

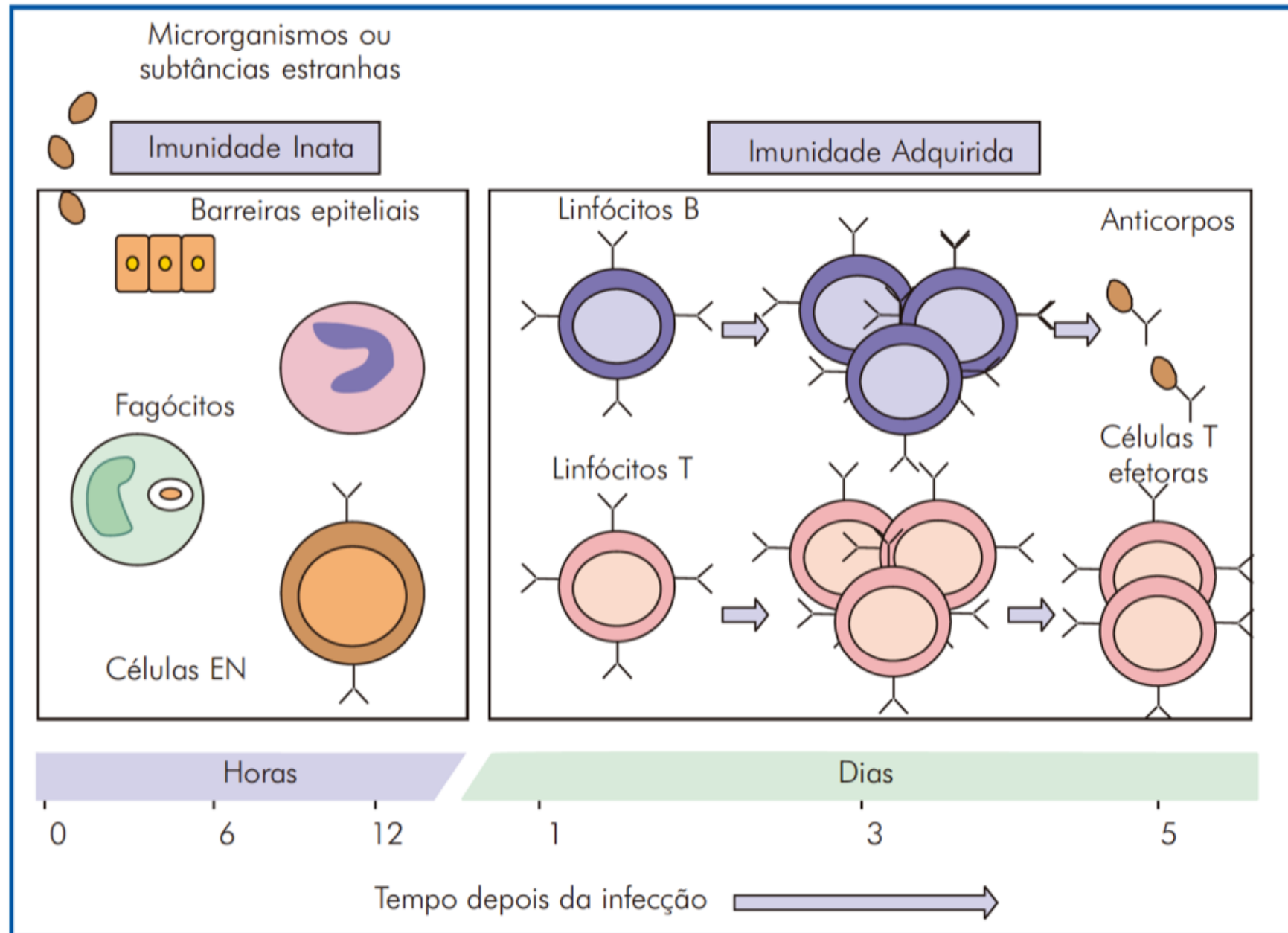
Perfil de respostas adaptativas e Imunidade contra patógenos,

Denise Morais da Fonseca

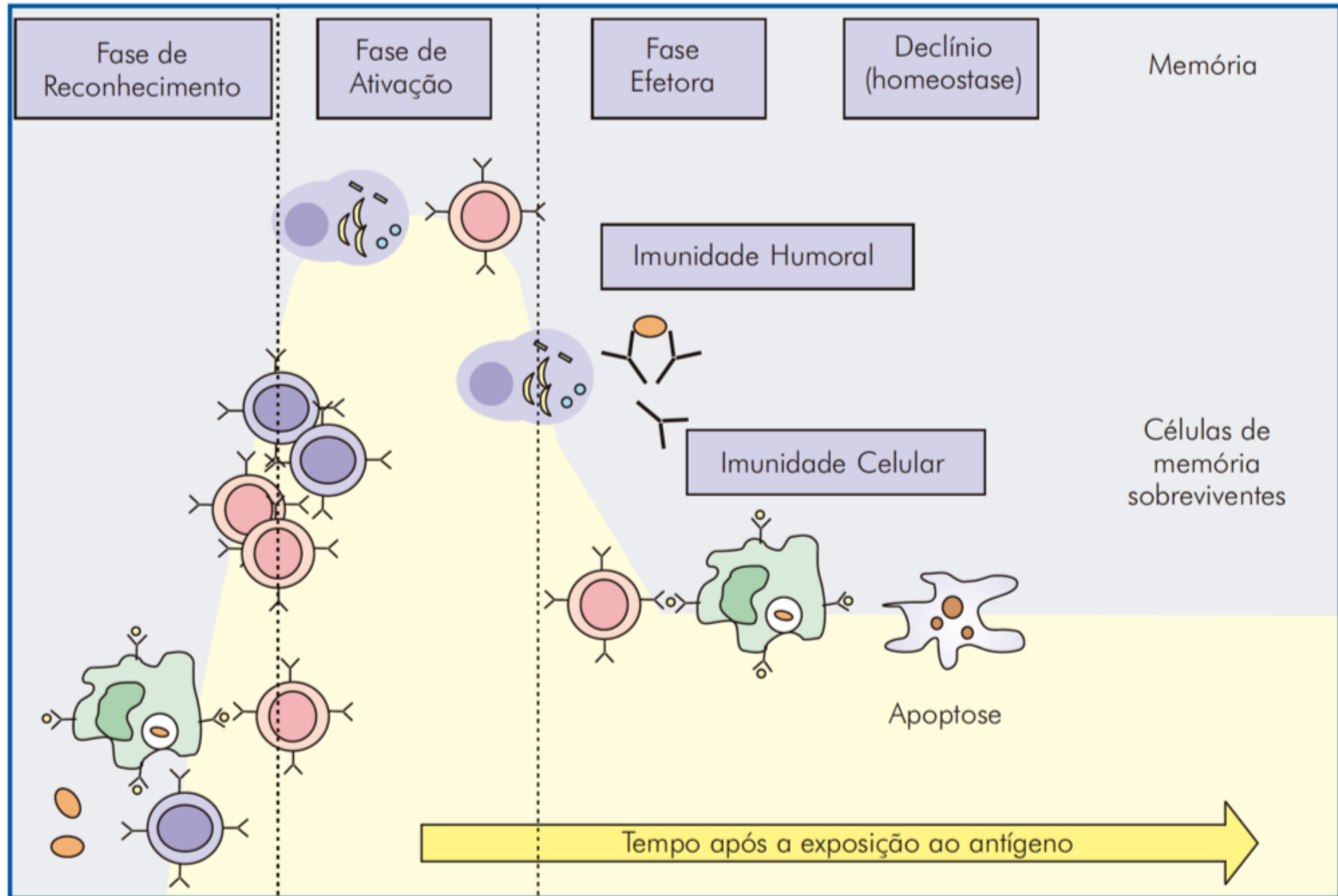
Disciplina BMI0277

Instituto de Ciências Biomédicas - USP / 2019



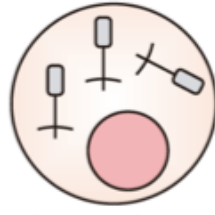
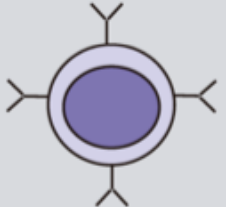
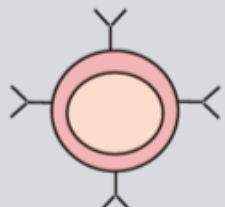




Revisando ... Imunidade Inata e Adquirida



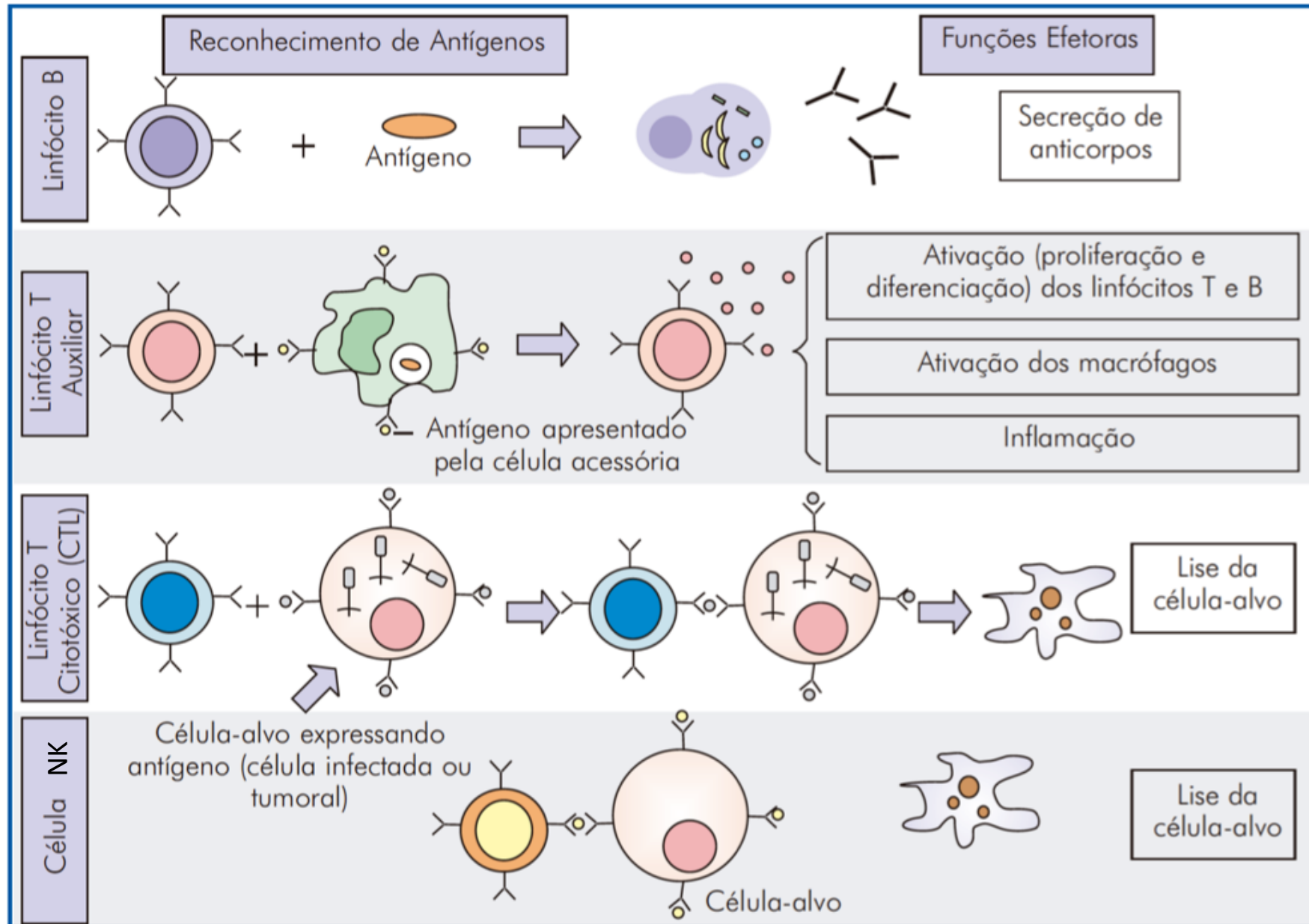
Revisando... Fases da Ativação da Resposta Imune



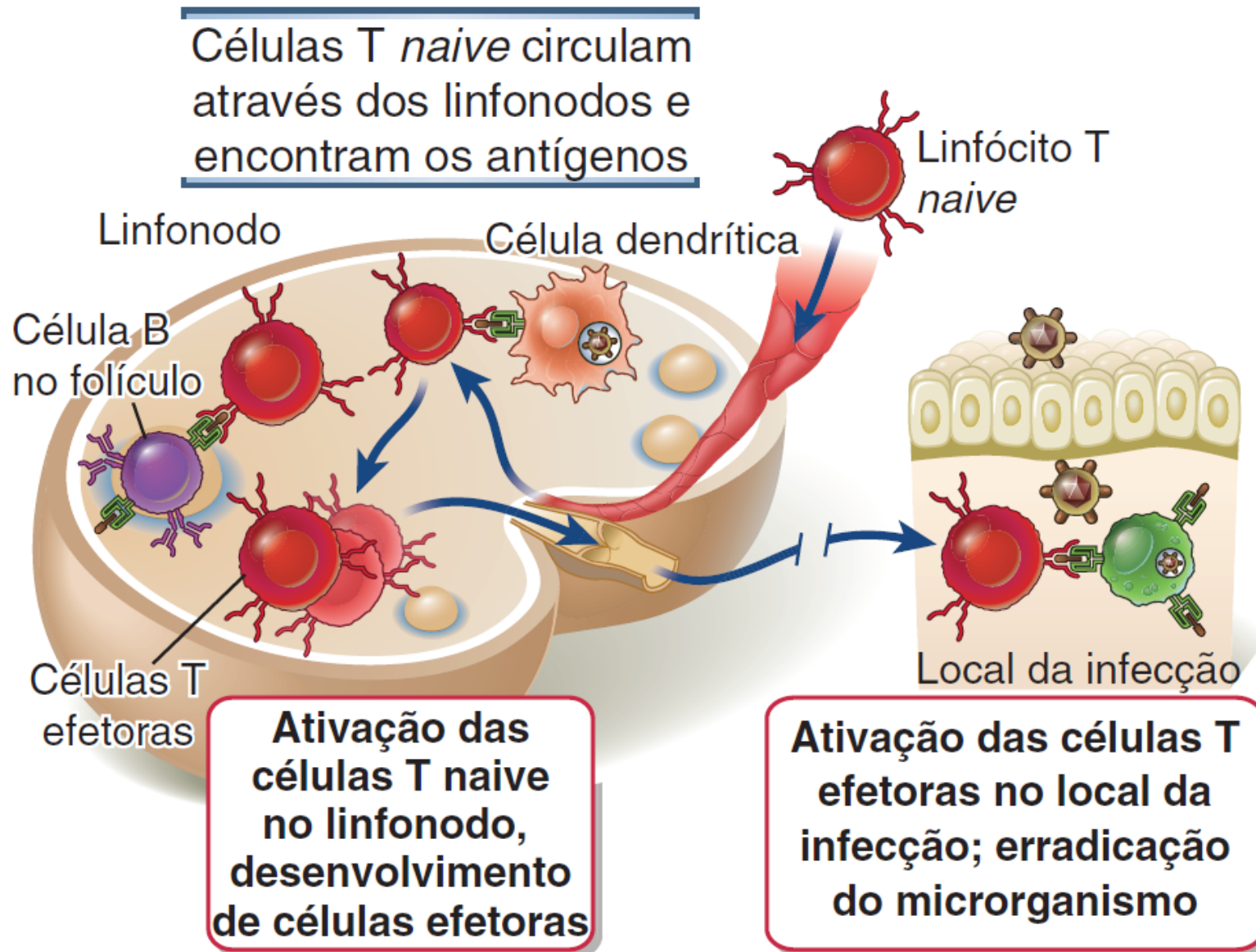
Revisando... Imunidade Humoral x Celular

	Imunidade Humoral	Imunidade Mediada por Célula	
Microrganismos	 Bactérias	 Microrganismos fagocitados no macrófago	 Microrganismos intracelulares (p. ex., vírus) replicando no interior da célula infectada
Linfócitos Respondedores	 Linfócito B	 Linfócito T	 Linfócito T
Mecanismo Efetor	 Eliminação de bactérias	 Ativação do macrófago induzindo morte microbiana	 Lise da célula infectada

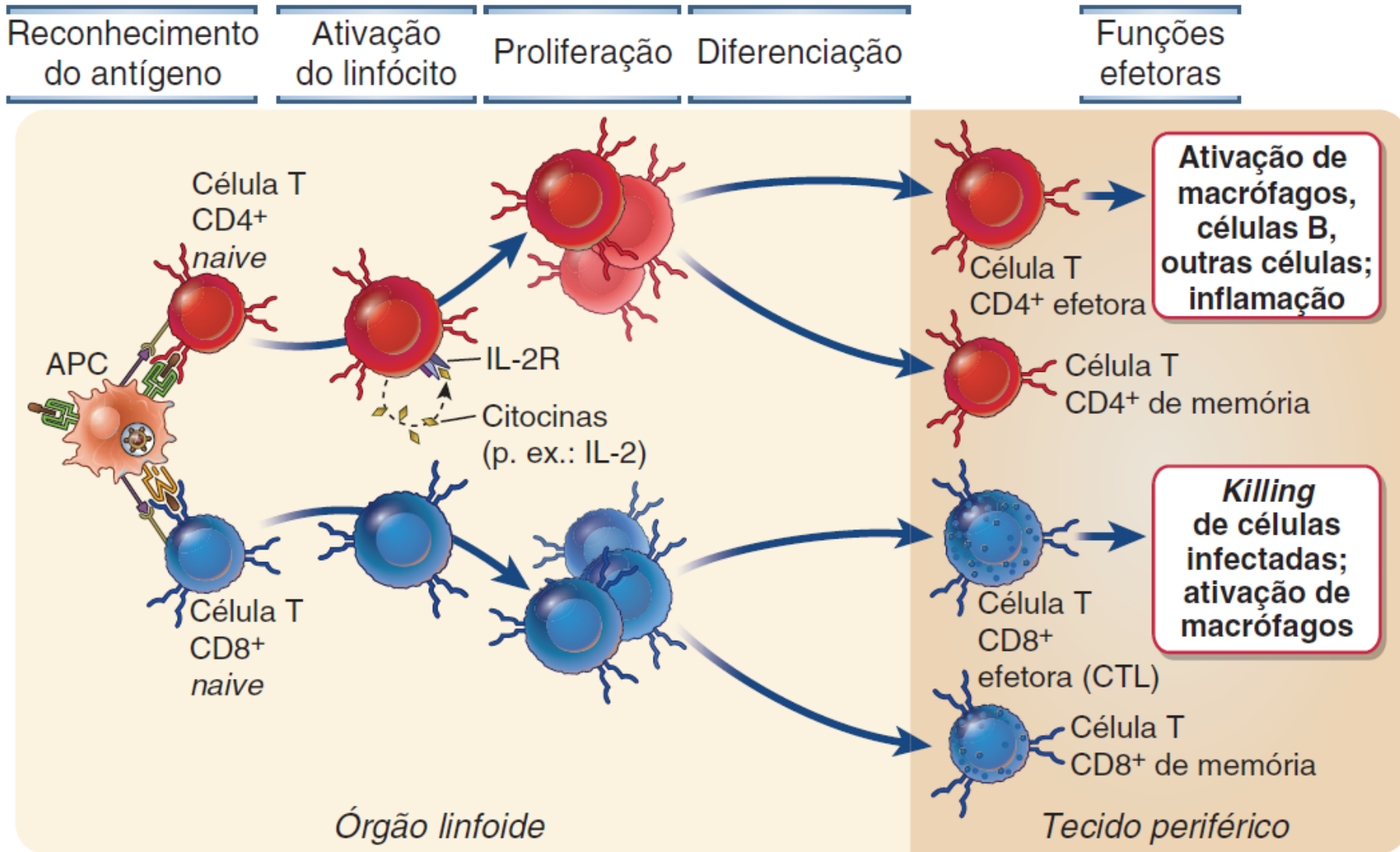
Revisando... Imunidade Humoral x Celular



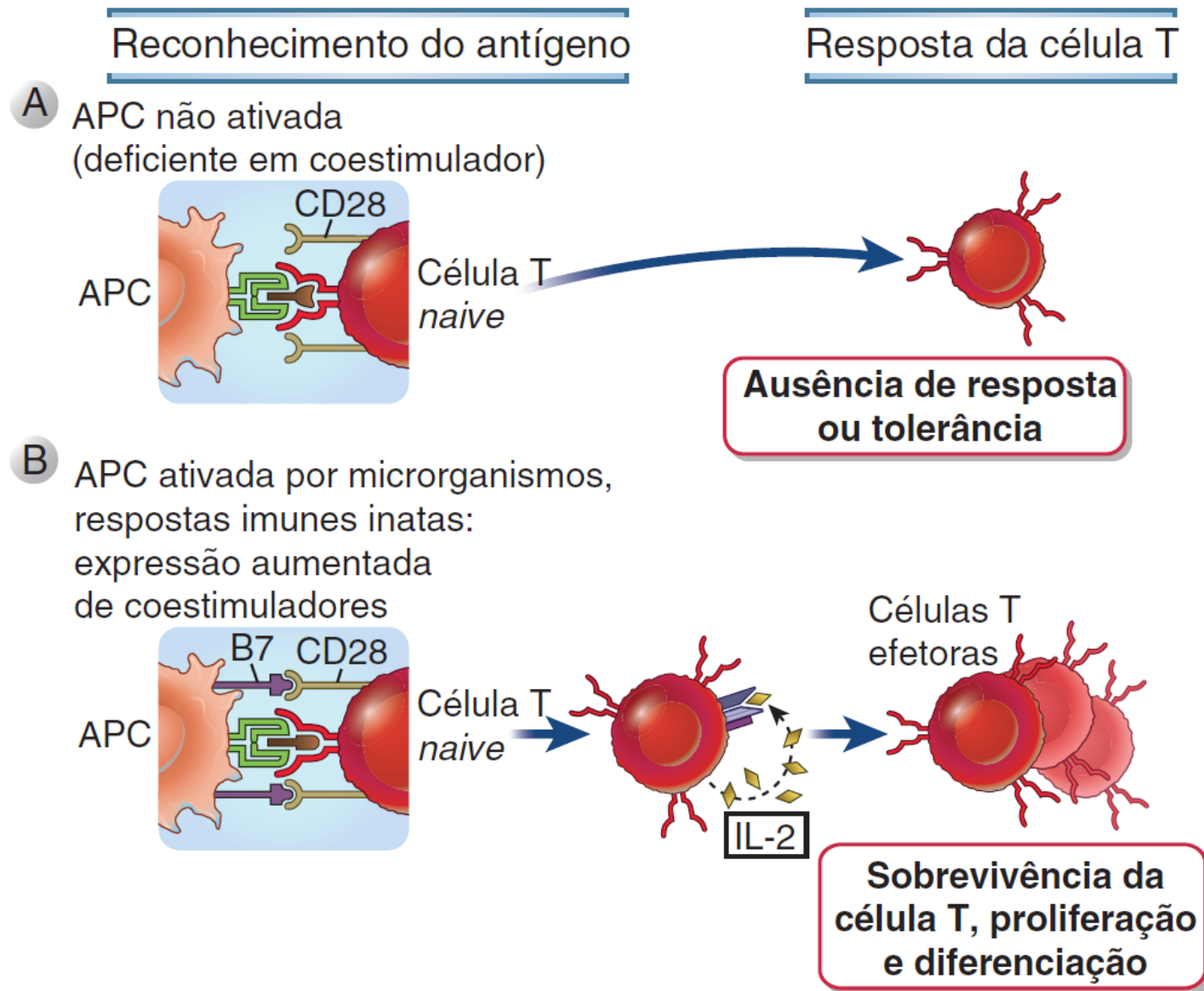
Revisando... Ativação dos Linfócitos nos Linfonodos



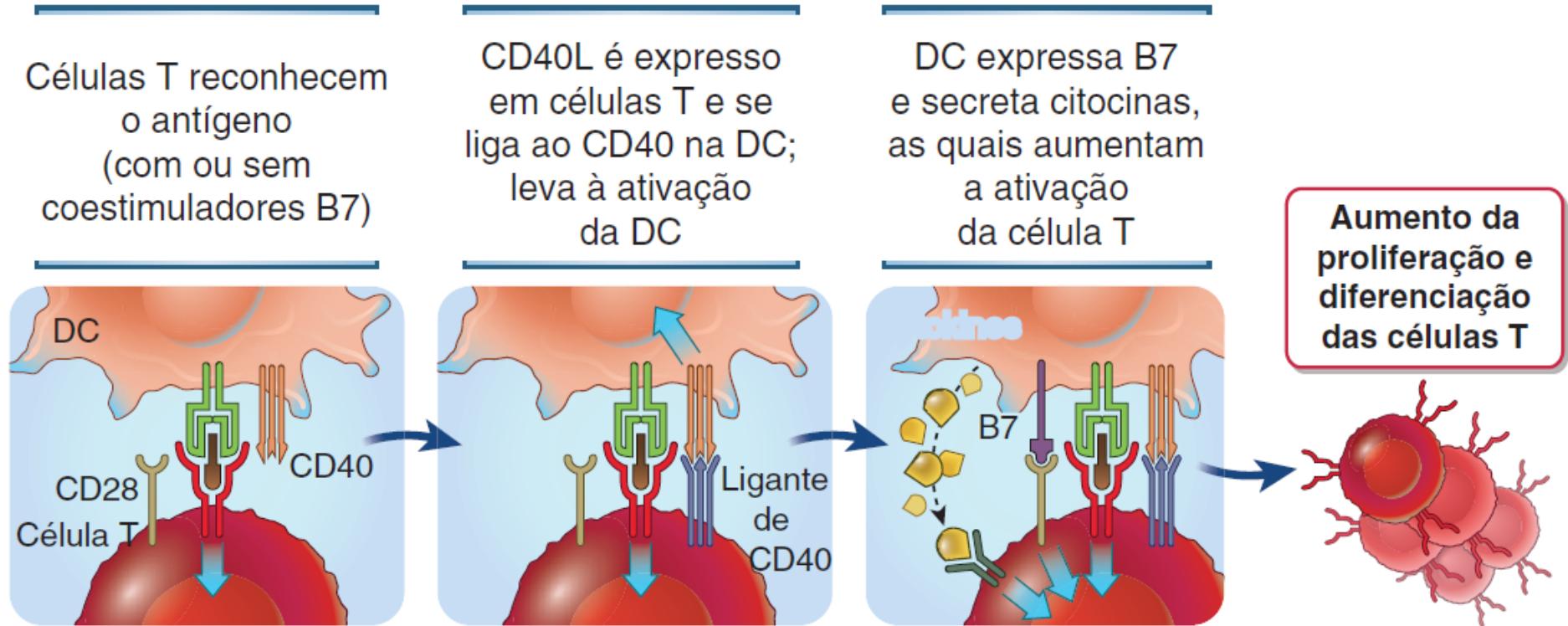
Revisão... Sequência de eventos nas respostas de células T



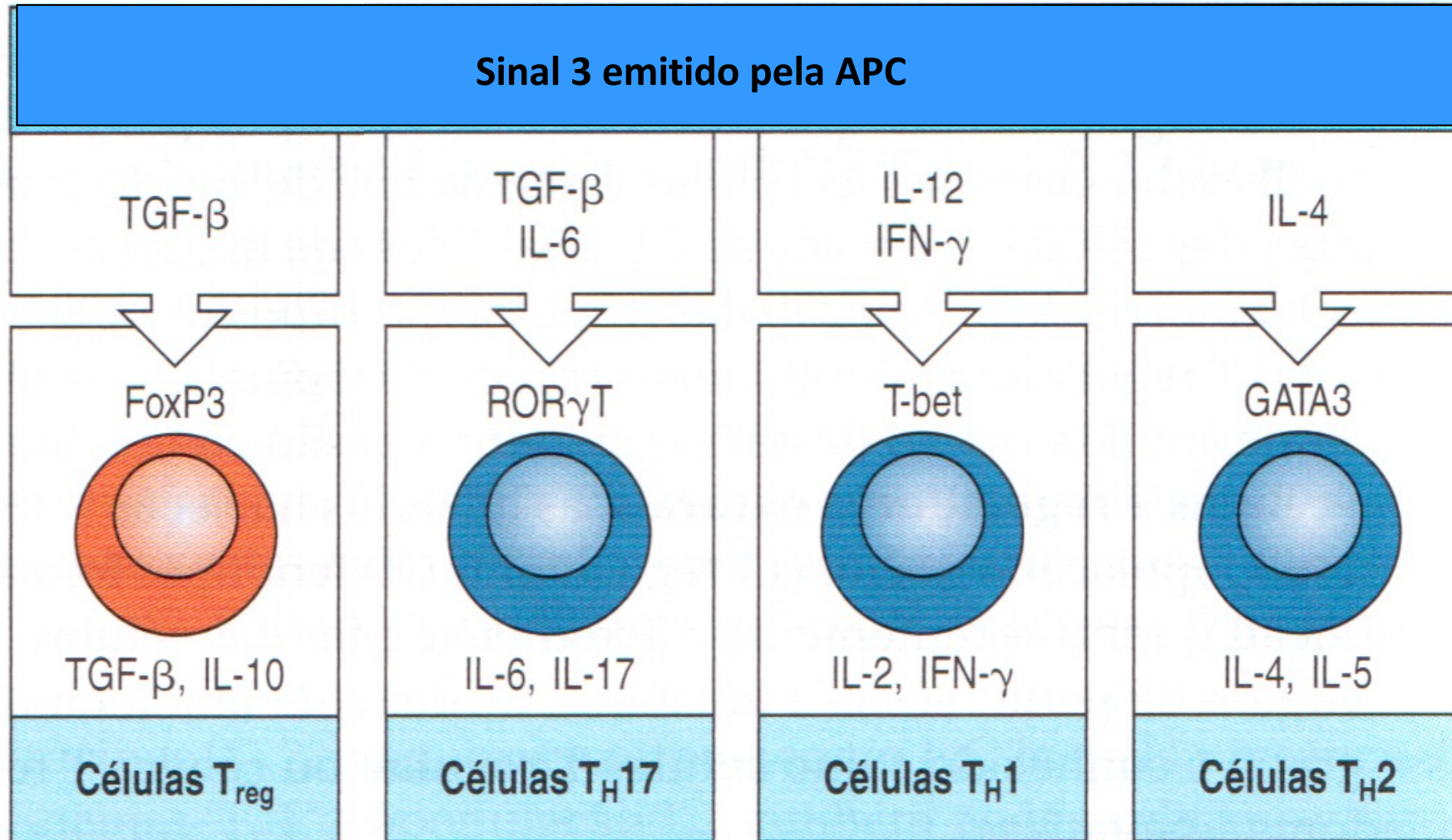
Revisão ...

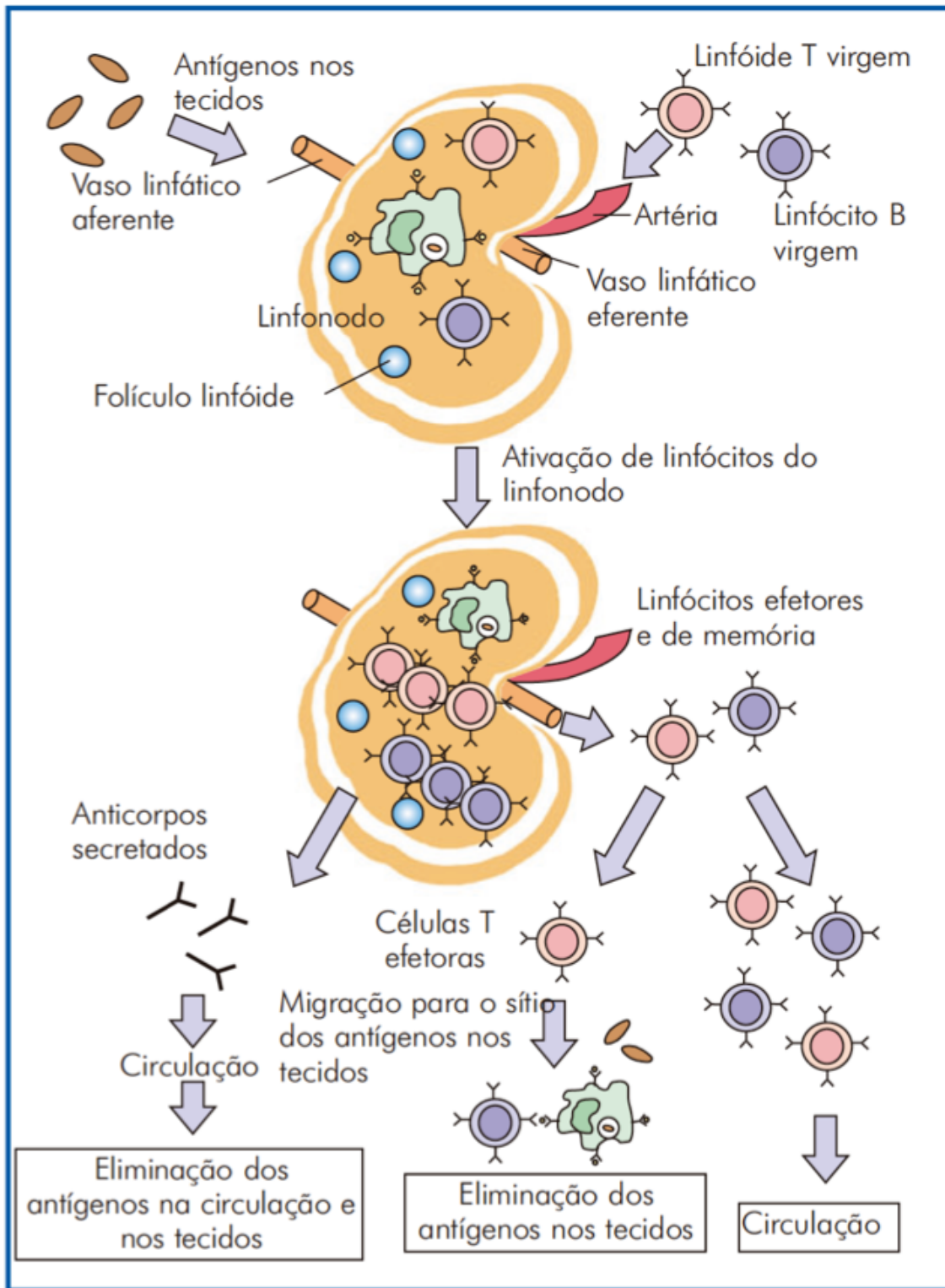


Revisão... Expressão de CD40: licenciamento

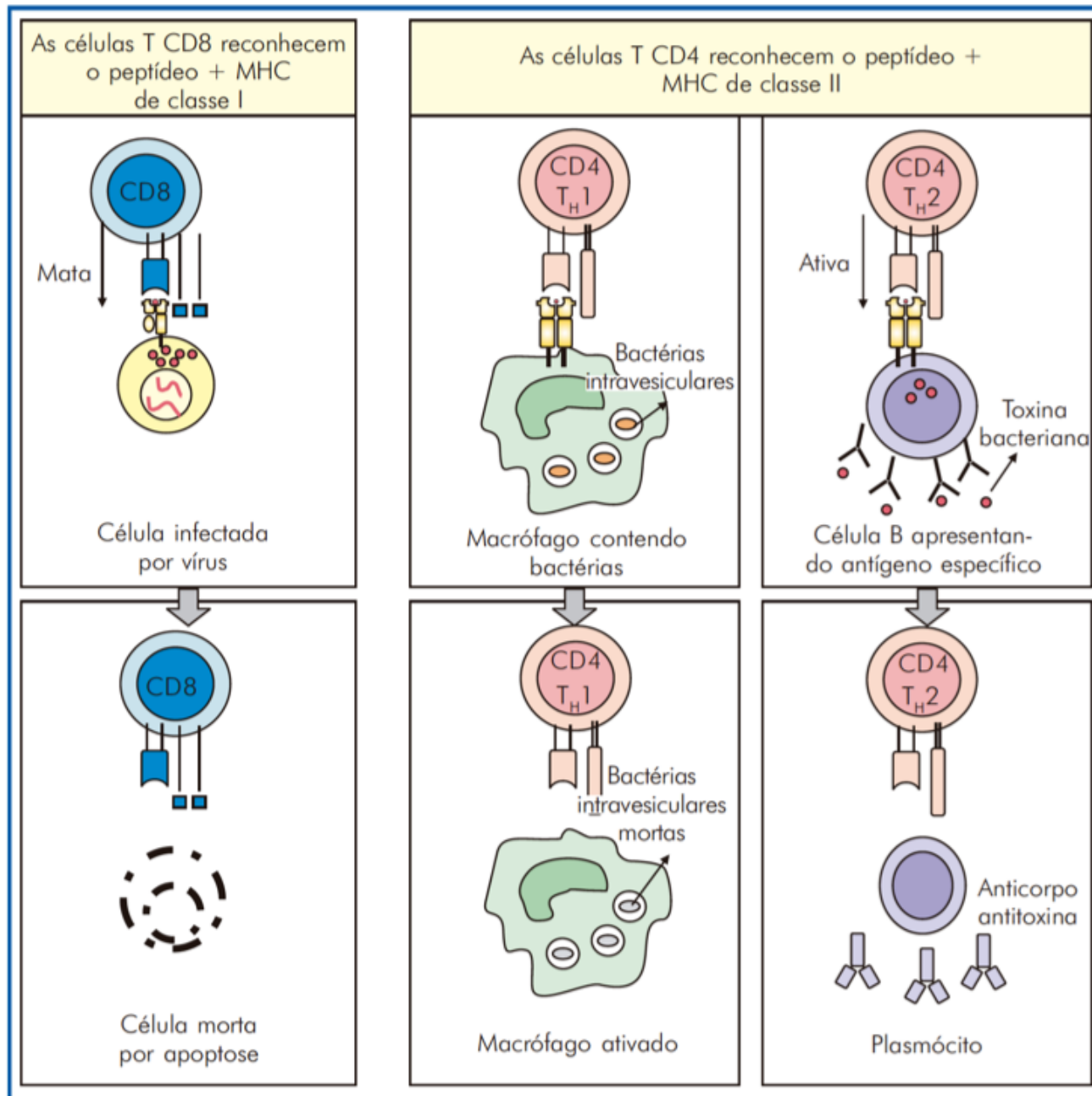


Citocinas: “3o sinal”

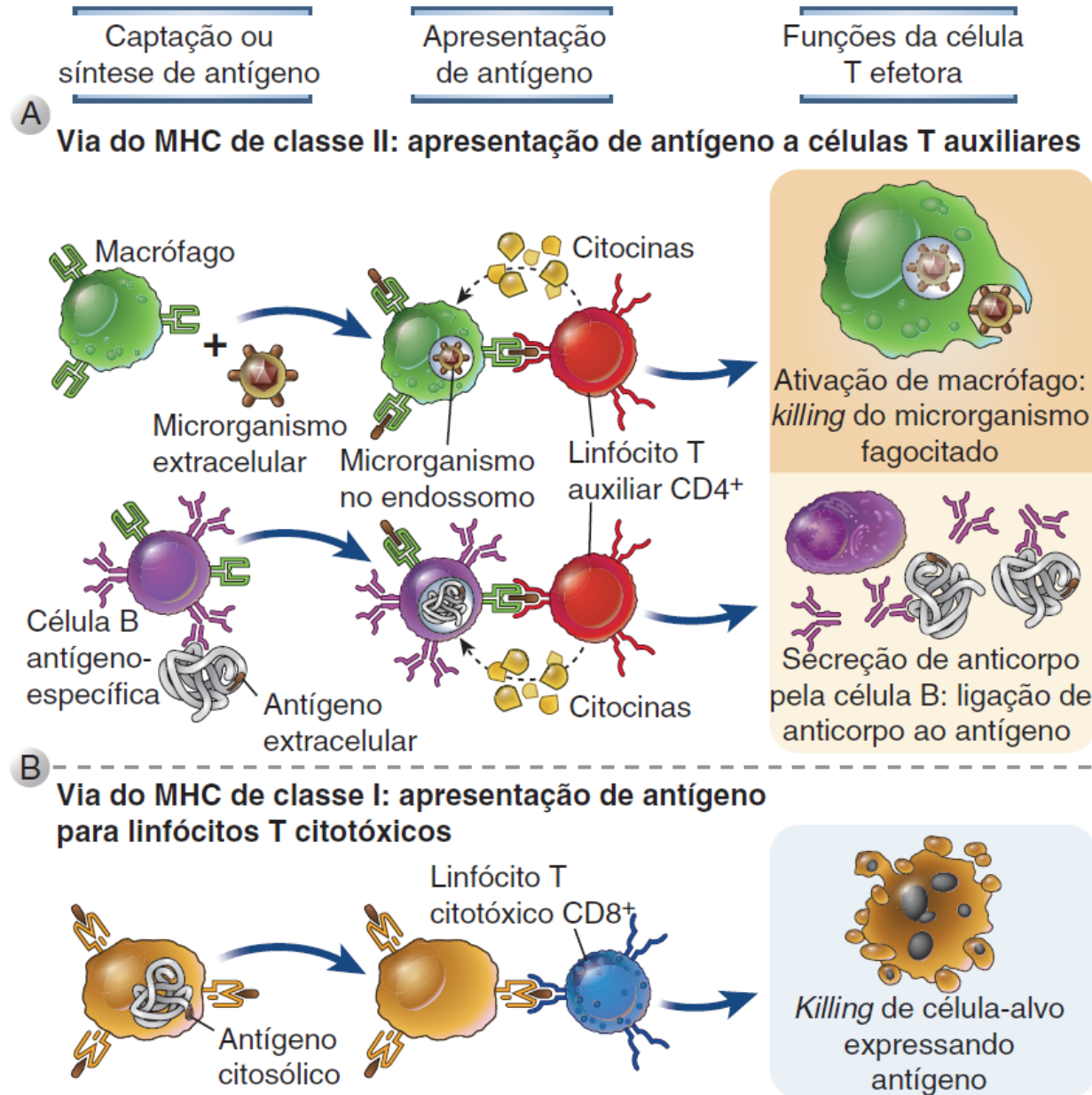




Revisão ...



Funções Efetoras das Células T Ativadas



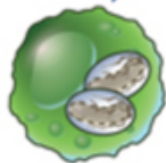
Células T na erradicação de infecções

A Fagócitos com microrganismos ingeridos dentro de vesículas

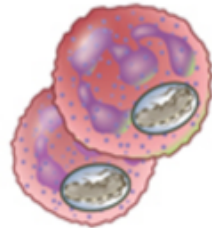
Células T CD4⁺ efectoras (células Th1) Células T CD4⁺ efectoras (células Th17)



Secreção de citocina



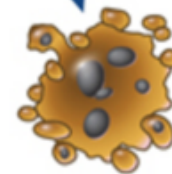
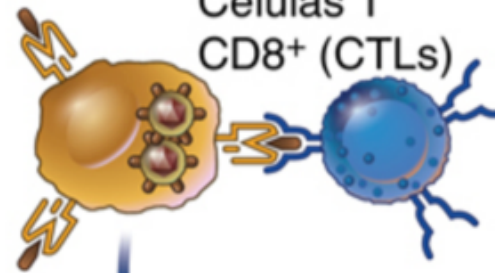
Ativação de macrófago ⇒ *killing* de microrganismos ingeridos



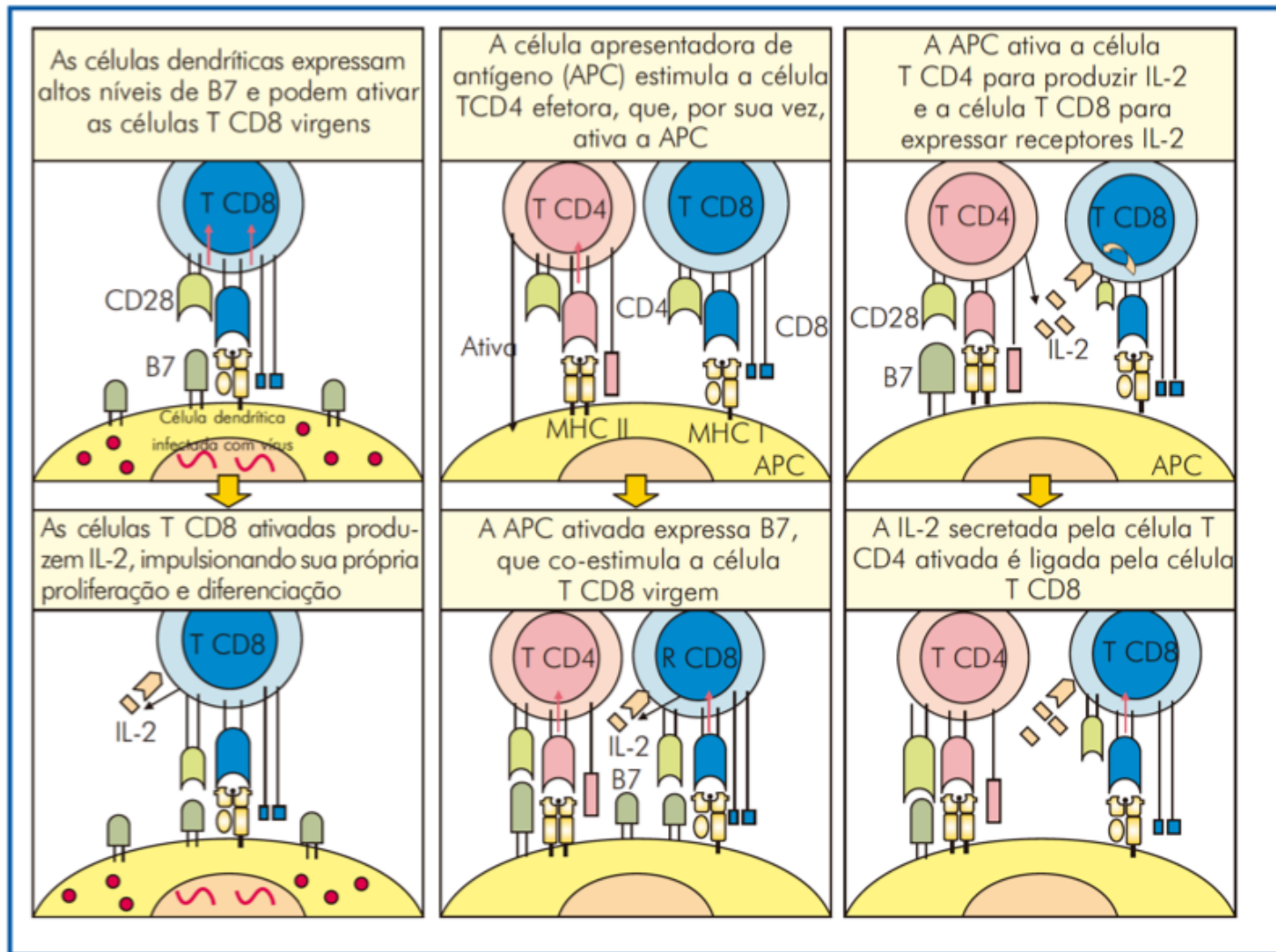
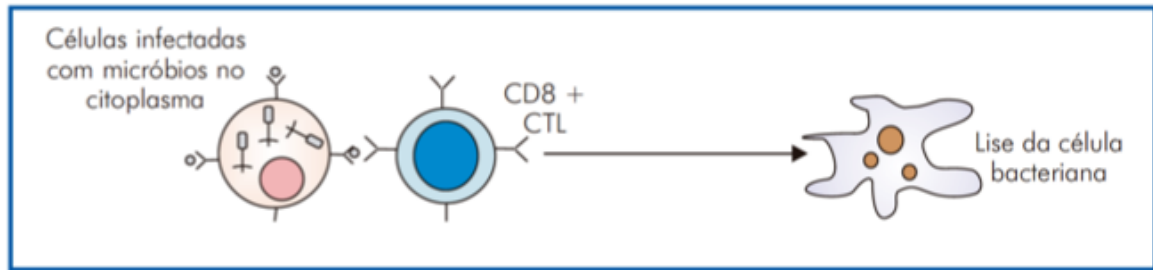
Inflamação, *killing* de microrganismos

B Célula infectada com microrganismos ou antígenos no citoplasma

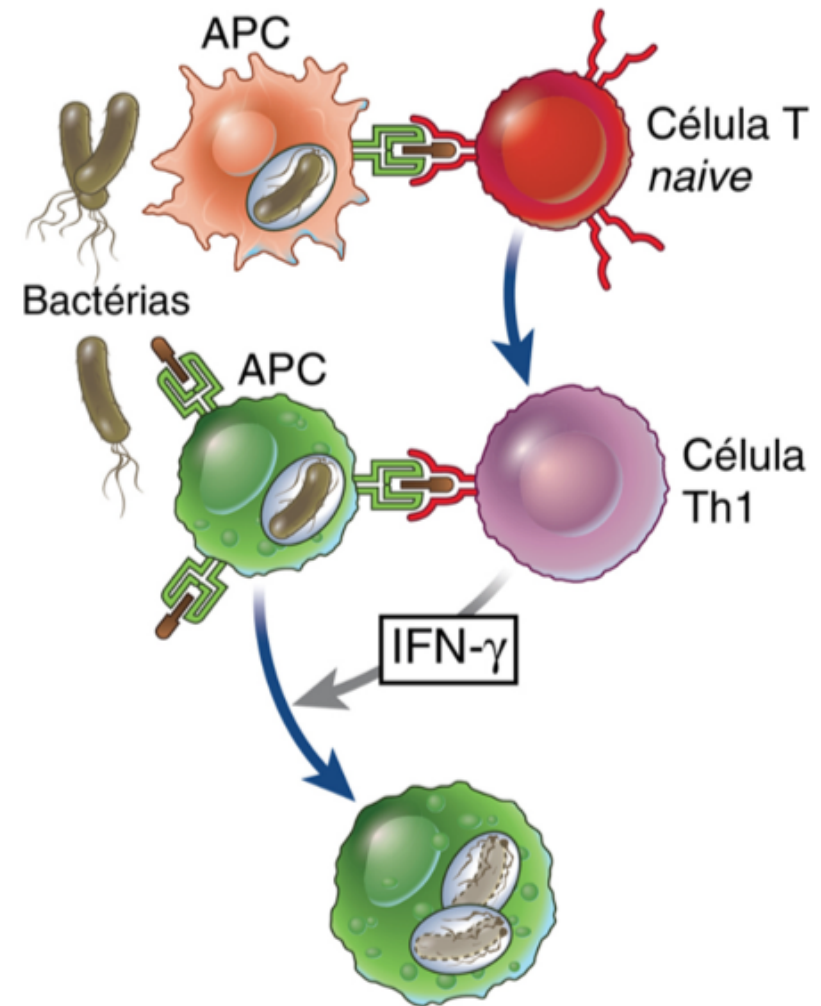
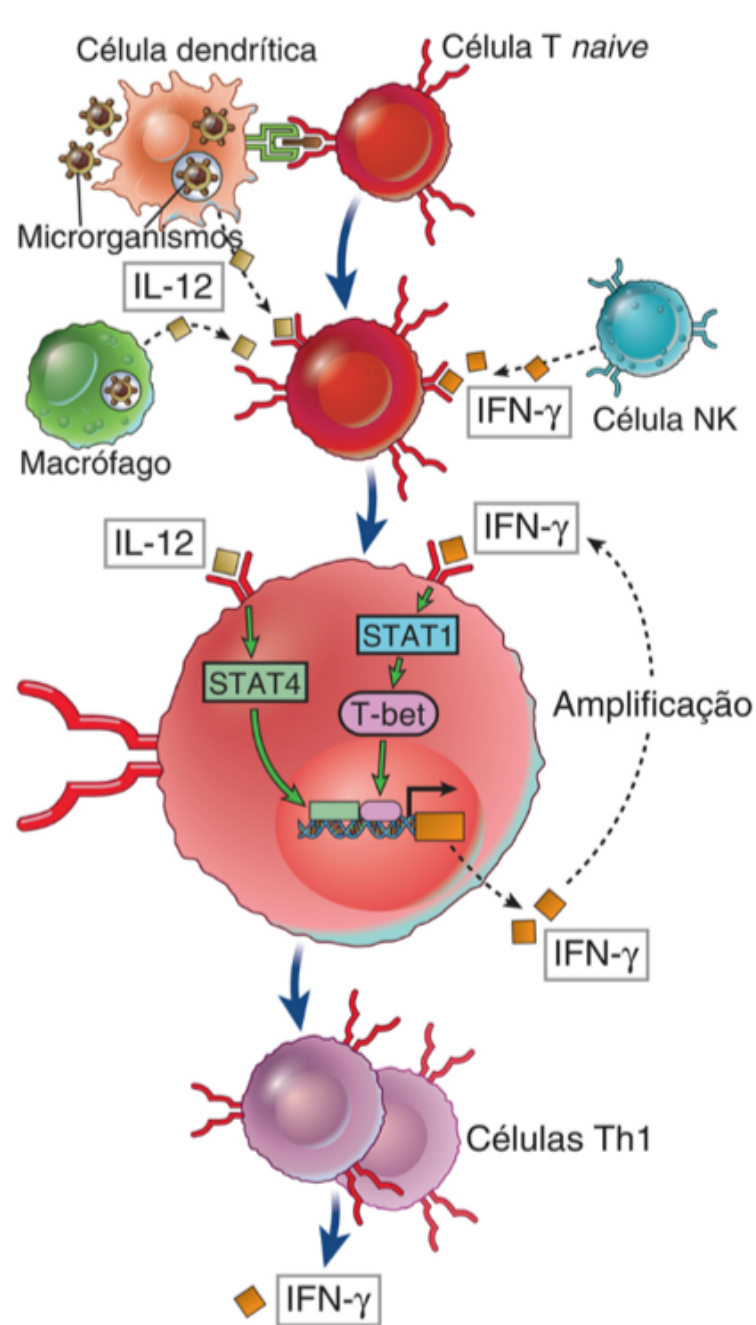
Células T CD8⁺ (CTLs)



Killing da célula infectada

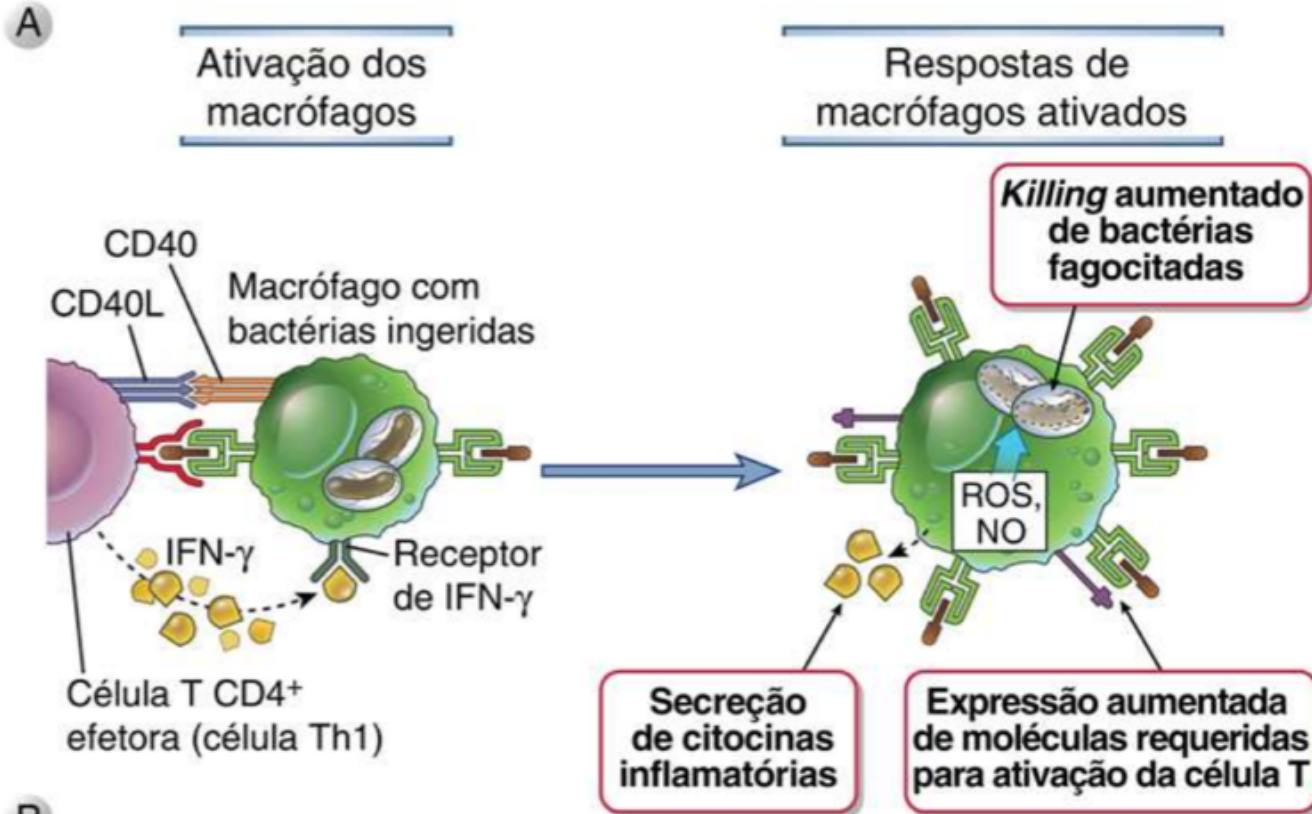


Linfócitos Th1



Ativação clássica do macrófago (*killing* microbiano aumentado)

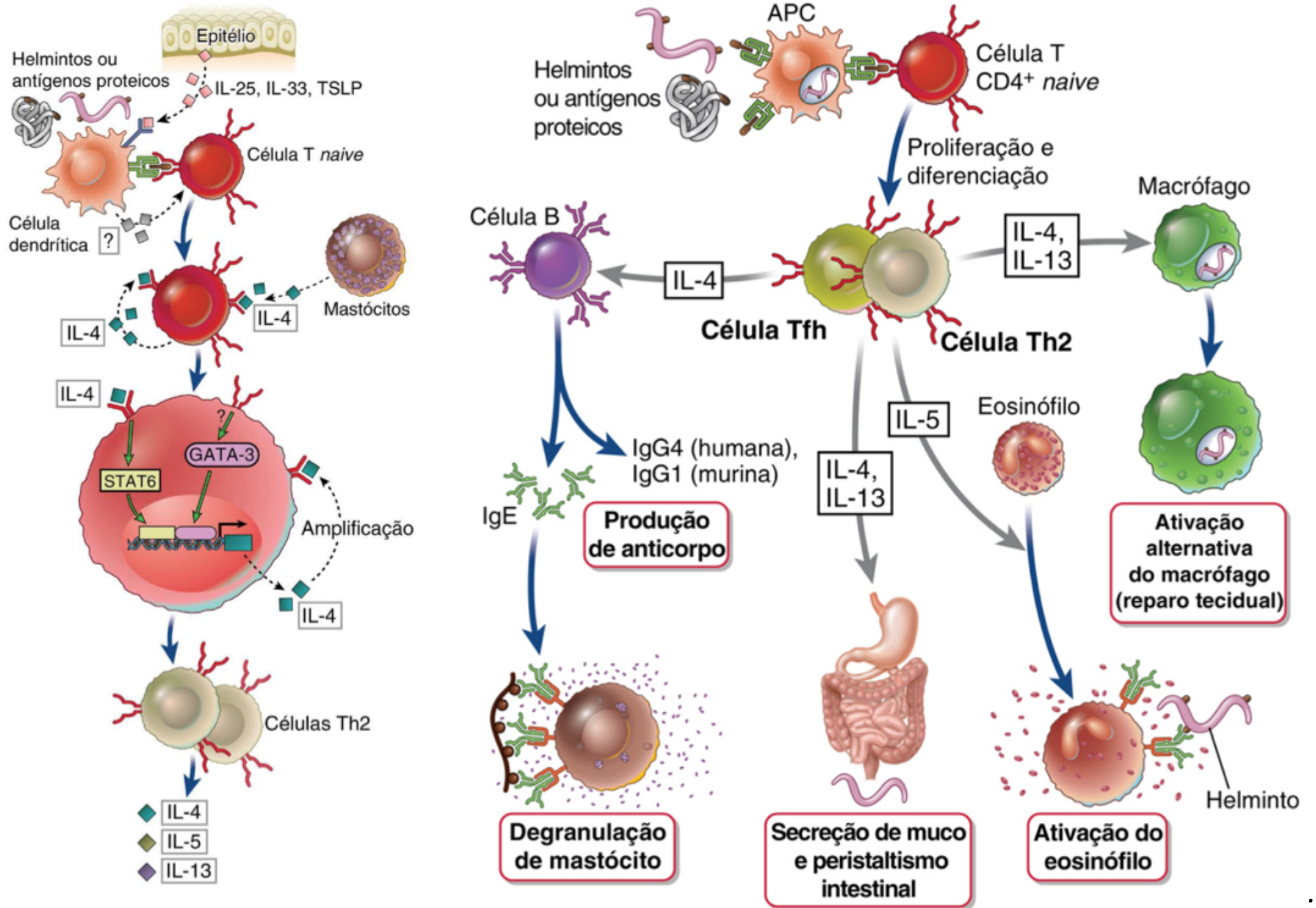
Linfócitos Th1



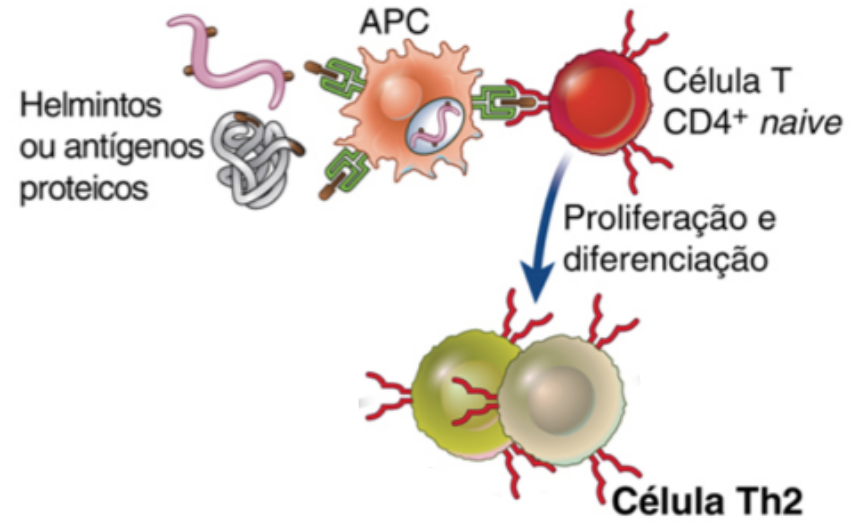
B

Resposta do macrófago	Papel na imunidade mediada por célula
Produção de óxido nítrico, aumento de enzimas lisossômicos, espécies reativas de oxigênio	<i>Killing</i> de microrganismos em fagolisossomos (função efetora de macrófagos)
Secreção de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) e quimiocinas	TNF, IL-1, quimiocinas: recrutamento de leucócitos (inflamação) IL-12: diferenciação Th1, produção de IFN- γ
Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC	Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)

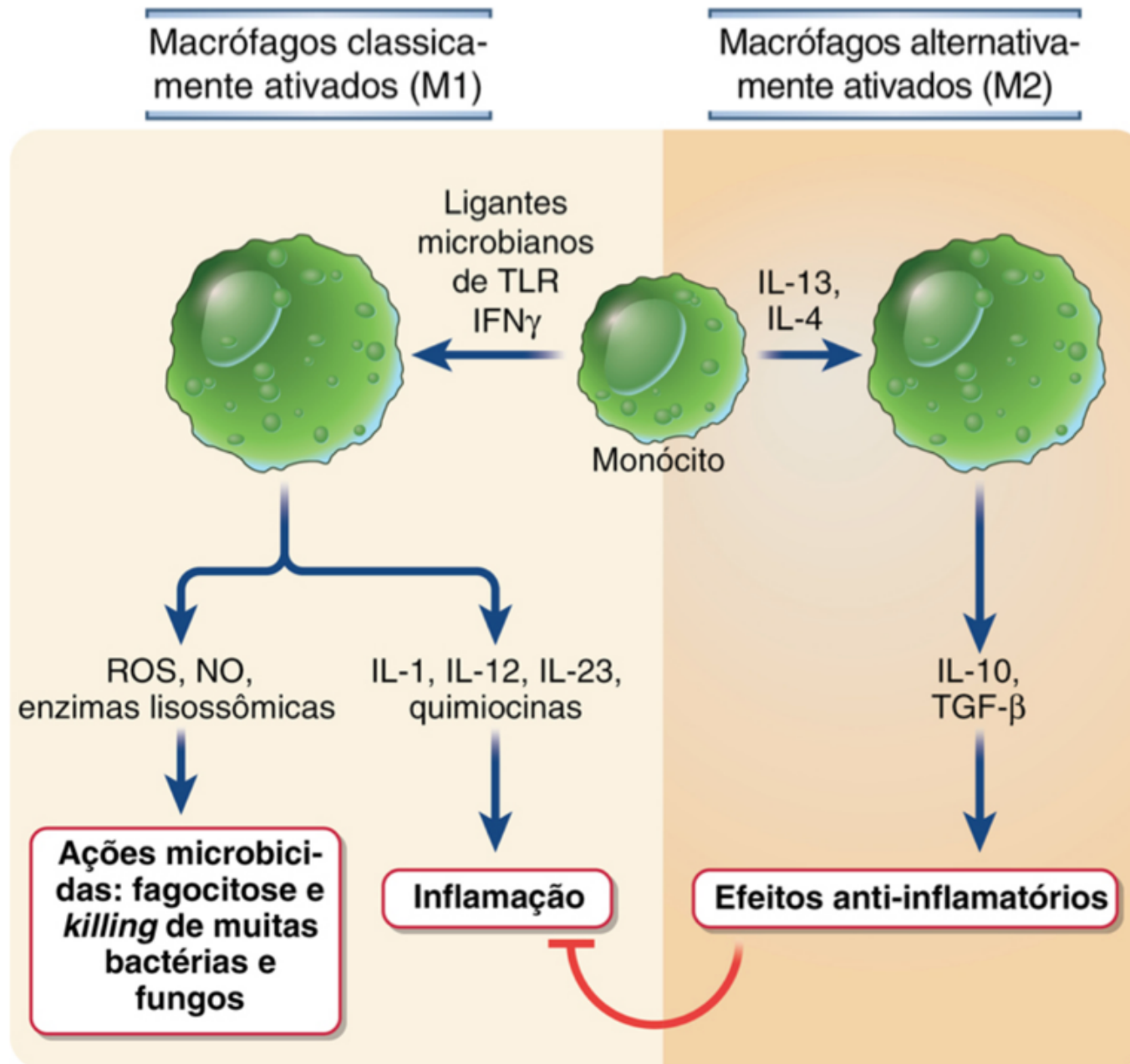
Linfócitos Th2



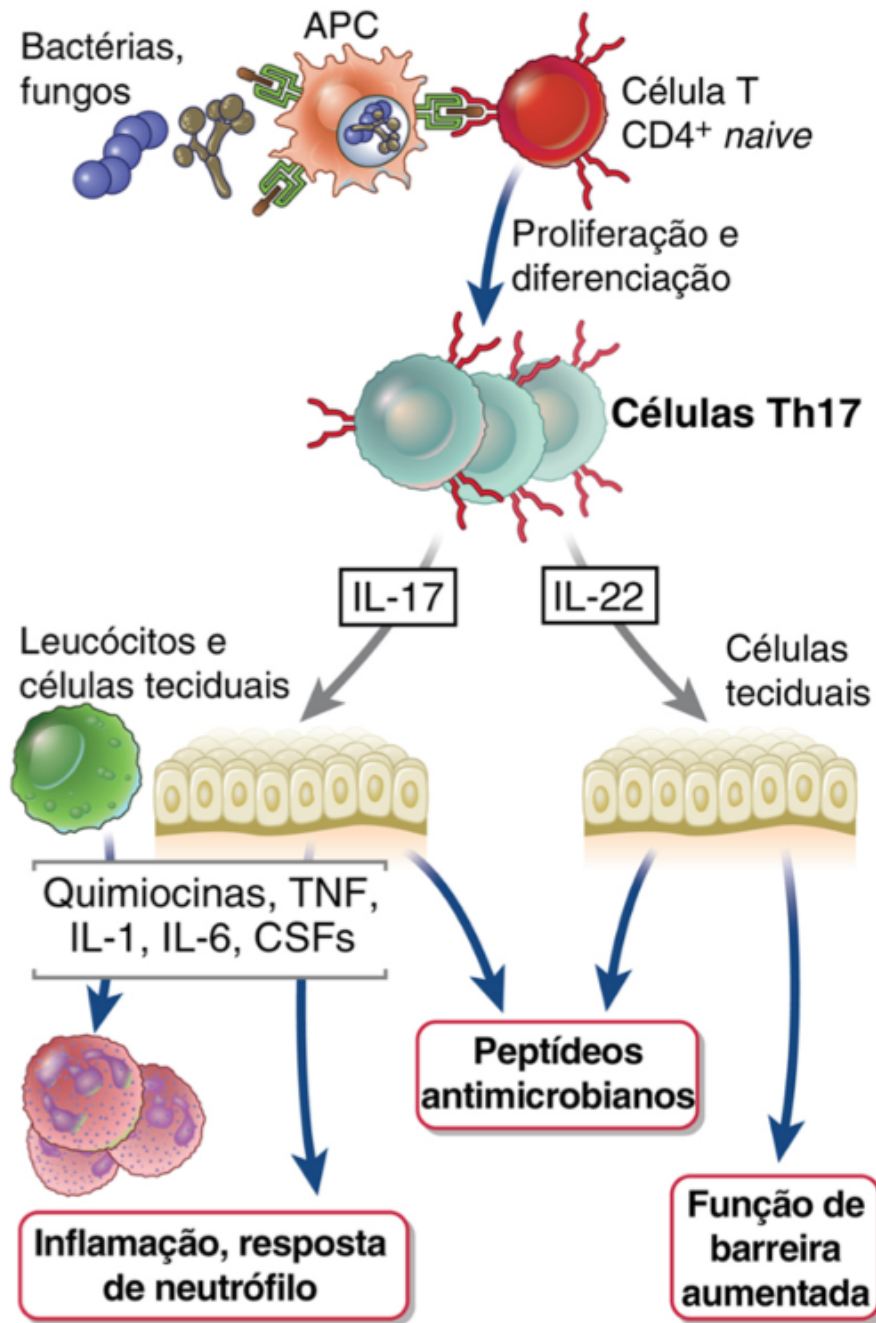
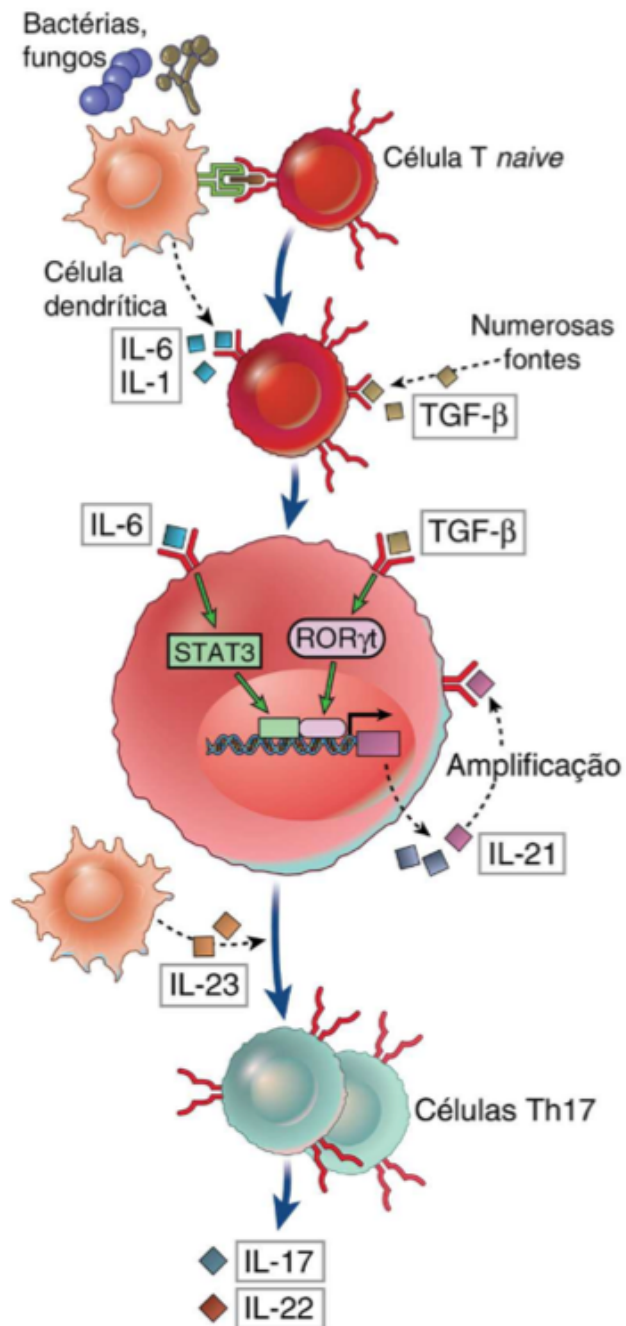
Linfócitos Th2

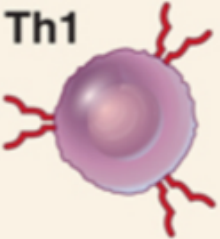




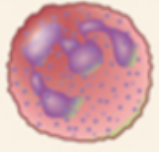

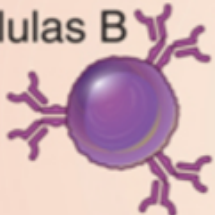


Macrófagos M2

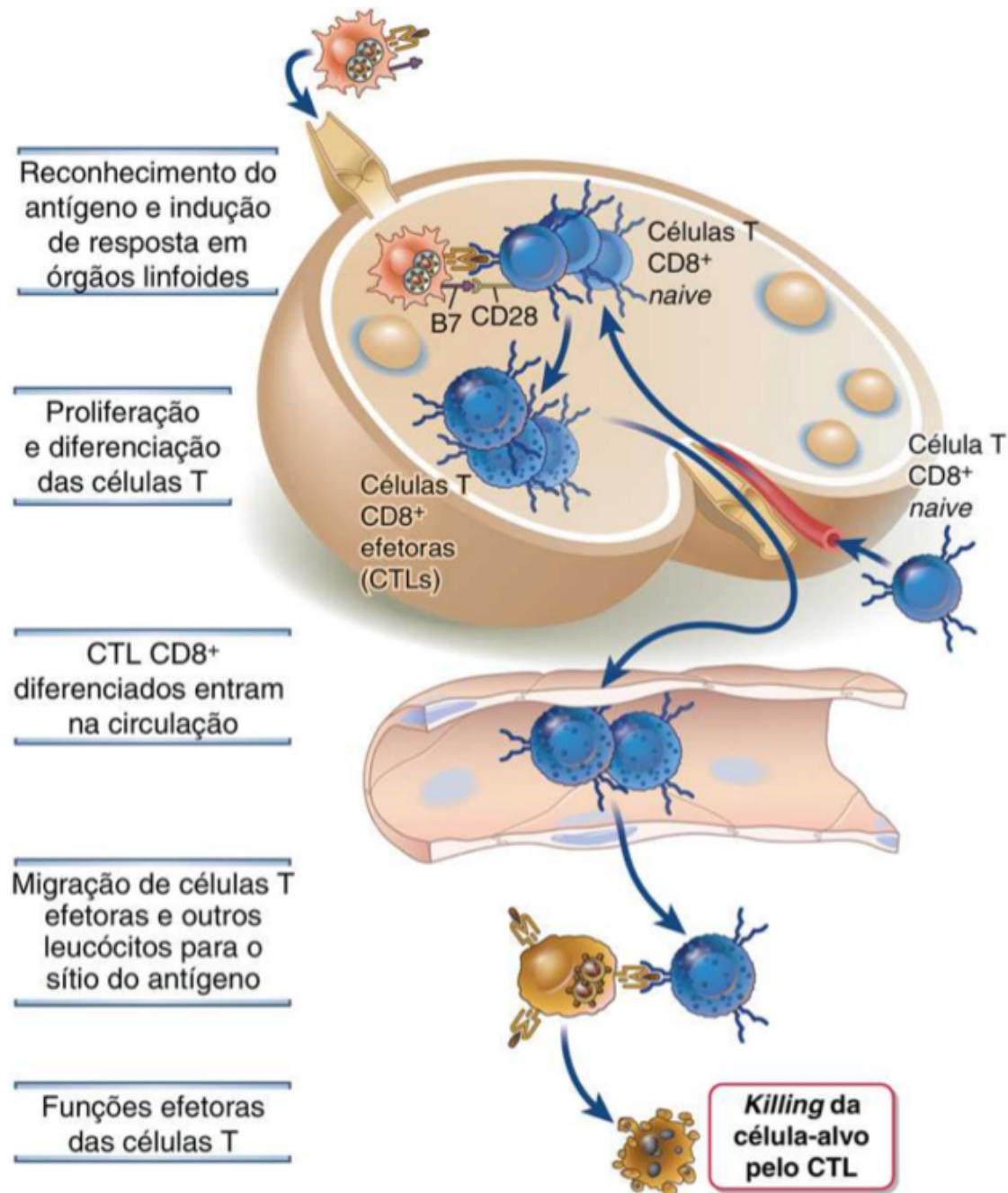


Linfócitos Th17

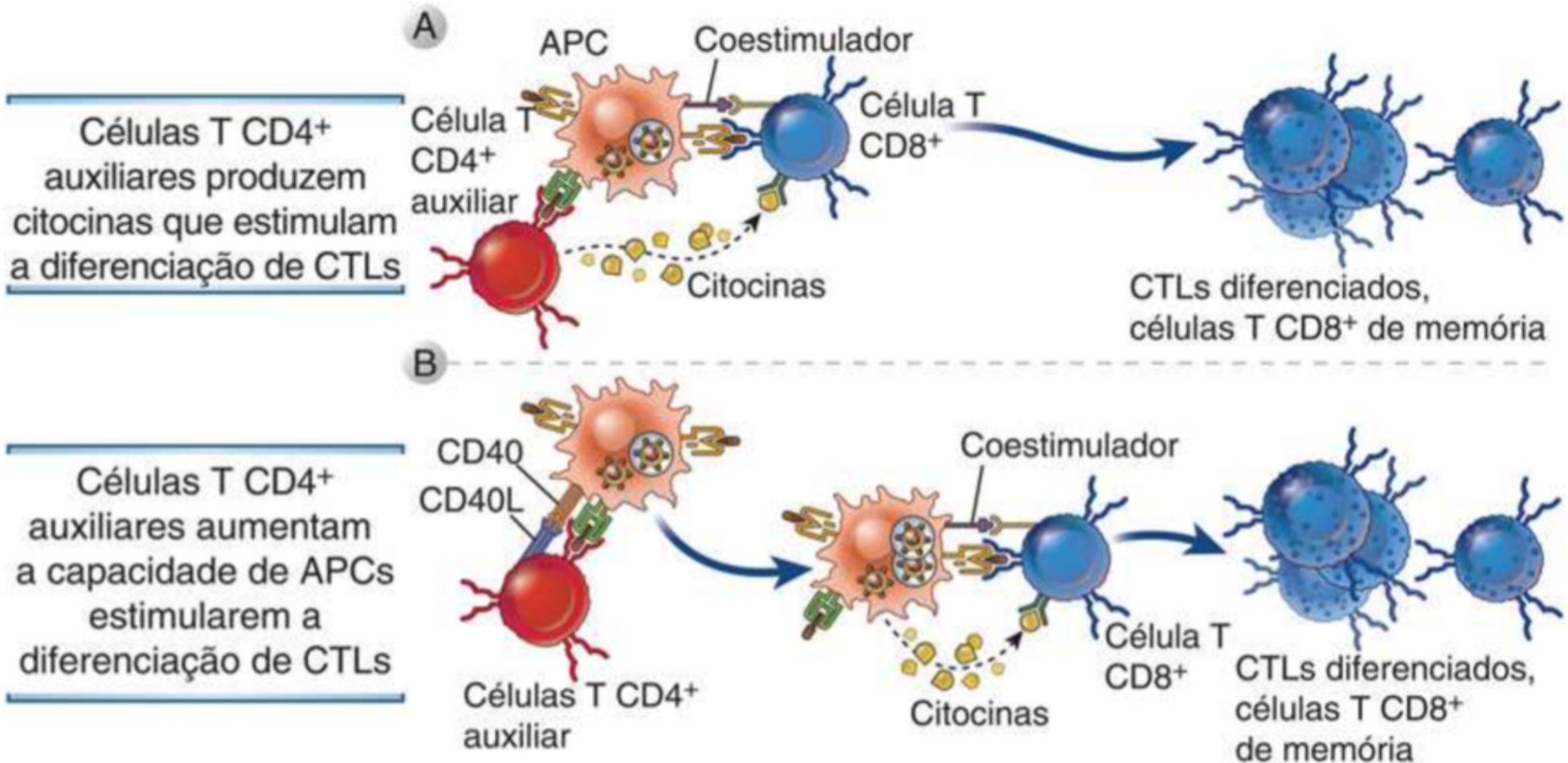


Células T efetoras	Citocinas definidoras	Principais células-alvo	Principais reações imunes	Defesa do hospedeiro	Papel na doença
Th1 	IFN- γ	Macrófagos 	Ativação de macrófago	Patógenos intracelulares	Autoimunidade; inflamação crônica
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinófilos 	Ativação de eosinófilos e mastócitos; ativação alternativa de macrófagos	Helmintos	Alergia
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrófilos 	Recrutamento e ativação de neutrófilos	Bactérias e fungos extracelulares	Autoimunidade; inflamação
Tfh 	IL-21 (e IFN- γ ou IL-4)	Células B 	Produção de anticorpos	Patógenos extracelulares	Autoimunidade (autoanticorpos)

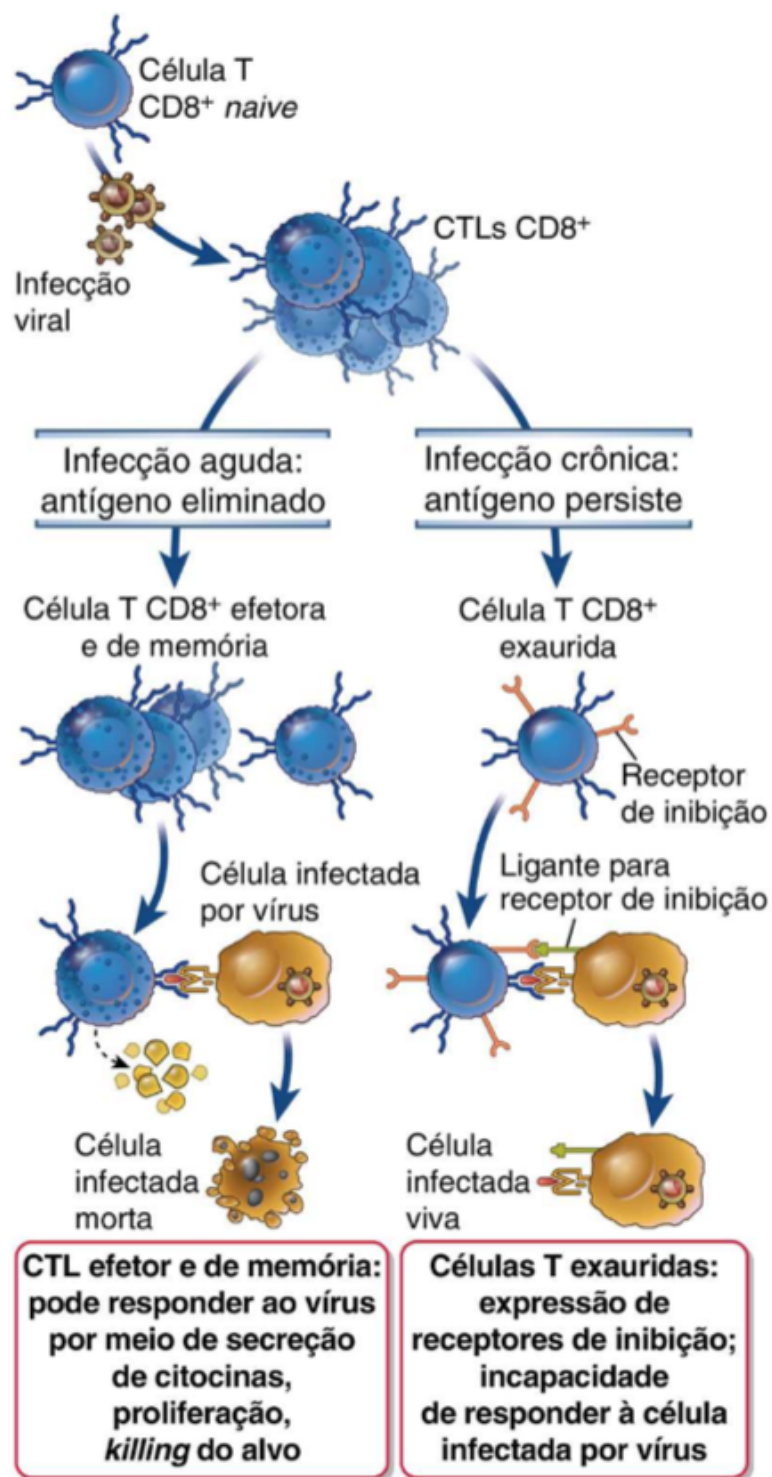
Linfócitos T CD8+



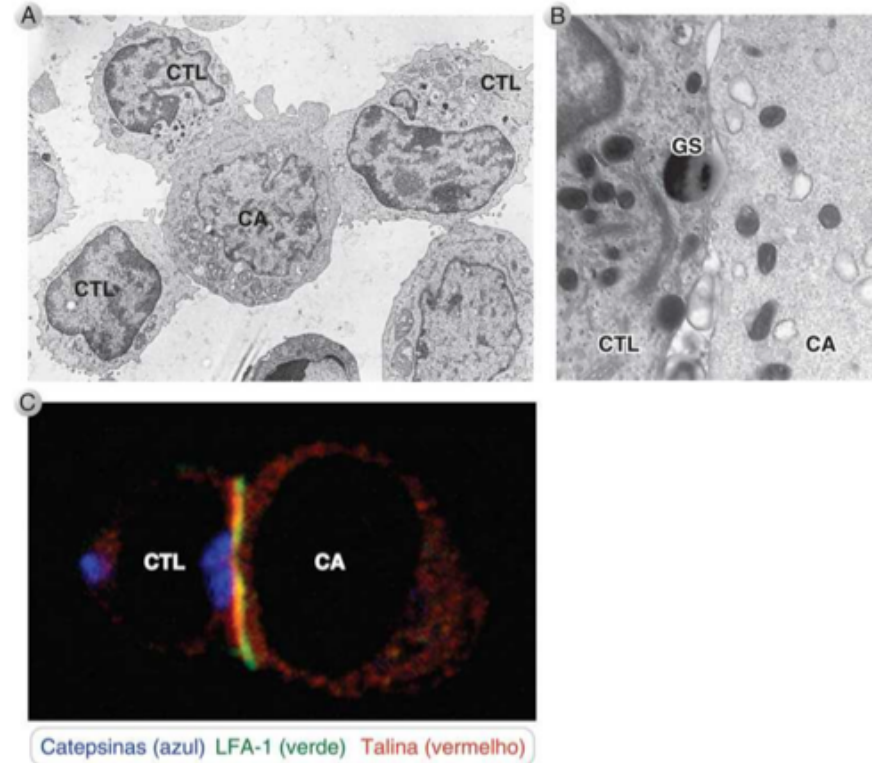
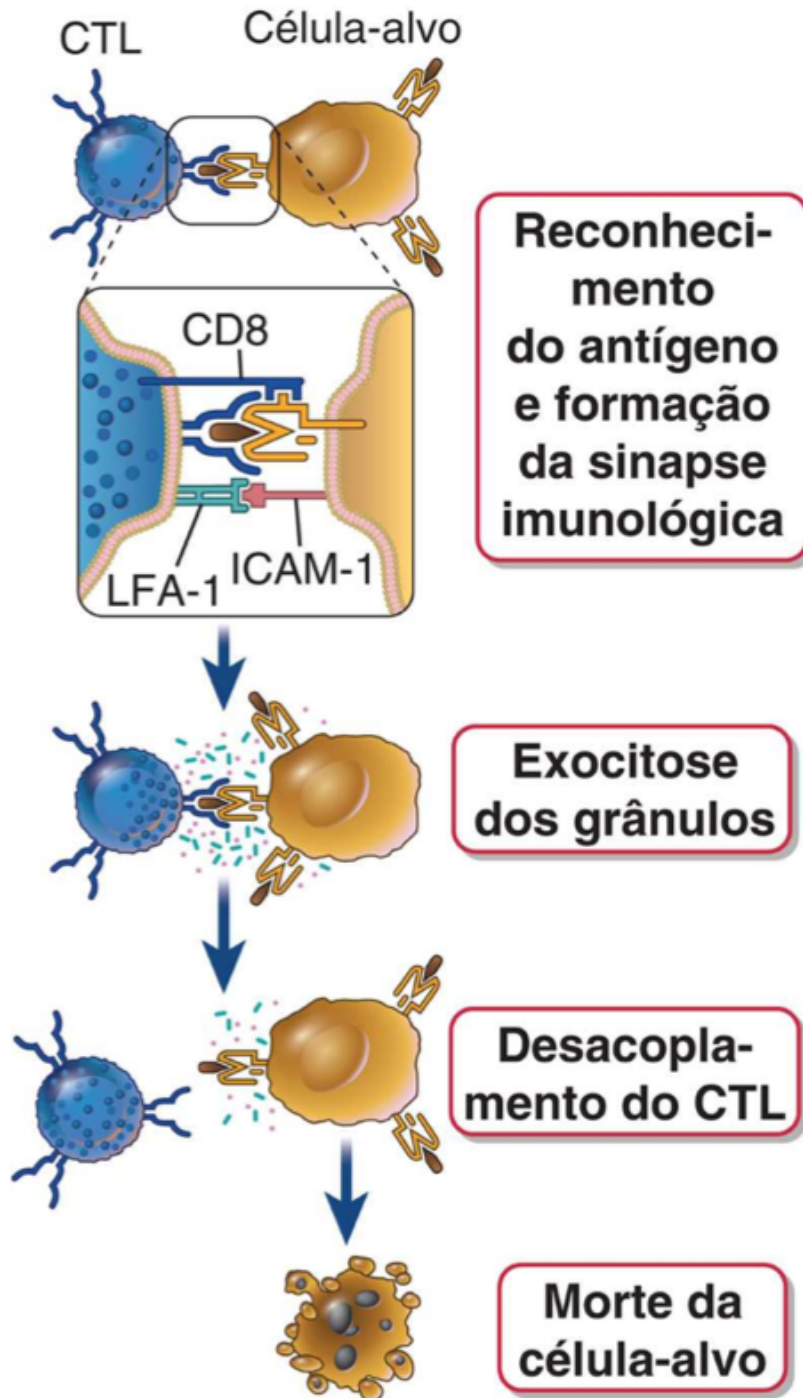
Linfócitos T CD8+



Linfócitos T CD8+

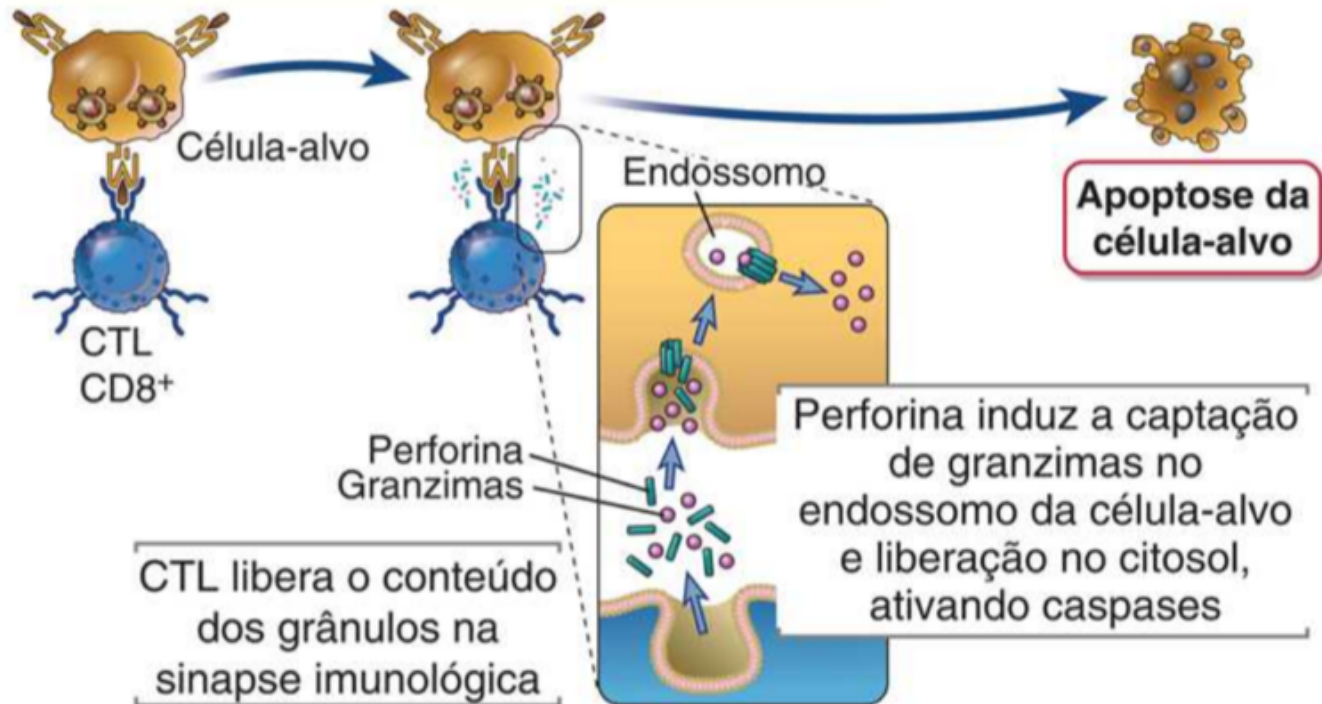


Linfócitos T CD8+

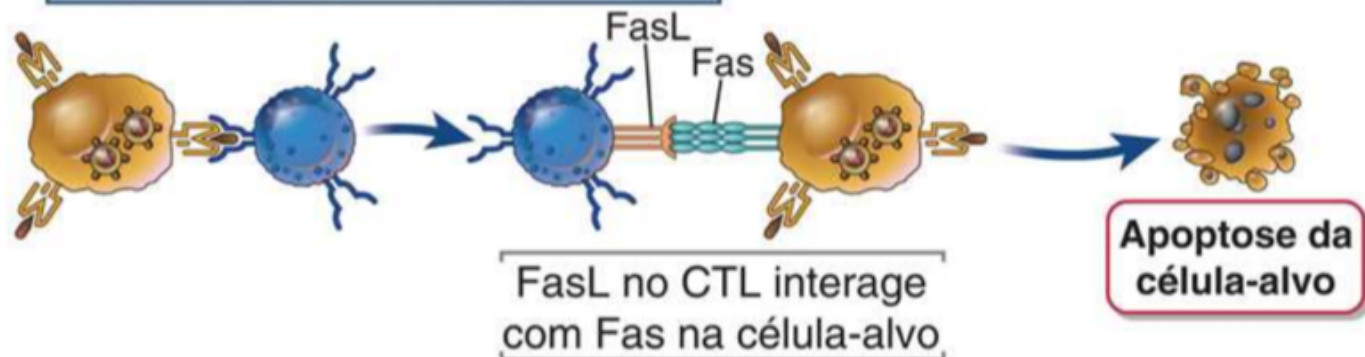


Linfócitos T CD8+

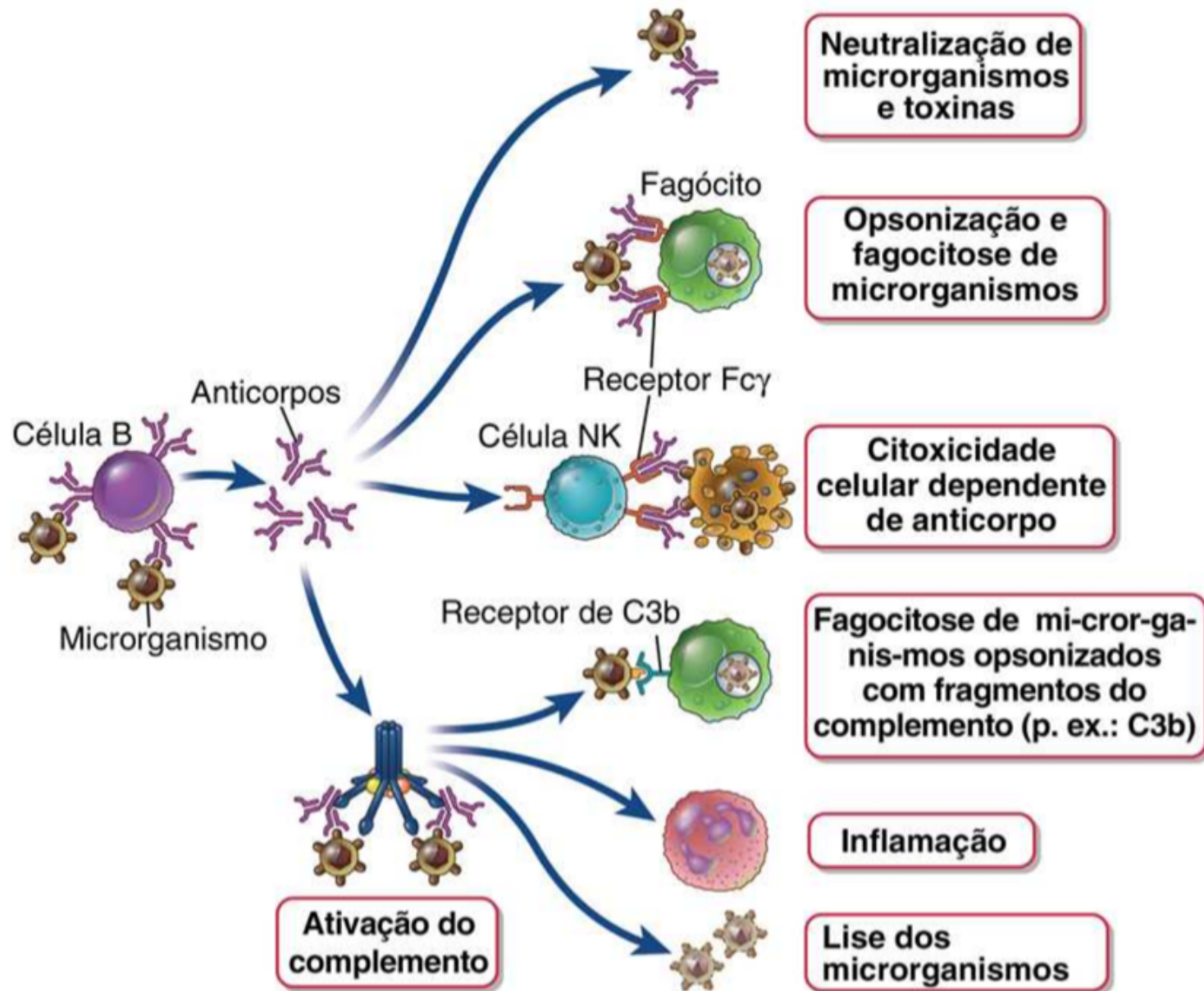
A Killing celular mediado por perforina/granzima



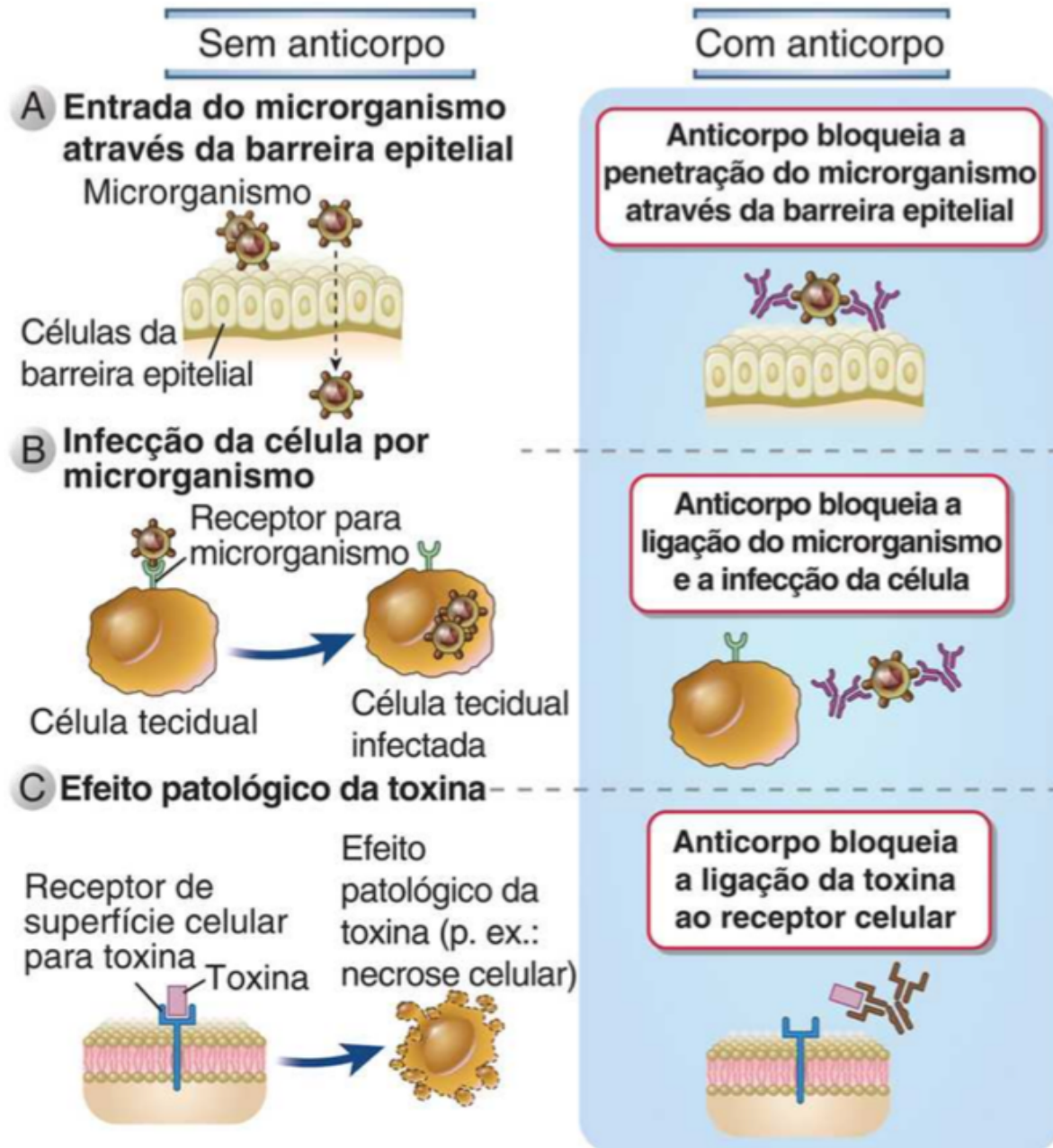
B Killing celular mediado por Fas/FasL



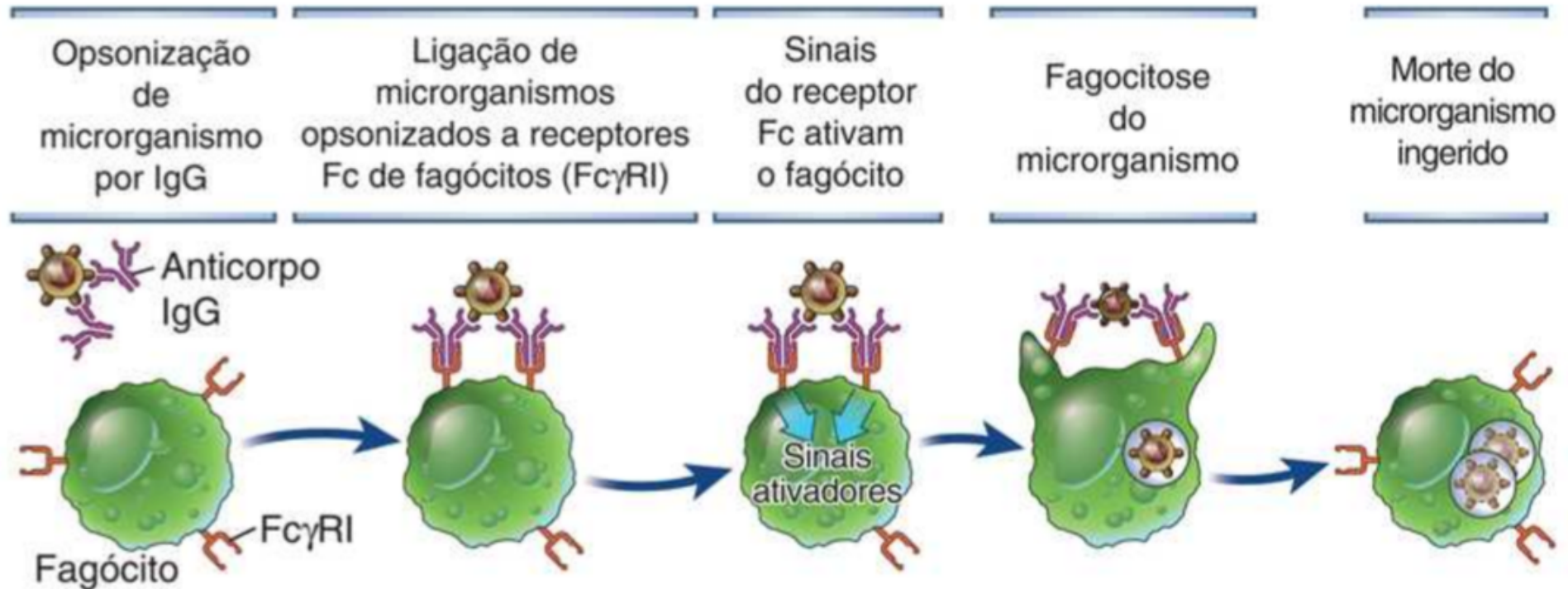
Mecanismos efetores da Imunidade humoral



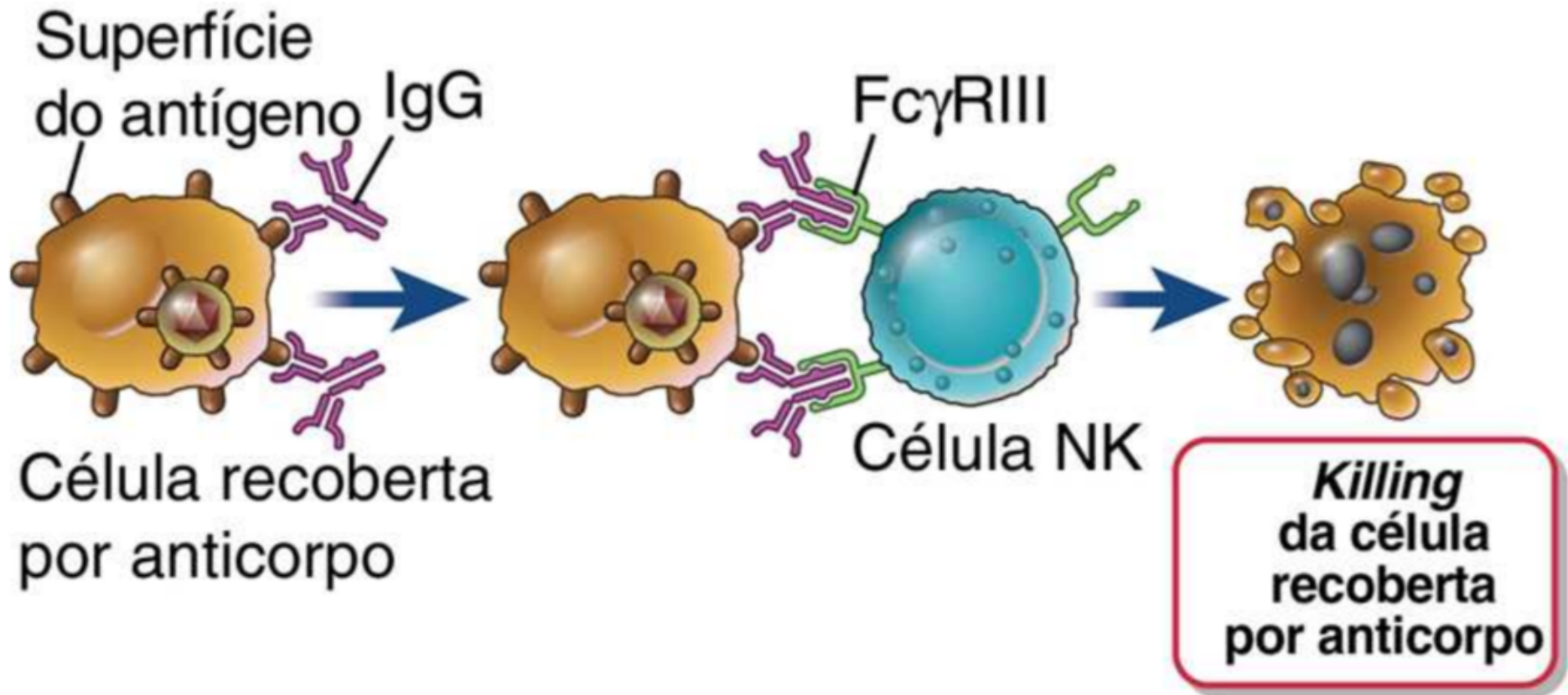
Mecanismos efetores da Imunidade humoral

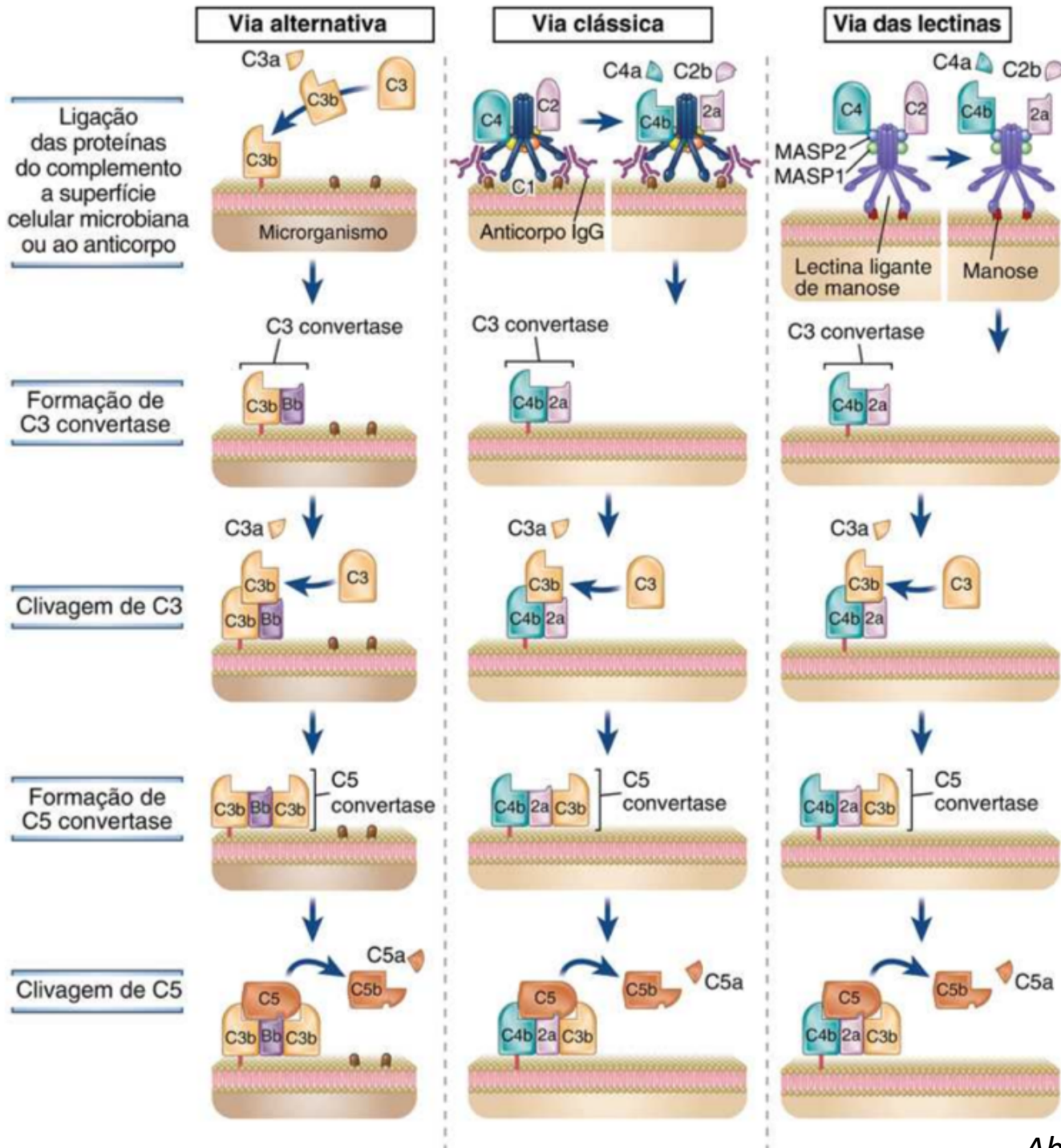


Mecanismos efetores da Imunidade humoral



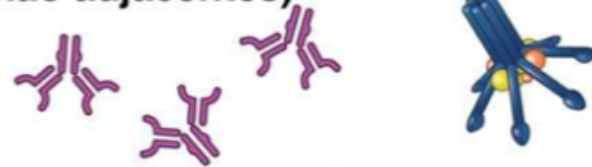
Mecanismos efetores da Imunidade humoral





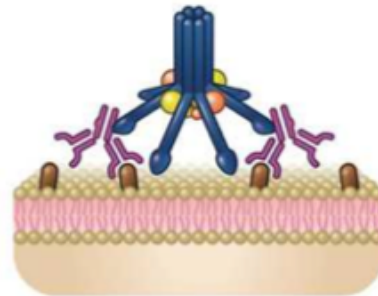
Ativação do
acomplemento

A IgG solúvel (porções Fc não adjacentes)



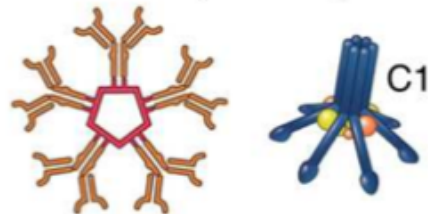
Não

B IgG ligada ao antígeno



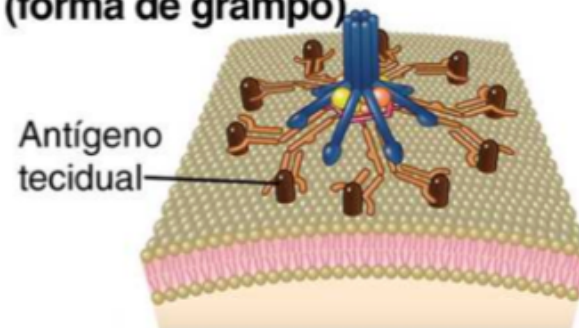
Sim

C IgM solúvel (forma plana)

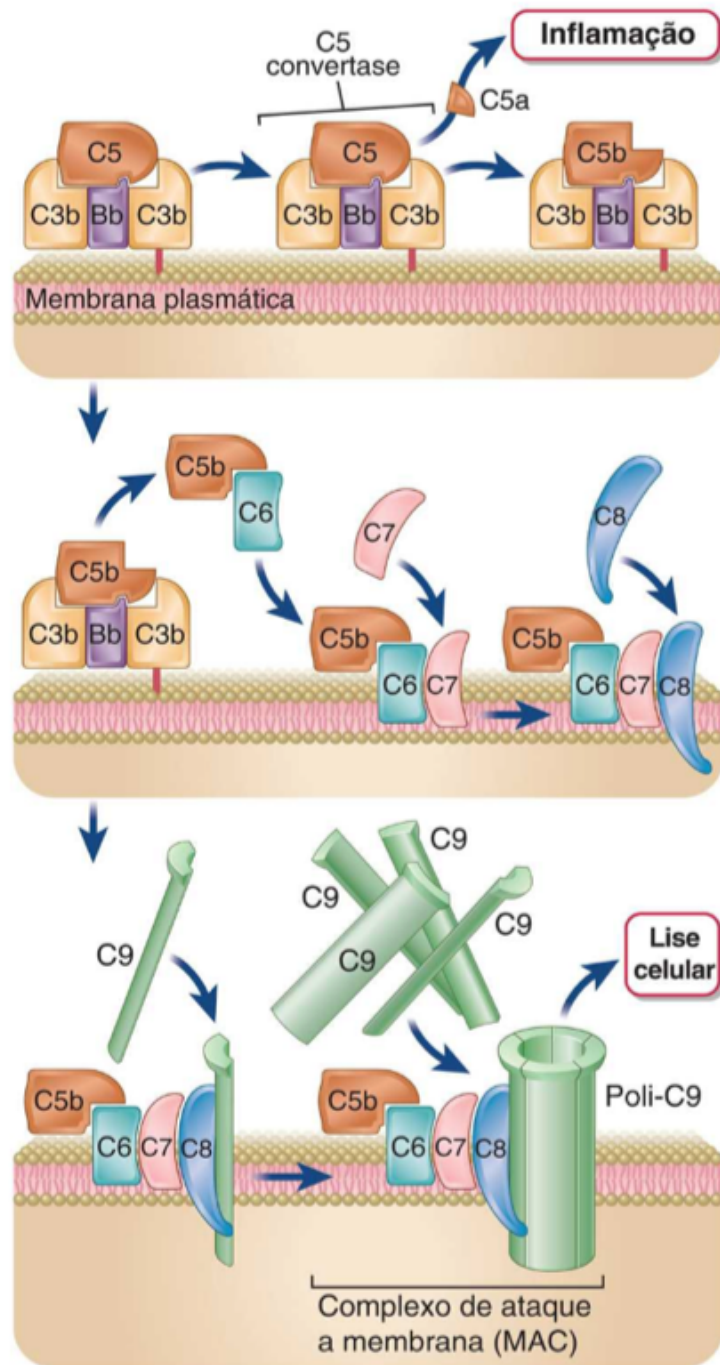


Não

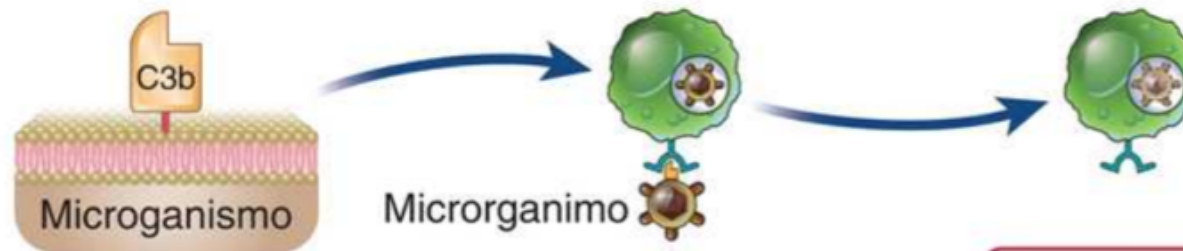
D IgM ligada ao antígeno (forma de grampo)



Sim



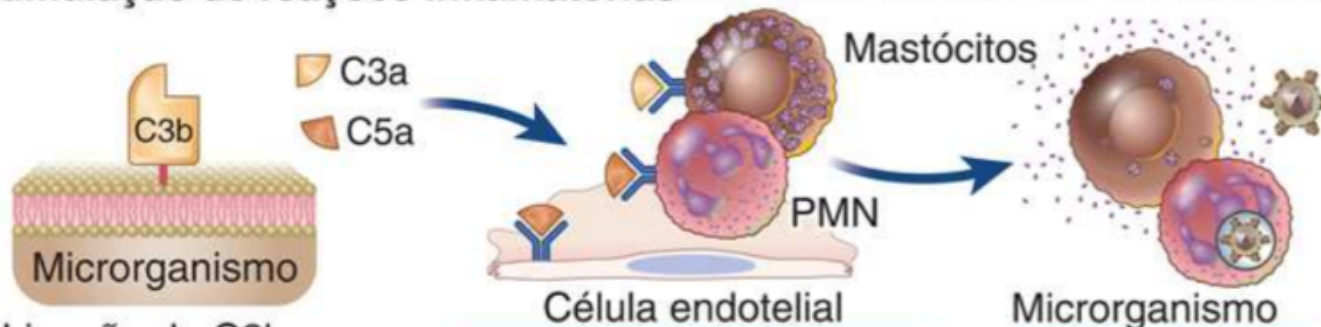
A Oponização e fagocitose



Ligação de C3b (ou C4b) ao microorganismo (opsonização) Reconhecimento de C3b ligado pelo receptor de C3b do fagócito

Fagocitose do microorganismo

B Estimulação de reações inflamatórias

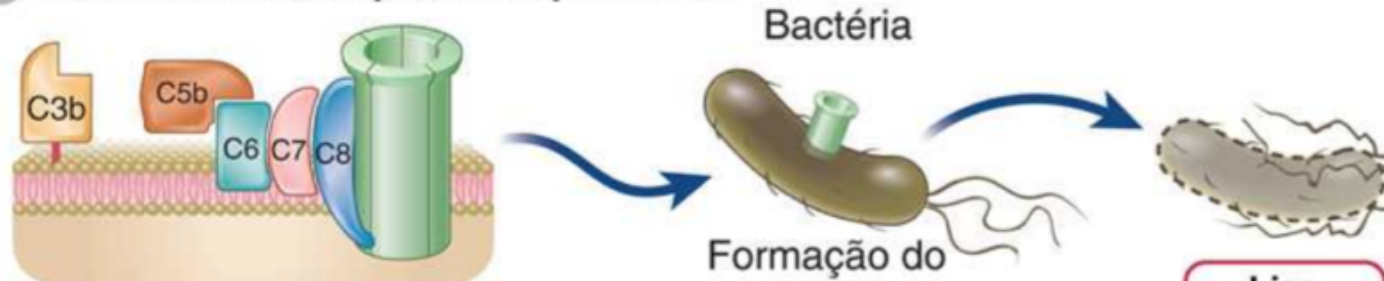


Ligação de C3b ao microorganismo, liberação de C3a; proteólise de C5, liberação de C5a

Recrutamento e ativação de leucócitos por C5a, C3a

Destruição de microorganismos por leucócitos

C Citólise mediada pelo complemento



Ligação de C3b à bactéria, ativação dos componentes terminais do complemento

Formação do complexo de ataque a membrana (MAC)

Lise osmótica da bactéria

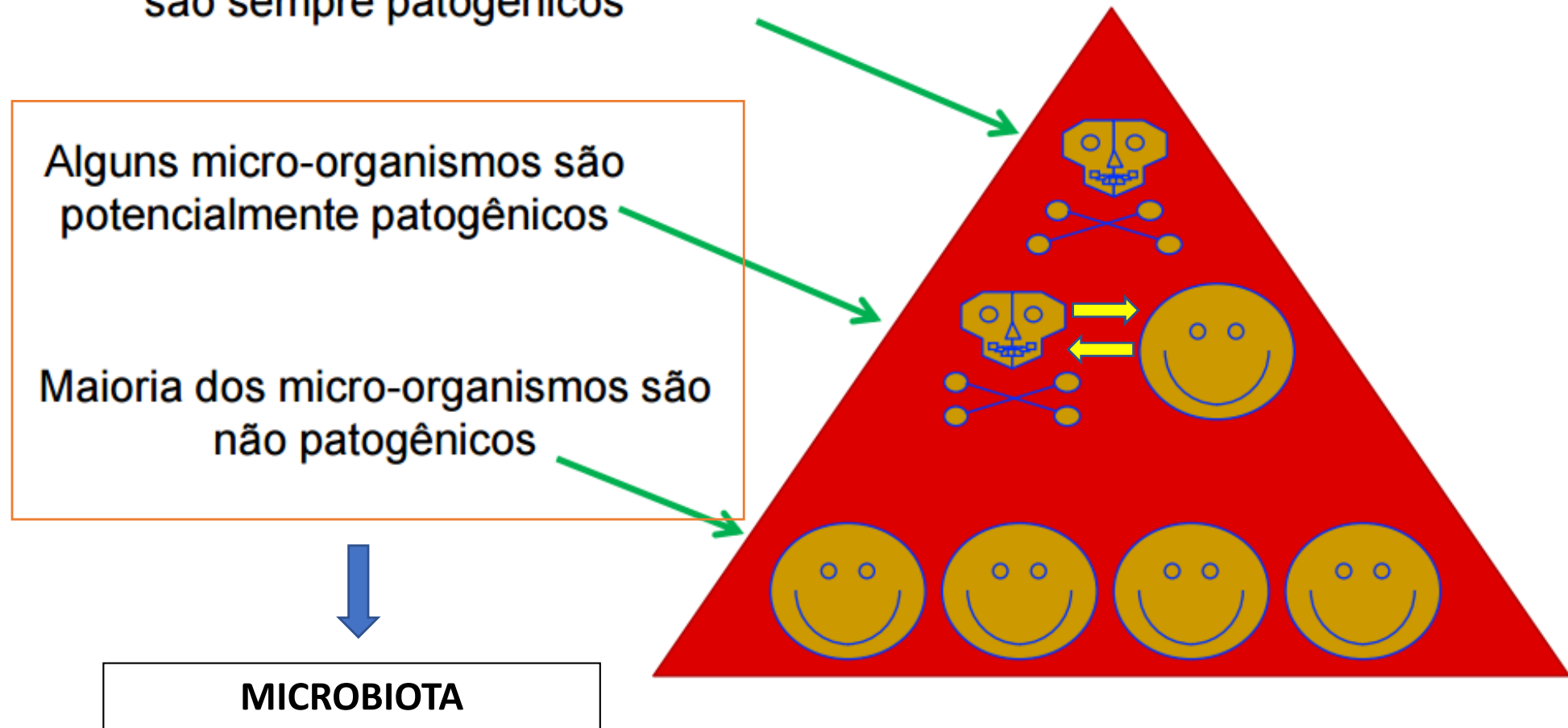
Características gerais

- 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

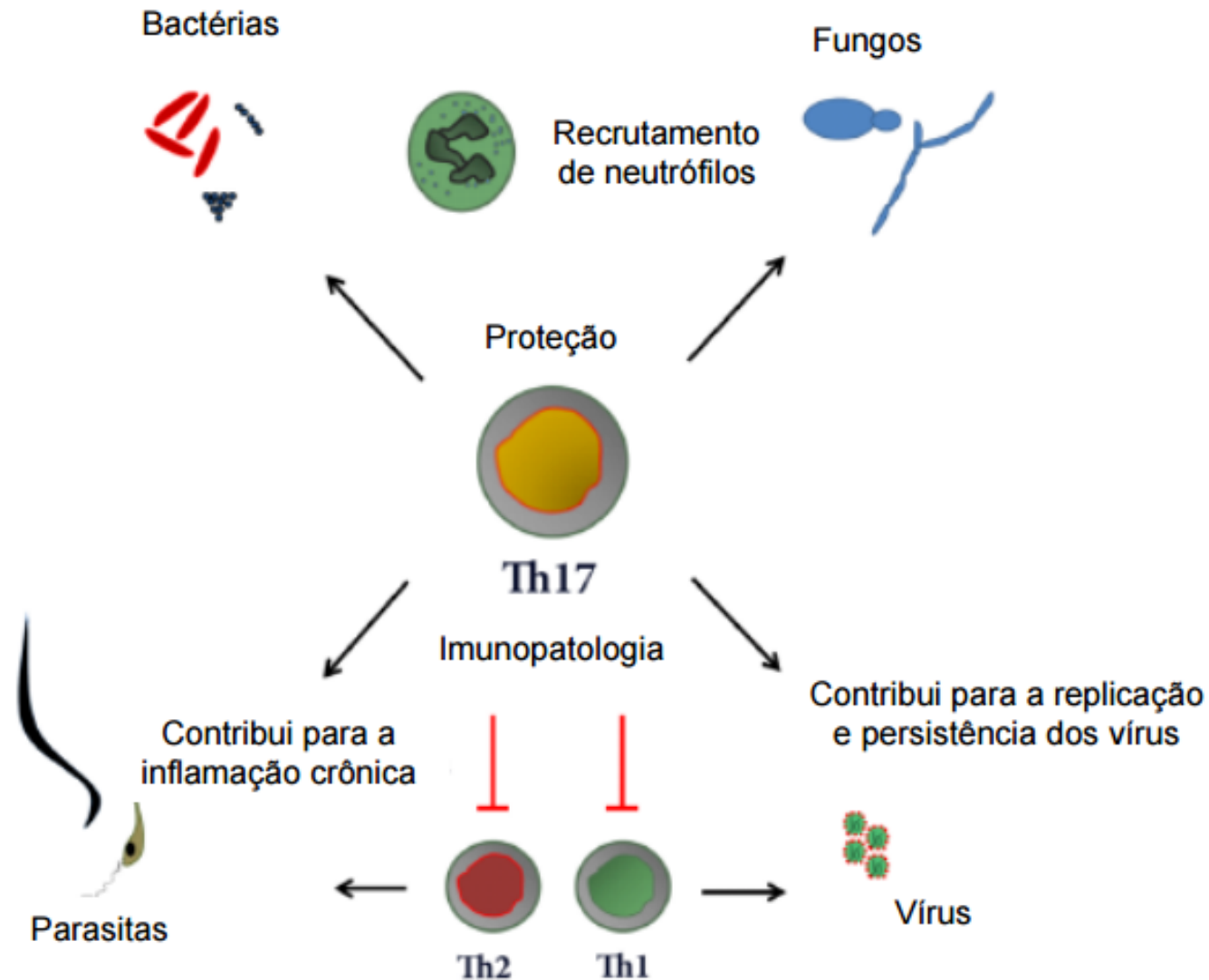
Características gerais

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

Características gerais

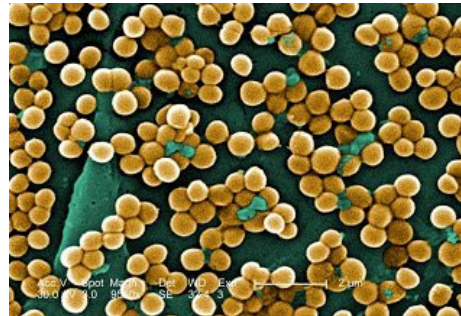
Uma resposta eficiente contra um tipo de microrganismo não necessariamente será para o outro



Bactérias extracelulares

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

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



<http://www.mdsaude.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

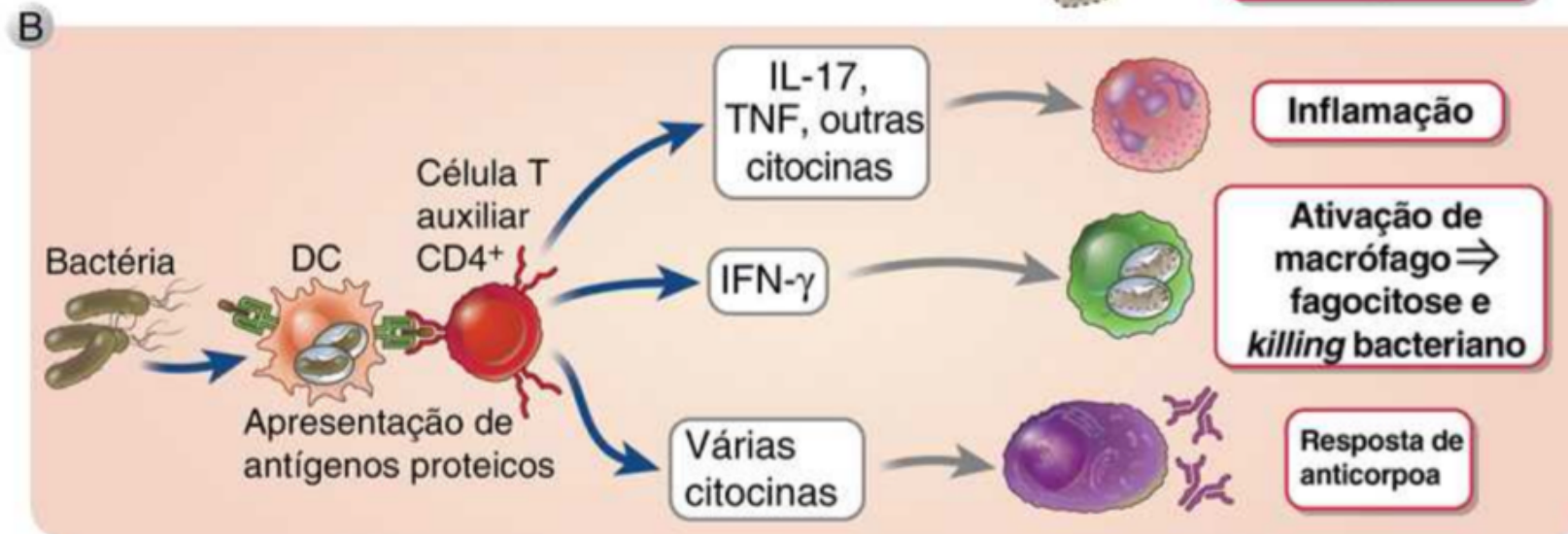
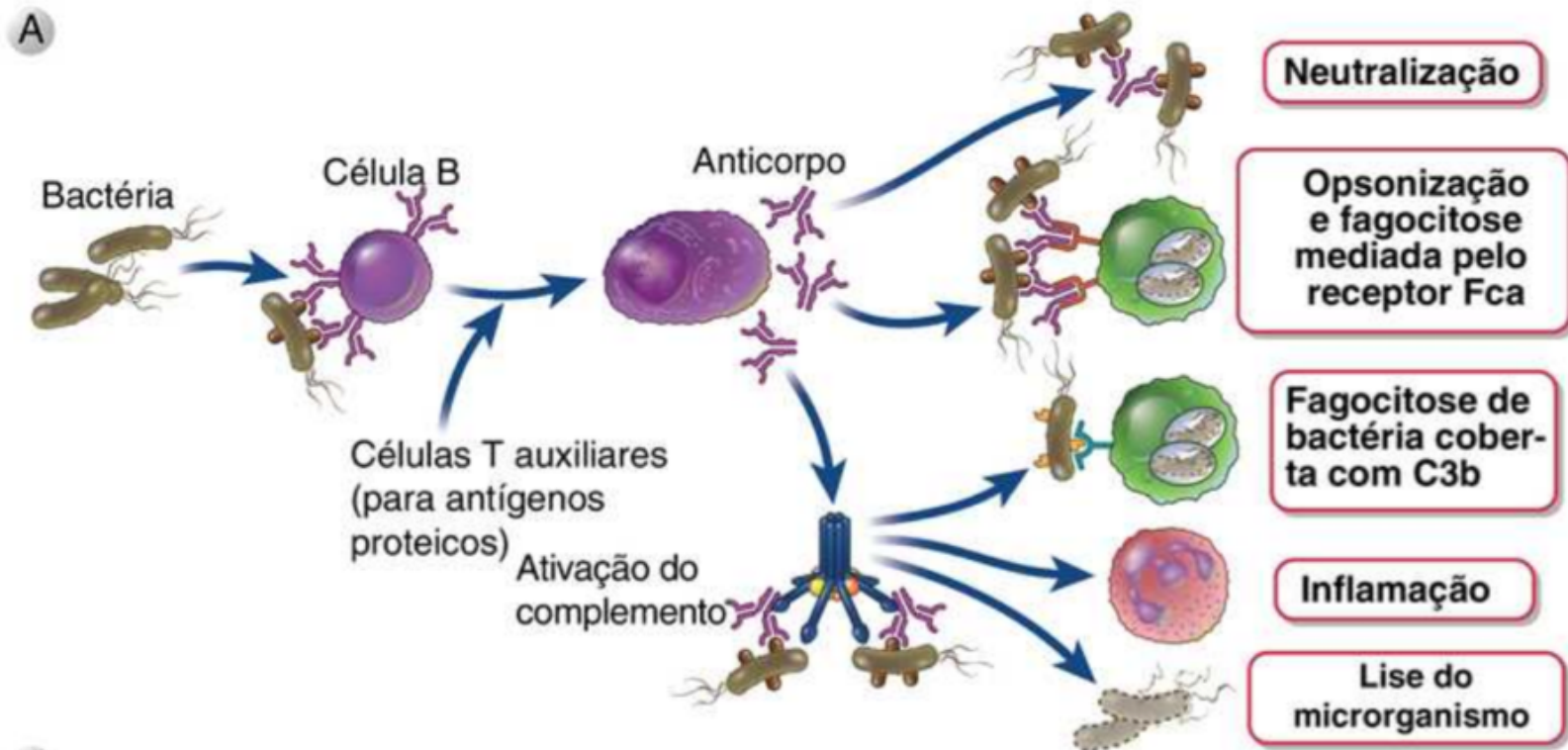


Vibrio cholerae



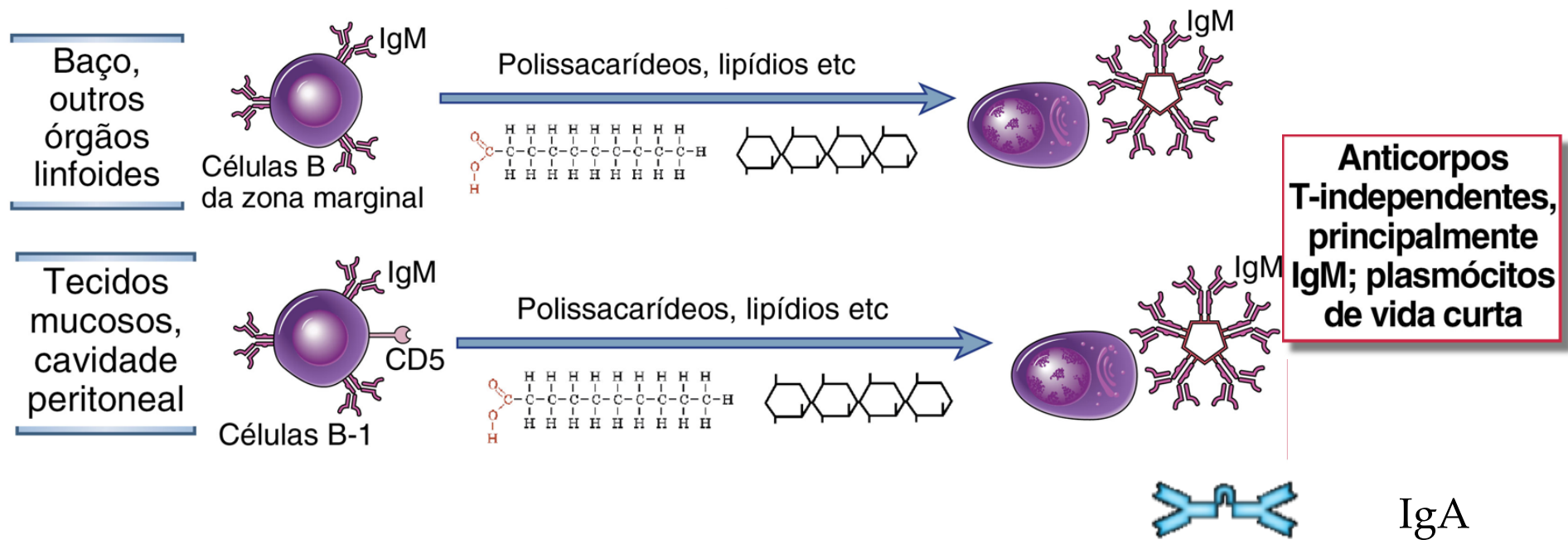
Neisseria meningitidis

Resposta imune contra bactérias extracelulares



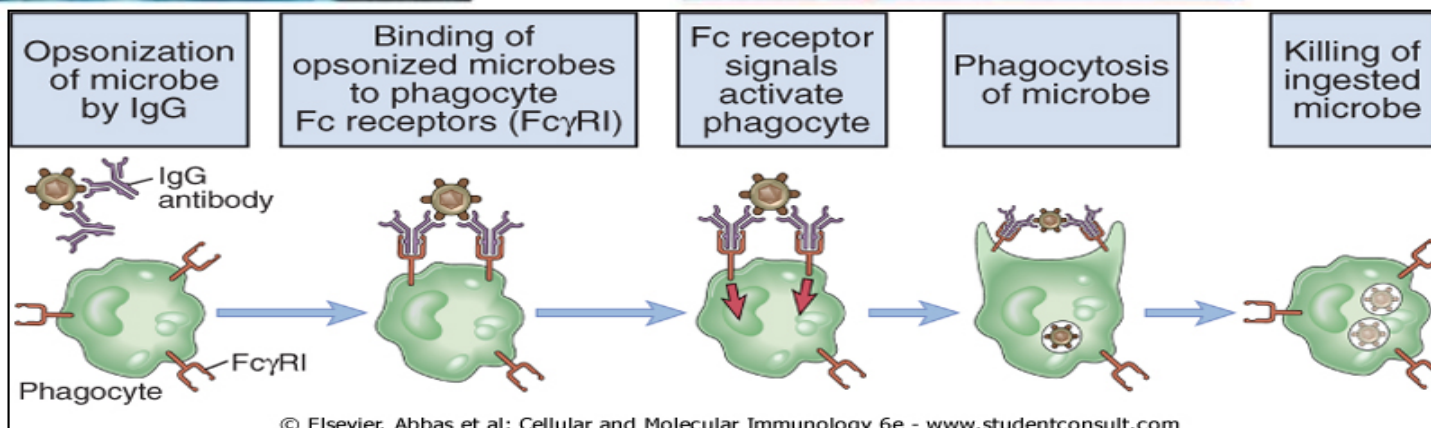
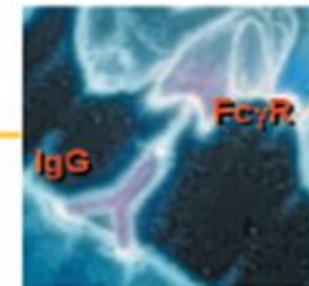
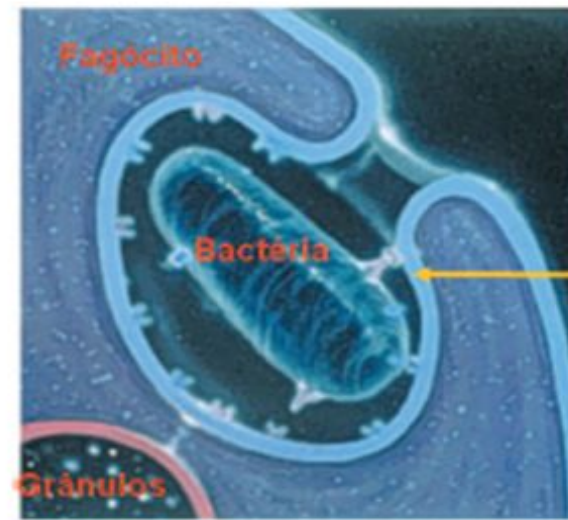
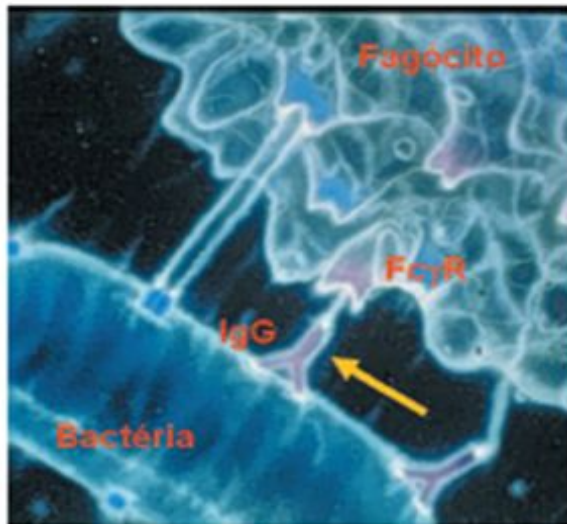
Anticorpos – principal mecanismo de defesa contra bactérias encapsuladas

Streptococcus pneumoniae, Neisseria



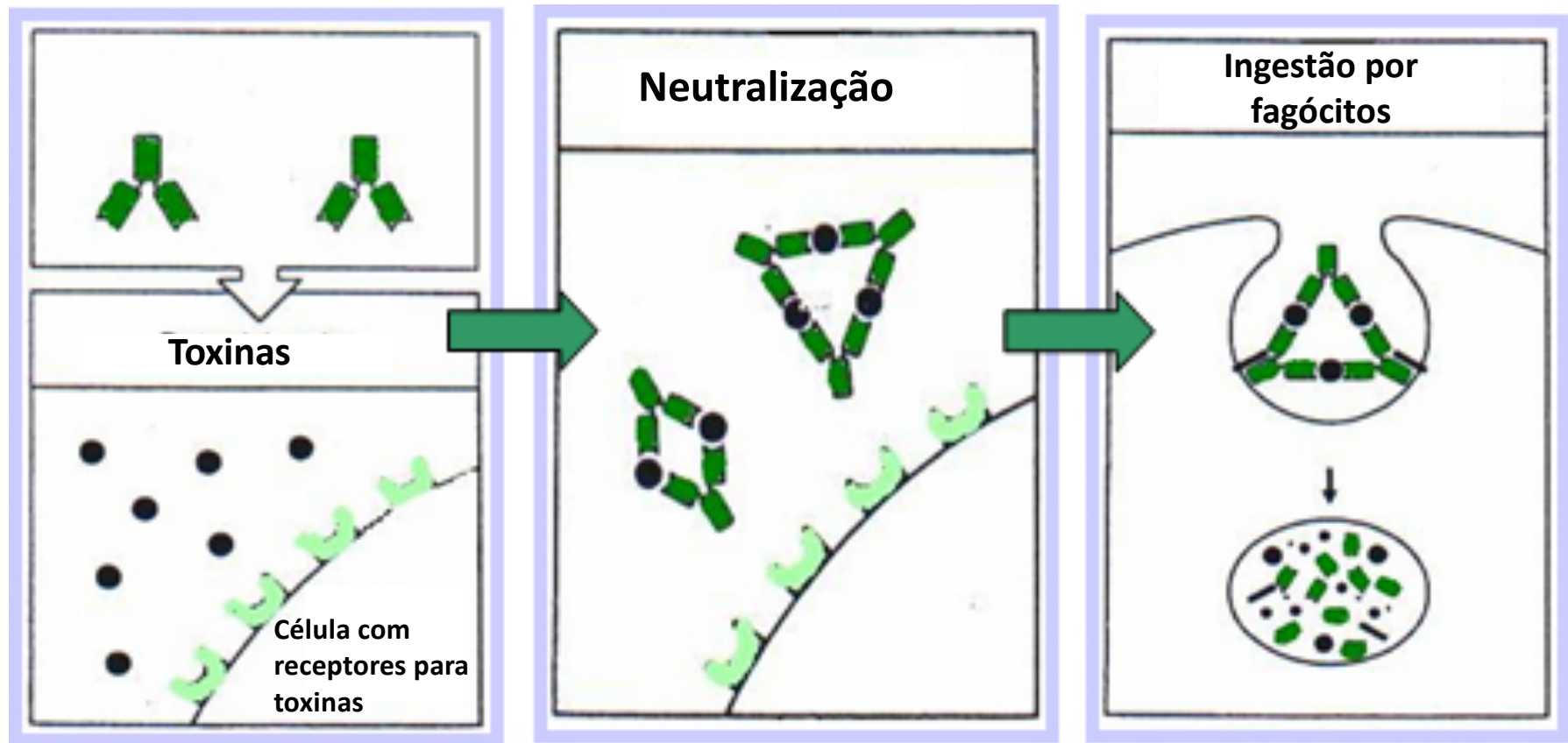
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Opsonização da Bactéria pelo Anticorpo



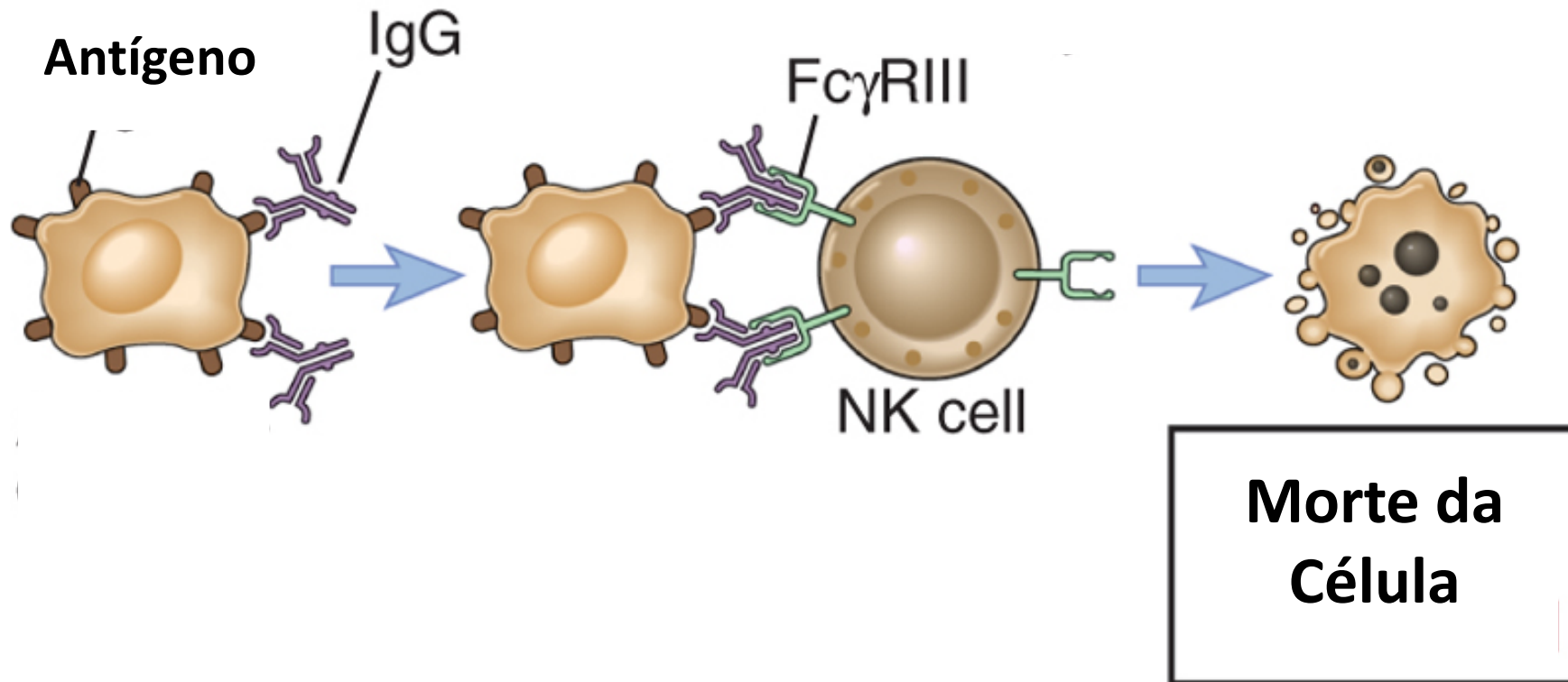
Resposta imune contra bactérias extracelulares

Neutralização de toxinas por anticorpos

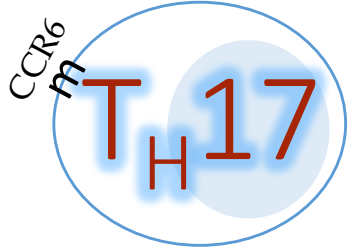


Resposta imune contra bactérias extracelulares

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



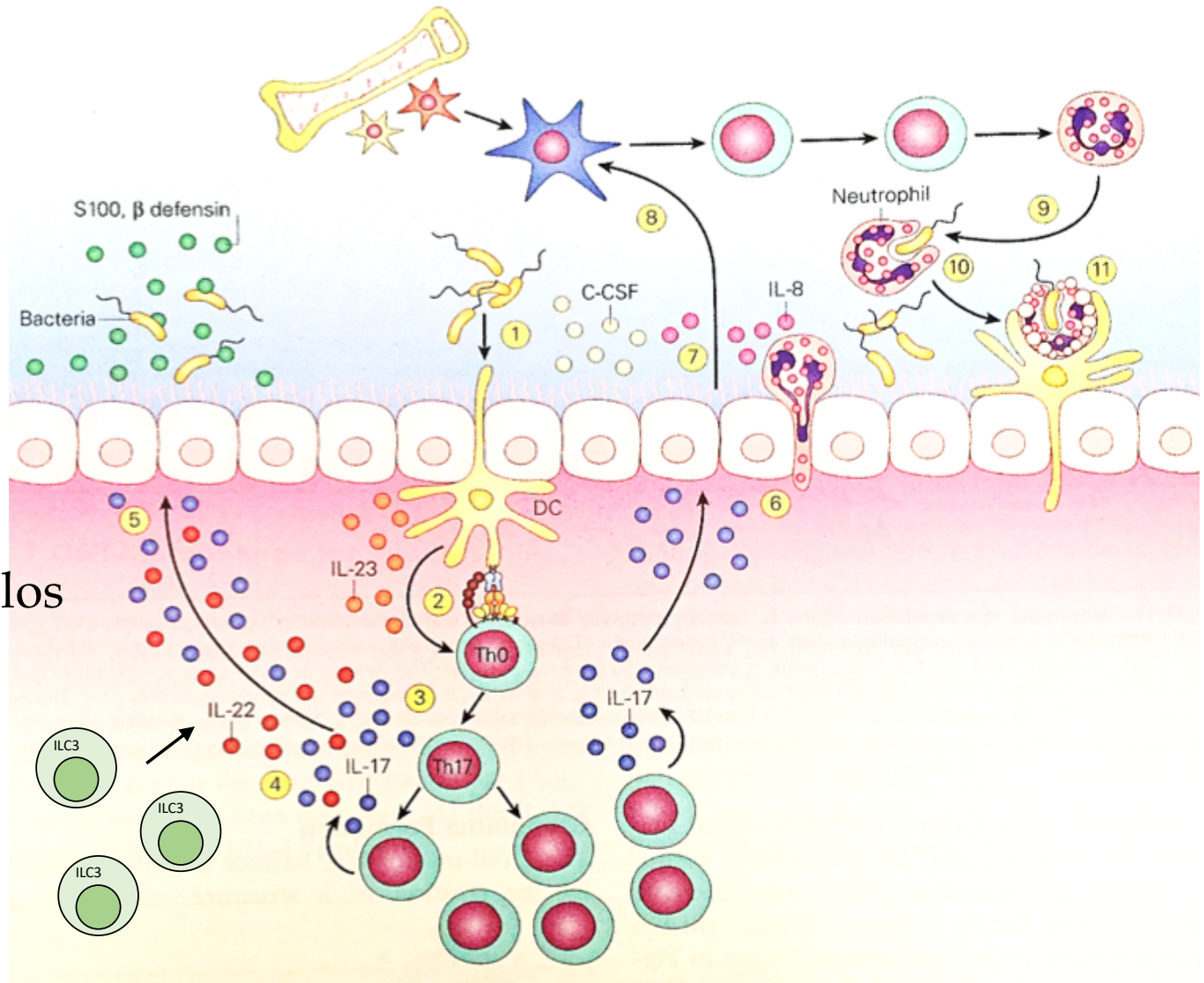
Imunidade celular contra bactérias extracelulares



IL-17 -> IL-8
Recrutar Neutrófilos

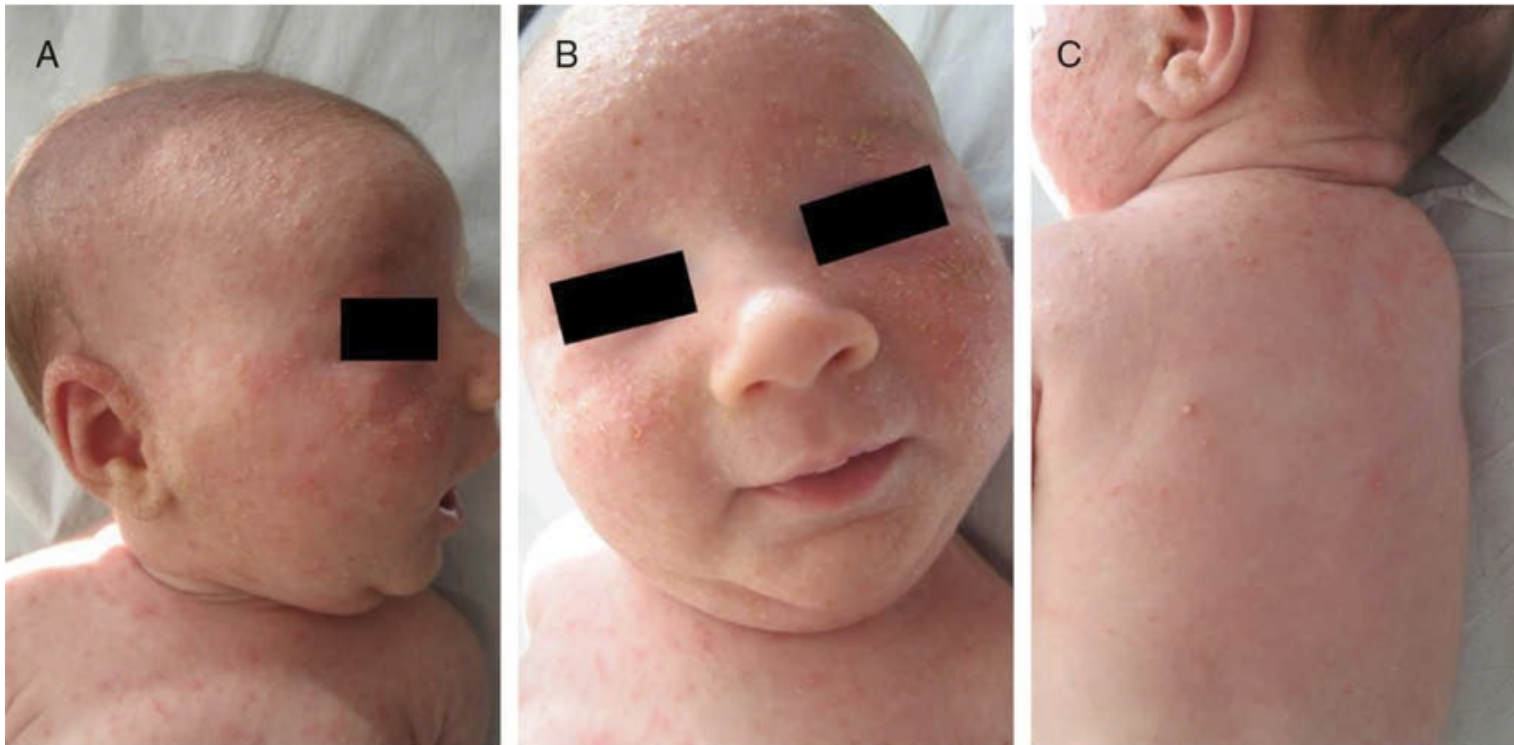
G-CSF
Diferenciação de Neutrófilos

IL-22
Peptídeos microbianos
Imunidade de barreira



Ausência de STAT3: Síndrome de Jó

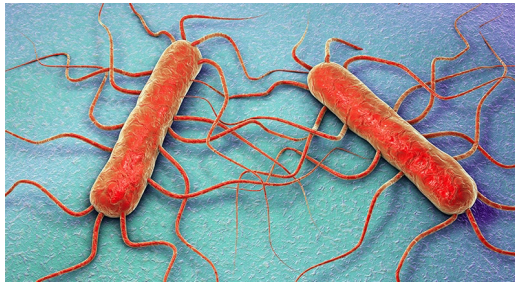
Infecções cutâneas por *Staphylococcus aureus*



Mecanismos de Imunoevasão por Bactérias

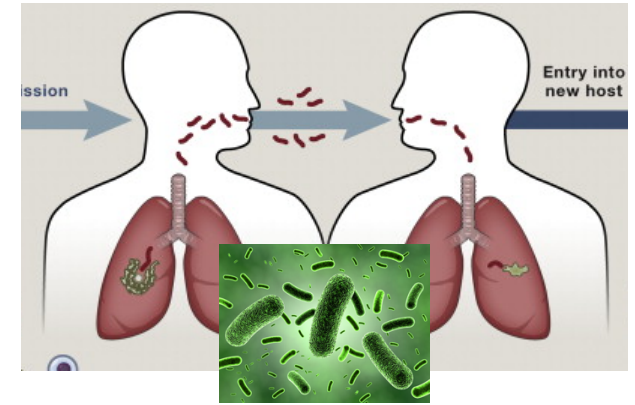
Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Bactérias Extracelulares	
Variação antigênica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>
Inibição da ativação do complemento	Muitas bactérias
Resistência à fagocitose	<i>Pneumococcus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Scavenging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

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



Listeria monocytogenes

Mycobacterium tuberculosis



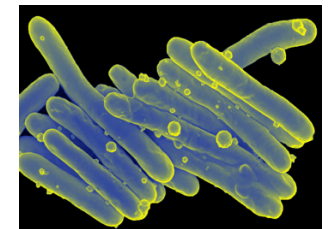
Bactérias intracelulares



Salmonella enterica



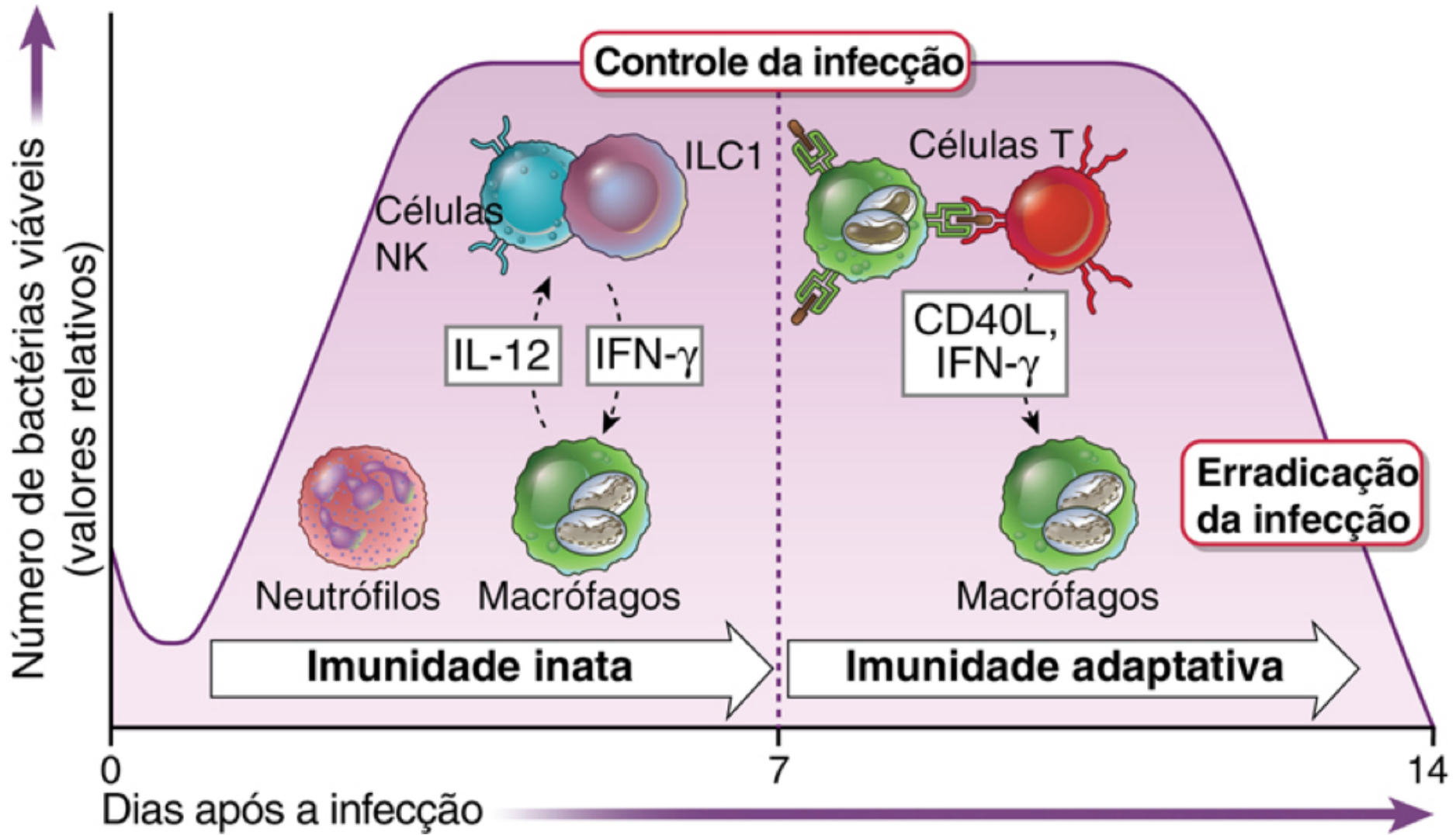
Yersinia pestis



Mycobacterium leprae



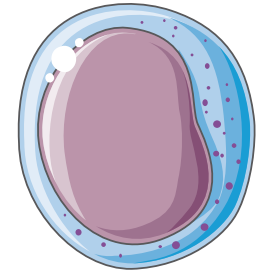
Resposta Imune contra bactérias intracelulares



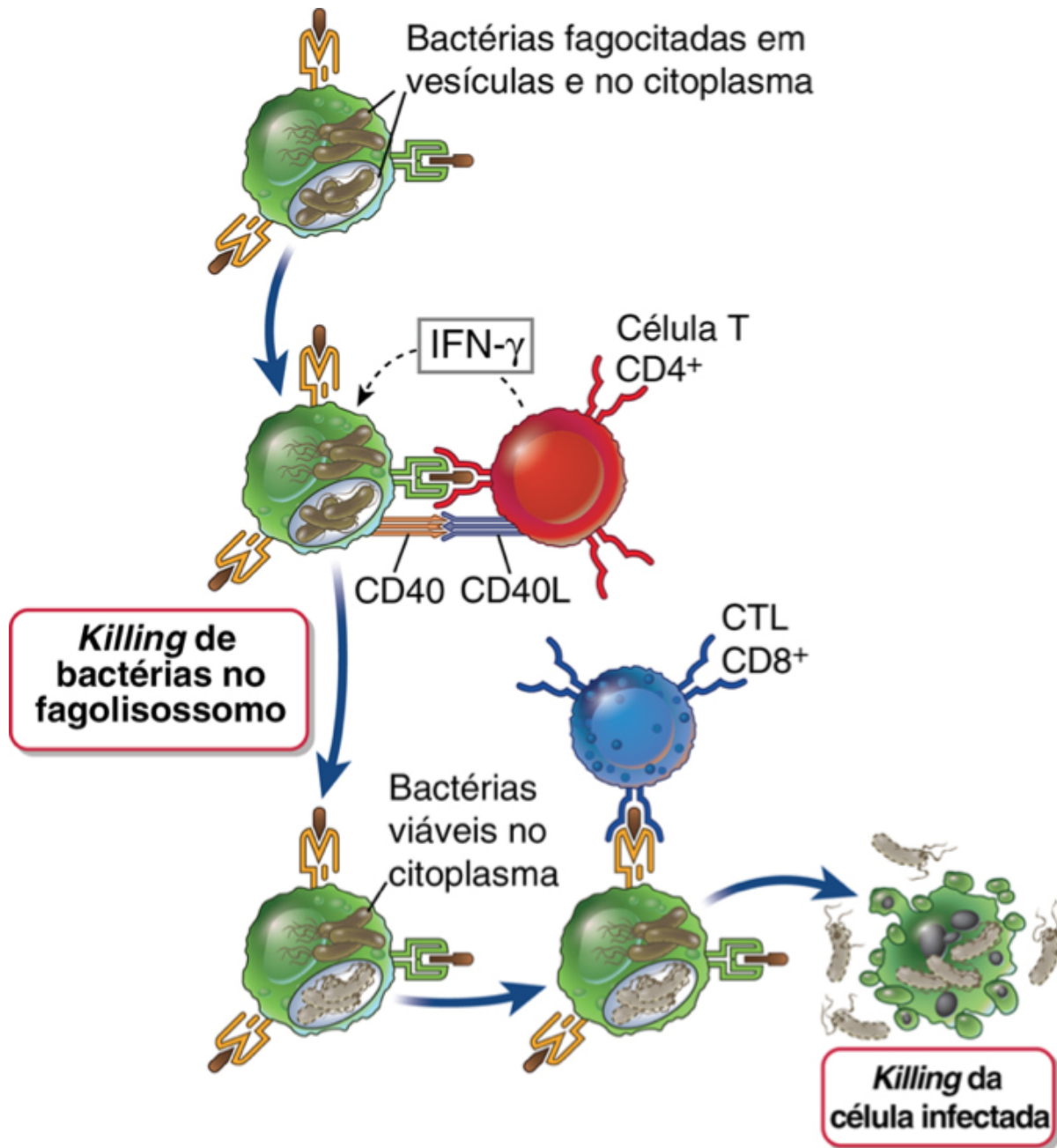
Resposta Imune contra bactérias intracelulares



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

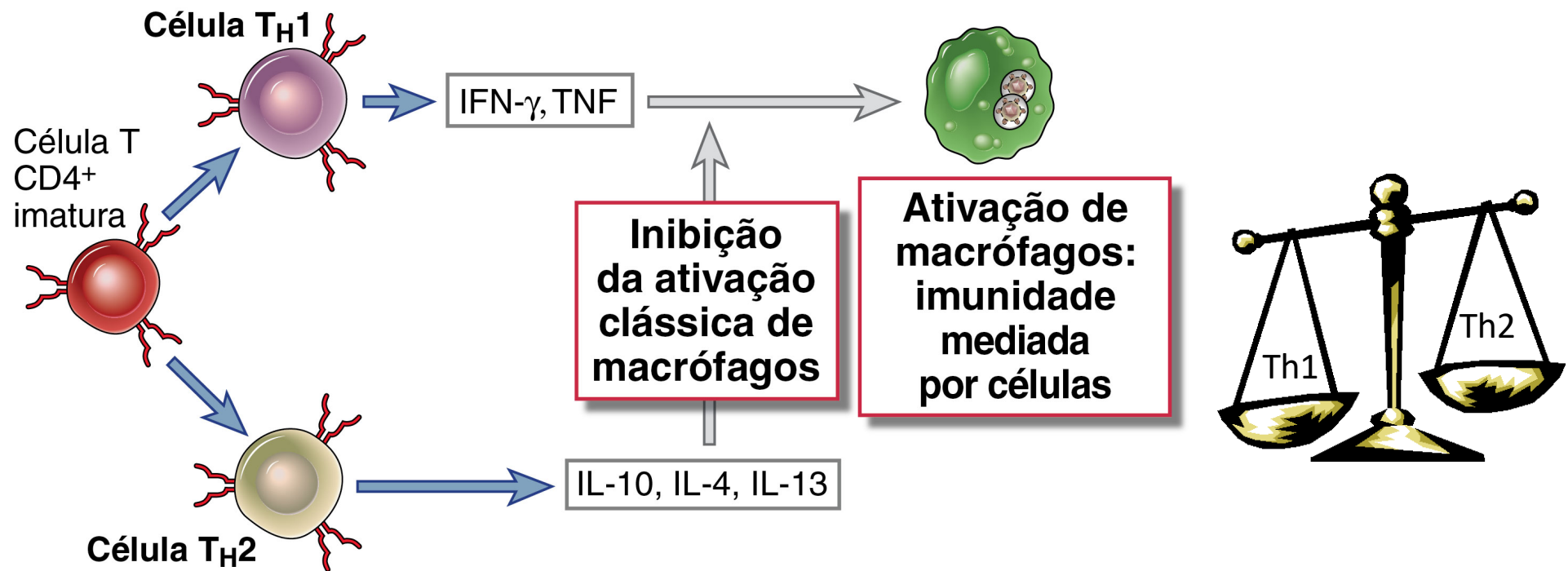


Resposta Imune contra bactérias intracelulares



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 *Mycobacterium leprae* pode resultar em diferentes formas clínicas de hanseníase

Há duas formas polares – a tuberculóide e a lepromatosa –; porém, também existem várias formas intermediárias

Hanseníase tuberculóide



Microorganismos presentes em níveis baixos ou indetectáveis

Baixa infectividade

Granulomas e inflamação local; lesão nervosa periférica

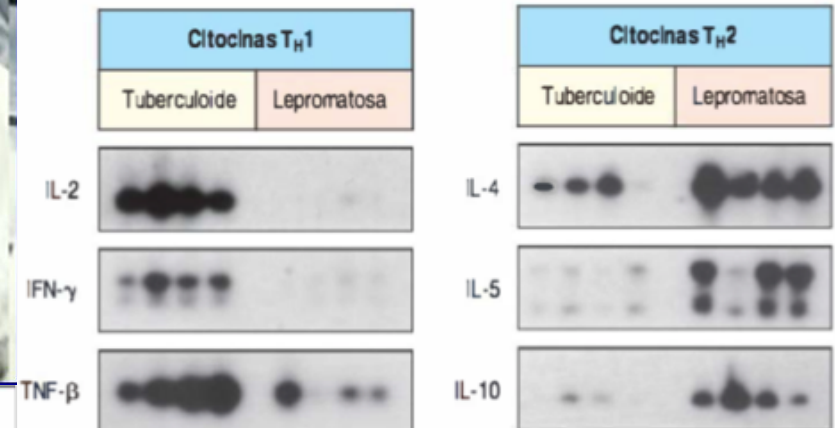
Hanseníase lepromatosa



Microorganismos demonstram crescimento marcado em macrófagos

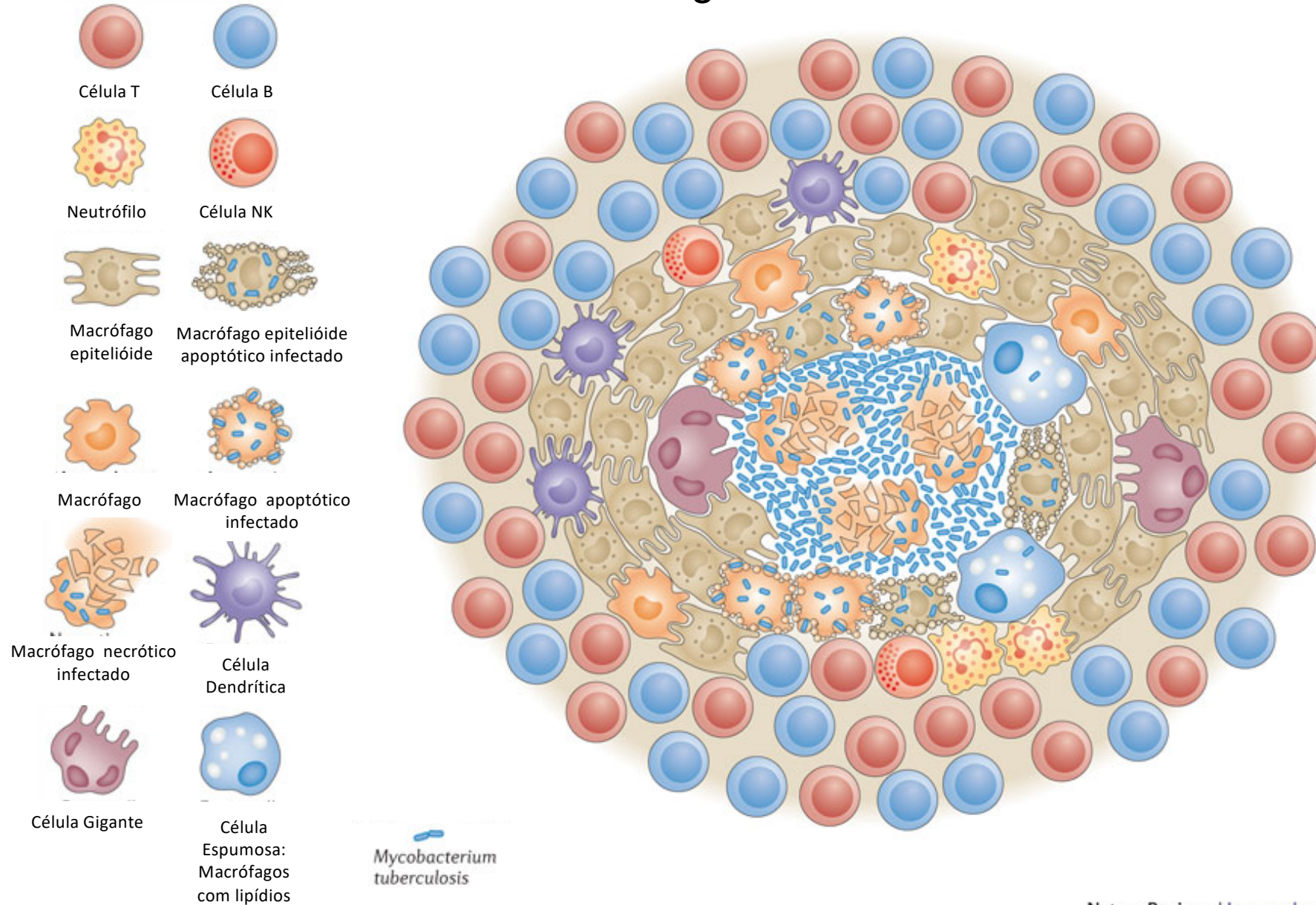
Alta infectividade

Infeção disseminada; lesões ósseas, cartilaginosas e neurológicas difusas



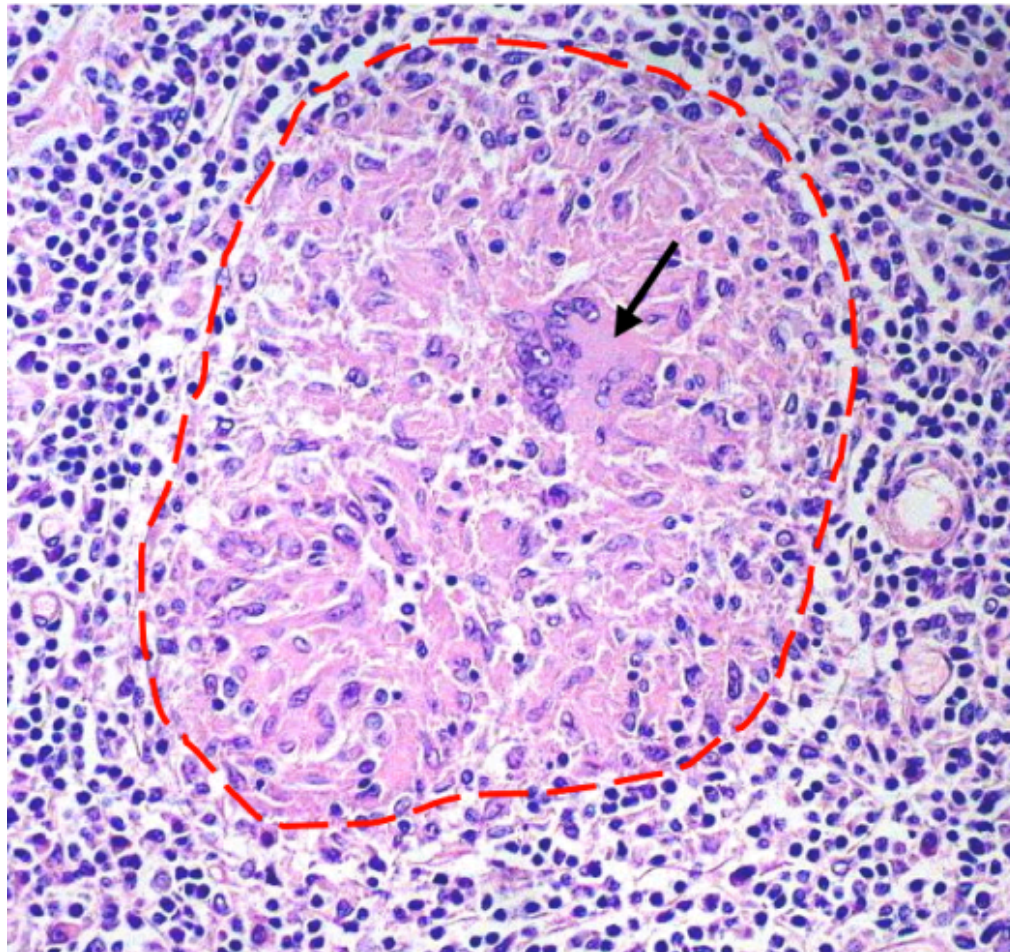
Resposta Imune contra bactérias intracelulares

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

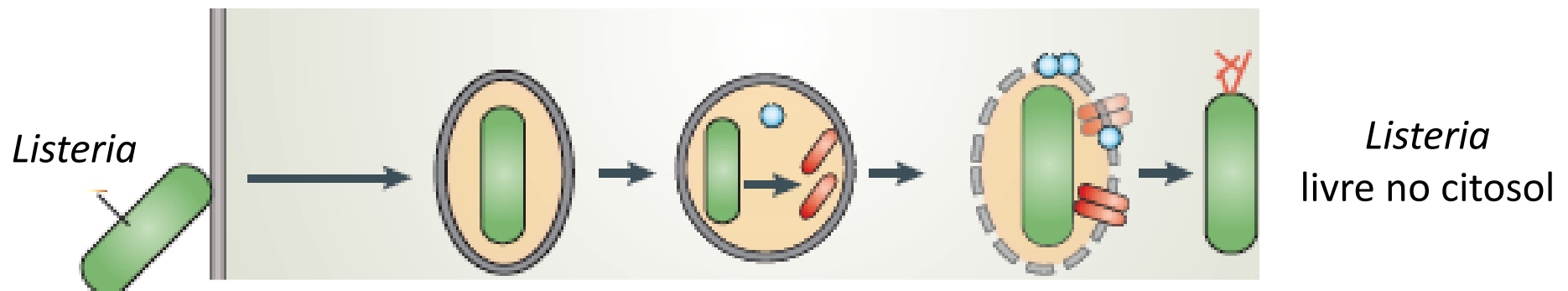
Mycobacterium tuberculosis,
Legionella pneumophila

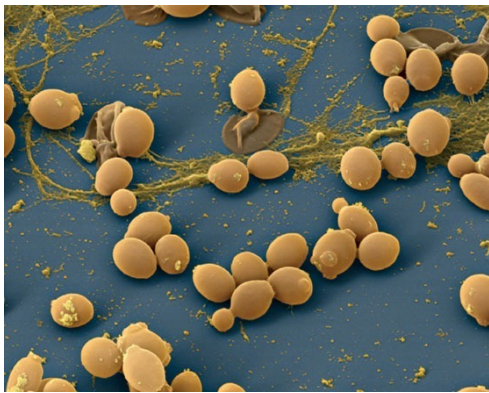
Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

Mycobacterium leprae
(glicolípido fenólico)

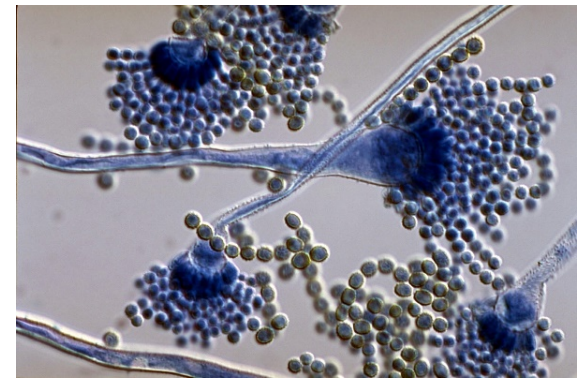
Ruptura da membrana do fagossomo, escape para o citoplasma

Listeria monocytogenes
(proteína hemolisina)





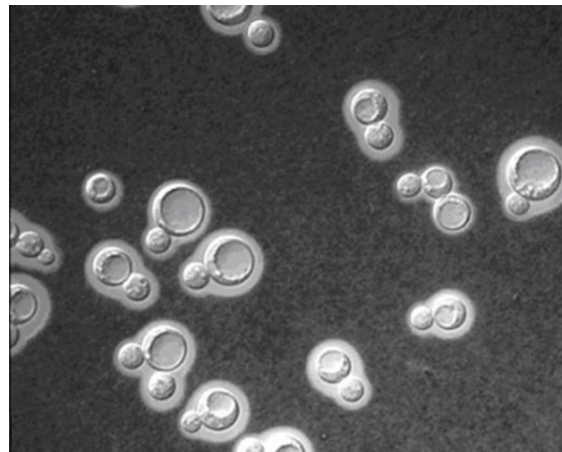
<http://www.raizdavid.com.br/site/portugues/candida-albicans-o-fungo-comum-das-imunodeficiencias/>



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

Fungos

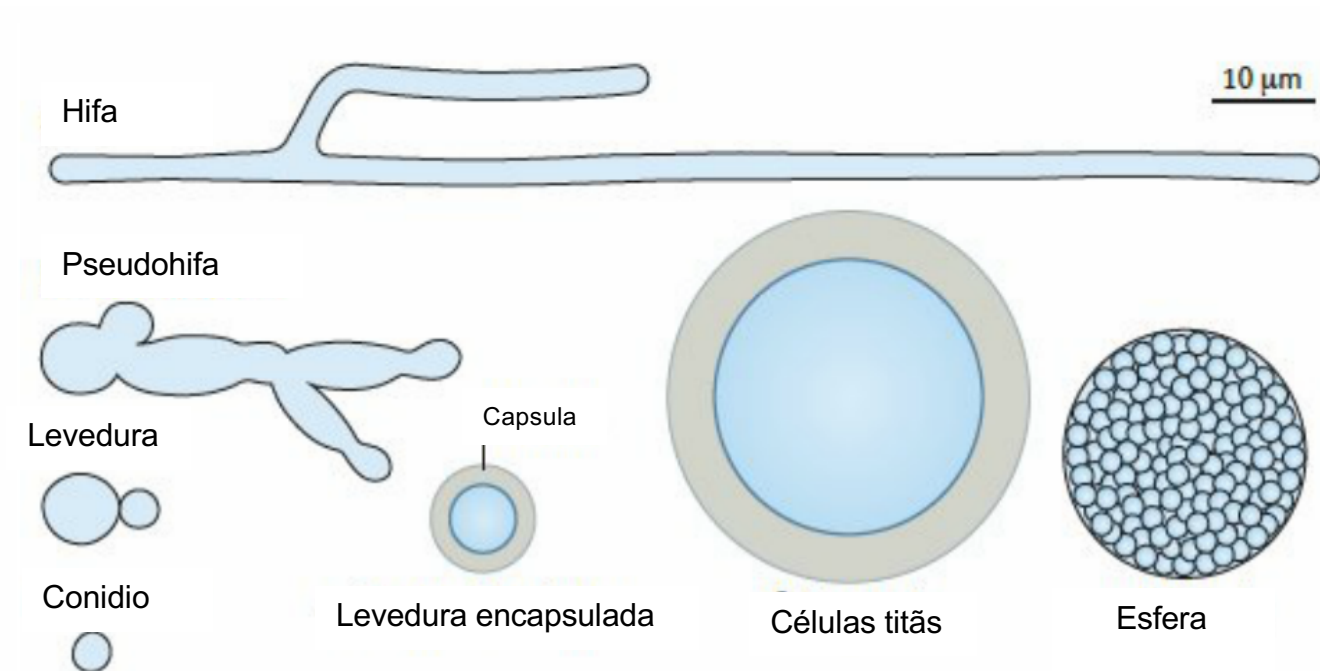
Cryptococcus neoformans, *Histoplasma capsulatum*,
Pneumocystis jiroveci, *Candida albicans*



<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

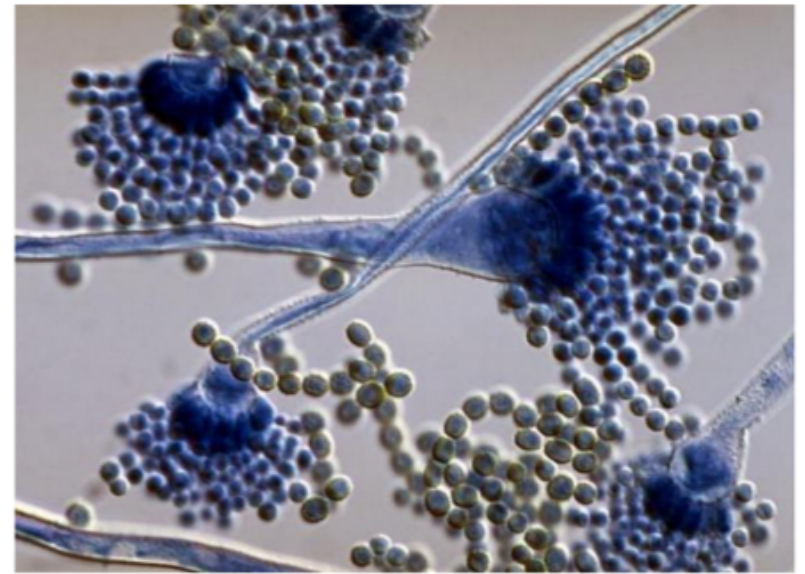


Célula Dendrítica

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



Fatores quimiotáticos

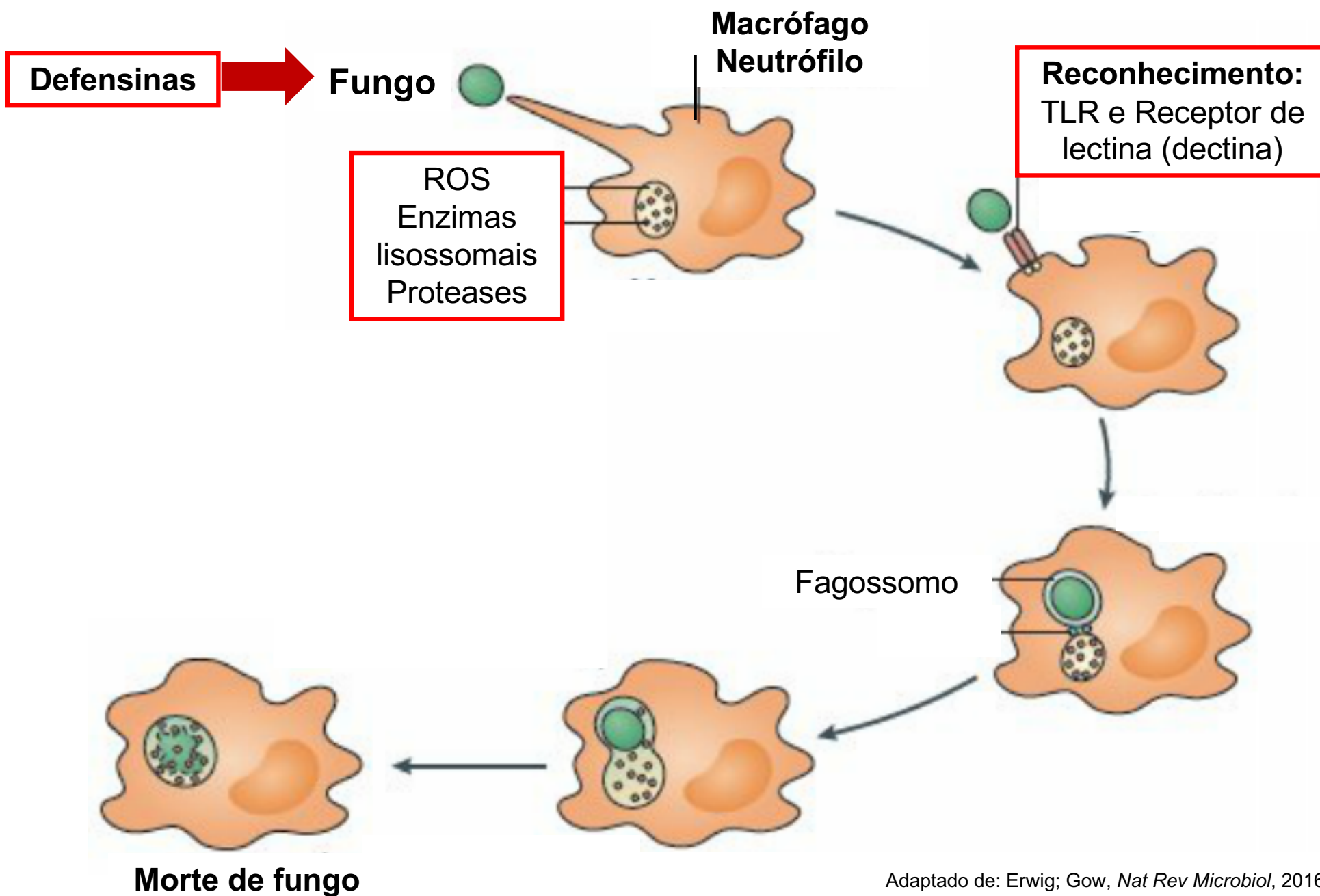


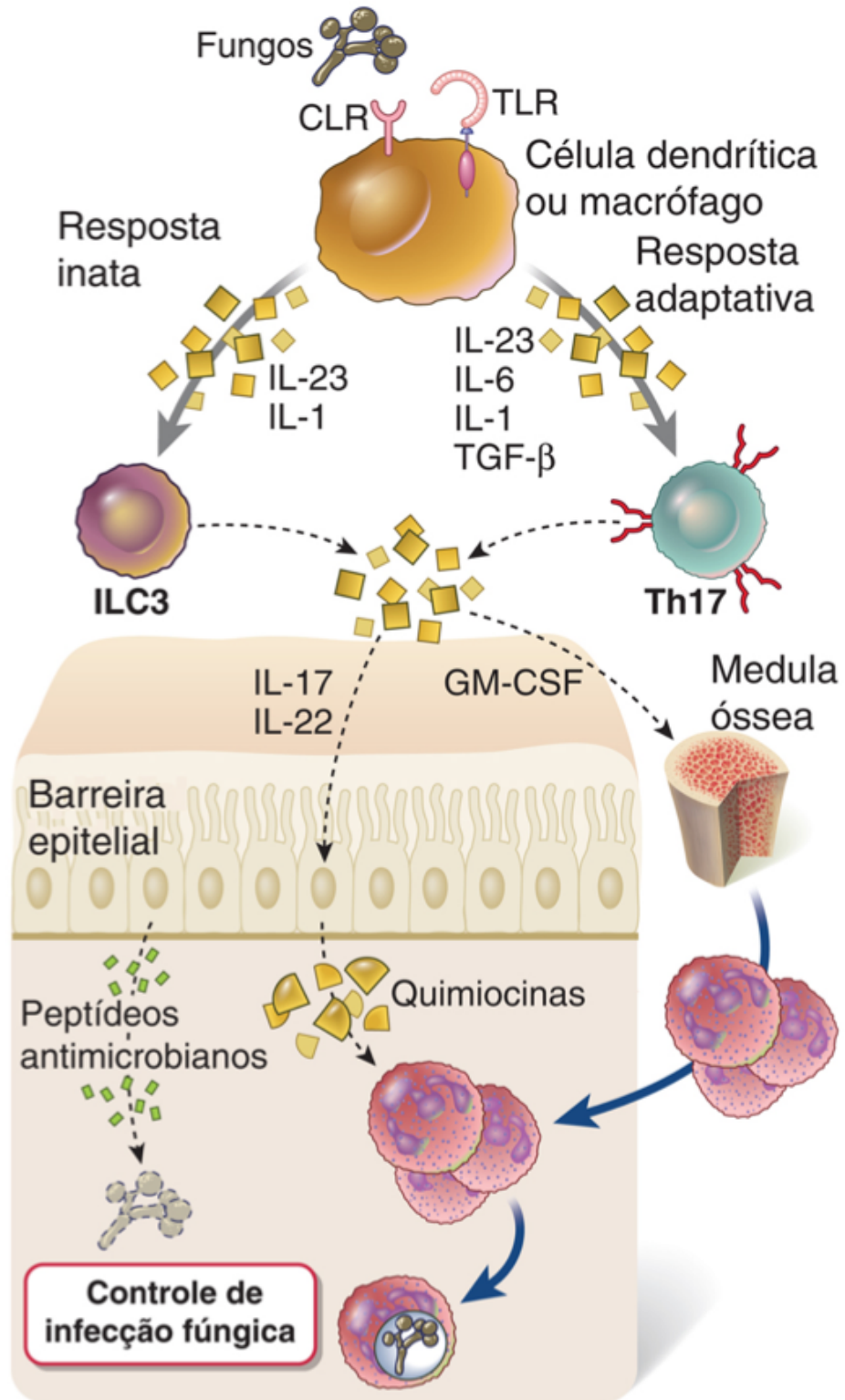
Geração de opsoninas



Lise Celular

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.

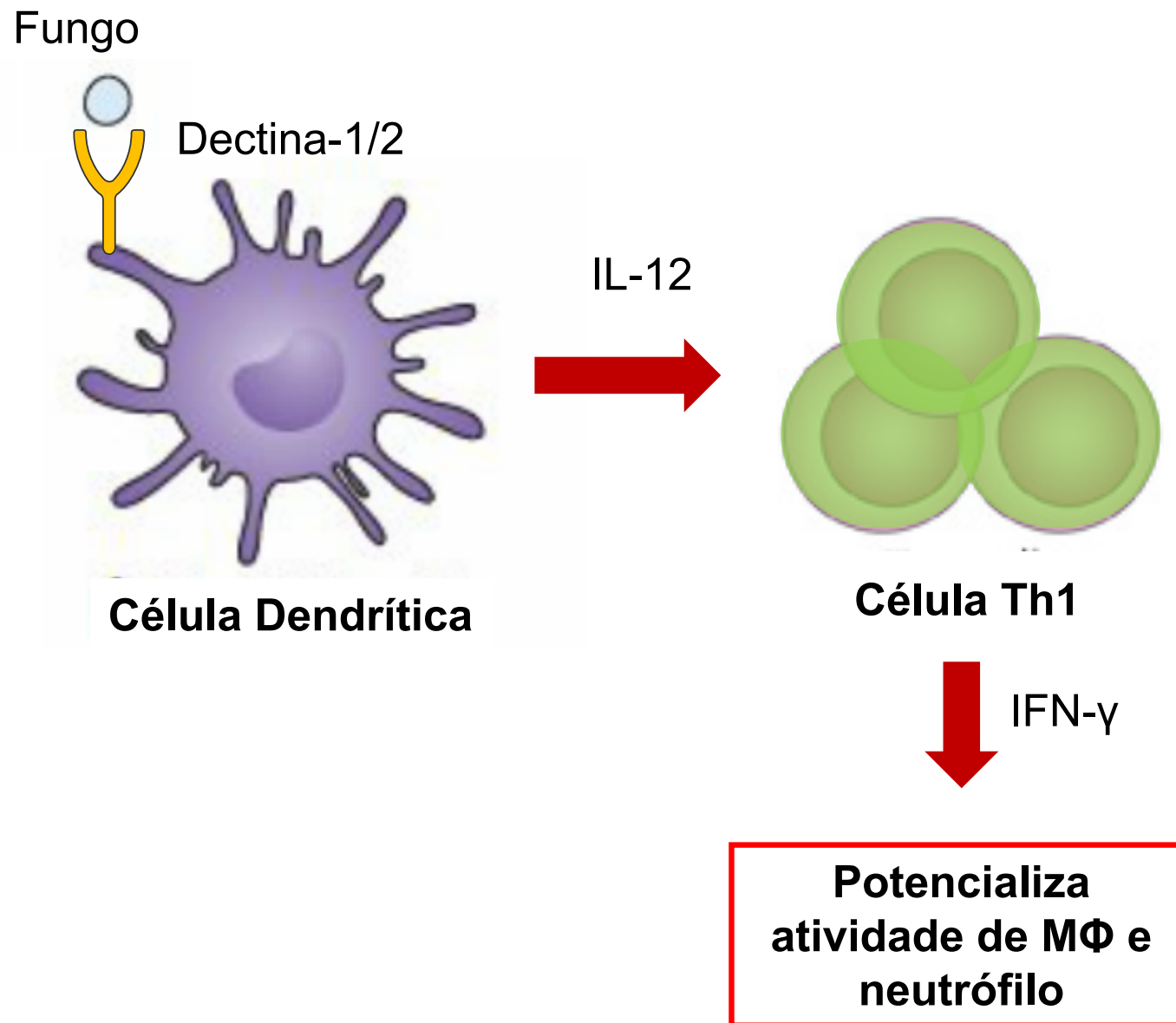
As células T CD4+ e CD8+ cooperam para eliminar as formas de levedura de *C. neoformans*, as quais tendem a colonizar os pulmões e o cérebro em hospedeiros imunodeficientes.

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

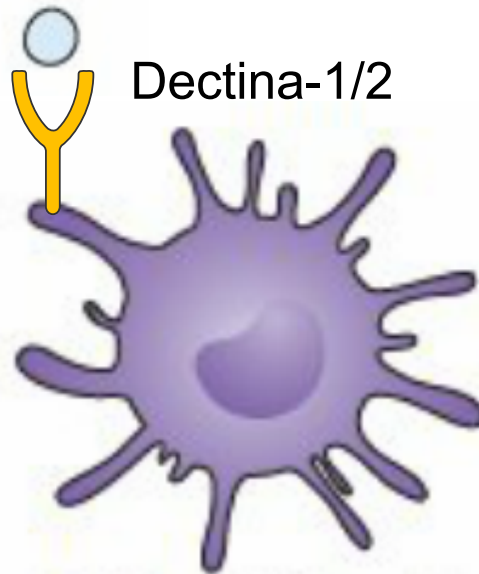
- ✓ Predominância de resposta CELULAR
- ✓ Th1 e Th17
- ✓ Cooperação T CD4 e T CD8



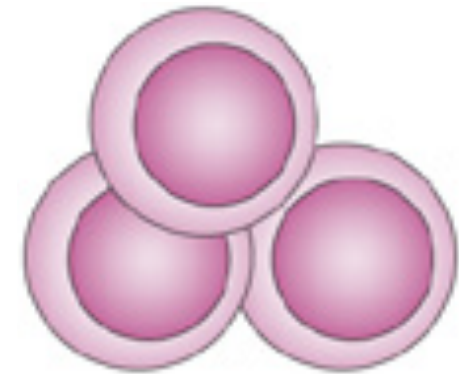
Resposta Imune contra fungos

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

Fungo



IL-6
IL-13



**Inflamação
Recrutamento de
neutrófilos**



Chronic infection

↑IFN- γ

↑IDO

↑IL-10

↑ Treg cells + ↓ T effector cells

Th1

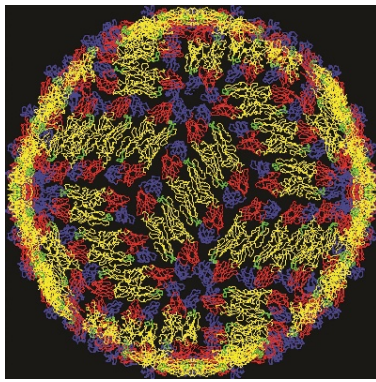
Persistent fungal infection



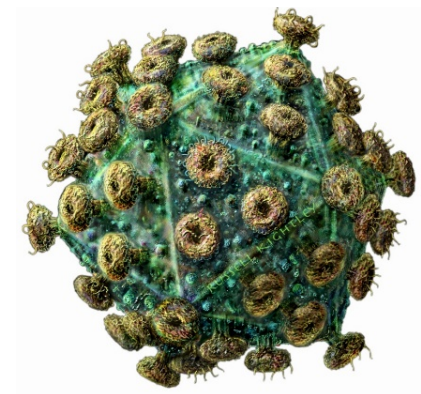
Exen
-Infe
Histo

Copyright © 2012 I Care, Inc

Bellanti, *Immunology IV* ©



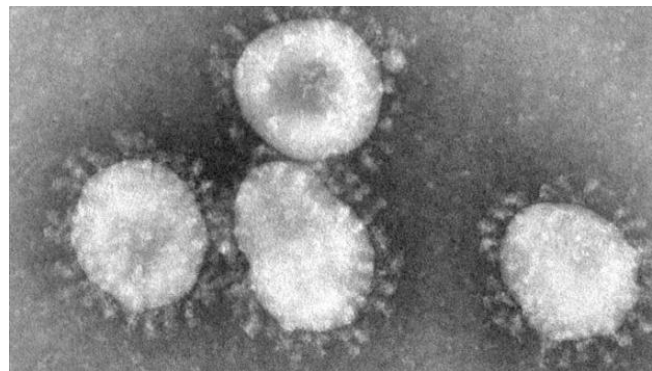
<http://www.millenniumpost.in/NewsContent.aspx?NID=236873>



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

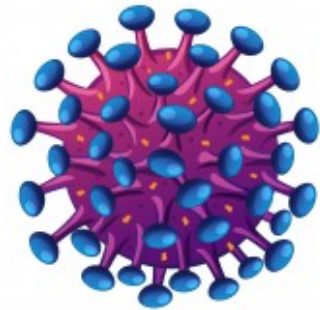
Vírus

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



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

Vírus



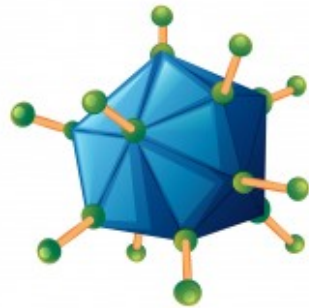
HIV



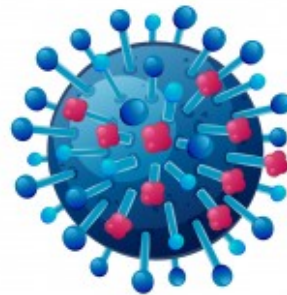
Hepatitis B



Ebola Virus



Adenovirus



Influenza

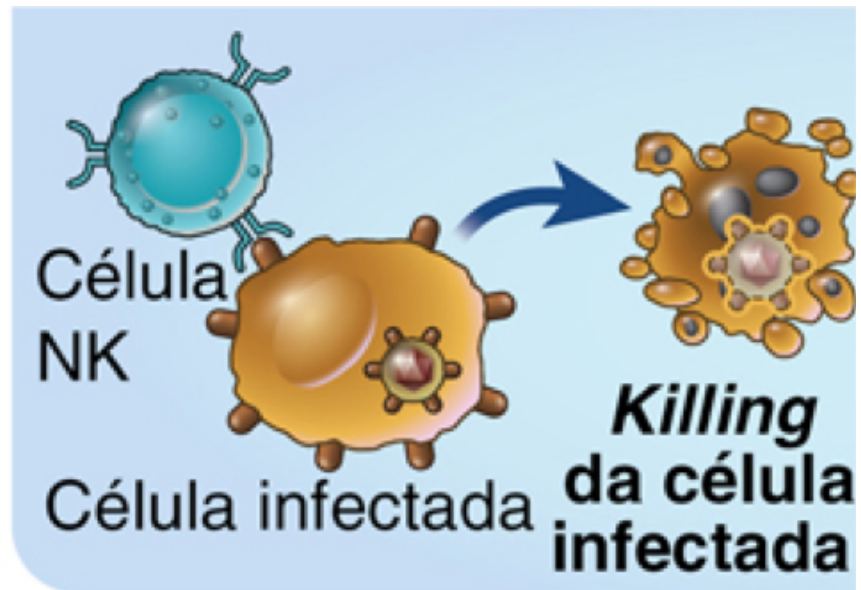


Bacteriophage

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

Resposta Imune contra vírus

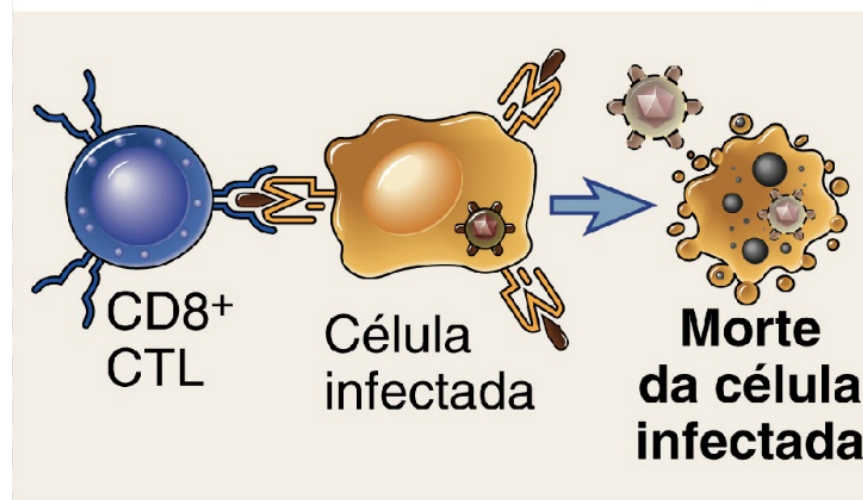
Resposta mediada por células Natural Killer



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

Resposta Imune contra vírus

Fase Intracelular (Replicação)

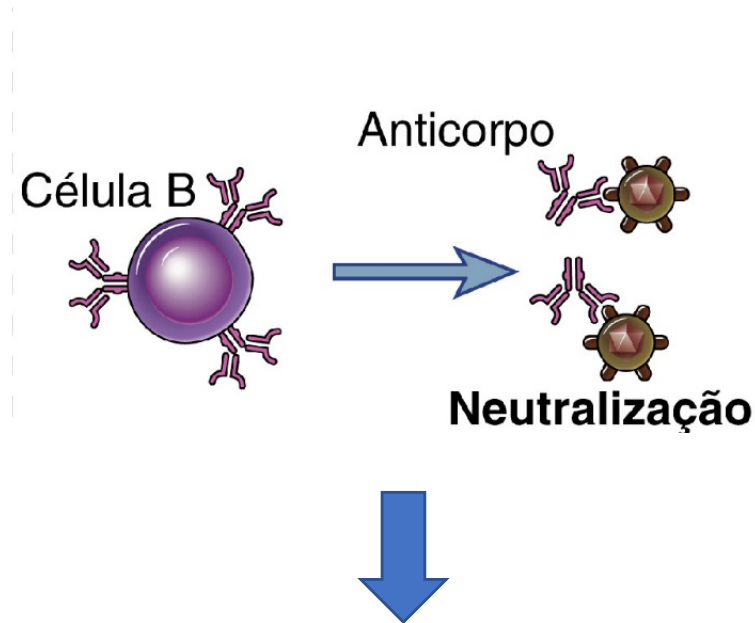


- ✓ Morte celular
- ✓ Ativação de nucleases – destruição do material genético
- ✓ Secreção de IFN- γ – ativação de M Φ

Resposta Imune contra vírus

Fase Extracelular

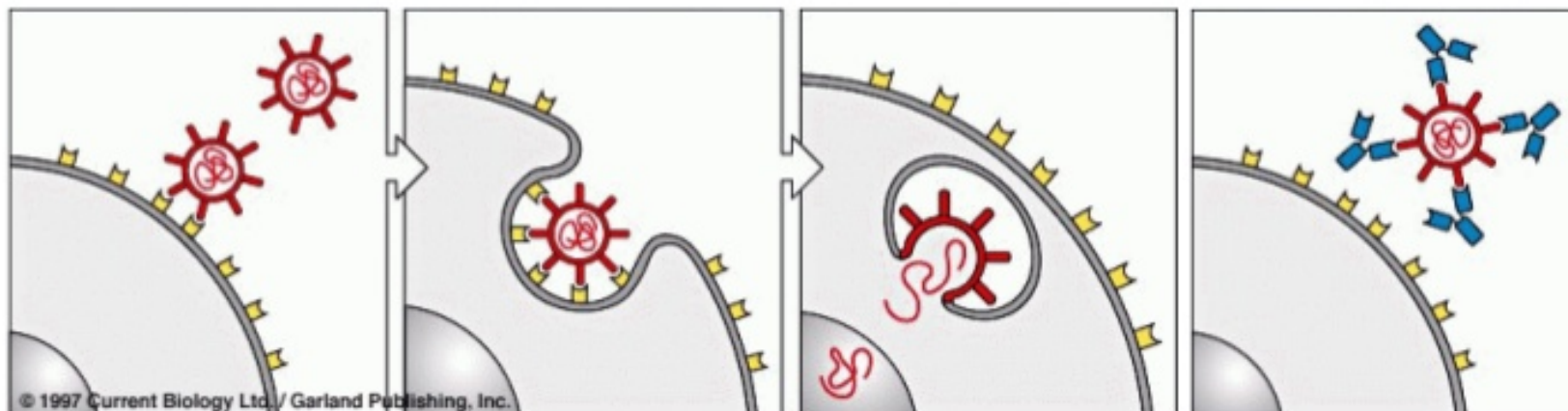
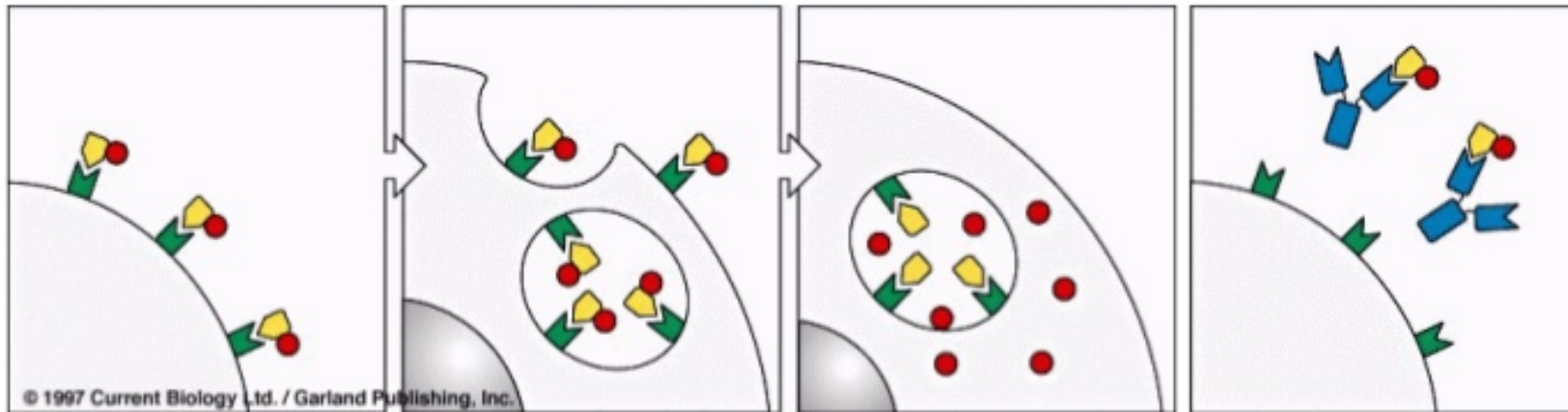
(Antes da infecção ou após lise)



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

Resposta Imune contra vírus

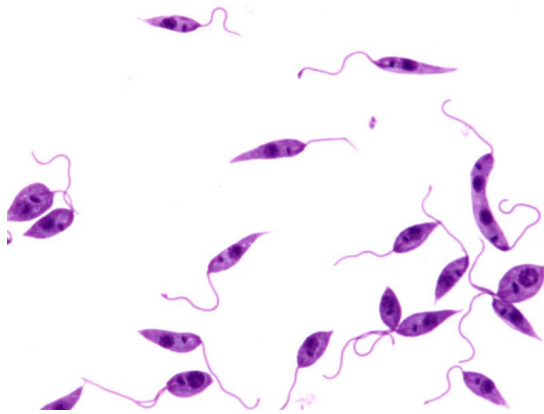
Neutralização por anticorpos é um mecanismo importante para a proteção contra vírus e toxinas.



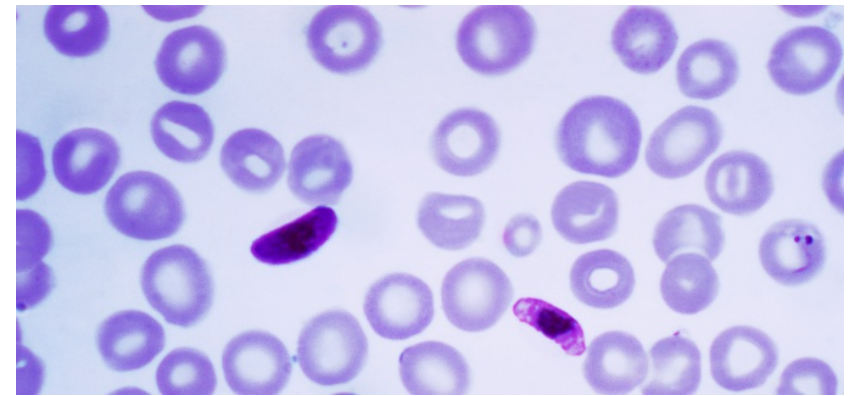
Mecanismos de Evasão

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



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



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

Parasitas

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

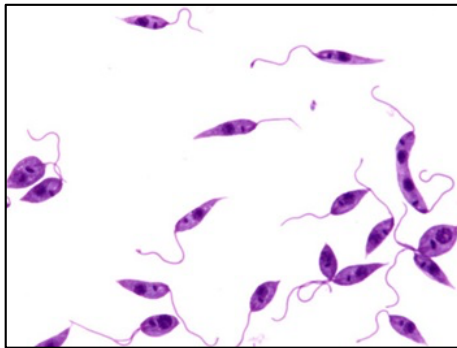


<http://bioneogenios.blogspot.com.br/2014/07/trypanosoma-cruzi-e-doenca-de-chagas.html>

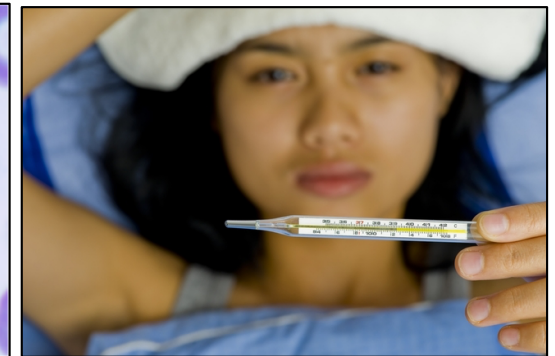
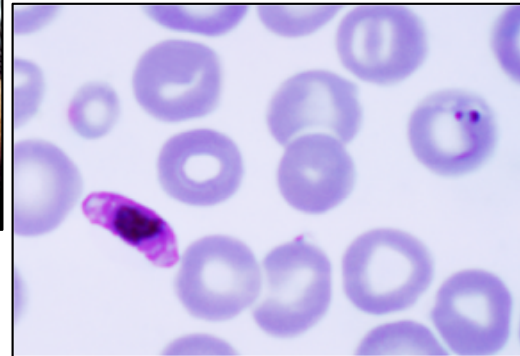
Protozoários de importância médica

INTRACELULARES

Leishmania major Leishmaniose cutânea



Plasmodium falciparum Malária



Trypanosoma cruzi Doença de Chagas



Toxoplasma gondii Toxoplasmose

Protozoários de importância médica

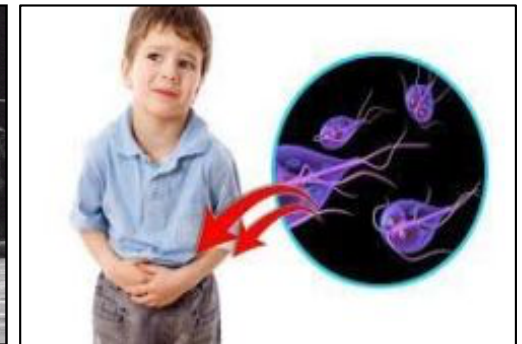
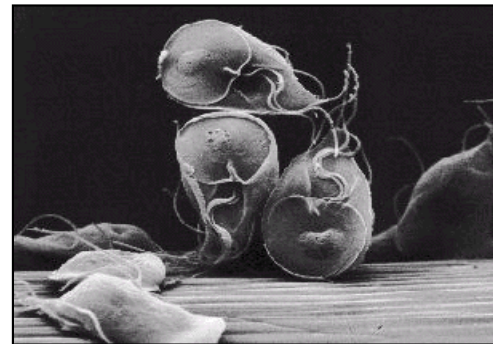
EXTRACELULARES

Entameba histolytica Amebíase

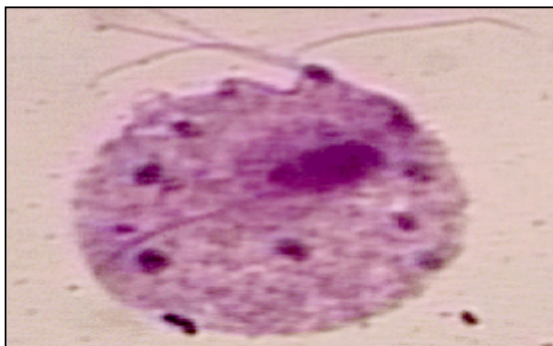


Giardia lamblia

Giardíase

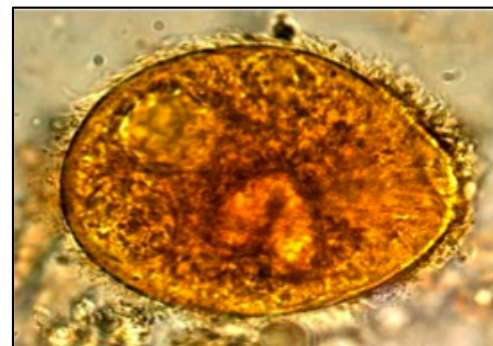


Trichomonas vaginalis Tricomoníase



Balantidium coli

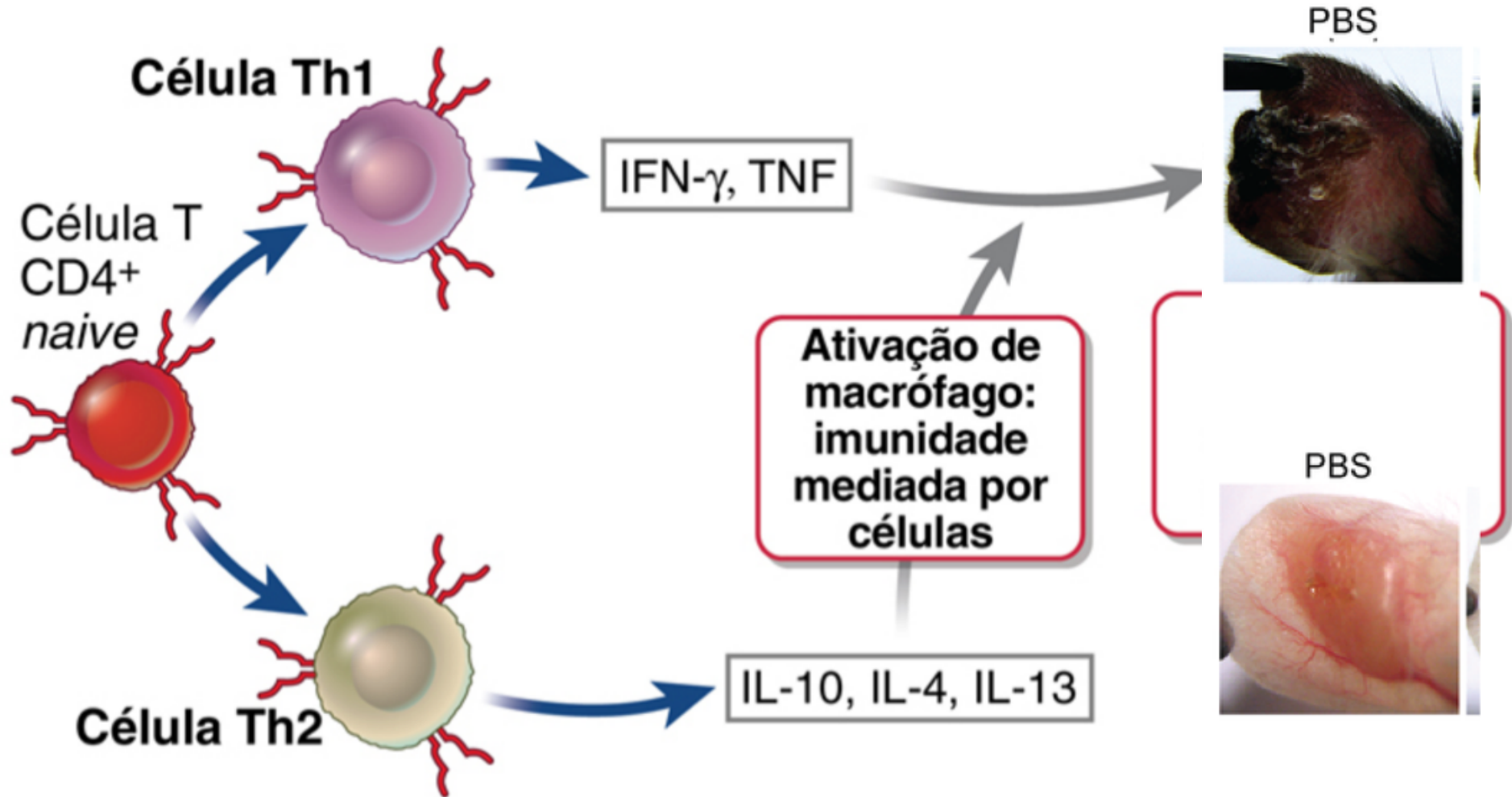
Balantidíase



Resposta Imune contra parasitas

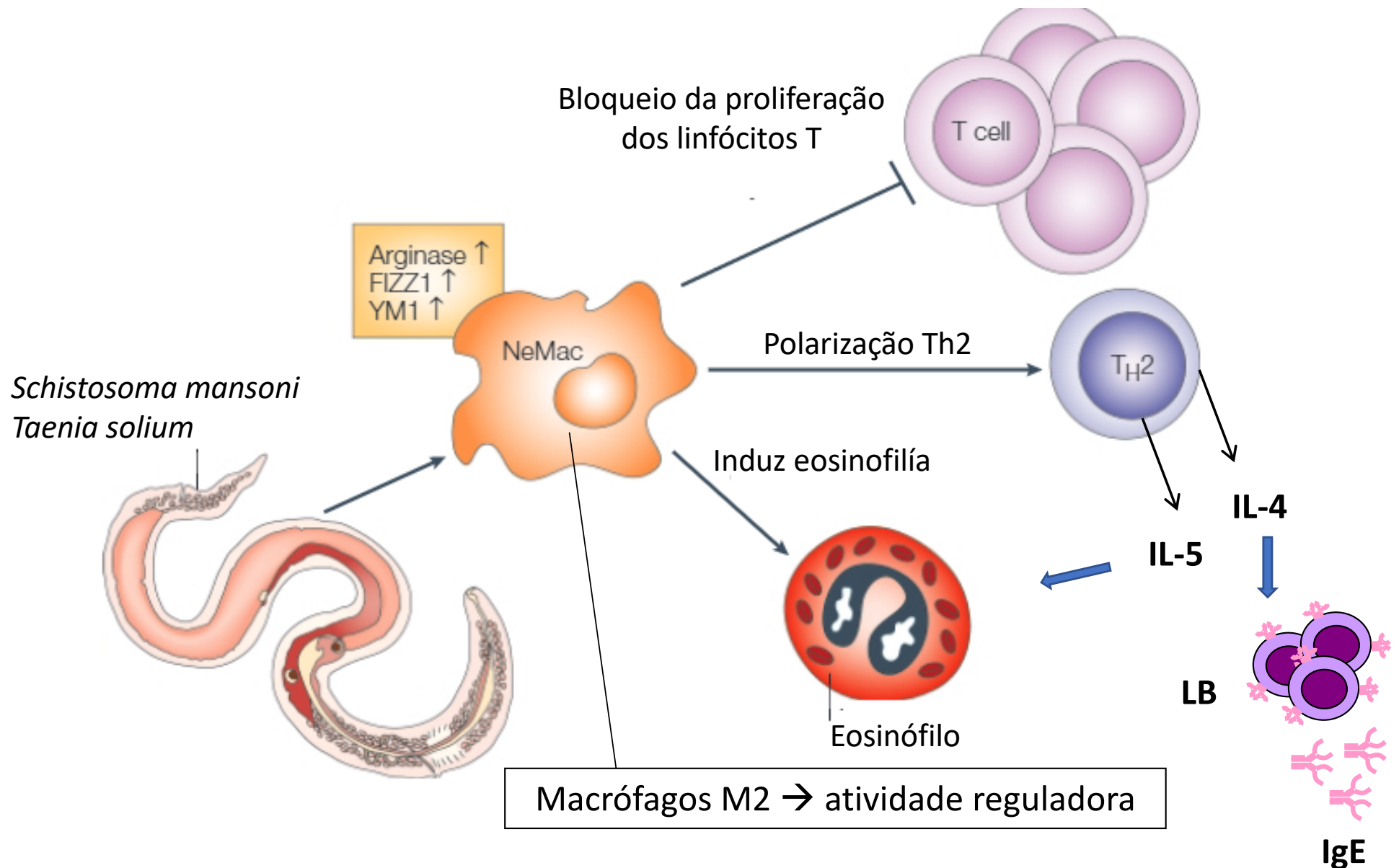
- Além de terem tamanhos diferentes, se considerarmos só os protozoários, por exemplo, eles podem ter diferentes localizações – intra e extra, e é preciso diferentes respostas para reconhecer –
- Fase sanguínea – complemento e anticorpo
- Fase no fígado ou no coração – CTLs
- Intracelular (macrófagos)-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

Resposta Imune contra protozoários

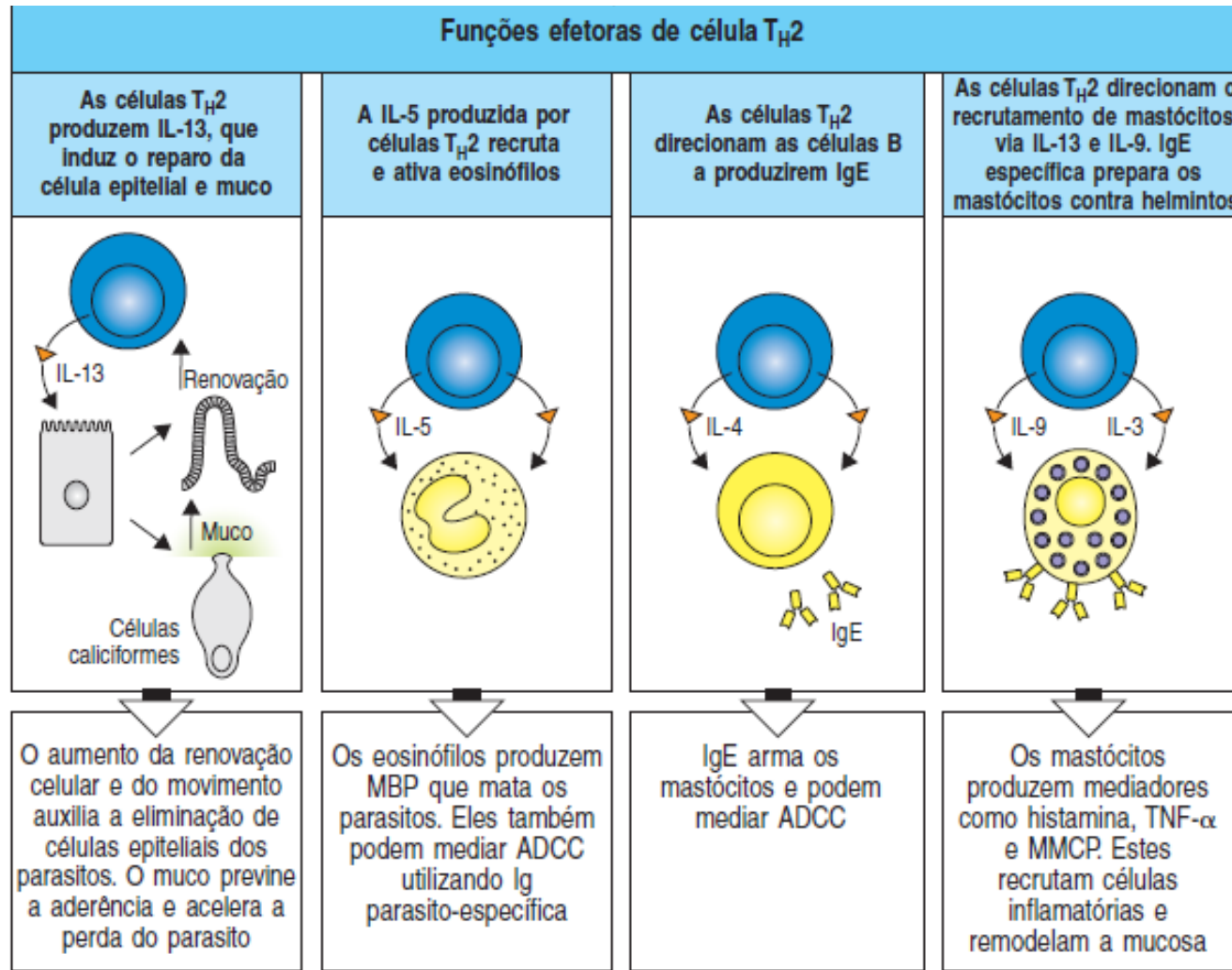


Infecção	Resposta	Desfecho
<i>Leishmania major</i>	Maioria das linhagens murinas: Th1	⇒ Recuperação
	Camundongos BALB/c: Th2	⇒ Infecção disseminada

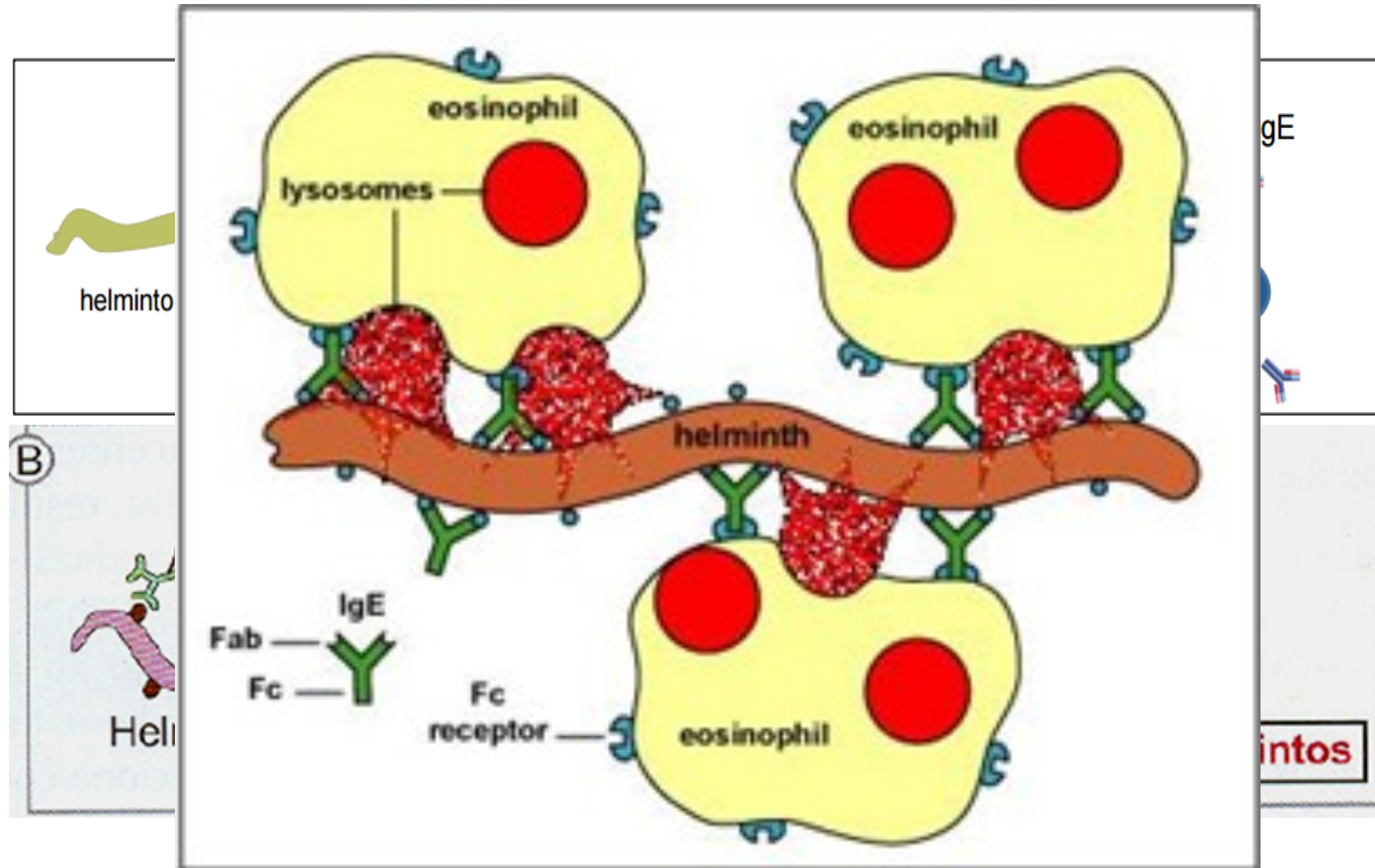
Resposta Imune contra helmintos



Resposta Imune contra helmintos



Resposta Imune contra helmintos



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)**

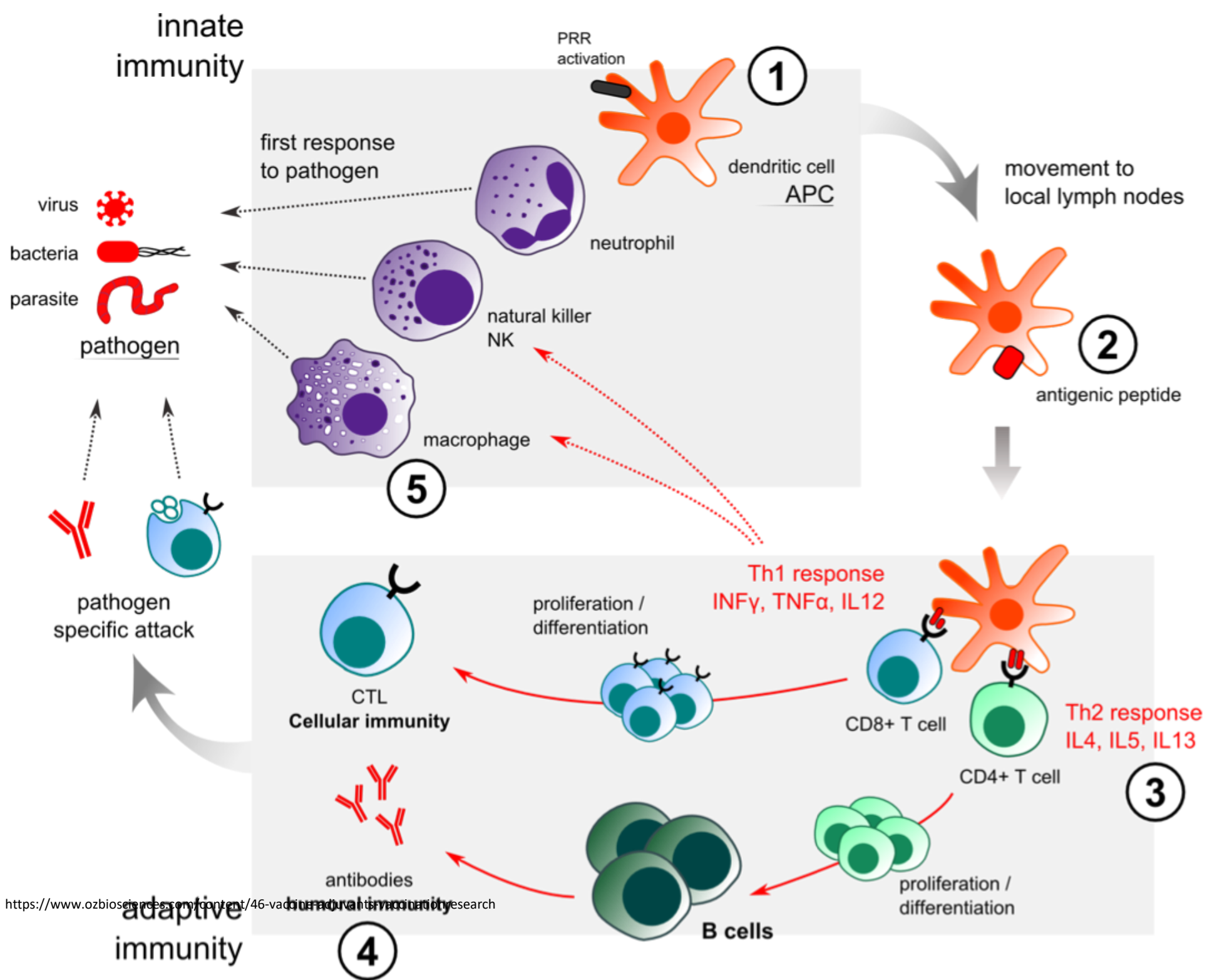
Resumindo...

Bactérias: localização

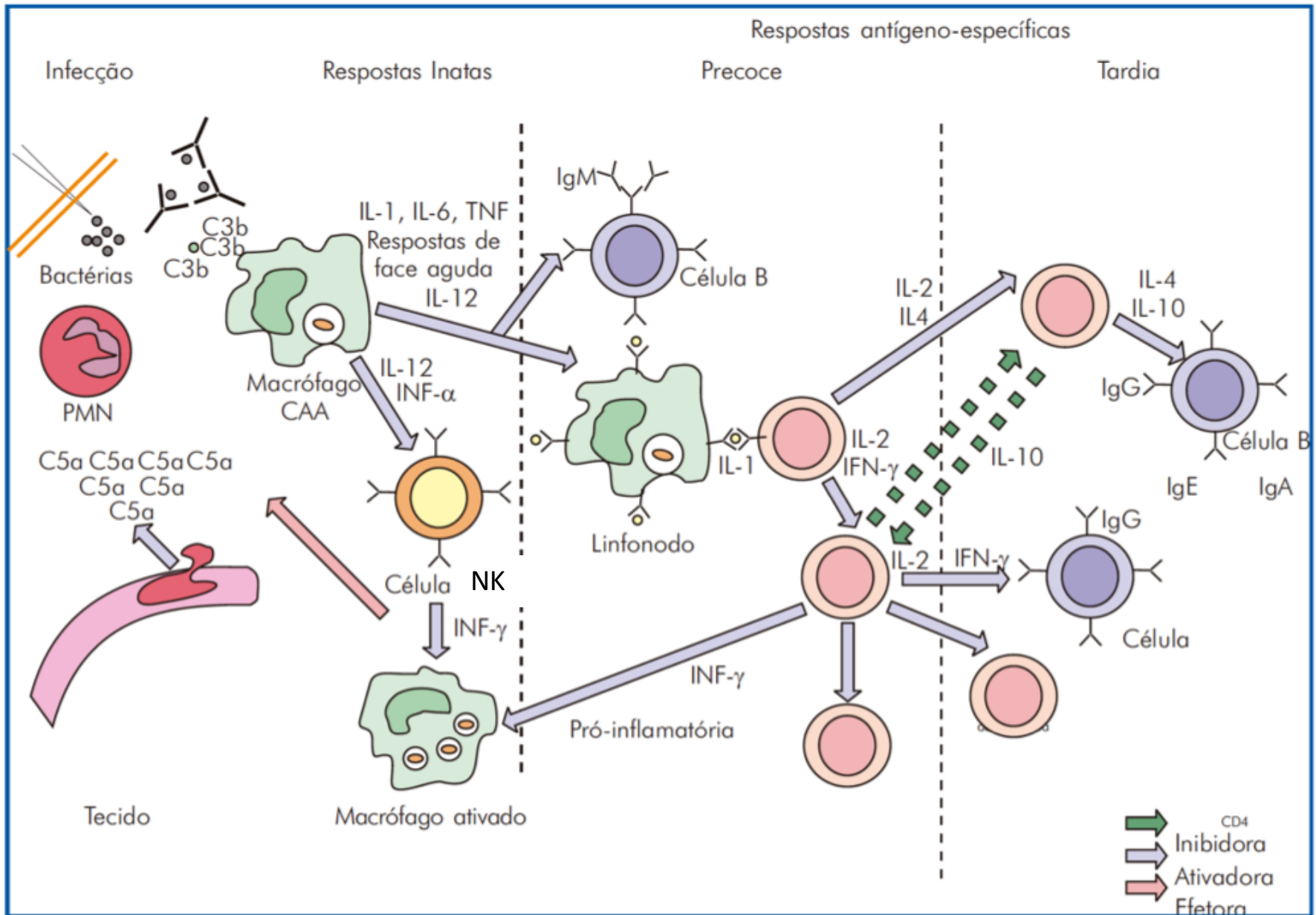
Fungo: forma e localização

Vírus: imunidade celular e humoral

Protozários



Resposta Imune Humoral



QUADRO 14.1 Resumo das respostas antibacterianas (adaptado de Murray)

Componente do sistema imune	Resposta
Complemento:	Via alternativa ativada por superfícies bacterianas Via clássica ativada posteriormente por complexos antígeno-anticorpo Produção de proteínas quimiotáticas e anafilotoxinas (C3a, C5a) Opsonização das bactérias (C3b) Promoção da destruição de bactérias gram-negativas
Neutrófilos:	Importante célula fagocítica antibacteriana Destruição por meio de mecanismos oxigênio-dependente e oxigênio-independente
Macrófagos:	Importante célula fagocítica antibacteriana Destruição por meio de mecanismos oxigênio-dependente e oxigênio-independente Produção de IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , TNF- β , IFN- α Ativação das respostas de fases aguda e inflamatória Apresentação de antígeno às células T CD4
Células T:	Respostas das células T _H 1 CD4 importantes nas infecções bacterianas intracelulares Respostas das células T _H 2 CD4 importantes para todas as infecções bacterianas As células T citotóxicas CD8 não são muito importantes
Anticorpo:	Ligação a estruturas superficiais de bactérias (fímbrias, ácido lipoteicóico, cápsula) Bloqueio de adesão Opsonização de bactérias para fagocitose Promoção da ação do complemento Promoção da depuração de bactérias Neutralização de toxinas e enzimas tóxicas

QUADRO 14.2 Componentes bacterianos que ativam respostas protetoras (adaptado de Murray)

Ativação direta:

- lipopolissacarídeo (endotoxina)
- ácido lipoteicóico
- lipoarabinomana
- poliânions
- formilpeptídeos (formil-metionil-leucil-fenilalanina)

Quimiotáticos:

- fragmentos de peptideoglicano
- ativação superficial da via alternativa do complemento (C5a)

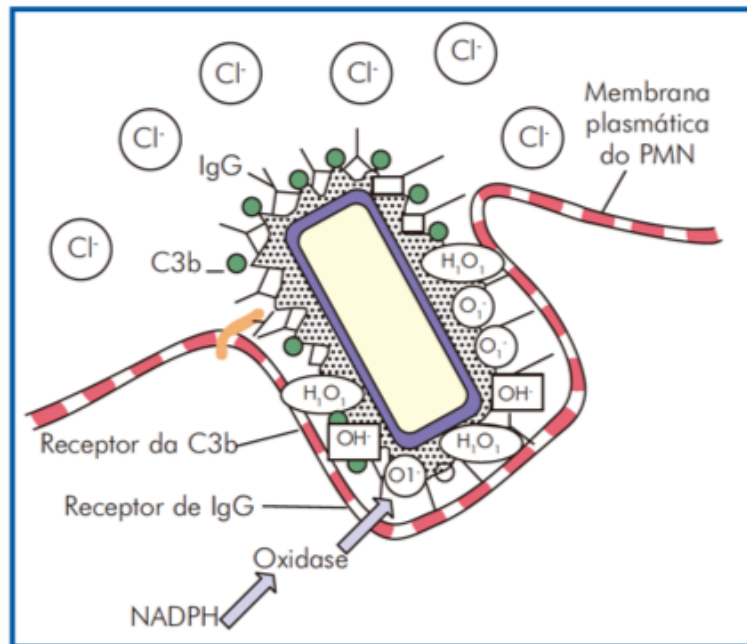


FIGURA 14.4 Destruição de bactérias por fagócito. As bactérias são fixadas diretamente ou opsonizadas pela proteína de ligação de manose, IgG e/ou C3b, promovendo sua aderência e captação pelos fagócitos. Substâncias bactericidas e peróxido de hidrogênio são produzidos e liberados em resposta à aderência bacteriana, destruindo o microorganismo. NADPH: forma reduzida do fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo. Adaptada de Murray.

QUADRO 14.3 Compostos antibacterianos do fagolisossoma (adaptado de Murray)

Compostos oxigênio-dependentes

- peróxido de hidrogênio: NADPH-oxidase e NADH-oxidase
- superóxido
- radicais hidroxila (OH^\bullet)
- halóides ativados (Cl^- , I^- , Br^-): mieloperoxidase

Compostos oxigênio-independentes

- ácidos
- lisossoma (degrada o peptidoglicano bacteriano)
- lactoferrina (quelação do ferro)
- defensinas e outras proteínas catiônicas (lesão das membranas)
- proteases, elastase, catepsina G

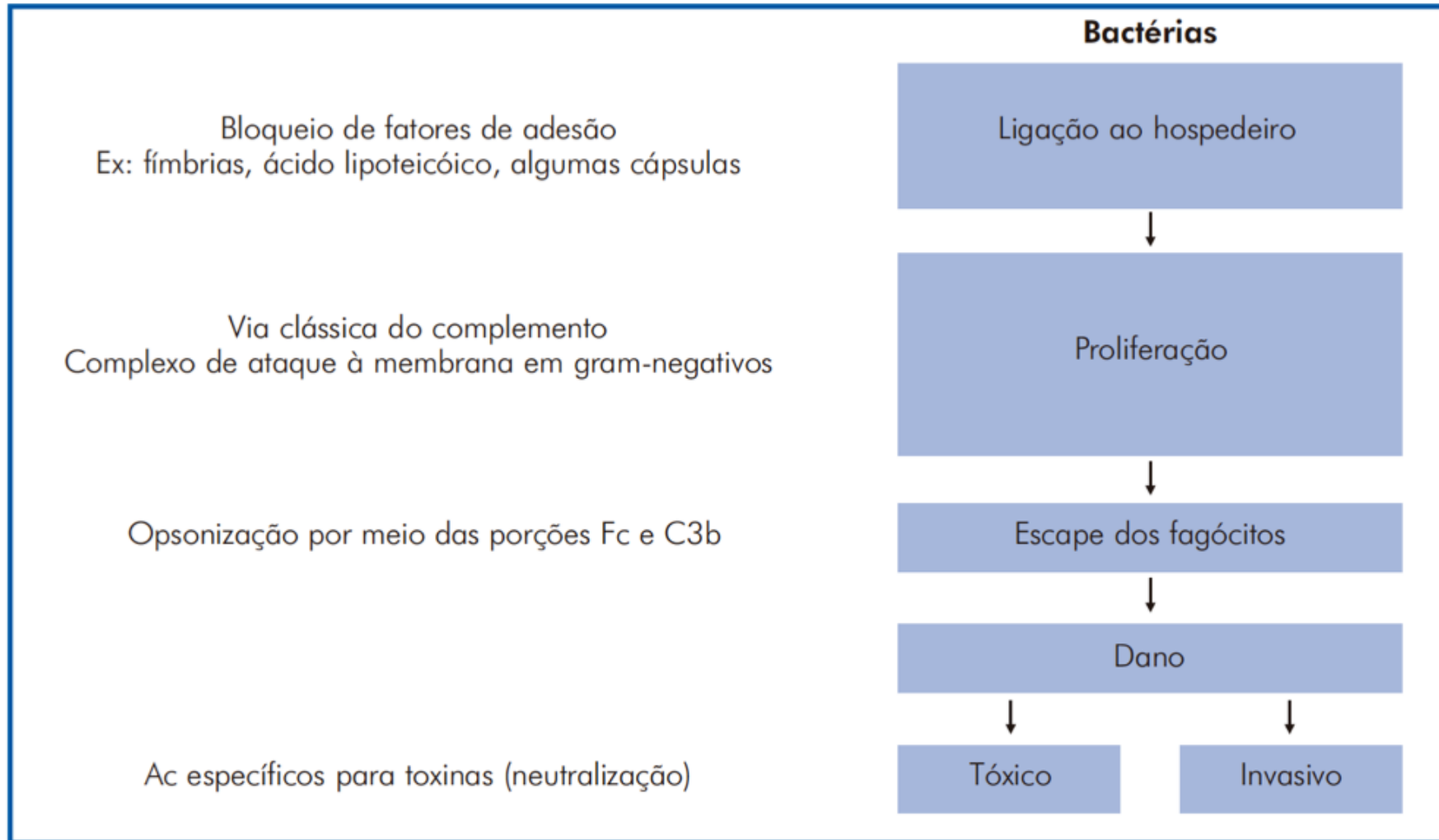


FIGURA 14.6 Efeitos dos anticorpos na resposta imune às bactérias.

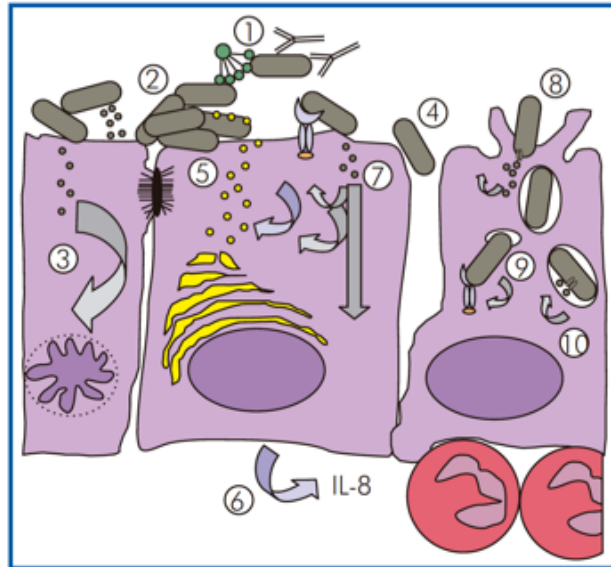
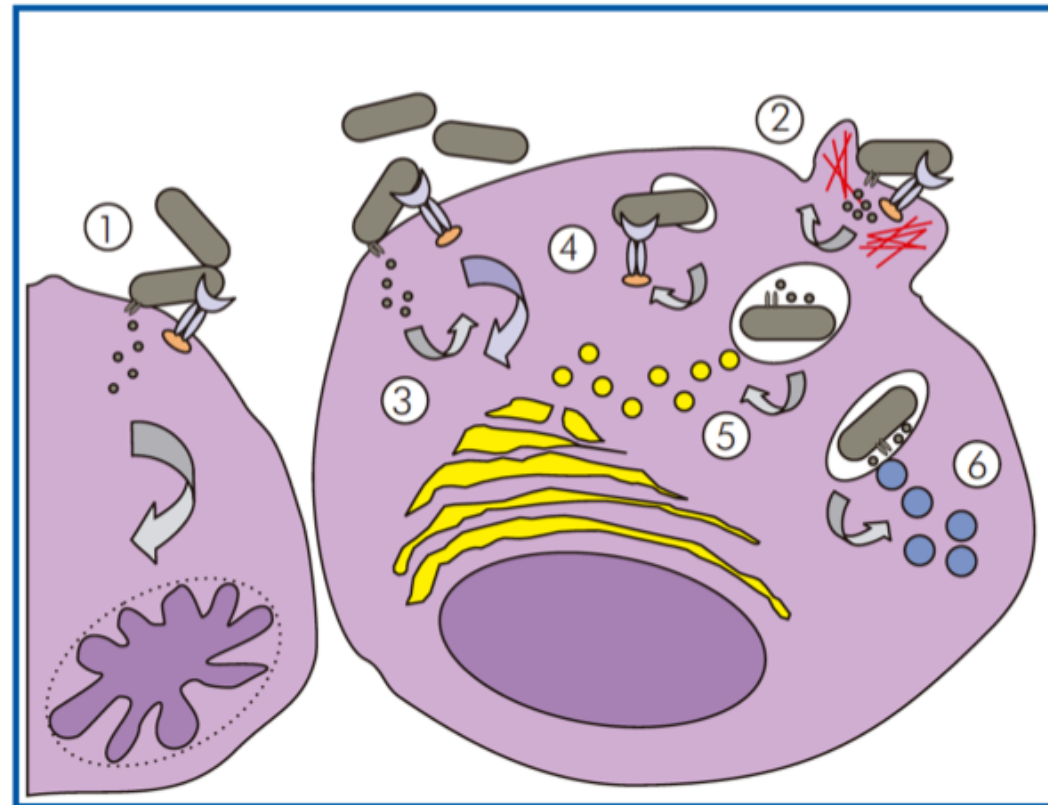


FIGURA 14.7 Estratégias para o escape de bactérias dos mecanismos de defesa epiteliais. A prevenção da opsonização (1) é requerida para facilitar a colonização das superfícies do hospedeiro (2). A secreção de toxinas pode paralisar as defesas do hospedeiro (3) e romper a integridade da mucosa (4). Reconhecimento microbiano e respostas do hospedeiro, tais como a secreção de peptídeos antimicrobianos (5) ou produção de quimiocinas (6), podem ser prejudicados pela modificação de apresentação de moléculas ou por interferência com a sinalização intracelular ou tráfego celular (8). Indução pelos microrganismos (7) e escape dos fagossomos junto com inibição do reconhecimento intracelular (9) ou persistência de endossomos (10) podem, então, impedir a remoção por meio dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Em lilás, a resposta do hospedeiro; em cinza, os componentes bacterianos e interferência com as estratégias de defesa do hospedeiro. Adaptada de Hornef.

FIGURA 14.8 Estratégias bacterianas contra o englobamento por fagócitos incluem a indução de apoptose (1) e a inibição (2) pelo efeito de proteínas translocadas. Proteínas efetoras também podem regular outras respostas via núcleo da célula do hospedeiro (3). Se a fagocitose ocorrer, as bactérias podem escapar do endossomo para dentro do citoplasma da célula do hospedeiro (4) ou interferir com a maturação do fagossomo (5) e a localização subcelular de fatores de defesa (6). Adaptada de Hornef.



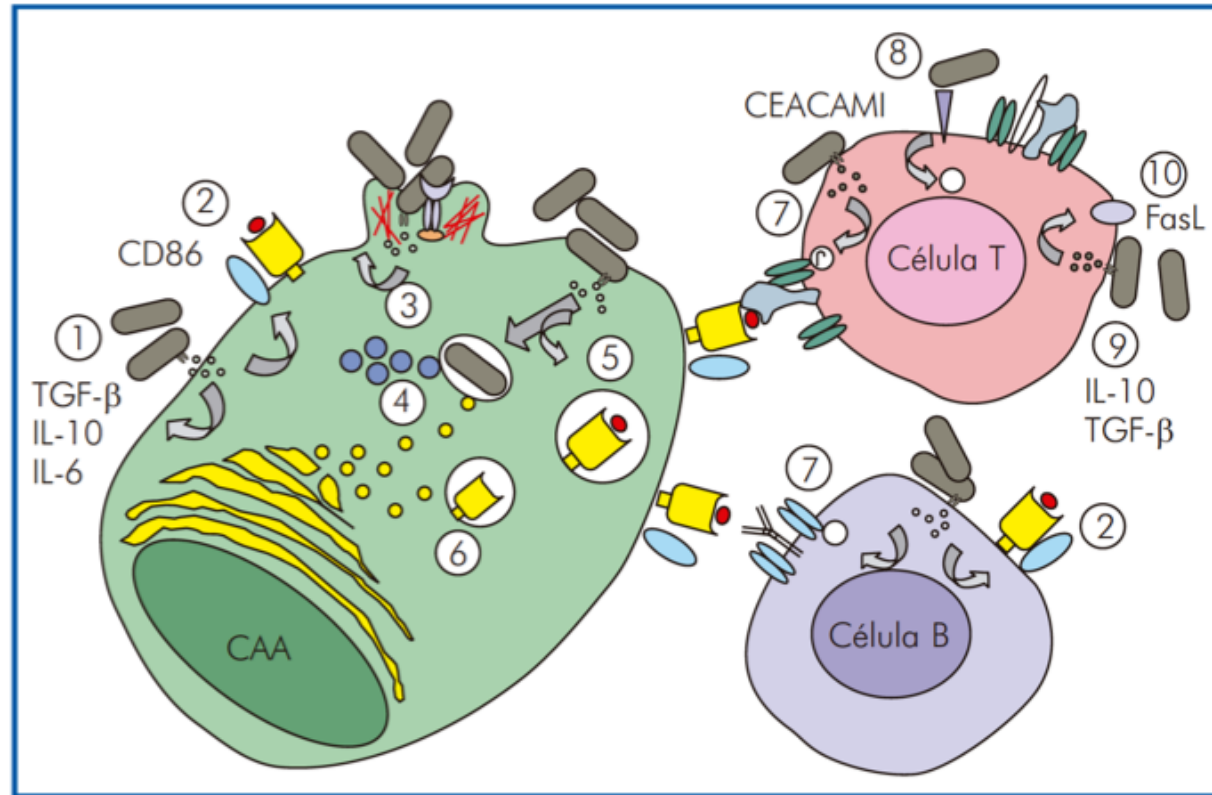


FIGURA 14.9 Estratégias de defesa bacteriana contra a resposta imune adaptativa. Incluem: a indução de citocinas imunossupressivas – IL-10, IL-6 e TGF- β (1); inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, e expressão de superfície co-estimulatórias – CD86 (2) pelas CAA. Interferência com o englobamento bacteriano (3), maturação do fagossomo (4), processamento do antígeno (5), bem como a expressão de MHC de classes I e II (6) também levam a uma apresentação de antígeno diminuída. Inibição da fosforilação de tirosina dos receptores das células B e T (7) e ativação do receptor inibitório CEACAMI nas células T (8), além de diminuição da função efetora da célula. Algumas bactérias também podem induzir as células T supressoras, as quais deprimem a resposta imune (9) ou induzem a apoptose de células T por meio da expressão aumentada de FasL nas células T (10). Adaptada de Hornef.

QUADRO 14.4 Interferons (adaptado de Murray)

Indução

A produção de interferon é estimulada por infecção viral:

- RNA de filamento duplo (p. ex., intermediário viral RNA)

Inibição viral da síntese de proteína celular

Mecanismos de ação

- Ocorre a liberação de uma célula inicial infectada
- O interferon liga-se a um receptor de superfície celular específico em outra célula
- O interferon induz o "estado antiviral": síntese de proteína-quinase, 2'-5'-oligoadenilato sintase e ribonuclease L
- A infecção viral da célula ativa estas enzimas
- Ocorre inibição da síntese de proteínas virais e celulares

QUADRO 14.5 Resumo das atividades dos interferons (adaptado de Murray)

Ações antivirais

- Iniciam um estado antiviral nas células
- Bloqueiam a síntese de proteína viral
- Inibem o crescimento celular

Ações imunomoduladoras

- O interferon- α e o interferon- β ativam as células exterminadoras naturais
- O interferon- α ativa os macrófagos
- O interferon- γ ativa os macrófagos
- Aumentam a expressão antigênica MHC
- Regulam as atividades das células T

Outras ações

- Regulam os processos inflamatórios
- Regulam o crescimento tumoral

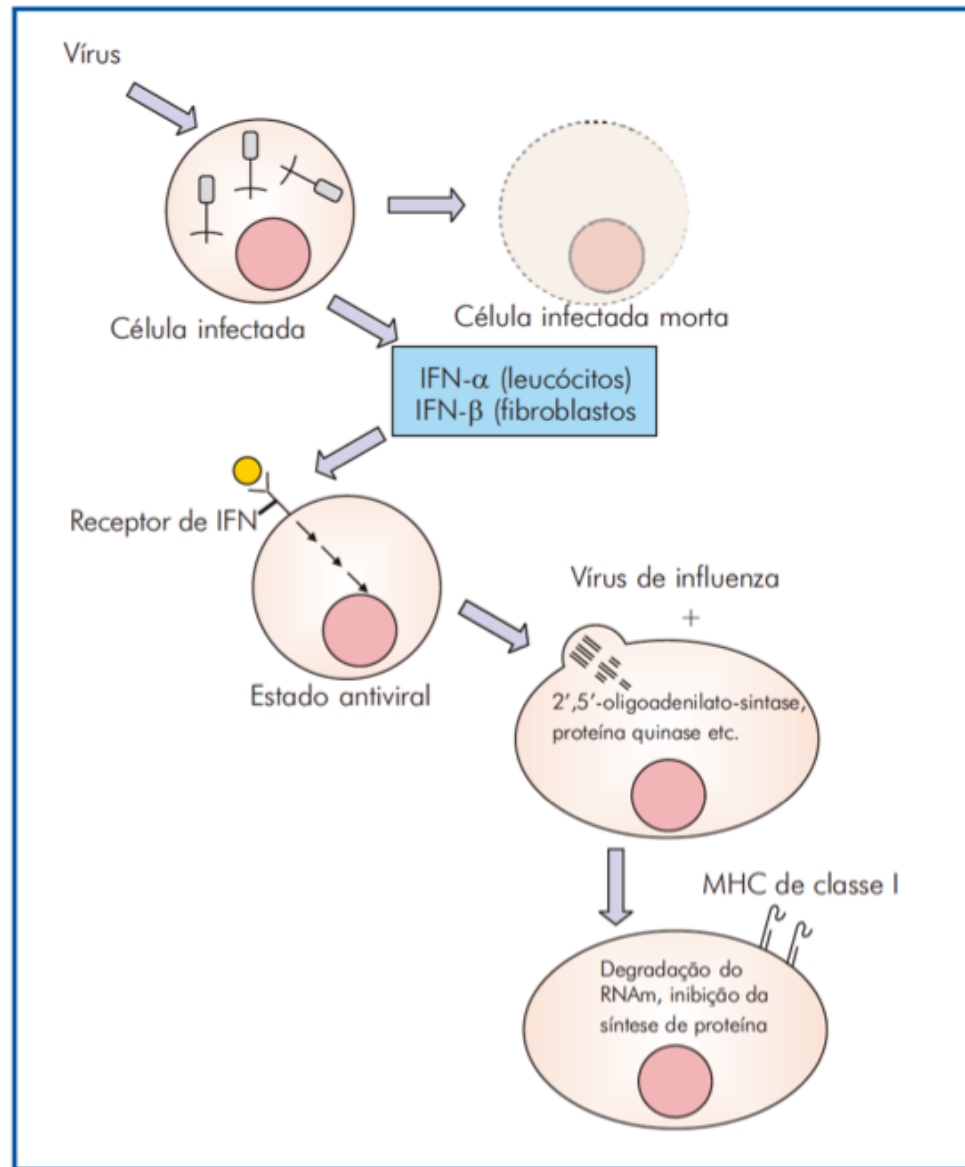


FIGURA 14.11 Indução do estado antiviral do interferon- α ou interferon- β . O interferon é produzido em resposta a infecção viral, mas não afeta a célula inicialmente infectada. O interferon liga-se a um receptor de superfície celular sobre outras células e induz a produção de enzimas antivirais (estado antiviral). A

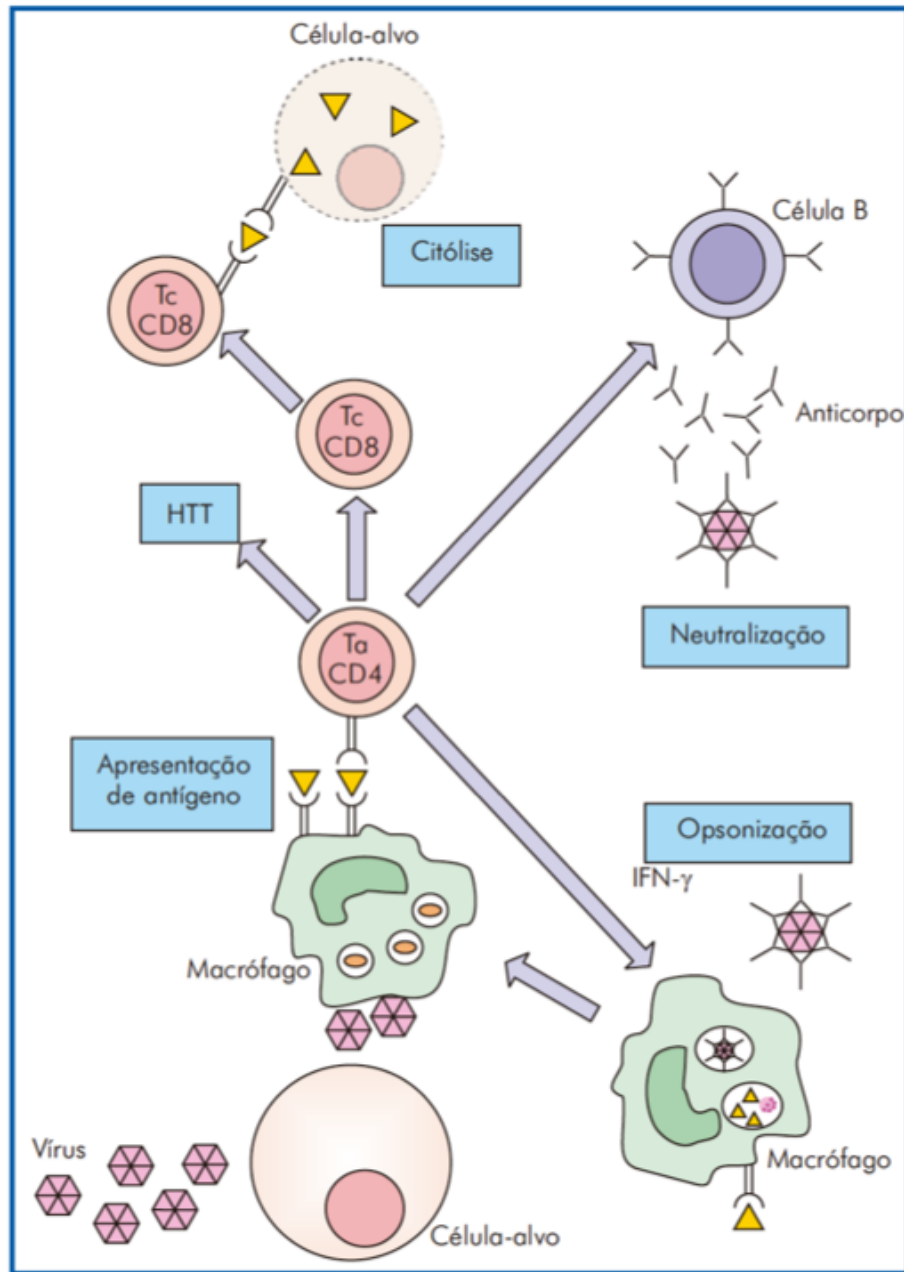


FIGURA 14.13 Imunidade antiviral antígeno-específica. A resposta imune é iniciada por fagocitose, proteólise e apresentação do antígeno sobre células da linhagem dos macrófagos. As células T CD4 antígeno-específicas são ativadas e liberam linfocinas, que ativam a HTT (hipersensibilidade do tipo tardio – ver Capítulo 10), células T citolíticas e células B. O anticorpo liga-se ao vírus e neutraliza ou opsoniza os vírus livres. Os macrófagos fagocitam as partículas virais e reiniciam o ciclo. IFN: interferon. Adaptada de Murray.

QUADRO 14.6 Resumo das respostas antivirais (adaptado de Murray)

Interferon

- Ocorre indução do interferon por meio da presença de RNA de duplo filamento ou inibição da síntese de proteínas celulares
- Inicia o estado antiviral nas células circundantes
- Bloqueia a replicação local do vírus
- Inicia respostas antivirais sistêmicas

Células exterminadoras naturais

- São ativadas pelo interferon- α e interferon- β
- São ativadas pelo interferon- α e IL-12 e ativam macrófagos (interferon- γ)
- Dirigem-se contra células infectadas por vírus e as matam (especialmente vírus com envoltório)

Macrófagos

- Filtram as partículas virais do sangue
- Inativam as partículas opsonizadas
- Apresentam antígenos virais às células T CD4

Células T

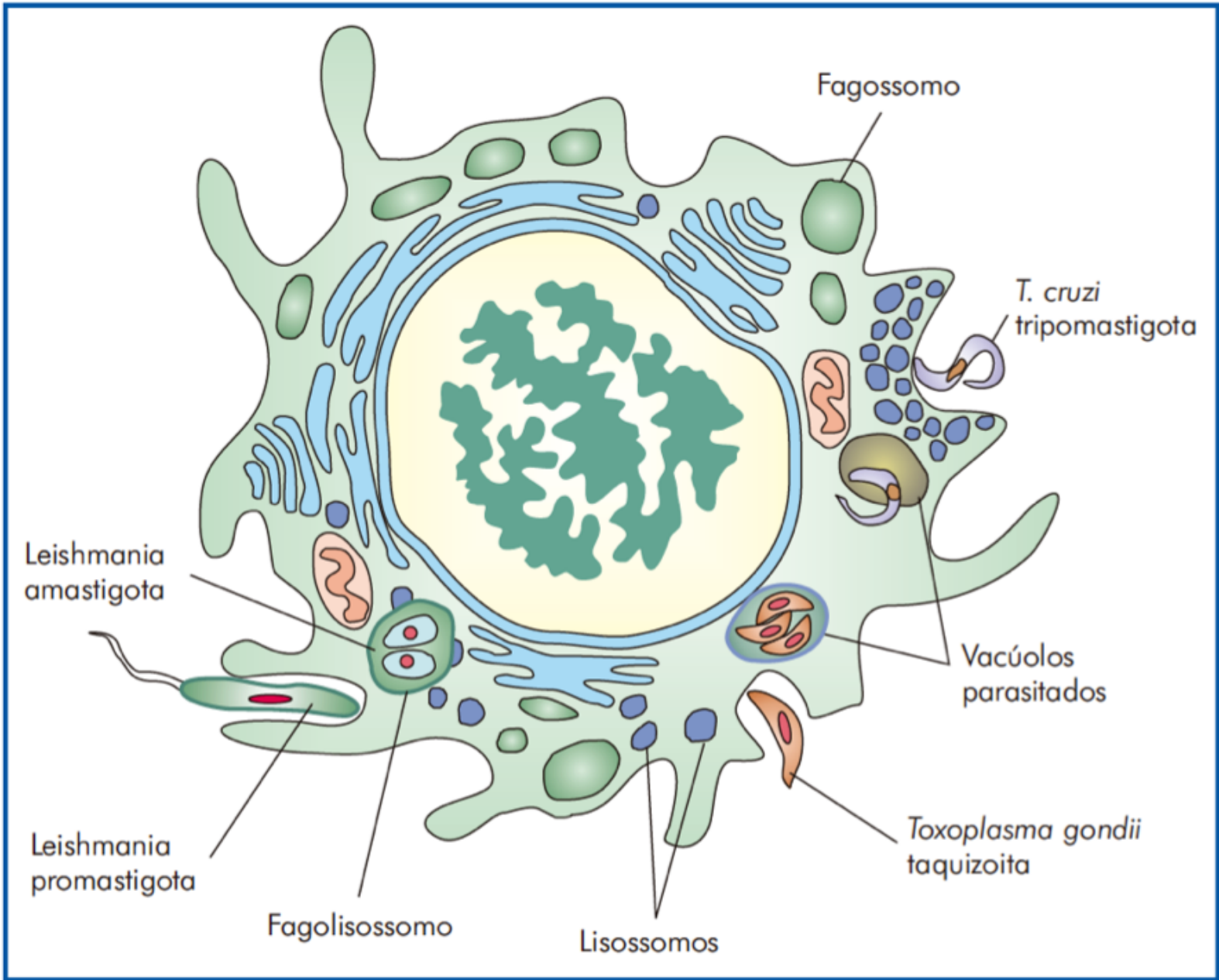
- São essenciais para o controle das infecções por vírus com envoltório e não-citolíticos
- Reconhecem os peptídeos virais apresentados por moléculas MHC sobre as superfícies celulares
- Os peptídeos virais antigênicos (epítomos lineares) podem ser provenientes de qualquer proteína viral (p. ex., glicoproteínas, nucleoproteínas)
- As respostas das células T_H1 são mais importantes do que as respostas T_H2
- As células T citotóxicas CD8 respondem a complexos de peptídeo viral-proteínas MHC de classe I sobre a superfície celular
- As respostas das células T_H2 são importantes para a maturação da resposta humoral
- As respostas das células T_H2 podem ser prejudiciais se limitarem prematuramente as respostas inflamatórias e citolíticas de T_H1

Anticorpo

- O anticorpo neutraliza o vírus extracelular
 1. bloqueia as proteínas de fixação virais
 2. desorganiza a estrutura viral
- Opsoniza o vírus para a fagocitose
- Promove a destruição da célula-alvo via complemento e citotoxicidade celular anticorpo-dependente
- Combate às infecções virais líticas
- Bloqueia a disseminação viral para tecidos-alvo
- A IgM é indicadora de infecção recente ou atual
- A IgG é mais eficaz do que a IgM
- A IgA secretória é importante para a proteção das superfícies mucosas

TABELA 14.2 Evasão viral das respostas imunes (adaptada de Murray)

Mecanismo	Exemplos de vírus	Ação
Resposta humoral		
Oculto pelo anticorpo	Herpesvírus, retrovírus Vírus do herpes simples, vírus varicela zoster, paramixovírus, vírus da imunodeficiência humana	Infecção latente Infecção de célula para célula (formação de sincícios)
Varição gênica	Lentavírus (vírus da imunodeficiência humana) Vírus da influenza	Alteração genética após infecção Alterações genéticas anuais
Secreção de antígeno bloqueador	Vírus da hepatite B	Antígeno de superfície da hepatite B
Decomposição do complemento	Vírus do herpes simples	Glicoproteína C, que se liga ao C3 e promove a sua degradação
Interferon		
Bloqueio da produção	Vírus da hepatite B Vírus de Epstein-Barr	Inibição da transcrição de interferon Análogo IL-10 (BRCA 1) bloqueia a produção de interferon- γ Inibe a regulação ascendente da expressão MHC
Bloqueio da ação	Adenovírus	RNA VA 1, bloqueando a ativação da proteína-quinase induzida pelo interferon por RNA de filamento duplo
Função celular imune		
Citólise dos linfócitos	Vírus do herpes simples	Prevenção da destruição de células por células T CD8
Comprometimento da função	Vírus da imunodeficiência humana	Mata as células T CD4 e provoca alteração dos macrófagos
Fatores imunossupressores	Vírus do sarampo Vírus de Epstein-Barr	Supressão das células exterminadoras naturais, B e T Supressão das respostas das células T _H 1 por BCRF (semelhante à IL-10)
Diminuição da apresentação do antígeno		
Redução da expressão do MHC	Adenovírus 12 Citomegalovírus	Inibição da transcrição de MHC de classe I. A proteína 19-kD (gene E3) liga-se à cadeia pesada de MHC de classe I, bloqueando a translocação para a superfície A proteína H301 bloqueia a expressão superficial da β_2 -microglobulina
Inibição da inflamação		
—	Poxvírus, adenovírus	Atividade bloqueadora de IL-1 ou do fator de necrose tumoral



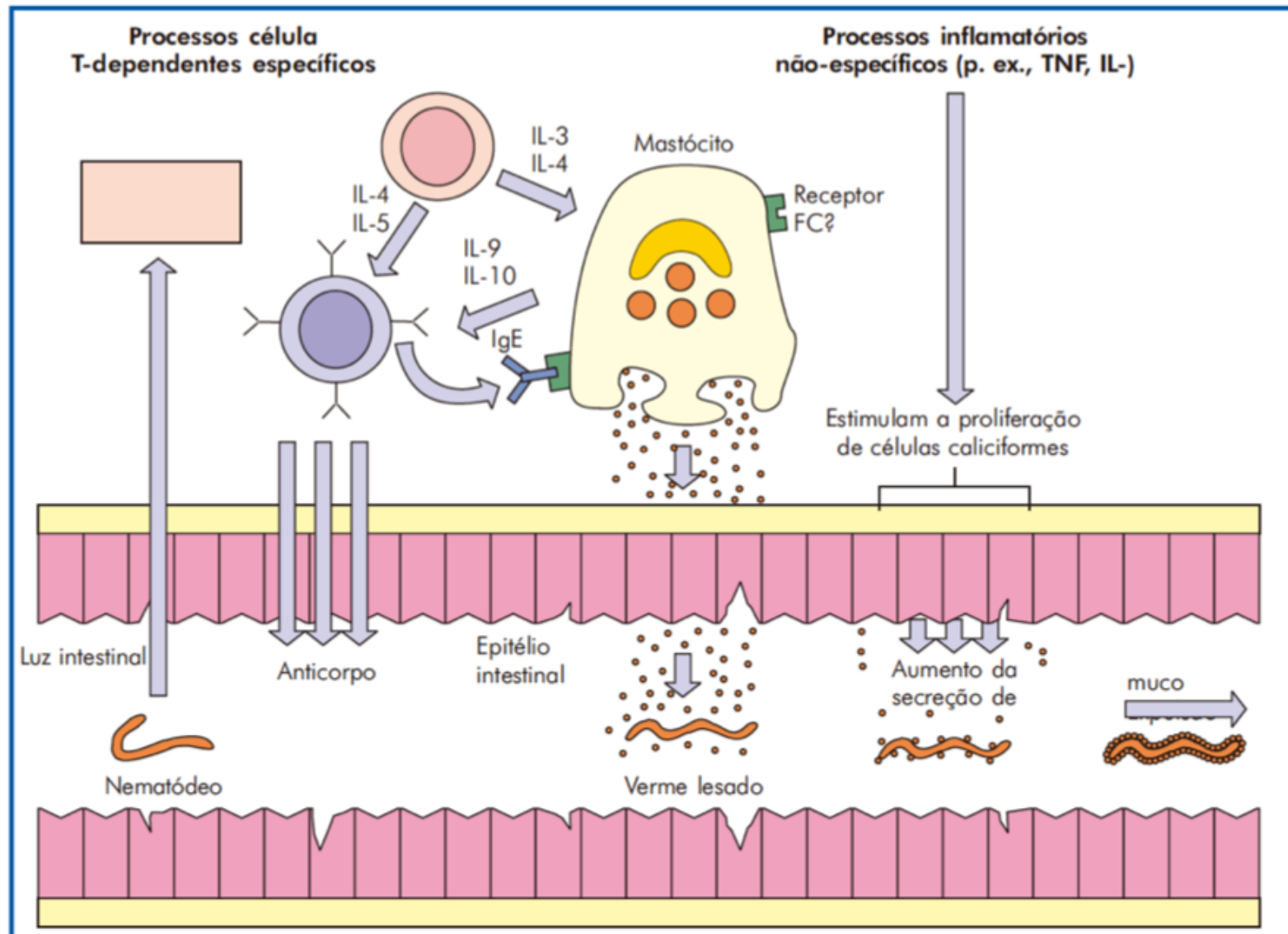


FIGURA 14.15 Eliminação de nematódeos do intestino. As respostas das células T_H2 são importantes na estimulação da produção de anticorpos. Os anticorpos são capazes de lesar o verme. A IgE está associada aos mastócitos, à liberação de histamina e a substâncias tóxicas. O aumento da secreção de muco também promove a expulsão do verme. TNF: fator de necrose tumoral. Adaptado de Murray.

TABELA 14.3 Exemplos de resposta imune antiparasitária (adaptada de Roitt)

Parasito	Hábitat	Principal mecanismo efetor do hospedeiro	Método de prevenção
<i>Trypanosoma brucei</i>	Corrente sangüínea	Anticorpo + complemento	Varição gênica
Espécies de Plasmodium	Hepatócito, célula sangüínea	Anticorpo, citocinas	Intracelular, variação gênica
<i>Toxoplasma gondii</i>	Macrófago	Metabólitos de O ₂ , NO, enzimas lisossômicas	Inibição da fusão com lisossomas
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Muitas células	Metabólitos de O ₂ , NO, enzimas lisossômicas	Escapam no citoplasma, evitando assim a digestão no lisossomo
Espécies de Leishmania	Macrófago	Metabólitos de O ₂ , NO, enzimas lisossômicas	Comprometimento da produção de O ₂ e eliminação de produtos; prevenção da digestão
<i>Trichinella spiralis</i>	Intestino, sangue, músculo	Células mielóides, anticorpo + complemento	Encistamento (formação de cisto) no músculo
<i>Schistosoma mansoni</i>	Pele, sangue, pulmões, veia porta	Células mielóides, anticorpo + complemento	Aquisição de antígenos do hospedeiro, bloqueio por anticorpo; antígenos solúveis e imunocomplexos; antioxidantes
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Sistema linfático	Células mielóides, anticorpo + complemento	Cutícula extracelular espessa; antioxidantes