

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunidade aos microrganismos: bactérias

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Discutir quais mecanismos efetores da imunidade inata (natural) e adquirida (adaptativa) atuam mais eficientemente nos diferentes tipos de infecções bacterianas***
- 2. Conhecer os vias de escape das bactérias aos mecanismos efetores da resposta imune***
- 3. Entender como respostas imunológicas exacerbadas contra bactérias podem se tornar patogênicas ao hospedeiro***

Características Gerais das Respostas Imunológicas aos Microrganismos

- ***Os mecanismos efetores da imunidade inata e da imunidade adquirida trabalham conjuntamente***
- ***As respostas imunológicas são distintas e especializadas para cada microrganismo***
- ***A sobrevivência e patogenicidade de um microrganismo refletem seus mecanismos de escape ou resistência ao sistema immune***
- ***Alguns microrganismos estabelecem infecções latentes nas quais a resposta immune controla mas não elimina o patógeno, que sobrevive sem propagar a infecção***
- ***A lesão tecidual ou doença podem ser consequência da resposta imune e não somente da presença do microrganismo***
- ***Defeitos hereditários e adquiridos na imunidade são causas de suscetibilidade a infecções***

Bactérias Extracelulares

- **Capazes de se replicar fora das células do hospedeiro**
 - sangue
 - tecidos conjuntivos
 - espaços teciduais (lúmen dos tratos respiratório e gastrointestinal)
- **Geram inflamação (reconhecimento dos PAMPs e DAMPs)**
- **Muitas produzem toxinas:**
 - Endotoxinas: LPS é reconhecido por PRRs e ativa fagócitos
 - Exotoxinas: podem ser citotóxicas, interferir nas funções celulares ou estimular produção exacerbada de citocinas

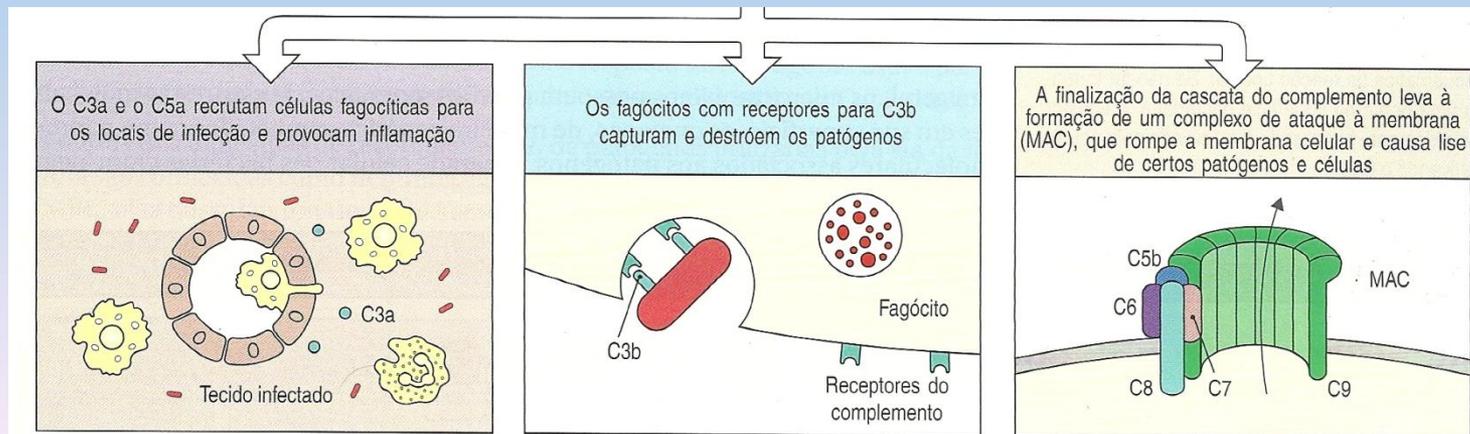
Bactérias Extracelulares

| Microrganismo | Exemplos de Doenças Humanas | Mecanismos de Patogenicidade |
|---|---|--|
| Bactérias Extracelulares | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Infecções cutâneas e de tecidos moles, abscesso pulmonar Sistêmica: síndrome do choque tóxico Intoxicação alimentar | 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 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A) | Faringite Infecções cutâneas: impetigo, erisipelas, celulite Sistêmica: febre escarlate | Inflamação aguda induzida por várias toxinas (p. ex.: estreptolisina O danifica as membranas celulares) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (pneumococos) | Pneumonia, meningite | Inflamação aguda induzida por constituintes da parede celular; a pneumolisina é similar à estreptolisina O |
| <i>Escherichia coli</i> | 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 |
| <i>Vibrio cholerae</i> | Diarreia (cólera) | Toxina colérica ADP-ribosila a subunidade da proteína G, levando ao aumento de AMP cíclico nas células epiteliais intestinais, resultando em secreção de cloreto e perda de água |
| <i>Clostridium tetani</i> | Tétano | Toxina tetânica se liga à placa motora terminal nas junções neuromusculares e causa contração muscular irreversível |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | Difteria | Toxina diftérica ADP-ribosila o fator de alongação-2 e inibe a síntese proteica |

Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares: Sistema Complemento

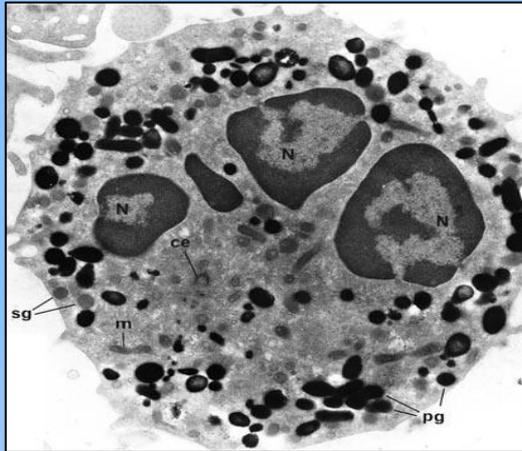


Produção de C3 e C5 convertases

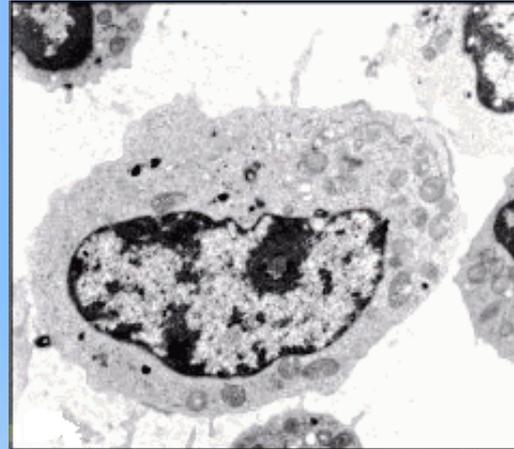


Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares: Fagocitose e Produção de ROS/NRS

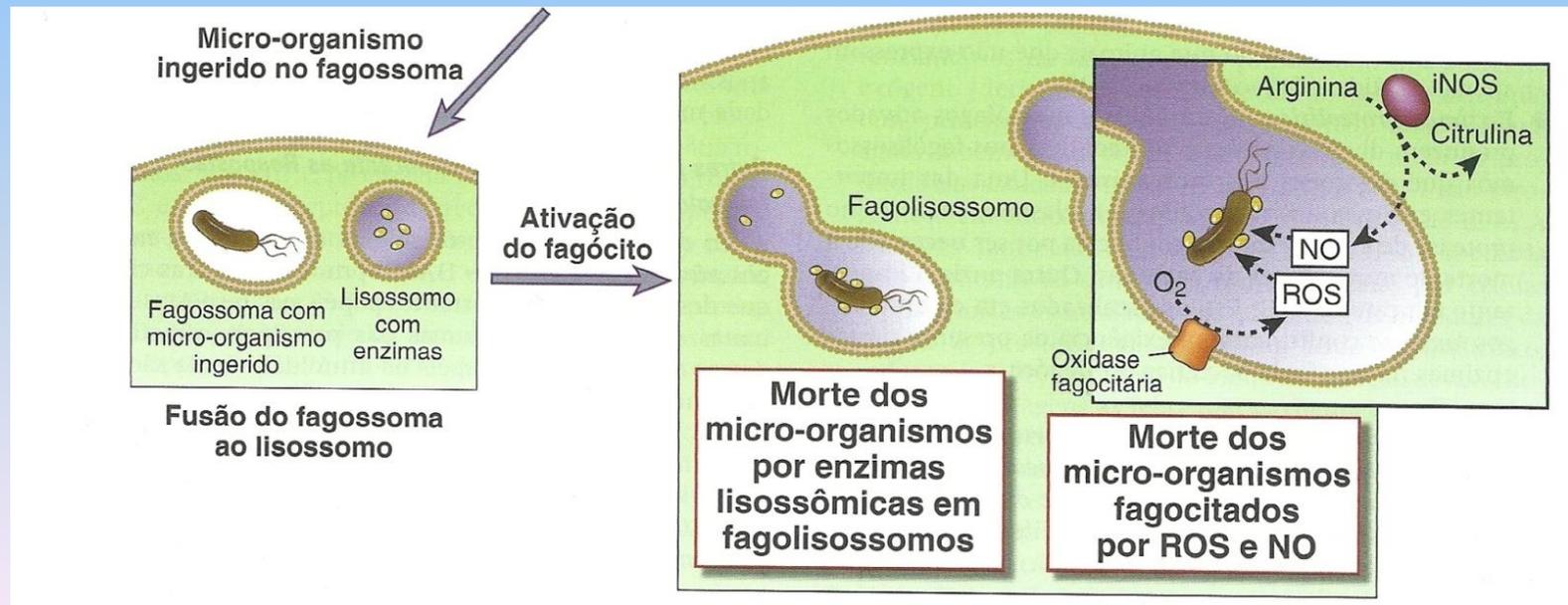
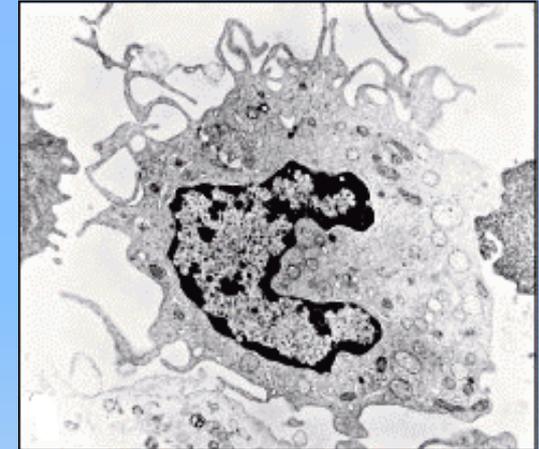
Neutrófilos



Macrófagos



Células Dendríticas



*Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares:
Inflamação*

INFLAMAÇÃO



CALOR

RUBOR

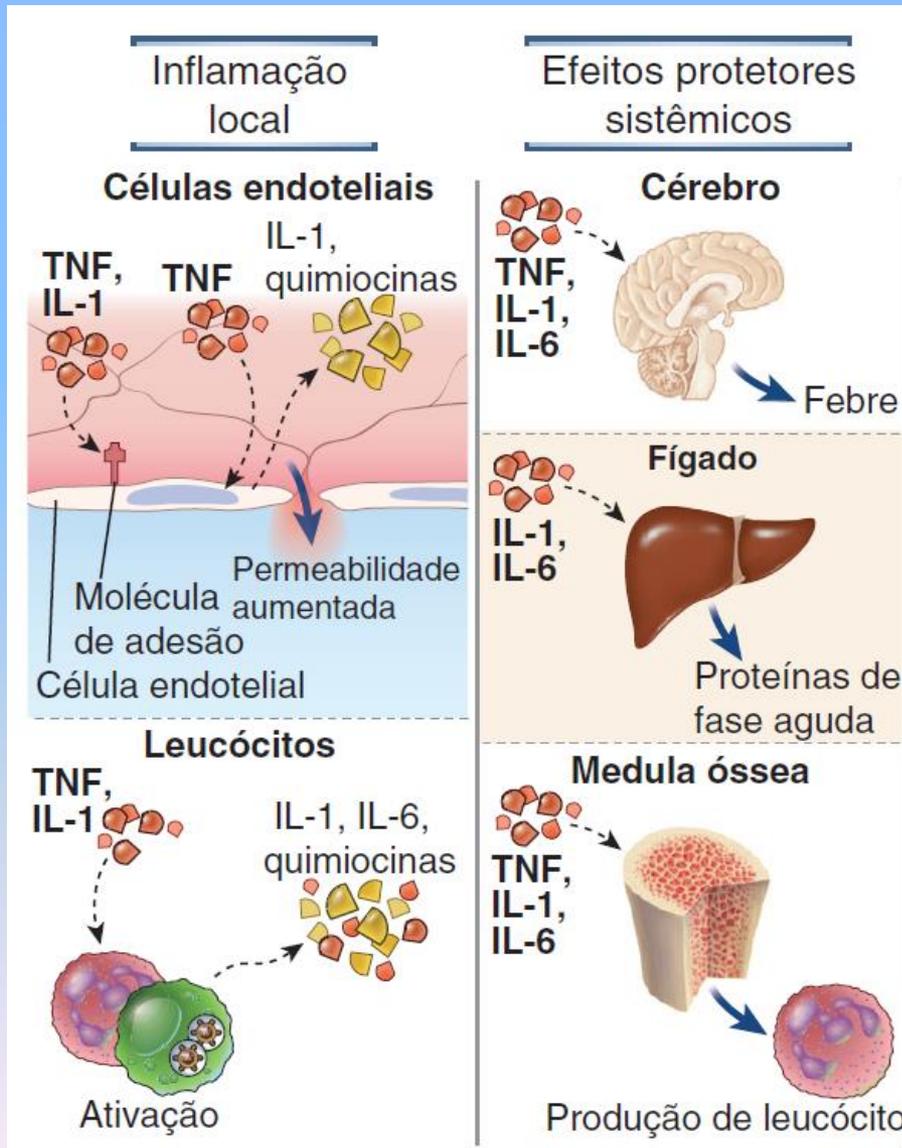
EDEMA

DOR

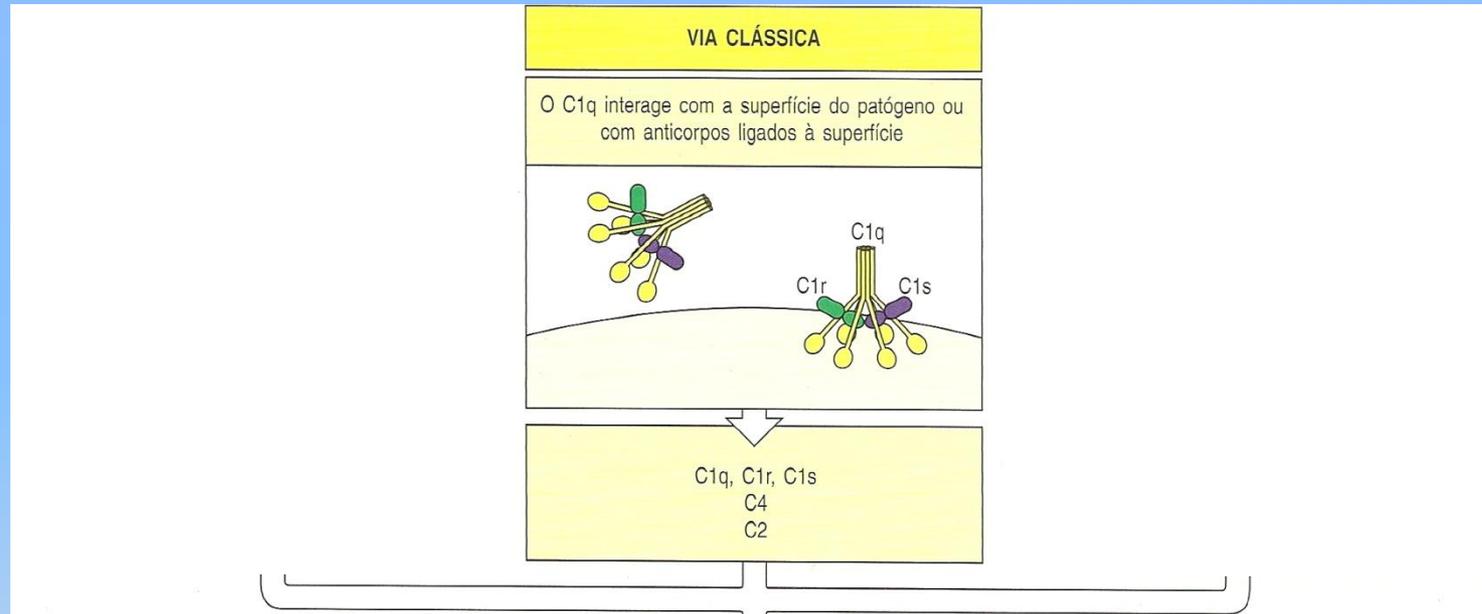
PERDA DA FUNÇÃO

SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO

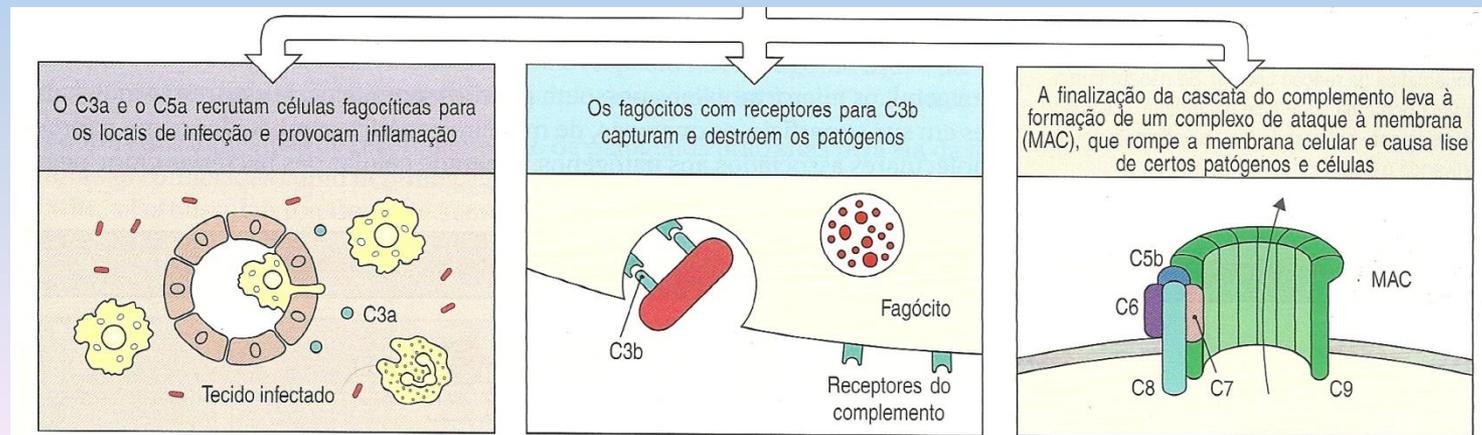
Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares: Citocinas



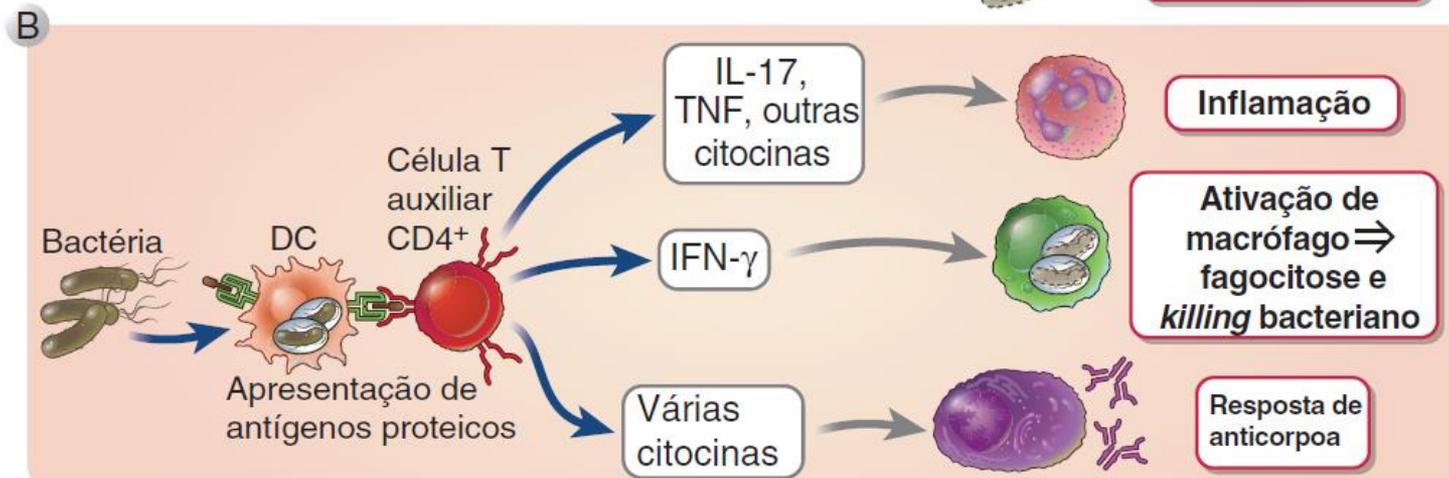
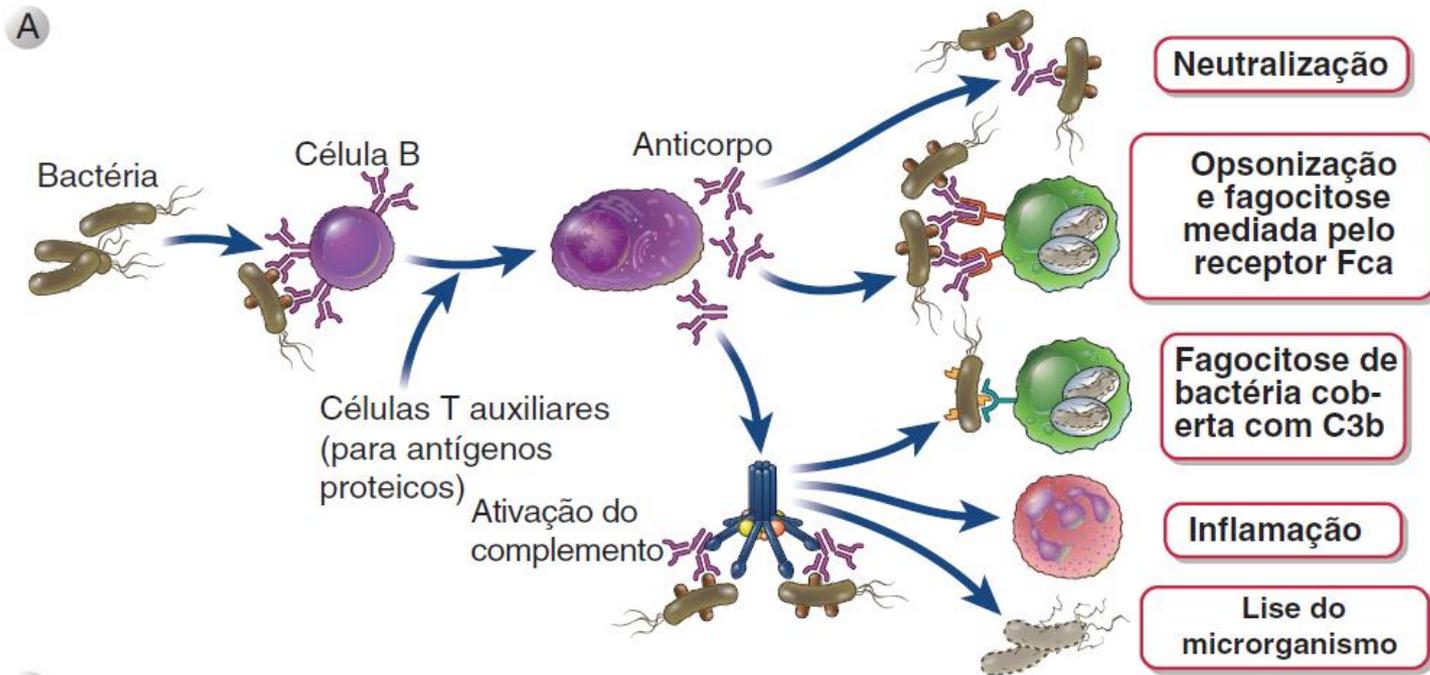
Imunidade Adaptativa às Bactérias Extracelulares: Sistema Complemento



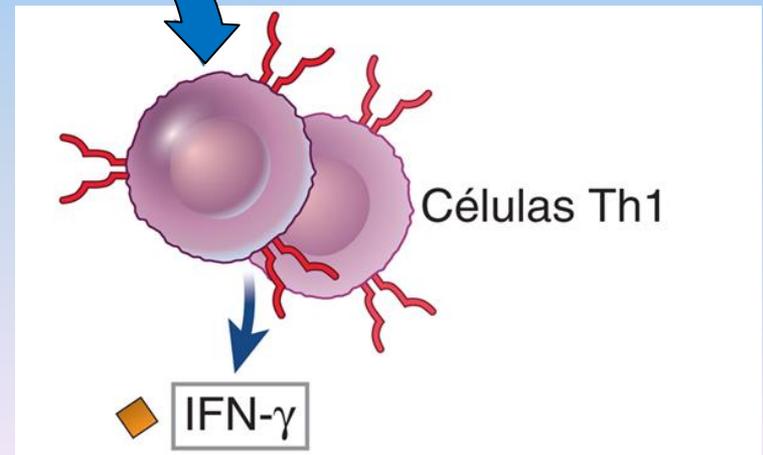
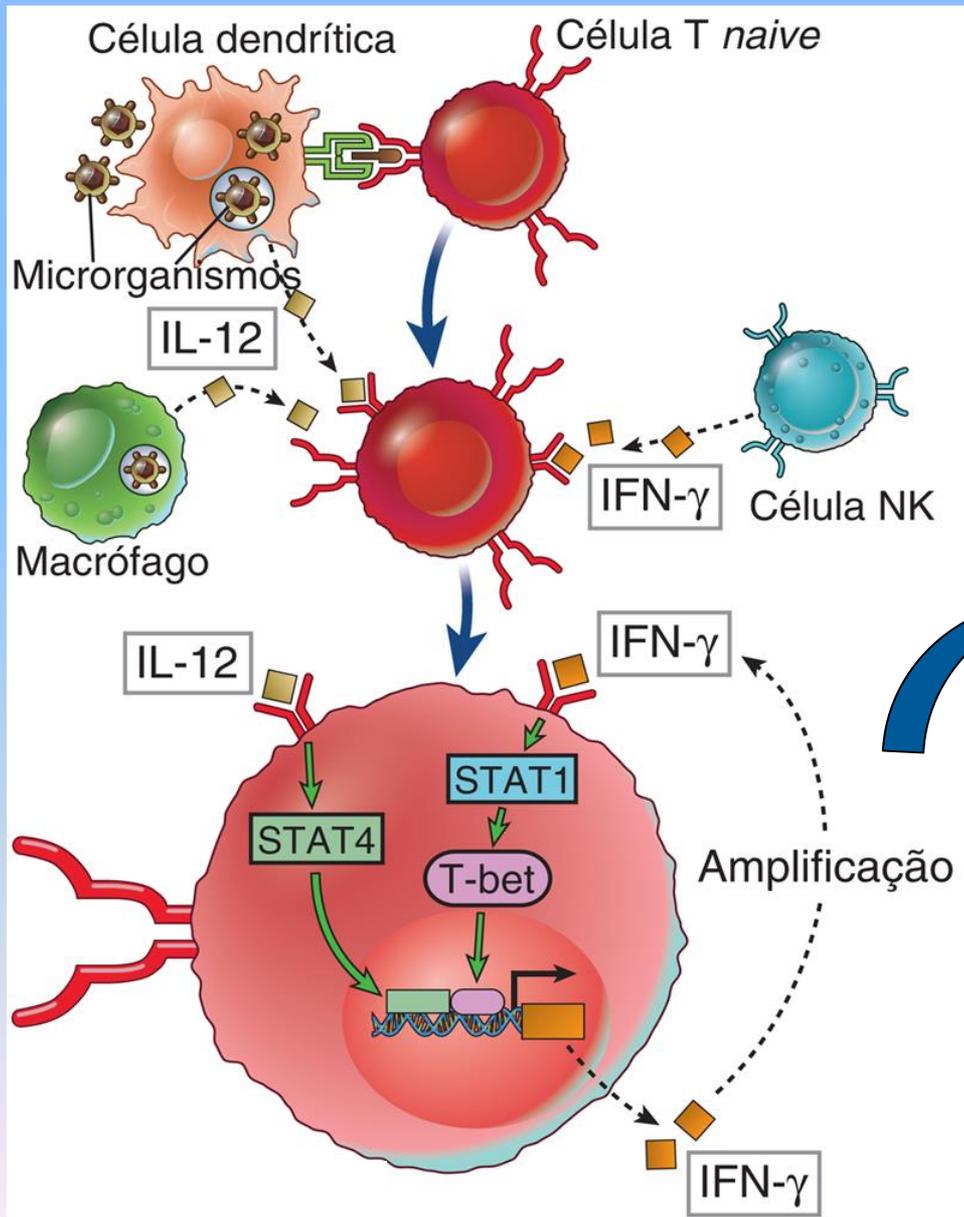
Produção de C3 e C5 convertases



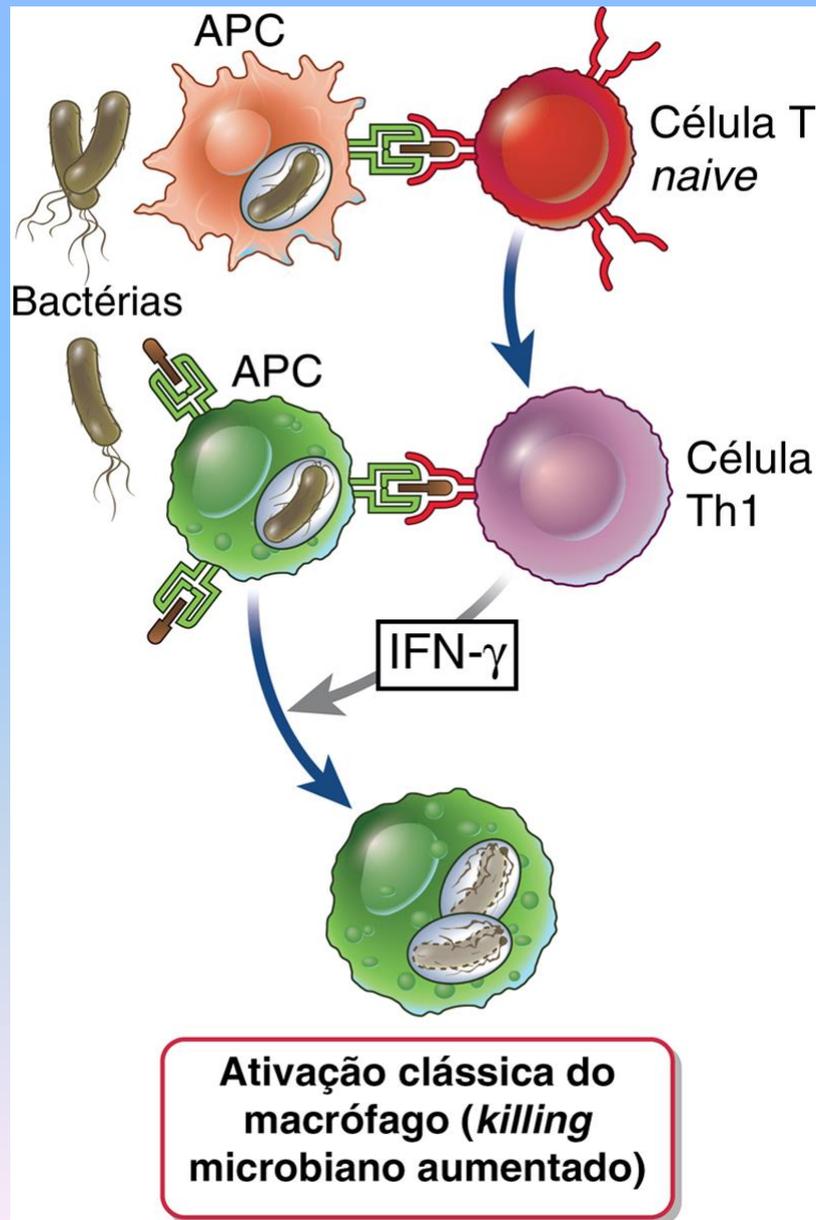
Imunidade Adaptativa às Bactérias Extracelulares: Anticorpos e Células Th1 e Th17



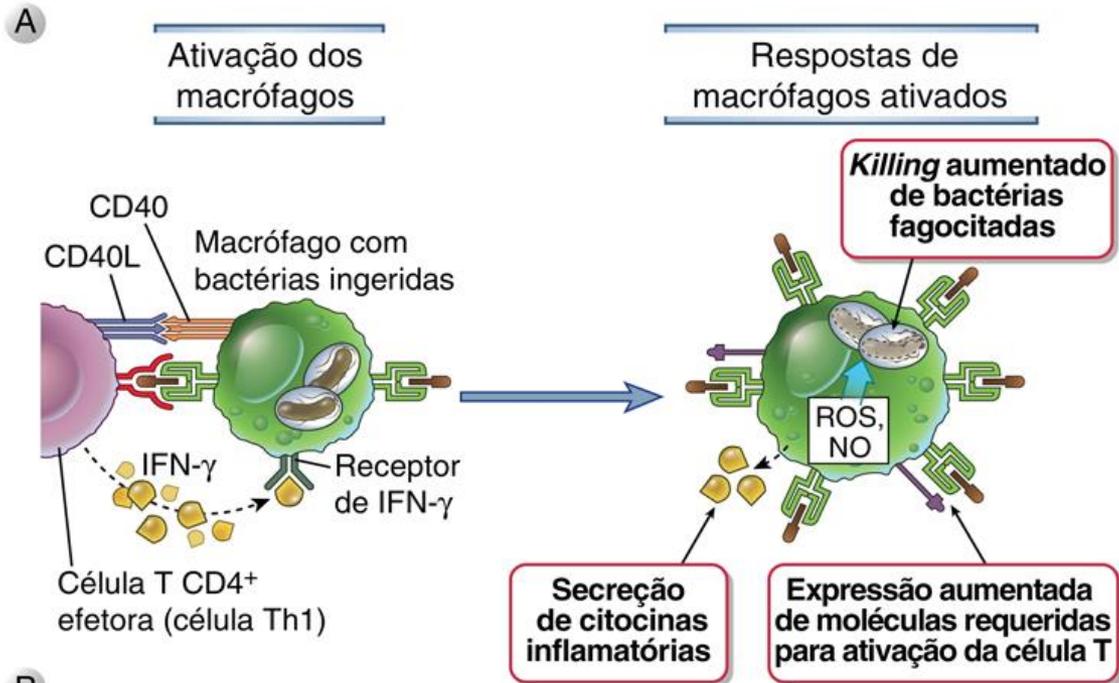
Subpopulação de Células Th1



Subpopulação de Células Th1



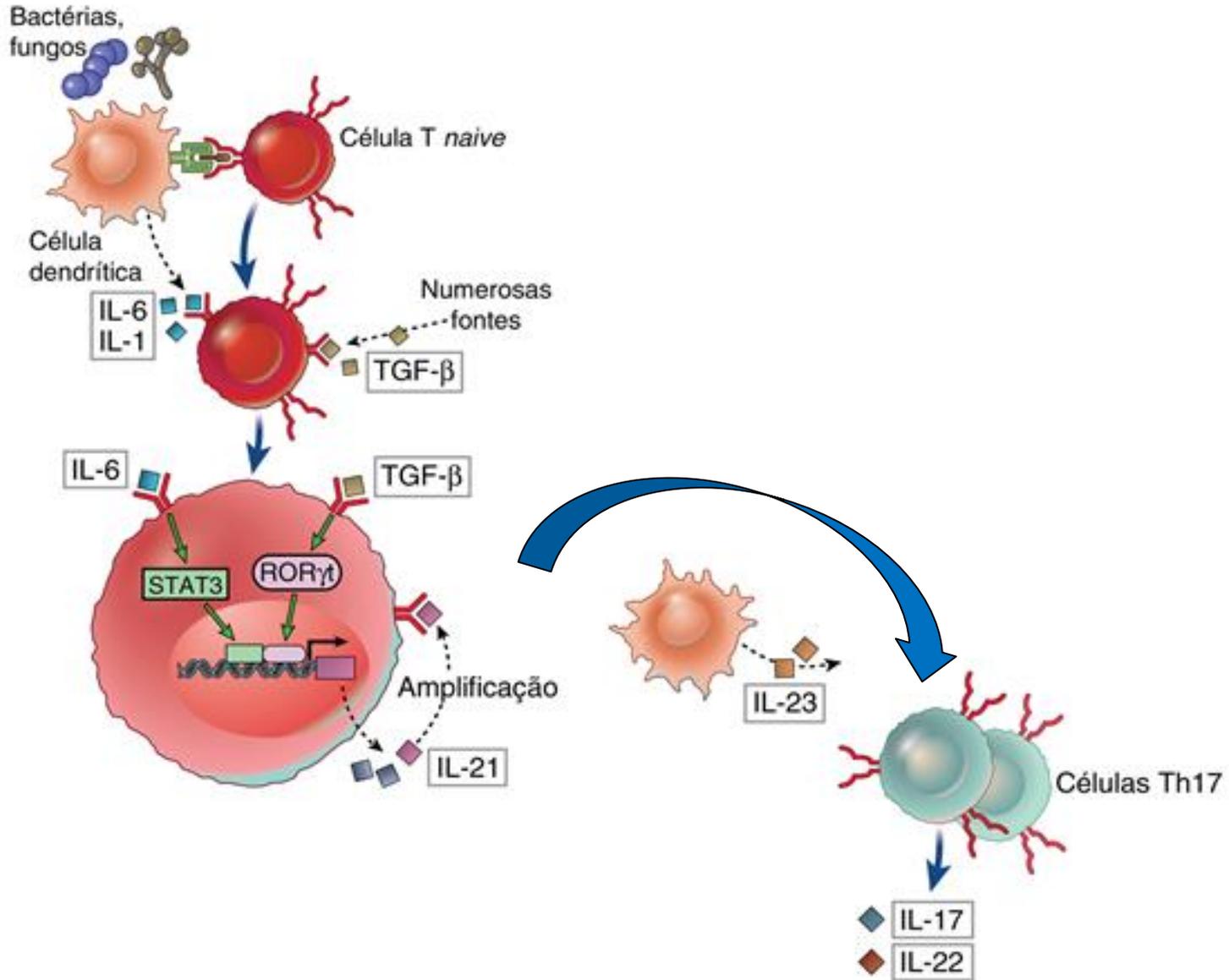
Subpopulação de Células Th1



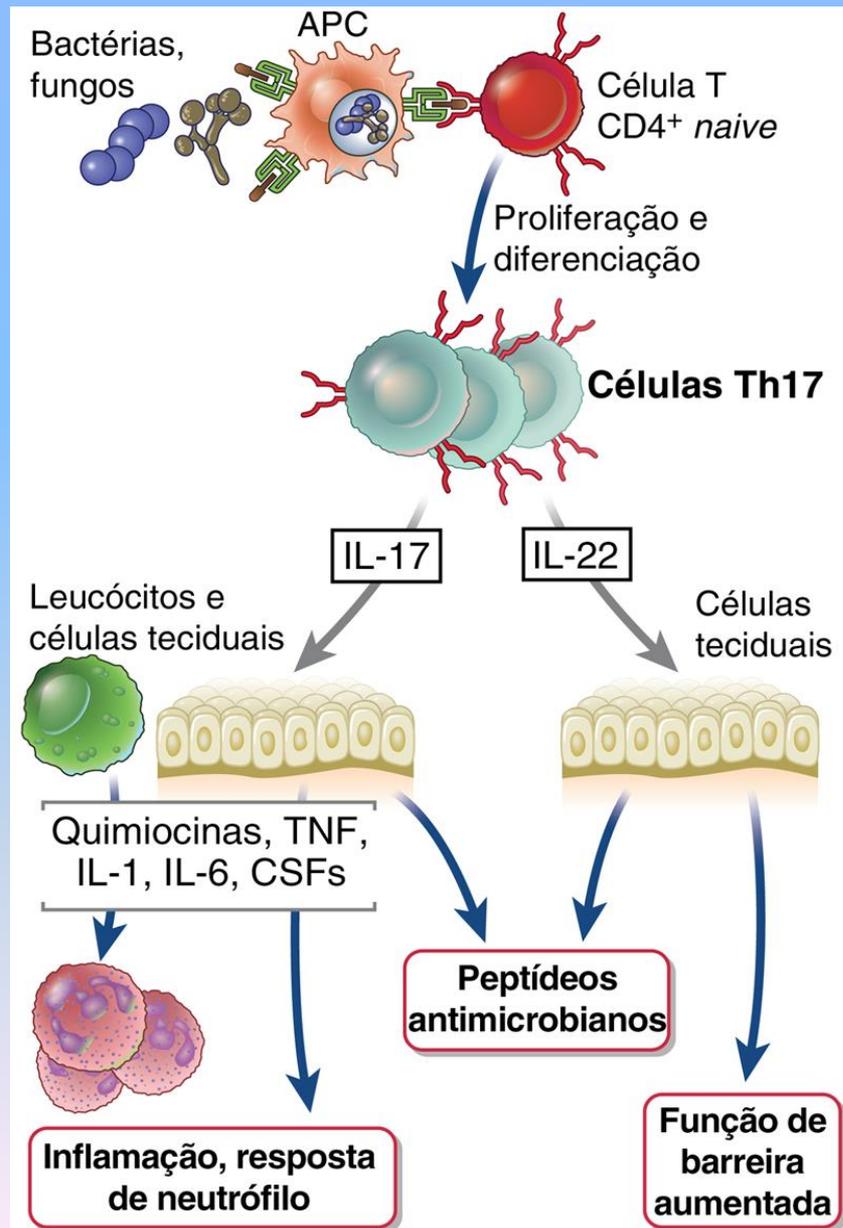
B

| 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) |

Subpopulação de Células Th17



Subpopulação de Células Th17



Efeitos lesivos: febre reumática

➤ ***Infecção faríngea persistente:***

- ***estreptococos β -hemolíticos (grupo A)***
- ***produção de anticorpos contra proteína M (parede bacteriana)***
- ***reação cruzada com proteínas miocárdicas***
- ***imunocomplexos se depositam nos glomérulos e articulações***



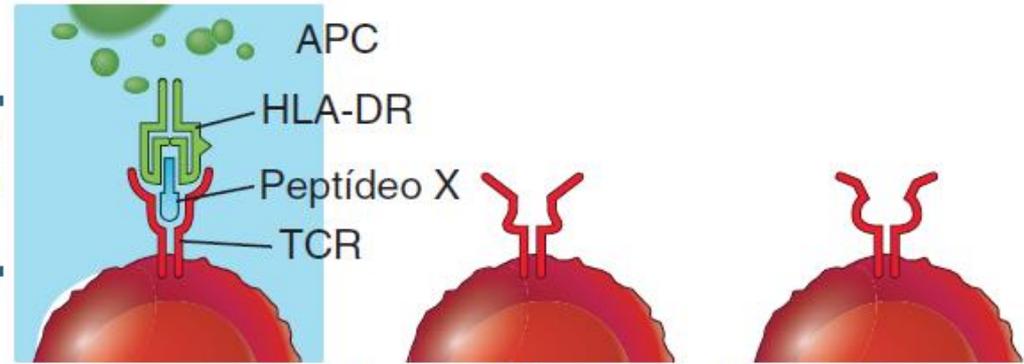
<http://www.cidmed.com.br/news.php>

- ***Artrite (75% dos casos)***
- ***Cardite: leve, moderada e grave (40 a 70% dos casos)***
- ***Coreia de Sydenham (5 a 36% dos casos)***
- ***Eritema marginatum (menos de 3% dos casos)***
- ***Nódulos subcutâneos (2 a 5% dos casos)***

Efeitos lesivos: superantígenos bacterianos

A

Reconhecimento pelo TCR convencional de peptídeo-MHC

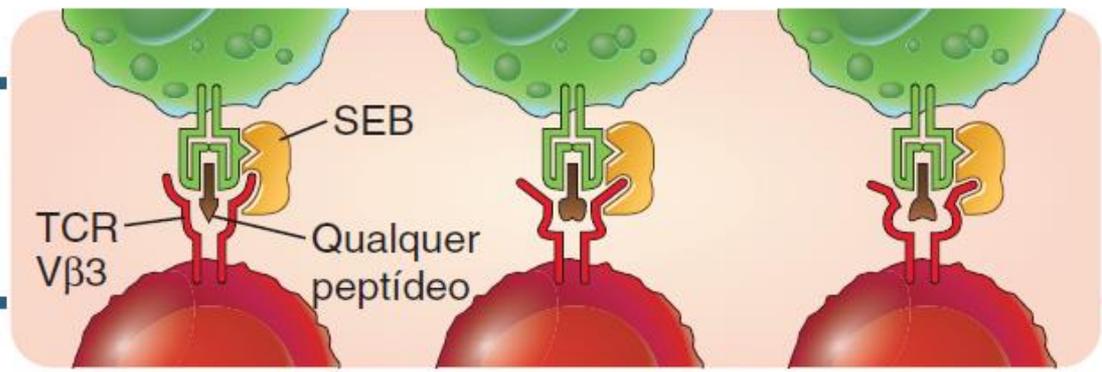


Célula T peptídeo-específica (rara)

Ativação apenas de clones de célula T peptídeo-específica; imunidade protetora

B

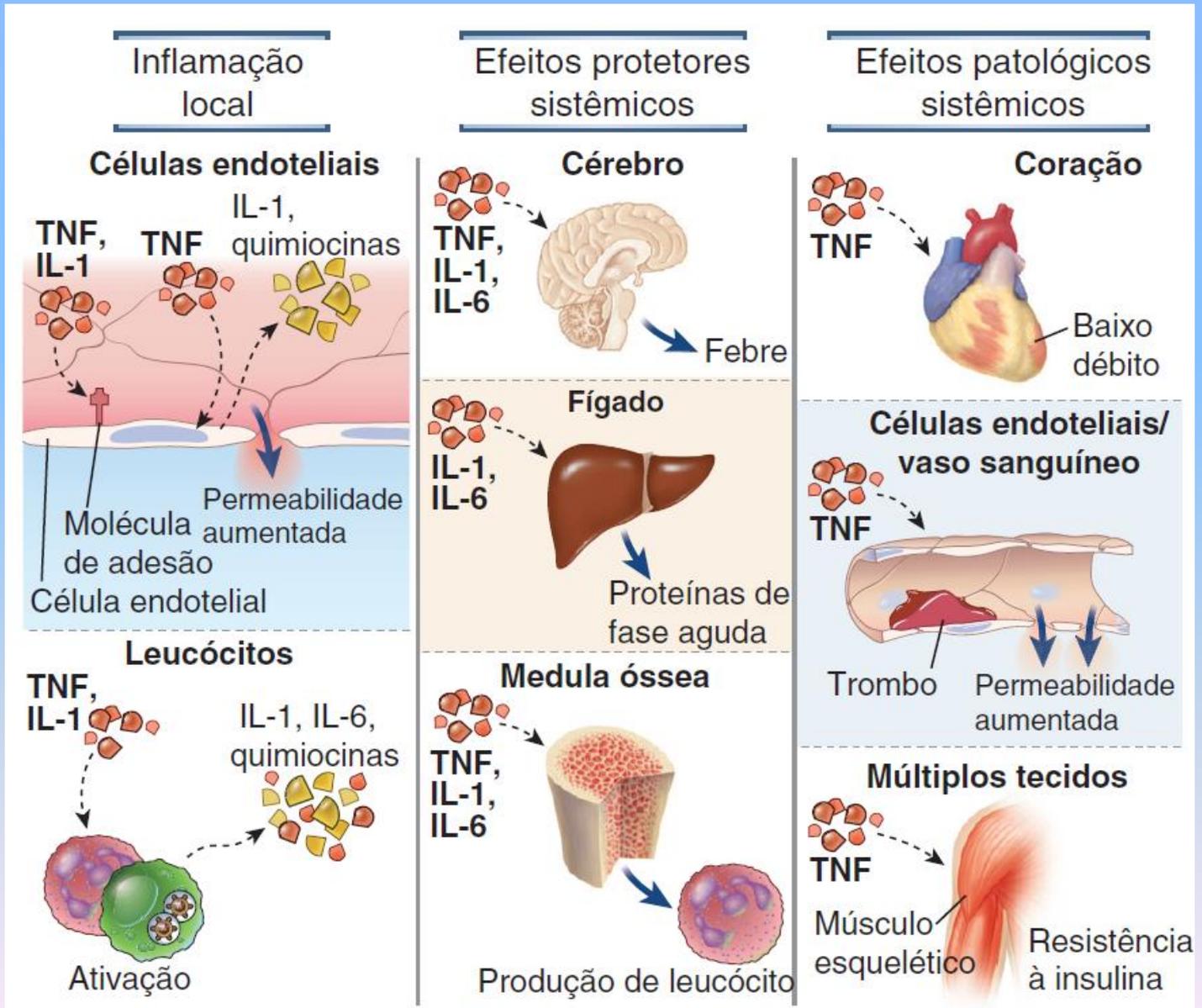
Ligação do superantígeno ao MHC de classe II e TCR Vβ3



Célula T expressando Vβ3 (2% de todas as células T)

Ativação policlonal de células T Vβ3+: tempestade de citocina e deleção de células T

Efeitos lesivos: sepse



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares

- Variação antigênica

ex.: *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*

- Inibição da ativação do complemento: diversas espécies

- Remoção (*scavenging*) de espécies reativas de oxigênio

ex.: *estafilococos catalase-positivos*

- Secreção de proteases

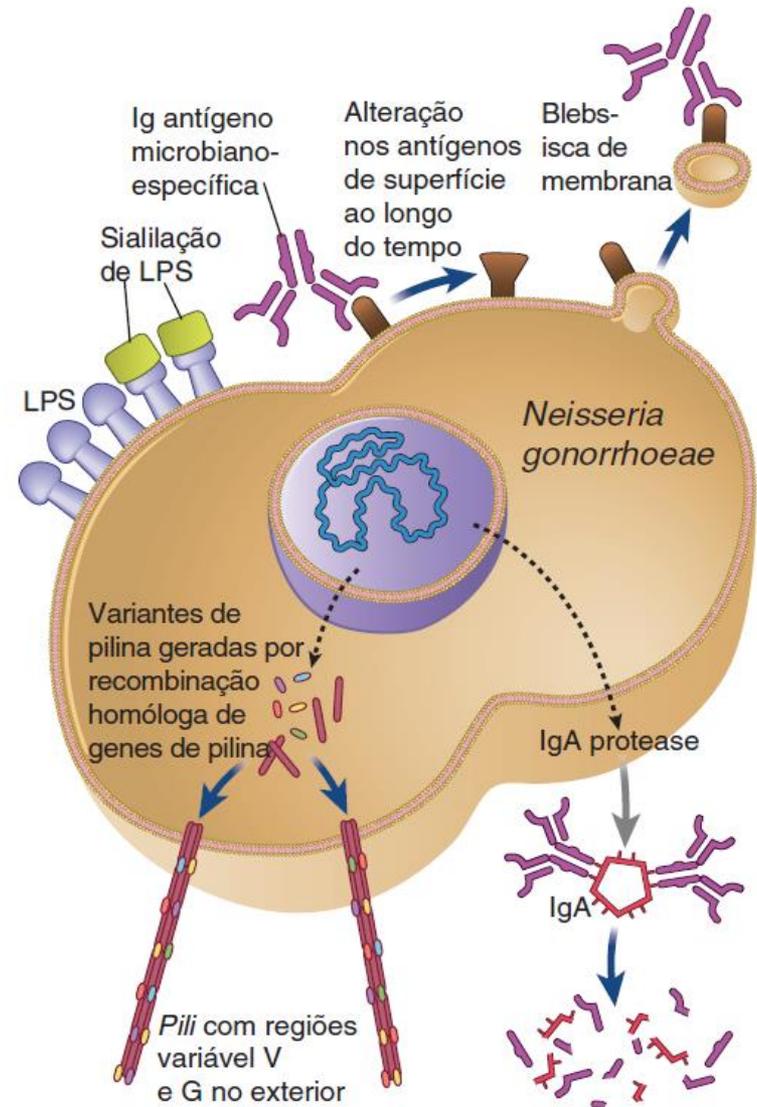
ex.: diversas espécies

- Alterações bioquímicas do LPS

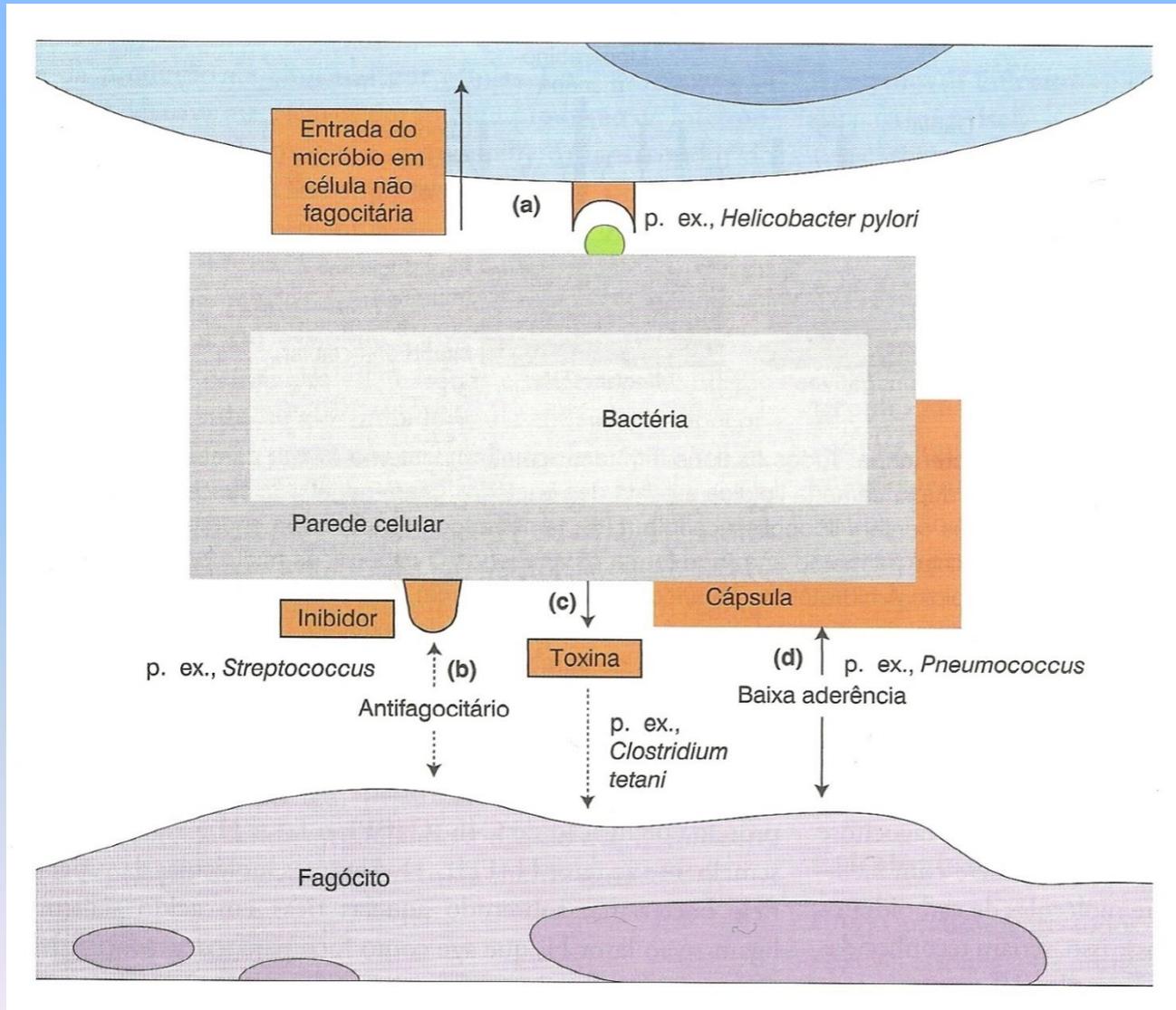
ex.: diversas espécies

- Resistência à fagocitose

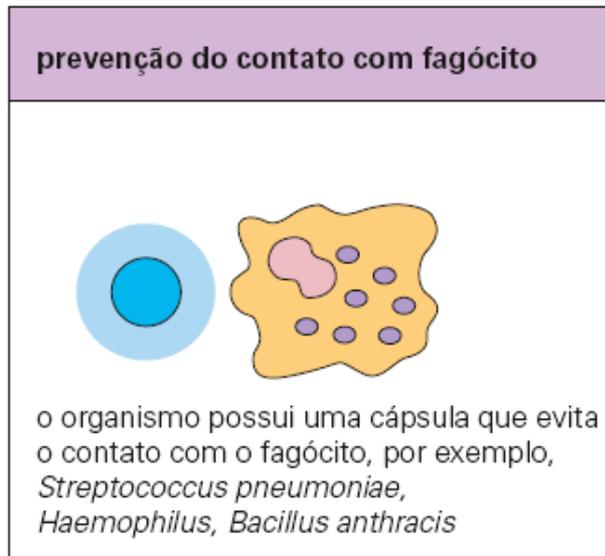
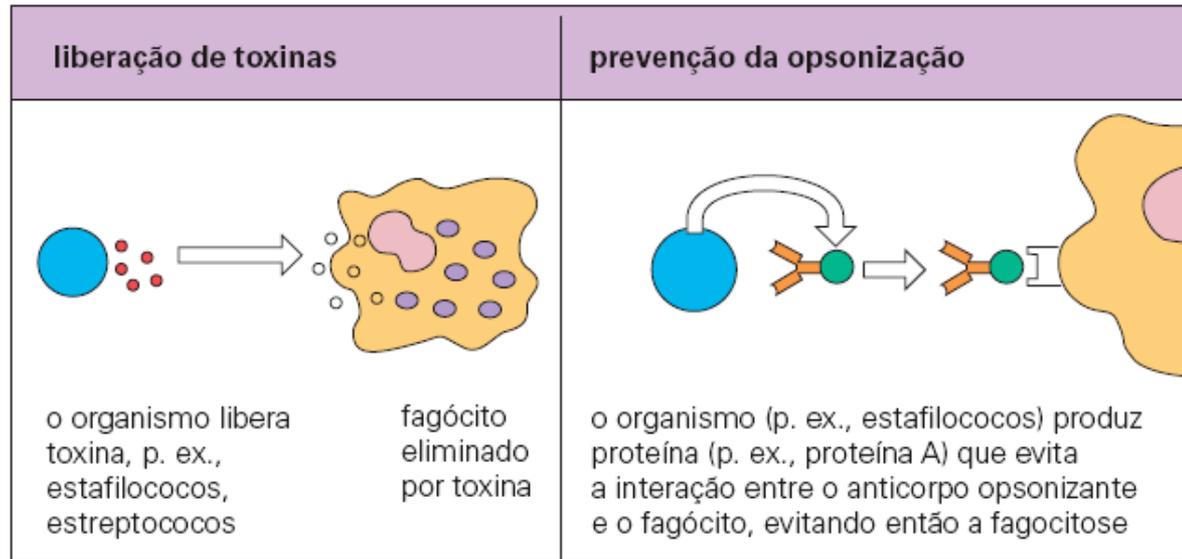
ex.: *Pneumococcus*, *Neisseria meningitidis*



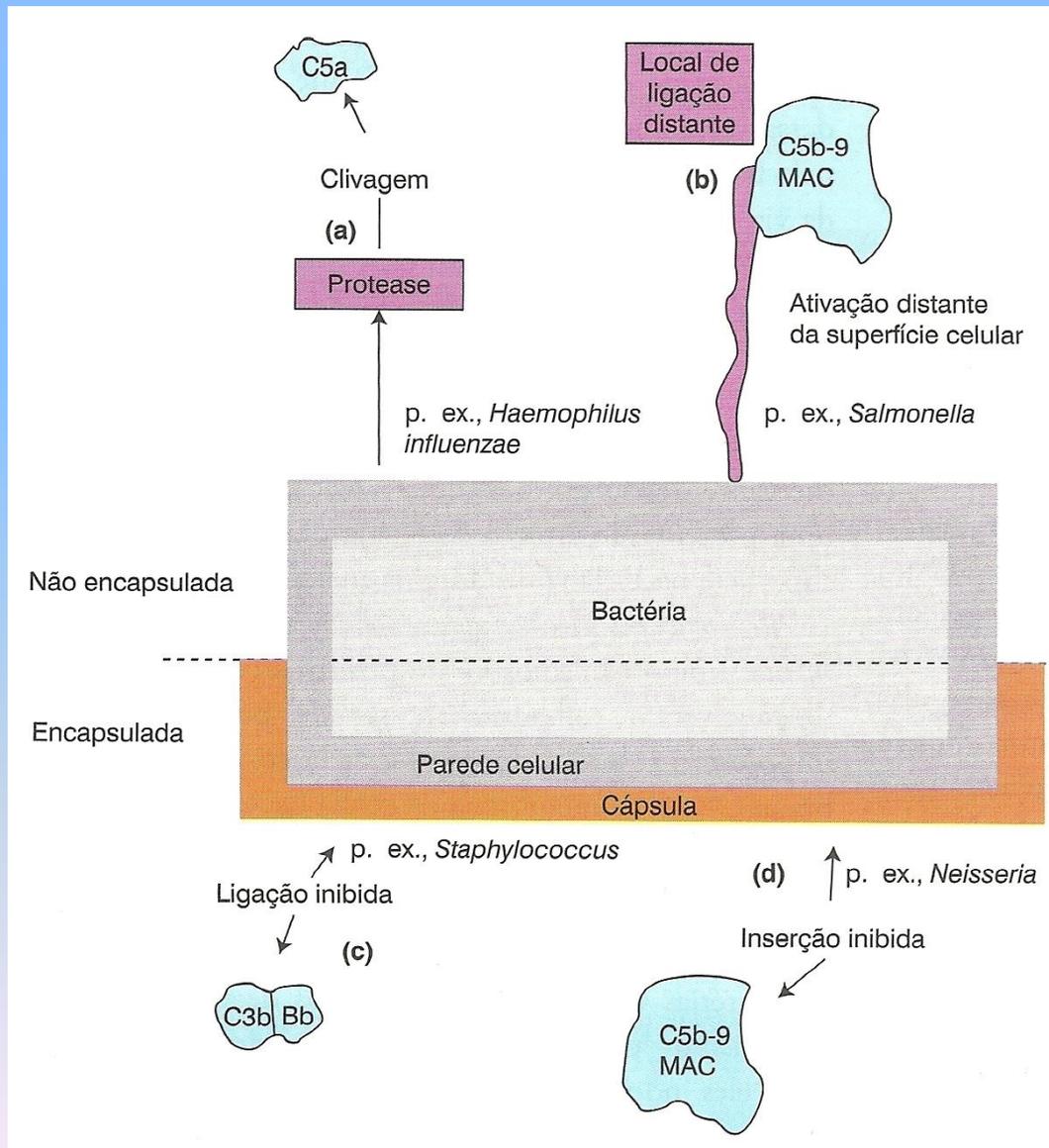
Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência à Fagocitose



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência à Fagocitose



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência ao Complemento



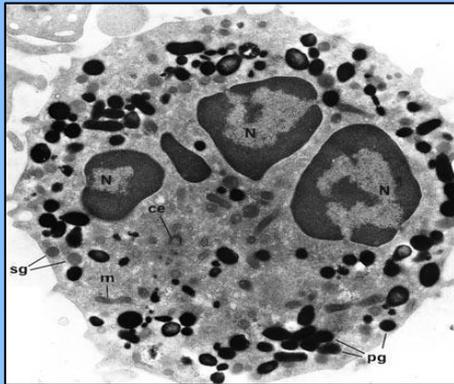
Bactérias Intracelulares

- Capazes de sobreviver e replicar dentro das células do hospedeiro
 - fagócitos
 - células não imunes

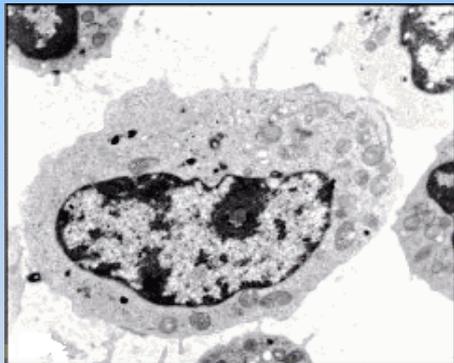
| Microrganismo | Exemplos de Doenças Humanas | Mecanismos de Patogenicidade |
|--|----------------------------------|---|
| Bactérias Intracelulares Facultativas | | |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Tuberculose | Ativação de macrófagos resultando em inflamação granulomatosa e destruição tecidual |
| <i>Salmonella typhi</i> | Tifo | Enterocolite |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococos) | Meningite | Inflamação aguda e doença sistêmica causada por toxina potente |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Listeriose | Listeriolisina danifica as membranas celulares |
| <i>Legionella pneumophila</i> | Doença dos legionários | Citotoxina lisa células e causa lesão pulmonar e inflamação |
| Bactérias Intracelulares Obrigatórias | | |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | Lepra | Lesões destrutivas ou granulomatosas associadas a graus variáveis de respostas imunes celulares |
| <i>Chlamydia</i> | Infecções urogenitais e oculares | Inflamação aguda |
| <i>Rickettsia</i> | Tifo, outras doenças | Infecção e disfunção endotelial |

Imunidade Inata às Bactérias Intracelulares: Fagocitose e Produção de ROS/NRS

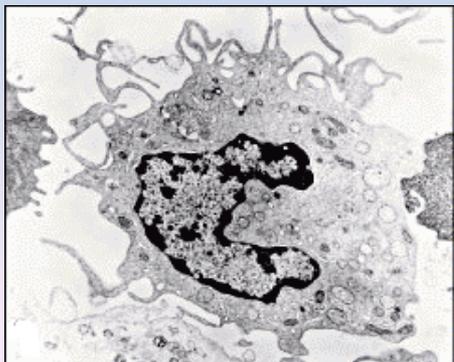
Fagocitose: eficiência?



Neutrófilos

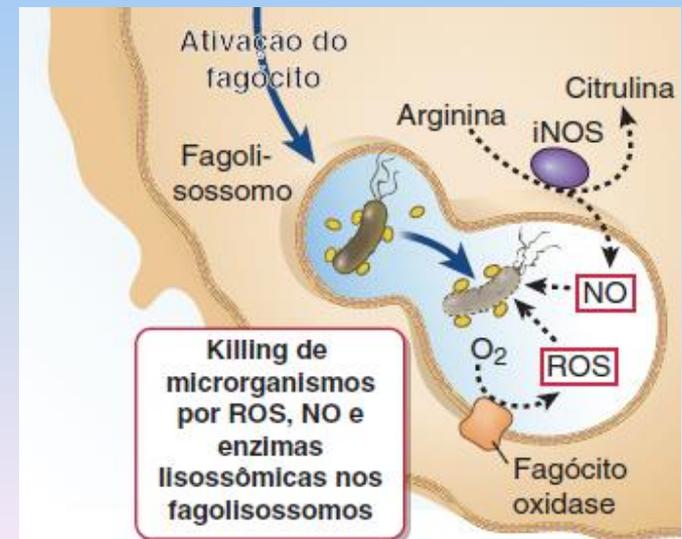
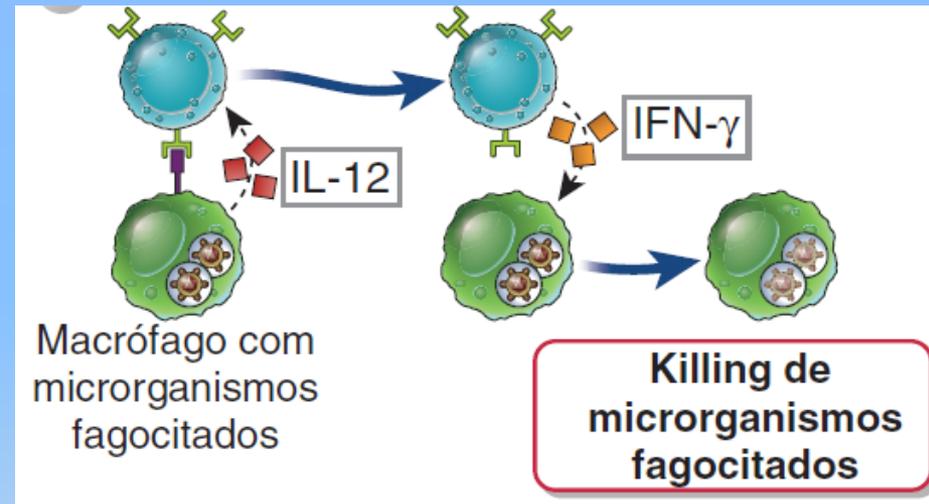


Macrófagos

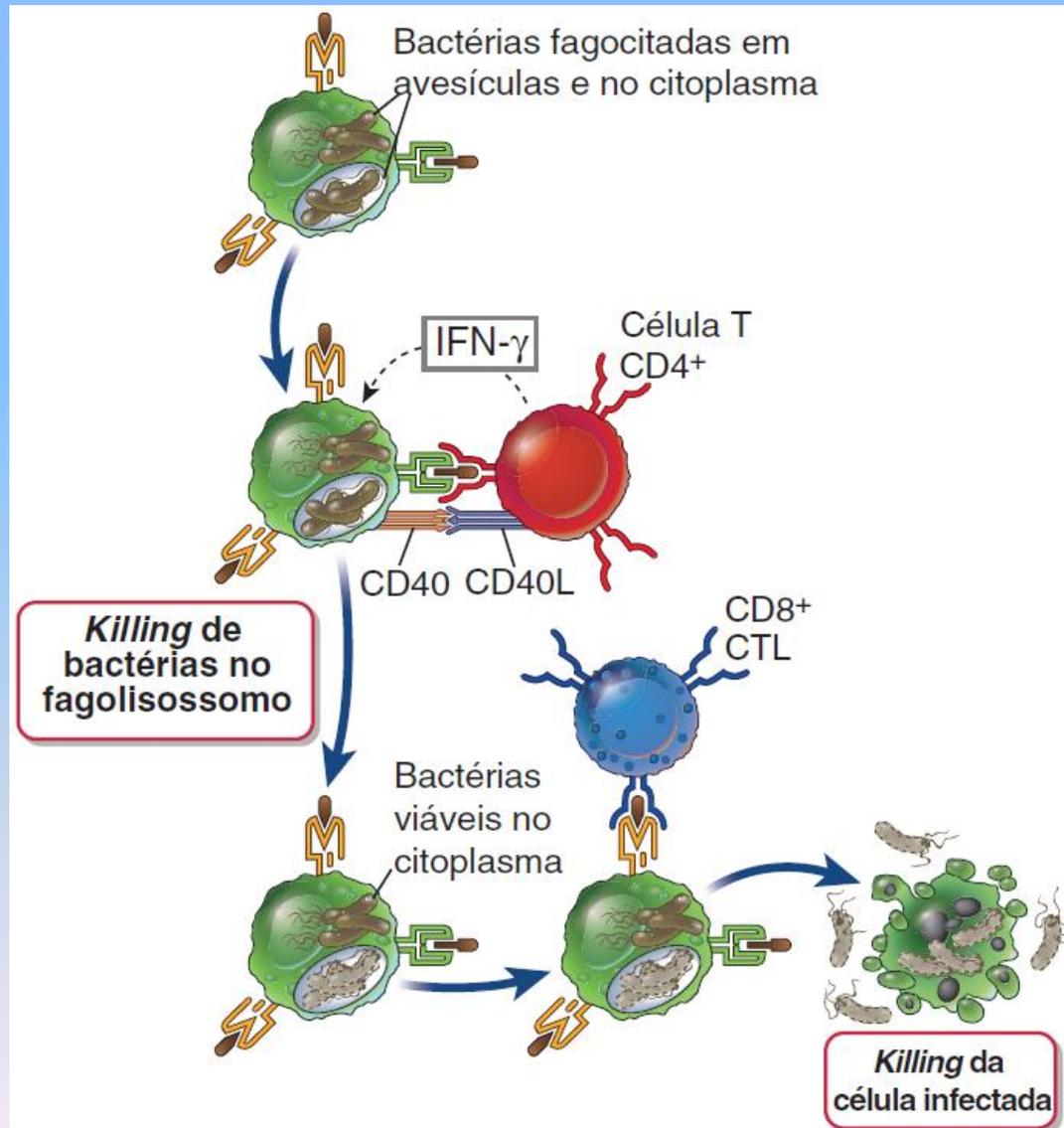


Células Dendríticas

Células NK: fonte de IFN- γ

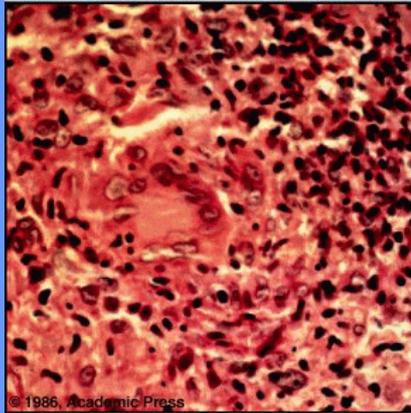


Imunidade Adaptativa às Bactérias Intracelulares: Células T CD4+ (Th1) e CD8+

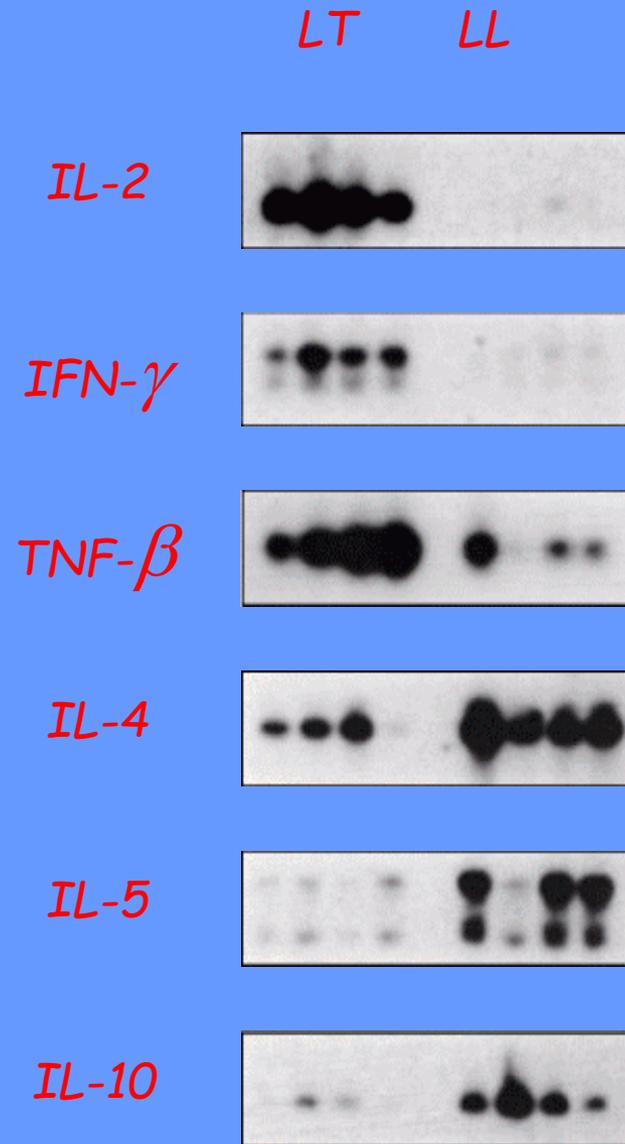
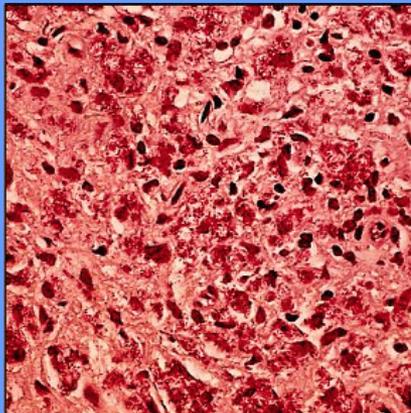


Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

Lepra tuberculóide (restrita)

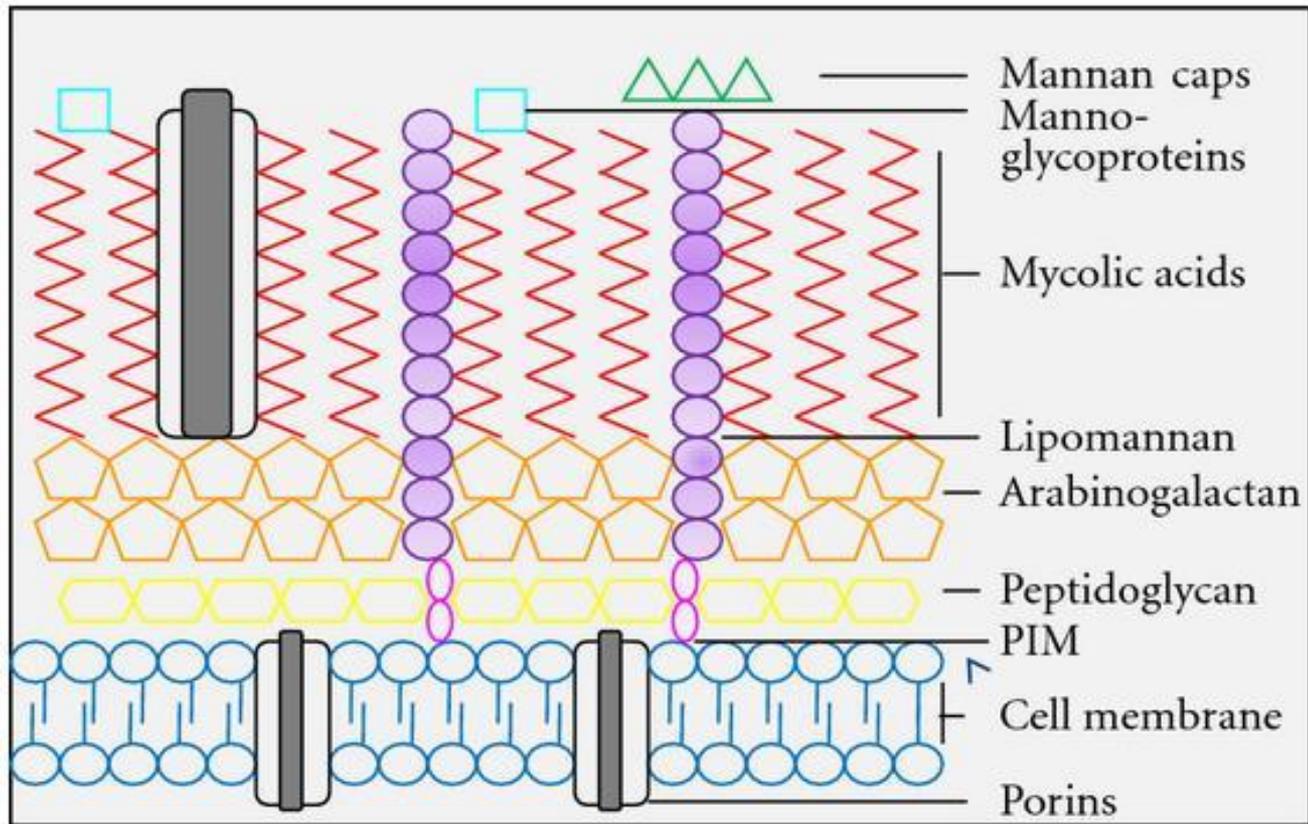


Lepra lepromatosa (disseminada)

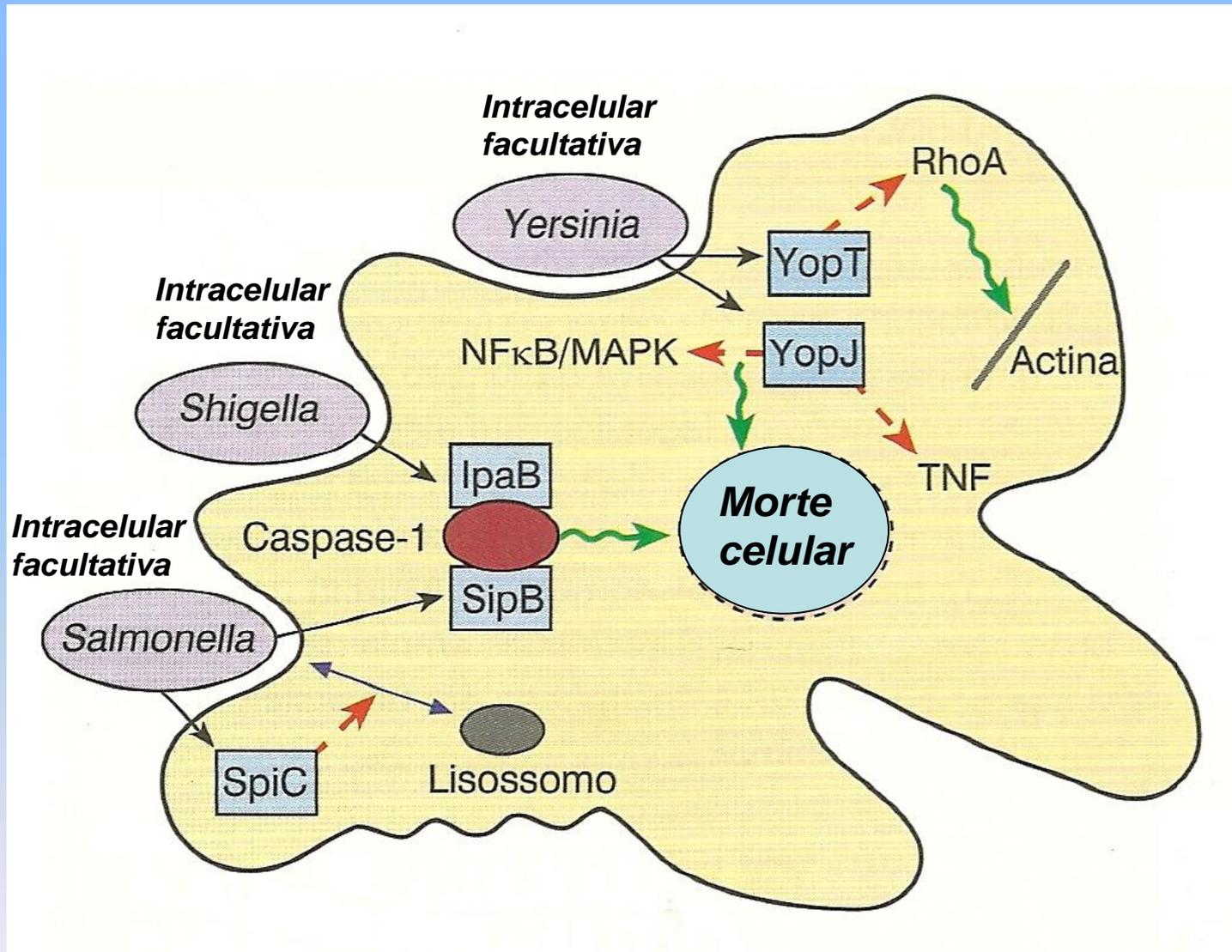


Anticorpos e Sistema Complemento: Cavalo de Troia?

Parede celular de *Mycobacterium tuberculosis*



Mecanismos de Escape das Bactérias: Resistência aos Mecanismos de Morte do Fagócito

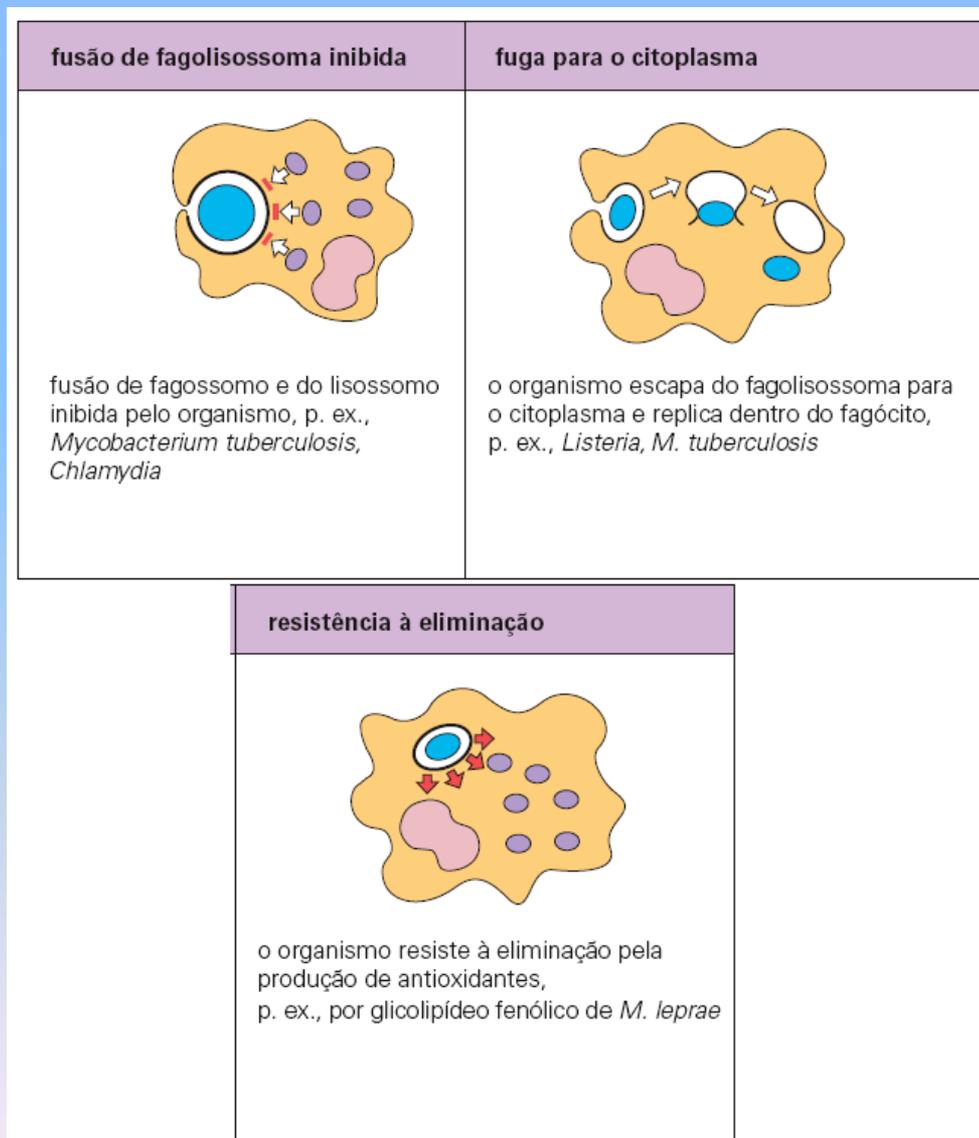


Mecanismos de Escape das Bactérias Intracelulares

| Mecanismos de Imunoevasão | Exemplos |
|--|--|
| Bactérias Intracelulares | |
| 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> (glicolípido fenólico) |
| Ruptura da membrana do fagossomo, escape para o citoplasma | <i>Listeria monocytogenes</i> (proteína hemolisina) |

Mecanismos de Escape das Bactérias Intracelulares

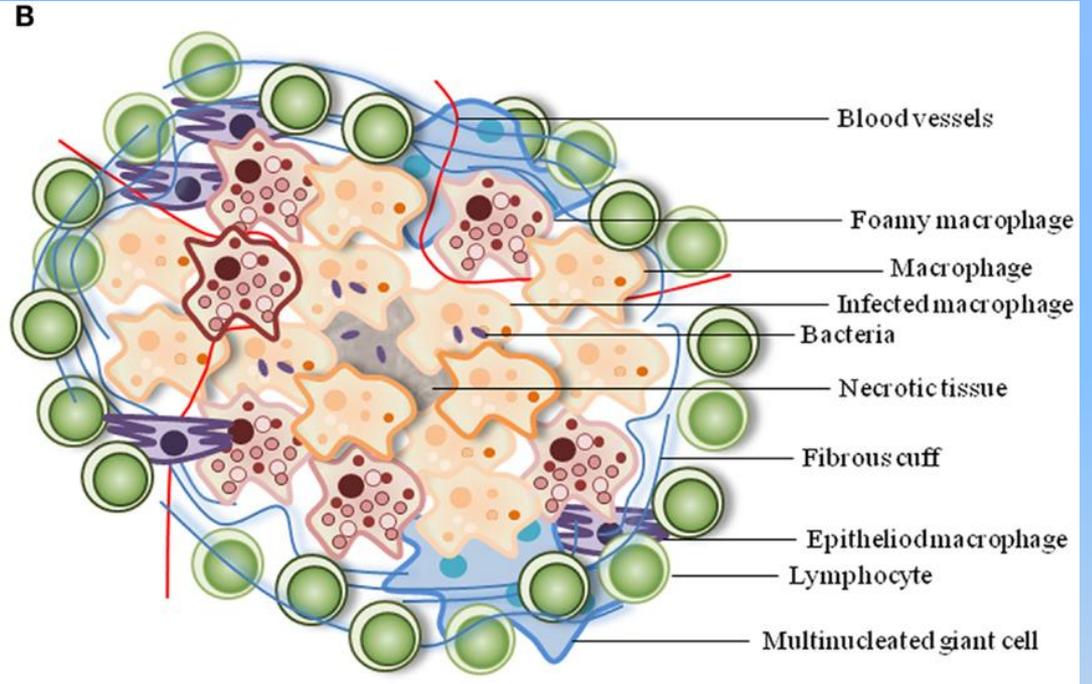
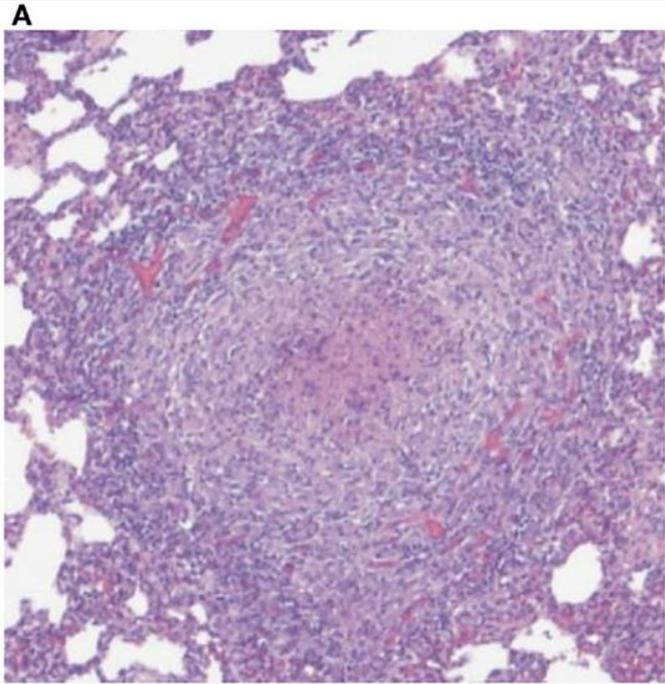
| Mecanismos de Imunoevasão | Exemplos |
|--|--|
| Bactérias Intracelulares | |
| Inibição da formação do fagolisossomo | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> |
| Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio | <i>Mycobacterium leprae</i> (glicolípido fenólico) |
| Ruptura da membrana do fagossomo, escape para o citoplasma | <i>Listeria monocytogenes</i> (proteína hemolisina) |



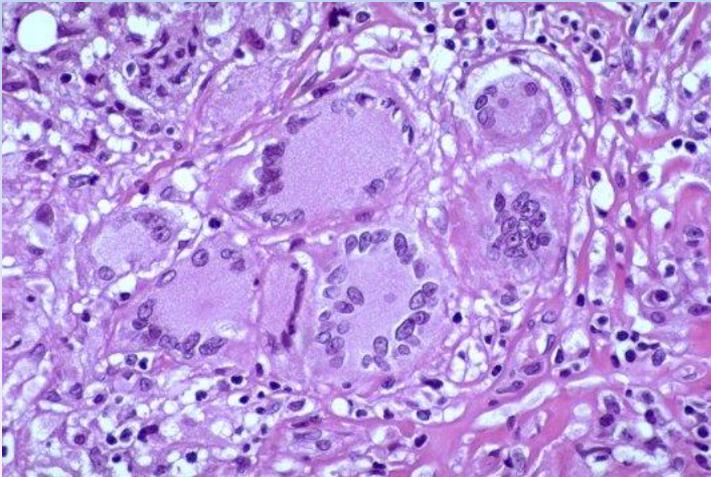
Abbas, Lichtman, Pillai, 9ª Edição, 2019.

Adaptado de: Goering, Dockrell, Zuckerman, Chiodini, 6a. Edição, 2019.

Granuloma: amigo ou inimigo?



Guirado & Schlesinger, *Front. Immunol.*, 4:98, 2013.



Necrose Caseosa



https://www.reddit.com/r/puns/comments/382ck4/this_is_a_lung_shot/

<http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ029.html>