

**Parte II- Imunidade contra microrganismos
e parasitas.
Mecanismos de evasão da RI**

A Resposta Imune aos patógenos utiliza diversos mecanismos efetores

- Mediada por **mecanismos da imunidade inata e adaptativa**, seja humoral ou celular
- Mecanismos protetores prevalentes dependem do microrganismo
- Muitos agentes infecciosos desenvolveram mecanismos de **evasão** com o objetivo de burlar os mecanismos imunes
- O **tipo de resposta imune protetora pode variar** de acordo com o padrão genético do hospedeiro, a localização do agente no hospedeiro (intracelular, extracelular), com os mecanismos de evasão e com as características intrínsecas dos antígenos de cada agente

Mecanismos de desenvolvimento de patologias associadas às infecções

Dano Tecidual Direto: Produção de Exotoxinas (T. Tetânica), Endotoxinas (LPS) e Efeito Citopático (Vírus)

Dano Tecidual Indireto: Deposição de Complexos Imunes, Anticorpos anti-Hospedeiro e Lesão por Imunidade Celular

Localização X Tipo de Imunidade

Infecções Extracelulares (Bactérias, Fungos, Alguns Protozoários, Virus)
Principais Mecanismos Protetores: Acs, C, Fagocitose, Neutralização

Infecções Intracelulares (Virus, Bactérias, Fungos, Protozoários)
Principais Mecanismos Protetores: Cels T CD4+, T CD8+ e Cels NK

Bactérias Extra- e Intracelulares

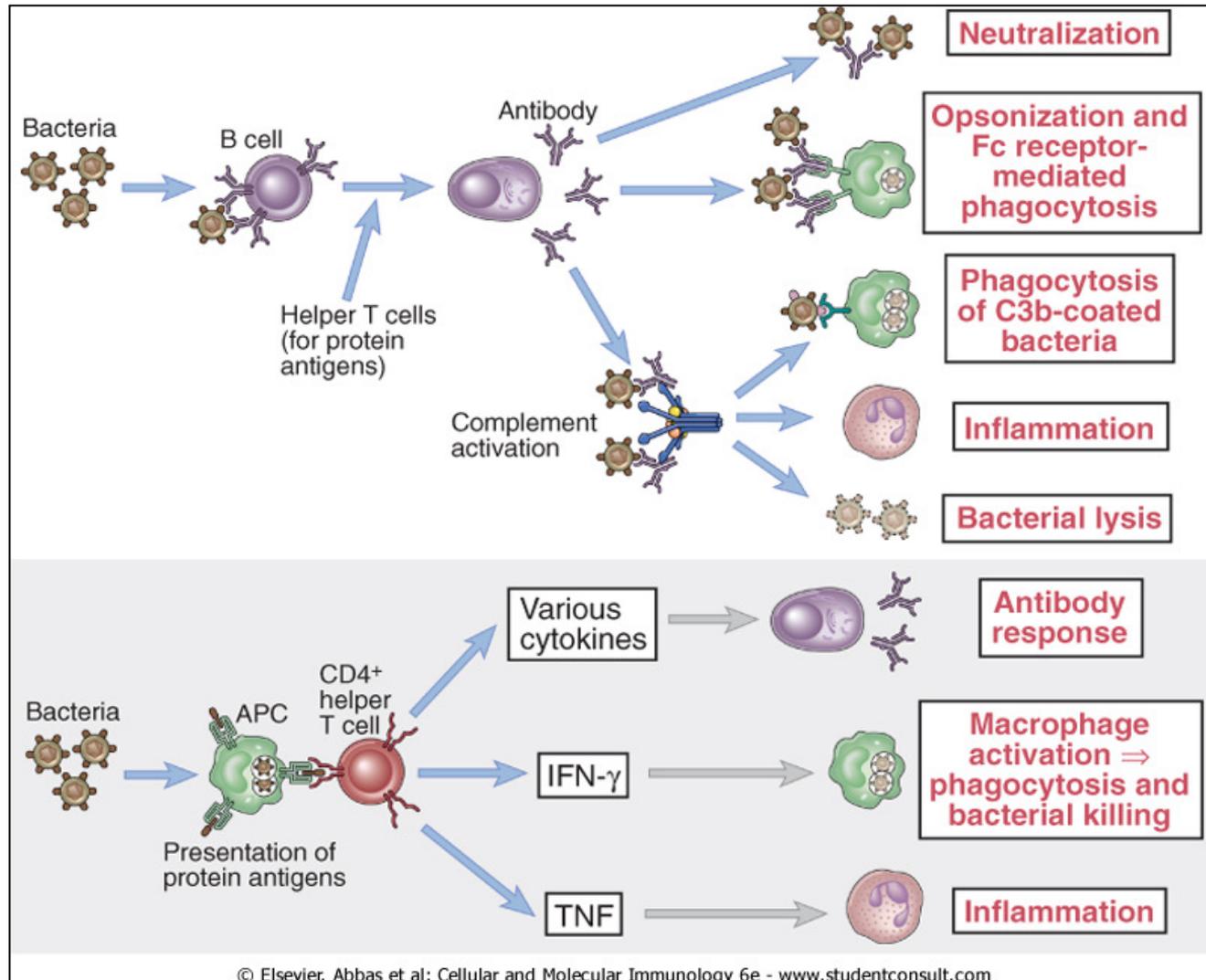
Bactérias Extracelulares Patogênicas

| Microbe | Examples of human diseases | Mechanisms of pathogenicity |
|---------------------------------------|---|---|
| Extracellular bacteria | | |
| Staphylococcus aureus | Skin and soft tissue infections, lung abscess; systemic: toxic shock syndrome, food poisoning | Skin infections; acute inflammation induced by toxins; cell death caused by pore-forming toxins Systemic: enterotoxin ("superantigen")-induced cytokine production by T cells causing skin necrosis, shock, diarrhea |
| Streptococcus pyogenes (group A) | Pharyngitis Skin infections: impetigo, erysipelas; cellulitis Systemic: scarlet fever | Acute inflammation induced by various toxins, e.g., streptolysin O damages cell membranes (antiphagocytic action of capsular polysaccharides) |
| Streptococcus pyogenes (pneumococcus) | Pneumonia, meningitis | Acute inflammation induced by cell wall constituents; pneumolysin is similar to streptolysin O |
| Escherichia coli | Urinary tract infections, gastroenteritis, septic shock | Toxins act on intestinal epithelium and cause increased chloride and water secretion; endotoxin (LPS) stimulates cytokine secretion by macrophages |

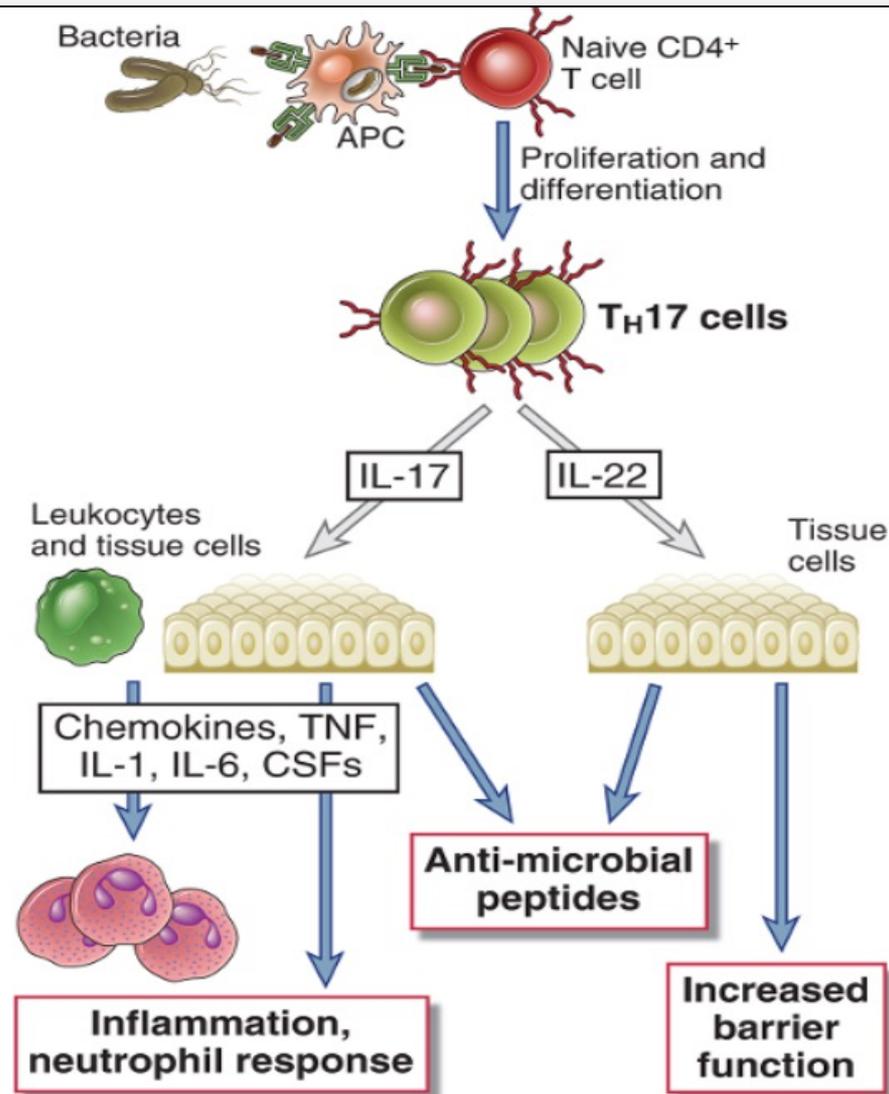
Imunidade a Bactérias Extracelulares

- Principais mecanismos da **Imunidade Inata**: ativação do complemento, fagocitose e resposta inflamatória – **ativadores potentes de TLRs, CTLRs e outros PRRs** na membrana 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: Oponização – Neutralização – Ativação de Complemento - Fagocitose

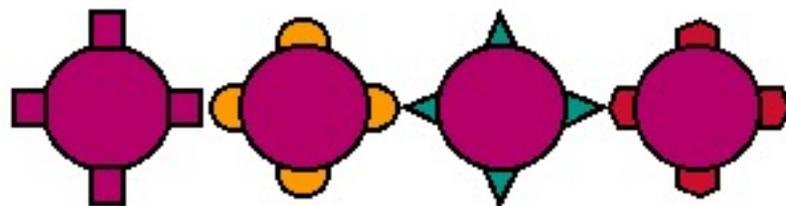
Cooperação entre as respostas T (acs e ativação de fagócitos por IFN- γ) na proteção aos micróbios extracelulares



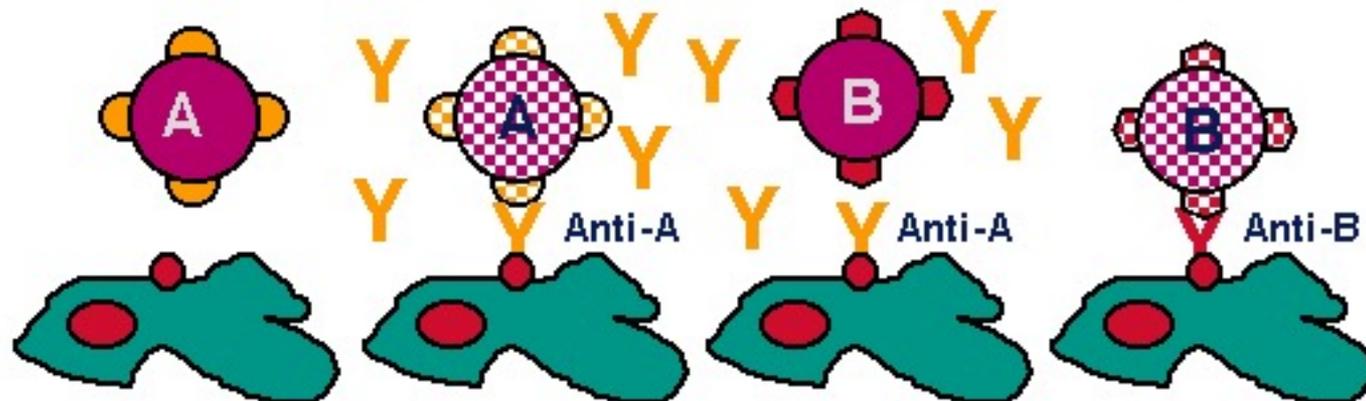
Mecanismos Efetores Th17 Cooperam na Eliminação de Patógenos Extracelulares



Pathogen evasion mechanisms: Antigenic Variation



84 known serotypes of *Streptococcus pneumoniae*



Infection with one serotype leads to serotype-specific immunity that does not necessarily protect against infection with other serotypes. Immune system treats each serotype as a different organism.

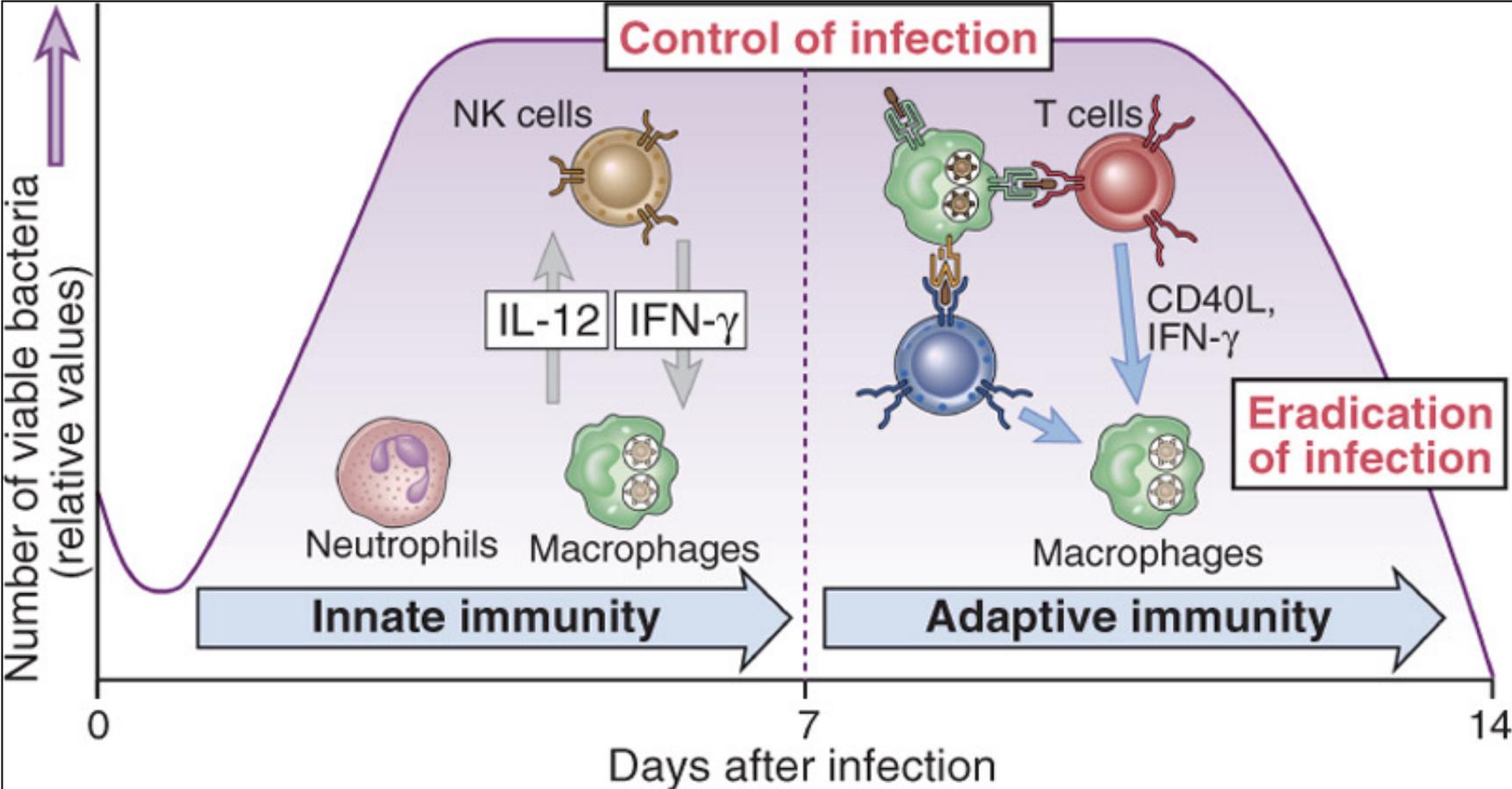
Evasão da RI por Bactérias Extracelulares

| Mechanism of immune evasion | Examples |
|---|---|
| Extracellular bacteria | |
| Antigenic variation | Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Salmonella typhimurium |
| Inhibition of complement activation | Many bacteria |
| Resistance to phagocytosis | Pneumococcus |
| Scavenging of reactive oxygen intermediates | Catalase-positive staphylococci |

Bactérias Intracelulares: Exemplos e Mecanismos de Patogenicidade

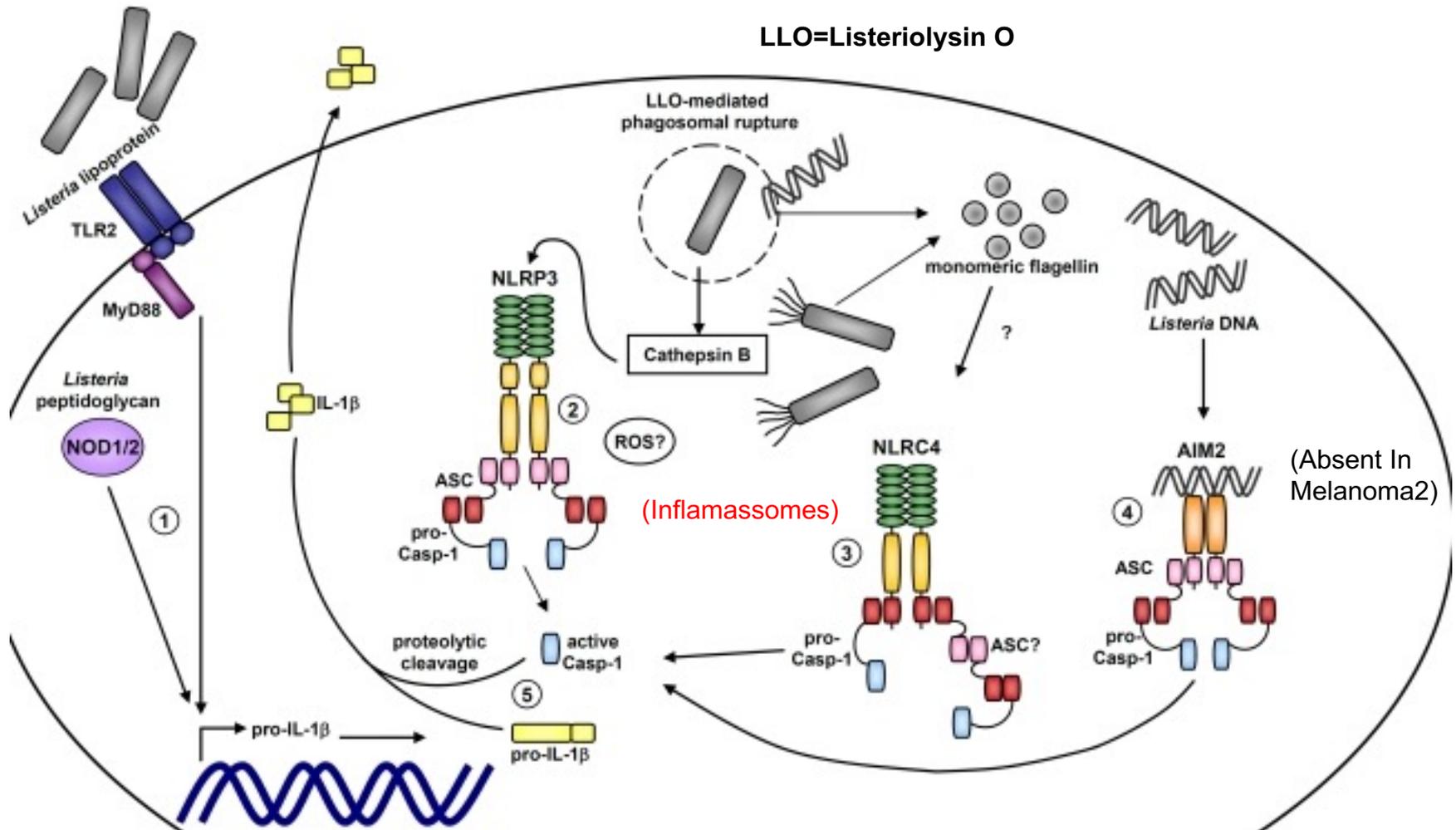
| | | |
|------------------------|-----------------------|--|
| Mycobacteria | Tuberculosis, leprosy | Macrophage activation resulting in granulomatous inflammation and tissue destruction |
| Listeria monocytogenes | Listeriosis | Listeriolysin damages cell membranes |
| Legionella pneumophila | Legionnaires' disease | Cytotoxin lyses cells and causes lung injury and inflammation |

Imunidade Inata e Adaptativa (Th1) contra Bactérias Intracelulares

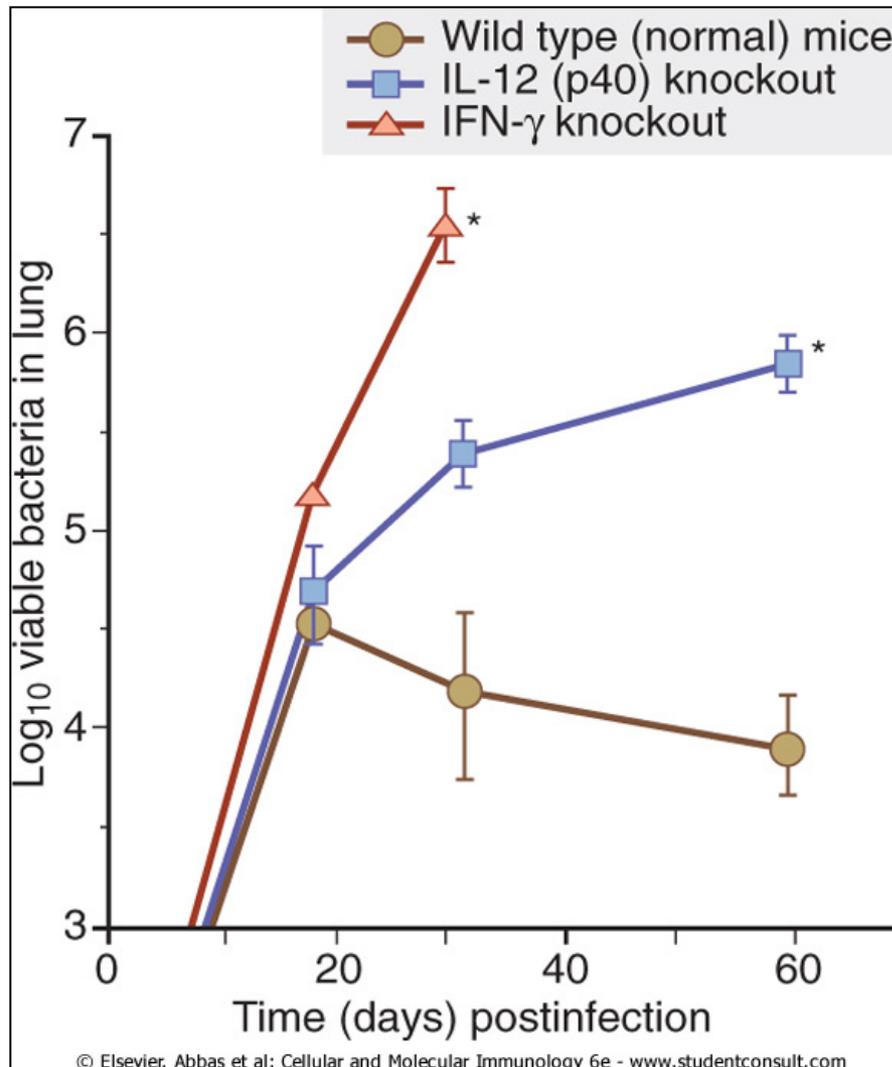


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

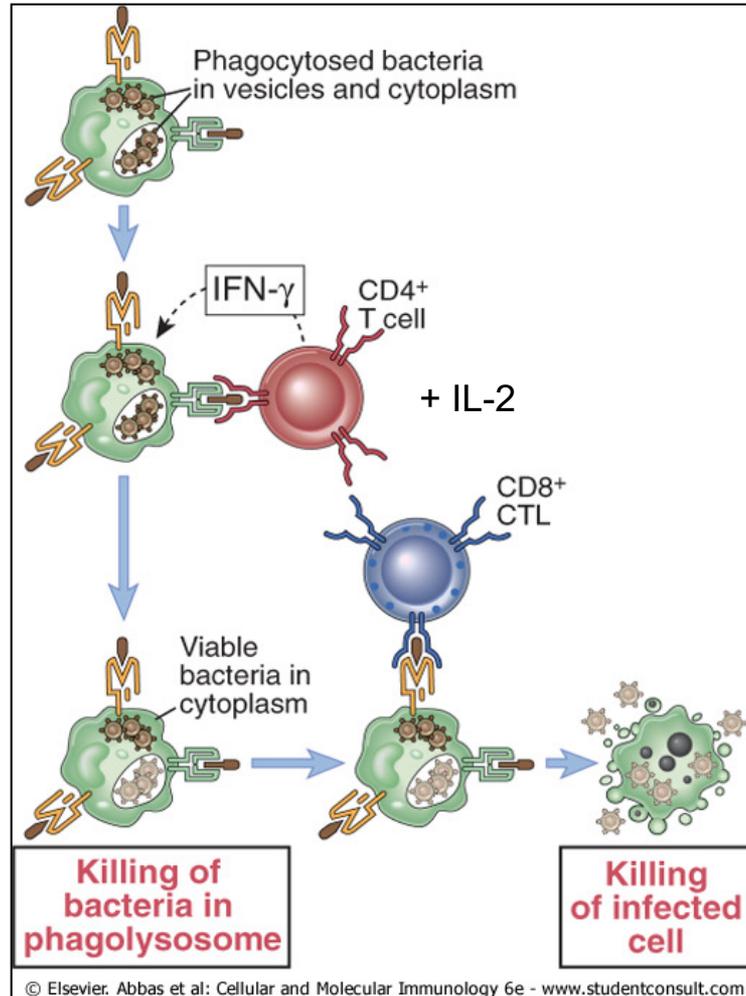
Cooperação entre TLR e vários NLR na Resposta Imune contra Listeria



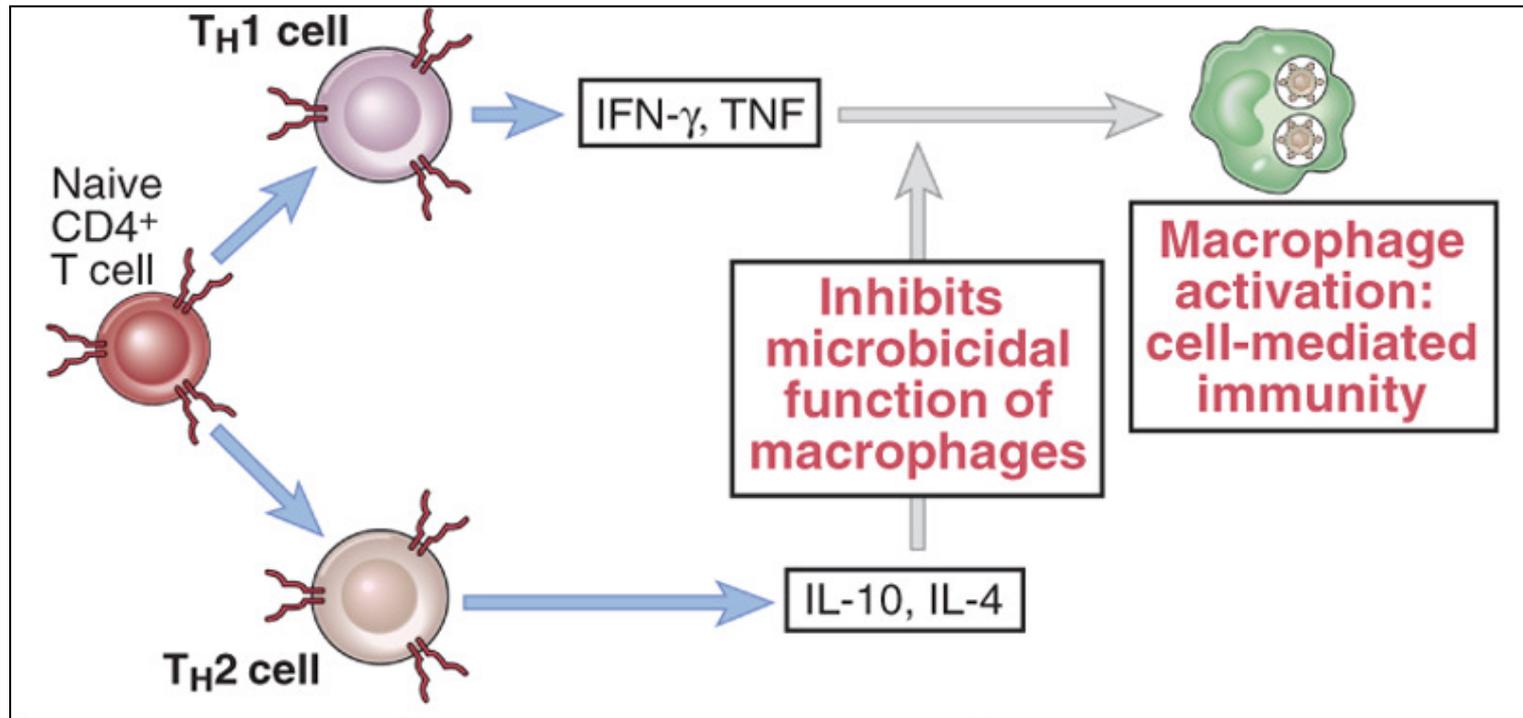
Papel do IFN- γ e da IL-12 na proteção contra bactérias intracelulares



Cooperação entre linfs T CD4+ e CD8+ na defesa contra micróbios intracelulares

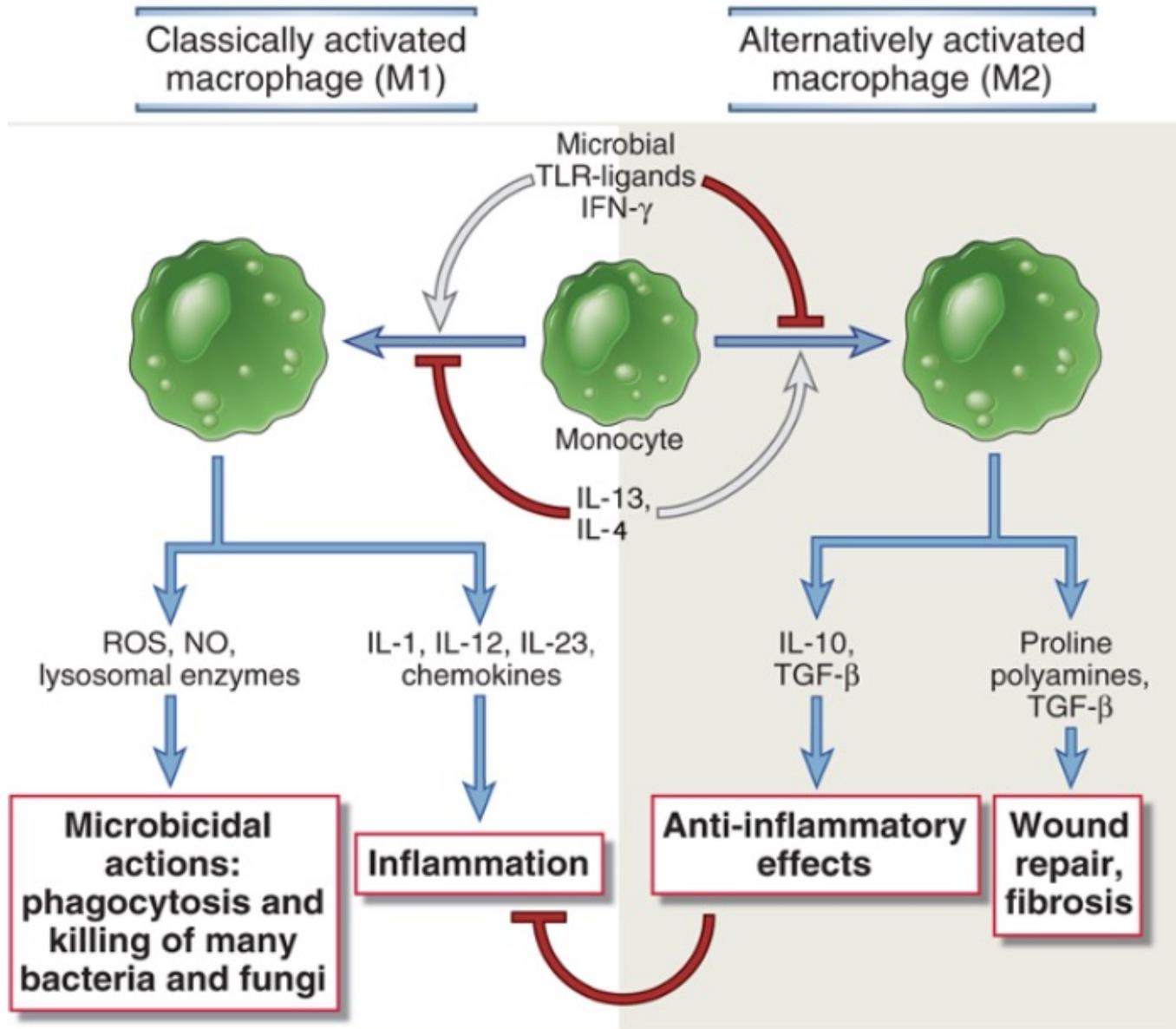


Respostas Th1 são protetoras e Th2 exacerbadoras das infecções por patógenos intracelulares



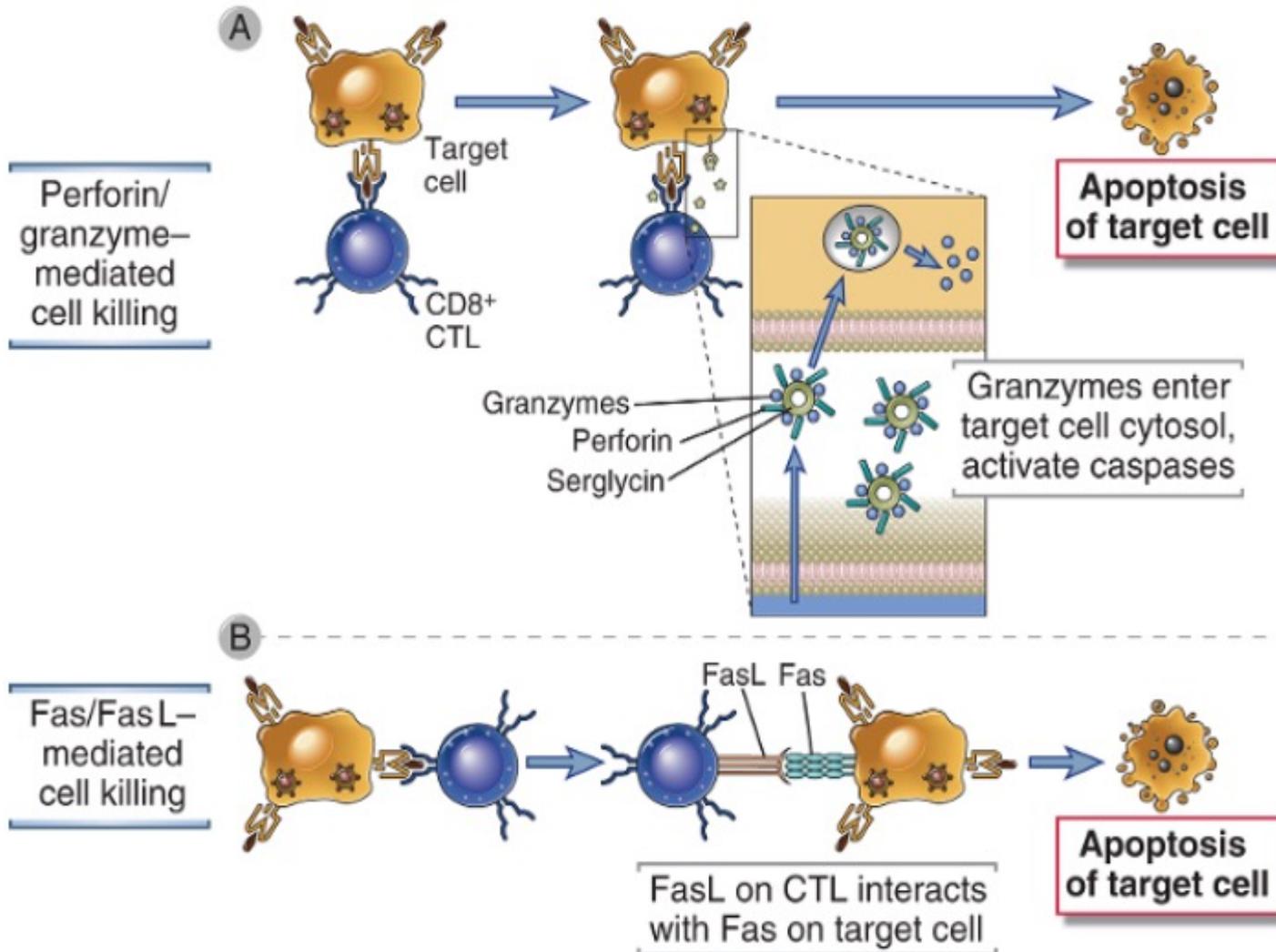
| Infection | Response | Outcome |
|-----------------------------|--|--|
| <i>Leishmania major</i> | Most mouse strains: T _H 1 | ⇒ Recovery |
| | BALB/c mice: T _H 2 | ⇒ Disseminated infection |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | Some patients: T _H 1 | ⇒ Tuberculoid leprosy |
| | Some patients: Defective T _H 1 or dominant T _H 2 | ⇒ Lepromatous leprosy (high bacterial count) |

Macrófagos M1 X Macrófagos M2



A Imunoproteção de patógenos Intracelulares mediada por Linfócitos T CD8+

Mecanismos de Morte de Células Alvo por Linfs T Citotóxicos (T DC8+)



Evasão de Bactérias Intracelulares

| Intracellular bacteria | |
|---|--|
| Inhibition of phagolysosome formation | Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila |
| Inactivation of reactive oxygen and nitrogen species | Mycobacterium leprae (phenolic glycolipid) |
| Disruption of phagosome membrane, escape into cytoplasm | Listeria monocytogenes (hemolysin protein) |

Imunidade aos Fungos

Imunidade contra os Fungos

- ✓ Mais de 5.000 espécies, mas somente cerca de 100-200 são patogênicas
- ✓ Podem infectar a pele, mucosas, ou órgãos /sistemas
- ✓ Podem ser predominantemente intra ou extracelulares
- ✓ Resposta imune adequada a cada tipo de infecção

RESPOSTA IMUNE

Imunidade Inata: Ativação de PRRs (TLRs, CLR, Inflamassoma),
Síntese de mediadores inflamatórios
Inflamação aguda por PMN seguida de Monócitos

Imunidade Adaptativa: Várias subpopulações de Linfócitos T CD4 (Th1, Th2, Th9, Th17)
Linfócitos T CD8
Células T reguladoras (Treg)

Fungos: Oportunistas ou Patógenos Primários

Oportunistas : *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*

Doença em indivíduos imunodeprimidos

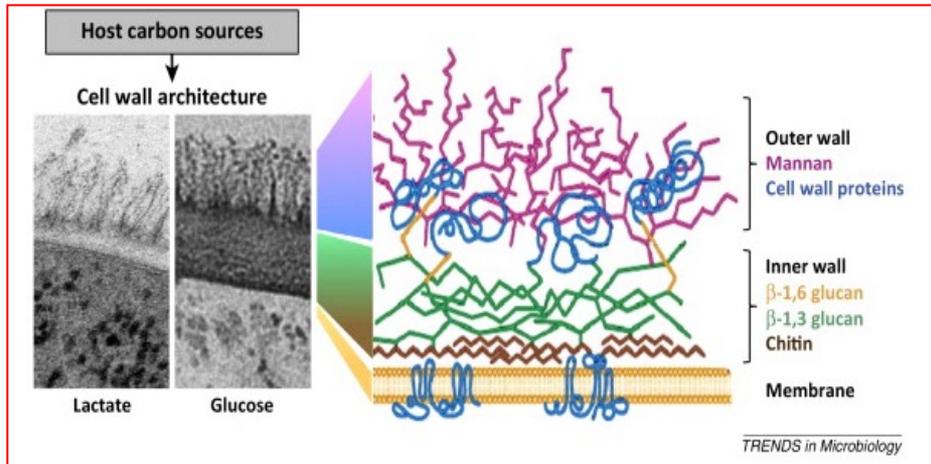
(Quimioterapia, Transplantes, IDs, DGC, Doenças Hematológicas)

Primários ou Endêmicos: *Histoplasma*, *Blastomyces*, *P. brasiliensis*, *Coccidioides*

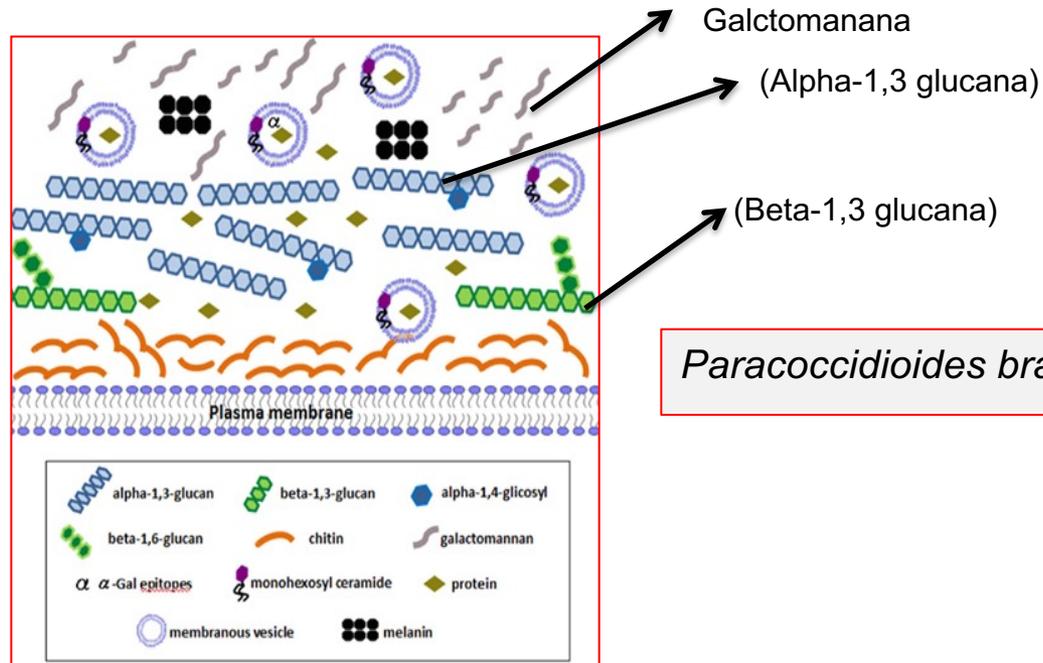
Causam doença somente em alguns indivíduos

Sem *aparente* imunodeficiência

Os Fungos são Doces: Composição da Parede (PAMPs)

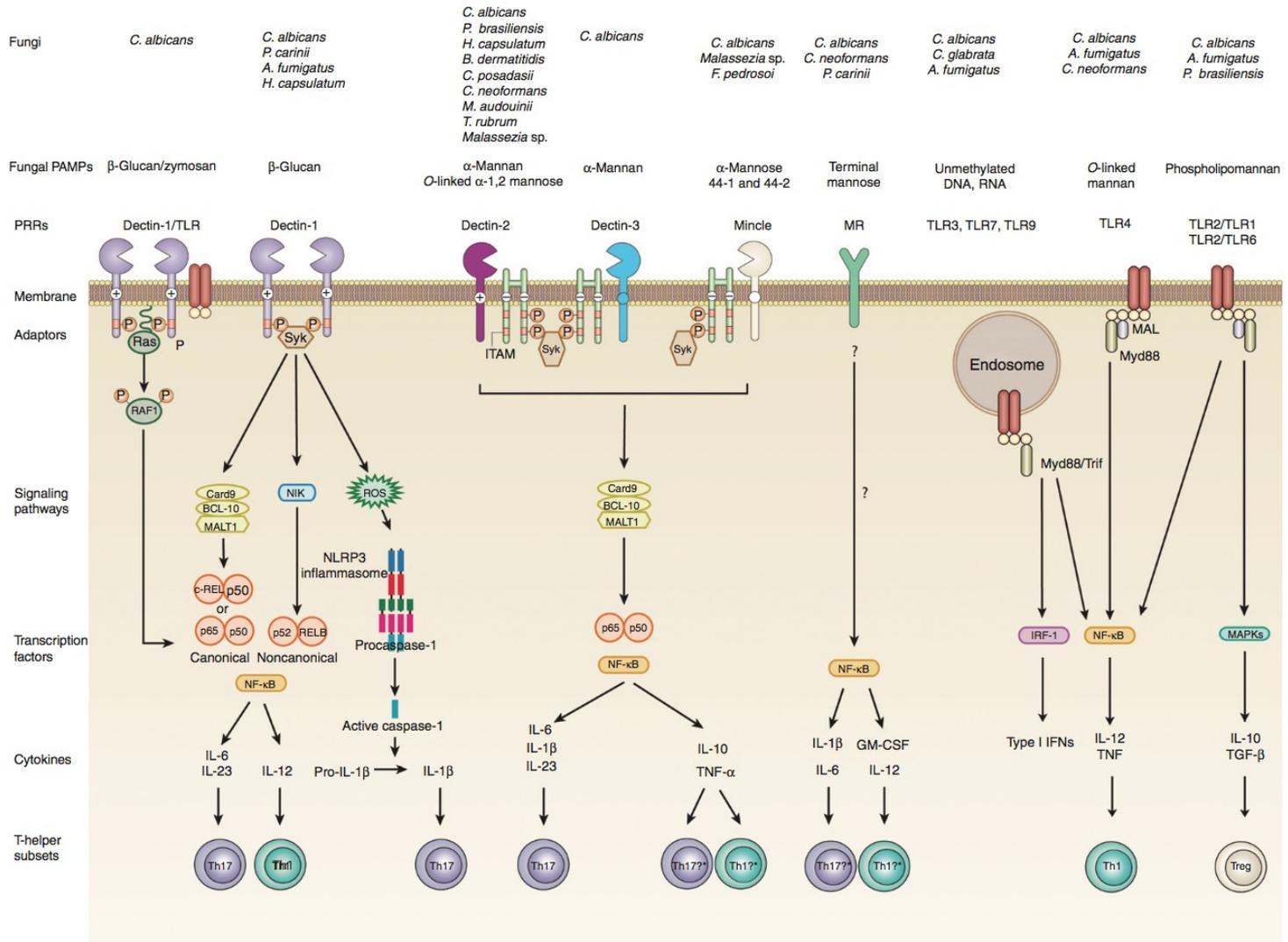


Candida albicans

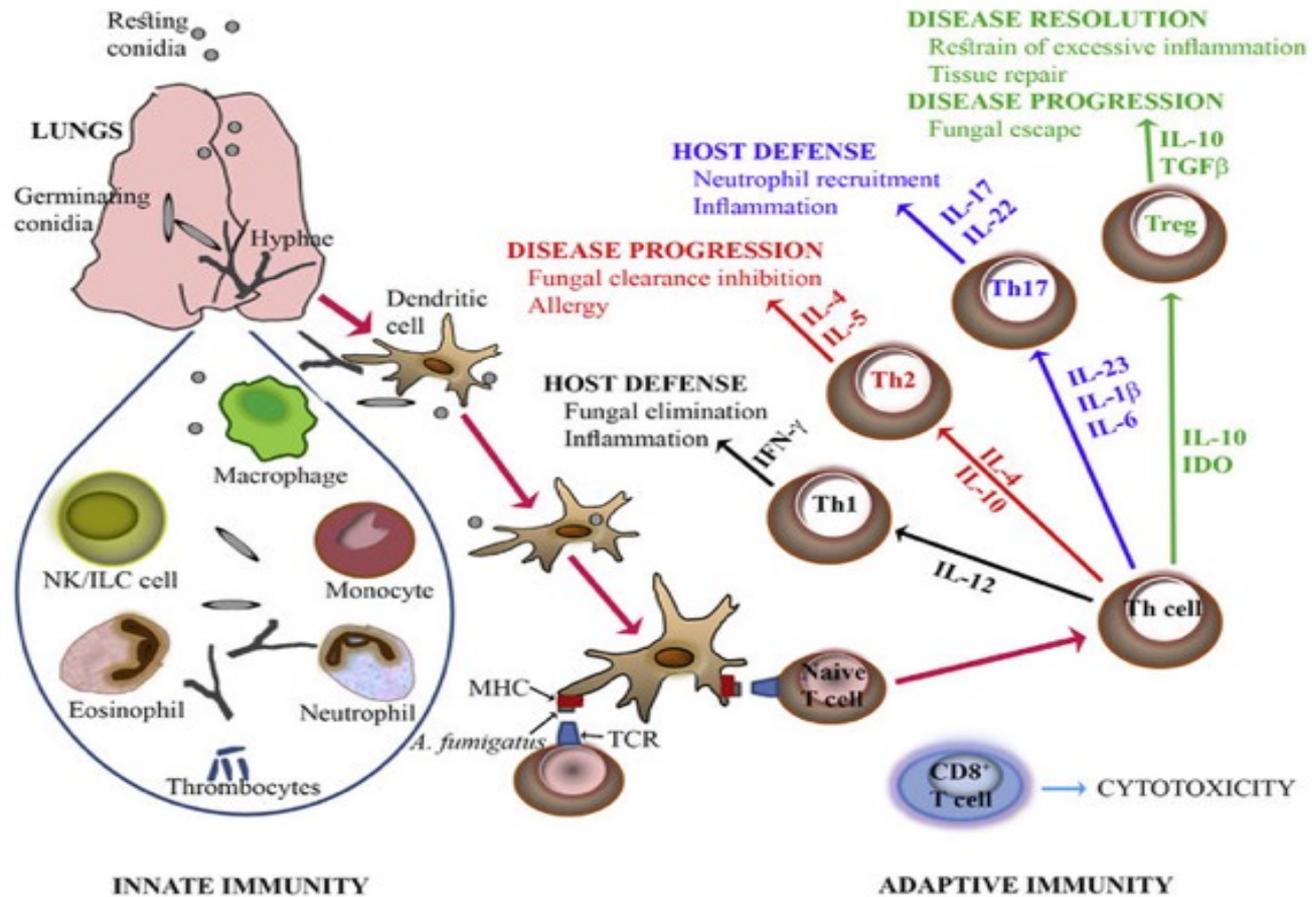


Paracoccidioides brasiliensis

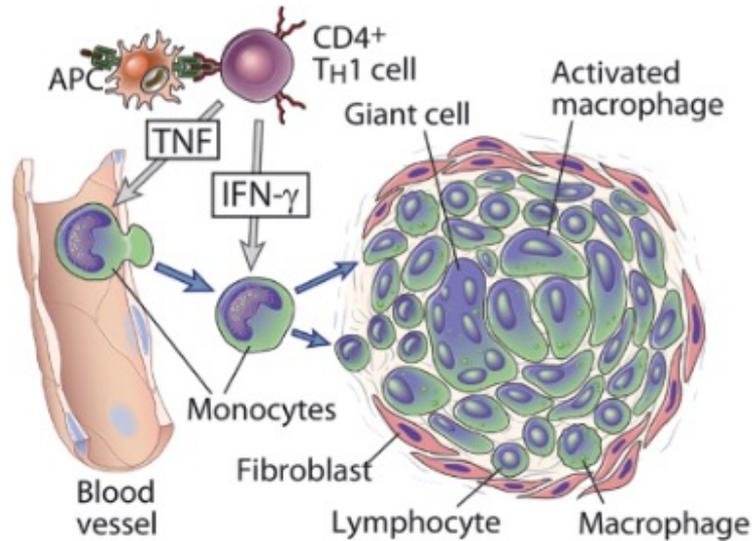
O Fungo Ativa vários PRRs Resultando em Diferentes Padrões de Ativação das Célis de Imunidade Inata e Adaptativa



Subpopulações de Linfócitos T e Imunoproteção aos Fungos

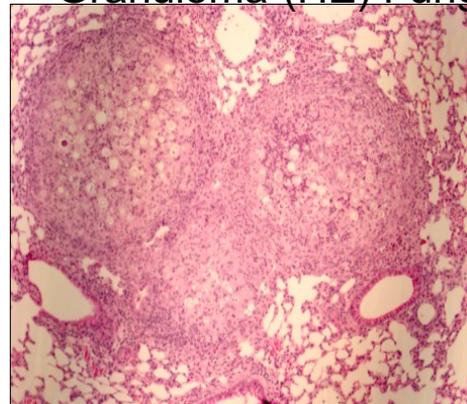


Permanência do Ag: Granuloma com predomínio Th1 em MTB e Fungo Patogênico

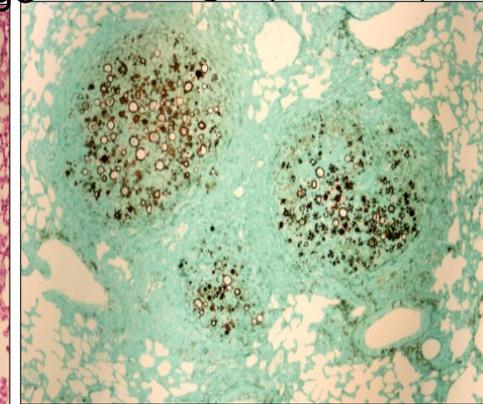


- **Doenças infecciosas com granulomas**
Bactérias (*Coxiella burnetti*, *Listeria*...)
Micobacterias (lepra e tuberculose)
Fungos (histoplasmose e paracoccidioomicose)
- **Silicose**: doença pulmonar rara: inalação de sílica, inflamação e dano tecidual – “*industrial lung disease*”

Granuloma-(HE) Fungo



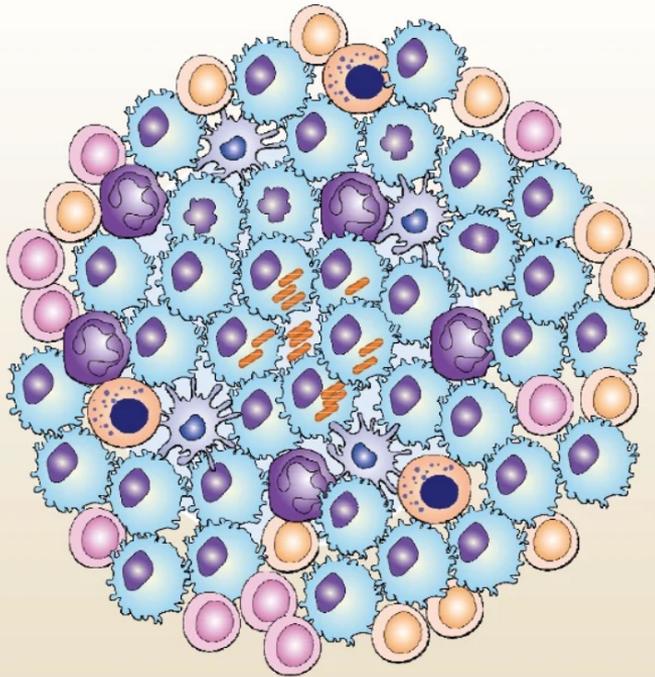
Fungo-(Grocott)



Anti-TNF em DAI =
Desorganização do granuloma
e reativação de Tb

O Complexo Granuloma no Pulmão de Indivíduos Infectados com *M. tuberculosis* e Fungos

(c) The immune defense in the granuloma



Macrophages: express PRRs; produce Th1- or Th2-type cytokines; exert cellular anti-Mtb functions including phagosomal maturation, inflammasome activation, autophagy, and apoptosis



DCs: express DC-SIGN and TLRs; produce IL-1 α , IL-1 β and iNOS; modulate T cell polarization



Neutrophils: facilitate the migration of DCs; promote oxidative killing of mycobacteria; enhance pro-inflammatory immune responses



NK cells: produce IFN γ ; exhibit cytotoxic activity



T cells: mediate Th1, Th2 and Th17 responses; release cytotoxins



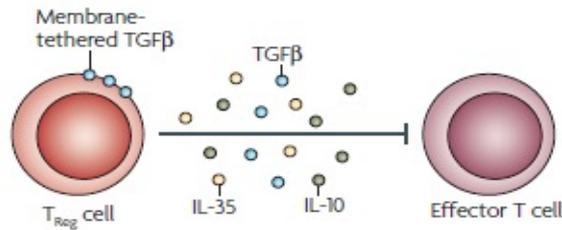
B cells: modulate Th1, Th2 and Th17 responses; interact with T cells; produce antibodies

Front. Immunol-2021

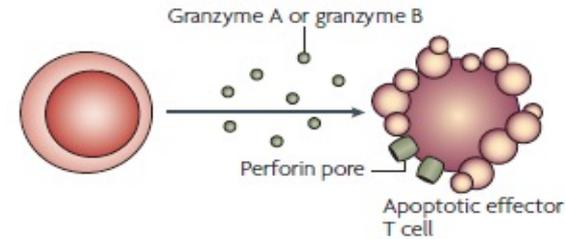
(mAb anti-TNF desorganiza granulomas e reativa a doença)

Nas Infecções por Fungos (e outros patógenos) as Células Treg podem ser **Deletérias** por Inibir Imunidade **ou** **Protetoras** por Reduzir Patologia Inflamatória

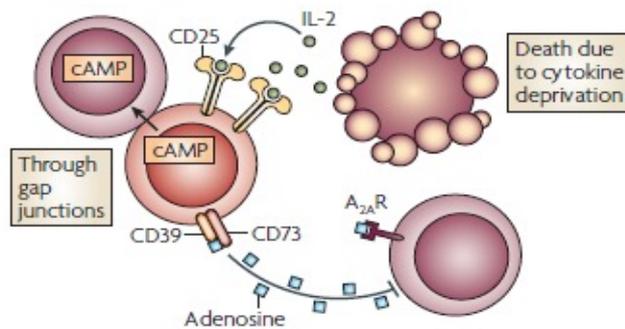
a Inhibitory cytokines



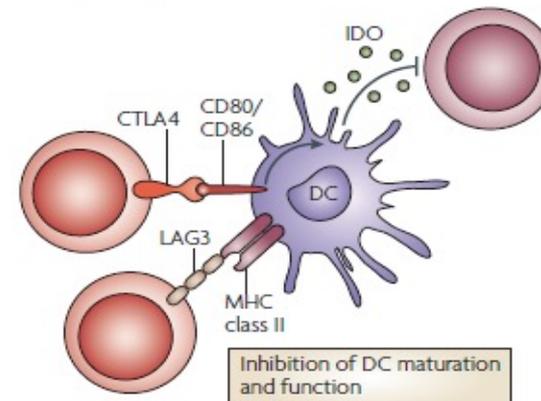
b Cytolysis



c Metabolic disruption



d Targeting dendritic cells



Consumo de IL-2
Geração de cAMP ou Adenosina (anti-inflamatória)
a partir de ADP/ATP (pró-inflamatórios) pelas Ectonucleotidases CD39/CD73

Indução de IDO via CTLA4/B7,
Depleção de Triptofano
Produção de Kinureninas supressoras

Imunidade aos Vírus

Mecanismos de Patogenicidade de Vírus Humanos

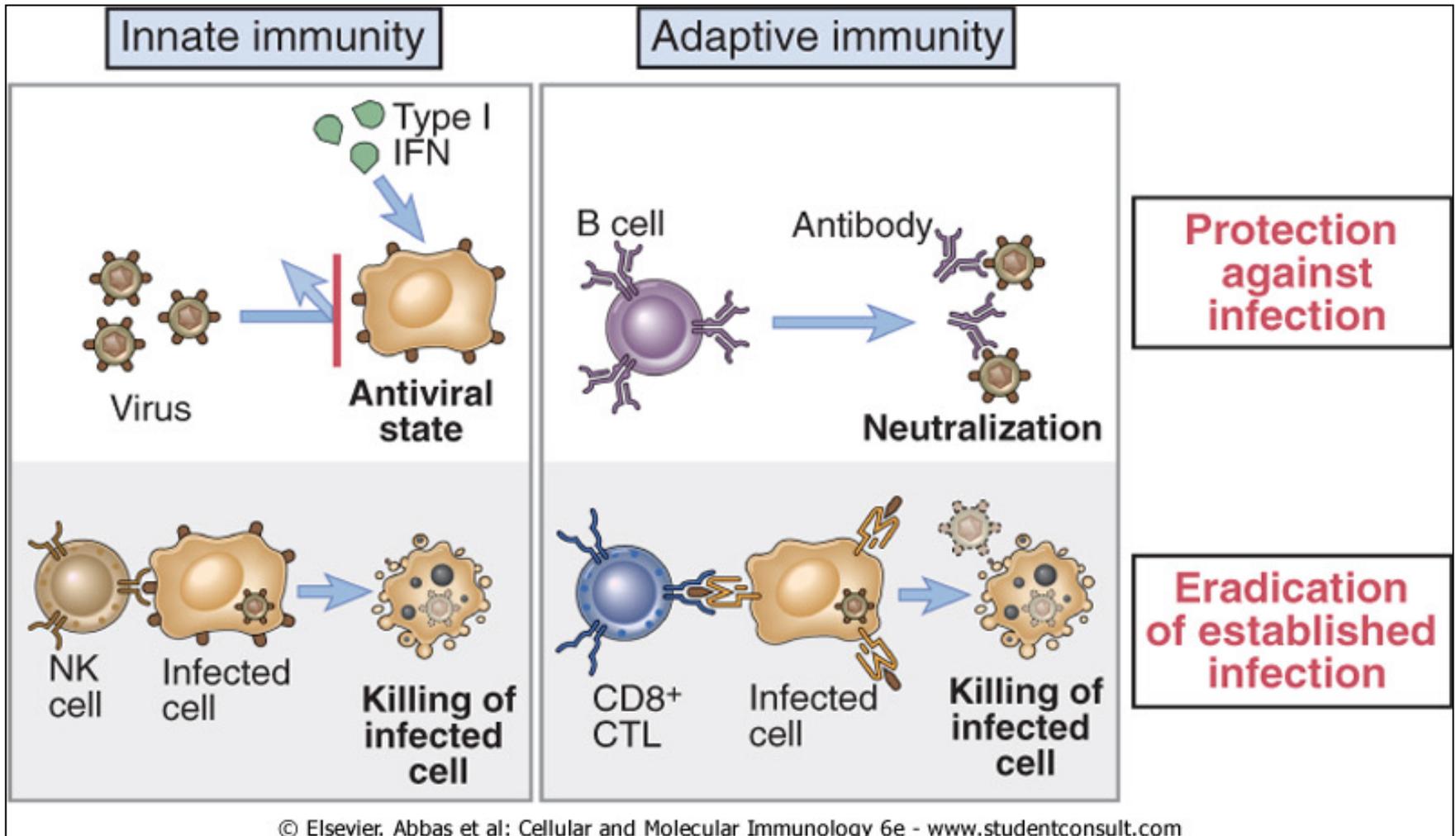
| Viruses | | |
|------------------------------------|---|--|
| Polio | Poliomyelitis | Inhibits host cell protein synthesis (tropism for motor neurons in the anterior horn of the spinal cord) |
| Influenza | Influenza pneumonia | Inhibits host cell protein synthesis (tropism for ciliated epithelial cells) |
| Rabies | Rabies encephalitis | Inhibits host cell protein synthesis (tropism for peripheral nerves) |
| Herpes simplex | Various herpes infections (skin, systemic) | Inhibits host cell protein synthesis; functional impairment of immune cells |
| Hepatitis B | Viral hepatitis | Host CTL response to infected hepatocytes |
| Epstein-Barr virus | Infectious mononucleosis; B cell proliferation, lymphomas | Acute infection: cell lysis (tropism for B lymphocytes) Latent infection: stimulates B cell proliferation |
| Human immunodeficiency virus (HIV) | Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) | Multiple: killing of CD4 ⁺ T cells, functional impairment of immune cells (see Chapter 20) |

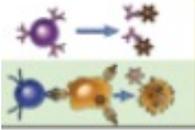
Coronavírus
SarsCoV-2

Covid-19

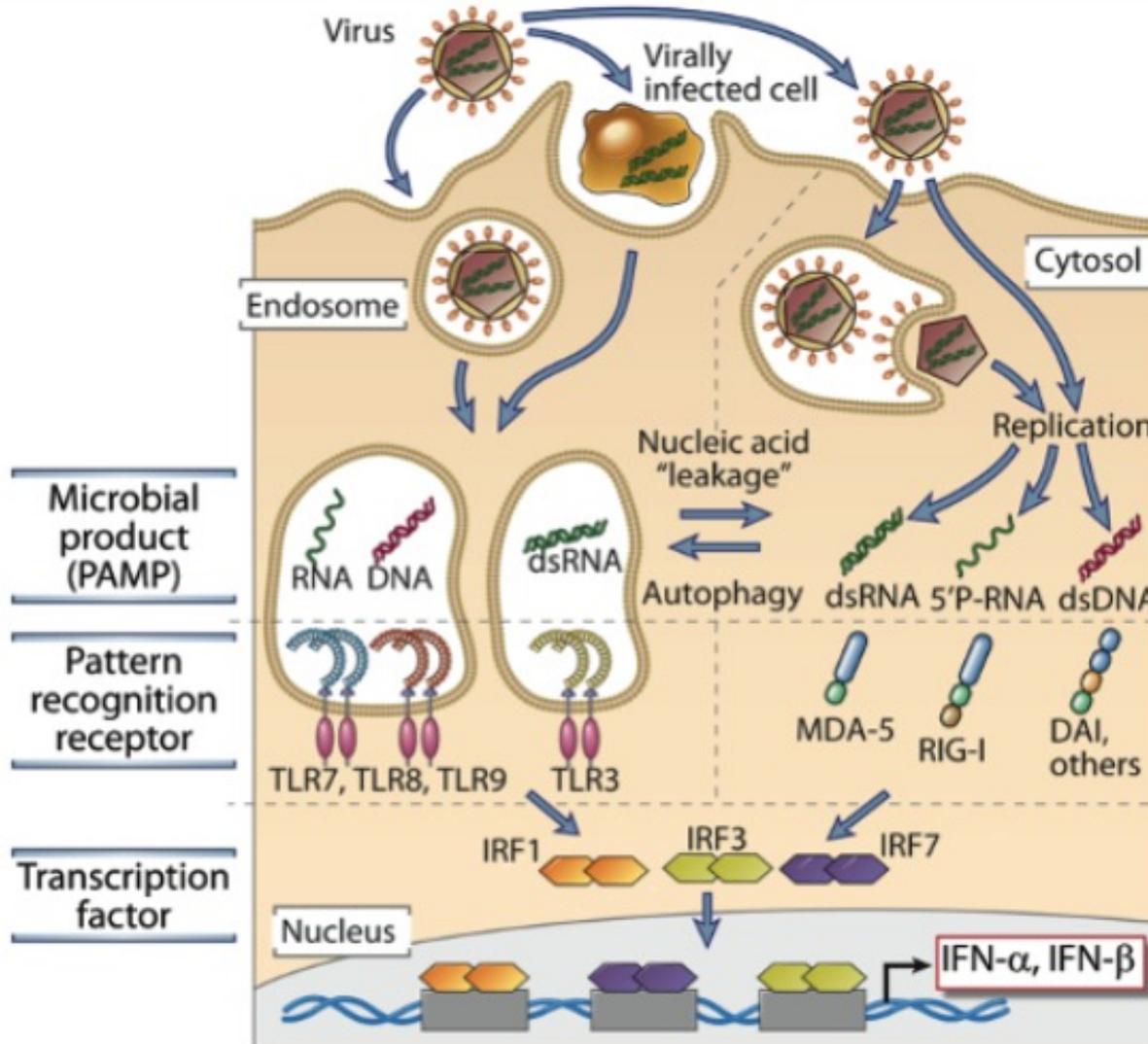
Cytokine Storm, Inflammation,
Pneumonia, Multiple Organ Failure

Imunidade Inata e Adaptativa contra os Vírus





Induction of Type I Interferons by Viruses

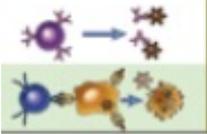


MDA5- Melanoma Associated Protein 5

RIG-1 Retinoic Acid Inducible Gene-1

DAI- DNA-dependent Activator of Interferon-regulatory factors

Fig. 15-7



Immune Responses Against Viruses (1)

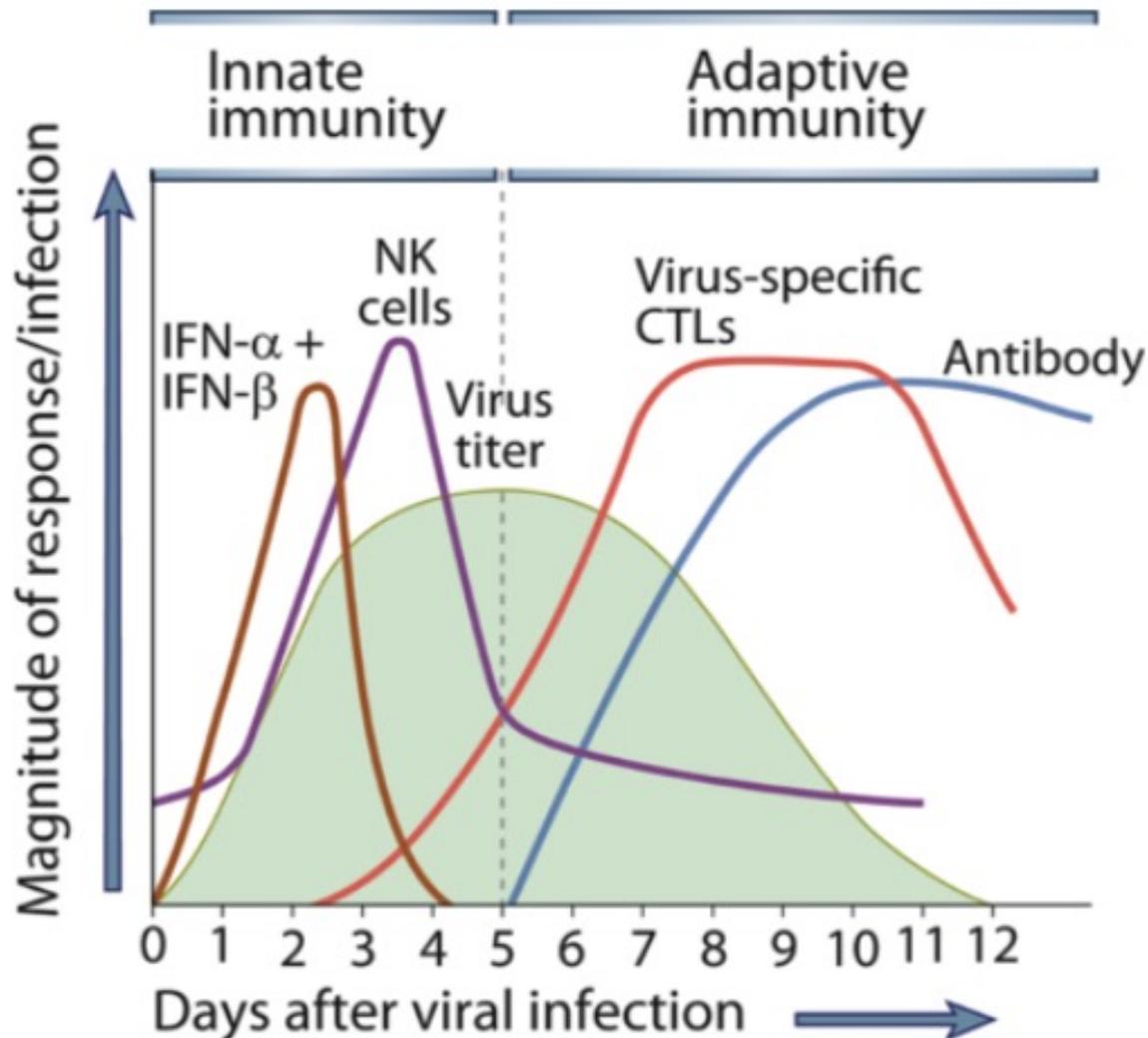
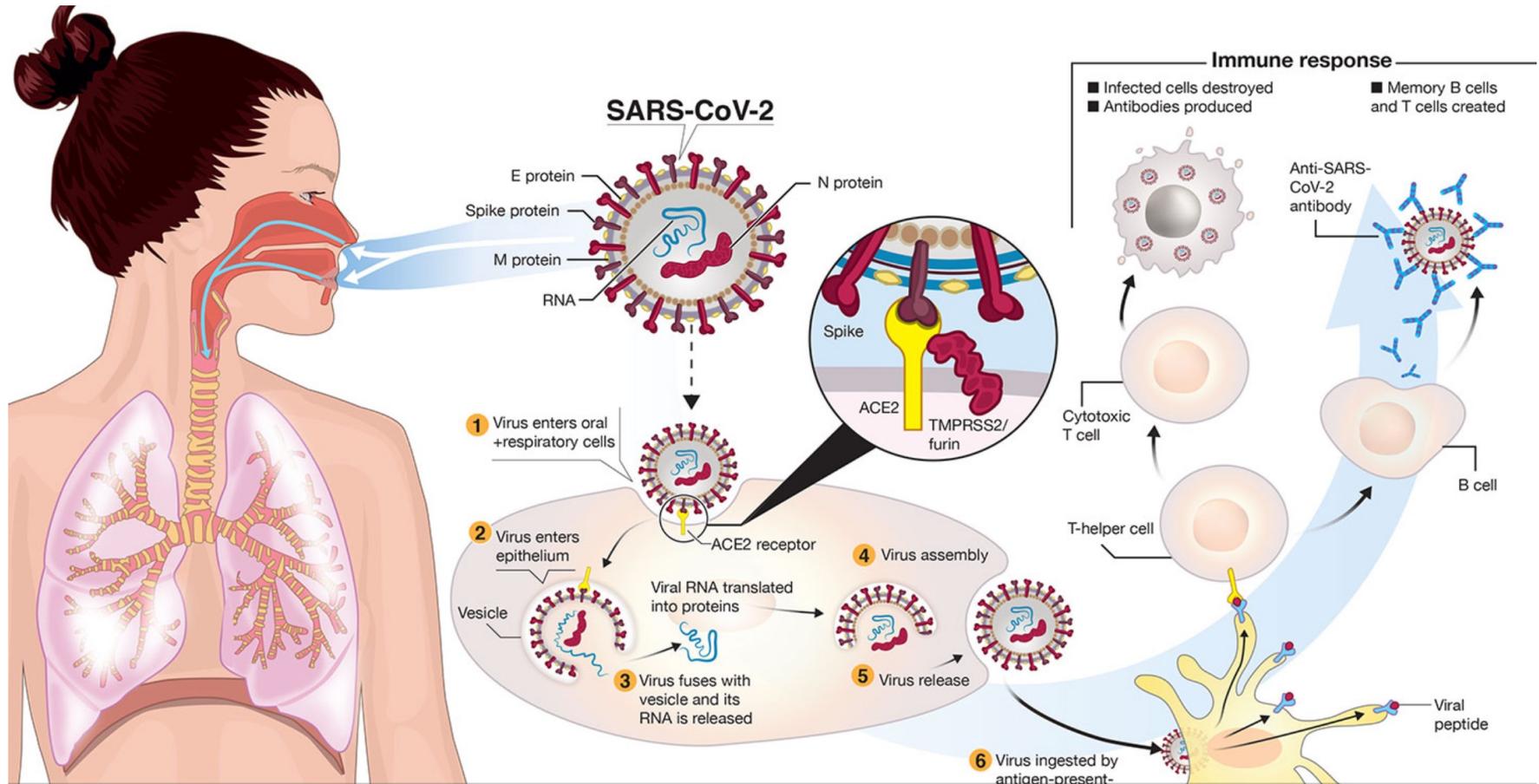
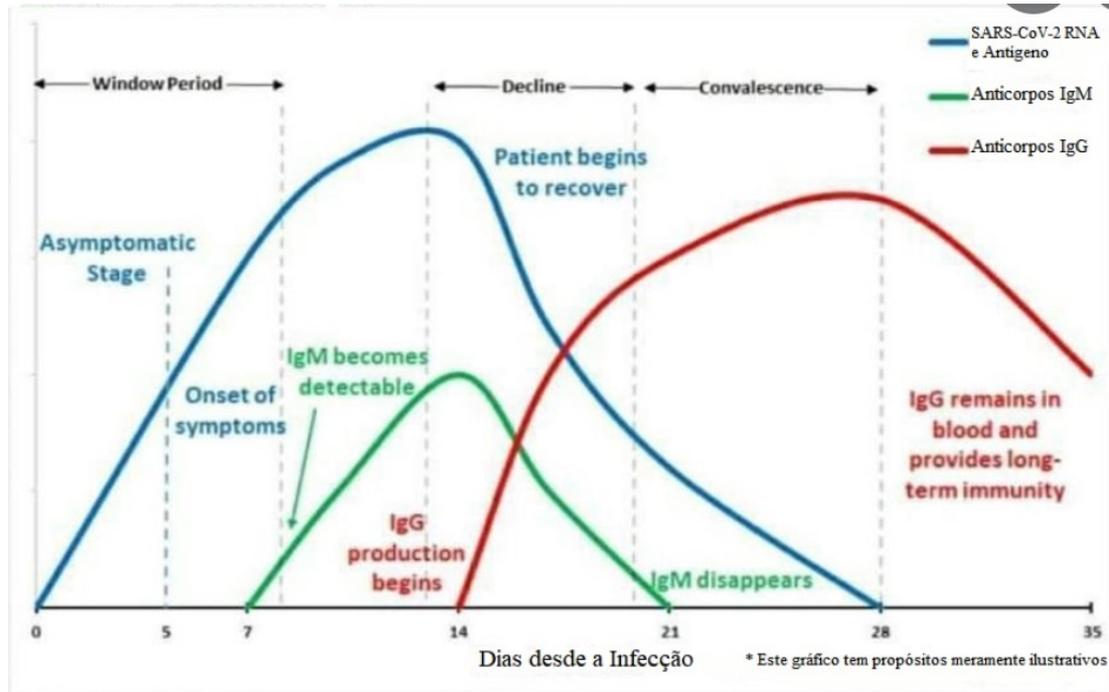


Fig. 15-6A

Imunidade Celular e Humoral contra o Coronavírus (SARS-CoV2)



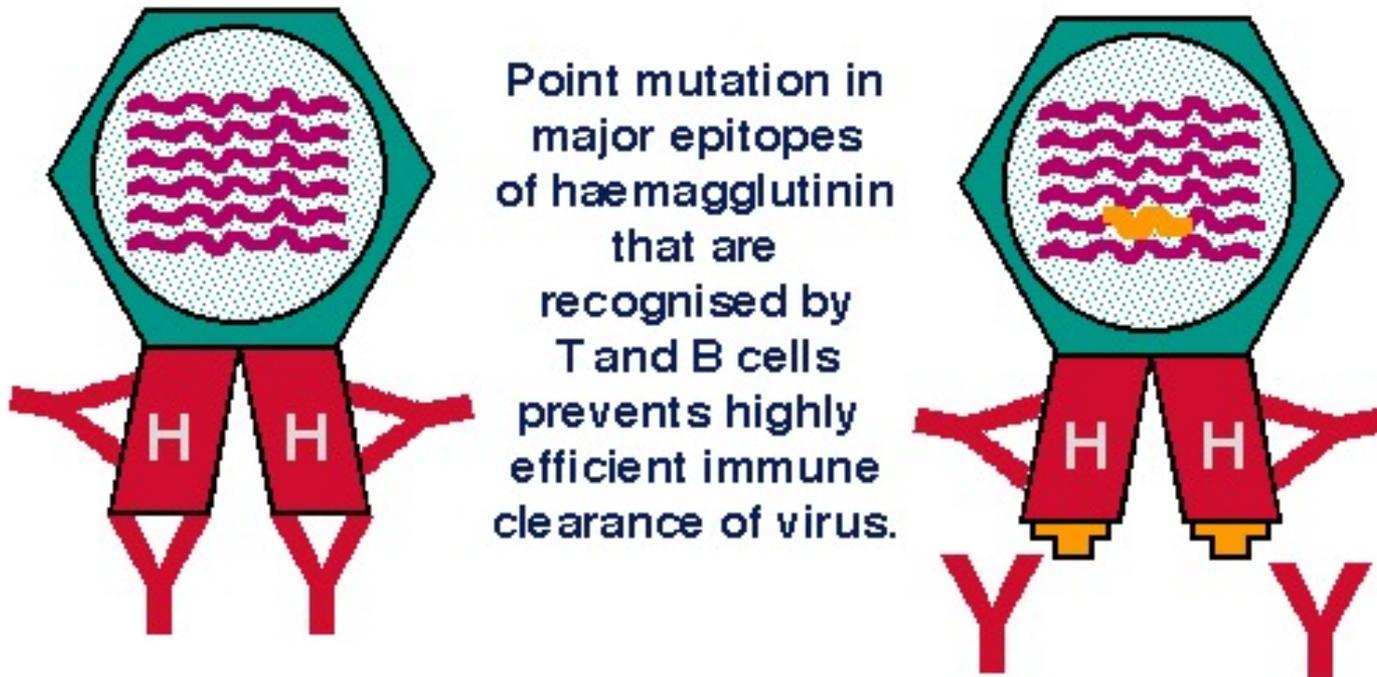
Cinética da Produção de Anticorpos contra o **Coronavirus SARS-CoV2**



| Resultado dos Testes | | | Significado Clínico |
|----------------------|-----|-----|--|
| PCR | IgM | IgG | |
| + | - | - | Paciente pode estar em janela imunológica da infecção |
| + | + | - | Paciente pode estar em estágio inicial de infecção. |
| + | + | + | Paciente está na fase ativa de infecção. |
| + | - | + | Paciente pode estar em estágio tardio ou recorrente de infecção. |
| - | + | - | Paciente pode estar em estágio inicial. Exame PCR pode resultar em falso-negativo. |
| - | - | + | Paciente pode ter tido uma infecção passada e se recuperado. |
| - | + | + | Paciente pode estar em estágio de recuperação de infecção ou PCR resultar em falso-negativo. |

Escape dos Vírus por Alteração de Epitopo do Antígeno (Antigenic Drift = Deriva antigênica)

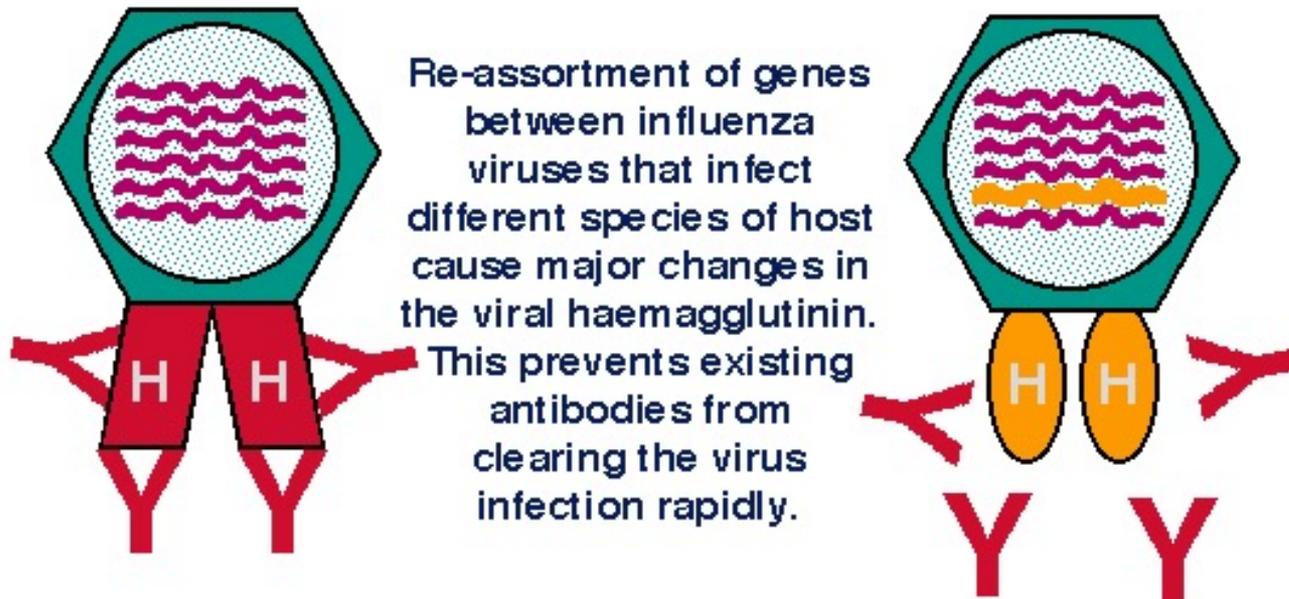
Influenza virus is rapidly cleared by antibodies to the viral haemagglutinin and neuraminidase.



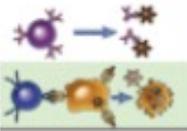
Antigenic drift causes only a mild epidemic as many other antibodies & T cells recognise unchanged epitopes.

Escape por Mudança Antigênica

(Antigenic shift = Mudança de Antígeno)



Antigenic shift causes major pandemics as there is no past experience of the recombined virus in the population. More individuals are susceptible with infection.



Genetic Recombination in Influenza Virus

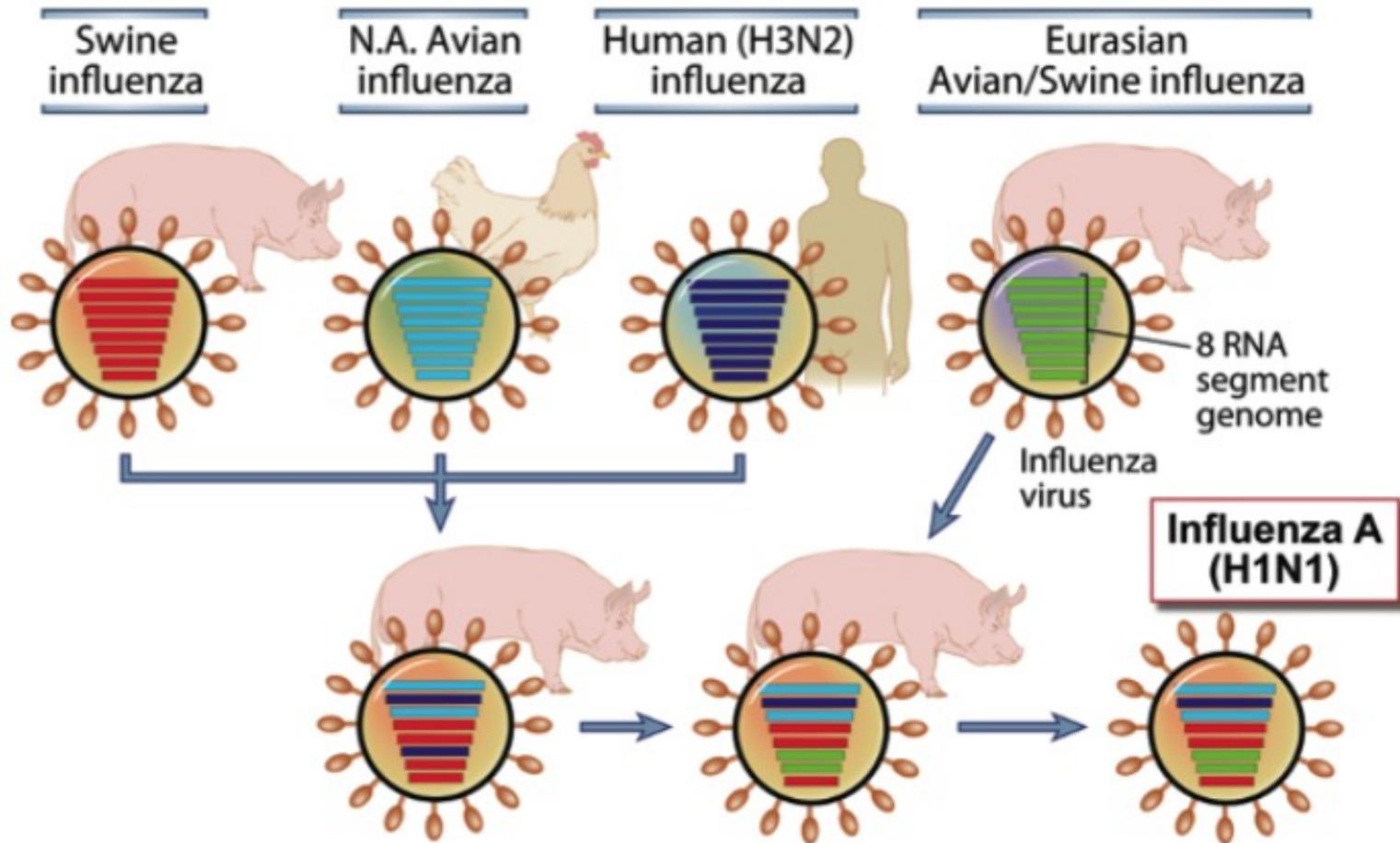
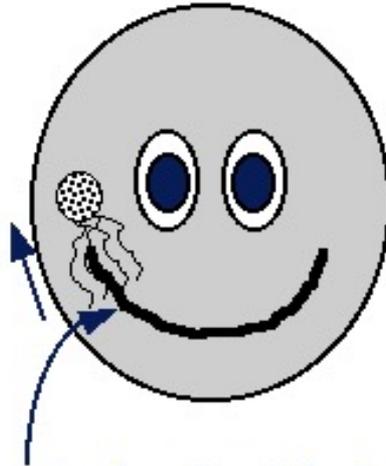


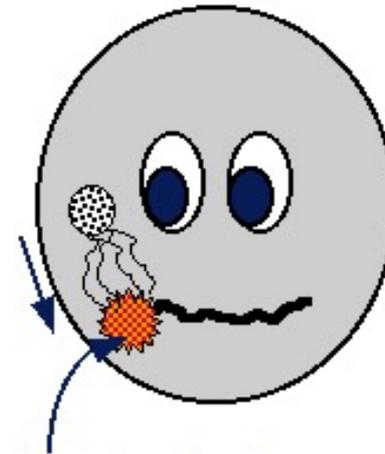
Fig. 15-8

Evasão por Latência viral

Evasion of immunity: Viral latency



Herpes simplex virus infects skin epithelial cells, then spreads to sensory neurones serving the area of infection. The immune response controls infection, but the virus persists in the trigeminal ganglion in a transcriptionally inactive, or **LATENT**, state until reactivated by sunlight, infection, hormonal changes etc.



Virus travels down axons of neurone to re-infect epithelial cells. CTL response kills infected epithelial cells..cold sore.
Non-re-generating neurones express low MHC class I to prevent damage by CTL. This makes them an ideal site for latent viruses to persist.

Viruses Inhibition of Antigen Presentation

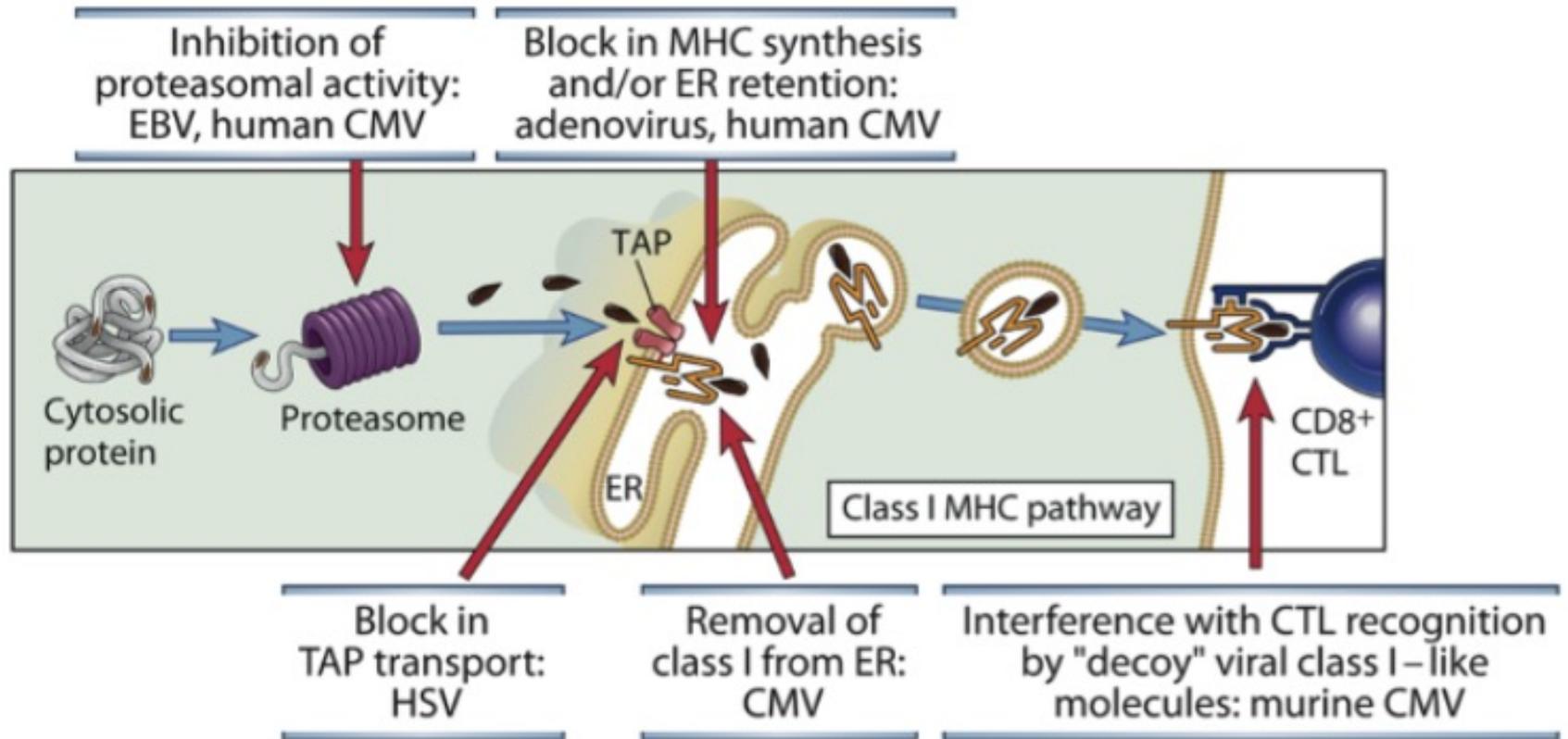


Fig. 15-9

RESUMO: Mecanismos de Evasão dos Vírus

| Mechanism of immune evasion | Examples |
|--|---|
| Antigenic variation | Influenza, rhinovirus, HIV |
| Inhibition of antigen processing | |
| Blockade of TAP transporter | Herpes simplex |
| Removal of class I molecules from the ER | Cytomegalovirus |
| Production of cytokine receptor homologs | Vaccinia, poxviruses (IL-1, IFN-g) Cytomegalovirus (chemokine) |
| Production of immunosuppressive cytokine | Epstein-Barr virus (IL-10) |
| Infection of immunocompetent cells | HIV |

Abbreviations: ER, endoplasmic reticulum; HIV, human immunodeficiency virus; TAP, transporter associated with antigen processing.

Representative examples of different mechanisms used by viruses to resist host immunity are listed.

Imunidade aos Parasitas

Imunidade a Parasitas

- A Parasitologia estuda três grandes grupos: **Helmintos, Artrópodos e Protozoários** – agentes extremamente diferentes entre si em termos de estrutura, composição antigênica, localização no hospedeiro
- Muitos dos parasitas com **ciclo biológico complexo** e **formas completamente distintas** entre si no mesmo ciclo. Em muitos casos, composição antigênica varia muito de forma a forma (ex: de tripomastigota e amastigota, de larva e adulto)
- Muito **adaptados para conviver** com o hospedeiro, e com importantes estratégias de **evasão da RI**
- **Resposta Imunes Variáveis** – dependendo do tipo do parasita, fase de vida e de sua localização.

TABLE 15–4 Immune Responses to Disease-Causing Parasites

| Parasite | Diseases | Principal Mechanisms of Protective Immunity |
|---|--|---|
| Protozoa | | |
| <i>Plasmodium</i> species | Malaria | Antibodies and CD8 ⁺ CTLs |
| <i>Leishmania donovani</i> | Leishmaniasis (mucocutaneous disseminated) | CD4 ⁺ T _H 1 cells activate macrophages to kill phagocytosed parasites |
| <i>Trypanosoma brucei</i> | African trypanosomiasis | Antibodies |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | Amebiasis | Antibodies, phagocytosis |
| Metazoa | | |
| <i>Schistosoma</i> species | Schistosomiasis | Killing by eosinophils, macrophages |
| Filaria, e.g., <i>Wuchereria bancrofti</i> | Filariasis | Cell-mediated immunity; role of antibodies? |

Selected examples of parasites and immune responses to them are listed.

Respostas Imunológicas a Protozoários

1. Imunidade Inata.

Ativação de PRRs, Fagocitose, Ativação do Complemento, Inflamação

2. Imunidade celular.

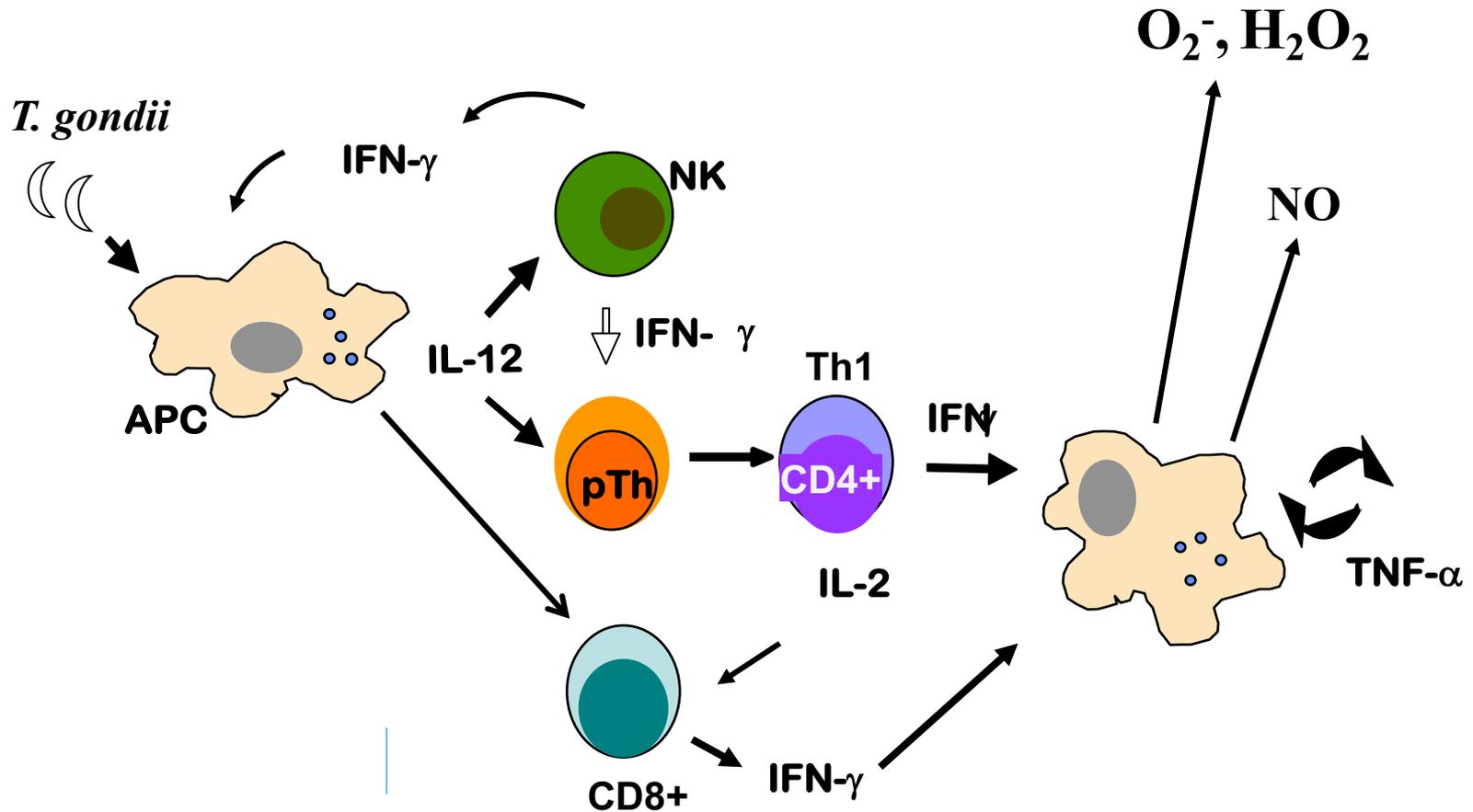
- L TCD4⁺ e citocinas T_H1 (IFN- γ) ativam macrófagos
- L CD8⁺ - LT Citolíticos matam parasitos intracelulares, e.g. *Plasmodium* hepáticos.

3. Imunidade Humoral.

- Protozoários extracelulares - opsonização, ativação do C. e ADCC.
- Protozoários intracelulares – neutralização por ac, p. ex: Impedimento da entrada de esprozoitos de malaria em hepatócitos

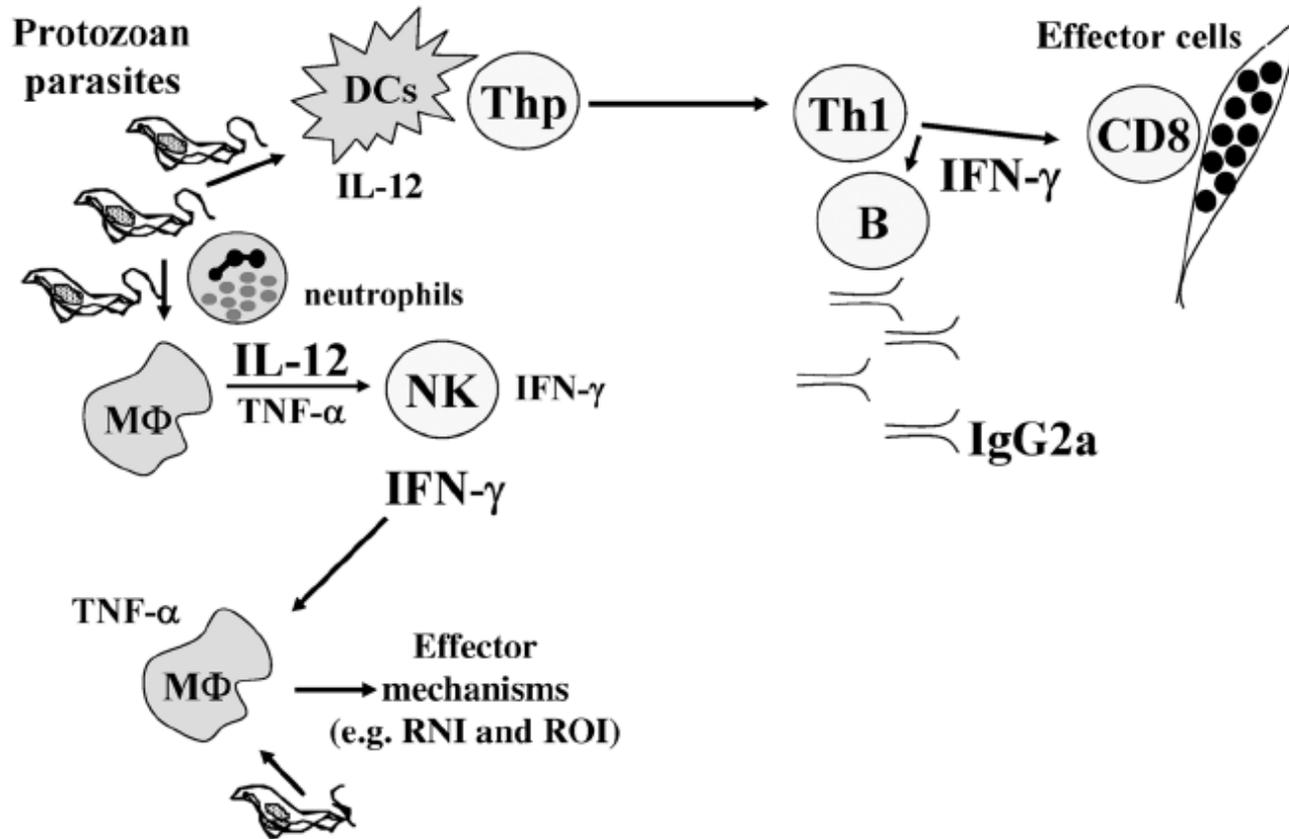
Resposta Imune ao *Toxoplasma gondii*

Colaboração **Cels NK**, T CD4 (Th1) + e T CD8+ (Tc1)



Resposta Imune ao *Trypanosoma cruzi*

Colaboração Cels NK, T CD4+ (Th1), T CD8+ (Tc1) e **B (Acs)**

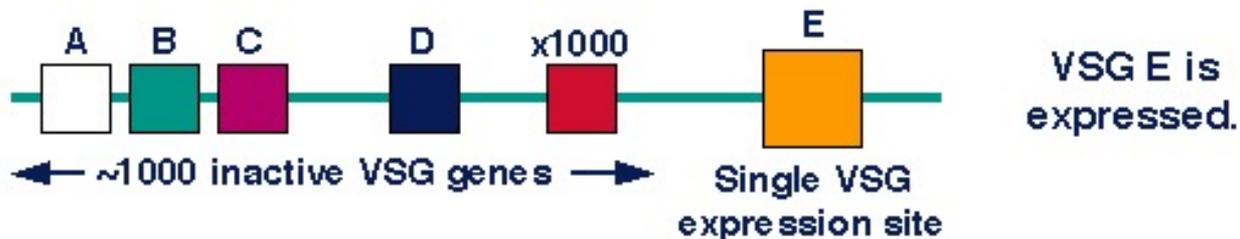


Estratégias de Evasão por Protozoários

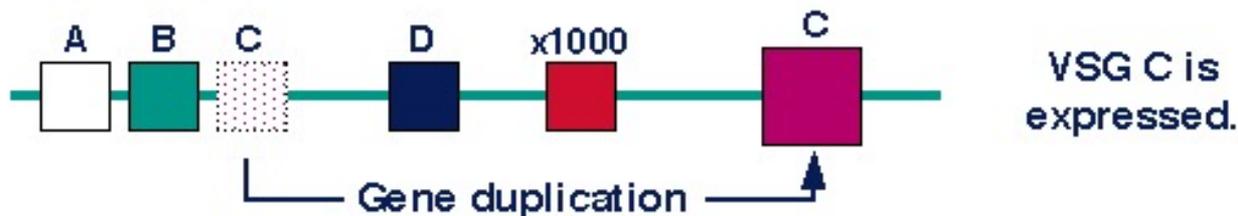
Variação Antigênica em Tripanossomas

Evasion of immunity: Variant antigens

Antigenic drift and shift allow 'flu viruses to evade *population* immunity. In an *individual's* immune response, trypanosomes evade the immune response by changing their Variant Surface Glycoproteins (VSGs).

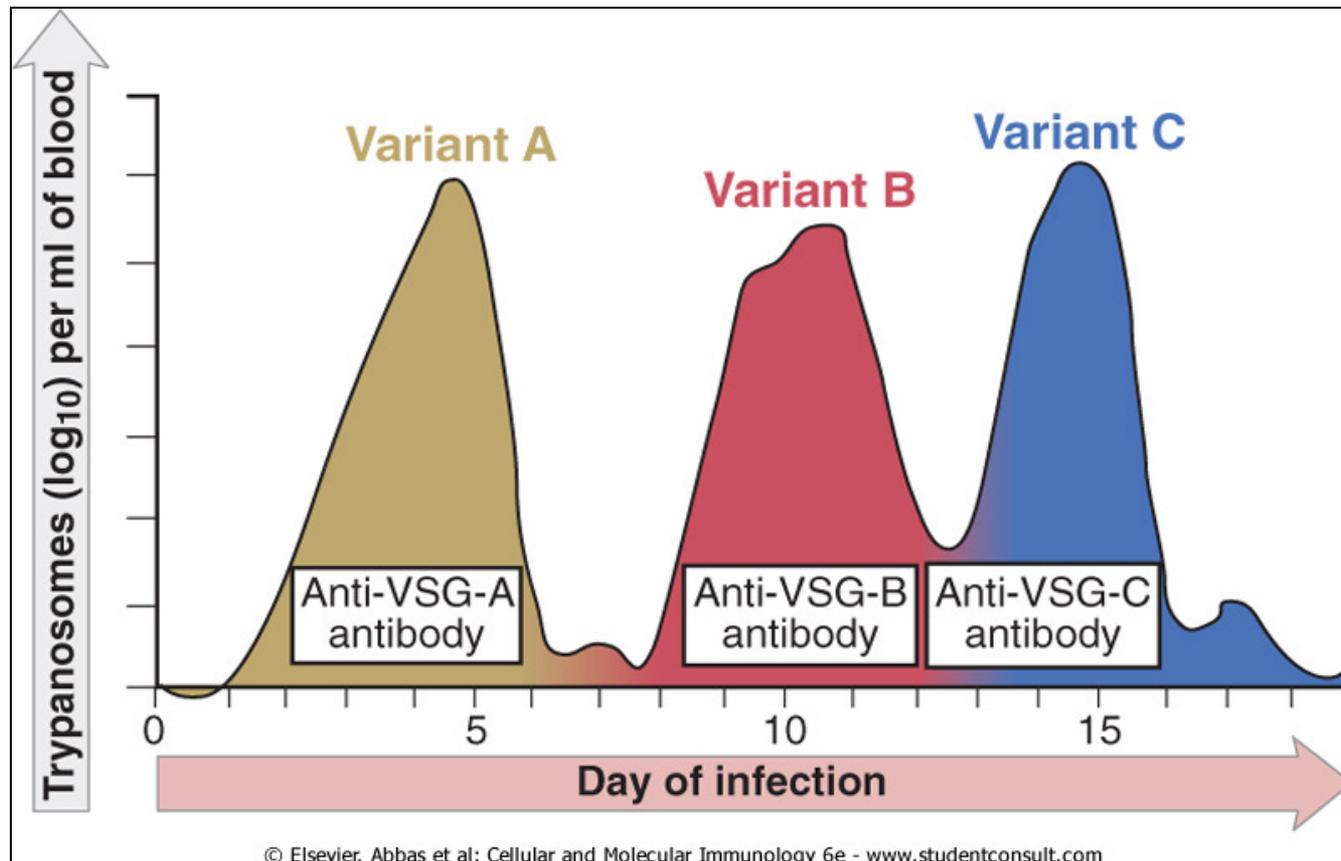


Immune response clears trypanosomes expressing VSG E. Trypanosomes respond by placing alternative VSG gene into VSG expression site, using a gene duplication mechanism



Estratégias de evasão imune por protozoários

Varição na Expressão da “Variant Surface Glycoprotein” Flutuação de Parasitemia e da RI



Estratégias de evasão imune por protozoários

2. Mudança de antígenos / Diferenças de membrana

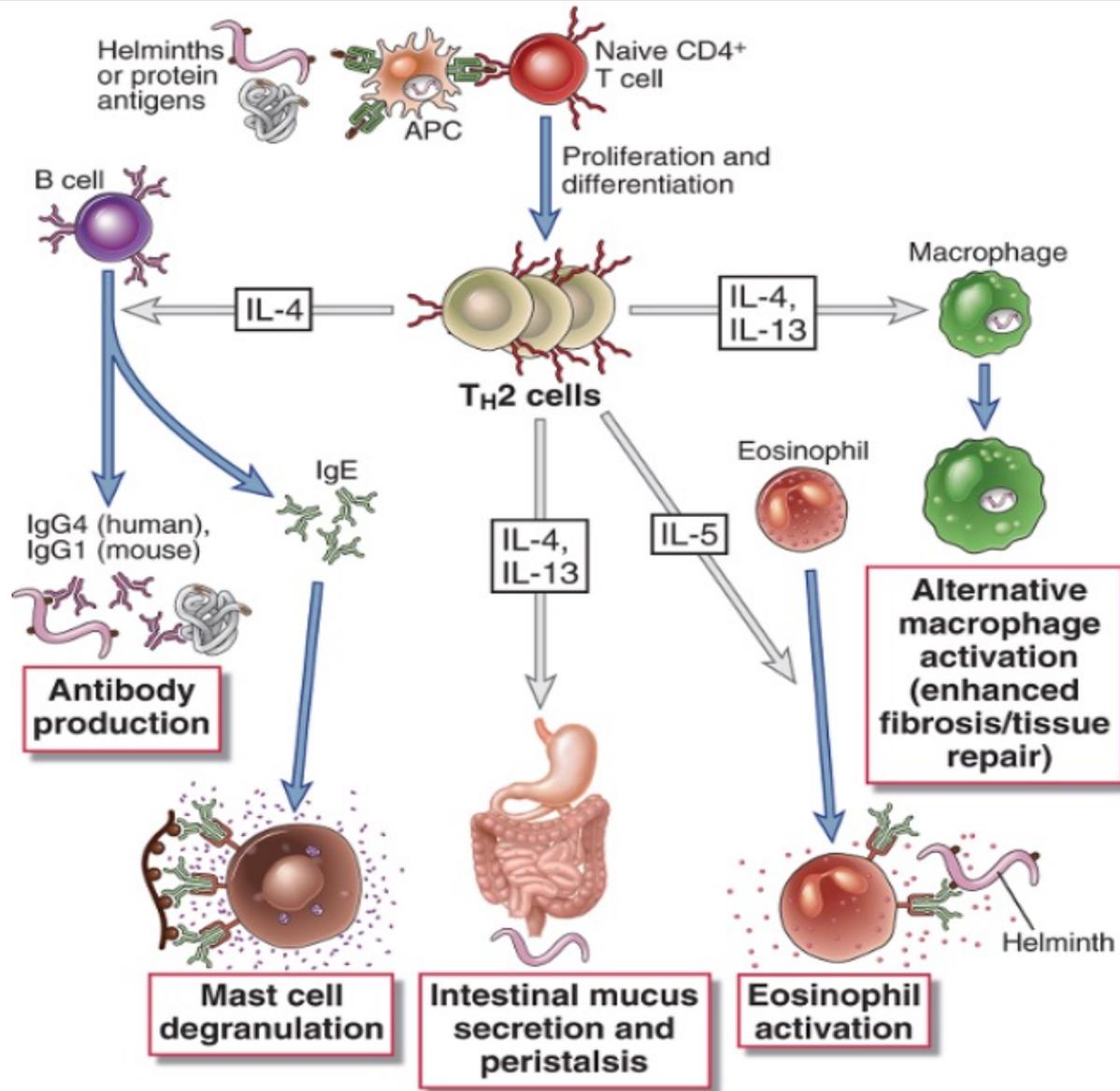
e.g. *Entamoeba histolytica*.

3. Imunossupressão – manipulação da resposta imune do hospedeiro (IL-10, TGF- β , Treg)

P. Ex: *Plasmodium*.

4. Inibição da I. Inata - *Leishmania* – inibição do processo fagocítico e da liberação de reativos intermediários do oxigênio.

Mecanismos Indutores e Efetores Th2: Imunidade a Helmintos (e Mecanismo de Alergia)

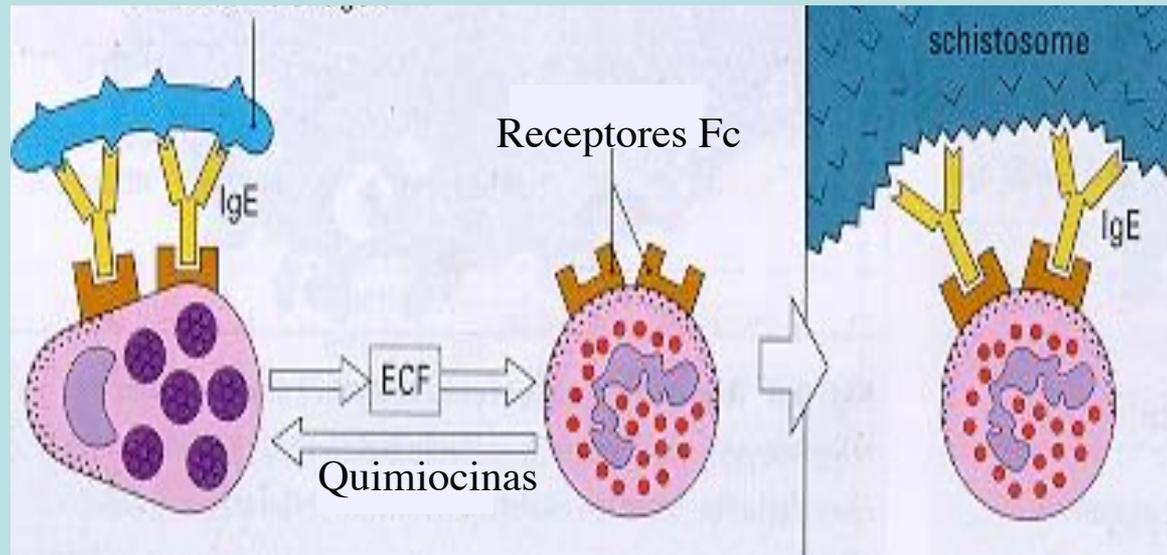


Imunidade a Helmintos

- A grande maioria extracelular e muito grandes para a fagocitose.
- Baseada principalmente em mecanismos desencadeados por **Linfócitos T do Tipo Th2** (IL-4, IL-5, IL-13), Eosinófilos e Anticorpos IgE.
- **IL-5**: Indução e Ativação dos **Eosinófilos**
- Troca de Isotipo para **IgE** em Linf. B induzida por **IL-4**, levando a resposta Th2 protetora
- Importantíssima a **ação de eosinófilos e de IgE** – Os eosinófilos reconhecem a IgE ligada a membrana de helmintos através de seus **receptores FcRe**, secretando **enzimas** que destroem diretamente os parasitas

IgE e Eosinófilos são importantes mecanismos de defesa contra Schistosoma

Destruição de esquistossômulos de *S. mansoni*



Mediadores Liberados por Eosinófilos Ativados

TABLE I. Crystalloid granule proteins

| |
|-------------------------------------|
| Major basic protein (MBP) |
| Eosinophil peroxidase (EPO) |
| Eosinophil cationic protein (ECP) |
| Eosinophil-derived neurotoxin (EDN) |
| Major basic protein homolog (MBPH) |

TABLE II. Secretory products of eosinophils

| Cytokines and chemokines | Lipid mediators |
|-------------------------------|---|
| IL-1 | Leukotriene B ₄ (small amount) |
| IL-2 | Leukotriene C ₄ |
| IL-3 | Leukotriene C ₅ |
| IL-4 | 5-HETE |
| IL-5 | 5, 15-diHETE and 8, 15-diHETE |
| IL-6 | |
| IL-8 | 5-oxo-15-hydroxy-6, 8, 11, 13-ETE |
| IL-10 | PGE ₁ and PGE ₂ |
| IL-12 | 6-keto-PGF ₁ |
| IL-16 | Thromboxane B ₂ |
| GM-CSF | Platelet-activating factor (PAF) |
| RANTES | Enzymes |
| TNF- α | Charcot-Leyden crystal protein |
| TGF- α | (?Lysophospholipase) |
| TGF- β | 92-kd Gelatinase |
| MCP-1 | Collagenase |
| MIP-1 α | Elastase (questionable) |
| PDGF-B | |
| VEGF | |
| Reactive oxygen intermediates | |
| Superoxide anion | |
| Hydrogen peroxide | |
| Hydroxy radicals | |

Estratégias de evasão da imunidade por helmintos

1-Tamanho – Dificuldade de eliminar



2- Imunossupressão – Manipulação da resposta imune.

Em altas infestações por nematódeos, a infecção pode ser assintomática. P. Ex: Vermes têm antígenos que induzem tolerância: **IL-10, TGF- β , Tregs**

3- Cobertura com moléculas do hospedeiro

Cestodas e trematodas adsorvem moléculas do hospedeiro. P. ex: Schistosomas – incorporam proteínas séricas, (antígenos de grupo sanguíneo & MHC classe I & II)

4- Mimetismo molecular –

Moléculas com alta homologia com moléculas do hospedeiro. Resultado: o Helminto é visto como “self” pelo sistema imune.

P. Ex: **schistosoma possui E-selectina**, responsável pela adesão intercelular, utilizando-a para a invasão do hospedeiro.

RESUMO Mecanismos de Evasão - Parasitas

| Mechanism of immune evasion | Examples |
|---|--|
| Antigenic variation | Trypanosomes, Plasmodium |
| Acquired resistance to complement, CTLs | Schistosomes |
| Inhibition of host immune responses | Filaria (secondary to lymphatic obstruction), trypanosomes |
| Antigen shedding | Entamoeba |

Abbreviation: CTL, cytotoxic T lymphocyte.