

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

***Imunidade às infecções virais,
bacterianas e fúngicas
(e um pouco de parasitas)***

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

**Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo**

Tópicos Essenciais da Aula

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

Características Gerais das Respostas Imunológicas aos Microrganismos

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

Bactérias Extracelulares

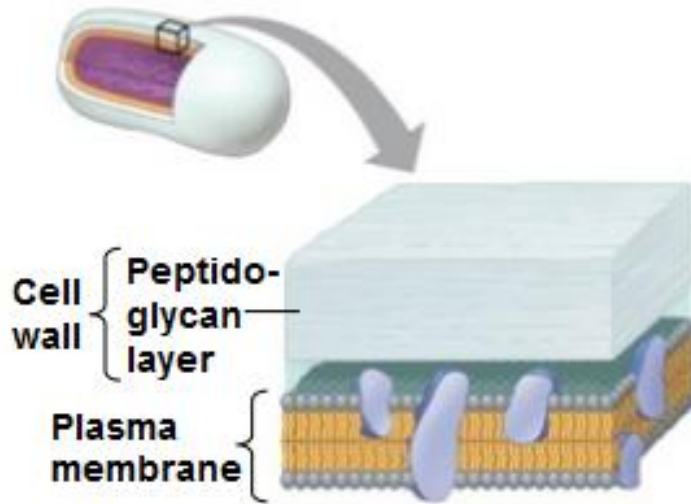
- **Capazes de se replicar fora das células do hospedeiro**
 - sangue
 - tecidos conjuntivos
 - espaços teciduais (lúmen dos tratos respiratório e gastrointestinal)
- **Geram inflamação (reconhecimento dos PAMPs e DAMPs)**
- **Muitas produzem toxinas:**
 - Endotoxinas: LPS é reconhecido por PRRs e ativa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

Bactérias Extracelulares

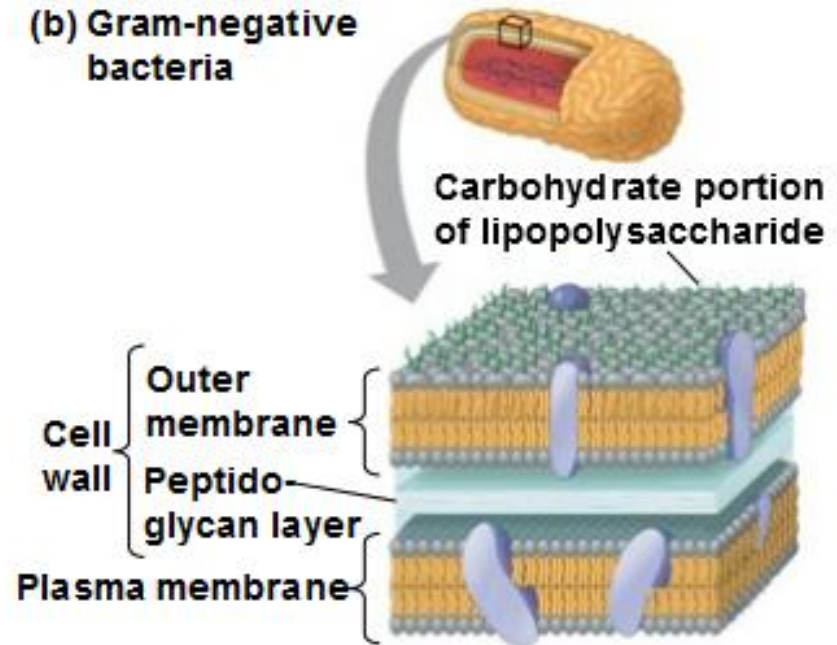
Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
Bactérias Extracelulares		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecções cutâneas e de tecidos moles, abscesso pulmonar Sistêmica: síndrome do choque tóxico Intoxicação alimentar	Infecções cutâneas: inflamação aguda induzida por toxinas;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

Estrutura e Reconhecimento

(a) Gram-positive bacteria



(b) Gram-negative bacteria



A



Monotríquia

B



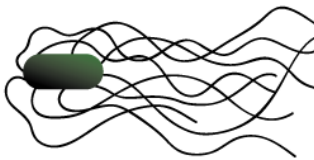
Lofotríquia

C



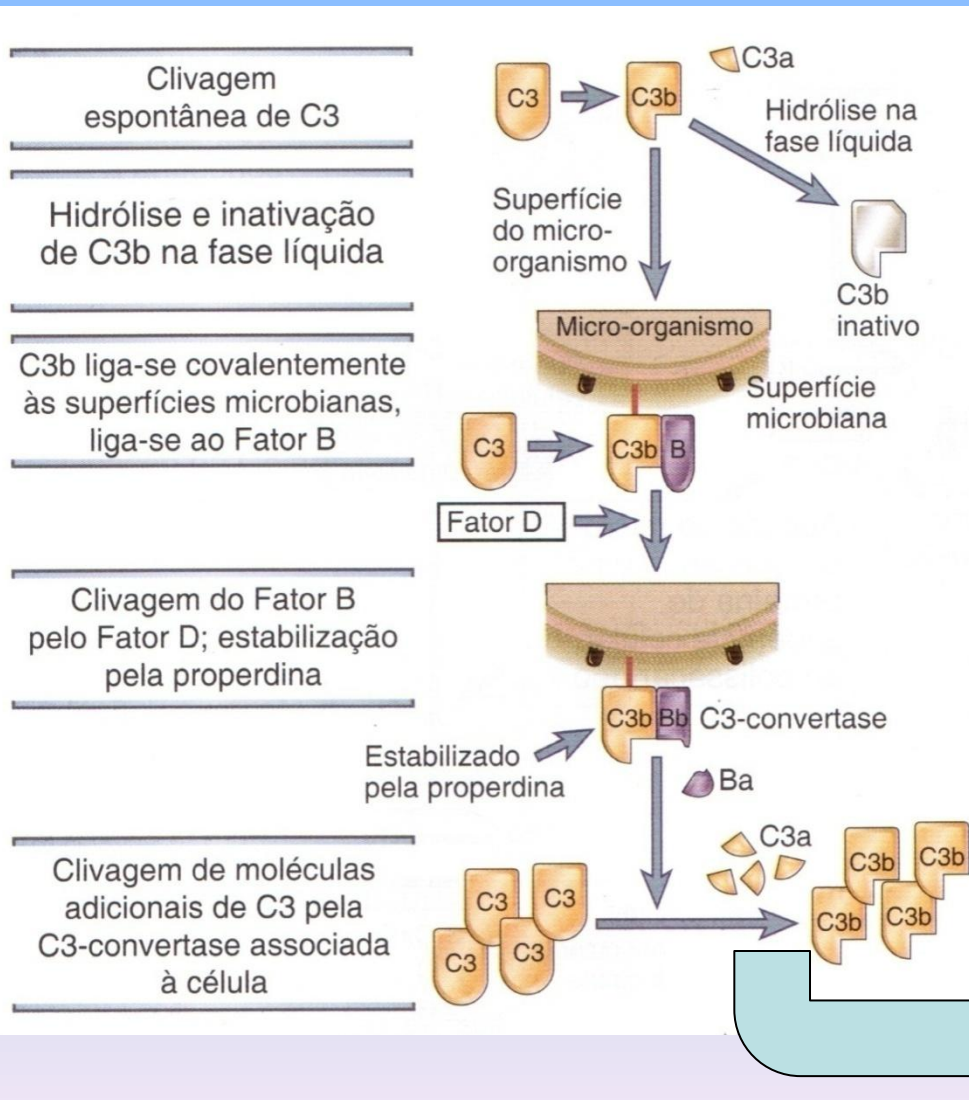
Anfitríquia

D



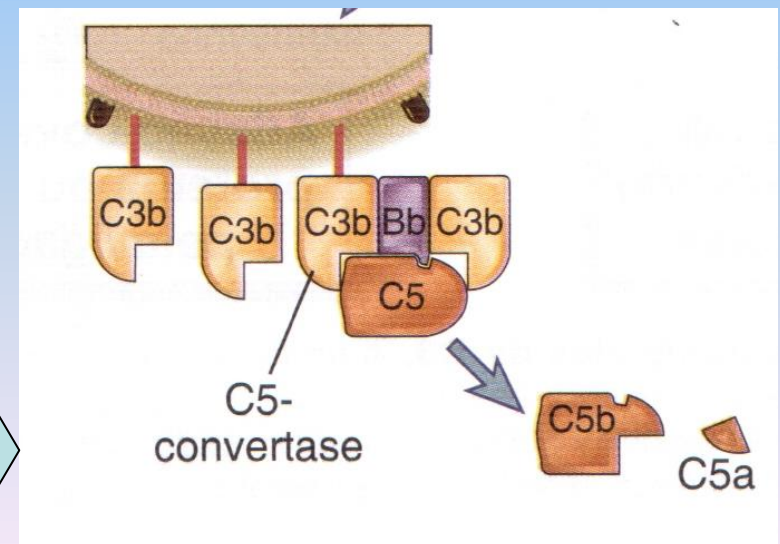
Peritríquia

Imunidade Inata contra Bactérias Extracelulares



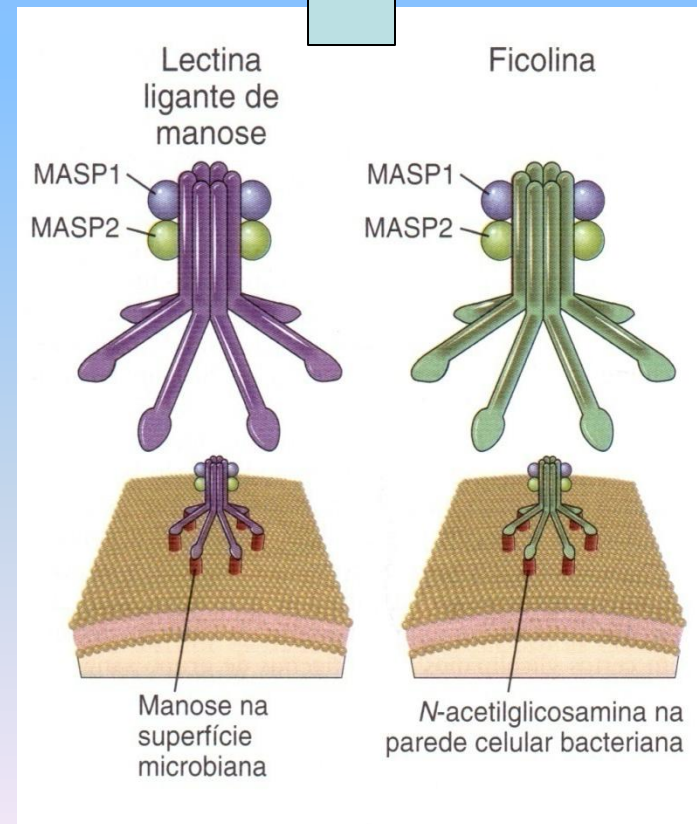
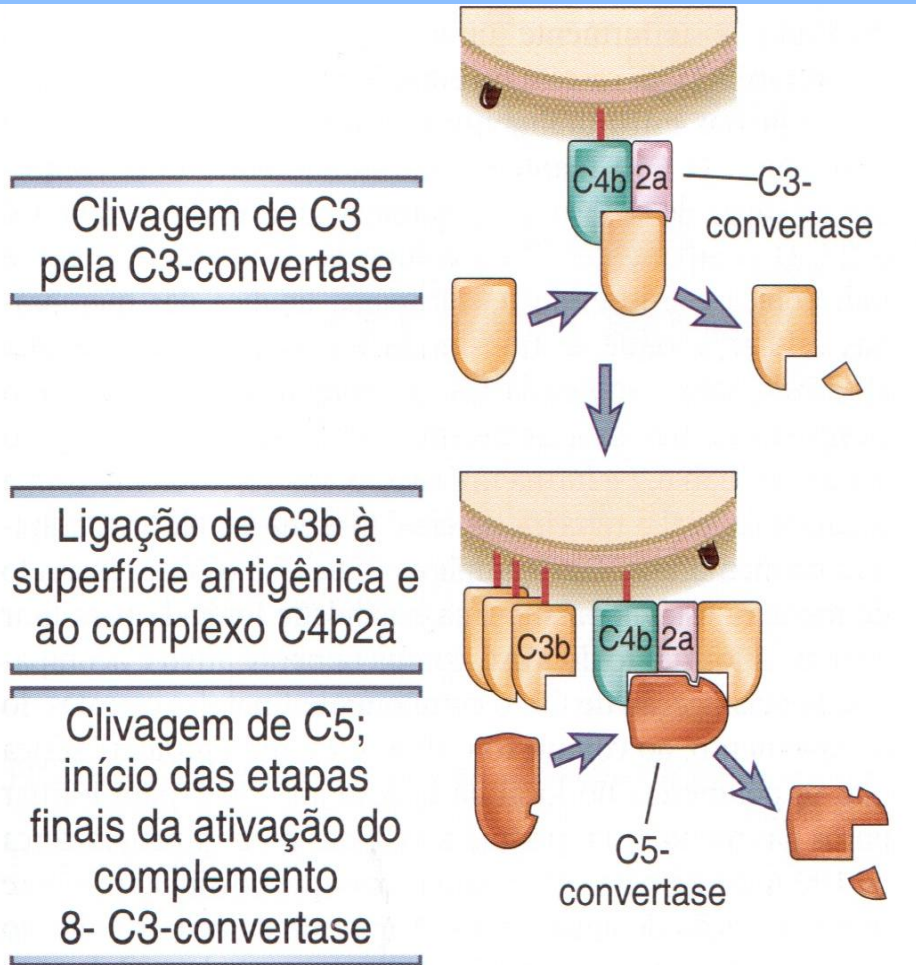
Sistema Complemento Via Alternativa

- **Deposição de C3b:**
 - peptidoglicano (Gram+)
 - LPS (Gram-)



Imunidade Inata contra Bactérias Extracelulares

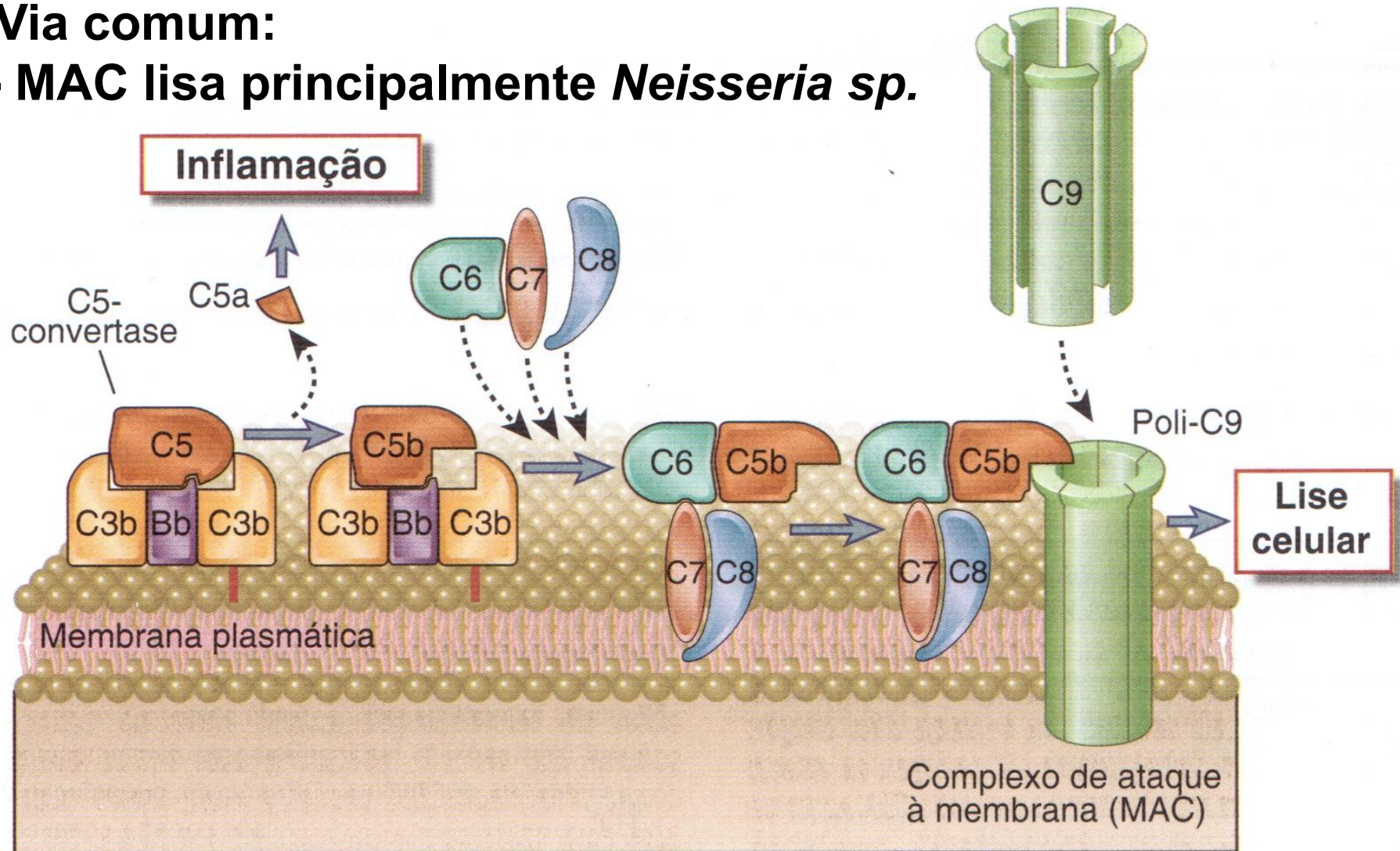
Sistema Complemento Via das Lectinas



Imunidade Inata contra Bactérias Extracelulares

Via comum:

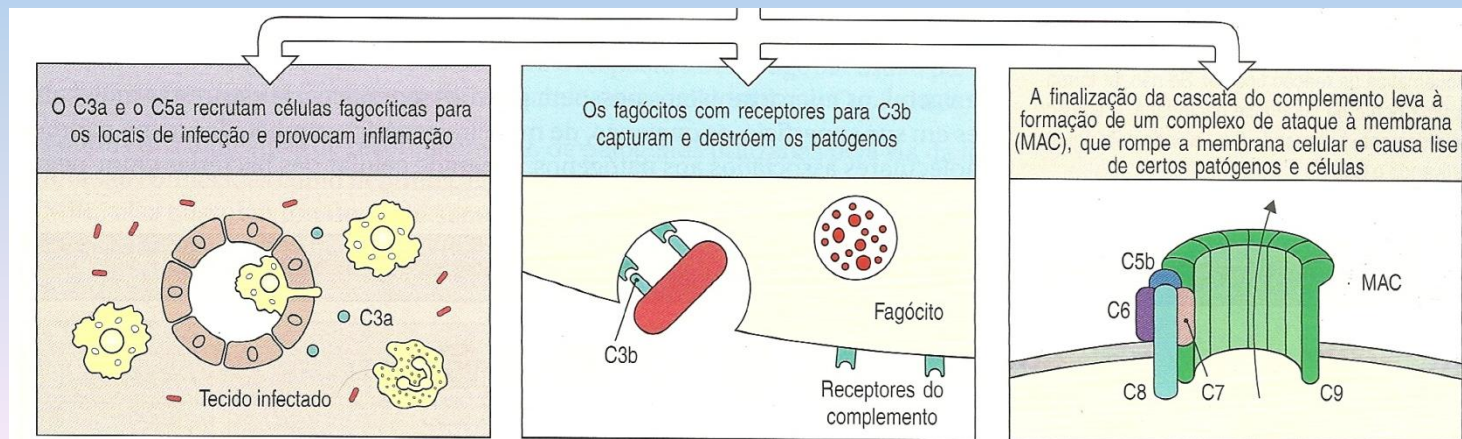
- MAC lisa principalmente *Neisseria sp.*



Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares: Sistema Complemento



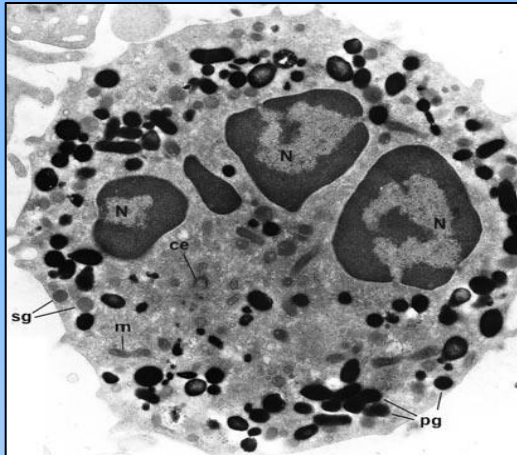
Produção de C3 e C5 convertases



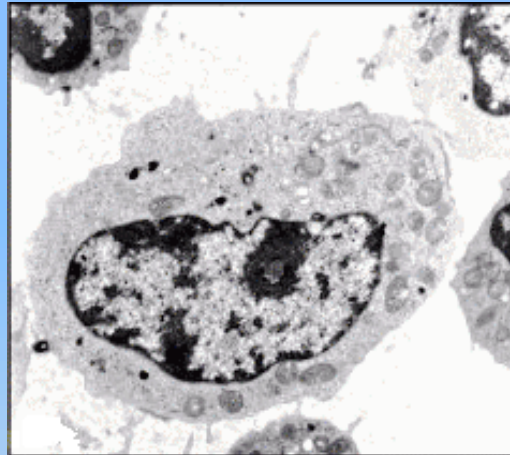
Imunidade Inata contra Bactérias Extracelulares

Fagocitose

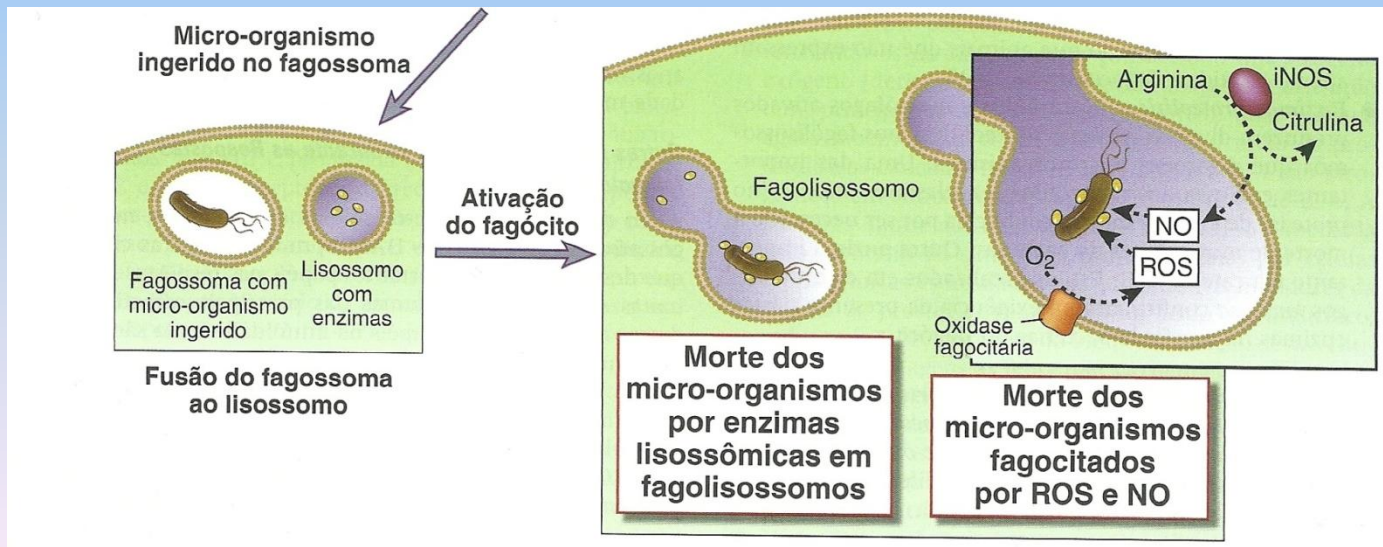
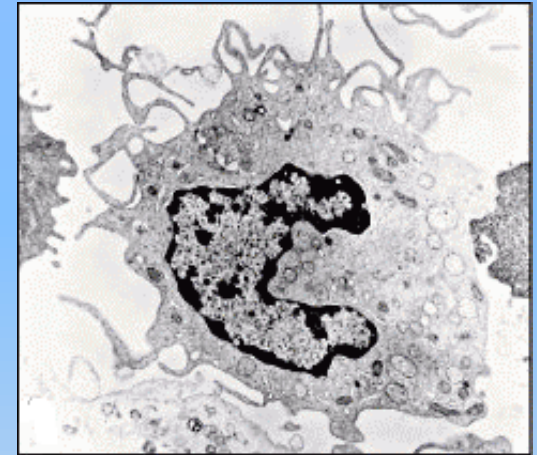
Neutrófilos



Macrófagos



Células Dendríticas



*Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares:
Inflamação*

INFLAMAÇÃO



CALOR

RUBOR

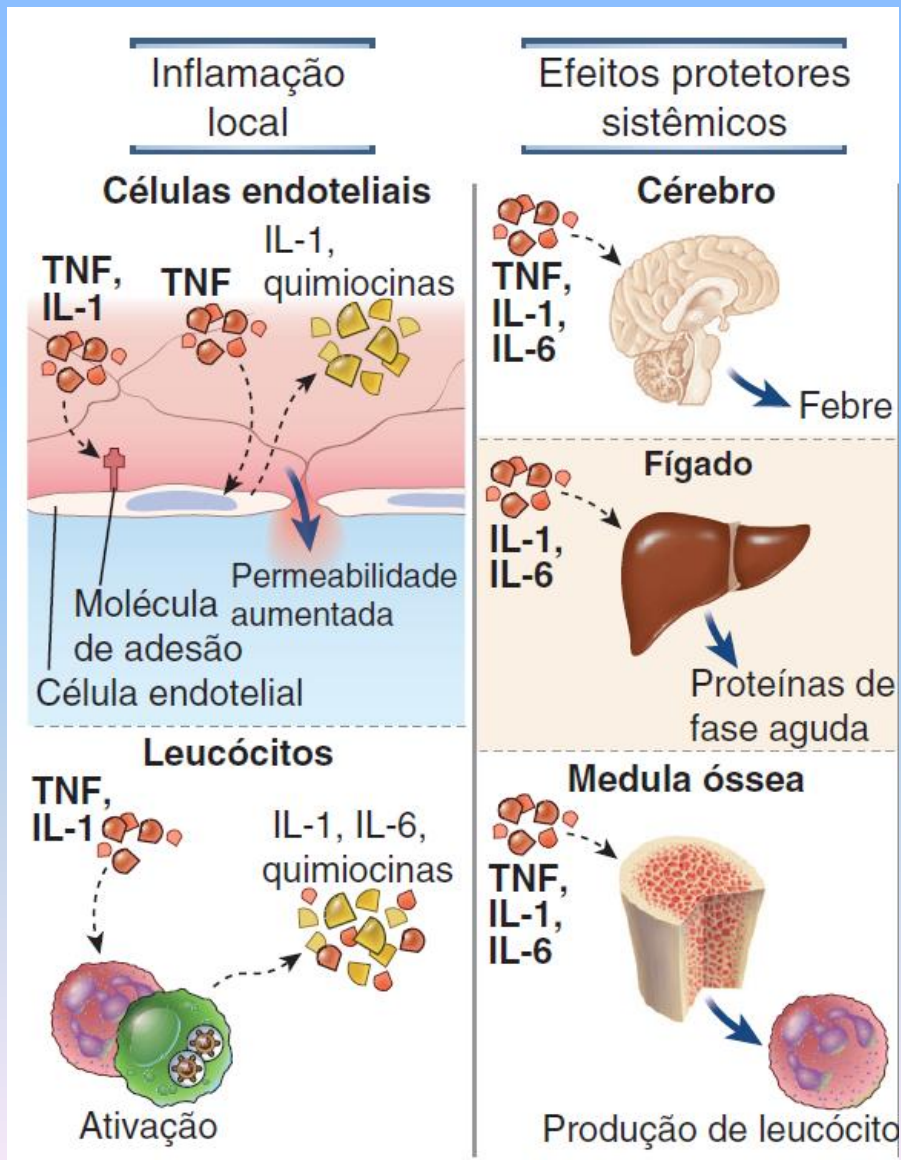
EDEMA

DOR

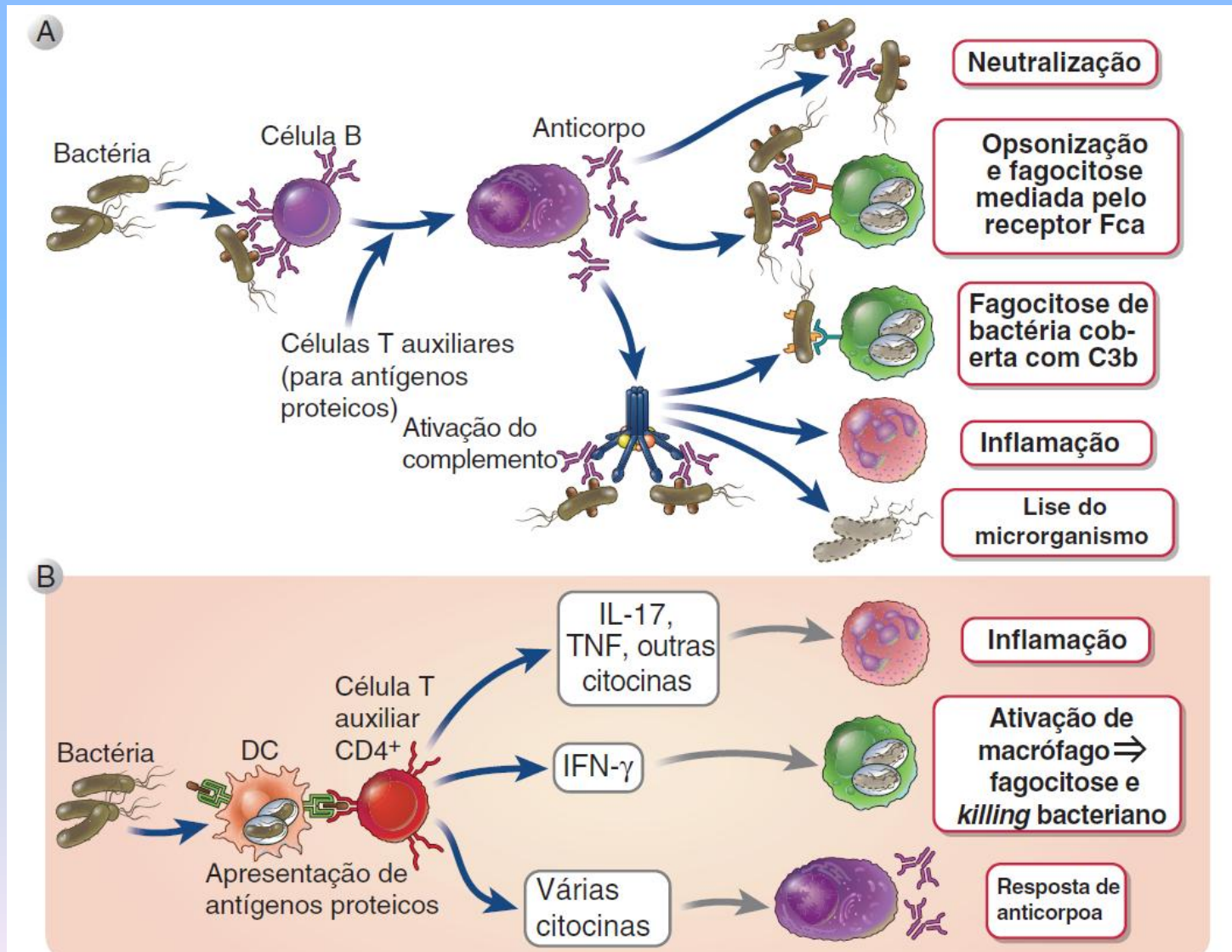
PERDA DA FUNÇÃO

SINAIS CLÁSSICOS DA INFLAMAÇÃO

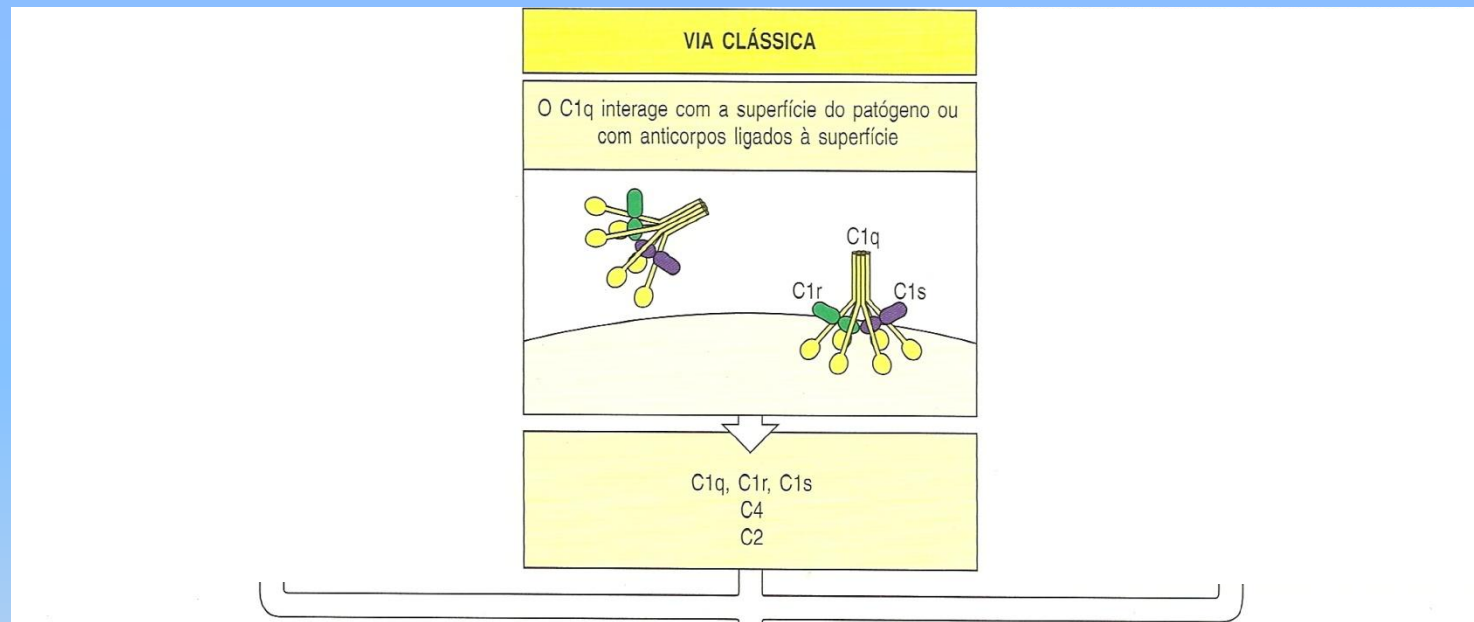
Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares: Citocinas



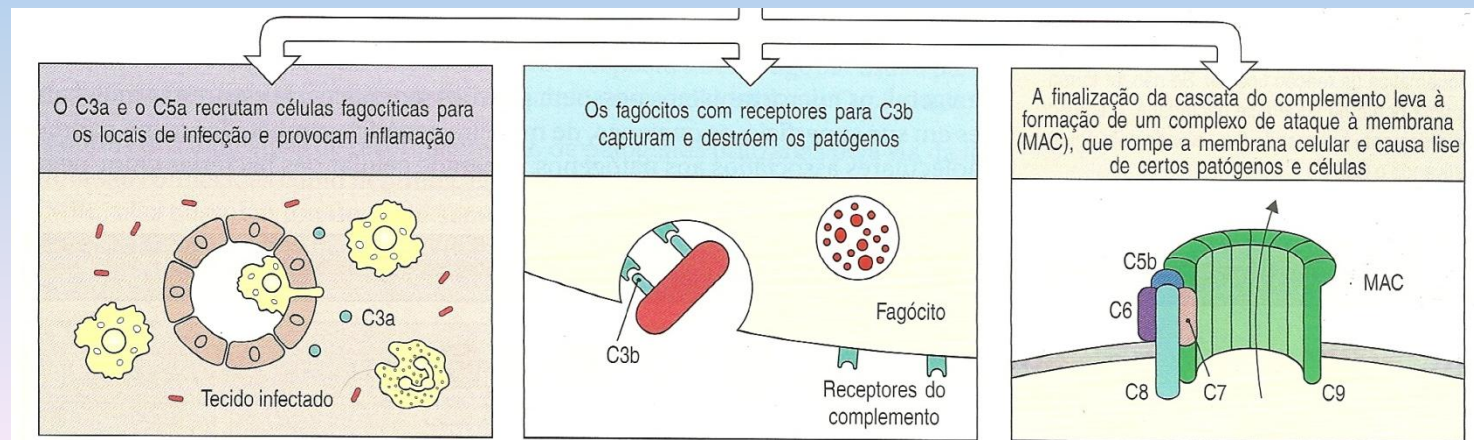
Imunidade Adaptativa às Bactérias Extracelulares: Anticorpos e Células Th1 e Th17



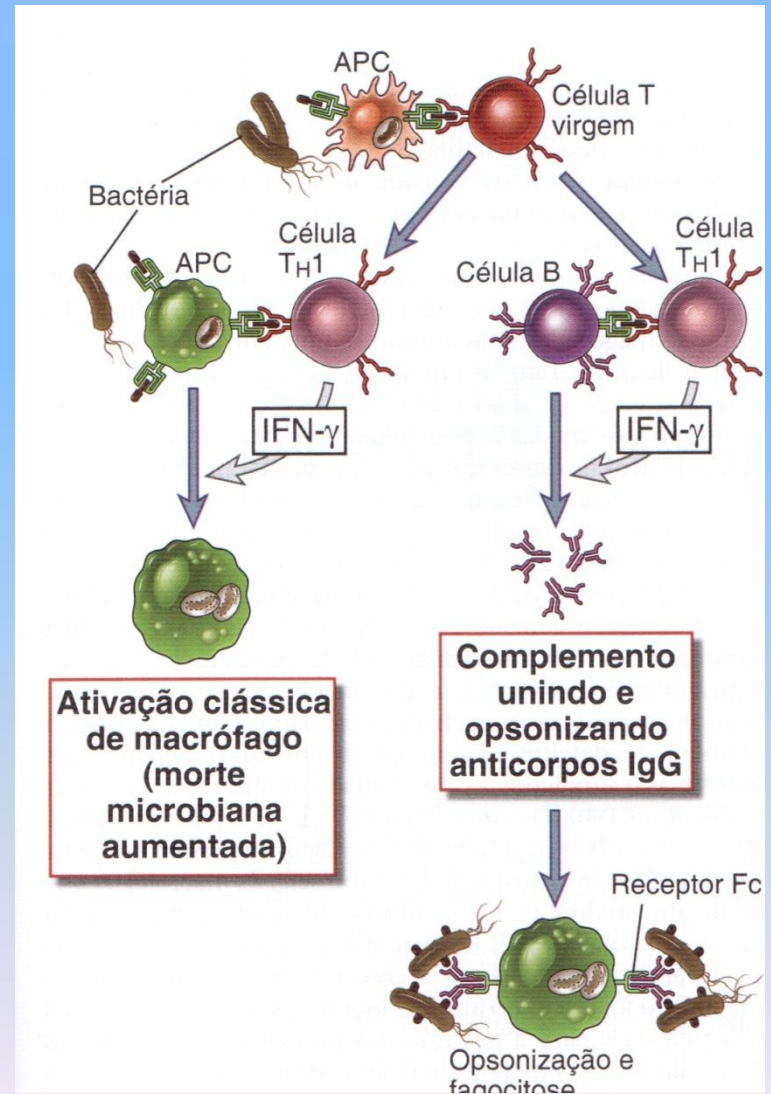
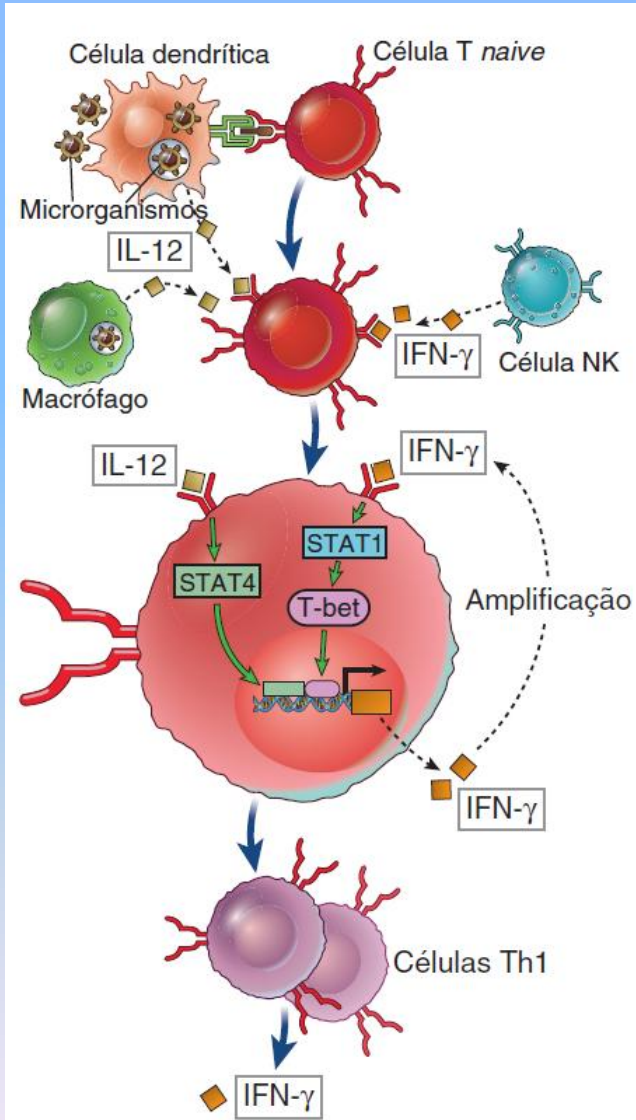
Imunidade Adaptativa às Bactérias Extracelulares: Sistema Complemento



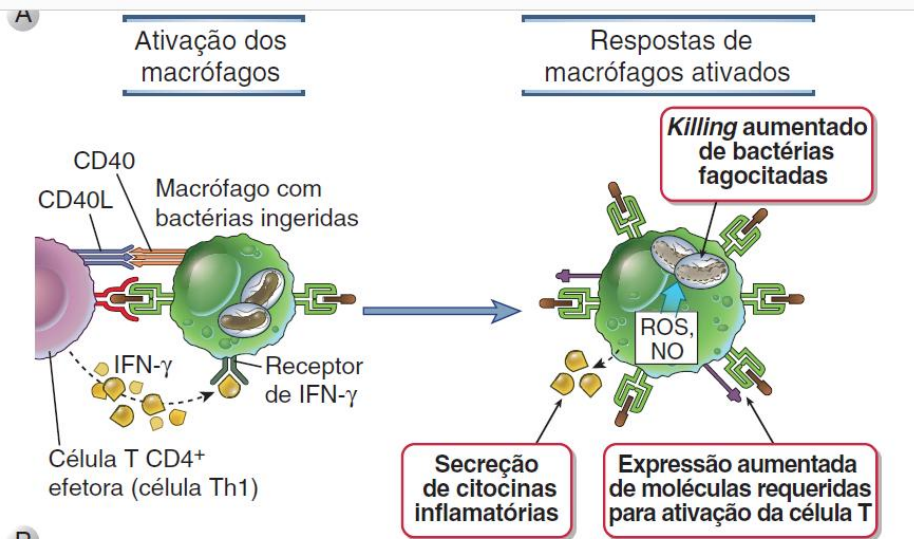
Produção de C3 e C5 convertases



Funções das Células Th1

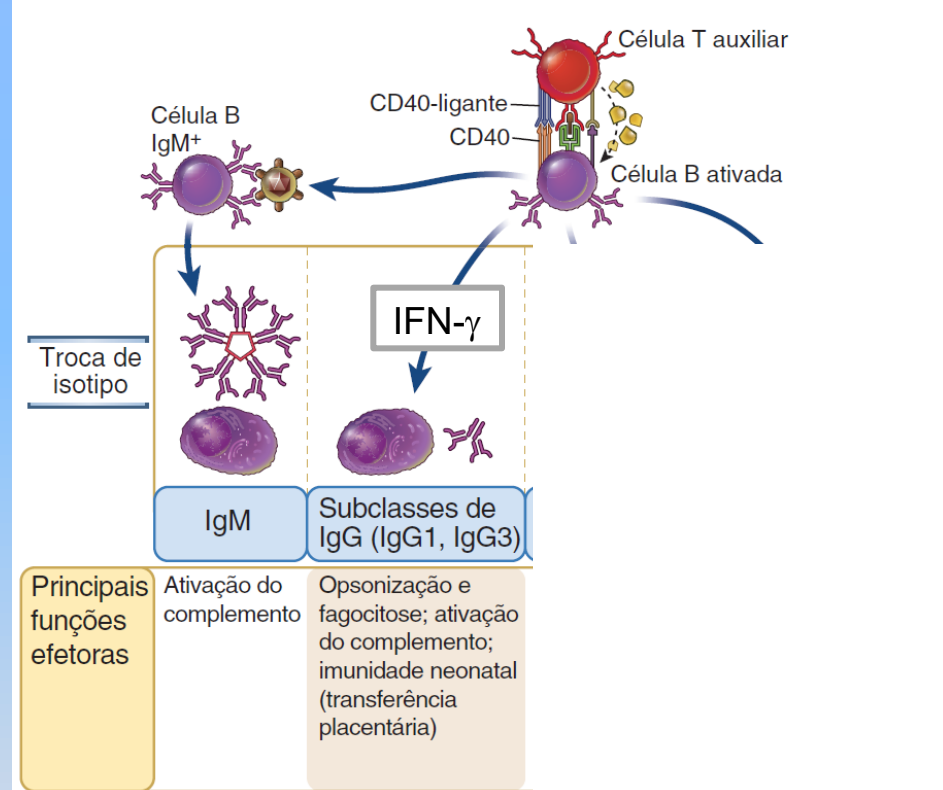


Subpopulação de Células Th1

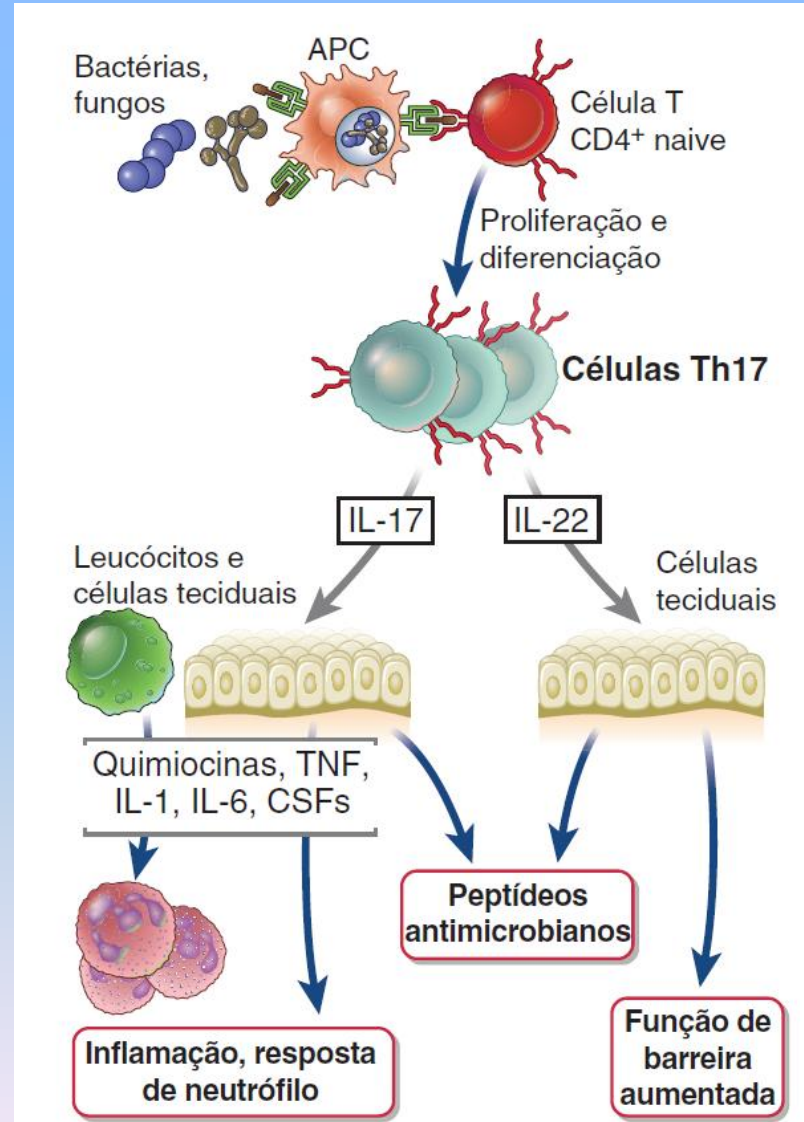
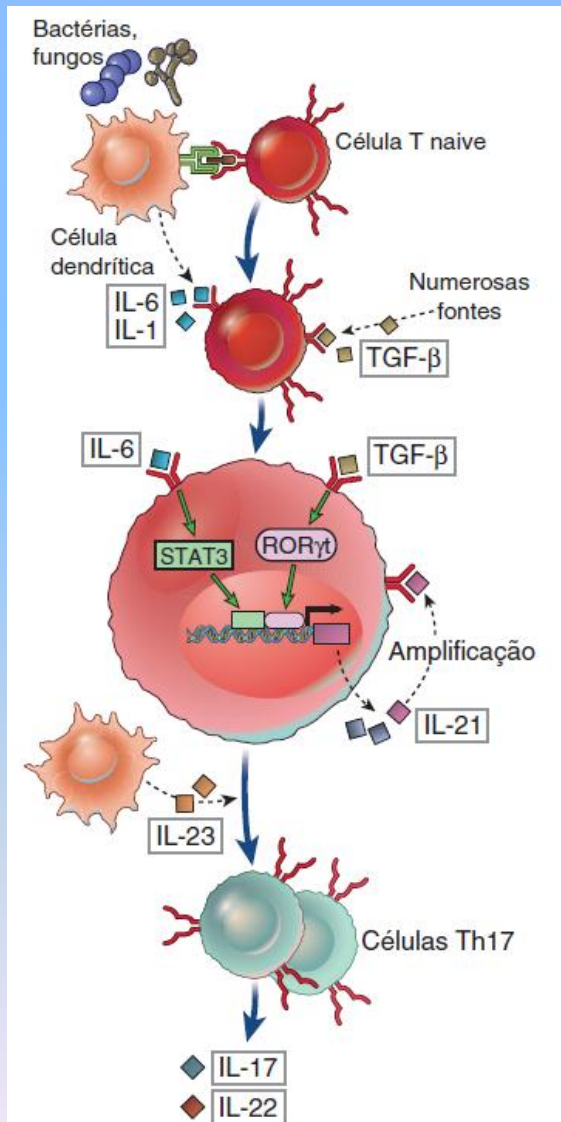


B

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



Subpopulação de Células Th17



Efeitos lesivos: febre reumática

➤ ***Infecção faríngea persistente:***

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



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

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

Efeitos lesivos: superantígenos bacterianos

A

Reconhecimento pelo TCR convencional de peptídeo-MHC

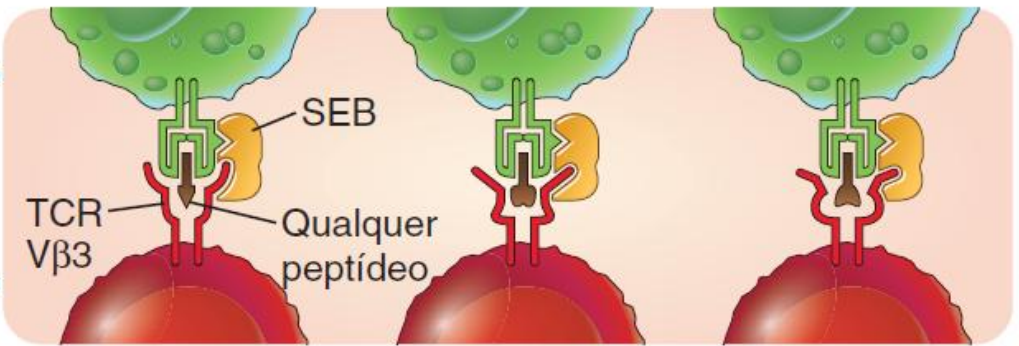


Ativação apenas de clones de célula T peptídeo-específica; imunidade protetora

Célula T peptídeo-específica (rara)

B

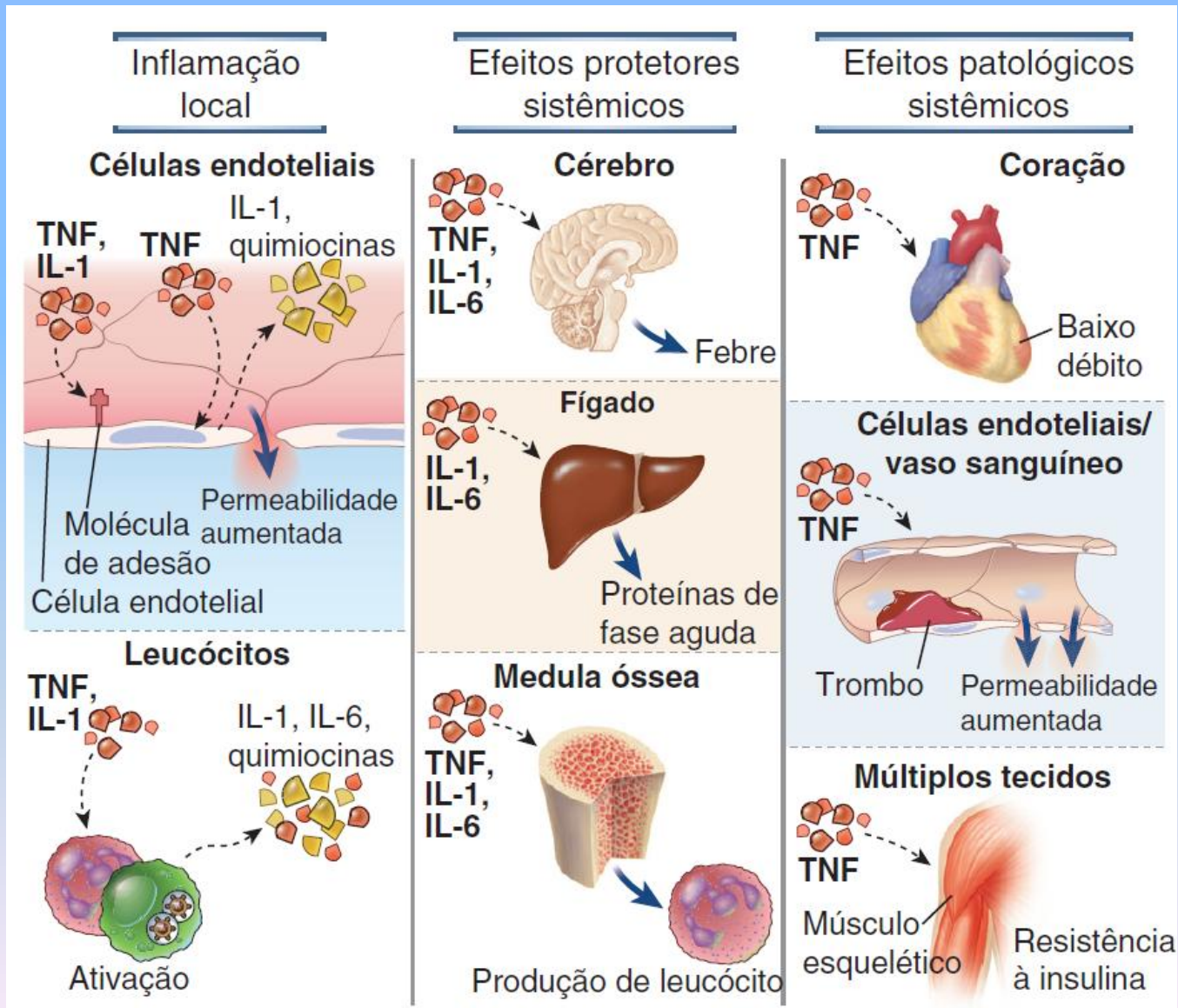
Ligação do superantígeno ao MHC de classe II e TCR V β 3



Ativação policlonal de células T V β 3⁺: tempestade de citocina e deleção de células T

Célula T expressando V β 3 (2% de todas as células T)

Efeitos lesivos: sepse



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares

- Variação antigênica

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

- Inibição da ativação do complemento: diversas espécies

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

ex.: *estafilococos catalase-positivos*

- Secreção de proteases

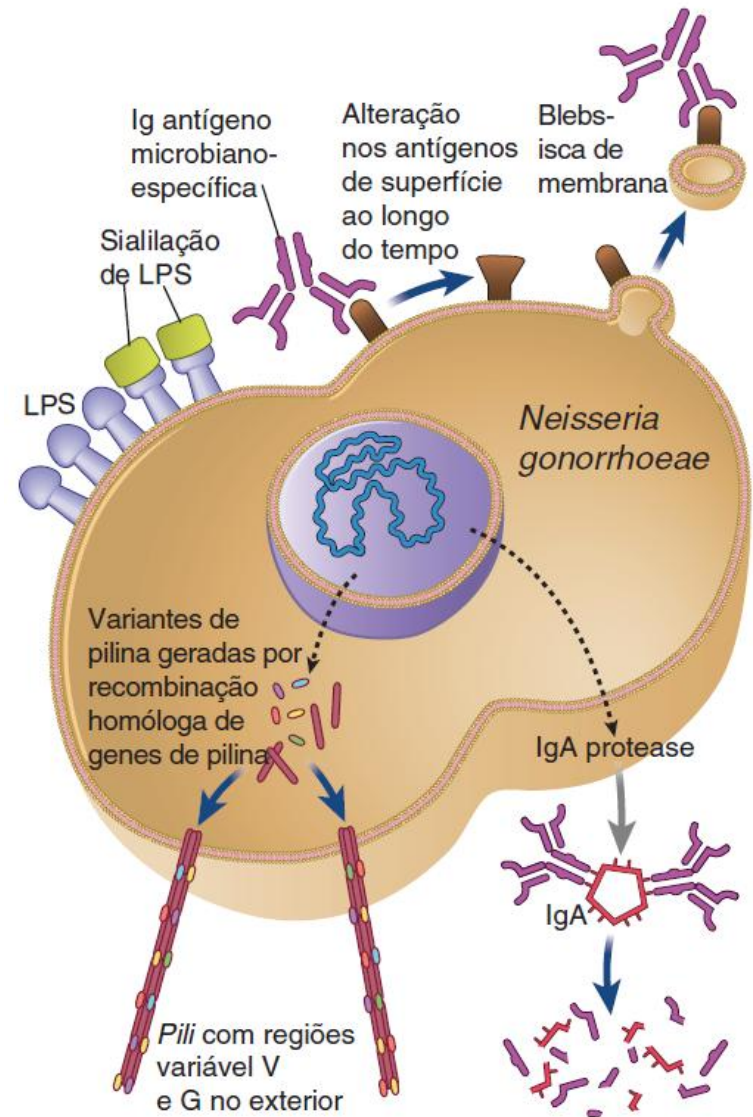
ex.: diversas espécies

- Alterações bioquímicas do LPS

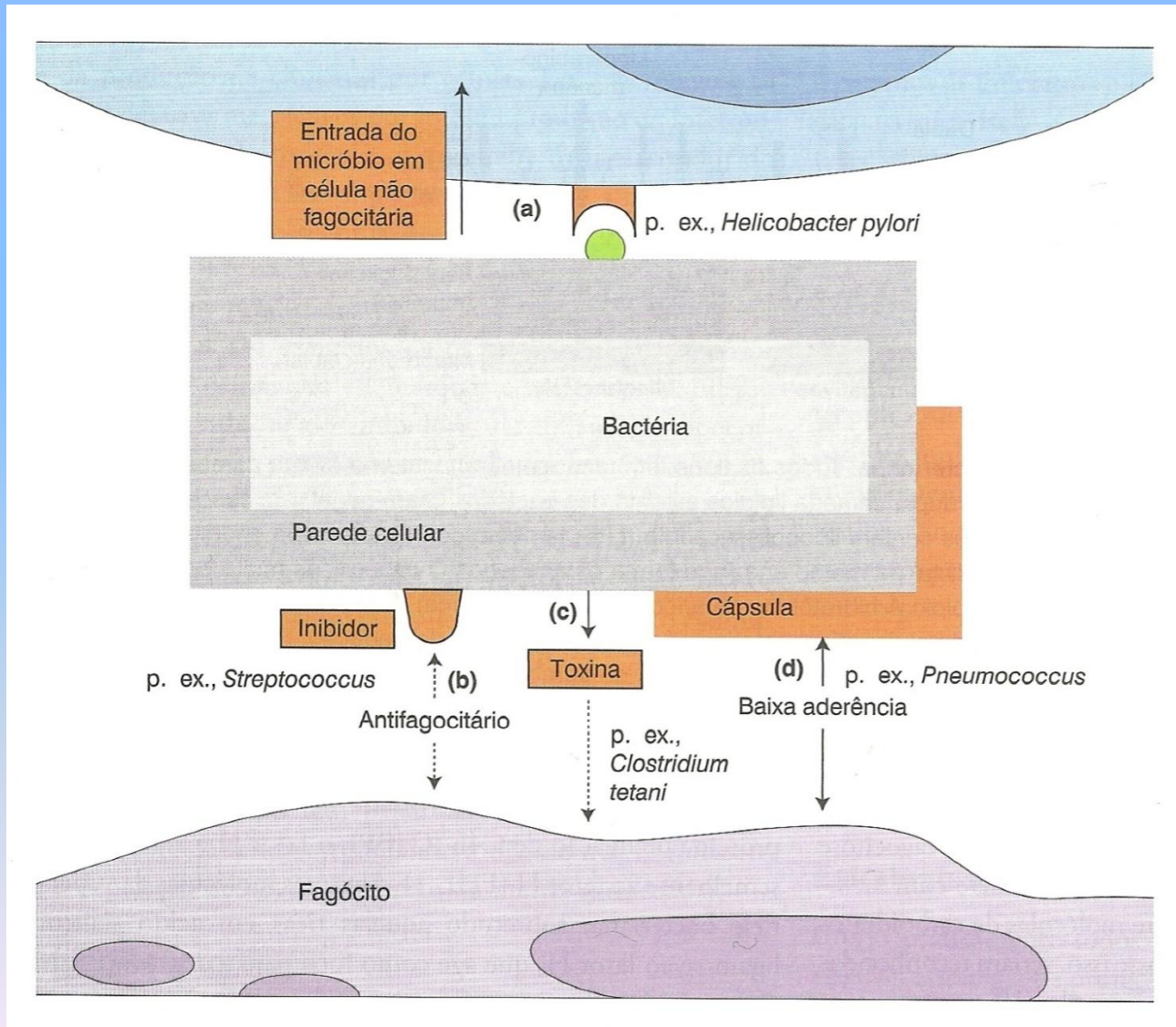
ex.: diversas espécies

- Resistência à fagocitose

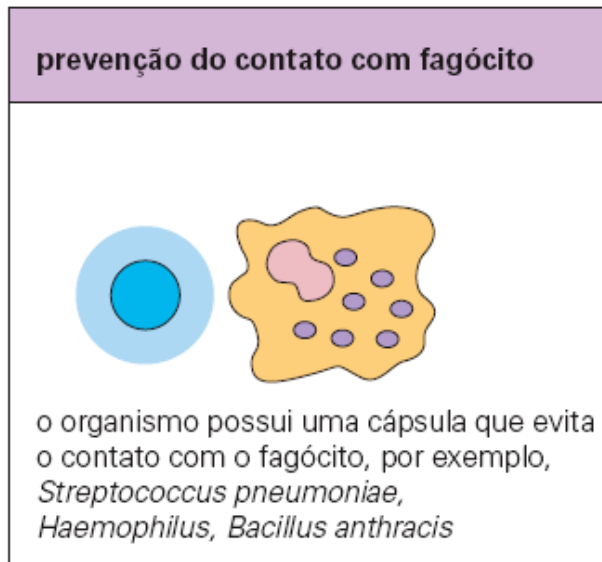
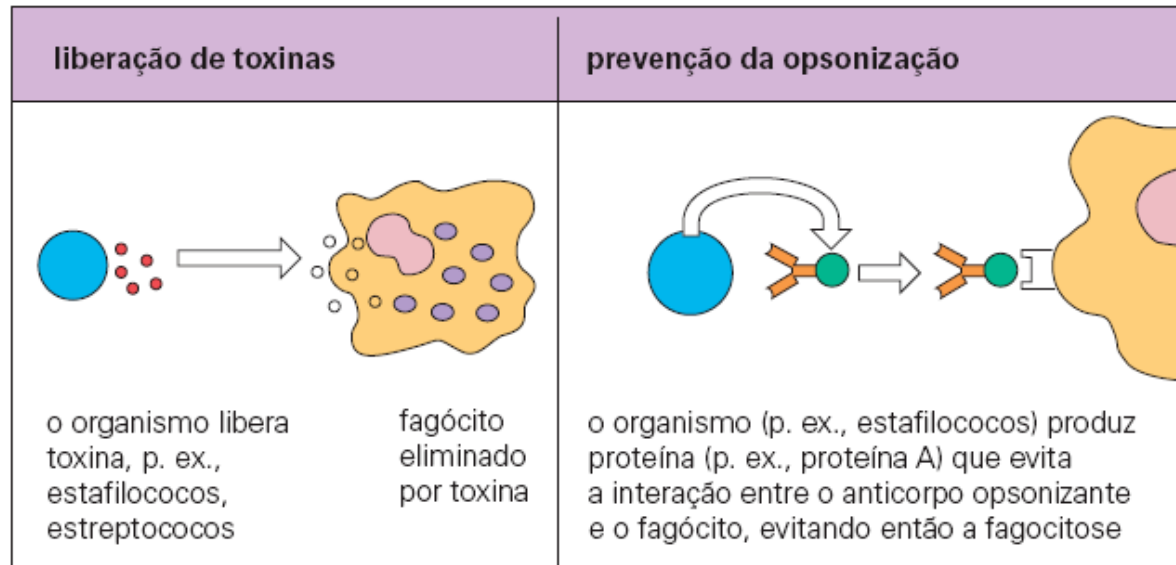
ex.: *Pneumococcus*, *Neisseria meningitidis*



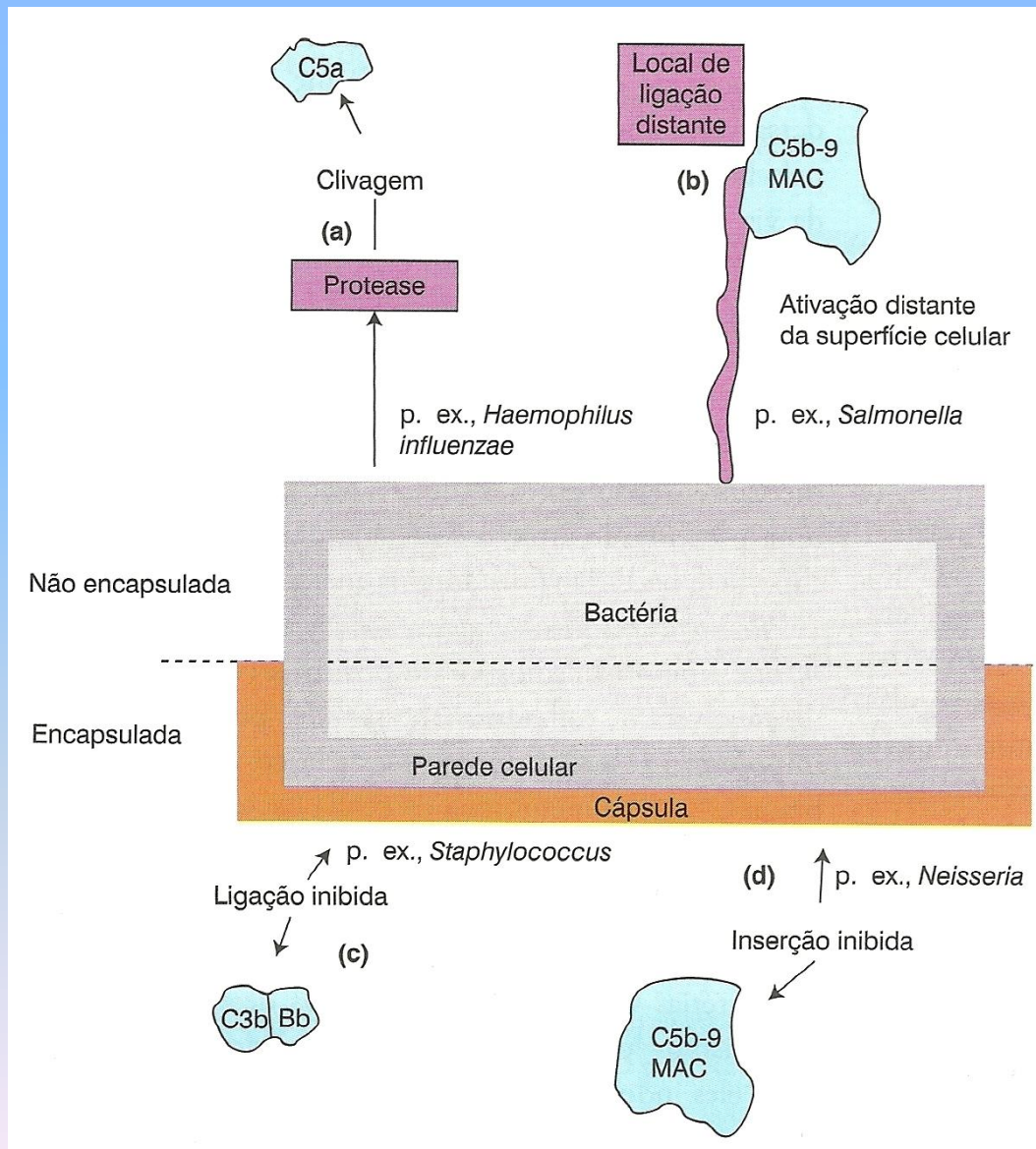
Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência à Fagocitose



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência à Fagocitose



Mecanismos de Escape das Bactérias Extracelulares: Resistência ao Complemento



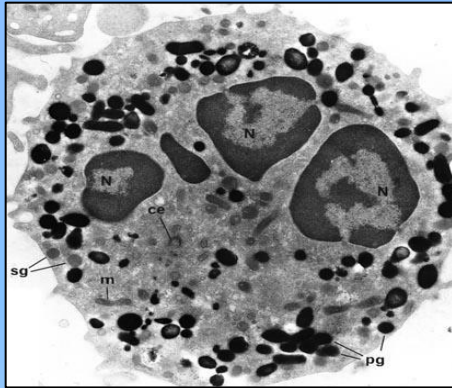
Bactérias Intracelulares

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

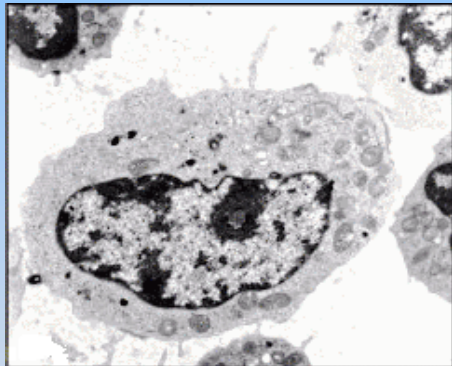
Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
Bactérias Intracelulares Facultativas		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Ativação de macrófagos resultando em inflamação granulomatosa e destruição tecidual
<i>Salmonella typhi</i>	Tifo	Enterocolite
<i>Neisseria meningitidis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

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

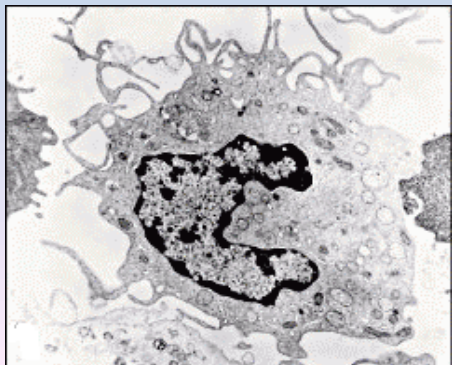
Fagocitose: eficiência?



Neutrófilos

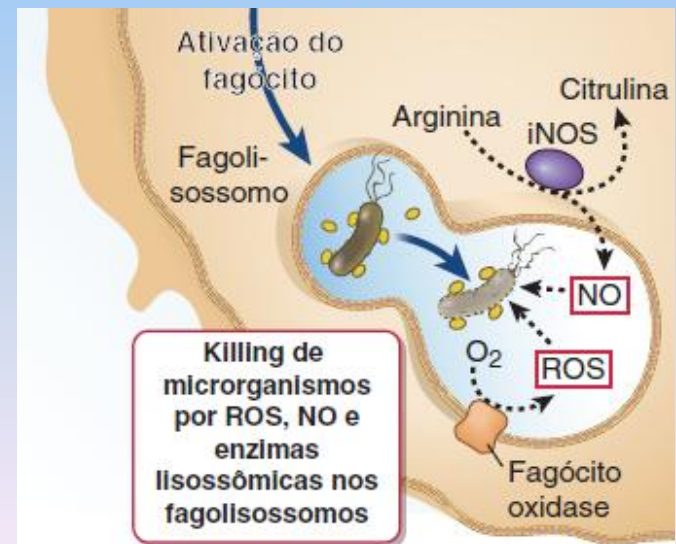
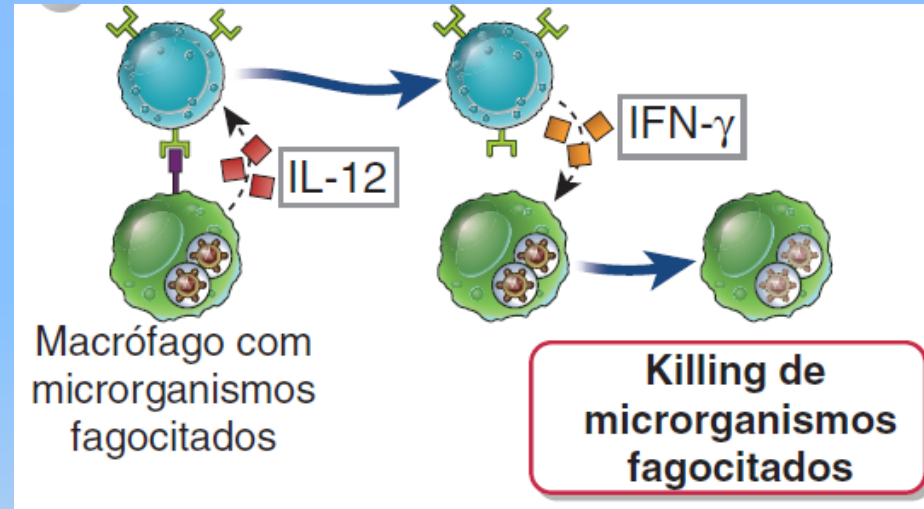


Macrófagos

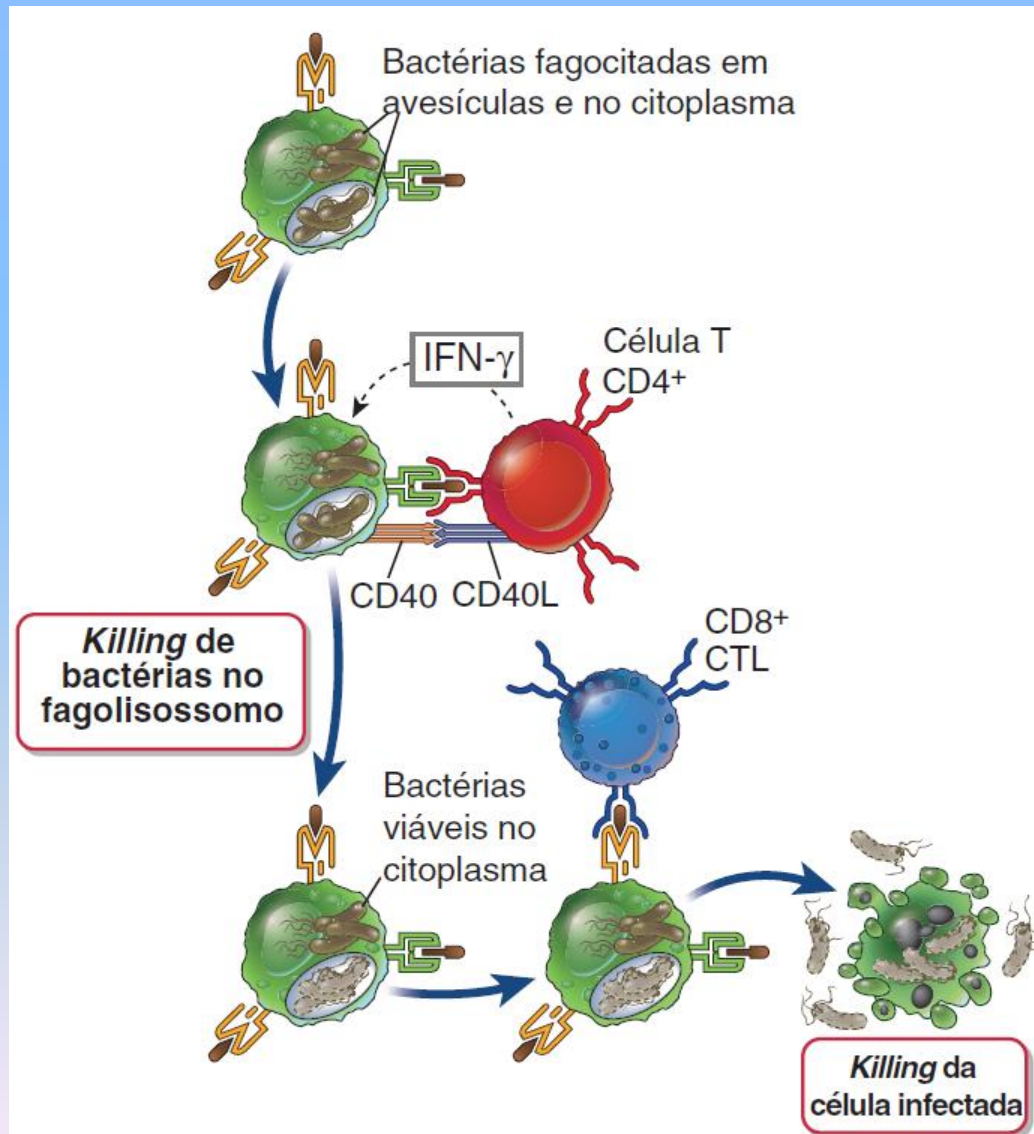


Células Dendríticas

Células NK: fonte de IFN- γ

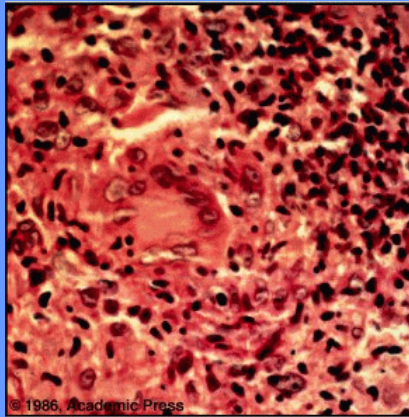


Imunidade Adaptativa às Bactérias Intracelulares: Células T CD4+ (Th1) e CD8+

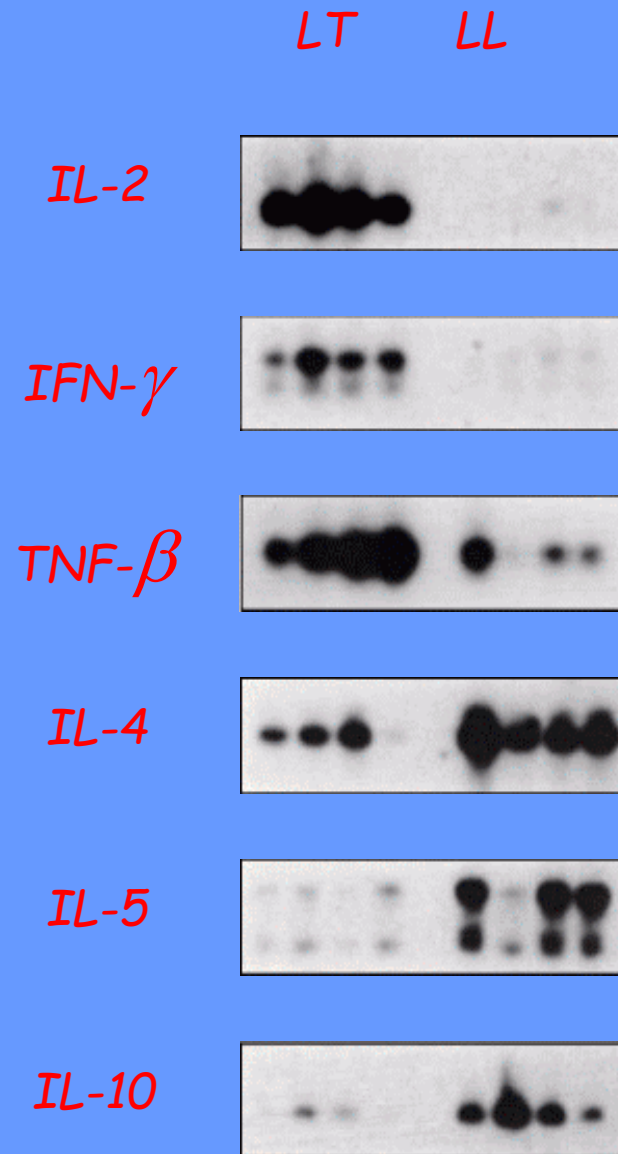
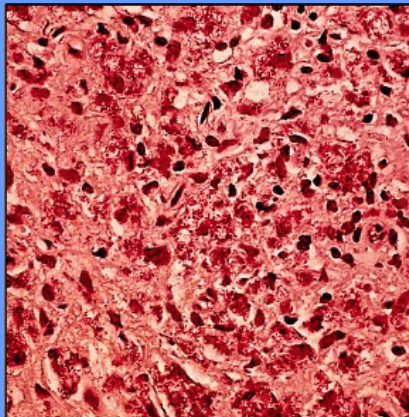


Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

Lepra tuberculoide (restrita)

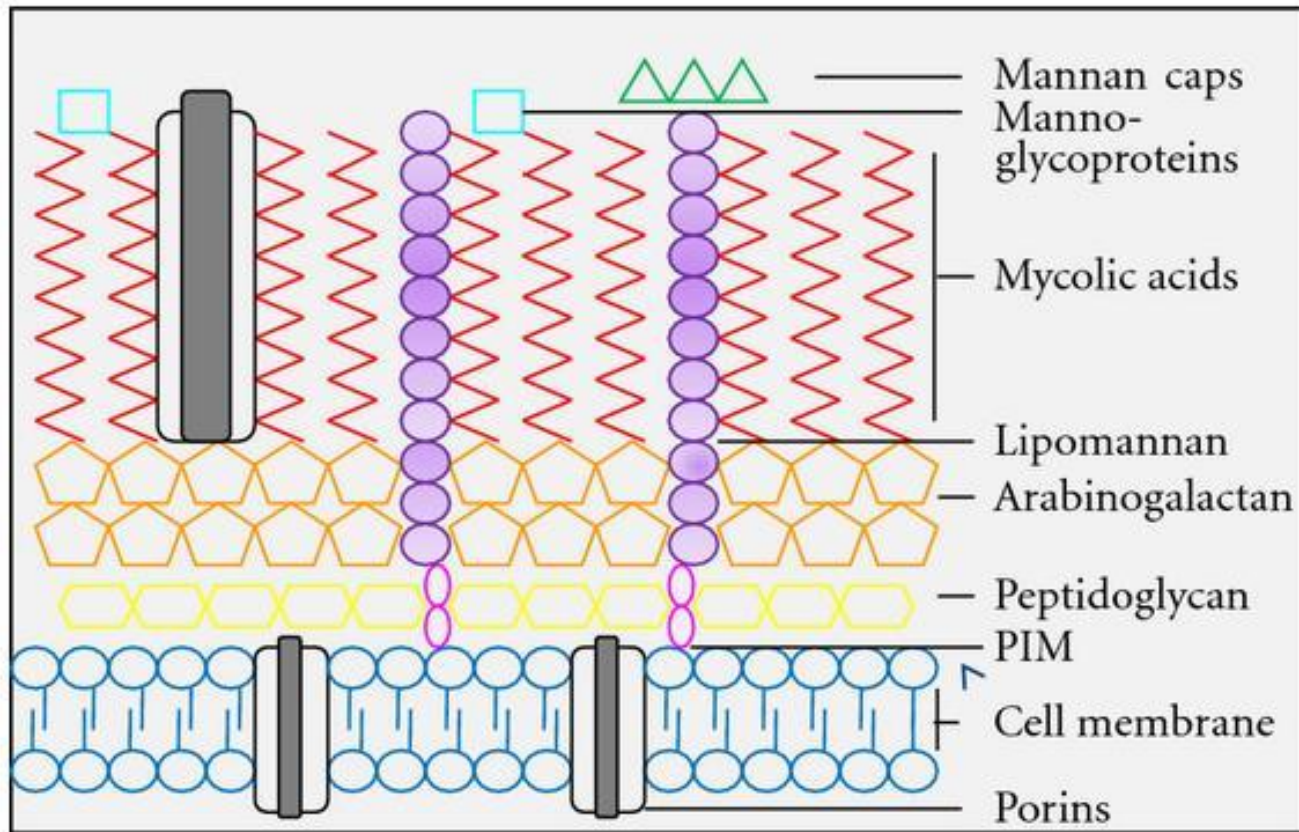


Lepra lepromatosa (disseminada)

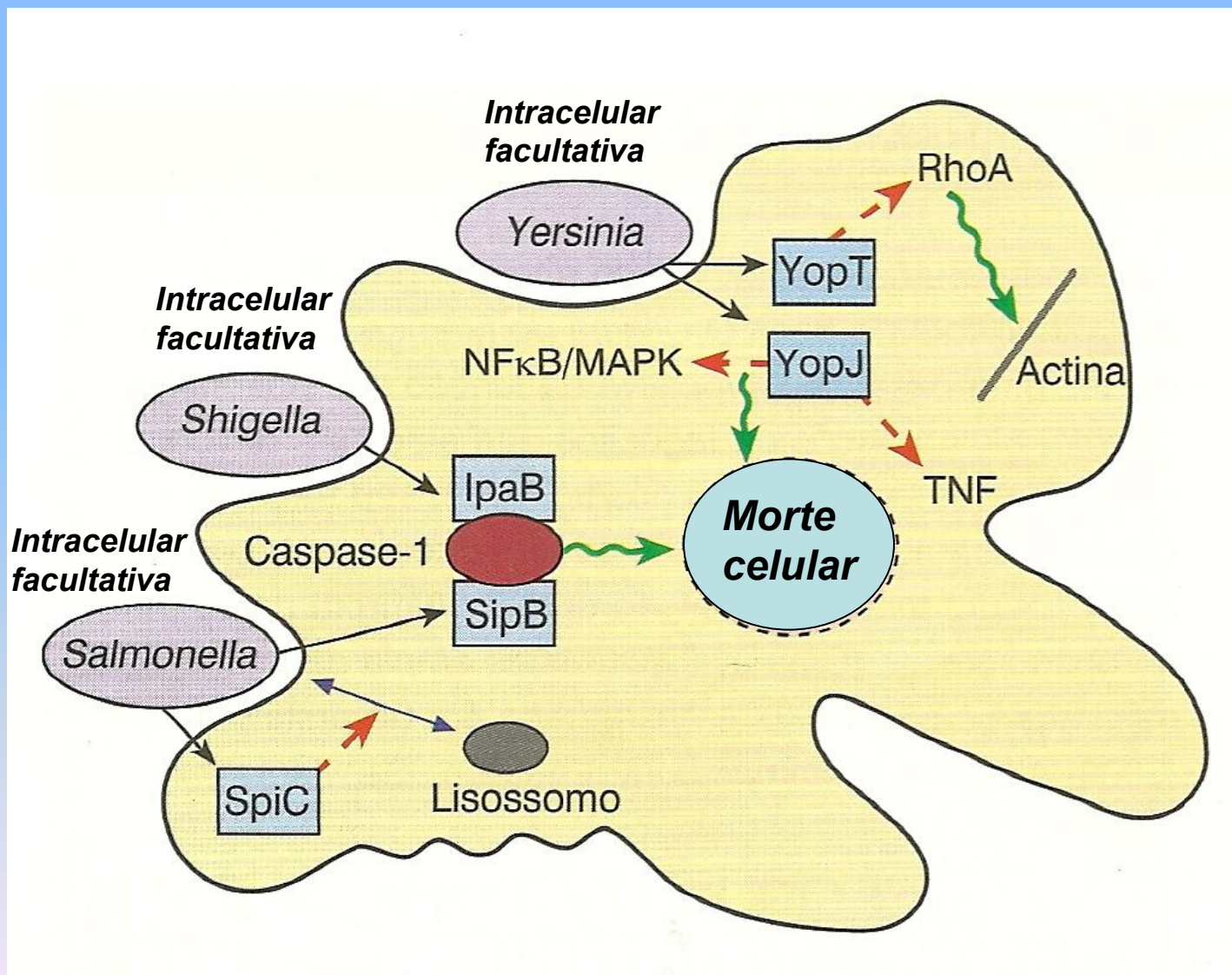


Anticorpos e Sistema Complemento: Cavalo de Troia?

Parede celular de *Mycobacterium tuberculosis*



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

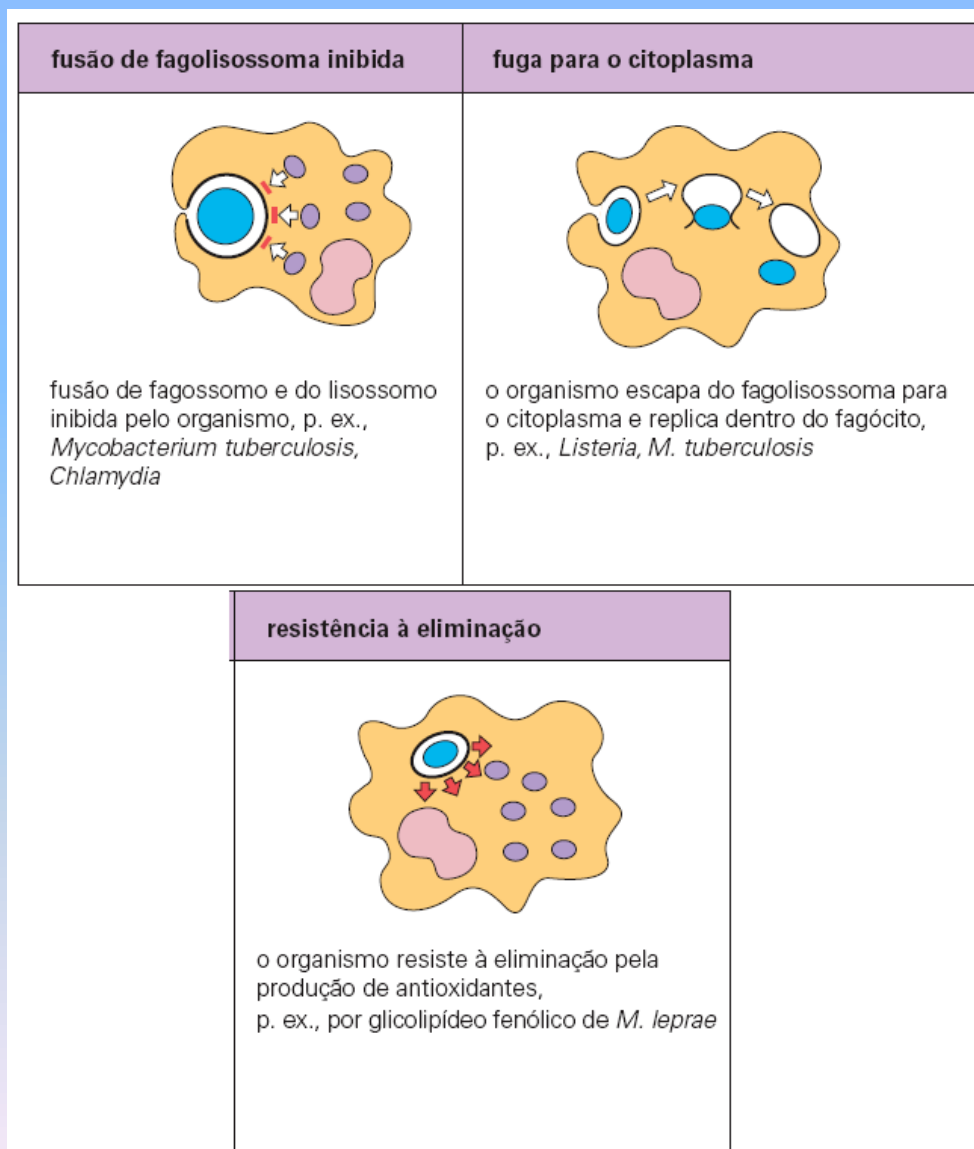


Mecanismos de Escape das Bactérias Intracelulares

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

Mecanismos de Escape das Bactérias Intracelulares

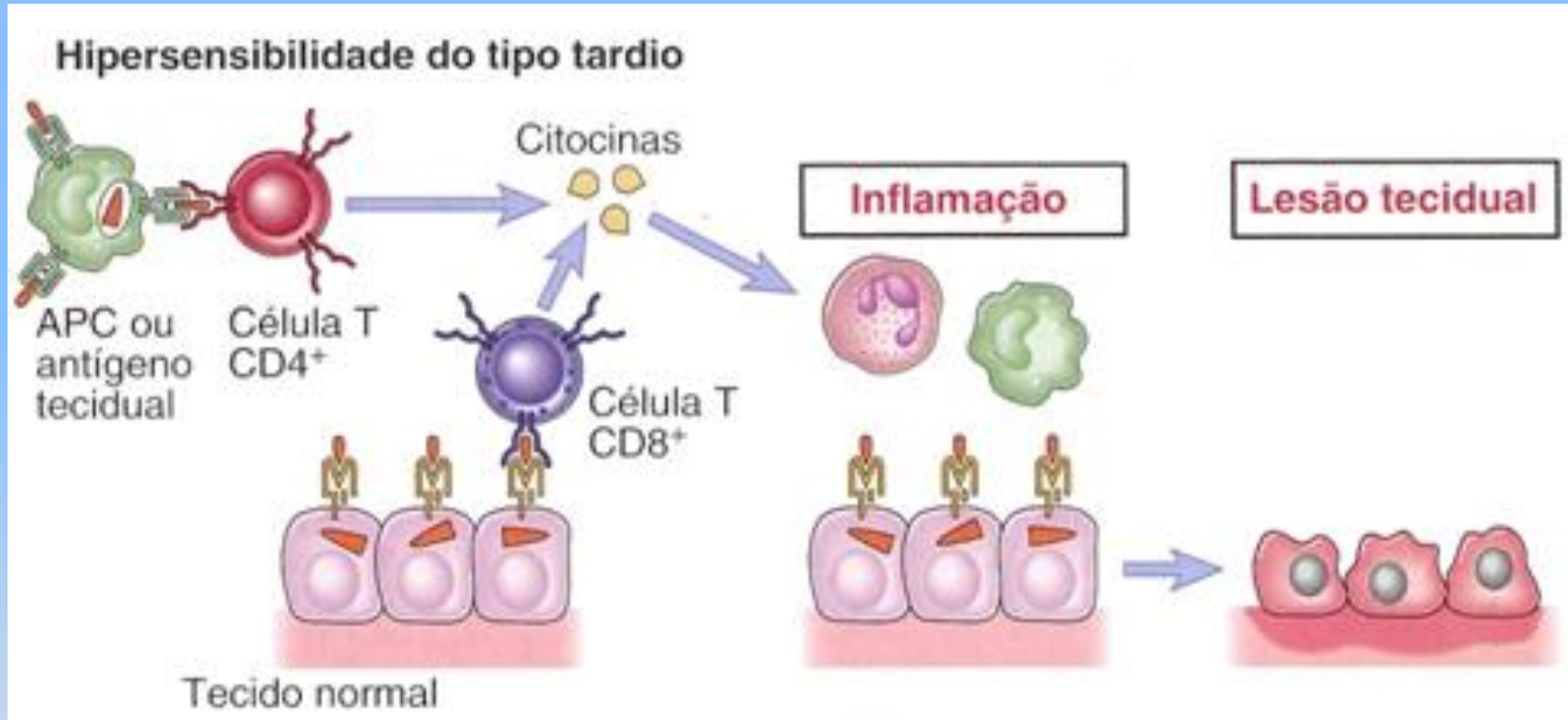
Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Bactérias Intracelulares	
Inibição da formação do fagolisossomo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio	<i>Mycobacterium leprae</i> (glicolípido fenólico)
Ruptura da membrana do fagossomo,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



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

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

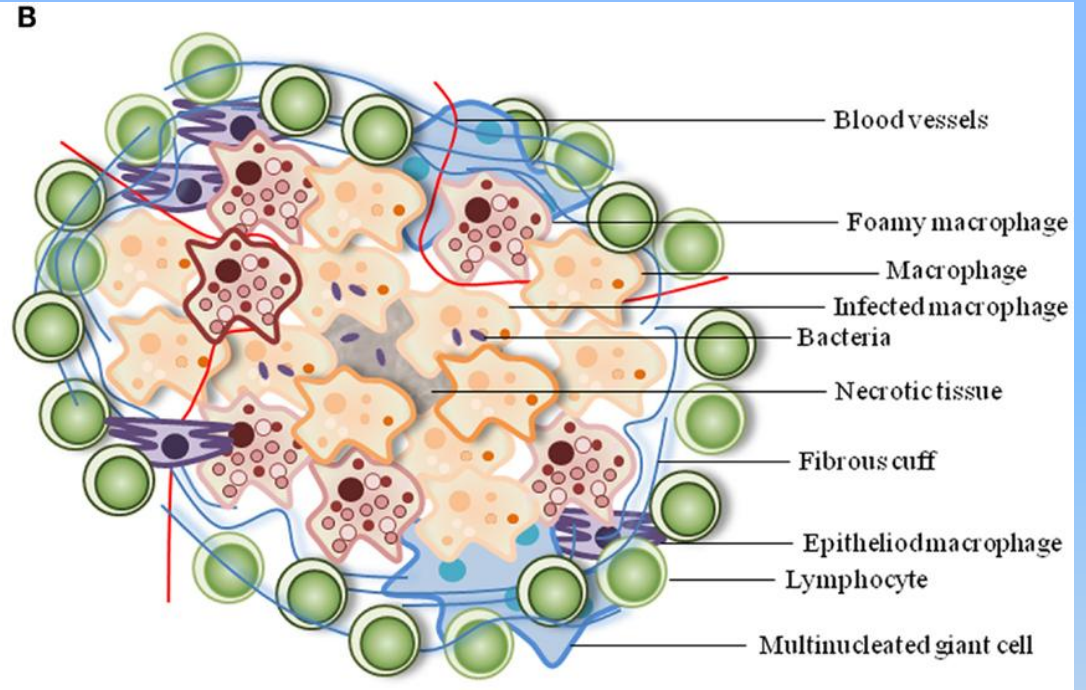
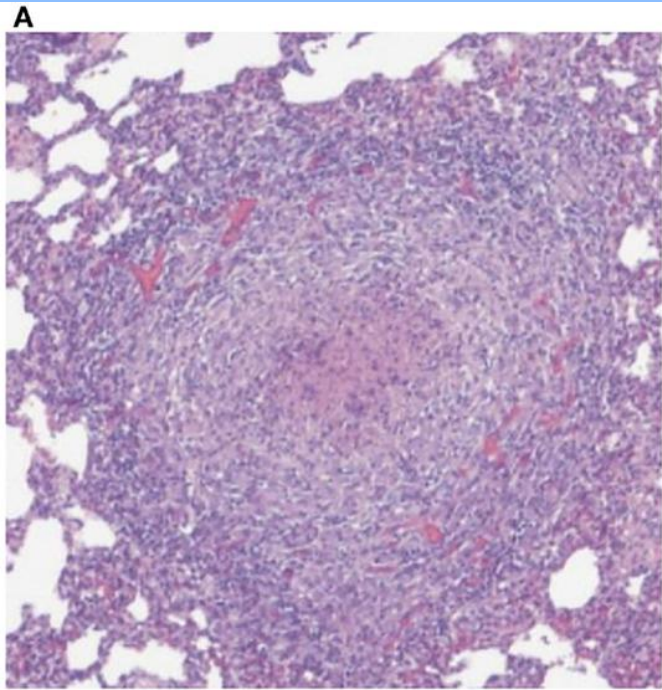
Hipersensibilidade Tipo IV (Retardada ou Tardia)



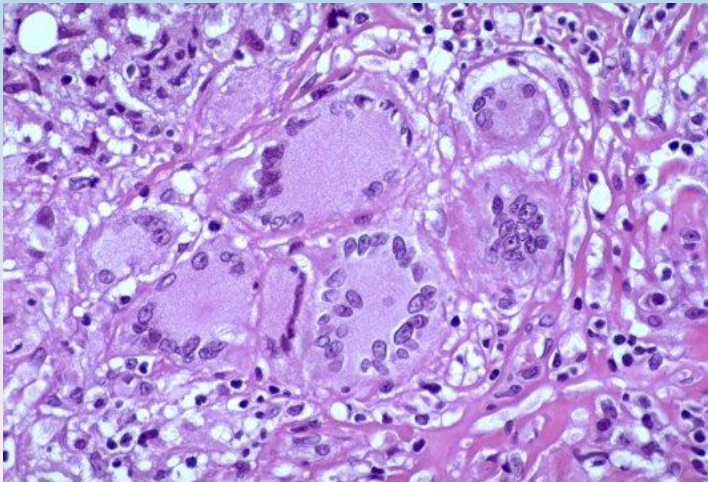
Reação inflamatória predominante de linfócitos e macrófagos, podendo assumir a forma de um infiltrado celular ou granulomas:

- **Tuberculina: 48-72 h**
- **Contato: 48-72 h**
- **Granulomatosa: 21 a 28 dias**

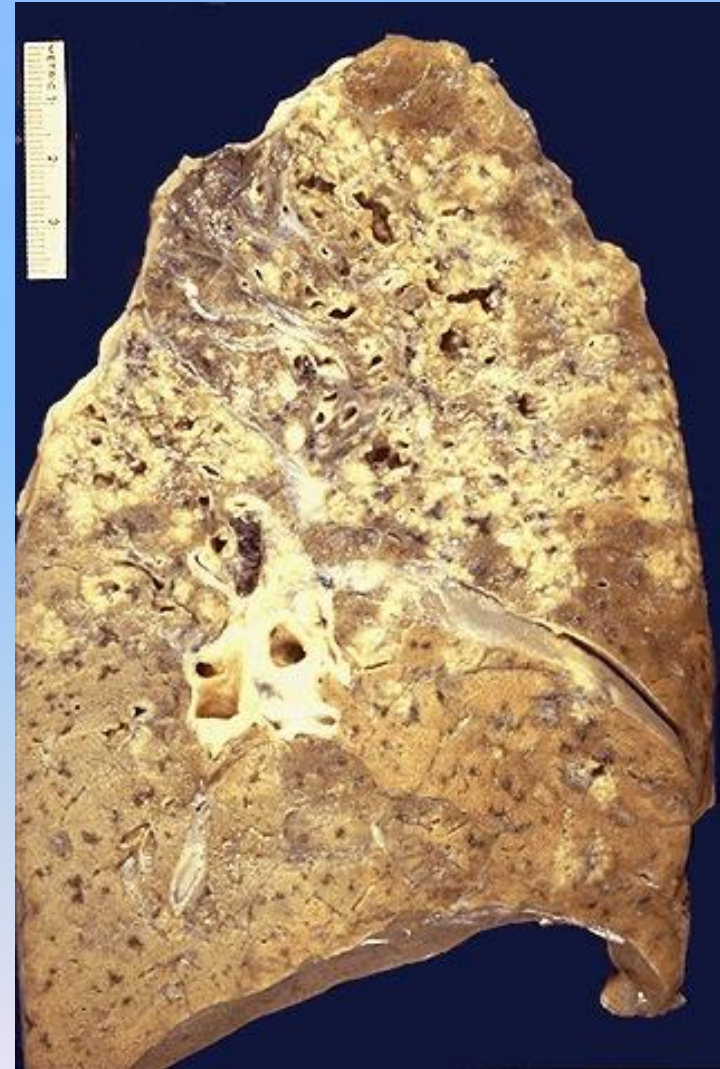
Granuloma: amigo ou inimigo?



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



Necrose Caseosa



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

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

Fungos

➤ **Características gerais**

- **Eucariotos heterotróficos**
- **Leveduras (unicelulares) e filamentosos (multicelulares)**
- **Alguns dimórficos (forma filamentosa à temperatura ambiente e forma de levedura à temperatura corporal 35-37° C)**
- **Habitat: cosmopolitas (solo, líquens, micorriza, alimentos, associados a outros organismos)**

➤ **Classificação das micoses:**

- **Superficiais e cutâneas**
- **Subcutâneas**
- **Sistêmicas e oportunistas**

Micoses

Candidíase: *Candida albicans*



Pitiríase: *Malassezia spp*



Dermatofitose: *Tinea rubrum*



Esporotricose: *Sporothrix shenkii*



Micoses Sistêmicas

Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumonia	Comprometimento da remoção pelo macrófago no contexto de comprometimento da imunidade mediada pela célula T, levando à inflamação alveolar
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose	Múltiplos fatores de virulência
<i>Candida albicans</i>	Candidíase	Inflamação aguda; liga proteínas do complemento
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose	Invasão e trombose de vasos sanguíneos causando necrose isquêmica e lesão celular
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose	Infecção pulmonar causa inflamação granulomatosa

Reconhecimento de PAMPs fúngicos

CLRs

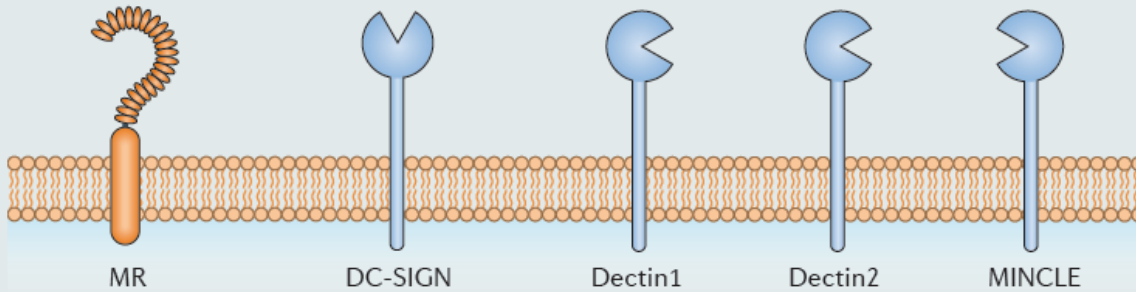
- N-linked mannans
- Mannans
- Mannoproteins

- Galactomannans
- Mannans

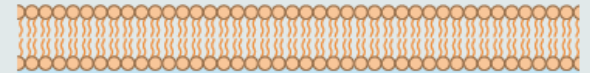
β -1,3-glucans

α -mannans

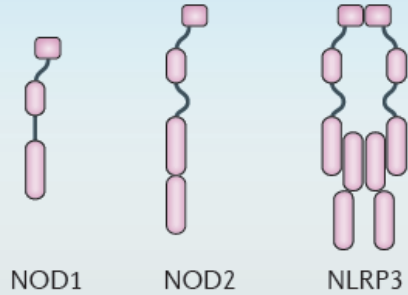
- α -mannosyl residues



NLRs



- ?
- Chitin
- β -1,3-glucans



TLRs

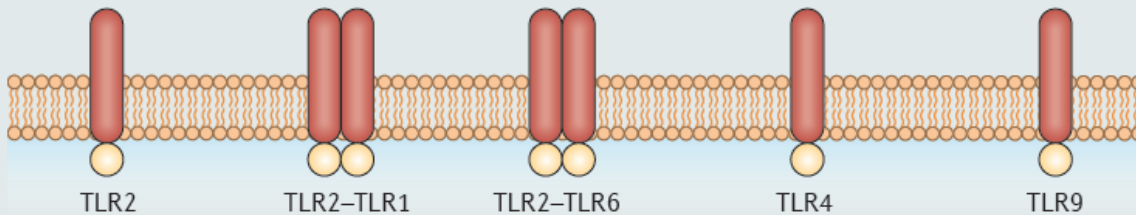
α -1,4-glucans

Glucuronoxylo-mannans

- Phospholipomannans
- Glucuronoxylo-mannans

- O-linked mannans
- Rhamnomannans

Unmethylated DNA

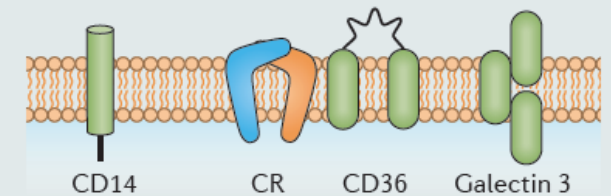


Other receptors

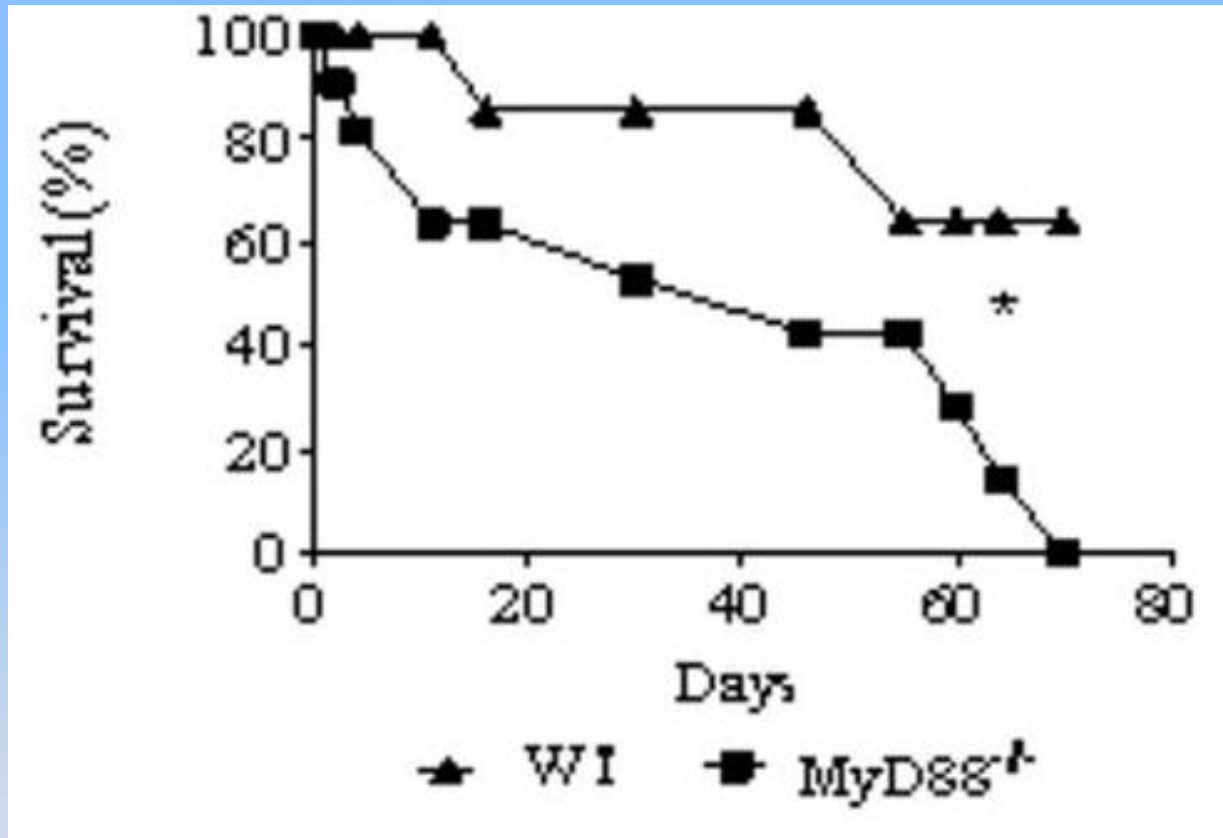
- Mannans
- α -1,4-glucans

β -glucans

β -mannosides



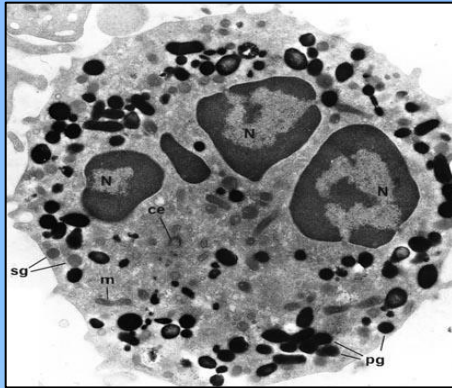
Moléculas adaptadoras da sinalização de TLR



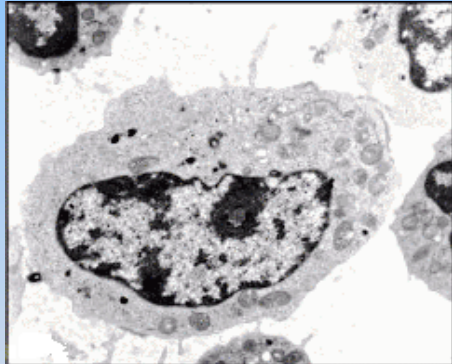
Paracoccidioides brasiliensis

Imunidade Inata contra Fungos: Fagocitose e Produção de ROS/NRS

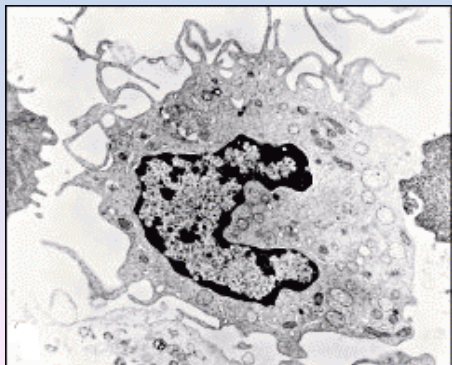
Fagocitose: eficiência?



Neutrófilos

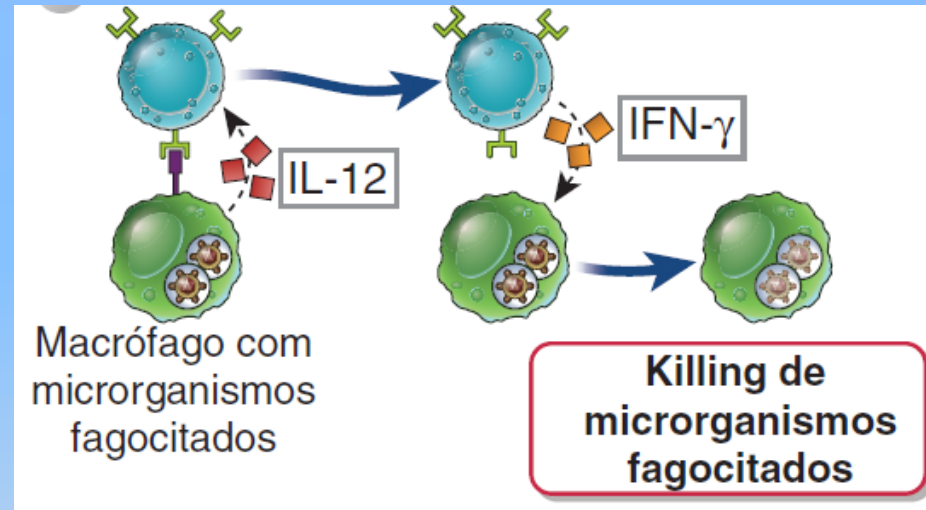


Macrófagos



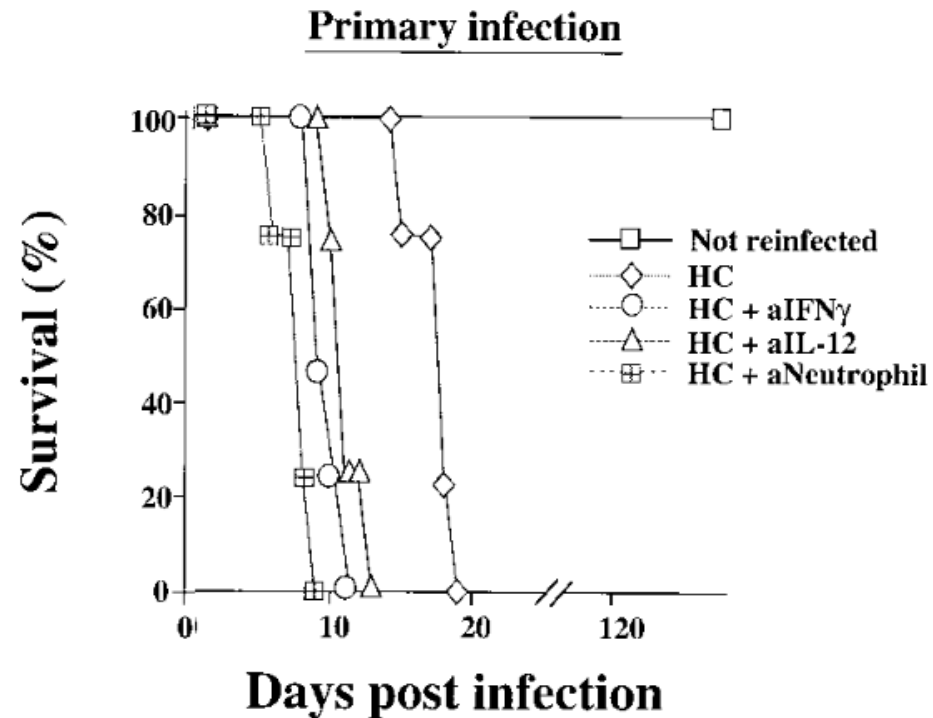
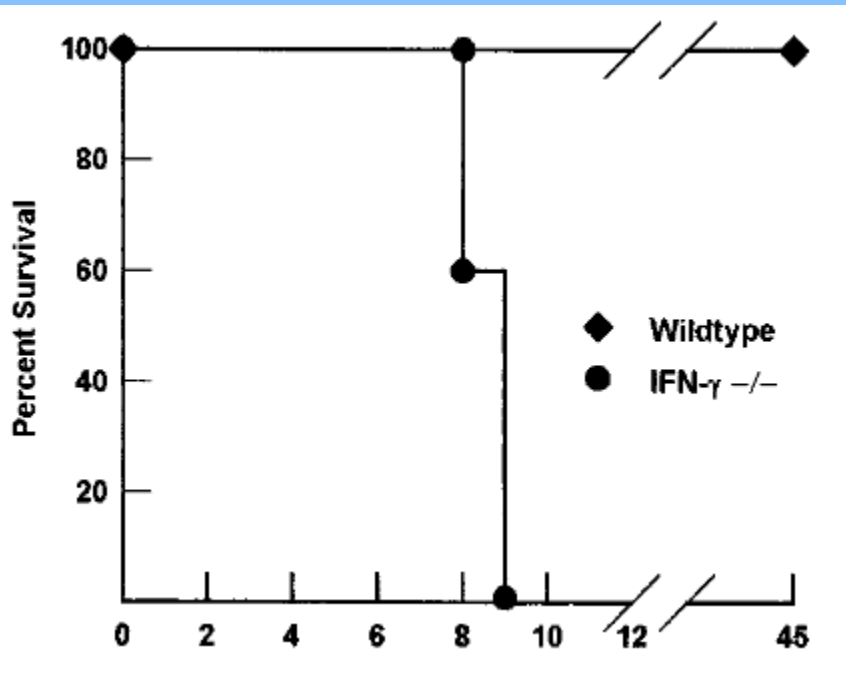
***Células
Dendríticas***

Células NK: fonte de IFN- γ



Deficiência de citocinas

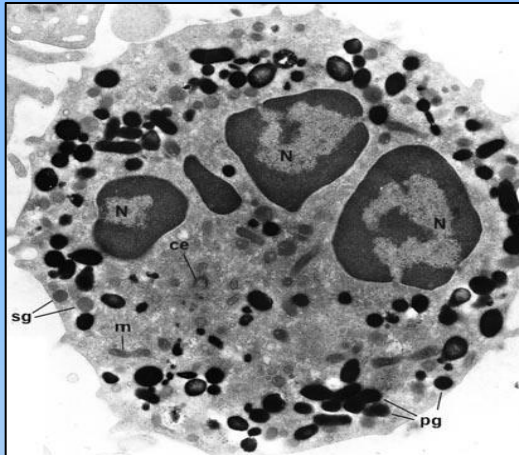
Histoplasma capsulatum



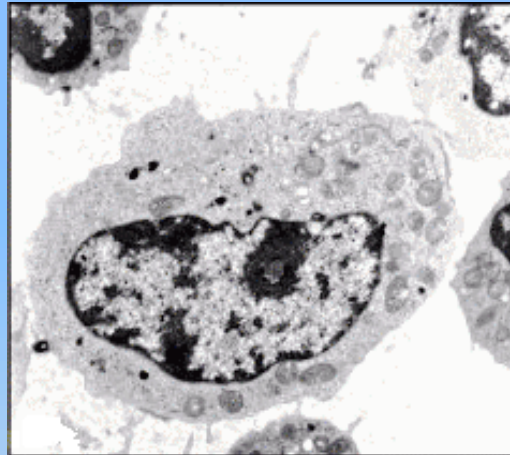
Imunidade Natural contra Fungos

Fagocitose

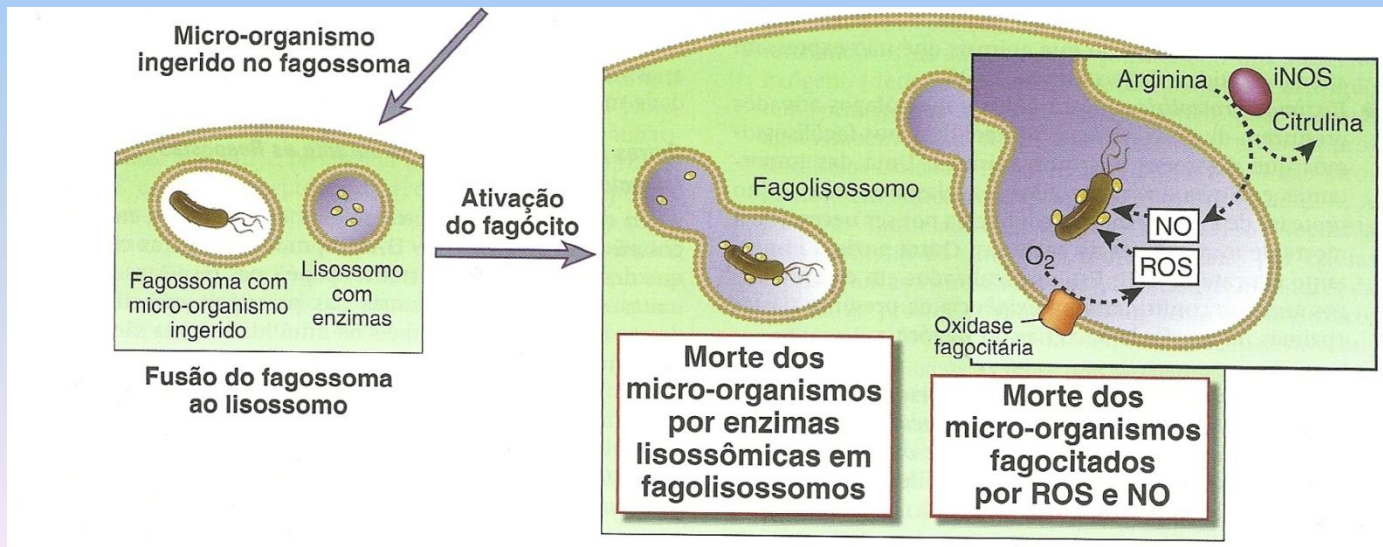
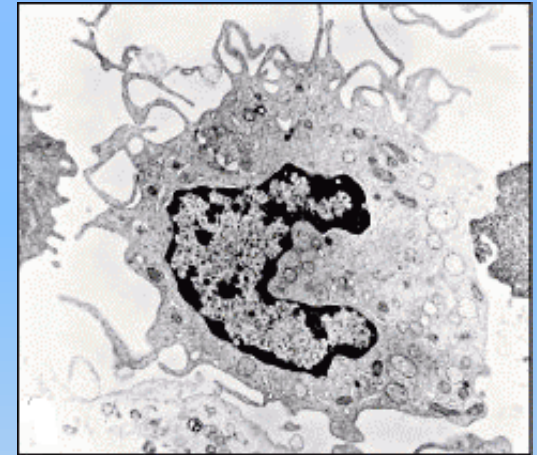
Neutrófilos



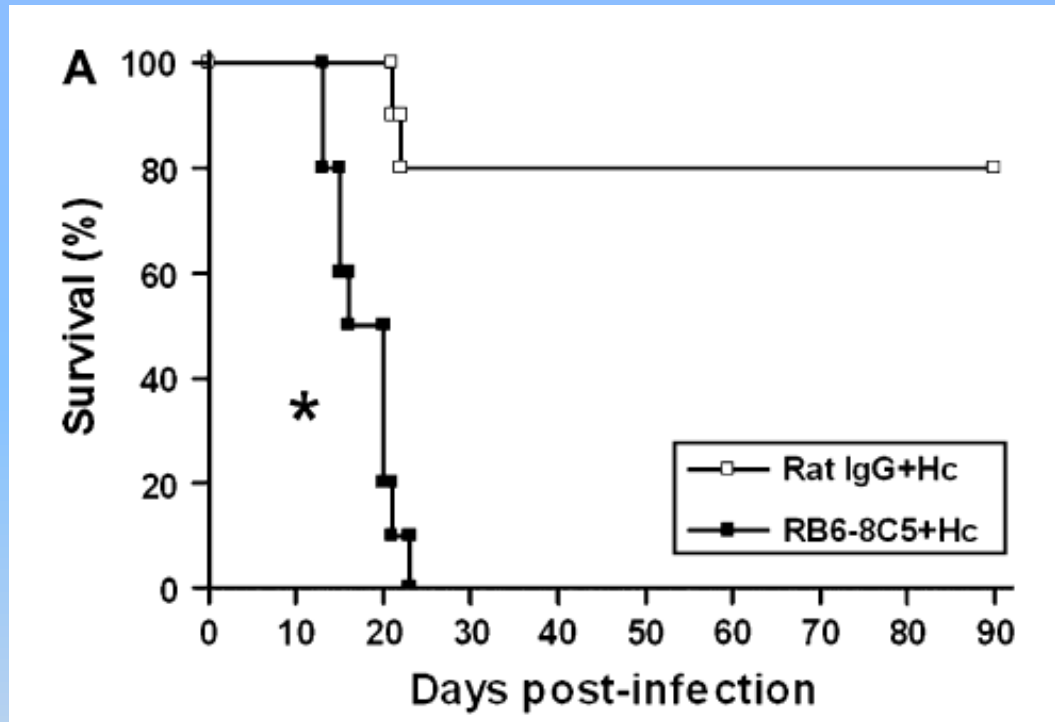
Macrófagos



Células Dendríticas



Depleção de Neutrófilos



INSTITUT PASTEUR

Microbes and Infection 9 (2007) 1393–1401



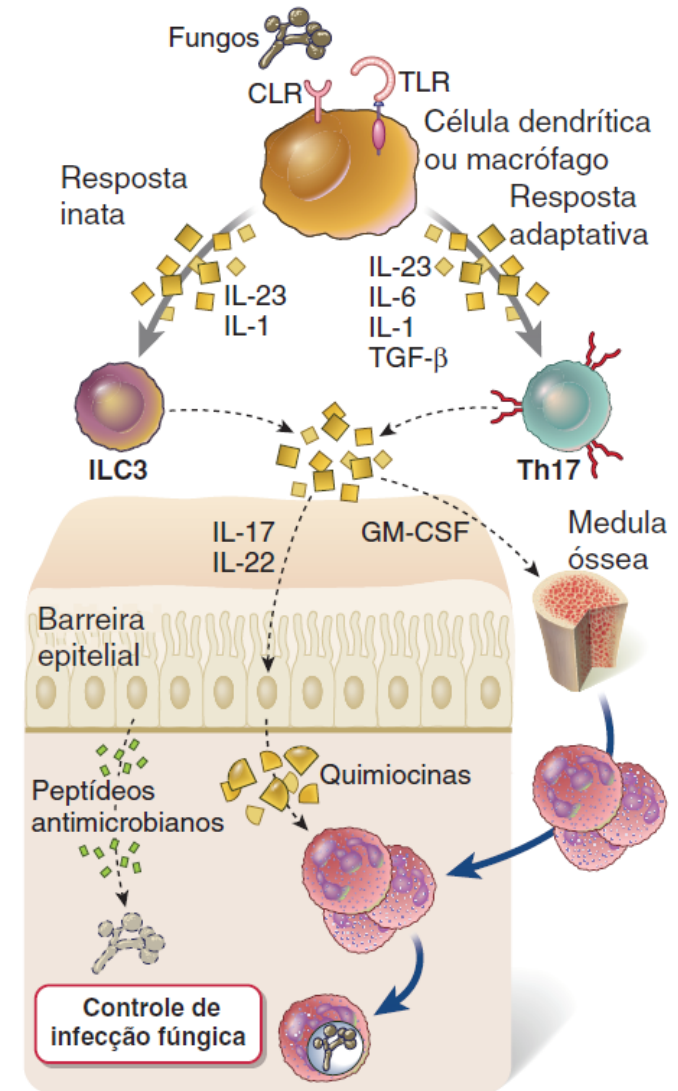
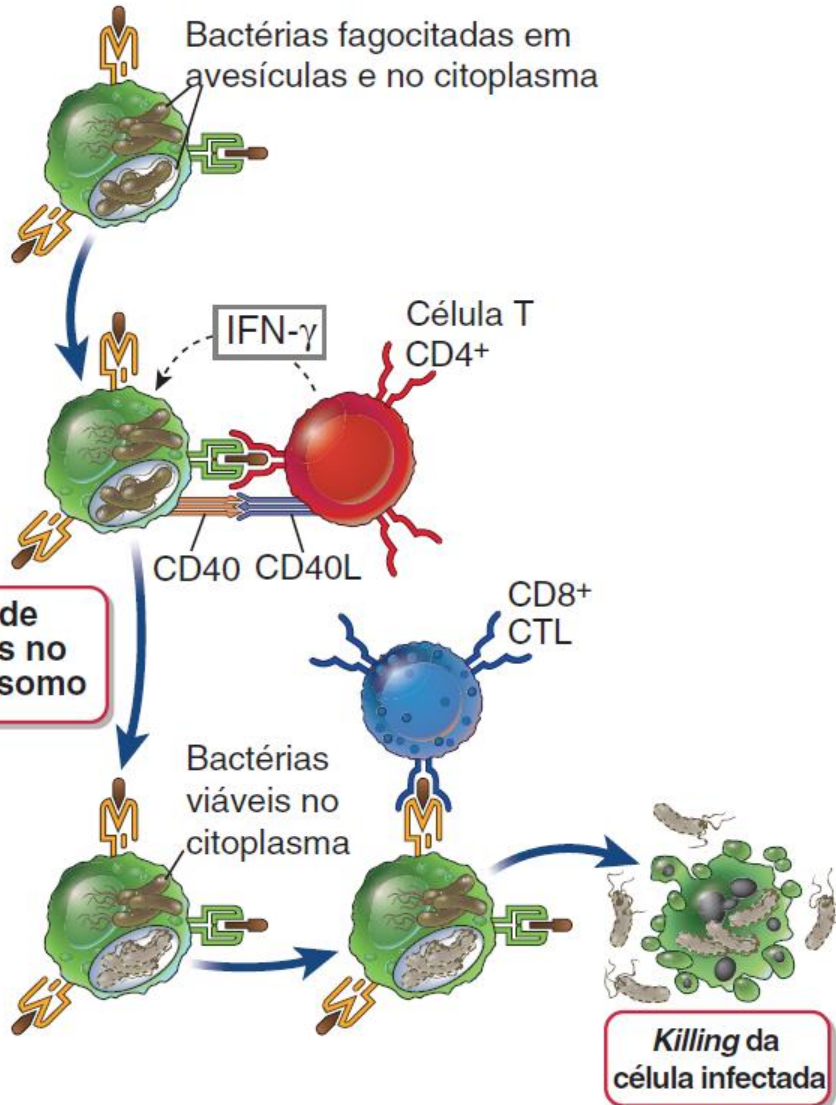
www.elsevier.com/locate/micinf

Original article

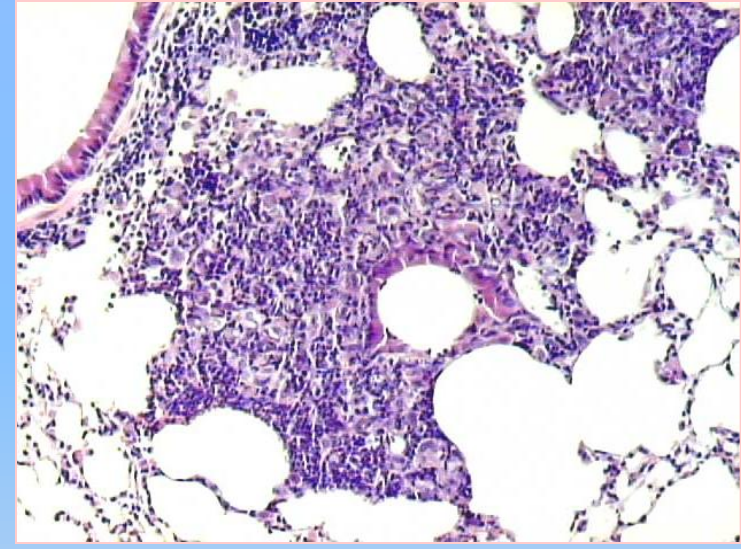
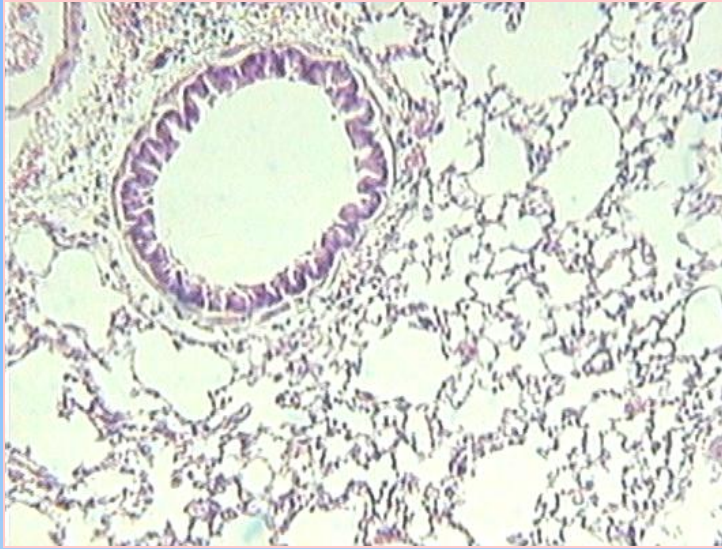
Gr-1⁺ cells play an essential role in an experimental model
of disseminated histoplasmosis

Anderson Sá-Nunes^{a,1}, Alexandra I. Medeiros^a, Carlos A. Sorgi^a, Edson G. Soares^b,
Cláudia M.L. Maffei^c, Célio L. Silva^d, Lúcia H. Faccioli^{a,*}

Imunidade Adaptativa contra Fungos: Células Th1, Th17 e CD8+

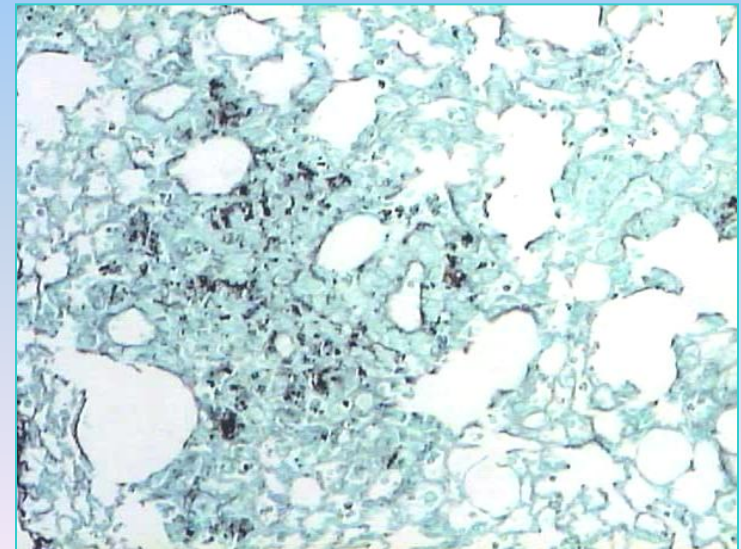


Mecanismos de Escape: Granuloma?

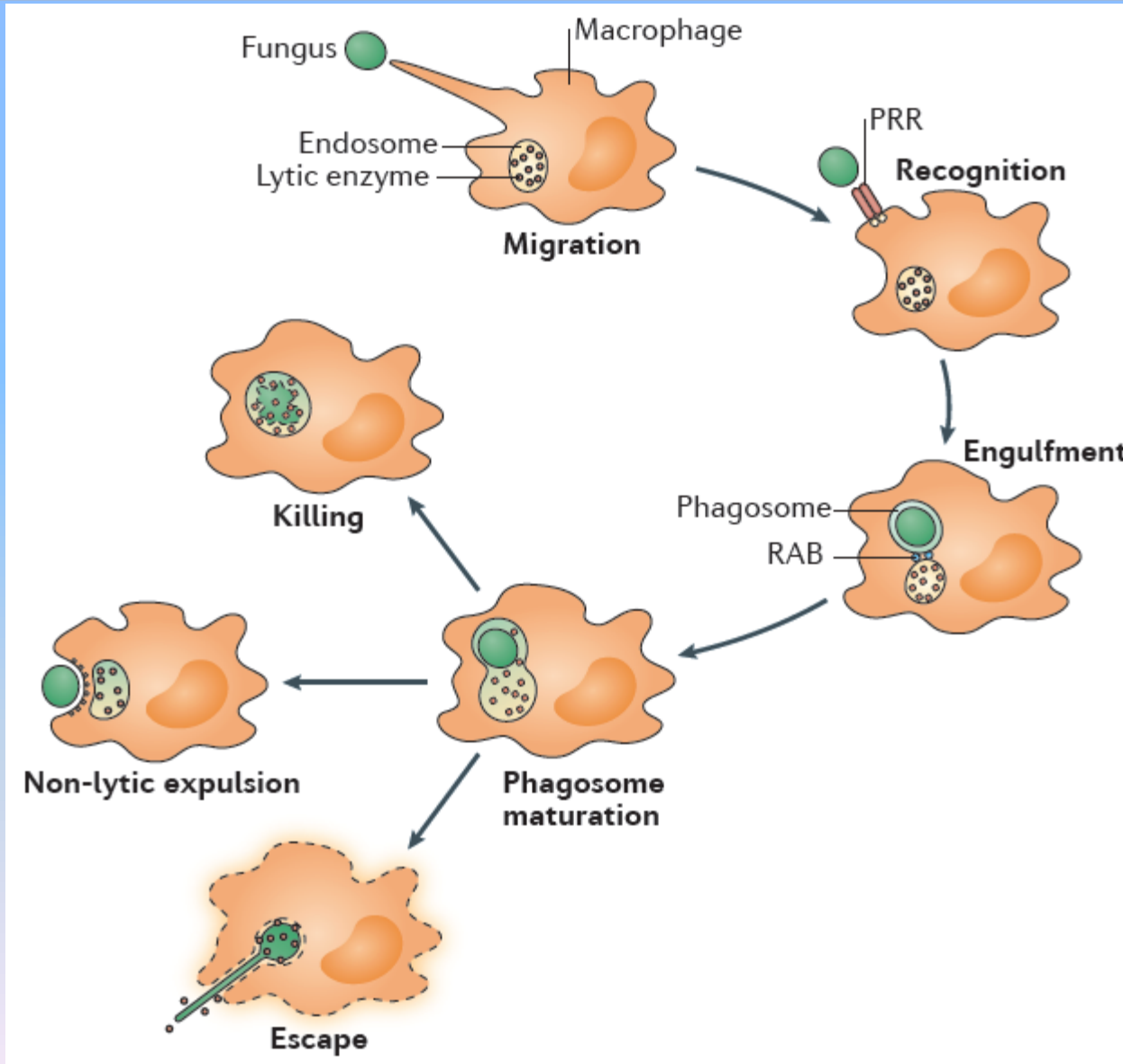


Granuloma: amigo ou inimigo?

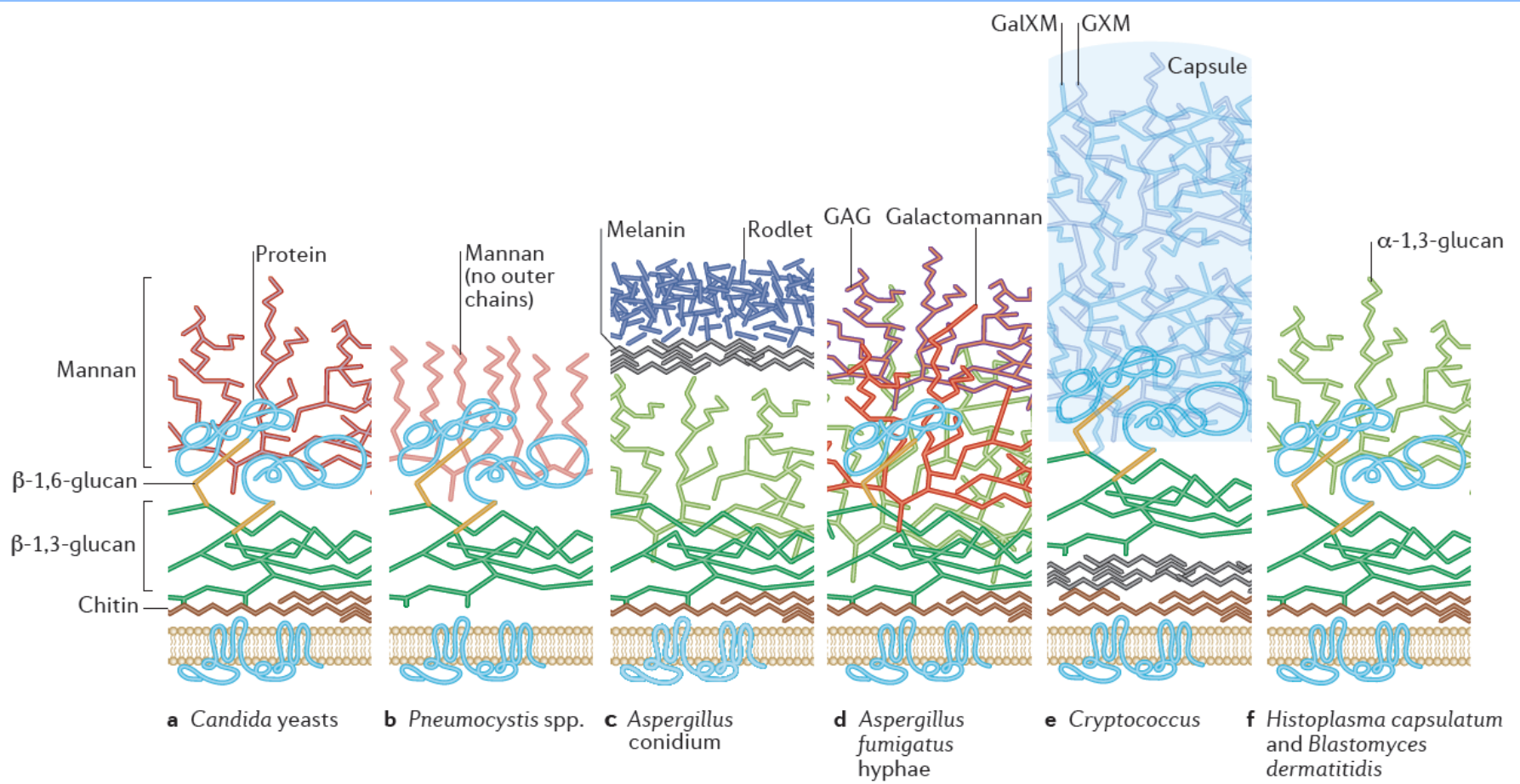
**-Infecção pulmonar por
*Histoplasma capsulatum***



Interações fungo-macrófagos



Composição da parede fúngica

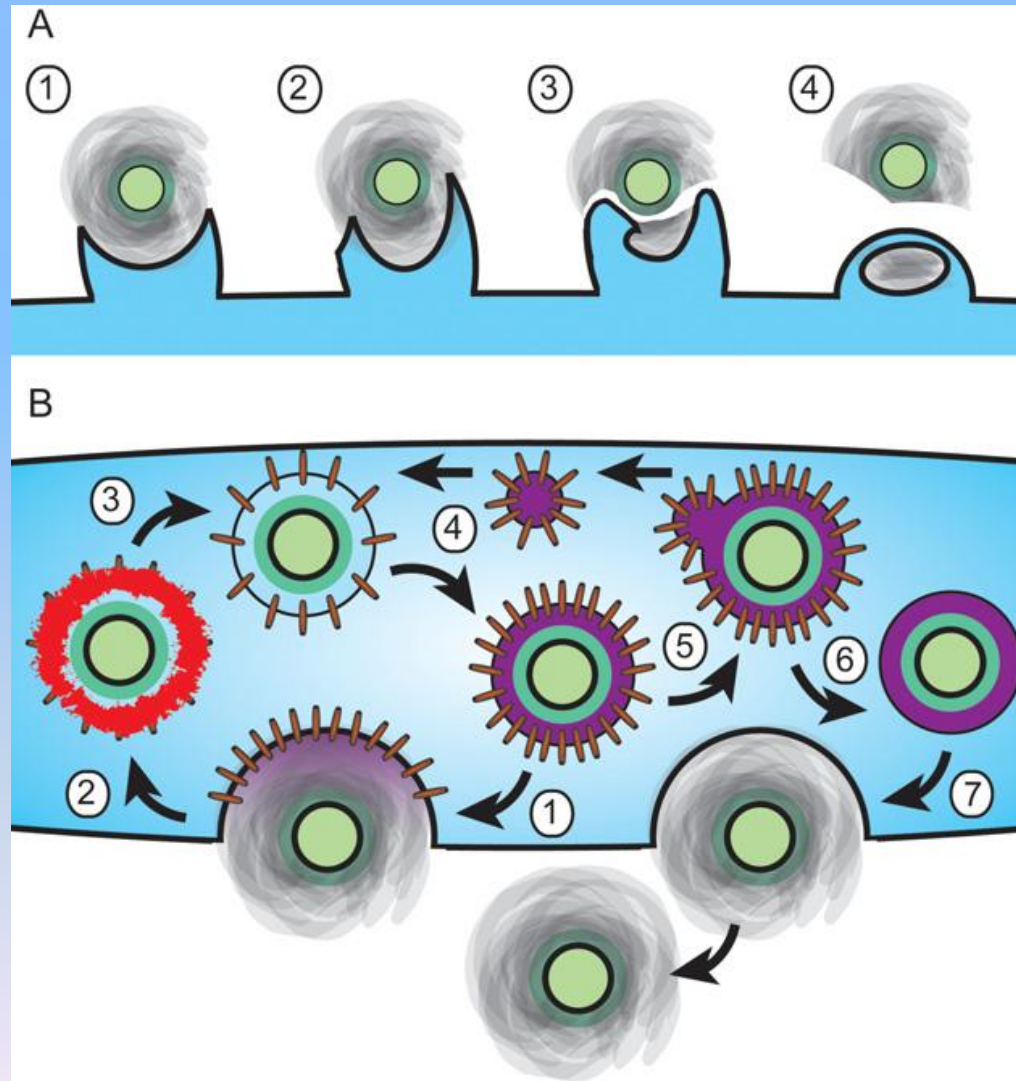


GXM: glucuronoxilomanana

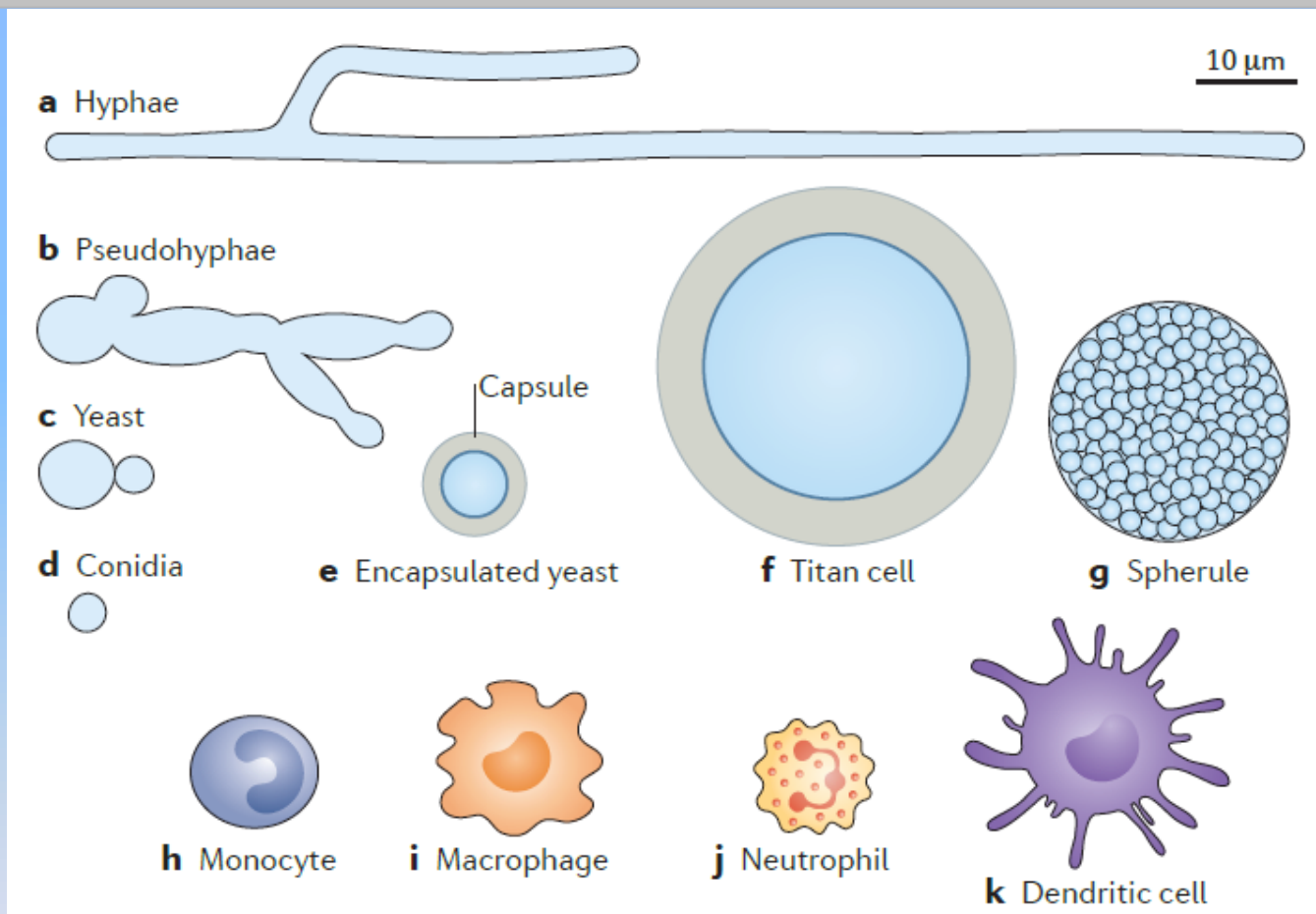
GalXM: galactoxilomanana

Elasticidade da cápsula e vomocitose

Cryptococcus neoformans

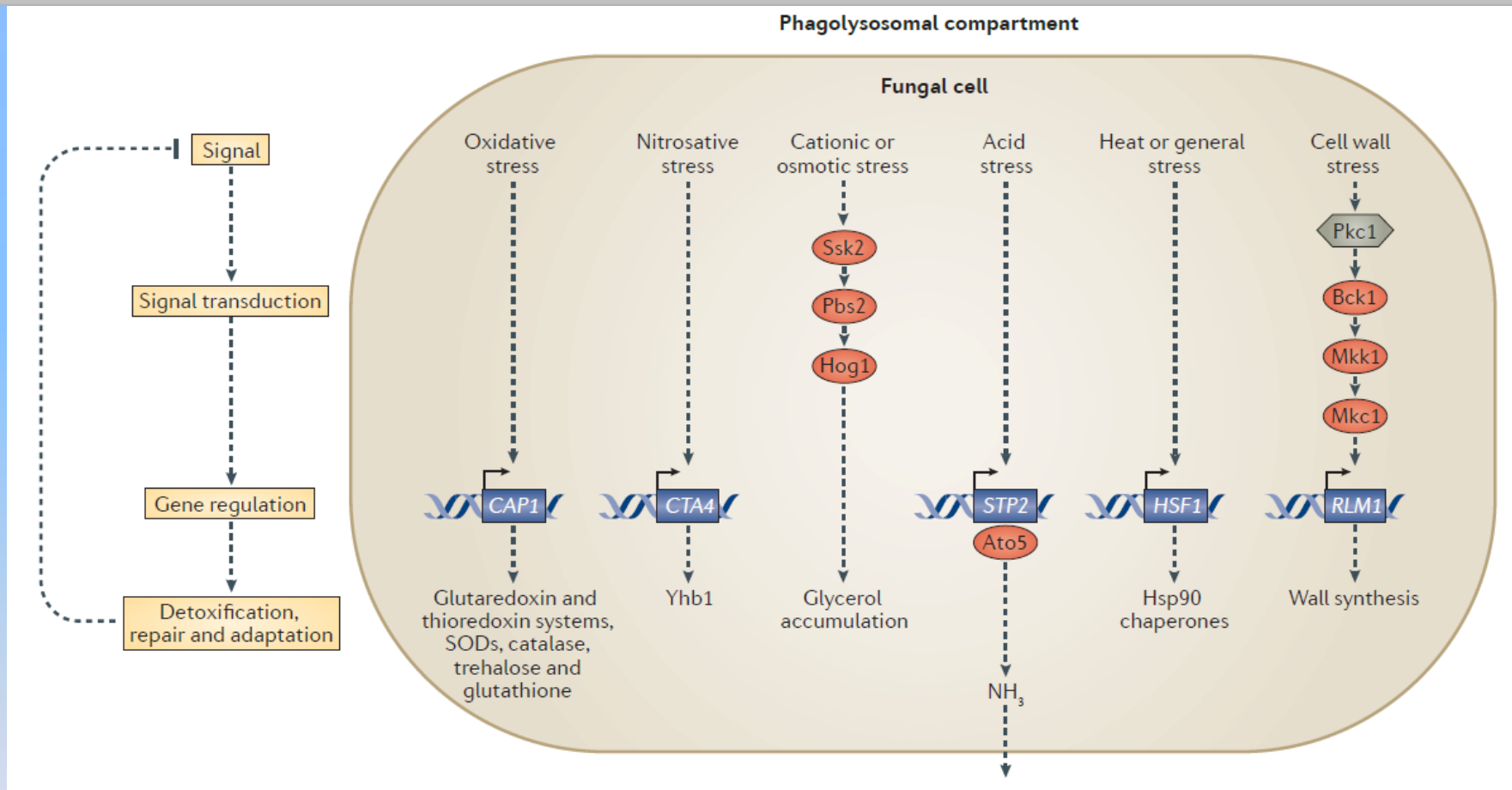


Mecanismos de Escape: Morfologia fúngica e fagocitose



- Indução de TFG- β após reconhecimento (inibição de TNF- α): adesina 1 de *Blastomyces dermatitidis*
- Indução de IL-10: glucuronoxilomanana (GXM) solúvel de *Cryptococcus neoformans*
- Descamação (shedding) de carboidratos engana fagócitos: GXM de *Cryptococcus neoformans*

Mecanismos de Escape: Lutando contra o fagolisossomo



- *Candida glabrata*: inibe fusão do fagossomo com lisossomos (manosiltransferases)

- *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*: afeta função de proteínas RAB

(reguladores da maturação do fagossomo)

Vírus

➤ Características gerais

- Microorganismos intracelulares obrigatórios
- Utilizam moléculas da superfície celular como receptores (tropismo)
- Controlam o maquinário biossintético das células para se reproduzir
- Infectam todos os organismos vivos, incluindo plantas, bactérias e archea

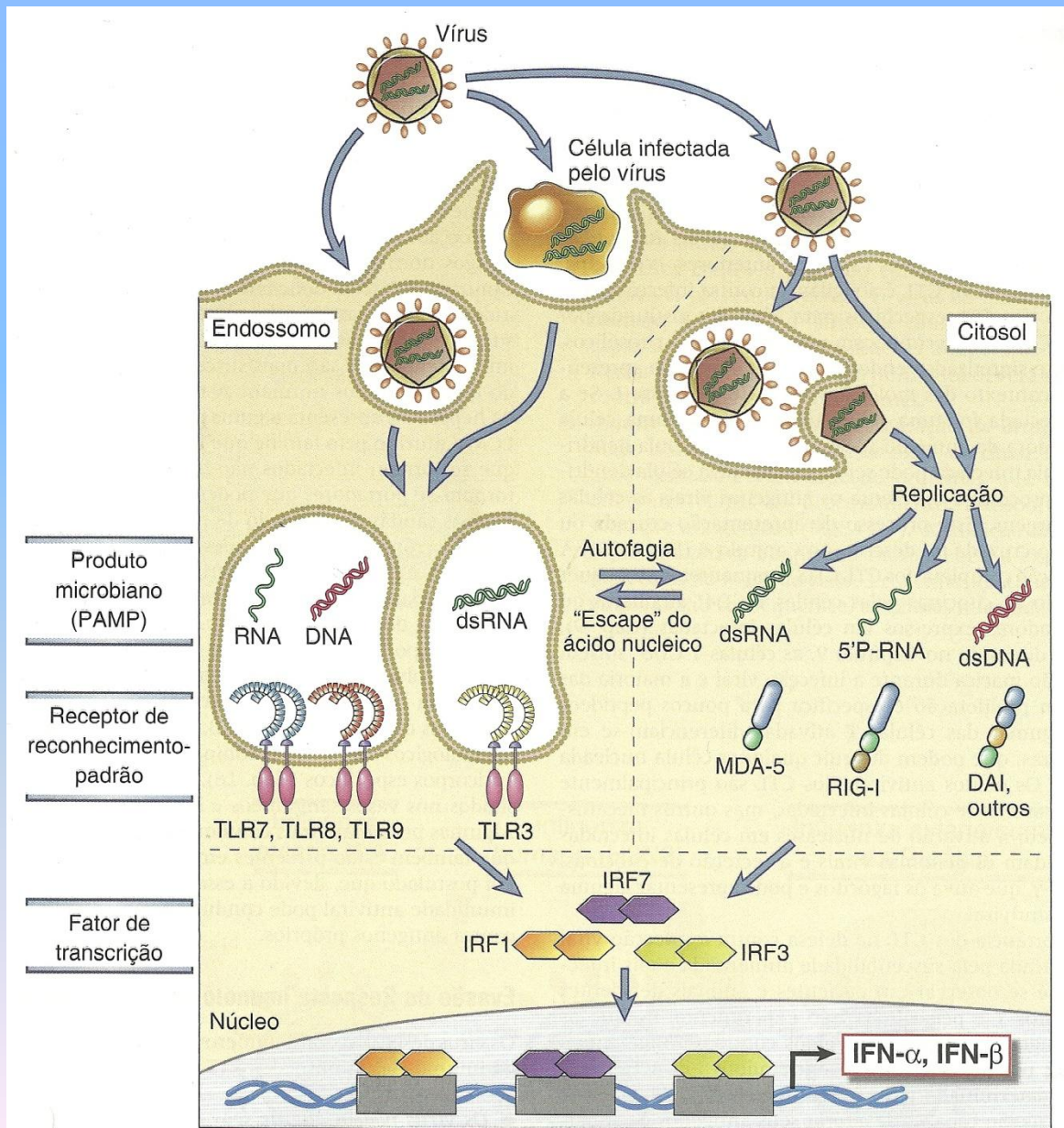
➤ Classificação de Baltimore:

- I: dsDNA (ex.: Adenovírus, Herpevírus, Poxvírus)
- II: ssDNA (fita simples positiva – ex.: Parvovírus)
- III: dsRNA (ex.: Reovírus)
- IV: (+)ssRNA (fita positiva – ex.: Picornavírus, Togavírus)
- V: (-)ssRNA (fita negativa – ex.: Ortomixovírus, Rabdovírus)
- VI: ssRNA-RT (fita positiva com intermediário DNA – ex.: Retrovírus)
- VII: dsDNA-RT (para retrovírus - ex.: Hepadnavírus, Caulimovírus)

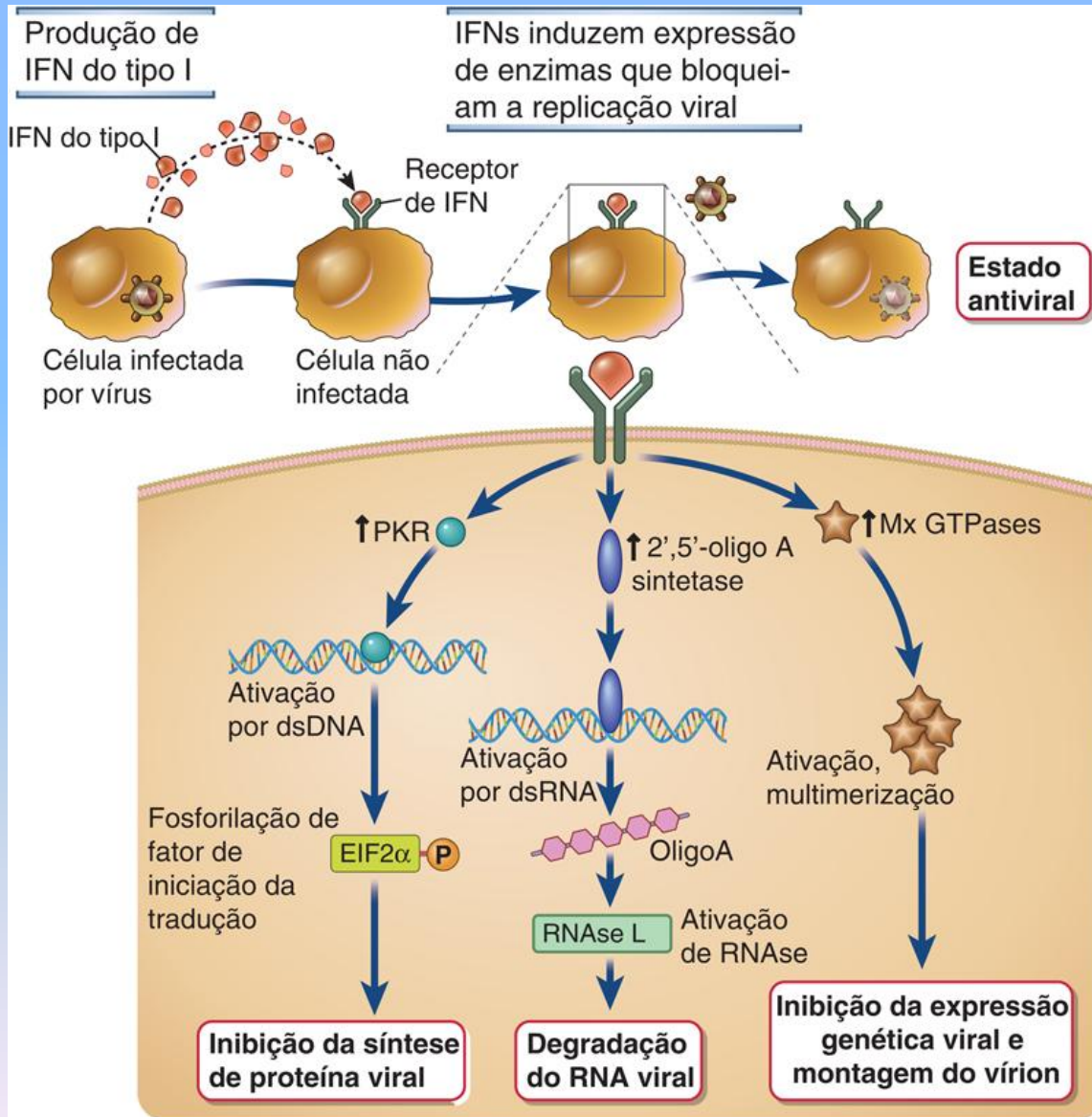
Vírus

Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
Vírus		
Pólio	Poliomielite	Inibe a síntese proteica pela célula hospedeira (tropismo por motoneurônios no corno anterior da medula espinal)
Influenza	Pneumonia	Inibe a síntese proteica pela célula hospedeira (tropismo pelo epitélio ciliado)
Raiva	Encefalite	Inibe a síntese proteica na célula hospedeira (tropismo para nervos periféricos)
Herpes simples	Várias infecções de herpes (cutânea, sistêmica)	Inibe a síntese proteica na célula hospedeira; comprometimento funcional de células imunes
Hepatite B	Hepatite viral	Resposta de CTL do hospedeiro aos hepatócitos infectados
Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa; proliferação de célula B, linfomas	Infecção aguda: lise celular (tropismo por linfócitos B) Infecção latente: estimula a proliferação da célula B
HIV	Aids	Múltiplos: <i>killing</i> de células T CD4 ⁺ , comprometimento funcional de células imunes (Capítulo 20)

Reconhecimento Viral pela Imunidade Inata

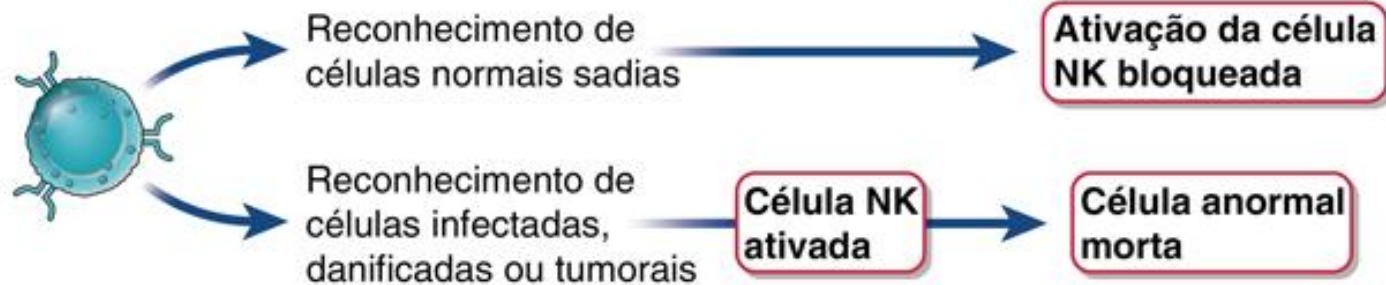


Imunidade Inata contra Vírus: IFN do tipo I

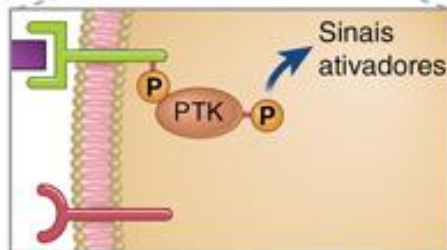
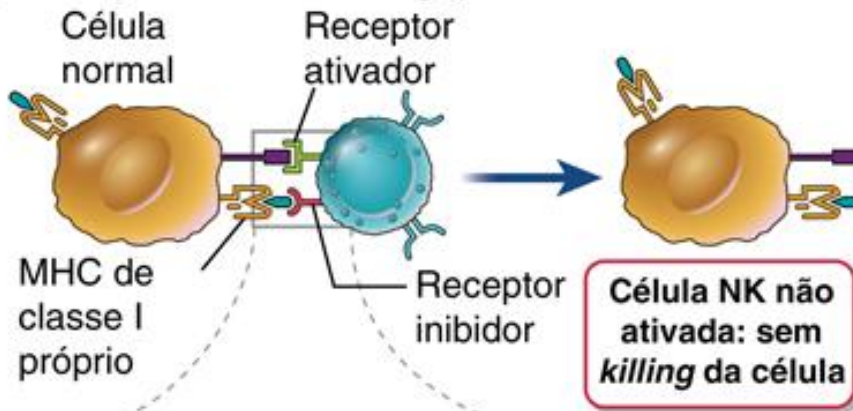


Imunidade Inata contra Vírus: Células NK

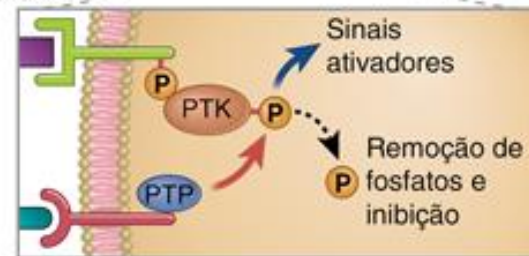
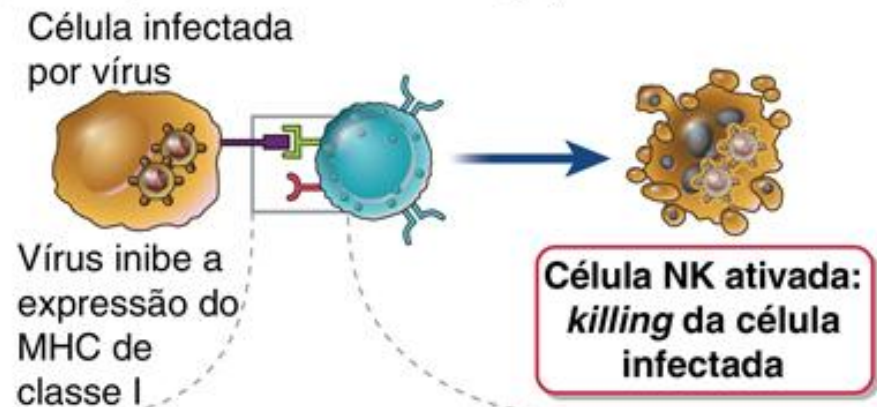
A Visão geral da ativação da célula NK



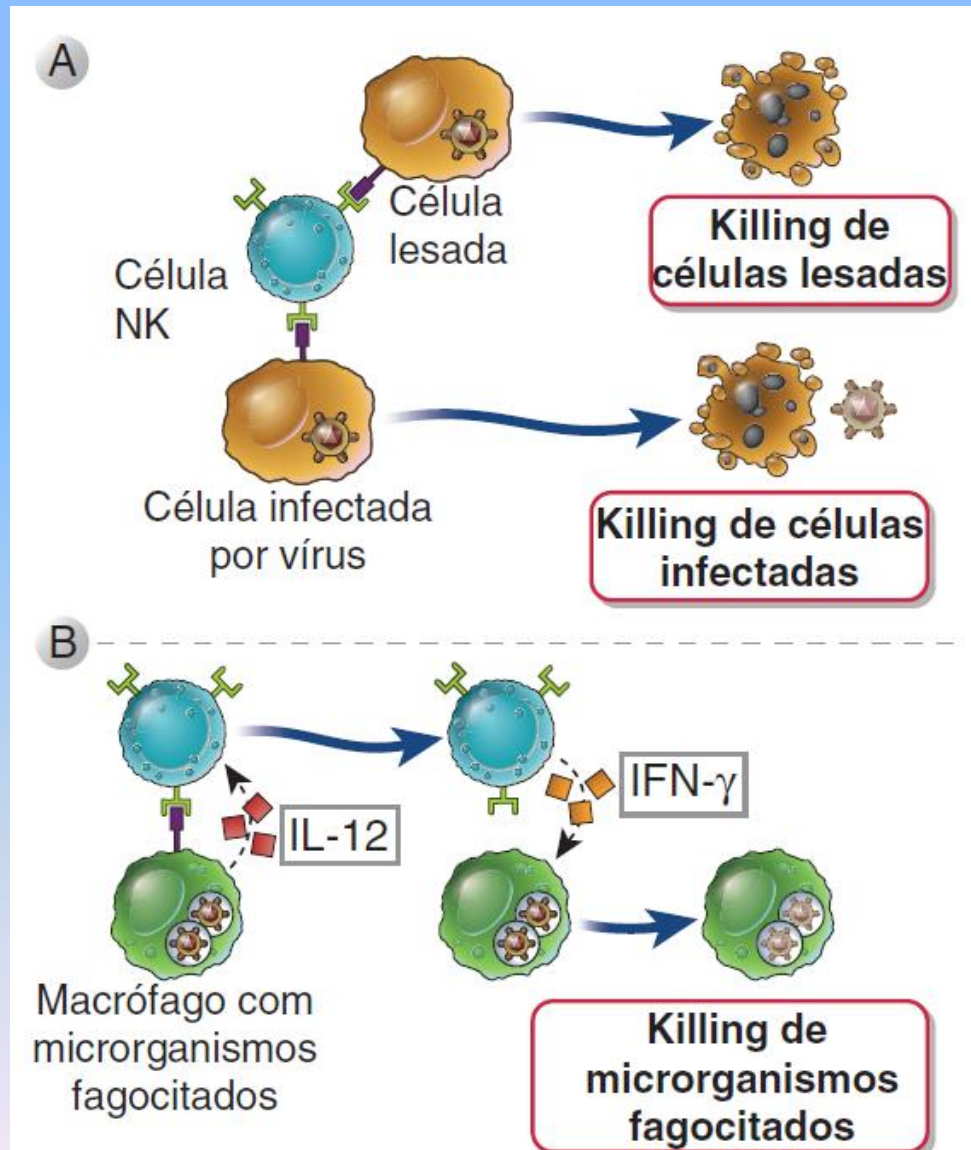
B Receptor inibidor engajado



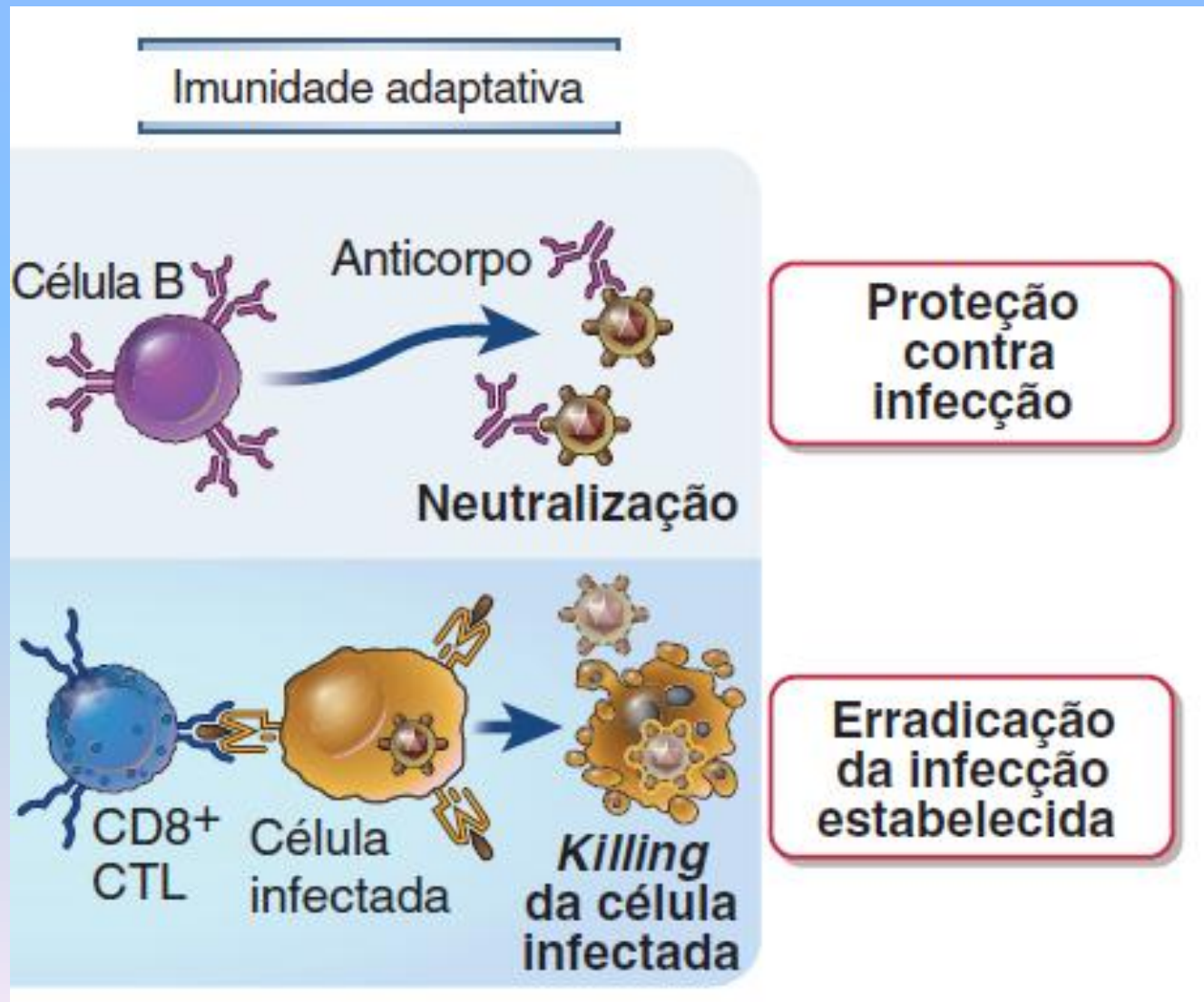
C Receptor inibidor não engajado



Imunidade Inata contra Vírus: Células NK

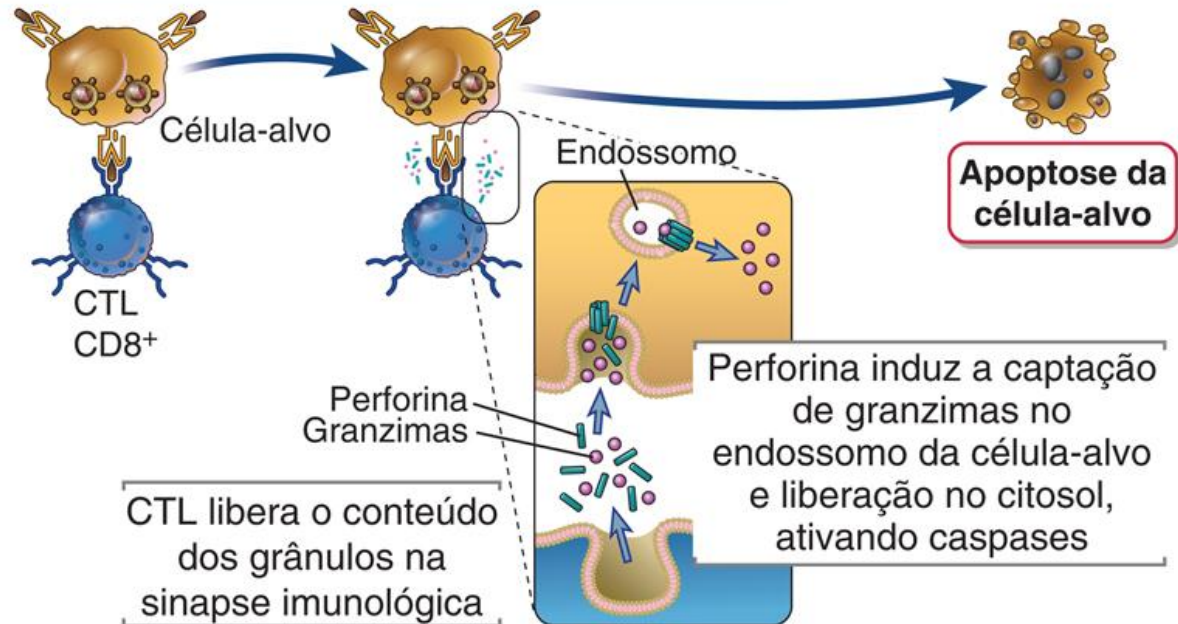


Imunidade Adaptativa contra Vírus: Anticorpos e Linfócitos T CD4+ e CD8+

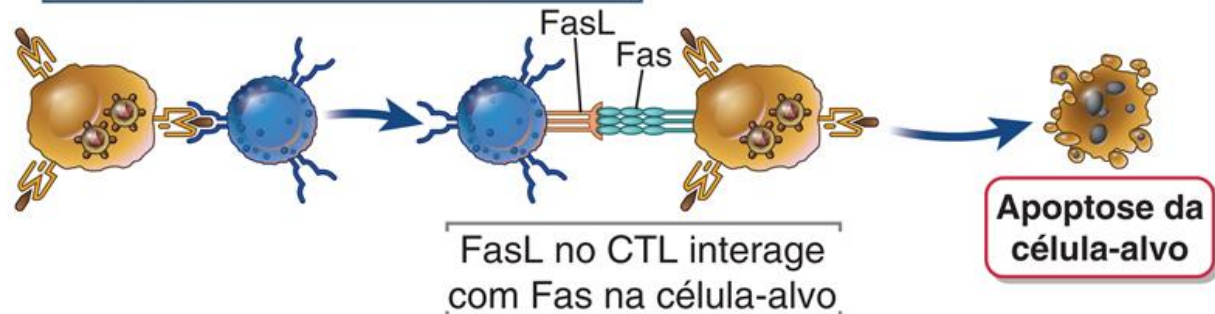


Imunidade Adaptativa contra Vírus: Mecanismos Efetores dos Linfócitos T CD8+

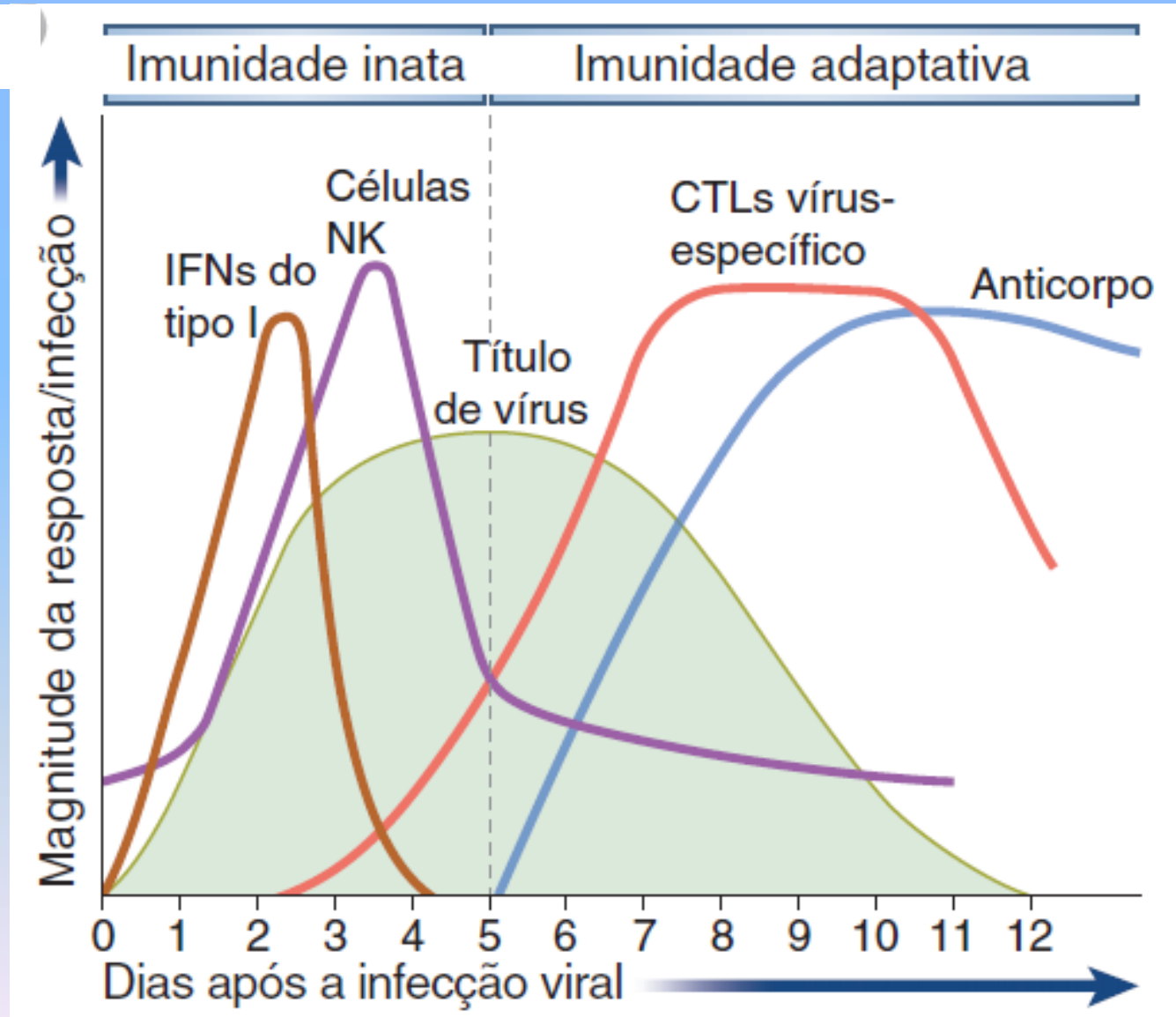
A Killing celular mediado por perforina/granzima



B Killing celular mediado por Fas/FasL



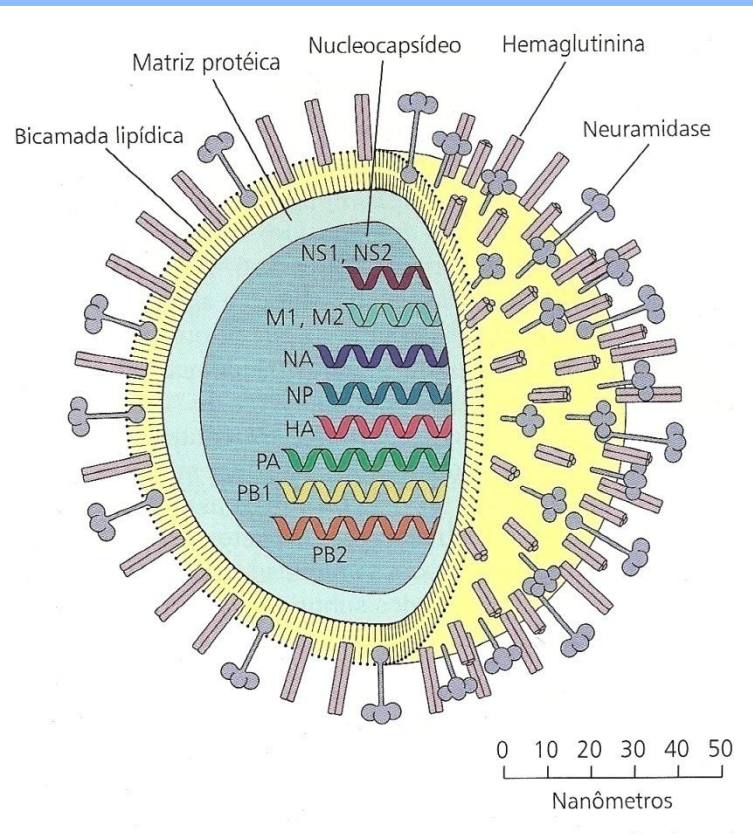
Cinética das Respostas aos Vírus



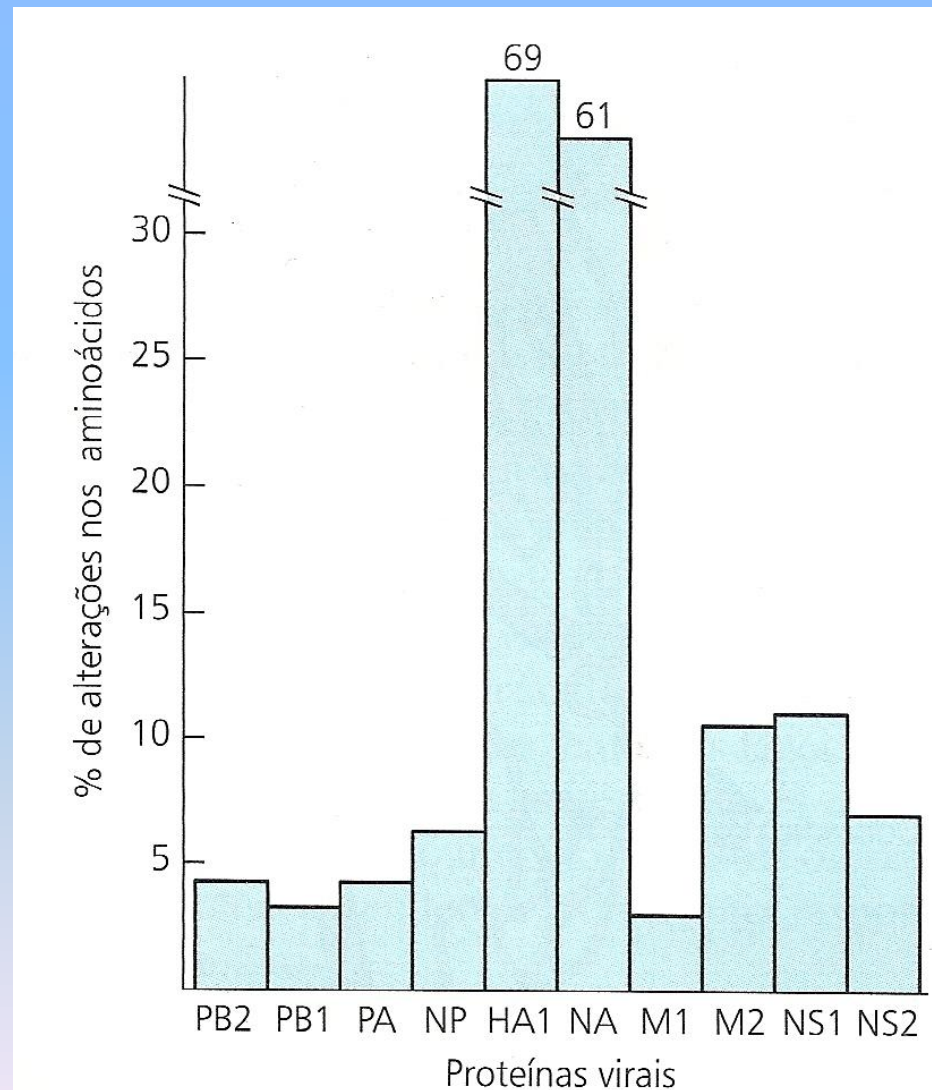
Mecanismos de Evasão dos Vírus

Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Variação antigênica	Influenza, rinovírus, HIV
Inibição do processamento antigênico Bloqueio do transportador TAP Remoção de moléculas de classe I do RE	HSV CMV
Produção de moléculas de MHC "isca" para inibir células NK	Citomegalovírus (murino)
Produção de homólogos de receptor de citocina	Vacínia, poxvírus (IL-1, IFN- γ), citomegalovírus (quimiocina)
Produção de citocina imunossupressora	Epstein-Barr (IL-10)
Infecção e morte ou comprometimento funcional de células imunes	HIV
Inibição da ativação do complemento Recrutamento de fator H Incorporação de CD59 ao envelope viral	HIV HIV, vacínia, CMV humano
Inibição da imunidade inata Inibição de acesso ao sensor de RNA RIG-I Inibição de PKR (sinalização pelo receptor de IFN)	Vacínia, HIV HIV, HCV, HSV, pólio

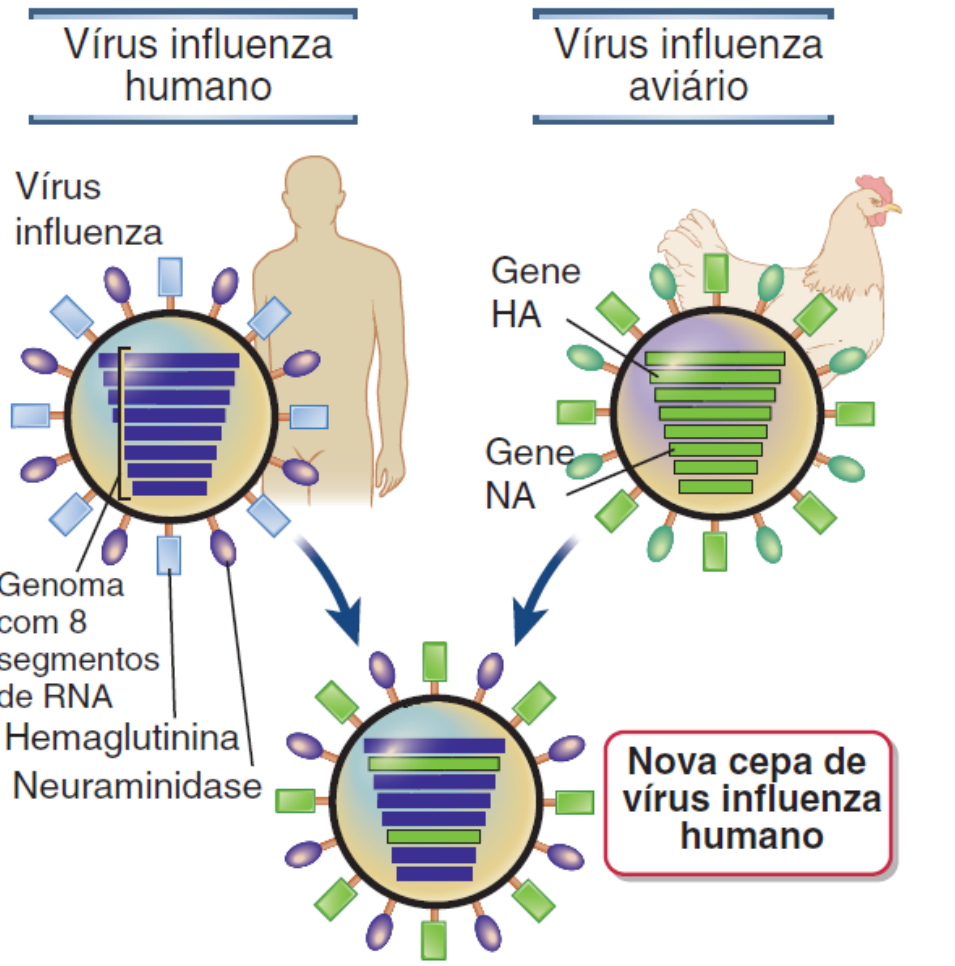
Mecanismos de Escape dos Vírus: Variação Antigênica



8 fitas de (-)ssRNA

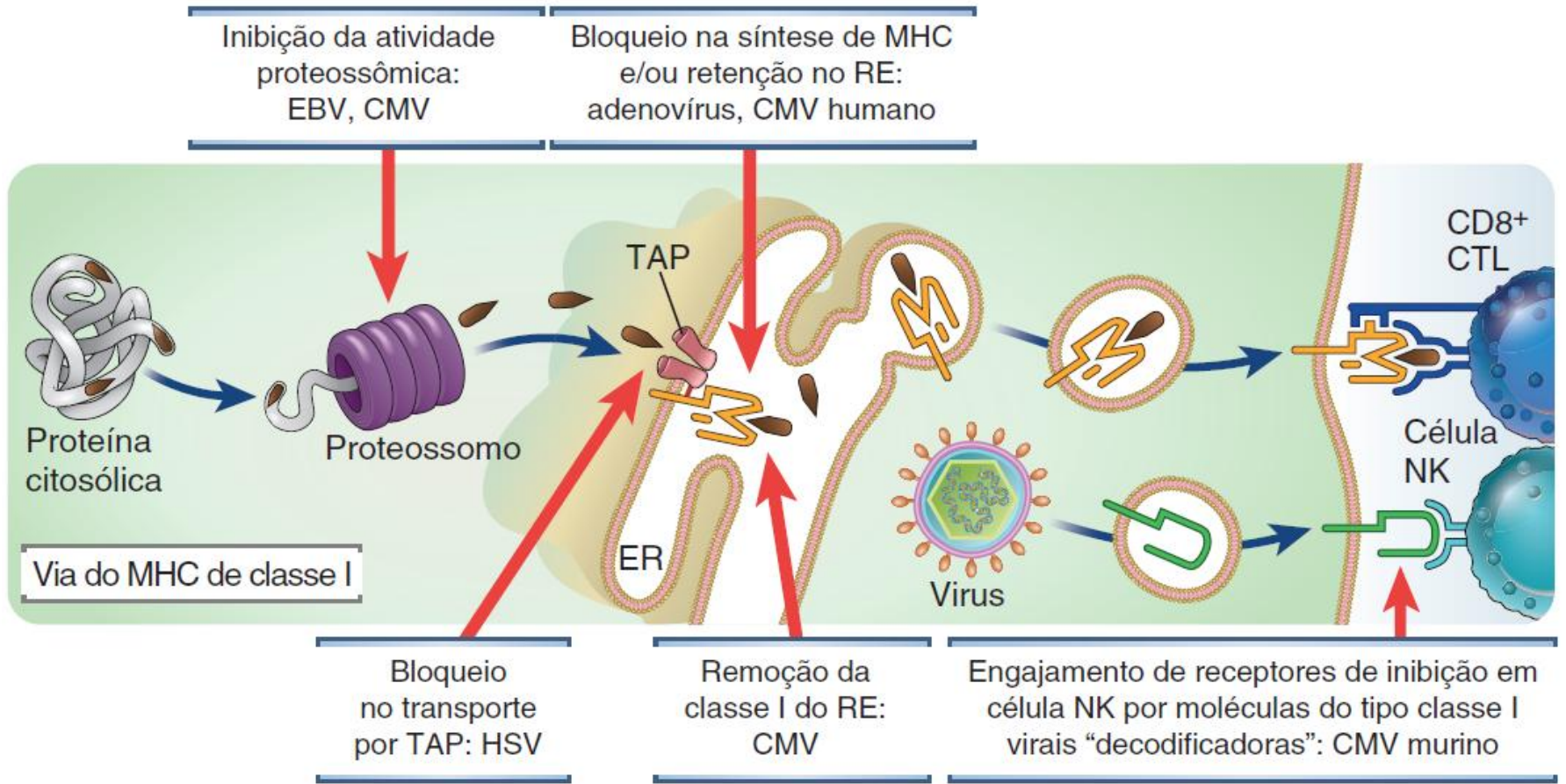


Mecanismos de Escape dos Vírus: Variação Antigênica



Espécies	Descrição da linhagem viral	Subtipo antigênico
Humano	A/Puerto Rico/8/34	H0N1
	A/Fort Monmouth/1/47	H1N1
	A/Singapore/1/57	H2N2
	A/Hong Kong/1/68	H3N2
	A/USSR/80/77	H1N1
	A/Brazil/11/78	H1N1
	A/Bangkok/1/79	H3N2
	A/Taiwan/1/86	H1N1
	A/Shanghai/16/89	H3N2
	A/Johannesburg/33/95	H3N2
	A/Wuhan/359/95	H3N2
	A/Texas/36/95	H1N1
A/Hong Kong/156/97	H5N1	
Suínos	A/Sw/Iowa/15/30	H1N1
	A/Sw/Taiwan/70	H3N2
Cavalos (equinos)	A/Eq/Prague/1/56	H7N7
	A/Eq/Miami/1/63	H3N8*
Pássaros	A/Fowl/Dutch/27	H7N7
	A/Tern/South America/61	H5N3
	A/Turkey/Ontario/68	H8N4
	A/Chicken/Hong Kong/258/97	N5N1†

Mecanismos de Escape dos Vírus: Processamento Antigênico Deficiente



Mecanismos de Escape dos Vírus: Homólogos de MHC dos Citomegalovírus

HLA-A2



**HCMV
UL-18**



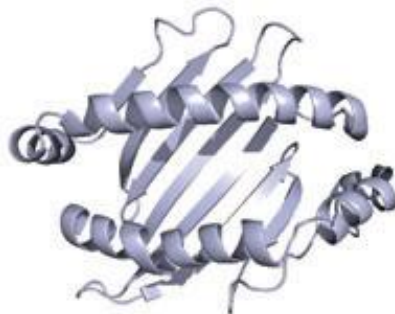
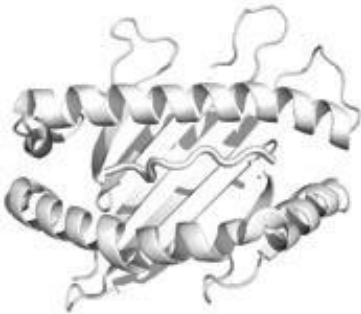
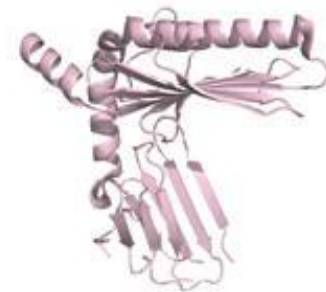
**MCMV
m144**



**MCMV
m153**



**MCMV
m157**



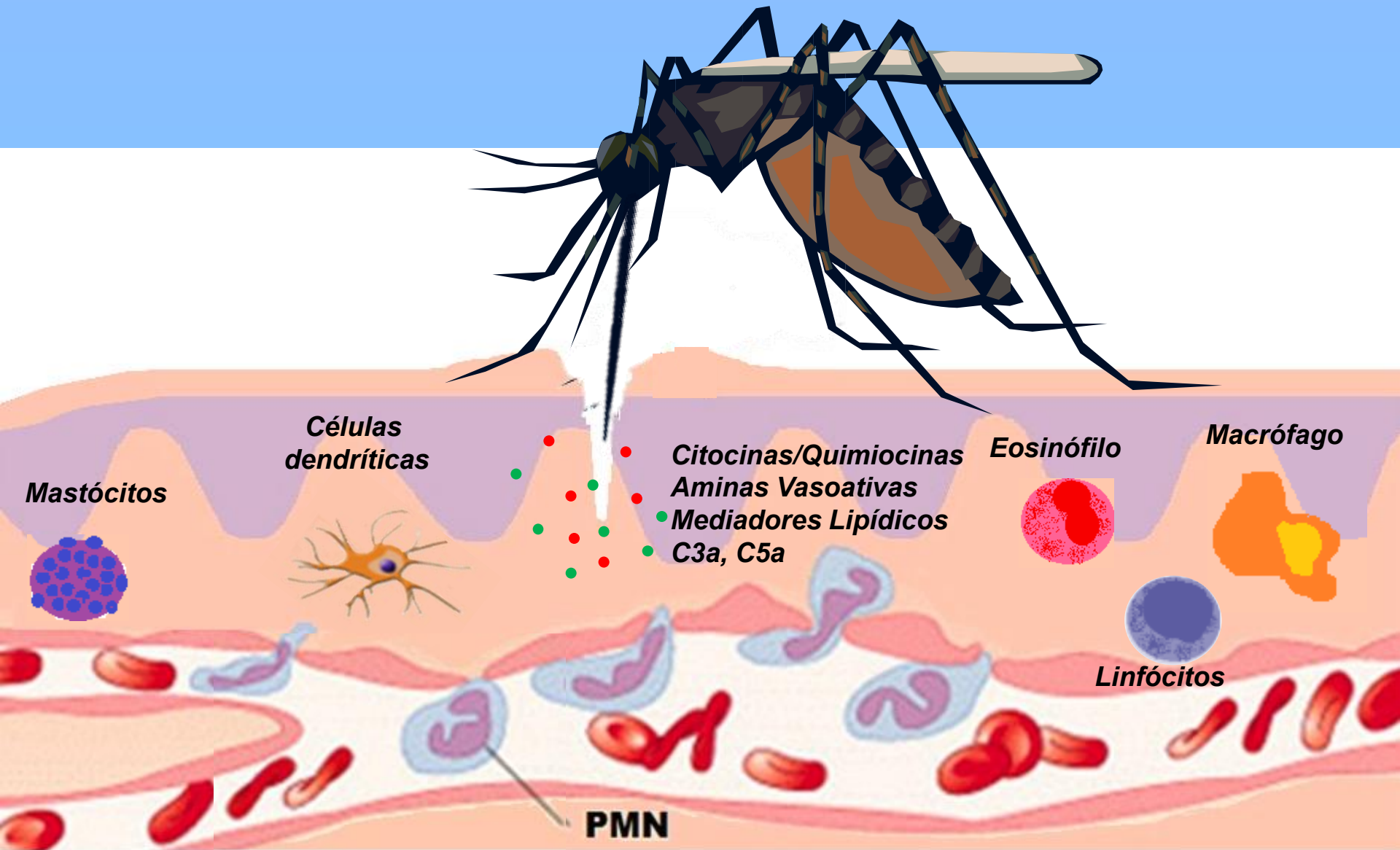
Parasitas

Parasita	Doenças	Principais mecanismos de imunidade protetora
Protozoários		
<i>Plasmodium species</i>	Malária	Anticorpos e CTLs CD8 ⁺
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniose (mucocutânea, disseminada)	Células T _H 1 CD4 ⁺ ativam macrófagos para destruir parasitas fagocitados
<i>Trypanosoma brucei</i>	Tripanossomíase africana	Anticorpos
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase	Anticorpos, fagocitose
Metazoários		
<i>Schistosoma species</i>	Esquistossomose	ADCC mediada por eosinófilos, macrófagos
Filárias, p.ex., <i>Wuchereria bancrofti</i>	Filariose	Imunidade mediada por células; papel de anticorpos (?)
Ectoparasitas		
Carrapatos	Ectoparasitas e vetores	Células TH2, anticorpos IgE, mastócitos e basófilos

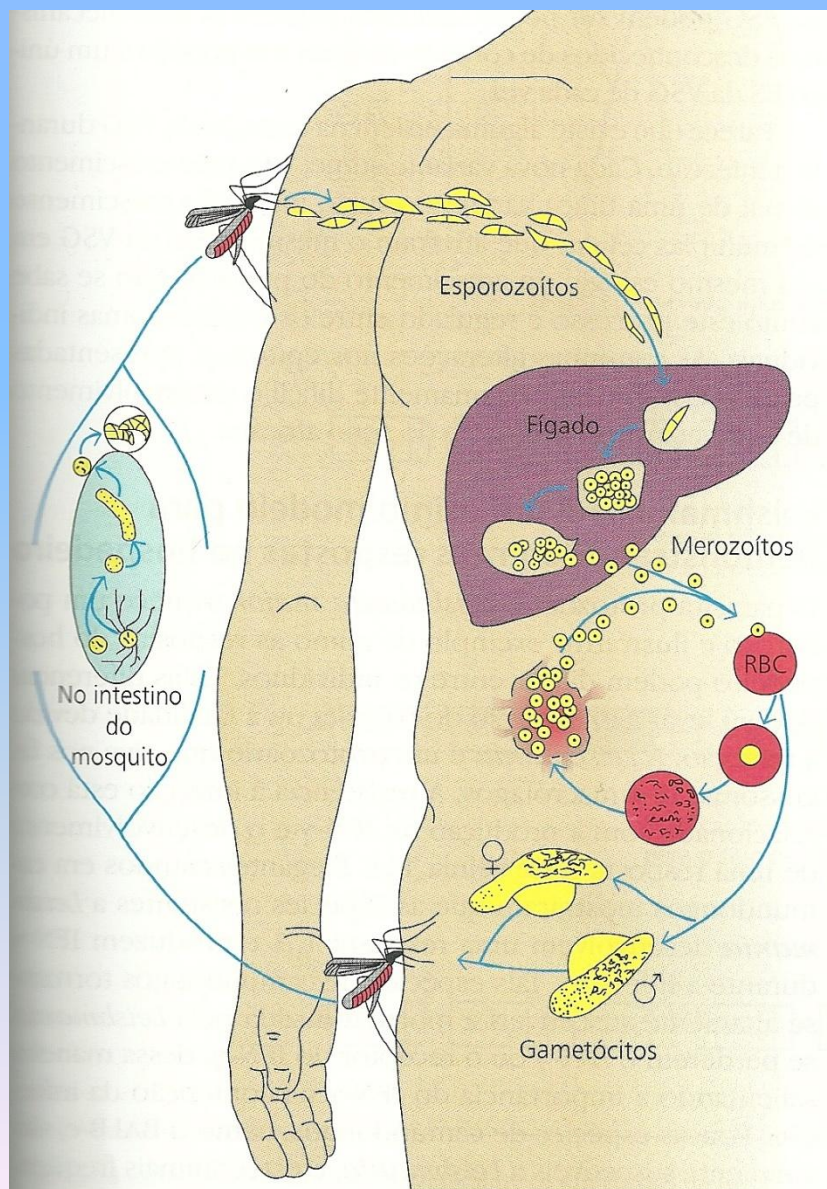
Vetores de helmintos e protozoários



Pele: Células Residentes, Mediadores Inflamatórios e Células Inflamatórias

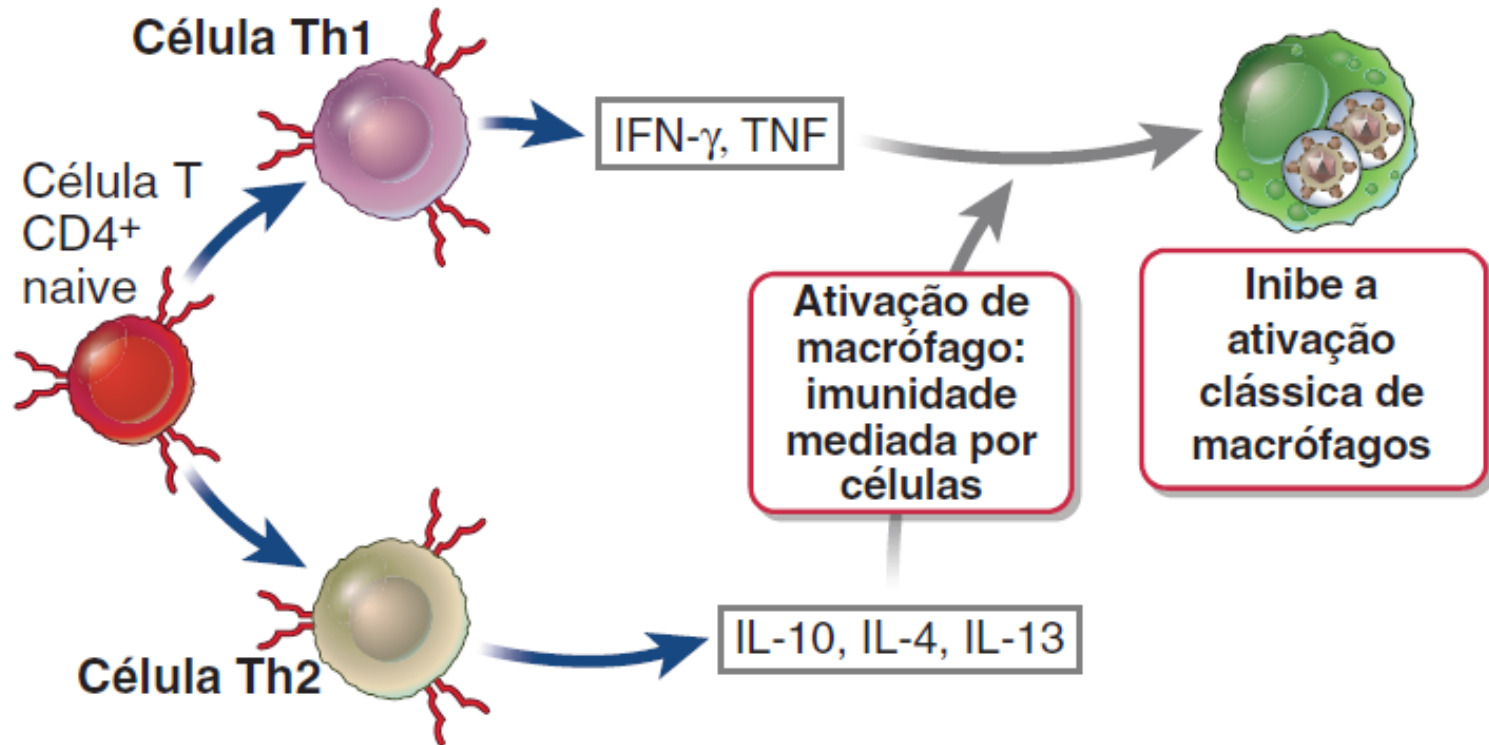


Ciclos de vida complexos (ex.: Plasmodium)



- **Estágios extracelulares**
Anticorpos
- **Esquizontes hepáticos**
Linfócitos T CD4+ e CD8+
- **Estágios Sanguíneos**
Anticorpos e
Linfócitos T CD4+

Polarização da Resposta Imunológica



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

Mecanismos de Escape dos Parasitas

Table 1

Important mechanisms of suppression in leishmaniasis.

Cell/molecule	Strain	Effect	References
Regulatory T cells	<i>Leishmania major</i>	Express IL-10 to prevent sterile cure allowing efficient memory response	Belkaid et al. (2001, 2002)
Regulatory B cells	<i>L. major</i>	Produce IL-10 and support susceptibility in BALB/c mice	Ronet et al. (2010)
Alternatively activated macrophages	<i>L. major</i>	Harbour parasites	Iniesta et al. (2001, 2002), Kropf et al. (2005)
Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)	<i>L. major</i>	Need better cellular markers to differentiate MDSC from inflammatory monocytes	Pereira et al. (2011)
Arginase 1	<i>L. major</i>	Allows parasite survival	Iniesta et al. (2002)
iNOS/NO	<i>L. major</i>	Facilitates parasite killing	Diefenbach et al. (1998)

iNOS/NO, inducible nitric oxide synthase/nitric oxide.

Mecanismos de Escape dos Parasitas

Table 2
Regulatory mechanisms in trypanosomiasis.

Cell	Strain	Effect	References
Regulatory T cells	<i>Trypanosoma congolense</i>	Prevent immunopathology in liver allowing parasite clearance; suppress effector molecule expression	Guilliams et al. (2007), Wei and Tabel (2008)
Regulatory B cells		Unknown	
Alternatively activated macrophages	<i>T. congolense</i>	Present during chronic phase of infection	Noël et al. (2002)
Myeloid-derived suppressor cells	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Suppress T cell proliferation	Goñi et al. (2002), Cuervo et al. (2011)
Arginase 1	<i>T. congolense</i>	Promote parasite survival	Noël et al. (2002)
iNOS/NO	<i>T. cruzi</i> , <i>Trypanosoma brucei</i>	Kill parasites; suppress T cells	Vespa et al. (1994), Mabbott et al. (1995), Millar et al. (1999)

iNOS/NO, inducible nitric oxide synthase/nitric oxide.

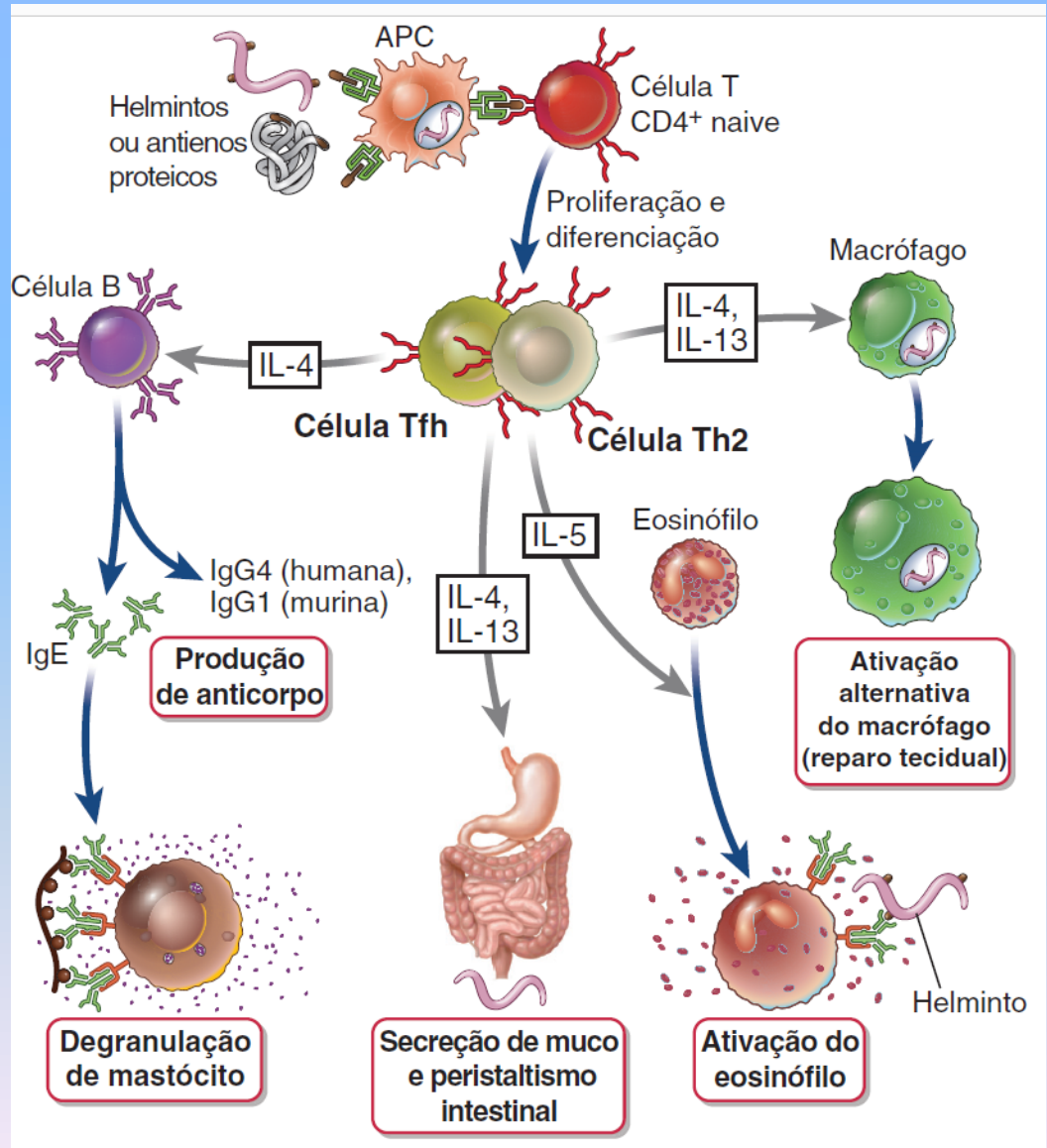
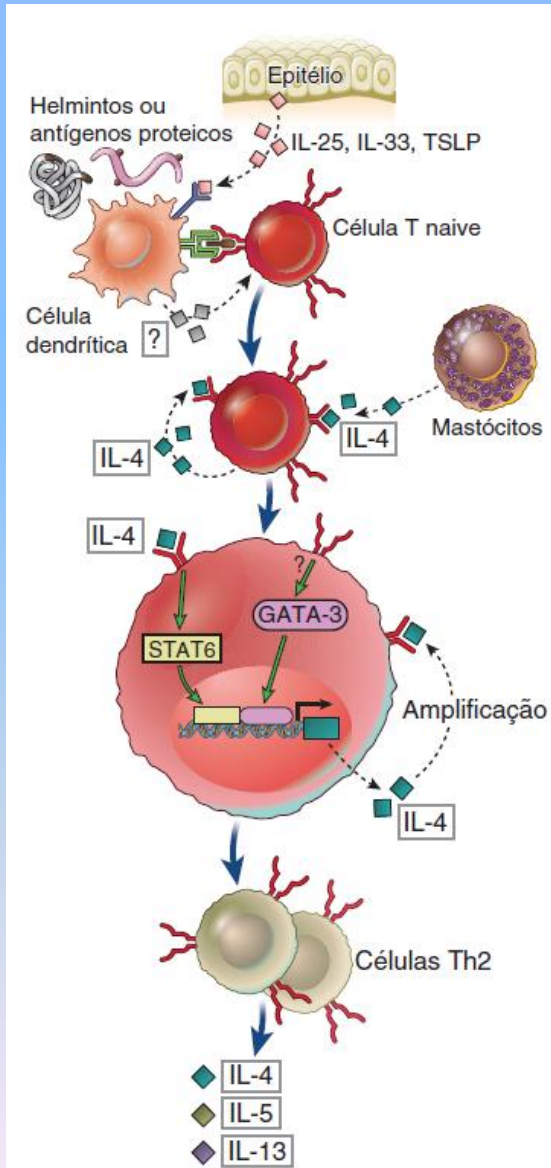
Mecanismos de Escape dos Parasitas

Table 3
Regulatory mechanisms in malaria infection.

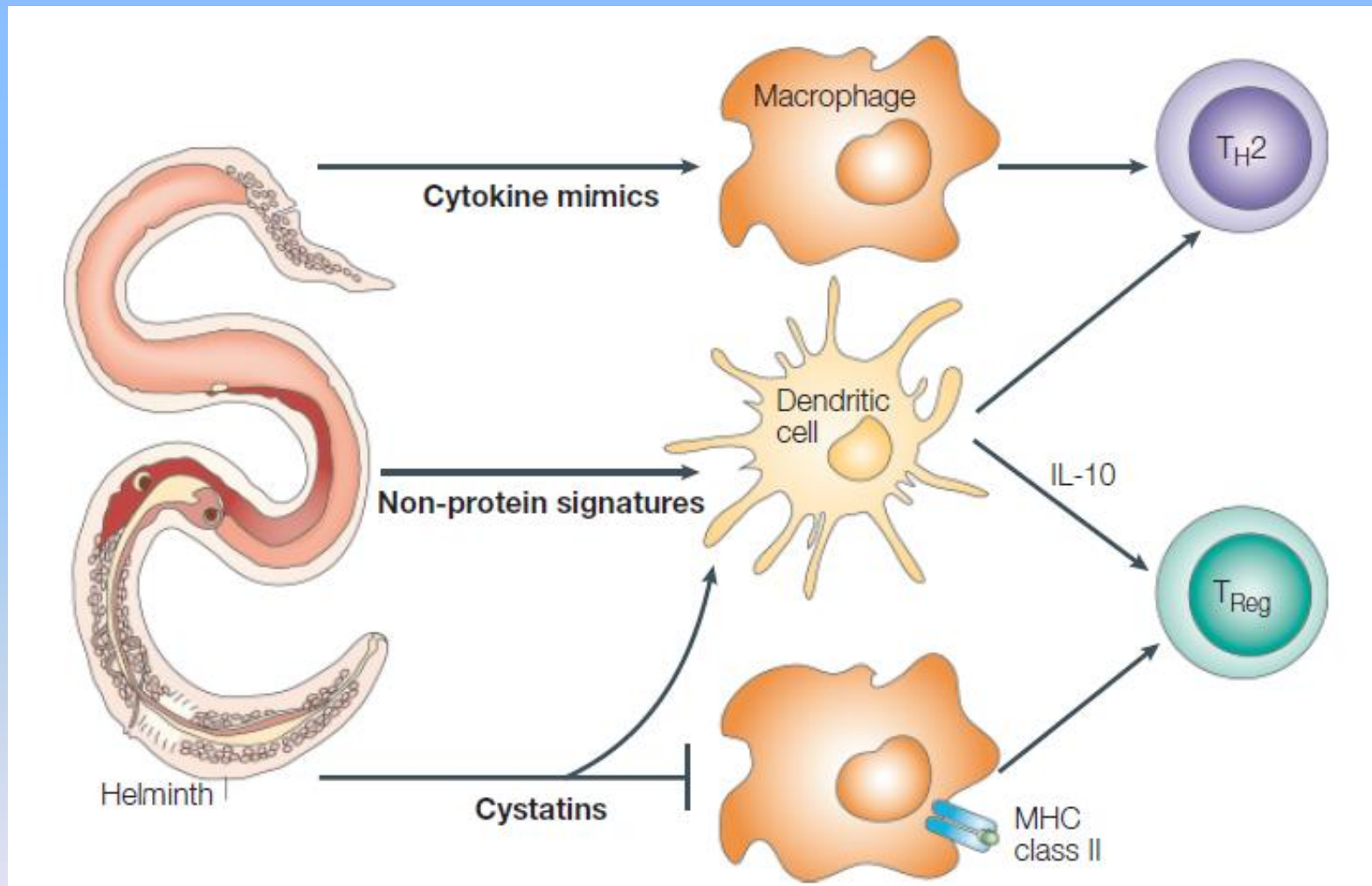
Cell/molecule	Strain	Effect	References
IL-10	<i>Plasmodium chabaudi chabaudi</i> , <i>Plasmodium yoelii</i>	Prevent immunopathology; prevent sterile cure	Li et al. (1999), Couper et al. (2008)
TGF- β	<i>Plasmodium berghei</i> , <i>P. chabaudi chabaudi</i>	Prevent or delays death	Omer and Riley (1998), Li et al. (2001)
Regulatory T cells		Inconclusive	Finney et al. (2010)
Regulatory B cells		Unknown	
Alternatively activated macrophages		Unknown	
Myeloid-derived suppressor cells		Unknown	
Arginase 1	<i>P. berghei</i>	Promotes parasite survival	Dowling et al. (2010)
iNOS/NO	<i>P. yoelii</i>	Increase IFN- γ production; decrease parasite levels	Wang et al. (2009)

iNOS/NO, inducible nitric oxide synthase/nitric oxide.

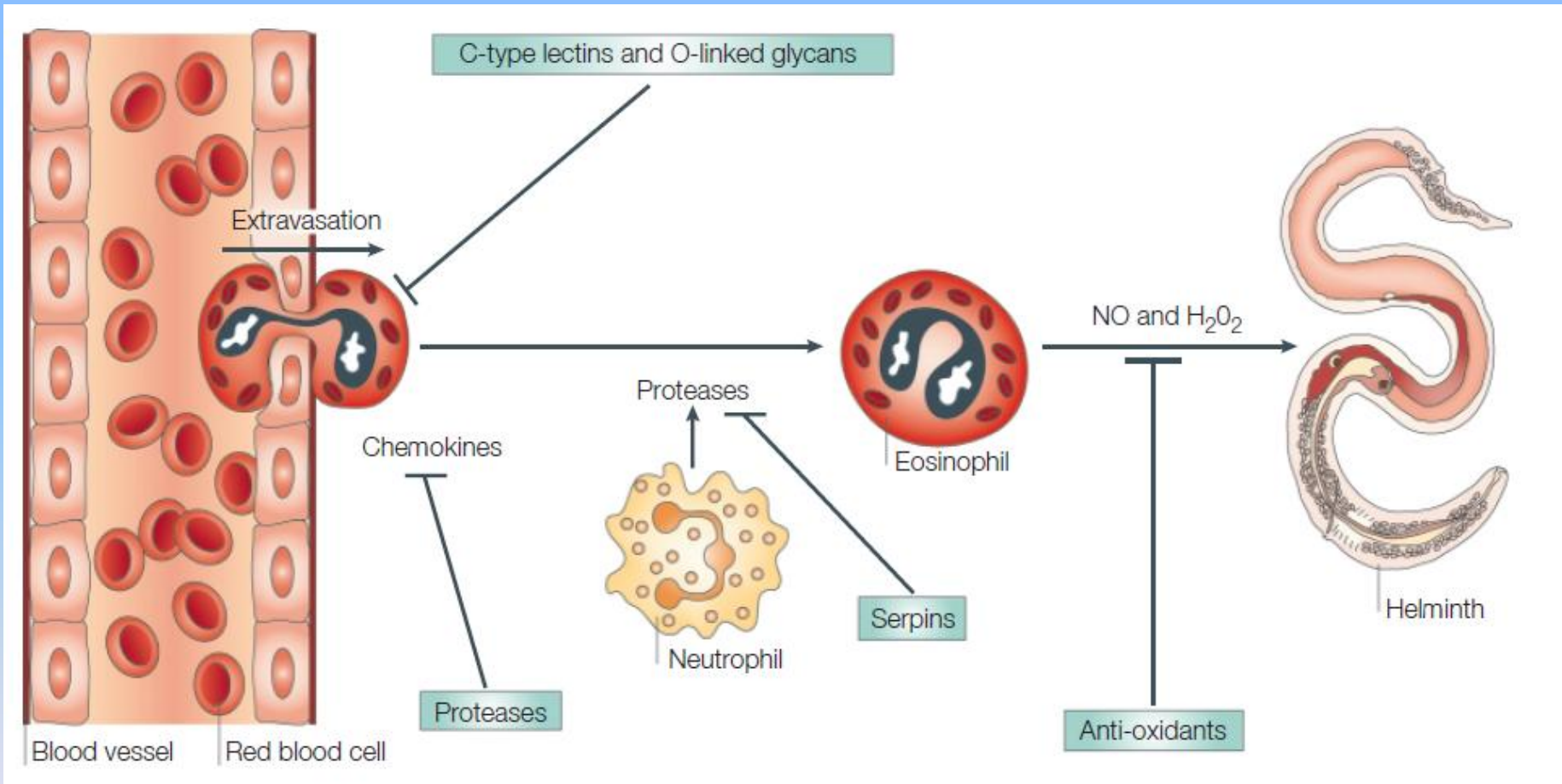
Resposta Imune a Helmintos



Mecanismos de Escape dos Parasitas



Mecanismos de Escape dos Parasitas



Mecanismos de Escape dos Parasitas

- ***Variação antigênica: antígenos estágio-específicos, expressão temporal de cópias do mesmo gene com variações***
- ***Resistência do tegumento ao complemento e a CTLs***
- ***Hábito intracelular, encistamento, hemácias***
- ***Troca de cutícula (shedding)***
- ***Imunorregulação: ativação de células T reguladoras (leishmaniose), imunossupressão (malária), desorganização dos linfonodos (filariose)***

Carrapatos: classificação

Filo: Arthropoda
Subfilo: Chelicerata
Classe: Arachnida
Subclasse: Acarina
Ordem: Ixodida



Ixodidae
(carrapatos duros)



Argasidae
(carrapatos moles)



Nuttalliellidae
Nuttalliella namaqua
(Bedford, 1931)

- ***Morfologia***
- ***Ciclo de vida***
- ***Duração de repasto sanguíneo***

Carrapatos: classificação

Filo: Arthropoda
Subfilo: Chelicerata
Classe: Arachnida
Subclasse: Acarina
Ordem: Ixodida



Ixodidae
(carrapatos duros)



Argasidae
(carrapatos moles)



Nuttalliellidae
Nuttalliella namaqua
(Bedford, 1931)

- ***Morfologia***
- ***Ciclo de vida***
- ***Duração de repasto sanguíneo***

Resposta celular na derme de cobaias

Amblyomma americanum



Larvas - 24 h

	Naive ^d (3) ^e	Actively sensitized (3)
Basophils (% of total cells)	0.0 (0)	113 ± 2 (69)
Eosinophils (% of total cells)	3 ± 1 (50)	42 ± 9 (26)
Mononuclear cells (% of total cells)	3 ± 1 (50)	9 ± 3 (5)

Adultos fêmeas - 72 h

	Primary*	Secondary*
Lesion size (mm ²)	0.5 ± 0.01†	9.4 ± 3.3
Neutrophils‡	47 ± 17 (63.5%)	13 ± 2 (3.1%)
Eosinophils	16 ± 5 (21.6%)	88 ± 13 (21.2%)
Basophils	0 ± 0	221 ± 64 (53.3%)
Mononuclear cells	11 ± 4 (14.9%)	93 ± 5 (22.4%)

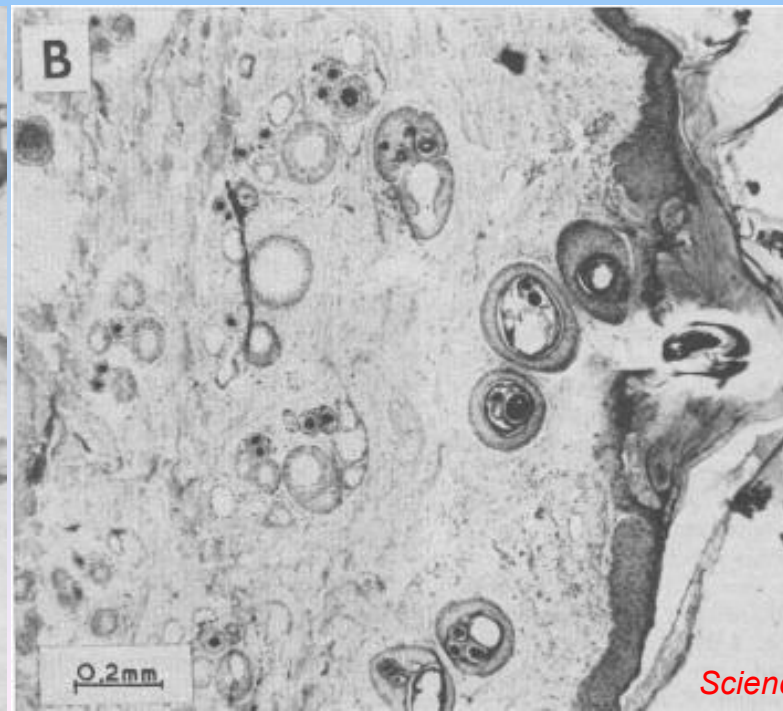
Neutrófilo: herói ou vilão?

Rhipicephalus sanguineus

Lesão de Repasto

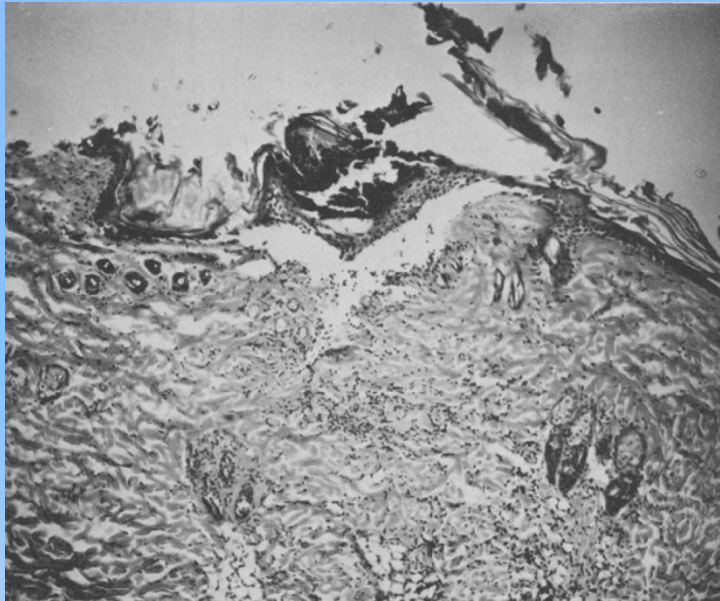
Controle

Mostarda Nitrogenada



Quimiotaxia de Neutrófilos é Dependente do Sistema Complemento

**Rato
Controle**



**Rato
Depletado
de
Complemento**



Dermacentor variabilis



Larva



Nymph



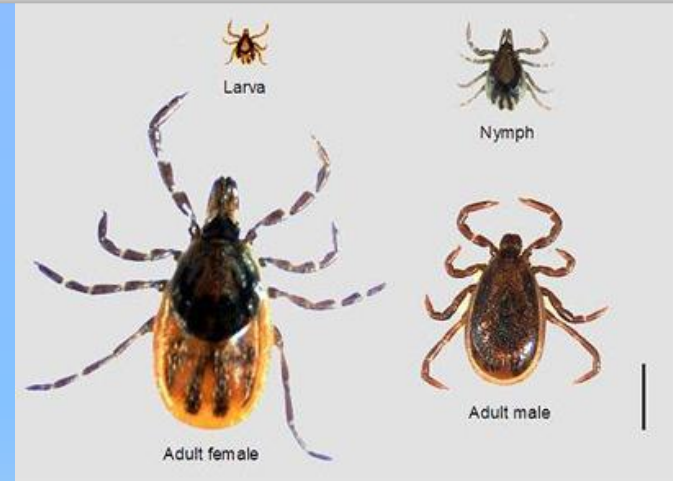
Adult Male



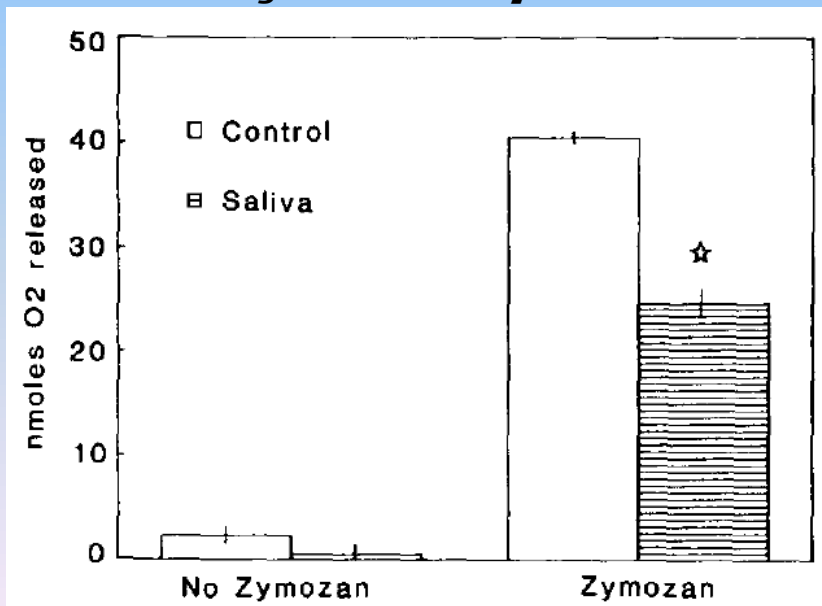
Adult Female

Saliva de Ixodes scapularis inibe funções de neutrófilos

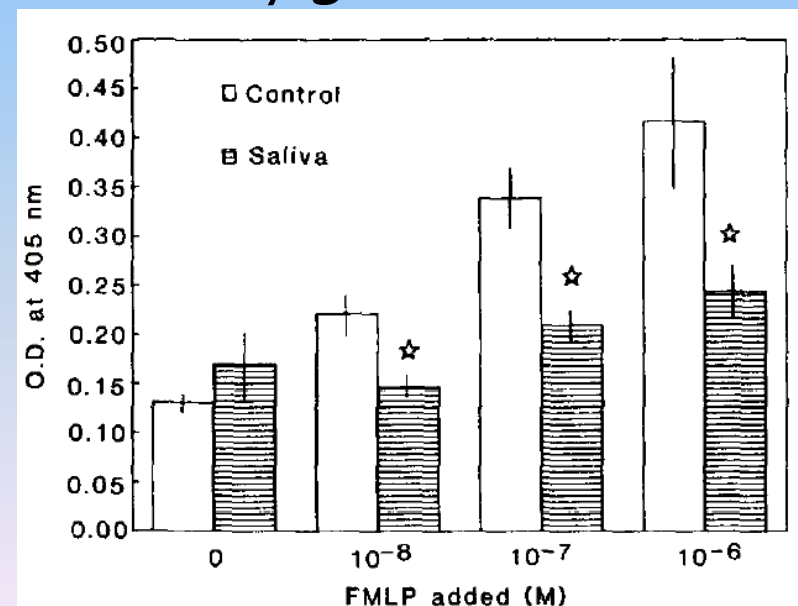
Ixodes scapularis
(*Ixodes dammini*)



Produção de Superóxido



β-glucuronidase



Ligantes de Citocinas e Quimiocinas

Anti-interleukin-8 activity of tick salivary gland extracts

VALERIA HAJNICKÁ¹, PAULA KOCÁKOVÁ², MONIKA SLÁVIKOVÁ², MIRKO SLOVÁK³,
JURAJ GAŠPERÍK⁴, NORBERT FUCHSBERGER² & PATRICIA A. NUTTALL⁵

Parasite Immunology, 23:483-9, 2001

Manipulation of host cytokine network by ticks: a potential gateway for pathogen transmission

V. HAJNICKÁ¹, I. VANČOVÁ¹, P. KOCÁKOVÁ¹, M. SLOVÁK², J. GAŠPERÍK³,
M. SLÁVIKOVÁ¹, R. S. HAILS⁴, M. LABUDA² and P. A. NUTTALL^{4*}

Parasitology, 130:333-42, 2005

Anti-tumour necrosis factor- α activity in *Ixodes ricinus* saliva

P. KONÍK,^{1,2} V. SLÁVIKOVÁ,² J. SALÁT,^{1,2} J. ŘEZNÍČKOVÁ,^{1,2} E. DVOROŽŇÁKOVÁ^{2,3} & J. KOPECKÝ^{1,2}

Parasite Immunology, 28:649-56, 2006

Ticks produce highly selective chemokine binding proteins with antiinflammatory activity

Maud Déruaz,¹ Achim Frauensuh,¹ Ana L. Alessandri,² João M. Dias,¹
Fernanda M. Coelho,² Remo C. Russo,² Beatriz R. Ferreira,³
Gerard J. Graham,⁴ Jeffrey P. Shaw,¹ Timothy N.C. Wells,¹
Mauro M. Teixeira,² Christine A. Power,¹ and Amanda E.I. Proudfoot¹

J. Exp. Med., 205:2019-31, 2008

Produção de moléculas imunomoduladoras

The Journal of Immunology, 2007, 179: 1497–1505.

Prostaglandin E₂ Is a Major Inhibitor of Dendritic Cell Maturation and Function in *Ixodes scapularis* Saliva¹

Anderson Sá-Nunes,^{*} André Bafica,^{†‡} David A. Lucas,^{2§} Thomas P. Conrads,^{3§} Timothy D. Veenstra,[§] John F. Andersen,^{*} Thomas N. Mather,[¶] José M. C. Ribeiro,^{*} and Ivo M. B. Francischetti^{4*}

The Journal of Immunology, 2009, 182: 7422–7429.

The Immunomodulatory Action of Sialostatin L on Dendritic Cells Reveals Its Potential to Interfere with Autoimmunity¹

Anderson Sá-Nunes,^{2*†} André Bafica,[‡] Lis R. Antonelli,[§] Eun Young Choi,[¶] Ivo M. B. Francischetti,[†] John F. Andersen,[†] Guo-Ping Shi,[¶] Triantafyllos Chavakis,[¶] José M. Ribeiro,[†] and Michalis Kotsyfakis^{2†}

Frontiers in Immunology | www.frontiersin.org February 2019 | Volume 10 | Article 118

Amblyomma sculptum* Salivary PGE₂ Modulates the Dendritic Cell-*Rickettsia rickettsii* Interactions *in vitro* and *in vivo

Eliane Esteves¹, Bruna Bizarro¹, Francisco Borges Costa², Alejandro Ramírez-Hernández², Ana Paula Ferranti Peti³, Allan Henrique Depieri Cataneo⁴, Pryscilla Fanini Wowk⁴, Rodolfo Pessato Timóteo⁵, Marcelo Bahia Labruna², Pedro Ismael Silva Junior⁶, Célio Lopes Silva⁷, Lúcia Helena Faccioli³, Andréa Cristina Fogaça^{8,9}, Carlos Arterio Sorgi³ and Anderson Sá-Nunes^{1,9*}

Mecanismos de Escape dos Ectoparasitas

