



# Mecanismos da Imunidade contra Bactérias, Vírus e Fungos.

Evelin Oliveira

# Imunidade aos microorganismos

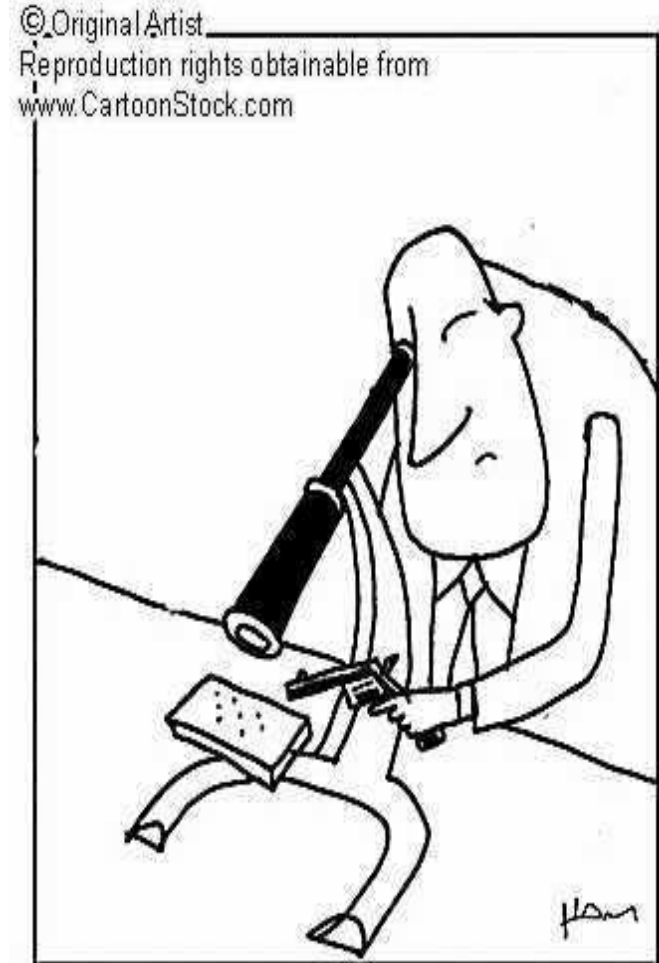
O desenvolvimento de doenças infecciosas envolve a interação entre o sistema imune do hospedeiro e o patógeno.

Mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa

Capacidade de evasão do microorganismo

Lesões causadas pela resposta imune do hospedeiro ou pelos microorganismos

**Estudos para melhorar nossa  
defesa**



# Bactérias extracelulares

Replicam-se fora das células do hospedeiro

Fluidos corporais, tecidos conjuntivos, vias áreas e  
lúmen intestinal.

Pode ocasionar danos ao hospedeiro várias formas:

Induzem inflamação  
e reações de  
hipersensibilidade

**Destruição  
tecidual**

Produção de toxinas

**Endotoxinas.**  
Componentes  
da parede  
bacteriana

**Exotoxinas.**  
Secretada pela bactéria

# Imunidade Inata contra bactérias extracelulares

Mecanismos de expulsão  
Barreiras físicas/químicas



Movimentos  
mucociliares

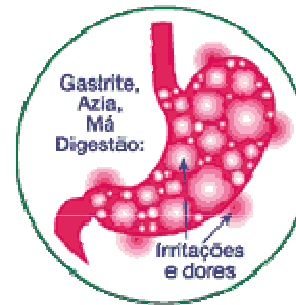


Tosse



Secreções  
lacrimais,  
coriza,  
escarro

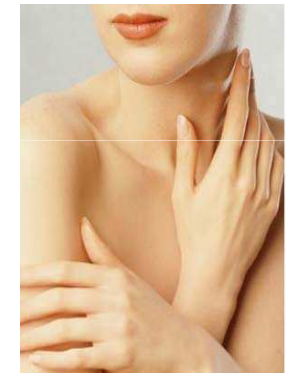
pH ácido



espirro



pele



diarréia



# Exemplos de bactérias extracelulares



*S.aureus*



*E.coli*



*Clostridium  
tetani*



*Corynebacterium  
diphtheriae*

[www.bact.wisc.edu](http://www.bact.wisc.edu)

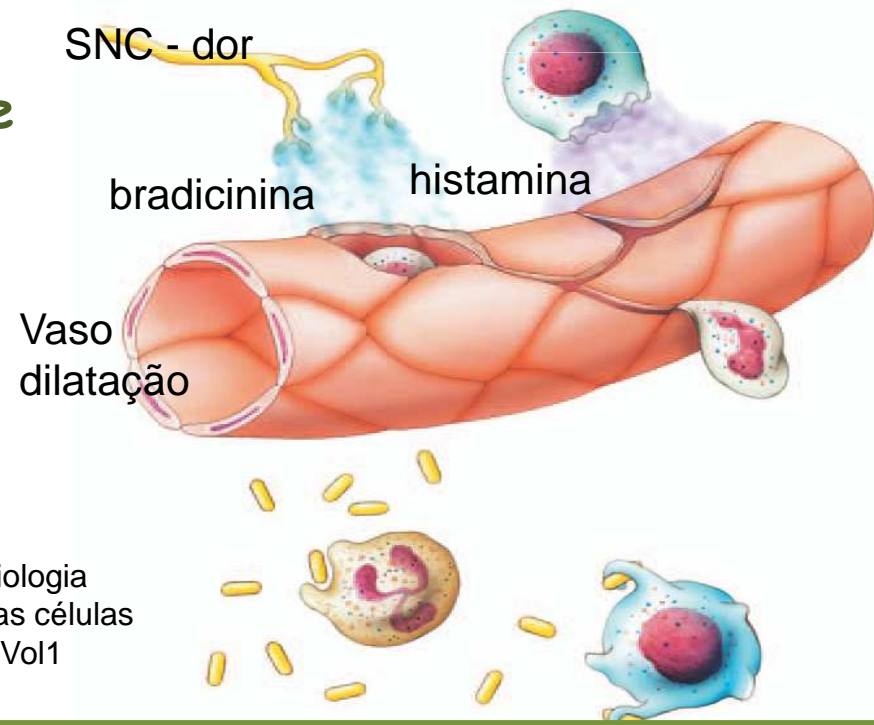
[www.med.sc.edu](http://www.med.sc.edu)

## Principais mecanismos da imunidade inata

Ativação do complemento

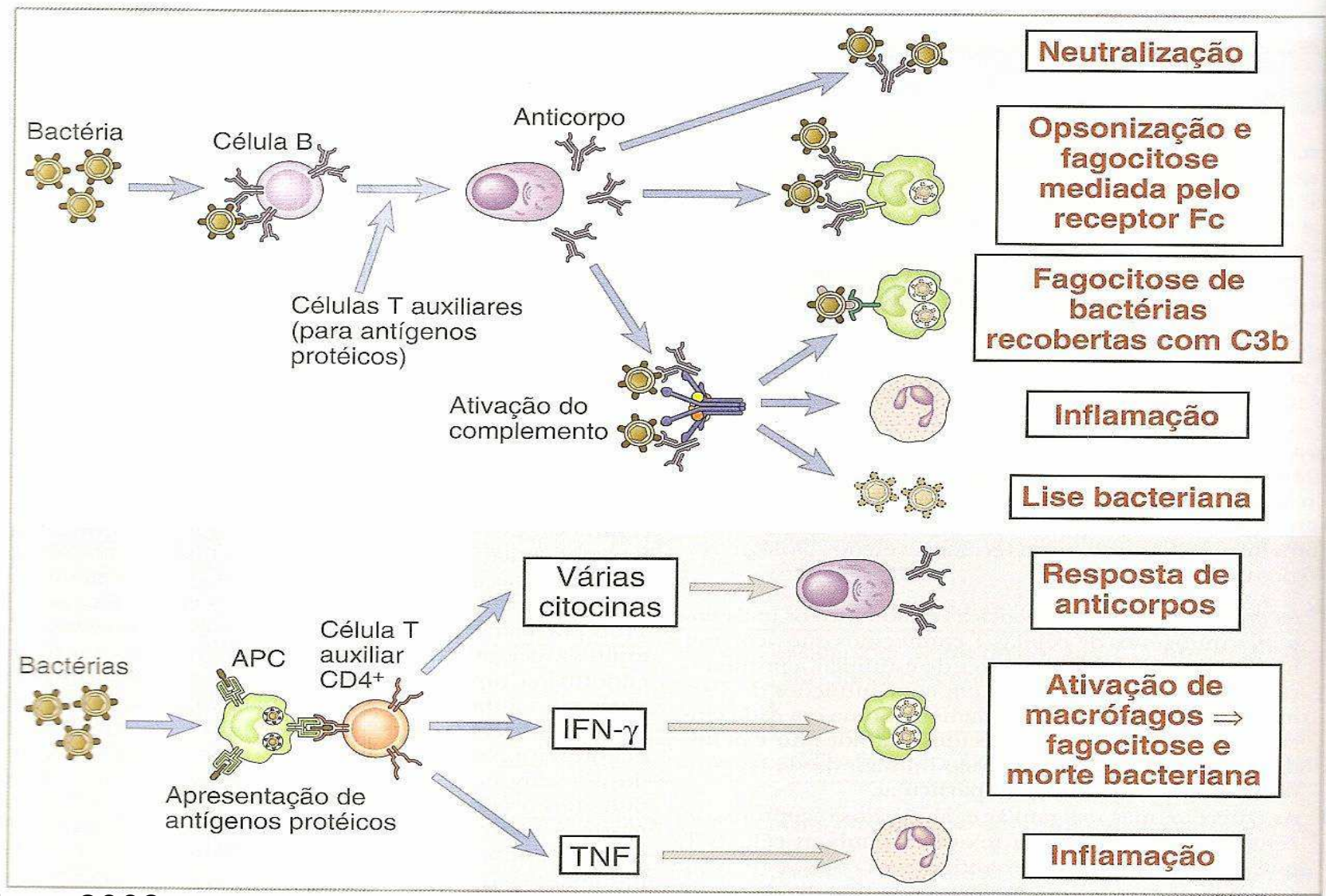
Fagocitose

Resposta inflamatória





# Mecanismos imunes contra bactérias extracelulares



Abbas, 2003

# Conseqüências da resposta imune

As principais conseqüências nocivas da resposta imune são:

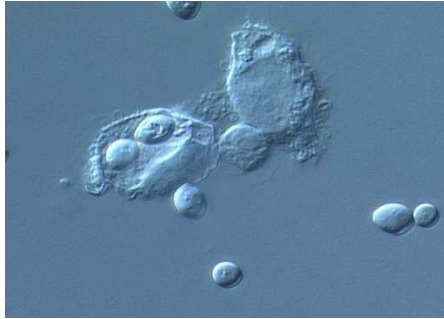
Inflamação  
Choque séptico

Ocorrência de complicações tardias da resposta imune humoral  
Geração de anticorpos que ocasionam gravidade na doença

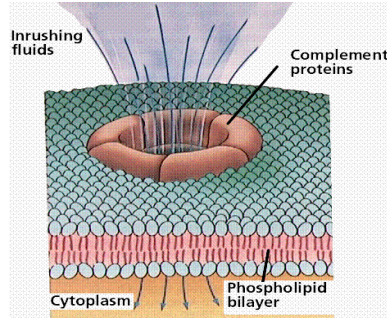
Infecções estreptocócicas podem se manifestar semanas ou meses depois que as infecções locais foram controladas

Exemplo : febre reumática - *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico

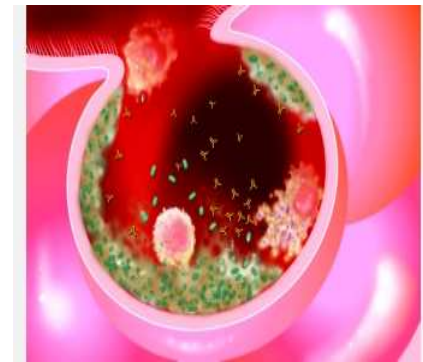
# Mecanismos de evasão e fatores de virulência



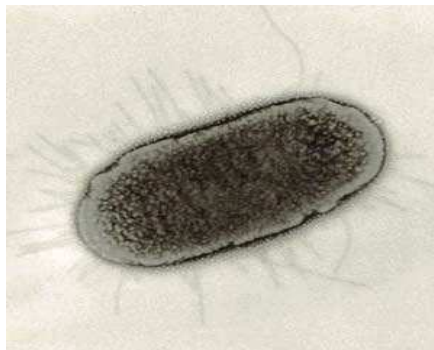
Mecanismos  
antifagocitários



Inibição ou inativação  
do complemento.

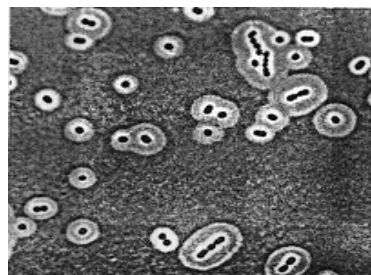


Formação de biofilme



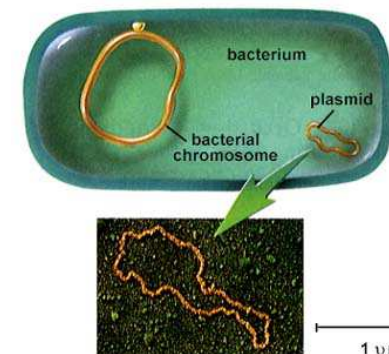
Parede bacteriana

Presença de pili



Presença de cápsula

Impede a ligação do  
complemento



Troca de material genético

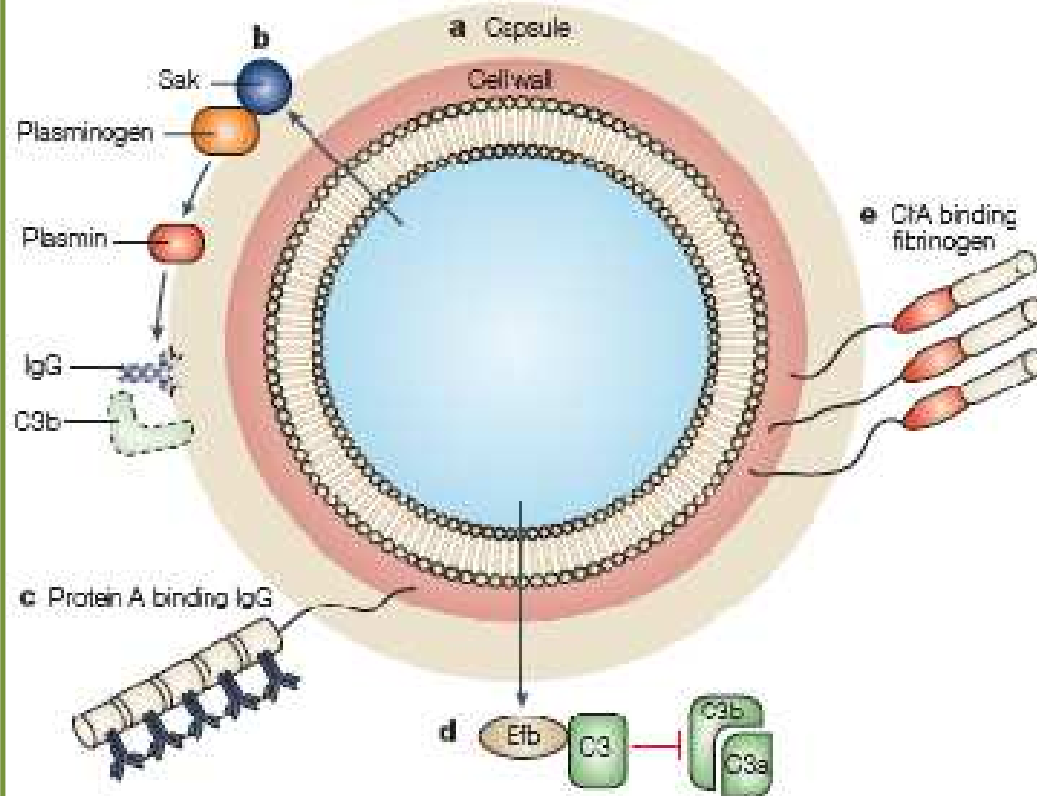


# Mecanismos de evasão

IMMUNE EVASION BY  
STAPHYLOCOCCI

*Timothy J. Foster*

*Nature, 2005*



## Resistência a fagocitose

- Proteína A impede ligação da região FC da IgG (Proteína G estreptococos)
- Fator A (ClfA) inibe o acesso de opsoninas
- Cápsula tipo 5 e 8 associado com aumento da virulência

•

# Bactérias intracelulares

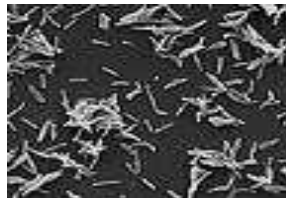
Capacidade de sobreviver e replicar dentro dos fagócitos

São inacessíveis aos anticorpos circulantes

Requer mecanismos efetores da imunidade celular



*Mycobacterium tuberculosis*



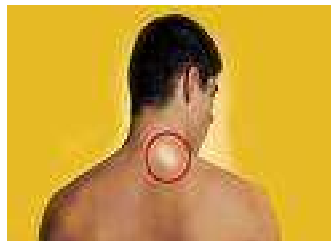
*Mycobacterium leprae*



*Listeria monocytogenes*



*Samonella enterica*



## Brucela

- Intracelular facultativo
- Predileção pelo trato reprodutivo, articulações e sistema retículo-endotelial
- Os médicos veterinários, trabalhadores de matadouros estão mais expostos a contaminação
- Fetos abortados, corrimentos uterinos são veículos de transmissão
- Vacina B19 é utilizada como profilaxia

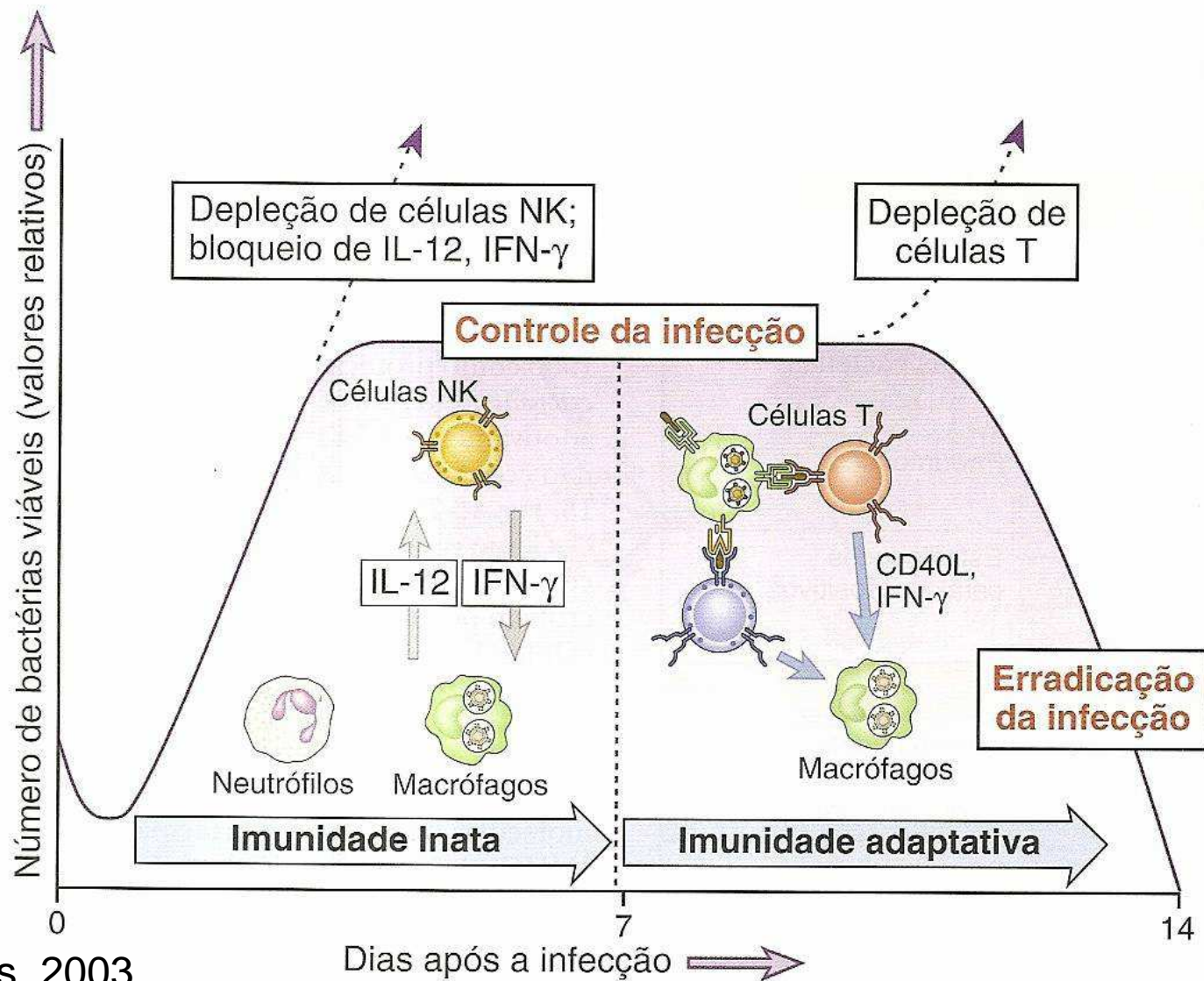


*Brucella abortus*

# Infecção por bactérias intracelulares

- Infecção é diferente de doença
- A relação patógeno-hospedeiro representa uma interação altamente sofisticada de parasitismo
- A patogênese é muito influenciada pela resposta imune.
- A resposta inata a bactérias intracelulares baseia-se principalmente em fagocitose e ação de células NK
- Importante - IL-12 e IFN- $\gamma$
- As reações teciduais são granulomatosas
- Nas bactérias extracelulares estas reações são purulentas
- Possui pouca ou nenhuma toxicidade

# Resposta imune contra bactérias intracelulares





## Mecanismos de invasão

Infecta diretamente via interação receptor-ligante

Ou indiretamente através de opsonização

### Vantagens

Obtenção de energia, proteínas e replicação

Proteção contra mecanismos imunológicos

### Desvantagens

Células suportam um número determinado de bactérias

Replicação excessiva mata a célula

Antígenos na membrana são reconhecidos:  
LTc lisam as células infectadas

## Mecanismos de evasão

Glicolipídios micobacterianos impedem a fusão do fagolisossoma

**Anticorpos ligados a micobactéria reduz essa capacidade**

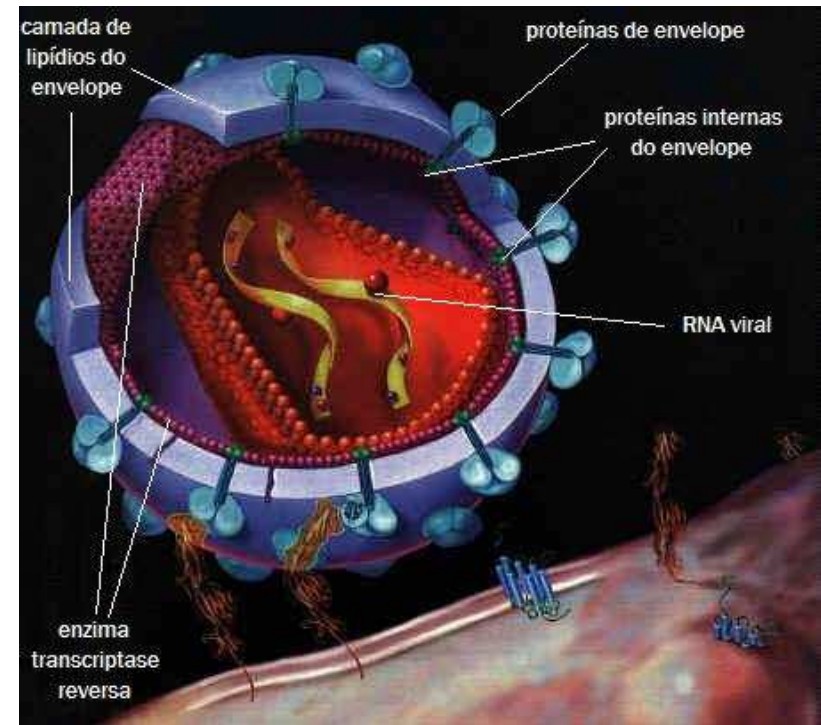
Produção de  $\text{NH}_4^+$  e urease pela micobactéria impede a acidificação do fagossoma

*M.bovis BCG, L.pneumophila, S.enterica*

# Vírus

Replicam-se dentro das células e muitas vezes usam o ácido nucléico e mecanismo de síntese protéica do hospedeiro.

Infectam ampla variedade de populações celulares, utilizando moléculas de superfície de células normais como receptores para penetrar nessas células

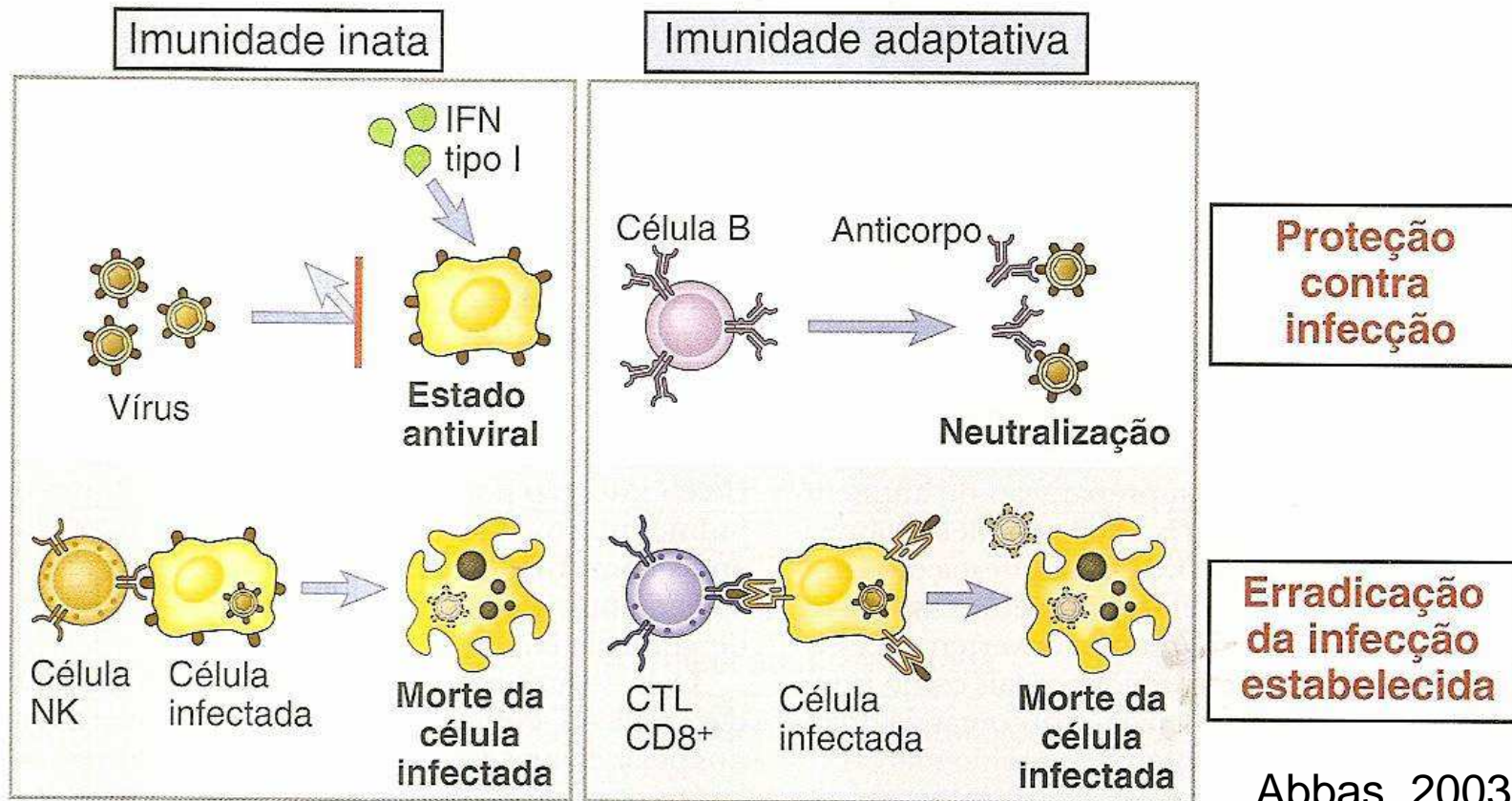


**Vírus citopáticos** A infecção é em grande parte considerada **lítica**, pois nestes casos as células infectadas são lisadas

**Vírus não citopáticos** Podem causar infecções latentes, residem nas células hospedeiras e produzem proteínas que podem ou não alterar as funções celulares.

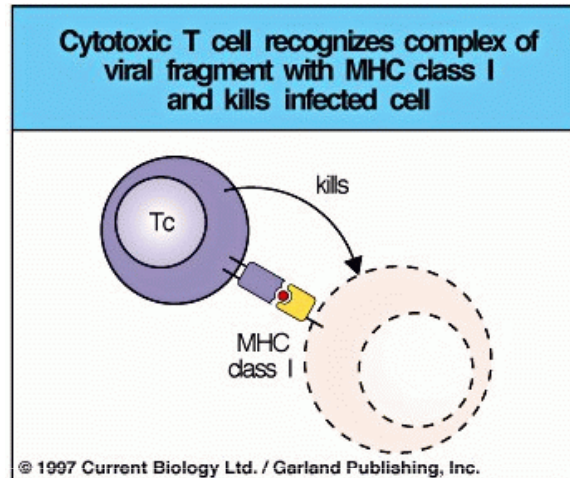
# Imunidade Inata

- extremamente importante os Interferons Tipo I (alfa e beta) os quais inibem a replicação viral e também por ação de células NK destruindo células infectadas
- TLR envolvidos no reconhecimento de PAMPs virais (TLR2-4, 7-9)
- Os vírus podem usar as DC para infectar diferentes células e locais



# Imunidade Adquirida

As células TCD8 citotóxicas são essenciais para eliminação dos vírus



**Liberação de perfurinas  
granzimas**

As células NK também possui ação citotóxica e fazem ADCC

## IFN Tipo I

### **Inibição direta da replicação viral**

Induzem a síntese de  
proteínas antivirais  
(proteína quinase)

### **Aumenta a expressão MHCI**

Facilita o reconhecimento  
pelo sistema imune

### **Ativação celular**

Ativa células TCD8 e NK  
Que possuem capacidade  
de destruir alvos  
infectados

# Mecanismos de escape

- Variação antigênica- mutações pontuais, rearranjo do RNA
- Inibição do processamento e consequentemente apresentação de Ag
  - Inibição dos genes para MHCI - adenovírus e HIV
  - Retenção do MHCI no RER- adenovírus
  - Proteína que se liga a TAP - herpes simples
- Indução de Proteínas homólogas a receptores de citocinas (IFN- $\gamma$ , TNF) - Poxvírus
- Lise ou inativação de células imunocompetentes (TCD4) - HIV



# Vírus de importância veterinária

- Cinomose

Acomete cães, atinge rins, pulmões e sistema nervoso.  
Vanguard® HTLP 5/CV-L – Adenovírus tipo 2



- Hepatite viral canina  
Atinge fígado e rins.  
CULTIVAC M.H.P.I

- Parainfluenza

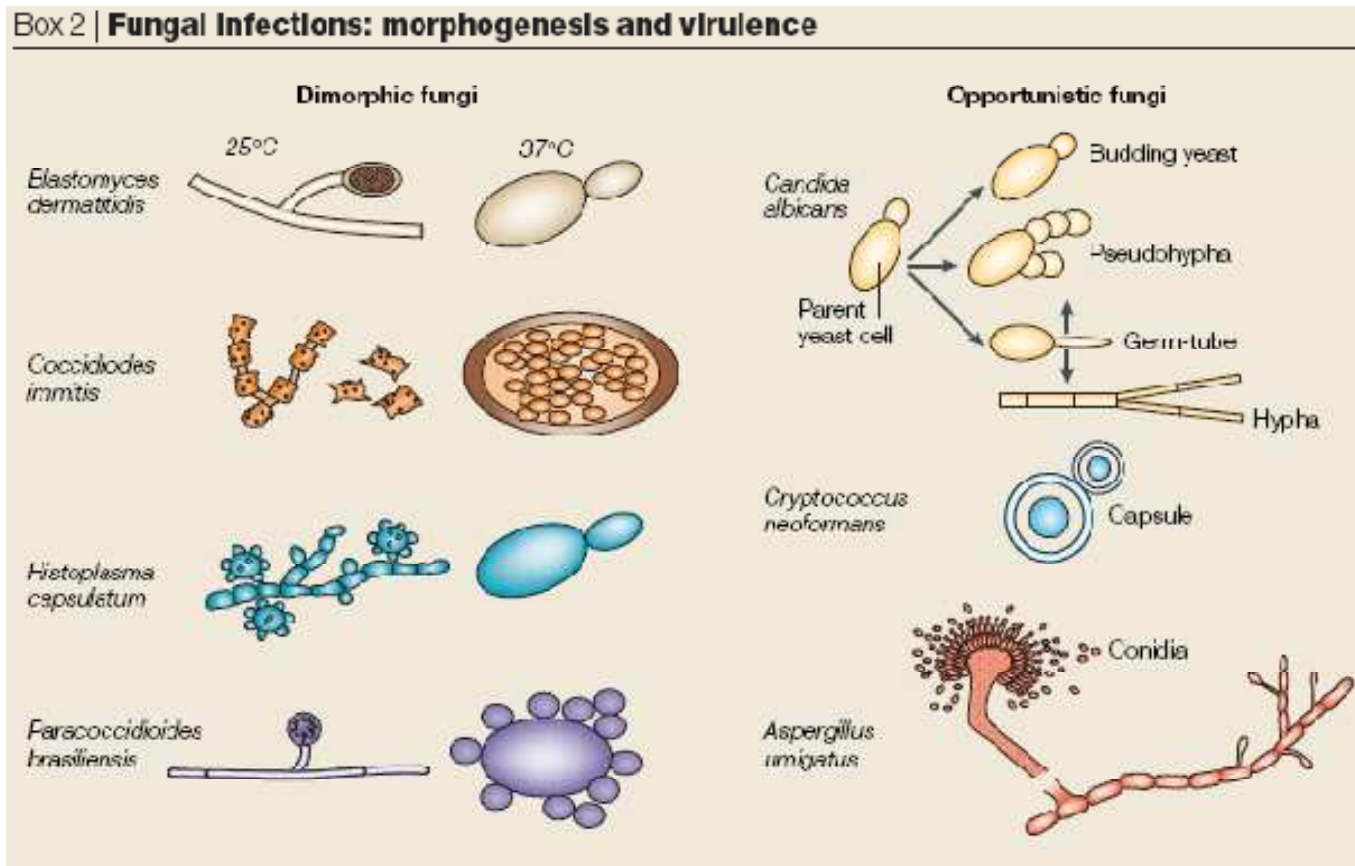
Causa tosse não produtiva, existe associação com outros agentes  
Vacina múltipla

•



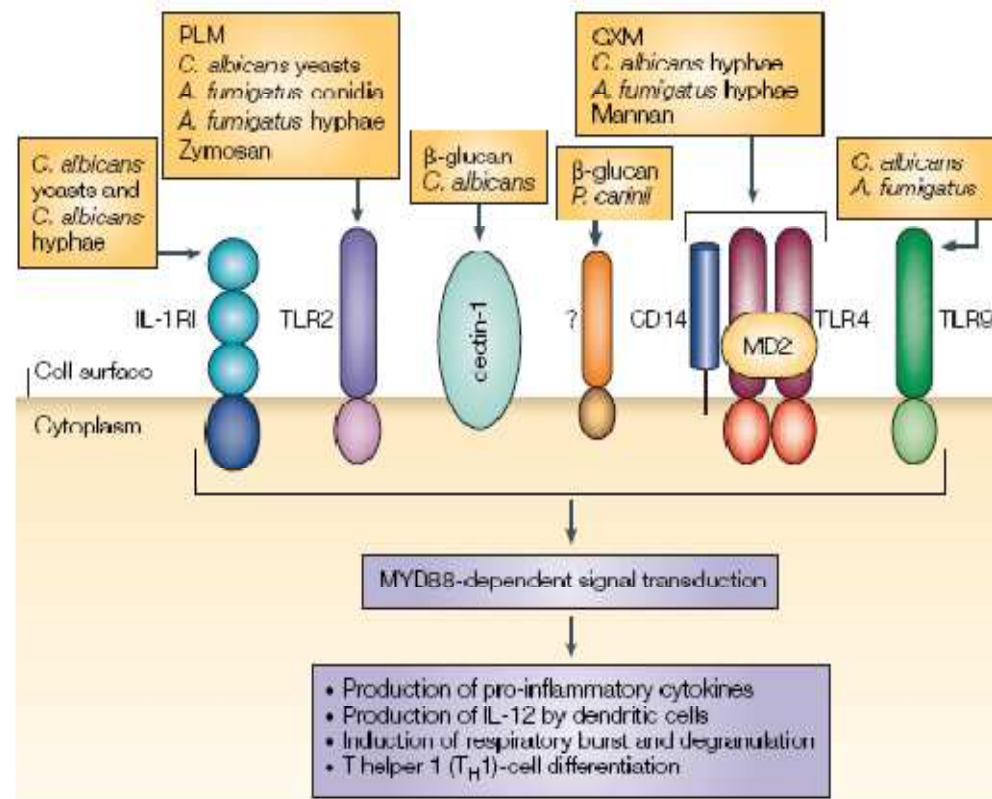
# Fungos

- Grandes causadores de infecções oportunistas
- Esporos são inalados pelo homem
- Podem infectar tanto extra como intracelularmente
- Principais mediadores são neutrófilos e macrófagos



# Resposta inata

## Receptores Toll-like

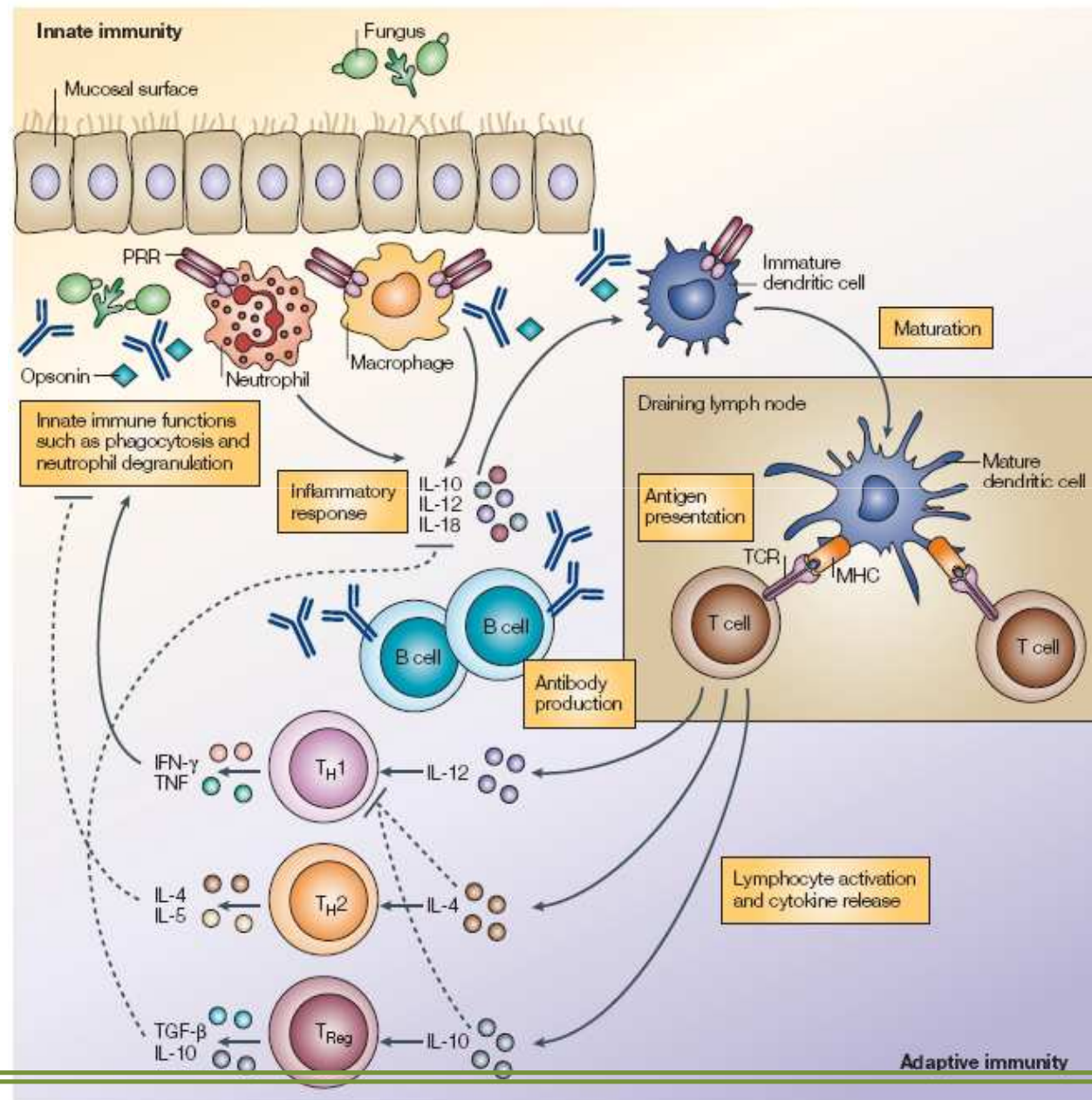


# Fungos

Resposta Th1 Protetora  
Resposta Th2 não protetora

Agente etiológico	Fisiopatologia	Imunidade Protetora	Mecanismos De evasão
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose bronco-pulmonar alérgica	Células Th1 CD4 <sup>+</sup> / DTH	Células TCD4 <sup>+</sup> Th2, ↑IgE;IL-4;IL-5
<i>Candida albicans</i>	Candidíase muco-cutânea	Células Th1 CD4 <sup>+</sup> / DTH	Pouco estudado
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Infecção pulmonar	Células Th1 CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> DTH	-Bloqueio do complemento -Indução da Th2 pelos polissacarídeos encapsulados
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Infecção pulmonar aguda	Células Th1 CD4 <sup>+</sup> / DTH	Células TCD4 <sup>+</sup> Th2, eosinofilia, ↑IgE;IL-4;IL-5

# Resposta imune contra fungos







Artigos interessantes!

IMMUNE EVASION BY  
STAPHYLOCOCCI

*Timothy J. Foster*

*Nature, 2005*

ESCAPE FROM FATAL FUSION

Philip Montagu D'Arcy Hart

JEM, 2006