



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada



Autores: *Juliana Navarro Ueda Yaochite e Micássio Fernandes de Andrade*

Imunidade aos agentes infecciosos

O desenvolvimento de uma doença infecciosa em um indivíduo envolve interações complexas entre os patógenos e o hospedeiro. Os eventos fundamentais durante a infecção incluem a entrada do agente infeccioso, invasão e colonização dos tecidos. Os patógenos requerem respostas imunológicas diferentes e especializadas, dependendo do local onde eles se replicam (meio extracelular/intracelular) e do seu tamanho (microrganismo/parasito). Para isso, os sistemas imunes inato e adaptativo irão cooperar entre si para que o agente infeccioso seja eficientemente eliminado.

A primeira linha de defesa do nosso organismo contra agentes infecciosos é composta pelas barreiras epiteliais. Além dessas barreiras, o organismo possui outros mecanismos que dificultam a entrada do agente infeccioso e sua proliferação no interior dos tecidos, como por exemplo, a produção de diversos agentes antimicrobianos, fluxo de fluido através do epitélio, pH estomacal ácido e presença de microbiota comensal.

1. Imunidade contra agentes infecciosos extracelulares

1.1 Mecanismos da imunidade inata

Os agentes infecciosos extracelulares podem se replicar na circulação, no lúmen das vias respiratória e intestinal, bem como na superfície de epitélios. Desta forma, o principal mecanismo da imunidade inata utilizada para eliminar esse tipo de patógeno é a fagocitose. As principais células fagocitárias são os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Estas células reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs - *pathogen-associated molecular patterns*) através de seus receptores de reconhecimento padrão (PRRs - *patterns recognition receptors*). Após o reconhecimento, os patógenos são internalizados formando o fagossomo, que por sua vez funde-se ao lisossomo originando o fagolisossomo. A ação de enzimas e reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio presentes nesta vesícula culmina na eliminação do agente infeccioso. Apesar desses fagócitos possuírem mecanismos microbicidas de forma constitutiva, estes podem ser aumentados após ativação. Esta ativação ocorre através da exposição dos fagócitos a produtos microbianos ou através de citocinas derivadas de linfócitos T (p.ex IFN- γ).

A doença granulomatosa crônica é uma doença hereditária, caracterizada por uma incapacidade dos fagócitos em produzir peróxido de hidrogênio e outros oxidantes necessários para eliminar certos agentes infecciosos. Como resultado deste defeito, os pacientes tornam-se mais susceptíveis a infecções causadas por certas bactérias (*Serratia marcescens*, *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia*) e fungos (*Aspergillus*). Esta doença está também associada a uma acumulação excessiva de granulomas nos locais de infecção ou de inflamação.

Com relação à imunidade inata contra os helmintos, a fagocitose por macrófagos ou neutrófilos é impossibilitada pelo tamanho do parasito, sendo necessária outra estratégia do sistema imune inato na tentativa de eliminar o patógeno. Para tanto, os fagócitos liberam o conteúdo de seus grânulos para o exterior (exocitose). No entanto, este é um mecanismo ineficiente, uma vez que diversos helmintos possuem tegumento muito duro e resistente aos componentes dos grânulos.

O sistema complemento pode atuar como mecanismo da imunidade inata na resposta contra bactérias extracelulares. Este sistema pode ser ativado através da via alternativa por bactérias Gram+ e Gram-, e aquelas bactérias que possuem manose na parede celular realizarão esta ativação através da via das lectinas, desencadeando alguns mecanismos efetores do sistema complemento: fagocitose, lise celular e amplificação do processo inflamatório.

No caso de infecções virais, o interferon tipo I é produzido pelas células infectadas e liga-se a seus receptores presentes nas células não infectadas, promovendo a síntese de proteínas antivirais, que atuam na inibição da síntese protéica viral e degradação do mRNA, resultando na eliminação do vírus.

1.2 Mecanismos da imunidade adaptativa

Com relação às respostas imunes adaptativas, a imunidade humoral é o principal mecanismo para eliminação de patógenos extracelulares, bem como para neutralização de toxinas. Os agentes infecciosos ativam linfócitos B e desta forma há a produção de anticorpos específicos que poderão exercer as seguintes funções: (1) neutralização do agente infeccioso (p.ex. vírus, no seu estágio extracelular)/toxina; (2) opsonização do patógeno e fagocitose; (3) ativação da via clássica do complemento (opsonização, fagocitose, lise celular e amplificação da inflamação).

A resposta imune humoral pode resultar em reações cruzadas contra proteínas próprias do hospedeiro, como por exemplo, a febre reumática. Nesta doença, anticorpos são produzidos contra a proteína M de *Streptococcus* beta hemolíticos e acabam reagindo de forma cruzada com proteínas do coração, levando a uma inflamação cardíaca (cardite). Outro efeito deletério da resposta imune humoral é a formação de imunocomplexos, os quais podem ser depositados nos glomérulos, vasos e articulações resultando em glomerulonefrite, vasculite e artrite.

A agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X é uma doença decorrente de uma falha nos precursores dos linfócitos B, que não permite que se transformem em linfócitos B e por fim em plasmócitos. Os pacientes tendem a desenvolver muitas infecções devido à falta de anticorpos. As bactérias que causam infecções recorrentes são: pneumococos, estreptococos, estafilococos e *Haemophilus influenzae*. As infecções gastrointestinais podem também ser um problema, em especial quando provocadas pelo parasita *Giardia lamblia*.

Os anticorpos também atuam na eliminação de helmintos através de um mecanismo denominado citotoxicidade celular mediada por anticorpos (ADCC- *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). A estimulação crônica pelo helminto ativa as células TH2 que auxiliam a célula B na produção de anticorpos do isotipo IgE, IgG e IgA. Estes anticorpos são capazes de se ligar aos helmintos e suas porções Fc são reconhecidas pelos mastócitos (IgE) e eosinófilos (IgG e IgA), promovendo a ativação dessas células e consequente liberação do conteúdo de seus grânulos.

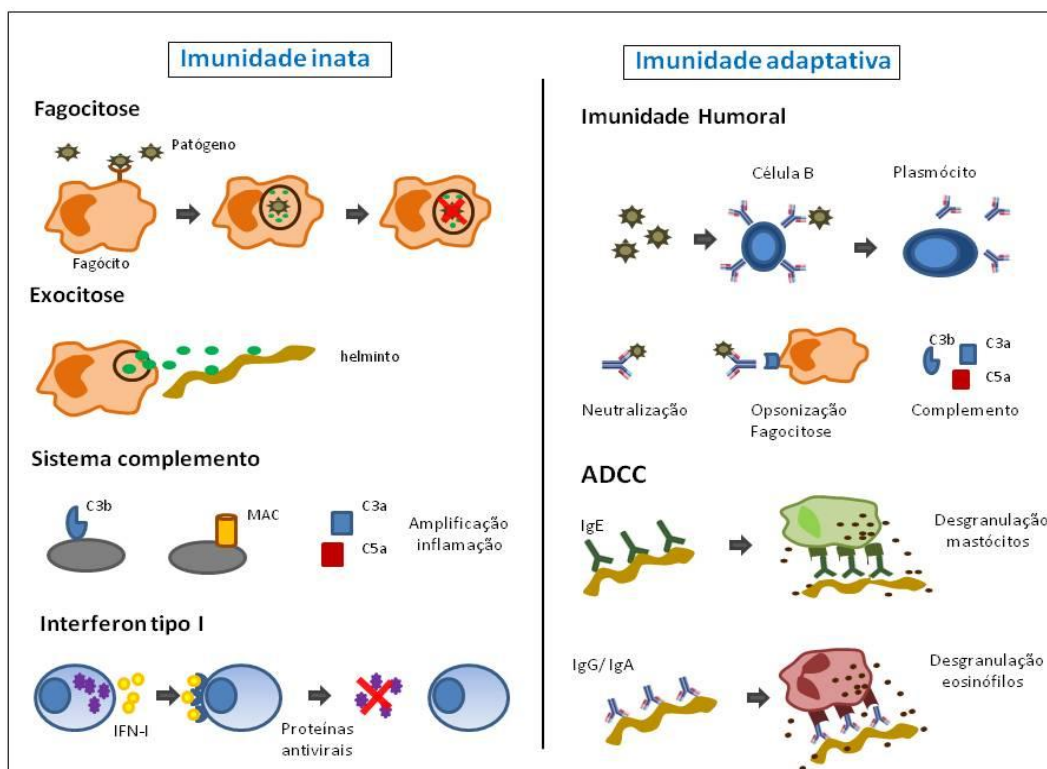


Figura 1. Imunidade contra agentes infecciosos extracelulares. O principal mecanismo da imunidade inata contra os patógenos extracelulares é a fagocitose. No entanto, organismos como os helmintos são muito grandes para serem fagocitados, sendo a exocitose (liberação do conteúdo dos grânulos para o exterior) realizada pelos fagócitos. A via alternativa do sistema complemento pode ser ativada, levando a opsonização, fagocitose, lise celular do patógeno e amplificação da inflamação. O interferon do tipo I é produzido por células infectadas e impedem a infecção de outras células via produção de proteínas antivirais. A imunidade humoral é a resposta imune adaptativa predominante contra patógenos extracelulares. Os anticorpos produzidos podem neutralizar o agente/toxina, promover opsonização, fagocitose, ativação complemento e atuar na citotoxicidade celular mediada por anticorpos (ADCC).

2. Imunidade contra agentes infecciosos intracelulares

2.1 Mecanismos da imunidade inata

Algumas bactérias possuem a capacidade de resistir a fagocitose e de se replicar no interior dos fagócitos, estimulando a produção de IL-12. Esta citocina ativa as células NK que passam a produzir IFN- γ com a finalidade de aumentar a produção de substâncias microbidas no interior dos fagócitos. As células NK também são capazes de identificar células infectadas por vírus (diminuição expressão de moléculas MHC-I) e promover a destruição destas através da liberação de perforina e granzima que culmina na apoptose da célula alvo e eliminação do agente infeccioso.

Existem pacientes com ausência ou deficiência na atividade de células NK. Nesses indivíduos são observadas infecções virais recorrentes por *Varicella Zoster Virus*, *Herpes Simplex Virus*, *Epstein Barr Virus*, *Cytomegalovirus* e *Papilloma Virus*, uma vez que a resposta de células NK contra células infectadas é de extrema importância no combate aos vírus.

2.2 Mecanismos da imunidade adaptativa

Diversos patógenos são capazes de se replicar no interior dos fagócitos (p.ex. *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania*) e podem ser destruídos mediante participação das células T CD4⁺. Os agentes infecciosos presentes dentro de vesículas no citoplasma da célula podem entrar na via de processamento e apresentação de antígeno via molécula de MHC de classe II. As células T CD4 que reconhecem este complexo são ativadas e produzem IFN- γ que irá aumentar a atividade microbida no interior dos fagócitos.

Tendo em vista que alguns agentes infecciosos são capazes de permanecer vivos no interior dos fagócitos, muitas vezes pode haver a formação de granulomas. Esta estrutura é formada predominantemente por macrófagos e linfócitos T, e tem a finalidade de evitar a disseminação do patógeno, mas que muitas vezes pode culminar em um processo inflamatório intenso levando a fibrose tecidual.

Já os patógenos que têm a capacidade de se replicar no citoplasma da célula infectada (vírus), ou mesmo os agentes infecciosos que escapam dos fagossomos ou impedem a formação do fagolisossomos (p.ex *Listeria monocytogene*, *Trypanosoma cruzi*) podem ser eliminados pelas células T citotóxicas (T CD8). Estes patógenos podem entrar na via de processamento e apresentação de antígenos via molécula de MHC-I e ativar os linfócitos T CD8, que irão produzir granzima e perforina que destruirão as células alvo infectadas.

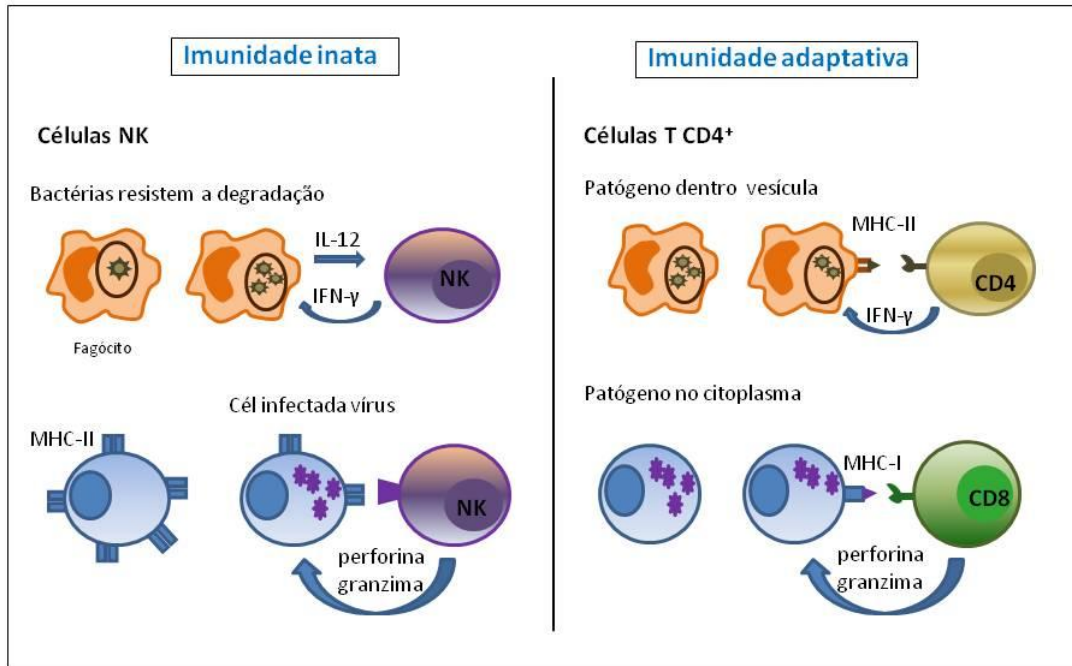


Figura 2. Imunidade contra agentes infecciosos intracelulares. Algumas bactérias são resistentes à degradação no interior dos fagócitos e ativam essas células, que passam a produzir IL-12. Esta citocina ativa células NK, as quais aumentam a capacidade microbicida dos fagócitos através da produção de IFN- γ . As células infectadas por vírus também ativam células NK (diminuição expressão MHC-I) que as destroem via perforina e granzima. Patógenos presentes em vesículas no interior das células são processados, apresentados via MHC-II e ativam células T CD4 produtoras de IFN- γ . Por outro lado, agentes infecciosos que se replicam no citoplasma, são processados e apresentados via MHC-I as células T CD8 produtoras de granzima e perforina.

3. Mecanismos de evasão dos agentes infecciosos

Os agentes infecciosos desenvolveram diversos mecanismos para evadir a resposta imune do hospedeiro. A variação antigênica é uma estratégia adotada tanto por bactérias, quanto por vírus e parasitos, e é caracterizada por mutações genéticas que podem modificar os epítopos que eram anteriormente reconhecidos por anticorpos ou outros componentes do sistema imune dificultando, desta forma, a eliminação do agente infeccioso. Outros mecanismos de evasão adotados pelos patógenos estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Mecanismos de evasão imunológica dos agentes infecciosos

Bactérias extracelulares	Bactérias intracelulares	Vírus	Parasitas
Varição antigênica	Inibição formação de fagolisossomos	Varição antigênica	Varição antigênica
Inibição ativação do complemento	Inativação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio	Inibição do processamento antigênico	Resistência adquirida ao complemento
Resistência a fagocitose	Ruptura da membrana dos fagossomos	Produção de citocina imunossupressora (IL-10)	Resistência a CTLs
Remoção de intermediários reativos de oxigênio		Infecção de células imunocompetentes (HIV/ cél T CD4)	Descarte de antígenos

5. Referências

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. **Imunologia Celular e Molecular**. Sexta Edição. Rio de Janeiro. Elsevier.2008

Charles A. Janeway, Jr., Paul Travers, Mark Walport, Mark J. **Imunobiologia**. Sexta Edição. 2006
 Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. Immunology. Fifth Edition. Ed. Mosby.