

RESPOSTA IMUNE CONTRA MICRO-ORGANISMOS E VACINAS

Prof. Uderlei

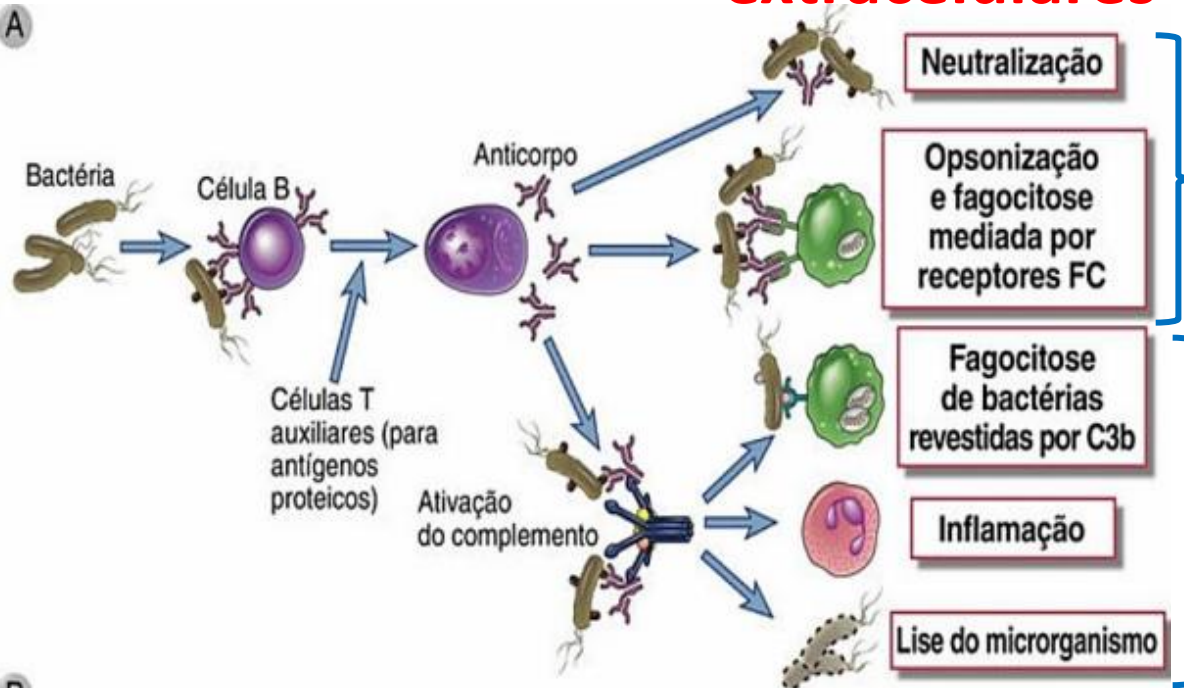
Bactérias patogênicas

Micro-organismo	Exemplo de doença humana	Mecanismos de patogenicidade
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecções da pele e dos tecidos moles, abscesso pulmonar Sistêmica: síndrome de choque, intoxicação alimentar	Infecções da pele: inflamação aguda induzida por toxinas; morte celular causada por toxinas formadoras de poros Sistêmica: enterotoxina ("superantígeno") - a produção de citocinas por células T que causam necrose da pele, choque, diarreia
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)	Faringite Infecções da pele; impetigo, erisipela, celulite Sistêmica: febre escarletina	Inflamação aguda induzida por várias toxinas (p. ex., estreptolisina O lesiona as membranas celulares)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>pneumococcus</i>)	Pneumonia, meningite	Inflamação aguda induzida por vários constituintes de parede celular; Pneumolisina é semelhante à estreptolisina O
<i>Escherichia coli</i>	Infecções do trato urinário, gastroenterite, choque séptico	As toxinas atuam sobre a secreção de cloreto e água no epitélio intestinal; a endotoxina (LPS) estimula a secreção de citocinas pelos macrófagos
<i>Vibrio cholerae</i>	Diarreia (cólera)	A toxina da cólera ADP ribosila a subunidade da proteína G, que leva ao aumento de AMP cíclico nas células epiteliais intestinais e resulta na secreção de cloreto e perda de água
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	A toxina tetânica se liga à placa motora terminal nas junções neuromusculares e causa contração muscular irreversível
<i>Neisseria meningitidis</i> (<i>meningococcus</i>)	Meningite	Inflamação aguda e doença sistêmica causada por uma endotoxina potente
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	A toxina diftérica ADP ribosila o fator de alongação 2 e inibe a síntese proteica

Imunidade **Inata** contra **Bactérias** **Extracelulares**

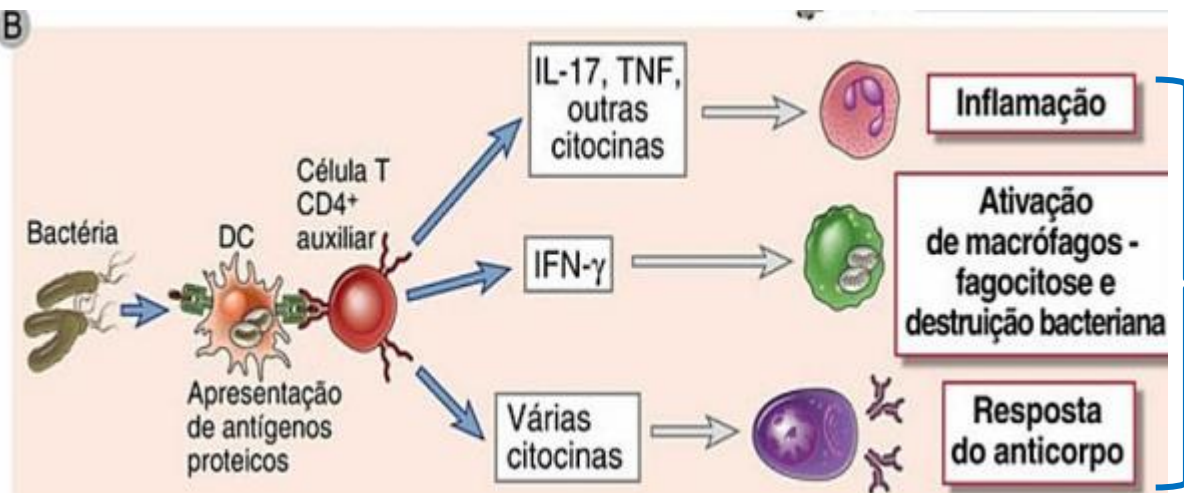
- ***Ativação do complemento*** - Os peptidoglicanos na parede celular das bactérias Gram-positivas e o LPS em bactérias Gram-negativas ativam o complemento pela via alternativa.
- ***Ativação de fagócitos e inflamação*** - Fagócitos utilizam receptores de superfície (de manose), receptores de Fc da Ig e receptores de complemento para reconhecer bactérias (opsonização).

A Imunidade Adaptativa contra bactérias extracelulares



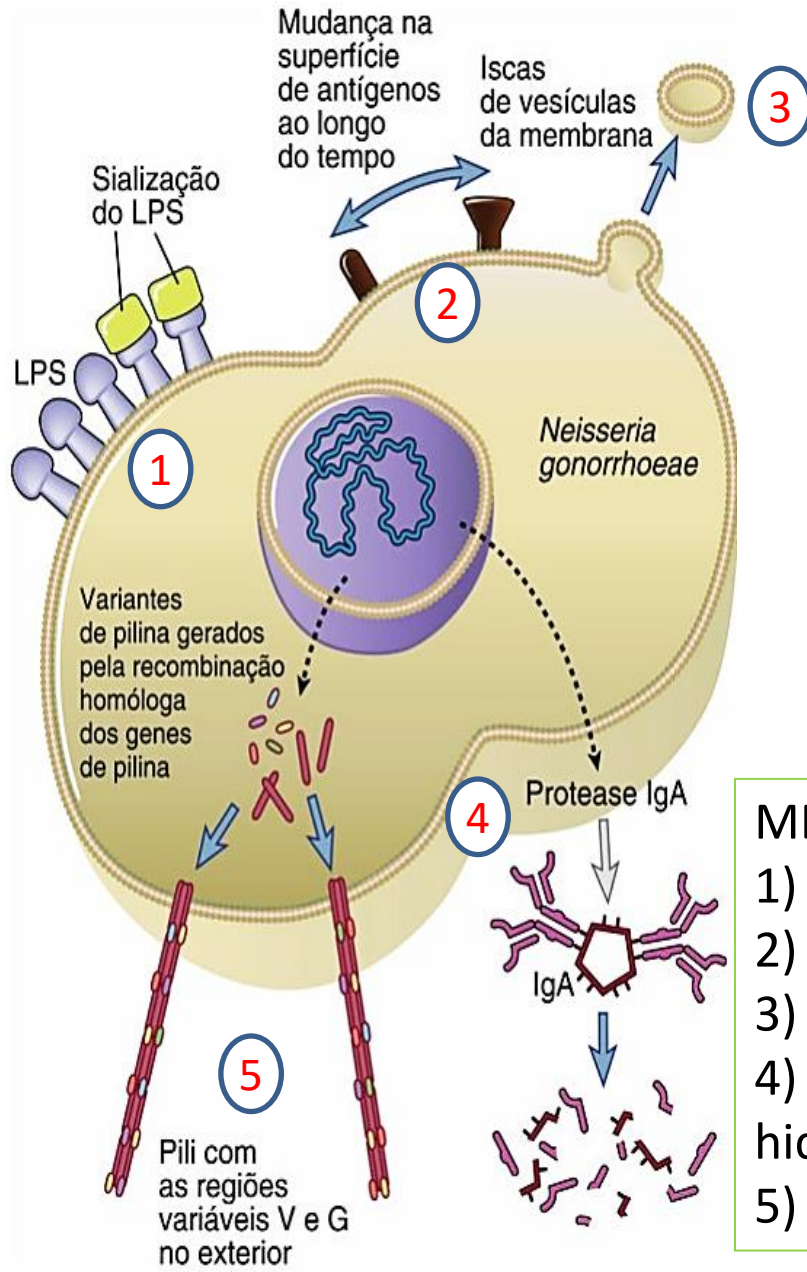
A resposta contra bactérias e suas toxinas, consiste na produção de anticorpos para neutralização e opsonização.

Ativação do complemento para opsonização (C3b), inflamação (C3a e C5a) e lise.



Os LT CD4 produzem citocinas inflamatórias, ativam macrófagos e as respostas de LB.

Evasão Imunológica de bactéria extracelular



MECANISMOS DE EVASÃO DE *Neisseria*

- 1) Alteração química do LPS
- 2) Alteração dos antígenos de superfície
- 3) Liberação de vesículas que enganam o SI
- 4) Produção de enzimas proteases que hidrolisam a IgA
- 5) Recombinação entre os componentes do pili

Bactérias patogênicas intracelulares

Micro-organismo

Exemplo de doença humana

Mecanismos de patogenicidade

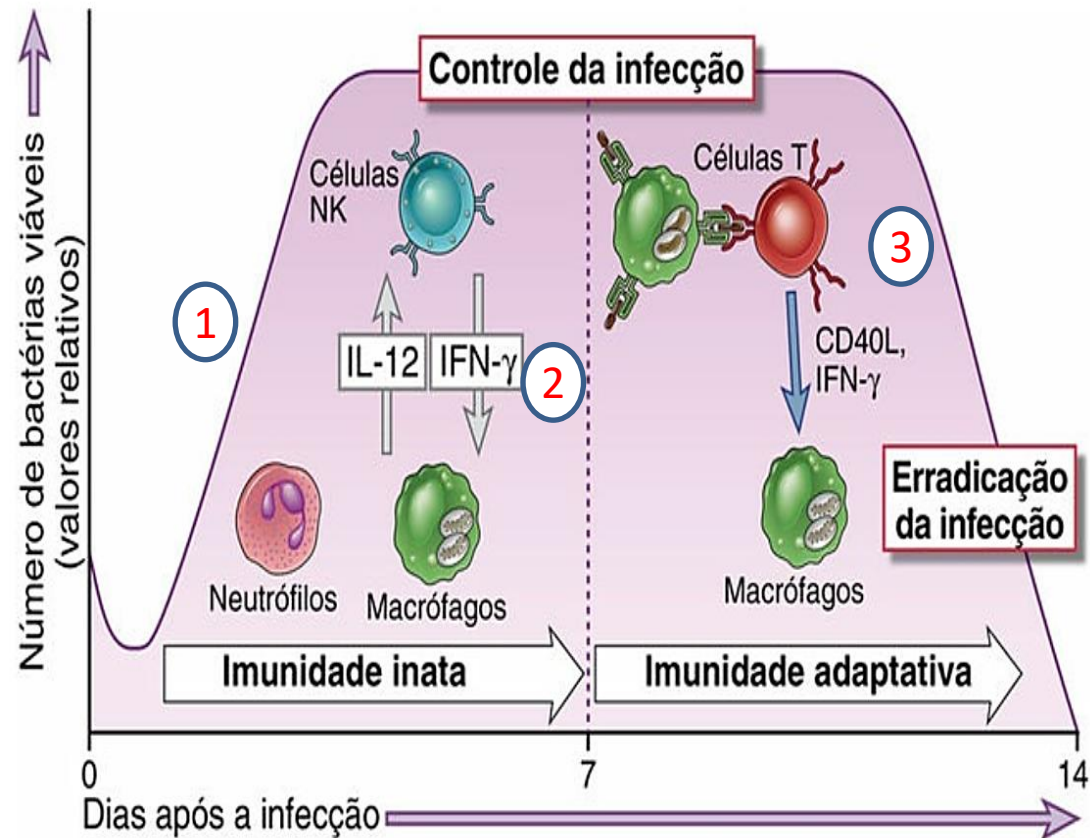
Micro-organismo	Exemplo de doença humana	Mecanismos de patogenicidade
Bactérias Intracelulares		
<i>Mycobacteria</i>	Tuberculose, hanseníase	Ativação de macrófagos resultando em inflamação granulomatosa e destruição tecidual
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriose	A listeriolisina destrói as membranas celulares
<i>Legionella pneumophila</i>	Doença dos legionários	Citotoxina causa lise nas células e lesão pulmonar e inflamação

Imunidade Inata e adaptativa contra bactérias intracelulares

1) Bactérias intracelulares ativam NK pela produção de IL-12 por neutrófilos e macrófagos.

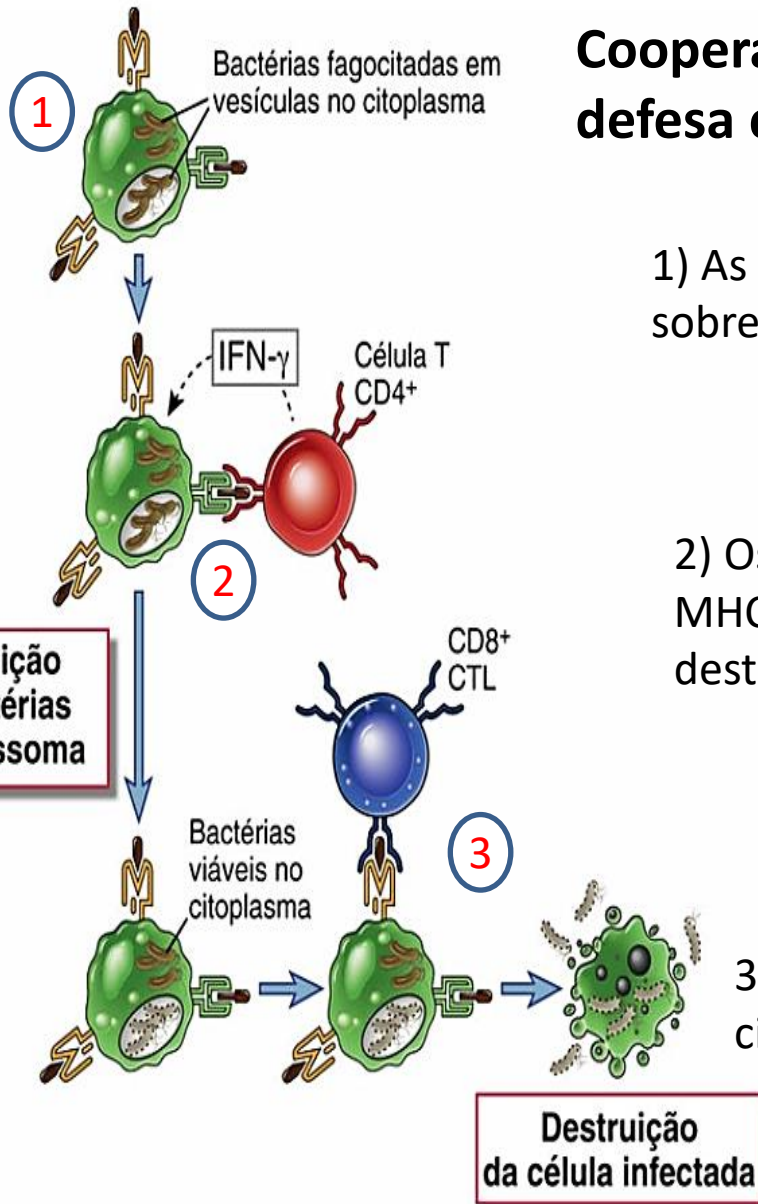
2) As células NK produzem IFN- γ , que ativa macrófagos levando a morte da bacteriana

3) LT CD4 apresentados aos antígenos ativam a resposta imune adaptativa mediada por células para a erradicação da infecção



Imunidade adaptativa contra bactérias intracelulares

Cooperação de células T CD4+ e T CD8+ na defesa contra micro-organismos intracelulares



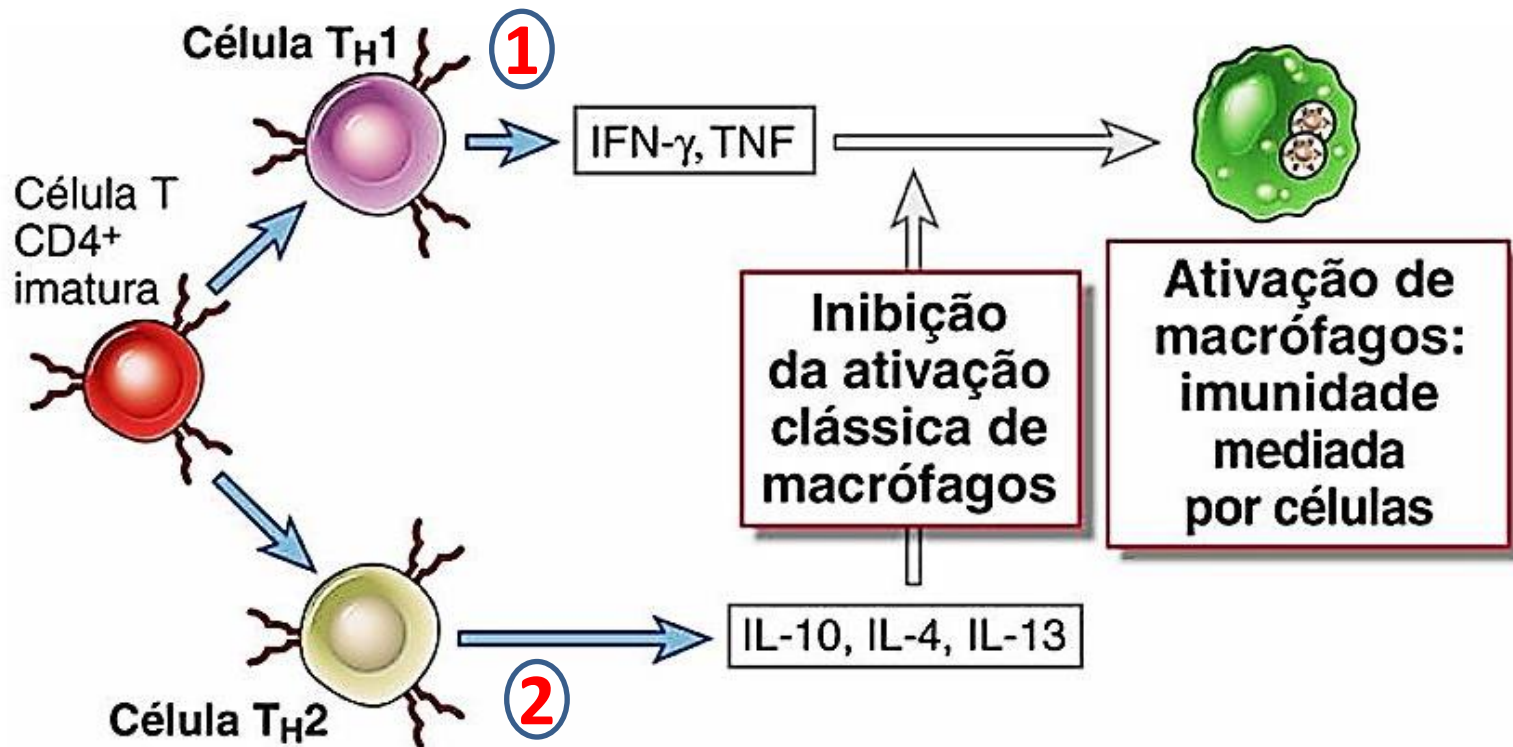
1) As bactérias fagocitadas pelos macrófagos podem sobreviver e escapar para dentro do citoplasma.

2) Os LT CD4+ apresentados aos antígenos pelo MHC II produzem IFN- γ , que ativa os macrófagos a destruírem os micro-organismos nos fagossomas.

3) As células T CD8+ apresentadas ao antígeno citosólico pelo MHC I destroem a célula infectada.

PADRÕES DE RESPOSTAS DAS CÉLULAS T A MICRO-ORGANISMOS INTRACELULARES

Papel das células T e das citocinas para determinar o resultado das infecções



1. Os LT CD4+ imaturos diferenciam-se em células TH1 (ativam fagócitos para destruir micro-organismos ingeridos)
2. LTH2 inibem a via clássica da ativação dos macrófagos.

Fungos patogênicos

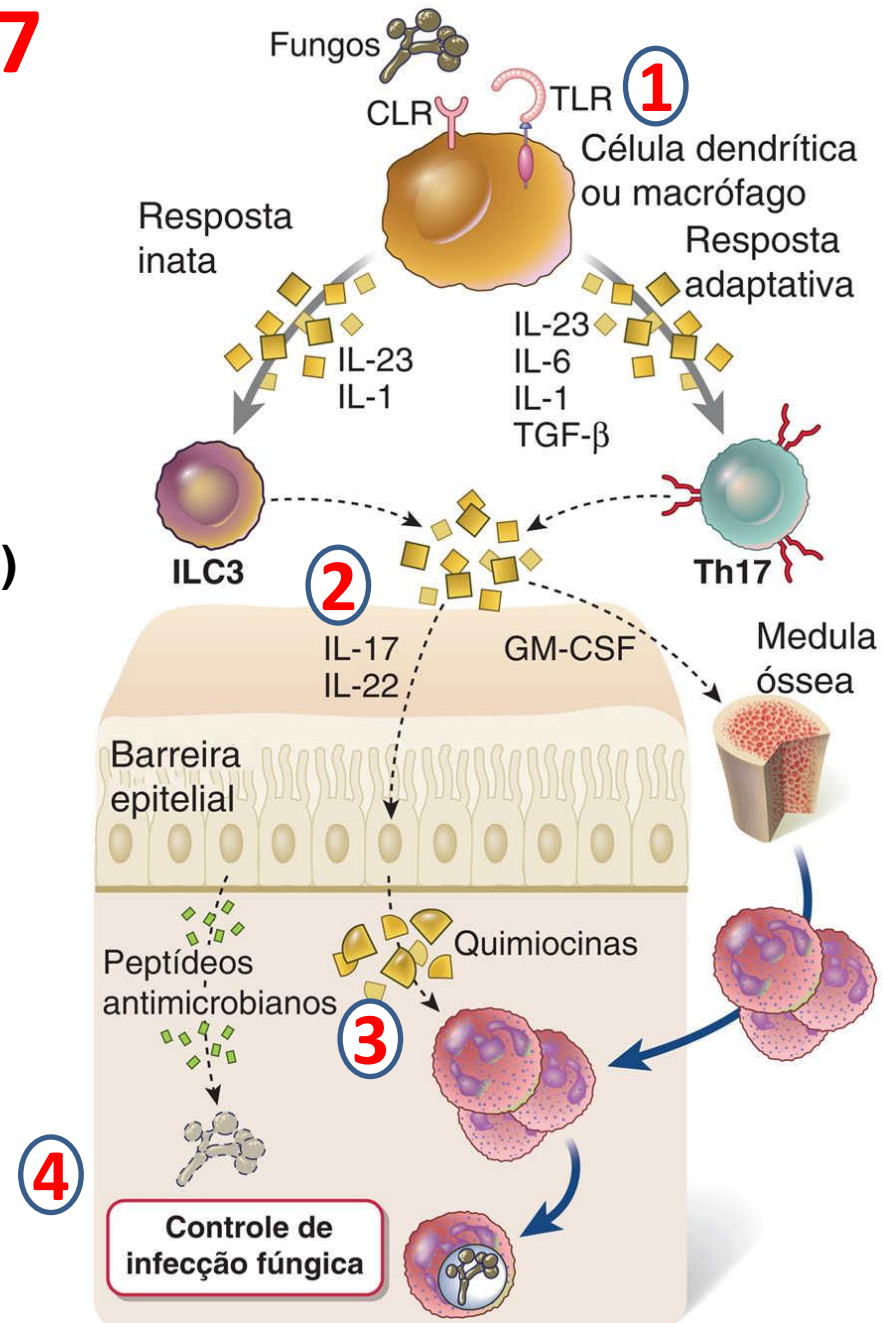
Micro-organismo	Exemplo de doença humana	Mecanismos de patogenicidade
Fungos		
<i>Candida albicans</i>	Candidíase	Inflamação aguda; ligação a proteínas do complemento
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose	Invasão e trombose dos vasos sanguíneos causando necrose isquêmica e danos celulares
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose	Infecção pulmonar causada por inflamação granulomatosa

Imunidade Inata e Adaptativa contra Fungos

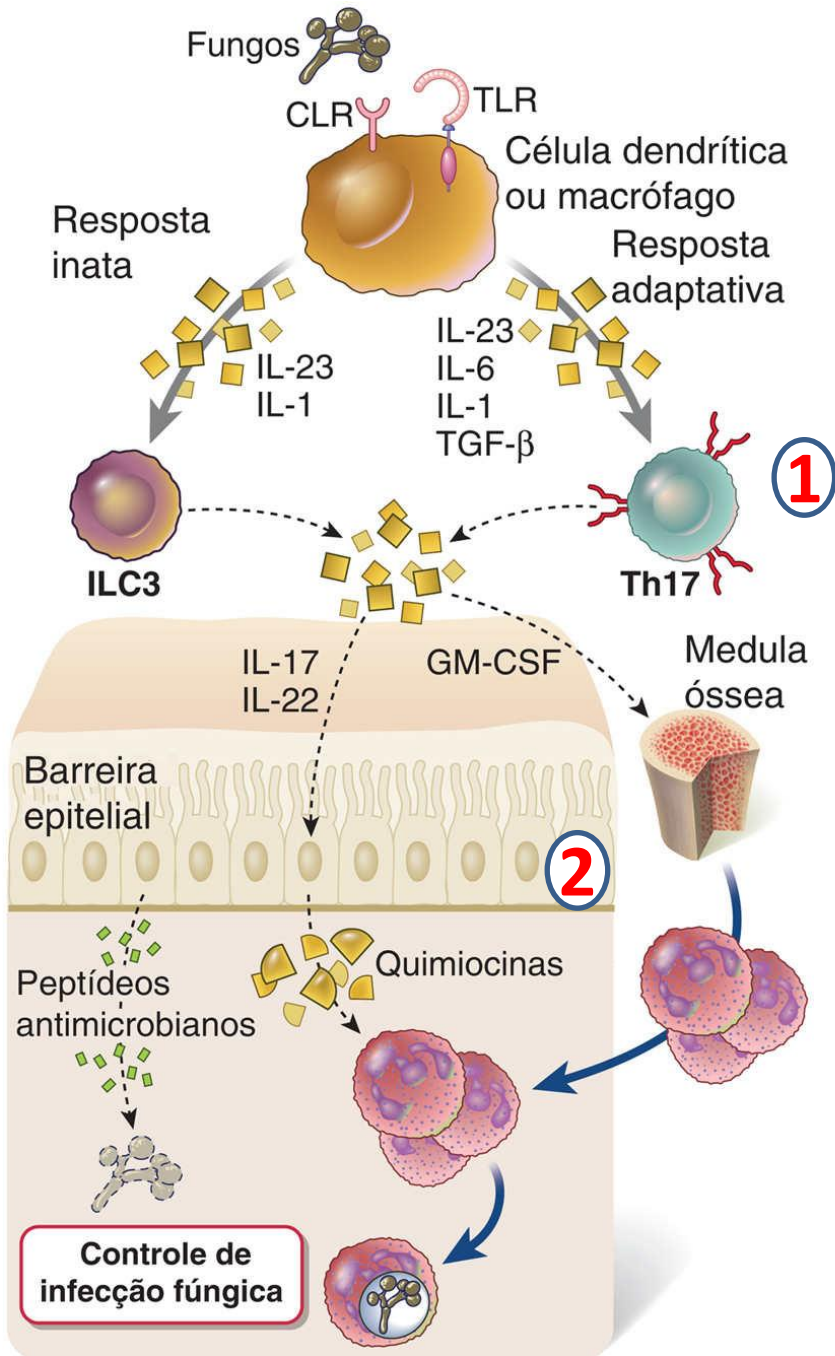
- Neutrófilos liberam fungicidas (ROS e enzimas lisossomais).
- Fungos virulentos inibem a produção de citocinas (TNF e a IL-12) por macrófagos e estimulam a produção de IL-10, inibindo a ativação dos macrófagos.
- As CD ativadas através do receptor da lectina produzem citocinas indutoras de TH17 (IL-6 e IL-23).
- Os LTH17 estimulam a inflamação e os neutrófilos e monócitos recrutados destroem os fungos.

Imunidade Inata e LTH17 contra Fungos

(1) CD e macrófagos reconhecem glucanas fúngicas, liberam citocinas que estimulam (2) células linfoides inatas residentes (ILC3s) a liberarem IL-17 e 22, (3) que recrutam neutrófilos e (4) induzem a produção de peptídeos antimicrobianos contra a infecção.



Resposta adaptativa dos LTH17 contra Fungos



(1) CDs estimulam a diferenciação de células T CD4⁺ antígeno fúngico-específicas *naive* em células Th17 nos linfonodos drenantes, e as células Th17 migram de volta para o sítio de infecção.

(2) O GM-CSF produzido pelas ILCs (e, talvez, pelas células Th17) podem contribuir para o recrutamento de neutrófilos.

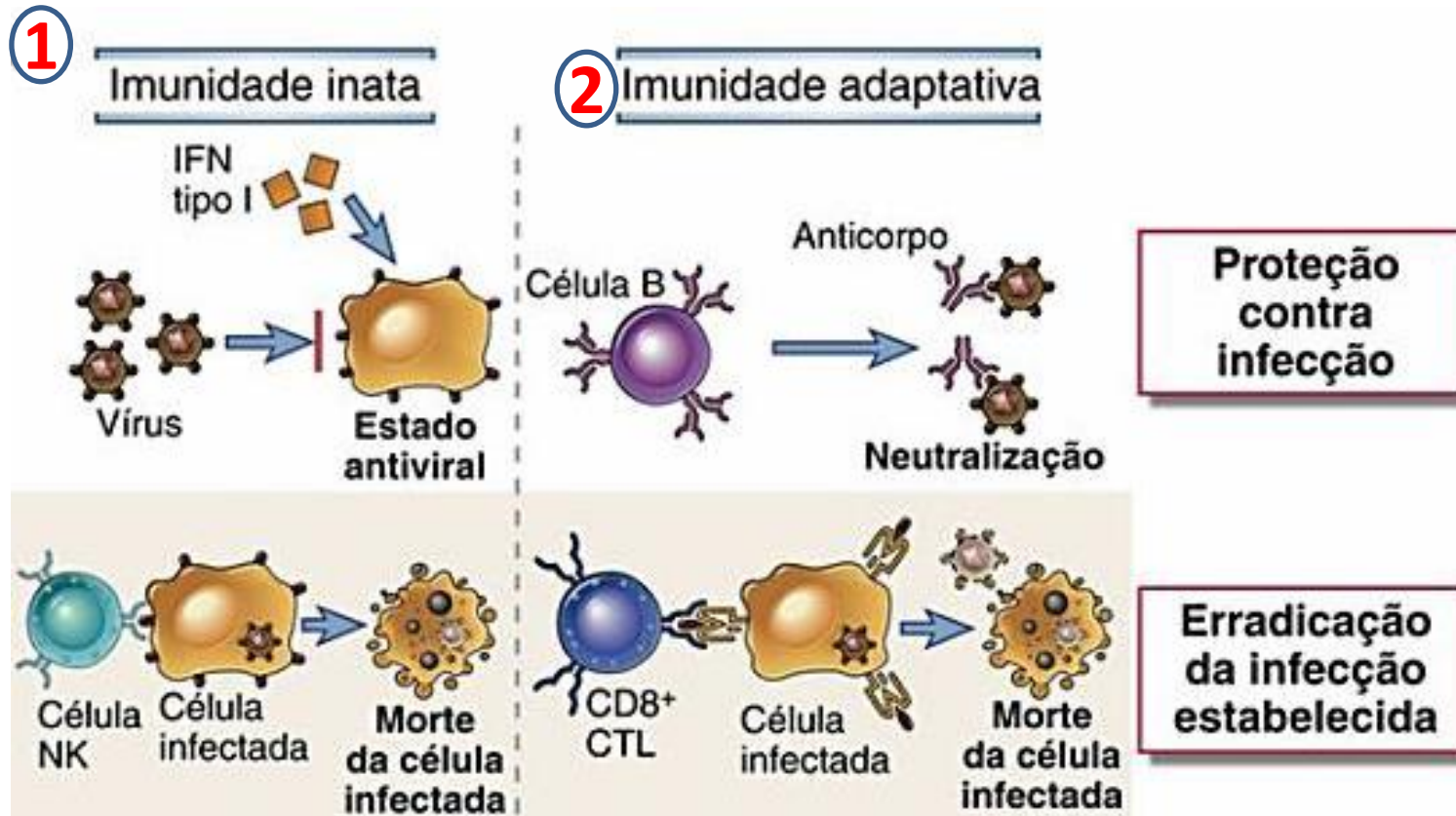
GM-CSF Fator Estimulante de Colônia Granulócito-Macrófago

Vírus patogênicos

Micro-organismo	Exemplo de doença humana	Mecanismos de patogenicidade
-----------------	--------------------------	------------------------------

Vírus		
Pólio	Poliomielite	Inibe a síntese proteica das células do hospedeiro (tropismo por neurônios motores no corno anterior da medula espinhal)
Influenza	Pneumonia por influenza	Inibe a síntese proteica das células do hospedeiro (tropismo para o epitélio ciliado)
Raiva	Encefalite rábica	Inibe a síntese proteica das células do hospedeiro (tropismo para os nervos periféricos)
Herpes simples	Várias infecções pelo herpes (pele, sistêmica)	Inibe a síntese proteica das células do hospedeiro; comprometimento funcional das células imunológicas
Hepatite B	Hepatites virais	Resposta de CTL do hospedeiro a hepatócitos infectados
Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa; proliferação de células B, linfomas	Infecção aguda: lise celular (tropismo para linfócitos B) Infecção latente: estimula a proliferação de células B
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Síndrome da imunodeficiência adquirida	Múltiplos: destruição de células T CD4+, comprometimento funcional das células imunológicas (Cap. 20)

Imunidade contra vírus



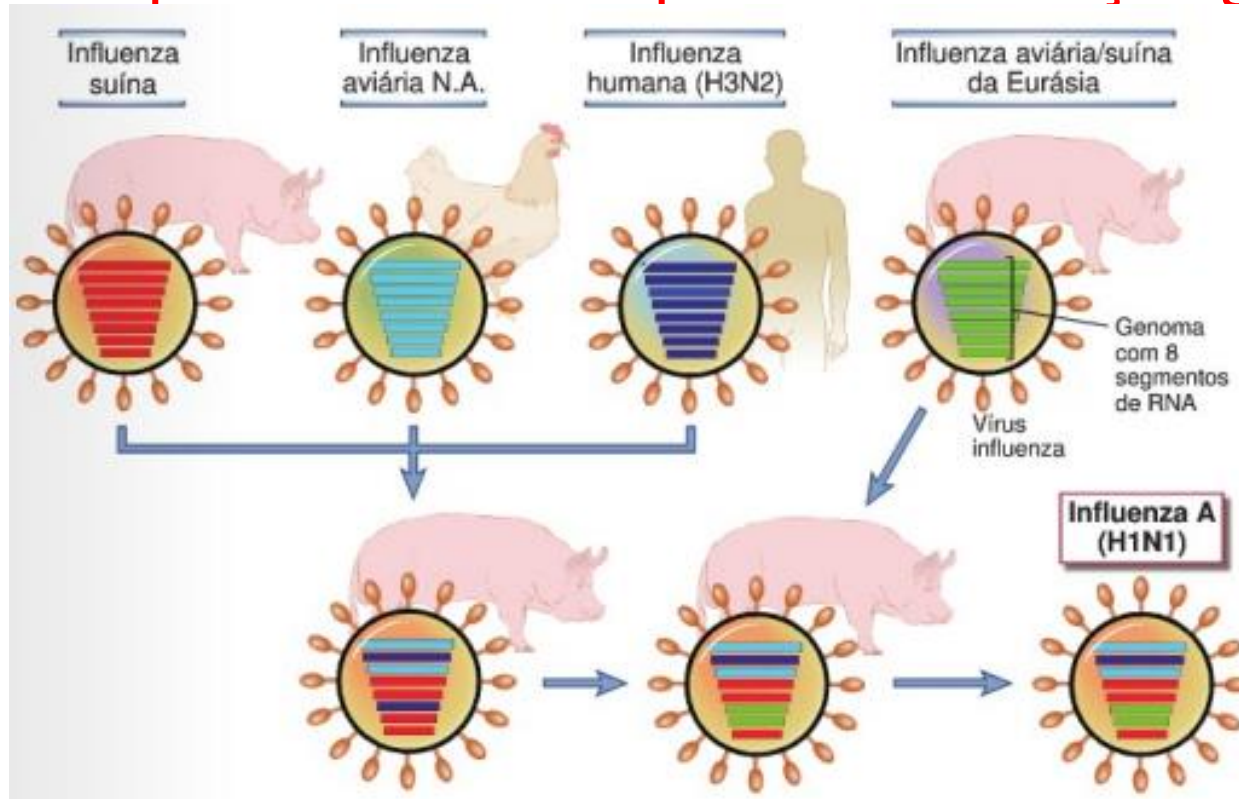
1) **Imunidade inata contra vírus** ocorre pela inibição por IFN do tipo I e a destruição das células infectadas pelas células NK.

2) **Imunidade adaptativa** é mediada por anticorpos, que neutraliza o vírus e pelos LT CD8, que eliminam a infecção matando as células infectadas.

Evasão da Resposta Imunológica pelos Vírus

Mecanismos de evasão imunológica	Exemplos
Variação antigênica	Influenza, rinovírus, HIV
Inibição do processamento do antígeno Bloqueio do transportador TAP Remoção das moléculas de classe I do RE	Herpes simples (HSV) Citomegalovírus (CMV)
Produção de moléculas MHC "iscas" para inibir as células NK	Citomegalovírus (murino)
Produção de homólogos do receptor de citocinas	Vacína, poxvírus (IL-1, IFN- γ) Citomegalovírus (quimiocina)
Produção de citocinas imunossupressoras	Epstein-Barr (IL-10)
Infecção e morte ou comprometimento funcional das células imunes	HIV
Inibição da ativação do complemento Recrutamento do fator H Incorporação de CD59 no envelope viral	HIV HIV, vacína, CMV humano
Inibição da imunidade inata Inibição do acesso ao sensor de RNA RIG-I Inibição de PKR (sinalização pelo receptor de IFN)	Vacína, HIV HIV, HCV, HSV, pólio

Geração cepas de influenza por recombinação genética

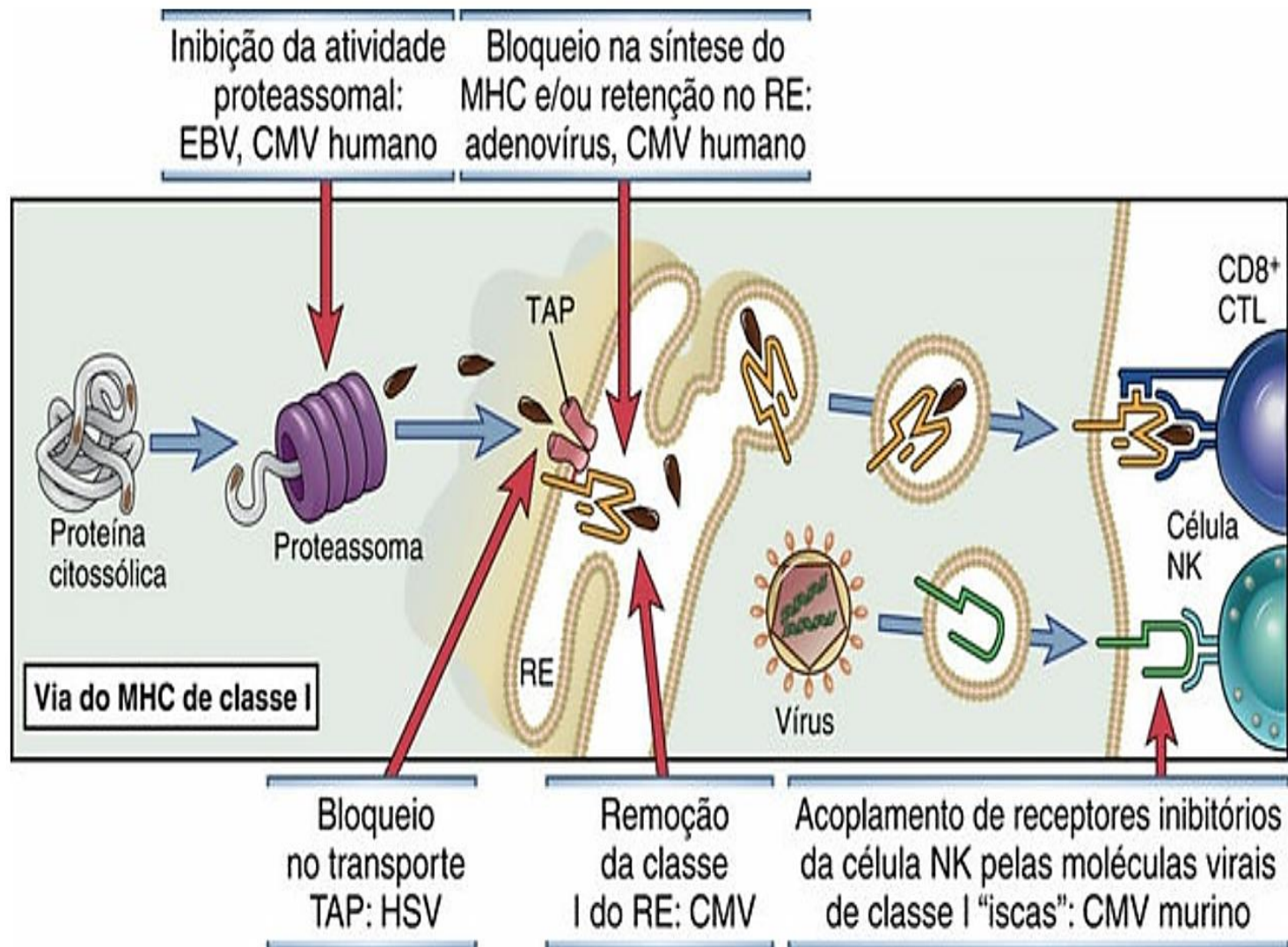


O genoma do influenza é composto por oito cadeias de RNA distintas. Pode ocorrer a recombinação dos segmentos de RNA suíno, ave ou de seres humanos simultaneamente infectados com cepas diferentes.

A recombinação gera vírus antigenicamente distintos, capazes de evitar o reconhecimento imunológico.

O vírus H1N1, responsável pela pandemia de 2009, foi gerado pelo rearranjo de vírus de suínos, aves e vírus humanos em suínos e em seguida, repassado aos seres humanos.

Mecanismos pelos quais os vírus inibem o processamento e a apresentação de antígenos



Imunidade contra parasitas

- Muitos desses parasitas são resistentes à fagocitose e podem multiplicar-se dentro de macrófagos.
- O mecanismo de defesa contra os protozoários que sobrevivem é a resposta imunológica mediada por citocinas derivadas de células TH1.
- A defesa contra muitas infecções por helmintos é mediada pela ativação das células TH2, o que resulta na produção de anticorpos IgE e ativação de eosinófilos.

Imunidade contra parasitas

Parasita	Doença	Principais mecanismo de imunidade protetora.
PROTOZOÁRIOS		
<i>Plasmodium spp</i>	Malária	Anticorpos e CDL CD8.
<i>Leishmania donavani</i>	Leishmaniose	LTH1 ativam macrófagos para destruir parasitas fagocitados.
<i>Trypanossoma brucei</i>	Tripassomíase africana	Anticorpos.
<i>Entamoeba histolytica</i>	amebíase	Anticorpos, fagocitose.
METAZOÁRIOS		
<i>Shistossoma spp.</i>	Esquitossomose	Destruição mediada por eosinófilos e macrófagos.
<i>Wulchereria bancrofti</i>	Filariose	Imunidade mediada por células, papel dos anticorpos?

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

- O sucesso da vacinação na erradicação das doenças infecciosas é dependente de várias propriedades dos micro-organismos.
- A maioria das vacinas atualmente trabalha induzindo a imunidade humoral.

Estratégias para o desenvolvimento de vacinas

Tipo de vacina	Exemplo
Bactéria viva, atenuada ou morta	Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), cólera
Vírus vivos atenuados	Pólio, raiva
Vacina de subunidades (antígeno proteico)	Toxoide tetânico, toxoide diftérico
Vacinas conjugadas	<i>Haemophilus influenzae</i> , pneumococos
Vacinas sintéticas	Hepatite (proteínas recombinantes)
Vetores virais	Vacina Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)
Vacinas de DNA	Ensaio clínicos em andamento para várias infecções
Vacinas de RNA	Vacina produzida contra o novo coronavírus (Moderna, Pfizer)

Estratégias para o desenvolvimento de vacinas

Vacinas Bacterianas e Virais Atenuadas e Inativadas

- Tratamento dos micro-organismos de maneira que não possam causar a doença (ou seja, a sua virulência é atenuada) ou matando os micro-organismos, mantendo a sua imunogenicidade. (ex: BCG e cólera; pólio e raiva)

Vacinas de Antígeno Purificado (Subunidade proteica)

- Compostas de antígenos purificados a partir de micro-organismos ou toxinas inativadas e geralmente são administradas com um adjuvante. (ex: toxóide difiteria e tétano).
- Polissacarídeos são antígenos independentes de células T - respostas baixa afinidade.
- Acoplamento dos polissacarídeos a proteínas – respostas alta afinidade (**vacinas conjugadas**).

Estratégias para o desenvolvimento de vacinas

Vacinas de Antígenos Sintéticos

- Antígenos ou epítomos microbianos mais imunogênicos sintéticos. É possível produzir as sequências proteicas de antígenos microbianos em grandes quantidades por tecnologia de DNA recombinante. (ex: HBV, HPV)

Vacinas de Vírus Recombinantes (vetor viral)

- Introdução dos genes que codificam antígenos microbianos em um vírus não citopático e infectar pessoas com este vírus. Assim, o vírus funciona como uma fonte de antígeno em um indivíduo inoculado. (ex: ChAdOx1 nCoV-19)

Estratégias para o desenvolvimento de vacinas

Vacinas de DNA

- Inoculação de um plasmídeo com DNA complementar (cDNA) para um antígeno proteico. É provável que as APCs, tais como células dendríticas, transfectadas com o cDNA produza a proteína imunogênica, induzindo respostas específicas (**ensaios clínicos**).

Adjuvantes e Imunomoduladores

- A maioria dos adjuvantes provoca aumento da expressão de coestimuladores e de citocinas, tais como a IL-12.
- O hidróxido alumínio gel (respostas de células B).
- O Esqualeno que pode ativar fagócitos.

Vacinas para SARS-CoV-2

Plataforma	Tipo de vacina	Empresa
Inativada	Inativada	Coronavac
Inativada	Inativada + alumínio	Sinovac
Subunidade proteica	Proteína Spike + adjuvante Matrix M	Novovax
Vetor viral não replicante	ChAdOx1	University of Oxford/ AstraZeneca
RNA	mRNA Proteína Spike	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer; Moderna

INACTIVATED WHOLE VIRUS VACCINES

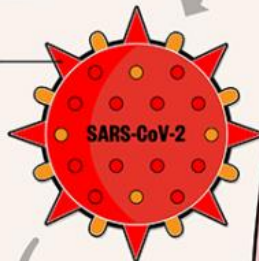
CoronaVac

1 VIRUS PRODUCTION

SARS-CoV-2 is grown in large amounts in cell culture.

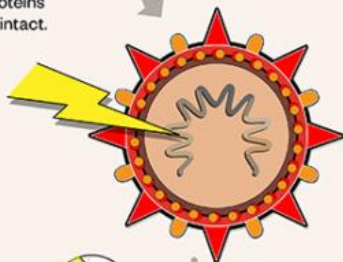


SPIKE PROTEIN

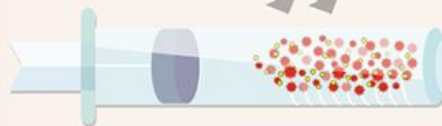


2 INACTIVATION

The viruses are treated in a way that disables the genes. The inactivated viruses can no longer replicate but their proteins remain intact.



ADJUVANT



3 VACCINE

Each injection includes many inactivated viruses, combined with an adjuvant to enhance immune response.

MUSCLE TISSUE

4 ANTIGEN PRESENTATION

The inactivated viruses are picked up by immune cells called antigen-presenting cells (APCs), which break up the virus and 'present' peptides on the cell surface by major histocompatibility complex (MHC), which activate T cells.

ANTIGEN-PRESENTING CELL

7 EFFECTOR RESPONSE

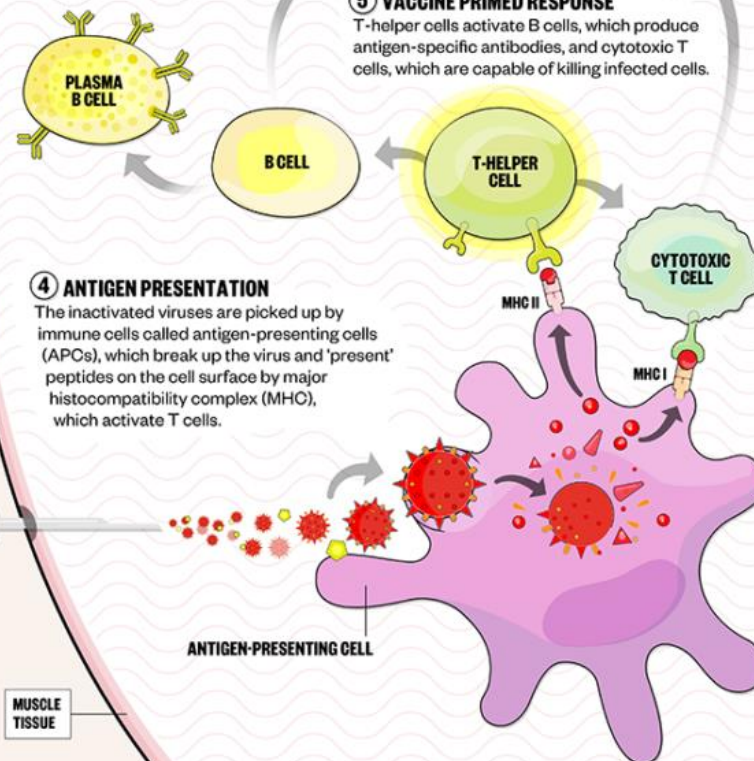
When exposed to SARS-CoV-2, the immune system makes a faster and stronger response. Antibodies stop virus from binding to cells or tag it for destruction and cytotoxic T cells recognise and destroy infected cells.

6 MEMORY CELLS

Some B cells and T cells become memory cells, ready to be reactivated when they come into contact with the same antigen.

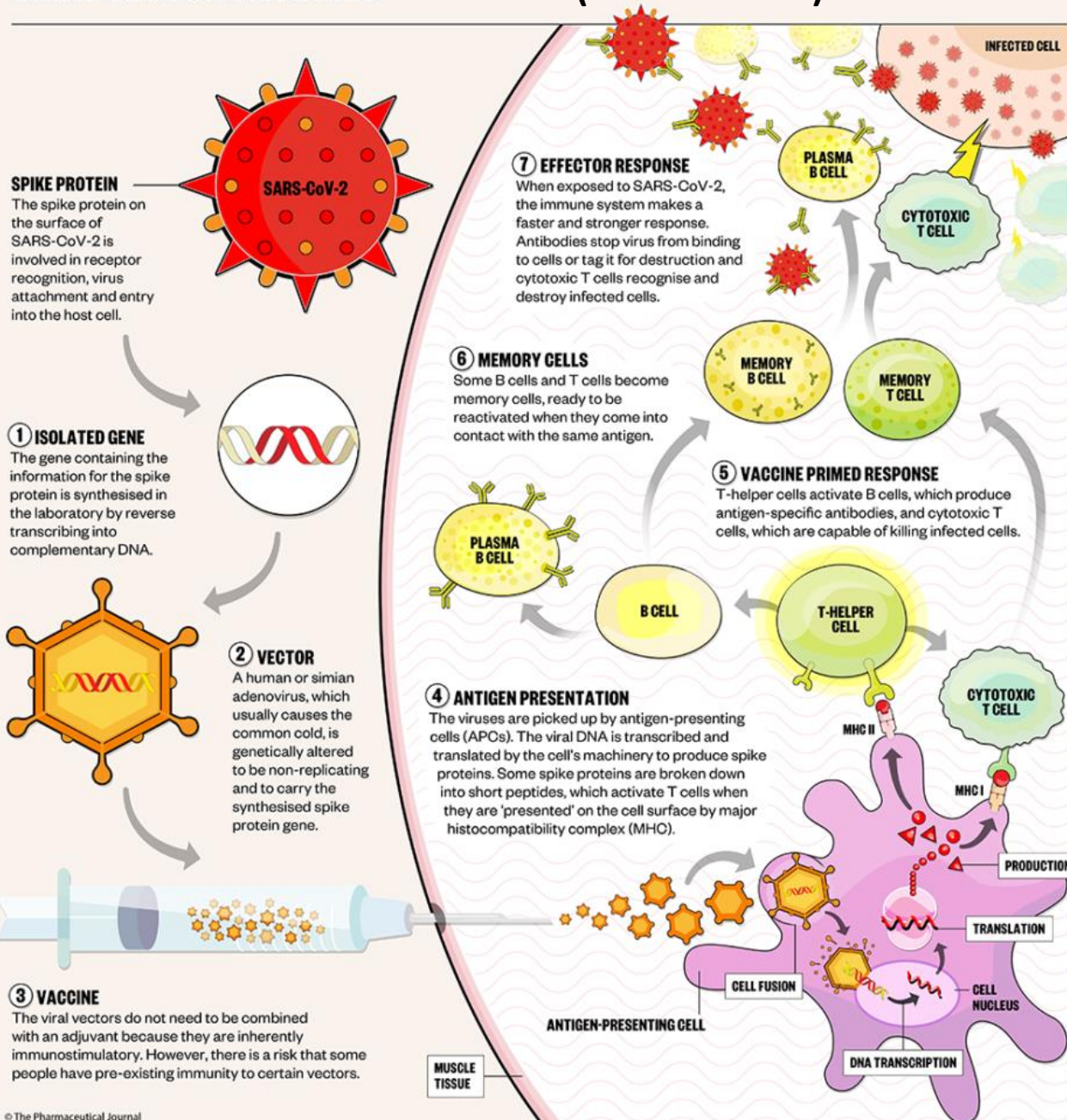
5 VACCINE PRIMED RESPONSE

T-helper cells activate B cells, which produce antigen-specific antibodies, and cytotoxic T cells, which are capable of killing infected cells.

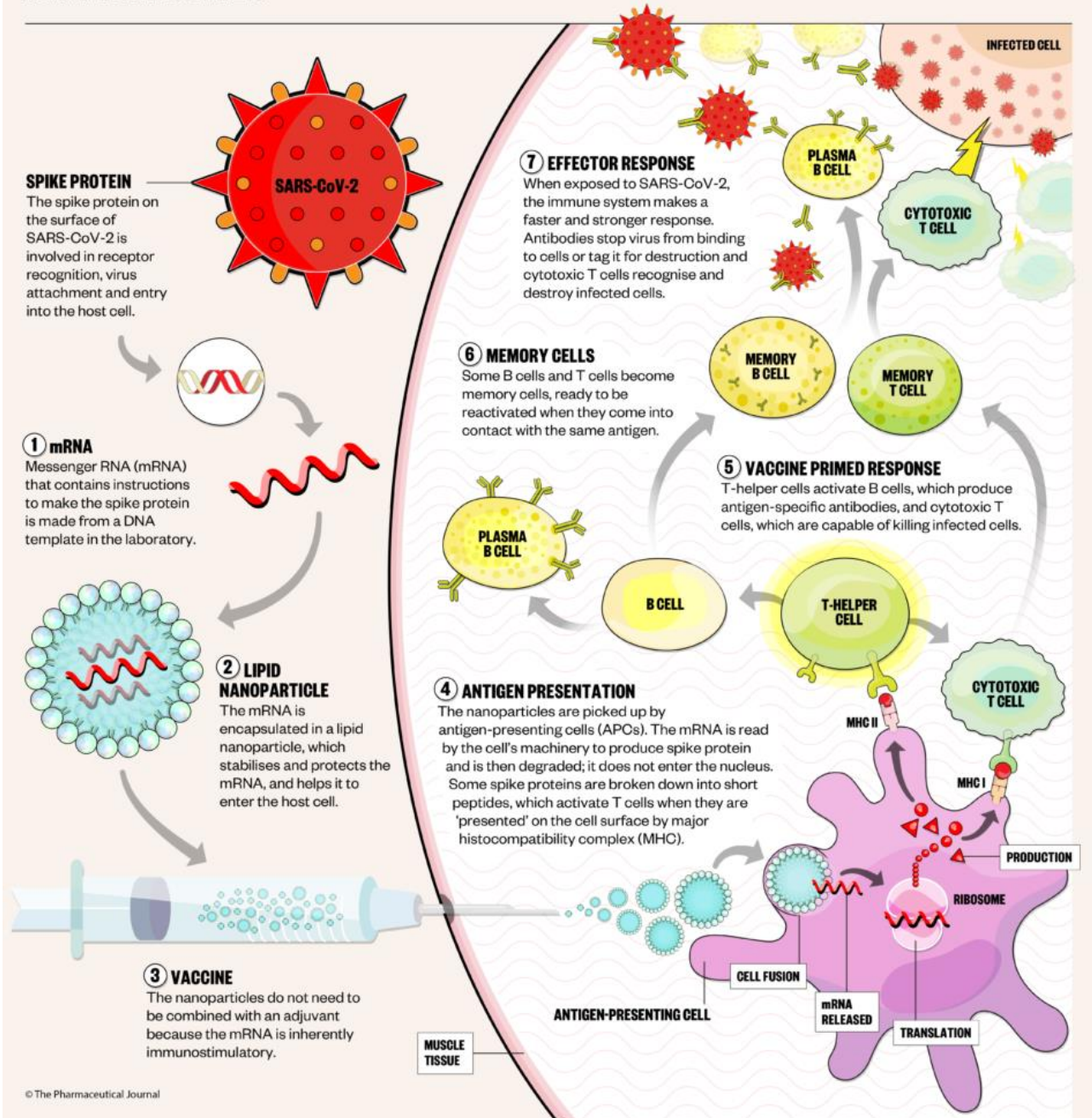


VIRAL VECTOR VACCINES

Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19 [AZD1222])
Janssen (Ad26.COV2.S)



mRNA VACCINES Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Moderna (mRNA-1273)



Moderna, BioNtech | Pfizer | Fosun

Moderna's mRNA Vaccine Approach

Closely mimics a native viral infection leading to B and T cell responses

Célula muscular

