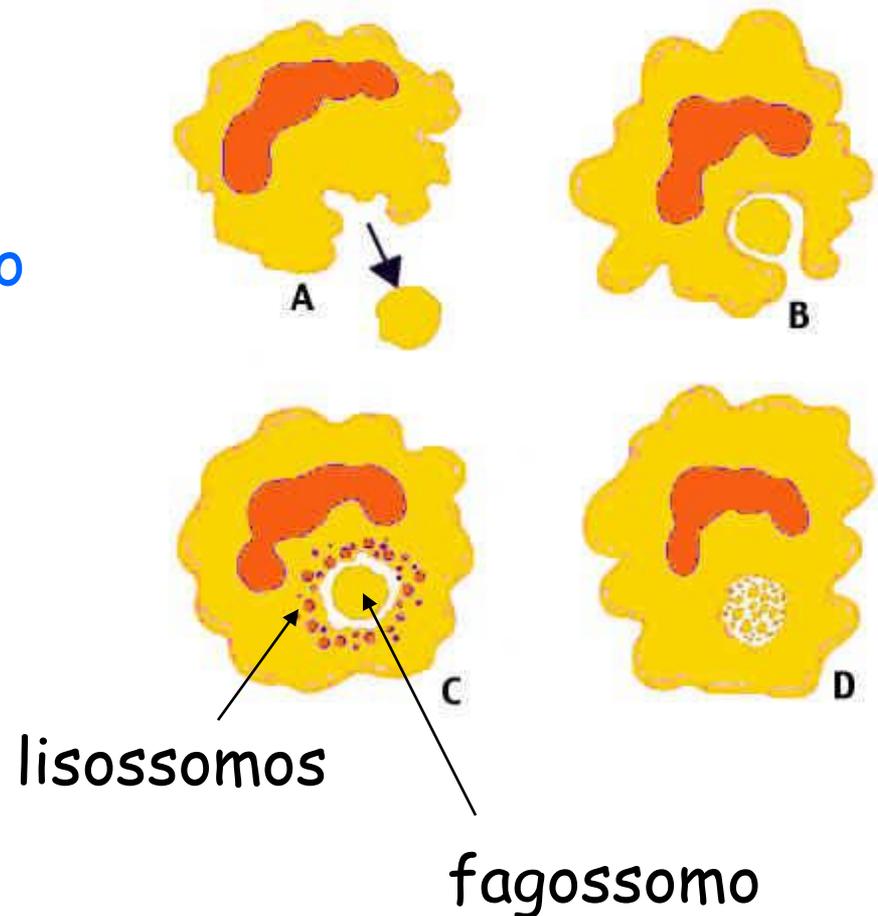
Aumenta
seu
potencial
microbicida

▪ NO

▪ Reativos
de oxigênio

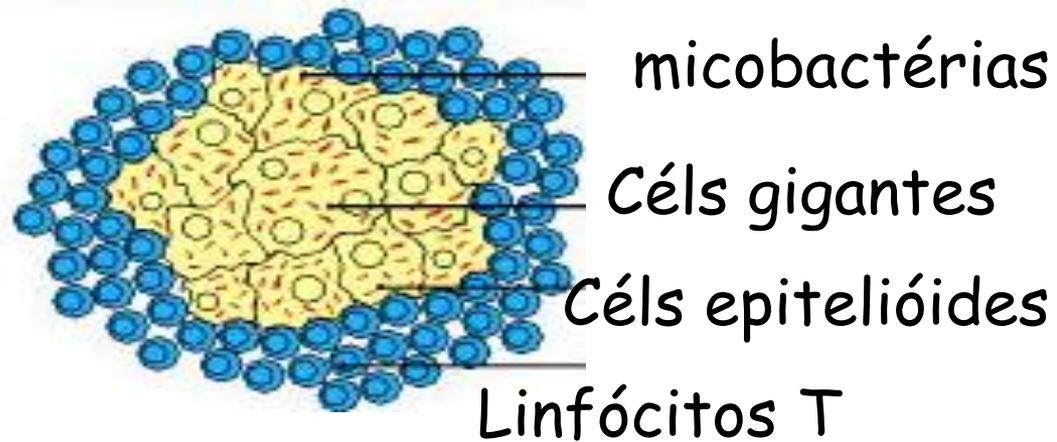
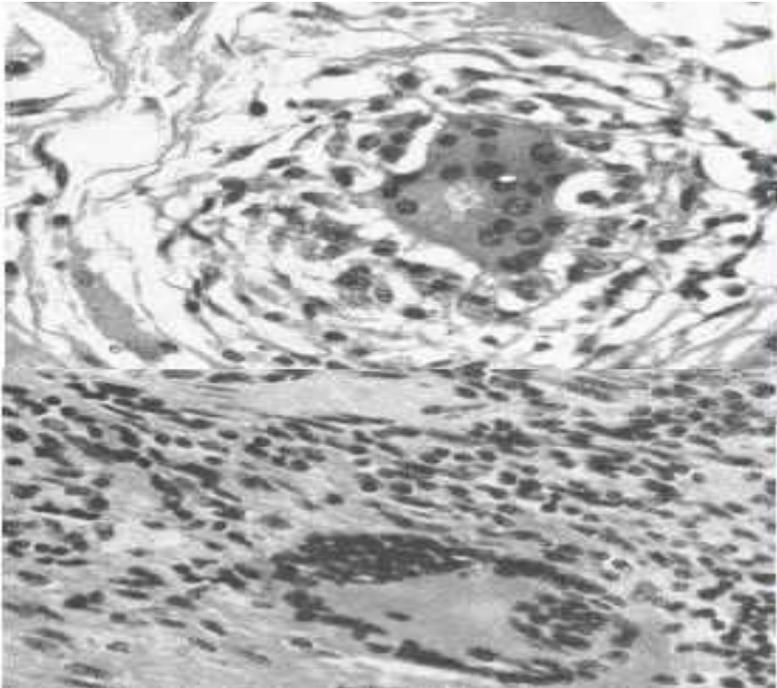
Mecanismos de evasão

- Inibem formação do fagolisossomo
- Rompem a membrana do fagossomo e escapam para o citoplasma
- Inativam a ação de radicais livres
- Evitam acidificação do fagolisossomo



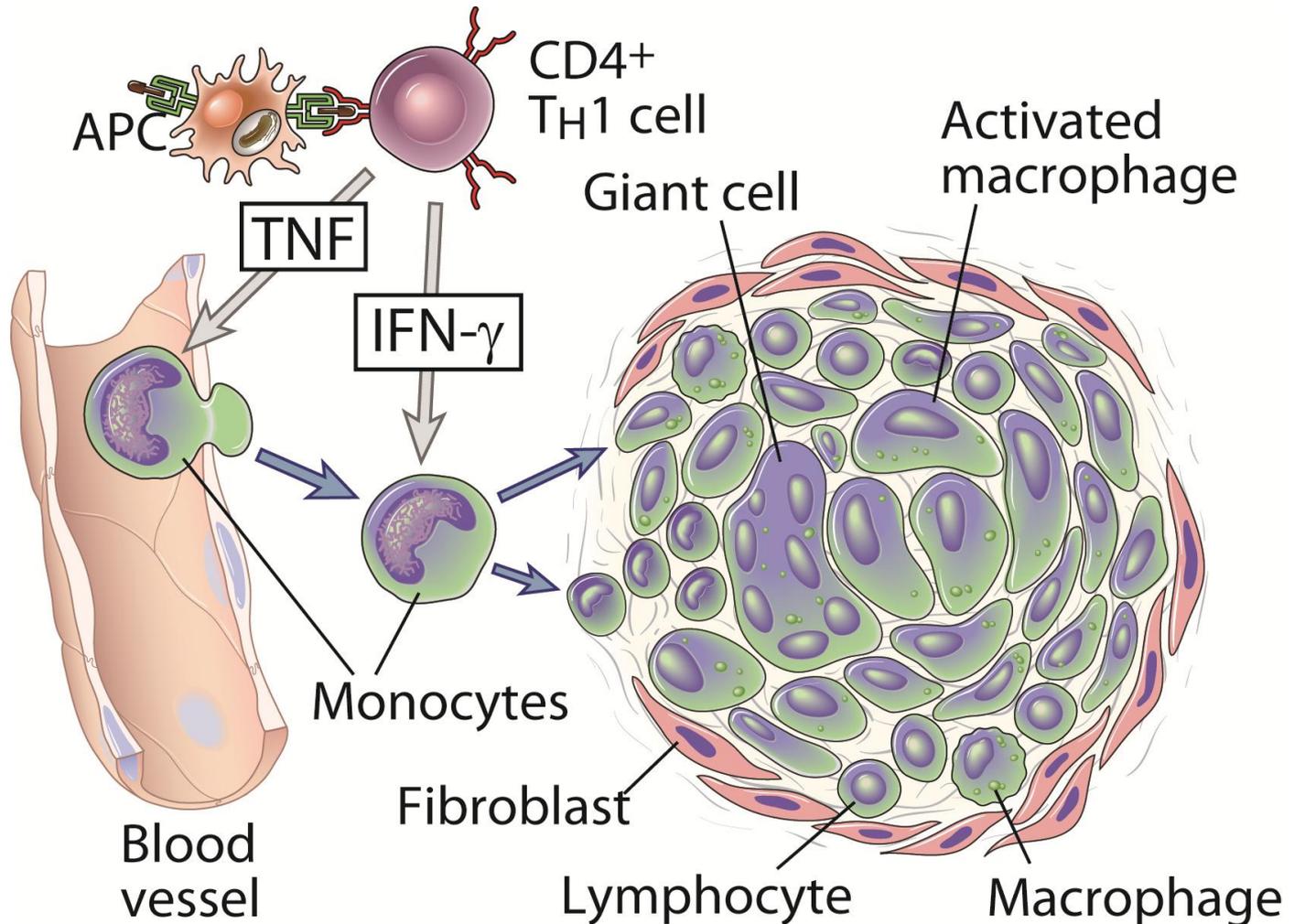
Formação do granuloma

Persistência do microorganismo



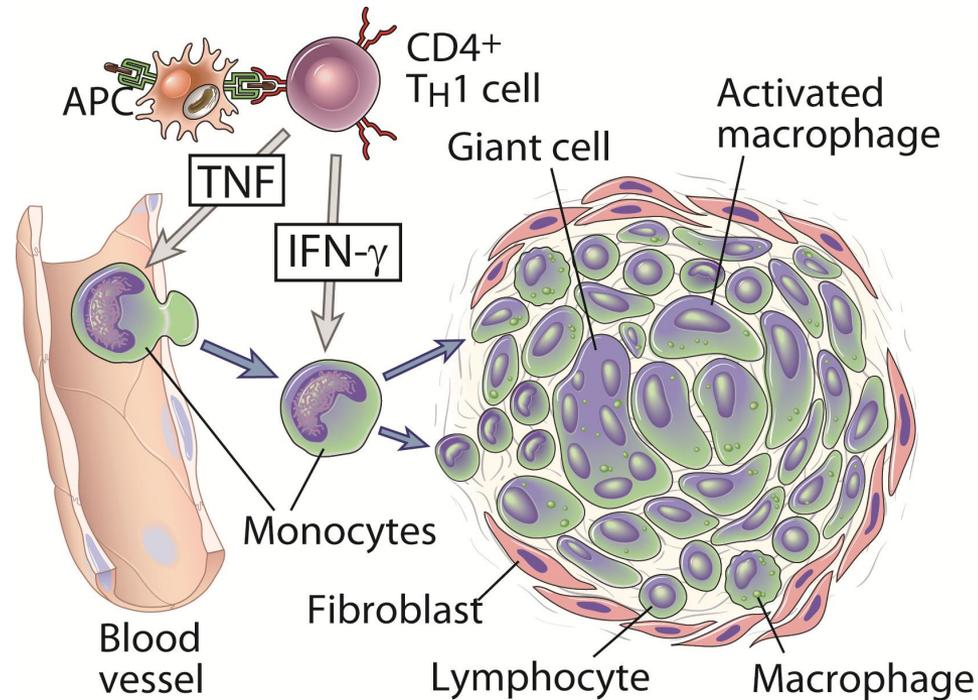
Granuloma:

coleção de células monocucleares que isolam o patógeno do resto do tecido



Granuloma:

coleção de células monocucleares que isolam o patógeno do resto do tecido



A ativação excessiva destes macrófagos causa dano tecidual e fibrosamento

Mycobacterium lepra

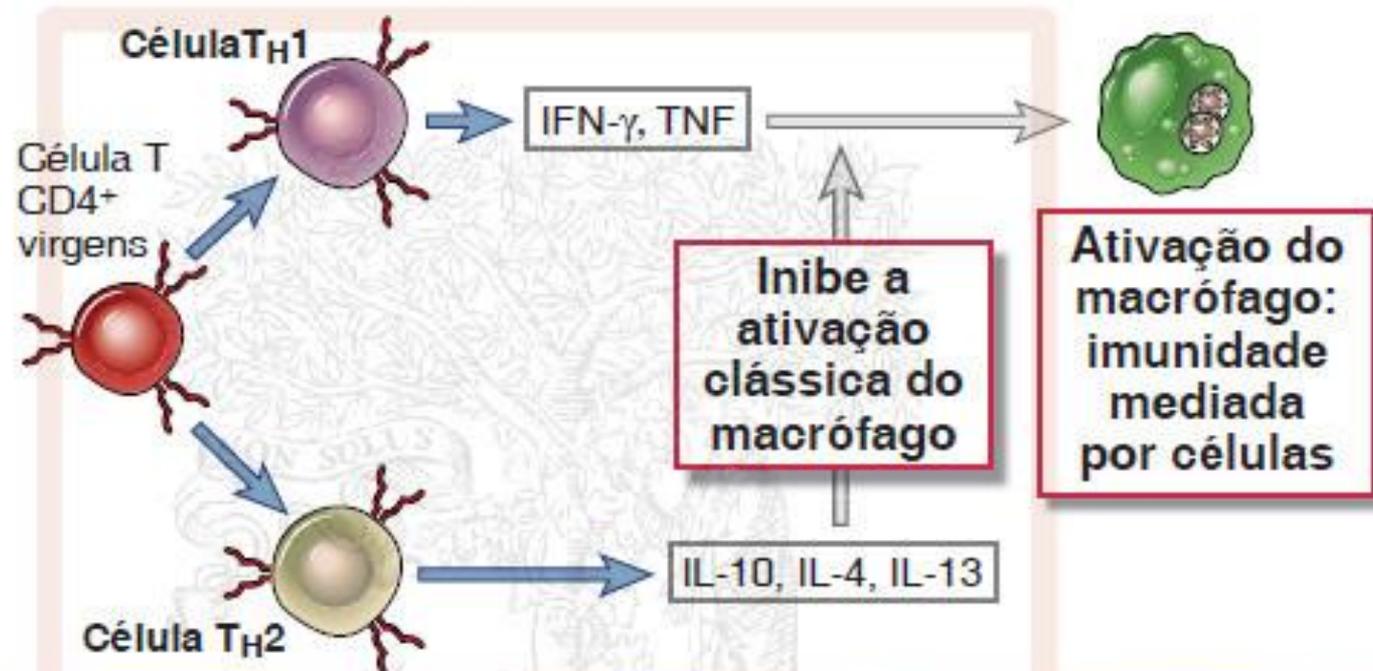
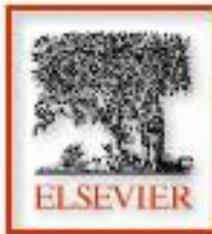


Lepra tuberculóide

- [Ac] baixas
- Resposta Imune celular mais ativa
- Há formação de granuloma em volta dos nervos, causando menor sensibilidade, mas com menos destruição tecidual e menos micobactérias
- [IFN-gama e IL-2] elevadas (TH1)

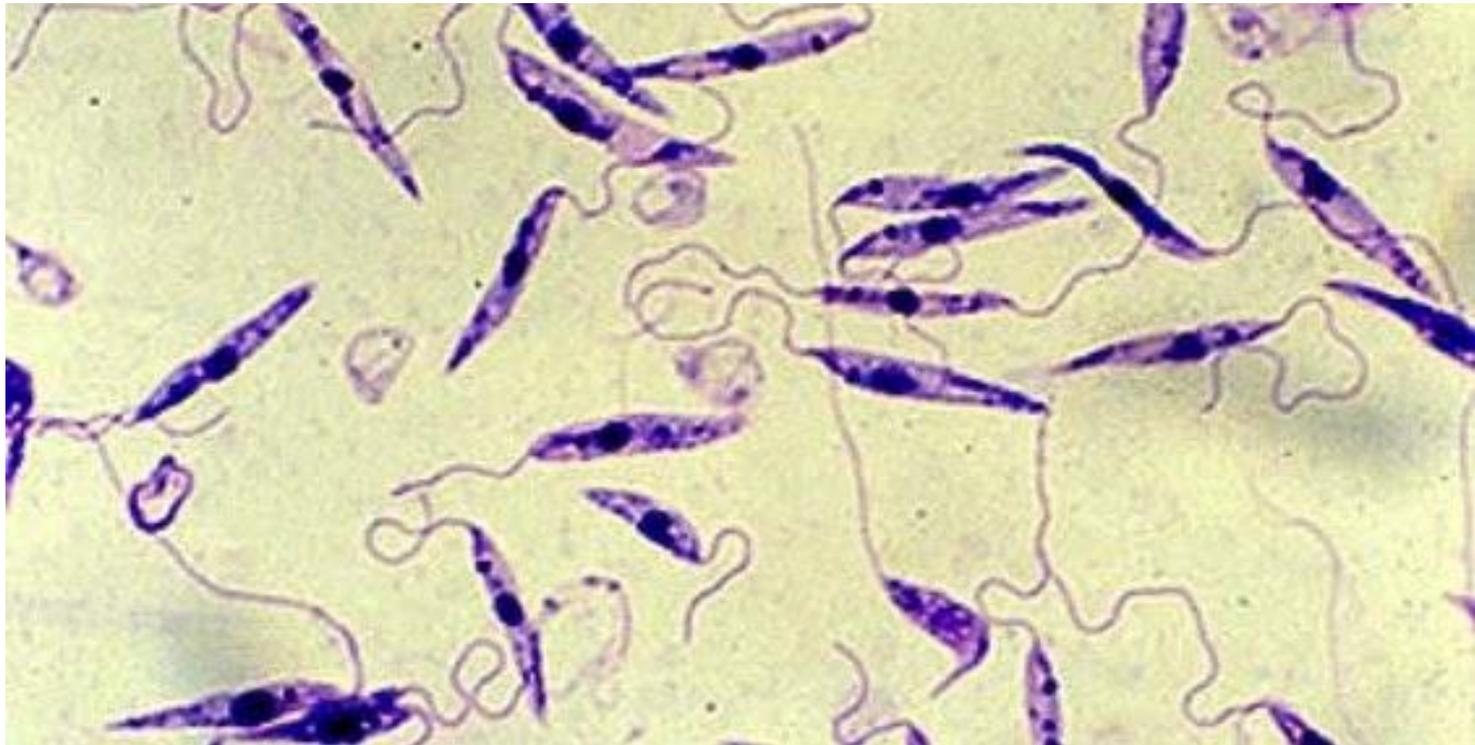
Lepra lepromatosa

- [Ac] elevadas
- Resposta Imune celular menos ativa
- Micobactérias se multiplicam nos macrófagos e se encontram em grande número nos tecidos
- Lesões destrutivas
- [IFN-gama] baixa;
- [IL-4 e IL-10] elevadas (TH2)



Infeção	Resposta	Prognóstico
<i>Leishmania major</i>	A maioria das linhagens de camundongos: T _{H1}	⇒ Recuperação
	Camundongos BALB/c: T _{H2}	⇒ Infecção disseminada
<i>Mycobacterium leprae</i>	Alguns pacientes: T _{H1}	⇒ Hanseníase tuberculoide
	Alguns pacientes: T _{H1} deficiente ou T _{H2} dominante	⇒ Hanseníase lepromatosa (alta contagem de bactérias)

Imunidade contra Parasitas



Leishmaniose: Aulas 24/10, 25/10 e 26/10

■ Quem são???

- Protozoários: *Plasmodium*, *Trypanosma*, *Leishmania*
- Helmintos: *Schistosoma*, *Taenia*, *Filaria*
- Ectoparasitas: ácaros, carrapatos

■ Características

- Ciclos de vida bem complexos
- Transmissão
- Cronicidade

Alguns exemplos de parasitas

PARASITA	DOENÇA
<i>Plasmodium</i>	Malária
<i>Leishmania</i>	Leishmaniose
<i>Trypanosoma</i>	Doença de Chagas
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase
<i>Schistossoma mansoni</i>	Esquistossomose
<i>Filaria</i>	Filariose

Imunidade protetora vs Protozoários

Parasita	Doença	Mecanismo principal da imunidade protetora
<i>Plasmodium</i> spp	Malaria	AC e CD8+ CTL
<i>Leishmania</i> spp	Leishmaniose (cutânea/visceral)	CD4+TH1 → Mø → killing
<i>Trypanosoma</i> spp	Tripanosomíase (africana e americana/D.Chagas)	AC ; Mø; CD8+CTL
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose	CD4+TH1 → CD8+CTL
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase	AC, fagocitose

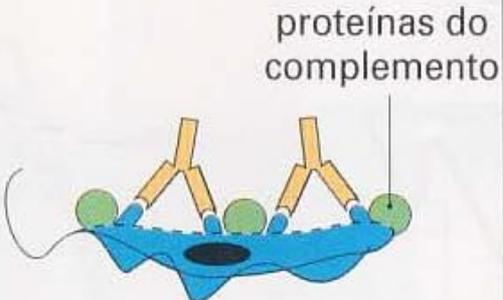
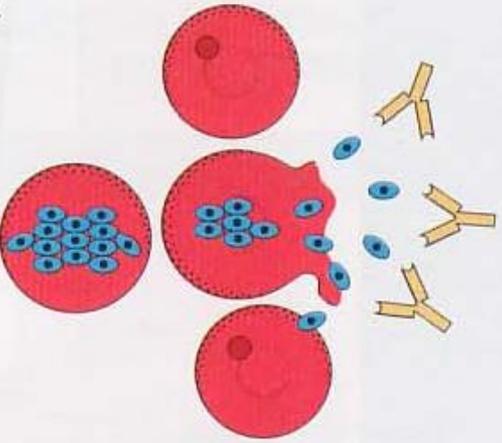
Protozoários quando estão fora das células

Estão mais susceptíveis aos mecanismos efetores da Imunidade Humoral:

Ações dos Anticorpos

Ativação do Sistema Complemento, Fagocitose e Citotoxicidade mediada por Acs.

Anticorpos e Complemento

parasita	esporozoítos de <i>Plasmodium</i> , vermes intestinais, tripanossoma	Esporozoítos e merozoítos de <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Plasmodium</i> , tripanossomas
mecanismo	<p>1</p>  <p>proteínas do complemento</p>	<p>2</p> 	<p>3</p> 
efeito	dano direto ou lise mediada pelo complemento	evita a disseminação pela neutralização do local de fixação, impede o escape do parasita do vacúolo lisossômico, evita a inibição da fusão lisossômica	potencialização da fagocitose

Parasitas em Fase Intra-celular

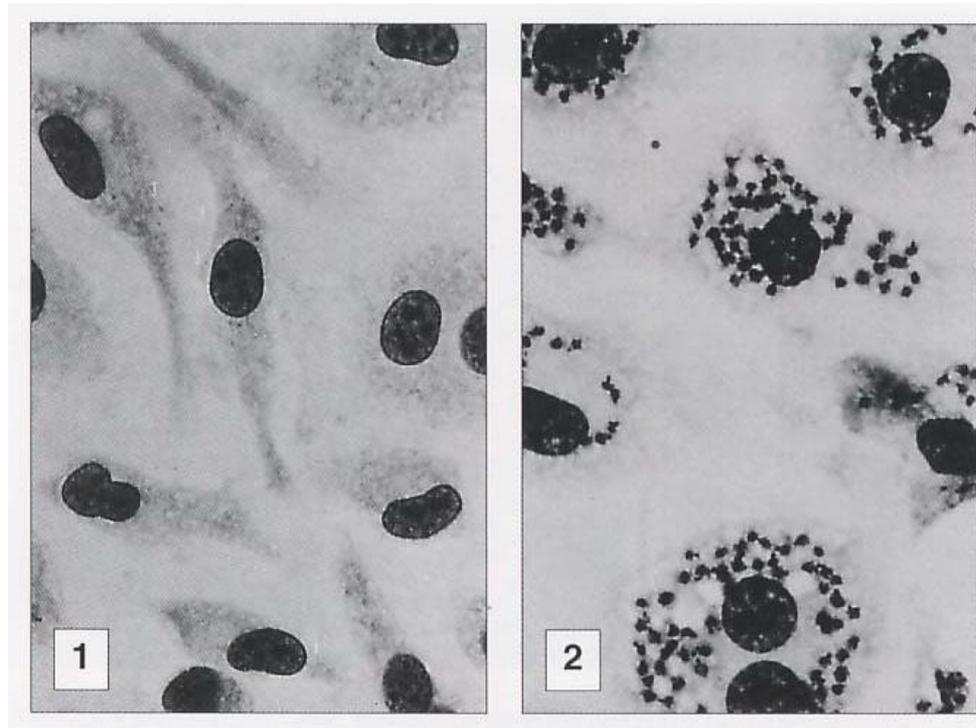
Macrófagos ativados efetivos contra
protozoários intracelulares

e.g. *Leishmania*, *Toxoplasma*, *T. cruzi*.

CD8+/CTL matam parasitos intracelulares

e.g. *Plasmodium* hepáticos; *T. cruzi*

Macrófagos ativados por IFN-gama eliminam *Leishmania donovani*



com IFN-gama

sem IFN-gama

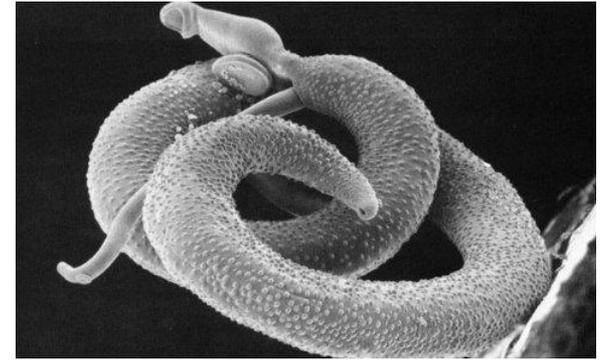
Protozoários

- Intracelulares
- Resposta semelhante à resposta contra bactérias intracelulares e vírus

Evasão???

- RI Inata → Fagocitose
- RI Celular → Ativação de macrófago por linfócitos auxiliares

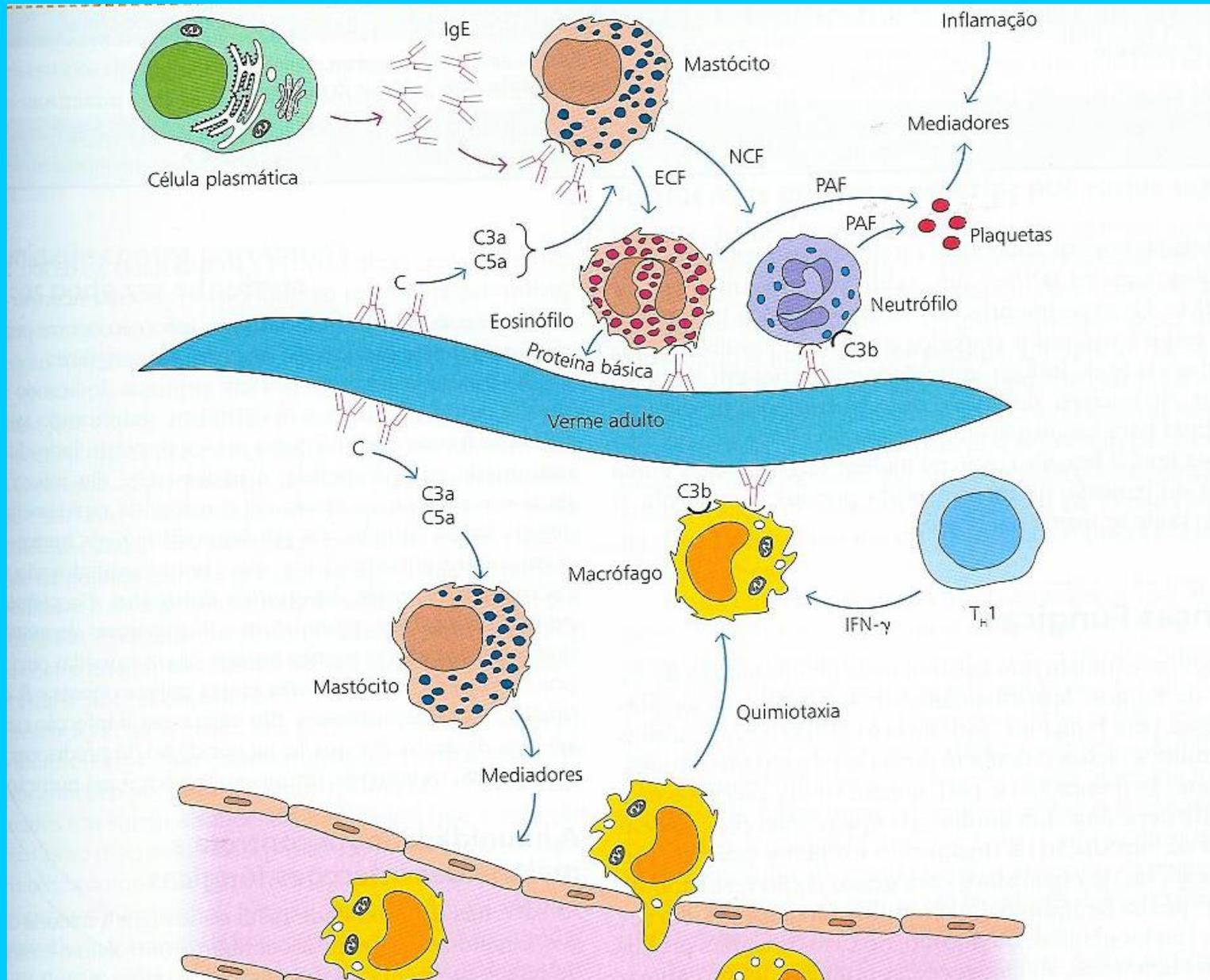
Helmintos



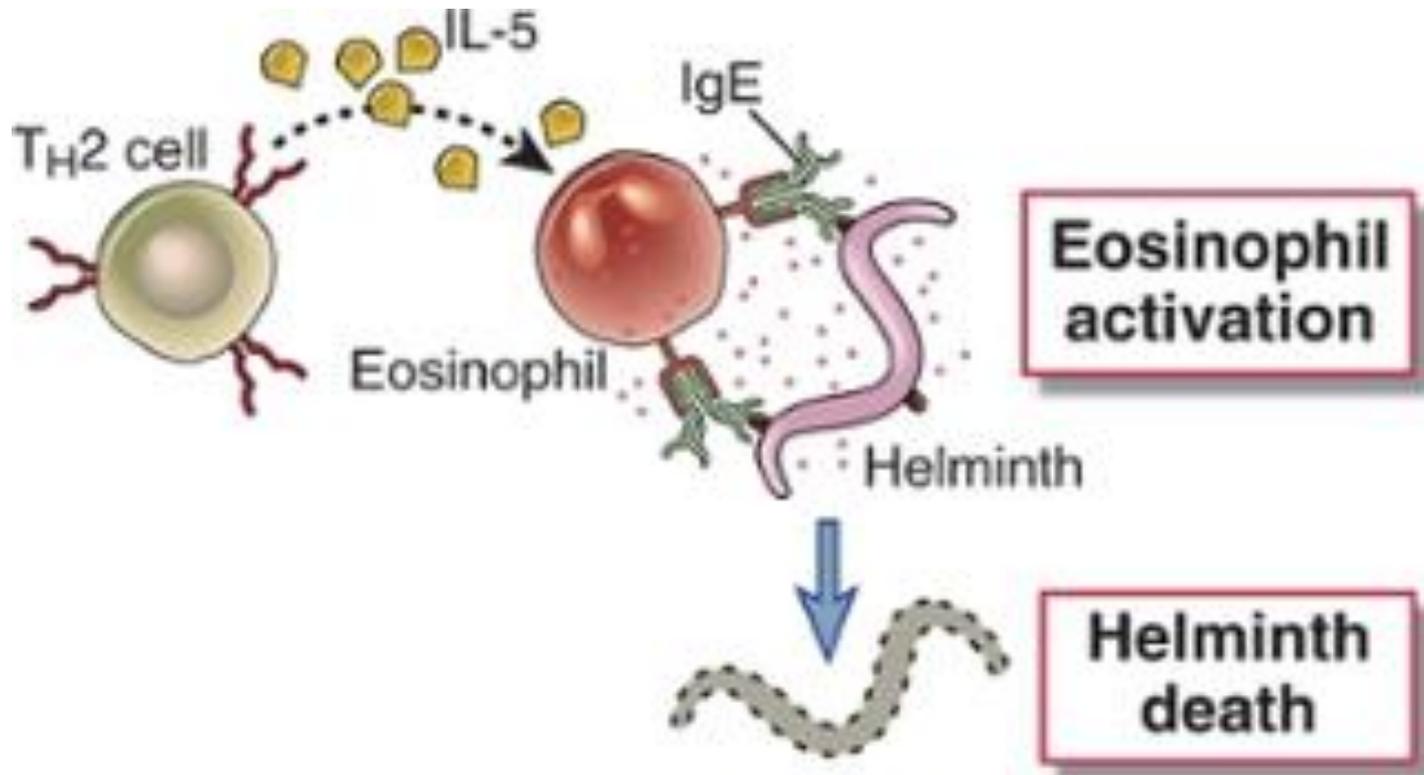
Taenia solium

- Resposta imune inata
 - Barreiras naturais
 - Secreção de substâncias microbidas
- Evasão
 - Tegumento espesso
 - Multicelular
- Resposta imune adquirida
 - Há ativação de LT auxiliar → produção de IgE e ativação de eosinófilos

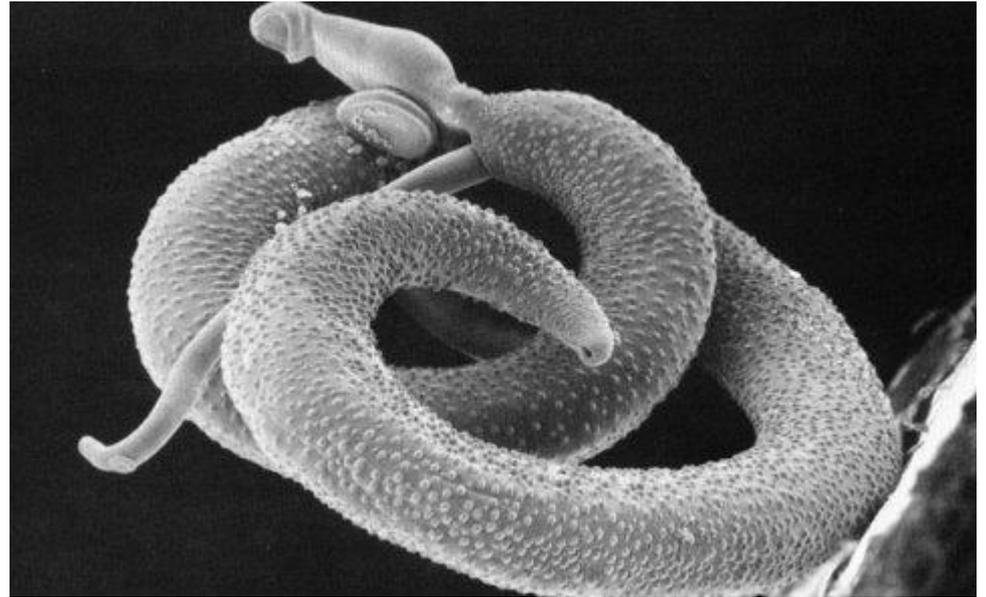
Resposta Imune contra *Schistosoma mansoni*



Resposta imune contra helmintos



Schistosoma mansoni



Evasão

- Tegumento espesso
- Multicelular

Soluções

- Produção de IgE
- Ativação de eosinófilos

Resposta imune contra vírus

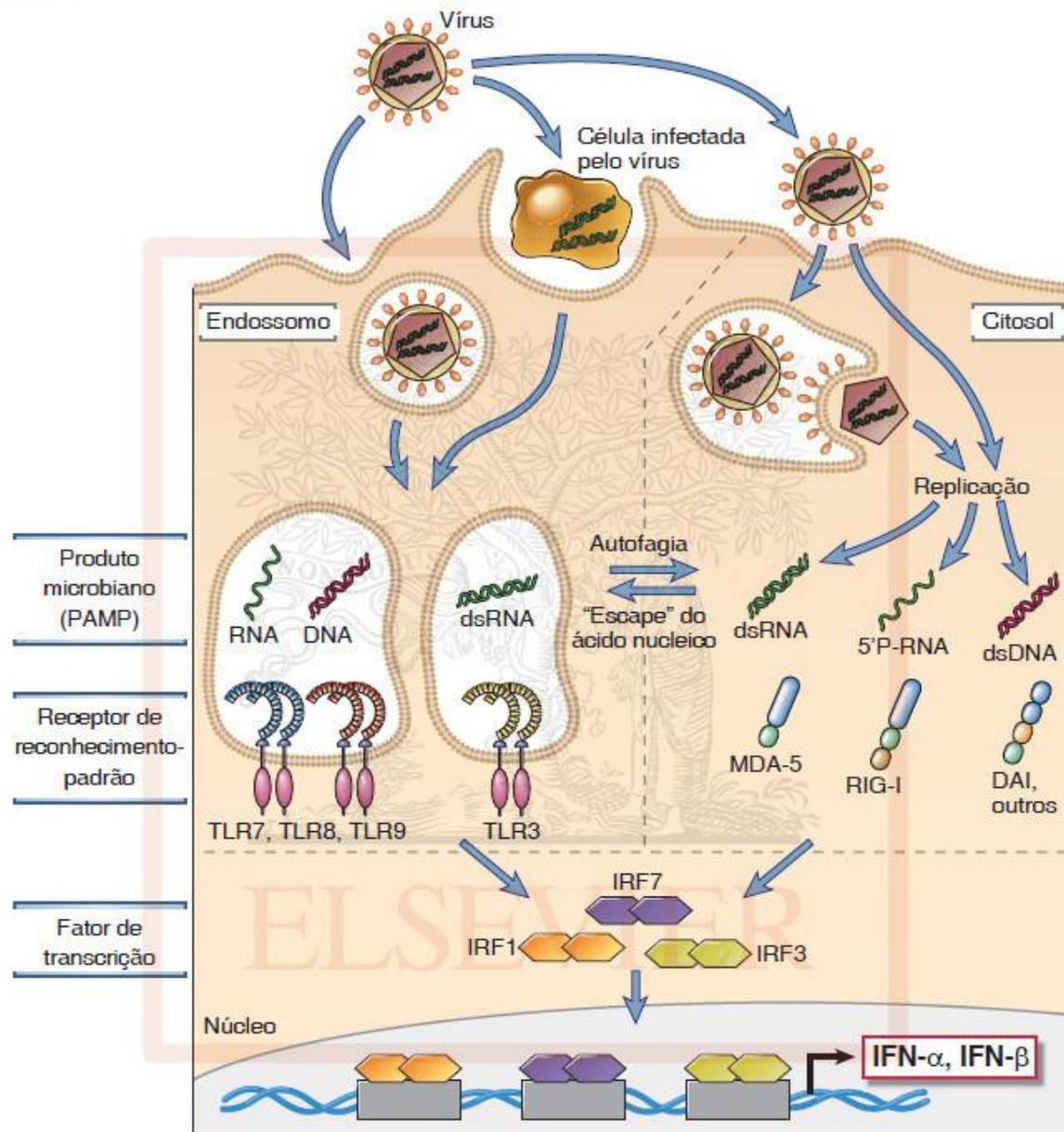
- Vírus da dengue (17/10)
- Vírus Zica (17/10)
- Febre amarela (19/10)
- HIV (7/11)
- Influenza (14/11 e 16/11)

Vírus são patógenos de vida intra-celular

- Mas, são encontrados também fora das células do hospedeiro, no início da infecção, quando se disseminam de uma célula para infectar outra célula.

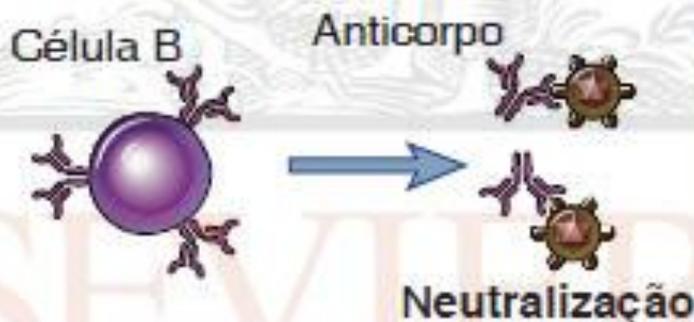
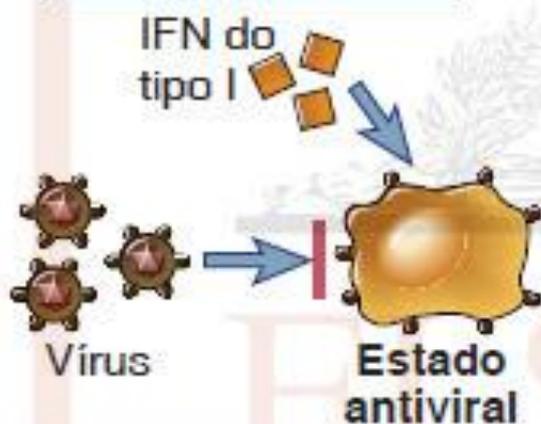
Imunidade contra vírus

- Resposta imune inata
- Resposta imune humoral
- Resposta imune celular
- Exemplos de mecanismos de escape da resposta imune

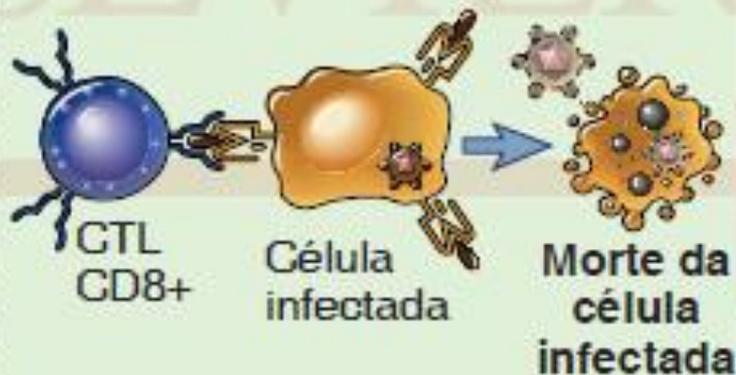
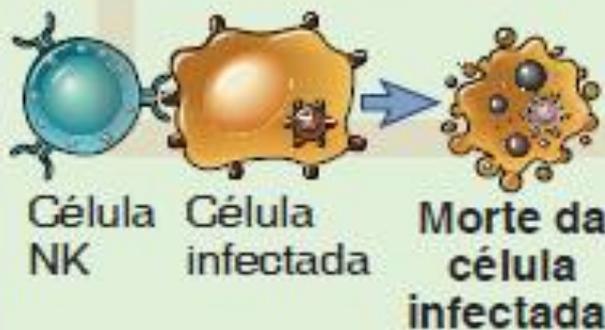


Imunidade inata

Imunidade adaptativa

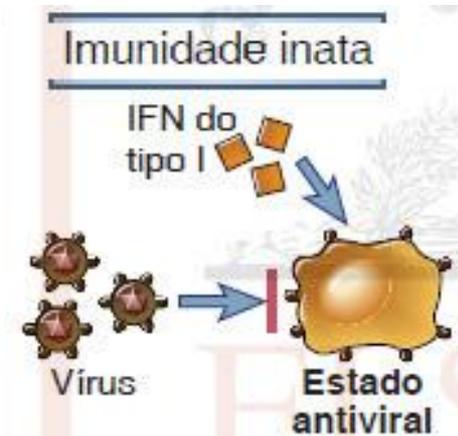


Proteção
contra
infecção

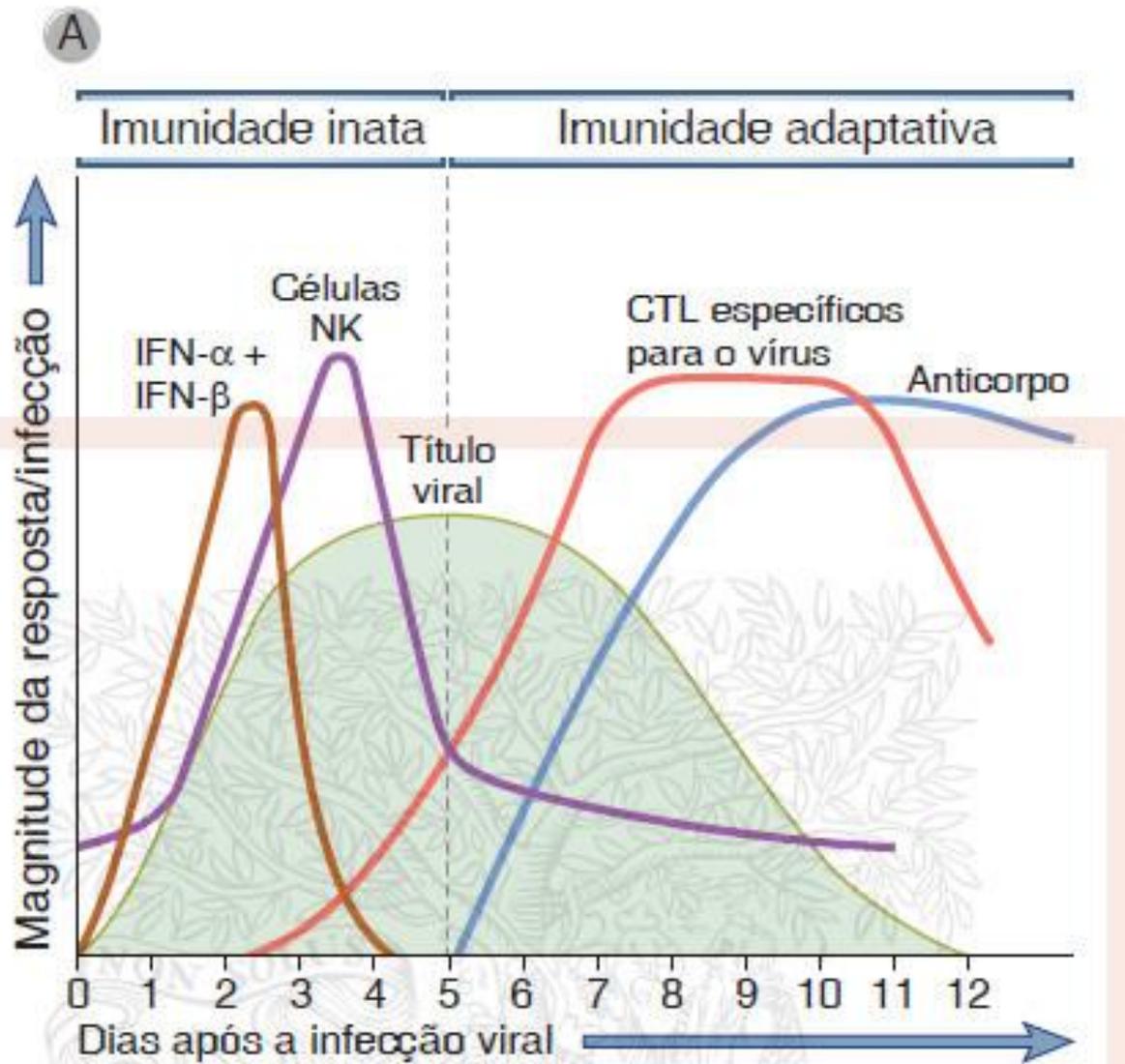
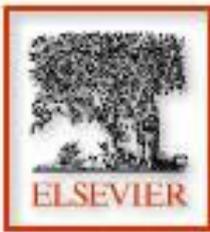


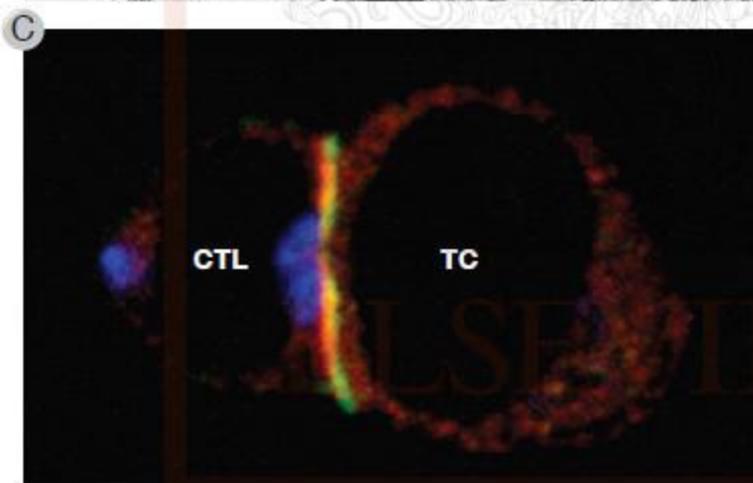
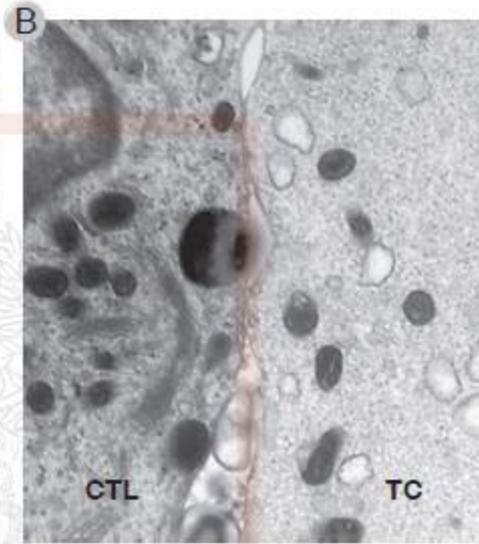
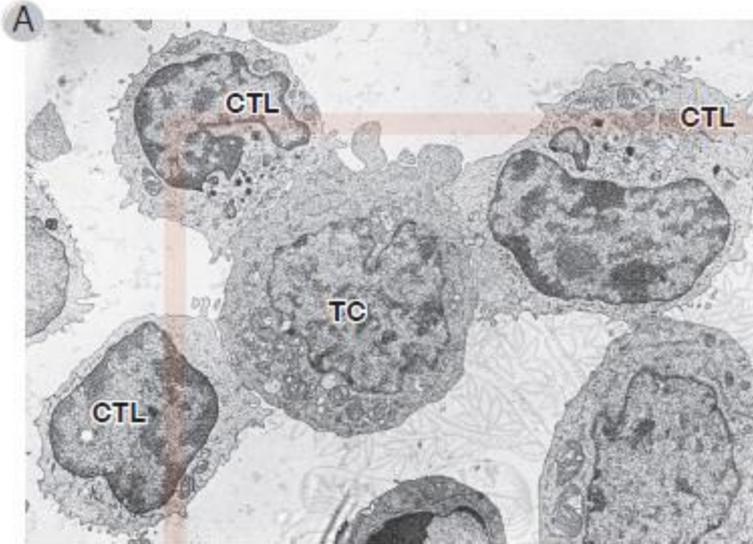
Erradicação
da infecção
estabelecida

Interferons Tipo I: IFN-alfa e IFN-beta



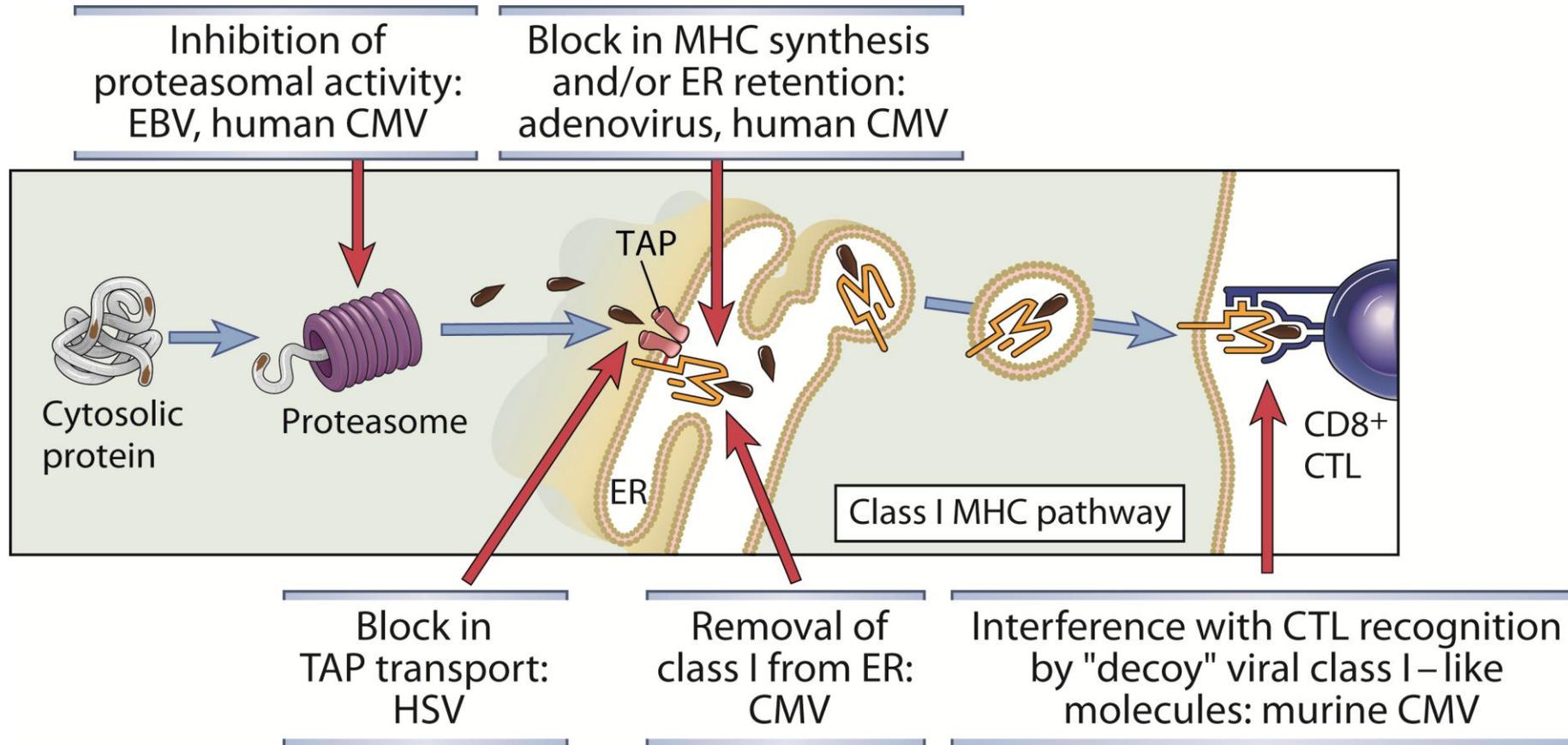
- Promovem um estado antiviral das células vizinhas, ainda não infectadas. Inibem a síntese de proteínas virais, promovem a degradação de RNA viral e inibem a formação de novas partículas virais.
- Aumentam a citotoxicidade das células NK e LT CD8+ e promovem a formação de subpopulação Th1.
- Regulam positivamente a expressão de moléculas de Classe I





Linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTL)
em contato estreito com a célula
alvo (TC)

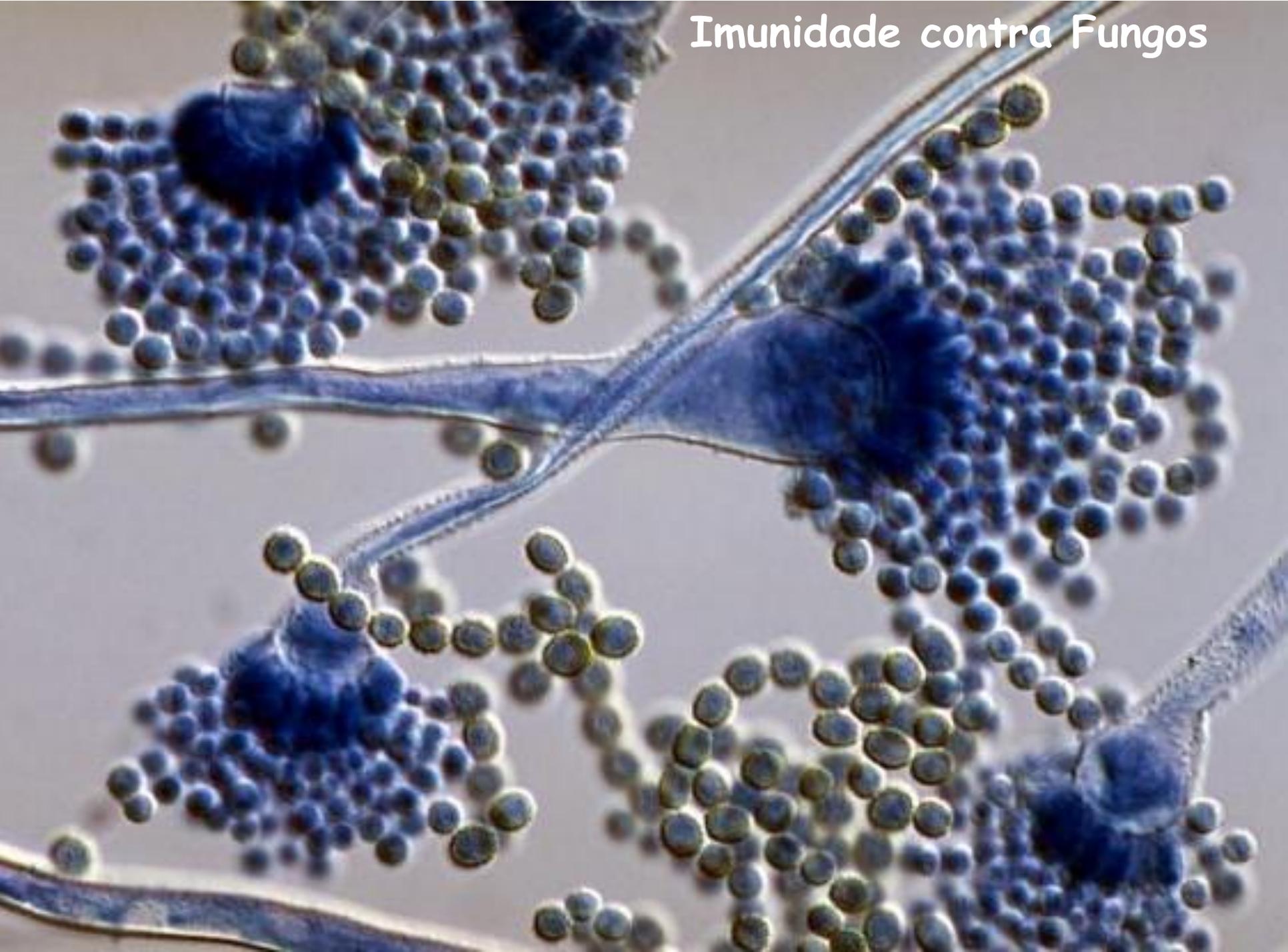
Processamento de Ag virais e algumas estratégias de evasão



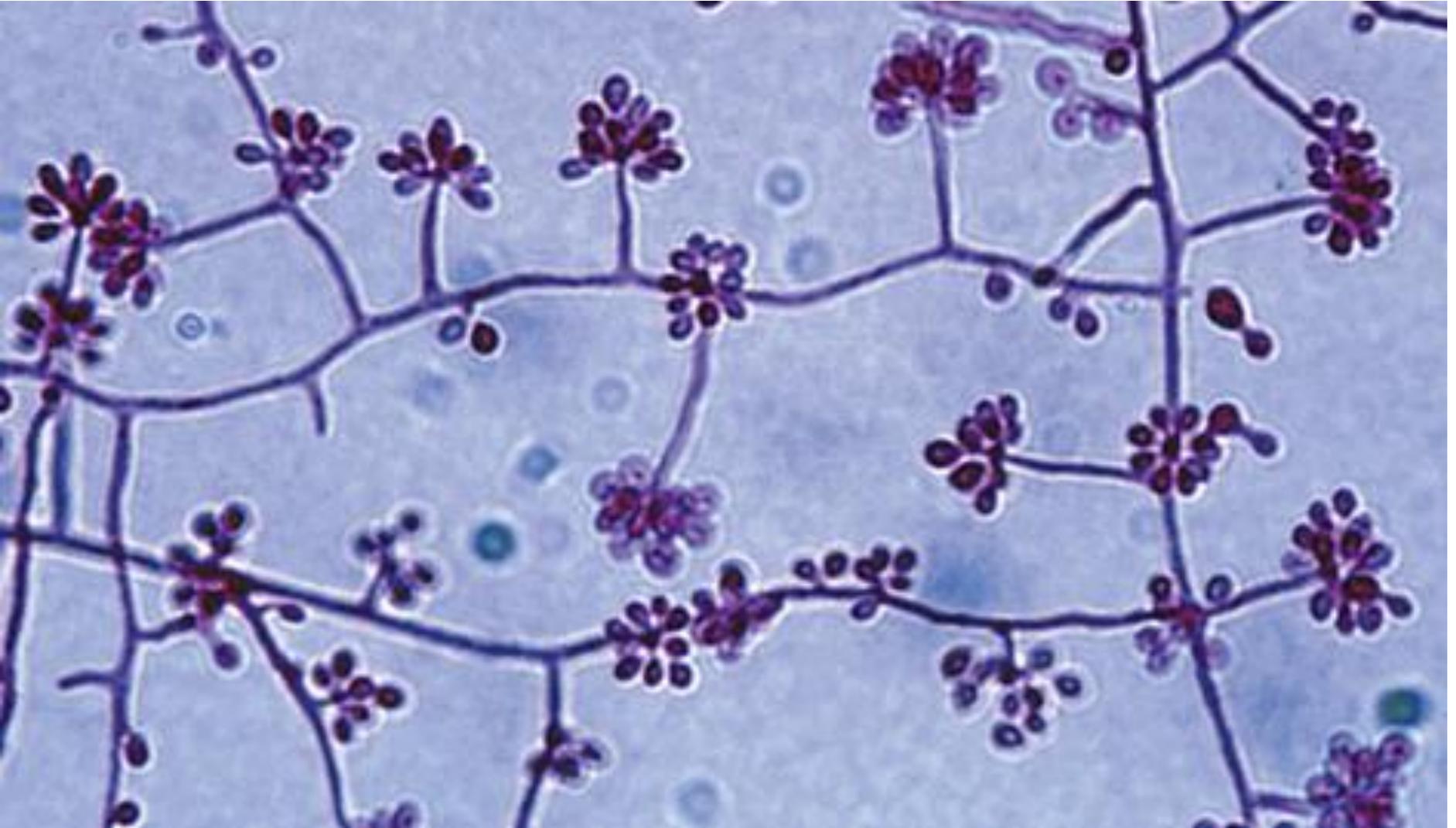
Outros mecanismos de evasão

- Grande variação antigênica (Influenza e HIV)
- Ataque às células do Sistema Imune (LT CD4+ e Macrófagos) HIV
- Etc...

Imunidade contra Fungos

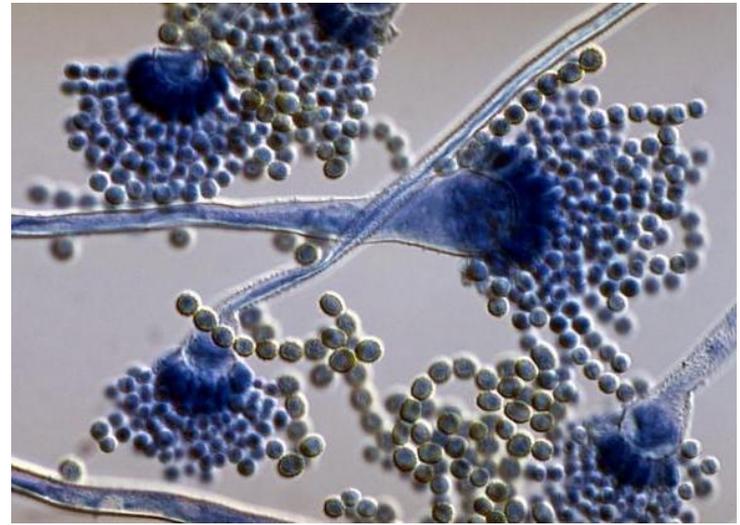


Sporothrix schenckii

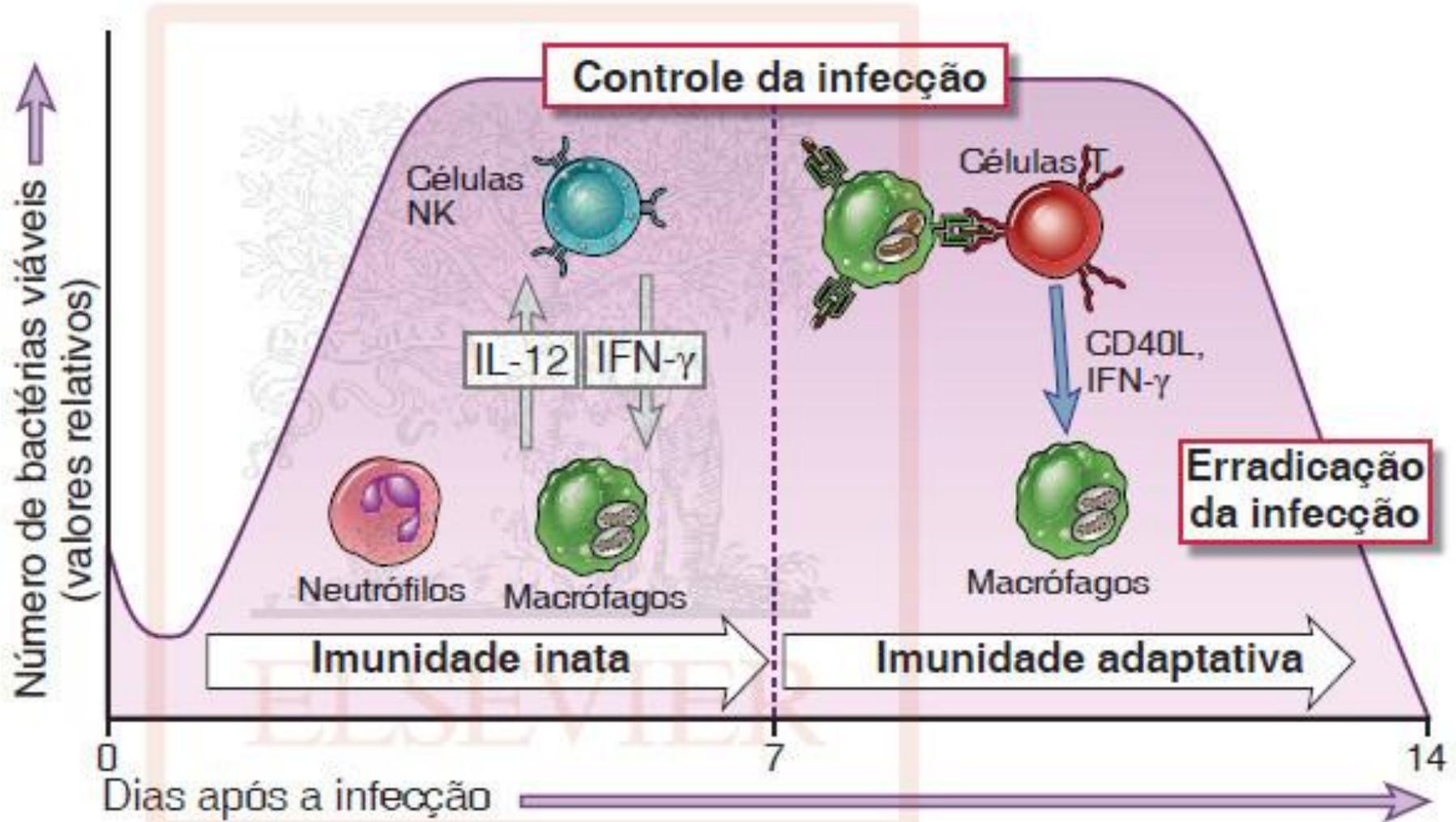
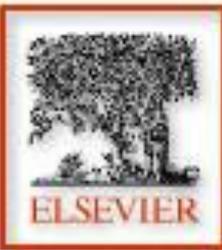


Aula sobre Esporotricose 28/11 Dr. Anderson Rodrigues

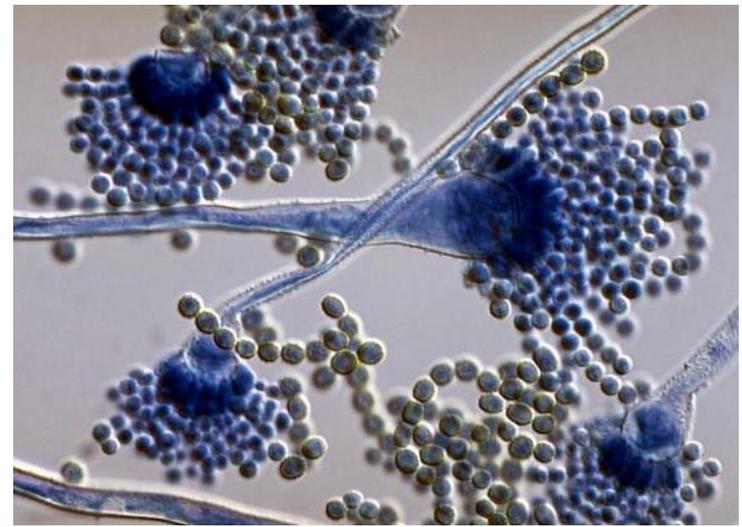
Fungos



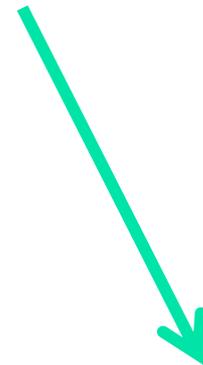
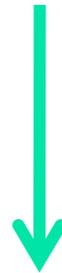
- Fungos patogênicos causam infecções em indivíduos imunocompetentes.
- Fungos oportunistas:
causam infecções em indivíduos imuno-comprometidos por imunodeficiência, uso de imunossupressores ou quimioterápicos anti-cancer.



Parede celular de fungos ativam o Complemento



- Via Alternativa e Via das Lectinas
- Via Clássica com a produção de Acs específicos

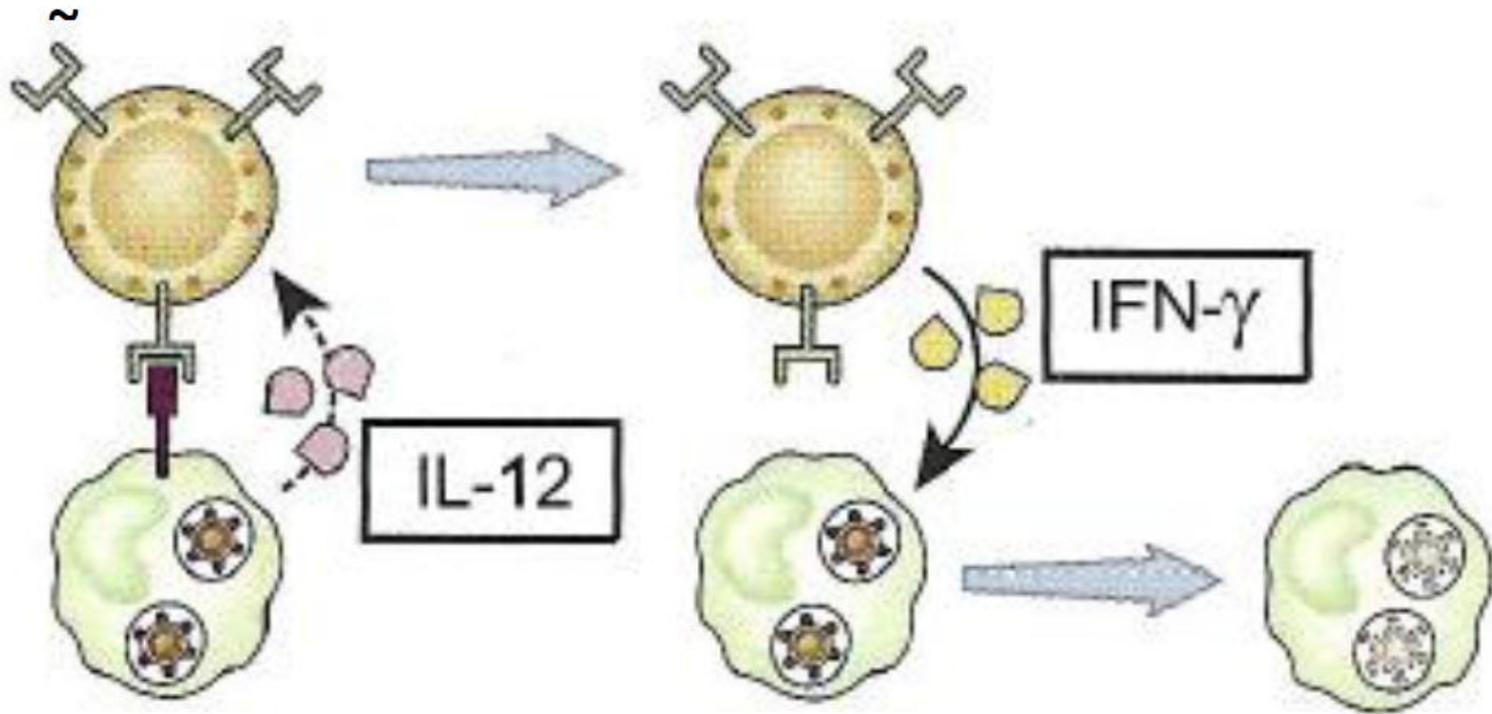


Geração de opsoninas

Lise Celular

Fatores quimiotáticos

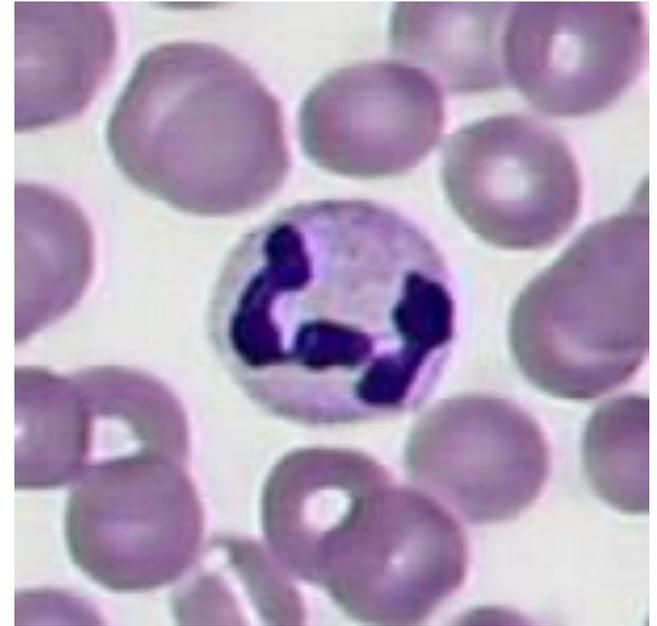
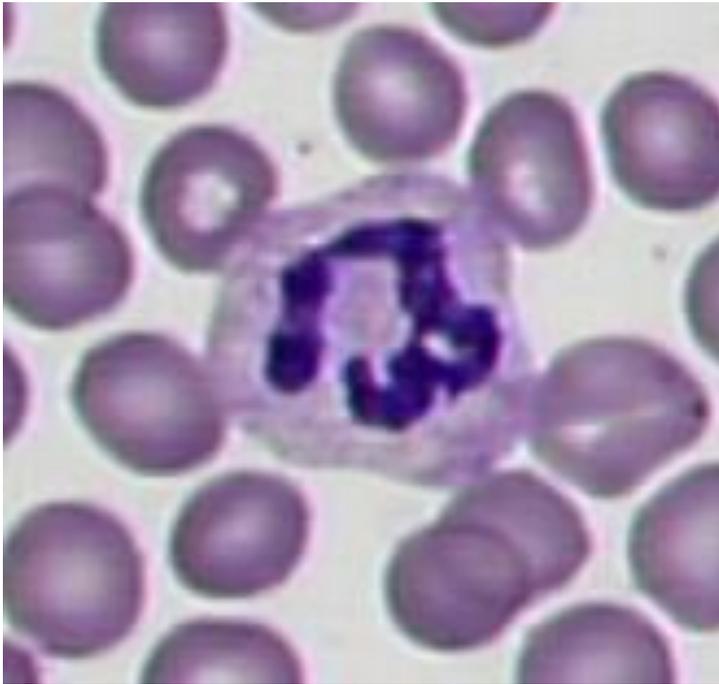
Célula NK e Macrófago



Macrófago com
micróbios fagocitados

**Morte dos
micróbios
fagocitados**

Neutrófilos: fagocitam
fungos bem, mas duram
pouco tempo.



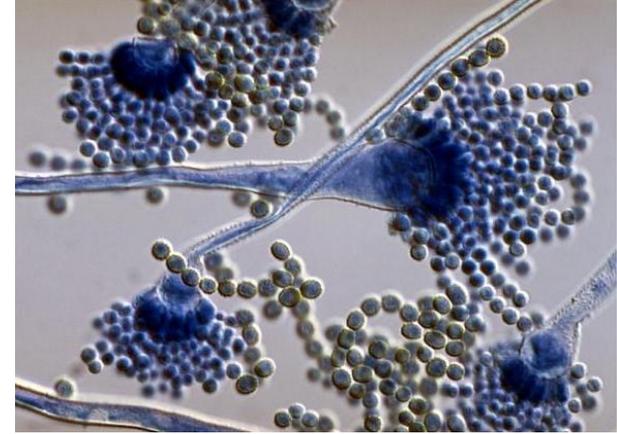
Macrófagos

- Nem sempre conseguem matar completamente os fungos fagocitados.
- Podem até contribuir para a disseminação de fungos nos hospedeiro.
- Formação de granulomas pode isolar as áreas infectadas.

Macrófagos ativados têm maior poder microbicida

Maiores chances de eliminar fungos internalizados por macrófagos ativados (ex: por IFN-gama).

Resposta Imune Adquirida



- Acs nem sempre são protetores.
- Em algumas micoses a alta produção de Acs pode estar associada a um prognóstico ruim.

Imunidade celular é a principal, dependente de LT.

- LT CD4+ (TH17+) atrai neutrófilos para o local, liberação de citocinas inflamatórias no local.
- LT CD4+: (TH1) podem estimular a produção de Acs e estimular a formação de granulomas.
- Na candidíase:
Produção de IFN-gama: + proteção
Produção de IL-6 e IL-4: progressão