

# Resposta Imune contra Parasitas

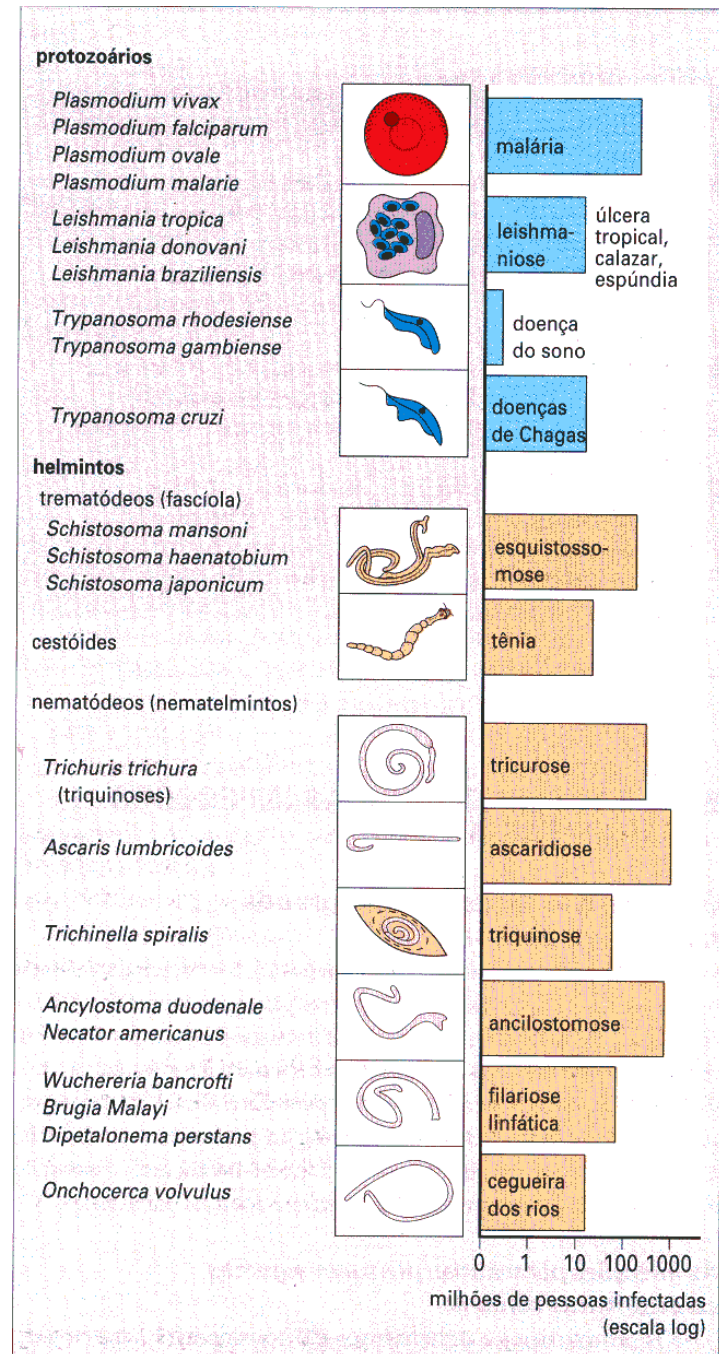
Aldina Barral

Faculdade de Medicina da Bahia

UFBA - 2005

# Parasitas do homem.

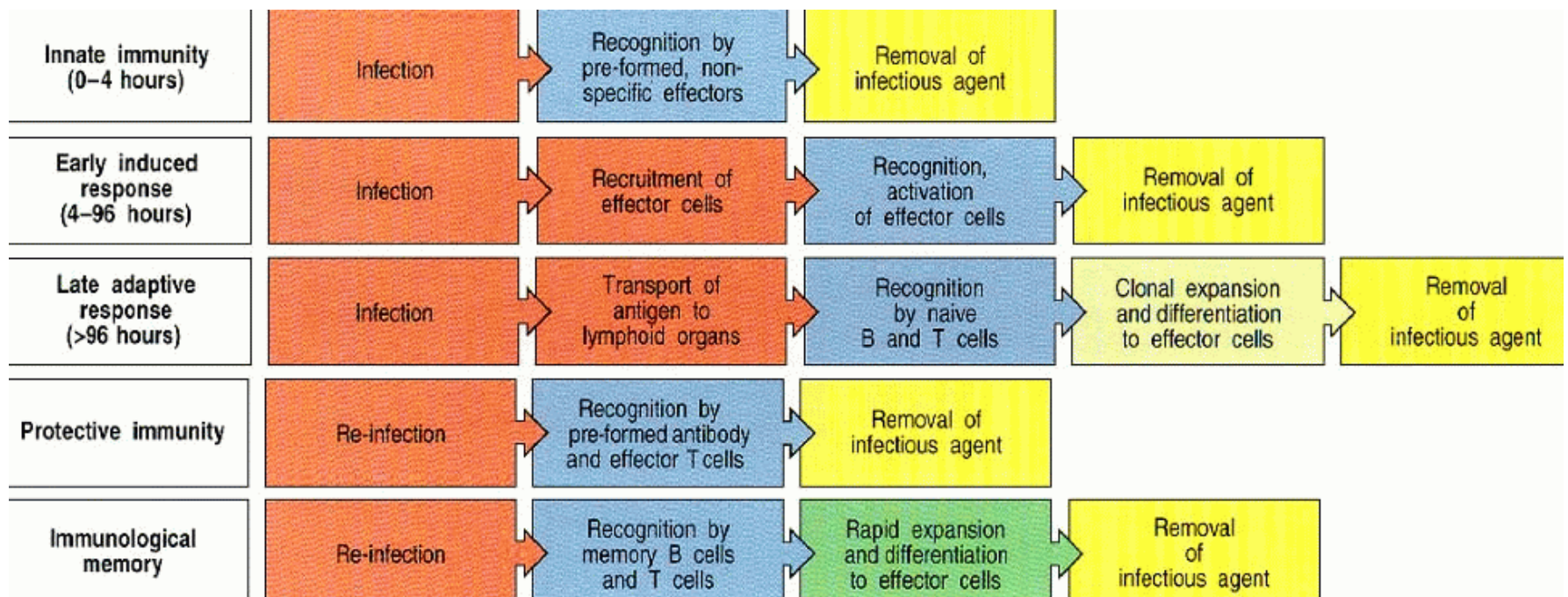
Parasitismo é a associação entre seres vivos, onde existe unilateralidade de benefícios, ou seja, o hospedeiro é espoliado pelo parasito, pois fornece alimento e abrigo para este.







# Resposta imune contra as infecções

- Mecanismos **imunes inatos** atuam imediatamente;
- Algumas horas mais tarde, são acompanhados por **respostas induzidas precocemente**;
- Após vários dias ocorre expansão clonal e a diferenciação dos linfócitos *naive* em **células efetoras T e B**;
- Durante este período, a **memória imunológica** é estabelecida.

# Resposta imune à infecção.

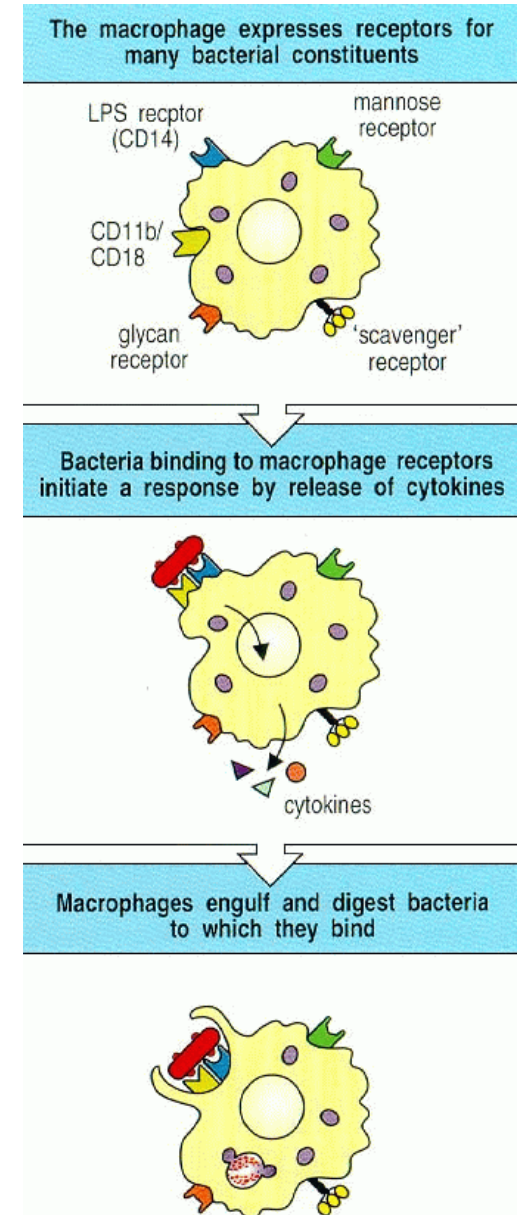


# Compartimentos onde os patógenos podem ser encontrados

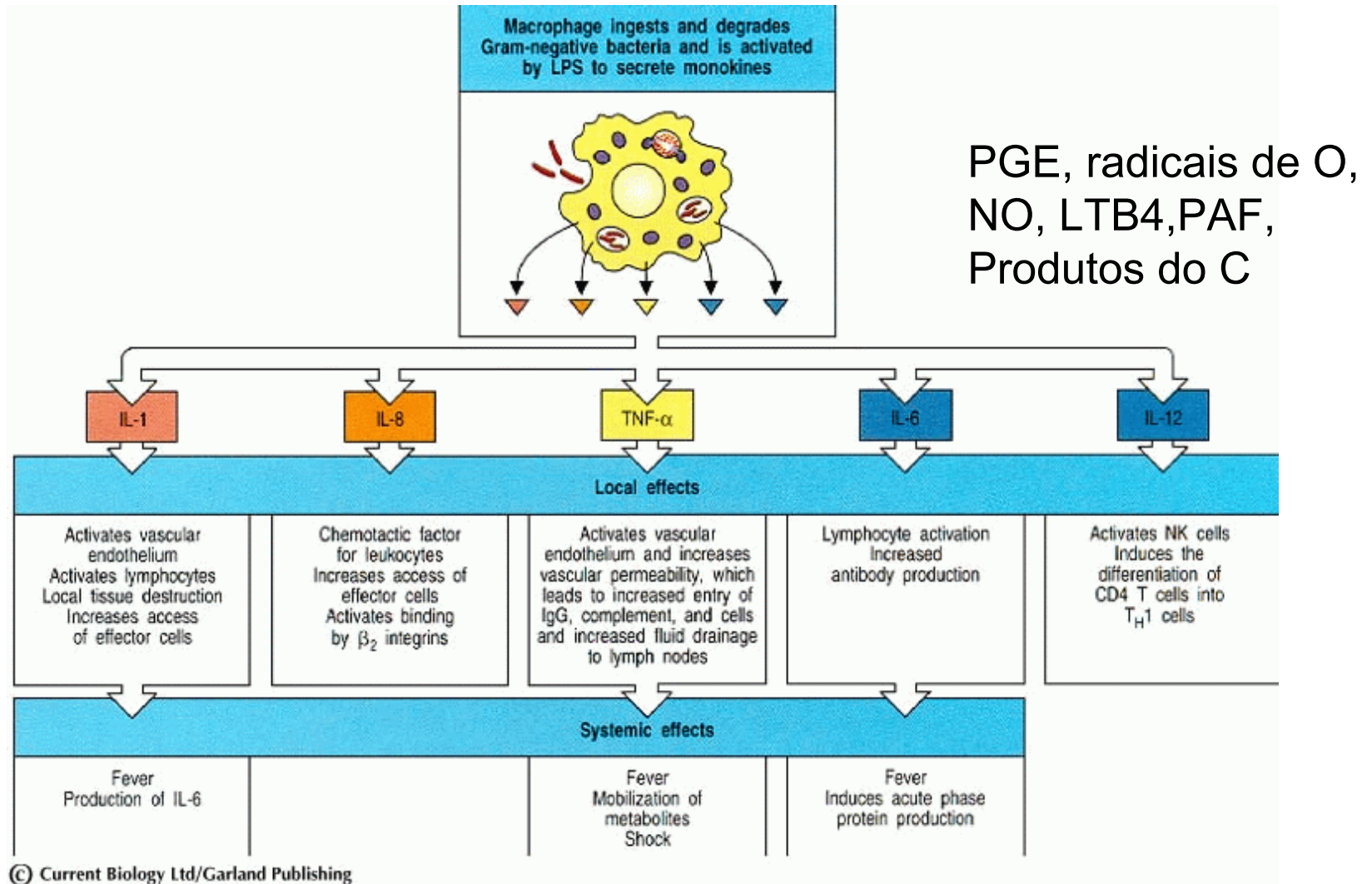
	Intracellular		Extracellular	
	Cytoplasmic	Vesicular	Interstitial spaces blood, lymph	Epithelial surfaces
Site of infection				
Organisms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa	Mycobacteria <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Protective immunity	Cytotoxic T cells ADCC NK cells	T-cell dependent macrophage activation	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Inflammatory cells

# Mecanismos de imunidade Inata contra micróbios

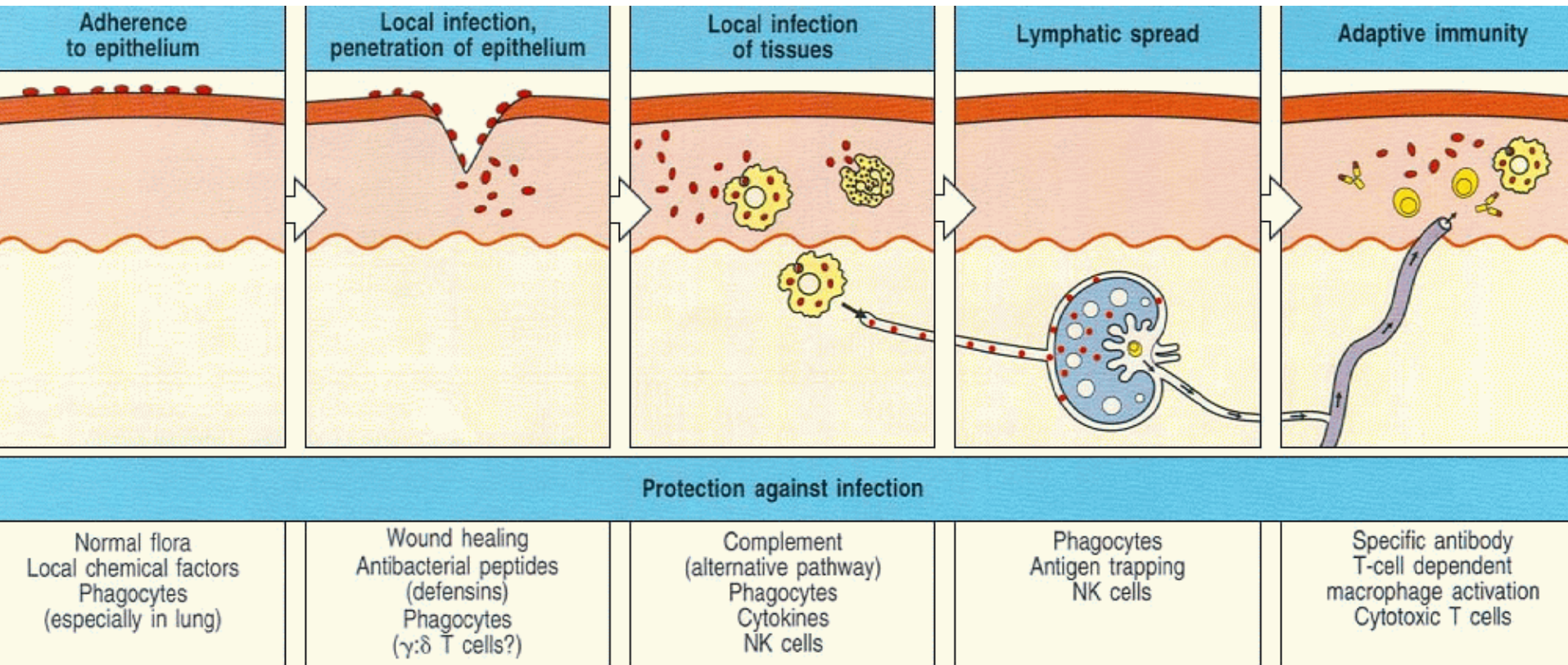
- Receptores que reconhecem componentes microbianos, induzindo fagocitose e liberação de citocinas.
- Resposta inata celular imediata: fagocitose, destruição do patógeno e migração de neutrófilos, pode evitar o estabelecimento da infecção.
- Secreção de citocinas pelos fagocitos. Importantes na próxima fase de defesa.



# Resposta imune inata: mediadores inflamatórios recrutam novas células fagocíticas.



# Mecanismos imunes contra a infecção





# Resposta imune contra parasitas

- Uma infecção inicial pode levar à doença seguida de resposta imune adaptativa eficiente;
- A cura envolve a remoção das partículas extracelulares infecciosas e resíduos intracelulares de infecção;
- Em alguns casos, a infecção ou a resposta a ela é a causa de dano tecidual significativa;
- Além da remoção do agente infeccioso, uma resposta imune adaptativa evita a re-infecção.

# Resposta inflamatória

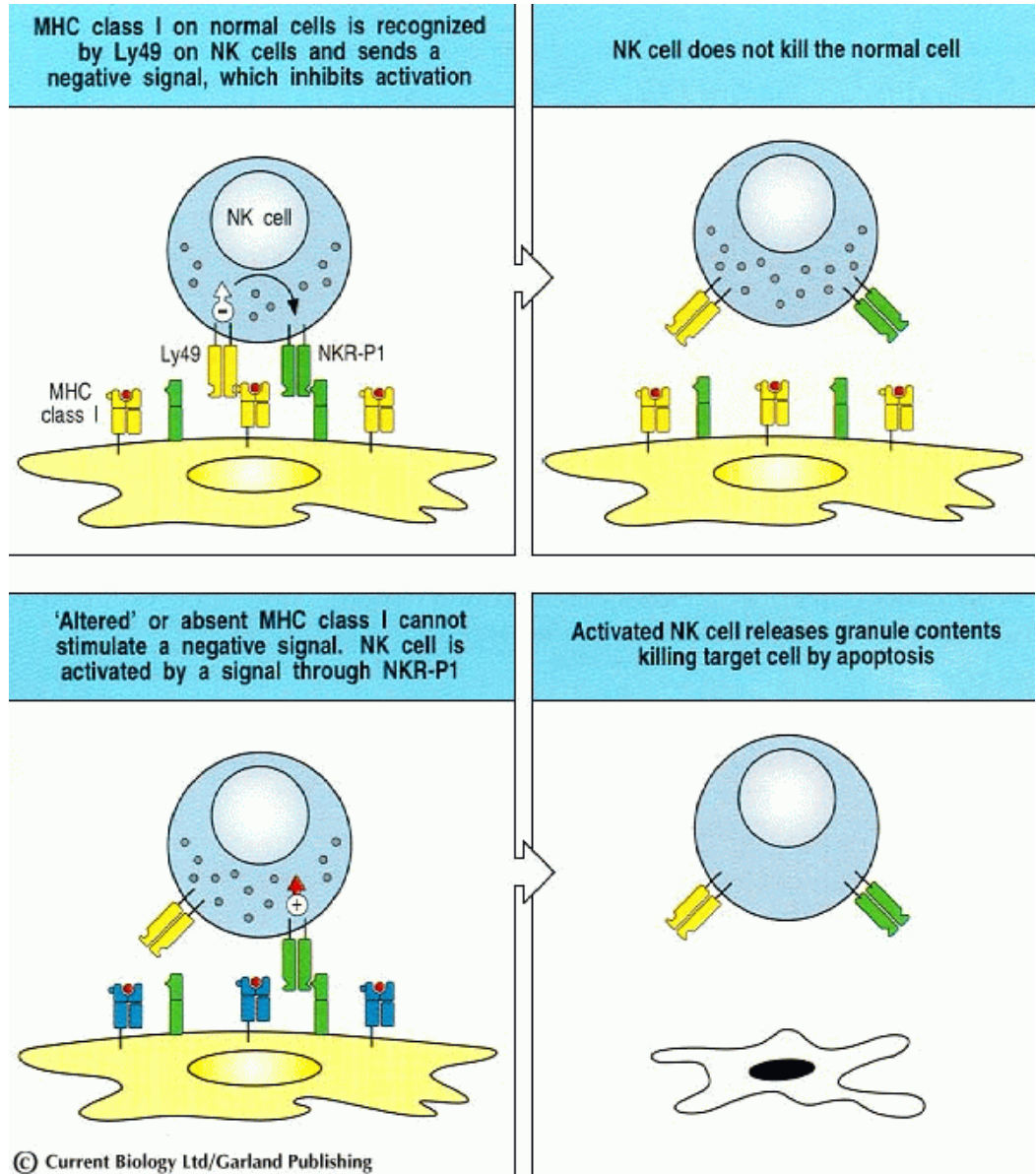
- Efeitos combinados dos mediadores resultam em inflamação - reação local imediata da infecção;
- Aumento do diâmetro vascular, com aumento do fluxo sanguíneo local;
- Marginação: leucócitos saem do centro dos vasos e interagem com o endotélio vascular;
- Expressão de moléculas de adesão no endotélio aumentando a taxa de de células fagocíticas nos tecidos;
- Aumento da permeabilidade vascular: acúmulo de fluido, Igs, C e outras proteínas.

# Os neutrófilos são as primeiras células a chegar nos sítios inflamatórios.

- Papel de fagocitose de patógenos recobertos de Ac ou C.
- Fagocitose de bactérias, mesmo na ausência de Ac.
- Produzem vários produtos tóxicos e bacteriostáticos
- Combinação de metabolitos tóxicos de O<sub>2</sub>, NO, proteases, fosfolipases e proteínas antibacterianas, eficazes contra bactérias Gram – e +, fungos e mesmo vírus encapsulados.

# NK-primeira defesa contra infecções.

NK ativadas por IL-12 e TNF- $\alpha$  - produção de grandes quantidades de IFN- $\gamma$ , importante no controle da infecção antes da ativação das cels T.



# Imunidade adaptativa a infecções

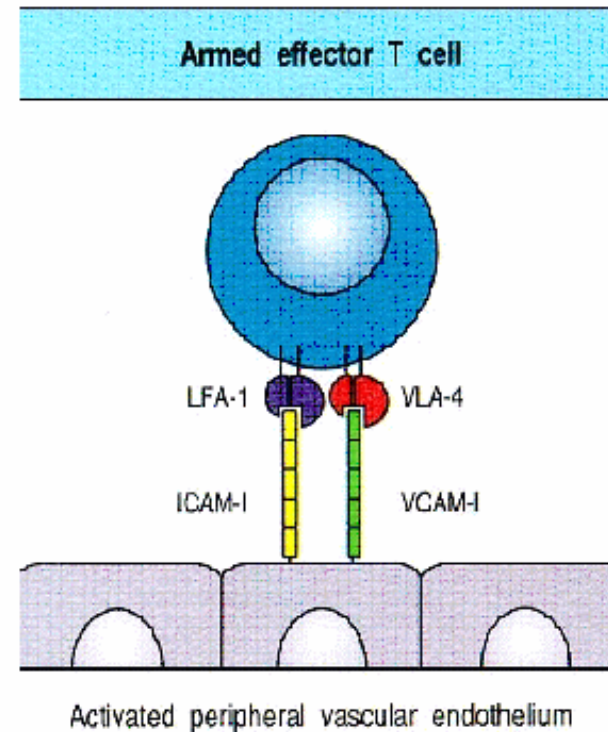
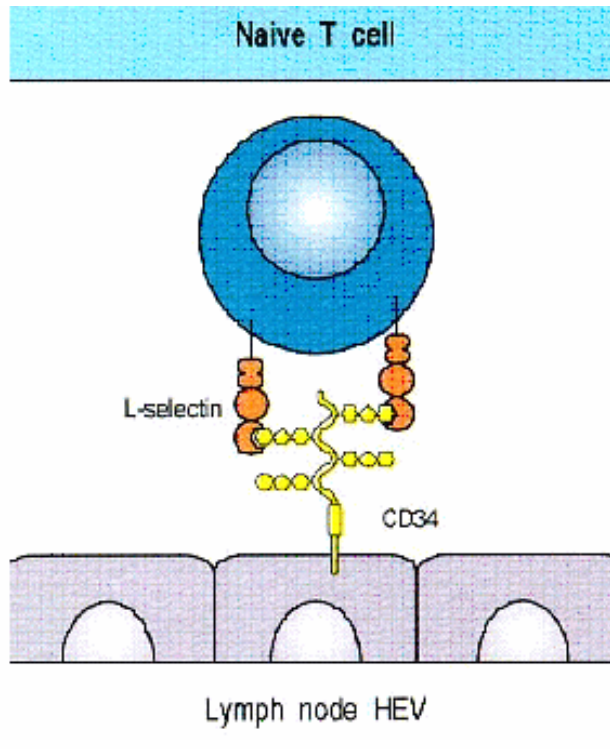
- A imunidade adaptativa ocorre após “superação” dos mecanismos inatos de defesa;
- Torna-se efetiva somente após vários dias, tempo requerido para que linf. B e T proliferem e se diferenciem em cels. efetoras.

# Imunidade adaptativa a infecções

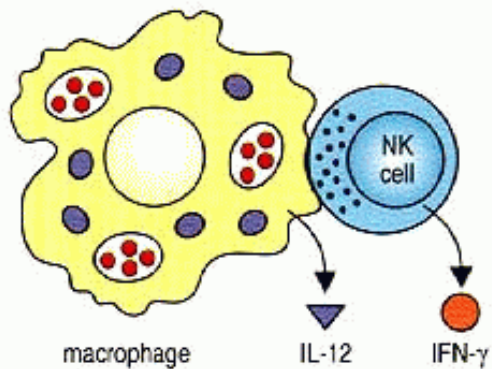
## ativação das células T.

- Ocorre nos órgãos linfóides;
- Antígenos nos tecidos são levados para os linfonodos drenantes; ,
- Antígenos que estão na corrente circulatória são captados pelas APC no baço e a sensibilização ocorre na polpa branca do baço.

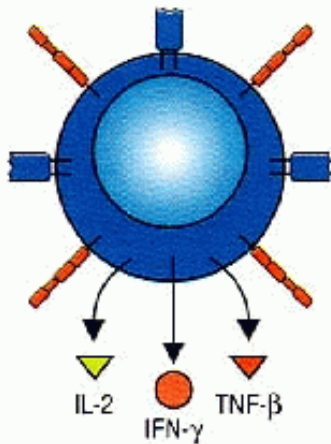
Linfócitos T efetores são direcionados para os sítios de infecção por moléculas de endereçamento.



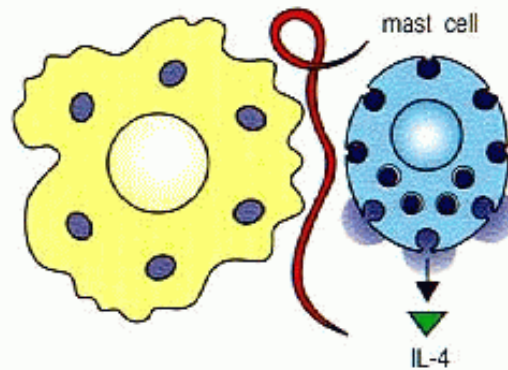
Viruses and some bacteria induce IL-12 secretion by macrophages that can activate NK cells to produce IFN- $\gamma$



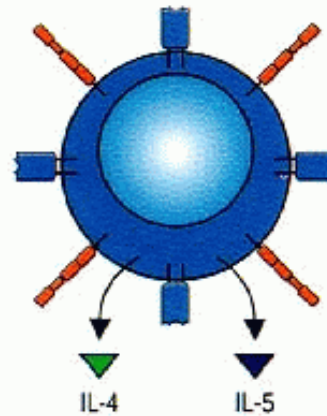
Naive CD4 T cells, activated in the presence of IL-12 and IFN- $\gamma$  are committed to differentiate into T<sub>H</sub>1 cells



Other pathogens (eg worms) do not induce IL-12 expression by macrophages but may cause other cells (eg mast cells) to release IL-4



Naive CD4 T cells activated in the presence of IL-4 are committed to differentiate into T<sub>H</sub>2 cells







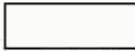

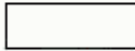
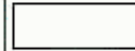

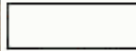
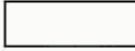


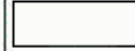

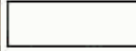






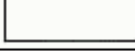
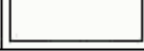
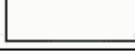
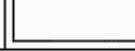

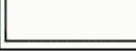








A  
diferenciação  
dos linf.  
TCD4+ em  
cels efetoras  
é influenciada  
pelas  
citocinas  
induzidas  
pelos  
patógenos.



# Memória Imunológica

- Capacidade do SI em responder mais rapidamente e efetivamente aos patógenos que foram encontrados previamente;
- Reflete a existência de populações antígeno específicas que foram expandidas clonalmente.

	Infectious agent	Disease	Humoral immunity				Cell-mediated Immunity	
			IgM	IgG	IgE	IgA	CD4 T cells (macrophages)	CD8 killer T cells
Fungi	<i>Candida albicans</i>	Candidiasis						
Protozoa	<i>Plasmodium</i>	Malaria						
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis						
	<i>Trypanosoma</i> spp.	Trypanosomiasis						
	<i>Leishmania</i> spp.	Leishmaniasis						
Worms	Schistosome	Schistosomiasis						

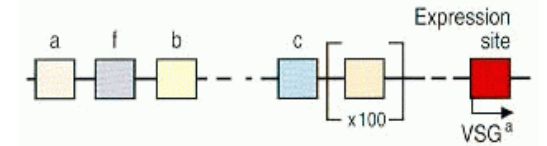
Os mecanismos efetores usados para eliminação do patógeno dependem do agente infeccioso.

# Mecanismos de escape dos patógenos

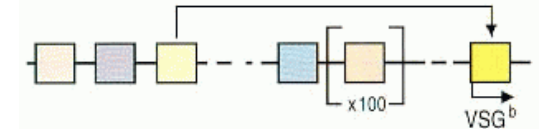
## Variação antigênica

Rearranjo do DNA do patógeno (tripanosomas africanos) mudanças nos antígenos principais de superfície (VSG).

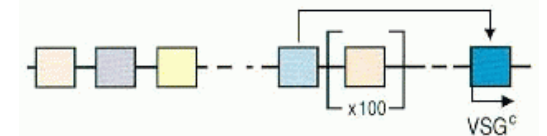
There are many inactive trypanosome VSG genes but only one site for expression



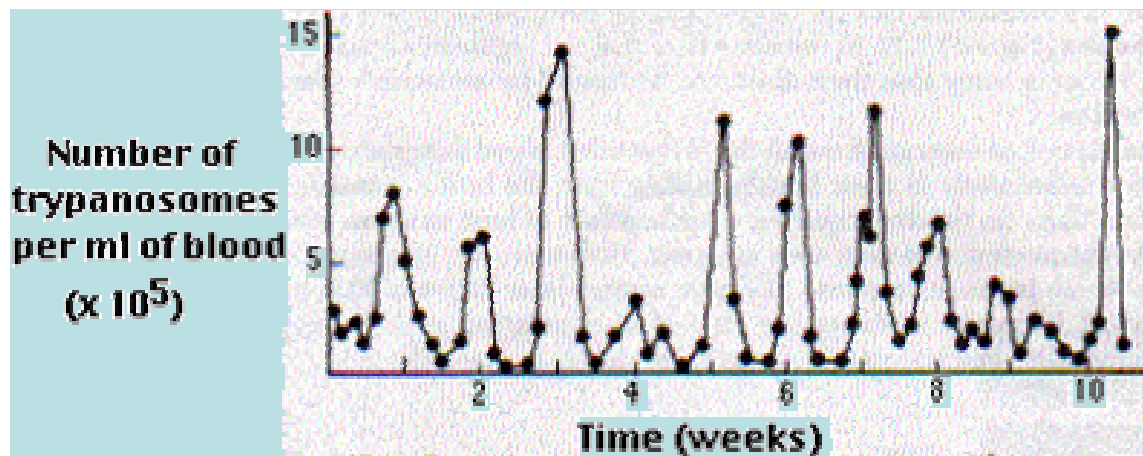
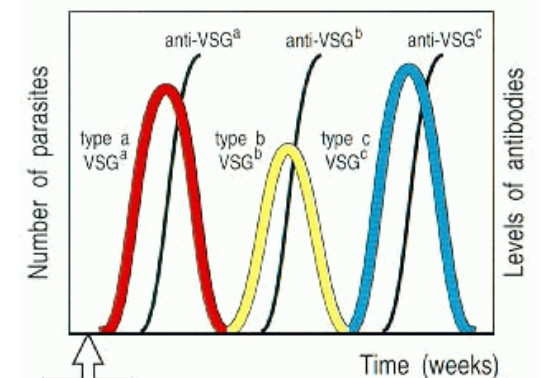
Inactive genes are copied into the expression site by gene conversion



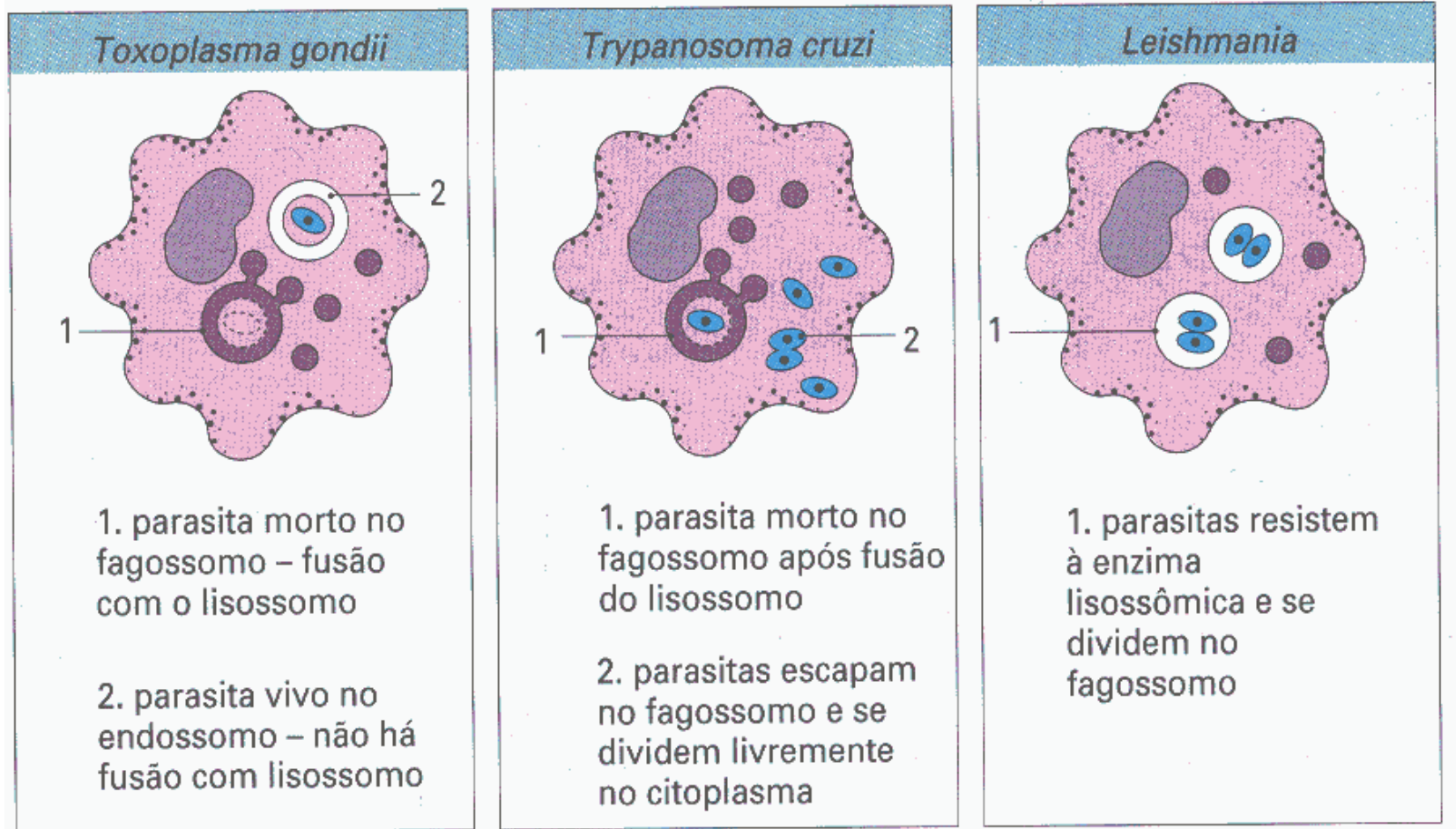
Many rounds of gene conversion can occur, allowing the trypanosome to vary the VSG gene expressed

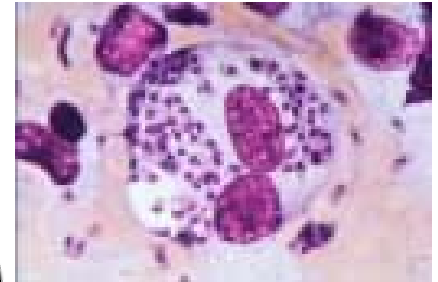
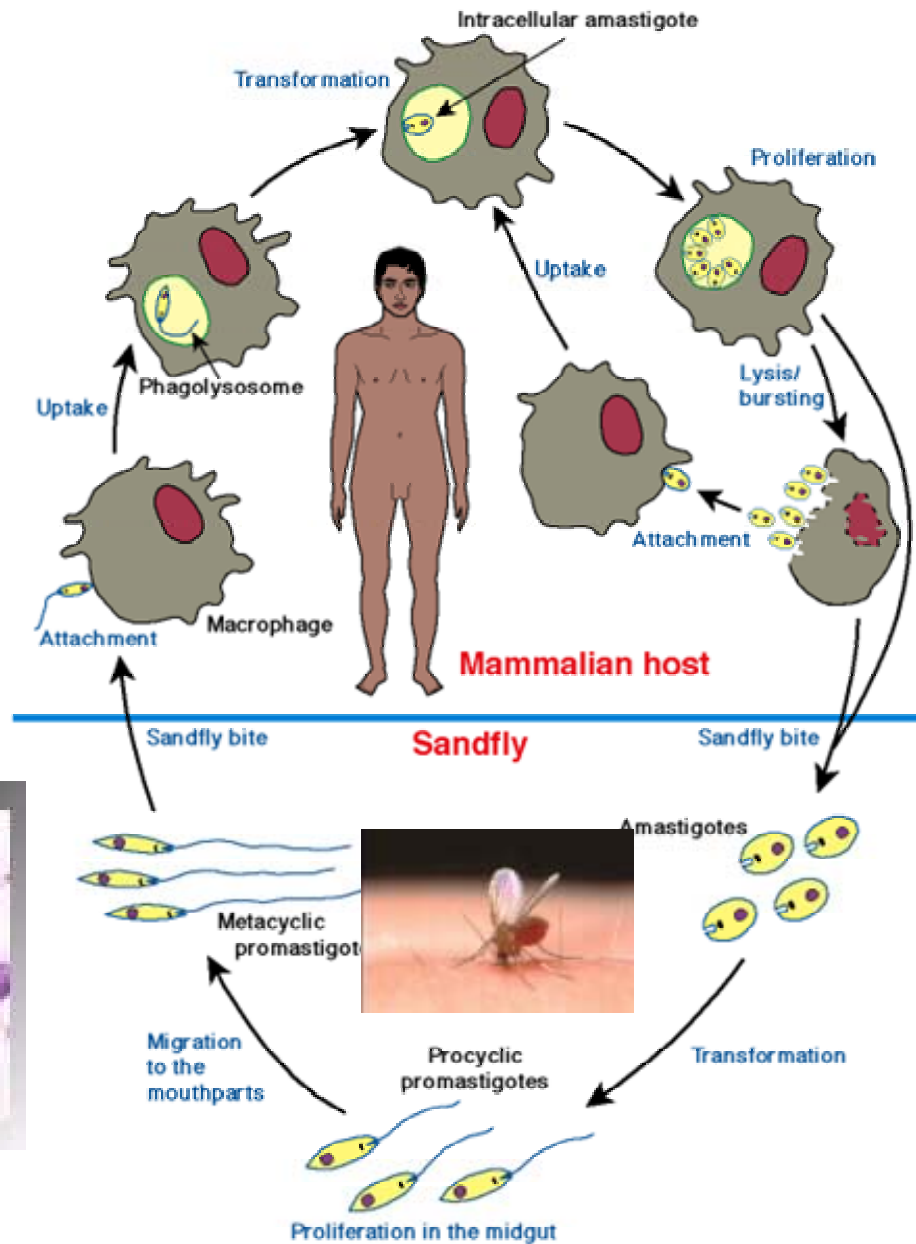


The clinical course of trypanosome infection

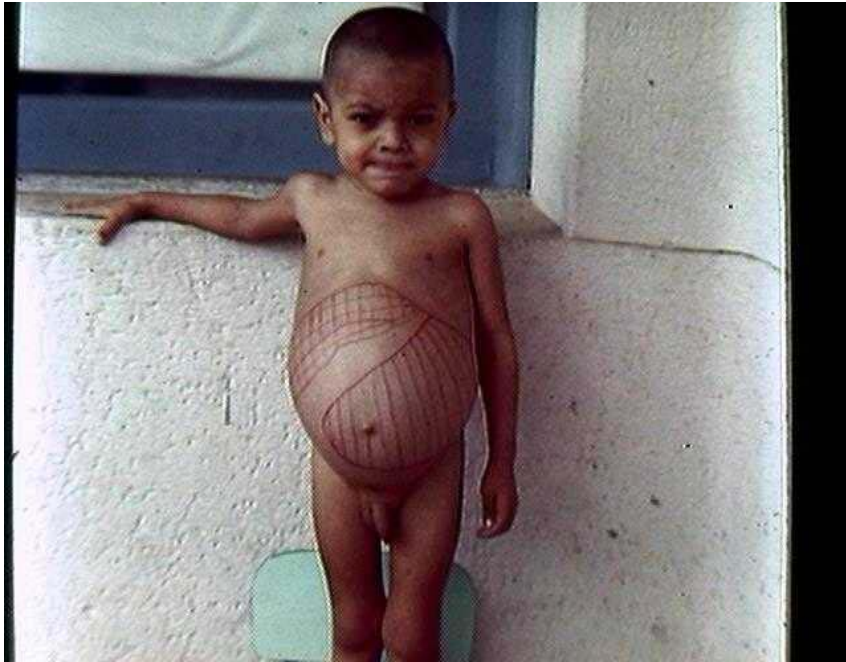


# Parasitas: Mecanismos de escape em relação ao fagossomo.





# Leishmaniose visceral



- Acomete crianças desnutridas;
- Cursa com graves alterações da imunidade celular, embora apresente muitos anticorpos;
- Tem curso fatal se não tratada.

# Leishmaniose cutânea

- Úlceras cutâneas de longa duração;
- Imunidade celular presente e promove a resolução, mas a resposta é demorada;
- Drogas para o tratamento apresentam efeitos colaterais.



# Leishmaniose mucosa



- Doença grave desfigurante;
- Imunidade celular presente, mas não resolve a mesma agrava a doença;
- O tratamento é feito com drogas tóxicas,, e muitos pacientes não respondem bem.



# Modelos murinos de leishmaniose tegumentar.

	<b>Susceptível</b>	<b>Resistente</b>
<i>Linhagens</i>	BALB/c	C57BL/6, C3H, CBA
<i>Curso da doença</i>	Progressiva e fatal; lesões grandes não ulceradas (LCD)	Úlcera seguida de cura clínica, metástases tardias (LC ou LCM)
<i>Parasitas</i>	Abundantes	Poucos (persistem mesmo após a cura ( <i>La</i> no C57BL/6)).
<i>Patologia</i>	M $\phi$ grandes vacuolados e altamente parasitados; necrose purulenta	Infilt. Inflm. Crônico; M $\phi$ com poucos parasitas.; Necrose fibrinóide.
<i>Resp. Imune</i>	Th1 Transitória / Th2 Persistente Altos níveis de Ac.	Th1 Persistente Baixos níveis de Ac.

# Citocinas regulatórias na leishmaniose tegumentar.

Citocinas	Ações	Papel terapêutico.
IFN- $\gamma$	$\uparrow$ capacidade leishmanicida do M $\phi$ . $\uparrow$ captação de Sb <sup>V</sup> .	Efetivo localmente na LC.
IL-2	Restaura a resp. de CMSP.	Efetivo localmente na LC.
IL-4	mRNA elevado na LCD.	Neutralização pode ser efetiva.
IL-10	$\downarrow$ resp. CMSP (LC e LCM). mRNA elevated in DCL	Neutralização pode ser efetiva.
IL-12	$\uparrow$ resp. CMSP (prolif., prod. IFN- $\gamma$ .; citotoxicidade)	Útil no Rx $\uparrow$ prod IFN- $\gamma$ ., e como adjuvante na vacina levando a resp. Th1.

# Leishmaniose murina.

## Regulação por citocinas.

### Susceptível

- Baixa produção de IL-12;
- Baixa produção de  $\text{IFN}\gamma$ ;
- Elevada produção de IL-4 e IL-10.

### Padrão Th2

- Abundância de  $\text{TGF}\beta$ .
- Escassez de  $\text{TNF}\alpha$ .

### Resistente

- Elevada produção de IL-12;
- Elevada produção de  $\text{IFN}\gamma$ ;
- Baixa produção de IL-4 e IL-10.

### Padrão Th1.

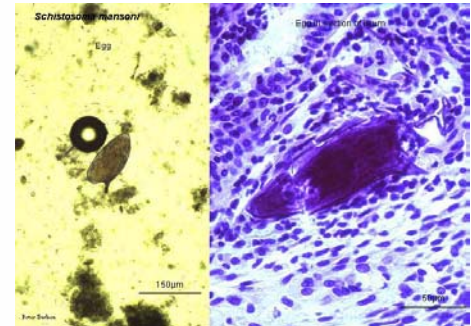
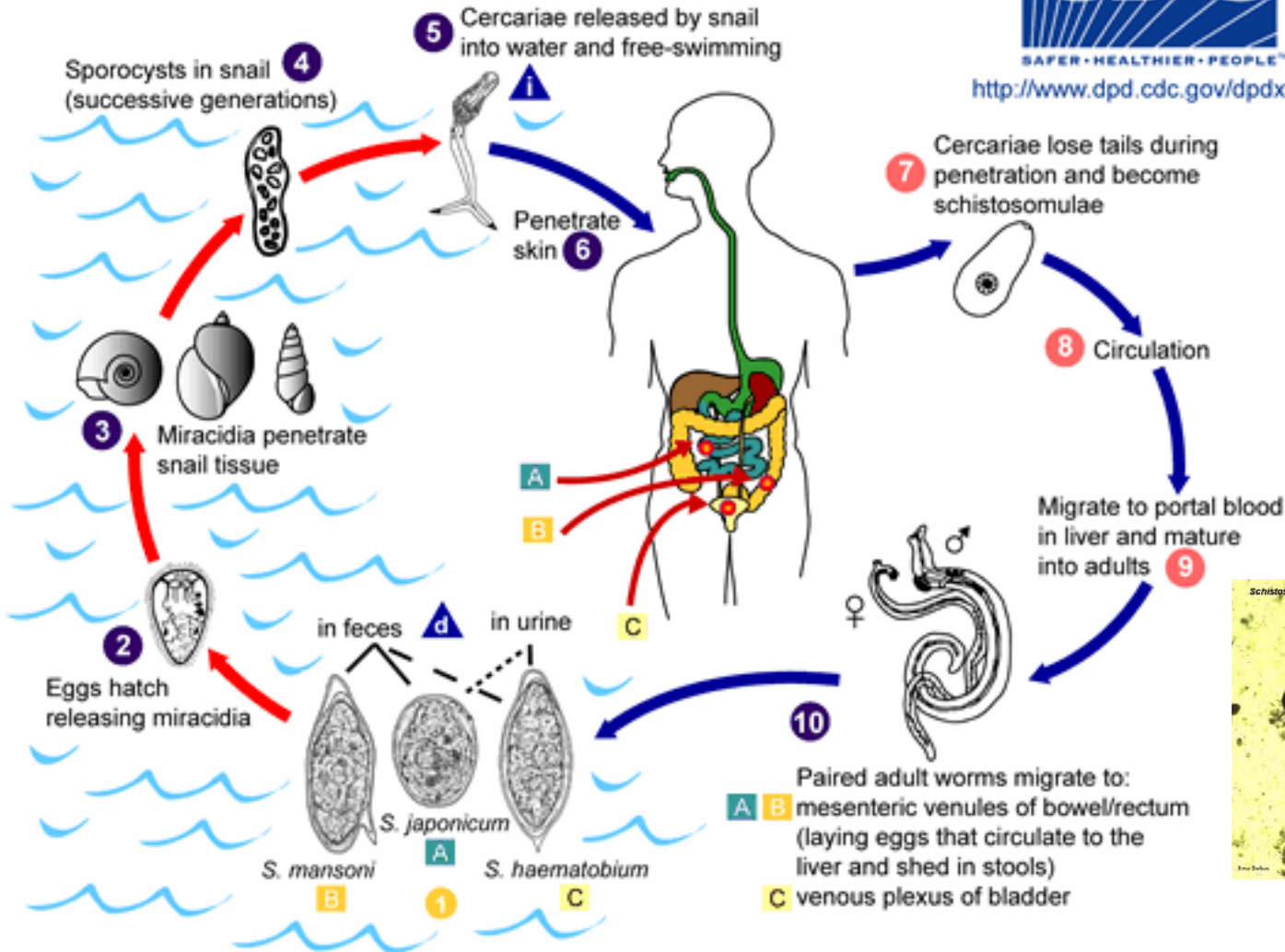
- Escassez de  $\text{TGF}\beta$ .
- Abundância de  $\text{TNF}\alpha$ .

# Esquistossoma: Ciclo.

**i** = Infective Stage  
**d** = Diagnostic Stage



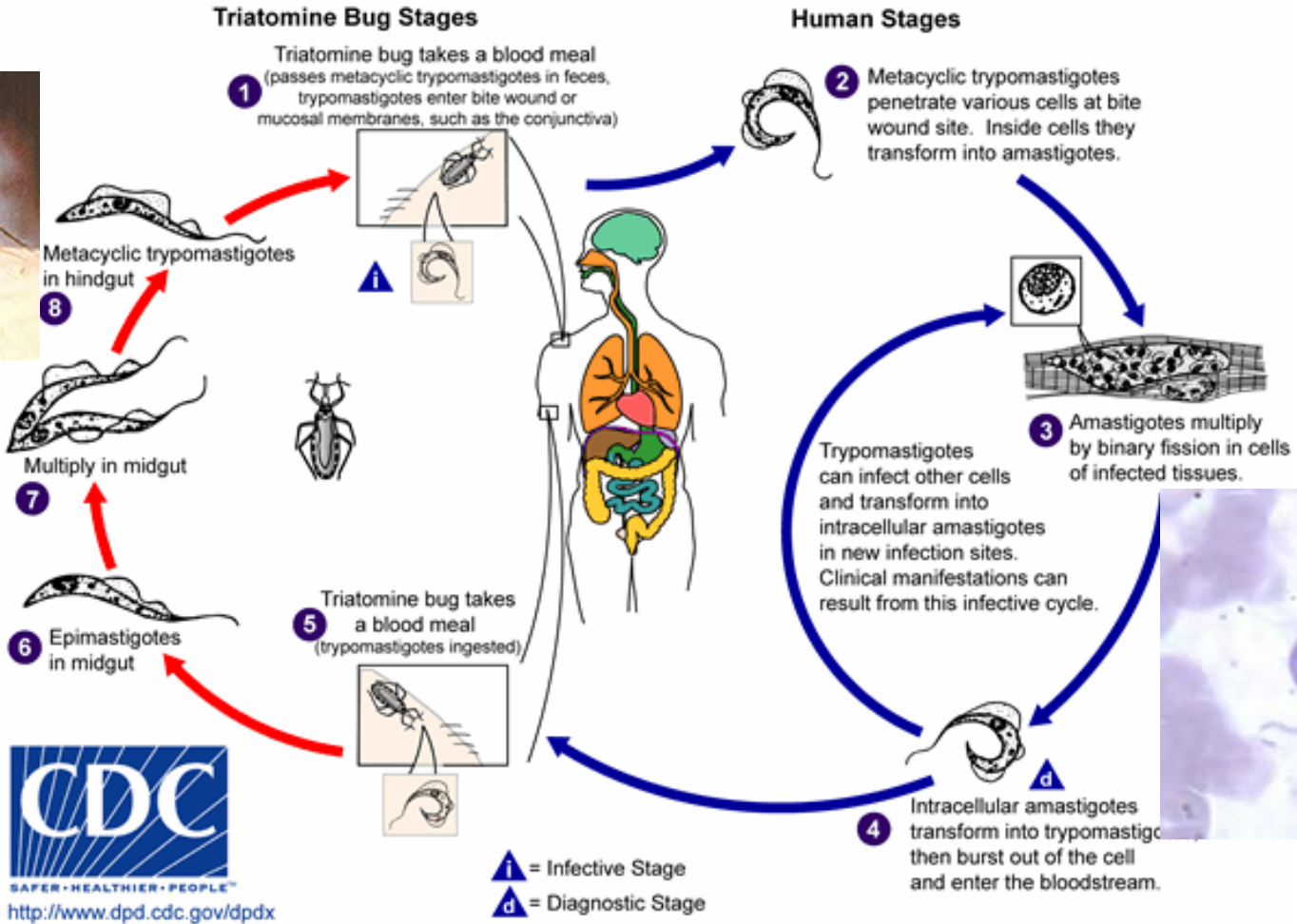
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



# Esquistossomose: Imunologia

- A dermatite cercariana decorre de dano cutâneo pelas proteases da cercária;
- O hospedeiro desenvolve hipersensibilidade dos tipos I e IV contra as secreções e produtos do ovo;
- Os ovos embrionados causam dano ao epitélio vascular mediado por colagenase;
- As respostas imune do hospedeiro (humoral e celular) parece ter papel protetor;
- Citotoxicidade mediada por IgE e eosinofilo tem sido sugerido como mecanismo de morte do verme adulto.

# T. cruzi: Ciclo.

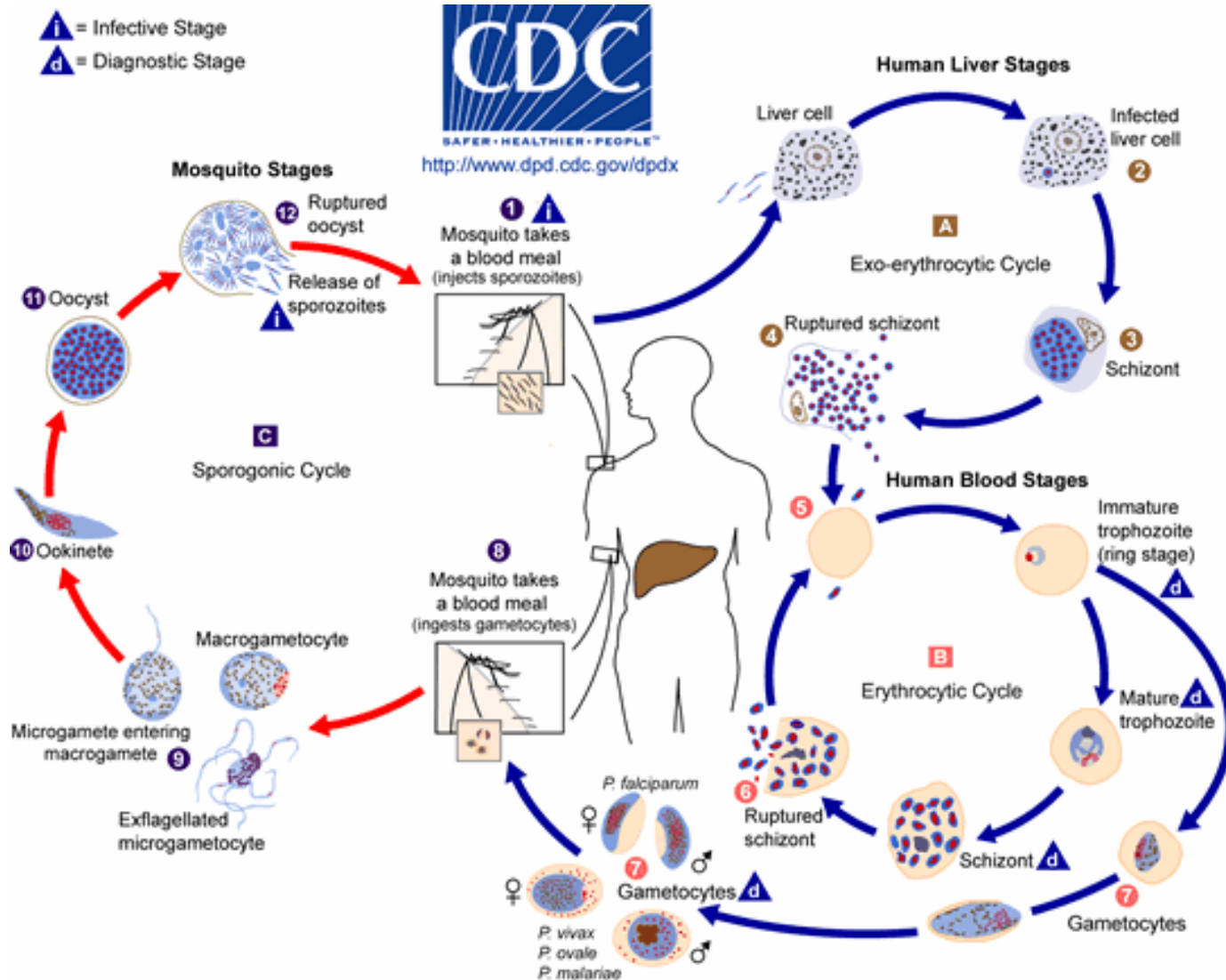


<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

# Doença de Chagas: Imunologia

- O dano tecidual na fase aguda decorre de ruptura da célula infectada;
- O *T. cruzi* estimula as resp. imune humoral e celular;
- O dano na fase crônica decorre da hipersensibilidade imune (humoral e celular);
- O Ac pode lisar o parasita mas raramente causa sua erradicação;
- Os macrófagos não ativados podem servir de célula hospederia mas quando ativados podem destruir o parasita;
- O *T. cruzi* (diferente do *T. brucei*) não tem variação antigênica:
- Os pacientes apresentam Ac anti coração e fibra muscular;
- A infecção causa depressão imune e pode se dever à indução de células supressoras/reguladoras.

# Plasmodium: Ciclo.





# Malária grave

Ocorre em infecções por *P. falciparum* complicadas por insuficiência de órgãos e anormalidades sanguíneas ou de metabolismo. As manifestações são:

- Malaria cerebral – alteração de consciência; distúrbio do comportamento; convulsões, coma;
- Anemia grave - devido à hemólise;
- Hemoglobinúria - devido à hemólise;
- Edema pulmonar ou insuficiência respiratória aguda (pode ocorrer mesmo com redução de parasitismo pós-Rx);
- Anormalidades na coagulação sanguínea e trombocitopenia;
- Colapso cardiovascular e choque.

# Malária: Imunologia

- Os sintomas da malária decorrem da liberação de número elevado de merozoitos na circulação;
- A infecção leva à produção de Ac (contra merozoitos e esquizontes) efetivos na contenção da carga parasitária;
- A infecção resulta na ativação de fagócitos e os macrófagos ativados ajudam na destruição de eritrócitos infectados e de merozoitos revestidos por Ac;
- A Imunidade celular também ajuda na eliminação de eritrócitos infectados;
- A malária tem sido associada com imunossupressão.