



SUPER MATERIAL **SANARFLIX**

SISTEMA IMUNE



SUMÁRIO

1. Introdução à imunologia.....	3
2. Imunidade natural.....	5
3. Imunidade adquirida.....	9
Referências bibliográficas	20

1. INTRODUÇÃO À IMUNOLOGIA

A origem da palavra imunidade é grega e deriva do termo *immunitas*, que era o nome dado à **proteção** que os senadores romanos tinham durante o seu mandato. Como nós sabemos, imunidade então significa a **proteção**

do nosso corpo contra doenças, sendo uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas que nos auxiliam nessa proteção, mantendo a homeostase do organismo ao combatendo as agressões em geral, formam o nosso **sistema imunológico**.



SAIBA MAIS!

A utilização do termo sistema imunológico, como conhecemos hoje, data do século V a.C. e o conceito de um sistema dentro do nosso corpo que nos protege de doenças já era sabido muito antes disso. A se perceber pelo antigo costume chinês de estimular a imunidade de crianças contra a varíola fazendo-as inalarem pó de lesões cutâneas de pacientes que estavam em recuperação da doença.

O sistema imunológico desenvolve, a partir da introdução de substâncias estranhas no nosso organismo, **sejam elas microrganismos infeciosos, macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos e até mesmo pequenas substâncias químicas**, uma resposta coletiva e organizada, chamada de **resposta imunológica**. A imunologia é a ciência que estuda

os eventos celulares e moleculares que ocorrem antes, durante e depois da resposta imunológica.

Muitos eventos da resposta imunológica já foram elucidados, porém ainda existe muito do que se conhecer e esse é o grande desafio da imunologia: conhecer e manipular o sistema imunológico. O sistema imunológico tem as suas respostas e funções divididas em **imunidade natural (ou inata) e imunidade adquirida (ou adaptativa)**.



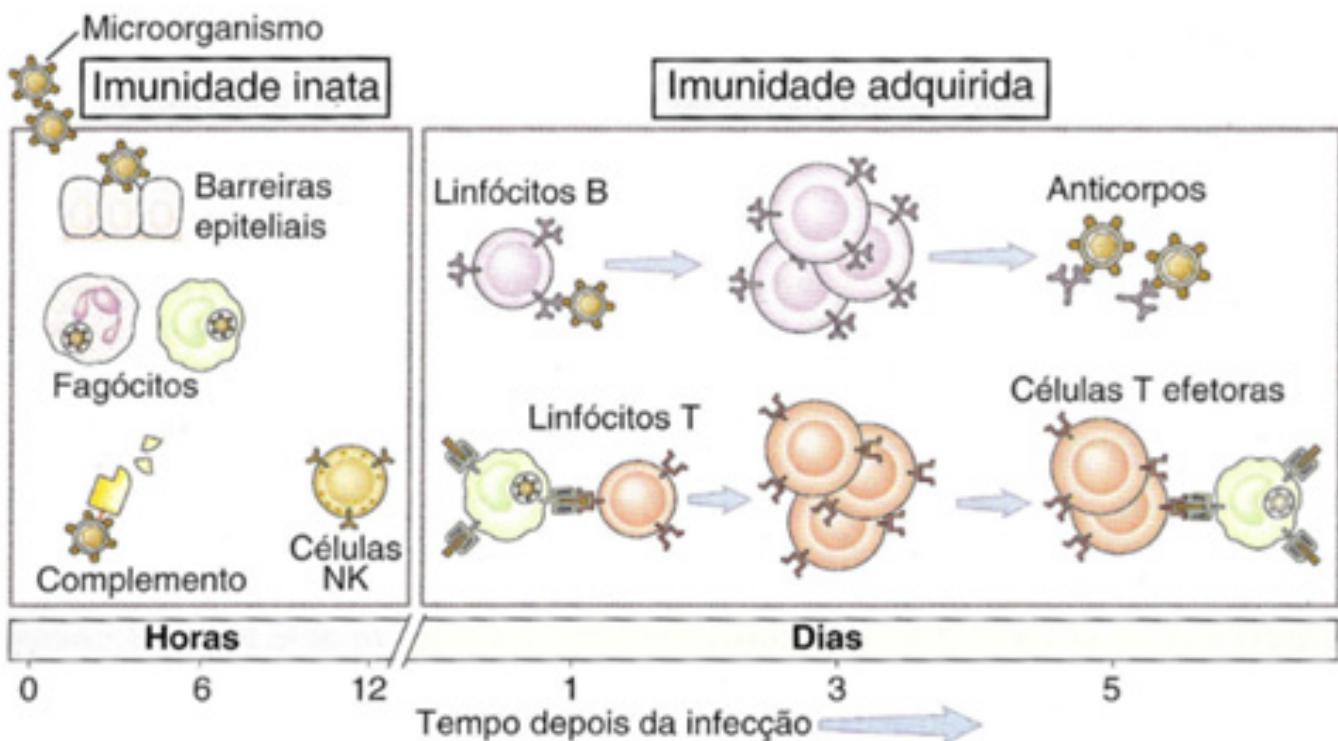
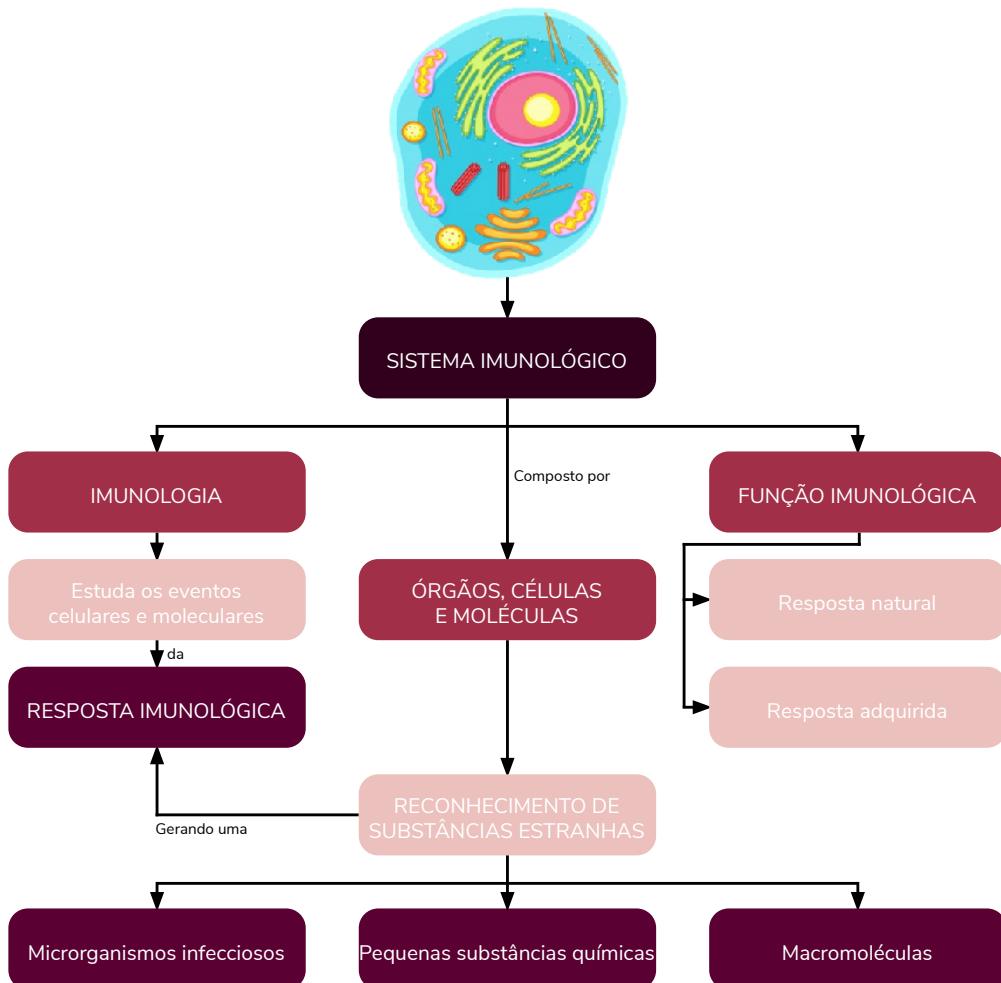


Figura 1. Os principais mecanismos das imunidades natural e adquirida. **Fonte:** Imunologia Básica. Abbas e Lichtman.

MAPA MENTAL DA INTRODUÇÃO



2. IMUNIDADE NATURAL

A imunidade natural é representada por **barreiras físicas, químicas e biológicas**, por células especializadas e por moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos, não necessitando de contato prévio com moléculas imunogênicas ou agentes agressores, apresentando a característica importante de não se alterar qualitativa ou quantitativamente após o contato com esses estímulos.

A imunidade natural é uma resposta rápida e estereotipada a um número grande, mas limitado, de estímulos e os seus principais mecanismos são fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação do sistema complemento, síntese de proteínas de fase aguda, quimiocinas e citocinas. Para realizar tais funções, a imunidade natural conta com macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK) como células efetoras.

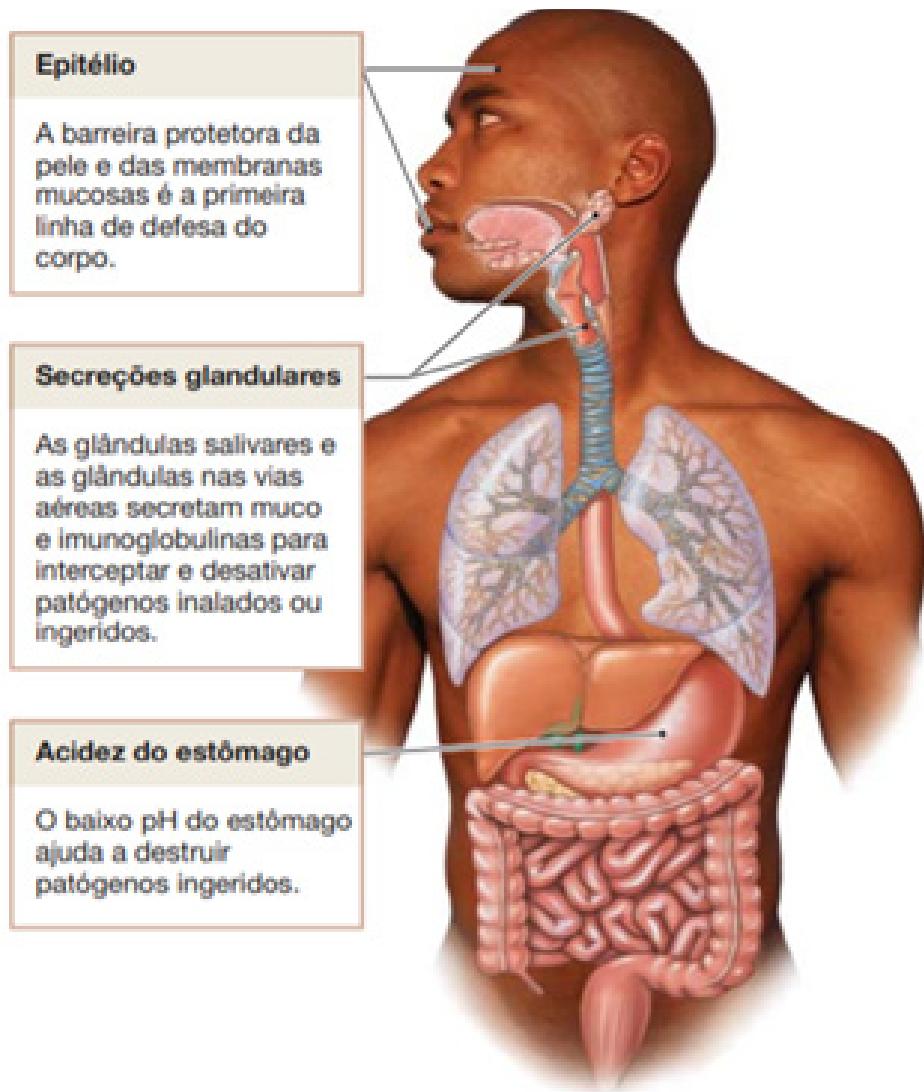


Figura 2. Barreiras físicas e químicas. **Fonte:** SILVER-THORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. 2017

COMPONENTE	IMUNIDADE NATURAL
CÉLULAS	Macrófagos
	Neutrófilos
	Células dendríticas
	Células Natural Killer
	Mastócitos
	Basófilos
	Eosinófilos
MOLÉCULAS SOLÚVEIS	Sistema complemento
	Proteínas de fase aguda
	Citocinas
	Quimiocinas

Tabela 1. Tabela das células da imunidade natural.

Os mecanismos desencadeados pela imunidade inata são ativados por estímulos específicos presentes em diversos microrganismos, mas que não ocorrem na espécie humana, como **lipopolissacarídeos, resíduos de manose** e ácidos teicoicos, encontradas na superfície de microorganismos, que constituem os **Padrões**

Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs).

Os PAMPs ativam a resposta imune natural, por interação com os **Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP)**, como por exemplo, a família dos **receptores Toll-like (TLRs)**.

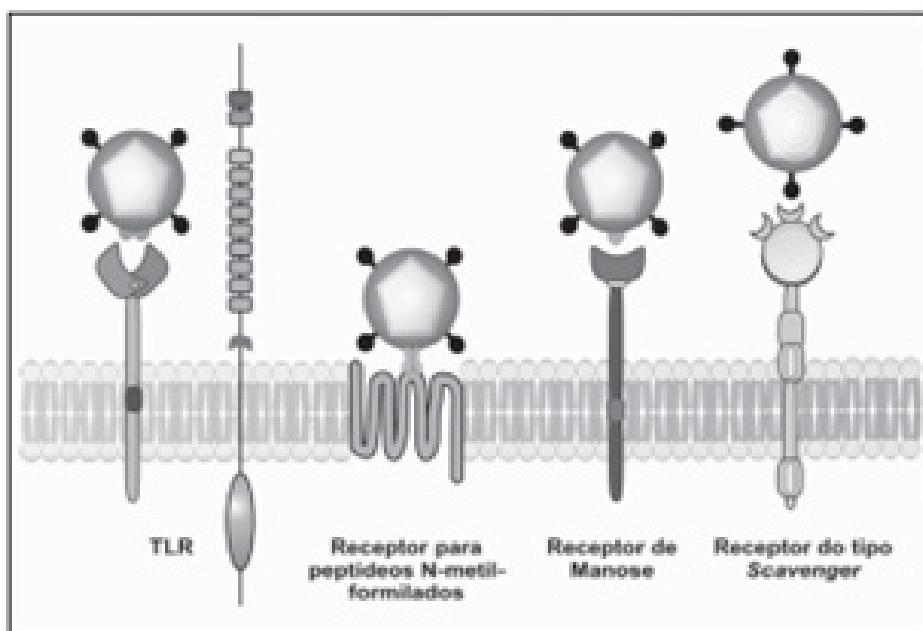


Figura 3. Representação esquemática dos diferentes receptores de reconhecimento de padrões ancorados na membrana celular e seus respectivos ligantes. **Fonte:** <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>



SE LIGA! A interação entre os estímulos que vão desencadear a resposta imune natural e os receptores **não apresenta** diversidade ou capacidade adaptativa para a geração de novos receptores ou reconhecimento de novos padrões moleculares que não aqueles já programados no código genético.

Existem muitos RRP envolvidos em opsonização, ativação de complemento e fagocitose, entretanto os TLRs, presentes principalmente em

macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, apresentam um papel central na ligação a patógenos e iniciação da resposta inflamatória. Os receptores Fc (Fc \square R) também fazem parte dos “reconhecedores” da resposta imune natural e estão presentes em fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos).

A fagocitose se inicia com a ligação dos receptores de superfície do fagócyto ao patógeno, que é internalizado em vesículas chamadas fagossomos.

Dentro da célula, o fagossomo se une ao lisossomo, que libera então suas enzimas e causam a digestão do

conteúdo do fagossomo. Após essa digestão, esse produto é liberado.

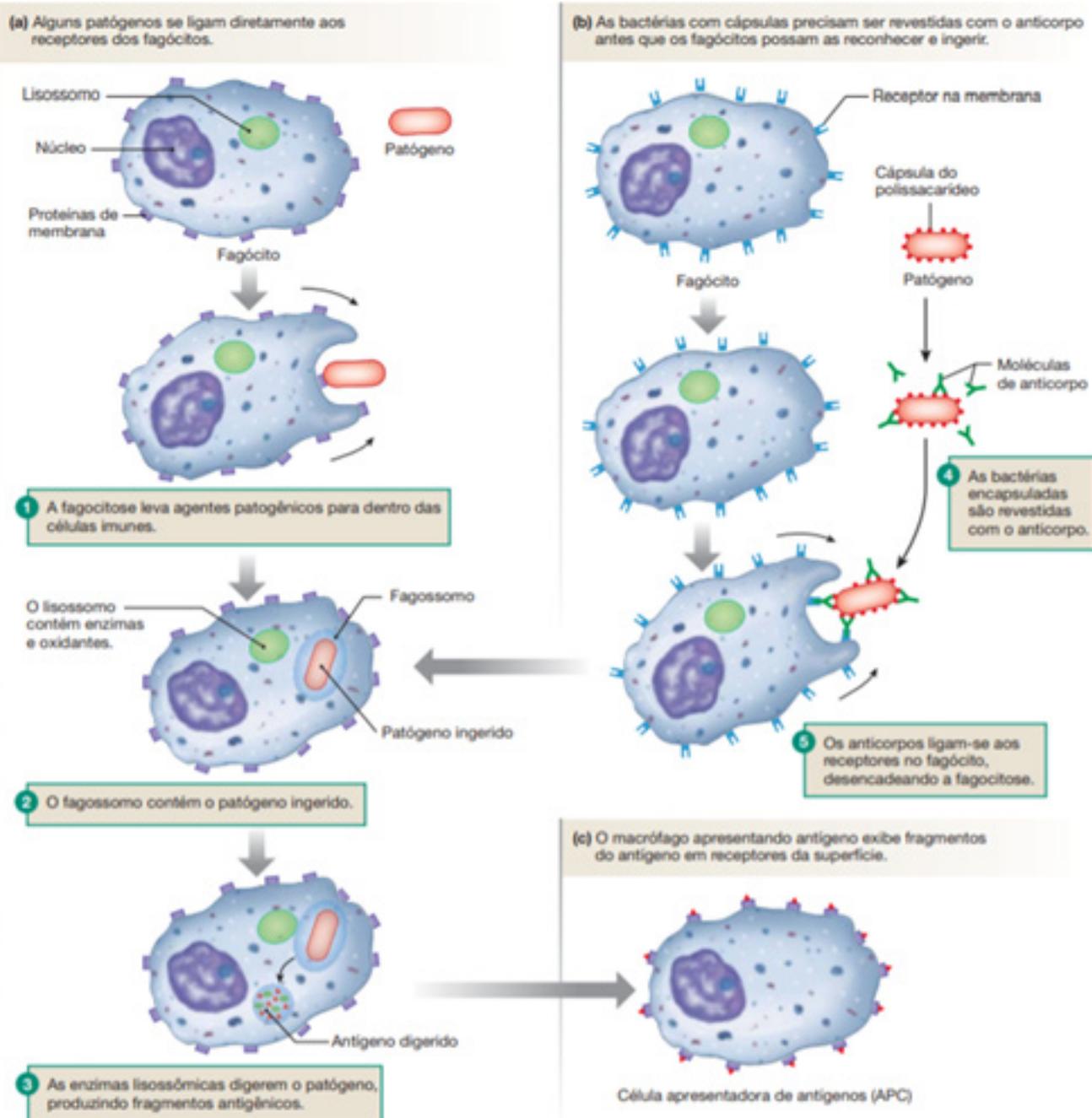
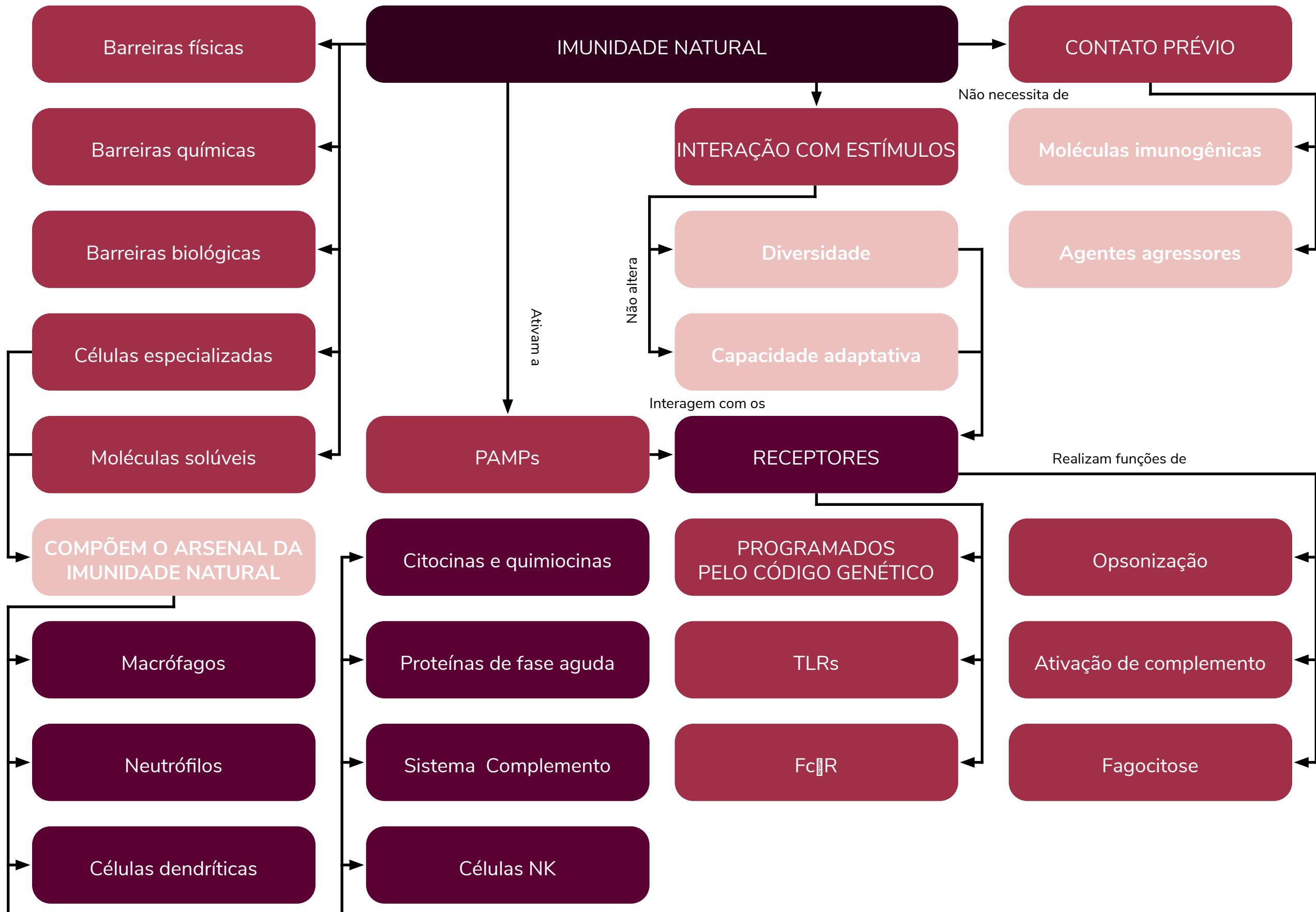


Figura 4. Fagocitose. **Fonte:** SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. 2017

MAPA MENTAL DA IMUNIDADE NATURAL



3. IMUNIDADE ADQUIRIDA

A imunidade adaptativa, diferentemente da imunidade natural, depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. Ainda que não possamos chamar a resposta imune natural de inespecífica, podemos dizer que **a resposta adaptativa é altamente específica e com grande diversidade de reconhecimento**. Além de também **apresentar memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo**.

Como dito anteriormente, as principais células envolvidas na resposta imune adquirida são os linfócitos, porém as células apresentadoras de抗ígenos (APCs) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando抗ígenos associados

às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) para os linfócitos T (LT).

COMPONENTE	IMUNIDADE ADQUIRIDA
CÉLULAS	Linfócitos T
	Linfócitos B
	Células NK/T
	Células dendríticas
MOLÉCULAS SOLÚVEIS	Anticorpos
	Citocinas
	Quimiocinas

Tabela 2. Tabela das células da imunidade adquirida.



SE LIGA! A resposta imune adquirida acontece através da **imunidade humoral, mediada por anticorpos**, que são produzidos e secretados pelos linfócitos B, e através da **imunidade celular, mediada pelos linfócitos T**.

CARACTERÍSTICAS	NATURAL	ADQUIRIDA
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por grupos de micróbios relacionados	Para抗ígenos de micróbios e para抗ígenos não-microbianos
Diversidade	Limitada: codificada pela linhagem germinal	Muito grande: receptores são produzidos pela recombinação somática de segmentos genéticos
Memoria	Nenhuma	Sim
Tolerância a si própria	Sim	Sim
Eficiência	Não aumenta	Aumenta com exposição
Inicio de ação	Rápida (minutos a horas)	Lenta (dias a semanas)
Células envolvidas	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células NK	Linfócitos

Tabela 3. Tabela comparativa entre imunidade natural e adquirida

Imunidade humoral

Os linfócitos B (LB), durante a vida fetal, são produzidos no saco vitelino, no fígado e na medula óssea. As células que vão se diferenciar em LB permanecem na medula óssea durante sua maturação, deixando-a quando maduros e migrando, através da circulação, para os órgãos linfoideos secundários. Nos LB, as moléculas

responsáveis pelo reconhecimento de抗ígenos são as imunoglobulinas de membrana, IgM e IgD.

Os LB são responsáveis pela imunidade humoral, que, como dito anteriormente, é caracterizada pela **produção e liberação de anticorpos capazes de neutralizar, ou até mesmo destruir, os抗ígenos (Ag) contra os quais foram gerados**.



SAIBA MAIS!

Os anticorpos estão entre os primeiros fatores do sistema imune a serem descobertos, e tradicionalmente seus nomes – aglutininas, precipitininas, hemolisinas, entre outros – indicavam o que eles fazem. Hoje, entretanto, os anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) são divididos em cinco classes gerais: IgG, IgA, IgE, IgM e IgD.

Os anticorpos são coletivamente chamados de gamaglobulinas.

As IgGs perfazem cerca de 75% dos anticorpos plasmáticos nos adultos, uma vez que são produzidas a partir de respostas imunes secundárias. A IgG materna cruza a membrana placentária e dá ao bebê imunidade nos primeiros meses de vida. Algumas IgGs ativam o complemento.

Os anticorpos IgA são encontrados em secreções externas, como saliva, lágrimas, mucos intestinal e brônquico e leite materno, onde eles se ligam a patógenos e os marcam para fagocitose caso eles alcancem o ambiente interno.

As IgEs têm como alvo parasitos intestinais e são associadas a respostas alérgicas. Quando receptores dos mastócitos se ligam com as IgEs e os抗ígenos, os mastócitos sofrem degranulação e liberam mediadores químicos, como a histamina.

Os anticorpos IgMs estão associados a respostas imunes primárias e aos anticorpos que reagem com抗ígenos dos grupos sanguíneos. Os IgMs ativam fortemente o complemento.

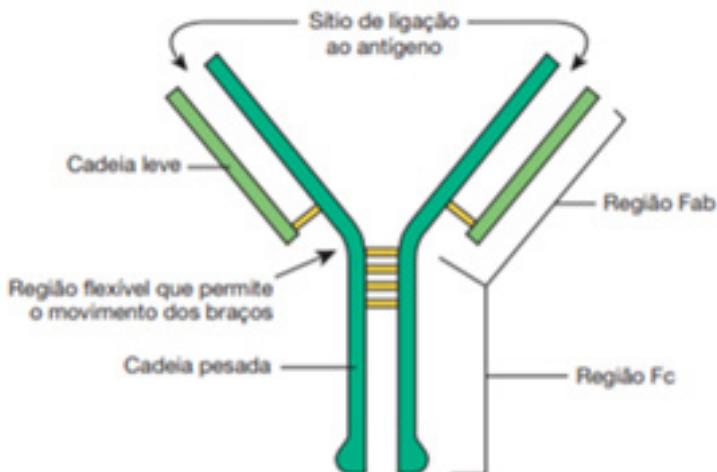
Os anticorpos IgDs são proteínas que aparecem na superfície dos linfócitos B junto com as IgMs, mas o seu papel fisiológico ainda não está claro.

Para que essa resposta seja efetiva, os LBs devem ser ativados através de um processo de proliferação e diferenciação, que culmina na **geração**

de plasmócitos com produção de imunoglobulinas com alta afinidade para o epítopo antigenico que originou a resposta.

(a) Estrutura do anticorpo

Uma molécula de anticorpo é composta por duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas, ligadas por ligações dissulfeto.



(b) Ligação ao antígeno

Os anticorpos têm sítios de ligação ao antígeno na região Fab.

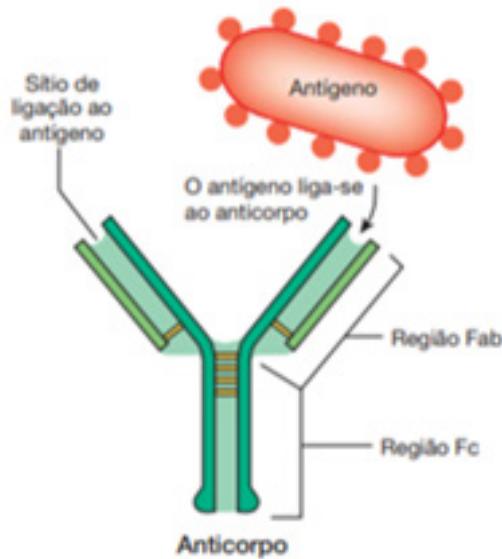
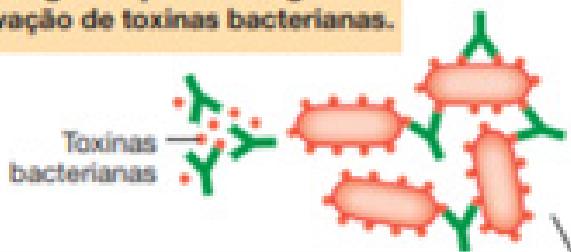


Figura 5. Estrutura do anticorpo e ligação ao antígeno.

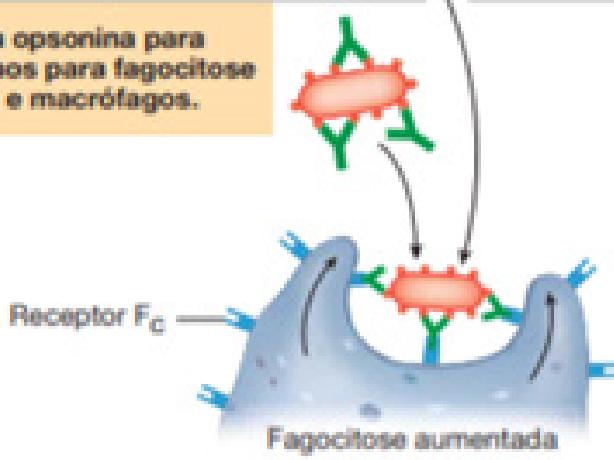
Fonte: SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. 2017

Para a ativação dos LBS, é preciso que o Receptor de Linfócitos B (BCR) se ligue a um epítopo antigênico, desencadeando assim uma sequência de eventos intracelulares, mediados pelas IgG e IgM, duas cadeias peptídicas que contêm motivos de ativação (ITAMs), que são fosforilados após ligação do antígeno ao complexo BCR, e ativam fatores que promovem a transcrição de genes envolvidos na proliferação e diferenciação dos LB.

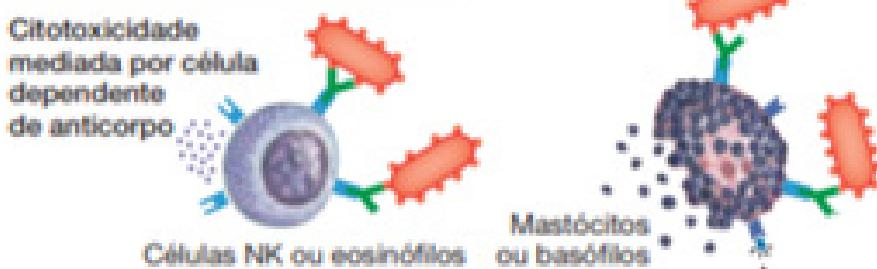
1. Causa aglutinação do antígeno e inativação de toxinas bacterianas.



2. Age como uma opsonina para marcar抗igenos para fagocitose por neutrófilos e macrófagos.



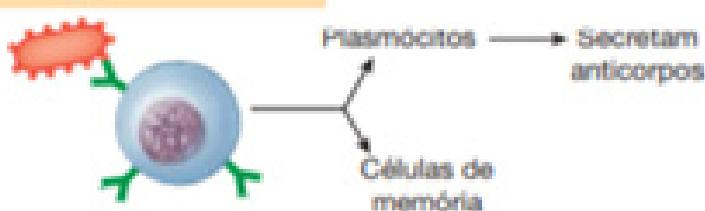
3. Desencadeia degranulação.



4. Complemento ativado.



5. Linfócitos B ativados.



Após interiorizarem e processarem o Ag ligado BCR, os LBs funcionam também como células apresentadoras de antígeno, expressando em sua membrana esses peptídios ligados às MHC classe II, para apresentação aos LTCD4+. A interação do complexo peptídeo/MHC classe II com o receptor de LT (TCR) inicia uma cadeia de eventos que levam os LT auxiliares à expansão clonal e produção de citocinas que estimulam a proliferação e diferenciação dos LB.

Figura 6. Funções dos anticorpos. **Fonte:** SILVER-THORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. 2017

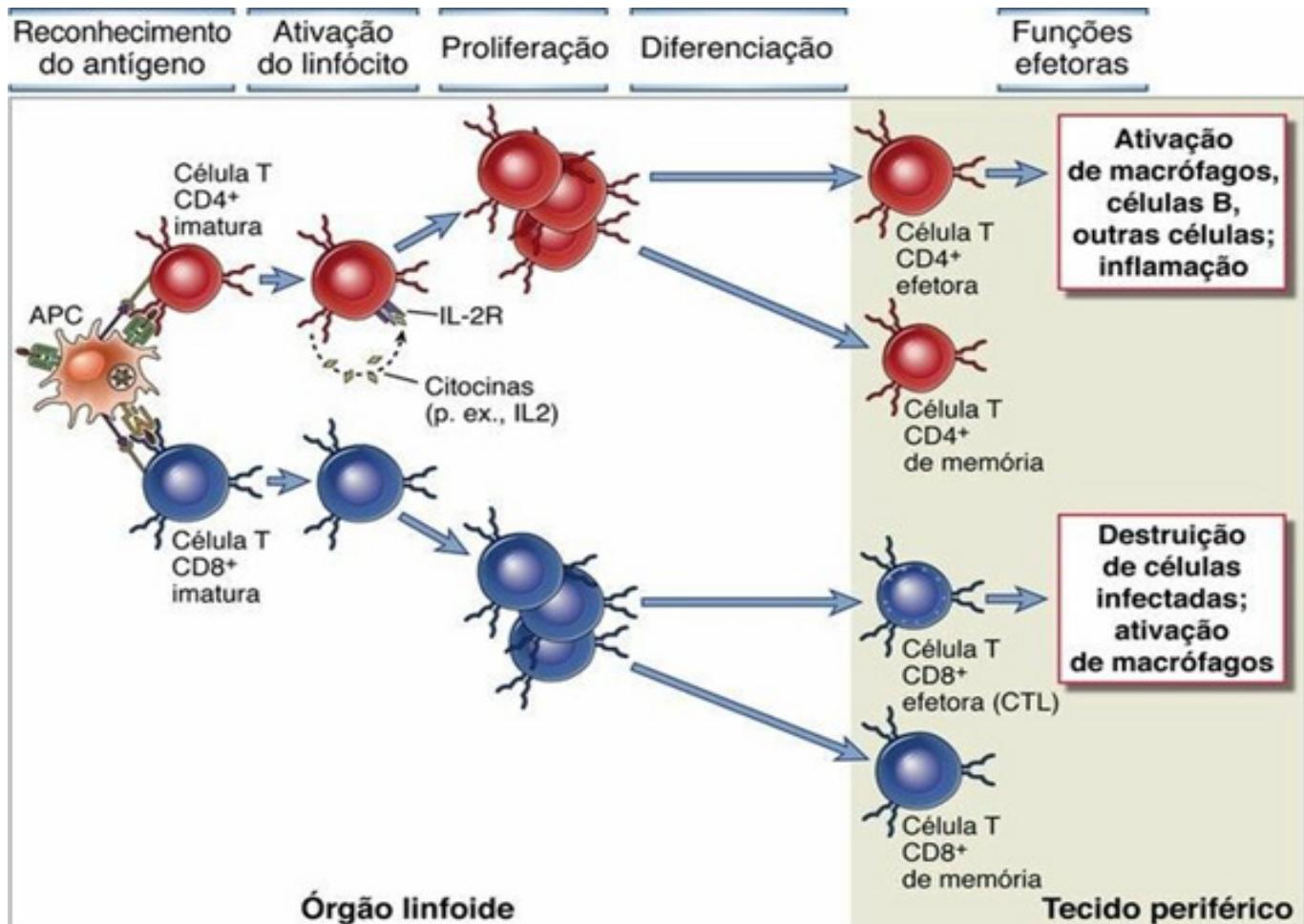


Figura 7. Ativação do linfócito T. **Fonte:** <https://bit.ly/3ioBvt1>

Imunidade celular

A resposta mediada pelos LTs é extremamente efetiva no mecanismo de defesa **contra agentes intracelulares**, como vírus, protozoários, fungos e bactérias intracelulares, através da sua função citotóxica mediada por células LTCD8+ ou através da secreção de citocinas que vão ativar macrófagos para destruir os agentes intracelulares.

Além dos LTs CD8+, os LTs CD4+, conhecidos como Linfócitos T Helper, vão mediar a resposta imune adaptativa através de respostas

heterogêneas, que estimulam citocinas variadas, a depender do estímulo que as induz.

A resposta Th1 e a resposta Th2 são importantes na defesa do hospedeiro contra as infecções. **A subpopulação Th1 ocorre na vigência da IL-12 e estimula a produção de IL-2, INF- α e TNF- α** estando relacionada com a defesa contra protozoários, bactérias intracelulares e vírus. Já **a subpopulação Th2, que ocorre na vigência de IL-4, estimula a produção de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-3**, sendo mais efetiva contra os helmintos e bactérias extracelulares.

As respostas Th-1 e Th-2 **são também antagônicas**, pois o IFN-g modula negativamente a resposta Th2 e as IL-4 e IL-10 modulam negativamente a resposta Th1, permitindo assim uma **homeostasia no sistema imune e uma resposta imunológica balanceada**.

Além disso, ainda existe uma terceira subpopulação, a das células ThR,

as **células regulatórias da resposta imune**, que expressam as moléculas CD4 e CD25 e produzem IL-10 e/ou TGF-β. Essas células estão envolvidas em **modular a resposta imune, impedindo ou diminuindo as consequências das reações de hipersensibilidade e das doenças auto-imunes**.

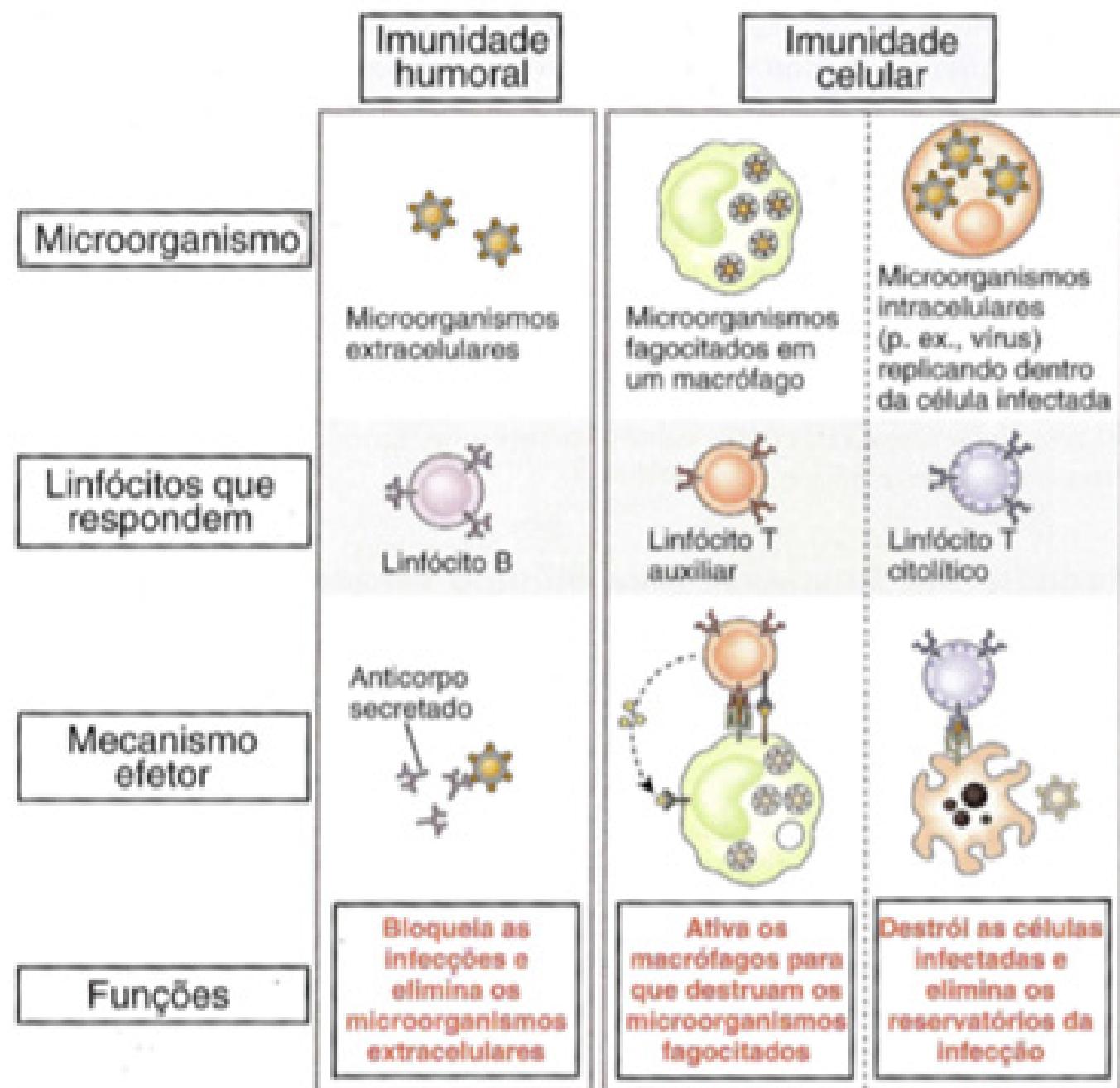
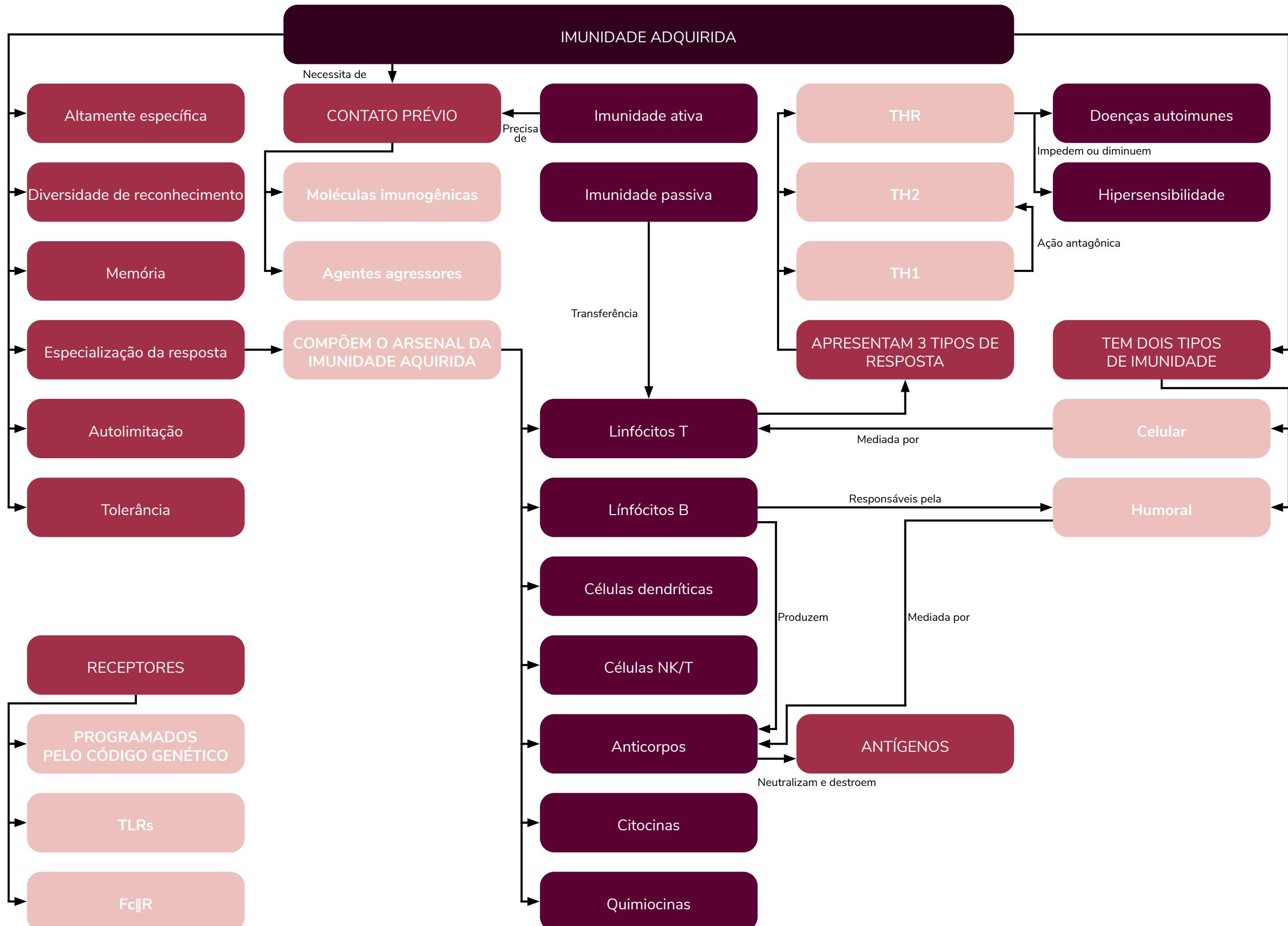


Figura 8. Tipos de imunidade adquirida. **Fonte:** Imunologia Básica. Abbas e Lichtman.

MAPA MENTAL DA IMUNIDADE ADQUIRIDA





SE LIGA! A imunidade adquirida pode ser induzida pela resposta do hospedeiro a um microrganismo ou através da transferência de anticorpos ou linfócitos específicos contra aquele microrganismo. Chamamos de imunidade ativa aquela que é induzida pela exposição a um antígeno estranho. Já a imunidade passiva é aquela que ocorre pela transferência de plasma ou linfócitos de um indivíduo imunizado. A imunidade ativa é a que ocorre quando nos vacinamos, já a passiva é um método eficaz para conferência de resistência rápida, como quando um indivíduo precisa de um tratamento rápido contra a toxina tetânica.

Células dendríticas: a ponte entre a imunidade natural e adquirida

Agora você deve estar pensando que **existem dois tipos de resposta imune no organismo e que cada um atuará em momentos distintos, contra estímulos distintos e não se combinarão**, estou certo? Bom, se você está pensando assim, você está **completamente errado!**

Tudo bem que existem dois mecanismos de resposta imunológica, porém **esses dois mecanismos são complementares e conversam entre si**.

Se você observar bem nas duas tabelas acima, existe um tipo

celular, as células dendríticas, que “fazem parte” dos dois tipos de resposta imune e elas mesmas são consideradas o elo entre as duas respostas. Esse tipo celular é especializado na captura e apresentação de抗ígenos para os linfócitos, sendo considerado uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por ser **atraído e ativado por elementos da resposta inata e viabilizar a sensibilização de LT da resposta imune adaptativa**.

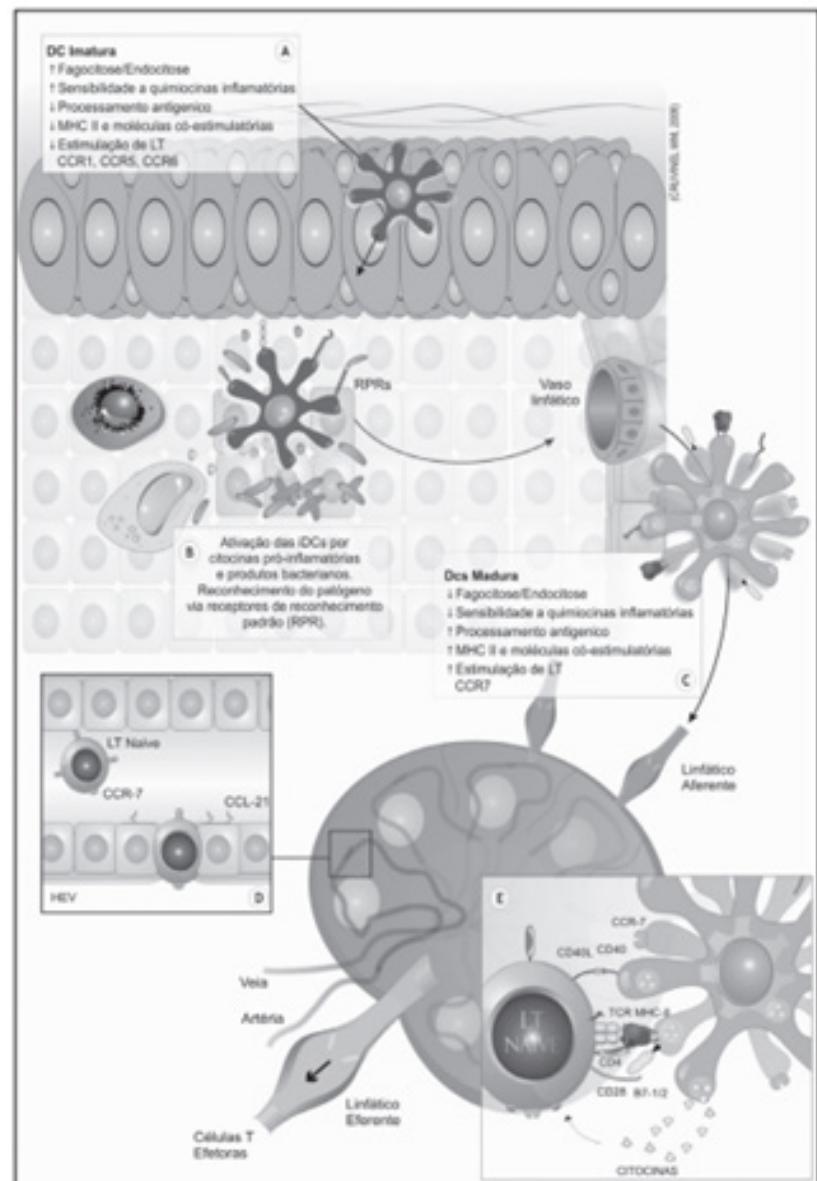


Figura 9. Células dendríticas e geração de LTs抗ígenos específicos. **Fonte:** <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>

As células dendríticas estão **presentes em tecidos periféricos**, como pele, fígado e intestino, **onde capturam抗ígenos e se tornam ativadas**, passando então para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos proteicos ou lipídicos aos LTs. Quando **imaturas, são excelentes na captura de抗ígenos**, mas quando **maduras, são altamente eficientes na apresentação** dos mesmos.

Durante sua vida útil, as DCs imaturas migram da medula óssea pela corrente sanguínea, atingindo os tecidos periféricos, onde se tornam residentes. Após o contato com o antígeno, as DCs se tornam ativadas e migram pelos vasos linfáticos até os órgãos linfoideos secundários. **Os抗ígenos capturados são processados dentro da célula e apresentados em sua superfície, inseridos em moléculas do MHC.**

As células dendríticas recebem sinais de maturação a partir de células NK, NK/T e LT, de moléculas proinflamatórias, como citocinas, prostaglandinas e interferons e dos PAMPs.

Um fato de extrema importância é que essas células retêm o antígeno nos órgãos linfoideos por períodos extensos, contribuindo assim para a memória imunológica. Além disso, elas têm o papel de orquestrar a migração de células imunes de diferentes tipos através da secreção de quimiocinas e regulam a diferenciação, a maturação e a função de LT de modo contato-dependente e por secreção de fatores solúveis, organizando assim a resposta imunológica adquirida.



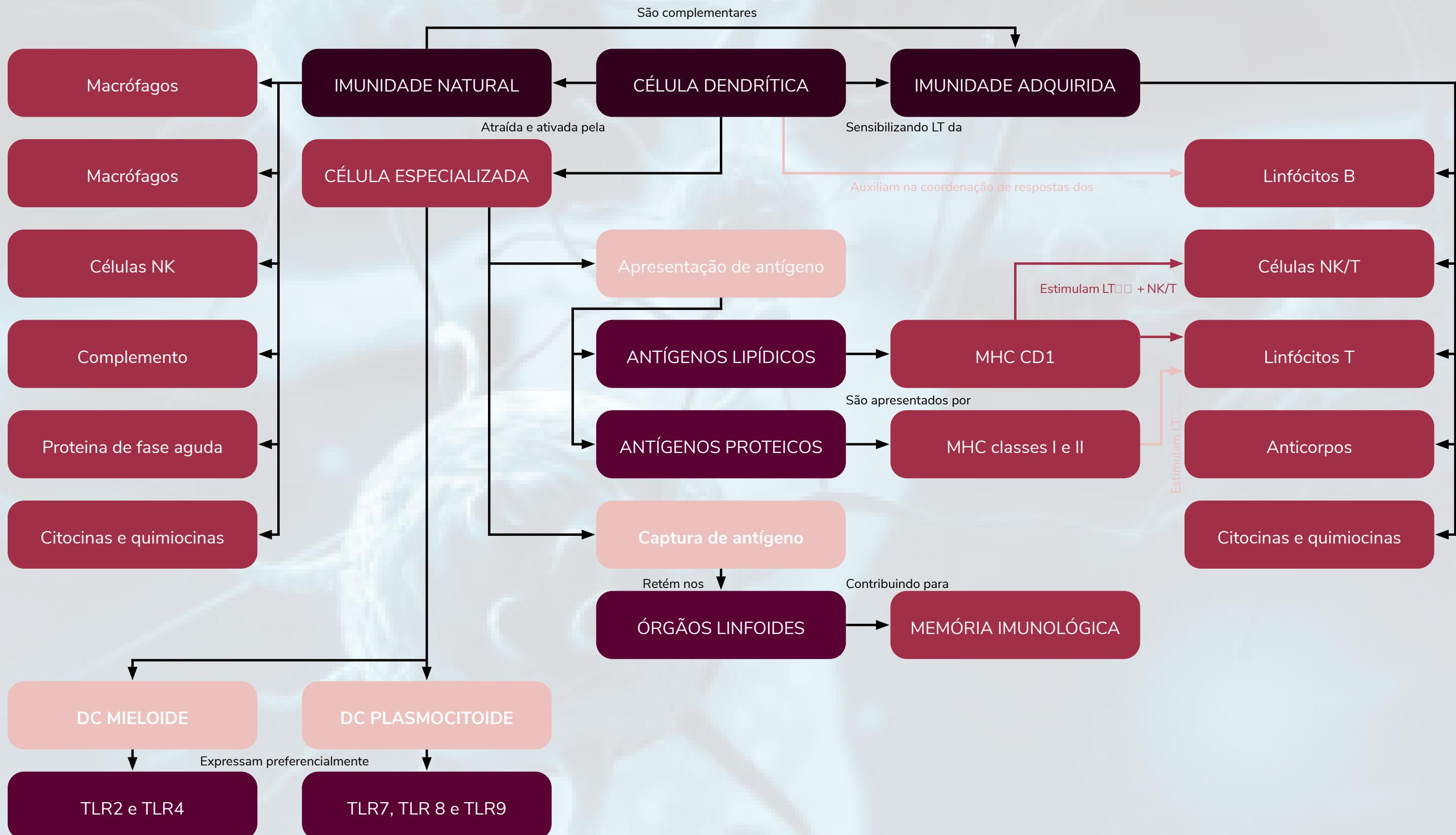
SE LIGA! As células dendríticas se diferenciam por duas vias, a mieloide, que gera DCs mieloides (mDCs) e a plasmocidoide, que gera DCs plasmocitoides (pDCs). **As mDCs** são as células de Langerhans, as principais DCs na pele e as DCs intersticiais encontradas em outros tecidos e expressam preferencialmente receptores de superfície para PAMPs, como peptidoglicanos (TLR2) e lipopolissacáridos (TLR4). **As pDCs** predominam no sangue periférico, têm receptores citoplasmáticos capazes de responder a RNA (TLRs 7 e 8) e DNA (TLR9) e secretam grandes quantidades de interferon tipo I (IFN- α / β) na vigência de infecções virais.

Mas então que células incríveis, as células dendríticas. Tão incríveis que esse tópico falou exclusivamente delas! Exato! Porque elas são essenciais para que você entenda como as imunidades natural e adquirida “conversam” entre si.

Essas células são decisivas para a determinação da ativação e do tipo de imunidade mediada pelos LTs. Mas é essencial saber que, em geral, DCs imaturas são tolerogênicas, enquanto DCs maduras são imunoestimuladoras.

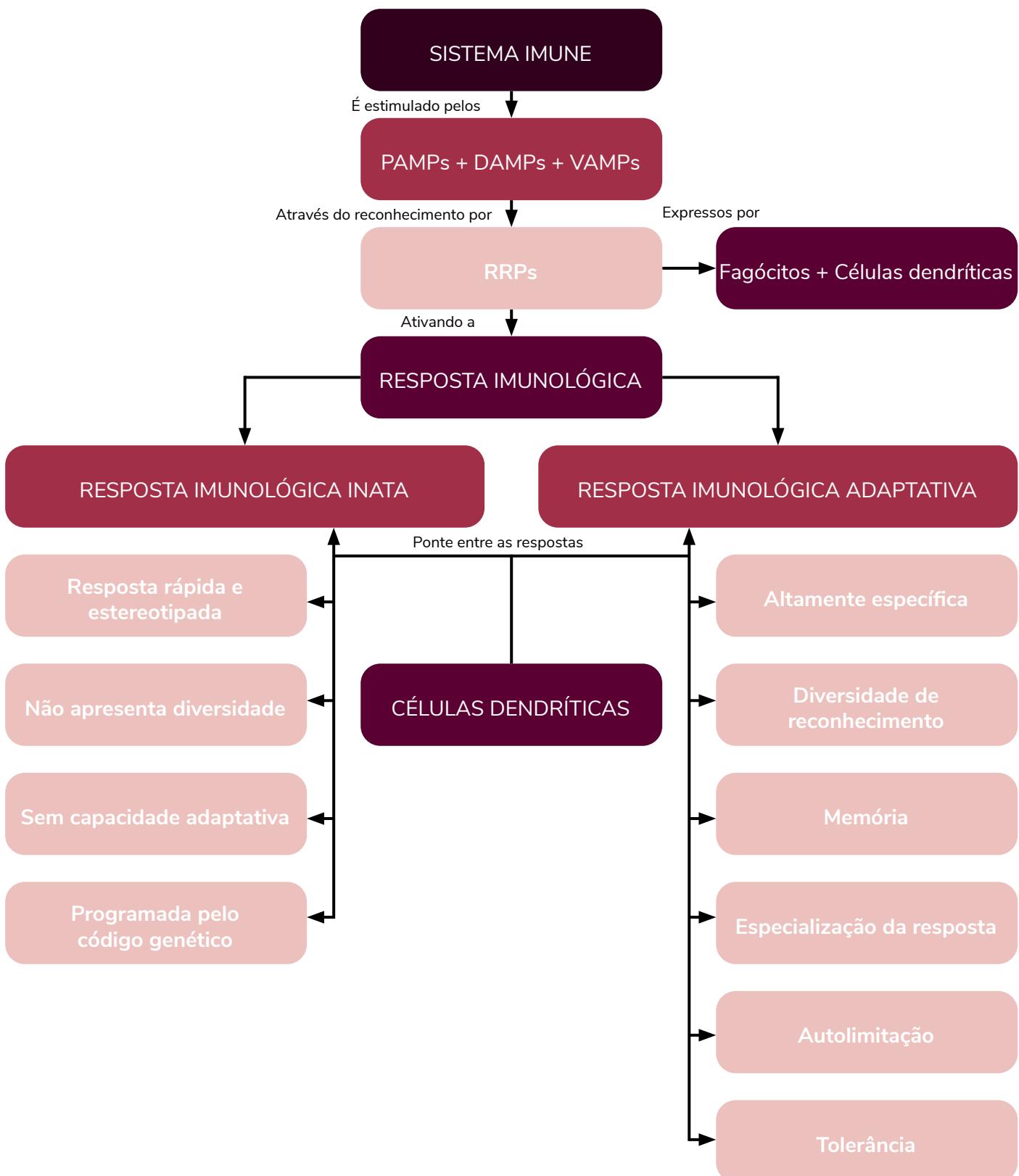
Porém, em alguns casos, as DCs maduras podem expandir a população de LTs reguladores. **A indução da tolerância ou da resposta imune depende do conjunto de sinais recebidos pelas DCs, como ativação de TLRs e citocinas presentes no meio.** Além disso, essas células também **auxiliam na coordenação das respostas dos LBs** através da ativação de LT ou diretamente, por substâncias solúveis como o INF- α .

MAPA MENTAL DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS



E agora que sabe tudo sobre o sistema imune, vamos revisar com o mapa mental a seguir:

FLUXOGRAMA DA REVISÃO



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abul K. - **Imunologia Celular e Molecular** - Editora revinter, 6^a Edição, 2008.
- CRUVINEL, Wilson de Melo et al. **Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Rev Bras Reumatol. São Paulo, 2010
- HALL, Jhon E. Guyton & Hall: **Tratado de Fisiologia Médica.** 12^aed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2011.
- JUNIOR, Danilo Mesquita et al. **Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Rev Bras Reumatol. São Paulo,
- MACHADO, Paulo RL et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções. A. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662.
- SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada.** 7. ed. 2017

SANARFLIX

sanarflix.com.br



Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.

Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172 - 3º Andar, Salvador, BA, 41820770

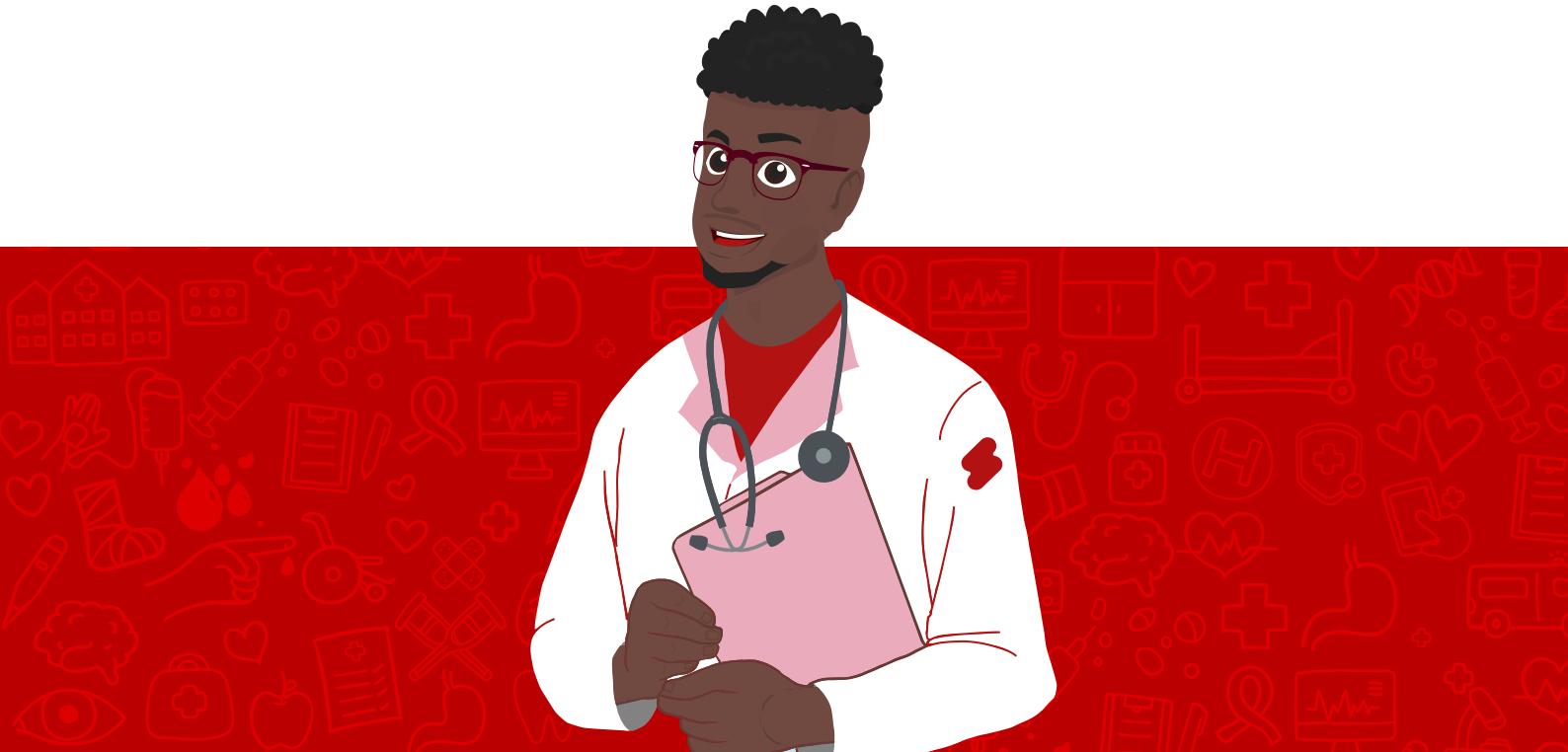


Imunidade Inata



SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Componentes da imunidade inata	4
3. Reconhecimento dos patógenos	7
4. Mecanismos de atuação	9
Referências.....	14



1. INTRODUÇÃO

A imunologia estuda as reações de defesa do nosso organismo, entendendo os fatores vitais dessa defesa, como moléculas sinalizadoras, células e órgãos do sistema imune, **homeostasia** e reações patológicas causadas por agressores. Sendo que cada um desses fatores apresenta características próprias.



CONCEITO!

A homeostasia ou processo de homeostasia corporal é o equilíbrio do corpo, a tentativa do mesmo em voltar ao estado original. Em que o sistema imune pode tanto induzir a saída do corpo da homeostase quanto induzir o retorno dela.

Temos vários mecanismos de defesa que se organizam muito bem, dependendo de qual situação o organismo estará exposto. E são divididos em: **imunidade inata e imunidade adquirida**.

A imunidade inata corresponde à **imunidade congênita**, também chamada de **imunidade natural**, que apresenta vários mecanismos de defesa que se organizam como um conjunto de barreiras externas e internas **não específicas** que protegem o hospedeiro.

É a **primeira linha de defesa – resposta rápida**. Não tendo especificidade em relação a todos os抗ígenos – **imunidade não específica**. Além de possuir uma resposta constante independentemente da quantidade de exposições em que seus mecanismos são preexistentes à invasão dos micro-organismos – as barreiras já estão lá, os macrófagos e suas enzimas já estão prontos.

Quando a imunidade adaptativa “entra em ação”, a imunidade inata não para de acontecer, muito pelo contrário, elas duas **interagem para otimizar a resposta** e acelerar a eliminação do patógeno.

A imunidade inata é protetora, sendo capaz de conter diversas infecções e processos infecciosos, interrompendo-os antes mesmo do organismo sinalizar a infecção através de sintomas. Contudo, os micro-organismos mais patogênicos desenvolveram estratégias para driblar a imunidade inata. Apesar de tudo isso, a imunidade inata garante que o organismo tenha tempo para dar início a ações da imunidade adaptativa e ainda **estimula e direciona a resposta adaptativa**.

2. COMPONENTES DA IMUNIDADE INATA

A imunidade inata é integrada por **barreiras físicas** e **barreiras químicas**. Entre as barreiras físicas temos a **pele**, **tosse**, **espirro**, **micção**, **vômito**, **febre**, **peristaltismo** e **flora bacteriana normal**.

Já como barreiras químicas temos as **células polimorfonucleares/granulócitos** (neutrófilos, eosinófilos e basófilos – mastócitos), **monócitos** e **APCs** (células apresentadoras de抗ígenos – células dendríticas e macrófagos).

Está relacionada às **células NK**, que são linfócitos grandes que apresentam ação citotóxica. Atuando através da degranulação e ativação de enzimas para destruição de células-alvo.

Por fim, como barreiras químicas, temos as **enzimas digestórias**, **pH**, **secreção biliar**, **suor**, entre outros.

O **sistema complemento**, que corresponde à **parte solúvel** da imunidade inata, também auxilia diretamente no combate aos抗ígenos. Sendo também moléculas solúveis as **citocinas** e as **quimiocinas**.

Barreiras epiteliais

As superfícies epiteliais, quando intactas, formam uma barreira física entre os micro-organismos do meio externo e os tecidos do hospedeiro. Associado a isso, células epiteliais produzem **substâncias químicas antimicrobianas** que impedem a entrada de micro-organismo no meio interno. A **perda da integridade** das camadas epiteliais, por traumas ou outras razões, predispõe o indivíduo a infecções.

A **função física** da barreira epitelial é desempenhada pelas **células epiteliais muito próximas** umas às outras; pela **camada externa de queratina**, que bloqueia a passagem de micro-organismos para camadas mais profundas da epiderme; e pelo **mucos**, que é uma secreção viscosa produzida por algumas células epiteliais que impede fisicamente a invasão microbiana e facilita a remoção desses organismos.

A **função química** das barreiras epiteliais está reservada para alguns **peptídeos** que apresentam propriedades antimicrobianas como as **defensinas** e as **catelicidinas**. Além disso, essas barreiras contêm certos tipos de linfócitos, incluindo **linfócitos T intraepiteliais**, que reconhecem e respondem aos micro-organismos comumente encontrados.

Fagócitos

Os fagócitos são representados pelos **macrófagos e neutrófilos**. Essas células são a primeira linha de defesa quando a barreira epitelial é rompida.

O mecanismo de ação dessas células baseia-se na capacidade de internalizar e destruir micro-organismos. Em resposta aos micro-organismos ingeridos, os fagócitos secretam citocinas que promovem o processo inflamatório e estimulam a função antimicrobiana das células do hospedeiro no local de infecção. Ademais, os macrófagos, especificamente, também participam no reparo de tecidos danificados, que é uma importante função da defesa do hospedeiro.

Células dendríticas

As células dendríticas desempenham funções essenciais na imunidade inata, como o reconhecimento de patógenos ou de células lesadas e mortas. Representam uma família heterogênea de **células derivadas da medula óssea**, com longos processos citoplasmáticos similares a dendritos, sendo encontradas em muitos tecidos do corpo.

A partir da sua localização e morfologia, essas células detectam micro-organismos invasores. As células dendríticas são as mais eficientes em desencadear e direcionar respostas imunes adaptativas mediadas por linfócitos T, já que elas têm habilidade de internalizar antígenos proteicos microbianos, transportá-los aos gânglios linfáticos e apresentá-los de modo que possam ser reconhecidos por esses linfócitos.

Mastócitos

Os mastócitos estão presentes na **pele** e no **epitélio de mucosa** e, rapidamente, secretam **citocinas pró-inflamatórias** e **mediadores lipídicos** em resposta a infecções e outros estímulos. Essas células apresentam **abundantes grânulos citoplasmáticos** contendo diversos mediadores inflamatórios que são liberados quando as células são ativadas. O conteúdo dos seus grânulos induz alterações vasculares que promovem **inflamação aguda**.

Sistema complemento

Esse sistema é composto por várias proteínas plasmáticas que trabalham juntas na **opsonização de micro-organismos**, na promoção do **recrutamento de fagócitos** para o sítio de infecção e, em alguns casos, na **morte direta de patógenos**.

A ativação do sistema complemento é baseada em uma **cascata proteolítica** que resulta na amplificação da quantidade de produtos proteolíticos gerados. Esses produtos realizam as funções efetoras do sistema complemento.

Quer aprender mais sobre esse sistema? Mais informações podem ser encontradas na aba “Sistema Complemento”!

Citocinas

São **proteínas** responsáveis pela sinalização no sistema imune, promovendo a diferenciação, ativação, proliferação, migração e recrutamento de células.

Citocinas importantes na resposta inflamatória, são: **IL-1, IL-18, IL-6, TNF** (fator de necrose tumoral). A **IL-12** está envolvida na ativação das células NK. Enquanto a **IL-10**, a differentona, **citocina anti-inflamatória**, é também secretada pelo macrófago, um meio para regular a resposta inflamatória.

Quimiocinas

São citocinas produzidas por leucócitos, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos. Desempenham ações múltiplas e sobrepostas, atuando sobre as células do hospedeiro através de receptores.

Funções biológicas das quimiocinas:

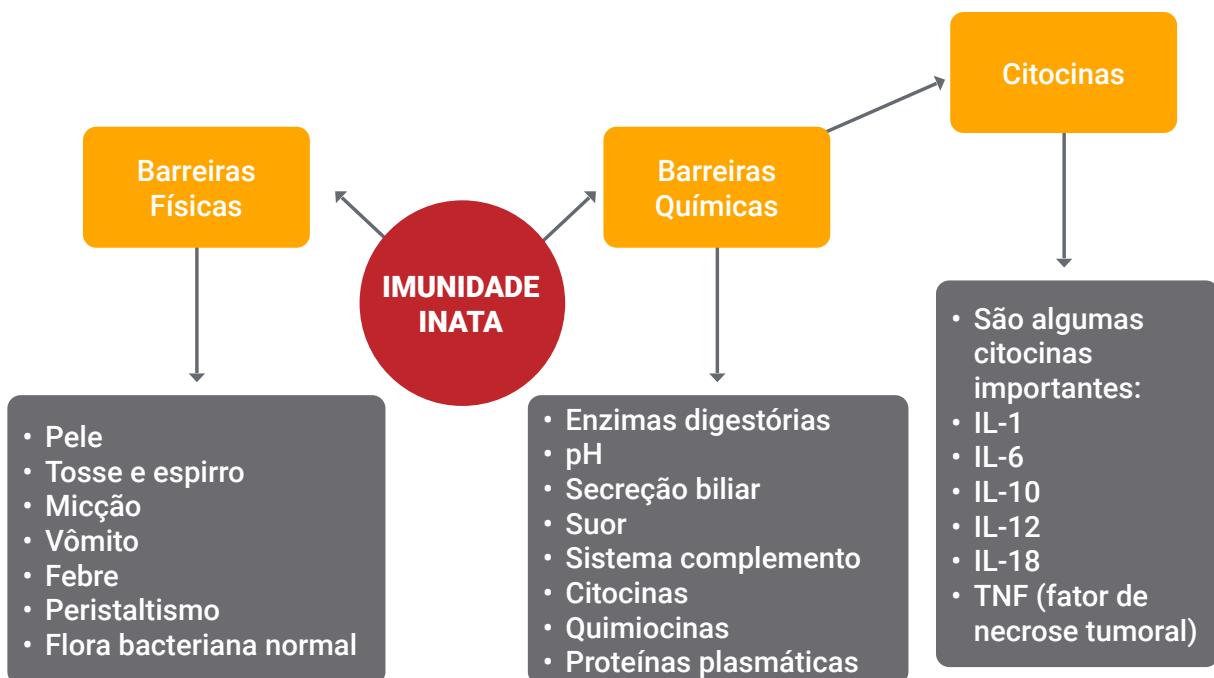
- Regulam a movimentação dos leucócitos através dos tecidos linfoides periféricos;
- Participam do desenvolvimento dos órgãos linfoides e da angiogênese;
- Promovem a migração celular para o sítio da infecção ou tecido danificado;
- Estimulam e regulam a maturação e ativação de neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e células T.



SE LIGA! Todos os mecanismos de atuação do sistema imune

inato citados anteriormente têm como objetivo final o desenvolvimento de uma resposta inflamatória, estimulando o acúmulo de um infiltrado inflamatório (células do sistema imune, proteínas plasmáticas e fluidos derivados do sangue) no sítio infeccioso ou de lesão tecidual.

MAPA MENTAL COMPONENTES DA IMUNIDADE INATA

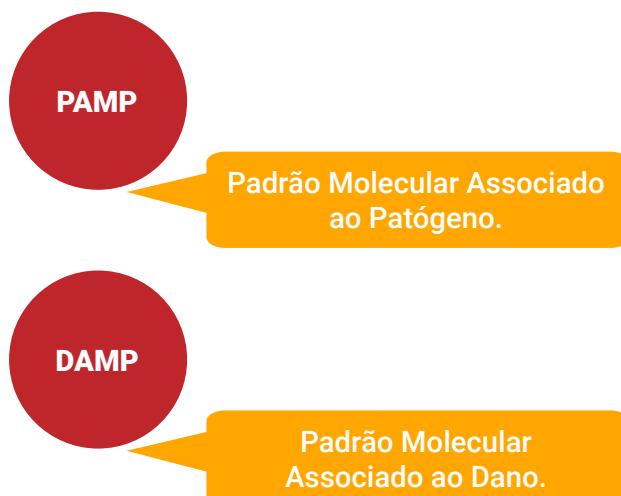


Fonte: Elaborado pelo autor.

3. RECONHECIMENTO DOS PATÓGENOS

A imunidade inata reconhece estruturas exclusivas de patógenos, ou seja, ausentes no hospedeiro. Além disso, essas estruturas reconhecidas são essenciais para a sobrevivência desses patógenos, desse modo, eles não podem se desfazer dessas estruturas para fugir do reconhecimento.

São essas estruturas:



Com isso, temos que nas células (fagócitos, células dendríticas, células epiteliais, células endoteliais) existem famílias de receptores que são capazes de reconhecer PAMPs e DAMPs, os **receptores de reconhecimento padrão (PRR)**. Esses receptores podem ser expressos na membrana plasmática, nas endomembranas e no citosol. Essa distribuição heterogênea garante que desde micro-organismos extracelulares até intracelulares sejam reconhecidos pelo sistema imune inato.

O reconhecimento dos PAMPs e DAMPs faz com que o receptor envie sinais para dentro da célula que alteram as vias intracelulares, promovem a fosforilação intracellular de receptores, até promover alterações específicas na célula – mudança no citoesqueleto, mudança na membrana plasmática, expressão de determinados genes.

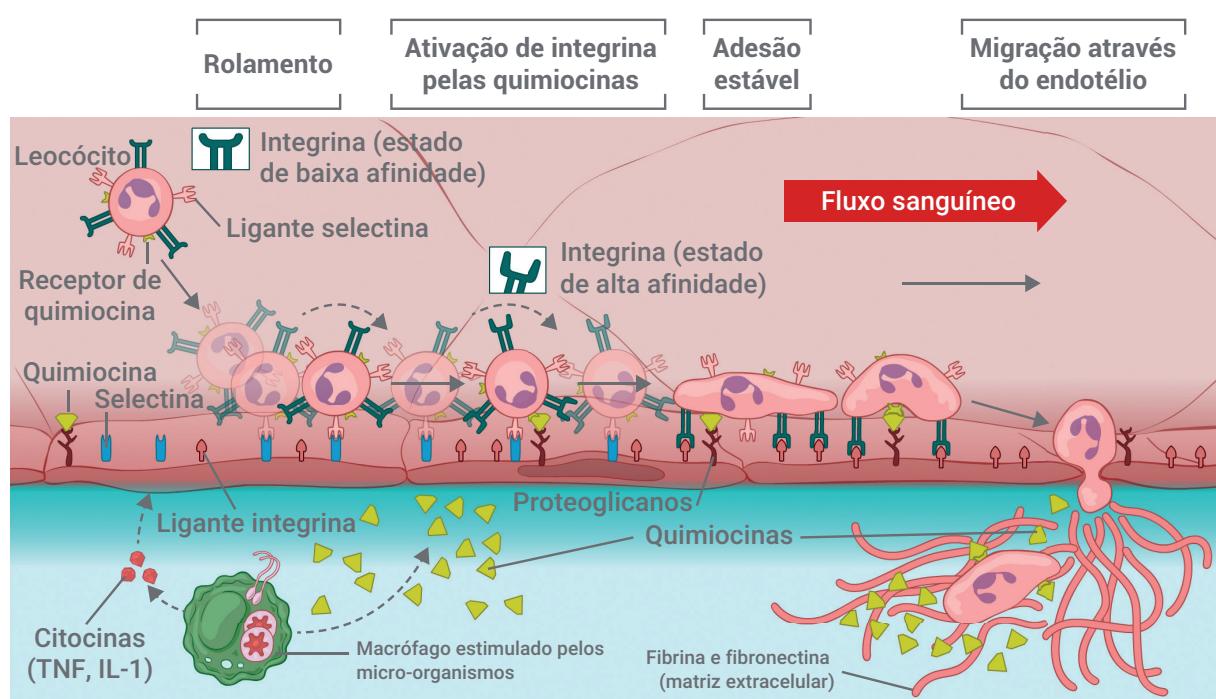


Figura 1. Múltiplos passos da interação leucócito-endotélio mediando o recrutamento de leucócitos para os tecidos.

Fonte: Acervo Sanar.

Nos locais de infecção, o macrófago reconhece o patógeno através do seu **receptor de reconhecimento padrão**, ele, então, fagocita esse patógeno, estimulando a secreção de citocinas – **TNF** e **IL-1** – e **quimiocinas** pelo macrófago.

Essas substâncias dirigem-se à **corrente sanguínea**, onde irão interagir com **células endoteliais e leucócitos**. Alterando no **endotélio** as estruturas responsáveis pela adesão – **selectinas e integrinas** – isso faz com que o leucócito possa sair da corrente sanguínea e chegar ao tecido (**diapedese**) para agir, pois o endotélio torna-se mais permeável. Esse aumento da permeabilidade também faz com que haja um extravasamento plasmático – **edema**.

4. MECANISMOS DE ATUAÇÃO

Inflamação

Há o início do reconhecimento e da destruição de patógenos, com o recrutamento de células e moléculas para o sítio da infecção. Os linfócitos extravasam os locais de infecção, com consequente coagulação microvascular, formando uma barreira física e promovendo reparo nos tecidos lesados.

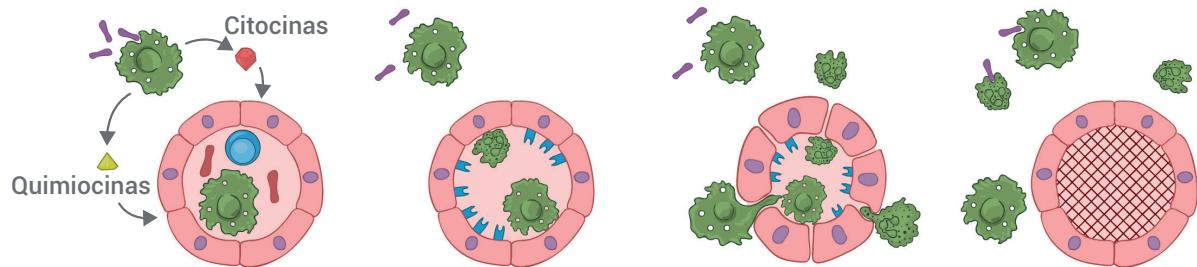


Figura 2. Mecanismo da inflamação.

Fonte: Acervo Sanar.

Fagocitose

Captura ativa de micro-organismos. PAMPs são reconhecidos pelos PRRs na membrana plasmática, o que promove uma alteração na membrana e no citoesqueleto para englobamento dessa partícula.

Dentro da célula, esse patógeno fica dentro do **fagossomo**, o qual será fundido ao lisossomo formando o **fagolisossomo**, dentro do qual há uma explosão respiratória. Há, então, a morte desses patógenos. No entanto, muitos micro-organismos resistem à fagocitose.

Ocorre também a ativação dos mecanismos microbicidas dos macrófagos por **IFN γ** (Interferon Gama). Sendo que na imunidade inata esse interferon é secretado pelas **células NK**.



SE LIGA!

Quando essa resposta imune a um micro-organismo se dá de maneira exacerbada, desregulada, e é associada a uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, temos o chamado quadro de **sepse**, que é caracterizado por:

- Disseminação da infecção;
- Secreção de TNF pelo fígado e baço;
- Vasodilatação sistêmica;
- Perda de pressão sanguínea;
- Aumento da permeabilidade vascular;
- Coagulação disseminada.

Atuação das células NK

As células NK **não possuem receptor de reconhecimento padrão**, elas têm o seu próprio grupo de receptores exclusivos: receptores de ativação e receptores de inibição. Quando o receptor de ativação é mais estimulado que o de inibição, acontece a ativação da célula NK. Se o estímulo for igual nos dois receptores, a célula NK não se ativa, permanece inalterada.

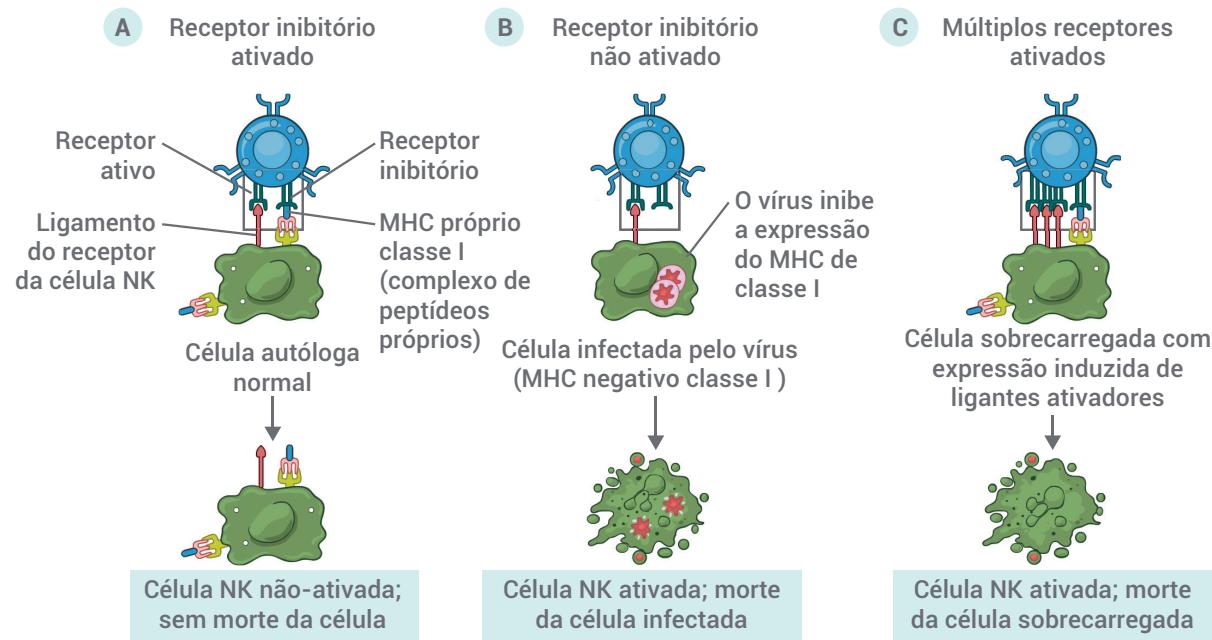


Figura 3. Células NK.

Fonte: Acervo Sanar.

Células normais/saudáveis possuem moléculas na sua superfície que funcionam como ligantes para os receptores NK. Existem ligantes naturais para os receptores de ativação, assim como também existem ligantes naturais para os receptores de inibição.

Quando a NK reconhece esses ligantes, tanto o de ativação quanto o de inibição, ela permanece inalterada, ou seja, não mata a célula saudável – **Situação A**.

Uma vez que a célula passa por uma alteração qualquer, seja exaustão ou lesão, a expressão de suas moléculas superficiais se altera. Elas podem perder uma molécula que atuaria como ligante de inibição – **Situação B** – ou podem expressar mais moléculas que funcionam como ligante de ativação – **Situação C** –, e isso resulta na ativação da célula NK que irá induzir a apoptose na célula infectada/estressada. Em geral, processos infecciosos levam à perda de ligantes para o receptor de inibição.

Ao serem ativadas, as células NK degranulam, ou seja, liberam seus grânulos na célula-alvo. A citotoxicidade das células NK advém da secreção desses grânulos, que contêm **perfórmicas** que atuam aumentando a permeabilidade da membrana da célula-alvo e as **granzimas**, que induzem a apoptose nessas células. Além disso, as células NK produzem citocinas IFN γ , por exemplo, que são responsáveis por ativar os macrófagos.

Além disso, temos que as células NK têm uma importante relação com os **macrófagos**. Quando um macrófago fagocita um patógeno, ele começa a secretar IL-2. A IL-12 é uma citocina que ativa a **célula NK**, que, a partir do estímulo, passa a secretar **IFN γ** , uma interleucina que ativa a atividade microbicida de macrófagos. Com isso, é promovida a morte dos micro-organismos fagocitados.

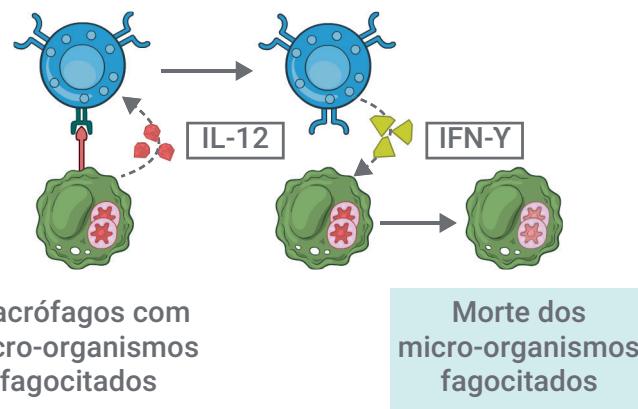


Figura 4: Macrófagos e células NK. D.

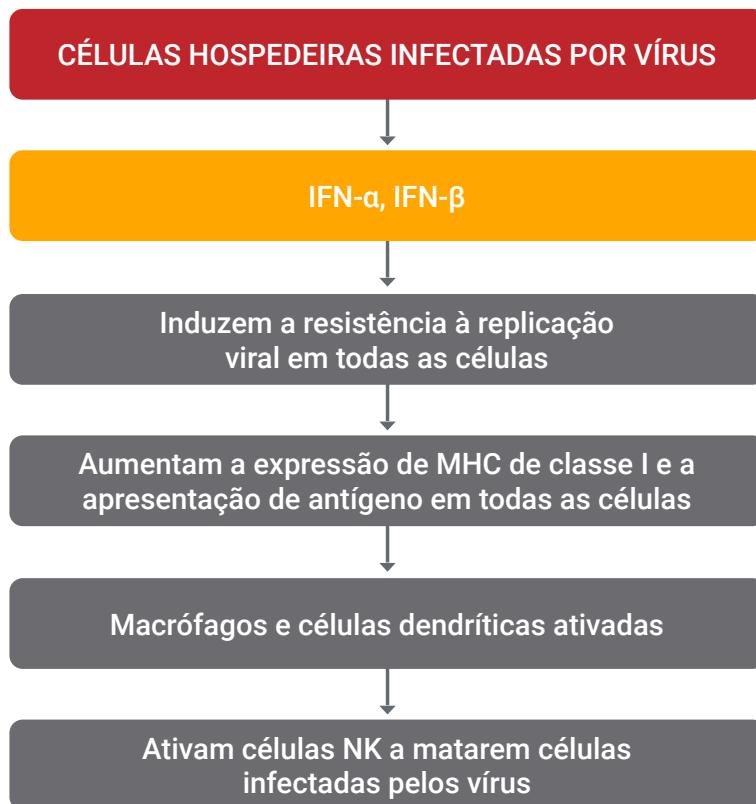
Fonte: Acervo Sanar.

Ação da imunidade inata contra vírus

O **Interferon do tipo I**, ou **IFN α e β** , possui uma função efetora que produz um estado geral no sistema, o **estado antiviral**. Esse estado consiste na parada da replicação do vírus – evitar a disseminação da infecção. A **IFN tipo I** pode ser produzida em qualquer célula, não precisa ser célula do sistema imune. Uma célula infectada pode induzir através da identificação do patógeno por receptores de reconhecimento padrão citosólicos a produção e secreção do IFN α e β .

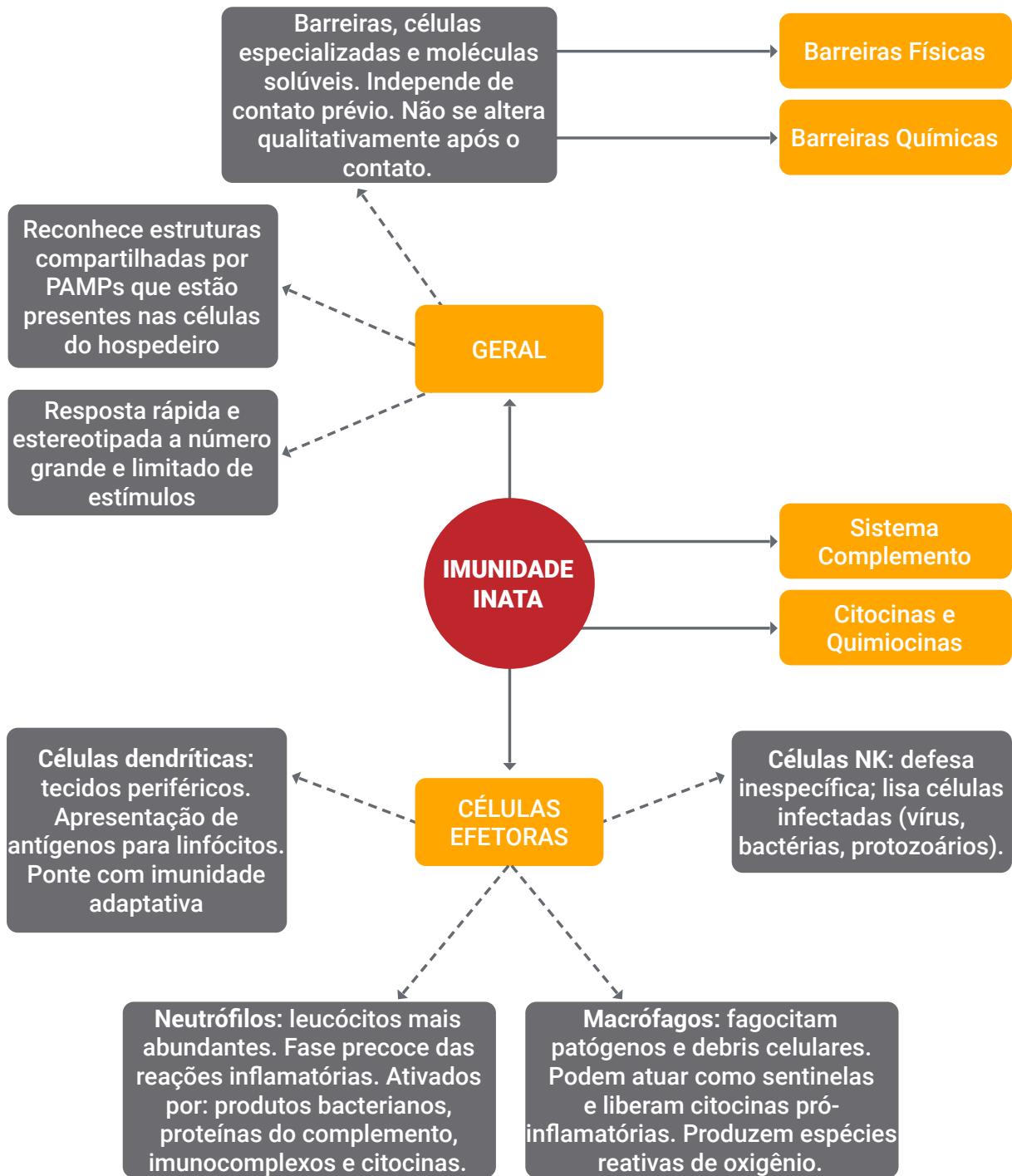
Esse IFN do tipo I possui **efeito autócrino**, impedindo a replicação na própria célula, e **efeito parácrino**, parando o ciclo viral na célula vizinha ou fazendo com que ela resista à invasão. O IFN do tipo I pode aumentar a expressão de **MHC de classe I**, molécula essencial para a ativação de **linfócitos T**. IFN do tipo I pode também ativar células dendríticas, macrófagos e células NK.

FLUXOGRAMA: IMUNIDADE INATA CONTRA VÍRUS



Fonte: Elaborado pelo autor.

MAPA MENTAL RESUMO



Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular.** 8^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MURPHY, Kenneth. **Imunologia de Janeway.** 8^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770

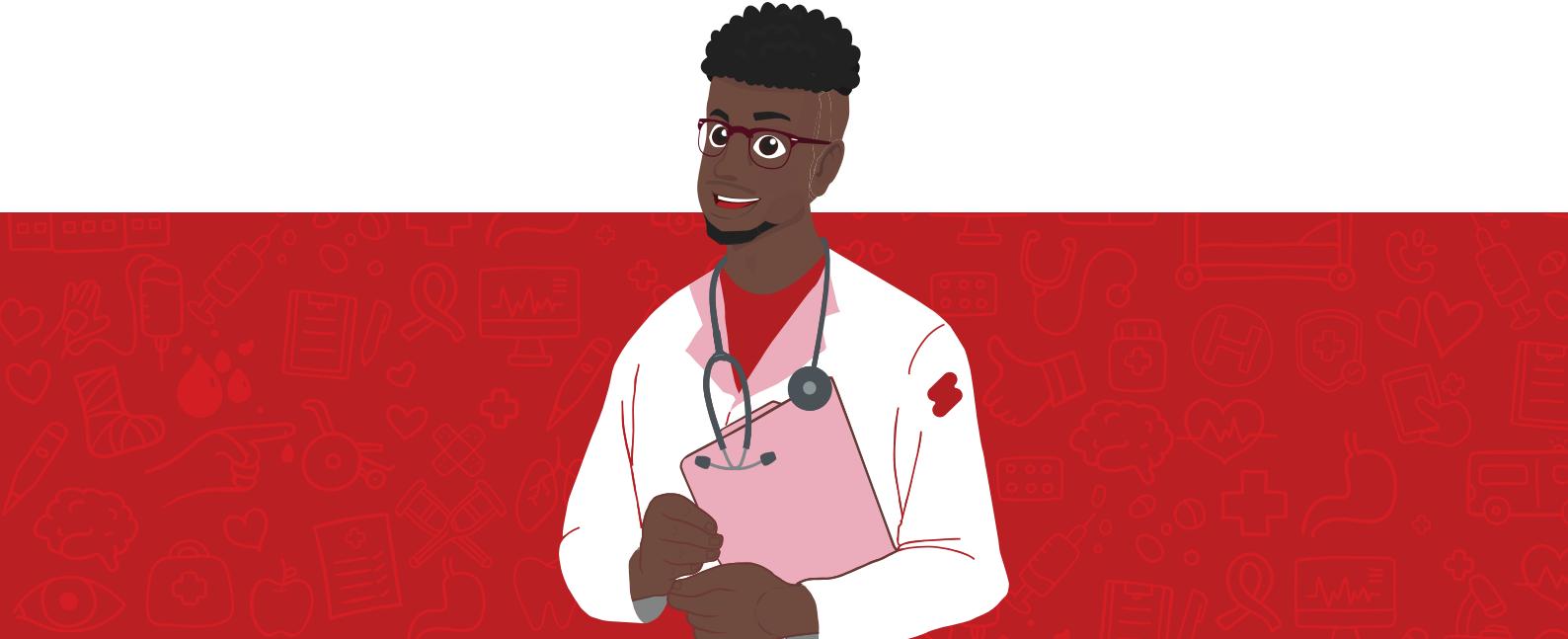


Imunidade Adquirida

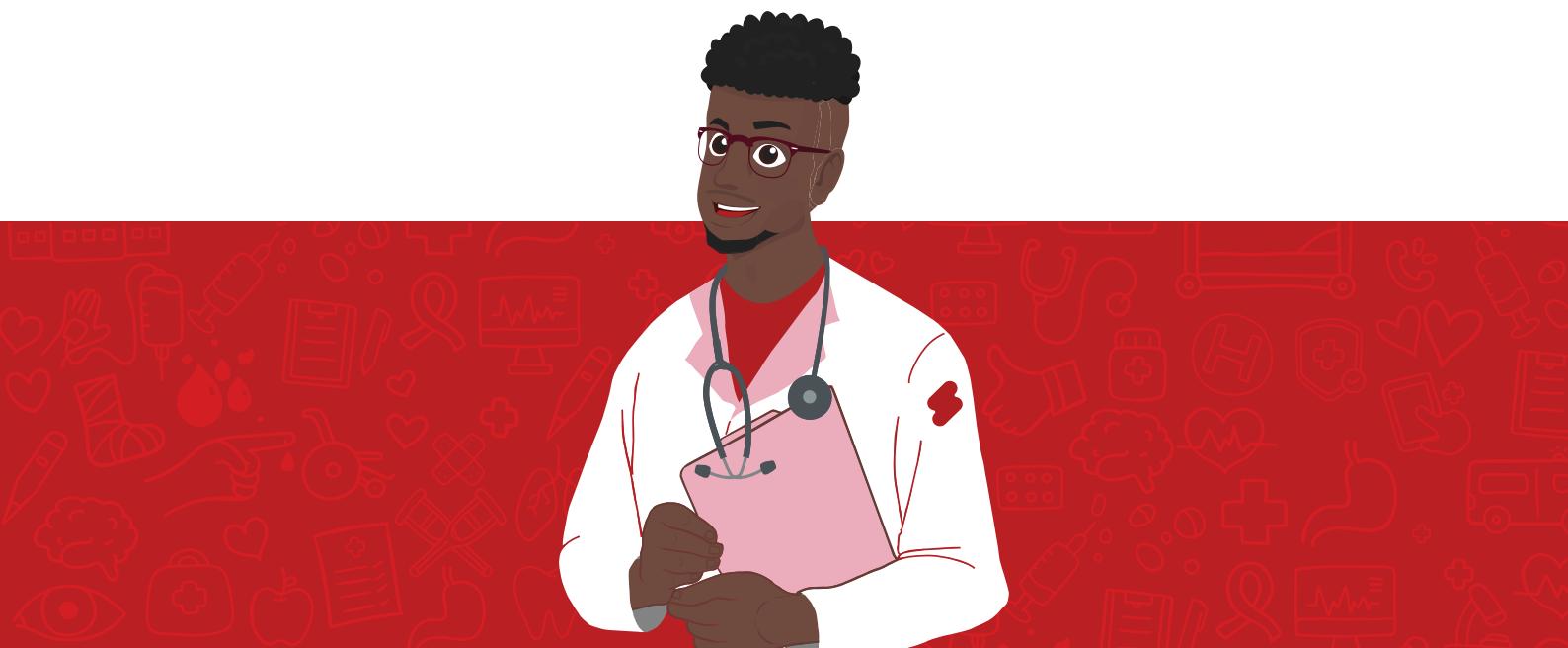


SUMÁRIO

1. Introdução	4
2. Classificações da imunidade adquirida	4
3. Linfócitos	5
Linfócitos B	6
Linfócitos T	7
4. Resposta imune celular.....	7
5. Apresentação de antígenos para células T	8
Mecanismo de tolerância periférica	9
Complexo MHC	9
Secreção e expressão de IL-2.....	11
6. Papel das moléculas de adesão na ativação das células T.....	12
Como funcionam os Linfócitos T CD8+.....	12
7. Mecanismo efetor dos Linfócitos T CD4+.....	13
Subgrupos de células T CD4+.....	14



Resposta TH1	14
Resposta TH2	15
Resposta TH17	16
Resposta TREG	17
8. Resposta imune humoral	17
9. Hipersensibilidades	19
<i>Referências bibliográficas</i>	22



A imunologia estuda as reações de defesa do nosso organismo, entendendo os fatores vitais dessa defesa, como moléculas sinalizadoras, células e órgãos do sistema imune, homeostasia e reações patológicas causadas por agressores, sendo que cada um desses fatores apresenta características próprias.

A homeostasia consiste no equilíbrio do corpo, a tentativa de voltar ao seu estado original. Nesse processo, o sistema imune pode induzir tanto a saída do corpo da homeostase quanto o retorno a esse estado.

O ser humano contém vários mecanismos de defesa que se organizam muito bem, dependendo de qual situação o organismo estará exposto. São divididos em: **Imunidade Inata** e **Imunidade Adquirida**.

1. INTRODUÇÃO

A imunidade adaptativa consiste na resposta imune gerada ao longo da vida, que é ativada após contato com diferentes抗ígenos imunogênicos. Ela torna o organismo cada vez mais capaz de se defender da invasões de microrganismos patogênicos.

A imunidade adquirida difere da imunidade inata pelos **tipos de células imunes** que recrutam, **especificidade, tempo de ativação** (a imunidade adaptativa demora mais tempo para ser formada) e em alguns **mecanismos efetores**.

A imunidade inata não é específica para nenhum antígeno e demora cerca de 0-12h para ser ativada. Enquanto isso, a imunidade adaptativa é específica para os抗ígenos, e demora cerca de 1-7 dias para ser ativada.

Além disso, a resposta adquirida é capaz de gerar **memória imunológica**, habilidade que a imunidade inata não possui. Entretanto, a imunidade inata é importante para ativar a imunidade adquirida.

2. CLASSIFICAÇÕES DA IMUNIDADE ADQUIRIDA

A imunidade adquirida possui algumas classificações. Ela pode ser dividida em passiva ou ativa, e em humoral ou celular.

Passiva: Consiste na transferência de anticorpos específicos de um indivíduo imunizado para outro não imunizado. Pode ser natural, como ocorre no aleitamento materno, ou artificial, como no uso do soro antiofídico em casos de picadas de cobras venenosas.

Ativa: Consiste na imunidade adquirida pela exposição ao antígeno, podendo ser natural, quando desenvolvida pela doença ou por meio de vacinas (produzidas a partir do invasor atenuado, morto ou fragmentado).

Humoral: Resposta mediada por moléculas sanguíneas e secreções da mucosa, que são os anticorpos. É a principal resposta contra invasores extracelulares e suas toxinas. Nesse tipo de resposta, as células B apresentam抗ígenos para as células TCD4, além de serem ativadas por esses linfócitos.

Celular: Resposta mediada pelos linfócitos T, ativada contra invasores intracelulares, como vírus, que ficam inacessíveis aos anticorpos e moléculas sanguíneas para serem destruídos pela resposta humoral. Nesse tipo de resposta, os macrófagos apresentam抗ígenos e respondem aos linfócitos TCD4.

3. LINFÓCITOS

A produção dos linfócitos é um processo complexo e composto por algumas etapas. Ela se inicia na medula óssea vermelha a partir das células-tronco hematopéticas pluripotentes (CTHP), que se diferenciam em células linfoïdes multipotentes, estas em células linfocíticas formadoras de colônia (LCFC), estas em linfoblastos, e por fim, linfócitos B e T. Existem alguns fatores de transcrição importantes para a especificação de linfócitos T ou B, sendo Notch 1 e GATA 3 para o linfócito T e EBF, E2A e Pax-5 para o linfócito B. É importante salientar que a maturação das células B acontecem ainda na medula óssea, enquanto as células T saem deste local imaturas e amadurecem no timo.

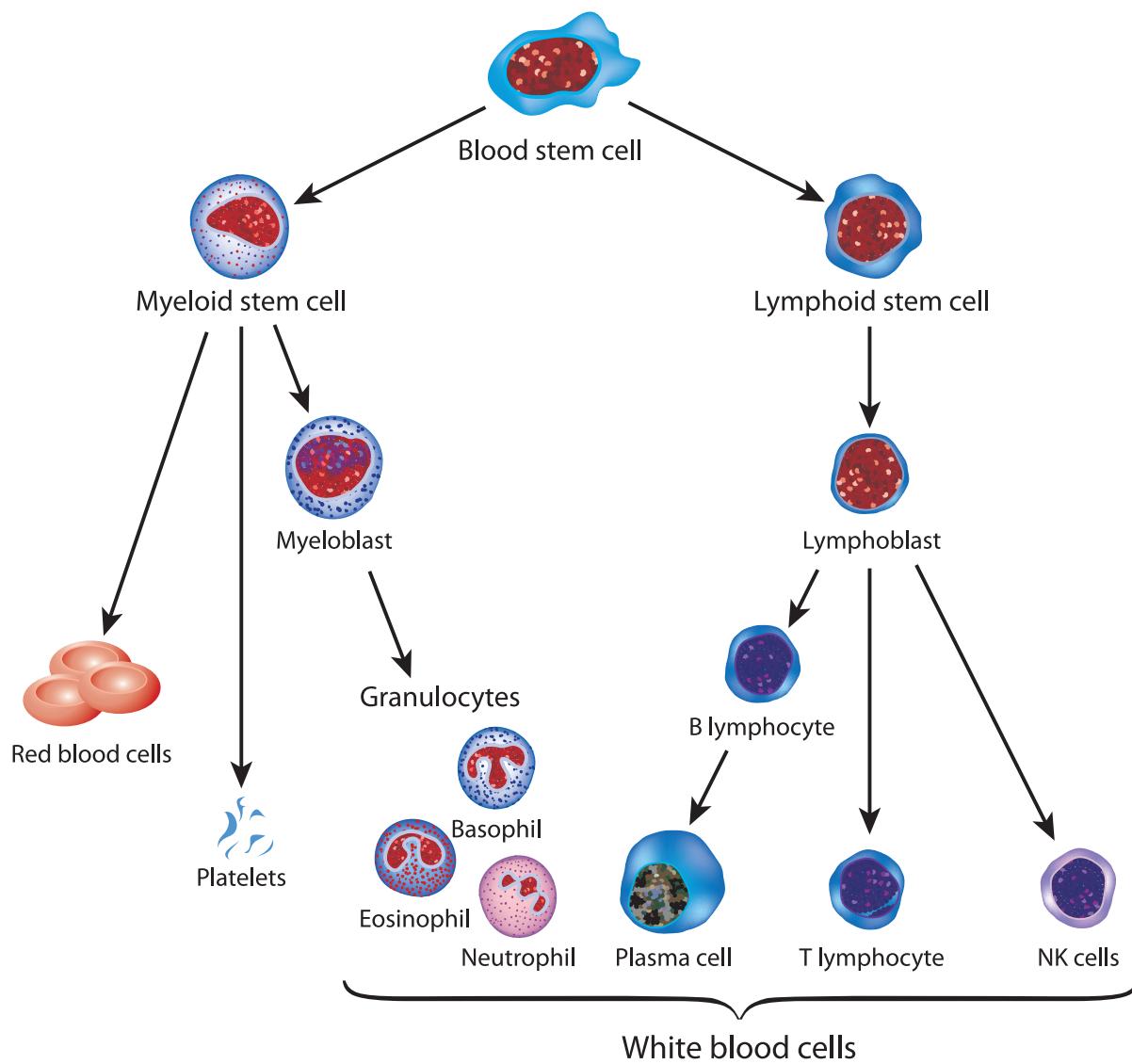


Figura 1. Produção de linfócitos.

Fonte: Blamb/Shutterstock.com.

Linfócitos B

As células B saem maduras da medula óssea e vão em direção aos órgãos linfáticos periféricos para se multiplicar e se diferenciar. Essas células podem se diferenciar em **linfócitos B foliculares**, **linfócitos B da zona marginal** ou **B1**, que possuem bastante variabilidade de seus receptores para reconhecer抗ígenos.

As células B foliculares expressam **IgM** e **IgD** e são capazes de recircular e ocupar órgãos linfoideos, reconhecendo e respondendo a antígenos invasores. As células B secretam IgM espontaneamente e geram células produtoras de **IgA** nas mucosas.

Já os **linfócitos B da zona marginal**, respondem a antígenos transportados pelo sangue e se diferenciam em **plasmócitos secretores de IgM de vida curta**, sendo responsáveis, principalmente, por mediar respostas dependentes de células T.

Linfócitos T

Os linfócitos T, por sua vez, saem imaturos da medula óssea e seguem para o timo. Durante seu processo de maturação, irão expressar CD8 e CD4, se tornando duplo positivos. A depender de qual receptor esse linfócito se conectar, ele irá se especializar ou para linfócito T CD4 ou T CD8. Essa diferenciação se dá a partir da exposição dessas células pelas células dendríticas (APCs) aos antígenos ligados ao complexo MHC. Se for MHC classe I, ele se especializará em CD8, e, se for MHC classe II, será em CD4.

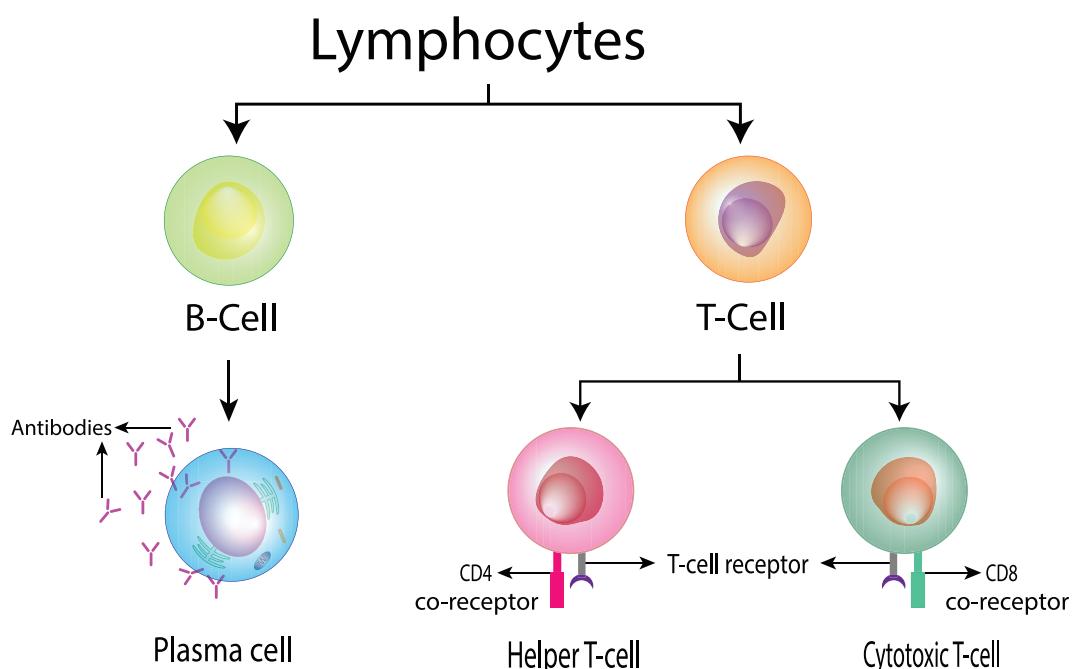


Figura 2. Diferenciação dos linfócitos.

Fonte: Ph-HY/Shutterstock.com.

4. RESPOSTA IMUNE CELULAR

A resposta imune celular é a resposta dependente da resposta adaptativa desempenhada pelos **Linfócitos T**, os quais apresentam dois subtipos: **Linfócitos T CD4+** e **Linfócitos T CD8+**.

Os efetores dos **linfócitos T CD4+** são também denominados de **linfócitos T auxiliadores** ou **linfócitos T helper**, que atuam auxiliando a ativação de macrófagos e outras células, como os eosinófilos, levando à destruição do patógeno.

Os efetores dos **linfócitos T CD8+** são denominados **linfócitos T citotóxicos**, que induzem a morte de células infectadas, principalmente por vírus, mas também por outros patógenos, como bactérias intracelulares e/ou parasitos.

O início dessa resposta advém da resposta imune inata, já que, antes de realizar a resposta através do linfócito T, são necessárias as **células apresentadoras de antígeno (APC's)**, sendo as principais delas as **células dendríticas**. Com isso, as APC's reconhecem o patógeno ou alguma proteína advinda dele, processam e transportam a informação para os **linfócitos T virgens**, localizados em órgãos linfoideos. Dessa forma, é gerada uma resposta adaptativa **T dependente**, também denominada de **Timo dependente**.

Vale ressaltar que a resposta de linfócitos T é apenas induzida através de **antígeno proteico**, sendo a única resposta capaz de gerar **memória imunológica**.

Com isso, mesmo que sejam geradas **células B de memória**, essa resposta é dependente de célula T.



Se liga! É por conta disso que, ao serem criadas **vacinas**, deve-se

utilizar como base para confecção os **peptídeos** (quando não confeccionada por vírus/bactérias atenuados), já que eles são capazes de induzir a resposta de linfócitos T e, consequentemente, gerar **memória imunológica**.

A resposta geralmente é iniciada pela célula dendrítica, que é a única APC que apresenta o antígeno ao linfócito T virgem ou naive, localizado na região parafolicular do linfonodo regional. Depois desse encontro, o linfócito é ativado pela primeira vez.

As outras APC'S, como **macrófago, neutrófilo** e **linfócito B** apresentam antígenos apenas para o linfócito T efetor.

5. APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS PARA CÉLULAS T

O **linfócito T** é uma célula que, diferentemente das **células da resposta imune inata** que apresentam variados receptores reconhecedores de padrão e que conseguem prontamente identificar o patógeno, **não** reconhece qualquer tipo de antígeno.

Para o antígeno ser reconhecido pelo linfócito T, ele deve ser capturado e processado pelas **APC's**, sendo posteriormente apresentado no formato de peptídeo, via molécula de **MHC**, para o **receptor do linfócito T (TCR)**.

Com isso, temos que a resposta imune começa com o contato com antígeno, em que as células dendríticas, localizadas na periferia, como as células de Langehans localizadas na pele, expressam muitos **receptores reconhecedores de padrão**, como:

tool like receptors, nod like receptors, lectinas, dectinas, entre outras. Isso lhe confere uma grande capacidade de localizar o patógeno, reconhecendo o seu **PAMP**.

Porém, quando a célula dendrítica encontra o patógeno, capturando o antígeno, o seu perfil de expressão é totalmente alterado. Com isso, ela passa a apresentar uma maior quantidade de moléculas coestimulatórias, MHC e receptores de quimiocinas específicos. Depois do encontro com o patógeno, não se torna mais necessária a presença de tantos receptores reconhecedores de padrão. Dessa forma, seu perfil de expressão se torna exclusivamente direcionado para a apresentação do antígeno.

Em relação aos receptores de quimiocinas específicos que passam a ser expressados, temos que o mais conhecido é o **CCR7**, que tem por função reconhecer as quimiocinas que são produzidas exclusivamente na região parafolicular do linfonodo local onde justamente estão localizados os linfócitos T, sendo elas a **CCL21** e a **CCL19**.

Ao apresentar altos níveis de moléculas estimulatórias, as principais são: **B7-1** (CD80) e **B7-2** (CD86).

Para o linfócito T ser ativado, são necessários dois sinais, consecutivos:

- Reconhecimento do antígeno específico apresentado via MHC, pelo TCR;
- Sinal das moléculas coestimuladoras B7-1 e B7-2. Quando essas moléculas interagem com o linfócito, elas se ligarão a moléculas como o CD28, uma molécula do linfócito que é capaz de ativá-lo.

Mecanismo de tolerância periférica

A todo momento os nossos linfócitos estão reconhecendo autoantígenos, pois, se ele não reconhece antígenos constantemente, ele morre.

O principal estímulo para a sobrevivência do linfócito é a **ativação do TCR**. Nós possuímos alguns autoantígenos que se ligam toda hora ao TCR apenas para o linfócito não morrer.

Esse estímulo além de não ter uma ligação tão forte com o TCR, carece do segundo sinal, o sinal dos coestimuladores. Assim, esse mecanismo aumenta a sobrevida do linfócito.

Complexo MHC

Complexo gênico que codifica várias moléculas especializadas na apresentação de antígenos. Existem 2 tipos de MHC que são apresentados aos linfócitos; são eles: **MHC de Classe I** e **MHC de Classe II**.

Se o patógeno estiver livre **dentro do citoplasma** da célula apresentadora de antígeno, ou seja, não estiver dentro de um fagolisossomo, esse antígeno será apresentado via **MHC de classe I** e apresentado, especificamente, ao **linfócito T CD8**.

Geralmente esses patógenos são vírus; a célula está infectada, e é necessário que o linfócito T CD8 (citotóxico) destrua essa célula infectada (apoptose).

Já, se o patógeno estiver num vacúolo, **dentro de um fagolisossomo** da célula apresentadora de antígeno, ele será apresentado via **MHC de classe II** ao **linfócito T CD4**, que então começa a produzir e secretar **citocinas**, como o **interferon Y**, que ativam o **macrófago** e fazem com que ele destrua a bactéria ou parasita fagocitado.



Hora da revisão! FASES DA RESPOSTA DAS CÉLULAS T:

Na presença de um patógeno invadindo o corpo, as células T irão **reconhecer os抗igenos** associados a moléculas MHC nas APCs. Após o reconhecimento, os linfócitos são **ativado** e produzem citocinas (como a IL-2) por via autócrina. Uma vez ativados, irão fazer a **expansão clonal** de células CD4 e CD8 e irão se **diferenciar**, gerando células efetoras e de memórias. Então, elas irão **migrar** para o sítio da infecção para combatê-la.

Adaptive immune system

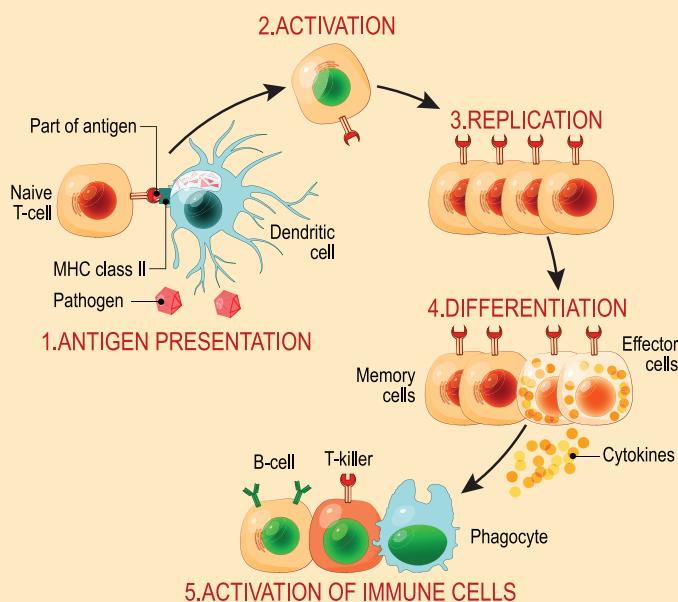


Figura 3.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

O **linfócito T auxiliador** irá também atuar na **célula B**, induzindo a mudança de isotipo de anticorpo. Se a infecção é **bacteriana**, os anticorpos importantes para o combate a essa infecção são os **IgGs**. Com isso, o **interferon Y** e outras **citocinas** do CD4 têm a capacidade de **induzir** a produção de **IgG** pelos linfócitos B.

Isso é muito importante, pois a resposta imune adaptativa é uma resposta **especializada**. Logo, quando a célula dendrítica apresenta o antígeno ao linfócito, ela já tem que “dizer” para ele “eu quero esse tipo de resposta porque eu tenho esse tipo de patógeno”, e o MHC desempenha um papel importantíssimo nesse processo.

Secreção e expressão de IL-2

Após o reconhecimento e apresentação do antígeno proteico via MHC, o linfócito é ativado. Uma vez ativado, o linfócito T CD4 prontamente inicia a produção de interleucina 2. Essa, por sua vez, induz a expansão clonal e a diferenciação das próprias células T (função autócrina). Sendo assim, a IL-2 se torna um importante fator de crescimento, de sobrevivência e de diferenciação dessas células.



Saiba mais! Há um tempo se achava que o linfócito específico para aquele antígeno era criado na hora, **gerado no momento** ali pelo órgão linfoide. Com os avanços dos estudos, se descobriu que, devido a um processo muito complexo de recombinação gênica, **já possuímos** linfócitos específicos para diversos peptídeos, **facilitando a sua proliferação** em momentos de necessidade.

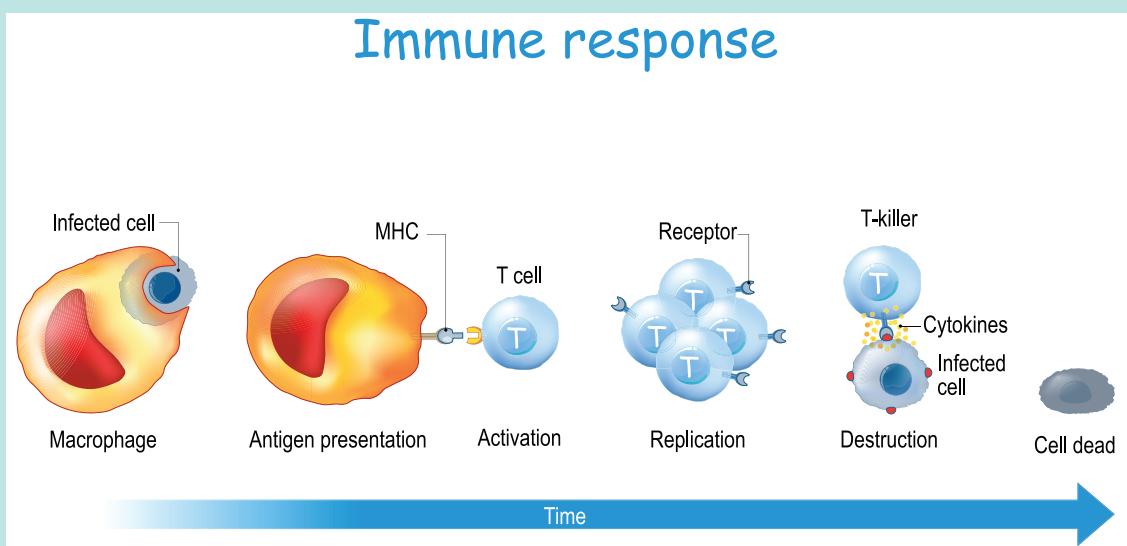


Figura 4. Resposta imune.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

Immune response

humoral immunity

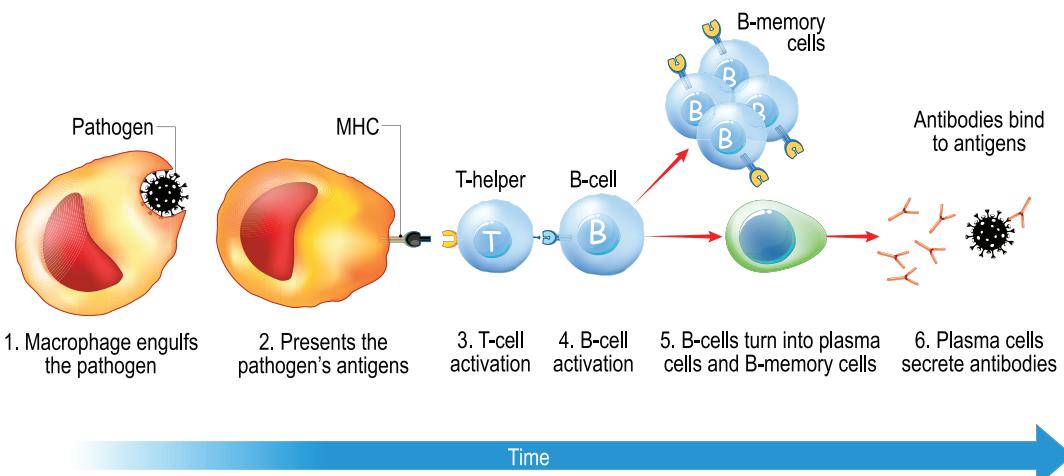


Figura 5. Resposta imune do tipo humoral.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

6. PAPEL DAS MOLÉCULAS DE ADESÃO NA ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS T

Como já visto, a resposta imune adaptativa se inicia com o reconhecimento do antígeno pelo linfócito através da molécula MHC das APCs. Porém, como é feita essa ligação? Não basta que seja uma ligação rápida. Pelo contrário, é preciso que essas moléculas formem uma junção estável para que haja tempo de produzir a resposta. Essa estabilidade é alcançada através das moléculas de **adesão** das células T, sendo as principais as **integrinas**, como a LFA-1.

As células T naïve apresentam baixa afinidade pelas integrinas. Porém, uma vez que são apresentadas aos抗ígenos, essa afinidade é aumentada, de forma que a adesão dessa célula na APC é possibilitada.

Sendo assim, esse processo conta com uma retroalimentação positiva.

Como funcionam os linfócitos T CD8+

O linfócito T, ao se conectar com a APC, pode se deparar com moléculas de MHC classe I ou II. Enquanto o linfócito CD4 se conecta no MHC classe II, o CD8 se

conecta no MHC classe I. Uma vez feita essa conexão, este linfócito irá se transformar no T citotóxico (CTLs CD8+), capaz de destruir o antígeno.

Ao reconhecer o antígeno, os CTL's irão promover a exocitose de grânulos contendo **perfórimas** e **granzimas**. As perfórimas criam **poros** na célula infectada ação homóloga a do **C9** no complemento para possibilitar a passagem das **granzimas**; as granzimas ativam na célula cascatas através da clivagem das **caspases**, que levam a célula à apoptose.

Existe uma outra via indutora de apoptose através do **FAS** e **FAS ligante** (no linfócito) (não usa grânulos). É uma via menos expressiva, mas, quando ocorre essa interação (linfócito T CD8 – Célula infectada), há também a ativação de **caspases** que culminam na apoptose.

A ativação do linfócito T CD8 requer coestimulação e/ou células T CD4. As células T CD4 podem produzir citocinas ou moléculas de membrana que auxiliam na ativação das células T CD8. Esta necessidade de células T CD4 pode explicar o porquê das respostas incompletas dos CTL a muitos vírus em pacientes com HIV, onde o vírus só afeta as células T CD4.

Alguns vírus evoluíram para tentar escapar da nossa resposta imune; eles possuem a capacidade de **induzir uma baixa expressão de MHC de classe I**, não gerando resposta imune, já que, sem a expressão de MHC de classe I, não há ativação de linfócito T CD8. Para reverter essa situação, nós temos a **célula NK**, que é capaz de perceber quando há uma alteração na expressão de MHC de classe I. Ela reconhece essa célula que está expressando pouco MHC de classe I e destrói a célula infectada.

Células T CD8+ produzem IFN-γ, uma citocina ativadora de macrófagos.

Em infecções por micróbios intracelulares, a atividade citolítica dos CTLs é importante para a erradicação do reservatório de infecção. Em algumas situações de exposição crônica a抗ígenos (p. ex., tumores e infecções virais crônicas), as células T CD8+ iniciam uma resposta, mas começam a expressar receptores inibitórios que suprimem a resposta, um processo chamado de **exaustão**.

7. MECANISMO EFETOR DOS LINFÓCITOS T CD4+

Diferente das células T CD8, as células T CD4+ efetoras não matam diretamente os patógenos. Elas são chamadas de auxiliadores justamente por recrutar e ativar células (como macrófagos e neutrófilos) que irão destruir os microrganismos. Além disso, elas ainda auxiliam no processo de formação de anticorpos pelos linfócitos B.

Essa resposta ocorre pelas células T CD4, em caso de抗ígenos dentro de fagolisossomos. Caso estes escapem, as células T CD8 irão ser ativadas e auxiliar no processo. Apesar disso, o predomínio é das células T CD4.

Toda resposta de linfócito T CD4 é induzida por uma citocina específica. As células da imunidade inata direcionam ("a gente precisa dessa resposta aqui") a diferenciação dos linfócitos – através da liberação dessas citocinas específicas.

Subgrupos de células T CD4+

As células T CD4 podem diferenciar-se em **subgrupos** de células efetoras que produzem grupos distintos de citocinas, cujas funções dependem de quais citocinas eles produzem. Esses subgrupos não são fixos, uma vez que eles podem variar essa produção de citocinas. O que determina qual subgrupo irá ser ativado é a natureza da infecção.

A assinatura das citocinas produzidas pelos principais subgrupos de células T CD4+ são **IFN-Y** para as células **TH1**; **IL-4, IL-5 e IL-13** para células **TH2**; e **IL-17 e IL-22** para as células **TH17**.

Cada uma das células TH1, TH2 e TH17 possui padrões distintos de migração, em grande parte, definidos pelos receptores de quimiocinas e moléculas de adesão que elas expressam, que os direcionam a migrar para os diferentes locais de infecções.

Resposta TH1

Os linfócitos T efetores do subgrupo **TH1** reconhecem, principalmente, os抗ígenos de microrganismos ingeridos em **macrófagos**.

O macrófago está infectado, ou seja, possui um patógeno no seu fagolisossomo. Com isso, ele irá secretar **IL-12**, que é capaz de aumentar a produção de **IFN Y**, pelas células **NK**. Essas duas citocinas ativam fatores de transcrição que promovem a diferenciação em **TH1**.

Esse linfócito TH1 diferenciado produz **IFN Y**, que irá agir de volta no macrófago, já que é a principal citocina ativadora de macrófagos, levando à ingestão e à destruição os microrganismos.

O **IFN Y** ainda é capaz de aumentar a capacidade citotóxica da **célula NK** e da **célula T CD8** e inibe a diferenciação de células T CD4+ imaturas para os subgrupos **TH2** e **TH17**, promovendo, assim, a polarização da resposta imunológica em um sentido.

O macrófago ativado tem uma capacidade maior de produzir óxido nítrico sintase, uma enzima importante para que ele produza mais radicais reativos de **oxigênio** e **nitrogênio** que são importantes para a destruição do patógeno fagocitado.

Além disso, essa ativação por **IFN Y** ativa um **perfil muito inflamatório** do macrófago (ativação clássica); esse macrófago irá produzir muito **TNF** e **IL-1**, citocinas pró-inflamatórias.

Esse macrófago irá produzir citocinas que estimulam a inflamação, como TNF e IL-1.

Sendo assim, a resposta TH1 é essencial no combate de microorganismos INTRACELULARES



Se liga! As células TH1 sofrem retroalimentação negativa. Isso

porque elas também acabam produzindo IL-10, responsável por inibir células dendríticas e macrófagos.

Resposta TH2

Como foi visto, a resposta TH1 é ativada por micro-organismos intracelulares dentro de macrófagos. Já a resposta TH2 é ativada por patógenos extracelulares através de eosinófilos e mastócitos, como os helmintos.

As APCs reconhecem os helmintos, mas não o fagocitam pelo seu elevado tamanho. Sendo assim, as células T CD4+ são diferenciadas para o subgrupo TH2 através da IL-4, pois essa resposta consegue combater o antígeno sem que ele seja fagocitado pela célula. Nessa resposta, as interleucinas também atingem os linfócitos B, os estimulando a produzir IgE, que opsonizam os helmintos e se ligam aos receptores de mastócitos.

O subgrupo TH2 produz também as interleucinas 5 e 13, cujas funções serão descritas adiante.

Os mastócitos, por sua vez, liberam grânulos tóxicos para esse tipo de parasitas (histamina, prostaglandinas e leucotrienos).

O IgE acaba funcionando para o mastócito como um receptor reconhecedor de antígeno. O eosinófilo tem um receptor específico para IgE, cuja ligação acontece quando há o reconhecimento de helminho. Após isso, ocorre a degranulação – liberação de grânulos com substâncias tóxicas.

A **IL-5**, por sua vez, possui a capacidade de **ativar e recrutar eosinófilo** para o local da infecção.

A **IL-13** possui algumas funções homólogas à **IL-4**, pois ela compartilha o **mesmo receptor** da IL-4. A **IL-13** também induz a produção de **IgE** pelas **células B**. Além disso, possui a função de induzir a produção de **muco intestinal**, que ajuda na eliminação dos helmintos intestinais.

O **macrófago** pode participar da resposta TH2, mas esse macrófago **não será** aquele ativado pelo **IFN Y** da resposta **Th1**. Ele será ativado pela **IL-4 e IL-13** e **não apresenta um padrão inflamatório**; apresenta um **padrão regulatório** e de **reparo tecidual** – produção de colágeno.

Macrophage activation

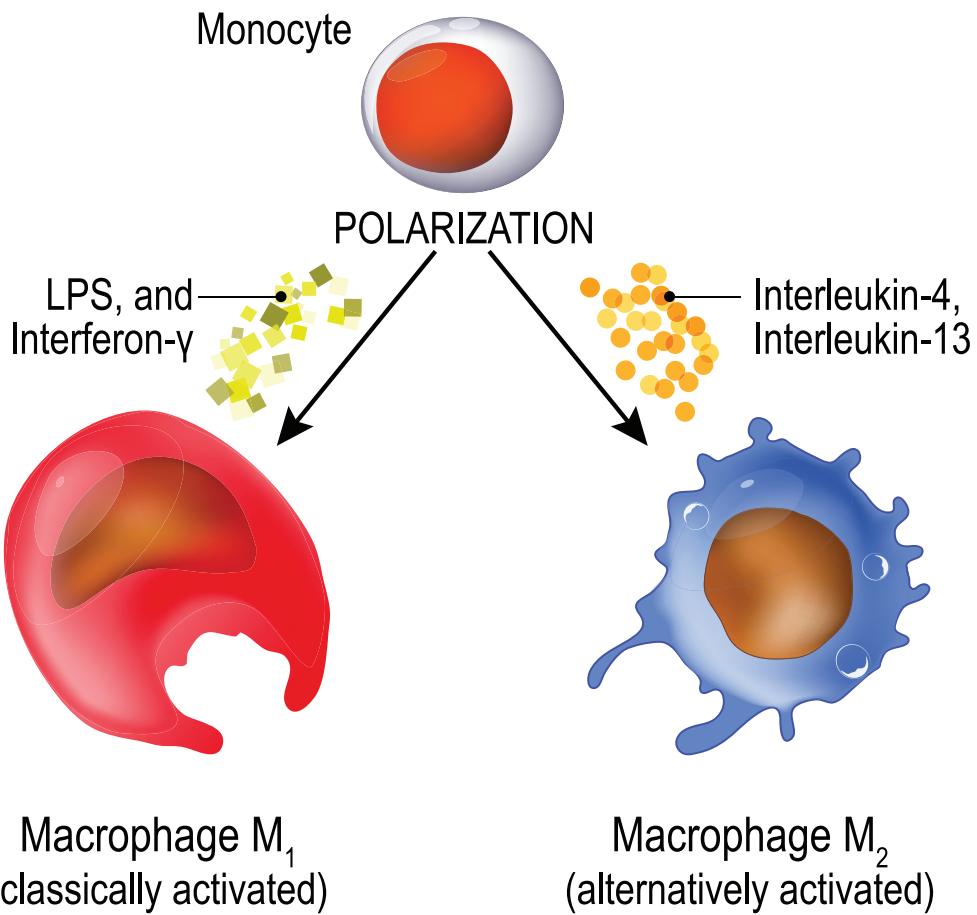


Figura 6. Ativação de macrófagos.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.



Se liga! Existem hipóteses para explicar a **diferenciação** do Th2:

1. O linfócito produz a todo momento IL-4, mas, quando ele reconhece um antígeno e sofre uma ação da IL-12, ele para essa produção e se diferencia em Th1;
2. Se a célula dendrítica apresenta antígeno e “não traz” uma produção de IL-12, a produção de IL-4 se intensifica e induz a uma resposta Th2.

Resposta TH17

Resposta especializada no combate a **bactérias extracelulares** e a **fungos**, sendo uma resposta que induz **muita inflamação neutrofílica**.

O **linfócito T CD4** se diferencia em **TH17** num ambiente contendo **IL-1, IL-23, IL-6** e **TGF β** (depende muito das outras citocinas que estão ao seu redor), produzidas pela resposta imune inata.

O linfócito **TH17** secreta principalmente **IL-17** e **IL-22**, essas citocinas atuam, principalmente, na **ativação de neutrófilos**. Elas conseguem ativar também células endoteliais, epiteliais, as quais irão produzir ainda mais citocinas inflamatórias: **TGF e IL-1 β e fibroblastos**.

As **IL-22** que funcionam como uma **barreira epitelial** no trato intestinal e em outros tecidos.

A **IL-17**, numa infecção bacteriana de trato gastrointestinal, ainda estimula a **mucosa** a produzir **mais peptídeos antimicrobianos** para ajudar no combate à infecção.

Também estimulam a produção de substâncias antimicrobianas, **defensinas**, que funcionam como antibióticos endógenos localmente produzidos.

As células **TH1** e **TH17** funcionam cooperativamente na eliminação de microrganismos mediadas pelos fagócitos na imunidade celular.



Se liga!

A resposta **TH17** induz muita inflamação e está relacionada com a fisiopatologia de várias doenças, como, por exemplo, a **psoríase**, um processo inflamatório na pele, que pode levar a uma descamação.

Resposta TREG

O linfócito **TREG**, ou linfócito T regulatório, é aquele especializado em induzir **tolerância imunológica e controlar a resposta imune**.

Esse controle é feito através da produção e secreção de citocinas regulatórias, sendo as principais: **TGF β e IL-10**. Essas citocinas possuem a capacidade de **inibir** diversos mecanismos de ativação da resposta imune.

A **IL-10**, por exemplo, consegue **reduzir a expressão de coestimuladores** pelas APCs.

8. RESPOSTA IMUNE HUMORAL

O sistema imune humorai é o conjunto de produtos que abrange os líquidos corporais, entre eles: plasma, linfa, líquido cefalorraquidiano, líquido peritoneal, lágrima, saliva, entre outros.

A resposta efetora da resposta imune humoral é a produção de anticorpos ou/e os anticorpos podem ser os desencadeadores da resposta imune humoral.

Em relação às 5 classes de imunoglobulinas definidas pela porção Fc, temos que a **IgD** não possui nenhuma ação relacionada aos microorganismos que levem a uma resposta imune. No entanto, está expressa na membrana plasmática de **linfócitos B naïves**, funcionando como receptor.

A **IgM** é a principal molécula de anticorpo capaz de ativar o sistema complemento. Além disso, o IgM é o primeiro anticorpo a ser produzido; por isso, ele é utilizado como um marcador de uma infecção ativa, aguda.

A **IgG**, por sua vez, está relacionada com infecções passadas. Isso pode estar relacionado com a **cura** para determinados organismos, como, por exemplo, o causador da **toxoplasmose**. Porém, quando relacionada ao **HIV**, a presença de IgG representa uma **infecção crônica**, uma fase mais avançada da infecção.

Com isso, numa infecção, inicialmente é produzida a **IgM**, que é **substituída**, com o passar do tempo, pela **IgG**.

São **funções biológicas** do **IgG** a **opsonização, ativação do complemento e ADCC** (citotoxicidade celular dependente de anticorpo), sendo o anticorpo mais potente produzido, que interage com diversas células.



Saiba mais!

No pré-natal são realizadas diversas sorologias, em que se observa a presença de IgM e/ou IgG reagente/positivo, a fim de identificar se houve a exposição a um antígeno. Se a **IgM estiver positiva**, significa que essa gestante foi exposta recentemente ao patógeno. Já, se a **IgG estiver reagente**, significa que aquela gestante foi exposta ao patógeno antes mesmo da gestação.

O **IgA** atua principalmente nas toxinas e patógenos, levando à **neutralização**. Ele se liga ao alvo e impede a liberação de toxinas. O IgA está bastante presente nas **mucosas**. Com isso, nas infecções de mucosa, principalmente de origem intestinal e de orofaringe, há uma atuação muito importante do IgA.

Já o **IgE** está relacionado aos **helmintos**, pela sua relação com **eosinófilos e mastócitos**, que também estão relacionados com as **reações alérgicas**. Geram a hipersensibilidade, por levar à degranulação de mastócitos, e podem levar também toxicidade.

9. HIPERSENSIBILIDADES

Os **linfócitos T e B**, seja através da produção de **anticorpos** ou de **citocinas** secretadas pelas células efetoras do tipo **T CD4**, ativam células do sistema imune, levando ao **controle de infecções** e à **remoção de micro-organismos**.

No entanto, quando essas respostas imunológicas são excessivas ou mal direcionadas, doenças são causadas, sendo denominadas de **reações de hipersensibilidade** ou **doenças imunomediadas**.

Essas reações podem ser **sistêmicas**, quando se tem uma disseminação da resposta inflamatória, ou podem ser **locais**, acontecendo apenas no tecido onde estão ocorrendo as reações.

Essas reações acontecem por dois grandes motivos:

- **Resposta imune efetora não controlada ou mal controlada**, ou seja, existe um excesso de ativação macrofágica e de citocinas pró-inflamatórias por causa da resposta imune;
- **O alvo da resposta imune é inadequado**. Um exemplo disso é a **hipersensibilidade do tipo I**, em que há uma reação imunológica montada contra antígenos inócuos, que estão no ambiente, os quais não são necessariamente nocivos para o hospedeiro.

Outro exemplo de resposta contra alvos inadequados é **resposta autoimune**, na qual ocorre uma quebra da tolerância aos antígenos próprios, que passam a ser reconhecidos como estranhos, gerando uma resposta imune e destruição dos locais onde aquele antígeno se localiza. Dessa forma, aquela célula torna-se alvo da resposta imune, podendo causar alteração fisiológica daquele tecido ou órgão.

Por fim, temos antígenos alvos da **reação cruzada**, que acontece quando se tem uma resposta a antígenos semelhantes, em que, um alvo distinto daquele que gerou a resposta se torna o alvo da reação imune, por possuir uma semelhança molecular com o antígeno gerador da resposta.

A hipersensibilidade acontece principalmente em contexto de **infecções persistentes**. Esses patógenos, que escapam muito bem do sistema imune, resistem à sua morte, e causam uma reação muito intensa que não consegue o eliminar, mas provoca lesão tecidual.

Os anticorpos têm diversos mecanismos efetores que levam à ativação de macrófagos, que, uma vez ativados, liberam citocinas e prostaglandinas que ativam neutrófilos, mastócitos, entre outras coisas.

Os anticorpos também ativam o sistema complemento, forte indutor de inflamação, que pode gerar a lise de células. Dessa forma, a ação do anticorpo contra o patógeno é a mesma nas reações de hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade são **classificadas** em:

- Hipersensibilidade do **tipo I** Imediata;
- Hipersensibilidade do **tipo II** Mediada por **anticorpo**;
- Hipersensibilidade do **tipo III** Mediada por **imunocomplexos**;
- Hipersensibilidade do **tipo IV** Mediada por **célula T**.

SAIBA MAIS! FEBRE REUMÁTICA x FIBRA CARDÍACA

A **febre reumática** é uma reação imune inflamatória que acontece depois invasão por bactérias Streptococcus. O Streptococcus é um agente bacteriano que compõe a microbiota de pele e orofaringe. É o agente da maioria das infecções de orofaringe, também causando infecções de pele, quando há quebra de barreira. Essa bactéria possui na sua parede celular uma proteína chamada de **proteína M**.

Dessa forma, quando há uma infecção por essa bactéria, a resposta imune percebe a **proteína M** como antígeno e produz anticorpos que se ligam à bactéria para neutralizar ou levar a sua opsonização, revertendo a infecção.

Porém, a **proteína M** é muito semelhante à uma proteína presente na **fibra cardíaca**. Assim, numa infecção pelo Streptococcus o anticorpo, pode reagir contra a fibra cardíaca, o que se caracteriza como uma **reação cruzada**, causada pelo **mimetismo molecular**.

Ou seja, a resposta imune é contra a bactéria, mas ela acaba reagindo também com o tecido, causando uma **reação de hipersensibilidade**.

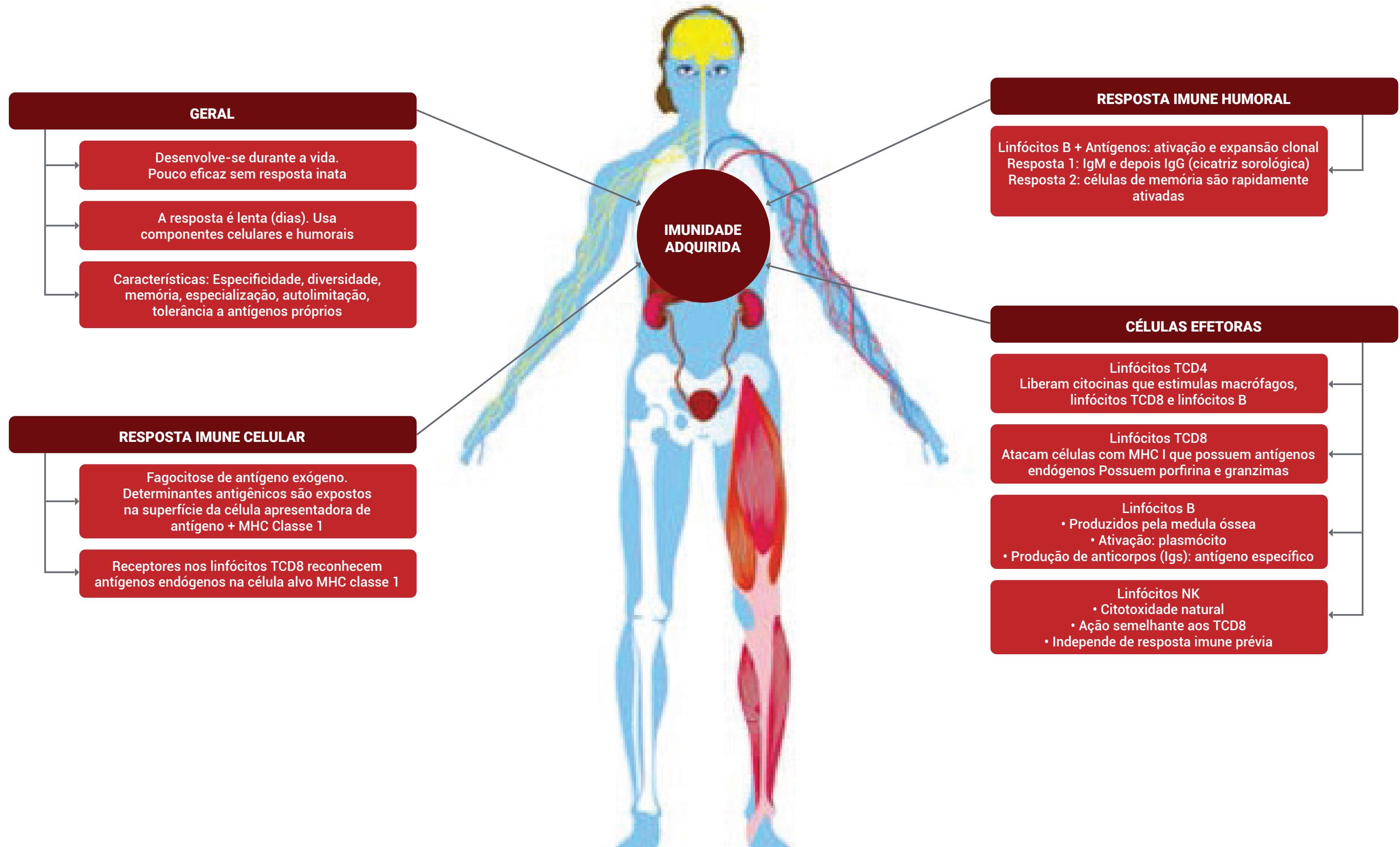


Figura 7. Mapa mental sobre imunidade adquirida.

Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MURPHY, Kenneth. **Imunologia de Janeway**. 8^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2014

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/development-blood-cells-stem-cell-red-332960093>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/types-lymphocytes-adaptive-immune-system-cytotoxic-2185557183>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/adaptive-immune-system-antigen-presentation-activation-1232385898>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/immune-response-antigen-presentation-tcell-activation-1778122334>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/immune-response-stages-humoral-immunity-vector-1932643829>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023

Imagen utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/macrophages-produced-by-differentiation-monocytes-tissues-1207423837>>. Acesso em: 01 de fevereiro de 2023



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770



Órgãos e Tecidos Linfoídes



SUMÁRIO

1. O sistema linfático	3
A linfa e os vasos linfáticos.....	4
2. Os órgãos linfoideos	9
Órgãos linfoideos primários	9
Timo	13
Órgãos linfoideos secundários.....	16
O baço	20
Tecido linfoide associado à mucosa (MALT)	23
Referências	26

1. O SISTEMA LINFÁTICO

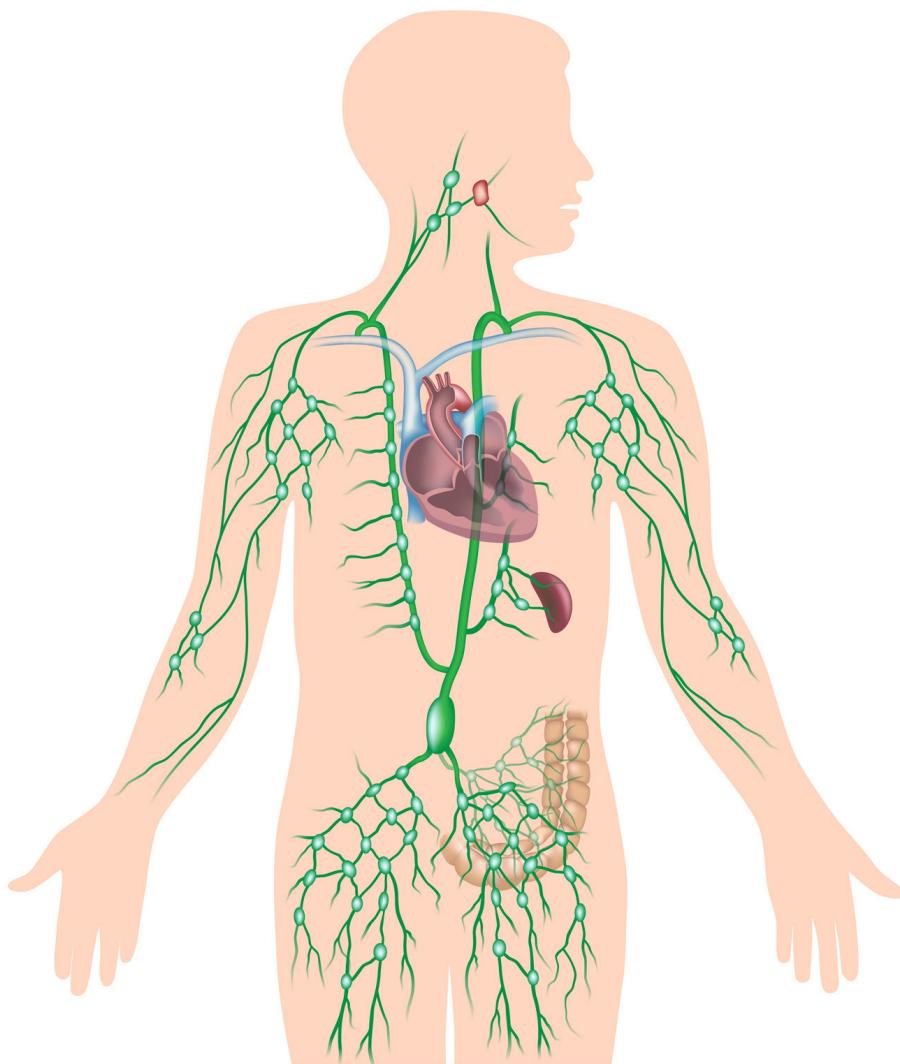


Figura 1. O sistema linfático.

Fonte: Alila Medical Media/Shutterstock.com.

O sistema linfático corresponde a uma complexa rede de vasos (Figura 1), que transporta a linfa do final dos capilares sanguíneos até o sistema circulatório, nos ductos torácicos direito e esquerdo.

O sistema linfático auxilia na drenagem dos fluidos dos tecidos corporais, na absorção de ácidos graxos e transporte de gordura para o sistema circulatório, além de ser um importante componente do sistema imunológico.

A linfa e os vasos linfáticos

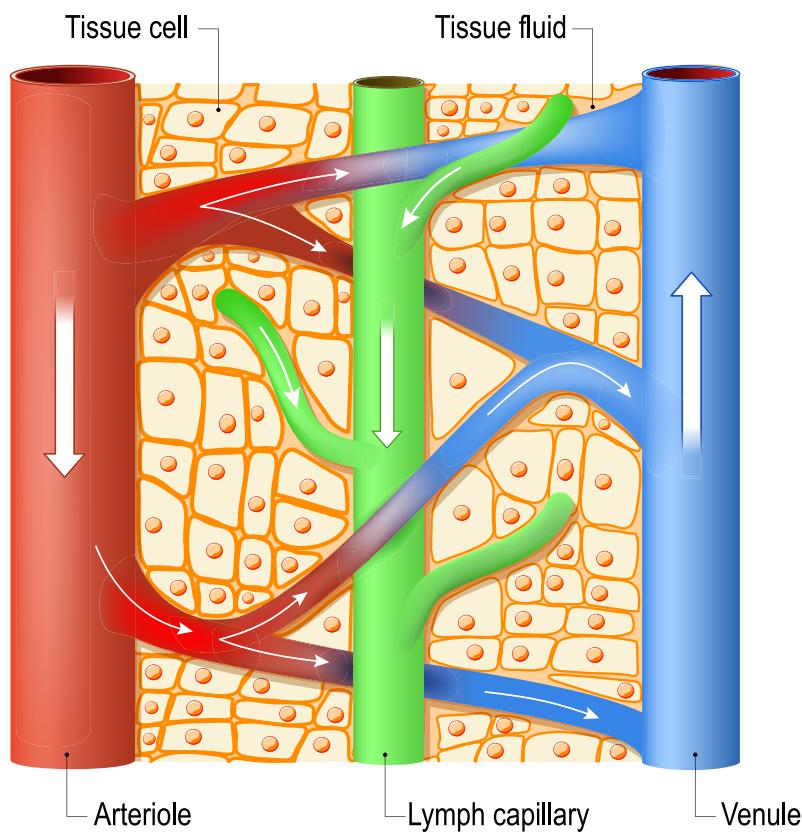


Figura 2. O fluxo da linfa.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

O fluxo da linfa (Figura 2) se inicia nos capilares linfáticos terminais, que apresentam entre 10 e 50 micrômetros de diâmetro e têm fundo cego. Eles são estruturalmente compostos por uma camada de endotélio e uma lámina basal incompleta, apresentando uma “folga” de 14 micrômetros, que os torna extremamente permeáveis a proteínas plasmáticas e partículas de carbono. Além disso, os capilares linfáticos apresentam filamentos de ancoragem, que os mantêm abertos em locais de pressão externa alta.

As grandes partículas transportadas pela linfa incluem produtos do metabolismo celular, vírus, bactérias e outros detritos celulares, que são literalmente drenados e filtrados para que possam retornar à corrente sanguínea. O sistema de fluxo linfático é unidirecional, ou seja, assim que a linfa entra no capilar linfático, ela segue um sentido único até o ducto torácico.

Para isso, os capilares linfáticos drenam para os vasos coletores e, depois, para os troncos linfáticos aferentes. Os vasos linfáticos maiores apresentam uma camada de células musculares lisas, além de pequenas válvulas semilunares, que se fecham, impedindo o retorno da linfa (Figura 3).



Se liga! O sistema linfático possui uma grande importância clínica, pois permite também o transporte de vírus, bactérias e células, inclusive células tumorais, por todo o corpo, sendo um importante disseminador de infecções e metástases.

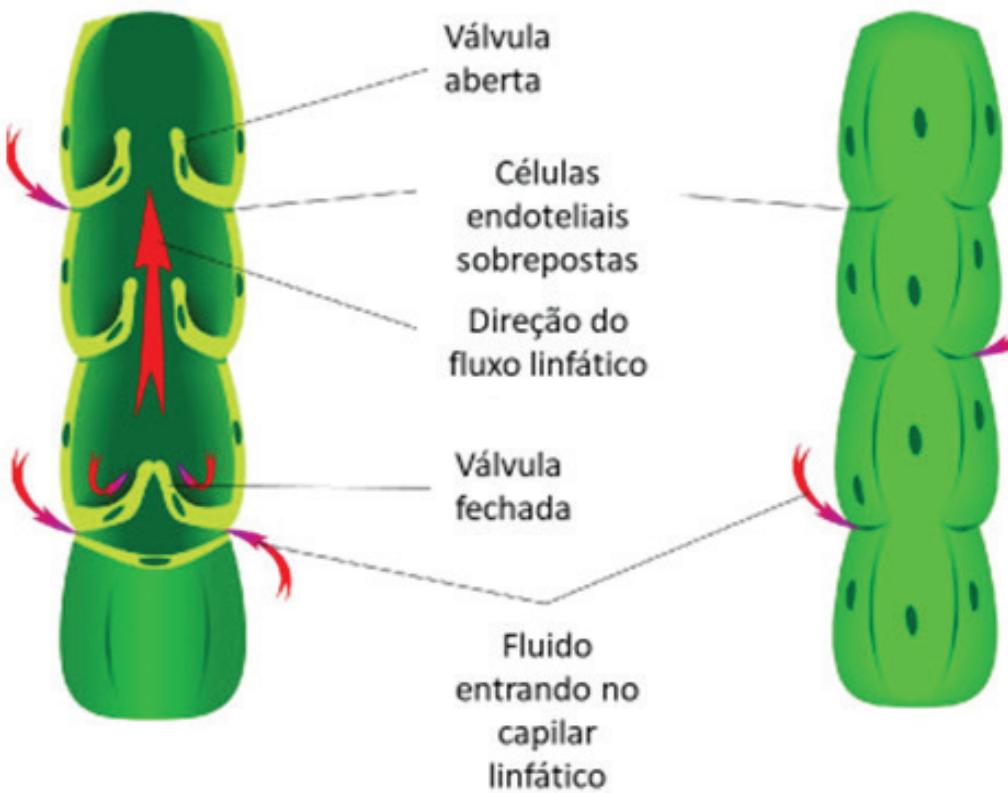


Figura 3. Estrutura de um vaso linfático, mostrando as válvulas de fluxo unidirecional.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

A linfa é movida pelo sistema linfático por meio da compressão gerada por movimentos do músculo esquelético (incluindo a respiração pulmonar), que segue em fluxo unidirecional do interstício até o ducto linfático direito e o ducto torácico, do lado esquerdo (Figura 4). Caso não existisse o sistema linfático, o sistema cardiovascular entraria em choque, pela perda de líquido para o interstício, gerando um edema maciço.

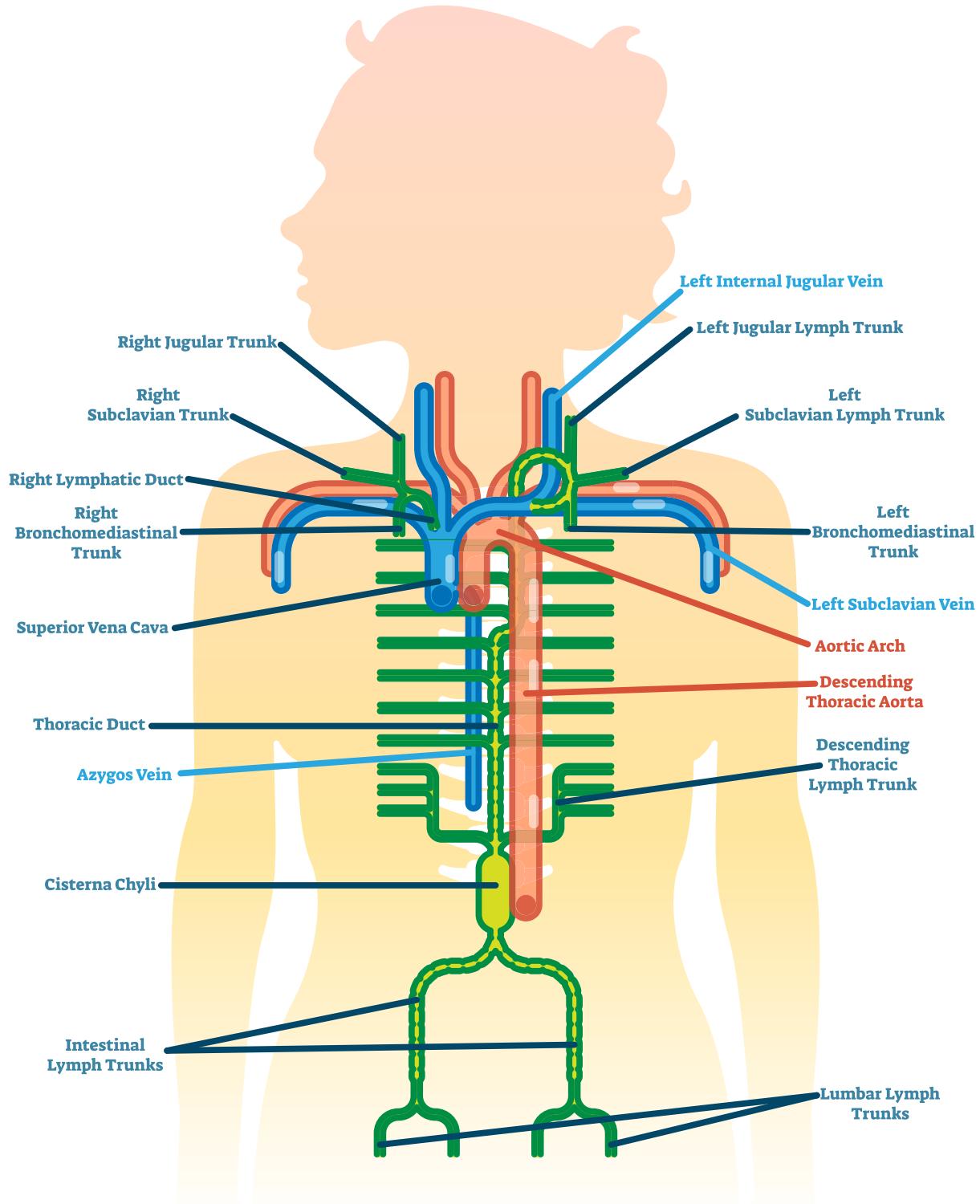


Figura 4. Ducto linfático direito e ducto torácico.

Fonte: VectorMine/Shutterstock.com.

O ducto linfático direito conecta os vasos linfáticos do braço direito e o lado direito da cabeça, pescoço e tórax com o ângulo venoso direito (junção entre a subclávia direita e a jugular interna direita). Já o ducto torácico conecta os vasos linfáticos dos membros inferiores, abdome, braço esquerdo, lado esquerdo da cabeça, pescoço e tórax com o ângulo venoso esquerdo (junção entre a veia subclávia esquerda e a jugular interna esquerda).



Se liga! A cisterna do quilo (Figura 5) é uma dilatação na origem do ducto torácico, formada pela confluência de três grandes troncos linfáticos: tronco linfático intestinal, tronco linfático lombar direito e tronco linfático lombar esquerdo. Sua importância é devido à grande drenagem de gordura proveniente da absorção intestinal.

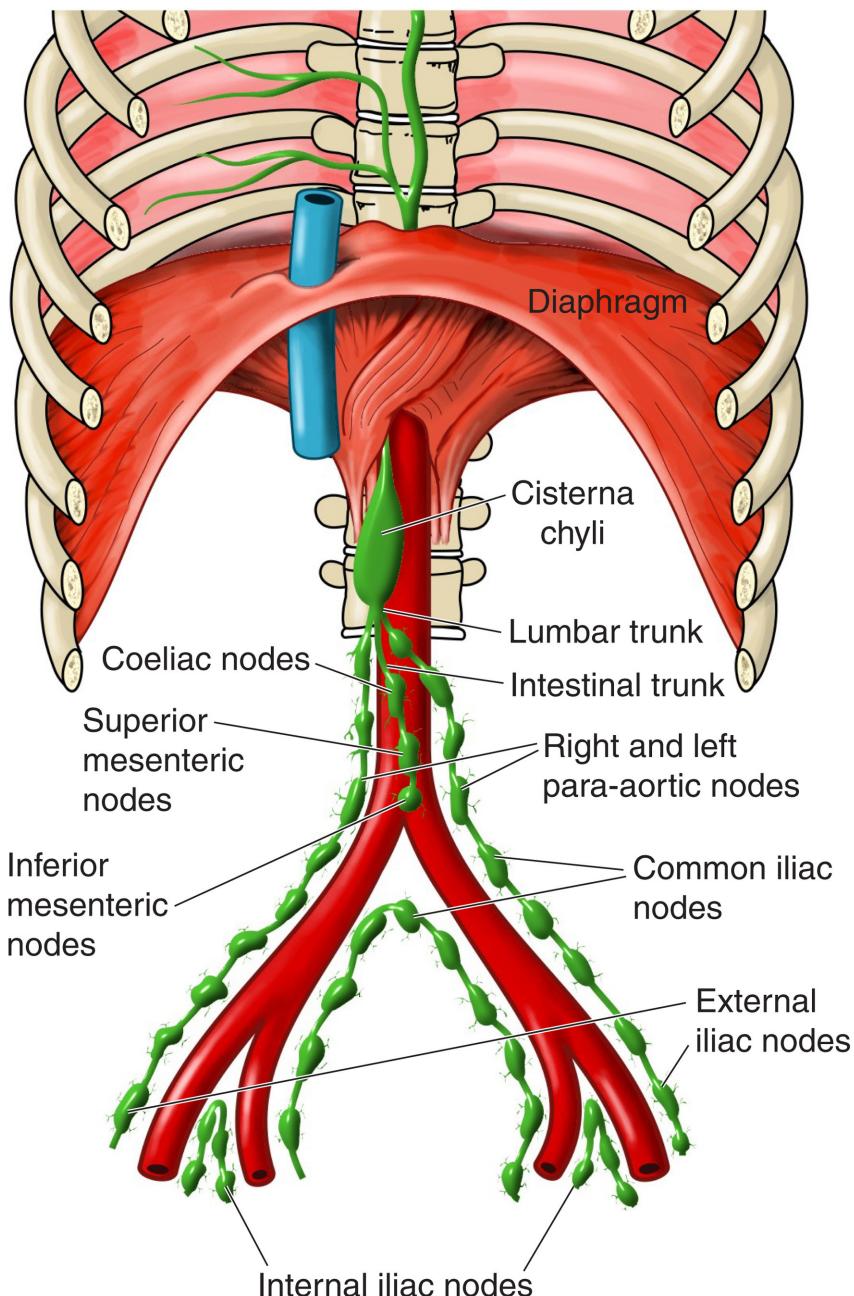
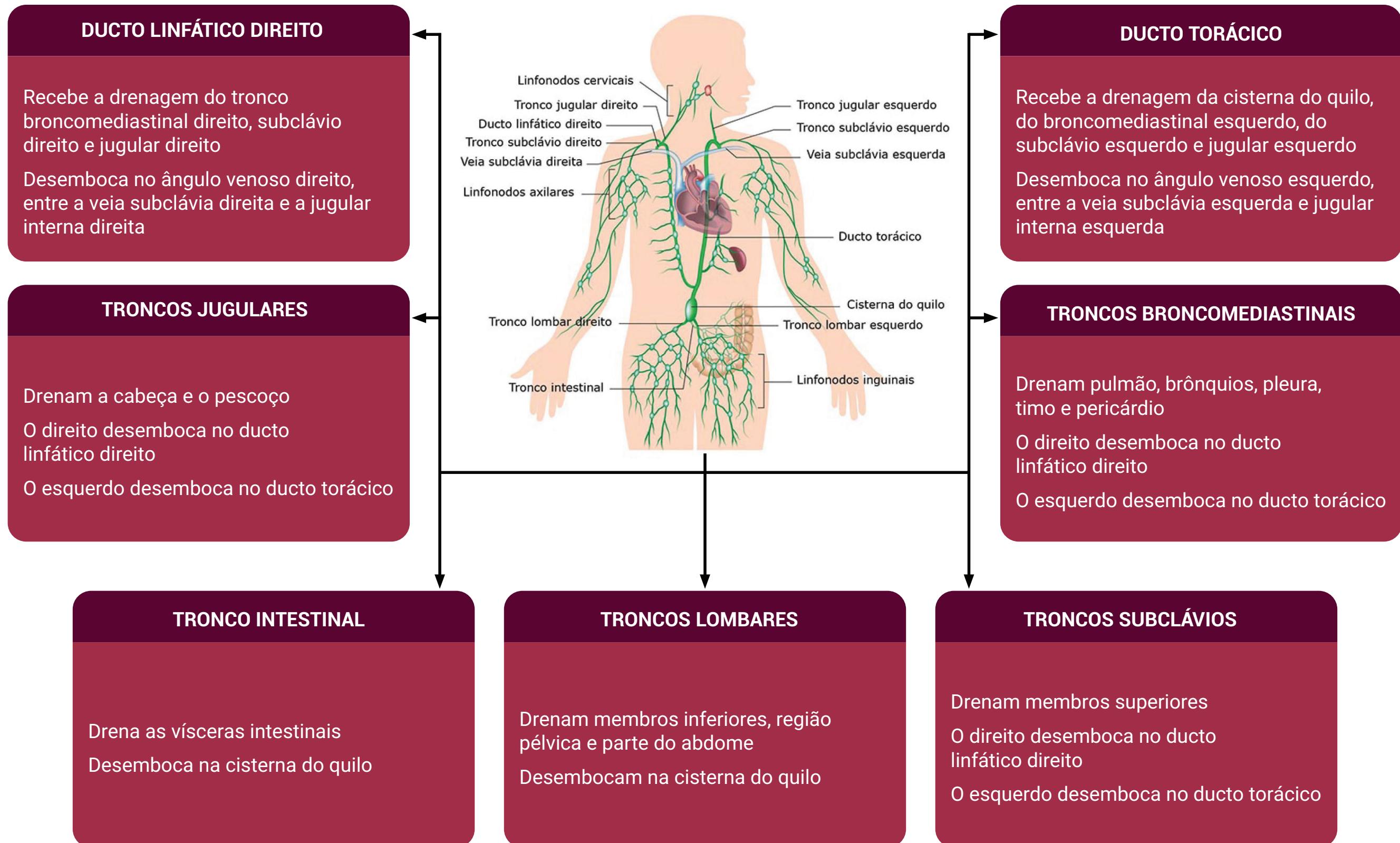


Figura 5. Cisterna do quilo.

Fonte: Blamb/Shutterstock.com.

MAPA MENTAL – PRINCIPAIS TRONCOS LINFÁTICOS



Fonte: Elaborado pelo autor.

2. OS ÓRGÃOS LINFOIDES

Os órgãos e tecidos linfoides compõem, juntamente com os vasos linfáticos, o sistema linfático. Eles são responsáveis pela produção, maturação e transporte de células de defesa do organismo.

Os órgãos linfoides são classificados em duas categorias:

- Órgãos linfoides primários (centrais): responsáveis pelo desenvolvimento e maturação dos linfócitos (transformando-os em células maduras e imunocompetentes). São representados pelo fígado fetal, medula óssea pré-natal pós-natal e pelo timo.
- Órgãos linfoides secundários (periféricos): responsáveis por formar o ambiente adequado para que células imunocompetentes possam interagir umas com as outras, com抗ígenos e com outras células, para montarem uma resposta imunológica adequada. São representados pelos linfonodos, baço e pelos tecidos linfoides associados às mucosas.

Os órgãos linfáticos são compostos por tecidos linfoides, tipo especializado de tecido conjuntivo, constituído de células reticulares que se organizam em redes de sustentação para os linfócitos, macrófagos e plasmócitos que também constituem o tecido. Apesar de serem compostos pelos mesmos tipos celulares, a forma de organização dessas células pode diferenciar o tecido linfoide em duas distintas classificações: difuso ou nodular. O tecido linfoide nodular vai estar organizado formando folículos linfáticos, estruturas arredondadas, enquanto o tecido linfoide difuso não vai apresentar um tipo organizacional específico adentrando os espaços entre os nódulos linfáticos.

Órgãos linfoides primários

Medula óssea

A medula óssea é um tecido conjuntivo vascularizado de consistência gelatinosa que se localiza dentro das cavidades medulares dos ossos longos e entre as trabéculas do tecido esponjoso.

A medula óssea é responsável pela **hematopoesie** (Figura 6) e pela liberação dessas células na corrente sanguínea, além da maturação inicial dos linfócitos T e da produção e maturação dos linfócitos B.



Conceito! Hematopoesie é o processo de formação de células sanguíneas a partir de células precursoras.

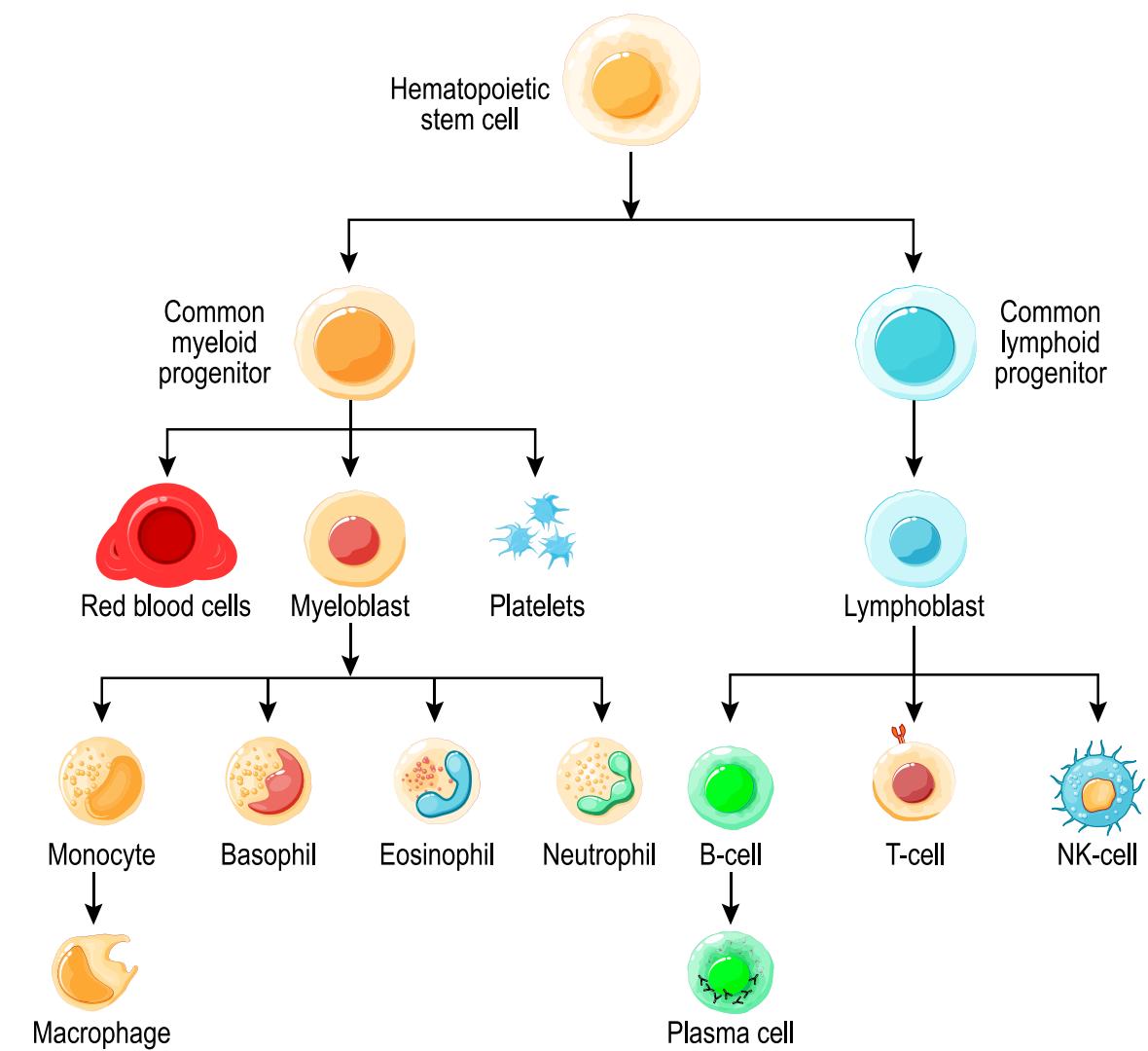


Figura 6. Hematopose.

Fonte: Designua/Shutterstock.com

A formação de células sanguíneas se inicia na segunda semana após a concepção, na fase mesoblástica, com a formação das paredes dos vasos e dos eritroblastos, que se diferenciarão em eritrócitos nucleados. Na sexta semana de gestação, se inicia a fase hepática da hematopose, e os eritrócitos ainda permanecem nucleados. A fase esplênica se inicia no segundo trimestre e, juntamente com a fase hepática, permanece até o final da gestação.

A formação de células sanguíneas na medula óssea se inicia no final do segundo trimestre, na fase mieloide, e se estende por toda a vida do indivíduo. Essa produção de células sanguíneas é realizada pelas células-tronco pluripotentes, através da produção das células precursoras linfoides e mieloides que, posteriormente, darão aos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (Figura 6).

Como dito anteriormente, a medula óssea, além de ser o local da produção de células sanguíneas, é o local de amadurecimento dos linfócitos B. Durante esse processo de amadurecimento, os linfócitos B produzem entre 50 mil e 100 mil imunoglobulinas IgM e IgD, que são inseridas em sua membrana plasmática, deixando os

sítios ligantes para epítopos voltados para o espaço extracelular. Quando um epítopo entra em contato com essa imunoglobulina, o linfócito B é ativado, sofrendo, então, mitoses e levando à formação de plasmócitos e células B de memória.

Os plasmócitos são células que produzem anticorpos, responsáveis pela resposta imune humoral. Já as células B de memória migram para os órgãos linfoideos secundários e ficam “aguardando” um novo estímulo para o mesmo epítopo, de modo que quando isso acontece, a produção de anticorpos é muito mais rápida do que na primeira infecção.



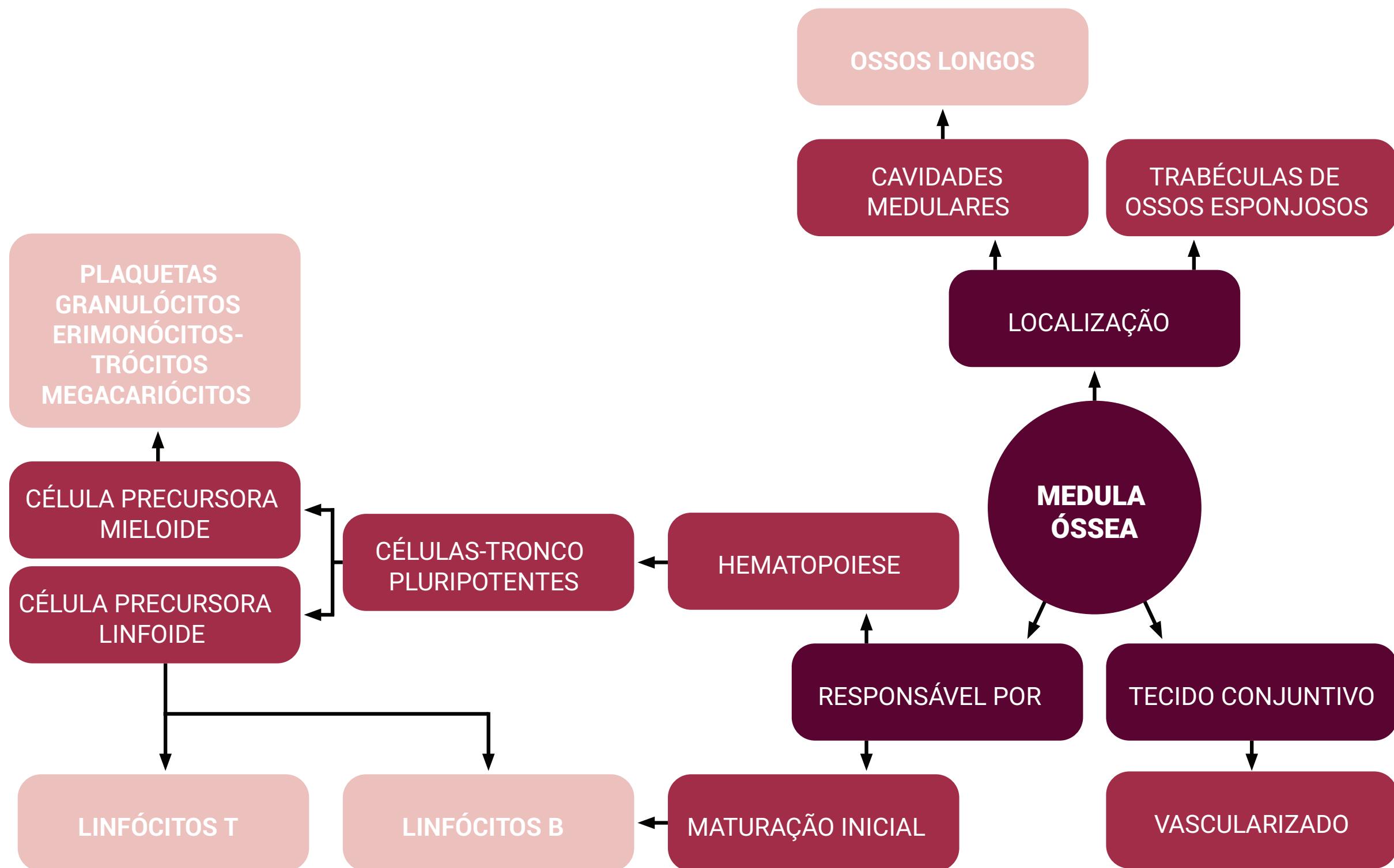
Saiba mais!

Quando uma célula T, em resposta a um agente invasor, começa a produzir diferentes tipos de citocinas, as células B podem então produzir uma diferente classe de imunoglobulinas, processo conhecido como **mudança de classe**.

- Invasão de vermes parasitas: Linfócitos T liberam IL-4 e IL-5, e os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos que produzem IgE e induzem a degranulação de mastócitos nas superfícies de parasitas.
- Invasão bacteriana e viral: Linfócitos T liberam INF-gama e IL-6, e os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos que produzem IgG, que opsoniza bactérias, fixa o complemento e estimula células NK a matar células alteradas por vírus.
- Invasão bacteriana ou viral de superfícies mucosas: Linfócitos T liberam TGF-beta, e os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos, que produzem IgA, que é secretada em superfícies mucosas.

Antígenos como polissacarídeos de cápsula bacteriana podem induzir a produção de anticorpos sem o auxílio de linfócitos T. Esse tipo de antígeno é chamado de antígeno timo-independente e não provocam mudança de classe, podendo apenas produzir imunoglobulinas do tipo IgM, sendo assim, não existe memória contra esses抗ígenos.

MAPA MENTAL – MEDULA ÓSSEA



Fonte: Elaborado pelo autor.

Timo

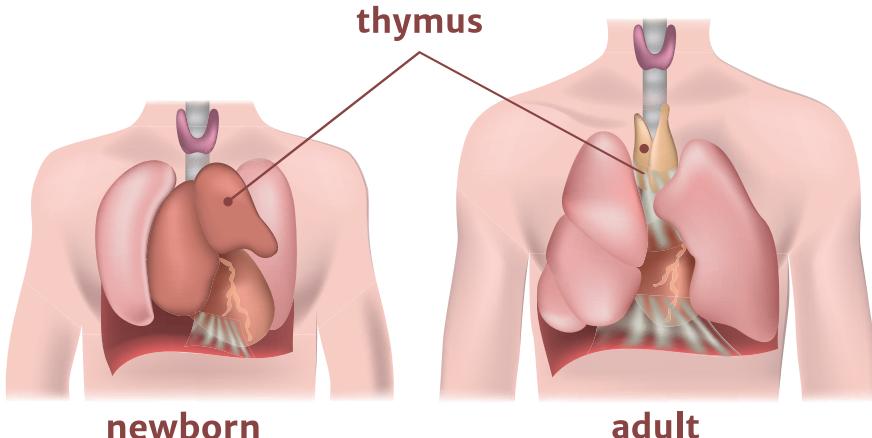


Figura 7. Timo recém-nascido e o timo adulto.

Fonte: Vinichenko Ihor/Shutterstock.com.

O timo (Figura 7) é um órgão linfoide primário que está situado no mediastino superior, em frente à traqueia e anteriormente aos grandes vasos que emergem do coração. Ele se origina precocemente no embrião e cresce até os primeiros anos de vida, quando começa a se tornar infiltrado por tecido adiposo e atrofia, mantendo a sua capacidade funcional. Ele é um órgão encapsulado, e a sua cápsula é composta por tecido conjuntivo denso não modelado, que o divide em septos, penetrando seus dois lobos, dividindo-os em lóbulos incompletos. Cada lóbulo do timo tem um córtex e uma medula que são os locais de maturação dos linfócitos T.



Se liga! O suprimento vascular do córtex do timo forma uma barreira — a barreira hemato-tímica — que é muito poderosa em impedir que as células T em desenvolvimento entrem em contato com macromoléculas presentes no sangue.

Os linfócitos T produzidos na medula são imunologicamente não-competentes. Eles migram para a periferia do córtex do timo, proliferam e se tornam linfócitos T imunocompetentes. Essa transformação em células imunocompetentes tem o auxílio de macrófagos e células reticulares epiteliais que:

- Isolam os linfócitos T, impedindo que eles entrem em contato com抗ígenos estranhos.
- Apresentam抗ígenos próprios, instruindo a autotolerância dos linfócitos T.
- Apresentam moléculas de MHC classes I e II, para que eles as reconheçam quando necessário.

Os linfócitos T que reconhecem抗ígenos próprios ou não são capazes de reconhecer as moléculas de MHC sofrem apoptose, já os que estão aptos a sobreviver, migram para a medula do timo como linfócitos T virgens.

A medula do timo armazena linfócitos T imunocompetentes virgens e células reticulares epiteliais. As células T passam pela medula e são distribuídas para os órgãos linfoideos secundários através do sistema vascular.

O timo não apresenta na sua estrutura nenhum folículo linfoide, mas apresenta na sua zona medular estruturas que só existem no timo e que auxiliam na identificação do órgão em cortes de lâminas de órgãos linfoideos, os corpúsculos de Hassall. Os corpúsculos de Hassall são estruturas de tamanhos variados com diâmetros que variam de 30 a 150 micrômetros e que são organizações em formação concêntrica de células reticulares intercaladas por diversos desmossomos.

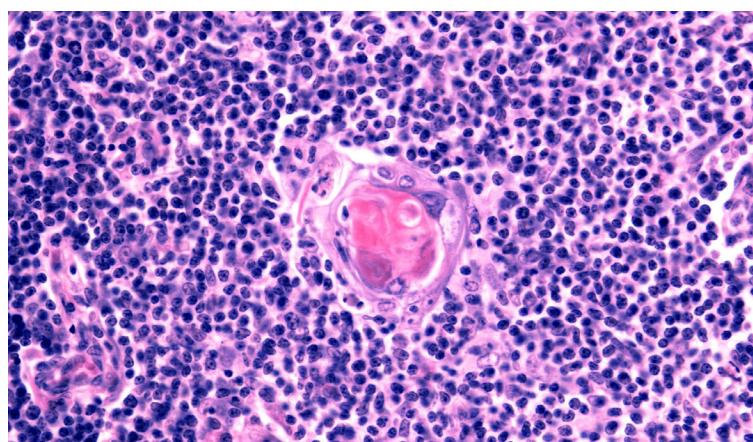


Figura 8. Lâmina mostrando a medula do timo com um corpúsculo de Hassall.

Fonte: José Luis Calvo/Shutterstock.com.



Saiba mais!

O processo de maturação dos linfócitos T acontece através das células reticulares epiteliais presentes no córtex do timo (Figura 8). As células reticulares epiteliais do tipo II e III, além das células dendríticas derivadas da medula óssea expressam em suas superfícies as duas classes de MHC (classe I e classe II) e de epítopos próprios humanos. Além disso, essas células produzem **timosina**, **timopoetina**, **timulina** e **fator tímico tumoral**, que são hormônios parácrinos, que facilitam a proliferação de células T e expressão de marcadores de superfície.

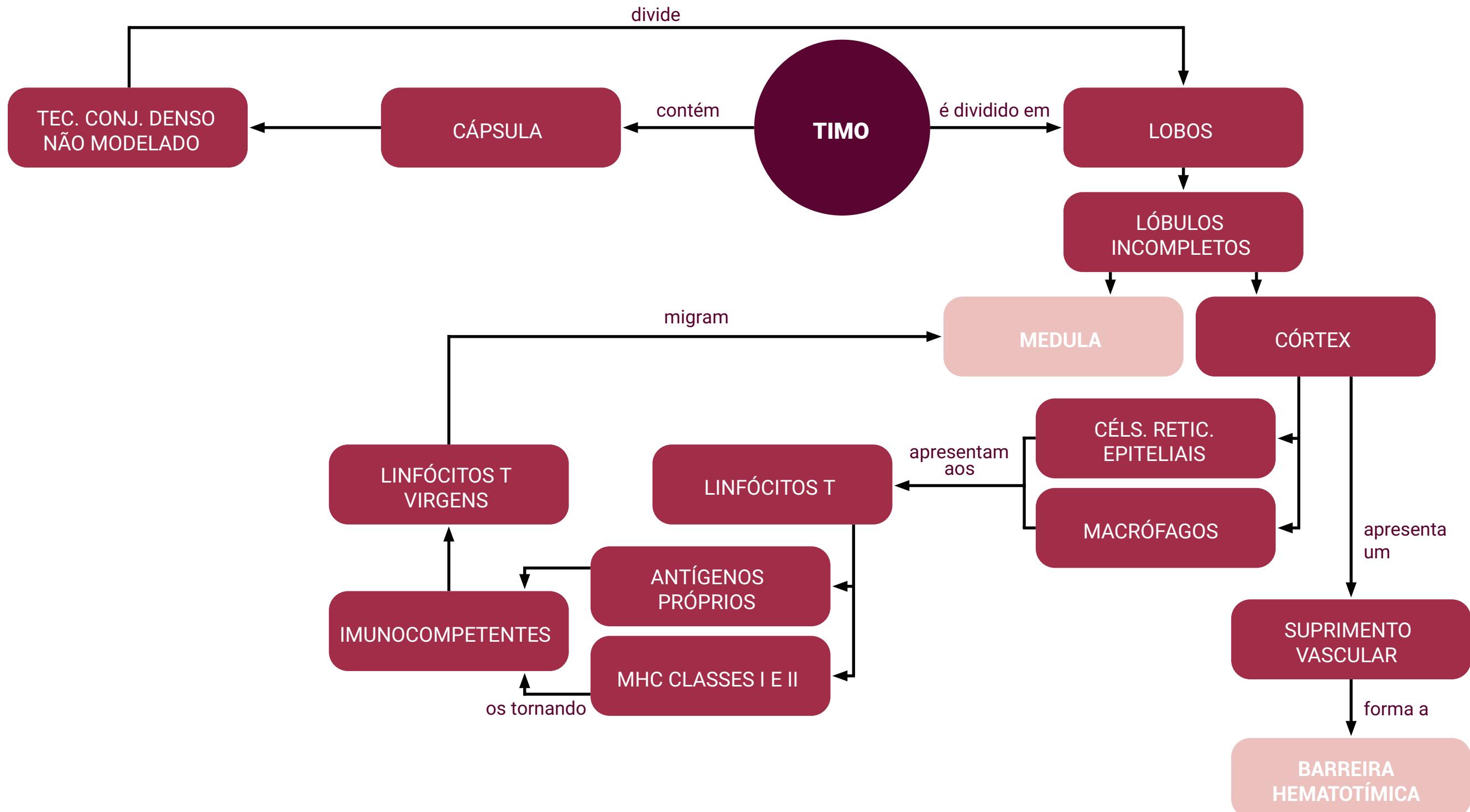
Hormônios como **adrenocorticoesteroides**, **tiroxina** e **somatotrofina** também atuam no timo. Os **adrenocorticoesteroides** diminuem o número de células T no córtex do timo; a tiroxina estimula as células reticulares epiteliais a produzirem timulina; e a **somatotrofina** promove o desenvolvimento de células T no córtex do timo.



Conceito!

Hormônios parácrinos são hormônios que atuam em células vizinhas.

MAPA MENTAL – TIMO



Fonte: Elaborado pelo autor.

Órgãos linfoideos secundários

Os linfonodos

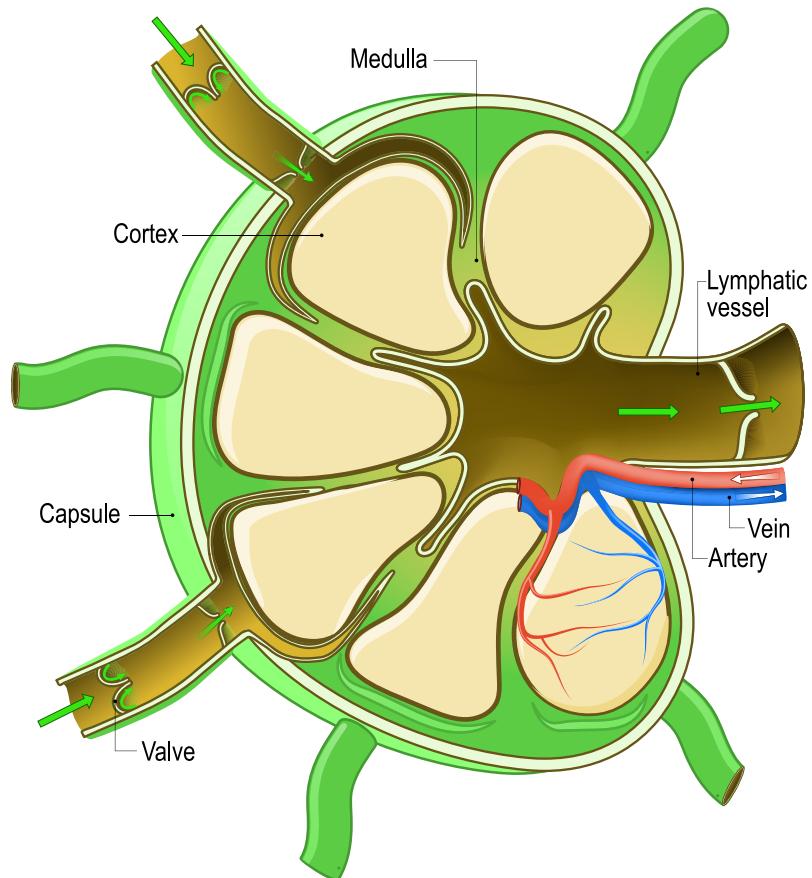


Figura 9. Anatomia dos linfonodos.

Fonte: Designua/Shutterstock.com.

Os linfonodos (Figura 9) são pequenos órgãos do sistema linfático, interpostos no trajeto dos vasos linfáticos e que funcionam como filtros para a remoção de bactérias e substâncias estranhas que estavam presentes no sangue e que agora estão presentes na linfa.

Esses órgãos são ovais, possuem menos de 3 centímetros de diâmetro e apresentam uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso, geralmente envolvida por tecido adiposo. Apresentam uma superfície convexa, que é perfurada por vasos linfáticos aferentes, que, por conta das suas válvulas, permitem que a linfa entre no linfonodo e seja lançada no seio subcapsular (localizado abaixo da cápsula), seguindo pelos seios corticais, seios medulares e, por fim, para os vasos linfáticos eferentes, por onde deixa o linfonodo em sua superfície côncava.

Além dos vasos linfáticos eferentes, a superfície côncava também é o local de entrada e saída de artérias e veias, em uma estrutura chamada hilo. A cápsula do linfonodo é mais espessa próximo ao hilo, e o mesmo tecido conjuntivo da cápsula reveste os vasos que entram por ali como uma bainha.

Nos seios por onde a linfa é drenada, estão presentes macrófagos que fagocitam avidamente partículas estranhas e células linfoïdes, que entram e saem dos seios livremente.

Histologicamente, o linfonodo é dividido em três regiões (Figura 9): o córtex, o paracórtex e a medula. A cápsula linfonodal envia trabéculas para o tecido linfoide, subdividindo a região externa do córtex em compartimentos incompletos, que se estendem até as proximidades do hilo. Os compartimentos incompletos dentro do córtex contêm nódulos linfoïdes primários, agregados esféricos de linfócitos B (células virgens e linfócitos B de memória) que estão entrando ou saindo do linfonodo.

Algumas vezes, dentro dos nódulos linfoïdes, existem os centros germinativos, local onde acredita-se que são gerados os linfócitos B de memória e os plasmócitos. Quando os centros germinativos estão presentes, os nódulos linfoïdes são chamados de nódulos linfoïdes secundários. A região periférica ao centro germinativo é chamada de coroa ou manto e é constituída por um acúmulo denso de pequenos linfócitos, que estão migrando do seu local de origem (dentro do centro germinativo).

O processo de “formação” de células B de memória e plasmócitos ocorre na sequência exposta a seguir:

- Dentro dos centros germinativos estão os centroblastos, que são linfócitos B compactados e que não possuem imunoglobulinas.
- Ao migrarem para uma zona mais periférica, os centroblastos começam a expressar imunoglobulinas, mudam a classe de imunoglobulinas e passam a se chamar centrócitos. Os centrócitos são expostos às células dendríticas foliculares, portadoras de抗ígenos, e começam então a produzir anticorpos contra抗ígenos específicos.
- Os centrócitos que não sintetizam imunoglobulinas adequadamente são forçados a entrar em apoptose e são destruídos por macrófagos.
- Os centrócitos que são autorizados a sobreviver, continuam indo para a zona mais periférica e se tornam células B de memória ou plasmócitos, saindo do folículo secundário.

As vênulas de endotélio alto chegam ao linfonodo na região do paracórtex e trazem linfócitos B, que vão para o córtex, e linfócitos T, que permanecem nessa região. Com isso, o paracórtex é a região que contém principalmente linfócitos T (zona timo-dependente do linfonodo), que são ativados pelas células apresentadoras de抗ígenos (APCs) que migram para essa região. Uma vez ativados, os linfócitos T migram para o seio medular, saem do linfonodo e se dirigem para a área de atividade antigênica.

Já a medula, região mais interna do linfonodo, é constituída por seios linfáticos largos e tortuosos – os seios medulares – que estão envolvidos pelos cordões medulares (emaranhados de linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células e fibras reticulares).

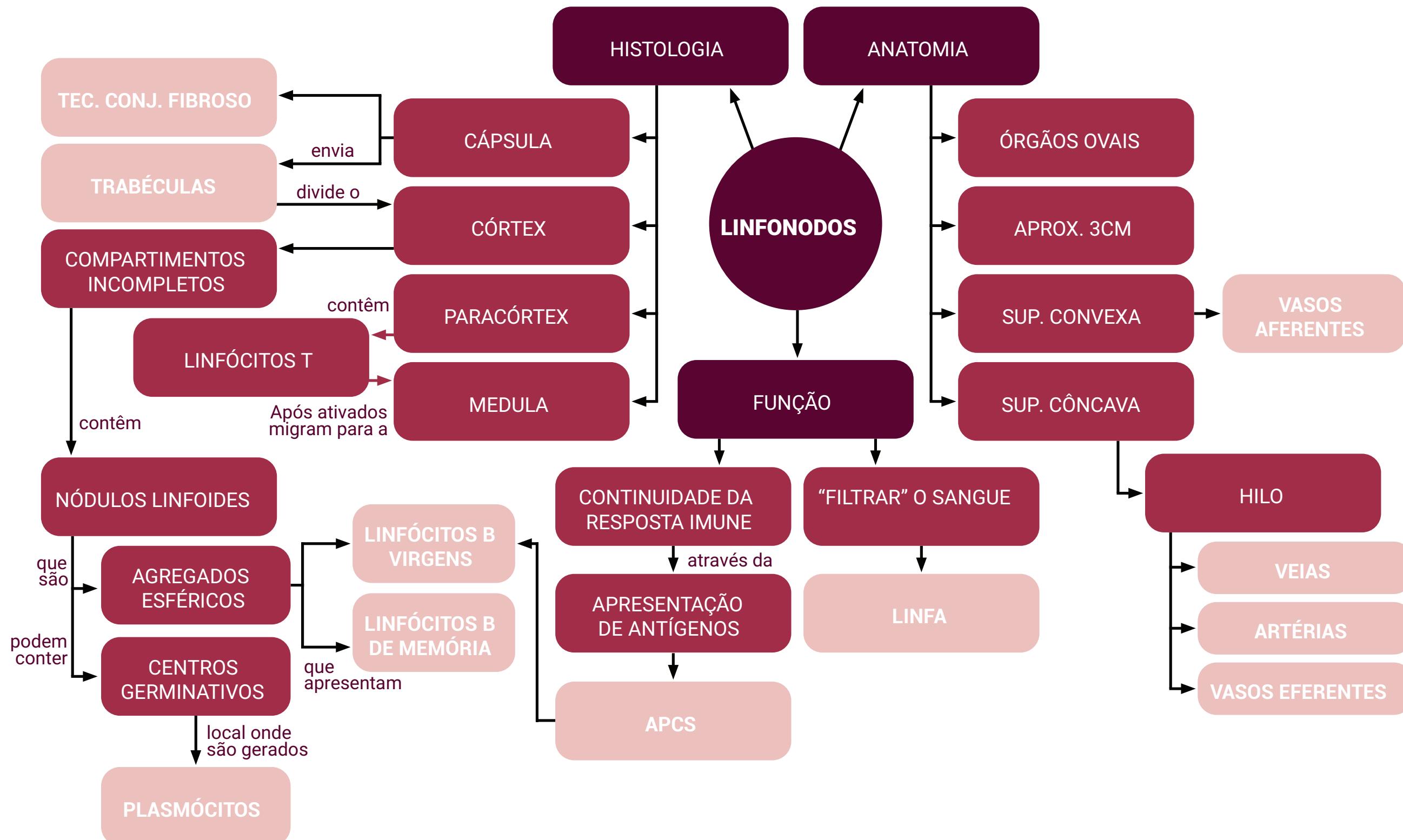


Saiba mais!

Cerca de 99% das impurezas presentes na linfa são removidas por macrófagos (ou seus prolongamentos) residentes nos linfonodos. Isso ocorre principalmente porque a velocidade do fluxo da linfa é reduzida ao passar por essas estruturas, dando tempo dos macrófagos realizarem a “limpeza”.

Durante essa limpeza, antígenos que são reconhecidos pelas APCs em todo o corpo são levados até o linfonodo mais próximo e apresentados aos linfócitos ali presentes, gerando uma resposta imunológica direcionada. Essa resposta também ocorre quando células dendríticas presentes nos linfonodos reconhecem algum antígeno que passa por ali, levando a uma migração da célula B para o nódulo linfoide primário. Nesse local, a célula B se prolifera, formando um centro germinativo (nesse momento, o linfonodo pode se tornar palpável), com novas células B de memória e plasmócitos recém formados. Aproximadamente 10% dos plasmócitos permanecem no linfonodo (agora compondo cordões medulares na medula), e os demais migram para a medula óssea e produzem anticorpos até a sua morte. Algumas células B de memória ficam nos órgãos linfoideos primários e outras migram para os órgãos linfoideos secundários, prontas para realizarem uma resposta imunológica potente caso haja uma segunda exposição ao mesmo antígeno.]

MAPA MENTAL – LINFONODOS



Fonte: Elaborado pelo autor.

O baço

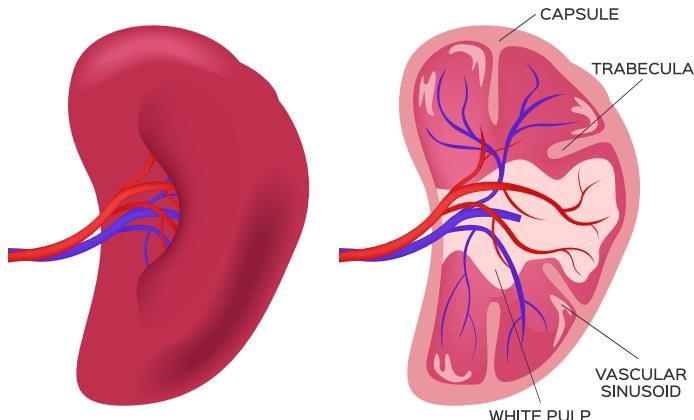


Figura 10: O baço.

Fonte: gritsalak karalak/Shutterstock.com.

O baço (Figura 10) é um órgão linfoide localizado no quadrante superior esquerdo da cavidade abdominal. Ele apresenta uma cápsula de tecido conjuntivo fibroelástico não modelado que contém ocasionalmente células musculares lisas. A cápsula, assim como ocorre nos linfonodos, envia trabéculas que conduzem os vasos sanguíneos, linfáticos e fibras nervosas para dentro e para fora do parênquima esplênico, na superfície côncava, mais especificamente no hilo esplênico.

Aderidas à cápsulas, estão uma rede tridimensional de fibras reticulares e células reticulares associadas, que formam o arcabouço estrutural do baço. O interstício esplênico está ocupado por capilares sinusoides, trabéculas contendo vasos sanguíneos e pela polpa esplênica.

O baço é um órgão extremamente vascularizado, que exerce a função de produzir células sanguíneas durante o desenvolvimento fetal e, após o nascimento, de filtrar o sangue, produzir células linfoideas, eliminar ou inativar antígenos presentes no sangue e **hemocaterese**.



Conceito! Hemocaterese é o processo pelo qual os eritrócitos e plaquetas envelhecidos são “sequestrados” pelo baço e eliminados da circulação.

A organização funcional do baço é melhor compreendida quando se entende a sua vascularização (Figura 11).

Após atravessar o hilo, a artéria esplênica se ramifica em artérias trabeculares, que são conduzidas através das trabéculas para o parênquima esplênico.

Quando as artérias trabeculares têm seu diâmetro diminuído até cerca de 0,2mm, elas saem das trabéculas e suas túnica adventícias se tornam infiltradas pela bainha linfoide periarterial (PALS). Com isso, ocorre a formação da polpa branca, que tem a artéria central no seu interior, circundado por bainhas linfoides contendo células T e nódulos linfoides contendo células B.

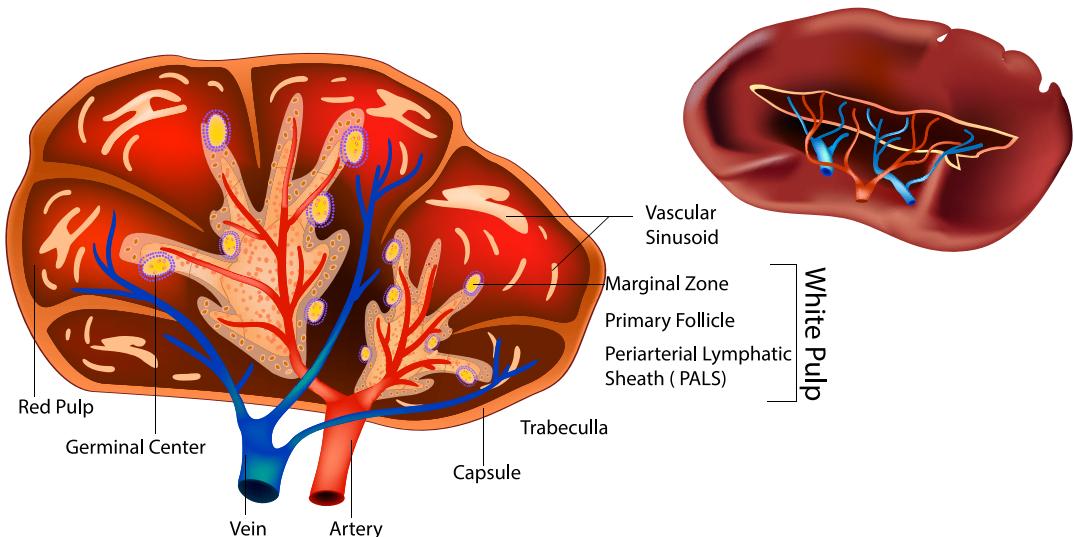


Figura 11. Vascularização esplênica. **Fonte:** Sakurra/Shutterstock.com.

No término da artéria central da polpa branca, ela perde a sua bainha linfoide e se subdivide em ramos paralelos e curtos – as arteríolas peniciladas –, que penetram na polpa vermelha. As arteríolas peniciladas têm três regiões: arteríolas da polpa, arteríolas embainhadas (região espessada dos vasos, envolvidas por macrófagos) e os capilares arteriais terminais.

Alguns estudos trazem que o baço possui sistemas de circulação aberta e fechada, onde alguns vasos se conectam aos sinusoides (que drenam para as veias da polpa, que drenam para veias cada vez maiores até a veia esplênica, que sai do baço através do hilo) e outros terminam como canais abertos na polpa vermelha.

O processo de filtração ocorre na polpa branca, quando o sangue entra nos sinusoides marginais da zona marginal e passa por uma zona rica em APCs. O processo de filtração foi descrito por Gartner como nas etapas a seguir:

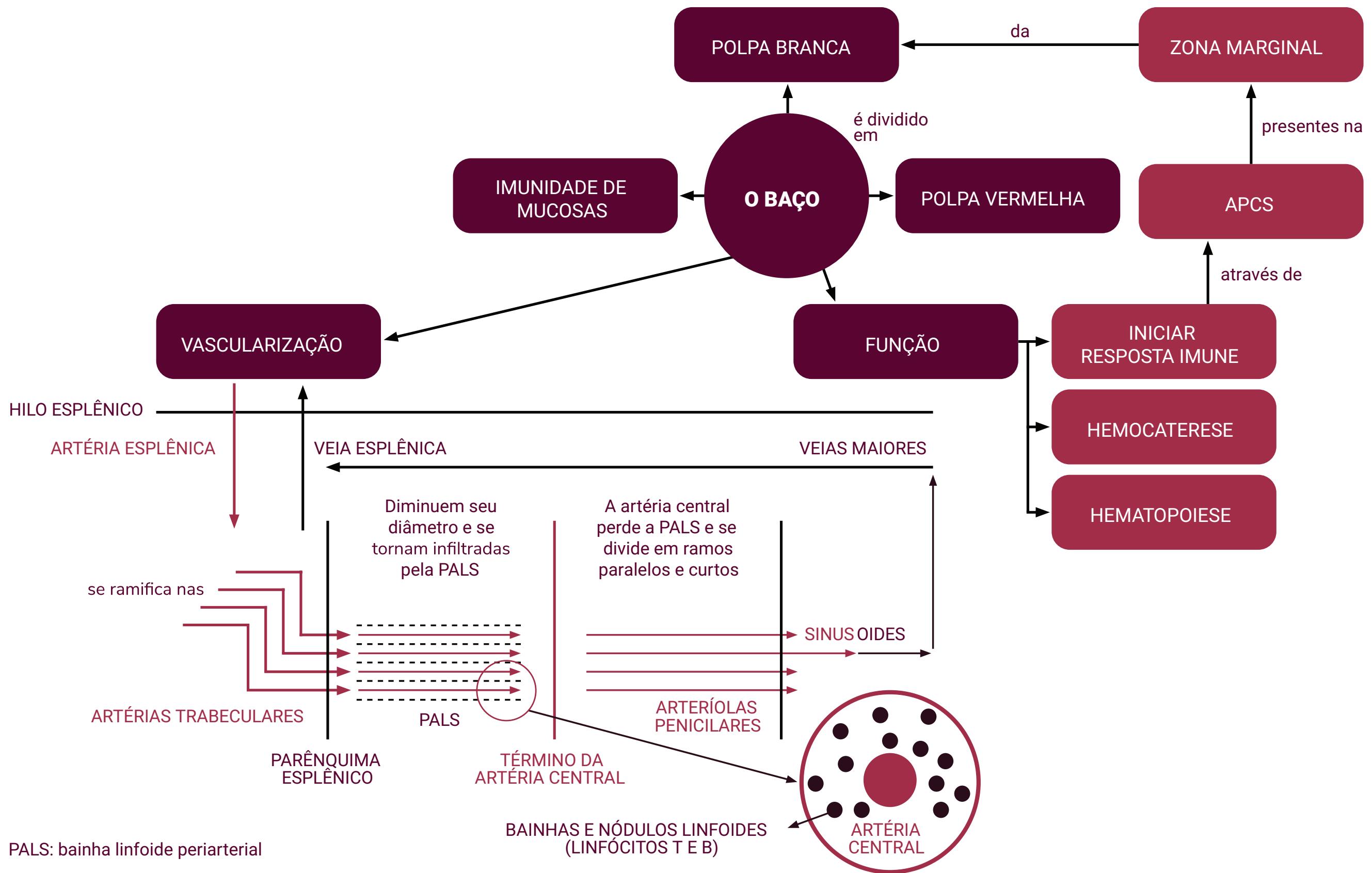
- As APCs testam o material transportado pelo sangue, procurando por抗ígenos.
- Os macrófagos atacam microrganismos presentes no sangue.
- Os linfócitos T e B circulantes entram nos seus locais preferenciais na polpa branca.
- Os linfócitos entram em contato com as células dendríticas interdigitantes e, se essas células reconhecem o complexo epítopo-MHC, os linfócitos iniciam uma resposta imune dentro da polpa branca.
- As células B reconhecem e reagem contra抗ígenos timo-independentes.

A função esplênica de hemocaterese ocorre através dos macrófagos, que fagocitam plaquetas envelhecidas e monitoram os eritrócitos, que, quando estão velhos, não conseguem passar pelos espaços entre as células endoteliais em direção aos sinusoides, sendo fagocitados pelos macrófagos também.



Se liga! Durante o desenvolvimento fetal, o baço é essencialmente um órgão hematopoiético. No entanto na vida adulta ele também pode assumir essa função, quando necessário.

MAPA MENTAL – BAÇO



PALS: bainha linfoide periarterial

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tecido linfoide associado à mucosa (MALT)

O MALT é constituído de infiltrados não encapsulados de tecido linfoide difuso e nódulos linfoides localizados nas mucosas do trato gastrointestinal (tonsilas e tecido linfoide associado ao intestino – GALT), respiratório (BALT) e urinário.

As tonsilas (palatinas, faríngea e linguais) (Figura 12) são agregados não encapsulados de nódulos linfoides que protegem a entrada da orofaringe.

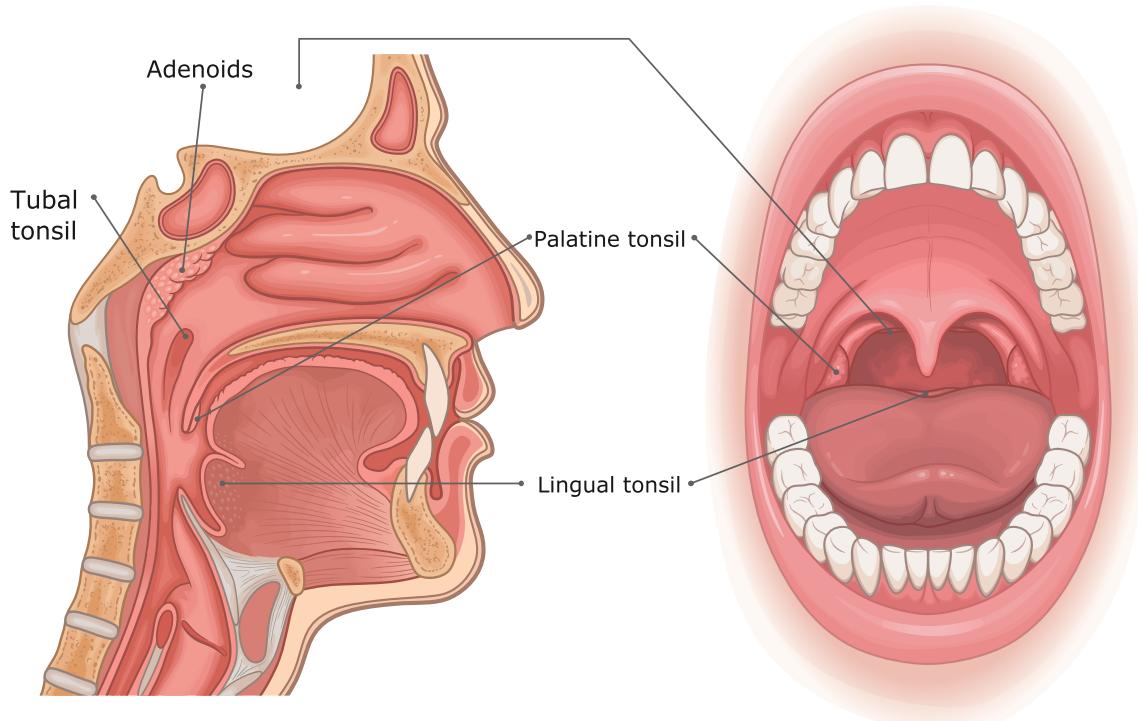


Figura 12. Tonsilas.

Fonte: Refluo/Shutterstock.com

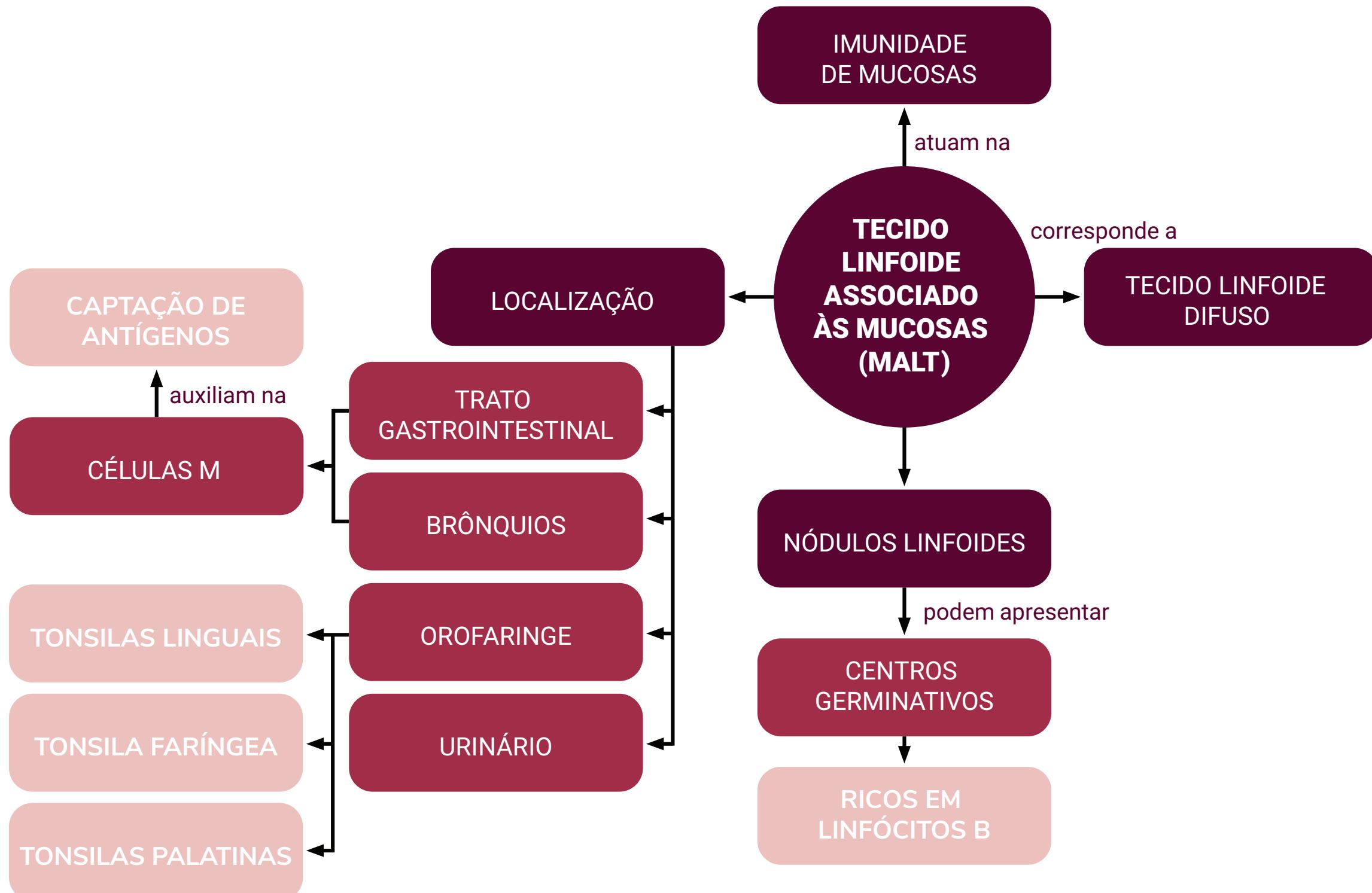
Apesar de não serem encapsuladas, as tonsilas apresentam uma pseudo-cápsula de tecido conjuntivo denso fibroso. Os nódulos linfoides que estão contidos nelas muitas vezes apresentam centros germinativos, indicativos de formação de células B.

Os tecidos linfoides associados ao tubo digestivo (GALT) estão isolados uns dos outros, exceto no íleo, onde eles formam agregados linfoides conhecidos como Placas de Peyer.

Os folículos linfoides das placas de Peyer são contínuos de células B envolvidas por uma região de tecido linfoide difuso contendo células T e APCs. As células M, adjacentes aos folículos linfoides capturam抗ígenos e os transferem para os macrófagos presentes nas placas de Peyer.

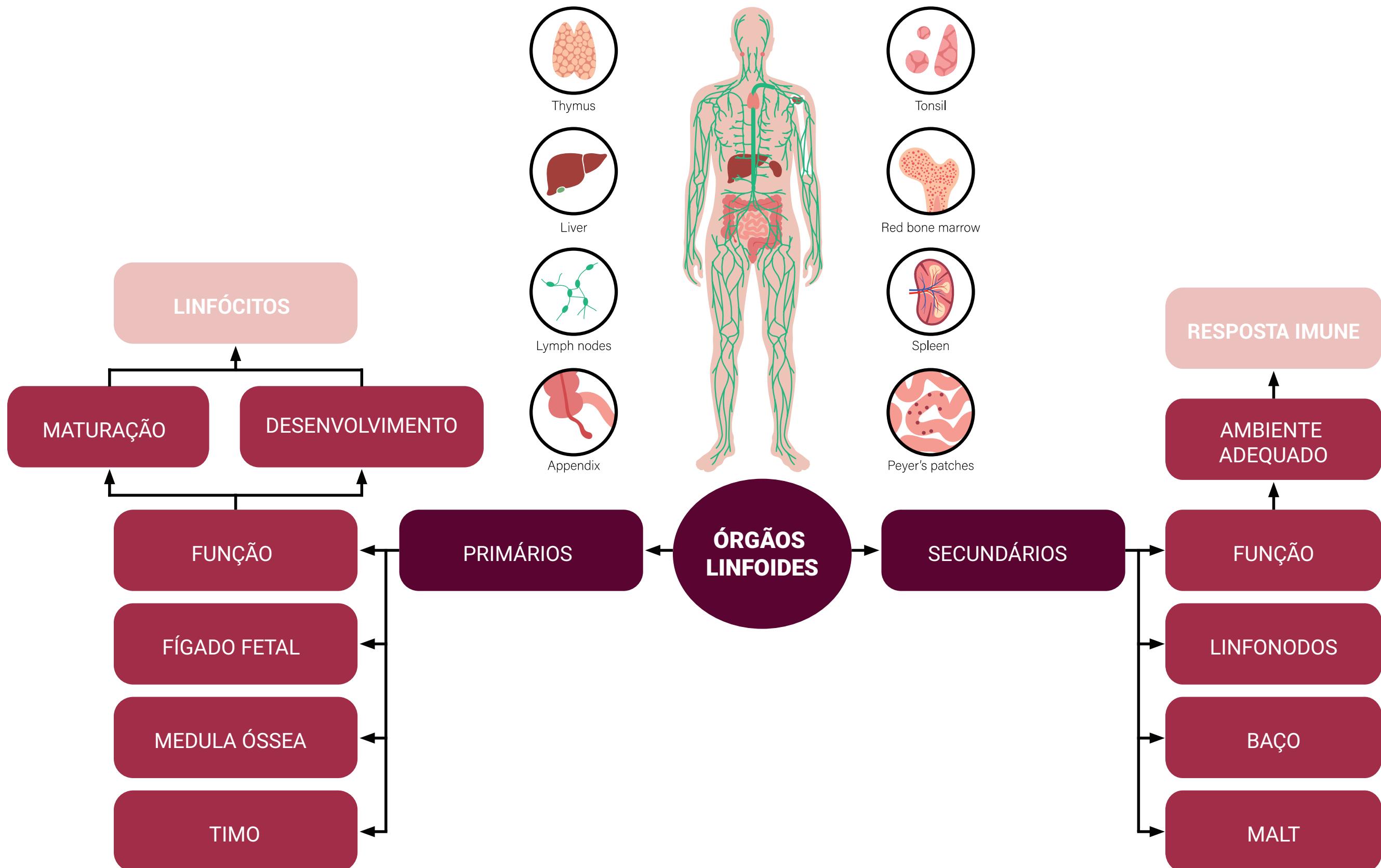
Os tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT) é semelhante às Placas de Peyer, a não ser pelo fato de estarem localizados nas paredes dos brônquios. Além disso, a maioria das células nos nódulos linfoides são as células B, e ele é ricamente vascularizado.

MAPA MENTAL – TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO ÀS MUCOSAS



Fonte: Elaborado pelo autor.

MAPA MENTAL – ÓRGÃOS E TECIDOS LINFÓIDES



Fonte: Elaborado pelo autor.

Imagen: Pikovit/Shutterstock.com.

REFERÊNCIAS

GARTNER, Leslie P. Tratado de histologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

MOORE, Keith L. Anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

Imagens

Imagen 1: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-illustration/lymphatic-system-unlabeled-diagram-149230307>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 2: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/lymph-capillary-human-tissue-blood-vessel-1765164041>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 3: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/internal-structure-lymph-vessel-126713588>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 4: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/thoracic-duct-anatomical-vector-illustration-diagram-1034414980>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 5: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-illustration/abdominal-lymph-nodes-iliac-cisterna-chyli-280030742>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 6: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/haematopoiesis-development-different-blood-cells-haematopoietic-2081490262>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 7: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/thymus-gland-adult-newborn-vector-illustration-2126257640>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 8: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-photo/light-microscope-micrograph-thymus-medulla-showing-1523335124>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 9: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/lymph-node-anatomy-labeled-diagram-showing-1749695459>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 10: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/spleen-vector-organ-555643480>>. Acesso em: 26/01/2023

Imagen 11: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/structure-spleen-anatomy-cross-section-713701516>> Acesso em: 26/01/2023

Imagen 12: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/tonsils-anatomy-medical-illustration-types-human-2148089983>> Acesso em: 26/01/2023

Imagen 13: utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/lymphatic-immune-system-concept-thymus-liver-1903658281>> Acesso em: 26/01/2023



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770

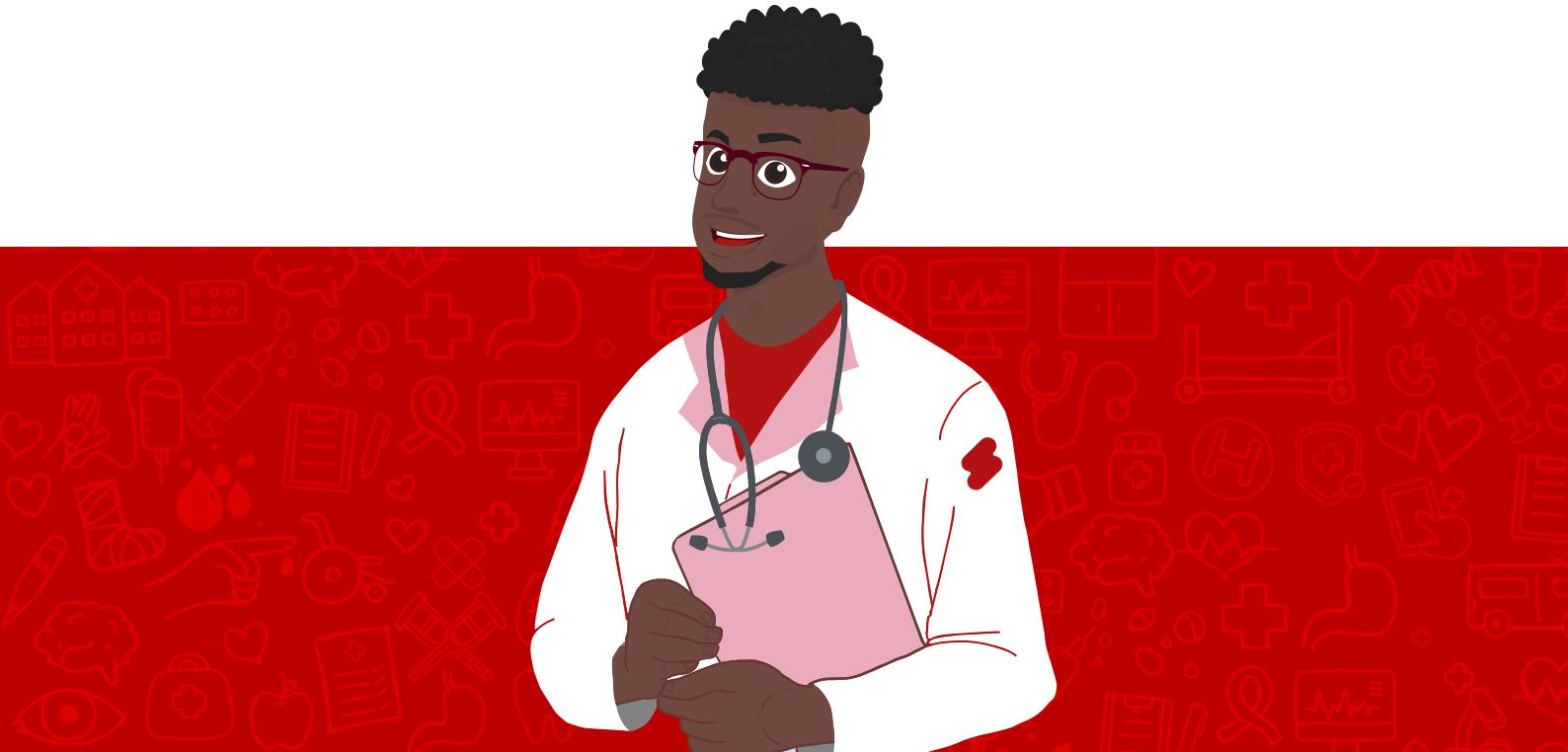


Apresentação de Antígenos: Uma Visão Aprofundada



SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Captura de Antígenos	4
3. Células Dendríticas: Características e Funções	5
4. Outras Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)	6
5. Conclusão	7
Referências	8



1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é uma rede complexa de células, tecidos e órgãos que trabalham em conjunto para defender o corpo contra ataques de “invasores” estranhos. Esses invasores podem ser vírus, bactérias, parasitas ou até mesmo células cancerígenas. O sistema imunológico é capaz de reconhecer e neutralizar esses invasores através de uma série de mecanismos defensivos. Um desses mecanismos é a apresentação de抗原s, um processo fundamental que permite ao sistema imunológico “ver” e “reconhecer” os invasores.

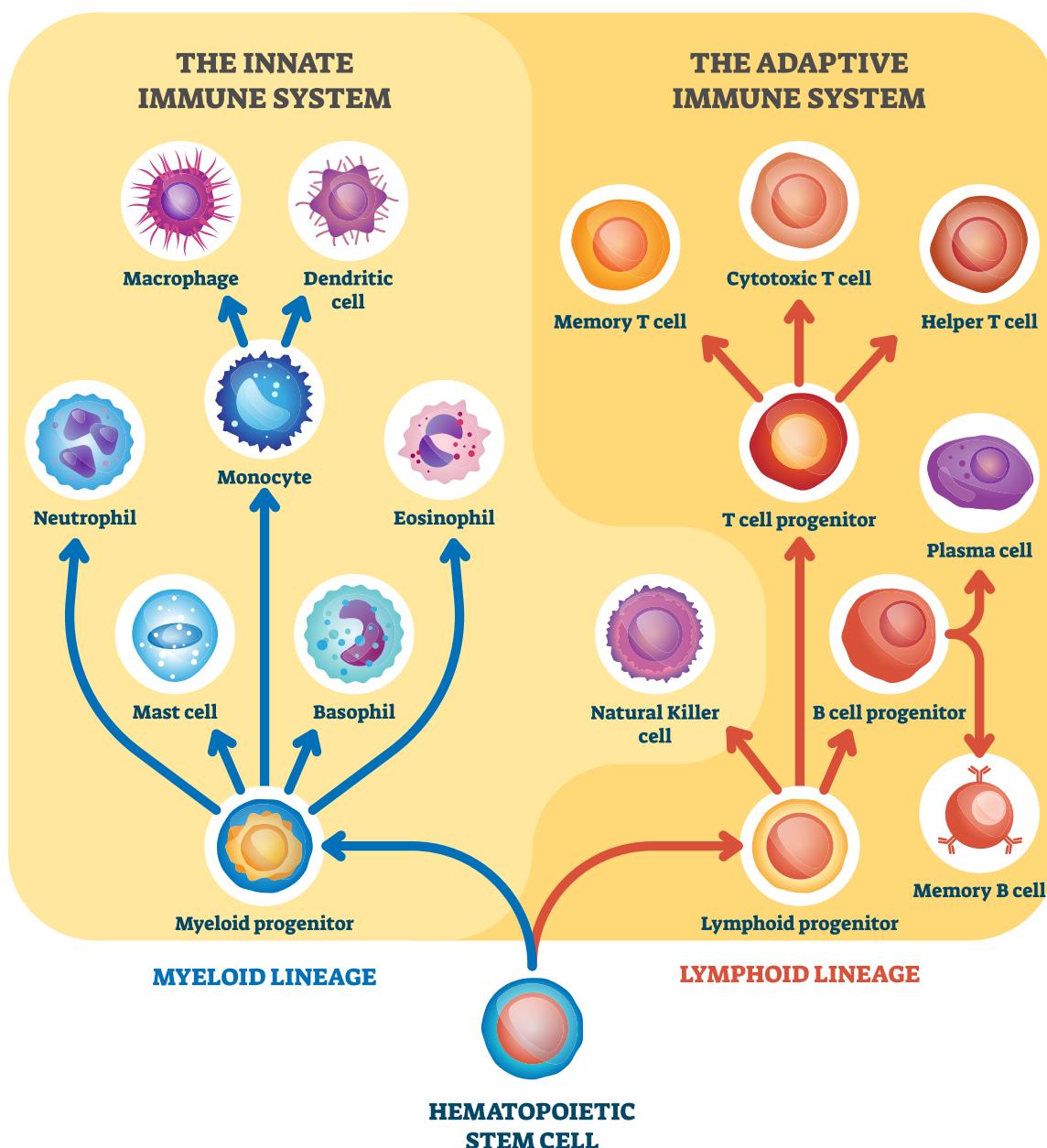


Imagen 1. Ilustração das diferentes células imunológicas.

Fonte: VectorMine/Shutterstock.com

2. CAPTURA DE ANTÍGENOS

A captura de antígenos é o primeiro passo na apresentação de antígenos. As células do sistema imunológico, como as células dendríticas e macrófagos, são especializadas em capturar antígenos. Essas células possuem receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que podem identificar estruturas moleculares associadas a patógenos (PAMPs) presentes em microrganismos invasores. Uma vez que um antígeno é capturado, ele é internalizado e processado pela célula, preparando-o para a apresentação, transformados em peptídeos, ou lipopolissacarídeos ou carboidratos.

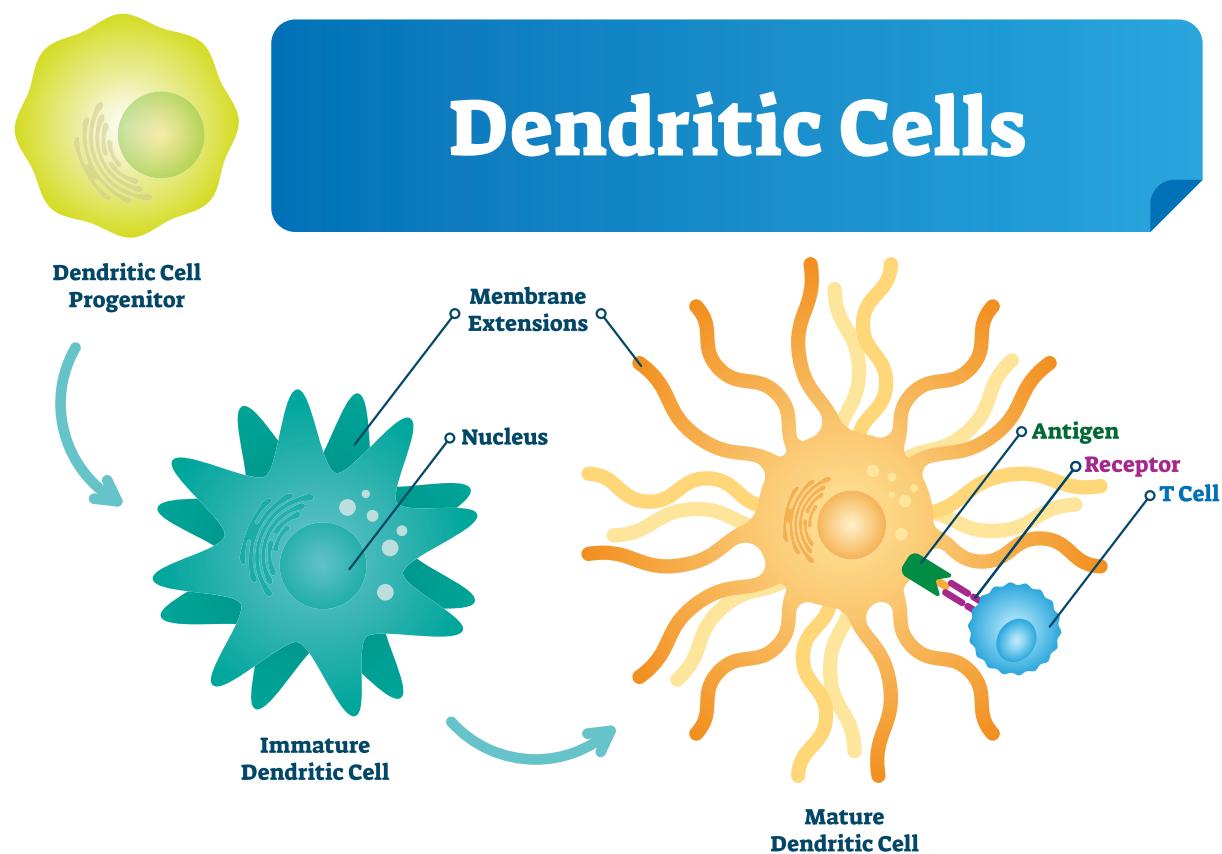


Imagen 2. Ilustração de célula dendrítica com um antígeno.

Fonte: VectorMine/Shutterstock.com

3. CÉLULAS DENDRÍTICAS: CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES

As células dendríticas são as mais eficientes células apresentadoras de抗ígenos (APCs). Elas são capazes de capturar, processar e apresentar抗ígenos para as células T, desencadeando uma resposta imune adaptativa. As células dendríticas são caracterizadas por sua morfologia única, com prolongamentos semelhantes a tentáculos chamados dendritos, que aumentam sua superfície de contato com o ambiente, facilitando a captura de抗ígenos. Além disso, as células dendríticas têm a capacidade de fazer apresentação cruzada e migrar para os órgãos linfóides, onde podem interagir com as células T e iniciar a resposta imune. Há células dendríticas residentes nos tecidos, as quais têm função de captura de抗ígenos, alta expressão de receptores Fc e receptores de manose, porém baixa expressão de moléculas para ativação de células, meia-vida de aproximadamente 10h e em quantidade relativamente alta. Já as células dendríticas ativadas têm maior função de apresentação de抗ígenos para as células T, baixa expressão de receptores Fc e receptores de manose, mas alta expressão de moléculas para ativação de células, meia-vida de mais de 100h e quantidade alta de moléculas na superfície.

Elas estão presentes em todos os tecidos e se diferenciam em clássicas (mais numerosas em órgãos linfóides e são muito ativas por抗ígenos próprios do organismo-autoimune-) e são reguladas por indução à apoptose e/ou inativação por células T reguladoras, caracterizando a "autotolerância". E as células dendríticas plasmocitóides que são mais abundantes no sangue e normalmente apresentam抗ígenos virais, produzindo interferons do tipo 1.

4. OUTRAS CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS (APCs)

Além das células dendríticas, outras células podem atuar como APCs, incluindo macrófagos e células B. Os macrófagos são células do sistema imunológico que englobam e digerem microrganismos, enquanto as células B são responsáveis pela produção de anticorpos. Ambos os tipos de células podem capturar e processar抗ígenos, apresentando-os às células T para desencadear uma resposta imune.

Outras funções das APCs são coestimulação (auxiliam na ativação de células T), receptores de imunidade inata (ativando melhor o MHC, coestimuladores e citocinas), liberadores de citocinas para auxílio das células T se tornarem efetoras e retroalimentação, que quando uma célula dendrítica apresenta um antígeno para linfócito T, ele estimula a célula dendrítica a se estimular cada vez mais (positiva e bidirecional).

Mas todas as células do corpo, quando infectadas, podem apresentar抗ígenos para serem fagocitadas pelo linfócito TCD8, ou seja, quando infectadas por抗ígenos intracelulares.

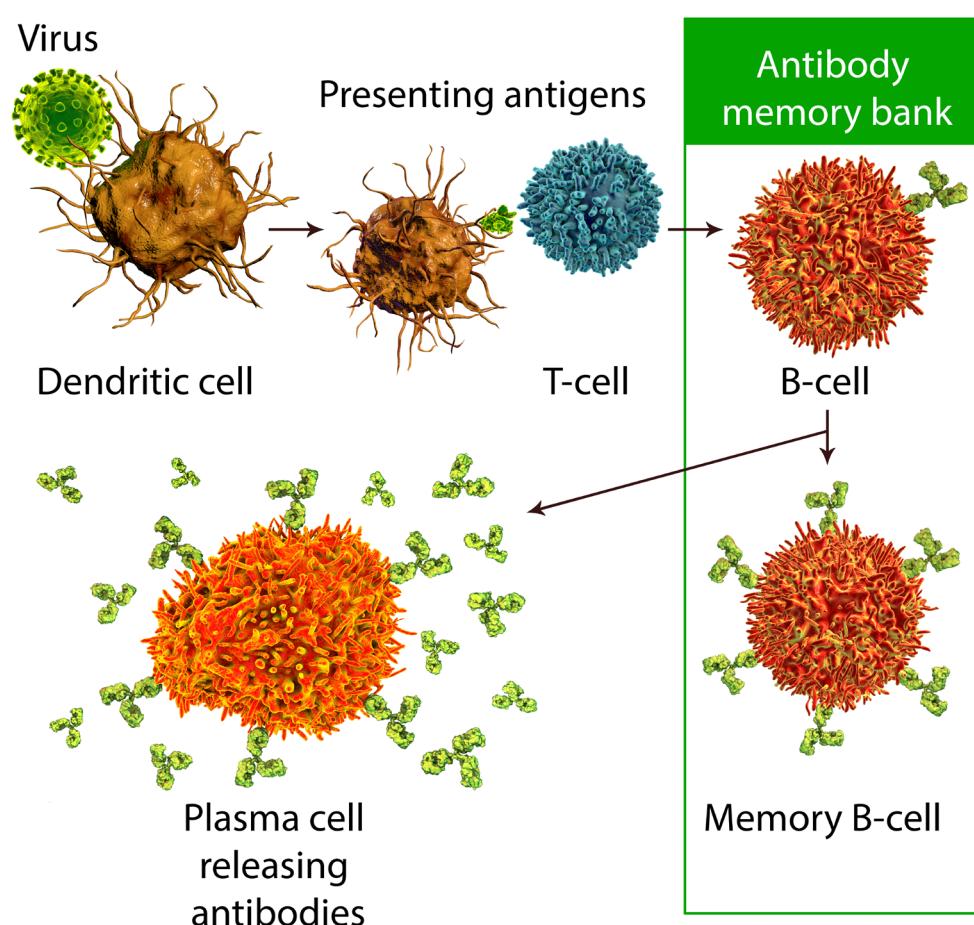


Imagen 3. Ilustração da interação de células dendríticas e células T.

Fonte: Kateryna Kon/Shutterstock.com

5. CONCLUSÃO

A apresentação de antígenos é um processo complexo e crucial para a defesa do corpo contra patógenos. Compreender esse processo é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de imunização e tratamentos para doenças imunológicas. A pesquisa contínua nesta área é vital para aprimorar nosso entendimento do sistema imunológico e para o desenvolvimento de novas terapias imunológicas.

MAPA MENTAL. APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS



Células Dendríticas



Conclusão

Importância da Apresentação de Antígenos

Desenvolvimento de Novas Estratégias de Imunização

Tratamentos para Doenças Imunológicas

Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
3. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/immune-system-cells-vector-illustration-labeled-1682266918>. Acesso em: 13 julho, 2023.
4. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/dendritic-cells-vector-illustration-anatomical-labeled-1141869047>. Acesso em: 13 julho, 2023.
5. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-illustration/dendritic-cell-activate-t-cells-trigger-2001120536>. Acesso em: 13 julho, 2023.
6. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-illustration/mechanisms-immune-defense-against-viruses-3d-1750365635>. Acesso em: 13 julho, 2023.

Escrito por Natália Oliveira em parceria com inteligência artificial via chat GPT 4.0.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770

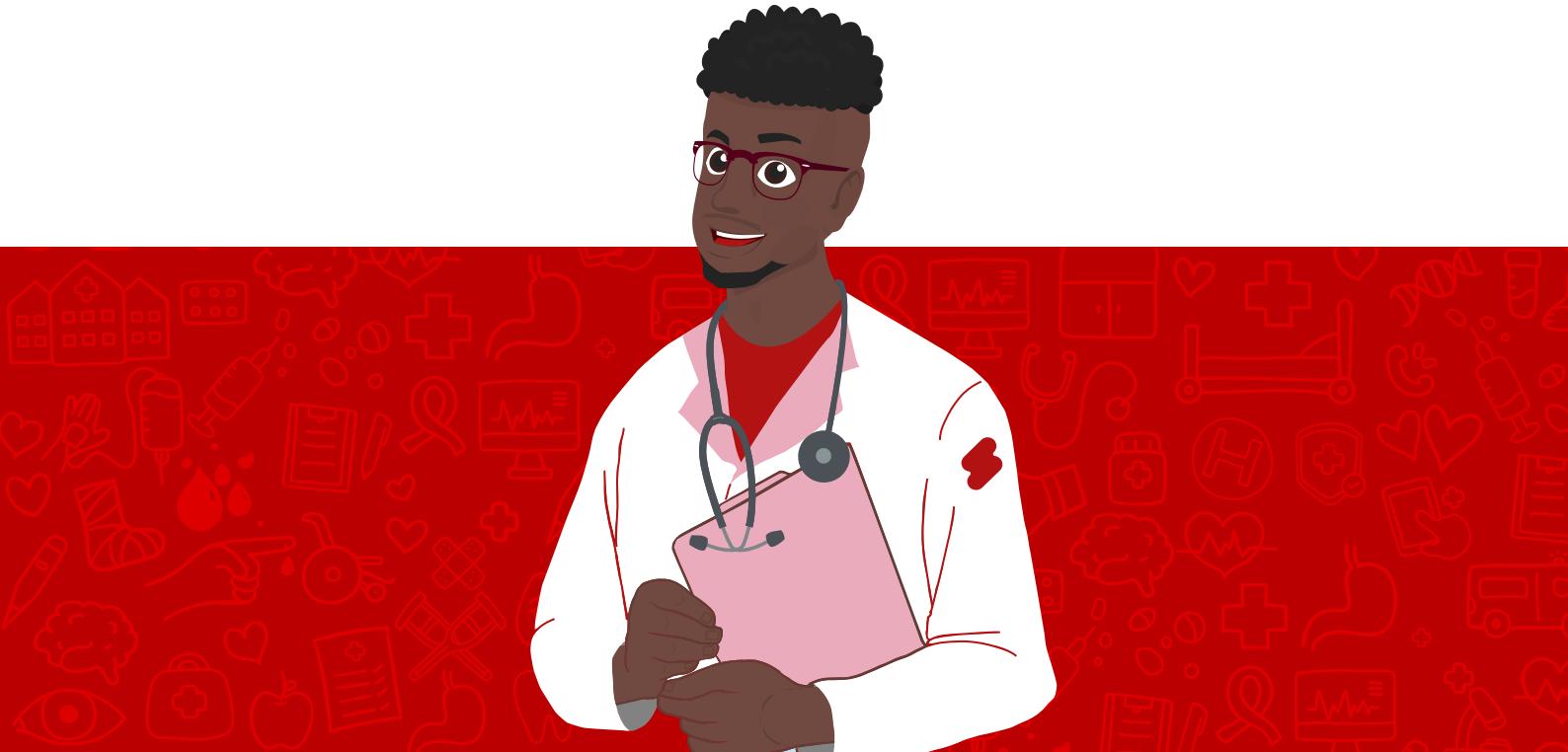


Complexo principal de histocompati- bilidade (MHC)



SUMÁRIO

1. Introdução ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC).....	3
2. Genes do MHC	5
3. Moléculas do MHC.....	5
4. Ligação Peptídeo-MHC	5
5. Vias de Processamento e Apresentação de Proteínas	6
 1. Classe I.....	6
 2. Classe II.....	7
6. Conclusão	7
Referências	8



1. INTRODUÇÃO AO COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE (MHC)

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) é um sistema genético altamente polimórfico e multifuncional que desempenha um papel central na imunidade adaptativa. O MHC é responsável por codificar proteínas que apresentam抗ígenos (peptídeos) às células T, permitindo que o sistema imunológico reconheça e responda a patógenos e células malignas. Além disso, o MHC também desempenha um papel na tolerância imunológica e na rejeição de transplantes.

As moléculas de MHC estão localizadas em todas as células hospedeiras, pois todas as nossas células podem ser infectadas o que as fazem apresentar os抗ígenos do patógeno; elas ajudam na diferenciação entre os抗ígenos intra e extracelulares apresentando esses抗ígenos aos linfócitos CD4 ou CD8;

MHC I → apresentação de抗ígenos intracelulares aos linfócitos TCD8.

MHC II → apresentação de抗ígenos extracelulares aos linfócitos TCD4.

As células T são específicas de apenas uma molécula de MHC!

Resumindo: RECONHECIMENTO MHC + ANTÍGENO = ATIVAÇÃO DE CÉLULAS TCD4 E TCD8.

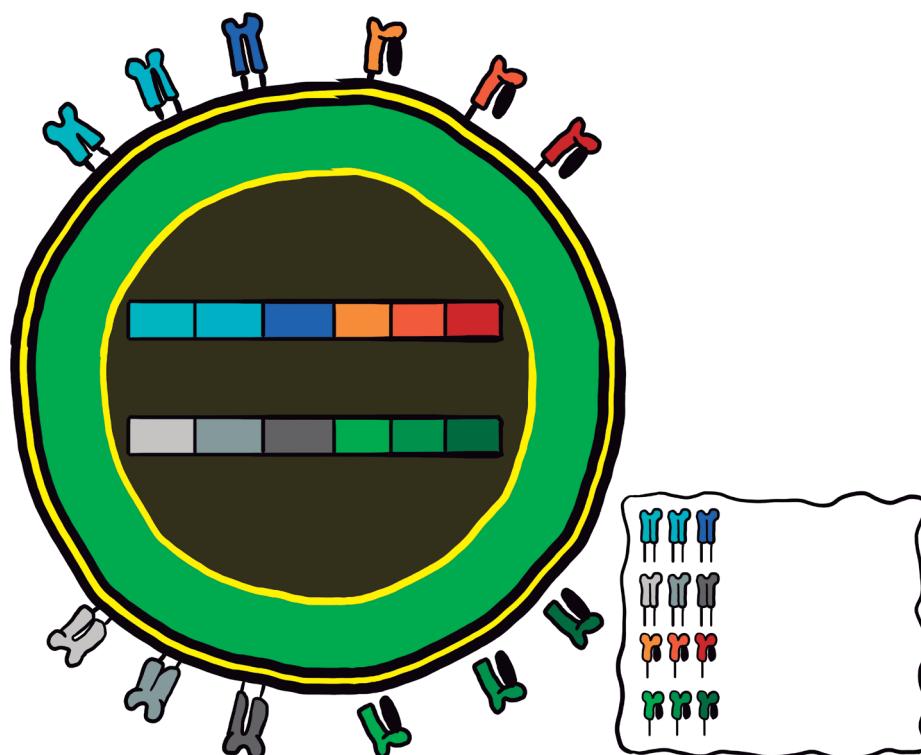


Figura 1. MHC gene polymorphism.

Fonte: Acervo Sanar.

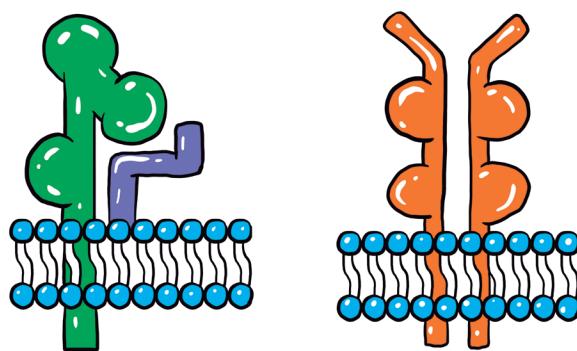


Figura 2. Structures of MHC Class I and MHC Class II.

Fonte: Acervo Sanar.

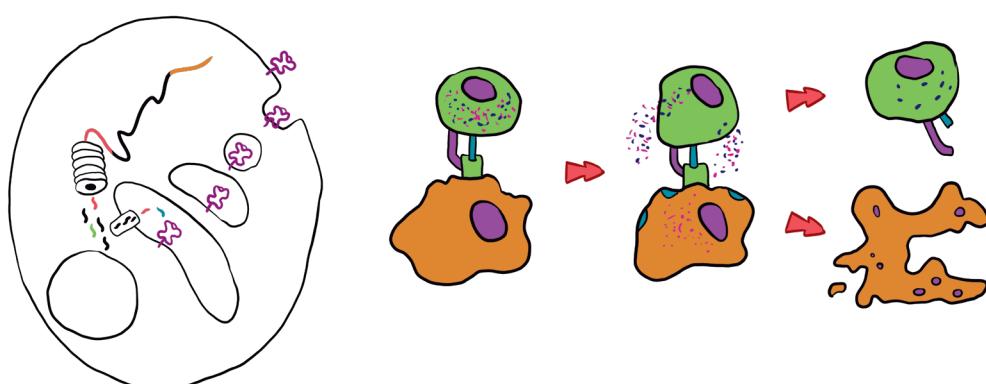


Figura 3. Mechanism of Class I MHC.

Fonte: Acervo Sanar.

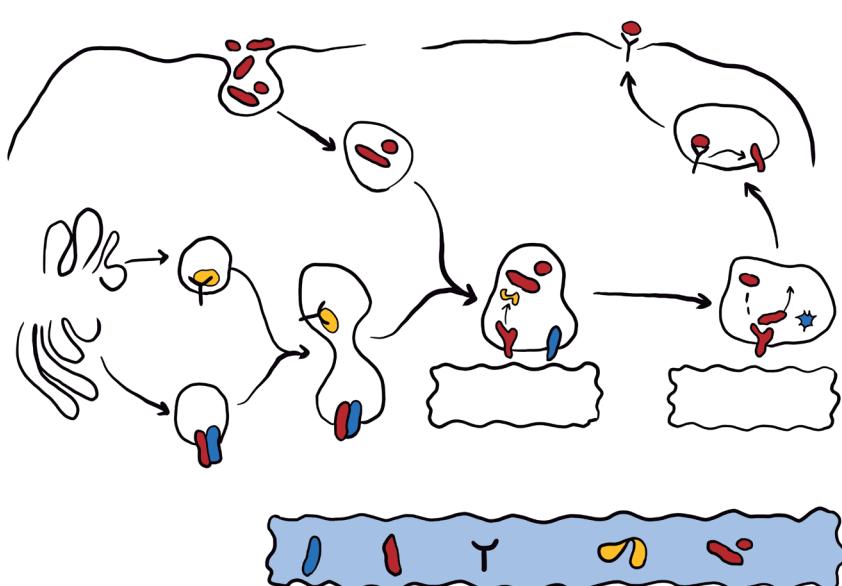


Figura 4. Mechanism of Class II MHC.

Fonte: Acervo Sanar.

2. GENES DO MHC

Os genes do MHC estão localizados no cromossomo 6 em humanos. Eles são divididos em duas classes principais: MHC Classe I e MHC Classe II. Os genes do MHC Classe I (HLA-A, HLA-B, e HLA-C) são expressos em quase todas as células nucleadas, enquanto os genes do MHC Classe II (HLA-DP, HLA-DQ, e HLA-DR) são expressos principalmente em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos, células dendríticas e células B.

HLA → é o Sistema Antígeno Leucocitário Humano. É, basicamente, o local genético responsável por codificar as proteínas relacionadas ao reconhecimento dos antígenos.

3. MOLÉCULAS DO MHC

As moléculas do MHC são proteínas de membrana que apresentam peptídeos (fragmentos de proteínas) às células T. As moléculas do MHC Classe I apresentam peptídeos derivados de proteínas intracelulares, ou seja, todas as células nucleadas possuem MHC I enquanto as moléculas do MHC Classe II apresentam peptídeos derivados de proteínas extracelulares, são as células apresentadoras de antígenos propriamente ditas como as células dendríticas, os macrófagos, os linfócitos B, dentre outras. Além disso, as moléculas do MHC Classe I e II diferem em sua estrutura e na maneira como interagem com as células T.

Essas moléculas podem ter sua expressão aumentada por citocinas:

- MHC I: INF-alfa, INF-beta e INF-gama;
- MHC II: INF-gama

4. LIGAÇÃO PEPTÍDEO-MHC

A ligação peptídeo-MHC é um processo crucial para a apresentação de antígenos. Os peptídeos ligam-se ao MHC em um local específico chamado sítio de ligação do peptídeo. A estrutura do sítio de ligação do peptídeo determina quais peptídeos podem se ligar a uma determinada molécula de MHC. A ligação peptídeo-MHC é altamente específica e a afinidade da ligação pode influenciar a resposta imune.

1 molécula de MHC pode se ligar a vários peptídeos, mas só 1 linfócito T pode reconhecer o complexo peptídeo-MHC;

Essa interação possui uma dissociação lenta, com uma meia vida de horas-dias, estabelecendo uma interação saudável.

O MHC não distingue antígeno exógeno ou próprios, mas a interação com os抗ígenos exógenos há uma maximização da apresentação desses抗ígenos a qual facilita o seu reconhecimento.

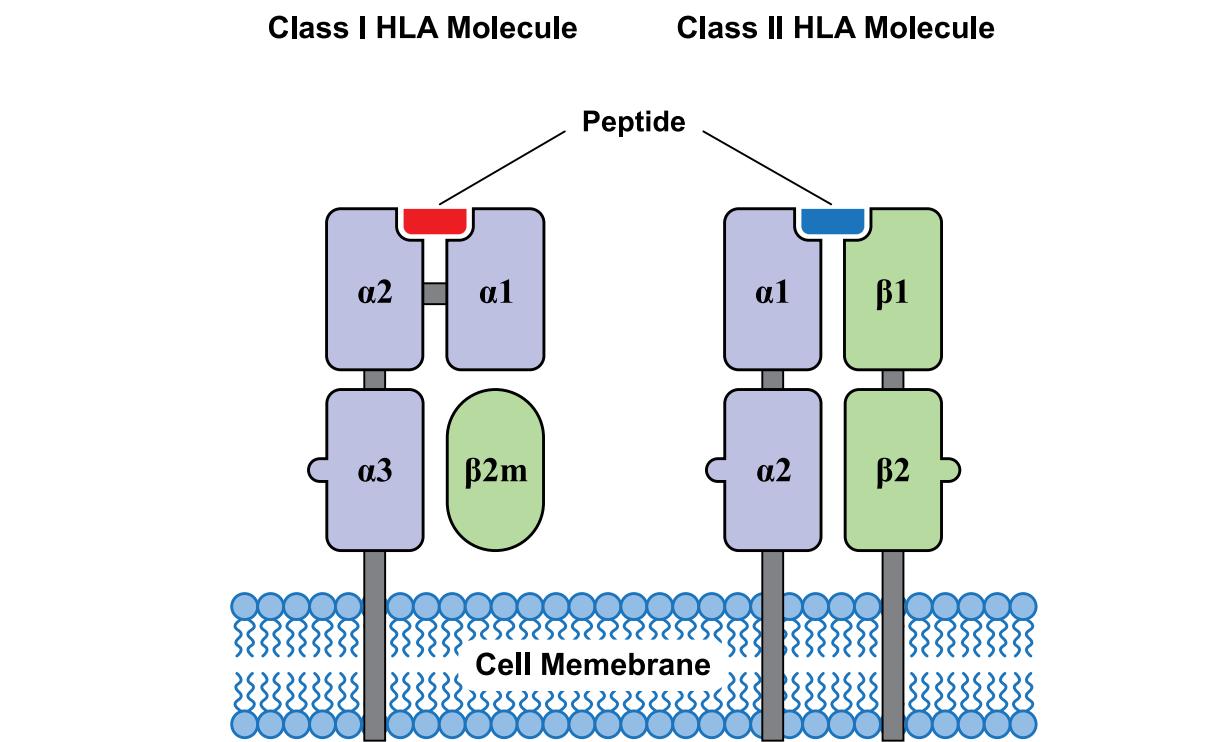


Figura 5: Ligação MHC

Fonte: AliDM/Shutterstock.com

5. VIAS DE PROCESSAMENTO E APRESENTAÇÃO DE PROTEÍNAS

5.1. Classe I

A via de processamento de proteínas da Classe I envolve a degradação de proteínas intracelulares pelo proteassoma. Os peptídeos resultantes são transportados para o retículo endoplasmático pelas TAP (transportador associado ao processamento de抗ígenos), onde se ligam às moléculas do MHC Classe I. As moléculas do MHC Classe I carregadas com peptídeos são então transportadas para a superfície da célula, onde podem ser reconhecidas pelas células T CD8+.

Os proteassomas também degradam proteínas danificadas ou mal dobradas

5.2. Classe II

A via de processamento de proteínas da Classe II envolve a captação de proteínas extracelulares por endocitose pelas células apresentadoras de抗ígenos (APCs). As proteínas são degradadas em peptídeos no compartimento endossomal, onde se ligam às moléculas do MHC Classe II. As moléculas do MHC Classe II carregadas com peptídeos são então transportadas para a superfície da célula, onde podem ser reconhecidas pelas células T CD4+.

6. CONCLUSÃO

O MHC desempenha um papel fundamental na resposta imune, permitindo que o sistema imunológico reconheça e responda a uma ampla variedade de抗ígenos. Compreender o funcionamento do MHC é crucial para entender como o sistema imunológico funciona e como ele pode ser manipulado para tratar doenças.

REFERÊNCIAS

1. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017 Mar 17;8:292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292. PMID: 28367141; PMCID: PMC5356785.
2. Wu T, Guarnieri F, Staveley-O'Carroll K, Viscidi R, Levitsky H, Hedrick L, Cho K, August J, Pardoll D. Engineering an intracellular pathway for major histocompatibility complex class II presentation of antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Dec 5;92(25):11671-5. doi: 10.1073/pnas.92.25.11671. PMID: 8524827; PMCID: PMC40513.
3. Reynisson B, Barra C, Kaabinejadian S, Hildebrand W, Peters B, Nielsen M. Improved prediction of MHC II antigen presentation through integration and motif deconvolution of mass spectrometry MHC eluted ligand data. *J Proteome Res.* 2020 Apr 3;19(4):2304-2315. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00874. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32067423.
4. Tezel G, Yang X, Luo C, Peng Y, Sun SL, Sun D. Mechanisms of immune system activation in glaucoma: oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Feb;48(2):705-14. doi: 10.1167/iovs.06-0810. PMID: 17251458.
5. Kamal S, Kerndt CC, Lappin SL. Genetics, Histocompatibility Antigen. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31082067. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541023/>

Escrito por Graziella Helenna Rosa Rodrigues de Oliveira em parceria com inteligência artificial
via chat GPT 4.0.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770

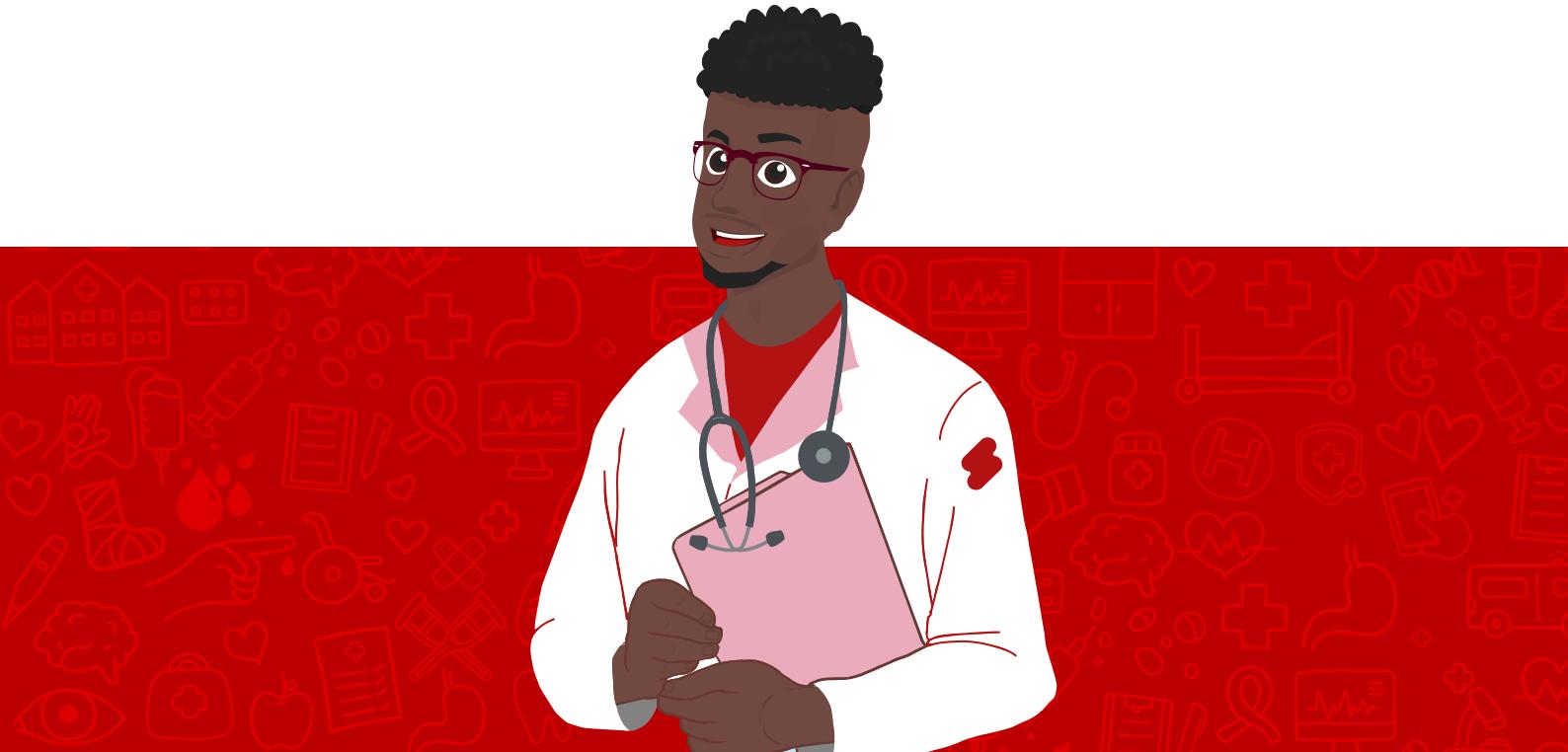


Anticorpos e Antígenos



SUMÁRIO

1.	Introdução	3
2.	Estrutura do Anticorpo	4
3.	Síntese e Expressão de Anticorpos	6
4.	Anticorpos Monoclonais	7
5.	Ligaçāo do Anticorpo ao Antígeno	8
6.	Características dos Antígenos	9
7.	Conclusão	9
	Referências	10



1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é uma rede complexa de células, tecidos e órgãos que trabalham em conjunto para defender o corpo contra invasores prejudiciais, como bactérias, vírus e parasitas. No centro deste sistema estão os anticorpos e antígenos, que desempenham papéis cruciais na resposta imune. Este artigo explora a estrutura dos anticorpos, como eles são sintetizados e expressos, o que são anticorpos monoclonais, como os anticorpos se ligam aos antígenos e as características dos antígenos.

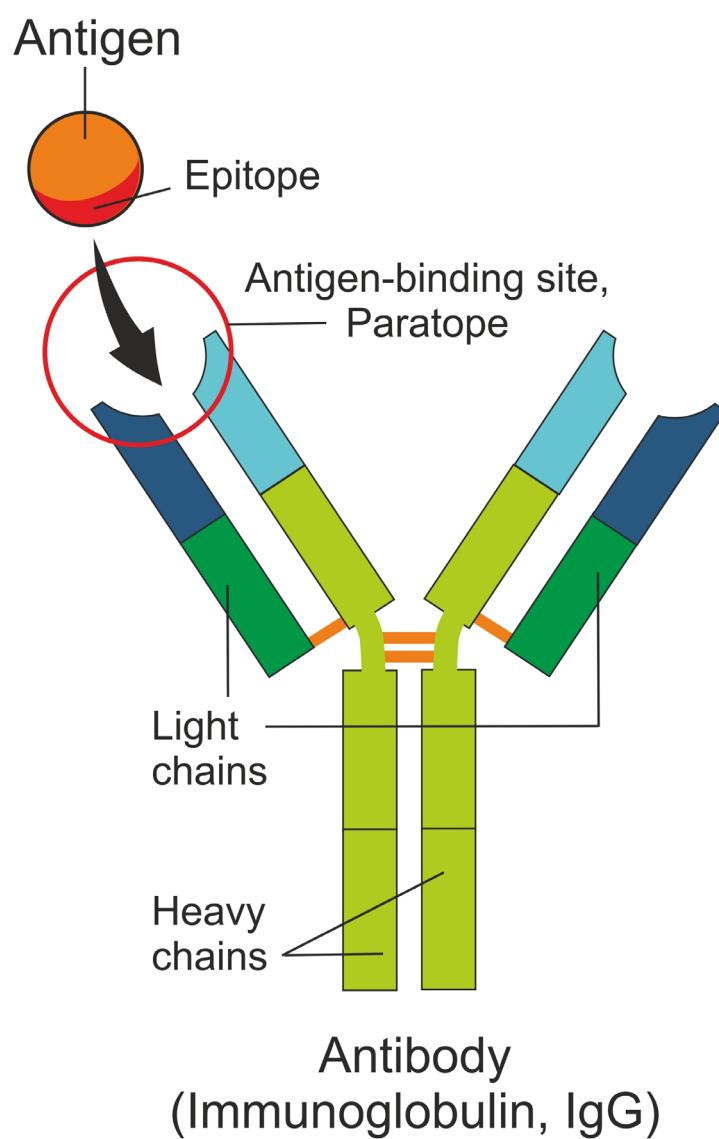


Imagen 1. Ilustração mostrando a interação entre anticorpos e antígenos.

Fonte: Soleil Nordic/Shutterstock.com

2. ESTRUTURA DO ANTICORPO

Os anticorpos são proteínas complexas compostas por quatro cadeias polipeptídicas - duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Cada cadeia pesada é idêntica à outra, assim como as cadeias leves. As cadeias pesadas e leves são conectadas por ligações dissulfeto, formando uma estrutura em forma de "Y". A região de ligação ao antígeno, ou parátopo, está localizada nas extremidades das cadeias leves e pesadas. Estas regiões são altamente variáveis (hipervariáveis), permitindo que diferentes anticorpos se liguem a uma ampla gama de抗ígenos, VH (pesada) ou VL (leve). São de 3 trechos nas regiões V das cadeias pesada e leve, que são denominados de "Regiões de Determinação de Complementariedade" ou CDRs.

A parte mais interna é chamada de "C", são áreas de interação com células do sistema imune do indivíduo, que fazem a coordenação das funções efetoras. Ou seja, são regiões mais constantes. E são essas regiões que irão diferenciar as imunoglobulinas, principalmente no cotidiano, como IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.

- **IgA:** Tem meia-vida plasmática de 6 dias, com função de imunidade da mucosa;
- **IgD:** Tem meia-vida plasmática de 3 dias, com função de receptor de antígeno na célula B imatura;
- **IgE:** Tem meia-vida plasmática de 2 dias, com função de defesa contra parasitas helmínticos, hipersensibilidade imediata;
- **IgG:** Tem meia-vida de 23 dias, com função de opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade imediata por célula e dependente de anticorpo, imunidade neonatal, inibição por retroalimentação das células B. Seu tempo maior no corpo permite melhor rastreio de doenças e isso ocorre porque ele se liga no endossoma ao receptor FCRM, o qual permite que o IgG "fuja" do lisossomo e seja liberação de novo para a corrente sanguínea;
- **IgM:** Tem meia-vida de 5 dias, com função de receptor de antígeno na célula B imatura (forma monomérica), ativação do complemento.

Região Fc, se ligam ao sistema imune e região Fab se liga ao antígeno.

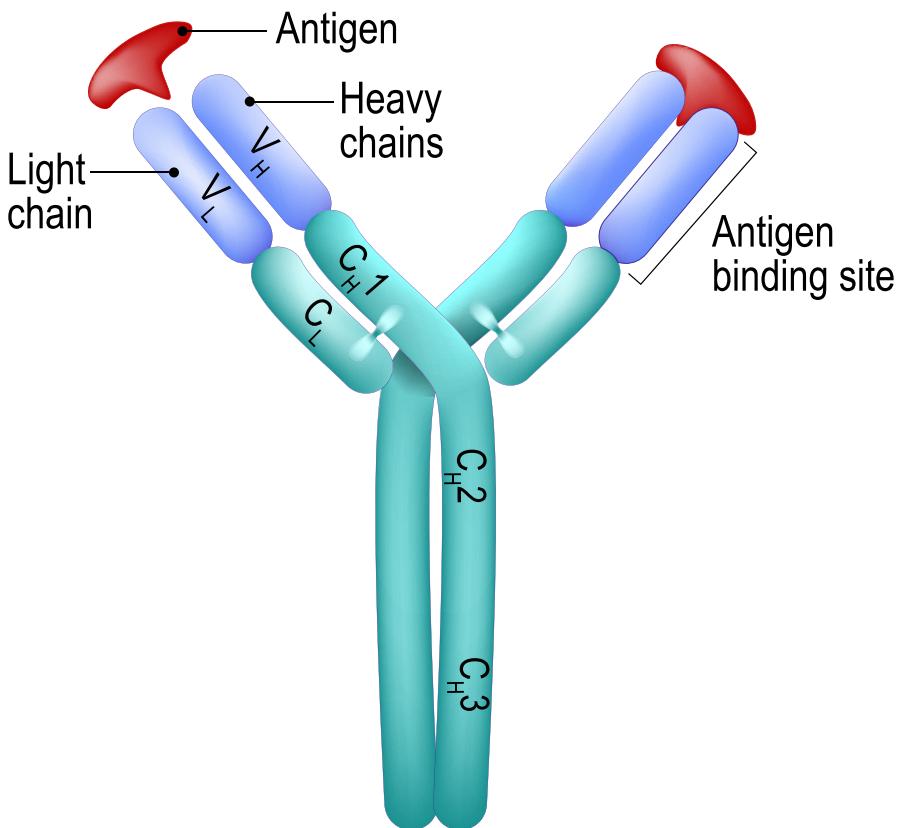


Imagen 2. Ilustração da região FAB e FC do anticorpo.

Fonte: Vallabh Soni/Shutterstock.com

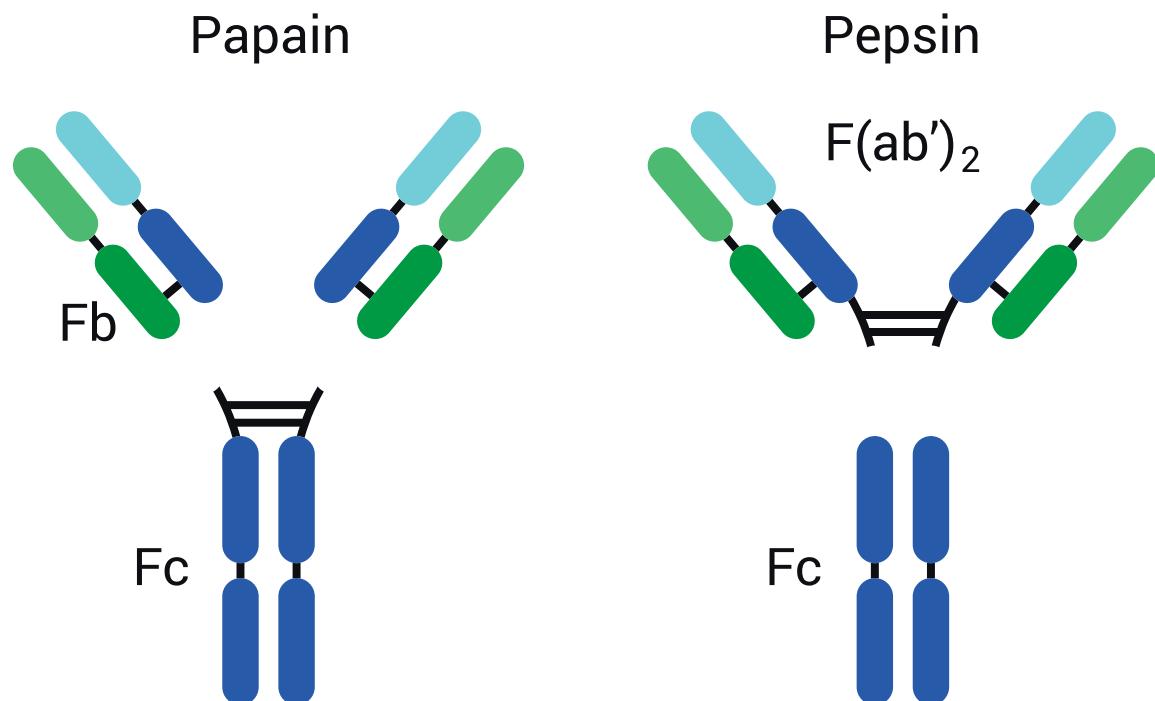


Imagen 3. Ilustração de um anticorpo mostrando suas regiões de cadeias pesadas e leves.

Fonte: Designua/Shutterstock.com

3. SÍNTSESE E EXPRESSÃO DE ANTICORPOS

A síntese de anticorpos ocorre nas células B do sistema imunológico. As células B são ativadas quando encontram um antígeno específico. Uma vez ativadas, as células B começam a produzir anticorpos que são específicos para esse antígeno, tornam-se os plasmócitos. A produção de anticorpos ocorre no retículo endoplasmático rugoso (RER) das células B, onde as cadeias pesadas e leves são produzidas e montadas em anticorpos completos. Estes são então transportados para a superfície da célula B, onde são expressos ou liberados na circulação, sendo que esse processo ocorre de maneira específica.

Os anticorpos são produzidos juntos com os linfócitos B, porém sua proliferação é realizada por essas células B em resposta ao distúrbio. Sendo que a maior parte dos anticorpos são do tipo IgA, cerca de $\frac{2}{3}$ do quantitativo total e eles estão presentes majoritariamente nas mucosas dos sistemas respiratório e gastrointestinal, ou seja são anticorpos com mais contato com antígenos.

Dentre as funções dos anticorpos temos a neutralização de microrganismos, ativação do sistema complemento, opsonização (para posterior fagocitose), direcionamento de citotoxicidade de outras células como linfócitos T e ativação de mastócitos para a degranulação.

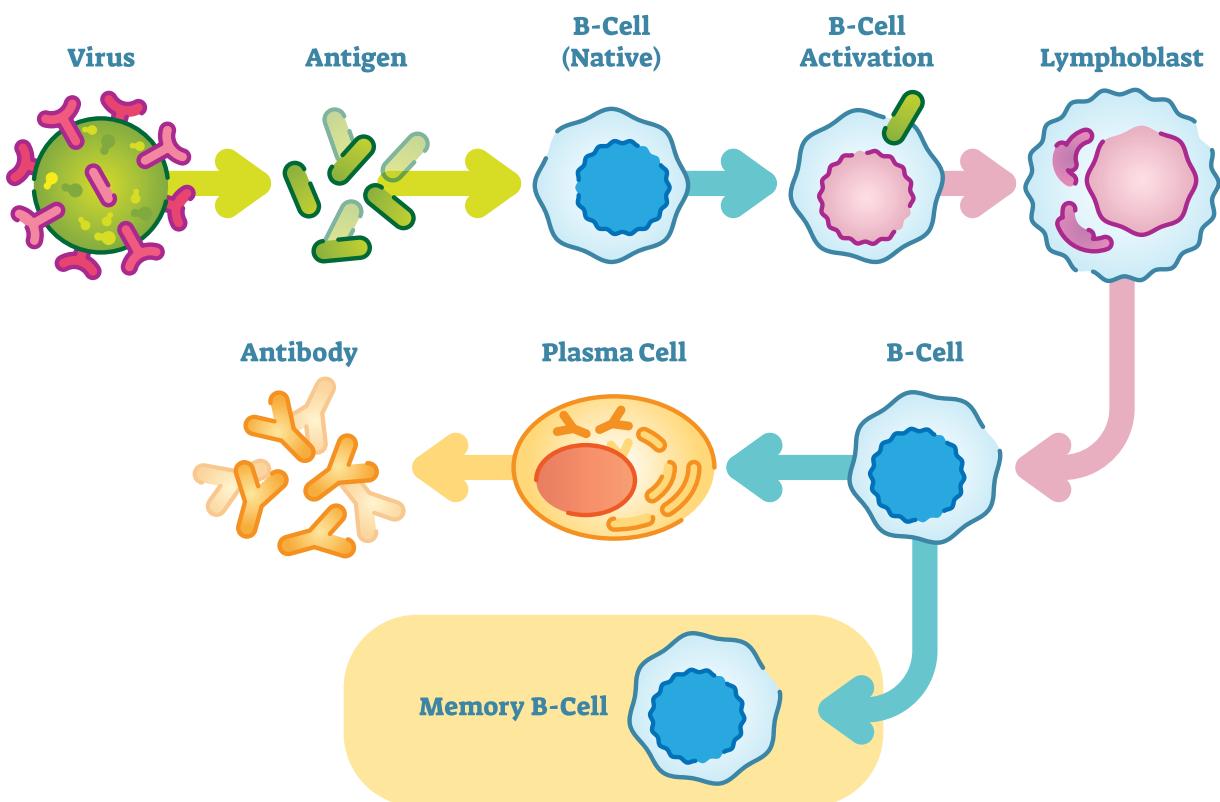


Imagen 4. Ilustração mostrando a diferenciação das células B e sua liberação de anticorpos.

Fonte: VectorMine/Shutterstock.com

4. ANTICORPOS MONOCLONais

Os anticorpos monoclonais são uma forma especializada de anticorpos que são produzidos em laboratório para se ligar a um único tipo de antígeno. Eles são produzidos por um tipo de célula B (hibridomas) que foi clonada a partir de uma única célula mãe. Isso significa que todos os anticorpos produzidos por essa célula são idênticos e se ligam ao mesmo antígeno. Os anticorpos monoclonais têm uma variedade de aplicações na medicina, desde o tratamento de doenças como o câncer até o uso em testes de diagnóstico.

5. LIGAÇÃO DO ANTICORPO AO ANTÍGENO

A ligação do anticorpo ao antígeno é um processo altamente específico e é a chave para a eficácia do sistema imunológico. A região de ligação ao antígeno do anticorpo, ou parátopo, se liga a uma região específica do antígeno conhecida como epítopo. A ligação do parátopo ao epítopo forma um complexo anticorpo-antígeno, que marca o antígeno para destruição pelo sistema imunológico.

Os anticorpos irão coordenar a fagocitose de抗ígenos pelas outras células de defesa.

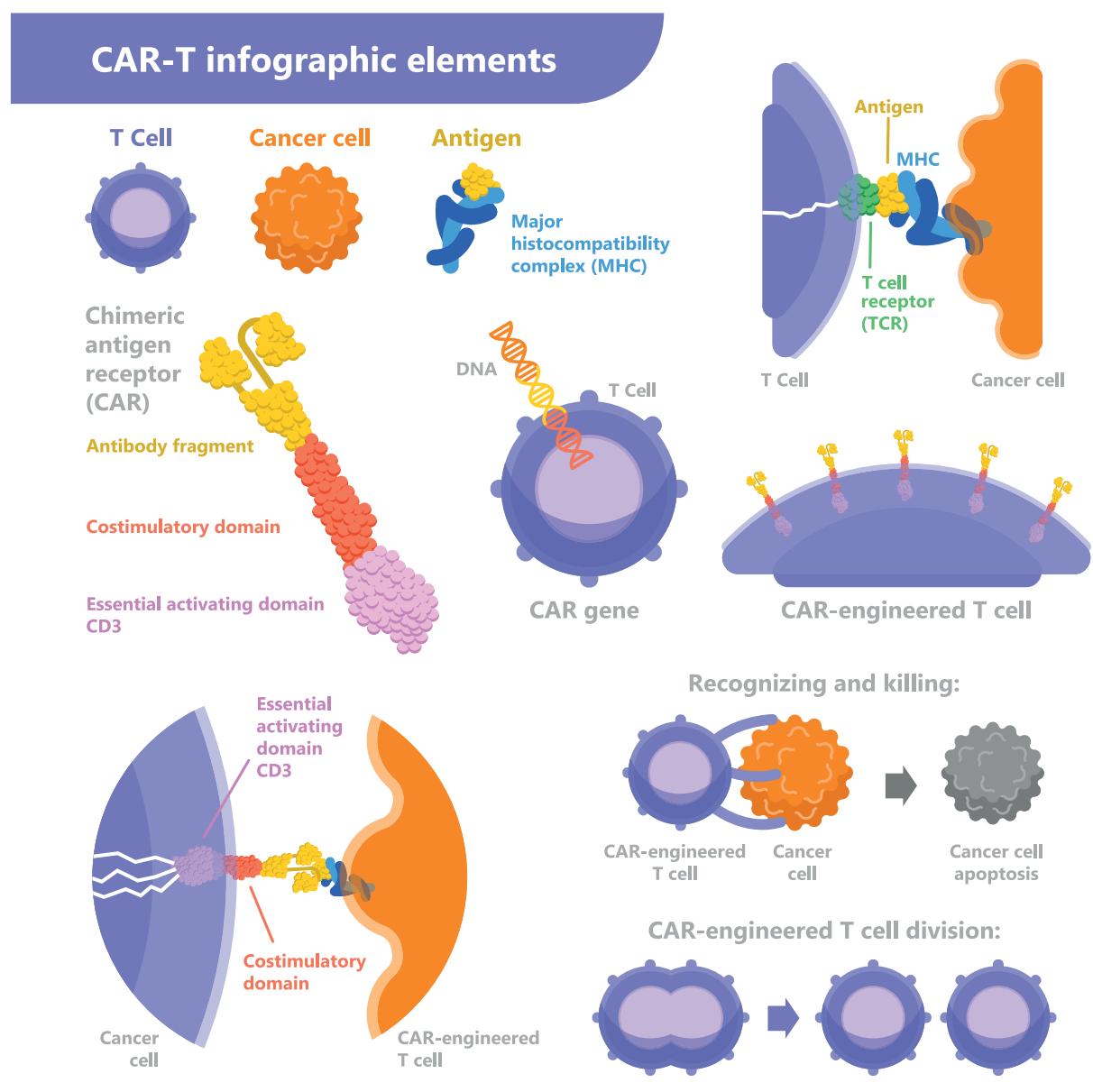


Imagen 5. Ilustração de um exemplo de ligação de anticorpo e antígeno, nesse caso com uma célula cancerígena.

Fonte: Andrii Bezvershenko/Shutterstock.com

6. CARACTERÍSTICAS DOS ANTÍGENOS

Os antígenos são substâncias que podem desencadear uma resposta imune. Eles podem ser proteínas, polissacarídeos e lipídios. Os antígenos são caracterizados por sua antigenicidade, que é a capacidade de desencadear uma resposta imune, e sua imunogenicidade, que é a capacidade de produzir uma resposta imune específica. A imunogenicidade de um antígeno é influenciada por vários fatores, incluindo sua estrutura, tamanho e complexidade.

Ou seja, todos os antígenos são reconhecidos, porém só alguns gerarão a ativação do linfócito, desempenhando um papel de imunógeno.

Epítopo é a região específica de ligação do antígeno com o anticorpo. Ela pode ser monovalente, mais fraca, bivalente, mais forte, ou polivalente muito forte.

Imunocomplexo é uma zona de antígenos e de anticorpos ligados entre si. Podendo ser de excesso de anticorpo, de equivalência e de excesso de antígeno.

7. CONCLUSÃO

Os anticorpos e antígenos são componentes fundamentais do sistema imunológico. Eles desempenham papéis cruciais na defesa do corpo contra patógenos e na regulação da resposta imune. Compreender sua estrutura e função é essencial para o estudo do sistema imunológico e para o desenvolvimento de novas terapias imunológicas.

MAPA MENTAL. ANTICORPOS E ANTÍGENOS



Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS

1. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. The Adaptive Immune System. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21070/>
3. Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology. 7th edition. New York: Garland Science; 2008.
4. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.
5. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010 May;10(5):317-27. doi: 10.1038/nri2744.
6. Sela-Culang I, Kunik V, Ofran Y. The structural basis of antibody-antigen recognition. Front Immunol. 2013 Sep 23;4:302. doi: 10.3389/fimmu.2013.00302.
7. Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. Nat Rev Immunol. 2008 Aug;8(8):607-18. doi: 10.1038/nri2368.
8. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/basic-structure-antibodies-biology-chart-variable-2214334161>. Acesso em: 13 julho, 2023.
9. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/cart-cell-immunotherapy-cancer-treatment-vector-710375530>. Acesso em: 13 julho, 2023.
10. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/basic-structure-antibodies-biology-chart-variable-2214334161>. Acesso em: 13 julho, 2023.
11. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/structure-antibody-molecule-ige-antigen-vector-1118827103>. Acesso em: 13 julho, 2023.
12. Imagem utilizada sob licença da Shutterstock.com, disponível em: <https://www.shutterstock.com/pt/image-illustration/recognition-mechanism-antibody-antigen-each-type-1075098188>. Acesso em: 13 julho, 2023.

Escrito por Natália Oliveira em parceria com inteligência artificial via chat GPT 4.0.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770



SUPER MATERIAL **SANARFLIX**

**ANTICORPO, ANTÍGENO, MHC E
APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO**

SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Anticorpos	3
3. Antígenos.....	8
4. Receptores de células t e moléculas de MHC.....	9
5. Apresentação de antígenos.....	14
Referências bibliográficas	20

1. INTRODUÇÃO

Os anticorpos, as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e os receptores de抗ígenos dos linfócitos T são as três classes de moléculas usadas pelo sistema imune adaptativo para a ligação a抗ígenos. Destas três, os anticorpos reconhecem a maior gama de estruturas抗ígenicas, mostrando sua maior capacidade de discriminação de diferentes抗ígenos, e se ligam a esses com maior afinidade.

2. ANTICORPOS

O que são

Os anticorpos são glicoproteínas expressas como receptores nas membranas dos linfócitos B ou como moléculas presentes no soro e fluidos teciduais. O contato entre o receptor de um linfócito B e um抗ígeno resulta na diferenciação do linfócito B para gerar um clone de **plasmócitos** que secreta grandes quantidades de anticorpos. Cada clone secreta apenas um tipo de anticorpo com especificidade única. O anticorpo secretado tem a mesma especificidade do receptor do linfócito B original.

Classes

Existem **cinco** classes distintas de anticorpos encontradas na maioria dos mamíferos. São denominadas

IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Elas se diferem em **tamanho, carga, sequência de aminoácidos e conteúdo de carboidratos.**

Nos seres humanos, ainda há quatro subunidades de IgG e duas de IgA. Dessa forma, **nove isótipos** de anticorpos são encontrados: IgM, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD e IgE. Cada isótipo é definido pela sequência de aminoácidos da região constante da cadeia pesada e codificado por um gene único. Os anticorpos presentes no sangue (soro) são policloniais (estruturalmente heterogênicos), o que reflete sua habilidade de reconhecer e se ligar a抗ígenos diferentes. Eles são produtos de clones diferentes de plasmócitos.

Estrutura básica

Uma molécula de anticorpo apresenta estrutura central simétrica, composta por duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas. As cadeias leves e pesadas contêm uma série de unidades homólogas repetidas, cada uma com cerca de 110 resíduos de aminoácidos de comprimento, que se dobra independentemente em uma forma globular denominada **domínio Ig**. Um domínio Ig apresenta duas camadas de lâminas β-pregueadas, sendo cada camada composta por três a cinco fitas de cadeias polipeptídicas antiparalelas. As duas camadas são unidas por pontes de

dissulfeto, e as fitas de cada lâmina β são conectadas por alças curtas. As cadeias pesadas e as cadeias leves são compostas por regiões aminoterminais variáveis (**V**), que participam

do reconhecimento de抗ígenos, e regiões carboxiterminais (**C**). Nas cadeias pesadas, as regiões C medeiam as funções efetoras das moléculas de anticorpo.

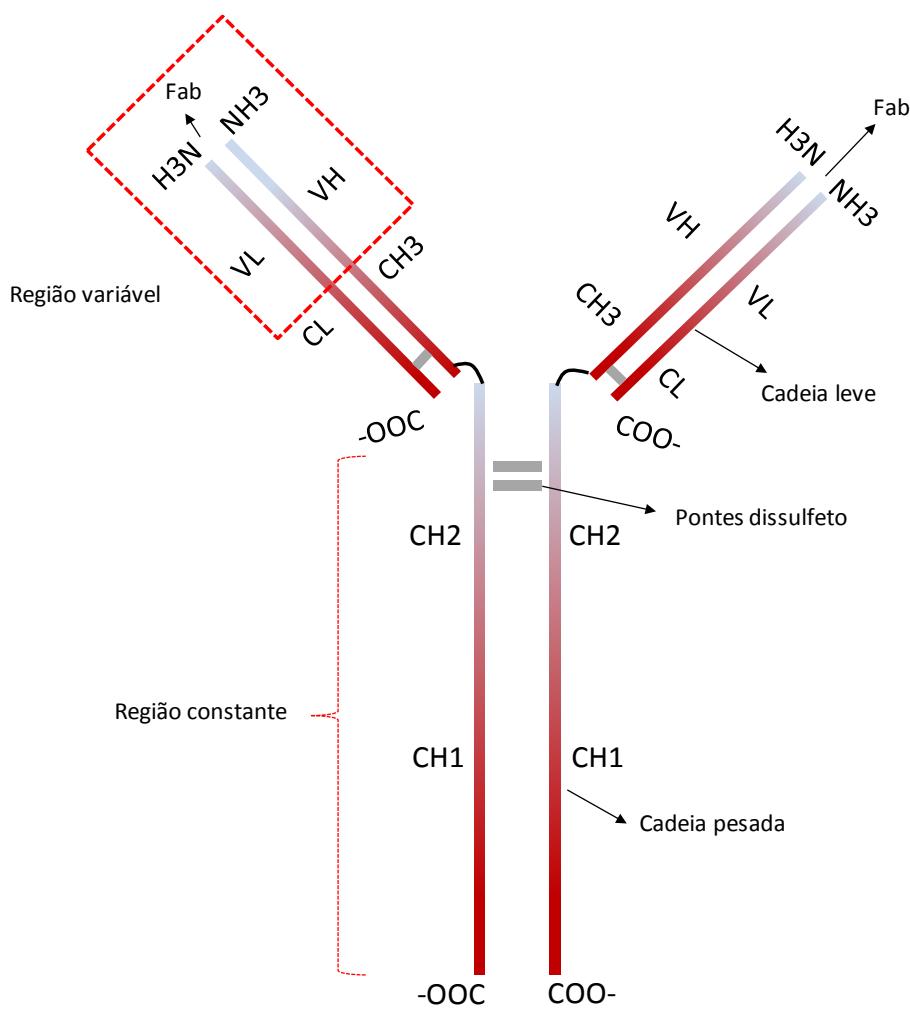


Figura 1. Estrutura dos anticorpos. Fab: local de ligação de抗ígenos; C: Domínios constantes; V: Domínio variáveis; H: Cadeia pesada; L: Cadeia leve. **Fonte:** Adaptado de Ferreira et. Al, 2017

As regiões variáveis são assim chamadas por conterem áreas de variabilidade na sequência de aminoácidos, que diferem os anticorpos sintetizados por um clone de linfócito B dos anticorpos produzidos por outros clones. A região V de uma cadeia pesada

(V_H) e a região V da cadeia leve (V_L) formam um sítio de ligação ao抗ígeno. Uma vez que a unidade estrutural central de cada molécula de anticorpo contém duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, cada imunoglobulina apresenta pelo menos dois sítios de

ligação ao antígeno. Os domínios da região C são separados do sítio de ligação ao antígeno e não participam do reconhecimento desta molécula. As regiões C da cadeia pesada interagem com outras moléculas efetoras e células do sistema imune e, portanto, medeiam a maioria das funções biológicas dos anticorpos.

A maioria das diferenças de sequências e da variabilidade entre diferentes anticorpos é definida por três seguimentos curtos localizados na região V da cadeia pesada e três curtos seguimentos localizados na região V da cadeia leve. Esses seguimentos são denominados **seguimentos hipervariáveis** e também podem ser chamadas de **regiões determinantes de complementariedade (CDR)**. A ligação do antígeno às moléculas de anticorpo é a principal função das regiões hipervariáveis de V_H e V_L .

Interação antígeno-anticorpo

A interação entre o antígeno e o anticorpo ocorre por meio de superfícies complementares nas quais existem um **epítopo** (do antígeno) e um sítio de ligação do anticorpo (o **paratopo**). Todas as regiões hipervariáveis das cadeias pesada e leve participam dessa interação. O reconhecimento do antígeno pelo anticorpo envolve a formação de uma ligação não covalente e reversível. Diversos tipos de interações ao anticorpo podem

contribuir para a ligação do antígeno ao anticorpo, incluindo forças eletrostáticas, pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e interações hidrofóbicas. A relativa importância de cada uma destas interações depende das estruturas do sítio de ligação de cada anticorpo e do determinante antigênico. A força de ligação entre um único sítio de combinação de um anticorpo e um epítopo do antígeno é chamada de **afinidade**. Esta é a soma das forças de atração e repulsão resultantes da ligação entre o paratopo e seu epítopo.

Pelo fato de cada anticorpo ter quatro cadeias polipeptídicas e dois sítios de ligação de抗ígenos, eles são potencialmente multivalentes (ou polivalentes) na sua reação com o antígeno. Os抗ígenos, por sua vez, podem ser **monovalentes** (pequenos grupos químicos e haptenos, por exemplo) ou **multivalentes** (microrganismos, por exemplo).

A força pela qual um anticorpo multivalente se liga a um antígeno é chamada de **avidez** para diferenciá-la da afinidade, que é determinada pela ligação de um fragmento do anticorpo monovalente a um único epítopo antigênico. Em situações fisiológicas, a avidez é mais relevante do que a afinidade, pois os anticorpos são, pelo menos, bivalentes, e na maioria das vezes os抗ígenos são multivalentes.

Outro ponto importante entre as reações抗ígeno-anticorpo é a

possibilidade de haver **reação cruzada**. Apesar dessas reações possuírem um alto nível de especificidade pode existir a ligação de anticorpo a uma estrutura semelhantes, mas de um antígeno diferente. Um exemplo clássico são anticorpos monoclonais contra a lisozima do ovo de galinha (HEL) que também podem se ligar à lisozima do ovo de pato (DEL), que é estruturalmente homóloga.

Funções efetoras dos anticorpos

Muitas das funções efetoras dos anticorpos (ou imunoglobulinas) são mediadas pelas regiões Fc destas moléculas. As funções efetoras dos anticorpos requerem a ligação das regiões C da cadeia pesada, que formam as porções Fc, a outras células e proteínas plasmáticas. A IgG, por exemplo, recobre microrganismos (opsonização), tornando-os alvos da fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Isto ocorre porque a molécula de IgG ligada ao antígeno é capaz de se unir, por meio de sua região Fc, a receptores de Fc (FcR) específicos para a cadeia pesada expressos por neutrófilos e macrófagos. Por sua vez, a IgE se liga a mastócitos, desencadeando sua degranulação, uma vez que tais células expressam FcR específicos para IgE.

Outro mecanismo efetor da imunidade humoral dependente de Fc é a ativação da via clássica do sistema

complemento. Este sistema gera mediadores inflamatórios e promove a fagocitose e a lise de microrganismos. A via clássica do sistema complemento é iniciada pela ligação de uma proteína denominada C1q a porções Fc de IgG ou IgM complexadas ao antígeno. Os FcR e sítios de ligação ao complemento dos anticorpos são encontradas nos domínios C da cadeia pesada de diferentes isótipos.

As funções efetoras dos anticorpos são iniciadas apenas por moléculas que já se ligaram a抗ígenos e não por anticorpos livres. Isto ocorre porque a ligação de duas ou mais regiões Fc de anticorpos adjacentes é necessária ao desencadeamento de diversos sistemas efetores, tais como ativação das proteínas do sistema complemento e fagocitose mediado pelo FcR. A necessidade da presença de moléculas antigênicas ligadas aos anticorpos faz com que as funções efetoras sejam especificamente direcionadas à eliminação de抗ígenos que são reconhecidos por imunoglobulinas.

Alterações nos isótipos de anticorpos durante respostas imunes humorais influenciam como e onde estas eliminaram o抗ígeno. Depois da estimulação por um抗ígeno, um único clone de linfócitos B pode produzir anticorpos de diferentes isótipos que apresentam domínios V idênticos e, portanto, especificidade idêntica ao抗ígeno. Uma resposta de um anticorpo contra muitas bactérias e vírus,

por exemplo, é dominada por IgG, que promove fagocitose dos micro-organismos, enquanto a resposta a helmintos é composta principalmente por IgE, que auxilia a destruição dos parasitas. A mudança para o isótipo IgG também prolonga a eficácia das respostas imunes humorais devido a maior meia-vida destas imunoglobulinas.

As regiões C da cadeia pesada dos anticorpos também determinam a distribuição tecidual das moléculas de imunoglobulinas. A IgA pode ser secretada de forma eficiente através de epitélios de mucosa e é a principal classe de anticorpo encontrada nas secreções das mucosas e no leite materno.

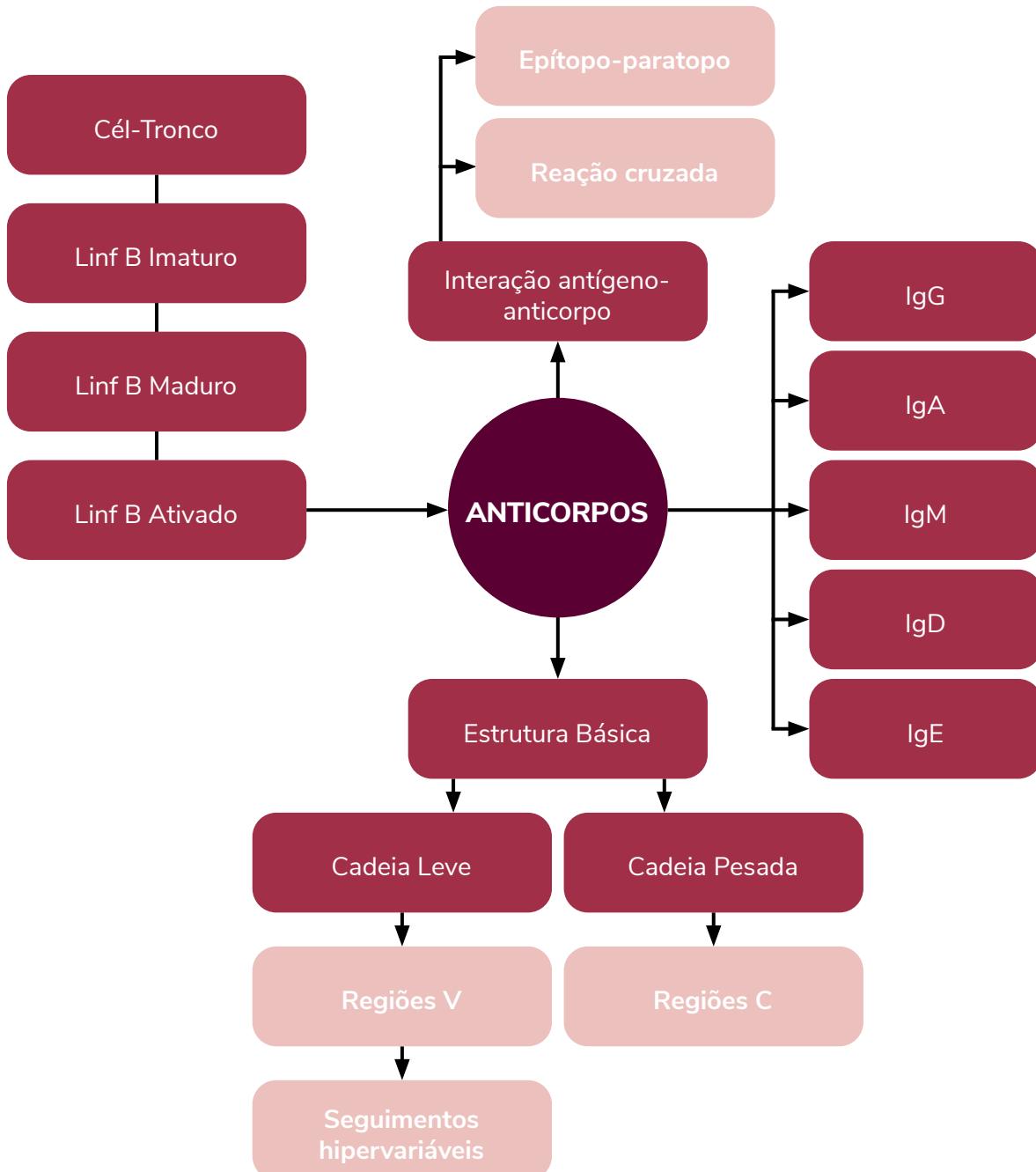
ISÓTIPO DO ANTICORPO	MEIA-VIDA SÉRICA (DIAS)	FUNÇÕES
IgA	6	Imunidade de mucosas
IgD	3	Receptor de antígeno do linfócito B virgem
IgE	2	Defesa contra parasitas helmintos, hipersensibilidade imediata
IgG	23	Opsonização, ativação do sistema complemento, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo, imunidade neonatal, autoinibição do linfócito B
IgM	5	Receptor de antígeno do linfócito B virgem, ativação do sistema complemento

Tabela 1. ISÓTIPOS DE ANTICORPOS HUMANOS. **Fonte:** ABBAS. Imunologia celular e molecular. 8. ed

Receptores Fc

São receptores expressos por diversos tipos celulares (neutrófilos e macrófagos, por exemplo) que desencadeiam respostas imunológicas a partir de ligação com o anticorpo ligado ao antígeno (interação paratopo-epítopo).

Foram identificadas três classes de FcR que reconhecem as regiões Fc da IgG (Fc \square R), IgA (Fc \square R) e IgE (Fc \square R). Cada classe possui vários subtipos diferentes.



3. ANTÍGENOS

O que são

Um antígeno é qualquer substância que pode ser especificamente ligada a uma molécula de anticorpo ou receptor de linfócitos T. Os anticorpos podem reconhecer como antígenos quase todos os tipos de moléculas

biológicas, incluindo metabólitos, intermediários simples, açúcares, lipídeos, autacoides e hormônios, assim como macromoléculas, como carboidratos complexos, fosfolípides, ácidos nucleicos e proteínas.

Imunocomplexos

Os imunocomplexos são formados pela combinação de um antígeno com um anticorpo. Essa reação desencadeia diversos processos imunológicos, entre eles o mais importante é a cascata do complemento, mais especificamente a via clássica do complemento. O sistema complemento desencadeia, então, reações de opsonização para atrair células fagocíticas, como neutrófilos, que vão liberar radicais livres e enzimas provocando uma inflamação e destruição tecidual. Inflamações desse tipo são denominadas reações de hipersensibilidade do tipo III.

É inevitável que a combinação antígeno-anticorpo acabe resultando em um imunocomplexo, mas para haver uma reação de hipersensibilidade de o tipo III significativa é necessária uma quantidade importante de imunocomplexos que podem se depositar em tecidos e órgãos.

Reconhecimento do antígeno

Os anticorpos podem ser muito específicos para os抗ígenos, reconhecendo-os por pequenas diferenças em sua estrutura química. A grande especificidade dos anticorpos se aplica ao reconhecimento de todas as classes de moléculas. Os anticorpos podem reconhecer dois epítopos lineares proteicos que diferem somente

em uma única substituição de aminoácidos que pouco interfere na estrutura secundária da molécula, por exemplo.

Uma vez que os constituintes bioquímicos de todos os organismos vivos são fundamentalmente similares, este alto grau de especificidade é necessário, de modo que os anticorpos gerados em resposta aos抗ígenos de um micro-organismo geralmente não reagem com moléculas próprias de estruturas similar ou com抗ígenos de outros micro-organismos. Os anticorpos que são sintetizados em resposta a um抗ígeno microbiano às vezes reagem de forma cruzada com抗ígenos próprios (**reatividade cruzada**), sendo a base de algumas doenças imunes.

4. RECEPTORES DE CÉLULAS T E MOLÉCULAS DE MHC

Receptores das células T

As células T constituem o braço celular da resposta imune e reconhecem抗ígeno via receptores especializados de抗ígeno na superfície celular. Os Receptores de Células T (TCRs) reconhecem o抗ígeno por meio de regiões variáveis (V), assim como as imunoglobulinas, mas que são muito mais restritas em suas capacidades de reconhecimento de抗ígenos.

As células T, em geral reconhecem fragmentos de proteínas degradadas (peptídeos), que devem ser apresentadas por moléculas apresentadoras de antígeno codificadas pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As moléculas de MHC podem apresentar uma vasta gama de peptídeos, estes derivados de proteínas intracelulares, da superfície da célula, alertando, assim, o sistema imune da presença de invasores intracelulares.

Uma vez que as moléculas de MHC se expressam apenas na superfície da célula, o acoplamento do TCR ocorre somente no contexto das interações célula-célula. Quando uma célula T sensibilizada, transportando um TCR apropriado capaz de reconhecer um peptídeo viral específico, por exemplo, entra em contato com uma célula infectada, pode rapidamente matar essa última, e, assim, limitar o alcance da infecção viral.

Os receptores de antígenos das células T CD4⁺ auxiliares e das células T citotóxicas CD8⁺ (CTL) MHC-restritas consistem em **heterodímeros** formados por duas cadeias (α e β) polipeptídicas transmembranas ligadas covalentemente entre si através de ponte dissulfeto por meio de resíduos de cisteína presentes nas porções extracelulares das cadeias do TCR.

Um tipo menos comum de TCR é formado por cadeias α e γ . Cada cadeia α e β do TCR consiste em um domínio

variável (V) aminoterinal ao domínio da Ig, um domínio constante (C), também semelhante ao domínio C da Ig, uma região transmembrana hidrofóbica e uma região citoplasmática curta. Desse modo, a parte extracelular do heterodímero do TCR $\alpha\beta$ é estruturalmente semelhante ao fragmento de ligação aos抗ígenos (Fab) de uma molécula de Ig.

As regiões V das cadeias α e β do TCR contêm duas sequências curtas de aminoácidos, nas quais se concentra maior taxa de variabilidade entre os diferentes TCR. Estas sequências formam as regiões hipervariáveis, ou regiões determinantes de complementaridade (CDR). Três CDR para cadeia α e três CDR para a cadeia β formam, em conjunto, a parte do TCR que reconhece especificamente os complexos de peptídeos-MHC.

Existem também **proteínas CD3** que se associam de forma não covalente ao heterodímero TCR $\alpha\beta$. Quando este receptor reconhece um antígeno, estas proteínas associadas transmitem sinais que resultam em ativação da célula T. As proteínas CD3 são necessárias não apenas para a sinalização das células T, mas também para a expressão superficial do complexo receptor funcionalmente completo por essas células.

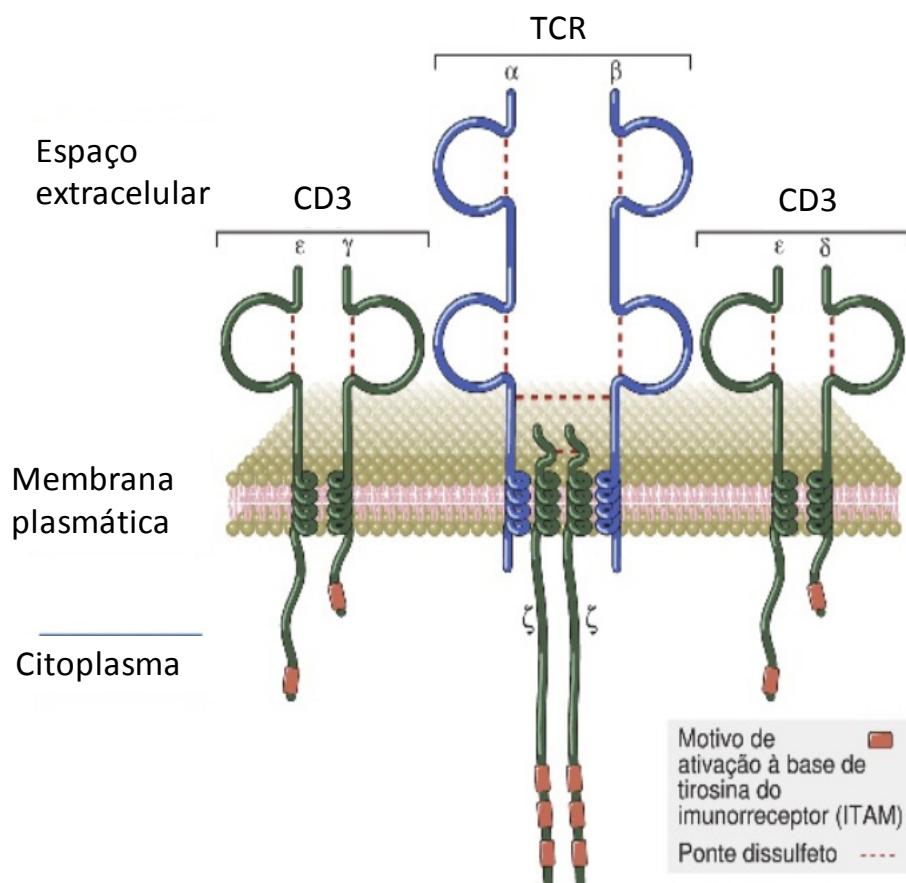


Figura 2. Receptores de Células T. **Fonte:** ABBAS. 8Ed. 2015

Moléculas do MHC e suas propriedades de ligação aos peptídeos

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (**MHC**) é constituído por moléculas transmembrana expressadas na superfície de células do organismo com o objetivo de apresentar antígenos estranhos (p. ex. microbianos) aos linfócitos T. Existem dois tipos de MHC. As moléculas MHC de **classe I**, que são expressadas de modo constitutivo em praticamente todas as células nucleadas e as moléculas de MHC de **classe II**, que são expressas apenas nas células dendríticas, nos linfócitos B, nos

macrófagos e em alguns outros tipos celulares. Esse padrão de expressão está ligado às funções dos linfócitos T restritas à classe I e à classe II. Nesse sentido, os linfócitos T CD8+ (CTL CD8+) são restritos a reconhecer antígenos apresentados apenas por MHC de classe I, enquanto linfócitos T CD4+ auxiliares só reconhecem antígenos apresentados por MHC de classe II. A função efetora dos CTL CD8+ restritos à classe I consiste em eliminar as células infectadas por microrganismos como tumores que expressão antígenos tumorais. Já os linfócitos T CD4+ auxiliares ativam/auxiliam os macrófagos a eliminar os

micro-organismos extracelulares que foram fagocitados. Além disso, também ativam os linfócitos B a produzir anticorpos que também eliminam micro-organismos extracelulares

Molécula de MHC de Classe I

Consistem em duas cadeias polipeptídicas ligadas de modo não covalente: uma cadeia β codificada no lócus do gene do MHC (de classe I) e uma cadeia β não codificada no lócus genético do MHC denominada $\beta 2$ -microglobulina. A molécula como um todo está disposta de forma que $\frac{3}{4}$ de sua extensão se encontra no meio extracelular com uma extremidade amino-terminal e o terço restante atravessa a membrana plasmática e sua extremidade carboxi-terminal situa-se no citoplasma. A cadeia α ainda é subdividida em três seguimentos (**$\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$**). Os seguimentos **$\alpha 1$** e **$\alpha 2$** se interagem para formar uma fenda ou sulco de ligação de peptídeos (antígenos) das

moléculas de classe I. Seu tamanho é grande o suficiente para ligar peptídeos de 8 a 11 aminoácidos em uma conformação estendida e flexível. As extremidades da fenda de ligação de peptídeos são fechadas de modo que não pode haver a acomodação de peptídeos maiores. Devido a isso, peptídeos grandes precisam ser “processados” para gerar fragmentos menores capazes de se ligar as moléculas de MHC e serem reconhecidas pelos linfócitos T. O seguimento **$\alpha 3$** se dobra para formar o denominado domínio de Ig. É nele que há o sítio de ligação para a molécula CD8.

A molécula de classe I totalmente montada é um heterotrímero, que consiste em uma cadeia **α** , **$\alpha 2$ -microglobulina** e um peptídeo antígenico ligado. É justamente esse último que dá estabilidade a molécula. Para que haja a expressão estável da molécula de classe I na superfície celular é necessário a presença os três componentes.



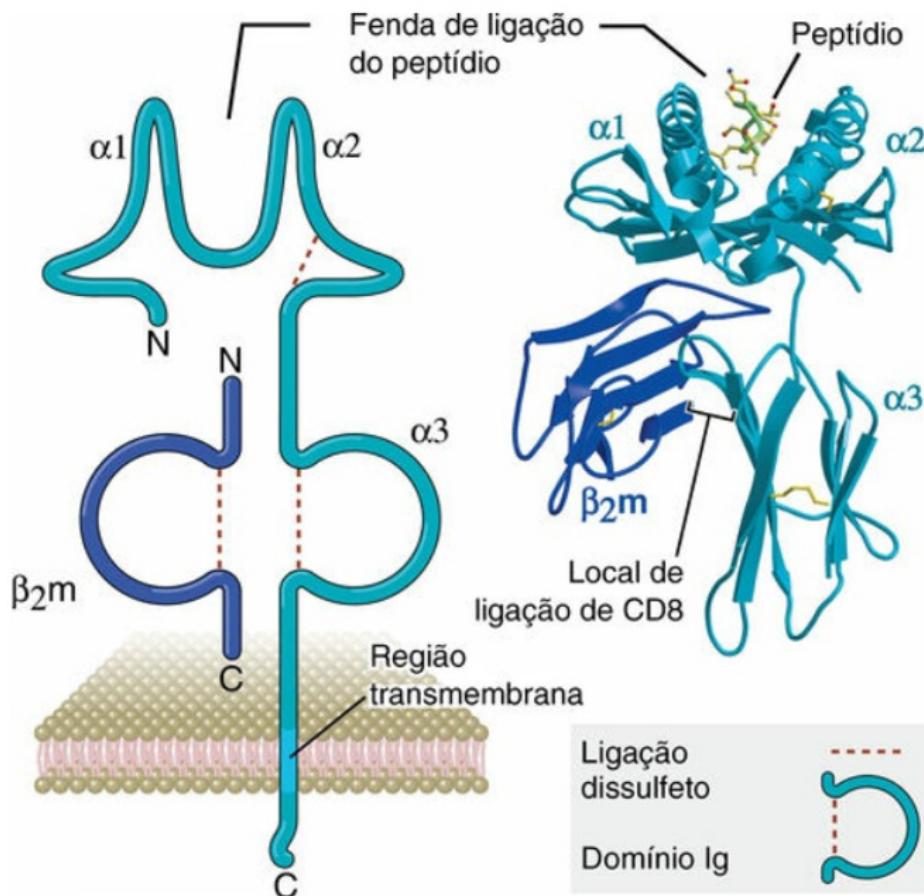


Figura 3. Estrutura de uma molécula do MHC Classe I. **Fonte:** ABBAS. 8Ed. 2015

Molécula de MHC de Classe II

As moléculas do MHC de classe II são compostas por duas cadeias polipeptídicas associadas de forma não covalente, uma cadeia α e uma cadeia β . Diferente das moléculas de classe I, os genes que codificam ambas as cadeias do MHC de classe II são polimórficos e estão situados no mesmo lócus do MHC II. A cadeia α apresenta dois seguimentos (α_1 e α_2) e a cadeia β também (β_1 e β_2). Os seguimentos aminoterminais das cadeias α_1 e β_1 interagem para formar a fenda de

ligação de peptídeos, semelhante a fenda das moléculas de classe I. Nas moléculas de classe II, as extremidades da fenda são abertas, permitindo a ligação de peptídeos de 30 ou mais aminoácidos. Os seguimentos α_2 e β_2 enovelam-se enovelam-se para formar os denominados domínios Ig. É no seguimento β_2 que há o sítio de ligação de CD4, semelhante ao sítio de ligação para CD8 no seguimento α_3 da cadeia de classe I.

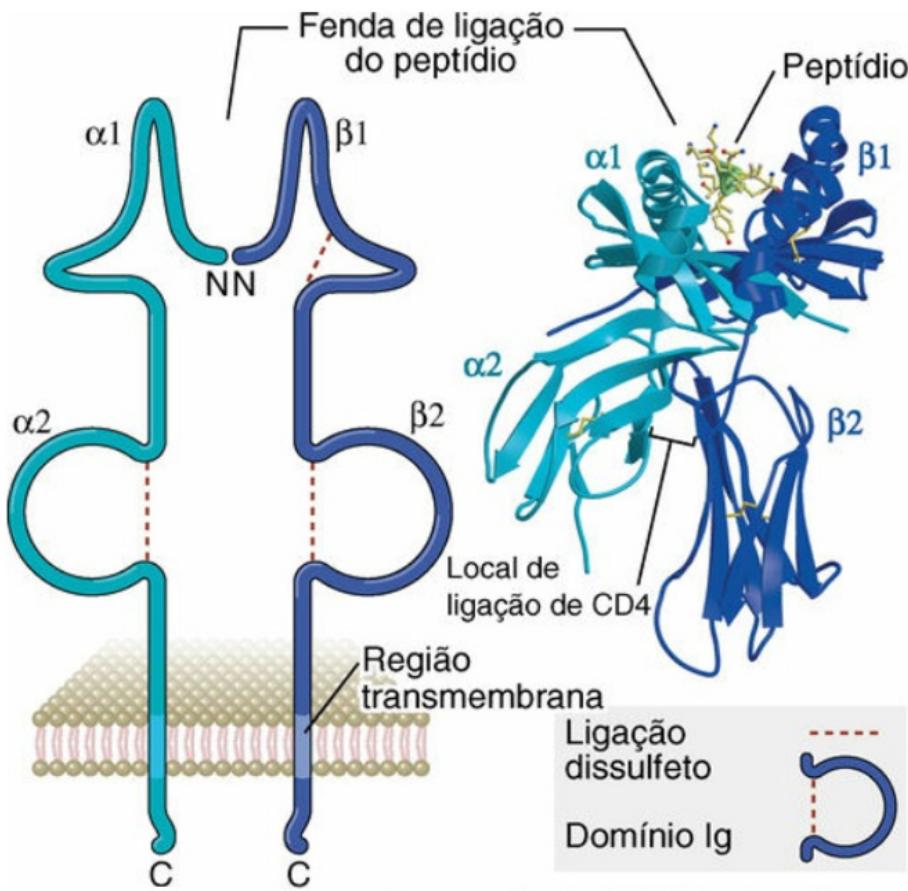


Figura 4. Estrutura de uma molécula do MHC Classe II. **Fonte:** ABBAS. 8Ed. 2015

5. APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS

Células apresentadoras de antígenos

Diferentes tipos de células atuam como células apresentadoras de antígeno (APC) para ativar células T virgens e células T efetoras previamente diferenciadas. As **células dendríticas** constituem as APC mais efetivas para ativar as células T virgens e, portanto, iniciar respostas das células T. Os **macrófagos** e os **linfócitos B** também atuam como APC, porém principalmente para células T CD4⁺ auxiliares previamente ativadas, e

não para células T virgens. As **células dendríticas**, os **macrófagos** e os **linfócitos B** expressam moléculas do MHC de classe II e outras moléculas envolvidas na estimulação das células T e, portanto, são capazes de ativar linfócitos T CD4⁺.

As APC apresentam complexos de peptídeo-MHC para reconhecimento pelas células T e também fornecem estímulos adicionais às células T, que são necessários para as respostas completas das células T. Esses estímulos (“segundos sinais”) são mais importantes para a ativação das células T virgens do que para células efetoras e de memória previamente ativadas.

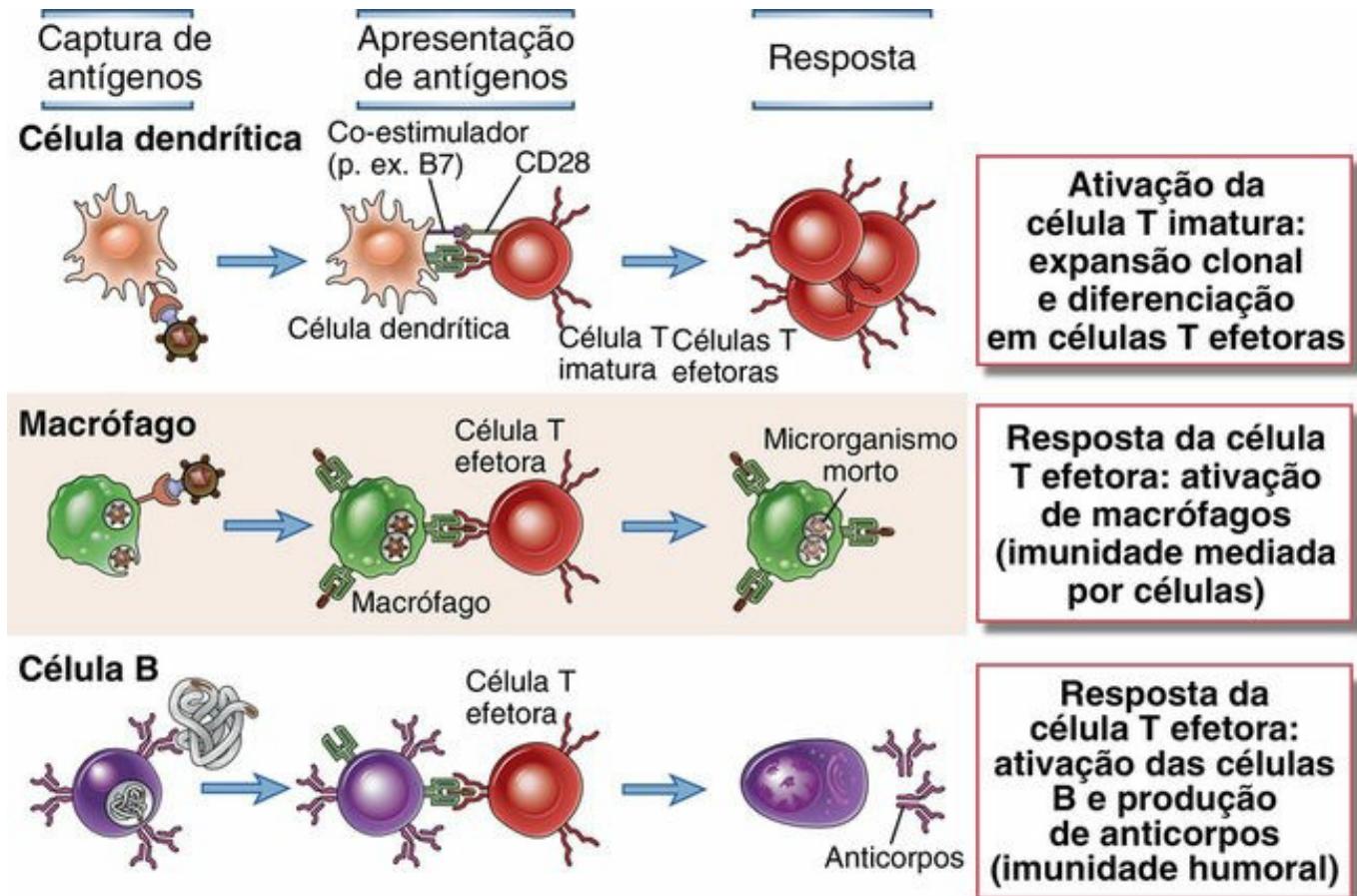


Figura 5. Funções das diferentes células apresentadoras de抗ígenos. Fonte: ABBAS. 8Ed. 2015

Processamento de antígeno

As vias de processamento de antígenos convertem antígenos proteicos presentes no citosol ou internalizados do meio extracelular em peptídeos que são apresentados por moléculas de MHC para os linfócitos T. O objetivo do processamento é adequar as características estruturais dos antígenos para poderem ser associados as moléculas de MHC.

Os antígenos proteicos que estão presentes no citosol (habitualmente sintetizado na célula) geram peptídeos associados à classe I, que são reconhecidos pelos linfócitos T CD8+,

enquanto os antígenos internalizados do meio extracelular para dentro das vesículas das APC (Células Apresentadoras de Antígeno) geram peptídeos que são apresentados por moléculas do MHC de classe II e reconhecidos pelas células T CD4+. Nesse sentido, o processamento de antígenos pode seguir por duas vias: a **via do MHC de classe I** e a **via do MHC de classe II**.

Via do MHC Classe I

Os antígenos citosólicos são sintetizados, em sua maioria, dentro das células, e alguns deles são fagocitados

e transportados para o citosol. Em geral, são produtos de vírus ou de outros micro-organismos intracelulares que infectam as células. Também podem ter origem em células tumorais, nas quais vários genes que sofreram mutação ou hiperexpressão podem produzir antígenos proteicos. Os antígenos ainda podem derivar de agentes microbiológicos e outros antígenos particulados que são internalizados em fagossomos, mas que escapam para o citosol (ex. cepas patogênicas de *L. monocytogenes* produzem uma proteína, denominada listeriolisina, que permite o escape das bactérias das vesículas para o citosol).

Independente da origem, os antígenos citosólicos são processados por meio de atividade digestiva desempenhada por grandes complexos enzimáticos multiproteicos chamados **proteassomas**, que são encontrados no citoplasma e nos núcleos da maioria das células. O proteassomas desempenha uma função de manutenção básica nas células por meio da degradação de numerosas proteínas danificadas ou inadequadamente enoveladas. Esses produtos ribossômicos defeituosos, bem como proteínas inúteis constituem alvos de degradação proteassómica através da ligação covalente de várias cópias de um pequeno polipeptídio denominado **ubiquitina**. A atividade proteassómica mediada pela ubiquitina produz peptídeos compostos por

aminoácidos hidrofóbicos carboxil-treminais, como leucina e valina, ou ainda com aminoácidos básicos, como lisina e arginina (processamento). Esse tipos de extremidades carboxil-treminais são típicos de peptídeos que são transportados na via de classe I. Logo após esse desenvolvimento do processamento, os peptídeos gerados no citosol são translocados por um transportador especializado chamado **TAP** (transportador associado ao processamento de antígeno) para o retículo endoplasmático, onde as moléculas de classe I recém-sintetizadas estão disponíveis para a ligação dos peptídeos. O TAP é um heterodímero, presente na membrana do RE, que transporta peptídeos cujo comprimento varia de 8 a 16 aminoácidos e que contêm extremidades carboxil básicas ou hidrofóbicas. Já na membrana luminal do RE, a proteína TAP complexa-se a uma outra proteína denominada **tapasina**, que possui afinidade por moléculas de MHC de classe I. Por fim, a tapasina faz com que o TAP forme um complexo com as moléculas de classe I que estão esperando a chegada de peptídeos. O resultado final é a formação de um heterotrímero composto por uma cadeia α , uma β e um peptídeo抗gênico processado, ou seja, o próprio MHC de classe I, que será expresso na superfície celular.

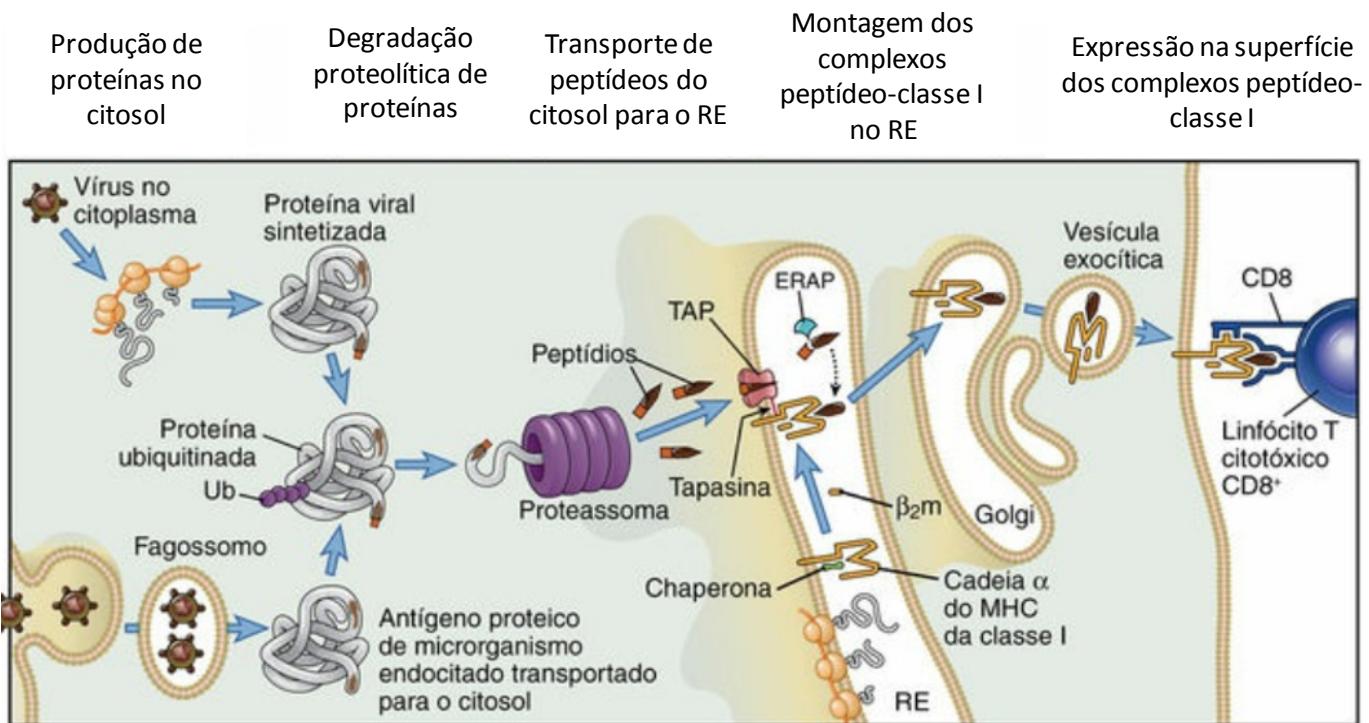


Figura 6. Via de apresentação de antígeno no MHC Classe I. **Fonte:** ABBAS. 8Ed. 2015

Via do MCH Classe II

Os抗ígenos associados à classe II derivam, em sua maioria, de抗ígenos proteicos que são capturados do meio extracelular e internalizados em endossomos por APC especializadas. O início desse processo é marcado por apresentação de um抗ígeno proteico extracelular que se liga a uma APC, que na sequência o internaliza. A internalização de um抗ígeno proteico geralmente é facilitada por receptores presente na superfície das principais células apresentadoras de抗ígeno, como as células dendríticas e os macrófagos. Após a internalização, os抗ígenos passam a se localizar dentro de vesículas intracelulares delimitadas por membrana, denominadas endossomos. Naturalmente,

os endossomos tendem a se comunicar com lisossomos, formando as vesículas mais densas delimitadas por membranas e contendo enzimas, a fim de destruir agentes microbianos/antigênicos. Porém, alguns micro-organismos, como micobactérias e **Leishmania**, podem sobreviver e até sofre replicação dentro dos fagossomos, proporcionando uma fonte persistente de抗ígenos em compartimentos vesiculares. Esses compartimentos são chamados **endossomos tardios**.

As moléculas de MHC de classe II são sintetizadas no retículo endoplasmático (RE) e transportadas até os endossomos (tardios) com uma proteína associada denominada **cadeia invariante (II)**, que ocupa as fendas de

ligação de peptídeos das moléculas de classe II recém-sintetizadas. A síntese dessas últimas ocorre por meio de dobramento e montagem das cadeias α e β realizada por chaperonas residentes no RE. A proteína Ii auxilia nesse processo promovendo o enovelamento e a montagem das moléculas de classe II e dirige essas até os endossomos tardios e lisossomos, onde proteínas internalizadas foram proteoliticamente degradadas em peptídeos (processamento). A Ii é um trímero que se liga a um heterodímero α, β de classe II recém-sintetizado de modo a bloquear a fenda de ligação de peptídeos e impedir que ela aceite qualquer peptídeo. Devido a isso, as moléculas de MHC de classe II não podem se ligar a peptídeos que elas encontram no RE nem apresentá-los,

possibilitando assim a associação do peptídeo do RE somente com moléculas de classe I. As moléculas de classe II do RE são transportadas em vesículas exocíticas até a superfície celular e é justamente nesse caminho que as vesículas que transportam as moléculas de classe II encontram-se e fundem-se com as vesículas endocíticas que contêm抗ígenos internalizados e processados (endossomos tardios). Consequentemente, as moléculas de classe II encontram peptídeos antigenicos que foram gerados por proteólise das proteínas que sofreram endocitose, e ocorre a associação peptídeo-MHC de classe II. É esse complexo que será expresso na superfície das APC, onde são apresentados para o reconhecimento dos linfócitos T CD4+.

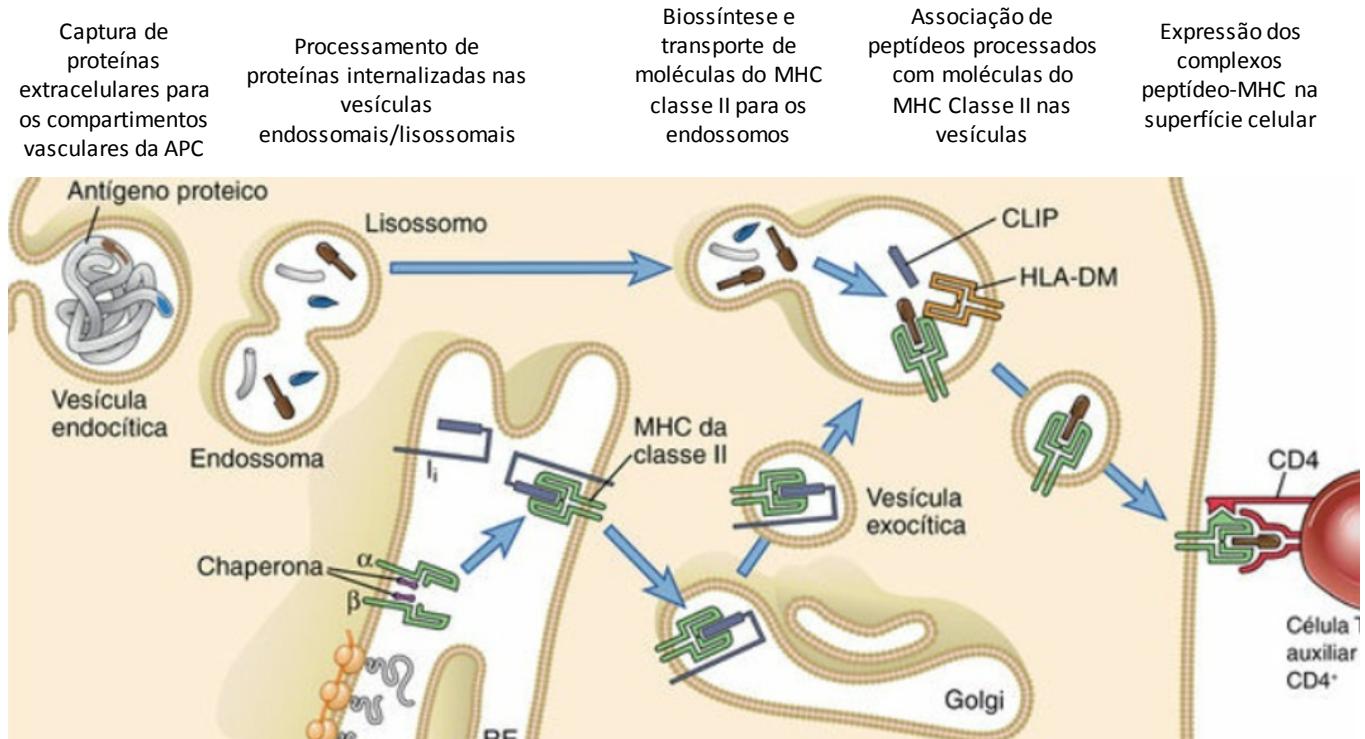


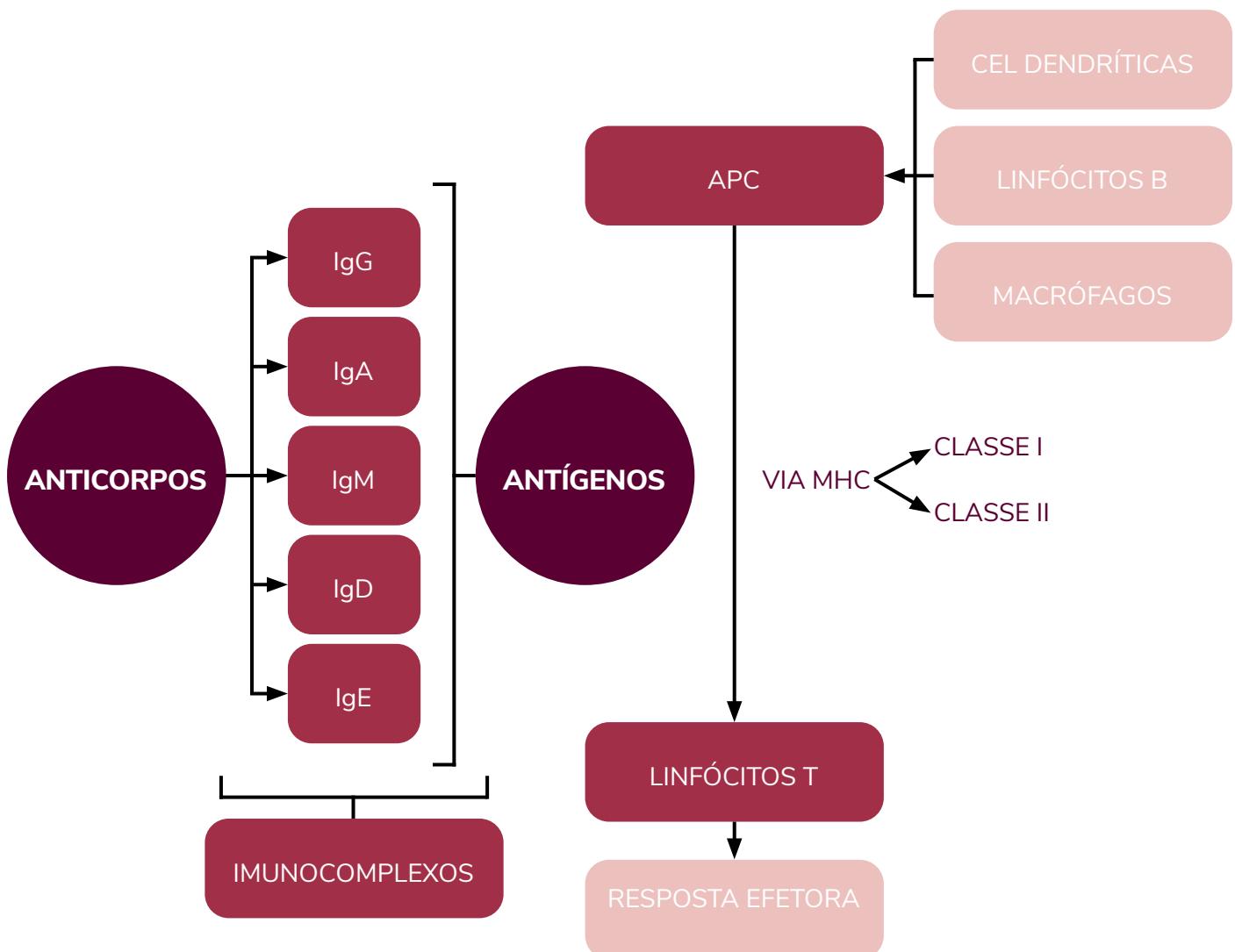
Figura 7. Via de apresentação de antígeno no MHC Classe II. **Fonte:** ABBAS. 8Ed. 2015

Tipos de resposta imune

As APC podem ser ativadas rapidamente em uma resposta imune pela própria entidade imunogênica, no caso de bactérias e alguns vírus. Quando ativadas, as APCs expressam mais moléculas do MHC classe I e classe II, receptores Fc, e moléculas de adesão. Elas também produzem citocinas, enzimas e outros mediadores.

A ativação de linfócitos leva a dois processos parcialmente concorrentes:

1) proliferação celular; 2) diferenciação celular em células efetoras. O destino de linfócitos que respondem a antígenos é cariado. Alguns persistem por um longo período como células de memória. Outros linfócitos têm uma vida útil curta, o que explica por que a estimulação antigênica moderada não leva à ampliação do número de linfócitos. A apoptose é de importância crítica para eliminação de células indesejadas após uma resposta imune.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ROITT, Ivan M. et al. **Imunologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

FERREIRA, Cyntia Silva et al . USO DE NANOBASTÔES DE OURO PARA O DESENVOLVIMENTO DE AULAS PRÁTICAS DE NANOTECNOLOGIA. Quím. Nova, São Paulo , v. 40, n. 5, p. 594-601, June 2017 .

SANARFLIX

sanarflix.com.br



Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.

Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172 - 3º Andar, Salvador, BA, 41820770



Estratégias para o desenvolvimento de vacinas

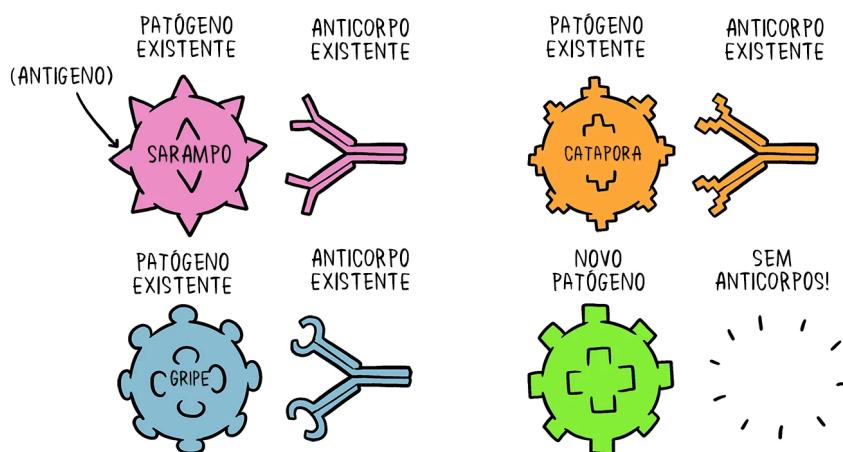


SUMÁRIO

1.	Introdução	3
2.	Abordagem Geral Sobre Vacinação	3
3.	Preparação de Antígenos Utilizados nas Vacinas	4
4.	Vacinas com Organismos Vivos ou Atenuados	5
5.	Vacinas com Organismos Mortos ou Inativos	5
6.	Vacinas de Subunidades e Carreadoras	6
7.	Vacinas e SARS-CoV-2	7
8.	Conclusão	8
	Referências	9

1. INTRODUÇÃO

A vacinação é uma das intervenções de saúde pública mais eficazes e custo-efetivas, prevenindo milhões de mortes a cada ano. Ela utiliza o sistema imunológico do corpo para criar uma defesa contra agentes infecciosos específicos. Este artigo explora as estratégias para o desenvolvimento de vacinas, desde a preparação de antígenos até a aplicação em doenças específicas, como a COVID-19.



Quando um novo patógeno ou doença entra em nosso corpo, ele introduz um novo antígeno.

Para cada novo antígeno, nosso corpo precisa construir um anticorpo específico capaz de agarrar o antígeno e derrotar o patógeno.

Figura 1. O anticorpo protege o organismo frente ao patógeno.

Fonte: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>

2. ABORDAGEM GERAL SOBRE VACINAÇÃO

A vacinação envolve a introdução de um antígeno no corpo para estimular o sistema imunológico a desenvolver uma resposta imune adaptativa. Esta resposta, que envolve a produção de células de memória, permite que o sistema imunológico responda mais rapidamente e eficazmente a futuras exposições ao mesmo patógeno.

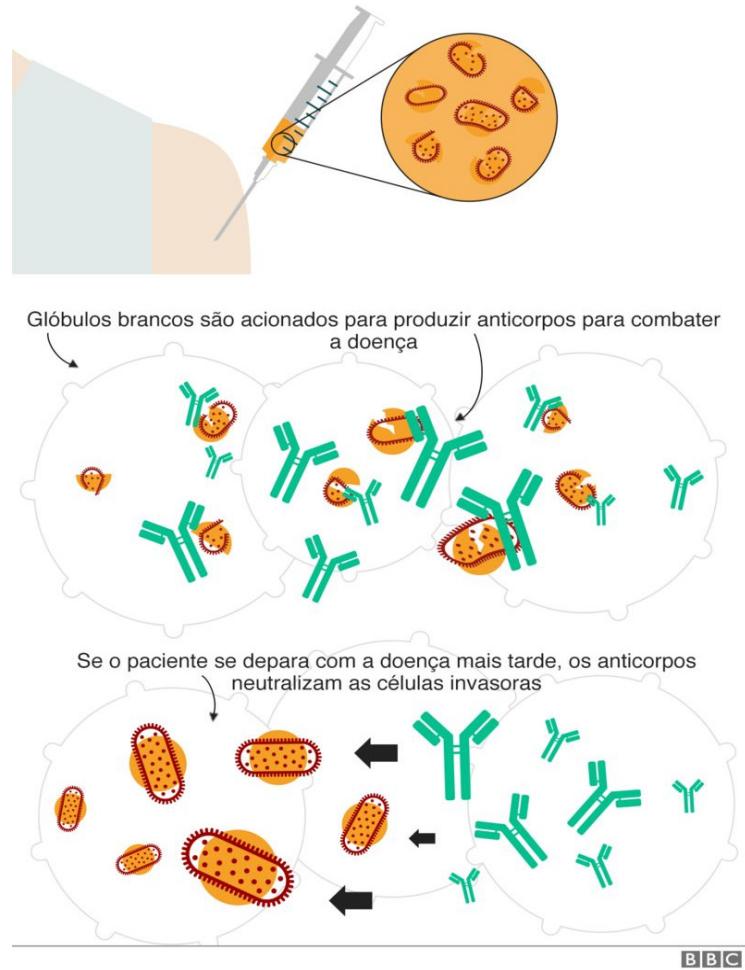
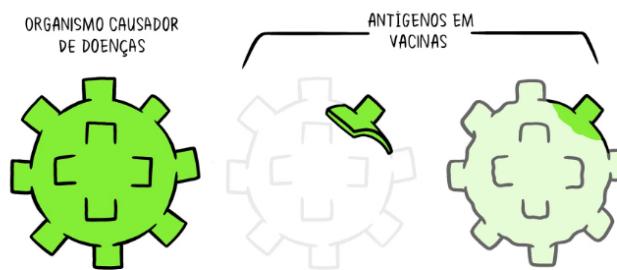


Figura 2. Como funcionam as vacinas.

Fonte: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-48631415>

3. PREPARAÇÃO DE ANTÍGENOS UTILIZADOS NAS VACINAS

Os antígenos são substâncias que provocam uma resposta imune. Eles podem ser proteínas ou polissacarídeos derivados de um patógeno, ou o próprio patógeno inativado ou atenuado. A escolha do antígeno é crucial para a eficácia da vacina.



O ingrediente principal da vacina é o antígeno. Pode ser uma pequena parte do organismo causador da doença ou uma versão enfraquecida e não perigosa que permite ao seu corpo aprender a maneira específica de combatê-la sem ficar doente.

Figura 3. Preparação de Antígenos Utilizados nas Vacinas

Fonte: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>

4. VACINAS COM ORGANISMOS VIVOS OU ATENUADOS

As vacinas vivas atenuadas contêm uma versão enfraquecida do patógeno que não causa a doença em pessoas com sistemas imunológicos saudáveis. Exemplos incluem as vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR), varicela e febre amarela.

5. VACINAS COM ORGANISMOS MORTOS OU INATIVOS

As vacinas inativadas contêm vírus ou bactérias mortos ou inativos. Embora sejam mais seguras, geralmente não fornecem imunidade tão forte ou duradoura quanto as vacinas vivas. Exemplos incluem as vacinas contra a gripe, hepatite A e raiva.

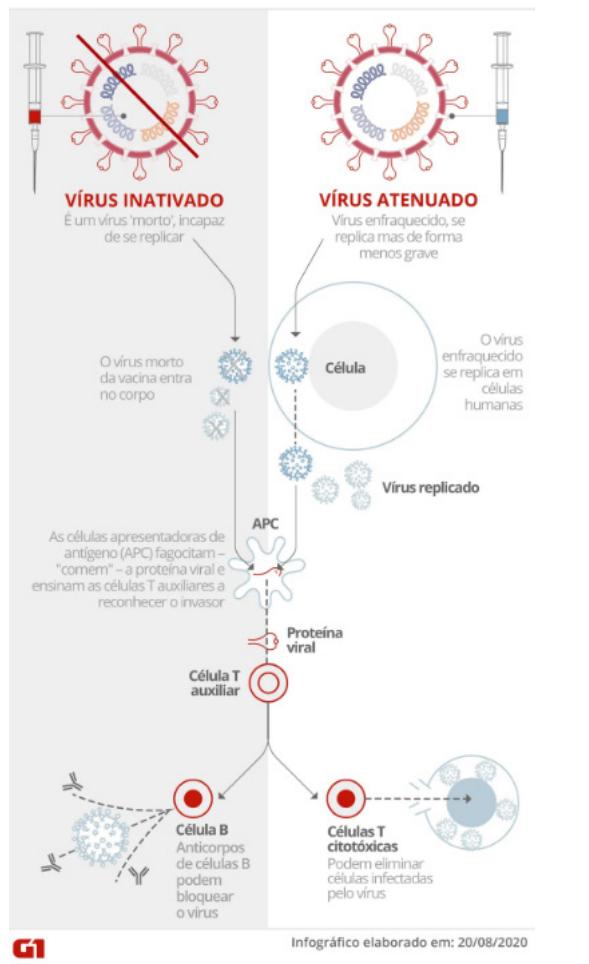


Figura 4. Vírus inativado x atenuado.

Fonte: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/01/16/oxford-e-coronavac-veja-raio-x-das-duas-vacinas-analisadas-pela-anvisa.ghtml>

6. VACINAS DE SUBUNIDADES E CARREADORAS

As vacinas de subunidades contêm apenas partes do patógeno que o sistema imunológico usa para desencadear uma resposta. As vacinas carreadoras, por outro lado, usam um vírus ou bactéria inofensiva para introduzir partes do patógeno no corpo. Exemplos incluem a vacina contra o HPV e a vacina contra a meningite.

Existem três abordagens principais para se desenvolver uma vacina



Figura 5. Subunidades são as partes do patógenos que são responsáveis por desencadear a resposta imune

Fonte: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>

7. VACINAS E SARS-COV-2

O desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19, tem sido um esforço global sem precedentes. Várias estratégias foram utilizadas, incluindo vacinas de RNA (Pfizer-BioNTech e Moderna), vacinas de vetor viral (Oxford-AstraZeneca e Johnson & Johnson) e vacinas inativadas (Sinovac e Sinopharm).



Figura 6. Vacinas contra o SARS-CoV-2.

Fonte: <https://www.ufsm.br/midias/arco/vacinas-covid-19-previnem-diferentes-variantes>

8. CONCLUSÃO

O desenvolvimento de vacinas é um processo complexo e rigoroso que envolve uma compreensão profunda do sistema imunológico e dos patógenos que se pretende combater. Com a contínua pesquisa e inovação, novas estratégias e tecnologias estão sendo desenvolvidas para combater doenças infecciosas emergentes e reemergentes.

MAPA MENTAL: ESTRATEGIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINA



Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS

1. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005;11(4 Suppl):S5-11.
2. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34):12288-93.
3. Poland GA, Jacobson RM. Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement. *Vaccine.* 2001;19(17-19):2440-5.
4. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* 2008;86(2):140-6.
5. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 1-16.
6. Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: a proactive approach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(16):4055-9.
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586(7830):516-27.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
10. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.

Escrito por Jaqueline Assunção em parceria com inteligência artificial via chat GPT 4.0.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770



SUPER MATERIAL **SANARFLIX**

CITOCINAS

SUMÁRIO

1. Definição	3
2. Propriedades	5
3. Vias de ação.....	6
4. Mecanismo de ação.....	6
5. Classificação	7
6. Citocinas que atuam na imunidade inata	9
7. Citocinas que regulam a imunidade adquirida.....	24
Referências bibliograficas	35

1. DEFINIÇÃO

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrosolúveis, variando entre 8 e 30 kDa, produzidas geralmente em resposta ao estímulo抗igenico, e que funcionam como **um mensageiro químico para regulação do sistema imune adaptativo e inato**.

Se forem sintetizadas por fagócitos mononucleares, são denominadas **monocinas** e, quando produzidas por linfócitos, **linfocinas**. Por outro lado, existem evidências de que uma mesma proteína possa ser elaborada por linfócitos, monócitos e outras células, incluindo as células endoteliais.

Historicamente, algumas citocinas foram denominadas **interleucinas** (IL), por serem produzidas por leucócitos e agir em outros leucócitos. Apesar de estudos posteriores mostrarem que as **interleucinas podem atuar e ser produzidas por outras células além dos leucócitos**, a nomenclatura foi mantida por questões de padronização. De fato, estas proteínas são produzidas por todas as células envolvidas na resposta e na apresentação de antígeno, especialmente pelos linfócitos T-helper.



CONCEITO!

Interleucinas: “entre

leucócitos”.



SAIBA MAIS!

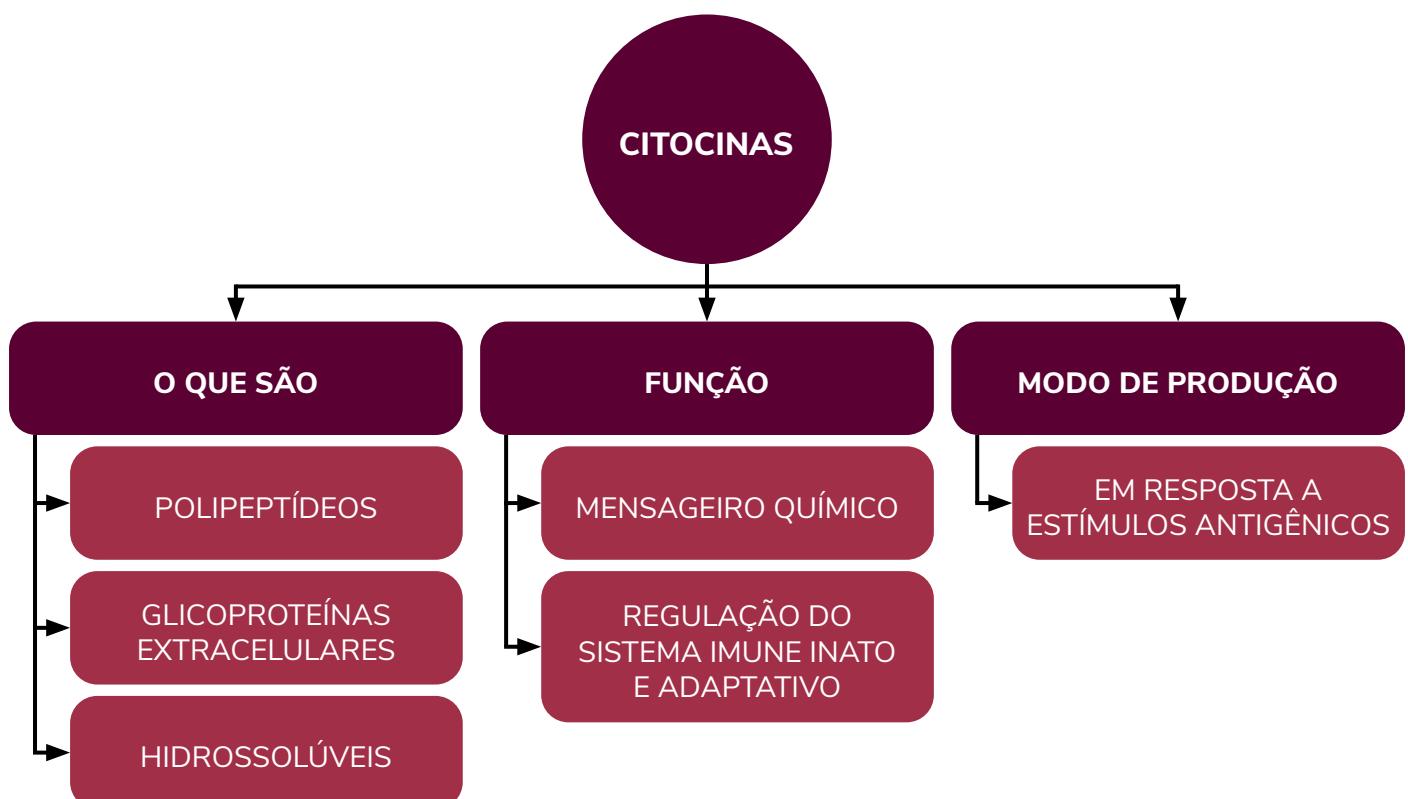
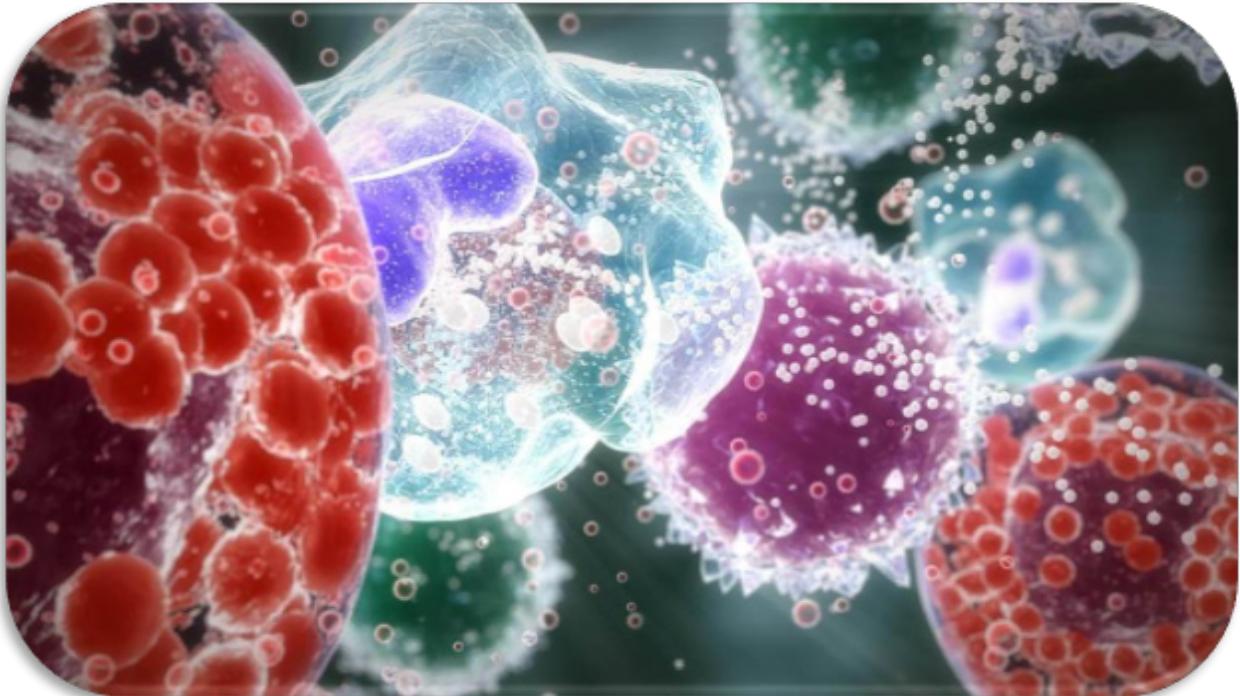
As **quimiocinas** são **citocinas** que apresentam papel central na fisiologia leucocitária, ao controlar o tráego basal e inflamatório.

A denominação quimiocina advém da propriedade de algumas citocinas em exercer **quimiotaxia** para leucócitos e outras células inflamatórias. Em outras palavras, as citocinas quimiotáticas passaram a ser chamadas de quimiocinas.

As quimiocinas são polipeptídeos de 8 a 12 kDa, com duas alças internas de dissulfeto, classificadas em famílias com base no número e na localização de resíduos de cisteína N-terminais. As duas principais famílias são a CC, quimiocinas com resíduos de cisteína adjacentes, e família CXC, em que estes resíduos são separados por um aminoácido. As quimiocinas podem ser categorizadas em induzíveis e constitutivas.

INDUZÍVEIS: as induzíveis podem ser estimuladas por qualquer fator que altere a homeostase celular, e seu RNA mensageiro pode aumentar mais de 300 vezes em poucas horas de ativação.

CONSTITUTIVAS: as constitutivas são responsáveis pelo tráego leucocitário basal e pela formação da arquitetura de órgãos linfoides secundários.

MAPA MENTAL: DEFINIÇÃO

2. PROPRIEDADES

As citocinas, como dito anteriormente, são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de **proteinoquinases ativadas por mitógenos**.

Diferentemente dos hormônios clássicos, as citocinas **não são armazenadas como moléculas pré-formadas**. Elas são sintetizadas a partir da **necessidade** das mesmas ou quando alguma célula do sistema imune é “**ativada**”.

Quando uma célula se torna “ativada”, ocorre a transcrição de genes para que as citocinas sejam produzidas e secretadas. Ou seja, as citocinas não ficam armazenadas dentro das células para serem secretadas a qualquer momento. **Elas só são produzidas**

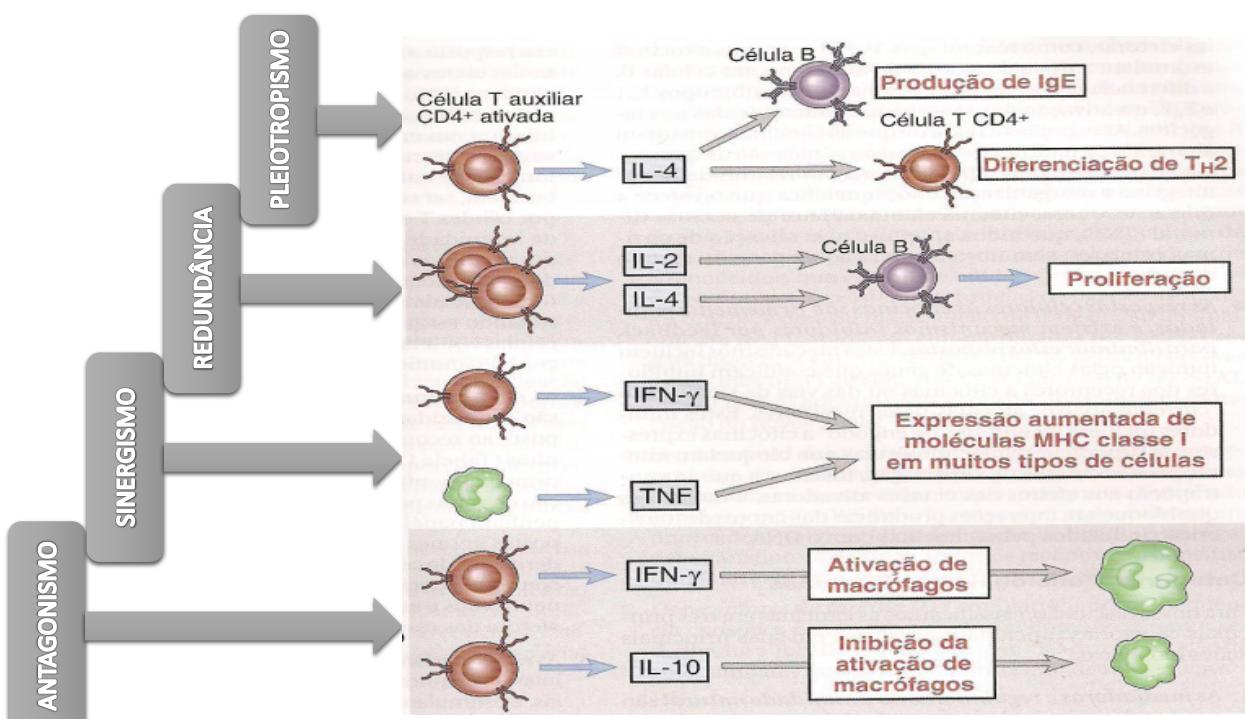
conforme a necessidade, tendo sua ação autolimitada e de curta duração.

Diferentes tipos de células secretam **a mesma citocina**, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado **pleiotropia**.

As citocinas são **redundantes** em suas atividades, ou seja, **ações semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas**. Com frequência, são formadas em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas.

Uma citocina também pode atuar **amplificando ou anulando o efeito da outra**, propriedades chamadas de **sinergismo** ou **antagonismo** respectivamente.

FLUXOGRAMA: PROPRIEDADES DAS CITOQUINAS



3. VIAS DE AÇÃO

As citocinas exercem a maioria de seus efeitos nelas mesmas (**via de ação autócrina**) ou localmente através de comunicação com células vizinhas (**via de ação parácrina**). Entretanto, quando produzidas em excesso, agem como hormônios, alcançando a corrente sanguínea (**via de ação endócrina**).

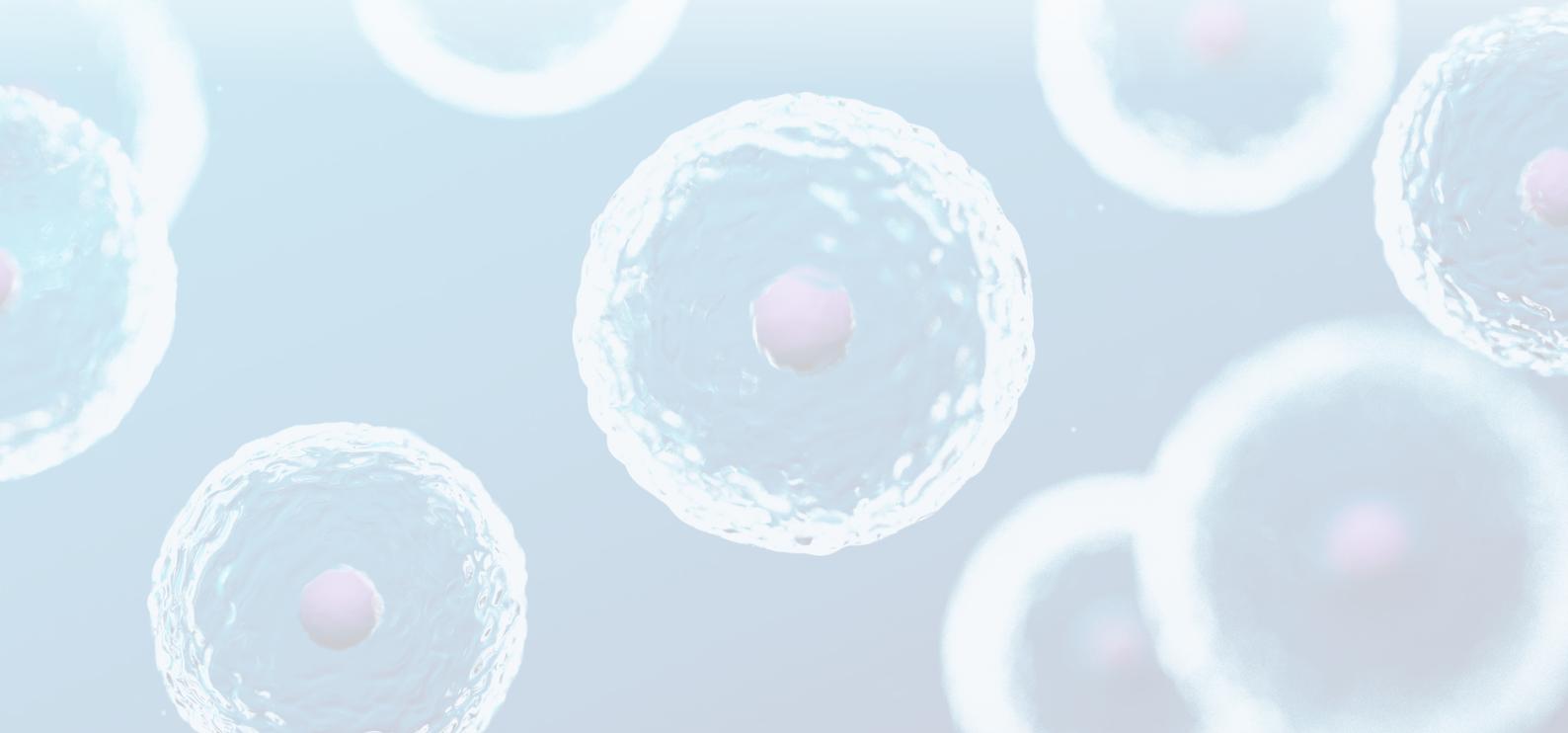
4. MECANISMO DE AÇÃO

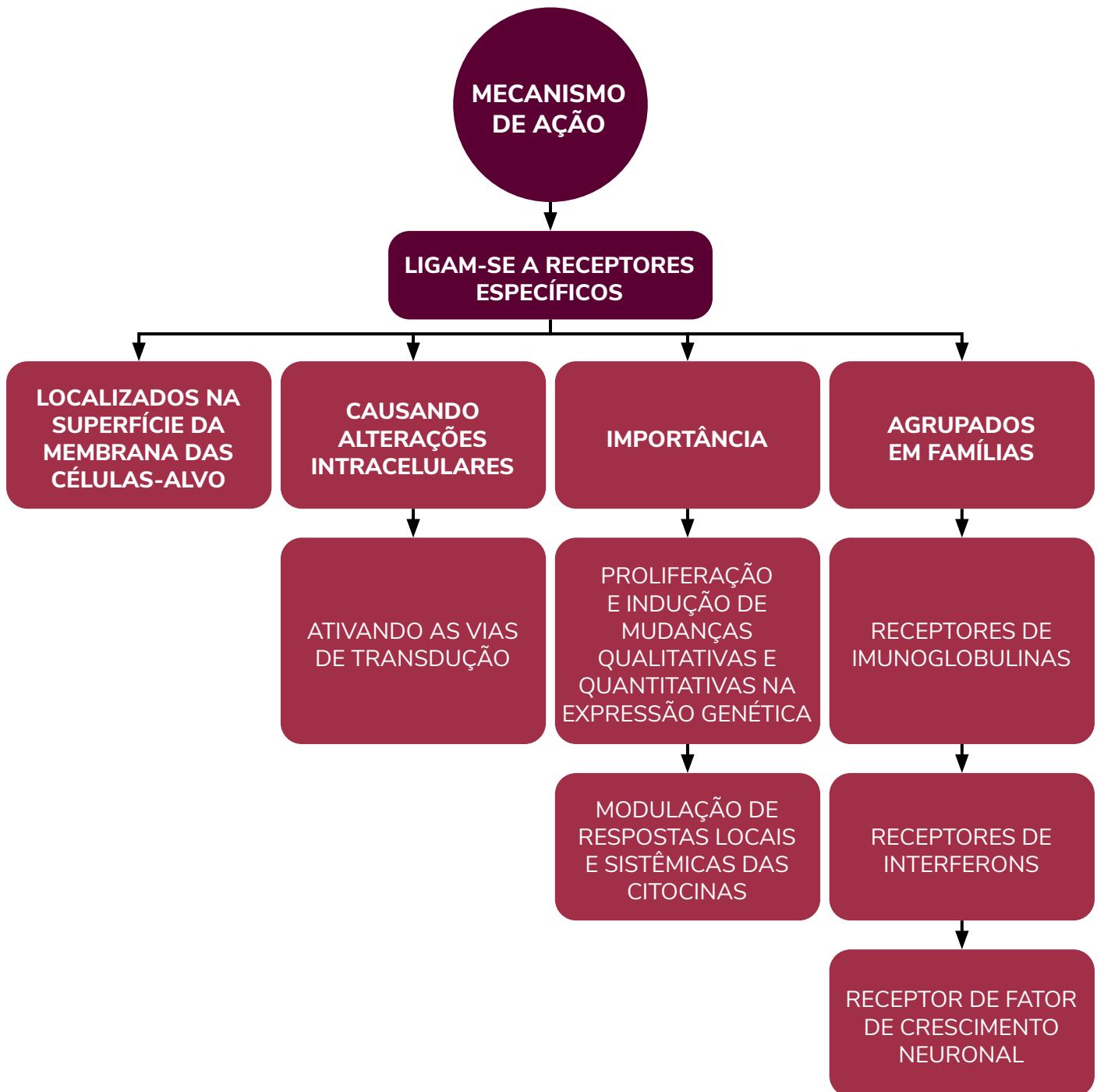
As citocinas agem **ligando-se a receptores específicos** que estão na **superfície da membrana das células-alvo**.

Esta ligação causa alterações intracelulares através da **ativação de vias de transdução** que envolvem, na maioria das vezes, fosforilação. O

sinal inicial da citocina é amplificado por sistemas do tipo segundo mensageiro, em que se incluem o AMP-c, a fosfocinase A, as fosfolipases e outros. Esse processo é importante para a proliferação e indução de mudanças qualitativas e quantitativas na expressão genética, responsável pela modulação de respostas locais e sistêmicas das citocinas.

Há vários tipos de receptores de citocinas agrupados em famílias, como os receptores de imunoglobulinas, de interferons e do fator de crescimento neuronal. Outros são semelhantes ao receptor α -adrenérgico (estrutura helicoidal em sete α -hélices) e há os que funcionam como proteínas ligantes de transporte. A afinidade do receptor-citocina é **variável** e uma citocina pode ser qualificada para mais de uma família.



MAPA MENTAL: MECANISMO DE AÇÃO

5. CLASSIFICAÇÃO

De acordo com as funções que desempenham, as citocinas são classificadas como **pró ou anti-inflamatórias**.

Anti-inflamatórias

As principais citocinas anti-inflamatórias são **IL-10** e **TGF-β** sendo que alguns antagonistas competitivos, como o antagonista do receptor

de IL-1, também são considerados anti-inflamatórios.

Pró-inflamatórias

As principais citocinas pró-inflamatórias são **IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α** . Uma peculiaridade das citocinas é que elas podem ter ações variáveis no organismo.

A IL-12, como dito acima, é uma citocina pró-inflamatória, entretanto, ela apresenta uma subunidade (IL-12p40), que, quando livre, pode inibir a ação da IL-12, apresentando indiretamente uma propriedade anti-inflamatória. Outra citocina, a MCP-1, também pode agir indiretamente como anti-inflamatória por inibir a produção de IL-12.

O sistema imune é totalmente autor-regulável, pois as respostas anti-inflamatória e pró-inflamatória não podem ocorrer exacerbadamente. Elas geralmente são reguladas por mecanismos que estimulam tanto uma quanto outra resposta. Um grande exemplo disso é a IL-6, que é uma citocina notadamente participativa do processo inflamatório, porém ela apresenta ação anti-inflamatória indireta ao estimular a síntese de IL-1Ra e de IL-10.

Outro exemplo de regulação é a da produção de citocinas anti-inflamatórias pelo **estímulo de catecolaminas e glicocorticoides**. Juntos, eles estimulam a produção de IL-4, IL-10, IL-13 e IL-1ra. A PGE2 também tem ação anti-inflamatória pelo aumento da produção de IL-10, IL-12p40 e IL-13.

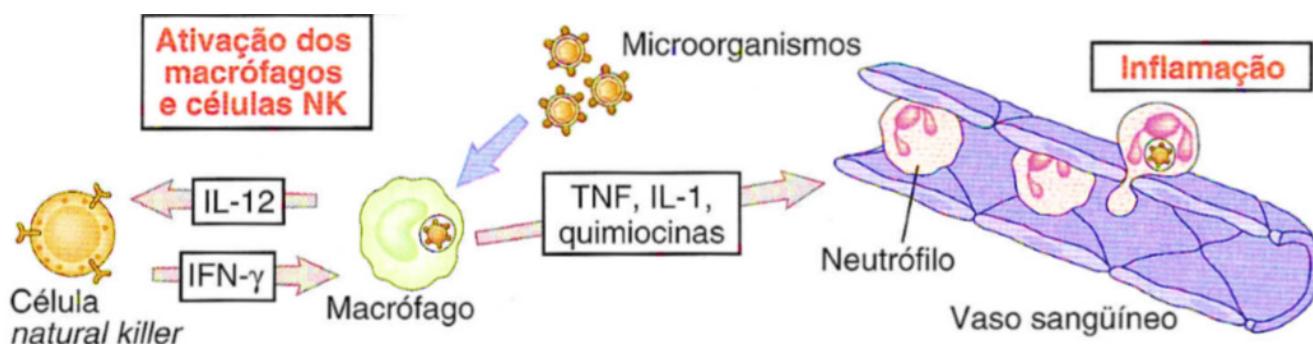


Figura 1. Os macrófagos que respondem aos patógenos produzem citocinas que estimulam a inflamação e ativam células nk, que, por sua vez, produzem INF- γ , uma citocina que ativa macrófagos. Fonte: abbas, imunologia básica.

6. CITOCINAS QUE ATUAM NA IMUNIDADE INATA

CITOCINA	FONTE(S) PRINCIPAL(ES)	PRINCIPAIS ALVOS CELULARES E EFEITOS BIOLÓGICOS
TNF	MACRÓFAGOS, CÉLULAS T	CÉLULAS ENDOTELIAIS E NEUTRÓFILOS: ATIVAÇÃO HIPOTÁLAMO: FEBRE FÍGADO: SÍNTSE DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA MÚSCULO E TECIDO ADIPOSO: CATABOLISMO MUITOS TIPOS CELULARES: APOPTOSE
IL-1	MACRÓFAGOS, CÉLULAS ENDOTELIAIS, ALGUMAS CÉLULAS EPITELIAIS	CÉLULAS ENDOTELIAIS: ATIVAÇÃO HIPOTÁLAMO: FEBRE FÍGADO: SÍNTSE DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA
QUIMIOCINAS	MACRÓFAGOS, CÉLULAS ENDOTELIAIS, LINFÓCITOS T, FIBROBLASTOS, PLAQUETAS	LEUCÓCITOS: QUIMIOTAXIA E ATIVAÇÃO
IL-12	MACRÓFAGOS, CÉLULAS DENDRÍTICAS	CÉLULAS NK E CÉLULAS T: SÍNTSE DE INF- Γ , AUMENTO DA ATIVIDADE CITO-LÍTICA CÉLULAS T: DIFERENCIACÃO TH1
INF- Γ	CÉLULAS NK, LINFÓCITOS T	ATIVAÇÃO DOS MACRÓFAGOS ALGUMA ESTIMULAÇÃO DA RESPOSTA DE ALGUNS ANTICORPOS
INF-A INF-SS	A: MACRÓFAGOS SS: FIBROBLASTOS	TODAS AS CÉLULAS: ESTADO ANTIVIRAL, AUMENTO DA EXPRESSÃO DE MOLÉCULAS DE MHC CLASSE I CÉLULAS NK: ATIVAÇÃO
IL-10	MACRÓFAGOS, CÉLULAS T (PRINCIPALMENTE TH2)	MACRÓFAGOS: INIBIÇÃO DA PRODUÇÃO DE IL-12, REDUÇÃO NA EXPRESSÃO DE COESTIMULADORES E MOLÉCULAS DE MHC CLASSE II
IL-6	MACRÓFAGOS, CÉLULAS ENDOTELIAIS, CÉLULAS T	FÍGADO: SÍNTSE DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA CÉLULAS B: PROLIFERAÇÃO DE PLASMÓCITOS
IL-15	MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK E CÉLULAS T: PROLIFERAÇÃO
IL-18	MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK E CÉLULAS T: SÍNTSE DE INF- Γ

Tabela 1. Citocinas da resposta imune inata

Fator de necrose tumoral (TNF)

O TNF existe sob a forma de dois polipeptídeos antigenicamente diferentes, que são o **TNF- α** e o **TNF- β** . É produzido **primariamente por macrófagos**, mas uma grande variedade de outras células estão associadas à sua produção, como monócitos, células de Kupffer, mastócitos e linfócitos.

A resposta biológica máxima do TNF ocorre com ocupação de pequeno número de receptores, em torno de 5 a 10%. A **meia-vida plasmática do TNF é curta**, de 14 a 18 minutos no ser humano, com metabolismo hepático, trato gastrointestinal e rins.

O mais potente estímulo para liberação dessa citocina na corrente sanguínea é a **endotoxina**, podendo ser detectada precocemente após o início de uma infecção sistêmica. Também é observada no plasma de pacientes com câncer, em agressões térmicas, em rejeição de transplante renal e insuficiência hepática fulminante.

É um **pirógeno endógeno**, agindo no eixo **hipotálamo-hipofisário**, possuindo **ações imunoestimulatórias** importantes no combate à invasão

por microrganismos, provocando a liberação de neutrófilos, produção de superóxidos, lisozimas e ativação de macrófagos (que participam da inibição da replicação viral intracelular).

O TNF está relacionado a alterações metabólicas, como **aumento no transporte transmembrana de glicose, glicogenólise, estimulação de degradação proteica nos músculos esqueléticos e elevação de triglicérides e ácidos graxos livres plasmáticos**, resultando em hiperlipidemia com exagerada perda de gordura corporal, observada em infecções e outros processos catabólicos. Provoça ainda a **diminuição dos níveis séricos de ferro e zinco**.



SE LIGA! Clinicamente, o TNF causa profunda anorexia e contribui para o desenvolvimento de caquexia.

O TNF estimula a coagulação na superfície endotelial, aumenta a permeabilidade vascular, além de agir como fator de crescimento, estimulando a proliferação de microvasos e fibroblastos, dessa forma interferindo na cicatrização.

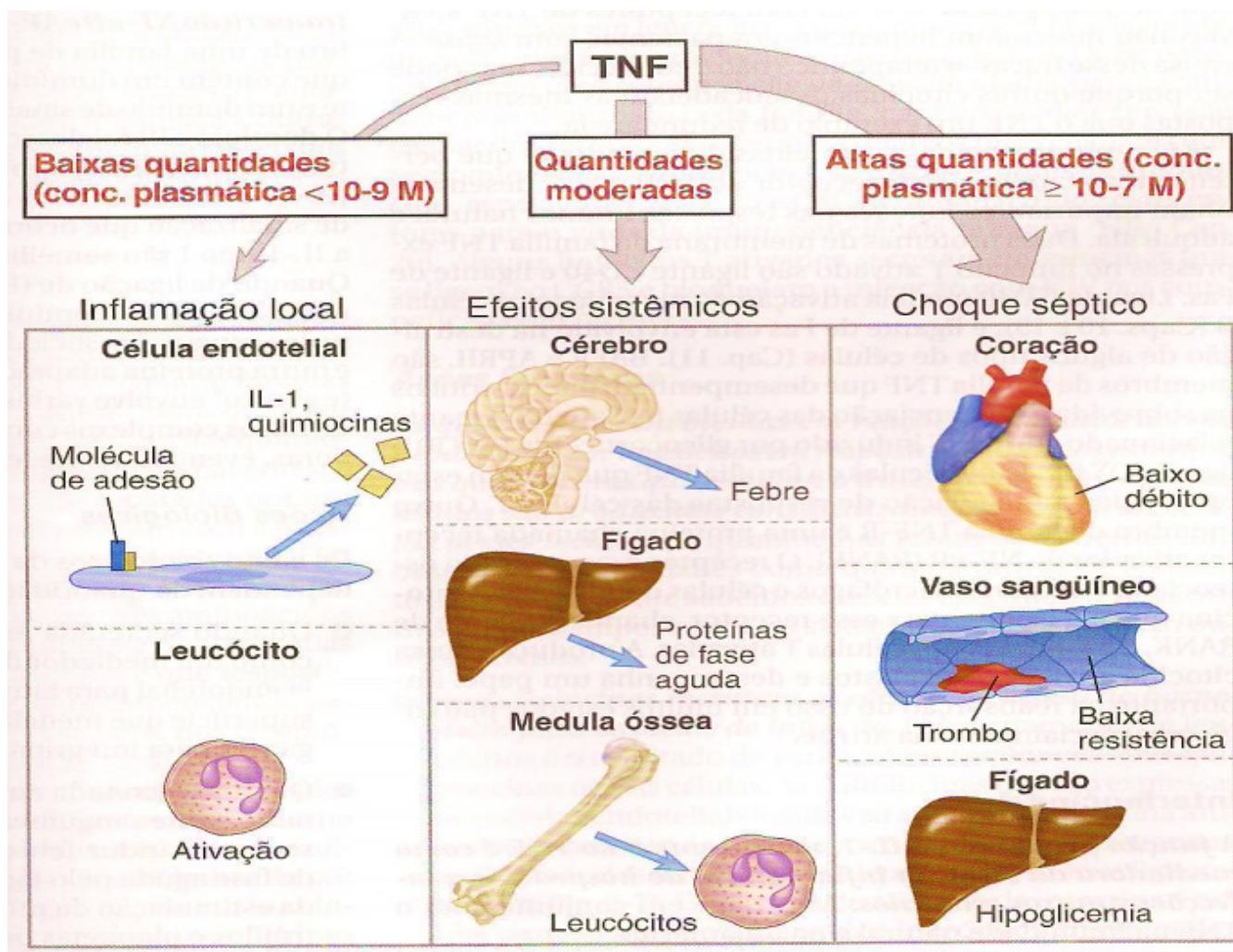


Figura 2. TNF. Fonte: ABBAS, Imunologia Básica

O **TNF- α** tem ação local e sistêmica e é produzido por monócitos ativos. O LPS (um tipo de **PAMP**) estimula a sua produção e, após produzido, ele estimula o recrutamento de fagócitos, a secreção de quimiocinas e IL-1, além de ativar macrófagos e neutrófilos.

 **CONCEITO! PAMP:** Padrões Moleculares Associados a Patógenos. São padrões reconhecidos por células do sistema imune inato, como sinal de invasão por agentes patogênicos.

MAPA MENTAL: TNF- α 

Interleucina 1 (IL-1)

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante **lesão celular, infecção, invasão e inflamação**.

Há duas formas distintas bioquimicamente, a **IL-1 α e a IL-1 β** , com 31 a 33 kDa cada, que atuam sobre os

mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. O IL-1RI é considerado o receptor ativo, enquanto o IL-1RII não possui uma molécula de transdução e é funcionalmente inativo.

A IL-1 α é marcadamente associada a **membranas celulares e age através de contatos celulares**. Já a IL-1 β é sintetizada como uma proteína precursora (Pro-IL-1 β), que **não é secretada na forma ativa até ser**

metabolizada pela enzima caspase-1. Recentemente, descobriu-se que IL-1 β é expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal.

A IL-1 β **produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxygenase-2**, com a formação de PGE2 no hipotálamo anterior, causando febre. Também produz substância-P (SP), óxido nítrico (ativando a enzima óxido nítrico sintetase) e moléculas

de adesão endotelial. Tem importante função no **desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória**.

A IL-1AR (antagonista de receptor) também é liberada durante lesão tecidual e não tem efeito agonista tanto in vitro quanto in vivo. Assim, ela compete com os mesmos receptores da IL-1, atuando como um **autorregulador endógeno**.

MAPA MENTAL: INTERLEUCINA-1



MAPA MENTAL: IL-1/TNF



Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma **glicoproteína**, composta por 212 aminoácidos, com massa molecular entre 20-30 kDa, produzida por muitos tipos celulares, sendo suas maiores fontes os monócitos e os macrófagos, as células endoteliais e os fibroblastos, especialmente nas respostas inflamatórias.

Várias linhagens de células tumorais estão associadas à produção espontânea desta citocina, como no caso de mielomas, leucemias, mixomas, astrocitomas, glioblastomas, osteossarcomas e carcinomas (vesical, epidermóide, uterino e renal).

A IL-6 foi detectada no líquor e no líquido sinovial durante infecção bacteriana e viral do sistema nervoso

central e artrite inflamatória, o que leva a crer que outras células do tipo astróglia, micróglia e sinoviócitos podem ser fontes de IL-6 durante inflamação local.

Em monócitos e macrófagos, a biossíntese de IL-6 pode ser estimulada especialmente por toxina bacteriana, mas há produção de IL-6 a partir de monócitos periféricos após **estimulação por IL-1**. Em fibroblastos e células endoteliais, as citocinas endógenas IL-1 e TNF- α , desempenham um papel importante na produção de IL-6, agindo através de dois sistemas de segundo-mensageiro: proteína cinase C e AMP-cíclico.



SE LIGA! A IL-1 e o TNF- α são responsáveis pela amplificação dos efeitos biológicos de IL-6, ou seja, atuam em sínergismo com essa citocina.

A administração intraventricular de IL-1 em animais de experimentação provocou secreção de IL-6, com detecção de níveis elevados desta citocina no plasma, indicando que o cérebro pode eficientemente induzir a síntese de IL-6, mostrando a existência de uma via de ligação entre o encéfalo e a periferia, explicando como doenças confinadas ao sistema nervoso central provocam **resposta imunológica sistêmica**.

Há um receptor específico para IL-6, que é melhor definido como um

complexo formado por uma estrutura proteica receptora de peso molecular de 80kd (IL-6r) e uma glicoproteica transdutora (gp-130). A IL-6 apresenta baixa afinidade por IL-6r, mas na presença de gp-130, a afinidade torna-se alta, havendo dimerização dessa proteína, que parece ser um passo inicial importante para a transdução.

Níveis circulantes de IL-6 podem ser detectados no trauma cirúrgico, em pacientes com sepses ou queimados, na rejeição de transplante e em pacientes com câncer ou doenças crônicas como **lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide**.

Essa interleucina é **um dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda** pelos hepatócitos durante a reação inflamatória em decorrência de estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura.

Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias. É considerado **o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante um procedimento cirúrgico**, em que o aumento excessivo e prolongado está associado a uma morbidade pós-operatória maior.

Funciona como **pirógeno endógeno e age liberando ACTH**, que estimula

a síntese de glicocorticoides pelas células adrenocorticiais. Os corticoides por um lado aumentam o efeito das citocinas sobre a síntese de proteínas pelo fígado, mas por outro têm um efeito claramente inibidor da síntese das mesmas citocinas, funcionando como um contrarregulador.

Tem ação na hematopoiese levando ao crescimento de células-mãe primitivas hematopoiéticas. Além disso, está relacionada com aumento da maturação e proliferação megacariocítica. A trombocitose observada em algumas doenças com aumento de IL-6, como artrite reumatóide e mixoma cardíaco, evidencia o papel de IL-6 como **potente fator trombopoiético**.



SAIBA MAIS!

A IL-6 tem ação anti-neoplásica para células tumorais mieloides e de carcinomas ovariano, mamário e renal, sugerindo um provável papel na terapia do câncer.

É uma das maiores citocinas circulantes nos estados catabólicos. A infusão de IL-6 recombinante humana (IL-6rh) em pacientes com câncer renal metastático provoca estado hipermetabólico, caracterizado por aumentos

na temperatura corporal, no gasto energético, nas concentrações plasmáticas de noradrenalina, glucagon e cortisol, além de glicose e ácidos graxos livres.

MAPA MENTAL: INTERLEUCINA-6

PRODUZIDA POR FAGOCITOS MONONUCLEARES, CÉLULAS DO ENDOTÉLIO VASCULAR, FIBROBLASTOS, LINFOCITOS E QUERATINÓCITOS

PRODUZIDA EM RESPOSTA A MICRO-ORGANISMOS E OUTRAS CITOCINAS

ESTIMULA A SÍNTESE DE PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

ESTIMULA A PRODUÇÃO DE NEUTRÓFILOS

ESTIMULA O CRESCIMENTO DE LINFOCITOS B

INIBE A GERAÇÃO DE LINFOCITOS Treg

NOTADAMENTE UMA CITOCINA PRÓ-INFLAMATÓRIA

TEM AÇÕES ANTIINFLAMATÓRIAS AO LIBERAR RECEPTORES SOLÚVEIS DE TNF (STNFRS) E IL-1AR

FUNCIONA COMO PIRÓGENO ENDÓGENO E AGE LIBERANDO ACTH

IL-1 e o TNF- α SÃO RESPONSÁVEIS PELA AMPLIFICAÇÃO DOS EFEITOS BIOLÓGICOS

Quimiocinas

Já falamos sobre as quimiocinas acima, mas foi um breve resumo, então vamos falar um pouco mais. As quimiocinas **são proteínas pequenas, secretadas por células sanguíneas periféricas, neurônios ou células gliais**, exercendo a maior parte das funções através da ativação de receptores acoplados à proteína-G (CCR1,

CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4 e CX3CR1).

São responsáveis primariamente pela **migração de leucócitos ao local da lesão tecidual ou infecção**, mas também **participam da transmissão sináptica e da formação de sistemas de segundo mensageiro em neurônios e células da glia**, regulando a avidez das integrinas e favorecendo a ativação de células T.

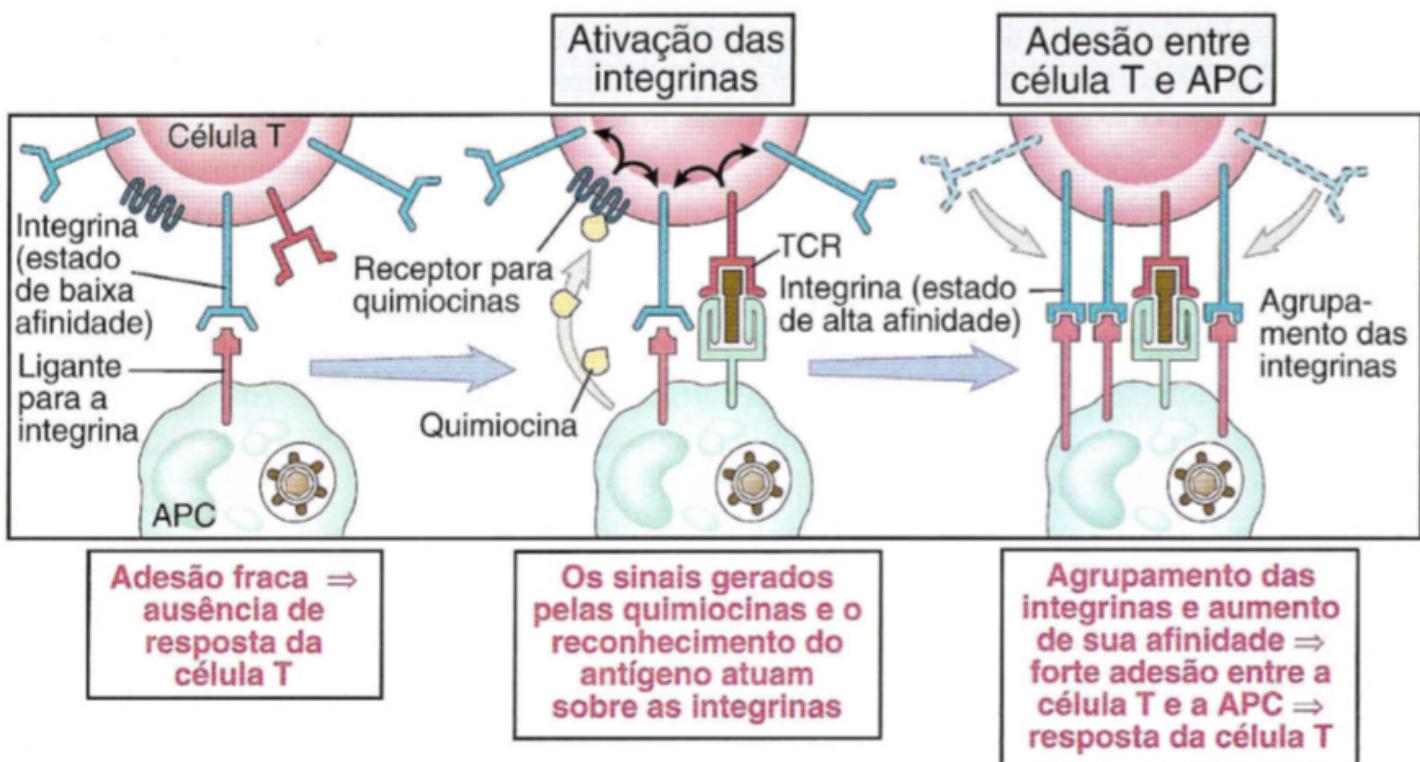
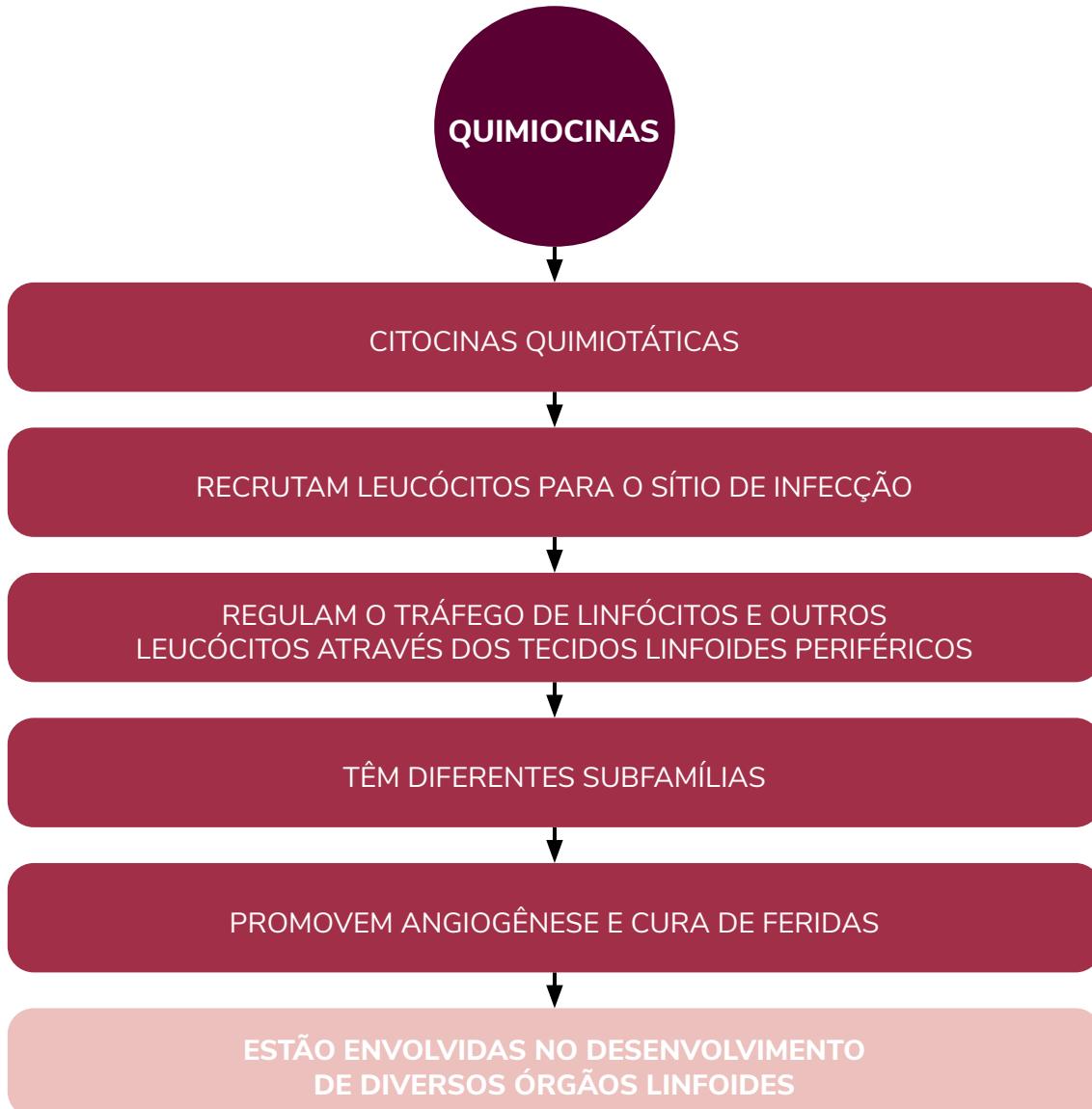


Figura 3. Regulação da avidez das integrinas. Fonte: ABBAS, Imunologia Básica

Com base na presença e na posição dos primeiros resíduos de cisteína, faz-se uma classificação em quatro grupos: **quimiocinas CC** (RANTES, MCP-1/CCL2, MIP-1 α e MIP-1 β), que possuem duas cisteínas adjacentes,

quimiocinas CXC (IL-8, SDF1), com um aminoácido entre os dois resíduos de cisteína, **quimiocinas C** (linfotactina) e **quimiocinas CX3C** (fractalquina), com três aminoácidos entre duas cisteínas.

MAPA MENTAL: QUIMIOCINAS

Interleucina 12 (IL-12)

IL-12 é o **principal mediador da resposta imune natural inicial a microrganismos intracelulares** e é o indutor essencial da imunidade mediada por células, a resposta imune adquirida. É produzida por macrófagos ativados,

células dendríticas e células B e estimula a produção de IFN- γ .

Além disso, ela induz a diferenciação de Th0 para tornar-se Th1. Um dos seus efeitos também é de potencializar as funções citotóxicas de linfócitos e células natural Killers. Entretanto, por suprimir a síntese de IL-4, **ela reduz a produção de IgE**.

MAPA MENTAL: INTERLEUCINA-12

Interleucinas 18, 23 e 27

Todas elas têm **funções e estruturas semelhantes às da IL-12**, porém vamos falar um pouco sobre cada uma delas.

IL-18: a IL-18, também conhecida como fator indutor de INF- γ , é uma citocina pró-inflamatória da superfamília IL-1. Secretada por macrófagos e outras APCs, a IL-18 é encontrada em locais de **inflamação crônica, em doenças autoimunes, em uma variedade de cânceres, e no contexto de numerosas doenças infecciosas**.

Aumenta respostas citotóxicas por linfócitos T e NK e aumenta a produção de INF- γ pelos linfócitos T auxiliares tipo 1.

A combinação desta citocina com IL-12 inibe IL-4, suprimindo parte da produção de IgE e IgG1, e aumentando a produção de IgG2 por linfócitos B. A atividade da IL-18 é regulada pela presença de uma elevada afinidade, de ocorrência natural de proteína de ligação IL-18 (IL-18BP). Nos seres humanos, o aumento da severidade de algumas doenças inflamatórias pode ser associada com um desequilíbrio de IL-18 e IL-18BP.

IL-23: a IL-23 é uma citocina heterodimérica composta de uma subunidade IL-12p40, comum à IL-12 e a subunidade IL-23p19.

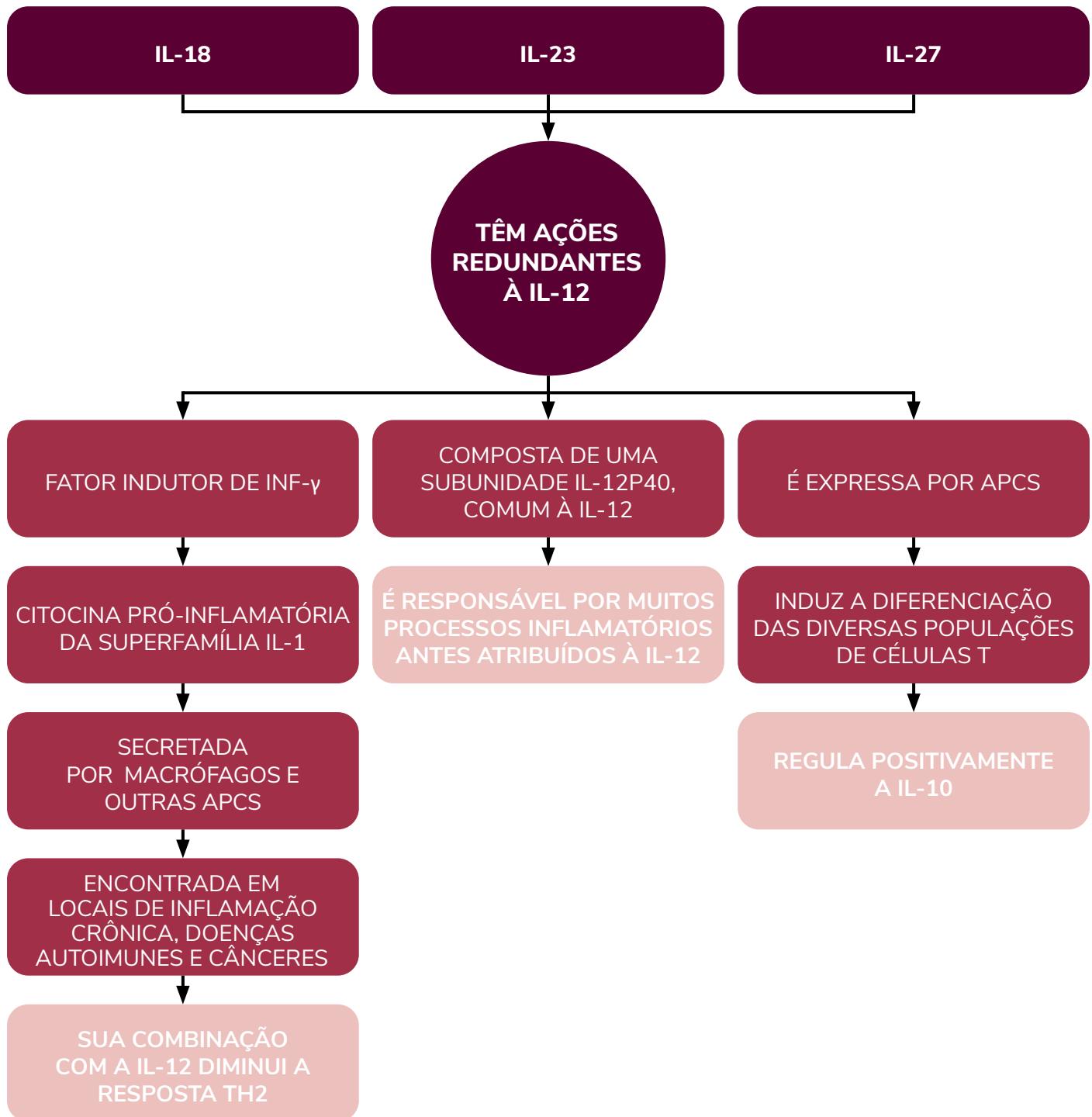
Antes da descoberta da IL-23, a IL-12 havia sido proposta como um mediador chave no processo de inflamação,

porém esses estudos foram feitos através da inibição da subunidade IL-12p40, não sendo tão específicos quanto imaginado. Estudos bloqueando a função da outra subunidade de IL-12 (IL-12p35) não produziram os mesmos resultados, de forma contrária ao esperado se ambas fizessem parte apenas de uma única interleucina.

A descoberta de um parceiro de ligação potencial adicional para a IL-12p40 levou a uma reavaliação desse papel da IL-12. Alguns estudos mostraram que a IL-23 é responsável por muitos processos inflamatórios antes atribuídos à IL-12, **como artrite, doença inflamatória intestinal e psoríase**.

IL-27: a IL-27 é um membro da família das citocinas IL-12. É uma citocina heterodimérica, composta por dois genes distintos, o gene 3 induzido pelo vírus Epstein-Barr (EBI3) e a IL-27p28.

A IL-27 é expressa por APCs e interage com um complexo receptor específico da superfície celular conhecido como receptor de IL-27 (IL-27R). Este receptor consiste em duas proteínas, IL-27 α e gp130. A IL-27 induz a diferenciação das diversas populações de células T no sistema imunológico e também regula positivamente a IL-10. A IL-27 está **muito envolvida na diferenciação dos linfócitos T** através da indução ou supressão de cada subconjunto de células T.

MAPA MENTAL: INTERLEUCINAS 18, 23 E 27

Interferon tipo 1: alfa e beta

Os IFN- α e IFN- β são produzidos por monócitos, macrófagos, células linfoblásticas, fibroblastos e células infectadas por vírus.

Existem 23 membros funcionais identificados como INF tipo 1, além de análogos sintéticos, principalmente de IFN- β . O IFN- β , apesar de agir nos mesmo receptores que IFN- α , tem **atividade biológica mais diferenciada**.

As principais atividades biológicas dos INF tipo 1 são a **limitação da propagação de infecções virais e das parasitoses**. Células infectadas por vírus produzem IFN- α e IFN- β . Estes irão atuar em outras células infectadas pelo mesmo vírus, fazendo com que o núcleo desta segunda célula sintetize uma proteína antiviral.

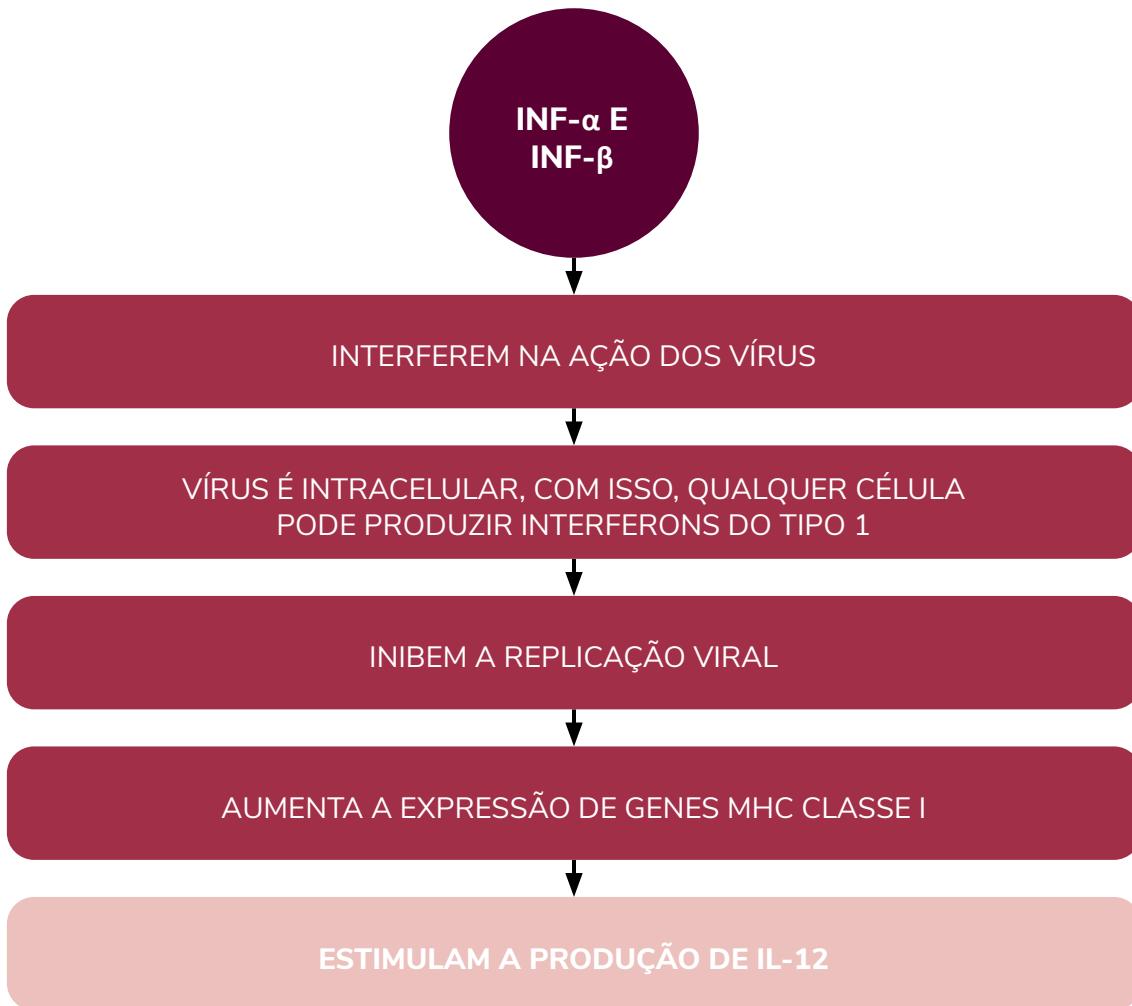
O IFN- α e, em menor grau IFN- β , atuam na resposta antiviral basicamente de duas formas: **degradando o RNAm viral e inibindo a síntese proteica**, com consequente inibição da replicação viral.

O IFN- β é uma molécula extremamente lipofílica, o que possibilita maior utilização clínica, podendo ser utilizado em injeções intralesionais, como no sarcoma de Kaposi.



SE LIGA! Os INFs tipo 1 são usados em doenças, como AIDS, em combinação a outras drogas. Doenças neurológicas como a esclerose múltipla são tratadas com sucesso através de injeções intramusculares de IFN- β e INF- α . Nas hepatites virais B e C também é utilizado IFN- α como adjuvante no tratamento. Alguns carcinomas de células renais apresentam redução da massa neoplásica no tratamento com IFN- β e muitas vezes em associação com IL-2 e anticorpos monoclonais.

MAPA 11: INTERFERONS ALFA E BETA



7. CITOCINAS QUE REGULAM A IMUNIDADE ADQUIRIDADA

CITOCINA	FONTE(S) PRINCIPAL(ES)	AÇÃO PRINCIPAL
IL-2	CÉLULAS T CD4+ E CD8+	ESTIMULAÇÃO E CRESCIMENTO DAS CÉLULAS T
IL-4	CÉLULAS T CD4+ E MASTÓCITOS	AÇÃO SOBRE AS CÉLULAS B, LEVANDO À MUDANÇA DE ISOTIPO PARA IgE
IL-5	CÉLULAS T CD4+ E MASTÓCITOS	ATIVAÇÃO DE EOSINÓFILOS
INF-γ	CÉLULAS T CD4+, CD8+ E NK	ATIVAÇÃO DE MACRÓFAGOS
TGF-β	CÉLULAS T CD4+ E MUITOS TIPOS CELULARES	INIBIÇÃO DA ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS T

Tabela 2. Citocinas que regulam a imunidade adquirida

Interferon tipo 2: gama (INF-γ)

O INF-γ, anteriormente denominado interferon imune, é produzido

principalmente por células T, B e NK. É sinérgico ao IFN-α e IFN-β na atividade antiviral e antiparasitária, mas

sua **principal atividade é imunomoduladora**. Assim, entre as principais atividades do IFN- γ encontram-se a inibição da proliferação de células que sintetizam IL-4, IL-5, IL6, IL-10, IL-13 e a diminuição da produção de algumas imunoglobulinas em situações especiais, como IgG1, IgG4 e IgE.

O IFN- γ **aumenta a expressão dos genes do MHC classe I e II**. Em monócitos e macrófagos estimula a produção de receptores de alta afinidade para IgG (Fc γ RI), além de induzir a síntese de TNF- α por estas células.

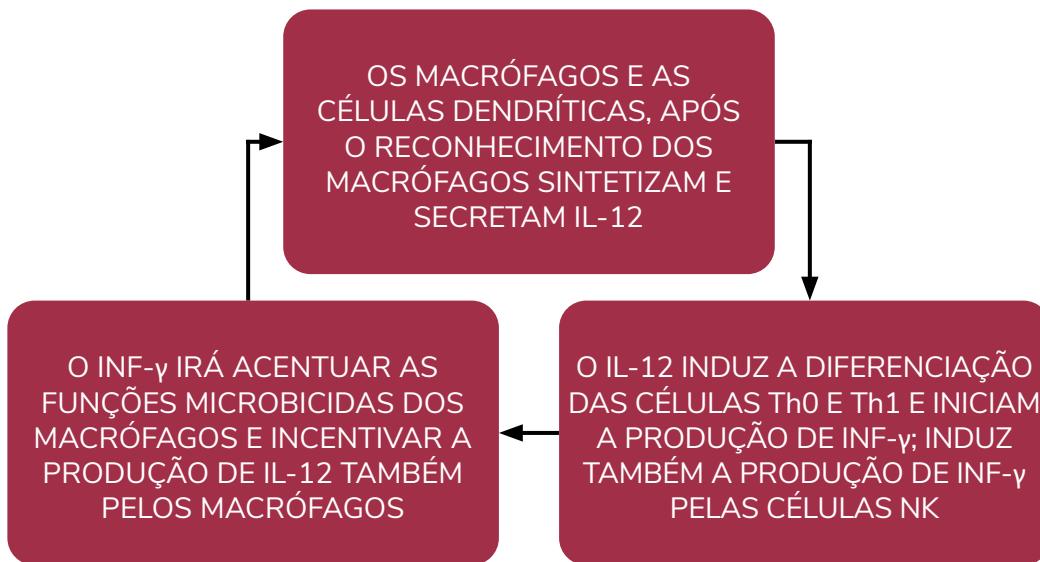
As células T auxiliares em repouso (Th0) podem se diferenciar em Th1 ou Th2 conforme as citocinas produzidas. Th1 são responsáveis pela síntese de IL-2, IFN- γ , IL-12, IL-16, IL-18, todas aumentando a resposta inflamatória, enquanto que Th2 tem como característica a produção de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, as quais podem atuar na defesa contra parasitas e fazer parte dos processos alérgicos.



SE LIGA! IFN- γ é indutor da IL-2 agindo no perfil da resposta imunológica de Th2 para Th1.

MAPA MENTAL: INF- γ



MAPA MENTAL: MECANISMO DO INF- γ 

Interleucina 2 (IL-2)

A IL-2 é uma interleucina que **induz a maturação de linfócitos B e maturação de células T**. É uma proteína que regula as atividades dos leucócitos do sangue, que são responsáveis pela imunidade.

A IL-2 é parte da **resposta natural do organismo a infecções microbianas e a fatores externos**. Ela medeia os seus efeitos por ligação a receptores de IL-2 (IL-2R), que são expressos por linfócitos.

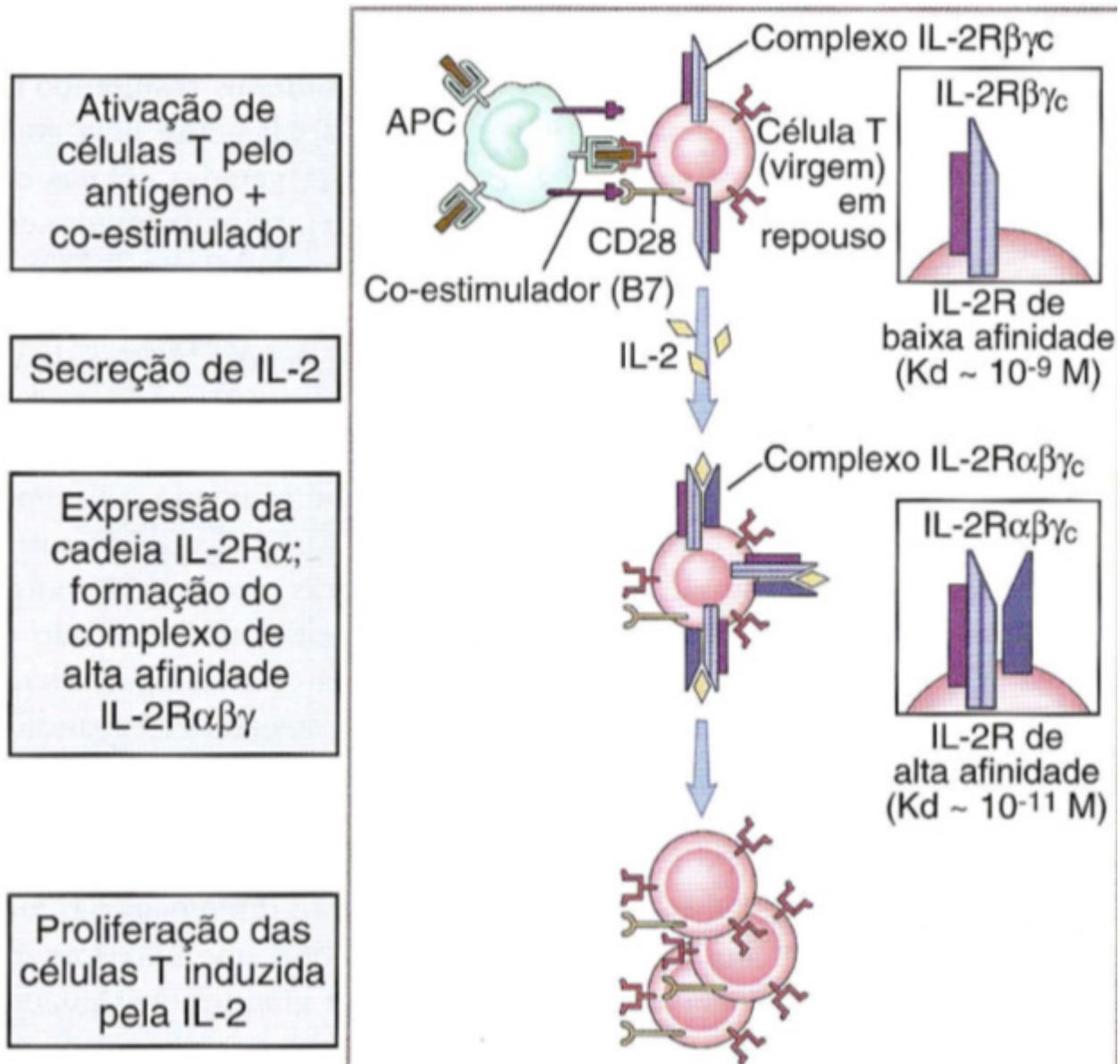
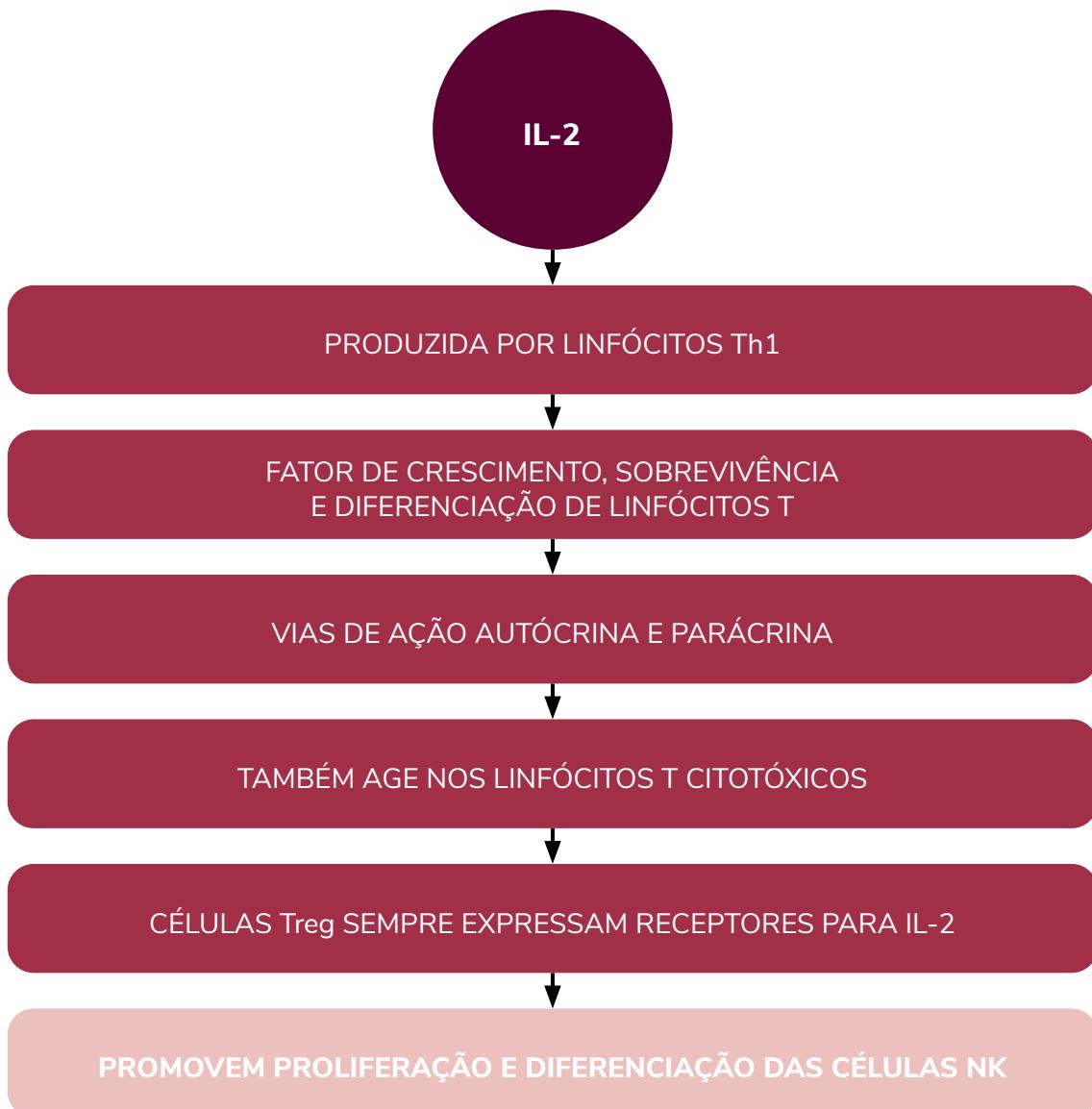


Figura 4. O papel da il-2 e dos seus receptores na proliferação de células t. Fonte: abbas, imunologia básica

MAPA MENTAL: IL-2



Interleucina 4 (IL-4)

A IL-4 é uma citocina sintetizada por células Th2, entretanto existem dúvidas se esta seria a principal citocina de células Th2. As células Th1 também podem produzi-la, mas em quantidades menores quando comparadas à população Th2.

A atividade principal da IL-4 é **determinar o perfil da resposta imune em Th2**. A IL-4 induz a proliferação e

diferenciação de células B, aumenta a expressão de MHC-II, possibilitando maior ativação de Th2. Além de aumentar ainda a expressão de receptores de alta afinidade para IgE ($Fc\epsilon RI$) em mastócitos e basófilos e de baixa afinidade para IgE ($Fc\epsilon RII$) em células B não-ativadas. Nas células B ativadas, estimula a síntese principalmente de IgE e de IgG1, sendo seu efeito antagonizado por IFN- γ .

MAPA MENTAL: IL-4

Interleucina 5 (IL-5)

A IL-5 é produzida principalmente por linfócitos T. Ela é um **fator específico de crescimento e diferenciação dos eosinófilos**. Produz o crescimento das células BFU-E, mas não causa

diferenciação de células primordiais em CFU-E. Assim, estimula a proliferação de precursores e ativação de eosinófilos. Em células B atua como importante fator na **mudança de classe para produção de IgA**.

MAPA MENTAL: IL-5

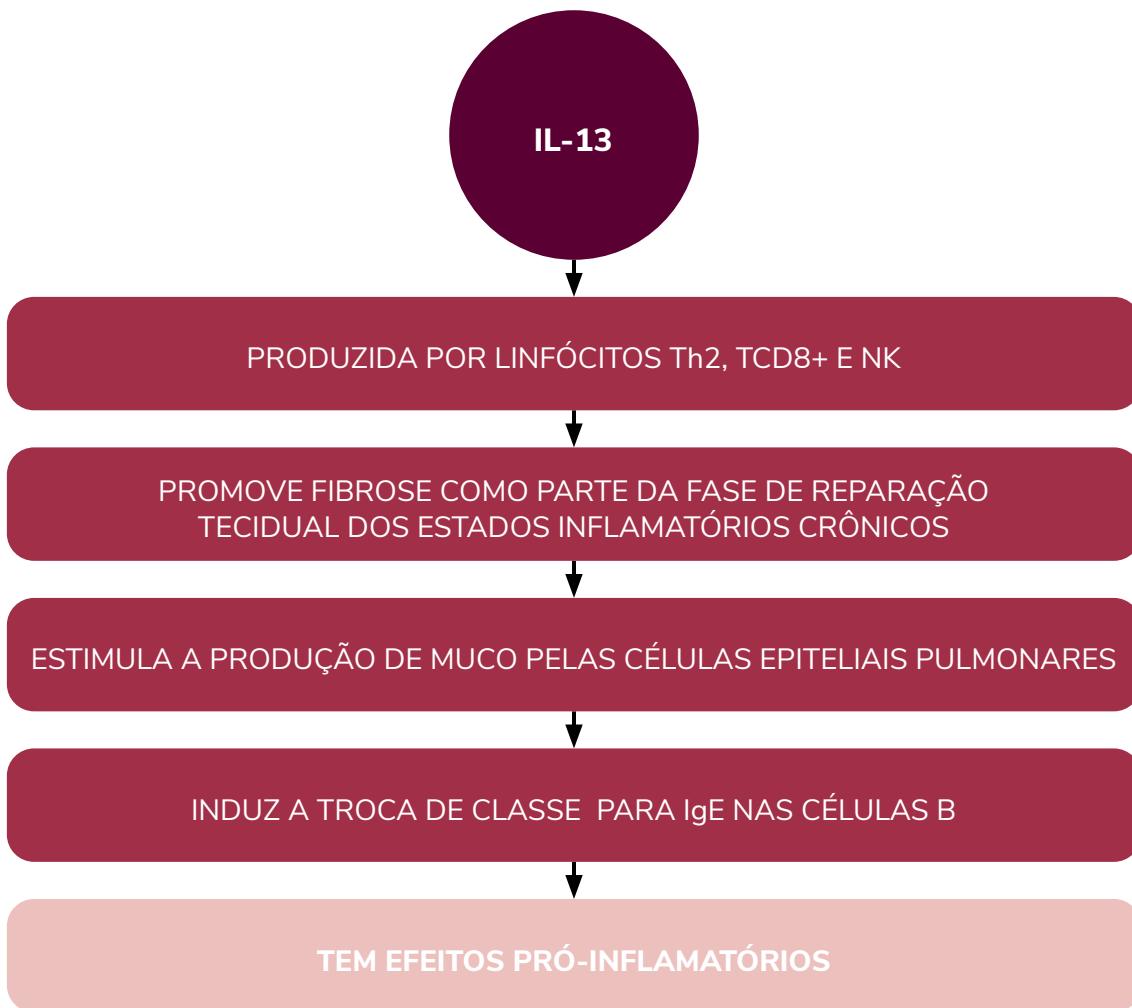
Interleucina 13 (IL-13)

A IL-13 é produzida por células Th0, Th1, Th2 e CD8+, mas **não se expressa no coração, pulmão, cérebro, placenta, fígado ou músculo esquelético**.

Essa interleucina **inibe a atividade quimiotática e fagocitária de monócitos/macrófagos, reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) e**

quimiocinas (MIP-1 e MCP), além de aumentar a produção de IL-1.

Desta forma, a IL-13 **atua diminuindo a resposta inflamatória**. Por outro lado, ela induz a diferenciação de monócitos e de células B, aumentando os níveis de IgM, IgG, mas não de IgA e é sinérgica quanto à produção de IFN- γ por linfócitos grandes granulares, sendo estas ações inflamatórias bem menos intensas, que muitas vezes é útil para conter infecções virais.

MAPA MENTAL: IL-13

Fator de crescimento transformador β (TGF- β)

O TGF- β é uma citocina multifuncional que apresenta **três isoformas**: TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3, todas produzidas por todas as linhagens de leucócitos.

O TGF- β ativado se une a outros fatores para formar um complexo serina-treonina-quinase que se liga aos receptores de TGF- β . Os receptores de TGF- β são compostos de subunidades de receptores do tipo 1 e do tipo 2.

Após a ligação do TGF- β , o receptor tipo 2 fosforila e ativa o receptor tipo 1, que ativa uma cascata de sinalização que leva à ativação de diferentes substratos e proteínas reguladoras, induzindo a transcrição de diferentes genes-alvo que funcionam na diferenciação, quimiotaxia, proliferação e ativação de muitas células imunes.

Entre suas principais funções está a **regulação de processos inflamatórios, particularmente no intestino**. TGF- β também desempenha um papel crucial na **diferenciação de**

células-tronco, bem como na regulação e diferenciação de células T.

Devido ao seu papel na regulação e diferenciação de células-tronco e imunes, é uma citocina **altamente pesquisada nos campos do câncer, doenças autoimunes e doenças infecciosas**, já que o TGF- β induz apoptose ou morte celular programada em linfócitos e hepatócitos humanos.

A superfamília TGF- β inclui proteínas inibidoras de crescimento endógenas. Um aumento na expressão de TGF- β ou um defeito na resposta de inibição do crescimento celular ao TGF- β , frequentemente se correlacionam com a malignidade de muitos cânceres. A desregulação de suas funções imunossuppressoras também está implicada na patogênese de **doenças**

autoimunes, embora seu efeito seja mediado pelo ambiente de outras citocinas presentes.

TGF- β 1 desempenha um papel na indução de células T CD4+ de ambas as Tregs induzidas (iTregs), que têm uma função de regulação, Th17, que secretam citocinas pró-inflamatórias.

O TGF- β **inibe a proliferação de células B e induz apoptose dessas células imaturas ou em repouso** e por mecanismos ainda não muito bem elucidado nas duas situações. O consenso geral na literatura é que o TGF- β estimula monócitos em repouso e inibe macrófagos ativados. Para monócitos, demonstrou-se que o TGF- β funciona como quimioatraente e também como um regulador da resposta inflamatória.



SAIBA MAIS!

Outro papel importante do TGF- β é no ciclo celular, pois essa citocina causa a síntese das proteínas p15 e p21, que bloqueiam o complexo CDK-ciclina, responsável pela fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb). Com isso, ocorre a supressão da expressão de c-myc, um gene que está envolvido na progressão do ciclo celular G1, bloqueando o progresso na fase G1.

MAPA MENTAL: TGF- β

TGF- β

PRODUZIDO POR CÉLULAS T ATIVADAS POR ANTÍGENOS, FAGÓCITOS MONONUCLEARES ATIVADOS POR LPS E MUITOS OUTROS TIPOS CELULARES

INIBE A PROLIFERAÇÃO E ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS E OUTROS LEUCÓCITOS

TEM EFEITOS PRÓ-INFLAMATÓRIOS E ANTIINFLAMATÓRIOS

REGULA A REPARAÇÃO TECIDUAL DEPOIS QUE AS REAÇÕES IMUNOLÓGICAS OU INFLAMATÓRIAS LOCAIS REGRIDEM

REGULA A SÍNTESE DE COLÁGENO E ANGIOGÊNESE

MAPA MENTAL: CARACTERÍSTICAS COMPARADAS DAS CITOCINAS DAS IMUNIDADES INATA E ADQUIRIDA

CARACTERÍSTICAS	IMUNIDADE INATA	IMUNIDADE ADQUIRIDA
EXEMPLOS	INF- α , IL-1, IL-12, INF- γ	IL-2, IL-4, IL-5, INF- γ
PRINCIPAL FONTE CELULAR	MACRÓFAGOS, CÉLULAS NK	LINFÓCITOS T
PRINCIPAIS FUNÇÕES FISIOLÓGICAS	MEDIADORES DA IMUNIDADE INATA E DA INFLAMAÇÃO LOCAL E SISTÊMICA	MEDIADORES DA IMUNIDADE ADQUIRIDA, REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO E DIFERENCIACÃO DE LINFÓCITOS, ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS EFETORAS (MACRÓFAGOS, EOSINÓFILOS, MASTÓCITOS)
ESTÍMULOS	LPS (ENDOTOXINA), PEPTIDOGLICANOS BACTERIANOS, RNA VIRAL, CITOCINAS DERIVADAS DAS CÉLULAS T	ANTÍGENOS PROTEICOS
QUANTIDADES PRODUZIDAS	PODERÁ SER ALTA, DETECTÁVEL NO SORO	GERALMENTE BAIXA, COMUMENTE INDETECTÁVEL NO SORO
EFEITOS LOCAIS OU SISTÊMICOS	AMBOS	GERALMENTE SÓ LOCAL
PAPEIS NA DOENÇA	DOENÇAS SISTÊMICAS	LESÃO LOCALIZADA DO TECIDO
INIBIDORES	CORTICOSTEROIDES	CICLOSPORINA, FK-506

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABBAS et al. **Imunologia Básica: Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico.** 5^a edição. 2017
- CARVALHO, Maria Helena C. de; COLACO, André Luiz; FORTES, Zuleica Bruno. **Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina.** Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo. 2006.
- HEIMALL et al. **The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines.** UpToDate. 2019
- KRAYCHETE, Durval Campos; CALASANS, Maria Thais de Andrade; VALENTE, Camila Motta Leal. **Citocinas pró-inflamatórias e dor. Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo.
- OLIVEIRA, Caio Marcio et al. **Citocinas e Dor.** Rev Bras Anestesiol 2011
- Pedro P. V. **Citocinas: revisão. Revista Brasileira de alergia e imunopatologia.** 2014.
- PEREIRA, André Barreto et al . **Citocinas e quimiocinas no transplante renal. J. Bras. Ne-**frol., São Paulo. 2009
- SHOUSHTARI et al. **Principles of cancer immunotherapy.** UpToDate. 2020

SANARFLIX

sanarflix.com.br



Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.

Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172 - 3º Andar, Salvador, BA, 41820770

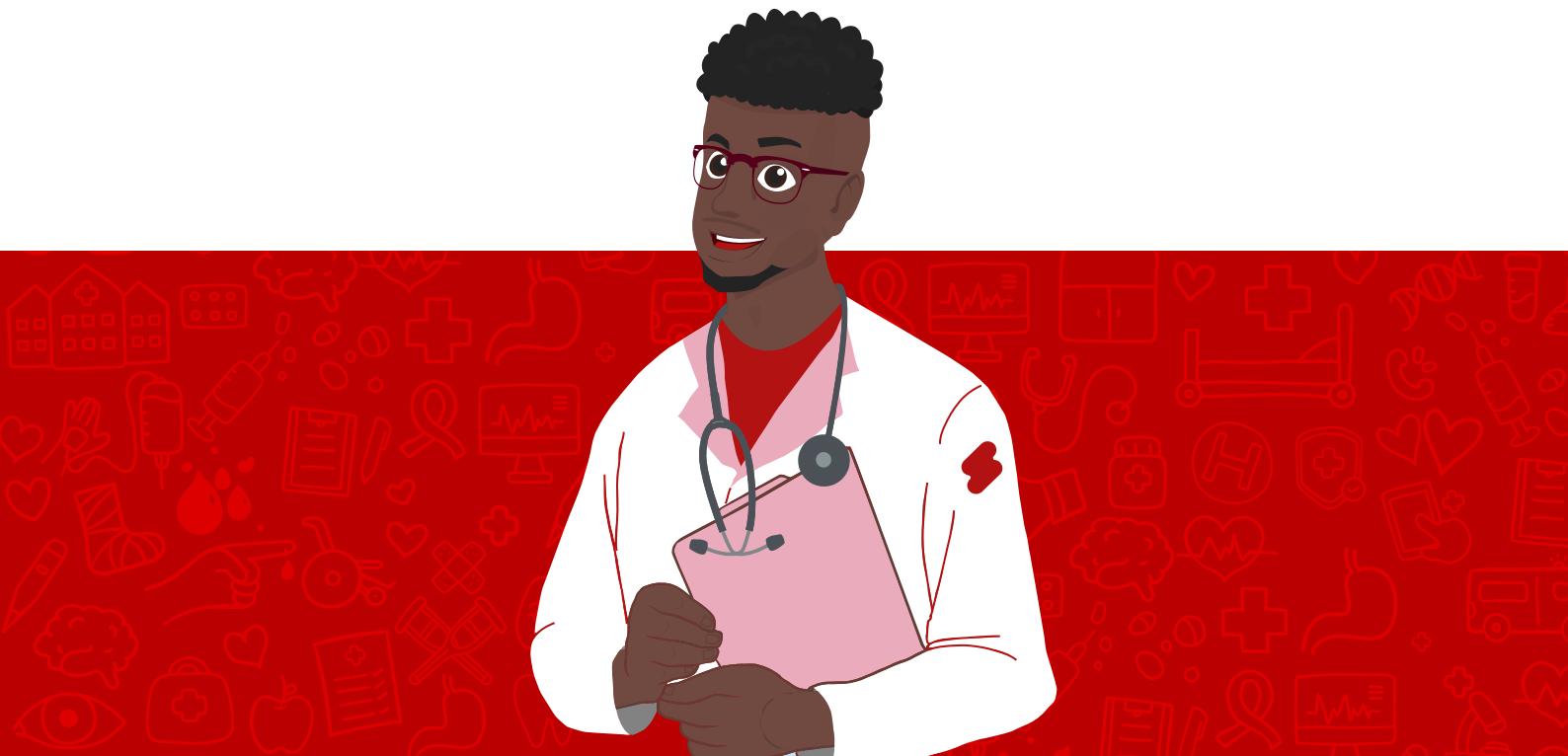


Sistema Complemento



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. VIAS DE ATIVAÇÃO	3
3. ETAPAS FINAIS DA ATIVAÇÃO	10
4. FUNÇÕES DO SISTEMA COMPLEMENTO	10
5. REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO	12
6. DEFICIÊNCIA DO SISTEMA COMPLEMENTO	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16



1. INTRODUÇÃO

O sistema complemento é um conjunto de proteínas séricas que interagem umas com as outras e com outras moléculas do sistema imune de maneira altamente regulada para gerar produtos que eliminam os microrganismos. Muitas dessas proteínas do complemento se tornam ativas depois de clivadas.

O termo complemento refere-se à capacidade destas proteínas auxiliarem ou complementarem a atividade antimicrobiana dos anticorpos.

O sistema complemento pode ser ativado pelos microrganismos na ausência de anticorpos, como parte da resposta imune inata à infecção, e pelos anticorpos ligados aos microrganismos, como parte da imunidade adquirida.



Conceito: O sistema complemento é um conjunto de proteínas séricas que interagem umas com as outras e com outras moléculas do sistema imune de maneira altamente regulada para gerar produtos que eliminam os microrganismos.



Saiba mais! Em relação à nomenclatura do sistema complemento, ela se dá da seguinte forma: Letra C seguida do número. Ex.: C1, C2, C3, ..., C9. Na via alternativa de ativação do C, alguns dos componentes são denominados por letras.

2. VIAS DE ATIVAÇÃO

A cascata do complemento pode ser ativada por três vias: via clássica, via alternativa e via da lectina.

Essas três vias de ativação do complemento diferem em como são iniciadas, mas compartilham as etapas finais, desempenhando as mesmas funções efetoras. As proteínas ativadas do complemento são enzimas proteolíticas que lisam outras proteínas do complemento, em uma cascata enzimática que pode ser rapidamente ampliada.

As vias alternativas e das lectinas são mecanismos efetores da imunidade inata, ao passo que a via clássica é um dos principais mecanismos de imunidade humorada adaptativa.

O componente central do complemento é uma proteína plasmática chamada C3, que é clivada pelo C3-convertase, formando C3a (atua estimulando a inflamação) e C3b (atua opsonizando os抗ígenos para facilitar sua fagocitose por macrófagos, continua a cascata e também pode formar C5B).

Outro fator importante é a formação da C5-convertase, que é montada após a geração prévia de C3b, e que cliva C5 em C5a e C5b. C5b, por sua vez, atua formando o Complexo de Ataque a Membrana (MAC), que forma poros nas membranas dos alvos microbianos, gerando sua lise.

Vias de ativação clássica

A via clássica é desencadeada por **anticorpos**. Estes, por sua vez, devem ser anticorpos ligados a抗ígenos - IgM e IgG. No organismo há uma elevada quantidade de anticorpos livres; portanto, se a via se ativasse ao se ligar a qualquer um deles, existiria um estado de inflamação persistente.

Ela é chamada de via clássica por ter sido a primeira a ser descoberta.

Essa via se inicia pelo reconhecimento dos anticorpos ligados a抗ígenos por um complexo denominado de C1 (com suas porções "q", "r" e "s").

C1q reconhece a fração C dos anticorpos ligados a抗ígenos. Fc é a fração cristalizada/constante – essa porção não muda em anticorpos da mesma classe. O anticorpo ainda possui a porção Fab, que é a porção variável, aquela que reconhece o抗ígeno.

C1 deve se ligar a duas ou mais porções Fc para iniciar a cascata do complemento. IgG possui apenas uma região Fc, enquanto IgM pode se ligar a duas moléculas de C1q. Essa é uma das razões que explicam por que a IgM é um anticorpo mais eficaz para a ligação ao complemento.

A ligação de C1q a regiões Fc leva à ativação enzimática do C1r associado, que cliva e ativa C1s. C1s ativado cliva a proteína seguinte na cascata, C4, para gerar C4a e C4b. C4a, que sai da via, possui potencial de induzir inflamação, enquanto C4b cliva C2.

C2 é a única proteína do complemento que ao ser clivada forma uma porção a que continua na via - C2a - e uma porção b que sai da via - C2b.

C4b e C2a formam o complexo C3 convertase, que cliva C3 em C3a e C3b.

Algumas moléculas de C3b opsonizam os microrganismos, mas algumas outras se ligam ao complexo C3 convertase (C4bC2a), formando, dessa forma, a C5 convertase. As funções da C5 convertase são clivar C5 em suas frações C5a e C5b e iniciar as etapas terminais da ativação do complemento.

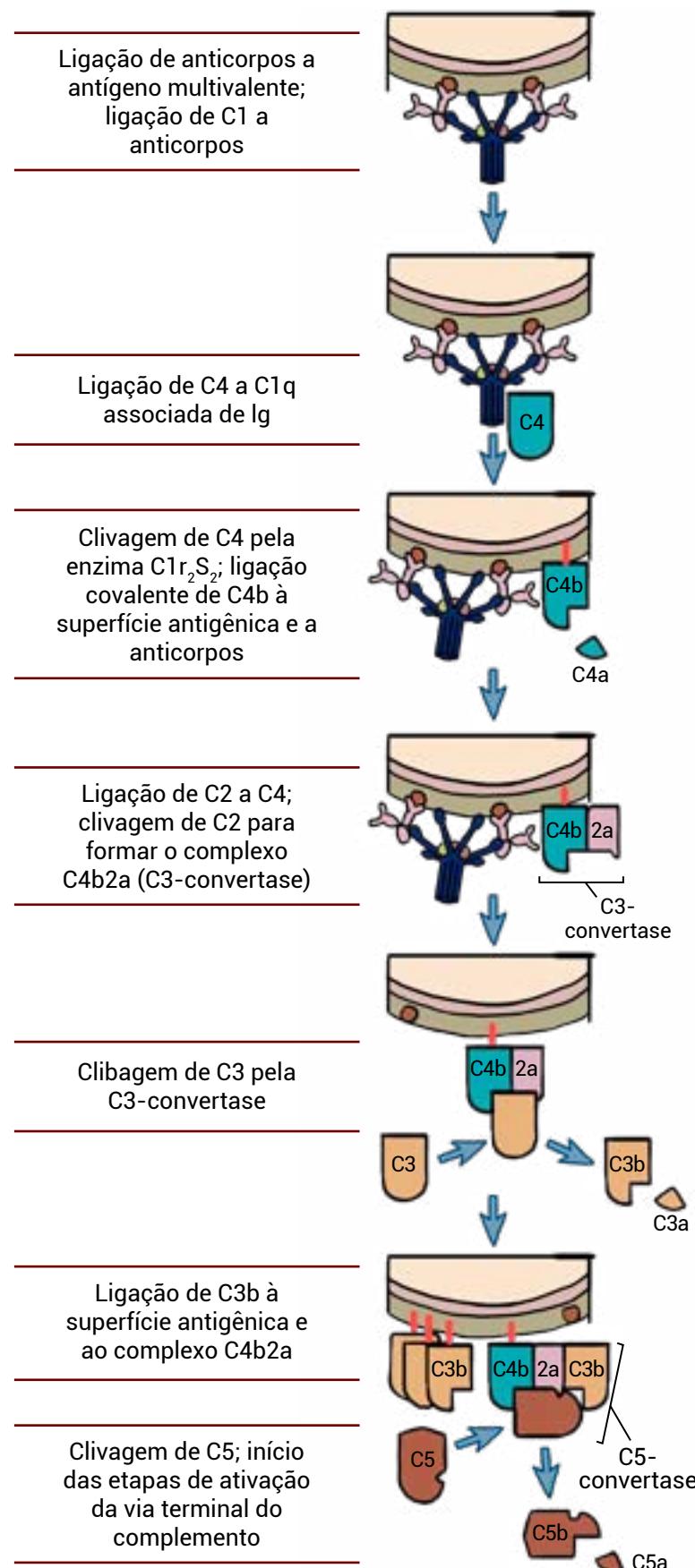


Figura 1. Via de ativação clássica.

Fonte: Acervo Sanar



Se liga! As porções "a", C3a, C4a e C5a possuem potencial para induzir inflamação através do recrutamento de neutrófilos, macrófagos e mastócitos, e também de ativação dessas células; por isso, elas podem também ser chamadas de anafilotoxinas. Vale ressaltar que C5a é o mais potente indutor de inflamação dentre as proteínas do complemento.

Via alternativa

Filogeneticamente é a via primária, sendo uma via independente de anticorpo. A via alternativa é ativada por microrganismos, fazendo parte, então, da imunidade inata.

O C3 não é clivado apenas no processo iniciado por C1, sendo clivado em pequena escala o tempo inteiro na nossa corrente sanguínea.

Quando não há um processo infeccioso em curso, o C3b é rapidamente degradado, porque ele não reconhece microrganismos, não tem a quem se ligar. Com isso, ele fica solúvel e é hidrolisado.

Contudo, se há um microrganismo, C3b irá reconhecê-lo e opsonizá-lo. Ao se ligar à membrana do microrganismo, precisa haver uma clivagem mais efetiva de C3 que estava sendo clivado espontaneamente em pequena escala.

Para essa clivagem em larga escala é formada uma C3 convertase, a partir do C3b ligado à membrana do microrganismo junto com uma proteína chamada de Bb.

Esse Bb advém da clivagem do Fator B pelo Fator D em Ba e Bb. Como usualmente ocorre nas vias do complemento, Bb fica na via e Ba sai.

Formada a C3 convertase (C3bBb), há uma clivagem em larga escala de C3 em C3a e C3b. C3a deixa a via e vai promover a inflamação, enquanto C3b opsoniza mais microrganismos e leva às etapas finais da ativação, ao formar a C5- convertase na superfície celular.

CLIVAGEM ESPONTÂNEA DE C3

HIDRÓLISE E INATIVAÇÃO DE C3B NA FASE FLUIDA

C3B LIGA-SE COVALENTEMENTE A SUPERFÍCIES MICROBIANAS, LIGA-SE AO FATOR B

CLIVAGEM DO FATOR B PELO FATOR D; ESTABILIZAÇÃO PELA PROPERDINA

CLIVAGEM DE MOLÉCULAS ADICIONAIS DE C3 PELA C3-CONVERTASE ASSOCIADA À CÉLULA

C3B LIGA-SE COVALENTEMENTE À SUPERFÍCIE CELULAR, LIGA-SE AO COMPLEXO C3BBB PARA FORMAR A C5-CONVERTASE

CLIVAGEM DE C5; INÍCIO DAS ETAPAS DE ATIVAÇÃO DA VIA TERMINAL DO COMPLEMENTO

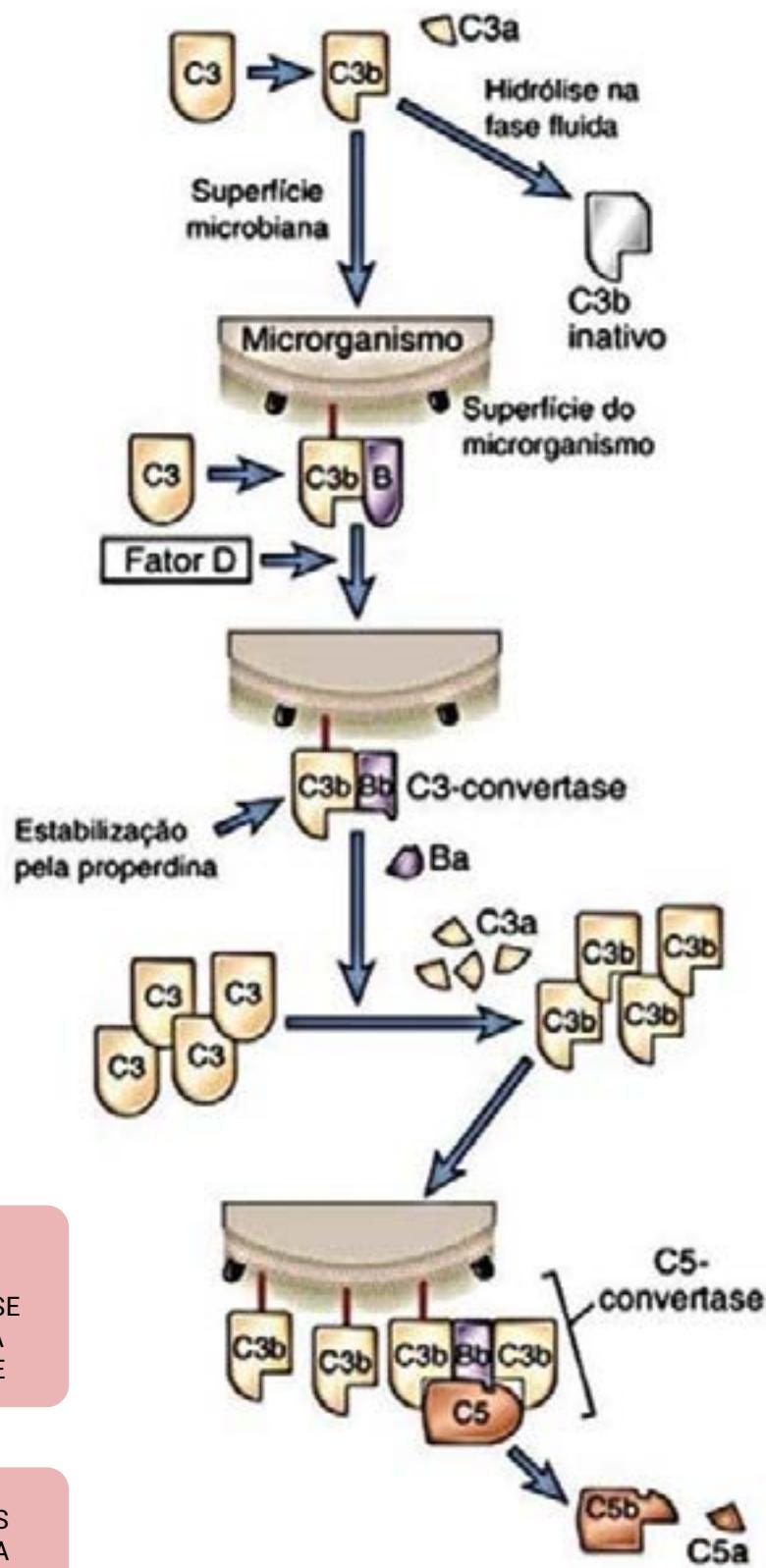


Figura 2. Via alternativa de ativação.

Fonte: Acervo Sanar

Via da lectina

Na via da lectina ligadora de manose, há o reconhecimento dos microrganismos através da manose presente na sua parede celular.

A via da lectina é semelhante à via clássica; a diferença reside em como essa via é iniciada, como o sistema imune reconhece o patógeno.

Ao invés de se ter um anticorpo que será reconhecido por C1, temos nessa via o reconhecimento dos resíduos de manose na superfície da bactéria pela lectina ligadora de manose. As MASP1 e MASP2 ficam responsáveis por clivar as proteínas do complemento.

Há a formação da C3-convertase por C4b, e C2a -C4 e C2 foram clivadas pelos MASP. A C3- convertase cliva C3 em C3a e C3b. Tudo acontece igualmente: C3b opsoniza e se liga à C3-convertase para a formação da C5-convertase, e continua-se com as etapas finais da ativação do complemento.

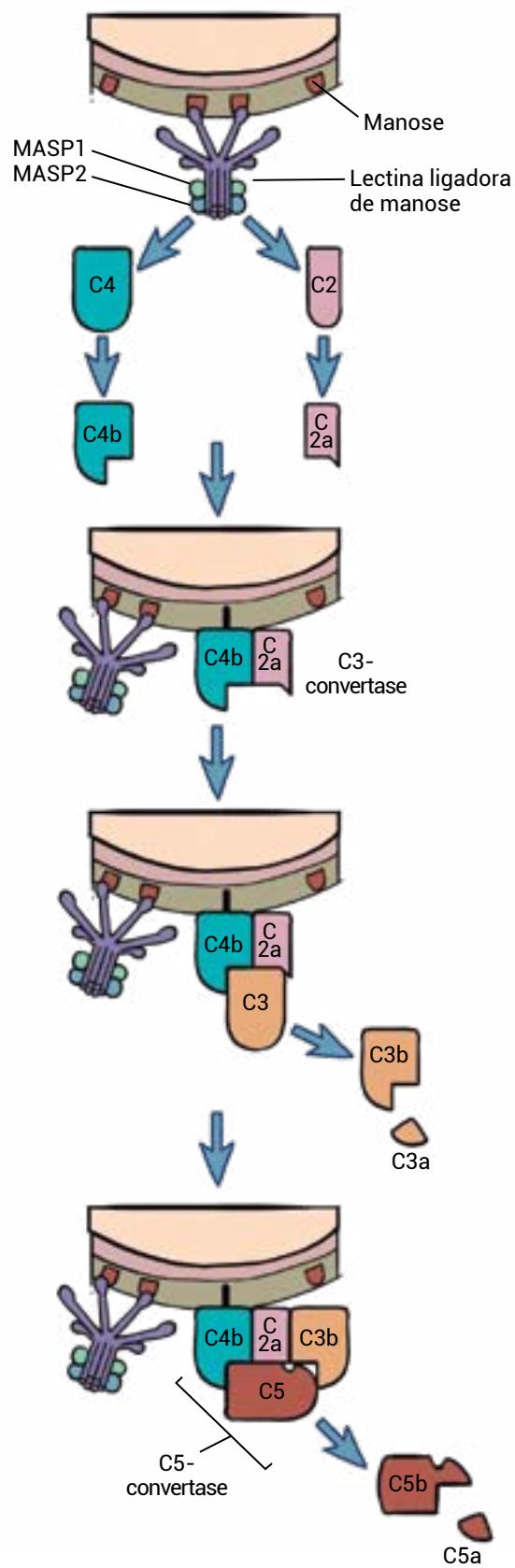
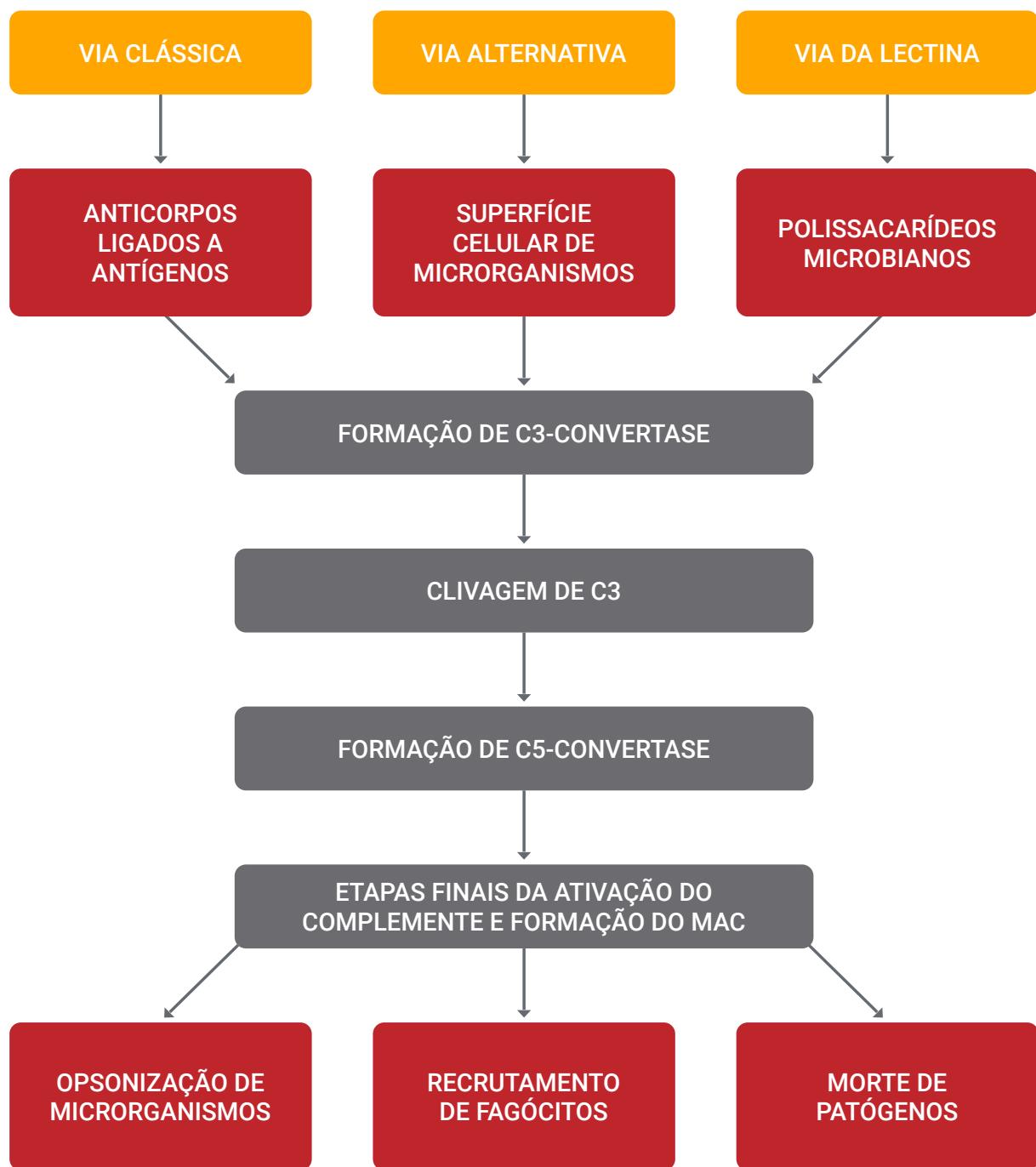


Figura 3. Ilustração da via da lectina.

Fonte: Acervo Sanar

VIAS DE ATIVAÇÃO DA CASCATA DO COMPLEMENTO



Fonte: Elaborado pelo autor.

3. ETAPAS FINAIS DA ATIVAÇÃO

A C5-convertase cliva C5 em C5a - sai para induzir inflamação - e C5b - se liga na membrana e possui uma afinidade por C6, C7, C8 e C9n.

A interação dessas moléculas culmina na formação do MAC (*membrane attack complex*), que polimeriza o local de ligação na membrana do microrganismo, formando poros que permitem a livre passagem de íons e água.

A entrada de água resulta em aumento osmótico e ruptura das células em cuja superfície o MAC foi depositado.

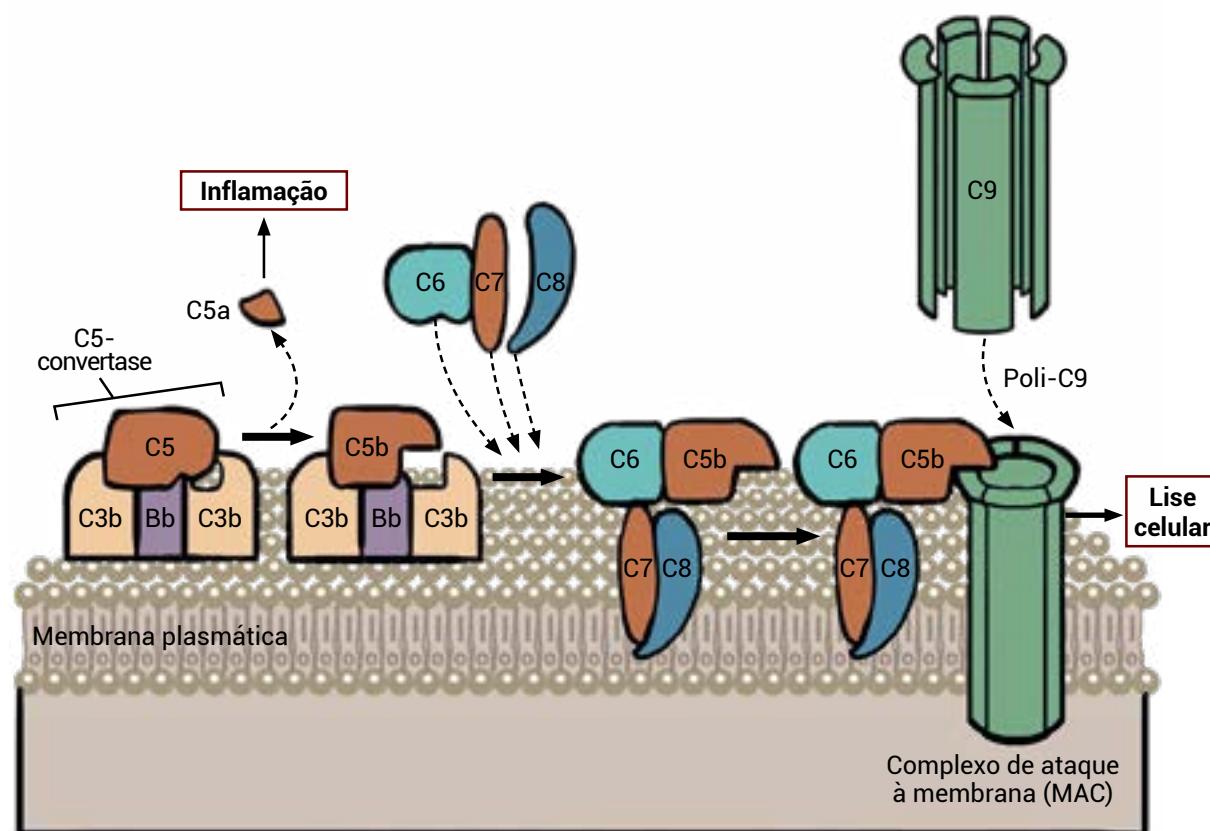


Figura 4. Ilustração das etapas finais das vias de ativação.

Fonte: Acervo Sanar

4. FUNÇÕES DO SISTEMA COMPLEMENTO

- **Opsonização de microrganismos para facilitar a sua fagocitose:** C3b é a principal molécula, mas C4b, por exemplo, também opsoniza;
- **Estimulação das respostas inflamatórias pelas anafilotoxinas:** esse estímulo ocorre por meio daquelas frações a - C3a, C4a e C5a - que saíram da cascata, levando à atração principalmente de leucócitos e monócitos para o local de ativação do complemento;

- **Formação de poros na membrana dos patógenos:** culmina na sua lise osmótica;
- **Eliminação de complexos imunes:** complexos imunes são aqueles formados pelo anticorpo circulante e o antígeno. Esse complexo é capaz de ativar o sistema complemento. A patogênese de diversas doenças autoimunes se dá através do acúmulo desses complexos. No Lúpus eritematoso sistêmico, por exemplo, há um acúmulo desses autoanticorpos ligados a抗ígenos (complexo imune) nos pequenos vasos, no glomérulo e nas articulações (locais de predileção do acúmulo). O acúmulo dos complexos imunes nesses locais pode desencadear diversas inflamações e até causar lesão tecidual. Vale ressaltar que quando o anticorpo está ligado à membrana do microrganismo – não circulante -não recebe a denominação de complexo imune.

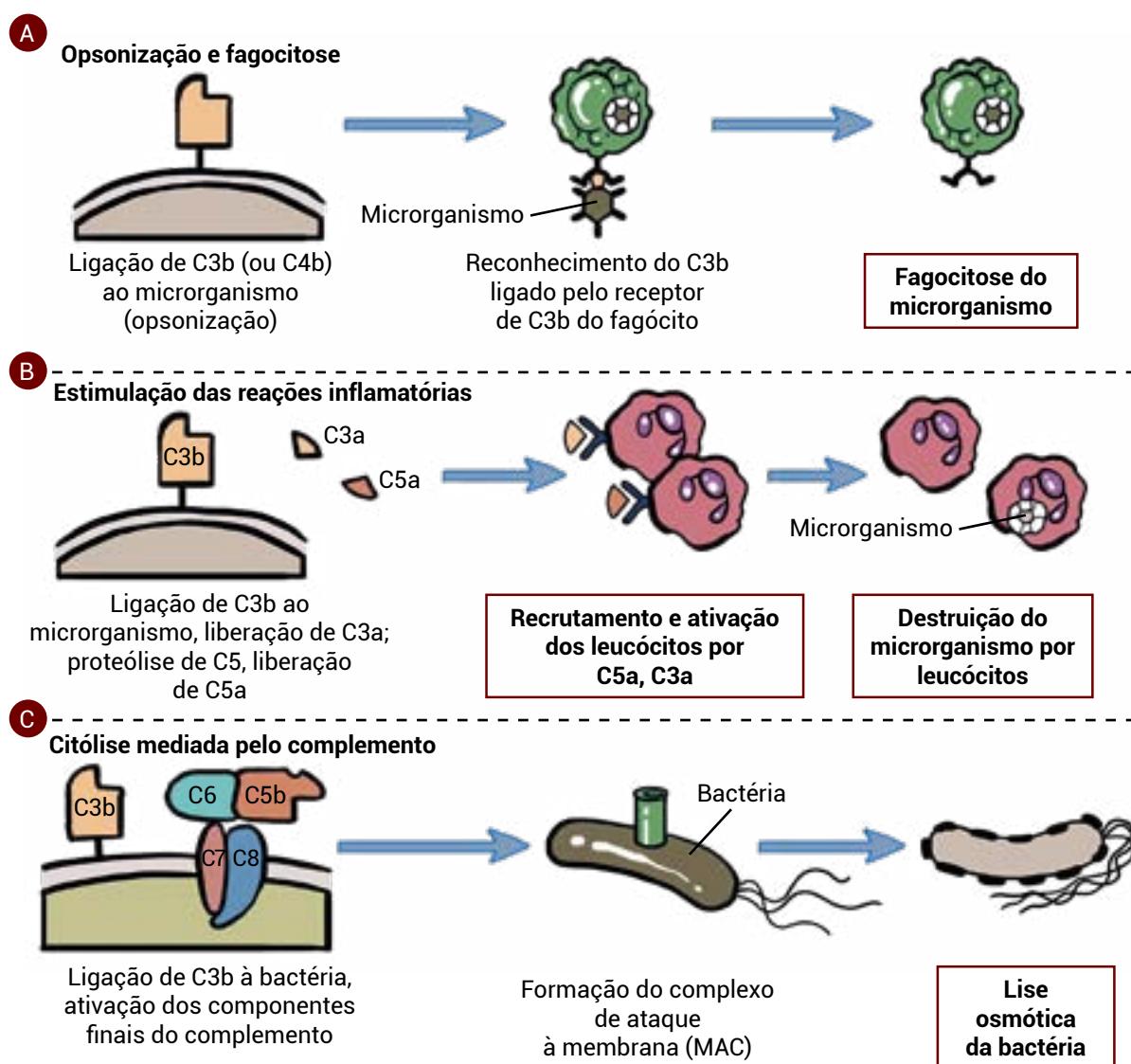


Figura 5. Ilustraçāo das funções do Sistema Complemento.

Fonte: Acervo Sanar

5. REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

As células dos mamíferos possuem alguns reguladores do complemento: quando C3b reconhece a célula do hospedeiro, essas proteínas reguladoras, que têm uma afinidade por C3b, se ligam a ele e impedem a sua ação. A cascata é interrompida imediatamente.

Outro mecanismo que dificulta o reconhecimento das células do hospedeiro pelas proteínas do complemento é a existência de uma proteína chamada de properdina. A properdina é responsável pela estabilização da C3-convertase da via alternativa e possui uma afinidade pela célula do microrganismo. Já na célula do mamífero, a properdina não liga muito bem; logo, a C3-convertase não ficaria estabilizada e não produziria C3b em larga escala.

Já sobre a regulação da eliminação dos complexos imunes, na superfície das hemácias existem algumas moléculas, como, por exemplo, o DAF. A importância dessa molécula reside na sua capacidade de reconhecer C3 e impedir a opsonização de uma célula do hospedeiro. O C3b meio que opsoniza o complexo imune, podendo quebrar esse complexo diretamente ou permanecer ligado e ser reconhecido pelo DAF das hemácias. Após esse reconhecimento, a hemácia irá levar esse C3b ligado ao complexo imune até o fígado e baço, onde os fagócitos irão destruir esse complexo imune. Indivíduos que têm deficiência no sistema complemento apresentam desordens autoimunes.

6. DEFICIÊNCIA DO SISTEMA COMPLEMENTO

As deficiências do complemento não são muito prevalentes. Quando se suspeita que o indivíduo tem alguma imunodeficiência, é importante a investigação à procura do HIV; se HIV deu negativo, investigar anticorpo – pedir a dosagem sérica de IgGs. Depois de tudo normal, investigamos o complemento.

Deficiências da via clássica

Cerca de 50% das deficiências do complemento são da via clássica, principalmente em C2 e C4.

Indivíduos com deficiência dessas proteínas (C2 e C4) têm uma ativação defeituosa da via clássica e são mais propensos a infecções piogênicas.

Os indivíduos com deficiência de C3 são ainda mais propensos a essas infecções, pois quem tem deficiência de C2 e C4 “perde” o C3b de duas vias do complemento existindo uma para “compensar” (via alternativa). Já quem tem deficiência de C3 tem uma diminuição dos C3bs das três vias – diminuindo a opsonização que culminaria na eliminação do patógeno.

As principais hipóteses para explicar a associação do lúpus eritematoso sistêmico e a deficiência dos componentes da via clássica são:

- **Eliminação dos complexos imunes:** esse indivíduo com defeito na via clássica tem uma menor produção de C3b; logo, não consegue eliminar muito bem os complexos imunes;
- **Formação de MAC:** a formação do MAC é importante para a eliminação de corpos apoptóticos. Uma deficiência na via clássica leva a uma menor formação do MAC. Associado a isso, a “sobrevivência” desses corpos apoptóticos pode culminar na exposição de抗ígenos nucleares,抗ígenos que desencadeiam a resposta autoimune.



Se liga! Supõe-se que a fisiopatologia da glomerulonefrite está envolvida com o acúmulo de complexos imunes no glomérulo, devido à deficiência de C3b; consequentemente, há uma baixa eliminação dos complexos.

SÍNTSEZ DAS DEFICIÊNCIAS NA VIA CLÁSSICA DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

PROTEÍNAS

ANORMALIDADES

DOENÇAS ASSOCIADAS

VIA CLÁSSICA

C1QRS, C2, C4

ATIVAÇÃO DEFEITUOSA DA VIA CLÁSSICA

INFECÇÕES PIOGÊNICAS (MENOS FREQUENTES)
GLOMERULONEFRITE
LUPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO

C3

ATIVAÇÃO DEFEITUOSA DAS VIAS CLÁSSICA/
ALTERNATIVA

INFECÇÕES PIOGÊNICAS (MAIS FREQUENTES)
GLOMERULONEFRITE

Fonte: Elaborado pelo autor.

Deficiências da via alternativa

As deficiências da via alternativa predispõem o indivíduo a infecções piogênicas, porque a properdina é a molécula que estabiliza a C3-convertase da via alternativa; logo, a sua deficiência leva a:

- Produção ineficiente de C3b -> baixa taxa de opsonização -> maior suscetibilidade a infecções.

O Fator D também é importante na formação da C3-convertase da via alternativa; ele atua clivando o Fator B, dando origem a uma molécula essencial para a C3-convertase: a Bb; a deficiência de Fator D promove os mesmos déficits da deficiência de properdina.

Vale ressaltar que a deficiência dessas moléculas não é tão grave, pois esses fatores são exclusivos da via alternativa. Com isso, ainda existem as vias clássica e da lectina ligadora de manose para compensar.

SÍNTESE DAS DEFICIÊNCIAS NA VIA ALTERNATIVA DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

PROTEÍNAS

ANORMALIDADES

DOENÇAS ASSOCIADAS

VIA ALTERNATIVA

PROPERDINA, FATOR D

ATIVAÇÃO DEFEITUOSA DA VIA ALTERNATIVA

INFECÇÕES PIOGÊNICAS

Fonte: Elaborado pelo autor.

Deficiências de componentes terminais

Há também a deficiência dos componentes terminais. Os indivíduos com essas deficiências terão uma alta suscetibilidade, e isso é bem marcante a infecções por *Neisseria sp.*

As bactérias do gênero *Neisseria* têm uma parede celular bem delgada; logo, o MAC é bem efetivo no combate a elas. Com isso, a formação deficiente do MAC leva a uma maior suscetibilidade à infecção.

Esses indivíduos podem também desenvolver glomerulonefrite e lus eritematoso sistêmico; não se sabe ao certo o porquê.

PROTEÍNAS

ANORMALIDADES

DOENÇAS ASSOCIADAS

COMPONENTES TERMINAIS (C5B-C9)

FORMAÇÃO DEFEITUOSA DO MAC

INFECÇÕES POR NEISSERIA SP GLOMERULONEFRITE LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Fonte: Elaborado pelo autor.

Deficiências de fatores reguladores

A deficiência de fatores reguladores do complemento também pode causar doenças. A hemoglobinúria paroxística noturna é uma síndrome hemolítica causada pela deficiência da exposição/expressão das proteínas reguladoras DAF e CD59.

A ausência da ação do DAF nas hemácias faz com que o C3b atue nela, levando à sua destruição – hemólise.

Esses indivíduos produzem DAF e CD59 normalmente, mas possuem uma deficiência na proteína âncora que “prende” o DAF e o CD59 na membrana da hemácia – o GPI.

Vale ressaltar que o CD59 é um inibidor da formação do MAC. Logo, uma baixa expressão da CD59 faz com que o MAC atue na hemácia.

Outra deficiência marcante é a deficiência do inibidor de C1. Sem esse inibidor regulador da via clássica, o indivíduo terá uma ativação desregulada dessa via. Essa deficiência causa o angioedema hereditário – edema intermitente na pele e nas mucosas associado a vômito, diarreia e até dificuldades respiratórias (casos mais graves).

O mecanismo que leva ao edema, provavelmente, está associado a uma maior produção de bradicinina. Quando o indivíduo não tem C1, ele tem uma produção maior de bradicinina - não se sabe o porquê. A bradicinina, por sua vez, é um potente ativador da permeabilização vascular, o que leva ao edema nesses indivíduos.

SÍNTESE DAS DEFICIÊNCIAS DE FATORES REGULADORES DO SISTEMA COMPLEMENTO

PROTEÍNAS REGULADORAS	ANORMALIDADES	DOENÇAS
DAF, CD59	AUMENTO DA LISE DAS HEMÁCIAS PELO MAC	HEMOGLOBINA PAROXÍSTICA NOTURNA
INIBIDOR DE C1	ATIVAÇÃO DESREGULADA DA VIA CLÁSSICA	ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

Fonte: Elaborado pelo autor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
2. Murphy, K. Imunologia de Janeway. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770



SUPER MATERIAL **SANARFLIX**

LINFÓCITOS T

SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Imunidade Adaptativa.....	4
3. Células T CD4+	6
4. Células T CD8+	18
Referências Bibliográficas	27

1. INTRODUÇÃO

Os linfócitos T executam várias funções na defesa contra infecções causadas por vários tipos de microrganismos, sendo sua principal atuação na imunidade mediada por células (CMI, do inglês, **cell-mediated immunity**), que fornece defesa contra várias infecções causadas por microrganismos intracelulares.

Dois tipos de infecção podem levar os microrganismos a encontrar um refúgio no interior das células, de onde precisam ser eliminados por meio das respostas imunes mediadas por células. No primeiro tipo, os microrganismos são englobados por fagócitos como parte dos mecanismos de defesa iniciais da imunidade inata, mas alguns desses microrganismos desenvolveram uma resistência às atividades microbicidas dos fagócitos. Muitas bactérias e protozoários intracelulares patogênicos são capazes de sobreviver, e até de duplicar-se, no interior das vesículas dos fagócitos. Há ainda microrganismos fagocitados que podem penetrar no citosol das células infectadas e multiplicar-se nesse compartimento, ao mesmo tempo em que estão protegidos dos mecanismos microbicidas, os quais estão confinados aos compartimentos vesiculares. No segundo tipo, os vírus podem ligar-se receptores situados na superfície de uma grande variedade de células e são capazes de

infectar o citoplasma dessas células e nele se duplicar. Essas células com frequência não possuem mecanismos intrínsecos para destruir os vírus.

Além da CMI, os linfócitos T desempenham também um papel importante na defesa contra microrganismos que não se reproduzem dentro das células, nem sobrevivem em fagócitos, incluindo vários tipos de bactérias, fungos e parasitas helmintos. As células T que medeiam a defesa contra estes organismos incluem os diversos tipos de linfócitos T auxiliares CD4+. Um papel importante destas células é ajudar os linfócitos B a produzir anticorpos, como parte da resposta imunológica humoral. Outra função de alguns destes subconjuntos de células T auxiliares é o de promover respostas inflamatórias ricas em leucócitos ativados, que são particularmente eficientes para exterminar microrganismos extracelulares.

As principais funções dos linfócitos T – ativação de fagócitos, morte de células infectadas e auxílio para as células B – exigem que eles interajam com outras células, que podem ser os fagócitos, as células hospedeiras infectadas, ou os linfócitos B.



SE LIGA! A especificidade das células T em relação aos peptídeos exibidos pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) assegura que as células T sejam capazes apenas de identificar抗ígenos associados a outras células e de responder a eles.

2. IMUNIDADE ADAPTATIVA

A imunidade adaptativa foi dividida em imunidade humoral, que pode ser adotivamente transferida de um donador imunizado para um hospedeiro imaturo através dos anticorpos na ausência de células, e a imunidade mediada por células, a imunidade celular, que só pode ser transferida adotivamente pelos linfócitos T viáveis e que serve como um mecanismo de defesa contra microrganismos intracelulares e fagocitados.

A fase efetora da imunidade humoral é desencadeada pelo reconhecimento do antígeno pelos anticorpos secretados. Ela neutraliza e elimina microrganismos e toxinas extracelulares que são acessíveis aos anticorpos, mas não é eficaz contra microrganismos no interior das células. Por outro lado, na imunidade celular, a fase efetora é iniciada pelo reconhecimento de抗ígenos pelas células T.

Os linfócitos T reconhecem os抗ígenos proteicos de microrganismos que são exibidos sobre as superfícies das células infectadas como peptídeos

vinculados às moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Por isso, a imunidade mediada por células é eficaz contra microrganismos associados às células, incluindo os microrganismos fagocitados e outros intracelulares.



SE LIGA! Os defeitos na imunidade celular resultam no aumento da susceptibilidade a infecções por vírus e bactérias intracelulares bem como algumas bactérias extracelulares e fungos que são normalmente eliminados pelos fagócitos.

As funções das células T CD4+ efetoras são recrutar e ativar os fagócitos (macrófagos e neutrófilos) e outros leucócitos que destroem os microrganismos intracelulares e alguns extracelulares e ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos. Enquanto que as células efetoras CD8+ são responsáveis pela erradicação dos microrganismos, normalmente dos vírus, que infectam e se replicam dentro de todas as células, incluindo as células não fagocíticas (Fig. 1). Portanto, a imunidade mediada por células refere-se ao processo da morte dos microrganismos mediada pelas células T CD4+ estimuladas por fagócitos.

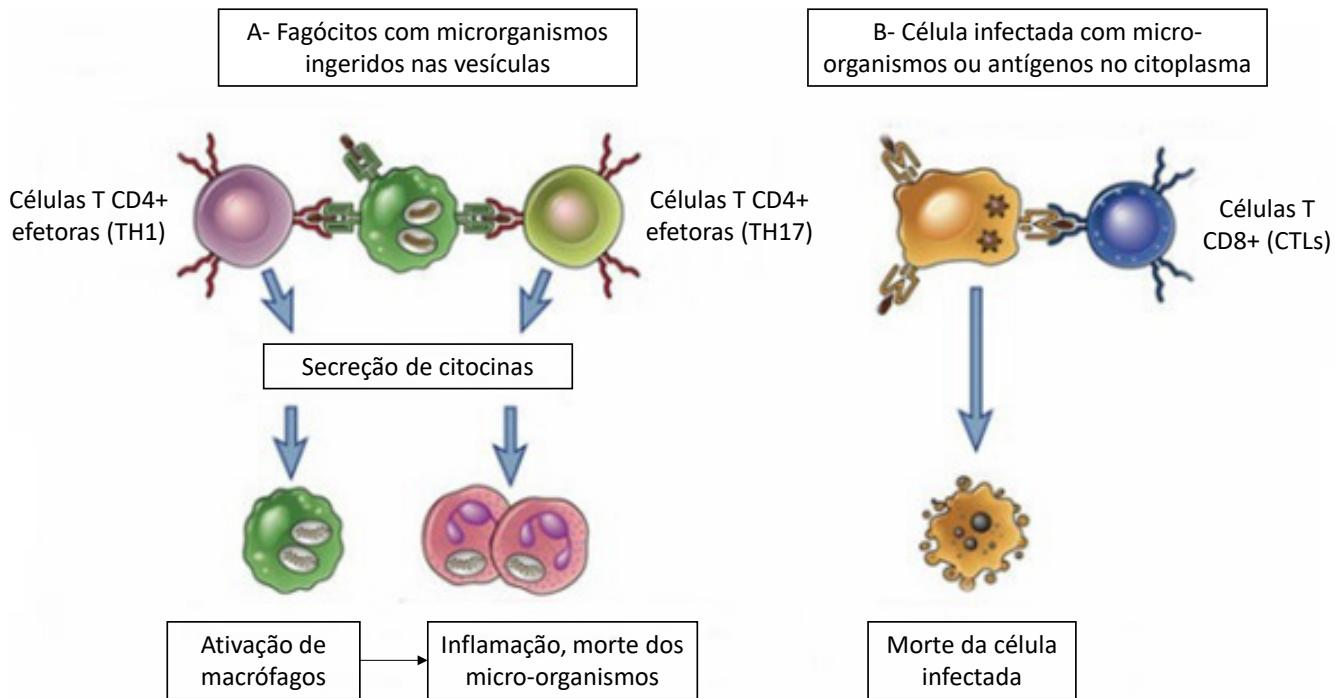
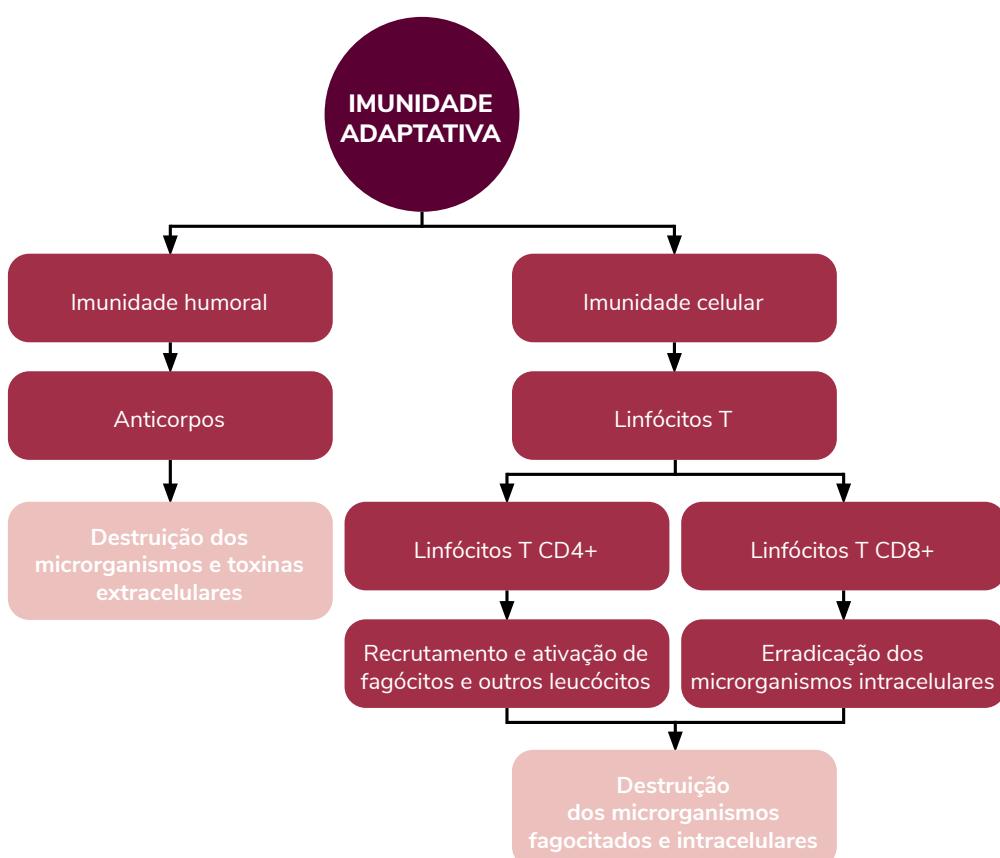


Figura 1. Papel das células T em erradicar as infecções. A, as células T CD4+ reconhecem os抗ígenos de microrganismos fagocitados e extracelulares e produzem citocinas que ativam os fagócitos para matar os microrganismos e estimulam a inflamação. As células T CD8+ também podem secretar citocinas e participar de reações semelhantes. B, linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTL) reconhecem抗ígenos de microrganismos que residem no citosol das células infectadas e as destroem. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

MAPA MENTAL – IMUNIDADE ADAPTATIVA



3. CÉLULAS T CD4+

As células T CD4+ efetoras são geradas pelo reconhecimento do antígeno nos órgãos linfoides secundários, mas a maioria deles deixa esses órgãos e migra para os locais periféricos da infecção onde atuam na eliminação dos microrganismos. Tal migração é dependente das moléculas de adesão endoteliais e quimiocinas expressas nesses locais.

Uma vez nos tecidos, as células T encontram antígenos microbianos apresentados pelos macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos (APCs). As células T específicas que reconhecem os antígenos recebem sinais através de seus receptores de antígeno que aumentam a afinidade das integrinas para os seus ligantes. Como resultado, as células efetoras e de memória específicas ao antígeno que se encontram com o antígeno são preferencialmente retidas no local extravascular. As células T não específicas para o antígeno que migram para o local da inflamação podem morrer no tecido ou voltar para a circulação através dos vasos linfáticos.

Algumas células T CD4+ que são ativadas nos órgãos linfoides secundários não saem dos órgãos, mas migram para os folículos linfoides no interior dos órgãos, onde auxiliam as células B a produzir anticorpos de alta afinidade e de diferentes isotipos. As mais bem definidas dessas células T

auxiliares são chamadas de células T auxiliares foliculares.

Nas respostas imunológicas mediadas por células contra microrganismos fagocitados, as células T reconhecem especificamente os抗ígenos microbianos, mas os fagócitos são as células que de fato destroem os agentes patogênicos. Assim, as células T CD4+ efetoras da linhagem de reconhecimento específico de ligação aos microrganismos com o recrutamento e ativação de outros leucócitos que destroem os microrganismos.

A ingestão e a eliminação de microrganismos pelos fagócitos é também uma importante reação da imunidade inata, mas as células T aumentam consideravelmente essa função dos fagócitos. Os fagócitos reconhecem os microrganismos e são ativados por ligantes microbianos e eles são potentes na destruição de uma variedade de microrganismos. No entanto, muitos patógenos infecciosos evoluíram para resistir a esse mecanismo da imunidade inata e podem sobreviver e até mesmo replicar-se no interior dos macrófagos. Nestas situações, as células T reconhecem os抗ígenos de proteína microbiana e recrutam e ativam os fagócitos, o que lhes permite erradicar as infecções que não podem ser combatidas pela imunidade inata sozinha.

Subgrupos de Células T CD4+ Efetoras

Três grandes subgrupos de células T CD4+ efetoras, chamadas de TH1, TH2 e TH17, funcionam na defesa do hospedeiro contra diferentes tipos de agentes patogênicos infecciosos e estão envolvidas em diferentes tipos de lesões de tecidos em doenças imunológicas. Um quarto subgrupo, chamado de células T auxiliares foliculares, é importante para as respostas de anticorpos. As células T reguladoras são uma outra população distinta de células T CD4+. Elas não são células efetoras; em vez disso, a sua função é controlar as reações autoimunes e antígenos estranhos.

As propriedades dos Subgrupos de Células T CD4+

As características que definem os subgrupos diferenciados das células efetoras são as citocinas que produzem, os fatores de transcrição que elas expressam e as alterações epigenéticas nos loci genéticos específicos das citocinas.

A assinatura das citocinas produzidas pelos principais subgrupos de células T CD4+ são IFN- γ para as células TH1; IL-4, IL-5 e IL-13 para células TH2; e IL-17 e IL-22 para as células TH17. As citocinas produzidas por esses subgrupos de células T determinam as suas funções efetoras

e papéis em doenças. As citocinas também participam do desenvolvimento e expansão dos respectivos subgrupos.

Muitas células T efetoras CD4+ produzem várias combinações de citocinas ou apenas algumas das citocinas características de um subgrupo particular e não são prontamente classificáveis em populações separáveis. Por exemplo, em muitas reações inflamatórias, pode haver células T que produzem tanto IFN- γ e IL-17. Por outro lado, algumas células podem produzir citocinas que não possuem característica de nenhum dos três subgrupos, tais como IL-9, ou são apenas algumas das citocinas produzidas por um subgrupo particular.

É também claro que algumas dessas células T efetoras diferenciadas podem converter de um perfil de citocinas para outro por mudanças nas condições de ativação. A extensão e o significado de tal plasticidade são temas de pesquisa ativa.

O Subgrupo TH1: desenvolvimento e suas funções

O subgrupo TH1 é induzido por microrganismos que são ingeridos por fagócitos e os ativam, e é a principal população de células T efetoras na defesa do hospedeiro mediada por fagócitos, a reação central da imunidade mediada por células.

A diferenciação em TH1 é impulsionalmente pelas citocinas IL-12 e IFN- γ e ocorre em resposta a microrganismos que ativam as células dendríticas, macrófagos, e células NK (Fig. 2), tais como bactérias intracelulares e por alguns parasitas, como **Leishmania**, todos os quais infectam as células dendríticas e macrófagos. Também é estimulada pelos vírus e por antígenos proteicos administrados com adjuvantes fortes. Uma característica comum dessas infecções e condições de imunização é que elas provocam reações imunológicas inatas que estão associadas à produção de certas citocinas, incluindo a IL-12, a IL-18, e os interferons de tipo I. Todas essas citocinas promovem o desenvolvimento de TH1; dessas, a IL-12 é provavelmente a mais potente.

O IFN- γ e a IL-12 estimulam a diferenciação de TH1, ativando os fatores de transcrição de T-bet, STAT1 e STAT4 (Fig. 2). O T-bet, um membro

da família Tbox de fatores de transcrição, é induzido em células T CD4+ imaturas em resposta ao antígeno e IFN- γ . O IFN- γ também ativa o fator de transcrição STAT1, que por sua vez estimula a expressão de T-bet. O T-bet, em seguida, promove a produção de IFN- γ através de uma combinação da ativação da transcrição direta do gene de IFN- γ e induzindo a remodelação da cromatina da região promotora do IFN- γ .

A capacidade de IFN- γ para estimular a expressão de T-bet e a capacidade de T-bet para amplificar a transcrição do IFN- γ configura uma amplificação positiva que conduz a diferenciação de células T em direção ao fenótipo TH1. A IL-12 contribui para o compromisso TH1 através da ligação a receptores em células T CD4+ estimuladas com antígeno e da ativação do fator de transcrição STAT4, o que aumenta ainda mais a produção de IFN- γ .

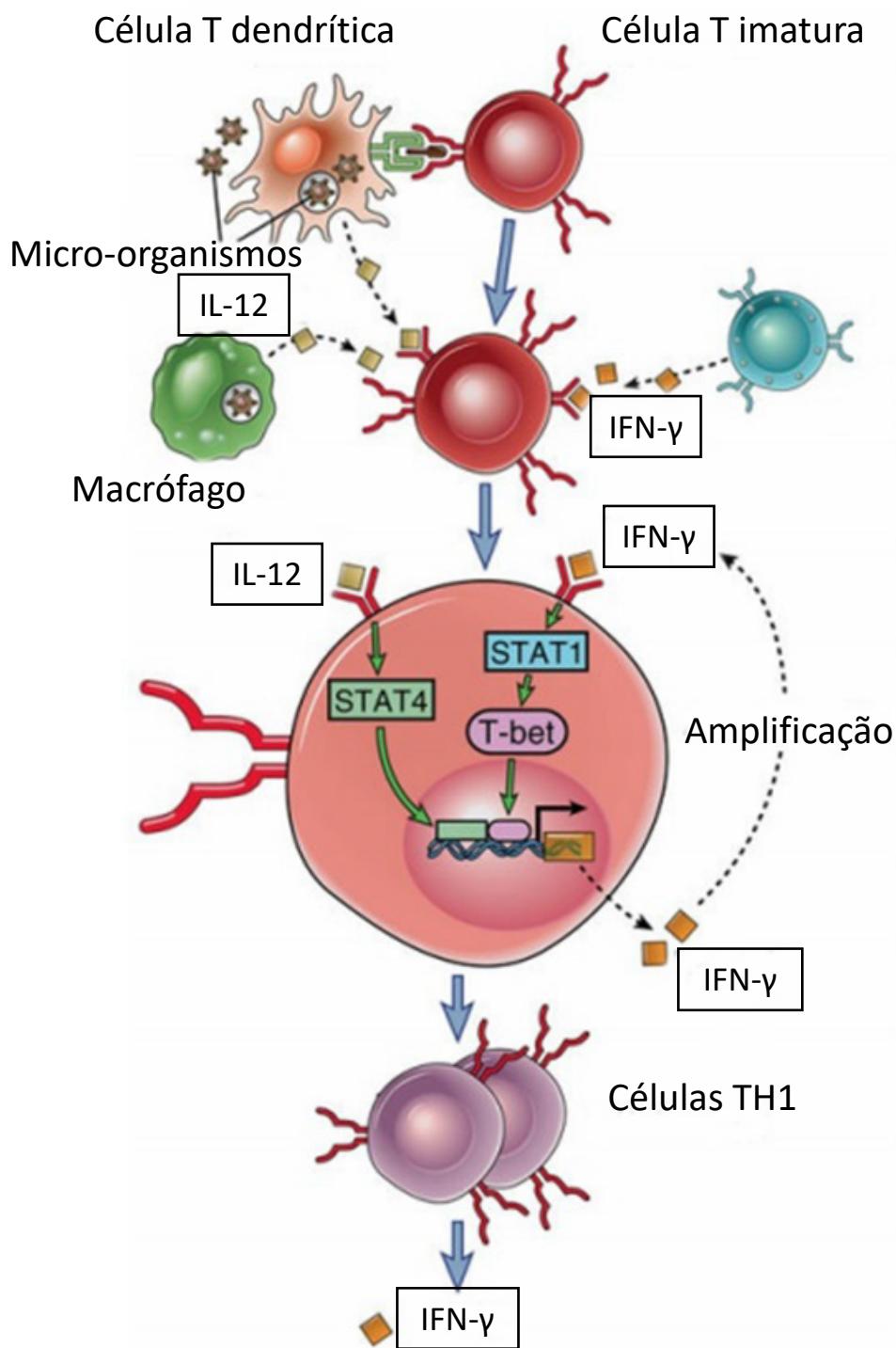


Figura 2. Desenvolvimento de células TH1. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

A principal função das células TH1 é ativar os macrófagos para ingerir e destruir os microrganismos (Fig. 3). A mesma reação de ativação dos macrófagos mediada por TH1 está envolvida na reação prejudicial de

hipersensibilidade do tipo tardia, que é um componente de muitas doenças inflamatórias e na inflamação granulomatosa, típica da tuberculose e também vista em algumas outras e desordens infecciosas e inflamatórias.

As células TH1, ou células T auxiliares foliculares que produzem a citocina TH1 IFN- γ , também estimulam a produção de alguns anticorpos IgG.

As células TH1 ativam macrófagos por sinais mediados por contato

entregues por interações do CD40L-CD40 e pelo IFN- γ . Os macrófagos ativados então destroem os microrganismos fagocitados principalmente pelas ações de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas lisossomais.

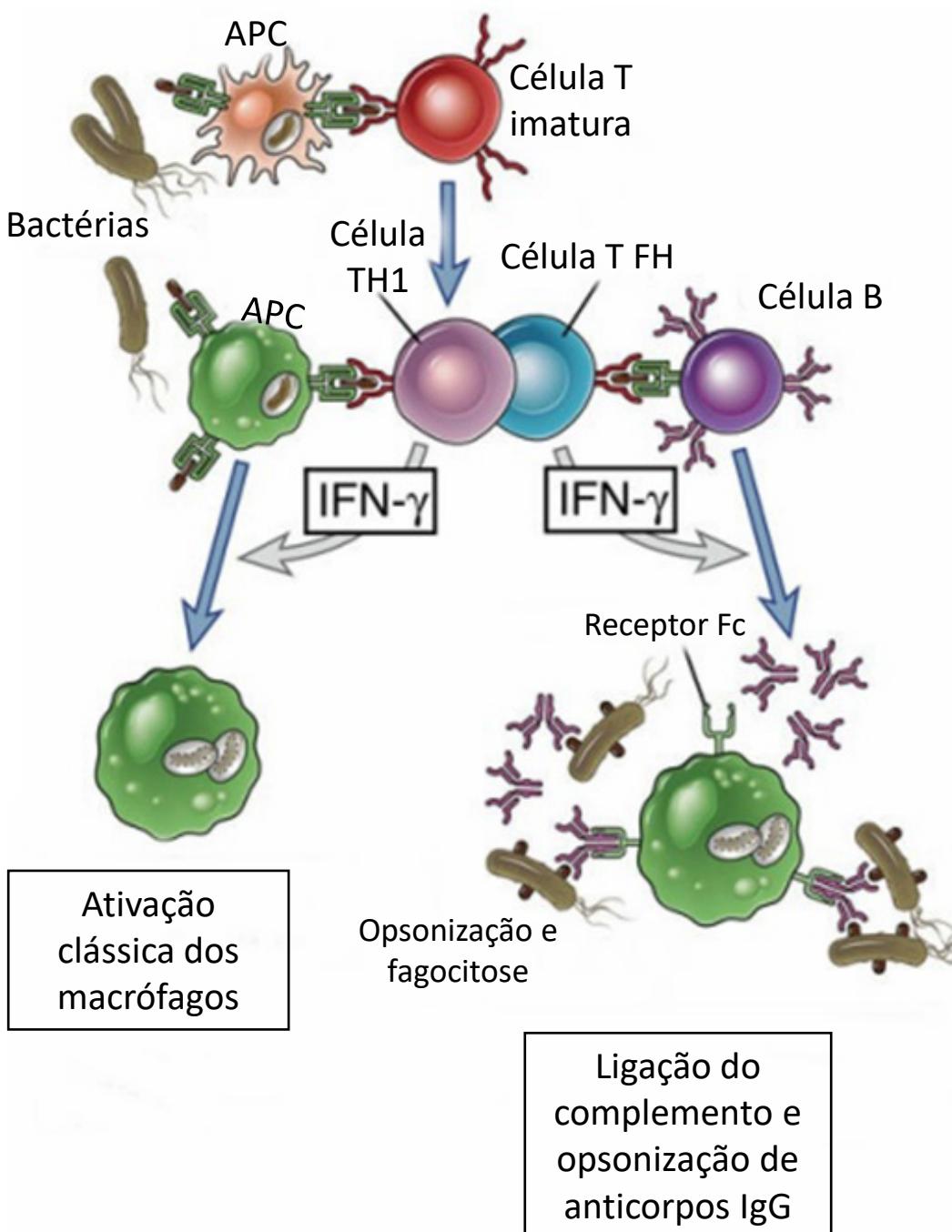


Figura 3. Funções de células TH1. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

O Subgrupo TH2: desenvolvimento e suas funções

O subgrupo TH2 é um mediador da defesa independente de fagócitos, em que os eosinófilos e mastócitos possuem papéis centrais. Estas reações são importantes para a erradicação da infecção por helmintos e talvez também para a eliminação de outros microrganismos em tecidos da mucosa. Eles são também essenciais para o desenvolvimento de doenças alérgicas.

A diferenciação em TH2 é estimulada pela citocina IL-4 e ocorre em resposta a helmintos e alérgenos (Fig. 4), os quais causam a estimulação crônica das células T, muitas vezes sem as fortes respostas imunológicas inatas que são necessárias para a diferenciação de TH1. Assim, as células TH2 podem se desenvolver em resposta a microrganismos e antígenos que causam estimulação persistente ou repetida das células T sem muita inflamação ou a produção de citocinas pró-inflamatórias que direcionam as respostas TH1 e TH17.



SAIBA MAIS!

A dependência da diferenciação de TH2 em IL-4 levanta uma pergunta: Uma vez que as células TH2 diferenciadas são a principal fonte de IL-4 durante as respostas imunológicas aos抗ígenos proteicos, de onde vem a IL-4 antes do desenvolvimento das células TH2? Em algumas situações, como infecções por helmintos, a IL-4 produzida por mastócitos e, possivelmente, outras populações de células, podem contribuir para o desenvolvimento de TH2. Outra possibilidade é que as células T CD4+ estimuladas pelo抗ígeno secretam pequenas quantidades de IL-4 a partir de sua ativação inicial.

A IL-4 estimula o desenvolvimento de TH2, ativando o fator de transcrição STAT6, que juntamente com os sinais de TCR, induz a expressão do GATA-3 (Fig. 4), um fator de transcrição que atua como um regulador mestre da diferenciação em TH2, aumentando a expressão dos genes das citocinas TH2 IL4, IL-5 e IL-13.

As funções do GATA-3 de promover a diferenciação estável das células em relação ao fenótipo TH2, reforça a sua

própria expressão através de um feedback positivo. Além disso, o GATA-3 bloqueia a diferenciação TH1 através da inibição da expressão da cadeia de sinalização do receptor de IL-12.

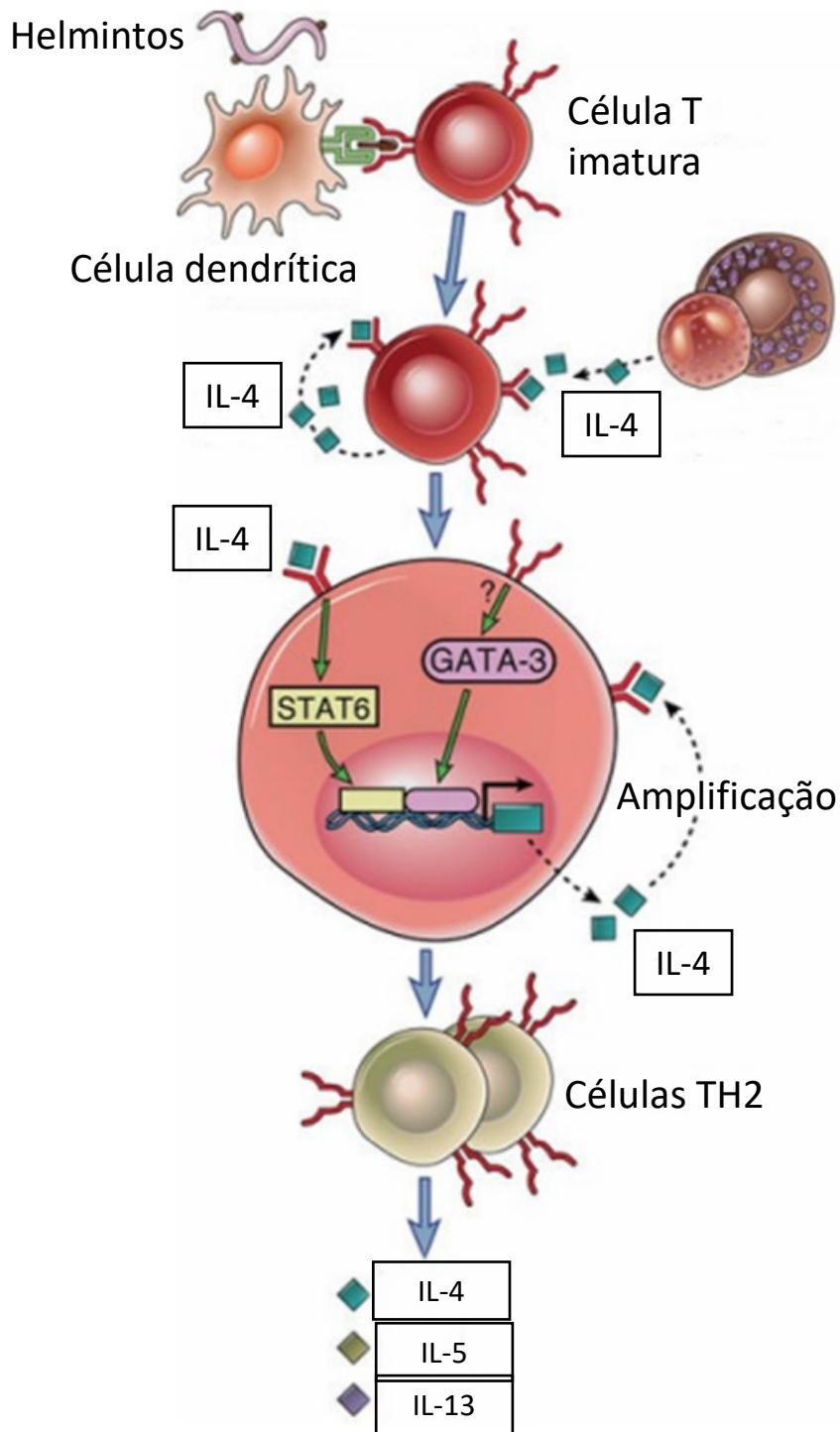


Figura 4. Desenvolvimento de células TH2. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

As células TH2 estimulam as reações que servem para erradicar infecções por helmintos mediadas por IgE, mastócitos e eosinófilos, seguindo os mecanismos a seguir (Fig. 5):

A IgE e as reações mediadas por eosinófilos

A IL-4 e a IL-13, secretadas pelas células TH2 ou pelas células TFH que produzem estas citocinas, estimulam a produção de anticorpos IgE

específicos para o helminto, que opsonizam os helmintos e promovem a ligação de eosinófilos. A IL-5 ativa os eosinófilos e estas células liberam o conteúdo dos seus grânulos, incluindo a proteína básica principal e a principal proteína catiônica, que são capazes de destruir mesmo os tegumentos difíceis dos helmintos.

A ativação dos mastócitos

Os mastócitos expressam receptores Fc de alta afinidade que são responsáveis pelo revestimento das células com a IgE, e podem ser ativados por抗ígenos que se ligam à IgE, resultando na desgranulação. O conteúdo dos grânulos dos mastócitos inclui aminas vasoativas, e os mastócitos secretam citocinas, tais como TNF e quimiocinas, e os mediadores lipídicos, todos os quais induzem a inflamação local que ajuda a destruir os parasitas. Os mediadores de mastócitos também são responsáveis pelas alterações vasculares e inflamação nas reações alérgicas.

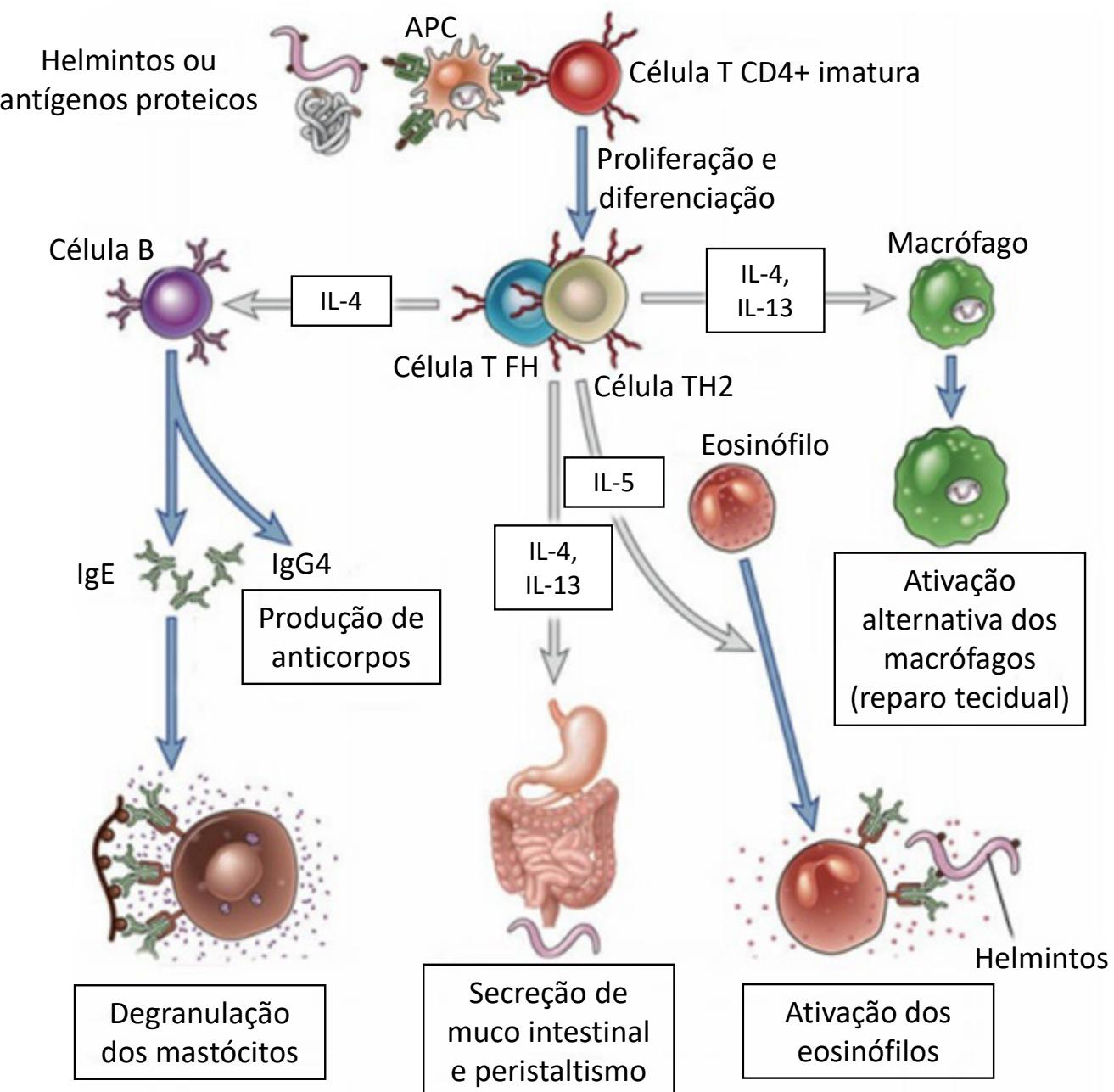
A defesa do hospedeiro nas barreiras mucosas

As citocinas produzidas pelas células TH2 estão envolvidas no bloqueio da entrada e promovendo a expulsão dos microrganismos dos órgãos de mucosas, através do aumento da

produção de muco e do peristaltismo intestinal.

A ativação alternativa dos macrófagos

A IL-4 e a IL-13 ativam os macrófagos para expressar as enzimas que promovem a síntese de colágeno e fibrose, por meio da ativação alternativa dos macrófagos, e que resulta em potentes funções microbicidas e inflamação. Esses macrófagos, bem como as células TH2 próprias, induzem a formação de cicatrizes e fibrose, e a angiogênese. As citocinas TH2 também suprimem a ativação dos macrófagos clássicos e interferem na proteção imunológica mediada pelas respostas TH1 a infecções intracelulares. A supressão da ativação clássica dos macrófagos ocorre, em parte, porque a IL-4 estimula a produção de citocinas, tais como IL-10 e TGF- β por macrófagos alternativamente ativados que inibem o desenvolvimento e função de TH1.



O Subgrupo TH17: desenvolvimento e suas funções

O subgrupo TH17 está principalmente envolvido no recrutamento de leucócitos e na indução da inflamação. Estas reações são críticas para destruir as bactérias extracelulares e fungos, e também contribuem significativamente para as doenças inflamatórias.

O desenvolvimento das células TH17 é estimulado pelas citocinas pró-inflamatórias produzidas em resposta às bactérias e fungos (Fig. 6), os quais agem sobre as células dendríticas e estimulam a produção de citocinas, incluindo a IL-6, IL-1, e IL-23. Tais citocinas promovem a diferenciação de células T CD4+ para o subgrupo TH17.



SE LIGA! A combinação de citocinas que direcionam o desenvolvimento das células TH17 pode ser produzida não apenas em resposta aos microrganismos particulares, tais como fungos, mas também quando as células infectadas com várias bactérias e fungos entram em apoptose e são ingeridas pelas células dendríticas.

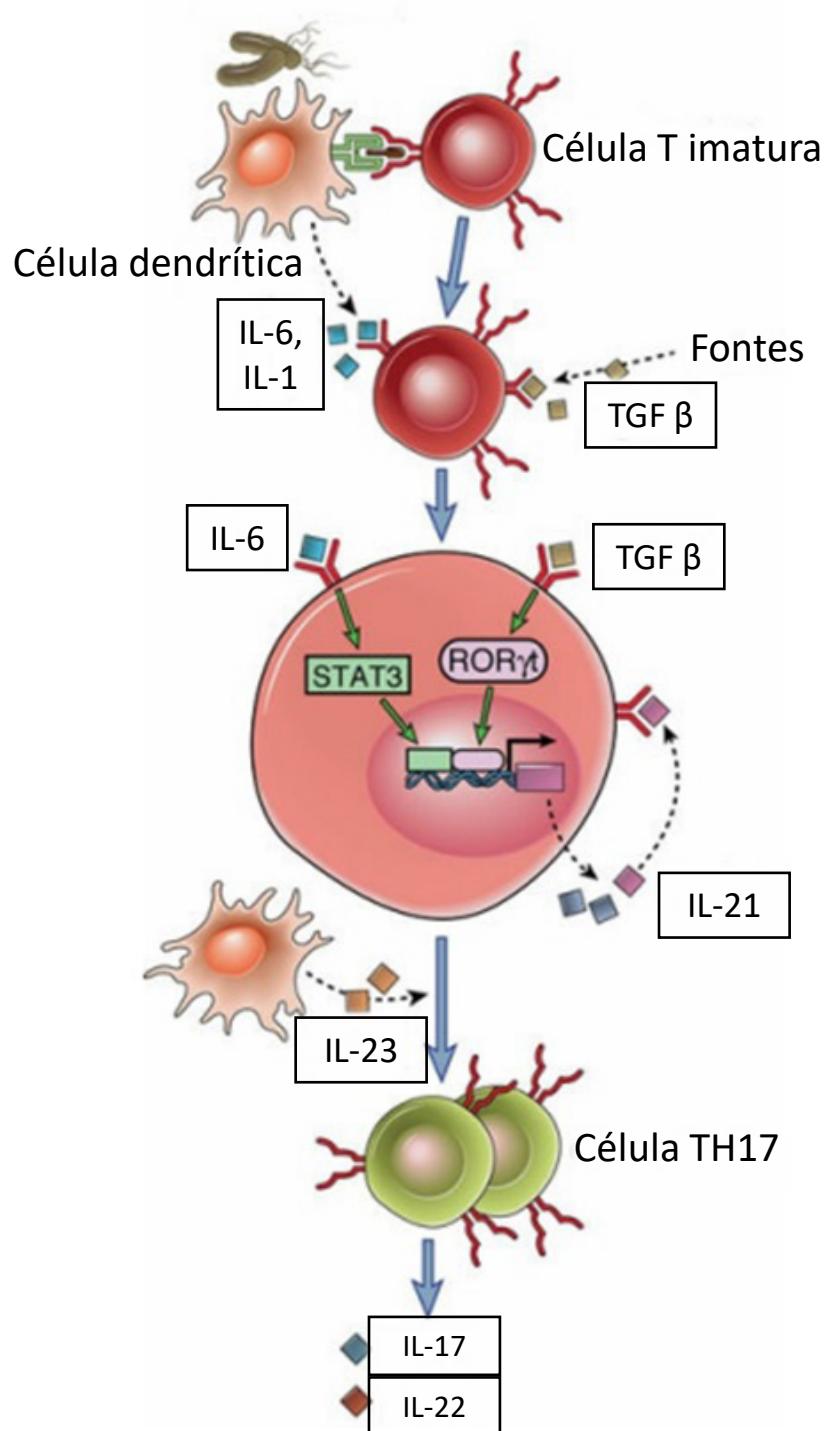


Figura 6. Desenvolvimento das células TH17. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

As células TH17 combatem os microrganismos através do recrutamento dos leucócitos, principalmente neutrófilos, para os locais de infecção (Fig. 7). Uma vez que os neutrófilos são um dos principais mecanismos de defesa contra as bactérias extracelulares e fungos, as células TH17

possuem um papel especialmente importante na defesa contra essas infecções. A maioria das ações destas células inflamatórias é mediada pela IL-17, mas outras citocinas produzidas por este subgrupo podem também contribuir.

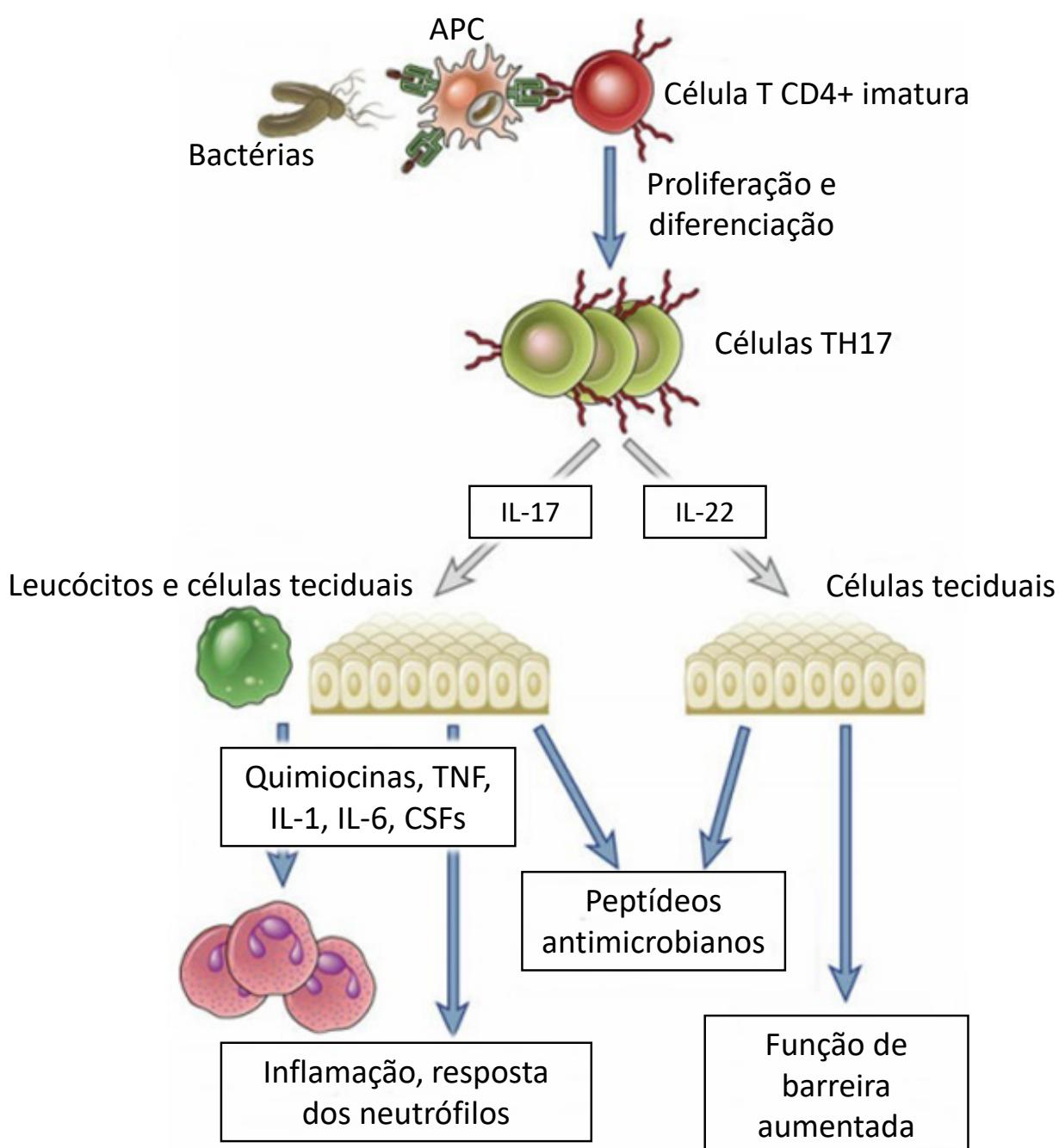
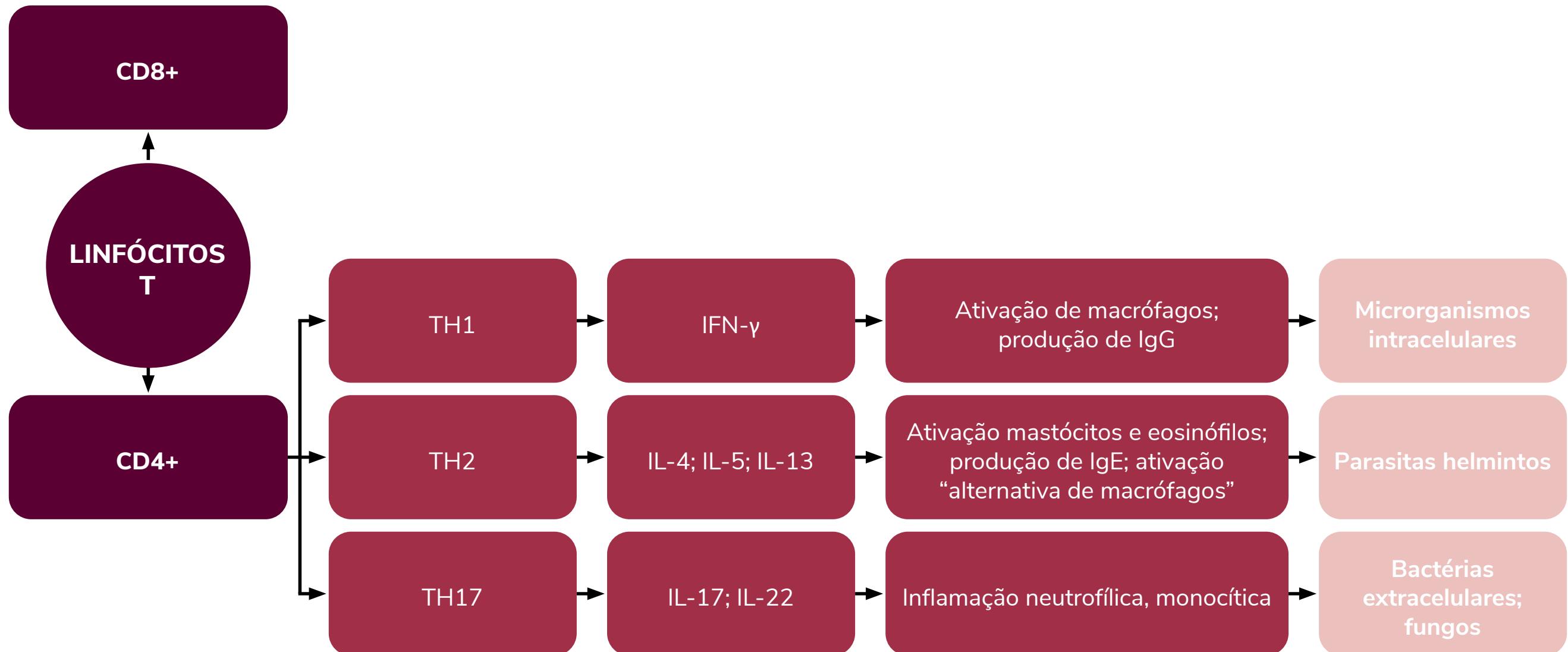


Figura 7. Funções das células TH17. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

MAPA MENTAL – CÉLULAS T CD4+

4. CÉLULAS T CD8+

Os vírus evoluíram para utilizar várias moléculas da superfície celular para obter entrada nas células do hospedeiro e para usar a maquinaria genética e de síntese proteica das células do hospedeiro para se replicar e disseminar de uma célula para outra. Eles não podem ser destruídos se as células infectadas não possuírem mecanismos microbicidas intrínsecos, ou se os vírus estiverem no citosol onde são inacessíveis a estes mecanismos de morte.

Nessas situações, a única maneira de erradicar a infecção estabelecida é matando a célula infectada, liberando o vírus para o meio extracelular e paralisando sua capacidade de sobreviver e se replicar. Esta função de promoção de morte de células com vírus em seu citosol é mediada por linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs), as células efetoras da linhagem T CD8+. As citocinas produzidas por células efetoras T CD8+ também contribuem para a eliminação de uma variedade de microrganismos intracelulares.



SAIBA MAIS!

Além do seu papel na defesa contra micróbios, a segunda função importante dos CTLs CD8+ é a erradicação de diversos tumores. Essas células também desempenham papéis fundamentais na rejeição aguda de enxertos de órgãos.

Diferenciação das Células T CD8+ em Linfócitos T Citotóxicos

A ativação de células T CD8+ imaturas requer o reconhecimento do antígeno e sinais secundários e prossegue em passos muito semelhantes

aos de outras respostas de células T (Fig. 8). No entanto, este processo é dependente de uma via específica de apresentação de antígeno em um subconjunto especializado de células dendríticas e pode também exigir auxílio das células T CD4+.

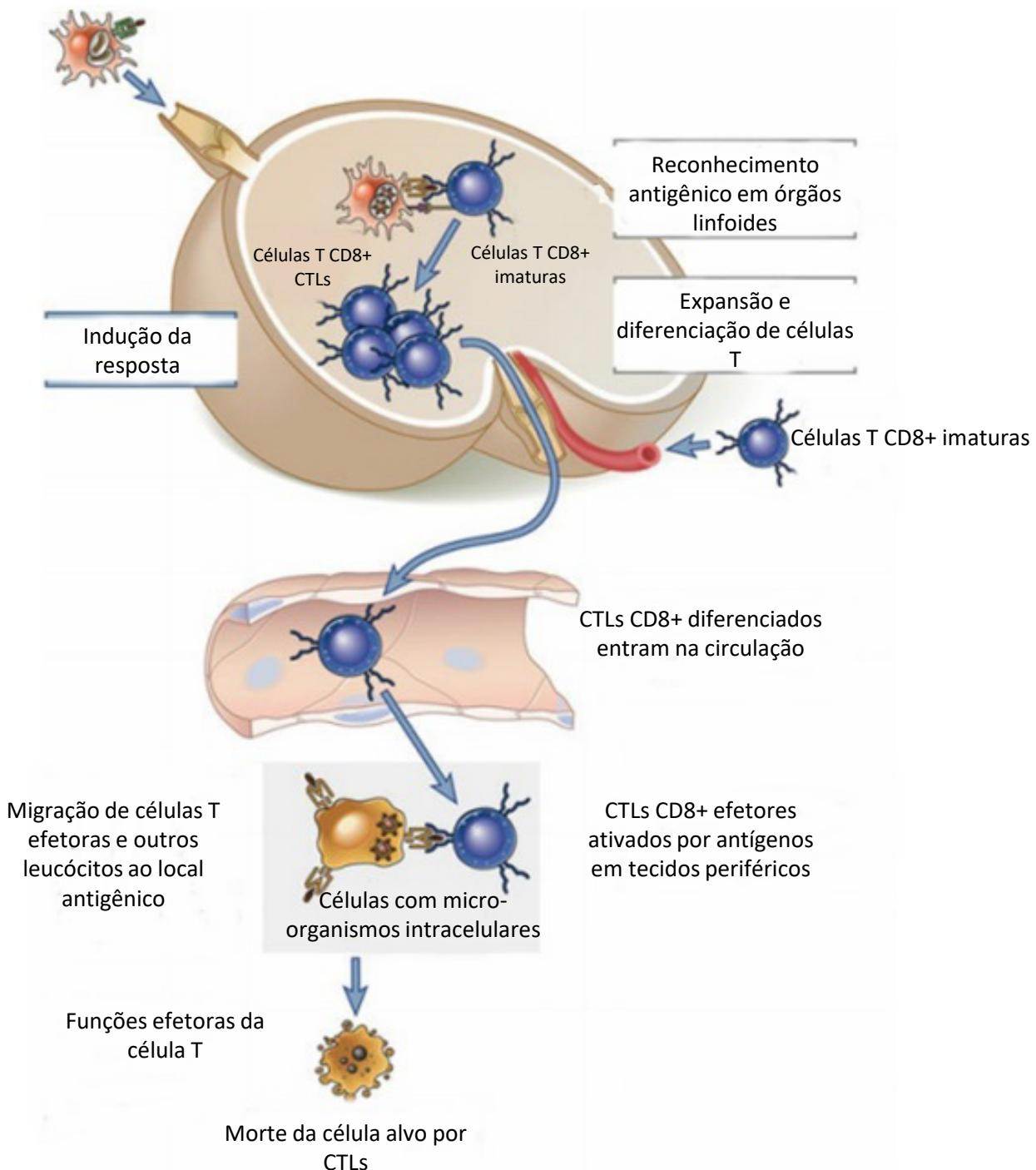


Figura 8. Fases indutora e efetora das respostas das células T CD8+.
Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

A diferenciação das células T CD8+ em CTLs efetores envolve a aquisição da maquinaria para matar as células-alvo. Dentro do citoplasma de CTLs diferenciados, existem numerosos lisossomos modificados (grânulos)

que contêm proteínas, incluindo perforinas e granzimas, cuja função é matar outras células. Além disso, os CTLs diferenciados são capazes de secretar citocinas, principalmente

IFN- γ , que têm a função de ativar os fagócitos.

Os eventos moleculares na diferenciação dos CTLs envolvem a transcrição dos genes que codificam estas moléculas efetoras. Dois fatores de transcrição necessários para a expressão desses genes são T-bet e a eomesodermina, que é estruturalmente relacionada com T-bet. T-bet e eomesodermina contribuem para o elevado nível de expressão das substâncias citada acima.

Natureza dos Antígenos e das Células Apresentadoras de Antígeno para Ativação dos Linfócitos T CD8+

A ativação de células T CD8+ imaturas, como a de todas as células T imaturas, é mais bem iniciada pelos抗ígenos apresentados por células dendríticas. Este requisito levanta o problema de que os抗ígenos reconhecidos pelas células T CD8+ podem ser vírus que infectam os diferentes tipos celulares, incluindo outras células além das células dendríticas, ou eles podem ser抗ígenos de tumores que também são derivados a partir de uma variedade de tipos celulares.

A via do MHC de classe I de apresentação de抗ígenos a células T CD8+ requer que os抗ígenos proteicos estejam presentes no citosol de células infectadas de modo que estas

proteínas possam ser degradadas em proteossomas para, em seguida, entrar no retículo endoplasmático por meio do transportador TAP. Proteínas de um vírus que infecta um tipo específico de célula, tais como células do fígado, podem acessar o citosol e proteossomas nestas células, mas são incapazes de fazê-lo na maioria das células apresentadoras de抗ígenos (APCs), uma vez que estas APCs não são infectadas pelo vírus e não sintetizam endogenamente o抗ígeno viral.

O sistema imunológico lida com este problema pelo processo de apresentação cruzada. Neste processo, as células dendríticas especializadas ingerem as células infectadas, células tumorais ou proteínas expressas por estas células, transferem os抗ígenos proteicos para o citosol e processam os抗ígenos para entrada na via de apresentação de抗ígenos por MHC de classe I para o reconhecimento por células T CD8+.

Apenas alguns subconjuntos de células dendríticas são eficientes na apresentação cruzada e, consequentemente, estes subconjuntos de células dendríticas são cruciais para a ativação de células T CD8+ imaturas. As células dendríticas especializadas em apresentação cruzada correspondentes nos tecidos humanos expressam altos níveis de CD141, também conhecida como BDCA-3. Além disso, as células dendríticas plasmocitoides

podem também realizar apresentação cruzada de proteínas derivadas de vírus presentes no sangue para as células T CD8+ imaturas no baço. Além da apresentação de antígenos na forma de complexos peptídeo-MHC, as células dendríticas provavelmente também proporcionam coestimulação via B7 ou outras moléculas.



SE LIGA! A ativação completa de células T CD8+ imaturas e sua diferenciação em CTLs funcionais e células de memória podem requerer ainda a participação de células CD4+ auxiliares. Ou seja, as células T auxiliares podem proporcionar sinais secundários para as células T CD8+. Elas podem ser necessárias para respostas de células T CD8+ frente a infecções virais latentes, transplantes de órgãos e tumores, os quais tendem a provocar reações relativamente fracas da imunidade inata.

O Papel das Citocinas

Várias citocinas contribuem para a diferenciação das células T CD8+ e para a manutenção de células efetoras e de memória dessa linhagem.

A IL-2 promove a proliferação e diferenciação de células T CD8+ em CTLs e células de memória. A IL-12 e IFN de tipo I têm demonstrado estimular a diferenciação de células T CD8+ imaturas em CTLs efetores. Estas citocinas podem ser produzidas por diferentes populações de células dendríticas durante a resposta imune inata frente a infecções virais

e algumas infecções bacterianas. A IL-15 é importante para a sobrevivência das células CD8+ de memória. Esta citocina pode ser produzida por muitos tipos de células, incluindo as células dendríticas. A IL-21 produzida por células T CD4+ ativadas desempenha uma função na indução das células T CD8+ de memória e na prevenção da exaustão das células T CD8+.

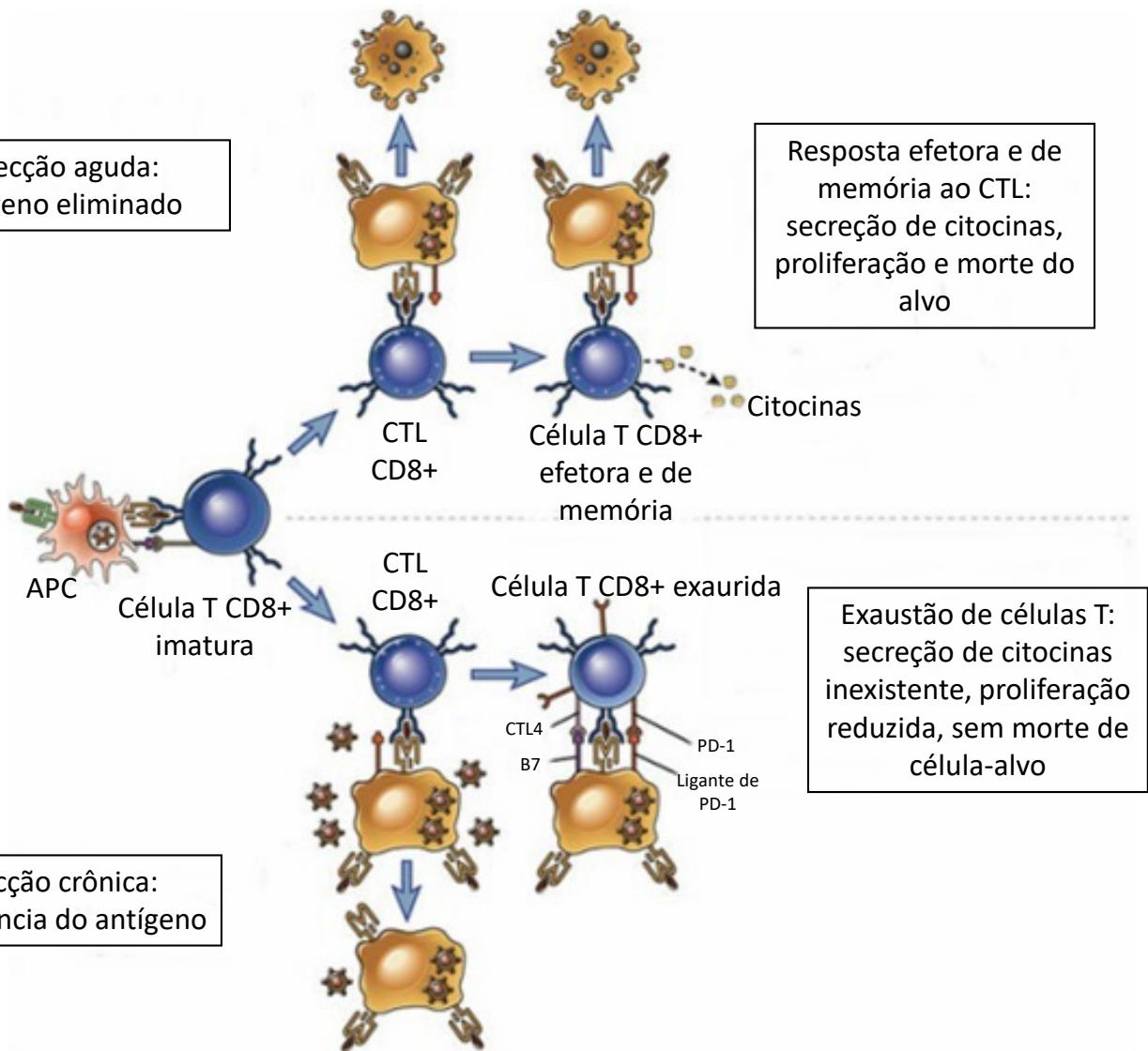
Inibição das Respostas por Células T CD8+: O Conceito de Exaustão das Células T

Em algumas infecções virais crônicas, as respostas das células T CD8+ podem ser iniciadas, mas gradualmente extintas, um fenômeno que é chamado de exaustão (Fig. 9). As células T CD8+ exaustas mostram numerosas alterações funcionais e fenotípicas, incluindo diminuição da produção de IFN- γ e aumento da expressão de múltiplos receptores inibitórios.

Um mecanismo documentado de extinção da resposta são sinais inibitórios de PD-1, que bloqueiam a ativação de CTLs. O mesmo fenômeno de exaustão de células T mediado por PD-1 pode contribuir para a cronicidade de algumas infecções virais em seres humanos, tais como o HIV e o vírus da hepatite C (HCV), e a capacidade de alguns tumores de evadir a resposta imunitária.



SE LIGA! Os anticorpos que bloqueiam PD-1 são eficazes na imunoterapia de tumores e estão sendo testados em infecções virais crônicas. A exaustão pode ter evoluído como uma forma de atenuar as consequências de dano tecidual em infecções virais crônicas.



Funções efetoras dos linfócitos T CD8 + citotóxicos

Os CTLs CD8+ eliminam micróbios intracelulares principalmente matando as células infectadas. Além da morte celular direta, as células T CD8+ secretam IFN- γ e, assim, contribuem para a ativação clássica dos

macrófagos na defesa do hospedeiro e em reações de hipersensibilidade.

Mecanismos de Citotoxicidade Mediada por CTLs

A morte mediada por CTLs envolve o reconhecimento específico de células-alvo e a liberação de proteínas

que induzem a morte celular. Os CTLs matam os alvos que expressam o antígeno associado à MHC I de mesma classe que desencadeou a proliferação e diferenciação de células T CD8+ imaturas a partir da qual eles são derivados, e não matam as células adjacentes não infectadas que não expressam este antígeno.

Na verdade, até mesmo os CTLs não sofrem danos durante a morte de alvos que expressam o antígeno. Esta

especificidade da função efetora dos CTLs garante que as células normais não sofram danos por CTLs que reagem contra as células infectadas. O processo de morte dos alvos mediada por CTLs consiste em reconhecimento do antígeno, ativação dos CTLs, execução do golpe letal que mata as células-alvo e liberação do CTLs (Fig. 10). Cada uma dessas etapas é controlada por interações moleculares específicas.

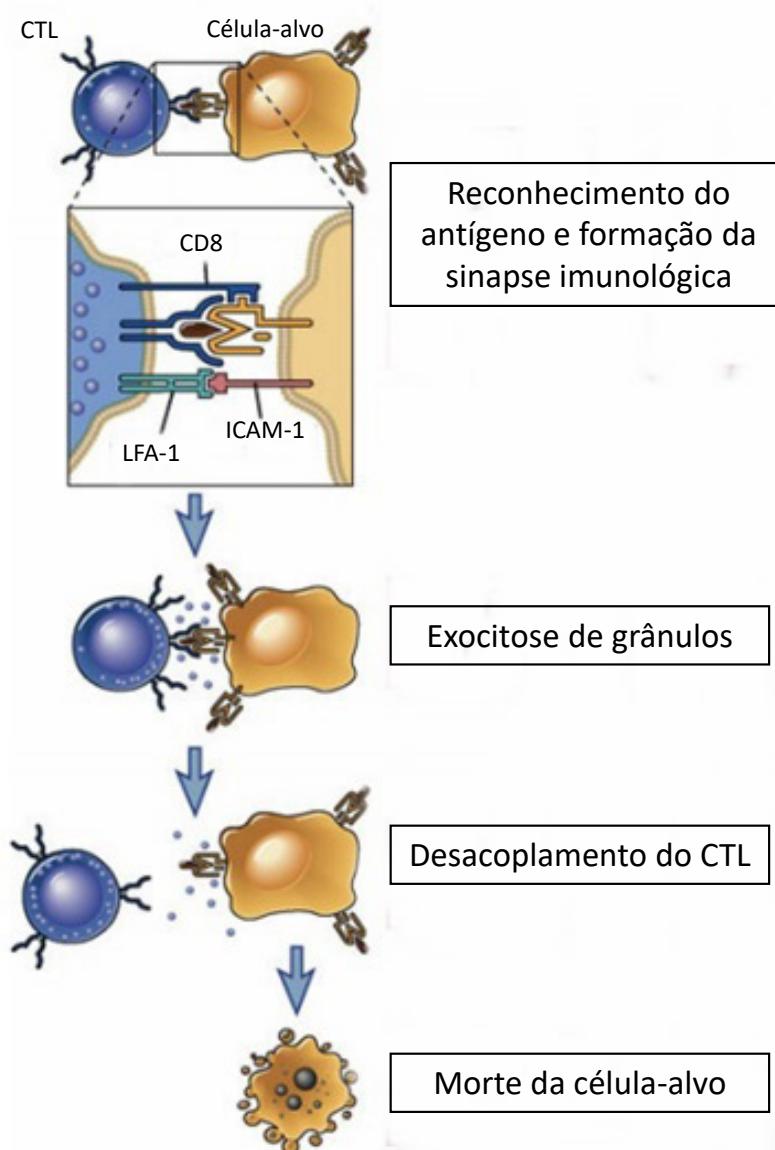


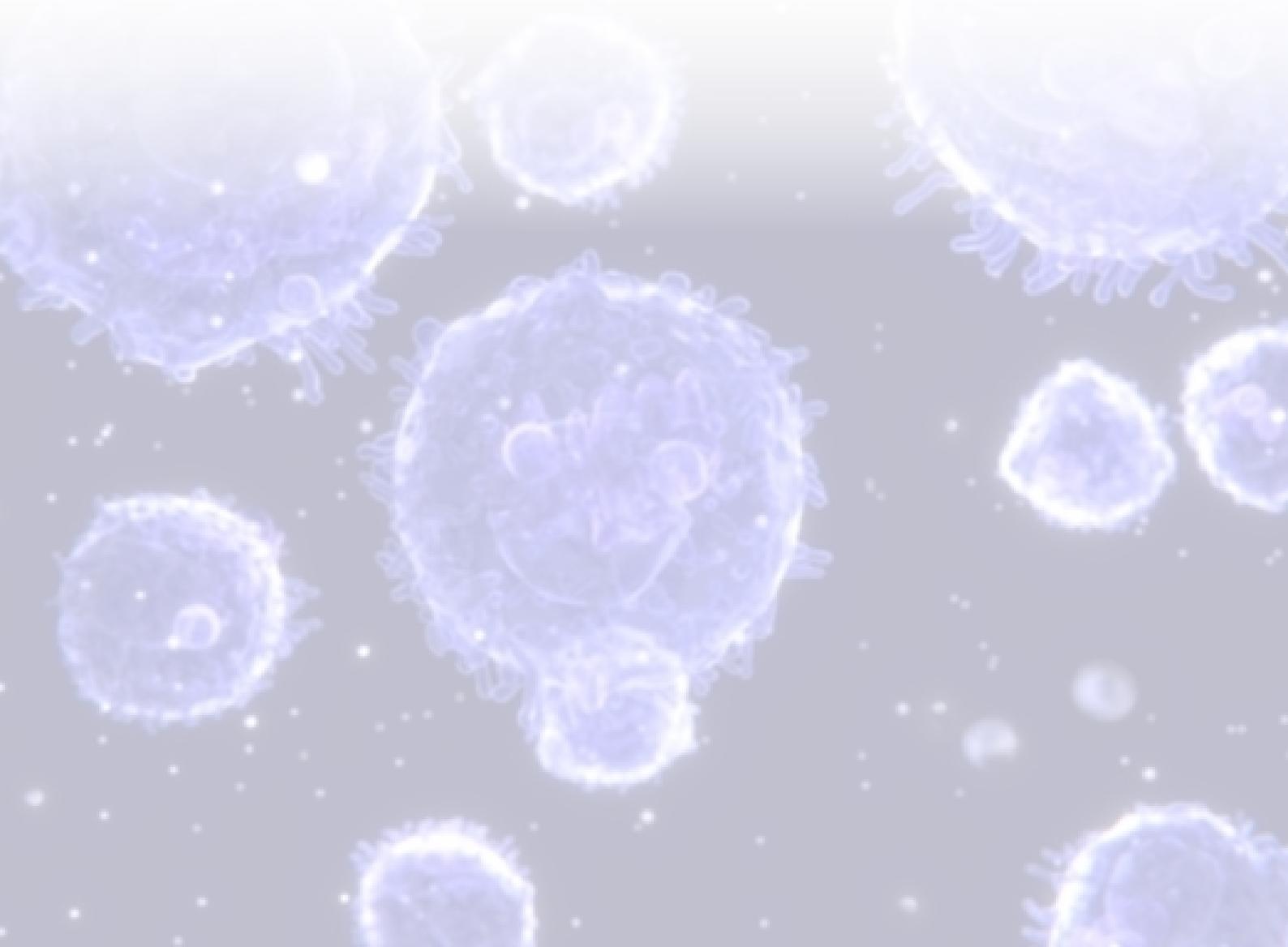
Figura 10. Passos na lise das células-alvo mediada por CTLs. Fonte: Imunologia celular e molecular, ABBAS. 2015.

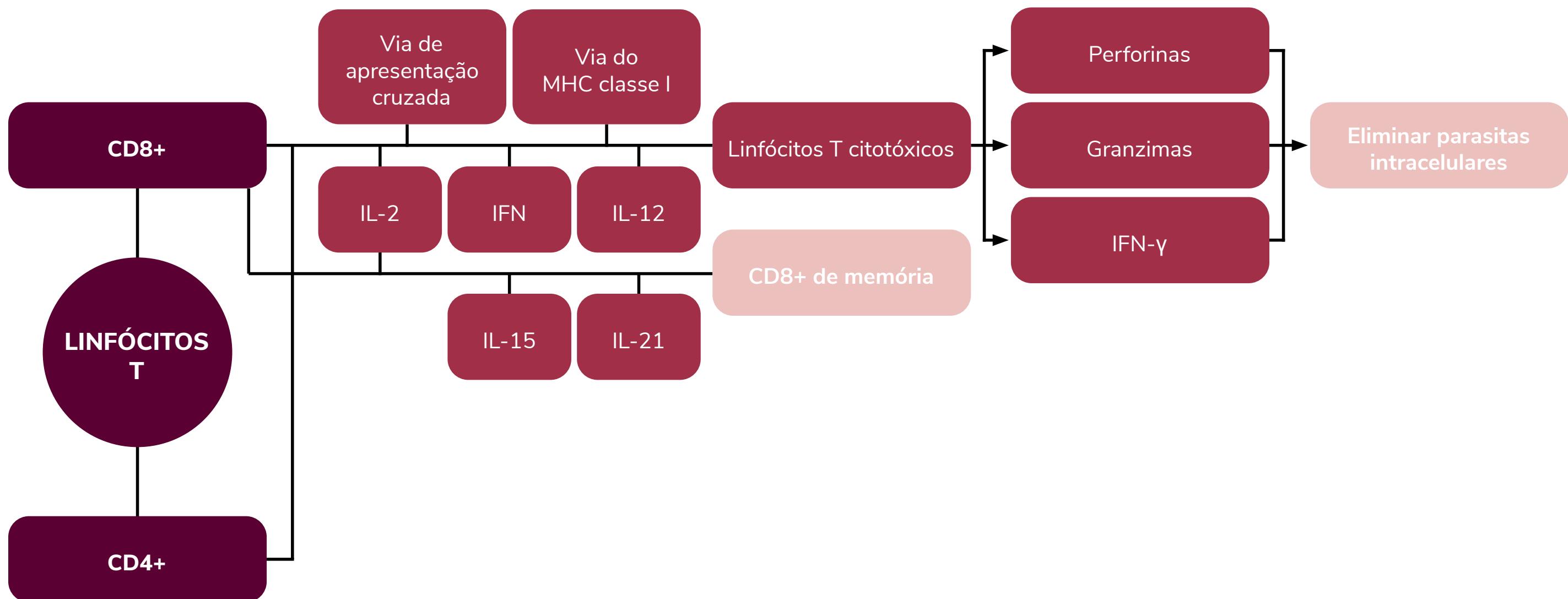
Produção de Citocinas pelas Células T CD8 + Efetoras

Células T CD8 + produzem IFN- γ , uma citocina ativadora de macrófagos. Na verdade, a secreção de IFN- γ em resposta a peptídeos específicos é um ensaio sensível para a avaliação da presença de células T CD8+ antígeno-específicas em uma população de linfócitos.

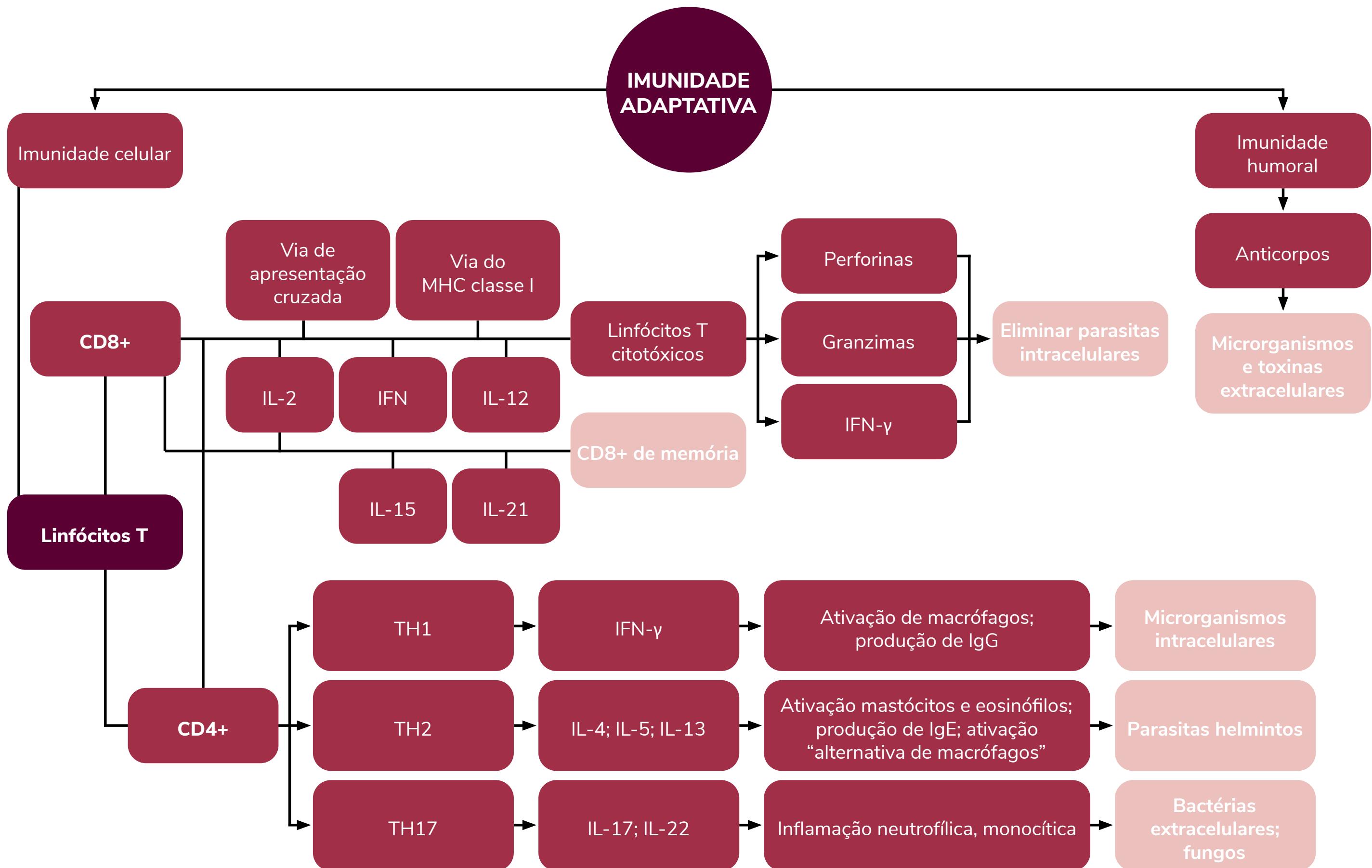
A produção desta citocina é outra semelhança entre as células T CD8 + e as células TH1. É provável que estes

dois subconjuntos de células T contribuam para a eliminação fagocítica de micróbios induzida por IFN- γ . As células CD8 + podem também desempenhar um papel em algumas reações inflamatórias induzidas por citocinas, tais como reações cutâneas de sensibilidade de contato induzida por produtos químicos ambientais, em que as células T CD8 + produtoras de IFN- γ algumas vezes chegam mais cedo e em maior número do que as células T CD4+.



MAPA MENTAL – CÉLULAS T CD8+

MAPA MENTAL – LINFÓCITOS T



[REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas Abul K. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Abul Abbas, Andrew Lichtman, Pillai Shiv. **Imunologia básica**. 1. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

SANARFLIX

sanarflix.com.br



Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.

Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172 - 3º Andar, Salvador, BA, 41820770

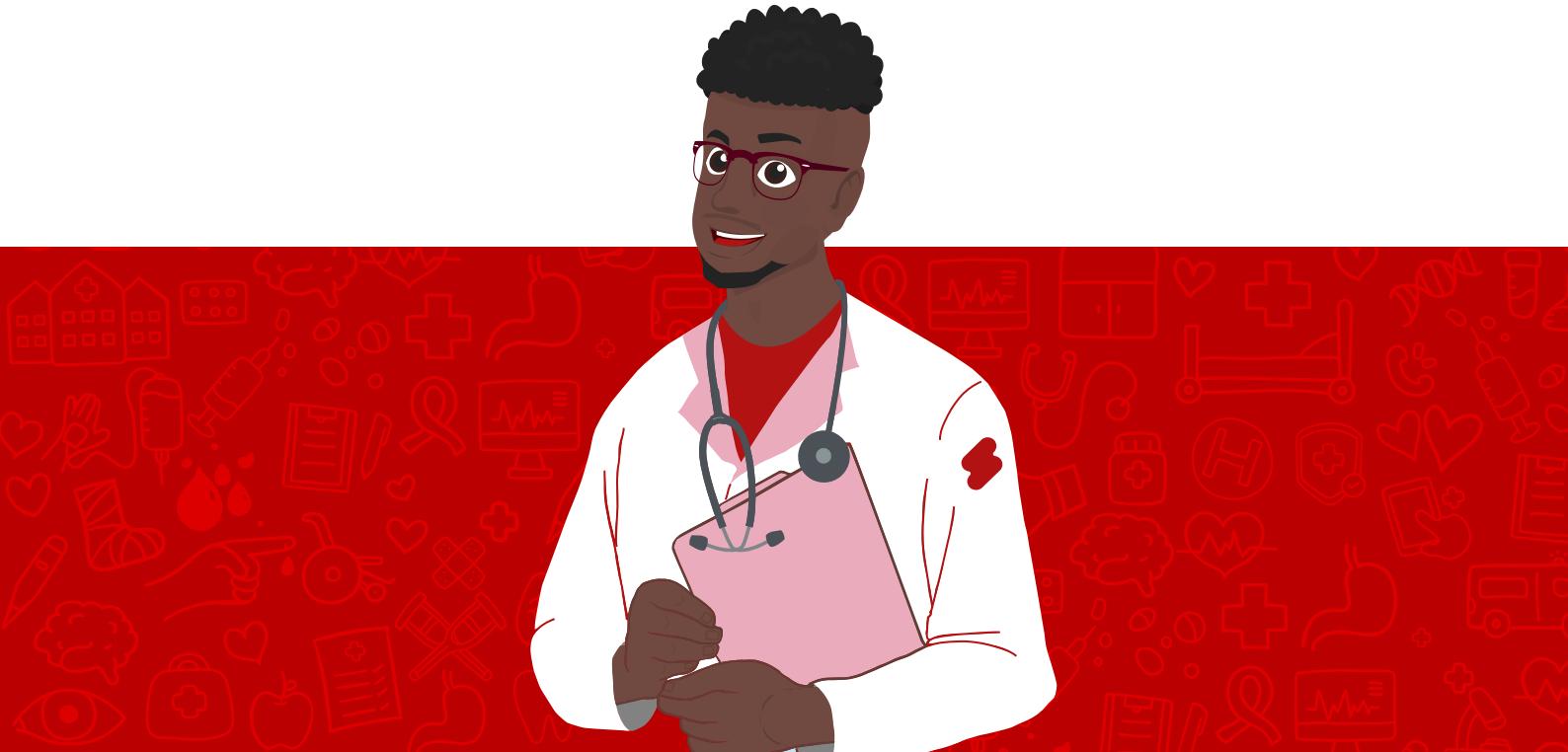


Imunologia do Transplante



SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Conceitos básicos	3
3. Transplante de Antígenos	4
4. Indução de Respostas Imunes Contra Transplante.....	5
5. Mecanismos Imunes de Rejeição ao Transplante.....	6
6. Prevenção e Tratamento de Rejeição do Transplante	8
7. Transplante de Células Sanguíneas e Células Tronco Hematopoiéticas	9
8. Conclusão	10
Referências	12



1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos e tecidos é uma prática médica que salva e melhora a qualidade de vida de milhares de pessoas todos os anos. No entanto, o sistema imunológico do receptor pode reconhecer o tecido transplantado como estranho e montar uma resposta imune contra ele, levando à rejeição do transplante. Este artigo explora a complexa interação entre o sistema imunológico e o transplante.

2. CONCEITOS BÁSICOS

- **Doador:** refere-se ao indivíduo que fornece o enxerto.
- **Receptor/hospedeiro:** refere-se ao indivíduo que recebe o enxerto.
- **Alogênico:** refere-se aos indivíduos de mesma espécie e geneticamente diferentes. A maioria dos transplantes são alogênicos.
- **Singênico:** refere-se a troca entre indivíduos idênticos. Exemplo: irmãos gêmeos monozigóticos.
- **Xenogênico:** refere-se ao transplante entre diferentes espécies. Ex: coração de porco em um ser humano.



Se liga! A rejeição ocorre nos transplantes alogênicos e xenogênicos (são diferentes geneticamente) enquanto os transplantes singênicos possuem sucesso.

3. TRANSPLANTE DE ANTÍGENOS

Os antígenos do transplante são proteínas ou polissacarídeos encontrados na superfície das células do doador que são reconhecidos como estranhos pelo sistema imunológico do receptor. Os principais antígenos envolvidos na rejeição do transplante são os antígenos leucocitários humanos (HLA).



Relembrando O Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é chamado de antígenos leucocitários humanos (HLA). O MHC apresenta o antígeno para os linfócitos T.

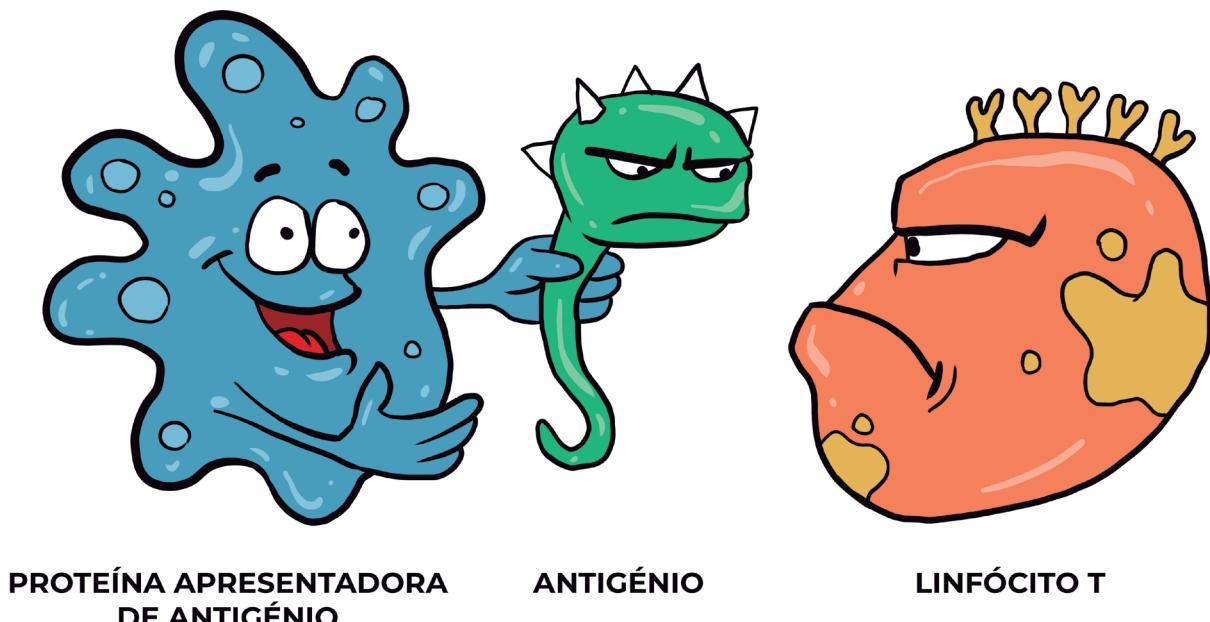


Figura 1. A ilustração é de um MHC que está apresentando um antígeno para uma célula T.

Fonte: Acervo Sanar.

Não existe apenas um tipo de MHC, os genes de MHC são altamente polimórficos, inclusive é por isso que a chance de dois irmãos terem os mesmos alelos MHC é baixa.

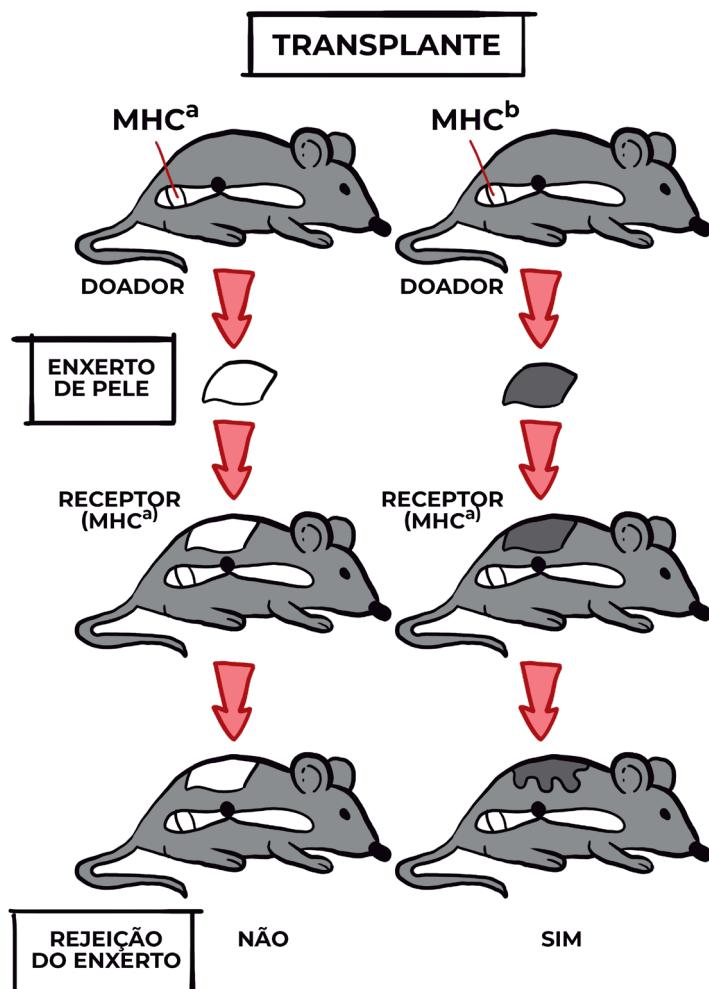


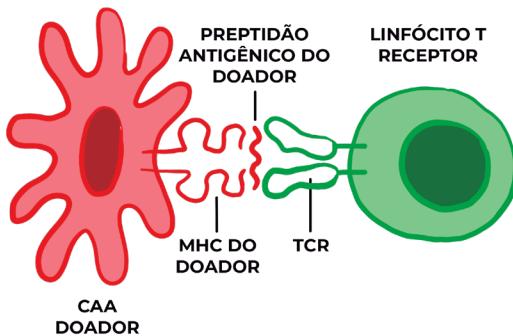
Figura 2. Doador com MHC idênticos (camundongos da esquerda) não há rejeição do enxerto. Doador com MHCb e receptor com MHC diferente há rejeição (camundongos da direita).

Fonte: Acervo Sanar.

4. INDUÇÃO DE RESPOSTAS IMUNES CONTRA TRANSPLANTE

O sistema imunológico do receptor pode reconhecer os抗ígenos do transplante de duas maneiras: reconhecimento direto e reconhecimento indireto. No reconhecimento direto, as células T do receptor reconhecem os抗ígenos HLA do doador nas células do enxerto. No reconhecimento indireto, os抗ígenos do doador são processados e apresentados às células T do receptor por células apresentadoras de抗ígenos do próprio receptor.

ALORRECONHECIMENTO DIRETO



ALORRECONHECIMENTO INDIRETO

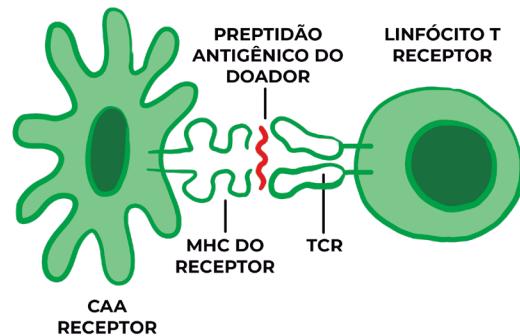


Figura 3. Alorreconhecimento direto x indireto.

Fonte: Acervo Sanar.

5. MECANISMOS IMUNES DE REJEIÇÃO AO TRANSPLANTE

Existem três tipos principais de rejeição do transplante, **segundo características clínicas e patológicas:**

1. hiperaguda: ocorre minutos a horas após o transplante e é mediada por anticorpos pré-existentes no receptor que reconhecem os抗ígenos do doador. É considerada a principal barreira do xenotransplante.
2. Aguda: ocorre dias a semanas após o transplante e é mediada por células T. É considerada a principal causa de falha precoce de transplante.
3. Crônica: ocorre meses a anos após o transplante e é caracterizada por danos progressivos ao enxerto.

A

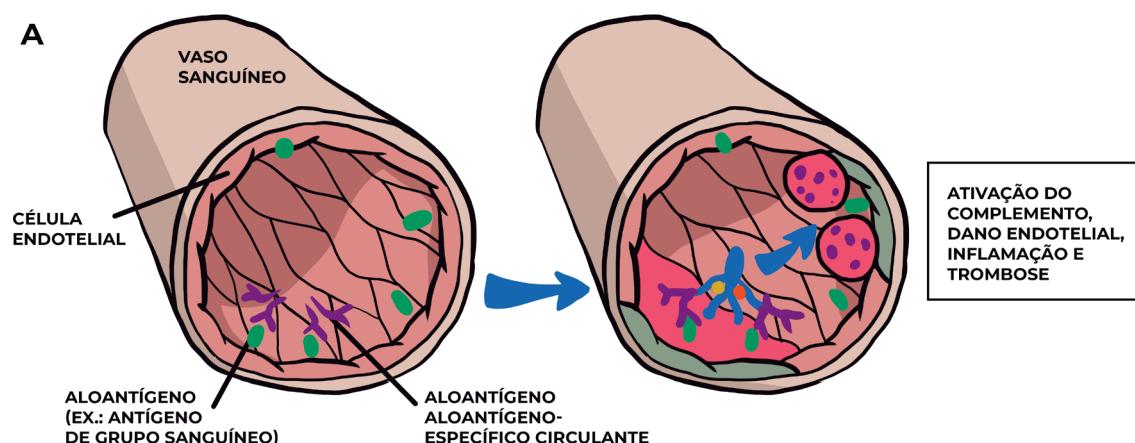


Figura 4. Rejeição Hiperaguda.

Fonte: Acervo Sanar.

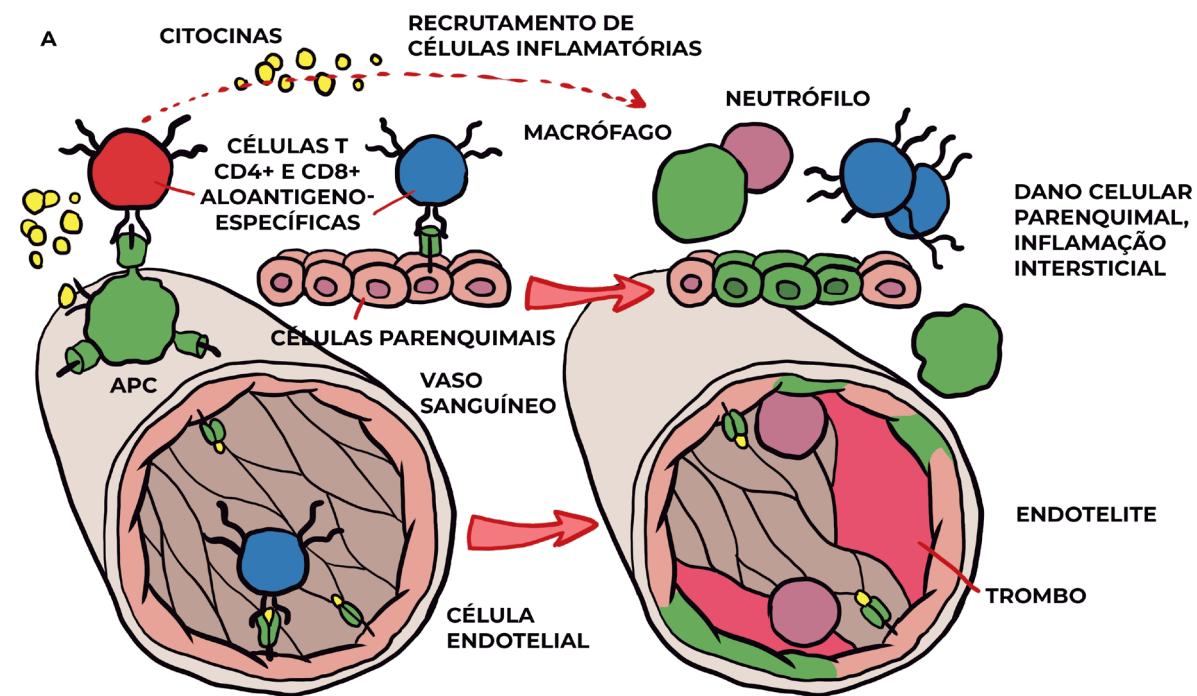


Figura 5. Rejeição Aguda.

Fonte: Acervo Sanar.

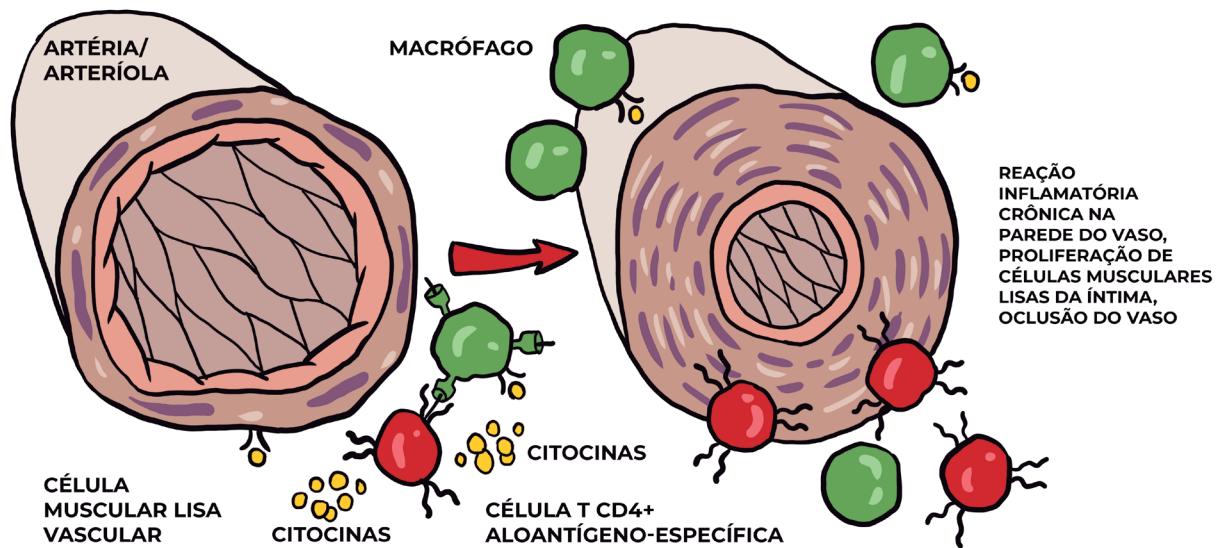


Figura 6. Rejeição Crônica.

Fonte: Acervo Sanar.

6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE

A prevenção e o tratamento da rejeição do transplante envolvem o uso de medicamentos imunossupressores que diminuem a resposta imune do receptor. Esses medicamentos incluem corticosteroides, inibidores da calcineurina, inibidores da mTOR e agentes depletores de células T.

Droga	Mecanismo de ação
Ciclosporina e FK-506	Bloqueiam a produção de citocinas das células T ao inibir a ativação do fator de transcrição NFAT
Azatioprina	Bloqueia a proliferação de precursores dos linfócitos
Micofenolato mofetil	Bloqueia a proliferação dos linfócitos ao inibir a síntese de guanina nucleotídeos nos linfócitos
Rapamicina	Bloqueia a proliferação dos linfócitos ao inibir sinalização por IL-2
Corticosteróides	Reduzem a inflamação ao inibir a secreção de citocinas dos macrófagos
Anticorpo monoclonal anti-CD3	Esgota as células T ao se ligar a CD3 e promover fagocitose ou lise mediada pelo complemento (usado para tratar rejeição aguda)
Anticorpo anti-receptor a IL-2 (CD25)	Inibe a proliferação de células T ao bloquear a ligação de IL-2 e esgota células T ativadas que expressam CD25
CTLA-4-Ig	Inibe a proliferação de células T ao bloquear a ligação do coestimulador B7 à célula T CD28; em experiências clínicas
Antiligante a CD40	Inibe ativação de macrófagos e endotelial ao bloquear a ligação de ligante a CD40 das células T a CD40; em experiências clínicas

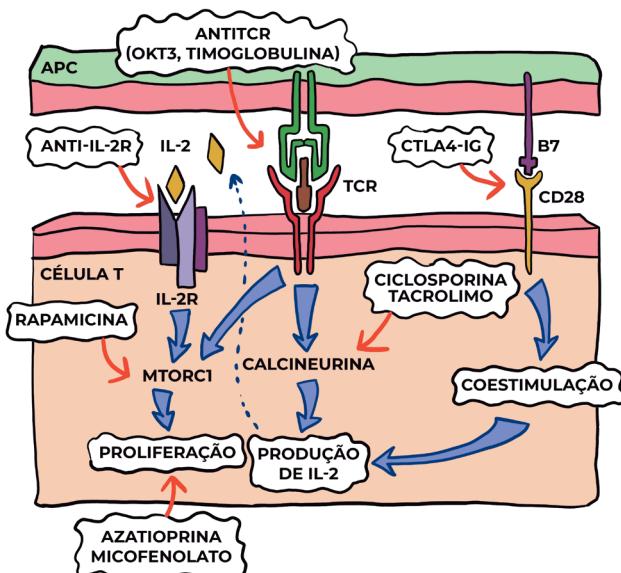


Figura 7. Medicamentos utilizados na prevenção e tratamento da rejeição do transplante.

Fonte: Acervo Sanar.

7. TRANSPLANTE DE CÉLULAS SANGUÍNEAS E CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células sanguíneas e células tronco hematopoieticas é usado para tratar doenças do sangue, como leucemia e linfoma. Esses transplantes podem ser autólogos (do próprio paciente) ou alogênicos (de um doador). A rejeição é uma complicação potencial dos transplantes alogênicos.

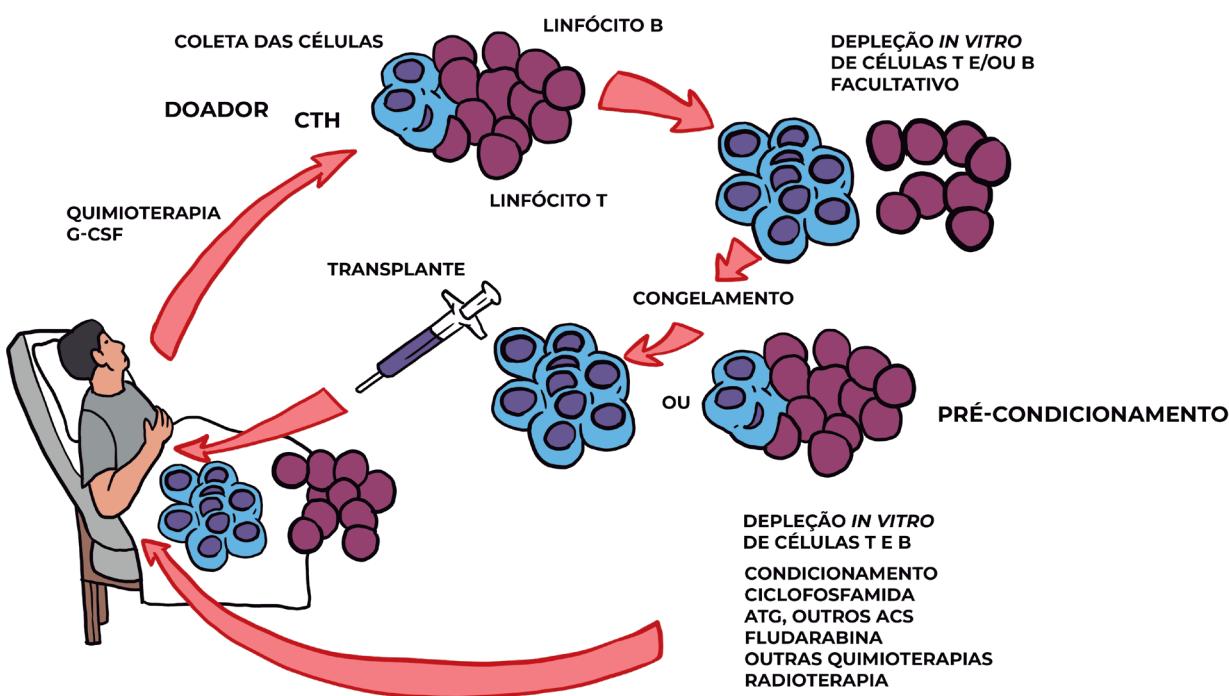


Figura 8. Transplante alogênico de medula óssea.

Fonte: Acervo Sanar.

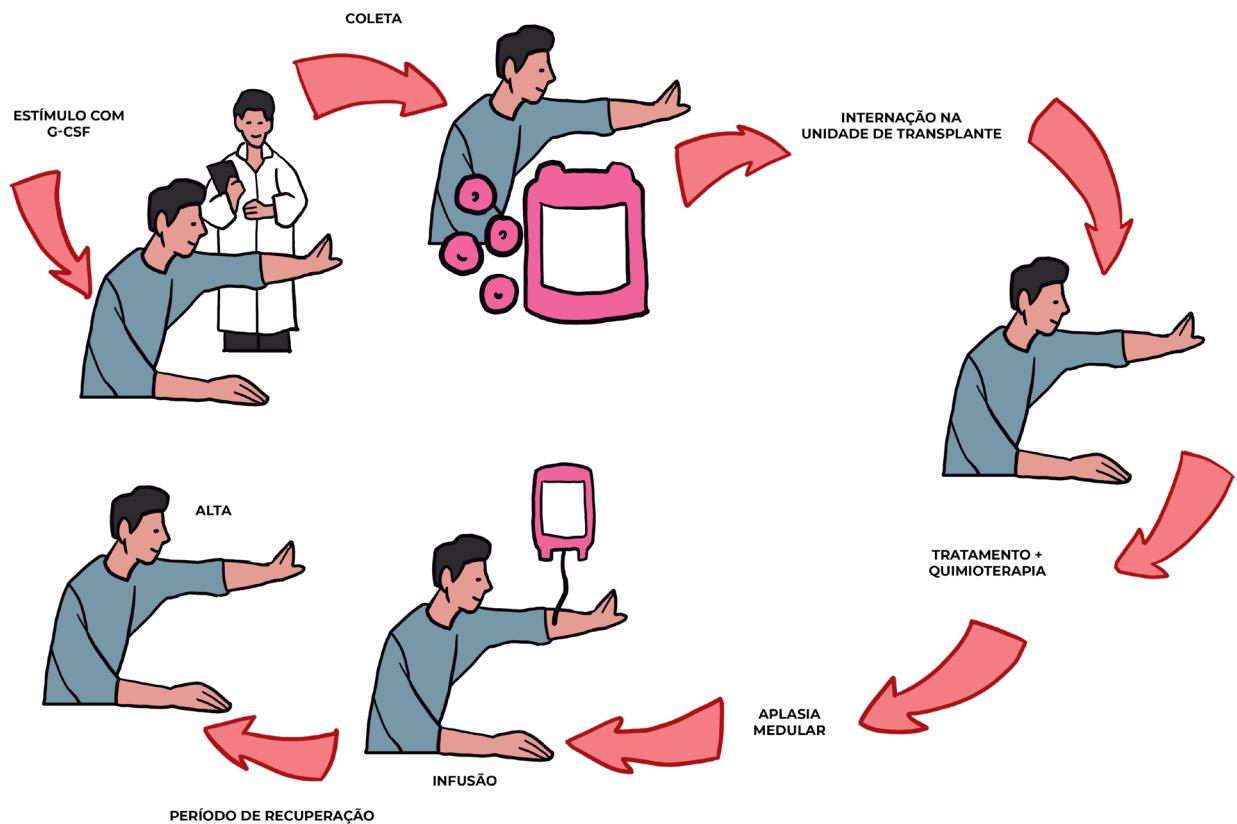


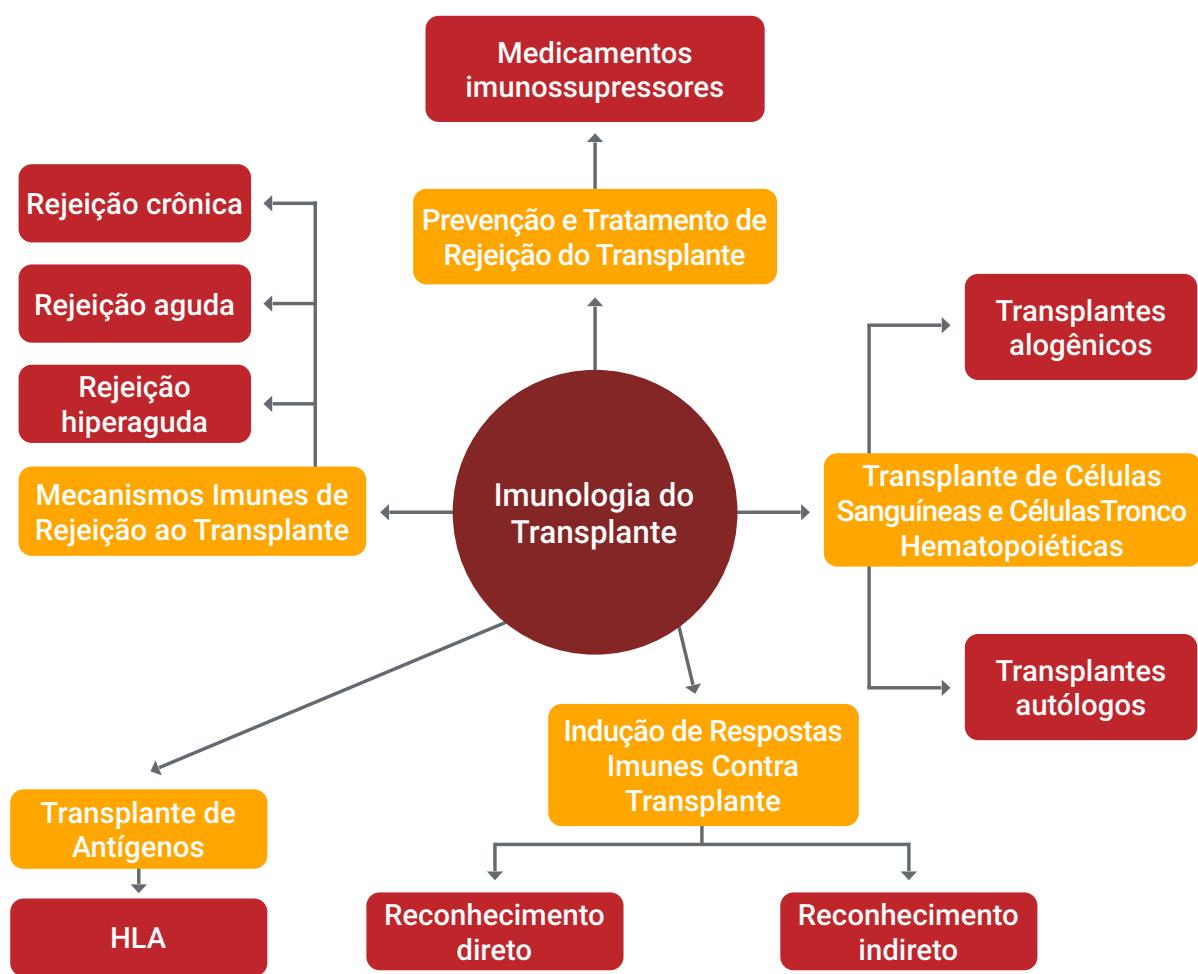
Figura 9. Transplante autólogo de medula óssea.

Fonte: Acervo Sanar.

8. CONCLUSÃO

A imunologia do transplante é um campo complexo e em constante evolução. Compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição do transplante e o desenvolvimento de estratégias para prevenir e tratar a rejeição é fundamental para melhorar os resultados do transplante.

MAPA MENTAL



Fonte: Elaborado pela autora.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
3. Lechler RI, Sykes M, Thomson AW, Turka LA. Organ transplantation--how much of the promise has been realized? Nat Med. 2005 Jun;11(6):605-13.
4. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney Transplantation - Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
5. Trivedi HL, Vanikar AV, Modi PR, Shah VR, Trivedi VB, Patel HV. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, mixed chimerism, and tolerance in living related donor renal allograft recipients. Transplant Proc. 2005 Jul-Aug;37(6):737-42.

Escrito por Jaqueline Assunção em parceria com inteligência artificial via chat GPT 4.0.



sanarflix.com.br

Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.



Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172, 3º andar, Salvador-BA, 41820-770



SUPER MATERIAL **SANARFLIX**

**DISTÚRBIOS DE
HIPERSENSIBILIDADE**

SUMÁRIO

1. Introdução	3
2. Hipersensibilidade tipo I.....	9
3. Hipersensibilidade tipo II.....	14
4. Hipersensibilidade tipo III.....	21
5. Hipersensibilidade tipo IV.....	28
Referências bibliográficas	37

1. INTRODUÇÃO

Chamamos de reações de hipersensibilidade aquelas que ocorrem de forma exagerada ou de forma inapropriada. São reações oriundas de uma resposta normal, mas que em algum momento se processam de forma indevida e algumas vezes promove um processo inflamatório ou causa lesão tecidual. Estas reações não aparecem no primeiro contato do indivíduo com o antígeno, mas sempre num contato posterior.

A hipersensibilidade se refere a **processos patológicos que são oriundos de interações imunologicamente específicas entre antígenos (exógenos ou endógenos) e anticorpos humorais ou linfócitos sensibilizados**. Esta definição exclui alguns distúrbios nos quais os anticorpos não apresentem qualquer significado fisiopatológico conhecido (por exemplo, o anticorpo para tecido cardíaco, que surge após cirurgias cardíacas ou infarto do miocárdio), embora sua presença possa ter um certo valor diagnóstico.

A imunidade adaptativa apresenta-se como uma importante função de defesa contra infecções microbianas, mas as **respostas imunológicas são também capazes de causar lesão tecidual ou doença**. Os distúrbios causados pela resposta imunológica são chamados de **Distúrbios de Hipersensibilidade**. Até mesmo as

respostas imunológicas contra antígenos de diferentes fontes podem ser causa subjacente de distúrbios de hipersensibilidade.

- **Autoimunidade:** a falha dos mecanismos normais de autotolerância resulta em reações contra células e tecidos próprios. As doenças causadas pela autoimunidade são denominadas Doenças Autoimunes.
- **Reações contra micro-organismos:** ocorre quando as reações são excessivas ou quando os micro-organismos são persistentes. A resposta mediada por células T contra micro-organismos persistentes pode originar uma inflamação grave, com formação de granulomas; essa é a causa de lesão tecidual na tuberculose e outras infecções crônicas.
- **Reações contra antígenos ambientais:** a maioria dos indivíduos saudáveis não reage contra substâncias ambientais comuns, em geral, inofensivos, mas cerca de 20% da população responde de forma anormal a uma ou mais dessas substâncias. Esses indivíduos produzem anticorpos IgE que causam doenças alérgicas. Alguns indivíduos tornam-se sensíveis a antígenos ambientais e químicos, quando em contato com a pele, e desenvolvem reações mediadas por células T que desencadeiam

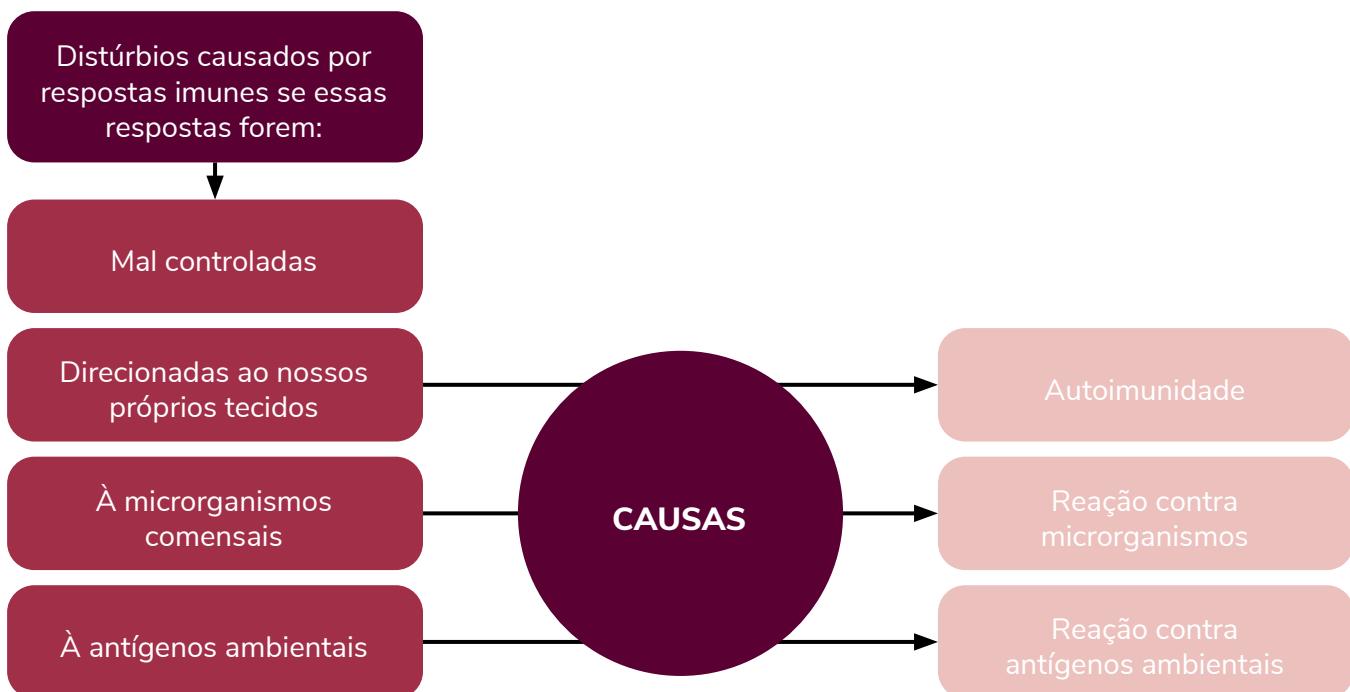
inflamação mediada por citocinas, resultando em sensibilidade de contato.

Em todas essas condições, os mecanismos de lesão tecidual são os mesmos que normalmente apresentam a função de eliminar patógenos infecciosos. Esses mecanismos incluem resposta imunológica inata, anticorpos,

linfócitos T, várias outras células efetoras e mediadores da inflamação.

O problema nas doenças de hiperSENSIBILIDADE é que a resposta é desencadeada e mantida de forma inadequada. As doenças de hiperSENSIBILIDADE são comumente classificadas de acordo com o tipo de resposta imunológica e o mecanismo efetor responsável pela lesão celular e tecidual.

HIPERSENSIBILIDADE



Qualquer classificação de hipersensibilidade está fadada a ser excessivamente simplificada. Algumas baseiam-se no tempo necessário para o aparecimento dos sintomas ou de reações a testes cutâneos após

exposição a um antígeno (por exemplo, as reações de hipersensibilidade imediata e tardia), no tipo de antígeno (por exemplo, nas reações a drogas) ou na natureza do envolvimento orgânico. Além disso, as classificações

não levam em consideração o fato de que possa estar ocorrendo mais de um tipo de resposta imune ou que mais de um tipo de resposta possa ser necessária para produzir uma lesão imunológica.

Coombs e Gell em 1963 propuseram um esquema de classificação, no qual a hipersensibilidade alérgica do tipo descrito por Portier e Richet foi denominada tipo I, e ampliou a definição da hipersensibilidade para incluir:

Nas reações do **Tipo I**, os antígenos (alérgenos) se combinam com **anticorpos IgE específicos** que estão ligados aos receptores de membrana sobre mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos. A reação antígeno-anticorpo provoca a liberação rápida de potentes mediadores vasoativos e inflamatórios, que podem ser pré-formados (por exemplo, histamina, triptase) ou recentemente gerados a partir dos lipídeos da membrana (por exemplo, leucotrienos e prostaglandinas). Durante horas, os mastócitos e basófilos também liberam citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, interleucina-4 e interleucina-13). Os mediadores produzem vasodilatação, maior permeabilidade capilar, hipersecreção glandular, espasmo da musculatura lisa e infiltração tecidual com eosinófilos e outras células inflamatórias.

As reações do **Tipo II (citotóxicas)** ocorrem quando o **anticorpo (IgG**

e IgM) reage a componentes抗-gênicos de uma célula ou elementos teciduais, ou a um antígeno ou hapteno que ficou intimamente ligado a uma célula ou tecido. A reação antígeno-anticorpo pode ativar certas células citotóxicas (células T extermadoras ou macrófagos) para produzir citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependentes. Ela geralmente envolve a ativação do complemento e pode causar aderência opsônica através do recobrimento da célula com anticorpos; a reação se desenvolve pela ativação dos componentes do complemento através de C3 (com consequente fagocitose de célula) ou pela ativação de todo o sistema complemento, com subsequente citólise ou lesão tecidual.

As reações do **Tipo III – de imunocomplexos (IC)** – resultam da **deposição de imunocomplexos Ag-Ac (antígeno-anticorpo) circulantes solúveis em vasos ou tecido**. Os IC ativam o complemento e iniciam, dessa forma, uma sequência de eventos que resulta na migração de células polimorfonucleares e liberação de enzimas proteolíticas lisossômicas e fatores de permeabilidade em tecidos, produzindo uma inflamação aguda. As consequências da formação de IC dependem, em parte, das proporções relativas de antígeno e anticorpo contidas no IC. Com um excesso de anticorpo, os IC se precipitam rapidamente onde o antígeno está

localizado (por exemplo, dentro das articulações, na artrite reumatóide) ou são fagocitados por macrófagos e, desta maneira, não causam nenhum dano. Com um leve excesso de antígeno, os imunocomplexos tendem a ser mais solúveis e podem causar reações sistêmicas ao serem depositados em vários tecidos.

As reações do **Tipo IV são de hipersensibilidade celular**, mediada por células, tardia ou do tipo tuberculina, causadas por linfócitos T sensibilizados após contato com um antígeno específico. Exemplos de linfócitos T induzindo respostas indesejadas são: sensibilidade de contato (por exemplo, a níquel ou plantas como hera venenosa); as respostas de hipersensibilidade tardia da hanseníase ou tuberculose; a resposta exagerada a infecções virais, tais como sarampo; e os sintomas persistentes da doença alérgica.

Os anticorpos circulantes não estão envolvidos e nem são necessários para desenvolver a lesão tecidual. A transferência da hipersensibilidade tardia de pessoas sensibilizadas para

outras não sensibilizadas pode ocorrer com leucócitos periféricos, mas não com soro.

Os linfócitos T sensibilizados que foram desencadeados ou ativados pelo contato com um antígeno específico podem provocar lesão imunológica por um efeito tóxico direto ou através da liberação de substâncias solúveis (linfocinas). Na cultura de tecidos, os linfócitos T ativados destroem as células-alvo após sensibilização pelo contato direto. As citocinas liberadas dos linfócitos T ativados incluem vários fatores que afetam a atividade de macrófagos, neutrófilos e células linfoides exterminadoras

Passados alguns anos, tem-se tornado aparente que a classificação de Coombs e Gell dividiu artificialmente reações de anticorpos relacionadas com seus mecanismo (tais como tipos I, II e III), as quais contribuem para a fisiopatologia de muitas doenças imunomediadas comuns, enquanto inclui reações mediadas pelas células T de hipersensibilidade tipo tardia (HTT) numa mesma classificação (denominada tipo IV).



SAIBA MAIS!

O termo alérgeno foi utilizado primeiro por von Pirquet, em 1906, para cobrir todas as substâncias estranhas que poderiam produzir uma resposta imune. Subsequentemente, a palavra “alérgeno” passou a ser utilizada seletivamente para as proteínas que causam “supersensibilidade”. Assim, um alérgeno é um antígeno que dá início à hipersensibilidade imediata.

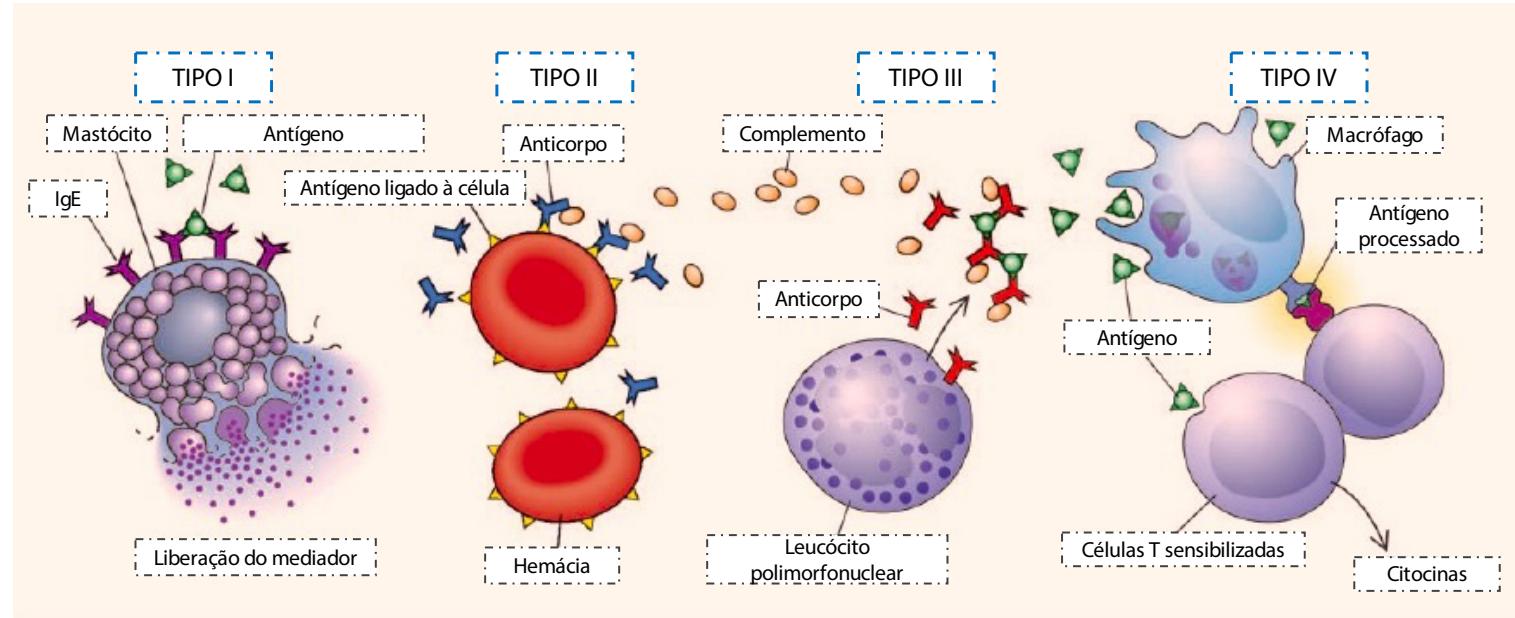
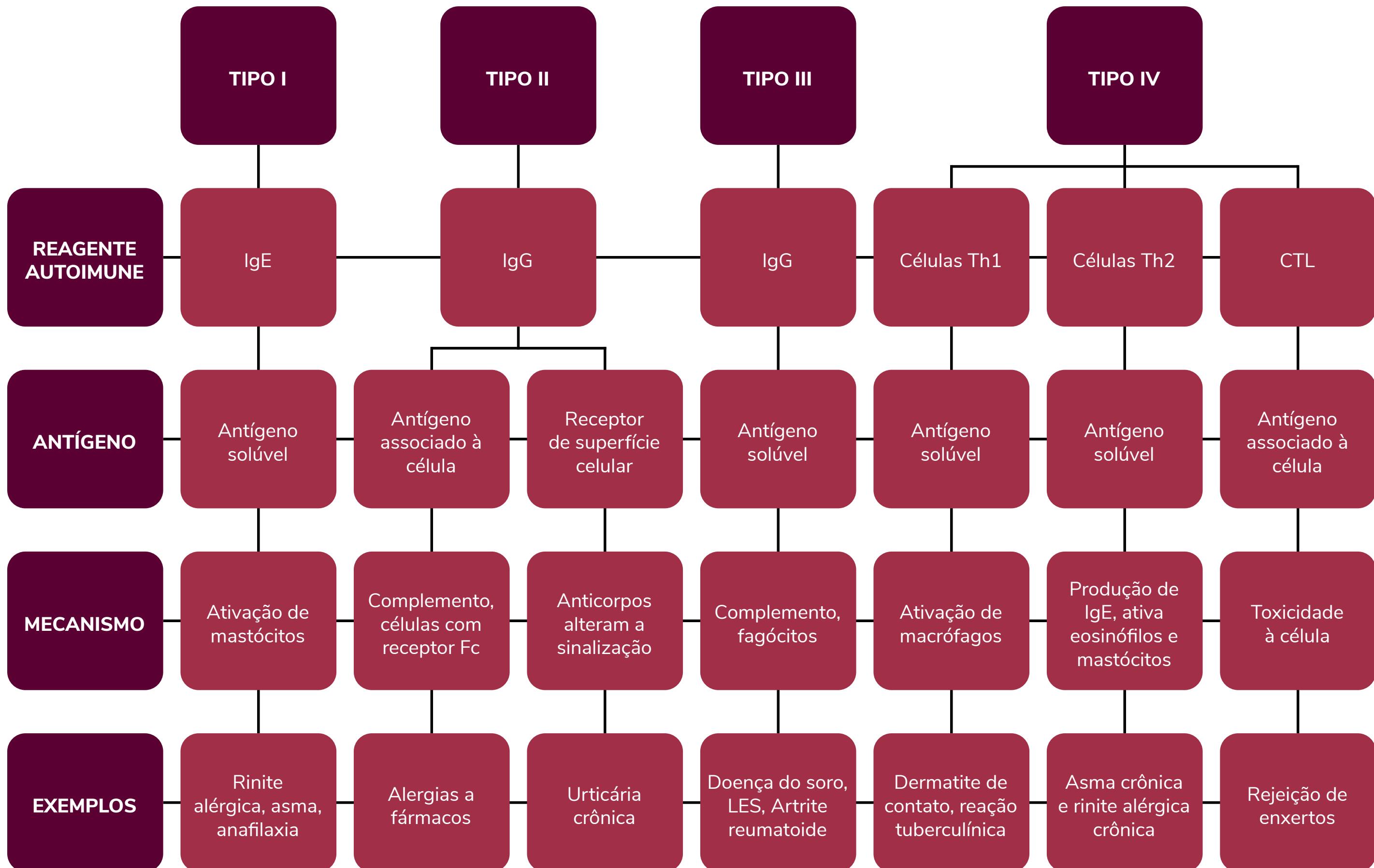


Figura 1. Reações de Hipersensibilidade. Disponível em: fernandobragança.com.br; adaptado

Concluindo, o esquema a seguir nos apresenta um panorama amplo dos quatro tipos de hipersensibilidade, pontuando tópicos que já foram

elencados nesse primeiro contato com o assunto, mas também aborda tópicos que iremos explicar e elucidar melhor ao decorrer desse módulo.

DISTÚRBIOS DE HIPERSENSIBILIDADE



2. HIPERSENSIBILIDADE TIPO I

É caracterizada como uma **reação alérgica que ocorre imediatamente após o contato com o antígeno ou alérgeno**. Seus sintomas clínicos incluem **asma, eczema, febre, urticária e alergia a comida**. Geralmente ela ocorre em pessoas que apresentam algum histórico familiar de alergia também.

As reações do tipo I são **dependentes de IgE** ligadas a mastócitos ou basófilos, pois a partir do momento em que a IgE se liga ao antígeno, ela sensibiliza os mastócitos a degranular, desta forma levando ao processo inflamatório. Ao que parece, quando os mastócitos são ativados há a liberação de citocinas como a

IL-3, IL-4, que atuam nos mastócitos, outras capazes de ativar os linfócitos B a produzirem e secretarem IgE; IL-5, IL-8 e IL-9, que parecem ativar a quimiotaxia e ativação de células inflamatórias ao sítio de inflamação.

A produção da IgE depende da apresentação do antígeno por uma APC e da cooperação entre células B e TH2. Assim que a IgE é produzida ela cai na circulação e se liga a receptores específicos para ela, presentes em basófilos e mastócitos (o receptor de Fc presente nestas células). Apesar de a IgE durar alguns dias, os mastócitos e basófilos permanecem sensibilizados para a IgE por meses, isto devido à alta afinidade que a IgE apresenta para o receptor Fc, o qual evita que a IgE seja destruída por proteases séricas.



SAIBA MAIS!

O fragmento cristalizável, região do fragmento cristalizável ou região Fc é a região dum anticorpo que forma a sua cauda (ou base do Y, dado que os anticorpos têm forma de Y), que interage com receptores da superfície das células chamados receptores Fc e com algumas proteínas do sistema complemento. As células também apresentam um receptor de Fc, só que este tem baixa afinidade pela IgE.

Em manifestações alérgicas e infecções parasitárias, os níveis de IgE estão sempre elevados, mas as reações alérgicas não se manifestam apenas pela elevação sérica da IgE. Sabe-se que a produção de IgE depende da coordenação das células TH2, pois ela libera citocinas como a IL-3, IL-4,

IL-5, IL-9 e IL-13, que ativam a célula B a fazer a troca de classe de imunoglobulina e assim passar a produzir IgE. A IL-5 liberada também é capaz de promover o aumento do número de eosinófilos, levando a eosinofilia tão característica nos processos alérgicos.



Existem outras células que podem se ligar a IgE e com isso ter sua ação citotóxica aumentada no combate a parásitos, como os schistosomas. Estas células podem ser sensibilizadas por complexos imunes circulantes e com isso contribuir no processo alérgico já que elas contém uma variedade de mediadores inflamatórios capazes de promover a reação alérgica. Estas células podem ser o próprio linfócito B, células T, macrófagos, células de Langerhan e células foliculares dendríticas as quais, se ligam a IgE via o seu receptor Fc.

A degranulação dos mastócitos e basófilos ocorre a partir do momento em que as moléculas de IgE se ligam ao antígeno e promovem a agregação dos receptores de Fc, isto promove o aumento da entrada de íons Ca++ dentro da célula, resultando na degranulação. Devemos ressaltar que existem outras substâncias capazes de fazer os mastócitos e basófilos degranularem, como os fatores C3a e C5a do complemento, drogas como o ACTH sintético, codeína, morfina e ionóforos de cálcio.



SAIBA MAIS!

O influxo de cálcio nos mastócitos induzido pelo antígeno tem dois efeitos principais: um é que ocorre a exocitose do conteúdo dos grânulos com a liberação de mediadores pré formados (sendo que a histamina é o mais conhecido) e o outro é que ocorre a indução da síntese de novos mediadores formados a partir do ácido araquidônico, levando a produção de prostaglandinas e leucotrienos, os quais tem efeito direto nos tecidos locais. Nos pulmões eles levam a broncoconstricção, edema de mucosas e hipersecreção, levando a asma.

Atualmente é dito que existem diferentes populações de mastócitos produzindo diferentes tipos de mediadores. Como prova disto, citamos os

anti-histamínicos, que são eficazes nas rinites e urticárias, mas não são eficientes na asma, onde os leucócitos têm um papel mais importante.

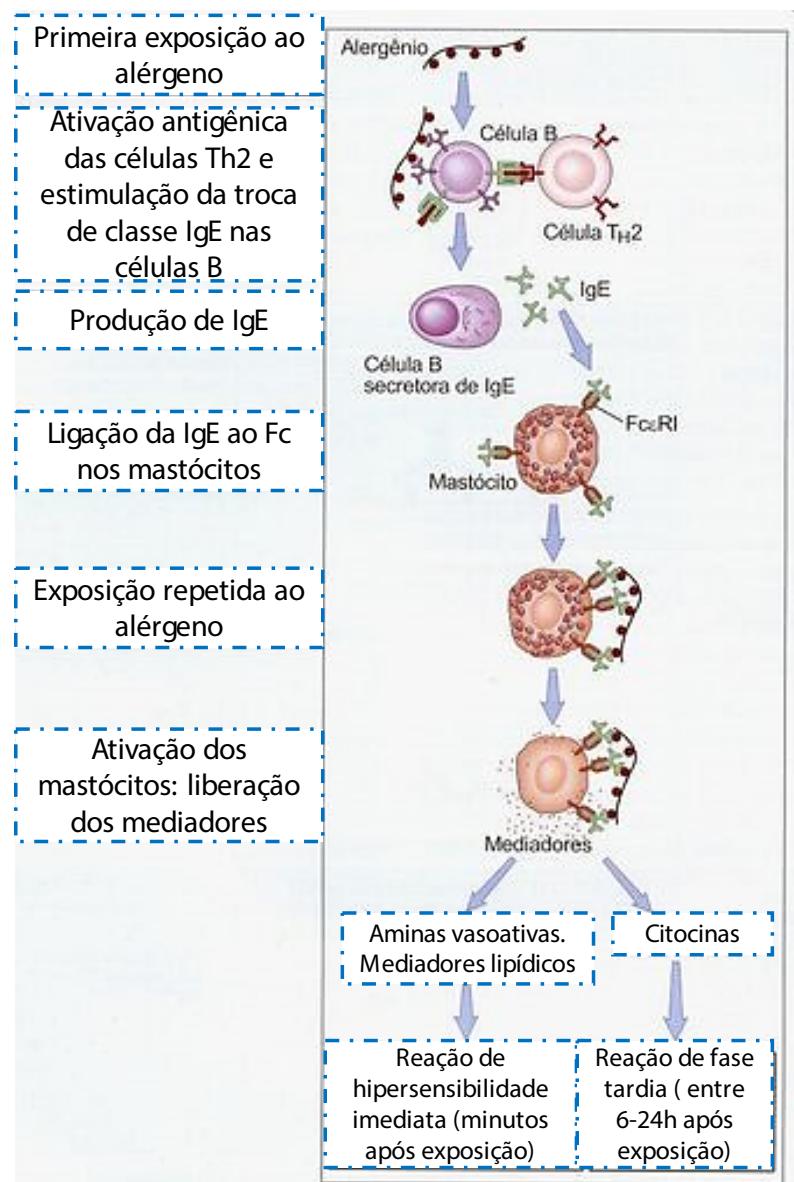


Figura 2. Hipersensibilidade Tipo I. Disponível em: Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). Imunologia celular e molecular.

Falando de processos alérgenos, sempre nos vem à mente o conceito de anafilaxia, mas é importante diferenciarmos. **Anafilaxia** é uma reação imediata muito grave e que pode levar ao choque. Suas principais consequências são a broncoconstrição intensa (a qual impede a oxigenação) por meio de um edema de glote e o colapso cardiovascular, que acontece por meio do aumento extremo de vasodilatação e permeabilidade que faz com que o coração não consiga mais bombear.

Diagnóstico in vitro

Dosagem da IgE sérica total

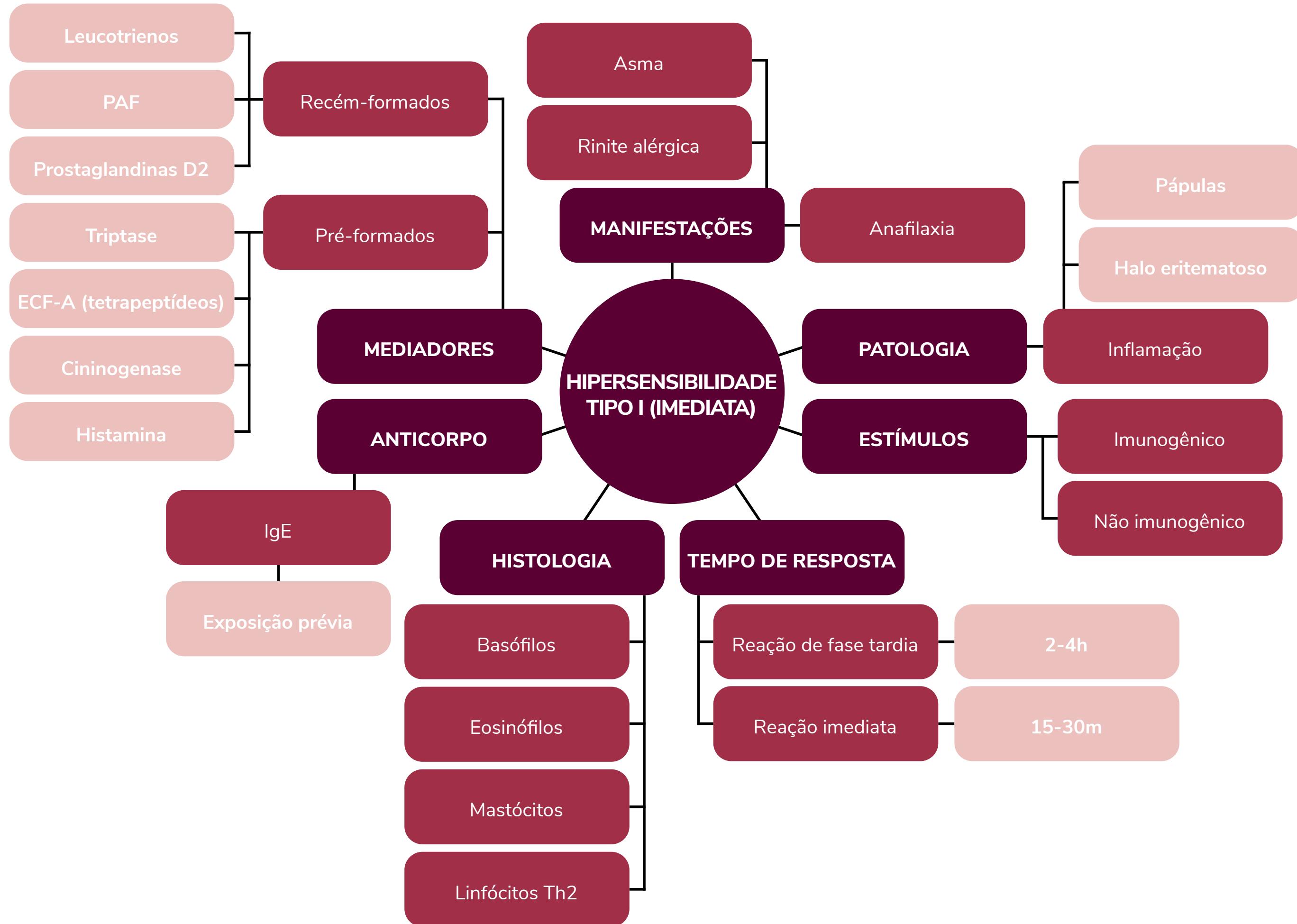
Em geral na hipersensibilidade do tipo I, a IgE sérica está aumentada em pacientes que apresentam alergia a inalantes. No entanto, a quantidade de IgE sérica depende de fatores como idade, sexo, fumo, histórico familiar e presença de processos infecciosos como parasitoses. A IgE sérica é expressa em Unidades Internacionais

(UI) e cada UI equivale a 2,4 nanogramas de IgE. Em geral, os testes para a dosagem total de IgE no soro são baseados na metodologia de ELISA, mas também dispomos da metodologia de quimioluminescência mas a sua popularização só será possível quando estiver a preços mais acessíveis.

Testes sorológicos específicos para dosagem de IgE

Ultimamente dispomos de vários testes para dosagem de IgEs específicas no soro. Dos testes disponíveis temos os de radioimunoensaio, que já estão caindo em desuso devido aos problemas que os materiais radioativos apresentam, o teste de ELISA e suas variações e os testes de quimioluminescência. Todos estes testes apresentam boa sensibilidade, no entanto o que apresenta maior sensibilidade e permite quantificar a IgE com maior exatidão é o teste que emprega a quimioluminescência.





3. HIPERSENSIBILIDADE TIPO II

As reações do tipo II são mediadas por **anticorpos da classe IgG e IgM** que se ligam a células ou tecidos específicos, e por isso, o dano causado se restringe as células adjacentes ao antígeno.

Os mecanismos pelos quais a reação do tipo II ocorre, se dá inicialmente pela ligação do anticorpo a célula alvo, desencadeando a **ativação da via clássica do complemento**, com isso, os fragmentos C3a e C5a do complemento atraem macrófagos e polimorfonucleares ao local, além de estimular mastócitos e basófilos a liberarem substâncias que irão atrair mais células ao sítio de reação. A via clássica do complemento também promove a deposição de C3b, C3bi e C3d na membrana da célula alvo, facilitando assim sua fagocitose ou destruição por células matadoras. Ainda com relação a via clássica do complemento, pode se observar a formação do complexo de ataque a membrana (MAC) que leva a lise da célula alvo.

As células que participam deste processo são macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células K (Killer), que se ligam ao anticorpo complexado com a célula alvo, via o receptor de Fc ou via os fatores C3b, C3bi e C3d do complemento depositados na membrana da célula alvo. A ligação do anticorpo via receptor de Fc, estimula as células

fagocitárias a produzirem mais leucotrienos e prostaglandinas, que terminam por aumentar a resposta inflamatória. Quininas e moléculas quimiotáticas como o C5a, leucotrieno B4 (LTB4) e peptídeos da fibrina também contribuem nesse processo de quimiotaxia.

Diferentes classes de anticorpos produzem graus variáveis na capacidade de induzir esta reação, dependendo da capacidade de se ligar ao receptor de Fc das células participantes da reação. Componentes do complemento ou IgG agem como opsoninas ao se ligarem ao antígeno, com isso as células fagocitárias agem com maior facilidade.



HORA DA REVISÃO!

As opsoninas, além de aumentar a atividade fagocitária e potencializar a capacidade dos fagócitos de produzir intermediários do oxigênio reativo, também promovem o aumento da capacidade de destruição do patógeno, o que aumenta o dano imunopatológico. Isso pode ser observado nos neutrófilos do líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide, onde a capacidade desses neutrófilos produzirem superóxido é maior do que a dos neutrófilos encontrados na circulação. É suposto que isso ocorra devido a ativação dos neutrófilos presentes na junta por mediadores como os complexos imunes e fragmentos do complemento.

Os mecanismos pelos quais as células efetoras destroem a célula alvo na reação do tipo II é idêntico ao que

acontece na destruição de microrganismos, porém, como a célula não consegue fagocitar algo maior que

ela, os neutrófilos fazem a exocitose de seu conteúdo lisossomal, lesando a célula alvo e as células adjacentes.



SAIBA MAIS!

Em algumas reações como a que acontece com os eosinófilos ao reagir com os schistosomas, a exocitose do conteúdo dos grânulos é benéfica, mas quando o alvo é o tecido do hospedeiro que foi sensibilizado com anticorpos o dano tecidual é inevitável.

Além desses dois mecanismo, ainda existe outro que envolve a inativação de algum processo fisiológico normal do corpo humano por conta de ligações errôneas de anticorpos com células que participam desse processo fisiológico essencial. Ou seja, o anticorpo ocupa o receptor dessa célula do corpo e a partir desse ponto, o receptor se torna inutilizável para a realização desse processo fisiológico natural. Como consequência óbvia disso, o corpo humano perde a capacidade de realizar alguma função fisiológica, e, dessa vez, sem lesão celular.

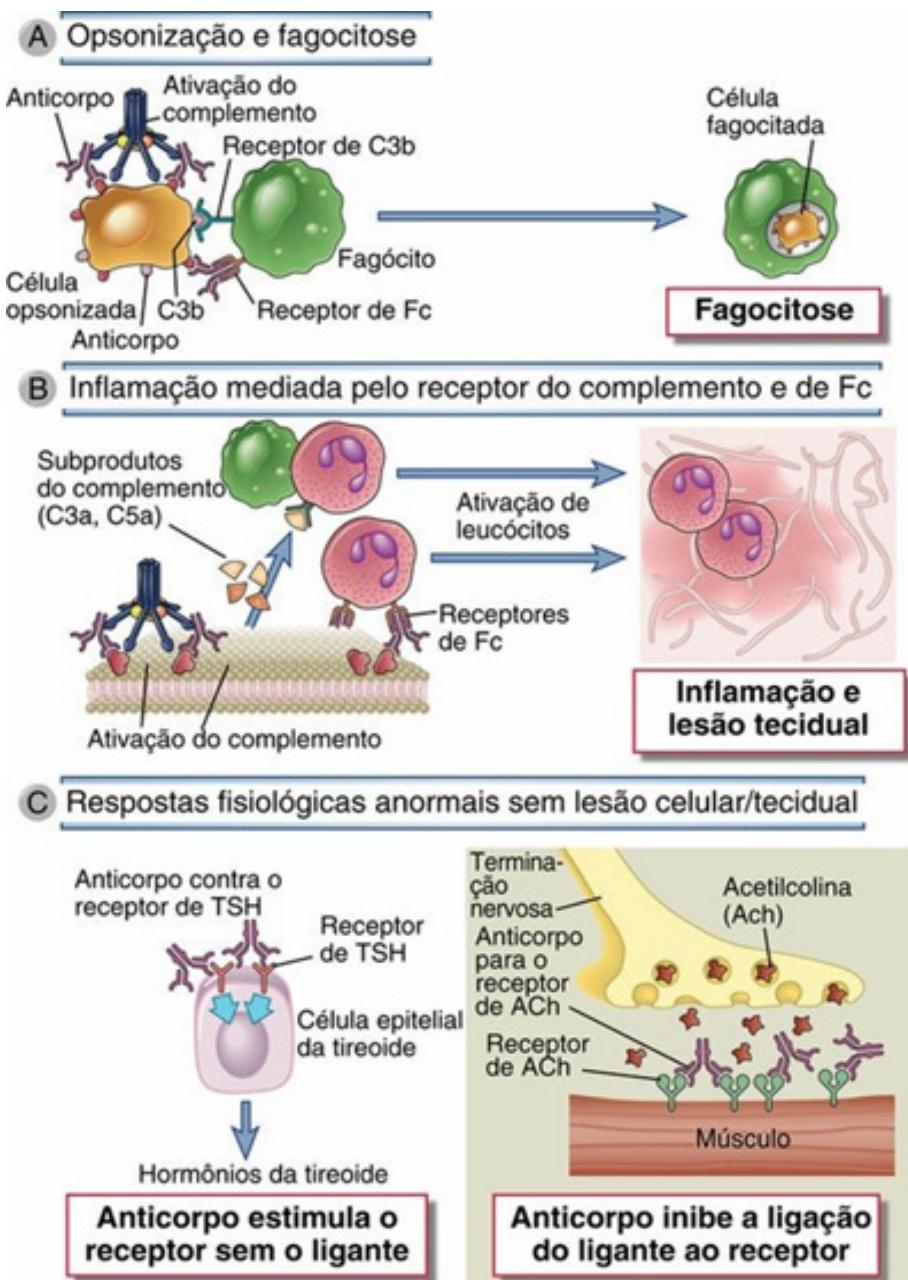


Figura 3. Processos fisiopatológicos e biomoleculares envolvidos na Hipersensibilidade tipo II. Disponível em: Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). Imunologia celular e molecular

Em relação às **formas de expressão** da reação de hipersensibilidade tipo II, podemos citar:

Reação contra hemácias e plaquetas

Estas reações são as mais comuns de serem observadas, elas podem ocorrer em circunstâncias como:

- **Transfusão sanguínea incompatível**, na qual a pessoa que recebe as hemácias é sensibilizada pelos抗ígenos presentes na superfície desta;
- **Doença Hemolítica do Recém Nascido**, na qual a mulher grávida é sensibilizada pelas hemácias fetais;
- **Anemias Hemolíticas Autoimunes**, na qual o indivíduo é sensibilizado pelos próprios eritrócitos.

Com relação as plaquetas, ela aparece no Lúpus Eritematoso Sistêmico, onde elas promovem a trombocitopenia e reações com neutrófilos e linfócitos.

Reações transfusionais

Estas reações ocorrem quando **o receptor possui anticorpos para as hemácias do doador**. São conhecidos mais de 20 grupos sanguíneos, o que gera mais de 200 variantes

genéticas. Cada grupo sanguíneo consiste de um locus no gene que é capaz de expressar um antígeno na membrana da hemácia a algumas células do sangue. Em cada sistema existem dois ou mais fenótipos. No sistema ABO encontramos 4 fenótipos, A, AB, B e O o que corresponde aos 4 grupos sanguíneos. Uma pessoa com determinado grupo sanguíneo é capaz de reconhecer eritrócitos não próprios e por isso é capaz de montar anticorpos para estas hemácias com抗ígenos alogênicos. Os grupos A, B, AB, O e Rh são fortes imunógenos, seus epítópos aparecem em vários tipos celulares e estão localizados em unidades de carboidrato de glicoproteínas. A maioria das pessoas desenvolve anticorpos para os grupos alogênicos sem que tenham tido contato com hemácias não próprias, isto porque uma série de microrganismos expressa抗ígenos parecidos com os do grupo ABO.

Já o sistema Rhesus é de extrema importância pois ele é a principal causa da Doença Hemolítica do Recém Nascido. Os抗ígenos Rhesus são proteínas lipídio dependentes distribuídas na superfície celular.

A forma mais simples de se saber se o sangue de uma pessoa é compatível ou não com outro, é a **reação de prova cruzada**, nesta reação misturamos o sangue do doador com o do receptor, se houver a presença de anticorpos para o sistema ABO alogênico

será possível observar a aglutinação de hemácias. Deve-se tomar cuidado com os grupos sanguíneos menos comuns e mais fracos pois estes causam aglutinação mais branda, só perceptível com o auxílio de um microscópio ou por vezes só detectável com o Teste de Coombs. Se uma pessoa é transfusionada com o sangue total, faz-se necessário verificar se o soro do paciente não apresenta anticorpos para o sangue do receptor.

A transfusão com sangue incompatível leva a uma reação imediata com **sintomas clínicos como febre, hipotensão, náusea, vômito e dor abdominal**. A gravidade da reação depende da quantidade de hemácias administrada.

Os anticorpos para o sistema ABO são geralmente da classe IgM, mas também temos a participação da IgG onde, as células sensibilizadas com esta classe são destruídas pelas células fagocitárias do fígado e baço, não podemos esquecer que também há a participação do sistema complemento. A destruição das hemácias pode levar ao choque circulatório e a necrose tubular aguda do fígado.

A **reação hiperaguda de órgãos transplantados**, é outra que se deve a formação de anticorpos para o órgão doado, ela é observada em tecidos que são revascularizados logo após o transplante, como no caso de transplante de fígado. As reações

mais severas que ocorrem na rejeição de transplante se devem aos抗ígenos do grupo ABO e/ou das moléculas do MHC expressos nas células, onde o dano tecidual é feito pelo sistema complemento nas veias sanguíneas e também devido ao recrutamento e ativação de neutrófilos e plaquetas.

Doença hemolítica do recém-nascido

Esta doença, também conhecida como eritroblastose fetal, ocorre devido a formação de anticorpos maternos, da classe IgG, que reagem com as hemácias do feto. Estes anticorpos, são produzidos na primeira vez no momento do parto que uma mãe Rh-, tem um filho Rh+. Por esse motivo **o primeiro filho não apresenta a Doença Hemolítica**, pois a mãe só é sensibilizada no momento do parto. Na segunda vez que esta mãe tiver uma criança Rh+, os anticorpos IgG para as hemácias Rh+, atravessarão a placenta e reagirão com as hemácias fetais, assim, as levando a destruição.



SE LIGA! A anemia estimula a medula óssea fetal a produzir e liberar eritrócitos imaturos (eritroblastos) na circulação periférica fetal (eritroblastose fetal). A hemólise resulta em níveis elevados de bilirrubina indireta nos neonatos, causando kernicterus.

Anemias hemolíticas autoimune

Este tipo de doença parece ocorrer espontaneamente com a pessoa produzindo anticorpos contra si mesma. Pode-se suspeitar de uma anemia hemolítica autoimune se obtivermos resultado positivo para o teste indireto para antiglobulinas. Este teste identifica anticorpos presentes para as hemácias do paciente.

As doenças Hemolíticas Autoimunes podem ser divididas em três tipos, dependendo da forma como elas se apresentam. Elas podem ocorrer devido a presença de anticorpos autoreativos que reagem com as hemácias acima de 37°C, devido a reação de anticorpos capazes de reagir com as hemácias abaixo dos 37°C ou ainda, devido a reação de anticorpos para drogas fixadas na membrana das hemácias.

Anticorpos para plaquetas

A maioria dos casos em que se observa a formação de anticorpos para plaquetas é na trombocitose purpúrica idiopática. A trombocitose purpúrica idiopática é uma doença em que a remoção das plaquetas da circulação é acelerada pelos macrófagos do baço, e a remoção se dá pela aderência aos receptores destas células.

Também costuma ocorrer a formação de anticorpos para plaquetas após as infecções por bactérias ou vírus, mas

também pode estar associado com doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso.

Reação à drogas ligadas às hemácias

Este tipo de reação ocorre devido a anticorpos ligados a drogas que por sua vez estão aderidas à membrana das hemácias, ou devido à quebra do mecanismo de auto tolerância.

Drogas ou seus metabólitos podem levar a reações de hipersensibilidade contra hemácias ou plaquetas e isto parece ocorrer de diversos modos, dentre estes, destacamos a **ligação da droga as células sanguíneas com a formação de anticorpos para esta droga**. Isto foi observado nos casos de Trombocitopenia Purpúrica onde após a administração de Serdormida ocorria a destruição das plaquetas. **A administração de drogas como Penicilinas, Quininas e Sulfonamidas pode levar ao desenvolvimento das anemias hemolíticas**. Também pode ocorrer devido a formação de imuno-complexos adsorvidos na membrana de hemácias, e consequente dano devido ao complemento. Outra das formas de ativação da anemia hemolítica se deve a **droga induzir a reação alérgica** e por isso são formados anticorpos para os抗ígenos eritrocitários. Isso foi observado em pacientes em que se administrou □ -metildopa, só que esta reação cessa a partir

do momento que a administração do medicamento é suspensa.

Reações contra tecidos

Em geral esta reação ocorre em processos autoimunes, já que a molécula reconhecida como antígeno é alguma proteína da membrana celular. Exemplos deste tipo de reação ocorrem na Síndrome de Goodpasture, Pênfigo e na Miastenia Gravis.

Na **Síndrome de Goodpasture** observamos a presença de anticorpos capazes de reagir com uma glicoproteína da membrana de células basais do glomérulo. Normalmente a classe de anticorpo envolvida é a IgG. O resultado desta reação leva a necrose severa e a deposição de fibrina nos glomérulos. Mas esta síndrome pode também envolver os pulmões, isto porque há a presença de抗ígenos

nas células pulmonares que reagem cruzadamente com os anticorpos para as células dos glomérulos.

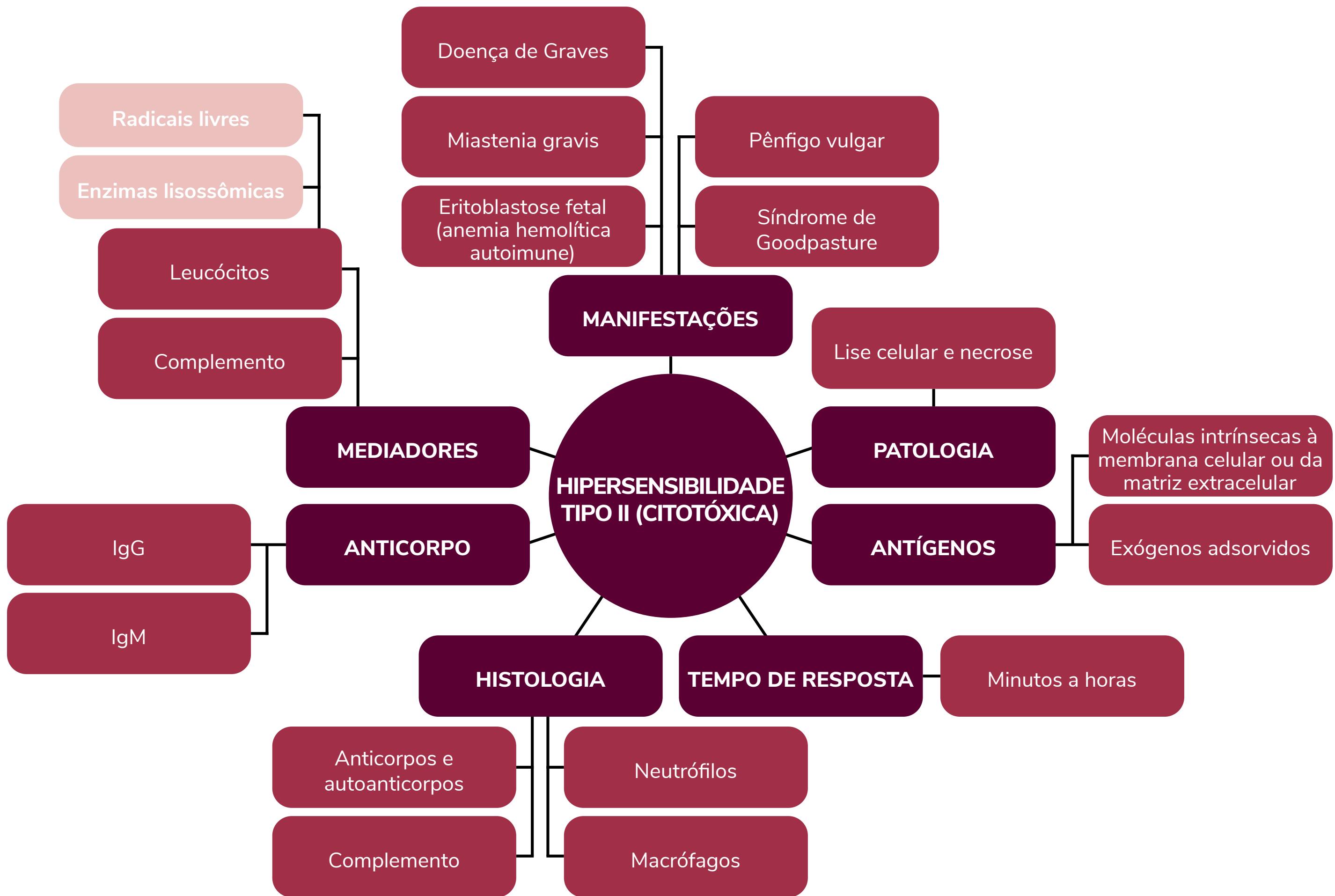
No **Pênfigo** temos a produção de anticorpos para a molécula intracelular de adesão o que causa um sério comprometimento da pele e mucosas com a formação de bolhas. Os pacientes apresentam autoanticorpos para uma das proteínas do desmosomo, o que leva a formação de junções entre as célula epidérmicas. Os anticorpos acabam por separar as células uma das outras levando a formação da epidermite.

Na **Miastenia Gravis** encontramos a fraqueza muscular ocorre devido a presença de anticorpos para os receptores da acetil colina presentes na superfície da membrana celular. A maioria dos anticorpos envolvidos nesta doença também são da classe IgG.



SAIBA MAIS!

Nem sempre as doenças autoimunes envolvem a reação de hipersensibilidade do tipo II, por exemplo, no caso em que a diabete é causada por uma doença autoimune, embora se detectem anticorpos da classe IgG para as células pancreáticas, a maior parte dos danos imunopatológicos são causados por células T autorreativas, o que se enquadraria no tipo IV.



4. HIPERSENSIBILIDADE TIPO III

A Reação de Hipersensibilidade do Tipo III é também conhecida como a **Doença dos Imunocomplexos**. Ela ocorre quando o complexo antígeno-anticorpo (Ag-Ac) formado não é removido pelas células fagocitárias e deste modo o **complexo acaba se depositando em algumas regiões do organismo** (principalmente nos vasos sanguíneos), onde sofrerá ação do sistema complemento e de fagócitos. O local de deposição dos imunocomplexos é em parte determinado pela localização do antígeno nos tecidos e em parte pela forma como eles se depositam. Os locais mais acometidos são os rins e as articulações, pois é nos vasos da circulação sanguínea desses tecidos que os imunocomplexos tendem a se depositar.

As doenças dos imunocomplexos pode ser dividida de modo genérico em três grupos: imunocomplexos formados devido a uma infecção persistente, imunocomplexos devido a uma doença autoimune e imunocomplexos devido a inalação de material antigênico.

No caso de uma **infecção persistente**, os efeitos combinados de uma infecção persistente com baixa replicação antigênica associados a fraca resposta dos anticorpos leva a formação de imunocomplexos e a deposição destes nos tecidos. As doenças

as quais podemos incluir neste processo são: lepra, malária, dengue hemorrágica, hepatites virais e a endocardite estafilocócica.

Nas **doenças autoimunes** o processo é na verdade uma complicação da doença devido a produção contínua de anticorpos para抗ígenos próprios. Conforme o número de imunocomplexos no sangue vai aumentando, os sistemas responsáveis pela remoção destes (monócitos, eritrócitos e via do complemento), ficam sobrecarregados e os complexos vão se depositando nos tecidos. As doenças em que observamos isto ocorrer com maior frequência são na artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e poliomiosite.

Com relação a **inalação de material antigênico**, os imunocomplexos são formados na superfície corporal logo após a exposição ao antígeno. Tais reações são mais observadas nos pulmões após exposições repetidas ao antígeno. Em geral os抗ígenos são fungos, pólen e outros materiais oriundos de plantas e materiais animais. Os exemplos típicos descritos na literatura são o da Doença do Feno ou Doença Pulmonar do Fazendeiro e a Doença Pulmonar dos Criadores de Pombos. Neste caso quando o antígeno entra no organismo por inalação ocorre a formação de imunocomplexos locais nos alvéolos levando ao processo inflamatório e fibrose. Nessas casos, o anticorpo envolvido é da

classe IgG e não da IgE como ocorre na reação tipo I.

DOENÇA	ANTÍGENO ENVOLVIDO	CLÍNICA
LES	DNA, nucleoproteínas etc.	Nefrite, artrite e vasculite
POLIARTRITE NODOSA	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (alguns casos)	Vasculite
GLOMERULONEFRITE PÓS-ESTREPTOCÓCICA	Antígeno da parede celular do estreptococo	Nefrite
DOENÇA DO SORO	Diversas proteínas	Artrite, vasculite e nefrite

Tabela 1. Principais doenças mediadas por imunocomplexos

Mecanismos da reação do tipo III

Os imunocomplexos são capazes de **dar início a uma série de processos inflamatórios**, entre eles a interação com o sistema complemento, gerando fragmentos C3a e C5a. Estas frações estimulam a liberação de aminas vasoativas como a histamina e 5-hidroxitriptamina e também fatores quimiotáticos para mastócitos e basófilos, não esquecendo que C5a também apresenta esta função quimiotática. Os macrófagos também são estimulados a liberar citocinas como o TNF \square e IL-1. Além disso, os complexos interagem diretamente com basófilos e plaquetas, via receptor de Fc, induzindo a liberação de aminas vasoativas. As aminas vasoativas liberadas pelas plaquetas, basófilos e mastócitos promovem a retração das células endoteliais deste modo aumentando a permeabilidade

vascular e permitindo que ocorra a deposição do complexo imune na parede dos vasos, este complexo por sua vez continua a estimular a formação de mais C3a e C5a.

As plaquetas também se agregam no colágeno da membrana basal ajudado pela interação da região Fc do complexo imune depositado, formando assim microtrombos. As plaquetas agregadas continuam a produzir aminas e a estimular a produção de C3a e C5a, além disso como elas liberam fatores de crescimento celular, parece que estão envolvidas na proliferação celular.

Os polimorfonucleares também são atraídos para o sítio inflamatório por C5a. Eles tem o papel de fagocitar os imunocomplexos mas não conseguem, pois os imunocomplexos estão aderidos a paredes dos vasos. Por esse motivo eles fazem a exocitose

de suas enzimas. As enzimas dos polimorfonucleares, no soro, são rapidamente inativadas devido a presença de inibidores, porém essas enzimas acabam destruindo o tecido adjacente.

Doença do soro

Essa doença também é causada por complexos imunes circulantes que se depositam nas paredes dos vasos e tecidos levando a doenças inflamatórias como a glomerulonefrite e artrite. A doença do soro é na verdade uma **complicação da soroterapia**, onde doses maciças de anticorpos para antígenos como o veneno de ofídios e a toxina do bacilo diftérico acabam por estimular o sistema imune a montar anticorpos, que reagirão com estes que foram aplicados como parte de um tratamento. Isto porque os anticorpos usados na soroterapia são geralmente de origem animal assim, quando se aplica um soro anti-ofídico em um paciente, como este é produzido em equinos, o paciente acaba por montar anticorpos para as proteínas dos equinos.

Esta reação ocorre por **excesso de antígeno**, e como os imunocomplexos formados são pequenos eles levam muito tempo circulando até que sejam fagocitados pelos monócitos. A formação dos imunocomplexos é seguida de uma queda abrupta dos componentes do sistema

complemento. A sintomatologia clínica da doença do soro se deve a deposição dos imunocomplexos e da fração C3 na membrana basal de pequenos vasos. Quanto maior a quantidade de anticorpos formados, mais cresce o tamanho do imunocomplexo e isso facilita a sua destruição.

Foi observado que o complemento é importante para que a reação se desenvolva, pois ele é que atrai os neutrófilos para o sítio de inflamação, e sucessivamente, o TNF α age aumentando a reação mediada por células.

A remoção dos imunocomplexos depende de que este IC esteja recoberto por C3b para que monócitos, principalmente do fígado e baço, façam a fagocitose. Os eritrócitos também são importantes neste processo pois eles possuem em sua membrana o receptor de C3b, o CR1, com isso eles carregam os imunocomplexos opsonizados até o fígado e baço onde os complexos são removidos pelos macrófagos teciduais.

Em pacientes com baixos níveis de complemento, principalmente da via clássica, a ligação dos imunocomplexos as hemácias é pequena. Com isso, esses imunocomplexos circulantes passam pelo fígado e acabam sendo liberados, ou seja, acabam se depositando em tecidos como a pele, rins e músculos, aonde eles promovem reações inflamatórias.

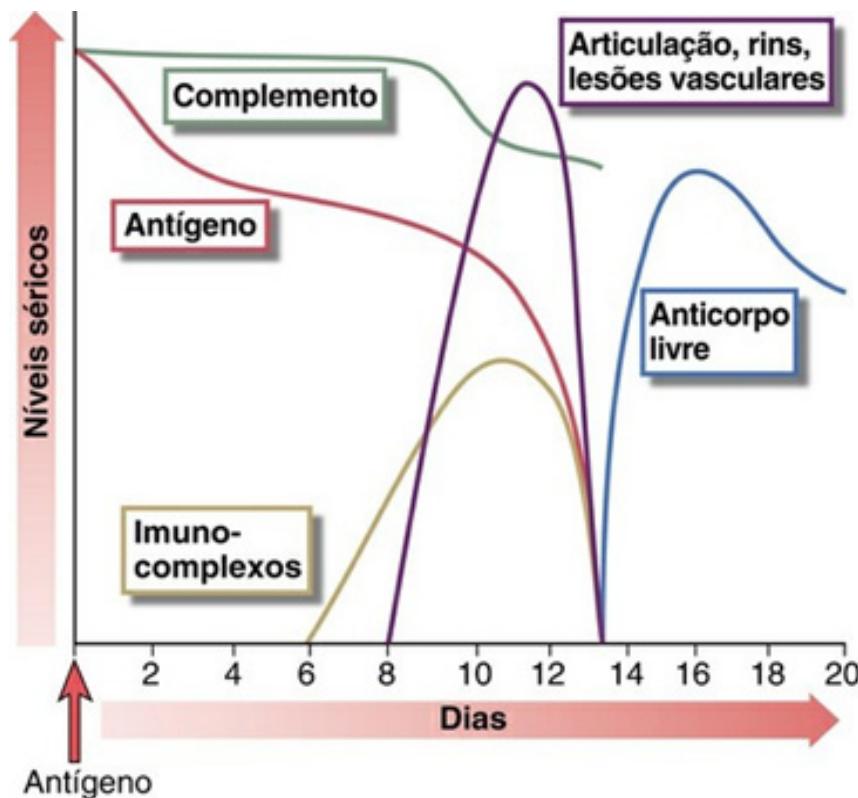


Figura 4. Seqüência de respostas imunológicas na doença do soro aguda experimental.

A injeção de albumina sérica bovina em um coelho leva à produção de anticorpos específicos e à formação de imunocomplexos. Esses complexos são depositados em diversos tecidos, ativam o complemento (levando à redução sérica das concentrações de proteínas do complemento) e causam lesões inflamatórias que se resolvem conforme os complexos e o antígeno remanescente são removidos e começa a aparecer anticorpo livre (não ligado ao antígeno) na circulação. Disponível em: Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). Imunologia celular e molecular

O **tamanho dos imunocomplexos** também influencia na deposição destes, isso porque quanto maior ele for, mais rapidamente ele é eliminado, geralmente em minutos, enquanto que os menores podem persistir por dias. Isso se deve a capacidade dos

imunocomplexos maiores fixarem melhor o complemento e por isso se ligar melhor as hemácias. Sabe-se, além disso, que os grandes complexos são liberados mais lentamente das hemácias.



SAIBA MAIS!

A classe do anticorpo também tem participação na remoção dos complexos circulantes pois anticorpos da classe IgG, por se ligarem melhor as hemácias do que os da classe IgA, são liberados mais lentamente, e por isso que dificilmente irão se depositar em órgãos como rins, pulmões e cérebro.

Artrite reumatoide (ar)

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica, que afeta muitos tecidos, atacando principalmente as articulações para produzir sinovite não supurativa proliferativa que frequentemente progide para destruir a cartilagem articular e o osso, resultando em artrite incapacitante.

Como outras doenças autoimunes, a AR é uma doença complexa, na qual fatores genéticos e ambientais contribuem para a quebra de tolerância a抗ígenos próprios. A especificidade das células B e T patogênicas permanece desconhecida, embora já se tenha estabelecido a existência de ambas as células B e T capazes de reconhecer peptídios citrulinados. A suscetibilidade à AR está ligada ao haplótipo HLA-DR4.

De acordo com um modelo, agressões ambientais, como tabagismo e algumas infecções, induzem a citrilação de proteínas próprias, levando à criação de novos epítópos antigenicos. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a tolerância a esses epítópos pode falhar, resultando em respostas de anticorpos e de células T contra as proteínas. Se essas proteínas próprias modificadas também estiverem presentes nas articulações, as células T e os anticorpos atacão as articulações. Células TH17, e talvez TH1, secretam citocinas que

recrutam leucócitos para a articulação e ativam células sinoviais para produzir colagenases e outras enzimas. O resultado é a destruição progressiva da cartilagem e do osso. As respostas imunes crônicas nas articulações podem levar à formação de tecidos linfoideos terciários na sinovia, e esses tecidos linfoideos terciários podem manter e propagar a reação inflamatória local.

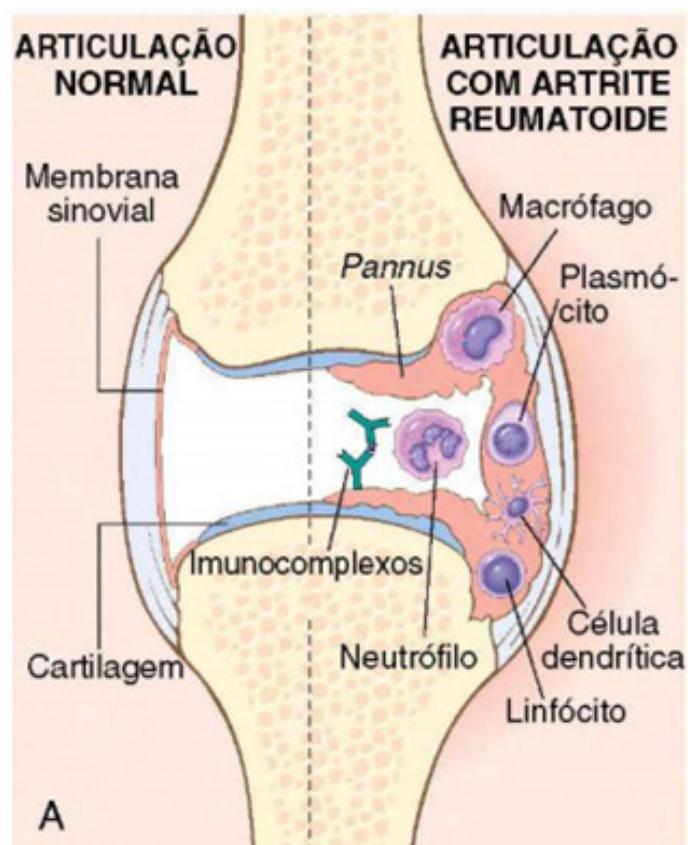


Figura 5. Ilustração de articulação normal e com artrite reumatoide. **Fonte:** Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças, 2010.

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta diversos órgãos, com manifestações

multiformes e comportamento clínico variável. Do ponto de vista clínico, é uma doença imprevisível, remitente e recorrente, de início súbito ou insidioso, que pode envolver virtualmente qualquer órgão; entretanto, ela afeta sobretudo pele, rins, serosas, articulações e coração.

Na LES os fatores genéticos e ambientais contribuem para a quebra de tolerância de linfócitos B e T autorreativos. Entre os fatores genéticos, a herança de determinados alelos HLA é um fator importante.

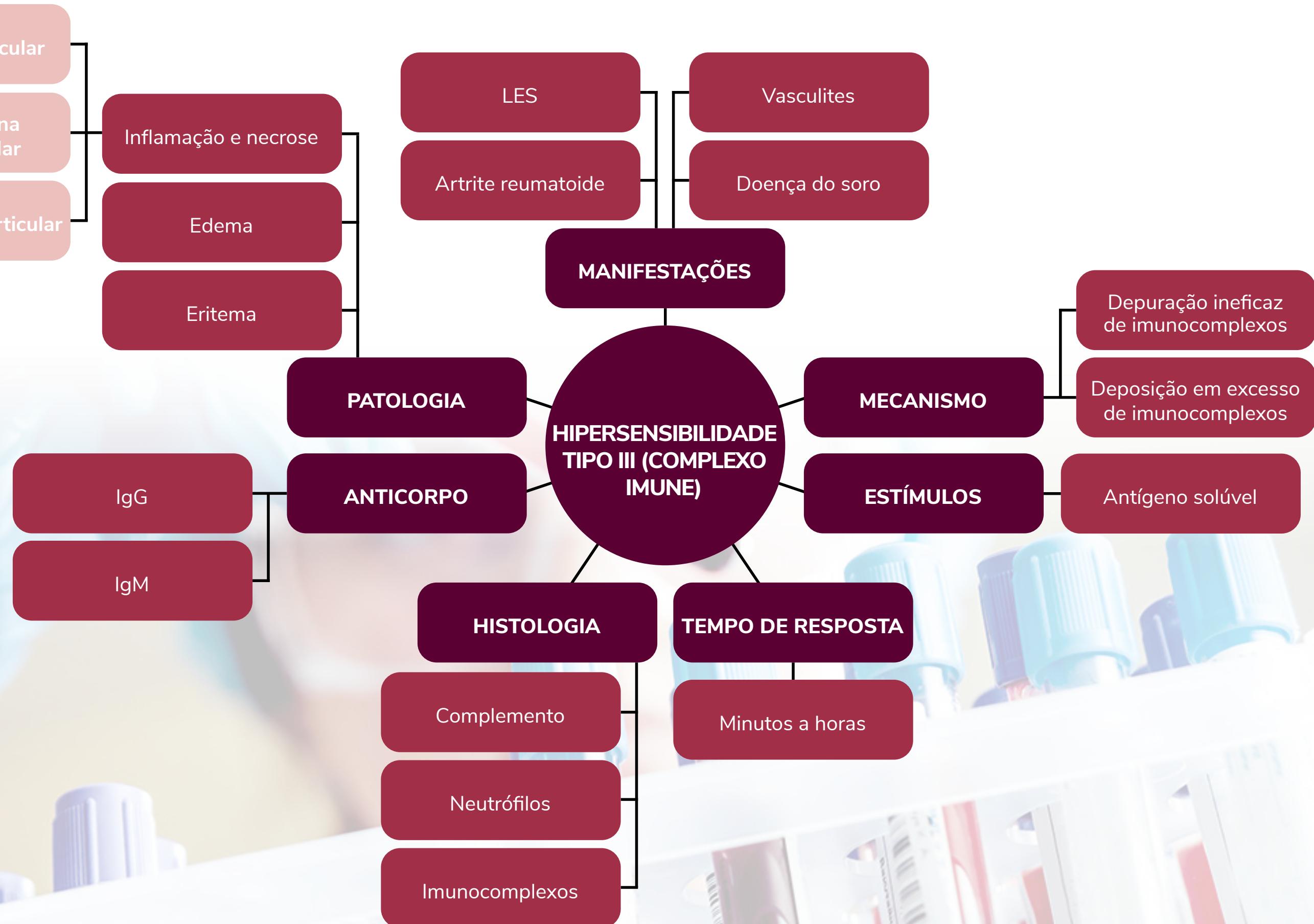
O defeito fundamental no LES é a **in-capacidade de manter a autotolerância**, levando à produção de grande número de autoanticorpos que podem danificar os tecidos, diretamente ou na forma de depósitos de complexos imunes.

Detecção dos imunocomplexos

Os imunocomplexos depositados podem ser pesquisados com o auxílio da imunofluorescência dos tecidos em que a reação está ocorrendo. A pesquisa pode ser feita para a pesquisa de determinada classe de imunoglobulina ou do complemento. De acordo com o padrão de fluorescência

observado pode-se dizer se o órgão está muito ou pouco comprometido. Por exemplo, em pacientes com a deposição contínua de IgG sub-epitelial como nos pacientes com glomerulonefrite o prognóstico é ruim, já nos pacientes em que os complexos estão localizados no mesângio o prognóstico é melhor. Nem todos os imunocomplexos dão origem a uma resposta inflamatória. No LES, por exemplo, pode-se encontrar complexos depositados na pele com aparência normal.

No caso de complexos circulantes pode-se fazer a pesquisa dos complexos ligados a hemácias e dos complexos livres no plasma. Como os complexos ligados às hemácias são menos lesivos que os complexos livres circulantes, normalmente se procura pelos últimos. O Fator I exerce uma ação na hemácia que a faz liberar os complexos, ou seja, o problema de se dosar os complexos livres está justamente aí. Por isso todo cuidado deve ser tomado no momento da coleta do sangue, com a separação immediata do plasma das células sanguíneas, tudo com a finalidade de tornar o resultado o mais próximo do real possível.



5. HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV

Esta reação é a **mais longa** (leva mais de 12 horas para que se desenvolvam os sintomas clínicos) e envolvem reações mediadas por células em detrimento a reação mediada por anticorpos. Esta definição é muito

abrangente, pois há casos, como na reação tardia de uma resposta feita por IgE, que envolve além dos anticorpos a resposta controlada por células Th. Ou seja, a reação do Tipo IV pode ocorrer junto com as outras reações de hipersensibilidade, assim como pode ser oriunda da complicação de uma delas.

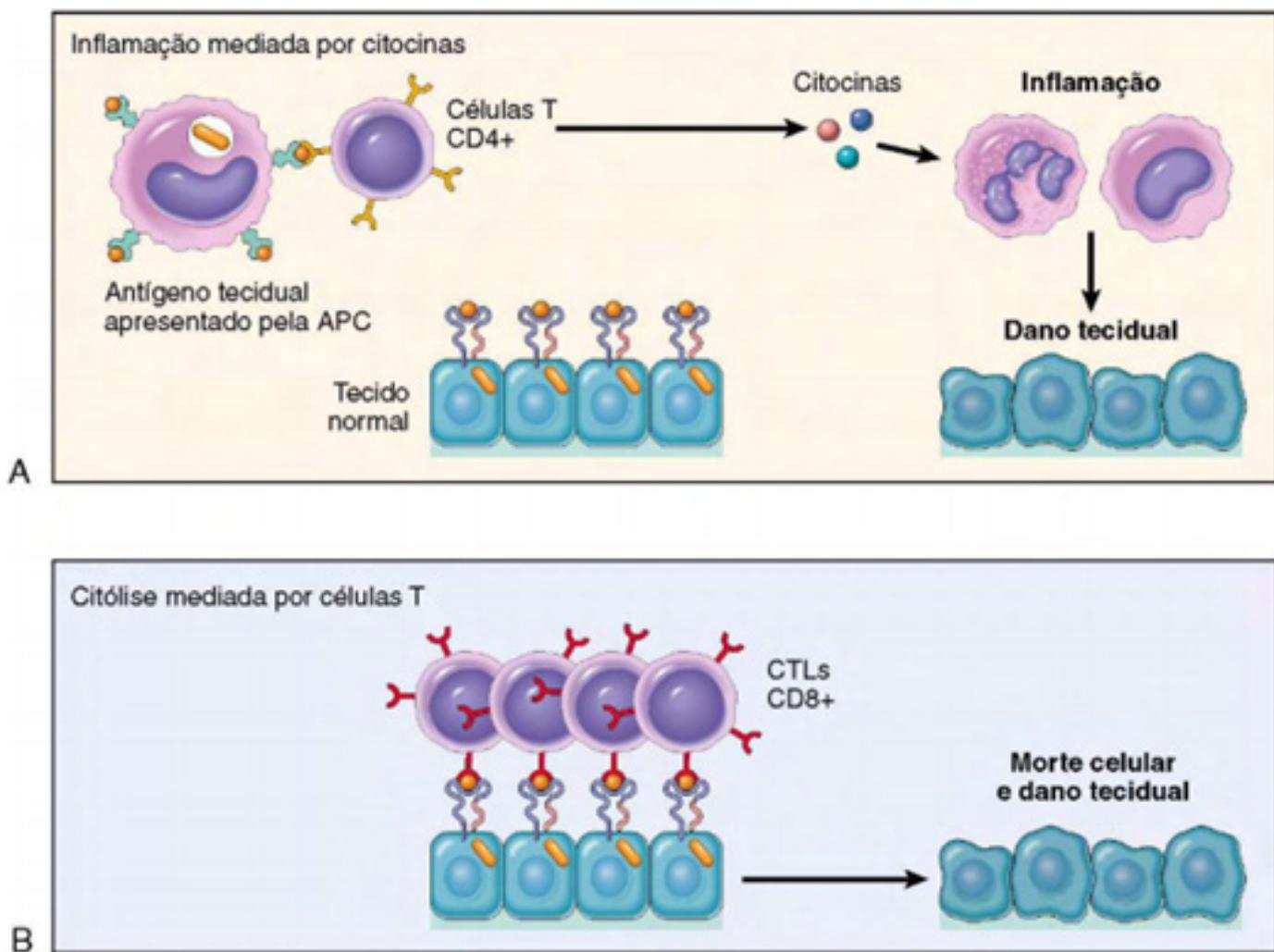


Figura 6. Mecanismos das reações de hipersensibilidade mediadas pelas células T (tipo IV). A, Nas reações de hipersensibilidade retardada, as células T CD4+ (e, algumas vezes, as células CD8+) respondem aos抗ígenos presentes nos tecidos por meio da secreção de citocinas que estimulam a inflamação e ativam as células fagocitárias, levando à lesão tecidual. B, Em algumas doenças, as CTLs CD8+ destroem as células do tecido diretamente. APC, célula apresentadora de抗ígenos. CTLs, linfócitos T citotóxicos. **Fonte:** Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças, 2010.

Diferente das outras reações de hipersensibilidade, a reação do tipo IV não pode ser transferida de um animal para o outro via soro, mas pode ser transferida pelas células T. Ela está associada com a proteção conferida pelas células T mas nem sempre corre em paralelo com ela. Nem sempre há correlação entre a reação de hipersensibilidade do tipo IV e imunidade protetora. As células T responsáveis pela reação do tipo IV foram especificamente sensibilizadas por um encontro prévio e agem recrutando outras células para o sítio da reação.

São classificados três tipos de reação de hipersensibilidade do tipo IV. São elas: a **hipersensibilidade de contato**, a **reação granulomatosa** e a **reação tuberculínica**. Tanto a hipersensibilidade de contato quanto a reação tuberculínica, ocorrem num período de 48 a 72 horas, ao passo que a reação granulomatosa ocorre num período de 21 a 28 dias em média. Na reação granulomatosa, os granulomas formados se devem à agregação e à proliferação dos macrófagos, e isso pode durar semanas; por isso ocorre num período mais longo.

Hipersensibilidade de contato

A hipersensibilidade de contato é caracterizada por eczemas na região de contato com o produto alergênico. Substâncias irritantes para a pele agem de modo diferente do processo

desencadeado na reação do tipo IV embora por vezes a reação clínica seja muito parecida.

As porções dos alérgenos que desencadeiam a reação do tipo IV, chamadas de **Haptenos**, são substâncias tão pequenas que por si só não são capazes de desencadear a resposta imune, ou seja, não são substâncias imunogênicas. Estas substâncias têm a capacidade de penetrar na pele e se conjugar com as proteínas orgânicas.

Existem dois tipos de células principais que participam no desencadear da resposta do tipo IV: as **células de Langerhan** (originadas na medula óssea e concentradas na pele) e os **Queratinócitos** (células diferenciadas do tecido epitelial que sintetizam queratina).

Para a reação de contato ocorrer é necessária uma primeira etapa de sensibilização, que leva de 10 a 14 dias. Nesta etapa, o hapteno absorvido combina com uma proteína e aí é fagocitado pela célula de Langerhan, a qual migrará da epiderme até a região paracortical dos linfonodos regionais. Nos linfonodos, elas apresentam o hapteno em associação com o MHC de classe II aos linfócitos CD4+ dando origem a uma população de células T CD4+ de memória.

Em uma segunda fase, ao se entrar em contato com o alérgeno de novo, este causa uma pequena diminuição do número de células de Langerhan

da epiderme, as quais irão se deslocar e apresentar o antígeno na pele e linfonodos às células T CD4+ de memória. Após o pico máximo da reação, ela começa a ser suprimida pela ação de Prostaglandina E (PGE), produzida por macrófagos e queratinócitos ativados. A PGE inibe a produção de IL-1 e IL-2. Ao mesmo tempo, a célula T se liga aos queratinócitos e assim o hapteno ligado ao MHC de classe II sofre a degradação por enzimas celulares.

HIPERSENSIBILIDADE GRANULOMATOSA

Esta reação é resultante da persistência de microrganismos ou partículas as quais os macrófagos não conseguem destruir. Este processo resulta na formação de granuloma de células epiteliais.

Histologicamente ele difere do que se observa na reação tuberculínica, no entanto ele é o resultado da sensibilização por microrganismos como o *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*.



SAIBA MAIS!

A reação granulomatosa também pode ocorrer como resultado a um corpo estranho presente no organismo, como o que ocorre nas pessoas que trabalham na indústria de amianto, desenvolvendo a formação de granulomas nos pulmões devido a inalação do pó do amianto, e também uma série de outras substâncias que os macrófagos são incapazes de digerir. Nesse caso temos o que se chama de granuloma não imunológico, pois não encontramos a presença de linfócitos nele.

As células mais importantes neste tipo de granuloma são as células epitelioides e as células gigantes. As células epitelioides são oriundas de macrófagos ativados num processo crônico em que há a liberação contínua de citocinas e TNF, que potencializam a formação do processo inflamatório. Quanto as células gigantes, elas se originam da fusão de células epitelioides e ao que parece, podem ser oriundas de um estágio terminal de diferenciação de monócitos e/ou macrófagos.

O granuloma oriundo de uma ativação imune tem a participação de células epitelioides e macrófagos na região central, sendo que, algumas vezes tem a participação de células gigantes. Em doenças como a tuberculose a área central do granuloma pode ser uma zona de necrose, com a destruição completa das estruturas celulares. A região central de macrófagos e células epitelioides é circundada por uma camada de linfócitos, onde ocorre a deposição de fibras de colágeno levando a formação de uma

considerável zona de fibrose, ocasionada pela proliferação de fibroblastos e aumento da síntese de colágeno.

Reação tuberculínica – hipersensibilidade do tipo tardio (DTH)

A hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) é uma reação inflamatória prejudicial mediada por citocinas resultantes da ativação de células T, particularmente das células T CD4+. A reação é chamada tardia porque se desenvolve tipicamente 24 a 48 horas após o desafio com o antígeno, em contraste com as reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas), que se desenvolvem em minutos.

Esta forma de hipersensibilidade é observada quando se inocula por via subcutânea um antígeno solúvel, como o bacilo da tuberculose (proteínas da bactéria morta). Na região em que foi injetado o antígeno, se observa a formação de um edema em torno de 48 horas pós inoculação. Reações semelhantes podem ser observadas quando se administra antígenos solúveis de microrganismos como *Mycobacterium leprae* e *Leishmania tropica* em pessoas sensibilizadas. Por este motivo o teste de sensibilidade cutânea é utilizado para saber se uma pessoa foi exposta previamente a um determinado antígeno. Esta forma de hipersensibilidade também pode ser induzida por antígenos que não sejam

oriundos de microrganismos como o berílio e o zircônio.



Figura 8. Reação de Hipersensibilidade do tipo tardio. A infecção ou imunização (vacinação) sensibiliza um indivíduo, e o desafio subsequente com um antígeno do agente infeccioso elicitá uma reação de DTH. A reação é manifestada pelo endurecimento com eritema e inchaço no local do desafio, com pico em aproximadamente 48 horas. Disponível em: Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). Imunologia celular e molecular

A reação tuberculínica envolve vários tipos celulares, mas os **monócitos** são os principais participantes desta. Logo após a inoculação do antígeno, ocorre a ativação de células T específicas, que passam a secretar citocinas como o TNF α e TNF β que atuam nas células endoteliais e dos vasos, as induzindo a expressar moléculas de adesão como a E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1. Estas moléculas se ligam a receptores presentes nos leucócitos, assim os recrutando para o sítio da reação. Nas primeiras 4 horas pós inoculação se observa o influxo de neutrófilos, que vão sendo aos poucos substituídos por macrófagos e células T nas 10 horas seguintes. Este infiltrado celular vai aumentando de forma que acaba rompendo o feixe de colágeno da derme. Esta reação atinge o seu pico máximo em 48 horas pós inoculação. Encontramos tanto células T CD4+ como CD8+, sendo o dobro CD4+ em relação a CD8+.

Os macrófagos constituem aproximadamente 80% das células presentes no infiltrado, sendo que os macrófagos e linfócitos presentes expressam o MHC de classe II, o que contribui para aumentar a eficiência de macrófagos e de células apresentadoras de抗ígenos.

A reação tuberculínica se resolve sozinha em cerca de 5 a 7 dias, no entanto se o antígeno persistir no local, pode haver o desenvolvimento de uma reação granulomatosa. A infiltração

subepitelial com basófilos não é característica deste tipo de reação, no entanto, ela pode ser observada em algumas reações de hipersensibilidade e testes cutâneos em que são usadas proteínas heterólogas.

Algumas situações em que observamos a reação do tipo IV

Existem várias doenças em que observamos isto, a maioria se deve a agentes infecciosos como micobactérias, protozoários e fungos, embora isso também seja observado em doenças como a Sarcoidose onde não há um agente infeccioso estabelecido para tal. As doenças mais comuns em que esta reação se apresenta são: Lepra, Tuberculose, Esquistossomose, Sarcoidose e Doença de Crohn. Há uma situação que não é doença, mas incomoda bastante as pessoas que é a picada de insetos, inicialmente a reação que ocorre pode ser do tipo I, por ser mediada por IgE, mas a evolução da resposta imune leva a uma reação de hipersensibilidade tardia com a formação de granuloma como o observado na reação tuberculínica.

Uma característica comum nestas infecções é que o agente infeccioso é persistente e promove o estímulo抗ígenico crônico. A ativação dos macrófagos pelos linfócitos pode limitar a infecção só que, o estímulo contínuo leva a destruição tecidual devido a liberação de produtos oriundos dos

macrófagos como o oxigênio reativo e intermediários das hidrolases.



SE LIGA! Embora a reação de hipersensibilidade seja induzida pelos linfócitos T ativados, nem sempre a reação é controlada, de forma que a imunidade protetora e a reação de hipersensibilidade tardia nem sempre acontecem ao mesmo tempo. Por este motivo é que algumas pessoas que tem hipersensibilidade tardia não apresentam proteção ao mesmo antígeno que as levou a desenvolver esta hipersensibilidade.

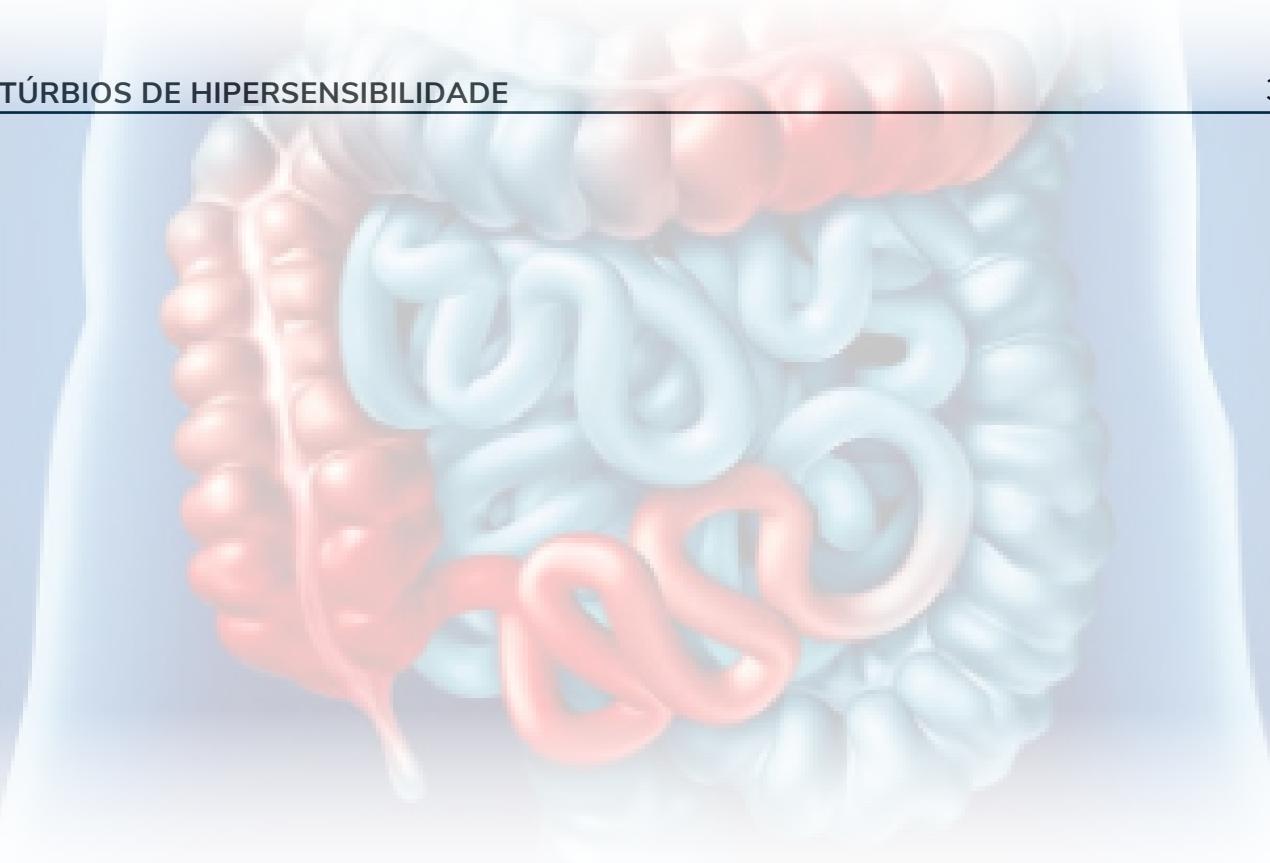
Um dos exemplos que podemos citar é a lepra. A lepra é dividida em 3 tipos, tuberculoide, intermediária e lepromatosa. Na **lepra tuberculoide** a pele apresenta pequenas áreas hipopigmentadas que tem um intenso infiltrado de leucócitos e células epitelioides, mas sem a presença do bacilo, já na lepra lepromatosa se observam múltiplas lesões confluentes que apresentam numerosos bacilos, macrófagos e alguns linfócitos. Já a **lepra intermediária**, como o próprio nome diz, apresenta características tanto da lepra tuberculoide quanto da lepromatosa e a reação se apresenta com o quadro típico de hipersensibilidade do tipo IV, sendo que nela as lesões hipopigmentadas de pele contendo o bacilo, se tornam inchadas e inflamadas, porque o organismo é incapaz e montar a reação de hipersensibilidade tardia. Nestas lesões observa-se o infiltrado de linfócitos secretando \square -IFN.

Esse processo ocorre nos nervos periféricos, onde as células de Schwann contém o M. leprae; o que é a causa mais importante da destruição nervosa nesta doença. Na lepra tuberculoide a imunidade protetora está normalmente associada com a imunidade mediada por células, só que esta vai declinando a medida que a doença caminha para o quadro lepromatoso, com a produção de anticorpos não protetores para o M. leprae.

Outro exemplo, é a **tuberculose**, nela observa-se um balanço entre os efeitos dos macrófagos ativados controlando a infecção e/ou causando danos teciduais nos órgãos infectados. Nos pulmões a reação granulomatosa leva a formação de “buracos” (necrose caseosa), que contribuem para o espatilhamento da bactéria. As reações são frequentemente acompanhadas de fibrose extensa. Observa-se na região central do granuloma a presença de uma área de necrose, circundada por células epitelioides e células gigantes com células mononucleares na região periférica.

No caso da **esquistossomose** a reação granulomatosa se processa contra o ovo dos esquistossomas, levando a formação do granuloma ao redor do mesmo.

Na **Sarcoidose**, a causa exata da doença é desconhecida. Sabe-se que é uma doença crônica, com quadro clínico algumas vezes parecido com

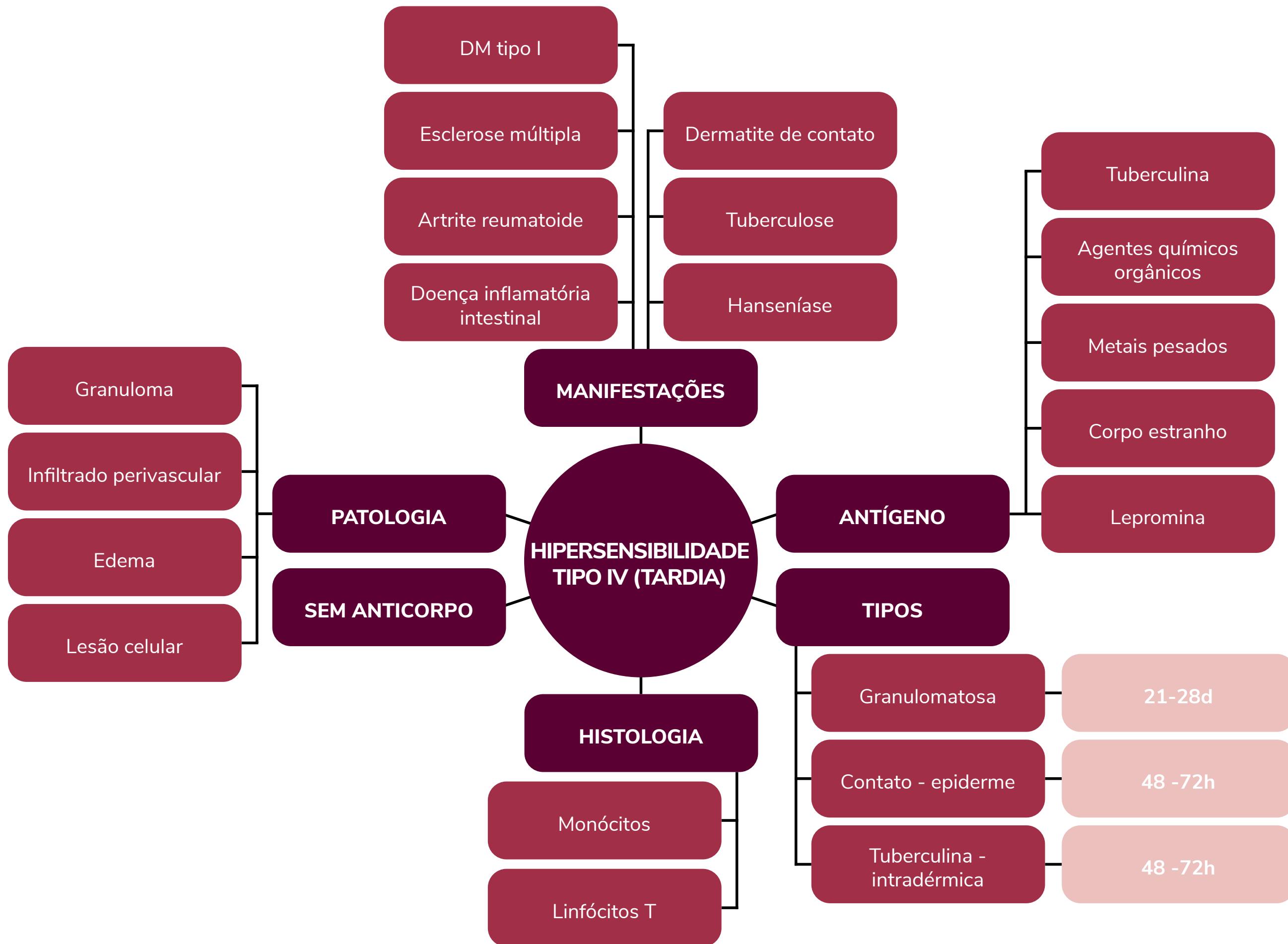


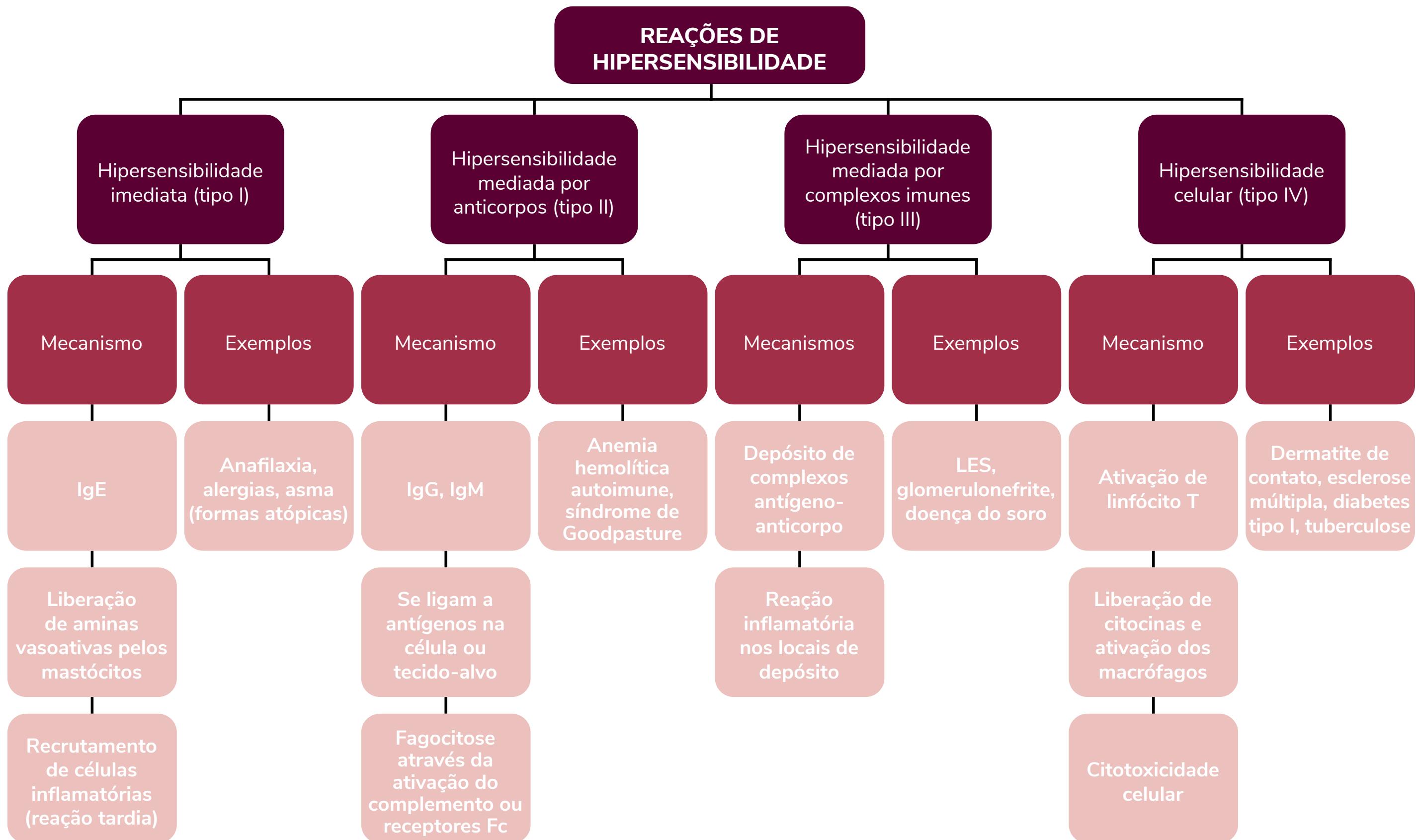
o da lepra, onde macrófagos se acumulam em vários tecidos como pulmões, linfonodos, ossos, tecido nervoso, e pele, formando o granuloma, frequentemente acompanhado de fibrose. Essa doença acomete mais o tecido linfóide, promovendo o edema dos linfonodos.

A **Doença de Crohn** também é uma doença em que não há a participação de um agente infeccioso. Ela acomete o colo e o íleo, as vezes mais na porção terminal do íleo e por isso também chamada inicialmente de ileíte terminal, e pode acometer qualquer porção do trato alimentar. Nela temos a presença de os linfócitos e macrófagos se acumulando em várias camadas do intestino, levando a formação do granuloma e fibrose. Esta reação parece começar com a infiltração de

neutrófilos na camada epitelial, recobrindo então o intestino com agregados de linfócitos, o que leva a infiltração destes nas criptas e a posterior formação da fístula. Esta reação granulomatosa leva a diminuição do diâmetro interno do intestino e a formação de fístulas que chegam até outros órgãos.

As CTLs desempenham um papel importante na **rejeição de transplantes** de órgãos sólidos e podem contribuir para muitas doenças imunológicas, como o **diabetes do tipo 1** (no qual as células b das ilhotas pancreáticas são destruídas por uma reação autoimune das células T).





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2008). *Imunologia celular e molecular*. Elsevier Brasil.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2014). *Imunologia*. Elsevier Brasil.
- Machado, S. L., & Machado, R. D. (2014). Imunologia básica e aplicada às análises clínicas.
- Kumar, V. (2010). Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças 8a edição. Elsevier Brasil.

SANARFLIX

sanarflix.com.br



Copyright © SanarFlix. Todos os direitos reservados.

Sanar

Rua Alceu Amoroso Lima, 172 - 3º Andar, Salvador, BA, 41820770