

Mecanismos de evasão de patógenos

Denise Moraes da Fonseca

Disciplina BMI0102

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019

Características gerais

- Características do microorganismo → características da resposta:

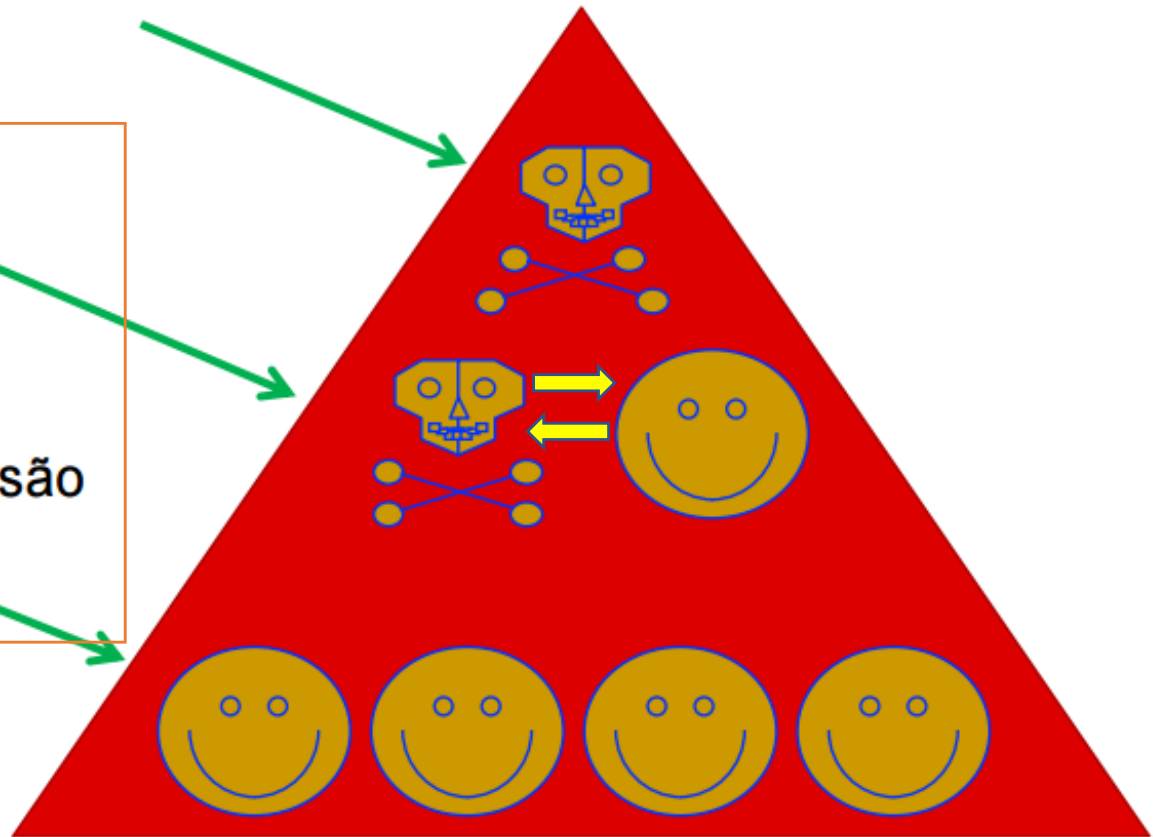
Pouquíssimos micro-organismos
são sempre patogênicos

Alguns micro-organismos são
potencialmente patogênicos

Maioria dos micro-organismos são
não patogênicos

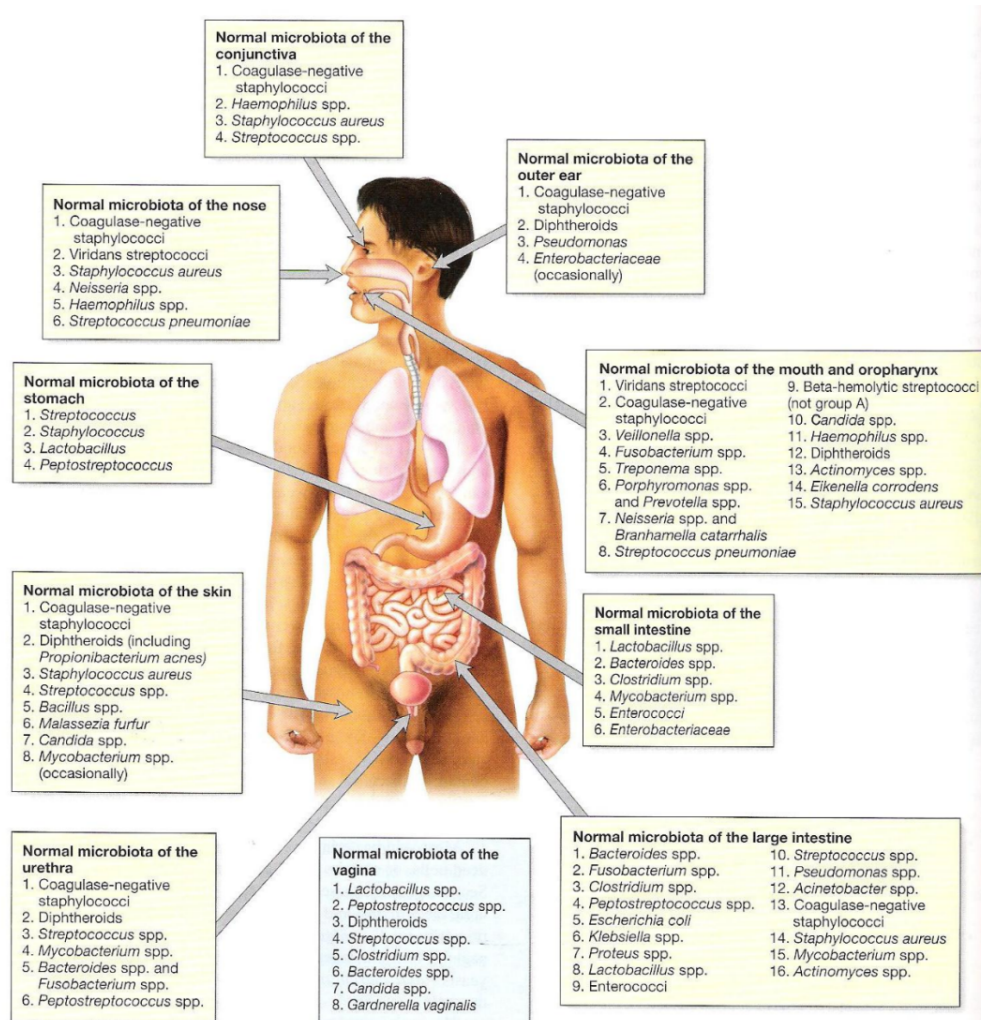


MICROBIOTA



Características gerais

- Microbiota:



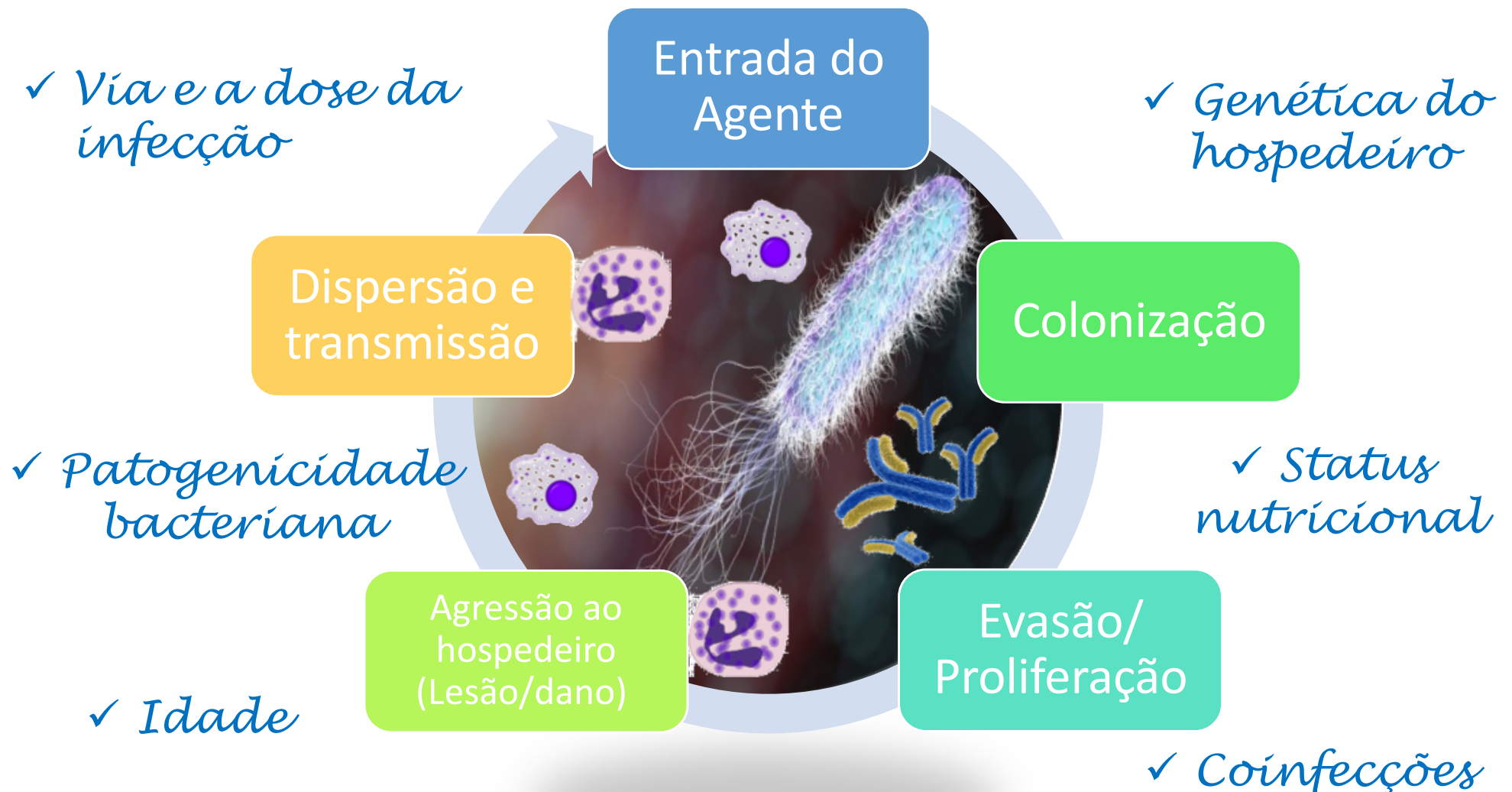
Estima-se que o corpo humano que contém cerca de 10 trilhões de células seja rotineiramente portador de aproximadamente 100 trilhões de bactérias

Figure 27.13 Normal Microbiota of a Human. A compilation of microorganisms that constitute normal microbiota encountered in various body sites.

Características gerais

O desenvolvimento da doença infecciosa em um indivíduo envolve

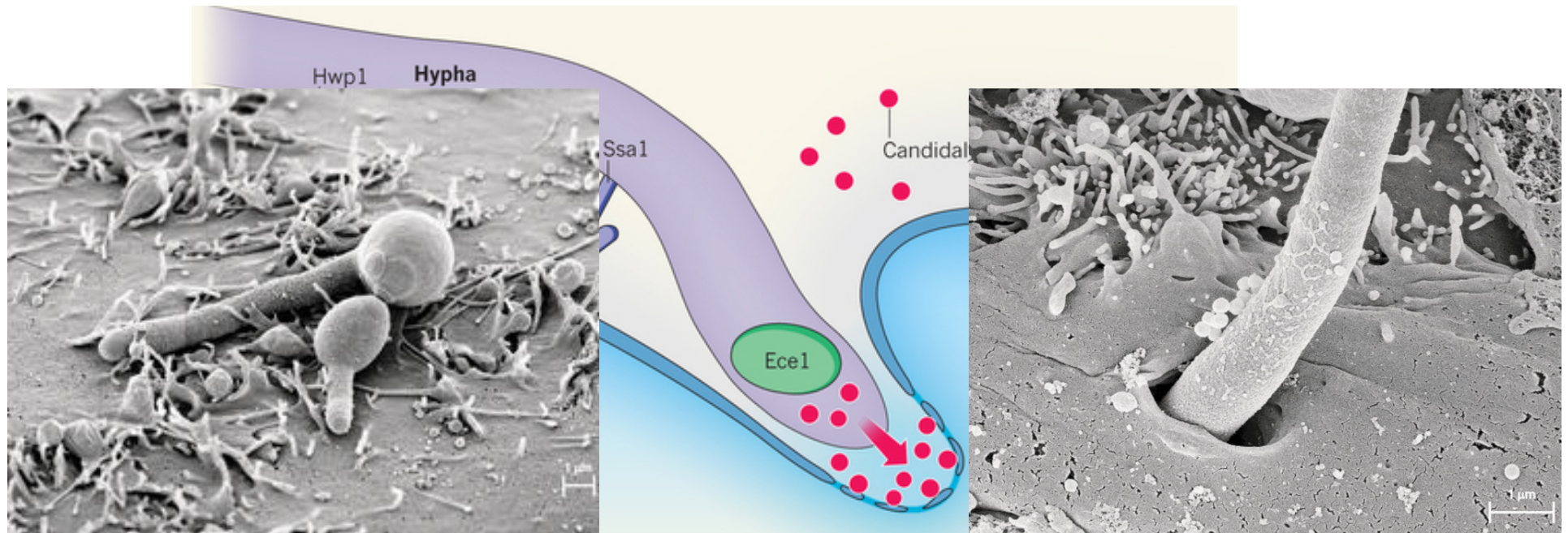
interações complexas entre o **Patógeno** e o **Hospedeiro**:



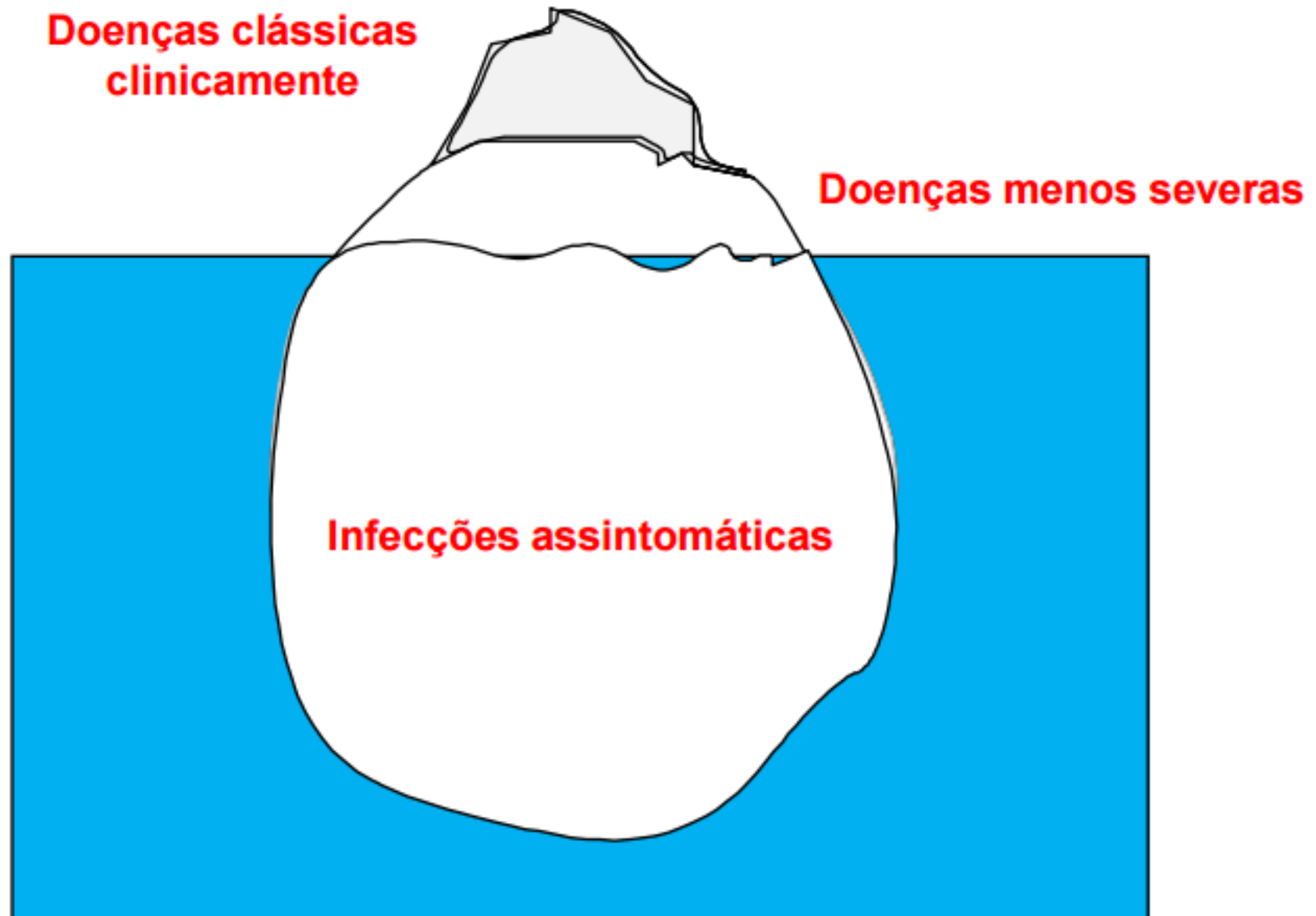
Características gerais

- A sobrevivência e patogenicidade dos microorganismos é influenciada pela capacidade de sobrepujar as barreiras impostas pelo hospedeiros e pela **evasão** aos mecanismos efetores:

- Fatores de virulência



Conceito ICEBERG das doenças infecciosas



- A sobrevivência e a patogenicidade dos micro-organismos no hospedeiro são influenciadas pela sua capacidade de **evasão**

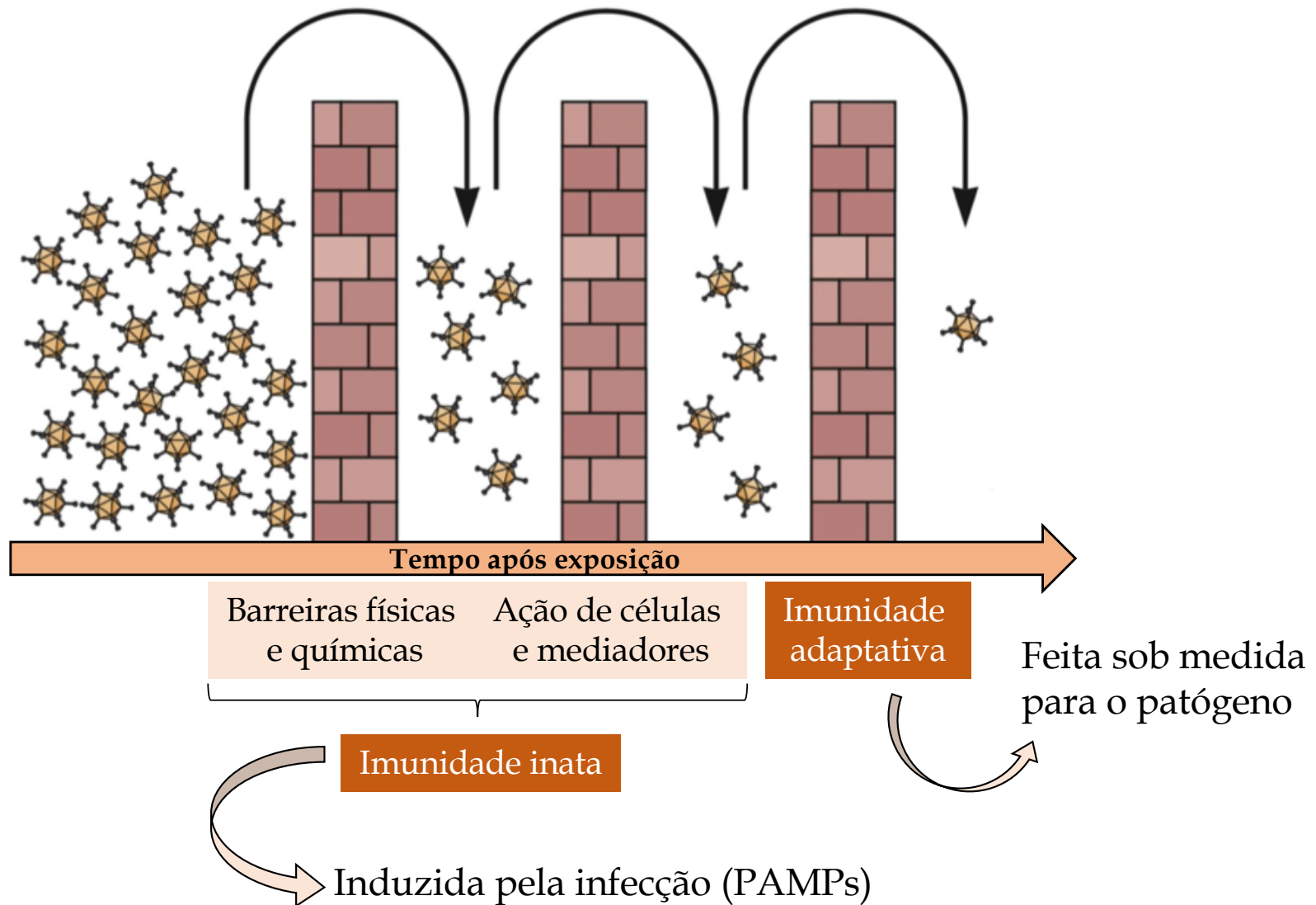


Características gerais

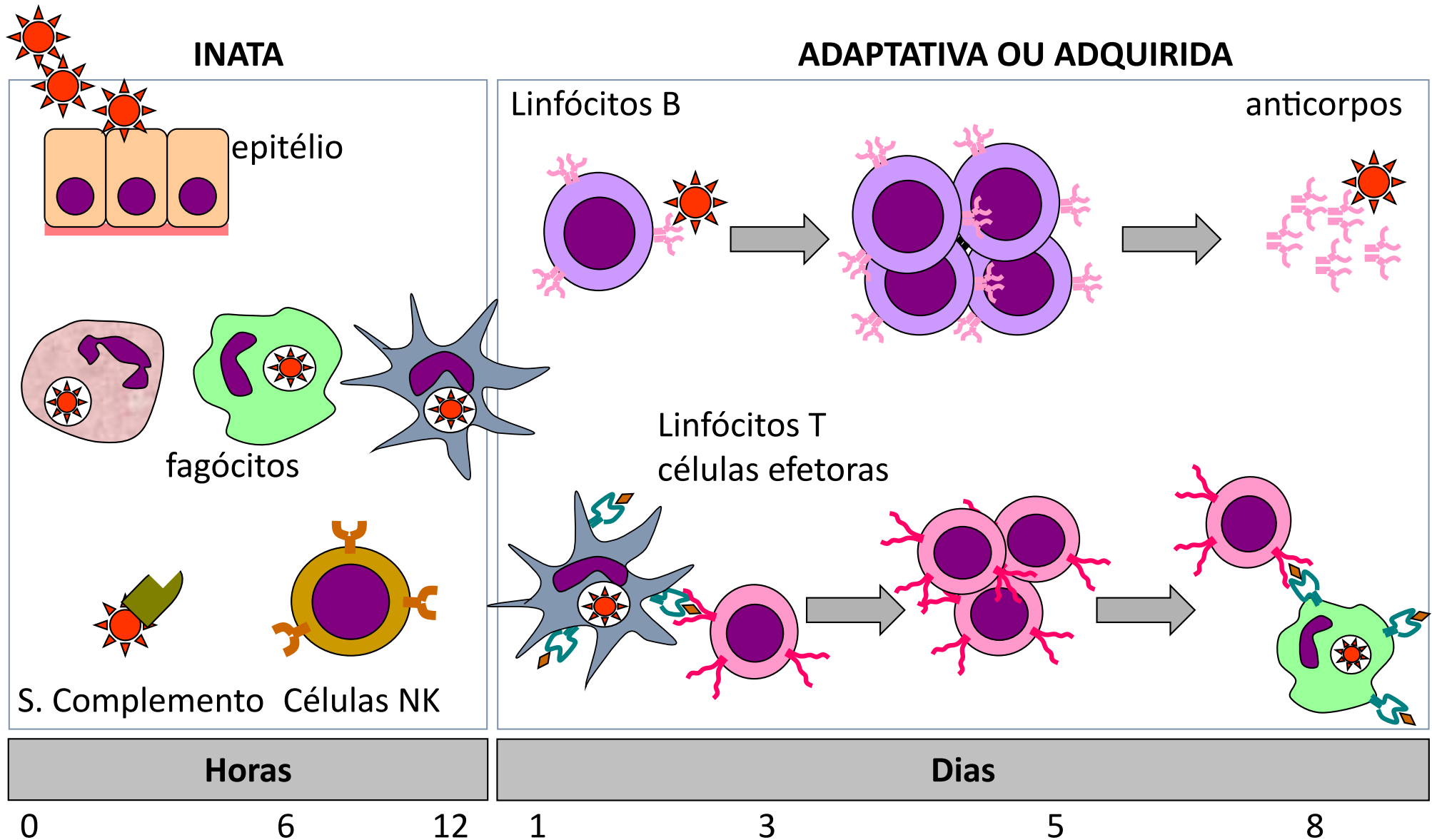
O tipo de resposta imune protetora pode variar de acordo com:

- padrão genético do hospedeiro;
- localização do agente no hospedeiro (intracelular, extracelular);
- mecanismos de evasão e com as características intrínsecas dos antígenos de cada agente:
 - Bactérias intracelulares
 - Bactérias extracelulares
 - Fungos – diversas “formas”
 - Vírus
 - Parasitas – Vermes e protozoários

Etapas da resposta

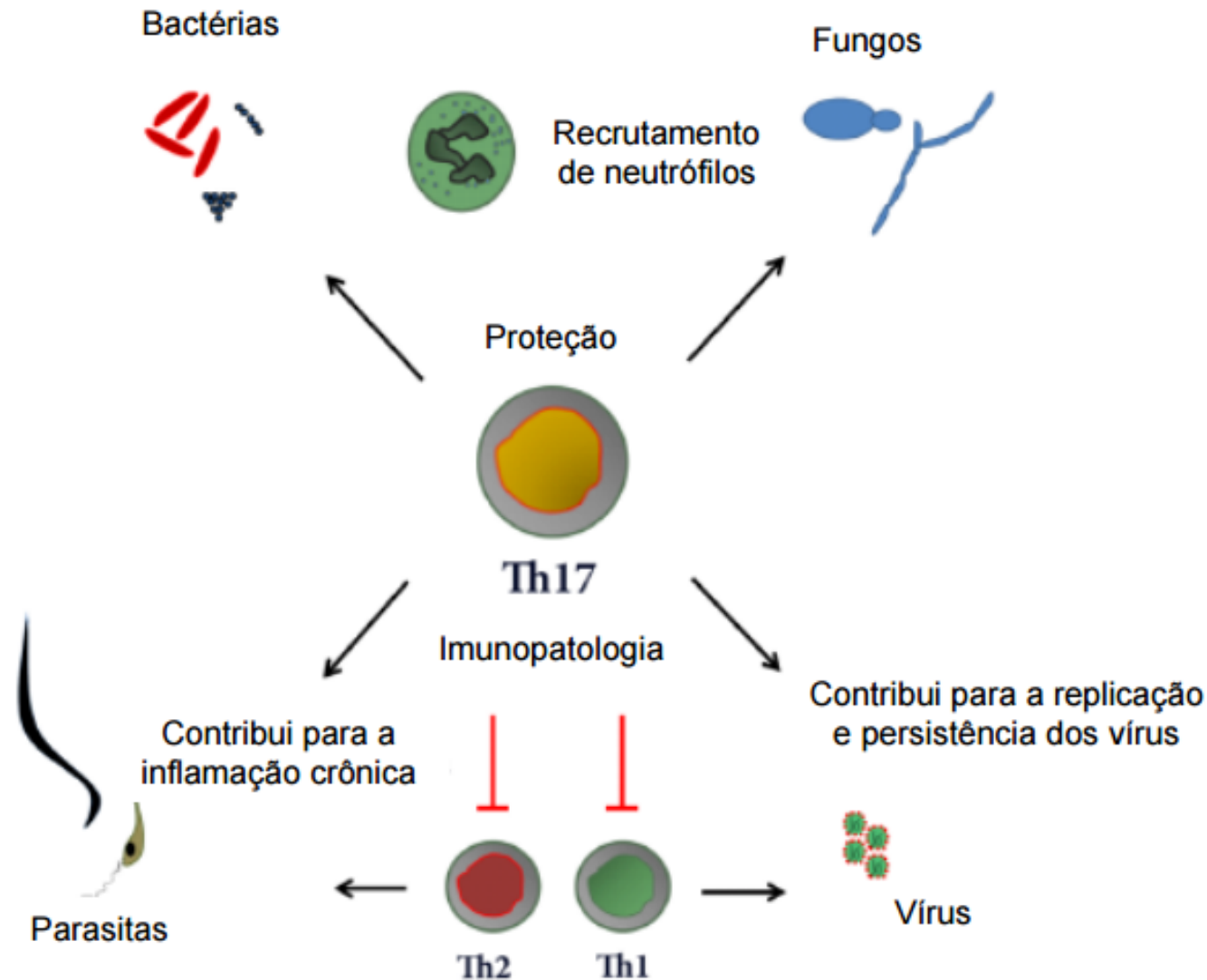


Características gerais



Características gerais

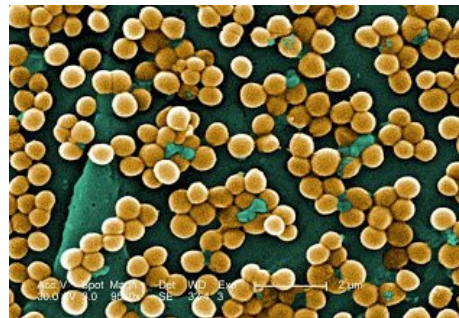
Uma resposta eficiente contra um tipo de microrganismo não necessariamente será para o outro



Bactérias extracelulares

As **bactérias extracelulares** são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro.

- *Staphylococcus aureus*



<http://www.mdsaude.com/2009/02/estafilococo-s-aureus-mrsa.html>



<https://br.pinterest.com/pin/423056958717488116/>

"Infecções cutâneas: inflamação aguda induzida por toxinas; morte celular causada por toxinas formadoras de poros Sistêmica: produção de citocinas induzida por toxina ("superantígeno") por células T, causando necrose, choque, diarreia"-

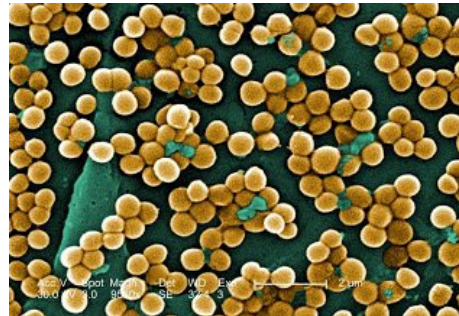


<http://www.goffinmoleculartechnologies.com/meningitis/>

Bactérias extracelulares

As **bactérias extracelulares** são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro.

- *Staphylococcus aureus*,
Streptococcus pyogenes



<http://www.mdsaude.com/2009/02/estafilococo-s-aureus-mrsa.html>



<https://br.pinterest.com/pin/423056958717488116/>

"Faringite e Infecções cutâneas: impetigo, erisipelas, celulite Sistêmica: febre escarlate"
"Inflamação aguda induzida por várias toxinas (p. ex.: estreptolisina O danifica as membranas celulares)"

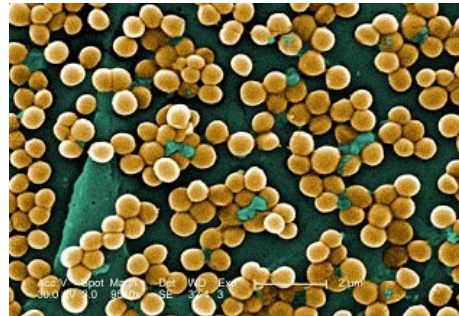


<http://www.goffinmoleculartechnologies.com/meningitis/>

Bactérias extracelulares

As **bactérias extracelulares** são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro.

- *Staphylococcus aureus*,
Streptococcus pyogenes,
Escherichia coli



<http://www.mdsaude.com/2009/02/estafilococo-s-aureus-mrsa.html>



<https://br.pinterest.com/pin/423056958717488116/>

"Infecções do trato urinário, gastroenterite, choque séptico"

"Toxinas induzem secreção de água e cloreto pelo epitélio intestinal; a endotoxina (LPS) estimula a secreção de citocinas por macrófagos"

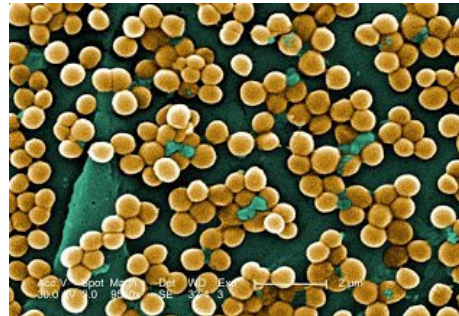


<http://www.goffinmoleculartechnologies.com/meningitis/>

Bactérias extracelulares

As **bactérias extracelulares** são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro.

- *Staphylococcus aureus*,
Streptococcus pyogenes,
Escherichia coli, *Neisseria meningitidis*
- *Vibrio cholerae*
- *Clostridium tetani*
- *Corynebacterium diphtheriae*



<http://www.mdsauade.com/2009/02/estafilococo-s-aureus-mrsa.html>



<https://br.pinterest.com/pin/423056958717488116/>



<http://www.goffinmoleculartechnologies.com/meningitis/>

Bactérias extracelulares

As **bactérias extracelulares** são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro.



Escherichia coli



Vibrio cholerae



Neisseria meningitidis

Mecanismos de Patogenicidade

Elas podem atuar:

- ▶ Induzindo **inflamação**
- ▶ Produzindo **toxinas**

Resposta imune contra bactérias extracelulares

- Principais mecanismos da **Imunidade Inata**: ativação do complemento, fagocitose e resposta inflamatória – **ativadores potentes de TLRs** na superfície de diversos patógenos (ex: LPS).
- Importante ação de **PMN-Neutrófilos**
- **Imunidade Adaptativa**: **Resposta Imune Humoral** – não somente a antígenos de membrana, mas também dirigida a toxinas produzidas pelas bactérias.
- Mecanismos: Opsonização – Neutralização – Ativação de Complemento - Fagocitose

Resposta imune contra bactérias extracelulares

A ativação do complemento auxilia na eliminação dos patógenos extracelulares

Ativação complemento
(via alternativa e via da lectina)

Bactérias gram +
peptideoglicana



Bactérias gram –
LPS

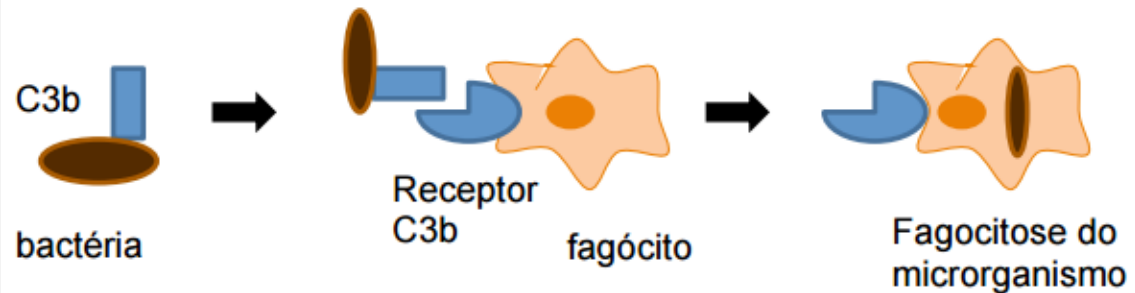


Bactérias
manose



C3 convertase

Opsonização e fagocitose



Lise



Recrutamento leucócitos

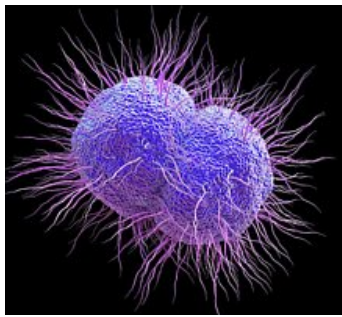
Fragmentos C5a, C3a



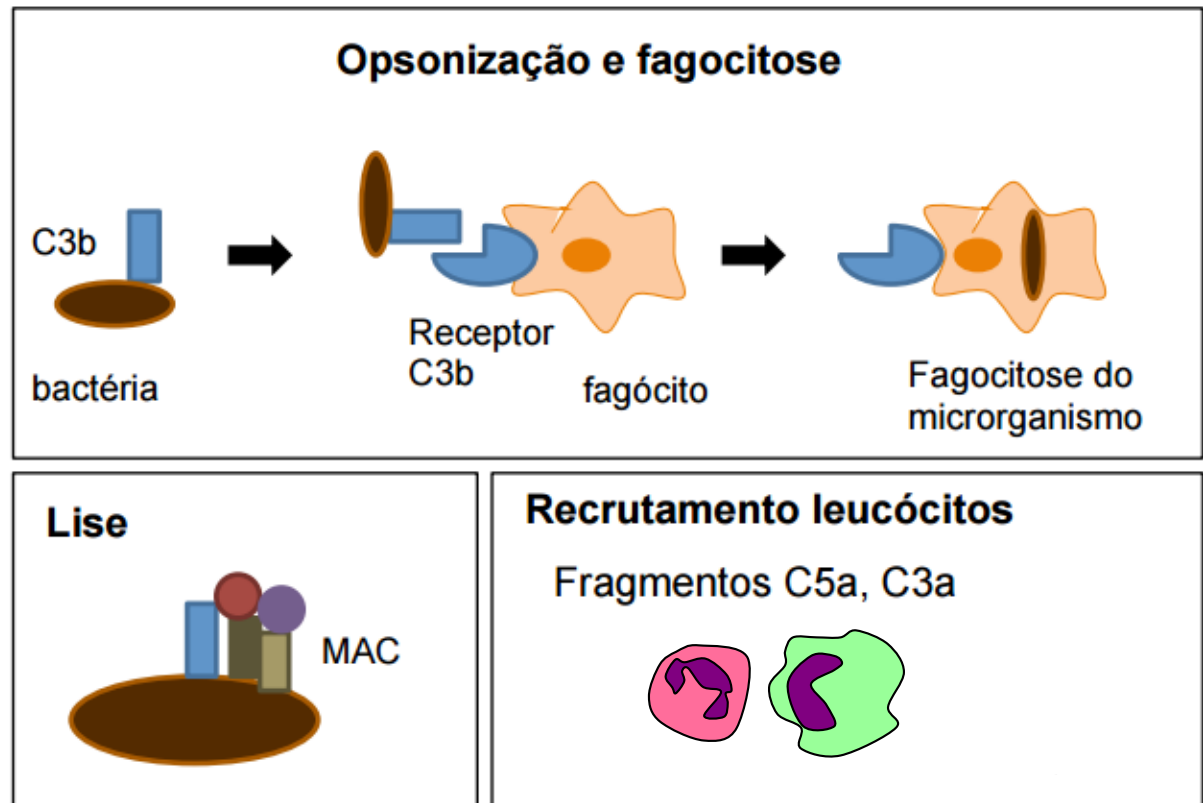
Resposta imune contra bactérias extracelulares

A ativação do complemento auxilia na eliminação dos patógenos extracelulares

Ativação complemento
(via alternativa e via da lectina)

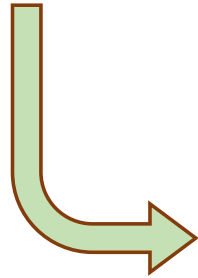


Neisseria – gênero de bactérias com parede celular fina – suscetível à lise pelo complemento



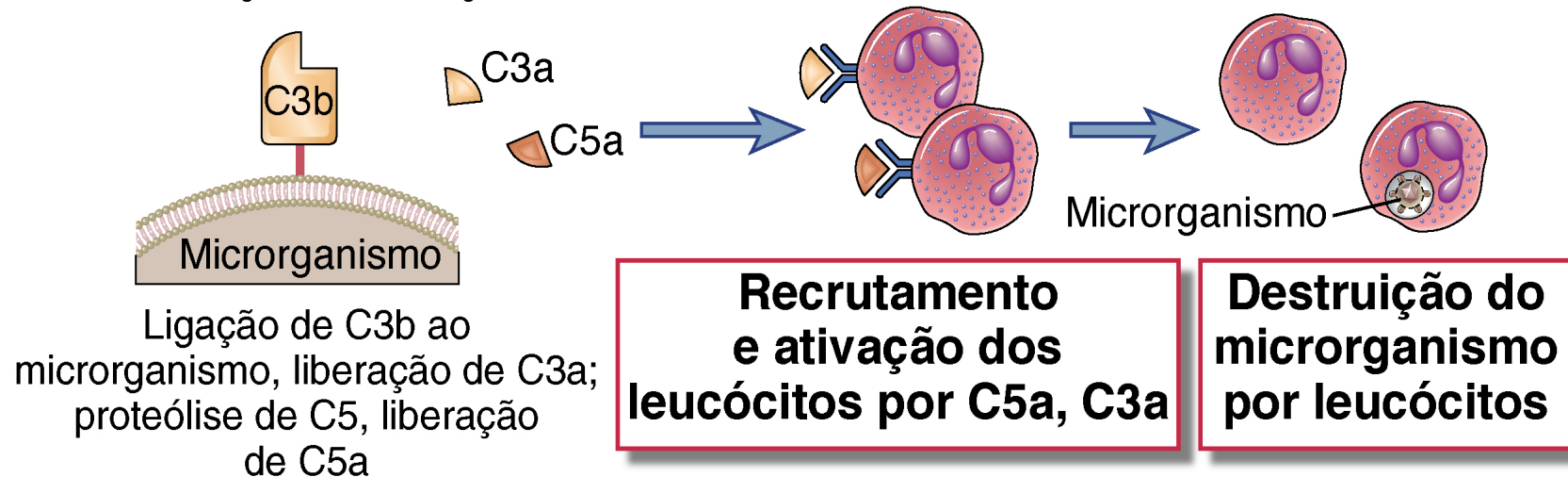
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Ativação do **sistema complemento** (via alternativa e via das lectinas)



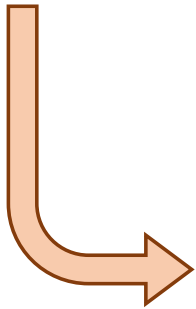
**Leva à liberação de
Anafilatoxinas (C3a, C4a e C5a)**

Estimulação das reações inflamatórias



Resposta imune contra bactérias extracelulares

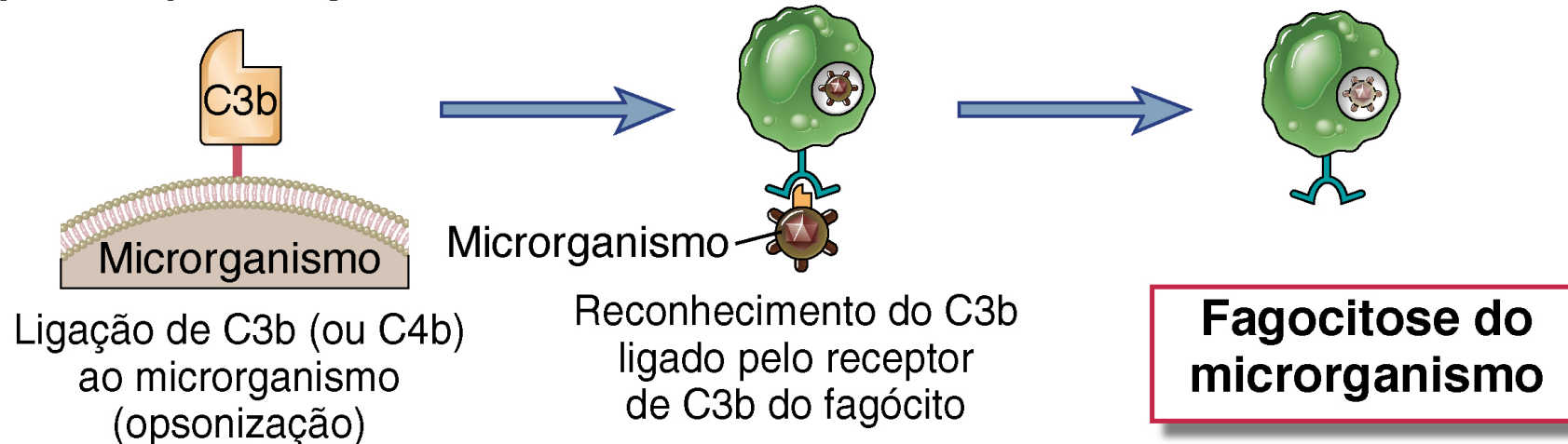
Ativação do **sistema complemento** (via alternativa e via das lectinas)



Leva à produção de opsoninas (C3b, C4b)

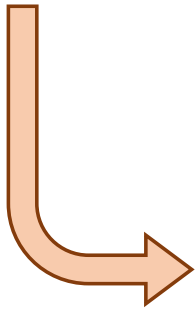


Opsonização e fagocitose



Resposta imune contra bactérias extracelulares

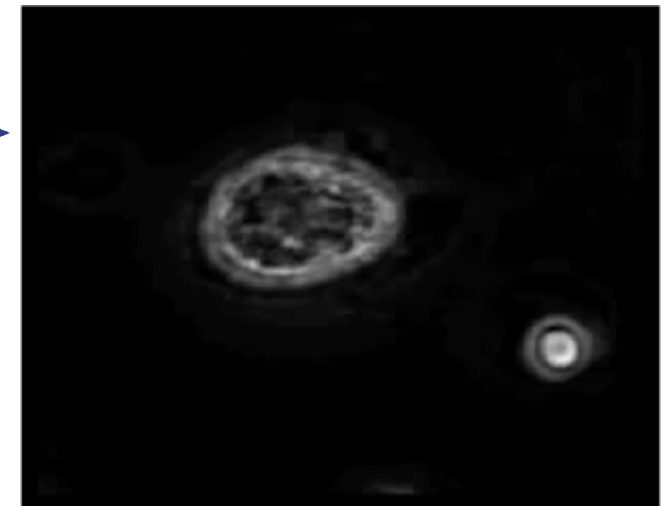
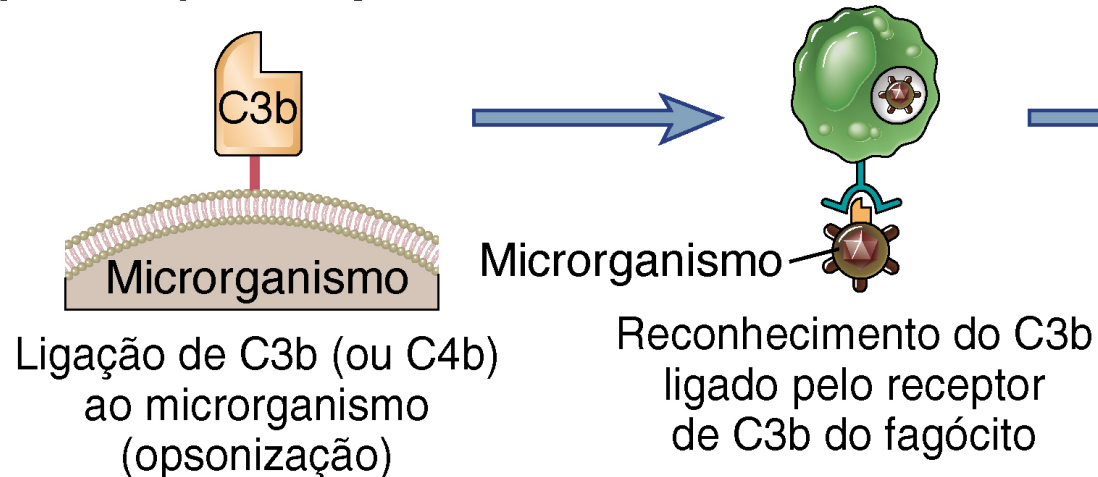
Ativação do **sistema complemento** (via alternativa e via das lectinas)



Leva à produção de opsoninas (C3b, C4b)

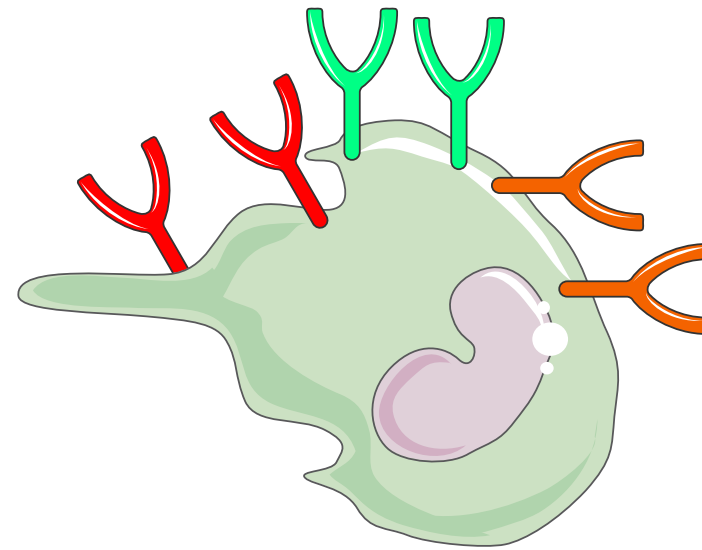
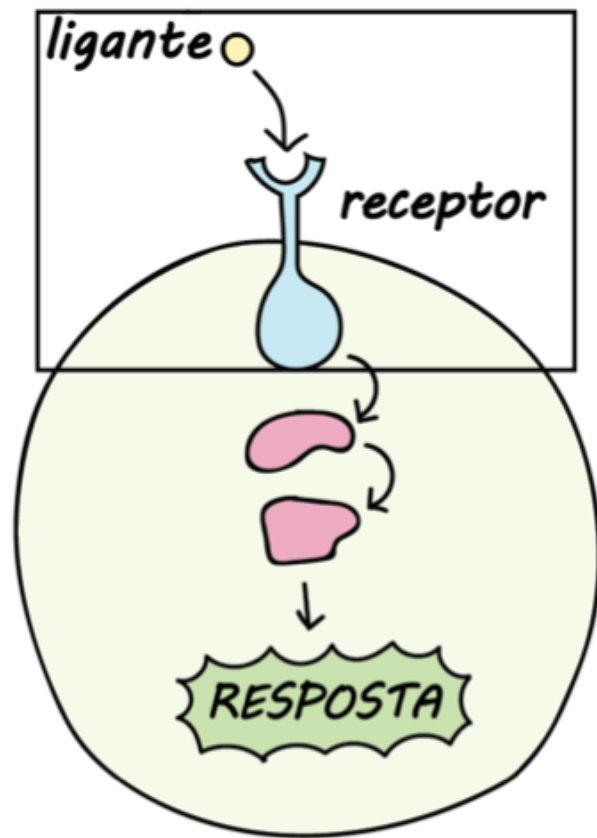


Opsonização e fagocitose



Resposta imune contra bactérias extracelulares

Fagócitos usam receptores de superfície para reconhecer bactérias extracelulares



Receptores de manose
– facilitam fagocitose



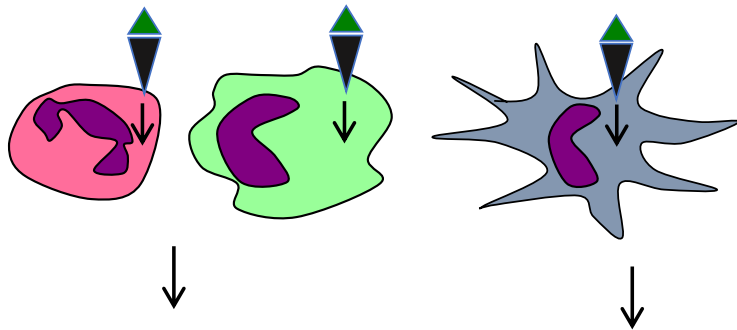
TLRs – Estimula
atividade microbicida



Receptores Fc de Anticorpos e do complemento –
Fagocitose e ativação

Resposta imune contra bactérias extracelulares

PRRs e PAMPS



IL-6, TNF α , IL-1 β

FAGOCITOSE

ROS

MIGRAÇÃO E
RECRUTAMENTO DE CÉLULAS

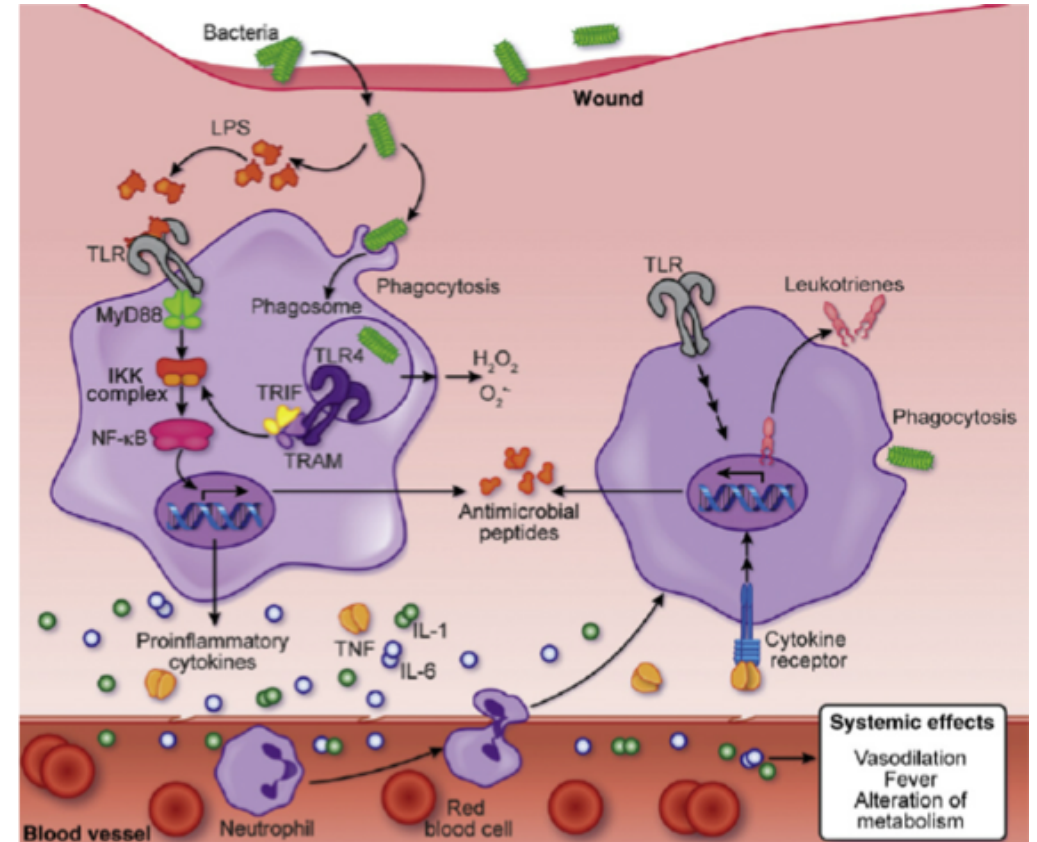
EXPRESSÃO DE
MOLÉCULAS CO-ESTIMULADORAS
E MHC

CITOCINAS

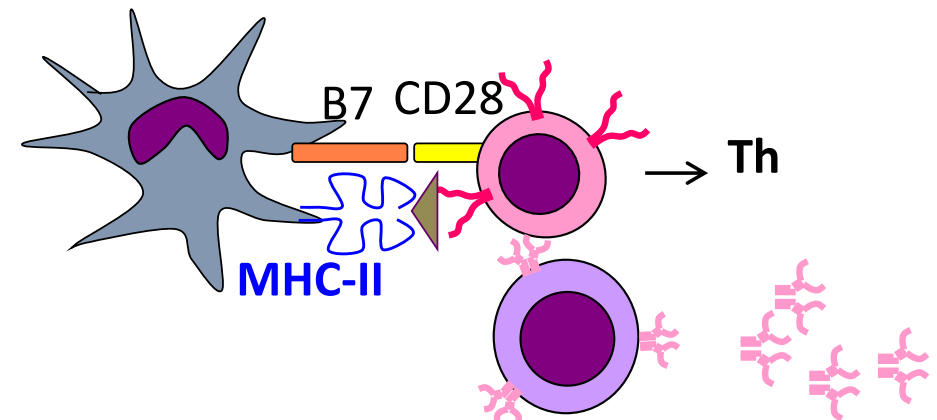
EXPRESSÃO DE CCR7

MIGRAÇÃO

EXPRESSÃO DE
MOLÉCULAS
CO-ESTIMULADORAS
E MHC



Current Biology



Resposta imune contra bactérias extracelulares

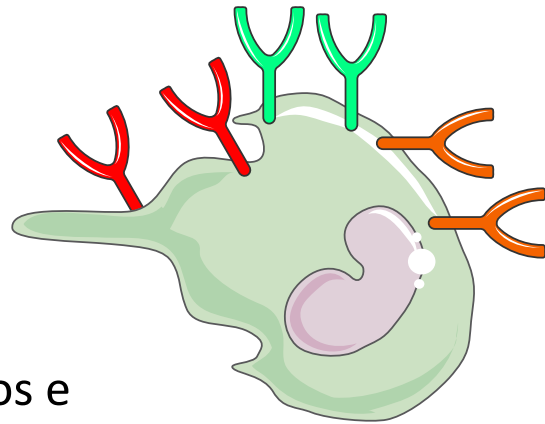
FAGOCITOSE



Receptores de manose
– facilitam fagocitose



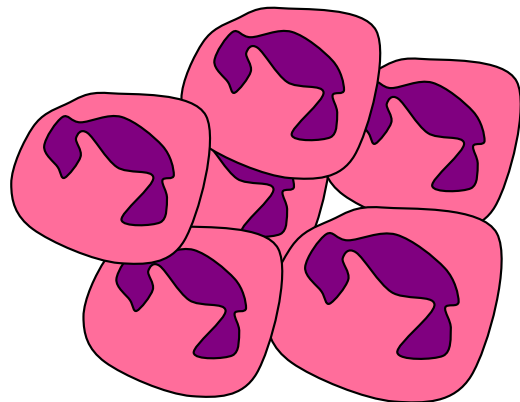
Receptores Fc de Anticorpos e
do complemento –
OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE



Fagócitos

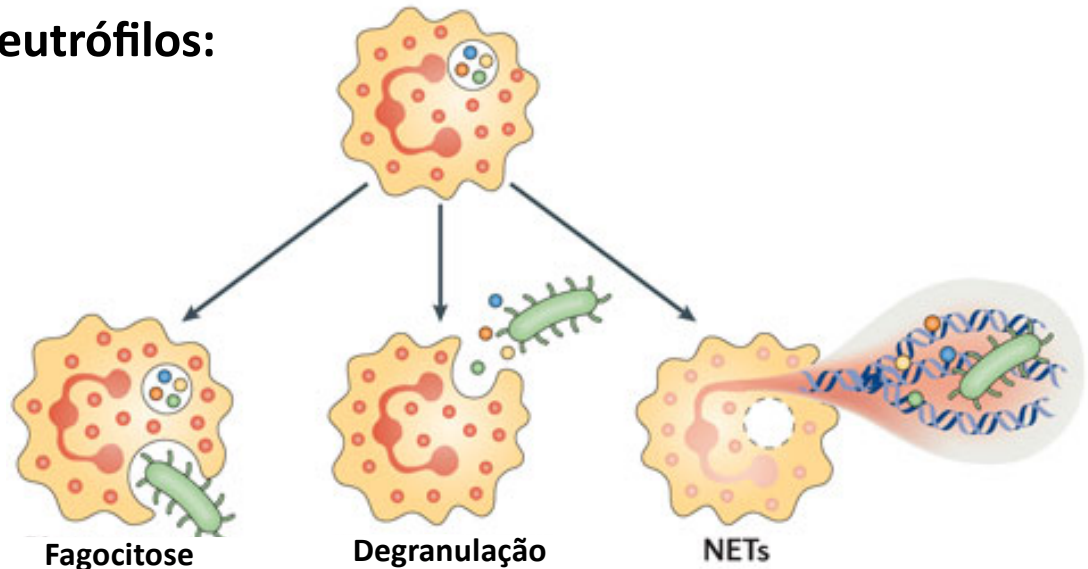


PRRs



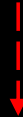
Neutrófilos

Neutrófilos:

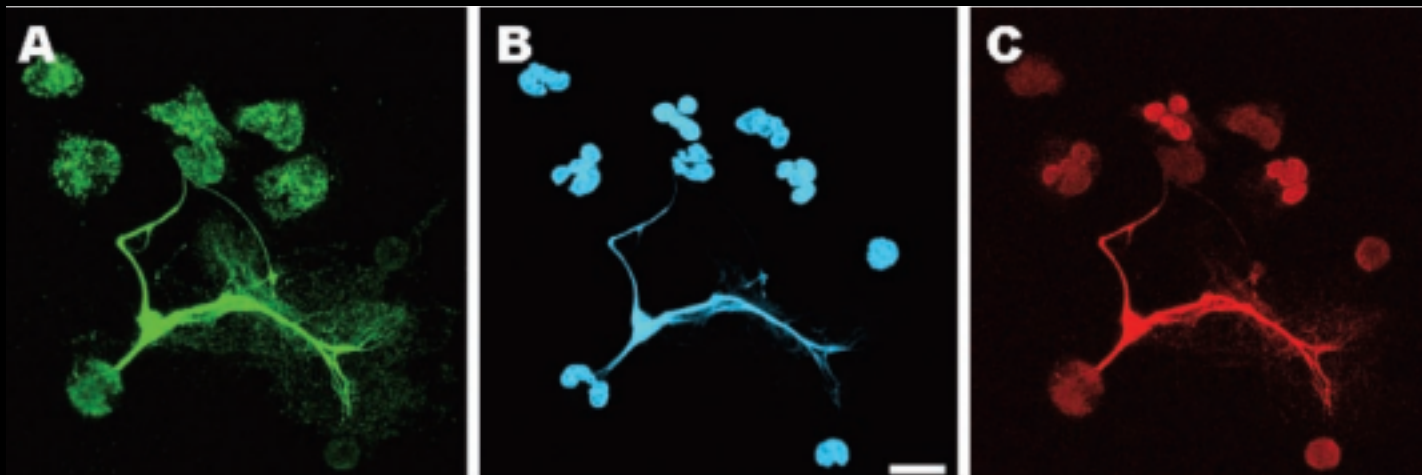


Neutrófilos contra bactérias extracelulares

NETOSE: liberação de NETs (*Neutrophil extracellular traps*)



Filamentos de cromatina, histonas e conteúdo granular antimicrobiano (lisozima, defensina, elastase e mieloperoxidase)

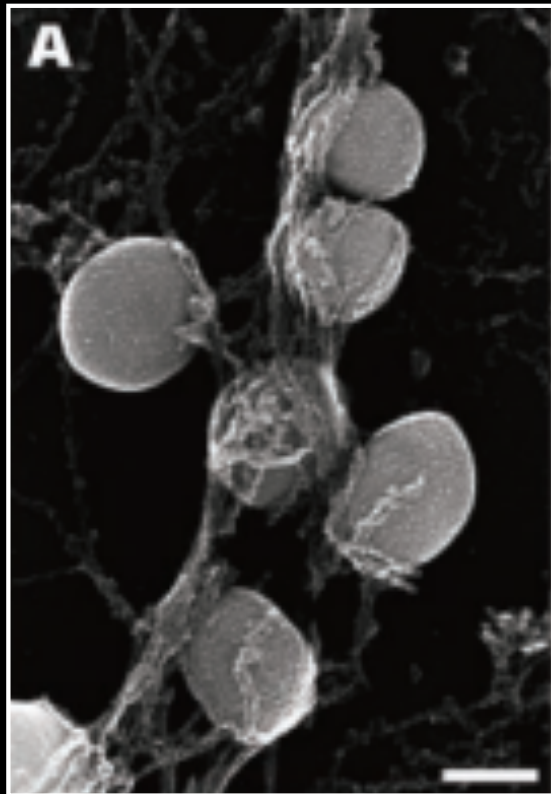
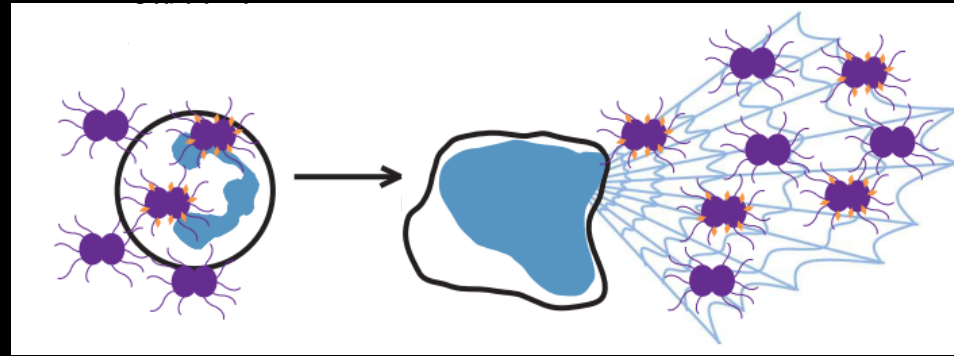


Elastase

DNA

Histonas

Armadiilhas extracelulares dos neutrófilos



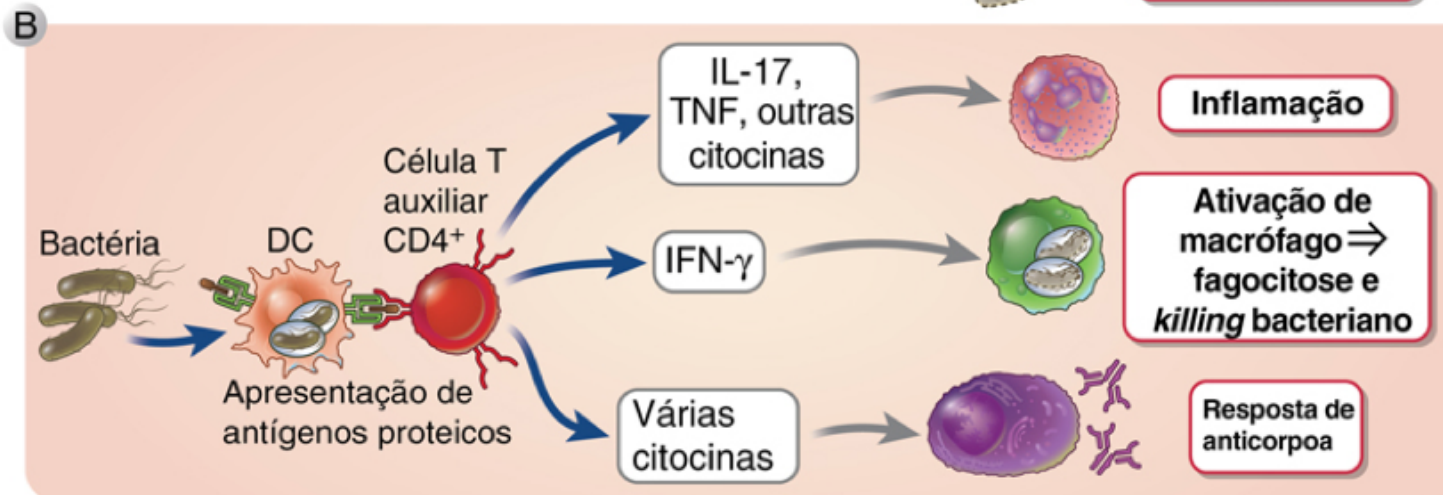
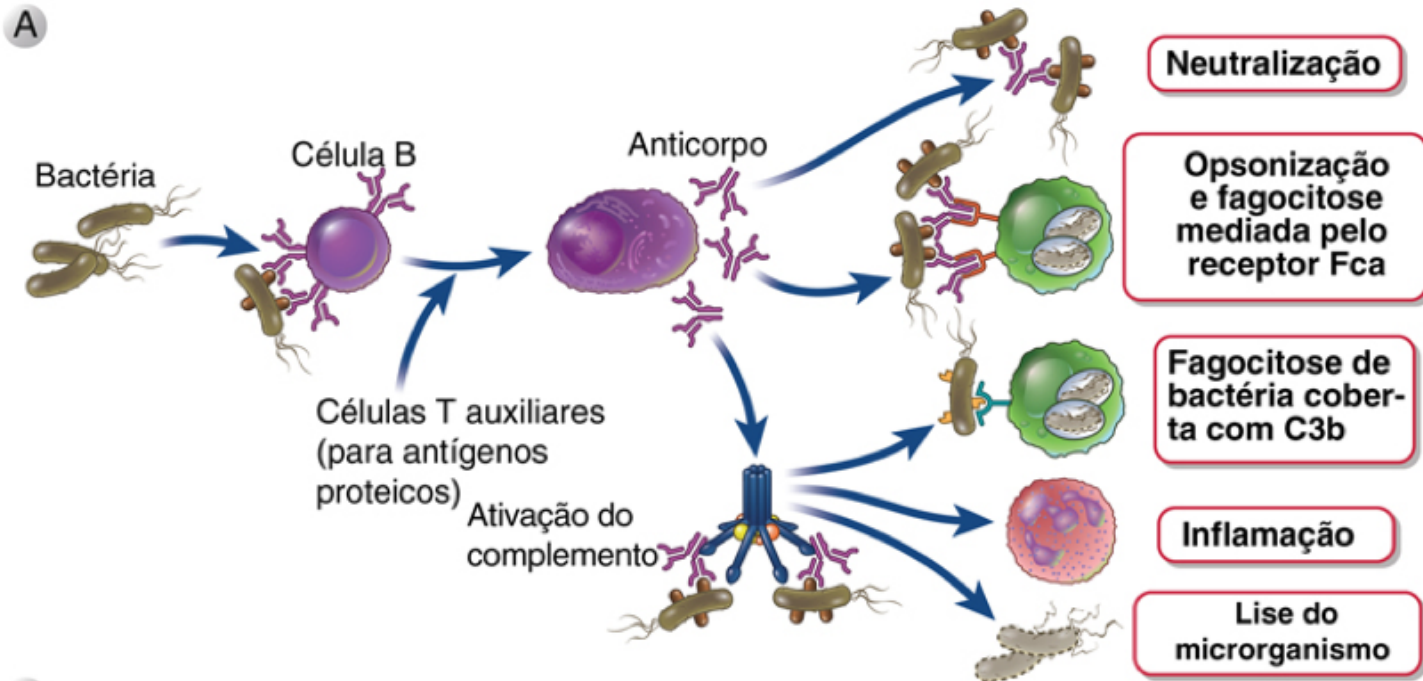
Staphylococcus aureus



Shigella flexneri

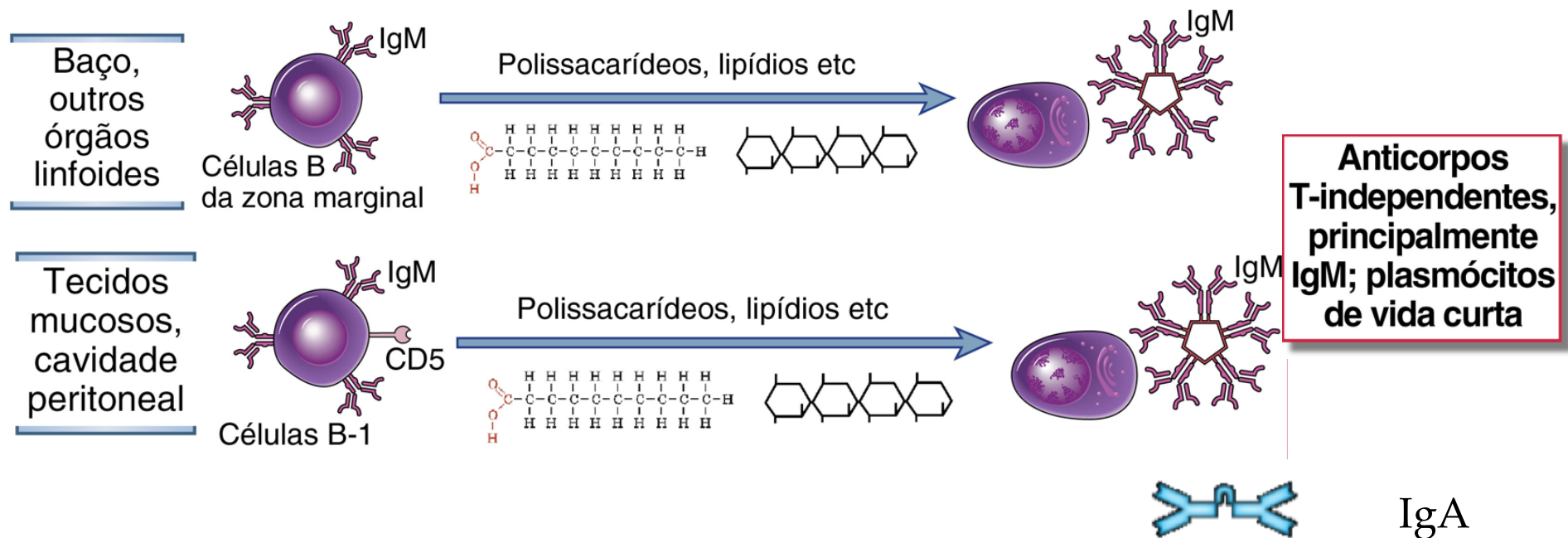
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Microrganismo extracelular → **Resposta Imune Humoral**



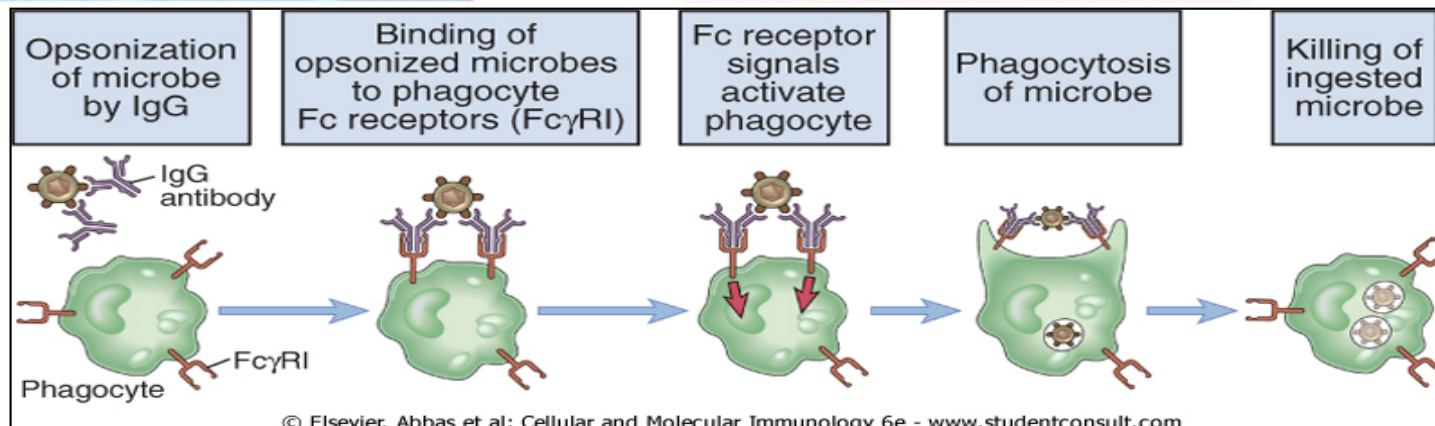
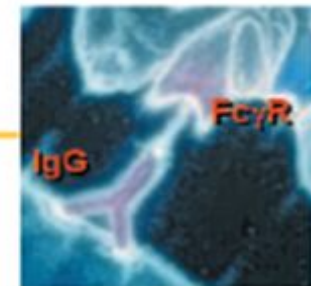
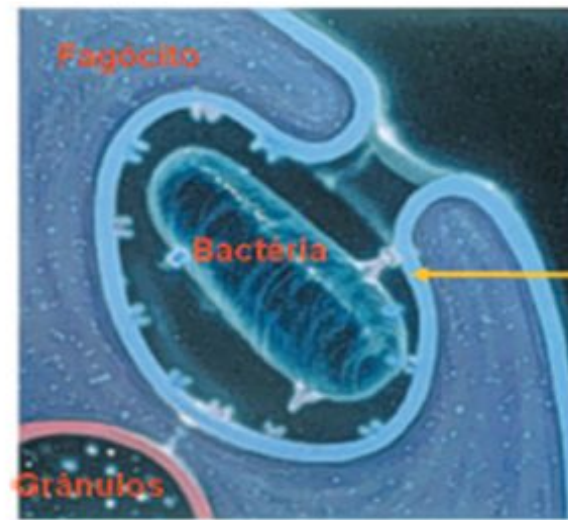
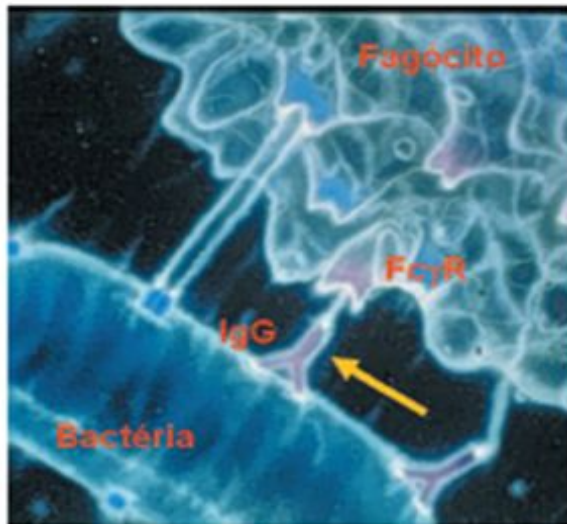
Anticorpos – principal mecanismo de defesa contra bactérias encapsuladas

Streptococcus pneumoniae, Neisseria



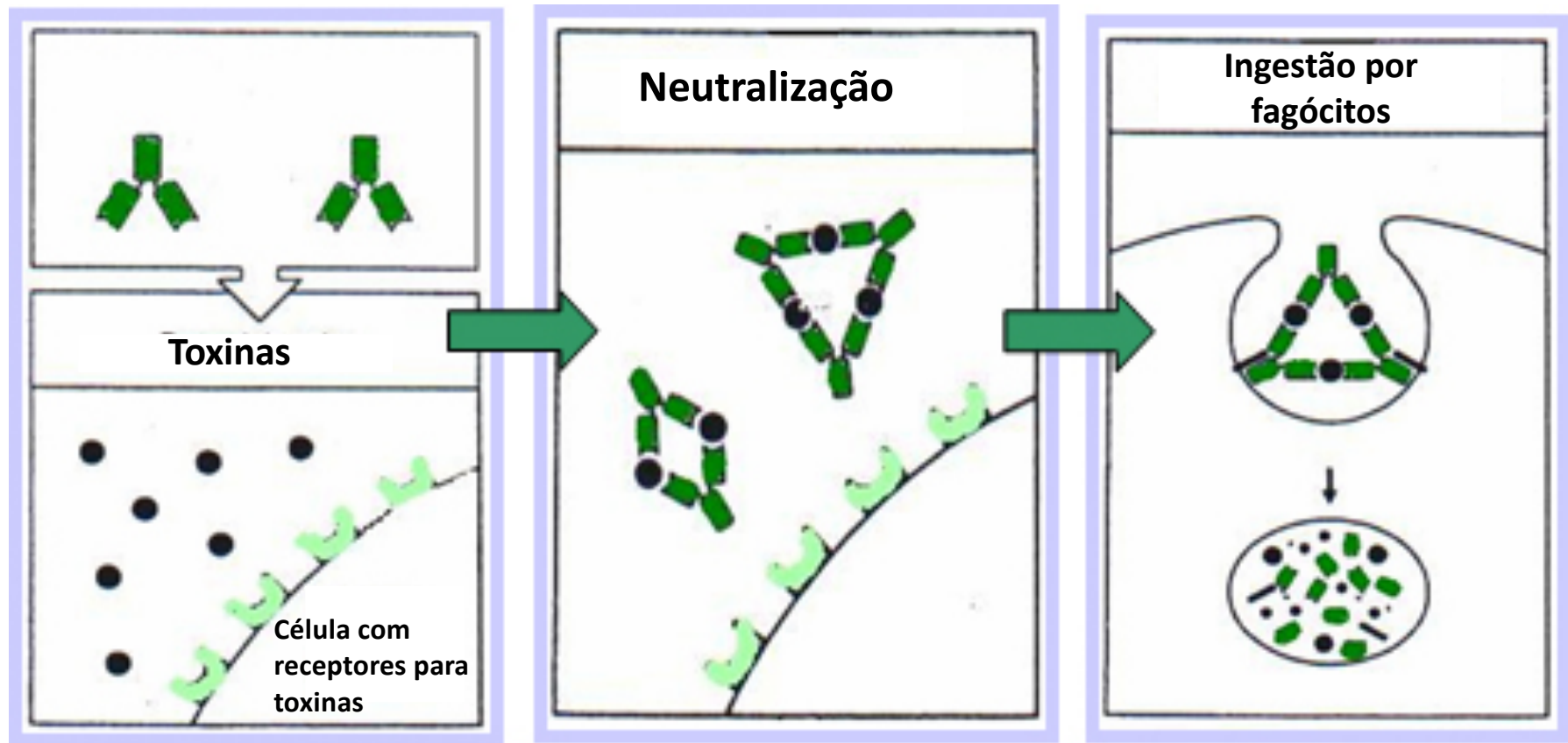
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Opsonização da Bactéria pelo Anticorpo



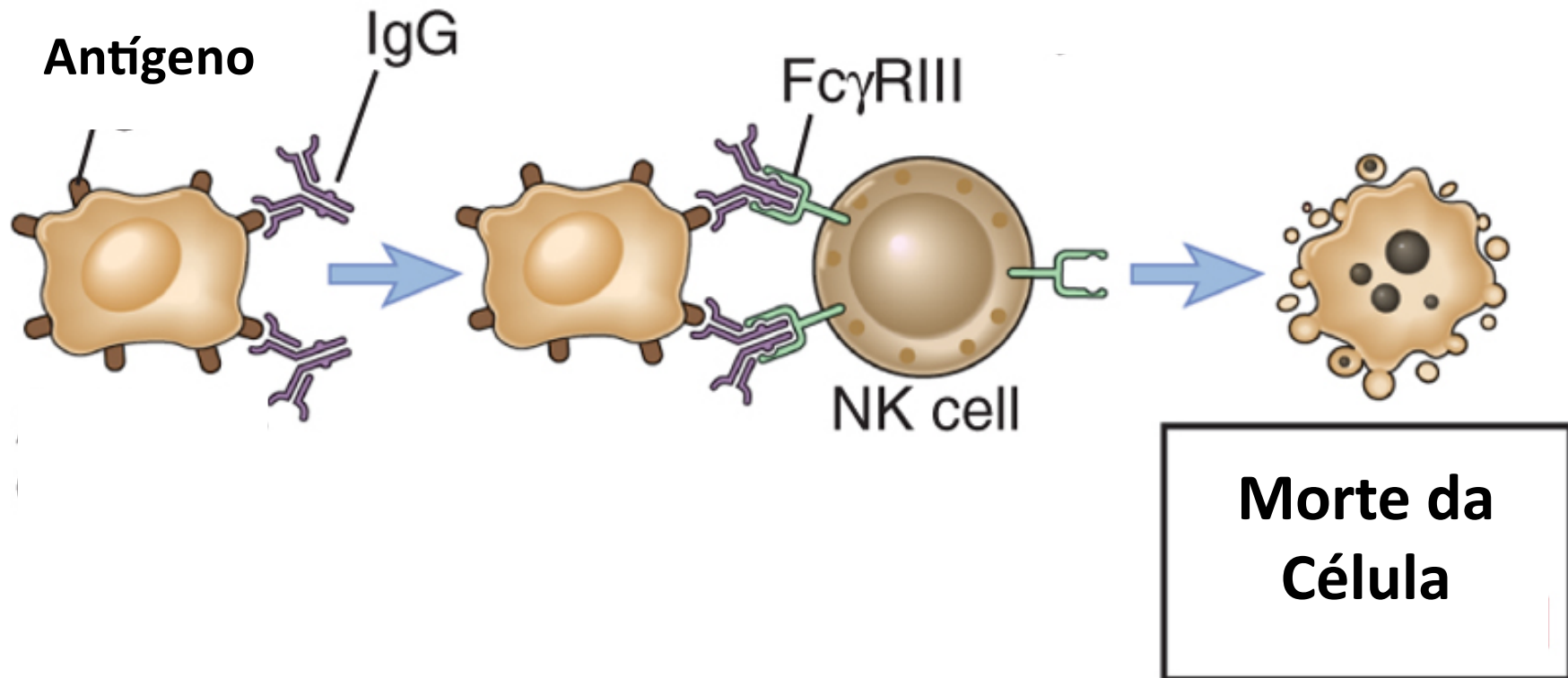
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Neutralização de toxinas por anticorpos

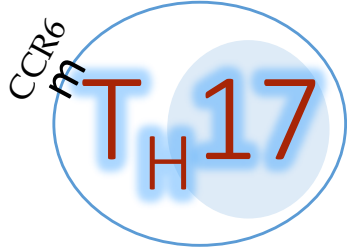


Resposta imune contra bactérias extracelulares

ADCC-Mediada por Receptores de Fc de IgG de Célula NK



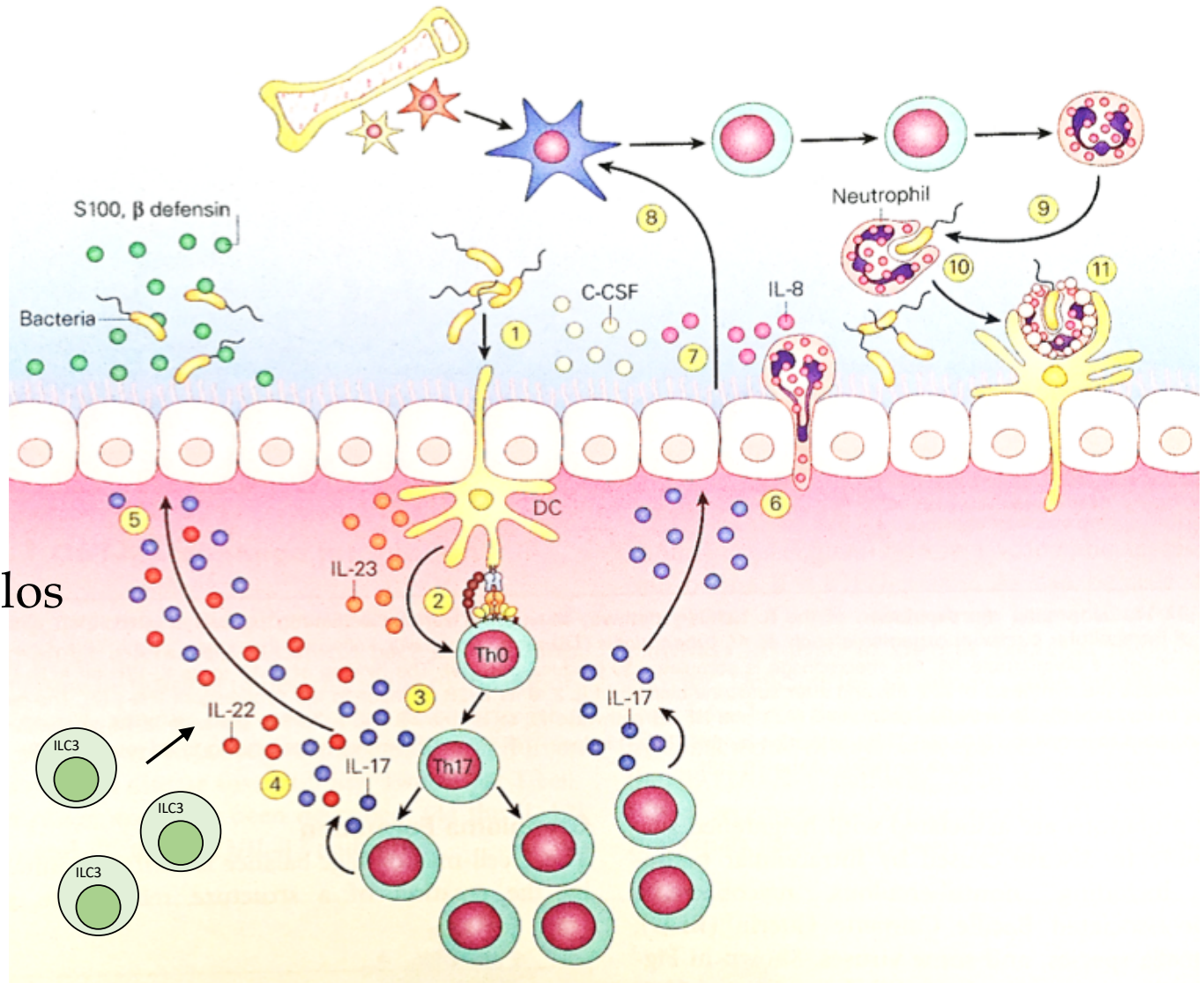
Imunidade celular contra bactérias extracelulares



IL-17 -> IL-8
Recrutar Neutrófilos

G-CSF
Diferenciação de Neutrófilos

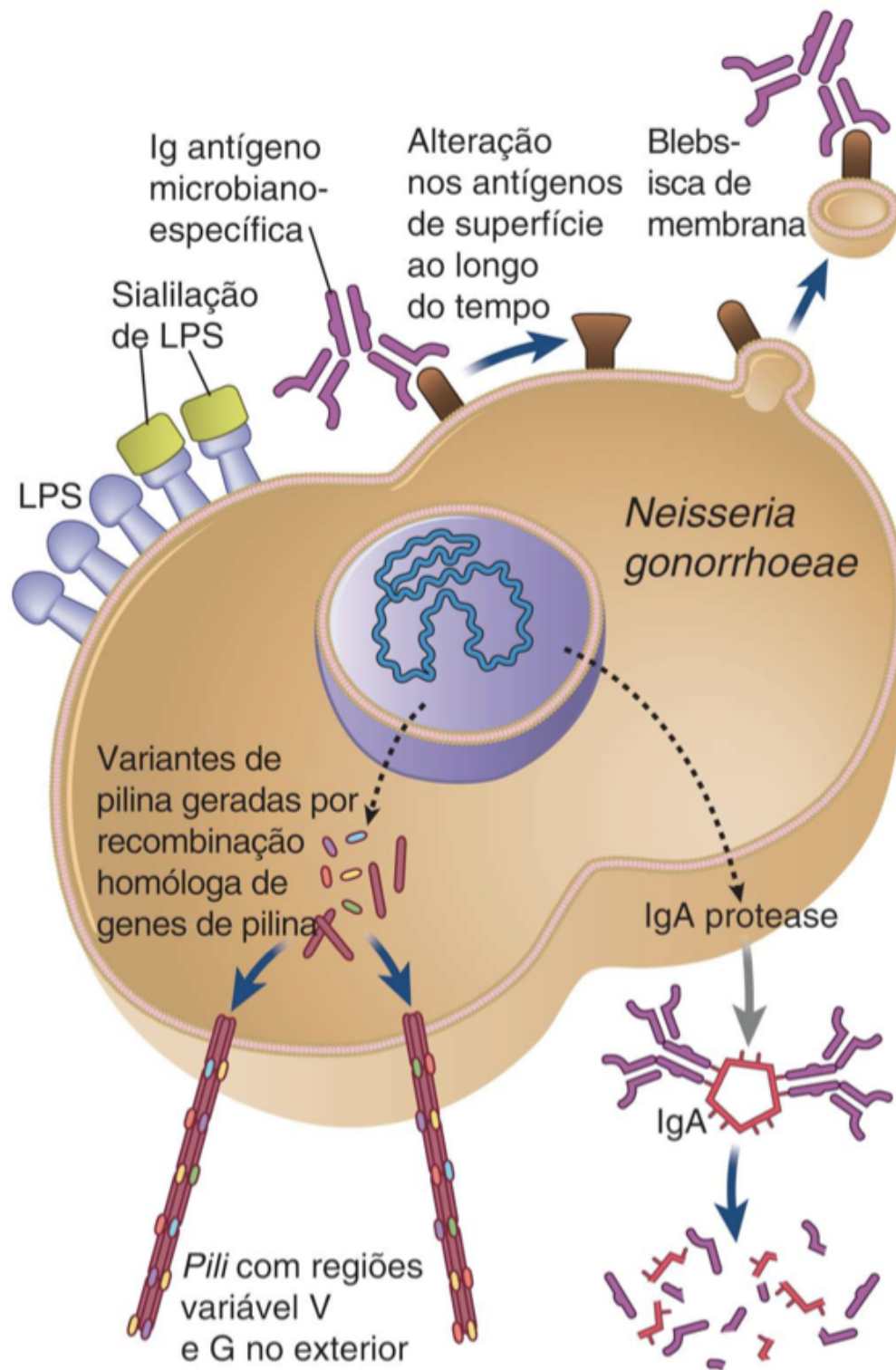
IL-22
Peptídeos microbianos
Imunidade de barreira



Mecanismos de Imunoevasão por Bactérias

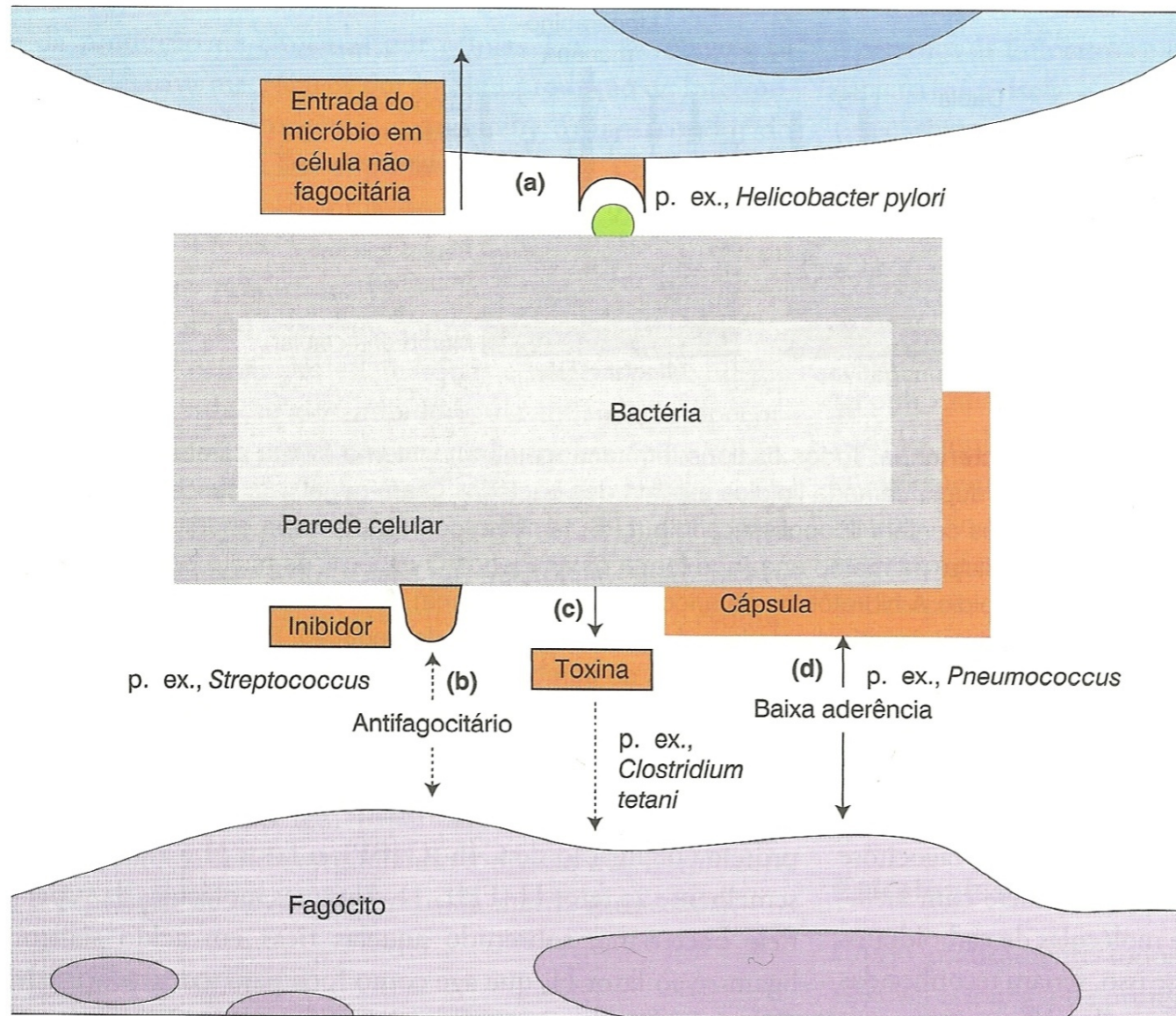
Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Bactérias Extracelulares	
Variação antigênica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>
Inibição da ativação do complemento	Muitas bactérias
Resistência à fagocitose	<i>Pneumococcus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Scavenging</i> de espécies reativas de oxigênio	Bactérias catalase-positivas (incluindo estafilococos e muitas outras)

Evasão da Resposta por bactérias capsuladas

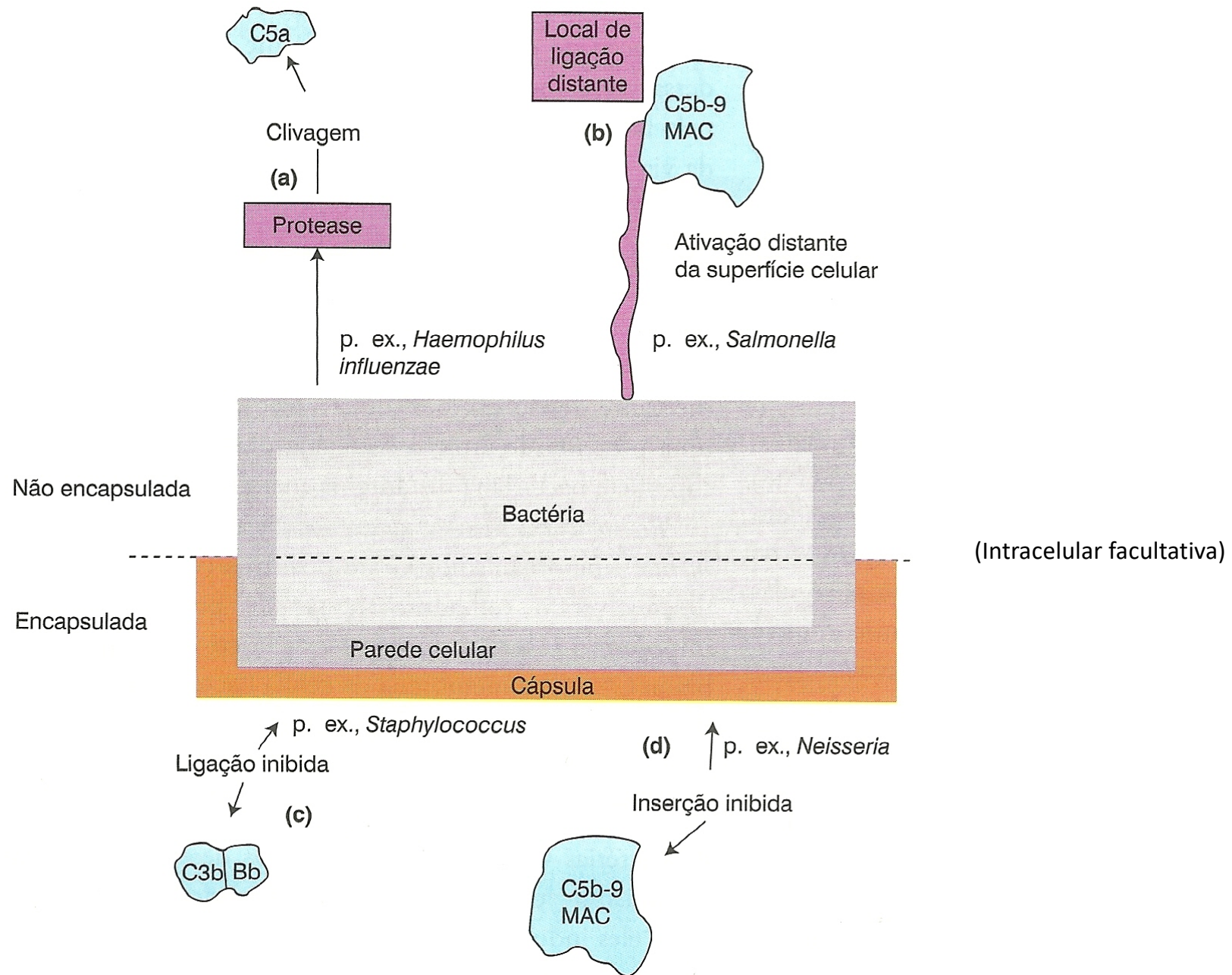


- *Pilina de gonococos: variação (conversão gênica)*
- *Podem apresentar cápsulas que inibem a ligação ao fagócitos;*
- *Liberação de fatores que inibem os mecanismos de lise;*
- *Liberação de enzimas, como a catalase que inibem as funções efetoras das células imunes;*
- *Células infectadas perdem a capacidade de atuar como APCs.*

Evasão da Fagocitose



Evasão do Sistema Complemento



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*)

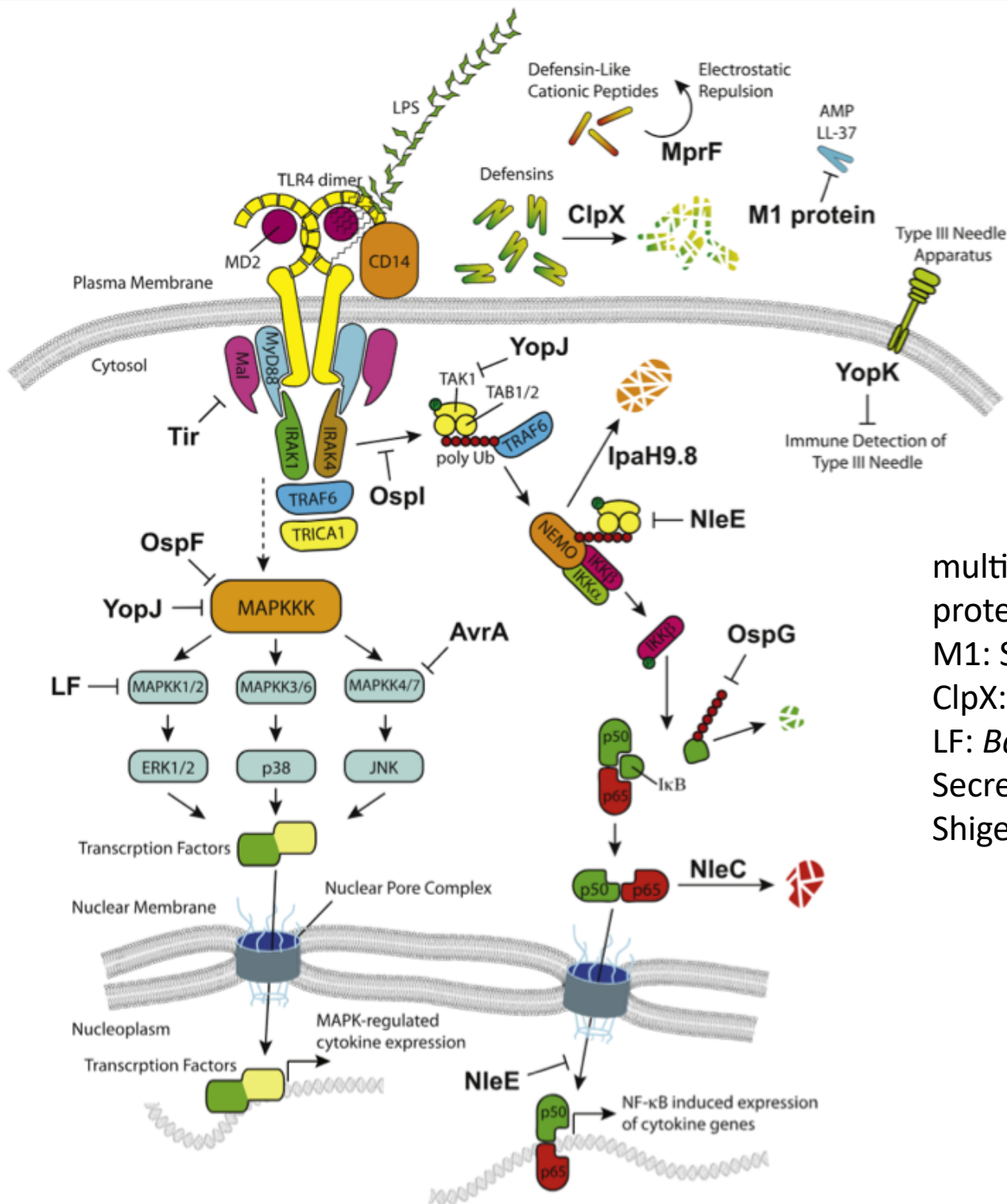
Paramyosin (*Schistosoma mansoni*)

DAF-like (*T. cruzi*)

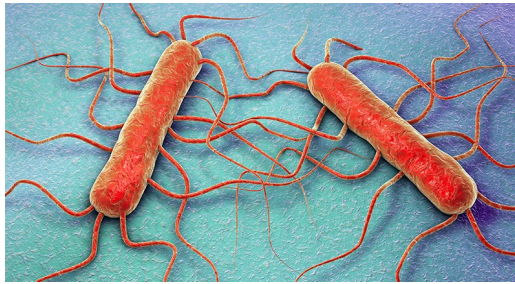
4. Binding proteins to

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

C5 or to C5a

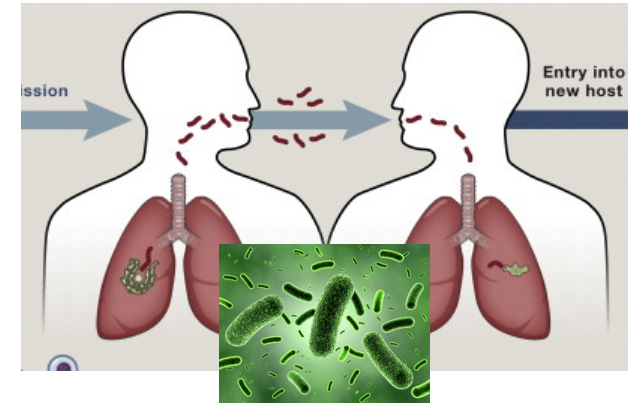


multiple-peptide resistance factor
protein(MprF): Staphylococcus
M1: Streptococcus
ClpX: *Bacillus anthracis*
LF: *Bacillus anthracis*
Secretion System
Shigella flexneritype III effector protein OspF



Listeria monocytogenes

Mycobacterium tuberculosis



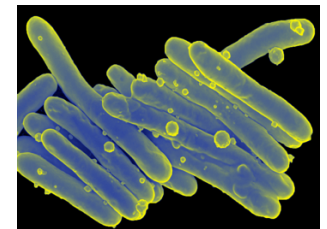
Bactérias intracelulares



Salmonella enterica



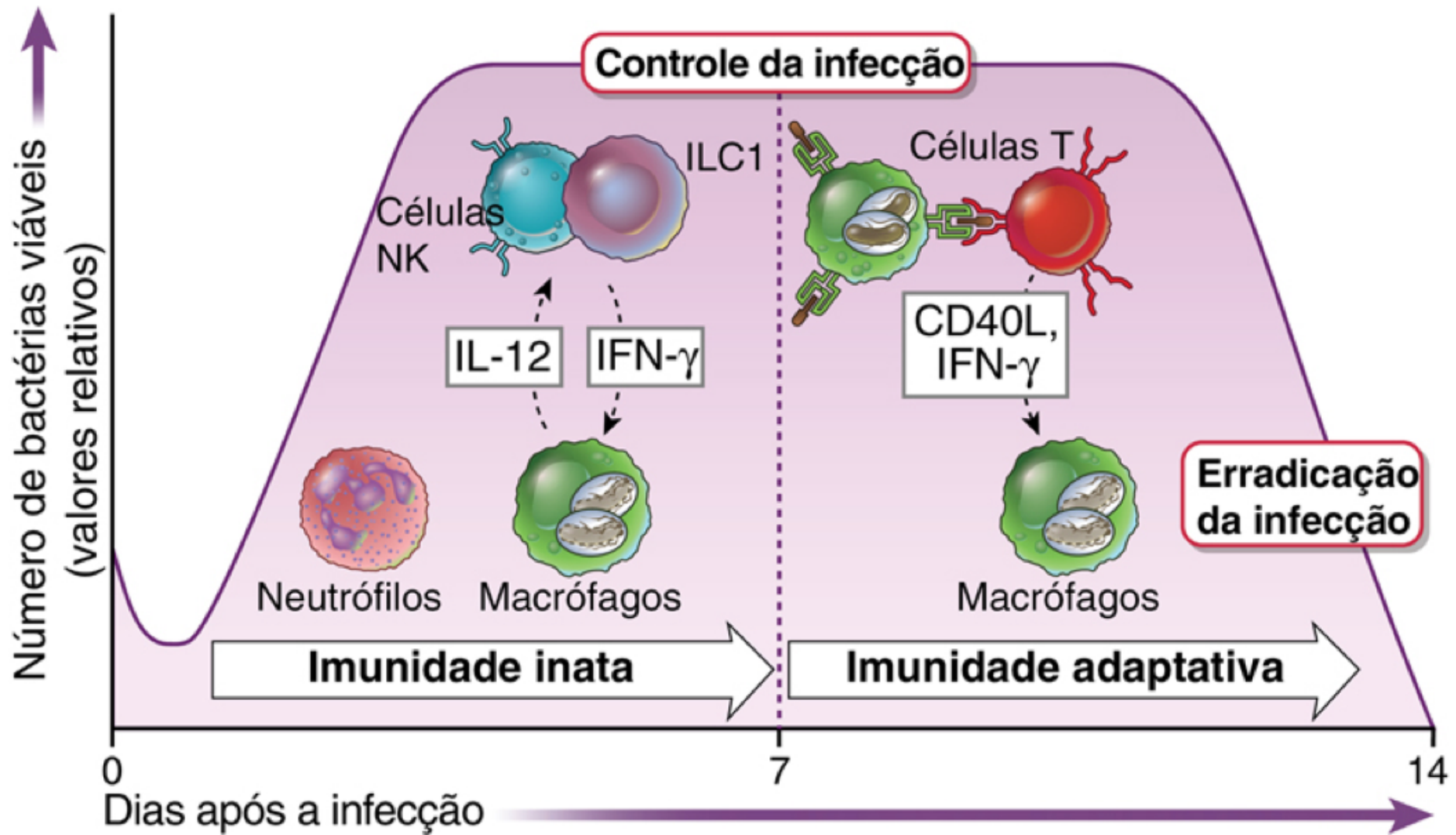
Yersinia pestis



Mycobacterium leprae



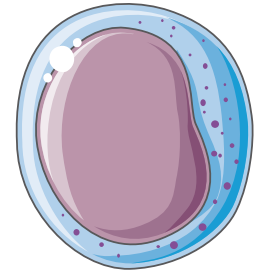
Resposta Imune contra bactérias intracelulares



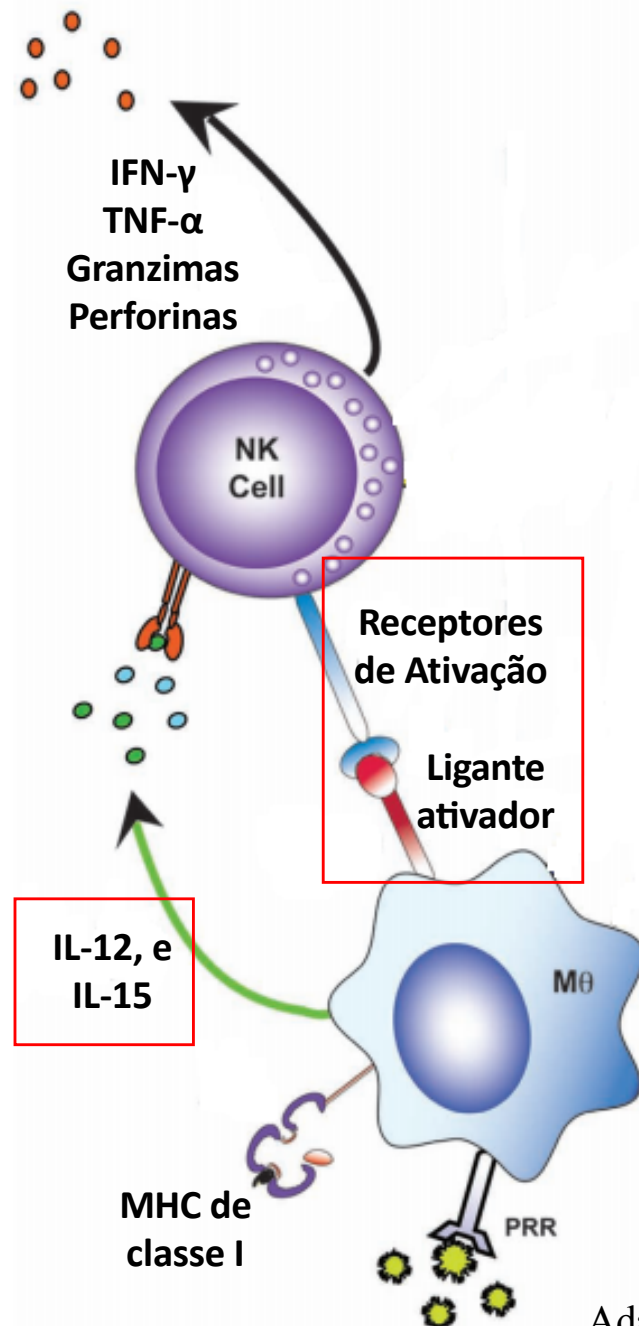
Resposta Imune contra bactérias intracelulares



- ✓ Bactérias resistentes à degradação em fagolisossomos
- ✓ Ativação de fagócitos por PRRs (TLR e NLR)
- ✓ Ativação direta e indireta de células *Natural Killer* (NK)



Resposta Imune contra bactérias intracelulares



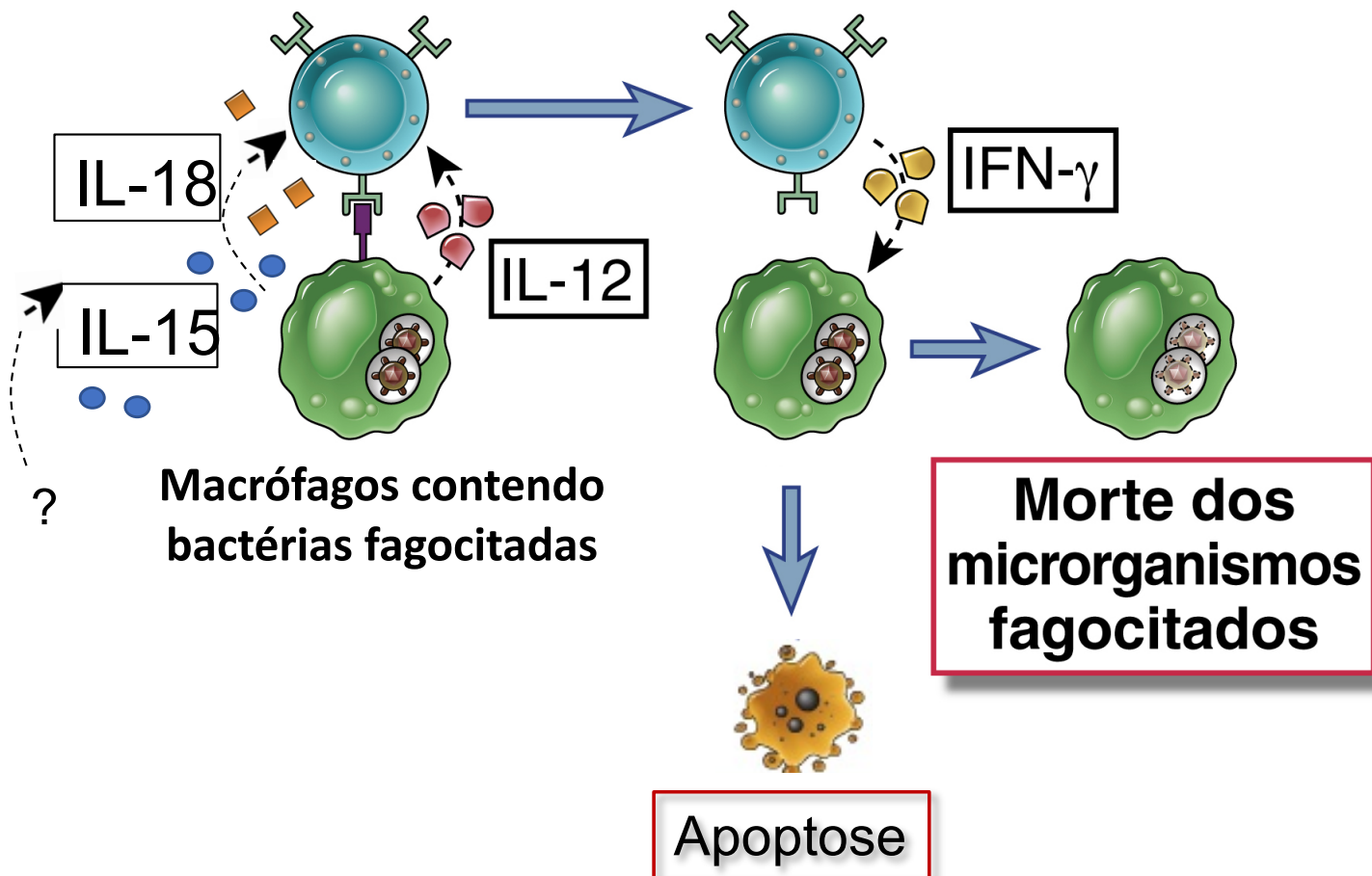
ATIVAÇÃO DIRETA DE NK

- ✓ Bactérias → ligantes ativadores de NK na célula infectada

ATIVAÇÃO INDIRETA DE NK

- ✓ Produção de IL-12 e IL-15 por células dendríticas e macrófagos

Cooperação NK-Macrófago para combater bactérias intracelulares

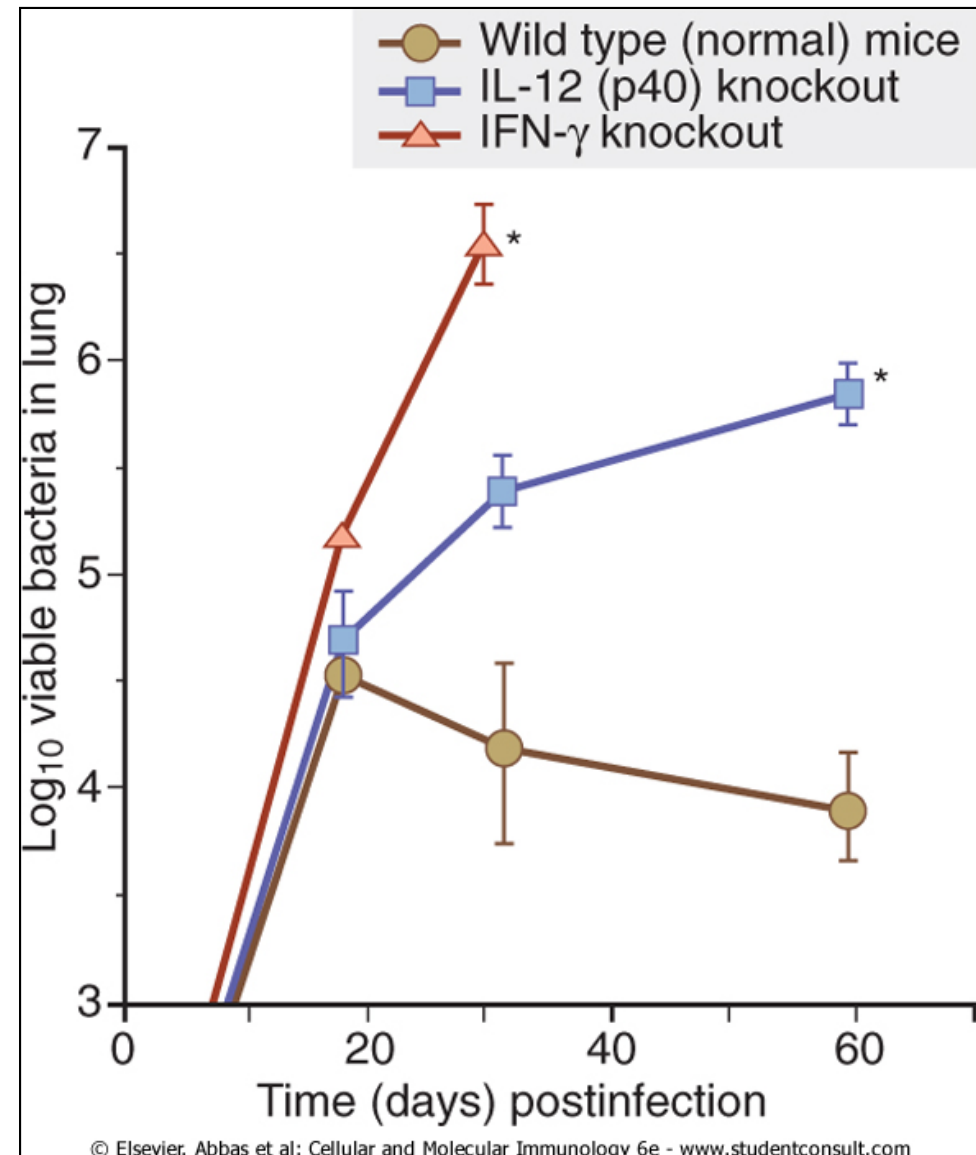


Resposta Imune contra bactérias intracelulares

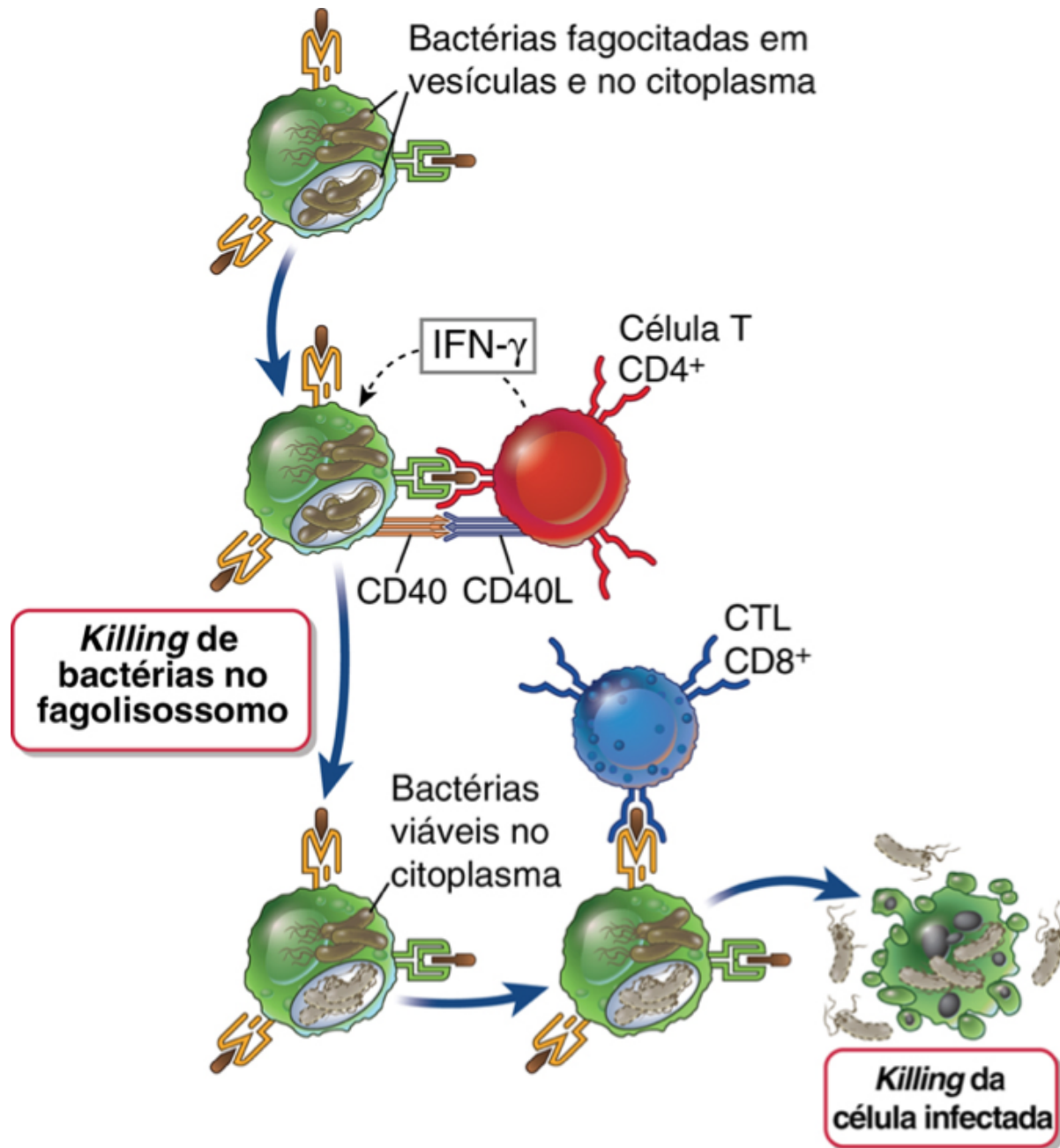
Microrganismo intracelular → **Resposta Imune Celular**

Papel do IFN- γ e da IL-12 na proteção contra bactérias intracelulares

IL-12: determinante para resposta Th1
IFN- γ assinatura Th1

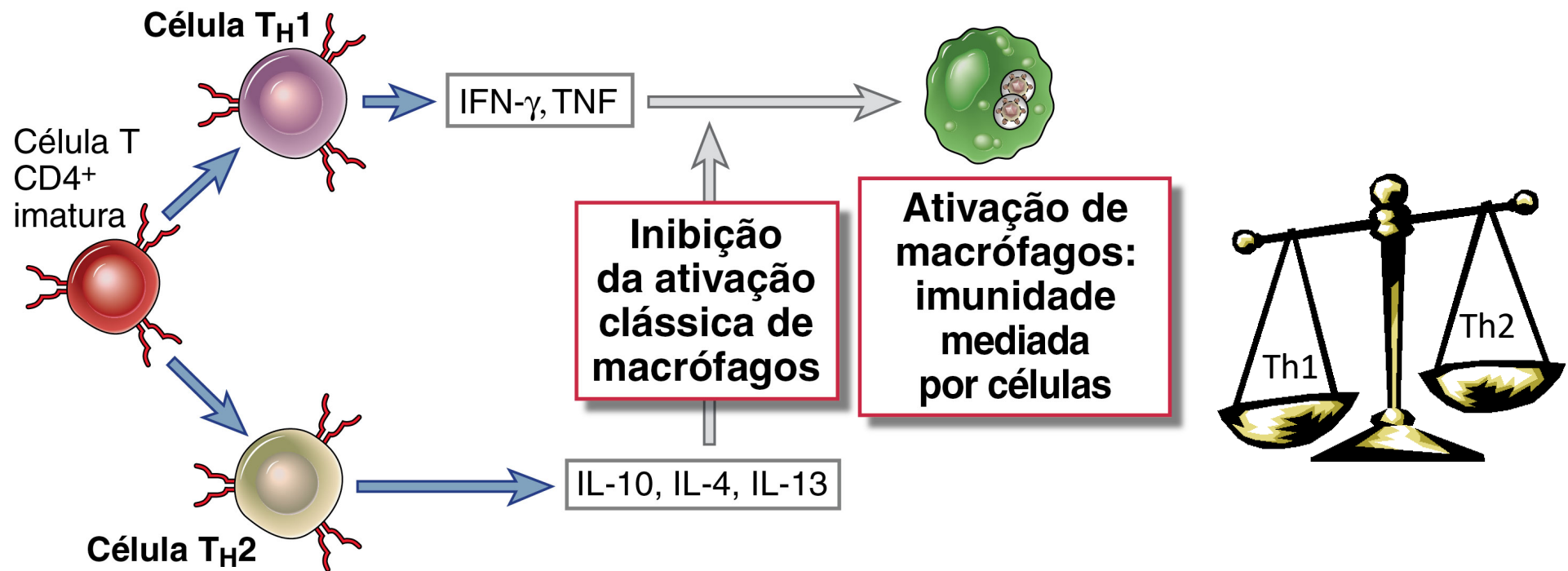


Resposta Imune contra bactérias intracelulares



Resposta Imune contra bactérias intracelulares

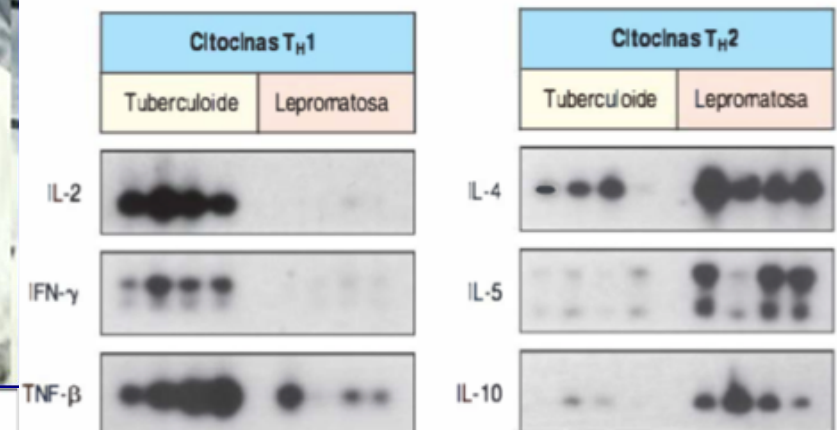
Respostas Th1 são protetoras e Th2 exacerbadoras das infecções por patógenos intracelulares



Infecção	Resposta	Resultado
<i>Mycobacterium leprae</i>	Alguns pacientes: T _H 1	⇒ Hanseníase tuberculoide
	Alguns pacientes: T _H 1 defeituoso ou T _H 2 dominante	⇒ Hanseníase lepromatosa (alta contagem de bactérias)

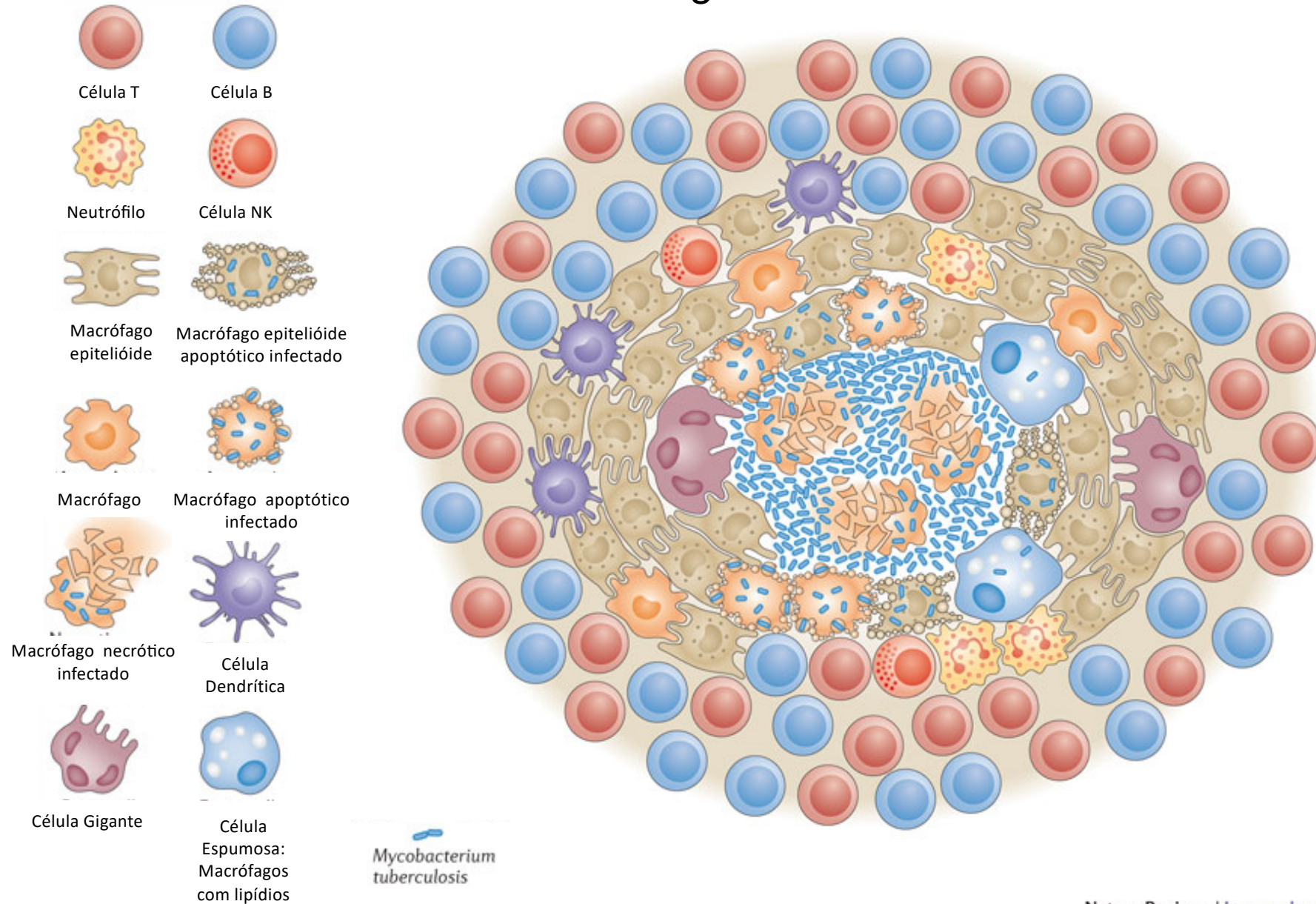
Resposta Imune contra bactérias intracelulares

A infecção por <i>Mycobacterium leprae</i> pode resultar em diferentes formas clínicas de hanseníase	
Há duas formas polares – a tuberculoide e a lepromatosa –; porém, também existem várias formas intermediárias	
Hanseníase tuberculoide	Hanseníase lepromatosa
	
Microrganismos presentes em níveis baixos ou indetectáveis	Microrganismos demonstram crescimento marcado em macrófagos
Baixa infectividade	Alta infectividade
Granulomas e inflamação local; lesão nervosa periférica	Infeção disseminada; lesões ósseas, cartilaginosas e neurológicas difusas



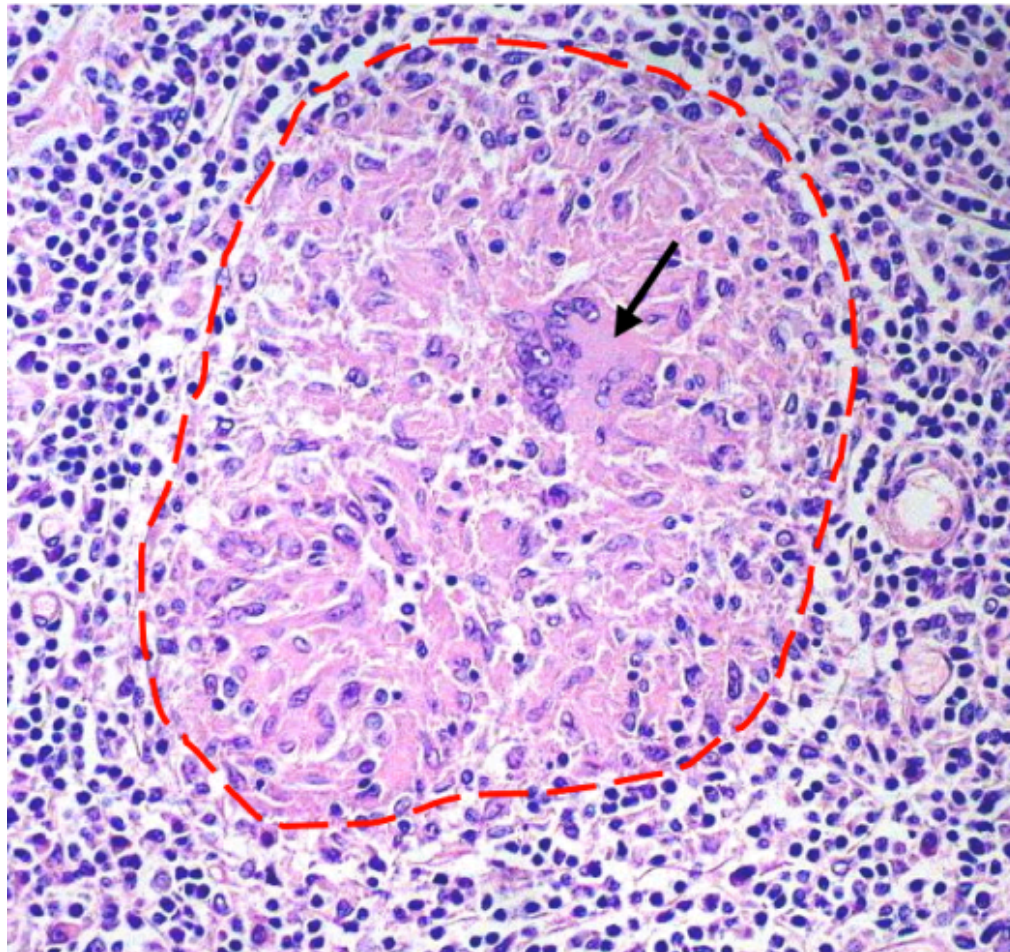
Resposta Imune contra bactérias intracelulares

Resistência à morte nos fagolisossomos → **Granuloma**



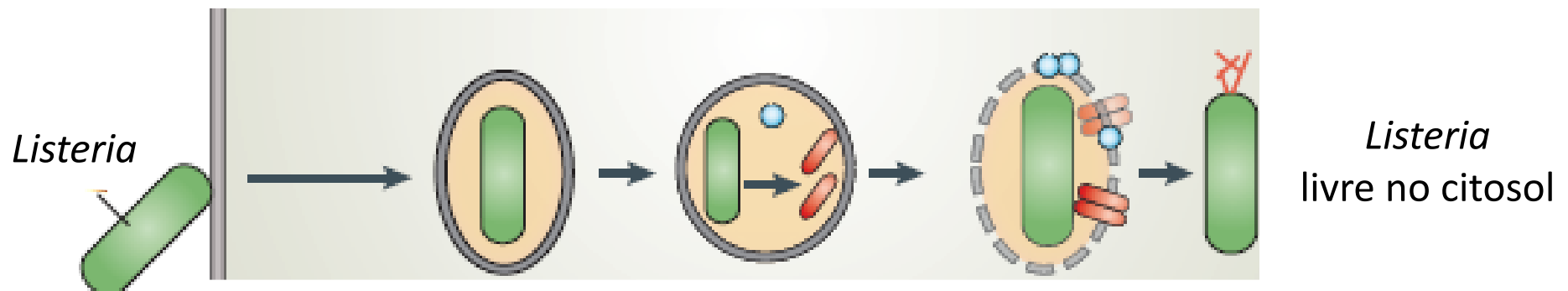
Imunidade protetora X hipersensibilidade patológica

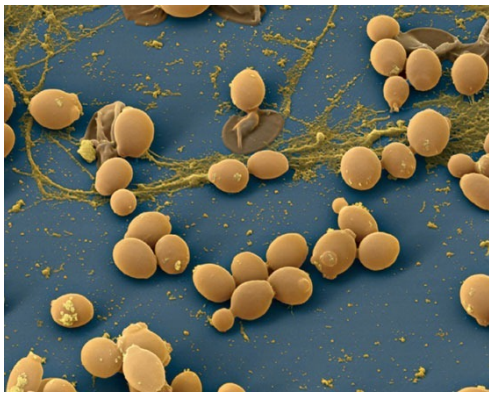
Mycobacterium tuberculosis – INFLAMAÇÃO GRANULOMATOSA



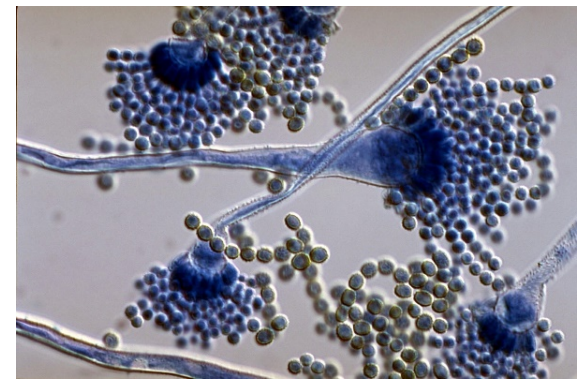
Evasão da resposta por bactérias intracelulares

Mecanismos de evasão da Resposta Imunológica	Exemplos
Inibição da formação do fagolisossomo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio	<i>Mycobacterium leprae</i> (glicolípídeo fenólico)
Ruptura da membrana do fagossomo, escape para o citoplasma	<i>Listeria monocytogenes</i> (proteína hemolisina)





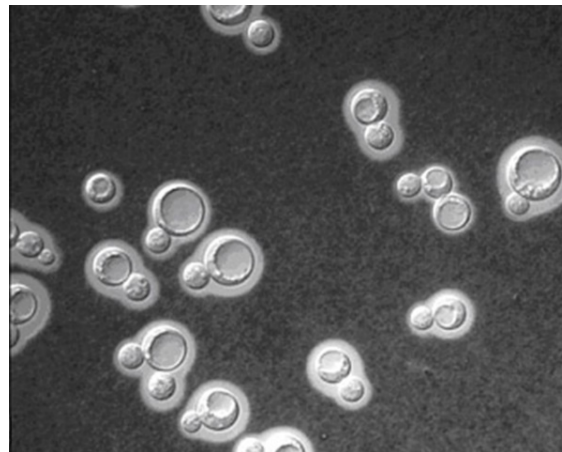
<http://www.raizdavid.com.br/site/portugues/candida-albicans-o-fungo-comum-das-imunodeficiencias/>



http://clt.astate.edu/mhuss/true_&_opportunistic_mycoses.htm

Fungos

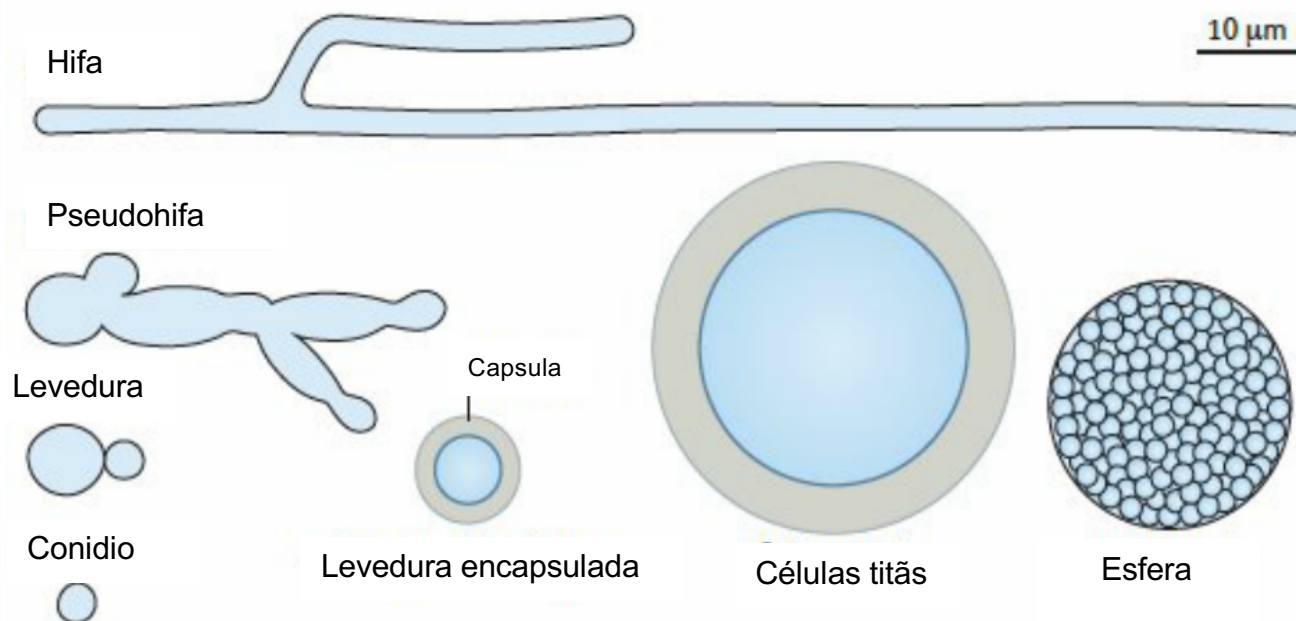
Cryptococcus neoformans, *Histoplasma capsulatum*,
Pneumocystis jiroveci, *Candida albicans*



<http://www.ppdictionary.com/mycology/neoformans.htm>

Resposta Imune contra fungos

- ✓ Infecção = micose
- ✓ Podem ser intra ou extracelulares
- ✓ Infecção pode estar associada a imunidade comprometida



Monócito



Macrófago



Neutrófilo

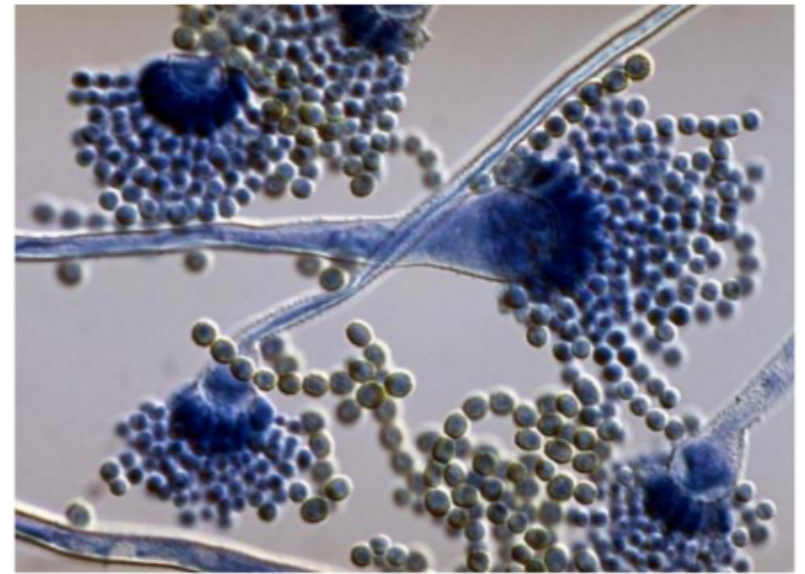


Célula Dendrítica

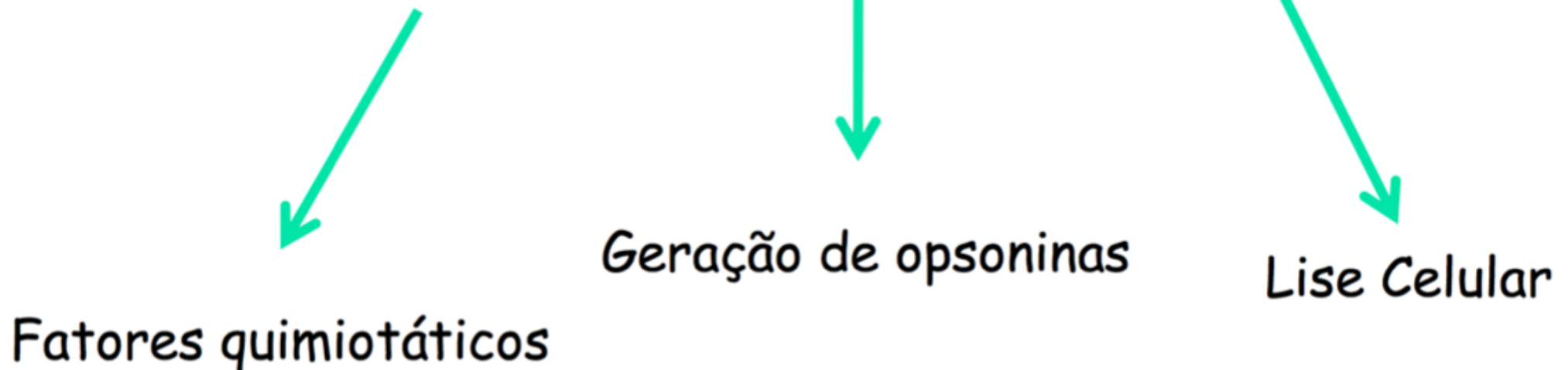
Type of infection	Example of disease	Etiologic agent	Clinical presentation
Opportunistic	Thrush	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Phycomycetes</i> (<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>)	Whitish plaques and radiographic lung densities
	vulvovaginitis		
	pneumonitis		
Superficial	Pityriasis versicolor	<i>Malassezia furfur</i>	Hypopigmented macules
Cutaneous	Tinea capitis	<i>Microsporum audouini</i>	Ringworm lesion of scalp
	Tinea corporis	<i>Trichophyton rubrum</i>	Infection of the skin
	Onychomycosis	<i>Epidermophyton</i>	Infection of nails
Subcutaneous	Sporotrichosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Budding yeast in tissue exudate
Systemic	Blastomycosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	Radiographic lung densities or meningitis
	Coccidioidomycosis		
	Histoplasmosis		
	Cryptococcosis		

Table 14-2.Clinical conditions that predispose to opportunistic fungal infection

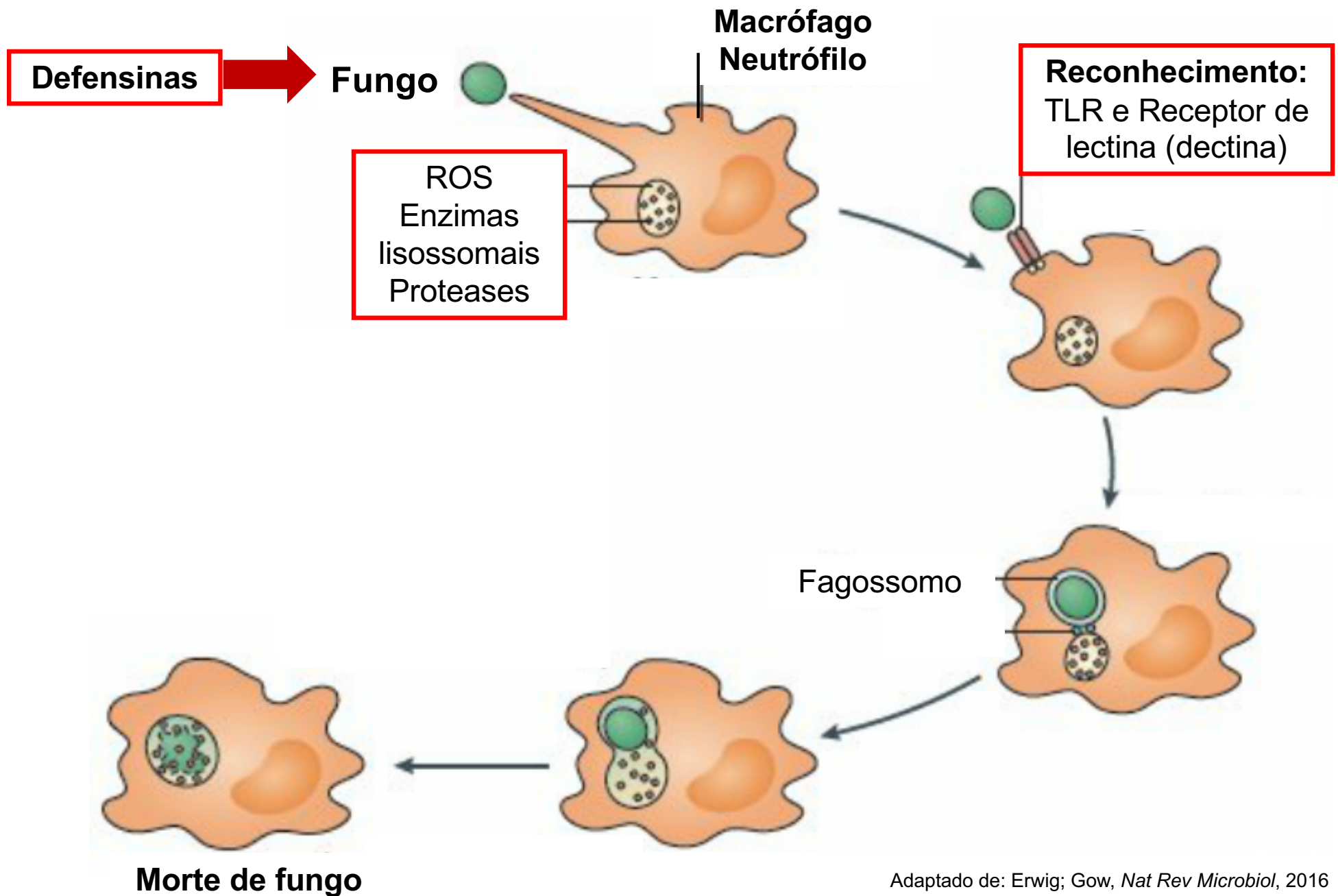
Parede celular de fungos ativam o Complemento

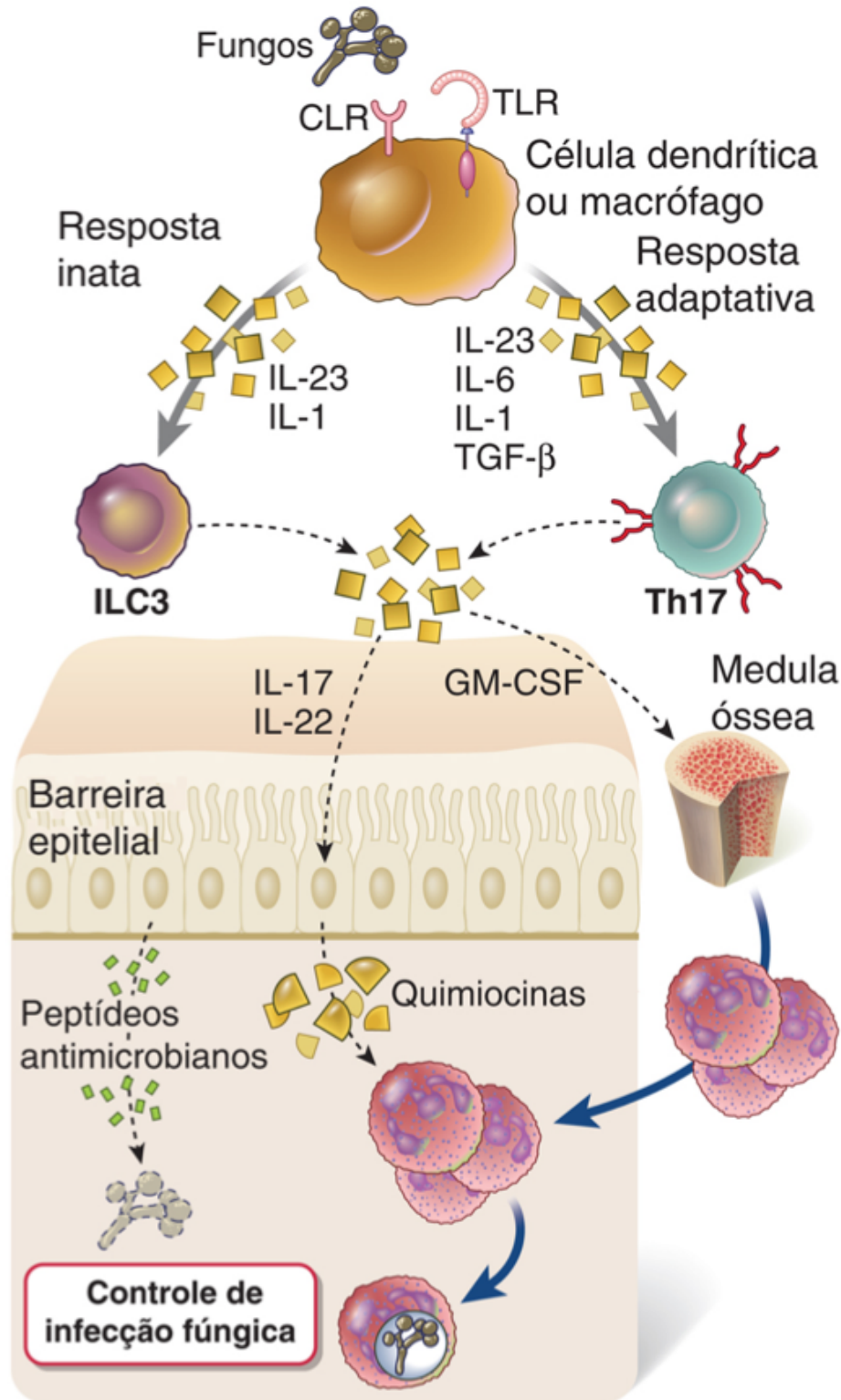


- Via Alternativa e Via das Lectinas
- Via Clássica com a produção de Acs específicos



Resposta Imune contra fungos





"A imunidade mediada por células é o principal mecanismo da imunidade adaptativa contra as infecções por fungos intracelulares.

Histoplasma capsulatum, intracelular facultativo que vive em macrófagos, é eliminado pelos mesmos mecanismos celulares que são efetivos contra bactérias intracelulares.

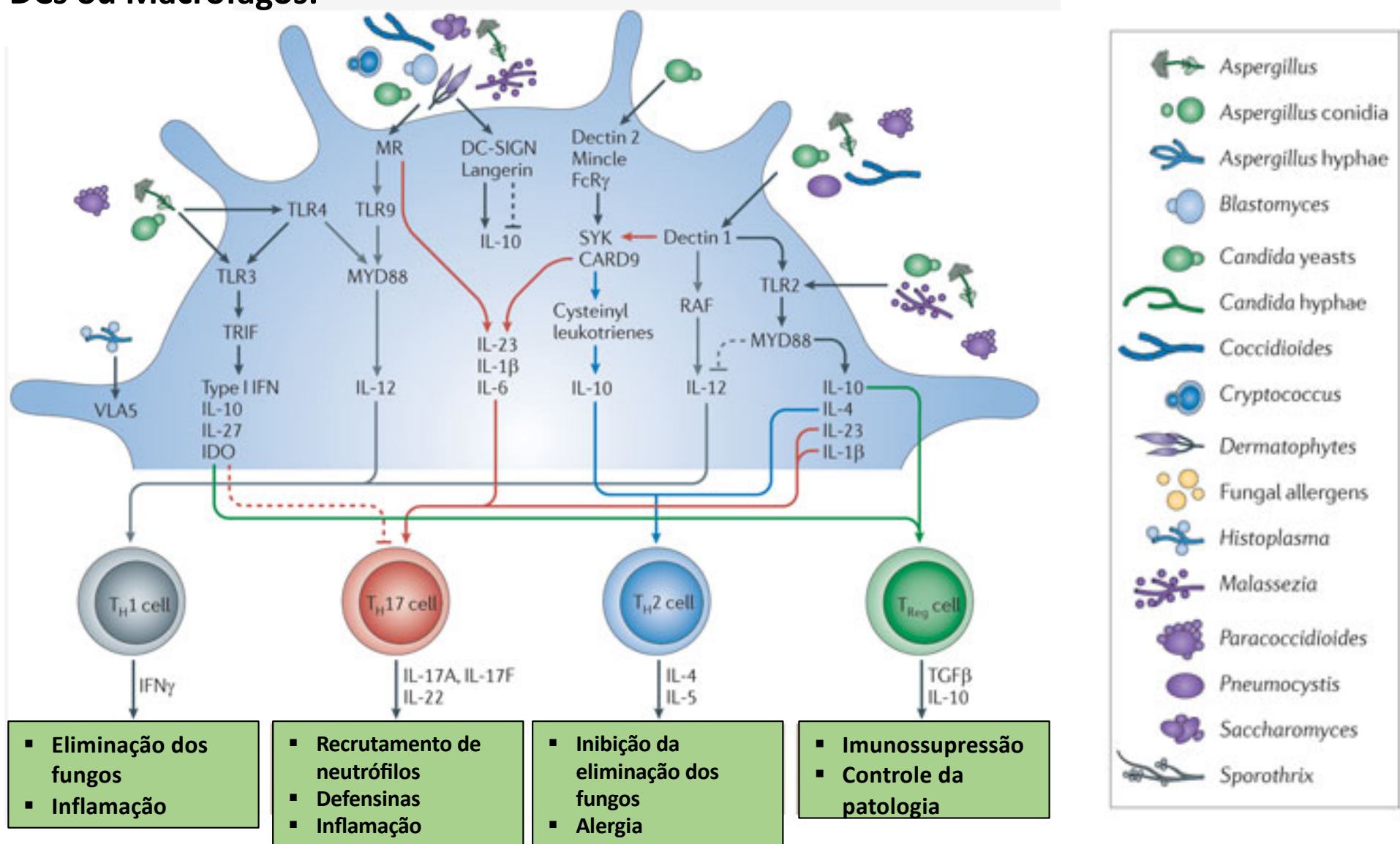
As células T CD4+ e CD8+ cooperam para eliminar as formas de levedura de *C. neoformans*, as quais tendem a colonizar os pulmões e o cérebro em hospedeiros imunodeficientes.

P. jiroveci é outro fungo intracelular causador de graves infecções em indivíduos com imunidade celular defeituosa.

Os fungos intracelulares também podem ser controlados em parte por células ILC1 que expressam T-bet, enquanto os fungos extracelulares podem ativar respostas de ILC3."

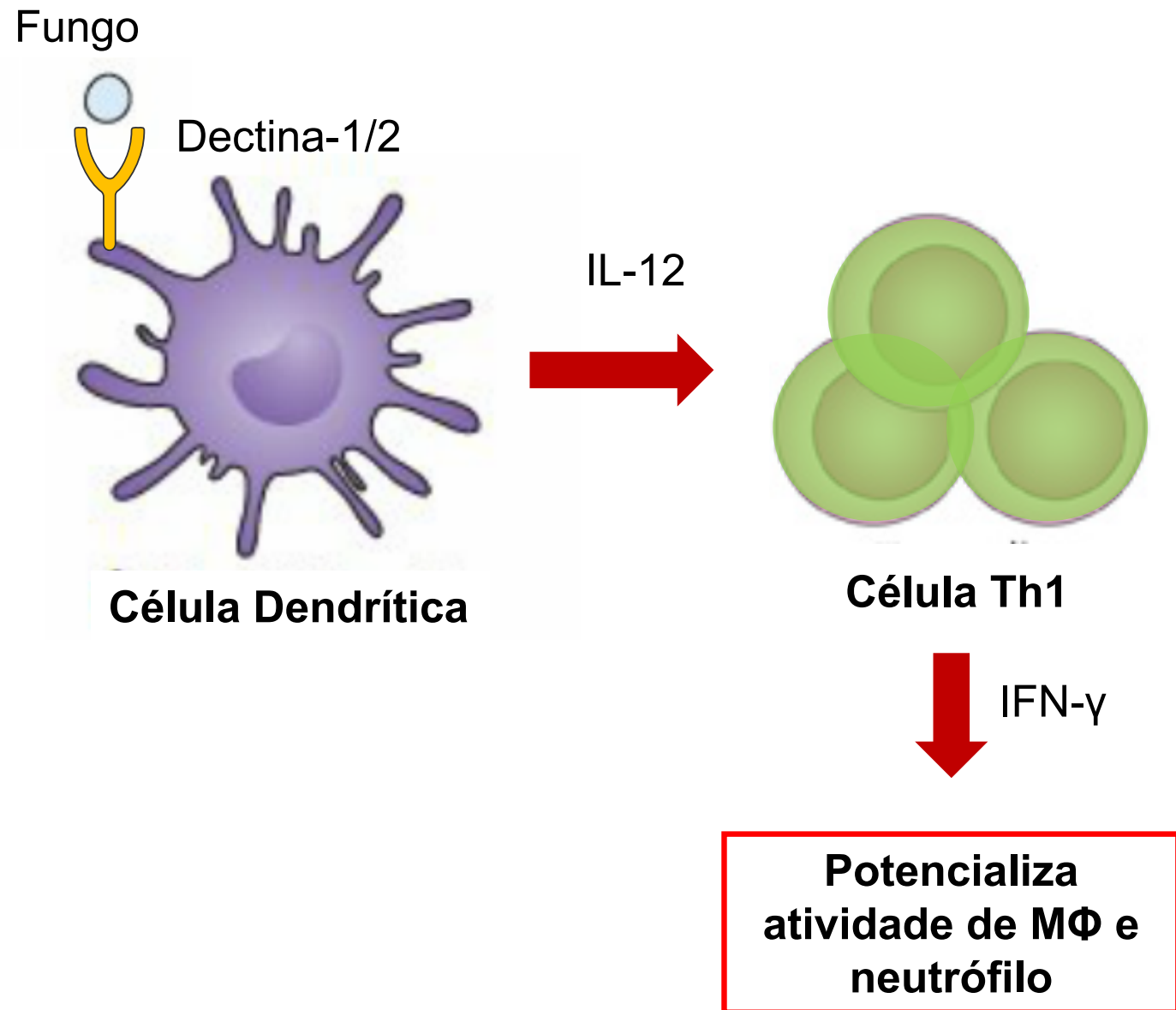
Resposta Imune contra fungos

DCs ou Macrófagos:



Resposta Imune contra fungos

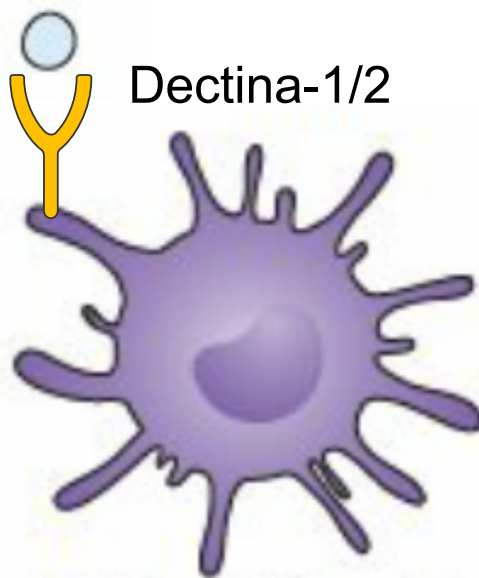
- ✓ Predominância de resposta CELULAR
- ✓ Th1 e Th17
- ✓ Cooperação T CD4 e T CD8



Resposta Imune contra fungos

- ✓ Predominância de resposta CELULAR
- ✓ Th1 e Th17
- ✓ Cooperação T CD4 e T CD8

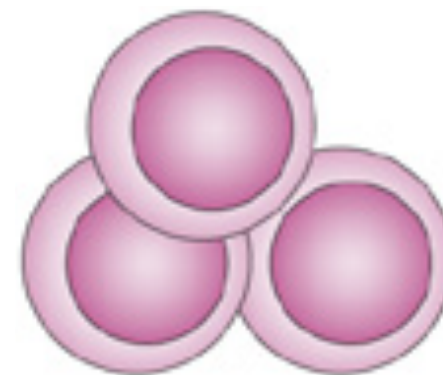
Fungo



Dectina-1/2

Célula Dendrítica

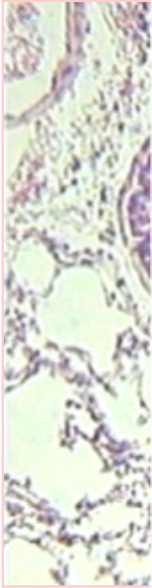
IL-6
IL-13



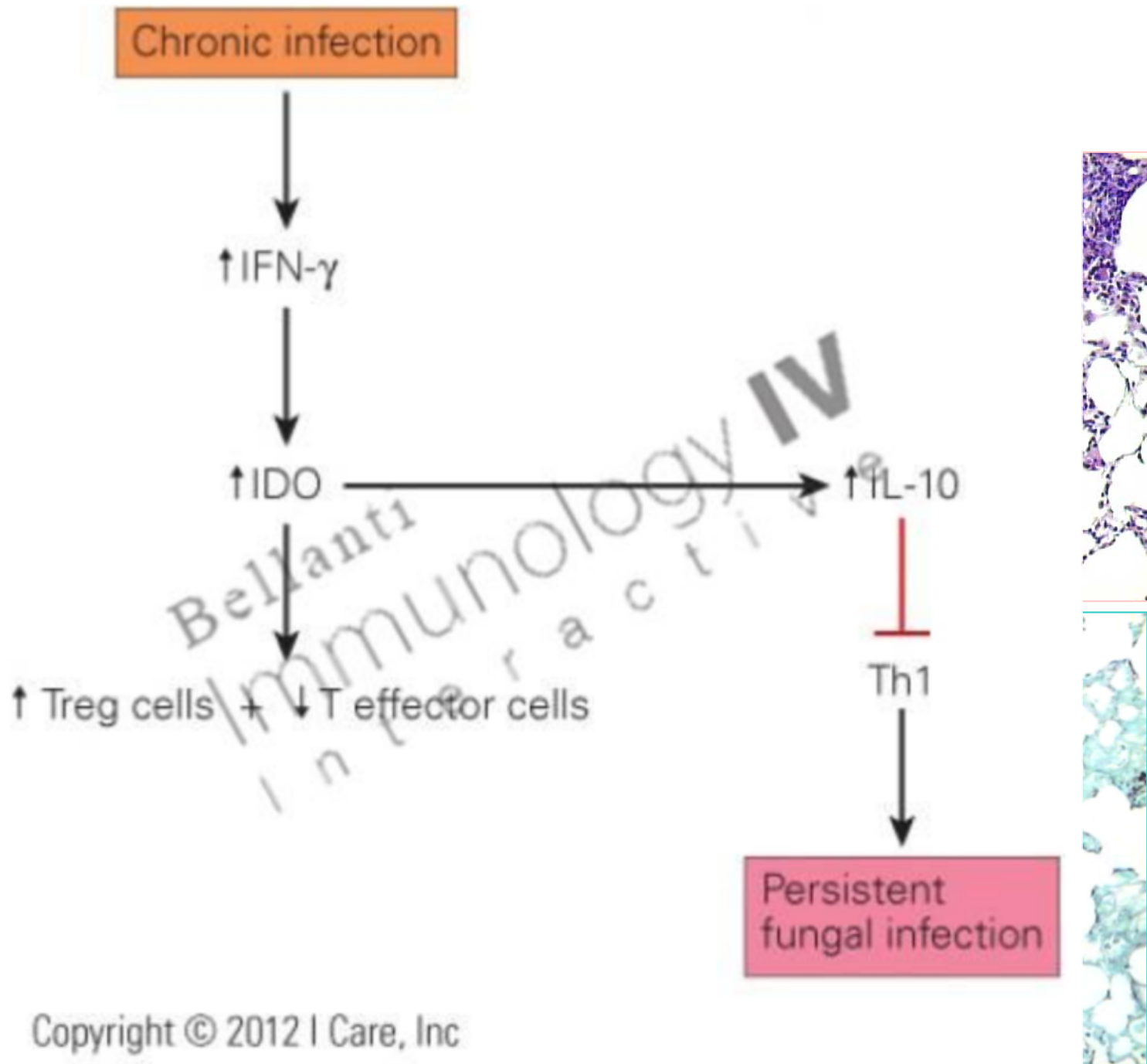
Célula Th17



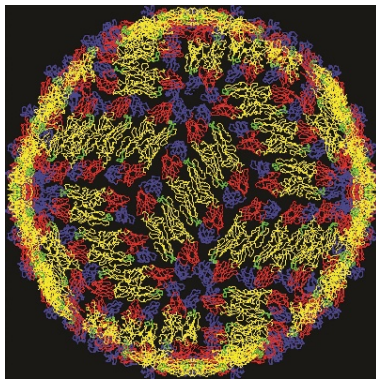
**Inflamação
Recrutamento de
neutrófilos**



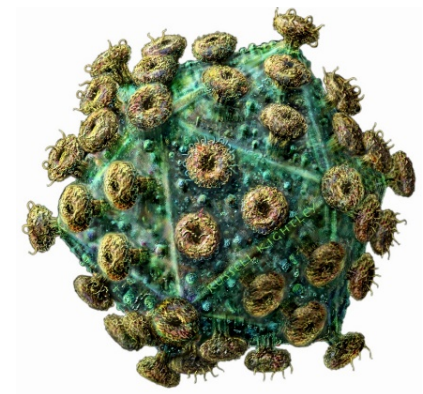
Exemp
-Infect
Histop



Copyright © 2012 I Care, Inc



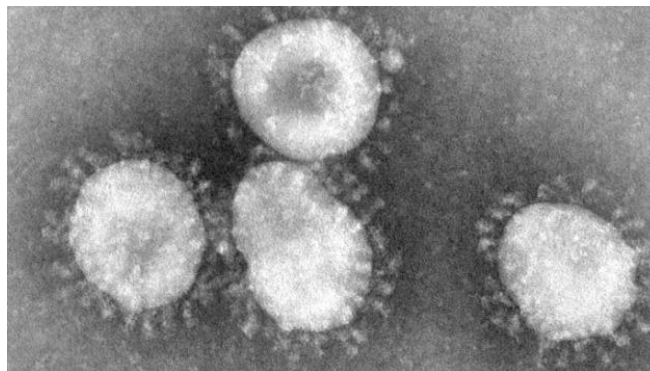
<http://www.millenniumpost.in/NewsContent.aspx?NID=236873>



<http://blogviniciusdesantana.com/2014/10/os-9-virus-mais-mortais-da-terra/>

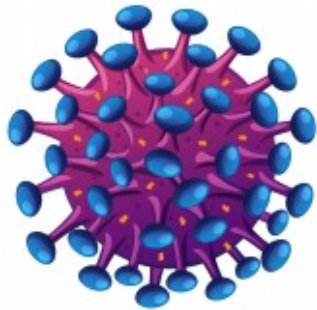
Vírus

***Imunodeficiência Humana Adquirida, Influenza,
Herpes, Dengue, Zika***

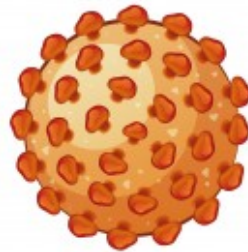


<https://www.aktualne.cz/wiki/veda-a-technika/koronavirus/r~i:wiki:3784/?redirected=1478118564>

Vírus



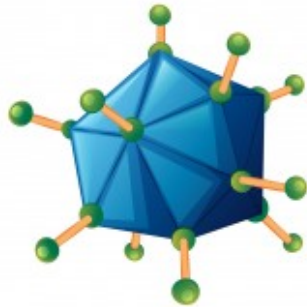
HIV



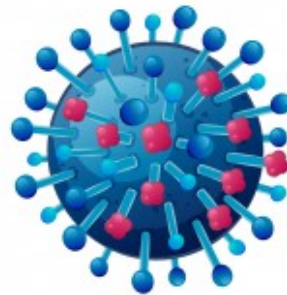
Hepatitis B



Ebola Virus



Adenovirus



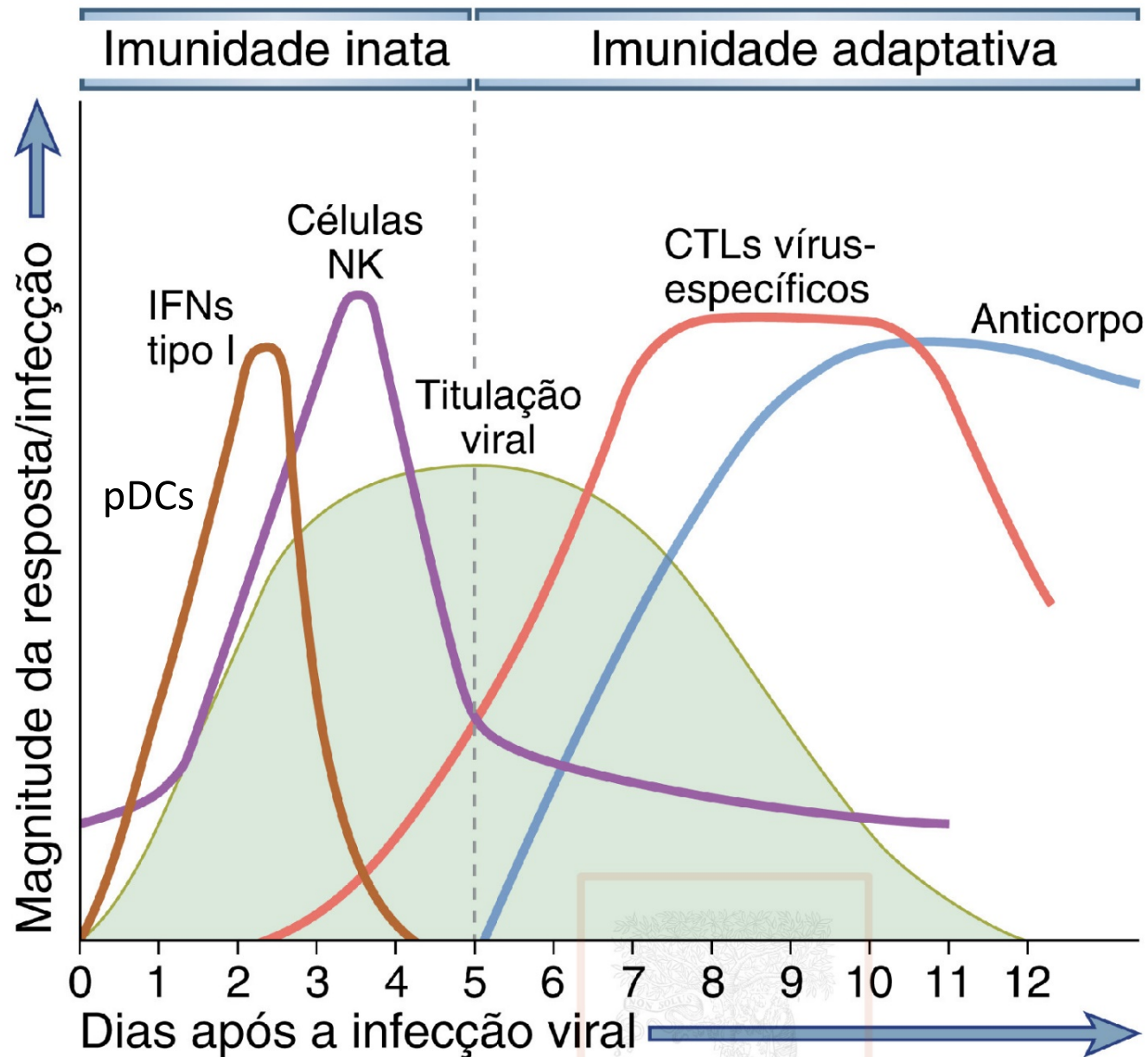
Influenza

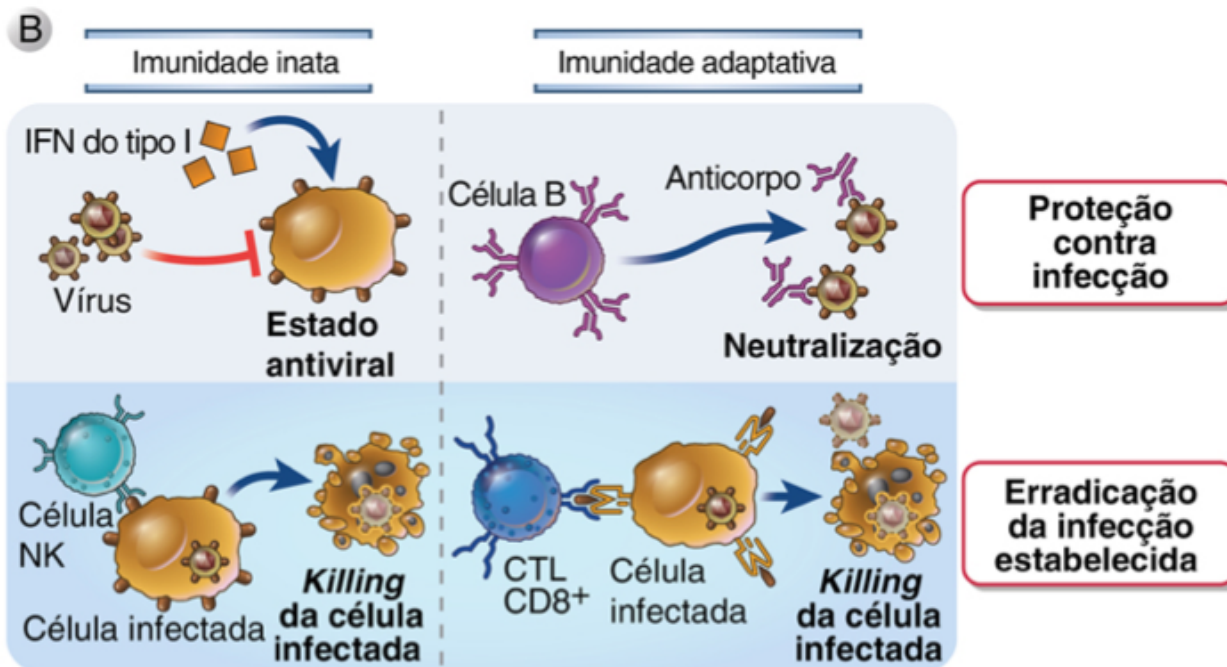
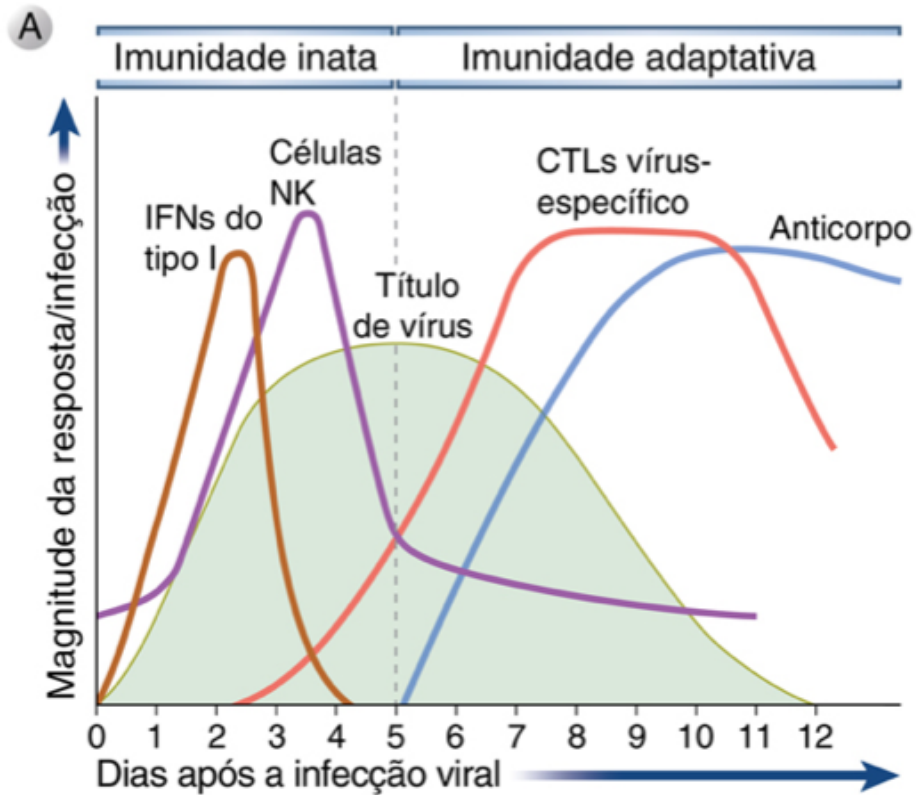


Bacteriophage

NÃO SÃO CAPAZES DE SE REPLICAR SEM A MAQUINARIA DA CÉLULA HOSPEDEIRA

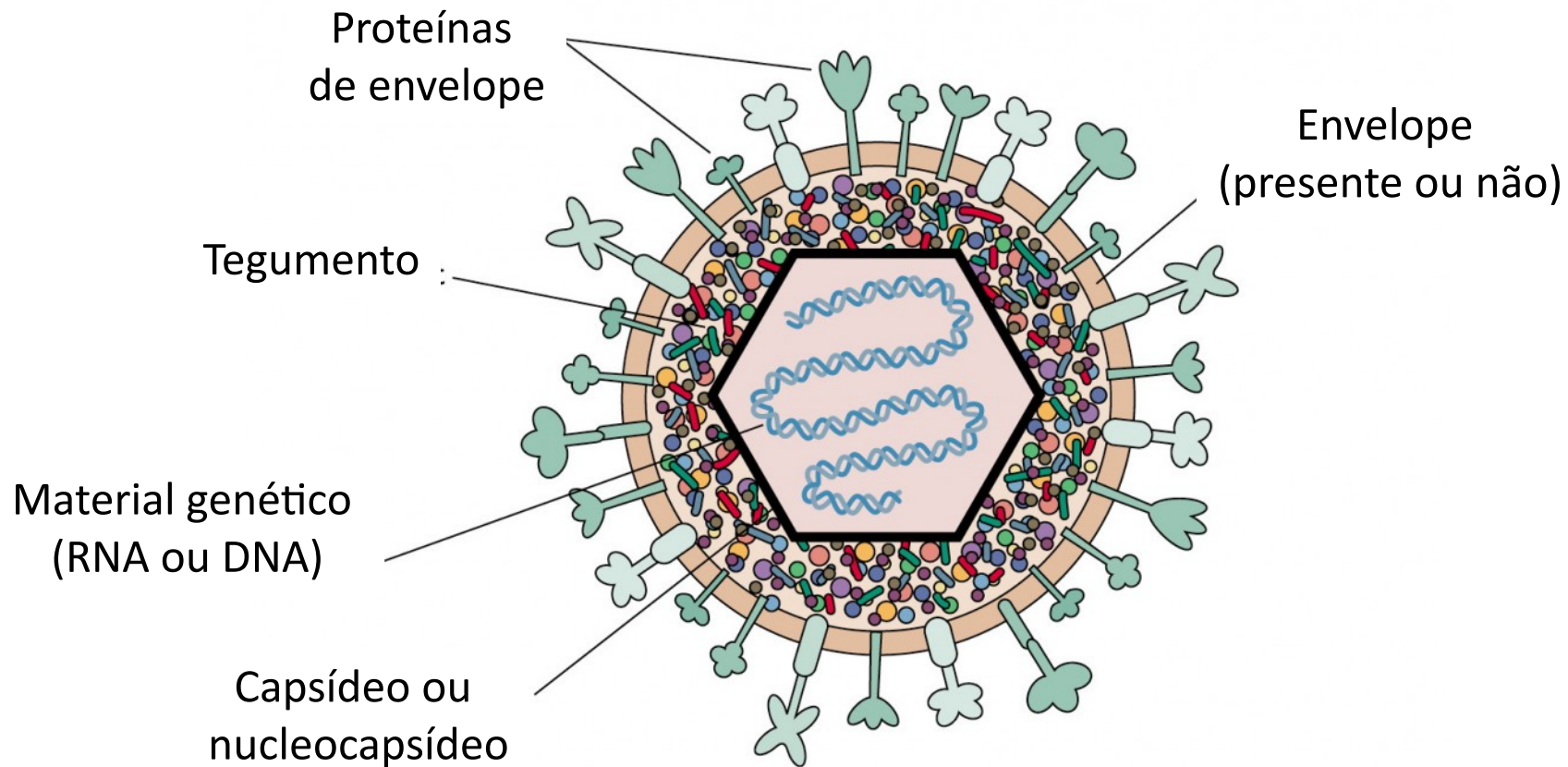
Resposta Imune contra vírus





Resposta Imune contra vírus

- ✓ Reconhecimento – Material genético e proteínas virais



Resposta Imune contra vírus

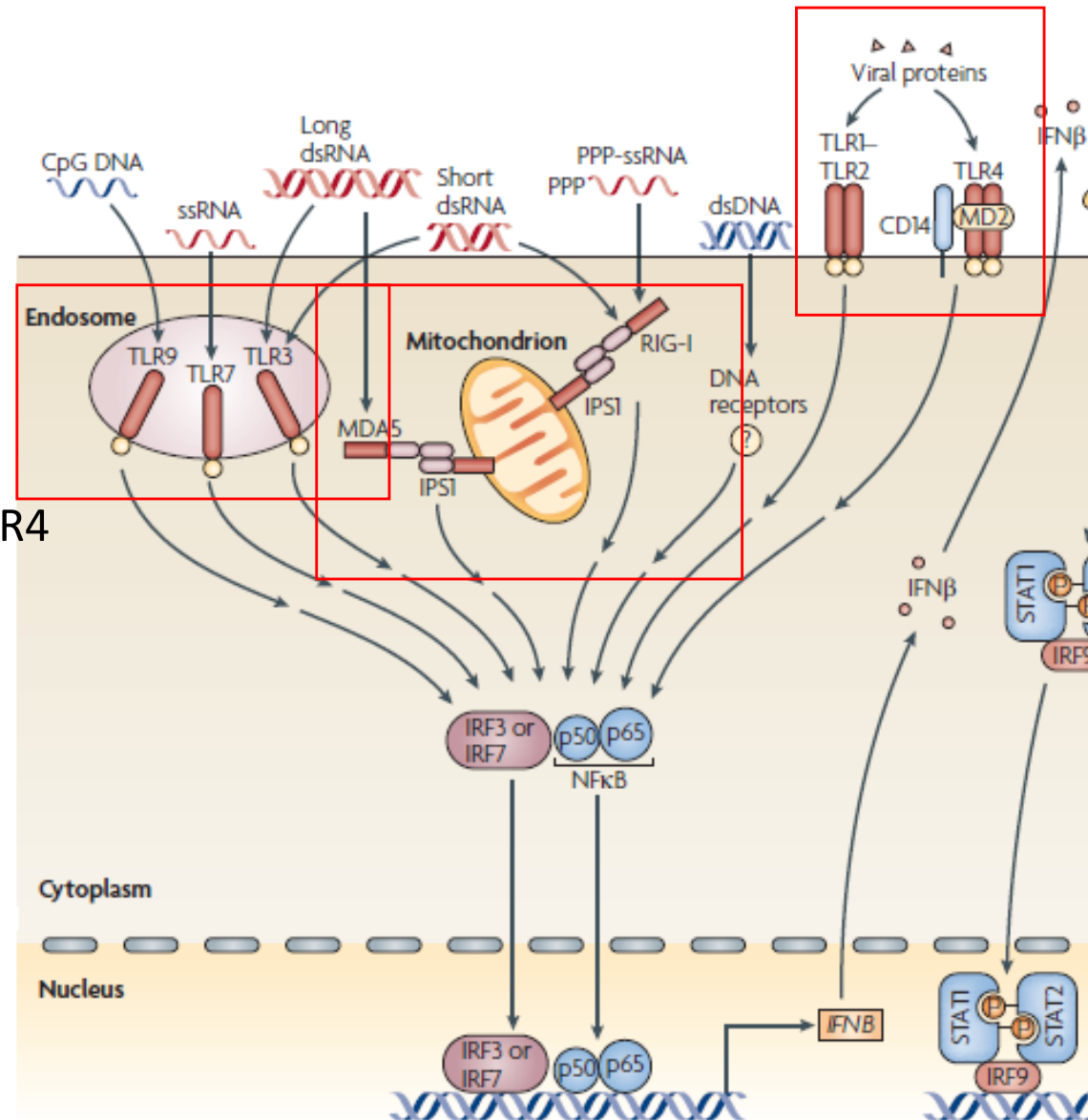
- ✓ DNA metilado com resíduos de CpG – TLR9
- ✓ RNA simples fita – TLR7/8
- ✓ RNA dupla fita – TLR3
- ✓ RNA – RIG e MDA-5
- ✓ Proteínas virais – TLR1/TLR2 e TLR4



Produção de Interferons do tipo I



Estado antiviral



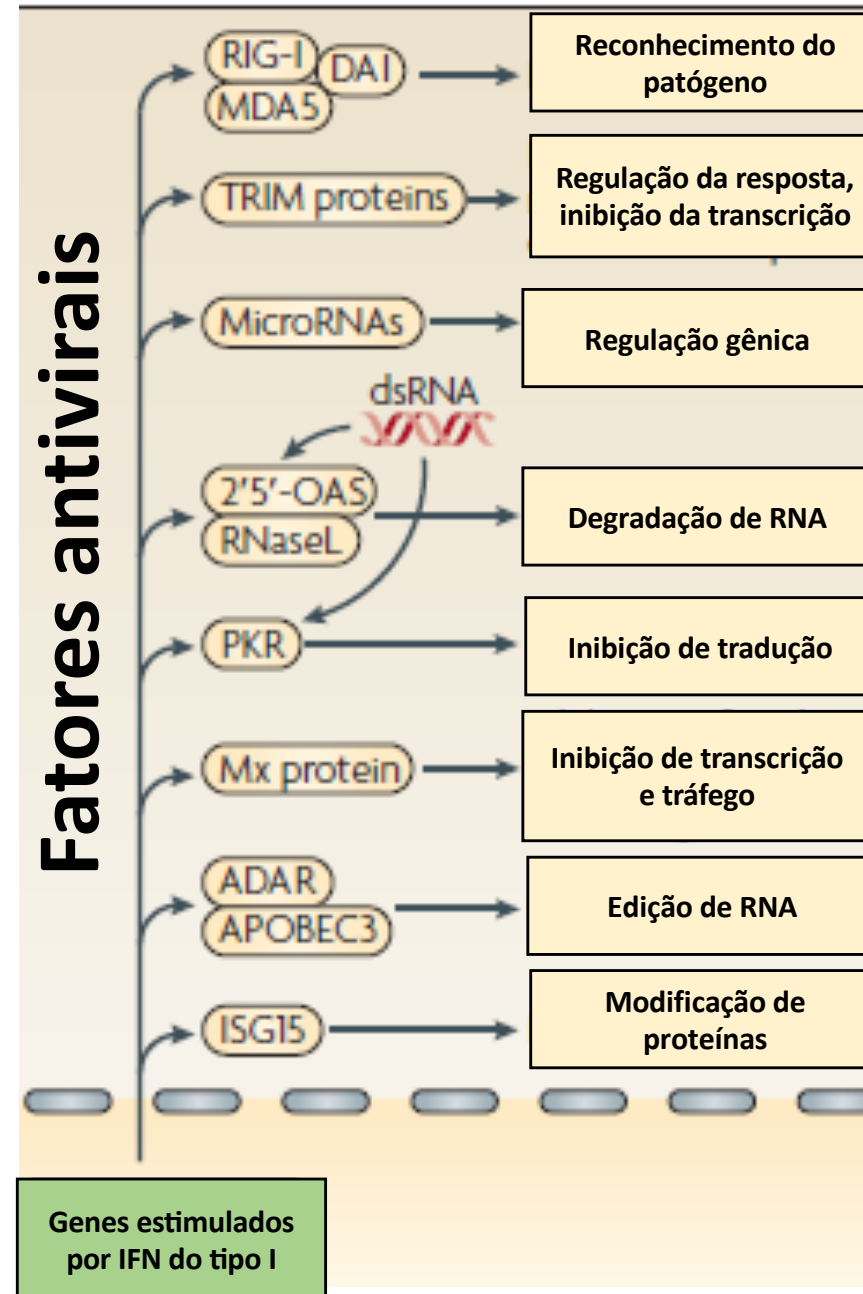
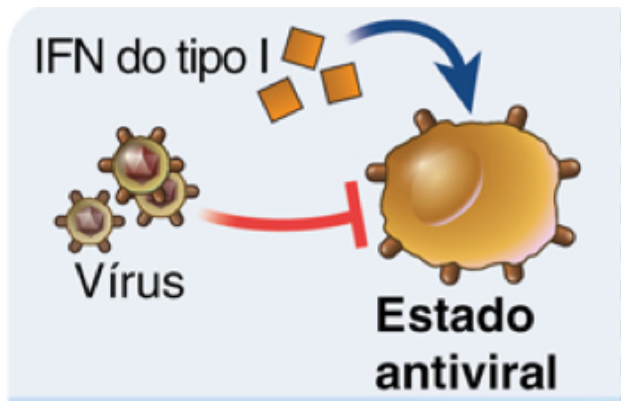
Resposta Imune contra vírus

- ✓ Estado antiviral
- ✓ IFN-I induz expressão de genes estimulados por IFN do tipo I

- ✓ Fatores antivirais

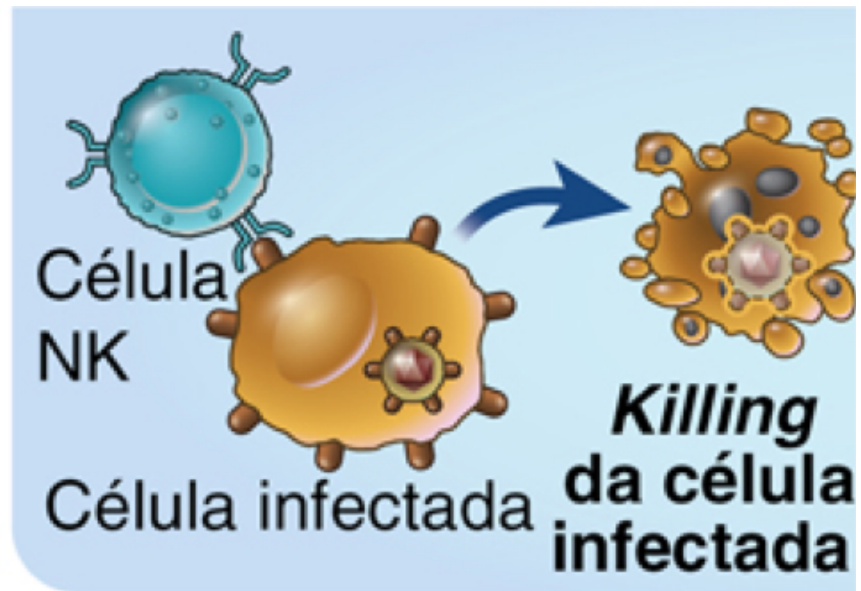


- ✓ Bloqueia transcrição viral
- ✓ Degradação de RNA/DNA viral



Resposta Imune contra vírus

Resposta mediada por células Natural Killer



- ✓ Reconhecimento de células com baixa expressão de MHC-I
- ✓ Liberação de perforinas e granzimas

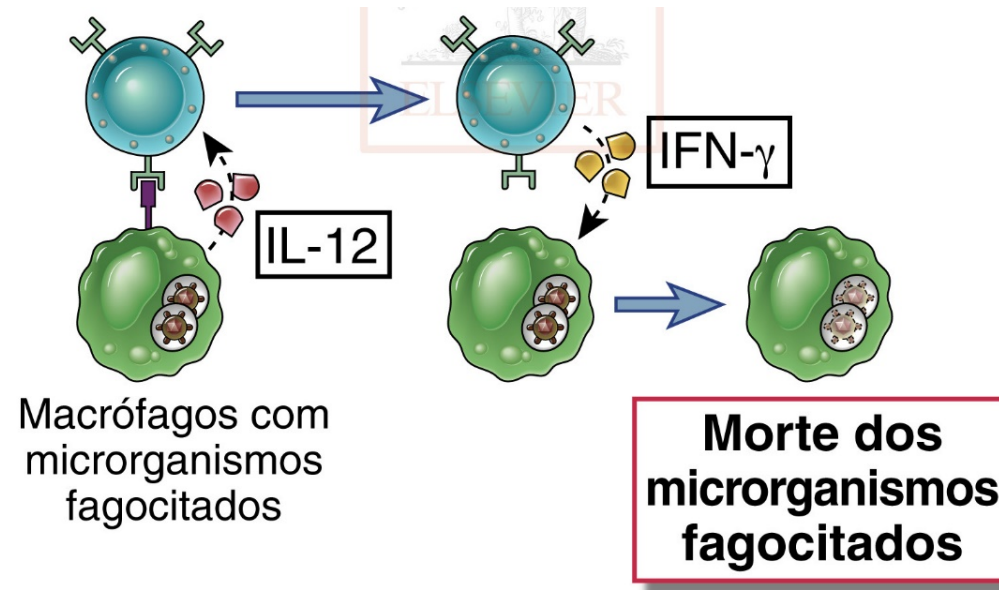
Células Natural Killer (NK)



Apoptose da célula-alvo

Resposta Imune contra vírus

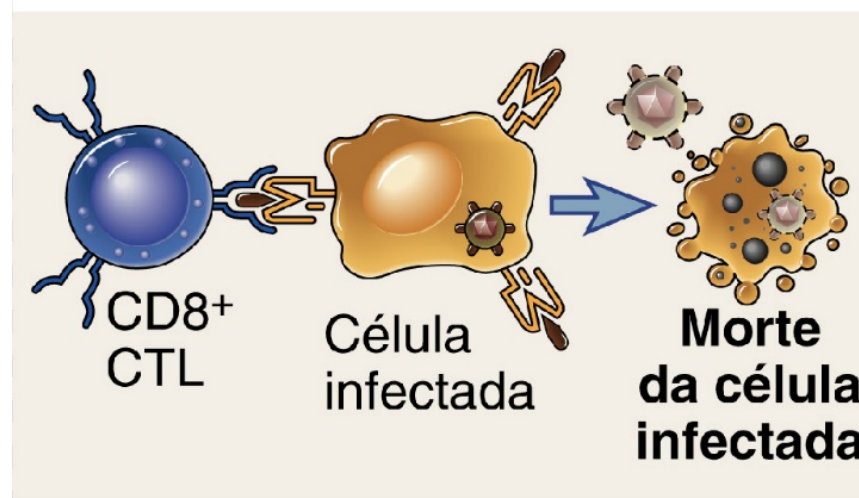
Resposta mediada por células Natural Killer



✓ Liberação de IFN- γ para ativação de M Φ

Resposta Imune contra vírus

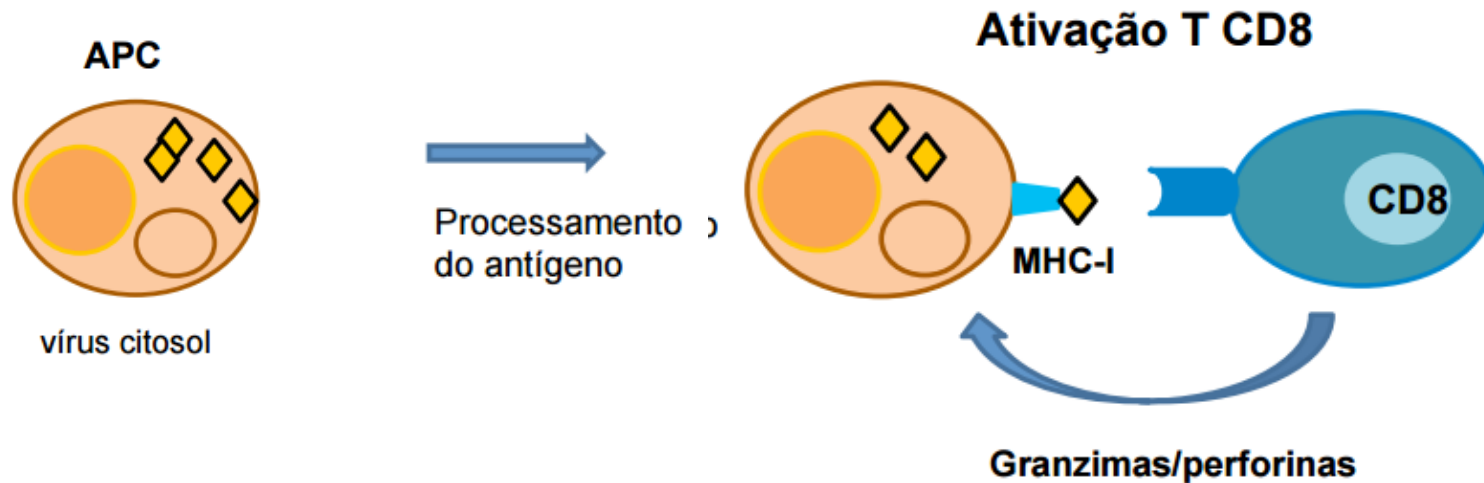
Fase Intracelular (Replicação)



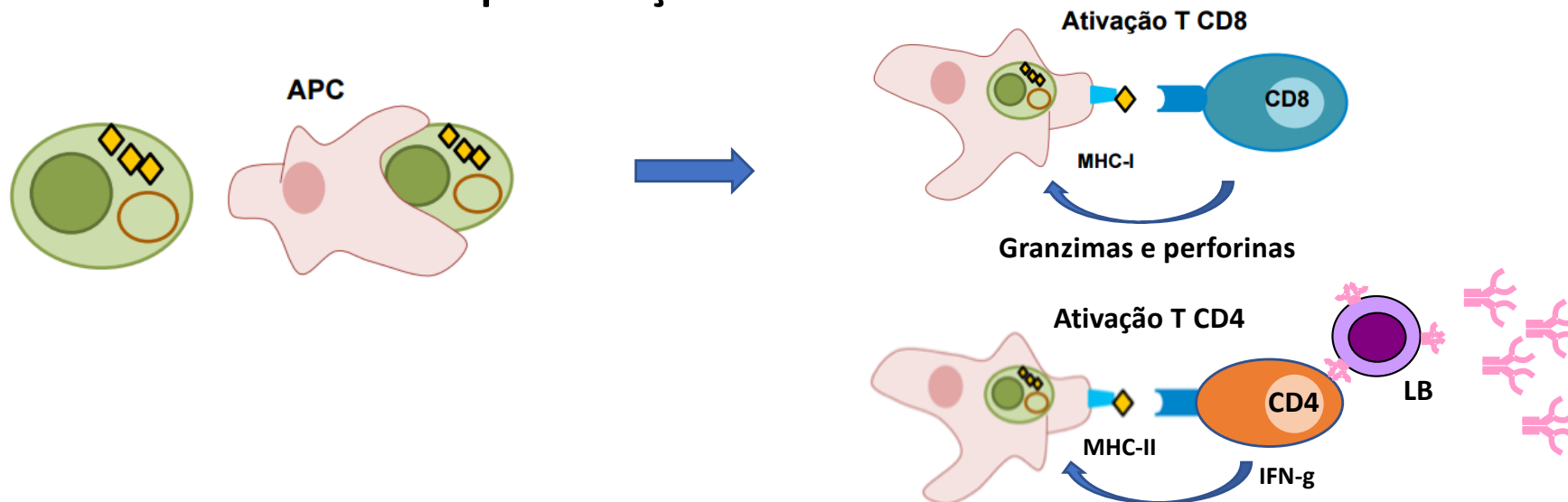
- ✓ Morte celular
- ✓ Ativação de nucleases – destruição do material genético
- ✓ Secreção de IFN- γ – ativação de M Φ

Resposta Imune contra vírus

Fase Intracelular



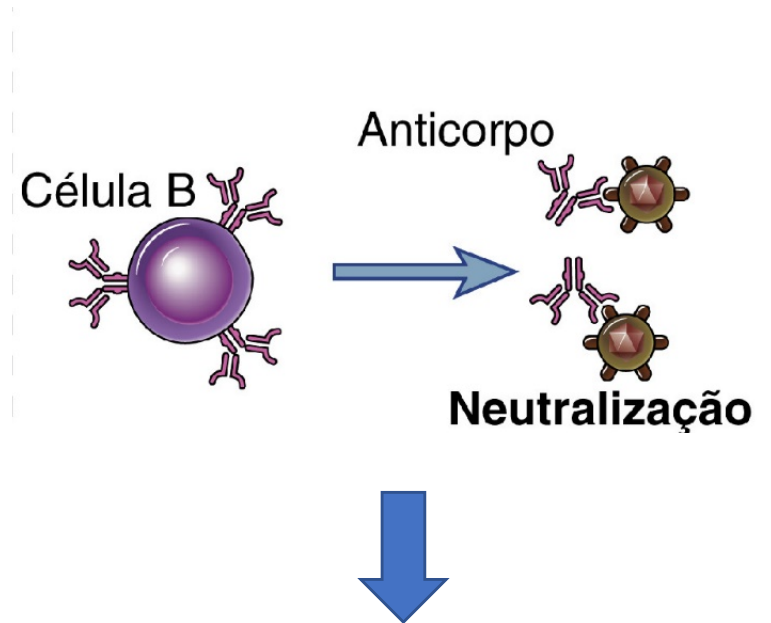
Célula tecidual infectada : apresentação cruzada



Resposta Imune contra vírus

Fase Extracelular

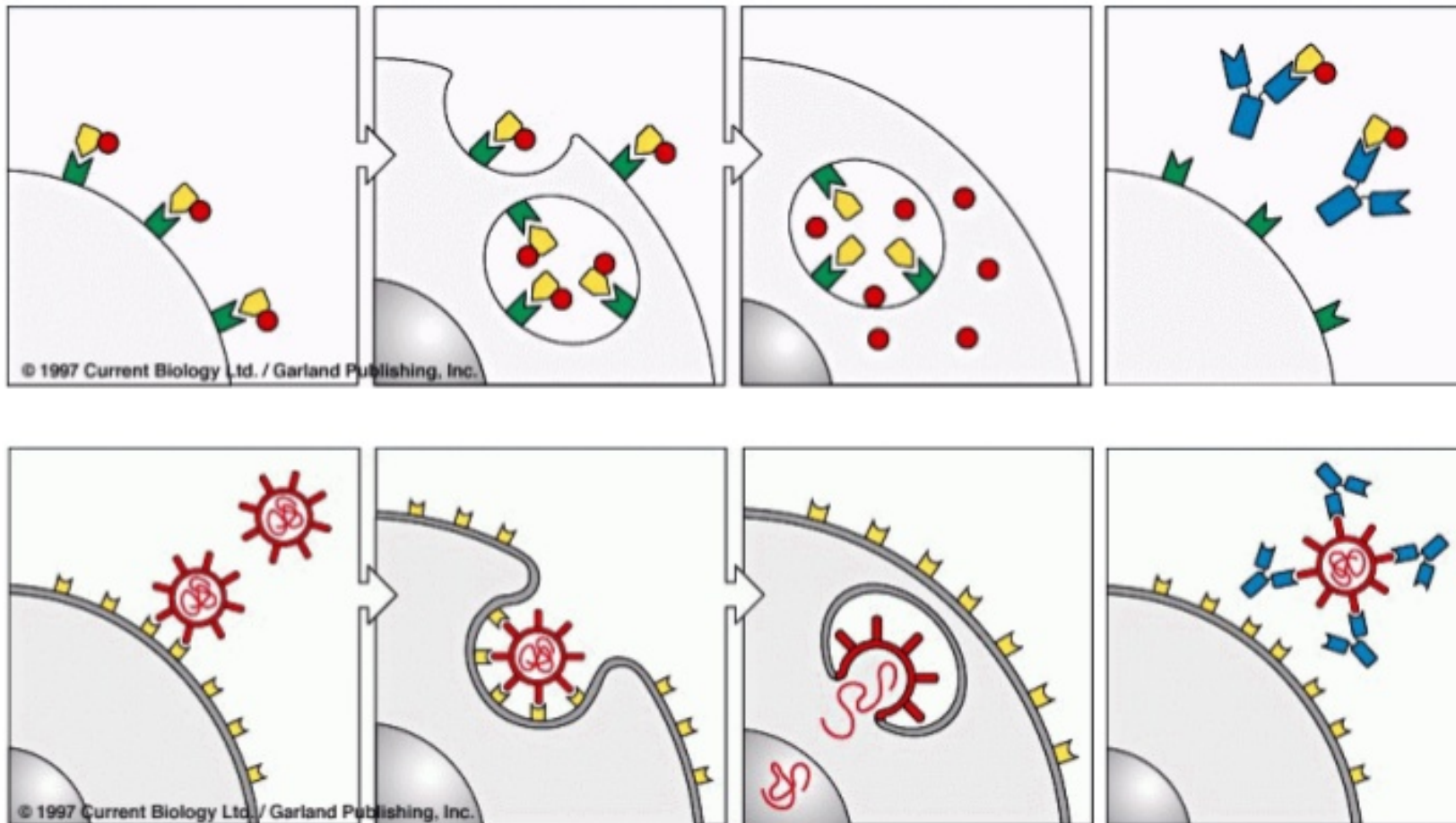
(Antes da infecção ou após lise)



- ✓ Impede entrada e adesão do vírus
- ✓ Opsonização – fagocitose
- ✓ Ativação de complemento – opsonização e lise de envelope

Resposta Imune contra vírus

Neutralização por anticorpos é um mecanismo importante para a proteção contra vírus e toxinas.



Mecanismos de Evasão

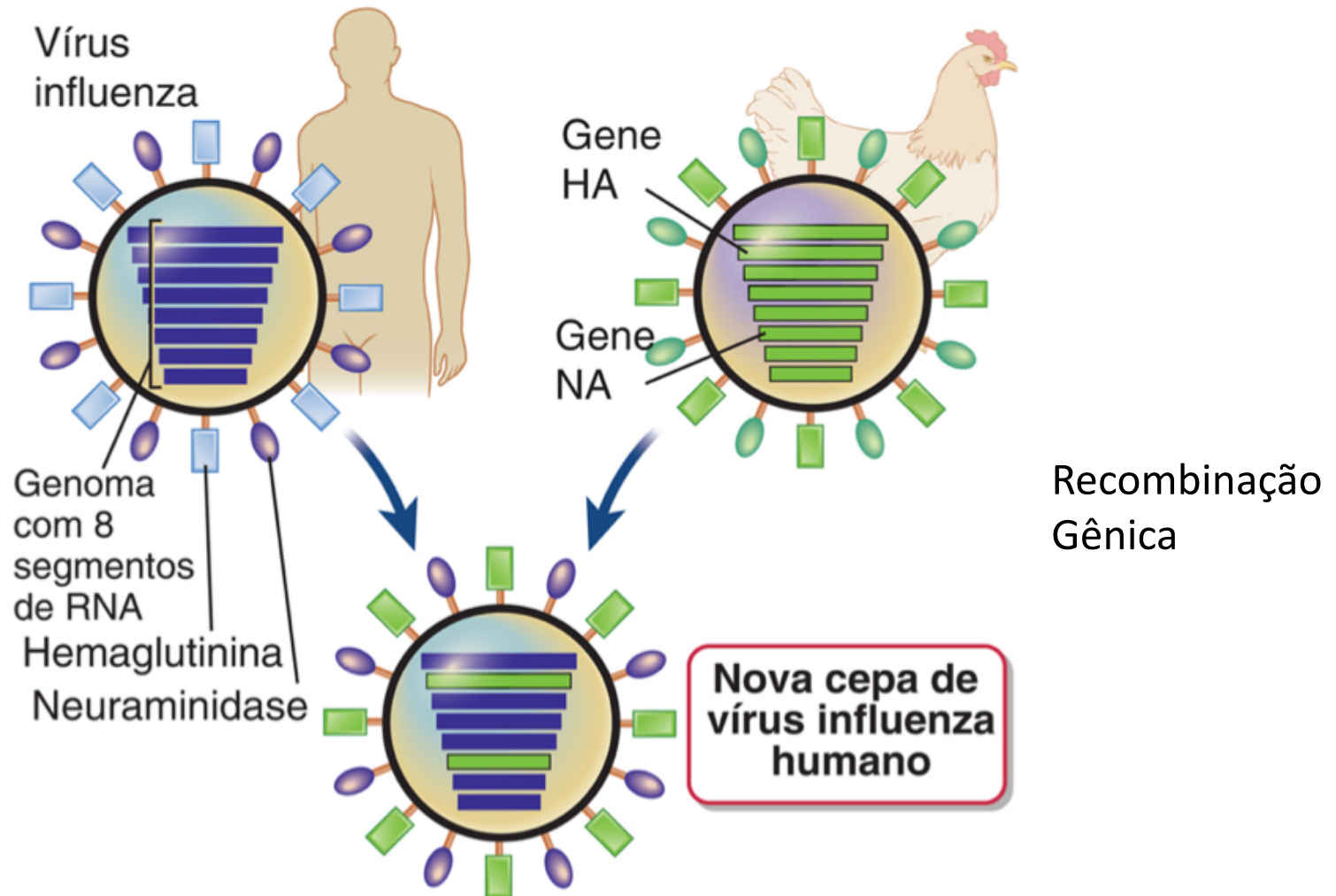
Mecanismos de Imunoevasão por Vírus

Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Variação antigênica	Influenza, rinovírus, HIV
Inibição do processamento antigênico Bloqueio do transportador TAP Remoção de moléculas de classe I do RE	HSV CMV
Produção de moléculas de MHC “isca” para inibir células NK	Citomegalovírus (murino)
Produção de homólogos de receptor de citocina	Vacínia, poxvírus (IL-1, IFN- γ), citomegalovírus (quimiocina)
Produção de citocina imunossupressora	Epstein-Barr (IL-10)
Infecção e morte ou comprometimento funcional de células imunes	HIV
Inibição da ativação do complemento Recrutamento de fator H Incorporação de CD59 ao envelope viral	HIV HIV, vacínia, CMV humano
Inibição da imunidade inata Inibição de acesso ao sensor de RNA RIG-I Inibição de PKR (sinalização pelo receptor de IFN)	Vacínia, HIV HIV, HCV, HSV, pólio

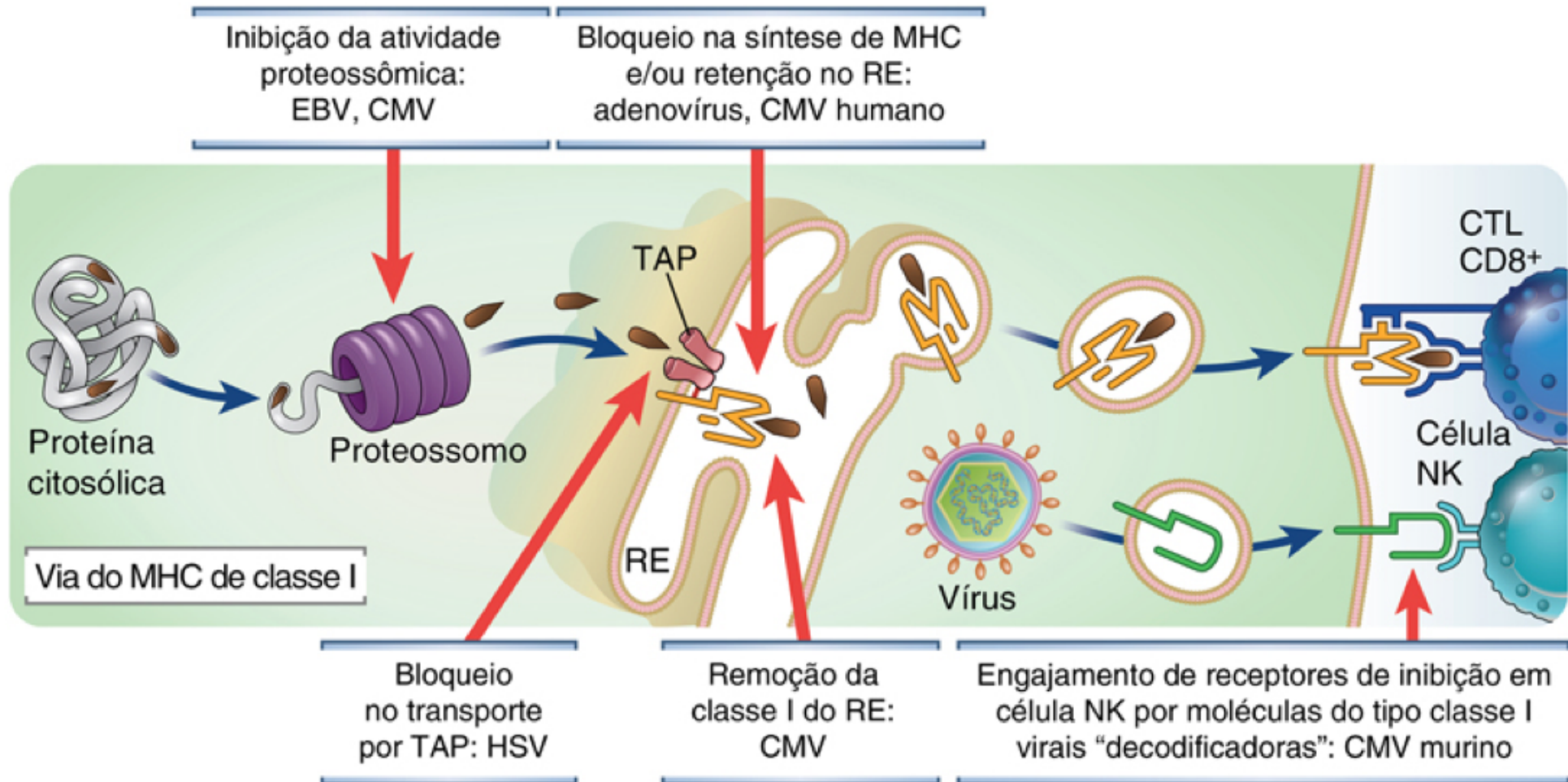
Mecanismos de Evasão

Vírus influenza humano

Vírus influenza aviário

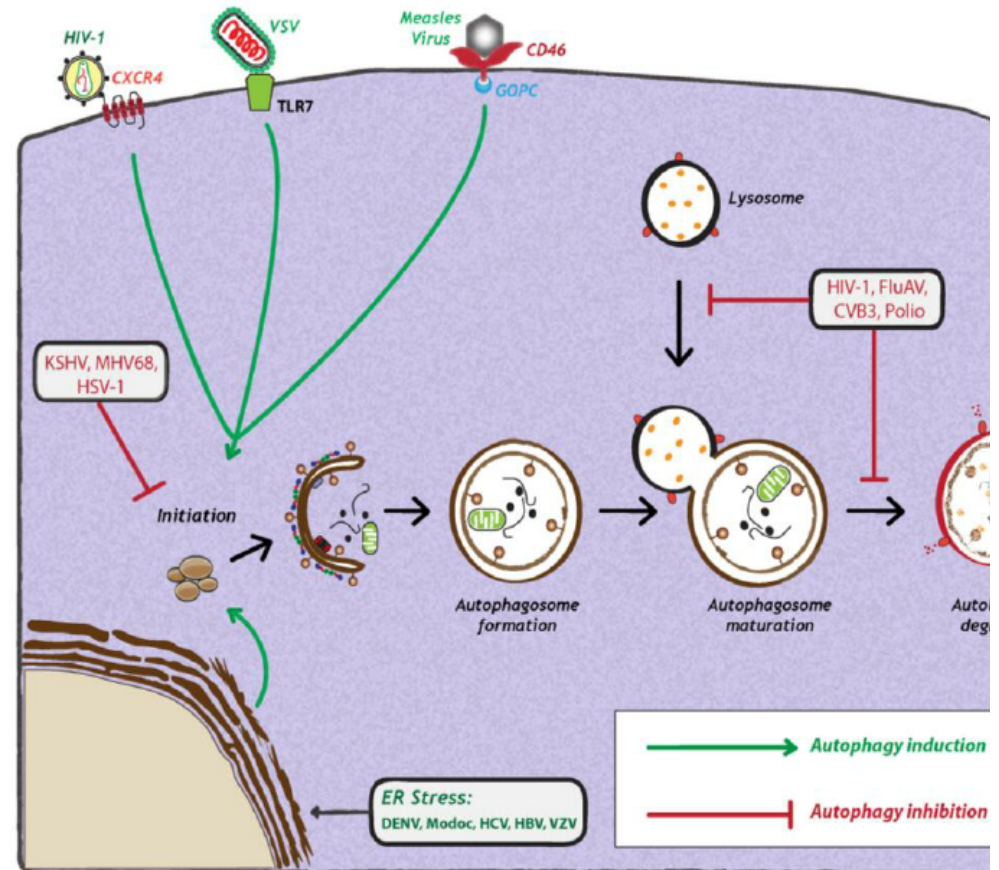
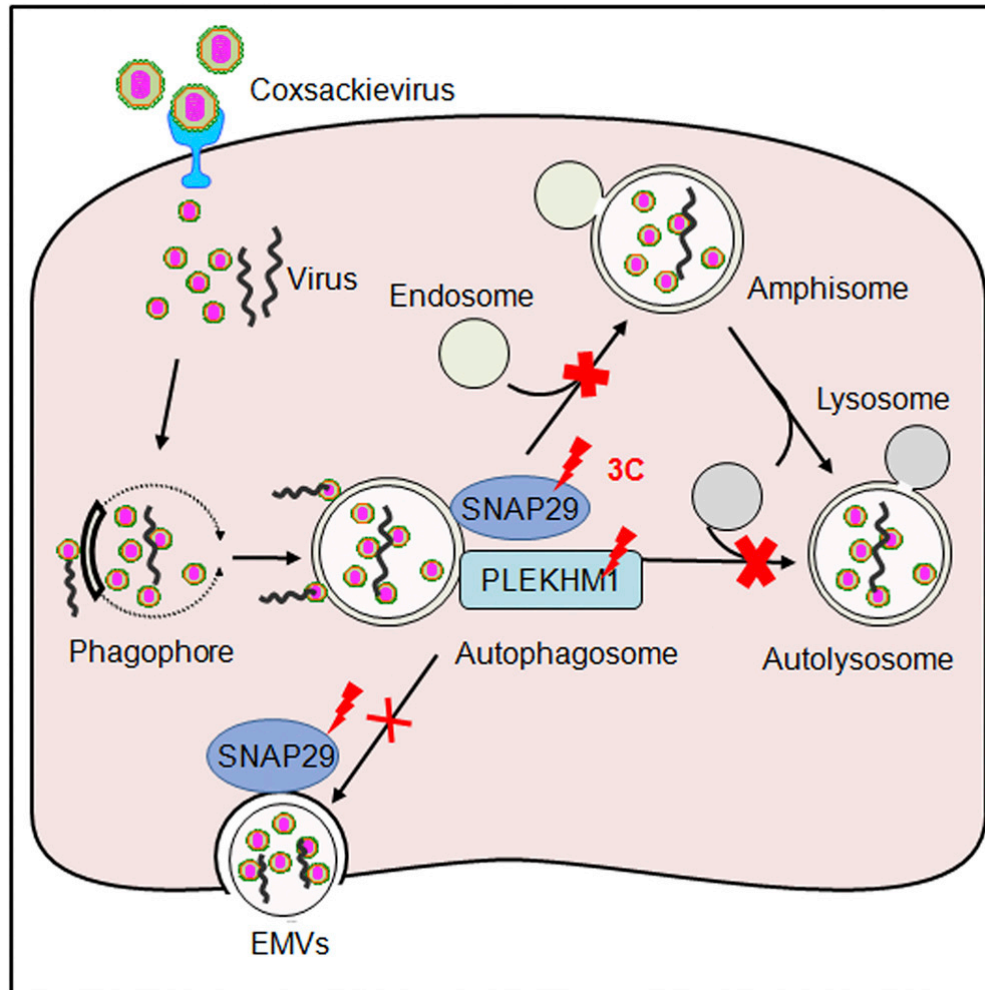


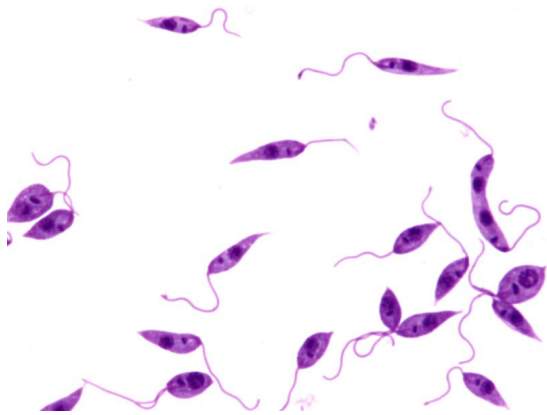
Mecanismos de Evasão



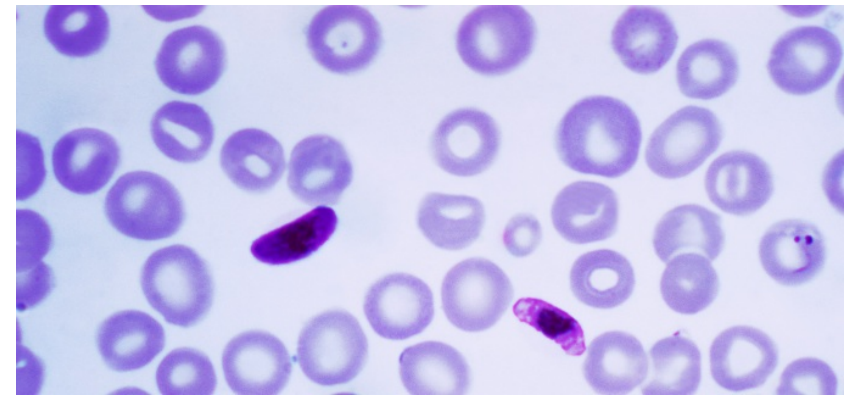
Mecanismos de Evasão

Inibição da autofagia





<http://meutempodepipa.blogspot.com.br/>



<http://www.isglobal.org/malaria>

Parasitas

Trypanosoma cruzi, Plasmodium sp., Leishmania sp., Schistosoma mansoni

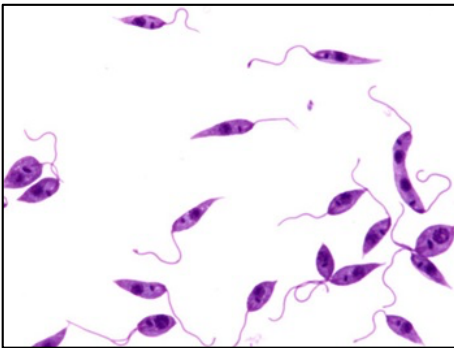


<http://bioneogenios.blogspot.com.br/2014/07/trypanosoma-cruzi-e-doenca-de-chagas.html>

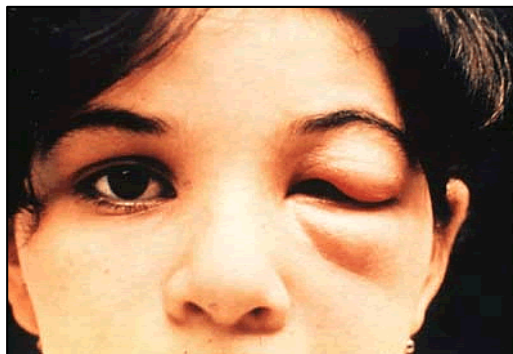
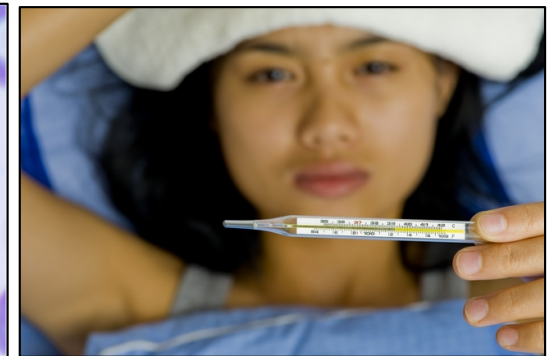
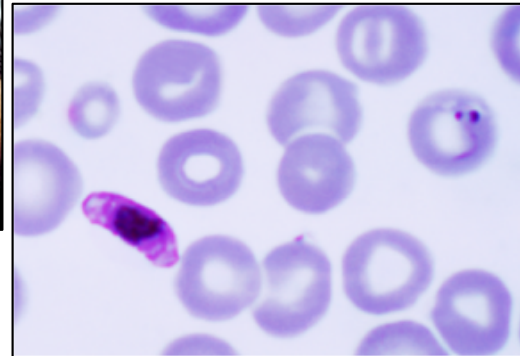
Protozoários de importância médica

INTRACELULARES

Leishmania major Leishmaniose cutânea



Plasmodium falciparum Malária



Trypanosoma cruzi Doença de Chagas



Toxoplasma gondii Toxoplasmose

Protozoários de importância médica

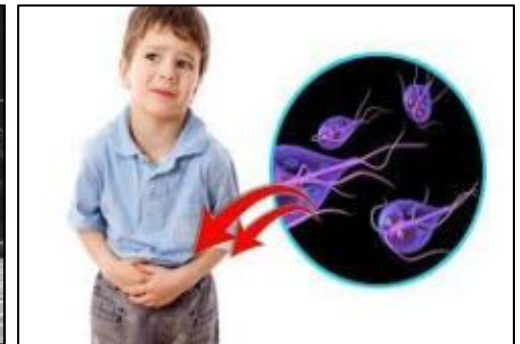
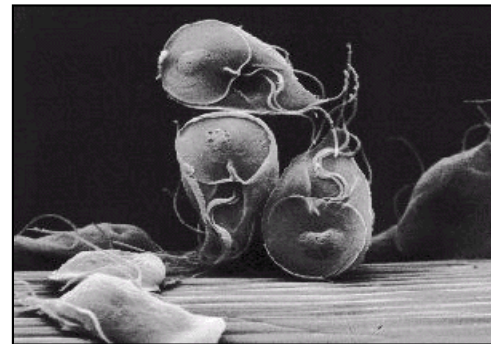
EXTRACELULARES

Entameba histolytica Amebíase

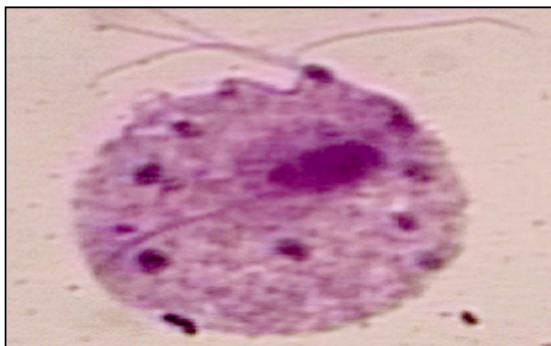


Giardia lamblia

Giardíase

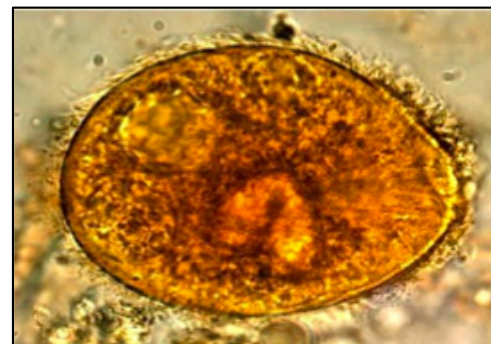


Trichomonas vaginalis Tricomoníase



Balantidium coli

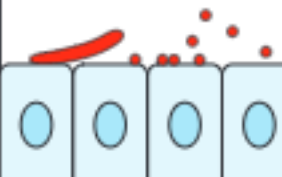
Balantidíase



Resposta Imune contra parasitas

- Além de terem tamanhos diferentes, se considerarmos só os protozoários, por exemplo, eles podem ter diferentes localizações – intra e extra, e é preciso diferentes respostas para reconhecer –
- Fase sanguínea – complemento e anticorpo
- Fase no fígado ou no coração – CTLs
- Intracelular (macrófagos)- resposta celular

Resposta Imune contra parasitas

Local da Infecção	Extracelular		Intracelular	
	Espaço Intestinal, sangue, linfa	Superfície epitelial	Citoplasmática	Vesicular
				
Organismo	Vírus Bactérias Fungos Protozoários Vermes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Vermes	Vírus <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoários	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Listeria</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Histoplasma</i>
Imunidade protetora	Complemento Fagócitos Anticorpos	Peptídeos antimicrobianos Anticorpos, especialmente IgA	Células NK Células T citotóxicas	Células T e NK dependentes da ativação pelo macrófago

Resposta Imune contra parasitas

Complexidade :

- Ciclos de vida complexos
- Diferenças para cada parasita

Resposta Inata:

- Barreiras
- Neutrófilos e Macrófagos
- Complemento

Resposta Adquirida :

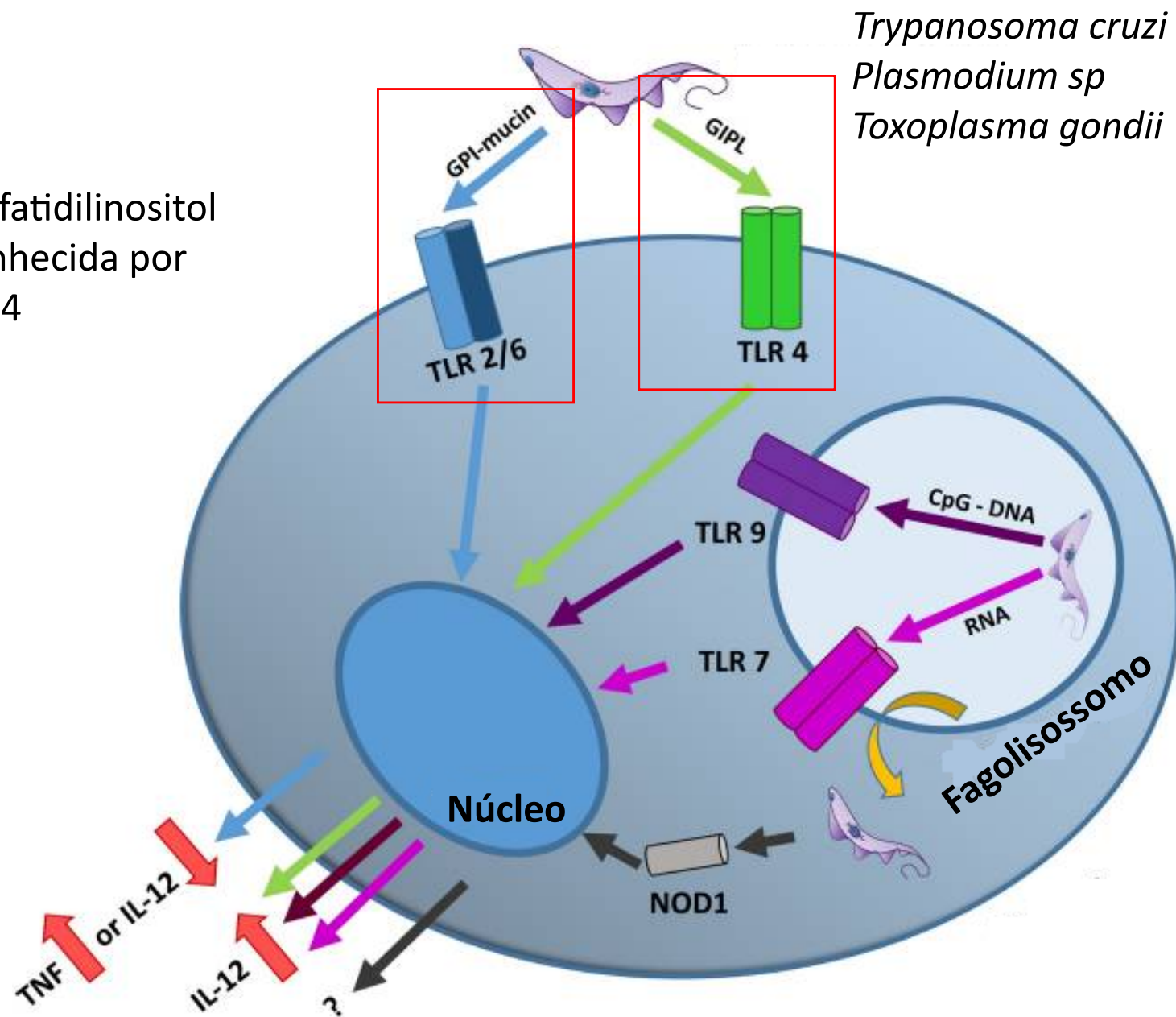
- Celular - padrão Th1 ou Th2
- CTL
- Humoral

Respostas Imunes a Parasitas Causadores de Doença

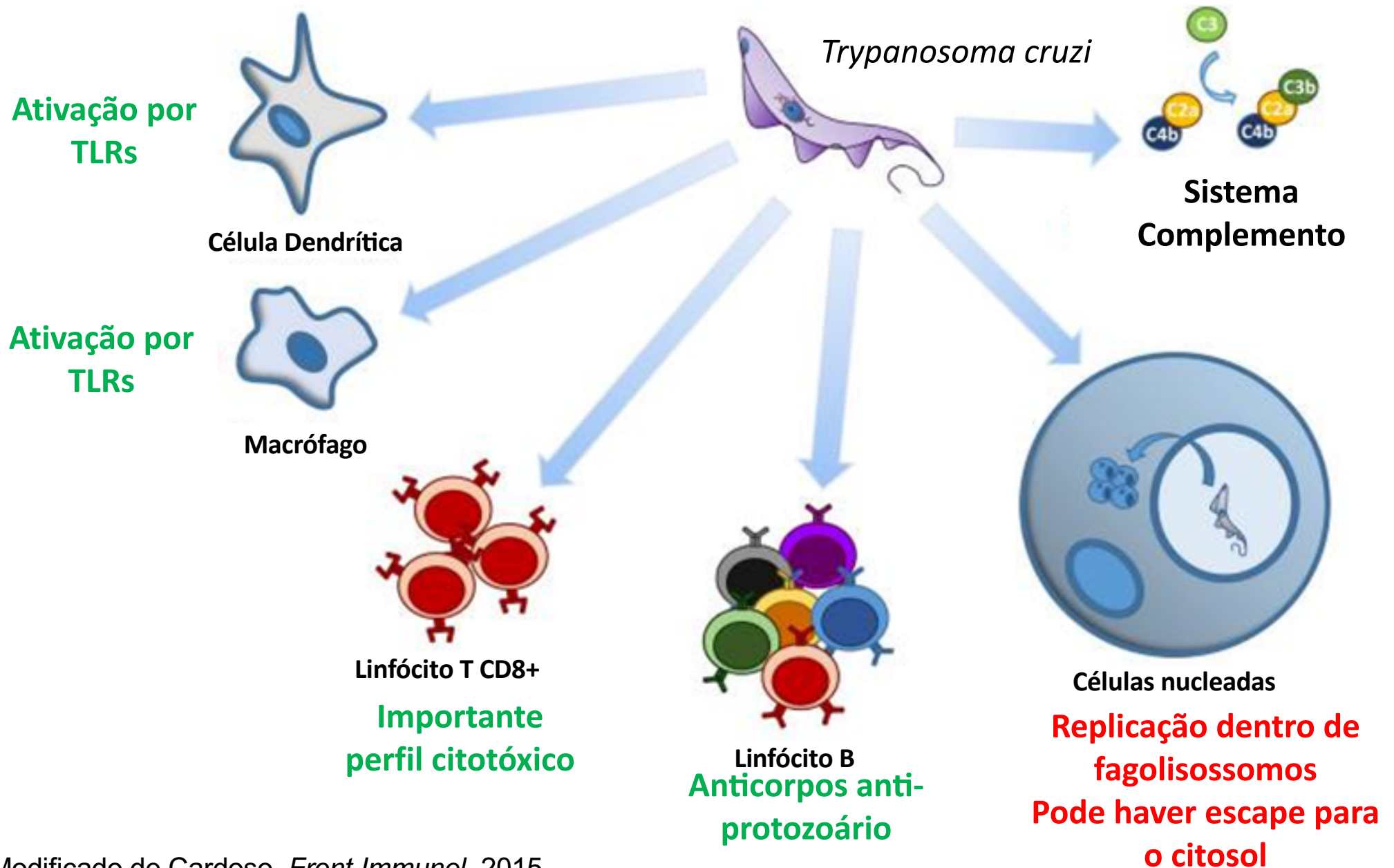
Parasita	Doença	Principais Mecanismos de Imunidade Protetora
Protozoários		
Espécies de <i>Plasmodium</i>	Malária	Anticorpos e CTLs CD8 ⁺
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniose (mucocutânea disseminada)	Células Th1 CD4 ⁺ ativam macrófagos para matar parasitas fagocitados
<i>Trypanosoma brucei</i>	Tripanossomíase africana	Anticorpos
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase	Anticorpos, fagocitose
Metazoários		
Espécies de <i>Schistosoma</i>	Esquistossomose	<i>Killing</i> por eosinófilos, macrófagos
Filária (p. ex.: <i>Wuchereria bancrofti</i>)	Filariose	Imunidade mediada por células; papel de anticorpos?

Resposta Imune contra protozoários

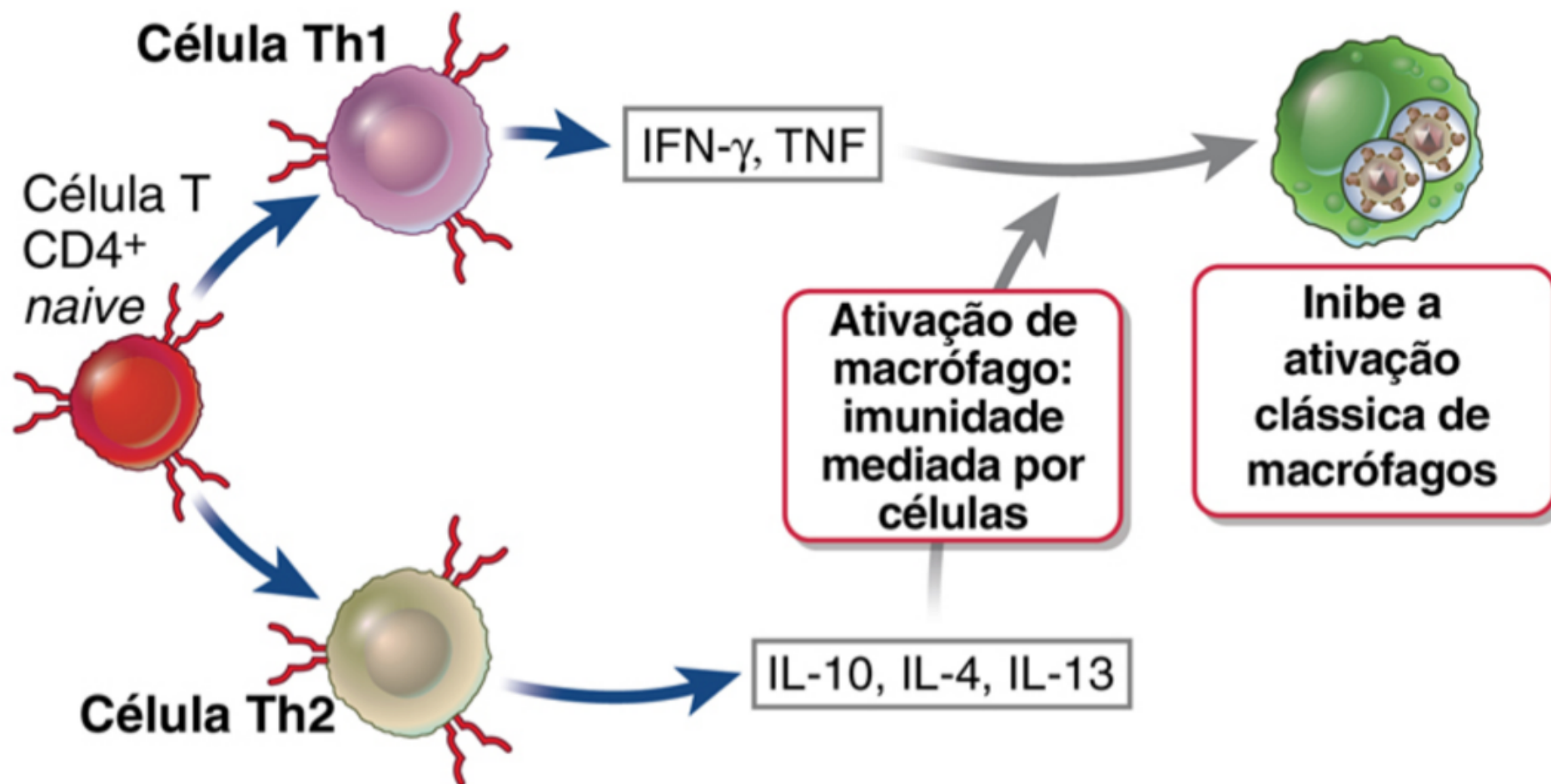
- ✓ Fagocitose
- ✓ Glicosil fosfatidilinositol (GPI) reconhecida por TLR2 e TLR4



Resposta Imune contra protozoários



Resposta Imune contra protozoários



Infecção	Resposta	Desfecho
<i>Leishmania major</i>	Maioria das linhagens murinas: Th1	⇒ Recuperação
	Camundongos BALB/c: Th2	⇒ Infecção disseminada

Resposta Imune contra protozoários

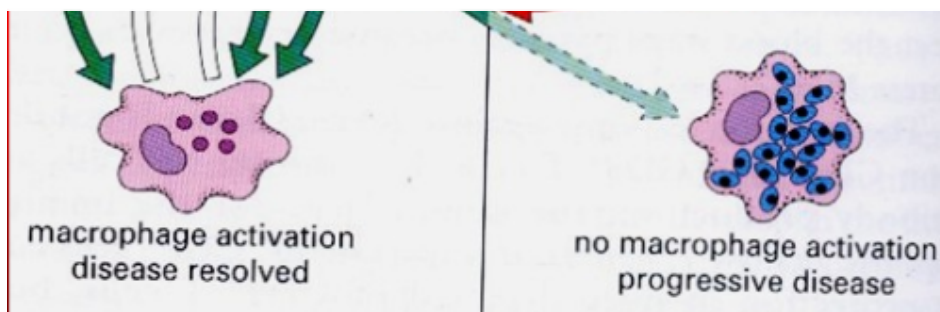
Leishmania chagasi – leishmaniose visceral e cutânea

Th1 – resistência à infecção (C57BL/6)

Th2 – suscetibilidade à infecção (BALB/c)

Action of TH1 and TH2 cells in *Leishmania* infection

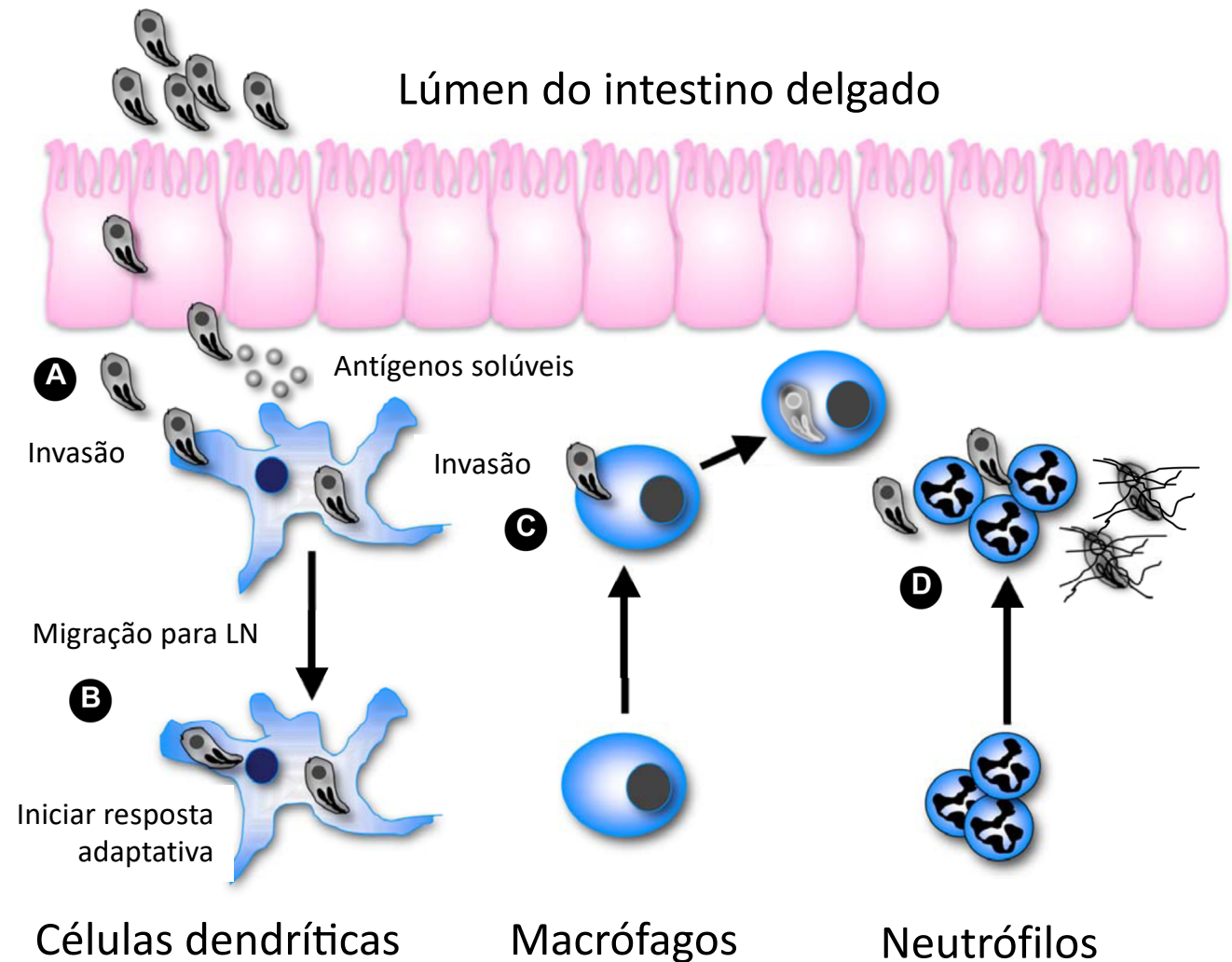
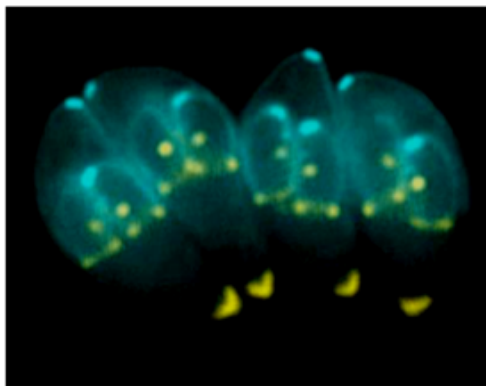
Forma Clínica / Clinical Form	Espécie / Specie	Produção de IFN- γ (pg/ml) / Production of IFN-gamma(pg/ml)
Visceral / Visceral	<i>L. chagasi</i>	8 ± 5
Difusa / Diffuse	<i>L. amazonensis</i>	4 ± 6
Cutânea / Cutaneous	<i>L. braziliensis</i>	1146 ± 382
Mucosa / Mucus	<i>L. braziliensis</i>	4284 ± 671



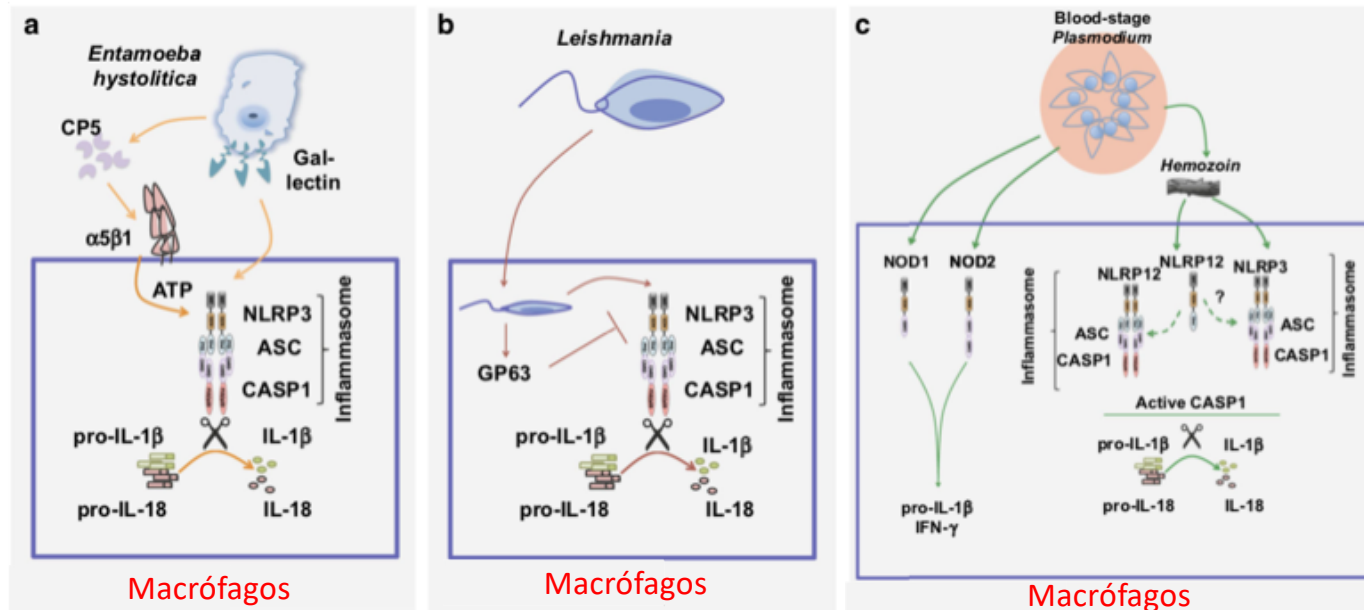
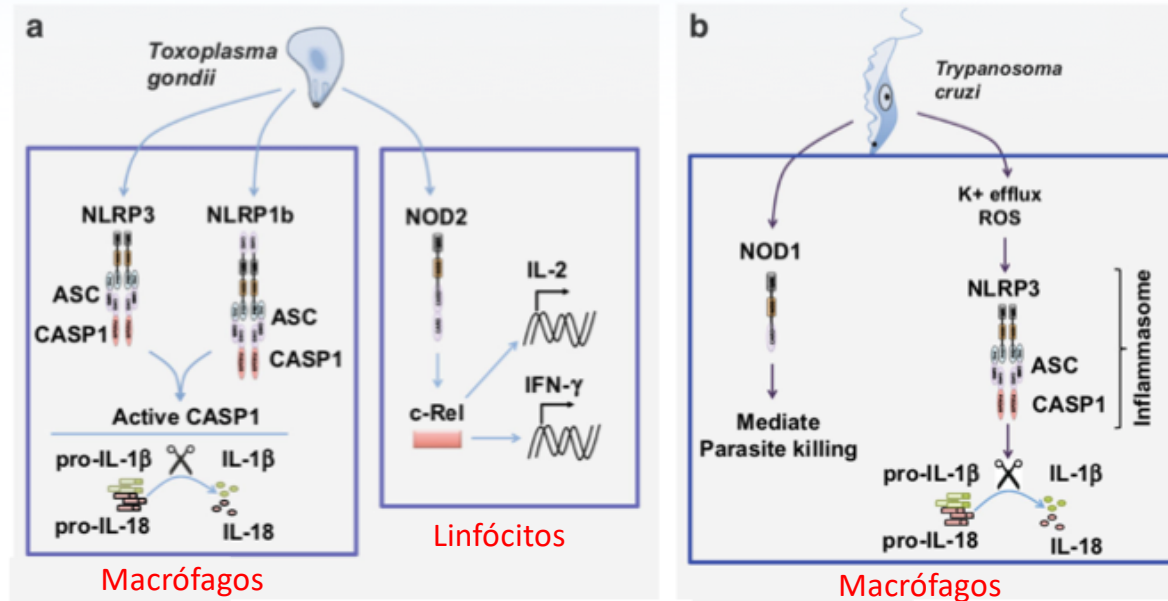
Imunidade inata contra protozoários

TOXOPLASMA GONDII É O PROTOZOÁRIO MAIS BEM SUCEDIDO DO PLANETA

O *Toxoplasma*
ultrapassa
facilmente a
barreira
intestinal
íntegra

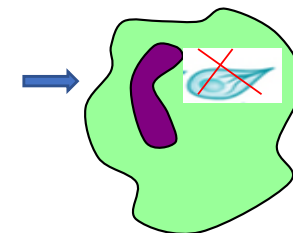
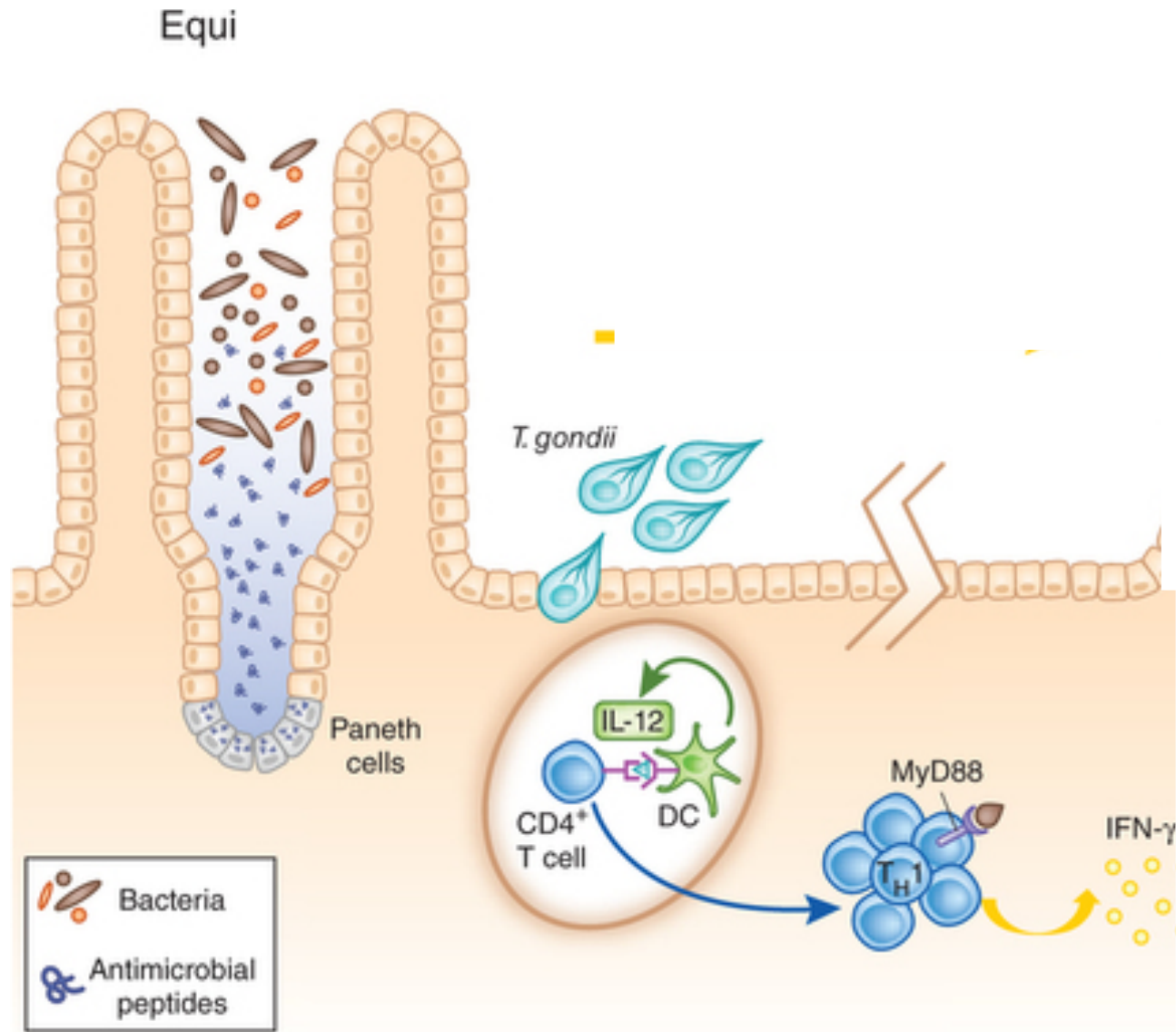


Protozoários ativam NLRs



Resposta Imune contra protozoários

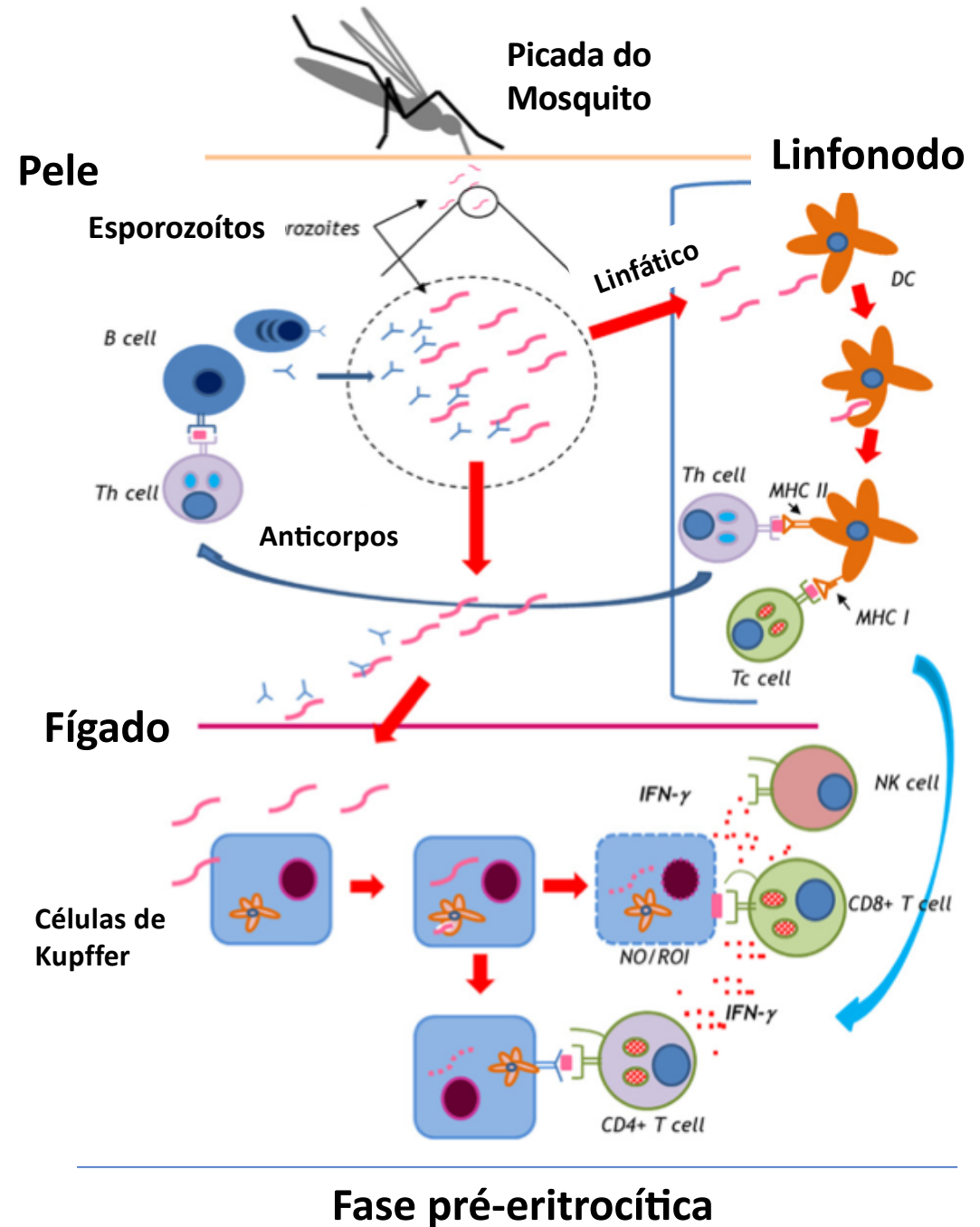
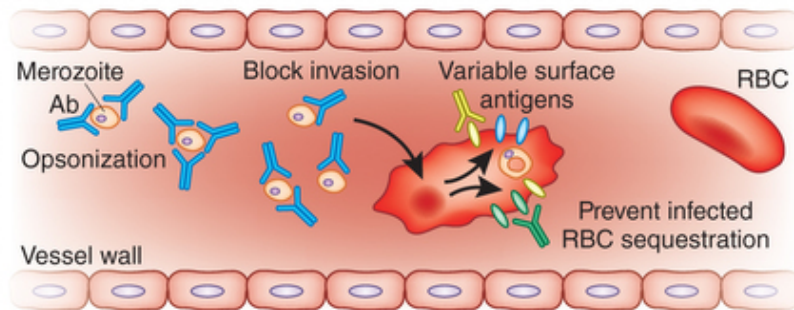
Resposta imune adaptativa ao *T. gondii*



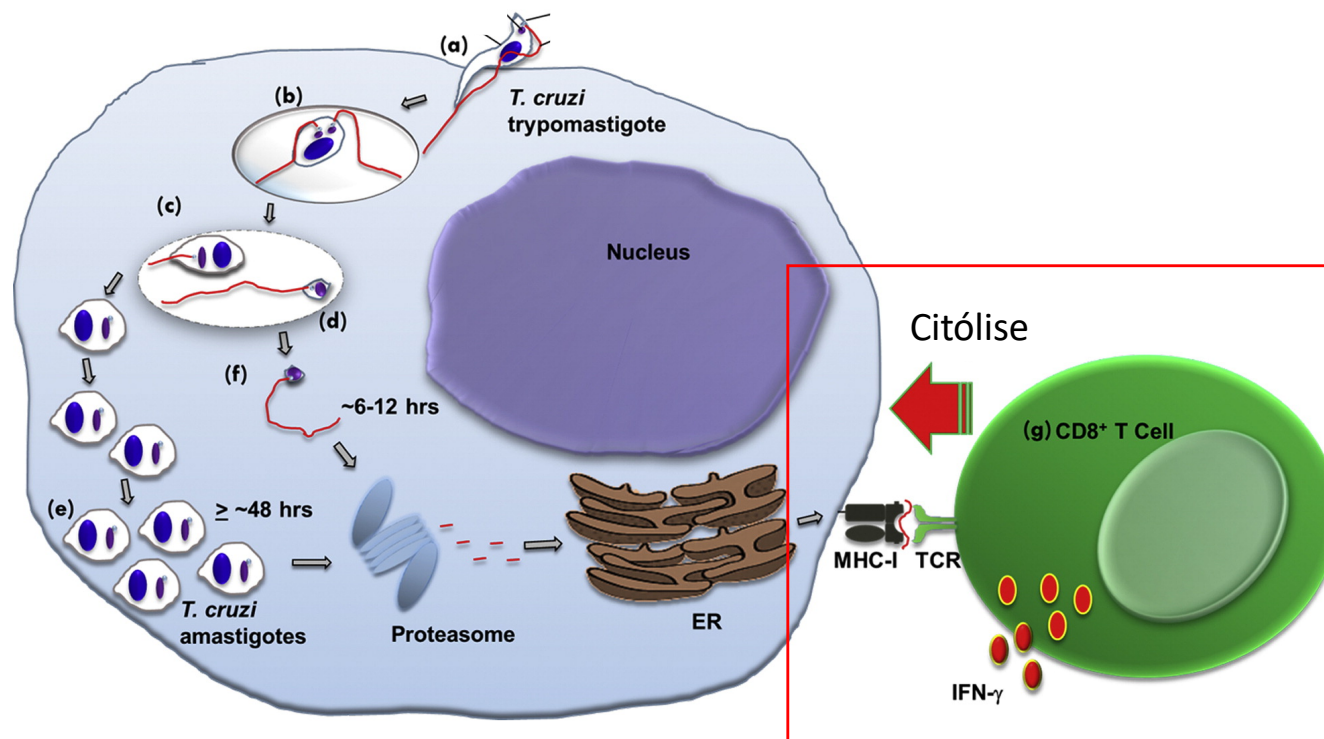
Resposta Imune contra protozoários

Resposta imune na malária:

Fase eritrocítica:



Escape para o citoplasma e ativação de TCD8⁺

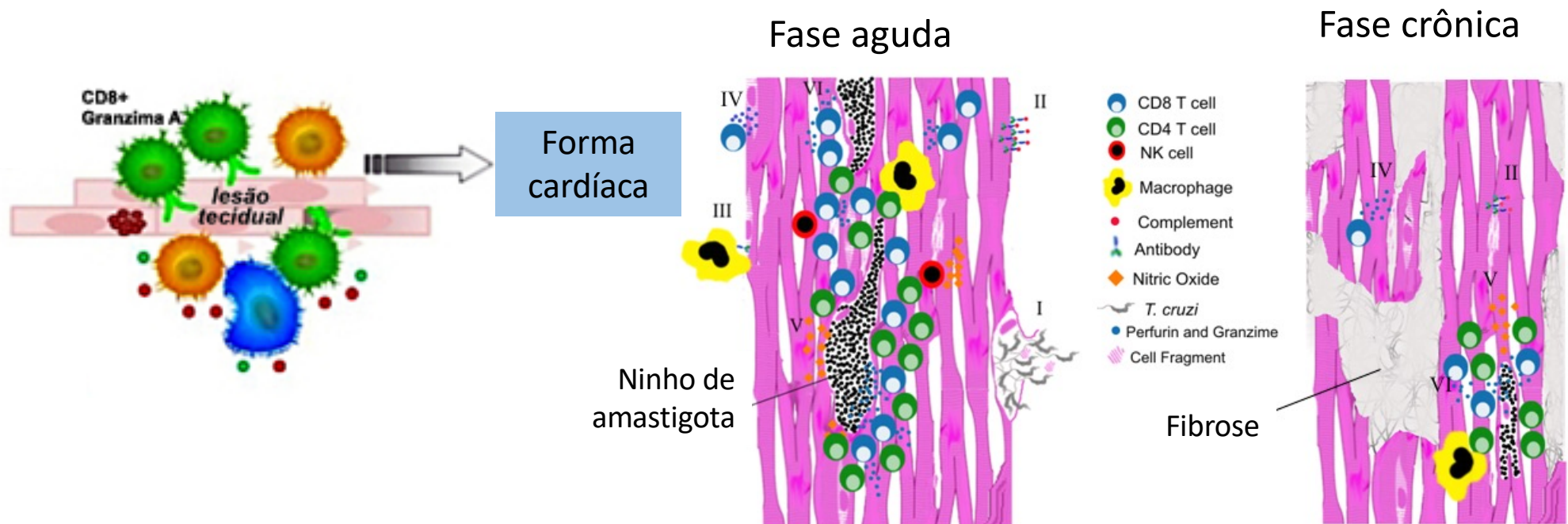


As células T CD8⁺ são responsáveis pela morte de células infectadas

CITOTOXICIDADE

DANO TECIDUAL

DOENÇA DE CHAGAS - MIOCARDITE

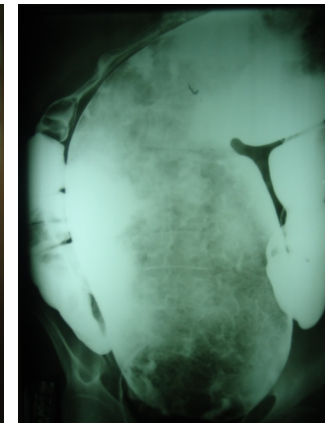
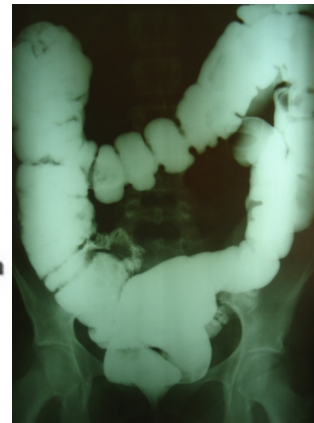
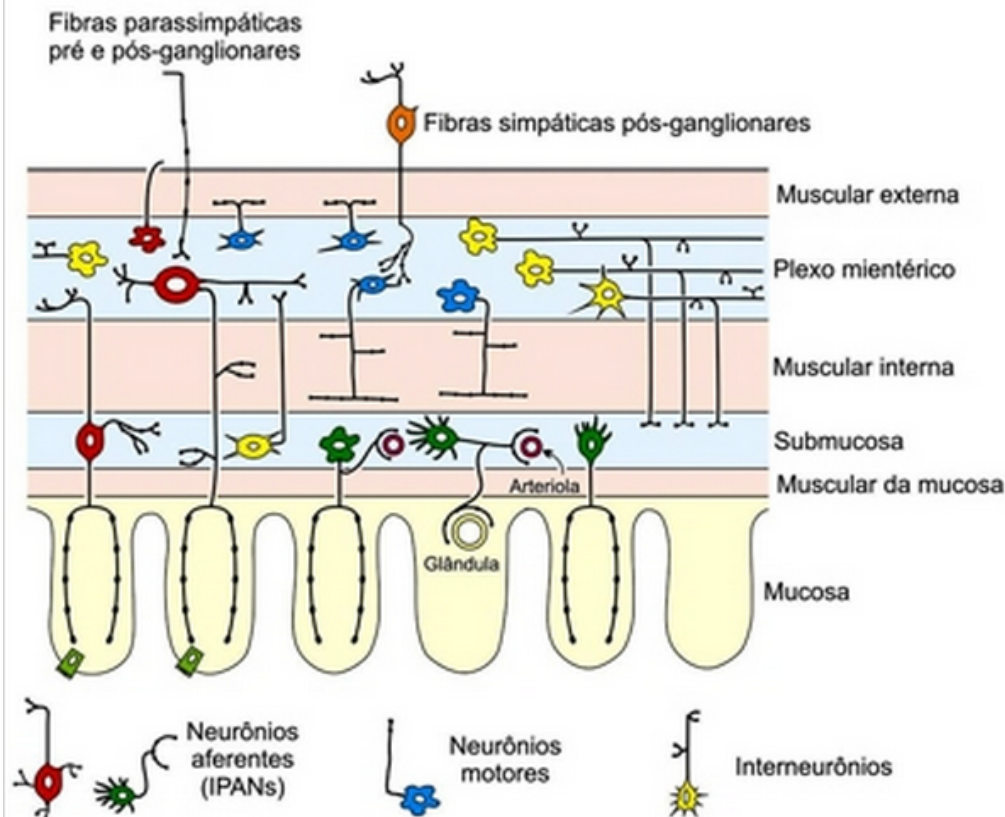


As células T CD8⁺ são responsáveis pela morte de células infectadas

CITOTOXICIDADE

DANO TECIDUAL

DOENÇA DE CHAGAS – FORMA DIGESTIVA



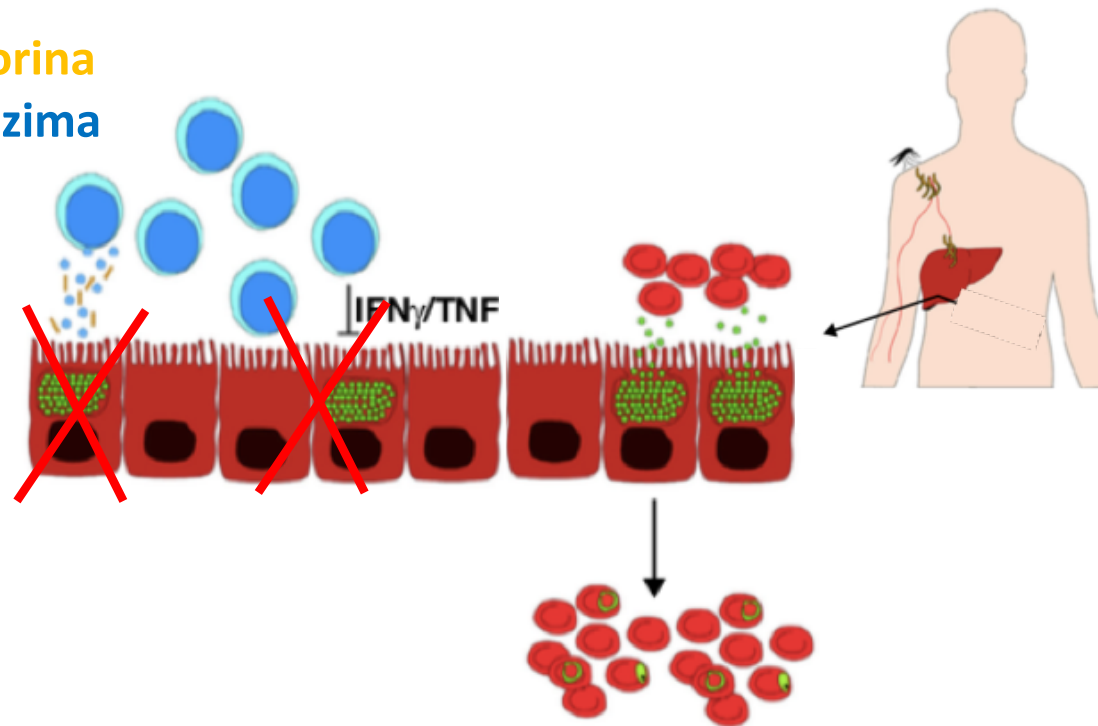
As células T CD8⁺ são responsáveis pela morte de células infectadas

CITOTOXICIDADE

DANO TECIDUAL

MALÁRIA - HEPATITE

Perforina
Granzima

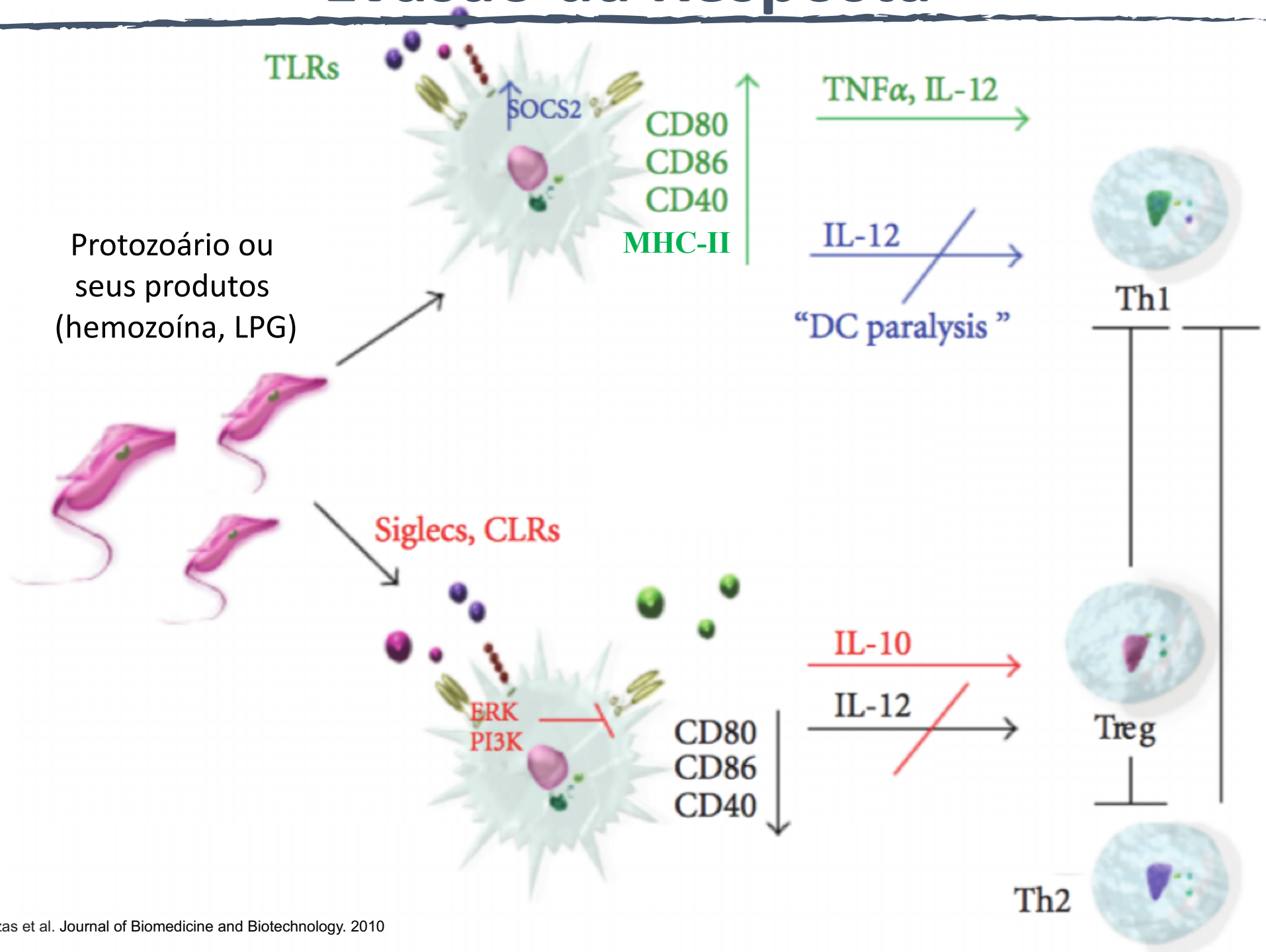


Estágio sanguíneo

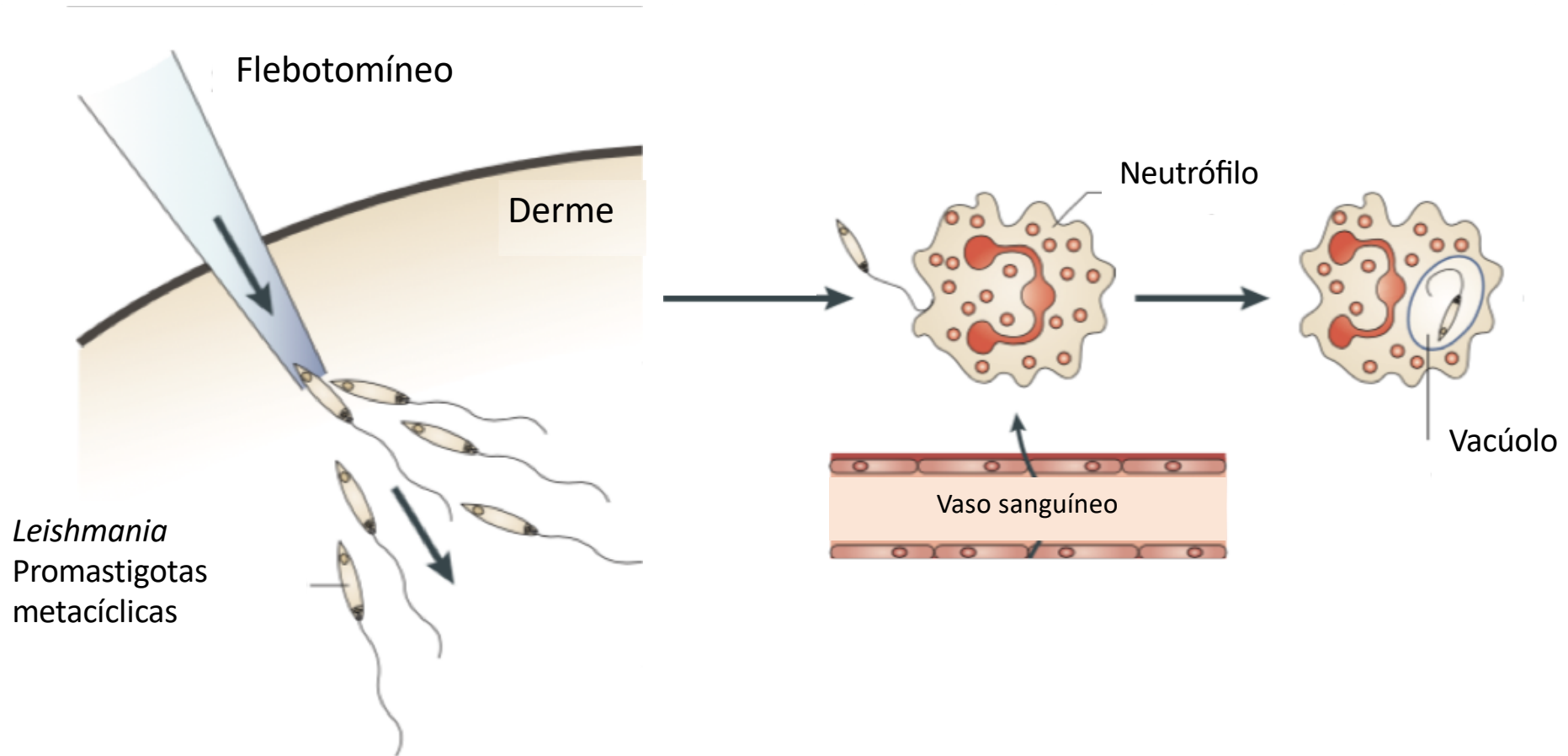
Mecanismos de Imunoevasão por Parasitas

Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Variação antigênica	Tripanossomas, <i>Plasmodium</i>
Resistência adquirida ao complemento, CTLs	Esquistossomas
Inibição de respostas imunes do hospedeiro	Filária (secundário à obstrução linfática), tripanossomas
Liberação de antígenos	<i>Entamoeba</i>

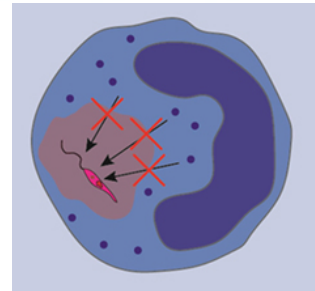
Evasão da Resposta



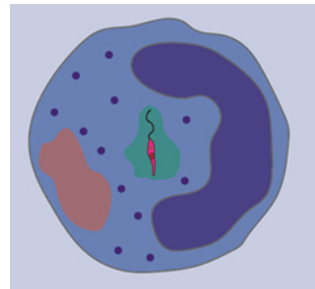
Neutrófilos – 1^{os} que chegam ao sítio de infecção



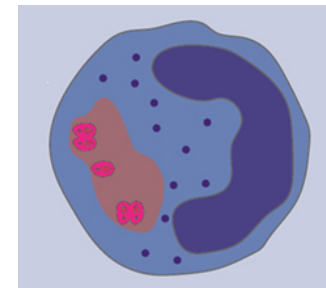
Evasão da resposta de neutrófilos



Inibir a formação
do fagolisossomo

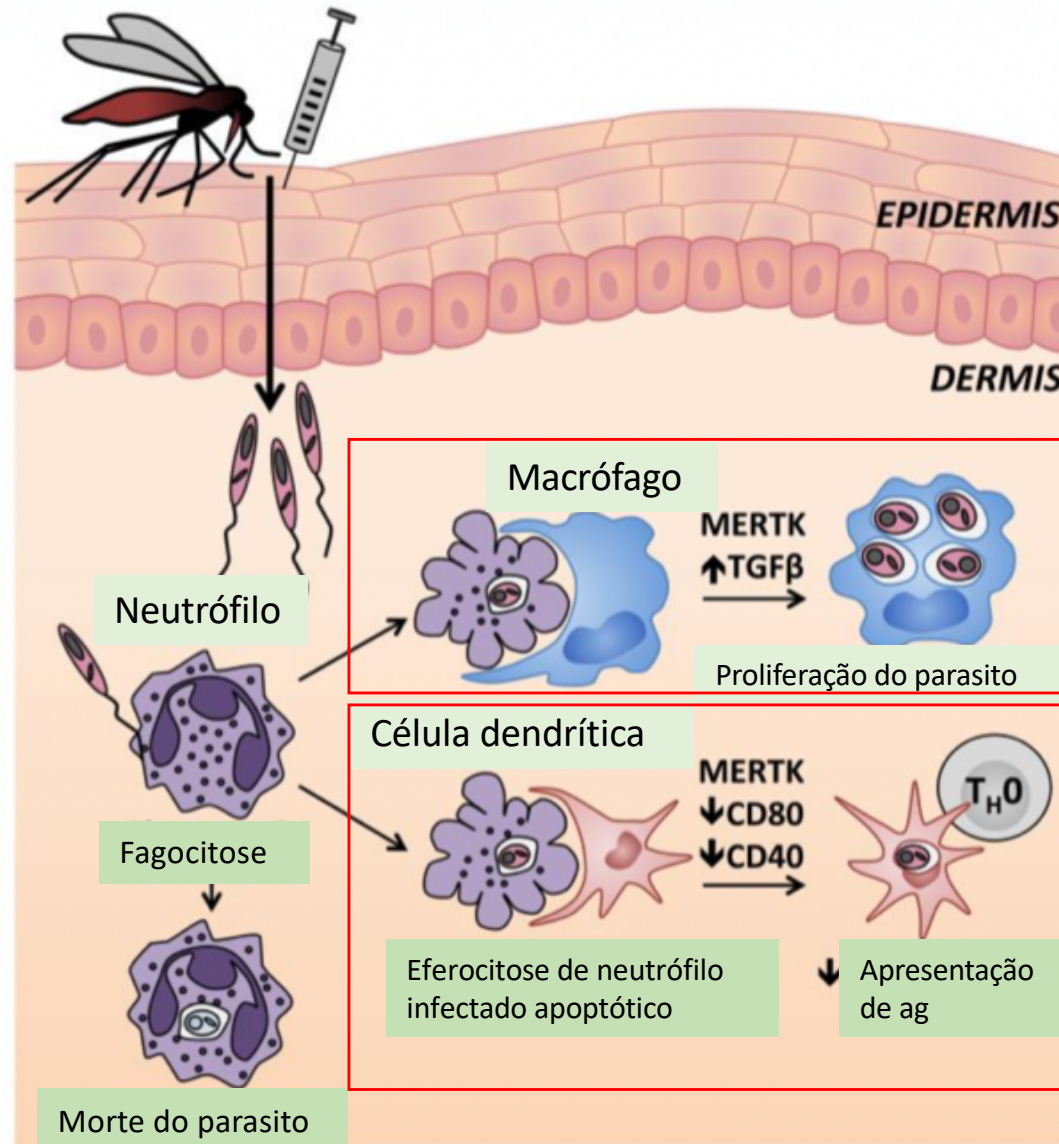


Escapar para
o citosol

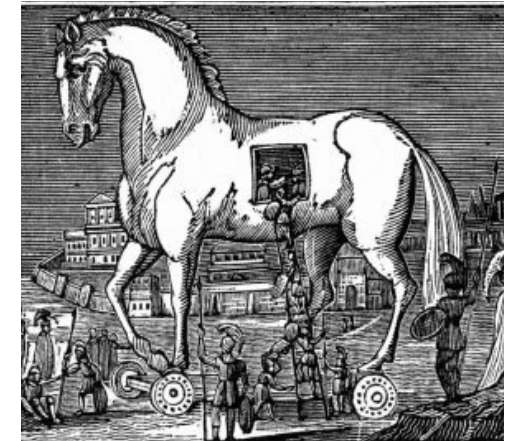


Replicar dentro
do neutrófilo

Evasão da resposta de neutrófilos

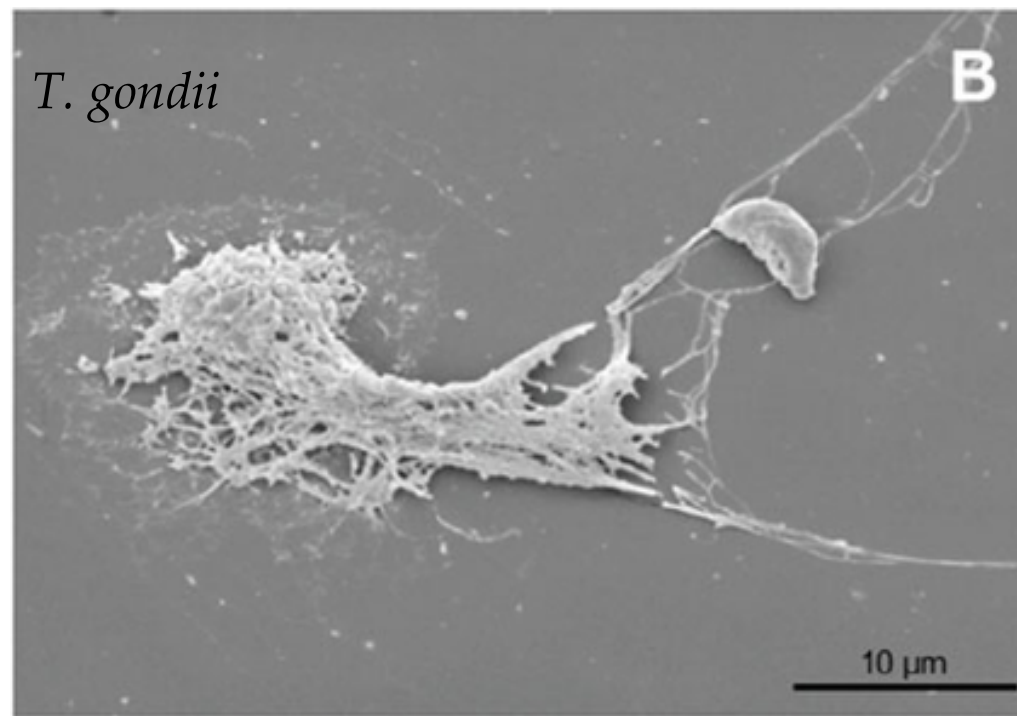


CAVALO DE TROIA

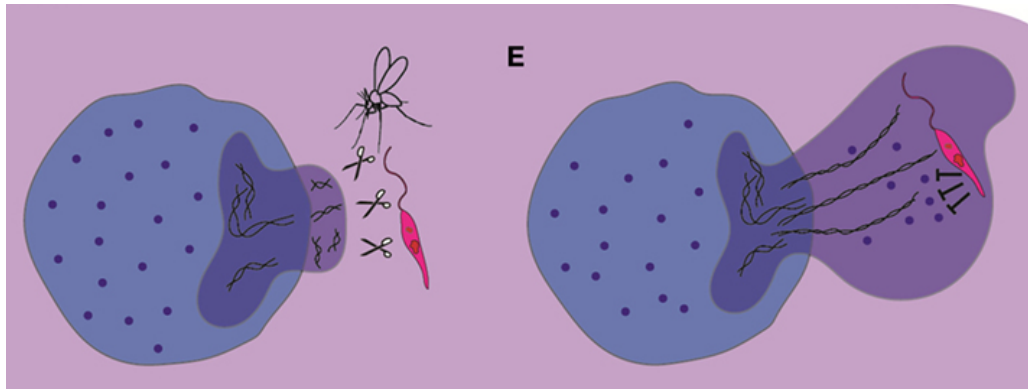


Neutrophil Extracellular Traps (NETs)

NETosis: MORTE DO NEUTRÓFILO APÓS LIBERAÇÃO DAS NETs

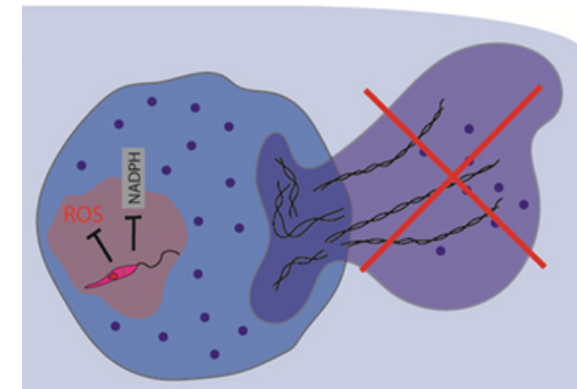


Evasão da resposta de neutrófilos



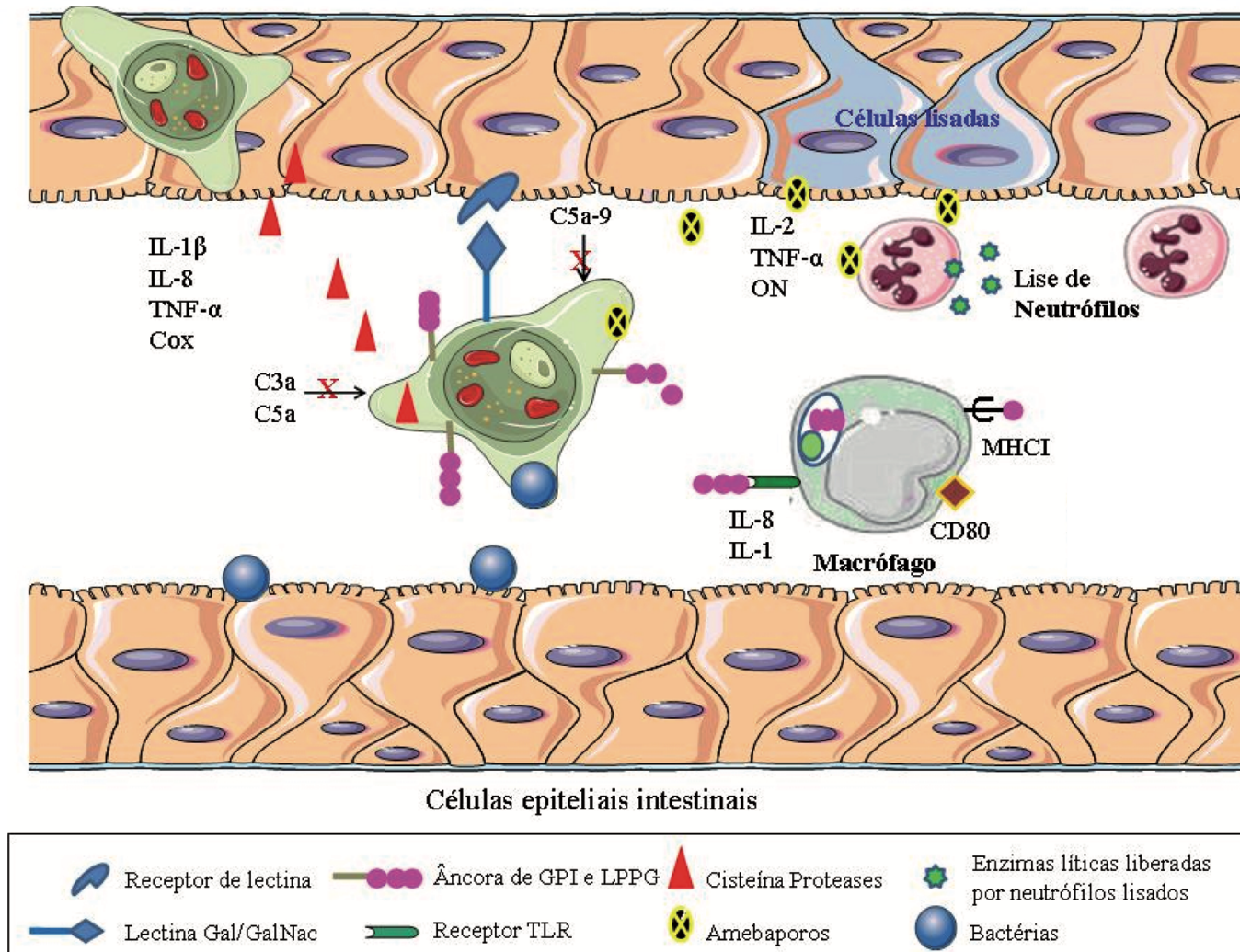
Endonucleases

Resistência às NETs

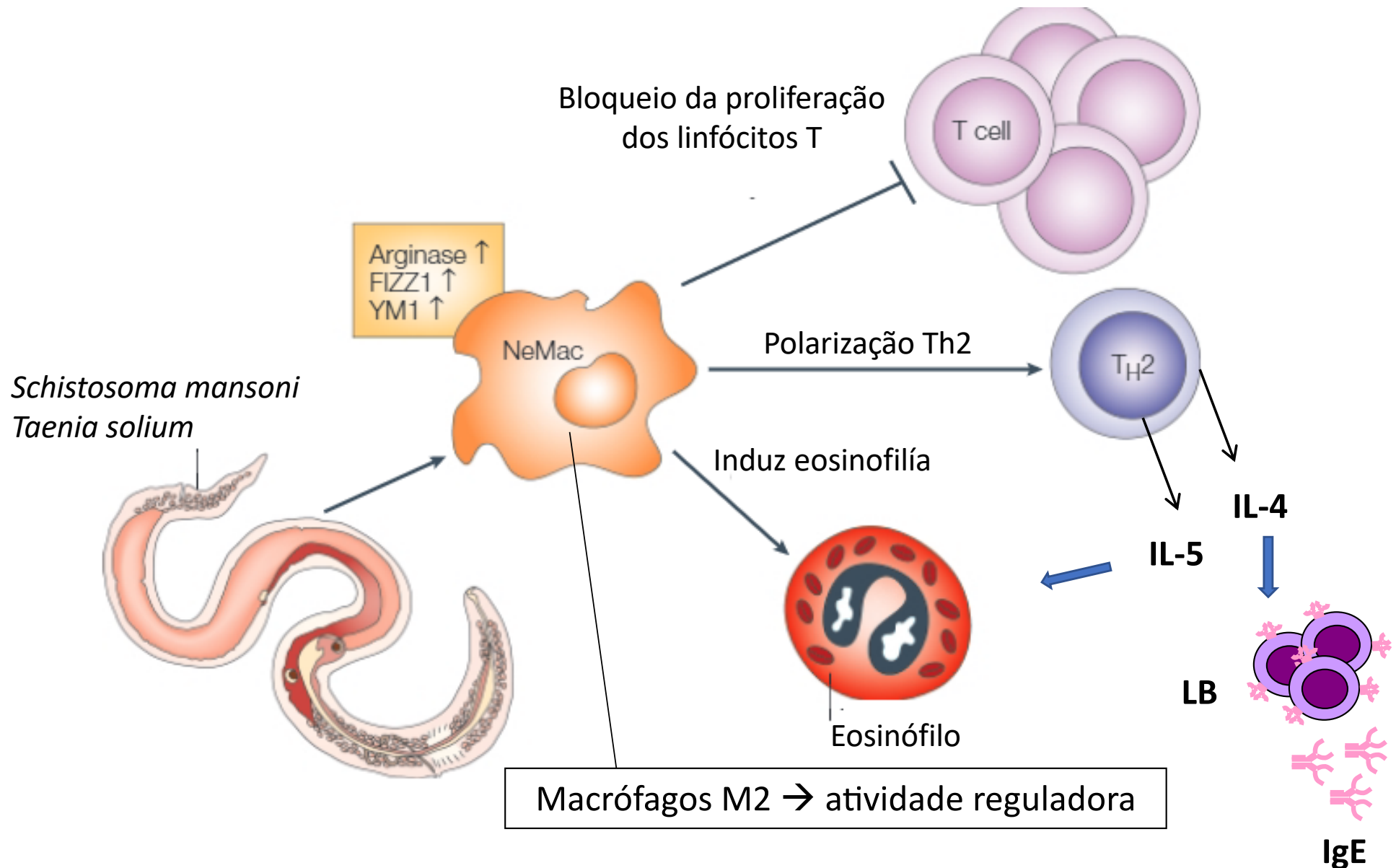


Inibição da formação
das NETs

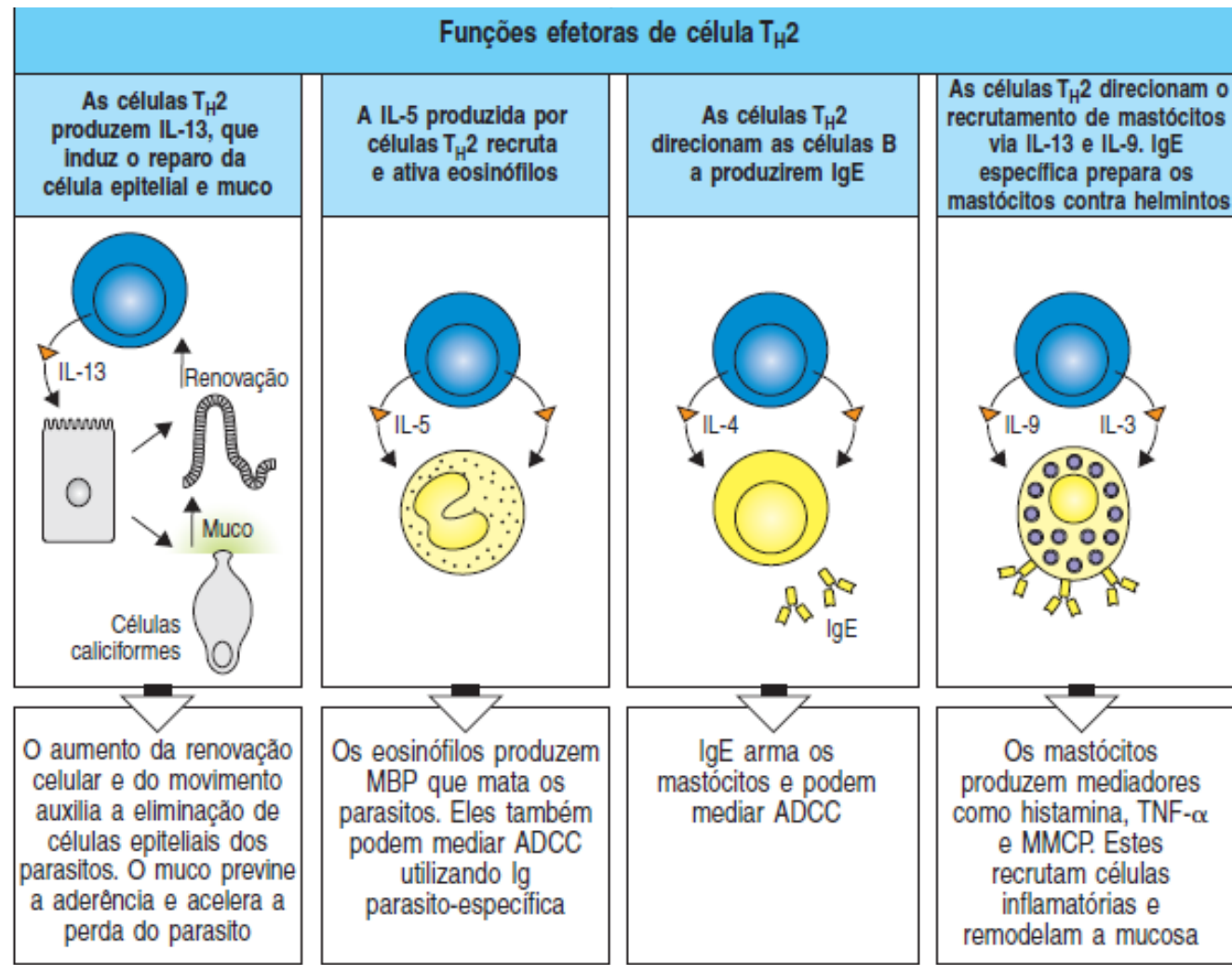
Neutrófilos e macrófagos contra *Entamoeba histolytica*

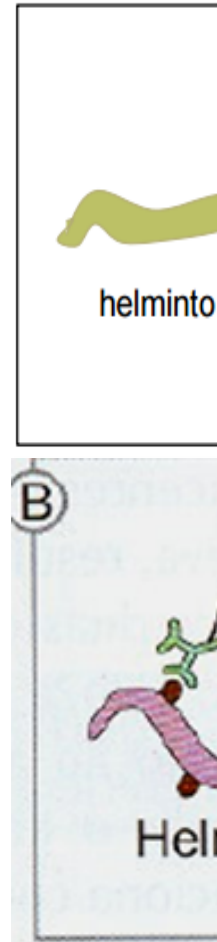


Resposta Imune contra helmintos



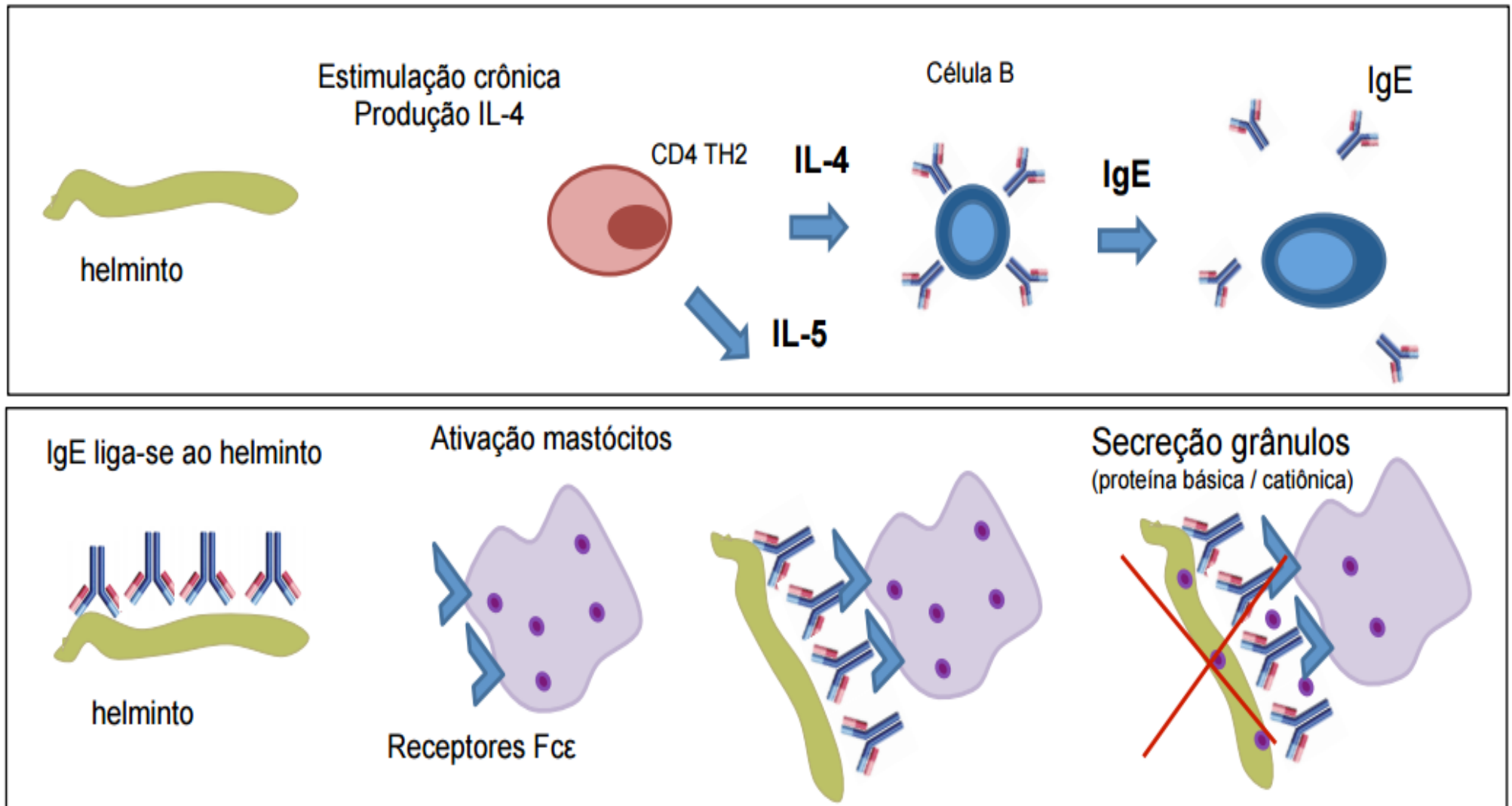
Resposta Imune contra helmintos





Resposta Imune contra helmintos

ADCC: Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos



Quais Ig? Informações conflitantes nos livros

Mecanismos de escape

- **Variação antigênica: antígenos estágio-específicos, expressão temporal de cópias do mesmo gene com variações**
- **Resistência do tegumento ao complemento e a CTLs**
- **Hábito intracelular, encistamento, hemácias**
- **Troca de cutícula (shedding)**
- **Imunorregulação: ativação de células T reguladoras (leishmaniose), imunossupressão (malária), desorganização dos linfonodos (filariose)**

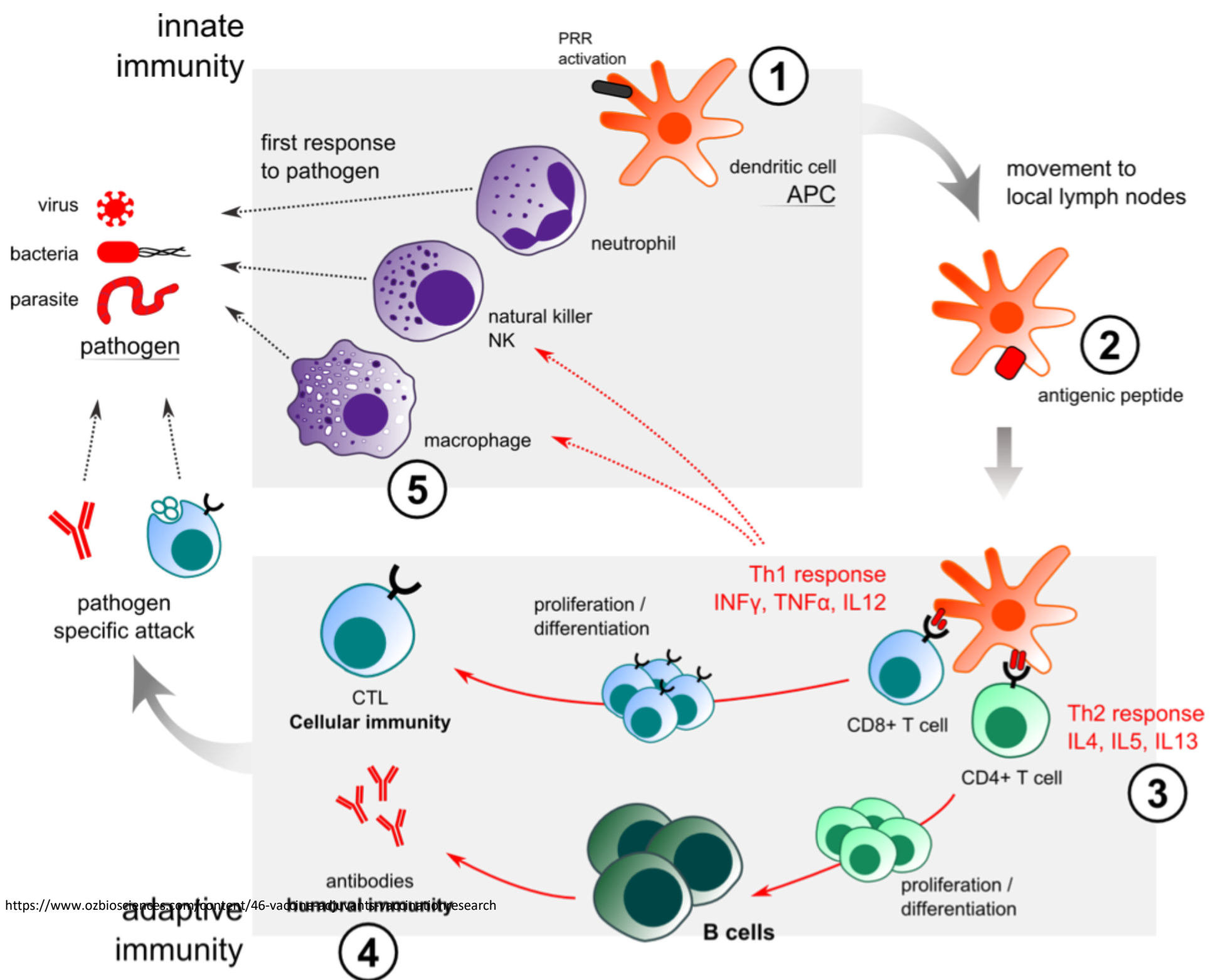
Resumindo...

Bactérias: localização

Fungo: forma e localização

Vírus: imunidade celular e humoral

Protozário



Obrigada pela sua atenção !