IMUNONIDADE AOS MICROORGANISMOS

curso • **Imunologia**

IMUNIDADE AOS MICROORGANISMOS

Imunidade aos microrganismos O desenvolvimento de uma infecção está associada à diversas interações entre o microrganismo e o hospedeiro. Os microrganismos agem principalmente destruindo as células do hospedeiro ou liberando toxinas que causam dano tecidual e distúrbios funcionais nas células. A defesa contra os microrganismos é realizada pelos mecanismos efetores da imunidade inata, que realiza a defesa inicial, e da imunidade adaptativa, que atua com uma resposta mais efetiva e prolongada. Muitos microrganismos são resistentes à resposta inata, tornando a imunidade adaptativa a única responsável pela defesa. A sobrevivência e o grau de patogenicidade dos microrganismos podem ser definidos pelo poder destes de escapar ou resistir aos mecanismos da imunidade do hospedeiro. Dessa forma, o desenvolvimento de uma infecção é geralmente determinada por este combate entre a resposta imune e o microrganismo.

Frequentemente, a resposta imune não consegue eliminar os microrganismos causadores da infecção, porém consegue controlá-los, deixando-os latentes no organismo do hospedeiro. A latência é característica de infecções causadas por vários tipos de vírus e por algumas bactérias intracelulares. A seguir serão apresentados os principais tipos de microrganismos patogênicos: bactérias extracelulares, bactérias intracelulares, fungos, vírus, protozoários e parasitas multicelulares.

• Imunidade a bactérias extrecelulares

As bactérias extracelulares se multiplicam em locais como o sangue, tecidos conjuntivos e espaços teciduais, como os lúmens das vias aéreas e do TGI (trato gastrintestinal), ou seja, fora da célula hospedeira. Essas bactérias causam doenças a partir da indução da inflamação e produção de toxinas. A inflamação causa a destruição dos tecidos no local da infecção. Já a produção de toxinas causam diversos efeitos patológicos. As toxinas são classificadas como endotoxinas, que são componentes da parede celular bacteriana, ou como exotoxina, que são secretadas pelas bactérias.

A endotoxina de bactérias gram-negativas, o lipopolissacarídeo (LPS), consistem em um ativador de macrófagos, células dendríticas e células endoteliais. As exotoxinas podem ser citotóxicas ou causarem doenças por mecanismos como: inibição da síntese de proteínas em células infectadas, presenta na difteria; interferência no transporte de íons e água, presenta na cólera; inibição da transmissão neuromuscular, presente no tétano; e interrupção de vias bioquímicas de sinalização nas células infectadas, presente no antraz. Imunidade inata Os principais mecanismos de imunidade inata contra bactérias extracelulares são a ativação do complemento, a ativação de fagócitos e a inflamação. A ativação do complemento ocorre através dos peptideoglicanos presentes na parede celular das bactérias gram-positivas e pelo LPS em bactérias gram-negativas que estimulam o complemento pela via alternativa. Além disso, bactérias que expressam manose na sua superfície podem se ligar à lectina de ligação a manose, ativando o complemento pela via das lectinas. Os mecanismos do sistema complemento consistem na opsonização e fagocitose de bactérias e a geração de um complexo de ataque à membrana que causa a lise desses microrganismos.

Além disso, os subprodutos do complemento atuam estimulando a resposta inflamatória, que recruta e ativa leucócitos. A ativação dos fagócitos (neutrófilos e macrófagos) se dá através de seus receptores de superfície, receptores de manose e receptores scavenger, que reconhecem as bactérias extracelulares.

Além destes receptores, os fagócitos também utilizam os receptores Fc para reconhecer bactérias opsonizadas com anticorpos e os receptores de complemento para reconhecer proteínas do complemento. Os produtos microbianos também ativam receptores do tipo toll (TLRs) e receptores citoplasmáticos em fagócitos e outras células do sistema imune. Os vários tipos de receptores possuem funções diferentes, como desencadear a fagocitose (receptores de manose e receptores scavenger), estimular as atividades microbicidas dos fagócitos (TLRs) e promover estes dois mecanismos (Fc e receptores de complemento). Além disso, as células dendríticas e os fagócitos ativados também secretam citocinas que induzem a infiltração leucocitária nos locais de infecção.

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br

Imunidade adaptativa

A imunidade adaptativa consiste na imunidade humoral e na imunidade mediada pelas células T. Os anticorpos da resposta humoral agem contra as bactérias extracelulares através dos antígenos de parede celular e toxinas associadas às células, que podem ser polissacarídeos ou proteínas. Os polissacarídeos são antígenos T-independentes e a imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra bactérias encapsuladas que possuem diversos polissacarídeos. Os mecanismos utilizados pelos anticorpos para combater as infecções são a neutralização, opsonização, fagocitose e ativação do complemento pela via clássica. A neutralização ocorre pelos anticorpos dos isotipos IgG, IgM, IgA, a opsonização é mediada por algumas subclasses de IgG e a ativação do complemento é iniciada pela produção de IgM e subclasses de IgG. Além da imunidade humoral, os antígenos proteicos de bactérias extracelulares também ativam as células T CD4+ auxiliares, que produzem citocinas, induzem inflamação local, aumentam as atividades fagocíticas e microbicidas de macrófagos e neutrófilos e estimulam a produção de anticorpos. As respostas Th17 geradas por estes microrganismos recrutam neutrófilos e monócitos, promovendo a inflamação local em locais de infecção bacteriana.

Efeitos prejudiciais das respostas imunes

Os principais efeitos prejudiciais da resposta do hospedeiro contra as bactérias extracelulares são a inflamação e choque séptico. As respostas imunes de neutrófilos e macrófagos, além de agirem para eliminar o microrganismo, também geram danos teciduais pela produção de espécies reativas de oxigênio e enzimas lisossomais, porém, geralmente, estas reações inflamatórias são autolimitadas e controladas. O choque séptico consiste em uma síndrome caracterizada pelo colapso circulatório e coagulação intravascular disseminada. Essa síndrome é causada pelas citocinas produzidas por macrófagos, ativados pelos componentes da parede celular bacteriana. O fator de necrose tumoral (TNF)-, a IL-6 e IL-1 são as principais citocinas mediadoras de choque séptico, além do IFN-γ e da IL-12. Outro efeito prejudicial das respostas imunes é uma

complicação da resposta imune humoral contra a infecção bacteriana que consiste na geração de anticorpos produtores de doenças.

Dois exemplos clássicos são sequelas raras de infecções estreptocócicas da garganta ou da pele que se manifestam semanas após o controle das infecções. A febre reumática é uma sequela da infecção faríngea causada por alguns tipos sorológicos de estreptococos β-hemolíticos, em que a infecção leva à produção de anticorpos contra a parede celular bacteriana, mas alguns destes anticorpos reagem cruzadamente com proteínas do miocárdio, estimulando a inflamação.

Evasão da resposta imunológica

As bactérias extracelulares utilizam alguns mecanismos para escapar da resposta imune inata. Por exemplo, bactérias com cápsulas ricas em polissacarídeos resistem à fagocitose e são, consequentemente, muito mais virulentas do que as que não possuem a cápsula.

Além disso, as cápsulas de muitas bactérias patogênicas gram-positivas e gram-negativas possuem resíduos de ácido siálico, que inibem a ativação do complemento pela via alternativa. Já para escapar da imunidade humoral, um mecanismo utilizado pelas bactérias é a variação de antígenos de superfície, que contribuem para a evasão das bactérias ao ataque por anticorpos específicos. Ainda, alterações na produção de glicosidases podem causar alterações químicas na superfície do LPS e de outros polissacarídeos, o que permite o escape das bactérias das respostas imunes humorais contra estes antígenos.

• Imunidade a bactérias intrecelulares

As bactérias intracelulares conseguem sobreviver e até se replicar dentro dos fagócitos. Por isso, elas ficam inacessíveis aos anticorpos circulantes e sua eliminação necessita de mecanismos da imunidade mediada por células.

Imunidade inata

A resposta imune inata contra bactérias intracelulares é mediada principalmente por fagócitos e células natural killer (NK). Os fagócitos ingerem e tentam destruir as bactérias intracelulares patogênicas, mas elas são resistentes à degradação dentro de fagócitos. Assim, os produtos destas bactérias são reconhecidos por TLR e por proteínas citoplasmáticas da família dos receptores do tipo NOD (NLR), resultando na ativação dos fagócitos.

As células NK são ativadas através do reconhecimento dos ligantes de ativação de células NK produzidos pelas células infectadas a partir do estímulo das bactérias intracelulares. Essas bactérias também estimulam a produção de IL-12 e IL-15 pelas células dendríticas e macrófagos, que ativam as células NK. As células NK também produzem IFN-γ, que ativa os macrófagos, matando a bactéria fagocitada.

Imunidade adaptativa

A principal resposta imunológica contra bactérias intracelulares é o recrutamento e ativação de fagócitos mediados por células T. As células T CD4+ se diferenciam em células efetoras Th1 pelo estímulo da IL-12, produzida por macrófagos e células dendríticas. Assim, as células T expressam o ligante de CD40 e secretam IFN-γ que ativam os macrófagos, induzindo a produção de várias substâncias microbicidas, como espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas lisossomais. Os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) destroem as células infectadas e eliminam microrganismos que escapam dos mecanismos de morte dos fagócitos. As bactérias fagocitadas estimulam respostas de células T CD8+ quando os antígenos bacterianos são transportados a partir de fagossomos para o citosol ou quando as bactérias escapam dos fagossomos e entrarem no citoplasma. A ativação dos macrófagos, que ocorre em resposta aos microrganismos intracelulares, é capaz de causar lesão tecidual a partir de reações de hipersensibilidade do tipo tardia (DTH) aos antígenos microbianos.

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br

Bactérias intracelulares resistentes aos fagócitos podem sobrevivem por muito tempo, podendo gerar uma estimulação antigênica crônica, resultando em um granuloma em torno dos microrganismos, que além de impedir a propagação das bactérias, também gera comprometimento funcional causado pela fibrose e necrose do tecido. Um exemplo disso é a tuberculose, que consiste em uma infecção por bactéria intracelular em que a resposta imune e a hipersensibilidade patológica existem ao mesmo tempo, contribuindo para a doença.

Evasão da resposta imunológica

As bactérias intracelulares também desenvolveram meios de resistir à ação dos fagócitos, como a inibição da ligação do fagolisossomo, o escape para o citosol para não entrarem em contato com os mecanismos microbicidas dos lisossomos e a eliminação direta ou inativação de substâncias microbicidas.

• Imunidade contra fungos

As infecções fúngicas são grandes causadoras de doenças e mortes em humanos. Algumas infecções fúngicas são endêmicas, sendo geralmente causadas por fungos do ambiente. As infecções fúngicas também podem ser oportunistas, que é quando o agente causa doenças não graves ou não causam doença em indivíduos sadios, mas podem causar doenças graves em indivíduos imunossuprimidos. A imunossupressão é a principal causa de infecções fúngicas clinicamente significativas. As infecções fúngicas oportunistas estão associadas com a imunodeficiência causada pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) e com a terapia para o câncer e rejeição ao transplante.

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br

Imunidade inata e adaptativa contra os fungos

A imunidade inata atua contra os fungos através dos neutrófilos e macrófagos. Os fagócitos e células dendríticas reconhecem os organismos fúngicos através dos TLRs e dos receptores do tipo lectina chamados dectinas. Os neutrófilos liberam substâncias fungicidas, como as espécies reativas de oxigênio e enzimas lisossomais e fagocitam os fungos para a morte intracelular. A imunidade celular pode ser considerada o principal mecanismo de imunidade adaptativa contra infecções fúngicas. Muitos fungos extracelulares provocam reações Th17 pela ativação de células dendríticas, pela ligação de glucanas fúngicas à dectina-1. As células Th17 induzem a inflamação e os neutrófilos e monócitos recrutados destroem os fungos.

• Imunidade contra vírus

Os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios que utilizam os componentes do ácido nucleico e a maquinaria de síntese proteica das células do hospedeiro para se replicar. Os vírus possuem a capacidade de infectar diversos tipos de células, invadindo-as a partir da utilização de moléculas de superfície como receptores para entrar nas células. Após entrar nas células, os vírus podem causar lesão tecidual por diversos mecanismos. A replicação viral interfere na síntese de proteínas e na função de células e leva à lesão e à morte da célula infectada.

Imunidade inata

Os principais mecanismos de imunidade inata contra os vírus são a inibição da infecção por interferons do tipo I e a destruição das células infectadas mediada pelas células NK. A infecção causada por diversos tipos de vírus está associada à produção de interferons tipo I pelas células infectadas, principalmente pelas células dendríticas do tipo plasmocitoide. A produção de interferon ser dá após o reconhecimento de RNA e DNA viral pelos TLRs endossomais e a ativação de receptores citoplasmáticos tipo RIG e da via de STING pelo RNA e DNA virais. Os interferons tipo I possuem a função de inibir a replicação viral em células

infectadas e não infectadas. As células NK eliminam as células infectadas por vírus e são muito importantes no início da infecção.

Além disso, muitas vezes a expressão do MHC de classe I é inibida nas células infectadas por vírus como um mecanismo de fuga dos CTLs, porém, isso estimula as células NK a destruírem essas células infectadas, pois ausência da molécula de classe I retira as células NK de um estado basal de inibição. Imunidade adaptativa A imunidade adaptativa contra as infecções virais é mediada pelos anticorpos, que bloqueiam a ligação dos vírus nas células hospedeiras, e pelos CTLs, que matam as células infectadas. Os anticorpos mais eficazes são anticorpos de alta afinidade produzidos durante as reações do centro germinativo. Porém, os anticorpos são eficazes contra os vírus apenas durante a fase extracelular das vidas desses microrganismos.

Os anticorpos antivirais se ligam ao envelope viral ou aos antígenos do capsídeo e funcionam como anticorpos neutralizantes, impedindo a fixação e a entrada do vírus nas células hospedeiras. O sistema complemento também pode participar da imunidade viral mediada por anticorpos através da promoção de fagocitose e pela lise direta de vírus com envoltórios lipídicos. Quando os vírus entram nas células, sua eliminação se dá pelo CTL, que mata as células infectadas. Os CTLs são produzidos em resposta ao vírus e são capazes de controlar a infecção, mas não de erradicá-la. Dessa forma, o vírus persiste nas células infectadas, o que pode ocorrer durante toda a vida do indivíduo.

Em infecções latentes, o DNA viral persiste nas células do hospedeiro, mas o vírus não se replica ou destrói as células infectadas. Porém, em casos de deficiência na resposta imune do hospedeiro, pode haver reativação da infecção latente. Evasão da resposta imunológica Os vírus desenvolveram diversos mecanismos para escapar da resposta imune do hospedeiro. Um dos principais mecanismos é a capacidade dos vírus de alterar seus antígenos, deixando de ser alvo da resposta imune. Os principais antígenos alterados são as glicoproteínas de superfície reconhecidas por anticorpos. Os principais mecanismos de variação antigênica são mutações pontuais e rearranjo dos genomas de RNA, que conduzem a variação e mudança antigênica. Os vírus também podem inibir a apresentação de antígenos de proteínas citosólicas.

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br

Essa inibição da apresentação antigênica bloqueia a expressão de moléculas de classe I do MHC estáveis e a exposição de peptídeos virais.

Assim, as células infectadas por estes vírus não podem ser reconhecidas ou mortas pelas CD8+ CTL. Além disso, alguns vírus produzem moléculas que inibem a resposta imunológica. Os poxvírus codificam moléculas que são secretadas por células infectadas e se ligam a várias citocinas, incluindo o IFN-γ, TNF, IL-1, IL-18, e quimiocinas. As proteínas de ligação a citocinas secretadas podem funcionar como antagonistas competitivos das citocinas. Algumas infecções virais crônicas estão associadas à insuficiência de respostas CTL. Os vírus podem infectar e destruir ou inativar as células imunocompetentes, como principal exemplo o HIV.

• Imunudade contra parasitas

Uma infecção parasitária consiste em uma infecção causada por parasitas de animais, como os protozoários, helmintos e ectoparasitas. A maioria dos parasitas possui ciclos de vida complexos, que ocorrem tanto em seres humanos como em hospedeiros intermediários, como moscas, carrapatos e caracóis. Os seres humanos são geralmente infectados por meio de picadas de hospedeiros intermediários infectados ou pelo compartilhamento de um habitat com um hospedeiro intermediário.

Por exemplo, a malária e tripanossomíase são transmitidas por picadas de insetos e a esquistossomose é transmitida através da exposição à água em que os caramujos infectados se localizam.

Imunidade inata

A principal resposta da imunidade inata aos protozoários é a fagocitose, porém, muitos parasitas são resistentes à fagocitose e podem se replicar mesmo dentro dos macrófagos. Alguns protozoários expressam moléculas de superfície que são reconhecidas por TLRs e ativam os fagócitos. As espécies de Plasmodium (causador da malária), Toxoplasma gondii (causador da toxoplasmose) e Cryptosporidium (causador de diarreia em pacientes com HIV), expressam âncoras de glicosilfosfatidilinositol que podem ativar TLR2 e TLR4.

Alguns parasitas, como os helmintos, são muito grandes para serem fagocitados, por isso, os fagócitos também podem atacar por meio da secreção de substâncias microbicidas. Porém, muitos helmintos possuem tegumentos espessos que os tornam resistentes aos mecanismos de neutrófilos e macrófagos.

Imunidade adaptativa

Os diversos tipos de protozoários diferem em suas características estruturais e químicas, ciclos de vida e mecanismos causadores de doença. Por isso, cada tipo de parasita provoca um tipo de resposta imune no hospedeiro. Protozoários que sobrevivem no interior das células hospedeiras necessitam que os mecanismos para sua eliminação sejam parecidos com os utilizados contra bactérias intracelulares e vírus. Já os metazoários, como os helmintos, sobrevivem em tecidos extracelulares e sua eliminação deve ser mediada por respostas de anticorpos.

O principal mecanismo de defesa contra os protozoários que sobrevivem dentro de macrófagos é a resposta imunológica mediada por células, principalmente pela ativação de macrófagos por citocinas derivadas de células Th1. Protozoários que se replicam dentro das células do hospedeiro rompendo-as, estimulam anticorpos específicos e respostas de CTLs. A defesa contra infecções por helmintos é mediada pela ativação das células Th2, resultando na produção de anticorpos IgE e na ativação de eosinófilos. Os helmintos estimulam a diferenciação de células T CD4+ em de células efetoras Th2, que secretam IL-4 e IL-5. A IL-4 estimula a produção de IgE, que se liga ao receptor Fc de eosinófilos e de mastócitos, e a IL-5 estimula o desenvolvimento dos eosinófilos e ativa os eosinófilos.

A IgE reveste os parasitas e se liga aos eosinófilos, que liberam seus conteúdos granulares, destruindo os helmintos. As infestações parasitárias crônicas são associadas à formação de complexos de antígenos do parasita e anticorpos específicos, que podem ser depositados nos vasos sanguíneos e nos glomérulos do rim, produzindo vasculite e nefrite, respectivamente.

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br

Evasão da resposta imunológica

Os parasitas conseguem evadir da imunidade reduzindo a sua imunogenicidade e através da inibição das respostas imunológicas do hospedeiro. Eles alteram os seus antígenos de superfície durante o seu ciclo de vida em hospedeiros vertebrados através de dois mecanismos. O primeiro deles consiste em uma alteração fase-específica na expressão dos antígenos, em que os estágios teciduais maduros produzem antígenos diferentes daqueles das fases infecciosas. O segundo mecanismo consiste na variação contínua dos principais antígenos de superfície observada em tripanossomas africanos como o Trypanosoma brucei e o Trypanosoma rhodesiense. Os parasitas protozoários também podem se esconder do sistema imune vivendo dentro das células do hospedeiro ou pelo desenvolvimento de cistos resistentes aos efetores imunológicos.

Referências Bibliográficas ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Imunologia celular e molecular. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015..

JALEKO.COM.BR VIDEOAULAS • QUESTÕES COMENTADAS • SIMULADOS
acesse: www.blog.jaleko.com.br