

# Artrópodes

**agentes causadores ou  
vetores de doenças**

# **Objetivos:** introdução aos artrópodes, em especial aos de importância médica

1. Posição sistemática
2. Características gerais
3. Principais insetos causadores e transmissores de agentes etiológicos de doenças
4. Principais aracnídeos causadores e transmissores de agentes causadores de doenças
5. Interações patógeno-vetor: conceitos básicos
6. Principais órgãos/compartimentos do vetor em que ocorrem as interações com o patógeno
7. Principais interações patógeno-hospedeiro: malária, doença de Chagas e leishmanioses

# 1. Posição sistemática

# Filo Arthropoda

## Subfilo Mandibulata

### Classe Insecta

Ordem Hemiptera



Ordem Diptera



Ordem Anoplura



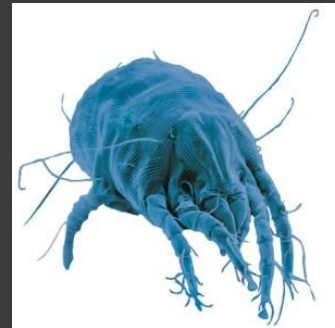
Ordem Siphonaptera



## Subfilo Chelicerata

### Classe Arachnida

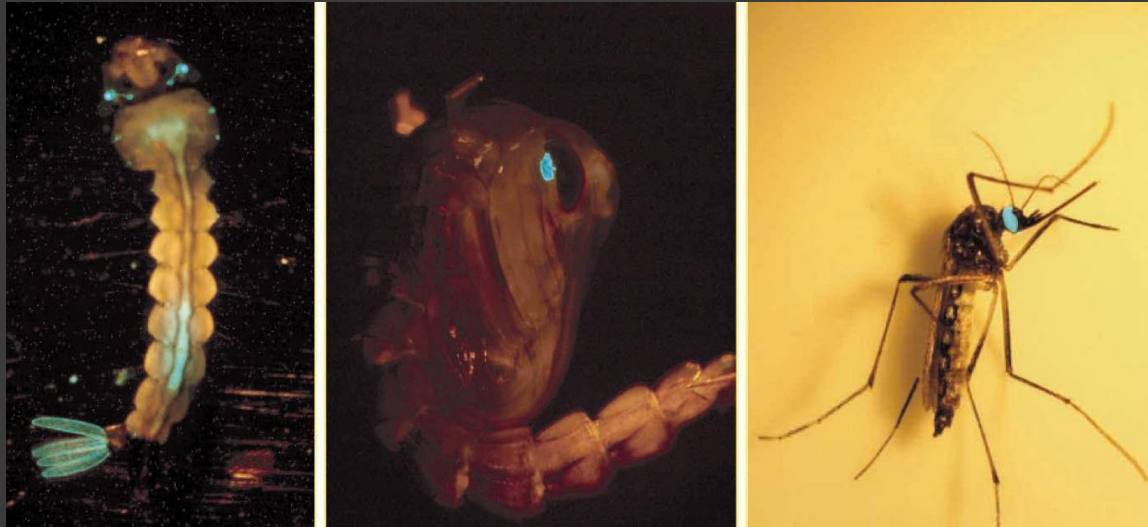
#### Subclasse Acarina carrapatos, ácaros



## **2. Características gerais**

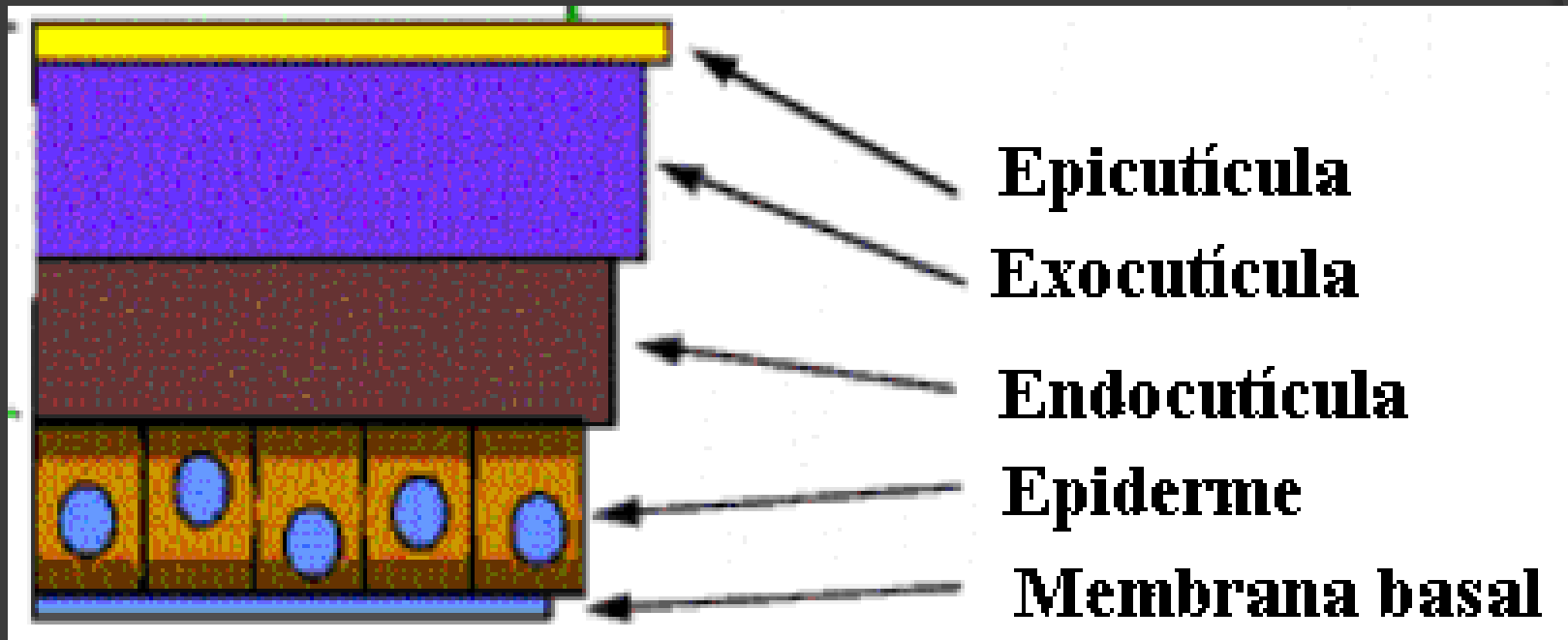
# Características gerais dos artrópodes

Corpo segmentado, apêndices articulados e exoesqueleto quitinoso



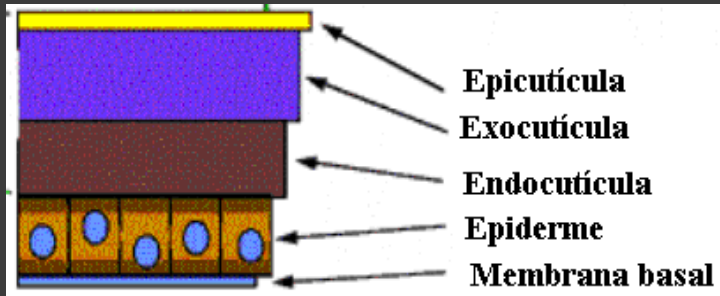
# Características gerais dos artrópodes

Exoesqueleto quitinoso - cutícula

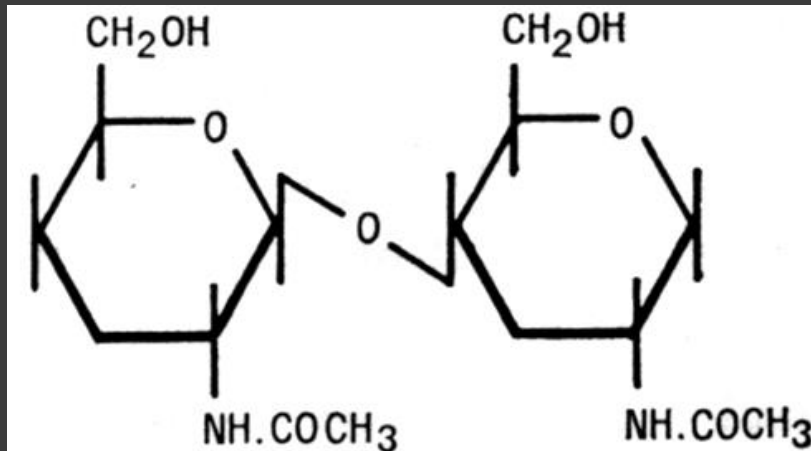




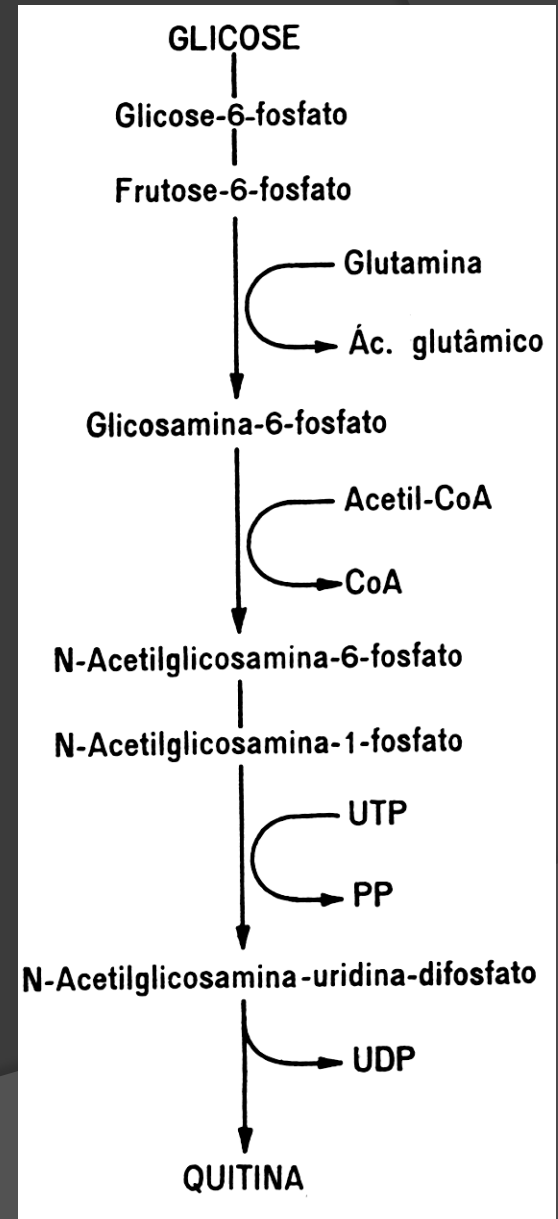
# Estrutura e composição da cutícula



- **Epicutícula:** proteínas e cera
- **Exo e endocutícula:** quitina (polímero de N-acetilglicosamina), proteínas, pigmentos, sais minerais



N-acetilglicosamina



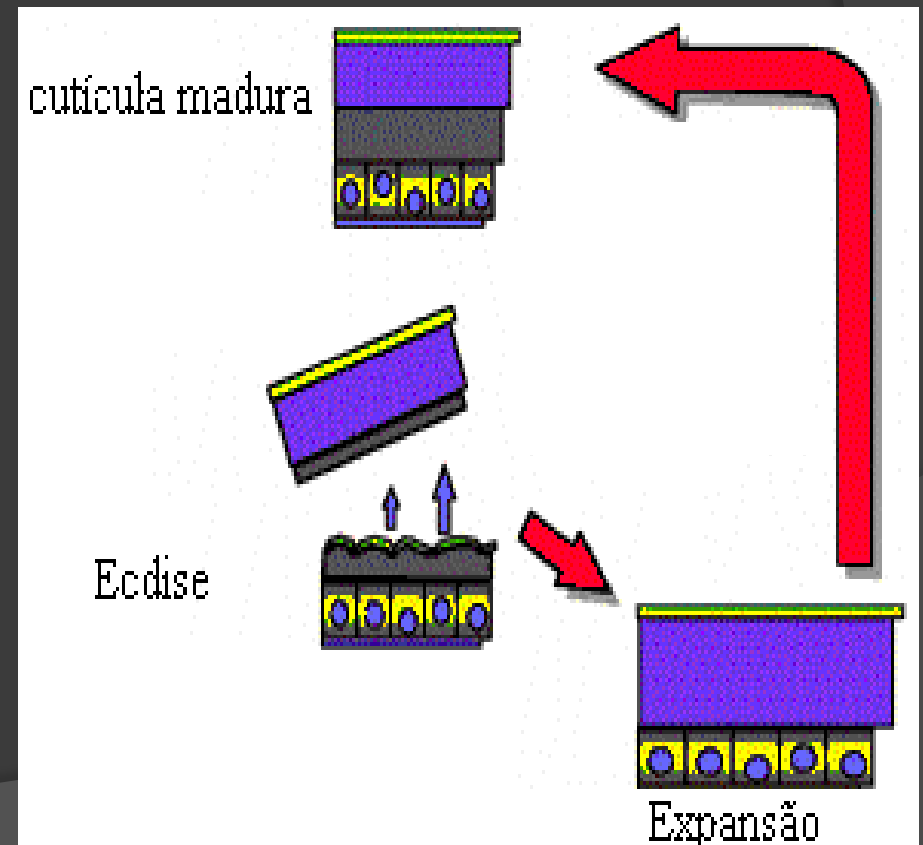
# Rigidez da cutícula x Crescimento

Reduz perda de água  
e dá sustentação



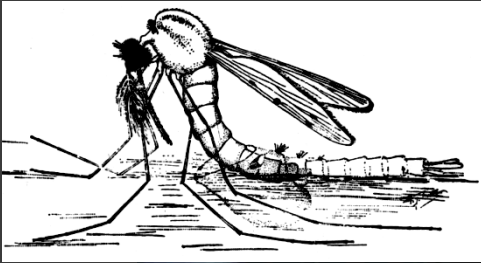
Rigidez

Processo de troca da  
cutícula - **ecdise** (ou  
**muda**)

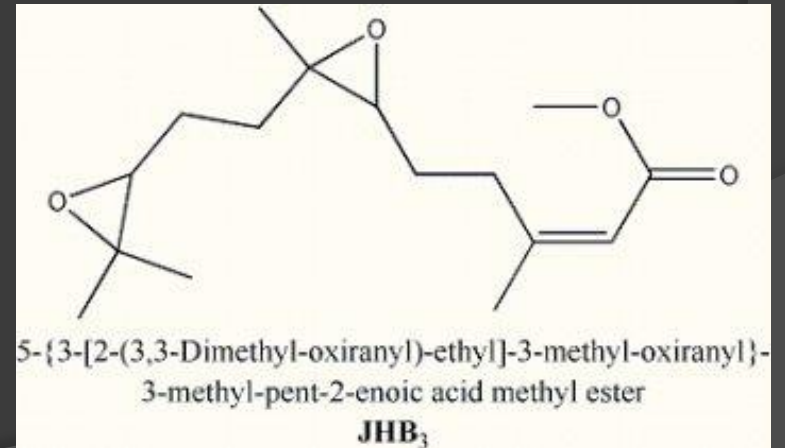
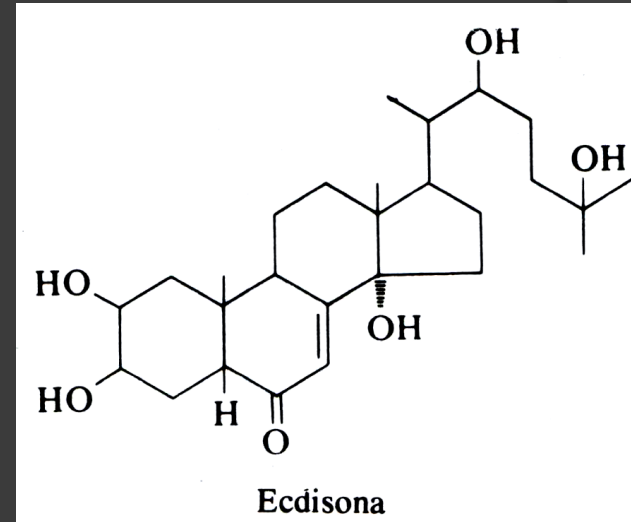


# Ecdise

- controlada hormonalmente

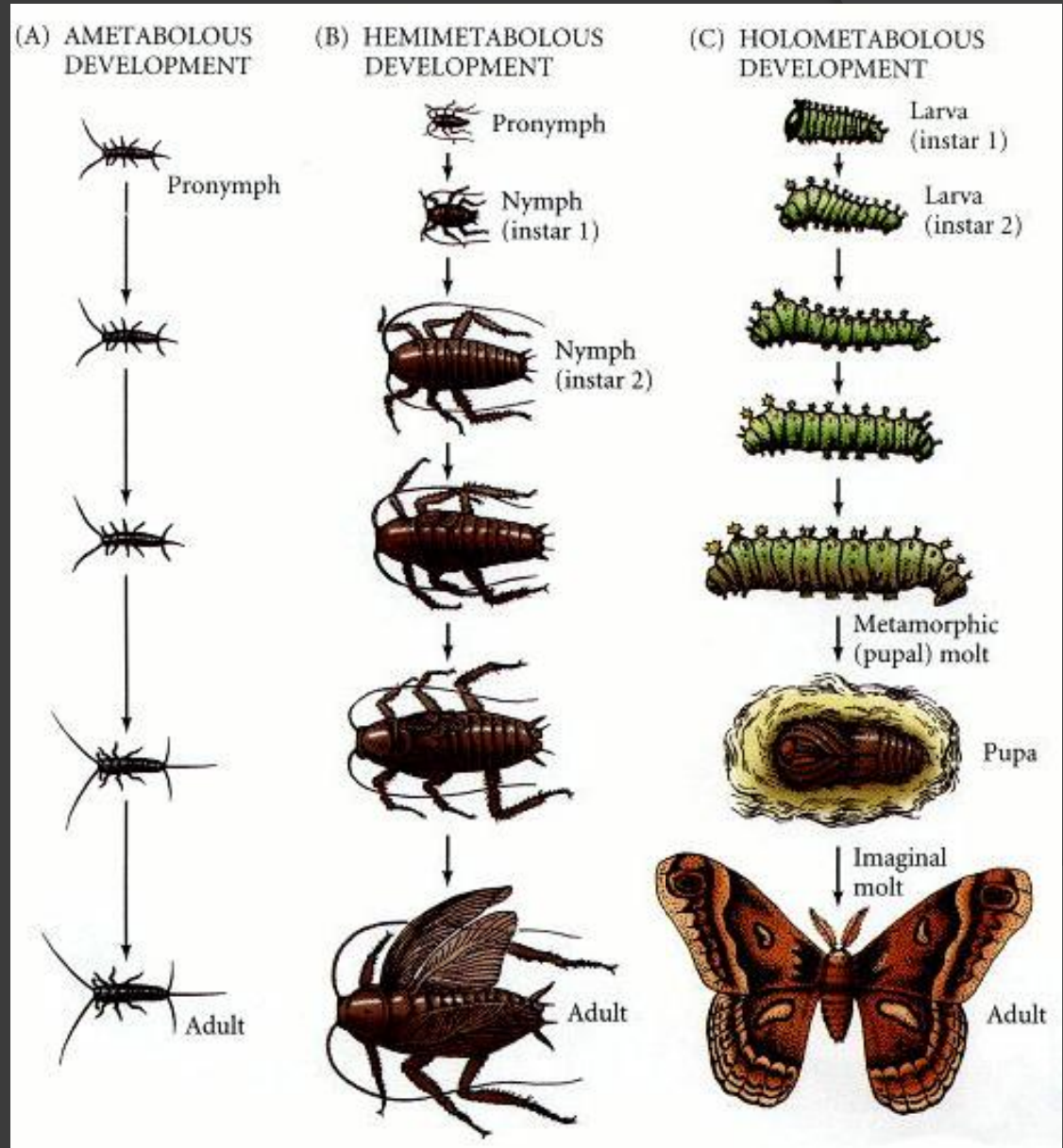


*Anopheles gambiae* adult emerging from pupal stage  
WHO/TDR/Stammers



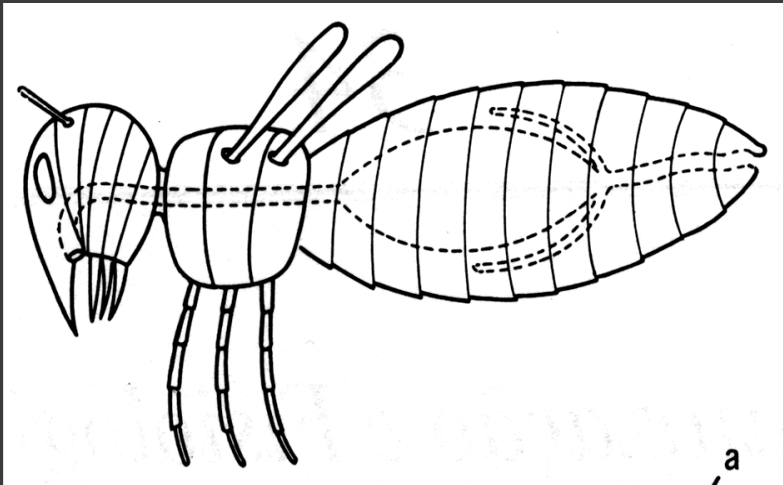
Três diferentes tipos de desenvolvimento em insetos:

1. Ametabolia
2. Hemimetabolia
3. Holometabolia



# Classe Insecta

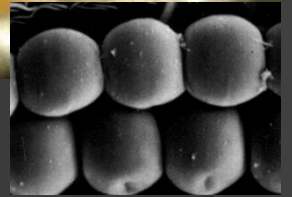
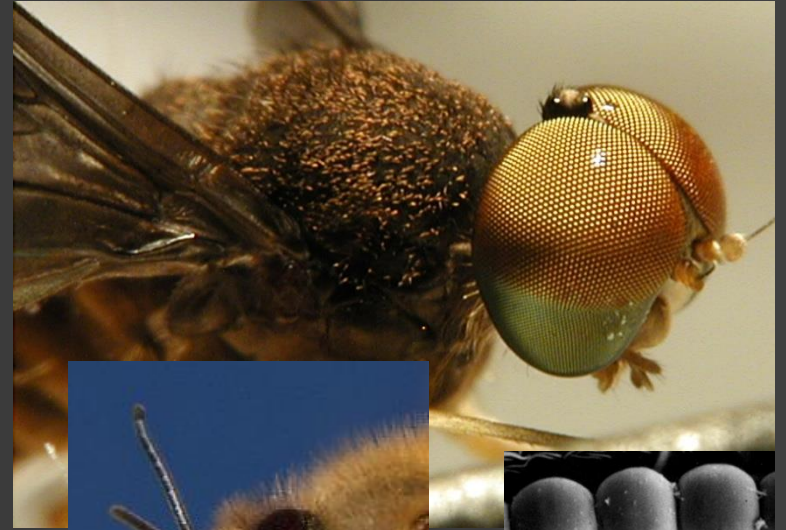
- corpo subdividido em cabeça, tórax e abdome



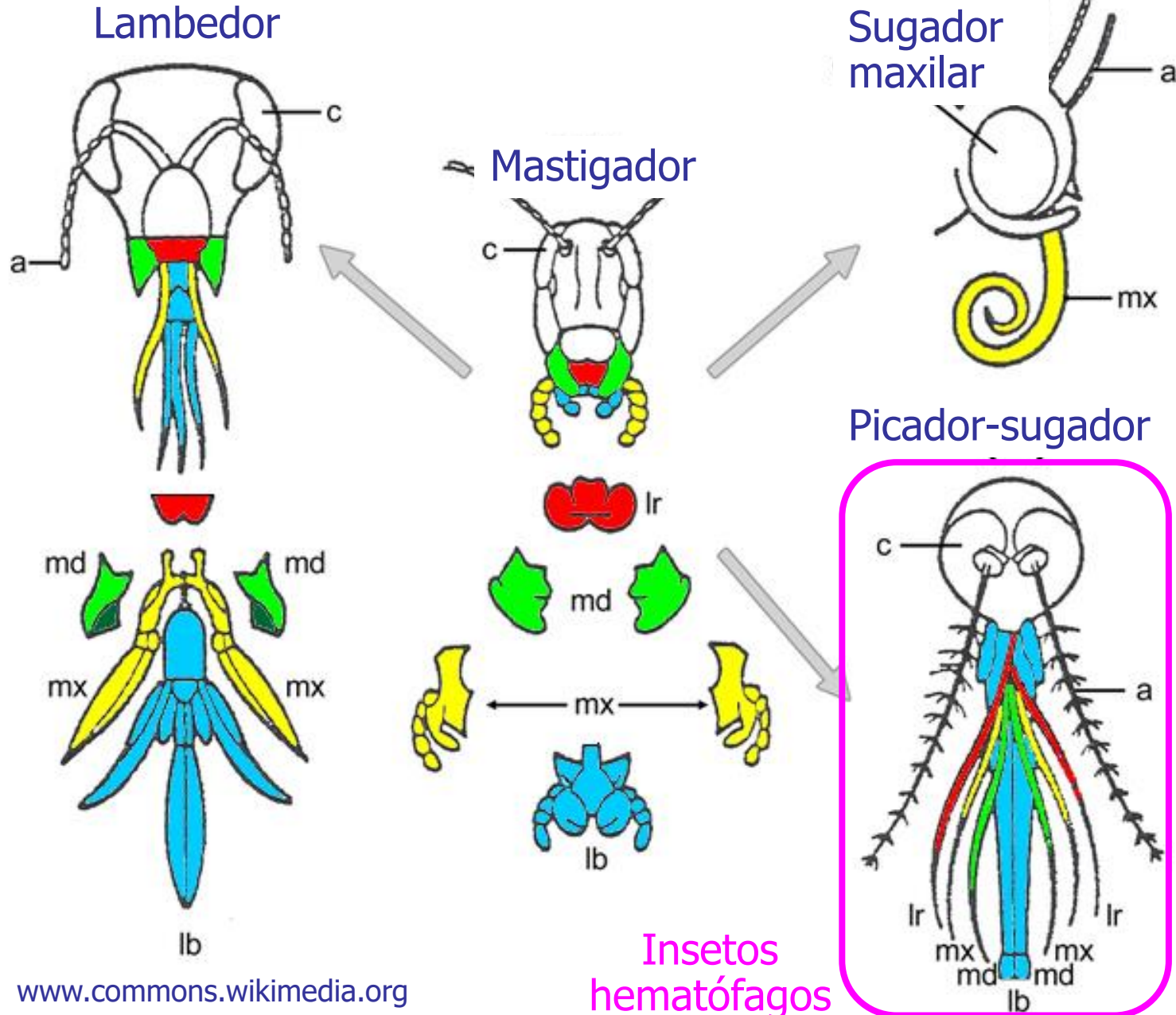
# Morfologia Externa

## Cabeça

- um par de olhos compostos (omatóídeos)
- um par de antenas – estruturas sensoriais
- peças bucais - variáveis em tamanho e forma - tipos de alimentação



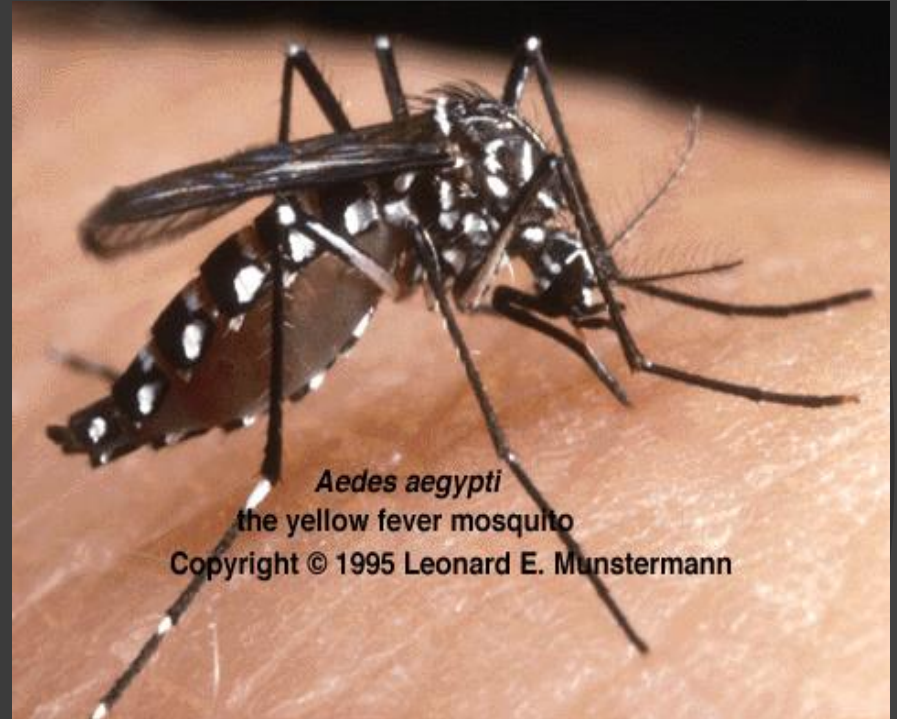
# Tipos de aparelhos bucais



# Morfologia Externa

## Tórax

função locomotora  
(inserção das asas e de  
três pares de pernas)

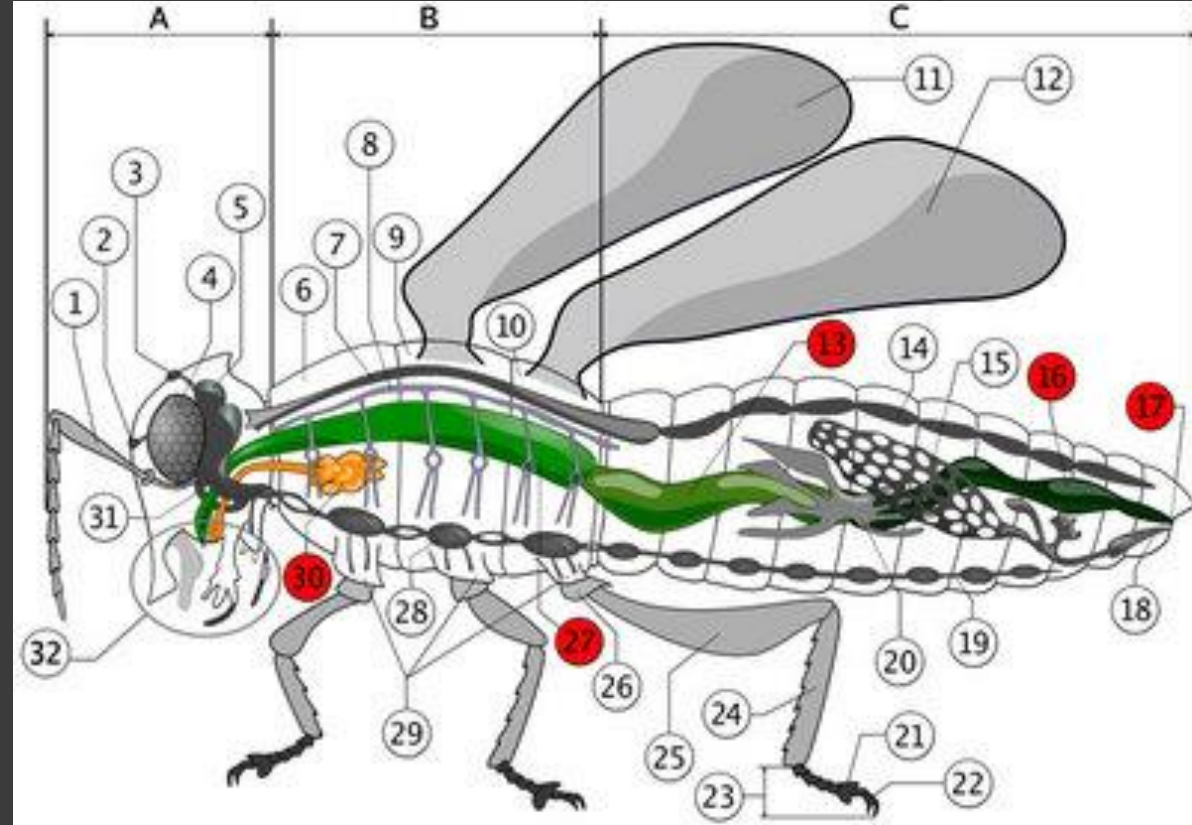


## Abdome



# Morfologia Interna: sistemas

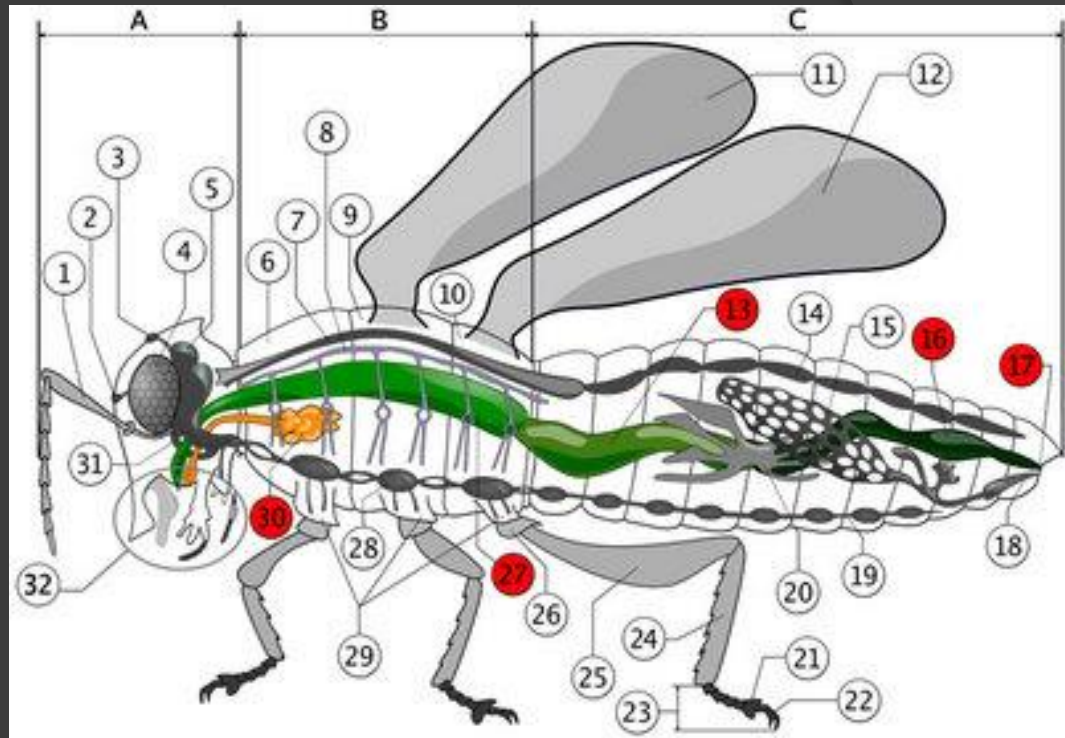
- Sistema digestório
  - intestino anterior
  - intestino médio
  - intestino posterior



- Sistema excretor: túbulos de Malpighi
- Sistema respiratório: traqueias, traqueíolas e espiráculo

- Hemocele: transporte de nutrientes e de  $O_2$ , resposta imune

- Sistema reprodutor: dioicos



- Sistema nervoso: gânglio supra e subesofagianos + gânglios em cada segmento e órgãos sensoriais

### **3. Principais insetos causadores e transmissores de agentes etiológicos de doenças**

# Insetos de interesse médico

## Classe Insecta

Ordem Diptera

Ordem Hemiptera

Ordem Anoplura

Ordem Siphonaptera



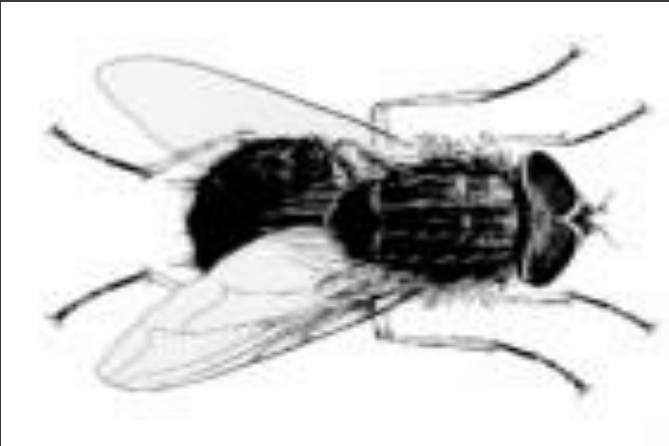
# Ordem Diptera

- (*di* = dois; *ptera* = asas)
- moscas, mosquitos, flebotomíneos e simulídeos

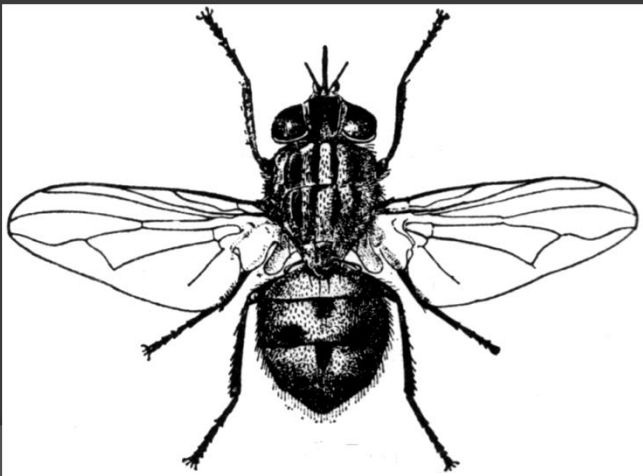


# Dípteros ciclorrafos: as moscas

## Família Muscidae



- mosca doméstica: vetor mecânico de bactérias, vírus e *Toxoplasma*



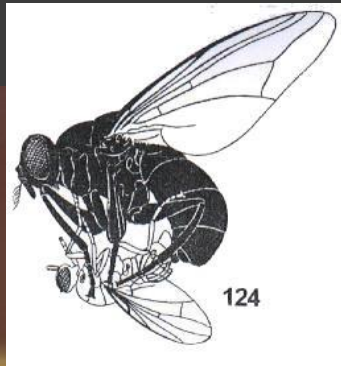
- *Stomoxys calcitrans*: tripanossomíases de animais, forese de larvas do berne

## Família Cuterebridae

*Dermatobia hominis*: mosca do berne/berneira



1



inseto forético

1. Moscas adultas: depositam ovos sobre a cutícula de insetos hematófagos

2. Durante a alimentação sanguínea do inseto hematófago forético, as larvas das moscas berneiras invadem os tecidos do vertebrado

2



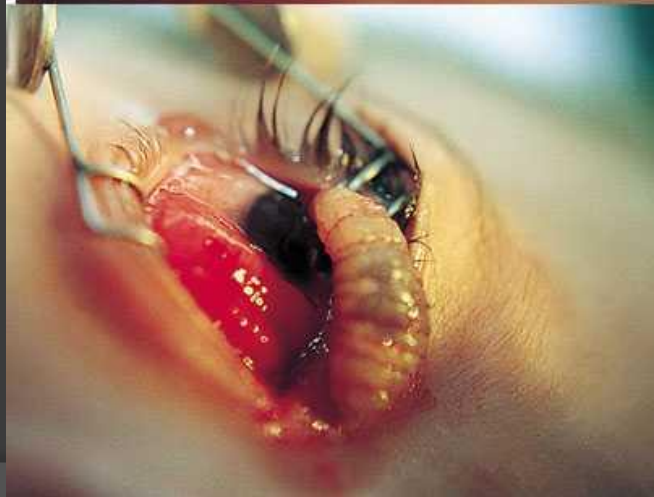
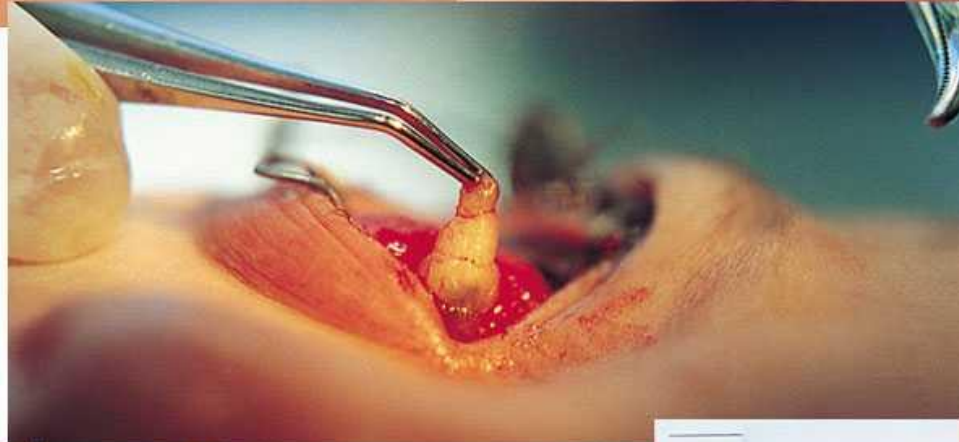


3. Larvas alimentam-se de tecidos ou líquidos corpóreos de vertebrados vivos (biontófagas)

4. O local de infecção fica suscetível a entrada de microrganismos oportunistas

A infecção normalmente é benigna (inflamação localizada)





Após abandono do hospedeiro (cerca de 40 dias) → pupa no solo



Emergência da mosca adulta após 4-11 semanas que vive poucos dias, copula e realiza postura (5-12 dias)

# Família Calliphoridae

Moscas varejeiras

*Cochliomyia hominivorax* (larva **biontófaga**) - oviposição somente em **seres vivos**

*Cochliomyia macellaria* (**necrobiontófaga**) – oviposição em **tecidos necrosados** (Medicina Legal junto com integrantes da Família Sarcophagidae\*)



# Miíases

## Patogenia:

- Larvas: enzimas proteolíticas
- Decomposição de material no ferimento
- Ferimento aumenta de tamanho



Miíases secundárias por necrobiontófagas  
(*Cochliomyia macellaria*)

## **Tratamento:**

- Limpar ferimento (com anestesia local)
- Remoção individual das larvas
- Aplicação de um antibiótico de largo espectro

## **Controle:**

- Limpeza do ambiente
- Tratamento dos animais: castração/descorna do gado, administração de Ivermectina/Doramectina para diminuir a densidade populacional das moscas

# Dípteros nematóceros

## Família Psychodidae



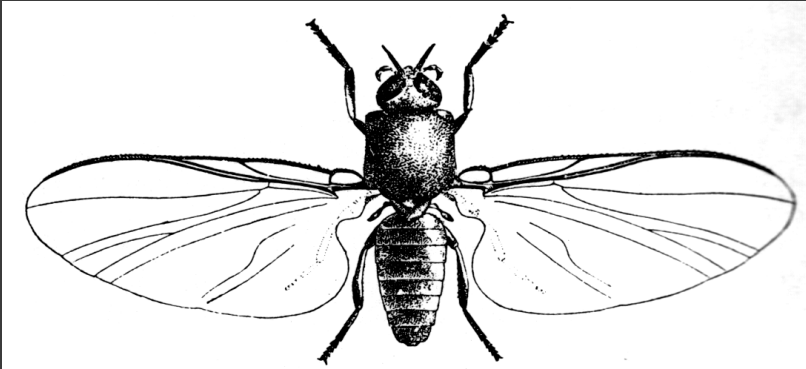
- Flebotomíneos: transmitem as **leishmanioses**

- Gêneros importantes:  
*Lutzomyia* – Américas

*Phlebotomus* – Europa, Ásia e África



## Família Simuliidae



- Simulídeos (borrachudos): transmitem a **oncocercíase**

- Gênero importante:  
*Simulium*





## Família Culicidae

- Mosquitos (pernilongos);
- Duas subfamílias de grande importância médica:

Anophelinae

Culicinae



*Anopheles darlingi*

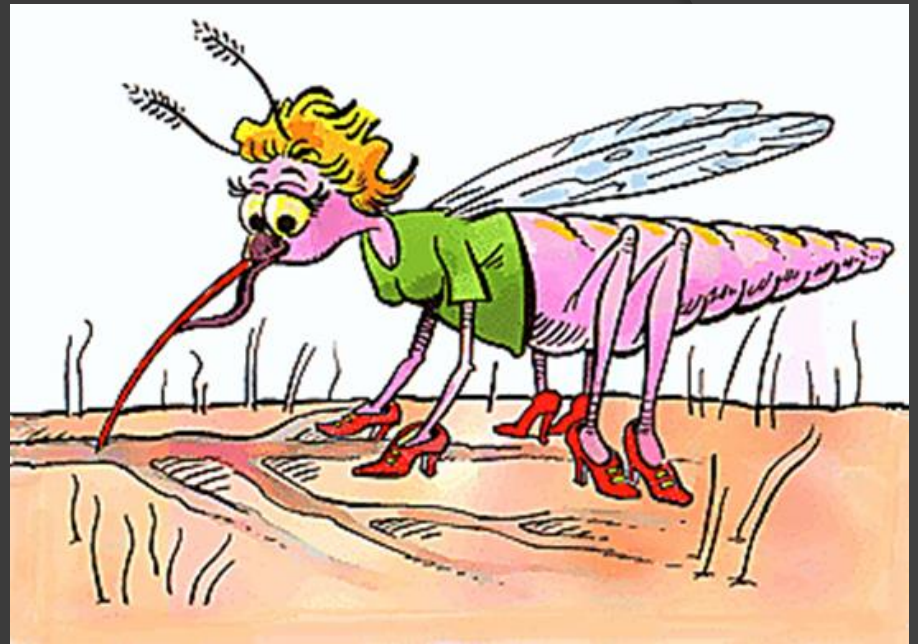
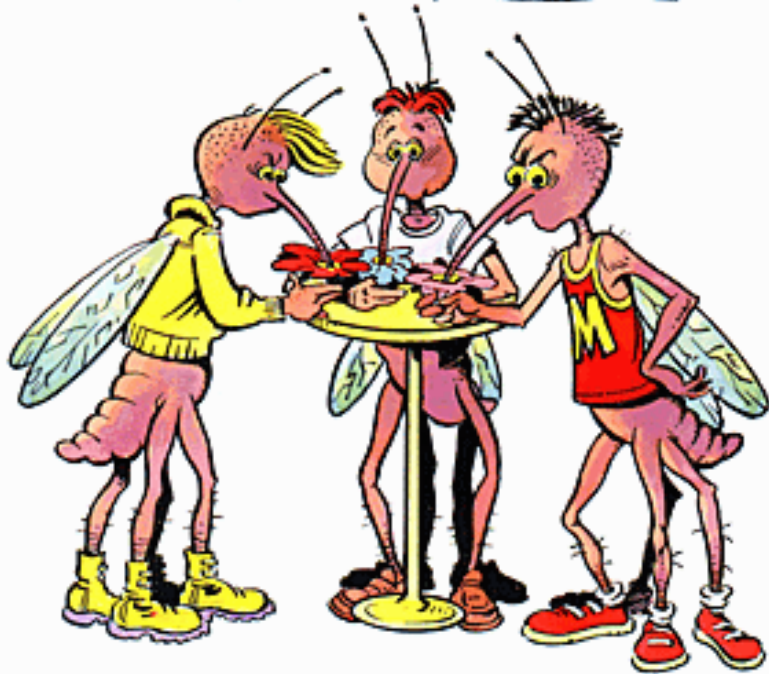


*Culex quinquefasciatus*

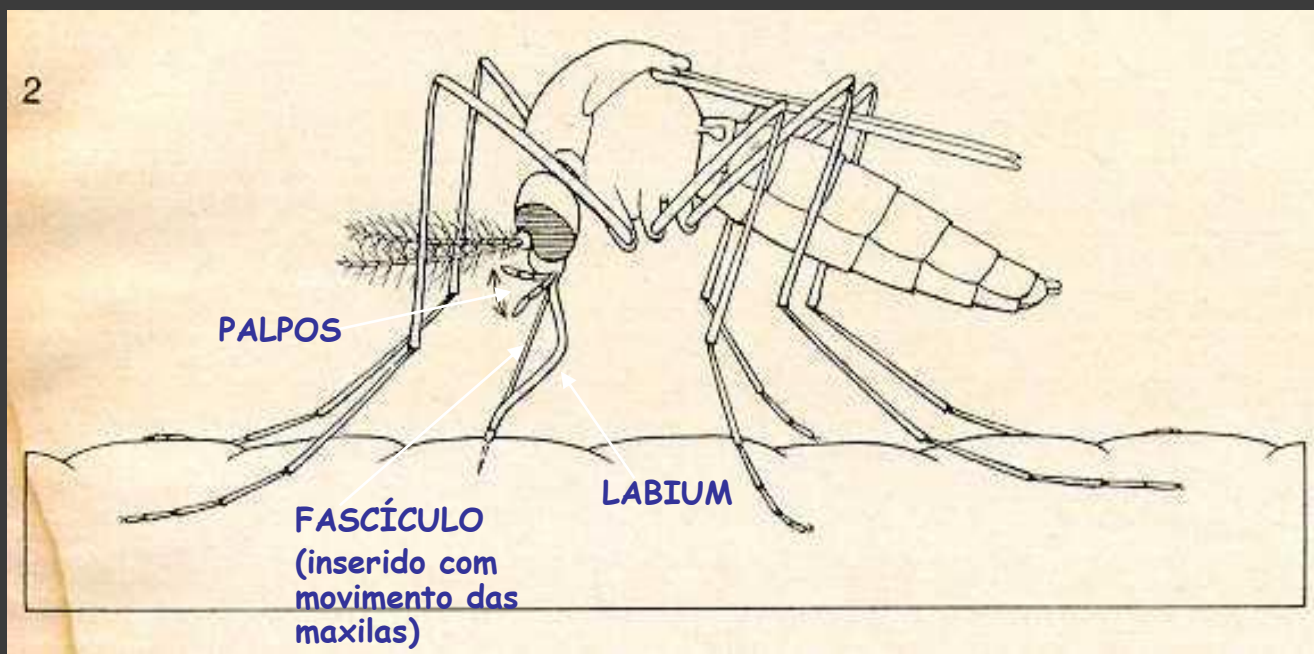
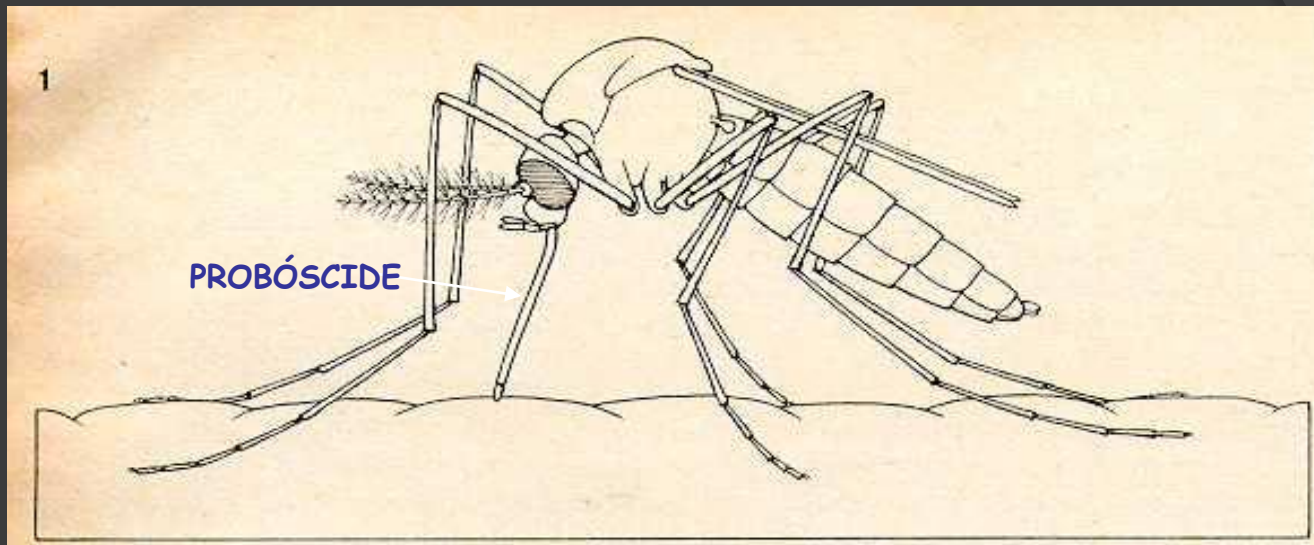


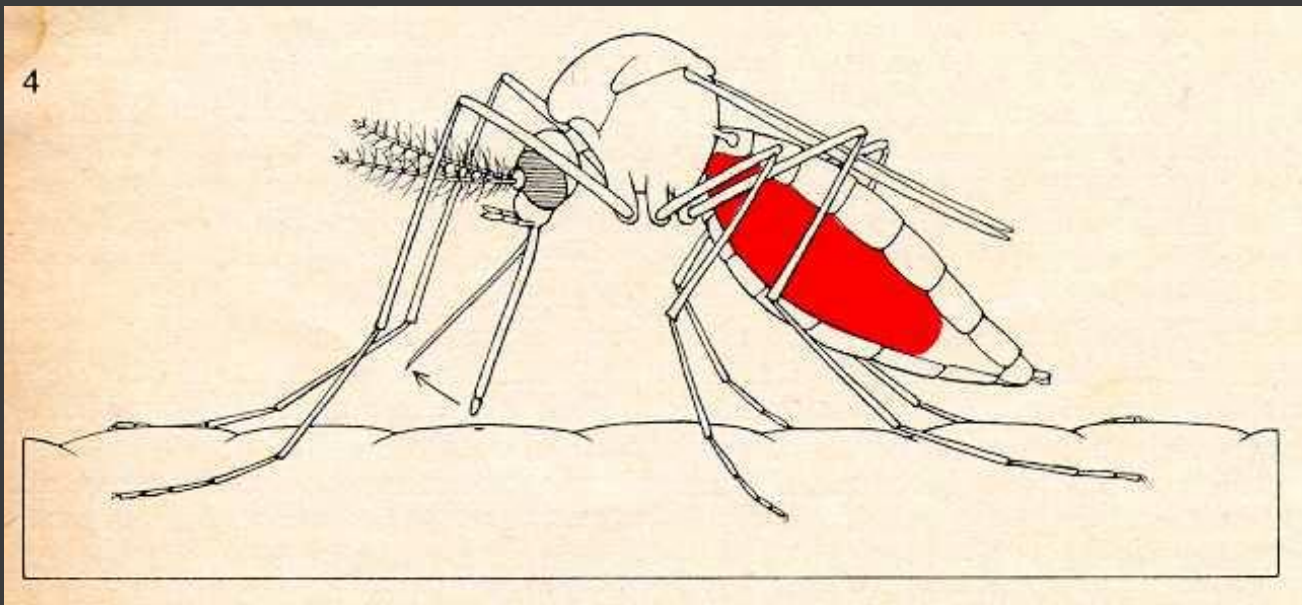
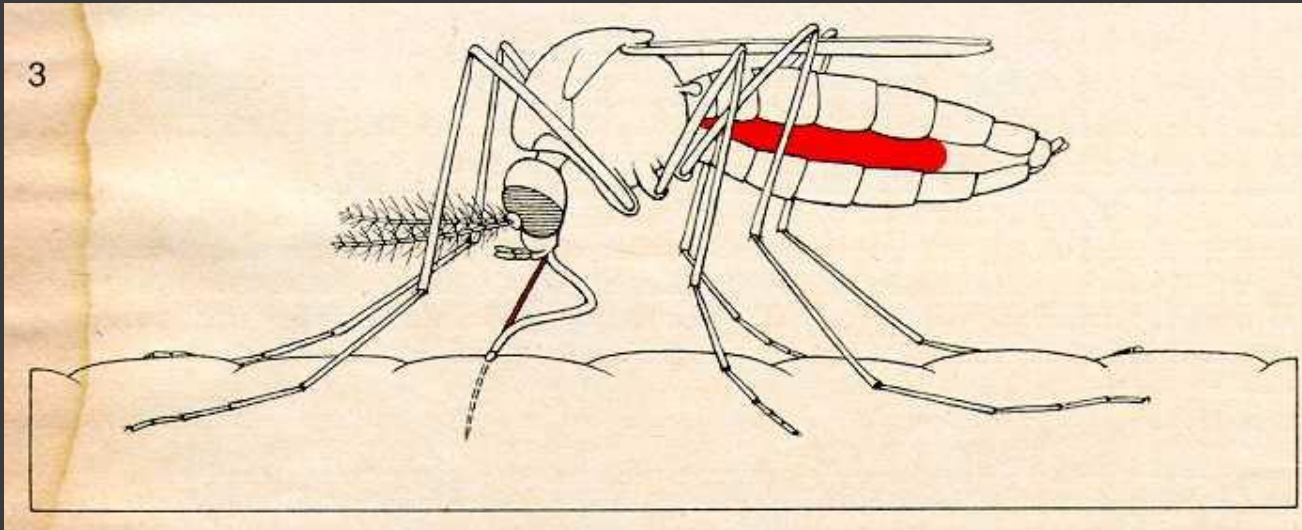
*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*

# NECTAR BAR



# Alimentação da fêmea





# Anofelinos (Subfamília Anophelinae)

- desenvolvimento em diferentes tipos de reservatórios de água
- adulto: hábitos noturnos ou crepusculares
- vetores de **malária, filariose** (*Plasmodium*)





*An. darlingi*



*An. albitarsis*



*An. gambiae* (África)



*An. aquasalis*

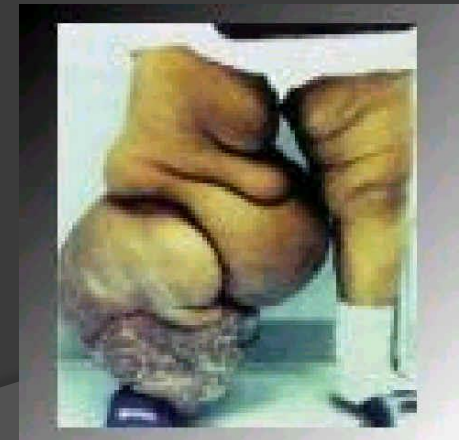
# Culicíneos (Subfamília Culicinae)

- maior subfamília de mosquitos;
- transmissão de importantes endemias: **filariose linfática, febre amarela urbana e silvestre, dengue e outras arboviroses;**
- Gêneros: *Culex* e *Aedes*



## *Culex quinquefasciatus*:

- mosquito doméstico;
- altamente antropofílico;
- hábitos noturnos;
- transmissor da **filariose linfática**
- desenvolvimento: água limpa ou poluída



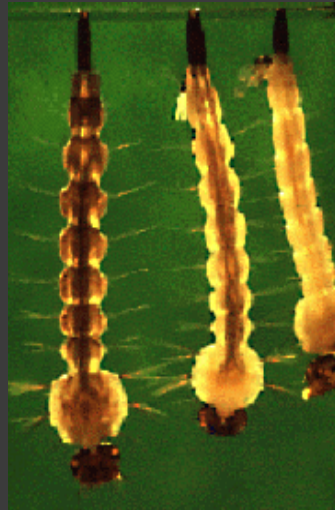
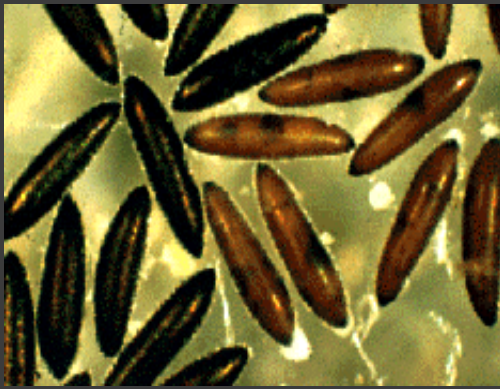


*Aedes aegypti*  
*Aedes albopictus*



*Aedes aegypti*:

- urbano e doméstico;
- altamente antropofílico;
- hábitos diurnos;
- principal transmissor da febre amarela urbana, dengue, febre Chikungunya e febre Zica;
- desenvolvimento: água limpa parada



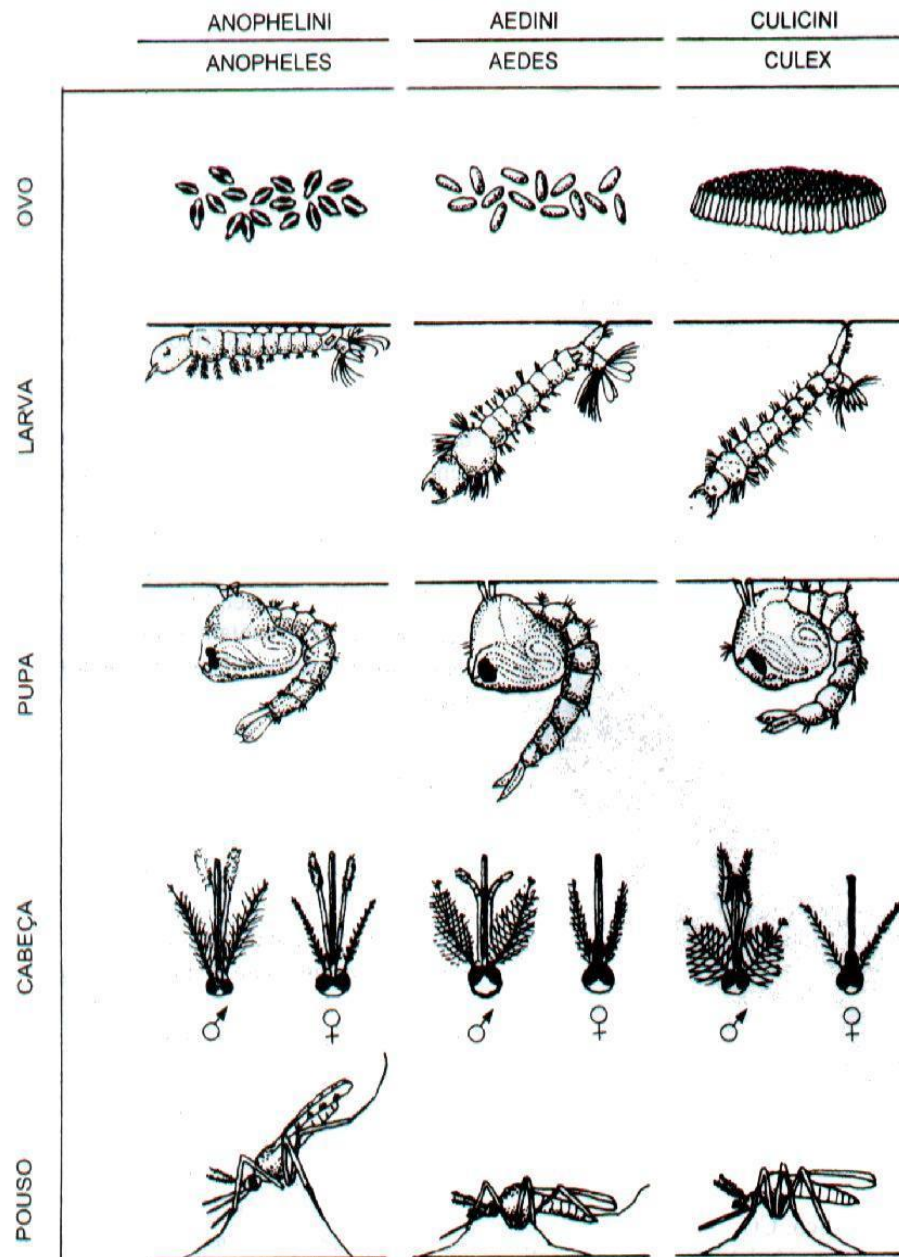
Pupae of *Aedes aegypti*, the mosquito carrier of dengue virus (CDC).



*Aedes aegypti*  
the yellow fever mosquito  
Copyright © 1995 Leonard E. Munstermann



# Comparação dos principais gêneros da Família Culicidae



# Controle de mosquitos

## Inseticidas

**Organoclorados:** DDT, o hexaclorociclohexano (HCH ou BHC), o dieldrin.

**Organofosforados:** malation, fenitrothion, diclorvos e outros.

**Carbamatos:** carbaril, propoxur.

**Piretróides:** deltametrina, permetrina, cipermetrina, ciflutrina e lambdacialotrina.

# Uso racional de inseticidas para evitar o desenvolvimento de resistência

- ❖ **Utilização rotativa:** manutenção do *pool* genético
- ❖ Áreas vizinhas tratadas com inseticidas diferentes

## Associação com outros procedimentos de controle:

Emprego de meios físicos, como a telagem das casas e o uso de mosquiteiros e cortinas (inclusive os impregnados com inseticidas)



- Roupas: evitar exposição da pele ao mosquito
- Repelentes





## Associação com outros procedimentos de controle:

- ❖ Hormônios juvenis (methoprene) e os inibidores da formação de quitina (TH.6040)
- ❖ Feromônios a fim de atrair os machos para as armadilhas ou para perturbar a reprodução: produtos vegetais com vários tipos de ação
- ❖ Liberação de machos estéreis em áreas endêmicas

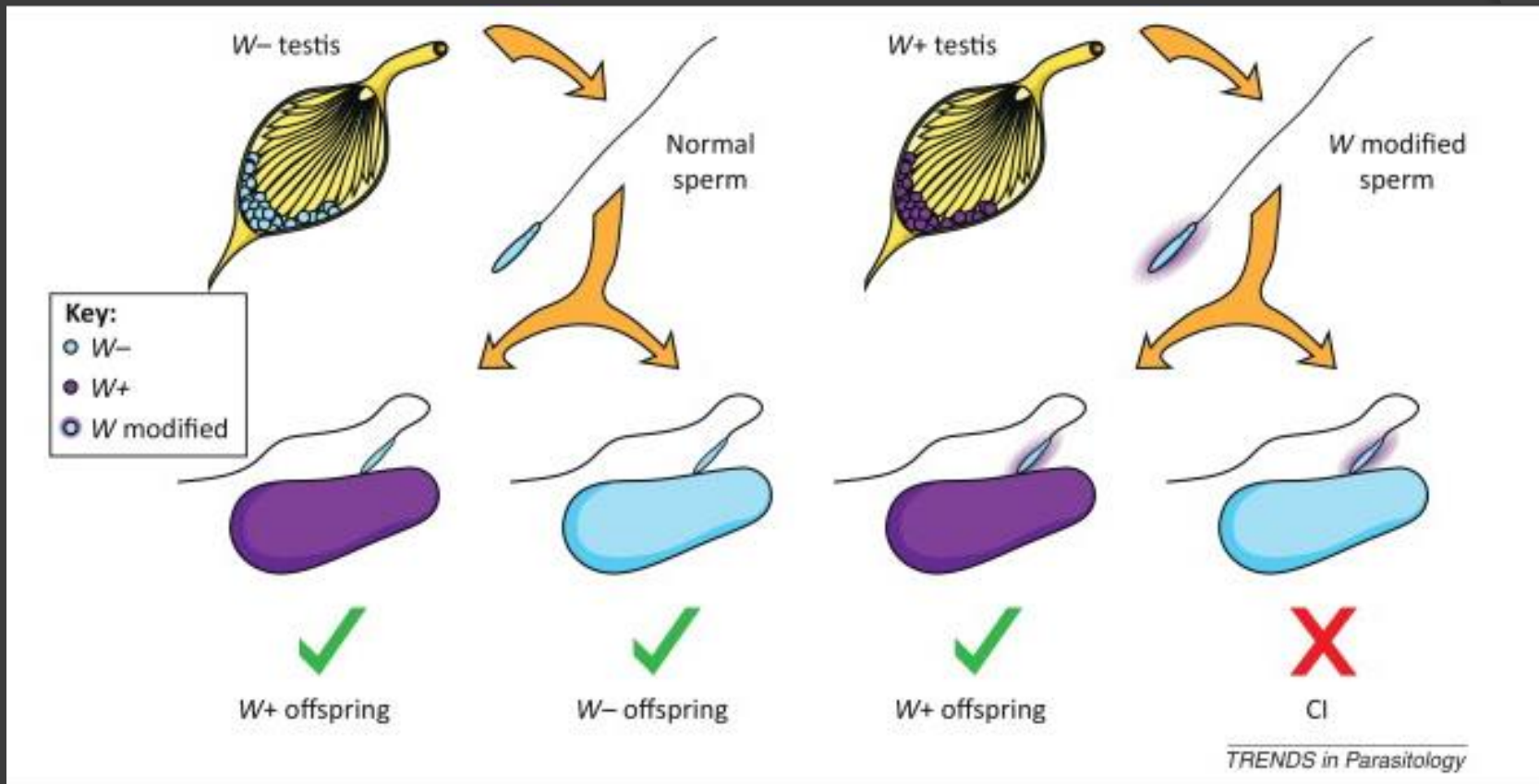
- Controle biológico: *Bacillus thuringiensis* e *B. sphaericus*, produtores de uma endotoxina protéica que destrói o epitélio digestivo e mata as larvas que os ingerirem



Êxito para o controle das larvas dos simulídeos transmissores da oncocercíase, larvas de *Aedes*, de *Anopheles* e de *Culex*

- Peixes predadores de larvas, como *Gambusia affinis* e outros são úteis para reduzir a população larvária das em áreas de risco

- *Wolbachia*: responsável por incompatibilidade citoplasmática - induz esterilidade



- Inibe infecção do mosquito por outros patógenos

▪ EMBO Rep. 2011 Jun;12(6):508-18. doi: 10.1038/embor.2011.84. Epub 2011 May 6.

▪ Trends Parasitol. 2013 Aug;29(8):385-93. doi: 10.1016/j.pt.2013.06.003. Epub 2013 Jul 8

# Insetos de interesse médico-veterinário

## Classe Insecta

Ordem Diptera

Ordem Hemiptera ←

Ordem Anoplura

Ordem Siphonaptera

# Ordem Hemiptera



- Hematófagos, fitófagos ou predadores

- Famílias de interesse médico:

**Reduviidae** (subfamília Triatominae): barbeiros

**Cimicidae**: percevejos das camas

# Triatomíneos

- Gêneros:

*Rhodnius prolixus*



*Triatoma infestans*



*Panstrongylus megistus*



M.C. Pereira

- Vetores de *Trypanosoma cruzi*: Doença de Chagas

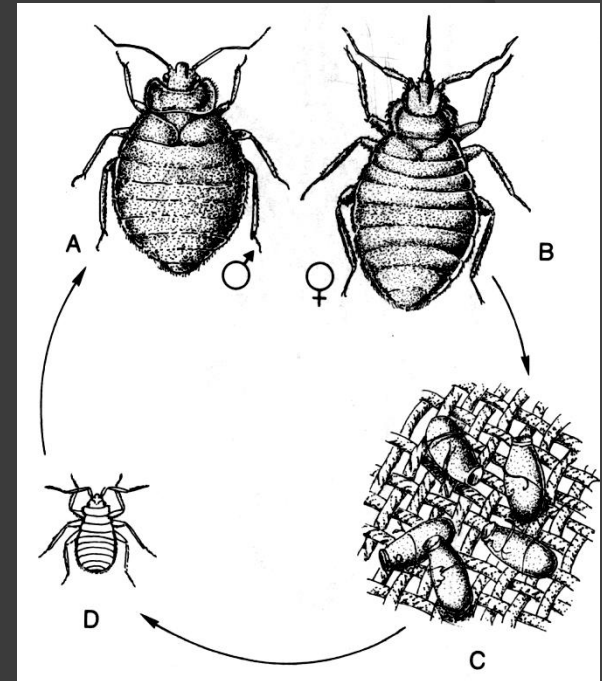
# Cimicídeos

- Percevejos das camas

- Duas espécies:

*Cimex lectularius*  
*Cimex hemipterus*

- Irritação (prurido) e alergias



*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 92(2), 2015, pp. 331–335  
doi:10.4269/ajtmh.14-0483  
Copyright © 2015 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

## Bed Bugs (*Cimex lectularius*) as Vectors of *Trypanosoma cruzi*

Renzo Salazar, Ricardo Castillo-Neyra, Aaron W. Tustin, Katty Borrini-Mayorí, César Náquira, and Michael Z. Levy\*  
*Chagas Disease Field Laboratory, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Arequipa, Peru; Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland; Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania*

# Insetos de interesse médico-veterinário

## Classe Insecta

Ordem Diptera

Ordem Hemiptera

Ordem Anoplura ←

Ordem Siphonaptera



# Ordem Anoplura



- Insetos hemimetábolos: todos os estágios desenvolvem no corpo do hospedeiro e se alimentam de sangue
- Não possuem asas
- Doença: **Pediculose**



- Parasitos cosmopolitas exclusivamente humanos
- Todas as regiões do mundo, afetando todas as classes sócio-econômicas

### Piolhos: habitats

- *Pediculus capitis* : cabeça
- *P. humanus*: na roupa, em áreas protegidas do corpo
- *Pthirus pubis* : predominantemente na área pubiana

# Pediculose: cabeça

- *Pediculus capitis*
- Os ovos (lêndeas) são depositados na base dos fios de cabelo por meio da secreção de uma substância cimentante
- Ciclo de vida: após 10 dias, a ninfa eclode do ovo e inicia a alimentação sanguínea

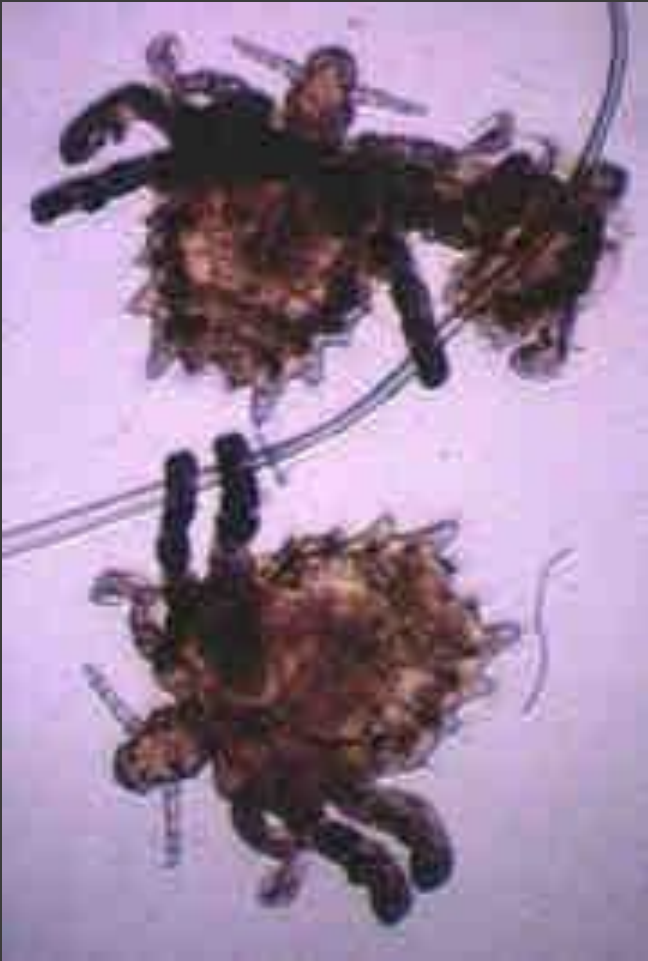


# Pediculose: corpo



- *P. humanus*: piolho do corpo
- ovos nas fibras da roupa em contato com a pele
- muito sensível a mudanças de temperatura e umidade, abandonando seu hospedeiro quando ele está com febre ou quando morre

# Pediculose pubiana



- *Pthirus pubis*, o piolho do púbis ou **chato**
- pêlos pubianos ou do períneo
- também nos pêlos axilares e do resto do corpo

# Patogenia da Pediculose

- Prurido ocasionado pela secreção das glândulas salivares dos insetos
- Lesões ocasionadas pelo ato de coçar: porta de entrada de microrganismos oportunistas
- *Phthirus pubis* considerada uma DST (transmissão rara através de roupa)
- *P. humanus* é um importante transmissor de tifo (*Rickettsia prowazekii*), febre das trincheiras (*Rochalimaea quintana*) e febre recorrente (*Borrelia recurrentis*)

## Tratamento:

- *P. capitis*
  - uso repetido de xampus com inseticidas
  - ivermectina (oral)
  - pente especial: remoção de lêndeas
- *P. humanus e Pthirus pubis* :
  - Lavar roupas a altas temperaturas
  - Aplicação de inseticidas nas roupas

# Insetos de interesse médico-veterinário

## Classe Insecta

Ordem Diptera

Ordem Hemiptera

Ordem Anoplura

Ordem Siphonaptera





# Ordem Siphonaptera

- Pulgas: holometábolos
- hematófagos na fase adulta
- vetores de:
  - peste bubônica (*Yersinia pestis*)
  - tifo murino (*Rickettsia typhi*)
- hospedeiros intermediários dos cestoides *Dypilidium caninum* e de *Hymenolepis diminuta*
- reações alérgicas, urticária



# Peste bubônica

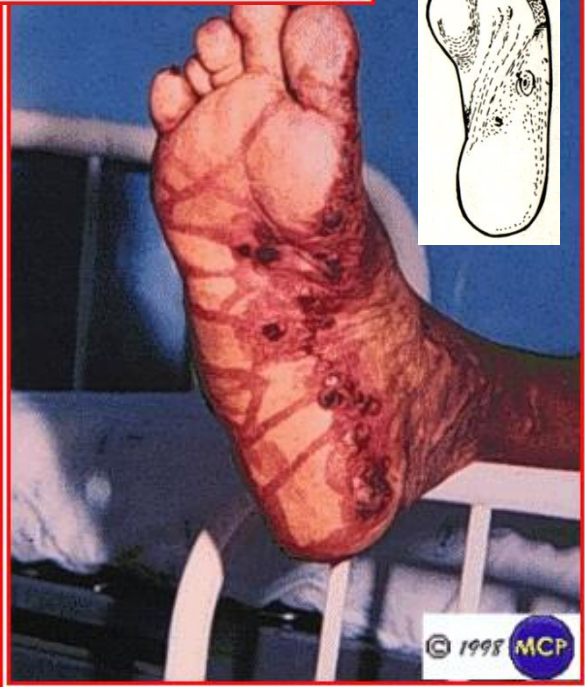
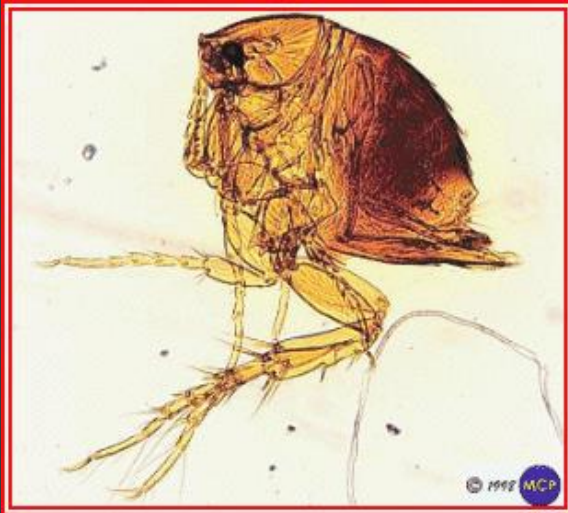


Hospital para pestosos (séc. XVIII)

- A epidemia de peste bubônica, a “peste negra”, dizimou  $\frac{1}{4}$  da população nos séculos XIV a XVI
- Hoje: menos de 20 casos ao ano



# Tunga penetrans



- pulga da areia: a fêmea fecundada penetra na pele e começa a sugar sangue;
- Conhecida como “bicho-do-pé” ou “pulga-do-porco”: hospedeiro é o porco (também ataca gatos, cachorros e seres humanos);
- Lesões: porta de entrada de micróbios como *Clostridium tetani* (tétano), *C. perfringens* (gangrena gasosa), *Paracoccidioides braziliensis* (blastomicose)

Terapia: Remoção do parasita

Prevenção: Aplicação de inseticidas

## **4. Principais aracnídeos causadores e transmissores de agentes etiológicos de doenças**

# Filo Arthropoda (Barnes, 1977)

## Subfilo Chelicerata

### Classe Arachnida

#### **Subclasse Acarina**

carrapatos, ácaros

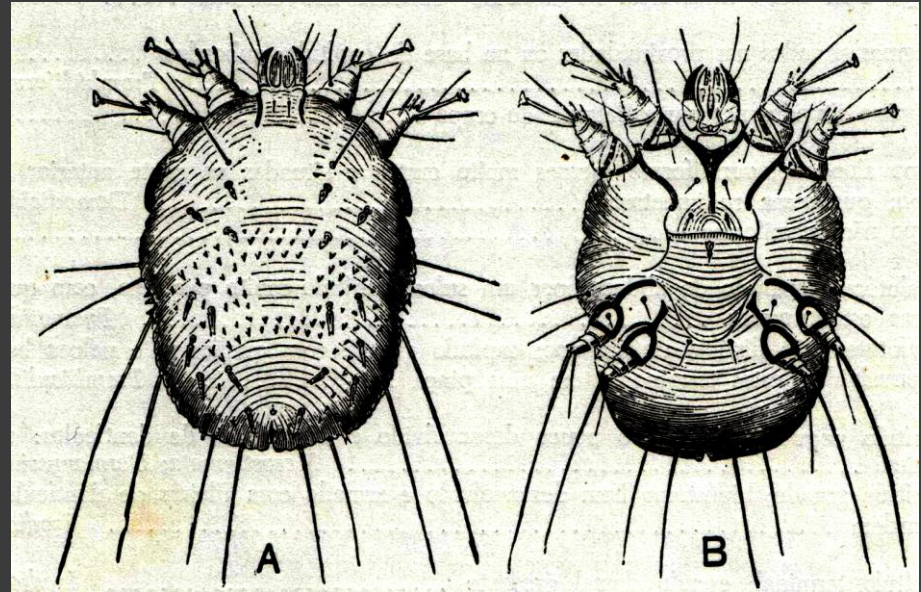


# Subclasse Acarina

carrapatos



ácaros



- Cefalotórax fundido ao abdome
- Quatro pares de pernas (adultos)
- Quelíceras e demais peças bucais reunidas em uma estrutura denominada capítulo

# Ácaros

- Vida livre: poeira domiciliar (móveis, travesseiros, colchões e pisos), grãos armazenados, alimentos
- especialmente em locais quentes e úmidos
- Família Phytroglyphidae: - ***Dermatophagoides pteronyssinus***
  - *Dermatophagoides farinae*
  - *Pyroglyphus africanus*
  - *Dermatophagoides deanei*
  - *Euroglyphus maynei*
- Família Glycyphagidae: - *Blomia tropicalis*
- Família Chortoglyphidae: - *Chortoglyphus arcuatus*
- Família Saproglyphidae: - *Suidasia pontifica*
- Alérgenos: o próprio ácaro e/ou seus produtos (secreções, fezes - ficam em suspensão)
- Pessoas suscetíveis (número crescente): alergias respiratórias

## Controle:

- desumidificação;
- limpeza do ambiente, trocar e lavar regularmente roupas de cama;
- limpeza de filtros de ar;
- higiene, inseticidas



# Ácaros

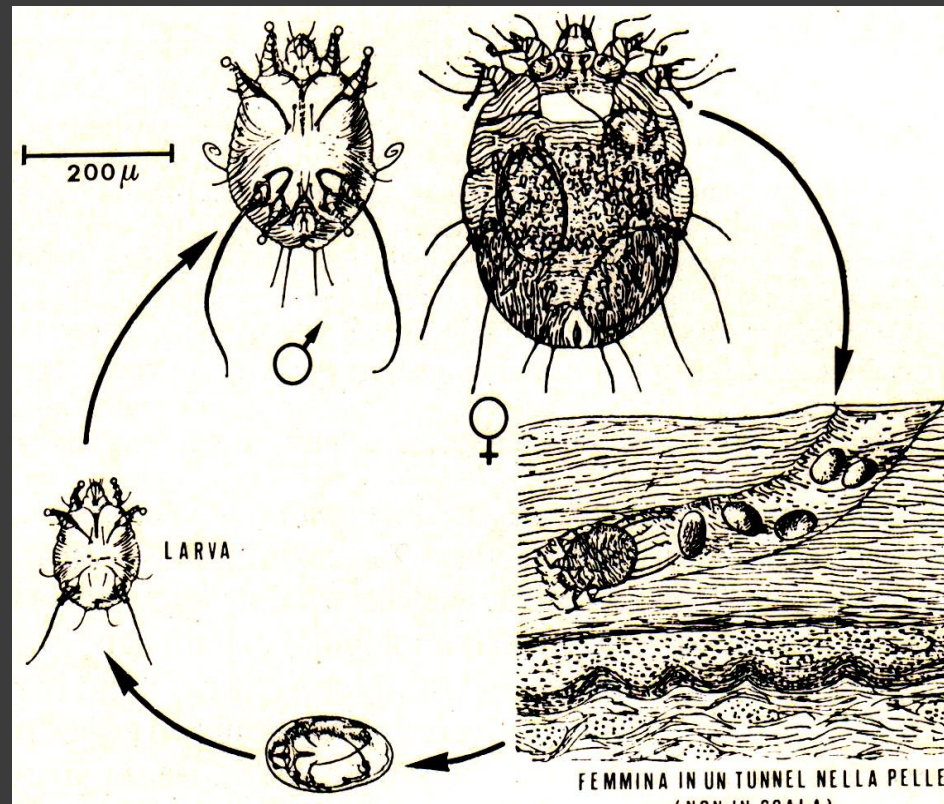
## Família Sarcoptidae: escabiose ou sarna

*Sarcoptes scabiei*



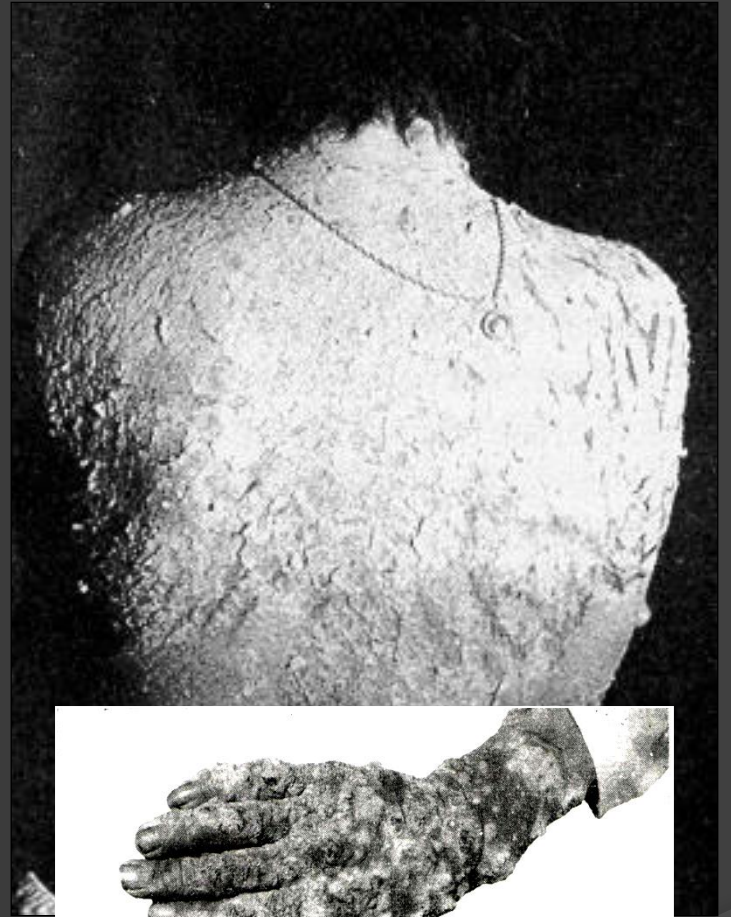
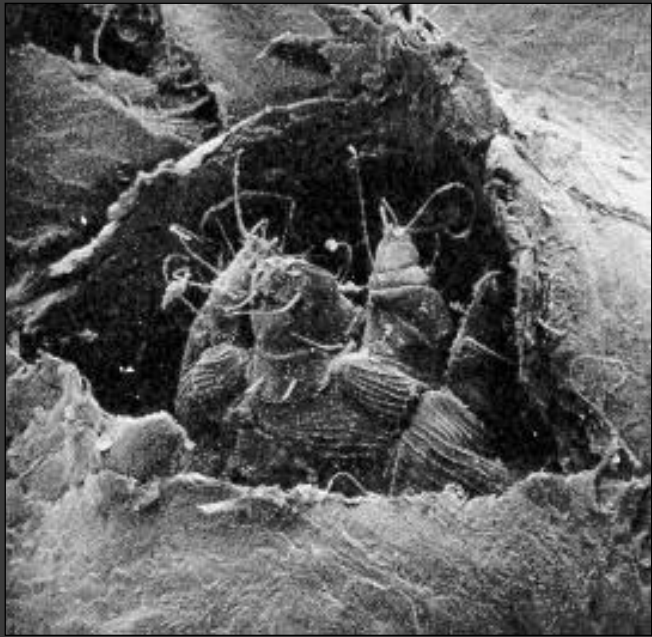
- cosmopolita, 300 milhões de casos
- parasita de seres humanos e outros mamíferos
- infecção ocorre por contato pessoa-pessoa ou objetos contaminados (roupa, pentes etc.)
- não possuem traquéias, respiram através do tegumento

- Os ácaros migram na epiderme, depositam ovos, dos quais eclodem larvas, que se desenvolvem em ninfas e por fim, adultos.
- Sítio preferencial de infecção: interdigital, nas pernas



# Patologia

- Alergia : atividade migratória e deposição de antígenos e alérgenos
- Prurido: o ato de “coçar” provoca escoriações, que são portas de entrada para microrganismos oportunistas
- **HIV positivos** ou **imunossuprimidos**: dermatite generalizada



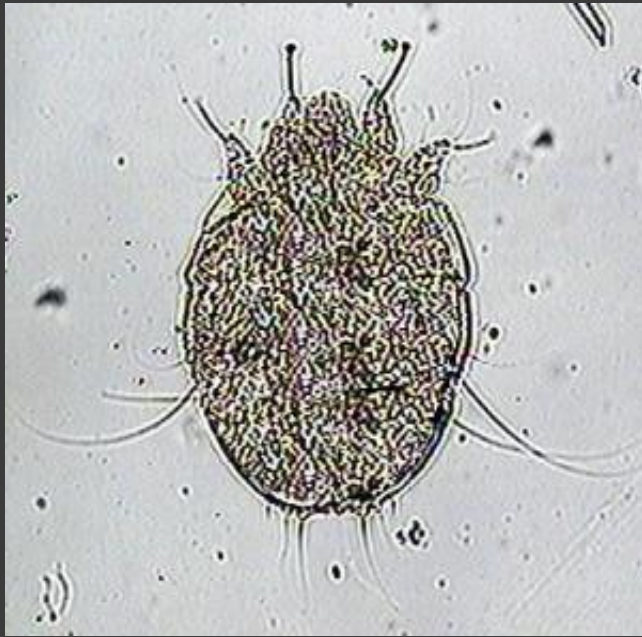
## **Diagnóstico:**

- Clínico: pruridos noturnos, localização e aspecto das crostas
- Parasitológico: Fita gomada sobre crostas ou raspado profundo → microscopia

## **Tratamento e prevenção:**

- Uso tópico de acaricidas
- Ivermectina (oral)
  
- Higiene

**Parasitoses cuja transmissão decorre de promiscuidade, contato entre pessoas e seus objetos de uso pessoal**



*Sarcoptes scabiei*  
(sarna)

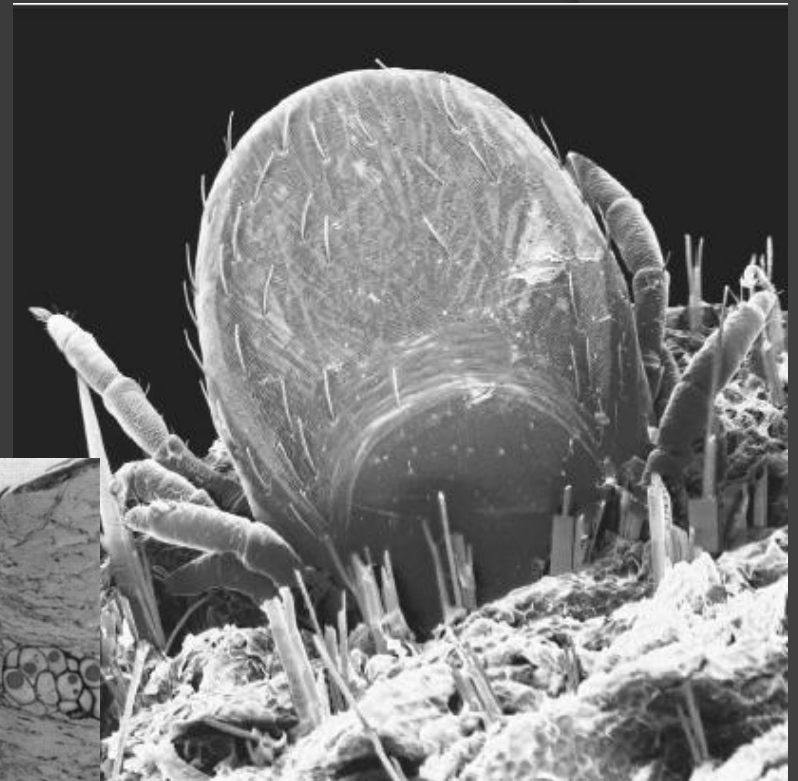
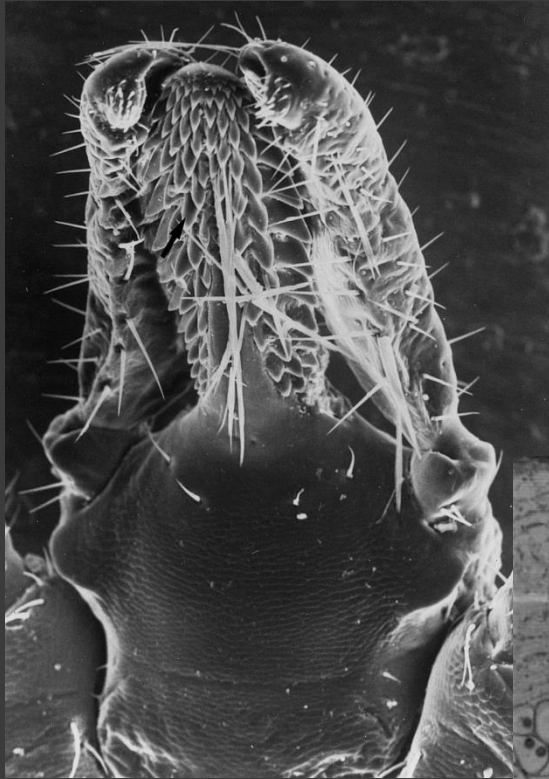


*Pediculus humanus*  
(piolho)



*Phthirus pubis*  
(chato)

# Carrapatos



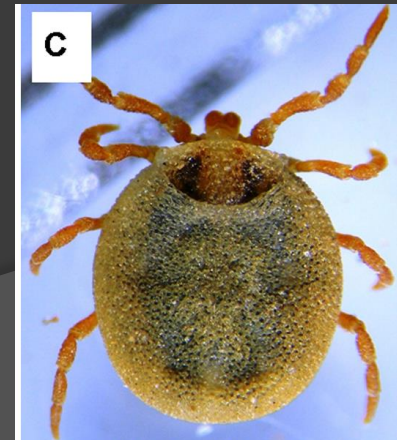
# Famílias de carrapatos

**Argasidae:** carrapatos de corpo mole  
("soft ticks")



**Ixodidae:** carrapatos de corpo duro  
("hard ticks")

**Nuttalliellidae:** *Nuttalliella namaqua*





# Família Argasidae

Principais gêneros:

*Ornithodoros*



*Argas*



# Família Ixodidae

## Principais gêneros:

*Rhipicephalus*

*Dermacentor*

*Amblyomma*

*Ixodes*



*Rhipicephalus sanguineus*



*Dermacentor marginatus*



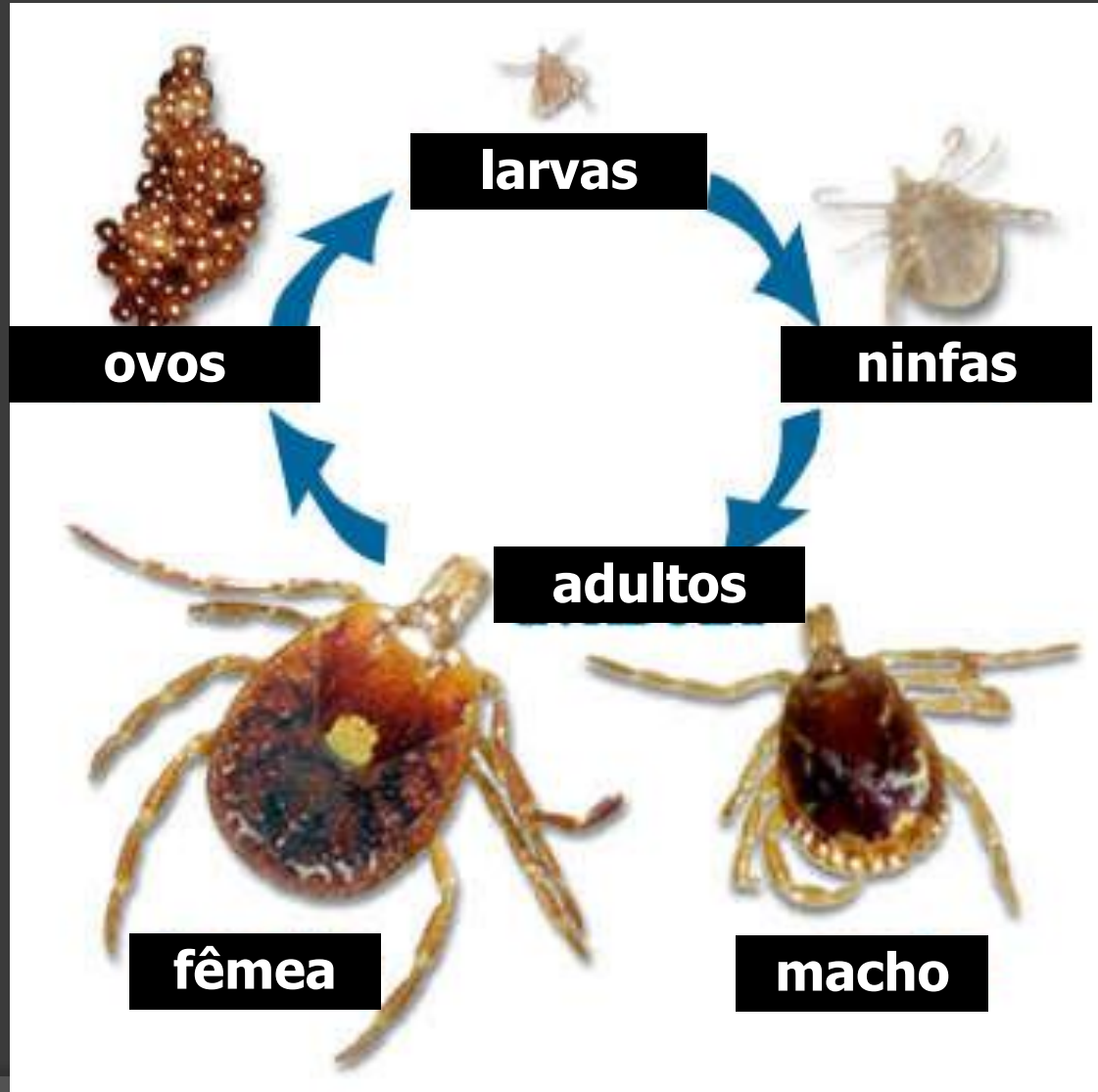
*Amblyomma variegatum*

• *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:897–928



*Ixodes scapularis*

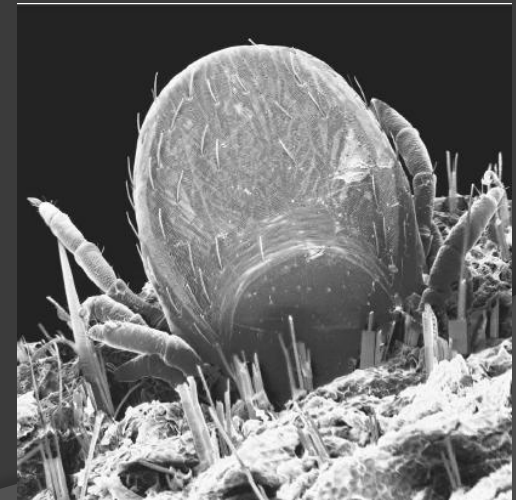
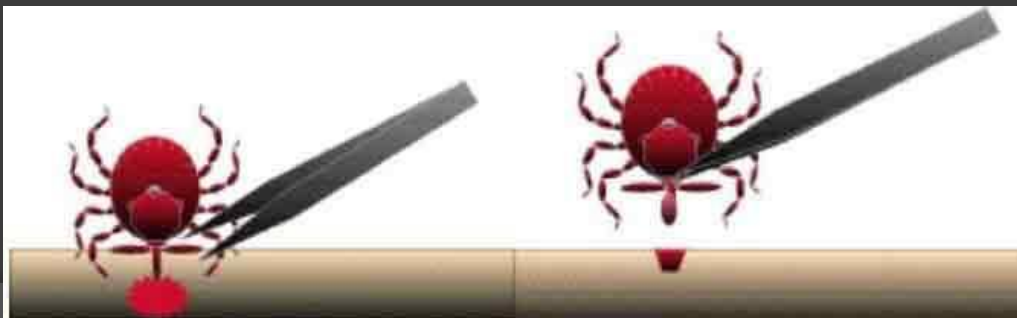
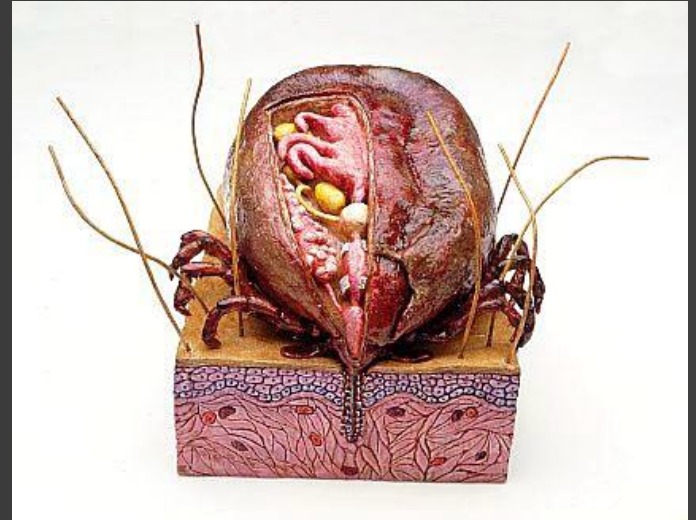
## ▪ Ciclo de vida: fases





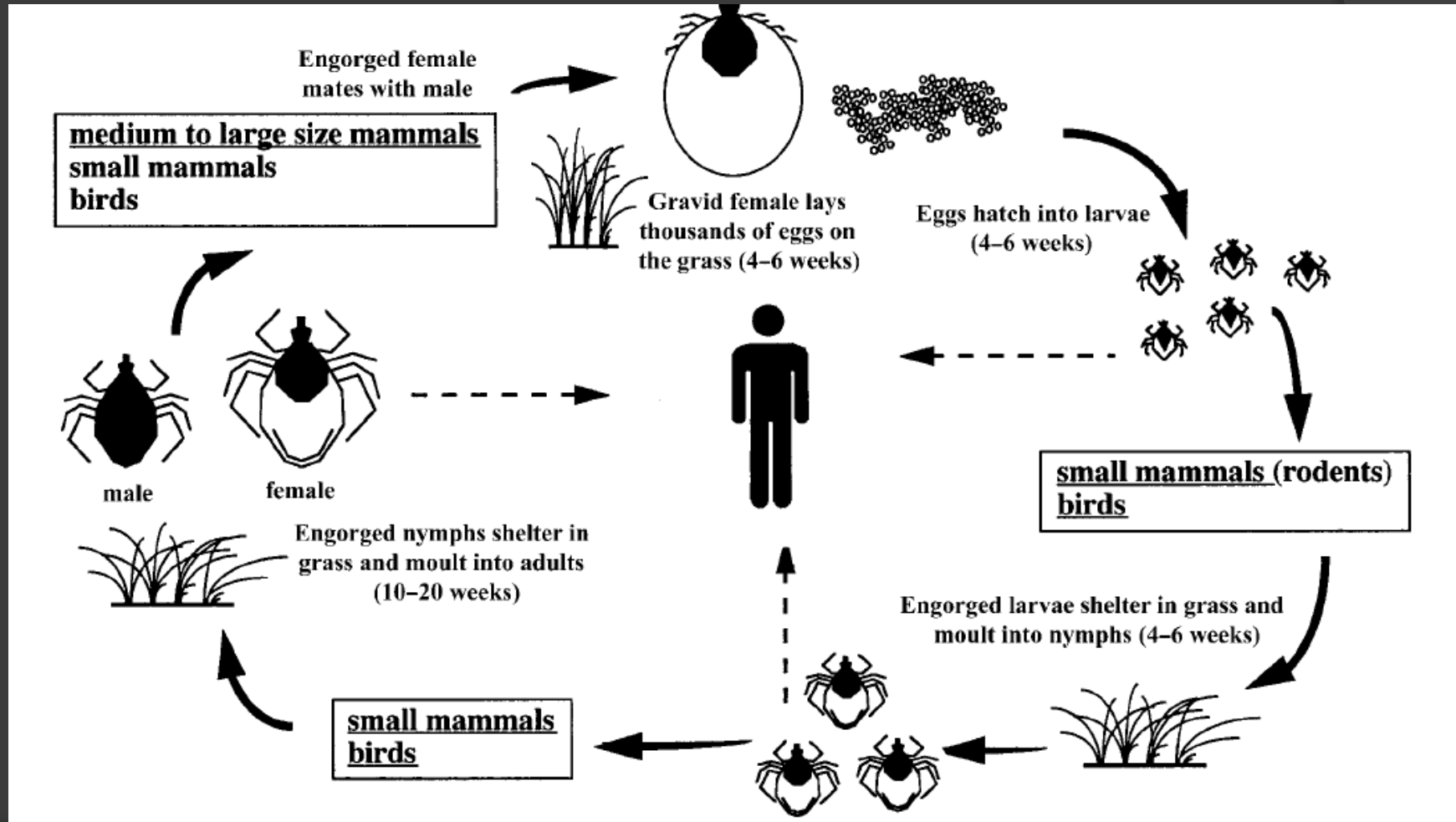
## Picadas de carrapatos:

- irritação local
- alergia
- anemia
- paralisia
- transmissão de patógenos



# Ciclo de vida

- Monoxenos: um único hospedeiro
- Trioxenos: 3 hospedeiros



# Controle de carrapatos

- usar botas e roupas que impeçam o ataque dos carrapatos e de repelentes
- utilização de acaricidas
- *R. (Boophilus) microplus*: vacinas (Gavac, TickGard)

# Tratamento de doenças transmitidas por carrapatos

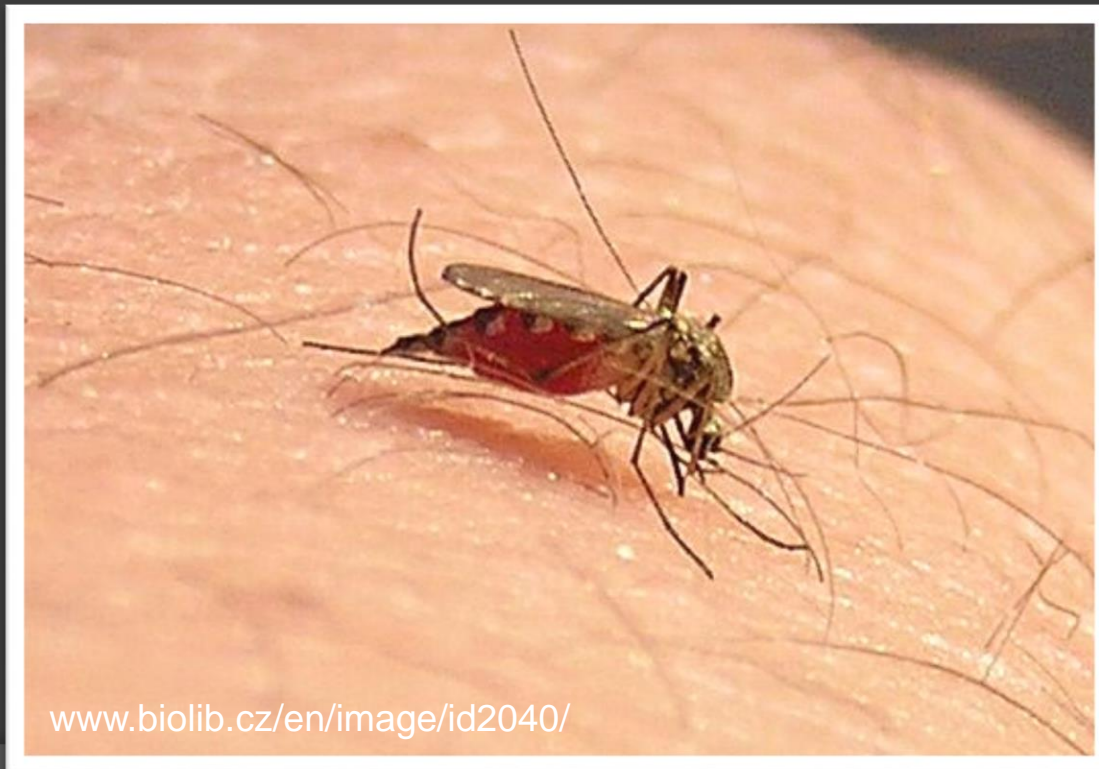
- Antibióticos: doxicilina, eritromicina, tetraciclina (febre maculosa); tetraciclina (febre recorrente); doxicilina, eritromicina, amoxicilina (doença de Lyme)

# 5. Interações patógeno-vetor: conceitos básicos



# Hematofagia

Oportunidade para o patógeno entrar em contato com o vetor, através do qual será transmitido para outro(s) hospedeiro(s) vertebrado(s)



## Artrópode

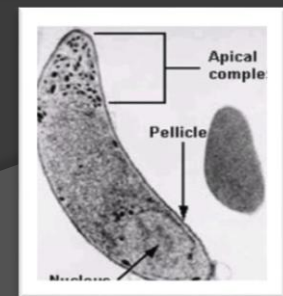
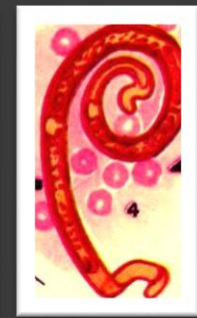
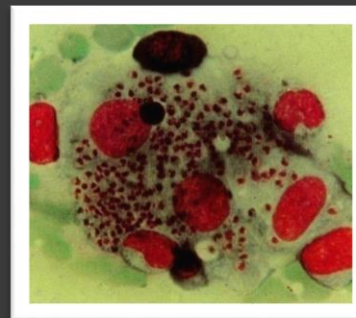
Hematofagia

Competência vetorial

## Parasita

Contato do parasita com o vetor

Sobrevivência e/ou proliferação no vetor



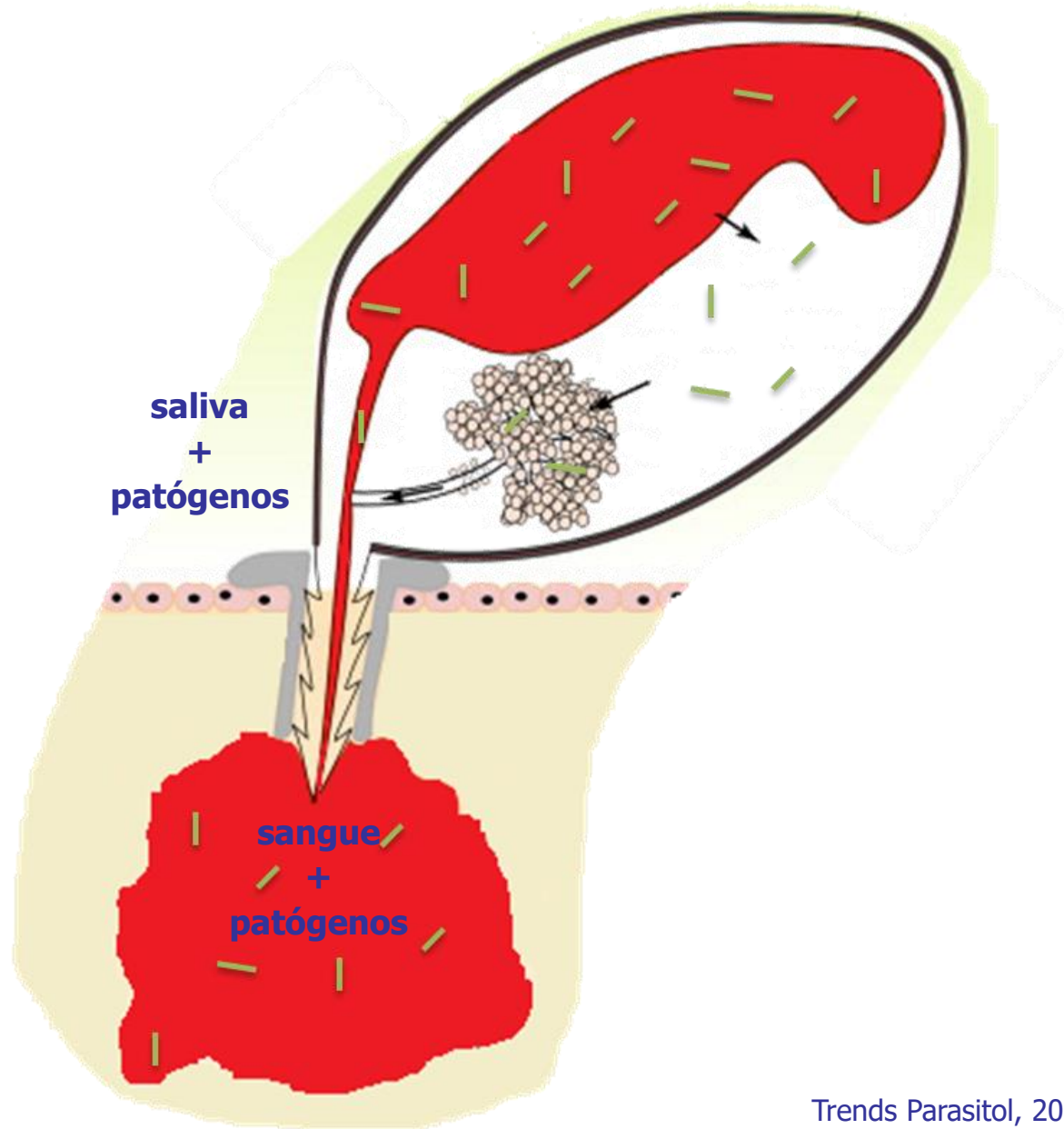
- **Competência vetorial:** capacidade do artrópode transmitir um patógeno ao hospedeiro em virtude de ser **susceptível à infecção**, permitindo o desenvolvimento e a proliferação do patógeno em seu organismo
  
- Se o artrópode **não é permissivo à infecção**, não realiza a sua transmissão, esse artrópode é **refratário** ao patógeno.

# Vetor mecânico x vetor biológico

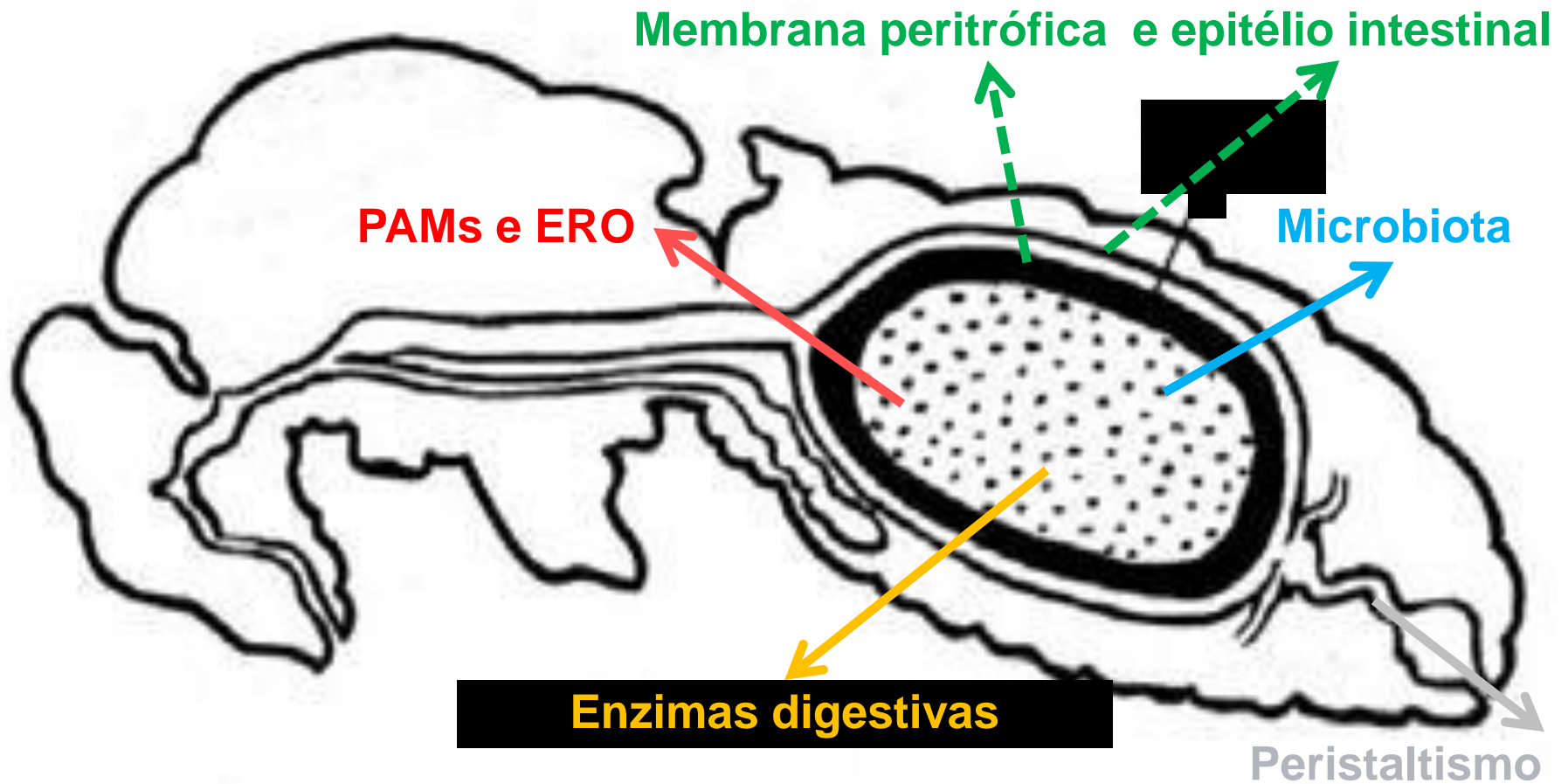
- **vetor mecânico:** transmissão física do patógeno de um hospedeiro vertebrado para outro, geralmente através das peças bucais contaminadas
- **vetor biológico:** o patógeno se reproduz e/ou se desenvolve obrigatoriamente no artrópode antes de ser transmitido para o hospedeiro vertebrado

6. Principais órgãos/compartimentos do vetor em que ocorrem as interações com o patógeno

# Aquisição e transmissão de patógenos

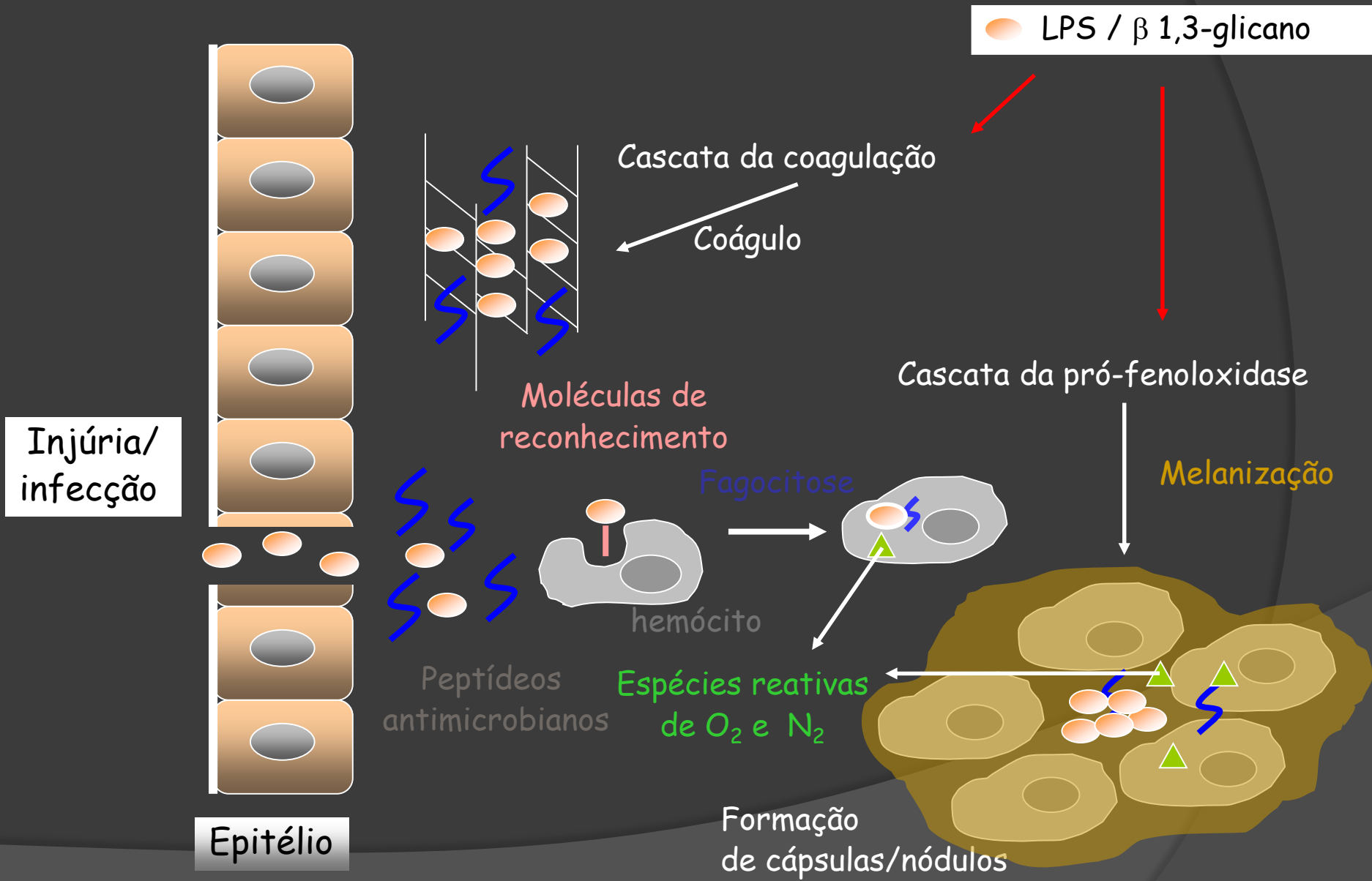


# Intestino de insetos



PAM (ou AMP): peptídeos antimicrobianos  
ERO (ou ROS): espécies reativas de oxigênio

# Hemocele





# Moléculas de reconhecimento

- ❖ **Reconhecem patógenos e PMAP**
- ❖ **Ativam respostas celulares e humorais**
- ❖ **Opsonizam e/ou aglutinam organismos invasores**
- ❖ **Processo de encapsulamento e nodulação**
- ❖ **Desencadeiam a ativação de vias de sinalização para a produção de efetores (PAM e ERO)**

# Moléculas de reconhecimento

- ❖ Lectinas
- ❖ Hemolinas
- ❖ Complemento-*like*: TEP (proteínas contendo tioéster),  $\alpha$ 2-macroglobulinas, C3/C4/C5
- ❖ PGRP-S, PGRP-L e GGBP

Ligand	Pathogen	<i>Drosophila melanogaster</i>
Polymeric DAP-type PGN	Gram-negative bacteria	PGRP-LCx
TCT	Gram-positive bacilli	PGRP-LCx–PGRP-LCa; PGRP-LE–PGRP-LC?
Lys-type PGN	<i>Micrococcus luteus</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i>	PGRP-SA–GNBP1
	<i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>	PGRP-SA–GNBP1; PGRP-SD
Polymeric $\beta$ -(1,3)-glucans	<i>Candida spp.</i> ; <i>M. anisopliae</i>	GNBP3 (PGRP-LC?)

DAP, diaminopimelic acid; GGBP, Gram-negative binding protein; PGN, peptidoglycan; PGRP, PGN-recognition protein; TCT, tracheal cytotoxin.

# TEP-1

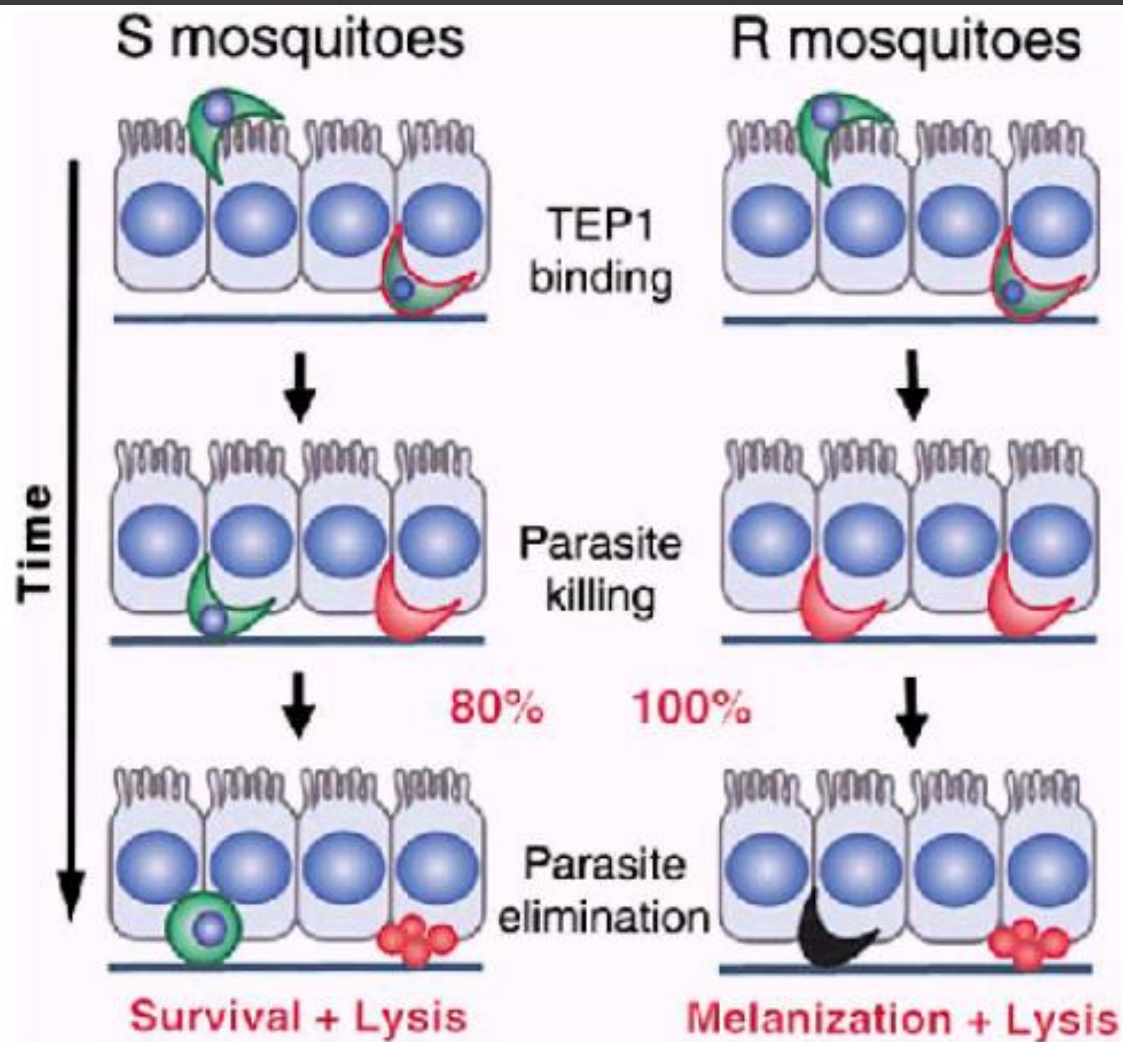
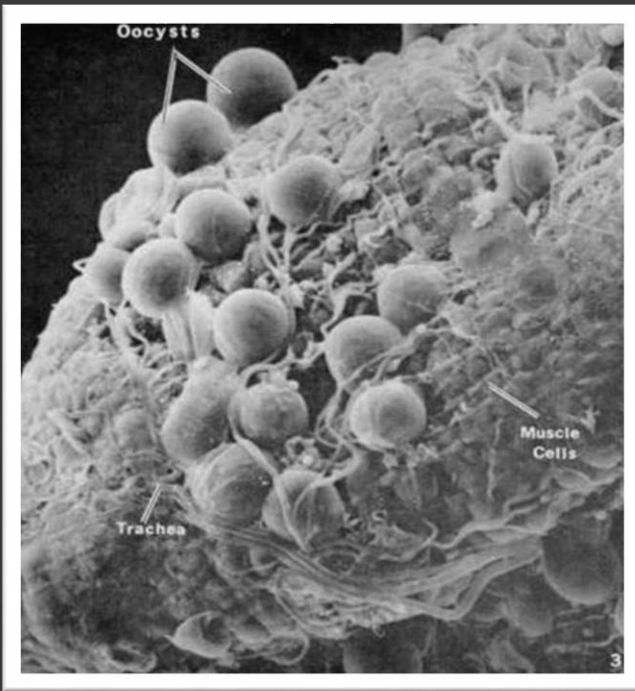


Figure 7. Model for the Role of TEP1 in the Antiparasitic Response of Susceptible (S) and Refractory (R) Mosquitoes

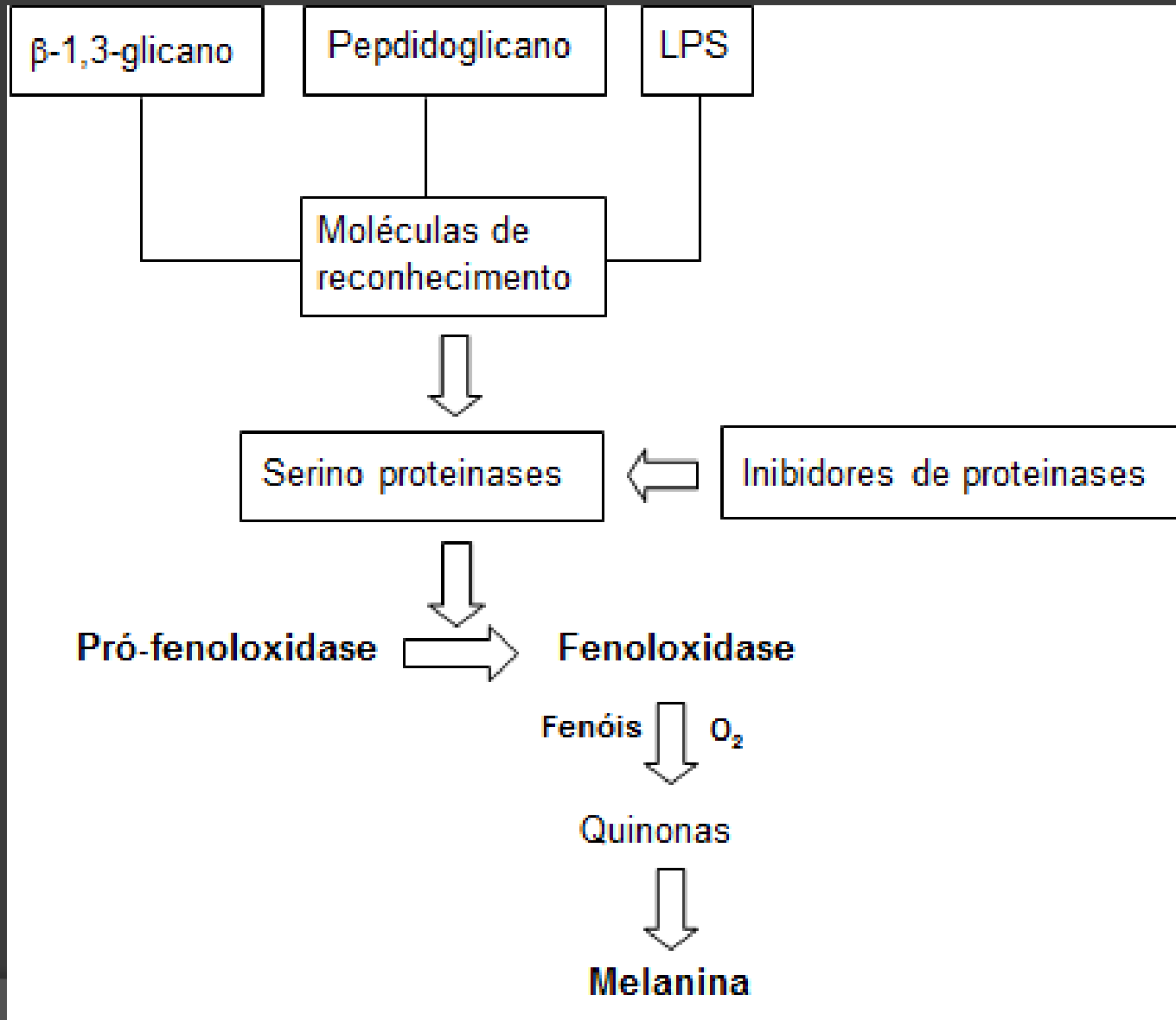


Rompimento do oocisto e liberação dos esporozoítas na hemocele (hemolinfa):

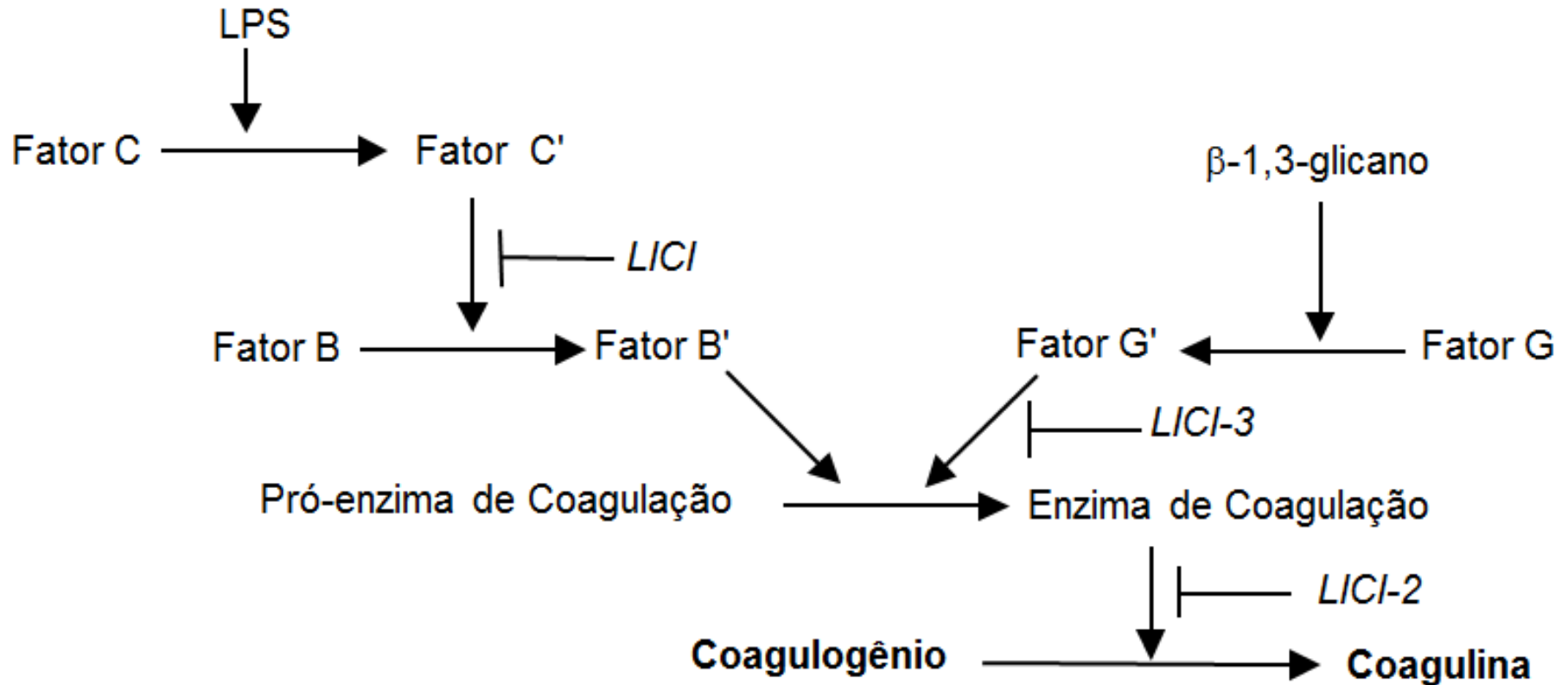
**indução de peptídeos antimicrobianos**

 **escape: plasmódio usa lectinas do mosquito**

# Cascata da pró-fenoloxidase



# Cascata da coagulação



## Endotoxin Detection and Removal System

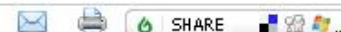
[Endotoxin Assay](#)  
[Endotoxin Removal](#)  
[ToxinEraser Buffers](#)

## PolyExpress™ – Silver pAb Service

Guaranteed 2 purified antibodies (1-5 mg/each)  
in **45 days**



You are here: [Services](#) » [Products](#) » [Proteins, Expression, Isolation and Analysis](#) » [Endotoxin Detection and Removal System](#) » [Endotoxin Assay](#)



## Endotoxin Assay Kits

Guaranteed High Sensitivity: **0.005EU/ml**



### Endotoxin Assay Kits

**Endotoxin** test is the most critical quality control test required by the FDA for all drugs in their final stages of formulation. **Endotoxins** are invariably associated with every gram-negative bacteria, so they cause severe reactions in humans and animals and retain high toxic activity even present at low concentration. In addition, **endotoxins** are suspected to play an important role in the occurrence and development of many different diseases.

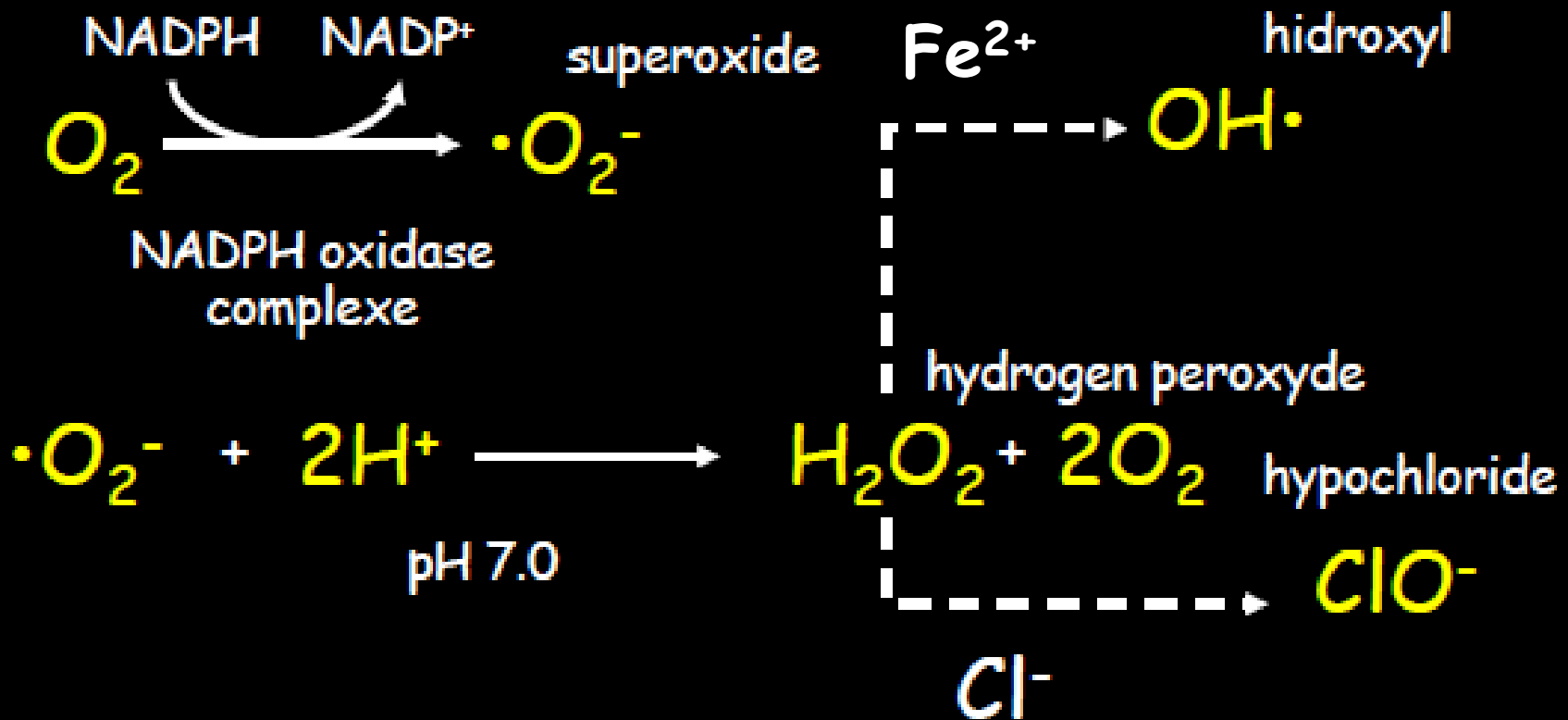
GenScript strongly recommends innovative detection technique to detect **endotoxin**. GenScript's Endotoxin Assay Kits can be well used in *in vitro* end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices.

# Moléculas citotóxicas

- ❖ Moléculas do sistema imune que apresentam ação direta contra microrganismos
- ❖ Fundamentais para a defesa de animais e plantas
- ❖ Principais tipos:
  - Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ERO e ERN)
  - Peptídeos antimicrobianos (PAM)



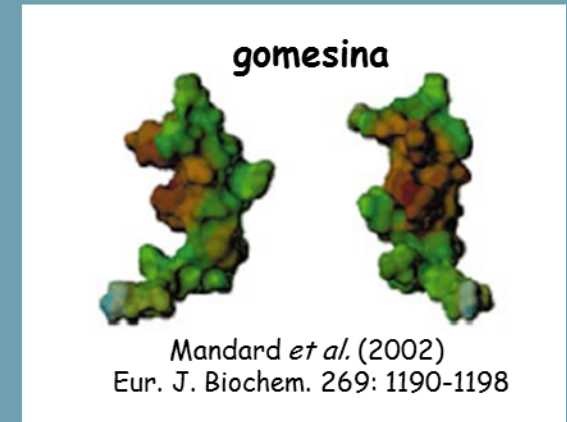
# Espécies reativas de oxigênio (ERO)



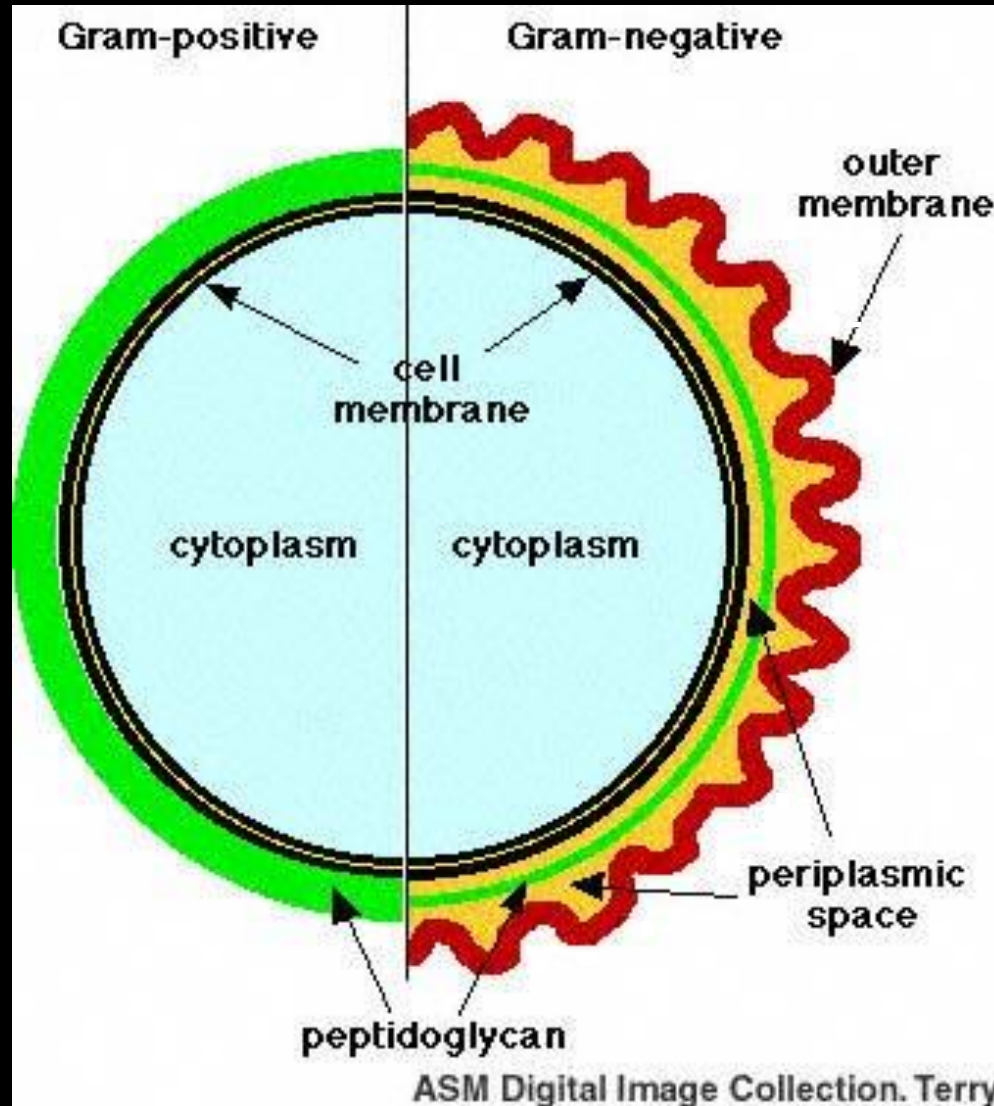
# Peptídeos antimicrobianos (PAM)

## Como são?

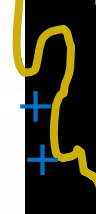
- ❖ moléculas pequenas (< 10 kDa);
- ❖ alta proporção de resíduos básicos;
- ❖ caráter anfipático



# Características estruturais e alvo de ação

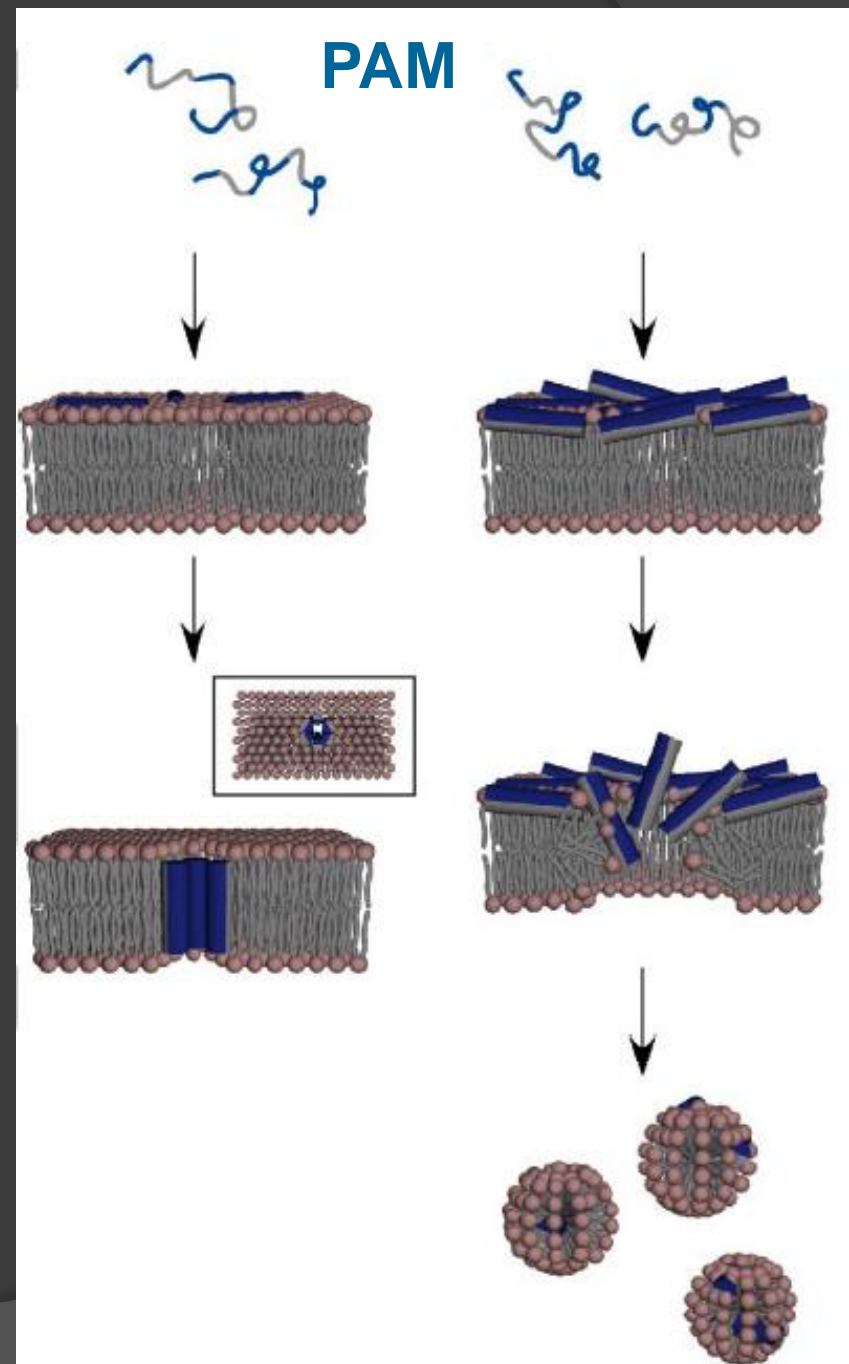


PAM



# Mecanismos de ação

Permeabilização da membrana plasmática de microrganismos



# Ação sobre alvos intracelulares

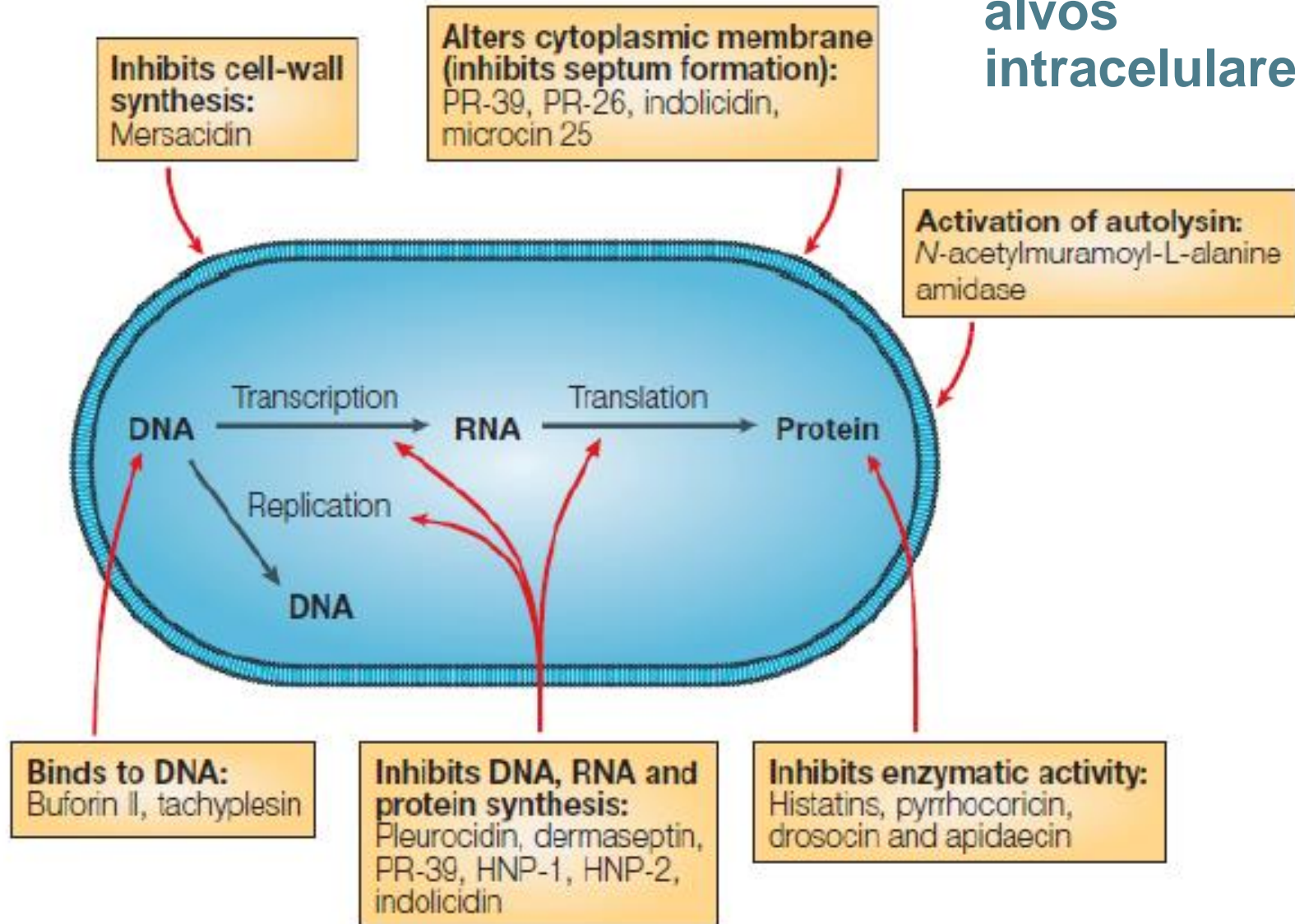
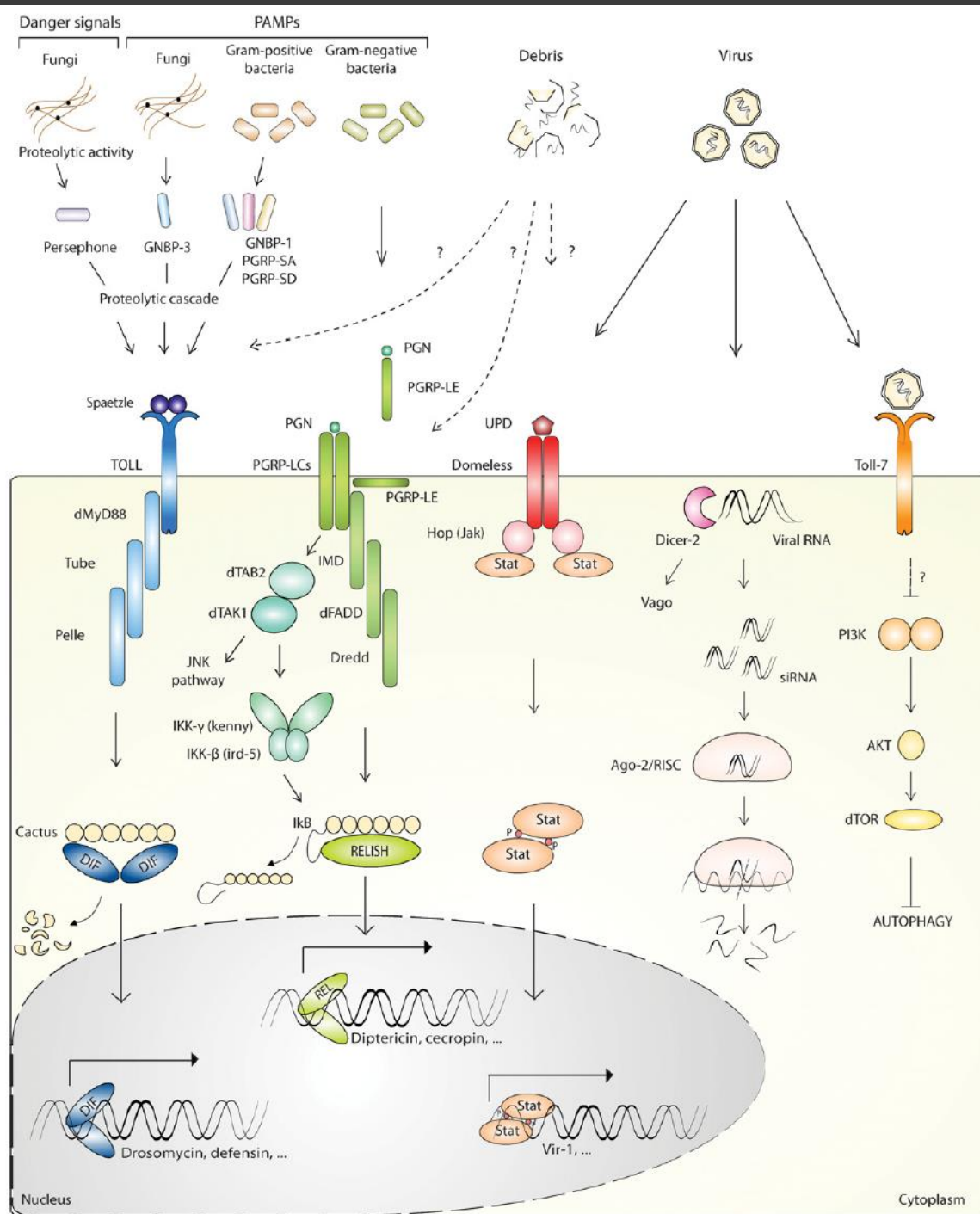
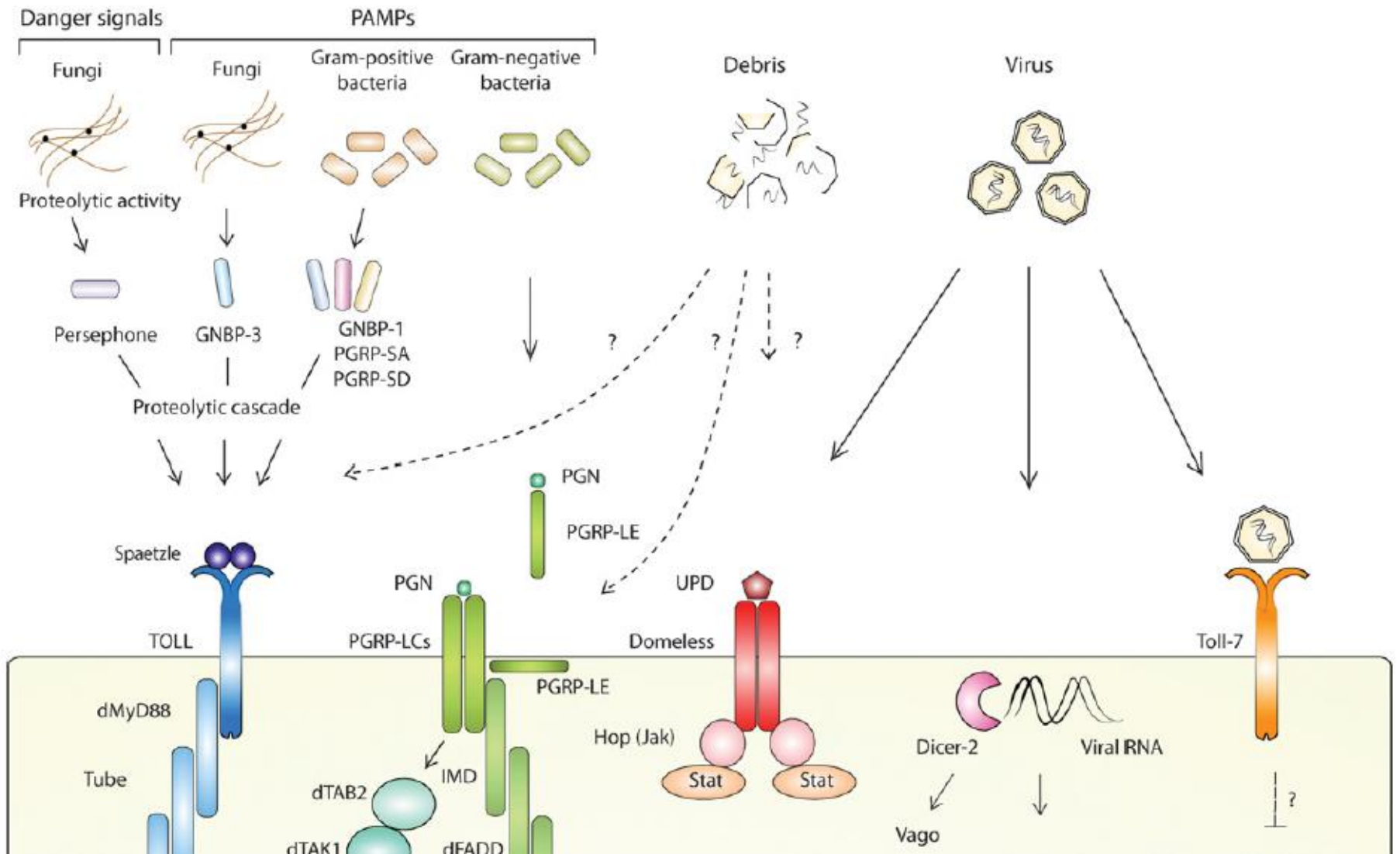


Figure 6 | **Mode of action for intracellular antimicrobial peptide activity.** In this figure *Escherichia coli* is shown as the target microorganism

# Produção

- ❖ Constitutiva
- ❖ Ativada por microrganismos e por PMAP: vias de sinalização









# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011

Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann, Ralph M. Steinman

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011

Bruce A. Beutler

Jules A. Hoffmann

Ralph M. Steinman



Photo: The Scripps Research Institute

**Bruce A. Beutler**



Photo: CNRS Photo Libran/Pascal Disdier

**Jules A. Hoffmann**

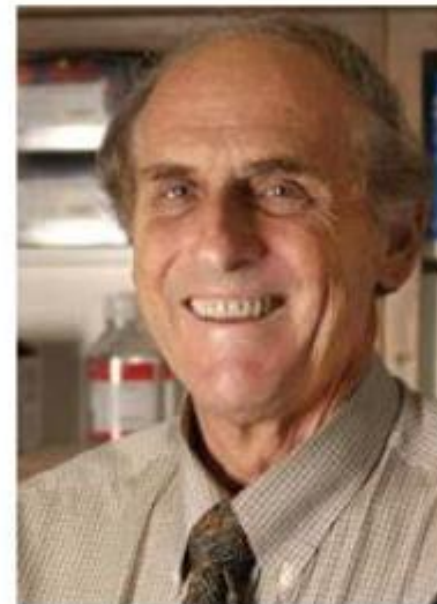


Photo: Rockefeller University Press

**Ralph M. Steinman**

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 was divided, one half jointly to Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann *"for their discoveries concerning the activation of innate immunity"* and the other half to Ralph M. Steinman *"for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"*.

# Glândulas salivares:

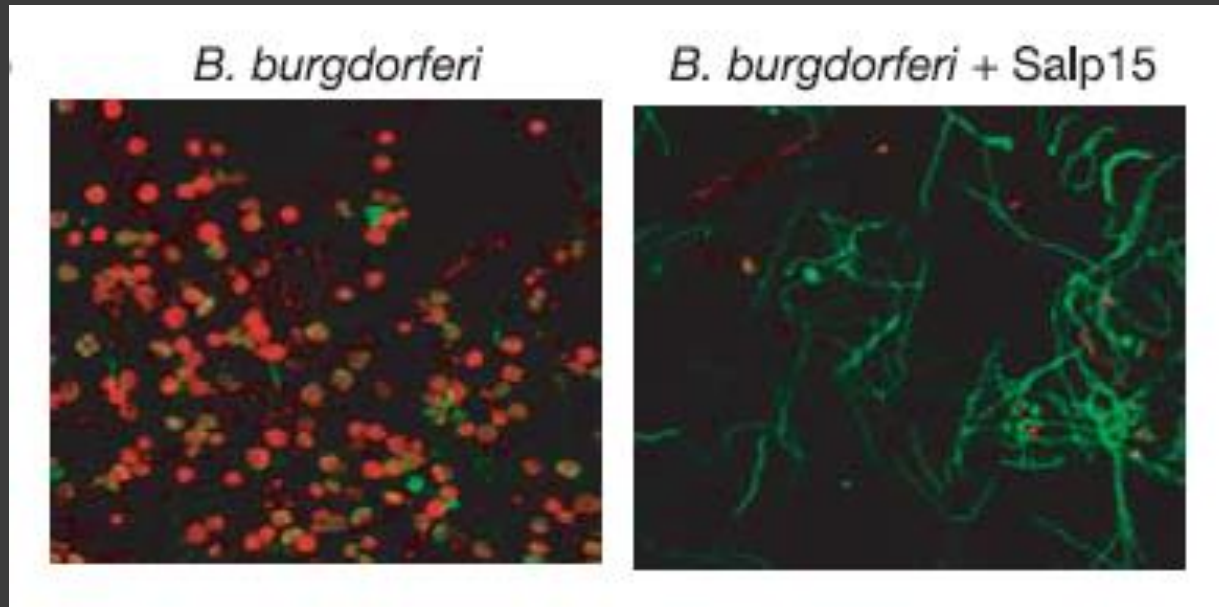
produção de substâncias imunomodulatórias e anticoagulantes

<i>Lutzomyia, Flebotomus</i>	
anti-agregação plaquetária	apirase
vasodilatador	maxadilan
inibidor ativação macrófago	maxadilan (não comprovado)
<i>Anopheles, Culex, Aedes</i>	
hemaglutinina	
anticoagulante	anti Fator Xa, antitrombina
Fator anti TNF	
anti-agregação plaquetária	apirase
desconhecido	D7 (proteína específica de fêmeas)
<i>Triatomíneos (Triatoma)</i>	
anti-agregação plaquetária	apirase
anticoagulante	anti Fator 8, antitrombina
<i>Glossina</i>	
anti-agregação plaquetária	apirase
anticoagulante	antitrombina
<i>Borrachudos (Simulium)</i>	
anticoagulante	antitrombina, anti Fator Xa

# Glândulas salivares e a saliva de carrapatos

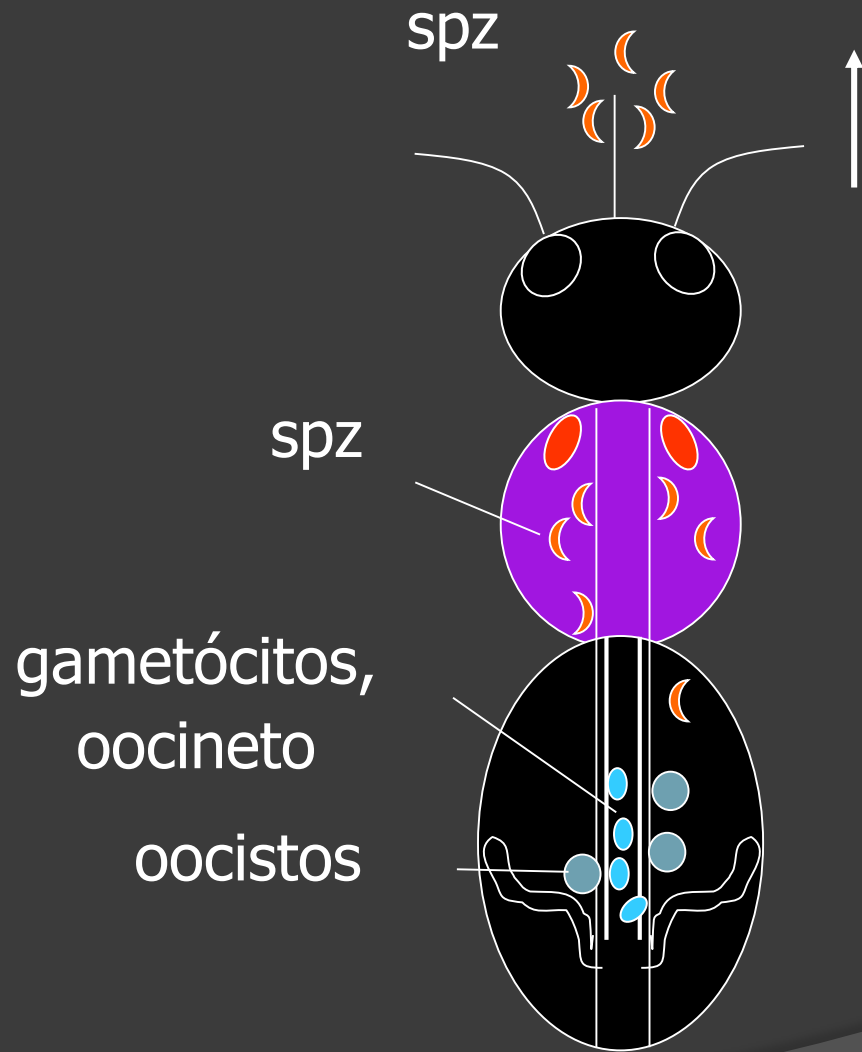
Anti-agregação plaquetária	Argasídeos e Ixodídeos: apirase
Anticoagulante	Ixodídeos: Antifator 8, antifator 5a, antiprótrombinase  Argasídeos: TAP (tick anticoagulant peptide)
Proteínas de ligação à histamina	
Quinase	Carboxypeptidase N-like
Antianafilatoxina	Carboxypeptidase N-like
Vasodilatadores	Prostaglandina E2
Anti-fator de ativação de plaquetas	PGE2
Imunosupressores	
Inibidor de ativação de neutrófilos	
Inibidor de ativação de células T	
Anticomplemento (via alternativa)	
Lectinas, peptídeos antimicrobianos	
Antioxidantes	Salp25

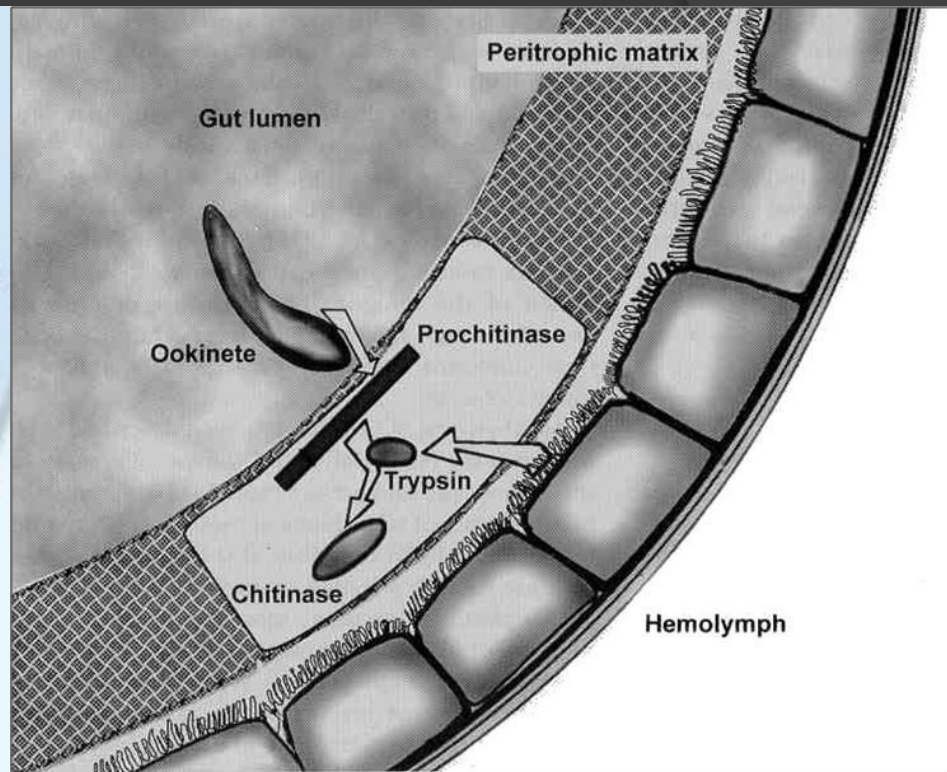
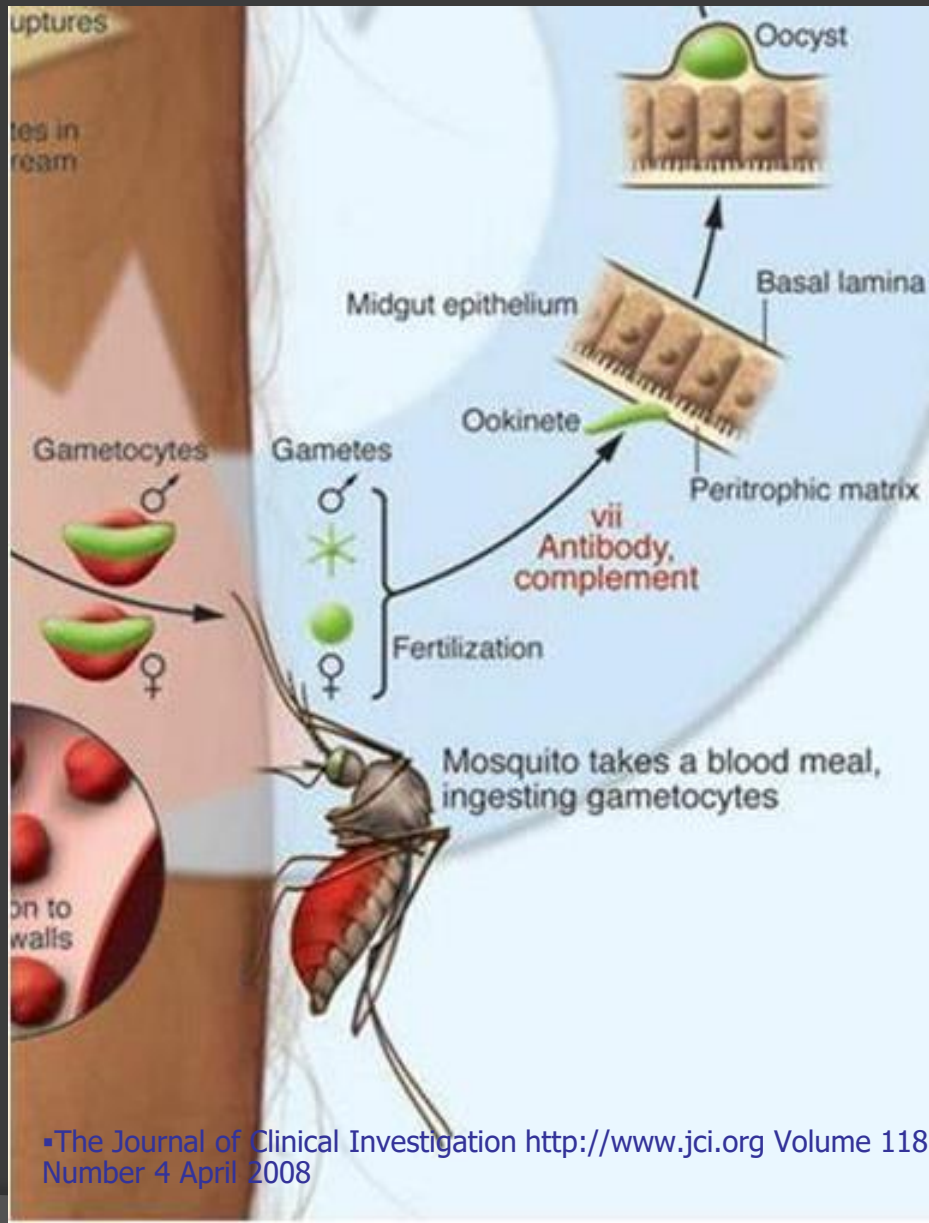
❖ **Salp15: protege *Borrelia burgdorferi* da ação de anticorpos**



## 7. Principais interações patógeno-hospedeiro: malária, doença de Chagas e leishmanioses

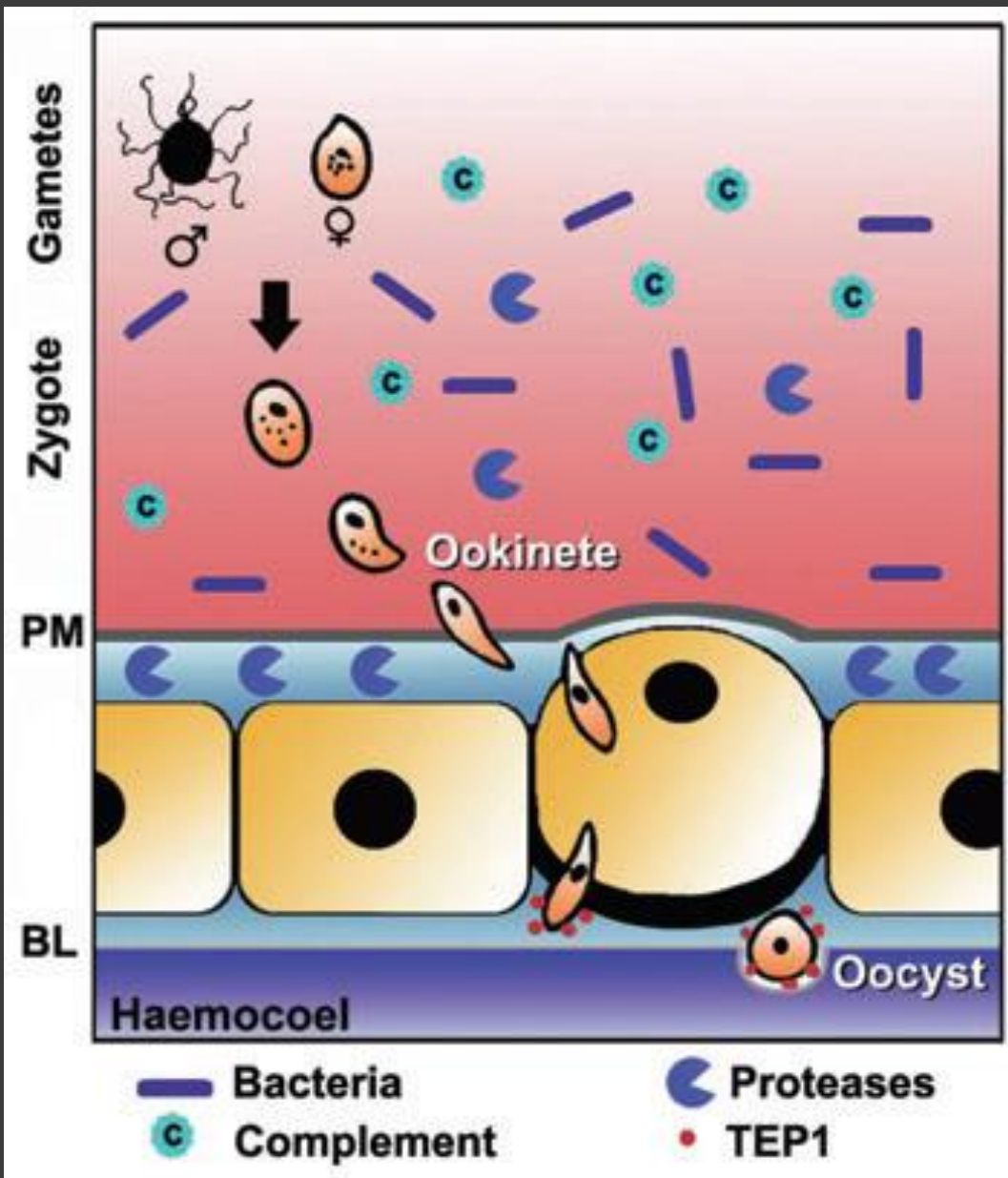
# Interação vetor-parasita: Malária





## invasão do intestino do inseto pelo oocineto:

- quitinase
- proteínas adesivas



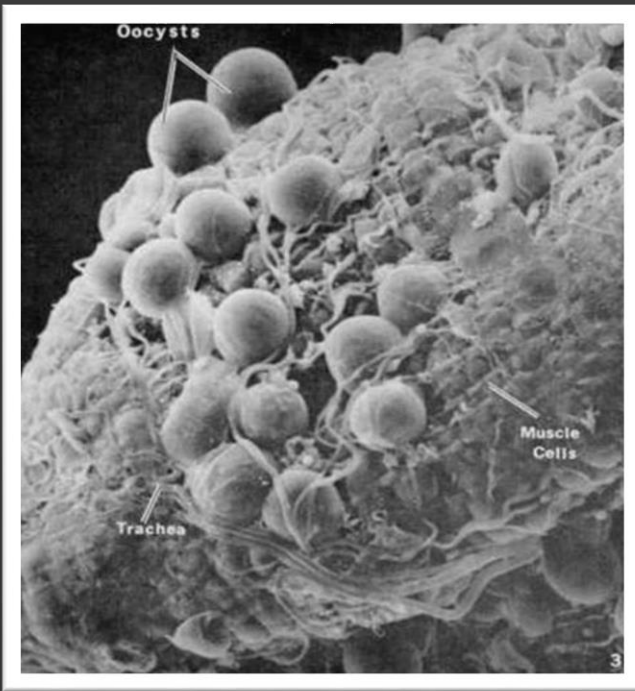
▪ respostas das células epiteliais do intestino do inseto ao oocineto:

- produção de óxido nítrico (NO)

▪ respostas na hemocele do mosquito:

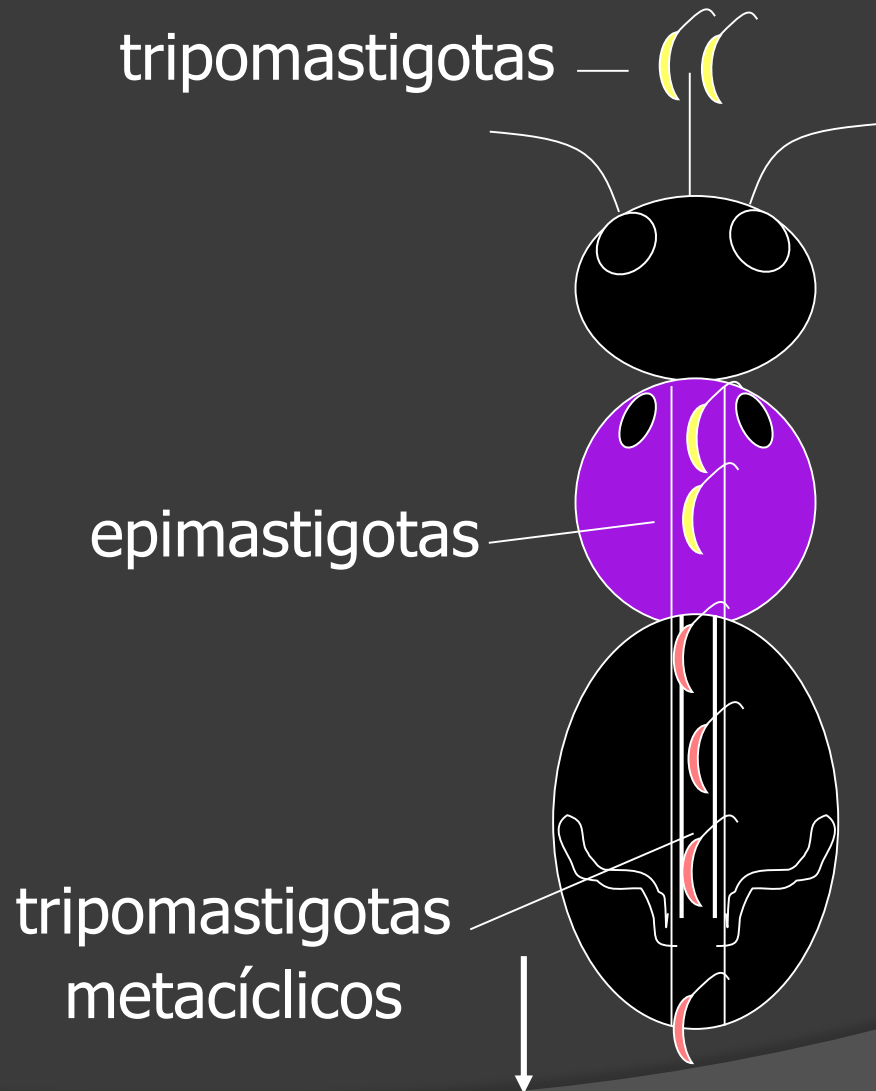
- proteínas contendo tioéster (TEP): família das  $\alpha 2$ -macro-globulinas (melanização do oocisto)





- Rompimento do oocisto e liberação dos esporozoítas na hemocele (hemolinfa):
  - indução de peptídeos antimicrobianos
    - escape:** plasmódio lectinas do próprio mosquito para evadir do sistema imune do vetor
  - circunsporozoíta: recobre o esporozoíta, sendo necessário para a invasão das glândulas salivares

# Interação vetor-parasita: Doença de Chagas



- O tripanossomatídeo no intestino do triatomíneo deve resistir a:
  - enzimas digestivas
  - peptídeos antimicrobianos (defensina A) e NO produzidos pelas células epiteliais
  - componentes tóxicos produzidos por bactérias da microbiota:
    - prodigiosina de *Serratia marcescens*



## **Coprofagia:** aquisição de *Rhodococcus rhodnii*

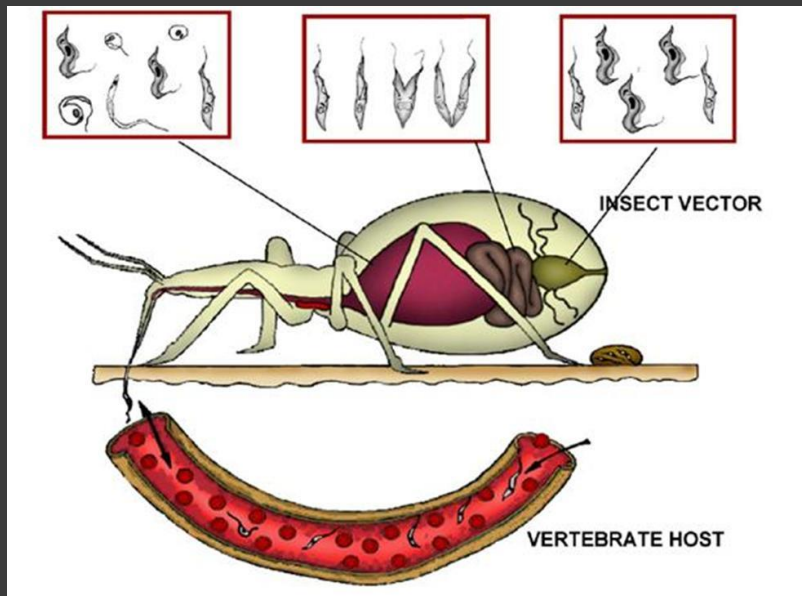
o simbiote é necessário  
para o desenvolvimento  
do inseto

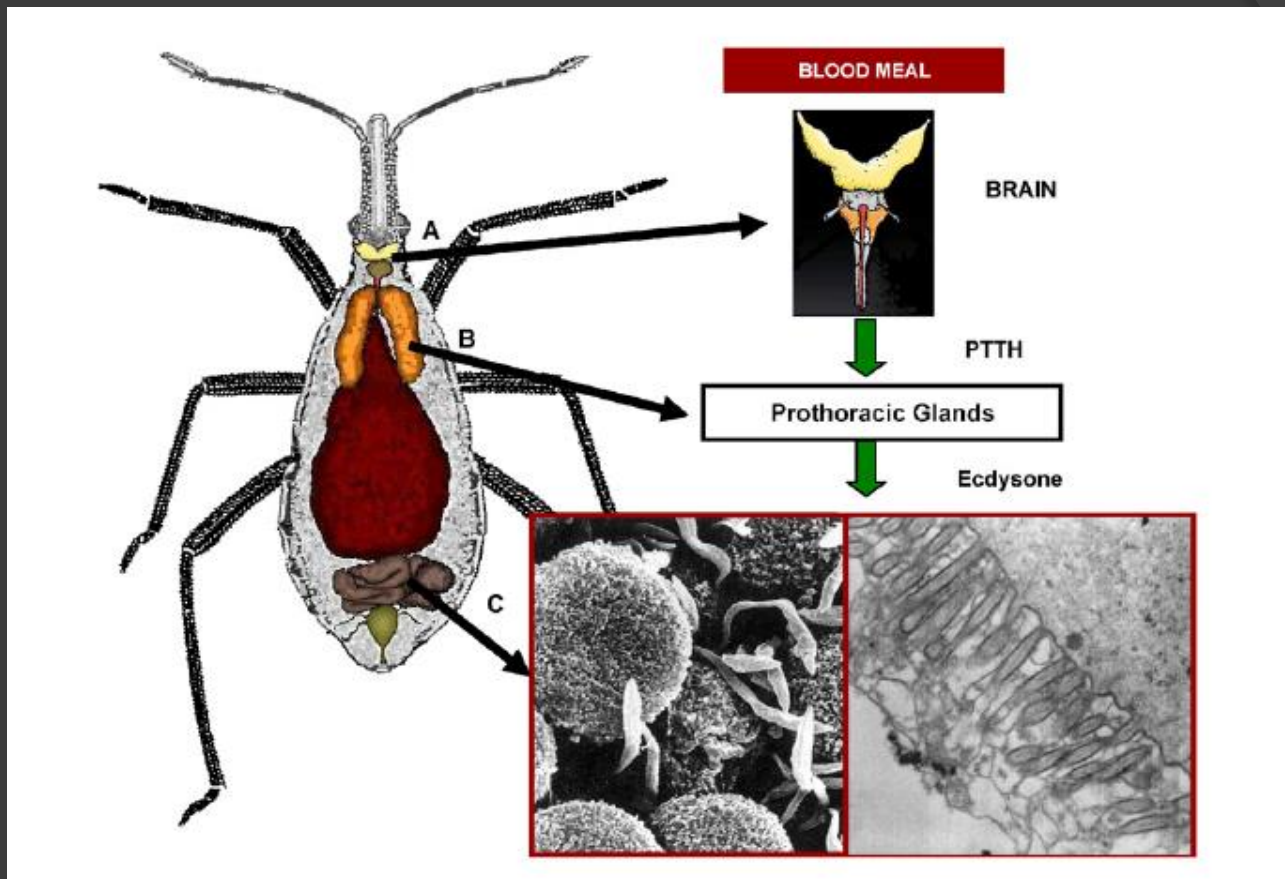
### **Paratransgênicos**

***R. rhodnii***  
transformada para a  
produção de  
cecropina A ou de  
anticorpos

Os epimastigotas aderem-se às células epiteliais do intestino do triatomíneo através de glicoinusitol fosfolipídeos: evita liberação prematura

**Tripomastigotas metacíclicos não se aderem, sendo eliminados com as fezes**

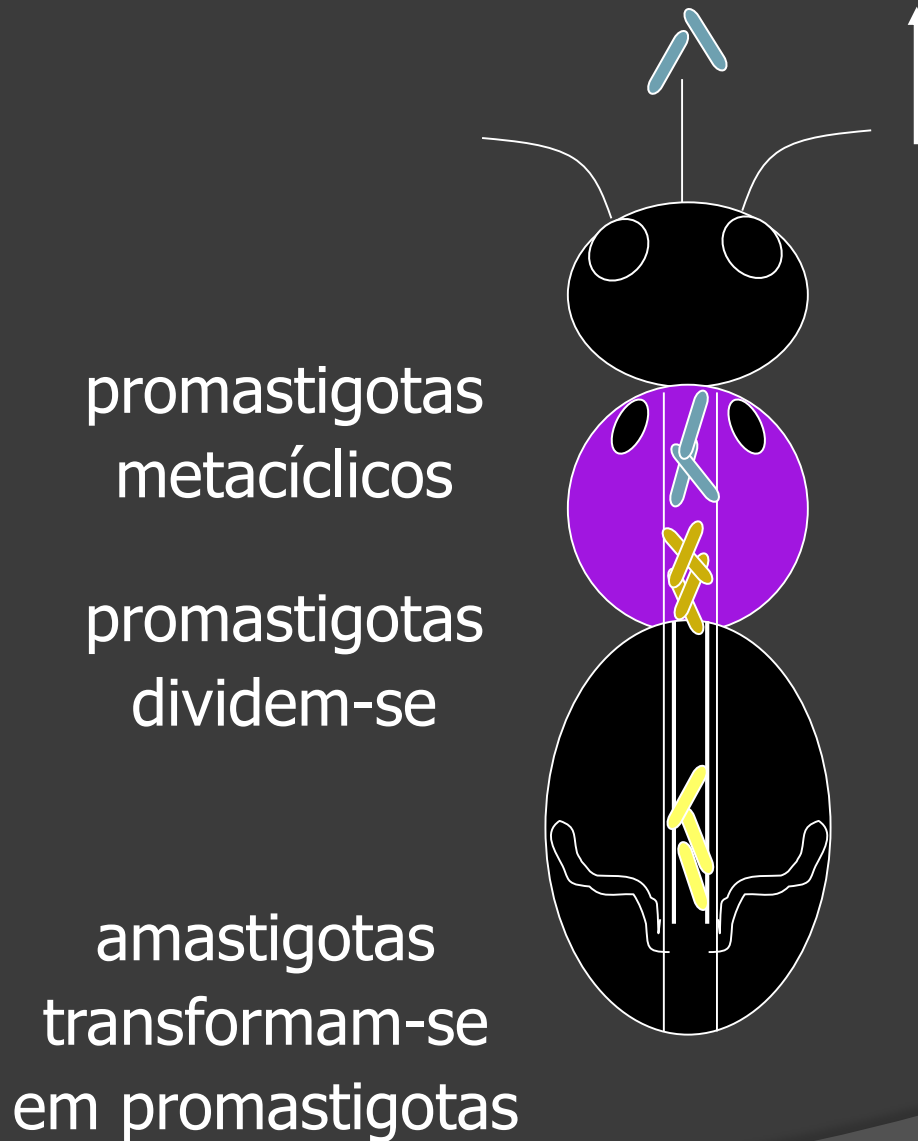


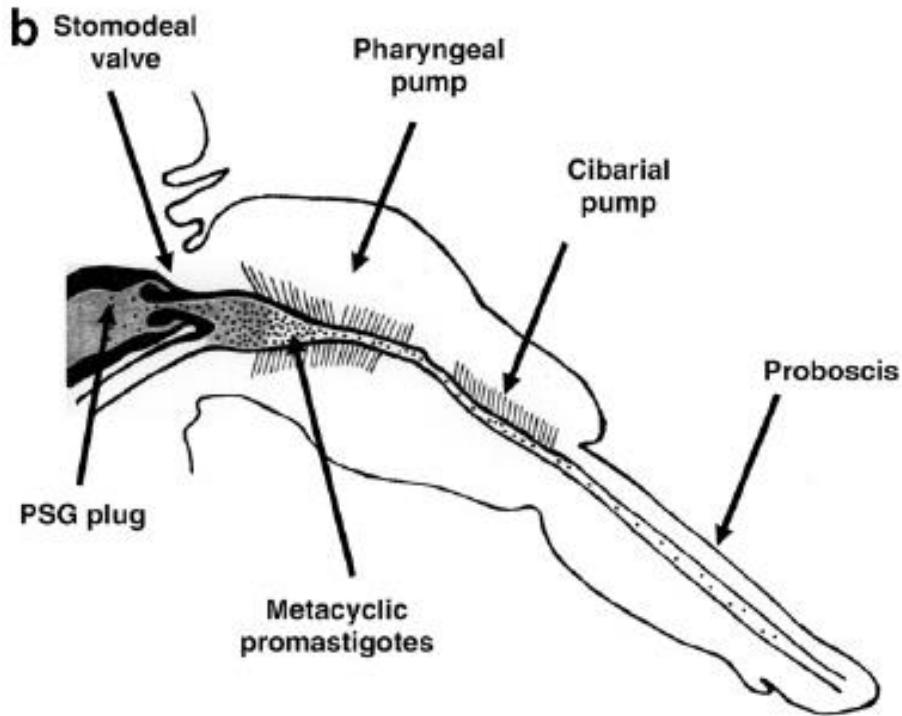
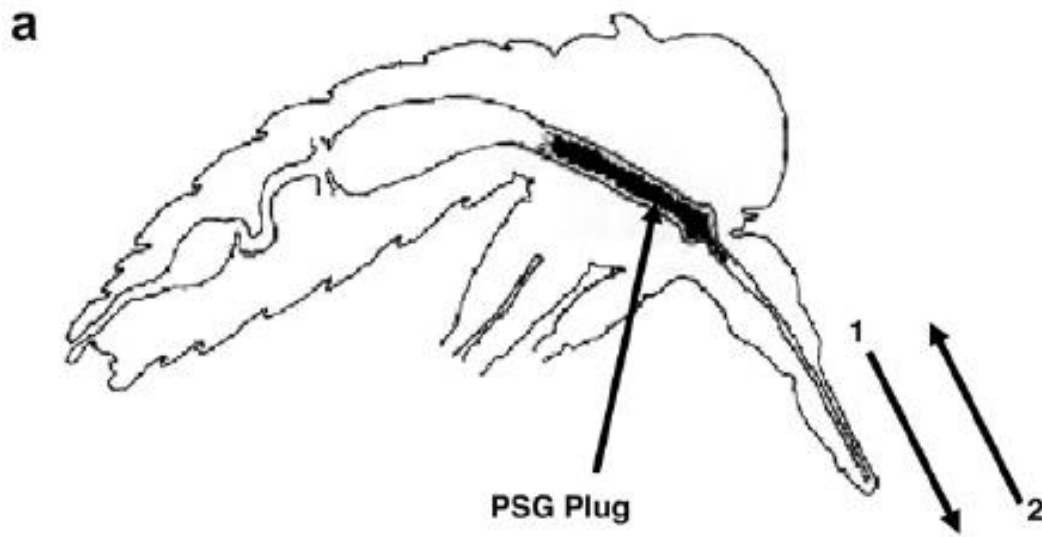


Journal of Insect Physiology 53 (2007) 11–21

- Ecdisona: necessária para a sobrevivência e o desenvolvimento de *T. cruzi*
  - diminuição da infecção por decapitação, substâncias que inibem a produção do hormônio

# Interação vetor-parasita: Leishmanioses





▪ **Gel secretado por promastigotas (PSG):** oclusão do canal alimentar em conjunto com aglomerados de promastigotas



**Egestão**  
(regurgitamento) e  
transmissão para o  
hospedeiro vertebrado



As leishmanias no intestino do flebotomíneo devem resistir a:

- enzimas digestivas (50% dos parasitas morrem por proteólise)
- lectinas: agregação celular
- peristaltismo: eliminação

## Fatores importantes para a infecção do vetor pelas leishmanias:

- quitinases: evasão da MP
- lipofosfoglicanas (LPG): migração para o esôfago
- PSG: obstrução do canal alimentar
- aderência ao epitélio do inseto

# Mosquitos e AIDS

- o HIV é digerido pelo aparelho digestivo dos mosquitos, não se reproduzindo e, portanto, não infectando as glândulas salivares



- a possibilidade de se infectar através de peças bucais contaminadas é 1:10 milhões

# Bibliografia sugerida

SONENSHINE, D. E. Biology of Ticks. Nova Iorque, EUA, Oxford University Press, 1991. 447 p.

KOPACEK, P. Tick Innate Immunity in Invertebrate Immunity, Soderhall, K. Landes Bioscience and Springer Science, 2010.

Dantas-Torres, F. et al. (2012). Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. Trends in Parasitology 28, (10): 437-446.

<http://www.cdc.gov>

[http://www.emedicinehealth.com/ticks/article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/ticks/article_em.htm)

## **Leitura complementar:**

Marquardt (2005). *Biology of Disease Vectors*, 2<sup>o</sup>. edição, Elsevier (Califórnia, EUA).