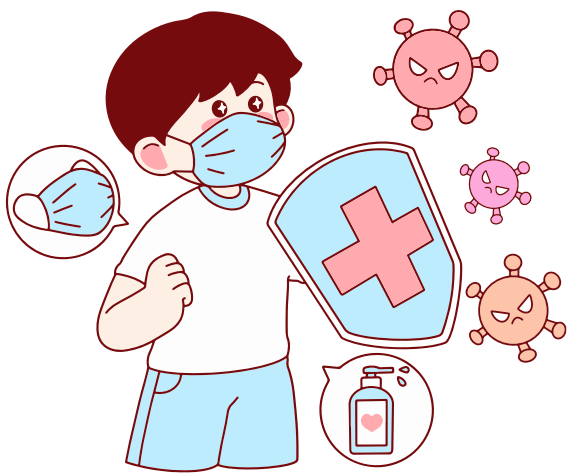


# IMUNIDADE ÀS INFECÇÕES VIRAIS, BACTERIANAS E FÚNGICAS

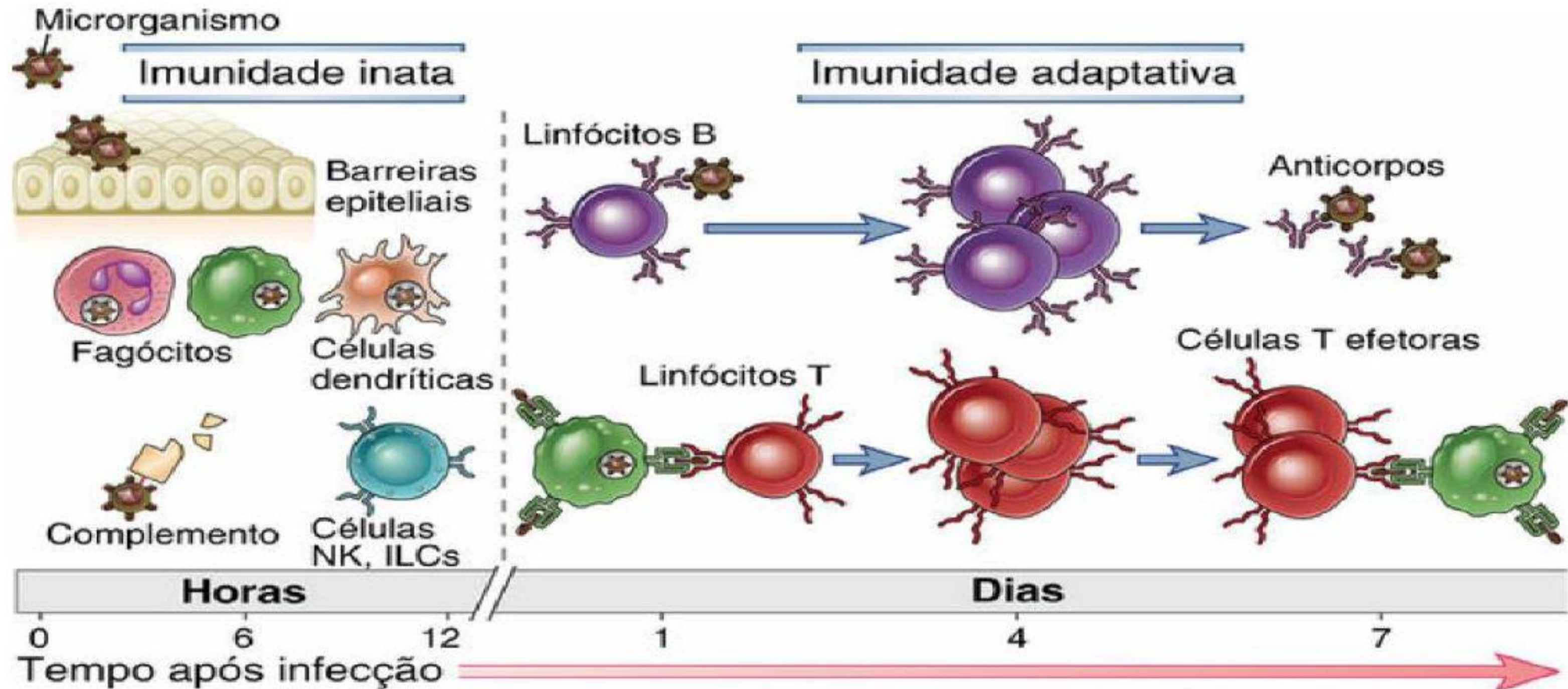


**Karla Karoline Santos Ramos**  
**Aluna de Doutorado em Imunologia no ICB/USP**

# Objetivos:

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.

# Relembrando...



# Microorganismos:

São todos iguais?



**Não!**

# VISÃO GERAL DOS MICRORGANISMOS

Característica	Vírus	Bactérias	Fungos
<b>Natureza</b>	Acelulares (não têm estrutura celular)	Celulares procariontes (sem núcleo definido)	Celulares eucariontes (com núcleo e organelas)
<b>Material genético</b>	DNA <b>ou</b> RNA (nunca os dois)	DNA (em cromossomo circular e plasmídeos)	DNA (em cromossomos lineares)
<b>Reprodução</b>	Só se multiplicam dentro de células hospedeiras (parasitas obrigatórios)	Reprodução assexuada por fissão binária	Reprodução assexuada (brotamento, esporos) e/ou sexuada
<b>Tamanho</b>	Muito pequenos (20–300 nm)	Maiores (~1–10 µm)	Maiores ainda (µm a mm)
<b>Parede celular</b>	Ausente (alguns têm envoltório lipídico)	Presente, feita de peptidoglicano	Presente, feita de quitina

# VISÃO GERAL DAS RESPOSTAS IMUNES AOS MICRORGANISMOS

Os mecanismos efetores da imunidade inata e da imunidade adquirida trabalham conjuntamente;

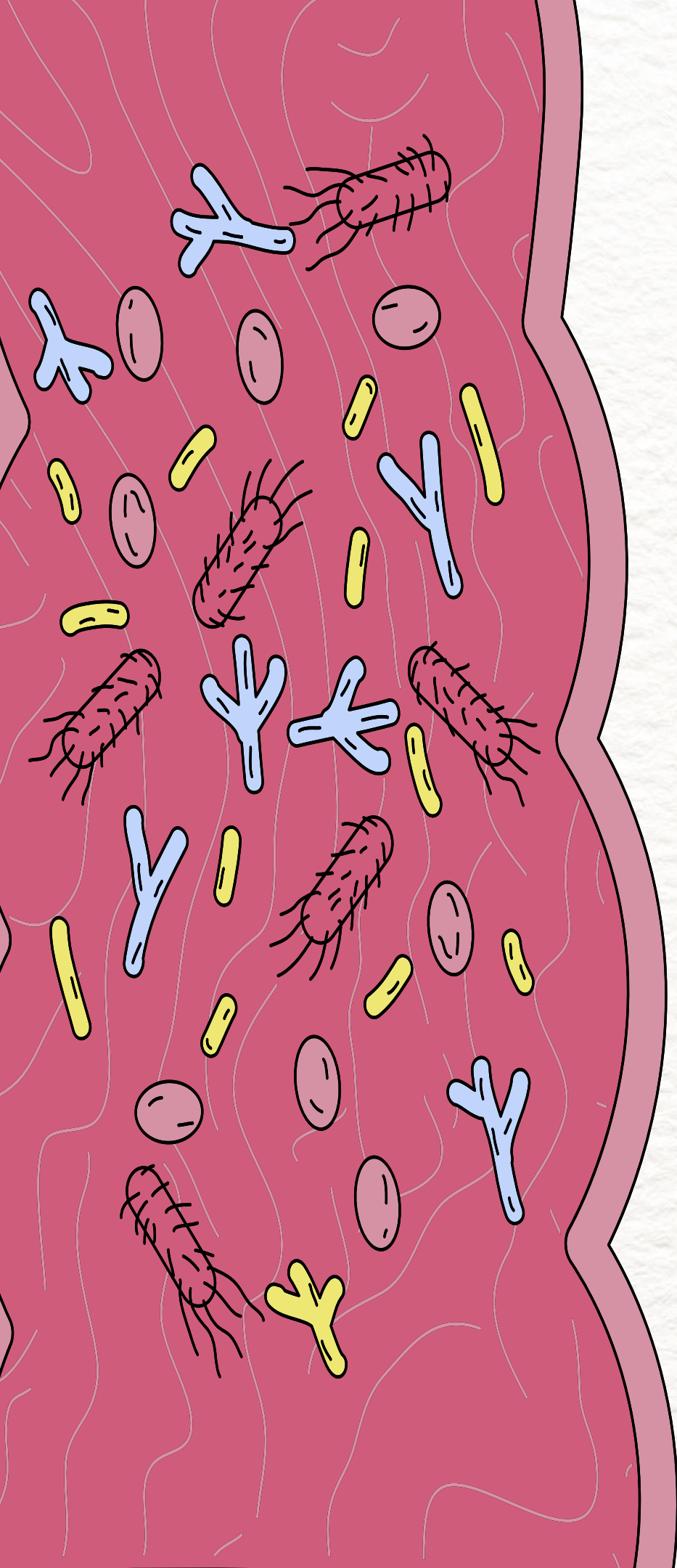
As respostas imunológicas são distintas e especializadas para cada microrganismo;

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



Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
<b>Bactérias Extracelulares</b>		
<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

# BACTÉRIAS EXTRACELULARES



**IMPETIGO BOLHOSO**





# VISÃO GERAL: BACTÉRIAS EXTRACELULARES

**Bactérias capazes de se replicar fora das células hospedeiras:**

- Sangue;
- Lúmem;
- Vias aéreas;
- Trato gastrintestinal.

**02 Principais Mecanismos de ação:**

- Indução de Inflamação → destruição tecidual
- Produção de toxinas → efeitos patológicos



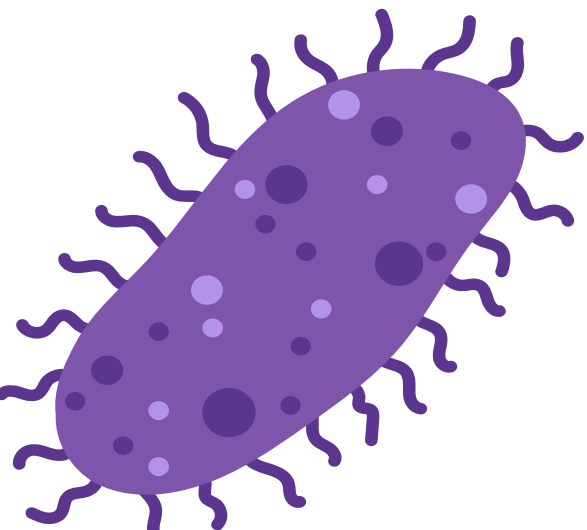
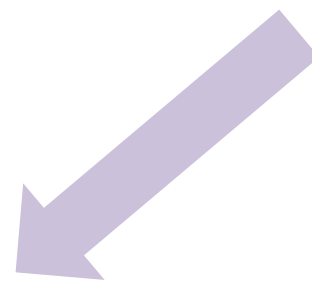
**Endotoxinas**

Componentes das paredes celulares bacterianas

**Exotoxinas**

Secretadas pela bactéria

**LPS**



# MECANISMO DE AÇÃO DO SISTEMA IMUNE INATO

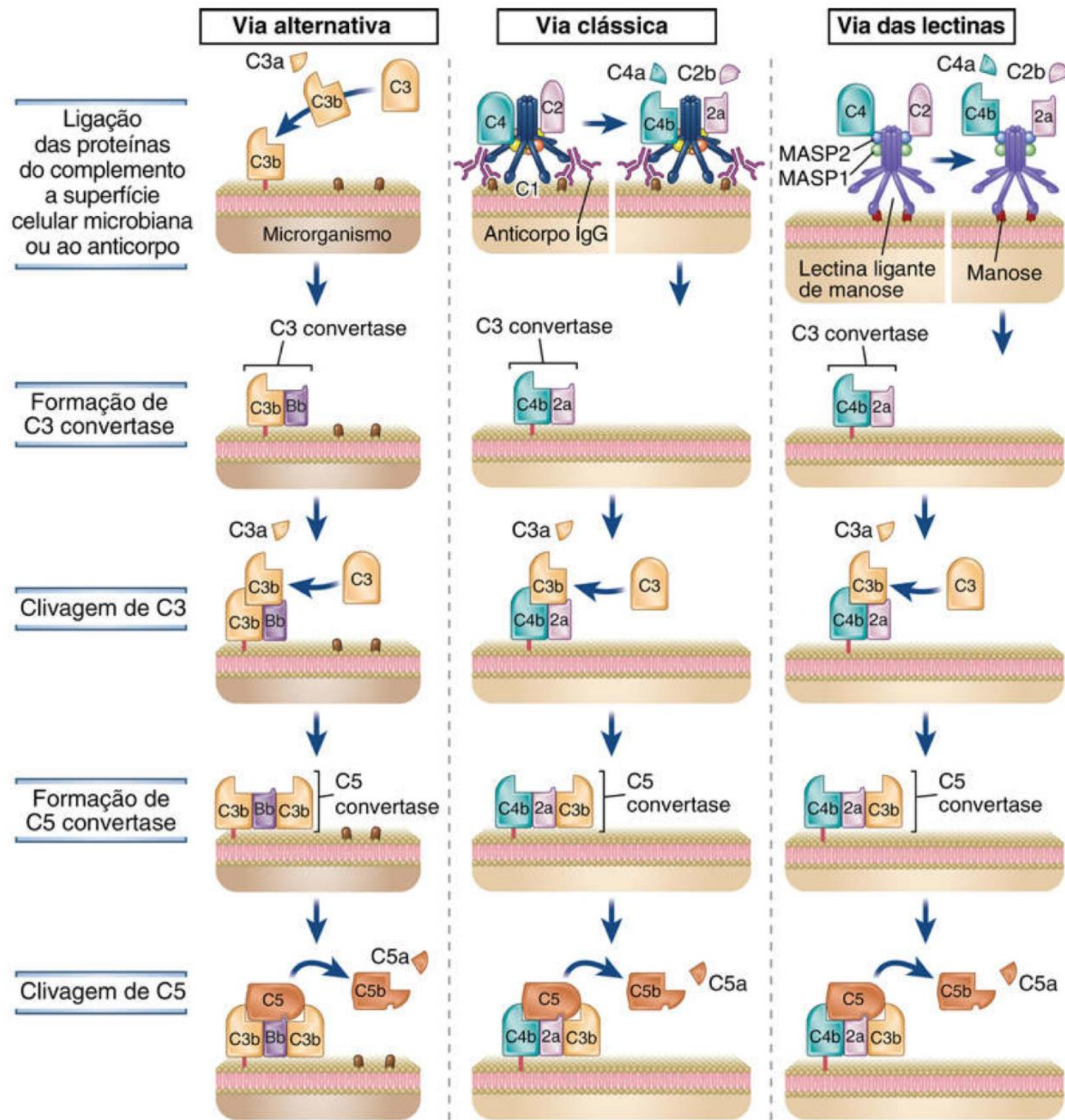
ATIVAÇÃO DO  
COMPLEMENTO

FAGOCITOSE

RESPOSTA  
INFLAMATÓRIA



# ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO



## Deposição de C3b:

- Peptidoglicano (Gram+)
- LPS (Gram-)



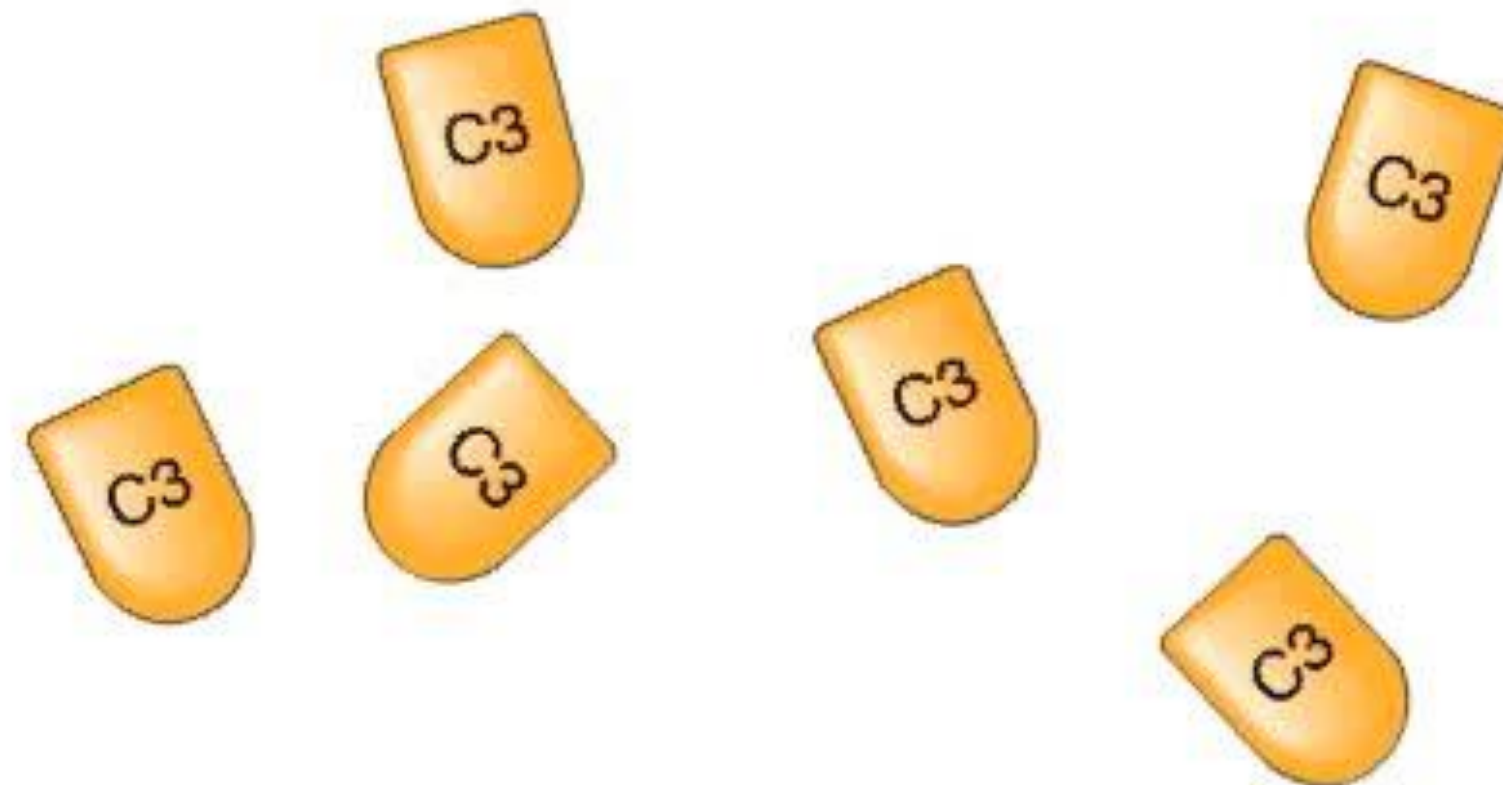
**Oponização**  
**Aumento da fagocitose**

**Formação do Complexo de**  
**ataque a membrana MAC**

Exemplo: Bactérias da espécie *Neisseria* são muito susceptíveis a lise por MAC

# ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

Alternative pathway:  
Spontaneous  
cleavage of C3

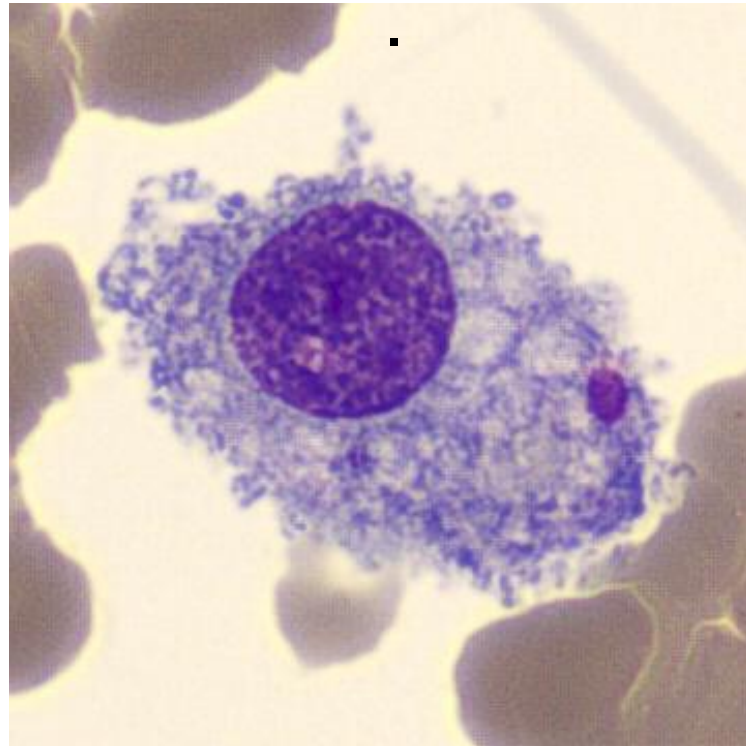


RIPPED BY  
KRISTINA HETFIELD

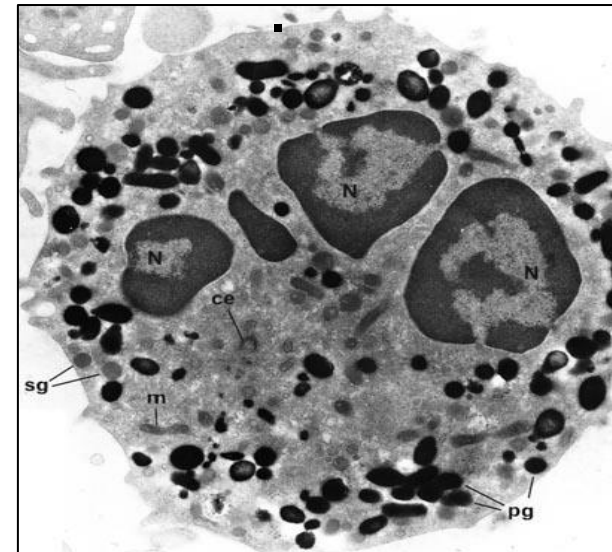
<https://youtu.be/qga3Wn76d9w?si=ixSSnAfhF3Yw6mJI>

# FAGOCITOSE

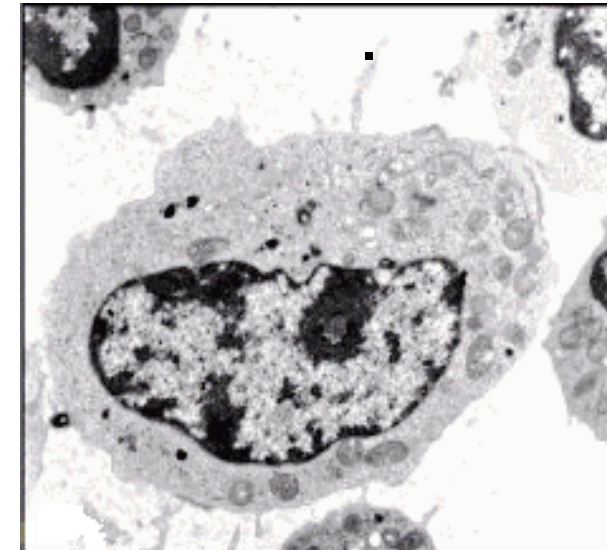
## Macrófagos



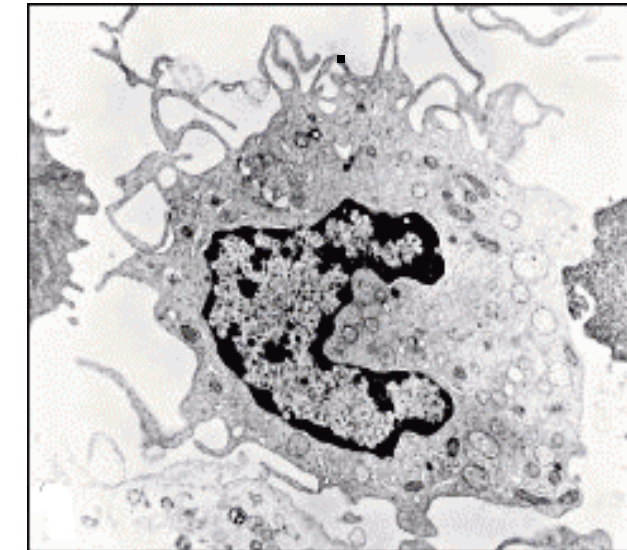
## Neutrófilos



## Macrófagos



## Células Dendríticas



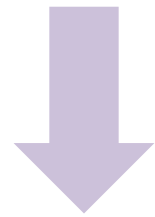
## Fagocitose



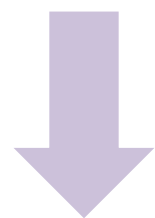
- Usam receptores de superfície para reconhecer bactérias extracelulares;
- Utilizam receptores Fc e de complemento para reconhecer bactérias opsonizadas com anticorpos e proteínas do complemento.

# FAGOCITOSE

Produtos microbianos ativam receptores do tipo Toll e outros



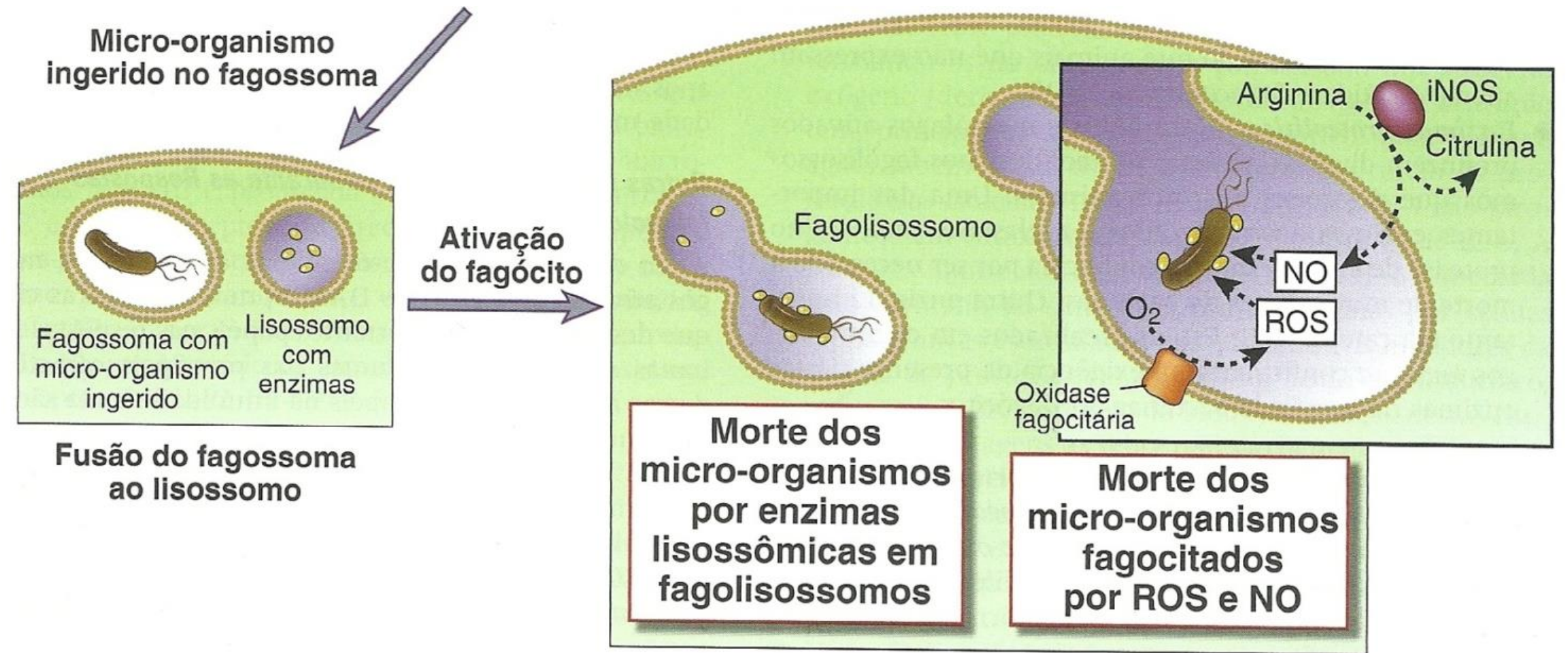
- Promovem a fagocitose do microrganismo;
- Estimulam a atividade microbicida dos fagócitos;



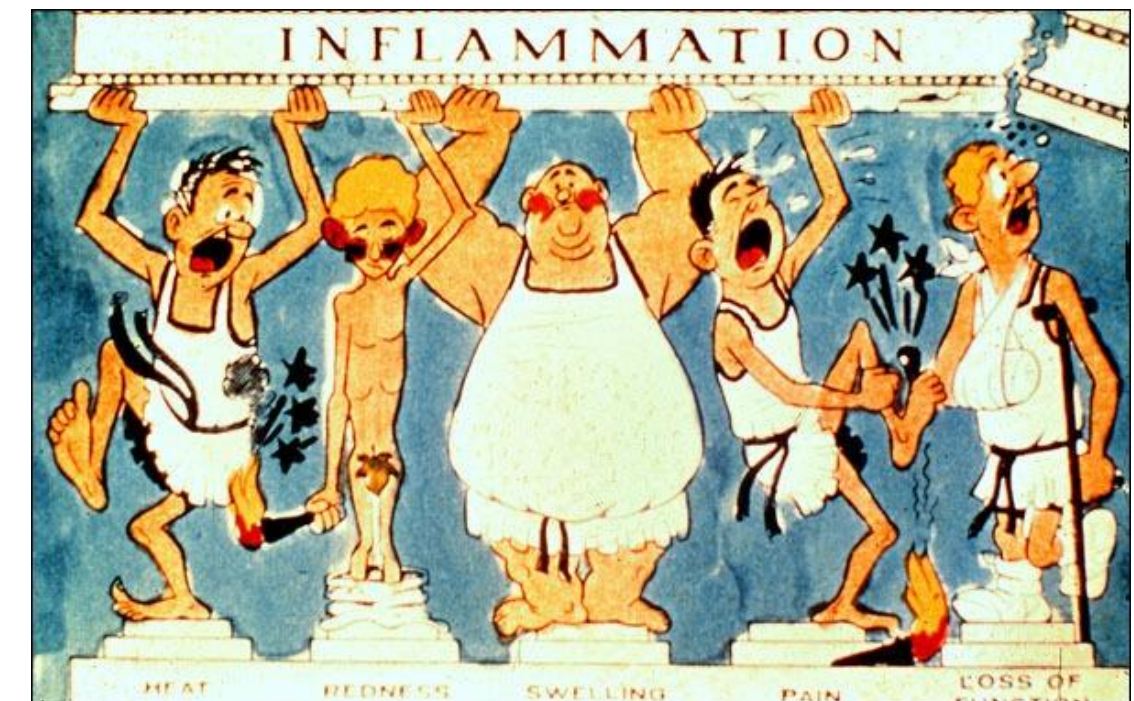
Fagócito ativado → Secreção de citocinas inflamatórias.

**IL-12; TNF $\alpha$ ; IL17; IL6;  
IL23; IL1**

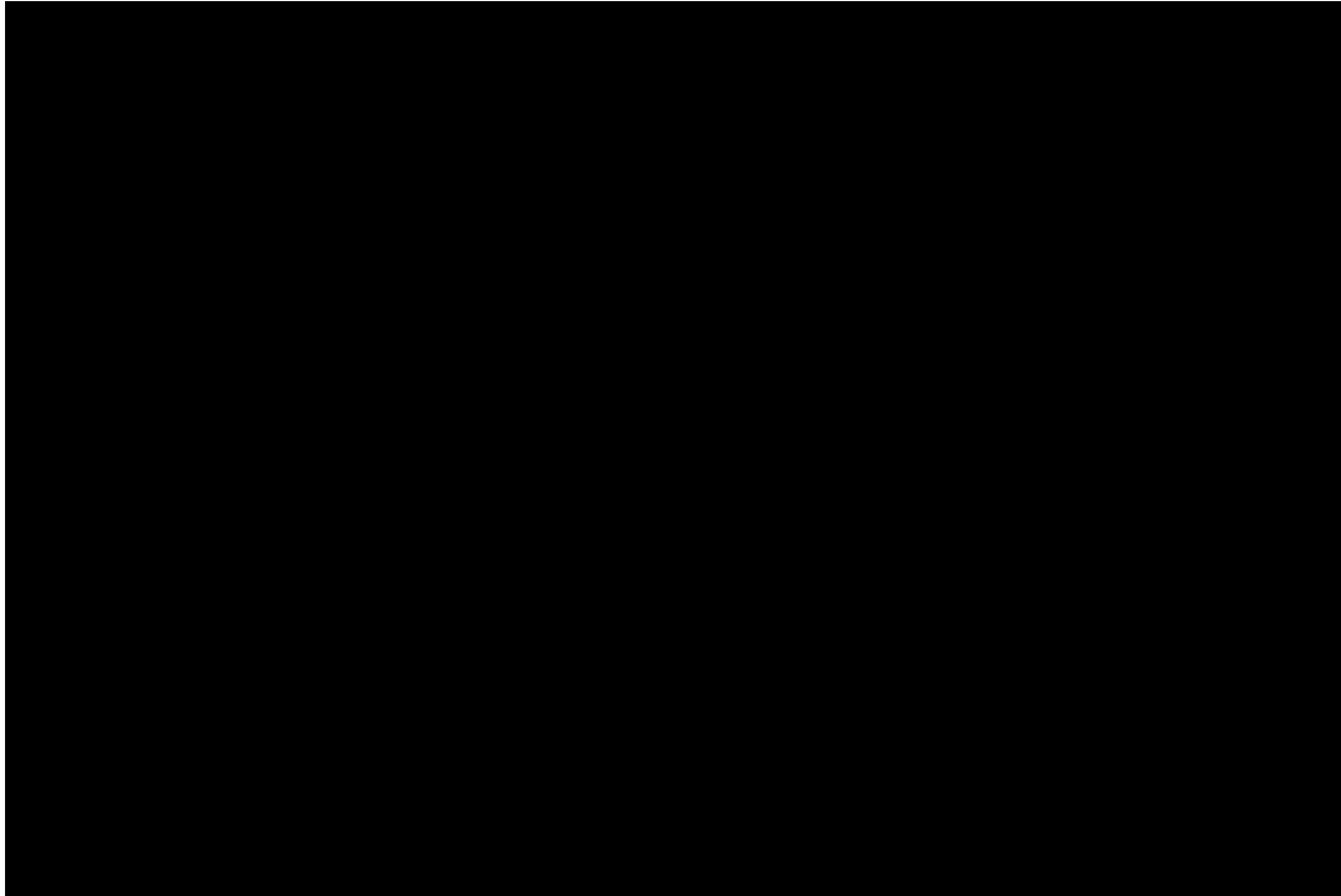
ILC3s



Inflamação e recrutamento de leucócitos



# FAGOCITOSE



<https://youtu.be/skPtWocTKdU?si=Ngfb1wNkQZSrzaou>

# IMUNIDADE ADAPTATIVA

## IMUNIDADE HUMORAL

- Antígenos não proteicos (Cápsula polissacarídica)
- Uma das mais importantes para bactérias extracelulares;
- Principal mecanismo de defesa contra bactérias encapsuladas ricas em polissacarídeos (Ex: *Streptococcus pneumoniae*)
- Atua bloqueando/neutralizando a infecção e suas toxinas.

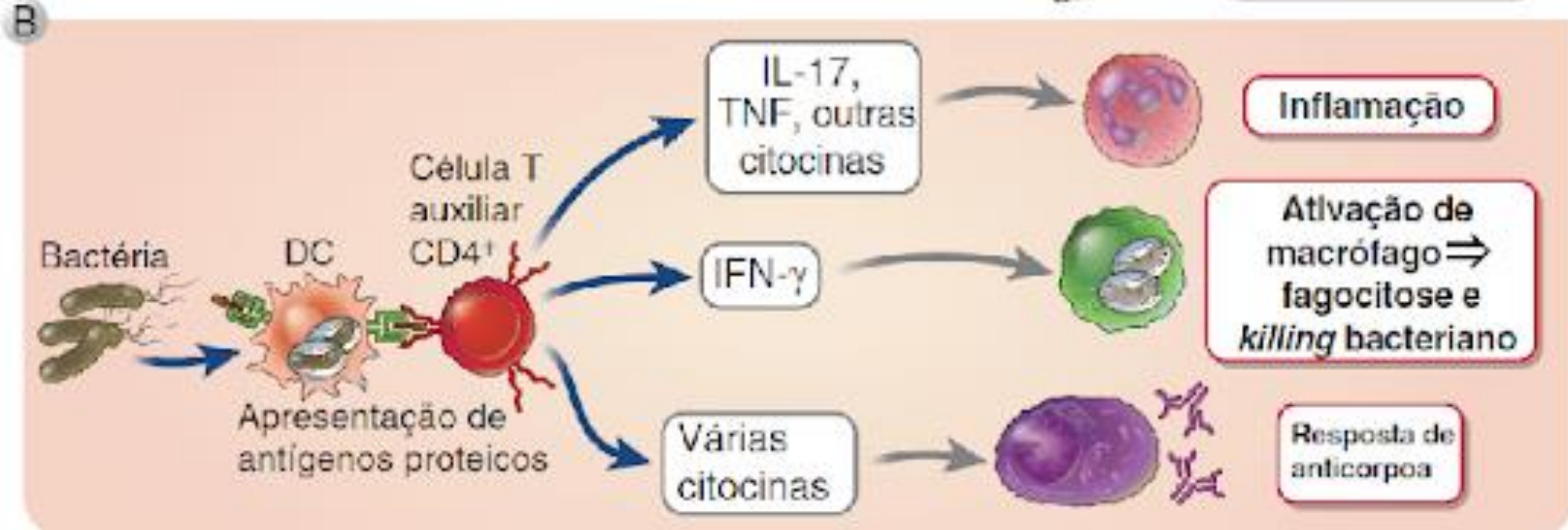
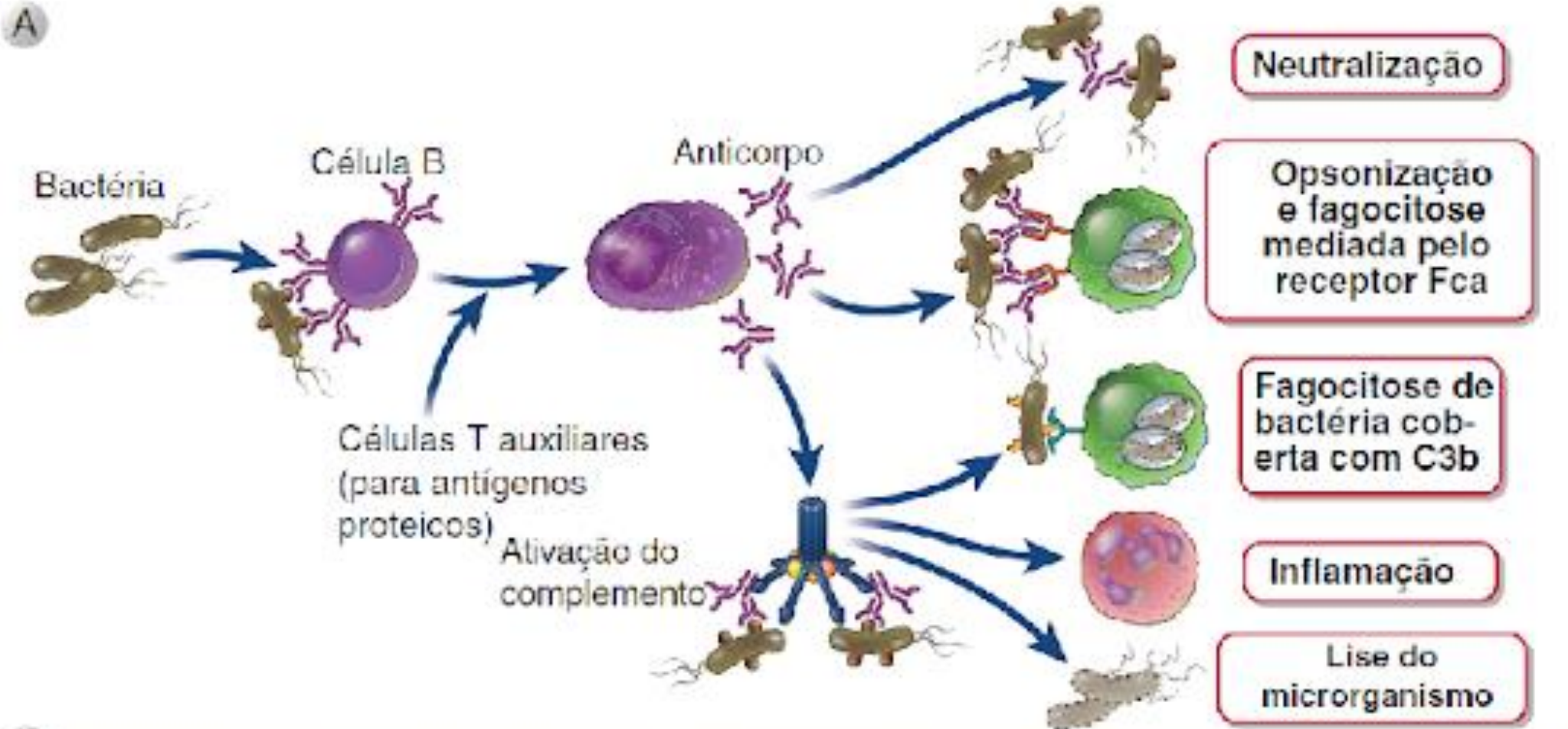
## IMUNIDADE CELULAR

- Antígenos proteicos da bactéria;
- Ativação das Células T auxiliares CD4+;
- Produção de citocinas, expressam de moléculas de superfície;
- ↑ Atividade fagocítica e microbicida dos fagócitos;

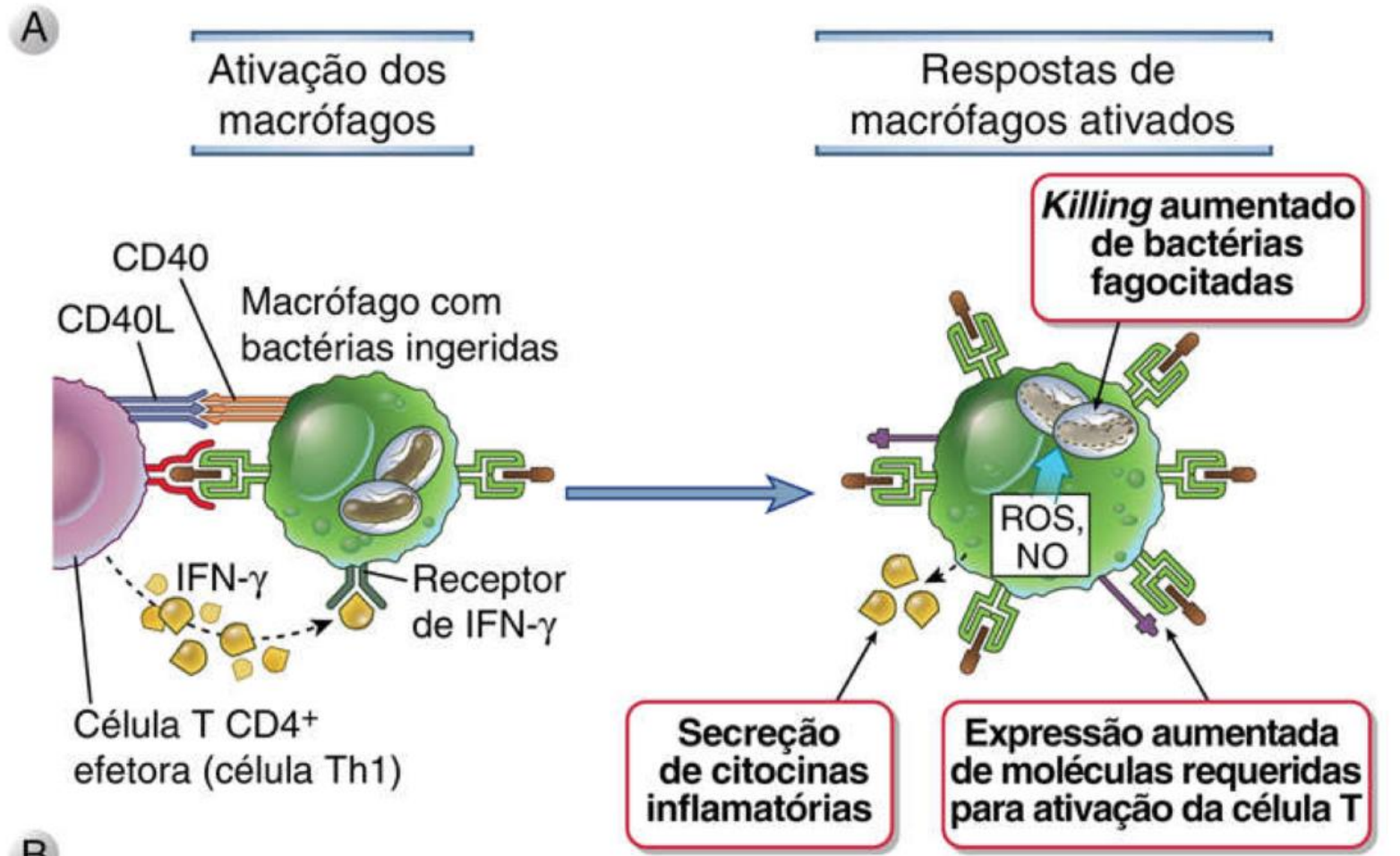
Curiosidade: Esplenectomia



# IMUNIDADE ADAPTATIVA

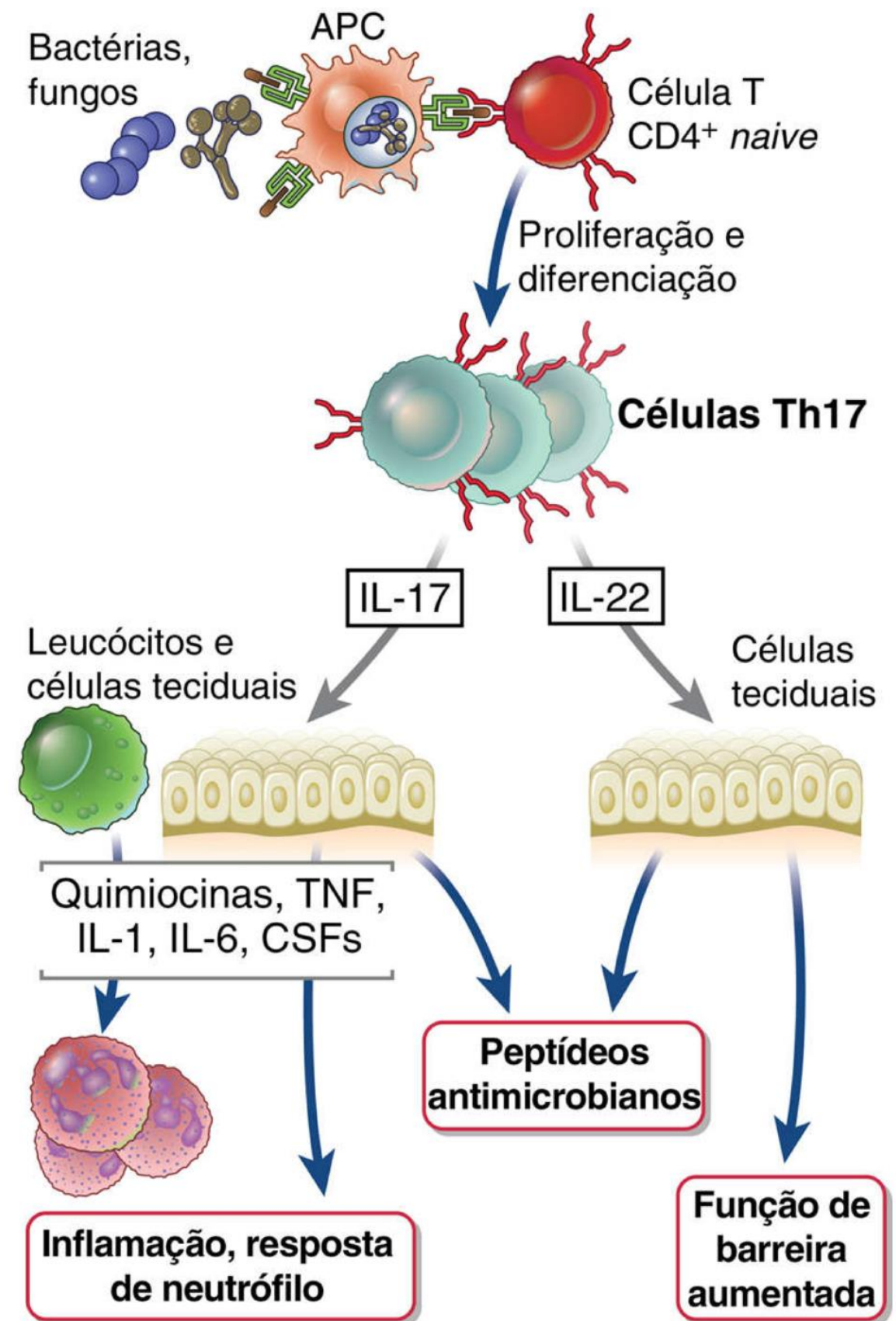


# IMUNIDADE ADAPTATIVA

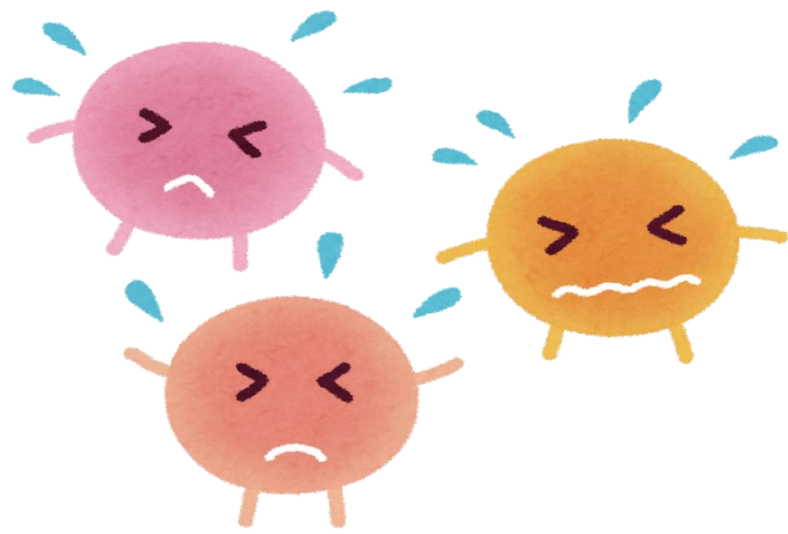


**B**

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- $\gamma$
Expressão aumentada de coestimuladores B7, moléculas do MHC	Ativação aumentada de célula T (amplificação da resposta de célula T)



# EFEITOS LESIVOS DA IMUNIDADE: FEBRE REUMÁTICA



A principal consequência lesiva é a inflamação !

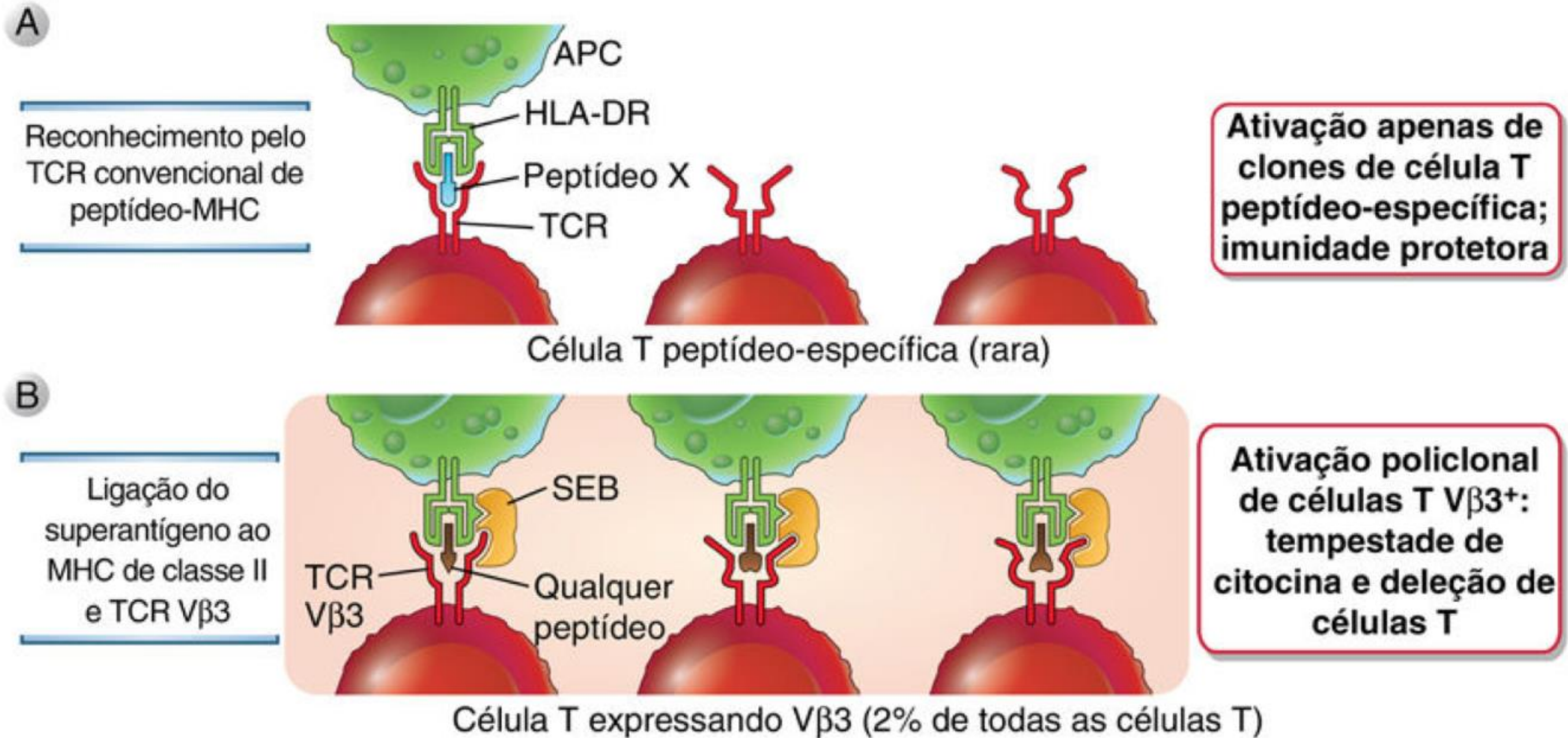
## Febre reumática:

- Infecção faríngea persistente:
- Streptococos  $\beta$ -hemolíticos (grupo A)
- Produção de anticorpos contra proteína M (parede bacteriana)
- Reação cruzada com proteínas miocárdicas
- Imunocomplexos se depositam nos glomérulos e articulações

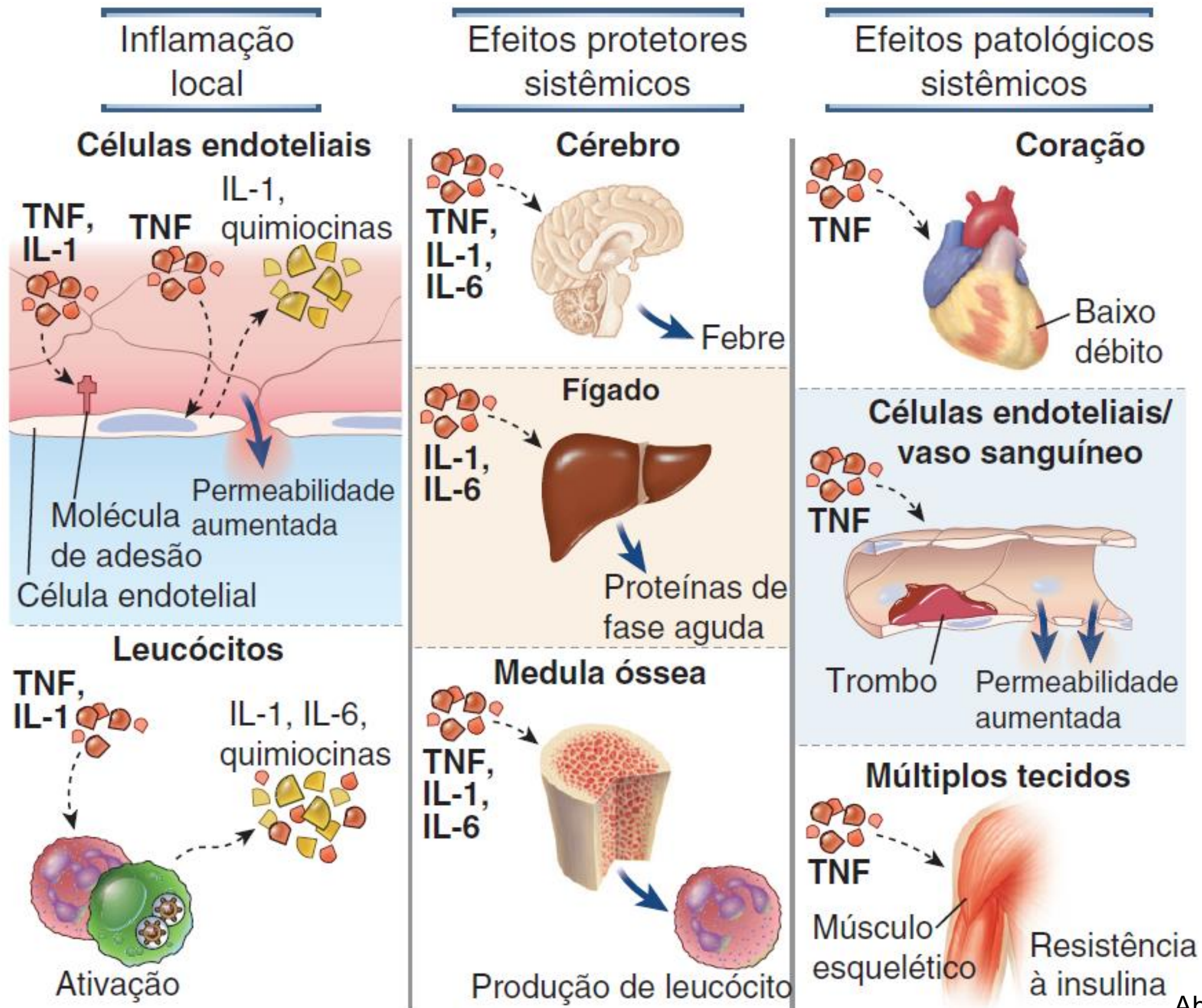


Artrite (75% dos casos); Cardite: leve, moderada e grave (40 a 70% dos casos); Coreia de Sydenham (5 a 36% dos casos); Eritema marginatum (menos de 3% dos casos); Nódulos subcutâneos (2 a 5% dos casos)

# EFEITOS LESIVOS DA IMUNIDADE: SUPERANTÍGENOS



# EFEITOS LESIVOS DA IMUNIDADE: SEPSE



# MECANISMOS DE EVASÃO

## Bactérias Extracelulares

Varição antigênica	<i>Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Salmonella typhimurium</i>
Inibição da ativação do complemento	Muitas bactérias
Resistência à fagocitose	<i>Pneumococcus, Neisseria meningitidis</i>
<i>Scavenging</i> de espécies reativas de oxigênio	Bactérias catalase-positivas (incluindo estafilococos e muitas outras)

### - **Varição antigênica**

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

- Inibição da ativação do complemento: diversas espécies

### - **Secreção de proteases**

ex.: diversas espécies

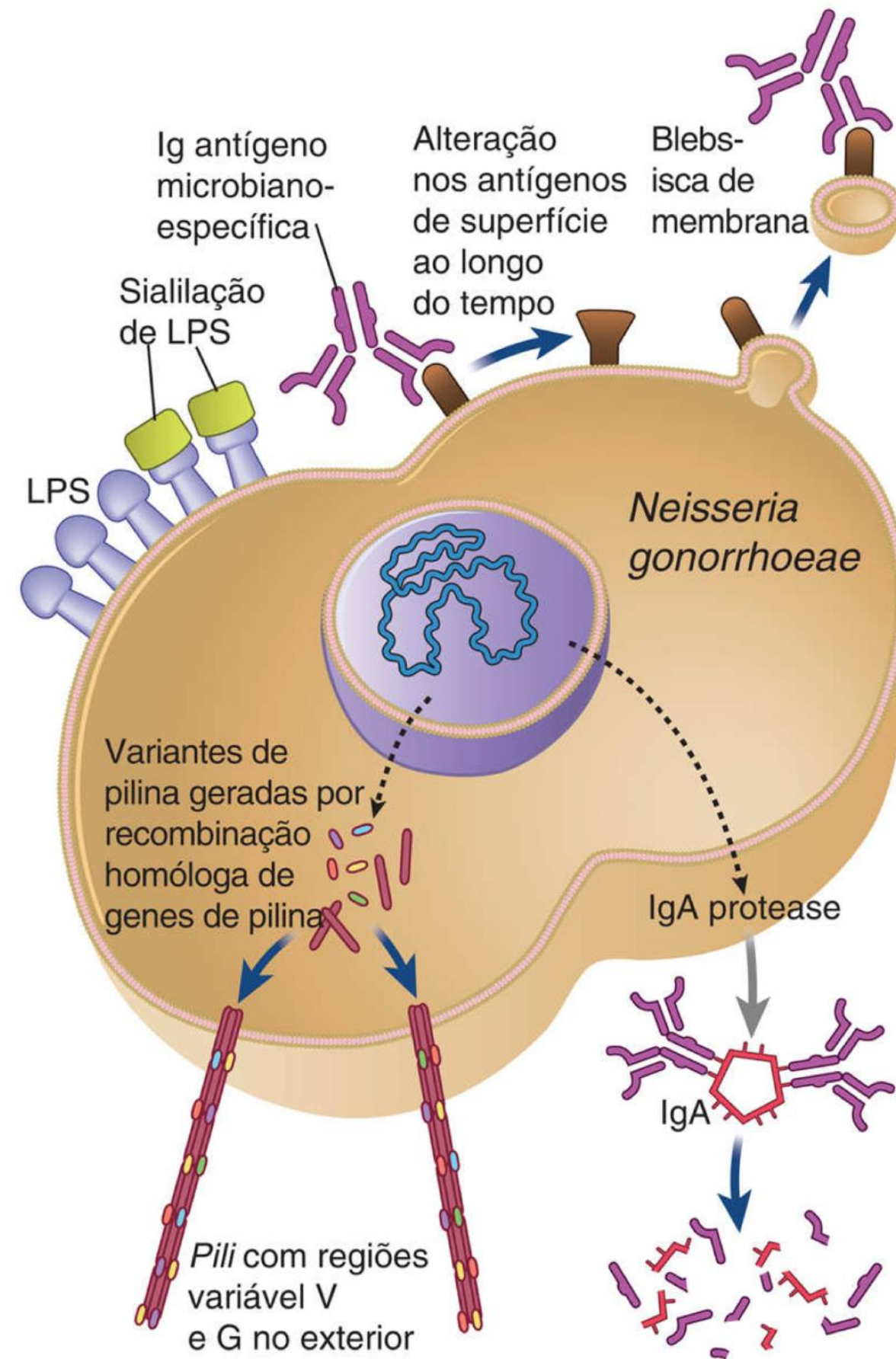
### - **Alterações bioquímicas do LPS**

ex.: diversas espécies

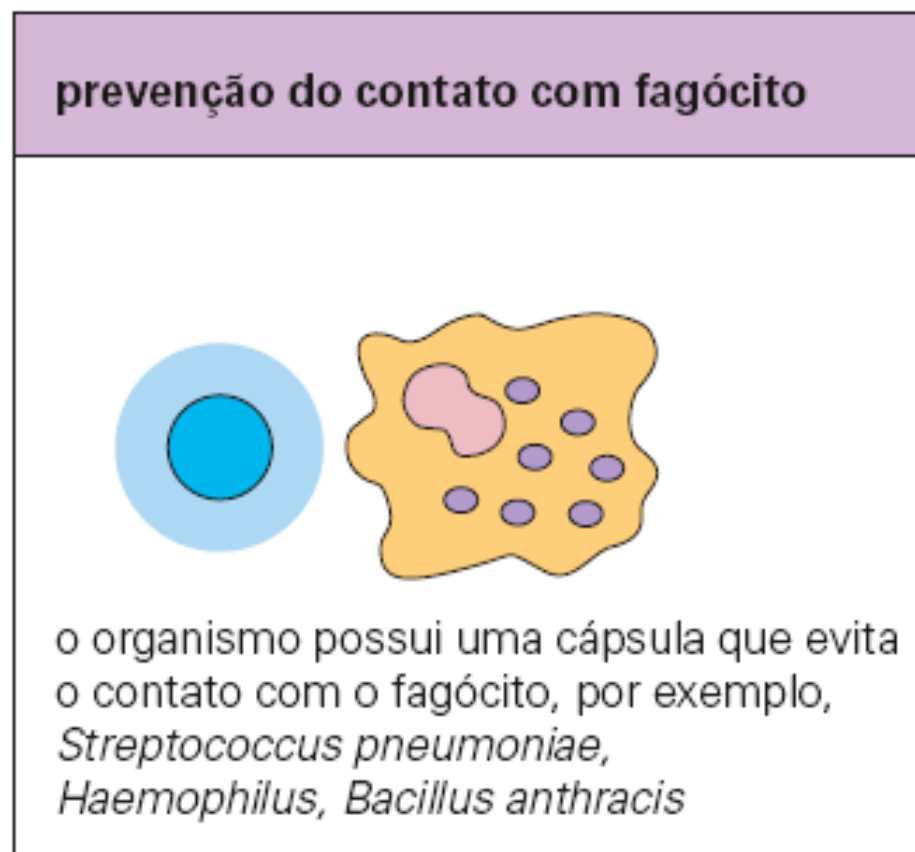
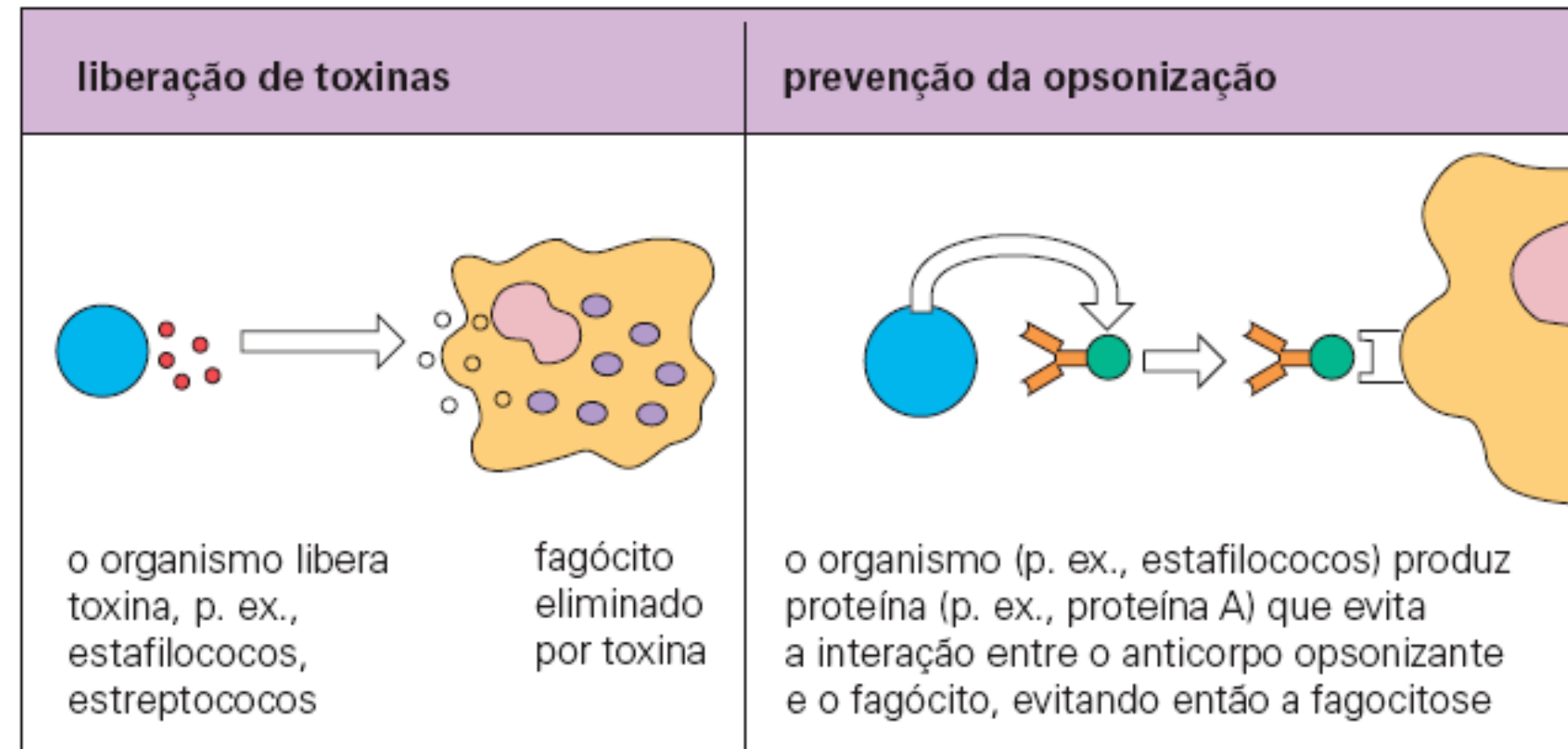
### - **Resistência à fagocitose**

ex.: *Pneumococcus, Neisseria meningitidis*

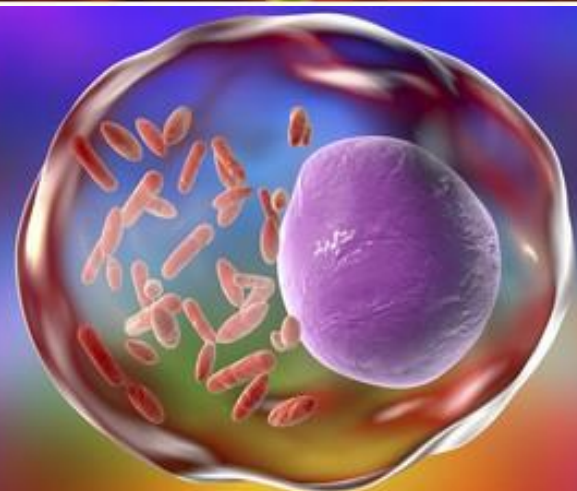
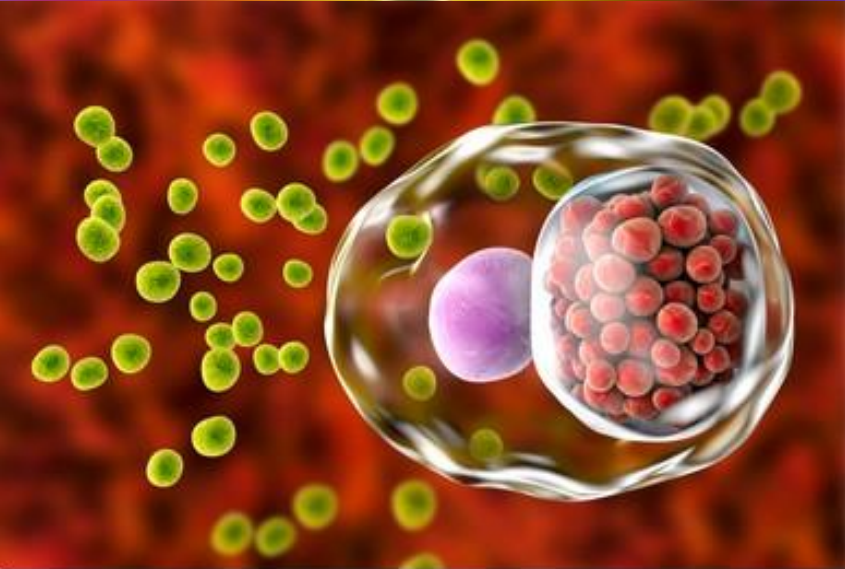
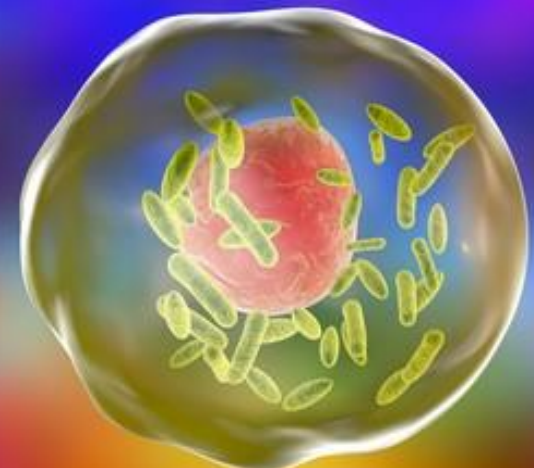
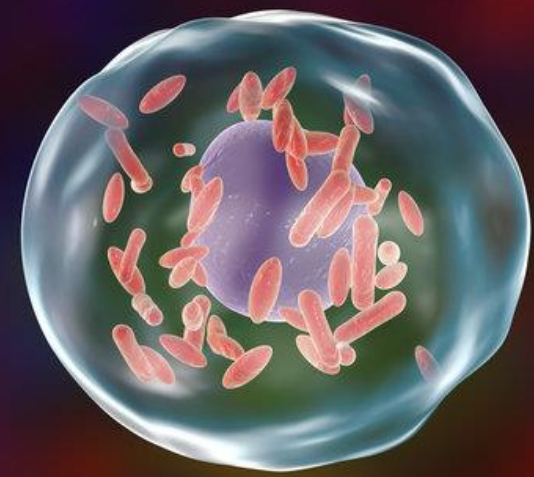
# MECANISMOS DE EVASÃO



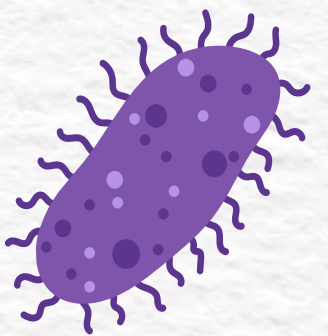
# MECANISMOS DE EVASÃO



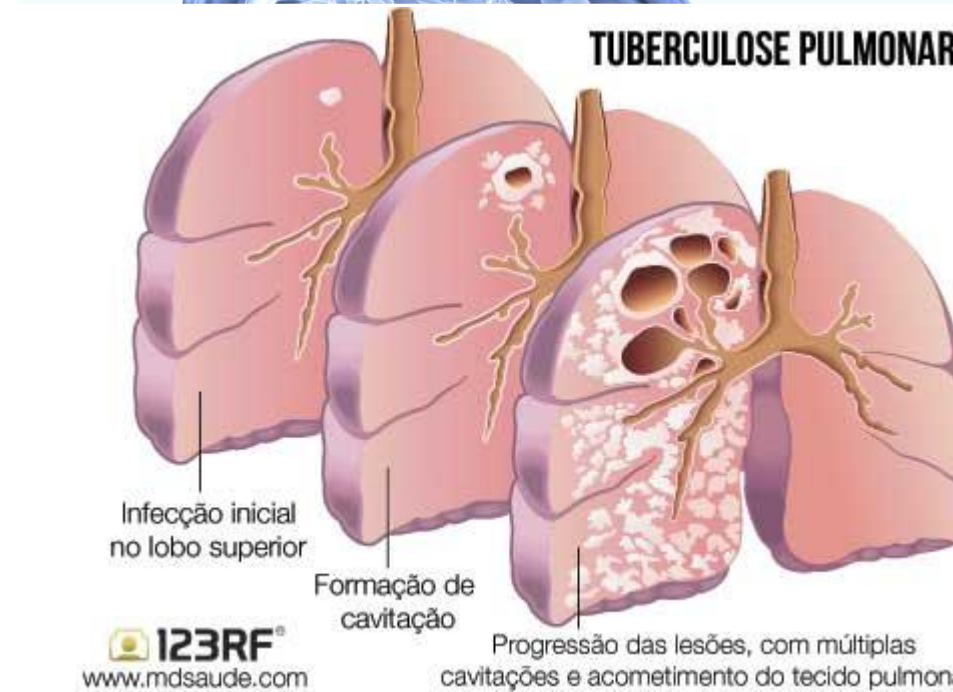
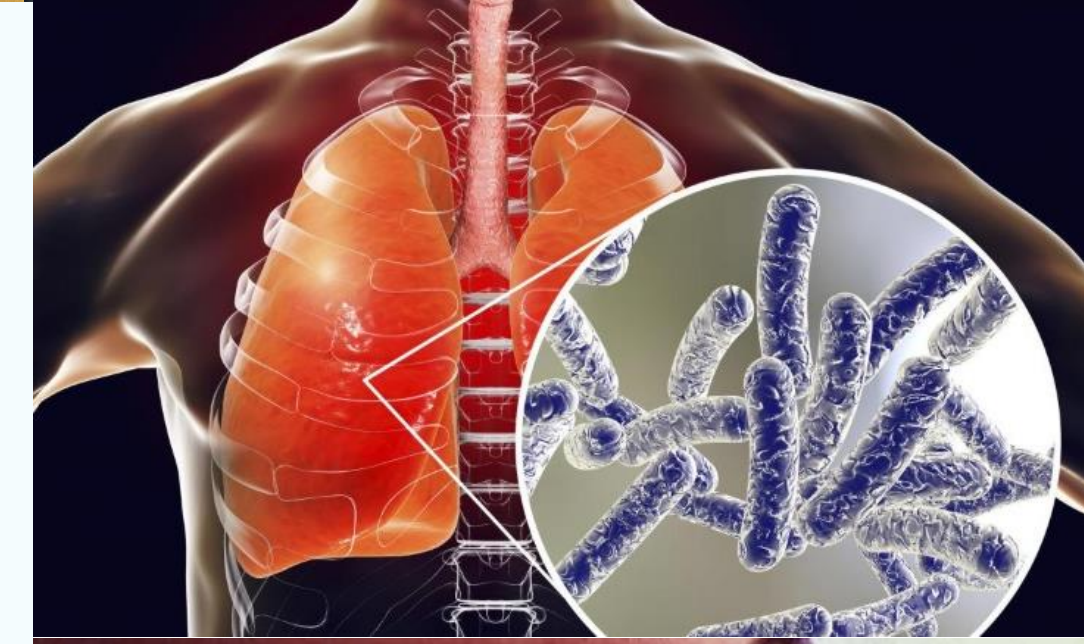
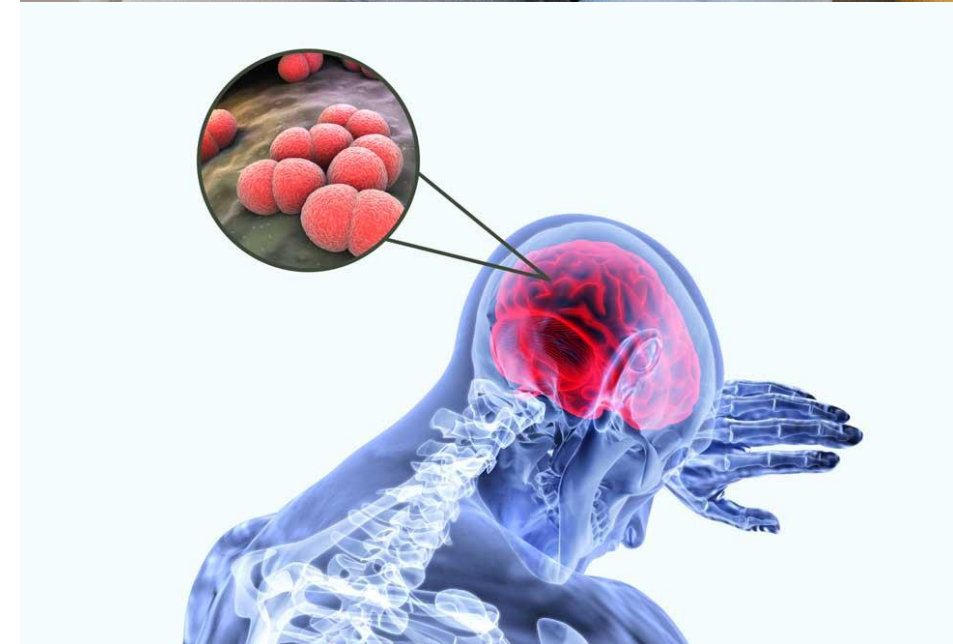




# BACTÉRIAS INTRACELULARES



# BACTÉRIAS INTRACELULARES



Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
<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

# VISÃO GERAL: BACTÉRIAS INTRACELULARES

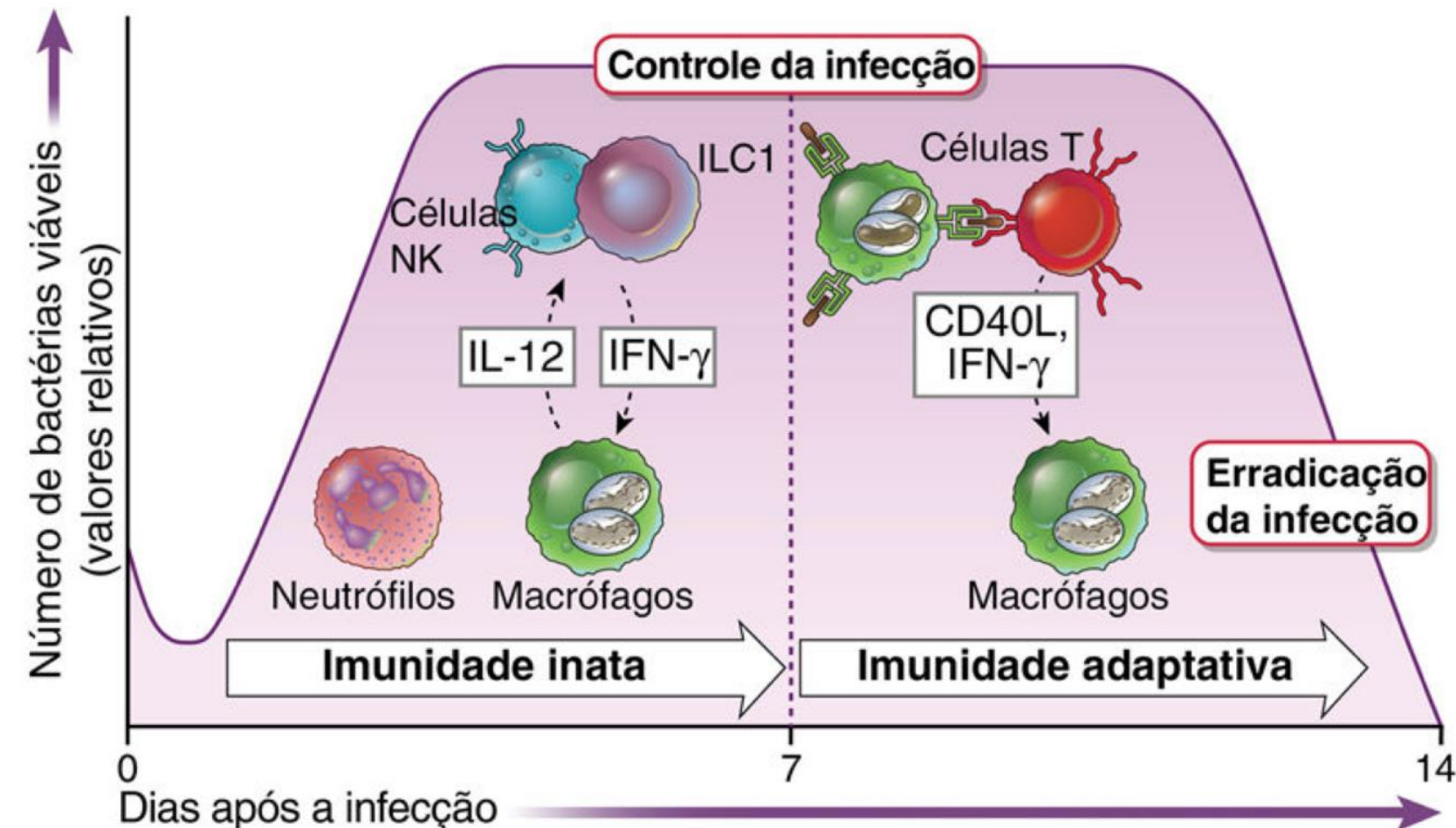
Habilidade de sobreviver e replicar dentro dos fagócitos!

- Macrófagos
- Células Dendríticas



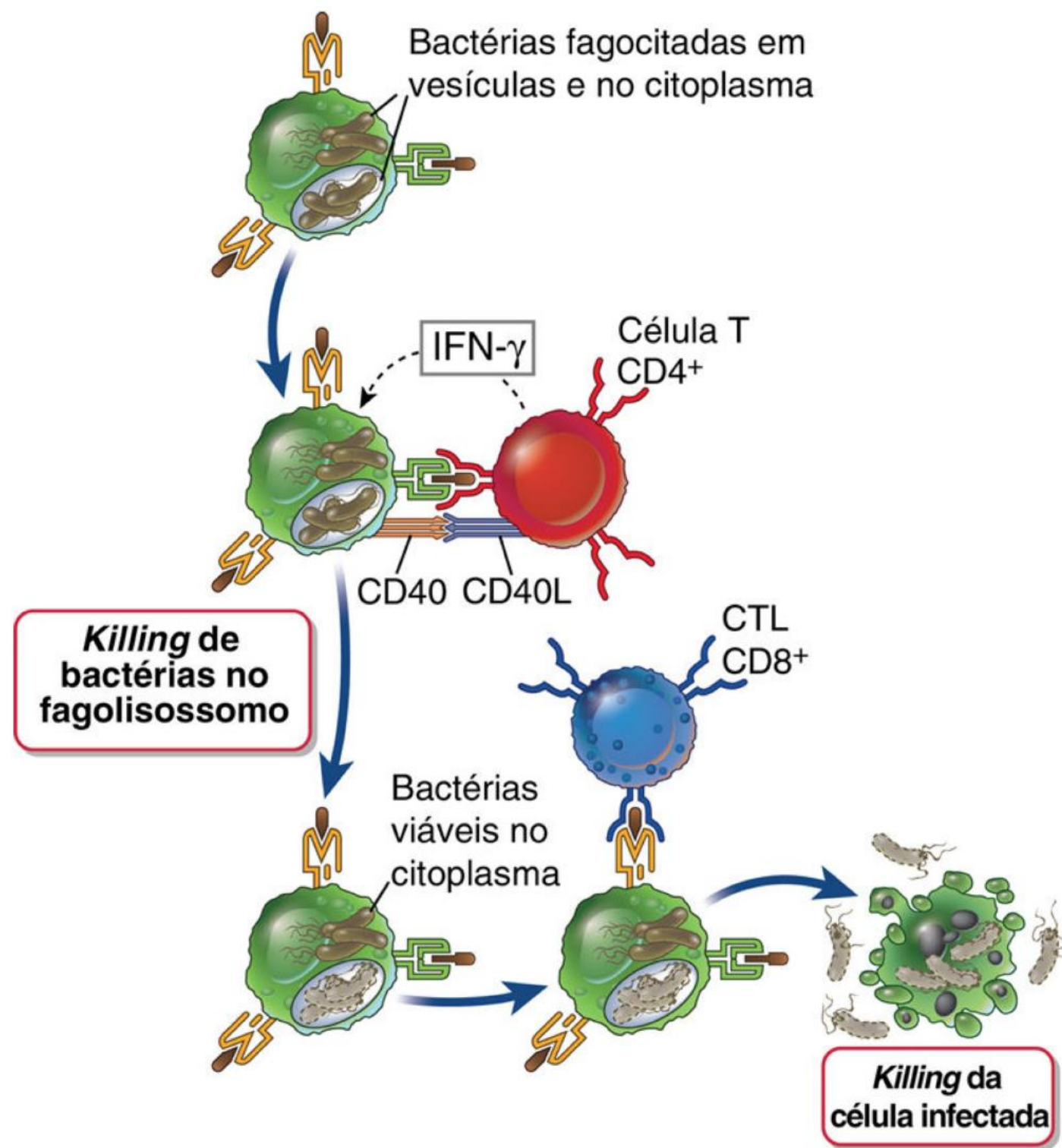
Inacessíveis aos anticorpos circulantes

Necessário ativação de mecanismos da imunidade mediada por células



- Resposta mediada por fagócitos e células NK;
- Bactérias patogênicas são resistentes a degradação no interior do fagócito;
- Geralmente a imunidade inata falha na eliminação da infecção;
- Necessário ativação da imunidade celular mediada por células T.

# VISÃO GERAL: BACTÉRIAS INTRACELULARES

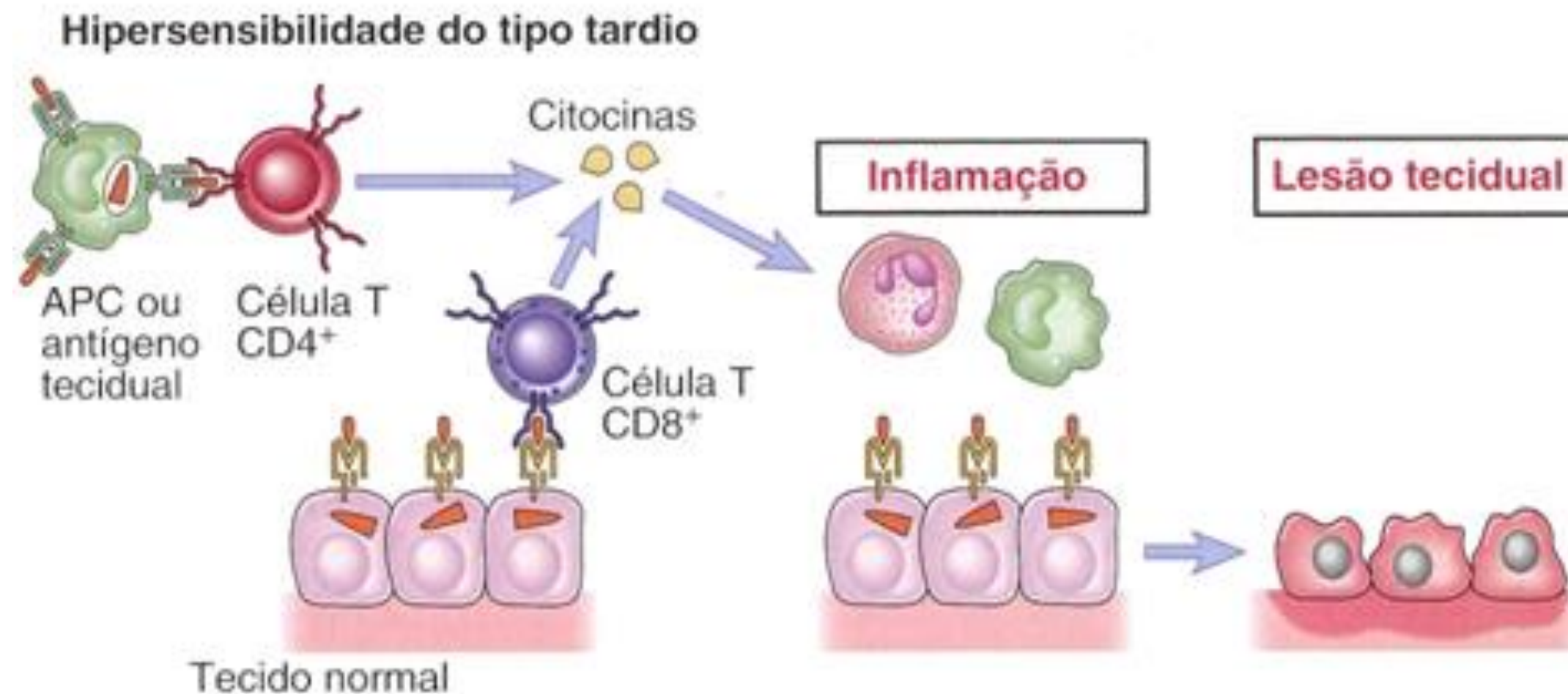


- Ativação de fagócitos pelas células CD4<sup>+</sup> (CD40/IFN $\gamma$ ) --> *killing* de microrganismos que sobreviveram dentro do fagolisossomo dos fagócitos;
- Destruição das células infectadas pelos linfócitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> → Eliminação das bactérias que escaparam do *killing* dos fagócitos.

As células T CD4<sup>+</sup> se diferenciam em efetores Th1 → potencializa a ação dos macrófagos para produção de substâncias microbidas.

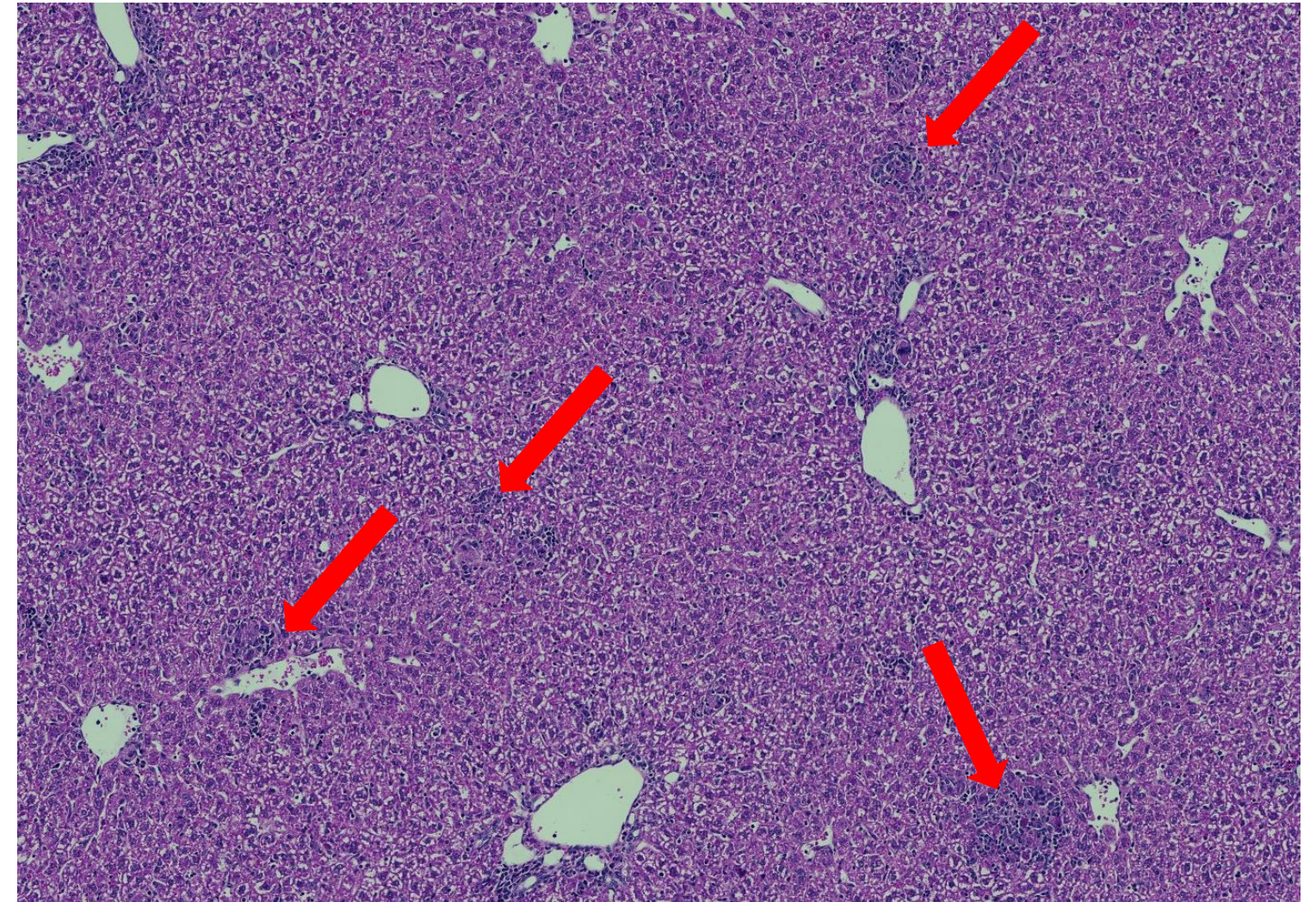
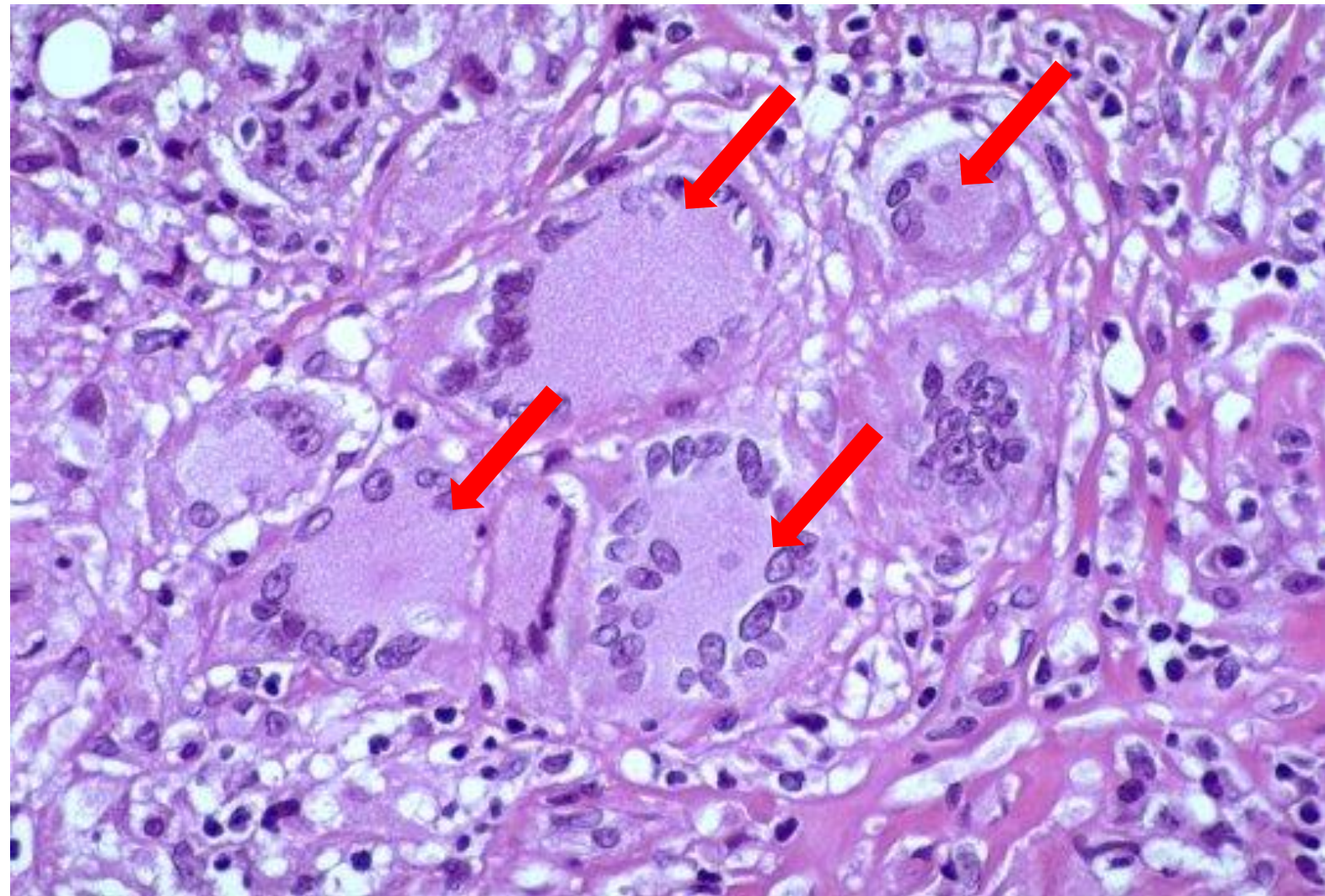
# HIPERSENSIBILIDADE TARDIA

- A super ativação dos fagócitos pode causar lesão tecidual → reações de hipersensibilidade tardia



Essa é a base dos teste DTH (*delayed-type hypersensitivity*) / PPD (*Purified protein derivative*) utilizado para detecção de *M. tuberculosis*.

# GRANULOMAS

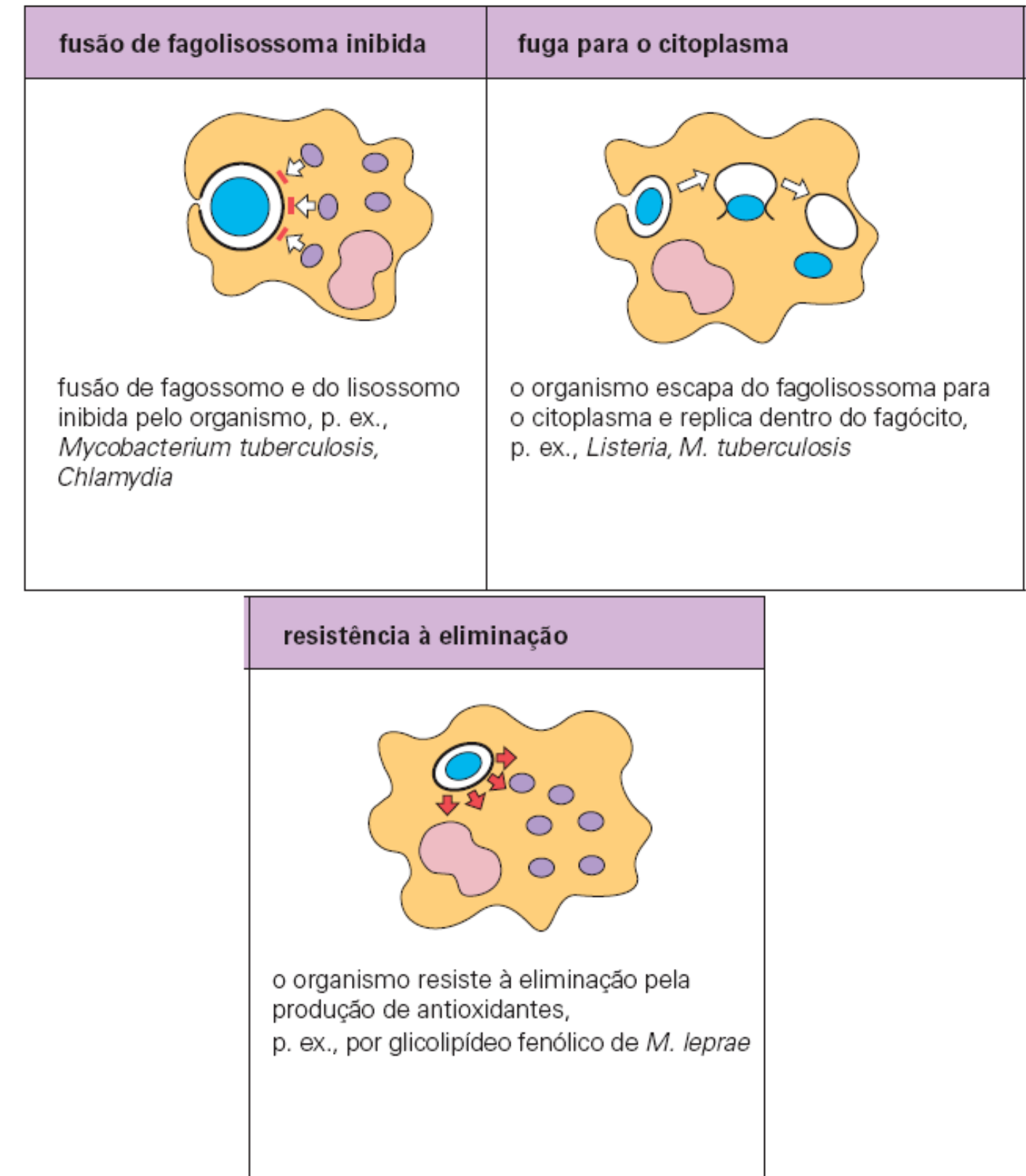


Acervo pessoal. 2025

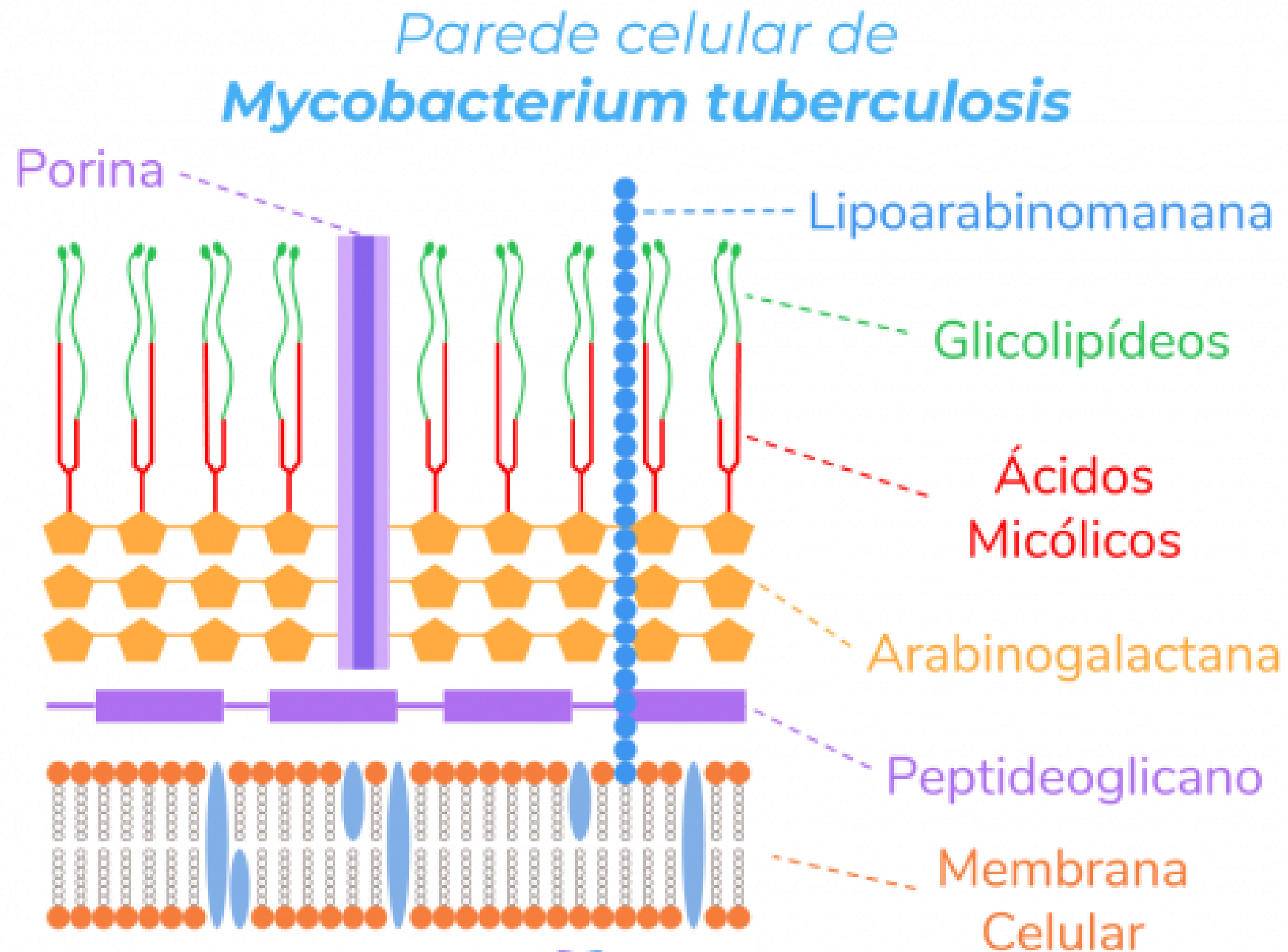
Amiga ou inimiga??

# MECANISMOS DE EVASÃO

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

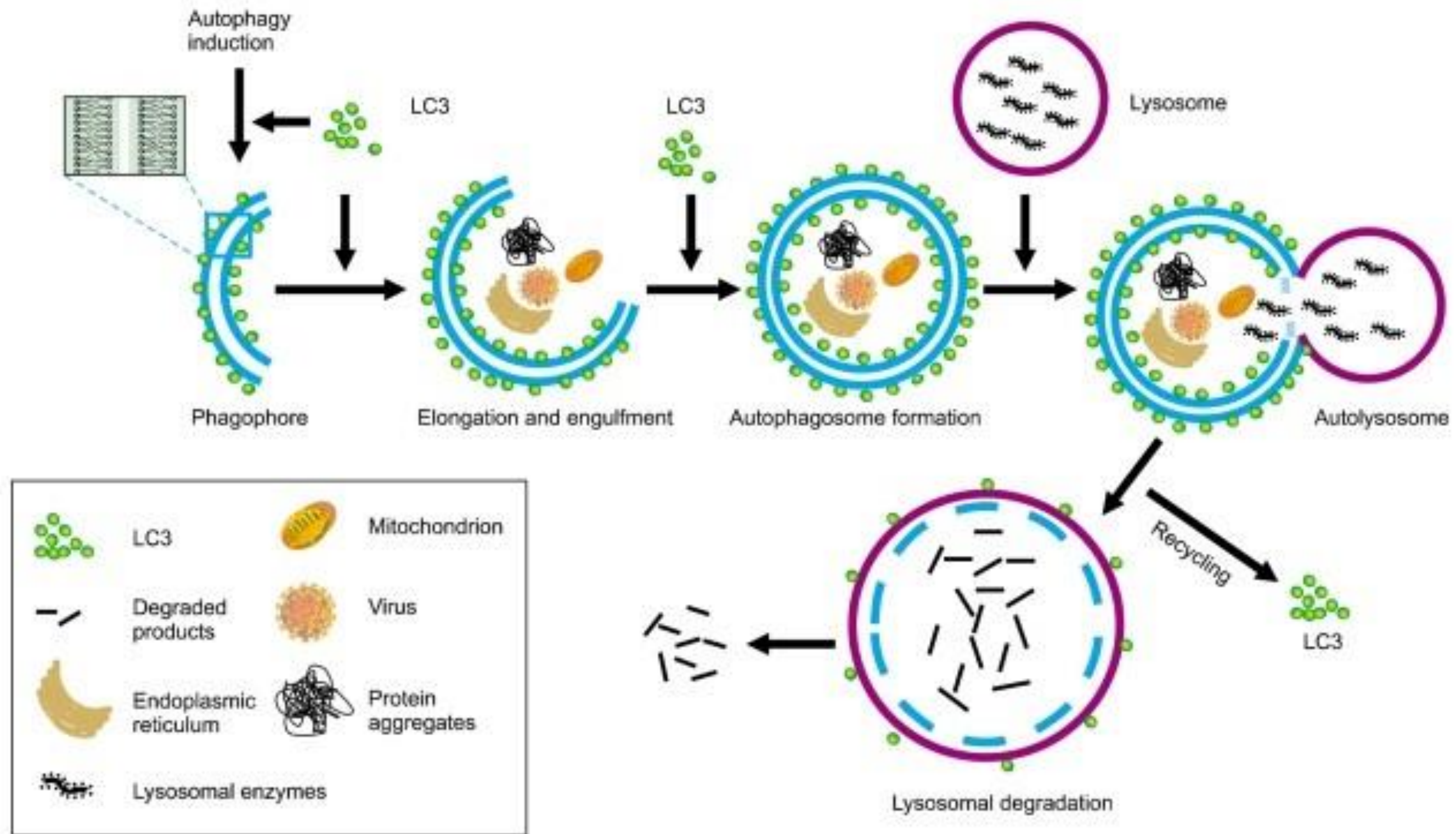


# MECANISMOS DE EVASÃO

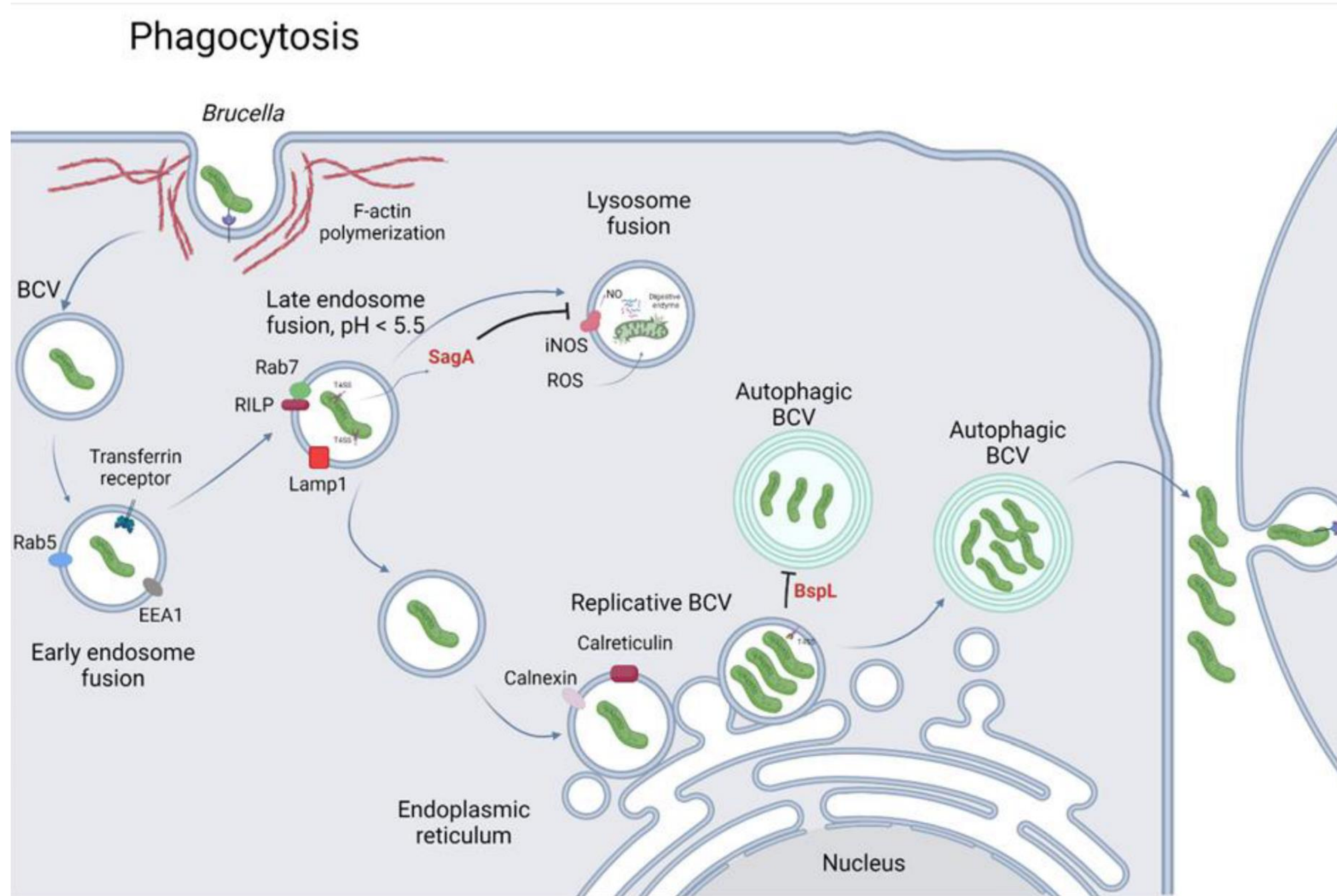




# AUTOFAGIA



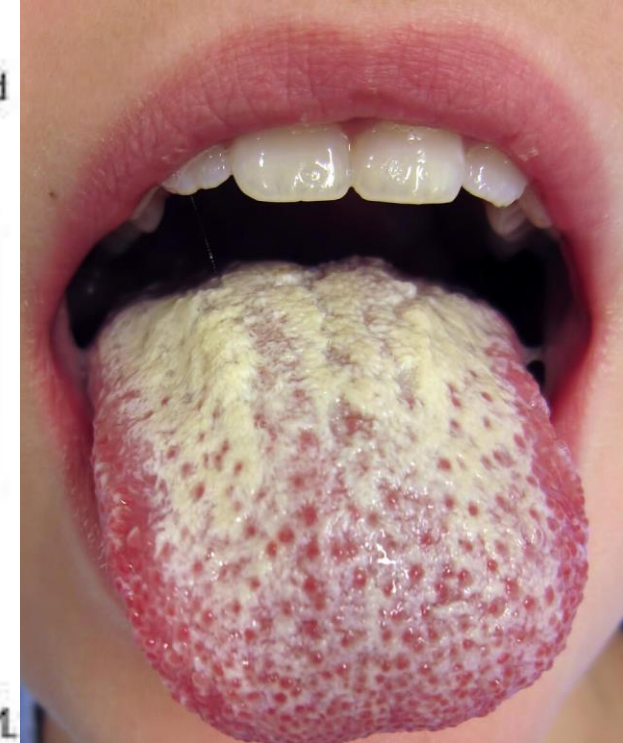
# AUTOFAGIA





# FUNGOS

# FUNGOS



<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
<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



# VISÃO GERAL: FUNGOS

- Eucariotos heterotróficos;
- Leveduras (unicelulares) e filamentosos (multicelulares);
- Alguns dimórficos (forma filamentosa à temperatura ambiente e forma de levedura à temperatura corporal 35-37° C).



- Importante causa de morbidade e mortalidade;
- Fungos endêmicos;
- Fungos oportunistas;
- Podem viver no tecido extracelular e no interior de fagócitos;
- Limitação de estudos e modelos\*



<https://ibapcursos.com.br/caracteristicas-dos-fungos-filamentosos-e-leveduriformes/>

## **Classificação das micoses:**

Superficiais e cutâneas

Subcutâneas

Sistêmicas e oportunistas

# IMUNIDADE FRENTE À FUNGOS

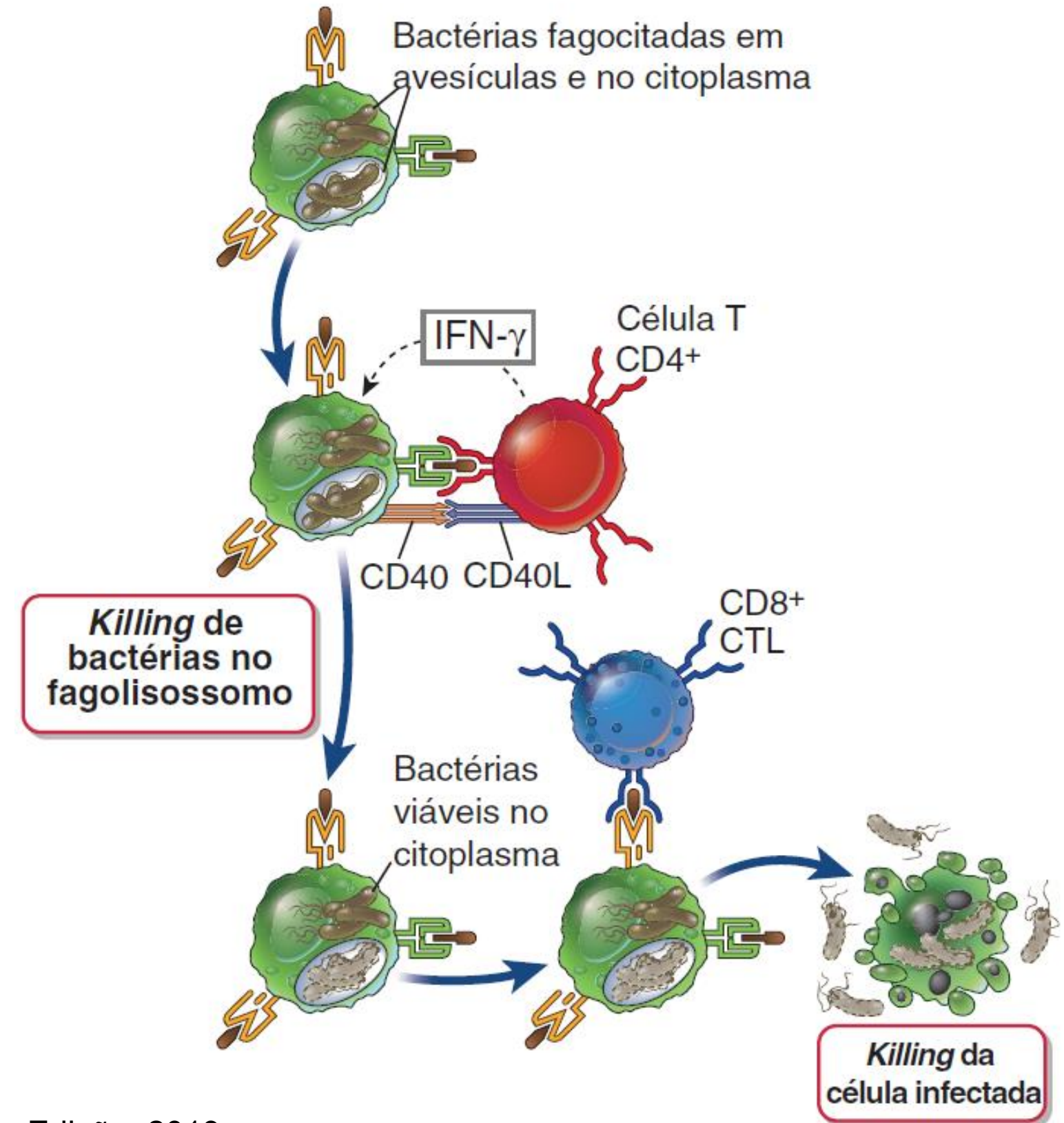
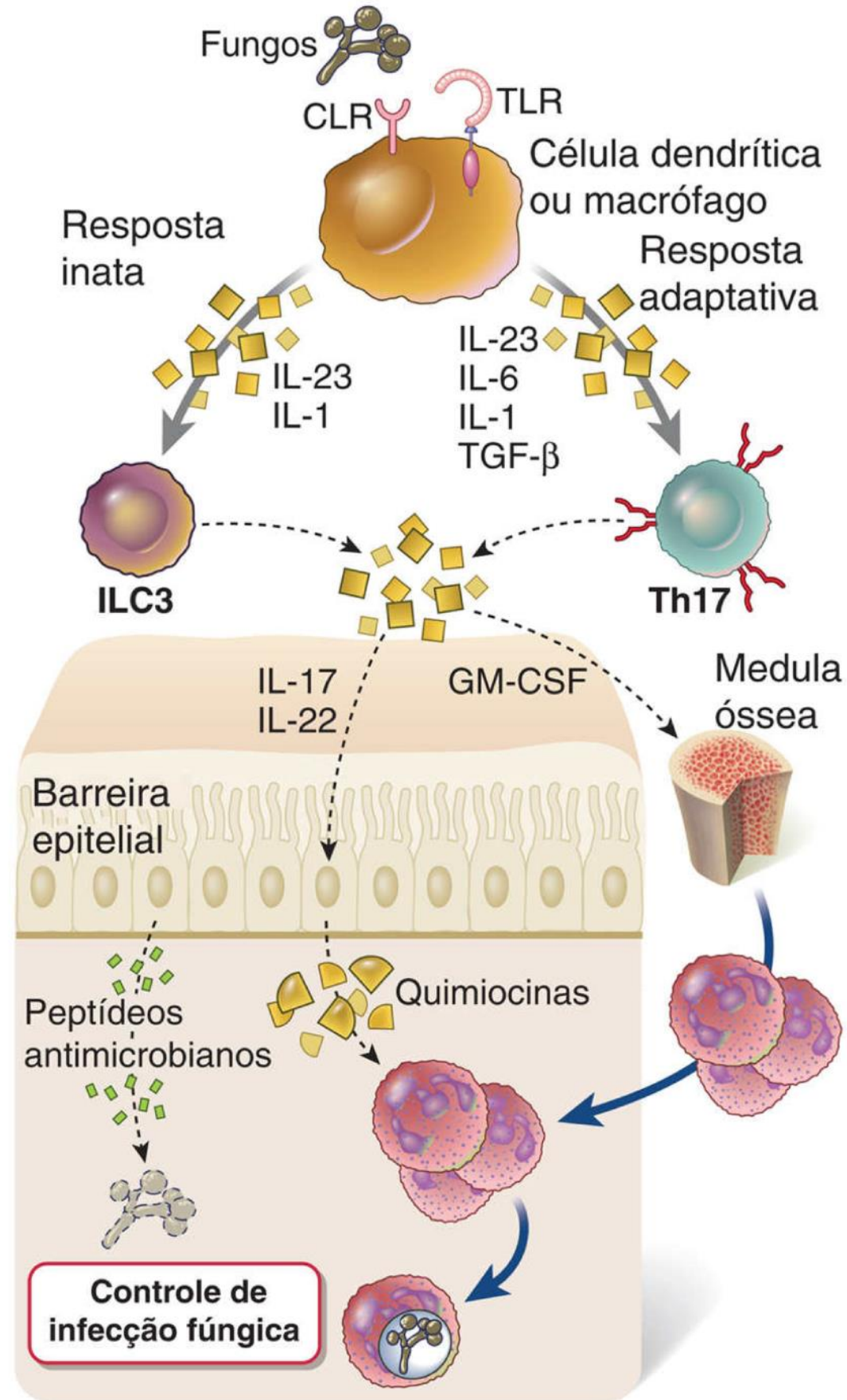
## IMUNIDADE INATA

- Neutrófilos, Macrófagos e ILCs;
- Sensor a partir dos TLRs e receptores do tipo lectina (dectinas);
- Macrófagos liberam citocinas que recrutam os neutrófilos e ILCs residuais;
- Liberação de substâncias fungicidas pelos.

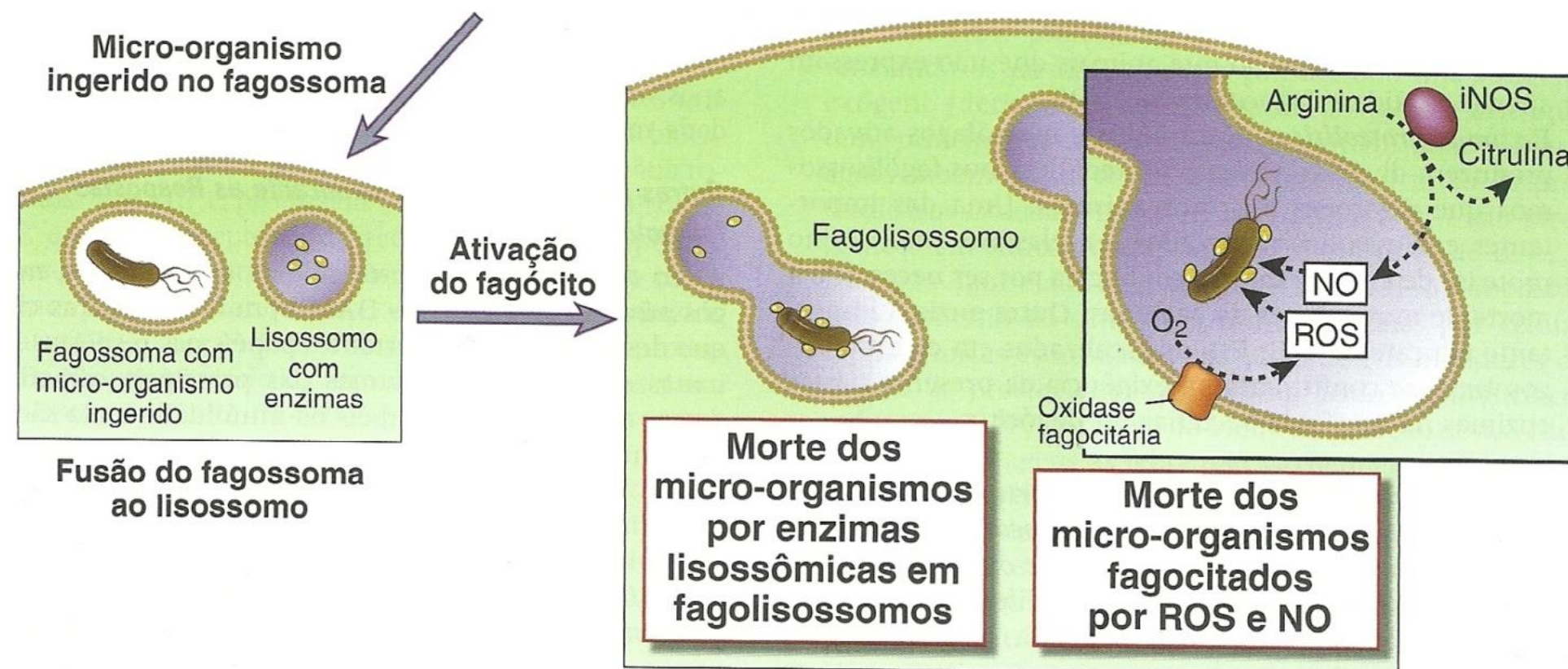
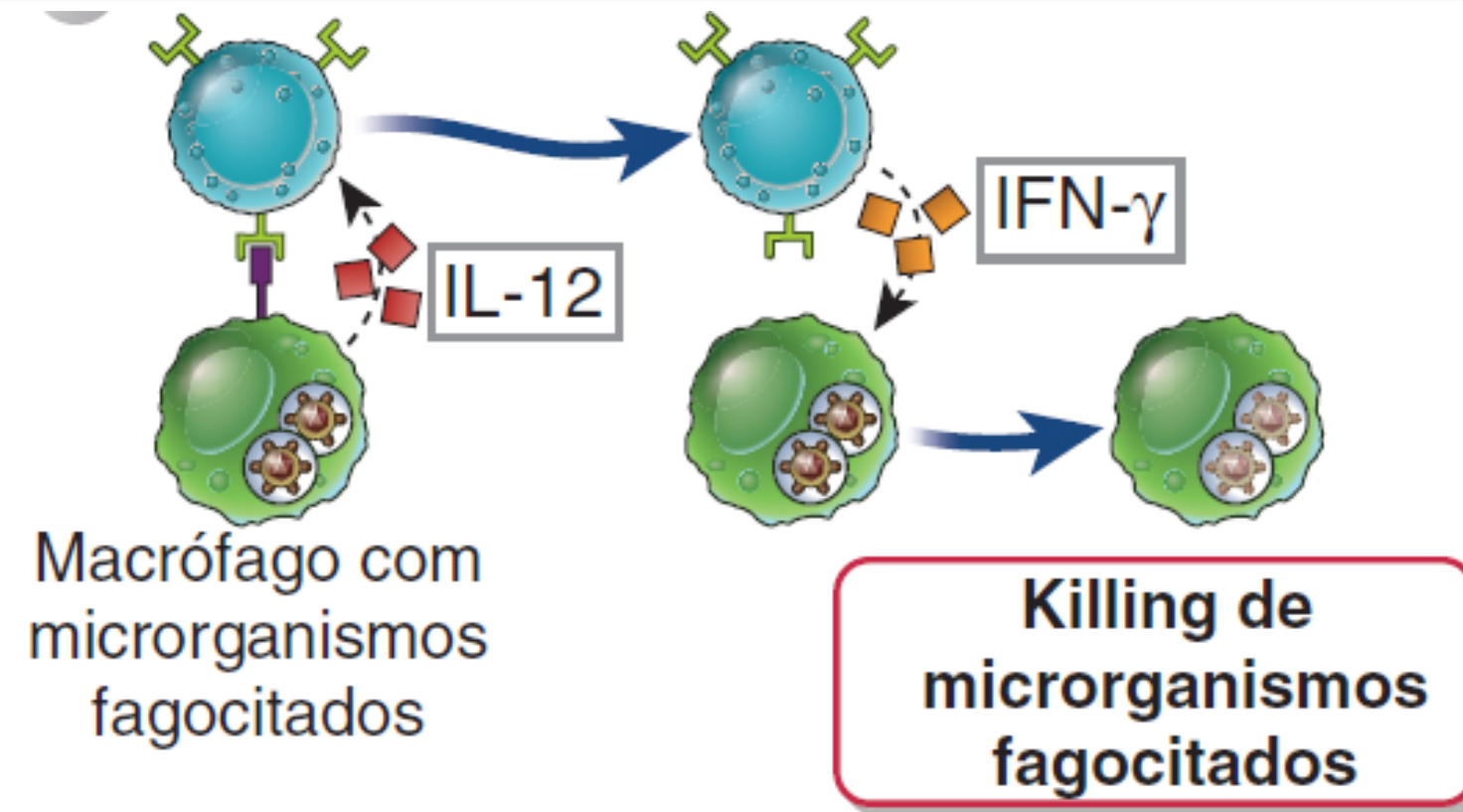
## IMUNIDADE ADAPTATIVA

- Imunidade mediada por célula;
- Cooperação entre T CD4+ e CD8+;
- Forte resposta Th17 para fungos extracelulares → estimula inflamação
- Resposta Th1 para fungos intracelulares → lesão granulomatosa.

# MECANISMO DE AÇÃO

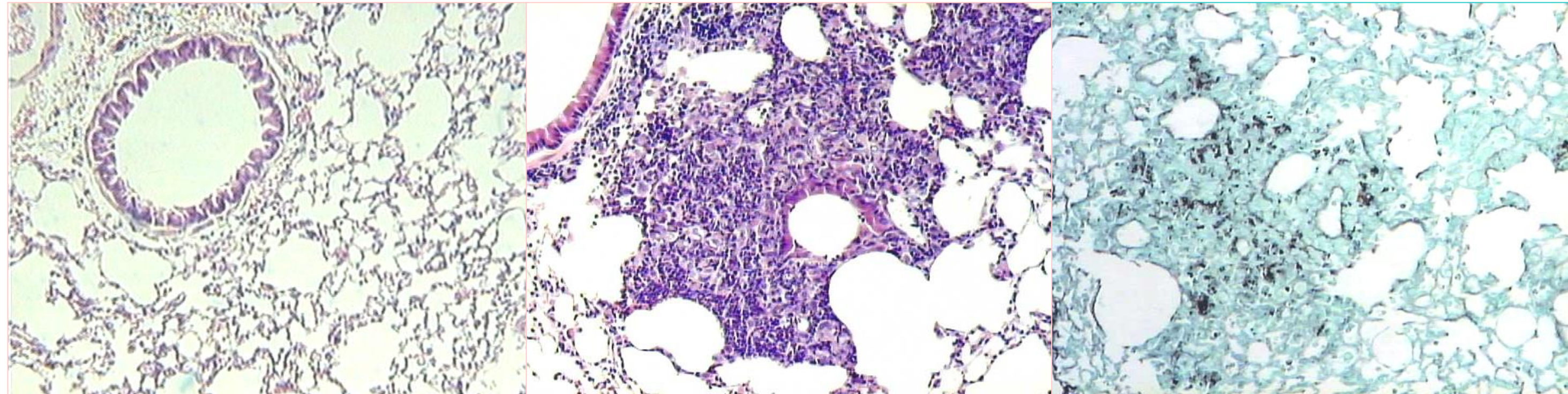


# MECANISMO DE AÇÃO





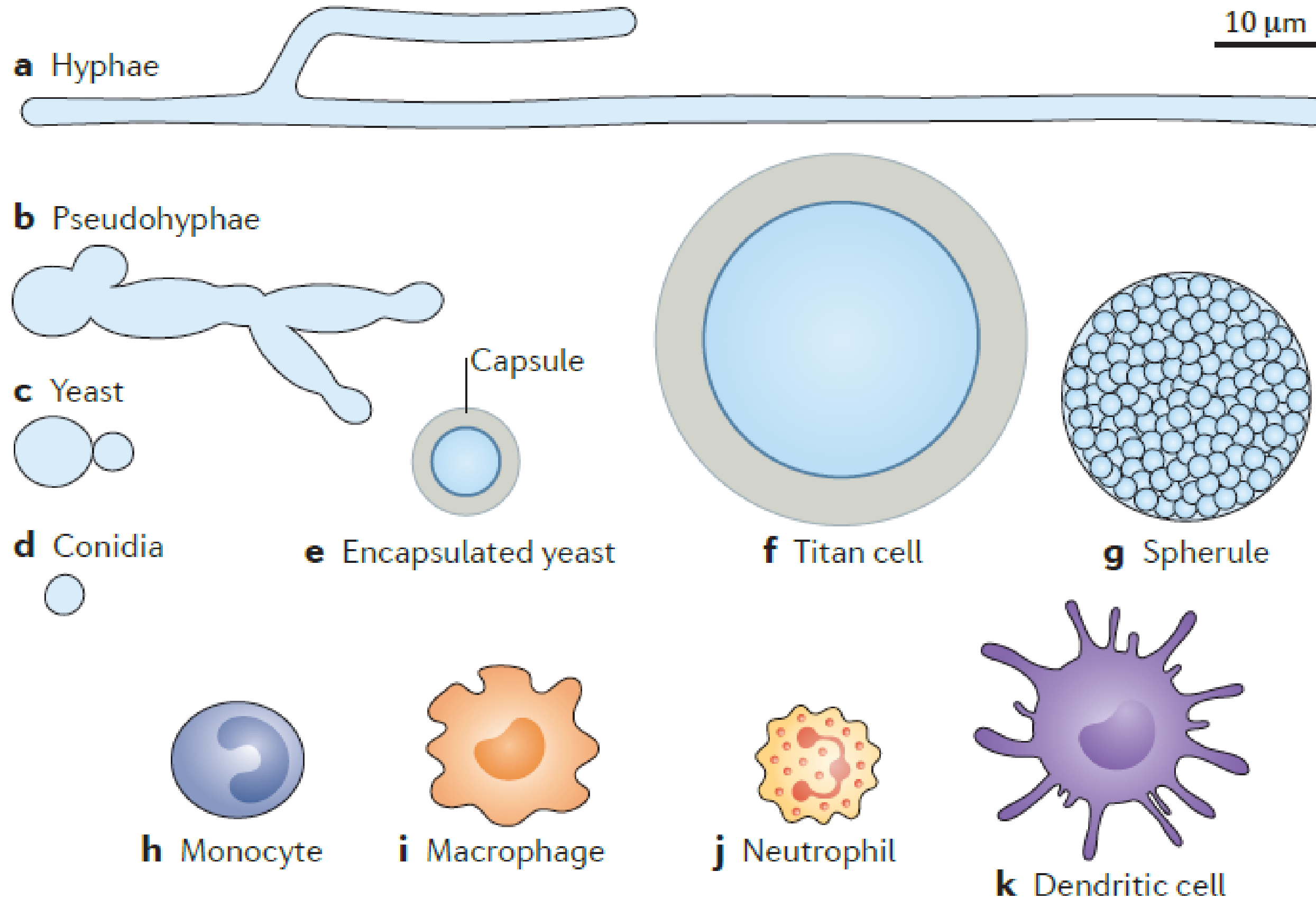
# MECANISMO DE EVASÃO



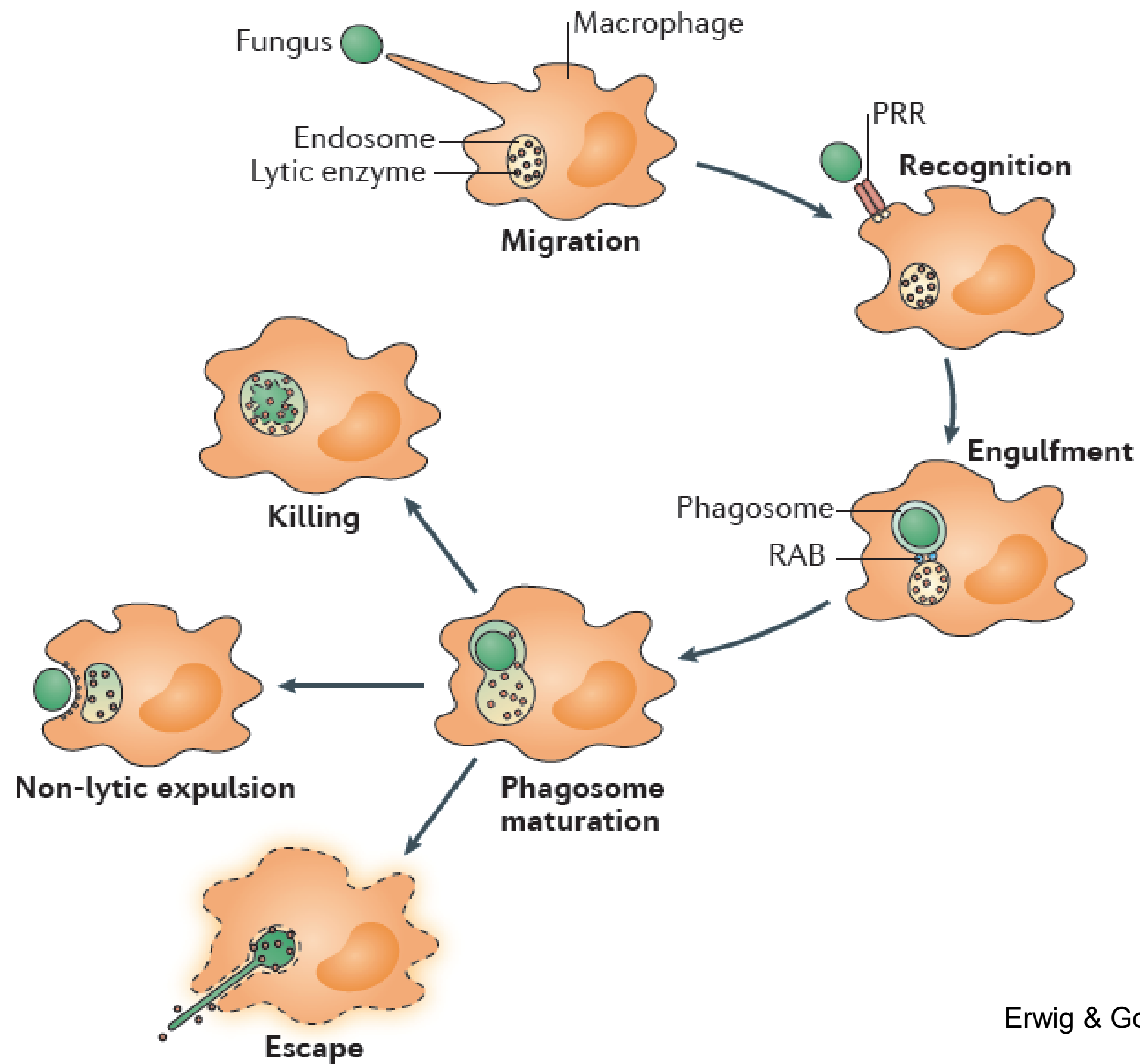
Infecção pulmonar por *Histoplasma capsulatum*

- Granulomas

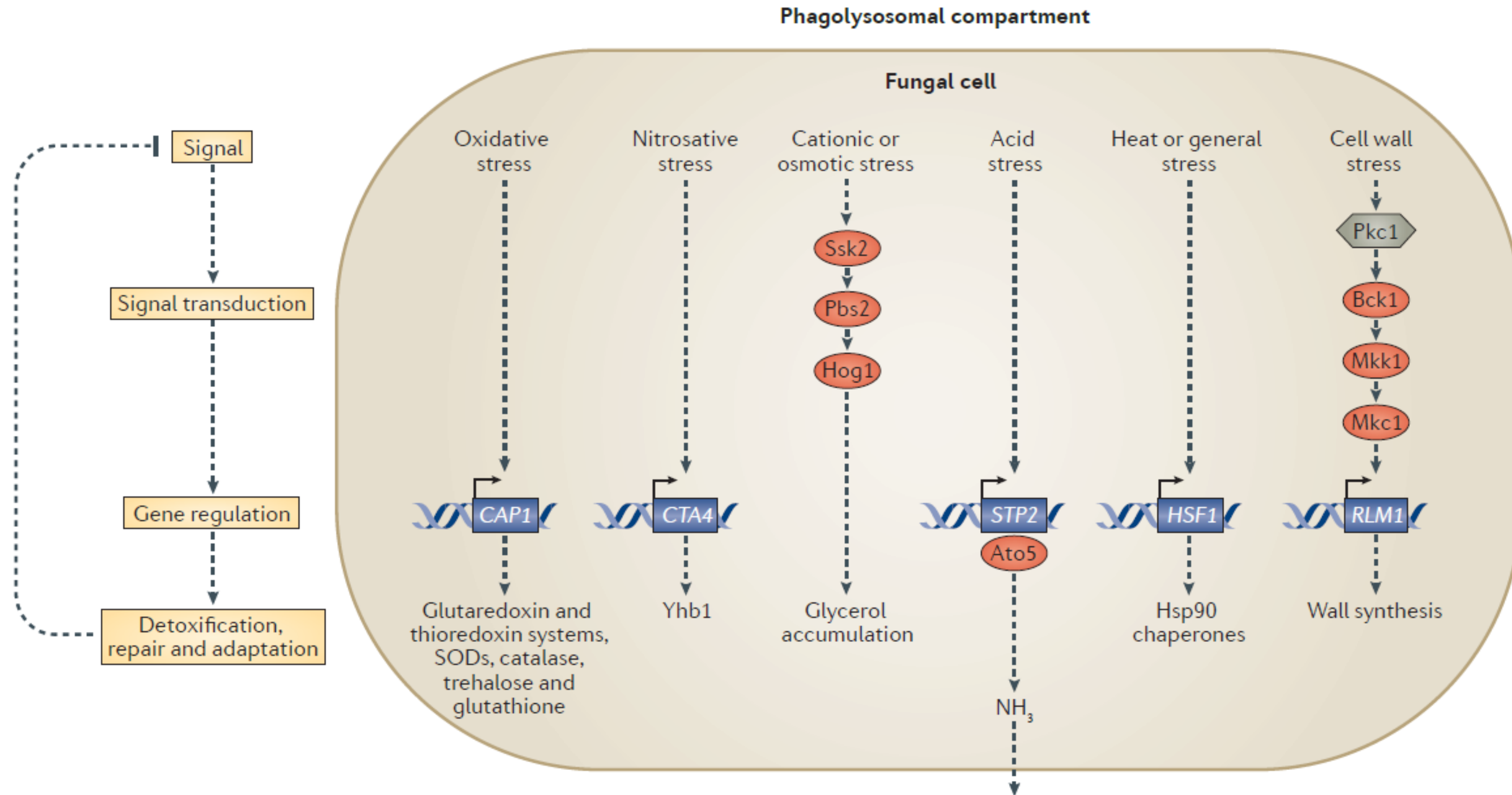
# MECANISMO DE EVASÃO

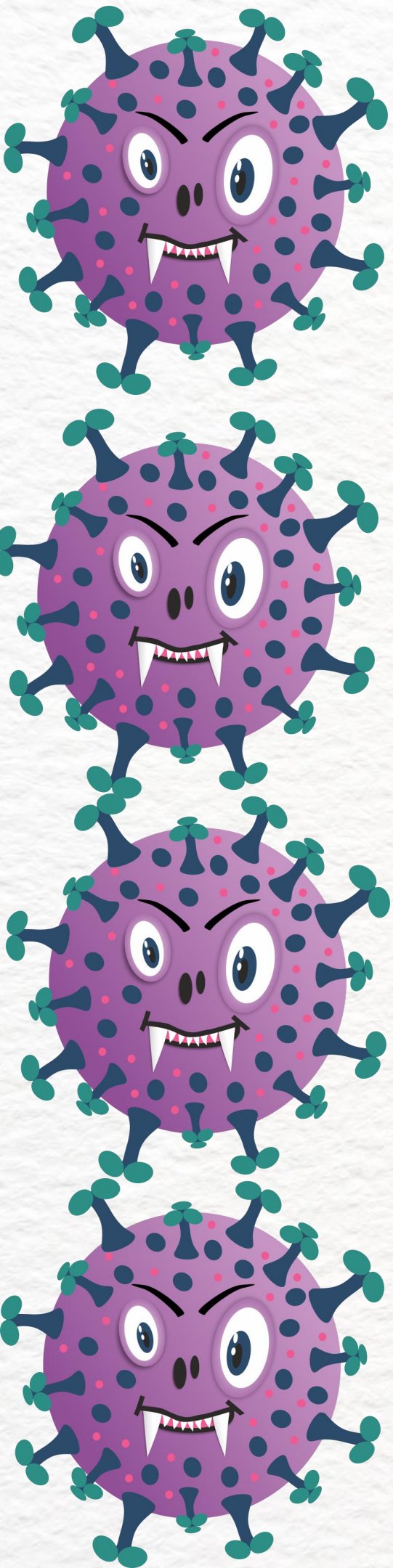


# MECANISMO DE EVASÃO



# MECANISMO DE EVASÃO





# VÍRUS



# VÍRUS

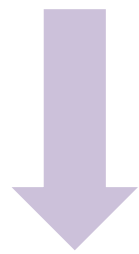
Microrganismo	Exemplos de Doenças Humanas	Mecanismos de Patogenicidade
<b>Vírus</b>		
Pólio	Poliomielite	Inibe a síntese proteica pela célula hospedeira (tropismo por motoneurônios no corno anterior da medula espinal)
Influenza	Pneumonia	Inibe a síntese proteica pela célula hospedeira (tropismo pelo 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 <sup>+</sup> , comprometimento funcional de células imunes (Capítulo 20)



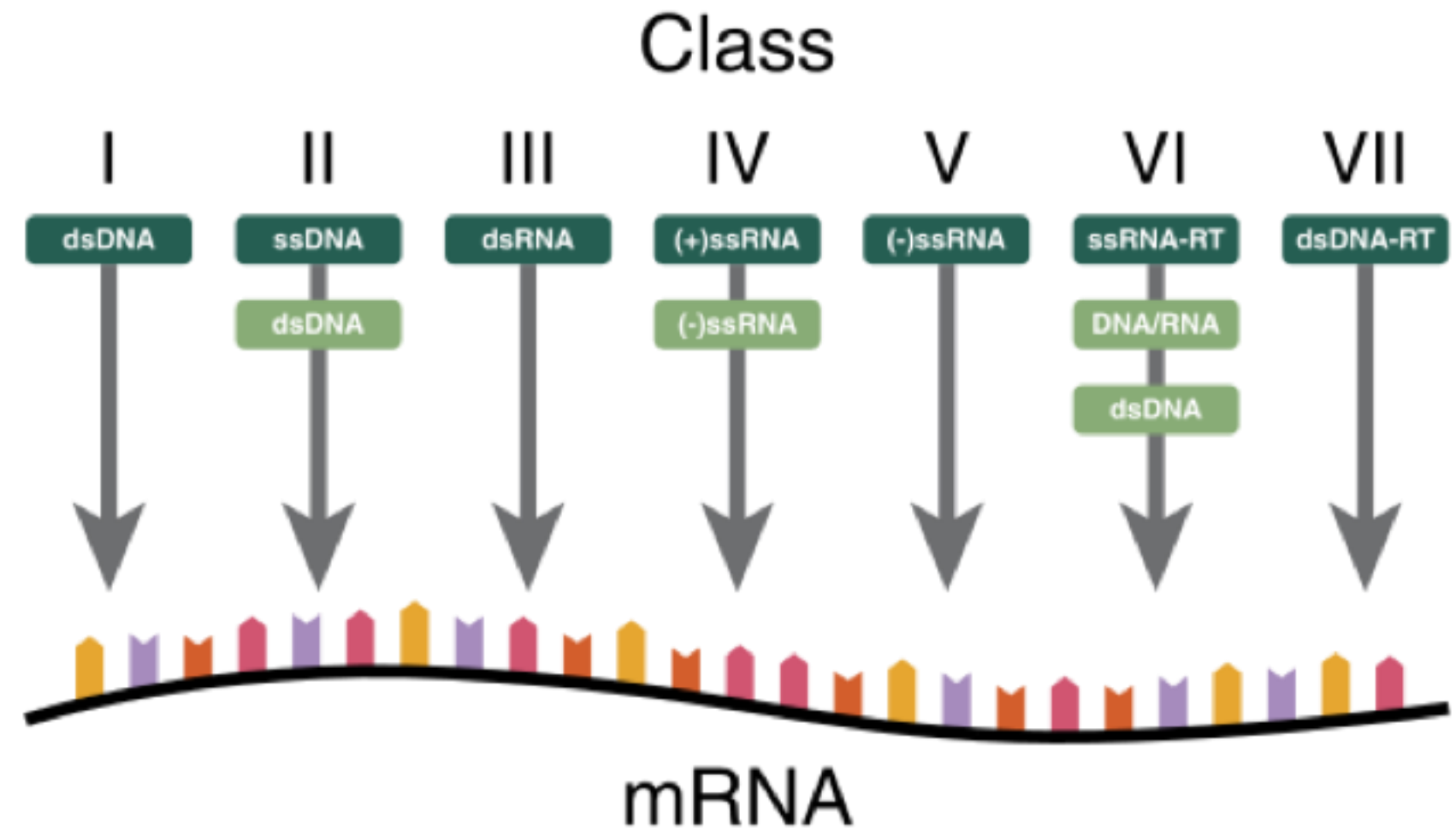
# VISÃO GERAL: VÍRUS

## Microrganismos Intracelulares Obrigatórios!

Utilizam componentes do ácido nucleico e a maquinaria de síntese proteica do hospedeiro para se replicar.



- Utilizam moléculas da superfície celular como receptores (tropismo);
- Controlam o maquinário biossintético das células para se reproduzir (Ciclo Lítico e/ou Ciclo Lisogênico);
- Infectam todos os organismos vivos.



### 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)

# IMUNIDADE FRENTE À VIRUS

## IMUNIDADE INATA

- Interferons do tipo I;
- *Killing* das células infectadas → NK

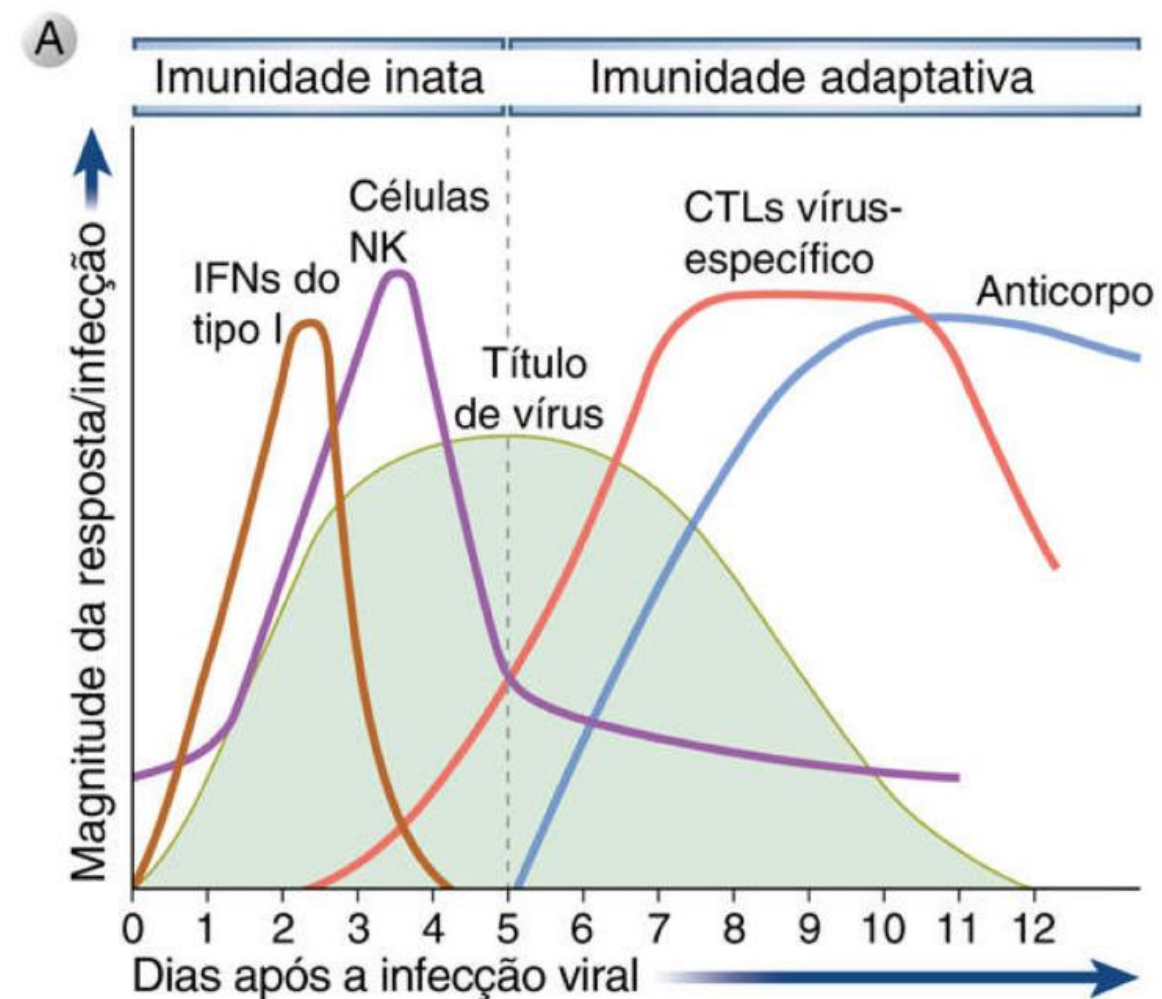


1. Célula infectada;
2. Sensor de DNA citosólico;
3. Secreção de IFN-I
4. Estado antiviral

1. Bloqueio da expressão de MHC de classe I;
2. Ativação das células NK;
3. *Killing* da célula infectada.

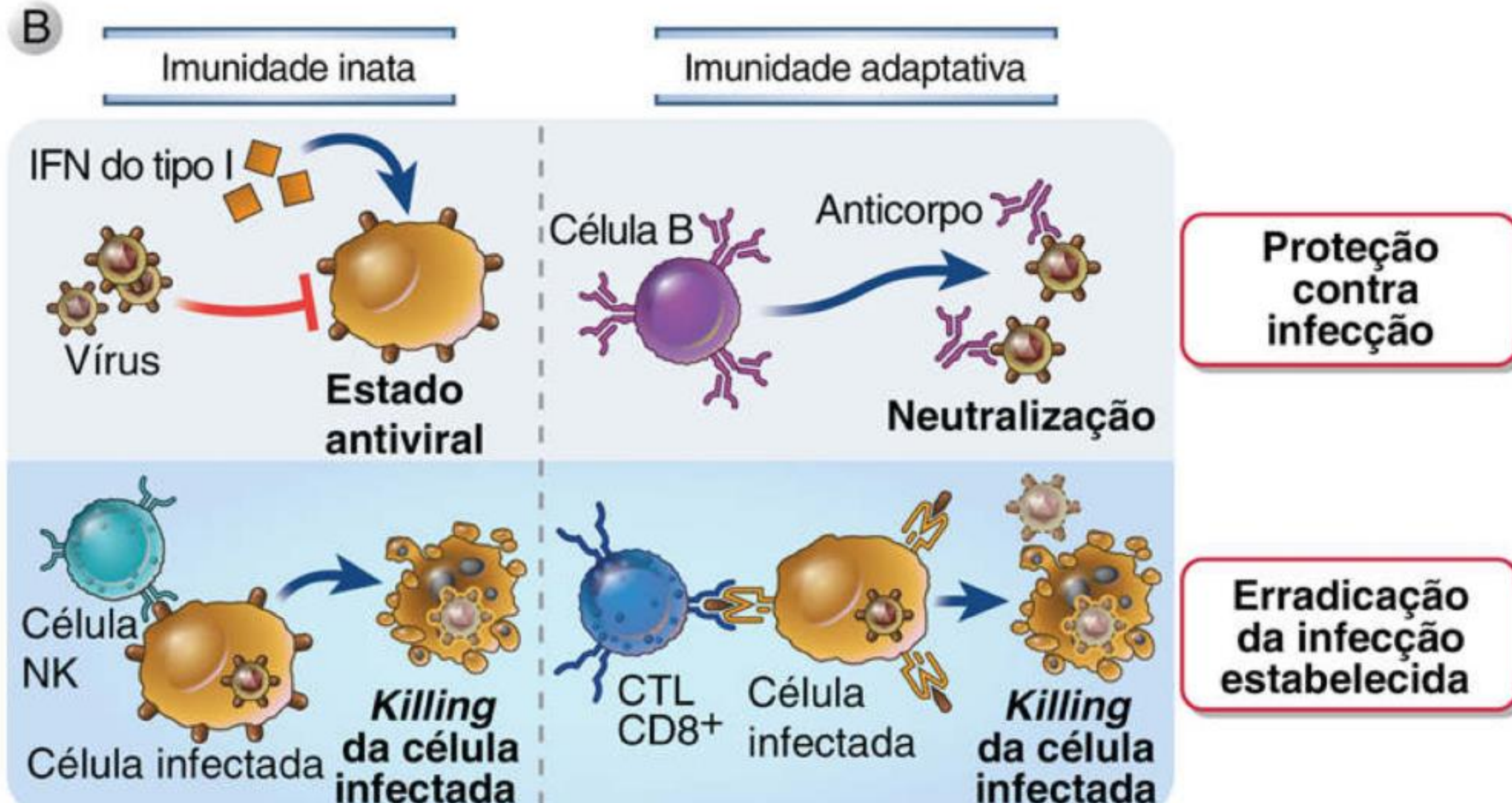
## IMUNIDADE ADAPTATIVA

- Anticorpos neutralizantes (extracelular);
- Destruição das células infectadas → CTLs

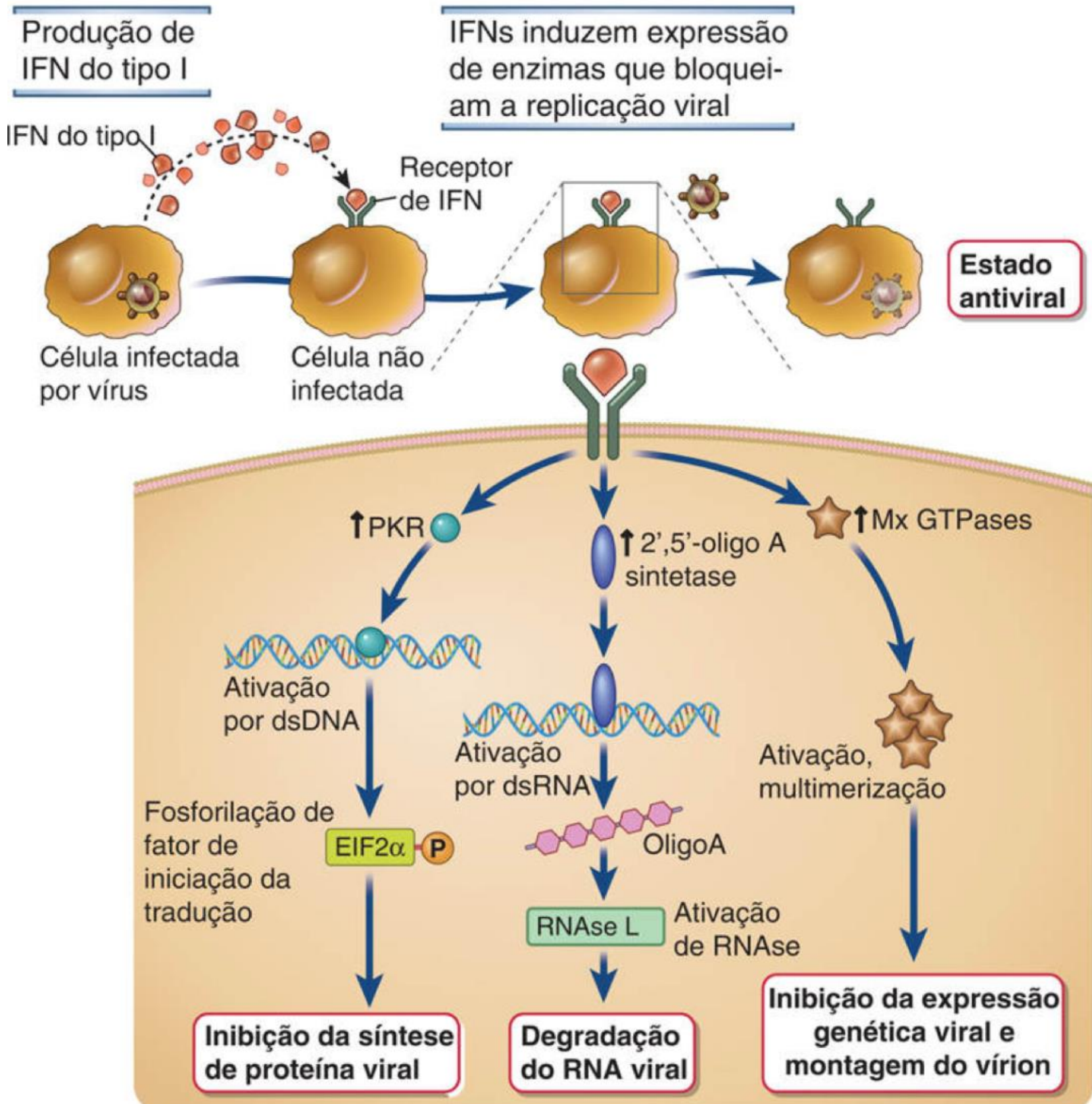




# IMUNIDADE FRENTE À VIRUS

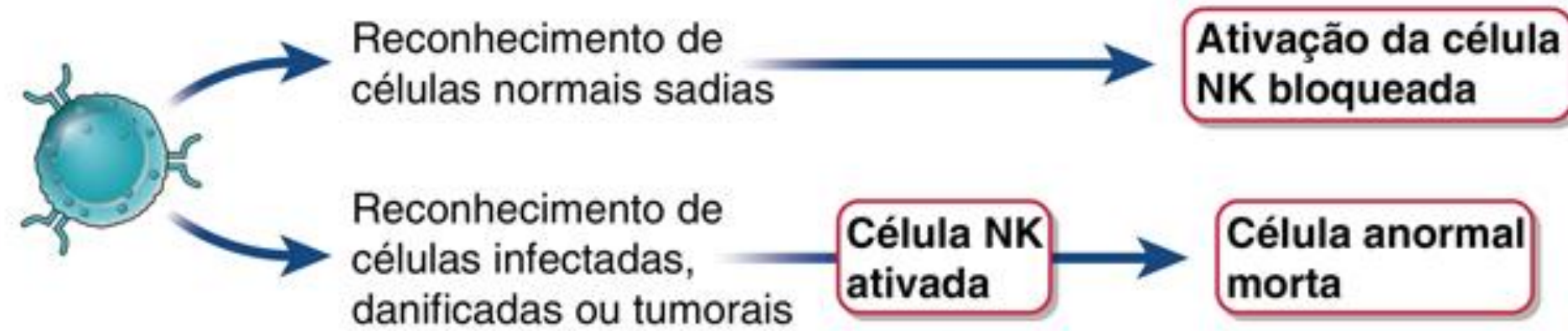


# INTERFERON DO TIPO I

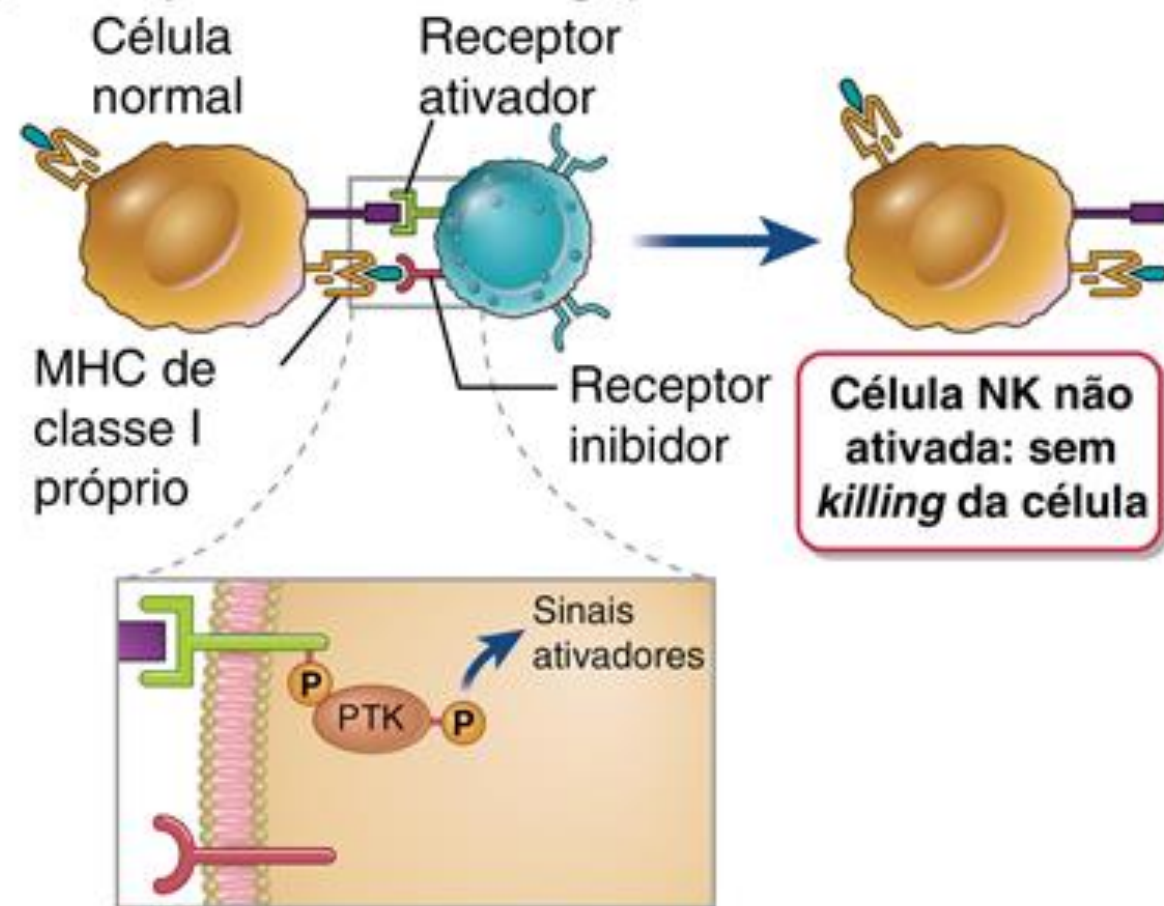


# MECANISMO DE AÇÃO DA CÉLULA NK

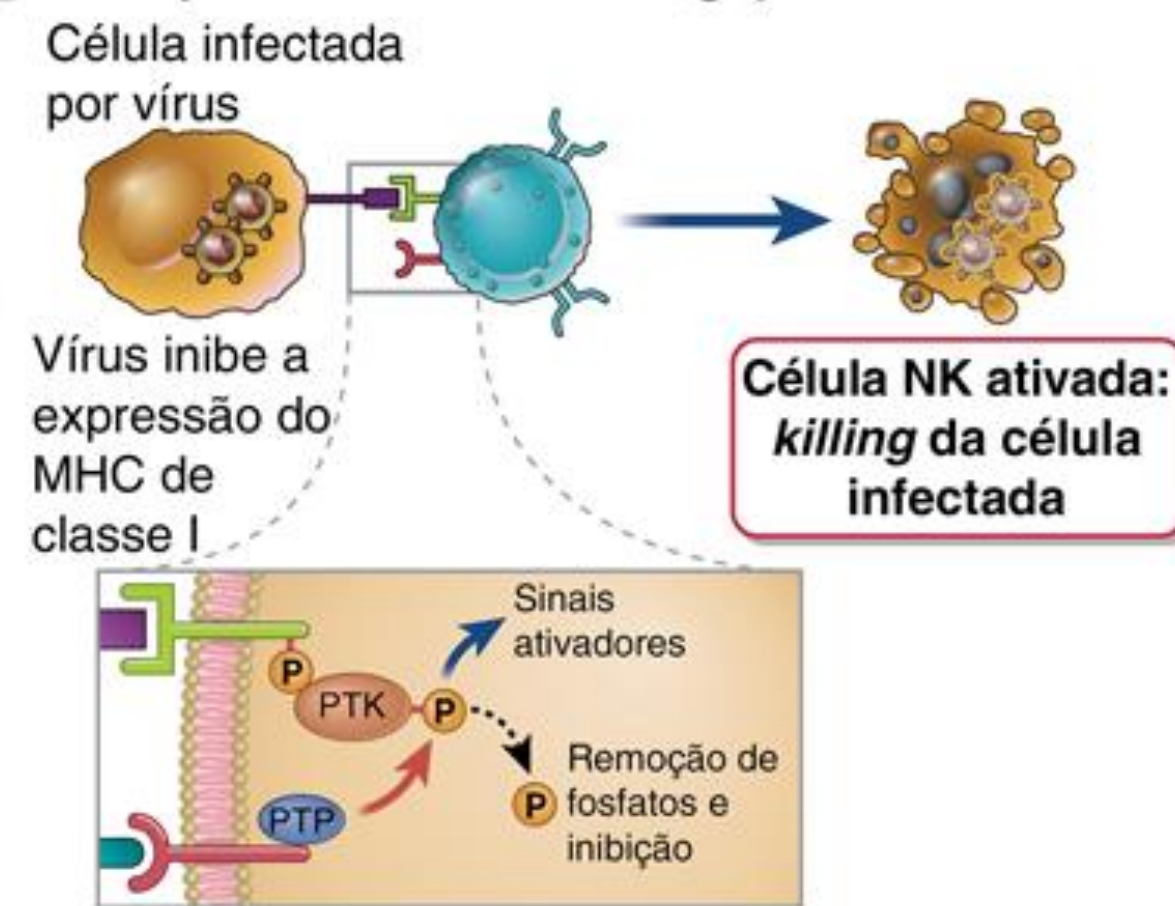
## A Visão geral da ativação da célula NK



## B Receptor inibidor engajado

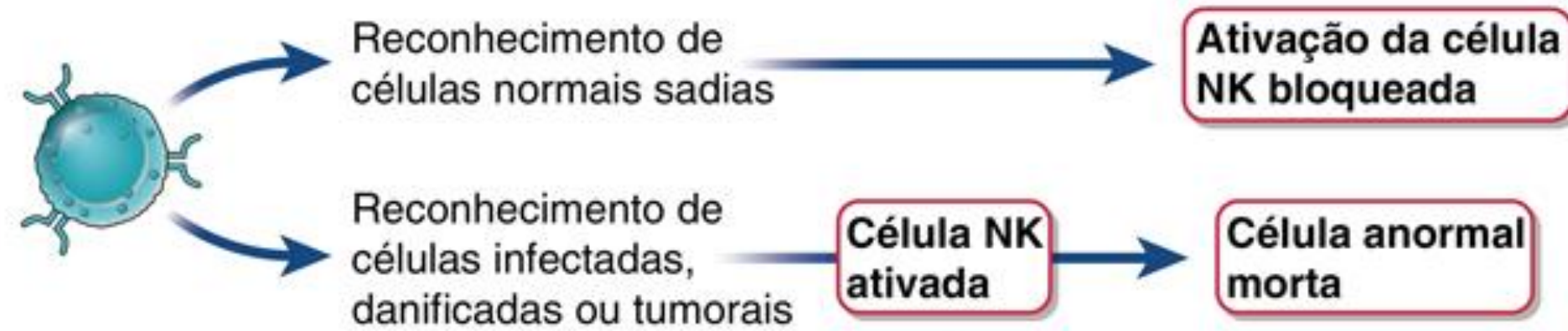


## C Receptor inibidor não engajado

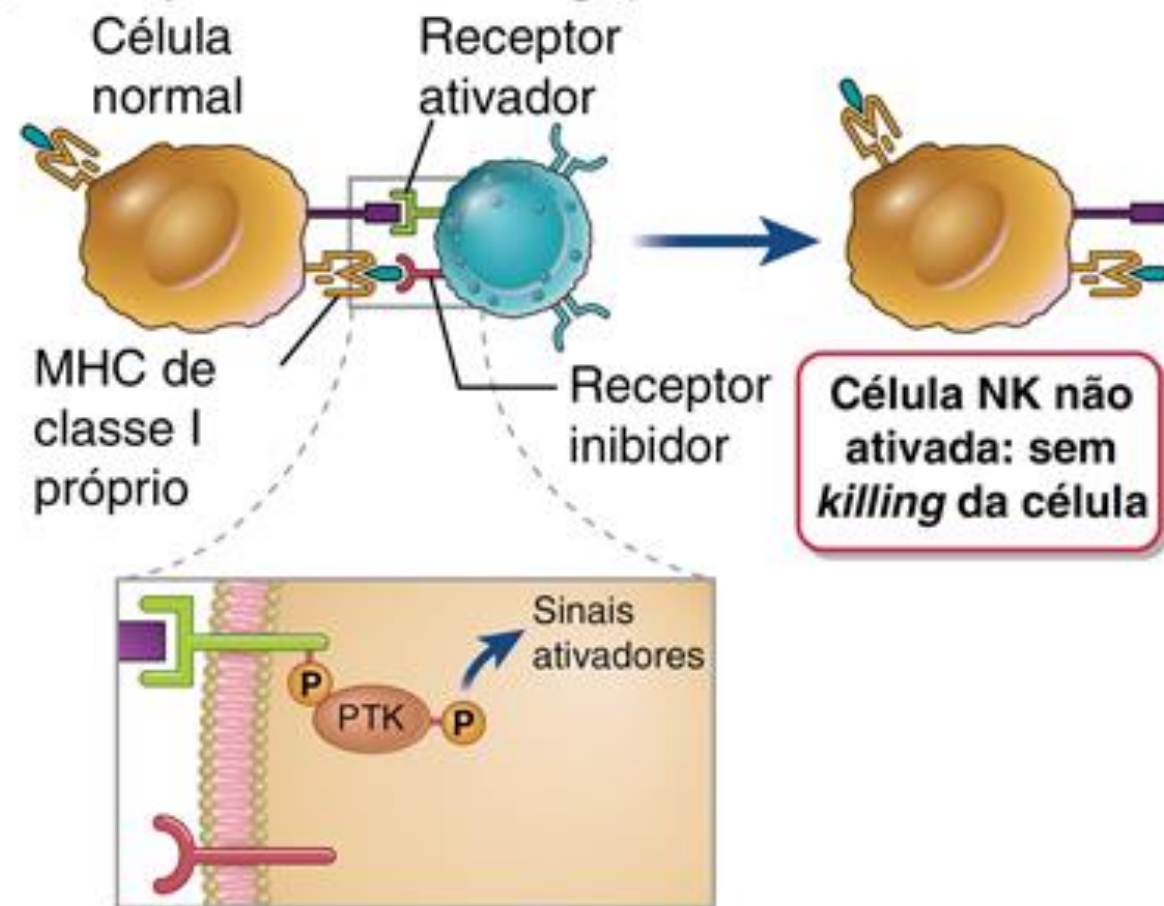


# MECANISMO DE AÇÃO DA CÉLULA NK

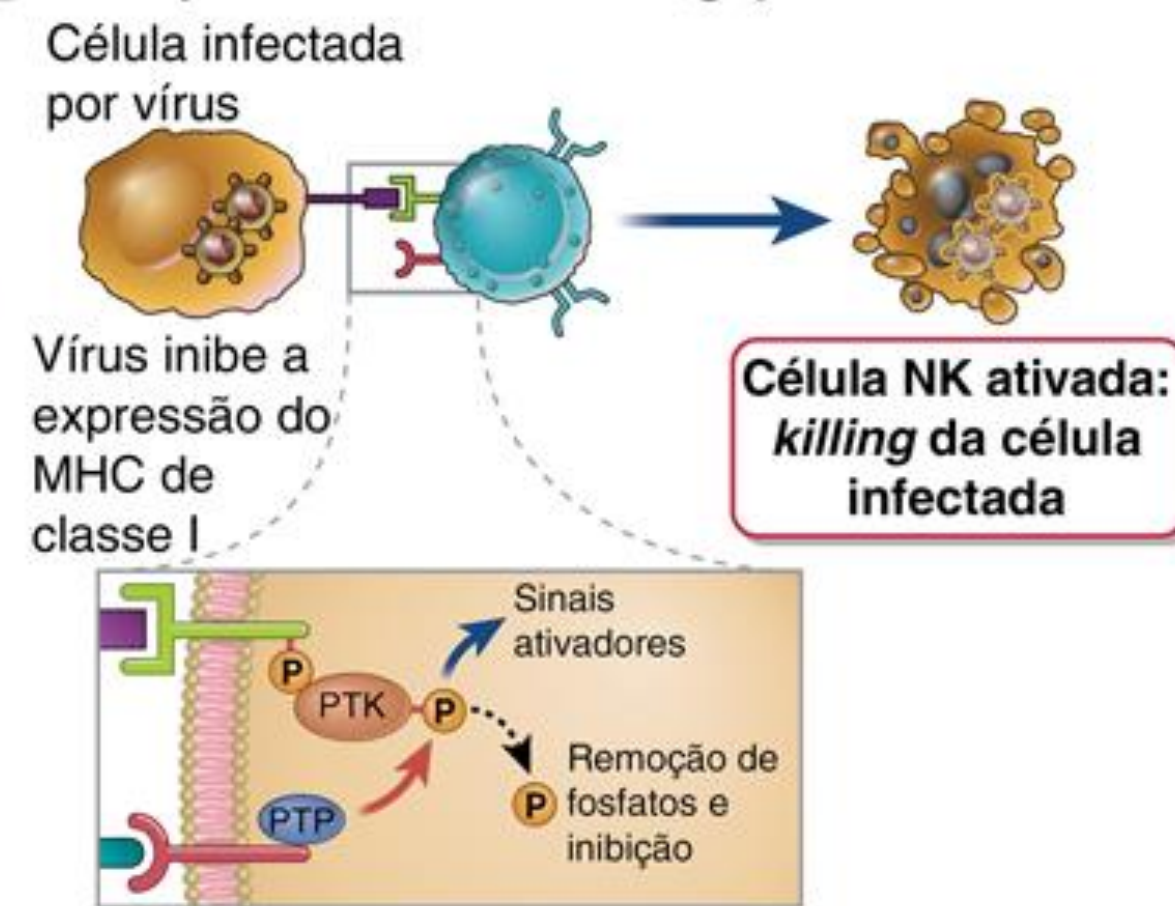
## A Visão geral da ativação da célula NK



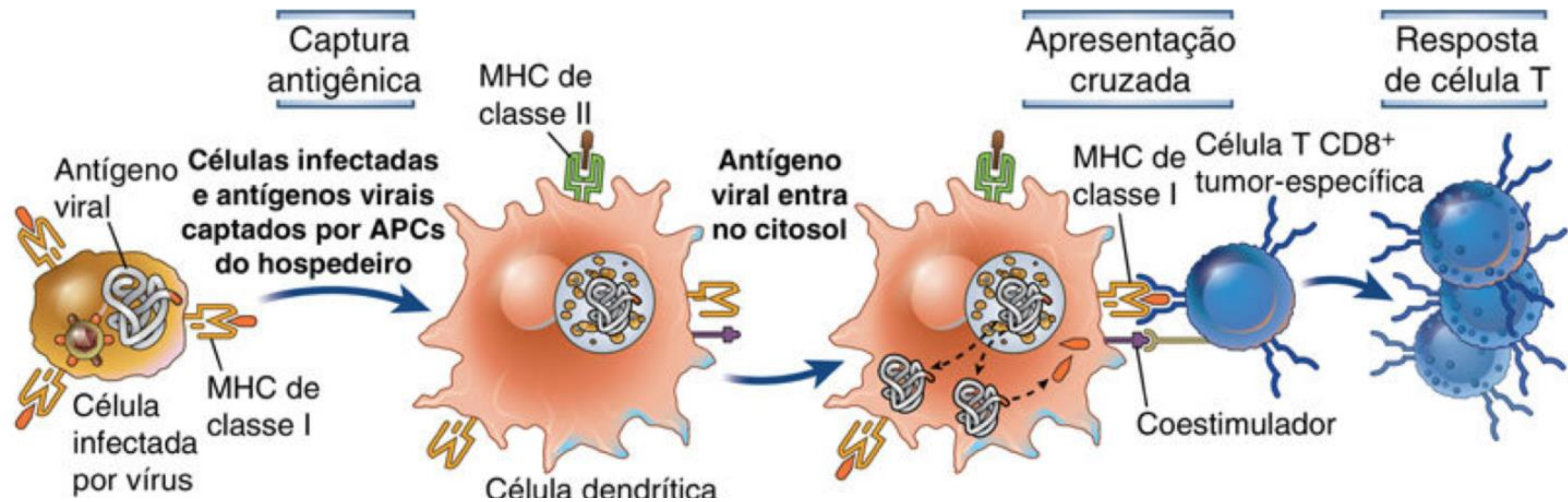
## B Receptor inibidor engajado



## C Receptor inibidor não engajado

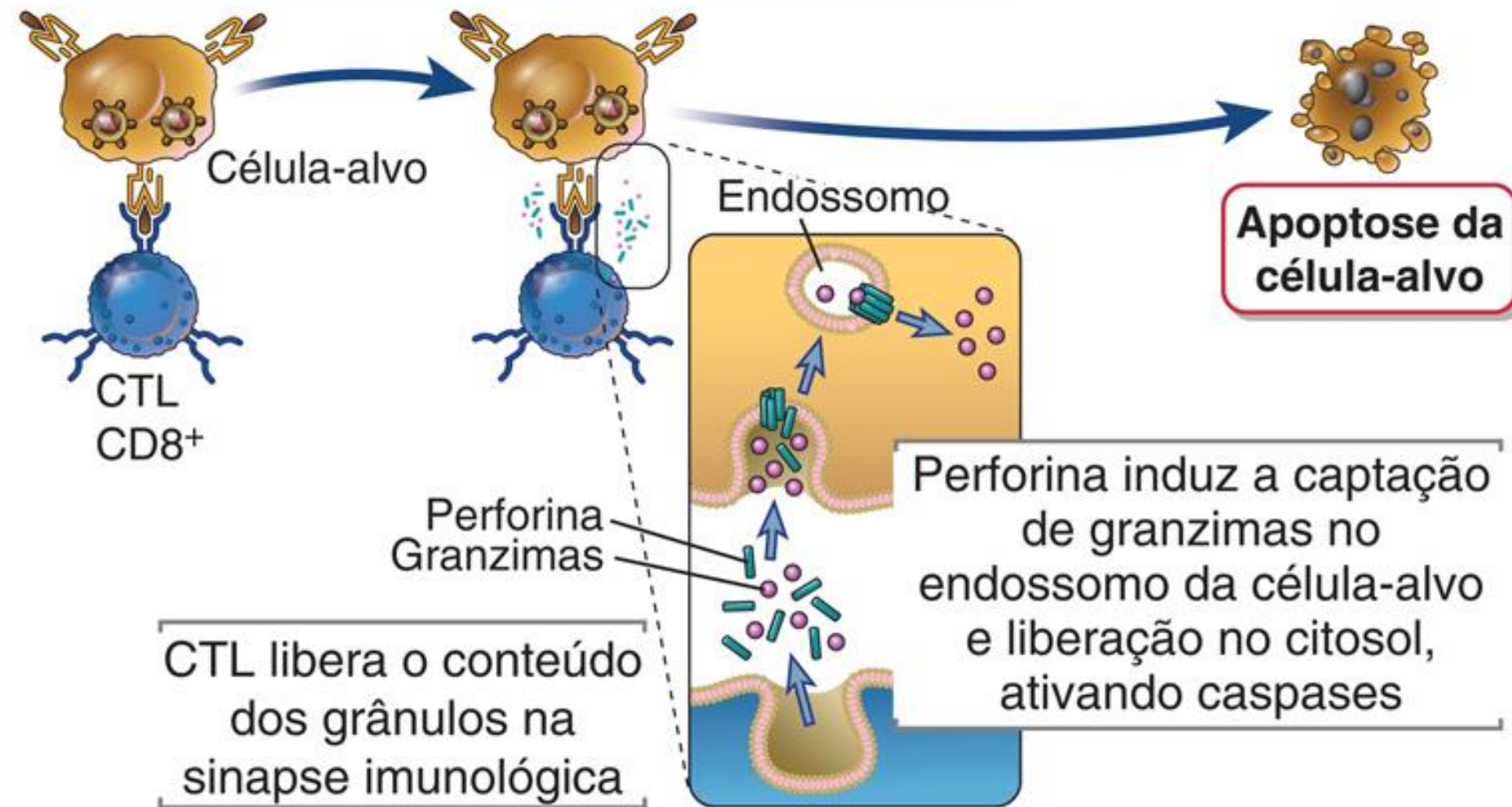


# APRESENTAÇÃO CRUZADA

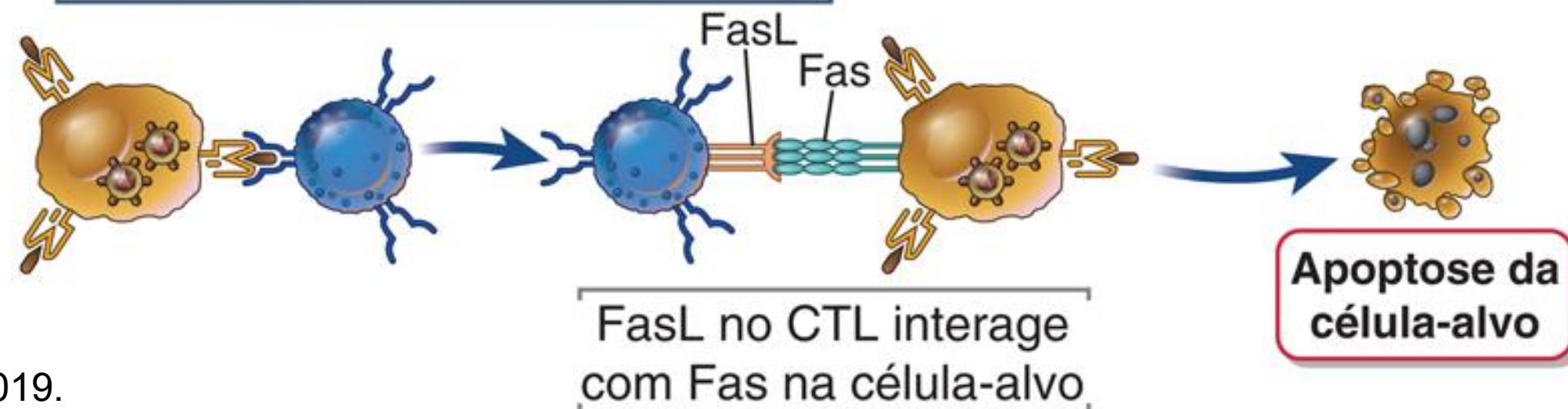


# MECANISMO DE AÇÃO CTLs

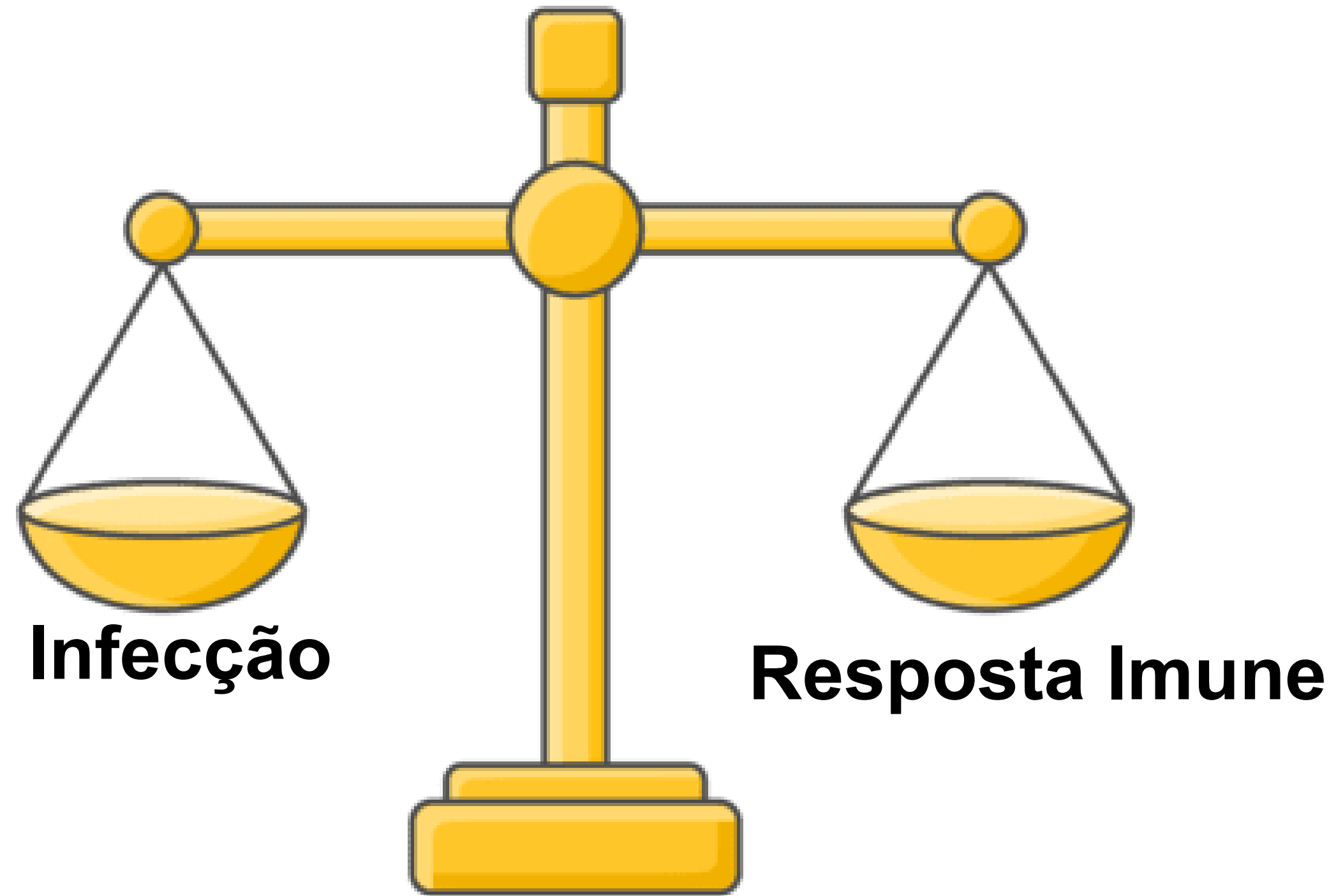
## A Killing celular mediado por perforina/granzima



## B Killing celular mediado por Fas/FasL



# MECANISMO DE LATÊNCIA



# MECANISMOS DE EVASÃO

## Mecanismos de Imunoevasão por Vírus

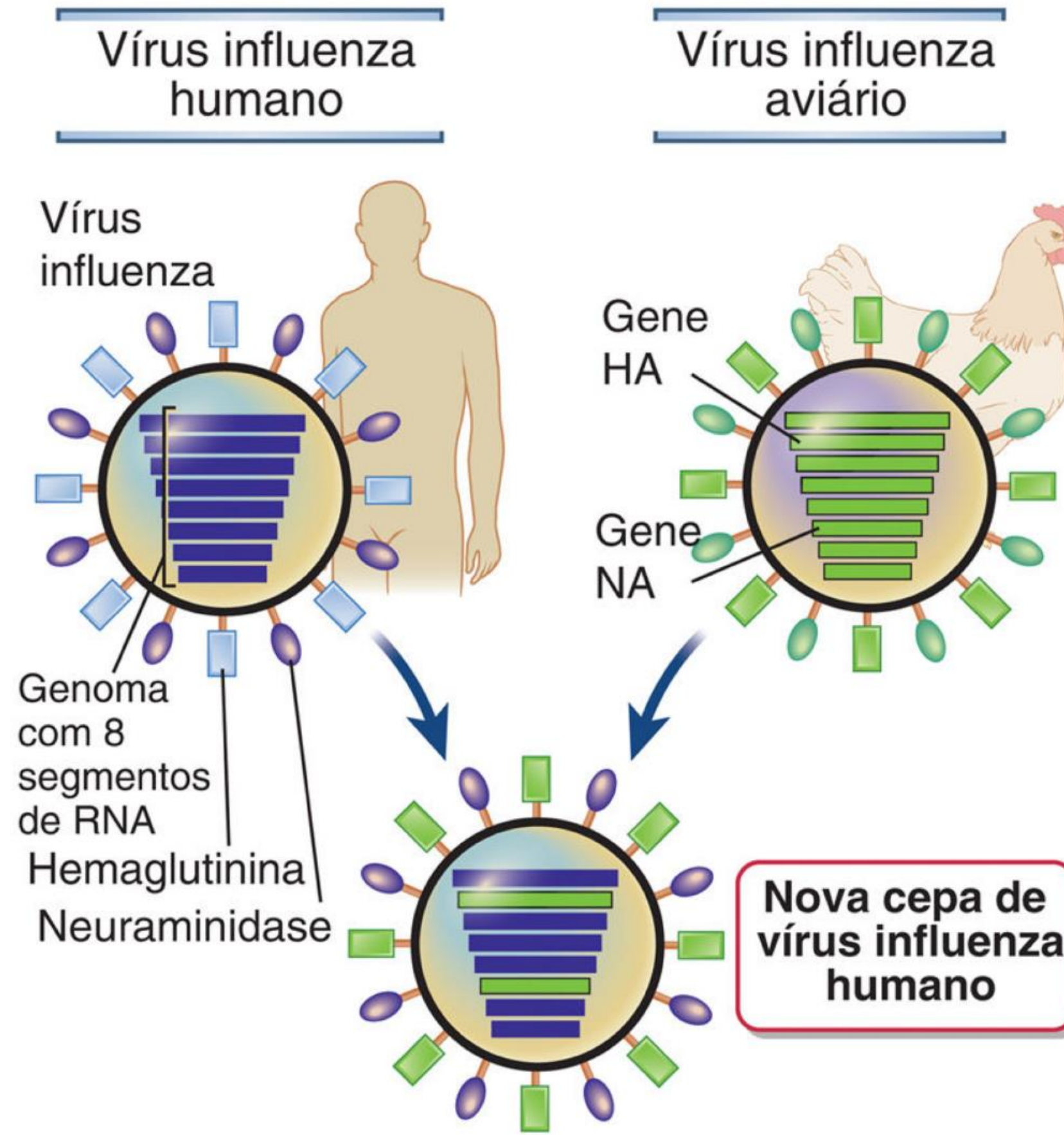
Mecanismos de Imunoevasão	Exemplos
Varição antigênica	Influenza, rinovírus, HIV
Inibição do processamento antigênico Bloqueio do transportador TAP Remoção de moléculas de classe I do RE	HSV CMV
Produção de moléculas de MHC “isca” para inibir células NK	Citomegalovírus (murino)
Produção de homólogos de receptor de citocina	Vacína, poxvírus (IL-1, IFN- $\gamma$ ), 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, vacína, CMV humano
Inibição da imunidade inata Inibição de acesso ao sensor de RNA RIG-I Inibição de PKR (sinalização pelo receptor de IFN)	Vacína, HIV HIV, HCV, HSV, pólio



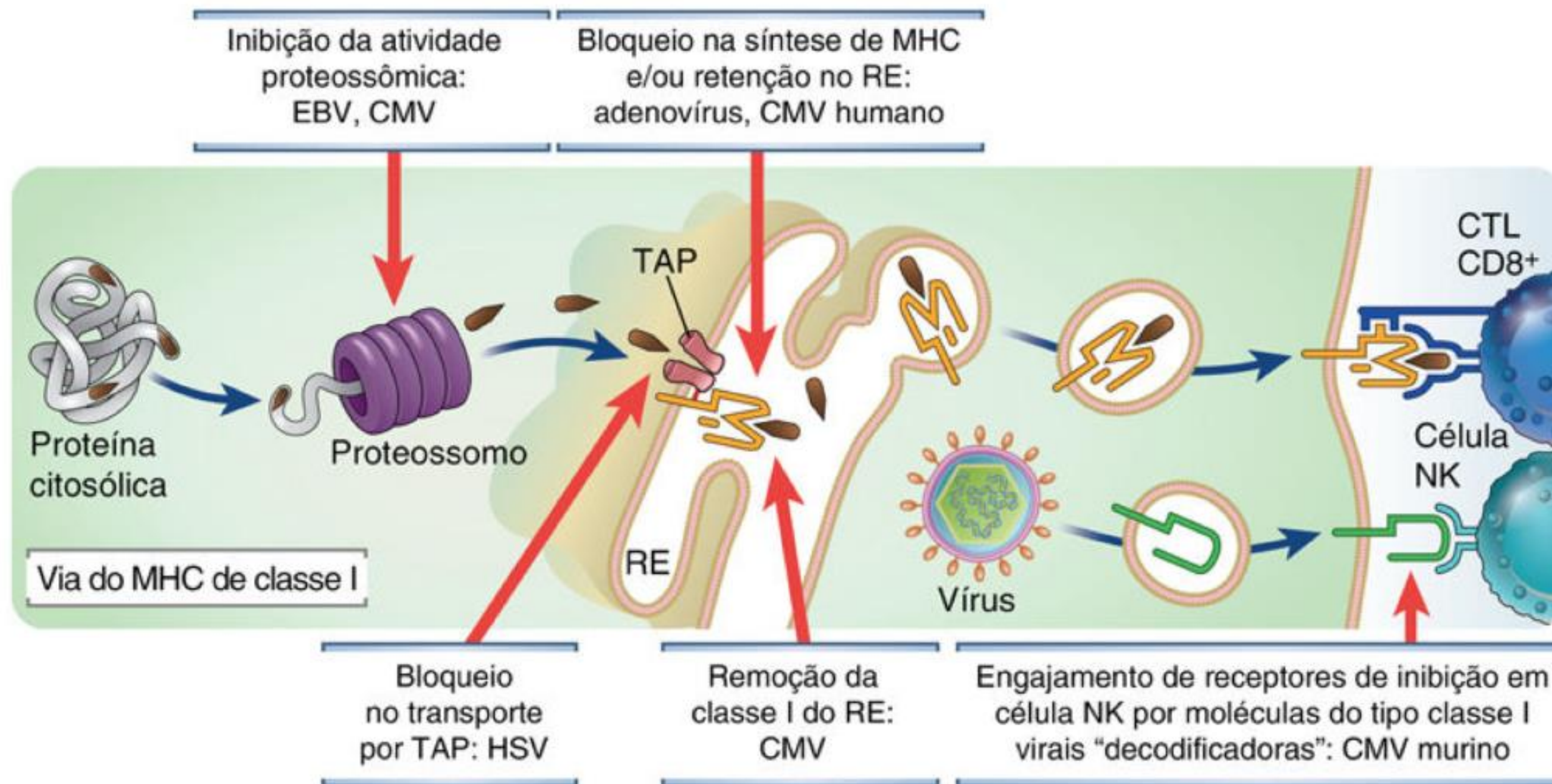
# MECANISMOS DE EVASÃO

- Alteração de antígenos → ex: glicoproteínas  
Variações antigênicas: mutações pontuais
- Inibição da apresentação de antígenos  
Secreção de citocinas que bloqueiam diferentes etapas do processamento.  
Ex: Epstein-Barr
- Moléculas imunossupressoras.  
Antagonistas de citocinas  
Ex: HIV
- Exaustão das CTLs  
Expressão de moléculas inibitórias
- Destruição de células imunocompetentes

# MECANISMOS DE EVASÃO



# MECANISMOS DE EVASÃO



# MECANISMOS DE EVASÃO

**HLA-A2**



**HCMV  
UL-18**



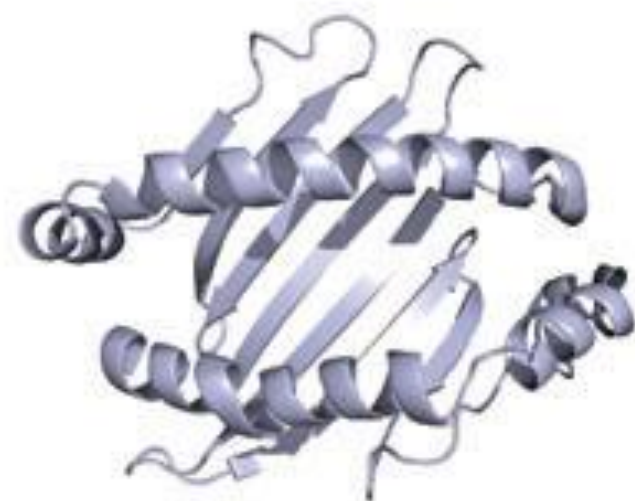
**MCMV  
m144**



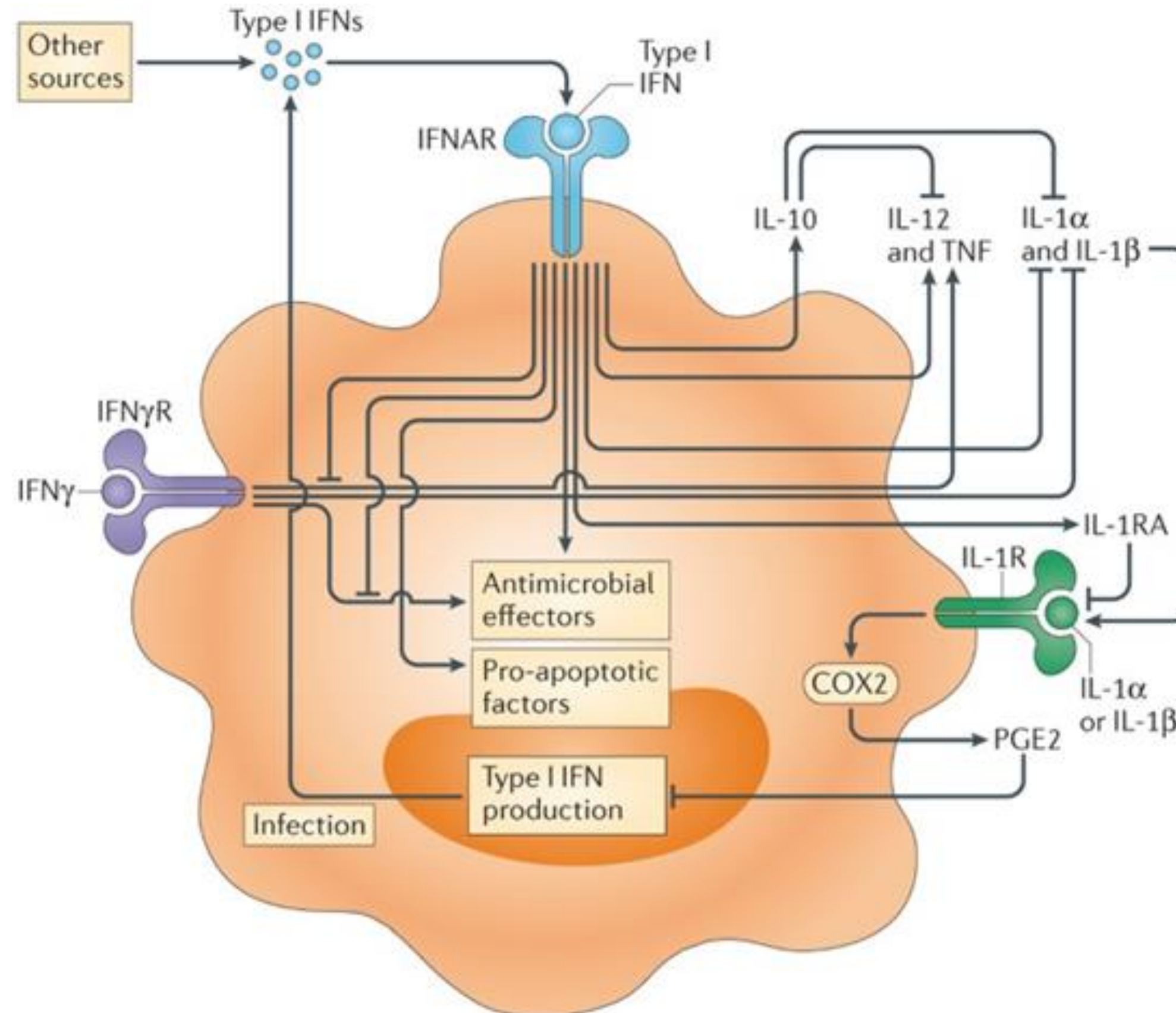
**MCMV  
m153**



**MCMV  
m157**



# EFEITOS DO IFN-I



Adapted from: McNab F., Mayer-Barber K., Sher A., Wack A., O'Garra A. *Type I interferons in infectious disease*. *Nat Rev Immunol* 15:87–103, 2015.



**Karla Karoline Santos Ramos**  
**Karla.ramos@icb.usp.br**



