

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/236221052>

Imunologia Básica para o Clínico

Chapter · March 2009

CITATIONS

0

READS

7,653

4 authors, including:



Isabela J Wastowski

Universidade Estadual de Goiás

41 PUBLICATIONS **272** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Eduardo Donadi

University of São Paulo

409 PUBLICATIONS **4,378** CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Immune response, vaccination and immunotherapy against Tuberculosis [View project](#)



Susceptibility to chagas disease [View project](#)

PARTE I

1	Imunologia Básica para o Clínico	3-26
2	Aspectos Imunológicos da Inflamação	27-42
3	Patogenia das Doenças Auto-imunes	23-56
4	Imunologia das Infecções Microbianas	57-72
5	Testes Laboratoriais Aplicados à Imunologia Clínica	73-94
6	Imunodeficiências: Aspectos Gerais	95-180
6.1	Imunodeficiências Primárias	97
6.2	Imunodeficiências Secundárias Excluindo Infecção pelo HIV	137
6.3	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	159
7	Imunoprofilaxia Ativa e Passiva	181-192
8	Imunologia Clínica da Cavidade Bucal	193-200
9	Imunologia Clínica das Doenças Oculares	201-216
10	Imunologia Clínica das Doenças Otorrinolaringológicas	217-328
11	Imunologia Clínica das Doenças Endócrinas – Introdução ..	239
11.1	Imunologia Clínica do <i>Diabetes Mellitus</i> do Tipo 1	240
11.2	Imunologia Clínica das Doenças Tireoidianas	252
11.3	Imunologia Clínica da Doença de Addison e das Síndromes Glandulares Auto-imunes	261
11.4	Imunologia Clínica da Falência Ovariana Precoce	273
12	Imunologia Clínica das Doenças Pulmonares	281
13	Imunologia Clínica do Sistema Reprodutor	299
14	Imunologia Clínica das Doenças Neurológicas	315
15	Imunologia Clínica das Doenças Gastrointestinais – Introdução	343
15.1	Doenças do Estômago	345
15.2	Imunologia Clínica das Doenças do Intestino	352
15.3	Imunologia Clínica das Doenças Hepáticas	368
16	Imunologia Clínica das Dermatoses	379
17	Imunologia Clínica das Doenças Hematológicas	395
18	Imunologia Clínica das Doenças Cardíacas	409
19	Imunologia Clínica das Doenças Renais	419
20	Imunologia Clínica das Neoplasias	445
21	Imunologia Clínica dos Transplantes	459

Capítulo 1

Imunologia Básica para o Clínico

José A. Barbuto
Isabela J. Wastowski
Magda Carneiro-Sampaio
Eduardo A. Donadi

INTRODUÇÃO

O sistema imune participa de maneira essencial da manutenção da homeostase do organismo, e o faz através de interações celulares e moleculares cada vez mais reconhecidas como complexas, envolvendo um número cada vez maior de elementos identificados. A compreensão desta complexidade e o reconhecimento dos diferentes elementos do sistema podem permitir uma atuação clínica mais segura e mais capaz de identificar padrões fisiopatológicos associados a perturbações do equilíbrio homeostático do sistema imune. A fim de desenvolver uma visão geral desse sistema, pode-se concentrar a atenção sobre algumas situações, como as infecções, os tumores e os transplantes, procurando identificar em cada uma delas a participação do sistema imune, buscando seus parâmetros gerais de funcionamento, as principais células e moléculas envolvidas em sua fisiologia. Não há dúvida de que, em cada situação, a participação do sistema imune é integral, não havendo nenhum fenômeno exclusivo de uma determinada situação, embora um ou outro mecanismo possa chamar mais atenção. Não se deve esquecer, todavia, de que diversos componentes do sistema imune estão sendo ativados em cada situação, contribuindo, às vezes de maneira pouco conhecida, para os fenômenos observados no organismo.

Vale lembrar, ainda, situações nas quais o sistema imune sofre ativação de seus mecanismos efetores frente a antígenos constituintes normais dos tecidos, desencadeando um processo de auto-agressão que impõe um desafio a nosso conhecimento quanto aos

mecanismos regulatórios do sistema imune, semelhante à situação artificial de um transplante. Em ambas as situações, o recrutamento da participação de todo o sistema imune impõe um desafio semelhante a quem nelas quiser interferir: em uma delas, quer-se impor a tolerância a antígenos alogênicos e, portanto, estranhos, ao passo que na outra se quer restituir a tolerância perdida a antígenos próprios do organismo.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA RESPOSTA IMUNE

A resposta imune a um agente estranho ou patógeno é baseada em uma complexa sequência de eventos. Essa resposta se dá em dois níveis basicamente. O nível mais precoce é conhecido como imunidade inata, já as respostas mais tardias e especializadas correspondem à imunidade adaptativa.

Imunidade Inata

A imunidade inata, também conhecida como imunidade natural, está presente desde o nascimento em todos os organismos multicelulares. Caracteriza-se como a primeira linha de defesa do organismo, podendo eliminar microorganismos invasores, antes mesmo que haja ativação da resposta adaptativa. A resposta imune inata também auxilia na ativação da resposta imune adaptativa e oferece mecanismos efetores durante essa resposta para a eliminação de patógenos.

Componentes da Imunidade Inata

O sistema imune inato é composto por:

- *barreiras físicas* (pele e mucosas dos tratos gastrointestinal, respiratório, genitourinário e conjuntivais), cuja função é impedir a entrada de microorganismos;
- *células imunocompetentes circulantes* (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células *natural killer* – NK) (Fig. 1.1), que atuam fagocitando patógenos, promovendo a lise de células infectadas e produzindo citocinas e quimiocinas. As citocinas são moléculas proteicas com ação principalmente parácrina e autócrina, exercendo pequena atividade endócrina (a Tabela 1.1 apresenta uma lista resumida das diversas citocinas descritas). Já as *quimiocinas* são citocinas de baixo peso molecular, com papel marcante no controle da migração (*quimiotaxia*) e da distribuição das células do sistema imune (Tabela 1.2);

- proteínas circulantes com funções efetoras. Dentre elas há proteínas com funções microbicidas (defensinas) e proteínas que opsonizam patógenos, como a lecitina ligante de manose, a proteína C-reativa, os fatores de coagulação e as proteínas do sistema do complemento (Fig. 1.2).

PROTEÍNAS EFETORAS CIRCULANTES – COMPLEMENTO

O complemento é um grupo de proteínas plasmáticas ativadas por agentes infecciosos que promovem a destruição do patógeno e estimulam o processo inflamatório. O complemento pode ser ativado por três vias distintas que culminam na clivagem da proteína C3. Essa proteína desencadeia cascatas enzimáticas que culminam em mecanismos efetores contra o patógeno, como opsonização, fagocitose, produção de anafilotoxinas e indução de lise celular, através da formação do MAC (complexo de ataque a membrana).

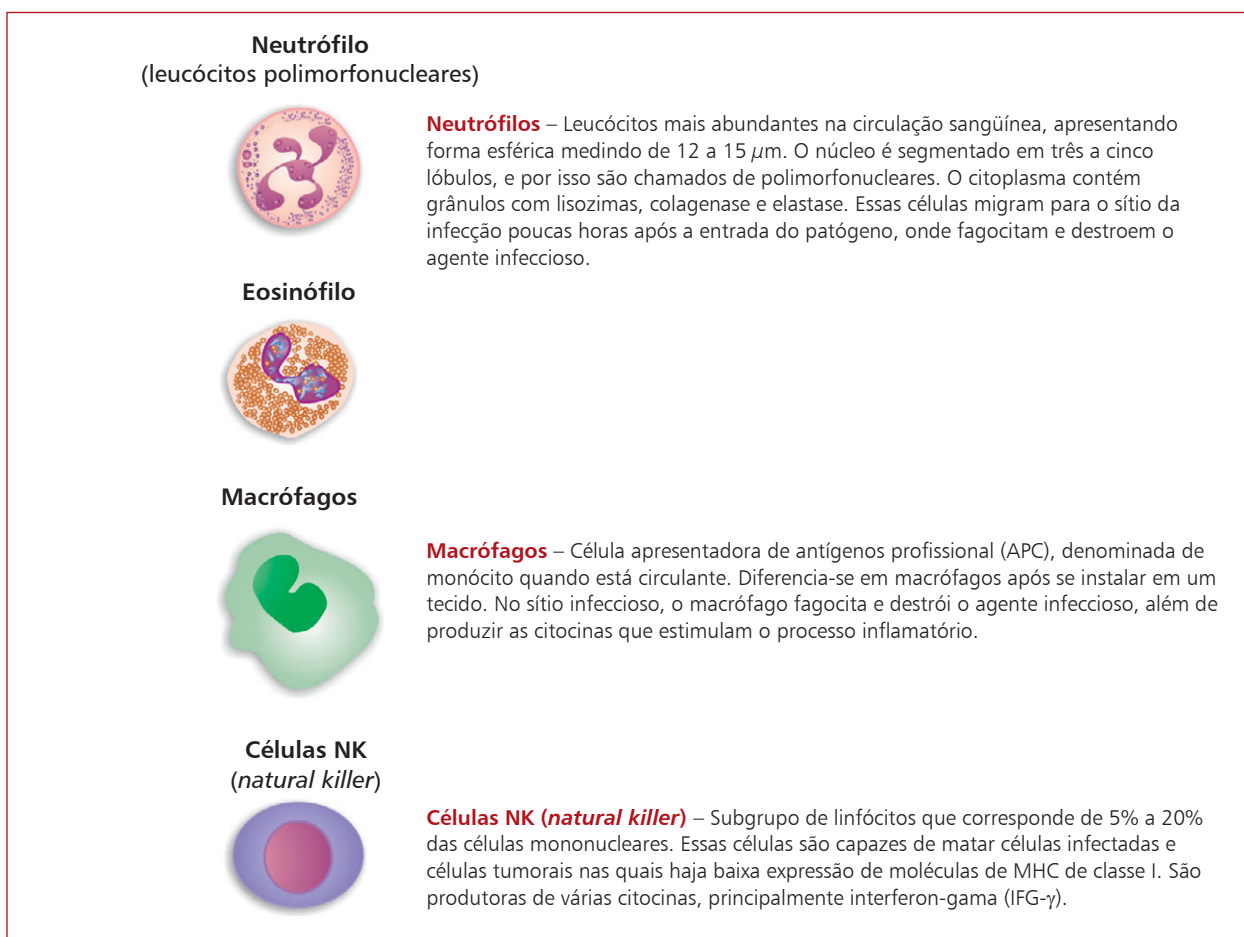


Fig. 1.1 – Principais Células imunocompetentes circulantes da imunidade inata.

Tabela I.I. Principais Citocinas Envolvidas na Resposta Imune

<i>Citocina</i>	<i>Fonte(s)</i>	<i>Funções</i>
Interleucinas (IL)		
IL-1	Macrófagos, fibroblastos	Induz proliferação de linfócitos T e B, expressão de moléculas de adesão, por neutrófilos e células endoteliais, liberação de IL-6 e GM-CSF, produção de proteínas de fase aguda, pirógeno
IL-2	Linfócitos T	Induz crescimento de linfócitos T e B ativados, ativa células NK
IL-3	Linfócitos T, mastócitos	Induz crescimento e diferenciação das células hematopoéticas
IL-4	Linfócitos T CD4+, estroma da medula óssea, mastócitos	Induz proliferação de linfócitos B ativados, switch para IgE, suprime linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1)
IL-5	Linfócitos T CD4+, mastócitos	Induz proliferação de linfócitos B ativados, de eosinófilos, produção de IgM e IgA, expressão do receptor para IL-2
IL-6	Linfócitos T CD4+, mastócitos	Indução de proteínas de fase aguda, crescimento e diferenciação de células B e T
IL-7	Estroma da medula óssea	Proliferação de células pré-B e T imaturas
IL-8	Monócitos	Estimula a quimiotaxia e a ativação de neutrófilos
IL-9	Linfócitos T	Induz crescimento e proliferação de células T, estimula mastócitos
IL-10	Células T CD4+, B, mastócitos	Inibe a secreção de IFN- γ , funções de macrófagos
IL-11	Estroma da medula óssea	Indução de proteínas de fase aguda
IL-12	Monócitos, macrófagos	Induz diferenciação de linfócitos Th1, ativa células NK
IL-13	Linfócitos T	Inibe inflamação por fagócitos mononucleares
IL-16	Células T, mastócitos,	Quimioatraente para células CD4+, monócitos e eosinófilos
IL-17	Células T	Ativa macrófagos, fibroblastos, células estromais; induz a produção de IL-6, IL-8, IL-11, G-CSF, prostaglandina e óxido nítrico
IL-18	Fígado, pulmão, rim, músculo esquelético	Induz produção de IFN- γ
IL-19	Monócitos	Pertencente à família IL-10
IL-20	Queratinócitos da pele	Pertencente à família IL-10
IL-21	Linfócitos T ativados	Induz proliferação de linfócitos T e B e ativa células NK
IL-22	Linfócitos T e mastócitos	Induz respostas de fase aguda
IL-23	Células dendríticas ativadas	Proliferação e manutenção de células Th17
IL-25	Células T CD4 de memória	Induz produção de IL-4, IL-5, IL-13 e eotaxina
IL-26	Células T transformadas por herpesvírus	Induz produção de IL-10 e IL-8 e expressão de CD54 por células epiteliais
IL-27	Células apresentadoras de antígenos	Regula linfócitos T e B; estimula a produção de IFN- γ
IL-28 e IL-29	Principalmente células mononucleares	Induz resposta antiviral
IL-30 e IL-31	Linfócitos Th2	Associada a processos inflamatórios da pele
IL-32	Linfócitos T, células NK e células epiteliais	Indução de produção de TNF- α , IL-1beta, IL-6 e membros da família de quimiocinas 2 C-X-C. Ativa metabolismo de ácido araquidônico em células mononucleares de sangue periférico. Envolvimento em processo inflamatório de doenças auto-imunes
IL-33	Células musculares lisas e células epiteliais dos brônquios	Estimula células Th2 a produzirem citocinas
IL-34	Baço, pele, cérebro e outros tecidos	Estimula a proliferação de monócitos

Continua na página seguinte

Tabela I.1 (continuação). Principais Citocinas Envolvidas na Resposta Imune

<i>Citocina</i>	<i>Fonte(s)</i>	<i>Funções</i>
Interferons		
IFN- α	Leucócitos, fibroblastos	Ação antiviral, favorece expressão de MHC classe I
IFN- β	Leucócitos, fibroblastos	Ação antiviral, favorece expressão de MHC classe
IFN- γ	Linfócitos T	Ativação de macrófagos, favorece a expressão de MHC classes II e I em macrófagos e outras células, antagoniza algumas ações da IL-4
Fatores Estimuladores de Colônias (CSF)		
GM-CSF	Macrófagos, células T, fibroblastos, endotélio	Induz crescimento de colônias de granulócitos e monócitos ativa macrófagos, neutrófilos e eosinófilos
G-CSF	Fibroblastos, endotélio	Induz crescimento de granulócitos
M-CFS	Fibroblastos, endotélio	Induz crescimento de colônias de macrófagos
Fatores de Necrose Tumoral (TNF)		
TNF- α	Macrófagos, células T	Citotoxicidade de tumores, caquexia, choque tóxico, proteínas de fase aguda, ativa fagócitos
LT- α	Células T	Induz liberação de IFN- γ , IL-1, GM-CSF, IL-6, entre outras ações

Tabela I.2. Principais Quimiocinas Envolvidas na Resposta Imune

<i>Nome Sistemático</i>	<i>Ligante</i>	<i>Receptor</i>	<i>Nome Sistemático</i>	<i>Ligante</i>	<i>Receptor</i>
Quimiocina/Família do Receptor CC			Quimiocina/Família do Receptor C		
CCL1	I-309	CCR8	MEC		
CCL2	MCP-1/MCAF	CCR2	XCL1	Linfotactina	XCR1
CCL3	MIP-1 α /LD78 α	CCR1, CCR5	XCL2	SCM1- α	XCR1
CCL4	MIP-1 β	CCR5	Quimiocina/Família do Receptor CXC		
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	CXCL1	GRO α /MGSA- α	CXCR2 > CXCR1
CCL6	Desconhecido	Desconhecido	CXCL2	GRO β /MGSA- β	CXCR2
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	CXCL3	GRO γ /MGSA- γ	CXCR2
CCL8	MCP-2	CCR3	CXCL4	PF4	Desconhecido
CCL9	Desconhecido	Desconhecido	CXCL5	ENA-78	CXCR2
CCL10	Desconhecido	Desconhecido	CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2
CCL11	Eotaxina	CCR3	CXCL7	NAP-2	CXCR2
CCL12	Desconhecido	CCR2	CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	CXCL9	Mig	CXCR3
CCL14	HCC-1	CCR1	CXCL10	IP-10	CXCR3
CCL15	HCC-2/Lkn-1	CCR1, CCR3	CXCL11	I-TAC	CXCR3
CCL16	HCC-4/LEC	CCR1	CXCL12	SDF-1 α/β	CXCR4
CCL17	TARC	CCR4	CXCL13	BLC/BCA-1	CXCR5
CCL18	DC-CK1/PARC	Desconhecido	CXCL14	BRAK/	Desconhecido
CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7	CXCL15	Desconhecido	Desconhecido
CCL20	MIP-3 α /LARC	CCR6	CXCL16	Desconhecido	CXCR6
CCL21	6Ckine.SLC	CCR7	Quimiocina/Família do Receptor		
CCL22	MDC/STCP-1	CCR4	CX3C	Fractalquina	CX3CR1
CCL23	MPIF-1	CCR1	CX3CL1		
CCL24	MPIF-2/Eotaxina-2	CCR3			
CCL25	TECK	CCR9			
CCL26	Eotaxina-3	CCR3			
CCL27	CTACK/ILC	CCR10			
CCL28		CCR10			

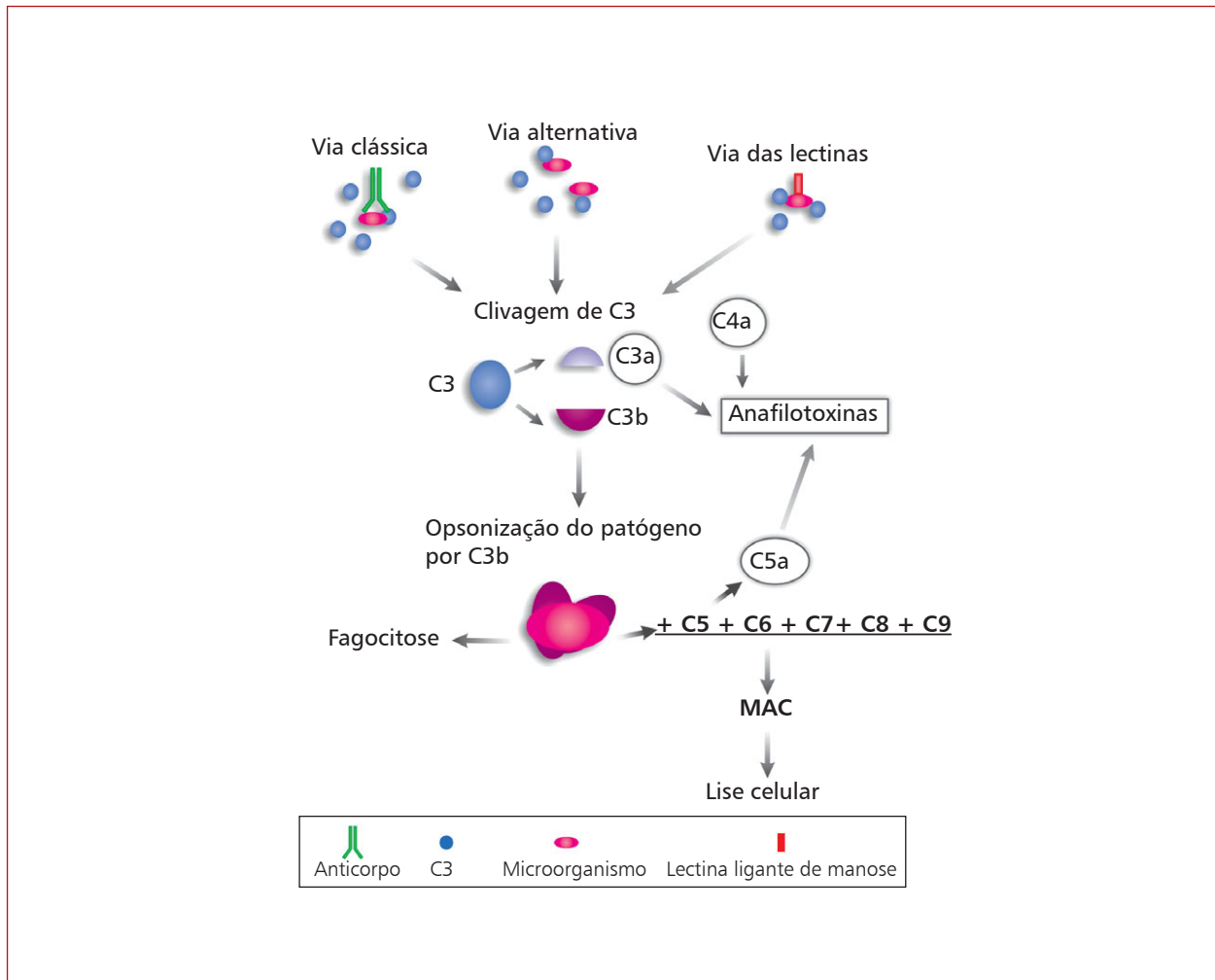


Fig. 1.2 — Vias de ativação do complemento. Via clássica — há necessidade de opsonização do patógeno por anticorpos; essa ligação desencadeia uma cascata enzimática que culmina na clivagem da molécula C3. Via alternativa — moléculas de C3, clivadas fisiologicamente por hidrólise em moléculas C3b, aderem-se ao patógeno e são estabilizadas, dando continuidade à cascata do complemento. Via das lectinas — lectinas ligantes de manose opsonizam o patógeno, desencadeando cascata para a clivagem de C3. Clivagem de C3 — C3 é clivado enzimaticamente em dois fragmentos: C3a (anafilatoxina) e C3b (adere-se ao patógeno e dá continuidade à ativação do complemento, além de funcionar como opsonina). Formação do MAC — C3b aderido ao patógeno liga-se posteriormente às moléculas C5 + C6 + C7 + C8 + C9, dando origem a vários complexos enzimáticos, clivando C5, formando uma outra anafilatoxina C5a. A ativação subsequente de C6, C7, C8 e C9 promove a formação de poros que induzem a lise osmótica do patógeno.

Etapas da Resposta Imune Nata

A resposta imune inata pode ser dividida em três fases: reconhecimento, ativação e fase efetora.

Os componentes da imunidade inata reconhecem estruturas características dos microorganismos patogênicos, mas que não estão presentes nas células do hospedeiro. Essas estruturas de reconhecimento normalmente estão associadas à sobrevivência do patógeno, e os principais produtos de reconhecimento são as moléculas de RNA de fita dupla, os lipopolissacarídeos, os nucleotídeos CpG não-metilados e as glicoproteínas. Diversos receptores celulares estão envolvidos no reconhecimento e na ativação celular durante a resposta imune inata, como os re-

ceptores *toll-like* (TLR), os receptores de manose e receptores para opsoninas.

Após a fase de reconhecimento ocorre a fase de ativação, na qual há estimulação celular para que ocorram respostas efetoras adequadas. As células ativadas potencializam a fagocitose, aumentam a produção de radicais de oxigênio, secretam citocinas que estimulam o processo inflamatório e a resposta imune adaptativa, desgranulam enzimas capazes de degradar produtos patogênicos, aumentam a expressão de moléculas co-estimulatórias e as do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex* – MHC) na membrana celular. Esse quadro culmina na estimulação de linfócitos T, principais responsáveis pela resposta imune adaptativa (Fig. 1.3).

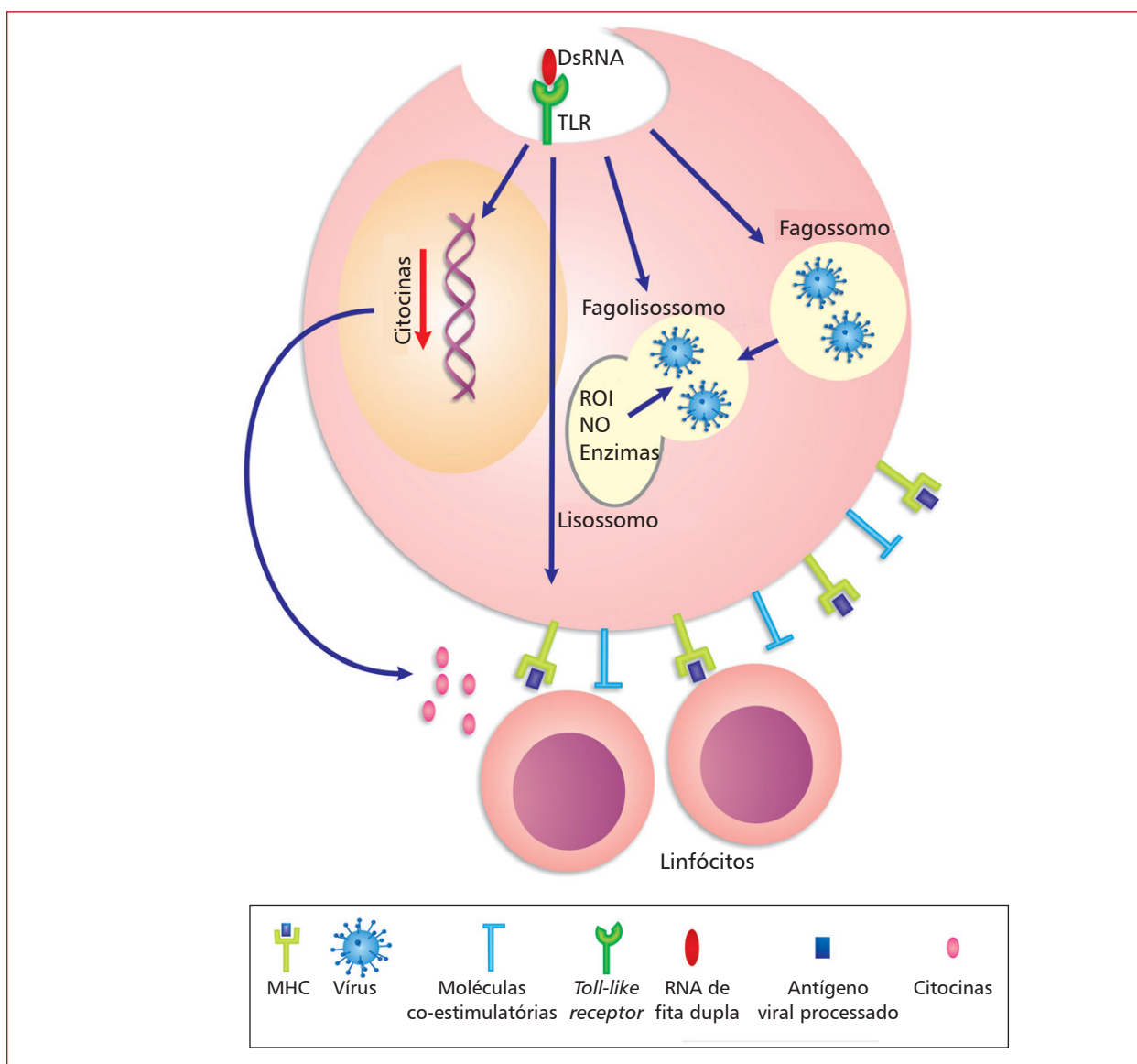


Fig. 1.3 – Os receptores da imunidade inata (p. ex., TLR – *toll-like receptors*) reconhecem estruturas comuns a patógenos como moléculas de RNA de fita dupla, lipopolissacarídeos, nucleotídeos CpG não-metilados e glicoproteínas. Após, ocorre ativação celular, potencializando a fagocitose, aumentando a produção de radicais de oxigênio e a secreção de citocinas, causando o processo inflamatório. Ainda ocorre ativação da transcrição de proteínas que facilitam o processamento (proteassomo e transportadoras de peptídeos) e apresentação de peptídeos antigênicos (moléculas do MHC), e, também a expressão de moléculas co-estimulatórias que contribuem para a ativação dos linfócitos T.

Imunidade Imune Adaptativa

Dentre as várias características da resposta imune adaptativa, talvez a que mais chame a atenção é a *especificidade*. Um anticorpo produzido frente a um determinado estímulo tem ação relativamente restrita, sendo capaz de interagir com grande afinidade com o antígeno que induziu sua formação, mas apenas marginalmente com outras moléculas, mesmo que semelhantes. Ao mesmo tempo, a resposta do sistema imune apresenta outra característica fundamental, a *memória*. Um segundo encontro com o mesmo antígeno provocará uma

resposta de características nitidamente diversas das do primeiro encontro. Essas duas características é que permitiram o que certamente constitui o maior sucesso da Imunologia, a *vacinação*, que explora a especificidade e a memória do sistema imune para conseguir a proteção eficiente do indivíduo contra uma determinada moléstia infecciosa. Assim, as imunidades inata e adaptativa podem, didaticamente, ser divididas nas fases de reconhecimento, ativação, efetora e homeostasia; contudo, na adaptativa ainda há uma fase na qual ocorre o desenvolvimento da memória imunológica (Fig. 1.4).

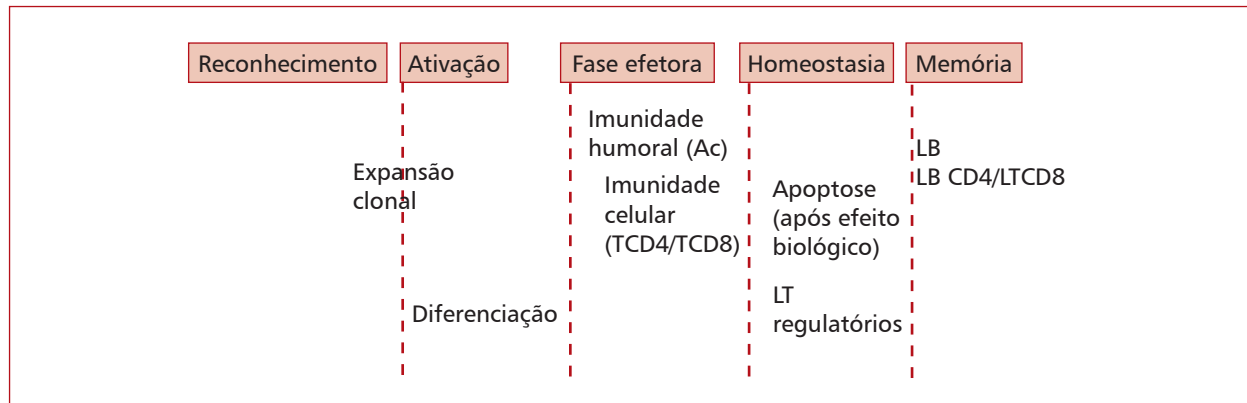


Fig. 1.4 – Fases de ativação da resposta imune adaptativa.

Principais Células da Resposta Imune Adaptativa

Linfócitos B (LB) são células que têm origem na medula óssea dos seres humanos (e na bursa de Fabricius em aves, de onde seu nome origina) e se distribuem nos órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos e tecidos linfóides associados às mucosas) formando folículos linfóides. Os *linfócitos T* (LT), embora também derivados de um precursor hematopoético da medula óssea, têm sua origem no timo e ocupam áreas distintas daquelas ocupadas pelos linfócitos B, nos órgãos linfóides secundários (região paracortical dos linfonodos, bainha periarteriolar no baço).

Embora morfológicamente idênticos, linfócitos T e B apresentam inúmeras diferenças nas moléculas expressas em suas membranas. Essas moléculas, reconhecidas por anticorpos monoclonais, vêm sendo classificadas como distintivas de *clusters of differentiation* (grupos de diferenciação) e são designadas pela sigla *CD* seguida de um número. Assim, por exemplo, células que apresentam CD3 em sua membrana podem ser identificadas como linfócitos T, ao passo que aquelas que apresentam CD19 são linfócitos B. A Tabela 1.3 lista algumas dessas moléculas e, como se pode notar, ao mesmo tempo em que uma célula apresenta diversos marcadores CD em sua membrana, cada CD pode ser expresso por mais de um tipo celular. Assim, a caracterização de uma célula acaba dependendo de painéis com uma série de marcadores. Na verdade, esses painéis possibilitam não só a identificação do tipo celular, mas também, muitas vezes, do estado funcional das células.

Não surpreendentemente, além das diferenças anteriormente citadas, os linfócitos B e T apresentam funções muito distintas. Os linfócitos B possuem receptores de membrana antígeno-específicos (*B cell*

receptors – BCR) e, quando adequadamente ativados, sofrem diferenciação em plasmócitos e passam a secretar, em grande quantidade, imunoglobulinas ou anticorpos. Os linfócitos T também possuem, nas suas superfícies celulares, receptores antígeno-específicos (*T cell receptors* – TCR), auxiliando a estimulação de outras células pela produção de citocinas ou contato intercelular (função auxiliadora) ou induzindo lesão celular pela formação da sinapse imunológica (função citotóxica).

Fases da Resposta Imune Adaptativa

Reconhecimento

Linfócitos B e linfócitos T apresentam diferenças no processo de reconhecimento de antígenos. Os linfócitos B podem reconhecer antígenos pela ligação direta desses com os BCRs, ou seja, as próprias imunoglobulinas (Fig. 1.5). Já os linfócitos T não são ativados pela ligação direta do antígeno ao TCR, ou seja, eles não reconhecem antígenos em sua forma nativa, havendo a necessidade de *processamento* desses antígenos (Fig. 1.6) por uma célula do organismo e a subsequente associação dos produtos antigênicos processados acoplados às moléculas do MHC (Fig. 1.7). Dessa forma, diz-se que o reconhecimento antigênico pelos linfócitos T é restrito pelo MHC, significando que o receptor antígeno-específico do linfócito T reconhece o complexo formado por uma molécula codificada pelo MHC.

A apresentação de antígenos durante a ativação de LT é feita principalmente por células apresentadoras profissionais (APCs). São elas as células dendríticas, os LB e os macrófagos.

Os LBs, como mencionado anteriormente, são capazes de reconhecer antígenos pela ligação direta desses aos BCRs. Após tal reconhecimento, o complexo BCR/antígeno é internalizado e processado,

havendo, posteriormente, a apresentação desses peptídeos antigênicos via MHC de classe II aos LT. Durante a apresentação há estimulação recíproca do LT e do LB apresentador, culminando na ativação de ambos para suas respectivas funções efetoras, ou seja, o LT inicia a produção de diversas citocinas que irão desencadear a resposta imune, ao passo que o LB inicia a produção de anticorpos de diferentes classes e que possuam maior afinidade pelo antígeno. Assim, caracteriza-se o processo conhecido como maturação de afinidade de anticorpos.

As células dendríticas são consideradas as APCs mais eficientes para induzir a reposta primária de LT, pois:

- situam-se em locais comuns de entrada de micróbios e antígenos, como a pele, onde são denominadas de células de Langerhans, além do epitélio do trato gastrointestinal e respiratório;
- expressam receptores capazes de capturar antígenos;
- migram para regiões dos linfonodos povoadas por LT;
- expressam moléculas co-estimulatórias necessárias para a ativação mesmos.

Quando no epitélio, essas células encontram-se em estado imaturo e são capazes de capturar proteínas antigênicas e transportá-las para os linfonodos drenantes, onde se dará a apresentação desses peptídeos via MHC aos linfócitos. Há quatro tipos de células dendríticas, até o momento caracterizadas: células dendríticas linfóides e mielóides (originárias de precursores hematopoéticos), células dendríticas plasmocitóides (grandes produtoras de IFN- α) e células dendríticas foliculares (não-derivadas de precursores hematopoéticos e que apresentam antígenos complexados a anticorpos ou produtos do complemento em sua superfície, que são reconhecidos por LB).

Cerca de 2/3 dos linfócitos T presentes na circulação e nos órgãos linfóides secundários apresentam em sua membrana o marcador CD4, ao passo que o terço restante apresenta o marcador CD8. Em geral, linfócitos T CD8⁺ reconhecem fragmentos antigênicos associados a moléculas do MHC de classe I que são expressas em todas as células nucleadas do organismo e em plaquetas (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Esse reconhecimento, por parte dos linfócitos T CD8⁺ de praticamente todas as células, permite que essas células exerçam sua principal função, a *citotoxicidade celular*, ao reconhecerem antígenos

estranhos associados às moléculas de classe I de uma célula. De maneira geral, as moléculas de classe I apresentam antígenos endógenos da célula, isto é, antígenos sintetizados no citoplasma da mesma, que são, portanto, apresentados no contexto das moléculas de classe I como que em uma “vitrine” do metabolismo celular para o sistema imune. Por outro lado, linfócitos T CD4⁺ são restritos a moléculas do MHC de classe II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ), que apresentam, em geral, antígenos exógenos, provenientes de endocitose e digestão intracelular de antígenos, e que têm distribuição muito mais restrita, sendo expressos por poucos tipos celulares, incluindo células dendríticas, macrófagos ativados e linfócitos B.

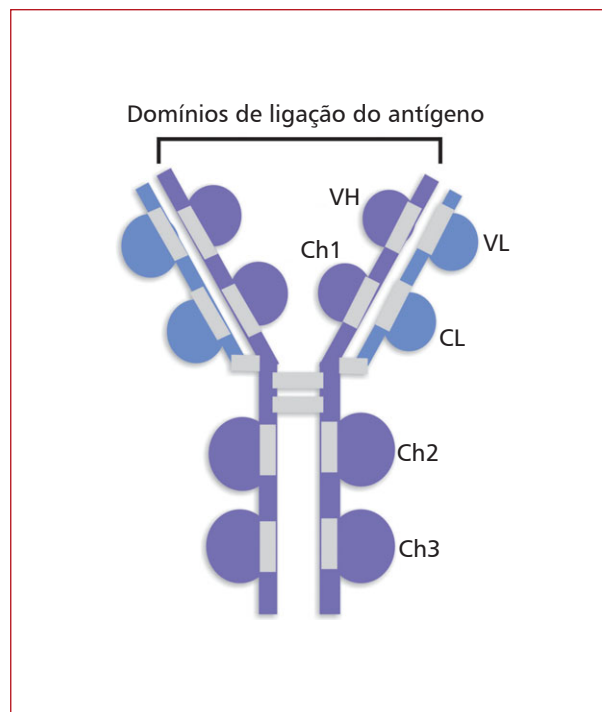


Fig. 1.5 — As moléculas de imunoglobulina possuem uma estrutura básica formada por quatro cadeias polipeptídicas: duas leves (L) e duas pesadas (H), estabilizadas por pontes de dissulfeto intra e intercadeias (cinza). As cadeias leves e as pesadas são dobradas em domínios de globulinas (esferas), possuindo domínios variáveis (V) e constantes (C). A união dos domínios variáveis das cadeias leves e pesadas dá origem ao sítio de ligação do antígeno (Fab — *antigen binding fragment*). Os domínios constantes (Fc — *fragment crystallizable*) terminais das cadeias pesadas CH2 e CH3 (IgG, IgA e IgD) e CH2, CH3 e CH4 (IgM e IgE) caracterizam os isotipos de imunoglobulinas e as funções biológicas das imunoglobulinas. Os anticorpos podem ser produzidos como proteínas de membrana, que agem como receptores de LB ou proteínas secretadas que são estruturalmente idênticas às de membrana, diferindo apenas pela ausência do segmento transmembrana e por uma porção C-terminal intracitoplasmática.

Tabela 1.3. Principais *Clusters of Differentiation* (CD) Utilizados na Prática Clínica

CD	Principal(is) Linhagem(ns) Celular(es) que Expressa(m)	Função/Ação Associada
CD1	Linfócitos NK-T	Molécula MHC-like que apresenta moléculas lipídicas
CD2	Todos os linfócitos T	Molécula de adesão (liga-se ao LFA-3), ligante de hemácias de carneiro
CD3	Todos os linfócitos T, timócitos	Parte do receptor para antígeno de linfócitos T
CD4	Linfócitos T auxiliares	Receptor para MHC classe II e para o HIV
CD5	Linfócitos T, timócitos e alguns linfócitos B	Ativação e adesão celular
CD8	Linfócitos T citotóxicos	Receptor para MHC classe I
CD11c	Monócitos, macrófagos, neutrófilos e algumas células B	Ativação celular e <i>burst</i> respiratório de neutrófilos, marcador de células dendríticas
CD14	Células mielomonocíticas	Receptor para o complexo LPS-LBP (LPS <i>binding protein</i>) – <i>toll-like receptor</i> ?
CD16	Neutrófilos, monócitos, células NK	FcγRIII (receptor para IgG)
CD18	Leucócitos	Subunidade β2 das integrinas leucocitárias (associada a CD1a, b, c)
CD19	Todos os linfócitos B	Co-receptor de células B
CD21	Subpopulações de B	CR2 (receptor para C3d), receptor para o vírus EBV
CD23	Linfócitos B maduros, eosinófilos, macrófagos ativados	FcγRII (receptor de baixa afinidade para IgE)
CD25	Linfócitos T ativados, linfócitos B, macrófagos	Cadeia β do receptor para IL-2
CD27	Linfócitos T, NK, alguns B	Ligante do CD70 (co-estimulador)
CD28	Linfócitos T	Receptor para as moléculas B7 (CD80 e CD86)
CD29	Leucócitos	Cadeia β1 das integrinas, VLA β
CD32	Monócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos B	FcγRII (receptor para IgG)
CD34	Células da medula óssea	Marcador de células-tronco (<i>stem cells</i>)
CD40	Linfócitos B	Receptor para o CD40L (CD154)
CD44	Leucócitos	<i>Homing receptor</i>
CD45	Todas as células hematopoéticas	Antígenos comuns aos leucócitos (LCA)
CD45 RA	Subpopulações de T, B, granulócitos, macrófagos	Marcador de células T naive, ou em repouso
CD45 RO	Subpopulações de T, B, granulócitos, macrófagos	Marcador de linfócitos T ativados, de memória
CD56	Células NK	Molécula de adesão
CD64	Monócitos, macrófagos	FcγRII (receptor para IgG)
CD70	Linfócitos T e B ativados, macrófagos	Ligante do CD27 (co-ativador)
CD79α,β	Linfócitos B	Componente do receptor de linfócitos B
CD95	Várias células	Receptor para FasL fornece sinal extrínseco para apoptose
CD152	Linfócitos T e em alguns linfócitos B	Inibição de ativação de linfócitos T (CTLA-4)
CD154	Linfócitos T CD4+ ativados	Ligante do CD40

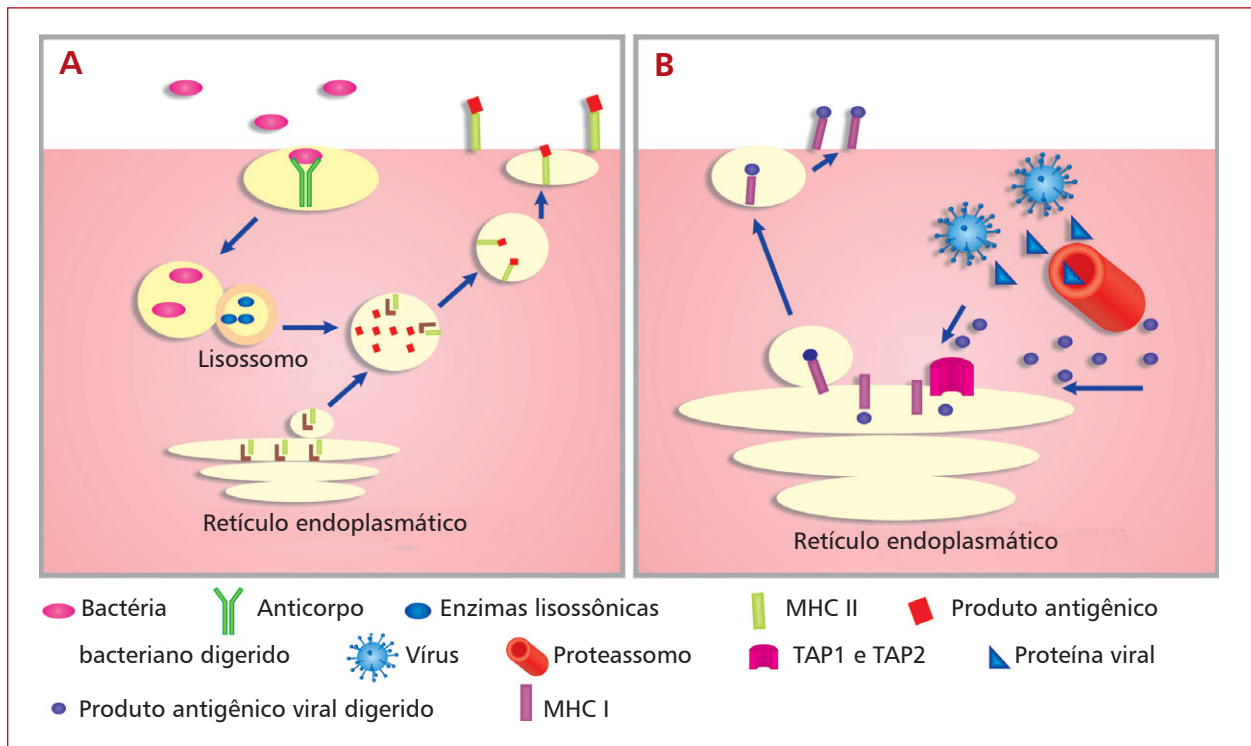


Fig. 1.6 — Processamento de antígenos. (A) Processamento de antígenos de classe II: o microorganismo ou as proteínas antigênicas são endocitados e degradados por enzimas lisossômicas. As vesículas endocíticas contendo fragmentos peptídicos, então, fundem-se com as vesículas contendo moléculas de MHC de classe II, oriundas do retículo endoplasmático. Os peptídeos ligam-se às moléculas de MHC II e o conjunto migra até a membrana celular onde os peptídeos são apresentados aos linfócitos T CD4. (B) Processamento de antígenos de classe I: proteínas de origem intracelular (p. ex., antígenos virais) são degradadas em complexos enzimáticos denominados proteassomos. Os produtos degradados (peptídeos) são, então, transportados para o interior do retículo endoplasmático, via proteínas transportadoras TAP1 e TAP2, e acoplados às moléculas de MHC de classe I. Estas migram em vesículas até a membrana citoplasmática, onde apresentam os peptídeos aos linfócitos T CD8.

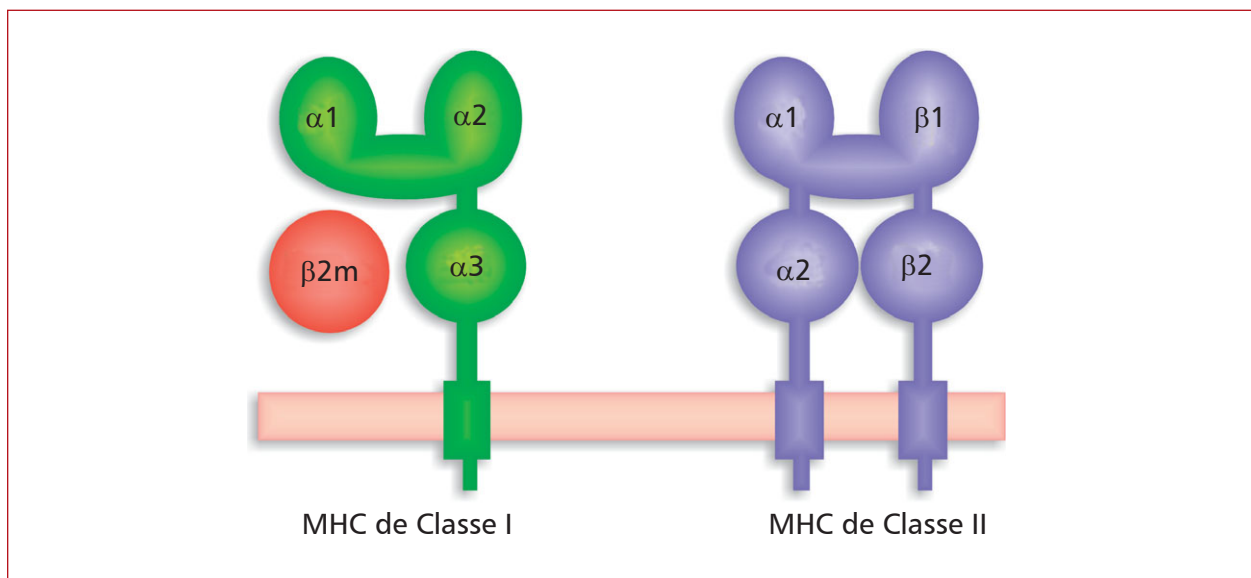


Fig. 1.7 — MHC de classe I — são proteínas de membrana encontradas em todas as células nucleadas e plaquetas. Possuem uma cadeia polipeptídica contendo três domínios ($\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$), codificados por genes do MHC. Os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ formam a fenda de ligação do antígeno. O domínio $\alpha 3$ está associado à $\beta 2$ -microglobulina (codificada por gene fora do MHC) e possui o sítio de ligação para a molécula CD8, durante a ativação do linfócito T CD8. MHC de classe II — são proteínas expressas em LB, macrófagos, monócitos, células dendríticas e em alguns linfócitos T. São constituídas por duas cadeias polipeptídicas ligadas não-covalentemente, ambas sintetizadas por genes do MHC. Os domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$ formam a fenda de ligação do antígeno, e o domínio $\beta 2$ é o sítio de ligação para a molécula CD4 durante a ativação do LT. No ser humano o MHC recebe o nome de HLA (*human leukocyte antigen*). As moléculas de classe I clássicas (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e as de classe II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) são as principais moléculas apresentadoras de antígenos.

Fase de Ativação

A ativação de linfócitos requer dois sinais distintos, o primeiro consiste na própria estimulação pelo antígeno, e o segundo é desencadeado por produtos microbianos ou componentes da resposta imune, como citocinas ou moléculas co-estimulatórias (Fig. 1.8). A necessidade da sinalização dupla é uma garantia para que não haja reações desnecessárias, como respostas contra antígenos próprios. Após a ativação de um clone de LT ou LB responsivo ao antígeno, essa célula específica prolifera, e esse processo é denominado de proliferação clonal.

Neste ponto, vale comentar uma outra mudança de conceito que vem ocorrendo aos poucos em nossa compreensão da fisiologia do sistema imune. Até há pouco, a ativação do linfócito T era vista como um fenômeno “tudo-ou-nada”. Todavia, quanto mais se estuda essa ativação, mais se torna claro que há diferentes graus de ativação, provocando diferentes respostas, que incluem ou não cada um dos compo-

nentes “clássicos” da ativação do linfócito T. Essa maior complexidade de ativação torna mais fácil entender a grande heterogeneidade da própria resposta imune frente a estímulos aparentemente iguais, embora não torne mais fácil explicar seus mecanismos ou prever os rumos dessa mesma resposta. Dessa forma, com a participação desses diversos elementos, desenvolvem-se as diferentes respostas imunes frente aos mais variados estímulos.

Fase Efetora

Posteriormente à expansão clonal, os linfócitos ativados se diferenciam para exercer diversas funções efetoras celulares e/ou humorais.

• RESPOSTA EFETORA CELULAR

A resposta efetora celular, durante a resposta imune adaptativa, está extremamente associada à diferenciação de LT CD4+. Essas células são fundamentais na estimulação de demais células da

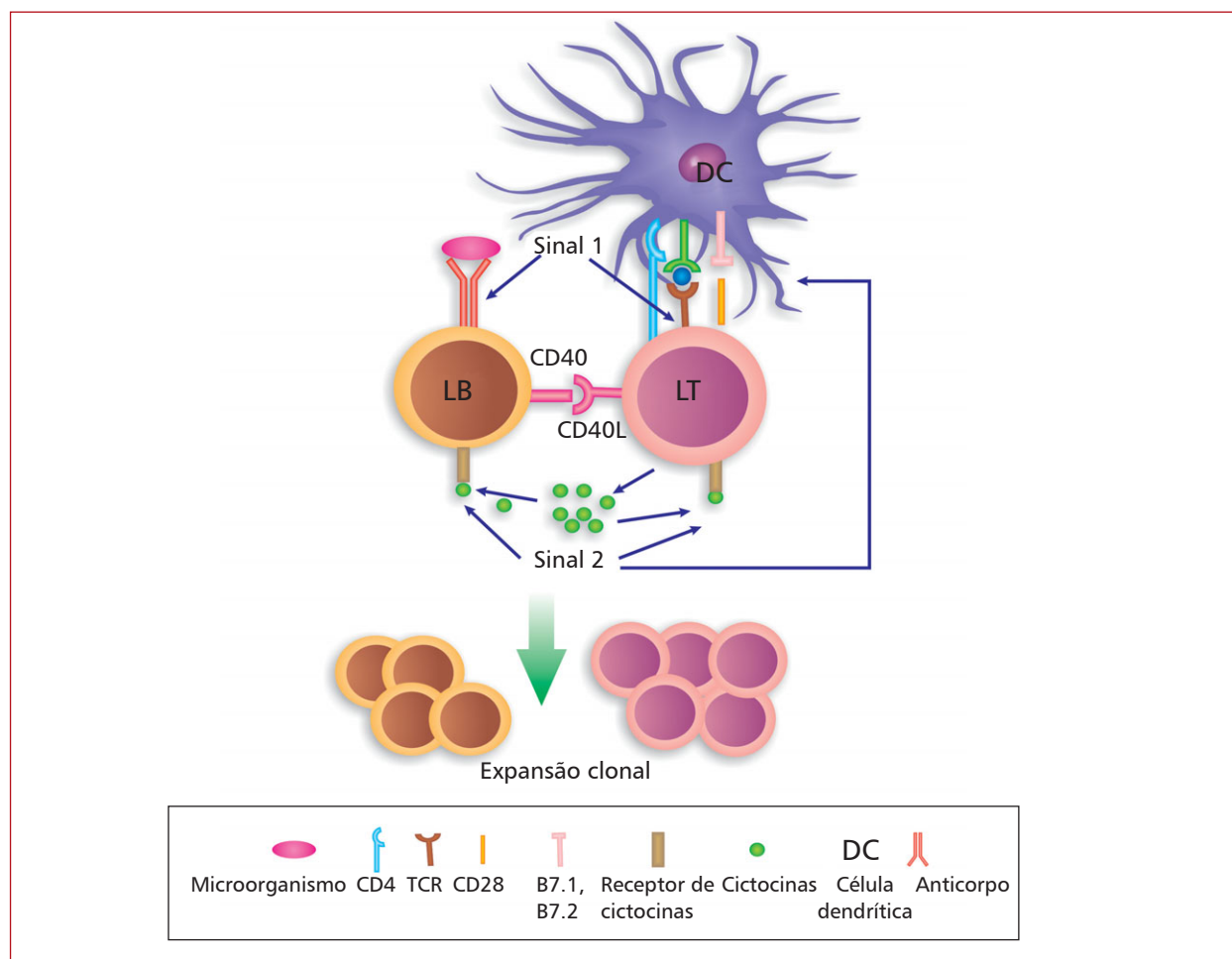


Fig. 1.8 — Ativação de linfócitos — LB e LT necessitam de dois sinais para sofrer ativação e proliferação clonal. O primeiro sinal é dado pelo próprio antígeno, que no caso do LB se liga diretamente à imunoglobulina de membrana; já no caso do LT, o antígeno é apresentado por outra célula (p. ex., célula dendrítica) via moléculas de MHC ao TCR. O segundo sinal pode ser dado por interações de moléculas co-estimulatórias (p. ex., interação CD28 e B7.1/B7.2 ou CD40 — CD40L), ou, ainda, estímulo por citocinas oriundas das células apresentadoras de antígeno/células NK ou por produtos gerados pelo microorganismo infectante.

imunidade adaptativa e inata, além de estarem diretamente relacionadas com o padrão de resposta que será gerado, ou seja, se terá um caráter efetor predominantemente celular (resposta do tipo 1 – Th1) ou humoral (resposta do tipo 2 – Th2).

Os LT CD4⁺ diferenciam-se basicamente em dois subgrupos celulares: LT CD4⁺ auxiliares do tipo 1 e LT CD4⁺ auxiliares do tipo 2. A diferença mais marcante entre essas células é a produção de distintos grupos de citocinas. O LT CD4⁺1 produz principalmente citocinas associadas à resposta Th1, e a principal delas é o IFN- γ , já os LT CD4⁺2 produzem citocinas polarizadas para o padrão Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10. A produção desses grupos de citocinas está relacionada não apenas com o desenvolvimento das respostas efetoras, mas também com a polarização da resposta para um padrão Th1 ou Th2 ou inibição do padrão não estimulado. Assim, se houver diferenciação para uma resposta Th1, as citocinas secretadas durante essa resposta inibirão respostas Th2, fazendo com que haja predominância da primeira.

A diferenciação de LT CD4⁺ para o padrão Th1 é estimulada por diversos microorganismos intracelulares, como vírus, certas bactérias e parasitas. Um ponto em comum durante essas infecções é a produção de IL-12 durante a resposta imune inata, o que por sua vez estimula a produção de IFN- γ por células NK. Essa citocina induz uma maior produção de IL-12, principalmente por macrófagos, o que favorece a diferenciação do LT CD4⁺ não-primado em LT CD4⁺ ativado, polarizado para o padrão Th1.

A função efetora de LT CD4⁺ Th1 está associada à potencialização da fagocitose, da produção de anticorpos opsonizantes e da ativação do complemento. O IFN- γ produzido pelas células Th1 estimula principalmente macrófagos a produzir maior quantidade de radicais de oxigênio e enzimas lisossômicas, facilitando a destruição de patógenos intracelulares. Além disso, essas células passam a expressar maior quantidade de moléculas de MHC e co-estimulatórias, favorecendo a apresentação de antígenos a LT e a ativação dos mesmos (Fig. 1.9).

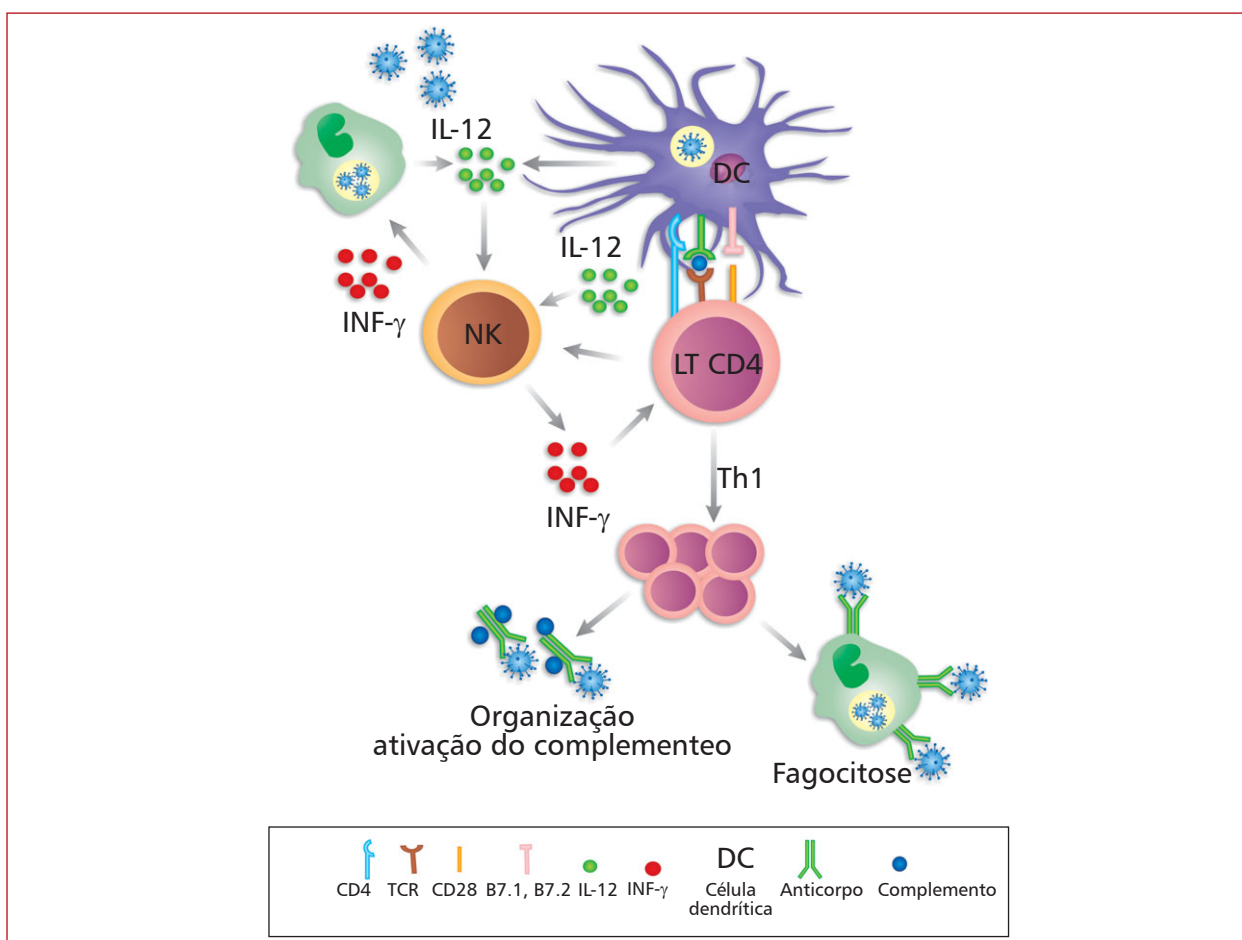


Fig. 1.9 — Patógenos intracelulares estimulam a produção de IL-12 durante a resposta imune inata, induzindo a produção de IFN- γ por células NK. Essa citocina aumenta a produção de IL-12, principalmente por macrófagos, favorecendo a diferenciação dos LT CD4⁺ não-primados em LT CD4⁺ ativados e polarizados para o padrão Th1. Nesse processo ocorre potencialização da fagocitose, aumento da produção de radicais de oxigênio e de enzimas lisossômicas pelos macrófagos, aumento da expressão de moléculas MHC e co-estimulatórias, e ainda a produção de anticorpos opsonizantes. Estes, particularmente as IgGs, ativam o complemento.

Já a diferenciação de LT CD4⁺ para o padrão Th2 ocorre principalmente em resposta a helmintos e alérgenos, os quais causam estimulação crônica de linfócitos T, muitas vezes sem uma resposta inata representativa ou ativação de macrófagos. A exigência de estimulação crônica de LT pelo antígeno é uma das hipóteses para se explicar a diferenciação Th2, pois já é conhecida a necessidade de IL-4 para a diferenciação Th2. Como os LT CD4⁺ são os principais produtores de IL-4, acredita-se que linfócitos não-primados secretem pequenas quantidades dessa citocina em sua ativação inicial. Havendo persistência do antígeno, na ausência de um processo inflamatório intenso, com grande produção de IL-12, a concentração de IL-4 no microambiente pode aumentar progressivamente, favorecendo a polarização para a resposta Th2. Todavia, outros fatores podem favorecer as respostas Th2, dentre eles o próprio perfil genético do hospedeiro.

As funções efetoras celulares relacionadas com a resposta Th2 caracterizam-se pela ativação de mas-

tócitos e eosinófilos, mediada principalmente por IgE. Essas células são estimuladas a liberar grânulos ricos em produtos inflamatórios, como citocinas, aminas e substâncias vasoativas (Fig. 1.10).

Um outro grupo de linfócitos T é composto pelos LT CD8⁺. Essas células, após serem ativadas através de reconhecimento do antígeno associado à molécula de MHC de classe I, na presença de moléculas co-estimulatórias ou citocinas, é capaz de matar qualquer outra célula que apresente o mesmo antígeno em sua superfície celular. A citotoxicidade mediada pelos LT CD8⁺ é desencadeada por exocitose de grânulos ricos em granzimas e perforinas, que promovem a formação de poros na membrana da célula-alvo e a ativação de caspases, que por sua vez iniciam o processo de apoptose dessa célula. Outra forma de induzir a apoptose da célula-alvo é através da ligação da molécula Fas (expressa na célula-alvo) com o seu ligante FasL (expresso no LT CD8⁺), o que também desencadeia a ativação de caspases (Fig. 1.11).

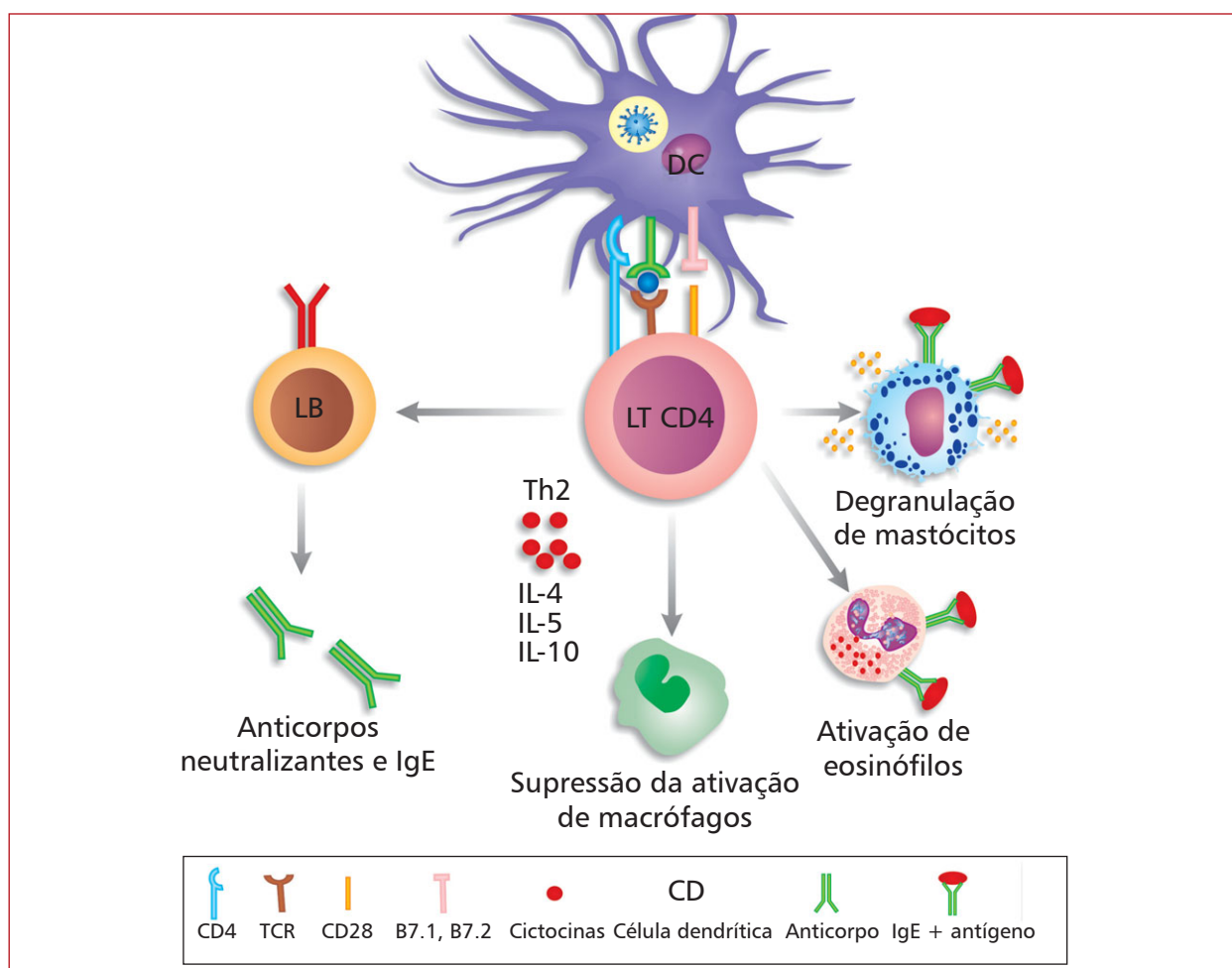


Fig. 1.10 — Antígenos que causam estimulação crônica de linfócitos T, sem uma resposta inata representativa ou ativação de macrófagos, normalmente induzem à diferenciação de LT CD4⁺ para o padrão Th2. No padrão Th2 há principalmente a produção de IL-4, IL-5 e IL-10 que estimulam a ativação de mastócitos e eosinófilos mediada principalmente por IgE e suprimem a ativação de macrófagos e das respostas Th1.

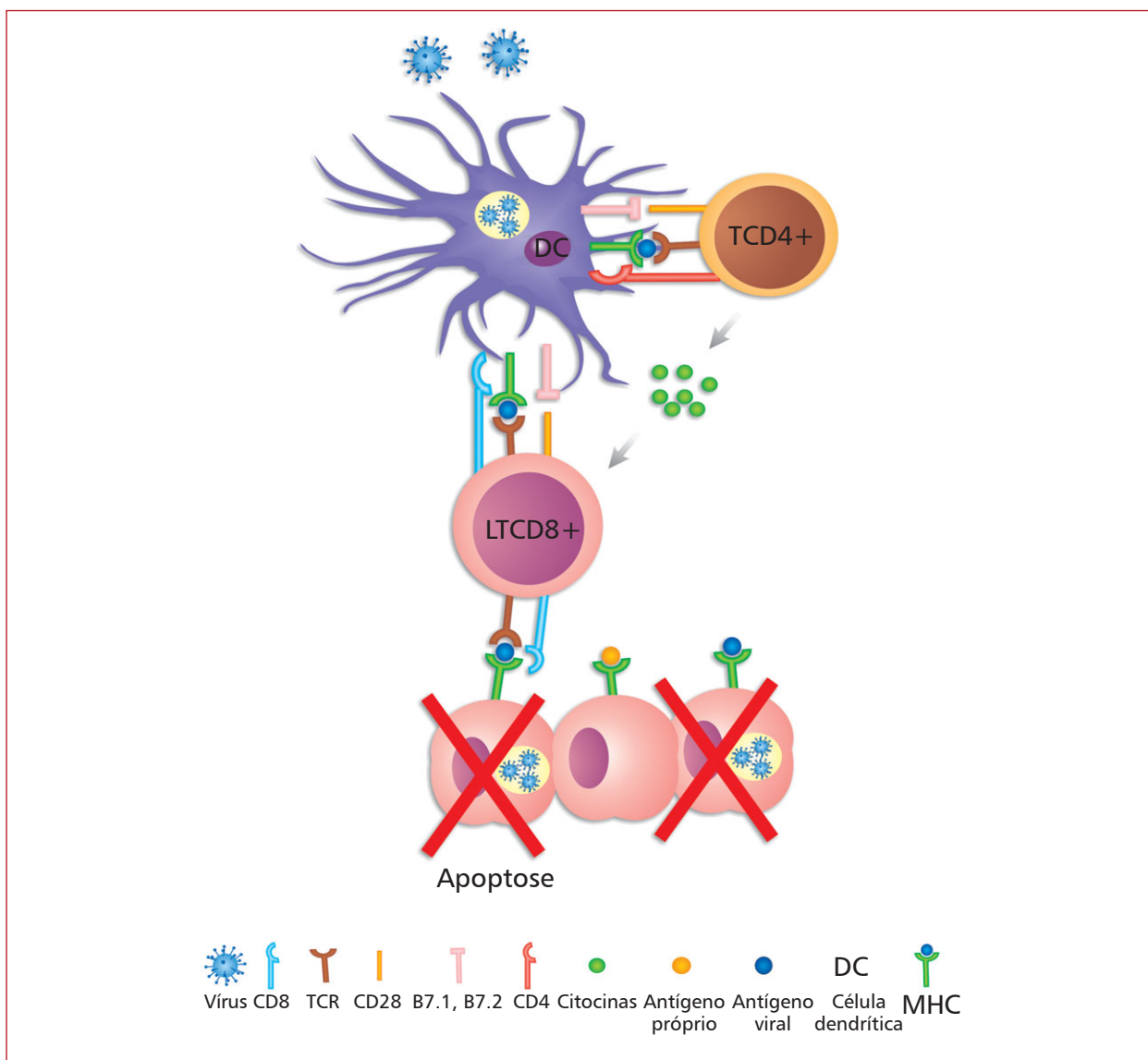


Fig. 1.11 — Os LT CD8+ são ativados através do antígeno associado à molécula de MHC de classe I, na presença de moléculas co-estimulatórias ou citocinas. Após a ativação essas células são capazes de matar qualquer outra célula que apresente o mesmo antígeno em sua superfície celular.

• RESPOSTA TH17

Além dos padrões de resposta de linfócitos T previamente descritos (Th1 e Th2), um terceiro padrão de resposta tem sido caracterizado mais recentemente. Evidências desse terceiro padrão de resposta começaram a ser observadas em modelo experimental de encefalomielite auto-imune (EAE) induzida em animais nocautes para citocinas do padrão Th1, classicamente associado à patogênese dessa doença. Esperava-se que esses animais fossem menos suscetíveis ao desenvolvimento da EAE, contudo tal hipótese não foi comprovada, sugerindo a participação de outro tipo de resposta diferente dos padrões Th1 e Th2. Esse terceiro padrão foi posteriormente

denominado Th17, pois o subgrupo de células T envolvidas nessa resposta produzia principalmente IL-17. A resposta Th17 é altamente pró-inflamatória, havendo nessa a expressão de citocinas como IL-6 e TNF, além de quimiocinas e metaloproteases. O padrão Th17 tem sido associado, principalmente, aos processos auto-imunes graves.

Acredita-se que a diferenciação para o padrão Th17 se dá na presença simultânea de IL-6 e TGF- β , que induzem a diferenciação de LT CD4 em células produtoras de IL-17 e estimulam a expressão de receptores para IL-23, que seria a citocina responsável pela proliferação e pela manutenção desse padrão (Fig. 1.12).

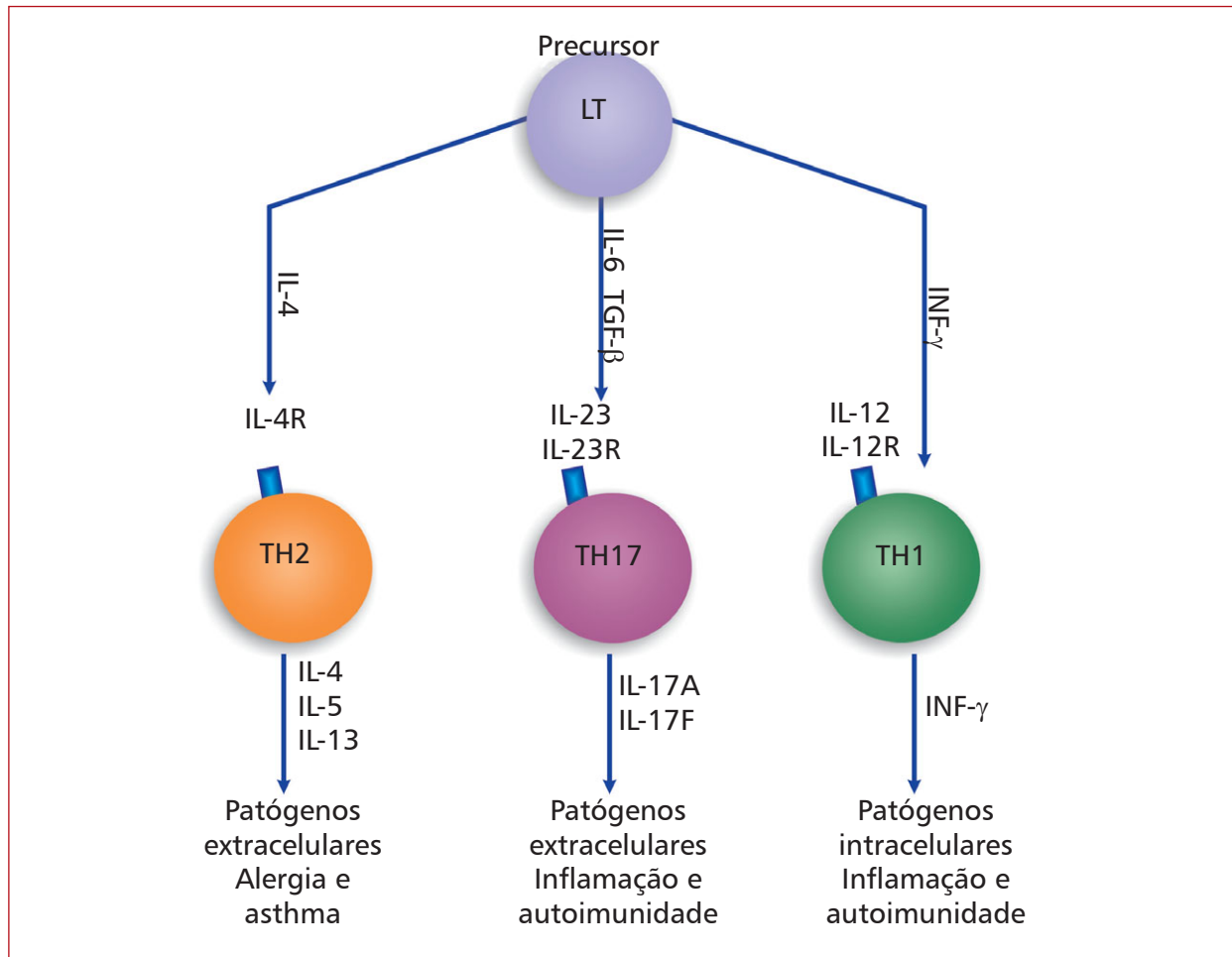


Fig. 1.12 — Diferenciação de linfócitos T CD4. Os linfócitos T CD4 podem se diferenciar para três padrões de resposta efetora (Th1, Th2 ou Th17). Essa diferenciação é dependente do estímulo antigênico e do microambiente (p. ex., estímulo de citocinas).

• IMUNIDADE HUMORAL

A imunidade humoral é mediada por anticorpos secretados por plasmócitos nos órgãos linfóides e na medula óssea, contudo essas moléculas são liberadas na circulação e exercem suas funções efetoras em sítios distantes dos seus locais de origem.

Dentre as funções efetoras dos anticorpos, estão incluídas:

- neutralização de toxinas e microorganismos através da ligação dos anticorpos a sítios importantes na interação do patógeno com as células do hospedeiro, neutralizando, assim, a infectividade do microorganismo;
- opsonização do patógeno que favorece a sua fagocitose ao se ligar a receptores para a porção constante das imunoglobulinas;
- citotoxicidade celular dependente de anticorpos; esse mecanismo consiste na ligação de células NK e outros leucócitos a células revestidas por anticorpos, permitindo a destruição delas;

- ativação da via clássica do complemento com conseqüente lise do microorganismo, além de liberação de anafilotoxinas que favorecem o processo inflamatório.

Mecanismos de Homeostasia e Regulação da Resposta Imune

As respostas imunes a um antígeno estranho necessitam ser finalizadas após a eliminação do antígeno para que não haja malefícios ao organismo, provocados por uma resposta imune exacerbada. Assim, é necessário restabelecer a homeostasia.

O mecanismo primordial para a indução de homeostasia do sistema imune após uma resposta consiste na própria ausência do estímulo antigênico aos linfócitos, que acabam assim entrando em processo de apoptose, pois não recebem mais sinais que estimulam sua sobrevivência. Contudo, há ainda outros mecanismos que envolvem a interação de moléculas indutoras de apoptose, como as moléculas de Fas

e FasL. A expressão de FasL é induzida pela estimulação contínua dos linfócitos durante a resposta imune. A interação da molécula inibitória CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) com as moléculas B7 também inibe a proliferação de linfócitos e estimula o declínio das suas atividades.

Os mecanismos descritos anteriormente exemplificam alguns processos para estabelecimento da homeostasia durante uma resposta a um antígeno estranho. Contudo, o organismo também dispõe de mecanismos regulatórios responsáveis pela manutenção da homeostasia frente aos antígenos próprios; esses mecanismos caracterizam a tolerância imunológica.

A indução de tolerância imunológica acontece em diferentes níveis do desenvolvimento dos linfócitos, bem como durante as respostas imunes efectoras. A tolerância central, que ocorre durante a maturação dos linfócitos, é induzida durante a migração dos LT no timo e durante a maturação dos LB na medula óssea. Há vários mecanismos de indução de tolerância, dentre eles está a indução de apoptose de clones auto-reativos, indução de anergia (estimulação de um LT na ausência de moléculas co-estimulatórias) e, no caso dos LB, a reedição do BCR, ou mesmo por hipermutações somáticas. Por fim, se esses mecanismos falharem, ainda há um quarto, que é o controle extrínseco desses clones, seja pela liberação de citocinas supressoras, seja pela ausência de fatores de crescimento e mediadores importantes na resposta imune, ou mesmo pela ação direta de linfócitos T regulatórios (Tregs); muitos desses mecanismos compõem a tolerância periférica.

Os mecanismos de tolerância periférica visam a prevenir respostas auto-imunes. Esses mecanismos envolvem inativação funcional sem morte celular, ou indução de anergia, e supressão imunológica promovida por linfócitos T CD4⁺ regulatórios. As Tregs naturais, ou linfócitos T CD4⁺CD25⁺, são oriundas do timo, e o exato mecanismo pelo qual essas células exercem supressão ainda é desconhecido; contudo, o contato celular parece ser necessário, havendo a necessidade de interação com moléculas co-estimulatórias regulatórias (CD28 e CTLA-4). As Tregs suprimem a ativação e funções efectoras de LT auto-reativos, caso sejam ativados na periferia.

A atividade regulatória também pode ser induzida em linfócitos T não-primados por numerosos fatores ambientais, e os exemplos mais comuns são as células regulatórias induzidas, os LT CD4⁺ (Tr1) ou iTreg, e as células Th3. Em contraste às Tregs naturais (nTreg), a maioria das iTreg medeia a supressão via secreção de citocinas. As nTregs compreendem

de 5% a 10% dos LT CD4⁺ periféricos de humanos e camundongos. Essas células parecem ser capazes de suprimir uma ampla variedade de células imunes, tanto da resposta imune inata quanto da adaptativa.

As Treg induzidas, Tr1 e Th3, caracterizam-se por promover supressão via citocinas. A Tr1 produz principalmente IL-10, ao passo que a Th3 produz TGF- β . Ambas são encontradas principalmente na mucosa intestinal. Esse tópico será mais bem discutido no capítulo sobre mecanismos etiopatogênicos das respostas auto-imunes.

O SISTEMA IMUNE NAS INFECÇÕES

Não há, talvez, situação mais clara de participação do sistema imune na manutenção da homeostase do organismo que uma infecção. Doenças infecciosas são a marca característica dos estados de imunodeficiência, demonstrando, inequivocamente, o papel central que o sistema imune tem no controle das infecções.

Na verdade, considerando-se as relações entre o sistema imune e as infecções, pode-se até propor uma classificação dos diversos agentes infecciosos sob a óptica do imunologista (Tabela 1.4). Essa classificação se preocupa, fundamentalmente, com as estratégias utilizadas por tais agentes para provocar a infecção e, conseqüentemente, com os mecanismos imunológicos que devem ser ativados para que se controle ou elimine tal infecção. Obviamente, um determinado agente infeccioso não precisa se restringir a uma única estratégia patogênica, de modo que a resposta imune eficiente contra o mesmo pode ter que incluir mecanismos diversos. Além do mais, é importante salientar que o fato de que determinada resposta seja considerada eficiente contra um determinado parasita não significa que ela será a única desenvolvida pelo organismo frente ao mesmo ou, às vezes, nem mesmo a que predomina no indivíduo infectado.

A situação mais simples, do ponto de vista imunológico, é aquela em que a doença é causada por uma toxina. Um exemplo muito claro desse tipo de situação é o tétano. Nessa doença, a produção de quantidades ínfimas da toxina tetânica por bactérias alojadas em um sítio que lhes oferece condições anaeróbicas de crescimento pode levar o paciente à morte. Entretanto, uma vez que a doença propriamente dita depende da toxina, a sua neutralização elimina a doença. Assim, a presença de anticorpos contra a toxina tetânica confere proteção completa contra o tétano, pois esses anticorpos, ao reagirem

Tabela 1.4. Classificação dos Agentes Infecciosos de acordo com os Mecanismos Imunológicos que Precisam ser Ativados para o Efetivo Controle da Doença

Microorganismos	Mecanismos de Resistência Antiinfecciosa
Agentes extracelulares: bactérias piogênicas (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> e outros), enterobactérias, outras	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão imune pela IgA das secreções externas e mecanismos inespecíficos • Opsonização por anticorpos IgG e componentes do complemento seguida de fagocitose e destruição intracelular • Lise por anticorpos IgM e IgG e complemento • Neutralização de toxinas e outros fatores de virulência microbianos por IgG, IgA e IgM • Sistema complemento • Fagócitos polimorfo e mononucleares
Agentes intracelulares intracitosólicos: vírus, clamídias, listérias	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão imune pela IgA das secreções • Interferons α e β • Linfócitos T citotóxicos • Células NK
Agentes intracelulares intravesiculares: micobactérias, salmonelas, fungos, protozoários	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão imune pela IgA das secreções • Ativação dos macrófagos por linfócitos T

com a toxina, bloqueiam sua capacidade de interação com as células do organismo.

Da mesma forma que as bactérias causadoras do tétano, outros microorganismos utilizam, como parte de seus mecanismos patogênicos, a produção de toxinas. Assim, em todas elas a produção de anticorpos neutralizantes é parte fundamental da resposta protetora do sistema imune. Essa mesma resposta, além de seu papel natural no controle das infecções, pode ser ainda usada como um indicador clínico, servindo para o diagnóstico e/ou para o acompanhamento das infecções.

Voltando ao tétano, vale a pena considerar que, embora aparentemente de simples controle, impõe ao sistema imune uma tarefa impossível. A potência da toxina tetânica é tamanha, que a sua quantidade necessária para que ocorra a sensibilização do sistema e a produção dos anticorpos neutralizantes é muitas vezes maior que a quantidade letal da toxina. Assim, a única maneira de o organismo chegar a produzir esses anticorpos neutralizantes é através da vacinação com uma molécula antigenicamente semelhante à toxina, mas sem sua atividade tóxica – o toxóide tetânico (a toxina desnaturada pelo calor). Essa situação é, portanto, uma em que a interferência no sistema, pela introdução de um antígeno no organismo, tem um efeito claro e razoavelmente bem conhecido, a indução de uma resposta imune ativa protetora contra a doença. Por outro lado, essa mesma situação pode ilustrar bem a coexistência de diversos mecanismos imunes na reação do organismo aos estímulos. A vacinação, que induz a formação de anticorpos, provoca, muitas vezes, dor

no local da inoculação. Essa dor não é, porém, igual em todos, nem no mesmo indivíduo em épocas diferentes da vida. Na verdade, o que parece acontecer é que a vacina dói tanto mais quanto mais recente foi a última dose da vacina recebida pelo indivíduo. A explicação para esse fenômeno está na reação de hipersensibilidade tipo III (por imunocomplexos). Quando a última dose foi mais recente, tem-se maior quantidade de anticorpos ainda na circulação, que, ao reagirem com o antígeno (introduzido pela injeção da vacina), formarão imunocomplexos, amplificando a reação inflamatória local e, portanto, a dor.

Outro grupo de infecções é o daquelas causadas por microorganismos cujo mecanismo patogênico depende de sua capacidade de escapar dos fagócitos. Esses agentes infecciosos, bem exemplificados pelos pneumococos, são, de fato, eliminados caso fagocitados, não sendo capazes de resistir no interior das células. Assim, para que sejam capazes de se reproduzir no hospedeiro e, portanto, causar doença, precisam apresentar algum mecanismo antifagocitário. No caso dos pneumococos, esse mecanismo é representado por uma cápsula polissacarídica externa, que impede que ocorram as interações necessárias à fagocitose, entre moléculas da superfície da bactéria e da célula fagocitária (essa mesma cápsula é que dá às colônias dessas bactérias, quando patogênicas, sua aparência lisa, em oposição à aparência rugosa das colônias de bactérias não-patogênicas). Infecções por microorganismos desse grupo induzem uma resposta intensa do hospedeiro, com migração de grande número de leucócitos para os sítios infecciosos, em uma evidente tentativa de

fagocitar e eliminar os micróbios, caracterizando clinicamente essas infecções como piogênicas (*pio* = pus, o acúmulo de leucócitos vivos, em degeneração e mortos em um tecido).

Entretanto, como vimos, o acúmulo de leucócitos não será capaz de controlar essas infecções – a maior parte dos microorganismos escapará da fagocitose. Resta, portanto, ao organismo, o uso de estratégias potencializadoras ou facilitadoras da fagocitose, chamadas de opsonização. Esse fenômeno, que pode ser mediado por diferentes substâncias (como a tuftssina, a proteína C reativa, os componentes do complemento etc.), é incorporado à resposta imune específica, pela ação dos anticorpos. Fagócitos apresentam diversos receptores para a fração Fc de anticorpos de diferentes isotipos e a maior parte desses receptores é capaz de estimular muito eficientemente a fagocitose de partículas recobertas por esses anticorpos. Na verdade, a interação de anticorpos com seus receptores na superfície de fagócitos não só estimula a fagocitose, mas também estimula a atividade metabólica dos fagócitos, aumentando sua produção de radicais livres, tornando-os, assim, ainda mais eficientes na eliminação de micróbios fagocitados. Assim, frente a microorganismos que apresentam estratégias de escape à fagocitose “normal”, a produção de anticorpos específicos contra antígenos da superfície destes pode fornecer aos fagócitos uma “alça”, por onde “segurar” os micróbios e, dessa forma, fagocitá-los. Novamente, portanto, a resposta humoral assume um papel fundamental no controle de mais esse grupo de infecções.

Um outro aspecto (“complementar”) dessa resposta humoral é a capacidade de ativação do complemento por diferentes isotipos de imunoglobulinas. A via clássica de ativação do complemento depende da interação do componente C1q do complemento com domínios constantes de alguns isotipos de imunoglobulinas fixadas a antígenos. Essa ativação, na superfície de um microorganismo, irá gerar, localmente, grande quantidade de moléculas reativas de C3b, que recobrirão o agente infeccioso e desempenharão o papel de opsoninas (substâncias capazes de facilitar a fagocitose). Esse papel opsonizante do complemento é, provavelmente, sua maior contribuição para o controle de infecções. Vale lembrar aqui que o primeiro isótipo de imunoglobulina a ser produzido em uma resposta imune é a IgM, que não tem efeito opsonizante direto; depende, portanto, do complemento para contribuir para a fagocitose de partículas por ela recobertas.

Um outro grupo de infecções, que parece ser pequeno, é aquele cujos agentes são sensíveis à ação lítica do complemento. Nesse caso, a ativação do complemento até sua via lítica é capaz de lisar diretamente os microorganismos, provocando, dessa forma, sua eliminação. O melhor exemplo desse grupo é a infecção causada pela *Neisseria meningitidis*, cujo controle parece ser especialmente dependente da via lítica do complemento. Indivíduos com deficiências congênitas de componentes dessa via apresentam, caracteristicamente, infecções repetidas por essas bactérias. Essa “especificidade” nas deficiências da via lítica contrasta com a variedade de agentes infecciosos observados nas deficiências do componente C3, permitindo que se compare o papel da opsonização com o papel da lise no controle de infecções por ações do complemento.

É interessante notar que nem sempre a produção de anticorpos capazes de levar à lise de um microorganismo é suficiente para que se controle uma infecção causada pelo mesmo. Um bom exemplo desta situação é dado pela infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi*. Esse protozoário é resistente à lise pelo complemento, por apresentar em sua superfície moléculas DAF-like (com função aceleradora do decaimento do C3 ativado, semelhante à de moléculas da superfície das células do organismo). Assim, em situações nas quais o hospedeiro produz anticorpos contra esta molécula DAF-like, a neutralização de sua atividade permite que o complemento ativado se fixe à superfície do protozoário e o leve à lise. Entretanto, a presença desses anticorpos no soro do hospedeiro não garante a proteção ou a resistência contra esse parasita, que parece depender de diversos outros mecanismos.

Em contraste com os tipos de infecções que vimos até aqui, cujo controle imune pode ser conseguido pela produção de anticorpos – pela resposta humoral, portanto – existe um outro grupo de infecções em que essa resposta parece ter um papel muito menos relevante. Este é o grupo das infecções causadas por parasitas intracelulares. Esse grupo, do ponto de vista “imunológico”, inclui tanto parasitas intracelulares obrigatórios quanto aqueles que, ao contrário dos agentes causadores das infecções piogênicas, são capazes de sobreviver no extracelular e no interior dos fagócitos. Na verdade, estes últimos parecem até “preferir” o microambiente intracelular do macrófago, o que já sugere que a opsonização não deva ser a estratégia mais eficaz para seu controle.

Assim, frente a esse tipo de parasita, a resposta imune pode ter que utilizar duas estratégias diversas. Uma delas, que pode ser considerada a mais geral, é a da destruição direta das células utilizadas como “abrigo” para os parasitas. Essa estratégia pode ser muito eficiente, mas também está associada, muito obviamente, à destruição de tecidos no organismo. A outra estratégia, que é mais restrita, mas também muito eficiente e muito freqüentemente utilizada, é a ativação de macrófagos.

A citotoxicidade celular, que pode ser exercida por diferentes células efectoras, é caracteristicamente associada aos mecanismos de controle das infecções virais. Ela será muito eficiente para conter uma infecção se ocorrer em um momento do ciclo do vírus em que ele ainda depende da célula hospedeira. Por outro lado, caso a célula hospedeira seja destruída após a replicação viral, terá sido inútil sua destruição, pois somente liberará as novas partículas virais para que infectem outras células. Essa é outra situação em que se nota a necessidade de cooperação dos diferentes mecanismos imunes. Embora a destruição de células infectadas possa ser, por si só, ineficiente para controlar uma infecção viral, ela expõe, forçosamente, os vírions ao meio extracelular. Caso a resposta imune a esse vírus inclua uma resposta humoral, esse meio extracelular conterá anticorpos neutralizantes contra o vírus, que impedirão que novas células sejam infectadas, controlando, assim, a infecção. Dessa forma, tem-se um exemplo bem nítido da cooperação de diversas vias efectoras da resposta imune no controle de uma infecção, fenômeno que, na verdade, deve ocorrer muito mais freqüentemente, embora sem a mesma nitidez.

Nessa mesma situação, a infecção viral, pode-se perceber, ainda, a integração da resposta imune específica com as respostas inatas do organismo. A resposta inata à infecção viral de qualquer célula é a produção de interferon (IFN). Essa molécula tem a capacidade de “interferir” com a replicação viral, impedindo que o vírus se espalhe tanto pelas células. Essa resposta tem, obviamente, um papel direto importante no controle da infecção viral, mas não somente este. Quanto menos disseminado estiver o vírus no organismo, menor número de células será destruído quando se iniciar a resposta imune citotóxica e, por conseguinte, menor a destruição de tecido. Isso é ainda mais relevante quando se considera a existência de vírus que são muito pouco citopáticos, não sendo, portanto, diretamente responsáveis pela destruição tecidual, que é consequência da própria resposta imune. Assim, a produção de IFN pelas células infectadas, ao mesmo tempo que restringe a

multiplicação viral, restringe também a destruição “imune” das células, quando a resposta citotóxica se estabelecer. Entretanto, ao mesmo tempo em que o equilíbrio homeostático do organismo requer que a destruição tecidual pela infecção viral seja restrita, é necessário, também, eliminar o vírus (basta lembrar que a não-eliminação do vírus da hepatite B – um vírus muito pouco citopático – está fortemente associada à carcinogênese hepática). É nesse ponto que se nota, mais uma vez, a integração das respostas inata e imune do organismo. Ao mesmo tempo em que o IFN restringe a replicação viral, ele provoca o aumento de expressão de moléculas de classe I do MHC. Como se viu, essa expressão é necessária para que os linfócitos T citotóxicos reconheçam as células-alvo. Assim, o IFN exerce um papel duplo frente à infecção viral: ele restringe a replicação e a disseminação viral – diminuindo a destruição de tecido decorrente da infecção, e ao mesmo tempo aumenta a possibilidade de identificação das células infectadas pelos efetores citotóxicos – garantindo sua destruição.

Outro grande grupo de agentes infecciosos (incluindo diversas bactérias, fungos e protozoários) está adaptado à sobrevivência, no organismo, dentro dos fagócitos – especificamente os macrófagos. Frente a esses parasitas, como já discutimos, a opsonização, por si só, não deve ser eficiente, e é necessário que a função metabólica efectora dos fagócitos seja modificada. Essa modificação é chamada, genericamente, de *ativação dos macrófagos*. Sob esse termo se englobam inúmeras alterações metabólicas, nem sempre coexistentes, que provocam uma eficiência maior nas diversas funções dos macrófagos, incluindo a eliminação de parasitas. Também nesse caso, no entanto, a integração de diversos mecanismos efetores da resposta imune é importante para que a infecção seja controlada com êxito.

Um exemplo muito ilustrativo dessa integração entre as várias vias efectoras da resposta imune pode ser observado na infecção pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Esse é um modelo do parasita bem-sucedido: ele infecta praticamente qualquer célula, de qualquer mamífero (e aves) e, apesar disso, raramente provoca uma doença grave ou fatal (no ser humano a toxoplasmose se manifesta como tal, apenas em sua forma ocular, nos indivíduos imunodeficientes ou em sua forma congênita). Na verdade, essa “eficiência” do *Toxoplasma* pode ser equacionada com sua capacidade de induzir uma resposta imune “completa”, ao mesmo tempo em que se adapta a ela.

Assim, desde o início da infecção, esse protozoário “dirige” a resposta imune para que ela, eventualmente, seja capaz de restringir sua replicação. Isso acontece porque a interação inicial do parasita com o macrófago já induz a liberação, pelos fagócitos, de citocinas ativadoras da resposta imune celular, que virá a ser necessária para controlar a infecção. Ao mesmo tempo, o parasita parece ser capaz de “perceber” o desenvolvimento dessa resposta e, ao fazê-lo, mudar sua forma replicativa e permanecer quiescente nos tecidos, inacessível aos mecanismos efetores do sistema imune. Porém, como veremos a seguir, esses mecanismos não se restringem àqueles normalmente atribuídos à imunidade celular, o toxoplasma é um parasita intracelular do macrófago, de modo que, para que seja controlado, é necessário que esta célula seja ativada. Isso acontece de maneira dependente da presença de interferon-gama, cuja produção foi estimulada, desde o início da infecção, pela secreção de IL-12 induzida pelo próprio parasita. Entretanto, como vimos antes, o toxoplasma infecta qualquer tipo celular, de modo que a ativação do macrófago não seria suficiente para eliminá-lo. Assim, nota-se também, durante essa infecção, a ativação de linfócitos T citotóxicos, capazes de reconhecer e induzir à morte, células infectadas pelo parasita. Com esses dois mecanismos a resposta imune pode impedir a replicação do parasita nos macrófagos e destruir outros tipos celulares infectados. Todavia, dificilmente poder-se-ia considerar esta resposta isolada como eficiente. Uma vez que o toxoplasma infecta qualquer tipo celular, a ativação do macrófago provocaria um desvio da infecção apenas para os outros tipos celulares, que seriam destruídos pela resposta citotóxica e/ou pelos próprios parasitas, provocando, assim, uma infecção progressiva.

Assim, a resposta imune ao toxoplasma não se deve restringir a esses dois mecanismos citados. Se o problema é a infecção de qualquer tipo celular e, portanto, o escape aos macrófagos ativados, há um mecanismo bastante eficaz que direciona a infecção para os fagócitos profissionais: a opsonização. Desse modo, pode-se notar também a existência de uma resposta imune humoral, bastante característica, ao toxoplasma. Essa opsonização, obviamente, só tem eficiência no controle da infecção se as células para as quais se dirige a infecção (os macrófagos) forem capazes de exercer citotoxicidade contra os parasitas, se estiverem ativados, portanto. Na verdade, a resposta humoral parece exercer, ainda, mais um papel contra o toxoplasma: a lise mediada pelo complemento. Embora este mecanismo efetor não tenha, aparentemente, uma participação muito relevante no

controle da infecção, ele existe (e foi a base, durante muito tempo, para o diagnóstico sorológico da toxoplasmose: a reação de Sabin-Feldmann).

Da mesma forma, com um significado biológico ainda não bem estabelecido, ainda outro mecanismo efetor do sistema participa da resposta ao toxoplasma: células NK são capazes de exercer citotoxicidade direta contra o parasita. Finalmente, é importante lembrar que, frente a todos esses mecanismos efetores, o toxoplasma sofre modificações biológicas importantes, passando a uma forma de resistência nos tecidos, onde permanece indefinidamente, sem manifestar sua presença ao sistema imune (na verdade “esperando” que o hospedeiro seja devorado por um felídeo, onde o toxoplasma realiza sua fase sexuada de reprodução).

Pode-se notar, portanto, que na resposta a esse parasita, tem-se o envolvimento de todos os componentes do sistema imune. Na verdade, esta não deve ser uma situação excepcional. A resposta imune é sempre complexa e envolve diversos tipos celulares e mecanismos efetores, mesmo que estes nem sempre sejam muito evidentes em todas as situações estudadas.

O SISTEMA IMUNE FRENTE AOS TUMORES

A compreensão do comportamento do sistema imune frente aos tumores constitui um desafio bastante complexo a quem se propõe a estudá-lo, pois envolve o estudo de duas áreas de nosso conhecimento da fisiopatologia do organismo, cujos mecanismos intrínsecos ainda são insuficientemente estabelecidos. Por outro lado, a eficiência do sistema imune frente a infecções ou na rejeição de um órgão transplantado torna este estudo muito atraente. Se o médico for capaz de recrutar o sistema imune de maneira “correta”, é possível esperar que a resposta imune contra um tumor tenha o mesmo efeito que tem contra infecções ou órgãos transplantados, isto é, leve à completa rejeição do tumor, o que equivale a dizer, à cura do câncer. Esse objetivo é principalmente relevante nas situações em que um tumor estabelece metástases e, portanto, torna-se praticamente incurável pela cirurgia.

Na verdade, a expectativa de que o sistema imune possa ser eficaz contra as neoplasias encontra reforço em algumas observações clínicas ocasionais e, mais recentemente, nos resultados de protocolos de imunoterapia do câncer. Conquanto insuficientemente freqüente, a erradicação de tumores pelo sistema

imune ocorre, muito raramente, de forma espontânea e, mais comumente, induzida pela imunoterapia. Esta última abordagem terapêutica não conseguiu ainda atingir níveis indiscutíveis de respostas clínicas em pacientes com tumores metastáticos, mas, nas situações em que essas respostas ocorrem, boa porcentagem dos pacientes é, de fato, curada de suas neoplasias (ao contrário das respostas à quimio e radioterapia, que, nessas mesmas situações, só são capazes de induzir respostas temporárias).

Na verdade, o estudo da imunologia dos tumores começa com a identificação de antígenos tumorais, passa pela determinação dos mecanismos efetores do sistema imune, potencialmente envolvidos e eficazes contra as células tumorais, e inclui também a identificação dos mecanismos de escape da célula tumoral à resposta. Novamente, não se deve esperar encontrar, na resposta imune contra as neoplasias, mecanismos efetores especiais ou únicos, mas os que são observados em qualquer outra resposta do sistema. Por outro lado, a observação das relações entre as neoplasias e o sistema imune permite identificar mecanismos de regulação da resposta imune, de que as células neoplásicas, como que se apropriam, para escapar dos mecanismos efetores de tal resposta. Essa identificação permite ainda avaliar a contribuição relativa desses diversos mecanismos ao controle da resposta e buscar, idealmente, maneiras de neles interferir, o que pode ser usado tanto na abordagem das neoplasias (em que se quer contornar os mecanismos regulatórios), quanto de outras situações, como as doenças auto-imunes e os transplantes (em que se deseja ativar tais mecanismos).

Assim, não surpreendentemente, pode-se identificar a presença de todos os mecanismos efetores do sistema imune frente a uma neoplasia. Anticorpos, complemento, células NK, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares, macrófagos, células dendríticas e citocinas, todos podem ser identificados como participantes, com maior ou menor relevância, da resposta do organismo aos tumores, dependendo da situação clínica ou do modelo estudado. Da mesma forma, os mecanismos de escape das células tumorais podem envolver estratégias de evasão contra cada um desses mecanismos, bem como suas formas de indução de desequilíbrio e alterações funcionais.

Anticorpos, por exemplo, podem ser efetores contra células tumorais, quer seja via ativação do complemento, quer seja via mecanismos de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Por outro lado, anticorpos podem também proteger as células tumorais de linfócitos T citotó-

xicos, mascarando a superfície celular; podem ser “desviados” da célula tumoral pela liberação de antígenos solúveis pela própria célula; e a ativação do complemento pode ser totalmente ineficiente, pela presença, na superfície da célula tumoral, de moléculas inativadoras do complemento.

Já os linfócitos T podem exercer citotoxicidade celular direta ou indireta, através da secreção de citocinas. Frente a eles, as células tumorais podem deixar de expressar moléculas codificadas pelo MHC, tornando-se “invisíveis” aos linfócitos T; podem provocar alterações estruturais e funcionais do complexo de transdução de sinal do TCR, modificando/bloqueando a ativação do linfócito T; podem expressar moléculas de classe II do MHC que, sem os sinais co-estimulatórios, acabarão por induzir anergia dos linfócitos T; e podem, ainda, alterar sua própria resposta às citocinas, utilizando, por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF) como fator de crescimento, em vez de sofrer apoptose quando por ele estimuladas.

Outro mecanismo de escape utilizado pelas células tumorais e que ilustra muito bem a “apropriação” de mecanismos regulatórios do sistema imune pelas células tumorais é sua expressão de ligante de Fas. Células do sistema imune, quando ativadas, passam a expressar Fas. Essa molécula as torna suscetíveis à indução de morte celular programada, um mecanismo fundamental de controle da resposta imune, cuja relevância é bem exemplificada pelo desenvolvimento de doenças auto-imunes nos animais em que tal mecanismo regulatório é deficiente. Com a expressão do ligante de Fas pela célula tumoral, ela se torna capaz de induzir a morte de células efectoras do sistema imune que dela se aproximem, provocando assim uma “deleção funcional” da resposta a elas dirigida, de maneira semelhante ao que acontece nos chamados “sítios de privilégio imunológico”, onde a expressão dessa molécula ligante de Fas é fisiologicamente muito aumentada.

Esses exemplos permitem que se tenha uma visão geral da riqueza de mecanismos envolvidos na resposta imune e em sua regulação frente a tumores. Frente a esta situação, embora ainda de forma bastante exploratória, tem-se tentado interferir na resposta imune aos tumores em pacientes portadores de neoplasias, procurando, assim, mais uma opção terapêutica para eles. Essas abordagens incluem, entre outras, o uso de citocinas recombinantes, anticorpos monoclonais e vacinas terapêuticas contra os tumores.

Neste último tópico, vacinas antitumorais, é que começam a surgir perspectivas muito estimulantes. Tem-se cada vez maior número de evidências que indicam que a ativação da resposta imune é o momento crucial na definição dos rumos que esta tomará. Assim, a célula apresentadora de antígeno que iniciar a estimulação linfocitária terá um papel central na determinação do resultado dessa estimulação. Sabe-se, também, que as células dendríticas têm um potencial estimulador da resposta muito superior ao de qualquer outra célula apresentadora de antígenos. Apesar de esse conhecimento não ser muito recente, ele não podia ser aplicado, até pouco, nas estratégias de vacinação: a célula dendrítica é rara e de difícil isolamento. Entretanto, com a disponibilidade de citocinas recombinantes e com a observação da diferenciação de outros tipos celulares em células dendríticas quando cultivadas *in vitro*, abriu-se a possibilidade de se explorar o potencial apresentador de antígenos da célula dendrítica em protocolos de vacinação. Em neoplasias, diversos desses protocolos vêm sendo estudados, alguns com resultados muito promissores (p. ex., em tumores metastáticos de células renais, nos quais as opções disponíveis de tratamento não superam níveis de 15% de resposta, há o relato do uso de um protocolo de vacinação com células dendríticas que conseguiu obter mais de 50% de resposta!).

Em conclusão, pode-se constatar que, frente aos tumores, o sistema imune demonstra ativação de todos os seus componentes. Ao mesmo tempo, aquelas células tumorais que sobrevivem e acabam-se desenvolvendo em neoplasias clinicamente detectáveis apresentam inúmeros mecanismos de escape a essa resposta, ilustrando muito bem os mecanismos regulatórios da resposta imune no organismo. Finalmente, pode-se ainda esperar que a elucidação dessas interações acabe por levar a uma melhor compreensão da fisiologia do sistema imune e abra perspectivas para intervenções terapêuticas neste sistema, tanto frente a neoplasias, quanto em outras situações nas quais se deseja modificar os padrões de resposta presentes no indivíduo.

O SISTEMA IMUNE FRENTE AOS TRANSPLANTES

A situação de um transplante alogênico, quando realizado entre indivíduos que diferem quanto ao MHC, apresenta características únicas para o sistema imune. Nele aparece um elemento novo: a célula apresentadora de antígeno (APC) alogênica. Enquanto qualquer resposta imune depende da captura, do processamento e da apresentação de antígenos

pelas APC do indivíduo, no transplante alogênico, além desta usual, pelas APC do receptor, ocorre a apresentação antigênica diretamente pelas APC do doador! Esse fenômeno parece ser o responsável pela grande velocidade e intensidade da resposta alogênica, que é independente de imunização prévia e pode ser até 100 vezes mais intensa que a contra outros antígenos.

Frente a essa observação, surge, todavia, uma pergunta inevitável: e a seleção positiva que ocorre no timo? Como explicar a reação de linfócitos T com APC que apresentam moléculas do MHC que não são aquelas que selecionaram os timócitos para sobrevivência, durante sua ontogenia? Na verdade, não existe uma explicação definitiva para isso, o que, obviamente, não invalida a observação, mas faz surgir dúvidas sobre o modelo que se utiliza, o que é sempre muito saudável em ciência.

Apesar das dúvidas, é possível propor uma explicação conciliatória para as observações da seleção positiva no timo e da alorreatividade. É importante lembrar, inicialmente, que as variações existentes nas moléculas codificadas pelo MHC são pequenas, dentro da espécie. Ao mesmo tempo, a seleção dos linfócitos T não se faz pela capacidade de seus TCR reagirem contra moléculas do MHC “vazias”, pois estas não são estáveis na membrana da célula. Cada molécula codificada pelo MHC é exposta na membrana sempre “ocupada” por peptídeos (gerados na célula a todo instante) e é a afinidade da interação do TCR com essas moléculas que determina o destino celular. Assim, é este painel de moléculas que constrói o repertório do indivíduo. Quando seus linfócitos são confrontados com moléculas do MHC alogênicas, ocupadas talvez pelos mesmos peptídeos, é possível que ocorra um “reconhecimento cruzado”, isto é, a molécula alogênica (muito semelhante à própria), apresentando o peptídeo X (p. ex., produto da degradação de albumina), mimetiza a molécula autóloga apresentando o peptídeo Y (produto da degradação do antígeno viral Z). Com isso, é possível que a maior parte das moléculas codificadas pelo MHC, expressas na superfície da APC alogênica, seja reconhecida e participe de interações estimulatórias com os linfócitos T. Ora, isso dificilmente acontece na APC autóloga, onde apenas uma pequena fração das moléculas do MHC apresenta um determinado peptídeo (estranho) – porque são gerados inúmeros peptídeos diferentes na célula a cada instante e todos estarão sendo apresentados por suas moléculas do MHC. Dessa forma podem-se explicar dois fenômenos intrigantes observados nos transplantes: a existência da alorreatividade (consequência do “mimetismo” entre as moléculas

do MHC apresentando diferentes peptídeos) e sua intensidade (consequência da frequência de moléculas do MHC da superfície das APC, capazes de estimular os linfócitos T).

Uma vez ativada a resposta imune frente a um transplante, podem-se observar, mais uma vez, os mesmos mecanismos efetores que em qualquer outra resposta imune. Assim, há participação tanto da resposta humoral quanto da resposta celular, com maior ou menor participação de cada uma delas nos diferentes quadros clínicos observados.

Anticorpos, pré-formados no receptor, dirigidos principalmente contra antígenos expressos nas células endoteliais dos órgãos transplantados, podem ter um efeito devastador contra o órgão, ocasionando uma reação que é chamada de rejeição hiperaguda (pois ocorre em minutos). Essa reação, por ser dependente de anticorpos preexistentes no receptor, pode ser prevista e, portanto, evitada. Entretanto, anticorpos formados após o transplante podem ainda participar dos outros quadros clínicos de rejeição (aguda e crônica), nos quais as diferentes atividades biológicas dos anticorpos (ativação do complemento, ADCC, sinalização direta para as células etc.) têm papel variável.

De forma ainda mais relevante, as respostas celulares são integrantes fundamentais dos quadros de rejeição de transplantes. Nessas situações pode-se perceber a participação tanto de linfócitos T CD8+ quanto de linfócitos T CD4+. Talvez de forma não muito surpreendente, no entanto, essas células apresentam, muito mais que em outras respostas imunes, uma “promiscuidade” de funções e reconhecimento. Assim, é possível observar, por exemplo, linfócitos T CD4+ reconhecendo antígenos de classe I do MHC e linfócitos T CD8+, antígenos de classe II. De maneira semelhante, linfócitos T CD4+ podem apresentar atividade citotóxica inequívoca, ao passo que linfócitos CD8+ podem assumir a função de auxiliares, secretando citocinas em grande quantidade. Esses fenômenos parecem estar relacionados com a alorreatividade, que, como vimos anteriormente, “distorce” as vias normais de reconhecimento e ativação do sistema imune. De qualquer maneira, a atividade citotóxica dos linfócitos T e a sua atividade inflamatória (cuja manifestação padrão é a hipersensibilidade tardia) são as responsáveis principais por grande parte dos quadros de rejeição dos transplantes.

Frente a uma situação de tal estimulação do sistema imune, abordagens imunomodulatórias, necessárias para o sucesso dos transplantes, são de difícil controle. A situação ideal, de supressão específica da resposta contra o órgão transplantado, é conceitualmente complicada. Se as moléculas alogênicas do MHC mimetizam moléculas autólogas apresentado

antígenos estranhos, a supressão da alorreatividade implicará a supressão da resposta também contra estes antígenos. Por outro lado, se a presença de APC alogênicas é responsável pela intensidade da reação, talvez a remoção dessas células do órgão fosse benéfica – o que, de fato, é observado em modelos animais, mas é de difícil reprodução no ser humano. Apesar de inúmeras observações experimentais, que sugerem vias de refinamento do controle da resposta alogênica, as abordagens de maior sucesso até o momento para o controle da rejeição de transplantes têm dependido do uso de drogas imunossupressoras inespecíficas, que bloqueiam diferentes vias da ativação linfocitária. Mais uma vez, portanto, podemos perceber que ainda é necessário um aprofundamento considerável de nosso conhecimento das respostas do sistema imune, se quisermos compreendê-las e, eventualmente, nelas interferir.

CONCLUSÃO

Os tópicos discutidos anteriormente pretenderam ilustrar a participação do sistema imune em diversas situações fisiológicas/fisiopatológicas. Por outro lado, essa mesma discussão deve ter permitido ao leitor perceber o quanto ainda se ignora do funcionamento do sistema. Às vezes, nossa ignorância se dá quanto à participação dos vários mecanismos imunes nos processos estudados, levando-nos a considerá-los “ausentes”. Embora, por vezes, não se consiga, de fato, detectar a participação de determinados mecanismos na resposta a um certo estímulo, o que provavelmente acontece com mais frequência é diverso. O observador se atém ao aspecto da resposta que lhe parece mais importante e, muitas vezes, falha em reconhecer a ativação de outros mecanismos. Essa concentração da atenção em determinado ponto é necessária para que se analisem os fenômenos biológicos, entretanto, após estudado o fenômeno isolado, é fundamental que se volte à visão geral do organismo. Neste momento, a observação feita deve ser integrada aos demais conhecimentos sobre a fisiologia do organismo e as imprecisões quanto à observação devem ser reconhecidas e comparadas às demais, existentes em nossos modelos de funcionamento dos diversos sistemas e do organismo.

Somente com esse procedimento de reavaliação constante do que se sabe, e do que não se sabe, é que pode chegar a ter uma visão coerente do funcionamento de qualquer sistema biológico. Uma vez conseguida essa visão coerente do sistema, pode-se almejar a nele interferir. No caso do sistema imune, à medida que se estuda sua participação em diferentes processos fisiopatológicos, vai-se percebendo seu envolvimento em cada vez maior número deles (in-

cluindo, p. ex., a aterosclerose!), o que deve servir de motivação a uma dedicação sempre crescente ao estudo da Imunologia.

CASO CLÍNICO

RSS, 5 anos, apresenta infecções respiratórias recidivantes desde os 6 meses de vida, teve oito pneumonias em diferentes lobos de ambos os pulmões e inúmeras otites médias e sinusites. Ao exame físico, chama a atenção a ausência de amígdalas palatinas. Na história familiar, há dois tios maternos mortos nos primeiros anos de vida por infecção grave, tem duas irmãs saudáveis. Exames complementares: vários leucogramas normais, IgG – 65 mg% (normal para a idade – 800 a 1.200 mg%), IgM e IgA séricas – indetectáveis, sorologia negativa para os três poliovírus da vacina oral e para o vírus do sarampo, testes cutâneos de hipersensibilidade tardia: PPD e candidina > 5 mm, linfócitos B (células CD19+) < 1% (normal = 10% a 25%), linfócitos T totais (células CD3+), auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+), células NK (CD3-16+56+) normais, complemento hemolítico total (CH50) normal, estudo genético molecular: paciente portador de mutação no gene BTK (troca de bases no éxon 18), assim como a mãe e a avó materna. Proposta terapêutica – 400 mg/kg de gamaglobulina endovenosa a cada três ou quatro semanas, antibioticoterapia diante de qualquer infecção, orientações gerais de higiene anti-infecciosa, evitar vacinas.

Comentários – Trata-se de uma criança com infecções bacterianas repetidas desde a fase lactente, em que se detectou ausência quase total de imunoglobulinas e de linfócitos B. Essa imunodeficiência primária (agamaglobulinemia congênita ligada ao cromossomo X) foi a primeira descoberta na Medicina (por Bruton, em 1952) e teve mais recentemente seu mecanismo molecular revelado (mutação no gene BTK que impede o desenvolvimento normal de linfócitos B). Esses pacientes têm sobrevida e qualidade de vida normais se receberem reposição adequada com imunoglobulina humana, ilustrando o benefício clínico significativo do conhecimento de mecanismos imunológicos básicos. As imunodeficiências primárias são discutidas extensivamente no Capítulo 6.1 deste livro.

LEITURA RECOMENDADA

- Al-Daccak R, Mooney N, Charron D. MHC class II signaling in antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol.* Feb, 16(1):108-13, 2004.
- Behrens G, Li M, Smith CM, Belz GT, Mintern J, Carbone FR, Heath WR. Helper T cells, dendritic cells and CTL Immunity. *Immunol Cell Biol.* Feb, 82(1):84-90, 2004.
- Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol.* Aug, 4(8):595-602, 2004.
- Bot A, Smith KA, Von Herrath M. Molecular and cellular control of T1/T2 immunity at the interface between antimicrobial defense and immune pathology. *DNA Cell Biol.* Jun, 23(6):341-50, 2004.
- Brigl M, Brenner MB. CD1: antigen presentation and T cell function. *Annu Rev Immunol.* 22:817-90, 2004.
- Catron DM, Itano AA, Pape KA, Mueller DL, Jenkins MK. Visualizing the first 50 hr of the primary immune response to a soluble antigen. *Immunity.* Sep; 21(3):341-7, 2004.
- Chinen J, Shearer WT. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* Mar, 111(3 Suppl):S813-8, 2003.
- Coutinho A. Will the idiotypic network help to solve natural tolerance? *Trends Immunol.* Feb, 24(2):53-4, 2003.
- Creusot RJ, Mitchison NA, Terazzini NM. The immunological synapse. *Mol Immunol.* May, 38 (12-13): 997-1002, 2002.
- Creusot RJ, Mitchison NA. How DCs control cross-regulation between lymphocytes. *Trends Immunol.* Mar, 25(3):126-31, 2004.
- Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol.* Dec, 14(6):771-8, 2002.
- Germain RN, Jenkins MK. In vivo antigen presentation. *Curr Opin Immunol.* Feb, 16(1):120-5, 2004.
- Herold KC. Achieving antigen-specific immune regulation. *J Clin Invest.* Feb, 113(3):346-9, 2004.
- Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* Oct 5, 101 Suppl 2:14560-6, 2004.
- Kabelitz D, Wesch D. Features and functions of gamma delta T lymphocytes: focus on chemokines and their receptors. *Crit Rev Immunol.* 23(5-6):339-70, 2003.
- Kloetzel PM. Generation of major histocompatibility complex class I antigens: functional interplay between proteasomes and TPII. *Nat Immunol.* Jul, 5(7):661-9, 2004.
- Lauvau G, Glaichenhaus N. Mini-review: Presentation of pathogen-derived antigens in vivo. *Eur J Immunol.* Apr, 34(4):913-20, 2004.
- Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* Feb, 2(2):95-101, 2001.
- Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections. *J Interferon Cytokine Res.* Aug, 24(8):439-54, 2004.
- McHeyzer-Williams MG, McHeyzer-Williams LJ, Fanelli Panus J, Bikah G, Pogue-Caley RR, Driver DJ, Eisenbraun MD. Antigen-specific immunity. Th cell-dependent B cell responses. *Immunol Res.* 22(2-3):223-36, 2000.
- Mitchison NA. T-cell-B-cell cooperation. *Nat Rev Immunol.* Apr, 4(4):308-12, 2004.
- O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med.* Aug, 10(8):801-5, 2004.
- Piccirillo CA, Thornton AM. Cornerstone of peripheral tolerance: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. *Trends Immunol.* Jul, 25(7):374-80, 2004.
- Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 22:307-28, 2004.
- Rocha PN, Plumb TJ, Crowley SD, Coffman TM. Effector mechanisms in transplant rejection. *Immunol Rev.* Dec, 196:51-64, 2003.
- Thompson C, Powrie F. Regulatory T cells. *Curr Opin Pharmacol.* Aug, 4(4):408-14, 2004.
- Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Aug, 4(4):313-8, 2004.
- Watts C. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. *Nat Immunol.* Jul, 5(7):685-92, 2004.
- Conti P, Youinou P, Theoharides TC. Modulation of autoimmunity by the latest interleukins (with special emphasis on IL-32). *Autoimmun Rev.* Jan, 6(3):131-7, 2007.
- Betelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* Apr, 8(4):345-50, 2007.