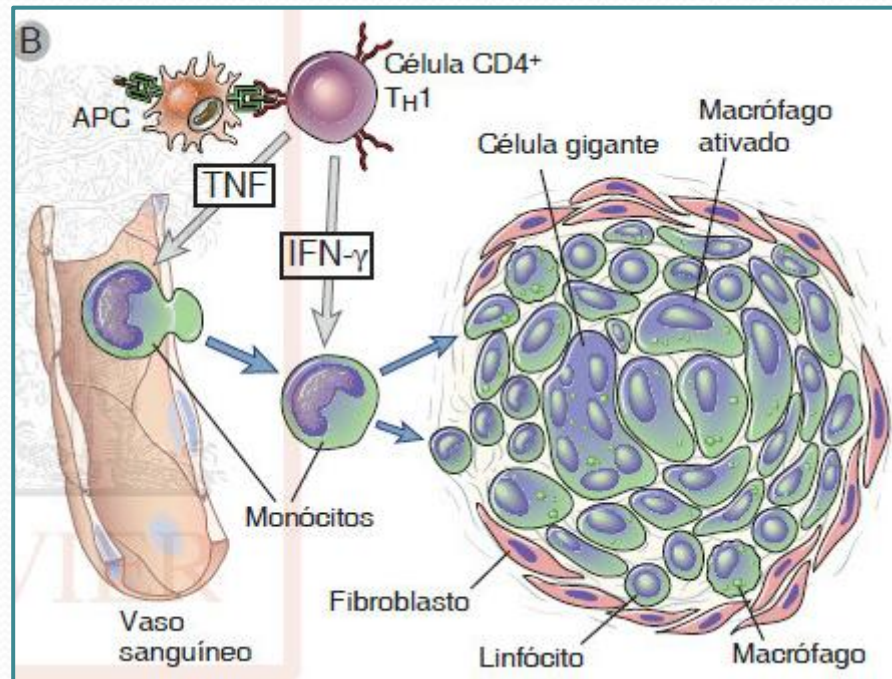


Resposta Imune aos Patógenos



Prof. Sergio Costa Oliveira

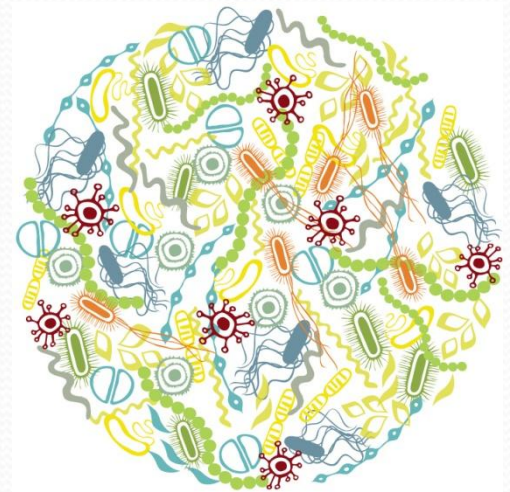
Departamento de Imunologia

USP

Conteúdo da aula

- Imunidade inata e adaptativa contra as 5 principais categorias de microrganismos patogênicos:

- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).



- Efeitos lesivos das respostas imunológicas contra esses microrganismos;
- Mecanismos de evasão das respostas imunológicas por esses microrganismos.

Os patógenos podem estar em diferentes compartimentos do nosso corpo onde são combatidos por diferentes mecanismos

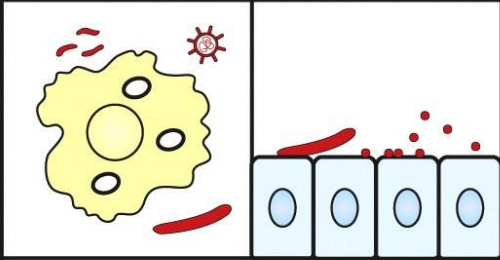
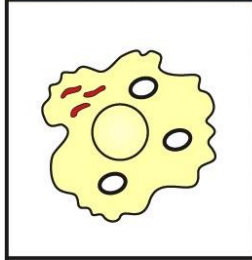
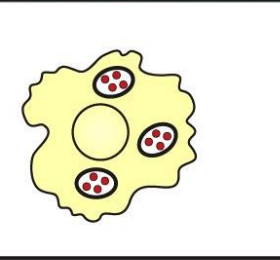
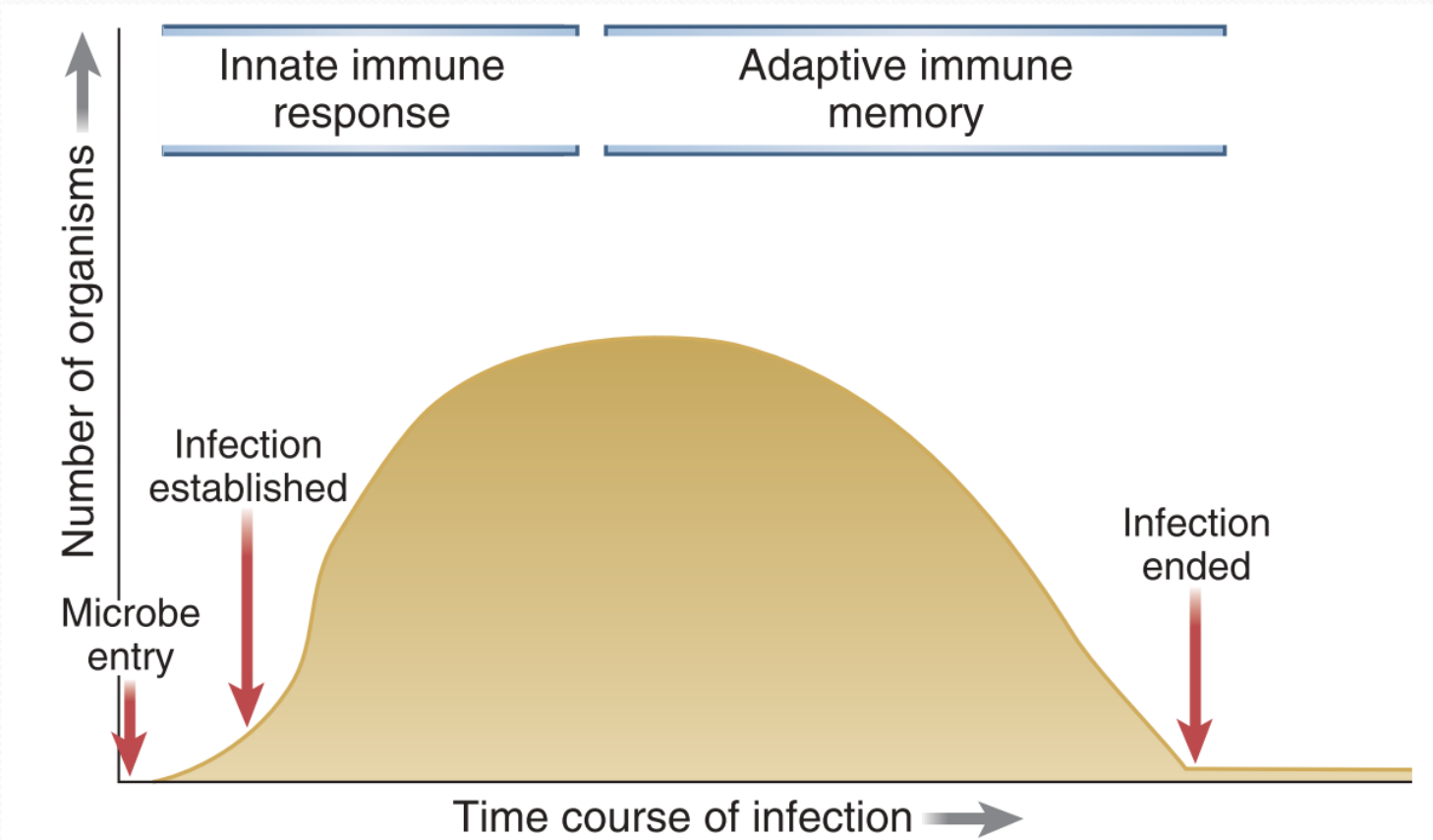
Site of infection	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
				
Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Worms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. Protozoa	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp.	
Complement Phagocytosis Antibodies	Antimicrobial peptides Antibodies, especially IgA	NK cells Cytotoxic T cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation	

Figure 2.3 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Controle inicial da infecção

Controle sustentado;
eliminação da infecção



Características Gerais

- A defesa contra esses microrganismos é mediada por mecanismos efetores da imunidade **inata** e **adaptativa**
- O sistema imune responde de forma **distinta** e **especializada** a esses diferentes tipos de microrganismos, que apresentam diferentes padrões de colonização e invasão do hospedeiro.
- A sobrevivência e patogenicidade dos microrganismos está diretamente ligado a sua capacidade de **evadir** ou **resistir** os mecanismos efetores da resposta imune.
- Em muitas infecções, a lesão tecidual e a doença **podem ser causadas pela própria resposta do hospedeiro ao microrganismo** e não pelo patógeno.

Imunidade contra:

- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).

Imunidade contra bactérias extracelulares

- **Replicam-se fora das células** do hospedeiro (sangue, tecidos conjuntivos, lúmen dos tratos respiratório e gastrointestinal).
- Causam doença por dois mecanismos principais:
 - Produção de **toxinas** com diversos efeitos patológicos;
 - Indução de **inflamação** gerando destruição tecidual.
- Toxinas podem ser classificadas em:
 - **Endotoxinas** - constituintes estruturais bacterianos não secretados (LPS);
 - **Exotoxinas** - ativamente secretadas (Toxina botulínica).
- Toxinas são ativas em **concentrações nanomolares**.

Uma das endotoxinas mais importantes na clínica médica é o lipopolissacarídeo (LPS)

Choque séptico – infecção bacteriana sistêmica descontrolada.

O LPS é um potente ativador de macrófagos e células dendríticas e pode induzir uma supersecreção de citocinas, principalmente TNF- α .

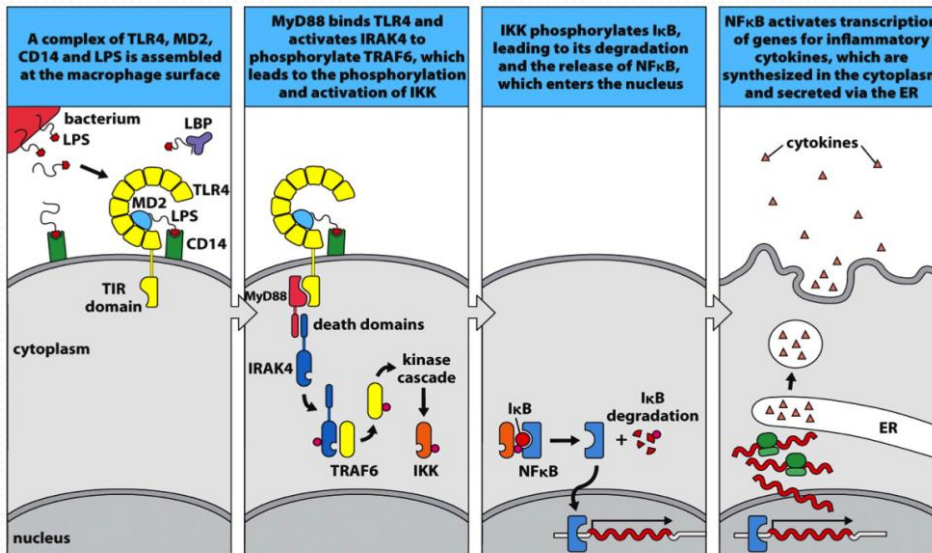
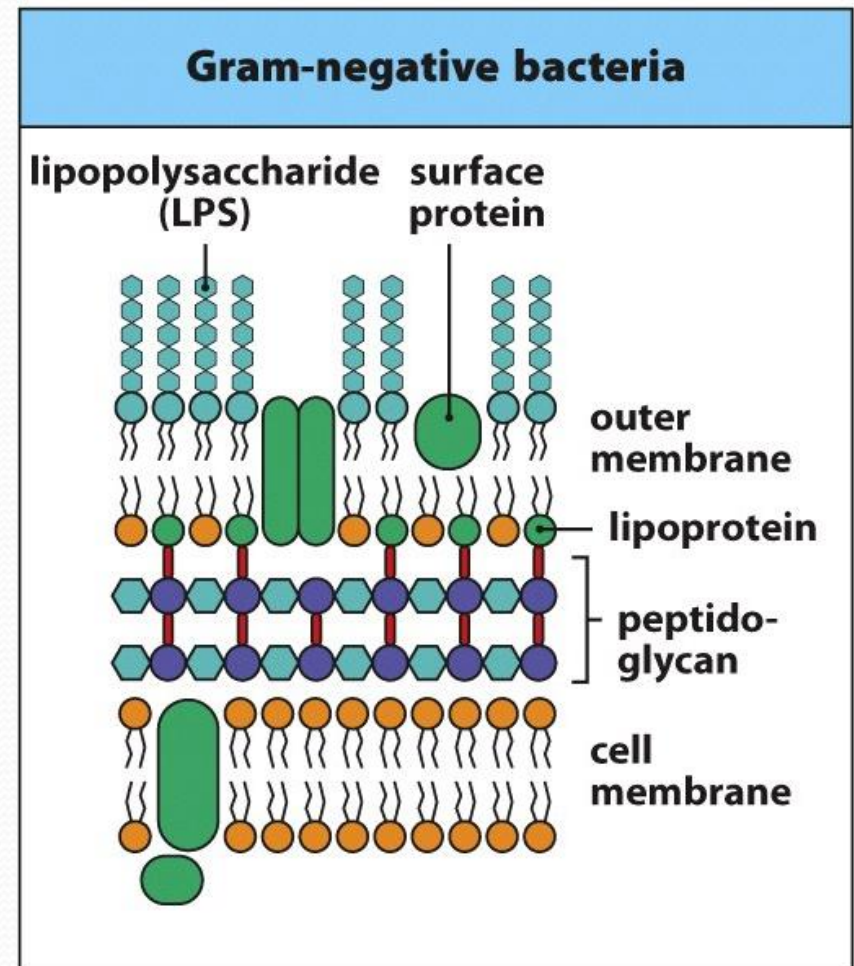
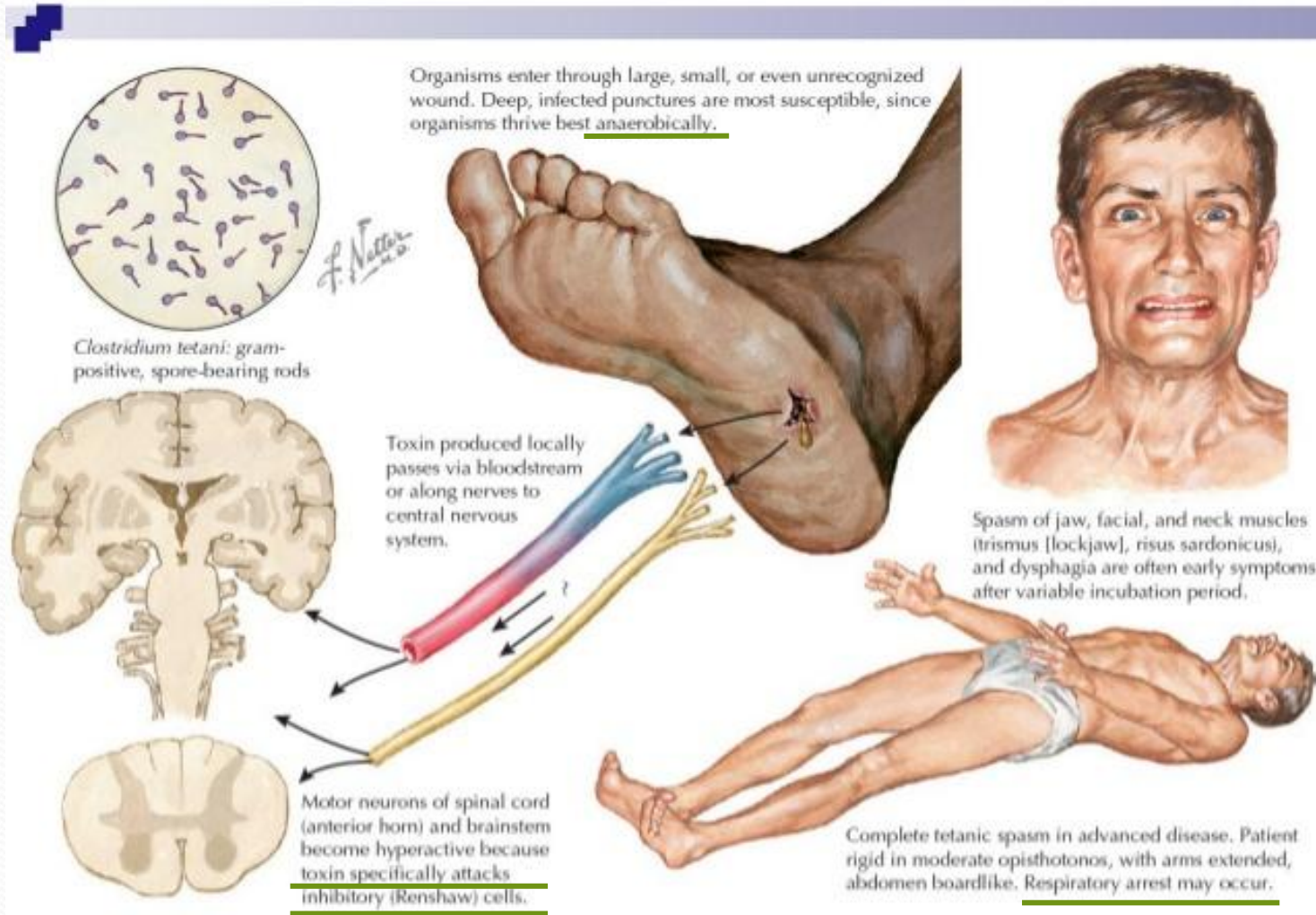


Figure 2.24 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



Clostridium tetani: bactéria extracelular causadora do tétano (toxina tetânica)



Sinais iniciais

Espasmos tetânicos

Doenças comuns causadas por exotoxinas

Disease	Organism	Toxin	Effects <i>in vivo</i>
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus toxin	Blocks inhibitory neuron action, leading to chronic muscle contraction
Diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtheria toxin	Inhibits protein synthesis, leading to epithelial cell damage and myocarditis
Gas gangrene	<i>Clostridium perfringens</i>	Clostridial toxin	Phospholipase activation, leading to cell death
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera toxin	Activates adenylate cyclase, elevates cAMP in cells, leading to changes in intestinal epithelial cells that cause loss of water and electrolytes
Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax toxic complex	Increases vascular permeability, leading to edema, hemorrhage, and circulatory collapse
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulinum toxin	Blocks release of acetylcholine, leading to paralysis
Whooping cough	<i>Bordetella pertussis</i>	Pertussis toxin	ADP-ribosylation of G proteins, leading to lymphoproliferation
		Tracheal cytotoxin	Inhibits cilia and causes epithelial cell loss
Scarlet fever	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erythrogenic toxin	Vasodilation, leading to scarlet fever rash
		Leukocidin Streptolysins	Kill phagocytes, allowing bacterial survival
Food poisoning	<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcal enterotoxin	Acts on intestinal neurons to induce vomiting. Also a potent T-cell mitogen (SE superantigen)
Toxic-shock syndrome	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxic-shock syndrome toxin	Causes hypotension and skin loss. Also a potent T-cell mitogen (TSST-1 superantigen)

Figure 10.25 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

As funções tóxicas e de ligação ao receptor das toxinas da difteria e do tétano estão em duas cadeias protéicas separadas

Uma cadeia liga-se a um **receptor** de superfície celular induzindo a internalização da toxina. A outra cadeia entra no **citoplasma** gerando os efeitos patológicos.

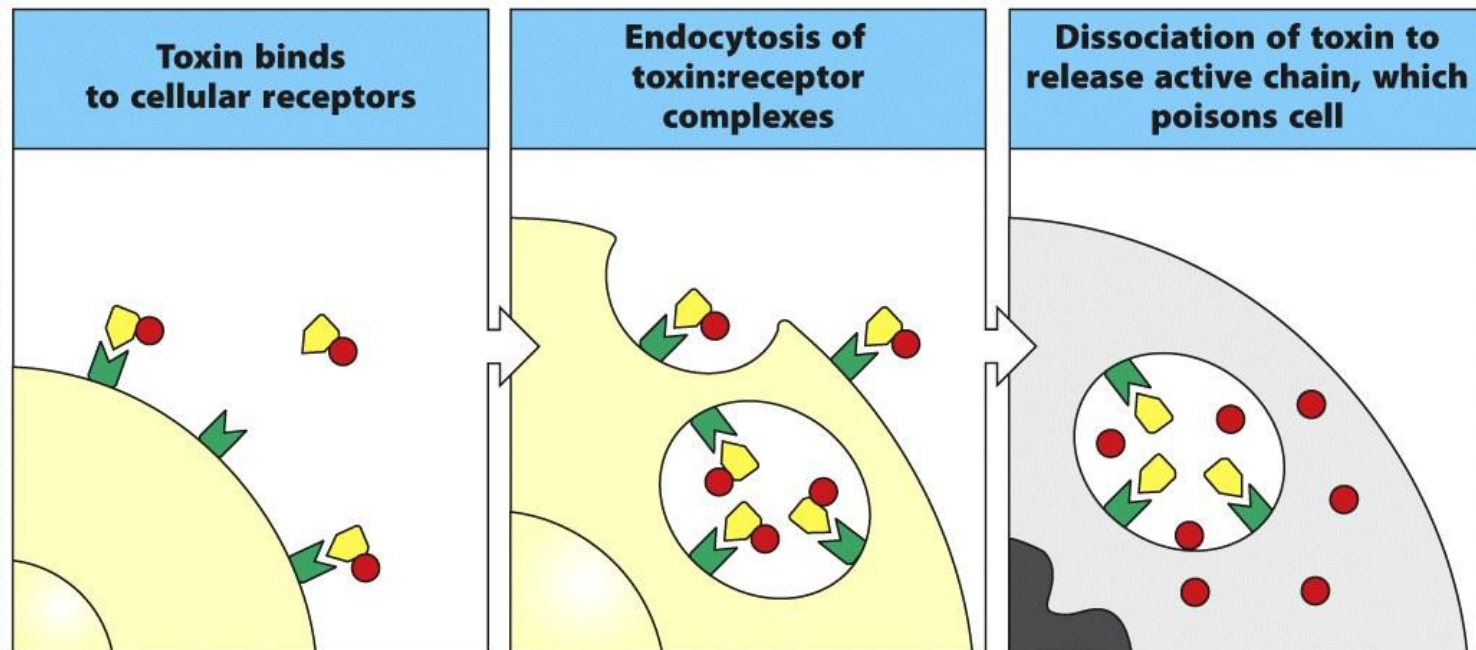


Figure 10.26 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

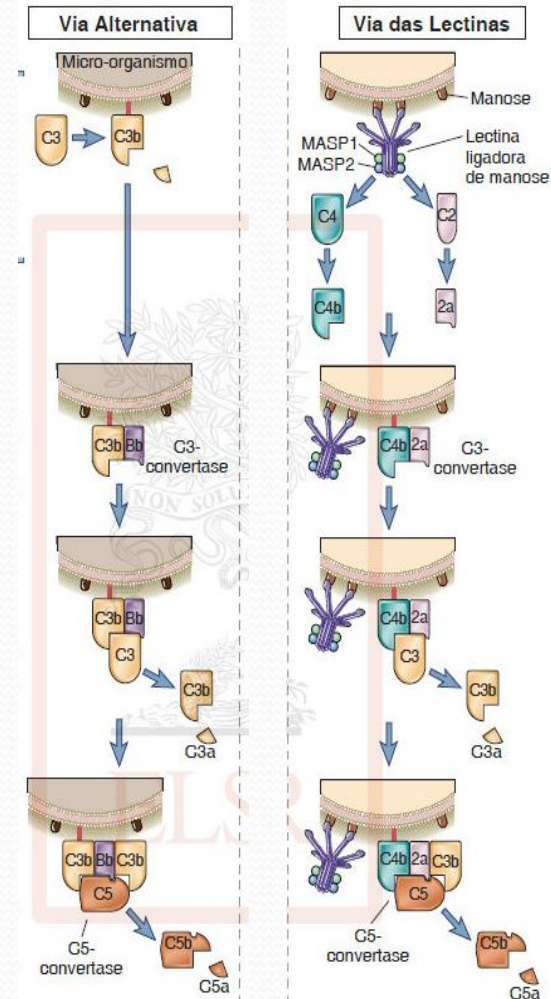
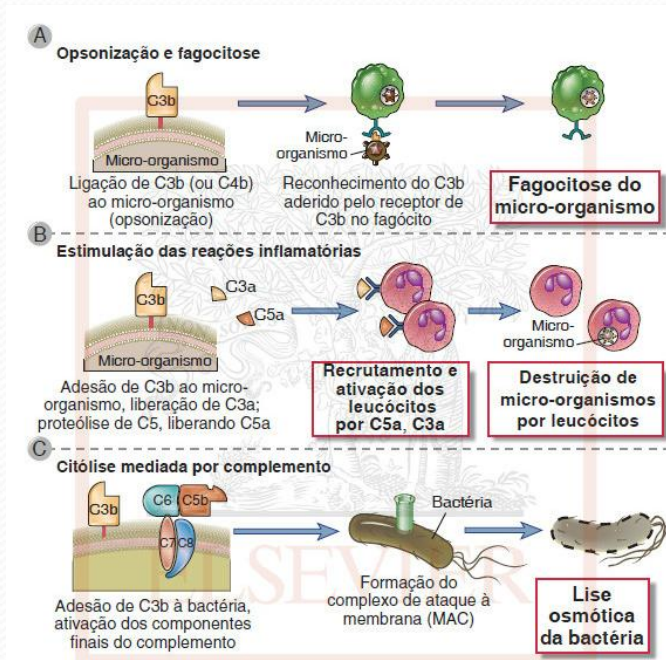
É possível imunizar indivíduos com moléculas modificadas das toxinas em que a cadeia tóxica é desnaturada. Essas toxinas modificadas são denominadas **toxoides**.

Imunidade inata contra bactérias extracelulares

Principais mecanismos: **ativação do complemento**, **fagocitose** e **resposta inflamatória**.

1) Ativação do complemento:

- **Peptidoglicano** (bactérias Gram-negativas e Gram-positivas) e **LPS** (bactérias Gram-negativas) ativam a **via alternativa**;
- Bactérias que expressam **manose** na superfície ativam a **via das lectinas**.

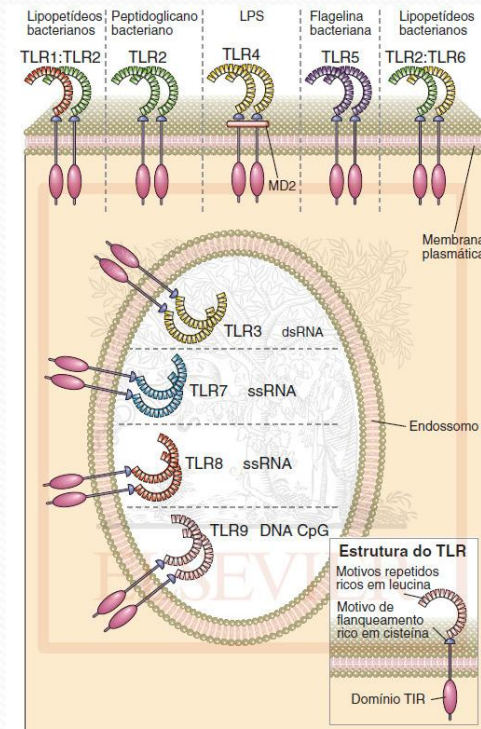
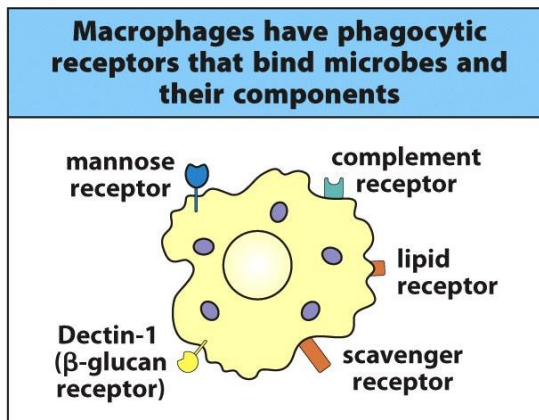


Imunidade inata contra bactérias extracelulares

2) Fagocitose

Fagócitos utilizam vários **receptores de superfície** para reconhecer e internalizar bactérias extracelulares como, por exemplo, receptores de **manose**, **scavenger** e **receptores do complemento**.

Outros receptores participam na ativação dos fagócitos, como por exemplo, receptores **TLRs** e **sensores citoplasmáticos de produtos microbianos**.



Imunidade inata contra bactérias extracelulares

3) Inflamação

Células dendríticas e fagócitos ativados por microrganismos secretam **citocinas** e **quimiocinas** induzindo **infiltrado leucocitário**.

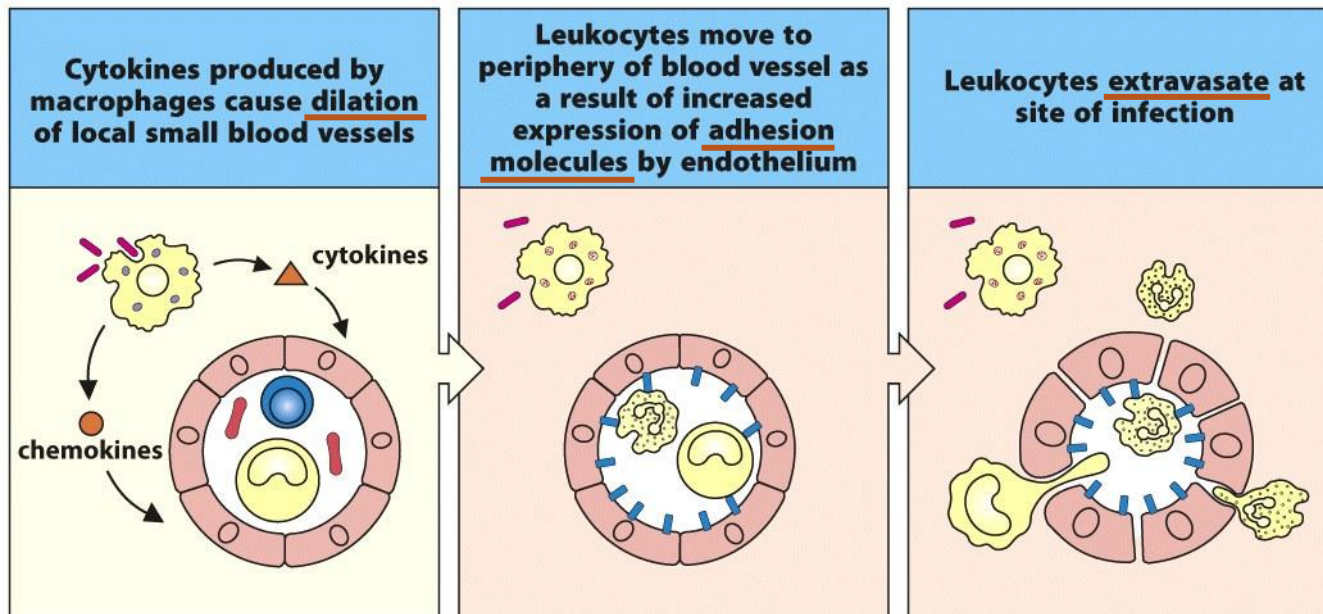
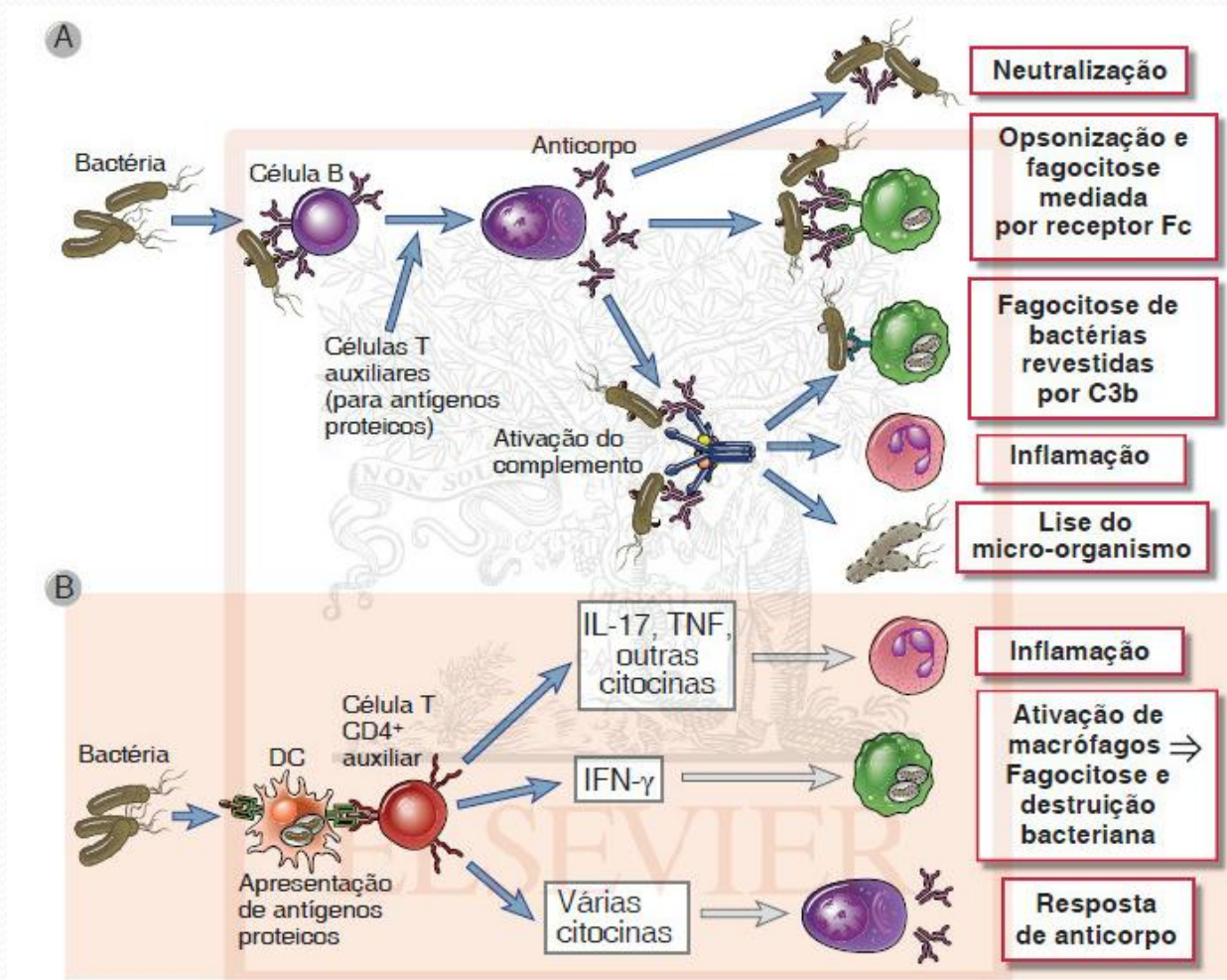


Figure 3.6 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Imunidade adaptativa contra bactérias extracelulares

Consiste na produção de **anticorpos** e na ativação de células **Th1** e **Th17**



Efeitos lesivos das respostas imunológicas contra bactérias extracelulares

As respostas do hospedeiro às bactérias extracelulares podem gerar **choque séptico**.

Choque séptico – consequência patológica grave de **infecção disseminada**.

Liberação sistêmica de TNF- α causa:

- vasodilatação e perda da pressão sanguínea;
- aumento da permeabilidade vascular e perda do volume plasmático;
- Coagulação intravascular disseminada (coagulação nos pequenos vasos) e consumo massivo de proteínas de coagulação;

Falha da perfusão sanguínea normal causa falência de órgãos vitais.

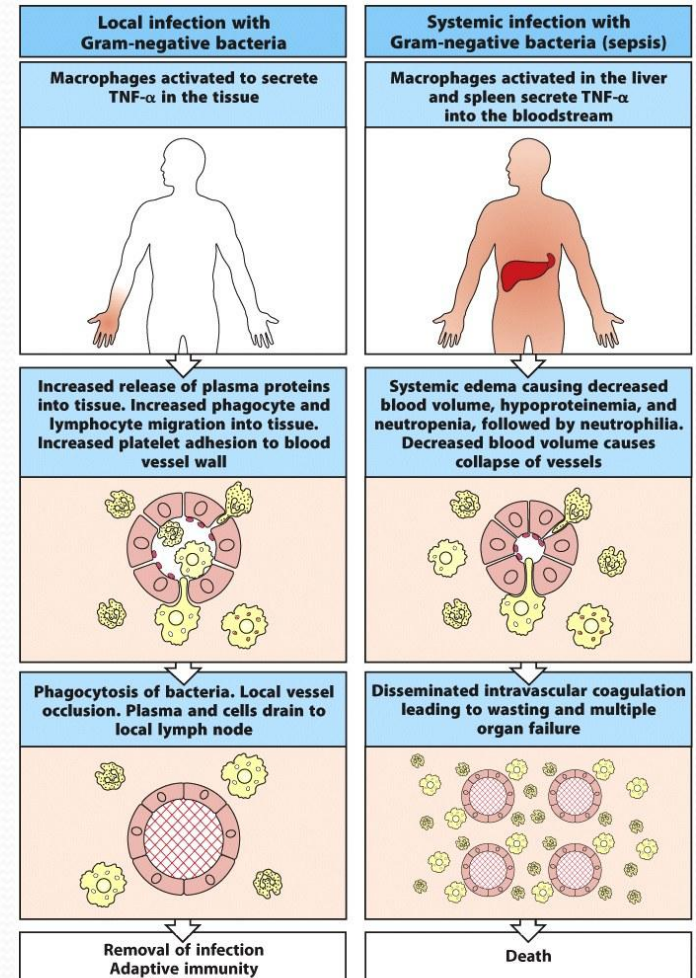
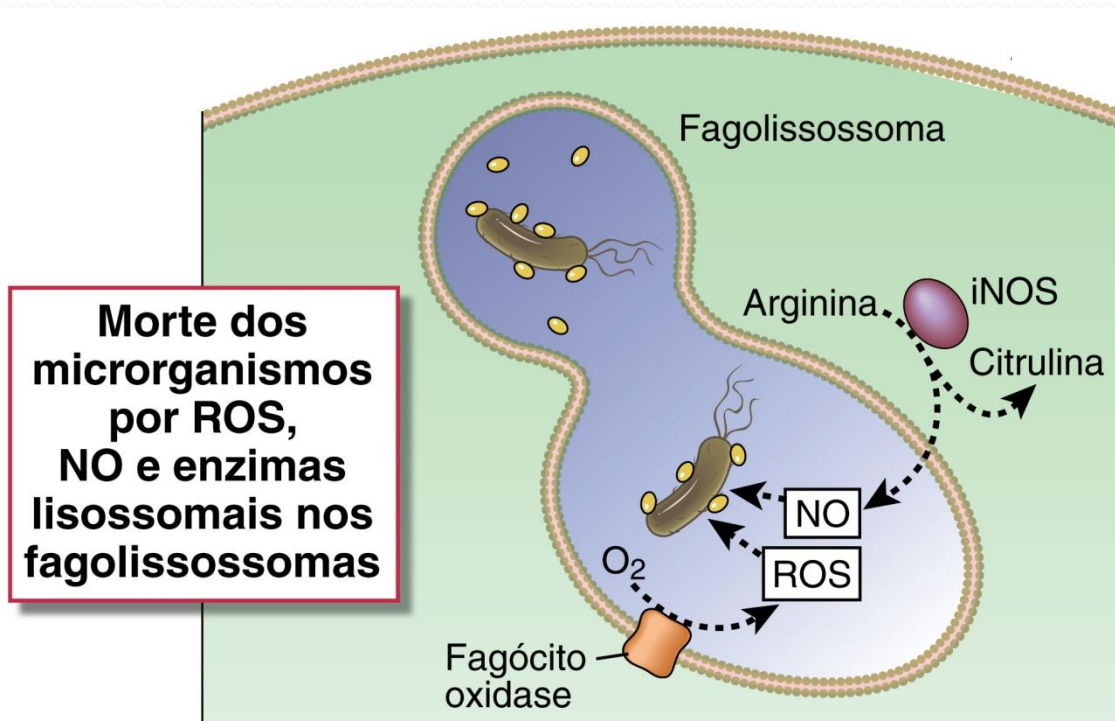


Figure 3.26 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Efeitos lesivos das respostas imunológicas contra bactérias extracelulares

As respostas do hospedeiro às bactérias extracelulares podem gerar **dano tecidual**.

Dano tecidual resulta de uma produção local de **espécies reativas de oxigênio** e **enzimas lisossômicas** que extravasam dos fagócitos para o meio extracelular (essa reação é normalmente autolimitada).



Evasão da resposta imunológica pelas bactérias extracelulares

Mecanismos de evasão da resposta imunológica:

- **Variação genética** de antígenos da superfície. Ex: *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*.

Exemplo: mudanças na proteína pilina presente nos *pili*, estruturas responsáveis pela adesão bacteriana às células do hospedeiro.

- **Inibição da ativação do complemento** - cápsulas de muitas bactérias patogênicas contêm resíduos de **ácido siálico** que inibem a ativação do complemento pela via alternativa.
- **Resistência à fagocitose** por bactérias com cápsulas ricas em polissacarídeos. Ex: Pneumococos
- **Inativação de espécies reativas de oxigênio**. Ex: Estafilococos catalase-positivos



<https://www.youtube.com/watch?v=skPtWocTKdU>

Imunidade contra:

- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).

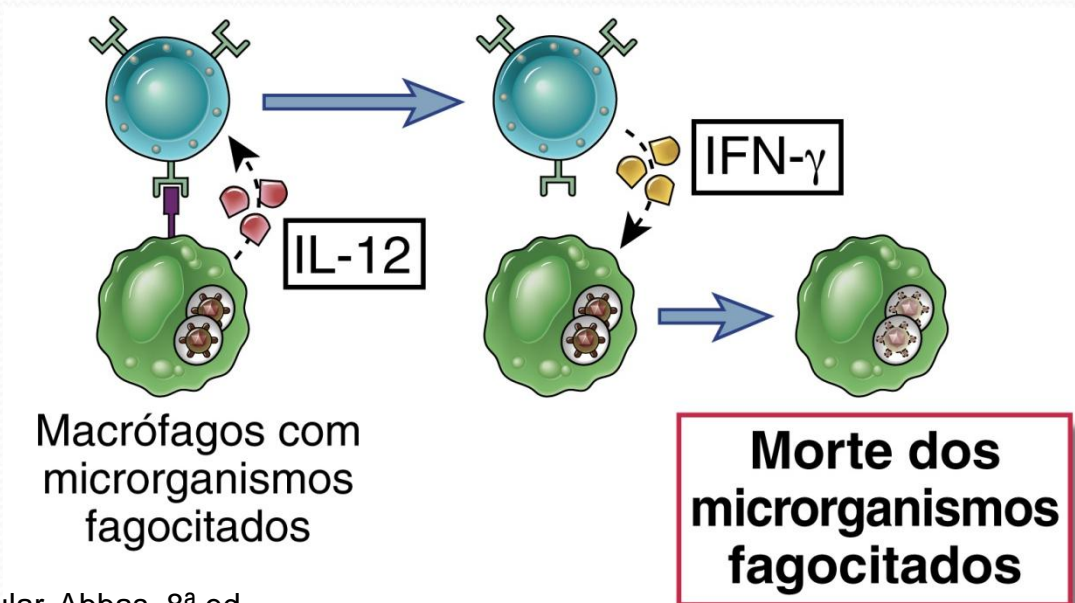
Bactérias que **sobrevivem e se replicam dentro de fagócitos**, onde ficam inacessíveis aos anticorpos circulantes.

Facultative Intracellular Bacteria		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	Macrophage activation resulting in granulomatous inflammation and tissue destruction
<i>Salmonella typhi</i>	Typhoid	Enterocolitis
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococcus)	Meningitis	Acute inflammation and systemic disease caused by potent toxin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis	Listeriolysin damages cell membranes
<i>Legionella pneumophila</i>	Legionnaires' disease	Cytotoxin lyses cells and causes lung injury and inflammation
Obligate Intracellular Bacteria		
<i>Mycobacterium leprae</i>	Leprosy	Destructive or granulomatous lesions associated with varying degrees of cell-mediated immune responses
<i>Chlamydia</i>	Urogenital and eye infections	Acute inflammation
<i>Rickettsia</i>	Typhus, other diseases	Endothelial infection and dysfunction

Imunidade inata contra bactérias intracelulares

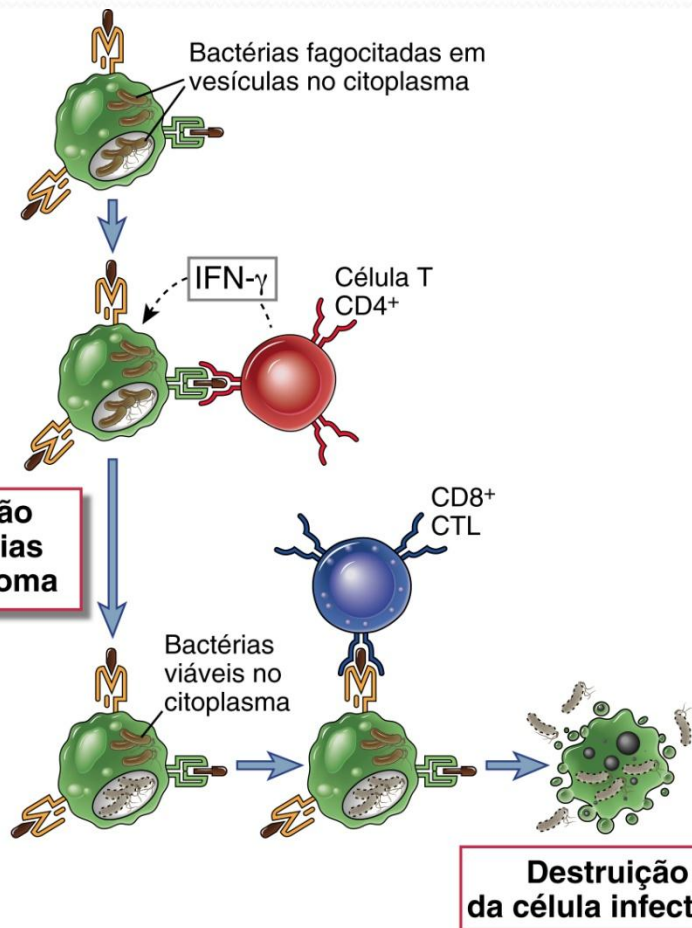
Imunidade inata:

- **Neutrófilos e macrófagos** ingerem e tentam destruir as bactérias patogênicas intracelulares, mas estas são geralmente **resistentes a degradação**.
- **Células NK**: Bactérias intracelulares induzem a produção de **IL-12**, que por sua vez ativam células NK



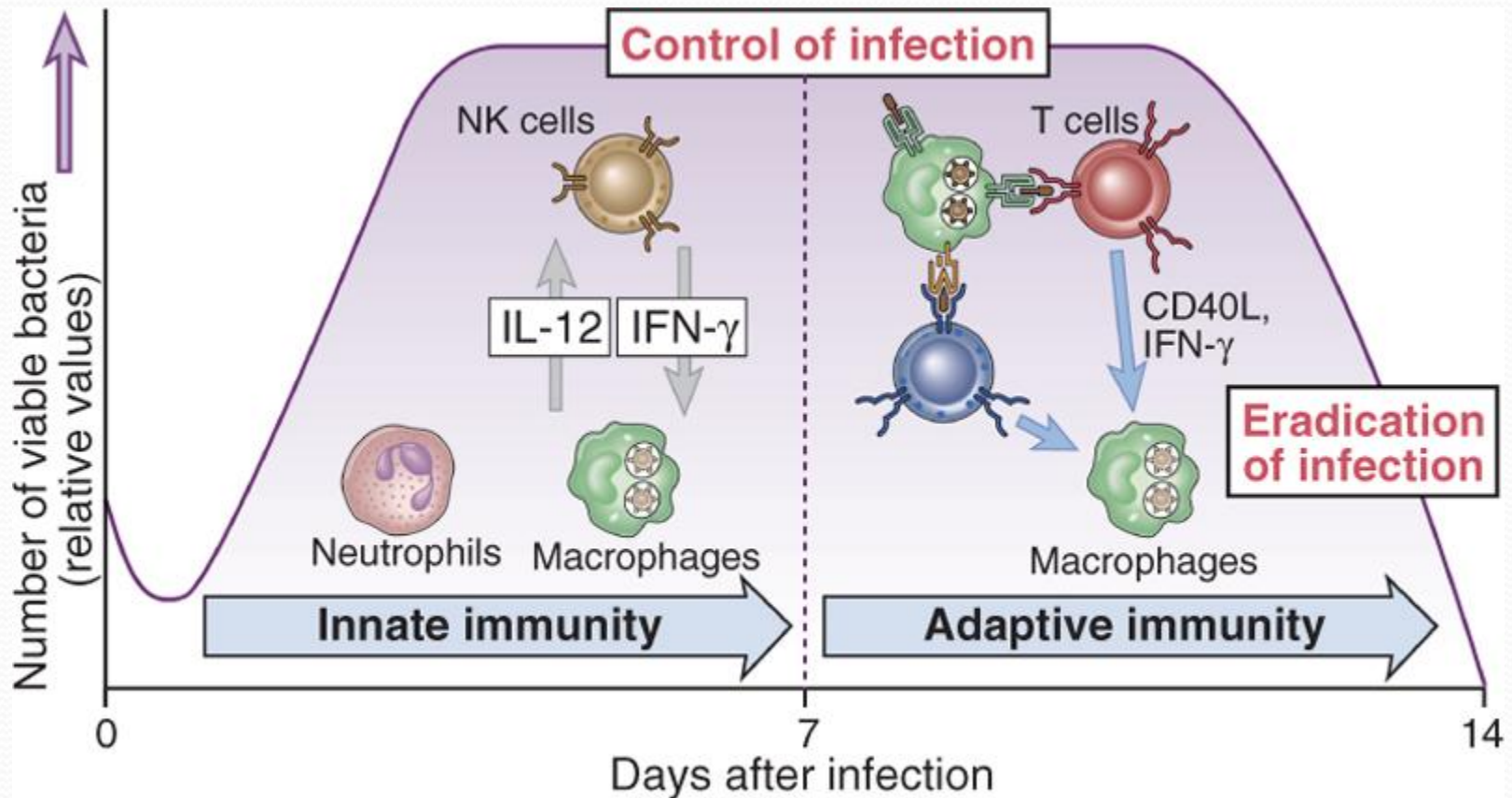
Imunidade adaptativa contra bactérias intracelulares

A **imunidade mediada por células T** é a principal resposta imunológica protetora contra bactérias intracelulares



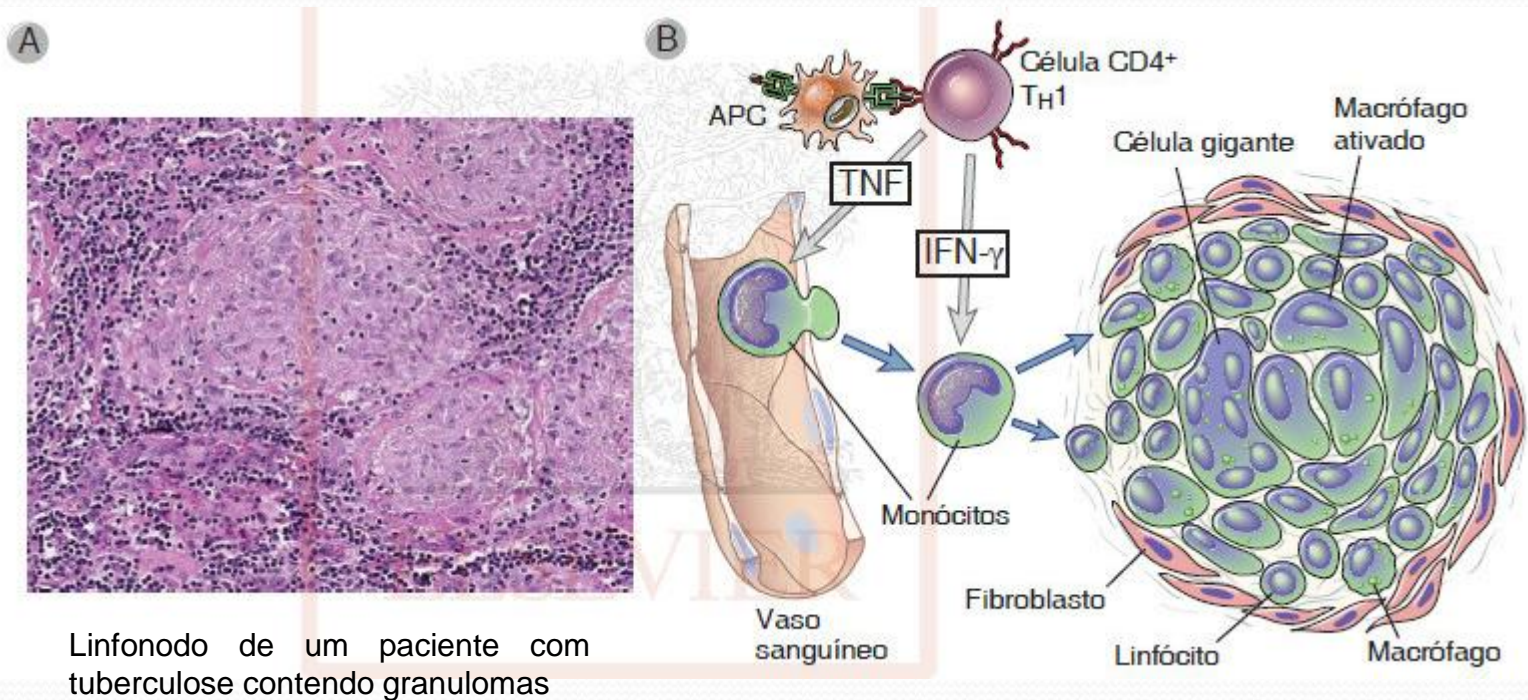
- Sob influência de IL-12, células T CD4⁺ se diferenciam em **Th1**.
- Recrutamento e ativação de fagócitos pelo **IFN-γ** derivados das células Th1 levam ao **aumento da atividade microbicida**.
- Lise das células infectadas pela ação de **CTLs** em resposta a **antígenos transportados** dos fagossomos para o citosol ou à bactérias que tenham **escapado dos fagossomos** e entrado no citoplasma.

Relação entre imunidade inata e adaptativa erradicam a infecção



Efeitos lesivos das respostas imunológicas contra bactérias intracelulares

Bactérias intracelulares que persistem por longos períodos causam uma **estimulação antigênica crônica** que resulta na formação de **granulomas** em torno dos micro-organismos. Ex: *Mycobacterium tuberculosis*



Área central de **necrose** (causada por produtos de macrófagos) e **fibrose** geram **lesão tecidual** e doença clínica na tuberculose.

Evasão da resposta imunológica pelas bactérias intracelulares

Mecanismos de evasão da resposta imunológica:

➤ **Inibição e escape da formação do fago-lisossomo.**

Ex: *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella abortus*

➤ **Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.**

Ex: *Mycobacterium leprae* (glicolipídio fenólico).

➤ **Ruptura da membrana do fagossomo e escape para o citoplasma.**

Ex: *Listeria monocytogenes* (proteína hemolisina).



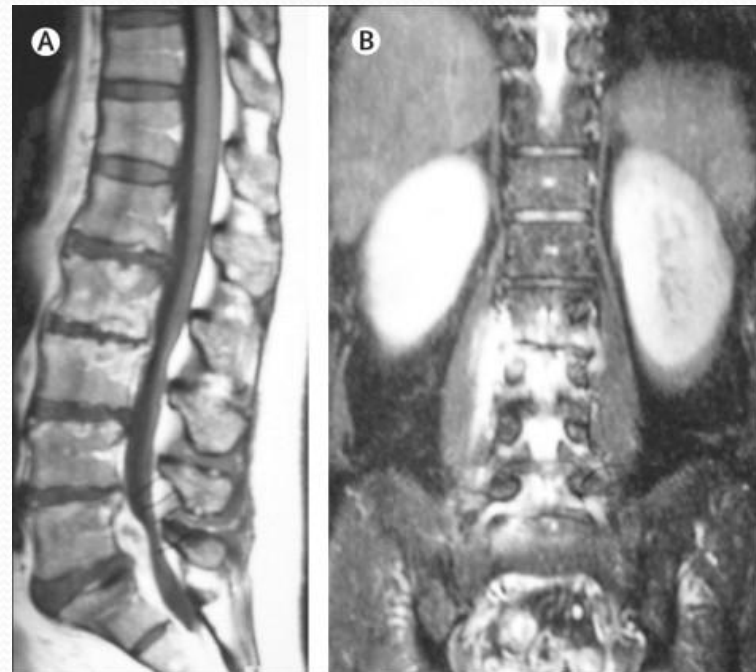
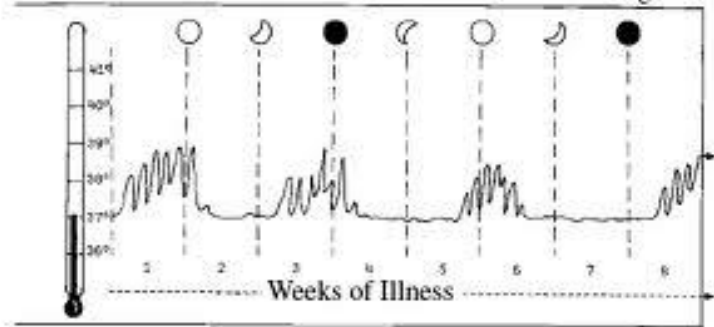
BRUCELOSE

Background

- Brucellosis is a worldwide zoonosis caused by the Gram negative bacteria from the genus *Brucella* that infects humans and animals.
- *Brucella* infects 500,000 people annually worldwide
- In humans is characterized by undulant fever, meningitis, endocarditis, arthritis.

BRUCELLOSIS —
TYPICAL FEVER PATTERN

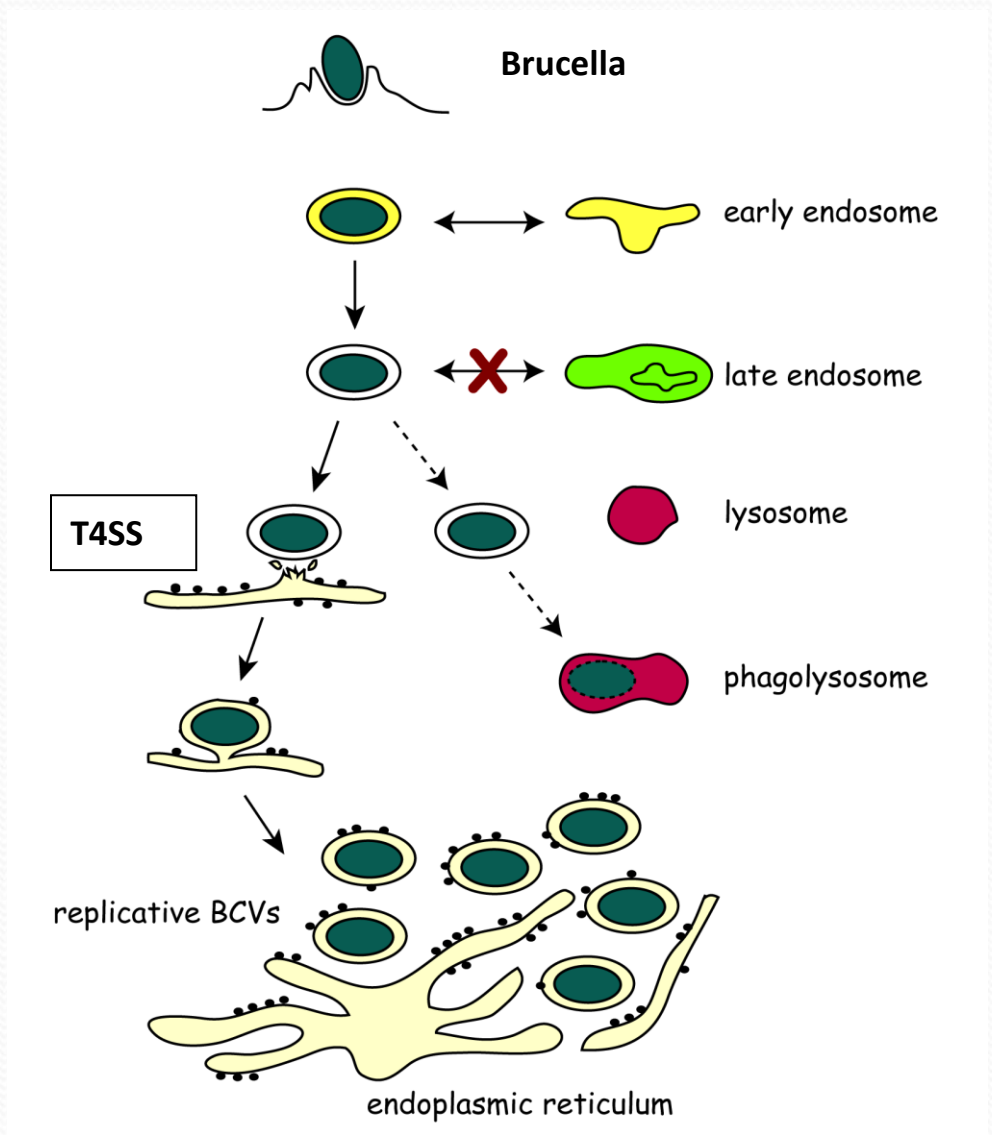
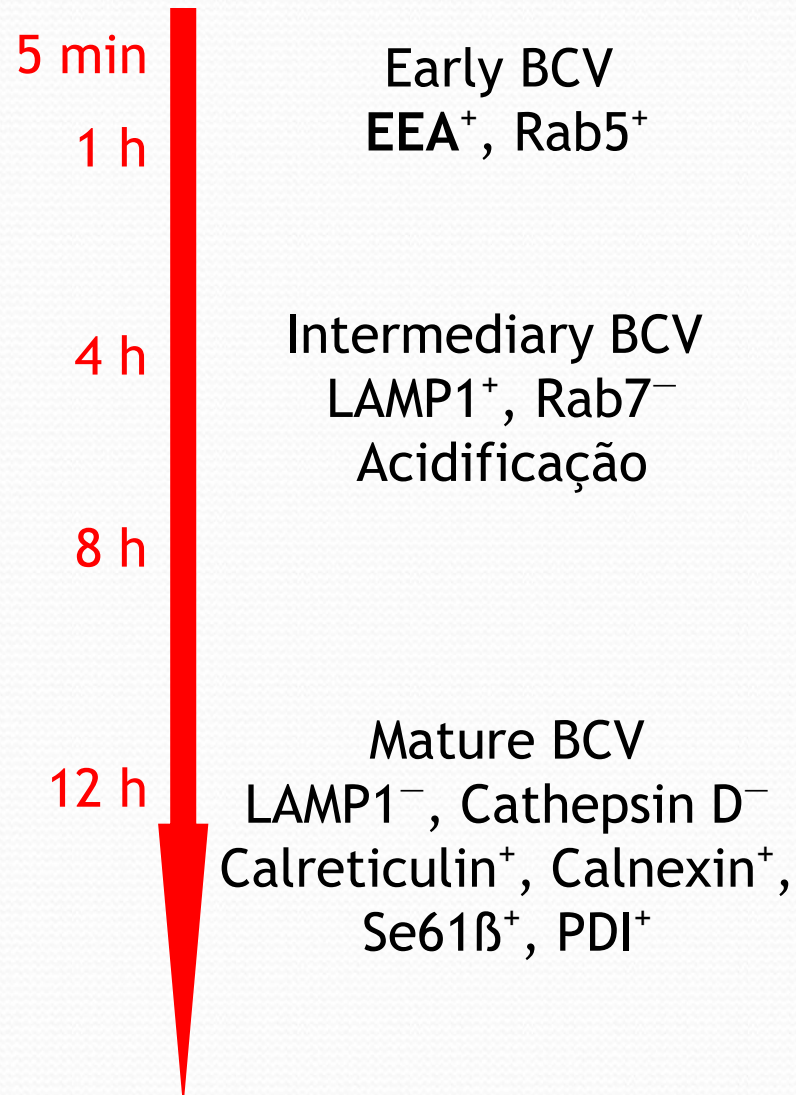
Fever comes in waves. Rises in the afternoon and falls at night.



- It is estimated that animal brucellosis causes a great economic losses to several countries (Brazil-US\$ 448 million, 2013)



The *Brucella* intracellular lifestyle

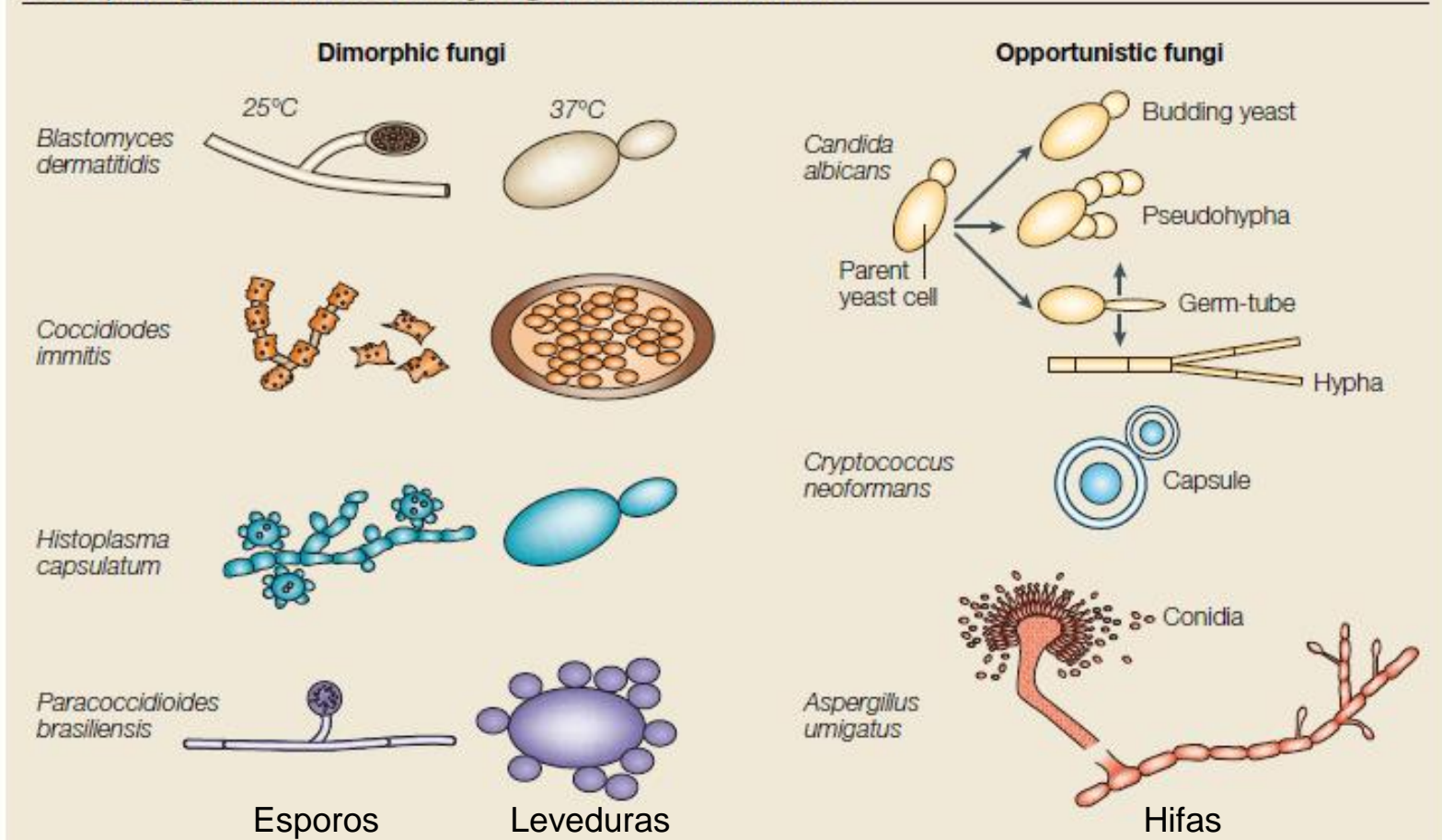


Imunidade contra:

- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).

Diferentes fungos infectam o homem e podem viver em tecidos extracelulares e dentro de fagócitos

Box 2 | Fungal infections: morphogenesis and virulence



Imunidade inata contra fungos

Diferentes fungos infectam o homem e os animais domésticos e podem viver em tecidos extracelulares e dentro de fagócitos

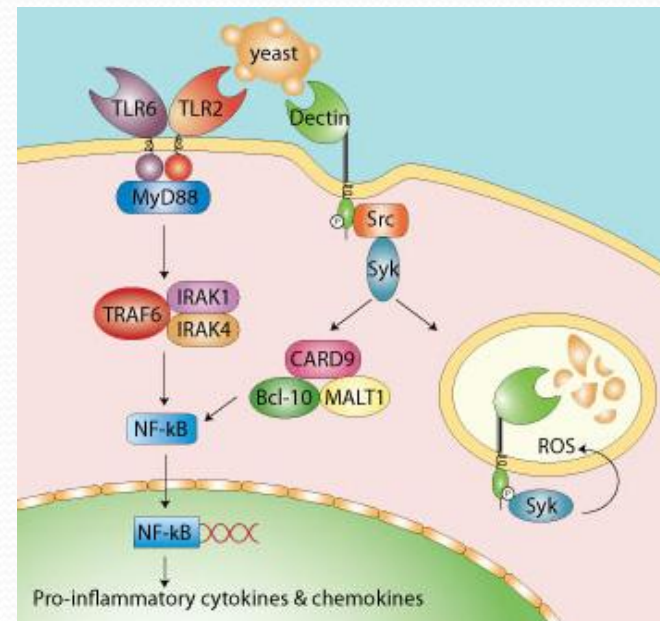
Principais agentes – **neutrófilos e macrófagos.**

Fagócitos e células dendríticas reconhecem fungos através do **TLR2/6** e das **dectinas 1 e 2** (receptores do tipo lectina).

TLR2/6 se liga ao **β -glucano** e **zimosano dos fungos** (cadeia de glicose com ligações β -1-3).

Dectina-1 se liga ao **β -glucano.**

Dectina-2 se liga a oligossacarídeos ricos em **manose.**



Fagócitos liberam substâncias fungicidas como **espécies reativas de oxigênio** e **enzimas lisossômicas** e fagocitam os fungos.

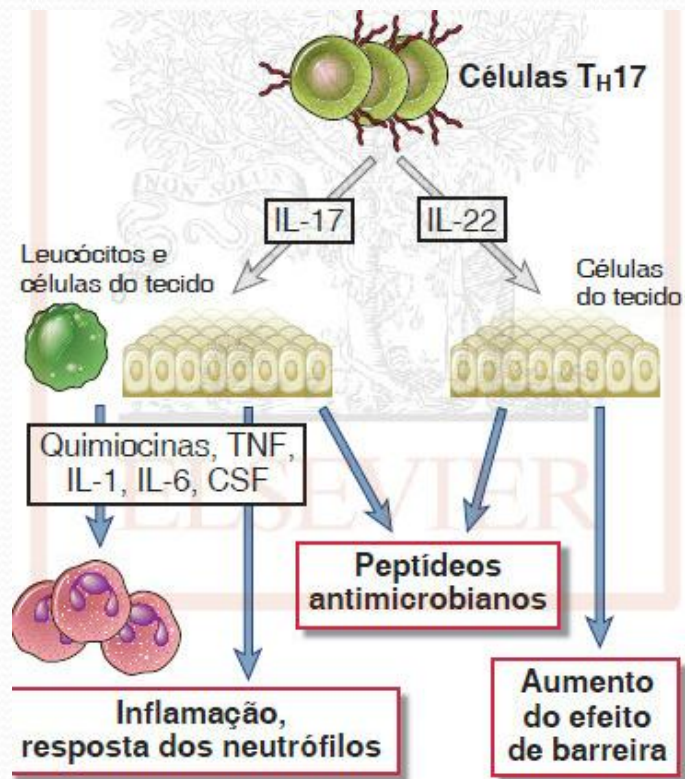
Imunidade adaptativa contra fungos

A **imunidade mediada por células T** é o principal mecanismo de imunidade adquirida contra infecções fúngicas

Muitos fungos extracelulares induzem uma forte resposta **Th17** que resulta da produção de **IL-6** e **IL-23** (citocinas indutoras de Th17) por células dendríticas ativadas por dectina-1.

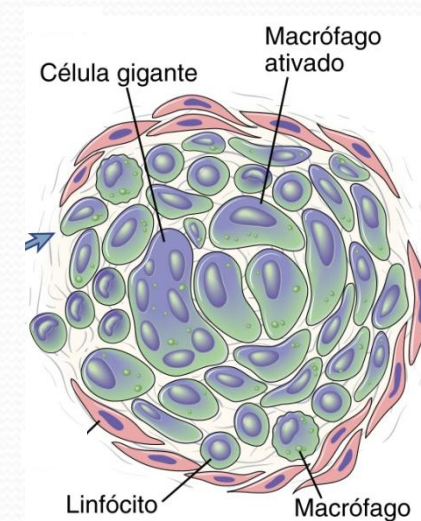
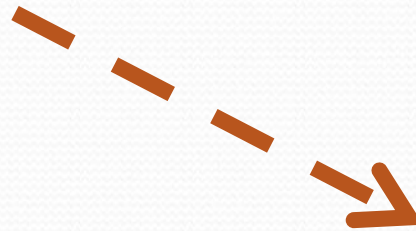
Células Th17 estimulam **inflamação** principalmente pelo recrutamento de **neutrófilos** que destroem o fungo.

Linfócitos **T CD4+** e **CD8+** cooperam para o controle de infecções com *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*

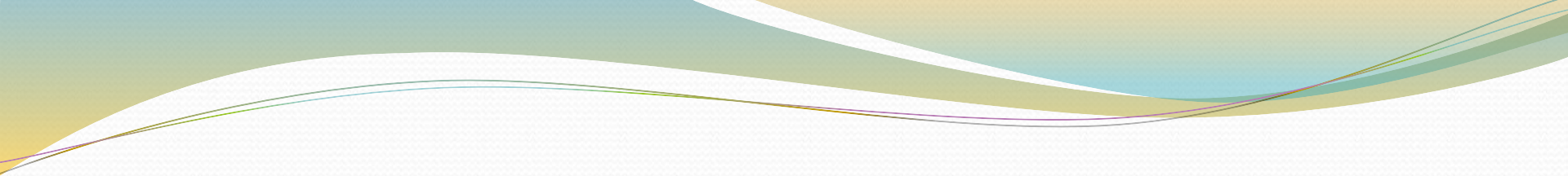


Evasão e efeitos lesivos na imunidade contra fungos

- *Cryptococcus neoformans* inibem a produção de IL-12 e TNF pelos Macrófagos, estimulando IL-10 que inibe a ativação dessas células.
- Os linfócitos Th1 são mais protetores contra os fungos do que os Th2.



Granulomas



<https://www.youtube.com/watch?v=ejOWRaz8eS4>

Imunidade contra:

- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).

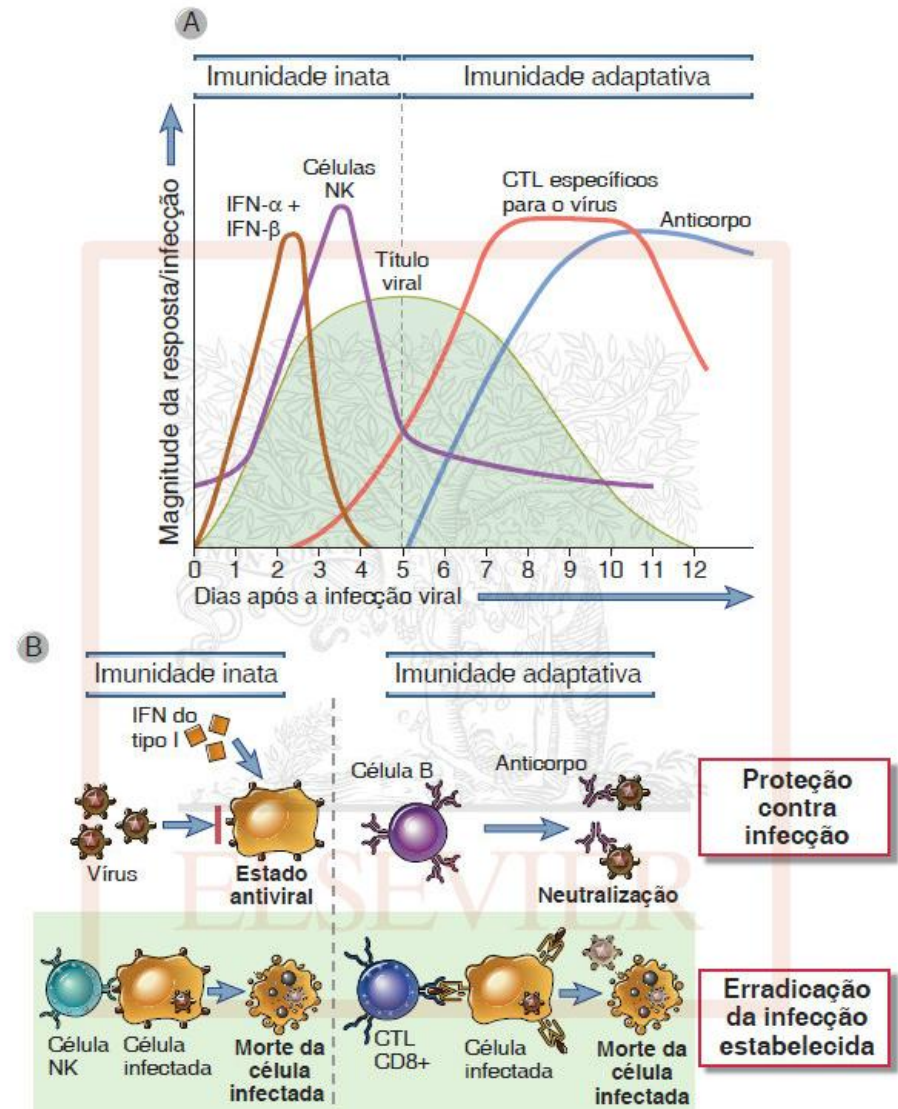
Imunidade contra vírus

Vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios

As respostas imunológicas inata e adaptativa têm como objetivo bloquear a infecção e eliminar as células infectadas.

Na resposta imune inata, **interferons do tipo I** previnem a infecção e **células NK** eliminam as células infectadas.

Na resposta imune adaptativa, **anticorpos neutralizam** as partículas virais e **CTLs** eliminam as células infectadas.

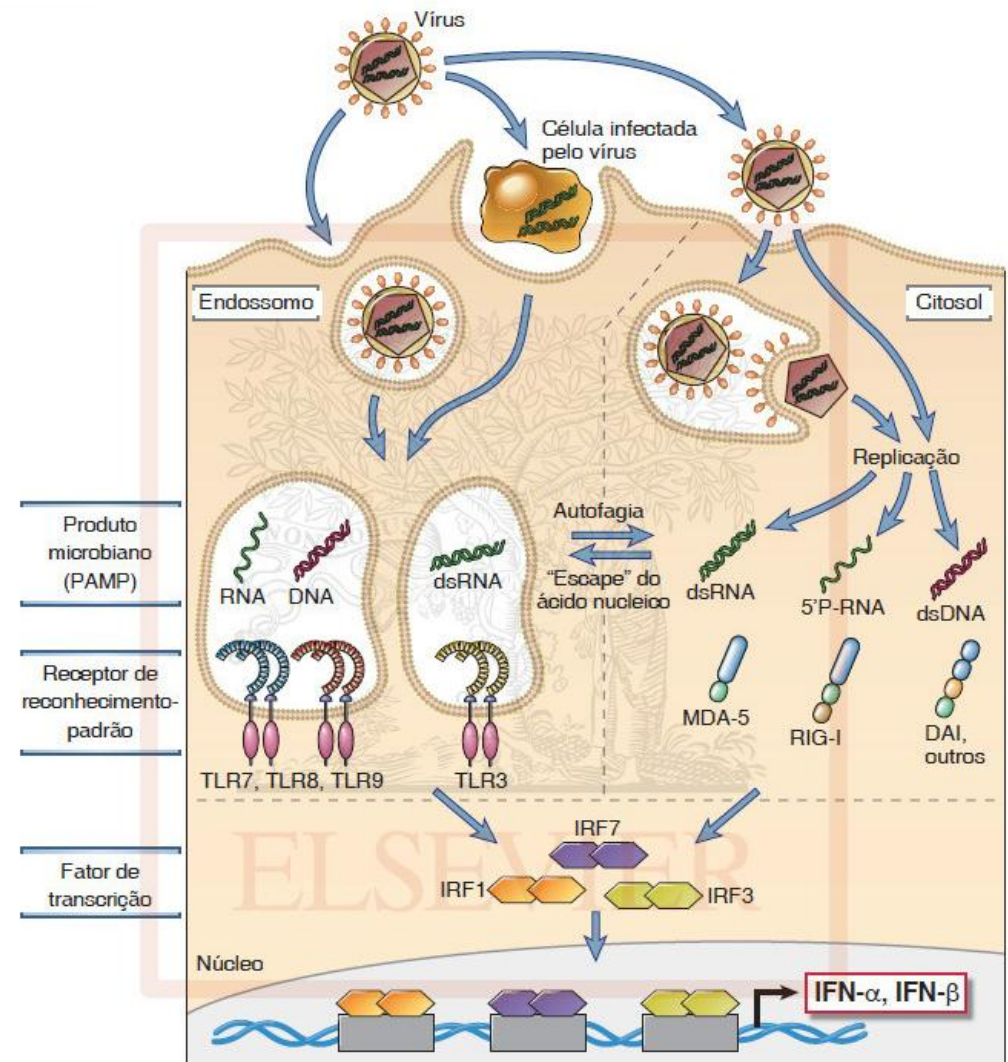


Imunidade inata contra vírus

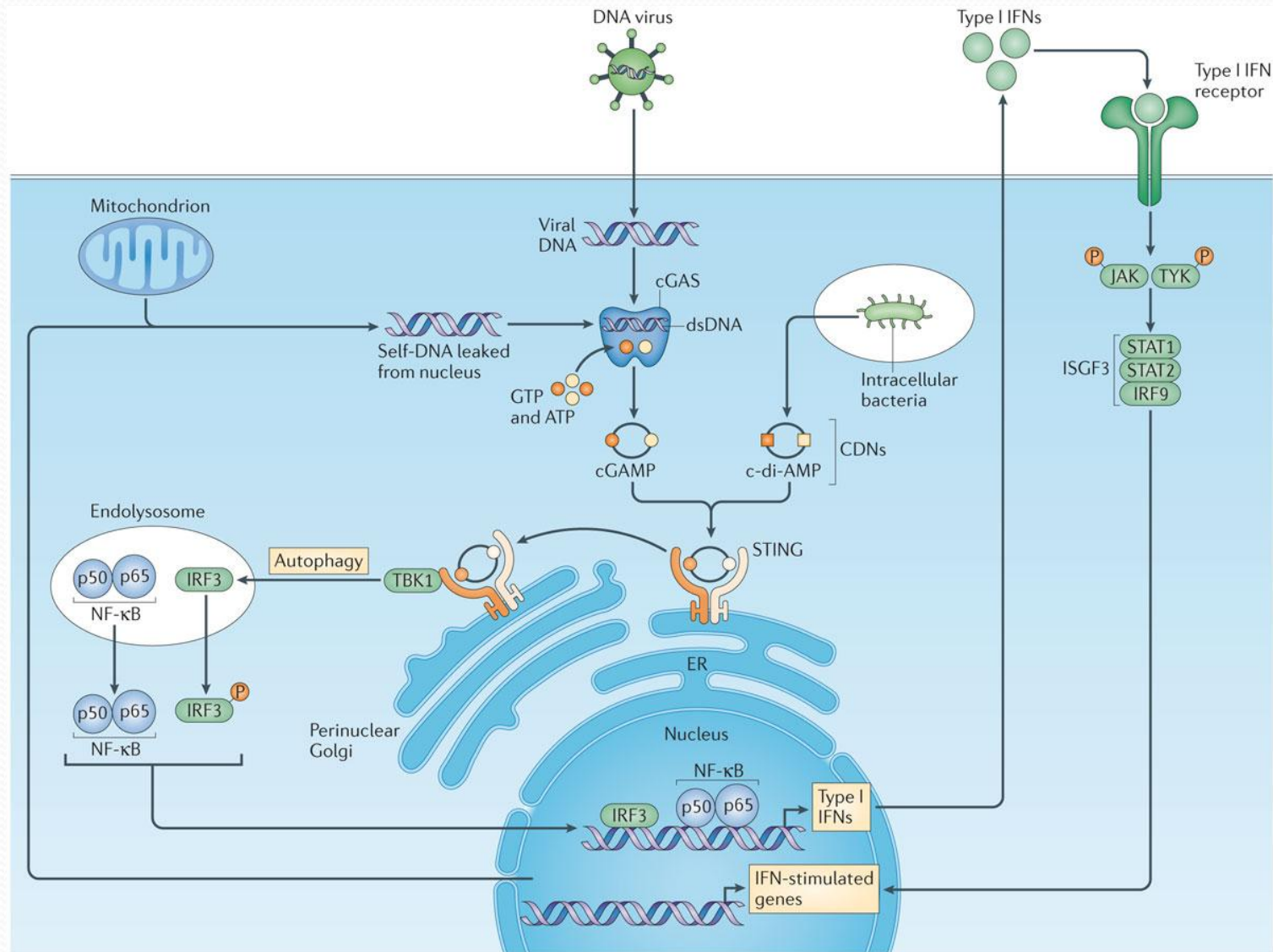
Diversas vias desencadeiam a produção de interferons do tipo 1 por células infectadas:

- Reconhecimento de RNA e DNA por **TLR endossômicos**;
- Ativação de **receptores tipo RIG citoplasmáticos** pelo RNA viral.
- Ativação de **sensores de DNA citoplasmáticos** pelo DNA viral.

Interferons do tipo I inibem a replicação viral em células infectadas e não infectadas induzindo um **“estado antiviral”**.



STING signaling pathway



Imunidade inata contra vírus

Um “estado antiviral” é induzido por interferons do tipo 1

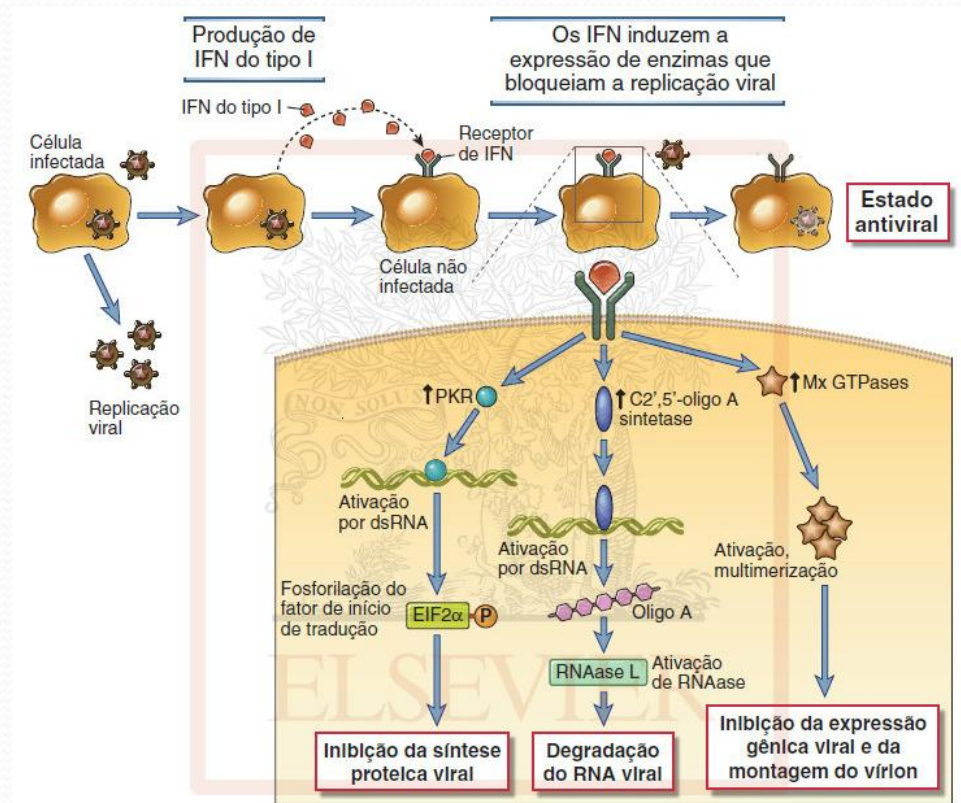
Em células infectadas → aumento da expressão de **MHC de classe I** com maior probabilidade de que as células sejam reconhecidas pelos CTLs.

Em células não infectadas → indução da expressão de genes cujos produtos interferem com a replicação viral.

PKR → serina/treonina proteína cinase que bloqueia a transcrição viral e os eventos de tradução.

2',5' oligoadenilato sintetase e RNase L18, 19 → degradação do RNA viral.

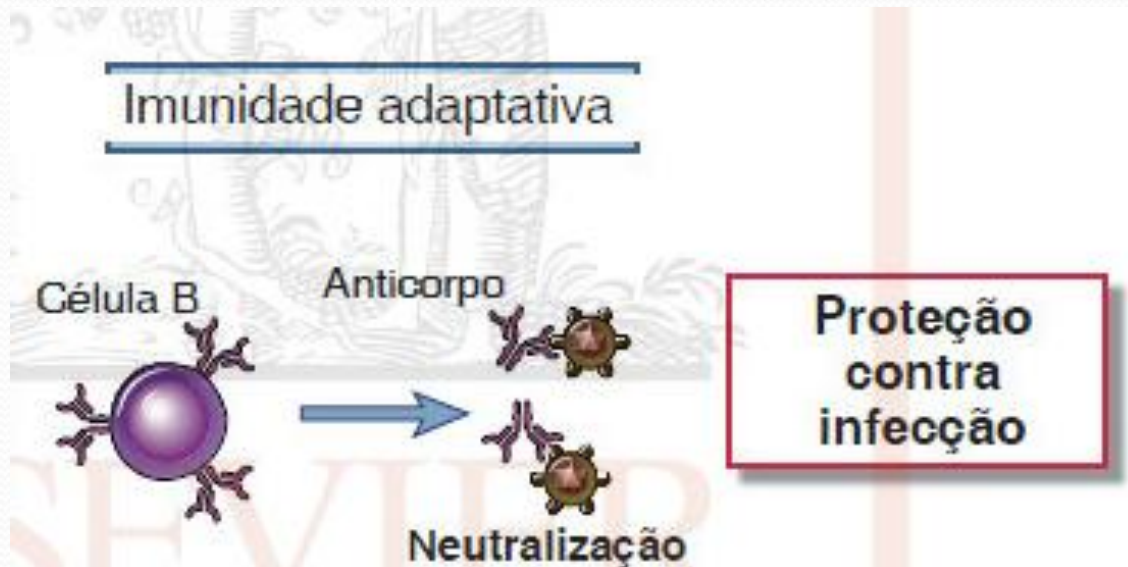
Proteínas Mx → interferem na replicação viral.



Imunidade adaptativa contra vírus

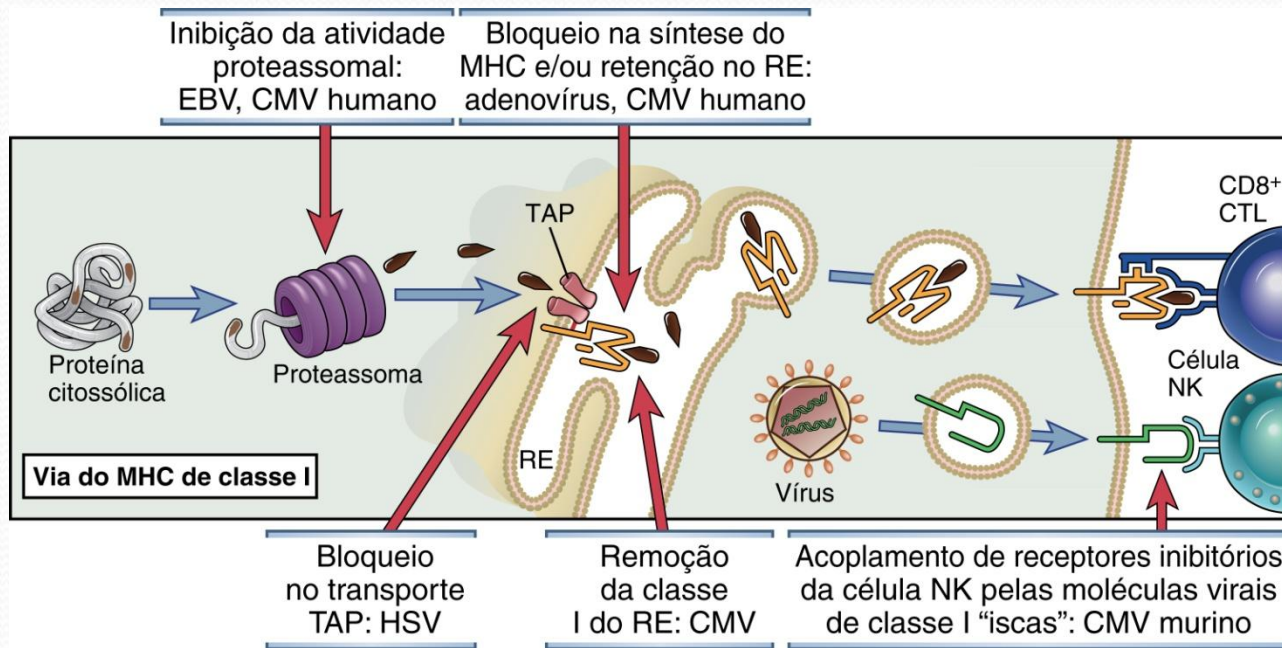
Importância da imunidade humoral (anticorpos):

- Ligam-se ao envoltório viral ou aos antígenos do capsídeo;
- Bloqueiam a ligação do vírus e a entrada nas células do hospedeiro;
- Também podem opsonizar partículas virais e ativar complemento promovendo fagocitose;
- Eficazes apenas durante o estágio extracelular.



Evasão da resposta imunológica pelos vírus

➤ Inibição do processamento antigênico:



Imunologia Celular e Molecular. Abbas, 8ª ed.

➤ Variação antigênica (geralmente vírus de RNA).

Ex: Influenza, rinovírus, HIV, SARS-CoV-2.

➤ Produção de homólogos de receptores de citocinas

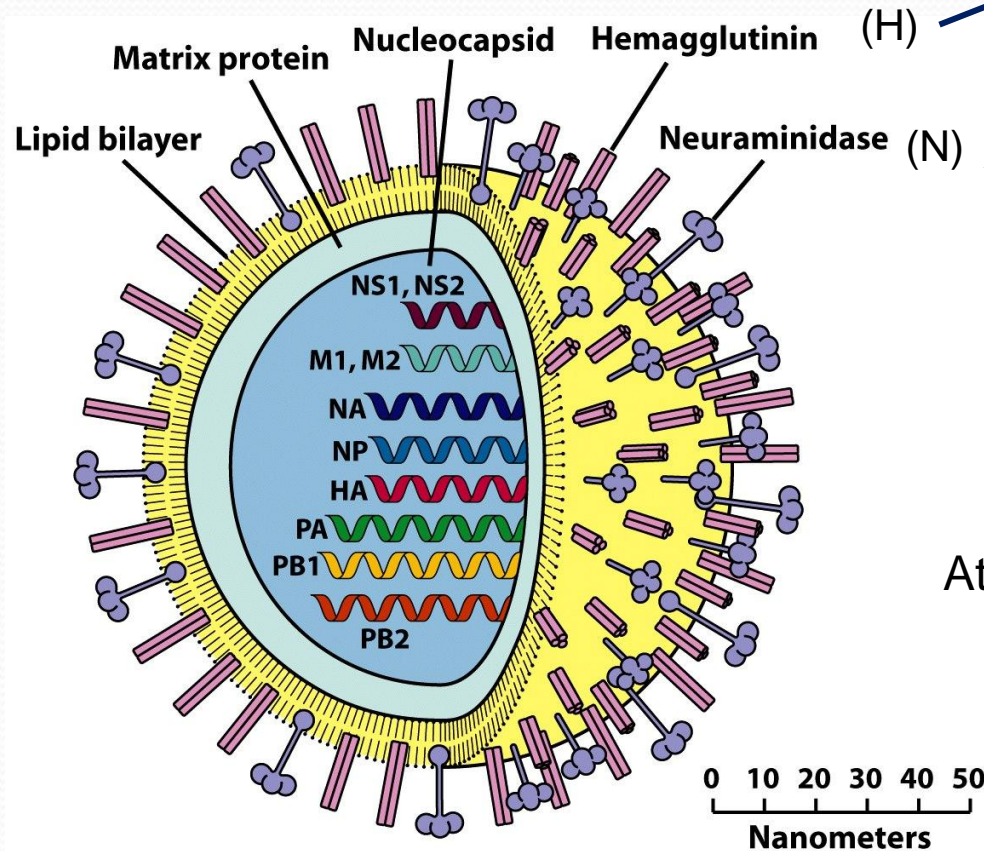
Ex: Poxvírus (IL-1, IFN γ , quimiocinas).

➤ Infecção e morte ou dano funcional das células imunes

Ex: HIV.

Vírus Influenza

Adquirida da célula hospedeira



Ligação na célula hospedeira (resíduos de ácido siálico nas glicoproteínas e nos glicolípides)

Facilita o brotamento

Atual vacina no Brasil: H1N1, H3N2, e B

Figure 18-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

1918-19 – Pandemia de Influenza que matou 20 a 50 milhões de pessoas no mundo

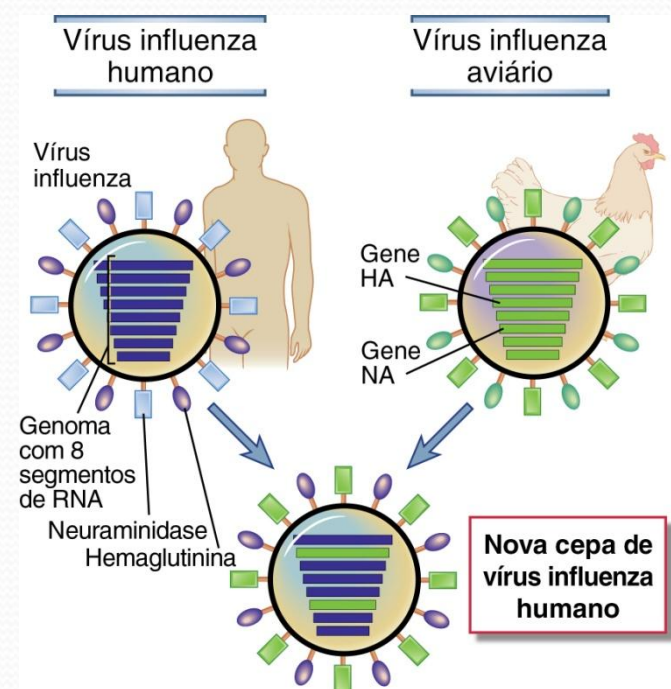
1957-58 – Pandemia de Influenza com 70.000 mortes nos EUA

1968 – Pandemia com 34.000 mortes nos EUA

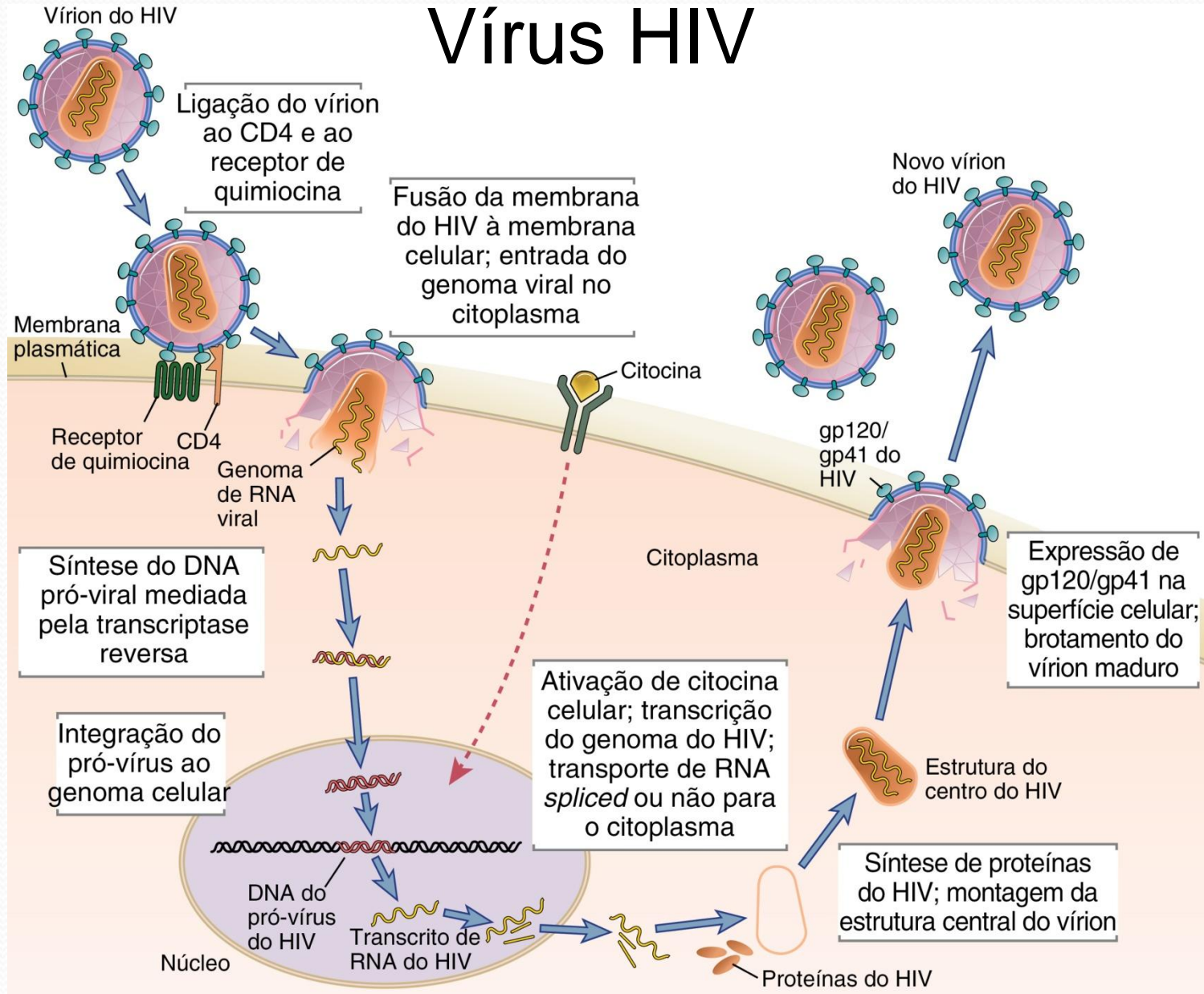
2009 – Pandemia H1N1 com aproximadamente 18000 mortes

*Nessas pandemias, as linhagens de Influenza diferem dos subtipos já em circulação causadores das gripes sazonais (epidemias).

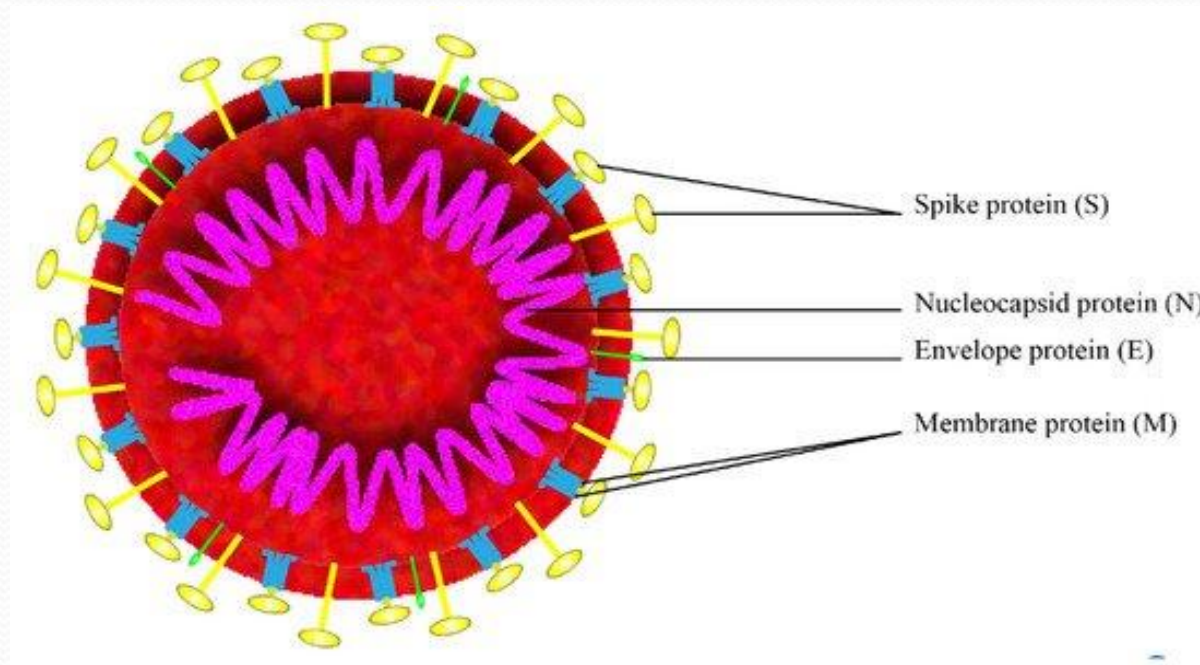
*Promiscuidade de hospedeiros



Vírus HIV

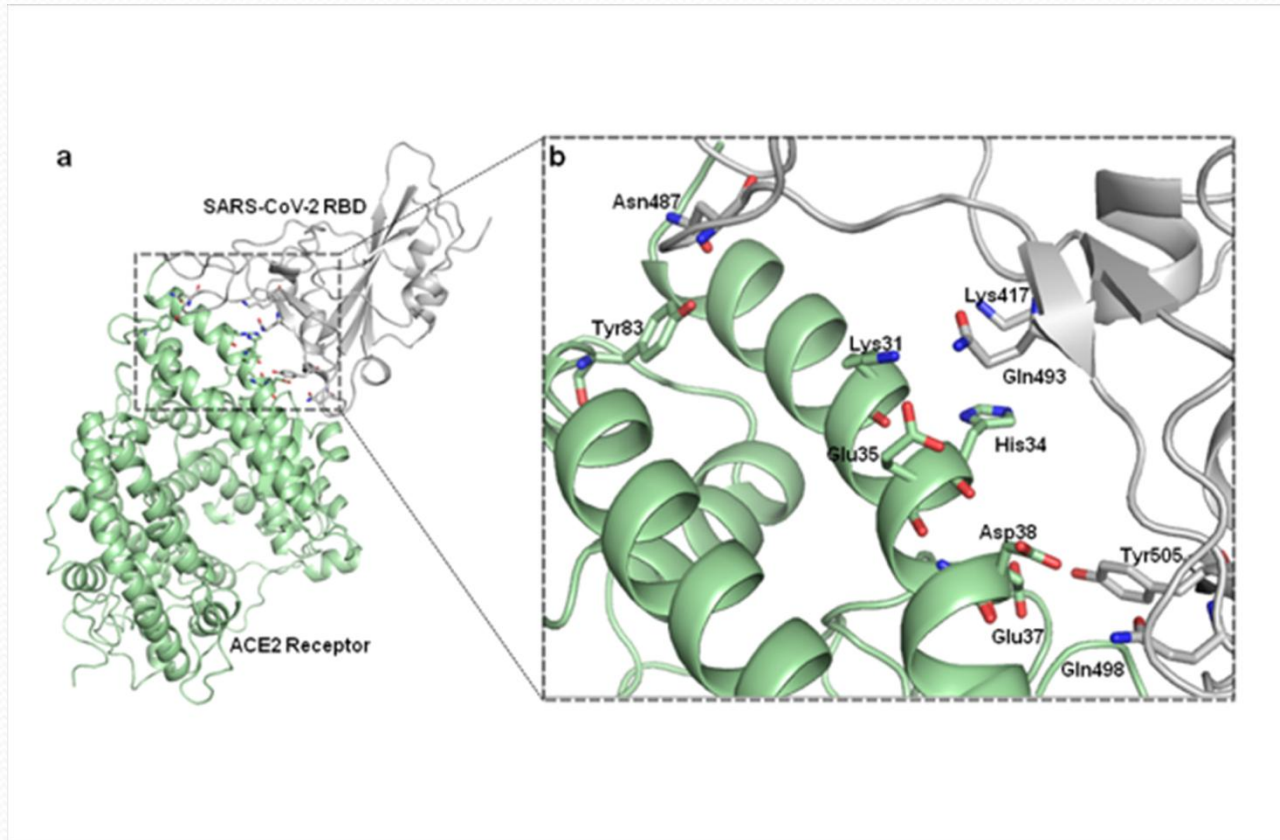


Estrutura do SARS-CoV-2



Adaptado de Zhang et al. (2020), *Vaccines*, Mar 29;8(2). pii: E153.

Spike-RBD



Imunidade contra:

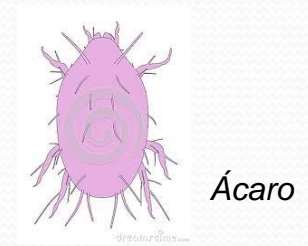
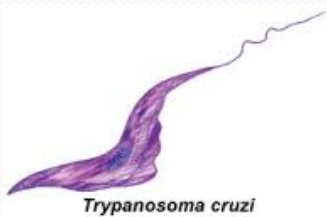
- Bactérias extracelulares;
- Bactérias intracelulares;
- Fungos;
- Vírus;
- Parasitas (helmintos e protozoários).

- Parasitas englobam protozoários, helmintos e ectoparasitas (ex. ácaros e carrapatos)
- Ciclos de vida complexos, geralmente mais de um hospedeiro

TABLE 16.4 Immune Responses to Disease-Causing Parasites

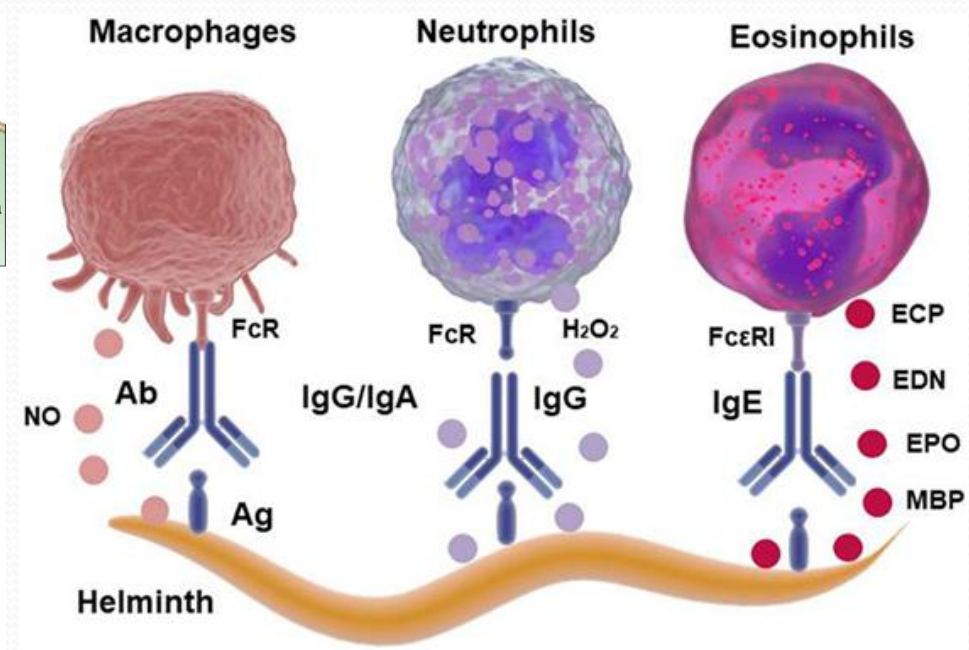
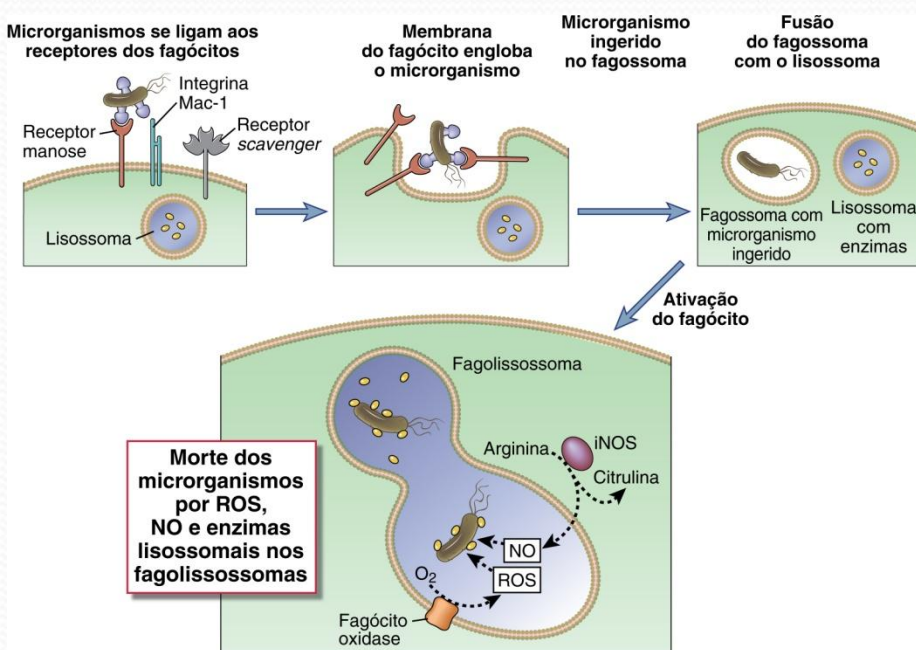
Parasite	Disease	Principal Mechanisms of Protective Immunity
Protozoa		
<i>Plasmodium</i> species	Malaria	Antibodies and CD8 ⁺ CTLs
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniasis (mucocutaneous disseminated)	CD4 ⁺ Th1 cells activate macrophages to kill phagocytosed parasites
<i>Trypanosoma brucei</i>	African 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. CTLs, Cytotoxic T lymphocytes.



Imunidade inata contra parasitas

- Os protozoários em geral são sensíveis a fagocitose e expressam moléculas que são reconhecidas pelos TLRs.
- Helmintos podem ser também atacados por fagócitos e granulócitos, mas através da secreção de substâncias tóxicas, além de ativarem o sistema do complemento.



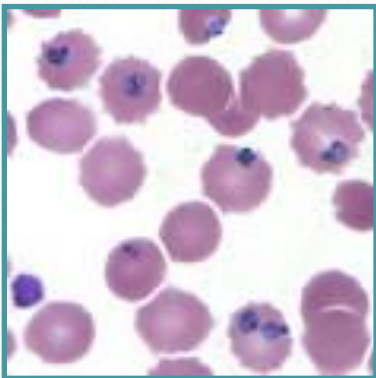
Imunidade adaptativa contra parasitas

A **imunidade mediada por células T** é o principal tipo de mecanismo de imunidade adquirida contra infecções por parasitas



- O principal mecanismo de defesa contra protozoários intracelulares é a ativação de macrófagos por **linfócitos do tipo Th1**.

Ex: *Leishmania major* (agente etiológico da leishmaniose cutânea)



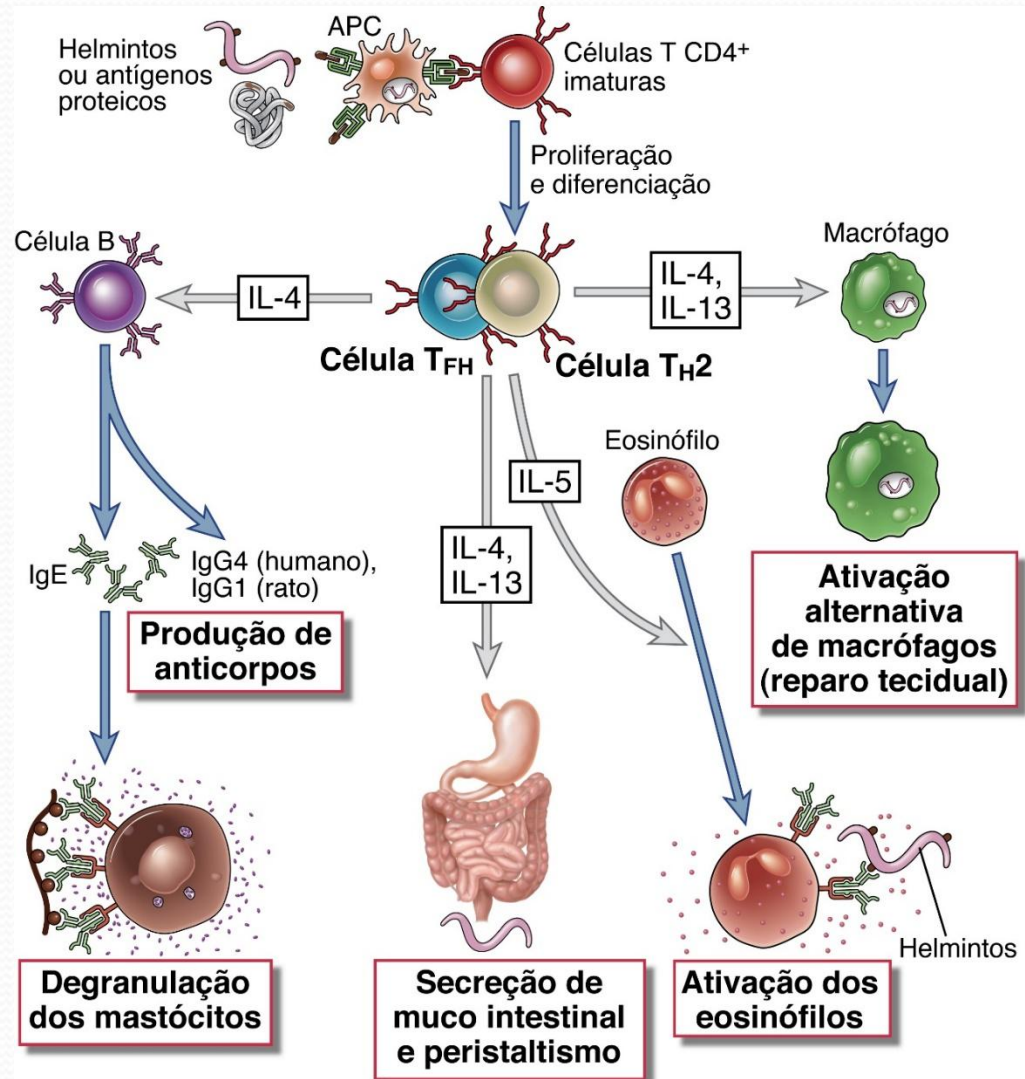
- Alguns protozoários também induzem uma resposta de **CTLs**.

Ex: *Plasmodium* (agente etiológico da malária).

Imunidade adaptativa contra parasitas

No caso dos helmintos, a imunidade depende de:

- ativação de células **Th2** com produção de IL-4, IL-5 e IL-13;
- produção de **IgE** que se liga a mastócitos e eosinófilos;



Evasão da resposta imunológica pelos parasitas

- **Variação antigênica;**

Ex: *Trypanosoma spp*, *Plasmodium spp*.

- **Resistência adquirida ao complemento;**

Ex: *Schistosoma spp*.

- **Inibição das respostas imunológicas do hospedeiro;**

Ex: Filária, *Trypanosoma spp*.

Vídeo – Eosinófilos em cultura atacando um helminto
80 min comprimidos em 10 seg

http://static-movie-usa.glencoesoftware.com/source/10.1084/898/6288d83a2327213e0c715117afe6a94e61732572/JEM_20132336_V1.mp4

C. elegans

