

Resposta imune a doenças infecciosas

Immune response to infectious diseases

Arlete A. M. Coelho-Castelo¹, Ana P. F. Trombone², Carolina D. Rocha², Julio C. C. Lorenzi³

RESUMO

A interação do sistema imune com os agentes infecciosos ocorre de uma maneira dinâmica, com mecanismos de controle da infecção e de escape sofisticados. A compreensão dessa complexidade é condição *sine qua non* para que se estabeleça uma ação total no controle dessas infecções.

Embora a resposta imune desenvolvida para controle das diferentes infecções apresente certas particularidades, em geral, apresentam também mecanismos comuns.

A priori os mecanismos podem ser redundantes, no entanto existe uma gama de sutilezas entre a interação hospedeiro-parasita que define o estabelecimento ou não de doença. Por outro lado, não se pode deixar de alertar que melhores condições de saneamento básico diminuiriam a incidência de inúmeras doenças.

A classificação de uma resposta imune protetora tem que ser avaliada sempre em relação ao tipo de agente agressor, pois um mecanismo protetor contra um vírus pode não ser essencial contra uma bactéria extracelular. De qualquer forma, o avanço na pesquisa com diferentes patógenos tem contribuído para uma melhor compreensão da resposta imune decorrente da interação entre o hospedeiro e parasita o que pode resultar no desenvolvimento de novas drogas e vacinas.

Palavras-chave: Parasitas. Receptores Similares A Toll. Relações Parasita-Hospedeiro.

Introdução

Durante o processo evolutivo das espécies, os seres vivos estabeleceram inter-relações com outra(s) espécie(s), o que resultou no estabelecimento de diferentes formas de associações. Há aquelas onde as duas espécies podem se beneficiar, como ocorre com nossa flora intestinal; outras, onde uma se beneficia enquanto não afeta a segunda; e finalmente, aquela onde há o benefício de uma com consequente prejuízo

da outra. Os vertebrados mantêm relações dos três tipos, no entanto, o último tipo é aquele que leva ao desenvolvimento de doenças e será alvo de discussão dessa revisão.

O estabelecimento de uma infecção, em um hospedeiro susceptível, envolve vários mecanismos, sendo um dos mais relevantes o modo de interação do microorganismo com o sistema imune e a resposta desse contra o agente invasor. A primeira linha de defesa envolve ativação da imunidade inata, cuja

1. Docente. Departamento de Bioquímica e Imunologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
2. Doutora em Imunologia Básica e Aplicada, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
3. Mestre em Imunologia Básica e Aplicada. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Correspondência:
Departamento de Bioquímica e Imunologia.
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Av. Bandeirantes, 3900. Bairro Monte Alegre
14040-901 - Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil,
e-mail: Arlete@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 05/03/2009
Aprovado em 25/06/2009

resposta é especializada para os diferentes tipos de patógeno. A resposta inata serve como um alerta para o sistema imune e permite uma resposta ativa contra o patógeno, até que a ativação da resposta imune adaptativa esteja pronta para atuar. Na verdade, ambas respostas ocorrem simultaneamente durante o controle de uma infecção. No entanto, diferente da resposta imune inata, a adaptativa responde especificamente contra os diferentes agentes invasores e, após o primeiro contato, em geral, gera células de memória.

Embora a busca de vacinas e terapias para os microorganismos citados abaixo, seja um campo de pesquisa altamente ativo, as doenças causadas pelos patógenos ainda acometem grande parte da população mundial, principalmente aqueles localizados no terceiro mundo.

Resposta imune a bactérias

As bactérias são microorganismos unicelulares, que podem causar diversas doenças nos seres huma-

nos conforme descrito na Tabela 1. Os principais mecanismos envolvidos na infecção bacteriana são: a) contato com as células do hospedeiro; b) proliferação; c) invasão do tecido e d) indução de lesões teciduais principalmente por liberação de toxinas. Do ponto de vista da resposta imune, as bactérias são classificadas em duas categorias conforme sua localização: 1- Bactérias intracelulares, que são capazes de se replicarem no interior das células do hospedeiro como nos fagossomos, no citoplasma, sendo que algumas bactérias, desse grupo, são ditas intracelulares obrigatórias - pois só sobrevivem dentro da célula do hospedeiro. 2- Bactérias extracelulares, que se replicam fora das células do hospedeiro (na circulação, no lúmen intestinal, vias aéreas). Com base nesta localização, os mecanismos imunológicos envolvidos no combate as infecções bacterianas também variam, sendo que, em geral, as bactérias intracelulares são eliminadas por mecanismos mediados por célula e as bactérias extracelulares por mecanismos envolvendo principalmente o sistema complemento e anticorpos que neutralizam as toxinas liberadas.¹⁻³

Tabela 1

Exemplos de algumas das principais bactérias intracelulares e extracelulares causadoras de doenças

Bactérias Intracelulares	Doenças
<i>Brucella sp</i>	Brucelose
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doença coronariana, pneumonia
<i>Legionella sp</i>	Doença dos legionários ou legionelose
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriose
<i>Mycobacterium leprae</i>	Hanseníase
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose
<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifóide
Bactérias Extracelulares	Doenças
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano
<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena, celulite
<i>Corynebacterium diphtheria</i>	Difteria
<i>Escherichia coli</i>	Gastroenterites, infecção do trato urinário, meningite, septicemia
<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Blenorragia ou gonorréia, uretrite, cervicites, artrites
<i>Staphylococcus aureus</i>	Endocardite, foliculite, impetigo, osteomielite, pneumonia, síndrome do choque tóxico
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Meningite, pneumonia, sinusite
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erisipelas, faringite, impetigo, síndrome do choque tóxico
<i>Haemophilus influenzae tipo b</i>	Meningite
<i>Haemophilus ducrey</i>	Cancro mole
<i>Vibrio cholerae</i>	Diarreia

Bactérias intracelulares

Devido a sua localização, a eliminação de bactérias intracelulares requer mecanismos mediados por células. O passo inicial para a eliminação do patógeno envolve componentes do sistema imune inato, tais como células fagocíticas, células NK (natural killer), produção de citocinas e quimiocinas. Desta forma, após a invasão do patógeno, células fagocíticas, principalmente neutrófilos e macrófagos, são recrutados para o sítio de replicação bacteriana por meio de quimiocinas (IL-8, MCP-1) e citocinas pró-inflamatória (IL-1, IL-6, TNF- α). Na tentativa de eliminar as bactérias intracelulares, macrófagos e neutrófilos ativados produzem uma variedade de mediadores bioquímicos que atuam diretamente contra as bactérias, dentre eles, peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (NO),^{4,5} são os mais eficazes. Outro componente importante no combate desses patógenos são as células NK,^{6,7} as quais são ativadas diretamente por bactérias ou, indiretamente, em resposta a citocina IL-12, proveniente de macrófagos ativados. A ativação das células NK resulta na produção de IFN- γ , principal citocina envolvida na ativação de macrófagos, promovendo, assim, a morte das bactérias capturadas. Além disso, a estimulação dos macrófagos pelo IFN- γ resulta na produção de TNF, o qual juntamente com IFN- γ contribui com a atividade antibacteriana dessas células. As células NK também podem levar a lise bacteriana pelo mecanismo da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Adicionalmente, as células dendríticas também contribuem na imunidade contra patógeno devido à produção de citocinas inflamatórias, principalmente IL-12.

Outro aspecto importante na ativação da resposta imune inata contra patógenos intracelulares é a ativação de macrófagos via receptores de reconhecimento padrão, como o receptor de manose, os do tipo *Toll* (TLR: *Toll like receptor* - Tabela 2), entre outros. Os receptores do tipo *Toll* reconhecem diferentes estruturas moleculares de patógenos. O TLR-4, por exemplo, reconhece a exotoxina conhecida por LPS (lipopolisacarídeo) presente em bactérias gram negativas e o TLR-5 interage com a flagelina bacteriana presente em bactérias gram positivas e gram negativas, tais como *Listeria monocytogenes* e *Salmonella enterica*, respectivamente. A estimulação via TLR desencadeará uma cascata de sinalização resultando na produção de citocinas pró-inflama-

tória (TNF- α , IL-1, IL-12) e reativos intermediários do nitrogênio, contribuindo, assim, para uma rápida ativação dos mecanismos da resposta imune inata.^{2,8,9} Uma vez que somente a resposta imune inata não promova a eliminação de bactérias patogênicas, haverá necessidade da participação da resposta imune adaptativa. Nesta etapa destacam-se os mecanismos efetores que envolvem linfócitos TCD4 (perfil Th1, produtoras de IL-2 e IFN- γ) e TCD8.^{10,11} A contribuição das células CD4 (perfil Th1) consiste principalmente na ativação de macrófagos por meio da citocina IFN- γ e da interação entre as moléculas CD40L-CD40 (presentes na superfície das células T e macrófagos, respectivamente). Conforme acima mencionado, esta ativação resultará na produção de peróxido de hidrogênio, ânion superóxido, óxido nítrico e enzimas lisossomais que podem destruir o patógeno. Cabe ressaltar que diferente das células Th1, células TCD4 com perfil Th2 (produtoras de IL-4 e IL-5) não contribuem na resistência contra bactérias intracelulares, pelo contrário, o ambiente Th2, em geral, favorece a instalação da doença em questão. As células TCD8 citotóxicas têm papel fundamental na eliminação das bactérias intracelulares através da lise das células infectadas. Isto pode ocorrer uma vez que os antígenos bacterianos, como por exemplo, da *Listeria monocytogenes*, podem escapar das vesículas celulares, penetrando no citosol sendo apresentadas vias MHC de classe I para as células T citotóxicas. Além das células T convencionais (T $\alpha\beta$ - CD4 e CD8) as células T $\gamma\delta$ também contribuem na imunidade contra bactérias intracelulares,¹² porém sua função é considerada auxiliar e não essencial para a eliminação do patógeno. No entanto, a ativação de células T $\gamma\delta$ específica à fosfolípídios presentes na parede de micobactérias parece ser um mecanismo inato muito importante para o controle desses microorganismos.¹³ Em humanos, a apresentação de glicolípídios do *Mycobacterium tuberculosis*, via a molécula de CD1, para células TCD4 não convencionais, levam a ativação das mesmas produzindo IFN- γ , participando, assim, do controle da infecção.¹⁴ As bactérias intracelulares dispõem de mecanismos de escape contra a resposta imune sendo os macrófagos os alvos preferenciais. Macrófagos que falham na eliminação das bactérias intracelulares podem levar ao estabelecimento de uma infecção crônica, que resultará na formação de uma estrutura característica conhecida como granuloma, o qual tem como finalidade conter o agente infeccioso, evitando assim a sua disseminação. O granuloma pode

ser considerado uma marca registrada de algumas doenças causadas por bactérias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, *Treponema pallidum*, mas também de parasitas como o *Schistosoma mansoni* e fungos como o *Criptococcus neoformans* e o *Paracoccidioidis brasiliensis*. O granuloma é uma estrutura complexa, composta por macrófagos infectados na área central, circundados por linfócitos TCD4 e TCD8 ativados, e frequentemente está associado com fibrose tecidual. Dados experimentais enfatizam que as citocinas IFN- γ , TNF- α e linfotoxina- α 3 são importantes na formação e manutenção do granuloma durante a tuberculose.¹⁵ Outro mecanismo de escape da ação da resposta imune é o visto em *Listeria monocytogenes* que é capaz de romper a membrana do fagossomo e escapar para o citoplasma, e a *Mycobacteria tuberculosis* que inibe a formação do fagolisossomo, e, assim ambas tentam escapar da ação das substâncias bactericidas produzidas nas vesículas dos macrófagos ativadas.

Bactérias extracelulares

Como as bactérias extracelulares são capazes de se replicarem no exterior das células do hospedeiro, algumas barreiras iniciais são importantes para limitar a infecção bacteriana, contribuindo na expulsão dos patógenos. Dentre essas barreiras destacam-se os movimentos peristálticos, a secreção de muco do trato gastrointestinal, os movimentos ciliares das vias aéreas, além de um epitélio íntegro que atua como uma barreira física entre o patógeno e o tecido do hospedeiro. No caso de bactérias que habitam o sistema circulatório, essas são removidas pelo baço e fígado, uma vez que estes locais são ricos em células fagocíticas (células de Kupffer) e a circulação sanguínea é lenta, favorecendo assim a eliminação das bactérias extracelulares.

Dentre os mecanismos da imunidade inata envolvida na eliminação das bactérias extracelulares destacam-se a ação das defensinas, citocinas e do sistema complemento (via alternativa ou das lectinas). A importância desse último está no fato de que as bactérias apresentam estruturas capazes de ativar diretamente essa via e, quando revestidos pelo produto C3b, são fagocitadas por macrófagos e neutrófilos através de receptores específicos para o C3b, num processo chamado de opsonização. Além do receptor C3b, outros receptores como de manose e *scavenger* também podem reconhecer epítopos presentes na superfície desses microorganismos promovendo, assim, a fagocitose dos mesmos. Além disso, os fragmentos C5a e C3a do sistema complemento são responsáveis pela indução de uma resposta inflamatória aguda, à medida que são capazes de ativar mastócitos e neutrófilos. A ativação dos mastócitos leva a liberação de grânulos contendo mediadores vasoativos como a histamina, favorecendo o recrutamento celular para o local da infecção e promovendo o processo inflamatório. A continuação da cascata do sistema complemento, na superfície do patógeno, resulta na formação do complexo de ataque à membrana e na sua lise direta. A ativação da via das lectinas também é bastante relevante em face da membrana bacteriana ser rica em carboidratos, favorecendo, a ativação do complemento na ausência de anticorpos específicos.

Os receptores do tipo *Toll* também contribuem com o processo de eliminação das bactérias extracelulares, uma vez que essas bactérias possuem estruturas moleculares conservadas tais como descrita na Tabela 2.

Quanto à resposta adaptativa, a imunidade humoral é o principal mecanismo envolvido na eliminação das bactérias extracelulares. Os anticorpos, produzidos contra esses patógenos, desempenham

Tabela 2
Receptores do tipo Toll (TLR: Toll like receptor) e seus ligantes

TLR	Ligante	Fonte
TLR2	Lipoarabinimanan (LAM), lipoproteínas	Micobactérias (ex: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
TLR4	Lipopolissacarídeo (LPS)	Bactérias gram negativas (ex: <i>Escherichia coli</i>)
TLR5	Flagelina	Várias bactérias (ex: <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella enterica</i>)
TLR9	CpG	DNA bacteriano

mecanismos efetores importantes como: 1) Neutralização; 2) Oponização seguido de fagocitose, e 3) a ativação do complemento pela via clássica. Na neutralização contra a bactéria ou contra suas toxinas, os anticorpos (IgG, IgA) impedirão a ligação dos mesmos a receptores presentes na superfície das células alvos, ou seja, a ligação dos anticorpos com estruturas bacterianas interfere na capacidade do patógeno em interagir com os receptores celulares, neutralizando, assim, a ação desses microorganismos. A presença de IgA em sítios de mucosa como as vias aéreas superiores e vaginal é fator importante para controlar invasão de patógenos bacterianos e virais de importância clínica, prevenindo pneumonias e doenças sexualmente transmissíveis.

A ação dos anticorpos pode ser do tipo opsonina, onde as bactérias são revestidas por anticorpos do tipo IgG e fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, através de receptores para a porção Fc presente nessas células. Após a fagocitose, as bactérias são destruídas no fagolisossomo como ocorre com as bactérias intracelulares.

A via clássica do sistema complemento também participa no controle desse tipo de microorganismo. Nesse aspecto a geração e deposição de C3b levará a opsonização do patógeno, seguido pela fagocitose via receptor presente em macrófagos e neutrófilos; a indução de uma resposta inflamatória, e a formação do complexo de ataque à membrana que resultará na lise direta do patógeno. Adicionalmente, células apresentadoras de antígenos, após a fagocitose e degradação antigênica nos lisossomos, estimulam células TCD4 que reconhecem peptídeos antigênicos no contexto de moléculas de MHC de classe II, levando essas células a produzirem IFN- γ (potente ativador de macrófagos), TNF (citocina inflamatória), que podem favorecer a destruição das bactérias e colaborar com células B para a produção de outros isotipos de anticorpos.

As bactérias extracelulares também possuem mecanismos de escape com o intuito de resistir à imunidade do hospedeiro. Dentre desses mecanismos destacam-se a variação antigênica apresentada por algumas bactérias como, por exemplo, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*. A presença de cápsula em bactérias extracelulares também inibe a ação de vários mecanismos do sistema imune inato como a fagocitose. A proteína A liberada pelo *Staphylococcus aureus* é um mecanis-

mo engenhoso, desde que a mesma inibe a ação de IgG, funcionando como um excelente mecanismo de escape. Assim, embora haja um arsenal de moléculas do sistema imune adaptado a diferentes microorganismos, a existência de mecanismo de escape, ou a indução de um padrão de ativação de células TCD4 auxiliares não efetivas mantêm alguns casos crônicos de patologias na população.

Nesse contexto, um problema sério de saúde, no entanto, são os danos causados por bactérias extracelulares. O choque séptico, por exemplo, decorrente da infecção por bactérias gram positivas, como o *Staphylococcus aureus* ou gram negativas como *Escherichia coli* enteropatogênica que atuam por liberação de entero e exotoxinas respectivamente, levam a produção de TNF- α , a principal citocina envolvida neste processo. Assim, a grande produção de TNF- α ao invés de controlar a infecção, colabora na indução do quadro de choque. Além disso, algumas outras toxinas bacterianas denominadas de superantígenos (*Staphylococcal* enterotoxin B, por exemplo) são capazes de induzir uma ativação policlonal de linfócitos T expressando TCR V β , desencadeando, assim, a produção de diferentes citocinas pró-inflamatórias, resultando em um quadro patológico semelhante ao choque séptico. As diarreias causadas por *E.coli* enterotoxigênicas, também são relevantes do ponto de saúde pública, sendo alvo para desenvolvimento de vacinas estimulado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁶

Resposta imune aos vírus

Os vírus são responsáveis por milhares de mortes no mundo todos os anos. Se considerarmos o vírus que atualmente mais causa morte, isto é o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) nota-se que ele foi responsável por 4,9% das mortes ocorridas no mundo no ano de 2004 e pelo menos 13320 mortes ocorridas no Brasil em 2002.¹⁶ Os vírus têm como característica marcante a necessidade de parasitar uma célula, para iniciar e completar seu ciclo de proliferação. Essa necessidade se dá, pois os vírus apenas possuem a informação genética mínima para realizarem sua duplicação. Essa informação está contida em moléculas de DNA ou RNA que os mesmos carregam e, para que essa informação seja transformada em proteínas virais, esses patógenos precisam manipular e utilizar a maquinaria celular de produção de proteína.

Tabela 3

Agentes considerados como potentes armas biológicas

Nome Popular	Nome Científico
Anthrax	(<i>Bacillus anthracis</i>)
Botulismo	(<i>Clostridium botulinum</i>) - toxina
Praga	(<i>Yersinia pestis</i>)
Smallpox	(<i>Variola major</i>)
Tularemia	(<i>Francisella tularensis</i>)
Vírus da febre hemorrágica	(Ebola, Marbug, machupo)

Resposta inata

A maioria dos vírus infecta seus hospedeiros pelas mucosas, principalmente pelas vias aéreas, o trato gastrointestinal e o trato urogenital, onde células de Langherans podem capturar o agente invasor, dando início a resposta imune nos linfonodos periféricos. Desse modo a primeira barreira contra a infecção é a resposta imune inata. O ambiente ácido da mucosa gástrica e o microambiente da mucosa vaginal também servem como barreiras químicas contra a penetração dos vírus. Outro mecanismo de defesa contra os vírus são as defensinas que são expressas por células epiteliais e neutrófilos. Esses polipeptídeos formam poros em membranas ricas em fosfolípidios aniônicos como as dos vírus (e algumas bactérias) causando a destruição dos mesmos.¹⁷ Vencida essas barreiras, os vírus têm que penetrar nas células, normalmente essa ação é mediada por interação com receptores específicos expressos pelo tipo celular ao qual o vírus é específico. Esse mecanismo é chamado tropismo celular. O mecanismo de interação com receptores pode explicar o tropismo dos vírus por determinadas espécies e até por determinadas células. Um exemplo clássico desse tipo de tropismo é o do vírus que causa a Poliomielite, conhecido como Poliovírus, que só infecta humanos e camundongos transgênicos que expressam o receptor para esse vírus chamado Polioreceptor.^{18,19} Outro exemplo de interação com receptores celulares ocorre na infecção pelo retrovírus HIV, que infecta linfócitos TCD4+, penetrando nessas células através da interação da glicoproteína 120, viral, com o receptor CD4 e os receptores de quimiocina CCR5 e CXCR4, que funcionam como coreceptores. Pesquisas demonstram que humanos desprovidos de CCR5 têm maior resistência contra a progressão da infecção pelo HIV.²⁰ Porém esse tipo de

interação causa serio dano ao hospedeiro por destruir os linfócitos TCD4. Esse efeito citopático lava a uma diminuição dos linfócitos T, associado a uma diminuição de IL-12, TNF- α e IFN- γ . A ausência dessas citocinas tem sérias consequências para o sistema imune, resultando em um quadro de imunodeficiência, favorecendo o desenvolvimento de infecções oportunistas causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocistis carinii*, *citomegalovirus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Criptosporidium sp.* De forma contrária, o HTLV-1 induz uma intensa ativação e proliferação dos linfócitos T infectados devido ação da proteína Tax viral que interfere com a produção de IL-2. Esse descontrole pode levar ao aparecimento de leucemias de células T de adultos ou autoimunidade.²¹

Dentro da imunidade inata ainda, aqui também se observa a importância dos receptores do tipo Toll. Existem sete tipos de TLRs envolvidos na resposta contra vírus.^{22,23} Esses TLRs têm como principal alvo de reconhecimento os ácidos nucleicos. Devido à grande variação na sequência de ácido nucleico que os vírus podem conter, o sistema imune apresenta variações de TLRs com especificidade para cada tipo de DNA ou RNA. A Tabela 4 mostra a correlação entre o tipo de ácido nucleico viral e o tipo de TLR envolvido no seu reconhecimento. Toda essa variedade de TLRs é importante para que o sistema imune se mantenha informado e responda às infecções virais de maneira adequada. Vírus que possuem RNA de dupla fita são reconhecidos pelo TLR3 que leva a uma cascata de respostas culminando na produção de IFN do tipo I principalmente pelas células dendríticas. Já vírus que apresentam RNA de simples fita ou modificações CpG em seu DNA, são reconhecidos pelos TLR7/8 e TLR9, respectivamente. Dessa interação resulta a produção de Interferon α (IFN- α) principalmente pelas células dendríticas plasmocitoides, como ocorre em infecções pelo vírus da *Herpes simplex* do tipo 1, causador de encefalite.²⁴ Porém, as vias de reconhecimento podem se interagir, uma vez que os vírus de DNA sempre têm uma fase de seu desenvolvimento intracelular em que a produção de RNA de simples fita é necessária para a produção de suas proteínas, o que também ocorre com os vírus de RNA de dupla fita.²⁵ Outro tipo de interação com TLR é observado, por exemplo, entre MCMV (Citomegalovirus Murino), e o TLR2, presente na membrana celular, e também por TLR 3 e 9 intracelulares. Essas interações causam uma resposta imune baseada na produção de citoci-

nas inflamatórias, principalmente TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e a quimiocina MIP 1- α . Camundongos geneticamente modificados para não expressarem TLR 3 ou 9 são mais susceptíveis à infecção causada pelo MCMV, devido principalmente a diminuição da produção de interferon do tipo I e de IL-12. Portanto esses dois receptores têm uma importante ação conjunta na resposta contra o MCMV, na produção de mediadores inflamatórios e ativação celular. Qualquer tipo de anomalia em um desses receptores tem, como consequência uma resposta falha contra esse tipo de vírus.²⁶ Recentemente foram descobertos outros mecanismos de interação entre vírus e células que são independentes de receptores do tipo *Toll*. Um desses mecanismos tem como base a interação da proteína citoplasmática RIG-I (gene induzido por ácido retinóico I) com RNA de dupla fita, essa interação tem como consequência a produção de interferon do tipo I. De modo semelhante atua a proteína MDA-5, que interage com poly I:C e também leva a produção de INF tipo I.²⁴ A partir da produção de interferons de tipo I e citocinas inflamatórias ocorre a ativação das células "matadoras naturais" ou NK (Natural Killer). Essas células têm grande importância na resposta imune inata contra vírus, pois são capazes de eliminar

células infectadas por esses patógenos. A interação com a célula parasitada somada ao sinal proveniente das citocinas inflamatórias induz a célula NK a liberar seu conteúdo citolítico de perforinas e granzimas que levarão à morte da célula infectada.²⁷ Outro mecanismo utilizado pelas células NK para inibir a infecção viral é a lise de células que não expressam MHC de classe I, uma vez que a expressão dessa molécula pode ser inibida pelo vírus infectante. Esse mecanismo de alteração da apresentação de antígeno será discutido posteriormente.

Resposta adaptativa

Muitos vírus conseguem sobrepujar a resposta imune inata devido, principalmente, a sua alta taxa de replicação e/ou mutação, contudo, paralelamente à resposta inata, também ocorre à ativação da resposta antígeno específica. Devido à natureza da infecção intracelular dos vírus, os antígenos dos mesmos são apresentados principalmente no contexto do MHC de classe I desencadeando uma resposta de linfócitos TCD8+, que será potencializada pela ativação de linfócitos TCD4, após mecanismos de apresentação cruzada. Células TCD4 podem se diferenciar em um padrão Th1 ou Th2 dependendo das citocinas presen-

Tabela 4
 Receptores do tipo Toll associados a vírus

Genoma Viral	Receptor do tipo Toll			
	TLR2	TLR7/8	TLR9	TLR3
	HSV		HSV	
DNA	VZV		CMV	MCMV
	HCMV			
	MCMV			
RNA dupla Fita				REO
RNA simples fita +	Measles	Coxsackie B		
RNA simples fita -	VSV	Sendai VSV Influenza		West Nile
Ambi sense	RNA	LCMV	LCMV	

HCMV- Citomegalovirus Humano; HSV- Virus *Herpes Simplex*; MCMV -Citomegalovirus Murino; Reo - ReoVirus; Measles - Virus da Rubéola; *West Nile* - Virus do Oeste do Nilo parte do complexo do Virus da Encefalite Japonesa; LCMV- Virus da Coriomeningite Linfocítica

tes no ambiente da infecção. Já se sabe que a maioria das infecções virais induz a produção de interferons e por células da resposta imune inata, na tentativa de conter a infecção de células adjacentes. Em geral, na resposta imune adaptativa observa-se uma preferência para ativação do padrão Th1. No entanto podem ocorrer respostas mistas, como no caso do vírus da rubéola que induz uma resposta do padrão Th1 no início da infecção, já na fase final da doença essa resposta muda para o padrão Th2.²⁸

Porém, o mecanismo de defesa mais ativo, contra a infecção viral, é o mediado por linfócitos TCD8+ específicos. Essas células reconhecem uma célula infectada, eliminando-a através da indução de apoptose ou pela liberação da proteína citolíticas como a perforina. Outra propriedade dessa célula, na infecção viral, é a produção de IFN- α que reduz diretamente a replicação de certos vírus com o LCMV e o HBV.²⁹

Outro mecanismo eficiente da imunidade adaptativa contra vírus é a produção de anticorpos. Os anticorpos antivirais atuam principalmente como moléculas neutralizantes, para evitar a interação do vírus com a célula do hospedeiro. Esses anticorpos neutralizantes se ligam ao envelope viral ou a antígenos do capsídeo. Anticorpos do tipo IgA são importantes para a neutralização de vírus que entram em contato através das mucosas respiratória e intestinal. Anticorpos também participam no controle da infecção viral por opsonização e por ativação do sistema complemento. Entretanto, as atividades dos anticorpos ocorrem somente na fase extracelular do ciclo viral. A inativação do Papiloma vírus Humano (HPV), causador do câncer cervical, é decorrente da ação de IgA e IgG, presentes na mucosa cervical. No entanto, a ativação de linfócitos TCD8 no controle das infecções virais não deve ser desconsiderada.¹

Os vírus, especialmente os maiores e mais complexos, que carregam moléculas de DNA, tem diversas estratégias para escaparem do sistema imune. Uma delas é camuflar sua identidade por meio de mutações. Essa variação genética, em geral, leva à mudança de antígenos presentes na cápsula viral inibindo ação de anticorpos previamente formados. A infecção de células que não são alvo para o sistema imune, por exemplo, os neurônios, também é um mecanismo de escape. Vírus como o da Raiva Canina, causada por um Rhabdovirus infectam células nervosas, no entanto quando ocultos nessas células causam serias consequências como a encefalite que decorre da inflamação dos tecidos nervosos. Alguns vírus infectam e

matam células do sistema imune sendo o mais conhecido exemplo o vírus HIV causador da AIDS ou SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida). Como já descrito anteriormente esse vírus interage especificamente com linfócitos TCD4+, como comentado acima. A apresentação de antígeno é a etapa na qual muitos tipos virais podem interferir visando um escape do sistema imune. Como descrito na Tabela 5 muitos vírus alteram diversas etapas, desde o processamento dos antígenos virais até a montagem e expressão na membrana plasmática, principalmente das moléculas de MHC de classe I. Porém já foi demonstrada a interferência de vírus em algumas etapas da formação de moléculas de MHC de classe II. O aparecimento de diferentes sorotipos (1, 2, 3 e 4) como no caso da Dengue, também dificulta a montagem de uma resposta imune eficaz, sendo que a ativação do sistema imune, no casos específico da dengue, parece estar envolvida com a forma hemorrágica da doença.³⁰ Em 2003, uma epidemia de coronavírus alarmou o mundo. Os Vírus acabam sendo uma constante preocupação da OMS no que se refere aos vírus ditos emergentes, cuja resposta imune é ineficiente e a doença quase sempre fatal. Enquadram nesses casos o orthovirus da síndrome respiratória aguda grave (SARS), o Influenza do subtipo A que por recombinações genéticas geram linhagem virulentas responsáveis pelas maiores pandemias do globo, sendo a mais recente e mais contida a aviária causada pela cepa H5N1.³¹

Resposta imune a parasitas

O termo parasita muitas vezes é utilizado para se referir a qualquer tipo de patógeno, entretanto, formalmente, essa denominação se reserva aos patógenos metazoários, dentre eles os protozoários, helmintos e ectoparasitas. Embora estes organismos sejam muito distintos filogeneticamente, variando desde eucariotos unicelulares até vermes multicelulares, a maioria compartilha algumas características, como ciclos biológicos complexos muitas vezes envolvendo mais de um hospedeiro, e com variabilidade de formas, estágios e a capacidade de infectar diferentes tecidos ou células do hospedeiro. Diversas enfermidades, consideradas como problemas de saúde pública, como a Malária, a Doença de Chagas e a Esquistossomose são causadas por parasitas. O número de pessoas infectadas e as mortes geradas por estes tipos de infecção são bastante significativos, particularmente nos países em desenvolvimento (Tabela 6).

Tabela 5
Inibição da apresentação de Antígeno inibida por vírus

Vírus	Proteínas Virais	Função
Lentivirus	Vpu	Inibição síntese da molécula MHC de Classe I
HCMV	US6	Inibição de TAP
HSV	ICP47	Inibição de TAP
EBV	Homolog IL-10	Inibição da expressão de TAP
HCMV	UL111A	Homólogo de IL-10 que inibe a expressão de TAP
HCMV	US3	Retem a molécula de MHC de classe I no retículo endoplasmático
Adenovirus	E3-19K	Retem a molécula de MHC de classe I no retículo endoplasmático
MCMV	M152	Retem a molécula de MHC de classe I no compartimento pré-golgi
HVMV	US11, US2	Desloca a molécula de MHC de classe I para o citoplasma
MCMV	M6/gp48	Desloca a molécula de MHC de classe I para o lisossoma
MCMV	gp34	Liga a molécula de MHC de classe I na superfície celular
HIV-I	NEF	Aumenta a endocitose de moléculas de MHC de classe I
HHV-8	K3, K4	Aumenta a endocitose de moléculas de MHC de classe I

EBV, *Virus Epstein Barr*; ER, Retículo endoplasmático; HCMV, *Citomegalovirus* Humano; HHV-8, *Herpesvirus* Humano 8; HIV-I *Virus da Imunodeficiência Humana*; HSV, *Virus Herpes Simplex*; ICP47, Proteína de Célula Infectada 47; IL-10, Interleucina 10; MCMV, *Citomegalovirus* Murino; MHC, Complexo de histocompatibilidade; TAP, Transportador associado ao processamento antigênico.

Tabela 6
Situação mundial das principais doenças parasitárias (WHO)

Doença	População infectada	População sob risco de infecção	Mortes anuais
Malaria	273 milhões	2,1 bilhões	1.090.000
Doença de Chagas	16-18 milhões	120 milhões	21.000
Leishmaniose	12 milhões	350 milhões	57.000
Esquistossomose	200 milhões	600 milhões	14.000

Dados segundo informações da Organização Mundial da Saúde (WHO) www.who.int/tdr/diseases

Do ponto de vista da resposta imune, a complexidade dos ciclos biológicos desses parasitas dificulta o desenvolvimento de uma resposta imune protetora bem como sua eliminação. O desenvolvimento de drogas efetivas esbarra também no mesmo fenômeno. Os parasitas multicelulares, como os helmintos, têm

frequentemente superfícies espessas altamente resistentes ao ataque do sistema imune. Por outro lado os parasitas unicelulares, como os protozoários, passam a maior parte do seu ciclo de vida dentro de células do hospedeiro, o que dificulta ou até mesmo impede sua erradicação. Além disso, ainda não existem vacinas

eficazes contra estes tipos de patógenos. Assim os indivíduos muitas vezes enfrentam sucessivas infecções ou desenvolvem formas crônicas da doença. A maioria dos parasitas é capaz de sobreviver tanto à resposta inicial do hospedeiro como à resposta imune adaptativa, o que permite sua transmissão para outros indivíduos. Muitos protozoários (*Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp*, *Trypanosoma cruzi*) provocam doenças crônicas, caracterizadas por um estado de latência, com replicação mínima do parasita e ausência de sintomas no hospedeiro.

Imunidade inata

A primeira linha de defesa contra os patógenos extracelulares, geralmente, é a ativação da via alternativa do complemento e também da via das lectinas, visto que muitos apresentam membranas extracelulares compostas de carboidratos. Uma vez que a superfície dos parasitas não apresenta as proteínas reguladoras do complemento, como ocorre nas células do hospedeiro, a cascata é iniciada. A ativação do complemento além de liberar fatores quimiotáticos e opsoninas culmina com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) que pode lisar o agente infeccioso.

Por outro lado, o principal mecanismo celular da imunidade inata, com visto para maioria dos microorganismos até agora estudados, é a fagocitose por macrófagos. Entretanto, muitos parasitas conseguem escapar da morte nos fagossomas. A *Leishmania* entra nos macrófagos via diferentes receptores e consegue se manter no citoplasma da célula sem sofrer danos. O *T. cruzi* também consegue sobreviver porque escapa do interior dos fagossomas e o *T. gondii*, ao invadir as células ativamente, forma o vacúolo parasitóforo e assim também se protege. Embora alguns protozoários não consigam escapar da fagocitose, os que persistem garantem a progressão da infecção. Diferentes dos protozoários, os helmintos são grandes demais para serem fagocitados e a ação dos macrófagos fica limitada à liberação de substâncias tóxicas para tentar lesar a membrana desses vermes. Os eosinófilos também são capazes de agir contra helmintos liberando agentes microbicidas no mecanismo conhecido como ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpos) envolvendo os anticorpos da classe IgE.

As células NK também contribuem para a imunidade aos parasitas, agindo, na maioria das vezes por ADCC. Isso resulta em uma atividade citotóxica e

podem matar diretamente os patógenos pela liberação de grânulos tóxicos como granzimas. Esse tipo celular, quando ativado, produz altos níveis de IFN- γ antes do aparecimento de linfócitos T específicos. A produção de IFN- γ já foi descrita em diferentes infecções incluindo *T. cruzi*³², *Leishmania*³³ e *Plasmodium*³⁴, sendo considerado crucial para desenvolvimento de uma resposta imune eficaz.

Além de ser uma estratégia de defesa natural a resposta inata tem se mostrado fundamental para o desenvolvimento da resposta adquirida, principalmente, através das células apresentadoras de antígeno (APCs) que por seus receptores de reconhecimento padrão (PPRs) reconhecem os padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) expressos em todos os patógenos. Um dos PPRs mais estudados e já comentados diversas vezes são os do tipo Toll (TLR) A interação entre PAMPs e TLRs promove o recrutamento de fagócitos para o tecido infectado, estimula macrófagos e células NK e induz a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-12, TNF e IL-1.6 Os TLRs expressos nos macrófagos e nas células dendríticas tem um papel chave para o despertar da resposta inata e no desenvolvimento da imunidade adquirida. Existe uma grande variedade de PAMPs nos parasitas que interagem com TLRs expressos nas células da imunidade inata desencadeando diversos efeitos biológicos (Tabela 7). Estudos recentes utilizando camundongos modificados geneticamente para não expressar um ou mais tipos de TLRs demonstram grande aumento da susceptibilidade a infecções causadas por vários protozoários.³⁵

Imunidade adquirida

A resposta imune adquirida é fundamental para o controle das infecções parasitárias. Nas infecções causadas por protozoários intracelulares se destaca a imunidade celular. Tradicionalmente se observa uma forte resposta de linfócitos TCD4+ do perfil Th1, linfócitos TCD8+ citotóxicos e produção de IFN- γ , que induz a produção de óxido nítrico (NO) por macrófagos, potencializando a resposta inata. Antes de invadirem as células, logo depois da infecção, ou quando lisam as células infectadas, os protozoários podem ser alvo de anticorpos e do sistema complemento. Entretanto só esses mecanismo da imunidade humoral não são considerados suficientes para controlar a doença. Um papel mais relevante dos anticorpos pode ser visto na malária. Durante a fase eritrocítica as formas merozoítas que saem das hemácias são alvos de an-

Tabela 7
 Interação PAMPs de parasitas e TLRs e efeito biológico

Parasitas	PAMPs	TLR	Efeito biológico	Referências
<i>T. cruzi</i>	Âncoras de GPI	TLR 2 e/ou 4	Produção de IL-12 e TNF por macrófagos, produção de quimiocinas	58, 59
	DNA genômico	TLR 9	Estimulação de macrófagos e células dendríticas	60
<i>P. falciparum</i>	Âncoras de GPI	TLR 2 e/ou 4	Produção de TNF	61
	Hemozoína-DNA	TLR 9	Produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos	62
<i>Leishmania spp</i>	Âncoras de GPI	TLR 2	Estimulação de macrófagos e células NK	63
<i>Schistosoma</i>	Fosfatidilserina	TLR 2	Indução da produção de IL-10	64
	RNA dupla fita	TLR 3	Ativação de células dendríticas	65
	Carboidrato LNFPIII	TLR 4	Indução de perfil Th2	66

Âncoras de glicosfosfatidilinositol (GPI): moléculas formadas por oligossacarídeos e fosfolipídeos que ancoram diversas proteínas à membrana. Lacto-N- fucopentose III (LNFPIII)

ticorpos neutralizantes e opsonizantes 36. Ainda assim a participação de células T se faz necessária para produzir citocinas ativadoras de macrófagos e os linfócitos TCD8+ tem papel relevante na fase pré-eritrocítica³⁷. O controle das infecções causadas pelo *T. cruzi*³⁸, *T. gondii*³⁹ e *Leishmania*⁴⁰ é altamente dependente de linfócitos TCD8+ citotóxicos, não só pela sua capacidade de lisar as células infectadas, mas também pela produção de citocinas. A resposta imune adquirida aos parasitas extracelulares é composta tanto por mecanismos humorais quanto celulares. Geralmente o tamanho do parasita não permite a fagocitose e o controle da resposta se faz com a produção de anticorpos antígeno-específicos, citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, e substâncias tóxicas liberadas por uma ampla gama de tipos celulares. Os helmintos induzem uma forte

resposta Th2 com participação de mastócitos, eosinófilos, IgE e IgA. Na esquistossomose a produção de IL-5, que ativa a função microbicida dos eosinófilos além de IL-4 que induz os linfócitos B a produzirem anticorpos IgE que também medeiam a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)- estão intimamente relacionados à resistência contra a re-infecção.⁴¹ Tabela 8.

Muitos parasitas ao longo da evolução desenvolveram mecanismos de escape do sistema imune, particularmente da resposta imune adaptativa, garantindo, assim, sua permanência no hospedeiro. Além da capacidade de evasão, muito parasitas também têm a capacidade de suprimir a resposta imune, ou até se alojar em determinados órgãos ou células que são inacessíveis ao ataque imune.

Tabela 8
 Resposta imune aos parasitas

Parasita (doença)	Mecanismos da resposta imune
Plasmodium (Malária)	Anticorpos, Linfócitos TCD4+, Linfócitos TCD8+ citotóxicos, macrófagos
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Doença de Chagas)	Linfócitos TCD4+, Linfócitos TCD8+ citotóxicos
Leishmania (Leishmaniose)	Linfócitos TCD4+, Linfócitos TCD8+ citotóxicos, macrófagos ativados
Schistosoma (Esquistossomose)	IgE, eosinófilos, ADCC, mastócitos

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)

As formas do estágio eritrocítico da malária são um bom exemplo de como um parasita pode se “esconder” do sistema imune. As hemácias são células que não expressam nem MHC de classe I nem de classe II, assim os parasitas que estão em seu interior não podem ser reconhecidos pelas células efectoras ou anticorpos e, portanto não podem ser eliminados. Um exemplo de outro parasita que parece se alojar em um local inacessível ao sistema imune é o *T. cruzi*, que persiste no músculo cardíaco ou esquelético formando os ninhos de amastigotas.⁴² Os helmintos por não invadirem células não podem usar este tipo de estratégia. Assim eles desenvolveram mecanismos alternativos como a troca do tegumento quando este está recoberto por moléculas do complemento ou imunoglobulinas. Há também a capacidade de inativação de anticorpos, complemento e mecanismos efetores celulares como mecanismo de escape.⁴³

Outra estratégia clássica é a variação antigênica, característica das formas sanguíneas do *Plasmodium*⁴⁴ e das várias formas do *T. cruzi*⁴⁵, evadindo-se de uma resposta imune já montada, tornando-a ineficaz. Essa variação antigênica é decorrente de mecanismos genéticos ativados durante o desenvolvimento no hospedeiro vertebrado, levando a variação de moléculas de superfície em um curto espaço de tempo. Dessa forma, quando ocorre a produção de determinado anticorpo antígeno-específico, o parasita já não expressa mais esse antígeno alvo, garantindo assim sua proteção. Embora com mecanismos diversos geneticamente, o fenômeno imunológico também é observado em retrovírus como o HIV.

A ativação policlonal de linfócitos também é um fenômeno que pode ocorrer nas infecções provocadas por protozoários e prejudica a resposta antígeno específica, permitindo a permanência do patógeno.⁴⁶

Geralmente o grande problema de uma infecção não é o parasita em si, mas sim as consequências da resposta imune que ele desencadeia no organismo. Na tentativa de eliminar o patógeno, a resposta produzida contra ele pode levar a um processo inflamatório, gerando morte celular e danos teciduais ao hospedeiro. A situação mais comum é uma proteção parcial do indivíduo, ou seja, a infecção não é fatal, mas pode ocorrer alguma patologia decorrente da resposta imune. Respostas não específicas como a febre e a inflamação induzida pela resposta inata tendem a desaparecer tão logo se desenvolvam as respostas específicas. Nem sempre a mesma infecção com um parasita

vai produzir os mesmos efeitos. Isso depende de vários fatores como a genética do hospedeiro, a virulência da cepa do parasita, a dose da infecção, e a existência de uma memória imunológica. Assim uma infecção pode variar desde um estado assintomático até uma patologia fatal. A glomerulonefrite devido ao *Plasmodium* e a hipertensão porta-hepática na esquistossomose são exemplos de imunopatologias, que podem acometer alguns indivíduos infectados, mas não todos.

O controle das infecções causadas por protozoários depende da indução de uma resposta Th1, no entanto para evitar-se a imunopatologia é necessário que exista também uma resposta imunossupressora com produção de citocinas antiinflamatórias como a IL-10 e o TGF- β .⁴⁷ Na resposta contra helmintos a proteção depende da ativação do perfil Th2 e o controle dos danos ao hospedeiro está ligado há presença de citocinas como IL-12, IFN- γ , além da IL-10.⁴⁸ A presença de células e citocinas de ambos os perfis na esquistossomose, em níveis e momentos adequados, previne a resposta inflamatória exacerbada e a imunopatologia grave.⁴⁹

O próprio parasita pode suprimir ou modular a resposta imune, especialmente aqueles que provocam infecções crônicas como o *T. cruzi* e a *Leishmania*. Os mecanismos por trás desse efeito inibitório podem ser vários, desde metabólitos que inibem a ação dos linfócitos até indução da secreção de citocinas antiinflamatórias. Produtos metabólicos de vermes adultos de *S. mansoni* podem inibir a proliferação de linfócitos de perfil Th2. Vários protozoários como *T. gondii*, *T. cruzi*, *P. falciparum* induzem a secreção de IL-10, que atua diminuindo os efeitos inflamatórios gerados pela IL-12, TNF e intermediários reativos do nitrogênio, como NO.⁵⁰ O *T. cruzi* também pode modular a expressão de moléculas co-estimulatórias nos monócitos e células T.⁵¹ Além da IL-10 alguns parasitas induzem a produção de TGF- β que também exibe propriedades antiinflamatórias.^{52,53,54} Esses mecanismos supressores podem limitar os danos teciduais provocados pelo processo inflamatório, mas, também, permitem a permanência do parasita no hospedeiro.

No decorrer da infecção parasitária, embora haja uma polarização para um determinado perfil de resposta, dependente do tipo de parasita e, algumas vezes, também da genética do hospedeiro, a resposta final é constituída por um balanço entre mecanismos celulares, humorais e secreção de citocinas pró e antiinflamatórias, numa clara evidência de co-evolução.

Resposta imune contra fungos

O sistema imune responde contra fungos ou micoses principalmente através de fagócitos que utilizam a enzima NO sintase induzida e outros mediadores secretados para a destruição desses patógenos. A participação de IFN- γ é imprescindível pois aumenta a capacidade fungicida dos fagócitos, favorecendo a destruição dos patógenos. Assim a ativação de linfócitos TCD4 do perfil Th1 é considerada protetora. O TNF- β também é uma citocina importante desde que está envolvida com a formação do granuloma, para conter o patógeno.

Embora haja um grande numero de fungos que possa causar doenças, a maioria cursa sem repercussão clínica. No Brasil destacam-se pelo seu aspecto em causar morbidade a *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e o *Paracoccidioidis brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum*.

A *Candida albicans*, em geral leva a um quadro de candidíase vaginal, sendo associada à diminuição dos níveis de IFN- γ em mucosas. Em pacientes portadores de AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), a infecção se torna mais grave e invasiva (pela ausência de resposta específica) chegando a colonizar o esôfago, estômago e intestino, em determinadas situações.⁵⁵ Essa ação oportunista também pode ser efetuada pelo *Cryptococcus neoformans* como já mencionado na seção sobre vírus. A blastomicose sul-Americana é causada pelo *Paracoccidioidis brasiliensis*, um fungo dimórfico, cujo contágio ocorre via mucosa ou pele. Desenvolve-se em hospedeiros que também não montam uma resposta do padrão Th1 contra a fase leveduriforme. Na ausência da resposta imune correta, observa-se uma doença pulmonar com comprometimento dos gânglios da mucosa bucal e aparelho respiratório, resultado em uma micose sistêmica.⁵⁶ O *Histoplasma*, também dimórfico, não é um fungo restrito à América do sul, sendo encontrado na América do norte, Europa, Indonésia e África. Porém também leva a um comprometimento pulmonar, agindo como agente oportunista, em organismos imunodessuprimidos. Nesses indivíduos a ação inicial de fagócitos e ativação do padrão de resposta do tipo Th1 está comprometida, favorecendo a instalação da infecção. Dessa forma, o granuloma, formado na maioria dos indivíduos normais, não ocorre, levando então aos sintomas da doença pulmonar.⁵⁷ Visitas a

cavernas grutas túneis ou minas abandonadas acabam sendo uma das principais formas de transmissão ao homem, já que o fungo costuma se manter em solo rico em fezes de morcego. O contágio ocorre pelas vias aéreas superiores, no processo de inalação.

Considerações finais

Como discutido nessa revisão, a interação do sistema imune com os agentes infecciosos ocorre de uma maneira dinâmica, com mecanismos de controle da infecção e de escape sofisticados. O entendimento dessa complexidade é condição sine qua non para que se estabeleça uma ação total no controle dessas infecções.

Em algumas situações, porém, com nas helmintoses, não se pode deixar de alertar que melhores condições de saneamento básico diminuiriam a incidência da doença, evitando tantos casos de morbidade em regiões ribeirinhas.

Recentemente tem se mostrado a participação de células T CD4 com fenótipo regulatório (Treg) no controle de várias doenças infecciosas discutidas nesse capítulo. Em algumas situações essas células parecem interferir na resposta imune de maneira adequada, porém certas vezes essas mesmas células parecem evitar o dano tecidual que pode ser letal ao parasita. Recentemente tem sido descritos novos tipos de receptores intracelulares muito importantes para a resposta a parasitas e microorganismos. A participação de receptores, por exemplo, do tipo NOD, de localização intracelular, têm mostrado papel relevante na resposta imune contra determinados patógenos. Assim como o que ocorre após a ativação de receptores do tipo Toll, as cascatas de sinalização intracelular, iniciadas por esse tipo de receptor, podem definir o comprometimento de um fenótipo celular.

Assim, a classificação de uma resposta imune protetora contra doenças infecciosas tem que ser avaliada sempre em relação ao tipo de agente agressor. Embora, *a priori* os mecanismos possam ser redundantes, existe uma gama de sutilezas entre a interação hospedeiro-parasita que define o estabelecimento ou não de doença. De qualquer forma, o avanço na pesquisa dos diferentes patógenos tende a contribuir para uma melhor compreensão da resposta imune o que resulta no desenvolvimento de novas drogas e vacinas.

ABSTRACT

The interaction between pathogens and immune system occurs in a dynamic way with sophisticated mechanisms of evasion and immune control of infection, respectively. Therefore, it is a sine qua non condition to understand the complexity of this relationship in order to developed new strategies for infection control. Although the immune system has specialized mechanisms to control infection, different conditions involved in the interaction between immune system and pathogens can or cannot determine the development of disease. Interestingly, a protective immune response against one kind of parasite may not be protective against another. So, each pathogen presents a specific way of interaction with the immune system. The development of research in this area has contributed with a better comprehension of the immune system and pathogen relationship and opened perspective in improving the treatment with the development of new drugs and/or vaccines.

Keywords: Parasites. Toll-Like Receptors. Parasite-Host Relations.

Referências bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 4^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
2. Janeway C, Murphy KP, Travers P, Walport M. Janeway's immunobiology. 7^a ed. New York, NY: Garland Science (Wash.). ; 2008.
3. Paul WE. Fundamental immunology. 6^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Le-Barillec K, Magalhaes JG, Corcuff E, et al. Roles for T and NK cells in the innate immune response to *Shigella flexneri*. *J Immunol*. 2005;175:1735-40.
5. Raupach B, Kaufmann SH. Immune responses to intracellular bacteria. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:417-28.
6. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *An Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
7. Lodoen MB, Lanier LL. Natural killer cells as an initial defense against pathogens. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:391-8.
8. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
9. Netea MG, van der Graaf C, Van der Meer JW, Kullberg BJ. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate-immune system. *J Leukoc Biol*. 2004;75:749-55.
10. Harty JT, Tvinnereim AR, White DW. CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection. *An Rev Immunol*. 2000;18:275-308.
11. Kerksiek KM, Pamer EG. T cell responses to bacterial infection. *Curr Opin Immunol*. 1999;11:400-5.
12. Kaufmann SH. gamma/delta and other unconventional T lymphocytes: what do they see and what do they do? *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1996;93:2272-9.
13. Boom WH, Chervenak KA, Mincek MA, Ellner JJ. Role of the mononuclear phagocyte as an antigen-presenting cell for human gamma delta T cells activated by live *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 1992;60:3480-8.
14. Beckman EM, Porcelli SA, Morita CT, Behar SM, Furlong ST, Brenner MB. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta+ T cells. *Nature*. 1994;372:691-4.
15. Roach DR, Briscoe H, Saunders B, France MP, Riminton S, Britton WJ. Secreted lymphotoxin-alpha is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *J Exp Med*. 2001;193:239-46.
16. World Health Organization. The World health report : 2004 : Changing history. In. Geneva: World Health Organization; 2004:1 CD-ROM.
17. Tang YQ, Yuan J, Osapay G, et al. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins. *Science (Wash.)*. 1999; 286:498-502.
18. Mendelsohn C, Johnson B, Lionetti KA, Nobis P, Wimmer E, Racaniello VR. Transformation of a human poliovirus receptor gene into mouse cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1986; 83:7845-9.
19. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell*. 1989;56:855-65.
20. Martin MP, Dean M, Smith MW, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science (Wash.)*. 1998;282:1907-11.
21. Barmak K, Harhaj EW, Wigdahl B. Mediators of central nervous system damage during the progression of human T-cell leukemia type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirology*. 2003;9:522-9.
22. Finberg RW, Kurt-Jones EA. Viruses and Toll-like receptors. *Microbes Infect*. 2004;6:1356-60.
23. Finberg RW, Wang JP, Kurt-Jones EA. Toll like receptors and viruses. *Rev Med Virol*. 2007;17:35-43.
24. Takeuchi O, Akira S. Signaling pathways activated by microorganisms. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:185-91.
25. Barber GN. Host defense, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2001;8:113-26.

26. Vidal SM, Lanier LL. NK cell recognition of mouse cytomegalovirus-infected cells. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;298:183-206.
27. van Dommelen SL, Sumaria N, Schreiber RD, Scalzo AA, Smyth MJ, Degli-Esposti MA. Perforin and granzymes have distinct roles in defensive immunity and immunopathology. *Immunity.* 2006;25:835-48.
28. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, et al. Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science (Wash.).* 1996;273:228-31.
29. Kaplan MJ, Ray D, Mo RR, Yung RL, Richardson BC. TRAIL (Apo2 ligand) and TWEAK (Apo3 ligand) mediate CD4+ T cell killing of antigen-presenting macrophages. *J Immunol.* 2000;164:2897-904.
30. Figueiredo LTM. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1999; 32: 15-20,...
31. Stadler K, Rappuoli R. SARS: understanding the virus and development of rational therapy. *Curr Mol Med.* 2005;5:677-97.
32. Sardinha LR, Elias RM, Mosca T, et al. Contribution of NK, NK T, gamma delta T, and alpha beta T cells to the gamma interferon response required for liver protection against *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun.* 2006;74:2031-42.
33. Nylen S, Maasho K, Soderstrom K, Ilg T, Akuffo H. Live *Leishmania* promastigotes can directly activate primary human natural killer cells to produce interferon-gamma. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:457-67.
34. Roland J, Soulard V, Sellier C, et al. NK cell responses to *Plasmodium* infection and control of intrahepatic parasite development. *J Immunol.* 2006;177:1229-39.
35. Gazzinelli RT, Denkers EY. Protozoan encounters with Toll-like receptor signalling pathways: implications for host parasitism. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:895-906.
36. Marsh K, Kinyanjui S. Immune effector mechanisms in malaria. *Parasite Immunol.* 2006;28:51-60.
37. Hafalla JC, Cockburn IA, Zavala F. Protective and pathogenic roles of CD8+ T cells during malaria infection. *Parasite Immunol.* 2006;28:15-24.
38. Araujo AF, de Alencar BC, Vasconcelos JR, et al. CD8+-T-cell-dependent control of *Trypanosoma cruzi* infection in a highly susceptible mouse strain after immunization with recombinant proteins based on amastigote surface protein 2. *Infect Immun.* 2005;73:6017-25.
39. Denkers EY, Yap G, Schariton-Kersten T, et al. Perforin-mediated cytotoxicity plays a limited role in host resistance to *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 1997;159:1903-8.
40. Muller I, Pedrazzini T, Farrell JP, Louis J. T-cell responses and immunity to experimental infection with *leishmania major*. *An Rev Immunol.* 1989;7:561-78.
41. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol.* 2001;13:716-20.
42. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today.* 1999;15:94-9.
43. Pearce EJ, Sher A. Mechanisms of immune evasion in schistosomiasis. *Contrib Microbiol Immunol.* 1987;8:219-32.
44. Fraenkel S, Bergman Y. Variability and exclusion in host and parasite: epigenetic regulation of Ig and var expression. *J Immunol.* 2006;177:5767-74.
45. Buscaglia CA, Campo VA, Frasch AC, Di Noia JM. *Trypanosoma cruzi* surface mucins: host-dependent coat diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:229-36.
46. Minoprio P. Parasite polyclonal activators: new targets for vaccination approaches? *Int J Parasitol.* 2001;31:588-91.
47. Holscher C, Mohrs M, Dai WJ, et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated toxic shock in *Trypanosoma cruzi*-infected interleukin 10-deficient mice. *Infect Immun.* 2000;68:4075-83.
48. Hoffmann KF, Cheever AW, Wynn TA. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis. *J Immunol.* 2000;164:6406-16.
49. Infante-Duarte C, Kamradt T. Th1/Th2 balance in infection. *Springer Semin Immunopathol.* 1999;21:317-38.
50. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *An Rev Immunol.* 2004;22:929-79.
51. Souza PE, Rocha MO, Menezes CA, et al. *Trypanosoma cruzi* Infection Induces Differential Modulation of Costimulatory Molecules and Cytokines by Monocytes and T Cells from Patients with Indeterminate and Cardiac Chagas' Disease. *Infect Immun.* 2007;75:1886-94.
52. Gantt KR, Schultz-Cherry S, Rodriguez N, et al. Activation of TGF-beta by *Leishmania chagasi*: importance for parasite survival in macrophages. *J Immunol.* 2003;170:2613-20.
53. Li C, Sanni LA, Omer F, Riley E, Langhorne J. Pathology of *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection and mortality in interleukin-10-deficient mice are ameliorated by anti-tumor necrosis factor alpha and exacerbated by anti-transforming growth factor beta antibodies. *Infect Immun.* 2003;71:4850-6.
54. Silva JS, Twardzik DR, Reed SG. Regulation of *Trypanosoma cruzi* infections in vitro and in vivo by transforming growth factor beta (TGF-beta). *J Exp Med.* 1991;174:539-45.
55. Ship JA, Vissink A, Challacombe SJ. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S6 e1-14.
56. Restrepo A, Greer DL, Robledo M, Osorio O, Mondragon H. Ulceration of the palate caused by a basidiomycete *Schizophyllum commune*. *Sabouraudia.* 1973;11:201-4.
57. Lopez CE. [Dimorphism and pathogenesis of *Histoplasma capsulatum*]. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38:235-42.
58. Camargo MM, Almeida IC, Pereira ME, Ferguson MA, Travassos LR, Gazzinelli RT. Glycosylphosphatidylinositol-anchored mucin-like glycoproteins isolated from *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes initiate the synthesis of proinflammatory cytokines by macrophages. *J Immunol.* 1997;158:5890-901.

59. Oliveira AC, Peixoto JR, de Arruda LB, et al. Expression of functional TLR4 confers proinflammatory responsiveness to *Trypanosoma cruzi* glycoinositolphospholipids and higher resistance to infection with *T. cruzi*. *J Immunol*. 2004;173:5688-96.
60. Bafica A, Santiago HC, Goldszmid R, Ropert C, Gazzinelli RT, Sher A. Cutting edge: TLR9 and TLR2 signaling together account for MyD88-dependent control of parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol*. 2006;177:3515-9.
61. Krishnegowda G, Hajjar AM, Zhu J, et al. Induction of proinflammatory responses in macrophages by the glycosylphosphatidylinositols of *Plasmodium falciparum*: cell signaling receptors, glycosylphosphatidylinositol (GPI) structural requirement, and regulation of GPI activity. *J Biol Chem*. 2005;280:8606-16.
62. Parroche P, Lauw FN, Goutagny N, et al. Malaria hemozoin is immunologically inert but radically enhances innate responses by presenting malaria DNA to Toll-like receptor 9. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2007;104:1919-24.
63. Becker I, Salaiza N, Aguirre M, et al. Leishmania lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor-2. *Mol Biochem Parasitol* 2003;130:65-74.
64. van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, et al. A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *J Biol Chem*. 2002;277:48122-9.
65. Aksoy E, Zouain CS, Vanhoutte F, et al. Double-stranded RNAs from the helminth parasite *Schistosoma* activate TLR3 in dendritic cells. *J Biol Chem*. 2005;280:277-83.
66. Thomas PG, Carter MR, Atochina O, et al. Maturation of dendritic cell 2 phenotype by a helminth glycan uses a Toll-like receptor 4-dependent mechanism. *J Immunol*. 2003;171:5837-41.