

Aula de imunologia

4/1/99

"A imunidade da infecção I"

Diana Saraiva Turma 5.

Começamos, assim, um novo ciclo da imunologia, apesar de voltarmos a falar de assuntos básicos nos seminários, nestas aulas teóricas vamos falar do envolvimento da imunologia nas patologias. Falamos agora da imunologia aplicada, como é que o sistema imunológico se comporta nas situações envolvidas na patologia humana, IMUNOPATOLOGIA (tema a ser desenvolvido até ao fim das aulas teóricas).

Foi a imunidade da infecção que levou à diferenciação da imunologia como especialidade do conhecimento médico. Muitas das pessoas que descobriram a imunologia pertenciam a áreas, muito diversas, tais como: microbiologia, patologia. A resposta imunológica à infecção continua a ser ainda uma área muito investigada, mais no que diz respeito à infecção do que à sua terapêutica (muito relacionada com a aplicação de anti-microbianos).

O desenvolvimento da imunologia está mais relacionado com o conhecimento dos mecanismos efectores de eliminação dos microrganismos porque muitas vezes são eles que estão envolvidos na génese da própria doença (na génese dos seus sintomas). Podem também estar envolvidos na susceptibilidade de um indivíduo a certos microrganismos, ex: se um dos mecanismos da resposta imunológica não é eficaz num dado indivíduo, este pode estar mais susceptível a um ou outro microrganismos. Devemos sempre suspeitar

de um indivíduo que esteja sempre com infecções, se calhar o que ele possui é uma deficiência no seu sistema imunológico.

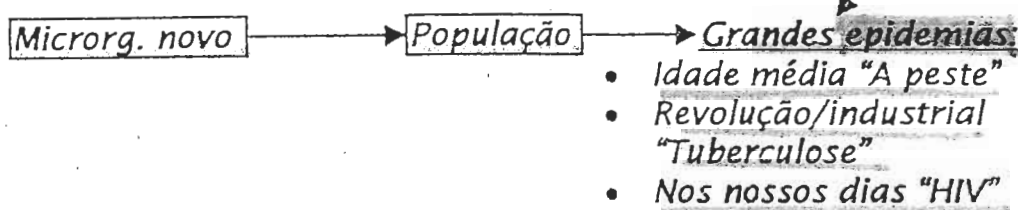
A aplicação do conhecimento de como se controla a resposta imunológica é importante para desenvolvimento de vacinas, isto é, coloca-se um indivíduo em contacto com os determinantes críticos do controlo da infecção (há sempre determinados constituintes antigénicos dos microrganismos que são mais importantes para o sistema imunológico controlar a infecção). Após a vacinação, quando em contacto com estes determinantes antigénicos o

indivíduo vai desenvolver uma resposta benéfica, secundária mais precoce que iniba mais facilmente o crescimento do microrganismo.

De qualquer dos modos, a interacção entre o sistema imunológico e os microrganismos é uma interacção muito complexa, abrange muitos mecanismos e como calculam os microrg. que encontramos agora na patologia humana são aqueles que escaparam ao longo do processo de evolução (que escaparam aos mecanismos de eliminação do sist. imunológico) da espécie humana e dos microrg. celulares, isto é, são dois grupos biológicos um em competição com o outro. Esta competição reflecte-se na capacidade de eliminação de microorganismos cada vez mais sofisticadas, mas o microrganismos também não são estáticos, visto que a população que nos infecta agora no final do século é diferente daquela que infectou a humanidade no início do século. Em termos globais há uma evolução paralela entre o nosso sistema imunológico e os microrg. E é lógico que aqueles que escapam ao controlo sejam aqueles que vão originar doença.

O que nos interessa saber é como é que estes microrg. Escapam ao sistema imunológico, porque se soubermos qual é esse mecanismo talvez possamos modular a resposta imunológica.

Há quem defenda que foi assim que o sistema imune se desenvolveu baseando-se nesta competição, facto que está demonstrado experimentalmente: ratinhos criados em ambientes assépticos, com comida esterilizada, possuem um repertório imunológico muito mais limitado do que outros ratinhos criados em ambientes normais, contactando assim com múltiplos antigénios. O próprio desenvolvimento do sistema imunológico do indivíduo depende do número de antigénios com que ele vai contactar.



São doenças que atingem grandes fatias da população, com grande patogenicidade, eliminando muitas pessoas, delimitadas por intervalos de tempo.

Quando há estas epidemias, há a emergência da fatia da população que é mais resistente devido a mecanismos genéticos ou imunológicos ou por imunogenética, é a população que consegue controlar a infecção com mais eficácia, sendo esta a população seleccionada para poder evoluir. Assim, o que

estas epidemias causam é um reformatar da resposta imunológica (selecção do próprio sistema imunológico em função dos novos microrg. que vão surgindo ao longo do tempo, é assim um benefício para nós porque vamos possuindo novas defesas), estas infecções de epidémicas passam a endémicas até que acabam por ser erradicadas (algumas das infecções tiveram como base da sua erradicação a vacinação ou terapêutica farmacológica eficaz).

Se em termos de população, há uma grande competição entre os microrg. comensais e patogénicos, isto é, há uma competição entre os que, habitualmente, vivem connosco mas que não causam doenças e os causadores de doenças. Competem porque como qualquer microrg. o que eles querem é completar o seu ciclo de vida, e o papel do sistema imunológico é tentar impedir que eles o completem, para infecções mais graves há a intervenção do ser humano dificultando-lhes as condições de sobrevivência.

A complexidade desta dinâmica de interacção entre os microrg. e o sistema imunológico, tem essencialmente dois aspectos que a justificam:

→ Por um lado o reconhecimento antigénico (a estrutura antigénica dos microrg.) é muito complexo, o vírus mais simples tem habitualmente múltiplos antigénios e nem sempre a resposta a esses antigénios é eficaz para o controlo da infecção. Existem antigénios mais importantes para a replicação e outros que se envolvem com a actividade do sistema imunológico e que não são críticos para a replicação do microrg..

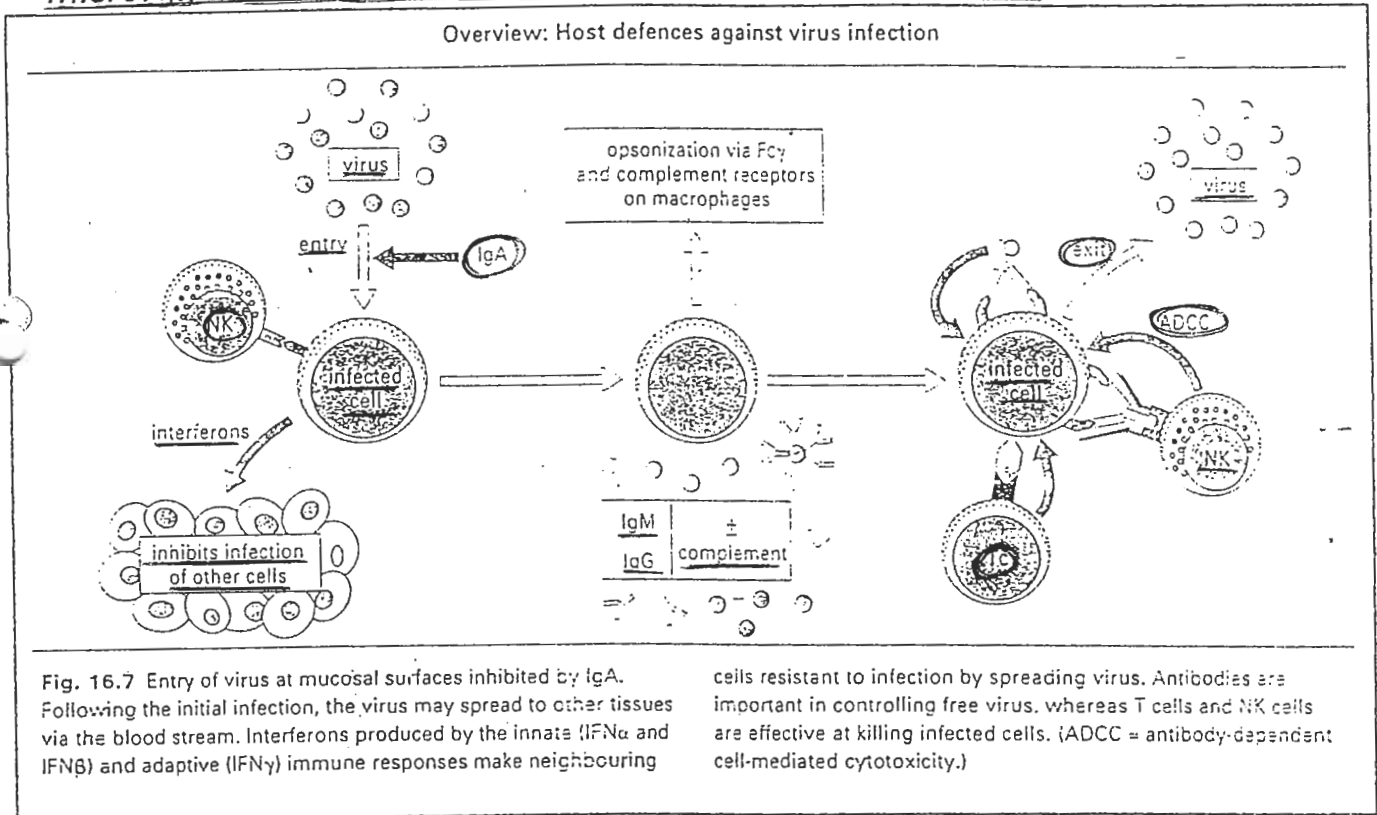
→ Para além destes microrg. possuírem múltiplos antigénios eles possuem também múltiplas formas de os esconderem, principalmente escondem os mais críticos, não estando estes ao alcance do sistema imunológico. Os antigénios mais importantes à replicação do vírus podem estar envolvidos por uma membrana ou por estruturas muito resistentes à fagocitose logo muito dificilmente entram em contacto com o sistema imunológico. Do mesmo modo, os microrg. que caminham para dentro das células são protegidos do sistema imune e o seu desenvolvimento é mais difícil de controlar do que aqueles que vivem extracelularmente.

O sistema imun. vive muito à custa de moléculas solúveis, anticorpos, que activam o complemento, citocinas e se estes microrg. caminham para dentro das células do hospedeiro ficam mais protegidos do conhecimento imunológico.

A resposta imunológica, para além deste complexo reconhecimento antigénico (antigenes que nem sempre estão disponíveis.), é em si mesma complexa e variada e que em diferentes momentos do ciclo celular, essa resposta pode ou não ser eficaz porque os microrg. têm fases diferentes do ciclo celular e nessas fases a resposta imunológica tem que diferir para que se consiga um controlo eficaz, assim para determinadas fases do ciclo celular pode ser mais eficaz uma resposta humoral (produção de anticorpos), enquanto que numa outra fase do ciclo celular a produção de anticorpos pode

já não interessar, sobretudo se o microrg. já passou para dentro de uma célula do hospedeiro

A complexidade da resposta imunológica advém das suas várias facetas e a sua sequência tem que estar coordenada com o ciclo de evolução dos microrg., de outro modo não se consegue controlar a infecção.



Esta figura é o exemplo de vários aspectos da resposta imunológica efectora que podem estar envolvidos no controlo da infecção vírica. Estão aqui várias fases, desde a fase de entrada do microrg. nas células do hospedeiro até uma fase de produção de partículas víricas pela célula infectada e pela sua disseminação nos fluidos orgânicos e depois a reinfeção de outras células pelos vírus produzidos pelas células infectadas.

Em diferentes fases da resposta imunológica encontramos aspectos diferentes da resposta imune que podem ser importantes para o controlo da infecção, principalmente, na fase de entrada das células. Se esta é uma célula das mucosas, pode ser importante a existência de um anticorpo (IgA) que impeça a adesão do vírus à célula da mucosa, o que vai ajudar a controlar a infecção ou pelo menos vai ajudar a controlar a propagação da infecção de indivíduo para indivíduo e de célula para célula. Quando um vírus consegue infectar uma célula pode ser importante por exemplo: a inibição dada por células vizinhas a essa infecção conferida pelos interferões (alfa e beta) produzidas por células estruturais e o (gama) produzido pelas células T, mas todos têm em comum, para além de inibirem a replicação do vírus (porque possuem mecanismos que

diminuem a síntese proteica celular), o facto de conferirem a outras células resistência à infecciosidade, a produção de interferão é importante para a diminuição da propagação da infecção vírica a outras células.

Posteriormente, numa fase em que o vírus já foi produzido em que já há disseminação, em que há uma viremia, já é importante, a existência de anticorpos, porque são esses anticorpos que vão ou imobilizar o vírus ou favorecer a sua captação (o que pode ser prejudicial), também podem activar o complemento que pode perturbar o invólucro vírico e que não elimina o vírus. Nesta fase, o vírus tem uma presença extracelular e aqui já pode ser importante uma resposta humoral, mais importante do que a produção de IgAs da mucosa ou do que a própria produção de interferão, é necessário para o controlo da replicação vírica a produção de uma resposta humoral eficaz.

Agora, quando o vírus já infectou novas células e já se está a produzir novamente partículas víricas, aqui pode ser importante a destruição da própria célula, dado que o vírus controla a maquinaria de síntese proteica da célula, ficando a célula a produzir partículas víricas, é também importante a activação das células T citotóxicas e do complemento.

São elas que vão reconhecer peptídeos víricos que se associam ao MHC classe I durante o caminho normal destas para a membrana celular ou então um outro tipo de actividade mais característica das células NK, que são importantes numa fase inicial, podem destruir células infectadas por vírus de uma maneira não restrita ao MHC, mas que podem actuar conjuntamente com outras células citotóxicas por um mecanismo de ADCC, um mecanismo de citotoxicidade dependente de anticorpos, isto é, quando o vírus infectou estas células, alguns constituintes da parede vírica, por exemplo, o invólucro, podem ficar inseridos na membrana celular, caminho que vão utilizar novamente para saírem da célula infectada, estes constituintes víricos presos na membrana da célula podem ser reconhecidos por anticorpos e se estes interagirem com os receptores Fc das células NK e dirigirem a citotoxicidade desta célula NK para uma célula infectada, já não será restrita ao MHC como acontecia com as células T citotóxicas que estão dependentes de anticorpos sendo assim denominada por ADCC.

Num só ciclo de replicação vírica o sistema imunológico tem que articular uma série de respostas efectoras e que não têm que estar presentes em simultâneo porque cada uma adequa-se a uma determinada fase do ciclo. Se esta complexidade é grande para vírus, que são partículas realmente simples, mais complexa ela vem a ser para as bactérias e para os parasitas porque estes vão sendo cada vez mais complexos, antigenicamente, sobretudo os ectoparasitas que possuem antígenos ainda mais complexos. Uma das funções do sistema imunológico será lidar com esta diversidade imunológica.

Para além disso, a própria resposta imunológica pode ser prejudicial, isto é, prejudicial não só ao controlo da própria infecção como para o próprio indivíduo, por ser ou inadequada, ou por ser de tal maneira intensa que pode ela mesma provocar lesão como é o caso das situações de hiperssensibilidade retardada, por ex: as infecções por micobactérias são sobretudo intracelulares e que, geralmente, têm múltiplos mecanismos de resistência à degradação dentro das células, muitas vezes desencadeiam uma resposta T citotóxica vigorosa, uma vez que não são eliminados pelos macrófagos, persistem dentro dos macrófagos que vão circulando e despertando o sistema imunológico, particularmente, as T citotóxicas que vai induzir a formação de granulomas acabando por induzir a destruição dos próprios tecidos. O indivíduo passa a ter doença, não só pela carga do microrg., mas porque a resposta é de tal forma vigorosa e intensa que para controlar a infecção vai induzir uma lesão por um mecanismo de actividade exagerada, a hiperssensibilidade.

Noutros casos, exemplos também de resposta imunológica, os microrg. podem induzir resposta contra o próprio self, isto é, possuem mecanismos que lhes permitem tentar passar despercebidos ao sistema imunológico e imitam assim moléculas do self, mas se o sistema imunológico sobreviver a essa tentativa de escape e, por conseguinte, desencadear uma resposta eficaz para eliminar os microrg., ao lesar o componente mimetizador do self e vai haver o desencadeamento de uma resposta de auto-imunidade, surgindo assim uma doença que é mais prejudicial para o próprio organismo do que a própria infecção.

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS MECANISMOS QUE ESTÃO ENVOLVIDOS NO CONTROLO DOS MICRORG.?

De uma maneira geral, o controlo dos microrg. depende de mecanismos efectores que são comuns à resposta imunológica em geral e que foram exemplificados através de uma infecção vírica.

Quando um microrg. é extracelular o seu controlo eficaz através de respostas solúveis, os anticorpos e o complemento. Os anticorpos funcionam, sobretudo, por inibição da adesão dos microrg. às células, opsonizadores dos microrg., para as células fagocíticas e ainda são activadores do complemento, criando poros na sua superfície. Neutralizam ainda determinadas toxinas.

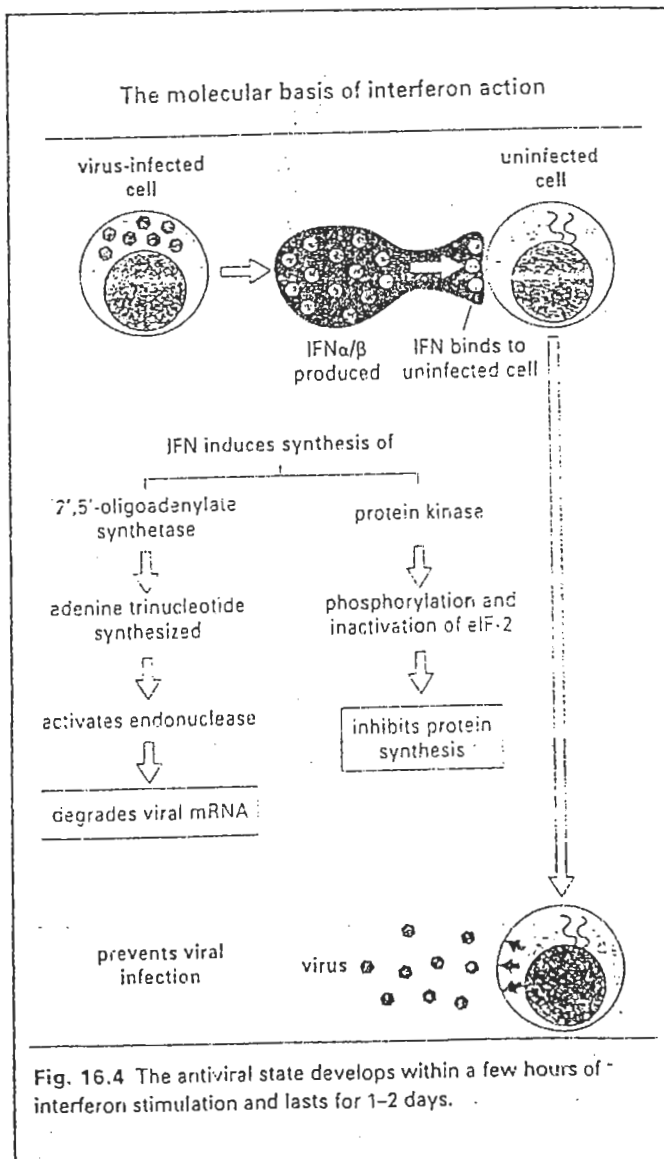
O complemento é essencial, não só para a opsonização, mas também para a formação do complexo de ataque à membrana que pode ser fundamental para o controlo de algumas estirpes de bactérias, nomeadamente a Neisseria, o complemento é, assim, importante para bactérias capsuladas, isto é, para a sua opsonização.

Quando os microrg. são intracelulares como as micobactérias e vírus, o controlo da infecção vai depender não tanto da produção de anticorpos e do

complemento, mas da produção de interferão (gama-sobretudo para as bactérias). Os interferões para além de interferirem com a replicação vírica intervêm também com a síntese proteica, activam a função microbicida dos macrófagos.

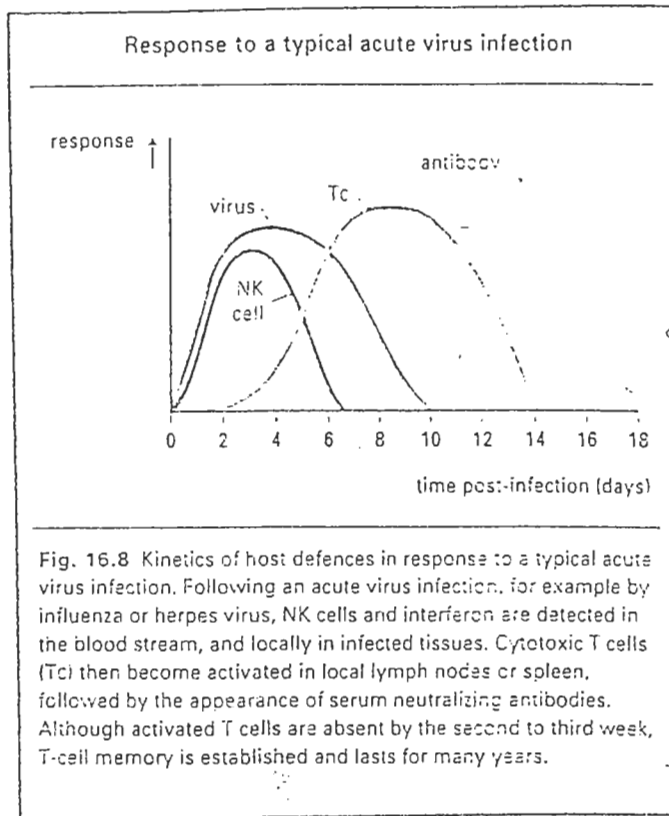
Quando um microrg. tem uma localização intracitoplasmática, a apresentação dos vírus segue as regras de adesão ao MHC classe I assim, uma resposta de apresentação via classe I, quando se tratam de microrg. intracelulares, mas porque são fagocitados e vão para o componente endossômico das células. No caso das micobactérias a apresentação está dirigida para uma resposta via MHC classe II, envolvendo portanto o recrutamento de células helper e auxiliares do tipo (TH), que vão induzir e recrutar mecanismos efectores para dentro dos macrófagos.

Finalmente, o terceiro mecanismo de controlo dos microorg. intracelulares é o chamado ADCC, já referido anteriormente, é um mecanismo em que há uma citotoxicidade mediada pelos anticorpos que pode activar células NK, macrófagos ou eosinófilos, principalmente, no controlo de determinadas infecções por parasitas, aqui há o principal envolvimento dos eosinófilos, o ADCC também é importante para o controlo de alguns vírus.



Esta figura mostra-nos a forma de actuação do interferão essencialmente, através da degradação do ARN vírico por activação de endonucleases intracelulares, inibição da síntese proteica que logicamente vai levar à inibição da replicação vírica, diminui ainda a probabilidade da infecção se propagar a células vizinhas, aumentando a sua resistência à infecção.

Fig. 16.4 The antiviral state develops within a few hours of interferon stimulation and lasts for 1-2 days.



Estes mecanismos efectores não aparecem todos ao mesmo tempo, surgindo numa determinada sequência, numa determinada dinâmica e que muitas vezes está relacionada com o ciclo de vida do microrg. infectante. Numa infecção vírica aguda, vamos assistir a uma fase inicial que vai depender do controlo da infecção pelas células NK da sua citotoxicidade e da produção de interferão, depois vamos assistir ao aparecimento das células T citotóxicas, só mais tarde é que detectamos o aparecimento de anticorpos cuja persistência vai ser muito importante quando o indivíduo for reinfectado pelo mesmo vírus, aqui os anticorpos são muito importantes para impedir a sua entrada nas células. Logo a produção de anticorpos é muito importante numa fase mais tardia.

Determinados antígenos víricos são importantes para a entrada dos vírus nas células:

⇒ Utilizam moléculas comuns a outros processos → Entram na célula e escapam ao controlo da infecção, assemelhando-se as suas moléculas a outros ligandos fisiológicos.

⇒ Na sua cápsula exibem determinadas substâncias com capacidade de mutação, desencadeiam respostas imunológicas, mas a molécula que lhe vai facilitar a entrada na célula não vai sofrer a acção do sistema imune.

Exemplo: Vírus HIV → Alta capacidade de mutação
Vírus Influenza → O seu período de mutação é muito curto, logo o seu período de vacinação também é mais curto.

Virus receptors on host cells

virus	receptor	cell type infected
human immunodeficiency virus (HIV)	CD4	T _H cells
Epstein-Barr virus	CB2 (complement receptor type 2)	B cells
influenza A virus	glycophorin A	many cell types
transmissible gastroenteritis virus	aminopeptidase N CD13	enterocytes
rhinovirus	CAM-1	many cell types
polio virus	polio virus receptor (immunoglobulin superfamily)	neurons

Fig. 16.2 Viruses attach to cells via specific receptors and this partly determines which cell types become infected.

Utilização de moléculas para a entrada dos vírus nas células, para estes ligandos o sistema imunológico vai ter uma tolerância, porque normalmente, estas moléculas são importantes para o sistema imune.

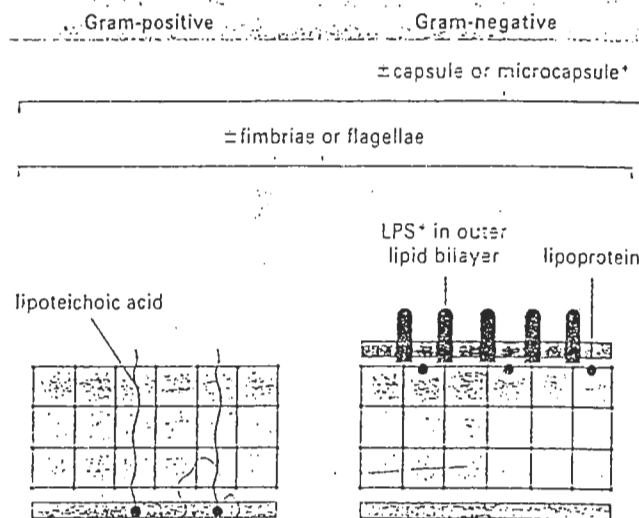
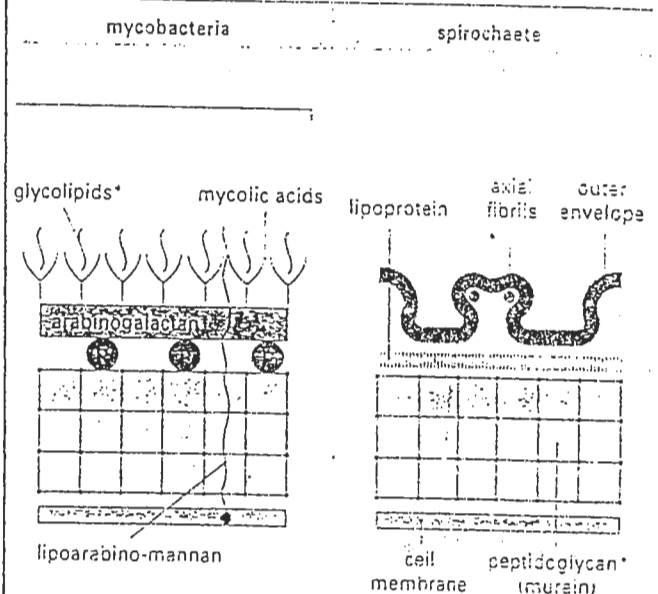


Fig. 17.1 Different immunological mechanisms have evolved to destroy the cell-wall structure of the different groups of bacteria. All types have an inner cell membrane and a peptidoglycan wall. Gram-negative bacteria also have an outer lipid bilayer in which lipopolysaccharide (LPS) is embedded. Lysosomal enzymes and lysozyme are active against the peptidoglycan layer, while cationic proteins and complement are effective against the outer lipid bilayer of the Gram-negative bacteria. The compound cell wall of the mycobacteria is extremely resistant to breakdown, and it is

São estes os sites críticos e que se vão modificar de espécie para espécie.

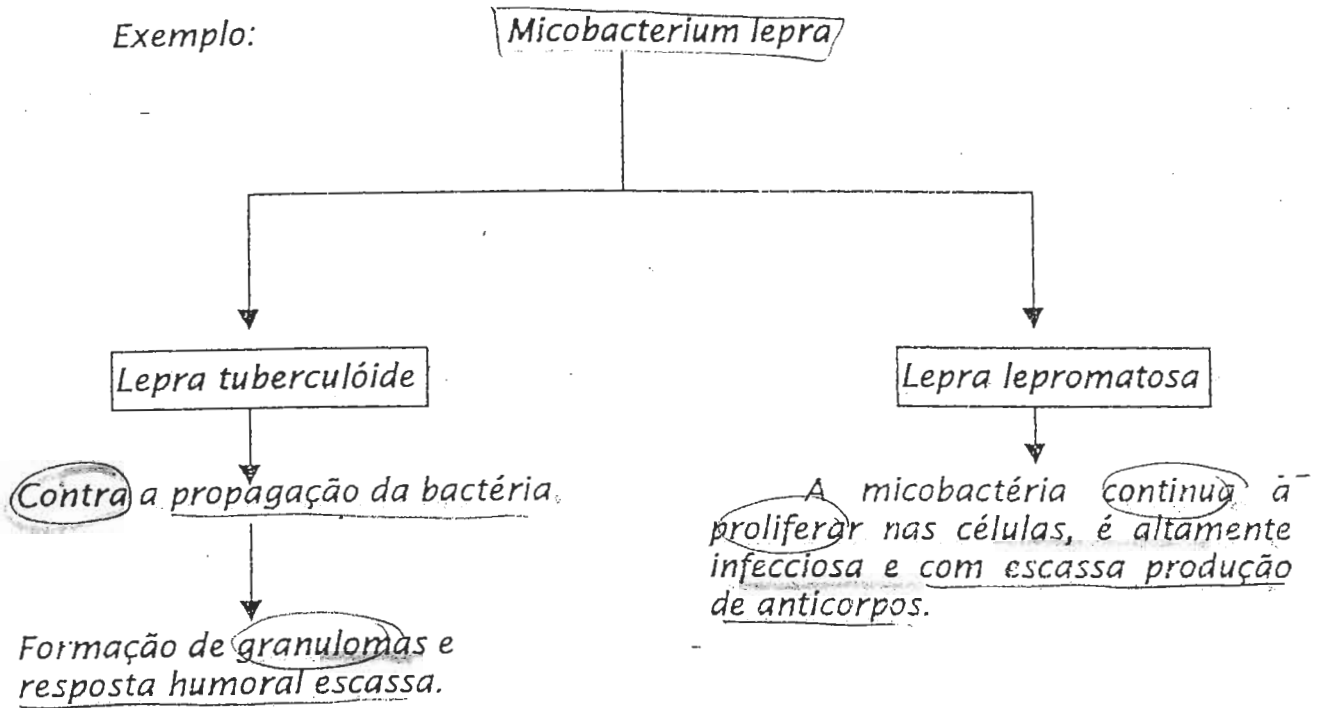


likely that this can only be achieved with the assistance of the bacterial enzymes working from within. Some bacteria also have fimbriae or flagellae, which can provide targets for the antibody response. Others have an outer capsule which renders the organisms more resistant to phagocytosis, or to complement. The components indicated with an asterisk (*) all have adjuvant properties; that is, they are recognized by the immune system as a non-specific signal that boosts immune activity.

Figura 17.12

Assim pela figura 17.12 podemos inferir que os anticorpos são pouco importantes para o controlo das micobactérias porque estas penetram nas células.

Exemplo:



PARASITAS

Há muitas parasitoses endémicas

Os parasitas não matam o hospedeiro senão morrem também, têm ciclos de vida complexos que são comprometidos se o hospedeiro morrer. No entanto, induzem reacções crónicas que vão debilitando o hospedeiro. Têm a capacidade de modificar a sua estrutura antigénica à medida que vai caminhando para outras fases do seu ciclo de vida, logo a resposta imunológica antigénica não é eficaz.

Diana Patrícia Gomes Inácio