



# O SISTEMA IMUNE

**PETER PARHAM**

3ª Edição



**Equipe de tradução:**

**Christian Viezzer (Cap. 8)**

Biólogo.

Mestre em Engenharia e Tecnologia de Materiais pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).  
Doutorando em Engenharia de Minas, Metalúrgica e Materiais - UFRGS.

**Denise C. Machado (Cap. 5, 6, 7, 11 e 16, iniciais, respostas, índice)**

Bióloga.

Mestre em Genética - UFRGS.

Doutora em Imunologia pela University of Sheffield, UK.

Professora da Faculdade de Medicina e pesquisadora do Instituto de Pesquisas Biomédicas - PUCRS.

**Florencia María Barbé-Tuana (Cap. 14 e 15)**

Bioquímica.

Mestre e doutora em Ciências Médicas: Nefrologia Básica - UFRGS.

**Gaby Renard (Cap. 10)**

Médica veterinária.

Mestre e doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica - UFRGS.

Pesquisadora da Quatro G Pesquisa e Desenvolvimento Ltda, TECNOPUC.

**Lucien Peroni Gualdi (Cap. 9 e 12, glossário)**

Fisioterapeuta.

Mestre e doutoranda em Pediatria e Saúde da Criança - PUCRS e Nationwide Children's Hospital, Ohio State University.

**Paula Müssnich de Freitas (Cap. 13)**

Bióloga.

Mestre e doutoranda em Gerontologia Biomédica - PUCRS e Università degli Studi di Napoli Federico II.

**Rivo Fischer (Cap. 1, 2, 3 e 4)**

Mestre e doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).



P229s Parham, Peter.

O sistema imune [recurso eletrônico] / Peter Parham ;  
[tradução: Christian Viezzer ... et al.] ; revisão técnica: Denise  
Cantarelli Machado. - 3. ed. - Dados eletrônicos. - Porto  
Alegre : Artmed, 2011.

Editado também como livro impresso em 2011.  
ISBN 978-85-363-2678-8

1. Imunologia. 2. Sistema imune. I. Título.

CDU577.27

**PETER PARHAM**

PhD, professor nos Departments of Structural Biology and  
Microbiology and Immunology da Stanford University

# O SISTEMA IMUNE

3ª Edição

**Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:**

Denise Cantarelli Machado

Bióloga.

Mestre em Genética - UFRGS.

Doutora em Imunologia pela University of Sheffield, UK.

Professora da Faculdade de Medicina e pesquisadora do Instituto de Pesquisas Biomédicas - PUCRS.

Versão impressa  
desta obra: 2011



2011

Obra originalmente publicada sob o título *Immune System, 3rd Edition*  
ISBN 9780815341468

©by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC

All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC.

Capa: *Mário Röhnelt / VS Digital – arte sobre capa original*

Preparação de original: *Cacília Jabs Eger*

Leitura final: *Caroline Vieira e Mirela Favaretto*

Gerente editorial – Biociências: *Leticia Bispo de Lima*

Editora responsável por esta obra: *Amanda Munari*

Editoração eletrônica: *Techbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à  
ARTMED® EDITORA S.A.  
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana  
90040-340 - Porto Alegre - RS  
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo  
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 - Pavilhão 5 - Cond. Espace Center  
Vila Anastácio - 05095-035 - São Paulo - SP  
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 - [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br)

IMPRESSO NO BRASIL  
PRINTED IN BRAZIL

# Agradecimentos

O autor e a editora gostariam de agradecer aos seguintes revisores pelos comentários e orientações valiosos: Adnane Achour, Karolinska Institute; Linda L. Baum, Rosalind Franklin University; Henry Beekhuizen, Leiden University Medical Center; Adam Benham, University of Durham; Nancy Bigley, Wright State University; Michelle Borrero, University of Puerto Rico; Kristen Brubaker, Bloomsburg University; Debra Burg, Grand Valley State University; Gerald N. Callahan, Colorado State University; Edmund Choi, University of Cincinnati College of Medicine; Michael Chorney, Pennsylvania State College of Medicine; Simon Fox, University of Plymouth; Alan B. Frey, New York University School of Medicine; David A. Fruman, University of California, Irvine; Ellen Fynan, Worcester State College; Jan Geliebter, New York Medical College; David Glick, King's College; Ananda Goldrath, University of California, San Diego; Gail Goodman-Snitkoff, Albany College of Pharmacy; Terri Hamrick, Campbell University School of Pharmacy; James X. Hactmann, Florida Atlantic University; Bethany Henderson-Dean, The University of Findlay; Evan Hermel, Touro University College of Osteopathic Medicine; Ann Hill, Oregon Health and Science University; Peter H. Koo, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; J. Kwesi Kumi-Diaka, Florida Atlantic University; Janine LaSalle, University of California Davis School of Medicine; Cesar A. Lau-Cam, St. John's University; David A. Lawlor, Rochester Institute of Technology; Kristina Lejon, Umeå University; Osvaldo J. Lopez, Northern Michigan University; Kathleen L. McCoy, Virginia Commonwealth University; Mary Ann McDowell, University of Notre Dame; Judith Manning, University of Wisconsin-Madison; Glenn K. Matsushima, University of North Carolina; Mark A. Miller, University of Tennessee Health Sciences Center; Cathy Mitchelmore, Roskilde University; Philip F. Mixer, Washington State University; Karen G. Nakaoka, Weber State University; Stephen A. O'Barr, Western University of Health Sciences College of Pharmacy; Amy Obringer, University of St. Francis; Donald Ourth, University of Memphis; Kimberly J. Payne, University of Southern California, Keck School of Medicine; Leonard F. Peruski, Jr., Indiana University School of Medicine; Silvia S. Pierangeli, Morehouse School of Medicine; Joerg Reimann, University of Ulm; Michael R. Roner, The University of Texas at Arlington; John Samuel, University of Alberta; Virginia M. Sanders, The Ohio State University; James M. Sheil, West Virginia University; Rafael Solana, University of Cordoba; John Sternick, Mansfield University of Pennsylvania; David Ian Stott, University of Glasgow; John J. Taylor, University of Newcastle upon Tyne; W.J.M. Tax, University Medical Center Nijmegen; Julie Turner, University of Virginia; Fredric Volkert, SUNY Downstate Medical Center; Mary Warnock, Queen Margaret University College; Anthony P. Weetman, University of Sheffield; Jon Weidanz, Texas Tech University Health Sciences Center; Paul Whitley, University of Bath; and Robert V. Zackroff, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences.

**Esta página foi deixada em branco intencionalmente.**

# Prefácio

No século XX, pensava-se que a imunologia era uma forma de saga épica com uma progressão de experimentos distintos, descobertas fantásticas e investigadores destemidos. O mérito da estratégia era sua simplicidade. A imunologia acrescentou energia e personalidade em uma época em que o conhecimento era difícil de ser obtido, incompleto e dificilmente relacionado às condições humanas. Essa situação mudou como consequência direta das inovações técnicas que ocorreram no final do século XX. Hoje, novas informações surgem dos canais de pesquisas na *internet* e na imprensa de um modo geral. Experimentos distintos, grandes descobertas e investigadores arrojados são agora tão abundantes que eles mesmos não conseguem estabelecer princípios simples para explicar a imunologia. Entretanto, agora os imunologistas têm uma ideia mais coerente e intelectualmente mais satisfatória do sistema imune, e de como ele atua, nem sempre de modo bem-sucedido, para proteger o organismo das infecções.

Este livro é direcionado a estudantes que estão entrando em contato pela primeira vez com a imunologia. Em todo o livro, a ênfase é no sistema imune humano e como seu sucesso, falhas e comprometimento afetam a vida de cada um de nós. Os 10 primeiros capítulos descrevem as células e as moléculas do sistema imune e como elas atuam em conjunto fornecendo as defesas contra os micro-organismos invasores. Esta parte do livro trata da biologia dos linfócitos B e T, as células que se adaptam a infecções e que fornecem imunidade protetora duradoura, mas também enfatiza a importância de outras células, como os macrófagos, as células dendríticas, os granulócitos, os mastócitos e as células NK, que fornecem a primeira linha de defesa da imunidade inata, a inflamação necessária para estimular as células B e T e muitas das armas que elas possuem para destruir os microrganismos patogênicos. O primeiro capítulo introduz os diferentes tipos de células que constituem o sistema imune e as funções que elas desempenham. Dois novos capítulos vêm a seguir: o primeiro dedicado a imunidade inata e o segundo apresenta os princípios celulares e genéticos da imunidade adaptativa. O reconhecimento do antígeno, o desenvolvimento do repertório e as funções efetoras das células B e T são tratados nos próximos seis capítulos. Completando esta parte do livro há um capítulo descrevendo como a imunidade inata e adaptativa interagem na batalha contra os tipos comuns de infecções.

Os próximos três capítulos focalizam as doenças que surgem de ações inadequadas do sistema imune humano. O primeiro descreve as situações nas quais as infecções não são controladas, frequentemente causadas por micro-organismos que evadem, subvertem e exploram ativamente o sistema imune. O capítulo seguinte examina as condições nas quais o sistema imune reage excessivamente a substâncias inócuas do ambiente causando doenças inflamatórias crônicas como a asma e as alergias. O terceiro capítulo avalia as doenças autoimunes como a doença de Grave, a diabetes dependente de insulina, a esclerose múltipla e a artrite reumatoide quando o sistema imune ataca as células saudáveis e causa dano aos tecidos e perda de função. Os últimos três capítulos do livro ilustram como o sistema imune está sendo manipulado para melhorar a saúde humana. O primeiro, considera a vacinação, prática usada por séculos, e discute a intervenção médica, que tem salvado muitas vidas humanas. O penúltimo capítulo do livro examina o transplante de tecidos e órgãos, terapias de rotina e aquelas que salvam vidas, que foram desenvolvidas, principalmente, no século XX e que requer o conhecimento das diferenças genéticas entre os indivíduos e como seu sistema imune responde a elas. O capítulo final da imunologia do câncer trata do futuro e das esperanças para uma prevenção e tratamento mais eficazes do câncer por meio da manipulação da resposta imune contra as células malignas e vírus oncogênicos.

Esta terceira edição de *O Sistema Imune* representa uma revisão substancial envolvendo alterações fundamentais na ordem de apresentação da imunidade inata e adaptativa, solicitada pela maioria dos professores que utiliza o livro. Previamente, a imunidade inata era apresentada no Capítulo 1 somente expandida no Capítulo 8, onde o papel complementar da imunidade inata e adaptativa eram unidos no contexto da infecção. Os mecanismos celulares e moleculares da imunidade inata foram levados para o início do livro e estão descritos no Capítulo 2. Assim, o leitor torna-se familiarizado com a importância da imunidade inata antes de entrar em contato com os detalhes da imunidade adaptativa, subsequentemente apresentada nos Capítulos 3-9. Esta reorganização possui uma lógica biológica porque a imunidade inata e adaptativa é tratada na mesma ordem que elas evoluem e na qual o organismo as usa para responder as infecções. Isto torna a narrativa do livro mais coerente, bem como é bem ilustrada pelo complemento, um pesadelo para muitos professores, que de alguma forma era arbitrariamente dividido entre os capítulos 7 e 8 e que agora está consolidado no Capítulo 2.

A remoção da imunidade inata do capítulo das defesas do organismo contra as infecções (agora Capítulo 10) forneceu a oportunidade de incorporar os novos conhecimentos e compreensão do sistema imune. A seção sobre a memória imunológica foi atualizada e novas seções sobre a imunidade das mucosas e das subpopulações de linfócitos que conectam a imunidade inata e adaptativa foram acrescentadas. Como solicitado por muitos professores, o último capítulo a respeito da manipulação da resposta imune (Capítulo 12 nas edições anteriores), foi dividido em três capítulos independentes, cada um correspondendo a uma de suas três partes: vacinação (Capítulo 14), transplante (Capítulo 15) e câncer (Capítulo 16). Além dessas três principais mudanças, todos os capítulos foram submetidos a uma revisão com o objetivo de atualizar e apresentar de maneira mais clara seus tópicos. Como exemplo da extensão dessas mudanças, 147 figuras são novas (cerca de 30% do total) e incluem novas imagens generosamente cedidas por colegas cientistas, principalmente Yasodha Natkunam.

Agradeço e reconheço os autores do *Imunobiologia* e do *Estudo de Casos em Imunologia* por permitir o uso do texto e figuras de seus livros. Sherry Fuller-Espie (Cabrini College, Radnor, Pensilvânia) compôs as questões e respostas do final de cada capítulo de modo magnífico. Eleanor Lawrence habilmente editou o texto e as figuras. Nigek Orme criou muitas ilustrações novas para esta edição, e a imagem da capa foi fotografada por Richard Denyer. Emma Jeffcock foi criativa com a diagramação, assídua na revisão e produção. Sou grato a Janet Foltin por coordenar todo esse projeto e a Denise Schanck por seu comprometimento. Frances Brodsky não foi somente uma fiel usuária deste livro, mas generosamente participou com conselhos, sugestões e muito mais para esta terceira edição de *O Sistema Imune*.

# Sumário

<b>Capítulo 1</b>	<b>Elementos do sistema imune e suas funções na defesa</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 2</b>	<b>Imunidade inata</b>	<b>31</b>
<b>Capítulo 3</b>	<b>Princípios da imunidade adaptativa</b>	<b>71</b>
<b>Capítulo 4</b>	<b>Estrutura dos anticorpos e geração da diversidade das células B</b>	<b>95</b>
<b>Capítulo 5</b>	<b>Reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T</b>	<b>125</b>
<b>Capítulo 6</b>	<b>Desenvolvimento dos linfócitos B</b>	<b>159</b>
<b>Capítulo 7</b>	<b>Desenvolvimento dos linfócitos T</b>	<b>187</b>
<b>Capítulo 8</b>	<b>Imunidade mediada por células T</b>	<b>209</b>
<b>Capítulo 9</b>	<b>Imunidade mediada por células B e anticorpos</b>	<b>247</b>
<b>Capítulo 10</b>	<b>Defesas do organismo contra infecção</b>	<b>287</b>
<b>Capítulo 11</b>	<b>Falhas nas defesas do organismo</b>	<b>327</b>
<b>Capítulo 12</b>	<b>Reações exageradas do sistema imune</b>	<b>363</b>
<b>Capítulo 13</b>	<b>Lesão do tecido saudável pela resposta imune</b>	<b>399</b>
<b>Capítulo 14</b>	<b>Vacinação para prevenir doenças infecciosas</b>	<b>433</b>
<b>Capítulo 15</b>	<b>Transplante de tecidos e de órgãos</b>	<b>451</b>
<b>Capítulo 16</b>	<b>O câncer e suas interações com o sistema imune</b>	<b>485</b>
	<b>Respostas</b>	<b>503</b>
	<b>Glossário</b>	<b>537</b>
	<b>Créditos das Figuras</b>	<b>563</b>
	<b>Índice</b>	<b>565</b>

**Esta página foi deixada em branco intencionalmente.**

# Sumário Detalhado

## Capítulo 1

### Elementos do sistema imune e suas funções na defesa

1-1	Numerosos micro-organismos comensais habitam os corpos humanos saudáveis	2
1-2	Patógenos são organismos infecciosos que causam doenças	3
1-3	Superfícies da pele e das mucosas formam barreiras contra a infecção	5
1-4	A resposta imune inata causa inflamação nos locais de infecção	8
1-5	A resposta imune adaptativa é acrescentada à resposta imune inata em ação	10
1-6	A imunidade adaptativa é mais conhecida do que a imunidade inata	12
1-7	As células do sistema imune com diferentes funções derivam das células-tronco hematopoiéticas	12
1-8	A maioria dos linfócitos está presente em tecidos linfoides especializados	17
1-9	Imunidade adaptativa é iniciada nos tecidos linfoides secundários	19
1-10	O baço proporciona imunidade adaptativa contra infecções no sangue	21
1-11	A maior parte do tecido linfóide secundário está associada com o intestino	22
1-12	As respostas imunes adaptativas geralmente originam uma memória imunológica e uma imunidade protetora de longa duração	23
1-13	Sistema imune pode ser comprometido por imunodeficiências hereditárias ou pelas ações de certos patógenos	25
	<b>Resumo do Capítulo 1</b>	<b>26</b>
	<b>Questões</b>	<b>28</b>

## Capítulo 2

### Imunidade inata

2-1	Vários mecanismos de defesa evoluíram para eliminar os diferentes tipos de patógenos	31
2-2	O complemento é um sistema de proteínas plasmáticas que assinalam os patógenos para destruição	33
2-3	No início de uma infecção, a ativação do complemento prossegue pela via alternativa	35
2-4	As proteínas reguladoras determinam a extensão e o local de deposição de C3b	36
2-5	A fagocitose pelos macrófagos fornece a primeira linha de defesa celular contra micro-organismos invasores	38

2-6	As proteínas do complemento terminal lisam os patógenos formando um poro na membrana	39
2-7	Pequenos peptídeos liberados durante a ativação do complemento induzem inflamação local	41
2-8	Várias classes de proteínas plasmáticas limitam a disseminação da infecção	42
2-9	Defensinas são uma família de peptídeos antimicrobianos variáveis	43
2-10	Os receptores da imunidade inata distinguem as características da estrutura microbiana	44
2-11	Os receptores semelhantes ao Toll detectam a presença de infecção	45
2-12	A sinalização por meio dos receptores semelhantes ao Toll leva a duas respostas diferentes de citocinas	47
2-13	A ativação dos macrófagos residentes induz inflamação nos locais de infecção	49
2-14	Neutrófilos são fagócitos dedicados recrutados para os locais de infecção	53
2-15	O alojamento dos neutrófilos nos tecidos inflamados envolve interações alteradas com o endotélio vascular	54
2-16	Neutrófilos são potentes matadores de patógenos e eles mesmos são programados para morrer	56
2-17	As citocinas inflamatórias elevam a temperatura corporal e ativam os hepatócitos a produzir a resposta da fase aguda	58
2-18	A via da lectina de ativação do complemento é iniciada pela lectina ligadora de manose	60
2-19	A proteína C reativa desencadeia a via clássica de ativação do complemento	62
2-20	Os interferons tipo I inibem a replicação viral e ativam as defesas do hospedeiro	62
2-21	As células NK proporcionam uma defesa inicial contra infecções intracelulares	65
2-22	Os receptores das células NK diferem quanto aos ligantes aos quais se ligam e aos sinais produzidos	66
	<b>Resumo do Capítulo 2</b>	<b>67</b>
	<b>Questões</b>	<b>68</b>

## Capítulo 3

### Princípios da imunidade adaptativa

3-1	A imunidade inata e a adaptativa diferem em suas estratégias para o reconhecimento de patógenos	71
3-2	Imunoglobulinas e receptores de células T são moléculas de reconhecimento altamente variáveis da imunidade adaptativa	72

3-3	A diversidade das imunoglobulinas e dos receptores em células T é produzida por meio do rearranjo gênico	73	4-7	A sequência de DNA que codifica a região V é formada a partir de dois ou três segmentos	106
3-4	A seleção clonal de linfócitos B e T é o princípio que coordena a resposta imune adaptativa	74	4-8	Recombinação aleatória dos segmentos gênicos produz diversidade nos sítios de ligação do antígeno das imunoglobulinas	106
3-5	Respostas imunes adaptativas são iniciadas em tecidos linfoides secundários, por células dendríticas portadoras de antígenos e células T	75	4-9	Enzimas de recombinação produzem diversidade adicional no sítio de ligação do antígeno	108
3-6	Receptores de células T reconhecem fragmentos degradados de proteínas de patógenos	76	4-10	Células B virgens e em desenvolvimento usam o processamento alternativo do mRNA para produzir IgM e IgD	110
3-7	Receptores de células T reconhecem os peptídeos antigênicos ligados às moléculas de superfície celular humanas	77	4-11	Cada célula B produz imunoglobulina com uma única especificidade antigênica	110
3-8	Dois classes de moléculas do MHC apresentam antígenos peptídicos para dois tipos de células T	78	4-12	A imunoglobulina é inicialmente produzida em uma forma ligada à membrana que está presente na superfície da célula B	111
3-9	Moléculas do MHC de classe I apresentam antígenos de origem intracelular para as células T CD8	80		<b>Resumo</b>	112
3-10	Moléculas do MHC de classe II apresentam antígenos de origem extracelular para as células T CD4	81		<b>Diversificação dos anticorpos das células B após encontro com antígeno</b>	113
3-11	Células efectoras T CD4 auxiliam as células B a se tornarem células plasmáticas produtoras de anticorpos	81	4-13	Anticorpos secretados são produzidos por meio de um padrão alternativo de processamento do RNA de cadeia pesada	113
3-12	Patógenos extracelulares e suas toxinas são eliminados pelos anticorpos	83	4-14	As sequências da região V rearranjadas são ainda mais diversificadas por hipermutação somática	114
3-13	A qualidade do anticorpo melhora durante o curso de uma resposta imune adaptativa	85	4-15	As trocas de isotipos produzem imunoglobulinas com diferentes regiões C, mas especificidades antigênicas idênticas	115
3-14	Memória imunológica é uma consequência da seleção clonal	86	4-16	Anticorpos com diferentes regiões C desempenham diferentes funções efectoras	117
3-15	A seleção clonal torna as células T e B tolerantes e responsivas aos patógenos	87		<b>Resumo</b>	119
3-16	Os efeitos indesejáveis da imunidade adaptativa causam doenças autoimunes, rejeição de transplantes e alergias	88		<b>Resumo do Capítulo 4</b>	119
	<b>Resumo do Capítulo 3</b>	90		<b>Questões</b>	122
	<b>Questões</b>	92			
<b>Capítulo 4</b>			<b>Capítulo 5</b>		
<b>Estrutura dos anticorpos e geração da diversidade das células B</b>			<b>Reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T</b>		
	<b>A base estrutural da diversidade de anticorpos</b>	96		<b>Diversidade dos receptores de células T</b>	126
4-1	Anticorpos são compostos de polipeptídeos com regiões variáveis e constantes	96	5-1	O receptor de células T assemelha-se a um fragmento Fab de imunoglobulina associado à membrana	126
4-2	As cadeias de imunoglobulinas são dobradas em domínios proteicos estáveis e compactos	97	5-2	Diversidade dos receptores de células T é gerada por rearranjo gênico	127
4-3	O sítio de ligação do antígeno é formado por regiões hipervariáveis de um domínio V da cadeia pesada e de um domínio V da cadeia leve	99	5-3	Genes <i>RAG</i> foram elementos-chave na origem da imunidade adaptativa	129
4-4	Os sítios de ligação do antígeno variam em forma e propriedades físicas	100	5-4	A expressão dos receptores de células T na superfície celular requer a associação com proteínas adicionais	129
4-5	Os anticorpos monoclonais são produzidos a partir de um clone de células produtoras de anticorpo	102	5-5	Uma população distinta de células T expressa uma segunda classe de receptores de célula T com cadeias $\gamma$ e $\delta$	130
4-6	Os anticorpos monoclonais são usados como tratamentos para várias doenças	104		<b>Resumo</b>	131
	<b>Resumo</b>	105		<b>Processamento e apresentação do antígeno</b>	132
	<b>Geração da diversidade das imunoglobulinas nas células B, antes do encontro com o antígeno</b>	105	5-6	As duas classes de moléculas do MHC apresentam o antígeno às células T CD8 e CD4, respectivamente	133
			5-7	As duas classes de moléculas do MHC possuem estruturas tridimensionais semelhantes	134
			5-8	As moléculas do MHC se ligam a uma variedade de peptídeos	135

5-9	As moléculas do MHC de classe I e do MHC de classe II ligam peptídeos em diferentes compartimentos intracelulares	137	6-7	As células B devem passar por dois pontos de controle durante seu desenvolvimento na medula óssea	167
5-10	Peptídeos produzidos no citosol são transportados para o retículo endoplasmático, onde se ligam a moléculas do MHC de classe I	137	6-8	O desenvolvimento das células B está subordinado a um programa de expressão de proteínas	168
5-11	As moléculas do MHC de classe I ligam os peptídeos antigênicos como parte de um complexo de carregamento de peptídeos	138	6-9	Muitos tumores de células B possuem translocações cromossômicas que unem os genes de imunoglobulinas com os genes que regulam o crescimento celular	171
5-12	Peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe II são gerados em vesículas intracelulares acidificadas	140	6-10	Células B que expressam a glicoproteína CD5 expressam um repertório distinto de receptores	171
5-13	Cadeia invariável impede que moléculas do MHC de classe II liguem peptídeos no retículo endoplasmático	140		Resumo	173
5-14	O receptor de células T reconhece o peptídeo juntamente com a molécula MHC	142		<b>Seleção e desenvolvimento subsequente do repertório de células B</b>	<b>174</b>
5-15	As duas classes de moléculas do MHC são expressas diferencialmente nas células	143	6-11	A população de células B portadoras de receptores autorreativos é eliminada da população de células B imaturas	174
5-16	A apresentação cruzada permite que os antígenos extracelulares sejam apresentados pelo MHC de classe I	144	6-12	Receptores de antígeno das células B imaturas autorreativas podem ser modificados por meio do editoramento do receptor	175
	Resumo	145	6-13	Células B imaturas específicas para os autoantígenos monovalentes tornam-se não responsivas ao antígeno	176
	<b>Complexo de histocompatibilidade principal</b>	<b>145</b>	6-14	A maturação e a sobrevivência das células B requerem acesso aos folículos linfóides	177
5-17	A diversidade das moléculas do MHC na população humana é devida a famílias multigênicas e ao polimorfismo genético	146	6-15	O encontro com o antígeno leva à diferenciação das células B ativadas em células plasmáticas e células B de memória	179
5-18	Genes do HLA de classes I e de classe II ocupam diferentes regiões do complexo HLA	147	6-16	Diferentes tipos de tumores de células B refletem os diferentes estágios do desenvolvimento	180
5-19	Outras proteínas envolvidas no processamento e apresentação de antígenos são codificadas na região do HLA de classe II	148		Resumo	182
5-20	O polimorfismo do MHC afeta a ligação e a apresentação dos peptídeos antigênicos às células T	149		<b>Resumo do Capítulo 6</b>	<b>182</b>
5-21	A diversidade do MHC resulta da seleção por doenças infecciosas	151		<b>Questões</b>	<b>184</b>
5-22	O polimorfismo de MHC desencadeia reações das células T que podem rejeitar transplantes de órgãos	153			
	Resumo	154			
	<b>Resumo do Capítulo 5</b>	<b>155</b>			
	<b>Questões</b>	<b>156</b>			
<b>Capítulo 6</b>			<b>Capítulo 7</b>		
<b>Desenvolvimento dos linfócitos B</b>			<b>Desenvolvimento dos linfócitos T</b>		
	<b>Desenvolvimento das células B na medula óssea</b>	<b>159</b>		<b>Desenvolvimento das células T no timo</b>	<b>187</b>
6-1	O desenvolvimento das células B na medula óssea ocorre em várias etapas	160	7-1	Células T se desenvolvem no timo	188
6-2	O desenvolvimento das células B é estimulado pela medula óssea	161	7-2	Timócitos se comprometem com a linhagem de células T antes de rearranjar seus genes de receptores de células T	190
6-3	O rearranjo do locus de cadeia pesada nas células pró-B é um processo ineficiente	162	7-3	Duas linhagens de células T originam-se de um progenitor comum de timócitos	191
6-4	O receptor de células pré-B verifica a qualidade da cadeia pesada de imunoglobulina	163	7-4	Rearranjos gênicos nos timócitos duplo-negativos levam à formação de um receptor $\gamma\delta$ ou um receptor de célula pré-T	193
6-5	O receptor de células pré-B causa exclusão alélica no locus de cadeia pesada de imunoglobulinas	164	7-5	Timócitos podem realizar quatro tentativas de rearranjo do gene de cadeia $\beta$	194
6-6	Os rearranjos nos locos de cadeia leve pelas células pré-B são relativamente eficientes	165	7-6	O rearranjo do gene de cadeia $\alpha$ ocorre somente nas células pré-T	195
			7-7	Os estágios do desenvolvimento das células T são caracterizados por mudanças na expressão gênica	196
				Resumo	196
				<b>Seleção positiva e negativa do repertório de células T</b>	<b>198</b>
			7-8	Células T que reconhecem as moléculas do MHC próprias são positivamente selecionadas no timo	198

7-9	A continuidade do rearranjo do gene de cadeia $\alpha$ aumenta a chance de seleção positiva	199
7-10	A seleção positiva determina a expressão do correceptor CD4 ou CD8	200
7-11	Células T específicas para autoantígenos são removidas no timo por meio da seleção negativa	201
7-12	Proteínas tecido-específicas são expressas no timo e participam da seleção negativa	202
7-13	Células T CD4 reguladoras compreendem uma linhagem distinta de células T CD4	203
7-14	Células T passam por diferenciação nos tecidos linfoides secundários após encontro com antígeno	203
7-15	A maioria das células T tumorais representa os estágios iniciais ou tardios do desenvolvimento das células T	204
	Resumo	204
	<b>Resumo do Capítulo 7</b>	<b>205</b>
	<b>Questões</b>	<b>206</b>

## Capítulo 8

### Imunidade mediada por células T 209

	<b>Ativação das células T virgens após o encontro com o antígeno</b>	<b>210</b>
8-1	Células dendríticas levam antígenos dos locais de infecção para os tecidos linfoides secundários	210
8-2	Células dendríticas são peritas e versáteis na produção de antígenos de patógenos	211
8-3	Células T virgens encontram antígenos apresentados pelas células dendríticas pela primeira vez nos tecidos linfoides secundários	213
8-4	O direcionamento das células T virgens para os tecidos linfoides secundários é determinado pelas quimiocinas e pelas moléculas de adesão celular	214
8-5	A ativação de células T virgens requer um sinal coestimulador emitido por uma célula apresentadora de antígeno profissional	217
8-6	Tecidos linfoides secundários contêm três tipos de células apresentadoras de antígeno profissionais	218
8-7	Quando as células T são ativadas por antígenos, sinais dos receptores de célula T e correceptores alteram o padrão da transcrição gênica	220
8-8	A proliferação e a diferenciação de células T ativadas são coordenadas pela citocina interleucina-2	222
8-9	O reconhecimento do antígeno pelas células T virgens na ausência da coestimulação torna a célula T irresponsiva	223
8-10	Durante ativação, as células T CD4 adquirem funções auxiliares distintas	224
8-11	Células T CD8 virgens são ativadas para se tornarem células efetoras citotóxicas de várias maneiras	226
	Resumo	228
	<b>Propriedades e funções das células T efetoras</b>	<b>228</b>
8-12	A resposta das células T efetoras contra uma infecção não depende dos sinais coestimuladores	229

8-13	As funções da célula T efetora são realizadas pelas citocinas e citotoxinas	230
8-14	Células T CD8 citotóxicas são seletivas e matam células-alvo nos sítios de infecção	233
8-15	Células T citotóxicas matam suas células-alvo induzindo a apoptose	234
8-16	Células CD4 $T_H1$ induzem macrófagos a tornarem-se ativados	236
8-17	Células $T_H1$ coordenam a resposta do hospedeiro contra patógenos que vivem nos macrófagos	237
8-18	Células CD4 $T_H2$ ativam somente células B que reconhecem o mesmo antígeno que elas	239
8-19	Células T CD4 reguladoras limitam as atividades das células T CD4 e CD8 efetoras	240
	Resumo	241
	<b>Resumo do Capítulo 8</b>	<b>243</b>
	<b>Questões</b>	<b>244</b>

## Capítulo 9

### Imunidade mediada por células B e anticorpos 247

	<b>Produção de anticorpos pelos linfócitos B</b>	<b>247</b>
9-1	A ativação de células B requer ligação cruzada das imunoglobulinas de superfície	248
9-2	A ativação da célula B requer sinais do correceptor de células B	248
9-3	A resposta do anticorpo contra determinados antígenos não requer o auxílio das células T	249
9-4	A ativação das células B virgens pela maioria dos antígenos requer o auxílio de células T CD4	252
9-5	O foco primário da expansão clonal nos cordões medulares produz células plasmáticas secretoras de IgM	254
9-6	Células dendríticas foliculares fornecem depósitos de antígenos de células B de longa duração	254
9-7	Células B ativadas sofrem hipermutação somática e troca de isotipo no microambiente especializado das zonas de células B	255
9-8	A seleção de centrócitos pelo antígeno em centros germinativos leva a maturação da afinidade da resposta de células B	257
9-9	Citocinas produzidas por células T auxiliares determinam como as células B trocam o isotipo de sua imunoglobulina	259
9-10	Citocinas produzidas por células T auxiliares determinam a diferenciação das células B ativadas pelo antígeno em células plasmáticas ou células de memória	260
	Resumo	260
	<b>Funções efetoras dos anticorpos</b>	<b>261</b>
9-11	IgM, IgG e IgA monoméricas protegem os tecidos internos do organismo	262
9-12	A IgA dimérica protege as superfícies das mucosas do organismo	264
9-13	A IgE fornece um mecanismo para eliminação rápida dos patógenos do organismo	265
9-14	Mães fornecem anticorpos protetores para seus filhos antes e após o nascimento	266

9-15	Anticorpos neutralizantes de alta afinidade previnem a infecção de células por vírus e bactérias	266	Resumo	300	
9-16	Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade são usados para neutralizar toxinas microbianas e venenos animais	268	<b>Memória imunológica e a resposta imune secundária</b>	<b>301</b>	
9-17	A ligação da IgM ao antígeno na superfície do patógeno ativa o complemento pela via clássica	270	10-12	Anticorpos formados durante a resposta imune primária previnem a reinfeção por vários meses após a doença	301
9-18	Duas formas do C4 tendem a se fixar em diferentes locais na superfície do patógeno	271	10-13	A memória imunológica é mantida por clones de células T e células B de memória de longa duração	303
9-19	A ativação do complemento pela IgG requer participação de duas ou mais moléculas de IgG	272	10-14	Vacinação contra um patógeno pode gerar memória imunológica que persiste durante a vida	304
9-20	Eritrócitos facilitam a remoção dos complexos imunes da circulação	273	10-15	As células B de memória patógeno-específicas são mais abundantes e produzem anticorpos de maneira mais eficaz do que as células B virgens	305
9-21	As quatro subclasses de IgG possuem funções complementares e distintas	273	10-16	Ativação de uma resposta secundária envolve interações entre células como aquelas de ativação da resposta primária	305
9-22	Receptores Fc permitem que células hematopoiéticas se liguem e sejam ativadas pela IgG ligada aos patógenos	276	10-17	Apenas as células B de memória, e não as células B virgens, participam na resposta imune secundária	306
9-23	Vários receptores Fc de baixa afinidade são específicos para a IgG	278	10-18	A inibição de células B virgens mediada pelo complexo imune é utilizada para prevenir a anemia hemolítica do recém-nascido	307
9-24	A IgE se liga a receptores Fc de alta afinidade nos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados	280	10-19	A memória imunológica é gradualmente desgastada em resposta ao vírus da gripe	308
9-25	O receptor Fc para a IgA monomérica pertence a uma família diferente dos receptores Fc para IgG e IgE	282	10-20	Vários marcadores da superfície celular distinguem as células T de memória das células T virgens	309
	Resumo	283	10-21	Dois tipos de células T de memória atuam em diferentes tecidos	310
	<b>Resumo do Capítulo 9</b>	<b>283</b>	10-22	A manutenção da memória imunológica não é dependente do antígeno	311
	<b>Questões</b>	<b>284</b>		Resumo	312
				<b>Conectando imunidade inata e adaptativa</b>	<b>313</b>
<b>Capítulo 10</b>			10-23	Células T $\gamma\delta$ contribuem para resposta imune inata	313
<b>Defesas do organismo contra infecção</b>		<b>287</b>	10-24	Células NK individuais expressam várias combinações diferentes de receptores que pertencem a uma de duas famílias de receptores	315
<b>Prevenindo a infecção nas superfícies das mucosas</b>		<b>287</b>	10-25	Células NK utilizam receptores para as moléculas do MHC de classe I para identificar células infectadas	316
10-1	As funções de comunicação das superfícies mucosas as tomam vulneráveis à infecção	288	10-26	Células NK possuem receptores inibidores com especificidades diferentes para moléculas do MHC de classe I	317
10-2	O trato gastrointestinal é repleto de tecidos linfoides secundários distintos	289	10-27	Receptores inibidores para o MHC de classe I próprio tornam as células NK tolerantes ao próprio e responsivas à perda do MHC de classe I	319
10-3	Células M e células dendríticas facilitam o transporte dos micróbios a partir do lúmen intestinal para os tecidos linfoides associados aos intestinos	291	10-28	Células T que reconhecem antígenos lipídicos protegem contra infecção por micobactérias	320
10-4	Linfócitos efetores povoam os tecidos saudáveis das mucosas na ausência de infecção	292	10-29	Células NKT são células da imunidade inata que expressam receptores de célula T $\alpha\beta$	321
10-5	Células B e células T ficam comprometidas com os tecidos linfoides das mucosas após encontrarem seu antígeno específico	293		Resumo	321
10-6	Linfócitos efetores ativados em qualquer tecido das mucosas recirculam por todos os tecidos das mucosas	294		<b>Resumo do Capítulo 10</b>	<b>322</b>
10-7	A IgA dimérica liga os patógenos em vários locais nos tecidos das mucosas	296		<b>Questões</b>	<b>325</b>
10-8	Duas subclasses de IgA possuem propriedades complementares para controlar as populações microbianas	297			
10-9	Indivíduos com deficiência seletiva de IgA não sucumbem à infecção	298			
10-10	As células epiteliais do intestino contribuem para defesa inata do intestino	299			
10-11	Infecções por helmintos intestinais provocam fortes respostas imunes mediadas por $T_H2$	299			

## Capítulo 11

**Falhas nas defesas do organismo** 327

	<b>Evasão e subversão do sistema imune pelo patógeno</b>	<b>327</b>
11-1	Variação genética entre algumas espécies de patógenos previne a eficácia da imunidade a longo prazo	328
11-2	Mutação e recombinação permitem que o vírus influenza escape da imunidade	328
11-3	Tripanossomas usam o rearranjo gênico para alterar seus antígenos de superfície	330
11-4	Herpesvírus persistem no hospedeiro humano ocultando-se da resposta imune	331
11-5	Determinados patógenos danificam ou desorganizam os mecanismos de defesa imune	332
11-6	Superantígenos bacterianos estimulam uma resposta de células T intensa e ineficaz	334
11-7	Respostas imunes podem contribuir para a doença	335
	Resumo	335
	<b>Doenças de imunodeficiências hereditárias</b>	<b>336</b>
11-8	Doenças de imunodeficiências primárias mostram como o sistema imune atua	336
11-9	Doenças de imunodeficiências hereditárias são causadas por defeitos em genes dominantes, recessivos ou ligado ao X	337
11-10	Mutações recessivas e dominantes no receptor do interferon- $\gamma$ causam doenças com severidades distintas	338
11-11	Deficiência de anticorpos leva à incapacidade de eliminar as bactérias extracelulares	339
11-12	Defeitos hereditários nas células T auxiliares também causam a redução da produção de anticorpos	341
11-13	Defeitos nos componentes do complemento impedem as respostas de anticorpos e causam o acúmulo de complexos imunes	341
11-14	Defeitos nos fagócitos resultam em maior suscetibilidade a infecções bacterianas	343
11-15	Defeitos nas funções das células T resultam nas deficiências imunes combinadas severas	344
11-16	Algumas imunodeficiências hereditárias causam suscetibilidade a doenças específicas	346
11-17	O transplante de células hematopoiéticas é usado para corrigir defeitos genéticos do sistema imune	347
	Resumo	349
	<b>Síndrome da imunodeficiência adquirida</b>	<b>349</b>
11-18	O HIV é um retrovírus que causa uma doença progressiva lenta	349
11-19	O HIV infecta as células T CD4, os macrófagos e as células dendríticas	350
11-20	Grande parte das pessoas infectadas pelo HIV progredem até o desenvolvimento da Aids	351
11-21	Deficiência genética do correceptor CCR5 para o HIV confere resistência à infecção	354
11-22	Polimorfismos no HLA e no KIR influenciam a progressão para Aids	354
11-23	O HIV escapa da resposta imune e desenvolve resistência contra fármacos antivirais por rápidas mutações	355

11-24	Latência clínica é um período de infecção ativa e renovação das células T CD4	356
11-25	A infecção pelo HIV leva à imunodeficiência e à morte por infecções oportunistas	357
	Resumo	358
	<b>Resumo do Capítulo 11</b>	<b>359</b>
	<b>Questões</b>	<b>360</b>

## Capítulo 12

**Reações exageradas do sistema imune** 363

12-1	Quatro tipos de reações de hipersensibilidade são causados por diferentes mecanismos efetores da imunidade adaptativa	363
	<b>Reações de hipersensibilidade do tipo I</b>	<b>365</b>
12-2	A IgE ligada ao Fc $\epsilon$ RI fornece os receptores antigênicos aos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados	365
12-3	Os mastócitos defendem e mantêm os tecidos onde eles vivem	366
12-4	Os mastócitos dos tecidos coordenam as reações alérgicas mediadas por IgE por meio da liberação de mediadores inflamatórios	367
12-5	Eosinófilos são granulócitos especializados que liberam mediadores tóxicos nas respostas mediadas por IgE	369
12-6	Basófilos são granulócitos raros que iniciam as respostas T <sub>H</sub> 2 e a produção de IgE	371
12-7	Poucos antígenos que entram no corpo humano são alérgenos que estimulam uma resposta de IgE	372
12-8	A predisposição à doença alérgica tem uma base genética	373
12-9	Reações alérgicas mediadas por IgE consistem em uma resposta imediata seguida de uma resposta de fase tardia	375
12-10	Os efeitos das reações alérgicas mediadas por IgE variam de acordo com o local de ativação dos mastócitos	376
12-11	A anafilaxia sistêmica é causada pela presença de alérgenos no sangue	377
12-12	A rinite e a asma são causadas por alérgenos inalatórios	378
12-13	A urticária, o angioedema e o eczema são reações alérgicas cutâneas	379
12-14	Alergias aos alimentos causam efeitos sistêmicos e reações intestinais	379
12-15	Pessoas com infecções parasitárias e altos níveis de IgE raramente desenvolvem doença alérgica	381
12-16	Reações alérgicas são prevenidas e tratadas por três aproximações diferentes	382
	Resumo	383
	<b>Reações de hipersensibilidade do tipo II, III e IV</b>	<b>383</b>
12-17	Reações de hipersensibilidade do tipo II são causadas por anticorpos específicos para componentes alterados das células humanas	383
12-18	Para evitar as reações de hipersensibilidade do tipo II na transfusão sanguínea, os doadores e receptores devem ser compatíveis para antígenos ABO	384

12-19	Reações de hipersensibilidade do tipo III são causadas pelos complexos imunes formados por IgG e antígenos solúveis	386	13-14	A deleção incompleta das células T autorreativas no timo causa doença autoimune	413
12-20	A doença sistêmica causada pelos complexos imunes pode ser decorrente da administração de grandes quantidades de antígenos solúveis	388	13-15	O controle insuficiente da coestimulação das células T favorece a autoimunidade	414
12-21	Antígenos inalados podem causar reações de hipersensibilidade do tipo III	390	13-16	Células T reguladoras protegem as células e os tecidos da autoimunidade	415
12-22	Reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por células T efectoras antígeno-específicas	390	13-17	O HLA é o fator genético dominante que afeta a suscetibilidade à doença autoimune	416
12-23	A doença celíaca é causada por uma hipersensibilidade à proteínas alimentares comuns	392	13-18	Diferentes combinações dos alótipos do HLA de classe II conferem suscetibilidade e resistência ao diabetes	418
12-24	Reações de hipersensibilidade severa contra determinados fármacos estão fortemente correlacionadas com os alótipos do HLA de classe I	394	13-19	A autoimunidade é iniciada por alótipos do HLA associados a doenças que apresentam antígenos para células T autoimunes	420
	Resumo	395	13-20	Fatores ambientais não infecciosos influenciam o curso da doença autoimune	421
	<b>Resumo do Capítulo 12</b>	<b>396</b>	13-21	Efeitos genéticos e ambientais se combinam para causar uma forma de artrite reumatoide	422
	<b>Questões</b>	<b>396</b>	13-22	Infeções são fatores ambientais que podem desencadear doenças autoimunes	423
			13-23	Células T autoimunes podem ser ativadas durante uma infecção de maneira específica ou inespecífica ao patógeno	424
<b>Capítulo 13</b>			13-24	Durante o curso da doença autoimune, a especificidade da resposta autoimune é ampliada	426
<b>Lesão do tecido saudável pela resposta imune</b>		<b>399</b>	13-25	A senescência das populações de células T pode contribuir para a autoimunidade	428
	<b>Doenças autoimunes</b>	<b>399</b>	13-26	Será que o atual aumento de hipersensibilidade e das doenças autoimunes tem uma causa comum?	428
13-1	Em indivíduos saudáveis, o sistema imune é tolerante aos antígenos próprios	400		Resumo	429
13-2	Doenças imunes são causadas pela perda da tolerância aos antígenos próprios	400		<b>Resumo do Capítulo 13</b>	<b>429</b>
13-3	Mecanismos efetores da autoimunidade lembram aqueles que causam as reações de hipersensibilidade	401		<b>Questões</b>	<b>430</b>
13-4	As glândulas endócrinas contêm células especializadas que são alvos da autoimunidade órgão-específica	403	<b>Capítulo 14</b>		
13-5	As doenças autoimunes da tireoide podem causar uma produção insuficiente ou excessiva de hormônios da tireoide	404	<b>Vacinação para prevenir doenças infecciosas</b>		<b>433</b>
13-6	O tecido linfóide ectópico pode se formar em locais inflamados pela doença autoimune	405	14-1	Vacinas virais são compostas pelo vírus integral ou por componentes virais	433
13-7	A causa da doença autoimune pode ser revelada pela transferência de efetores imunes a lactentes humanos ou animais	406	14-2	Vacinas bacterianas são compostas por bactérias integrais, por suas toxinas secretadas ou por polissacarídeos capsulares	435
13-8	O diabetes tipo 1 é causado pela destruição seletiva de células produtoras de insulina no pâncreas	407	14-3	Os adjuvantes reforçam a resposta imune de modo inespecífico	437
13-9	Autoanticorpos contra componentes comuns das células humanas podem causar doença autoimune sistêmica	408	14-4	A vacinação pode causar a doença inadvertidamente	439
13-10	A maioria das doenças reumatológicas é causada por autoimunidade	409	14-5	A necessidade de uma vacina e as exigências quanto a ela variam com a prevalência da doença	440
13-11	A artrite reumatoide pode ser tratada com anticorpos monoclonais contra o TNF- $\alpha$ ou células B	409	14-6	Vacinas para muitos patógenos crônicos ainda devem ser encontradas	442
13-12	A esclerose múltipla e a miastenia grave são doenças autoimunes do sistema nervoso	410	14-7	O conhecimento das sequências do genoma de patógenos humanos permite novas abordagens ao planejamento das vacinas	443
	Resumo	412	14-8	Uma vacina útil contra o HIV ainda deve ser encontrada	445
	<b>Fatores genéticos e ambientais predispõem a doença autoimune</b>	<b>413</b>	14-9	Uma vacina eficaz e aceitável contra o rotavírus tem sido desenvolvida	446
13-13	Todas as doenças autoimunes envolvem a perda da tolerância pelas células T	413	14-10	O desenvolvimento das vacinas enfrenta um maior controle por parte do público do que o desenvolvimento de fármacos	446
				<b>Resumo do Capítulo 14</b>	<b>447</b>
				<b>Questões</b>	<b>448</b>

## Capítulo 15

**Transplante de tecidos e de órgãos** 451

- 15-1 Rejeição de transplantes e reação enxerto *versus* hospedeiro são respostas imunes causadas por diferenças gênicas entre os doadores e os receptores do transplante 451
- 15-2 Transfusão de sangue é o tipo de transplante mais utilizado na medicina clínica 452
- Transplante de órgãos sólidos** 454
- 15-3 Anticorpos contra os antígenos ABO ou HLA causam rejeição hiperaguda dos órgãos transplantados 454
- 15-4 Anticorpos anti-HLA podem se originar durante a gestação, transfusão sanguínea ou de transplantes prévios 455
- 15-5 O transplante de órgãos envolve procedimentos que inflamam o órgão doado e o receptor do transplante 456
- 15-6 A rejeição aguda é causada por células T efetoras respondendo a diferenças de HLA entre o doador e o receptor 456
- 15-7 Diferenças no HLA entre o doador do transplante e o receptor ativam muitas células T alorreativas 458
- 15-8 A seleção negativa no timo limita o número de isoformas do MHC que são expressas 458
- 15-9 A rejeição crônica de transplante de órgãos ocorre devido à via indireta de alorreconhecimento 458
- 15-10 A compatibilidade do doador e do receptor para os alótípos do HLA de classe I e de classe II melhora a evolução do transplante 462
- 15-11 O transplante alogênico é possível graças ao uso de três tipos de fármacos imunossupressores 462
- 15-12 Corticosteroides alteram os padrões de expressão gênica 463
- 15-13 Fármacos citotóxicos matam as células em proliferação 465
- 15-14 Ciclosporina A, tacrolimus e rapamicina inibem seletivamente a ativação das células T 466
- 15-15 Anticorpos específicos para células T são usados para prevenir e controlar a rejeição aguda 468
- 15-16 O número de pacientes que necessitam de transplante é maior que o de órgãos disponíveis 469
- 15-17 Necessidade de compatibilidade do HLA e terapia imunossupressora variam com o órgão transplantado 470
- Resumo 471
- Transplante de células-tronco hematopoiéticas** 472
- 15-18 Transplante de medula óssea é o tratamento para as doenças genéticas das células sanguíneas 472
- 15-19 Transplante alogênico de medula óssea é o tratamento de escolha para muitos cânceres 473
- 15-20 Alorreações nos transplantes de medula óssea atacam o paciente e não o transplante 473
- 15-21 A compatibilidade entre o doador e o receptor para o HLA de classe I e de classe II é particularmente importante no transplante de medula óssea 475

- 15-22 Transplantes de medula óssea com HLA idênticos causam GVHD por meio do reconhecimento dos antígenos menores de histocompatibilidade 476
- 15-23 Algumas GVHD auxiliam no enxerto e impedem a recorrência da doença maligna 477
- 15-24 Células NK também medeiam os efeitos da GVL 478
- 15-25 O transplante de células hematopoiéticas pode induzir tolerância aos transplantes de órgãos sólidos 479
- Resumo 480
- Resumo do Capítulo 15** 480
- Questões** 482

## Capítulo 16

**O câncer e suas interações com o sistema imune** 485

- 16-1 Câncer resulta de mutações que causam crescimento celular descontrolado 486
- 16-2 O câncer surge a partir de uma única célula que acumulou múltiplas mutações 487
- 16-3 Exposição a agentes químicos, radiação e vírus facilita a progressão para o câncer 488
- 16-4 Algumas características comuns distinguem as células cancerosas das células normais 490
- 16-5 Respostas imunes ao câncer possuem semelhanças com aquelas contra as células infectadas por vírus 490
- 16-6 Diferenças no MHC de classe I permitem que as células tumorais sejam atacadas e eliminadas pelas células T citotóxicas 491
- 16-7 Mutações nos genes celulares adquiridas durante a oncogênese fornecem antígenos específicos de tumores 492
- 16-8 Antígenos de câncer/testículos são um tipo importante de antígeno associado a tumores 494
- 16-9 Um tumor bem-sucedido evita e manipula a resposta imune 494
- 16-10 A vacinação protege contra os cânceres causados por vírus por impedir a infecção 496
- 16-11 A vacinação com antígenos tumorais pode causar a regressão do câncer 496
- 16-12 O aumento da coestimulação pode reforçar a resposta das células T aos tumores 497
- 16-13 Proteínas de choque térmico podem proporcionar um efeito adjuvante natural na imunidade contra o tumor 497
- 16-14 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais de superfície celular podem ser usados para diagnóstico e imunoterapia 498
- Resumo do Capítulo 16** 500
- Questões** 502
- Respostas 503
- Glossário 537
- Créditos das Figuras 563
- Índice 565

# Recursos Didáticos



## Área do professor

Visite a área do professor em [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br) para ter acesso a slides com as figuras da obra em português, que poderão ser utilizados como recurso didático em sala de aula.

Peter Parham - O Sistema Imune

**Figura 1.7 As células B e o tipo**

As células B são produzidas na medula óssea e migram para os órgãos linfoides secundários, onde encontram antígenos e se diferenciam em células plasmáticas produtoras de anticorpos.

O SISTEMA IMUNE

Peter Parham - O Sistema Imune

**Figura 1.8 As células T, o sistema e as células B**

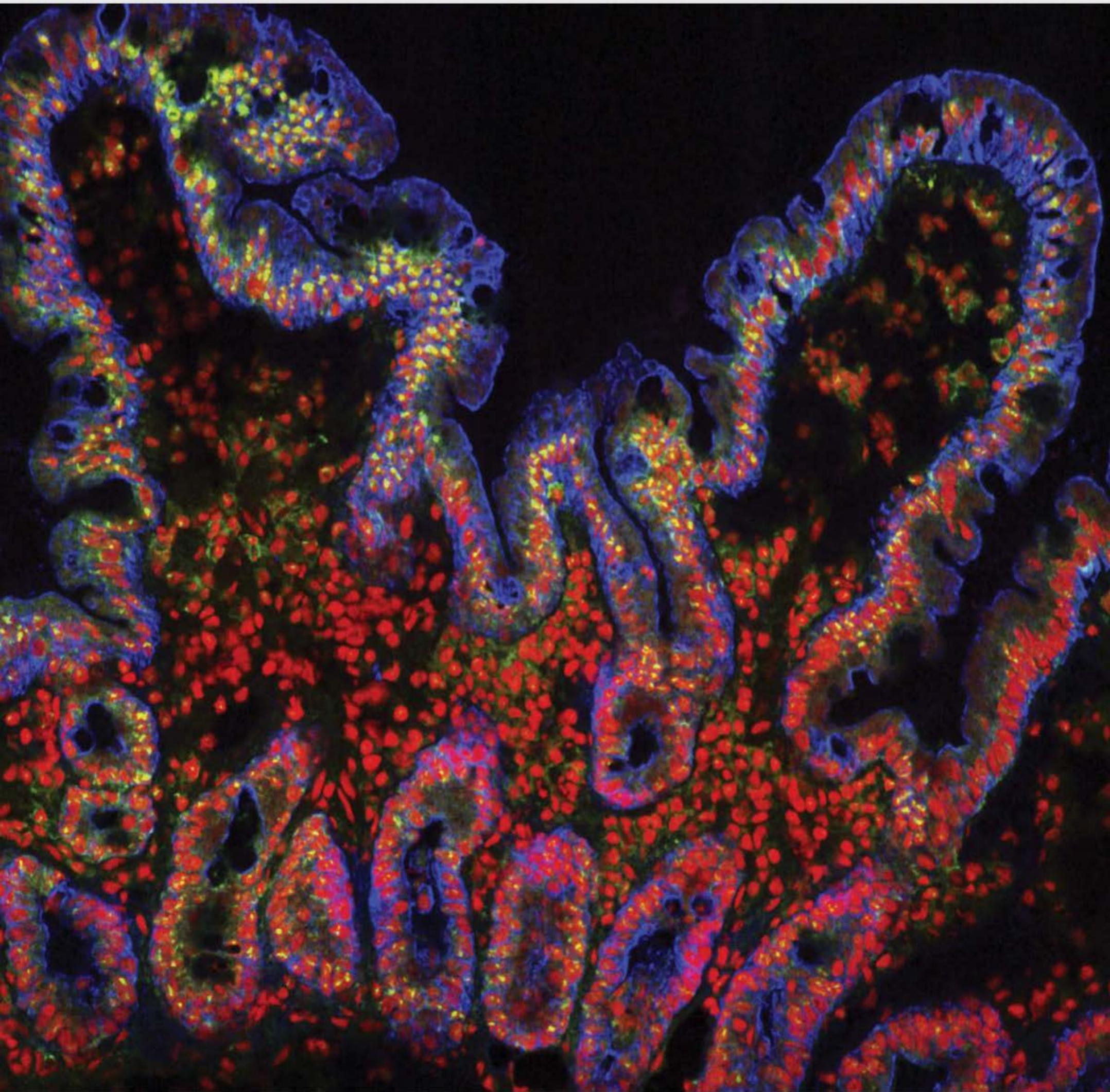
As células T são produzidas na medula óssea e migram para os órgãos linfoides secundários, onde encontram antígenos e se diferenciam em células efetoras e células de memória.

O SISTEMA IMUNE

Peter Parham - O Sistema Imune

**Figura 1.10 Seleção de linfócitos por um antígeno.** Quando um antígeno é apresentado a uma célula apresentadora de antígeno (APC), ela reconhece uma estrutura molecular específica. Cada linfócito possui um receptor com uma especificidade diferente, de modo que a população de linfócitos circulares inclui aqueles com receptores que se ligam ao antígeno apresentado. Quando o antígeno é apresentado, os linfócitos que possuem receptores que se ligam ao antígeno são selecionados e proliferam, produzindo uma população específica de células efetoras e células de memória.

O SISTEMA IMUNE



O intestino liso é o principal local do corpo humano que interage com micro-organismos.

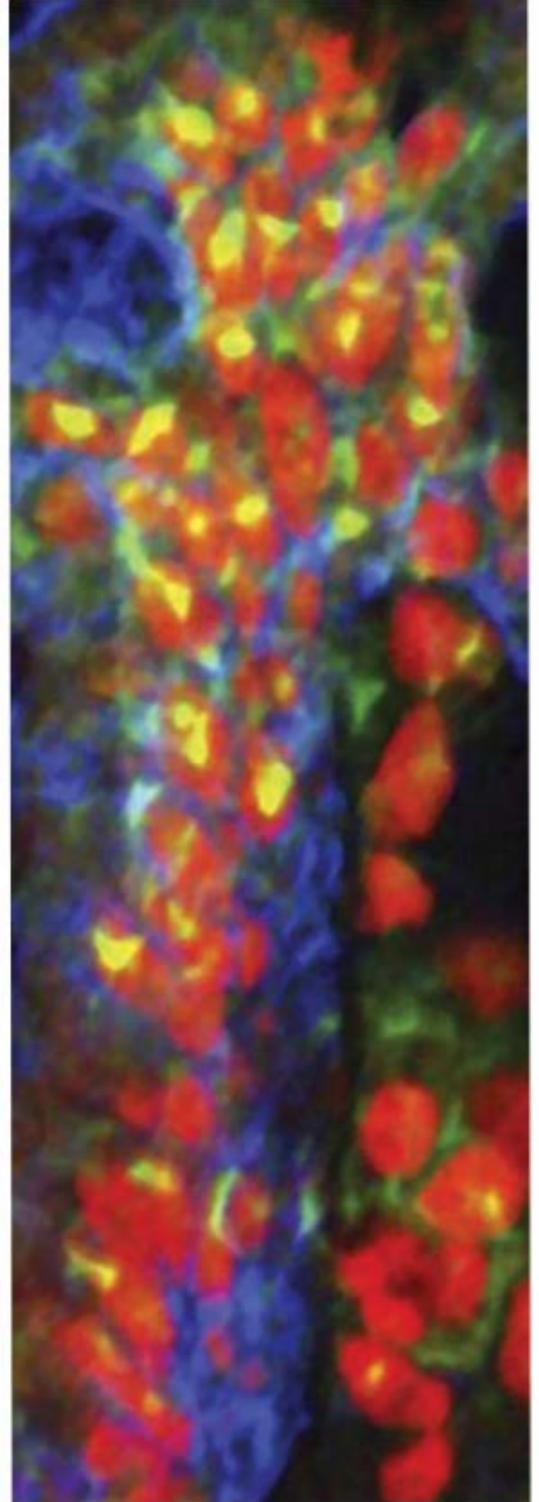
## Capítulo 1

# Elementos do sistema imune e suas funções na defesa

A imunologia é o estudo dos mecanismos fisiológicos usados pelo homem e por outros animais para defender seus corpos da invasão por outros organismos. As origens desse assunto baseiam-se na prática da medicina e em observações históricas de pessoas que sobreviveram a devastações por doenças epidêmicas e que não eram afetadas quando entravam em contato novamente com uma mesma doença, ou seja, haviam se tornado **imune à infecção**. As doenças infecciosas são causadas por micro-organismos que têm a vantagem de se reproduzir e evoluir de forma muito mais rápida do que seus hospedeiros humanos. Durante o curso de uma infecção, os micro-organismos podem enviar inúmeras populações de sua espécie contra um único *Homo sapiens*. Em resposta, o corpo humano investe pesadamente em células responsáveis pela sua defesa, cujo conjunto forma o **sistema imune**.

O sistema imune é crucial para a sobrevivência humana. Na ausência de um sistema imune funcional, mesmo infecções simples podem se disseminar, tornando-se fatais. Crianças que nascem sem sistema imune funcional e não recebem tratamento intensivo morrem logo no início da infância devido a infecções comuns. Entretanto, apesar de seus sistemas imunes, todos os humanos sofrem de doenças infecciosas, especialmente quando jovens. Isso ocorre porque o sistema imune demora a produzir uma forte resposta contra um micro-organismo invasor, tempo em que este pode se multiplicar e causar a doença. Para produzir a **imunidade**, que dará a proteção contra a doença no futuro, inicialmente o sistema imune precisa combater o micro-organismo. Isso coloca as pessoas em alto risco durante sua primeira infecção por um micro-organismo e, na ausência da medicina moderna, leva à grande mortalidade infantil, como se observa nos países em desenvolvimento. Quando populações inteiras entram em contato com uma infecção nova, o resultado pode ser catastrófico, como o ocorrido com os indígenas americanos, que morreram em grande número por doenças europeias, às quais foram subitamente expostos após 1492. Hoje, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) têm um impacto similar nas populações de vários países africanos.

Na área médica, o maior triunfo da imunologia foi a **vacinação**, ou **imunização**, procedimento no qual doença grave é evitada por exposição prévia ao agente infeccioso em uma forma que não causa doença. A vacinação possibilita ao sistema imune adquirir a experiência necessária para produzir uma resposta de proteção, com baixo risco à saúde ou à vida. A vacina foi usada pela primeira vez contra a varíola, uma peste viral que assolava populações e desfigurava os sobreviventes. Na Ásia, durante centenas de anos, pequenas quantidades de vírus da varíola eram usadas para induzir imunidade protetora. Em 1721, Lady Mary Wortley Montagu introduziu esse método na Europa Ocidental. Subsequentemente, em 1776, Edward Jenner, um médico da área rural da Inglaterra, demonstrou como a inoculação com o vírus da varíola bovina oferecia proteção contra o vírus da varíola humana, apresentando



menos risco que os métodos anteriores. Jenner chamou seu procedimento de vacinação devido à vaccínia, nome dado à doença leve produzida pela varíola bovina, e, geralmente, essa invenção é creditada a ele. Desde então, a vacinação reduziu muito a incidência da varíola no mundo inteiro, sendo os últimos casos observados por médicos na década de 1970 (Figura 1.1).

Vacinas eficazes são produzidas a partir de alguns agentes causadores de doenças, e algumas têm a disponibilidade limitada devido ao custo. A maioria das vacinas usadas foi desenvolvida há muitos anos, por processos de tentativa e erro, antes de se saber o suficiente sobre o funcionamento do sistema imune. Essa estratégia não é mais tão bem-sucedida para desenvolver novas vacinas, talvez porque todas as vacinas que poderiam ser facilmente obtidas já foram feitas. Porém, a compreensão profunda dos mecanismos da imunidade está despertando novas ideias para vacinas contra doenças infecciosas e contra outros tipos de doenças, como o câncer, sabe-se mais sobre os componentes moleculares e celulares do sistema imune e o que pode ser feito em laboratório. Atualmente, pesquisas procuram entender as contribuições desses componentes imunes no combate a infecções em todo o mundo. O conhecimento acerca desse assunto também está sendo usado para encontrar melhores maneiras de manipular o sistema imune, para evitar as respostas imunes indesejáveis que causam alergias, doenças autoimunes e rejeição de órgãos transplantados.

Neste capítulo, veremos os micro-organismos que infectam os seres humanos e as defesas que eles precisam suplantar para iniciar e propagar uma infecção. Serão descritos as células e tecidos do sistema imune e como eles integram suas funções com o restante do corpo humano. A primeira linha de defesa é a imunidade inata, que inclui barreiras físicas e químicas contra a infecção, e as respostas que estão prontas para impedir que as infecções comecem. A maioria das infecções é bloqueada por esses mecanismos, mas, quando eles falham, precisa-se das defesas mais flexíveis e poderosas da resposta imune adaptativa. A resposta imune adaptativa tem sempre como alvo um problema específico e é produzida e aperfeiçoada durante o curso da infecção. Quando bem-sucedida, ela elimina a infecção e proporciona imunidade de longa duração, que impede sua recorrência.

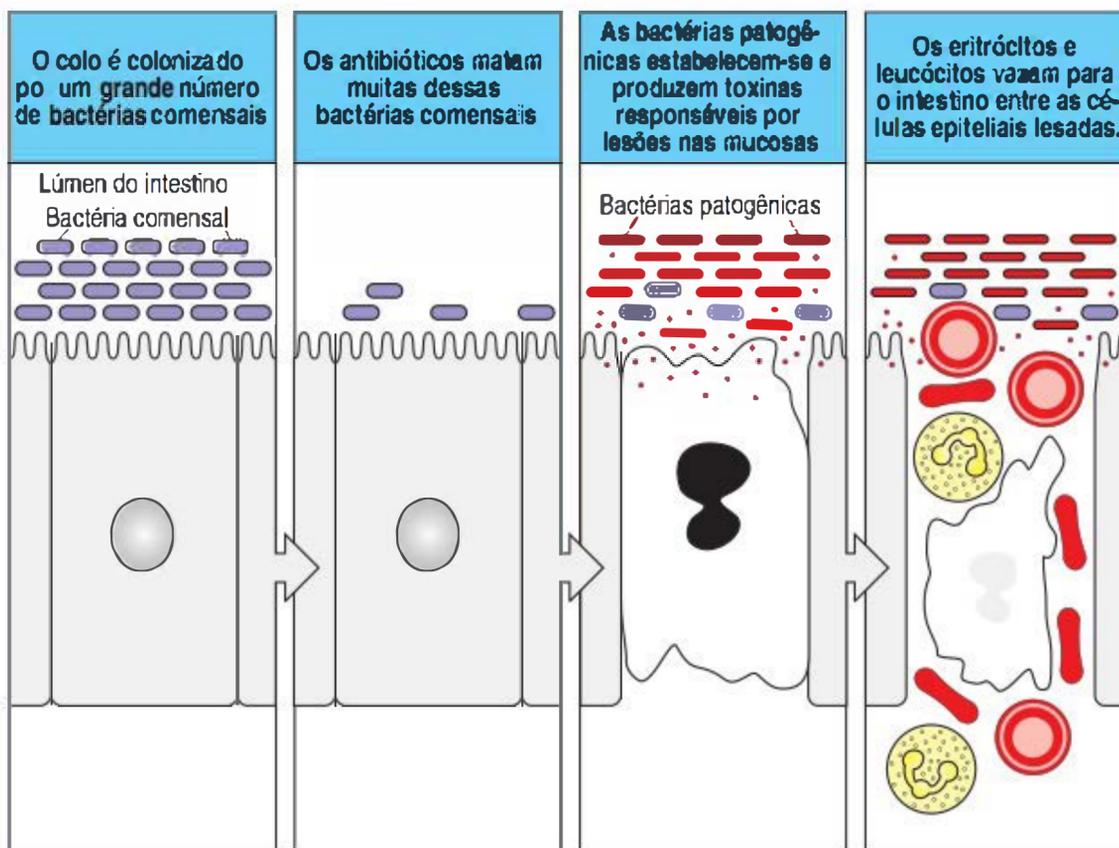
### 1-1 Numerosos micro-organismos comensais habitam os corpos humanos saudáveis

A principal função do sistema imune é proteger o corpo humano de doenças infecciosas. Quase todas as doenças infecciosas que os humanos sofrem são causadas por micro-organismos menores que uma célula humana. Tanto para micro-organismos benignos quanto para nocivos, o corpo humano constitui um vasto ambiente, rico em recursos para se viver, alimentar e reproduzir. Mais de 500 espécies de micróbios vivem nas vísceras de um humano adulto saudável e contribuem com cerca de duas libras (1 libra = 0,4536 kg) para o peso do corpo; essas espécies são chamadas **comensais**, que significa “que comem na mesma mesa”. A comunidade de espécies microbianas que habitam um determinado nicho do corpo humano, como pele, boca, intestinos ou vagina, é chamada de **flora** (p. ex., **flora** intestinal). Muitas dessas espécies ainda não foram adequadamente estudadas porque não podem ser propagadas em laboratório, crescendo apenas sob as condições especiais que os hospedeiros humanos proporcionam.

Os animais evoluíram com suas espécies comensais, tornando-os tolerantes e dependentes delas. Os organismos comensais ampliam a nutrição humana ao processarem a comida digerida, produzindo várias vitaminas. Também protegem contra doenças porque sua presença ajuda a prevenir a colonização de micro-organismos nocivos, causadores de doenças. Além da competição por espaço, a *Escherichia coli*, um importante componente bacteriano da flora intestinal normal dos mamíferos, secreta proteínas antibacterianas, denominadas colicinas, que incapacitam outras bactérias e impedem que elas colonizem o intestino. Quando um paciente



**Figura 1.1** A erradicação da varíola pela vacinação. Quadro superior: a vacinação contra a varíola foi iniciada em 1976. Em 1979, depois de 3 anos sem surgimento de casos de varíola, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou que o vírus tinha sido erradicado. Desde então, a proporção da população humana vacinada contra varíola, ou que adquiriu imunidade a partir de uma infecção, decresceu. Como resultado, a população humana tornou-se cada vez mais vulnerável a um novo aparecimento do vírus, seja por meio natural ou por ato terrorista. Quadro inferior: fotografia de uma criança com varíola e de sua mãe imune. As erupções características da varíola aparecem cerca de 2 semanas após a exposição ao vírus. Imagem, cortesia da Organização Mundial da Saúde.



**Figura 1.2** Os tratamentos com antibióticos desequilibram a ecologia natural do colo. Quando os antibióticos são administrados oralmente para conter uma infecção bacteriana, as populações benéficas de bactérias comensais do colo também são dizimadas. Isso proporciona uma oportunidade para as cepas patogênicas de bactérias povoarem o colo e causarem uma nova doença. *Clostridium difficile* é um exemplo dessas bactérias; ele produz uma toxina capaz de causar diarreia grave em pacientes tratados com antibióticos. Infecções por *C. difficile*, adquiridas em hospitais, são causas crescentes da morte de pacientes mais idosos.

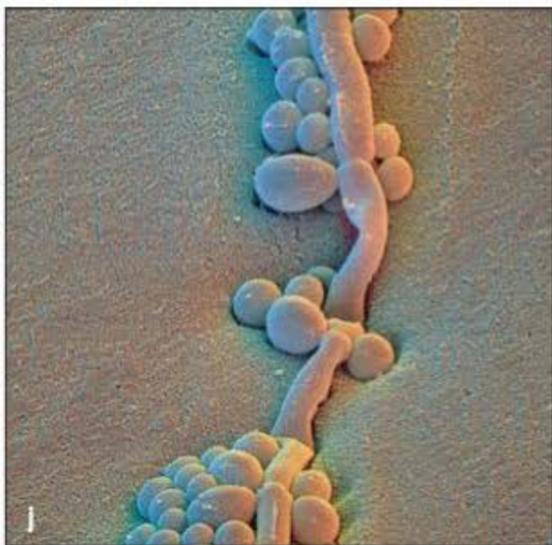
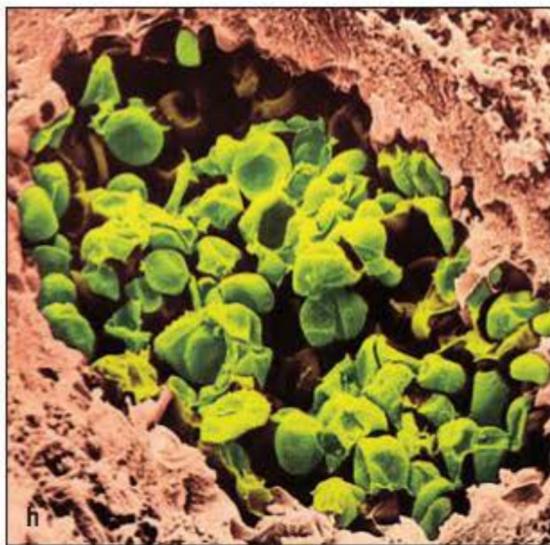
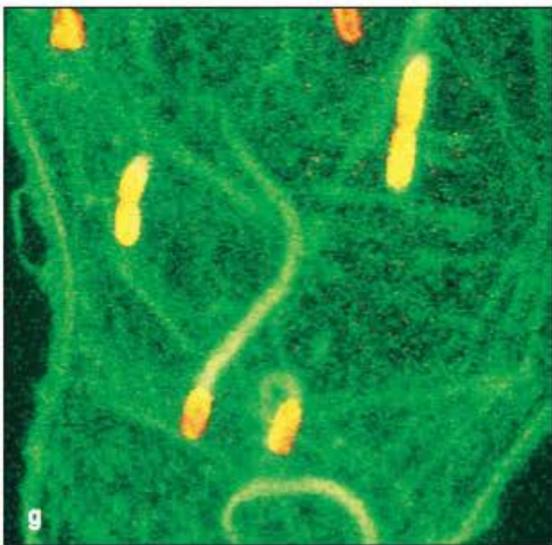
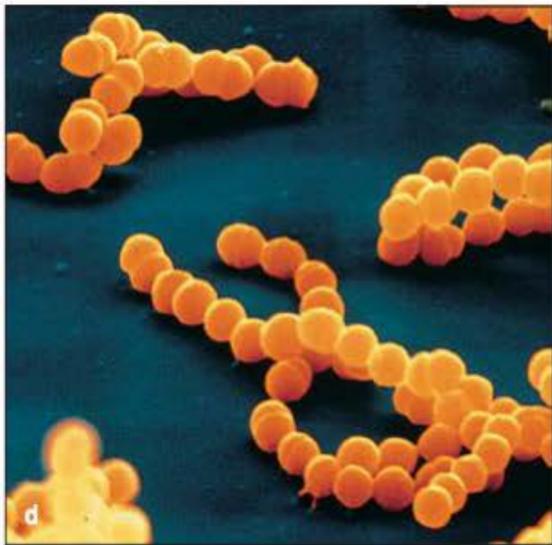
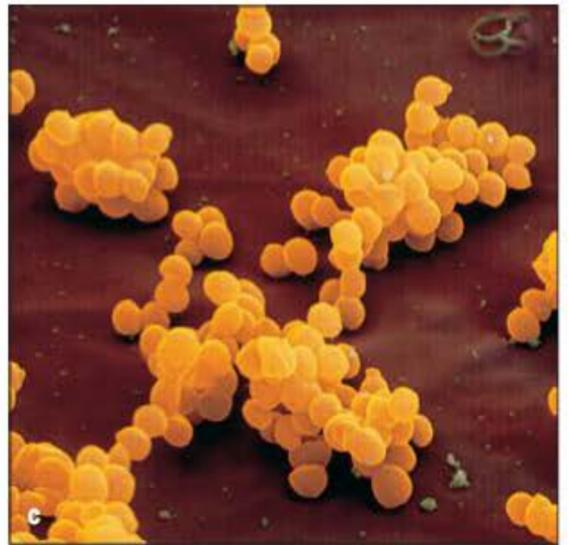
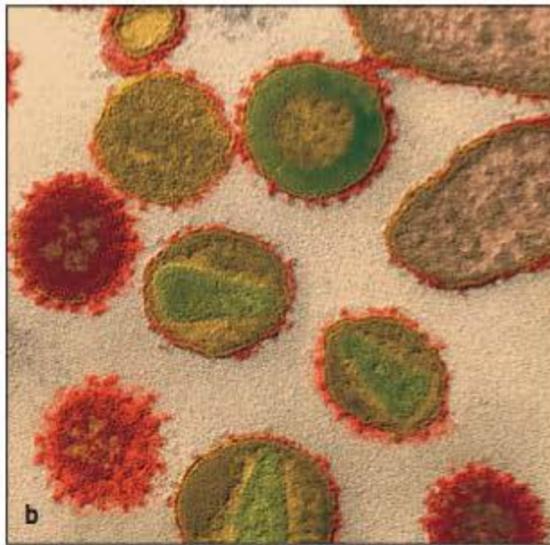
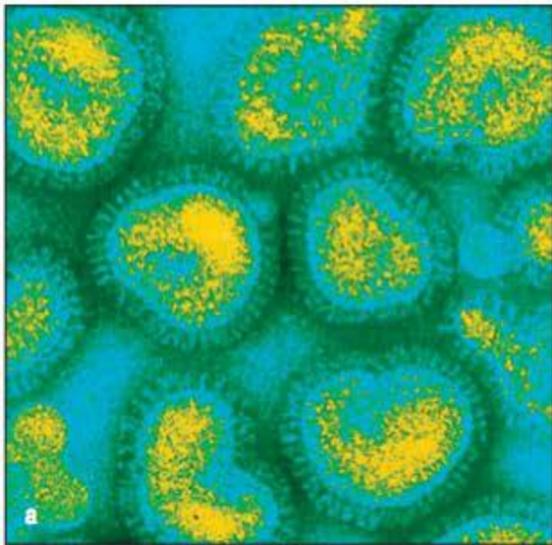
com uma infecção bacteriana faz um tratamento com antibióticos, muito de sua flora intestinal normal é morta juntamente com as bactérias causadoras da doença. Depois desse tratamento, o organismo é recolonizado por uma nova população de micro-organismos; nessa situação, podem estabelecer-se bactérias oportunistas causadoras de doenças, como *Clostridium difficile*, causando uma nova doença e, às vezes, a morte (Figura 1.2). O *C. difficile* produz uma toxina que pode causar diarreia e, em certos casos, colite pseudomembranosa – uma condição gastrintestinal ainda mais séria.

## 1-2 Patógenos são organismos infecciosos que causam doenças

Qualquer organismo com potencial para causar doença é conhecido como **patógeno**. Essa definição inclui não só micro-organismos como o vírus da gripe ou o bacilo tifoide, que habitualmente causam doenças quando entram no organismo, mas também aqueles que colonizam o corpo humano sem efeito mórbido na maior parte do tempo, provocando doenças, se as defesas do corpo estão enfraquecidas ou se o micróbio entrar no “lugar errado”. Esses patógenos são conhecidos como **patógenos oportunistas**.

Os patógenos podem ser classificados em: **bactérias**, **vírus** e **fungos**, que são grupos relacionados de micro-organismos, e **parasitos** internos, termo menos preciso, usado para abranger um grupo heterogêneo de protozoários unicelulares e invertebrados multicelulares, em especial os vermes. Neste livro, consideramos as funções do sistema imune principalmente no contexto do controle de infecções. No caso de alguns parasitos, há necessidade de sua completa eliminação, mas para outros basta limitar o tamanho e a localização das suas populações no hospedeiro humano. A Figura 1.3 ilustra a variedade de tamanhos e formas dos quatro tipos de patógenos. A Figura 1.4 fornece uma lista de doenças infecciosas comuns ou bem conhecidas e os patógenos que as causam. No restante deste livro, será feita referência a muitas dessas doenças e aos problemas que elas trazem para o sistema imune.

O relacionamento entre um patógeno e seu hospedeiro humano mudou, inevitavelmente, durante a evolução, afetando a severidade da doença produzida.



**Figura 1.3 A diversidade dos micro-organismos que são patógenos humanos.** (a) Vírus influenza. (b) HIV, causa da Aids. (c) *Staphylococcus aureus*, bactéria que coloniza a pele humana, é a causa comum de espinhas e furúnculos e também pode causar intoxicação alimentar. (d) *Streptococcus pyogenes*, bactéria que é a principal causa da tonsilite e da febre escarlatina e que também pode causar infecções nas orelhas. (e) *Salmonella enteritidis*, bactéria que comumente causa intoxicação alimentar. (f) *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria que causa tuberculose. (g) Célula humana (corada em verde) contendo *Listeria monocytogenes* (coradas em amarelo) – bactéria que pode contaminar alimento processado, causando doença (listeriose) em mulheres grávidas e em indivíduos imunossuprimidos. (h) *Pneumocystis carinii*, fungo oportunista que infecta pacientes com Aids e outros indivíduos imunossuprimidos. As células fúngicas (coradas em verde) estão no tecido pulmonar. (i) *Epidemophyton floccosum*, fungo que causa micose (ou infecção cutânea). (j) Fungo *Candida albicans*, habitante comum do corpo humano, que ocasionalmente causa candidíase oral e infecções sistêmicas mais graves. (k) Eritrócitos e *Trypanosoma brucei* (corado em laranja), protozoário que causa a doença do sono africana. (l) *Schistosoma mansoni*, verme helminto que causa a esquistossomose. São apresentadas as formas no sangue intestinal: o macho é grosso e azulado, a fêmea é fina e branca. Todas as fotos são micrografias eletrônicas artificialmente coradas, com exceção de (l), que é uma microfotografia.

Os organismos mais patogênicos desenvolveram adaptações especiais que lhes permitem invadir seus hospedeiros, replicar-se neles e ser transmitidos. Entretanto, a morte rápida do hospedeiro não é interessante para o micróbio porque destrói sua residência e sua fonte de alimentação. Como consequência, esses organismos com potencial para causar doenças severas e fatais tendem a evoluir para uma acomodação com seus hospedeiros. De modo semelhante, as populações humanas desenvolveram um grau intrínseco de resistência genética a organismos patogênicos comuns, bem como adquiriram imunidade por toda a vida contra doenças endêmicas. As doenças endêmicas, como sarampo, varicela e malária, são ubíquas em dada população, e a maioria das pessoas é exposta a essas doenças na infância. Devido à relação entre o hospedeiro e o patógeno, a natureza e a severidade das doenças infecciosas na população humana estão sempre mudando.

A gripe é um exemplo de doença viral comum que, embora com sintomas severos, geralmente é superada pelo sistema imune. A febre, as dores e o cansaço que acompanham a infecção podem ser predominantes. Entretanto, apesar da severidade dos sintomas, a maioria das cepas de gripe representa um grande risco para pessoas saudáveis nas populações onde a gripe é endêmica. Pessoas aquecidas, bem-nutridas e saudáveis, geralmente se recuperam em duas semanas e têm como certo que seu sistema imune cumprirá sua função. Já os patógenos que são novos para a população humana, com frequência causam alta mortalidade dos infectados, entre 60 e 75% – no caso do vírus Ebola.

### 1-3 Superfícies da pele e das mucosas formam barreiras contra a infecção

A pele é a primeira defesa do corpo humano contra uma infecção. Ela possui uma barreira impenetrável de **epitélio** protegido por camadas de células queratinizadas. Epitélio é um nome geral para as camadas de células que revestem a superfície externa e as cavidades internas do corpo. A pele pode ser violada por danos físicos, como ferimentos, queimaduras ou procedimentos cirúrgicos, que expõem os tecidos moles, tornando-os vulneráveis à infecção. Até a adoção de procedimentos antissépticos, no século XIX, a cirurgia era muito arriscada, principalmente devido às infecções com risco de vida que eram introduzidas por meio dela. Por essa razão, morreram muito mais soldados de infecções adquiridas no campo de batalha do

Tipo	Doença	Patógeno	Classificação geral*	Via de infecção
Vírus	Síndrome respiratória aguda grave	Vírus da SARS	Coronavírus	Mucosas oral/respiratória/ocular
	Encefalite do oeste do Nilo	Vírus do oeste do Nilo	Flavivírus	Picada de mosquito infectado
	Febre amarela	Vírus da febre amarela	Flavivírus	Picada de mosquito infectado ( <i>Aedes aegypti</i> )
	Hepatite B	Vírus da hepatite B	Hepadnavírus	Transmissão sexual, sangue infectado
	Varicela	Varicela zoster	Herpesvírus	Oral/respiratória
	Mononucleose	Vírus de Epstein-Barr	Herpesvírus	Oral/respiratória
	Gripe	Vírus influenza	Ortomixovírus	Oral/respiratória
	Sarampo	Vírus do sarampo	Paramixovírus	Oral/respiratória
	Caxumba	Vírus da caxumba	Paramixovírus	Oral/respiratória
	Poliomielite	Vírus da poliomielite	Picornavírus	Oral
	Icterícia	Vírus da hepatite A	Picornavírus	Oral
	Variola	Vírus da variola	Poxvírus	Oral/respiratória
	Aids	Vírus da imunodeficiência humana	Retrovírus	Transmissão sexual, sangue infectado
	Raiva	Vírus da raiva	Rabdovírus	Mordida de animal infectado
	Resfriado comum	Rinovírus	Rinovírus	Nasal
	Diarreia	Rotavírus	Rotavírus	Oral
Rubéola	Rubéola	Togavírus	Oral/respiratório	

que pela ação do inimigo. Com o desenvolvimento das guerras em grandes escalas e com armas mais sofisticadas, tornou-se necessário o aperfeiçoamento em cirurgias e na medicina. Como exemplo da imunologia, as queimaduras sofridas por pilotos de combate durante a Segunda Guerra Mundial estimularam os estudos de transplantes de pele, o que possibilitou a compreensão da base celular da resposta imune.

Em continuidade com a pele estão os epitélios que revestem os tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital (Figura 1.5). Nessas superfícies internas, há tecidos especializados em comunicação com seus ambientes e que são mais vulneráveis à invasão microbiana. Essas superfícies são conhecidas como **superfícies mucosas** ou apenas **mucosas**, por serem continuamente banhadas pelo **muco** que secretam. Essa camada de fluido espesso contém glicoproteínas, proteoglicanos e enzimas que protegem as células epiteliais contra danos e ajudam a limitar a infecção. No trato respiratório, o muco é removido pela ação de células epiteliais com cílios vibratórios e está repleto de células caliciformes secretoras de muco. Portanto, a mucosa respiratória é constantemente limpa de materiais indesejáveis, inclusive de micro-organismos infecciosos que tenham sido inspirados.

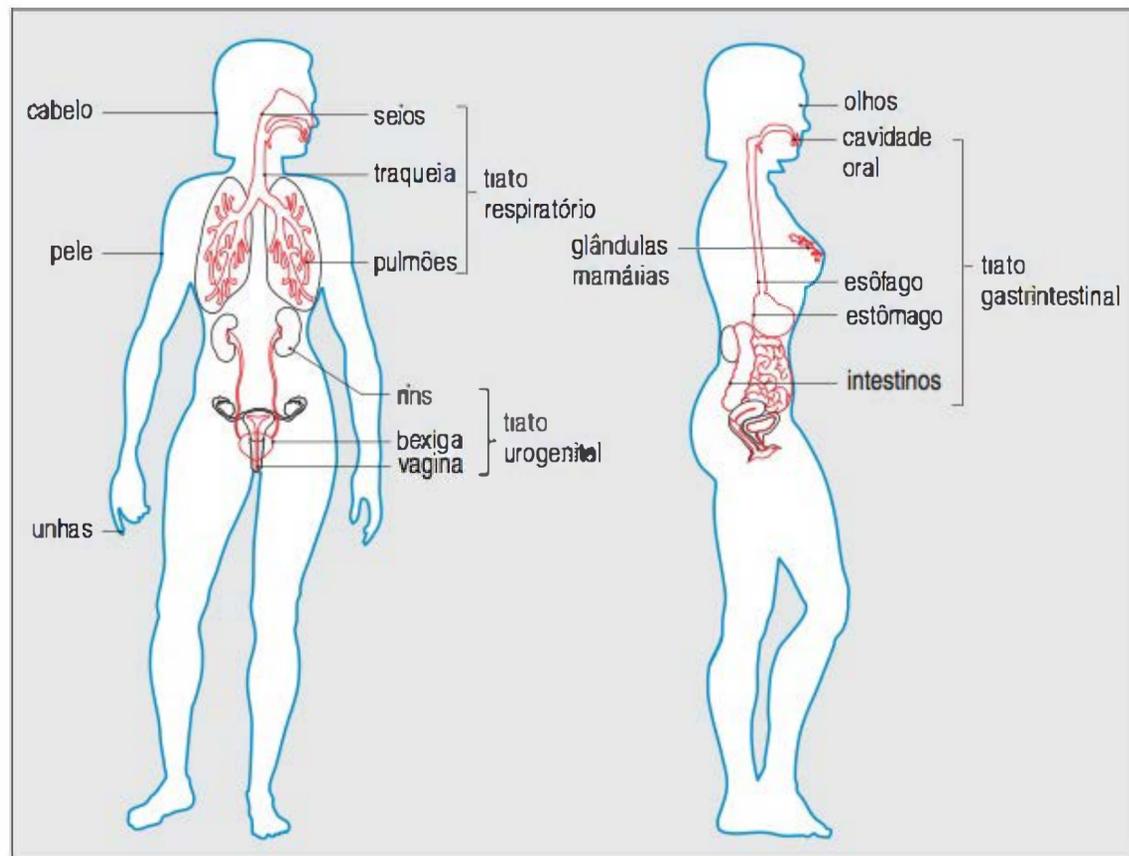
Todas as superfícies epiteliais secretam também substâncias antimicrobianas. O sebo, secretado pelas glândulas sebáceas associadas com os folículos capilares, contém ácidos graxos e ácido láctico, inibidores do crescimento bacteriano na superfície da pele. Todos os epitélios produzem peptídeos antimicrobianos chamados **defensinas**, que matam bactérias, fungos e vírus envelopados, interferindo em suas membranas. As lágrimas e a saliva contêm lisozima, uma enzima que mata bactérias degradando suas paredes celulares. Os micro-organismos também são intimidados pelos ambientes ácidos do estômago, da vagina e da pele.

Com essas defesas, a pele e a mucosa fornecem e mantêm barreiras mecânicas, químicas e microbiológicas (ver Seção 1-1), que impedem que a maioria dos patógenos tenha acesso a células e tecidos do corpo (Figura 1.6). Quando a barreira é violada e

Tipo	Doença	Patógeno	Classificação geral*	Via de infecção
<b>Bactérias</b>	Tracoma	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Clamídias	Mucosas oral/respiratória/ocular
	Disenteria bacilar	<i>Shigella flexneri</i>	Bacilo gram-negativo	Oral
	Envenenamento de comida	<i>Salmonella enteritidis, S. typhimurium</i>	Bacilo gram-negativo	Oral
	Peste	<i>Yersinia pestis</i>	Bacilo gram-negativo	Picada de pulga infectada, respiratória
	Tularemia	<i>Pasteurella tularensis</i>	Bacilo gram-negativo	Manejo de animais infectados
	Febre tifoide	<i>Salmonella typhi</i>	Bacilo gram-negativo	Oral
	Gonorréia	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Coco gram-negativo	Transmissão sexual
	Meningite meningocócica	<i>Neisseria meningitidis</i>	Coco gram-negativo	Oral/respiratória
	Meningite, pneumonia	<i>Haemophilus influenzae</i>	Cocobacilo gram-negativo	Oral/respiratória
	Doença dos legionários	<i>Legionella pneumophila</i>	Cocobacilo gram-negativo	Inalação de aerossol contaminado
	Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>	Cocobacilo gram-negativo	Oral/respiratória
	Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Vibrião gram-negativo	Oral
	Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	Bacilo gram-positivo	Oral/respiratória por contato com os esporos
	Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Bacilo gram-positivo	Oral/respiratória
	Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Bacilo gram-positivo (anaeróbio)	Ferimento infectado
	Furúnculos, infecção de feridas	<i>Staphylococcus aureus</i>	Coco gram-positivo	Ferimentos; oral/respiratória
	Pneumonia, escarlatina	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Coco gram-positivo	Oral/respiratória
	Tonsilite	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Coco gram-positivo	Oral/respiratória
	Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Micobactéria	Gotas respiratórias infectadas
	Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Micobactéria	Oral/respiratória
Doença respiratória	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Micoplasma	Oral/respiratória	
Tifo	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Rickettsia	Mordida de carrapato infectado	
Doença de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Espiroqueta	Mordida de carrapato infectado	
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Espiroqueta	Transmissão sexual	
<b>Fungos</b>	Aspergilose	<i>Aspergillus species</i>	Ascomiceto	Patógeno oportunista, inalação de esporos
	Pé de atleta	<i>Tinea pedis</i>	Ascomiceto	Contato físico
	Candidíase, tinha	<i>Candida albicans</i>	Ascomiceto (levedura)	Patógeno oportunista, flora residente
	Pneumonia	<i>Pneumocystis carinii</i>	Ascomiceto	Patógeno oportunista, flora residente no pulmão
<b>Protozoários parasitos</b>	Leishmaniose	<i>Leishmania major</i>	Protozoário	Picada de mosca de areia infectada
	Malária	<i>Plasmodium falciparum</i>	Protozoário	Picada de mosquito infectado
	Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>	Protozoário	Oral, de material infectado
	Tripanossomiase	<i>Trypanosoma brucei</i>	Protozoário	Picada de mosca tsé-tsé infectada
<b>Parasitas helmintos (vermes)</b>	Verme cilíndrico comum	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Nematódeo (verme cilíndrico)	Oral, de material infectado
	Esquistossomose	<i>Schistosoma mansoni</i>	Trematódeo	Através da pele, ao banhar-se em águas infectadas

**Figura 1.4** Diversos micro-organismos causam doenças humanas. Os organismos patogênicos são vírus, bactérias, fungos e parasitos, na maioria, protozoários e vermes. São listados alguns patógenos importantes de cada categoria, juntamente com as doenças que causam. \*As classificações são apenas para orientação e não são taxonomicamente uniformes; para os vírus

são dadas as famílias; para as bactérias, os agrupamentos gerais usados em bacteriologia médica e para os fungos e parasitos, divisões taxonômicas mais elevadas. Os termos gram-negativo e gram-positivo referem-se a propriedades de coloração das bactérias; as bactérias gram-positivas coram-se de púrpura com a coloração de gram, as bactérias gram-negativas, não.



**Figura 1.5** As barreiras físicas que separam o corpo de seu ambiente externo. Nestas imagens de uma mulher, as fortes barreiras contra infecção proporcionadas pela pele, pelo cabelo e pelas unhas são coloridas de azul e as membranas mucosas mais vulneráveis são coloridas de vermelho.

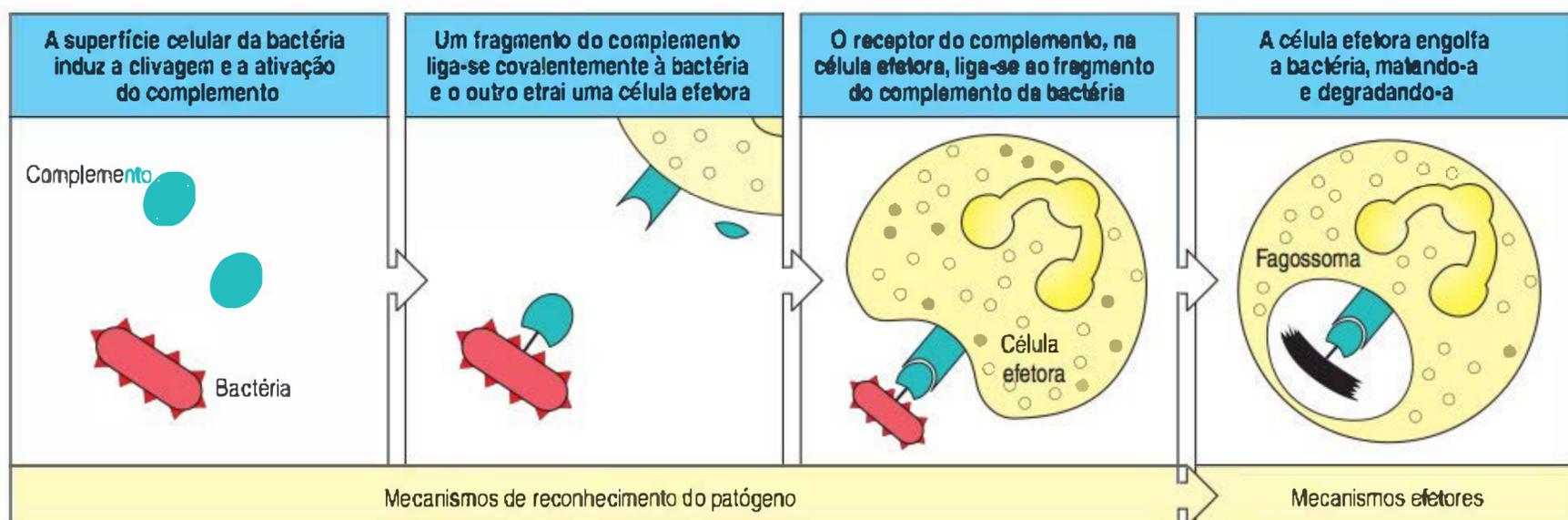
os patógenos entram nos tecidos moles do corpo, as defesas fixas do sistema imune inato cumprem com a sua função.

### 1-4 A resposta imune inata causa inflamação nos locais de infecção

Cortes, esfoladuras, picadas e ferimentos são vias pelas quais os patógenos transpõem a pele. Tocar, esfregar, beliscar e cutucar os olhos, o nariz e a boca, ajudam os patógenos a romper as superfícies mucosas, assim como respirar ar poluído, comer alimentos contaminados e estar próximo a pessoas infectadas. Com poucas exceções, as infecções permanecem localizadas e se extinguem em poucos dias, sem doença ou incapacitação. Essas infecções são controladas e eliminadas pela **resposta imune inata**, que está pronta para reagir rapidamente.

	Pele	Trato gastrointestinal	Trato respiratório	Trato urogenital	Olhos
<b>Mecânica</b>	Células epiteliais estreitamente juntas				
	Fluxo de líquidos, respiração, esfolamento da pele	Fluxo de líquidos, muco, comida e saliva	Fluxo de líquidos e muco (p. ex. cílios). Fluxo de ar	Fluxo de líquidos, urina, muco, esperma	Fluxo de líquidos, lágrimas
<b>Química</b>	Sebo (ácidos graxos, ácido láctico, lisozima)	Acidez, enzimas (proteases)	Lisozima de secreções nasais	Acidez de secreções vaginais. Espermina e zinco do sêmen	Lisozima das lágrimas
	Peptídeos antimicrobianos (defensinas)				
<b>Microbiológica</b>	Flora normal da pele	Flora normal do trato gastrointestinal	Flora normal do trato respiratório	Flora normal do trato urogenital	Flora normal dos olhos

**Figura 1.6** Várias barreiras impedem as bactérias de atravessar o epitélio e colonizar os tecidos. As superfícies dos epitélios constituem barreiras mecânicas, químicas e microbiológicas à infecção.

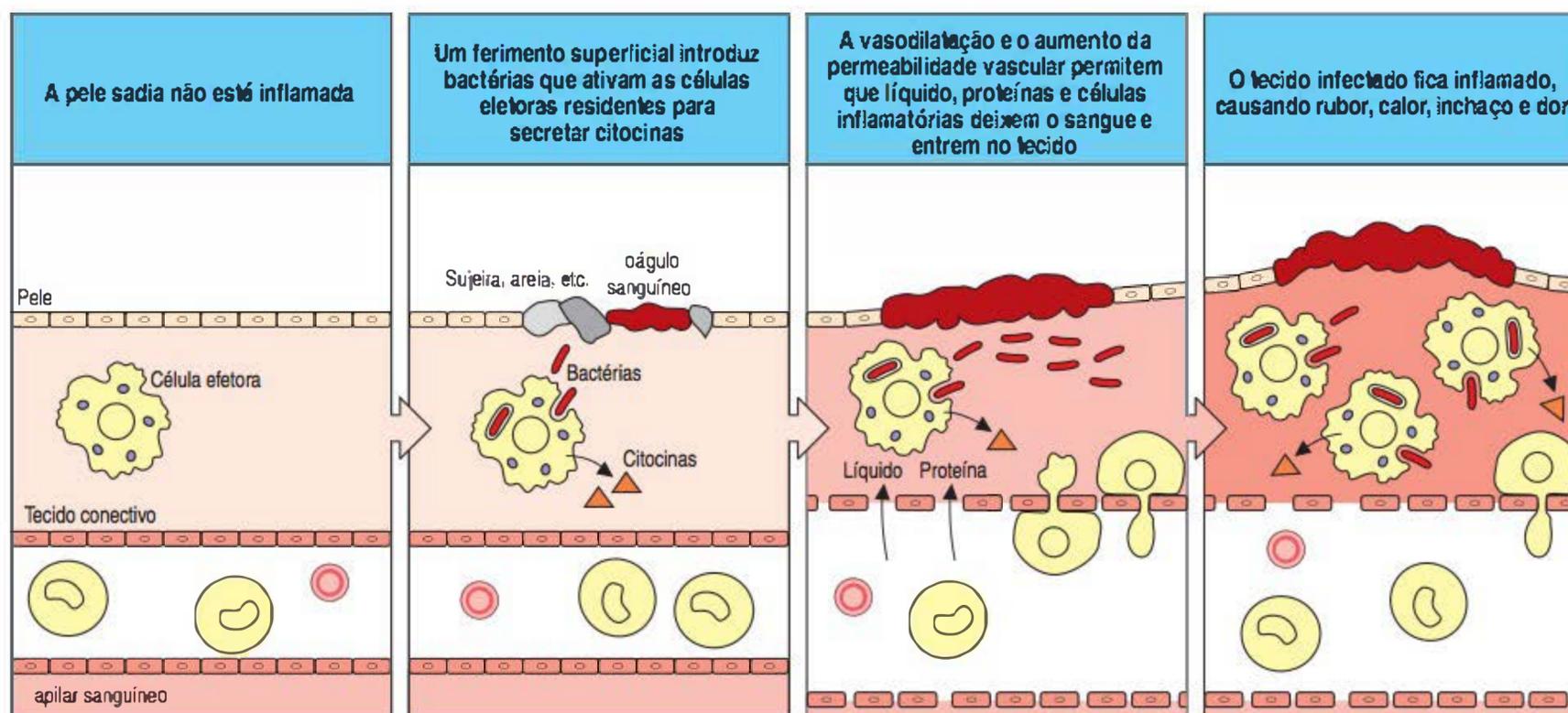


Essa resposta consiste em duas etapas (**Figura 1.7**). A primeira é o reconhecimento de que há um patógeno presente. Isso envolve proteínas solúveis e receptores de superfície celular que se ligam ao patógeno e a seus produtos ou a células humanas e proteínas do soro, que se tornam alteradas na presença do patógeno. Uma vez reconhecido o patógeno, a segunda etapa da resposta envolve o recrutamento de **mecanismos efetores** destrutivos que o matam e eliminam. Os mecanismos efetores são fornecidos pelas **células efetoras**, de vários tipos, que engolem as bactérias, matam as células infectadas por vírus ou atacam os parasitos protozoários, e uma série de proteínas séricas, denominadas **complemento**, que auxiliam as células efetoras sinalizando os patógenos com “bandeiras” moleculares, mas que também os atacam. Em conjunto, essas defesas são chamadas de **imunidade inata**. A palavra “inata” refere-se ao fato de que todas elas são inteiramente determinadas pelos genes que uma pessoa herda de seus pais. Muitas famílias de proteínas receptoras contribuem para o reconhecimento dos patógenos na resposta imune inata. Elas são de vários tipos estruturais diferentes e se ligam a ligantes quimicamente diversos, como peptídeos, proteínas, glicoproteínas, proteoglicanos, peptideoglicanos, carboidratos, glicolipídeos, fosfolipídeos e ácidos nucleicos.

Uma infecção que seria eliminada pela imunidade inata é a resultante de uma escoriação ou corte, por exemplo. Ao lavar o ferimento a maior parte da sujeira e dos patógenos associados ao homem – solo, pombos, cães, gatos, quatis, zorrilhos e gambás – são removidos. Das bactérias que restam, algumas começam a se dividir e iniciam uma infecção. As células e as proteínas do tecido lesado percebem a presença das bactérias, e as células enviam proteínas solúveis, denominadas **citocinas**, que interagem com outras células para desencadear a resposta imune inata. O efeito geral dessa resposta é induzir um estado de **inflamação** no tecido infectado. Inflamação é um conceito antigo em medicina, que tem sido tradicionalmente definido a partir das palavras latinas *calor*, *dolor*, *rubor* e *tumor*, significando calor, dor, vermelhidão e inchaço, respectivamente. Esses sintomas não são decorrentes da infecção, mas sim da resposta do sistema imune contra ela.

As citocinas induzem a dilatação local dos capilares sanguíneos que, aumentando o fluxo sanguíneo, fazem com que a pele se aqueça e avermelhe. A dilatação vascular (vasodilatação) introduz espaços entre as células do **endotélio**, fina camada de epitélio especializado que reveste o interior dos vasos sanguíneos. Isso torna o endotélio permeável e aumenta o vazamento de plasma sanguíneo para o tecido conjuntivo. A expansão do volume de líquido no local causa **edema**, ou inchaço, pressionando os terminais nervosos e causando dor. As citocinas também alteram as propriedades adesivas do endotélio vascular, recrutando os leucócitos a se ligarem a ele e a saírem do sangue para o tecido inflamado (**Figura 1.8**). Os leucócitos, que geralmente estão presentes nos tecidos inflamados e liberam substâncias que contribuem para a inflamação, são denominados **células inflamatórias**. A infiltra-

**Figura 1.7** A defesa imune envolve o reconhecimento de patógenos, seguida por sua destruição. Quase todos os componentes do sistema imune contribuem para mecanismos de reconhecimento ou de destruição de patógenos, ou para mecanismos de comunicação entre essas duas atividades. Na figura, isso é ilustrado por um processo fundamental usado para livrar-se dos patógenos. As proteínas séricas do sistema do complemento (em verde) são ativadas na presença de um patógeno (em vermelho), para formar uma ligação covalente entre um fragmento da proteína do complemento e o patógeno. A parte do complemento que está ligada assinala o patógeno como perigoso. O fragmento solúvel do complemento recruta um leucócito fagocitário para o sítio de ativação do complemento. Essa célula efetora tem um receptor de superfície que se liga ao fragmento do complemento ligado ao patógeno. O receptor e seu ligante são capturados para a célula pela fagocitose, depositando o patógeno em uma vesícula interna, chamada fagossoma, onde ele é destruído. Um fagócito é uma célula que ingere (“fago” deriva do grego e significa “comer”).



**Figura 1.8** Os mecanismos imunes inatos estabelecem um estado de inflamação nos locais de infecção. Na figura, estão ilustrados os eventos que se seguem a uma escoriação da pele. As bactérias invadem o tecido conjuntivo subjacente e estimulam a resposta imune inata.

ção de células no tecido inflamado aumenta o inchaço e algumas das moléculas que elas liberam contribuem para a dor. O desconforto e deformidade, causados pela inflamação, tem como benefício o rápido recrutamento de grandes quantidades de células e moléculas do sistema imune para o tecido infectado.

### 1-5 A resposta imune adaptativa é acrescentada à resposta imune inata em ação

Diariamente, os seres humanos estão expostos aos patógenos. A intensidade da exposição e a diversidade dos patógenos encontrados são maiores nas grandes cidades e nos aeroportos internacionais por conta do intercâmbio de pessoas. Apesar dessa exposição, a imunidade inata mantém as pessoas saudáveis na maior parte do tempo. Entretanto, algumas infecções desviam da resposta imune inata, como no caso de pessoas mal nutridas, mal abrigadas, insones ou estressadas de outros modos. Quando isso ocorre, a resposta imune inata age para retardar a disseminação da infecção, enquanto solicita a ação de leucócitos, denominados **linfócitos**, que aumentam o poder e o objetivo da resposta imune. Sua contribuição à defesa é a **resposta imune adaptativa**. Ela é assim chamada porque se organiza em torno de uma infecção em curso e se adapta às nuances do patógeno infectante. Consequentemente, a **imunidade adaptativa** de longa duração, que se desenvolve contra um patógeno, proporciona uma defesa especializada, com pouca utilidade contra infecções por um patógeno diferente.

Os mecanismos efetores usados na resposta imune adaptativa são semelhantes aos usados na resposta imune inata; a diferença importante está nos receptores de superfície celular usados pelos linfócitos para reconhecer patógenos (**Figura 1.9**). Em contraste com os receptores da imunidade inata, os receptores da imunidade adaptativa são todos do mesmo tipo molecular, e altamente patógeno-específicos. Eles não são codificados por genes convencionais, mas por genes que são cortados, processados e modificados para produzir bilhões de variantes do tipo receptor básico, de modo que diferentes linfócitos portem diferentes variantes. Durante a infecção, só os linfócitos que têm receptores que reconhecem o patógeno infectante são selecionados para participar da resposta adaptativa. Estes, então, proliferam e diferenciam-se para produzir grandes quantidades de células efetoras específicas para aquele patógeno (**Figura 1.10**). Esses processos que selecionam uma pequena subpopulação de linfócitos para proliferação e diferenciação em linfócitos efetores

Mecanismos de reconhecimento da imunidade inata	Mecanismos de reconhecimento da imunidade adaptativa
Resposta rápida (horas)	Resposta lenta (dias a semanas)
Invariável	Variável
Número limitado de especificidades	Várias especificidades altamente seletivas
Constante durante a resposta	Melhora durante a resposta

Mecanismos efetores comuns para destruição de patógenos
---

Figura 1.9 As principais características das imunidades inata e adaptativa.

são denominados **seleção clonal** e **expansão clonal**, respectivamente. Como há demora nesse processo, o benefício de uma resposta imune adaptativa só começa a ser percebido uma semana depois do início da infecção.

O valor da resposta imune adaptativa é ilustrado na gripe, que é causada por infecção das células epiteliais do trato respiratório inferior pelo vírus influenza. Os sintomas debilitantes começam 3 a 4 dias após o início da infecção, quando o vírus começa a se desviar da resposta imune inata. A doença persiste por 5 a 7 dias, enquanto a resposta imune adaptativa vai se organizando e começando a atuar. Logo que isso acontece, a febre diminui, começando na segunda semana após a infecção uma convalescença gradual.

Alguns dos linfócitos selecionados durante uma resposta imune adaptativa persistem no organismo e formam uma **memória imunológica** duradoura do patógeno. Essas células de memória permitem que encontros posteriores com o mesmo patógeno despertem uma resposta imune adaptativa mais forte e mais rápida, que acaba com a infecção com um mínimo de doença. A imunidade adaptativa proporcionada pela memória imunológica também é denominada **imunidade adquirida** ou **imunidade protetora**. Para alguns patógenos, como o vírus do sarampo, uma infecção completa pode proporcionar imunidade por décadas, enquanto que para a gripe, o efeito parece ter duração mais curta. Isso não é por falha da memória imunológica, mas porque o vírus influenza muda anualmente, escapando da imunidade adquirida pelos hospedeiros humanos.

Na primeira vez em que uma resposta adaptativa imune é produzida contra um determinado patógeno, ela é chamada de **resposta imune primária**. Nas vezes subsequentes em que ela é produzida e aplicada, ela é chamada de **resposta imune secundária**. O propósito da vacinação é induzir a memória imunológica contra um

**Figura 1.10 Seleção de linfócitos por um patógeno.** Quadro superior: durante seu desenvolvimento a partir de uma célula progenitora (em cinza), um linfócito é programado para produzir uma única espécie de receptor de superfície celular, que reconhece uma estrutura molecular específica. Cada linfócito produz um receptor com uma especificidade diferente, de modo que a população de linfócitos circulantes inclui milhões desses receptores que reconhecem estruturas diferentes, permitindo que todos os patógenos possíveis sejam reconhecidos. Linfócitos com receptores de diferentes especificidades estão representados com cores diferentes. Quadro central: durante uma infecção por um determinado patógeno, somente uma pequena subpopulação de linfócitos (em amarelo) terá os receptores que se ligam com aquele patógeno ou seus componentes. Quadro inferior: esses linfócitos são estimulados a se dividir e diferenciar, produzindo assim uma população expandida de células efetoras a partir de cada linfócito que se liga ao patógeno.



**Figura 1.11** Os benefícios de ter tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Em indivíduos normais, a infecção primária é eliminada do organismo pelos efeitos combinados da imunidade inata e da adaptativa (linha amarela). Em uma pessoa que não possui a imunidade inata, ocorre uma infecção descontrolada porque a imunidade adaptativa não pode ser desencadeada sem a resposta inata precedente (linha vermelha). Aquele que não possui resposta imune adaptativa, a infecção é contida inicialmente pela imunidade inata, mas não pode ser eliminada do organismo (linha verde).

patógeno, de modo que uma infecção subsequente com ele estimule uma resposta adaptativa de ação rápida e forte. Como todas as respostas imunes adaptativas são dependentes de uma resposta imune inata, as vacinas devem induzir as respostas imunes inata e adaptativa.

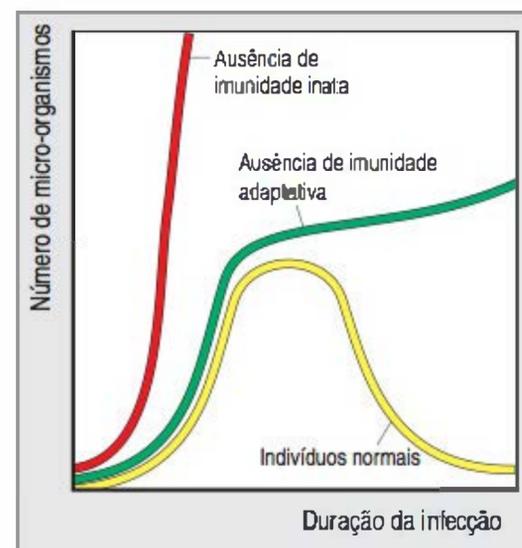
### 1-6 A imunidade adaptativa é mais conhecida do que a imunidade inata

É difícil avaliar qual a proporção de infecções eliminadas com sucesso pela imunidade inata, principalmente porque elas são superadas antes de causarem sintomas severos para exigir atenção médica. A proporção parece ser elevada, considerando a capacidade do organismo humano em manter grandes populações de micro-organismos residentes, sem causar sintomas de doenças. A importância da imunidade inata também está relacionada com a raridade das deficiências hereditárias dos mecanismos imunes inatos e no considerável defeito de proteção quando essas deficiências ocorrem (Figura 1.11).

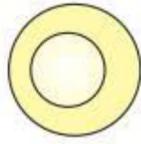
Parte da prática médica trata de uma pequena proporção de infecções, que a imunidade inata não consegue eliminar, cuja disseminação resulta em doenças evidentes, como pneumonia, sarampo ou gripe, e estimula uma resposta imune adaptativa. Nessas situações, os médicos e a resposta imune adaptativa atuam em conjunto para obter a cura; uma parceria que historicamente favorece a investigação científica da imunidade adaptativa com relação à imunidade inata. Como consequência, aprendeu-se menos sobre a imunidade inata do que sobre a adaptativa. No momento em que os imunologistas perceberam que os mecanismos de imunidade inata são fundamentais para toda a resposta imune, esse conhecimento começou a ser ampliado.

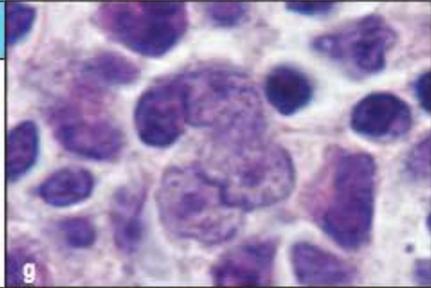
### 1-7 As células do sistema imune com diferentes funções derivam das células-tronco hematopoiéticas

As células do sistema imune são principalmente os leucócitos, ou células sanguíneas brancas, e as células de tecidos a elas relacionadas. Em conjunto com as outras células sanguíneas, eles são continuamente produzidos pelo organismo, em um processo de desenvolvimento denominado **hematopoiese**. Os leucócitos derivam de um progenitor comum denominado **célula-tronco hematopoiética pluripotente**, que também origina os eritrócitos (**células vermelhas** ou **hemácias**) e os **megacariócitos**, a fonte das **plaquetas**. Todos esses tipos celulares, juntamente com suas células precursoras, são denominados **células hematopoiéticas** (Figura 1.12). O sítio anatômico da hematopoiese muda com a idade (Figura 1.13). No embrião precoce, as células sanguíneas são produzidas primeiro no saco vitelínico e depois no fígado fetal. Do terceiro ao sétimo mês de vida fetal, o baço é o principal local da hematopoiese. À medida que os ossos se desenvolvem durante o quarto e o quinto mês de crescimento fetal, a hematopoiese começa a migrar para a **medula óssea** e, ao nascimento, é praticamente onde ela ocorre. Nos adultos, a hematopoiese ocorre na medula óssea do crânio, nas costelas, no esterno, na coluna vertebral, na pelve e no fêmur. Como as células sanguíneas têm vida curta, elas precisam ser sempre renovadas e a hematopoiese ocorre ao longo da vida.

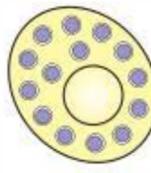
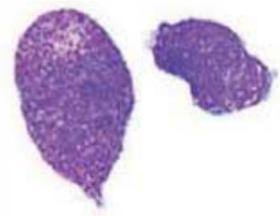


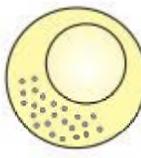
**Figura 1.12** Tipos de células hematopoiéticas. Os diferentes tipos de células hematopoiéticas são descritos em diagramas esquemáticos que indicam seus aspectos morfológicos típicos, acompanhados por microfotografias. São indicadas suas principais funções. Serão usadas essas representações esquemáticas. Os megacariócitos (k) residem na medula e liberam pequenos pacotes de citoplasma encerrado em membrana, que circulam no sangue e são conhecidos como **plaquetas**. Os eritrócitos (células sanguíneas vermelhas, hemácias) (i) são menores do que os leucócitos e não têm núcleo. Ampliação original de 15.000 vezes. Imagens, cortesia de Yasodha Natkunam.

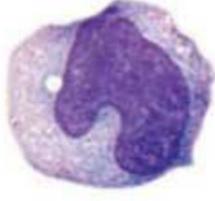
<b>Linfócito pequeno</b>	
	
	<b>a</b>
Produção de anticorpos (células B) ou funções citotóxicas ou auxiliares (células T)	

<b>Célula dendrítica</b>	
	
	<b>g</b>
Ativação das células T e iniciação das respostas imunes adaptativas	

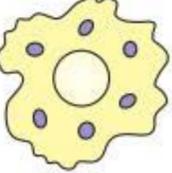
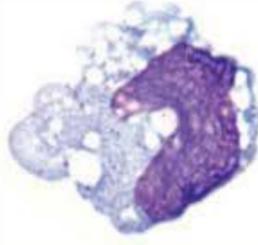
<b>Célula plasmática</b>	
	
	<b>b</b>
Completamente diferenciada da célula B que secreta os anticorpos	

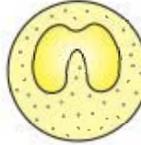
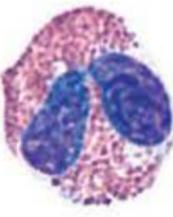
<b>Mastócito</b>	
	
	<b>h</b>
Expulsão de parasitos do corpo pela liberação de grânulos contendo histamina e outros agentes ativos	

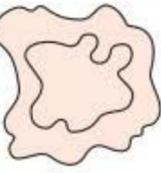
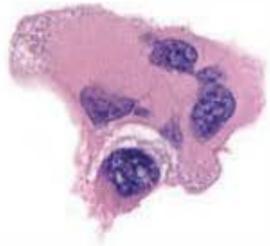
<b>Célula NK</b>	
	
	<b>c</b>
Mata células infectadas por certos vírus	

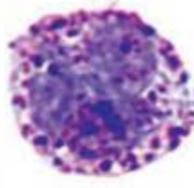
<b>Monócito</b>	
	
	<b>i</b>
Célula circulante, precursora do macrófago	

<b>Neutrófilo</b>	
	
	<b>d</b>
Fagocitose e morte de micro-organismos	

<b>Macrófago</b>	
	
	<b>j</b>
Fagocitose e morte de micro-organismos; ativação de células T e iniciação das respostas imunes	

<b>Eosinófilo</b>	
	
	<b>e</b>
Morte de parasitos recobertos com anticorpos, através da liberação dos conteúdos granulares	

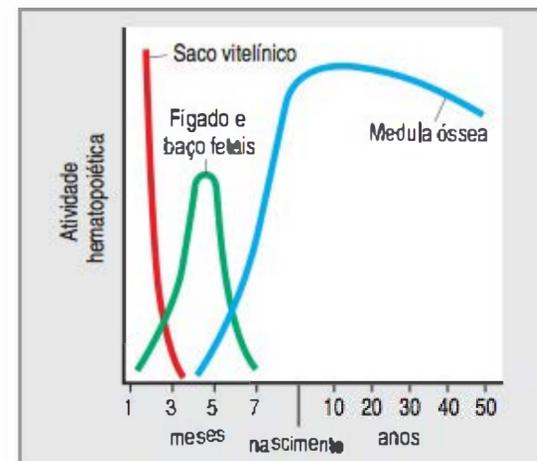
<b>Megacariócito</b>	
	
	<b>k</b>
Formação de plaquetas, reparação de ferimentos	

<b>Basófilo</b>	
	
	<b>f</b>
Controle da resposta imune a parasitos	

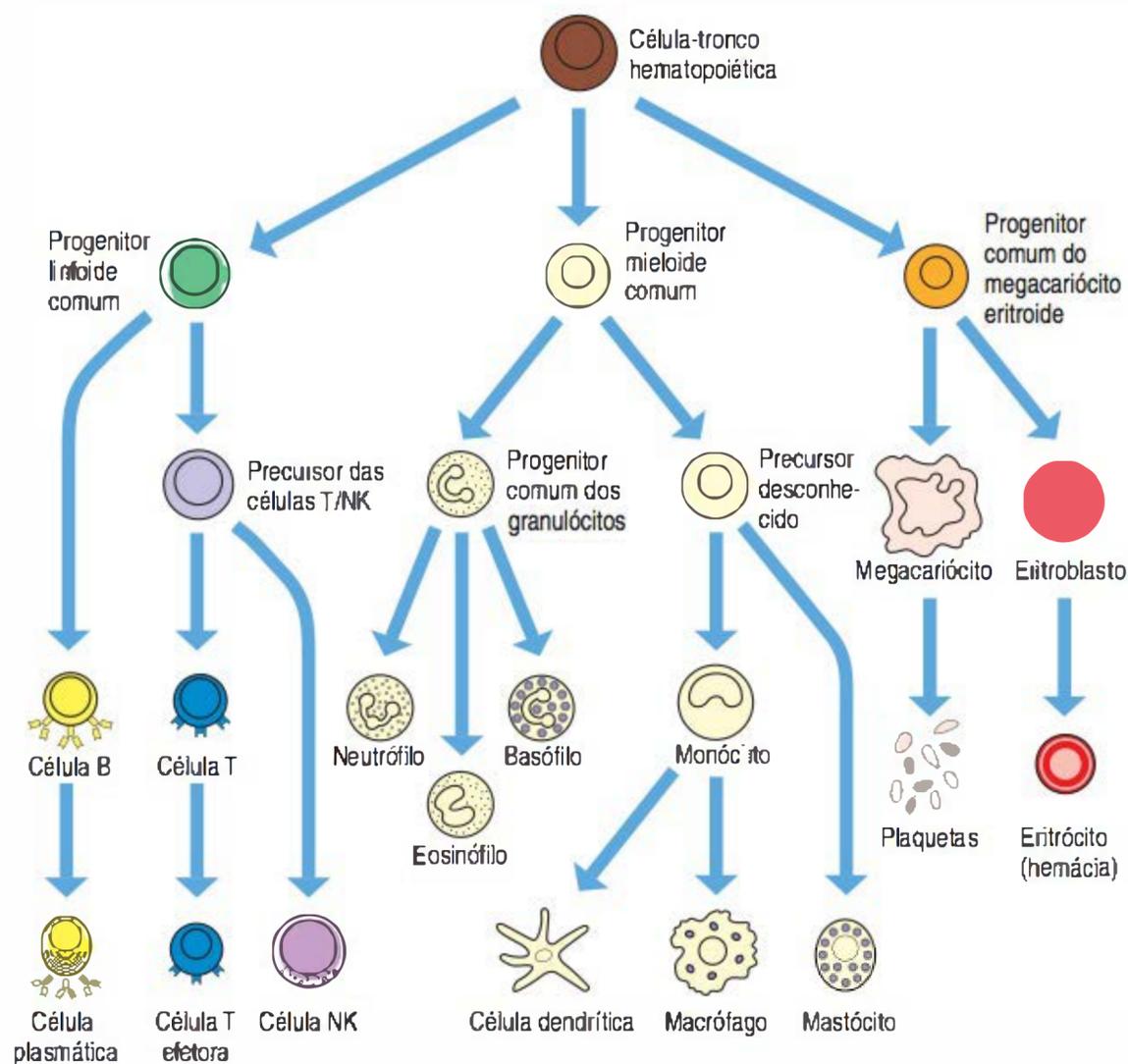
<b>Eritrócito</b>	
	
	<b>l</b>
Transporte de oxigênio	

As células-tronco hematopoiéticas podem se dividir para produzir outras células-tronco hematopoiéticas, um processo chamado de **autorrenovação**; elas também podem se tornar células-tronco mais maduras, comprometidas com uma das três linhagens celulares: a eritroide, a mieloide ou a linfoide (**Figura 1.14**). O progenitor eritroide dá origem a células sanguíneas da linhagem eritroide – as hemácias carreadoras de oxigênio e os megacariócitos produtores de plaquetas. As plaquetas são pequenos fragmentos celulares anucleados, em forma de prato, que mantêm a integridade dos vasos sanguíneos. Elas dão início e participam das reações de coagulação que bloqueiam os vasos sanguíneos danificados, para evitar perdas de sangue. Os megacariócitos são células gigantes que surgem da fusão de várias células precursoras e têm núcleos que possuem múltiplos conjuntos cromossômicos. (Megacariócito significa célula com núcleo gigante.) Residem permanentemente na medula óssea. As plaquetas são pequenos pacotes de citoplasma ligado à membrana e que se destacam dessas células.

O **progenitor mieloide** dá origem à **linhagem mieloide** de células. Um grupo de células mieloides consiste nos **granulócitos**, que têm grânulos citoplasmáticos proeminentes, contendo substâncias reativas que matam micro-organismos e intensificam a inflamação. Por terem núcleos com formas irregulares, de dois até cinco lobos, os granulócitos também são chamados de **leucócitos polimorfonucleares**. O mais abundante de todos os granulócitos e de todos os leucócitos é o **neutrófilo** (**Figura 1.15**), especializado em capturar, engolfar e matar os micro-organismos. As células com essa função são denominadas **fagócitos**, dos quais os neutrófilos são os mais numerosos e mais letais. Os neutrófilos são células efetoras da imunidade inata, mobilizados rapidamente para ingressar nos locais de infecção e podem atuar nas condições anaeróbias que com frequência prevalecem nos tecidos lesados. Eles têm vida curta e morrem no local da infecção, formando **pus** (**Figura 1.16**). Outro granulócito em abundância é o **eosinófilo**, que defende contra vermes helmínticos e outros parasitos intestinais. O granulócito menos abundante, o **basófilo**, também está implicado na regulação da resposta imune contra os parasitos, mas é tão raro que pouco se sabe sobre sua contribuição para a defesa imune. Os nomes dos gra-



**Figura 1.13** O local da hematopoiese em humanos muda durante o seu desenvolvimento. Primeiro as células sanguíneas são produzidas no saco vitelínico do embrião e subsequentemente no fígado embrionário. Elas começam a ser produzidas na medula óssea antes do nascimento e, no nascimento, este é o único tecido onde ocorre hematopoiese.



**Figura 1.14** As células sanguíneas e certas células de tecidos derivam de uma célula-tronco hematopoiética comum. A célula-tronco pluripotente (em marrom) se divide e diferencia em células progenitoras mais especializadas, dando origem às linhagens linfoide, mieloide e eritroide. O progenitor comum linfoide se divide e diferencia para dar produzir células B (em amarelo), T (em azul) e NK (em lilás). Ativada pela infecção, a célula B se divide e diferencia em células plasmáticas, enquanto as células T se diferenciam em vários tipos de células T efetoras. A célula mieloide progenitora se divide e diferencia para produzir pelo menos seis tipos celulares. São eles: os três tipos de granulócitos – neutrófilo, eosinófilo e basófilo; o mastócito, que vai residir no tecido conjuntivo e nas mucosas; o monócito circulante, que origina os macrófagos residentes nos tecidos; as células dendríticas. (A palavra “mieloide” significa “da medula óssea”.)

nulócitos referem-se à coloração de seus grânulos citoplasmáticos com corantes histológicos usados normalmente, os grânulos dos eosinófilos contêm substâncias básicas que se ligam ao corante ácido eosina, os grânulos basófilos contêm substâncias ácidas que se ligam a corantes básicos, como a hematoxilina, e os conteúdos dos grânulos dos neutrófilos não se ligam aos corantes acidobásicos.

Outro grupo de células mieloides consiste em monócitos, macrófagos e células dendríticas. Os **monócitos** são leucócitos que circulam no sangue. Eles se distinguem dos granulócitos por serem maiores, terem um núcleo dentado bem distinto e por terem o mesmo aspecto; por isso o nome monócito. Eles são os progenitores móveis das células sedentárias tissulares denominadas **macrófagos**. Circulam do sangue para os tecidos, onde maturam como macrófagos e passam a residir. O nome macrófago significa “grande fagócito” e, como o neutrófilo, antes chamado de micrófago, o macrófago é bem preparado para a fagocitose. Os macrófagos tissulares são células grandes, de forma irregular, caracterizadas por um extenso citoplasma, com numerosos vacúolos, frequentemente contendo material engolfado (Figura 1.17). Eles são as células que limpam o corpo, fagocitando e eliminando as células mortas, fragmentos celulares e micro-organismos invasores.

Se os neutrófilos são a “infantaria” de vida curta da imunidade inata, então os macrófagos são os “comandantes” de vida longa, que alertam as demais células e orquestram a resposta local contra a infecção. Os macrófagos presentes nos tecidos infectados geralmente são as primeiras células fagocíticas a detectar um micro-organismo invasor. Em resposta à presença de um patógeno, os macrófagos secretam as citocinas que recrutam os neutrófilos e outros leucócitos para a área infectada.

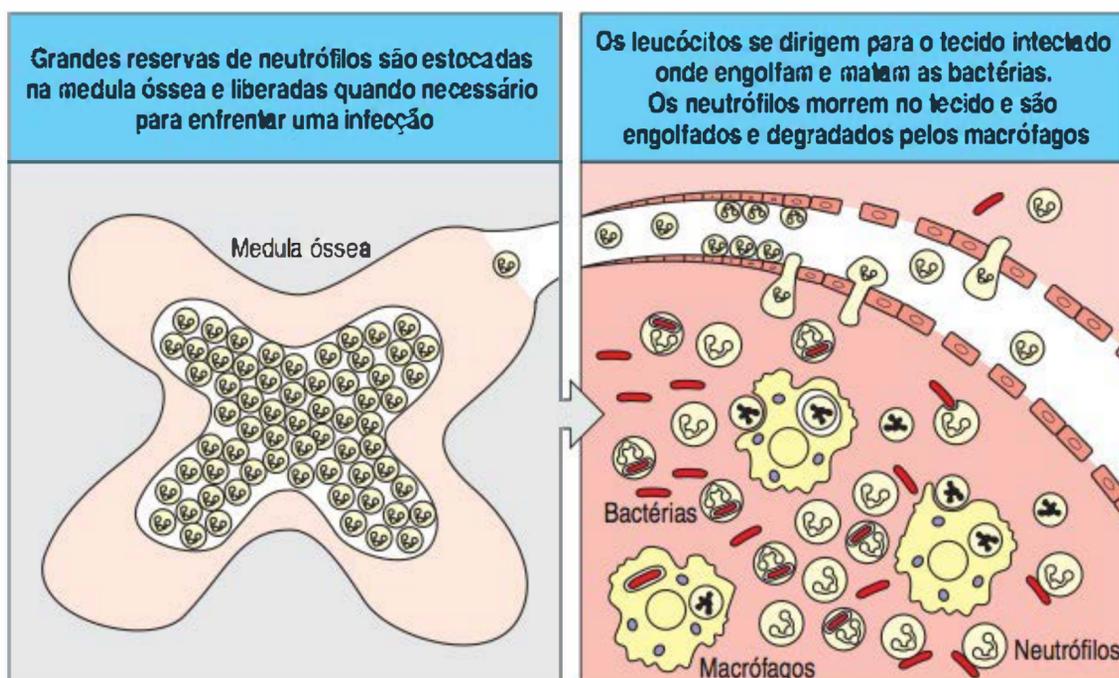
As **células dendríticas** residem nos tecidos corporais e têm a forma característica de estrela. Embora tenham muitas propriedades em comum com os macrófagos, sua única função é atuar como mensageiros celulares, enviados para ativar uma resposta imune adaptativa, quando necessário. Nessas ocasiões, as células dendríticas que residem no tecido infectado deixarão os tecidos carregando patógenos intactos e degradados até um dos órgãos linfoides especializados em respostas imunes adaptativas.

O último tipo de célula mielóide é o **mastócito**, que reside em todos os tecidos conjuntivos. Ele tem grânulos como os do basófilo, mas não deriva do desenvolvimento do basófilo, e não se conhece ainda a natureza de seu progenitor no sangue. A ativação e a degranulação dos mastócitos nos locais de infecção contribuem para a inflamação.

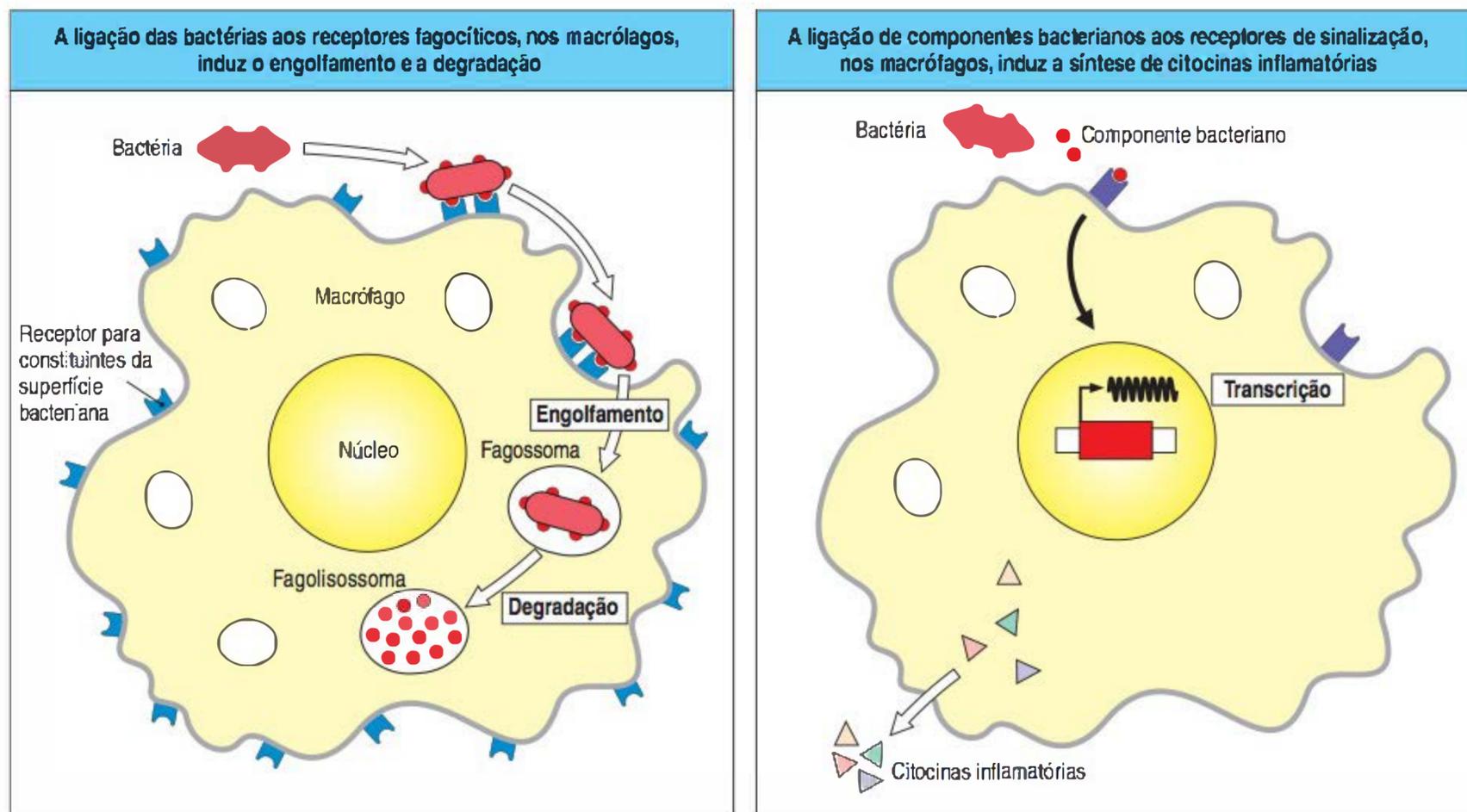
O **progenitor linfóide** dá origem à **linhagem linfóide** de leucócitos. Morfológica-mente são distinguidas duas populações de linfócitos sanguíneos: linfócitos gran-

Tipo celular	Proporção de leucócitos (%)
Neutrófilos	40 a 75
Eosinófilos	1 a 6
Basófilos	<1
Monócitos	2 a 10
Linfócitos	20 a 50

**Figura 1.15** Abundância relativa de tipos de células leucocitárias no sangue periférico humano. Os valores dados para cada tipo celular são as amplitudes normais encontradas no sangue venoso colhido de doadores saudáveis.



**Figura 1.16** Os neutrófilos são armazenados na medula óssea e se movem em grandes quantidades para os locais de infecção, onde atuam e morrem. Depois da ingestão e morte de bactérias, um neutrófilo morre. Os neutrófilos mortos são eventualmente eliminados pelos macrófagos tissulares de vida longa, que os degradam. O pus é composto por neutrófilos mortos.



des, com citoplasma granuloso, e pequenos linfócitos, quase sem citoplasma. Os **grandes linfócitos granulosos** são células efetoras da imunidade inata, chamadas **células NK** (de *natural killer cells*). As células NK são importantes na defesa contra infecções virais. Elas entram nos tecidos infectados e impedem a disseminação da infecção, matando as células infectadas por vírus e secretando citocinas que impedem a replicação viral nas células infectadas. Os **pequenos linfócitos** são as células responsáveis pela resposta imune adaptativa. Eles são pequenos porque circulam sob uma forma quiescente e imatura, que é funcionalmente inativa. O reconhecimento de um patógeno pelos pequenos linfócitos dirige um processo de seleção, crescimento e diferenciação de linfócitos que, após 1 a 2 semanas, produz uma poderosa resposta, adaptada contra o organismo invasor.

Embora os pequenos linfócitos sejam morfologicamente indistinguíveis entre si, eles compreendem várias sublinhagens, que são diferenciadas por seus receptores de superfície e pelas funções para as quais estão programadas para atuar. A distinção mais importante é entre os **linfócitos B** e os **linfócitos T**, também chamados de **células B** e **células T**, respectivamente. Nas células B, os receptores de superfície celular são as **imunoglobulinas**, já os das células T são chamados de **receptores das células T**. As imunoglobulinas e os receptores das células T são moléculas estruturalmente semelhantes, sendo produtos de genes cortados, processados e modificados durante o desenvolvimento dos linfócitos. Como consequência desses processos, cada célula B expressa um único tipo de imunoglobulina e cada célula T expressa um único tipo de receptor de célula T. Na população de pequenos linfócitos de um ser humano estão representados milhões de diferentes imunoglobulinas e receptores de células T.

As células T são subdivididas em dois tipos, **células T citotóxicas** e **células T auxiliares**, conforme as funções efetoras que elas exercem depois de ativadas. As células T citotóxicas destroem células infectadas por vírus ou bactérias que vivem e se reproduzem no interior de células humanas. As células NK e as células T citotóxicas têm funções efetoras semelhantes, as primeiras exercendo essas funções durante a resposta imune inata e as últimas durante a resposta imune adaptativa. As células T auxiliares secretam citocinas que ajudam outras células do sistema imune a tornarem-se completamente ativadas. Por exemplo, algumas subpopulações de células

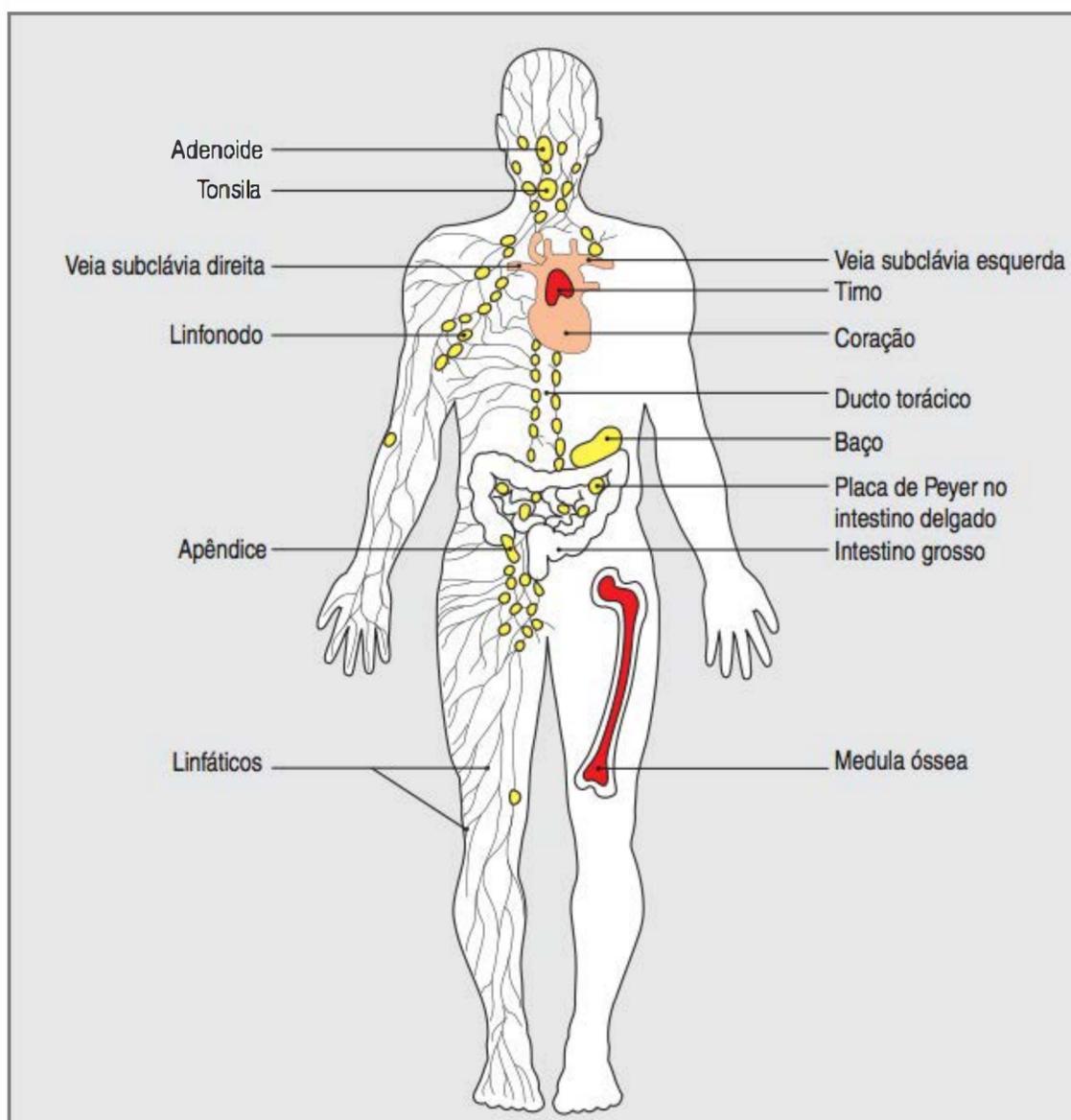
**Figura 1.17** Os macrófagos respondem a uma patogénia usando diferentes receptores para estimular a fagocitose e a secreção de citocinas. O quadro da esquerda apresenta a fagocitose mediada pelo receptor de uma bactéria por um macrófago. A bactéria (em vermelho) liga-se aos receptores de superfície do macrófago (em azul), induzindo a captura da bactéria em uma vesícula interna chamada de fagossoma, localizada no citoplasma do macrófago. A fusão do fagossoma com os lisossomas forma uma vesícula ácida chamada de fagolisossoma, que contém pequenas moléculas tóxicas e enzimas hidrolíticas que matam e degradam a bactéria. O quadro da direita mostra como um componente bacteriano, ligado a um tipo diferente de receptor de superfície celular, envia um sinal para o núcleo do macrófago, que inicia a transcrição dos genes de citocinas inflamatórias. As citocinas são sintetizadas no citoplasma e secretadas no líquido extracelular.

T auxiliares ativam as células B para que elas se tornem **células plasmáticas**. Essas são células efetoras, que secretam formas solúveis de imunoglobulinas chamadas de **anticorpos**, que se ligam aos patógenos e a seus produtos tóxicos.

## 1-8 A maioria dos linfócitos está presente em tecidos linfoides especializados

Embora médicos e imunologistas avaliem e estudem linfócitos em amostras de sangue coletadas de seus pacientes e de doadores voluntários, a maioria dos linfócitos é encontrada em tecidos especializados, conhecidos como **tecidos linfoides** ou **órgãos linfoides**. Os principais órgãos linfoides são a medula óssea, o timo, o baço, as adenoides, as tonsilas, o apêndice, os linfonodos e as placas de Peyer (Figura 1.18). Um tecido linfóide menos organizado também é encontrado revestindo as superfícies mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital. Funcionalmente os tecidos linfoides são divididos em dois tipos. Os **tecidos linfoides primários** ou **centrais** são aqueles nos quais os linfócitos se desenvolvem e amadurecem até a fase capaz de responder a um patógeno. A medula óssea e o **timo** são os tecidos linfoides primários; linfócitos B e T originam-se de precursores linfoides na medula óssea (ver Seção 1-7), mas enquanto as células B completam sua maturação na medula óssea antes de entrar na circulação, as células T deixam a medula óssea em uma fase mais imatura e migram para o timo para **maturar**, através do sangue. Além da medula óssea e do timo, todos os outros tecidos linfoides são conhecidos como **tecidos linfoides periféricos** ou **secundários**; eles são os locais onde os linfócitos maduros são estimulados a responder aos patógenos invasores.

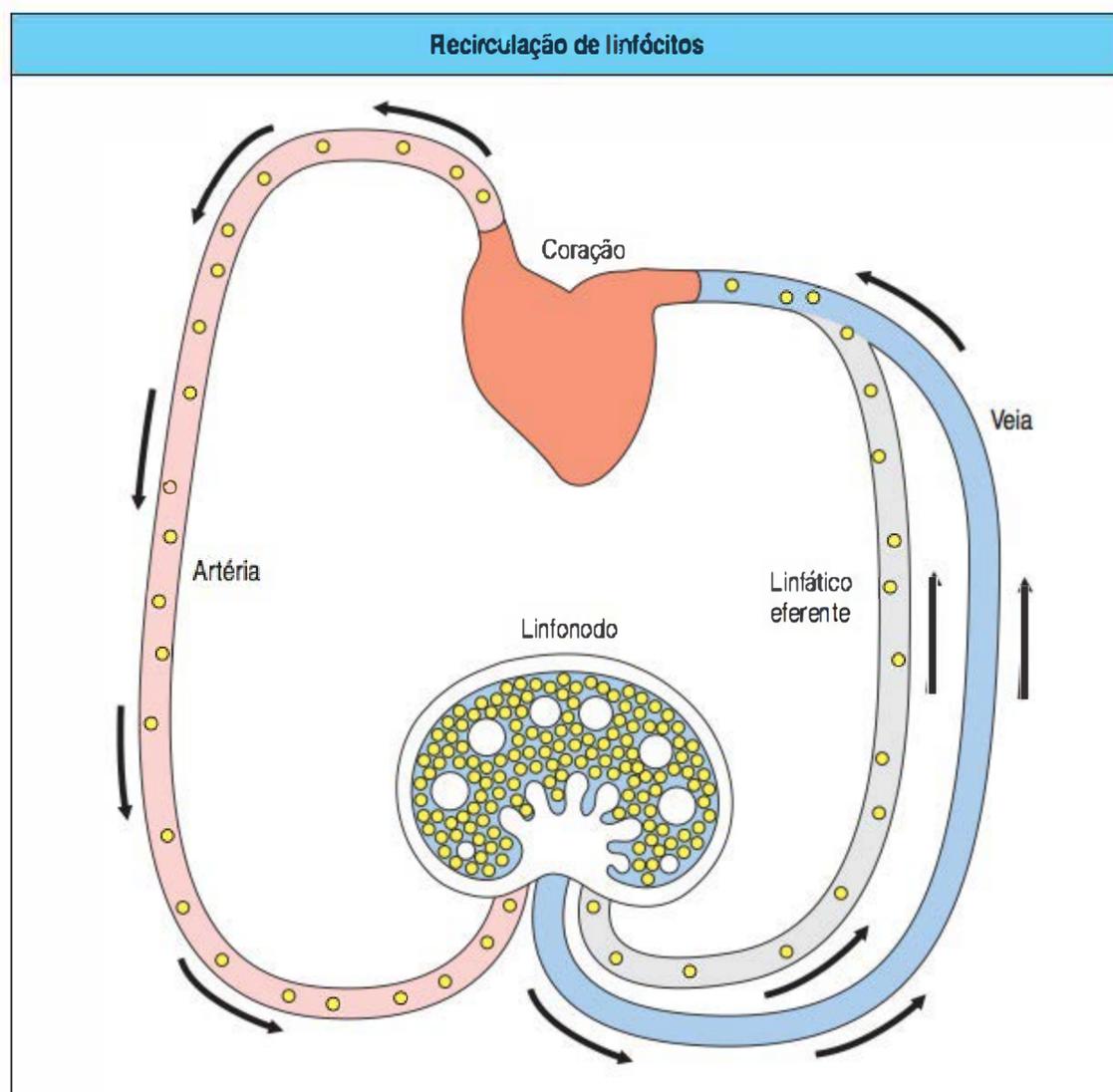
Os linfonodos localizam-se nas junções de uma rede anastomosada de **vasos linfáticos** denominados **linfáticos**, que se originam nos tecidos conjuntivos do



**Figura 1.18** Localização dos principais tecidos linfoides no corpo humano. Os linfócitos surgem das células-tronco na medula óssea. As células B completam sua maturação na medula óssea, enquanto as células T saem ainda imaturas, completando seu desenvolvimento no timo. A medula óssea e o timo são os tecidos linfoides primários, apresentados em vermelho. Os tecidos linfoides secundários são apresentados em amarelo e as finas ramificações em preto são os linfáticos. O plasma que vazou do sangue é recolhido pelos linfáticos, como linfa, e retorna ao sangue através do ducto torácico, que drena na veia subclávia esquerda.

organismo e coletam o plasma que vaza continuamente dos vasos sanguíneos, formando um líquido extracelular. Os linfáticos repõem esse líquido, chamado de **linfa**, para o sangue, principalmente através do ducto torácico, que drena para a veia subclávia esquerda, no pescoço. Diferente do sangue, a linfa não é controlada por uma bomba, e o seu fluxo é comparativamente lento. Válvulas unidirecionais no interior dos vasos linfáticos e os linfonodos localizados em suas junções asseguram que o movimento basal da linfa seja sempre na direção do afastamento dos tecidos periféricos em direção aos ductos da parte superior do corpo, onde a linfa drena no sangue. O fluxo da linfa é dirigido pelos movimentos contínuos de uma parte do corpo em relação à outra. Na ausência desse movimento, como no caso de paciente confinado ao leito por longo período, o fluxo da linfa se reduz e o líquido se acumula nos tecidos, causando o inchaço conhecido como edema.

Uma propriedade exclusiva das células B e T maduras, que as distingue das outras células sanguíneas, é que elas se movem no corpo, tanto no sangue quanto na linfa. O linfócito é o único tipo celular presente na linfa em qualquer quantidade. Quando os pequenos linfócitos deixam os tecidos linfoides primários onde se desenvolveram, eles entram na corrente sanguínea. Quando alcançam um capilar sanguíneo que invade um linfonodo, ou outros tecidos linfoides secundários, os pequenos linfócitos podem deixar o sangue e entrar no próprio linfonodo. Se o linfócito é ativado por um patógeno, ele permanece no linfonodo; do contrário, ele poderá ficar ali algum tempo e depois sair na linfa eferente e retornar para o sangue. Isso significa que a população de linfócitos de um nodo está em um estado de fluxo contínuo, com novos linfócitos entrando a partir do sangue enquanto outros saem na linfa eferente. Esse padrão de movimentação entre sangue e linfa é denominado **recirculação de linfócitos** (Figura 1.19). Isso permite que a população de linfócitos inspecione continuamente os órgãos linfoides secundários em busca de evidências de infecção. Uma exceção a esse padrão é o baço, pois não tem conexões com o sistema linfático. No baço, os linfócitos entram e saem através do sangue.



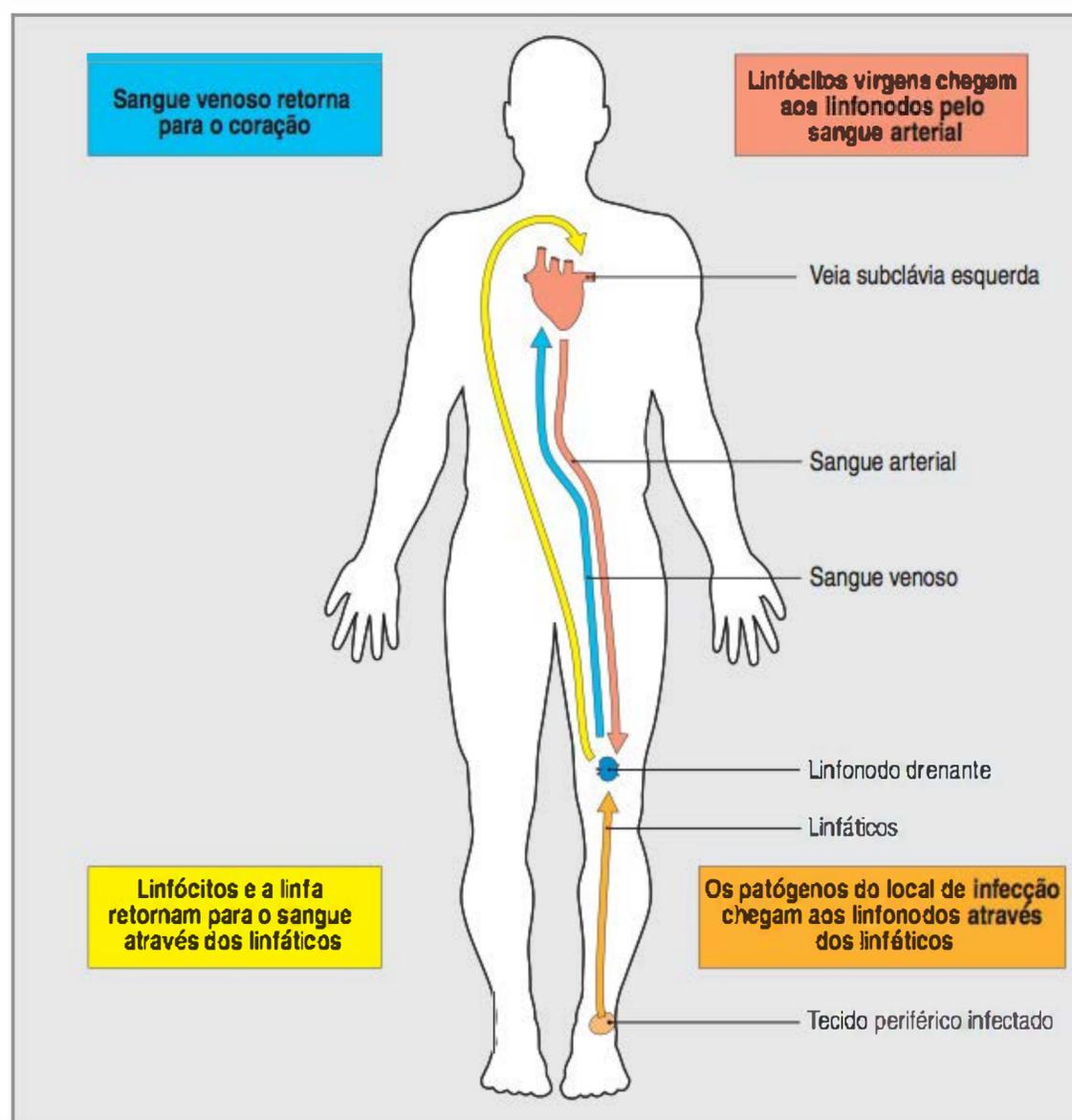
**Figura 1.19** A recirculação dos linfócitos. Os pequenos linfócitos são únicos entre as células sanguíneas por circularem através do corpo, tanto pela linfa quanto pelo sangue. Por isso, eles foram chamados de linfócitos. Eles saem do sangue, através das paredes dos capilares finos, para os órgãos linfoides secundários. Na figura é ilustrado um linfonodo. Depois de passar algum tempo no linfonodo, os linfócitos saem na linfa eferente e retornam para o sangue na veia subclávia esquerda. Se um linfócito de um linfonodo encontra um patógeno com o qual seu receptor de superfície se liga, ele para de recircular.

Os órgãos linfoides secundários são tecidos dinâmicos, onde os linfócitos estão sempre chegando através do sangue e saindo na linfa. Em um dado momento, só uma fração muito pequena de linfócitos está no sangue e na linfa; a maioria está nos órgãos e tecidos linfoides.

## 1-9 Imunidade adaptativa é iniciada nos tecidos linfoides secundários

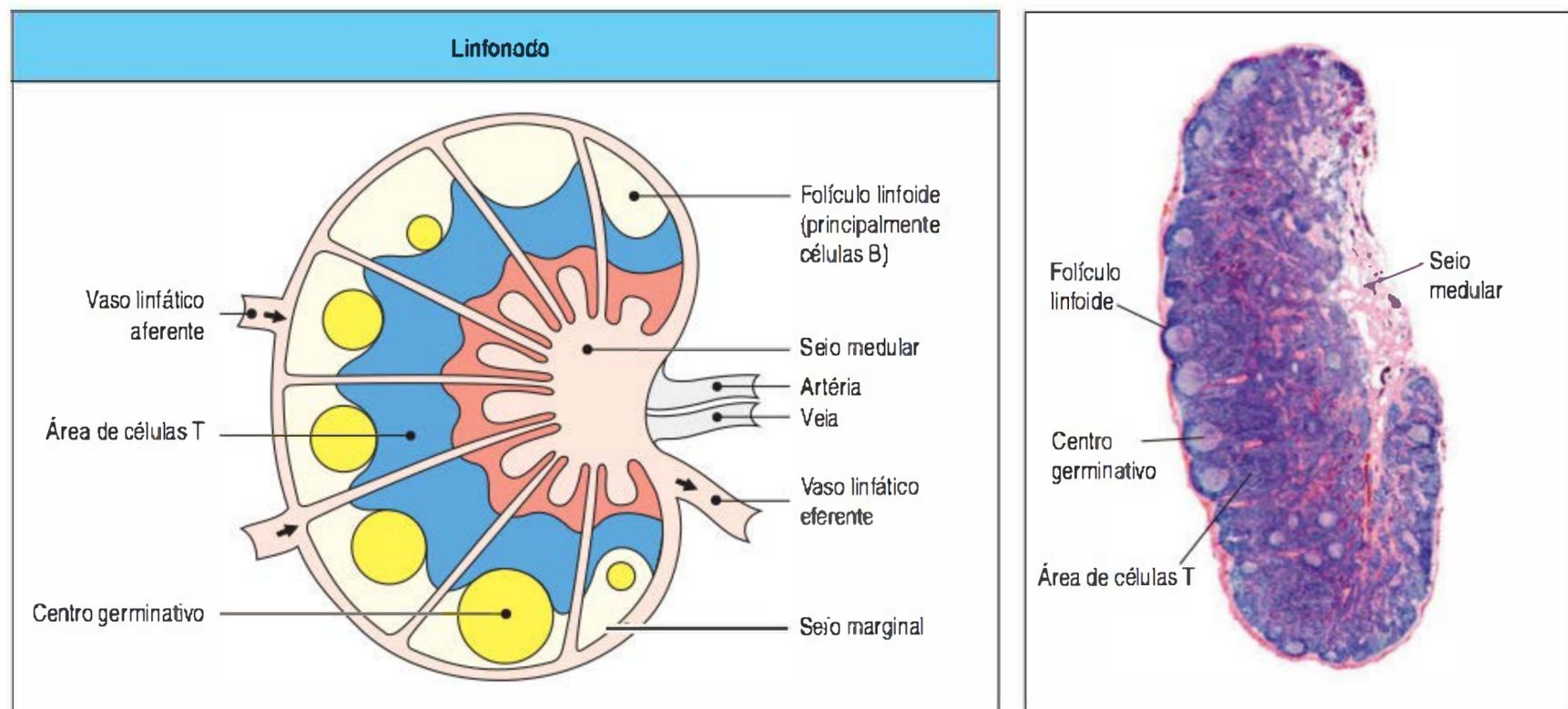
Experimentos envolvendo a infecção deliberada de voluntários demonstram que, para causar a doença, em geral é necessária uma grande dose inicial de micro-organismos patogênicos. Para estabelecer uma infecção, um micro-organismo precisa colonizar um tecido em números suficientes para suplantar as células e moléculas da imunidade inata, que são recrutadas prontamente do sangue para o local da invasão. Mesmo nessas circunstâncias, os efeitos serão mínimos, a menos que a infecção possa se espalhar para o interior do corpo. Os tecidos conjuntivos são locais frequentes de infecção, onde os patógenos penetram a partir de ferimentos na pele. Os patógenos intactos, os componentes de patógenos e as células dendríticas infectadas pelos patógenos são transportados pelos linfáticos desses locais até o **linfonodo** mais próximo. O linfonodo que recebe o líquido coletado em um sítio infectado é chamado de **linfonodo drenante** (Figura 1.20).

A anatomia do linfonodo proporciona locais de encontro onde linfócitos vindos do sangue encontram patógenos e seus produtos, trazidos do tecido conjuntivos infectado (Figura 1.21). Os linfócitos que chegam dirigem-se para diferentes regiões do linfonodo, as células T, para áreas de células T e as células B, para as áreas de células B - conhecidas como **folículos linfoides**. Os patógenos e as células dendríticas portadoras de patógenos de um tecido infectado chegam a um linfonodo



**Figura 1.20** Os linfócitos circulantes encontram os patógenos oriundos da linfa nos linfonodos drenantes.

Os linfócitos deixam o sangue e entram nos linfonodos, onde podem ser ativados por patógenos da linfa aferente que está drenando de um sítio de infecção. A circulação relacionada à infecção no pé esquerdo é apresentada na imagem. Quando ativados por patógenos, os linfócitos ficam no nódo para se dividir e diferenciar em células efetoras. Se os linfócitos não são ativados, eles deixam o nódo através da linfa eferente e são transportados para o ducto torácico através dos linfáticos (ver Figura 1.18), que drenam no sangue pela veia subclávia esquerda. Os linfócitos recirculam o tempo todo, independente de infecção. A cada minuto,  $5 \times 10^6$  linfócitos deixam o sangue e entram nos tecidos linfoides secundários.



**Figura 1.21** Arquitetura do linfonodo, o local onde os linfócitos oriundos do sangue respondem aos patógenos oriundos da linfa. Os linfonodos humanos são pequenos órgãos em forma de rim, com cerca de 1,2 cm de comprimento e pesando 1 grama ou menos. Eles estão localizados nas junções do sistema linfático, onde inúmeros vasos linfáticos aferentes, trazendo linfa dos tecidos, se reúnem para formar um único vaso linfático eferente maior, que leva a linfa para fora do linfonodo. À direita é apresentada uma microfotografia de uma seção longitudinal de um linfonodo e à esquerda é apresentado um esquema de um linfonodo em seção longitudinal. O linfonodo é composto de um córtex (as áreas em amarelo e azul) e de uma medula (apresentada em rosa escuro). A linfa chega através dos vasos linfáticos aferentes (em rosa) e, durante uma infecção, o patógeno e as células dendríticas ligadas a ele chegam dos tecidos infectados, através

da linfa aferente drenante. O linfonodo fica repleto de linfócitos, macrófagos e de outras células do sistema imune, em meio as quais a linfa percoia até chegar aos seios marginais e sair pelo vaso linfático eferente. Os linfócitos chegam aos linfonodos através do sangue arterial. Eles entram no nodo passando por entre as células endoteliais que limitam os finos capilares do linfonodo (não demonstrado). No linfonodo, as células B e T tendem a se congregarem em regiões anatomicamente distintas. As células T povoam o córtex interior (paracórtex) e as células B formam folículos linfoides no córtex exterior. Durante uma infecção, a expansão das células B patógeno-específicas forma uma estrutura esférica, chamada de centro germinativo, em cada folículo. Os centros germinativos são bem visíveis na imagem. Ampliação original de 40 vezes. Imagem, cortesia de Yasouha Natkunam.

por **vasos linfáticos aferentes**. Vários deles se reúnem em um nodo e saem como um **único vaso linfático eferente**. À medida que atravessa o nodo, as células dendríticas alojam-se ali e os patógenos e outros materiais estranhos são filtrados pelos macrófagos. Isso impede que os organismos infecciosos cheguem ao sangue e provê um depósito de patógenos e de células dendríticas portadoras de patógenos no interior do linfonodo, que pode ser usado para ativar os linfócitos. Durante uma infecção, as células B patógeno-específicas, que se ligaram ao patógeno, proliferam para formar uma densa estrutura esférica em cada folículo, chamada de **centro germinativo**. O linfonodo que drena um sítio de infecção aumenta de tamanho em consequência da proliferação dos linfócitos ativados, um fenômeno às vezes referido como “ínguas”.

No linfonodo, a pequena proporção das células B e T que tem receptores que se ligam ao patógeno ou a seus produtos será estimulada a se dividir e diferenciar em células efetoras. As células T são ativadas pelas células dendríticas, depois que algumas delas se movem para o folículo linfoide associado, onde auxiliam a ativação das células B para se tornarem células plasmáticas. Outras células T efetoras e os anticorpos secretados pelas células plasmáticas são levados pela linfa eferente e pelo sangue, para os tecidos infectados (Figura 1.22). Nesse local, as células efetoras e as moléculas da imunidade adaptativa trabalham com seus equivalentes na imunidade inata para subjugar a infecção. A recuperação de uma infecção envolve a eliminação dos organismos infecciosos do corpo e o reparo do dano causado pela infecção

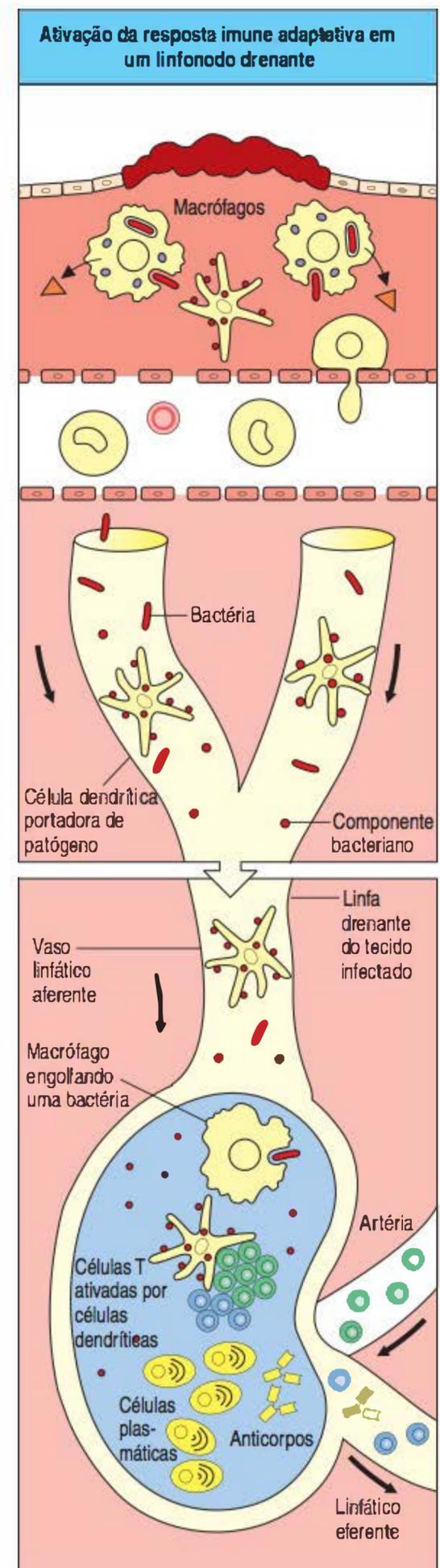
**Figura 1.22 Ativação da imunidade adaptativa no linfonodo drenante.** Os patógenos, seus componentes e as células dendríticas, transportando patógenos e moléculas deles derivadas, chegam pela linfa aferente, drenando o sítio de infecção. Patógenos livres e fragmentos são removidos por macrófagos; as células dendríticas passam a residir nos linfonodos e se movem para as áreas de células T, onde encontram os pequenos linfócitos, que entram no nodo através do sangue (em verde). As células dendríticas estimulam especificamente a divisão e a diferenciação dos pequenos linfócitos patógeno-específicos em linfócitos efetores (em azul). Algumas células T auxiliares e células T citotóxicas saem pela linfa eferente e direcionam-se para os tecidos infectados através da linfa e do sangue. Outras células T auxiliares permanecem no linfonodo e estimulam a divisão e diferenciação das células B patógeno-específicas em células plasmáticas (em amarelo). As células plasmáticas se movem para a medula do linfonodo, onde secretam anticorpos patógeno-específicos, que são levados para o local de infecção através da linfa eferente e depois através do sangue. Algumas células plasmáticas saem do linfonodo e movimentam-se através da linfa eferente e saem do sangue, para a medula óssea, onde continuam a secretar anticorpos.

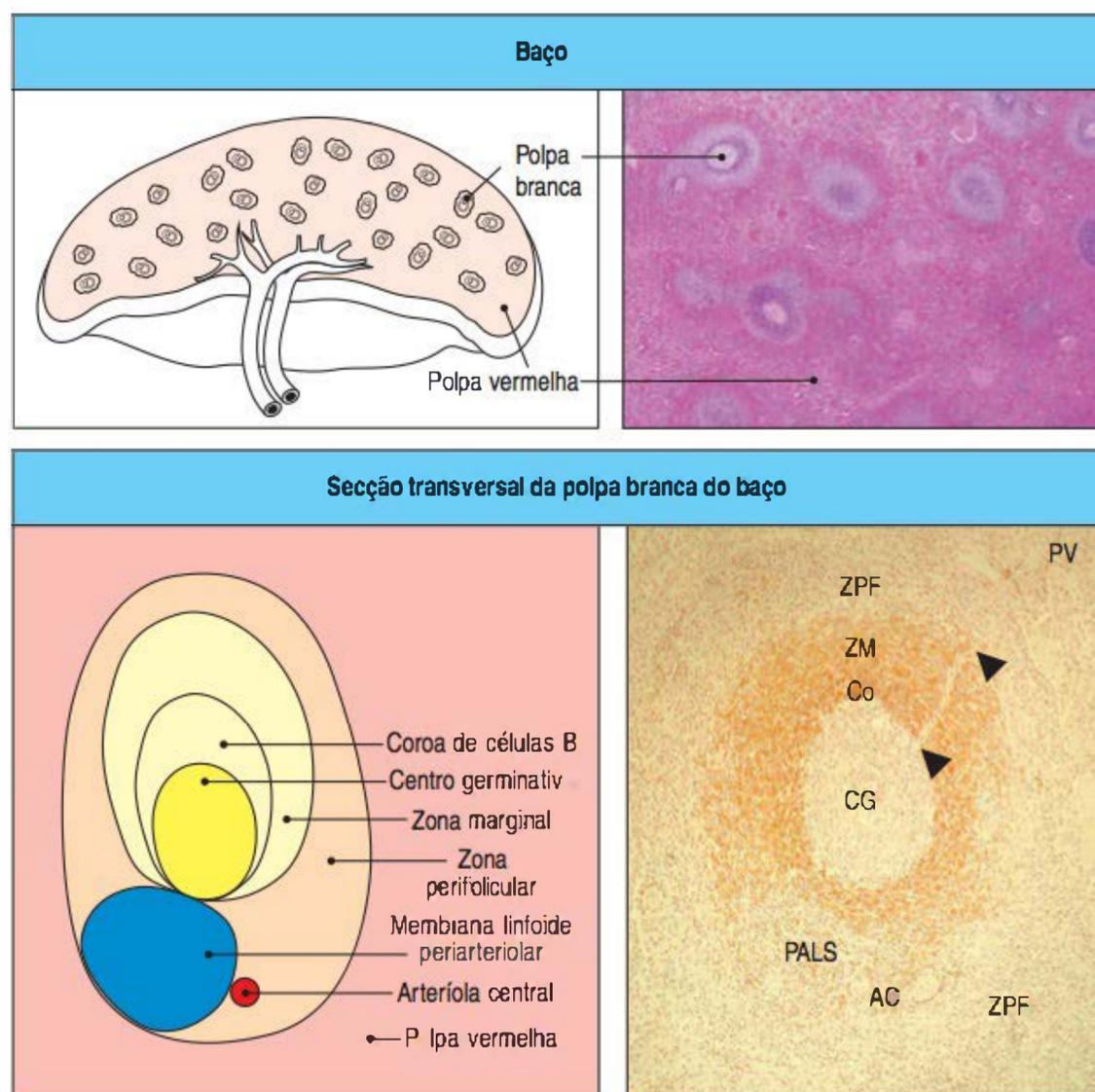
e pela resposta imune. A cura nem sempre é possível. A infecção pode superar o sistema imune, causando a morte. Nos Estados Unidos, cerca de 36.000 mortes por ano estão associadas com a gripe. Em situações intermediárias, a infecção persiste, mas seus efeitos patológicos são controlados pela resposta imune adaptativa, como ocorre com o vírus do herpes (ver Figura 1.4).

### 1-10 O baço proporciona imunidade adaptativa contra infecções no sangue

Os patógenos podem entrar diretamente no sangue, como ocorre quando insetos hematófagos transmitem doenças ou quando os linfonodos drenantes dos tecidos infectados não conseguem remover todos os micro-organismos da linfa devolvida para o sangue. O **baço** é o órgão linfóide que atua como um filtro para o sangue. A função dessa filtração é remover as hemácias lesadas ou senescentes; a outra função do baço é a de um órgão linfóide secundário, que defende o organismo contra patógenos circulantes no sangue. Qualquer micro-organismo no sangue é um patógeno em potencial e fonte de perigosa infecção sistêmica. Os micro-organismos e os produtos microbianos do sangue são capturados pelos macrófagos esplênicos e pelas células dendríticas, que então estimulam as células B e T que chegam ao baço através do sangue. O baço é composto por dois tipos de tecidos, a polpa vermelha, onde as hemácias são monitoradas e removidas, e a polpa branca, onde os leucócitos se reúnem para proporcionar imunidade adaptativa. A organização e as funções da polpa esplênica branca são semelhantes às do linfonodo, sendo a principal diferença que os patógenos e os linfócitos entram e saem do baço através do sangue (Figura 1.23).

Raros indivíduos não têm baço, condição chamada de asplenia (Figura 1.24). Sabe-se que a causa da asplenia é genética porque a condição ocorre em famílias, mas o gene envolvido ainda não foi identificado. Crianças com asplenia em geral são suscetíveis a infecções pelas **bactérias encapsuladas**, como *Streptococcus pneumoniae* (o pneumococo) ou *Haemophilus influenzae*, cujas células são recobertas por uma espessa cápsula de polissacarídeo. Um parente próximo do *S. pneumoniae*, o *S. pyogenes*, causador de tonsilite, pode ser visto na Figura 1.3d. Crianças com asplenia podem ser protegidas dessas infecções por imunizações que incorporam os polissacarídeos capsulares dessas bactérias. Para um efeito satisfatório, as vacinas são injetadas de forma subcutânea no tecido conjuntivo abaixo da pele. Desse local, elas estimulam uma resposta imune nos linfonodos drenantes, órgãos linfóides que têm funções imunológicas normais nos indivíduos asplênicos. Quando o baço de uma pessoa é lesado em consequência de acidentes traumáticos ou de ferimentos,



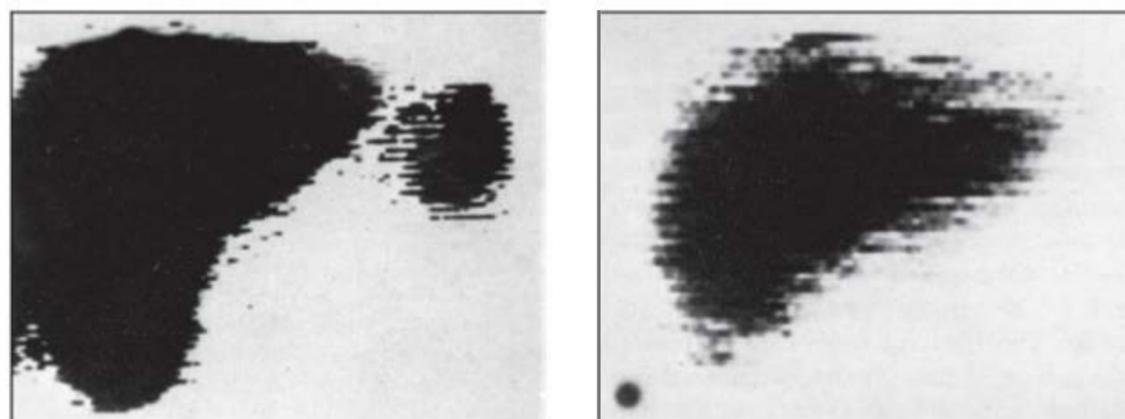


**Figura 1.23** O baço possui agregados de linfócitos semelhantes aos dos linfonodos. O baço humano é um órgão linfóide grande, na parte superior esquerda do abdome, pesando cerca de 150 gramas. O diagrama no quadro superior esquerdo representa uma secção do baço onde os nódulos da polpa branca estão dispersos na polpa vermelha, mais extensa. Os eritrócitos velhos ou danificados são removidos da circulação para a polpa vermelha (PV); a polpa branca é um tecido linfóide secundário, onde são produzidas respostas a patógenos oriundos do sangue. O diagrama do quadro inferior esquerdo representa um nódulo de polpa branca, em secção transversal. Ele consiste em uma camada de linfócitos que rodeiam uma arteriola central (AC) chamada de camada linfóide periarteriolar (PALS, de *periarteriolar lymphoid sheath*). Os linfócitos próximos da arteriola são, na maioria, células T (em azul); as células B (em amarelo) estão localizadas mais periféricamente. Cada folículo linfóide compreende um centro germinativo (CG), uma coroa de células B (Co) e uma zona marginal (ZM), que contém células B em diferenciação e macrófagos. Tanto o folículo quanto a PALS estão rodeados por uma zona perifolicular (ZPF) que limita a polpa vermelha e contém vários tipos celulares, inclusive eritrócitos, macrófagos, células T e células B. *Imagens, cortesia de H.G. Burkitt e B. Young (superior) e de N.M. Milicevic (inferior).*

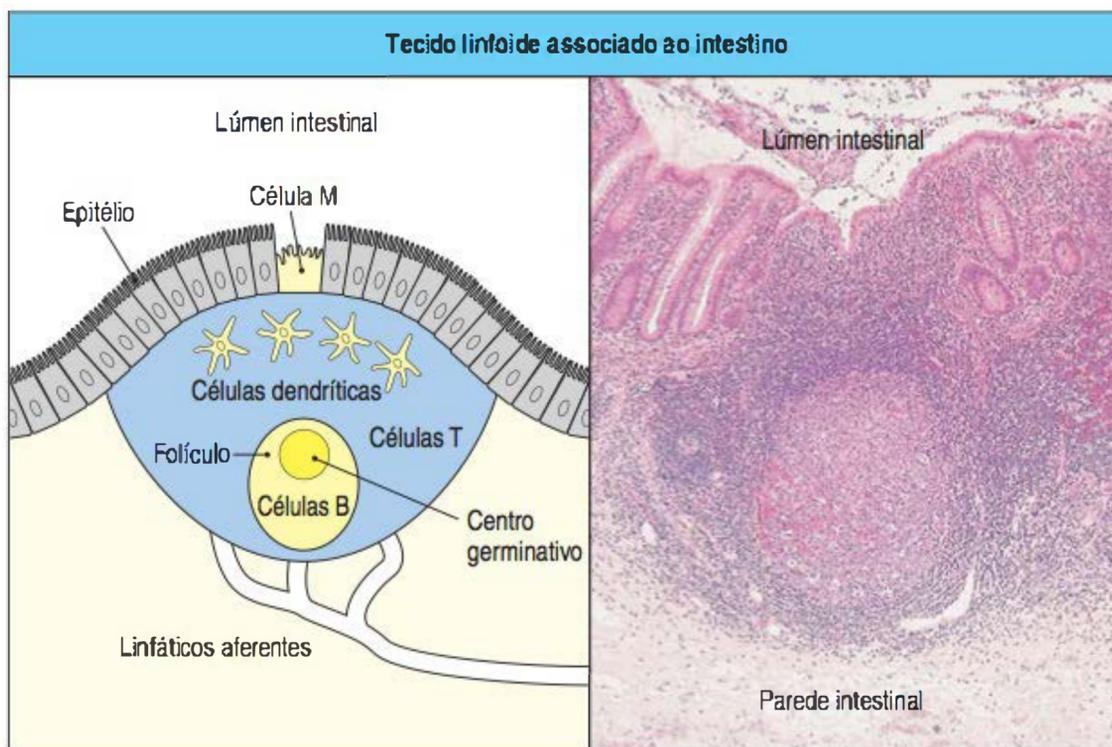
frequentemente ele é removido por meio de cirurgia para evitar uma perda sanguínea na cavidade abdominal, com risco de vida. Crianças que passaram por esse procedimento (procedimento chamado de esplenectomia) podem ser tão vulneráveis a infecções bacterianas quanto as crianças asplênicas. Para os adultos que já foram infectados por esses patógenos e desenvolveram imunidade protetora, as consequências da esplenectomia são leves, mas é aconselhável a vacinação contra alguns patógenos, em especial contra *S. pneumoniae*.

### 1-11 A maior parte do tecido linfóide secundário está associada com o intestino

As partes do corpo que abrigam as maiores e mais diversificadas populações de micro-organismos são os tratos respiratório e gastrointestinal. As extensas superfícies mucosas desses tecidos os tornam particularmente vulneráveis a infecções



**Figura 1.24** Diagnóstico de uma criança com asplenia. As fotos mostram varreduras de cintilação do abdome de uma mãe (imagem da esquerda) e de uma criança (imagem da direita) após injeção intravenosa com ouro coloidal radioativo. O órgão grande, de forma irregular é o fígado, que é observado em ambas as imagens. O órgão menor e mais arredondado, à direita, na mãe, é o baço, que não está presente na criança. *Imagens, cortesia de F. Rosen e R. Geha.*



**Figura 1.25** Uma típica região do tecido linfóide associado ao intestino. Um diagrama esquemático (imagem da esquerda) e uma microfotografia (imagem da direita) de uma região organizada típica do GALT, como placa de Peyer. As células M da parede epitelial do intestino liberam patógenos do lúmen da mucosa intestinal, para o tecido linfóide da parede intestinal. O tecido linfóide está organizado de modo semelhante a um linfonodo e à polpa branca do baço, com zonas distintas de células B e T, folículos linfóides e centros germinativos. Os leucócitos, inclusive os linfócitos, são liberados do sangue através das paredes dos pequenos capilares sanguíneos, como no linfonodo. Os linfócitos, ativados no GALT, deixam os linfáticos eferentes e, através dos linfonodos da via mesentérica (não demonstrado), são liberados no ducto torácico e de volta para o sangue, de onde eles especificamente reentram no intestino como linfócitos efetores. Imagem, cortesia de N. Rooney.

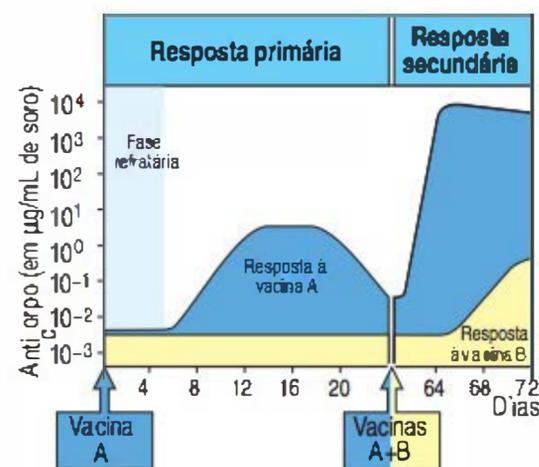
e, por isso, eles são repletos de tecido linfóide secundário. Os **tecidos linfóides associados ao intestino (GALT, de gut-associated lymphoid tissues)** incluem as **tonsilas**, as **adenoides**, o **apêndice** e as **placas de Peyer** que revestem o intestino delgado (ver Figura 1.18). Agregados similares, mas menos organizados, de tecidos linfóides secundários revestem o epitélio respiratório, onde são chamados de **tecidos linfóides associados aos brônquios (BALT, de bronchial-associated lymphoid tissues)**, e outras superfícies mucosas, inclusive o trato gastrointestinal. Os tecidos linfóides de mucosa mais difusos são conhecidos como **tecidos linfóides associados à mucosa (MALT, de mucosa-associated lymphoid tissues)**.

Embora diferentes dos linfonodos ou do baço na aparência externa, os tecidos linfóides da mucosa são semelhantes a eles em sua microanatomia (Figura 1.25) e em sua função de capturar patógenos para ativar os linfócitos. As diferenças principais estão na via de entrada dos patógenos e nos padrões de migração de seus linfócitos. Os patógenos chegam aos tecidos linfóides associados à mucosa por liberação direta através dela, mediada por células especializadas do epitélio, chamadas de **células M**. Inicialmente, os linfócitos entram no tecido linfóide da mucosa através do sangue e, se não forem ativados, saem através dos linfáticos que conectam os tecidos da mucosa com os linfonodos drenantes. Os linfócitos ativados nos tecidos da mucosa tendem a ficar no seu sistema, ou movendo-se diretamente para fora do tecido linfóide na lâmina própria e no epitélio da mucosa, onde exerçam suas funções efetoras, ou voltam para os tecidos da mucosa através do sangue, como células efetoras, depois de recircularem.

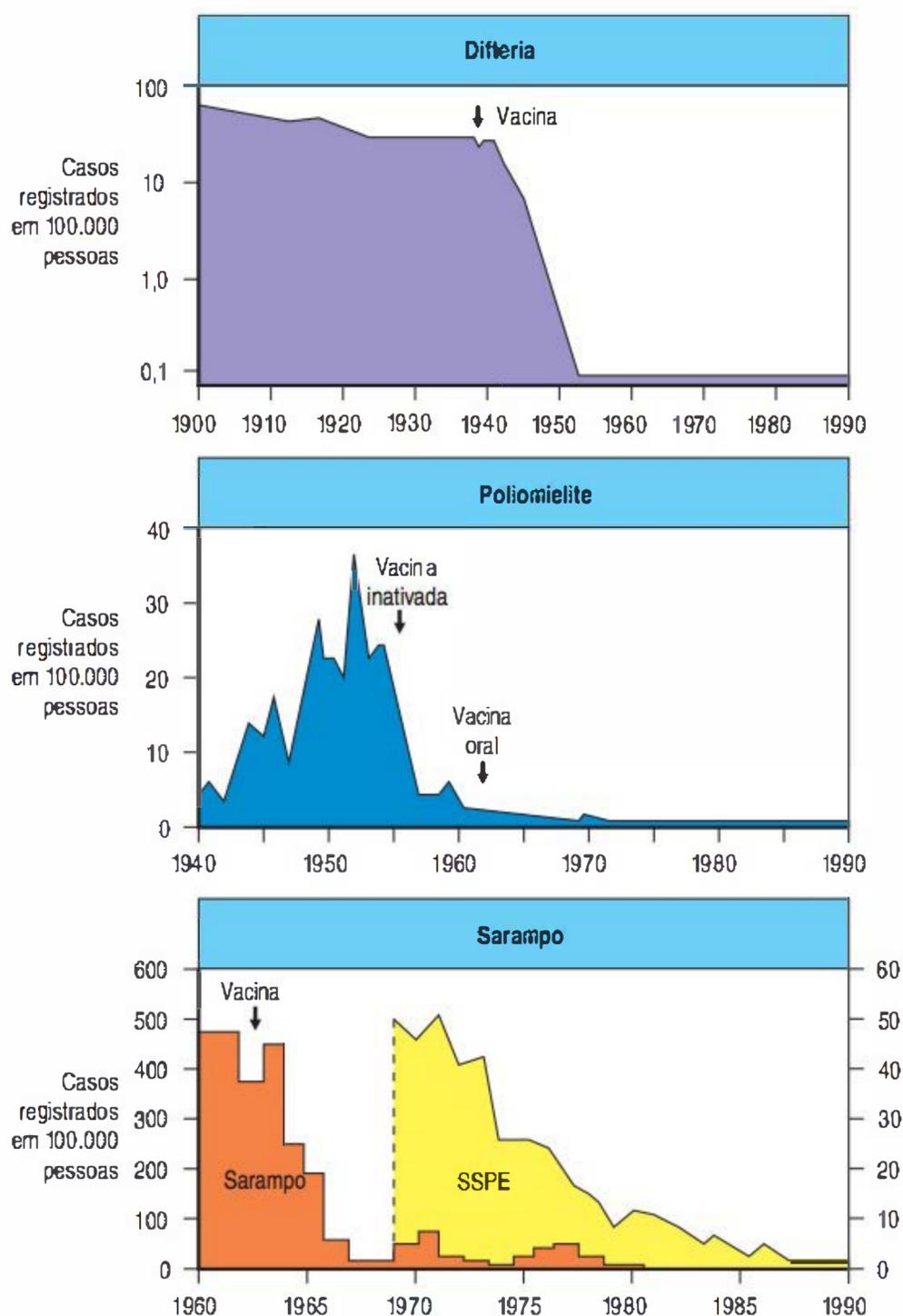
## 1-12 As respostas imunes adaptativas geralmente originam uma memória imunológica e uma imunidade protetora de longa duração

A seleção clonal por patógenos (ver Figura 1.10) é o princípio orientador da imunidade adaptativa e explica as características da imunidade que, no passado, deixavam os médicos perplexos. A severidade do primeiro contato com uma doença infecciosa ocorre porque a resposta imune primária é desenvolvida a partir de um número muito pequeno de linfócitos; o tempo necessário para aumentar esse número provê uma oportunidade para que o patógeno estabeleça uma infecção, causando uma doença. Os clones de linfócitos produzidos na resposta primária incluem **células de memória**, de longa vida, que podem responder de forma mais rápida e intensa em encontros subseqüentes com o mesmo patógeno.

A potência dessas respostas imunes secundárias pode ser suficiente para repelir o patógeno antes que haja qualquer sintoma detectável de doença. Por isso, o indivíduo aparenta ser imune a ela. As notáveis diferenças entre as respostas primária e secundária estão ilustradas na **Figura 1.26**. A imunidade devido a uma resposta imune secundária é absolutamente específica para o patógeno que provocou a resposta primária. É a diferença entre a resposta primária e a secundária que tornou a vacinação bem-sucedida na prevenção de doenças. A **Figura 1.27** mostra como a introdução e a disponibilidade das vacinas contra a difteria, a poliomielite e o sarampo diminuíram a incidência dessas doenças. No caso do sarampo, também houve uma correspondente redução da panencefalite esclerosante subaguda (SSPE de *subacute sclerosing panencephalitis*), uma espasticidade rara, mas fatal, causada pela persistência do vírus do sarampo, que se manifesta 7 a 10 anos depois da infecção e que em geral afeta crianças infectadas quando bebês. Quando os programas de vacinação são bem-sucedidos, a ponto de a doença ser pouco conhecida pelos médicos e pelo público em geral, surgem preocupações com os efeitos adversos reais ou perceptíveis de uma vacina que afeta uma pequena minoria dos vacinados. Essas preocupações levam à diminuição de vacinação em crianças e podem causar um aumento na ocorrência de doenças.



**Figura 1.26** Comparação das respostas imunes, primária e secundária. Este diagrama demonstra como a resposta imune se desenvolve durante uma imunização experimental de um animal de laboratório. A resposta é medida em termos da quantidade de anticorpo patógeno-específico presente no soro sanguíneo do animal, apresentada no eixo vertical, sendo o tempo apresentado no eixo horizontal. No primeiro dia o animal é imunizado com uma vacina contra o patógeno A. Os níveis de anticorpos contra o patógeno A são representados em azul. A resposta primária atinge o nível máximo 2 semanas após a imunização. Depois que a resposta primária ceu, uma segunda imunização com a vacina A, no 60º dia, produz uma resposta secundária imediata que, em 5 dias, é muito mais intensa do que a resposta primária. Em contraste, uma vacina B, que também foi dada no 60º dia, produz uma resposta primária típica contra o patógeno B, como é observado em amarelo, demonstrando a especificidade da resposta secundária à vacina A.



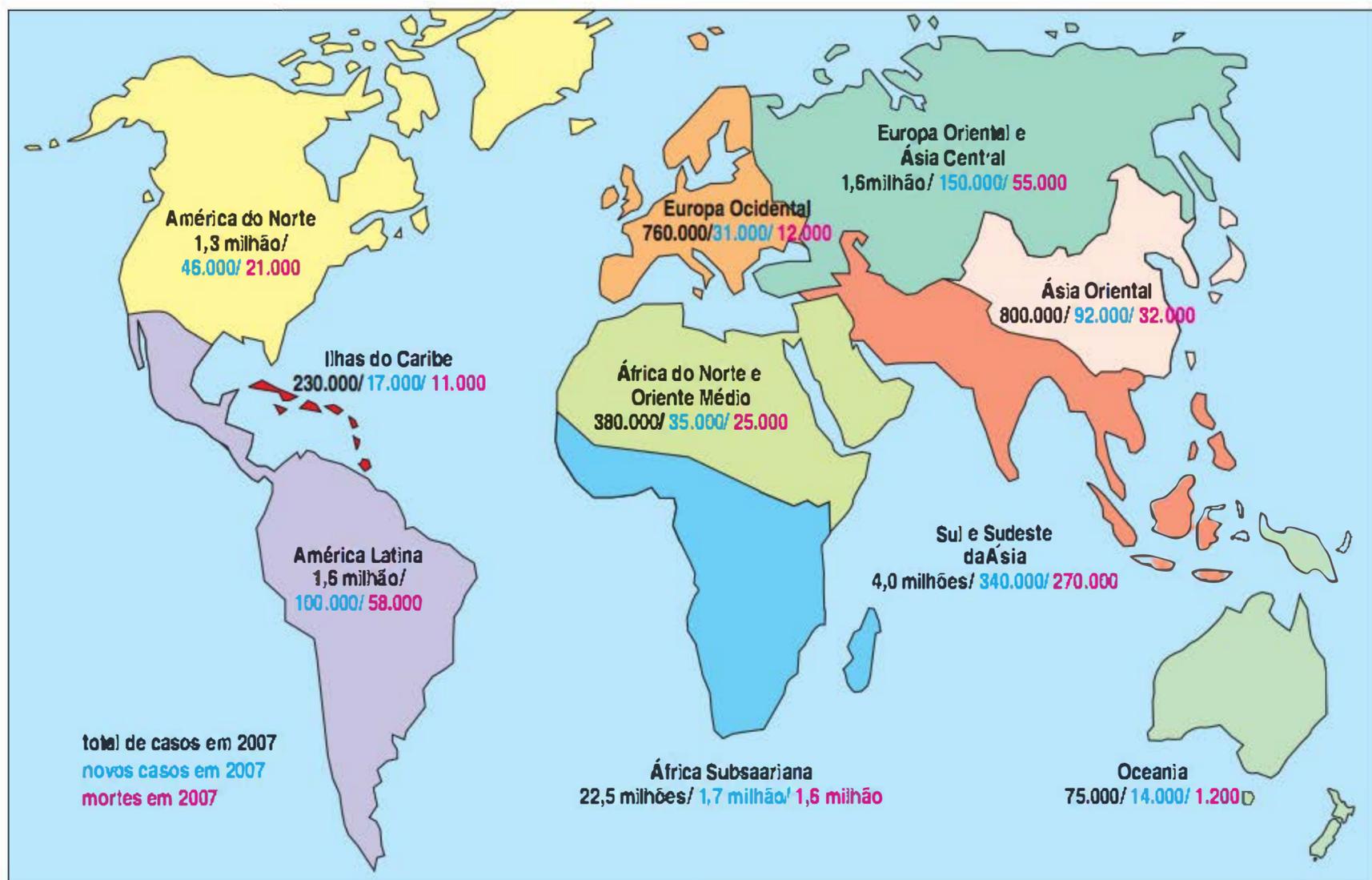
**Figura 1.27** Campanhas de vacinação bem-sucedidas. A difteria, a poliomielite e o sarampo foram praticamente eliminados dos Estados Unidos, como demonstram estes gráficos. As setas indicam o início das campanhas de vacinação. A panencefalite esclerosante subaguda é uma doença cerebral, consequência tardia da infecção do sarampo, em uma minoria de pacientes. A redução do sarampo teve paralelo na redução da SSPE, 15 anos depois. Como essas doenças não foram erradicadas no mundo inteiro e o volume de viagens internacionais é bem elevado, a imunização precisa ser mantida em grande parte da população, para prevenir a recorrência das doenças epidêmicas.

### 1-13 Sistema imune pode ser comprometido por imunodeficiências hereditárias ou pelas ações de certos patógenos

Quando componentes do sistema imune estão ausentes, ou não atuam adequadamente, isso em geral leva ao aumento da suscetibilidade à infecção microbiana. A causa de respostas imunes defeituosas são as mutações hereditárias em genes que codificam proteínas, contribuindo para a imunidade. A maioria das pessoas que porta um gene mutante é saudável, pois a outra cópia do gene é normal e produz proteína funcional suficiente; a minoria que porta dois exemplares mutantes do gene não tem a função codificada por ele. Essas deficiências levam a vários graus de defeitos do sistema imune e a uma ampla variedade de **doenças de imunodeficiência**, entre elas, a asplenia (ver *Seção 1-10*). Em algumas das doenças de imunodeficiência, só um aspecto da resposta imune é afetado, levando à suscetibilidade a tipos específicos de infecções; em outras, a imunidade adaptativa é ausente, levando a uma vulnerabilidade devastadora a todas as infecções. Esses últimos defeitos gênicos são raros, demonstrando quão vital é a proteção proporcionada pelo sistema imune. A descoberta e o estudo das doenças de imunodeficiência têm sido um grande campo de trabalho dos pediatras porque essas condições em geral se apresentam na infância. Antes do advento dos antibióticos e da possibilidade de transplantes de medula óssea e de outras terapias de reposição, as imunodeficiências normalmente causariam a morte na infância.

Os estados de imunodeficiência são causados não só por genes não funcionais, mas também por patógenos que subvertem o sistema humano imune. Um exemplo de imunodeficiência devido a uma doença é a **Aids**, causada por infecção pelo **HIV**. Embora a doença tenha sido reconhecida pelos clínicos nos últimos 25 anos, ela agora tem proporções epidêmicas, com cerca de 33 milhões de pessoas infectadas no mundo todo (*Figura 1.28*). O HIV infecta as células T auxiliares,

**Figura 1.28** A infecção por HIV está disseminada em todos os continentes habitados. Em 2007, havia cerca de 33 milhões de indivíduos infectados por HIV em todo o mundo, incluindo cerca de 2,5 milhões de casos novos e cerca de 2,1 milhões de mortes por Aids. Os dados são números estimados de adultos e crianças vivendo com HIV/Aids no final de 2007 (*AIDS Epidemic Update, UNAIDS/World Health Organization; 2007*).



um tipo celular essencial para a imunidade adaptativa. Durante o curso de uma infecção prolongada, que pode durar até 20 anos, a população de células T auxiliares diminui, levando ao colapso do sistema imune. Os pacientes com Aids tornam-se cada vez mais suscetíveis a uma variedade de micro-organismos infecciosos, muitos dos quais não perturbam pessoas não infectadas. A morte resulta dos efeitos de uma ou mais infecções oportunistas e não dos efeitos diretos da infecção pelo HIV.

## Resumo do Capítulo 1

Durante sua história evolutiva, os animais pluricelulares foram colonizados e infectados por micro-organismos. Para restringir a natureza, tamanho e localização das infestações microbianas, os animais desenvolveram uma série de defesas, que os humanos usam ainda hoje. A pele e as superfícies contíguas das mucosas proporcionam barreiras físicas e químicas que confinam os micro-organismos às superfícies externas do corpo. Quando os patógenos conseguem quebrar as barreiras e entrar nos tecidos moles, eles são localizados e destruídos pelo sistema imune. As principais células do sistema imune são os tipos de leucócitos e de células tissulares aliadas, como as células dendríticas, todas derivadas de uma célula-tronco comum da medula óssea.

Em resposta à infecção, o sistema imune recorre aos mecanismos imunes inatos que são rápidos, têm modo fixo de ação e são eficazes para interromper a maioria das infecções em um estágio inicial. As células e moléculas da imunidade inata identificam as classes comuns de patógenos e os destroem. Os quatro elementos-chaves da imunidade são proteínas, como a lectina ligadora de manose, ligadas de forma não covalente às superfícies dos patógenos, proteínas como o complemento, ligadas covalentemente às superfícies do patógeno, formando ligantes para os receptores dos fagócitos, células fagocitárias, que engolfam e matam os patógenos, e células citotóxicas, que matam as células infectadas por vírus. As células e moléculas de imunidade inata têm correspondentes nos vertebrados e invertebrados.

Os vertebrados evoluíram as defesas adicionais da imunidade adaptativa, que atuam quando a imunidade inata falha em parar uma infecção. Embora lenta no início, a resposta imune adaptativa acaba se tornando poderosa o suficiente para eliminar quase todas as infecções que escapam da imunidade inata. Os mecanismos de imunidade adaptativa aprimoram o reconhecimento dos patógenos, em vez de destruí-los. Esses mecanismos envolvem os linfócitos T e B que, em conjunto, têm a capacidade de reconhecer a grande variedade de patógenos potenciais, e inicia-se em tecidos linfoides especializados como os linfonodos e o baço, para onde se dirigem as infecções que desviaram da imunidade inata. Nesses órgãos linfoides secundários, os pequenos linfócitos B e T circulantes, com receptores que se ligam aos patógenos, ou aos seus componentes macromoleculares, são selecionados e ativados. Como cada linfócito individual, B ou T, expressa receptores para um tipo exclusivo de ligante, um patógeno só estimula uma pequena subpopulação de linfócitos que expressam receptores para ele, concentrando a resposta imune adaptativa nesse patógeno. Quando bem-sucedida, a resposta imune adaptativa elimina a infecção e proporciona uma imunidade protetora de longa duração contra o patógeno que provocou a resposta. Falhas em desenvolver uma resposta bem-sucedida podem surgir de deficiências hereditárias do sistema imune ou da capacidade do patógeno de escapar, evitar ou subverter a resposta imune. Essas falhas podem levar a infecções crônicas debilitantes ou à morte.

A imunidade adaptativa constrói-se sobre os mecanismos de imunidade inata para proporcionar uma poderosa resposta, específica ao patógeno em questão, e que futuramente pode ser reativada quando em contato de forma rápida com o mesmo

patógeno, proporcionando imunidade vitalícia contra muitas doenças comuns. A imunidade adaptativa é um processo que evolui durante a vida de uma pessoa, na qual cada infecção muda a constituição da população de linfócitos. Essas mudanças não são herdadas e repassadas, mas, durante a vida do indivíduo, elas determinam a adaptabilidade e a suscetibilidade de uma pessoa a doenças. A vacinação visa evitar o risco de uma primeira infecção e, no século XX, foram empreendidas campanhas de vacinação bem-sucedidas contra várias doenças que antes eram familiares e temidas. Através da vacinação e de medicamentos antimicrobianos, bem como de melhores condições de higiene e nutrição, as doenças infecciosas tornaram-se uma causa menos comum de morte em muitos países.

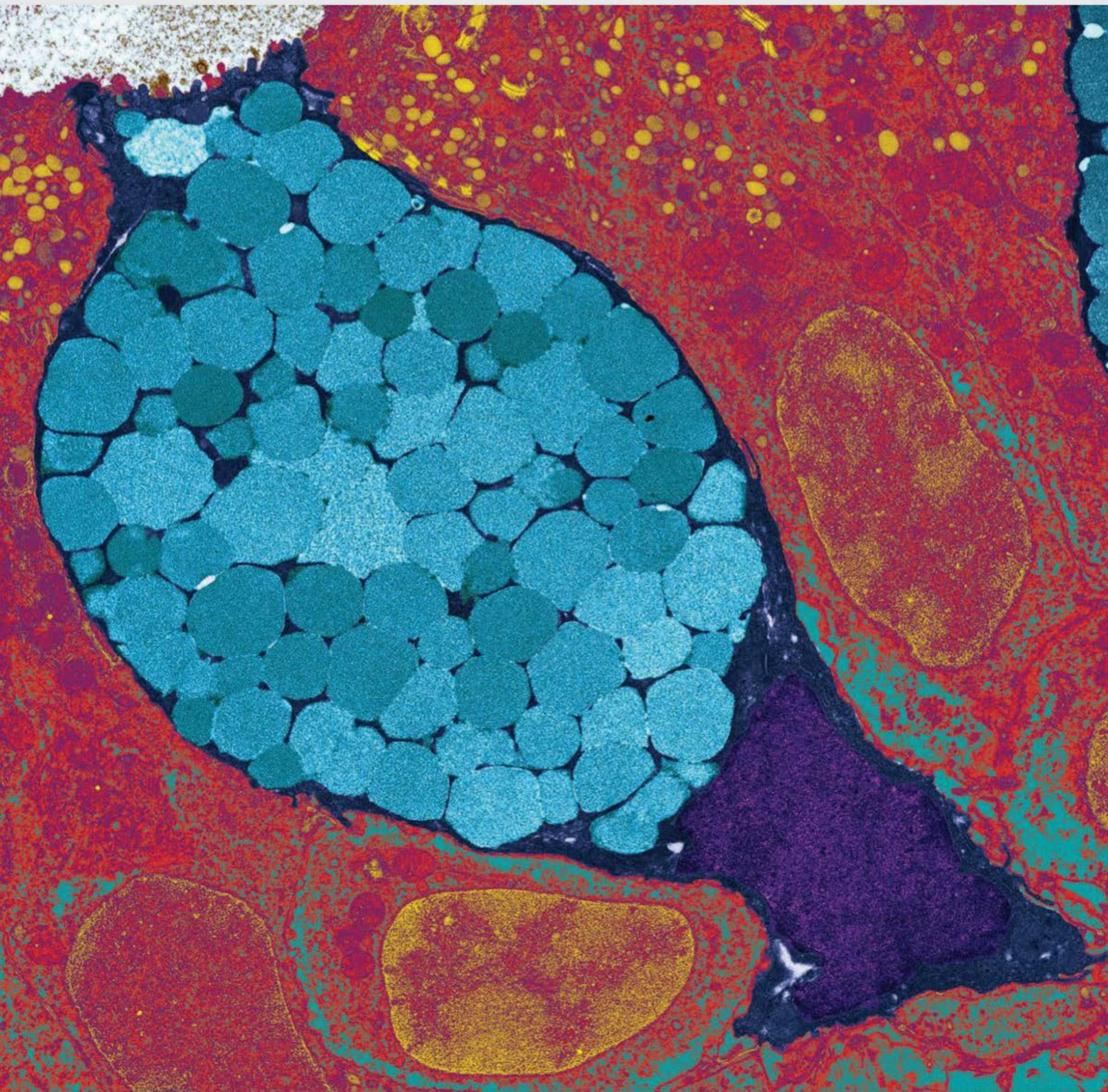
## Questões

- 1-1** Identifique as quatro classes de patógenos que provocam respostas imunes em nosso organismo e dê um exemplo de cada uma.
- 1-2** Uma bactéria que causa uma doença comum em uma população previamente exposta a ela é chamada:
- Oportunista.
  - Resistente.
  - Comensal.
  - Endêmica.
  - Atenuada.
- 1-3**
- Nomeie três epitélios do corpo humano que atuam como barreiras contra infecção.
  - Descreva os três modos pelos quais os epitélios desempenham função de barreira, detalhando os mecanismos empregados.
- 1-4** Um peptídeo antimicrobiano que protege as superfícies epiteliais dos patógenos é chamado:
- Glicoproteína.
  - Defensina.
  - Proteoglicano.
  - Lisozima.
  - Sebo.
- 1-5** Como os antibióticos podem prejudicar a função de barreira do epitélio intestinal? Dê um exemplo específico.
- 1-6** Descreva características normalmente associadas à inflamação e suas causas.
- 1-7** Quais das seguintes opções são características da imunidade inata? (Selecione todas as que se aplicam.)
- Inflamação.
  - Melhora no reconhecimento do patógeno durante a resposta.
  - Resposta rápida.
  - Altamente específica para um dado patógeno.
  - Produção de citocina.
- 1-8** Em relação aos neutrófilos, qual das seguintes afirmações é falsa?
- Quando necessário, os neutrófilos são mobilizados da medula óssea para os locais de infecção.
  - Os neutrófilos são ativos somente em condições aeróbias.
  - Os neutrófilos são fagocitários.
  - Os neutrófilos formam o pus, que é constituído de neutrófilos mortos.
  - Os neutrófilos mortos são removidos dos locais de infecção pelos macrófagos.
- 1-9** Quais as principais diferenças entre a imunidade inata e a adaptativa?
- 1-10**
- Identifique as duas principais subpopulações progenitoras de leucócitos.
  - Nos adultos, onde é que elas se originam?
  - Quais leucócitos se diferenciam dessas duas linhagens progenitoras?
- 1-11** Os tecidos linfoides primários são os locais onde os linfócitos \_\_\_\_\_, enquanto os tecidos linfoides secundários são os locais onde os linfócitos \_\_\_\_\_.
- são estimulados; se desenvolvem e maturam
  - encontram os patógenos; sofrem apoptose
  - desenvolvem-se e maturam; são estimulados
  - sofrem seleção clonal; diferenciam-se a partir das células-tronco hematopoiéticas
  - morrem; são fagocitados após a morte
- 1-12** De que maneira o baço difere dos outros órgãos linfoides secundários?
- Ele não contém células T.
  - Ele filtra o sangue e a linfa.
  - Ele é povoado por células especializadas chamadas células M.
  - Ele recebe patógenos através dos vasos linfáticos aferentes.
  - Ele não tem conexão com os linfáticos.
- 1-13** O que é seleção clonal e expansão clonal, no contexto da resposta imune adaptativa. Descreva como elas moldam a resposta imune adaptativa.
- 1-14** Qual a consequência de um ataque bioterrorista que liberasse o vírus da varíola em uma cidade?
- 1-15** Tim Schwartz, 16 anos, foi atingido por um carro enquanto andava de motocicleta. No hospital, ele apresentou apenas esfoladuras e nenhuma fratura óssea. Ele teve alta no mesmo dia. Na manhã seguinte, ele apresentou forte dor abdominal e retornou ao hospital. Os exames revelaram taquicardia, baixa pressão sanguínea e pulso fraco. O paciente recebeu transfusão de sangue e não apresentou melhora. Uma cirurgia laparoscópica confirmou hemorragia peritoneal por ruptura do baço. Além de esplenectomia e de administração de antibióticos, qual dos seguintes tratamentos deveria ser feito?
- Plasmaferese para remover os autoanticorpos (anticorpos gerados contra constituintes próprios).
  - Injeções intravenosas regulares de gamaglobulina.
  - Vacinação e reforços regulares com polissacarídeos capsulares de linhagens patogênicas de pneumococos.

- d. Imunização de reforço com DPT (toxóide de difteria, *Bordetella pertussis* morta e toxóide de tétano).
- e. Transfusões de sangue regulares.

**1-16** Eileen Ratamacher tem 83 anos e esteve cronicamente doente, com infecções bacterianas recorrentes durante o último ano. Seu médico prescreveu antibióticos de amplo espectro, que ela vem tomando nos últimos quatro meses. Nesta manhã ela sofreu uma intensa cólica intestinal, vômitos, diarreia malcheirosa, não sanguinolenta, e febre. Qual das seguintes opções provavelmente não está associada à condição dela?

- a. A composição da flora intestinal sofreu uma mudança durante o tratamento com antibióticos, com substituição das bactérias comensais do lúmen intestinal.
- b. Houve uma redução da produção de colicina por parte da *Escherichia coli*.
- c. É intoxicação alimentar causada por *Escherichia coli* entero-hemorrágica.
- d. Há produção de toxina por *Clostridium difficile*, que causa deterioração do epitélio da mucosa do trato gastrointestinal.
- e. Aparecimento de “pseudomembranas” na superfície retal, observada na colonoscopia.



As células caliciformes secretam muco que protege as superfícies epiteliais dos micro-organismos invasores.

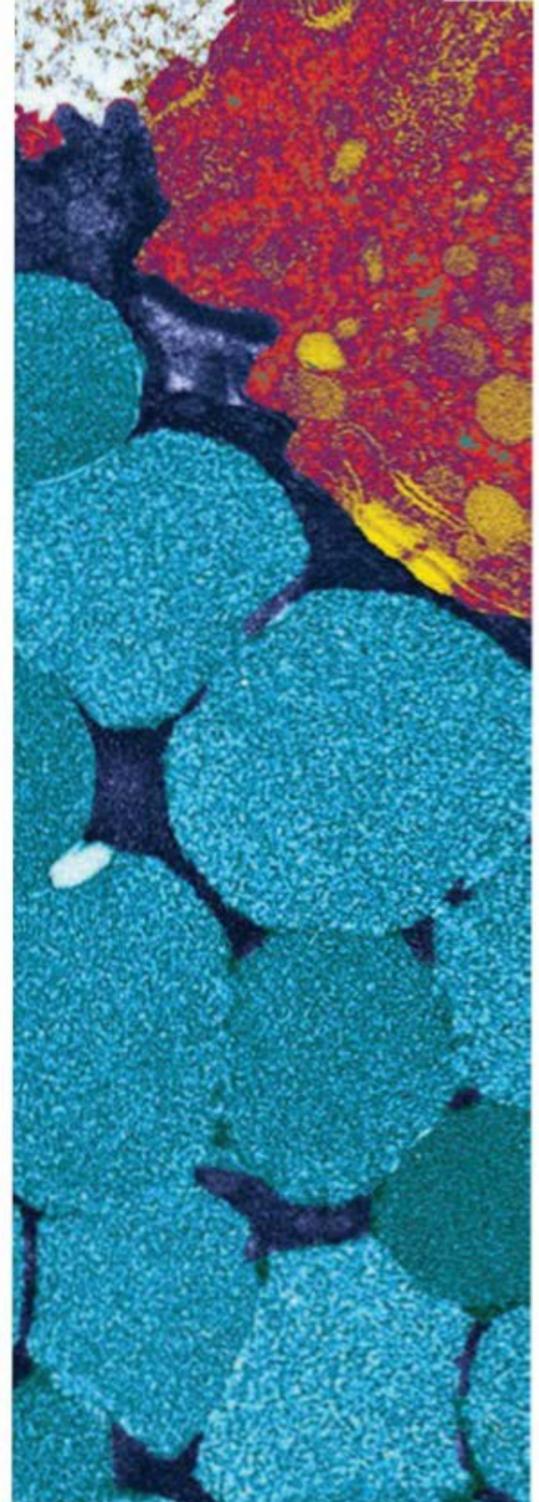
## Capítulo 2

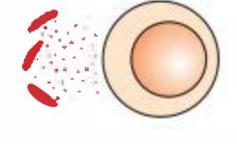
# Imunidade inata

Embora só tomemos consciência dos agentes infecciosos quando estamos sofrendo das doenças causadas por eles, os micro-organismos sempre estão conosco. Felizmente, a grande maioria dos micro-organismos com os quais entramos em contato é impedida de causar uma infecção, devido às barreiras da superfície do corpo. A pele e os epitélios que revestem o intestino e o sistema respiratório proporcionam uma barreira física efetiva contra a maioria dos organismos. Essas superfícies também são colonizadas por micro-organismos residentes, não patogênicos, que competem com os patógenos invasores por nutrientes e espaço, como vimos no Capítulo 1. Se os micro-organismos penetram essa barreira e iniciam uma infecção, a maioria é eliminada em poucos dias pela resposta imune inata, antes de causarem os sintomas de doença. As barreiras físicas e alguns dos mecanismos de imunidade inata estão prontos para atuarem a qualquer momento desde o início da infecção. Outros mecanismos imunes inatos são mobilizados, depois que as células do sistema imune detectam a presença da infecção, e ativam a expressão gênica e a síntese proteica necessárias para produzir a resposta. Essas respostas são induzidas pela infecção, e precisam desde algumas horas até 4 dias para que o seu desenvolvimento se torne completamente funcional. Entretanto, a verdadeira sequência de eventos induzidos por qualquer infecção em particular é dependente do tipo específico do patógeno e de como ele explora o organismo humano.

### 2-1 Vários mecanismos de defesa evoluíram para eliminar os diferentes tipos de patógenos

Os patógenos exploram e abusam do corpo humano de diferentes maneiras. Eles também variam quanto ao modo como vivem e se replicam no corpo humano e quanto ao tipo de dano que causam (**Figura 2.1**). Para fins de defesa, pode ser feita uma distinção entre patógenos que vivem e se replicam nos espaços entre as células humanas, para produzir **infecções extracelulares**, e os patógenos que se replicam dentro das células humanas, para produzir **infecções intracelulares**. Os espaços extra e intracelulares podem ser ainda subdivididos, como mostra a **Figura 2.2**, que também apresenta os mecanismos de imunidade inata, usados contra os patógenos que vivem em cada espaço. O local onde um patógeno vive e se replica determina a forma de mecanismo imune que terá mais chance de sucesso. As formas extracelulares dos patógenos são acessíveis a moléculas solúveis do sistema imune, ao passo que as formas intracelulares não o são. Os patógenos intracelulares que vivem no núcleo ou no citosol podem ser atacados por matarem as células infectadas. Isso interfere no ciclo de vida do patógeno e expõe os patógenos liberados das células mortas às moléculas solúveis do sistema imune. Os patógenos que vivem nas vesículas intracelulares podem ser atacados pela ativação das células infectadas para intensificar sua atividade antimicrobiana. Apesar de suas diferenças, praticamen-



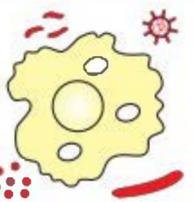
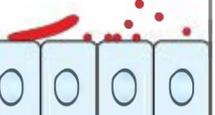
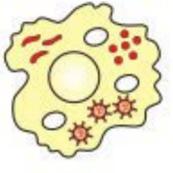
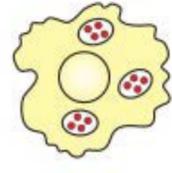
	Mecanismos de danos tissulares por patógenos		
	Liberação de exotoxina	Liberação de endotoxina	Efeito citopático direto
Mecanismo patogênico			
Agente infeccioso	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Yersinia pestis</i>	Vírus influenza
Doença	Cólera	Peste	Gripe

**Figura 2.1** Os patógenos danificam os tecidos de diferentes modos. Os patógenos podem matar células e danificar os tecidos de três maneiras. As exotoxinas liberadas pelos micro-organismos atuam na superfície das células hospedeiras, geralmente por meio de um receptor de superfície celular (primeira coluna). Quando os fagócitos engulam determinados micro-organismos, são liberadas endotoxinas que induzem os fagócitos a secretar citocinas, causando os sintomas locais ou sistêmicos (segunda coluna). As células infectadas por patógenos em geral são mortas ou danificadas nesse processo (terceira coluna).

te todos os patógenos – sejam vírus, bactérias, fungos ou parasitos –, ficam algum tempo nos espaços extracelulares, onde podem ser atacados por moléculas efectoras solúveis do sistema imune.

A maioria dos patógenos só infecta poucas espécies relacionadas de hospedeiros e, por isso, raras vezes os humanos são infectados por transmissão a partir de outra espécie de vertebrado, como os animais domésticos com os quais o homem está quase sempre em contato, ou como os animais selvagens que são caçados e ingeridos. As infecções humanas, quase em totalidade, resultam da transmissão direta ou indireta do patógeno por outra pessoa já infectada. A transmissão pode ocorrer diretamente de uma pessoa para outra ou, como acontece com muitos parasitos, requerer uma passagem intermediária através de um organismo menos relacionado, como por exemplo, um inseto ou um molusco, que é necessário para completar o ciclo de vida do patógeno (ver Figura 1.4).

A capacidade de diferentes patógenos de persistir fora do organismo varia muito e caracteriza a facilidade de disseminação de uma determinada doença. A doença bacteriana antraz é disseminada por esporos que são resistentes ao calor e ao ressecamento e, por isso, pode ser transmitida de uma pessoa para outra, através de longas distâncias. São essas propriedades que tornam o antraz um tópico importante nas discussões sobre guerra biológica. Já o HIV é muito sensível a mudanças no seu

	Extracelular		Intracelular	
	Espaços intersticiais, sangue, linfa	Superfícies epiteliais	Citoplasmático	Vesicular
Sítio de infecção				
Organismos	Vírus Bactérias Protozoários Fungos Vermes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Candida albicans</i> Vermes	Vírus <i>Listeria</i> Protozoários	Micobactérias Tripanossomas <i>Cryptococcus neoformans</i>
Mecanismo de defesa	Complemento Macrófagos Neutrófilos	Peptídeos antimicrobianos	Células NK	Macrófagos ativados

**Figura 2.2** Os patógenos exploram diferentes compartimentos do organismo, que são defendidos de diversas maneiras pela imunidade inata. Praticamente todos os patógenos passam por uma etapa extracelular em seu ciclo de vida. Para os demais compartimentos, é dado um exemplo representativo de cada tipo de patógeno que explora o respectivo compartimento. Para alguns patógenos, todas as etapas de seu ciclo de vida são extracelulares, enquanto outros exploram sítios intracelulares como locais de crescimento e reprodução. Diferentes componentes do sistema imune contribuem para a defesa contra vários tipos de micro-organismos em diversos locais.

ambiente e só pode ser transmitido entre indivíduos por contato íntimo e por troca de fluidos corporais e de células infectadas.

## 2-2 O complemento é um sistema de proteínas plasmáticas que assinalam os patógenos para destruição

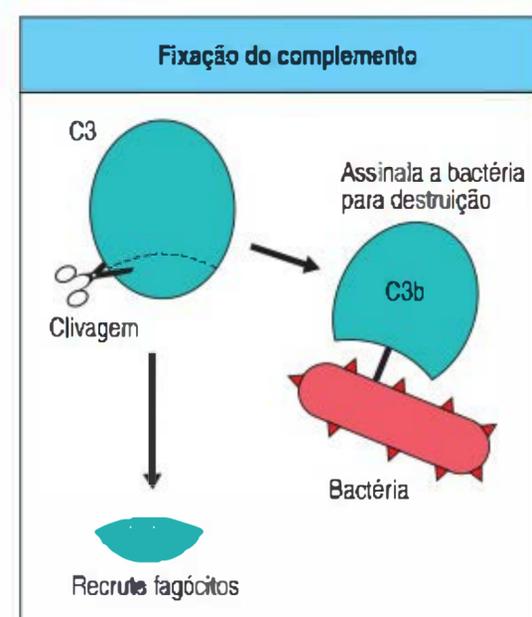
Assim que um patógeno penetra a barreira epitelial e começa a viver no tecido humano, os mecanismos de defesa da imunidade inata são ativados. Um dos primeiros mecanismos a atuar é um sistema de proteínas solúveis, produzidas pelo fígado e que estão presentes no sangue, na linfa e nos fluidos extracelulares. Essas proteínas plasmáticas são conhecidas como o **sistema do complemento**, ou apenas **complemento**. O complemento reveste a superfície das bactérias e das partículas virais extracelulares, tornando-as mais facilmente fagocitáveis. Sem essa cobertura proteica, muitas bactérias resistem à fagocitose, em especial aquelas que são recobertas por espessas cápsulas de polissacarídeos.

Muitos componentes do complemento são enzimas proteolíticas, ou proteases, que circulam na forma funcional inativa conhecida como zimógeno. A infecção desencadeia a **ativação do complemento**, que ocorre em várias etapas, ou em cascata, de reações enzimáticas envolvendo proteases, cada uma das quais cliva e ativa a próxima enzima da via. Cada protease é altamente específica para o componente do complemento que ela cliva, e a clivagem em geral é em único local. Muitas dessas enzimas pertencem à grande família das proteases de serina, que também inclui a quimotripsina e a tripsina.

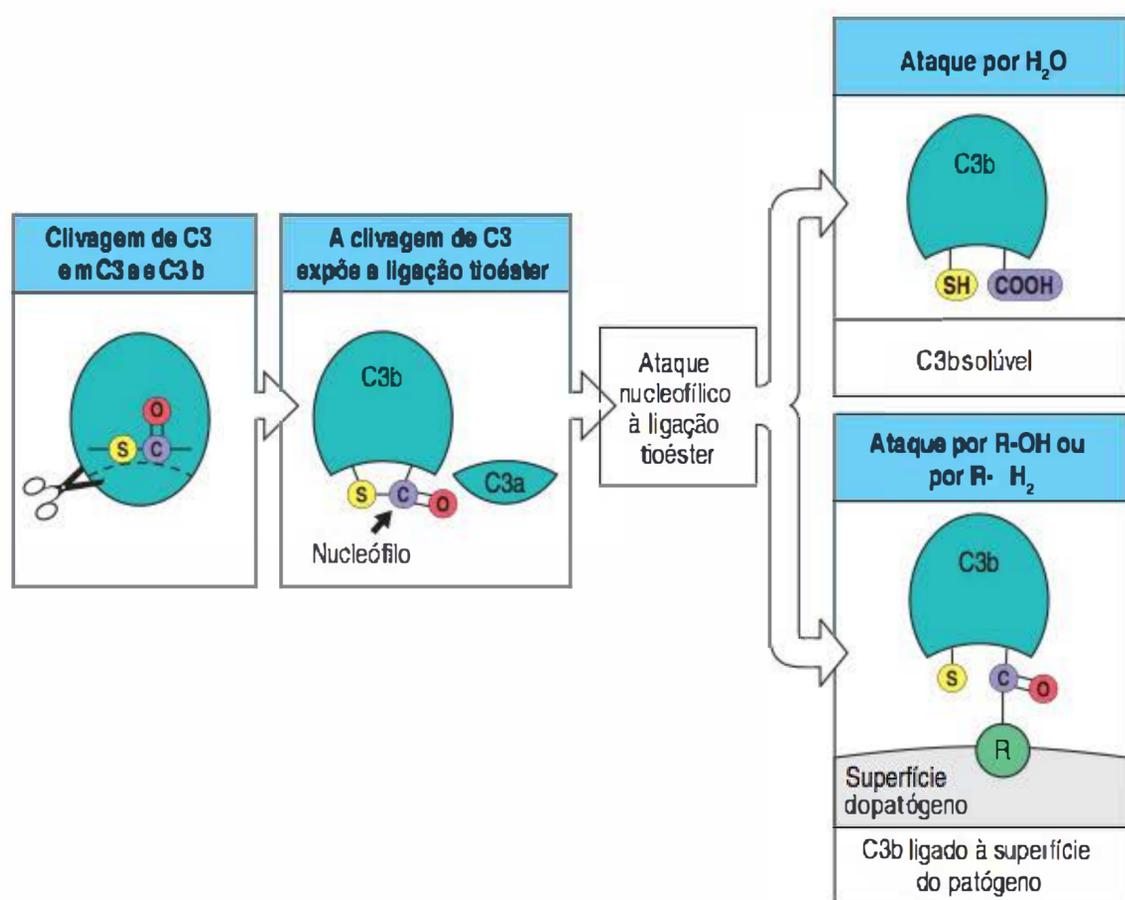
Embora mais de 30 proteínas façam parte do sistema do complemento, o **componente 3 (C3)** é o mais importante. Apesar de pacientes que não possuem outros componentes do complemento sofrerem de imunodeficiências relativamente menos graves, os pacientes que não possuem o C3 têm propensão a desenvolver infecções sucessivas graves. A ativação do complemento por infecção sempre leva à clivagem do C3 em um fragmento menor, o C3a, e em um maior, o C3b. No processo, alguns dos fragmentos C3b se ligam de modo covalente à superfície do patógeno (**Figura 2.3**). Essa ligação do C3b à superfície do patógeno é a função essencial do sistema do complemento, chamada de **fixação do complemento** porque o C3b se fixa no patógeno. A ligação de C3b marca o patógeno para destruição pelos fagócitos e, também, pode organizar a formação de complexos proteicos que danificam sua membrana. O fragmento solúvel C3a também contribui para as defesas do organismo, atuando como um quimioatraente para recrutar células efetoras, inclusive os fagócitos, do sangue para o local da infecção.

A rara característica do C3 que fundamenta sua função única e potente é uma ligação tioéster, de alta energia dentro da glicoproteína. O C3 é produzido e entra na circulação na forma inativa, na qual o tioéster está sequestrado e estabilizado no interior hidrofóbico da proteína. Quando o C3 é clivado em C3a e C3b, a ligação é exposta e torna-se sujeita a um ataque nucleofílico por moléculas de água ou por grupamentos amino e hidroxila das proteínas e carboidratos das superfícies dos patógenos. Isso faz com que alguns C3b tornem-se covalentemente ligados ao patógeno (**Figura 2.4**). As ligações tioéster da grande maioria das moléculas C3b são atacadas pela água e, assim, a maior parte do C3b permanece em solução na forma inativa e hidrolisada.

Três vias de ativação do complemento são definidas. Embora diferenciem-se no modo de ativação e nas primeiras reações da cascata, todas levam à ativação de C3, à deposição de C3b na superfície do patógeno e ao recrutamento de mecanismos efetores similares para a destruição do patógeno (**Figura 2.5**). A via que atua no início da infecção é a **via alternativa de ativação do complemento**. Uma segunda via, a **via da lectina de ativação do complemento**, também faz parte da imunidade inata, mas é induzida pela infecção e leva algum tempo para ser ativada totalmente. A terceira via, a **via clássica de ativação do complemento**, faz parte tanto da imunidade inata quanto da adaptativa e requer a ligação do anticorpo ou de uma proteína do sistema imune inato, chamada de proteína C-reativa, à superfície do patógeno. Os nomes das vias refletem a ordem de sua descoberta

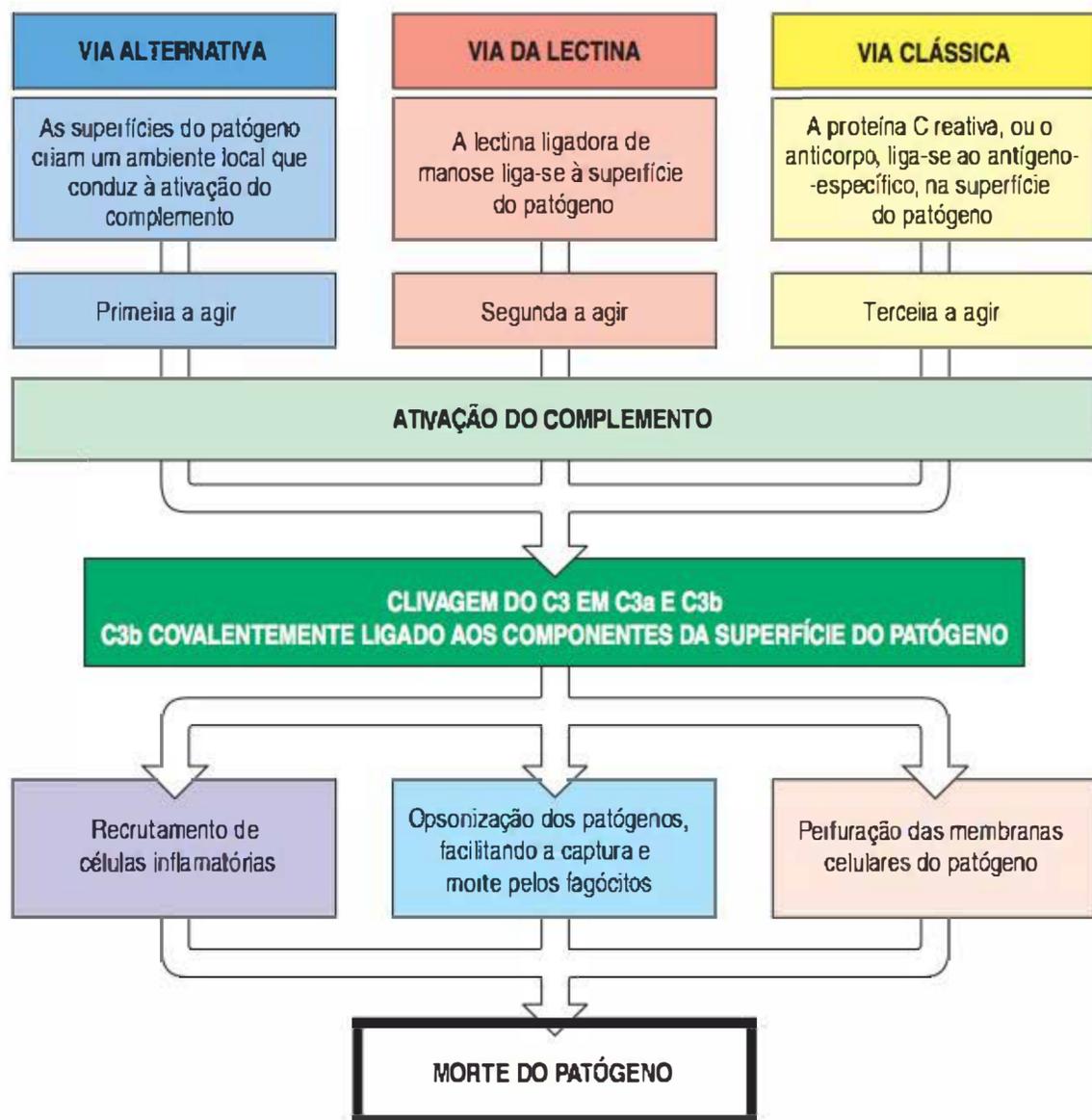


**Figura 2.3** A ativação do complemento inclui uma ligação covalente do C3b à superfície do patógeno. O evento-chave na ativação do complemento por um patógeno é a clivagem proteolítica do fragmento C3 do complemento. Essa clivagem produz um fragmento C3b grande e um fragmento C3a pequeno. O C3b é quimicamente reativo e torna-se covalentemente ligado, ou fixado, à superfície do patógeno, assinalando o patógeno como perigoso. O C3a recruta células fagocíticas para o local da infecção.

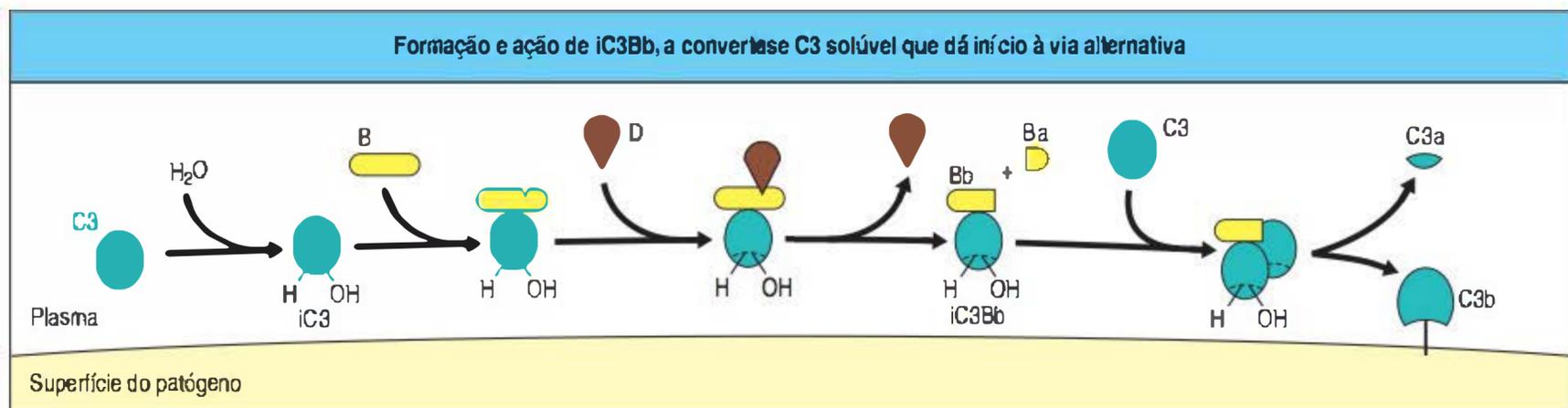


**Figura 2.4** A clivagem do C3 expõe uma ligação tioéster reativa, que liga covalentemente o fragmento C3b na superfície do patógeno. O C3 circulante é uma serina protease inativa, que consiste em cadeias polipeptídicas  $\alpha$  e  $\beta$  na qual a ligação tioéster, na cadeia  $\alpha$ , está protegida da hidrólise no interior hidrofóbico da proteína. A molécula C3 é ativada pela clivagem da cadeia  $\alpha$  produzindo os fragmentos C3a e C3b. Isto expõe a ligação tioéster do C3b ao ambiente hidrofílico. As ligações tioéster da maioria dos fragmentos C3b serão hidrolisadas espontaneamente pela água, como demonstrado na imagem superior, à direita, mas uma minoria reagirá com os grupos hidroxila e amino das moléculas da superfície do patógeno, ligando C3b a essa superfície, como demonstrado na imagem inferior, à direita. (S, C e O, nos dois quadros superiores representam a ligação tioéster.)

científica – a via clássica foi a primeira a ser descoberta, seguido da via alternativa e, por último, a via da lectina. O nome complemento foi cunhado porque, na via



**Figura 2.5** As três vias de ativação do complemento. A via alternativa de ativação do complemento é desencadeada por mudanças no ambiente físico-químico local, causadas pelos constituintes de algumas superfícies bacterianas. A via alternativa atua nas fases iniciais da infecção. A via mediada pela lectina é iniciada pela lectina ligadora de manose do plasma, que se liga com carboidratos encontrados nas células bacterianas e em outros patógenos. A via mediada pela lectina é induzida por infecção e contribui para a imunidade inata. A via clássica é iniciada, na resposta imune inata, pela ligação da proteína C reativa às superfícies bacterianas e na resposta imune adaptativa, pela ligação dos anticorpos com as superfícies dos patógenos.



**Figura 2.6** A formação e a ação da convertase C3 solúvel que inicia a via alternativa de ativação do complemento. No plasma, próximo à superfície microbiana, a ligação tioéster de C3 se hidrolisa espontaneamente em baixa frequência. Isso ativa o C3, que então se liga ao fator B. A clivagem de B pela protease serina

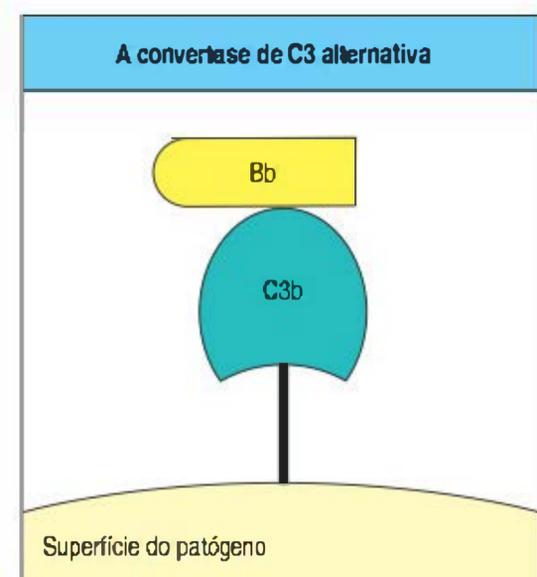
fator D produz uma convertase C3 solúvel, chamada de iC3Bb, que então ativa as moléculas de C3 por clivagem em C3b e C3a. Alguns dos fragmentos C3b se ligam covalentemente com a superfície microbiana.

clássica de ativação do complemento e de destruição do patógeno, as funções efetoras proporcionadas eram vistas como “complementares” à função de ligação dos anticorpos ao patógeno.

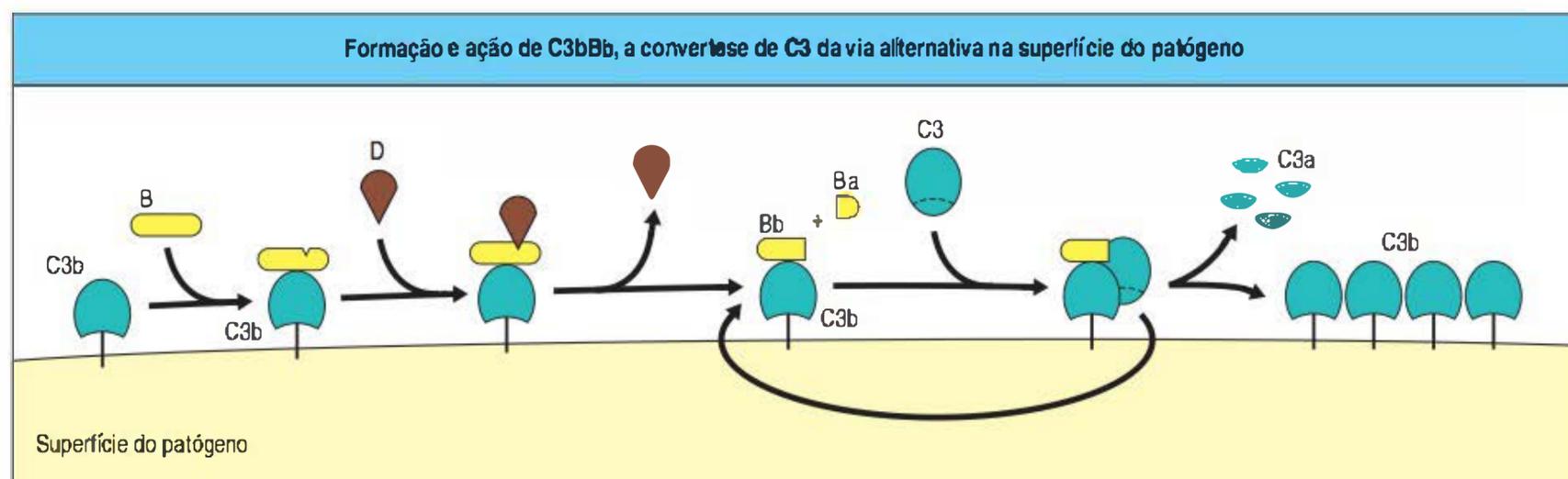
### 2-3 No início de uma infecção, a ativação do complemento prossegue pela via alternativa

Iniciaremos descrevendo a via alternativa de ativação do complemento, que é uma das primeiras respostas do sistema imune inato, principalmente contra infecções bacterianas. Quando o C3 é produzido no fígado, a ligação tioéster é sequestrada para o interior da proteína, mas, quando ele é secretado no ambiente aquoso do plasma, ocorre uma mudança conformacional na proteína, que torna a ligação tioéster disponível para hidrólise. O primeiro passo na via alternativa da ativação do complemento envolve a exposição e a hidrólise da ligação tioéster de uma pequena proporção das moléculas C3, para produzir uma forma de C3 chamada de iC3 ou  $C_3(H_2O)$ , uma reação que não envolve a clivagem do C3. Essa reação ocorre espontaneamente no plasma, em baixas taxas, mas é catalisada pelo ambiente nas adjacências de determinados patógenos, em especial as bactérias. A alta concentração de C3 no sangue (cerca de 1,2 mg/mL) também facilita a reação de hidrólise espontânea. O iC3 se liga ao **fator B** do complemento inativo, tomando-o suscetível à clivagem pela protease **fator D**. Essa reação produz um pequeno fragmento, Ba, que é liberado, e um fragmento grande, Bb, que tem atividade de protease e permanece ligado ao iC3. O complexo iC3Bb se liga às moléculas C3 intactas e sua atividade de protease cliva-as com eficiência em fragmentos C3a e C3b, com a consequente ativação da ligação tioéster (ver Figura 2.4), e alguns C3b tornam-se covalentemente ligados ao patógeno (Figura 2.6).

As proteases que clivam e ativam o C3 são denominadas **convertases de C3**, sendo o iC3Bb um exemplo de uma convertase de C3 solúvel. Assim como o iC3, o C3b ligado ao patógeno liga-se ao fator B e facilita a sua clivagem pelo fator D. Essa reação leva à liberação de Ba e à formação do complexo C3bBb, na superfície microbiana. A C3bBb é uma potente convertase de C3, chamada de **convertase de C3 alternativa**, que atua diretamente na superfície do patógeno (Figura 2.7). A C3bBb liga-se com o C3 e cliva-se em C3b e Bb, ativando a ligação tioéster. Como essa convertase está situada na superfície do patógeno e é incapaz de se difundir como a iC3Bb, uma maior proporção dos fragmentos C3b que ela produz ficam fixados ao patógeno. Quando algumas moléculas de convertase de C3 são reunidas, elas clivam mais C3 e fixam mais C3b na superfície microbiana, levando à reunião de mais convertases. Esse processo de realimentação positiva, em que o produto C3b da reação enzimática pode reunir mais enzima é uma das ampliações progressivas da clivagem do C3. A partir da deposição inicial de poucas moléculas de C3b, o patógeno fica rapidamente recoberto (Figura 2.8).



**Figura 2.7** A convertase C3 da via alternativa é um complexo de C3b e de Bb. Neste complexo, o fragmento Bb do fator B fornece a atividade de protease para clivar C3, e o fragmento C3b do C3 coloca a enzima na superfície do patógeno.



## 2-4 As proteínas reguladoras determinam a extensão e o local de deposição de C3b

Como visto na seção anterior, a convertase de C3 alternativa é capaz de realizar reações rápidas e em cadeia, pois uma molécula de C3bBb pode fazer numerosas moléculas adicionais de C3bBb. Duas grandes categorias de **proteínas de controle do complemento** evoluíram para regular essas reações, principalmente por meio da estabilização ou degradação do C3b nas superfícies celulares. Uma classe compreende as proteínas plasmáticas que interagem com o C3b ligado às superfícies celulares humanas e microbianas; a outra inclui as proteínas de membrana das células humanas, que impedem a fixação do complemento na superfície celular.

A proteína plasmática **properdina (fator P)** aumenta a rapidez e a força de ativação do complemento ao ligar-se à convertase de C3, a C3bBb, na superfície microbiana e impede sua degradação por proteases (**Figura 2.9; imagem superior**). Ao contrário do efeito da properdina, a proteína plasmática **fator H**, se liga ao C3b e facilita sua clivagem adicional em uma forma chamada de iC3b, pela protease de serina do plasma, o **fator I** (**Figura 2.9; imagem central**). O fragmento iC3b não consegue se associar com a convertase de C3, de modo que a ação combinada dos fatores H e I é de reduzir o número de moléculas de convertase de C3 na superfície do patógeno. A importância da regulação negativa pelos fatores H e I é ilustrada pela imunodeficiência apresentada pelos pacientes que, por razões genéticas, não possuem o fator I. Nestas pessoas, a formação da convertase de C3, a C3bBb, transcorre sem controle, até esgotar a reserva do C3 no sangue, no líquido extracelular e na linfa. Frente a infecções bacterianas, as pessoas com deficiência de fator I fixam quantidades de C3b anormalmente baixas nas superfícies bacterianas, o que reduz a eficiência de eliminação das bactérias pelos fagócitos. Como consequência essas pessoas são mais suscetíveis do que o normal a infecções de orelha e a abscessos causados por bactérias encapsuladas; isto é, bactérias recobertas por uma espessa camada de polissacarídeo (ver **Seção 1-10**), que são fagocitadas de modo muito mais eficiente quando recobertas por complemento.

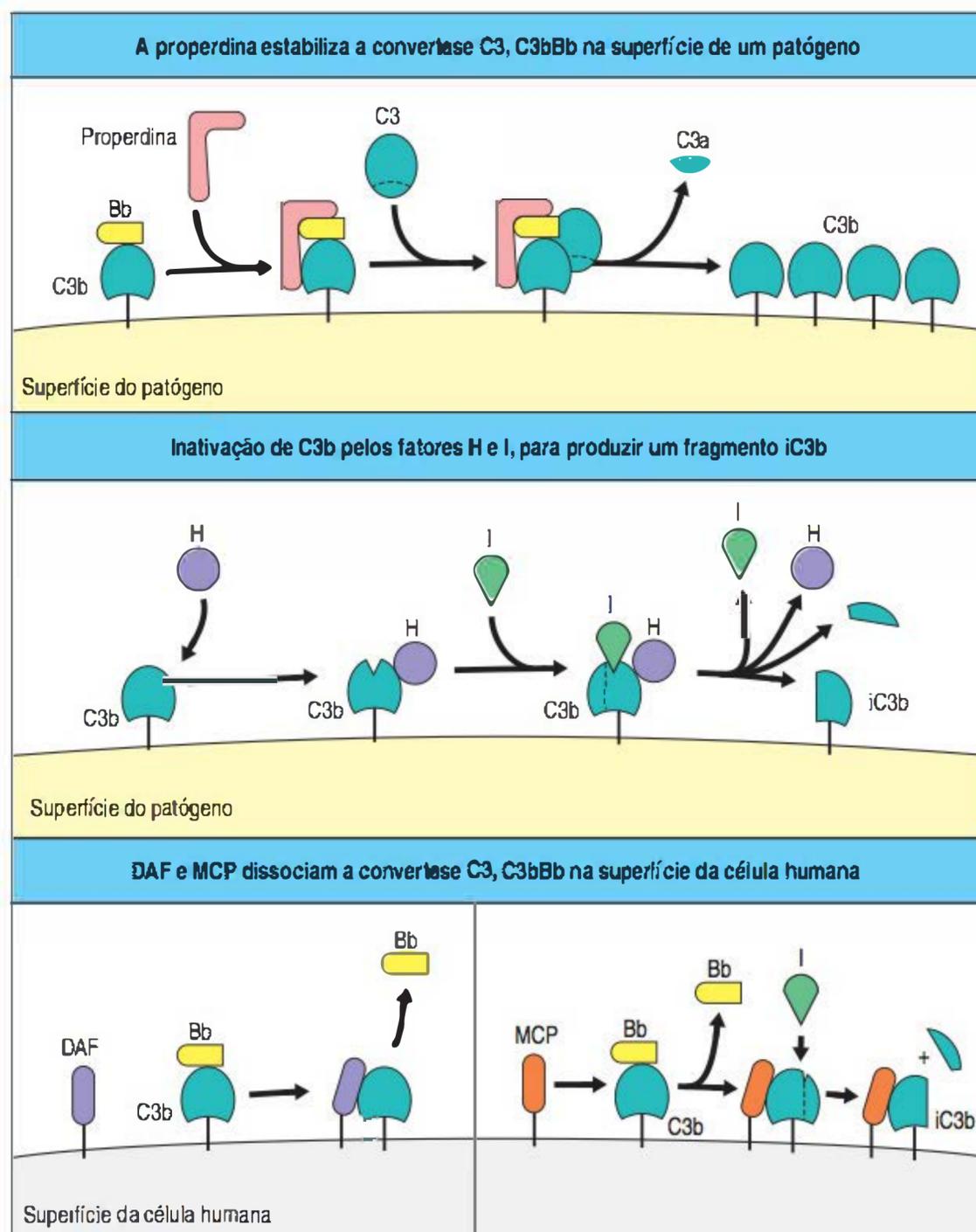
A segunda categoria de proteínas de controle do complemento compreende as proteínas de membrana das células humanas, que interferem na ativação do complemento na superfície dessas células. O **fator de aceleração e decaimento (DAF de decay-accelerating factor)** liga-se ao componente C3b da convertase de C3 alternativa, causando sua dissociação e inativação. A **proteína do cofator de membrana (MCP de membrane co-factor protein)** também tem essa função, mas a ligação do MCP ao C3b também o torna suscetível à clivagem e à inativação pelo fator I (**Figura 2.9, quadro inferior**). As funções do MCP são semelhantes às do regulador solúvel do complemento, o fator H, que também pode se associar a membrana. O fator H possui um sítio de ligação para o ácido siálico, um componente dos carboidratos da superfície da célula humana, mas ausente na maioria das bactérias. Como estratégia para escapar das ações do complemento, algumas espécies de bactérias, como *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, recobrem sua superfície com áci-

**Figura 2.8** Formação e ação da convertase C3, C3bBb, da via alternativa na superfície microbiana. Por meio da ação da iC3Bb, convertase C3 solúvel, os fragmentos C3b são ligados à superfície microbiana (ver **Figura 2.6**). Eles ligam o fator B que é então clivado pelo fator D para produzir C3bBb, uma convertase ligada à superfície da via alternativa. Essa enzima cliva o C3 para produzir novos fragmentos de C3b ligados ao micróbio e pequenos fragmentos solúveis C3a. Os fragmentos C3b podem ser usados para fazer mais convertase C3, que amplifica a ativação do C3, ou para fornecer os ligantes para os receptores das células fagocíticas. Os fragmentos C3a, pequenos e solúveis, atraem os fagócitos para os sítios de fixação de complemento.

do siálico. Deste modo, a bactéria imita as células humanas. Como consequência, quando a C3b é depositada na superfície dessas bactérias, ela é prontamente inativada pelo fator H ligado ao ácido siálico bacteriano.

Muitas das diversas proteínas que regulam o complemento, como DAF, MCP e fator H, são estruturas longas, formadas por números variáveis de módulos estruturalmente semelhantes, conhecidos como **módulos de proteína de controle do complemento** (CCP de *complement control protein*). Cada módulo consiste em 60 aminoácidos que se dobram em um “sanduíche” compacto, formado de duas fatias de folhas  $\beta$ -pregueadas, estabilizadas por duas ligações dissulfeto conservadas. As proteínas compostas de moléculas de CCP também são chamadas de **reguladoras da ativação do complemento** (RCA de *regulators of complement activation*).

O efeito combinado das reações que promovem e regulam a ativação do C3 é para garantir que, na prática, o C3b seja depositado apenas sobre as superfícies dos micro-organismos patogênicos, e não sobre as células humanas. Deste modo, o sistema do complemento provê uma maneira simples e eficaz de distinguir as células humanas das microbianas e de coordenar os mecanismos de morte e destruição dos patógenos invasores para longe das células e tecidos saudáveis. Em imunologia, esse tipo de distinção é chamado de discriminação entre o próprio (*self*) e o não próprio (*non-self*).



**Figura 2.9** A formação e a estabilização da convertase C3 alternativa nas superfícies celulares são determinadas pelas proteínas de controle do complemento. Imagem superior: a proteína solúvel properdina (fator P) liga-se ao C3bBb e prolonga sua vida na superfície microbiana. Imagem central: o fator H liga-se com o C3b e muda sua conformação para uma forma suscetível à clivagem pelo fator I. O produto dessa clivagem é o fragmento iC3b e C3, que permanece ligado à superfície do patógeno, mas não pode formar a convertase C3. Imagem inferior: quando o C3bBb é formado na superfície da célula humana, ele é rapidamente rompido pela ação de uma de duas proteínas de membrana, o fator de aceleração e decaimento (DAF) ou a proteína cofator de membrana (MCP). Combinadas, essas proteínas reguladoras asseguram que grande parte do complemento seja fixada nas superfícies do patógeno e pouco seja fixado nas superfícies das células humanas.

## 2-5 A fagocitose pelos macrófagos fornece a primeira linha de defesa celular contra micro-organismos invasores

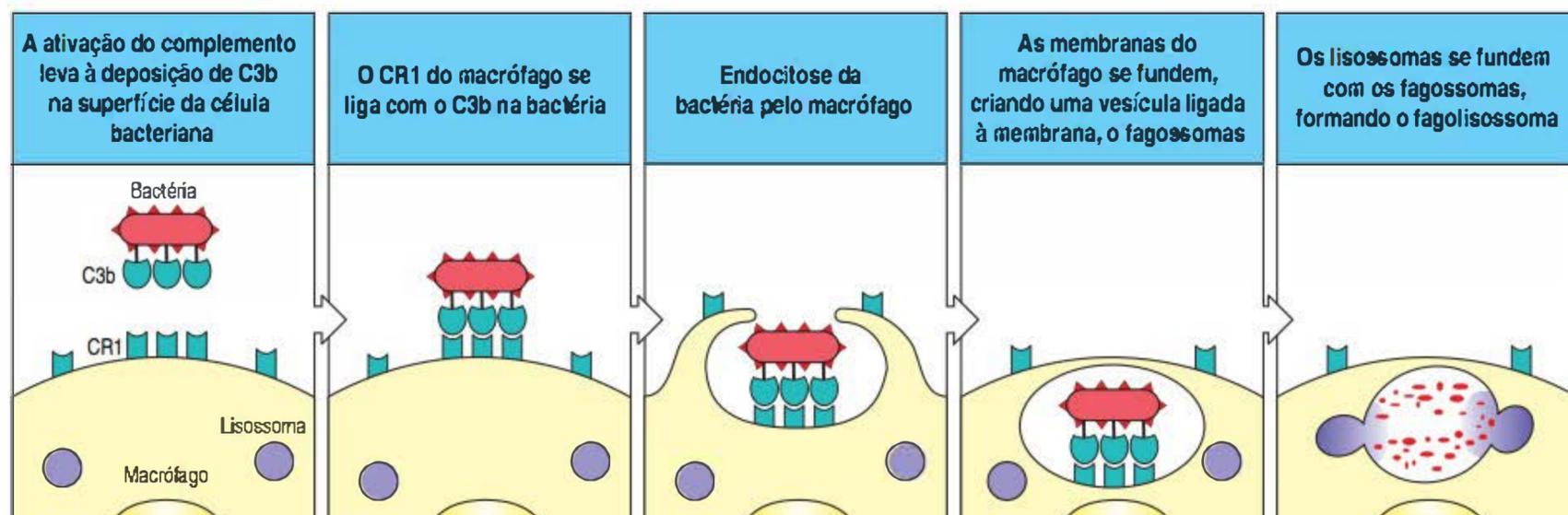
Quando um patógeno invade um tecido humano, as primeiras células efetoras do sistema imune que ele encontra são os macrófagos residentes. Os **macrófagos** são as formas maduras dos monócitos circulantes (ver Figura 1.12) que deixaram o sangue e residem nos tecidos. São prevalentes nos tecidos conjuntivos, no revestimento do trato gastrointestinal e respiratório, nos alvéolos pulmonares e no fígado, onde são conhecidos como **células de Kupffer**. Os macrófagos são células fagocitárias de vida longa, que participam da imunidade inata e da adaptativa.

Embora os macrófagos realizem a fagocitose de bactérias e de outros micro-organismos de maneira inespecífica, o processo se torna mais eficiente devido aos receptores em sua superfície, que se ligam a ligantes específicos das superfícies microbianas. Um desses receptores se liga aos fragmentos C3b que foram depositados em grande concentração na superfície de um patógeno, por meio da ativação da via alternativa do complemento. Esse receptor é chamado de **receptor 1 do complemento** ou **CR1**. A interação de uma variedade de fragmentos de C3b de um patógeno com uma variedade de moléculas CR1 no macrófago facilita a captura e a destruição do patógeno. Bactérias recobertas com C3b são fagocitadas com mais eficiência do que bactérias não cobertas; a cobertura de um patógeno com uma proteína que facilita a fagocitose é chamada de **opsonização** (Figura 2.10).

O CR1 também atua para proteger a superfície das células nas quais é expresso. Como o MCP e o fator H, o CR1 rompe a convertase de C3, tornando o C3b suscetível à clivagem pelo fator I. Durante a fagocitose, algumas das moléculas CR1 do macrófago terão essa função protetora, enquanto outras se prenderão nos fragmentos C3b depositados na superfície do patógeno. Como o MCP e o fator H, o CR1 é formado por módulos CCP.

Dois outros receptores de macrófagos, o **receptor 3 do complemento (CR3)** e o **receptor 4 do complemento (CR4)** ligam-se aos fragmentos iC3b das superfícies microbianas. Embora o fragmento iC3b não tenha atividade de convertase de C3, ele facilita a fagocitose e a destruição do patógeno ao servir como ligante para o CR3 e CR4. Estruturalmente esses receptores não são relacionados com o CR1, mas são membros de uma família de glicoproteínas de superfície, as integrinas, que contribuem para as interações adesivas entre células. Juntos, os receptores CR1, CR3 e CR4 atuam com mais eficiência na fagocitose de patógenos recobertos com complemento do que cada um de modo isolado. A combinação da opsonização pelo complemento, ativado através da via alternativa com a subsequente fagocitose pelos macrófagos, permite que os patógenos sejam reconhecidos e destruídos desde o início de uma infecção.

**Figura 2.10** Os receptores do complemento dos fagócitos desencadeiam a captura e destruição dos patógenos revestidos com C3b. Os fragmentos C3b, ligados covalentemente, revestem a superfície do patógeno, representado por uma bactéria, e se ligam a moléculas do receptor do complemento 1 (CR1), na superfície do fagócito, prendendo a bactéria a ele. Sinais intracelulares gerados por CR1 intensificam a fagocitose da bactéria e a fusão dos lisossomas, contendo enzimas degradadoras e moléculas tóxicas, com o fagossoma. Por fim, a bactéria é morta.



Os componentes terminais do complemento, que formam o complexo de ataque à membrana		
Proteína	Concentração sérica (µg/mL)	Função
C5	85	Durante a ativação, o fragmento solúvel C4b inicia a montagem do complexo de ataque à membrana em solução
C6	60	Liga-se e estabiliza o C5b. Forma um sítio de ligação para o C7
C7	55	Liga-se ao C5b6 e expõe uma região hidrofóbica que permite ligação com a membrana celular
C8	55	Liga-se ao C5b67 e expõe uma região hidrofóbica que se insere na membrana celular
C9	60	Polimerização no complexo C5b678 para formar um canal que atravessa a membrana rompendo a integridade da célula e podendo resultar na morte celular

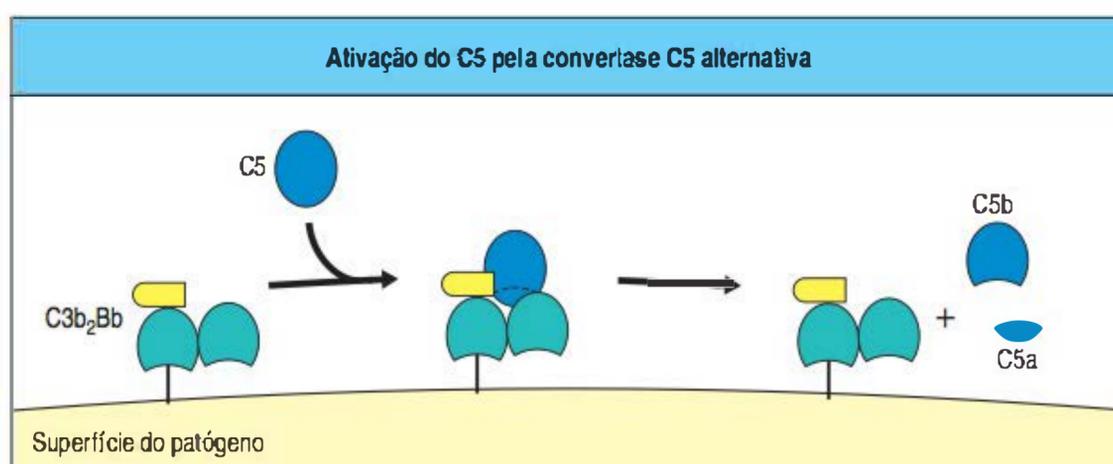
**Figura 2.11** Os componentes terminais da via do complemento.

## 2-6 As proteínas do complemento terminal lisam os patógenos formando um poro na membrana

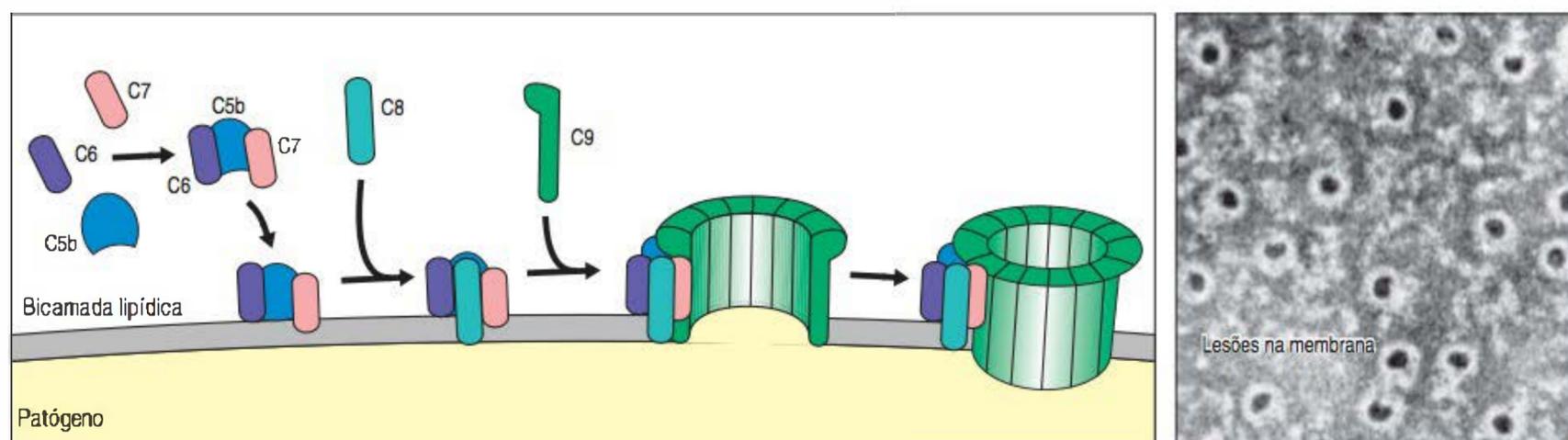
Como já visto, o produto mais importante da ativação do complemento é o C3b ligado à superfície do patógeno. Entretanto, a cascata de reações do complemento se estende para além dessa fase, envolvendo cinco componentes adicionais do complemento (**Figura 2.11**). O C3b se liga à convertase de C3 alternativa, para produzir uma enzima que atua no componente C5 do complemento, chamada de **convertase de C5 alternativa**; ela consiste em Bb mais dois fragmentos de C3b, sendo denominada C3b<sub>2</sub>Bb (**Figura 2.12**).

O componente C5 do complemento é estruturalmente semelhante ao C3, mas não tem a ligação tioéster e desempenha uma função diferente. Ele é clivado pela convertase de C5 em um fragmento menor, o C5a, e um fragmento maior, o C5b (ver **Figura 2.12**). A função do C5b é iniciar a formação de um **complexo de ataque à membrana**, que pode abrir poros nas membranas dos patógenos bacterianos e das células eucarióticas. Em seguida, C6 e C7 ligam-se ao C5b – interações que expõem um sítio hidrofóbico em C7 –, que se insere na bicamada lipídica. Quando o C8 se liga ao C5b, um sítio hidrofóbico é exposto em C8 e, ao inserir-se na membrana, essa parte do C8 inicia a polimerização de C9, o componente que forma os poros transmembrana (**Figura 2.13**). Os componentes do complexo de ataque à membrana estão relacionados, e suas atividades resumidas na **Figura 2.11**.

Embora, em laboratório, a perfuração das membranas pelo complexo de ataque à membrana pareça importante, as evidências clínicas que demonstram a relevância



**Figura 2.12** O componente C5 do complemento é clivado pela convertase C5, para produzir um fragmento C5b ativo e solúvel. A convertase C5 da via alternativa consiste em duas moléculas de C3b e uma de Bb (C3b<sub>2</sub>Bb). O C5 liga-se ao componente C3b da convertase e é clivado nos fragmentos C5a e C5b, dos quais o C5b inicia a montagem dos componentes do terminal do complemento para formar o complexo de ataque à membrana.

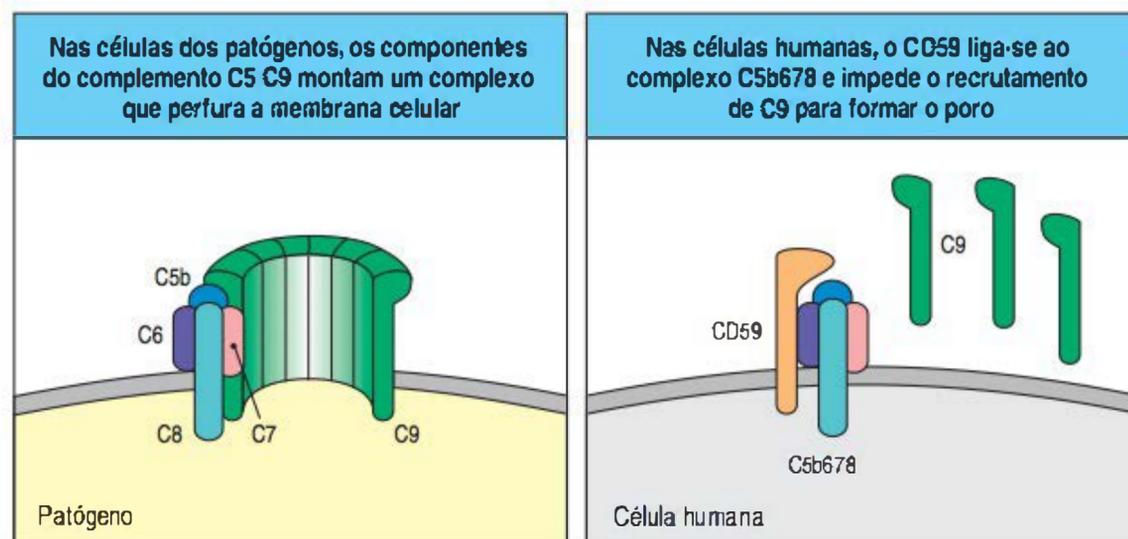


**Figura 2.13** O complexo de ataque à membrana é reunido para produzir um poro na dupla camada lipídica da membrana. A sequência dos passos e sua aparência aproximada está representada de forma esquemática. O C5b é produzido pela clivagem de C5 pela convertase C5 alternativa, C3b<sub>2</sub>Bb. Então o C5b forma um complexo pela ligação sucessiva de uma molécula de C6, uma de C7 e uma de C8. Durante a formação do complexo, o C7 e o C8 sofrem uma mudança conformacional que expõe os sítios hidrofóbicos, que se inserem nas membranas. Esse complexo causa algum dano à membrana e também induz à polimerização de C9.

Como cada molécula de C9 é adicionada ao polímero, ela expõe um sítio hidrofóbico e se insere na membrana. Até 16 moléculas de C9 podem ser adicionadas para formar um canal transmembrana com 100 Å de diâmetro. O canal rompe a membrana externa da bactéria, matando-a. Em laboratório, o eritrócito é uma célula conveniente com a qual pode-se quantificar a lise mediada pelo complemento. A eletromicrografia mostra membranas de eritrócitos, com os complexos de ataque à membrana. Imagem cortesia de S. Bhakdi e J. Tranum-Jensen.

dos componentes C5 a C9 continuam limitadas. O efeito mais claro da deficiência de qualquer um desses componentes é o aumento da suscetibilidade a bactérias do gênero *Neisseria*, cujas diferentes espécies causam a gonorreia, doença sexualmente transmissível, e uma forma comum de meningite bacteriana. A deficiência hereditária de alguns componentes do complemento não é rara. Por exemplo, a cada 40 japoneses 1 é heterozigoto para a deficiência de C9, sendo possível prever então que 1 em 1.600 deles será completamente deficiente de C9.

Nas células humanas, a atividade dos componentes terminais do complemento é regulada por proteínas solúveis e associadas às superfícies. As proteínas solúveis, chamadas de proteína S, clusterina e fator J, impedem a associação do complexo solúvel de C5b com C6 e C7 com as membranas celulares. Na superfície das células humanas, proteínas chamadas de fator de restrição homólogo (HRF) e CD59 (também chamado de **protectina**) impedem o recrutamento do C9 para o complexo C5b, C6, C7 e C8 (Figura 2.14). DAF, HRF e CD59 estão todos ligados à membrana plasmática por caudas lipídicas de glicosilfosfatidilinositol. A síntese alterada dessa cauda é uma causa comum da **hemoglobinúria paroxística noturna**, uma doença que se caracteriza por episódios de lise mediada pelo complemento das hemácias que não possuem o DAF, HRF ou CD59 em suas superfícies.

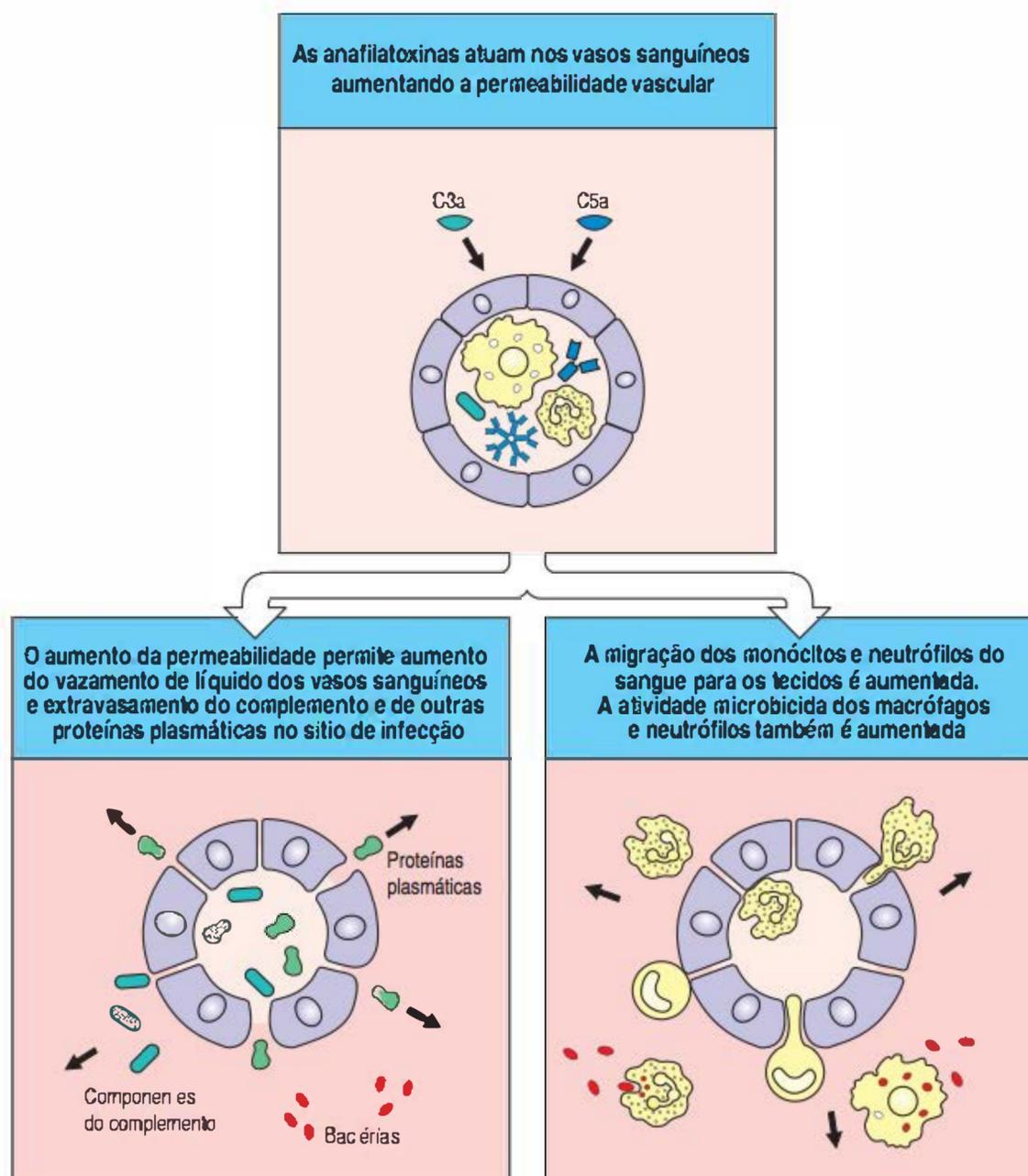


**Figura 2.14** O CD59 impede a montagem do complexo de ataque à membrana nas células humanas. Imagem à esquerda: a formação de um poro pelo complexo de ataque à membrana (MAC) em um micro-organismo patogênico. Imagem à direita: como a proteína de superfície celular humana, CD59, impede a formação de poros em células humanas. Ligando-se ao complexo C5b678, a CD59 impede a formação do poro na membrana impedindo a polimerização de C9. O fator de restrição homólogo (HRF, não representado) atua do mesmo modo.

## 2-7 Pequenos peptídeos liberados durante a ativação do complemento induzem inflamação local

Durante a ativação do complemento, tanto o C3 como o C5 são clivados em dois fragmentos, sendo que os maiores deles (C3b e C5b) permanecem na via de ativação do complemento. Os fragmentos solúveis menores, C3a e C5a, também são fisiologicamente ativos e aumentam a inflamação no local de ativação do complemento ao ligar-se com receptores de vários tipos celulares. Uma das principais consequências da resposta imune inata contra à infecção é a inflamação (ver Seção 1-4, p. 8), também chamada de resposta inflamatória. Em algumas circunstâncias, os fragmentos C3a e C5a induzem o choque anafilático, que é uma resposta inflamatória aguda que ocorre de forma simultânea nos tecidos do organismo e, por isso, são referidos como **anafilatoxinas**. O C5a é uma anafilatoxina mais estável e potente do que o C3a. Os fagócitos, as células endoteliais e os mastócitos possuem receptores específicos para o C5a e C3a. Os dois receptores são relacionados e estão incorporados na membrana celular, sinalizando por meio da ativação de uma proteína ligadora de nucleotídeos guanina.

As anafilatoxinas induzem a contração do músculo liso e a degranulação dos mastócitos e basófilos, com consequente liberação de histamina e de outras substâncias vasoativas que aumentam a permeabilidade capilar. Também possuem efeitos vasoativos diretos sobre vasos sanguíneos locais, aumentando o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular. Essas mudanças facilitam a passagem das proteínas do sangue para o local da infecção (Figura 2.15).



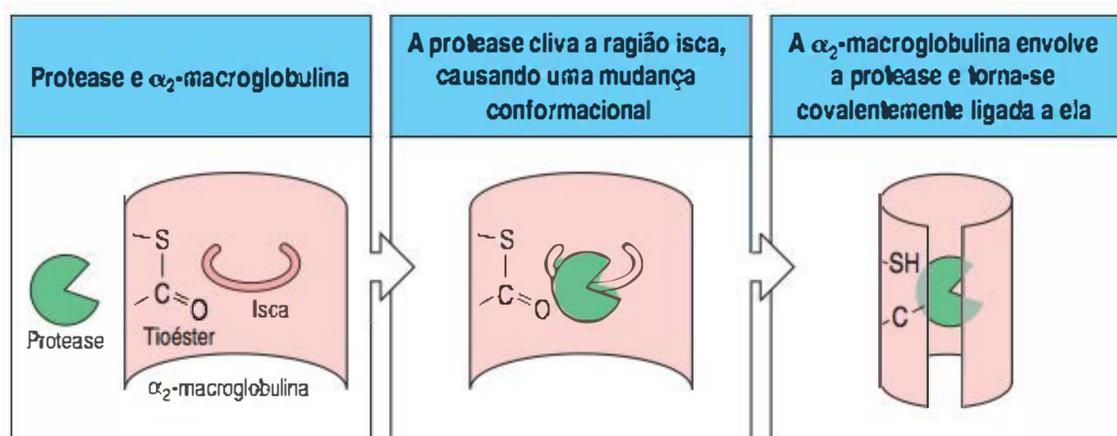
**Figura 2.15** As respostas inflamatórias locais podem ser induzidas pelos fragmentos pequenos do complemento, C3a e C5a. Esses pequenos peptídeos anafilotóxicos são produzidos por clivagem do complemento no local da infecção causando respostas inflamatórias locais por atuarem nos vasos sanguíneos. Eles causam um aumento do fluxo sanguíneo, aumento da ligação dos fagócitos às células endoteliais e aumento da permeabilidade vascular, levando ao acúmulo de líquido, de proteínas plasmáticas e de células dos tecidos locais. O complemento e as células recrutadas por esses estímulos inflamatórios removem os patógenos, intensificando a atividade dos fagócitos, que também são diretamente estimulados pelas anafilatoxinas. O C5a é mais potente que o C3a.

O C5a atua diretamente sobre os neutrófilos e monócitos, aumentando sua aderência às paredes dos vasos sanguíneos, e age como um quimioatraente direcionando sua migração para os locais onde o complemento está sendo fixado. Também aumenta a capacidade de fagocitose e a expressão do CR1 e CR3 na superfície dessas células. Desta maneira, as anafilatoxinas atuam em conjunto com outros componentes do complemento, para acelerar a destruição dos patógenos pelos fagócitos.

## 2-8 Várias classes de proteínas plasmáticas limitam a disseminação da infecção

Além do complemento, outros tipos de proteínas plasmáticas impedem a invasão e a colonização dos tecidos humanos por micro-organismos. Danos aos vasos sanguíneos ativam o **sistema de coagulação**, uma cascata de enzimas plasmáticas que formam coágulos sanguíneos, os quais imobilizam os micro-organismos e impedem que eles entrem no sangue e na linfa, além de reduzir a perda de sangue e de líquidos. As plaquetas são os principais componentes dos coágulos e, durante sua formação, elas liberam várias substâncias ativas de seus grânulos de armazenamento. Elas incluem as prostaglandinas, enzimas hidrolíticas, fatores de crescimento e outros mediadores que estimulam vários tipos celulares que contribuem para a defesa antimicrobiana, a cicatrização dos ferimentos e a inflamação. Outros mediadores, inclusive o peptídeo vasoativo bradicinina, são produzidos pelo **sistema da cinina**, uma segunda cascata enzimática de proteínas plasmáticas, que é desencadeada por lesão tissular. Causando vasodilatação, a bradicinina aumenta o suprimento de materiais celulares e solúveis da imunidade inata no local infectado.

Como parte de seu mecanismo invasivo, muitos patógenos possuem proteases em suas superfícies, ou as secretam. Essas proteases degradam os tecidos humanos e auxiliam na disseminação do patógeno e podem inativar as proteínas antimicrobianas. Algumas vezes, são produzidas pelo patógeno; em outras, o patógeno se apodera de uma protease humana para seu próprio uso. Um exemplo é a bactéria *Streptococcus pyogenes* (ver Figura 1.4), que adquire a protease humana plasmina em sua superfície. Para conter esses mecanismos invasivos, as secreções e o plasma humanos contêm **inibidores de protease**. Cerca de 10% das proteínas séricas são inibidores de proteases. Entre elas estão as  $\alpha_2$ -macroglobulinas, glicoproteínas com uma massa molecular de 180 kDa, que circulam como monômeros, dímeros e trímeros, capazes de inibir grande variedade de proteases. As  $\alpha_2$ -macroglobulinas possuem semelhanças estruturais com o componente C3 do complemento, inclusive a presença de ligações tioéster internas. A molécula de  $\alpha_2$ -macroglobulina atrai uma protease com uma região “isca” que ela pode clivar. Isso ativa a  $\alpha_2$ -macroglobulina, produzindo dois efeitos: a tioéster é usada para ligar covalentemente a protease na  $\alpha_2$ -macroglobulina; a  $\alpha_2$ -macroglobulina sofre uma mudança conformacional que circunda a protease impedindo-a de atacar outros substratos (Figura 2.16). O complexo protease e a  $\alpha_2$ -macroglobulina resultante são retirados de forma rápida da circulação por um receptor presente nos hepatócitos, fibroblastos e macrófagos.



**Figura 2.16** A  $\alpha_2$ -macroglobulina inibe as proteases potencialmente prejudiciais. A invasão microbiana e a colonização dos tecidos são auxiliadas frequentemente pelas ações das proteases microbianas. Em resposta, o plasma humano está repleto de inibidores de proteases de diversos tipos. As  $\alpha_2$ -macroglobulinas possuem uma ligação tioéster reativa. No início, uma  $\alpha_2$ -macroglobulina aprisiona a protease microbiana com uma região “isca”. Quando a protease cliva a isca, a  $\alpha_2$ -macroglobulina se liga covalentemente à protease, por meio da ativação do grupo tioéster. A  $\alpha_2$ -macroglobulina envolve a protease de modo que ela não pode acessar outros substratos proteicos, mesmo que a protease ainda seja cataliticamente ativa.

## 2-9 Defensinas são uma família de peptídeos antimicrobianos variáveis

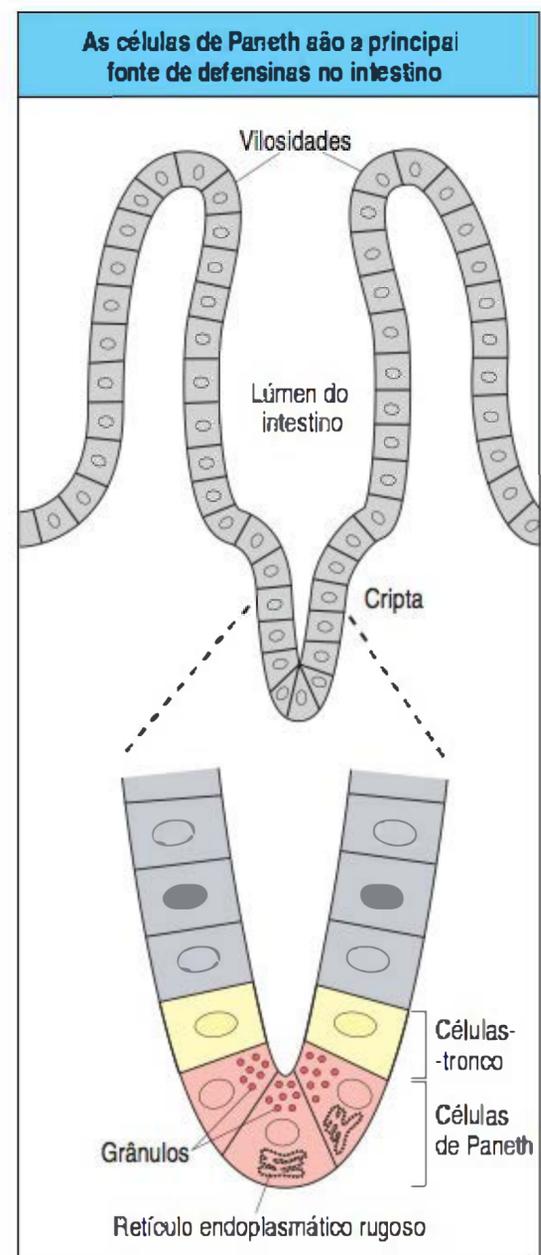
Como mencionado no Capítulo 1 (ver Figura 1.6), os peptídeos antimicrobianos contribuem para a resposta imune inata. A principal família de peptídeos antimicrobianos humanos compreende as **defensinas**, peptídeos de 35 a 40 aminoácidos, ricos em resíduos de arginina positivamente carregados, e contendo três ligações dissulfeto, características em sua cadeia. As defensinas se dividem em duas classes, as  **$\alpha$ -defensinas** e as  **$\beta$ -defensinas**. A molécula de defensina tem caráter anfipático, o que significa que sua superfície possui regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. Essa propriedade permite que as moléculas de defensina penetrem nas membranas microbianas e rompam sua integridade, o mecanismo pelo qual elas destroem bactérias, fungos e vírus envelopados.

As  **$\alpha$ -defensinas** são expressas principalmente por neutrófilos, fagócitos predominantes na imunidade inata e pelas células de Paneth, células epiteliais especializadas do intestino delgado, situadas na base das criptas entre as vilosidades intestinais (Figura 2.17). Além das  $\alpha$ -defensinas HD5 e HD6 (também chamadas de **criptidinas**), as células de Paneth secretam outros agentes antimicrobianos, inclusive a lisozima, que contribuem para a imunidade inata. As  **$\beta$ -defensinas** são expressas por várias células epiteliais, principalmente as da pele, do trato respiratório e do trato urogenital. Para evitar que as defensinas destruam as células humanas, elas são sintetizadas como parte de longas cadeias polipeptídicas inativas, que então são clivadas para liberar o fragmento ativo. Mesmo assim, funcionam mal nas condições fisiológicas em que são produzidas, precisando da força iônica menor do suor, das lágrimas, do lúmen do intestino, ou do fagossoma, para tornarem-se completamente ativas. Nos neutrófilos, as defensinas matam os patógenos que foram capturados por meio de fagocitose. No intestino, as defensinas secretadas pelas células de Paneth matam os patógenos entéricos e preservam a flora intestinal normal.

O conjunto de defensinas produzidas varia de um indivíduo para outro. Há pelo menos seis  **$\alpha$ -defensinas** e quatro  **$\beta$ -defensinas** (Figura 2-18). As regiões do genoma humano que codificam as defensinas são ainda mais variáveis, porque os indivíduos diferem quanto ao número de cópias de um gene de defensina, de 2 a 14 cópias dos genes de  $\alpha$ -defensina e de 2 a 12 cópias dos genes de  $\beta$ -defensina. O número de cópias gênicas determina a quantidade de proteína produzida, resultando na variação do arsenal de defensinas que um neutrófilo possui, de uma pessoa para outra. A variação na sequência de aminoácidos das defensinas se correlaciona com suas diferentes capacidades em matar micro-organismos. Por exemplo, a  $\beta$ -defensina HBD2 se especializa em matar bactérias gram-negativas, ao passo que a HBD3 mata tanto as gram-positivas como as gram-negativas. Os termos, gram-positivo e gram-negativo, são tradicionalmente empregados em bacteriologia, para distinguir entre as duas grandes classes de bactérias importantes; uma cora-se em roxo com a coloração de gram e a outra não retém esse corante (ver Figura 1.4). As defensinas também podem diferir quanto às superfícies epiteliais que elas protegem, sendo a  $\alpha$ -defensina HD5 secretada no trato urogenital feminino e a  $\beta$ -defensina HBD1, nos tratos respiratório e urogenital.

Sob a pressão da imunidade inata, os patógenos desenvolveram meios de escapar do ataque das defensinas. Em troca, as pressões que esses patógenos impõem ao

**Figura 2.17** As células de Paneth estão localizadas nas criptas do intestino delgado. As  $\alpha$ -defensinas HD5 e HD6, também conhecidas como criptidinas, são formadas pelas células de Paneth. A parte superior do diagrama mostra a localização de uma cripta, entre duas vilosidades, na porção distal do intestino delgado (íleo). A parte inferior do diagrama mostra as células de Paneth na base das criptas e as células-tronco epiteliais que dão origem a elas. As células de Paneth também secretam outros fatores antimicrobianos, incluindo a lisozima e a fosfolipase A2. Embora sejam de origem epitelial, e não hematopoiética, as células de Paneth podem ser consideradas células do sistema imune.



Defensina		Local de síntese	Tecidos protegidos	Regulação da síntese
Classe	Nome			
$\alpha$	HNP1	Neutrófilos > monócitos, macrófagos, células NK, células B e algumas células T	Epitélio intestinal, placenta e tampão de muco cervical	Constitutiva
$\alpha$	HNP2			
$\alpha$	HNP3			
$\alpha$	HNP4	Neutrófilos	Não determinado	Constitutiva
$\alpha$	HD5	Células de Paneth > células epiteliais vaginais	Glândulas salivares, trato gastrointestinal, olhos, trato genital feminino, leite materno	Constitutiva e induzida por infecção sexualmente transmitida
$\alpha$	HD6	Células de Paneth	Glândulas salivares, trato gastrointestinal, olhos e leite materno	
$\beta$	HBD1	Células epiteliais > monócitos, macrófagos, células dendríticas e queratinócitos	Trato gastrointestinal, trato respiratório, trato urogenital, pele, olhos, glândulas salivares, rins e plasma sanguíneo	Constitutiva e induzida por infecção
$\beta$	HBD2			
$\beta$	HBD3			
$\beta$	HBD4	Células epiteliais	Estômago (antro gástrico) e testículos	

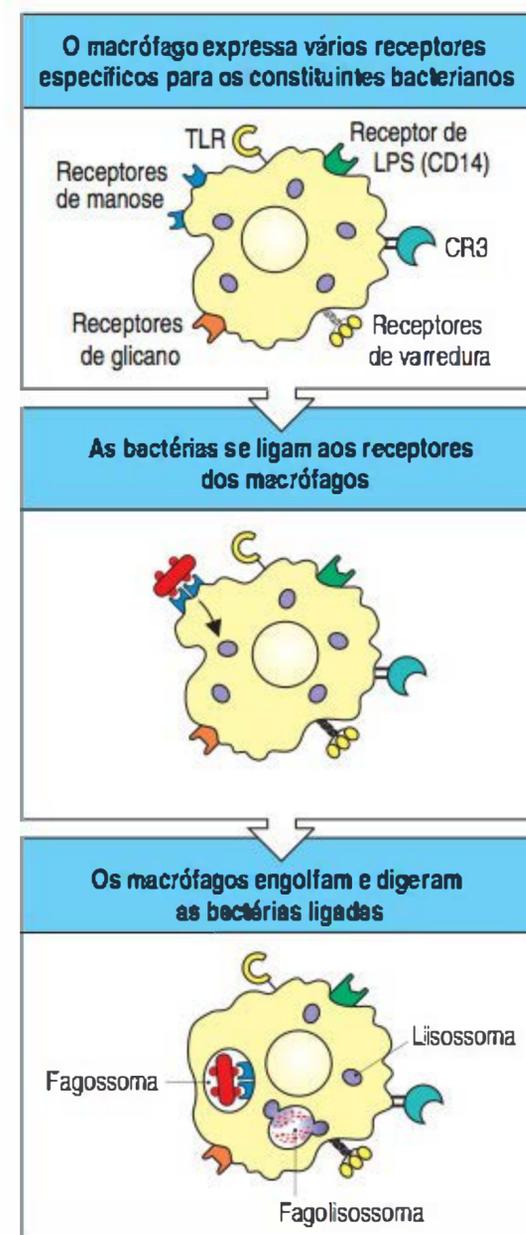
sistema imune humano selecionam novas variantes de defensinas humanas, que os matam de modo mais eficiente. Esse jogo evolutivo nunca termina e sua consequência é a abundância e variabilidade dos genes de defensinas acumulados na população humana. Em comparação com a maioria dos demais genes do genoma, os genes de defensinas evoluem rapidamente. Essa instabilidade não é exclusiva dos genes de defensinas, ocorrendo também em algumas outras famílias de genes que codificam proteínas ligadoras de patógenos da imunidade inata.

## 2-10 Os receptores da imunidade inata distinguem as características da estrutura microbiana

Quanto à sua estrutura e bioquímica, os micro-organismos diferem das células animais de modo que permitiram a evolução dos receptores nas células de mamíferos que reconhecem essas diferenças. Os macrófagos expressam muitos desses receptores, que atuam em conjunto com os receptores do complemento para fagocitar bactérias e outros patógenos (Figura 2.19). Muitos dos ligantes microbianos para os receptores da imunidade inata são carboidratos e lipídeos. Os carboidratos presentes nas superfícies dos micro-organismos possuem componentes e estruturas que não estão presentes nas células eucarióticas e são alvos de muitos receptores diferentes das células imunes inatas. O grupo de receptores e de proteínas plasmáticas que reconhecem os carboidratos é chamado de lectinas. Exemplos de lectinas da superfície dos macrófagos são o **receptor de manose** e o **receptor de glicano**. O **receptor de limpeza** é um receptor fagocitário de macrófagos que não é uma lectina; ele se liga a uma variedade de ligantes que compartilham a propriedade de serem negativamente carregados. Os ligantes do receptor de limpeza incluem os polissacarídeos sulfatados, ácidos nucleicos e o ácido lipoteicoico fosfatado, presente nas paredes celulares das bactérias gram-positivas. As superfícies das bactérias gram-

**Figura 2.19** Os macrófagos possuem diferentes receptores de superfície celular com os quais reconhecem os patógenos. A manose, o glicano e os receptores de varredura são receptores de fagócitos que se ligam aos constituintes microbianos ausentes nas células humanas. A ligação com esses receptores resulta na internalização do patógeno por meio de fagocitose e na sua destruição em um fagolisossoma. O receptor semelhante ao Toll (TLR) representa uma classe de receptores que detecta a presença de uma grande variedade de componentes microbianos. O CD14 é uma lectina que se liga aos lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas e associa-se a um dos TLRs. O CR3 é um receptor para o componente iC3b do complemento.

**Figura 2.18** As defensinas humanas são peptídeos antimicrobianos variáveis. As defensinas são pequenos peptídeos antimicrobianos encontrados nas superfícies epiteliais e nos grânulos dos neutrófilos. Elas formam duas famílias: as  $\alpha$ -defensinas e as  $\beta$ -defensinas. (HNP, proteína do neutrófilo humano; HD, defensina humana; HBD,  $\beta$ -defensina humana.) O antro gástrico é a região do estômago próxima à saída e não secreta ácido.



-positivas e gram-negativas são compostas por tipos de macromoléculas diversas e são reconhecidas por diferentes receptores de macrófagos.

Os receptores do complemento CR3 e CR4 reconhecem vários produtos microbianos, além de seu ligante iC3b (ver Seção 2-5), incluindo o **lipopolissacarídeo bacteriano (LPS)**, principal componente da superfície das bactérias gram-negativas, o lipofosfoglicano do protozoário parasito *Leishmania*, a hemaglutinina filamentosa, proteína da superfície da bactéria *Bordetella pertussis*, e estruturas de superfície celular de fungos patogênicos, como *Candida* e *Histoplasma*. Muitos dos ligantes para esses receptores estão presentes em arranjos regulares na superfície microbiana, facilitando o comprometimento simultâneo de muitos receptores em uma ligação irreversível do patógeno com a superfície do macrófago. Os ligantes também tendem a serem moléculas comuns a um determinado grupo de patógenos e têm sido estáveis evolutivamente. Por isso, constituíram um alvo comum e constante contra os quais os receptores do sistema imune podem ser selecionados e refinados.

A ligação desses receptores de macrófagos aos seus ligantes microbianos inicia o processo de engolfamento chamado de **endocitose mediada pelo receptor**, no qual o patógeno ligado ao receptor é envolvido pela membrana do macrófago e internalizado em uma vesícula cercada de membrana, chamada de **endossoma** ou **fagossoma**. Depois os fagossomas se fundem com as organelas celulares denominadas **lisossomas**, para formar os **fagolisossomas**, vesículas carregadas de enzimas degradadoras e de substâncias tóxicas, que destroem o patógeno (ver Figura 2.19).

Além dos receptores dos fagócitos, o macrófago possui outra classe de receptores, cuja função não é promover a fagocitose, mas enviar sinais para o interior da célula quando os patógenos são detectados. Os sinais ativam o macrófago para produzir e secretar pequenas proteínas biologicamente ativas, as **citocinas**, que recrutam outras células do sistema imune para o tecido infectado, onde atuam em conjunto com os macrófagos, para limitar a disseminação da infecção (ver Seção 1-4). No início essas citocinas não estão presentes como parte das defesas fixas dos macrófagos na imunidade inata, mas sua síntese é induzida pela presença dos patógenos. Desse modo, defesas adicionais da imunidade inata são mobilizadas quando necessário se a infecção ganhar força. Os mais importantes dentre os receptores de sinalização da imunidade inata são os receptores semelhantes ao Toll (TLRs de *Toll like receptors*), que serão descritos nas duas próximas seções.

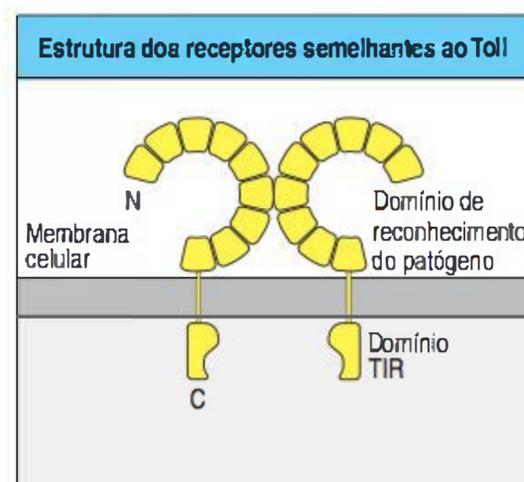
## 2-11 Os receptores semelhantes ao Toll detectam a presença de infecção

Os **receptores semelhantes ao Toll (TLRs)** são uma família de receptores de sinalização, sendo cada um específico para um conjunto diferente de produtos microbianos. Eles são expressos em diferentes tipos celulares, permitindo uma variação na resposta imune inata de acordo com o tipo de patógeno e o local de infecção. Os macrófagos expressam o TLR4, que possui especificidade para lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e compostos relacionados, presentes no exterior das bactérias gram-negativas. Na presença de infecção bacteriana, o TLR4 envia sinais para o núcleo dos macrófagos, que alteram o padrão de expressão gênica. Principalmente, os genes de citocinas que induzem respostas imunes inatas e a inflamação no local da infecção são ativados. Essas citocinas são conhecidas como **citocinas inflamatórias**. A estimulação dos receptores semelhantes ao Toll por ligantes microbianos em uma fase inicial da infecção não é somente essencial para a resposta imune inata, mas também proporciona as condições necessárias para a resposta imune adaptativa, se necessária.

Os receptores semelhantes ao Toll são proteínas transmembrana, compostas de um domínio extracelular que reconhece o patógeno e de um domínio citoplasmático de sinalização, que transmite a informação para o interior da célula. O domínio de reconhecimento do patógeno consiste em um motivo repetido de 20 a 29 resíduos de aminoácidos, ricos no aminoácido hidrofóbico leucina e denominado região de repetição rica em leucina (LRR). As proteínas receptoras semelhantes ao Toll variam quanto ao número de LRRs que, em conjunto com outras diferenças

na sequências, contribuem para a diversidade de especificidades dos receptores. Tridimensionalmente, o domínio de reconhecimento do patógeno forma uma estrutura em forma de ferradura (**Figura 2.20**). O domínio citoplasmático do receptor semelhante ao Toll é chamado de domínio do receptor de interleucina-Toll (TIR) porque está presente no receptor semelhante ao Toll e no receptor da interleucina 1, uma das citocinas inflamatórias produzidas pelos macrófagos em resposta à sinalização pelo TLR4.

O homem possui 10 genes *TLR*, distribuídos em cinco cromossomos, cada um codificando um polipeptídeo distinto do receptor semelhante ao Toll. Alguns receptores semelhantes ao Toll, como o TLR4, consistem em homodímeros de um único polipeptídeo, ao passo que outros como o TLR1:TLR2 são heterodímeros consistindo em dois polipeptídeos diferentes. Os diferentes receptores e os produtos microbianos que eles reconhecem são relacionados na **Figura 2.21**. Além de responder aos LPS de bactérias gram-negativas, o TLR4 também responde aos componentes de outros patógenos que são relacionados química ou estruturalmente ao LPS. Outros membros da família TIR percebem os diferentes constituintes microbianos. Em cada caso, eles são moléculas comuns a grupos de patógenos, e não são encontrados em células humanas. Por exemplo, o TLR3 detecta RNA de fita dupla, que está presente em muitas infecções virais, o TLR2:TLR6 detecta o zimosano, que é derivado das paredes celulares de levedura, e o TLR9 detecta os motivos de nucleotídeos CpGs não metilados, que são abundantes nos genomas bacterianos e virais, mas não no DNA humano (ver **Figura 2.21**). Assim, embora o número de receptores semelhantes ao Toll seja limitado, eles reconhecem características que são típicas de todos os diferentes grupos de patógenos, podendo detectar a presença de diversas espécies de micro-organismos.



**Figura 2.20** Os receptores semelhantes ao Toll detectam a infecção com uma estrutura em forma de ferradura. A proteína receptora semelhante ao Toll (TLR) é um polipeptídeo transmembrana com um domínio de sinalização e receptor interleucina-Toll (TIR) na porção citoplasmática da membrana e um domínio sensor, em forma de ferradura, do outro lado. Os receptores funcionais podem ser homodímeros (como é representada na imagem) ou heterodímeros de polipeptídeos TLR.

Reconhecimento dos produtos microbianos por meio dos receptores semelhantes ao Toll				
Receptor	Ligantes	Micro-organismos reconhecidos	Células portadoras do receptor	Localização celular do receptor
Heterodímero TLR1:TLR2	Lipopeptídeos GPI	Bactérias Parasitas como o tripanossomo	Monócitos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, mastócitos	Membrana plasmática
Heterodímero TLR2:TLR6	Ácido lipoteicoico Zimosan	Bactérias gram-positivas Leveduras (fungos)		Membrana plasmática
TLR3	RNA viral de fita dupla	Vírus, p. ex., Oeste do Nilo	Células NK	Endossomas
Homodímero TLR4:TLR4	Lipopolissacarídeo	Bactérias gram-negativas	Macrófagos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos	Membrana plasmática
TLR5	Flagelina	Bactérias móveis flageladas	Epitélio intestinal	Membrana plasmática
TLR7	RNAs virais de fita simples	Vírus, p. ex., HIV	Células dendríticas plasmacitoides, células NK, eosinófilos, células B	Endossomas
TLR8	RNAs virais de fita simples	Vírus, p. ex., influenza	Células NK	Endossomas
TLR9	DNA rico em CpGs não metilados	Bactérias, vírus como o herpes vírus	Células dendríticas plasmacitoides, células B, eosinófilos, basófilos	Endossomas
TLR10: homodímeros e heterodímeros com TLR1 e TLR2	Desconhecido		Células dendríticas plasmacitoides, células B, eosinófilos, basófilos	Desconhecida

**Figura 2.21** Os receptores humanos semelhantes ao Toll permitem a detecção de muitos tipos diferentes de infecções. Cada um dos receptores semelhantes ao Toll conhecidos (TLRs) parece reconhecer um ou mais aspectos característicos das macromoléculas microbianas, mas o TLR5 é o único TLR até agora para o qual foi demonstrada uma interação direta com um produto microbiano, a proteína bacteriana flagelina. No homem, há 10 genes

TLR, cada um codificando um polipeptídeo TLR distinto. Sabe-se que alguns TLRs são heterodímeros desses polipeptídeos e que alguns, como o TLR4, só atuam como homodímeros. Os receptores semelhantes ao Toll receberam seu nome devido às similaridades estruturais com um receptor chamado Toll, de *Drosophila melanogaster*, a mosca das frutas, que está envolvido na defesa da mosca adulta contra infecções.

Como o reconhecimento dos componentes microbianos pelos receptores semelhantes ao Toll pode envolver a participação de outros cofatores, chamados de correceptores, os receptores semelhantes ao Toll, com frequência, são descritos como “sensores” ou “detectores” da presença de um componente microbiano, em vez de se ligarem diretamente a ele. Famílias de receptores, cada uma detectando um ligante microbiano diferente, são características do sistema imune inato em animais e plantas. Os receptores semelhantes ao Toll estão presentes em vertebrados e invertebrados, o que demonstra que este é um sistema antigo de detecção de infecções.

Os receptores semelhantes ao Toll como o TLR5, TLR4, TLR1:TLR2 e TLR3, que detectam as proteínas, os carboidratos e os lipídeos característicos de superfícies celulares microbianas, estão localizados nas superfícies das células humanas (ver Figura 2.21). Eles se situam na membrana citoplasmática, onde pode realizar o contato direto com os patógenos extracelulares e seus componentes de superfície distintivos. Em contraste, o TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, que detectam os ácidos nucleicos dos patógenos, não estão presentes nas superfícies das células humanas, mas situam-se nas membranas dos endossomas, dentro do citoplasma. Nessas vesículas, o DNA e RNA, liberados dos patógenos capturados do ambiente extracelular e degradados, estão disponíveis para detecção (Figura 2.22).

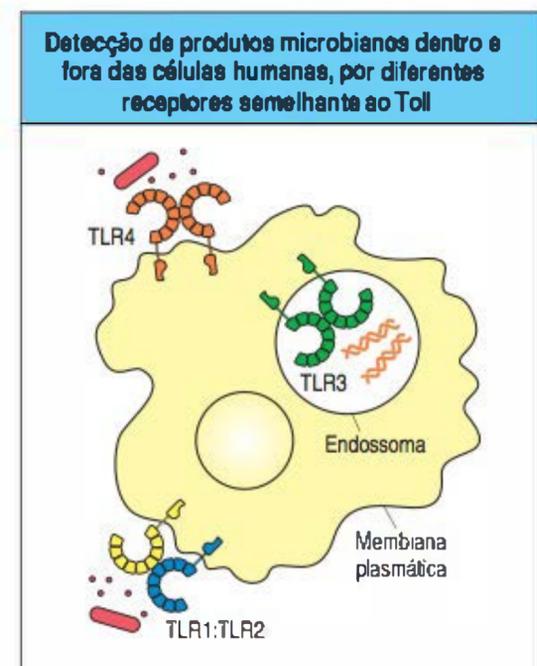
As respostas aos LPS mediadas pelo TLR4 são importantes para as defesas inatas do organismo contra as bactérias gram-negativas, muitas das quais são patógenos potenciais, sendo que o TLR4 é o receptor tipo Toll mais estudado em detalhes. Quando o LPS é liberado das superfícies bacterianas, ele se liga à superfície do macrófago a uma proteína chamada CD14, que atua como correceptor do TLR4. Alternativamente, o LPS no plasma pode ser capturado por uma proteína solúvel ligadora de LPS e entregue ao CD14 na superfície do macrófago. O dímero TLR4 associa-se a uma proteína MD2 e, juntos, formam um complexo com o CD14 e LPS (Figura 2.23). Esse complexo gera sinais intracelulares por meio do domínio de sinalização citoplasmático do TLR4. O resultado desses sinais é que o macrófago ativa um conjunto de genes que codificam citocinas inflamatórias. As proteínas citocinas são sintetizadas e secretadas no ambiente extracelular, onde atuam em conjunto para mudar o ambiente do local infectado, de modo a limitar a disseminação da infecção.

## 2-12 A sinalização por meio dos receptores semelhantes ao Toll leva a duas respostas diferentes de citocinas

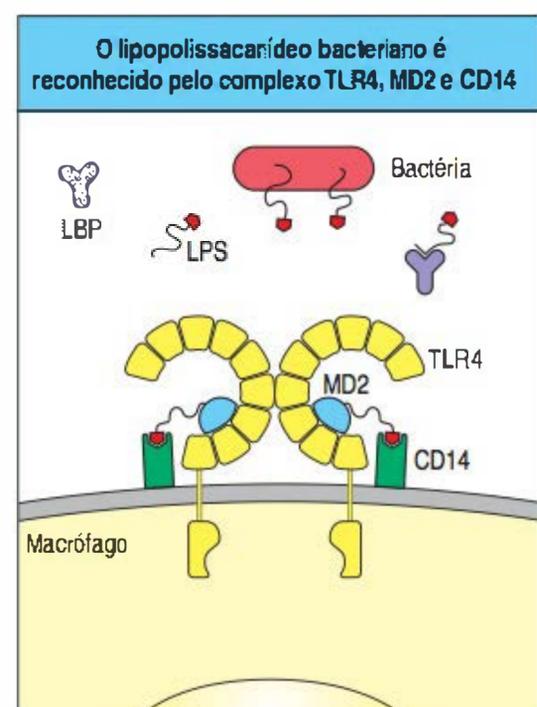
Em um tecido infectado por bactérias gram-negativas, os macrófagos reconhecem o LPS extracelular por meio do complexo de superfície celular TLR4, MD2 e CD14 (ver Figura 2.23). Esse evento desencadeia as reações intracelulares que levam o macrófago a secretar as citocinas inflamatórias. A primeira etapa dessa via ocorre no citoplasma e leva à ativação do fator de transcrição **fator nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)**. Esse fator de transcrição tem um papel importante tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa. Quando não é necessário, o NF $\kappa$ B é mantido no citoplasma, em um complexo inativo com o inibidor do  $\kappa$ B (I $\kappa$ B). A ativação do NF $\kappa$ B exige sua liberação desse complexo e translocação do citoplasma para o núcleo. A segunda etapa da via ocorre no núcleo, onde o NF $\kappa$ B inicia a transcrição dos genes que codificam as citocinas inflamatórias.

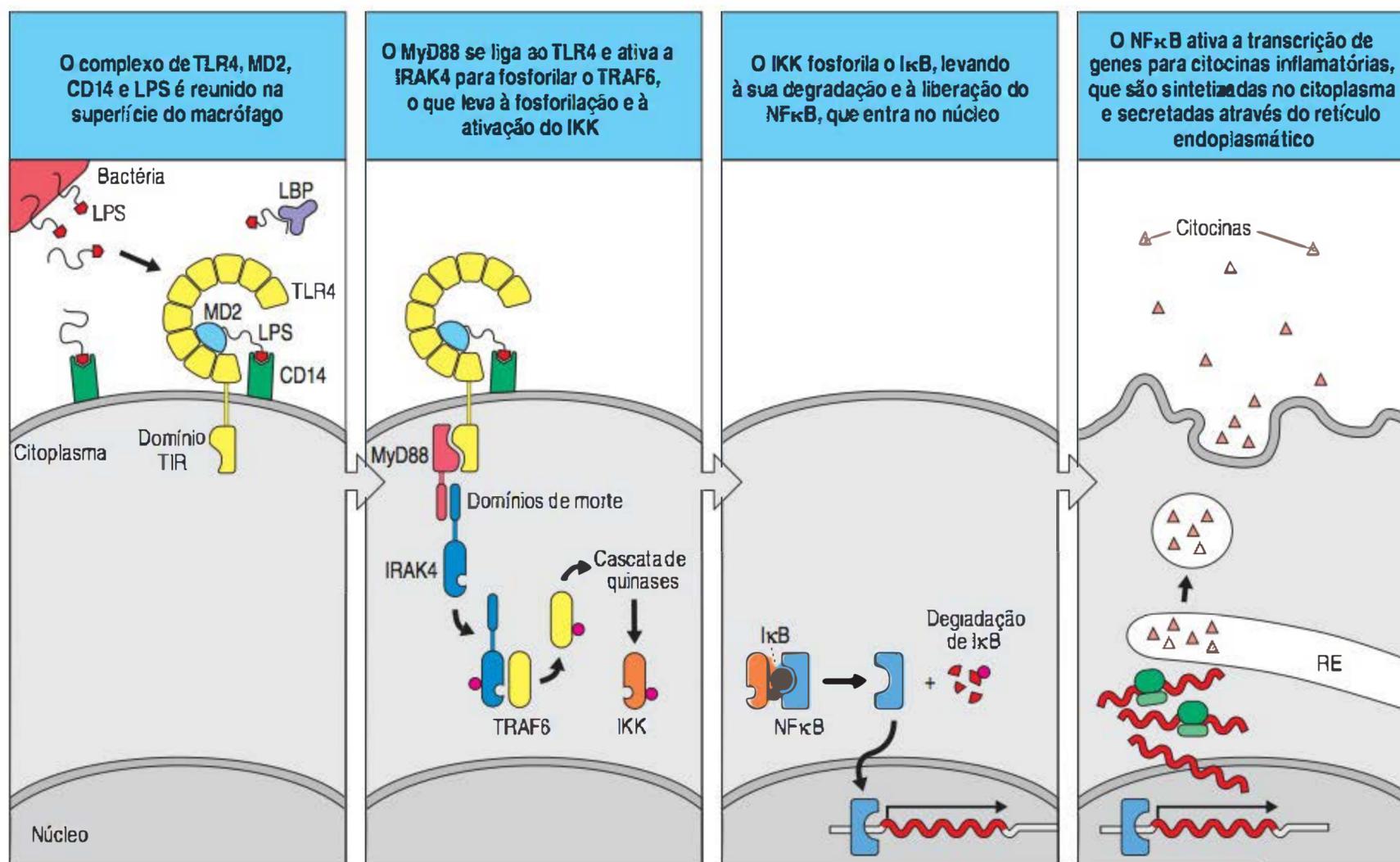
O modo como a sinalização do TLR4 leva à mobilização do NF $\kappa$ B é apresentado na Figura 2.24. O reconhecimento extracelular dos LPS faz com que o domínio TIR

**Figura 2.23** O TLR4 reconhece lipopolissacarídeos bacterianos com o auxílio de outras proteínas. O lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) é reconhecido por um complexo de proteínas TLR4, MD2 e CD14 na superfície celular. A MD2 é uma proteína solúvel que se associa com os domínios extracelulares do TLR4, mas não com outros membros da família dos TLRs, e confere sensibilidade ao LPS. A proteína ligante de polissacarídeo solúvel também pode fornecer LPS para esse complexo de superfície celular.



**Figura 2.22** Diferentes receptores semelhantes ao Toll detectam infecções bacterianas extracelulares e infecções virais intracelulares. Demonstração do homodímero TLR4 e do heterodímero TLR1:TLR2 na superfície da célula, detectando uma infecção bacteriana, e do homodímero de TLR3 em uma vesícula endossômica, detectando uma infecção viral.





**Figura 2.24** Detecção do LPS pelo TLR4, nos macrófagos, leva à ativação do fator de transcrição NFκB e à síntese de citocinas inflamatórias. Primeira imagem: o LPS é detectado pelo complexo TLR4, CD14 e MD2, na superfície do macrófago. Segunda imagem: o receptor ativado liga-se à proteína adaptadora MyD88, que se liga à proteína quinase IRAK4. A IRAK4 se liga e fosforila o adaptador TRAF6, que leva, por meio de uma cascata de quinases, à ativação de IKK. Terceira imagem: na ausência de um sinal, o fator de transcrição NFκB ligado ao seu inibidor, o IκB, que

impede que ele entre no núcleo. Na presença de um sinal, a IKK ativada fosforila o IκB, que induz à liberação do NFκB do complexo; o IκB é degradado. Então, o NFκB entra no núcleo onde ativa os genes que codificam as citocinas inflamatórias. Quarta imagem: as citocinas são sintetizadas no citoplasma, a partir do mRNA para citocina, e secretadas via retículo endoplasmático (RE). Essa via MyD88-NFκB também é estimulada pelos receptores das citocinas IL-1 e IL-18.

da TLR4, no interior da célula, se ligue a um domínio TIR semelhante, na proteína MyD88. A MyD88 é um adaptador, proteína que atua como ponte para agregar outras proteínas de sinalização. Ela faz isso por meio de seu domínio TIR e de um outro, conhecido como domínio de morte, com o qual ela recruta o membro seguinte da via – uma proteína quinase IRAK4. Os domínios de morte são assim denominados porque foram primeiro identificados em proteínas envolvidas na apoptose, um processo normal pelo qual as células são mortas de modo organizado, não estimulando o sistema imune.

As proteínas quinases são enzimas que fosforilam outras proteínas. A fosforilação pode alterar a atividade da proteína-alvo e permitir que ela se ligue com proteínas específicas, ou ambas. Por isso, as proteínas quinases são componentes-chave das vias de sinalização intracelular. O IRAK4 possui um domínio de morte com o qual ela se liga ao domínio de morte do MyD88. A quinase é ativada por esta ligação, sofre autofosforilação e dissocia-se do complexo, fosforilando a proteína adaptadora TRAF6. As próximas etapas dessa via levam à ativação do complexo de quinases denominado inibidor da quinase κB (IKK), que fosforila o IκB, causando a sua dissociação do complexo com o NFκB e sua eventual destruição. Uma vez liberado do seu inibidor, o NFκB entra no núcleo, onde dirige a ativação dos genes de citocinas, moléculas de adesão e outras proteínas que expandem e intensificam as funções efetoras dos macrófagos.

Crianças com imunodeficiência e **displasia ectodérmica hipo-hidrótica ligada ao X**, ou **deficiência NEMO** – **doença genética rara**, não possuem uma das subunidades do IKK e, por isso, apresentam ativação defeituosa do NFκB. Isso as torna suscetíveis a infecções bacterianas, porque a ativação dos macrófagos por meio da sinalização do TLR4 é ineficiente. O gene da subunidade da quinase IKKγ, ou NEMO, localiza-se no cromossomo X e, por isso, a síndrome é mais frequente em meninos, que herdam uma cópia do cromossomo X, do que em meninas, que herdam duas cópias, onde ambas devem ser defeituosas para que a doença se manifeste. O NFκB possui funções no desenvolvimento e na imunidade, sendo as outras consequências da deficiência do IKKγ, anormalidades no desenvolvimento dos tecidos derivados do ectoderma embrionário, como pele, dentes e cabelo (**Figura 2.25**).

A maioria dos receptores humanos semelhantes ao Toll sinaliza por uma via iniciada pela ligação da proteína adaptadora MyD88 e ativa o NFκB. Uma exceção é o TLR3, que usa outra via de sinalização que leva à ativação do fator de transcrição de resposta ao fator 3 do interferon (IRF3) e à produção de citocinas antivirais interferons tipo I. Essa via é especializada em detectar e responder às infecções virais. O TLR4 também usa essa segunda via e é o único receptor semelhante ao Toll humano que pode usar ambas as vias (**Figura 2.26**). A segunda via não envolve MyD88; em vez disso, usa duas proteínas adaptadoras alternativas denominadas ativador de interferon associado ao receptor Toll (TRIF de *Toll receptor-associated activator of interferon*) e molécula associada ao receptor Toll (TRAM de *Toll receptor associated molecule*). Depois de detectarem seus ligantes, esses adaptadores formam um complexo com o TLR3 ou TLR4 e iniciam uma via de sinalização que envolve o TRAF3, que é relacionada com o TRAF6, e uma cascata de quinases (na qual uma série de proteínas quinases se fosforilam e ativam umas às outras), levando à fosforilação do IRF3 no citoplasma (ver Figura 2.26). O IRF3 fosforilado entra no núcleo, onde direciona a transcrição dos genes de interferons tipo I, citocinas que são de importância central para a resposta imune inata contra a infecção por vírus e bactérias intracelulares.

Atualmente, essas vias de sinalização são as mais bem compreendidas das vias usadas pelos TLRs. Elas ilustram como os macrófagos e outras células que possuem TLRs podem adaptar a resposta imune inata a diferentes tipos de infecção. A produção de citocinas inflamatórias tem mais probabilidade de eliminar uma infecção bacteriana extracelular, enquanto para uma infecção viral é a produção de interferons que tem mais probabilidade de fazê-lo. Essa distinção se reflete na suscetibilidade a doenças, das pessoas com deficiência da quinase IRAK4. Como elas ativam mal o NFκB, a capacidade de produzir citocinas inflamatórias está defeituosa e esses pacientes sofrem de infecções recorrentes por bactérias encapsuladas. Em contraste, mantêm boas respostas à maioria das infecções virais comuns, devido à capacidade normal de seu TLR3 e TLR4 ativarem o IRF3 e produzirem interferons tipo I.

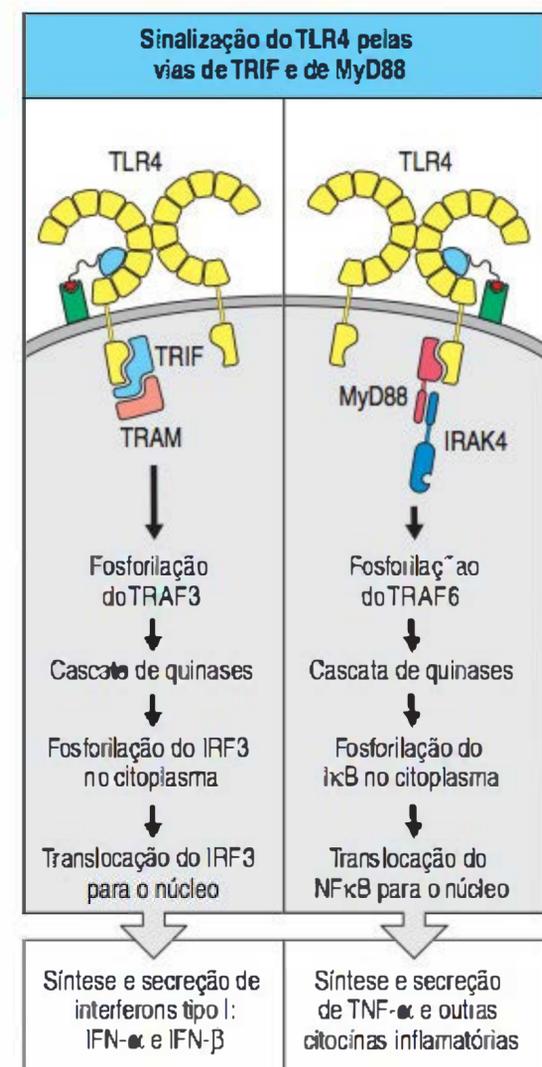
### 2-13 A ativação dos macrófagos residentes induz inflamação nos locais de infecção

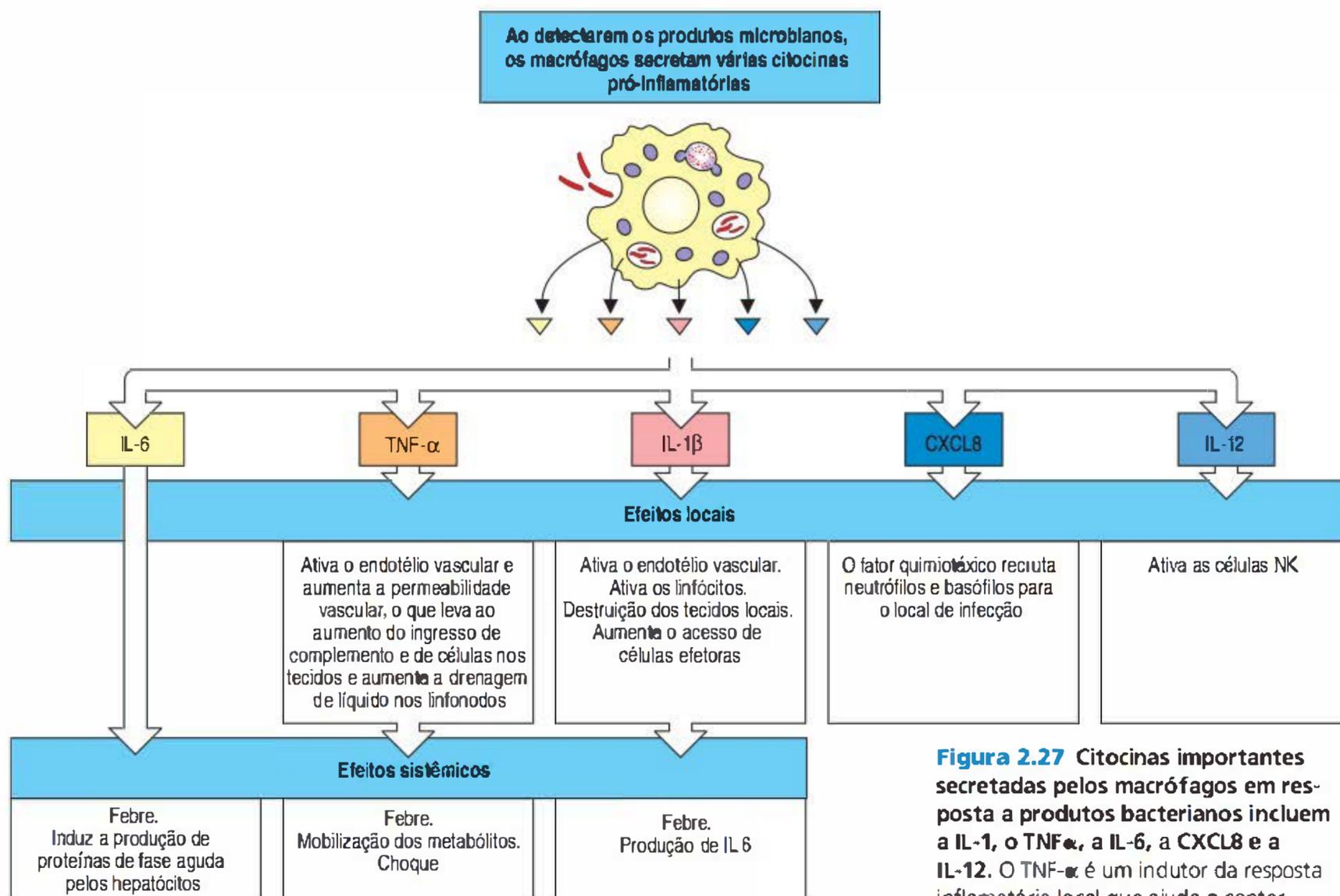
Ao detectar a presença de patógenos por meio do TLR4 e de outros receptores, os macrófagos são estimulados a secretar uma série de citocinas e de outras substâncias, que recrutam células efetoras, em especial os neutrófilos, para a área infectada. As células infiltradas causam um estado de **inflamação** no tecido, ou

**Figura 2.26** A ativação do TLR4 pode levar à produção de citocinas inflamatórias ou de interferons tipo I antivirais. O TLR4 pode estimular duas vias intracelulares de sinalização diferentes, dependendo do recrutamento da proteína adaptadora MyD88 ou da TRIF para o receptor ativado. A sinalização do TLR4 por meio do TRIF leva à ativação do fator de transcrição de resposta ao fator 3 do interferon (IRF3) e à produção de interferons de tipo I. A sinalização por meio do MyD88 leva à ativação do fator de transcrição NFκB e à produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6 e o TNF-α. O TLR3 também usa a via de TRIF.



**Figura 2.25** Bebê com imunodeficiência e **displasia ectodérmica ligada ao X**. Essa condição é causada por um defeito da ativação do NFκB, em consequência da falta de um polipeptídeo IKKγ funcional. Além de deficiências imunológicas, a ausência de ativação do NFκB causa defeitos de desenvolvimento. As características físicas dos pacientes com essa síndrome incluem olhos aprofundados, cabelo fino ou esparsos e dentes cônicos ou ausentes. Imagem cortesia de F. Rosen e R. Geha.



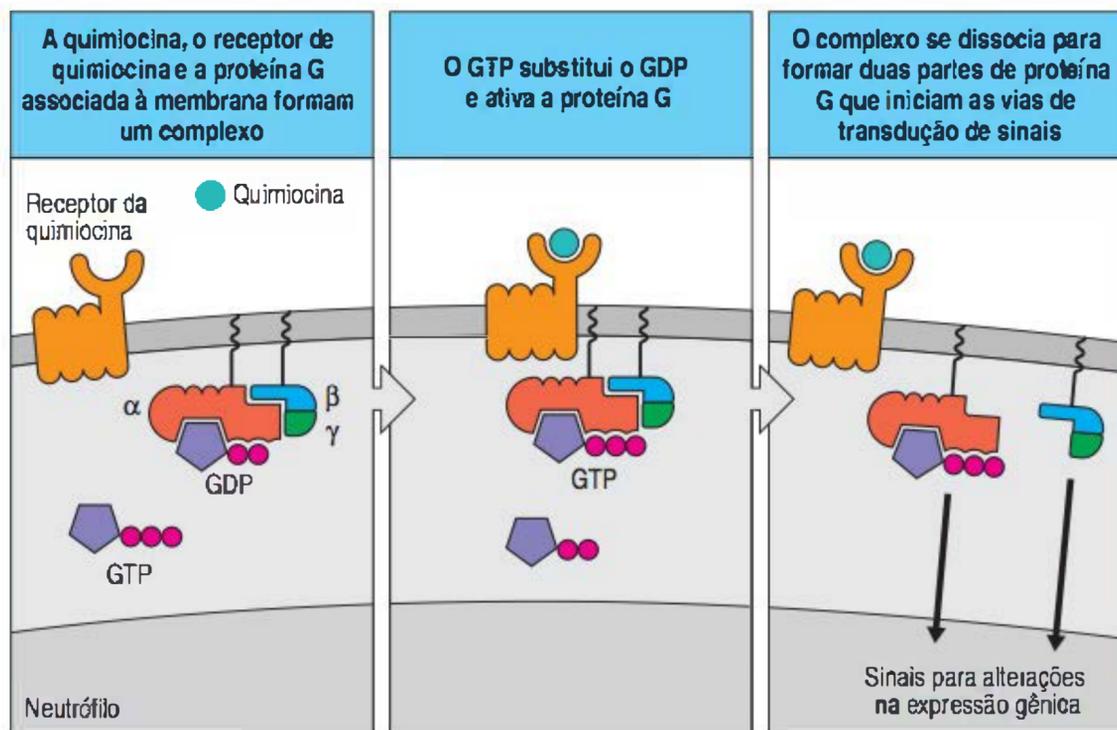


**Figura 2.27** Citocinas importantes secretadas pelos macrófagos em resposta a produtos bacterianos incluem a IL-1, o TNF- $\alpha$ , a IL-6, a CXCL8 e a IL-12. O TNF- $\alpha$  é um indutor da resposta inflamatória local que ajuda a conter infecções. Ele também possui efeitos sistêmicos, muitos deles danosos. A quimiocina CXCL8 também está envolvida na resposta inflamatória local, ajudando a atrair neutrófilos para o local de infecção. A IL-1, a IL-6 e o TNF- $\alpha$  desempenham um papel crucial na indução da resposta da fase aguda no fígado e induzem febre, que favorece a defesa efetiva do hospedeiro de vários modos. A IL-12 ativa as células NK.

seja, acúmulo local de líquido, acompanhado por inchaço, vermelhidão e dor. Esses efeitos surgem das mudanças induzidas nos capilares sanguíneos locais, que levam a um aumento em seu diâmetro (um processo chamado de dilatação), redução na taxa de fluxo sanguíneo e aumento na permeabilidade da parede do vaso sanguíneo. O suprimento aumentado de sangue na região causa a vermelhidão e o calor locais, associados com a inflamação. O aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos permite o movimento de líquidos, proteínas plasmáticas e leucócitos dos capilares sanguíneos para os tecidos conjuntivos adjacentes, causando o inchaço e a dor.

A translocação do NF $\kappa$ B para o núcleo do macrófago (ver Figura 2.24) inicia a transcrição de vários genes de citocinas. As citocinas são proteínas pequenas, com massa molecular ao redor de 25 kDa, produzidas pela célula em resposta a um estímulo externo e que influenciam outras células, ligando-se a receptores específicos em suas superfícies. As citocinas mais notáveis produzidas pelos macrófagos ativados são a IL-1, IL-6, CXCL8, IL-12 e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas inflamatórias exercem efeitos poderosos que podem ser localizados no tecido infectado ou se manifestar em todo o organismo (Figura 2.27).

A CXCL8 (antes denominada IL-8) é um membro de uma grande família de cerca de 40 citocinas quimioatraentes, ou quimiocinas. As quimiocinas são mensageiras que dirigem o fluxo do trânsito de leucócitos. Diferem-se quanto ao tipo de célula ou tecido que as produzem e quanto ao tipo de célula que atraem. Algumas quimiocinas, inclusive a CXCL8, atraem os leucócitos para os locais de dano no tecido ou infecção. Outras direcionam os leucócitos durante seu desenvolvimento e sua recirculação pelos tecidos linfoides. As quimiocinas são proteínas pequenas, semelhantes em sua estrutura, com cerca de 60 a 140 aminoácidos. Duas principais famílias são definidas conforme os pares de resíduos de cisteína estejam ad-



**Figura 2.28** As quimiocinas se ligam com receptores de quimiocinas, que são receptores ligados a proteína G.

Os receptores de quimiocinas são uma família de receptores de sete passagens que têm sete hélices transmembrana. Quando uma quimiocina como a CXCL8 se liga a seu receptor, este se associa com uma proteína G ligada ao GTP intracelular que, no estado inativo, consiste em três polipeptídeos ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e possui uma GDP ligada. Em associação com o receptor da quimiocina, a GDP é substituída pela GTP, o que leva à dissociação entre a cadeia  $\alpha$  e, em menor nível, as cadeias  $\beta$  e  $\gamma$ , ligam-se a outras proteínas celulares, que produzem sinais que alteram o padrão de expressão gênica da célula.

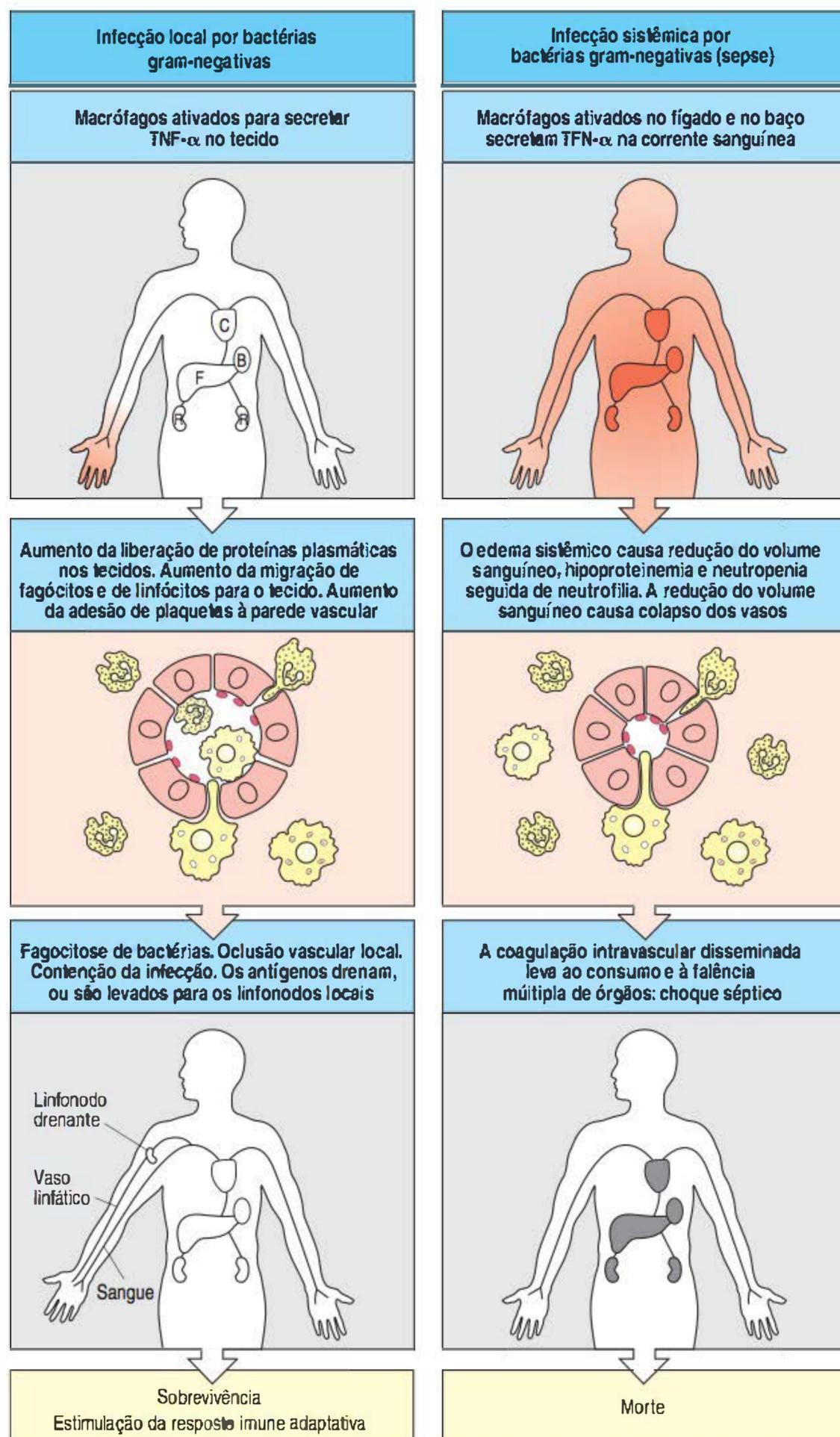
acentes (CC) ou separados por outro aminoácido (CXC). As células são atraídas do sangue para o tecido infectado seguindo o gradiente de concentração das quimiocinas produzidas pelas células do local infectado. As quimiocinas interagem com suas células-alvo, ligando-se aos receptores de superfície celulares específicos que, no homem, compreende uma família de 16 proteínas de sete passagens transmembranas que sinalizam por meio de proteínas associadas ligadoras de GTP (Figura 2.28).

A principal função da CXCL8, uma quimiocina CXC, é recrutar neutrófilos do sangue para as áreas infectadas. Os neutrófilos circulantes expressam dois receptores de quimiocina, o CXCR1 e o CXCR2, que se ligarão ao CXCL8 proveniente de um tecido infectado. A interação com uma quimiocina possui dois efeitos distintos nos leucócitos-alvo; primeiro, as propriedades de adesão celular são alteradas, de modo que eles possam deixar o sangue e entrar no tecido; segundo, seu movimento é guiado para o centro da infecção, ao longo do gradiente de quimiocina presente na solução e ligado à matriz extracelular e às superfícies das células endoteliais. As quimiocinas apresentam semelhanças estruturais e funcionais com as defensinas (ver Seção 2-9); algumas quimiocinas possuem atividade antimicrobiana enquanto algumas defensinas possuem propriedades quimioatraentes e se ligam aos receptores de quimiocinas.

A citocina IL-12 ativa uma classe de linfócitos denominada **linfócitos NK** (de *natural killer*), que entram nos locais infectados logo após a infecção. As células NK são linfócitos da imunidade inata, que se especializam na defesa contra infecções virais. Ao induzirem mudanças nas paredes das células endoteliais dos vasos sanguíneos locais, as citocinas IL-1 e TNF- $\alpha$  facilitam a entrada dos neutrófilos, das células NK e de outras células efetoras nas áreas infectadas. Outras moléculas efetoras liberadas pelos macrófagos são o ativador do plasminogênio, a fosfolipase, as prostaglandinas, os radicais de oxigênio, os peróxidos, o óxido nítrico, os leucotrienos e o fator ativador das plaquetas (PAF), todos eles contribuindo para a inflamação e a lesão no tecido. Durante a ativação do complemento, os fragmentos solúveis do complemento C3a e C5a recrutam neutrófilos do sangue para os tecidos infectados e estimulam a degranulação dos mastócitos, liberando as moléculas inflamatórias histaminas e TNF- $\alpha$ , entre outros. As moléculas envolvidas na indução da inflamação são conhecidas de modo geral como **mediadores inflamatórios**. O efeito combinado de toda essa atividade é produzir um estado local de inflamação, com seus sintomas característicos.

O TNF- $\alpha$  liberado pelos macrófagos em consequência do estímulo pelo receptor semelhante ao Toll pode ter resultados benéficos e danosos. Em resposta ao TNF- $\alpha$ , as células endoteliais vasculares produzem o fator ativador de plaquetas, que de-

sencadeia a coagulação sanguínea e o bloqueio dos vasos sanguíneos locais. Isso restringe o vazamento de plasma sanguíneo e impede os patógenos de entrarem no sangue e disseminarem a infecção pelo organismo, condição conhecida como **infecção sistêmica**. Se uma infecção se espalha pelo sangue, como pode ocorrer em pacientes que sofreram queimaduras graves e perda da barreira protetora de pele, as endotoxinas bacterianas como o LPS provocam uma produção disseminada de TNF- $\alpha$ , podendo ser fatal (**Figura 2.29**). Infecções no sangue são conhecidas como **seps** ou **septicemia**.



**Figura 2.29** O TNF- $\alpha$  liberado pelos macrófagos induz a proteção em nível local, mas pode levar a uma catástrofe se liberado sistemicamente. As imagens da esquerda descrevem as causas e consequências da liberação do TNF- $\alpha$  em uma área localizada de infecção. As imagens da direita, em contraste, descrevem as causas e consequências da liberação do TNF- $\alpha$  no organismo. Os efeitos iniciais do TNF- $\alpha$  são no endotélio dos vasos sanguíneos, especialmente nas vênulas. Ele causa aumento do fluxo sanguíneo, da permeabilidade vascular e da adesividade endotelial dos leucócitos e plaquetas. Esses eventos fazem coagular o sangue nas vênulas, impedindo a disseminação da infecção e direcionando os líquidos extracelulares para os linfáticos e os linfonodos, onde a resposta imune adaptativa é ativada. Quando uma infecção se desenvolve no sangue, a liberação sistêmica do TNF- $\alpha$  e seu efeito sobre as vênulas de todos os tecidos induzem simultaneamente um estado de choque, que pode levar à falência de órgãos e à morte. (C, coração; R, rim; F, fígado; B, baço.)

Uma infecção bacteriana sistêmica induz os macrófagos do fígado, baço e outros locais, a liberar TNF- $\alpha$ , causando a dilatação dos vasos sanguíneos e vazamento de líquido nos tecidos do corpo, o que leva a um estado de choque profundo chamado de **choque séptico**. Um sintoma do choque séptico é a coagulação disseminada do sangue nos capilares sanguíneos – a coagulação intravascular disseminada (DIC) –, que exaure o suprimento das proteínas de coagulação. O choque séptico com frequência causa falha de órgãos vitais, como os rins, o fígado, o coração e os pulmões, que logo ficam comprometidos pela falta de suprimento normal de sangue, causando alta taxa de mortalidade. Nos Estados Unidos, representa a morte de mais de 100.000 pessoas por ano, sendo as bactérias gram-negativas seu desencadeador mais comum.

O papel do TLR4 na defesa contra bactérias gram-negativas é demonstrado pela associação de uma variante de TLR4 com aumento de risco de choque séptico. Pessoas portadoras de uma cópia defeituosa e uma cópia normal do gene *TLR4* (i.e., são heterozigotas para o gene *TLR4*) estão super-representadas nos pacientes que sofrem de choque séptico, em comparação com a população geral. Na verdade, a única pessoa homozigota por essa variante de TLR4 (i. e., portadora de duas cópias do gene defeituoso) morreu na adolescência, de choque séptico após uma infecção renal com a bactéria comensal, gram-negativa, a *Escherichia coli*. A proteína TLR4 variante tem um resíduo de glicina na posição 299 da sequência de aminoácidos, no lugar de uma asparagina encontrada na forma comum de TLR4, e produz uma resposta mais fraca ao LPS, predispondo que a infecção bacteriana se torne sistêmica. Quando a infecção é sistêmica, o TNF- $\alpha$  é produzido em todo o organismo, em níveis suficientes para induzir o choque.

## 2-14 Neutrófilos são fagócitos dedicados recrutados para os locais de infecção

As células fagocíticas são os principais meios pelos quais o sistema imune destrói os patógenos invasores, engolfando e matando os micro-organismos. Os dois tipos de fagócitos que desempenham essa função – o macrófago e o neutrófilo –, têm propriedades distintas e complementares. Os macrófagos têm vida longa, residem nos tecidos, atuam desde o início da infecção, dão o alarme e possuem outras funções além da fagocitose. Os **neutrófilos**, em contraste, são matadores dedicados, de vida curta, que circulam no sangue esperando um chamado de um macrófago para entrar no tecido infectado.

Os neutrófilos são um tipo de granulócito que possuem numerosos grânulos no citoplasma, também são conhecidos como **leucócitos polimorfonucleados** por causa das formas variadas e irregulares de seus núcleos (ver Figura 1.12). Por serem menores do que os macrófagos, foram chamados de micrófagos. Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no organismo, sendo que um adulto saudável possui cerca de 50 bilhões na circulação. Essa abundância, combinada com a curta duração do neutrófilo circulante, menos de dois dias, significa que 60% da atividade hematopoiética da medula é dedicada à produção de neutrófilos. Os neutrófilos maduros são mantidos na medula por cerca de 5 dias, antes de serem liberados na circulação; isto constitui uma grande reserva de neutrófilos, que podem ser recrutados no momento da infecção.

Os neutrófilos estão excluídos do tecido sadio, mas, em sítios de infecção, a liberação de mediadores inflamatórios atrai os neutrófilos para deixar o sangue e entrar em grande número na área infectada onde eles logo se tornam a célula fagocítica dominante. A cada dia,  $3 \times 10^9$  neutrófilos entram nos tecidos da boca e da garganta, os locais mais contaminados do organismo. A chegada dos neutrófilos é a primeira de uma série de reações – a **resposta inflamatória** –, através das quais células e moléculas da imunidade inata são recrutadas para os locais de lesão ou de infecção. Embora os neutrófilos sejam especializados para atuar sob condições anaeróbias que prevalecem nos tecidos lesados, eles morrem poucas horas depois de entrar. Ao fazê-lo, formam o **pus** que se desenvolve nos ferimentos infectados e em outros sítios de infecção. É por isso que bactérias extracelulares como *S. aureus*, responsáveis por infecções superficiais e abscessos, que os neutrófilos ata-

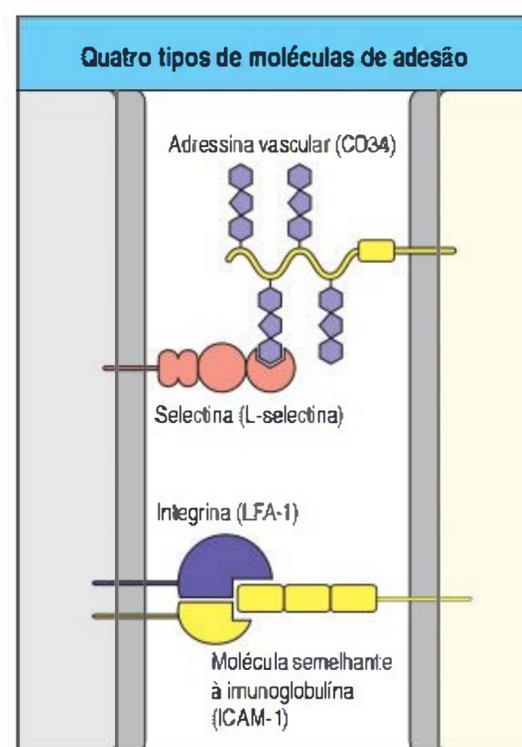
cam em grande número, são conhecidas como bactérias formadoras de pus, ou bactérias piogênicas.

## 2-15 O alojamento dos neutrófilos nos tecidos inflamados envolve interações alteradas com o endotélio vascular

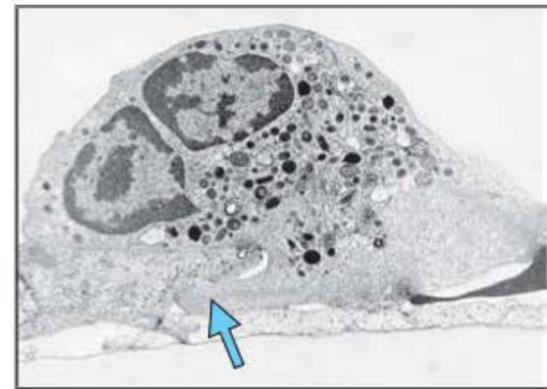
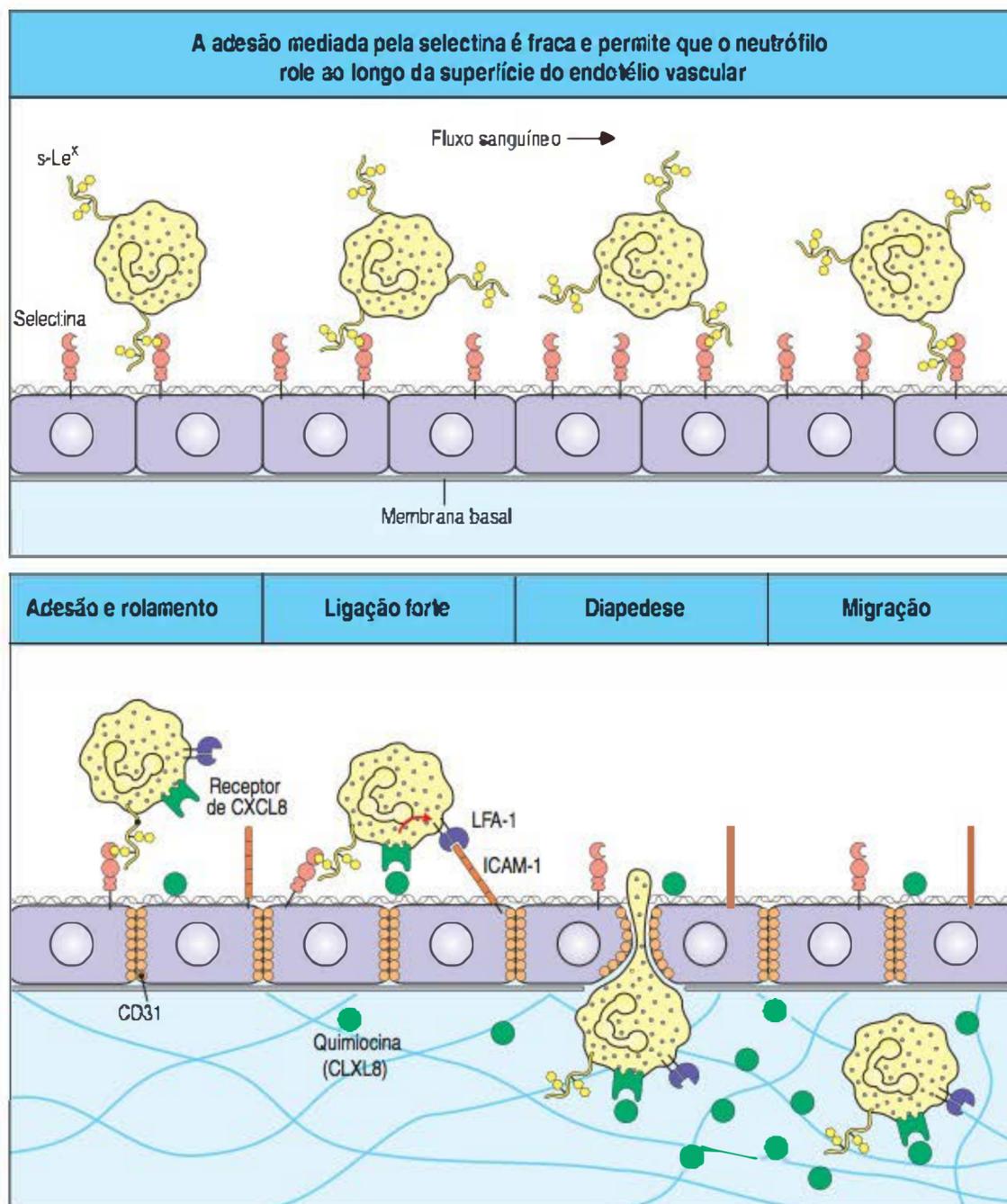
Os movimentos dos leucócitos entre o sangue e os tecidos, que são cruciais em todos os aspectos da resposta imune, são determinados por interações entre pares complementares de **moléculas de adesão**, uma das quais é expressa na superfície dos leucócitos e a outra na superfície das células do endotélio vascular ou em células de outros tecidos. As moléculas de adesão compreendem quatro classes estruturais de proteínas: as **selectinas**, as **mucinas** de superfície celular, chamadas de **adressinas vasculares**, as **integrinas** e os membros da **superfamília das imunoglobulinas** (Figura 2.30). As selectinas são proteínas ligadoras de carboidratos, ou lectinas, que possuem especificidade pelos oligossacarídeos de diferentes adressinas vasculares. As integrinas compreendem uma grande família de moléculas de adesão, com uma estrutura comum de polipeptídeos de cadeia- $\alpha$  e de cadeia- $\beta$ ; os receptores de complemento CR3 e CR4 são exemplos de integrinas (ver Seção 2-5). As porções extracelulares das moléculas de adesão da superfamília das imunoglobulinas têm módulos de proteína compacta, com cerca de 100 aminoácidos de comprimento; elas são chamadas de domínios de imunoglobulinas porque foram descobertas inicialmente nas imunoglobulinas (ver Seção 1-7). Enquanto os ligantes de selectinas são os carboidratos, os ligantes das integrinas são as proteínas, muitas delas membros da superfamília das imunoglobulinas (ver Figura 2.30).

Os neutrófilos possuem receptores de superfície para mediadores inflamatórios como a quimiocina CXCL8, secretada pelos macrófagos ativados, e a anafilatoxina C5a, clivada de C5 durante a ativação do complemento (ver Seção 2-6). Outro receptor de neutrófilo se liga a quimioatraentes produzidos apenas por infecções bacterianas. Esse receptor só se liga com peptídeos que contêm *N*-formilmetionina, um componente comum das proteínas bacterianas, mas não das humanas. Durante uma infecção, essas interações ligante-receptor induzem a expressão das moléculas de adesão na superfície do neutrófilo. Os mediadores inflamatórios também induzem a expressão desses ligantes para essas moléculas de adesão no endotélio dos capilares sanguíneos, no sítio infectado e em torno dele. Diz-se que o endotélio vascular que sofreu essas mudanças está ativado. Em conjunto, essas mudanças permitem que os neutrófilos do sangue se liguem ao endotélio vascular ativado de um local infectado, para se esgueirarem entre as células endoteliais e entrarem no tecido infectado. A posterior liberação de mediadores inflamatórios por quantidades crescentes de neutrófilos aumenta a inflamação no tecido.

O processo através do qual os neutrófilos migram para fora dos capilares sanguíneos e para o interior dos tecidos é chamado de **extravasamento** e ocorre em quatro etapas. A primeira é uma interação entre os leucócitos circulantes e as paredes dos vasos sanguíneos, que retarda os neutrófilos. Essa interação é mediada pelas selectinas ligadoras de carboidratos (ver Figura 2.30). Nos tecidos saudáveis, as células do endotélio vascular contêm grânulos, conhecidos como **corpos de Weibel-Palade**, que contêm **P-selectina**. Exposta a mediadores inflamatórios, inclusive o leucotrieno  $LTB_4$ , C5a e histamina, a P-selectina dos corpos de Weibel-Palade é transportada para a superfície celular. Uma segunda selectina, a **E-selectina**, também é expressa na superfície da célula endotelial, poucas horas após exposição ao LPS ou ao  $TNF-\alpha$ . As duas selectinas se ligam a uma cadeia lateral de carboidrato, dos glicolípídeos e glicoproteínas da superfície celular do leucócito. Esse carboidrato é rico em ácido siálico e é conhecido como sialil-Lewis<sup>x</sup> porque ele é um dos antígenos do sistema Lewis de grupos sanguíneos. Essas interações reversíveis permitem que os neutrófilos se prendam às paredes dos vasos sanguíneos e “rolem” lentamente ao longo deles, formando novas interações de adesão



**Figura 2.30** A adesão dos leucócitos ao endotélio vascular envolve interações entre as moléculas de adesão de quatro tipos estruturalmente diferentes. Essas são as adressinas vasculares, as selectinas, as integrinas e as proteínas contendo domínios semelhantes às imunoglobulinas.



**Figura 2.31** Os neutrófilos são direcionados para os locais de infecção por interações entre as moléculas de adesão. Os mediadores inflamatórios e as citocinas produzidas em consequência da infecção levam à expressão da selectina no endotélio vascular, que permite sua ligação aos leucócitos. A imagem superior apresenta a interação de rolamento de um neutrófilo com o endotélio vascular, como resultado das interações transitórias entre a selectina do endotélio e a sialil-Lewis<sup>x</sup> (s-Le<sup>x</sup>) do leucócito. A imagem inferior apresenta a conversão da adesão de rolamento em uma ligação mais forte e a posterior migração do leucócito para o tecido infectado. São apresentados os quatro estágios do extravasamento. A adesão por rolamento é convertida em uma adesão forte pelas interações entre as integrinas no leucócito (representada por LFA-1) e as moléculas de adesão do endotélio (ICAM-1). A expressão dessas moléculas de adesão também é induzida pelas citocinas. Uma forte interação é induzida pela presença de citocinas quimioatraentes (representada pela quimiocina CXCL8) que têm sua fonte no local da infecção. Elas se prendem aos proteoglicanos da matriz extracelular e da superfície celular para formar um gradiente ao longo do qual o leucócito pode passar. Sob a orientação dessas quimiocinas, o neutrófilo se comprime entre as células endoteliais e penetra no tecido conjuntivo (diapedese). Desse local, ele migra para o centro da infecção, ao longo do gradiente de CXCL8. A micrografia eletrônica apresenta um neutrófilo que recém começou a migrar entre células endoteliais adjacentes, mas que ainda tem de passar pela membrana basal, que está na parte de baixo da micrografia. A seta azul aponta o pseudópodo que o neutrófilo está inserindo entre as células endoteliais. A massa escura no canto direito inferior é um eritrócito que ficou aprisionado debaixo de um neutrófilo. Imagem (x 5.500) cortesia de I. Bird e J. Spragg.

na porção anterior da célula e rompendo as interações da porção posterior da célula (Figura 2.31; imagem superior).

A segunda etapa do extravasamento depende das interações entre as integrinas LFA-1 e CR3 no neutrófilo e das moléculas de adesão do endotélio, por exemplo, ICAM-1, cuja expressão também é induzida por TNF- $\alpha$ . Em condições normais, o LFA-1 e o CR3 interagem apenas fracamente com as moléculas de adesão endoteliais, mas a exposição ao CXCL8 vinda de células dos tecidos inflamados induz mudanças conformacionais no LFA-1 e no CR3 de um leucócito em rolamento, que intensifica sua adesão. Como resultado, o neutrófilo se liga fortemente ao endotélio e para de rolar (Figura 2.31; imagem inferior).

Na terceira etapa, o neutrófilo atravessa a parede do vaso sanguíneo. O LFA-1 e o CR3 contribuem para esse movimento, assim como a adesão envolvendo a proteína CD31 da superfamília das imunoglobulinas expressa pelos neutrófilos e pelas células endoteliais em suas junções. O leucócito se esgueira entre as células endoteliais adjacentes, uma manobra conhecida como **diapedese**, e atinge a membrana basal secretando proteases que a degrada. A quarta e última etapa do extravasamento é o movimento do neutrófilo em direção ao centro da infecção no tecido. Essa migração é atingida pelo gradiente de CXCL8, que se origina no próprio local infectado (ver Figura 2.31).

Em diferentes etapas da maturação, da ativação e da execução de suas funções efetoras, todos os tipos de leucócitos deixam o sangue e migram para tecidos específicos, processo denominado **alojamento**. Todas essas migrações envolvem mecanismos análogos aos que controlam a entrada dos neutrófilos no tecido infectado. As citocinas e quimiocinas induzem mudanças nas moléculas de adesão, nos leucócitos e no endotélio vascular, que determinam onde e quando ocorre o extravasamento.

## 2-16 Neutrófilos são potentes matadores de patógenos e eles mesmos são programados para morrer

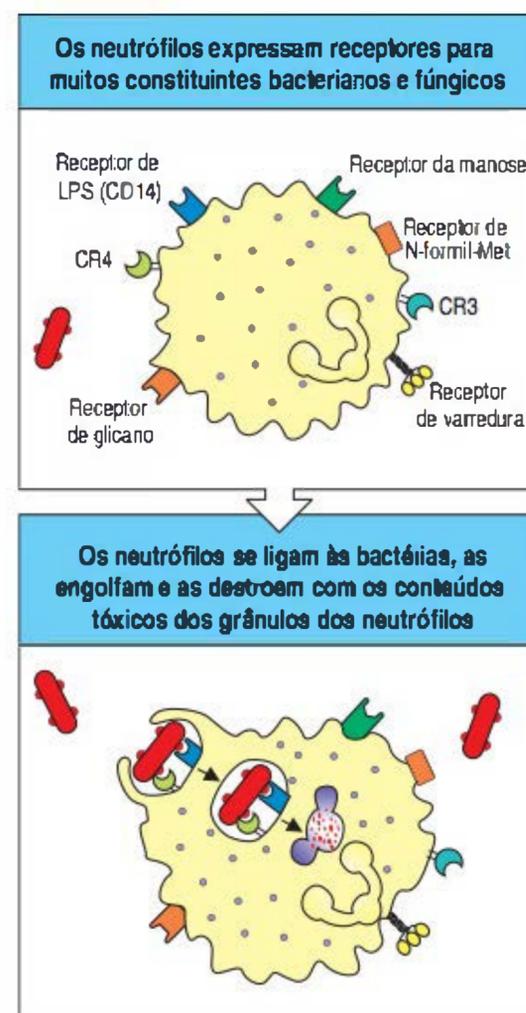
Os neutrófilos fagocitam os micro-organismos por métodos similares aos usados pelos macrófagos. Eles têm uma variedade de receptores fagocitários que reconhecem os produtos microbianos e os receptores do complemento que facilitam a fagocitose dos patógenos opsonizados pela fixação do complemento (**Figura 2.32**). A variedade de materiais particulados que os neutrófilos engolfam é maior do que a atacada pelos macrófagos, bem como a diversidade das substâncias microbicidas armazenadas em seus grânulos. Como os neutrófilos maduros são programados para morrer jovens, eles destinam mais de seus recursos para armazenar e liberar a maquinaria antimicrobiana do que os macrófagos, que são mais longevos.

Logo após o patógeno ter sido engolfado por um neutrófilo, várias enzimas degradadoras e substâncias tóxicas são trazidas junto com o patógeno, e sua morte ocorre rapidamente. Os fagossomas que contêm micro-organismos recém capturados são funcionados com dois tipos de grânulos pré-formados nos neutrófilos, os **grânulos azurofílicos** (ou **primários**) e **grânulos específicos** (ou **secundários**) (**Figura 2.33**). Os grânulos azurofílicos são compostos de proteínas e peptídeos que podem romper e digerir micróbios. Estes incluem a lisozima, as defensinas, a mieloperoxidase, as proteases neutras, como a catepsina G, a elastase, a proteinase 3, e uma proteína que aumenta a permeabilidade bactericida, que se liga ao LPS e mata bactérias gram-negativas. Uma matriz negativamente carregada de proteoglicanos sulfatados liga-se a essas proteínas e peptídeos dos grânulos. A combinação desta matriz e a acidez do interior do grânulo sequestram a maquinaria de forma segura, inativa, até que seja necessária.

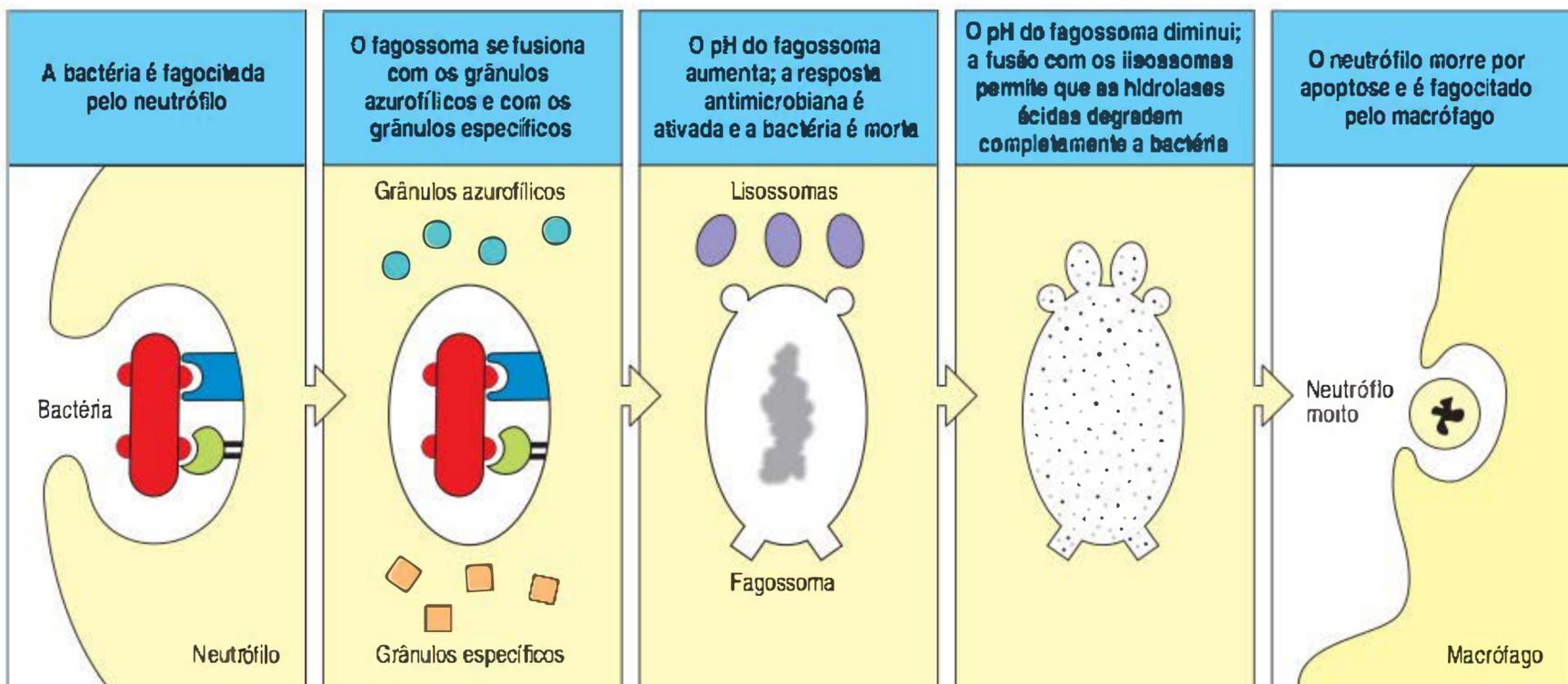
Grânulos específicos contêm lactoferrina insaturada, que compete pelo ferro e cobre com os patógenos, ligando-se a proteínas que contêm estes metais. Eles também contêm lisozimas e várias proteínas de membrana, inclusive componentes da **NADPH oxidase**, uma enzima essencial para a função do neutrófilo, que é reunida no fagossoma, após a fusão deste com os grânulos azurofílicos e específicos.

A NADPH oxidase produz radicais superóxidos, que são convertidos em peróxido de hidrogênio pela enzima superóxido dismutase (**Figura 2.34**). Essas reações consomem íons de hidrogênio rapidamente e têm o efeito direto de aumentar o pH do fagossoma para 7,8 a 8,0 em 3 minutos de fagocitose. Neste pH, os peptídeos antimicrobianos e as proteínas tomam-se ativados e atacam os patógenos aprisionados. Então, o pH do fagossoma baixa lentamente, alcançando a neutralidade (pH 7,0) após 10 a 15 minutos. Neste ponto, alguns lisossomas do neutrófilo se fusionam com o fagossoma, para formar o fagolisossoma. Os lisossomas contribuem com uma variedade de enzimas degradadoras, chamadas de hidrolases ácidas, que são ativas em pH mais baixo do fagolisossoma e garantem a destruição continuada e completa das macromoléculas do patógeno.

No ataque intracelular do neutrófilo, que pode matar bactérias gram-positivas e gram-negativas, além de fungos, ocorre um aumento transitório no consumo de oxigênio, a **explosão respiratória**. Os produtos dessa explosão são várias espécies de oxigênio tóxico que podem se difundir para fora da célula e danificar outras células hospedeiras. Para limitar o dano, a explosão respiratória também é acompanhada



**Figura 2.32** As bactérias ligadas aos receptores dos neutrófilos provocam a fagocitose e a morte microbiana. Imagem superior: o neutrófilo possui vários receptores diferentes para os produtos microbianos. Imagem inferior: mecanismo de fagocitose de dois desses receptores, CD14 e CR4, que são específicos para lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). Uma bactéria ligada a esses receptores estimula sua fagocitose e a degradação.



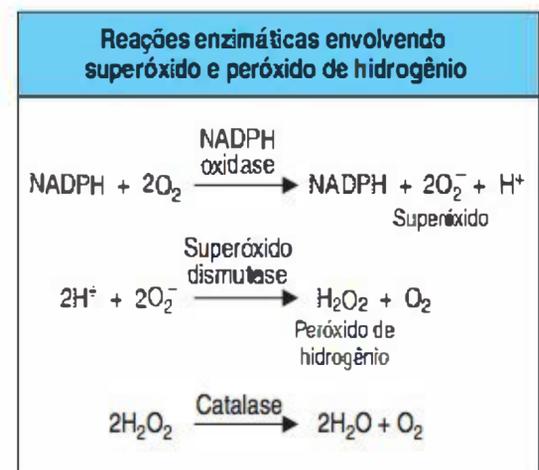
**Figura 2.33** A morte das bactérias pelos neutrófilos envolve a fusão de dois tipos de grânulos e dos lisossomas com o fagossoma. Depois da fagocitose (primeira imagem), a bactéria é mantida em um fagossoma, no neutrófilo. Os grânulos azurofílicos do neutrófilo e os grânulos específicos se fundem com o fagossoma, liberando seus conteúdos de proteínas e peptídeos antimicrobianos (segunda imagem). Os componentes da NADPH oxidase,

fornechos pelos grânulos específicos, permitem que ocorra a explosão respiratória, que eleva o pH do fagossoma. As proteínas e os peptídeos antimicrobianos são ativados, e a bactéria é lesada e morta. A redução subsequente do pH e a fusão do fagossoma com lisossomas contendo as hidrolases ácidas resulta na degradação completa da bactéria. O neutrófilo morre e é fagocitado por um macrófago.

pela síntese de enzimas que inativam essas poderosas pequenas moléculas sendo uma delas a catalase, que degrada o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio (ver Figura 2.34)

Os neutrófilos maduros não conseguem refazer seu conteúdo granular de modo que, quando são usados, os neutrófilos morrem por apoptose e acabam sendo fagocitados por um macrófago (ver Figura 2.33). A dependência das defesas corporais dos neutrófilos é ilustrada pela **doença granulomatosa crônica**, uma síndrome genética causada por formas defeituosas dos genes que codificam subunidades da NADPH oxidase. Em ausência de NADPH oxidase funcional, a explosão respiratória não ocorre depois da fagocitose, e o pH do fagossoma do neutrófilo não pode ser elevado ao nível necessário para ativar um ataque bem-sucedido dos peptídeos e proteínas antimicrobianos. As bactérias e fungos não são eliminados e persistem

**Figura 2.34** A morte de bactérias pelos neutrófilos depende da explosão respiratória. Na ausência de infecção, as proteínas e os peptídeos antimicrobianos dos grânulos dos neutrófilos são mantidos inativos em baixo pH. Depois que os grânulos se fundem com o fagossoma, o pH é aumentado através das duas primeiras reações, envolvendo as enzimas NADPH oxidase e superóxido dismutase. Cada série dessas reações elimina um íon de hidrogênio, reduzindo assim a acidez no fagossoma. O produto das duas reações é o peróxido de hidrogênio, que tem o potencial de danificar células humanas. (Em salões de beleza e na manufatura de papel ele é usado como um poderoso clareador.) A terceira reação, envolvendo a catalase, a mais eficiente de todas as enzimas, elimina prontamente o peróxido de hidrogênio produzido durante a explosão respiratória do neutrófilo, elevando o pH do fagossoma e permitindo a ativação dos peptídeos e proteínas antimicrobianas.



como infecções intracelulares crônicas dos neutrófilos e macrófagos. Devido às ações de outros mecanismos da imunidade inata e adaptativa, as infecções ficam contidas em nódulos localizados, os **granulomas**, que aprisionam os macrófagos infectados que capturaram mais do que o suficiente de neutrófilos infectados. As bactérias e fungos que com mais frequência causam infecções na doença granulomatosa crônica incluem organismos como a *E. coli*, que fazem parte da flora normal das pessoas saudáveis (Figura 2.35).

## 2-17 As citocinas inflamatórias elevam a temperatura corporal e ativam os hepatócitos a produzir a resposta da fase aguda

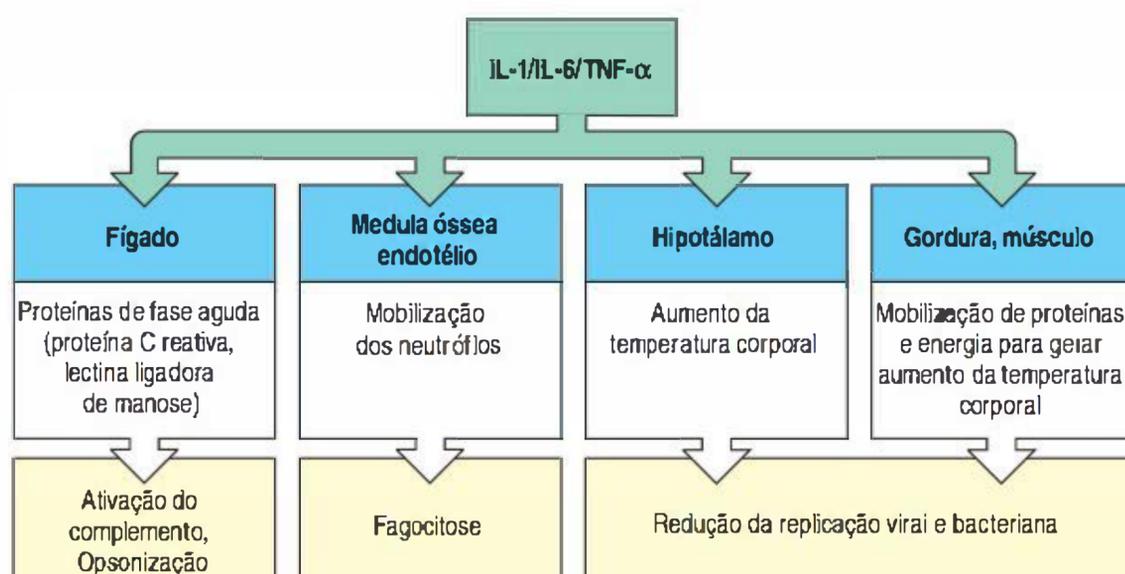
Um efeito sistêmico das citocinas inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  é causar o aumento da temperatura corporal, a **febre**. As citocinas agem sobre os sítios de controle de temperatura no hipotálamo e sobre as células musculares e adiposas, alterando a mobilização da energia para produzir calor (Figura 2.36). As moléculas que induzem febre são denominadas **pirógenos**. Alguns produtos do patógeno também aumentam a temperatura corporal e geralmente o fazem por indução da produção de citocinas. Nesse contexto, os produtos bacterianos são chamados de pirógenos “exógenos”, porque se originam fora do organismo, e as citocinas são chamadas de pirógenos “endógenos” porque se originam no corpo. Em equilíbrio, o aumento da temperatura corporal auxilia o sistema imune a combater a infecção porque a maioria dos patógenos virais e bacterianos cresce e se replicam mais rápido em temperaturas mais baixas do que as do organismo humano, e a imunidade adaptativa torna-se mais potente em temperaturas mais elevadas. Além disso, as células humanas se tornam mais resistentes aos efeitos deletérios do TNF- $\alpha$  quando experimentam a febre.

Um efeito sistêmico adicional das citocinas inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  é alterar o espectro das proteínas solúveis no plasma, secretadas no fígado, pelos hepatócitos, produzindo assim a **resposta da fase aguda**. Essas proteínas, cuja síntese e secreção estão aumentadas durante a resposta da fase aguda, são chamadas **proteínas de fase aguda**. Duas delas, a lectina ligadora de manose e a proteína C reativa, aumentam a fixação do complemento nas superfícies do patógeno.

A **lectina ligadora de manose (MBL de mannose-binding lectin)** é uma lectina dependente de cálcio que se liga a carboidratos contendo manose de bactérias, fungos, protozoários e vírus. A estrutura da MBL assemelha-se a um buquê de flores onde cada haste é uma hélice tripla formada por três polipeptídeos idênticos. Essas hélices são exatamente como as encontradas nas moléculas e fibras de colágeno. Cada polipeptídeo contribui com um domínio de reconhecimento de carboidrato e as três juntas formam uma “flor” (Figura 2.37). Cada molécula de lectina ligado-

Fungos
<i>Aspergillus fumigatus</i>
Bactérias
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Chromobacterium violaceum</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Várias espécies de <i>Klebsiella</i>
<i>Escherichia coli</i>
Várias espécies de <i>Actinomyces</i>
<i>Legionella bosmanii</i>
<i>Clostridium difficile</i>

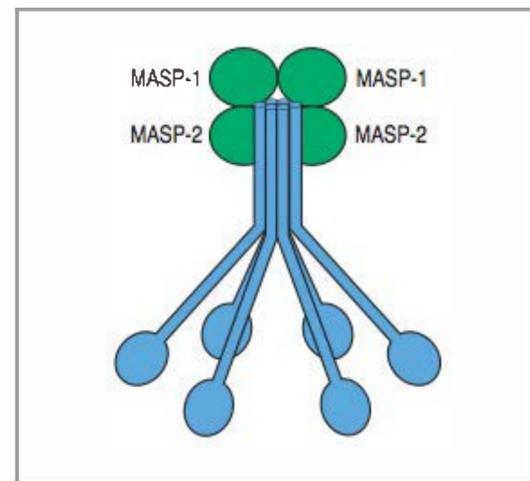
**Figura 2.35** As espécies de fungos e bactérias geralmente responsáveis pelas infecções na doença granulomatosa crônica.



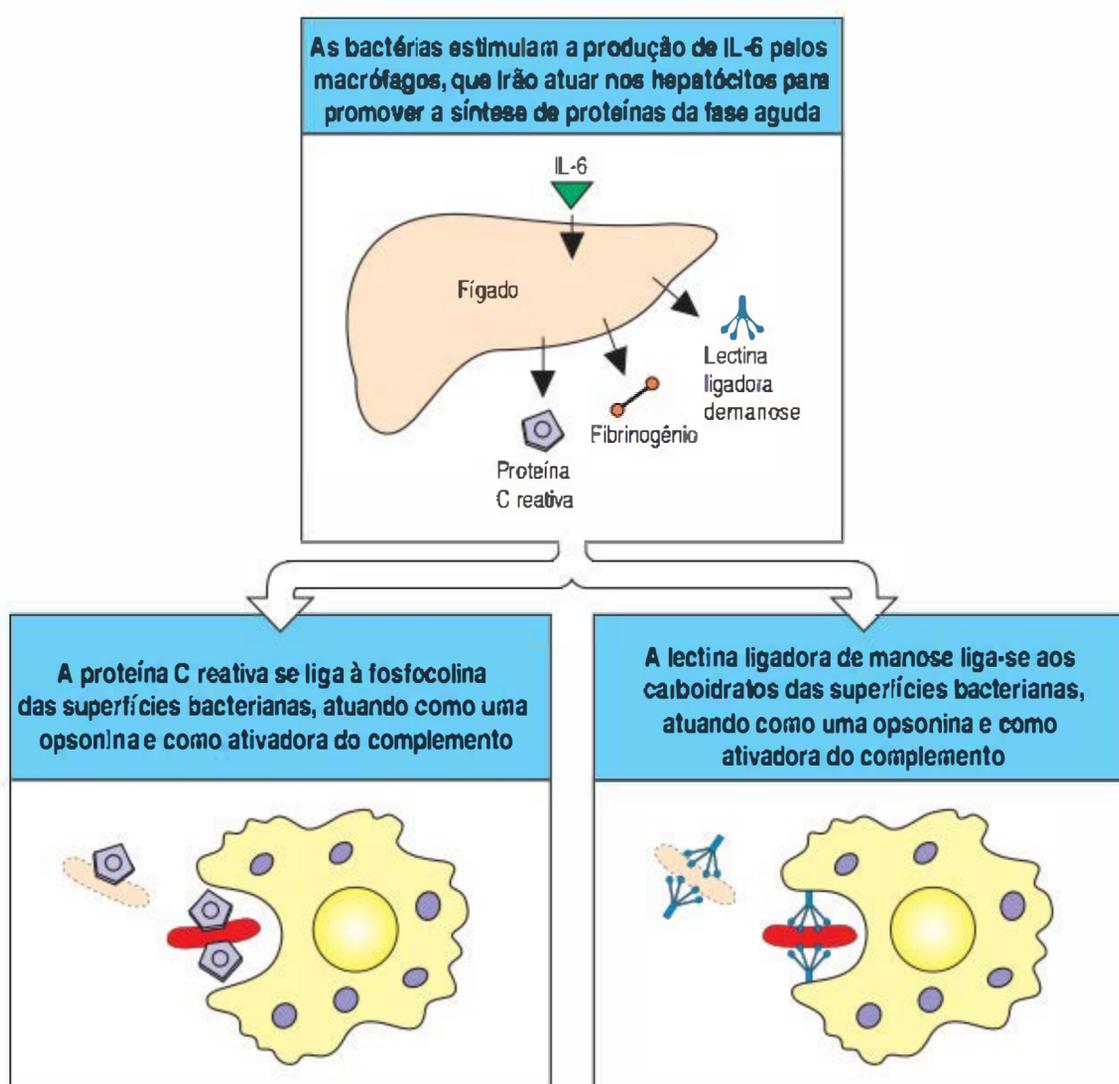
**Figura 2.36** As citocinas produzidas pelos macrófagos, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 têm várias atividades biológicas.

ra de manose possui cinco ou seis flores, conferindo-lhe 15 ou 18 sítios potenciais para ligação à superfície do patógeno. Mesmo com interações individuais fracas com uma estrutura de carboidrato, pode desenvolver-se, de maneira geral, uma forte ligação por meio de múltiplos pontos de interação. Embora alguns carboidratos das células humanas contenham manose, eles não se ligam à lectina ligadora de manose porque sua geometria não permite ligações em múltiplos pontos. Ao ligar-se à superfície de um patógeno, a lectina ligadora de manose desencadeia a via da lectina, de ativação do complemento; ela também atua como uma opsonina que facilita a captura das bactérias pelos monócitos no sangue (Figura 2.38). Essas células não possuem o receptor de manose de macrófago, mas têm receptores que podem se ligar à lectina ligadora de manose, recobrando a superfície da bactéria. A lectina ligadora de manose é um membro de uma família de proteínas que são chamadas de **colectinas** porque seus membros combinam as propriedades do colágeno e das lectinas. As proteínas surfactantes pulmonares A e D (SP-A e SP-D) também são colectinas; elas defendem os pulmões opsonizando os patógenos, como o *Pneumocystis carinii*.

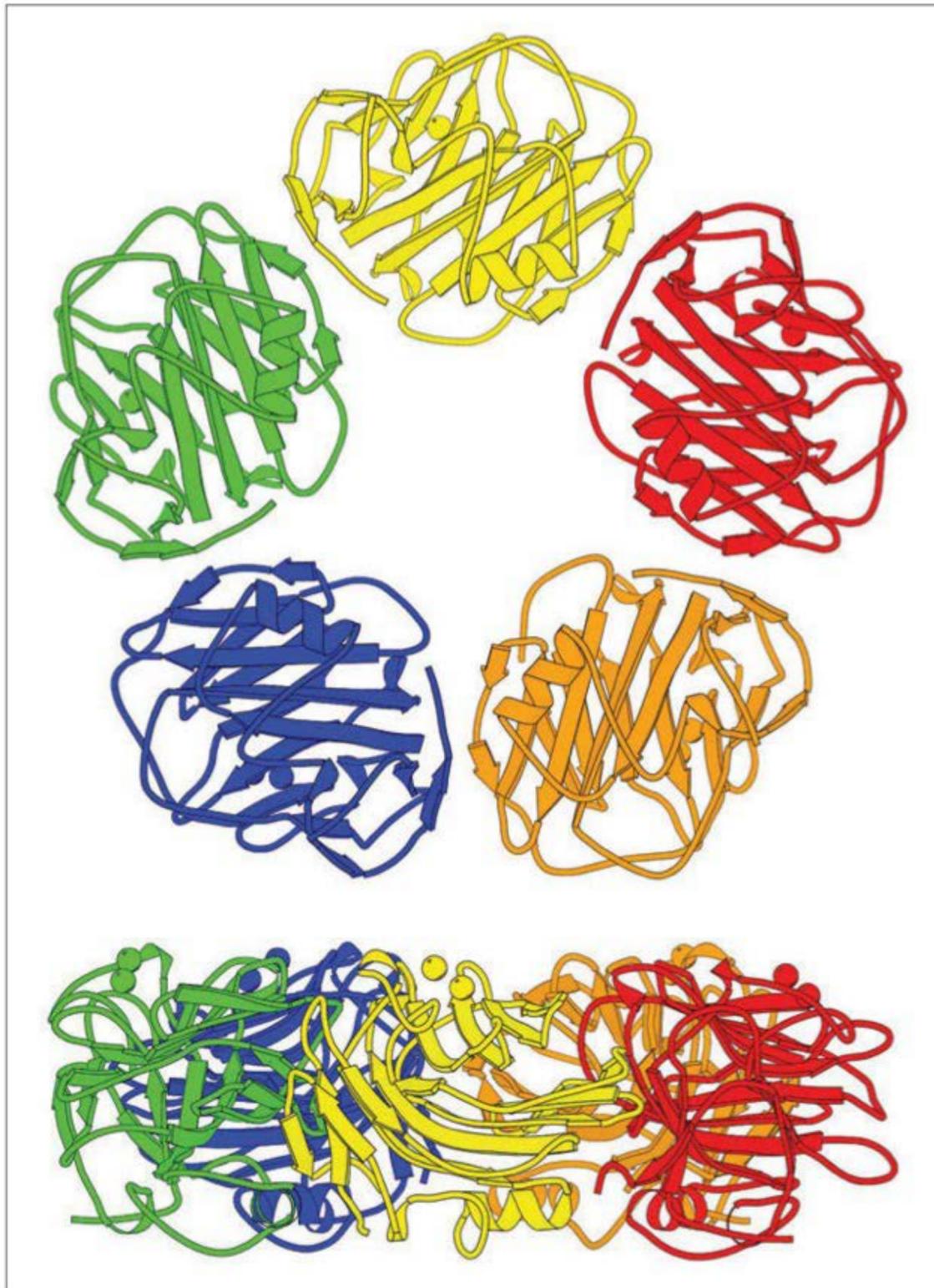
A **Proteína C reativa (CRP)**, um membro da família das proteínas **pentraxinas**, contém subunidades idênticas que formam um pentâmero (Figura 2.39). Ela se liga ao componente fosfocolina dos lipopolissacarídeos das paredes celulares de bactérias e fungos, mas não à fosforilcolina presente nos fosfolipídeos das membranas das células humanas. Originalmente ela foi nomeada por sua propensão de ligar-se ao polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae*, que contém fosfocolina. Quando a proteína C reativa liga-se a bactérias, ela atua como uma opsonina e desencadeia a via clássica de fixação do complemento na ausência de anticorpo específico. Na ausência de infecção, a proteína C reativa e a lectina ligadora de manose estão presentes em baixos níveis no plasma, mas esses níveis podem aumentar em até 1.000 vezes durante o pico da resposta da fase aguda, cerca de dois dias depois de seu início. Como a proteína C reativa e a lectina ligadora de manose se ligam



**Figura 2.37** Estrutura da lectina ligadora de manose. Ela se assemelha a um buquê de flores, sendo cada flor composta por três polipeptídeos idênticos. As hastes são hélices triplas rígidas, semelhantes ao colágeno, com uma única flexão; cada flor possui três domínios ligadores de carboidratos. Associadas com a lectina ligadora de manose (em azul) estão as serina proteases (MASP) 1 e 2 (MASP de *manose-binding lectin associated serine proteases*).



**Figura 2.38** A resposta da fase aguda aumenta o suprimento de moléculas de reconhecimento da imunidade inata. As proteínas de fase aguda são produzidas por células do fígado, em resposta às citocinas liberadas pelos fagócitos na presença de bactérias. No humano, elas incluem a proteína C reativa, o fibrinogênio e a lectina ligadora de manose. A proteína C reativa e a lectina ligadora de manose ligam-se a estruturas características da superfície bacteriana ausentes nas células humanas. Ao se ligarem às bactérias, elas atuam como opsoninas e também ativam o complemento, facilitando a fagocitose e a lise direta (linhas tracejadas) das bactérias pelos componentes terminais do complemento (não representado).

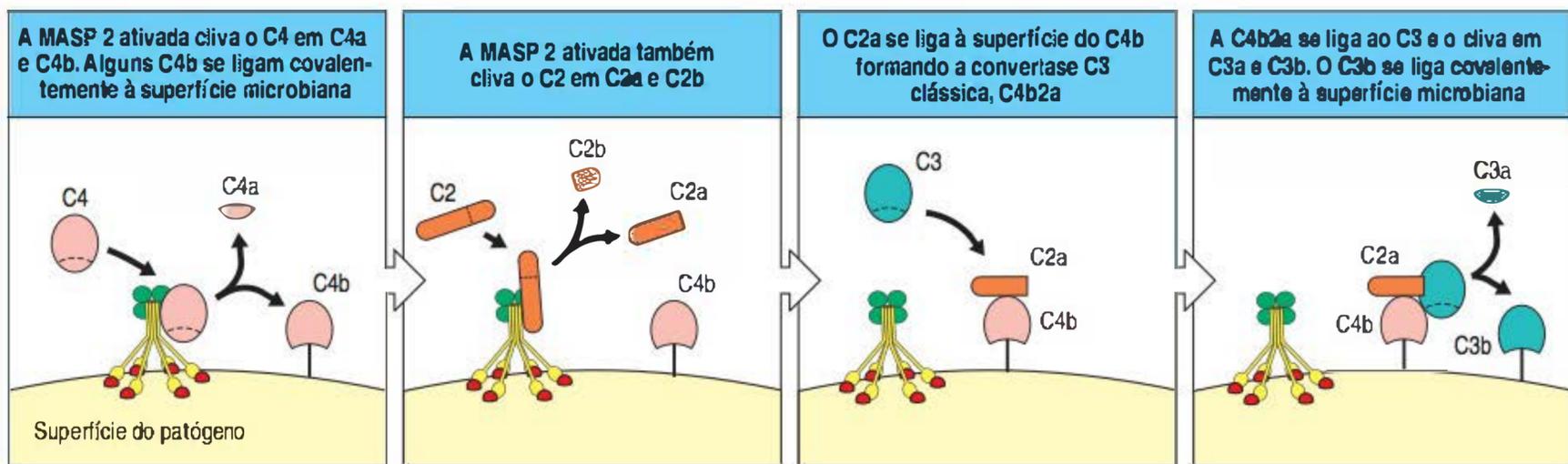


**Figura 2.39** A estrutura da proteína C reativa. A proteína C reativa pertence à família das pentraxinas, assim chamadas porque essas proteínas são compostas por cinco subunidades idênticas. Os diagramas dos polipeptídeos das cinco subunidades são traçados em fitas de cores diferentes. No conjunto, a proteína C reativa assemelha-se a uma estrutura pentagonal com um espaço no meio, como se observa na comparação de uma vista de cima (imagem superior) com uma vista lateral (imagem inferior). Imagens cortesia de Annette Shrive e Trevor Greenhough.

a estruturas distintas, que são características comuns aos patógenos, mas não às células humanas, elas distinguem o que não é próprio do que é próprio. Nas duas próximas seções veremos o modo como a ativação do complemento pela lectina ligadora de manose e pela proteína C reativa difere da ativação do complemento pela via alternativa.

## 2-18 A via da lectina de ativação do complemento é iniciada pela lectina ligadora de manose

A lectina ligadora de manose circula no plasma como um complexo com dois zimógenos de proteases de serina: as proteases de serina associadas a MBL (MASP) 1 e 2. Duas moléculas de MASP-1 e duas moléculas de MASP-2 associam-se com a haste principal da lectina ligadora de manose (ver Figura 2.37). Quando o complexo MBL se liga com as macromoléculas contendo manose na superfície do patógeno, uma molécula de MASP-2 é induzida a tornar-se enzimaticamente ativa e a se autoclivar. Então ela cliva a segunda molécula MASP-2. Não se sabe se a MASP-1 tem um papel



enzimático na ativação do complemento mediada pela lectina. Os substratos para as proteases MASP-2 ativadas são os componentes C4 e C2, do complemento. O C4 é similar ao C3 em estrutura, função e ligação tioéster, ao passo que o C2 é um zimógeno de protease de serina semelhante ao fator B.

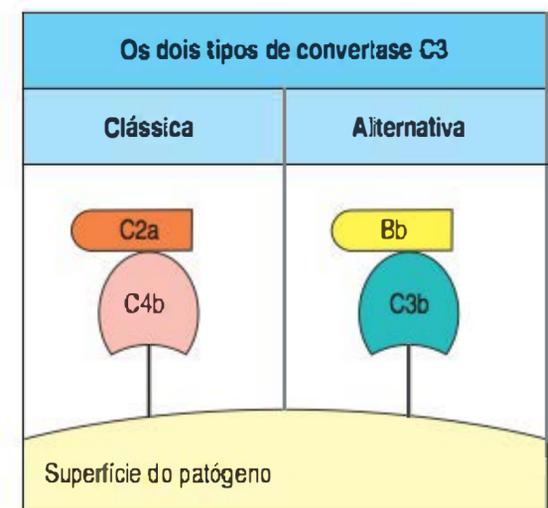
Quando uma molécula de C4 interage com a MASP-2 ativada, ela é clivada em um fragmento maior, o C4b, e um fragmento menor, o C4a. Essa clivagem expõe a ligação tioéster do C4b, que é sujeita a um ataque nucleofílico, levando à ligação covalente ou fixação de alguns fragmentos C4b na superfície do patógeno (Figura 2.40). O fragmento C4a solúvel é uma anafilatoxina capaz de recrutar leucócitos para o sítio de fixação do C4b, mas sua atividade é mais fraca do que a do C3a ou C5a (ver Seção 2-7). Quando uma molécula C2 interage com a MASP-2 ativada, ela é clivada em um fragmento maior enzimaticamente ativo, o C2a, que se liga a um C4b ligado ao patógeno e a um pequeno fragmento inativo denominado C2b. (Por razões históricas, o produto menor da clivagem é chamado C2b, e o produto maior da clivagem é chamado C2a, enquanto que para os outros componentes do complemento, o componente maior é chamado “b” e o menor “a”). O complexo C4b e C2a, designado C4bC2a, é uma convertase de C3. Embora chamada de **convertase de C3 clássica**, na verdade ela é um componente da ativação do complemento tanto da via clássica quanto da via da lectina, porque está presente na etapa de convergência da via clássica e da lectina. Os aspectos exclusivos da via da lectina são a contribuição da lectina ligadora de manose em ligar-se aos patógenos e ativar o C4 e C2 pelas proteínas MASP.

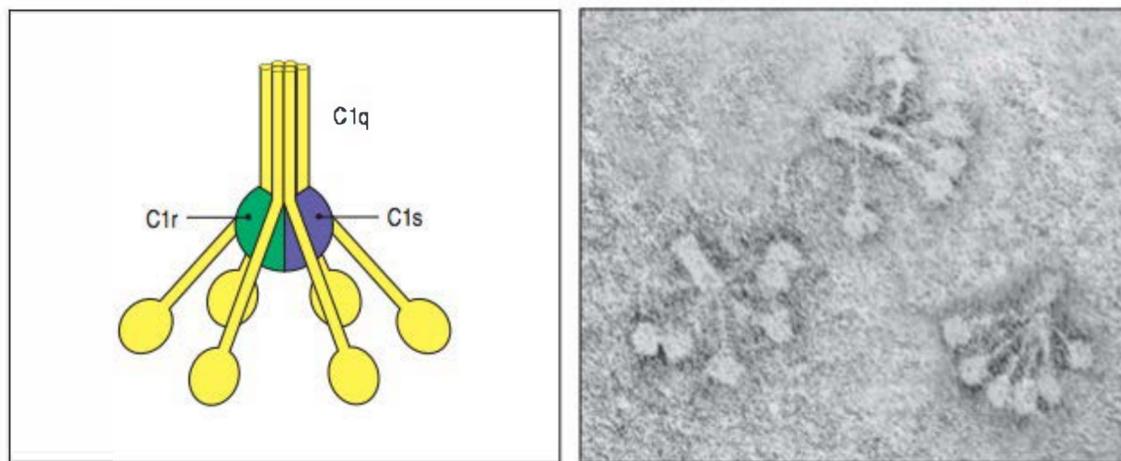
A convertase de C3 clássica, C4bC2a, liga e cliva o C3 para produzir fragmentos C3b ligados à superfície do patógeno. Estes, por sua vez, ligam e ativam fator B, para reunir moléculas de convertase C3 alternativa, a C3bBb (Figura 2.41). É nessa etapa que a via da lectina e a via clássica convergem na via alternativa de ativação do complemento. Como o C3 está presente no plasma em concentrações muito maiores do que o C4, a contribuição da convertase alternativa para a fixação do complemento excede em muito a contribuição da convertase clássica.

Na população humana, alelos que codificam variantes não funcionais da MBL estão presentes em frequências superiores a 10%. Consequentemente, a deficiência da MBL é comum e causa uma suscetibilidade aumentada a infecções. Os indivíduos que portam dois alelos não funcionais têm maior probabilidade de desenvolver meningite grave, causada por *Neisseria meningitidis*, uma bactéria inofensiva comensal presente em cerca de 1% da população. Suscetibilidade semelhante é ob-

**Figura 2.40** O complexo MBL ativado cliva o C4 e o C2 para produzir C4b e C2a, que se associam para formar a convertase C3 clássica. Primeira imagem: um complexo de MBL e MASP-1 e MASP-2 se ligam à superfície do patógeno. Isso ativa a MASP-2, que se liga e cliva C4, expondo a ligação tioéster do fragmento C4b. O C4b torna-se covalentemente ligado à superfície microbiana. Segunda imagem: o C2 se liga ao complexo MBL e é clivado pela MASP-2 ativada. Terceira imagem: o fragmento C2a se liga ao C4b para formar a convertase C3 clássica, C4bC2a. Quarto quadro: o C3 é ligado e clivado por C4bC2a. A ligação tioéster do fragmento C3b é exposta e o C3b torna-se covalentemente ligado à superfície microbiana.

**Figura 2.41** Os dois tipos de convertase C3 possuem estruturas e funções semelhantes. Na convertase de C3 produzida pela via clássica, a C4bC2a, a protease ativada C2a cliva o C3 em C3b e C3a (não demonstrado). Na convertase C3 análoga, da via alternativa, a C3bBb, a protease ativada BbB executa a mesma reação.





**Figura 2.42** O componente C1 do complemento. A molécula C1 consiste em um complexo de C1q, C1r e C1s. O componente C1q consiste em seis subunidades idênticas, cada uma com um sítio de ligação para a região Fc da IgM ou da IgG, e regiões aminoterminais com hastes alongadas que interagem entre si e com duas moléculas de proteases, a C1r e a C1s. A micrografia eletrônica à direita contém imagens de três moléculas C1q. Imagem cortesia de K.B.M. Reid.

servada em pessoas que são deficientes em um componente terminal do complemento, demonstrando que a morte das bactérias mediada pelo complemento é o mecanismo pelo qual os portadores saudáveis mantêm sob controle suas bactérias *N. meningitidis*.

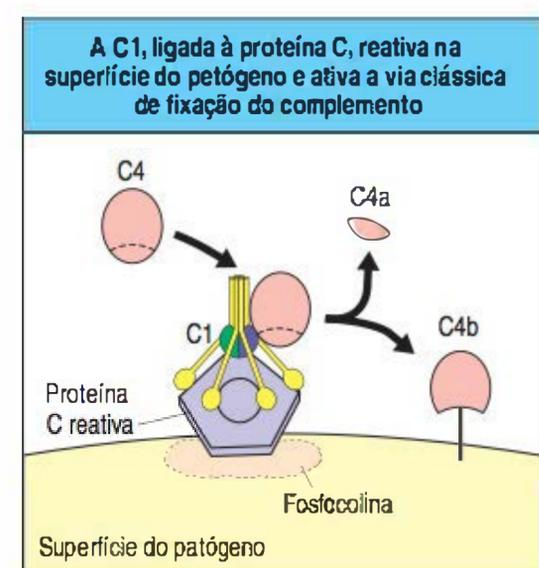
## 2-19 A proteína C reativa desencadeia a via clássica de ativação do complemento

Quando a proteína C reativa se liga a uma bactéria, ela também pode interagir com o C1, o primeiro componente da via clássica de ativação do complemento. O C1 possui uma organização e estrutura semelhante a do complexo da lectina ligadora de manose com a MASP-1 e MASP-2 (Figura 2.42). Na molécula de C1, um buquê de seis flores é formado com 18 polipeptídeos C1q e de duas moléculas C1r e C1s, que são proteases de serinas inativas, semelhantes à MASP-1 e 2. Cada haste é formada por uma tripla hélice semelhante ao colágeno, de três moléculas C1q. A proteína C reativa liga-se às hastes C1q, causando a clivagem de uma molécula C1r, da outra molécula C1r e de ambas as moléculas C1s. Deste modo, a C1s se torna uma protease ativa. Ela cliva C4, levando a ligação covalente de C4b à superfície do patógeno (Figura 2.43). Ela também cliva C2, levando à formação da convertase C3 clássica, a C4bC2a. Nesta etapa, a via clássica e a da lectina convergem; o único aspecto da via clássica de ativação do complemento é a contribuição do C1q para se ligar aos patógenos, e o C1r e C1s para ativar o C4 e C2.

No início da infecção, a ativação do complemento ocorre principalmente pela via alternativa. À medida que a resposta inflamatória se desenvolve e as proteínas de fase aguda são produzidas, a lectina ligadora de manose e a proteína C reativa proporcionam ativação aumentada do complemento, através da via da lectina e da via clássica, respectivamente. Todas as três vias contribuem para a imunidade inata e atuam juntas para produzir quantidades de fragmentos C3b e de convertases de C3, na superfície do patógeno.

## 2-20 Os interferons tipo I inibem a replicação viral e ativam as defesas do hospedeiro

As proteínas da imunidade inata, discutidas até o momento neste capítulo, atuam sobre os patógenos em suas fases extracelulares. Agora examinaremos as defesas específicas do sistema imune inato contra os vírus, depois de sua entrada nas células. Quando qualquer célula humana é infectada por um vírus, ela responde produzindo citocinas chamadas de **interferons tipo I** ou apenas **interferons**. O efeito imediato do interferon tipo I é de interferir na replicação viral na célula infectada e de sinalizar para as células vizinhas não infectadas que elas também devem se preparar para resistir a uma infecção viral. Outros efeitos do interferon tipo I são o de alertar as células do sistema imune que uma infecção é iminente e tornar as células infectadas por vírus mais vulneráveis ao ataque pelos linfócitos matadores. Como quase todos os tipos de células humanas são suscetíveis às infecções virais, todas as células estão praticamente equipadas para produzir tanto os interferons tipo I quanto seus recep-



**Figura 2.43** A proteína C reativa pode iniciar a via clássica de ativação do complemento. A proteína C reativa, ligada à fosfolina na superfície celular das bactérias, liga o componente C1 do complemento, resultando na clivagem de C4 e na opsonização da superfície bacteriana com C4b.

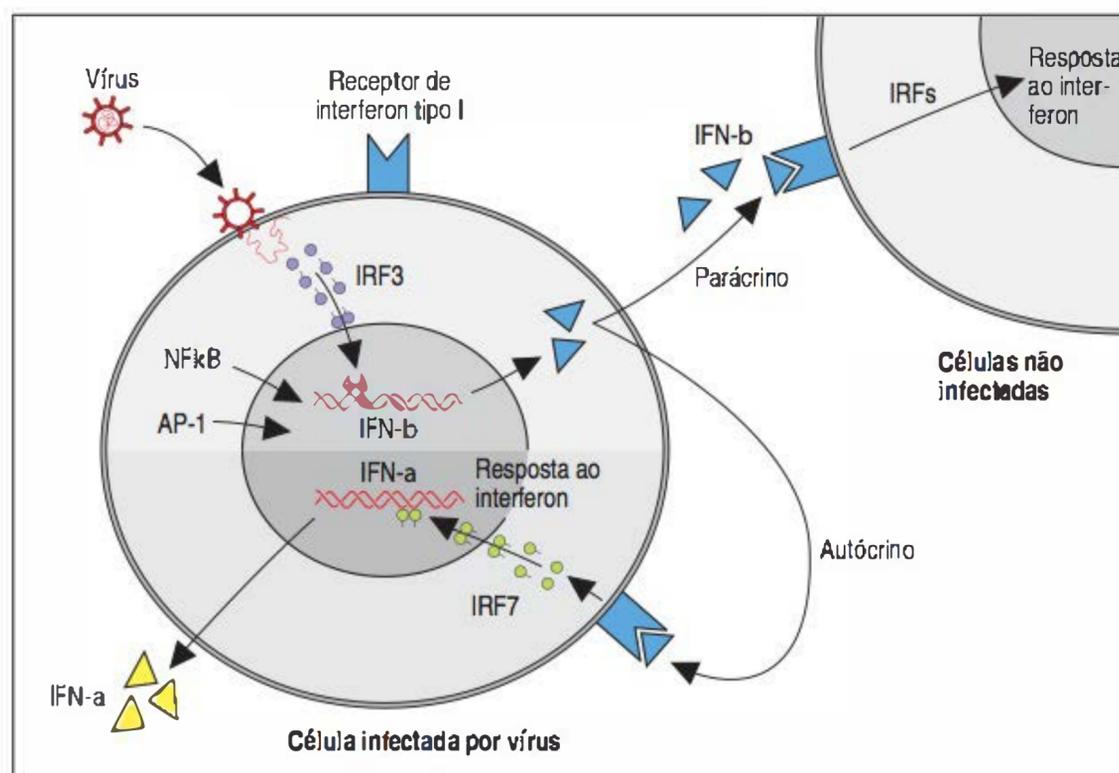
tores. O receptor está sempre presente nas superfícies celulares, pronto para ligar-se com o interferon recém-produzido em resposta à infecção. Embora o interferon tipo I seja difícil de detectar no sangue de pessoas saudáveis, nas infecções ele se torna abundante.

Há várias formas diferentes, ou isotipos, de interferon tipo I. O ser humano possui uma única forma de **interferon- $\beta$**  (IFN- $\beta$ ), múltiplas formas de **interferon- $\alpha$**  (IFN- $\alpha$ ) e vários isotipos adicionais, como: IFN- $\delta$ , - $\kappa$ , - $\lambda$ , - $\tau$  e - $\omega$ . Os isotipos possuem uma estrutura similar, ligam-se ao mesmo receptor de superfície celular e são especificados por uma família de genes ligados, localizados no cromossomo humano 9.

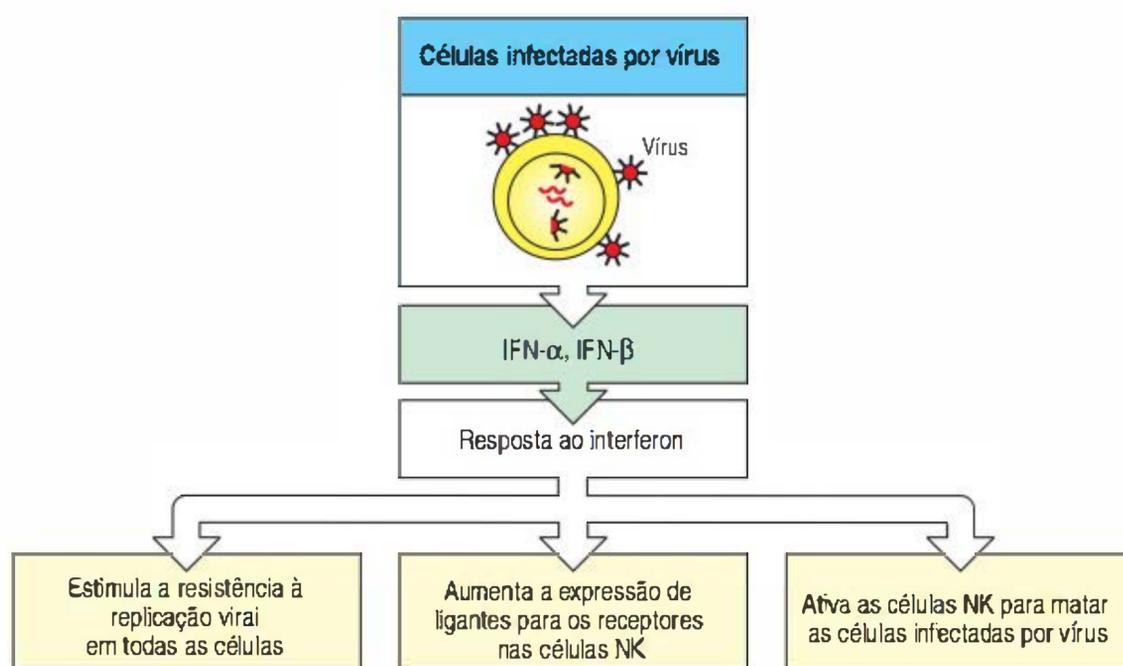
A síntese do interferon tipo I é induzida por eventos intracelulares após as infecções virais ou a ativação da sinalização do receptor, por exemplo, a detecção do RNA de fita dupla pelo TLR3. O RNA de fita dupla, um tipo de ácido nucleico não encontrado em células humanas normais, é um componente de alguns genomas virais e um ácido nucleico intermediário nos ciclos de vida virais. A infecção, ou a detecção do ligante desencadeia a fosforilação do fator de transcrição IRF3 no citoplasma (ver Seção 2-12), que se dimeriza e entra no núcleo para auxiliar no início da transcrição do gene do IFN- $\beta$ , que também requer os fatores de transcrição NF $\kappa$ B e AP-1. Quando secretado, o IFN- $\beta$  atua tanto de modo autócrino, ligando-se aos receptores da célula que o produz, quanto de modo parácrino, ligando-se aos receptores de células vizinhas, não infectadas (**Figura 2.44**).

Quando o interferon se liga com seu receptor, as quinases intracelulares Jak1 e Tyk2, associadas com os receptores, iniciam as reações que alteram a expressão de uma variedade de genes humanos, um processo chamado de **resposta ao interferon** (**Figura 2.45**). Entre as proteínas celulares induzidas pelo interferon, algumas interferem diretamente na replicação do genoma viral. Um exemplo é a enzima oligoadenilato sintetase, que polimeriza o ATP por uma ligação 2'-5' em vez da ligação 3'-5' normalmente presente nos ácidos nucleicos humanos. Esses oligômeros incomuns ativam uma endorribonuclease que degrada o RNA viral. Uma proteína serina/treonina quinase chamada proteína quinase R (PKR de *protein kinase R*) também é ativada pelo IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , que fosforila e inibe o fator de iniciação de síntese proteica eIF-2, evitando assim a síntese da proteína viral e a produção de novos virions infecciosos.

Várias proteínas induzidas pelo interferon são fatores de transcrição similares ao IRF3, o único do grupo que é produzido constitutivamente. Esses outros fatores de resposta ao interferon são úteis para a ativação da transcrição de muitos genes



**Figura 2.44** As células infectadas por vírus são estimuladas a produzir interferons tipo I. A célula à esquerda está infectada com um vírus que ativa sinais que levam à fosforilação, à dimerização e à passagem para o núcleo do fator de transcrição do fator de resposta ao interferon 3 (IRF3). Os fatores de transcrição NF $\kappa$ B e AP-1 também são mobilizados e coordenados com o IRF3 para ativar a transcrição do gene do interferon IFN- $\beta$ . Esses eventos são representados na metade superior da célula. O IFN- $\beta$  secretado liga-se ao receptor do interferon na superfície da célula infectada, atuando de modo autócrino para mobilizar outros fatores de resposta ao interferon e alterar os padrões de expressão gênica para fornecer a resposta do interferon. Esses eventos são representados na metade inferior da célula, sendo exemplificados pelo IRF7 ativando a transcrição do gene IFN- $\alpha$ , na ausência de AP-1 ou de NF $\kappa$ B. O IFN- $\beta$  secretado também se liga ao receptor de interferon expresso pelas células vizinhas não infectadas pelo vírus, atuando de modo parácrino para promover a resposta de interferon que auxilia essas células a resistirem à infecção.



**Figura 2.45** As principais funções dos interferons de tipo I. O interferon- $\alpha$  e o interferon- $\beta$  (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) desempenham três funções principais. Primeiro, eles estimulam a resistência à replicação viral, ativando os genes celulares que destroem o mRNA viral e inibem a tradução de proteínas virais. Segundo, eles aumentam a expressão dos ligantes para os receptores das células NK nas células infectadas por vírus. Terceiro, eles ativam as células NK a matarem as células infectadas por vírus.

diferentes, incluindo aqueles para outros interferons que não o IFN- $\beta$ . O fator de resposta do interferon 7 (IRF7) inicia a transcrição do IFN- $\alpha$ , que não requer a participação de NF $\kappa$ B e AP-1. Desse modo, desenvolve-se um ciclo de realimentação positiva onde uma pequena quantidade inicial de interferon serve para aumentar tanto o volume quanto a amplitude da futura produção.

Além de interferir na replicação viral, o interferon também induz mudanças celulares que aumentam a probabilidade de a célula infectada ser atacada por linfócitos NK. As células NK são linfócitos da imunidade inata, que proporcionam defesa contra infecções virais secretando citocinas e matando células infectadas. Quando IFN- $\alpha$  ou IFN- $\beta$  se ligam aos receptores de interferons das células NK circulantes, elas são ativadas e direcionadas para os tecidos infectados, onde atacam as células infectadas por vírus. Por seu poder de aumentar a resposta imune, o interferon tipo I tem sido explorado como tratamento para doenças humanas. Verificou-se que ele melhora várias condições, como infecções por vírus das hepatites B ou C, a doença degenerativa autoimune esclerose múltipla, que afeta o sistema nervoso central, e determinadas leucemias e linfomas.

Embora a maioria das células humanas possa secretar certa quantidade de interferon tipo I, as células especializadas, denominadas **células produtoras de interferon (IPCs)**, ou **células produtoras de interferon naturais (NIPCs)**, secretam até 1.000 vezes mais interferon do que as demais. Essas células semelhantes a linfócitos estão presentes no sangue, compreendendo menos de 1% do total dos leucócitos e se distinguem por possuírem um citoplasma semelhante ao dos plasmócitos, outro tipo celular encarregado na produção maciça de proteína secretada (**Figura 2.46**). As células produtoras de interferon expressam os receptores semelhantes ao Toll 6, 7, 9 e 10 tornando-se responsivas a uma variedade de infecções virais (ver **Figura 2.21**). Supõe-se que esses receptores sinalizem a produção de interferon usando uma via diferente da via do TLR3.

No primeiro dia após a estimulação pela infecção viral, as células produtoras de interferon produzem quantidades maciças de interferons tipo I. Nos dois dias seguintes, a célula produtora de interferon se diferencia em um tipo de célula dendrítica denominada **célula dendrítica plasmacitoide**, que mantém a capacidade de produzir interferon. Durante uma infecção, essas células se agrupam nas áreas das células T dos linfonodos drenantes, depois de terem vindo do sangue através das paredes das vênulas endoteliais altas. Embora haja alguma semelhança entre as células dendríticas plasmacitoides e células dendríticas mieloides, já descritas na **Seção 1-7** e conhecidas como células dendríticas convencionais, acredita-se que as células dendríticas plasmacitoides não tenham grande envolvimento na ativação de células T na imunidade adaptativa, que é a principal função das células dendríticas convencionais. No contexto da imunidade inata, as células dendríticas convencionais



**Figura 2.46** Célula produtora de interferon tipo I no sangue periférico humano. Observe o extenso retículo endoplasmático rugoso, cuja aparência se assemelha com a de uma célula plasmática e é devida à síntese e secreção maciças de interferon, por essas células. Imagem cortesia do Dr. Yong-Jun Liu.

nais produzem quantidades relativamente pequenas de interferons tipo I, mas produzem grandes quantidades de IL-12, uma citocina que atuam em conjunto com os interferons tipo I para ativar a resposta das células NK à infecção viral. (Ao longo deste livro, salvo quando houver outra especificação, célula dendrítica significará a célula dendrítica convencional).

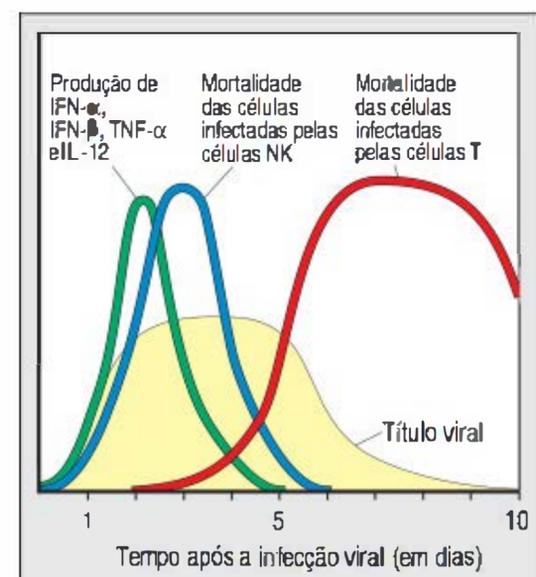
## 2-21 As células NK proporcionam uma defesa inicial contra infecções intracelulares

As células NK são os linfócitos matadores da resposta imune inata. Correspondem de 5 a 25% dos linfócitos do sangue e se distinguem das células B e T circulantes por seu maior tamanho e citoplasma bem desenvolvido, contendo grânulos citotóxicos. Quando foram descobertas, as células NK foram chamadas “grandes linfócitos granulares”; elas proporcionam imunidade inata contra infecções intracelulares e migram do sangue para os tecidos infectados, em resposta a citocinas inflamatórias. Pacientes que não possuem células NK sofrem de infecções virais persistentes, principalmente por herpesvírus, as quais não são eliminadas sem a administração de fármacos antivirais, apesar de terem uma resposta imune adaptativa normal. Esses raros indivíduos demonstram a importância das células NK no controle das infecções virais e mostram como a resposta das células NK complementa a das células T citotóxicas, da imunidade adaptativa. As células NK têm dois tipos de funções efetoras, a morte celular e a secreção de citocinas, que são usadas de diferentes maneiras, dependendo do patógeno. As células NK desempenham, na resposta imune inata, funções semelhantes às das células T citotóxicas na resposta imune adaptativa.

Experimentos de laboratório demonstraram que as células NK recém-isoladas do sangue humano matarão certos tipos de células-alvo, na ausência de citocinas inflamatórias. Esse nível basal de citotoxicidade é aumentado de 20 a 100 vezes quando expostas ao IFN- $\alpha$  e ao IFN- $\beta$  produzidos em resposta à infecção viral. Interferons tipo I também induzem a proliferação das células NK. As células NK também são ativadas pela IL-12, sendo estas seu principal alvo, e pelo TNF- $\alpha$ , ambos produzidos por macrófagos e por células dendríticas, no início de muitas infecções. As ações dessas quatro citocinas produzem uma onda de células NK ativadas durante a fase inicial de uma infecção viral, que elimina ou contém a infecção pelo tempo necessário para o desenvolvimento de uma resposta de células T citotóxicas (Figura 2.47).

A estimulação das células NK com IFN- $\alpha$  e por IFN- $\beta$  favorece o desenvolvimento das funções das células NK, ao passo que o estímulo com IL-12 favorece a produção de citocinas. A principal citocina liberada pelas células NK é o IFN- $\gamma$ , também chamado de **interferon tipo II**, que não tem relação estrutural ou funcional com os interferons tipo I. A principal função do IFN- $\gamma$  é ativar os macrófagos. A secreção de IL-12 pelo macrófago e a secreção de IFN- $\gamma$  pela célula NK criam um sistema de realimentação positiva que aumenta a ativação de ambos os tipos de células no tecido infectado. As interações entre células NK e as células dendríticas também pode levar à ativação mútua, ou à morte das células dendríticas, eventos que influenciam a possibilidade e o momento das células dendríticas migrarem para os tecidos linfoides secundários e iniciarem a resposta imune adaptativa. Na fase inicial de uma infecção, as células NK são as principais produtoras de IFN- $\gamma$ , que ativa os macrófagos para secretarem citocinas que auxiliam a ativar as células T, e

**Figura 2.47** As células NK proporcionam uma resposta inicial à infecção viral. A cinética da resposta imune a uma infecção viral experimental em camundongos está representada neste gráfico. Como resultado da infecção, uma explosão de citocinas é secretada, incluindo o IFN- $\alpha$ , o IFN- $\beta$ , o TNF- $\alpha$  e a IL-12 (curva em verde). Elas causam a proliferação e ativação das células NK (curva em azul), que são observadas como uma onda emergindo após a produção das citocinas. As células NK controlam a replicação dos vírus e a disseminação da infecção enquanto as células T matadoras efetoras estão se desenvolvendo (curva em vermelho). O nível de vírus (título viral) é dado pela curva descrita pelo sombreado em amarelo.



assim darem início à resposta imune adaptativa. As células T efetoras após serem produzidas e entrarem no sítio infectado, se tornam a principal fonte de IFN- $\gamma$  e de citotoxicidade mediada por células. Com a chegada das células T efetoras, as funções das células NK são desativadas pela IL-10, uma citocina inibidora produzida pelas células T citotóxicas.

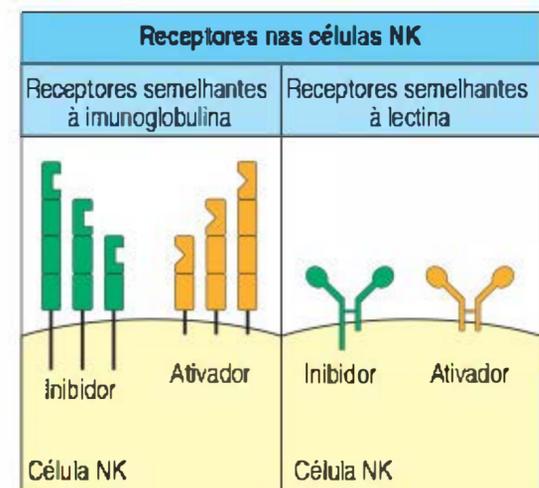
## 2-22 Os receptores das células NK diferem quanto aos ligantes aos quais se ligam e aos sinais produzidos

As células NK respondem de forma rápida a infecções porque circulam em um estado parcialmente ativado, devido ao seu tamanho e seus grânulos citoplasmáticos repletos de moléculas efetoras tóxicas. Em contraste, os linfócitos B e T circulam em pequenas formas quiescentes, que exigem um período prolongado de estimulação e diferenciação antes de adquirirem funções efetoras. Outra característica que distingue as células NK das células B e T é que as células NK não expressam receptores de superfície produzidos por rearranjos gênicos. Existe uma ampla variedade de receptores de superfície celular que mantêm as células NK em estado de prontidão para infecções, enquanto restringem seu potencial para atacar tecidos saudáveis; alguns dos receptores dão sinais de ativação e outros, de inibição. A maioria dos receptores das células NK pertence a um de dois grandes tipos estruturais: os receptores semelhantes às imunoglobulinas e os receptores semelhantes às lectinas (**Figura 2.48**). Para os **receptores de células NK semelhantes às imunoglobulinas**, o sítio extracelular de ligação do ligante é composto de domínios de imunoglobulinas. O segundo tipo de receptores de células NK tem sítios extracelulares de ligação com os ligantes que são estruturalmente similares com o domínio de reconhecimento de carboidrato da lectina ligadora de manose. Embora esse segundo grupo chamar-se **receptores de células NK semelhante às lectinas**, muitos desses receptores, na verdade, se ligam com ligantes proteicos em vez de carboidratos.

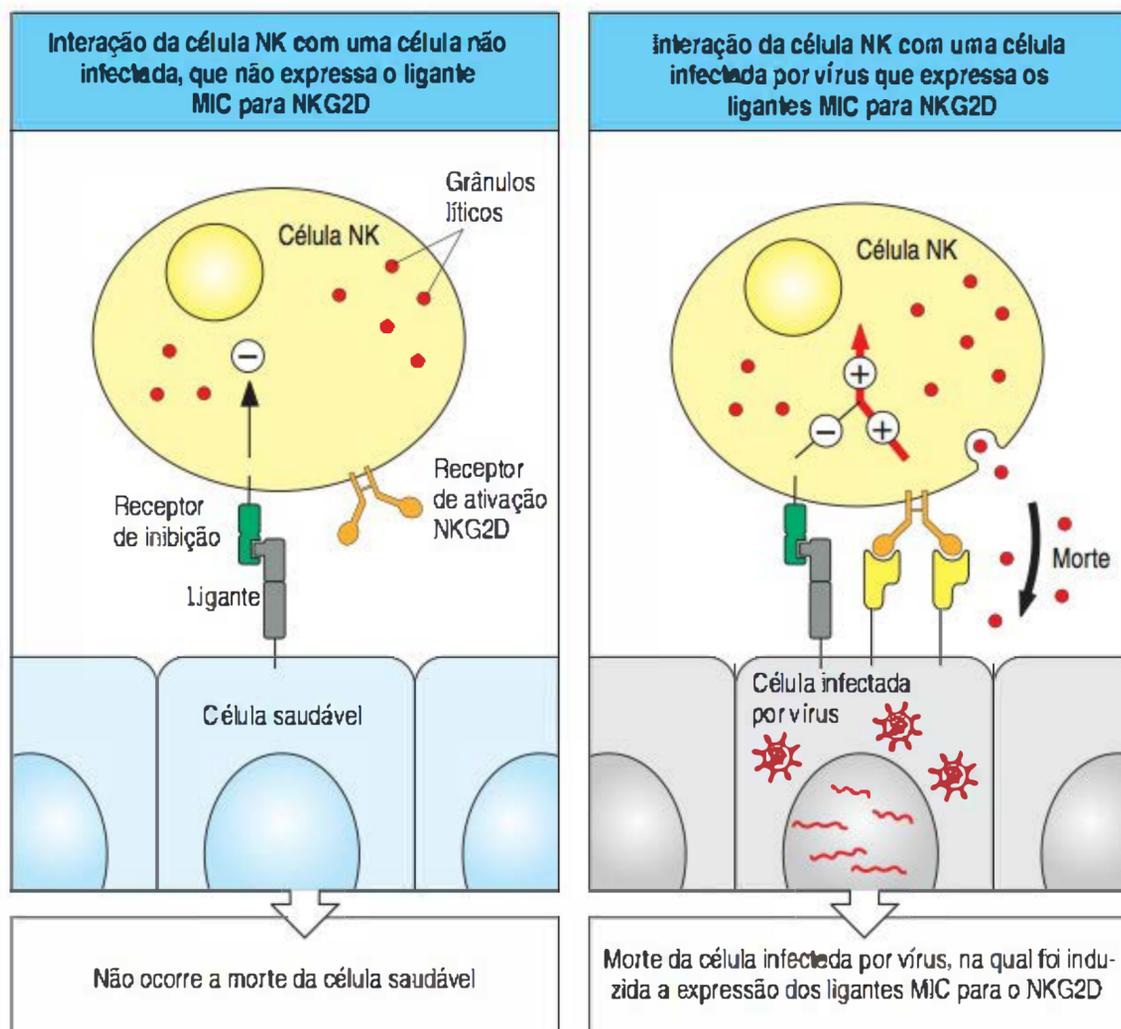
Embora os ligantes para os receptores de células NK sejam tão variados quanto os próprios receptores, eles são principalmente proteínas de superfície celular, cuja expressão é alterada em resposta a infecções, malignidades ou outros traumas. A alteração pode envolver mudanças na quantidade do ligando, em sua distribuição intracelular, ou em sua estrutura. Quando uma célula NK interage com uma célula saudável, os sinais combinados que ela recebe de seus receptores, inibidores e ativadores ligados aos ligantes das células saudáveis, têm o efeito geral de impedir que ela ataque. Em contraste, quando a célula NK interage com uma célula infectada por vírus, o balanço dos sinais de ativação e de inibição fica alterado para favorecer o ataque das células NK contra a célula infectada pelo vírus. Deste modo, as células NK podem discriminar entre células saudáveis, que devem ser protegidas, e células doentes, que devem ser destruídas. Ao matar as células infectadas por vírus, a célula NK impede a produção de novos virions (partículas virais) e também a infecção de outras células humanas saudáveis.

É ilustrado na **Figura 2.49** como as células NK conseguem responder à infecção, considerando sua ativação via NKG2D, um receptor de ativação de célula NK semelhante a lectina, que se liga a ligantes chamados MIC-A e MIC-B, proteínas de superfície que são produzidas em resposta a estresse. O único tecido que produz MIC-A e MIC-B constitutivamente é o epitélio intestinal, e nesse local a quantidade é pequena. Entretanto, quando qualquer célula epitelial se torna infectada, danificada ou cancerosa, ocorre a indução da expressão de MIC-A e MIC-B, aumentando sua quantidade no epitélio intestinal. Quando expressam MIC-A e MIC-B, as células epiteliais se tornam alvos para o ataque de células NK, por meio do receptor NKG2D. Por meio da ação de proteínas adaptadoras que se associam com a cauda citoplasmática do NKG2D, as proteínas quinases são ativadas e suas ações levam à liberação dos grânulos citotóxicos e das citocinas das células NK.

Embora alguns receptores como o NKG2D sejam expressos por todas as células NK, a maioria só é expressa por subpopulações de células NK. Como consequência, as células NK individuais expressam diferentes combinações de receptores, conferindo uma heterogeneidade a população de células NK de um indivíduo e proporcionando diversas respostas a patógenos. Entre os outros tipos celulares envolvidos na



**Figura 2.48** Receptores das células NK semelhantes à imunoglobulina e à lectina. A maioria dos receptores das células NK possuem regiões extracelulares ligantes, constituídas de domínios de imunoglobulinas (quadro da esquerda) ou de domínios semelhantes à lectina, que se assemelham ao domínio da lectina ligadora de manose (quadro da direita). Os receptores ativadores possuem caudas citoplasmáticas curtas e resíduos de aminoácidos carregados nos seus domínios transmembrana que facilitam a interação com as proteínas sinalizadoras intracelulares. Os receptores inibidores possuem longas caudas citoplasmáticas, que contêm como motivo uma curta sequência de aminoácidos, chamada de motivo inibidor, baseado no imunorreceptor da tirosina (ITIM, de *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*), que se liga com proteínas fosfatases que atuam para inibir as vias de ativação.



**Figura 2.49** Os receptores das células NK distinguem as células doentes das células saudáveis. As células NK possuem receptores na superfície celular ativadores e inibidores. Os ligantes para o NKG2D, um receptor de ativação presente em todas as células NK humanas, são o MIC-A e o MIC-B, proteínas que não são expressas pelas células saudáveis, mas por células estressadas por infecção viral ou outros traumas. As células saudáveis resistem ao ataque das células NK porque os sinais gerados pelos receptores inibidores dominam aqueles gerados pelos receptores ativadores (imagem da esquerda). As células NK atacam as células infectadas por vírus porque os sinais gerados pela interação do NKG2D com as extremidades das proteínas MIC altera o equilíbrio de inibição para ativação.

resposta imune inata, como macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, as células individuais também expressam diferentes combinações de receptores.

## Resumo do Capítulo 2

O corpo humano possui várias linhas de defesa e todas têm de ser superadas se um patógeno quiser estabelecer uma infecção e explorar seu hospedeiro humano. A primeira defesa é a superfície epitelial protetora do corpo e seus micro-organismos comensais, que impedem, com sucesso, que a maioria dos patógenos acessem o interior do corpo. Qualquer patógeno bem-sucedido em penetrar na superfície epitelial, imediatamente se defronta com as células e moléculas efetoras da resposta imune inata. A imunidade inata proporciona uma variedade de defesas que atuam logo que um patógeno é confrontado, ou pouco depois. Essas defesas fixas estão sempre disponíveis e não se modificam com a exposição repetida a um mesmo patógeno.

Os inibidores de proteases, a cascata da coagulação e as reações da cinina inibem o progresso de um patógeno na colonização dos tecidos e na disseminação da infecção. As proteínas plasmáticas e as moléculas de superfície celular do hospedeiro proporcionam um sistema de identificação de invasores microbiológicos e a distinção entre eles e o que é próprio. O complemento proporciona um meio geral de assinalar quase todos os componentes da superfície microbiana; receptores mais específicos se ligam com aspectos químicos comuns às macromoléculas microbianas que não fazem parte do corpo humano. Além de ajudar os macrófagos residentes a fagocitar os patógenos, essas interações induzem os macrófagos a liberar citocinas inflamatórias, que recrutam os neutrófilos e as células NK para o local da infecção. As interações entre essas células e os macrófagos residentes e células dendríticas produzem ativação mútua e secreção de citocinas, que intensificam o estado de inflamação no tecido infectado.

Com frequência as infecções bacterianas são superadas pelos mecanismos de defesa fagocitários e dos neutrófilos. Durante as infecções virais, a produção de interferon tipo I pelas células infectadas e pelas células produtoras de interferon quase

sempre completa a etapa para que as células NK terminem com a infecção. A maioria das infecções é eliminada de modo eficiente pela resposta imune inata e não resulta em doença ou incapacitação. Na minoria de infecções que escapam da imunidade inata e se disseminam desde seu ponto de entrada, o patógeno se defronta com as forças combinadas da imunidade inata e da adaptativa.

## Questões

**2-1** Quais desses pares não combinam?

- Citosol: patógeno intracelular.
- Superfície do epitélio: patógeno extracelular.
- Núcleo: patógeno intracelular.
- Linfa: patógeno intracelular.

**2-2** Embora a ativação das três diferentes vias do complemento envolva diferentes componentes, essas vias convergem em uma reação enzimática comum referida como fixação do complemento.

- Descreva essa reação.
- Descreva a enzima responsável por essa reação, na via alternativa.
- Identifique os três mecanismos efetores do complemento que são habilitados por essa via comum.

**2-3** Qual das seguintes alternativas apresenta a forma solúvel da convertase C3 da via alternativa de ativação do complemento?

- iC3
- iC3b
- C3b
- iC3Bb
- C3bBb.

**2-4** Explique o que ocorre quando uma bactéria é opsonizada através da interação C3b:CR1 entre a bactéria e um macrófago residente nos tecidos.

**2-5** Nas primeiras etapas da via alternativa de ativação do complemento há proteínas de controle do complemento que são solúveis (fatores H e I) e a superfície celular associada (DAF e MCP). Identifique as proteínas de controle do complemento (i) solúveis e (ii) associadas com a superfície celular, que atuam nas etapas terminais das vias alternativas da ativação do complemento e descreva suas atividades.

**2-6**

- Revise as diferenças entre as três vias do complemento (alternativa, da lectina e clássica) com relação ao seu modo de ativação.
- Distingua que via(s) é(são) considerada(s) parte de uma resposta imune adaptativa e qual(uais) é(são) considerada(s) parte da imunidade inata, e explique porquê.

**2-7** Relacione o receptor imune inato na coluna A com seus ligantes na coluna B. Para cada receptor imune pode haver mais de um ligante.

Coluna A	Coluna B
a. receptor da lectina	1. iC3b
b. receptor de varredura	2. lipofosfoliglicano
c. CR3	3. carboidrato (p. ex., manose e glicano)
d. CR4	4. hemaglutinina filamentosa
e. CR1	5. lipopolissacarídeos (LPS)
f. TLR4:TLR4	6. ligantes negativamente carregados (p. ex., polissacarídeos sulfatados e ácidos nucleicos)
g. TLR5	7. C3b
h. TLR3	8. flagelina
	9. RNA

**2-8** Além de sua especificidade por ligantes, quais são as diferenças entre TLR5, TLR4, TLR1:TLR2 e TLR2:TLR6 em comparação com os TLRs 3, 7, 8 e 9?

**2-9** Explique por que os TLRs podem detectar diferentes espécies de micróbios, apesar do número limitado de proteínas TLR diferentes.

**2-10** Explique a importância de NF $\kappa$ B em mediar sinais através dos TLRs.

**2-11** Qual é o nome dado à primeira vesícula intracelular que contém material opsonizado por macrófagos?

- Opsonoma.
- Complexo de ataque da membrana.
- Lisossoma.
- Fagossoma.
- Fagolisossoma.

## 2-12

- A. Quais são as principais (i) semelhanças e (ii) diferenças nas propriedades gerais e nos papéis dos macrófagos e neutrófilos?
- B. Como é que eles destroem os patógenos extracelulares. Dê detalhes do processo.

2-13 Em resposta a TNF- $\alpha$ , o endotélio vascular produz \_\_\_\_\_, que induz coagulação sanguínea localizada?

- a. fator ativador de plaquetas
- b. IL-12
- c. CXCL8
- d. IL-1 $\beta$
- e. IL-6.

## 2-14

- A. O que induz a produção de interferon tipo I por células infectadas por vírus?
- B. Células normais produzem este indutor? Explique.
- C. Explique os mecanismos pelos quais o interferon tipo I exerce seus efeitos antivirais.

## 2-15 Quais das seguintes atividades estão mais associadas com as células NK? Assinale todas as respostas corretas.

- a. Produção de TNF- $\alpha$ .
- b. Lise de células infectadas por vírus.
- c. Fagocitose de bactérias.
- d. Liberação de intermediários reativos de oxigênio.
- e. Produção de IFN- $\gamma$ .

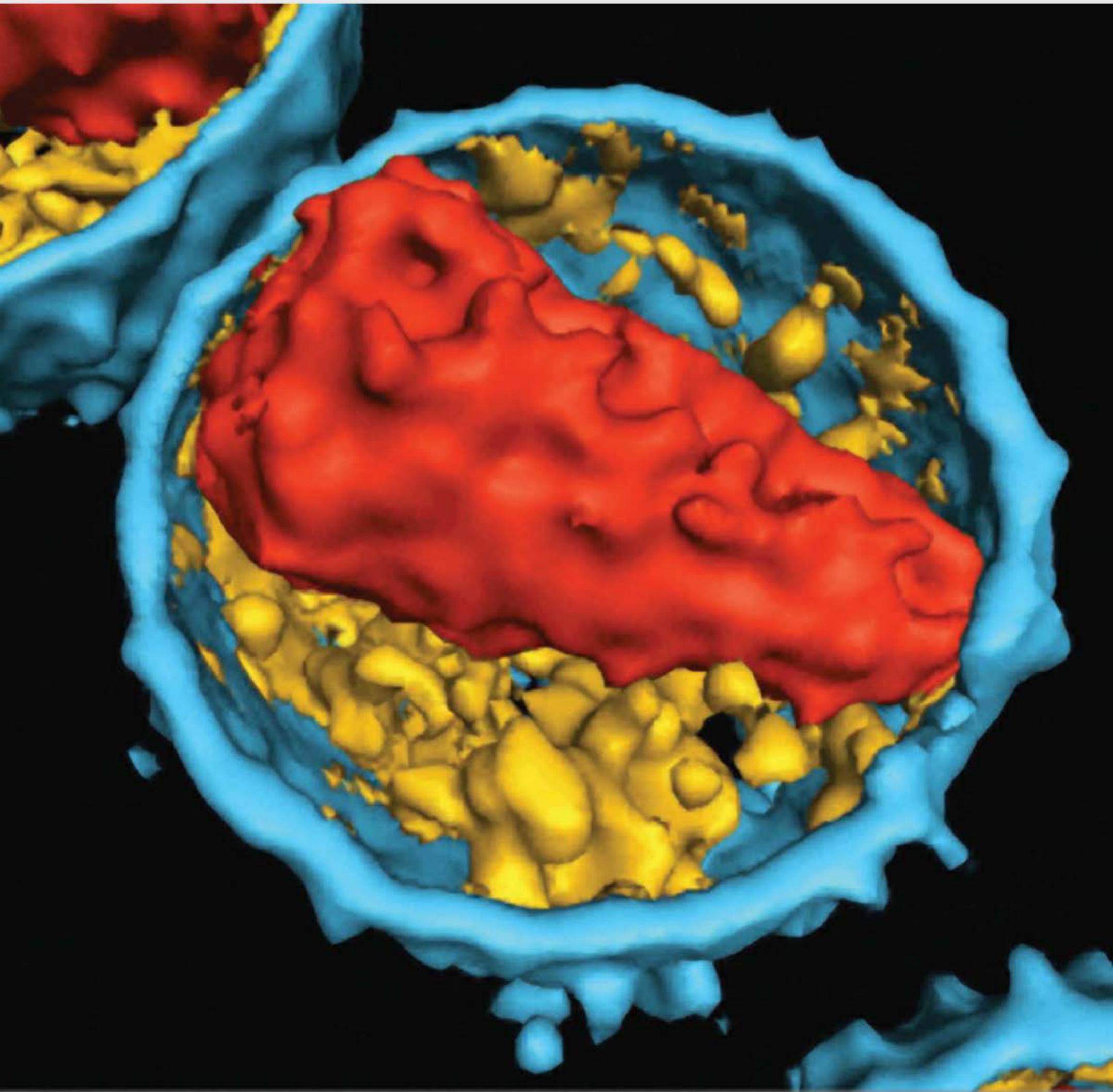
2-16 Jonathan Miller, de 6 anos, foi trazido à emergência por seus pais apresentando febre, dor de cabeça intensa, erupção de petéquias, rigidez do pescoço e vômitos. Jonathan tinha histórico de sinusite recorrente e otite média, causadas por bactérias piogênicas tratadas com antibióticos, com sucesso. Suspeitando de meningite bacteriana, o médico iniciou um tratamento intravenoso com antibióticos e

solicitou punção lombar. A cultura do líquido cefalorraquidiano acusou *Neisseria meningitidis*. O médico estava preocupado com a recorrência de infecções causadas por bactérias piogênicas e suspeitou de imunodeficiência. Ele pediu testes sanguíneos e verificou que os níveis de C3, fator B e fator H séricos eram baixos e do fator I era indetectável. Qual das seguintes opções abaixo explica por que uma deficiência de fator I está associada com infecções causadas por bactérias piogênicas?

- a. Níveis elevados da convertase C3bBb, de C3, interferem na ativação da via clássica de ativação do complemento.
- b. A rápida mobilização e consumo de C3 no soro causa uma fixação ineficiente de C3b na superfície dos patógenos, comprometendo a opsonização e a fagocitose.
- c. O fator I é uma opsonina que facilita a fagocitose.
- d. O fator I é uma quimiocina e é importante para o recrutamento dos fagócitos.
- e. O fator I é necessário para a reunião do componente terminal da via do complemento.

2-17. Mary Hanson, de 2 anos, foi levada ao consultório médico por sua mãe, depois que descobriu duas protuberâncias inchadas e doloridas na virilha da criança. A cultura de células fagocitárias obtidas das lesões afetadas acusou *Staphylococcus aureus*, e foram notados granulomas. Testes adicionais revelaram que os neutrófilos de Mary não ativam a explosão respiratória após a fagocitose. O defeito proteico mais provável de estar causando a incapacidade de produzir intermediários de oxigênio reativo durante a explosão respiratória dos fagócitos de Mary seria:

- a. subunidade da NADPH oxidase
- b. IFN- $\beta$
- c. IL-6
- d. TNF- $\alpha$
- e. lectina ligadora de manose.



Estrutura interna do HIV, o qual pode destruir lentamente o sistema imune adaptativo.

## Capítulo 3

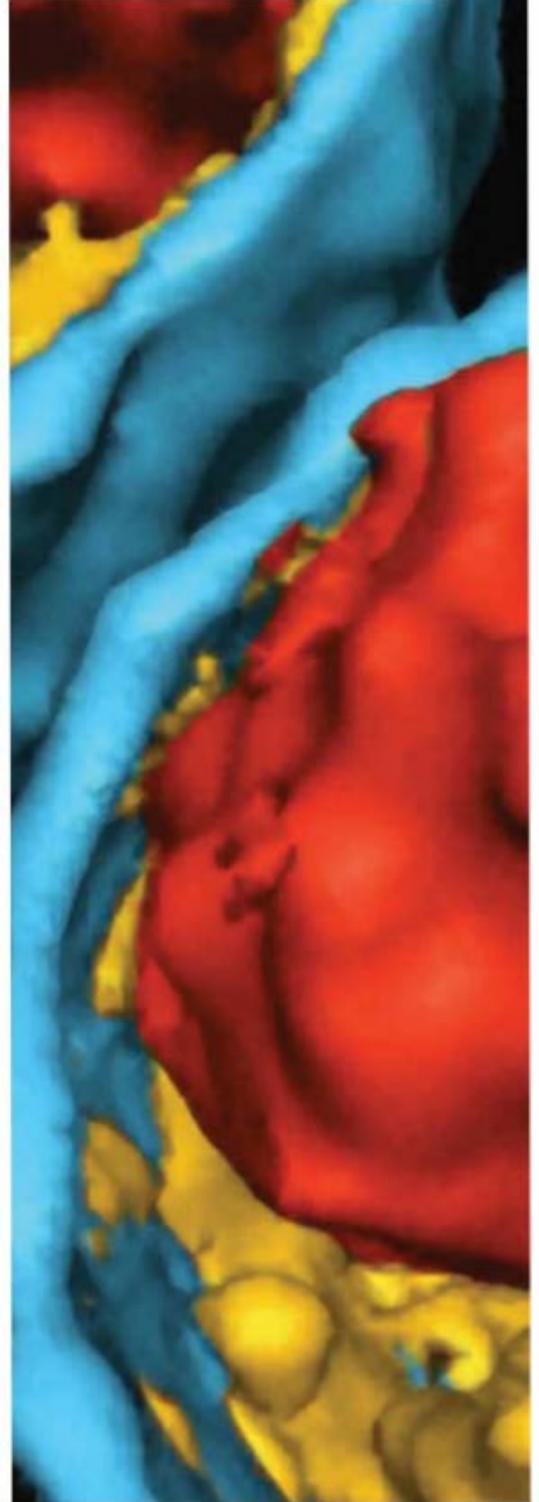
# Princípios da imunidade adaptativa

A **resposta imune adaptativa**, ou **imunidade adaptativa**, é a terceira linha de defesa do corpo, sendo ativada só depois que as barreiras físicas e a resposta imune inata falham em vencer o patógeno invasor. Essencialmente, a imunidade adaptativa é devida a dois tipos de linfócitos: o linfócito B, ou célula B, e o linfócito T, ou célula T. Os mecanismos efetores recrutados pelas células B e T, para libertar o corpo dos patógenos, são semelhantes aos da imunidade inata e envolvem muitas das células e moléculas descritas no Capítulo 2. A característica única da imunidade adaptativa é o elaborado sistema pelo qual as células B e T reconhecem os patógenos e distinguem um micro-organismo de outro. Isso permite ao corpo realizar uma resposta mais intensa e concentrada contra qualquer patógeno possível apenas com a resposta imune inata. Ao longo deste livro, serão abordados os mecanismos moleculares e celulares da imunidade adaptativa, seus sucessos e falhas em se contrapor à infecção e as condições crônicas causadas por ações deslocadas. Neste capítulo, esses tópicos serão introduzidos no contexto dos princípios que distinguem a imunidade adaptativa da imunidade inata.

### 3-1 A imunidade inata e a adaptativa diferem em suas estratégias para o reconhecimento de patógenos

Na resposta imune inata, os patógenos são reconhecidos por um repertório fixo de receptores de superfície celular e de moléculas efetoras solúveis, que evoluiu por seleção natural por centenas de milhões de anos. Os genes que codificam as moléculas imunes inatas são herdados de geração em geração, de forma estável. Às vezes, surgem novas variantes por meio de mutação e de recombinação meiótica; uma fração muito pequena desses genes terão novas funções de ligação com o patógeno, o que lhes confere alguma vantagem, e serão selecionados de modo favorável. Particularmente, a evolução de famílias de genes, por meio de sucessivas duplicações gênicas, foi uma estratégia comum e bem-sucedida para diversificar as funções imunes inatas, como é ilustrado pelas famílias de genes que codificam as defensinas e os receptores semelhantes ao Toll (ver Seções 2-9 e 2-11). Em geral, os receptores imunes inatos reconhecem estruturas compartilhadas por muitos patógenos diferentes ou alterações nas células humanas, que são induzidas pela presença de patógenos.

A resposta imune adaptativa usa uma estratégia diferente de reconhecimento de patógenos. As células B e T reconhecem os patógenos usando receptores de superfície celular de um único tipo molecular – chamados de **receptores de células B**, no caso das células B, e **receptores de células T**, no caso das células T. Essas proteínas, porém, podem ser produzidas em um número quase infinito de versões, cada uma com um sítio de ligação para um ligante diferente. Os genes que codificam os receptores de células B e T são exclusivos entre os genes de mamíferos, pois “evolúram” em muitas formas diferentes durante o desenvolvimento dos linfócitos, permitindo que cada pessoa tenha à sua disposição, a qualquer momento, milhões de receptores de células B e T, com sítios de ligação diferentes, cada um expresso por uma pequena subpopulação de linfócitos. Durante a infecção por um patógeno, somente aqueles linfócitos que possuem receptores, os quais podem se



ligar aos componentes de um determinado patógeno, são selecionados para se dividir, proliferar e diferenciar em linfócitos efetores (ver Figura 1.10). Isso significa que o sistema imune canaliza toda sua energia para a infecção em curso, aumentando assim a probabilidade de que ela será eliminada em tempo adequado.

A imunidade adaptativa só evoluiu nos vertebrados, e ela complementa os mecanismos da imunidade inata que eles compartilham com muitos outros animais e, no caso das defensinas, até com as plantas. Essa restrição sugere que sua evolução só se tornou viável, ou vantajosa, com o grau de complexidade celular e anatômica atingido pelos vertebrados. O sistema imune adaptativo adiciona várias características novas e poderosas às defesas imunológicas. Uma delas é que uma forte resposta imune pode ser direcionada com precisão contra um determinado patógeno, devido a muitas pequenas diferenças que distinguem um patógeno de outro e das células humanas. Uma outra vantagem é que algumas das células B e T específicas para um patógeno, que prolifera durante uma primeira infecção, são retidas muito tempo depois que essa infecção foi eliminada, isso permite que infecções subsequentes, causadas pelo mesmo patógeno, sejam contidas e eliminadas, o que resulta em menos doença. Esse estado de imunidade, ou de memória imunológica, é o que a vacinação busca induzir (ver Seção 1-5). Outra vantagem do sistema imune adaptativo é que ele proporciona aos vertebrados de evolução lenta uma resposta que pode abranger a multiplicidade dos micro-organismos de evolução rápida, porque possui capacidade e versatilidade para reconhecer e atacar um alvo novo.

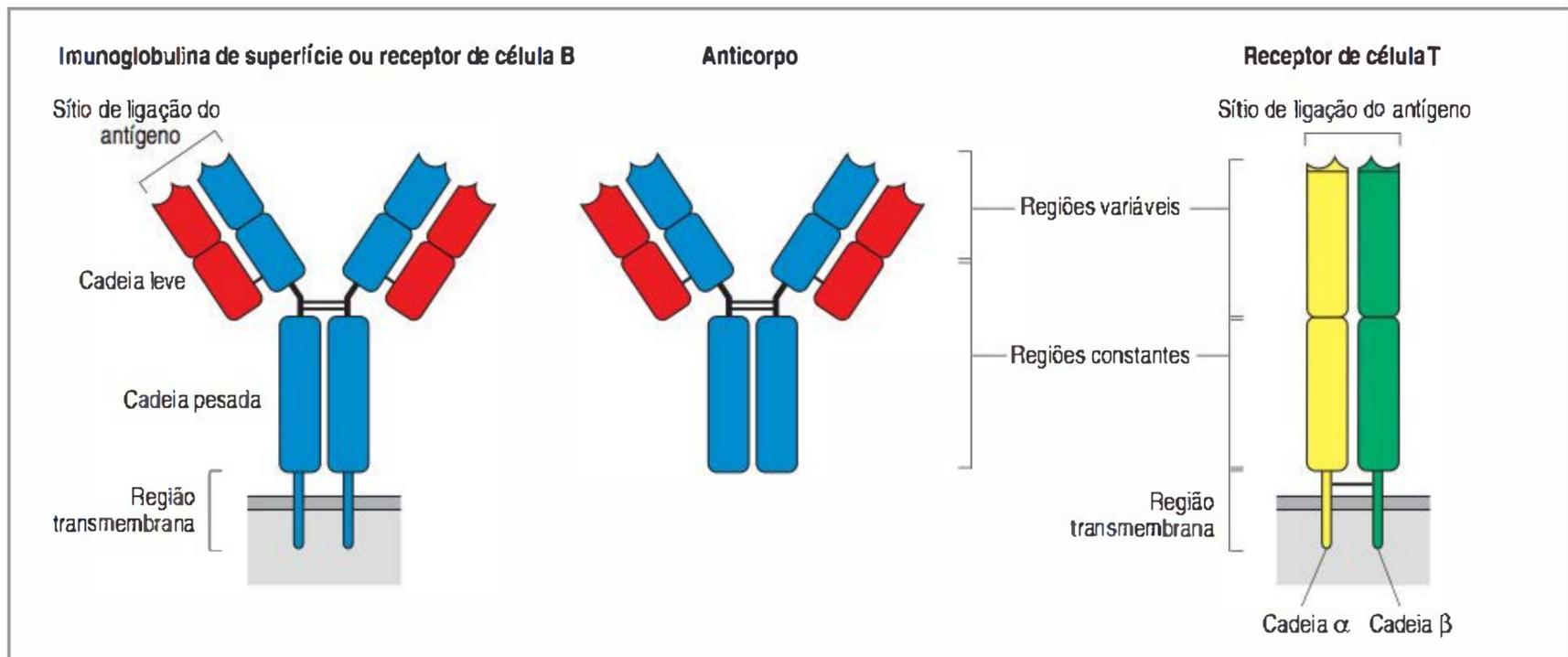
### 3-2 Imunoglobulinas e receptores de células T são moléculas de reconhecimento altamente variáveis da imunidade adaptativa

Os receptores das células B e T são as proteínas que formam a base da imunidade adaptativa. Os receptores das células B também são conhecidos como **imunoglobulinas**, que são expressas nas superfícies das células B, onde se ligam com os patógenos e servem como receptores de reconhecimento de patógenos. As células B efectoras, chamadas de células plasmáticas, secretam formas solúveis dessas imunoglobulinas, que são conhecidas como **anticorpos**. Em contraste, os receptores de células T só são expressos como receptores de reconhecimento na superfície celular e nunca como proteínas solúveis.

Qualquer molécula, macromolécula, partícula viral ou célula que contenha uma estrutura reconhecida por uma imunoglobulina ou por um receptor de célula T e que se liga com uma imunoglobulina, ou com um receptor de célula T, é denominada **antígeno** correspondente. Por isso, as imunoglobulinas de superfície e os receptores nas células T são referidos como **receptores de antígenos** dos linfócitos. As imunoglobulinas podem se ligar a uma grande variedade de estruturas químicas, ao passo que os receptores das células T reconhecem uma variedade mais limitada de antígenos. As imunoglobulinas e os receptores nas células T são conhecidos como **específicos**, ou que têm **especificidade** para os antígenos com os quais se ligam.

As imunoglobulinas e os receptores nas células T são moléculas estruturalmente relacionadas, que compartilham ancestrais comuns (Figura 3.1). As imunoglobulinas são formadas por dois polipeptídeos diferentes chamados de cadeia pesada e cadeia leve; cada molécula de imunoglobulina, em forma de Y, consiste em duas cadeias pesadas idênticas e de duas cadeias leves idênticas. Ambos os tipos de polipeptídeo possuem uma **região variável** amino-terminal, que difere quanto à sequência de aminoácidos de uma imunoglobulina para outra, e uma **região constante**, que é muito similar quanto à sequência de aminoácidos entre as imunoglobulinas. A região variável contém os sítios que se ligam aos antígenos. A imunoglobulina de superfície está ancorada na membrana por duas regiões transmembranas, nos terminais carboxila das cadeias pesadas. Os anticorpos são uma forma de imunoglobulina secretada que não possuem essas regiões transmembranas, mas idênticas às imunoglobulinas de superfície no restante da cadeia (ver Figura 3.1).

Um receptor de célula T típico consiste em uma cadeia  $\alpha$  (TCR $\alpha$ ) e uma  $\beta$  (TCR $\beta$ ), ambas ancoradas na membrana da célula T. Como as cadeias leves e pesadas das



**Figura 3.1** Comparação das estruturas das imunoglobulinas de superfície, anticorpos e receptores de células T. As cadeias pesadas da imunoglobulina de superfície (também conhecida como

receptor da célula B) e do anticorpo são apresentadas em azul, e as cadeias leves, em vermelho. A cadeia  $\alpha$  do receptor da célula T é apresentada em amarelo, a cadeia  $\beta$ , em verde.

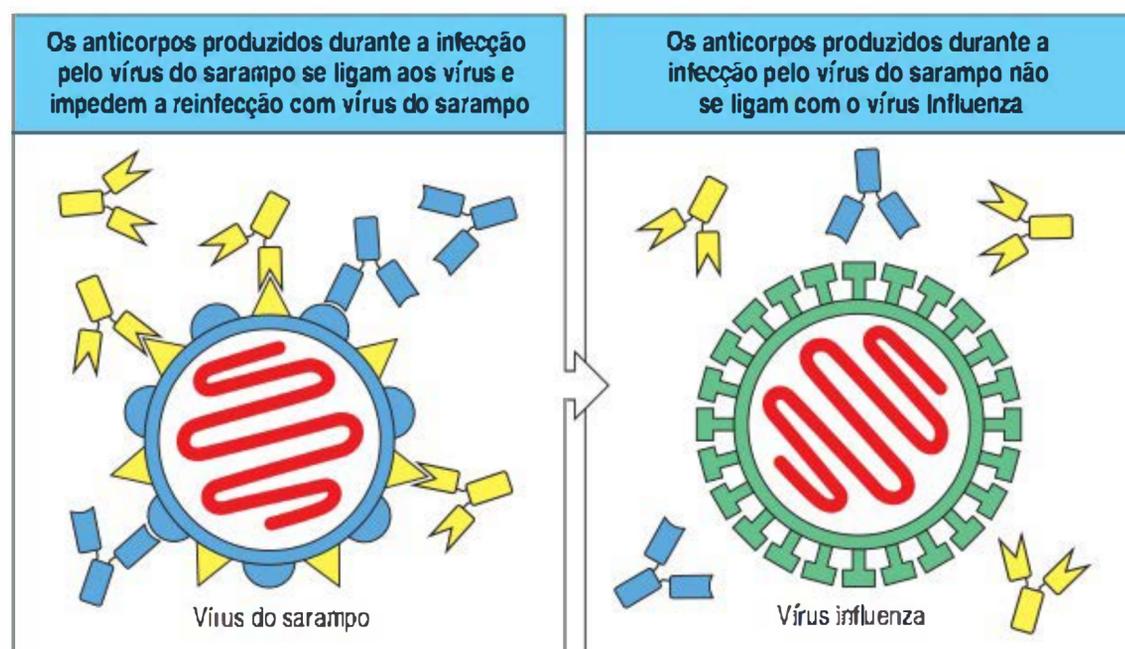
imunoglobulinas, cada cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  dos receptores nas células T consiste em uma região variável e em uma constante, sendo que a região variável forma um sítio de ligação do antígeno (ver Figura 3.1).

As diferenças nas sequências de aminoácidos das regiões variáveis das imunoglobulinas e dos receptores em células T criam uma enorme variedade de sítios de ligação que são específicos para diferentes antígenos e, por isso, para diferentes patógenos. Uma consequência dessa especificidade é que a resposta imune adaptativa produzida contra um patógeno não fornece imunidade contra outro. Por exemplo, os anticorpos produzidos em resposta a uma infecção por sarampo ligam-se ao vírus do sarampo, mas não ao vírus influenza (Figura 3.2), assim como anticorpos específicos contra o vírus influenza não se ligam ao vírus do sarampo.

As regiões constantes dos anticorpos contêm sítios de ligação para receptores de superfície celular nos fagócitos e outras células inflamatórias e também para as proteínas do complemento (ver Capítulo 2). Portanto, o anticorpo secretado atua como um adaptador molecular ou ponte. Por um lado, ele se liga ao patógeno e por outro ele se liga a células e moléculas efetoras que podem destruir esse patógeno. Para as imunoglobulinas, mas não para os receptores em células T, há diferentes tipos de regiões constantes, que conferem diferentes funções efetoras aos anticorpos secretados e também podem direcioná-los para diferentes locais do organismo.

### 3-3 A diversidade das imunoglobulinas e dos receptores em células T é produzida por meio do rearranjo gênico

A diversidade dos receptores de antígenos, nas células B e T, é produzida por mecanismos genéticos que são exclusivos para os genes de imunoglobulinas e dos receptores de células T. Diferentes porções das regiões variáveis das cadeias dos receptores de células T e das imunoglobulinas são codificadas por segmentos gênicos separados, chamados de V, D e J, cada um dos quais está presente no genoma em formas variantes organizadas, uma seguida da outra. Os genes das cadeias pesadas das imunoglobulinas e da cadeia  $\beta$  do receptor de célula T estão organizados como segmentos V, D e J, ao passo que os genes das cadeias leves das imunoglobulinas e da cadeia  $\alpha$  do receptor de células T possuem somente os segmentos V e J. Nessas formas desconexas, os genes não podem ser transcritos e traduzidos em cadeias proteicas. Para que um gene funcional possa ser produzido, o DNA de cada um dos diferentes segmentos gênicos tem de ser escolhido e processado com



**Figura 3.2** Os anticorpos produzidos contra um patógeno são altamente específicos para este patógeno. Após a recuperação de uma infecção pelo vírus do sarampo, os fluidos corporais de uma pessoa contêm muitos anticorpos diferentes que podem se ligar ao vírus do sarampo e prevenir a reinfecção. Nenhum desses anticorpos se liga a um vírus não relacionado, como o influenza.

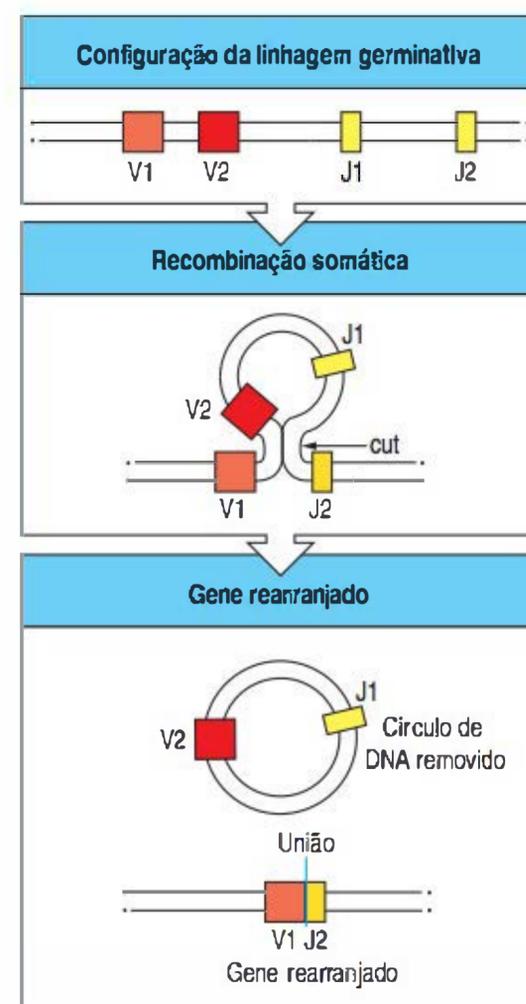
eliminação das regiões intervenientes. Esse processo de recombinação catalisado por enzima, chamado de **rearranjo gênico**, produz uma sequência de região variável que pode ser transcrita e traduzida (Figura 3.3). Os genes das imunoglobulinas e dos receptores de células T são os únicos genes humanos que precisam ser rearranjados para serem funcionais e, em conjunto, são referidos como **genes em rearranjo**. Rearranjos nos locos gênicos das cadeias leves e pesadas só ocorrem nas células B enquanto rearranjos nos locos gênicos das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  só ocorrem nas células T. Antes do rearranjo gênico, fala-se que os genes de imunoglobulina e de receptores em células T estão na **configuração germinativa**, porque é assim que eles estão presentes nas células germinativas – óvulos e espermatozoides. O processo de rearranjo gênico nas células B e T chama-se **recombinação somática** porque ocorre em células somáticas, células do corpo que não são germinativas.

As numerosas combinações dos segmentos V, D e J (ou V e J), que podem ser formadas pelo rearranjo gênico, são a principal fonte da diversidade da região variável. Mais diversidade surge devido a imprecisão da maquinaria enzimática usada para “cortar e colar” o DNA durante o rearranjo gênico. Seu efeito é de introduzir nucleotídeos adicionais nas junções entre os segmentos gênicos. Em conjunto, esses processos criam uma diversidade nas sequências das regiões variáveis das cadeias individuais dos polipeptídeos das imunoglobulinas e dos receptores de células T (Figura 3.4). A diversidade adicional nos sítios de ligação do antígeno surge da associação combinatória das diferentes cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas e das diferentes cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  dos receptores em células T.

### 3-4 A seleção clonal de linfócitos B e T é o princípio que coordena a resposta imune adaptativa

Uma consequência direta do mecanismo de rearranjo gênico das imunoglobulinas ou dos receptores em células T é que cada linfócito expressa uma imunoglobulina ou um receptor em célula T com especificidade única. Porém, como uma população, os linfócitos do sistema imune humano produzem milhões de imunoglobulinas e receptores de células T diferentes. Essa combinação de uniformidade ao nível individual e a diversidade ao nível populacional significa que a resposta linfocitária

**Figura 3.3** O tipo de rearranjo gênico que ocorre nos genes de imunoglobulinas e de receptores de células T. Neste exemplo simplificado, o DNA não arranjado contém dois segmentos V alternativos e dois segmentos J alternativos. Um éxon funcional, que codifica a região variável, consiste em um segmento V unido a um segmento J. Esse rearranjo é obtido por um processo de “cortar e colar”, no qual o DNA interveniente é removido na forma de um círculo.



**Figura 3.4** O rearranjo gênico produz uma diversidade de receptores de antígenos nos linfócitos. Quadro superior: neste gene da linhagem germinativa, altamente simplificado, para uma cadeia de receptor de antígeno, múltiplos segmentos V e J situam-se antes da sequência (C) que codifica a região constante. Quadro central: após o rearranjo gênico um segmento V se une a um segmento J, e o gene pode ser transcrito. A diversidade adicional é gerada pela inserção aleatória de nucleotídeos na junção entre os segmentos V e J, como indica a linha laranja escura. Quadro inferior: a expressão dos genes rearranjados produz um receptor de antígeno de superfície celular. Os linfócitos individuais expressam diferentes receptores de antígenos, como resultado das diferentes combinações dos segmentos V e J que são unidos no processo de rearranjo. O mesmo princípio de rearranjo gênico se aplica aos genes de todas as cadeias proteicas que compõem os receptores de células B, anticorpos e receptores de células T.

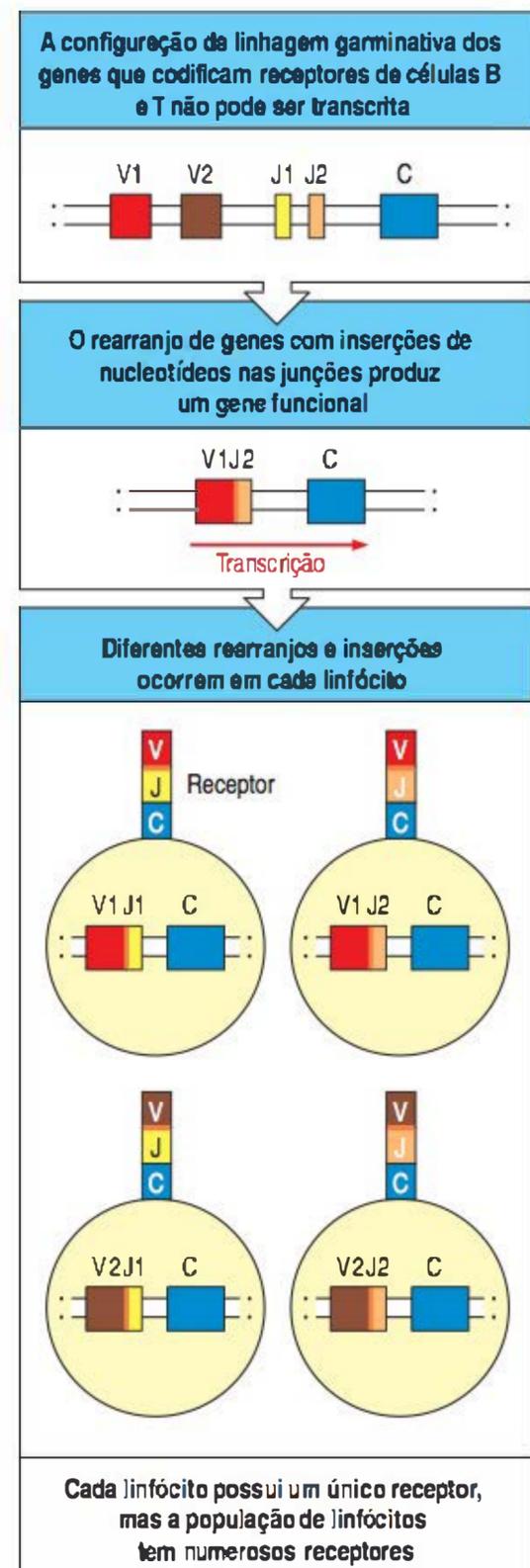
pode ser moldada contra qualquer patógeno em particular, selecionando apenas os linfócitos com receptores apropriados. Quando ocorre uma infecção, somente uma proporção muito pequena dos linfócitos tem receptores que reconhecem um determinado patógeno. Para aumentar a quantidade desses linfócitos, cada linfócito estimulado pelo patógeno, no início prolifera-se para originar um clone de células, todas elas expressando uma imunoglobulina ou receptor em célula T idêntico. À medida que proliferam, as células B e T selecionadas pelo patógeno se diferenciam em células efetoras, que atuam em conjunto para eliminar o patógeno (Figura 3.5). O processo pelo qual os patógenos selecionam determinados linfócitos para se expandirem é chamado de **seleção clonal** e a proliferação dos clones selecionados é chamada de **expansão clonal**. O uso de uma fração pequena do repertório total de linfócitos para responder a cada patógeno garante que a resposta adaptativa seja altamente específica para a infecção em questão.

A resposta imune adaptativa, explicada neste capítulo, é aquela que é estimulada quando alguém é infectado por um patógeno pela primeira vez, isto é, a infecção superou as defesas do mecanismo imune inato que atuou sozinho. Esta resposta imune adaptativa é chamada **resposta imune primária**. Vários dias são necessários para produzir quantidades suficientes de células B e T antígeno-específicas que sejam eficazes e, durante este período, o patógeno está menos restrito e mais apto a causar uma doença.

### 3-5 Respostas imunes adaptativas são iniciadas em tecidos linfoides secundários, por células dendríticas portadoras de antígenos e células T

No Capítulo 2, vimos como uma resposta imune inata é iniciada no sítio da infecção e depois envolve o fígado, onde são produzidas as proteínas da resposta de fase aguda. As respostas imunes adaptativas, em contraste, são iniciadas em tecidos linfoides especializados e em órgãos que são dedicados a essa função e encontrados em todo o organismo. Isto inclui os linfonodos, a polpa branca do baço e as placas de Peyer do intestino (ver Seções 1-9 a 1-11, p. 19-22). Todos esses tecidos possuem anatomia microscópica e circulação semelhantes, que promovem o encontro de antígenos derivados de patógenos com as raras células B e T específicas para o patógeno e a subsequente ativação e diferenciação dos linfócitos ativados por antígenos em células efetoras.

O primeiro passo para uma resposta imune adaptativa é o transporte do patógeno, por células dendríticas, do sítio infectado até o tecido linfóide secundário mais próximo. (Na Figura 3.6, há como exemplo um corte infectado na pele). As **células dendríticas** são um tipo de leucócitos fagocíticos, com desenvolvimento relacionado aos macrófagos (ver Figura 1.14) e, como os macrófagos, elas residem nos tecidos e são especializadas na captura e destruição dos atuantes infecciosos. Diferente dos macrófagos, porém, a presença da infecção faz com que as células dendríticas se diferenciem em células móveis, que transportam as bactérias e seus antígenos através da linfa para o tecido linfóide secundário que drena o sítio infectado. No caso



**Figura 3.5** Uma resposta imune adaptativa a um patógeno é devida à seleção e à expansão de uma pequena fração de linfócitos B e T que portam receptores de superfície que reconhecem o patógeno. Os genes rearranjam-se, que codificam os receptores de antígenos dos linfócitos, produzem vastos repertórios de células B e T, em que cada célula expressa um único receptor e poucas células expressam receptores idênticos. Devido à amplitude desses repertórios, uma resposta imune adaptativa pode ser produzida contra qualquer patógeno. A desvantagem é que somente um pequeno número de células estarão aptas a responder a um determinado patógeno. Durante uma infecção, essas poucas células são ativadas para dividir, formando clones expandidos de células B e T específicas para o patógeno. Essas células se diferenciam em um grande número de células B e T efetoras, que atuam em conjunto para eliminar a infecção.

de um ferimento na pele, esse tecido linfoide será o linfonodo mais próximo (ver Figura 1.20). As células dendríticas constituem o elo essencial da conexão entre a imunidade inata e a ativação de resposta imune adaptativa. A diferenciação e o movimento da célula dendrítica ocorrem se a resposta imune inata é incapaz de conter a infecção, situação avaliada através de interações entre células dendríticas, células NK e outras células da imunidade inata.

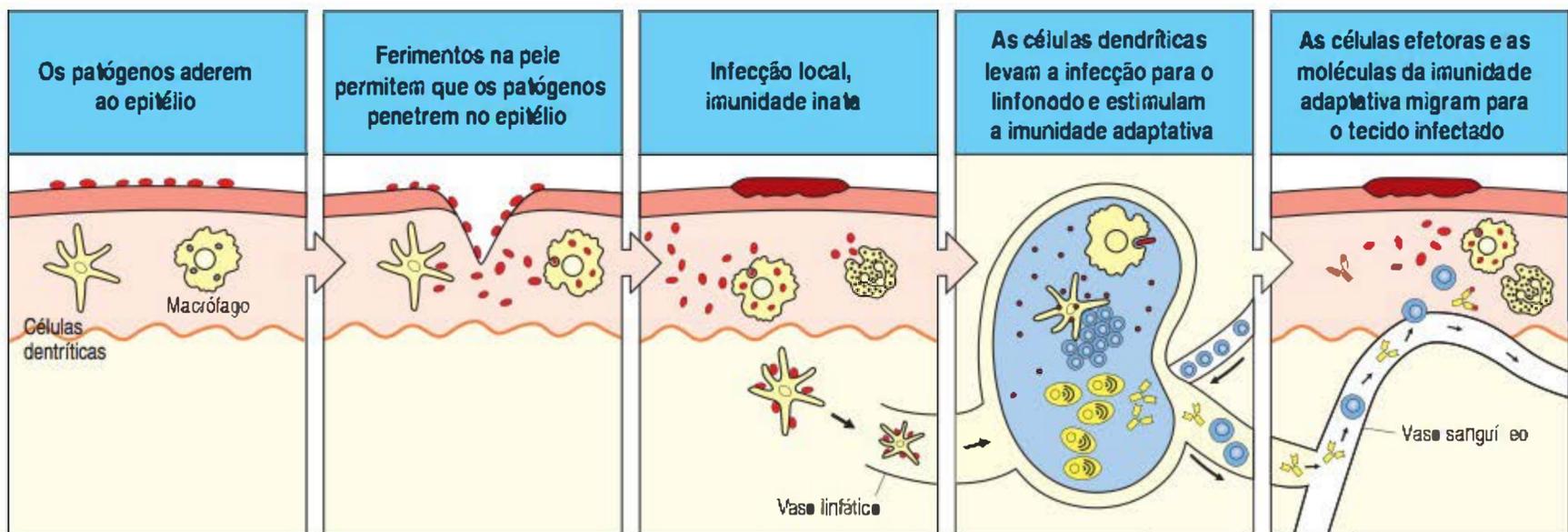
O segundo passo da resposta imune adaptativa é para que as células dendríticas carregadas com o antígeno encontrem e ativem a pequena proporção de células T, que possuem os receptores que reconhecem os antígenos desse patógeno. Depois de entrar no tecido linfoide secundário, as células dendríticas se estabelecem nas áreas das células T. Nesse local elas podem testar os receptores nas células T circulantes que entram no linfonodo pelo sangue. Após isso, essas células – chamadas de células T virgens – têm de encontrar seu antígeno. Os receptores de quase todas as células T virgens não reconhecerão os antígenos bacterianos apresentados pelas células dendríticas, e essas células T continuarão sua circulação, deixando o linfonodo pela linfa eferente. A pequena fração de células T que possui receptores específicos para um antígeno bacteriano ligará seus antígenos à superfície de uma célula dendrítica e permanecerá em contato com as células dendríticas, onde ela será ativada para se dividir e diferenciar em células T efetoras. A ativação das células T é o passo inicial importante na maioria das respostas imunes adaptativas porque as células T efetoras são quase sempre necessárias para auxiliar a ativar as células B.

### 3-6 Receptores de células T reconhecem fragmentos degradados de proteínas de patógenos

Ao contrário de muitos receptores da imunidade inata, como os receptores fagocíticos dos macrófagos e neutrófilos, os receptores das células T não reconhecem as estruturas nativas das macromoléculas da superfície de um patógeno. Conseqüentemente, eles não atuam entre si diretamente com o patógeno. Os antígenos reconhecidos pelos receptores de células T são peptídeos curtos, com cerca de 8 a 25 aminoácidos de comprimento, gerados pela degradação das proteínas do patógeno. A estratégia de reconhecimento de peptídeos simplifica a tarefa de produzir uma resposta forte e específica de células T, primeiro porque se concentra em um tipo de macromoléculas, as proteínas, e segundo, porque ignora a complexidade das estruturas tridimensionais das proteínas e, em vez disso, visa os pequenos elementos lineares da estrutura primária. Uma variedade de peptídeos antigênicos pode ser produzida a partir de uma proteína típica, e a diversidade de receptores em células T na população dessas células é tal que uma resposta adaptativa de células T específicas pode ser produzida contra qualquer patógeno.

Os peptídeos destinados a se tornarem antígenos de células T são produzidos nas células dendríticas, que carregam o patógeno desde o tecido infectado até o tecido linfoide secundário. Essas células degradam as proteínas dos patógenos, usando proteases que normalmente são usadas para remover proteínas das células dendríticas que são mal dobradas ou que não são mais necessárias, ou proteases que destroem proteínas produzidas por outras células do organismo e capturadas pelas





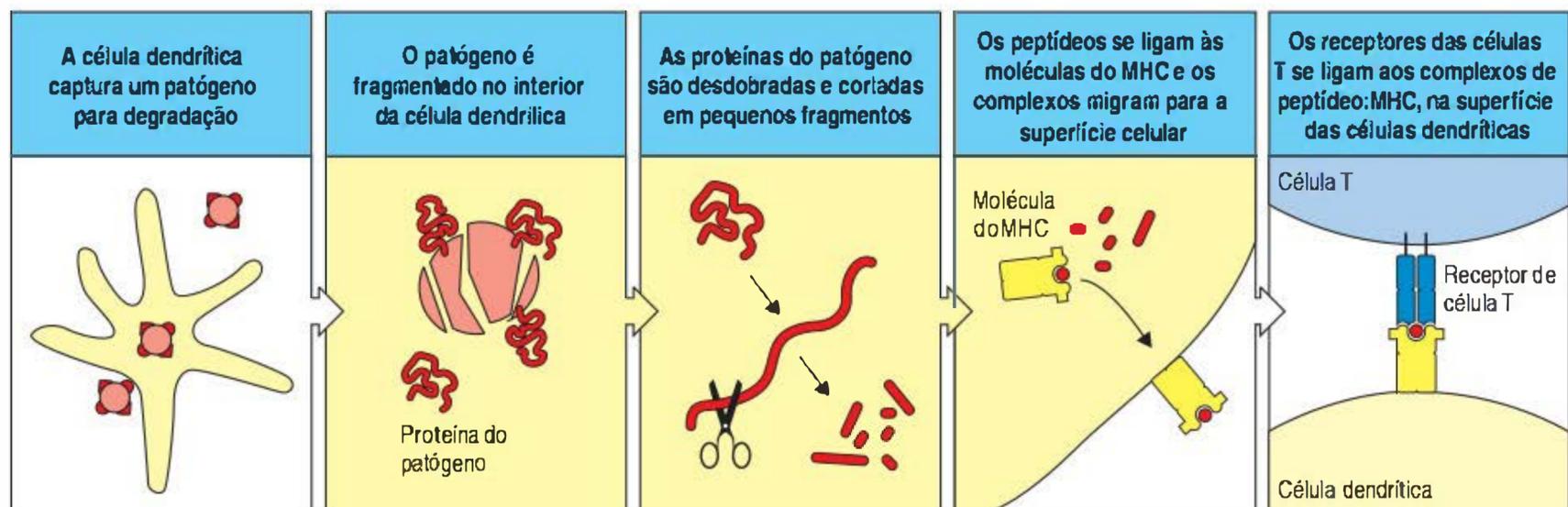
**Figura 3.6** As células dendríticas transportam patógenos para os linfonodos drenantes, onde estimulam a resposta imune adaptativa. A superfície externa da pele está sempre colonizada por potenciais patógenos. Um corte permite que eles entrem no tecido conjuntivo subjacente ao epitélio protetor, um ambiente rico, onde eles vivem e se multiplicam. Nesse local os patógenos encontram as defesas da imunidade inata. Se estas não eliminam a infecção, as células dendríticas capturam os patógenos e seus com-

ponentes e migram, através da linfa, para o linfonodo drenante. No linfonodo, as células dendríticas infectadas se estabelecem em áreas de células T, onde estimulam a pequena fração de células T circulantes (as pequenas células em azul) que são específicas contra o patógeno. A estimulação das células T por células dendríticas inicia a resposta imune adaptativa, que eventualmente leva os anticorpos e as células efetoras (células azuis maiores) a percorrerem o linfonodo até o tecido infectado, através da linfa e do sangue.

células dendríticas. A produção de peptídeos antigênicos a partir das proteínas dos patógenos, por meio desses mecanismos, é chamada de **processamento do antígeno** (Figura 3.7, as três primeiras imagens).

### 3-7 Receptores de células T reconhecem os peptídeos antigênicos ligados às moléculas de superfície celular humanas

Para ser reconhecido por um receptor da célula T, um peptídeo antigênico gerado em uma célula dendrítica precisa ser transportado para a superfície celular, onde



**Figura 3.7** Os receptores de células T reconhecem os peptídeos antigênicos produzidos pela degradação das proteínas patogênicas. As células dendríticas internalizam os patógenos e degradam suas proteínas em pequenos peptídeos e aminoácidos. Alguns desses peptídeos são ligados, no interior da célula, com proteínas chamadas moléculas do MHC, que transportam esses peptídeos para a superfície das células dendríticas. Uma vez na superfície, o complexo de molécula do MHC e peptídeo antigênico fica acessível

aos receptores das células T circulantes. Se há uma compatibilidade entre o antígeno e o receptor de célula T, a célula T irá permanecer em contato com a célula dendrítica e ser estimulada a se dividir e diferenciar. Embora outros tipos de células possam ter moléculas do MHC e apresentem peptídeos antigênicos, a célula dendrítica é a mais apta para isso, sendo responsável pela iniciação de uma resposta imune primária – isto é, a resposta imune contra um patógeno, quando ele infecta uma pessoa e causa a doença pela primeira vez.

fica acessível aos receptores das células T circulantes. Isso é realizado após a ligação do peptídeo com uma proteína humana também destinada à membrana celular. Dentro das células dendríticas, os peptídeos derivados dos patógenos são ligados a glicoproteínas chamadas de **moléculas do MHC**, que são codificadas por genes da região do genoma do **complexo de histocompatibilidade principal** (MHC de *major histocompatibility complex*). Cada molécula do MHC liga-se a um único peptídeo e, quando isso ocorre, o complexo da molécula do MHC e o peptídeo (um complexo MHC peptídeo) é levado para a superfície celular. Esses complexos, e não o peptídeo sozinho, é que são os ligantes para os receptores das células T (Figura 3.7, duas últimas imagens). Nesses complexos, que são muito estáveis, o peptídeo é esticado pela molécula do MHC tornando-se linear e acessível aos sítios de ligação do peptídeo no receptor de células T. As moléculas do MHC **apresentam** os antígenos às células T e as células portadoras do complexo peptídeo:MHC, em sua superfície, são conhecidas como **células apresentadoras de antígeno**. Embora as células dendríticas não sejam as únicas que podem apresentar antígenos às células T virgens e ativá-las, elas são as mais especializadas e essenciais para iniciar a resposta primária das células T.

Em contraste com os receptores das células T, que são específicos para somente um ou poucos peptídeos, muito relacionados, uma determinada molécula do MHC pode ligar-se a muitos peptídeos diferentes. Os peptídeos que irão se ligar, porém, dependerão do comprimento do peptídeo e de determinadas características da sequência de aminoácidos. Consequentemente, somente uma pequena fração de todos os peptídeos produzidos pela degradação das proteínas dos patógenos é apresentada pela molécula do MHC aos receptores nas células T e, portanto, atua como antígenos. Para aumentar a eficiência da apresentação de antígenos, as células dendríticas expressam várias formas diferentes da molécula do MHC, cada uma com uma especificidade de ligar-se a um peptídeo diferente. Diferente da variabilidade das imunoglobulinas e dos receptores de células T, cada forma de uma molécula do MHC é codificada por um gene separado. Somando-se à diversidade do MHC, na população humana há muitas variantes genéticas diferentes, ou **alelos**, para cada um desses genes. Isso significa que a maioria das pessoas é heterozigota para os genes do MHC (ou seja, elas possuem dois alelos diferentes de cada gene do MHC). Isso permite que suas células dendríticas apresentem uma maior variedade de peptídeos derivados de patógenos do que seria possível em indivíduos homocigotos, que possuem dois alelos idênticos de um determinado gene. Outra expressão para essa variação alélica é **polimorfismo** e os genes do MHC são os exemplos mais bem conhecidos de genes altamente polimórficos.

O polimorfismo do MHC é a base da **tipagem de tecidos** e é a principal causa de rejeição de órgãos transplantados. Quando o doador e o receptor são de diferentes tipos do MHC, o sistema imune do receptor faz uma resposta imune vigorosa contra as moléculas do MHC do doador, que ele percebe como “estranhas”. Foi esse fenômeno que levou à descoberta do MHC e à sua denominação original como complexo principal de histocompatibilidade – um complexo de genes que regiam a compatibilidade dos tecidos (*histo*, em grego) nos transplantes.

### 3-8 Duas classes de moléculas do MHC apresentam antígenos peptídicos para dois tipos de células T

Os micro-organismos que infectam os tecidos humanos são de dois grandes tipos: os patógenos extracelulares, como muitas bactérias, que vivem e se replicam nos espaços entre as células humanas, e os patógenos intracelulares, como os vírus, que vivem e se replicam dentro das células humanas. Por causa dessa diferença topológica, as proteínas dos patógenos extracelulares são degradadas dentro de vesículas endocíticas e dos lisossomos, e as proteínas dos patógenos intracelulares são degradadas no citosol, também chamado de citoplasma. Para se obter respostas das células T nessas diferentes infecções, são usados dois tipos de moléculas do MHC: o **MHC de classe I**, que apresenta antígenos de patógenos intracelulares, e o **MHC de classe II**, que apresenta antígenos de patógenos extracelulares (Figura 3.8). Os peptídeos produzidos pela degradação no citosol de patógenos intracelulares são

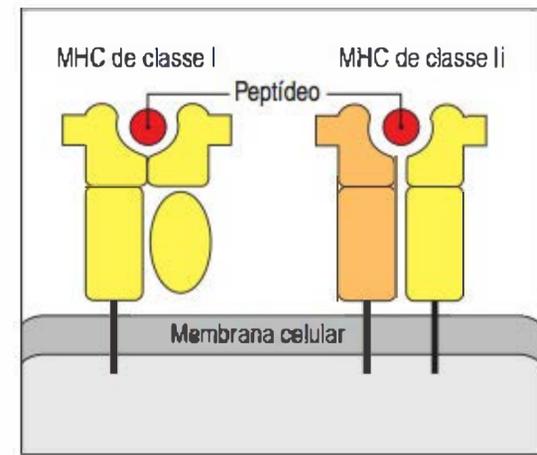
levados para o retículo endoplasmático, onde as moléculas do MHC de classe I irão ligá-los e levá-los para a superfície celular. Em contraste, as moléculas do MHC de classe II primeiro viajam até as vesículas endossômicas, onde se ligam aos peptídeos produzidos pela degradação dos patógenos extracelulares no lisossoma, antes de migrar para a superfície celular.

Correspondendo a duas classes de moléculas do MHC de classe I, há dois tipos especializados de células T efetoras: as **células T citotóxicas**, que defendem contra infecções intracelulares, e as **células T auxiliares**, que defendem contra infecções extracelulares. Inicialmente examinaremos como as células T citotóxicas se associam com as moléculas do MHC de classe I e depois como as células T auxiliares se associam com as moléculas do MHC de classe II.

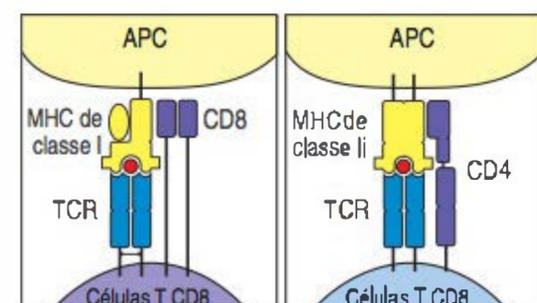
As células T citotóxicas são eficazes contra infecções intracelulares porque, ao matarem as células infectadas, elas evitam que os patógenos se repliquem e espalhem a infecção para células saudáveis. Para matar uma célula infectada, o receptor de antígeno de uma célula T citotóxica tem que reconhecer um peptídeo derivado do patógeno, apresentado por uma molécula do MHC de classe I. Para assegurar que as células T citotóxicas só reconheçam antígenos apresentados por moléculas do MHC de classe I, elas portam uma molécula de superfície celular chamada **CD8**, que se liga a um sítio conservado da molécula do MHC de classe I, diferente do sítio reconhecido pelo receptor da célula T (**Figura 3.9**, imagem à esquerda). A ativação inicial de uma célula T CD8 virgem por uma célula dendrítica, infectada em um tecido linfóide secundário e a morte da célula infectada em um tecido periférico por uma célula T citotóxica madura exigem interações das moléculas do MHC de classe I tanto com o receptor de célula T quanto com o CD8. Como a molécula CD8 atua em cooperação com o receptor na célula T para ativar as células T citotóxicas, ele também é chamado de **correceptor** das células T citotóxicas. As células T auxiliares não podem responder aos antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I porque elas não possuem CD8.

As células T auxiliares defendem contra infecções extracelulares intensificando a fagocitose de patógenos extracelulares pelos macrófagos e neutrófilos. Isto é realizado de diversos modos. Um deles é pelo contato direto com os macrófagos e a secreção de citocinas, que leva os macrófagos a um grau de ativação mais elevado. As células T auxiliares também ajudam as células B a produzirem anticorpos que agem como fortes atuantes opsonizantes, cooperando na fagocitose do patógeno (ver *Seção 2-5*, p. 38). Quando as células T auxiliares virgens são ativadas pela primeira vez em um tecido linfóide secundário, seus receptores de células T atuam entre si com peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II nas superfícies das células dendríticas. Esses peptídeos são produzidos nas células dendríticas, pela captura e degradação lisossômica dos patógenos extracelulares. Quando as células T auxiliares ativadas atuam entre si subsequentemente com as células B ou com os macrófagos, seus receptores de células T interatuam com os mesmos complexos de peptídeo:MHC de classe II na superfície das células B ou dos macrófagos. Para garantir que as células T auxiliares só reconheçam os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II, eles expressam um correceptor chamado **CD4**, que se liga a um sítio conservado nas moléculas do MHC de classe II e atua de modo análogo ao correceptor CD8 das células citotóxicas (ver **Figura 3.9**, imagem à direita).

Todas as células T circulantes expressam CD4 ou CD8, mas não ambos. A consequência dessa expressão mutuamente exclusiva é que as células T CD8 citotóxicas só respondem a antígenos das infecções intracelulares apresentados por moléculas do MHC de classe I e as células T CD4 auxiliares só respondem a antígenos de infecções extracelulares, apresentadas por moléculas do MHC de classe II. Como todos os tipos de células humanas são suscetíveis a infecções, as moléculas do MHC de classe I são expressas por quase todas as células do organismo. Isso permite que as células T citotóxicas ataquem a grande maioria de células infectadas. Para as células T auxiliares atacarem a grande variedade de infecções extracelulares, elas precisam interagir somente com células dendríticas, macrófagos e células B, sendo a expressão ubíqua das moléculas do MHC de classe II limitada a esses três tipos celulares.



**Figura 3.8** Há dois tipos de moléculas do MHC: MHC de classe I e MHC de classe II. As duas classes de moléculas do MHC têm estruturas tridimensionais gerais similares. Elas diferem nas cadeias polipeptídicas que as constituem. Uma molécula do MHC de classe II é composta de duas cadeias polipeptídicas de tamanhos semelhantes, que contêm dois domínios extracelulares e estão ancoradas na membrana plasmática. Na molécula do MHC de classe I, um polipeptídeo maior contém três domínios extracelulares e está ancorado na membrana plasmática; um polipeptídeo menor constitui o quarto domínio extracelular e não está ligado à membrana.



**Figura 3.9** As moléculas do MHC das classes I e de classe II se ligam a diferentes correceptores de células T. Imagem à esquerda: o correceptor CD8 das células T CD8 se liga a uma molécula do MHC de classe I de uma célula apresentadora de antígeno (APC, de *antigen presenting cell*). Imagem à direita: o correceptor CD4 de uma célula T CD4 se liga a uma molécula do MHC de classe II em uma APC. Embora CD4 e CD8 executem funções análogas, elas possuem cadeias polipeptídicas e estruturas tridimensionais diferentes. (TCR = receptor de célula T.)

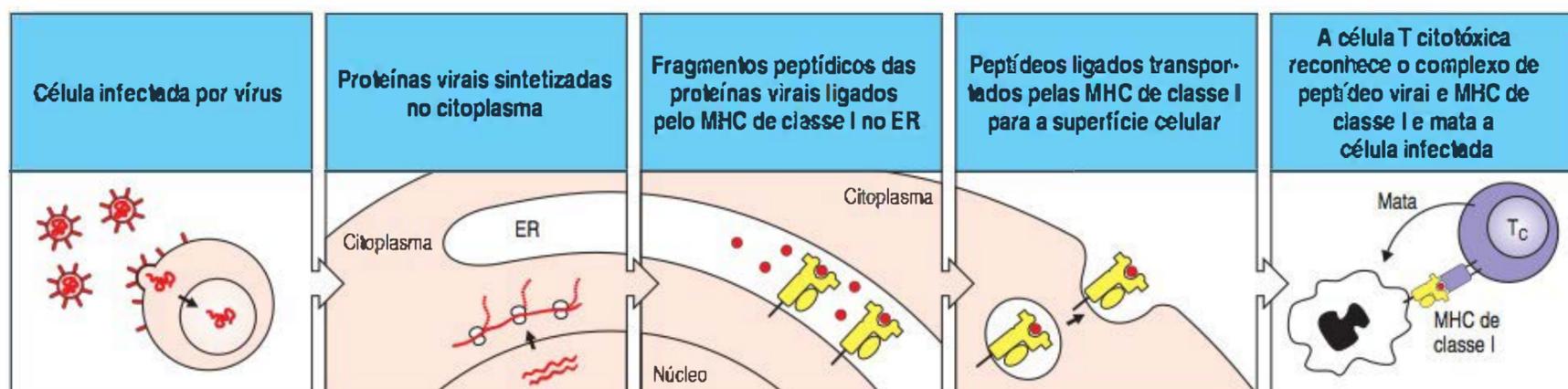
Neste livro, encontraremos muitas proteínas de superfície celular nas células do sistema imune que, como CD4 e CD8, são enumeradas na série "CD". Até agora foram identificadas mais de 240 dessas moléculas, ou grupos de moléculas. Individualmente, ou em combinação, a expressão dos marcadores CD na superfície celular distingue diferentes linhagens de tipos celulares em diferentes etapas de seu desenvolvimento e diferenciação. (CD significa "agrupamentos de diferenciação" [de *clusters of differentiation*]).

### 3-9 Moléculas do MHC de classe I apresentam antígenos de origem intracelular para as células T CD8

As células T CD8 citotóxicas atuam na resposta imune adaptativa contra infecções intracelulares, onde sua função é matar as células infectadas. Dos quatro principais grupos de patógenos (ver Figura 1.4), os vírus são os que sempre precisam penetrar nas células humanas para se replicar e sobreviver usando a maquinaria de síntese proteica da célula. Por isso as células T citotóxicas são importantes nas infecções virais. Alguns tipos de bactérias também vivem e se replicam no interior das células humanas e estimulam respostas das células T citotóxicas.

No início da resposta imune adaptativa contra um vírus, as células dendríticas infectadas pelo vírus migram do sítio de infecção para um tecido linfóide secundário. As proteínas virais são sintetizadas nos ribossomos das células dendríticas e degradadas pelas proteases do citosol, que normalmente degradam proteínas humanas danificadas ou defeituosas. Os peptídeos produzidos são transportados para o retículo endoplasmático, onde podem se ligar com as moléculas do MHC de classe I. Quando uma molécula do MHC de classe I liga-se a um peptídeo, o complexo deixa o retículo endoplasmático e é transportado para a membrana citoplasmática, através do aparelho de Golgi. Por isso, uma célula dendrítica infectada por vírus exibe os complexos do MHC de classe I e de peptídeos virais em sua superfície. No tecido linfóide secundário, as células dendríticas infectadas encontram células T CD8 virgens circulantes com receptores específicos para o complexo de peptídeo viral:MHC de classe I na superfície da célula dendrítica. Esse primeiro encontro com seus antígenos correspondentes promove a ativação e a expansão clonal dessas células T CD8 e sua diferenciação em células T CD8 efetoras, altamente citotóxicas.

Neste ponto, as células T CD8 citotóxicas deixam o tecido linfóide secundário e migram através da linfa e da corrente sanguínea para o tecido infectado, onde as células infectadas por vírus estão apresentando os complexos de moléculas do MHC de classe I e peptídeos virais em sua superfície. Quando os receptores de células T e os correceptores CD8 se ligam a esses complexos, a interação faz a célula T citotóxica liberar substâncias tóxicas para a superfície da célula infectada, que vai induzir sua morte por apoptose (Figura 3.10). A destruição da célula infectada interrompe a replicação viral e impede a posterior infecção de células saudáveis.



**Figura 3.10** A via do MHC de classe I apresenta antígenos derivados de infecções intracelulares às células T CD8 citotóxicas. Nas células infectadas por vírus, novas proteínas virais são produzidas nos ribossomos do citoplasma. Algumas dessas proteínas são degradadas no citoplasma, e os peptídeos resultantes são

transportados para o retículo endoplasmático (ER). As moléculas do MHC de classe I ligam os peptídeos no ER e os transportam para a superfície da célula infectada, onde podem ser reconhecidos por células T efetoras citotóxicas ( $T_C$ ) específicas. A célula T citotóxica mata a célula infectada por vírus.

As infecções virais podem atingir quase todas as células do corpo humano, com exceção dos eritrócitos, que não possuem núcleo e não conseguem sustentar a replicação viral. As moléculas do MHC de classe I são produzidas constitutivamente pela maioria dos tipos celulares nucleados, e, nos sítios infectados, as citocinas produzidas na resposta imune inata aumentam o nível de expressão das moléculas do MHC de classe I. Essa expressão ubíqua das moléculas do MHC de classe I permite que as células T CD8 citotóxicas efetoras reconheçam e matem qualquer tipo de célula infectada por um vírus.

### 3-10 Moléculas do MHC de classe II apresentam antígenos de origem extracelular para as células T CD4

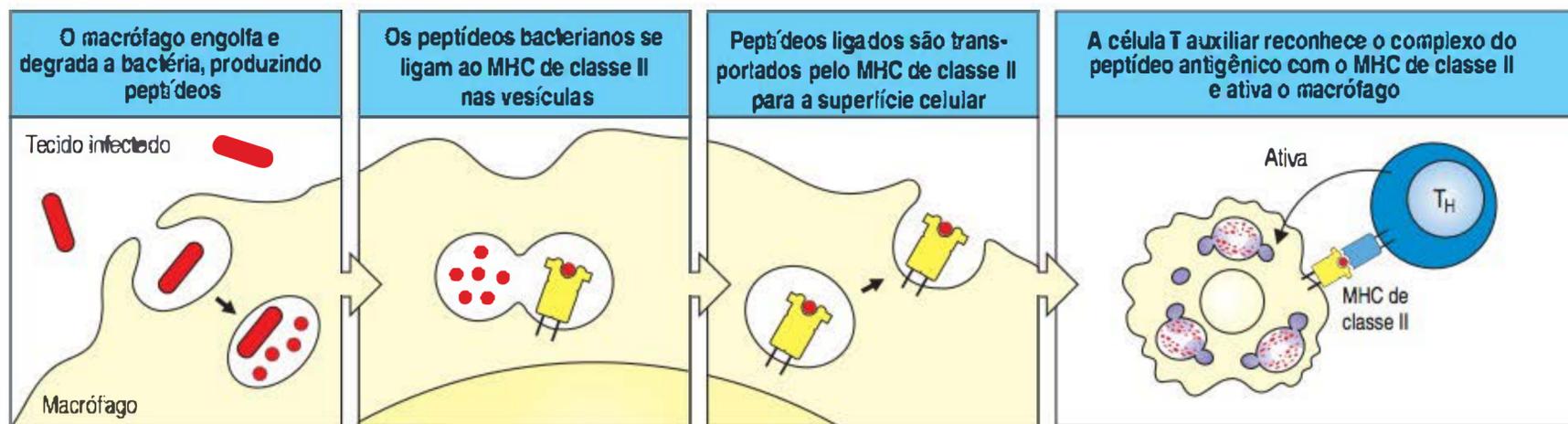
Cerca de um terço dos linfócitos T que circulam na corrente sanguínea dos indivíduos saudáveis são células T CD8, que reconhecem peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I. Os outros dois terços portam o coreceptor CD4. Quando as células T CD4 virgens são ativadas pelo antígeno elas se diferenciam em células T auxiliares, que são as **células T CD4 efetoras** da resposta imune adaptativa. As células T CD4 auxiliares têm potencial para secretar muitas citocinas diferentes e são funcionalmente mais versáteis do que as células T CD8 citotóxicas. Elas existem em vários subtipos funcionais diferentes e contribuem para a resposta imune adaptativa contra todos os tipos de patógenos. O aspecto característico das células T CD4 é que elas respondem a patógenos presentes nos líquidos e nos espaços que separam as células e os tecidos. Todos os quatro tipos de patógenos – bactérias, vírus, fungos e parasitos – podem infectar esses locais extracelulares.

A função da célula T CD4 é dirigida contra as infecções extracelulares pela apresentação de peptídeos derivados de patógenos, por moléculas do MHC de classe II. Nos sítios de infecção extracelular, as células dendríticas usam uma variedade de receptores de superfície celular para capturar os patógenos do meio extracelular por endocitose (como descrito na *Seção 2-10*) e então elas degradam as proteínas dos patógenos em peptídeos nas vesículas endocíticas. As moléculas do MHC de classe II são reunidas no retículo endoplasmático, mas, diferentemente das moléculas do MHC de classe I, não é onde elas ligam os peptídeos. Elas são transportadas através do aparelho de Golgi para as vesículas endocíticas, que contêm peptídeos derivados da degradação dos patógenos extracelulares. Nesse local, as moléculas do MHC de classe II ligam-se a esses peptídeos e depois se dirigem para a membrana plasmática.

As células dendríticas portadoras dos complexos de moléculas do MHC de classe II e de peptídeos antigênicos em sua superfície se movem do tecido infectado para um órgão linfóide secundário. A interação desses complexos com os receptores de antígenos nas células T CD4 virgens estimula essas células a proliferar em vários tipos de células T auxiliares. Algumas migram na linfa e no sangue para o tecido infectado, onde secretam citocinas que atraem neutrófilos e monócitos para o tecido. Os monócitos maturam em macrófagos. No tecido, as células T auxiliares interatuam direta e especificamente com os macrófagos que ingeriram patógenos contra os quais as células T são específicas. Como as células dendríticas, os macrófagos processam os patógenos que capturam e apresentam os peptídeos derivados dos patógenos em combinação com as moléculas do MHC de classe II, em sua superfície. As células T auxiliares específicas para esses complexos peptídeo:MHC de classe II interatuam com o macrófago tornando-o mais eficaz para matarem os patógenos capturados (**Figura 3.11**). Como será descrito na próxima seção, outra população de células T auxiliares permanece no órgão linfóide secundário. Nele elas auxiliam a estimular as células B a produzirem anticorpos, a principal arma da resposta imune adaptativa.

### 3-11 Células efetoras T CD4 auxiliam as células B a se tornarem células plasmáticas produtoras de anticorpos

As células T desempenham várias funções na resposta imune adaptativa, ao passo que as células B têm um único propósito, produzir anticorpos. Esses anticorpos



**Figura 3.11** A via do MHC de classe II apresenta antígenos derivados de infecções extracelulares para as células T CD4 auxiliares. Em um tecido infectado por bactérias, um macrófago residente é apresentado fagocitando uma bactéria extracelular e degradando suas proteínas nas vesículas endocíticas. As moléculas

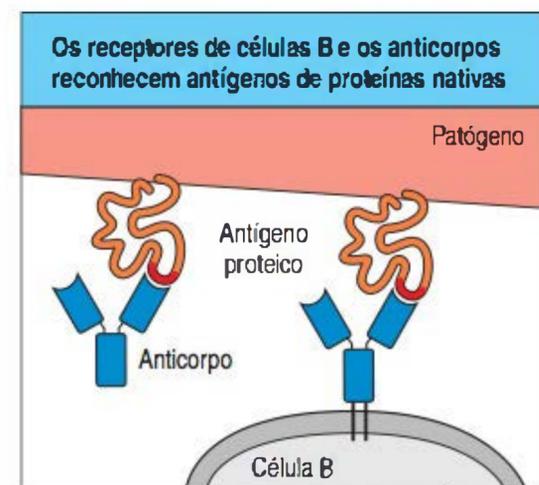
do MHC de classe II ligam os peptídeos nas vesículas endocíticas e os transportam para a superfície celular, onde eles são reconhecidos por uma célula T CD4 auxiliar ( $T_H$ ). Através do contato celular e da liberação de citocinas, a célula T auxiliar ativa o macrófago, tornando-o mais eficaz para matar a bactéria.

são formas solúveis de moléculas de imunoglobulinas que as células B usam como receptores de antígenos (ver Figura 3.1). A ativação das células B por um patógeno leva à proliferação e à diferenciação das células B em fábricas dedicadas a produção de anticorpos, chamadas de **células plasmáticas**. Dependendo do local da infecção, os anticorpos são lançados na circulação ou sobre as superfícies das mucosas, onde irão se ligar firmemente aos patógenos e impedir que explorem o corpo humano. Às vezes a ligação com o anticorpo é suficiente para alcançar esse objetivo, como quando o anticorpo ligado ao vírus influenza impede-o de infectar células humanas. Com frequência o anticorpo atua marcando o patógeno para a destruição por um fagócito ou por outra célula efetora.

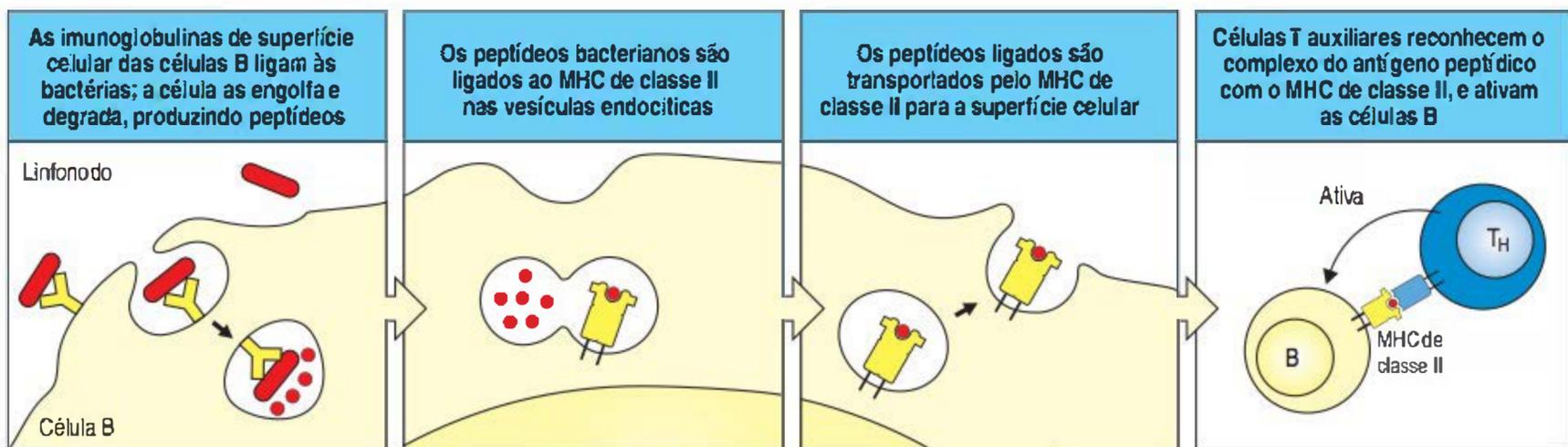
Embora os anticorpos possam ser produzidos contra quaisquer tipos de estruturas químicas, os anticorpos mais úteis são aqueles que se ligam de forma tenaz ao exterior dos patógenos vivos. Os antígenos que esses anticorpos reconhecem são partes das estruturas nativas das macromoléculas que compõem a superfície externa do patógeno (Figura 3.12). Isso enfatiza a diferença fundamental e a complementaridade dos antígenos reconhecidos pelos receptores das células B e T. Os receptores de células T reconhecem sequências de aminoácidos nos fragmentos degradados das proteínas dos patógenos, já os anticorpos úteis são aqueles que reconhecem os elementos da superfície das macromoléculas biológicas completas.

Quando as células dendríticas migram de um tecido infectado para um linfonodo, elas levam consigo a infecção. Bactérias e partículas virais também são levadas pela linfa para o linfonodo drenante. No linfonodo, os patógenos intactos ou as proteínas dos patógenos podem então interagir com os receptores de antígenos das células B circulantes, que entram no linfonodo pelo sangue. As células B, que ainda não encontraram seus antígenos, são chamadas de **células B vírgens**. As células B vírgens que possuem receptores específicos para os antígenos de superfície de uma bactéria, por exemplo, irão se ligar à bactéria e permanecer no linfonodo, enquanto as células B com outros receptores deixarão o linfonodo pela linfa eferente. A ligação de uma bactéria ao receptor de células B induz um processo chamado de **endocitose mediada pelo receptor**, que faz com que a bactéria seja engolfada e entregue às vesículas endocíticas do citoplasma das células B, onde ela é morta ou degradada. Peptídeos derivados das proteínas do patógeno internalizados são ligados pelas moléculas do MHC de classe II, nas vesículas endocíticas, e apresentados na superfície da célula B. Portanto, as células B podem atuar como células apresentadoras de antígenos às células T CD4, uma característica que é essencial para sua diferenciação em células produtoras de anticorpos.

Geralmente, apenas o reconhecimento do antígeno não é suficiente para levar as células B vírgens a se diferenciarem e produzirem anticorpos. Para fazê-lo elas precisam do auxílio das células T CD4 auxiliares, que foram ativadas pelo mesmo antígeno. Em nosso exemplo, o linfonodo já contém clones de células T CD4 auxiliares que



**Figura 3.12** As células B reconhecem macromoléculas nativas na superfície externa dos patógenos. Ao passo que os receptores de células T somente reconhecem pequenos fragmentos degradados de uma proteína do patógeno ligada a moléculas do MHC, os receptores de imunoglobulinas e os anticorpos solúveis das células B reconhecem diretamente as estruturas nativas das proteínas, bem como os muitos outros tipos de macromoléculas presentes nas superfícies dos patógenos, inclusive carboidratos, proteoglicanos, glicoproteínas e glicolipídeos.



**Figura 3.13** As células T CD4 auxiliares ajudam a ativar as células B para produzir anticorpos. Os patógenos são trazidos, através da linfa, de um sítio de infecção para o linfonodo drenante. No linfonodo, uma célula B específica para o patógeno (ilustrado como uma bactéria), por meio de sua imunoglobulina de superfície. A bactéria ligada sofre endocitose e suas proteínas são degradadas em peptídeos. Alguns destes peptídeos são ligados

às moléculas do MHC de classe II, nas vesículas endocíticas, e transportados para a superfície celular, onde podem ser reconhecidos pelo receptor de antígeno de uma célula T CD4 auxiliar (T<sub>H</sub>). Por meio do contato celular e da secreção de citocinas, as células T auxiliares ajudam a ativar completamente a célula B. Esta então se divide e se diferencia em células plasmáticas secretoras de anticorpos contra a bactéria (não apresentada).

foram ativadas por complexos de peptídeos bacterianos e de moléculas do MHC de classe II nas células dendríticas. Complexos idênticos de peptídeo:MHC de classe II também estão presentes na superfície de uma célula B que engolfou e degradou a mesma bactéria (Figura 3.13). Uma célula T CD4 auxiliar, com um receptor da especificidade correta pode, então, se ligar a uma célula B por meio desses complexos. Essa interação mútua faz com que a célula T CD4 auxiliar secrete citocinas que, juntamente com os sinais do receptor de célula B ligado ao antígeno, faz com que a célula B prolifere e se diferencie em células plasmáticas.

O princípio importante que governa a cooperação celular na resposta de anticorpo é que as células B e T interagentes devem ter especificidade para a mesma parte ou para partes diferentes do mesmo antígeno, neste caso, uma célula bacteriana. Ao projetar vacinas, onde o objetivo geralmente é uma forte resposta do anticorpo, é essencial incorporar à vacina sequências proteicas que irão estimular uma forte resposta pelas células T CD4, que são necessárias para ativar as células B adequadas.

### 3-12 Patógenos extracelulares e suas toxinas são eliminados pelos anticorpos

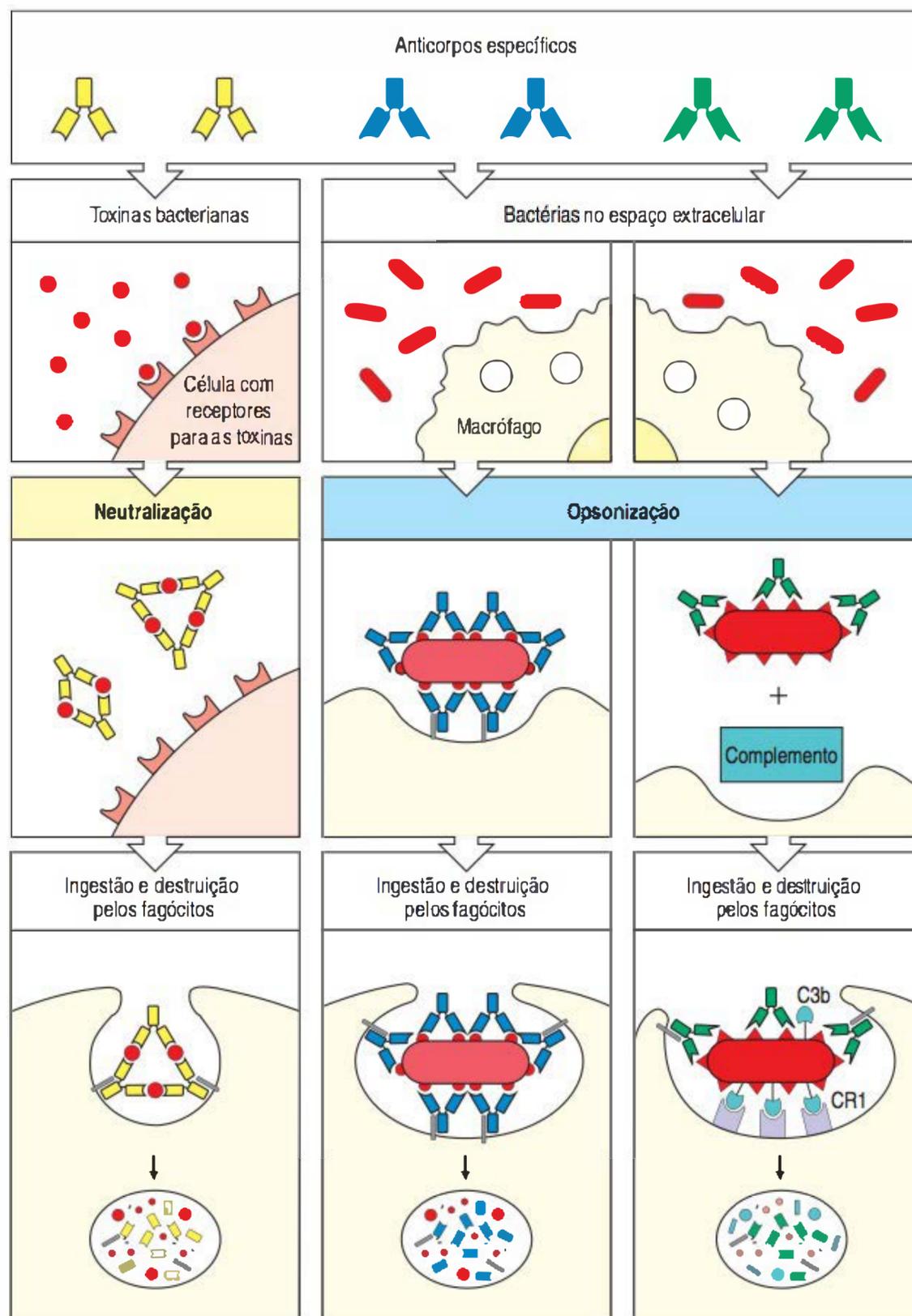
As imunoglobulinas produzidas pelas células B e pelas células plasmáticas são divididas em cinco **classes** ou **isotipos**, que diferem quanto às regiões constantes das cadeias pesadas e desempenham funções especializadas quando secretadas como anticorpos. Os isotipos são chamados **IgA, IgD, IgE, IgG e IgM**, em que Ig significa imunoglobulina. A IgM e a IgD, de superfície celular, são os receptores de antígenos das células B circulantes que agora devem encontrar o antígeno. A IgM é sempre o primeiro anticorpo secretado na resposta imune (o anticorpo IgD também é produzido, mas em quantidades negligenciáveis). À medida que a resposta imune amadurece, anticorpos dos outros isotipos são produzidos. A imunidade devida aos anticorpos e suas ações são frequentemente conhecidas como **imunidade humoral**. Isso porque os anticorpos foram descobertos na circulação dos líquidos do corpo (os “humores”), como o sangue e a linfa.

IgM, IgA e IgG são os principais anticorpos presentes no sangue, na linfa e no líquido intercelular dos tecidos conjuntivos. Os anticorpos secretados no sangue a partir dos linfonodos, do baço e da medula óssea, circulam na corrente sanguínea. Nos locais de infecção e inflamação, os vasos sanguíneos se dilatam e se tornam permeáveis, aumentando o fluxo de líquidos no tecido infectado e com ele, o suprimento de anticorpos para se ligar aos patógenos extracelulares (bactérias e partículas virais) e às toxinas proteicas, secretadas por muitos patógenos bacterianos. A IgA também é

produzida nos tecidos linfoides subjacentes à mucosa e então é seletivamente transportada através do epitélio da mucosa para ligar-se aos patógenos extracelulares e suas toxinas, nas superfícies mucosas.

Um modo pelo qual os anticorpos reduzem a infecção é ligando-se fortemente a um sítio no patógeno, inibindo o crescimento, a replicação ou a interação do patógeno com as células humanas. Esse mecanismo é chamado de **neutralização**. Por exemplo, certos anticorpos, quando ligados a uma partícula do vírus influenza, impedem que o vírus infecte as células humanas. De modo semelhante, as ações letais das toxinas bacterianas podem ser evitadas pela ligação de um anticorpo ligado (Figura 3.14).

A função mais importante dos anticorpos IgG é de facilitar a captura e a destruição de micro-organismos extracelulares e de toxinas, pelos fagócitos. Os neutrófilos e macrófagos possuem receptores de superfície celular que se ligam às regiões constantes das cadeias pesadas de IgG. Uma bactéria recoberta por IgG é fagocitada com mais eficiência do que uma bactéria não recoberta, um fenômeno chamado de



**Figura 3.14** Mecanismos pelos quais os anticorpos combatem a infecção.

Imagens da esquerda: os anticorpos se ligam a uma toxina bacteriana e neutralizam sua atividade tóxica, impedindo que a toxina interaja com seu receptor nas células humanas. O complexo de toxina e anticorpos se liga aos receptores dos macrófagos através da região constante do anticorpo. Por fim, o macrófago ingere e degrada o complexo. Imagens centrais: opsonização de uma bactéria por revestimento com anticorpo. Quando a bactéria é revestida com anticorpos IgG, suas regiões constantes apontam para fora e podem se ligar aos receptores de um fagócito, que então ingere e degrada a bactéria. Imagens da direita: opsonização de uma bactéria por uma combinação de anticorpo e complemento. A bactéria é inicialmente recoberta com moléculas de IgG, que desencadeia a via clássica de ativação do complemento. Os fragmentos C3b, fixados à superfície bacteriana, proporcionam ligantes para o receptor do complemento, o CR1, dos macrófagos. A interação combinada dos receptores de fagócitos para o complemento e para a região constante da IgG contribui para a eficiência da fagocitose.

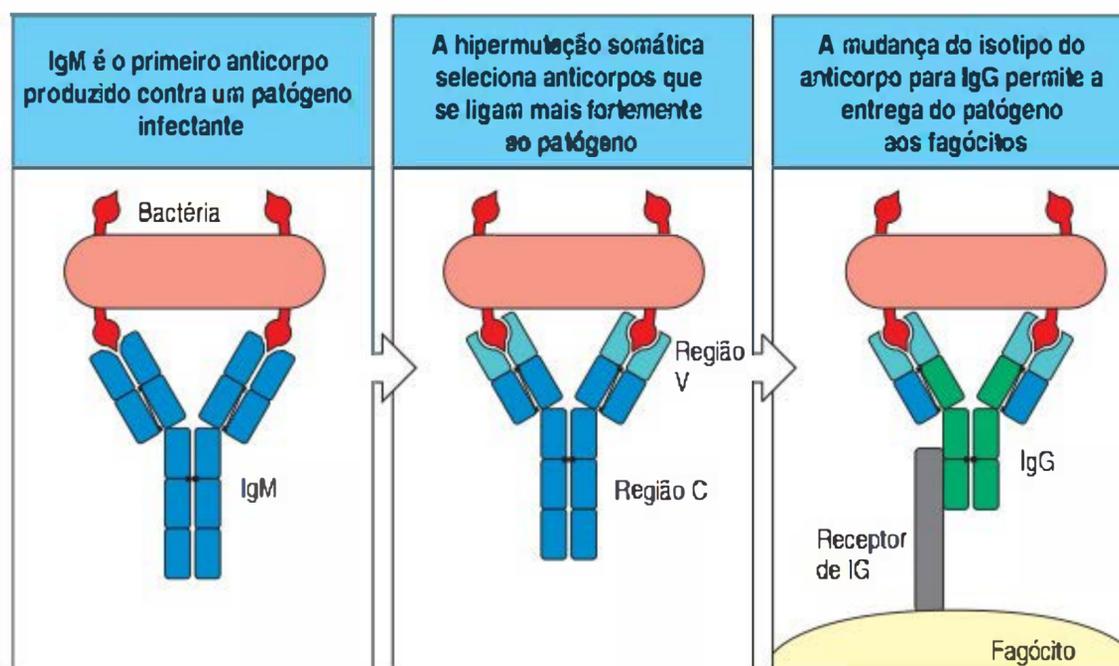
**opsonização** (ver Figura 3.14). A opsonização também pode ser realizada pela cobertura com o complemento (ver Seção 2-5). Nos fagócitos, não há receptores para a região constante dos anticorpos IgM, mas a IgM na superfície de um patógeno liga-se a um componente do complemento que inicia a via clássica de ativação do complemento. Em consequência, o patógeno fica recoberto com C3b (ver Capítulo 2), facilitando sua captura e fagocitose pelos macrófagos através de seus receptores de complemento. A combinação do anticorpo IgG com o complemento produz o estímulo máximo à fagocitose, porque tanto os receptores da região constante da IgG do macrófago e do complemento participam do processo (ver Figura 3.14).

As regiões constantes dos anticorpos IgE se ligam aos receptores na superfície dos mastócitos. A maior parte dos anticorpos IgE do sangue está nessa forma ligada em vez de circular livremente no sangue ou na linfa como a IgM e a IgG. Em resposta a infestações parasitárias ou de vermes, a imunoglobulina ligada aos mastócitos desencadeia fortes reações inflamatórias, que ajudam a expelir ou destruir os parasitos. Entretanto, em países desenvolvidos, onde as infecções parasitárias não são um problema importante de saúde, a IgE é encontrada com mais frequência como um anticorpo envolvido em reações alérgicas indesejáveis contra substâncias inócuas como o pólen de plantas.

### 3-13 A qualidade do anticorpo melhora durante o curso de uma resposta imune adaptativa

Os anticorpos são moléculas adaptadoras que fazem a união dos patógenos com os meios para sua destruição. Os sítios de ligação do antígeno, formados pelas regiões variáveis das imunoglobulinas, ligam os patógenos, enquanto os sítios de ligação, formados pelas regiões constantes das imunoglobulinas, desencadeiam a fixação do complemento na superfície do patógeno, para receptores específicos nos fagócitos e em outras células efetoras.

Os receptores de antígeno das células B virgens sempre são do isotipo IgM, e o primeiro anticorpo secretado por um clone de células B que foi ativado por um antígeno específico é IgM. À medida que clones de células B ativadas se expandem nos centros germinativos dos tecidos linfoides secundários (ver Seção 1-9, p. 19), dois mecanismos mutacionais melhoram a eficácia dos anticorpos que serão produzidos. O primeiro é um processo chamado **hipermutação somática**, que introduz substituições de nucleotídeos ao longo das regiões variáveis dos genes das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas rearranjadas. Algumas das variantes de imunoglobulinas produzidas por hipermutação somática se ligam ao patógeno mais do que os receptores das células B originais, e as células que as produzem são preferencialmente escolhidas para tonarem-se as células plasmáticas secretoras de anticorpos (Figura 3.15).



**Figura 3.15** A hipermutação somática e a troca de isotipos, durante uma resposta imune adaptativa, melhoram a qualidade do anticorpo que é produzido. No começo da resposta imune adaptativa contra uma infecção, o único anticorpo produzido é IgM (imagem da esquerda). Na população de células B que estão produzindo IgM específica para o patógeno, a hipermutação somática nas regiões variáveis dos genes de cadeias pesadas e leves produz algumas variantes novas de anticorpos que se ligam mais fortemente com o patógeno (quadro central). A troca de isotipo para IgG muda a região constante da cadeia pesada (quadro da direita). Neste caso, ela fornece ao anticorpo um sítio de ligação para um receptor nos fagócitos, que é específico para IgG e não liga IgM. A ligação do patógeno coberto de IgG com esse receptor de IgG garante sua fagocitose e destruição. Enquanto a hipermutação somática intensifica as propriedades do anticorpo de ligação ao antígeno, a troca de isotipo melhora seu recrutamento de funções efetoras. Juntos, esses dois processos melhoram a capacidade dos anticorpos de removerem os patógenos.

O segundo mecanismo mutacional que atua em células B ativadas é chamado de **troca de isotipo** ou de **recombinação de troca de classe**, que muda o isotipo da imunoglobulina, mas não seu sítio de ligação do antígeno (ver Figura 3.15). Nas células B que estão produzindo IgM, uma série de segmentos gênicos não transcritos que codificam as regiões constantes de todos os outros isotipos de imunoglobulinas localiza-se após o segmento gênico transcrito que codifica a região constante da cadeia  $\mu$ . As células B do centro germinativo são capazes de remover o segmento gênico que codifica a região constante  $\mu$  e trazer a região variável rearranjada para próximo a um segmento gênico que codifica uma região constante diferente. O tamanho do segmento de DNA removido pode variar, permitindo que o isotipo seja mudado de IgM para IgG, IgA ou IgE. A mudança predominante nos linfonodos e no baço, onde são realizadas as respostas imunes adaptativas dos tecidos e sangue, é de IgM para IgG. Nas placas de Peyer do epitélio intestinal e nos tecidos linfoides que revestem as mucosas, a mudança predominante é de IgM para IgA. Em infecções parasitárias, a mudança do isotipo de IgM para IgE permite que os eosinófilos, basófilos e mastócitos sejam recrutados para a resposta imune adaptativa. Todas essas células, que possuem armas especializadas para matar parasitos, possuem receptores de superfície celular que se ligam à região constante da IgE.

Por meio da combinação de hipermutação somática e de troca de isotipo, a resposta imune adaptativa seleciona anticorpos que se ligam ao patógeno, são levados de forma mais eficiente aos locais de infecção e são mais bem capacitados para envolver os fagócitos e outras células inflamatórias na eliminação dos patógenos. Todas essas melhorias são retidas por uma população de células B de uma pessoa após a eliminação de uma infecção e fazem parte de um aspecto da memória imunológica. Em uma infecção subsequente com o mesmo patógeno, anticorpos de alta afinidade do isotipo mais adequado podem ser produzidos desde o início da infecção.

### 3-14 Memória imunológica é uma consequência da seleção clonal

Durante a resposta imune adaptativa à infecção, os clones de células T e B específicas para o patógeno são expandidos para proporcionar os meios para um ataque direcionado contra o patógeno pelas células T efectoras e pelos anticorpos. Quando uma infecção foi eliminada com sucesso, mecanismos reguladores entram em ação para cessar a resposta imune, reduzir a inflamação e permitir a reparação dos tecidos lesados. As células T efectoras, cujas citocinas com frequência contribuem para a inflamação, são assinaladas para morrer, mas é permitido que as células plasmáticas persistam e os anticorpos específicos para o patógeno podem ser mantidos na circulação por anos. O benefício disso é que os anticorpos de alta afinidade, que se ligam à superfície do patógeno marcando-o para a fagocitose, são o modo mais eficaz de interromper uma infecção subsequente, em um estágio bem precoce. Os anticorpos são os principais meios de evitar doenças recorrentes durante os episódios anuais de resfriados e outras doenças virais que afetam os humanos.

A expansão clonal das células B e T específicas para o patógeno não só proporciona células efectoras para o combate de curto prazo contra uma infecção em evolução, mas também produz clones de vida longa de **células de memória**. Essas células são a base da **memória imunológica**, que garante que todas as infecções subsequentes, pelo mesmo patógeno, encontrarão uma resposta mais rápida e mais forte do que na primeira infecção. A resposta imune subsequente contra o mesmo patógeno é conhecida como **resposta imune adaptativa secundária** (ver Figura 1.26). A memória imunológica pode perdurar por toda a vida.

O maior poder de uma resposta imune secundária resulta de vários fatores. As células de memória específica, que respondem ao patógeno, são mais numerosas do que os linfócitos virgens que responderam durante a infecção primária. As células de memória são ativadas mais rapidamente do que as células virgens. Diferente das células T virgens, as células T de memória podem patrulhar os tecidos não linfoides e assim detectar a infecção em um estágio bem inicial. As células B de memória produzem imunoglobulinas melhores do que as células B virgens porque se beneficiam das hipermutações somáticas e das trocas de isotipos que ocorreram na resposta

primária. Em razão da resposta superior das células de memória, a ativação dos linfócitos virgens específicos para o patógeno é completamente eliminada quando células de memória específicas para o patógeno estão disponíveis.

### 3-15 A seleção clonal torna as células T e B tolerantes e responsivas aos patógenos

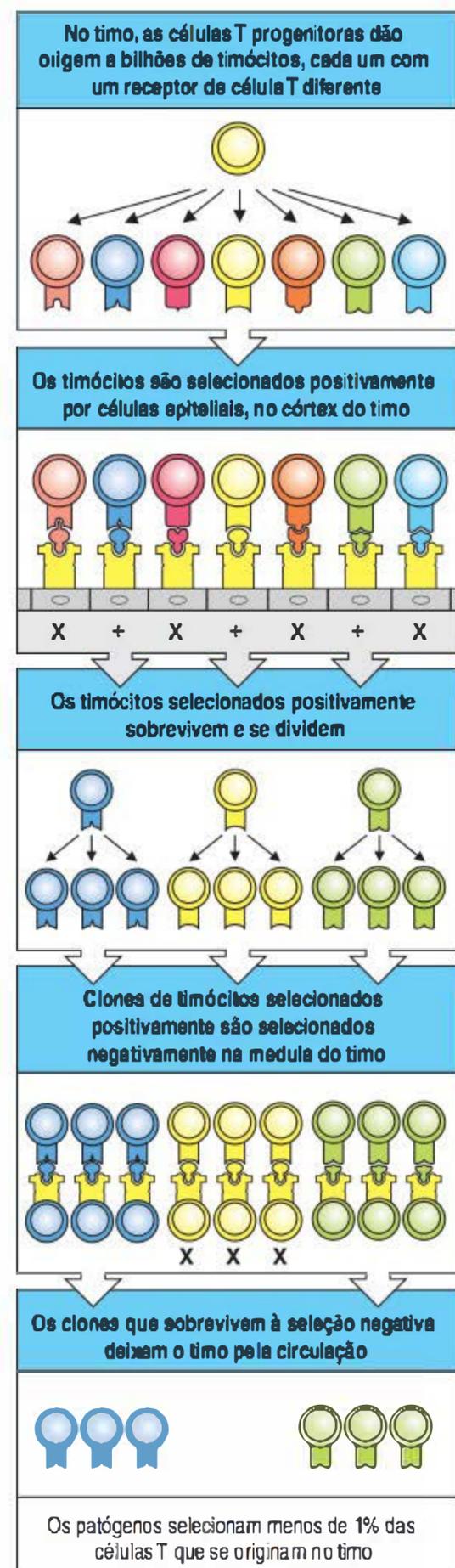
O poder do sistema imune adaptativo é sua versatilidade, ou seja, sua capacidade de produzir imunoglobulinas e receptores de células T com um número praticamente infinito de diferentes especificidades nos sítios de ligação. A desvantagem disso é que alguma proporção das células B e T em desenvolvimento portam receptores que se ligam aos componentes normais do corpo humano sadio. Esses linfócitos têm potencial para atacar e danificar tecidos saudios, e vários mecanismos evoluíram para evitar isso. Esses mecanismos induzem um estado de **tolerância imunológica** contra o **próprio**, em que próprio se refere a todos os constituintes moleculares do corpo humano sadio.

A tolerância a alguns **autoantígenos** importantes é estabelecida durante o desenvolvimento dos linfócitos. Durante o desenvolvimento das células T no timo, células T imaturas, chamadas de timócitos, estão sujeitas a duas séries de seleção clonal. A primeira é chamada **seleção positiva** porque identifica e seleciona células T que portam receptores de antígenos que atuam com eficiência com um determinado subconjunto de moléculas do MHC de classe I e de classe II de uma pessoa (Figura 3.16, as três imagens superiores). As células T reconhecem seus peptídeos antigênicos em combinação com o MHC do próprio organismo (**MHC próprio**), de modo que as células T úteis precisam ter receptores que reconheçam as características das moléculas dos MHC próprio, bem como os peptídeos antigênicos. Na população humana há mais de 1.000 formas variantes de moléculas do MHC e cada pessoa possui menos de 20 delas. Como consequência, cada pessoa produz numerosas células T, portando receptores que se ligam fracamente com suas próprias moléculas do MHC, mas que se ligariam bem com moléculas do MHC diferentes, de outras pessoas. Essas células T imaturas, que podem se ligar com uma molécula do MHC próprio, recebem um sinal permitindo-lhes sobreviver enquanto as demais células T, que se ligam ao MHC próprio, morrem por apoptose.

As células T que sobrevivem à seleção positiva são então submetidas a um processo de **seleção negativa**. Isso identifica as células T portadoras de receptores que se ligam fortemente ao MHC próprio e é provável que serão capazes de atacar as células saudáveis que expressam essas proteínas. Essas células também são assinaladas para morrer por apoptose. Essas seleções são tão restritivas que menos de 1% dos timócitos amadurecem para se tornar células T virgens circulantes (ver Figura 3.16, as duas imagens inferiores). A seleção negativa imposta às células T potencialmente autorreativas ajuda a produzir um conjunto de células T circulantes não responsivas, ou **tolerantes**, aos componentes normais do organismo. Por isso, diz-se que o repertório de células T é **autotolerante**.

A ativação das células B depende das células T auxiliares, que reconhecem o mesmo antígeno que as células B (ver Figura 3.13). Por causa desse requisito, a seleção negativa de células T reativas contra uma proteína própria também significa que as células

**Figura 3.16** Os processos restritivos da seleção positiva e negativa no timo determinam a pequena proporção de células T que amadurecem e entram na circulação periférica. Diferentes clones de células T são representados por várias cores. A seleção positiva pelo complexo peptídeo:MHC nas células do timo garante que as células T que sobrevivem estarão aptas a interagir com as moléculas do próprio MHC. A seleção negativa dos macrófagos na medula do timo garante que as células T que reagem fortemente contra antígenos próprios, apresentados por moléculas do MHC próprias, sejam eliminadas. O repertório de células T virgens resultante representa uma proporção muito pequena da diversidade total dos receptores de células T produzidos.



B reativas a essas proteínas não podem ser ativadas. Como consequência, não é tão crítico eliminar todas as células B que possuem receptores que se ligam aos componentes do organismo para manter a autotolerância. Entretanto, durante a maturação das células B na medula óssea, a seleção negativa é usada para evitar o surgimento de algumas células que poderiam produzir anticorpos potencialmente danosos. Clones de células B com receptores de imunoglobulinas que se ligam fortemente aos constituintes dos tecidos da medula óssea são selecionados e morrem por apoptose.

A apoptose é uma característica comum das vias de desenvolvimento dos linfócitos, de ativação e de função efetora. As células individuais são induzidas a cometer uma forma organizada de suicídio, na qual não há dano tissular generalizado e descontrolado do tipo que é produzido pela morte celular por necrose. As mudanças nas membranas das células que estão sofrendo apoptose levam à sua fagocitose por macrófagos.

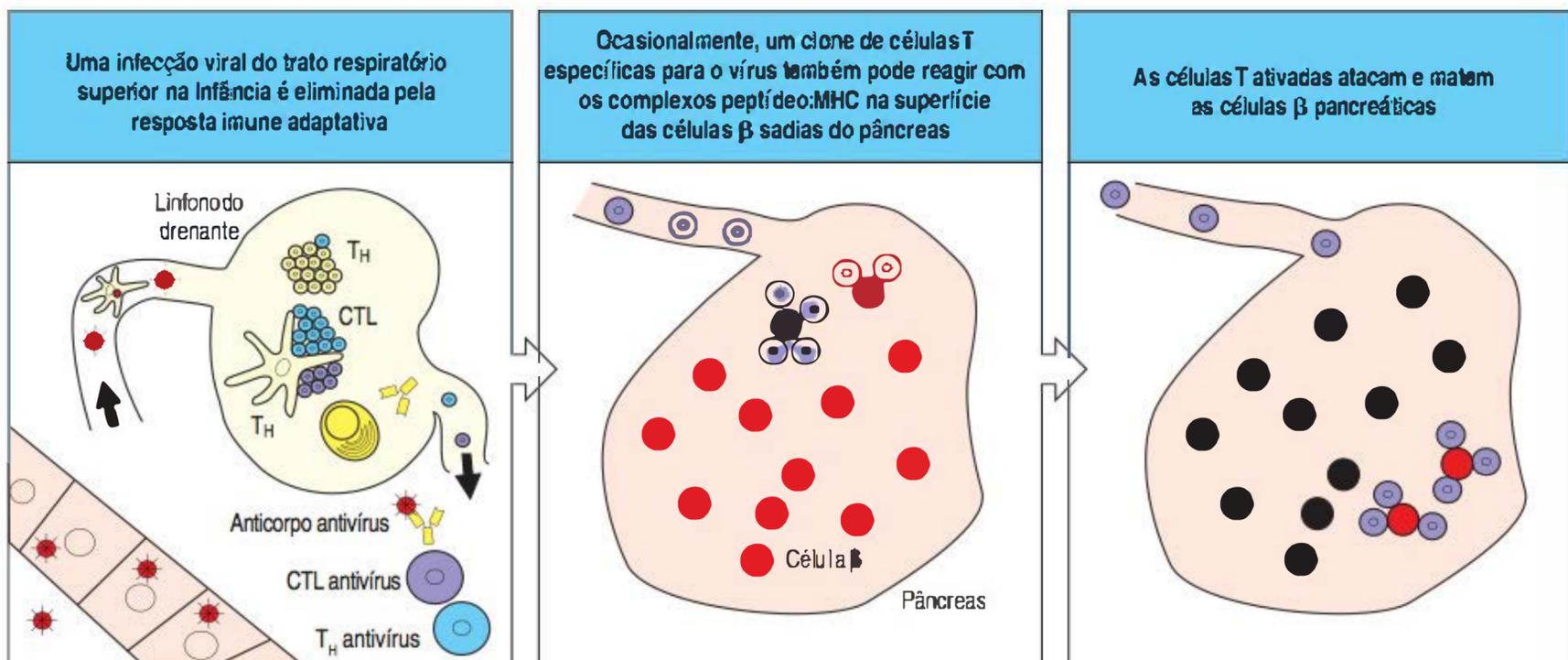
Até agora, vimos como a eliminação de clones de linfócitos autorreativos é usada para produzir tolerância imunológica. Algumas vezes, isso é chamado de tolerância central, porque ocorre nos órgãos linfoides primários. Outros mecanismos de tolerância, chamados de tolerância periférica, ocorrem na circulação, nos órgãos linfoides secundários e no resto do organismo, na periferia. Um deles envolve uma subpopulação de células T CD4 efetoras chamadas de **células T reguladoras**, que impedem as respostas das células T reativas contra células e tecidos saudáveis.

### 3-16 Os efeitos indesejáveis da imunidade adaptativa causam doenças autoimunes, rejeição de transplantes e alergias

A sensibilidade e a intensidade da resposta imune adaptativa, que são características úteis para combater a infecção podem, em certas circunstâncias, direcionar-se contra os componentes normais do corpo humano ou materiais inócuos do ambiente. Quando isso acontece, surgem vários tipos de doenças crônicas e não infecciosas.

Apesar dos mecanismos para criação e manutenção da autotolerância, uma grande variedade de doenças é causada pela resposta imune adaptativa, que se torna cronicamente inadequada contra o próprio e desgasta de forma gradual um tecido-alvo. Essas condições são chamadas de **doenças autoimunes** e resultam de **respostas autoimunes** dirigidas contra componentes normais de células humanas saudáveis. No diabetes dependente de insulina, por exemplo, as células  $\beta$  secretoras de insulina das ilhotas de Langerhans do pâncreas são alvo de uma resposta autoimune. Como o pâncreas humano pode produzir insulina além do que normalmente é necessário, os sintomas da doença não aparecem senão bem depois que a resposta destrutiva se estabeleceu. Acredita-se que a destruição de células  $\beta$  pancreáticas é devida a células B e T que respondem a proteínas produzidas somente nas células  $\beta$ . Outras doenças autoimunes são a artrite reumatoide, a esclerose múltipla, a miastenia grave e a doença de Graves. As respostas autoimunes com frequência parecem derivadas de uma resposta imune protetora produzida contra uma infecção microbiana aguda. Quando ativadas por antígenos derivados de patógenos, certas células B ou T fazem reação cruzada com componentes próprios para os quais elas eram tolerantes (**Figura 3.17**).

Durante o século passado, a higiene, a vacinação e os medicamentos antimicrobianos serviram para reduzir a mortalidade por doenças infecciosas, em especial a infantil, em países desenvolvidos. Nessas populações, o tratamento das doenças crônicas e malignas teve importância crescente na medicina. Para um número cada vez maior dessas doenças, a substituição de tecidos ou órgãos por **transplantes** está agora sendo usada para restaurar a saúde e prolongar a vida. O principal fator que limita os benefícios dos transplantes é a incompatibilidade de tecidos, causada pelo grande polimorfismo dos genes do MHC de classe I e de classe II na população humana. Doadores compatíveis quanto ao MHC podem ser encontrados nas famílias, mas somente para alguns pacientes que precisam de transplante. Para pacientes que procuram um transplante de um doador não relacionado, as chances de encontrar



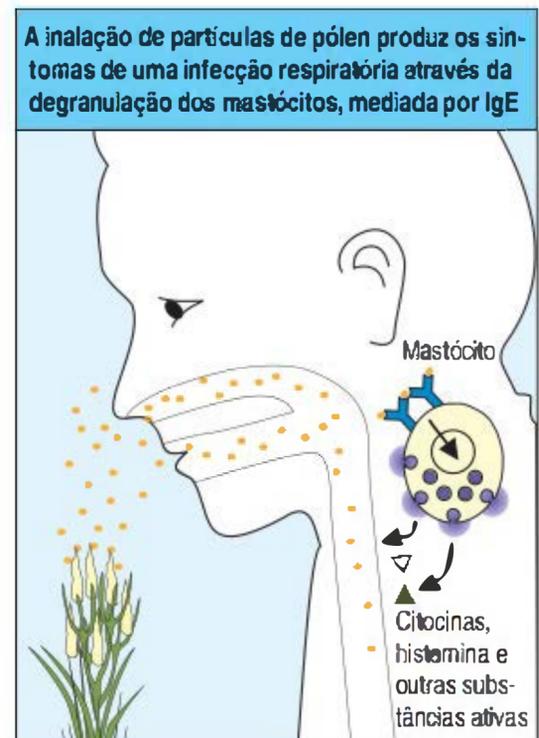
**Figura 3.17** A resposta imune adaptativa contra um patógeno pode, por acaso, desencadear reações autoimunes que acabam causando doença. O diabetes melito dependente de insulina (diabetes melito tipo 1) é uma doença autoimune na qual as células  $\beta$  do pâncreas, produtoras de insulina, são gradualmente destruídas. Uma história de infecção viral, por exemplo, pelos vírus de Coxsackie, tem sido correlacionada com o diabetes tipo 1 e, nes-

ses casos, a autoimunidade pode ser uma consequência secundária da resposta imune adaptativa ao vírus. Isso pode ocorrer se um clone de células T ativadas pelo vírus tem, por acaso, um receptor de célula T que reage com um complexo peptídeo:MHC presente na superfície das células  $\beta$  pancreáticas. Esse complexo peptídeo:MHC irá re-estimular continuamente as células T que, por sua vez, atacarão de forma persistente as células  $\beta$ .

algum que seja idêntico ao MHC são baixas. Por isso, na prática, a maioria dos transplantes clínicos é realizada apesar das diferenças no MHC, que possui o potencial de estimular fortes respostas imunes adaptativas, envolvendo todos os ramos da imunidade adaptativa. Nos dias atuais, o único meio de evitar a rejeição do transplante é o uso prolongado de medicamentos que suprimem a imunidade adaptativa. Embora facilitem a aceitação de enxertos, esses medicamentos têm efeitos tóxicos e também deixam o paciente transplantado mais vulnerável a infecções e ao câncer.

Um estado de **alergia** ou **hipersensibilidade** surge quando o sistema imune reage contra substâncias inócuas do ambiente, como alimentos, pólenes de gramíneas, poeira doméstica ou escamações de animais domésticos. Qualquer um destes antígenos não infecciosos que cause uma alergia é chamado de **alérgeno**. Os tipos mais comuns de alergia, como a febre do feno e a asma, ocorrem quando algumas pessoas produzem anticorpos do tipo IgE no primeiro encontro com o alérgeno. Os anticorpos IgE circulam e se ligam aos mastócitos dos tecidos, por suas regiões constantes. Durante repetidas exposições a um alérgeno, ele se liga à IgE dos mastócitos. A combinação de IgE e alérgeno faz com que o mastócito libere substâncias inflamatórias que causam sintomas muito semelhantes aos causados por algumas infecções (**Figura 3.18**) e que, algumas vezes, levam a reações violentas e com risco de vida,

**Figura 3.18** Muitas alergias são causadas quando anticorpos do isotipo IgE são produzidos contra substâncias inócuas. O exemplo é de uma alergia contra pólen disseminado pelo ar, como o pólen das ambrósias, que é respirado e estimula uma resposta alérgica na mucosa do sistema respiratório. Por razões genéticas e ambientais, algumas pessoas têm uma resposta de anticorpo IgE contra um antígeno do pólen. Uma vez produzido, o anticorpo IgE se liga aos mastócitos nos tecidos da mucosa, onde atua como receptor. Nas exposições subsequentes ao pólen, os alérgenos do pólen ligam-se à IgE e fazem a ligação cruzada da IgE ligada à célula, emitindo um sinal para os mastócitos liberarem seus grânulos. Esses grânulos contêm citocinas e outras substâncias, como histamina, que causam a inflamação, os espirros e outros sintomas que geralmente estão associados com doenças infecciosas.



como as da asma e as da anafilaxia sistêmica. O dano e a incapacitação causados por reações alérgicas são muito desproporcionais ao risco representado pelo alérgeno. Nem todas as doenças de hipersensibilidade são causadas pela IgE; algumas são mediadas por IgG, células T CD4 ou células T CD8 citotóxicas.

Muitas das ações indesejáveis da imunidade adaptativa em doenças de hipersensibilidade, em doenças autoimunes e em receptores de transplantes, são devido a estados inflamatórios crônicos, que facilitam uma resposta persistente pelas células inflamatórias da imunidade adaptativa: as células T CD4, as células T CD8 citotóxicas e os mastócitos carregados com IgE. A incidência geral de hipersensibilidade e de doenças autoimunes está aumentando nos países mais ricos, uma tendência que a **hipótese da higiene** atribui a prática generalizada de higiene, vacinação e terapia com antibióticos. Argumenta-se que, ao crescerem nesse ambiente, os sistemas imunes das crianças se tornam menos aptos a lidar com as próprias infecções.

### Resumo do Capítulo 3

Os mecanismos exclusivos da imunidade adaptativa melhoram o reconhecimento do patógeno em vez de sua destruição. As respostas imunes adaptativas são devidas aos linfócitos do sistema imune que conjuntamente possuem a capacidade de reconhecer uma grande variedade de antígenos. Rearranjos gênicos somáticos e mutações somáticas nos genes dos receptores de antígenos fornecem a uma população de linfócitos uma série de receptores de antígenos altamente diversos, as imunoglobulinas dos linfócitos B e os receptores de células T nos linfócitos T. Um determinado linfócito expressa receptores com uma única e exclusiva especificidade de ligação ao antígeno. Portanto, um patógeno estimula somente uma pequena subpopulação de linfócitos que expressam receptores para os antígenos desse patógeno, concentrando a resposta imune adaptativa nesse patógeno.

A principal diferença entre as células B e T é o tipo de antígeno que elas reconhecem. Enquanto os receptores de imunoglobulinas das células B se ligam as moléculas inteiras e patógenos intactos, os receptores de células T somente reconhecem curtos peptídeos antigênicos que estão ligados às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal, nas superfícies celulares. Uma outra diferença importante é que todas as células B possuem a mesma função geral de produzir imunoglobulinas, ao passo que as células T podem ter funções distintas. As células T CD8 citotóxicas matam as células infectadas por vírus por meio do reconhecimento dos antígenos peptídicos virais apresentados pelas moléculas do MHC de classe I; as células T CD4 auxiliam os macrófagos e as células B a tornarem-se ativadas por meio do reconhecimento dos peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe II. As células T CD4 se subdividem naquelas que auxiliam na ativação dos macrófagos e naquelas que auxiliam a ativar as células B. Antes que possam realizar essas funções, todas as células T precisam ser ativadas, no interior de um tecido linfóide secundário, por meio do reconhecimento de seus antígenos específicos em uma célula apresentadora de antígeno profissional.

As células B se diferenciam em células plasmáticas produtoras de anticorpos, uma forma secretada de imunoglobulina de superfície celular. A produção de anticorpos por uma célula B geralmente requer a ajuda de uma célula T CD4 que responde ao mesmo antígeno e ativa a célula B. Os anticorpos se ligam aos patógenos extracelulares e suas toxinas e os apresentam para os fagócitos e outras células efetoras, para destruição. A imunidade devida aos anticorpos e suas ações é conhecida como imunidade humoral. As células T CD4 ativadoras de células B atuam nos tecidos linfóides secundários, ao passo que as células T CD8 citotóxicas e as células T CD4 ativadoras de macrófagos precisam migrar para o sítio infectado para desempenhar suas funções. A imunidade que é devida principalmente às células T CD8 citotóxicas e/ou às células T CD4 ativadoras de macrófagos é conhecida como imunidade mediada por células.

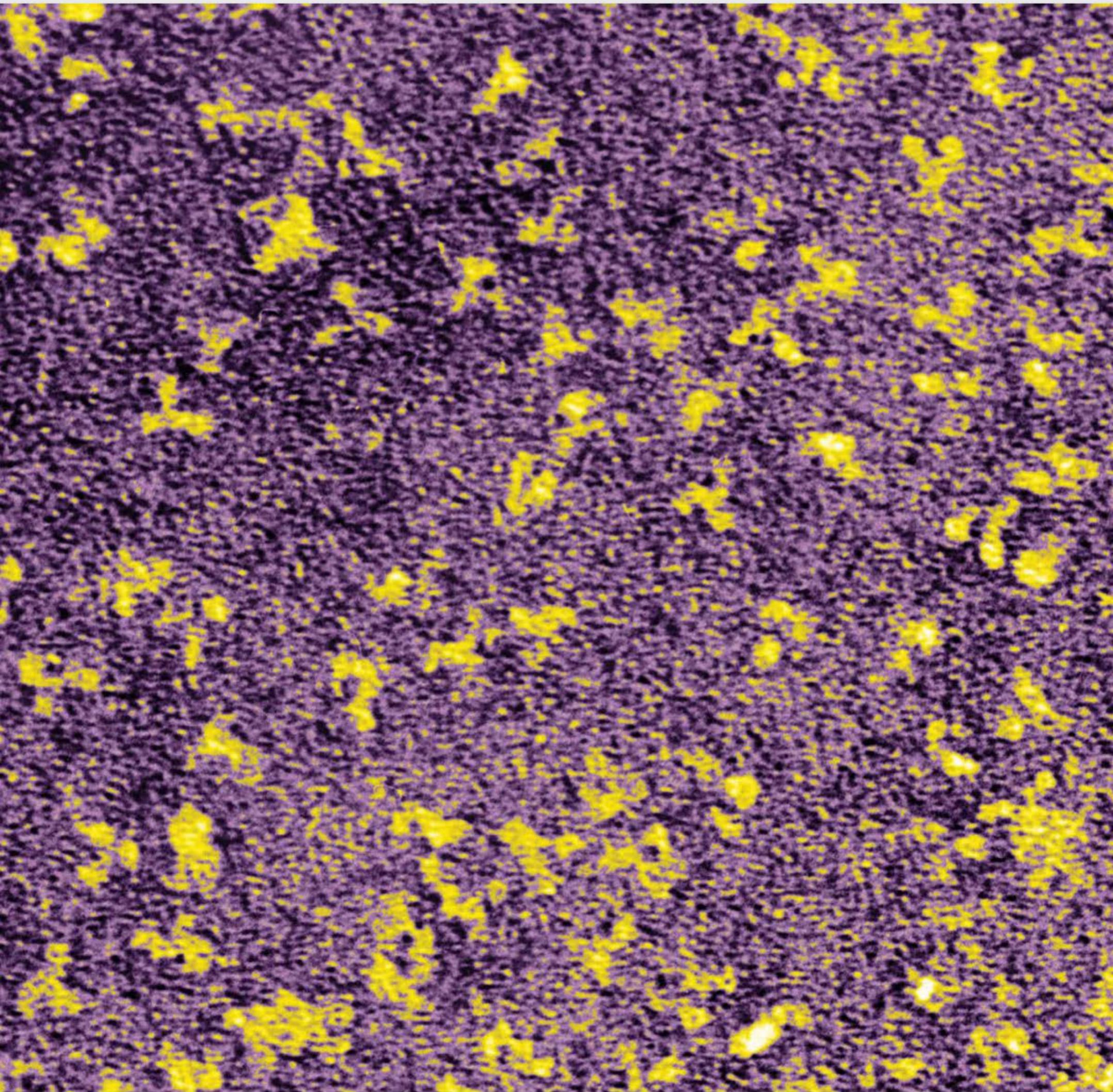
Quando bem-sucedida, uma resposta imune elimina uma infecção e proporciona imunidade protetora de longa duração contra o patógeno que provocou a resposta. A imunidade adaptativa é um processo evolutivo durante a vida de uma pessoa, no qual cada infecção muda a constituição da população de linfócitos. Essas alterações não são herdadas e nem transmitidas, mas, durante a vida, elas determinam a adaptabilidade de uma pessoa e sua suscetibilidade à doença. Podem surgir falhas no desenvolvimento de uma resposta adaptativa bem-sucedida, por deficiências hereditárias do sistema imune ou pela capacidade do patógeno de escapar, evitar ou subverter a resposta imune. Essas falhas podem levar a infecções crônicas debilitantes ou à morte. Outra categoria de falhas na imunidade adaptativa são as doenças crônicas causadas por uma resposta mal direcionada. A alergia é a consequência de uma forte resposta contra uma substância inócua, já a doença autoimune é causada quando o potencial destrutivo do sistema imune é dirigido contra um ou mais tecidos do próprio organismo. Outro contexto médico de imunidade adaptativa indesejável é o transplante. Aqui as diferenças nos tipos do MHC entre o doador e o receptor desencadeiam uma resposta imune que, se mal controlada, rejeitará o tecido transplantado.

## Questões

- 3-1** Cite três características vantajosas que distinguem as respostas imunes adaptativas dos vertebrados das respostas imunes inatas realizadas por vertebrados e invertebrados.
- 3-2** O processo pelo qual um patógeno estimula somente os linfócitos que possuem receptores específicos para esse patógeno é chamado de:
- Recombinação da linhagem germinativa.
  - Recombinação somática.
  - Seleção clonal.
  - Processamento do antígeno.
  - Apresentação do antígeno.
- 3-3** Explique por que um patógeno tem um potencial maior de causar uma doença quando é encontrado pela primeira vez.
- 3-4** Qual das seguintes afirmativas que caracterizam os receptores de células B e T não é correta?
- Os anticorpos são uma forma secretada de receptores de células B ao passo que as imunoglobulinas são uma forma transmembrana.
  - A diversidade dos receptores das células B e T é gerada pelo mesmo processo molecular.
  - A região constante das imunoglobulinas difere entre imunoglobulinas, e a região variável é conservada.
  - Os receptores das células B e T são expressos como polipeptídeos transmembrana na superfície celular.
  - Os receptores das células T são mais restritos do que os receptores das células B, quanto à variedade de antígenos aos quais se ligam.
- 3-5** O processo de \_\_\_\_\_ resulta na recombinação de segmentos gênicos dos genes dos receptores de células T e dos genes de imunoglobulinas que dão origem a linfócitos com especificidades únicas pelos antígenos.
- recombinação da linhagem germinativa
  - recombinação somática
  - seleção clonal
  - processamento do antígeno
  - apresentação do antígeno.
- 3-6** Durante uma infecção típica, as células dendríticas primeiro encontram o patógeno em \_\_\_\_\_ e depois o transportam para \_\_\_\_\_, onde os fragmentos peptídicos derivados do patógeno são apresentados para as \_\_\_\_\_.
- tecido linfóide secundário; tecido periférico infectado; células T
  - tecido linfóide secundário; tecido periférico infectado; células B
  - vesículas endocíticas; superfície celular; moléculas do MHC
  - tecido periférico infectado; tecido linfóide secundário; células T
  - tecido periférico infectado; tecido linfóide secundário; células B.
- 3-7** Explique as diferenças fundamentais entre as células T CD4 e CD8, em termos de (a) sua função efetora e (b) sua interação com as moléculas do MHC.
- 3-8**
- Identifique as duas principais fontes dos antígenos derivados de patógenos, reconhecidos pelas células T.
  - Explique por que é vantajoso para o hospedeiro usar diferentes mecanismos efetores para combater os antígenos encontrados nessas duas localizações distintas.
- 3-9** Descreva como (a) moléculas do MHC de classe I e (b) moléculas do MHC de classe II encontram os peptídeos com os quais irão se ligar e apresentarão às células T.
- 3-10** Qual das seguintes opções está corretamente pareada?
- IgG: presente em quantidades diminutas no sangue
  - IgA: primeiro anticorpo secretado durante a resposta das células B
  - IgG: transportado através do epitélio da mucosa
  - IgD: fixação do complemento
  - IgE: mastócitos e defesa contra parasitos.
- 3-11** Discuta por que uma vacina baseada somente nas porções de carboidratos (p. ex., polissacarídeos capsulares) de um patógeno seria mal concebida se o objetivo é estimular não só as respostas dos anticorpos, mas também fortes respostas das células T auxiliares.
- 3-12** Discuta (a) as semelhanças e (b) as diferenças entre neutralização e opsonização.
- 3-13** Se os macrófagos não possuem receptores para a região constante de IgM, então como o revestimento de um patógeno com IgM promove a sua fagocitose?
- 3-14** Descreva brevemente os dois mecanismos mutacionais que coordenam a ampliação da qualidade do anticorpo em células B ativadas.
- 3-15** Descreva três tipos de respostas imunes indesejáveis e potencialmente danosas.
- 3-16** Aos 42 anos, Stephanie Golsdstein apresentou visão turva e dupla ocasional, dormência e sensação de alfinetadas nos braços e pernas (parestesia) e incontinência urinária. Após um mês com esses sintomas, ela foi ao seu médico, que a encaminhou a um neurologista. Um teste de ressonân-

cia magnética revelou áreas de desmielinização no sistema nervoso central e Stephanie foi diagnosticada como tendo a doença autoimune esclerose múltipla. Qual das seguintes opções explica melhor por que algumas pessoas são suscetíveis ao desenvolvimento de esclerose múltipla?

- a. A seleção negativa de células T ocorre durante o desenvolvimento dessas células.
- b. A apoptose das células B autorreativas ocorre na medula, durante o desenvolvimento das células B.
- c. Uma incapacidade de produzir tolerância imunológica contra os constituintes derivados do sistema nervoso central resulta na produção de linfócitos autorreativos.
- d. Uma imunodeficiência inibindo a recombinação somática das imunoglobulinas e dos receptores de células T resulta no desenvolvimento alterado dos linfócitos.
- e. As células T reguladoras falham em ativar as células T autorreativas nos órgãos linfoides secundários.



Moléculas individuais de imunoglobulina G humana, o anticorpo predominante na circulação e no tecido conjuntivo.

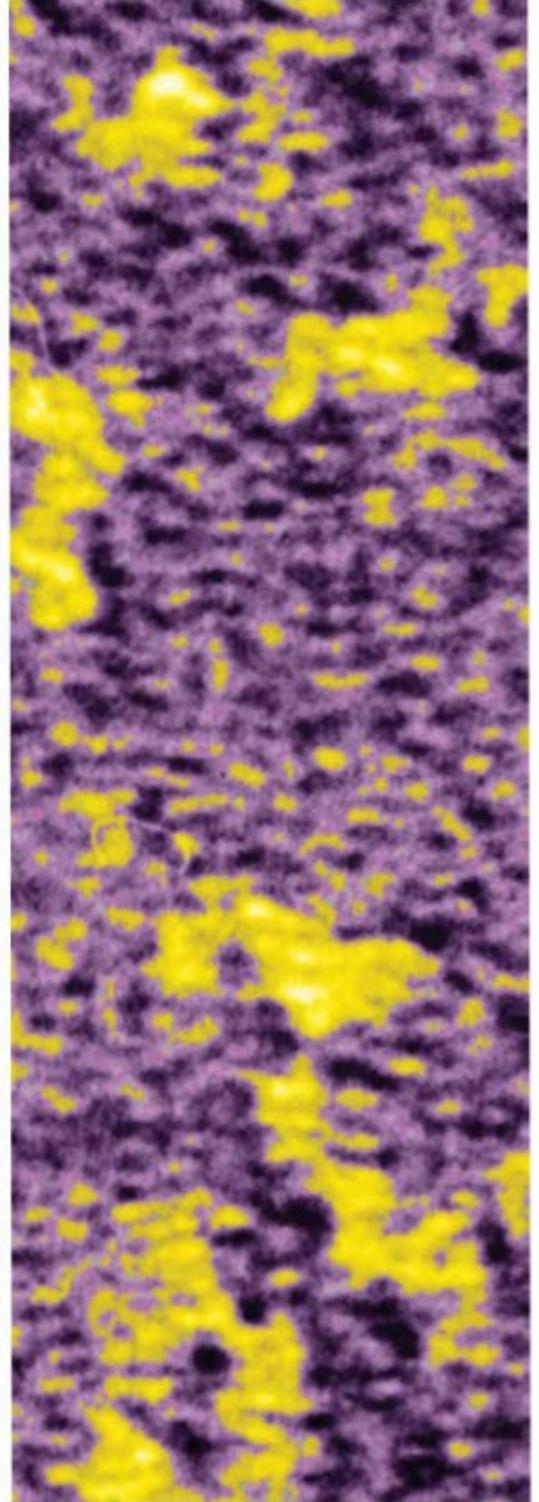
## Capítulo 4

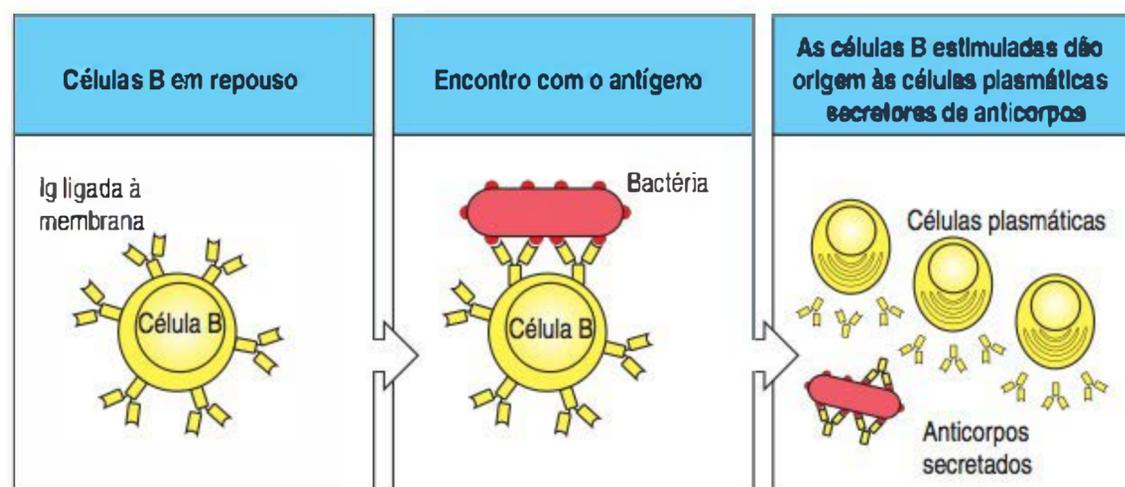
# Estrutura dos anticorpos e geração da diversidade das células B

Os patógenos e seus produtos podem ser encontrados tanto no interior das células infectadas como fora delas, no líquido intercelular e no sangue. Em uma resposta imune adaptativa, o corpo fica protegido dos patógenos extracelulares e de suas toxinas por meio dos **anticorpos**, a forma secretada do receptor de antígenos das células B (ver Seção 3-2). Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B efetores, ou células plasmáticas do sistema imune, em resposta à infecção. Eles circulam como um dos principais componentes do plasma no sangue e na linfa e estão sempre presentes nas superfícies mucosas. Os anticorpos podem reconhecer todos os tipos de macromoléculas biológicas, mas, na prática, as proteínas e os carboidratos são os antígenos mais comumente encontrados. A ligação do anticorpo a uma bactéria ou partícula viral pode incapacitar o patógeno e também torná-lo suscetível à destruição por outros componentes do sistema imune. Os anticorpos são a melhor fonte de imunidade protetora, e as vacinas mais eficientes protegem o corpo humano pela da estimulação da produção de anticorpos de alta qualidade.

Como visto no Capítulo 3, os anticorpos são proteínas muito variáveis. Uma determinada molécula de anticorpo é **específica**, ou seja, ela só pode ligar-se a um antígeno ou a um número muito pequeno de antígenos diferentes. O sistema imune tem potencial de produzir anticorpos contra um grande número de substâncias, em paralelo com a enorme quantidade de diversos antígenos estranhos que uma pessoa pode ser exposta durante sua vida. Portanto, os anticorpos são coletivamente diversos em suas especificidades de ligação aos antígenos; o número total de diferentes anticorpos específicos que pode ser produzido por um indivíduo é conhecido como o **repertório de anticorpos** e pode ser de até  $10^{16}$ . Na prática, o número de células B limita o verdadeiro repertório em cerca de  $10^9$ .

Os anticorpos são a forma secretada das imunoglobulinas. Durante seu desenvolvimento, uma célula B individual é destinada a produzir imunoglobulina com uma única especificidade antigênica; assim, em conjunto as células B maduras produzem imunoglobulinas de muitas especificidades diferentes. Antes de encontrar o antígeno, uma célula B madura só expressa imunoglobulina em uma forma ligada à membrana, que atua como receptor celular para o antígeno. Quando o antígeno se liga a esse receptor, a célula B é estimulada a proliferar e a se diferenciar em **células plasmáticas**, que, então, secretam grandes quantidades de anticorpos com a mesma especificidade da imunoglobulina ligada à membrana (**Figura 4.1**). Este é um exemplo do princípio da seleção clonal, na qual se baseiam as respostas imunes adaptativas (ver Seção 3-4). A produção de anticorpos é a única função efetora dos linfócitos B do sistema imune. A incapacidade de produção de imunoglobulinas, chamada de agamaglobulinemia, torna as pessoas afetadas suscetíveis a determinados tipos de infecção.





A primeira parte deste capítulo descreve a estrutura geral das imunoglobulinas e a segunda considera como a diversidade de imunoglobulinas é produzida nas células B em desenvolvimento. Depois que uma célula B madura encontrou seu antígeno específico, ocorre modificações na especificidade e nas funções efetoras dos anticorpos que ela produz; estas são discutidas na parte final do capítulo.

### A base estrutural da diversidade de anticorpos

A função de uma molécula de anticorpo na defesa do hospedeiro é reconhecer e ligar-se ao seu antígeno correspondente, direcionando o antígeno ligado para outros componentes do sistema imune. Esses componentes, então, destroem o antígeno ou o eliminam do organismo. A ligação do antígeno e a interação com outras células e moléculas do sistema imune são realizadas por diferentes partes da molécula do anticorpo. Uma parte é altamente variável no sentido de que sua sequência de aminoácidos difere de forma considerável de anticorpo para anticorpo. Essa porção variável contém o sítio de ligação do antígeno e confere a especificidade do anticorpo. O resto da molécula é bem menos variável quanto à sequência de aminoácidos. Essa porção constante do anticorpo interage com outros componentes do sistema imune.

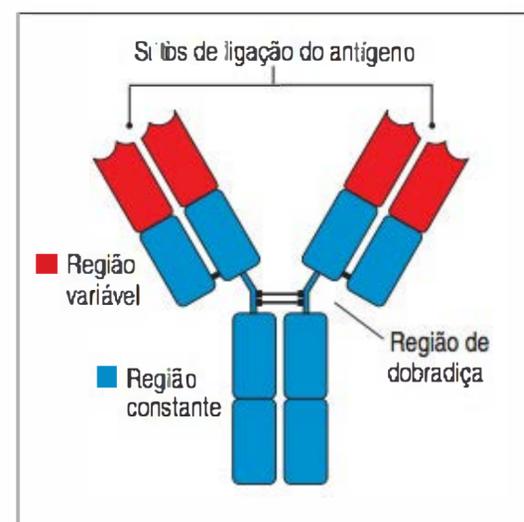
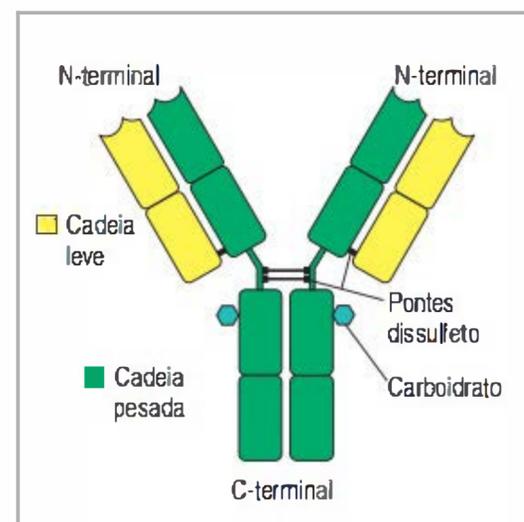
As imunoglobulinas se dividem em cinco classes ou isotipos, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Elas são distinguidas com base nas diferenças estruturais na porção constante da molécula e possuem diferentes funções efetoras. Primeiro consideraremos a estrutura geral das imunoglobulinas e depois examinaremos com mais detalhes as características estruturais que conferem a especificidade antigênica. A IgG, o anticorpo mais abundante no sangue e na linfa, é usado para ilustrar as características estruturais comuns das imunoglobulinas.

#### 4-1 Anticorpos são compostos de polipeptídeos com regiões variáveis e constantes

Os anticorpos são glicoproteínas compostas de uma unidade básica de quatro cadeias polipeptídicas. Essa unidade consiste em duas **cadeias pesadas** (**cadeias H** de *heavy chains*) e duas **cadeias leves** (**cadeias L** de *light chains*) que estão reunidas em uma estrutura que se assemelha à letra Y (**Figura 4.2**; imagem superior). Uma molécula de IgG tem peso molecular de cerca de 150 kDa, para o qual cada cadeia pesada contribui com cerca de 50 kDa e cada cadeia leve com aproximadamente 25 kDa. Cada braço do Y é composto por uma cadeia leve completa, pareada com a região amino-terminal da cadeia pesada, covalentemente ligada por uma ponte dissulfeto. A haste do Y consiste nas porções carboxiterminais das duas cadeias pesadas, pareadas. As duas cadeias pesadas também estão ligadas entre si por pontes dissulfeto.

As cadeias polipeptídicas dos diferentes anticorpos variam muito quanto à sequência de aminoácidos, e as diferenças nas sequências estão concentradas na região amino-terminal de cada tipo de cadeia, conhecida como a **região variável**, ou **região V**. Essa variabilidade é a razão para a grande diversidade de especificidades de

**Figura 4.1** As células plasmáticas secretam anticorpos com a mesma especificidade pelo antígeno que a da imunoglobulina ligada à membrana expressa pelas suas células B precursoras. Uma célula B madura expressa imunoglobulina (Ig) ligada à membrana com uma única especificidade antigênica. Quando um antígeno estranho se liga pela primeira vez a essa imunoglobulina, a célula B é estimulada a proliferar. Sua descendência se diferencia em células plasmáticas, que secretam anticorpos da mesma especificidade que os da imunoglobulina ligada à membrana.



**Figura 4.2** A molécula da imunoglobulina G (IgG). Como é demonstrado na imagem superior, cada molécula de IgG é constituída de duas cadeias pesadas idênticas (em verde) e duas cadeias leves idênticas (em amarelo). O carboidrato (em azul) está ligado às cadeias pesadas. A imagem inferior apresenta as localizações das regiões variável (V) e constante (C), na molécula de IgG. As regiões amino-terminais (em vermelho) das cadeias leves e pesadas são variáveis em sequência, de uma molécula de IgG para outra; as demais regiões possuem sequência constante (em azul). Para simplificar, o carboidrato é omitido deste painel e da maioria das figuras subsequentes. Uma região flexível de dobradiça da IgG está localizada entre os dois braços, na haste do Y.

**Figura 4.3** A molécula de imunoglobulina, em forma de Y, pode ser investigada com uma protease. O tratamento da IgG com a enzima papaína resulta na clivagem proteolítica da dobradiça de cada cadeia pesada, como demonstram as tesouras, e a redução das pontes dissulfeto que conectam as duas dobradiças. Assim, a molécula da IgG é dissecada em três peças: dois fragmentos Fab e um fragmento Fc. A redução das pontes dissulfeto não se deve à atividade da papaína, mas é causada por uma cisteína livre na mistura de reação, que é necessária para estabilizar a enzima.

ligação de antígenos entre os anticorpos, porque o pareamento das regiões V de uma cadeia pesada e de uma cadeia leve forma o **sítio de ligação do antígeno** (Figura 4.2; imagem inferior). Cada molécula de anticorpo, em forma de Y, tem dois sítios idênticos de ligação de antígeno, um em cada extremidade do braço. As demais partes da cadeia leve e da cadeia pesada têm uma variação muito mais limitada de sequência de aminoácidos entre os diferentes anticorpos e por isso são conhecidas como **regiões constantes** ou **regiões C**.

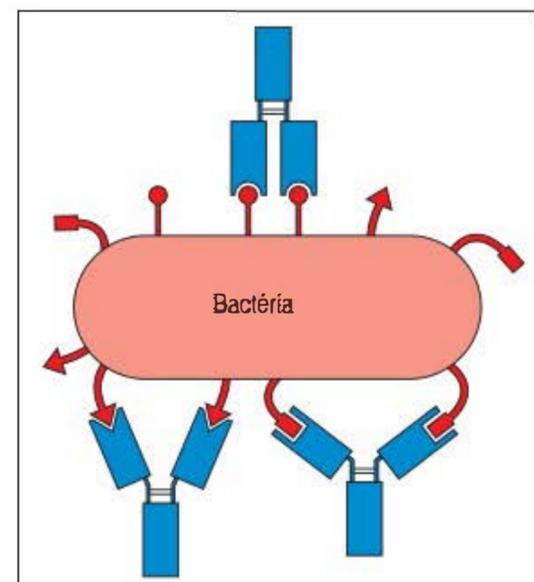
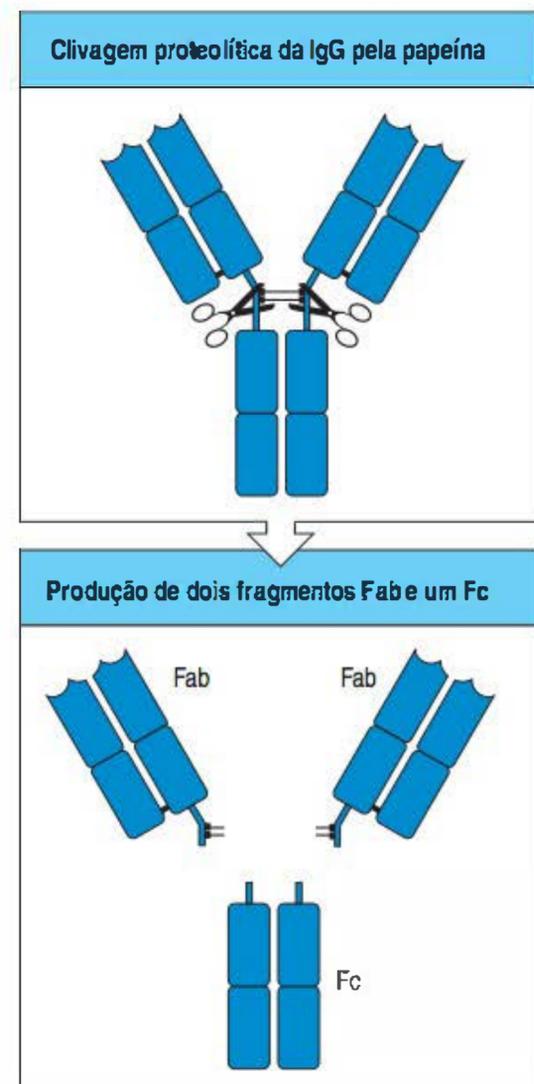
Na IgG, uma porção relativamente desestruturada no meio da cadeia pesada forma uma região flexível de dobradiça, onde a molécula pode ser clivada para produzir fragmentos definidos de anticorpo. Esses fragmentos são úteis em proporcionar informações acerca da estrutura e função do anticorpo, porque podem ser usados para analisar de forma separada as funções de ligação do antígeno e efetora da molécula. A digestão com a protease vegetal papaína produz três fragmentos, correspondentes aos dois braços e a haste (Figura 4.3). Os fragmentos correspondentes aos braços são chamados de **Fab** (de *Fragment antigen binding*) porque ligam-se ao antígeno. O fragmento correspondente a haste é chamado de **Fc** (de *Fragmento cristalizável*) porque, no primeiro experimento desse tipo, ele cristalizou. Por isso, a haste de uma molécula de anticorpo completa é conhecida como **Região Fc** ou **Porção Fc** e os braços como Fab. A dobradiça da molécula de IgG permite que os dois Fabs adotem muitas posições relativas diferentes entre si. Essa flexibilidade permite que antígenos distribuídos em distâncias distintas na superfície dos patógenos sejam ligados pelos dois braços Fab de uma molécula de IgG (Figura 4.4).

Diferenças nas regiões C da cadeia pesada definem cinco **isotipos** ou **classes** de imunoglobulinas, que possuem funções diferentes na resposta imune. São eles a **Imunoglobulina G (IgG)**, a **Imunoglobulina M (IgM)**, a **Imunoglobulina D (IgD)**, a **Imunoglobulina A (IgA)** e a **Imunoglobulina E (IgE)** (Figura 4.5). Suas cadeias pesadas são representadas pela letra grega minúscula correspondente ( $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$  e  $\epsilon$ , respectivamente).

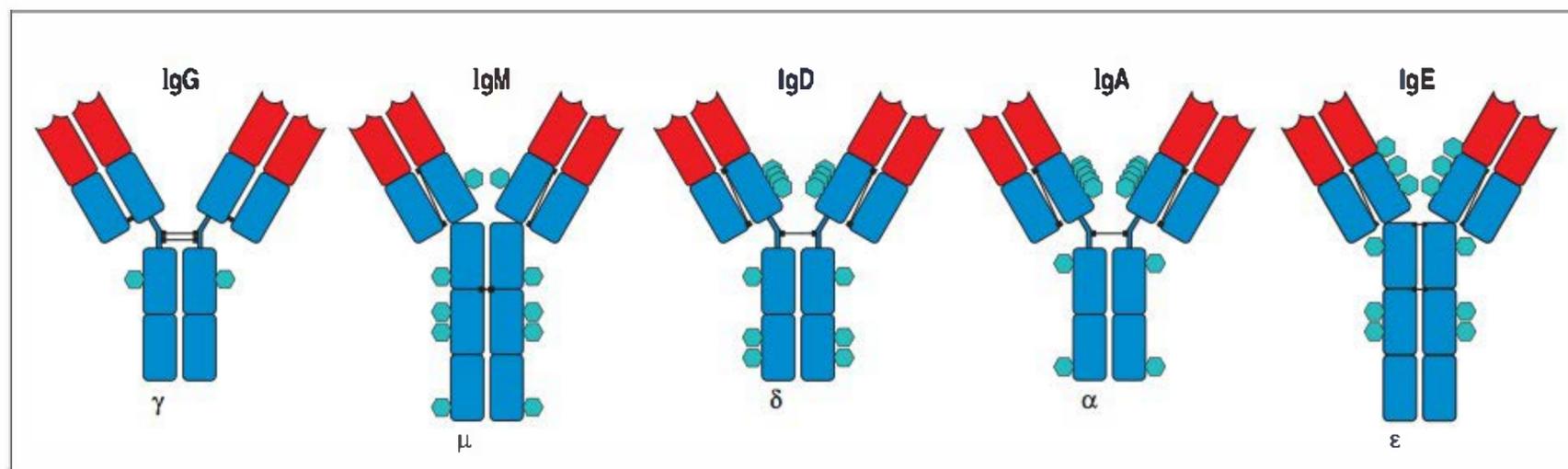
A cadeia leve possui somente dois isotipos, denominados **kappa ( $\kappa$ )** e **lambda ( $\lambda$ )**. Nenhuma diferença funcional foi encontrada entre anticorpos que possuem cadeias leves  $\kappa$  e os que portavam cadeias leves  $\lambda$ . Cadeias leves dos dois isotipos são encontradas associadas com qualquer isotipo de cadeias pesadas. Cada anticorpo, porém, contém cadeias leves  $\kappa$  ou cadeias leves  $\lambda$ , mas nunca ambas. A abundância relativa de cadeias leves  $\kappa$  e varia com a espécie animal. No homem, dois terços das moléculas de anticorpos possui cadeias  $\kappa$  e um terço possui cadeias  $\lambda$ .

#### 4-2 As cadeias de imunoglobulinas são dobradas em domínios proteicos estáveis e compactos

Os anticorpos atuam no ambiente extracelular, na presença de uma infecção, onde podem encontrar variações de pH, concentração de sais, enzimas proteolíticas e outros fatores potencialmente desestabilizadores. Entretanto, sua estrutura os permite suportar essas condições severas. As cadeias leves e pesadas consistem em uma série de sequências motivo similares. Um único motivo possui cerca de 100 a 110 aminoácidos de extensão e se dobra em um domínio proteico compacto e estável chamado de **domínio de imunoglobulina**. Cada cadeia de imunoglobulina é composta por uma série linear desses domínios.



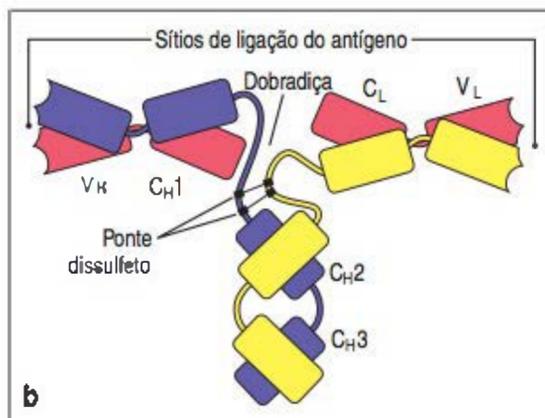
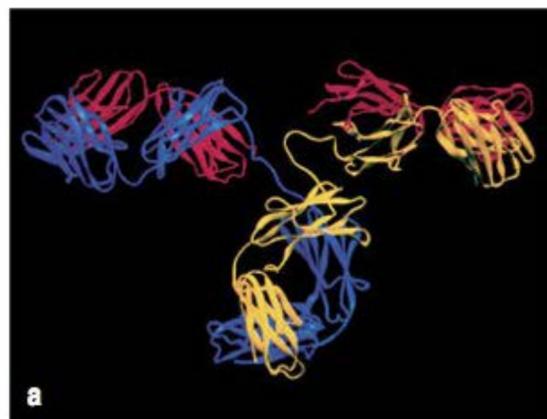
**Figura 4.4** A dobradiça flexível da molécula da IgG permite que ela se ligue com ambos os braços a muitos arranjos de antígenos diferentes, nas superfícies dos patógenos. São apresentadas três moléculas de IgG, ligando-se com ambos os braços a antígenos que estão localizados a diferentes distâncias da superfície de uma bactéria.



A região V, na extremidade amino-terminal de cada cadeia pesada ou leve, é composta de um único **domínio variável (domínio V)**,  $V_H$  na cadeia pesada e  $V_L$  na cadeia leve. Juntos, um domínio  $V_H$  e um domínio  $V_L$  formam o sítio de ligação do antígeno. Os outros domínios possuem pouca ou nenhuma diversidade de sequência em uma mesma classe de anticorpo e são denominados **domínios constantes (domínios C)**, que compõem as regiões C. A região constante de uma cadeia leve é constituída de um único domínio  $C_L$ , ao passo que a região constante de uma cadeia pesada é composta de três ou quatro domínios C, dependendo do isotipo. As cadeias  $\gamma$  da IgG possuem três domínios,  $C_H1$ ,  $C_H2$  e  $C_H3$ . Alguns outros isotipos possuem quatro domínios C (ver Figura 4.5). Na molécula de IgG completa, o pareamento das quatro cadeias polipeptídicas produz três regiões globulares, correspondendo aos dois braços Fab e a haste Fc, sendo cada uma delas composta por quatro domínios de imunoglobulinas (Figura 4.6).

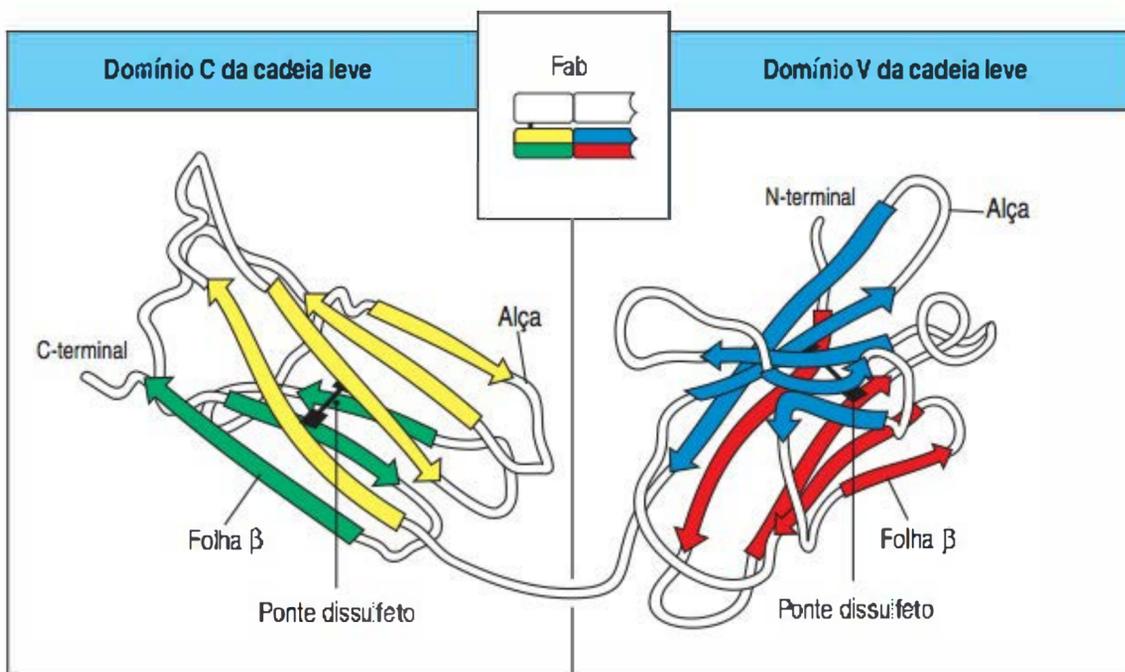
A estrutura de um único domínio de imunoglobulina pode ser comparada a um sanduíche, no qual duas folhas  $\beta$  (as fatias de pão) são mantidas juntas por fortes interações hidrofóbicas entre as cadeias laterais dos aminoácidos constituintes (o recheio). A estrutura é estabilizada por uma ponte dissulfeto entre as duas folhas  $\beta$ . As fitas adjacentes, nas folhas  $\beta$ , são conectadas por alças da cadeia polipeptídica. Esse arranjo das folhas  $\beta$  fornece um arcabouço estrutural estável em todos os domínios de imunoglobulinas, já a sequência de aminoácidos das alças pode variar para conferir diferentes propriedades de ligação ao domínio. As similaridades e diferenças estruturais entre os domínios C e V da cadeia leve estão ilustradas na Figura 4.7.

Embora os domínios de imunoglobulinas tenham sido descobertos primeiro nos anticorpos, domínios muito similares, conhecidos geralmente como **domínios semelhantes as imunoglobulinas**, foram depois encontrados em muitas outras proteínas e são comuns em proteínas secretadas ou de superfície celular do sistema imune. Em conjunto, essas proteínas formam a **superfamília das imunoglobulinas**.



**Figura 4.5** As estruturas das classes de imunoglobulinas humanas. Observe as diferenças de tamanho das regiões C da cadeia pesada, as localizações das pontes dissulfeto que unem as cadeias e a presença de uma região de dobradiça na IgG, na IgA e na IgD, mas não na IgM e nem na IgE. O isotipo da cadeia pesada de cada anticorpo está indicado pela letra grega. Os isotipos também diferem na distribuição dos grupos de carboidratos ligados à porção N-terminal (em azul claro). Todas essas imunoglobulinas ocorrem como monômeros, em sua forma ligada à membrana. Em sua forma solúvel, secretada, a IgD, a IgE e a IgG são sempre monômeros; a IgA forma monômeros e dímeros, e a IgM forma somente pentâmeros.

**Figura 4.6** As cadeias pesada e leve de uma molécula de imunoglobulina são constituídas por uma série de domínios proteicos semelhantes. A imagem a apresenta um diagrama em fitas, que traça o curso dos arcabouços das cadeias polipeptídicas da molécula da IgG. As cadeias pesadas estão representadas em amarelo e em roxo, e as cadeias leves, em vermelho. A molécula é composta de três porções globulares de tamanhos semelhantes, que correspondem à haste Fc e aos braços Fab. Cada uma dessas porções globulares é formada por quatro domínios de imunoglobulina. O diagrama esquemático no quadro b apresenta a estrutura em domínios de uma molécula de IgG. A cadeia leve (em vermelho) possui um domínio variável ( $V_L$ ) e um domínio constante ( $C_L$ ). A cadeia pesada  $\gamma$  (em amarelo e em roxo) possui um domínio variável ( $V_H$ ) e três domínios constantes ( $C_H1$ ,  $C_H2$  e  $C_H3$ ). Imagem cortesia de L. Harris.



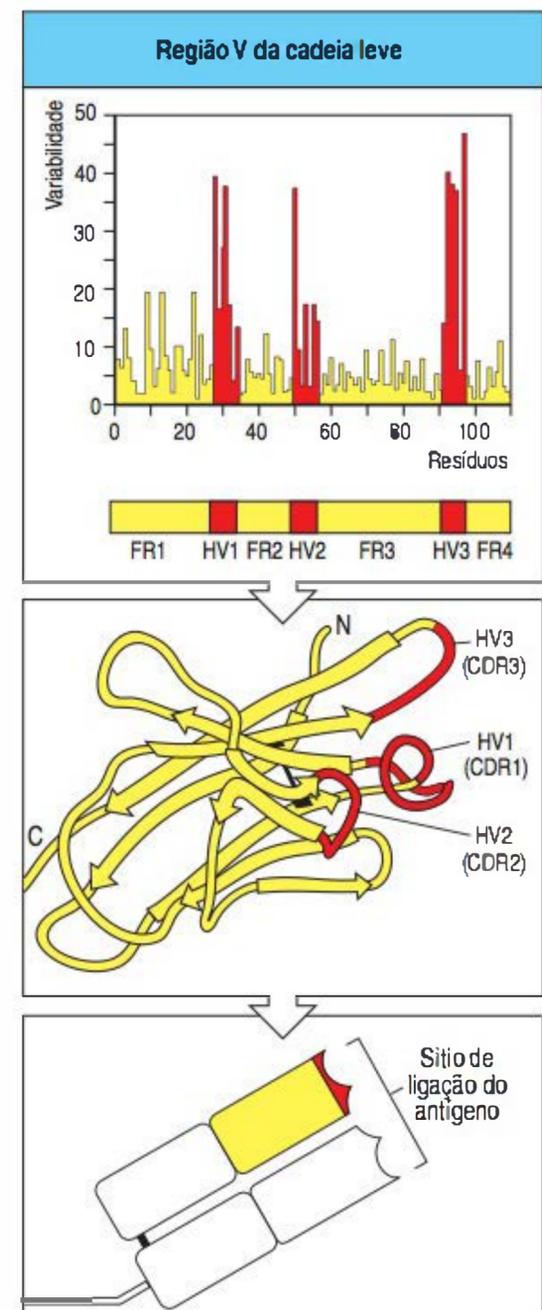
**Figura 4.7** A estrutura tridimensional dos domínios C e V da imunoglobulina. Uma cadeia leve é dobrada em um único domínio C (imagem esquerda) e um único domínio V (imagem direita). O detalhe apresenta a localização na porção Fab da molécula de IgG. A dobradura do arcabouço da cadeia polipeptídica está representada como um diagrama de fitas, no qual as setas grossas, coloridas, correspondem às partes da cadeia que formam as folhas β. As setas apontam do terminal amino para o terminal carboxila da cadeia. Fitas adjacentes de cada folha β correm em direções opostas (antiparalelas), como é mostrado pelas setas, e estão conectadas por alças. Em um domínio C, há quatro folhas β na folha β superior (em amarelo) e três na folha inferior (em verde). Em um domínio V há cinco fitas na folha superior (em azul) e três na inferior (em vermelho).

### 4-3 O sítio de ligação do antígeno é formado por regiões hipervariáveis de um domínio V da cadeia pesada e de um domínio V da cadeia leve

Uma comparação entre os domínios V das cadeias pesadas e leves de diferentes moléculas de anticorpos mostrou que as diferenças nas sequências de aminoácidos estão concentradas em determinadas regiões específicas, chamadas de **regiões hipervariáveis (HV)**, flanqueadas por regiões de menor variabilidade, as **regiões de moldura** (Figura 4.8; imagem superior). Em cada domínio V, são encontradas três regiões hipervariáveis. Quando identificadas na estrutura dobrada de um domínio V, as regiões hipervariáveis estão localizadas nas três alças expostas na extremidade do domínio mais distante da região constante. As regiões da moldura correspondem às fitas β e as alças restantes. Esta relação é ilustrada para o domínio V da cadeia leve, na Figura 4.8 (imagem central). Assim, a estrutura do domínio da imunoglobulina proporciona a capacidade de variabilidade localizada dentro de uma moldura estruturalmente constante.

O pareamento de uma cadeia leve e de uma cadeia pesada em uma molécula de anticorpo aproxima as alças hipervariáveis de cada domínio V criando uma super-

**Figura 4.8** As regiões hipervariáveis dos domínios V dos anticorpos estão localizadas nas alças discretas em uma extremidade da estrutura do domínio. A imagem superior mostra um histograma da variabilidade das 110 posições da sequência de aminoácidos de um domínio V de cadeia leve. Esse histograma é obtido por comparação de muitas sequências de cadeias leves. A variabilidade é a razão entre o número de diferentes aminoácidos encontrados em uma posição e a frequência do aminoácido mais comum naquela posição. O valor máximo possível de variabilidade é 400, o quadrado de 20, o número de aminoácidos diferentes encontrados em anticorpos. O valor mínimo é 1. Podem ser discernidas três regiões hipervariáveis (em vermelho: HV1, HV2 e HV3), flanqueadas por quatro regiões de leitura (em amarelo: FR1, FR2, FR3 e FR4). A imagem central apresenta a correspondência das regiões hipervariáveis com as três alças na extremidade do domínio V mais distante da região C. A localização das regiões hipervariáveis no domínio V da cadeia pesada é semelhante (não apresentado). As alças hipervariáveis contribuem em grande parte para a especificidade do sítio de ligação do antígeno, localizado no final de cada braço da molécula do anticorpo. As regiões hipervariáveis também são conhecidas como regiões determinantes de complementaridade: CDR1, CDR2 e CDR3. A imagem inferior mostra a localização da região V da cadeia leve na porção Fab da molécula de IgG.



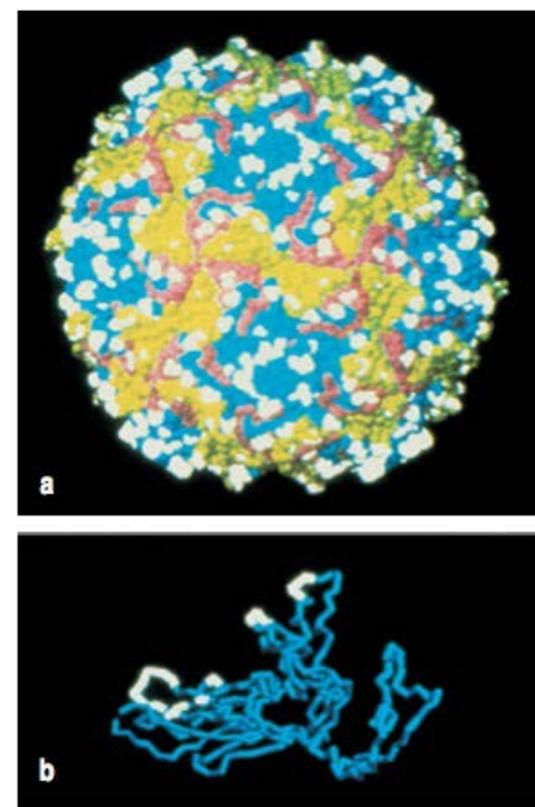
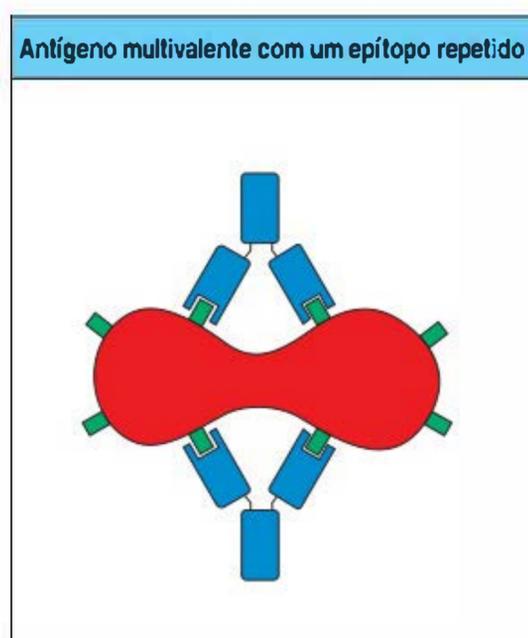
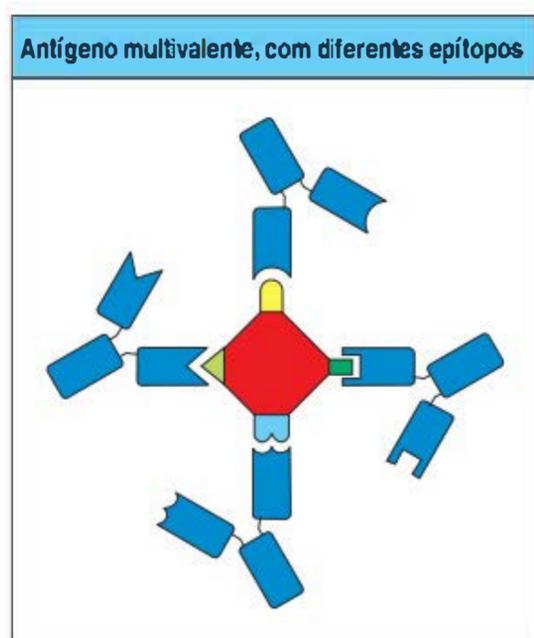
fície hipervariável, que forma o sítio de ligação do antígeno na extremidade de cada braço Fab (Figura 4.8; imagem inferior). As diferenças nas alças entre diferentes anticorpos criam tanto a especificidade do sítio de ligação do antígeno quanto a sua diversidade. As alças hipervariáveis também são chamadas de **regiões determinantes de complementaridade (CDRs)** porque proporcionam uma superfície de ligação que é complementar à de um antígeno.

#### 4-4 Os sítios de ligação do antígeno variam em forma e propriedades físicas

A função dos anticorpos é ligar-se aos micro-organismos e facilitar sua destruição ou eliminação do corpo. Os anticorpos mais eficazes contra infecções são, geralmente, aqueles que se ligam às moléculas expostas e acessíveis que constituem a superfície de um patógeno. A porção de um antígeno com a qual o anticorpo se liga é chamada de **determinante antigênico** ou **epítipo** (Figura 4.9). Na natureza, essas estruturas, na maioria das vezes, são carboidratos ou proteínas, porque as moléculas de superfície dos patógenos são glicoproteínas, polissacarídeos, glicolipídeos e peptideoglicanos. Macromoléculas complexas como essas contêm vários epítipos diferentes, e cada um pode ser ligado por um anticorpo diferente. Determinados epítipos são compostos por agrupamentos de aminoácidos ou por uma pequena parte de uma cadeia polissacarídica. Qualquer antígeno que contém mais de um epítipo, ou mais de uma cópia do mesmo epítipo, é conhecido como antígeno **multivalente** (Figura 4.10).

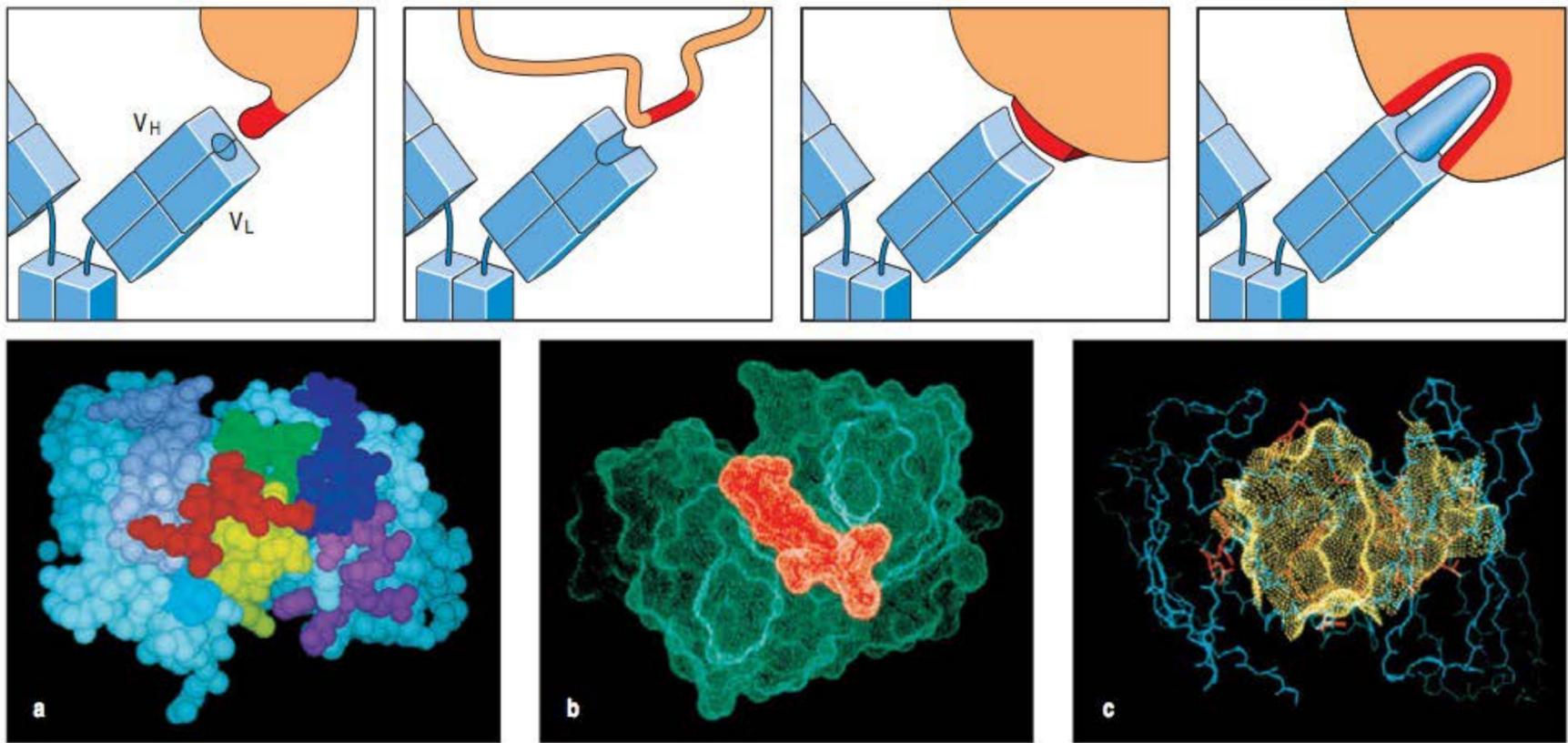
Os anticorpos podem ser produzidos contra uma variedade muito maior de estruturas químicas do que proteínas e carboidratos. Esses anticorpos, porém, estão mais relacionados a reações alérgicas e a doenças autoimunes do que com a imunidade protetora contra infecções. Por exemplo, anticorpos específicos contra o DNA são característicos da doença autoimune **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**, e as alergias podem ser causadas por anticorpos contra pequenas moléculas orgânicas, como os antibióticos e outros fármacos.

Os sítios de ligação do antígeno dos anticorpos variam de acordo com o tamanho e a forma do epítipo que eles reconhecem. Anticorpos que se ligam à extremidade de uma cadeia polipeptídica ou polissacarídica, por exemplo, usam um bolso profundo formado entre os domínios V de cadeia pesada e de cadeia leve (Figura 4.11, primeira imagem). Nesses casos, nem todos os CDRs fazem contato com o antígeno. Em contraste, anticorpos que se ligam a vários açúcares adjacentes de um polissacarídeo, ou a aminoácidos de um polipeptídeo, usam fendas menos profundas, mais longas, formadas por todos os CDRs opostos dos domínios  $V_H$  e  $V_L$  (Figura 4.11; segunda imagem). Epítipos desse tipo, em que o anticorpo se liga a partes de uma molécula que são adjacentes na sequência linear, são chamados de **epítipos lineares** (Figura 4.12; imagem à esquerda).



**Figura 4.9** Os epítipos para os anticorpos estão expostos na superfície dos patógenos. A imagem a apresenta uma partícula esférica de um poliovírus. Sua cobertura é um arranjo de três proteínas diferentes (indicadas em amarelo, azul e rosa). Na imagem b, uma molécula de uma das proteínas da cobertura viral, VP1 (em azul) está representada na forma como ela se encontra dobrada na partícula viral. A VP1 contém vários epítipos (em branco). Eles estão localizados na superfície da proteína e expostos na superfície da partícula viral. Imagem cortesia de D. Filman e J. M. Hogle.

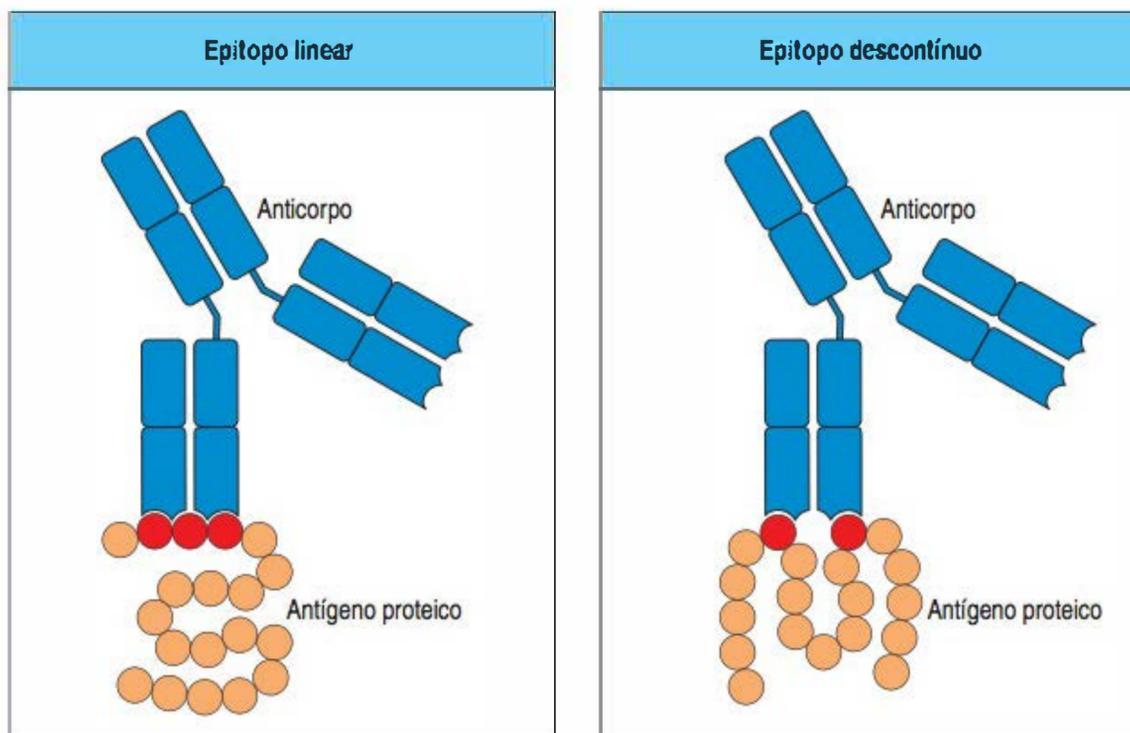
**Figura 4.10** Dois tipos de antígenos multivalentes. Muitos antígenos proteicos solúveis possuem vários epítipos diferentes, mas cada um está representado somente uma vez na superfície da proteína. Essa situação é esquematizada na imagem da esquerda, em que quatro moléculas de IgG com especificidades diferentes se ligam ao antígeno proteico usando apenas um braço Fab. Nas superfícies dos patógenos há várias cópias do mesmo epítipo, como o ilustrado pelo poliovírus na Figura 4.9. Essa situação, descrita na imagem da direita, permite que muitas moléculas de IgG com especificidade antigênica idêntica se liguem ao antígeno multivalente com ambos os braços Fab.



**Figura 4.11** Os epítomos podem se ligar em sítios de ligação do antígeno na forma de bolsas, fendas, superfícies lisas ou protuberâncias. A linha superior mostra representações esquemáticas de anticorpos (em azul) ligando-se a quatro tipos diferentes de epítomos (em vermelho). A primeira imagem mostra um pequeno epítopo compacto ligando-se a uma bolsa no sítio de ligação do antígeno; na segunda imagem, um epítopo, que consiste em uma parte de uma cadeia polipeptídica relativamente pouco dobrada, liga-se com uma fenda rasa; a terceira imagem apresenta um epítopo com uma superfície ampla ligando-se a uma superfície de extensão semelhante, mas complementar, na superfície do anticorpo; e na quarta imagem o epítopo é um bolso onde o sítio de ligação do antígeno se encaixa. Somente um braço Fab de cada anticorpo

está representado. As imagens cristalográficas na linha inferior são de fragmentos Fab que se ligam a antígenos de modo que correspondem às primeiras três imagens da linha superior. O quadro a mostra o epítopo de um peptídeo (em vermelho) ligado a um bolso formado pelas alças CDR (coloridas), o quadro b mostra um epítopo peptídico (em vermelho) ligado a uma fenda entre dois domínios V (em verde), e o quadro c mostra o Fab ligando-se a um epítopo de superfície da proteína lisozima. O contorno da superfície da lisozima (pontilhado em amarelo) está superposto ao sítio de ligação do antígeno do Fab. O arcabouço peptídico do Fab está apresentado em azul e os aminoácidos que contatam a lisozima estão em vermelho. Imagem cortesia de I.A. Wilson, R.L. Stanfield e S. Sheriff.

Outro tipo de epítopo é formado por partes de uma proteína que estão separadas na sequência de aminoácidos, mas que são reunidas na proteína dobrada, chamados de **epítomos conformacionais** ou **epítomos descontínuos** (Figura 4.12; ima-



**Figura 4.12** Epítomos lineares e descontínuos. Um epítopo linear de um antígeno proteico é formado por aminoácidos contíguos. Um epítopo descontínuo é formado de aminoácidos de diferentes partes do polipeptídeo, que se aproximam quando a cadeia se dobra.

gem à direita). Os anticorpos que se ligam a proteínas completas, com frequência fazem contato com uma área muito maior da superfície proteica que pode ser acomodada no interior de uma fenda entre os CDRs dos domínios  $V_H$  e  $V_L$ . Esses anticorpos podem não ter uma fenda de ligação discernível, mas interagem com os antígenos usando uma superfície (em geral com área de 700 a 900 Å<sup>2</sup>) que é formada pelos CDRs e pode até estender-se para além deles (Figura 4.11; linhas superior e inferior, terceira imagem). O quarto tipo de epítipo é um bolso no antígeno no qual o sítio de ligação com o antígeno se encaixa (Figura 4.11; linha superior, quarta imagem).

A ligação dos antígenos aos anticorpos baseia-se apenas em forças não covalentes – ligações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e interações hidrofóbicas. Os sítios de ligação do antígeno dos anticorpos são extremamente ricos em aminoácidos aromáticos, que podem participar de muitas interações hidrofóbica e van der Waals. Quanto melhor a adaptação geral entre as superfícies interativas do antígeno e do anticorpo, mais fortes serão as ligações formadas por essas forças de curto alcance. Assim, pequenas diferenças de forma e de propriedades químicas dos sítios de ligação podem dar origem a várias especificidades de anticorpos para o mesmo epítipo, mas elas se ligam a ele com diferentes forças de ligação ou **afinidades**. As ligações causadas pelas forças de van der Waals e pelas interações hidrofóbicas são complementadas pela formação de interações eletrostáticas (pontes salinas) e pontes de hidrogênio entre determinados grupos químicos no antígeno e em determinados resíduos de aminoácidos do anticorpo.

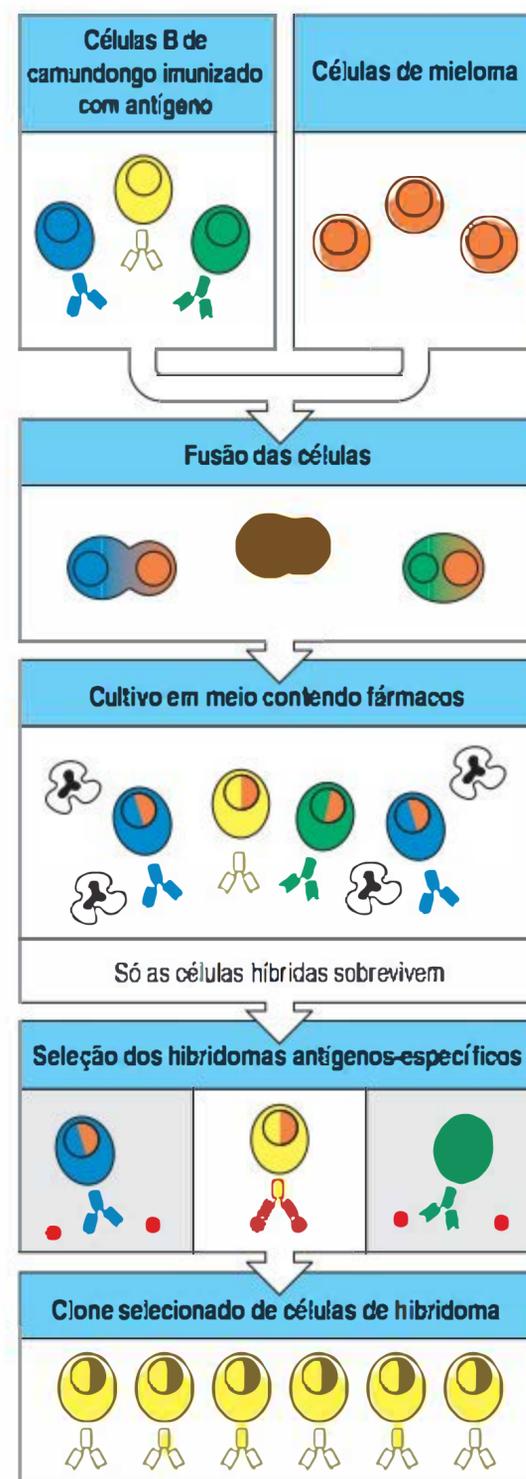
Na resposta imune, os anticorpos eficazes são aqueles que se ligam fortemente ao antígeno e não o soltam. Esse comportamento contrasta com o das enzimas, que se liga a um substrato, alterando quimicamente a estrutura e então o liberam. Entretanto, o mesmo conjunto de 20 aminoácidos é usado para produzir enzimas e anticorpos e, após pesquisas intensivas, foram encontrados alguns anticorpos que catalisam reações químicas envolvendo os antígenos ao qual se ligam. A aplicação desses **anticorpos catalíticos** na medicina está sendo explorada. Um possível uso de um anticorpo catalítico seria converter um produto químico tóxico no interior do organismo em um produto inócuo. Com esta finalidade, foram produzidos anticorpos catalíticos que se ligam à cocaína, ou à metanfetamina, e convertem essas drogas altamente viciantes em derivados que não tenham atividade psicoestimulante.

#### 4-5 Os anticorpos monoclonais são produzidos a partir de um clone de células produtoras de anticorpo

A especificidade e a força de um anticorpo pelo seu antígeno tornam os anticorpos reagentes úteis para detectar e quantificar antígenos específicos. Desse modo eles são usados em uma variedade de testes clínicos e laboratoriais e em pesquisas biológicas em geral. O método tradicional de produzir anticorpos de especificidade desejada é imunizar animais com o antígeno apropriado e então preparar **antissoro** a partir de seu sangue. A especificidade e qualidade de tais antissoros é altamente dependente da pureza da preparação do antígeno imunizante, porque os anticorpos serão produzidos contra todos os componentes estranhos que ele contenha. Como consequência, o antissoro específico contra uma única proteína ou carboidrato só pode ser produzido quando o antígeno já estiver disponível na forma purificada.

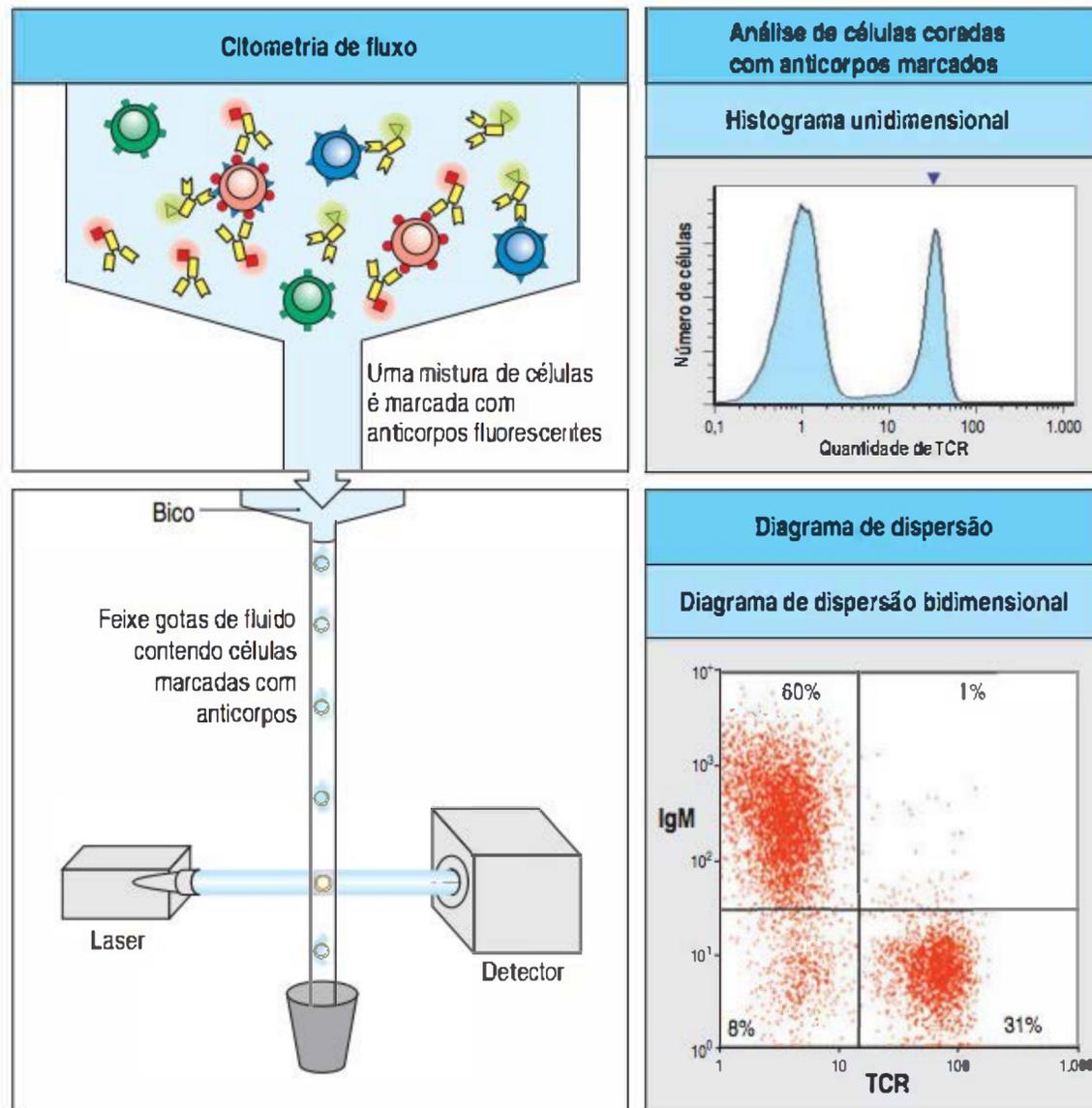
Um método mais moderno de produção de anticorpos não exige um antígeno purificado. Nesse método, as células B são isoladas dos animais imunizados, em geral camundongos, e imortalizadas por fusão com uma célula de tumor, para formar linhagens celulares de **hibridomas**, que crescem e produzem o anticorpo indefinidamente. Então as células dos hibridomas individuais são separadas, e as células que produzem anticorpos com a especificidade desejada são identificadas e selecionadas para posterior propagação. Os anticorpos produzidos por uma linhagem celular de hibridoma são todos idênticos e, por isso, chamados de **anticorpos monoclonais** (Figura 4.13).

Desde a invenção dos hibridomas, na década de 1970, os anticorpos monoclonais têm substituído os antissoros em muitos testes clínicos. Eles também têm sido usa-



**Figura 4.13** Produção de um anticorpo monoclonal de camundongo. Linfócitos de um camundongo imunizado com o antígeno são fusionados com células de mieloma, por meio de polietilenoglicol. As células são então cultivadas em presença de fármacos que matam o mieloma, mas que permitem o crescimento das células de hibridoma. Os linfócitos não fundidos também morrem. Culturas individuais dos hibridomas são testadas para determinar se eles produzem o anticorpo desejado. As células são então clonadas para produzir uma cultura homogênea de células que produzem o anticorpo monoclonal. Os mielomas são tumores de células plasmáticas. Os mielomas usados para produzir hibridomas foram selecionados para não expressar cadeias pesadas e leves. Assim, os hibridomas só expressam o anticorpo produzido pela sua célula B correspondente.

dos para identificar numerosas proteínas de superfície das células do sistema imune, antes desconhecidas. Todas as cerca de 250 proteínas de superfície celular da série CD (p. ex., CD4 e CD8) foram descobertas com o uso de anticorpos monoclonais. As reações dos anticorpos monoclonais com diferentes tipos de células são avaliadas através da técnica de citometria de fluxo (Figura 4.14).



**Figura 4.14** A citometria de fluxo permite que células individuais sejam identificadas por suas moléculas de superfície celular. As imagens à esquerda ilustram os princípios da citometria de fluxo. As células humanas são marcadas com anticorpos monoclonais de camundongos, específicos para proteínas de superfície celular humanas, sendo os anticorpos com diferentes especificidades marcados com corantes fluorescentes de diferentes cores. As células marcadas passam através do bico, formando uma corrente de gotas, cada uma contendo uma célula. A corrente de células passa através de um feixe de laser que faz com que os corantes fluorescentes emitam luzes de diferentes comprimentos de ondas. Os sinais emitidos são analisados por um detector: células com determinadas características são contadas e a abundância de cada tipo de moléculas de superfície celular marcada é medida. As imagens à direita mostram como os dados obtidos podem ser representados, como é exemplificado pela presença de IgM e de receptores de células T (TCR) nos linfócitos do baço humano. A expressão da IgM e de TCR distingue entre células B e T, respectivamente. Quando a presença de um tipo de molécula é analisada, os dados em geral são apresentados como um histograma, como é apresentado na imagem superior, do TCR. No histograma são distinguidas duas populações de células. O pico maior, à esquerda, consiste em linfócitos (a maioria células B), que não se ligam ao anticorpo monoclonal anti-TCR; esta população compreende 58% do número total de cé-

lulas. O pico menor, à direita, corresponde a células T que se ligam ao anticorpo anti-TCR, compreendendo 32% do total de células da população. Gráficos bidimensionais (imagem inferior, à direita) são usados para comparar a expressão de duas moléculas de superfície celular. O eixo horizontal representa a quantidade de anticorpo anti-TCR fluorescente ligado por uma célula; o eixo vertical representa a quantidade de anticorpo anti-IgM fluorescente ligado. Cada ponto representa o valor obtido para uma única célula. Em geral são analisados muitos milhares de células, e os pontos podem se misturar nas partes do gráfico altamente povoadas. O diagrama de dispersão é dividido em quatro quadrantes, que correspondem às quatro populações celulares distinguidas pela análise com os dois anticorpos. No quadrante superior esquerdo estão as células B; elas ligam o anticorpo anti-IgM, mas não o anticorpo anti-TCR, compreendendo 60% das células. No quadrante inferior à direita, estão as células T; elas ligam o anticorpo anti-TCR, mas não o anticorpo anti-IgM, compreendendo 31% das células. No quadrante inferior à esquerda, as células que não ligam nem o anticorpo anti-IgM, nem o anti-TCR. Como nenhum linfócito expressa simultaneamente IgM e TCR em sua superfície, essas reações duplas (1% do total) surgem da imprecisão no uso de quadrantes para separar a população celular e do artifício experimental, por exemplo, a ligação inespecífica de moléculas de anticorpos a células que não expressam seus antígenos específicos.

Na medicina, a citometria de fluxo é usada para analisar as populações de células no sangue periférico e detectar perturbações causadas por doenças. Por exemplo, crianças com um raro defeito genético não possuem células B e não produzem anticorpos. Por um período de cerca de um ano após o nascimento, enquanto ainda mamam, essas crianças estão protegidas de infecções pelos anticorpos proporcionados pelas mães, mas essa proteção declina com a idade. Então elas se tornam suscetíveis a infecções com bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*, que, se não tratadas com antibióticos, poderão levar à morte. O conhecimento de que uma pessoa é deficiente em células B permite prevenir infecções através de injeções regulares de anticorpos purificados de uma mistura de soros de doadores de sangue saudáveis.

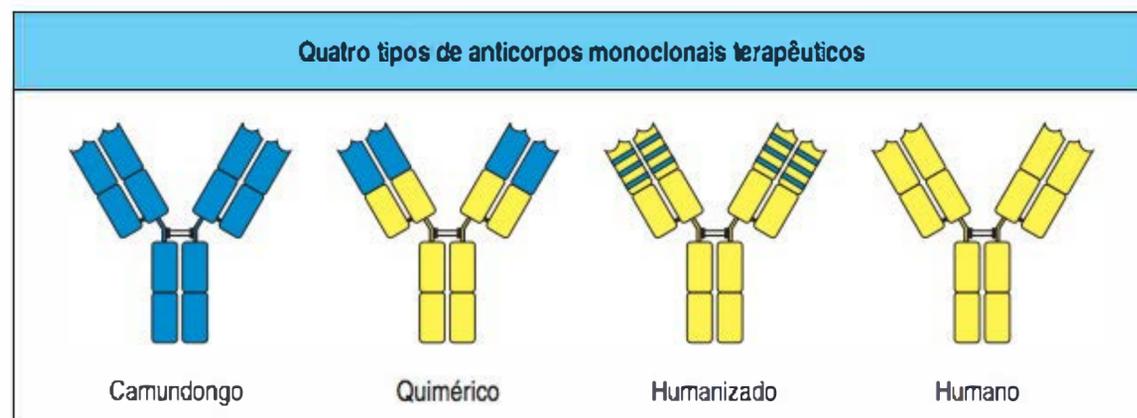
#### 4-6 Os anticorpos monoclonais são usados como tratamentos para várias doenças

Os anticorpos monoclonais são usados na terapia e em diagnóstico. A primeira aplicação terapêutica bem-sucedida foi de um anticorpo monoclonal de camundongo específico para o antígeno CD3 de células T humanas. Ele foi usado para bloquear respostas de células T e assim evitar a rejeição eminente de rins transplantados, mediada por células T. Entretanto, esse anticorpo tinha uso limitado porque após o primeiro tratamento, o homem produz anticorpos específicos contra as regiões C do anticorpo de camundongo. A interação desses anticorpos com uma dose subsequente de anticorpos monoclonais de camundongos diminui o efeito terapêutico destes e aumenta a probabilidade de complicações. Para reduzir esse problema, a engenharia genética tem sido usada para produzir **anticorpos monoclonais quiméricos** que combinam as regiões V de camundongos com as regiões C humanas (Figura 4.15).

Um anticorpo monoclonal quimérico desse tipo, chamado rituximab, é usado para tratar alguns tipos de linfoma de células B não Hodgkin. O rituximab é específico para a proteína de superfície celular CD20, que é encontrada em células B humanas normais e malignas e influencia na proliferação e sobrevivência das células B. Ele se liga fortemente tanto a células B normais quanto a células B malignas e visa sua rápida destruição pelas células NK, as quais possuem um receptor de superfície que se liga ao Fc da IgG ligada a células B por meio de seus braços Fab. Apesar da perda temporária das células B normais, os pacientes tratados continuam produzindo anticorpos porque as células plasmáticas não possuem o CD20 e não são afetadas pelo rituximab. Populações normais de células B circulantes normalmente são reconstituídas em até um ano após o tratamento. Desde sua aprovação para uso clínico em 1997, mais de 600.000 pacientes já foram tratados com rituximab.

Outra estratégia para reduzir a tendência de anticorpos monoclonais de camundongos em provocar anticorpos humanos contra eles é **humanizar** os anticorpos monoclonais por engenharia genética. Nesse procedimento, as sequências que codificam as alças CDR das cadeias pesada e leve do anticorpo monoclonal de camundongo são usadas para substituir as sequências correspondentes de CDR de uma imunoglobulina humana (ver Figura 4.15). As células que expressam os genes humanizados de cadeia pesada e de cadeia leve produzem um anticorpo no qual só as alças

**Figura 4.15 Anticorpos monoclonais no tratamento de doenças.** Anticorpos monoclonais de camundongos foram os primeiros anticorpos usados terapêuticamente, mas o sistema imune humano percebe a proteína de camundongo como estranha e produz anticorpos que se ligam aos anticorpos de camundongos e os eliminam. Para amenizar esse problema, foram produzidos anticorpos quiméricos, nos quais as regiões constantes dos anticorpos monoclonais de camundongo (em azul) são substituídas por regiões constantes humanas (em amarelo). Avanços nessa estratégia permitiram a produção de anticorpos humanizados onde só as alças CDR são oriundas de camundongo. Agora, anticorpos completamente humanos podem ser produzidos, a partir de hibridomas humanos ou de camundongos nos quais os genes de imunoglobulina são substituídos por genes de imunoglobulina humana. Os quatro tipos de anticorpos já foram usados terapêuticamente.



CDR são originárias de camundongo e o restante é humano. O omalizumab é um anticorpo humanizado específico para a IgE que está sendo avaliado para o tratamento da asma alérgica. Ao ligar-se à região constante da IgE, o anticorpo terapêutico impede o recrutamento de mastócitos, eosinófilos e basófilos para a resposta alérgica. Dois outros métodos produzem anticorpos monoclonais completamente humanos, para uso terapêutico, e evitam os problemas associados com as imunoglobulinas de camundongo. No primeiro, os anticorpos são produzidos por camundongos cujos genes de imunoglobulina de camundongo foram substituídos por seus equivalentes humanos. O segundo é produzir hibridomas humanos e desenvolvê-los em cultura de tecidos. O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano, amplamente usado, específico contra a citocina inflamatória TNF- $\alpha$  (ver Seção 2-13). Ele é usado no tratamento da artrite reumatoide, uma condição em que a inflamação crônica das articulações é perpetuada pelo TNF- $\alpha$ .

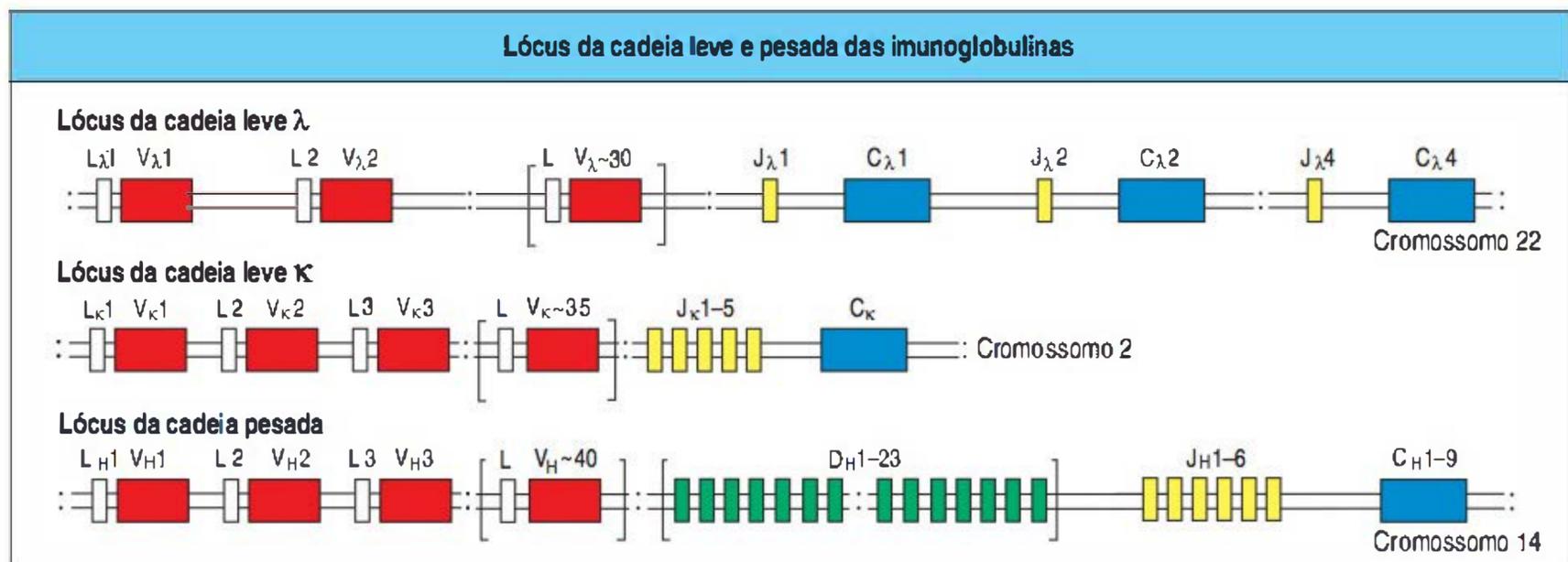
## Resumo

Os anticorpos IgG são constituídos de quatro cadeias polipeptídicas – duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas. Cada cadeia possui uma região V que contribui para o sítio de ligação do antígeno e uma região C que, na cadeia pesada, determina o isotipo do anticorpo e suas funções efetoras especializadas. A molécula de IgG possui a forma de Y, onde a haste e os braços têm tamanhos comparáveis e são flexíveis. Cada braço contém um sítio de ligação do antígeno, e a haste contém os sítios de ligação para as células e moléculas efetoras, que permitem a eliminação do antígeno ligado do organismo. As cadeias de imunoglobulinas são constituídas por uma série de domínios de imunoglobulinas estruturalmente relacionadas. Nos domínios V, a variabilidade de sequências está localizada em três regiões hipervariáveis, correspondendo a três alças que estão agrupadas em uma extremidade do domínio. Na molécula do anticorpo, as alças hipervariáveis da cadeia pesada e leve formam uma superfície variável que liga o antígeno. O tipo de antígeno ligado por um anticorpo depende da forma do sítio de ligação do antígeno: antígenos que são moléculas pequenas podem se ligar em bolsas profundas; epítomos lineares de proteínas ou carboidratos podem ser ligados em fendas ou cristas; e a ligação de epítomos conformacionais de proteínas dobradas ocorre ao longo de toda a superfície. Anticorpos monoclonais são anticorpos de especificidade única, que são derivados de um clone de células produtoras de anticorpos idênticos, os quais são usados em testes diagnósticos e como agentes terapêuticos.

## Geração da diversidade das imunoglobulinas nas células B, antes do encontro com o antígeno

O número de diferentes anticorpos que pode ser produzido pelo corpo humano parece ilimitado. Para isso, os genes de Ig são organizados de modo diferente dos outros genes. Em todas as células, exceto nas células B, os genes de imunoglobulinas estão em forma fragmentada, que não pode ser expressa; em vez de conterem um único gene completo, as cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas consistem em famílias de **segmentos gênicos**, arranjados em sequência ao longo do cromossomo, cada conjunto de segmentos contendo versões alternativas das porções da região V da imunoglobulina. Os genes de imunoglobulina são herdados dessa forma na linhagem germinativa (óvulo e espermatozoide); portanto, esse arranjo é chamado de **forma germinativa** ou **configuração germinativa**.

Para que um gene de imunoglobulina seja expresso, inicialmente os segmentos gênicos individuais precisam ser rearranjados para formar um gene funcional, um processo que só ocorre nas células B em desenvolvimento. Os rearranjos dos genes de imunoglobulina ocorrem durante o desenvolvimento das células B a partir dos precursores de células B da medula óssea. Quando os rearranjos gênicos estão completos, as cadeias pesadas e leves podem ser produzidas, e a imunoglobulina ligada à membrana aparece na superfície da célula B. Agora a célula B pode reconhecer e responder a um antígeno através desse receptor. Grande parte da diversidade do repertório maduro de anticorpos é gerada durante este processo, como veremos nesta parte do capítulo.



#### 4-7 A sequência de DNA que codifica a região V é formada a partir de dois ou três segmentos

Em seres humanos, os genes de imunoglobulina são encontrados em três localizações cromossômicas: o lócus da cadeia pesada no cromossomo 14, o lócus da cadeia leve  $\kappa$  no cromossomo 2 e o lócus da cadeia leve  $\lambda$  no cromossomo 22. Diferentes segmentos gênicos codificam o peptídeo líder (L), a região V (V) e a região constante (C) das cadeias leve e pesada. Os segmentos gênicos que codificam as regiões C são comumente chamados genes C (Figura 4.16). No lócus da cadeia pesada estão os genes C para todos os diferentes isotipos de cadeia pesada.

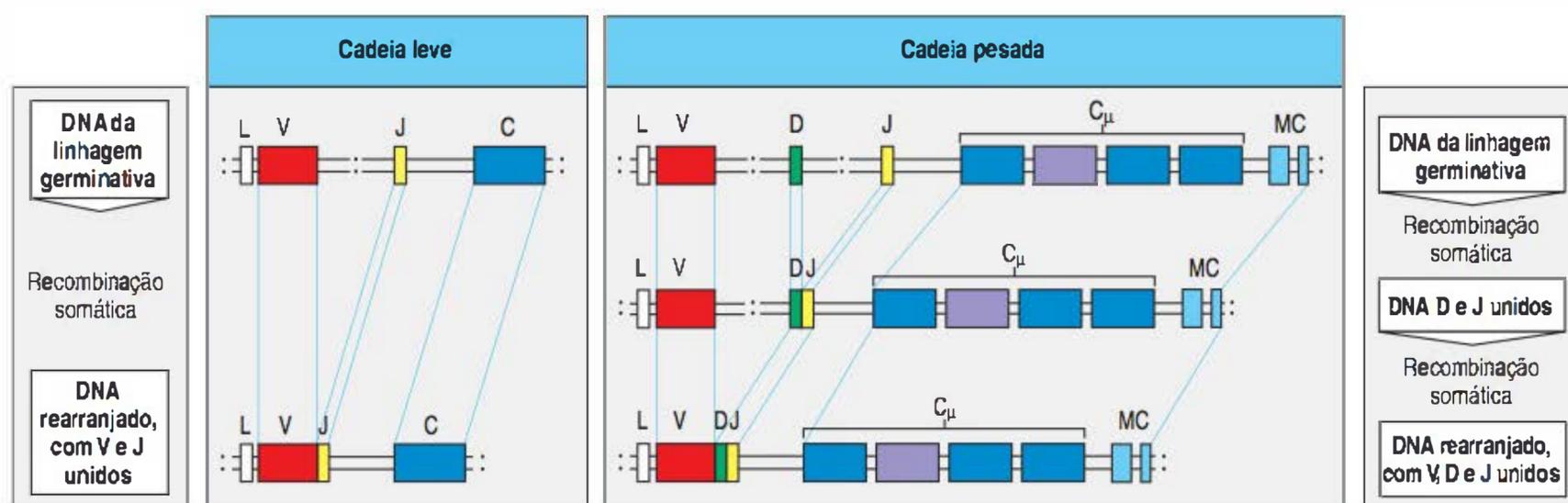
Os segmentos gênicos que codificam o peptídeo líder e a região C consistem em éxons e íntrons, como os encontrados em outros genes humanos, e estão prontos para serem transcritos. As regiões V, em contraste, são codificadas por dois (V $\lambda$ ) ou três segmentos gênicos (V $H$ ) que exigem rearranjos para produzir um éxon que possa ser transcrito. Os dois tipos de segmentos gênicos que codificam a região V da cadeia leve são chamados de **segmento gênico variável (V)** e **segmento gênico juncional (J)**. O lócus da cadeia pesada inclui um conjunto adicional de **segmentos gênicos de diversidade (D)**, que se situa entre os arranjos dos segmentos gênicos V e J (ver Figura 4.16).

A região V de uma cadeia leve é codificada pela combinação de um segmento V e um segmento J, enquanto a região C é codificada por um único gene C. As principais diferenças entre os segmentos gênicos V estão nas sequências que codificam a primeira e a segunda regiões hipervariáveis do domínio V (ver Seção 4-3); a terceira região hipervariável é determinada pela junção entre os segmentos V e J. Em uma célula B individual, só um dos loci de cadeia leve ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) dá origem a um gene de cadeia leve funcional. A região V da cadeia pesada é codificada por um segmento V, um D e um J. As duas primeiras regiões hipervariáveis são determinadas por diferenças nas sequências dos segmentos gênicos V de cadeia pesada; a terceira região hipervariável é determinada por diferenças nos segmentos gênicos D e nas junções que eles fazem com os segmentos gênicos V e J. A região C de uma cadeia pesada é codificada por um dos genes C.

#### 4-8 Recombinação aleatória dos segmentos gênicos produz diversidade nos sítios de ligação do antígeno das imunoglobulinas

Durante o desenvolvimento das células B, os arranjos dos segmentos V, D e J são cortados e processados pela recombinação do DNA. Esse processo é chamado de **recombinação somática**, porque ocorre em células do soma, um termo que abrange todas as células do corpo, exceto as células germinativas. Um único segmento

**Figura 4.16** Organização da linha-gem germinativa dos loci da cadeia leve e da cadeia pesada da imunoglobulina humana. A linha de cima mostra o lócus  $\lambda$  da cadeia leve, que possui cerca de 30 segmentos gênicos funcionais V $\lambda$  e quatro pares de segmentos gênicos J $\lambda$  e C $\lambda$  funcionais. O lócus  $\kappa$  (linha do meio) é organizado de modo semelhante, com cerca de 35 segmentos gênicos V $\kappa$  funcionais, acompanhados por um agrupamento de cinco segmentos gênicos J $\kappa$ , mas com um único segmento gênico C $\kappa$ . Em aproximadamente metade da população humana, o agrupamento inteiro dos segmentos gênicos V $\kappa$  está duplicado (não apresentado). O lócus da cadeia pesada (linha de baixo) possui cerca de 40 segmentos gênicos funcionais V $H$ , um agrupamento de cerca de 23 segmentos D e 6 segmentos gênicos J $H$ . Para simplificar, neste diagrama só está apresentado um único gene C $H$  (C $H$ 1-9), para representar os nove genes C. O diagrama não está em escala: o comprimento total do lócus da cadeia pesada possui mais de duas megabases (dois milhões de bases), enquanto alguns dos segmentos D possuem apenas seis bases de comprimento. L é a sequência líder.



**Figura 4.17** As seqüências da região V são construídas a partir de segmentos gênicos. Os genes da região V da cadeia leve são construídos a partir de dois segmentos (imagem à esquerda). Um segmento gênico variável (V) e um juncional (J) do DNA genômico são unidos para formar um éxon completo de região V de cadeia leve (V<sub>L</sub>). Após o rearranjo, a cadeia leve consiste em três éxons, que codificam o peptídeo líder (L), a região V e a região C, separadas por íntrons. As regiões V de cadeia pesada são construídas por três segmentos gênicos (imagens à direita). Primeiro, os

segmentos gênicos da diversidade (D) e do gene J se unem; depois, o segmento gênico V se une com a seqüência combinada DJ, formando um éxon completo da região V da cadeia pesada (V<sub>H</sub>). Para simplificar, somente está representado o primeiro gene de cadeia pesada, o C<sub>μ</sub>. Cada domínio de imunoglobulina é codificado por um éxon separado, e dois éxons codificadores de membrana adicionais (MC, em azul claro) especificam a seqüência hidrofóbica que irá ancorar a cadeia pesada à membrana da célula B.

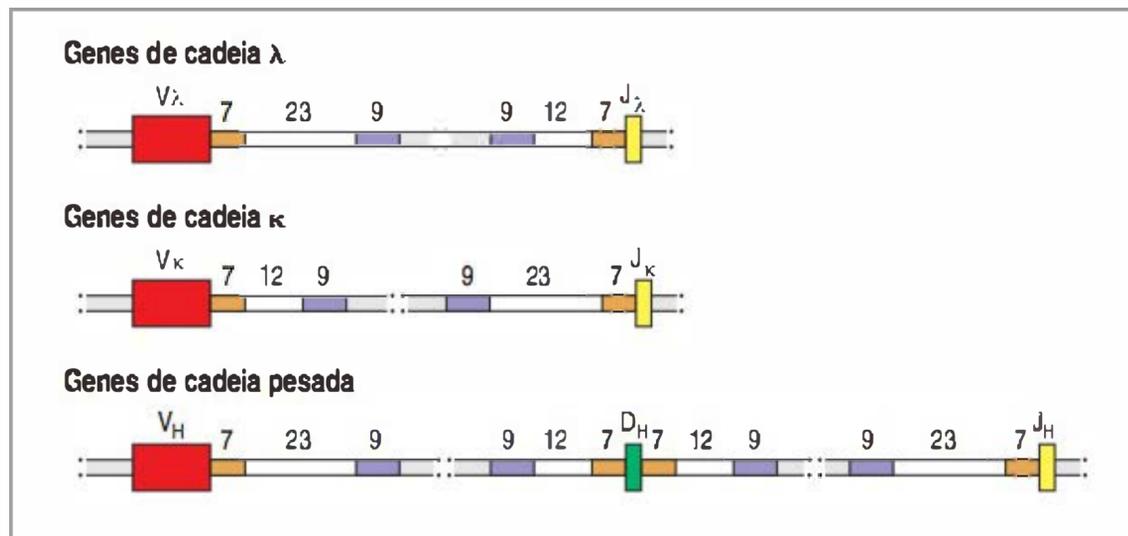
gênico de cada tipo é reunido para formar uma seqüência de DNA que codifica a região V de uma cadeia de imunoglobulina. Nas cadeias leves, ocorre uma única combinação entre um segmento V<sub>L</sub> e um J<sub>L</sub> (Figura 4.17; imagem esquerda), ao passo que para as cadeias pesadas são necessárias duas recombinações: a primeira para unir um segmento D e um segmento J<sub>H</sub> e a segunda para unir o segmento DJ combinado com um segmento V<sub>H</sub> (Figura 4.17; imagem direita). Em cada caso, os segmentos gênicos particulares V, D e J unidos são selecionados de forma aleatória. Como há múltiplos segmentos gênicos de cada tipo, numerosas combinações diferentes de genes V, D e J são possíveis. Portanto, o processo de rearranjo gênico produz muitas seqüências diferentes na região V da população de células B. Este é um dos vários fatores que contribuem para a diversidade das regiões V das imunoglobulinas.

Na cadeia leve κ humana, aproximadamente 35 segmentos gênicos V<sub>κ</sub> e 5 segmentos gênicos J<sub>κ</sub> (Figura 4.18) podem ser recombinados em 175 (35 × 5) modos diferentes. Da mesma forma, 30 segmentos gênicos V<sub>λ</sub> e 4 J<sub>λ</sub> podem ser recombinados em 130 (30 × 4) modos diferentes. Nos locos das cadeias pesadas, 40 segmentos V<sub>H</sub>, 23 segmentos D e 6 J<sub>H</sub> podem produzir 5.520 (40 × 23 × 6) combinações. Se a recombinação entre diferentes segmentos gênicos fosse o único mecanismo produtor da diversidade na região V então, no máximo, 295 diferentes cadeias leves e 5.520 cadeias pesadas poderiam ser produzidas. Com a combinação aleatória das cadeias pesadas e leves, essa diversidade pode produzir 1,6 milhões de anticorpos diferentes.

A recombinação somática é executada por enzimas que cortam e reúnem o DNA, e explora alguns dos mecanismos mais usados pelas células para recombinação e reparo do DNA. A recombinação dos segmentos gênicos V, J e D é coordenada por seqüências chamadas de **seqüências sinal de recombinação (RSSs)**, que flanqueiam a extremidade 3' do segmento V, ambas as extremidades do segmento D e a extremidade 5' do segmento J (Figura 4.19). Há dois tipos de RSS e a recombinação só pode ocorrer entre tipos diferentes. Um tipo de RSS compreende uma seqüência de um heptâmero definido (7 pares de bases [pb]; CACAGTG) e a de um nonâmero definido (9 pb; ACAAAAACC), separadas por um espaçador com 12 pb. A outra compreende as seqüências do heptâmero e do nonâmero separadas por um espaçador de 23 pb. Além de proporcionar sítios de reconhecimento para as enzimas que cortam e reúnem o DNA, as RSSs asseguram que os segmentos gênicos sejam unidos na ordem correta, como é mostrado para a recombinação da cadeia leve V, na Figura 4.20. Devido a esse requisito estrito, a recombinação no DNA da cadeia leve não

Número de segmentos gênicos em locos de imunoglobulina humana			
Segmento	Cadeias leves		Cadeia pesada
	κ	λ	H
Variável (V)	31-36	29-33	38-46
Diversidade (D)	0	0	23
Juncional (J)	5	4-5	6
Constante (C)	1	4-5	9

**Figura 4.18** O número de segmentos gênicos funcionais disponíveis para formar as regiões constantes e variáveis das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas humanas.

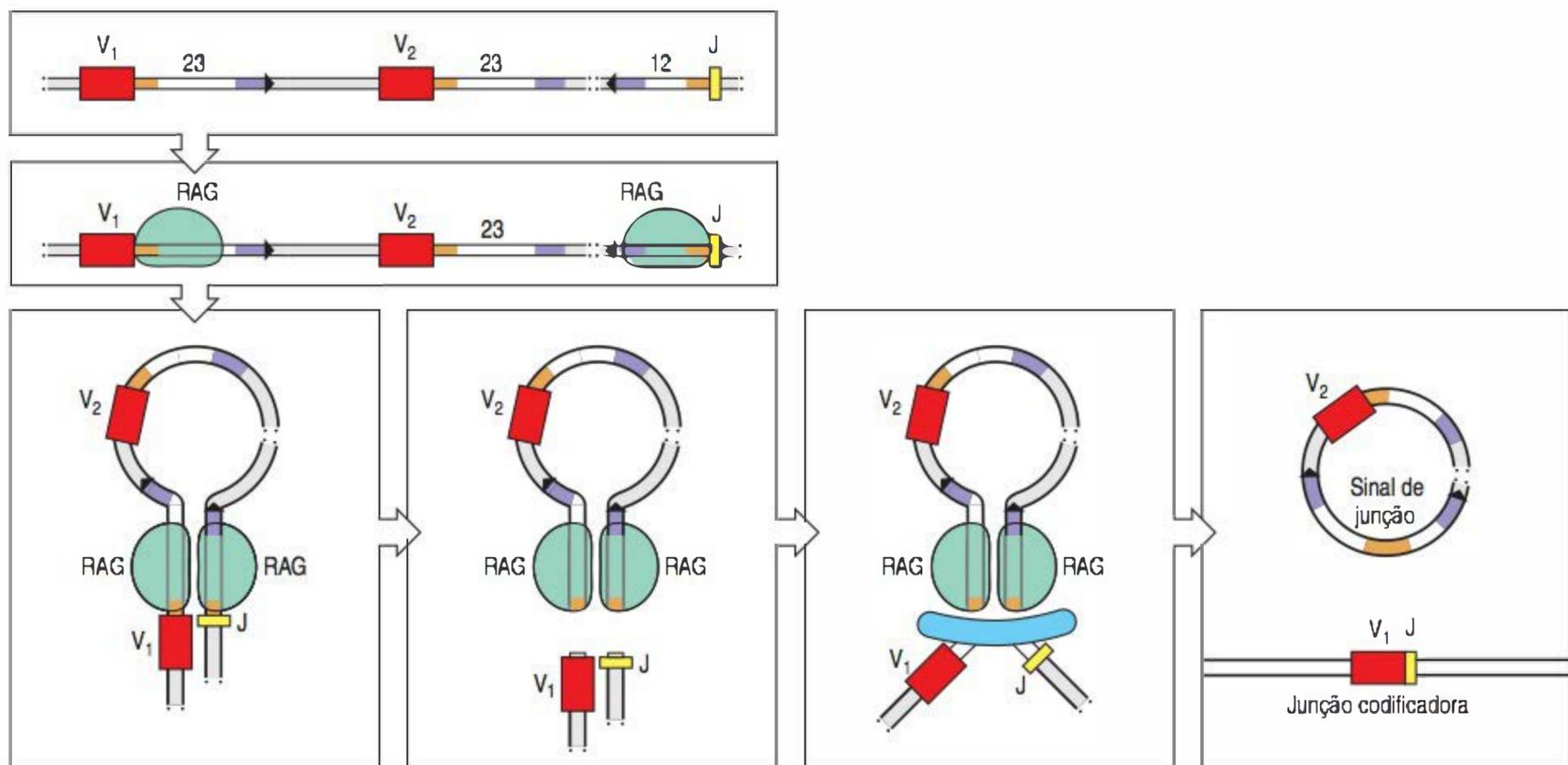


**Figura 4.19** Cada segmento gênico V, D ou J é flanqueado por sequências sinais de recombinação (RSSs). Há dois tipos de RSS. Um consiste em um nonâmero (9 pb, apresentadas em roxo) e um heptâmero (7 pb, apresentadas em laranja), separados por um espaçador de 12 pb (em branco). O outro consiste nas mesmas sequências de 9 e 7 nucleotídeos, separadas por um espaçador de 23 pb (em branco).

pode unir o V<sub>H</sub> diretamente com o J<sub>H</sub> sem o envolvimento de D<sub>H</sub>, porque os segmentos V<sub>H</sub> e J<sub>H</sub> são flanqueados pelos mesmos tipos de RSS (ver Figura 4.19).

### 4-9 Enzimas de recombinação produzem diversidade adicional no sítio de ligação do antígeno

O conjunto de enzimas necessário para recombinar os segmentos V, D e J é chamado de **recombinase V(D)J**. Duas das proteínas componentes são produzidas apenas nos



**Figura 4.20** Os segmentos gênicos que codificam as regiões variáveis são unidos por recombinação nas sequências sinais de recombinação. A recombinação entre um segmento V (em vermelho) e um segmento J (em amarelo) de um gene de cadeia leve esta representado. Um complexo RAG se liga ao espaçador de 23 pb e outro ao espaçador de 12 pb, de modo que uma sequência sinal de recombinação (RSS), contendo o espaçador de 12 pb, é unida com a que contém um espaçador de 23 pb. Isto é conhecido como a regra 12/23 e assegura que os segmentos gênicos sejam unidos na ordem correta. As moléculas de DNA são quebradas nas extremidades das sequências dos heptâmeros (em laranja) e então são unidas com diferentes topologias. A região do DNA, que

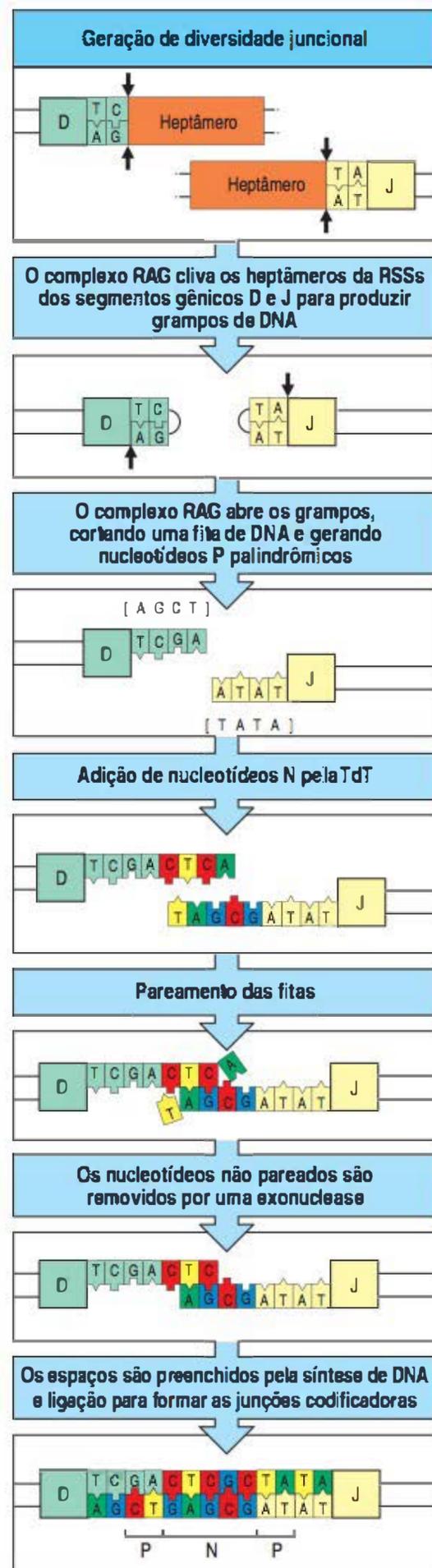
originalmente estava entre os segmentos V e J, são descartadas, como um pequeno círculo de DNA que não possui função. A união produzida na formação deste círculo é denominada de sinal de junção. No DNA cromossômico, os segmentos V e J são unidos para formar a junção codificadora. A formação dessa junção envolve a abertura de grampos que foram formados no ponto original de clivagem, nas extremidades dos segmentos V e J e depois reparando o DNA, de modo a introduzir variabilidade adicional na sequência nucleotídica em torno da junção. As enzimas adicionais envolvidas nesses processos estão representadas em azul. Os nonâmeros são apresentados em roxo, os heptâmeros em laranja, os espaçadores em branco.

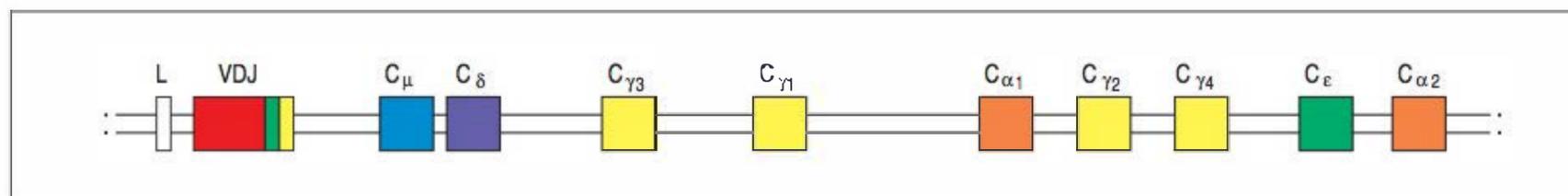
linfócitos; elas são especificadas pelos **genes ativadores de recombinação (RAG-1 e RAG-2)**. Os outros componentes estão presentes em todas as células nucleadas e desempenham atividades que reparam o DNA de fita dupla, DNA dobrado, ou modificam extremidades rompidas das fitas de DNA. Elas incluem as enzimas DNA ligase IV, proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK de *DNA protein kinase*), a nuclease Artemis e a proteína Ku associada com a DNA-PK. As proteínas RAG-1 e RAG-2 interagem entre si e com outras proteínas conhecidas, como proteínas do grupo de alta mobilidade, para formar o complexo RAG. No primeiro passo da recombinação, o complexo RAG se liga a um tipo de RSS e outro complexo RAG se liga a um segundo tipo de RSS (ver Figura 4.20). A interação entre os dois complexos RAG alinha os dois RSSs e cliva o DNA nas extremidades dos segmentos gênicos das imunoglobulinas, de modo a criar um **grampo de DNA** na extremidade de cada segmento gênico e uma quebra nas extremidades das duas sequências heptaméricas (ver Figura 4.20). As moléculas de DNA são mantidas no lugar pelos complexos RAG, enquanto as extremidades quebradas são reunidas por enzimas de reparo, em um processo chamado de reunião de extremidades não homólogas. Isso une as extremidades dos dois segmentos gênicos para formar a chamada **junção codificadora** no cromossomo, e a junção das extremidades do DNA removido é a **junção sinalizadora**.

As enzimas que abrem os grampos e formam as junções codificadoras introduzem uma diversidade adicional às sequências na terceira região hipervariável (CDR3) das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas. Essa diversidade não está codificada na sequência do DNA da linhagem germinativa e é gerada de diversas maneiras (Figura 4.21). Primeiro, o corte que abre o grampo pode ocorrer em qualquer uma das posições. Ele forma uma extremidade de fita simples, onde as bases que eram complementares nas duas fitas de DNA, agora estão na mesma fita. Isso cria uma sequência que será uma palíndrome no DNA de fita dupla. (Palíndrome é uma sequência que é idêntica quando lida a partir de qualquer extremidade) (ver Figura 4.21). Os nucleotídeos adicionados são, portanto, chamados de **nucleotídeos P** (de nucleotídeos palindrômicos). As extremidades dos grampos abertos podem então ser modificadas de forma variada por exonucleases que removem os nucleotídeos codificados pela linhagem germinativa e pela enzima **desoxinucleotidil transferase terminal (TdT)**, que adiciona nucleotídeos aleatoriamente. Os nucleotídeos adicionados não precisam corresponder à sequência da linhagem germinativa, nem em ordem e nem em número, e são chamados de **nucleotídeos N** porque não fazem parte (não estão codificados) do DNA germinativo. Quando as caudas de fita simples dos dois segmentos gênicos são capazes de parear, os espaços nas fitas simples são preenchidos com nucleotídeos complementares, para completar a junção codificadora (ver Figura 4.21). As mesmas enzimas são usadas para o rearranjo gênico nas células T, e deficiências genéticas em algumas dessas enzimas estão entre as causas de imunodeficiências combinadas severas, nas quais o rearranjo gênico falha e as células B e células T não são produzidas.

A contribuição dos nucleotídeos P e N para a diversidade resultante na sequência de aminoácidos da terceira região hipervariável é chamada de **diversidade juncional**.

**Figura 4.21** A geração da diversidade juncional durante o rearranjo gênico. O processo é ilustrado para o rearranjo entre D e J. As RSSs são aproximadas e o complexo RAG cliva (setas) entre as sequências dos heptâmeros e os segmentos gênicos (imagem superior). Isso leva à excisão do DNA que separa os segmentos D e J. As extremidades das duas fitas de DNA dos segmentos D e J são unidas para formar grampos. Posterior clivagem (setas) dos segmentos D e J em uma fita de DNA liberam os grampos e gera sequências curtas de fitas simples nas extremidades dos segmentos D e J. Os nucleotídeos extras são conhecidos como nucleotídeos P porque produzem uma sequência palindrômica no final do DNA de fita dupla (como indicado no diagrama). A desoxinucleotidil transferase terminal (TdT) adiciona nucleotídeos aleatoriamente, às extremidades das fitas simples. Esses nucleotídeos, que não são codificados na linhagem germinativa, são conhecidos como nucleotídeos N. As fitas simples pareiam e, por ação da exonuclease, da DNA polimerase e da DNA ligase, a molécula do DNA de fita dupla é reparada para produzir a junção codificadora.





Esta é uma importante fonte de variabilidade das imunoglobulinas, tendo um potencial de aumentar a diversidade total na ordem de  $3 \times 10^7$ . A terceira região hipervariável do domínio V da cadeia leve é codificada pela junção formada entre os segmentos V e J (ver Figura 4.8), e a terceira região hipervariável do domínio V da cadeia pesada é formada pelo segmento D e suas junções com os segmentos V e J, rearranjados.

#### 4-10 Células B virgens e em desenvolvimento usam o processamento alternativo do mRNA para produzir IgM e IgD

O isotipo de um anticorpo é determinado por sua cadeia pesada e as únicas cadeias pesadas produzidas pelas células B maduras antes de encontrarem o antígeno são  $\mu$  e  $\delta$ . As células B circulantes, que ainda irão encontrar o antígeno, são conhecidas como **células B virgens** e expressam IgM e IgD em sua superfície. Esses são os únicos isotipos de imunoglobulinas que podem ser produzidos simultaneamente por uma célula B. A expressão simultânea das cadeias  $\mu$  e  $\delta$  do mesmo locus de cadeia pesada ocorre pelo processamento diferencial do mesmo transcrito primário de RNA, um processo que não envolve o rearranjo do DNA genômico.

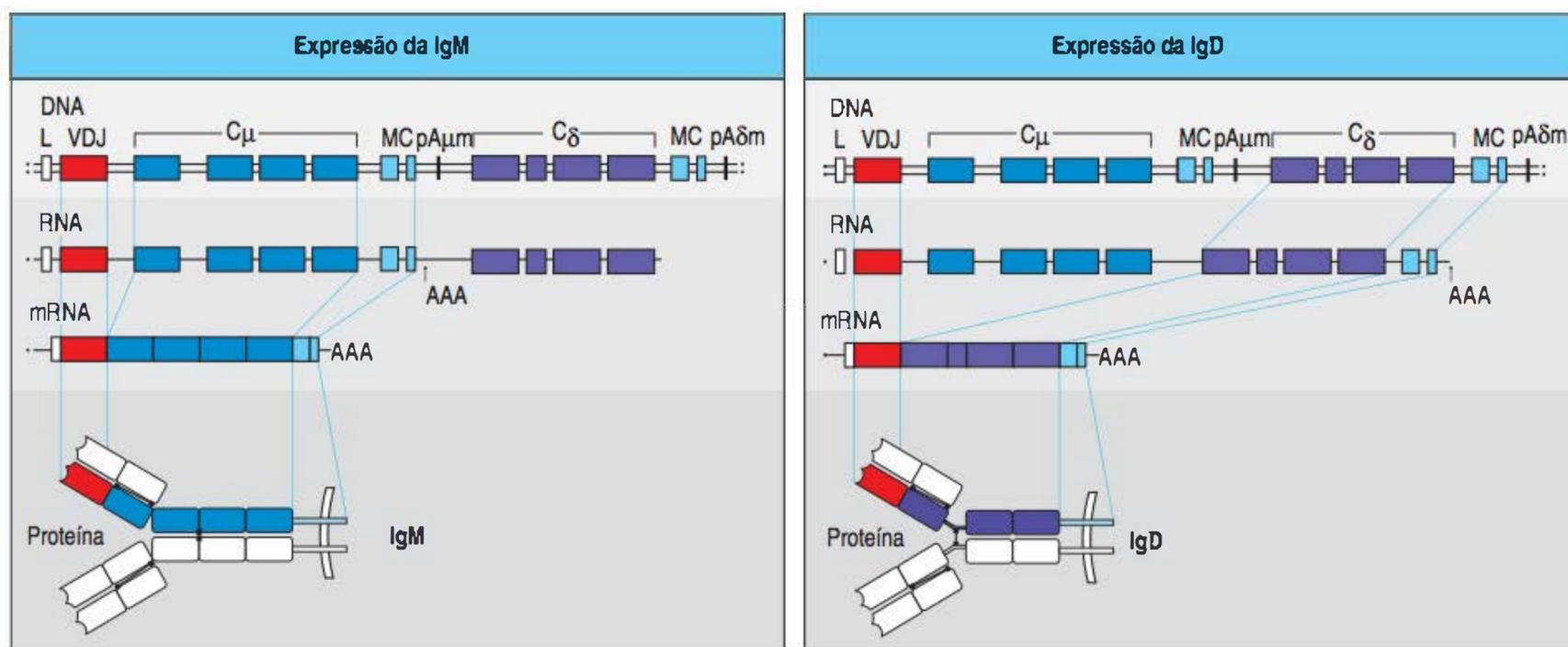
Os rearranjos dos segmentos V, D e J do locus de cadeia pesada, que ocorrem durante o desenvolvimento das células B, colocam em íntima justaposição, um promotor gênico e um intensificador, o que permite que o gene rearranjado seja transcrito. Então o transcrito de RNA resultante é reunido e processado, e o mRNA é traduzido em uma proteína de cadeia pesada. Nos locus rearranjados de cadeia pesada, os éxons que codificam o peptídeo líder e a região V estão na porção 5' (antes) do DNA que codifica as cinco regiões C diferentes. Próximo ao gene da região V rearranjada está o gene  $\mu$ , que é seguido pelo gene  $\delta$  (Figura 4-22). Em cada gene C, éxons separados codificam cada domínio de imunoglobulina para os genes  $\mu$  e  $\delta$ , como representado na Figura 4.23. Nas células B virgens maduras, a transcrição dos genes de cadeia pesada começa após os éxons que codificam o peptídeo líder e a região V, continua através dos genes C  $\mu$  e termina após o gene  $\delta$ , antes do gene C  $\gamma 3$ . Esse longo transcrito primário de mRNA é então processado e reunido de dois modos diferentes: um produz o mRNA para a cadeia pesada  $\mu$  (Figura 4.23; imagem esquerda) e o outro produz o mRNA para a cadeia pesada  $\delta$  (Figura 4.23; imagem direita). Ao produzir o mRNA de cadeia  $\mu$  a partir do transcrito primário, todo o gene do RNA  $\delta$  é removido, juntamente com os íntrons do gene  $\mu$ . Já ao produzir o mRNA da cadeia  $\delta$ , todo o mRNA do gene  $\mu$  é removido, bem como os íntrons do gene  $\delta$ .

#### 4-11 Cada célula B produz imunoglobulina com uma única especificidade antigênica

Em uma célula B em desenvolvimento, o processo de rearranjo dos genes de imunoglobulinas é estritamente controlado, de modo que somente uma cadeia pesada e uma cadeia leve sejam expressas; fenômeno chamado de **exclusão alélica**. Isto assegura que cada célula B produza IgM e IgD com uma única especificidade antigênica. Embora cada célula B possua duas cópias, ou alelos, do locus da cadeia pesada e duas cópias de cada locus de cadeia leve, somente um locus de cadeia pesada e um locus de cadeia leve são rearranjados para produzir genes funcionais.

Em uma população de células B, o mesmo rearranjo gênico de cadeia leve funcional é encontrado em associação com diferentes rearranjos gênicos funcionais de cadeia pesada. De modo inverso, o mesmo rearranjo gênico funcional de cadeia pesada é encontrado em associação com diferentes rearranjos gênicos funcionais de cadeias

**Figura 4.22** O rearranjo dos segmentos V, D e J produz um gene funcional, de cadeia pesada. A reunião da sequência V, D e J fica a alguma distância do agrupamento dos genes C. Na imagem estão apresentados somente os genes C funcionais. Os quatro genes diferentes especificam quatro subtipos diferentes da cadeia pesada, enquanto os dois genes  $\alpha$  especificam dois subtipos da cadeia pesada  $\alpha$ . Para simplificar, não são apresentados éxons individuais dos genes C. O diagrama não está em escala.



**Figura 4.23** A coexpressão da IgM e da IgD é regulada pelo processamento do RNA. Nas células B maduras, a transcrição iniciada no promotor  $V_H$  se estende através dos genes  $C_\mu$  e  $C_\delta$ . Para simplificar, não apresentamos os éxons individuais do gene  $C$ , mas só aqueles relevantes para a produção de IgM e IgD. O longo transcrito primário é processado por clivagem, por poliadenilação e por processamento. A clivagem e a poliadenilação no sítio  $\mu$  ( $pA_\mu$ ); o

“m” denota que esse sítio produz IgM ligada à membrana) e o processamento entre os éxons  $C_\mu$  produz um mRNA que codifica a cadeia pesada  $\mu$  (imagem à esquerda). A clivagem e a poliadenilação do sítio  $\delta$  ( $pA_\delta$ ) e um padrão diferente de processamento, que remove os éxons  $C_\mu$ , produz mRNA que codifica a cadeia pesada  $\delta$  (imagem à direita). (AAA representa a cauda poliA. MC, os éxons que codificam a região transmembrana da cadeia pesada.)

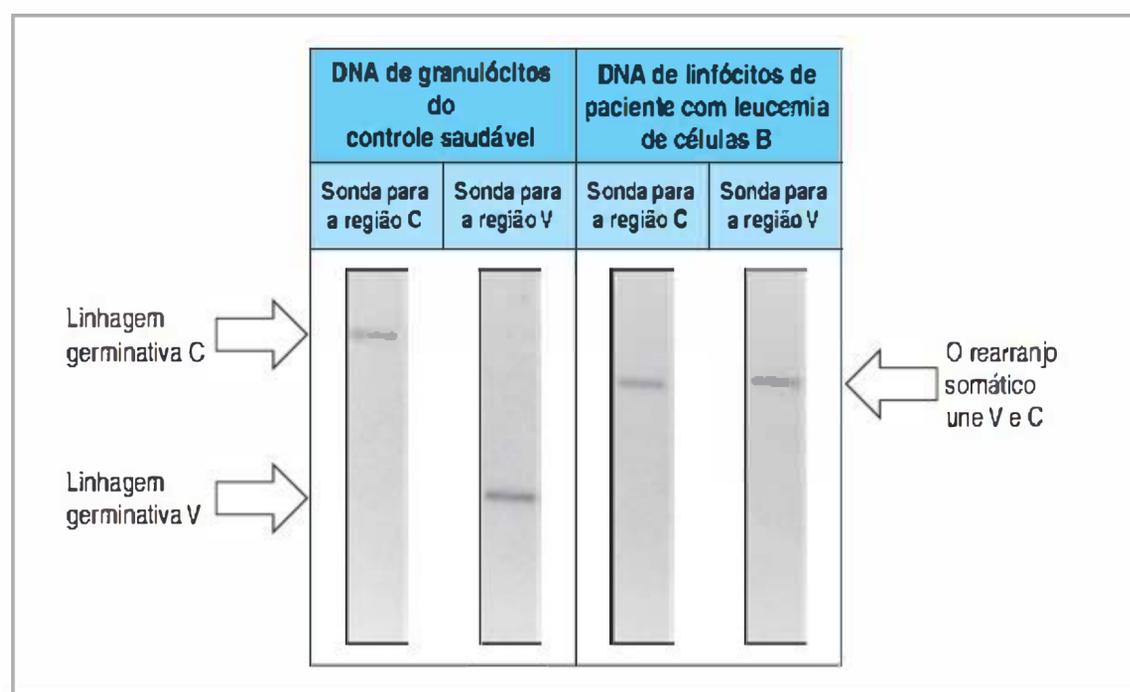
leves. Como um sítio de ligação do antígeno é formado pela associação de uma cadeia leve e uma pesada, a associação combinatória das cadeias leves e pesadas fornece uma importante contribuição para a diversidade geral das imunoglobulinas. As células B são livres para produzir qualquer combinação de cadeia leve e pesada e, portanto, o número potencial de anticorpos com diferentes especificidades antigênicas que pode ser produzido é o produto do número total das diferentes cadeias leves e pesadas (ver Seção 4-8).

O fato de as células B serem monoespecíficas significa que um encontro com um determinado patógeno compromete um subconjunto de células B, que produzirão anticorpos que se ligam somente a esse patógeno. Esta seleção clonal é um dos princípios centrais da imunidade adaptativa (ver Capítulo 3). Isso assegura a especificidade da resposta do anticorpo contra uma infecção e concentra a resposta naquele patógeno. Esta também é a razão pela qual a vacinação contra a difteria, por exemplo, proporciona proteção contra a difteria, mas não contra gripe.

O fato de que a sequência de DNA dos genes de imunoglobulina expressos varia de um clone de células B para outro pode ser usado para detectar as grandes populações clonais de células cancerosas em pacientes com linfoma de células B ou leucemia. Como as células cancerosas são derivadas de um único clone de células B, elas podem ser facilmente distinguidas das células B saudáveis por comparação dos rearranjos gênicos das imunoglobulinas, através de análise de DNA (Figura 4.24). Na prática clínica, essas análises são usadas para determinar a presença de células cancerosas em amostras de sangue ou em biópsias de tecidos e para monitorar a resposta à terapia.

#### 4-12 A imunoglobulina é inicialmente produzida em uma forma ligada à membrana que está presente na superfície da célula B

Quando uma célula B produz IgM e IgD pela primeira vez, as cadeias pesadas possuem uma sequência hidrofóbica próximo do terminal carboxila, através da qual as imunoglobulinas se associam com as membranas celulares. Como todas as proteínas desti-



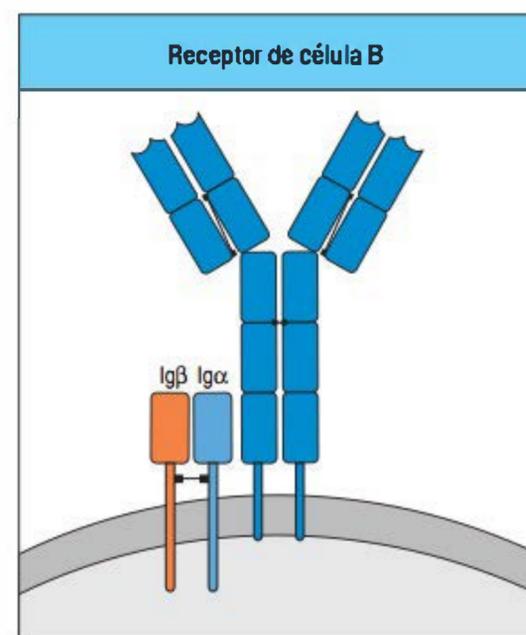
**Figura 4.24** A análise do DNA dos genes de imunoglobulinas pode auxiliar no diagnóstico de tumores de células B. As duas imagens à esquerda apresentam eletroforeses em gel de agarose, de DNA clivado com enzimas de restrição, de granulócitos de sangue periférico de uma pessoa saudável (controle saudável). A condição dos genes de imunoglobulina é examinada por hibridização com sondas de DNA para a região V e a para região C. Nessas células, a maioria neutrófilos, os genes de imunoglobulina estão na configuração da linhagem germinativa de modo que as regiões V e C são encontradas em fragmentos de DNA bem separados. As duas imagens da direita são de uma digestão similar, de DNA de linfócitos de sangue periférico de um paciente com leucemia linfocítica crônica, no qual um clone particular de células B está muito expandido. Por essa razão, um único rearranjo gênico de imunoglobulina pode ser visualizado, as regiões V e C são encontradas no mesmo fragmento. Os linfócitos B normais do sangue do paciente possuem rearranjos gênicos diferentes, nenhum dos quais está bem representado para ser visível como uma banda. Imagem cortesia de S. Wagner e L. Luzzatto.

nadas à superfície celular, as cadeias de imunoglobulina entram no retículo endoplasmático assim que são sintetizadas. Nesse local elas se associam entre si, para formar moléculas de imunoglobulina ligadas à membrana do retículo endoplasmático. Essas moléculas de imunoglobulinas não podem ser transportadas para a superfície celular sozinhas. Para que isso ocorra, elas precisam se associar com duas proteínas transmembrana adicionais,  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  (Figura 4.25). Essas proteínas possuem sequências invariáveis, diferente das imunoglobulinas, e dirigem-se para a superfície da célula B em um complexo com a molécula de imunoglobulina. Na superfície celular, esse complexo de  $IgM$  com  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  forma o receptor das células B para o antígeno. A função do complexo menos abundante de  $IgD$  com  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  ainda não é conhecida.

Ao responder a um antígeno específico, o componente de imunoglobulina do receptor de célula B é responsável pela ligação ao antígeno específico. Entretanto, somente esta interação não é suficiente para emitir o sinal ao interior da célula quando um antígeno se liga. As porções citoplasmáticas da cadeia pesada da imunoglobulina são muito curtas e não interagem com as proteínas intracelulares, que sinalizam para as células B se dividirem e diferenciarem. Essa função é proporcionada pelas caudas citoplasmáticas mais longas dos componentes  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  do receptor de célula B. Elas contêm motivos de aminoácidos com os quais as proteínas intracelulares de sinalização se ligam.

## Resumo

No genoma humano, os genes das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas estão em uma forma que não pode ser expressa. Nas células B em desenvolvimento, porém, esses genes sofrem rearranjos estruturais que permitem sua expressão. Os domínios V de cadeia leve e de cadeia pesada de imunoglobulina são codificados por dois (V e J) ou três (V, D e J) segmentos gênicos diferentes que são justapostos por reações de recombinação. Um mecanismo que contribui para a diversidade nas sequências na região V é a combinação aleatória de diferentes segmentos V e J nos genes de cadeia leve e de diferentes segmentos V, D e J nos genes de cadeia pesada, rearranjados. Um segundo mecanismo é a introdução de nucleotídeos adicionais (nucleotídeos P e N) nas junções entre os segmentos gênicos, durante o processo de recombinação. Um terceiro mecanismo que cria diversidade no sítio de ligação do antígeno, nos anticorpos, é a associação das cadeias leves e pesadas em diferentes combinações. O rearranjo gênico em uma célula B individual é estritamente controlado, de modo que apenas um tipo de cadeia pesada e um tipo de cadeia leve sejam expressos, resultando em uma célula B exclusiva, e sua progênie irá expressar imunoglobulina com uma única especificidade antigênica. Uma célula B virgem, que nunca encontrou antígeno, expressa somente imunoglobulina ligada à membrana das classes  $IgM$  e  $IgD$ . As cadeias pesadas  $\mu$  e  $\delta$  são produzidas a partir de uma única unidade transcricional, que sofre processamentos e reuniões alternativos de mRNA.



**Figura 4.25** As imunoglobulinas ligadas à membrana estão associadas com duas outras proteínas,  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ . A  $Ig\alpha$  e a  $Ig\beta$  são ligadas por uma ponte dissulfeto. Elas possuem longas caudas citoplasmáticas, que podem interagir com as proteínas sinalizadoras intracelulares, e o complexo de imunoglobulina com  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  atua como receptor de célula B funcional. A imunoglobulina apresentada aqui é  $IgM$ , mas todos os isotipos podem atuar como receptores em células B.

## Diversificação dos anticorpos das células B após encontro com antígeno

O primeiro encontro de uma célula B madura com o antígeno é um fator determinante em seu desenvolvimento. A ligação do antígeno à imunoglobulina de superfície de uma célula B virgem madura desencadeia sua proliferação e diferenciação e, finalmente, a secreção de anticorpos. À medida que a resposta imune progride, anticorpos com diferentes propriedades são produzidos. Nesta parte do capítulo, veremos as mudanças estruturais e funcionais que ocorrem nas imunoglobulinas após o encontro com o antígeno, e como anticorpos com diferentes funções são produzidos.

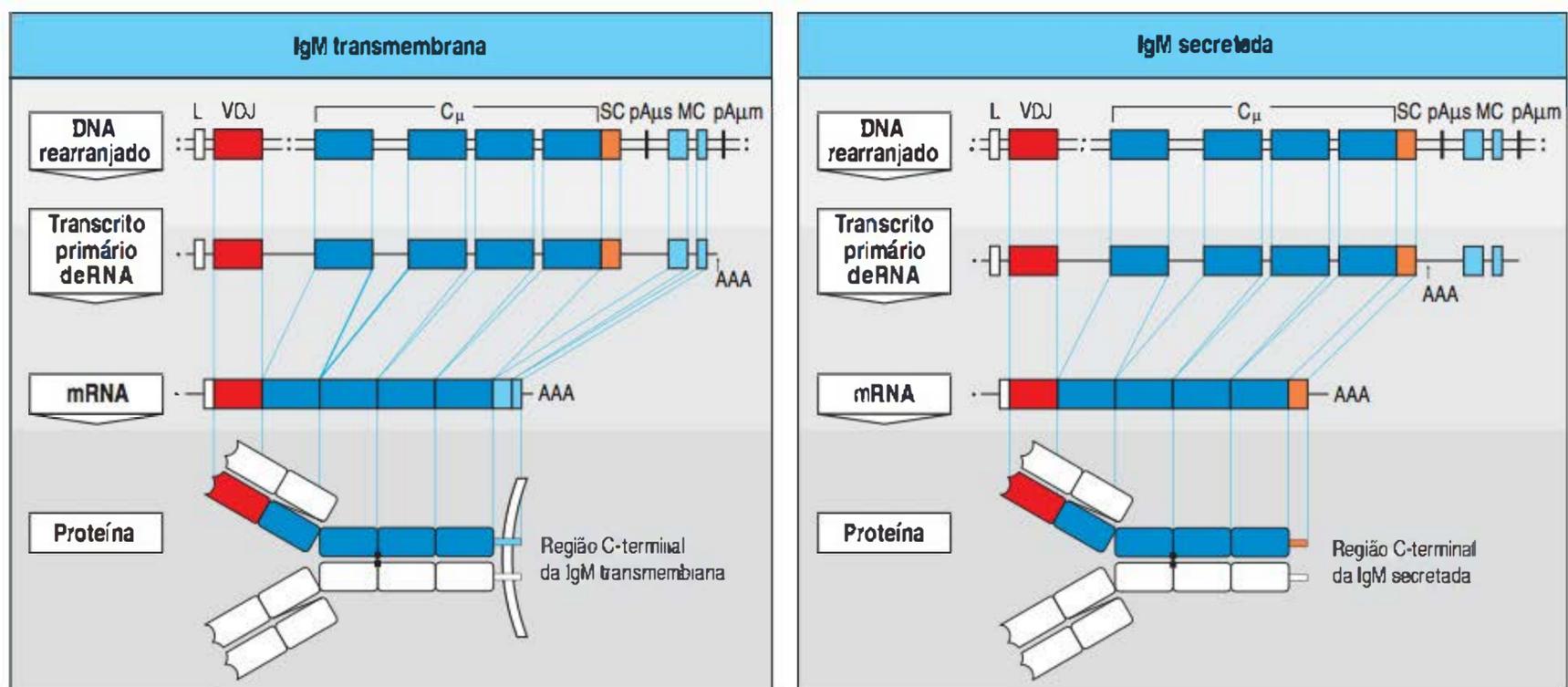
### 4-13 Anticorpos secretados são produzidos por meio de um padrão alternativo de processamento do RNA de cadeia pesada

O rearranjo gênico em uma célula B imatura leva à expressão das cadeias leve e pesada funcionais e à produção de IgM e de IgD ligadas à membrana na célula B madura. Após o encontro com o antígeno, esses isotipos são produzidos como anticorpos secretados. Os anticorpos IgM são produzidos em grandes quantidades e são importantes na imunidade protetora, enquanto os anticorpos IgD são produzidos em pequenas quantidades e não possuem função efetora conhecida.

Todos os isotipos, ou classes de imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), podem ser produzidos em duas formas: uma que, ligada à membrana celular, atua como receptor de antígeno, e outra, o anticorpo, que é secretado para se ligar ao antígeno e auxiliar na sua destruição. Durante a diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos, as células B passam da forma que produz os anticorpos ligados à membrana, para a forma que produz os anticorpos secretados. As células plasmáticas produzem somente anticorpos secretados. A diferença entre a imunoglobulina ligada à membrana e a secretada reside no terminal carboxila da cadeia pesada. Nele, a imunoglobulina associada à membrana possui uma sequência de ancoramento hidrofóbica que se insere na membrana, enquanto o anticorpo possui uma sequência hidrofílica. Essa diferença é determinada por diferentes padrões de processamento e reunião do RNA, do mesmo transcrito primário, e não envolve rearranjo do DNA genômico correspondente. Os padrões alternativos de processamento da IgM são comparados na **Figura 4.26**.

O terminal hidrofílico carboxila da cadeia  $\mu$  secretada é codificado na extremidade 3' do éxon que codifica o quarto domínio da região C, ao passo o ancoramento hi-

**Figura 4.26** A forma de superfície e a forma secretada de uma imunoglobulina são derivadas do mesmo gene de cadeia pesada, por processamento alternativo do RNA. Cada gene C de cadeia pesada possui dois éxons (codificadores de membrana [MC], em azul claro), que codificam a região transmembrana e a cauda citoplasmática da forma de superfície daquele isotipo, e uma sequência codificadora de secreção (SC, em laranja), que codifica o terminal carboxila da forma secretada. Os eventos que determinam se um RNA de cadeia leve resultará em uma imunoglobulina secretada ou transmembrana ocorrem durante o processamento do transcrito inicial e são apresentados aqui como IgM. Cada gene C de cadeia pesada possui dois sítios potenciais de poliadenilação (apresentados como pA $\mu$ s e pA $\mu$ m). Na imagem à esquerda, o transcrito é clivado e poliadenilado no segundo sítio (pA $\mu$ m). O processamento entre um sítio localizado entre o quarto éxon C $\mu$  e a sequência SC e um segundo sítio na extremidade 5' dos éxons MC removem a sequência SC e unem os éxons MC com o quarto éxon C $\mu$ . Isso produz a forma transmembrana da cadeia pesada. Na imagem à direita, o transcrito primário é clivado e poliadenilado no primeiro sítio (pA $\mu$ s), eliminando os éxons MC e dando origem à forma secretada da cadeia pesada. AAA designa a cauda poliA.



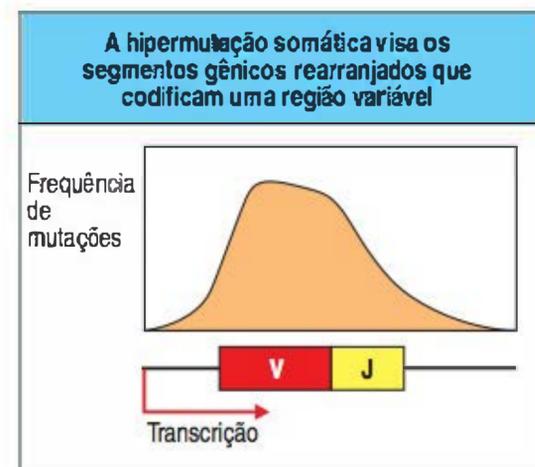
drofóbico da membrana da cadeia  $\mu$  associada à membrana é codificado por dois pequenos éxons separados, após o quarto domínio C. O processamento para produzir a cadeia  $\mu$  secretada é o de padrão mais simples: a sequência que codifica o terminal hidrofílico carboxila é retida, e as sequências 3' dele, incluindo os éxons que codificam o ancoramento hidrofóbico da membrana, são descartados (Figura 4.26; imagem direita). Para produzir o mRNA que codifica a cadeia  $\mu$  associada à membrana, o processamento alternativo no éxon que codifica o domínio da quarta região C remove a sequência que, por sua vez, codifica o ancoramento hidrofílico, enquanto os éxons que codificam o terminal hidrofóbico carboxila são retidos e incorporados ao mRNA quando os íntrons são removidos (Figura 4.26; imagem esquerda).

#### 4-14 As sequências da região V rearranjadas são ainda mais diversificadas por hipermutação somática

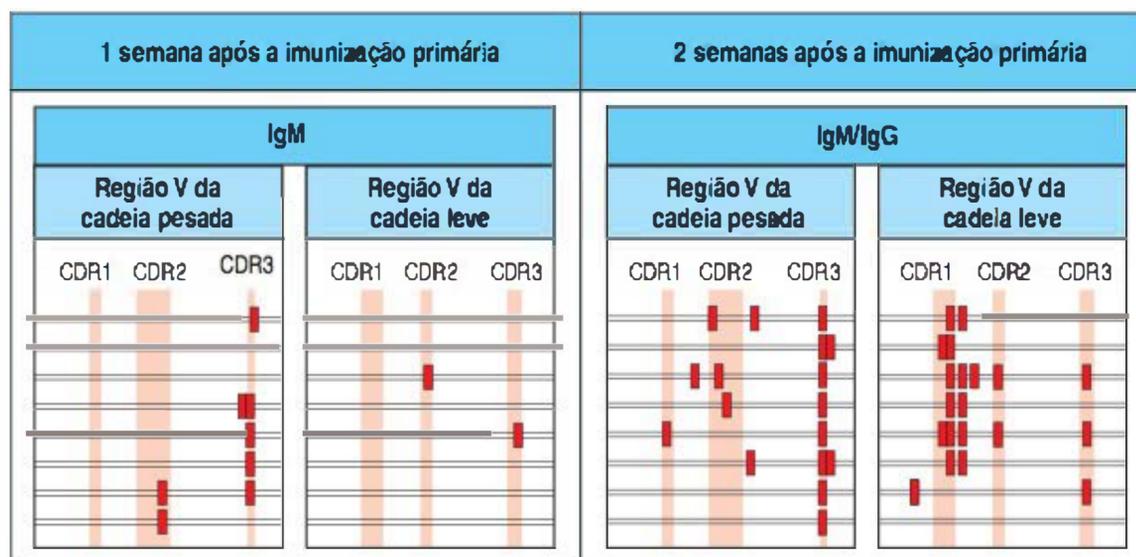
A diversidade gerada durante o rearranjo gênico concentra-se no terceiro CDR dos domínios  $V_H$  e  $V_L$ . Entretanto, quando uma célula B for ativada pelo antígeno, mais diversificação das sequências codificadoras do domínio V inteiro ocorrerão através de um processo de **hipermutação somática**. Isso introduz substituições de nucleotídeos únicos (mutações de ponto), quase randomicamente, em altas taxas, ao longo das regiões V rearranjadas dos genes de cadeias leves e pesadas (Figura 4.27). Nem as regiões constantes da imunoglobulina e nem os outros genes das células B são afetados. As mutações ocorrem a uma taxa de cerca de uma mutação por sequência de região V por divisão celular, o que é mais do que um milhão de vezes maior do que a taxa de mutação ordinária de um gene.

A mutação somática é dependente da enzima **citidina desaminase induzida por ativação (AID)**, que é produzida somente por células B em proliferação. A AID converte a citosina do DNA de fita simples em uracilo, um componente normal do RNA, mas não do DNA. Durante a transcrição, quando as duas fitas de DNA do gene da imunoglobulina ficam temporariamente separadas, a AID converte as bases de citosina e uracilo. Outras enzimas, que não são específicas das células B, mas são componentes das vias gerais de reparo e modificação do DNA, podem então agir para converter o uracilo em qualquer uma das quatro bases do DNA normal.

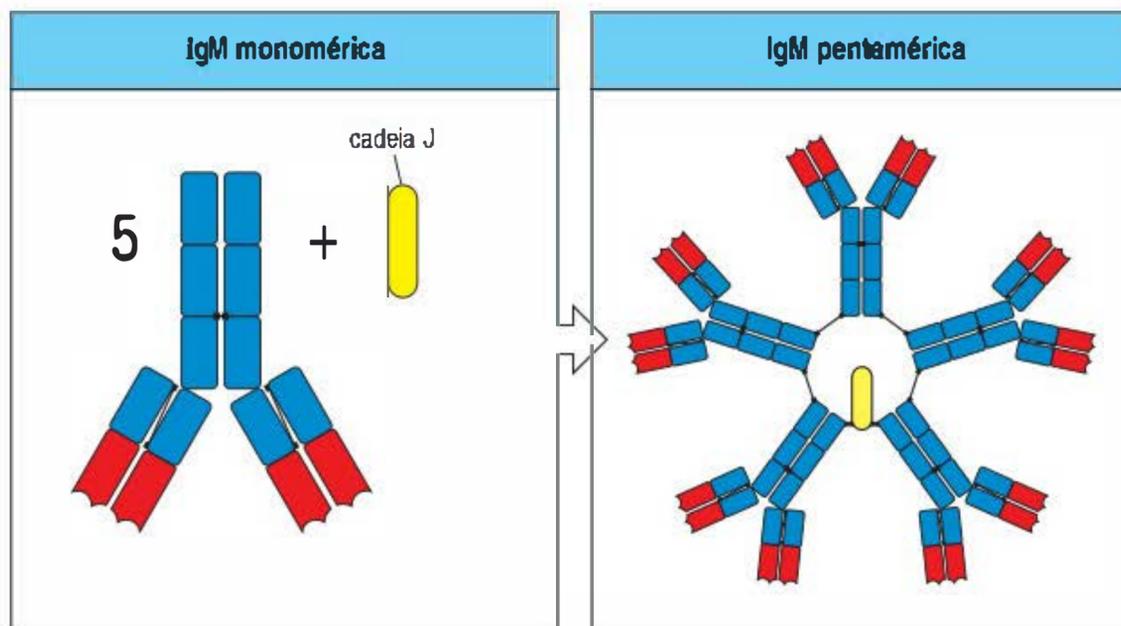
A hipermutação somática dá origem a células B portadoras de moléculas de imunoglobulina mutantes em suas superfícies. Algumas dessas moléculas de imunoglobulinas mutantes possuem substituições no sítio de ligação do antígeno, que aumentam sua afinidade. As células B portadoras desses receptores mutantes de imunoglobulinas de alta afinidade competem com maior eficácia pela ligação com o antígeno e são preferencialmente selecionadas para maturar em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Os anticorpos mutantes que surgem dessa seleção não possuem distribuição aleatória de substituições de aminoácidos. As mudanças estão concentradas em posições das alças CDR da cadeia leve e da cadeia pesada, que formam o sítio de ligação do antígeno e contatam diretamente o antígeno (Figura 4.28). À medida que a resposta imune adaptativa à infecção prossegue, são



**Figura 4.27** A hipermutação somática é dirigida aos segmentos gênicos rearranjados que codificam as regiões V das imunoglobulinas. A frequência das mutações nas posições próximas e nas sequências VJ rearranjadas de um gene de cadeia leve expresso está representada neste gráfico.



**Figura 4.28** A variação quase aleatória produzida por hipermutação somática permite a seleção de imunoglobulinas variantes com melhores sítios de ligação do antígeno. Células B foram coletadas 1 e 2 semanas após a imunização com o mesmo epítipo, e usadas para produzir hibridomas que secretam anticorpos monoclonais. As sequências de aminoácidos das cadeias pesadas e leves, expressas pelo hibridomas, foram determinadas. Cada linha representa um anticorpo, e as barras vermelhas representam as posições de aminoácidos que diferem da sequência prototípica. Uma semana após a imunização primária, a maioria das células B produzem IgM, que mostra alguma variação nova de sequências na região V. Essa variação está confinada aos CDRs, que formam o sítio de ligação do antígeno. Duas semanas após a imunização, as células B produtoras de IgG e de IgM estão presentes, e seus anticorpos apresentam aumento de variação que agora envolve todos os seis CDRs do sítio de ligação do antígeno.



**Figura 4.29** A IgM é secretada como um pentâmero de monômeros de imunoglobulina. As duas imagens à esquerda apresentam os diagramas esquemáticos do monômero e do pentâmero de IgM. O pentâmero de IgM é unido por um polipeptídeo, chamado de cadeia J, de ligação (não confundir com o segmento J). Os monômeros são unidos entre si e à cadeia J por pontes dissulfeto. A imagem à direita apresenta uma micrografia de um pentâmero de IgM, mostrando o arranjo dos monômeros como um disco chato. A ausência de uma região de dobradiça no monômero da IgM torna a molécula menos flexível do que a IgG, mas isso é compensado pelo pentâmero, que tem cinco vezes mais sítios de ligação do antígeno do que a IgG. Diante de um patógeno que tenha múltiplos epítomos idênticos em sua superfície, geralmente a IgM pode ligar-se a ele com vários sítios de ligação simultaneamente. Imagem (x 900.000) cortesia de K. H. Roux e J. M. Schiff.

produzidos anticorpos de afinidade maior pelo patógeno infectante – um fenômeno chamado de **maturação da afinidade**.

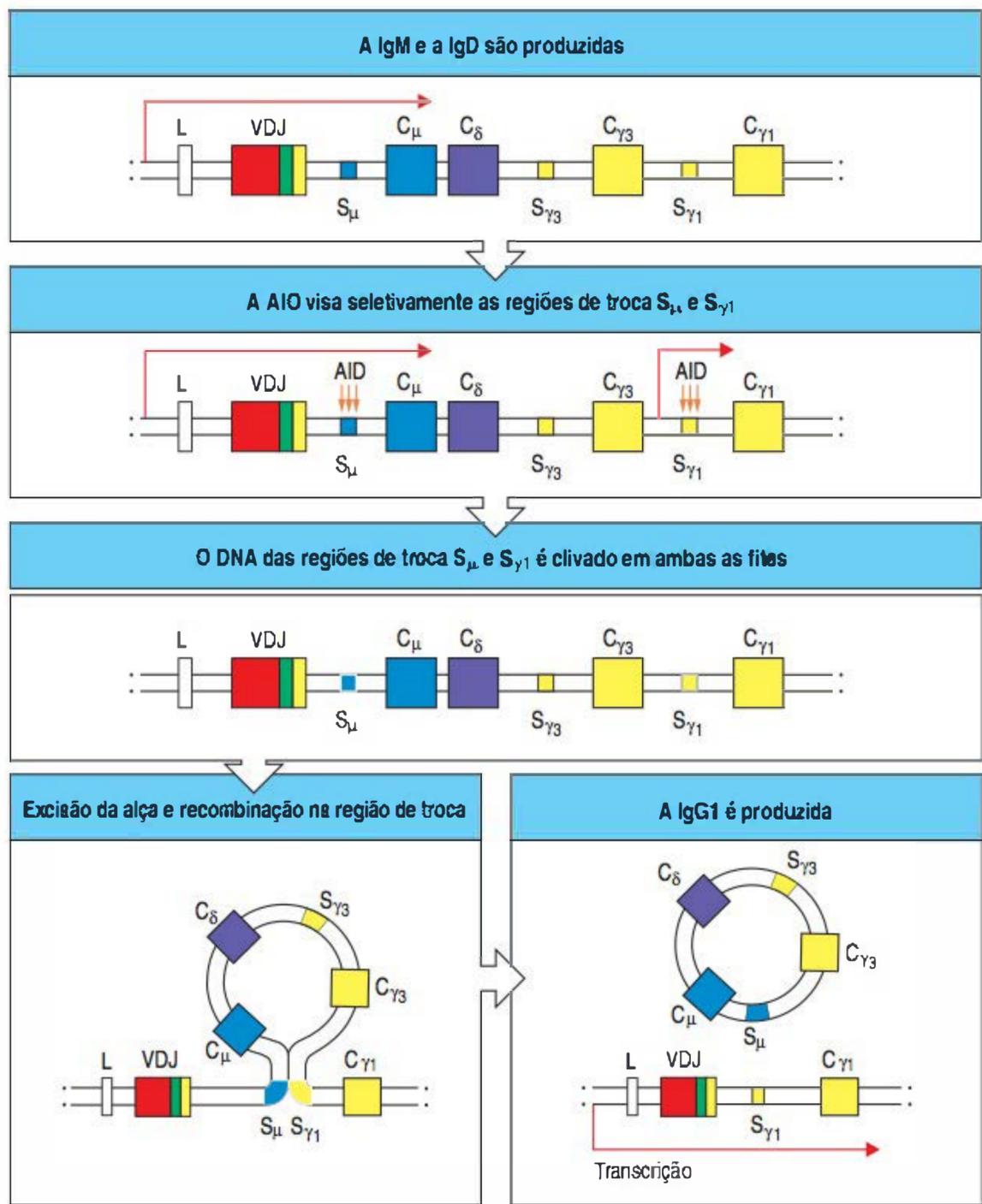
A maturação da afinidade é um processo de evolução em que imunoglobulinas variantes, produzidas de modo aleatório, estão sujeitas à seleção para uma melhor ligação com um patógeno. Em poucos dias ela atinge o que seria preciso em milhares, se não milhões, de anos de evolução darwiniana clássica em um gene convencional. Essa capacidade de evolução rápida das imunoglobulinas que se ligam aos patógenos é o principal fator que permite que o sistema imune humano resista à rápida evolução dos patógenos.

#### 4-15 As trocas de isotipos produzem imunoglobulinas com diferentes regiões C, mas especificidades antigênicas idênticas

A IgM é a primeira classe de anticorpos produzida durante uma resposta imune primária. A IgM de superfície do receptor de célula B é monomérico, e a IgM efetora secretada consiste em um pentâmero circular de monômeros de imunoglobulina em forma de Y (**Figura 4.29**). Devido aos seus 10 sítios de ligação com o antígeno, a IgM se liga fortemente à superfície dos patógenos com múltiplos epítomos repetitivos, mas está limitada com relação ao seu mecanismo efetor usado para eliminar o antígeno do organismo. Os anticorpos com outras funções efetoras são produzidos pelo processo de **troca de isotipo** ou **troca de classe**, no qual um evento de recombinação adicional do DNA permite que a região codificadora V rearranjada seja usada com outros genes C de cadeia pesada. A troca de isotipo, assim como a hipermutação somática, é dependente da AID e ocorre somente nas células B que estão proliferando em resposta a um antígeno.

A troca de isotipo ocorre por uma recombinação no agrupamento dos genes C, que elimina o gene C previamente expresso e traz outro para se justapor com a sequência da região V já reunida. Assim, a especificidade do anticorpo não muda, mesmo que seu isotipo mude. Flanqueando a porção 5' de cada gene C, com exceção do gene  $\delta$ , há sequências repetitivas que medeiam a recombinação, chamadas de **sequências de troca** ou **regiões de troca** (**Figura 4.30**).

Exemplo de mudança de isotipo de IgM (mais IgD) para IgG1 é apresentado na Figura 4.30. O primeiro passo é o início da transcrição do gene da região C para o qual a célula será trocada, no caso  $C_{\gamma_1}$ , e sua região flanqueadora de troca,  $S_{\gamma_1}$ . Agora a AID visa as citosinas nas regiões de troca  $S_{\mu_1}$  e  $S_{\gamma_1}$  para desaminação em uracilo (ver Figura 4.30). A seguir, o uracilo é removido pela enzima uracil-DNA-glicosilase (UNG), deixando um nucleotídeo com uma base faltante. Então uma endonuclease específica, a APE1, retira esse nucleotídeo não básico, deixando um corte na fita de DNA. Cortes em ambas as fitas de DNA, nas duas sequências de troca, facilitam sua recombina-



**Figura 4.30** A troca de isotipo envolve recombinação entre regiões de trocas específicas. Sequências de DNA repetitivo são encontradas na porção 5' de cada gene C de cadeia pesada, com exceção do gene  $\delta$ . A troca de isotipo de imunoglobulina ocorre por recombinação entre essas regiões de troca (S de *switch*), com deleção do DNA intercalante. As regiões de troca são alvos da AID, que faz cortes em ambas as fitas de DNA. Esses cortes facilitam a recombinação entre as regiões de trocas, o que leva à excisão do DNA intercalante como um círculo de DNA não funcional e aproxima os segmentos VDJ rearranjados em justaposição com um gene C diferente. A primeira troca que um clone de células B faz é do isotipo  $\mu$  para outro isotipo. Aqui é apresentada uma troca de  $\mu$  para o isotipo  $\gamma 1$ . Subseqüentemente podem ocorrer novas trocas para outros isotipos.

ção, através da qual os genes  $\mu$ ,  $\delta$  e  $C_{\gamma 3}$  são eliminados como uma molécula de DNA circular, colocando a região V em justaposição com o gene  $C_{\gamma 1}$ . O mRNA para a nova imunoglobulina é então produzido, como descrito na Seção 4-9. A troca pode ocorrer entre a região de troca  $\mu$  e a região de troca de qualquer outro isotipo. Também pode ocorrer uma troca sequencial, por exemplo, de  $\mu$  para  $\gamma 1$  para  $\alpha 1$ . A troca de isotipo somente pode ocorrer durante uma resposta imune ativa. Os padrões de troca de isotipos são regulados pelas citocinas secretadas por células T ativadas por antígenos.

O conhecimento dos mecanismos moleculares subjacente à troca de isotipos e à hipermutação somática foram auxiliados pelo estudo de pacientes deficientes nas várias enzimas envolvidas na mutação e modificação do DNA no gene da região V e nas sequências de troca dos genes da região C. Particularmente, os genes de imunoglobulinas das células B dos pacientes que não possuem um gene AID funcional não sofrem hipermutação somática ou troca de isotipo. Os únicos anticorpos que esses pacientes produzem são IgM de baixa afinidade, que são produzidas em quantidades maiores do que nos indivíduos normais. Por esse motivo, sua condição é chamada de **imunodeficiência de hiper IGM**. A principal consequência dessa imunodeficiência é a suscetibilidade a infecção por bactérias piogênicas, em especial nos seios, orelhas e pulmões. Essas infecções geralmente podem ser eliminadas com antibióticos e prevenidas por injeções regulares de imunoglobulinas purificadas de plasma de doadores normais.

#### 4-16 Anticorpos com diferentes regiões C desempenham diferentes funções efetoras

No homem e em outros mamíferos, as cinco classes de imunoglobulinas são IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (ver Figura 4.5). Certas classes são divididas em subclasses que diferem entre espécies quanto à nomenclatura e propriedades. No humano, a IgA é dividida em duas subclasses (IgA1 e IgA2), enquanto a IgG está dividida em quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) que são numeradas de acordo com sua abundância relativa no plasma, sendo a IgG1 a mais abundante. As cadeias pesadas das subclasses de IgA humana são designadas  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , e as cadeias pesadas das subclasses de IgG humana,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  e  $\gamma_4$ . As regiões C das cadeias pesadas  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\gamma$  são formadas por três domínios C, ao passo que as cadeias pesadas  $\epsilon$  e  $\alpha$  possuem quatro domínios C (ver Figura 4.5). Cada domínio C é codificado por um éxon separado no gene C relevante. Dependendo do isotipo, éxons adicionais são usados para codificar a região da dobradiça e o terminal carboxila. As propriedades físicas dos isotipos de imunoglobulina humana são apresentadas na Figura 4.31.

Os anticorpos auxiliam na remoção dos patógenos do organismo de várias maneiras. Os **anticorpos neutralizantes** inativam diretamente um patógeno ou uma toxina e impede que eles interajam com as células humanas. Os anticorpos neutralizantes contra os vírus, por exemplo, ligam-se a um sítio no vírus que é usado para entrar nas células. Outra função dos anticorpos é a opsonização, um termo usado para descrever o revestimento dos patógenos com uma proteína do sistema imune (ver Seção 2-5). As **opsoninas** comuns são anticorpos e proteínas do complemento. Os patógenos opsonizados são mais eficientemente ingeridos pelos fagócitos, os quais possuem receptores para a região Fc de alguns anticorpos e para determinadas proteínas do complemento. A ativação do complemento por anticorpos ligados a uma superfície bacteriana também pode levar à lise direta da bactéria.

A IgM é o primeiro anticorpo produzido durante uma resposta imune contra um patógeno. Ela é produzida, principalmente, por células plasmáticas residentes nos linfonodos, baço e medula óssea, e circula no sangue e na linfa. No início de uma resposta imune, a maioria dos anticorpos que se ligam ao antígeno terá baixa afinidade e os múltiplos sítios de ligação com o antígeno da IgM serão necessários para que os anticorpos se liguem com força suficiente a um micro-organismo, para ter alguma utilidade. A força de ligação total dos múltiplos sítios é chamada de **avidez** de um anticorpo, em contraste com sua afinidade, que é a força da ligação de um único sítio. Quando ligados ao antígeno, os sítios expostos na região constante da IgM iniciam reações com o complemento que podem matar os micro-organismos ou facilitar sua fagocitose. Como a hipermutação somática leva a anticorpos com afinidade aumentada pelo antígeno, dois sítios de ligação com o antígeno são suficientes para produzir uma ligação forte. Pela troca de isotipo, diferentes funções

	Classe ou subclasse de imunoglobulina								
	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
Cadeia pesada	$\mu$	$\delta$	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$	$\gamma_4$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\epsilon$
Peso molecular (kDa)	970	184	146	146	165	146	160	160	188
Nível sérico (média no adulto em mg/mL)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,0	0,5	$5 \times 10^{-6}$
Meia-vida no soro (em dias)	10	3	21	20	7	21	6	6	2

**Figura 4.31** As propriedades físicas dos isotipos de imunoglobulina humana. O peso molecular atribuído à IgM é o do pentâmero (ver Figura 4.29), a forma predominante no soro. O peso molecular atribuído à IgA é o do monômero. Grandes quantidades de IgA também são produzidas na forma de dímeros, que é a forma encontrada em secreções, nas superfícies mucosas.

Função	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralização	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	-
Oponização	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilização para morte por células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilização dos mastócitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Ativação do sistema de complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

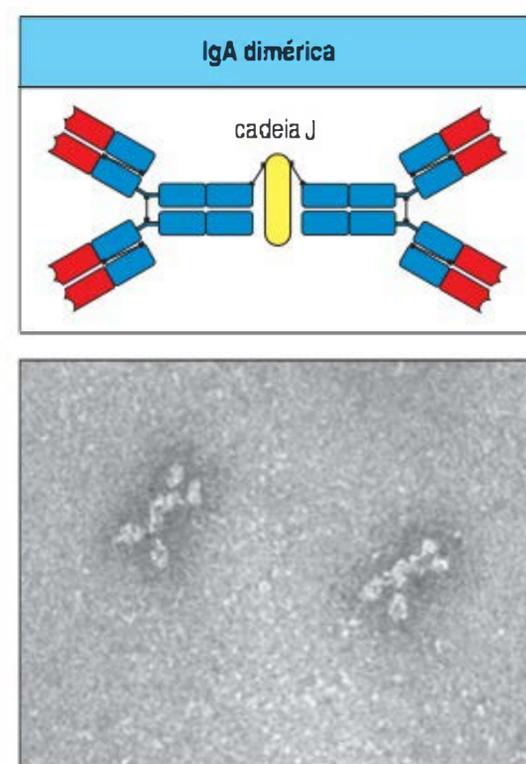
Propriedades	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte através do epitélio	+	-	-	-	-	-	+++ (dímero)	-
Transporte através da placenta	-	-	+++	+	++	++	-	-
Difusão em sítios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monômero)	+
Nível sérico médio (mg/mL)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,5	$5 \times 10^{-5}$

efetoras podem ser utilizadas enquanto se preserva a especificidade do antígeno, a síntese da IgM é substituída pela síntese da IgG.

A IgG é o anticorpo mais abundante nos líquidos do interior do corpo, inclusive sangue e linfa. Como a IgM, ela é produzida, principalmente, nos linfonodos, baço e medula óssea e circula na linfa e no sangue. A IgG é menor e mais flexível do que a IgM, propriedades que lhe conferem melhor acesso aos antígenos no espaço extracelular dos tecidos lesados e infectados. A flexibilidade da região da dobradiça na IgG permite que os dois braços se movam de modo independente (ver Figura 4.4). Isso permite que ambos os sítios de ligação do antígeno se liguem a epítomos repetidos na superfícies dos patógenos. Os anticorpos IgG também podem implementar mais funções efetoras do que os IgM (Figura 4.32). Quando se ligarem a um antígeno, as subclasses IgG1 e IgG3 podem recrutar diretamente as células fagocíticas para ingerir o complexo antígeno:anticorpo, bem como ativar o sistema do complemento. Durante a gestação, os anticorpos IgG podem ser transferidos através da placenta, fornecendo anticorpos protetores da mãe para o feto, antecipando uma possível infecção.

A IgA monomérica é produzida por células plasmáticas nos linfonodos, baço e medula óssea, e é secretada na corrente sanguínea. A IgA também pode ser produzida como um dímero, dois monômeros unidos por uma cadeia J idêntica à da IgM pentamérica (Figura 4.33). A IgA dimérica é produzida principalmente nos tecidos linfoides, abaixo das superfícies mucosas, e seu anticorpo é secretado no lúmen do intestino. É também o principal anticorpo em outras secreções, incluindo leite, saliva, suor e lágrimas. A superfície mucosa do trato gastrointestinal fornece uma ampla superfície de contato entre o corpo humano e o ambiente, e os processos de transporte envolvidos na tomada de alimento tornam esta superfície vulnerável a infecções. Ao todo, é produzida mais IgA do que qualquer outro isotipo. Parte dela é dirigida contra os micro-organismos residentes que colonizam as superfícies das mucosas, mantendo essa população sob controle.

**Figura 4.32** Cada isotipo de imunoglobulina humana tem funções especializadas e propriedades distintas. As principais funções efetoras de cada isotipo (+++) são sombreadas em vermelho escuro; as funções menores (++) em rosa escuro e as funções de menor importância (+), em rosa claro. Outras propriedades são similarmente destacadas, sendo as concentrações séricas médias apresentadas na linha inferior. A opsonização se refere à capacidade do próprio anticorpo de facilitar a fagocitose. Anticorpos que ativam o sistema do complemento causam opsonização de forma indireta, através do complemento. As propriedades da IgA1 e da IgA2 são semelhantes e são dadas aqui como IgA. \*IgG2 atua como uma opsonina na presença de uma variante genética de seu receptor Fc de fagócitos, que é encontrado em cerca de 50% dos indivíduos caucasianos.



**Figura 4.33** As moléculas de IgA podem formar dímeros. No tecido linfóide da mucosa, a IgA é sintetizada como um dímero, em associação com a mesma cadeia J que é encontrada na IgM pentamérica. Na IgA dimérica, os monômeros fazem pontes dissulfeto com a cadeia J, mas não entre si. O quadro inferior apresenta uma micrografia eletrônica da IgA dimérica. Imagem (X 900.000) cortesia de K.H. Roux e J.M. Schiff.

A classe de anticorpos IgE é especializada em recrutar as funções efetoras dos mastócitos no epitélio, dos eosinófilos ativados presentes nas superfícies mucosas e dos basófilos no sangue. Esses tipos celulares possuem um receptor de alta afinidade, que liga-se à IgE na ausência de antígeno. Na presença de antígeno, ligado à IgE, ela desencadeia fortes reações físicas e inflamatórias, que podem eliminar e matar os parasitos infectantes. Em países onde as infecções parasitárias são raras, o principal impacto da resposta de IgE é nas alergias e asma, causadas quando a IgE é produzida contra antígenos normalmente inócuos.

## Resumo

As imunoglobulinas ligadas a membranas, das classes IgM e IgD, atuam como receptores de antígenos ou receptores de células B, para células B virgens, maduras. Quando um patógeno se liga a um receptor de célula B, ela recebe sinais que causam proliferação e diferenciação celular de algumas das células B resultantes em células plasmáticas. Embora não possuam imunoglobulina em suas superfícies, as células plasmáticas secretam grandes quantidades de anticorpo IgM solúvel e algum IgD. A troca de imunoglobulina associada à membrana para anticorpo secretado é causada por um processamento alterado do mRNA de cadeia pesada, que elimina a sequência que codifica a região hidrofóbica de ancoramento à membrana. Outros membros do clone de células B em proliferação sofrem hipermutação somática, que introduz mutações ao longo das regiões V das cadeias leves e pesadas. Após a hipermutação, as células B portadoras de imunoglobulinas de superfície com afinidade mais alta pelos antígenos são selecionadas para se tornarem células plasmáticas. À medida que aumenta a afinidade pelo anticorpo, a dependência de IgM pentamérica por uma ligação mais forte com o antígeno é reduzida. Então se torna vantajoso mudar a imunoglobulina de IgM/IgD para um outro isotipo, IgG, IgE ou IgA, que tem funções efetoras mais adequadas ao tipo de patógeno infectante e ao sítio anatômico da infecção. Esse processo de troca de isotipo ocorre por meio de novas recombinações somáticas do gene de cadeia pesada expresso, onde o segmento VDJ rearranjado é movido para próximo de uma “nova” região C, com a excisão dos genes  $C\mu$  e  $\delta$ . Tanto a hipermutação somática quanto a troca de isotipo dependem da citidina desaminase induzida por ativação, uma enzima altamente específica de imunidade adaptativa que é produzida somente pelas células B que estão em proliferação em resposta a um antígeno.

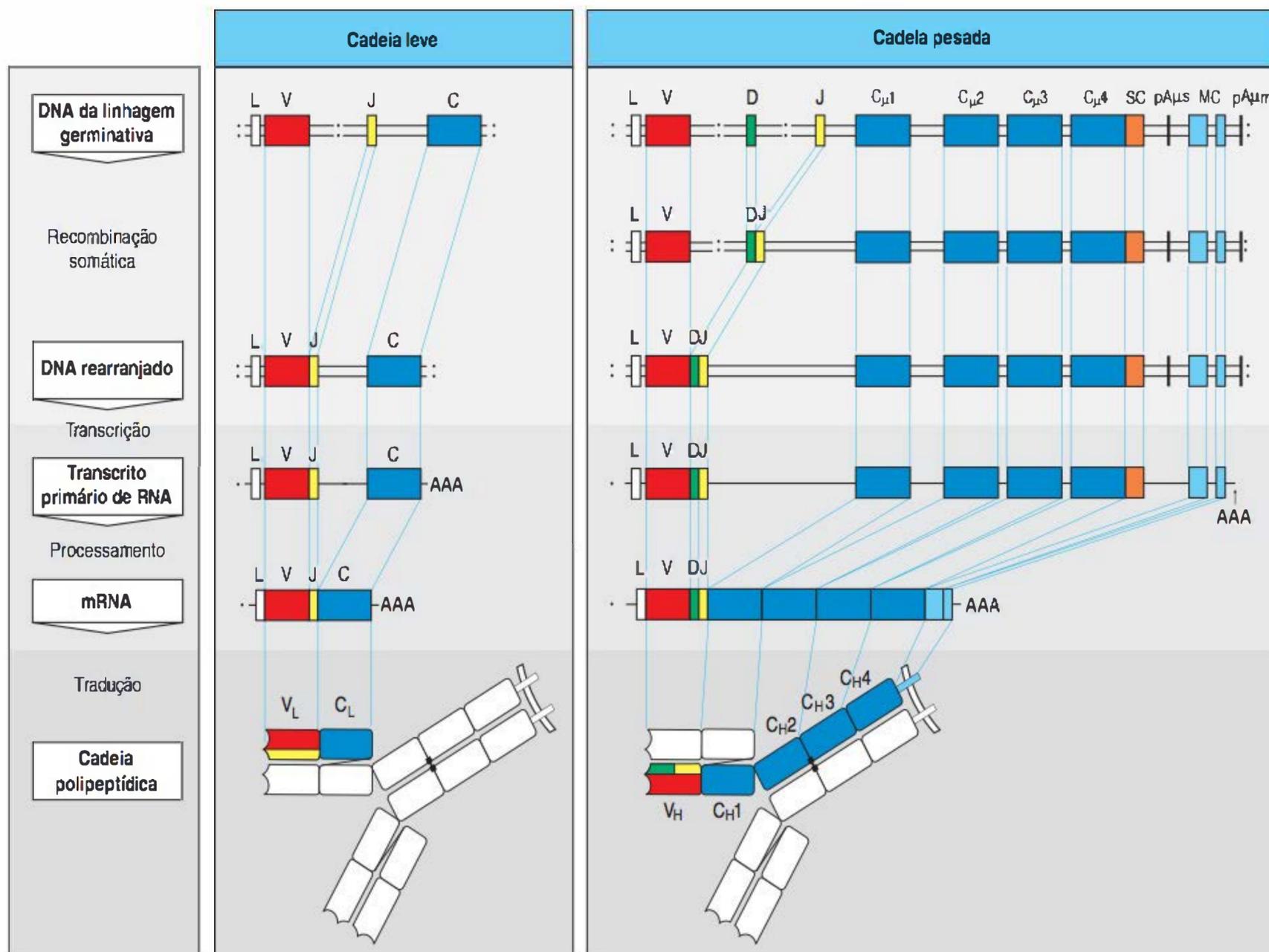
## Resumo do Capítulo 4

A principal função dos linfócitos B é produzir anticorpos, que são imunoglobulinas secretadas que se ligam aos agentes infecciosos e os assinalam para destruição ou eliminação. Cada anticorpo é altamente específico para seu antígeno correspondente; o repertório de anticorpos de cada pessoa é enorme, porque é composto por milhões de anticorpos diferentes, que podem se ligar a uma ampla variedade de diferentes antígenos. Os anticorpos também podem ser divididos em cinco diferentes classes efetoras – IgM, IgG, IgD, IgA e IgE –, que desempenham diferentes funções na resposta imune. Este capítulo proporcionou uma revisão sobre a estrutura e função da molécula de anticorpo e sobre o mecanismo genético único que cria essa diversidade de especificidades e de função efetora. Em uma molécula de anticorpo, as regiões V que se ligam ao antígeno são fisicamente separadas da região C que interage com as moléculas efetoras e as células do sistema imune, como o complemento, os fagócitos e outros leucócitos. A ligação com o antígeno é propriedade dos domínios V pareados, das cadeias leve e pesada, que podem formar um número quase ilimitado de diferentes sítios de ligação, com complementaridade estrutural com uma grande variedade de moléculas. Os genes das imunoglobulinas (de cadeia pesada, de cadeia leve  $\kappa$  e de cadeia leve  $\lambda$ ) são expressos somente nas células B, e sua expressão envolve um processo raro de rearranjo do DNA, no qual a recombinação do DNA somático reúne uma se-

quência codificadora da região V a partir de conjuntos de segmentos gênicos que estão presentes no gene não rearranjado. A seleção aleatória de segmentos gênicos para a reunião cria grande parte da diversidade dos sítios de ligação do antígeno. Na maquinaria de recombinação estão envolvidas proteínas linfócito-específicas e enzimas de reparo e de recombinação do DNA. Em algumas de suas reações, a imprecisão é inerente, o que cria a diversidade adicional nas junções entre os segmentos gênicos. Em uma célula B individual, só um gene rearranjado de cadeia pesada e um gene rearranjado de cadeia leve tornam-se funcionais, garantindo que cada célula B expresse imunoglobulina com especificidade única. A série de rearranjos gênicos que resulta na produção de IgM ligada à membrana, a primeira imunoglobulina produzida, está resumida na **Figura 4.34**.

Nas células B maduras, a imunoglobulina ligada à membrana atua como receptor específico para o antígeno; ao encontrar antígeno, a célula B é estimulada a proliferar e a se diferenciar em células plasmáticas que secretam anticorpo da mesma especificidade que a da imunoglobulina ligada à membrana. Isso garante que uma resposta imune seja dirigida somente contra o patógeno invasor ou contra o antígeno imunizante. Durante a estimulação de uma célula B por seu antígeno-específico, um mecanismo de hipermutação somática introduz mutações de ponto no DNA da região V rearranjada, diversificando o clone de células B em proliferação. A seleção adicional de células B pelo antígeno aumenta a força geral da ligação dos anticorpos ao antígeno. Assim, a diversidade dos anticorpos é, em parte, devida à variação hereditária codificada no genoma e em parte à diversidade não hereditária, que se desenvolve nas células B durante sua existência. O primeiro anticorpo produzido após o encontro com um antígeno sempre é IgM. À medida que a resposta imune prosse-

**Figura 4.34** Rearranjo gênico e a síntese da IgM de superfície celular nas células B. Antes que os genes de cadeias leves (imagem central) e pesadas (imagem à direita) das imunoglobulinas possam ser expressos, são necessários rearranjos de segmentos gênicos para produzir éxons que codifiquem as regiões V. Quando isso é realizado, os genes são transcritos para produzir transcritos primários contendo éxons e íntrons. Estes últimos são processados para produzir mRNAs que são traduzidos para dar origem às cadeias leve ou  $\lambda$  e cadeias pesadas  $\mu$ , que se reúnem no interior da célula e são expressas como IgM ligada à membrana, na superfície celular. As principais etapas da biossíntese das cadeias pesadas e leves estão apresentadas na imagem à esquerda.



gue, o processo da troca de isotipo rearranja ainda mais os genes de cadeia pesada expressos, de modo que a proteína possua a mesma região V, mas uma região C diferente. O efeito funcional da troca de isotipo é produzir moléculas de anticorpos com a mesma especificidade antigênica, mas diferentes funções efetoras, IgG, IgA e IgE. As mudanças nos genes de imunoglobulinas que podem ocorrer durante a vida de uma célula B estão resumidas na **Figura 4.35**.

Mudanças nos genes de imunoglobulina durante a vida de uma célula B		
Evento	Mecanismo	Permanência da mudança no genoma da célula B
1	Reunião da região V a partir de fragmentos gênicos	Irreversível
2	Geração da diversidade juncional	A imprecisão na união dos os segmentos de DNA rearranjados adiciona nucleotídeos que não são da linhagem germinativa (P e N), e deleta nucleotídeos da linhagem germinativa
3	Reunião de elementos de controle transcricional	O promotor e o intensificador são aproximados pela reunião da região V
4	Transcrição ativada com coexpressão de IgM e IgD de superfície	Dois padrões de processamento e união do RNA são utilizados
5	Alteração da síntese de imunoglobulina de membrana para anticorpo secretado	São usados dois padrões de encadeamento e de processamento de RNA
6	Hipermutação somática	Mutação de ponto no DNA genômico
7	Troca de isotipos	Recombinação somática no DNA genômico

**Figura 4.35** As mudanças nos genes das imunoglobulinas que ocorrem ao longo da vida de uma célula B.

## Questões

### 4-1

- Qual é a diferença entre anticorpos e imunoglobulinas?
- Que tipos celulares produzem cada tipo de molécula?

**4-2** Descreva a estrutura de uma molécula de anticorpo e como essa estrutura permite que ela se ligue a um antígeno específico. Inclua os seguintes termos em sua descrição: cadeia pesada (cadeia H), cadeia leve (cadeia L), região variável, região constante, Fab, Fc, sítio de ligação do antígeno, região hipervariável e região de leitura.

**4-3** As moléculas às quais os anticorpos se ligam são chamadas de:

- Regiões constantes.
- Regiões de leitura.
- Regiões determinantes de complementaridade.
- Antígenos.
- Segmentos gênicos.

### 4-4

- O que é um epítopo?
- Defina o termo antígeno multivalente.
- Como um epítopo linear difere de um epítopo conformacional?
- Os anticorpos se ligam com seus antígenos por ligações não covalentes ou covalentes?

**4-5** O processo de rearranjo gênico nos genes de imunoglobulinas e de receptores de células T é chamado de:

- Hipermutação somática.
- Troca de isotipo.
- Recombinação somática.
- Apoptose.
- Seleção clonal.

### 4-6

- Explique como um grande número de imunoglobulinas de diferentes especificidades antigênicas pode ser produzido a partir de um número relativamente pequeno de genes de imunoglobulina presentes no genoma. Inclua os seguintes termos em sua explicação: recombinação somática, configuração da linhagem germinativa, segmentos V, D e J.
- Qual é o arranjo final dos segmentos gênicos na região V da cadeia pesada de uma imunoglobulina rearranjada e em que ordem ocorrem esses rearranjos de segmentos gênicos?
- Em que ordem os vários loci da imunoglobulina rearranjam-se?

**4-7** Qual das seguintes recombinações não é permitida durante a recombinação somática nos loci de cadeia leve e de cadeia pesada de imunoglobulinas? (Assinale todas as respostas corretas.)

- $D_H:J_H$
- $V_L:J_L$
- $D_K:V_H$

- $V_H:J_H$
- $V_H:D_H$

**4-8** A diversidade juncional durante o rearranjo gênico resulta da adição de:

- Nucleotídeos de regiões de troca.
- Nucleotídeos P e N.
- Nucleotídeos V, D e J.
- Sequências sinais de recombinação.
- Mutações nas regiões de determinantes de complementaridade.

**4-9** Qual seria o efeito de um defeito genético que resultasse em ausência de recombinação somática entre os segmentos V, D e J?

**4-10** Com referência a imunoglobulinas, qual das seguintes afirmações é correta?

- As imunoglobulinas constituem cinco classes (ou isotipos) chamados IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.
- Todas as imunoglobulinas possuem a mesma função efetora, independentemente de seu isotipo.
- Os anticorpos consistem em quatro cadeias pesadas idênticas e em quatro cadeias leves idênticas.
- As ligações peptídicas mantêm as cadeias leves e pesadas unidas.
- As regiões constantes formam o sítio de ligação do antígeno.

**4-11** Indique quais das seguintes afirmações são verdadeiras (V) e quais são falsas (F), com referência à estrutura da imunoglobulina.

- \_\_\_\_ O anticorpo secretado por uma célula plasmática possui uma especificidade pelo antígeno diferente daquela da imunoglobulina expressa pela sua célula B precursora.
- \_\_\_\_ As regiões aminoterminais das cadeias leves e pesadas das diferentes imunoglobulinas diferem na sequência de aminoácidos.
- \_\_\_\_ Uma região de dobradiça flexível mantém a cadeia leve e pesada unidas.
- \_\_\_\_ A região constante da cadeia pesada é responsável pelas funções efectoras das imunoglobulinas.
- \_\_\_\_ as cadeias leves  $\lambda$  e  $\kappa$  possuem funções diferentes.

**4-12** Qual das seguintes correspondências está mal pareada?

- Imunoglobulina de superfície: receptor de antígeno de célula B.
- Maturação da afinidade: troca de isotipo.
- Região constante dos anticorpos: ligação com proteínas do complemento.
- Citidina desaminase induzida por ativação: hipermutação somática.
- Sequências de troca: troca de classe.

**4-13** Qual das seguintes afirmações com relação a produção e uso de anticorpos monoclonais está incorreta?

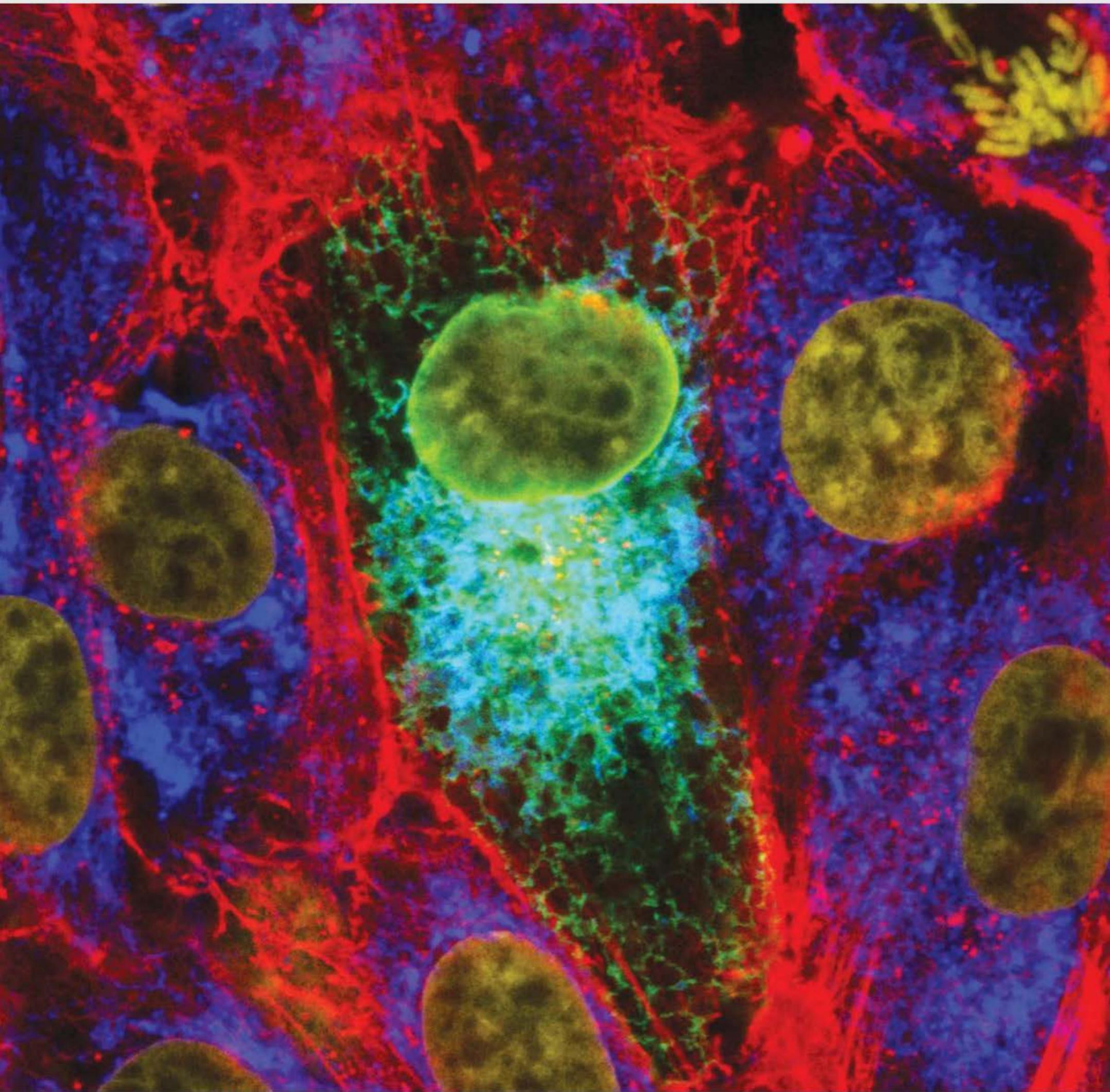
- A produção de anticorpos monoclonais exige uma forma purificada do antígeno.
- Um anticorpo monoclonal possui uma única especificidade para um epítipo de um antígeno.
- As células B são fusionadas com uma célula de tumor chamado mieloma, para imortalizar o híbrido resultante.
- Os anticorpos monoclonais produzidos em camundongos possuem potencial terapêutico limitado.
- Os anticorpos monoclonais humanizados reduzem as complicações associadas ao uso de anticorpos monoclonais de camundongo.

**4-14** O processo usado para produzir formas de superfície ou formas secretadas da cadeia pesada de imunoglobulina é chamado:

- Processamento alternativo do RNA.
- Troca de isotipo.
- Recombinação somática.
- Hipermutação somática.
- Opsonização.

**4-15** Aliya Agassi, menina de 3 anos de idade, com pneumonia, temperatura de 40,8°C, 42 respirações por minuto (normal 20) e 90% de saturação de oxigênio sanguíneo (o normal é mais de 98%) foi baixada no hospital. Os linfonodos de seu pescoço e cintura escapular estavam aumentados e raios X confirmaram inflamação no lobo inferior de seu pulmão direito. Seu histórico revelou dois casos anteriores de pneumonia e seis infecções da orelha média, que foram satisfatoriamente tratados com antibióticos. Uma cultura de sangue revelou *H. influenzae*. Testes sanguíneos mostraram níveis de IgM elevados acima do normal, e não foram detectadas IgA e IgG. Seu pai tinha níveis normais de IgA, IgG e IgM séricos. Qual das seguintes é a causa mais provável de seus sintomas?

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Deficiência de IgA.
- Agamaglobulinemia ligada ao X.
- Síndrome de hiper IgM ligada ao X.
- Deficiência de AID.
- Mieloma.



Nas células infectadas com o vírus do sarampo, as proteínas virais são processadas em peptídeos e entram no retículo endoplasmático para se ligarem às moléculas do MHC de classe I.

## Capítulo 5

# Reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T

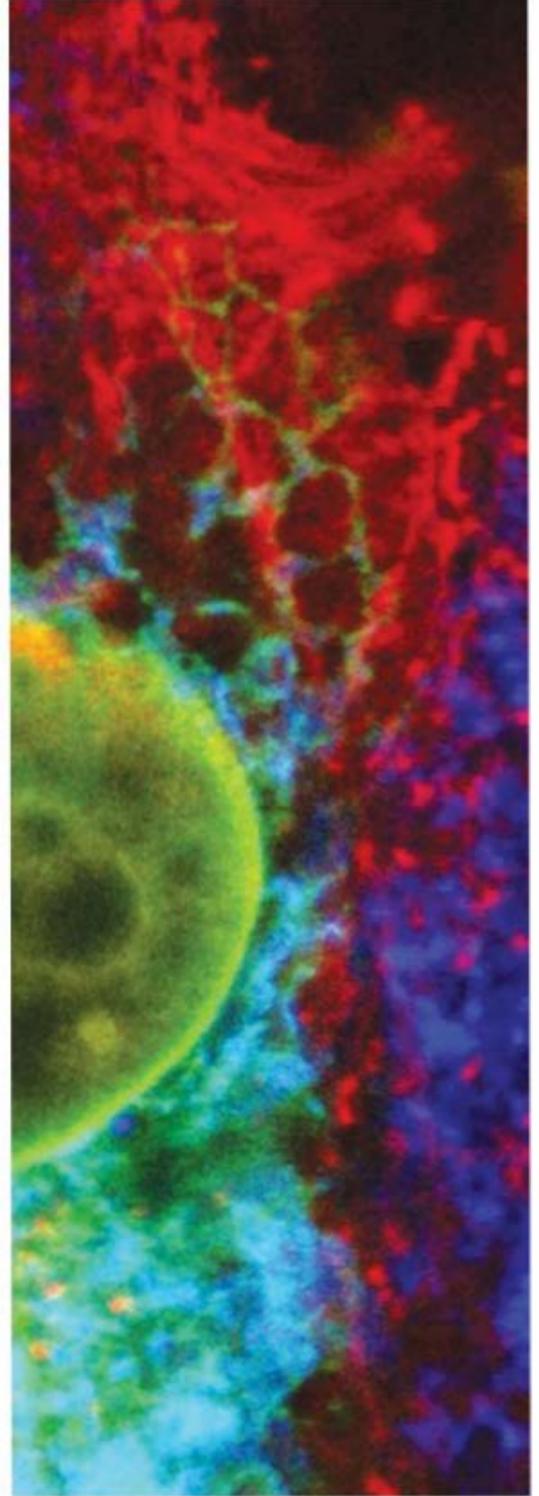
Como as células B, os linfócitos T – ou células T – reconhecem e se ligam aos antígenos por meio de seus receptores antígeno-específicos altamente variáveis. A única função das células B é produzir anticorpos secretados (ver Capítulo 4), já as células T têm funções mais diversas, que envolvem interações com outras células. Os mesmos princípios básicos atuam no reconhecimento dos antígenos pelas células B e T, como discutido no Capítulo 3, mas devido às distintas funções entre essas células, há importantes diferenças, principalmente quanto ao tipo de antígeno que elas reconhecem.

Na primeira parte deste capítulo, é descrita a estrutura do receptor de antígeno na célula T e os mecanismos que geram sua especificidade e diversidade antigênica. Em geral, o receptor de antígeno nas células T é referido como **receptor de célula T** ou **TCR**. Os receptores das células T possuem estrutura similar a das imunoglobulinas. Eles são produzidos como resultado de rearranjos gênicos e, também, são altamente variáveis e diversos em sua especificidade antigênica. Como as células B, cada clone de células T expressa uma única espécie de receptor de antígeno e, portanto, diferentes clones possuem especificidades antigênicas únicas e diferentes. Essa distribuição clonal dos diversos receptores em células T é produzida por mecanismos genéticos semelhantes aos que geram as imunoglobulinas durante o desenvolvimento das células B.

Como visto no Capítulo 3, os antígenos reconhecidos pelas células T são bem distintos dos reconhecidos pelas imunoglobulinas. As imunoglobulinas se ligam a epítomos de uma grande variedade de moléculas intactas, como proteínas, carboidratos e lipídeos. Esses tipos de epítomos estão presentes nas superfícies das bactérias, dos vírus e dos parasitos e também em toxinas proteicas solúveis. Já os receptores em células T reconhecem e se ligam principalmente a antígenos peptídicos, que são derivados das proteínas dos patógenos.

A função efetora das células T é desempenhada por meio de interações antígeno-específicas com outras células do organismo. Isso é refletido no tipo de antígeno que os receptores das células T reconhecem. Como descrito no Capítulo 3, elas só reconhecem antígenos peptídicos quando os peptídeos estão complexados com glicoproteínas especializadas – as moléculas do MHC –, localizadas na superfície de outras células humanas. O ligante para um receptor de célula T não é um simples antígeno peptídico, mas a combinação de um peptídeo antigênico com uma molécula do MHC em uma superfície celular. Na segunda parte desse capítulo, serão descritas as vias de processamento do antígeno, pelas quais os peptídeos derivados das proteínas dos micro-organismos infectantes se ligam às moléculas do MHC e são apresentados nas superfícies celulares.

Os genes que codificam as moléculas do MHC estão agrupados na região cromossômica chamada de **complexo de histocompatibilidade principal** (MHC, de *major histocompatibility complex*). Na população humana, existem centenas de variantes geneticamente determinadas, para várias das proteínas MHC e, quando órgãos são transplantados, as diferenças entre as moléculas do MHC do doador e do receptor



são a principal causa de incompatibilidade tissular e de rejeição do transplante. A terceira parte deste capítulo trata do MHC e das implicações imunológicas do polimorfismo genético excepcional dos genes do MHC.

## Diversidade dos receptores de células T

O receptor na célula T é uma glicoproteína ligada à membrana que se assemelha muito a um único braço de ligação do antígeno em uma molécula de imunoglobulina. É composto de duas cadeias polipeptídicas diferentes e tem um sítio de ligação com o antígeno. Os receptores de células T estão sempre ligados à membrana e não há formas secretadas como há para as imunoglobulinas. Como nas imunoglobulinas, cada cadeia possui uma região variável, que se liga ao antígeno, e uma região constante. Durante o desenvolvimento das células T, o rearranjo gênico produz variabilidade de sequência nas regiões variáveis dos receptores de células T pelos mesmos mecanismos usados pelas células B para produzir as regiões variáveis das imunoglobulinas. Entretanto, depois que a célula T é estimulada pelo antígeno, não há mais mudança no receptor de célula T; por isso não há um equivalente à hipermutação somática do sítio de ligação do antígeno ou troca de isotipo na região constante como ocorre nas imunoglobulinas (ver Capítulo 4). Essas diferenças se correlacionam com o fato de que os receptores de células T são usados como receptores apenas para reconhecer o antígeno, ao passo que as imunoglobulinas atuam tanto como moléculas de reconhecimento quanto como moléculas efetoras.

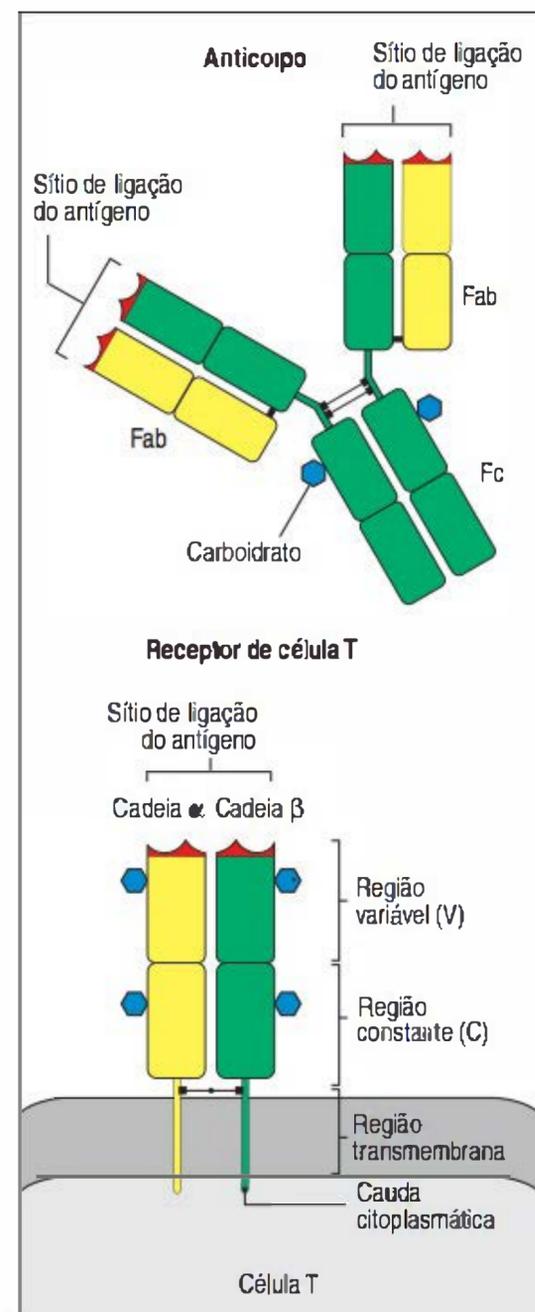
### 5-1 O receptor de células T assemelha-se a um fragmento Fab de imunoglobulina associado à membrana

O receptor de células T consiste em duas cadeias polipeptídicas diferentes, **cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T (TCR $\alpha$ )** e **cadeia  $\beta$  do receptor de célula T (TCR $\beta$ )**. Os genes que codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  possuem uma organização da linhagem germinativa semelhante à dos genes que codificam a cadeia leve e pesada das imunoglobulinas, pois são produzidas a partir de segmentos gênicos que devem ser rearranjados para formar um gene funcional. Como consequência dos rearranjos gênicos que ocorrem como parte do desenvolvimento das células T, cada célula T madura expressa uma cadeia  $\alpha$  funcional e uma cadeia  $\beta$  funcional que, juntas, definem uma molécula de receptor de célula T única. Na população de células T de um ser humano saudável, há milhões de receptores de células T diferentes, cada um dos quais define um clone de células T e uma única especificidade de ligação ao antígeno.

A comparação das sequências de aminoácidos das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de diferentes clones de células T mostra que cada cadeia possui uma região variável (região V) e uma região constante (região C), como aquelas encontradas nas cadeias de imunoglobulinas. As cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  estão dobradas em domínios proteicos discretos, assemelhando-se às das cadeias de imunoglobulinas. Cada cadeia consiste em um domínio V amino-terminal, seguido por um domínio C e por um domínio de ancoramento à membrana. O sítio de reconhecimento do antígeno dos receptores de células T é formado pelos domínios V $\alpha$  e V $\beta$  e é a porção mais variável da molécula, como nas imunoglobulinas. A estrutura tridimensional dos quatro domínios extracelulares dos receptores de células T é muito semelhante ao sítio de ligação do antígeno dos fragmentos Fab das IgGs (**Figura 5.1**).

As comparações das sequências de aminoácidos dos domínios V de diferentes clones de células T demonstram que a variação de sequência nas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  está agrupada em regiões de hipervariabilidade, que correspondem às alças das cadeias polipeptídicas na extremidade mais distante do domínio da membrana da célula T. Essas alças formam o sítio de ligação com o antígeno e são denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), como nas imunoglobulinas. Os domínios V das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de célula T possuem três alças CDRs cada um, denominados CDR1, CDR2 e CDR3 (**Figura 5.2**).

As imunoglobulinas possuem dois ou mais sítios de ligação para antígeno. Isso reforça as interações do anticorpo solúvel com os antígenos repetitivos encontrados



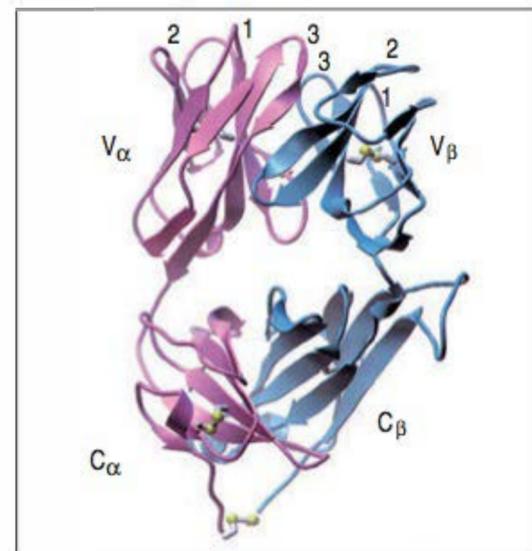
**Figura 5.1** O receptor de células T assemelha-se a um fragmento Fab ligado à membrana. Comparação do receptor de célula T com um anticorpo IgG. O receptor de célula T é um heterodímero ligado à membrana, composto de uma cadeia  $\alpha$  de 40 a 50 kDa e uma cadeia  $\beta$  de 35 a 46 kDa. A porção extracelular de cada cadeia consiste em dois domínios semelhantes às imunoglobulinas: o mais próximo da membrana é o domínio C e o mais distante da membrana é o domínio V. Ambas as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  atravessam a membrana celular e possuem caudas citoplasmáticas muito curtas. A estrutura tridimensional, formada pelos quatro domínios do receptor em células T semelhantes às imunoglobulinas, assemelha-se ao fragmento Fab de ligação do antígeno de um anticorpo.

nas superfícies dos micro-organismos. Já os receptores em células T possuem um único sítio de ligação para o antígeno e são usados somente como receptores de superfície celular para o antígeno, e nunca como moléculas que se ligam a antígenos solúveis. A ligação do antígeno aos receptores de células T sempre ocorre no contexto de duas superfícies celulares opostas, onde múltiplas cópias do receptor de célula T se ligam a múltiplas cópias do complexo antígeno:MHC na célula oposta, adquirindo assim uma ligação multiponto.

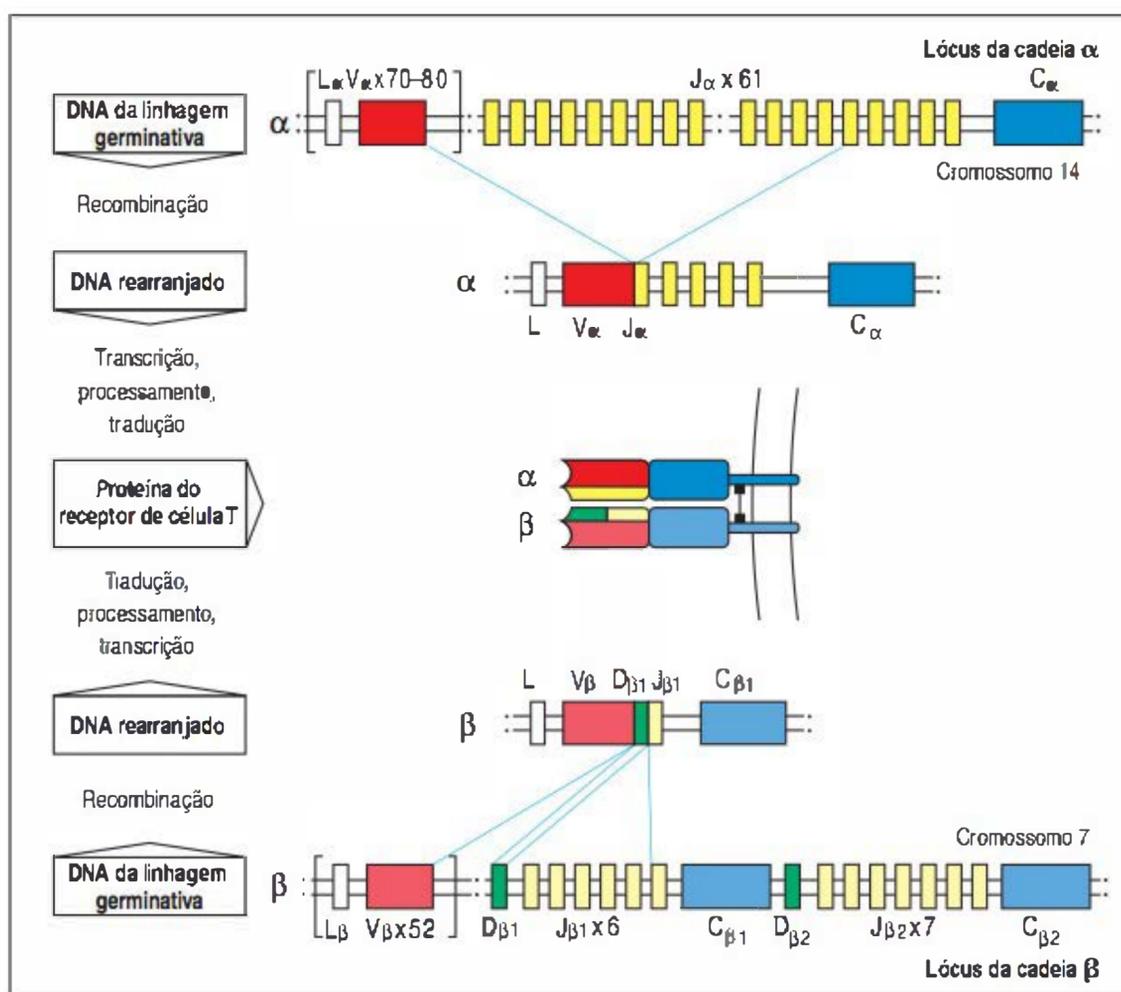
### 5-2 Diversidade dos receptores de células T é gerada por rearranjo gênico

No Capítulo 4 os mecanismos que geram a diversidade das imunoglobulinas foram classificados em duas categorias: os que atuam antes que a célula B seja estimulada com o antígeno-específico e aqueles que atuam depois. Na primeira categoria estavam os rearranjos gênicos que geram a sequência da região V, enquanto na segunda categoria estavam as mudanças no processamento do mRNA que produzem uma imunoglobulina secretada, os rearranjos do DNA da região C, que trocam o isotipo da cadeia pesada e a hipermutação somática do gene da região V para produzir anticorpos com maior afinidade. Nas células T, os mecanismos que geram diversidade antes da estimulação do antígeno são essencialmente os mesmos que os das células B, mas após o estímulo antigênico, os genes de imunoglobulina continuam a se diversificar, enquanto os genes que codificam os receptores de células T continuam imutáveis. Essa diferença fundamental reflete o fato de que o receptor de célula T é usado somente para o reconhecimento do antígeno e não atua nas funções efetoras, que são desempenhadas por outras proteínas produzidas pelas células T.

O locus da cadeia  $\alpha$  da célula T humana está localizado no cromossomo 14, e o locus da cadeia  $\beta$ , no cromossomo 7. A organização dos segmentos gênicos que codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de células T é essencialmente similar àquela dos segmentos gênicos das imunoglobulinas (Figura 5.3). A principal diferença é a simplicidade da região C do receptor de célula T. Há somente um gene  $C_\alpha$  e, em-



**Figura 5.2** Estrutura tridimensional do receptor de célula T apresentando as alças CDR de ligação do antígeno. O diagrama em fitas apresenta a cadeia  $\alpha$  (em lilás) e a cadeia  $\beta$  (em azul). O receptor é visto de lado, como se estivesse sobre a superfície da célula, com as alças CDR altamente variáveis que ligam ao ligante peptídico: molécula do MHC, arranjada em torno de sua superfície achatada. As alças CDR são numeradas de 1 a 3 para cada cadeia. Imagem, cortesia de J.A. Wilson.



**Figura 5.3** Organização e rearranjos dos genes dos receptores de células T. A linha superior e inferior da figura mostram o arranjo da linhagem germinativa dos segmentos gênicos variável (V), de diversidade (D), de junção (J), e constante (C) nos loci das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de células T. Durante o desenvolvimento da célula T, uma sequência de região V de cada cadeia é reunida por recombinação do DNA. Para a cadeia  $\alpha$  (em cima), o segmento gênico  $V_\alpha$  rearranja com um segmento gênico  $J_\alpha$ , para criar um éxon funcional que codifica o domínio V. Para a cadeia  $\beta$  (embaixo), o rearranjo de um segmento gênico  $V_\beta$ ,  $C_\beta$  e  $J_\beta$  cria o éxon funcional domínio V. Os genes reunidos são transcritos e processados para produzir um mRNA (não apresentado) que codifica as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Os exons que codificam as regiões transmembrana não estão representados. (L = sequência líder.)

**Figura 5.4 Síndrome de imunodeficiência combinada severa (SCID).**

A SCID é caracterizada pela ausência de células T e B funcionais e pela incapacidade de produzir uma resposta imune adaptativa. Geralmente, bebês com SCID apresentam infecções por patógenos oportunistas. Na imagem **a**, infecção crônica por *Cândida albicans* na boca de uma criança com SCID. A SCID pode causar vários defeitos genéticos, um dos quais é a completa perda da função da RAG. Na imagem **b**, criança com síndrome de Omenn, uma imunodeficiência similar que é devida a um defeito genético que resulta na perda de 80% da atividade da RAG. A erupção vermelha na face e nos ombros, devida à inflamação crônica, é uma característica dessa condição. A menos que o sistema imune possa ser restaurado, por meio do transplante de medula óssea de um doador normal, bebês com SCID ou com síndrome de Omenn morrem na infância. A imagem **a** é cortesia de Fred Rosen; a **b**, de Luigi Notarangelo.



bora existam dois genes  $C_\beta$ , não se conhece uma distinção funcional entre eles. O locus de cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T é semelhante a um locus de cadeia leve de imunoglobulina, contendo apenas conjuntos de segmentos gênicos V e J. O locus de cadeia  $\beta$  é semelhante ao locus de cadeia pesada de imunoglobulina, contendo segmentos gênicos D, além dos segmentos gênicos V e J. Portanto, o domínio V da cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T é codificado por um segmento gênico V e um segmento gênico J, e o da cadeia  $\beta$  é codificado por um segmento gênico D, além de um segmento gênico V e um J.

O rearranjo gênico do receptor de célula T ocorre durante o desenvolvimento da célula T no timo, e o mecanismo é semelhante ao descrito no Capítulo 4 para os genes de imunoglobulinas. No gene de cadeia  $\alpha$ , um segmento gênico V é unido a um segmento gênico J por recombinação somática do DNA, para produzir a sequência da região V. No gene de cadeia  $\beta$ , a recombinação inicialmente une os segmentos D e J, que depois são ligados ao segmento gênico V (ver Figura 5.3). Os segmentos gênicos do receptor de célula T são flanqueados por sequências sinais de recombinação similares às encontradas nos genes de imunoglobulinas e no complexo RAG, e as mesmas enzimas modificadoras de DNA estão envolvidas no processo de recombinação (ver Seções 4-8 e 4-9; p. 106-110). Durante a recombinação, nucleotídeos adicionais P e N são inseridos nas junções entre os segmentos gênicos V, D e J da sequência codificadora da cadeia  $\beta$  do receptor de célula T e entre os segmentos gênicos V e J da sequência da cadeia  $\alpha$ . Esses mecanismos contribuem para a diversidade juncional no CDR3 das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de célula T.

Os defeitos genéticos que resultam da ausência das proteínas RAG são uma das causas da **doença de imunodeficiência combinada severa (SCID)**, uma síndrome rara. A doença é chamada de "combinada", porque os linfócitos funcionais B e T estão ambos ausentes e ela é "severa" em comparação com imunodeficiências nas quais só faltam as células B. Sem um transplante de medula óssea ou outra intervenção médica, as crianças com SCID morrem na infância por infecções comuns (Figura 5.4a). Raros casos de mutações com sentido trocado, que produzem proteínas RAG com atividade enzimática parcial, também foram encontrados em humanos; elas também causam uma imunodeficiência fatal, que difere da SCID em alguns de seus sintomas, conhecida como **síndrome de Omenn** (Figura 5.4b).

Após os rearranjos gênicos, as cadeias funcionais  $\alpha$  e  $\beta$  consistem em éxons que codificam o peptídeo líder, a região V, a região C e a região que atravessa a membrana. Os éxons estão separados por íntrons que, no caso do íntron entre os éxons do domínio V e do domínio C, podem conter segmentos gênicos não rearranjados (ver gene de cadeia  $\alpha$  na Figura 5.3). Quando o gene é transcrito, o transcrito de RNA primário é processado para remover os íntrons e para produzir o mRNA. A tradução dos mRNAs de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  produz as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , respectivamente. Como todas as proteínas destinadas à membrana celular, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  recém-sintetizadas entram no retículo endoplasmático. Nesse local, elas pareiam para formar o **receptor de células T  $\alpha:\beta$**  (ver Figura 5.3).

### 5-3 Genes RAG foram elementos-chave na origem da imunidade adaptativa

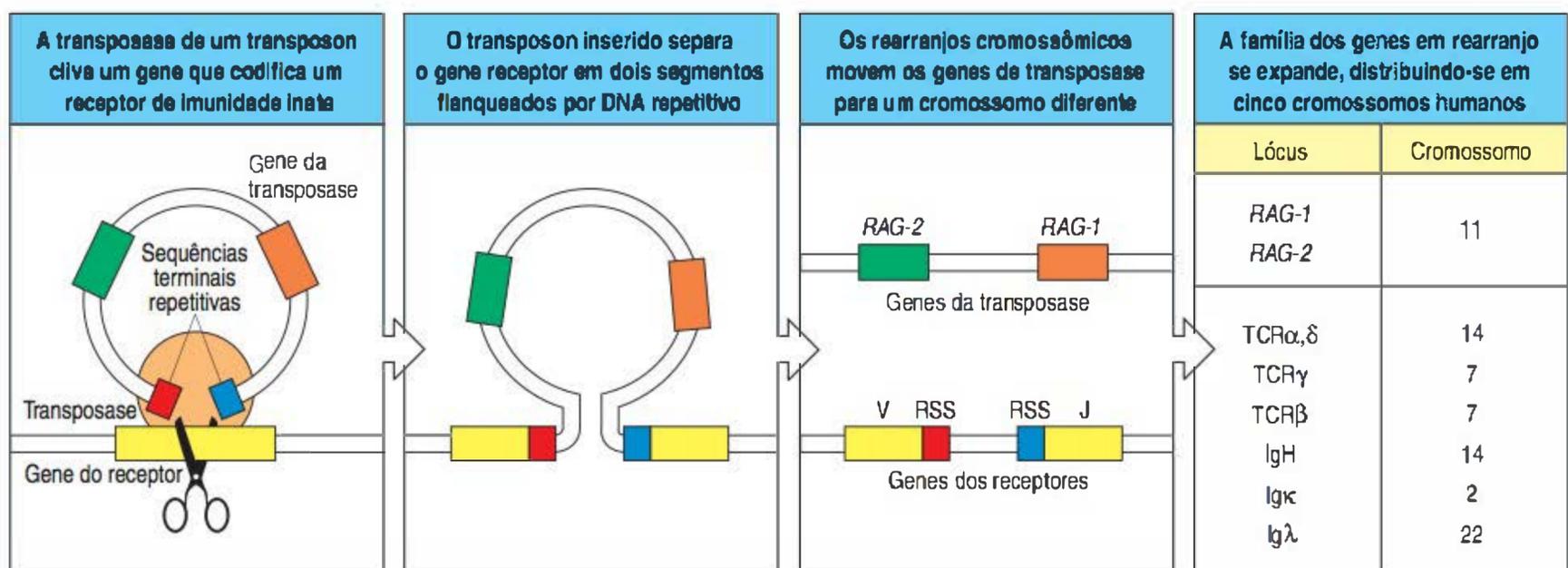
As células T e B usam mecanismos idênticos de rearranjo gênico, chamados de **recombinação V(D)J**, para produzir a diversidade clonal em seus receptores de antígenos. Fundamental para essa recombinação são as duas subunidades da recombinase RAG, que são produzidas apenas por linfócitos (ver Seção 4-9; p. 108). Portanto, as proteínas RAG são específicas para a imunidade adaptativa e são essenciais para sua função, como é demonstrado pelos efeitos deletérios de sua ausência ou mau funcionamento (ver Figura 5.4). Essas propriedades são compatíveis com o aparecimento dos genes RAG em um ancestral comum dos vertebrados, sendo um evento formativo na evolução do sistema imune adaptativo.

Os genes RAG não possuem os íntrons que caracterizam os genes eucarióticos. Esta característica pouco comum faz com que eles se assemelhem ao gene da transposase de um transposon, um tipo de elemento genético capaz de fazer e mover cópias de si mesmo para diferentes sítios cromossômicos. Os componentes essenciais de um transposon são uma transposase – uma enzima que corta o DNA de fita dupla –, e regiões de DNA repetitivo, chamadas de sequências de repetição terminais, que são reconhecidas pela transposase (Figura 5.5). Essas duas características permitem que o transposon seja retirado de um local e inserido em outro. A similaridade entre a recombinase RAG e a transposase sugere que o mecanismo agora usado para rearranjar a imunoglobulina e os segmentos gênicos do receptor de células T foi originado da inserção de um transposon em algum tipo de gene de receptor imune inato em um ancestral vertebrado. Os genes de transposase inseridos evoluíram para codificar as proteínas RAG, e as sequências de repetição terminais evoluíram para tornarem-se as sequências sinais de recombinação dos primeiros segmentos gênicos rearranjados. O gene da transposase e as longas repetições terminais do transposon se separaram para tornarem-se componentes de genes diferentes, ambos sendo expressos em linfócitos. Atualmente, os genes RAG humanos estão no cromossomo 11 e os conjuntos muito expandidos de genes de receptores de antígeno que se rearranjam estão em quatro outros cromossomos.

**Figuras 5.5** Componentes de um transposon podem ter evoluído para se tornarem os genes RAG e as sequências sinais de recombinação dos genes das imunoglobulinas e dos genes receptores em células T. Acredita-se que o primeiro evento na evolução do rearranjo dos genes dos receptores de antígenos tenha ocorrido há mais de 400 milhões de anos, quando um transposon se integrou em um gene que codificava uma proteína receptora da imunidade inata (primeira imagem). O transposon separou o gene em dois segmentos, cada um flanqueado por um pedaço de DNA repetitivo do transposon (segunda imagem). Subsequentemente, os rearranjos cromossômicos colocaram o gene (ou genes) da transposase em um cromossomo diferente daquele do gene rearranjado primordial. Os DNAs repetitivos tornaram-se os RSSs de um gene rearranjado primordial e os genes de transposase tornaram-se os genes ancestrais RAG-1 e RAG-2 (terceira imagem). Por mais de 400 milhões de anos de evolução, a família de genes em rearranjo expandiu-se e agora está distribuída em cinco diferentes cromossomos humanos (quarta imagem).

### 5-4 A expressão dos receptores de células T na superfície celular requer a associação com proteínas adicionais

Os receptores de células T são receptores de antígenos diversos e específicos. Entretanto, por si mesmos, os heterodímeros das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  são incapazes de deixar o retículo endoplasmático e serem expressos na superfície da célula T. Neste aspecto, o receptor nas células T se assemelha à imunoglobulina. Antes de deixar o retículo endoplasmático, um heterodímero  $\alpha:\beta$  se associa com quatro proteínas



**Figura 5.6** Composição de polipeptídeos do complexo receptor de células T. O receptor de antígeno funcional da superfície das células T é composto de oito polipeptídeos e é chamado de complexo do receptor de célula T. As cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  ligam o antígeno e formam o centro do receptor de célula T (TCR). Elas se associam com uma cópia de CD3 $\gamma$  e de CD3 $\delta$  e com duas cópias de CD3 $\epsilon$  e duas cópias da cadeia  $\zeta$ . Esses polipeptídeos invariáveis associados são necessários para o transporte do TCR recém-sintetizado para a superfície celular e para a transdução de sinais para o interior da célula, após a ligação do TCR ao antígeno. Os domínios transmembrana das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  contêm aminoácidos positivamente carregados (+) que formam fortes interações eletrostáticas com aminoácidos negativamente carregados (-) nas regiões transmembrana das cadeias CD3 $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ .

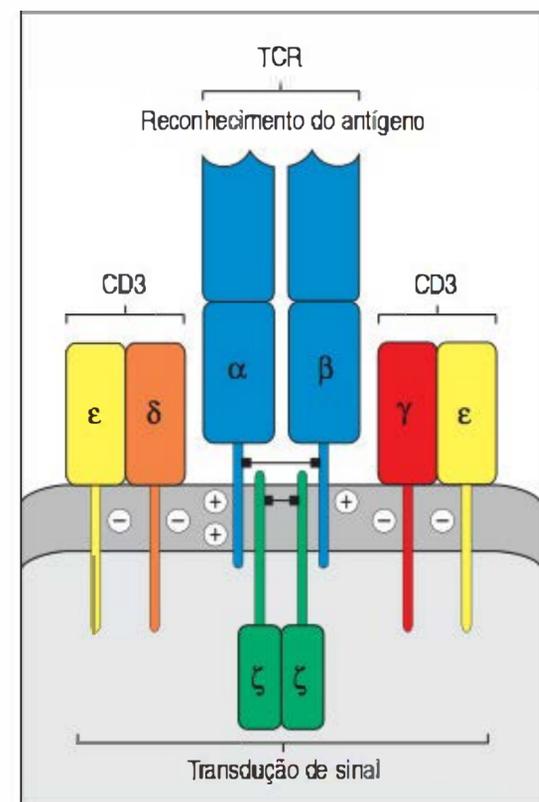
invariáveis de membranas. Três das proteínas são codificadas por genes ligados no cromossomo 11 e homólogas entre si. Em conjunto, essas proteínas são denominadas **complexo CD3** e individualmente são chamadas CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$  e CD3 $\epsilon$ . A quarta proteína é conhecida como cadeia  $\zeta$  e é codificada por um gene no cromossomo humano 1.

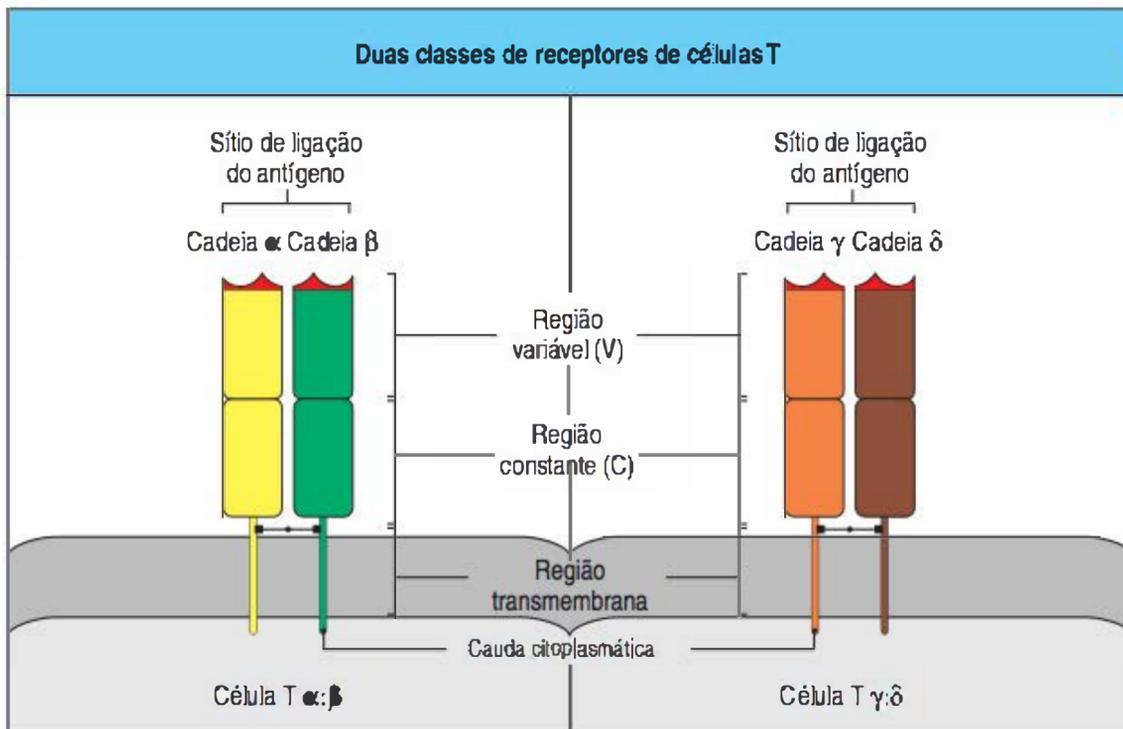
Na superfície celular, as proteínas CD3 e a cadeia  $\zeta$  permanecem em associação estável com o receptor de célula T e formam o **complexo do receptor de célula T** funcional (Figura 5.6). Nesse complexo, as proteínas CD3 e a cadeia transmitem sinais para o interior da célula, após o antígeno ter sido reconhecido pelo heterodímero cadeia  $\alpha$ : $\beta$ . Como as proteínas Ig $\alpha$  e Ig $\beta$  do complexo do receptor em células B, os domínios citoplasmáticos das proteínas CD3 e da cadeia  $\zeta$  contêm sequências que se associam com moléculas sinalizadoras intracelulares. Em contraste, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de célula T têm caudas citoplasmáticas muito curtas, que não têm a função sinalizadora. Em pessoas que não possuem as cadeias CD3 $\delta$  ou CD3 $\epsilon$  funcionais, o transporte dos receptores de células T para a superfície celular é ineficiente e suas células T possuem um número de receptores anormalmente baixo, que não sinaliza de modo eficiente. Como consequência do baixo número de receptores e da transdução de sinal defeituosa, essas pessoas sofrem de imunodeficiência.

### 5-5 Uma população distinta de células T expressa uma segunda classe de receptores de célula T com cadeias $\gamma$ e $\delta$

Há um segundo tipo de receptor de célula T que, quanto à estrutura, é semelhante ao receptor  $\alpha$ : $\beta$ , mas é formado por duas cadeias proteicas diferentes, denominadas **cadeia  $\gamma$**  do receptor de célula T (não confundir com o CD3 $\gamma$ ) e **cadeia  $\delta$**  do receptor de célula T. O TCR $\gamma$  assemelha-se à cadeia  $\alpha$  e TCR $\delta$  à cadeia  $\beta$  (Figura 5.7). As células T expressam receptores  $\alpha$ : $\beta$  ou receptores  $\gamma$ : $\delta$ , mas nunca ambos. As células T que expressam receptores  $\alpha$ : $\beta$  são chamadas de **células T  $\alpha$ : $\beta$** , ao passo que as que expressam receptores  $\gamma$ : $\delta$  são chamadas **células T  $\gamma$ : $\delta$** . As células com receptores  $\gamma$ : $\delta$  constituem um pequeno subconjunto do total de células T. Sabe-se muito mais sobre as funções das células T  $\alpha$ : $\beta$  do que sobre as células T  $\gamma$ : $\delta$ . Consequentemente, no restante deste livro, “células T” se referirá a células T  $\alpha$ : $\beta$ , e receptor em células T ao receptor em células  $\alpha$ : $\beta$ , a não ser que seja especificado de outra forma.

A organização dos locos  $\gamma$  e  $\delta$  assemelha-se à dos locos  $\beta$  e  $\alpha$ , mas há algumas diferenças importantes (Figura 5.8). Os segmentos gênicos  $\delta$  estão situados no locus da cadeia  $\alpha$ , no cromossomo 14, entre os segmentos gênicos  $V_\alpha$  e  $J_\alpha$ . Essa localização significa que o rearranjo do DNA no locus da cadeia  $\alpha$  inevitavelmente resulta na deleção e na inativação do locus da cadeia  $\delta$ . O locus da cadeia  $\gamma$  humana está no cromossomo 7. Os locos da cadeia  $\gamma$  e da cadeia  $\delta$  contêm menos segmentos gênicos V dos que os locos das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  e assim, em teoria, podem produzir receptores menos diversos, mas, no caso da cadeia  $\delta$ , isso é compensado por um aumento na diversidade juncional. Os rearranjos nos locos  $\gamma$  e  $\delta$  ocorrem como nos locos  $\alpha$  e  $\beta$ , com exceção de que durante o rearranjo do gene  $\delta$ , dois segmentos D podem ser incorporados na sequência gênica final. Isso aumenta a variabilidade da cadeia  $\delta$  de duas maneiras. Primeiro, o número potencial de combinações de segmentos gêni-





**Figura 5.7** Há duas classes de receptor de células T. O receptor de célula T  $\alpha:\beta$  (imagem da esquerda) e o receptor de célula T  $\gamma:\delta$  (imagem da direita) possuem estruturas similares, mas são codificados por diferentes conjuntos de segmentos gênicos rearranjados e desempenham funções diferentes.

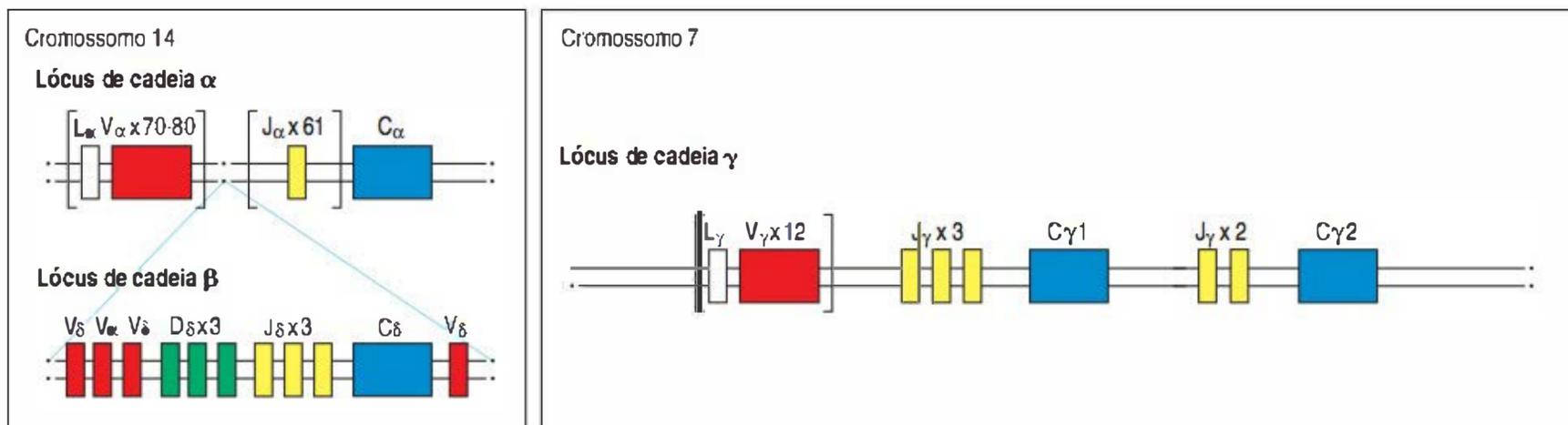
cos é aumentado. Segundo, nucleotídeos N extras podem ser adicionados na junção entre os dois segmentos gênicos D, bem como nas junções VD e DJ.

As células portadoras de receptores  $\gamma:\delta$  compreendem de 1 a 5% das células T encontradas na circulação, mas elas podem ser a população de células T dominante no tecido epitelial. A função imune das células T  $\gamma:\delta$  é menos bem definida do que a das células T  $\alpha:\beta$ , como são os antígenos aos quais essas células respondem e os ligantes que seus receptores se ligam. Diferente das células  $\alpha:\beta$ , as células T  $\gamma:\delta$  não são restritas ao reconhecimento de antígenos peptídicos associados com as moléculas do MHC.

### Resumo

As células T reconhecem antígeno por meio de um receptor de superfície celular, conhecido como receptor de células T, que possui similaridades estruturais e funcionais às imunoglobulinas ligadas a membrana que atuam como receptor de antígeno das células B. Os receptores em células T são glicoproteínas heterodiméricas em que cada cadeia polipeptídica consiste em um domínio V e um domínio C, similares aos encontrados nas cadeias de imunoglobulinas, e uma região que atravessa a membrana. A estrutura tridimensional dos domínios extracelulares do receptor de células T assemelha-se à do sítios de ligação do antígeno do fragmento Fab da IgG. Há dois tipos de receptores de células T: um composto de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , e o outro composto por cadeias  $\gamma$  e  $\delta$  em células T, cuja função ainda é desconhecida. Os quatro tipos de cadeias de receptor de células T são codificados por genes que se

**Figura 5.8** A organização dos locus das cadeias  $\gamma$  e  $\delta$  do receptor de célula T humana. Os locus TCR  $\gamma$  e  $\delta$ , como os locus  $\alpha$  e  $\beta$ , contêm conjuntos de segmentos gênicos variáveis (V), de diversidade (D), de junção (J) e constantes (C). O locus  $\delta$  está localizado no locus da cadeia  $\alpha$  no cromossomo 14, ficando entre os agrupamentos dos segmentos gênicos de  $V_\alpha$  e  $J_\alpha$ . Há pelo menos três segmentos gênicos  $V_\delta$ , três segmentos gênicos  $D_\delta$ , três segmentos gênicos  $J_\delta$  e um único segmento gênico  $C_\delta$ . Os segmentos gênicos  $V_\delta$  estão intercalados entre os segmentos gênicos  $V_\alpha$  e outros segmentos gênicos. O locus  $\gamma$ , no cromossomo 7, assemelha-se ao locus  $\beta$ , com um conjunto de segmentos V e dois segmentos gênicos C, cada um com seu próprio conjunto de segmentos J.



Elemento	Imunoglobulina		Receptores de células T $\alpha:\beta$	
	H	$\kappa+\lambda$	$\beta$	$\alpha$
Segmentos variáveis (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	25	0	2	0
Segmentos D lidos em três molduras	Raramente	–	Frequentemente	–
Segmentos de junção (J)	6	5( $\kappa$ ) 4( $\lambda$ )	13	61
Junções com nucleotídeos P e N	2	50% das junções	2	1
Número de pares de genes V	$1,9 \times 10^6$		$5,8 \times 10^6$	
Diversidade juncional	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidade total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

**Figura 5.9** Comparação da diversidade potencial do repertório dos receptores de células T e do repertório dos receptores de células B antes do encontro com o antígeno.

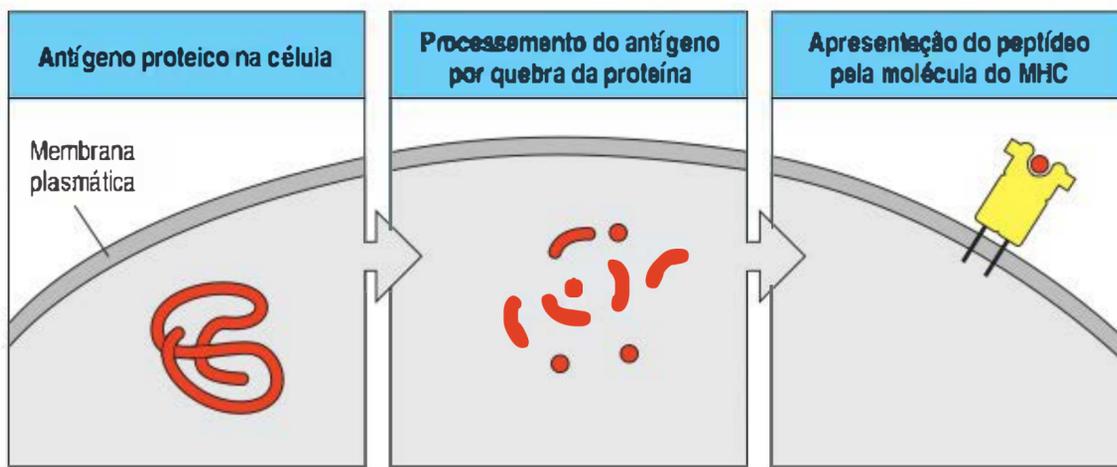
assemelham aos genes das imunoglobulinas e requerem rearranjos de DNA semelhantes para serem expressos. Os receptores em células T excedem as imunoglobulinas das células B em sua capacidade de diversificar o repertório das células T antes de encontrar o antígeno (Figura 5.9).

A diferença entre os receptores de células T e as imunoglobulinas é que os receptores de células T só atuam como receptores de superfície celular e não são secretados como proteínas solúveis com função efetora. Isso explica por que o receptor de célula T possui um único sítio de ligação de antígeno, que não muda sua afinidade ao encontrar antígeno, e uma região constante simples, que não troca o isotipo. A expressão do receptor de célula T na superfície da célula T exige a associação com proteínas do complexo CD3. Essas proteínas transmitem sinais para o interior da célula quando o receptor de célula T se liga ao antígeno.

## Processamento e apresentação do antígeno

Diferente das imunoglobulinas das células B, que podem reconhecer uma ampla variedade de moléculas em sua forma nativa, um receptor de célula T humana só pode reconhecer o antígeno na forma de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC na superfície de outra célula humana (ver Seção 3-7; p. 78). Isso significa que, para serem reconhecidas pelas células T, as proteínas derivadas do patógeno precisam ser degradadas em peptídeos. Isso ocorre dentro das próprias células do organismo e é chamado de **processamento do antígeno**. Os peptídeos são então reunidos em um complexo peptídeo:molécula do MHC, para serem apresentados na superfície celular, onde podem ser reconhecidos pelas células T. A ligação de um antígeno peptídico por uma molécula do MHC e sua apresentação na superfície celular é denominada **apresentação do antígeno** (Figura 5.10).

Os micro-organismos que infectam o corpo humano podem ser amplamente divididos nos que se propagam no interior das células, como os vírus, e aqueles que vivem nos espaços extracelulares, como a maioria das bactérias. A população de células T  $\alpha:\beta$  que combate infecções é composta de duas subpopulações: uma é especializada em combater infecções intracelulares, a outra em enfrentar fontes extracelulares de infecção. Estas últimas incluem as bactérias que vivem nos espaços extracelulares e as partículas virais presentes no fluido extracelular após sua liberação das células infectadas. Nesta parte do capítulo, é considerado como essas duas fontes de anti-



**Figura 5.10** Processamento e apresentação de antígeno. Os antígenos reconhecidos pelas células T são peptídeos que surgem da quebra de estruturas macromoleculares, do desdobramento de proteínas individuais e de sua clivagem em fragmentos mais curtos. Esses eventos constituem o processamento do antígeno. Para que um receptor de célula T reconheça um antígeno peptídico, ele precisa estar ligado a uma molécula do MHC e ser exibido na superfície celular, um processo denominado apresentação do antígeno.

genos são distinguidas pelo sistema imune e processadas por vias intracelulares e como o tipo adequado de célula T é ativado.

### 5-6 As duas classes de moléculas do MHC apresentam o antígeno às células T CD8 e CD4, respectivamente

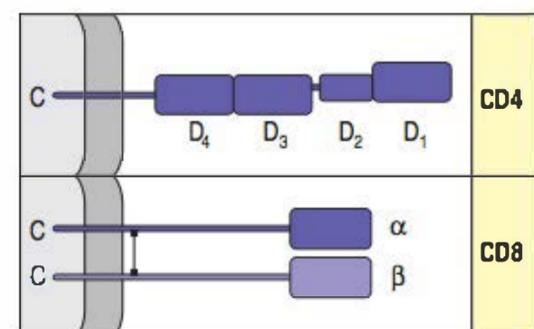
Como visto no Capítulo 3, as células T  $\alpha\beta$  circulantes se enquadram em uma de duas classes mutuamente exclusivas, uma definida pela expressão do correceptor CD4 na superfície celular e a outra pela expressão do correceptor CD8 (Figura 5.11). As células T CD8 são citotóxicas e sua principal função é matar células que se tornaram infectadas com um vírus ou algum outro patógeno intracelular. A função geral das células T CD4 ou células T auxiliares é de ajudar outras células do sistema imune a responder a fontes extracelulares de infecção. As células T auxiliares estão envolvidas na estimulação das células B para produzirem anticorpos, que se ligam a bactérias e partículas virais extracelulares. Além disso, elas ativam os macrófagos dos tecidos para fagocitar e matar os patógenos extracelulares e para secretar citocinas e outras moléculas biologicamente ativas, que afetam o curso da resposta imune (Figura 5.12).

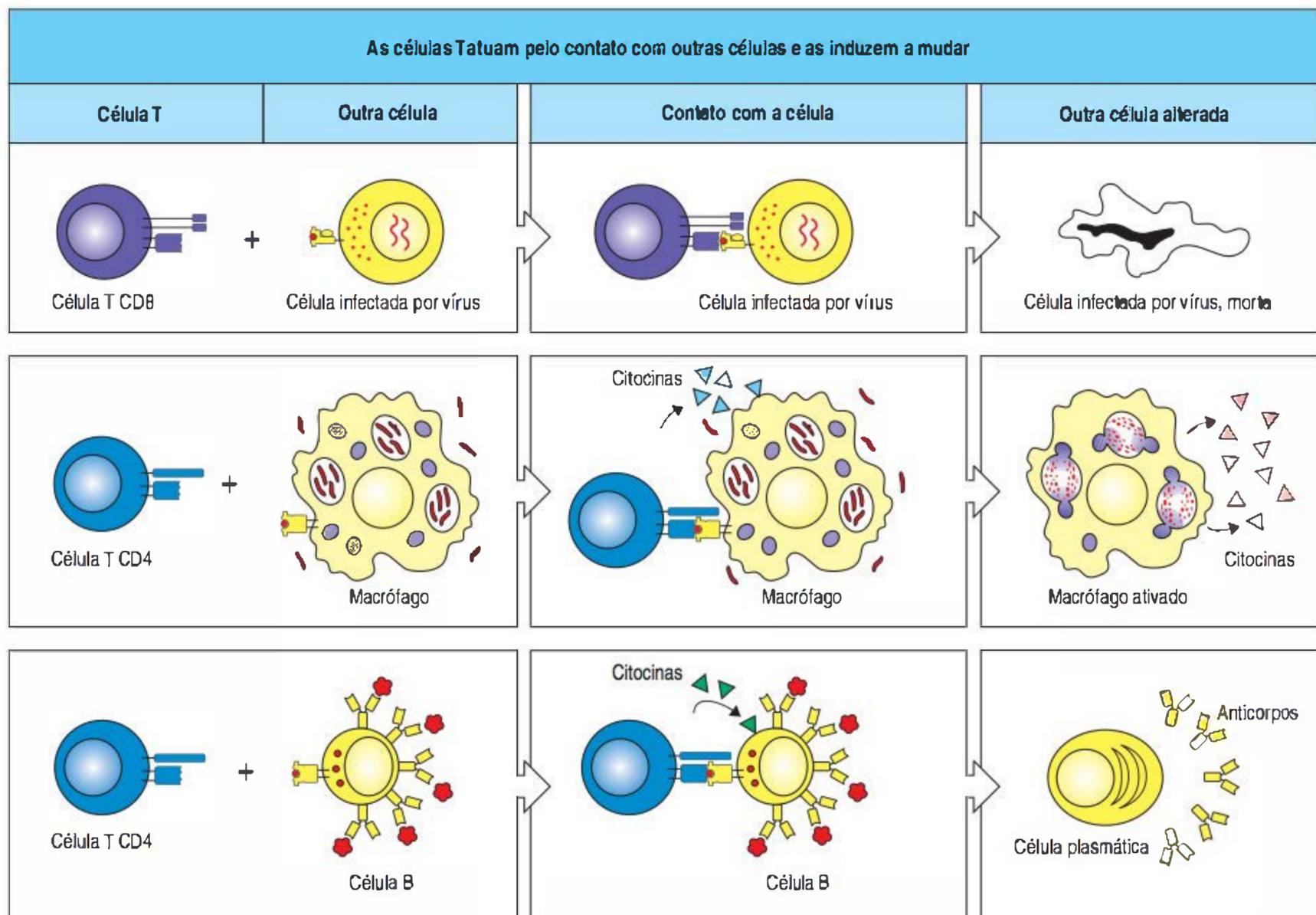
O HIV infecta células T CD4 de forma seletiva, explorando a molécula CD4 como seu receptor. Ao ligar-se ao CD4 na superfície de uma célula T, o vírus entra na célula, onde irá se replicar. Com a progressão da infecção do HIV, o número de células T CD4 circulantes diminui gradativamente e, na ausência de tratamento efetivo, chegará a um nível no qual a resposta imune adaptativa a outros tipos de infecção ficará comprometida.

As moléculas do MHC são cruciais para garantir que a classe apropriada de células T seja ativada em resposta a uma determinada fonte de infecção. Como elucidado no Capítulo 3, há duas classes diferentes de moléculas do MHC, MHC de classe I e MHC de classe II, e cada uma apresenta peptídeos de um tipo de fonte de antígeno para uma subpopulação de células T. As moléculas do MHC de classe I apresentam antígenos de origem intracelular para as células T CD8, enquanto que as moléculas do MHC de classe II apresentam antígenos de origem extracelular para as células T CD4 (ver Seções 3-9 e 3-10; p. 80-81).

Antes de considerarmos como as moléculas do MHC adequadas se associam com os peptídeos de diferentes fontes, veremos suas estruturas e propriedades gerais de ligação com os antígenos e como elas se associam com o CD4 e CD8.

**Figura 5.11** As estruturas das glicoproteínas CD4 e CD8. O CD4 e CD8 são membros da superfamília das imunoglobulinas. O CD4 possui quatro domínios extracelulares semelhantes às imunoglobulinas ( $D_1$  a  $D_4$ ) com uma dobradiça entre os domínios  $D_2$  e  $D_3$ . O CD8 consiste em uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , ambas tendo um domínio semelhante à imunoglobulina, que está conectando, por uma haste prolongada, com a região que atravessa a membrana. (C = terminal carboxila.)





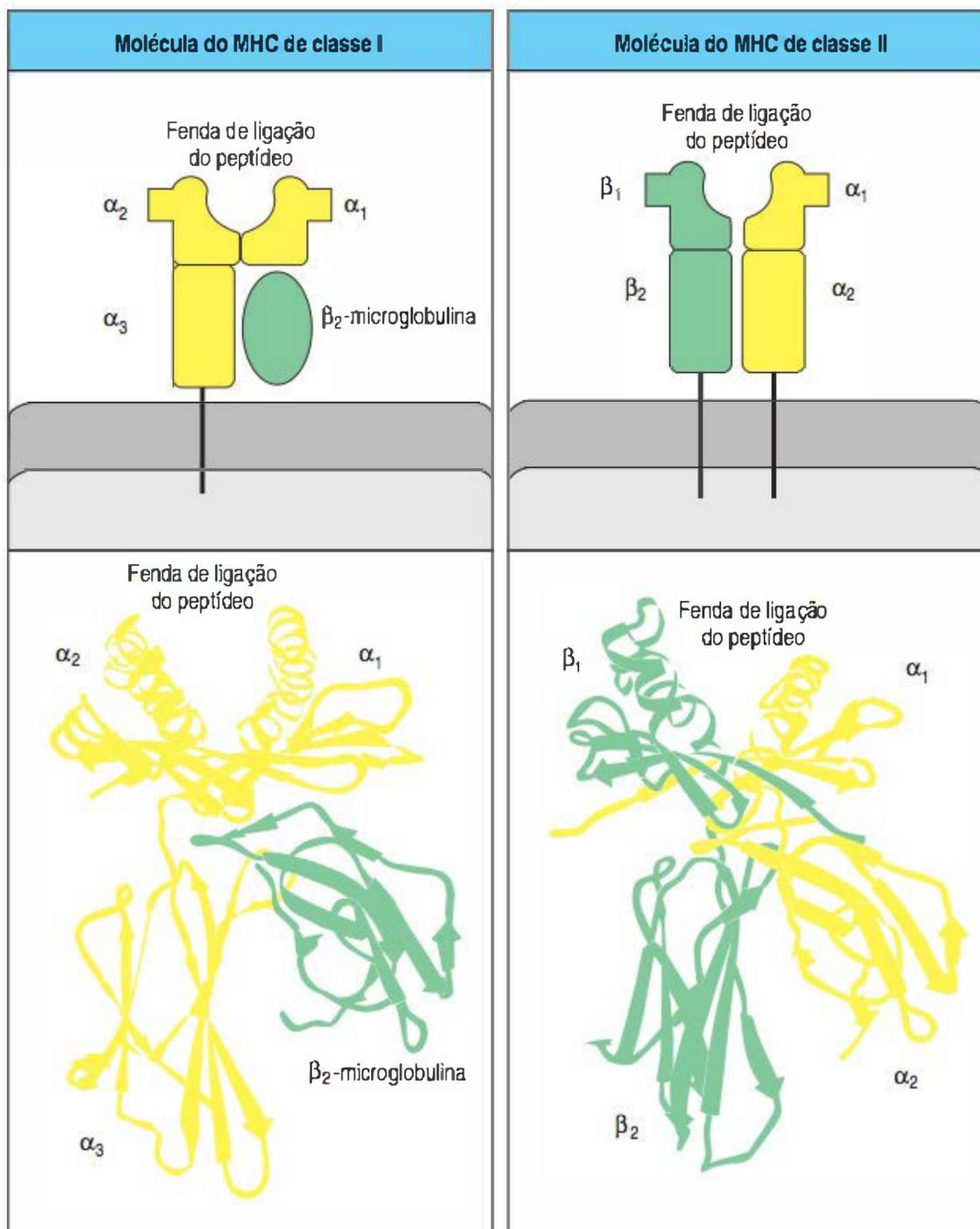
### 5-7 As duas classes de moléculas do MHC possuem estruturas tridimensionais semelhantes

As moléculas do MHC de classe I e de classe II são glicoproteínas de membrana cuja função é ligar-se aos antígenos peptídicos e apresentá-los às células T. Subjazendo a essa função comum está uma estrutura tridimensional semelhante, que é formada de diferentes maneiras nas duas classes.

Uma molécula do MHC de classe I é composta por uma cadeia pesada transmembrana, ou cadeia  $\alpha$ , que está complexada não covalentemente com uma pequena proteína, a  $\beta_2$ -microglobulina (Figura 5.13). A cadeia pesada possui três domínios extracelulares ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$ ). O sítio de ligação do peptídeo é formado pelo dobramento dos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  – os domínios mais distantes da membrana –, e é sustentado pelo domínio  $\alpha_3$  e pela  $\beta_2$ -microglobulina. A cadeia pesada do MHC de classe I é codificada por um gene no MHC, e a  $\beta_2$ -microglobulina não.

Em contraste, uma molécula do MHC de classe II consiste em duas cadeias transmembranas ( $\alpha$  e  $\beta$ ), cada uma das quais contribui com um domínio para o sítio de ligação do peptídeo e um domínio de sustentação semelhante à imunoglobulina (ver Figura 5.13). Essas cadeias são codificadas por genes no MHC. Assim, as classes de moléculas do MHC possuem estruturas tridimensionais semelhantes, consistindo em dois pares de domínios extracelulares, com o domínio pareado mais distante da membrana assemelhando-se entre si e formando o sítio de ligação do peptídeo. Em ambos os tipos de MHC, os domínios que sustentam os de ligação do peptídeo são semelhantes às imunoglobulinas:  $\alpha_3$  e  $\beta_2$ -microglobulinas nas moléculas do MHC de classe I e  $\alpha_2$  e  $\beta_2$  nas moléculas do MHC de classe II.

**Figura 5.12** As células T atuam pelo contato com outras células. Imagens superiores: uma célula T CD8 citotóxica faz contato com uma célula infectada por vírus, reconhece que ela está infectada e a mata. Imagens centrais: uma célula T CD4 auxilia e faz contato com um macrófago que está envolvido na fagocitose de uma bactéria e secreta citocinas que aumentam o poder microbicida do macrófago e sua secreção de citocinas inflamatórias. Imagens inferiores: uma célula T CD4 auxiliar faz contato com uma célula B que ligou seu antígeno-específico e secreta citocinas que fazem com que a célula B se diferencie em uma célula plasmática secretora de anticorpo.



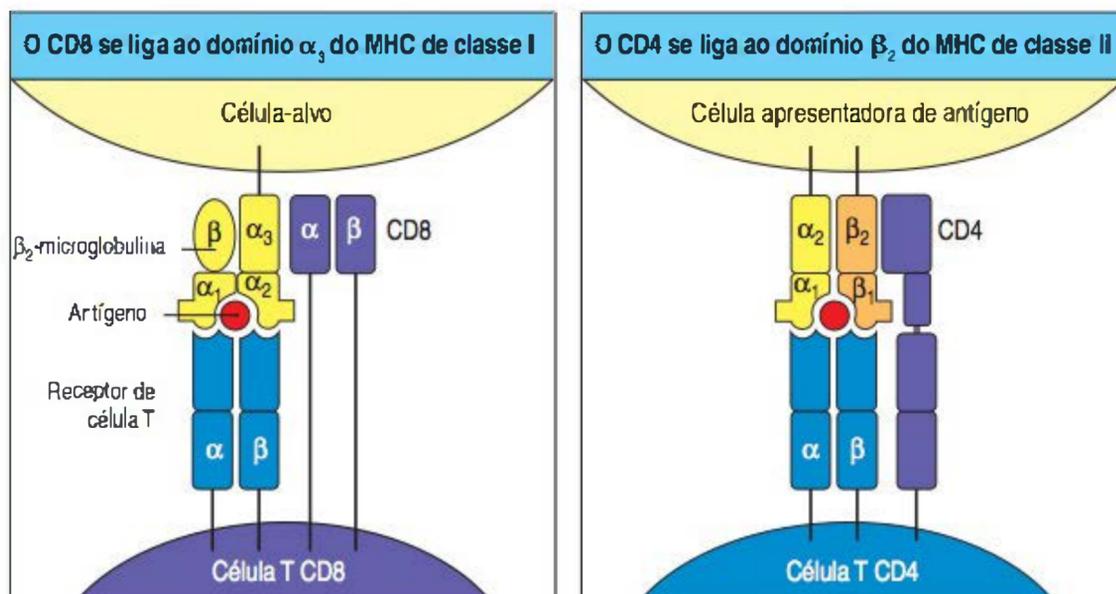
**Figura 5.13** As estruturas das moléculas do MHC de classes I e de classe II são variações de um tema. Uma molécula do MHC de classe I (imagem à esquerda) é composta por uma cadeia pesada ligada à membrana (ou  $\alpha$ ) e de uma  $\beta_2$ -microglobulina ligada não covalentemente. A cadeia pesada possui três domínios extracelulares, dos quais os domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  amino-terminais assemelham-se em estrutura e formam o sítio de ligação do peptídeo. Uma molécula do MHC de classe II (imagem à direita) é composta de duas cadeias ligadas à membrana, uma cadeia  $\alpha$  (que é uma proteína diferente da cadeia  $\alpha$  do MHC de classe I) e uma cadeia  $\beta$ . Cada uma destas possui dois domínios extracelulares, os dois amino-terminais ( $\alpha_1$  e  $\beta_1$ ) que se assemelham em estrutura e formam o sítio de ligação do peptídeo. O domínio  $\beta_2$  das moléculas do MHC de classe II não deve ser confundido com a  $\beta_2$ -microglobulina das moléculas do MHC de classe I. Os diagramas de fitas nas imagens inferiores traçam as vias das cadeias polipeptídicas do arcabouço.

Os domínios semelhantes às imunoglobulinas das moléculas do MHC de classe I e II não são apenas uma sustentação para o sítio de ligação do peptídeo; eles também fornecem sítios específicos de ligação para os correceptores CD4 e CD8. Os sítios em uma molécula do MHC que interagem com o receptor de células T e com o correceptor são separados, permitindo que a molécula do MHC se ligue com o receptor de célula T e com o correceptor simultaneamente (Figura 5.14).

### 5-8 As moléculas do MHC se ligam a uma variedade de peptídeos

O sítio de ligação do peptídeo com uma molécula do MHC pode ligar peptídeos com muitas sequências de aminoácidos diferentes. Essa **especificidade de ligação promíscua** contrasta com a especificidade de uma imunoglobulina ou a de um receptor de célula T para um único epítipo. O sítio de ligação do peptídeo é uma fenda profunda na superfície da molécula do MHC (Figura 5.15), na qual um único peptídeo é fortemente mantido por ligações não covalentes.

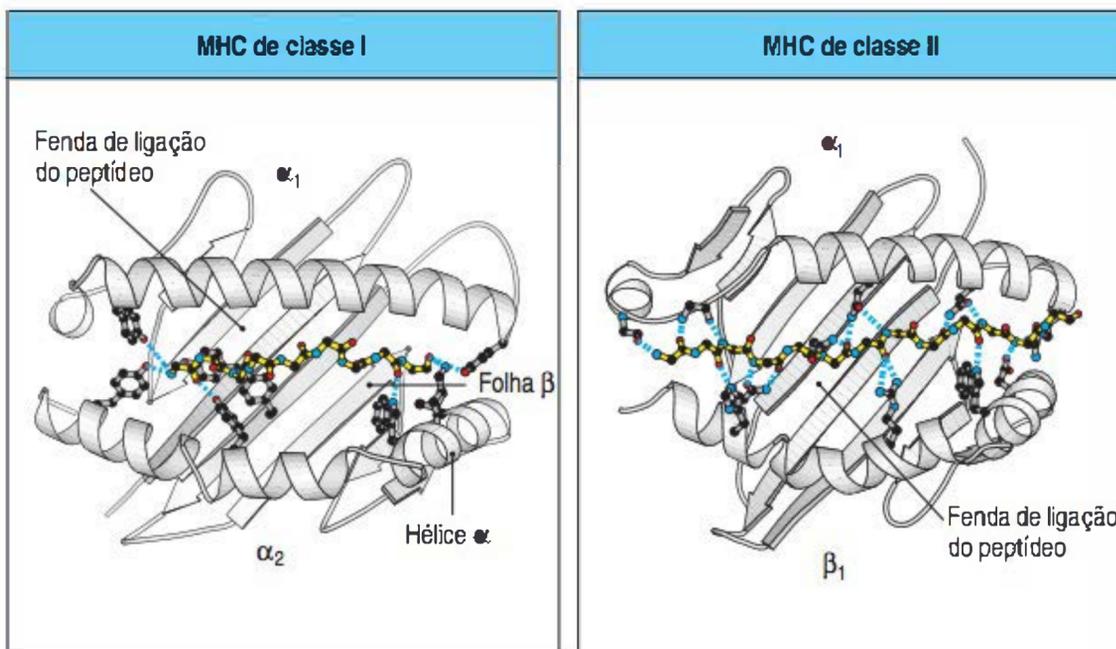
Há algumas restrições quanto ao comprimento e à sequência de aminoácidos dos peptídeos que são ligados às moléculas do MHC. Elas são ditadas pela estrutura da fenda de ligação do peptídeo, que difere entre o MHC de classe I e II. O comprimen-



**Figura 5.14** As moléculas do MHC de classe I ligam-se ao CD8 e as do MHC de classe II ligam-se ao CD4. O correceptor CD8 liga-se ao domínio  $\alpha_3$  da cadeia pesada do MHC de classe I, garantindo que as moléculas do MHC de classe I só apresentem peptídeos às células T CD8 (imagem à esquerda). De modo complementar, o correceptor CD4 liga-se ao domínio  $\beta_2$  das moléculas do MHC de classe II, garantindo que os peptídeos ligados pelo MHC de classe II só estimulem as células T CD4 (imagem à direita).

to dos peptídeos ligados pelas moléculas do MHC de classe I é limitado porque as duas extremidades do peptídeo estão apertadas em bolsas situadas nas extremidades da fenda de ligação do peptídeo (ver Figura 5.15; imagem à esquerda). A grande maioria dos peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I possui de 8 a 10 aminoácidos de comprimento; a maioria tem 9 aminoácidos. As diferenças em tamanho são acomodadas por uma leve dobradura da conformação estendida do peptídeo ligado. Características que são comuns a todos os peptídeos, o terminal amino, o terminal carboxila e o arcabouço peptídico, interagem com as bolsas de ligação presentes em todas as moléculas do MHC de classe I e formam a base para todas as interações peptídeos:MHC de classe I. A maioria dos peptídeos ligados pelas moléculas do MHC de classe I possui um resíduo hidrofóbico ou um resíduo básico no terminal carboxila. Os dois grupos de peptídeos ligam-se a diferentes formas do MHC de classe I que possuem uma bolsa de ligação complementar à cadeia lateral de aminoácidos hidrofóbica ou básica.

Nas moléculas do MHC de classe II, as duas extremidades do peptídeo não estão apertadas em bolsas em cada extremidade da fenda de ligação do peptídeo (ver Figura 5.15; imagem à direita). Consequentemente, eles podem se estender para fora em cada extremo da fenda e, assim, os peptídeos ligados pelas moléculas do MHC de classe II são mais longos e mais variados em comprimento do que os peptídeos ligados pelo MHC de classe I. Os peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe II geralmente possuem de 13 a 25 aminoácidos de comprimento, sendo alguns muito mais longos.



**Figura 5.15** Fendas de ligação do peptídeo das moléculas do MHC de classes I e II. É a fenda de ligação do peptídeo do receptor de célula T, com um peptídeo ligado. Nas moléculas do MHC de classe I (imagem à esquerda) a fenda é formada pelos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  da cadeia pesada do MHC de classe I; nas moléculas do MHC de classe II (imagem à direita) ela é formada pelo domínio  $\alpha_1$  da cadeia  $\alpha$  de classe II e pelo domínio  $\beta_1$  da cadeia  $\beta$  de classe II. São apresentadas as cadeias laterais de aminoácidos da molécula do MHC que são importantes para fazer as interações com o peptídeo ligado. As linhas pontilhadas em azul indicam pontes de hidrogênio e as interações iônicas entre os peptídeos e as moléculas do MHC. Os peptídeos se ligam às moléculas do MHC de classe I por suas extremidades (imagem à esquerda), enquanto que nas moléculas do MHC de classe II, o peptídeo se estende além da fenda de ligação e é mantido por interações ao longo de sua extensão (imagem à direita).

### 5-9 As moléculas do MHC de classe I e do MHC de classe II ligam peptídeos em diferentes compartimentos intracelulares

Os antígenos peptídicos, apresentados pelas moléculas do MHC, são gerados dentro das células do organismo pela quebra de antígenos proteicos maiores. As proteínas derivadas de antígenos "intracelulares" e "extracelulares" estão presentes em diferentes compartimentos intracelulares (Figura 5.16). Os antígenos peptídicos são processados em peptídeos por duas vias intracelulares de degradação e se ligam às duas classes de moléculas do MHC em compartimentos intracelulares separados. Os peptídeos derivados da degradação de patógenos intracelulares são formados no citosol e liberados no retículo endoplasmático. Nesse local as moléculas do MHC de classe I ligam os peptídeos. Em contraste, os micro-organismos e proteínas extracelulares são capturados pela célula por meio de fagocitose e endocitose, nos fagossomas e nas vesículas endocíticas, e são degradados nos lisossomas e em outras vesículas das vias endocíticas. São nesses compartimentos celulares que as moléculas do MHC de classe II ligam os peptídeos. Desta maneira, a classe de molécula do MHC assinala o peptídeo como sendo de origem extracelular ou intracelular.

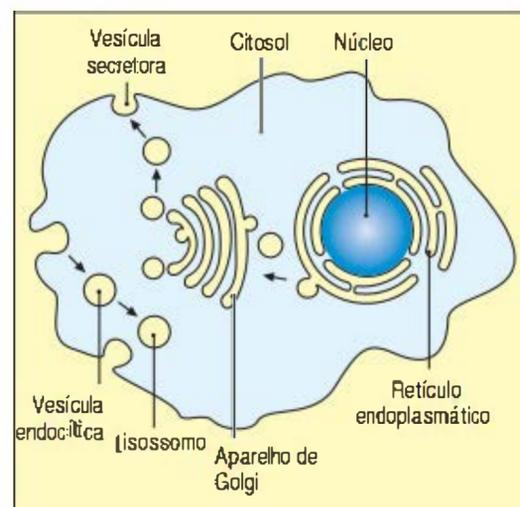
### 5-10 Peptídeos produzidos no citosol são transportados para o retículo endoplasmático, onde se ligam a moléculas do MHC de classe I

Quando os vírus infectam células humanas, eles exploram seus ribossomos para sintetizar proteínas virais que, por isso, estão presentes no citosol antes de serem reunidas em partículas virais. Em resposta, a célula infectada usa e adapta seus processos normais de quebra e reaproveitamento das proteínas celulares para degradar algumas das proteínas virais em peptídeos que possam ser ligados às moléculas do MHC de classe I e apresentados às células T CD8.

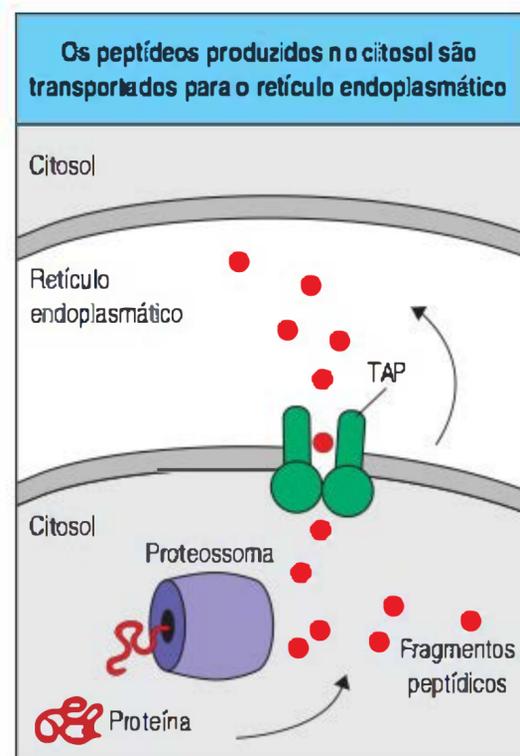
As proteínas no citosol são degradadas por um grande complexo proteico em forma de barril, o **proteossoma**, que tem várias atividades de protease diferentes. Esse complexo consiste em 28 subunidades polipeptídicas, cada uma com peso molecular de 20 a 30 kDa. Nas células de tecido sadio, o proteossoma é usado para romper proteínas danificadas, mal dobradas, ou que não são mais necessárias. Em tecidos infectados, as células NK do sistema imune inato secretam a citocina interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a qual faz as células dos tecidos mudarem seus proteossomas para favorecer a produção de peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I. Duas subunidades dos proteossomas são substituídas por formas alternativas, e outra proteína, a PA28 ativadora de proteossoma, liga-se a ambas as extremidades do barril. Esse proteossoma modificado, o **imunoproteossoma**, se especializa em produzir peptídeos com um resíduo hidrofóbico ou básico no terminal carboxila, características que permitem que eles se liguem às moléculas do MHC de classe I.

Depois de formados, os peptídeos antigênicos são transportados para fora do citosol e para dentro do retículo endoplasmático (Figura 5.17). O transporte dos peptídeos através da membrana do retículo endoplasmático é completado pela proteína **transportadora associada com o processamento do antígeno (TAP)**, de localização transmembrana. A TAP é um heterodímero que consiste em duas cadeias polipeptídicas estruturalmente relacionadas, TAP-1 e TAP-2. O transporte de peptídeos

**Figura 5.17** Formação e transporte dos peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe I. Em todas as células, os proteossomas degradam proteínas celulares que são mal dobradas, danificadas ou indesejáveis. Quando uma célula é infectada, as proteínas derivadas do patógeno, no citosol, também são degradadas pelo proteossoma. Os peptídeos são transportados do citosol para o lúmen do retículo endoplasmático por proteínas chamadas transportadoras associadas com o processamento de antígeno (TAP), que estão embebidas na membrana do retículo endoplasmático.



**Figura 5.16** Há dois principais compartimentos separados por membranas nas células. Um compartimento é o citosol, que é contíguo com o núcleo através dos poros da membrana nuclear. O outro compartimento é o sistema vesicular que consiste no retículo endoplasmático, no aparelho de Golgi, nas vesículas endocíticas, nos lisossomas e em outras vesículas intracelulares. O sistema vesicular é efetivamente contíguo com o fluido extracelular. As vesículas secretoras brotam do retículo endoplasmático e, por sucessivas fusões e brotamentos com as membranas do aparelho de Golgi, movem o conteúdo vesicular para fora da célula. Na direção inversa, vesículas endocíticas formadas por invaginação da membrana plasmática capturam o material extracelular para o sistema vesicular.

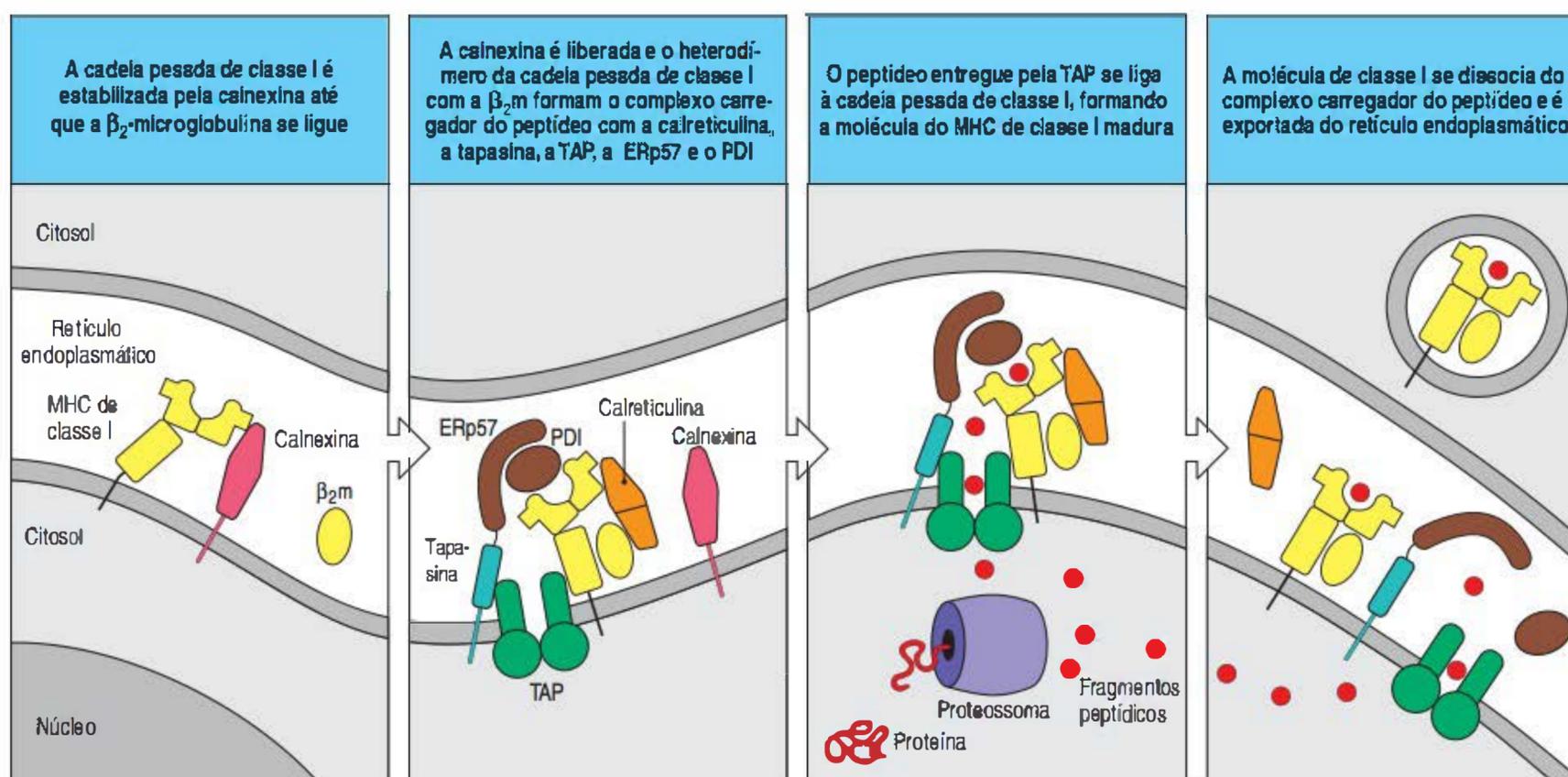


pela TAP é dependente de ligação e de hidrólise por ATP; essas propriedades são compartilhadas com os outros transportadores dessa família. Os tipos de peptídeos que são transportados pela TAP são similares àqueles que se ligam às moléculas do MHC de classe I: possuem oito ou mais aminoácidos de comprimento e resíduos hidrofóbicos ou básicos no terminal carboxila.

### 5-11 As moléculas do MHC de classe I ligam os peptídeos antigênicos como parte de um complexo de carregamento de peptídeos

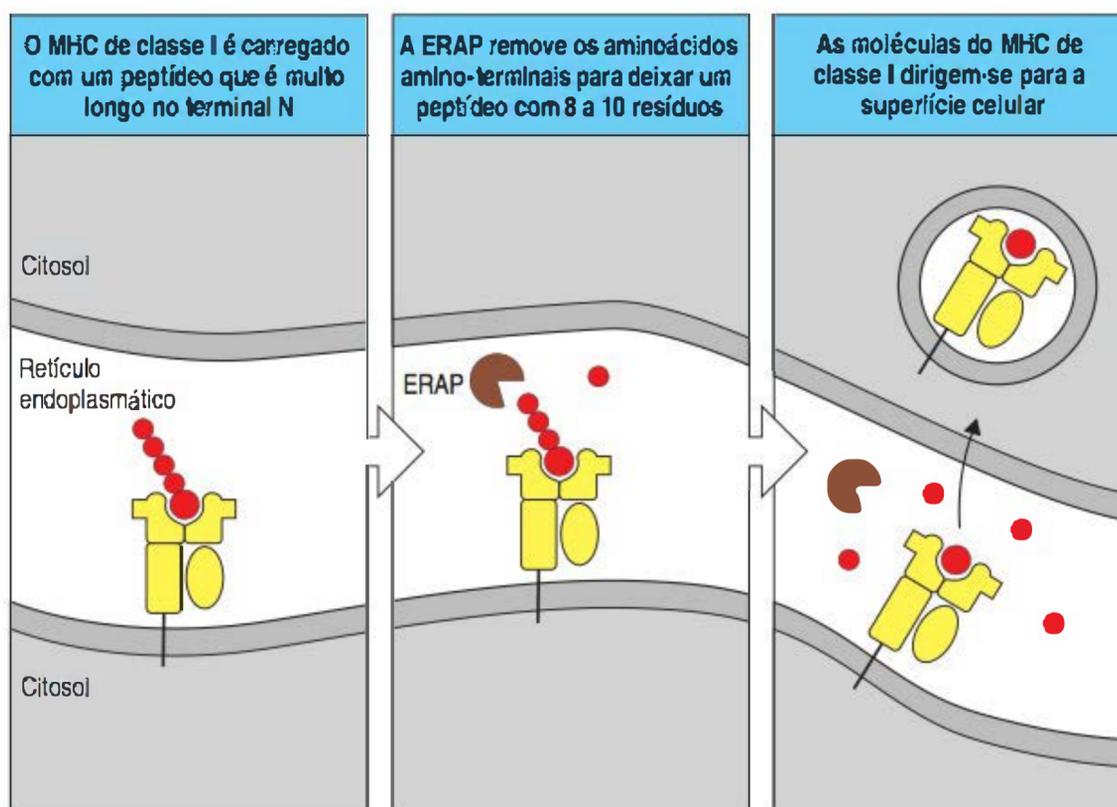
As cadeias pesadas do MHC de classe I e a  $\beta_2$ -microglobulina recém-sintetizadas são translocadas para o retículo endoplasmático, onde completam parcialmente seu dobramento, se associam e se ligam a peptídeos, ponto em que o dobramento é completado. O dobramento correto e o carregamento do peptídeo pelas moléculas do MHC de classe I é auxiliado pelas proteínas chaperonas. Estas são proteínas que auxiliam no dobramento correto e na reunião das subunidades de outras proteínas, protegendo-as até que estejam prontas para ingressar nas vias celulares e desempenhar suas funções.

Quando as cadeias pesadas do MHC de classe I (cadeias  $\alpha$ ) entram no retículo endoplasmático, elas se ligam a uma proteína de membrana conhecida como **calnexina**, que retém a cadeia pesada parcialmente dobrada no retículo endoplasmático (**Figura 5.18**). A calnexina é uma lectina dependente de cálcio, uma proteína ligadora de carboidrato que retém muitas multissubunidades de glicoproteínas, incluindo os receptores de células T e imunoglobulinas no retículo endoplasmático, até que sejam dobrados corretamente. Quando a cadeia pesada do MHC de classe I liga-se a  $\beta_2$ -microglobulina, a calnexina é liberada e o heterodímero é então incorporado ao **complexo de carregamento do peptídeo**. Esse complexo de pelo menos seis proteínas estabiliza o heterodímero parcialmente dobrado de cadeia pesada e a



**Figura 5.18** As proteínas do complexo carregador de peptídeos auxiliam na montagem e no carregamento do peptídeo para as moléculas do MHC de classe I no retículo endoplasmático. As cadeias pesadas do MHC de classe I são montadas no retículo endoplasmático com a proteína calnexina ligada à membrana. Quando esse complexo se liga com o  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ m) a molécula do MHC de classe I, parcialmente dobrada, é liberada da

calnexina e se associa com a TAP, tapasina, clarectulina, ERp57 e com a proteína dissulfeto isomerase (PDI) para formar o complexo de carregamento do peptídeo. A molécula do MHC de classe I é retida no retículo endoplasmático, até que ligue um peptídeo, e então completa o dobramento da molécula. A molécula peptídeo:MHC de classe I é então liberada das demais proteínas e deixa o retículo endoplasmático para ser transportada até a superfície celular.



**Figura 5.19** Uma aminopeptidase no retículo endoplasmático pode adaptar a ligação dos peptídeos ao MHC de classe I para melhorar sua afinidade de ligação. A aminopeptidase do retículo endoplasmático (ERAP) se liga à molécula do MHC de classe I na qual a porção amino-terminal de um longo peptídeo fica para fora do sítio de ligação. Ela remove os resíduos de aminoácidos acessíveis, para deixar um peptídeo com 8 a 10 aminoácidos com uma melhor adaptação ao heterodímero da cadeia pesada de classe I e a  $\beta_2$ -microglobulina. Não se sabe se a ERAP atua na molécula de classe I sozinha, como ilustrado na imagem, ou quando ela é parte de um complexo de carregamento do peptídeo, ou ambos.

$\beta_2$ -microglobulina e posiciona-o para avaliar os peptídeos vindos do citosol. Isso é realizado por um complexo, ligado por dissulfeto, da enzima oxidoredutase **ERp57** e **tapasina**, uma proteína de ligação que se liga à cadeia pesada do MHC de classe I e à subunidade TAP-1 do transportador de peptídeo. Outros componentes do complexo de carregamento de peptídeo são a proteína dissulfeto isomerase (PDI), que estabiliza a ligação dissulfeto do domínio  $\alpha_2$  da cadeia pesada de classe I e a calreticulina, que se assemelha a uma forma solúvel da calnexina e possui função similar à chaperona.

Como fazem parte do complexo de carregamento do peptídeo, o heterodímero da cadeia pesada de classe I e a  $\beta_2$ -microglobulina testarão vários peptídeos quanto à ligação, até encontrar um que seja compatível com seu sítio de ligação. Neste ponto, o terminal carboxila do peptídeo irá se encaixar bem, mas o peptídeo pode ser muito longo e ficar sobrando no terminal amino (**Figura 5.19**). Neste caso, uma enzima chamada **aminopeptidase do retículo endoplasmático (ERAP)** irá remover os aminoácidos da extremidade amino-terminal do peptídeo para encaixá-lo melhor.

Ao ligar-se a um peptídeo, a molécula do MHC de classe I completamente montada é liberada por todas as chaperonas e deixa o retículo endoplasmático em uma vesícula cercada de membrana. Ela então segue seu caminho através das camadas do aparelho de Golgi até atingir a membrana plasmática. A maior parte dos peptídeos transportados pelo TAP não são bem-sucedidos na ligação com uma molécula do MHC de classe I. Eles são transportados para fora do retículo endoplasmático e de volta para o citosol.

As moléculas do MHC de classe I não podem deixar o retículo endoplasmático, a menos que se liguem a um peptídeo. Em uma forma de doença rara chamada de **síndrome dos linfócitos nus**, a proteína TAP não é funcional e, assim, os peptídeos não entram no retículo endoplasmático. As células dos pacientes com esse defeito têm menos de 1% do nível normal de moléculas do MHC de classe I em sua superfície. Uma consequência dessa deficiência é que os pacientes desenvolvem uma resposta de células T CD8 muito fraca contra vírus e sofrem de infecções respiratórias crônicas desde jovens.

A degradação das proteínas e o transporte dos peptídeos ocorrem continuamente, não somente quando as células estão infectadas. Na ausência de infecção, as moléculas do MHC de classe I possuem **autopeptídeos**, derivados das proteínas próprias normais humanas, como também fazem as moléculas do MHC de classe II. Em geral, eles não provocam uma resposta imune devido aos mecanismos que atuam durante o desenvolvimento das células T e eliminam ou inativam células T reativas

contra esses autopeptídeos. Porém, em alguns casos, esse estado de tolerância das células T aos autopeptídeos é perdido, resultando em autoimunidade.

### 5-12 Peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe II são gerados em vesículas intracelulares acidificadas

As proteínas das bactérias extracelulares, das partículas virais extracelulares e antígenos proteicos solúveis, são processados por uma via intracelular diferente daquela via seguida pelas proteínas citosólicas, e seus fragmentos peptídicos acabam ligados às moléculas do MHC de classe II. A maioria das células internaliza continuamente líquido extracelular e materiais ligados à sua superfície pelo processo de endocitose ou fagocitose. Células especializadas em fagocitose e na defesa contra infecções, como as células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, também possuem receptores em sua superfície que se ligam à superfície dos patógenos e promovem sua fagocitose (ver *Seção 2-10*; p. 44). Além disso, os fagócitos podem engolfar objetos maiores, como células mortas. Todos esses mecanismos de captura produzem vesículas intracelulares conhecidas como endossomas ou fagossomas, nas quais a membrana vesicular é derivada da membrana plasmática e o lúmen contém material extracelular.

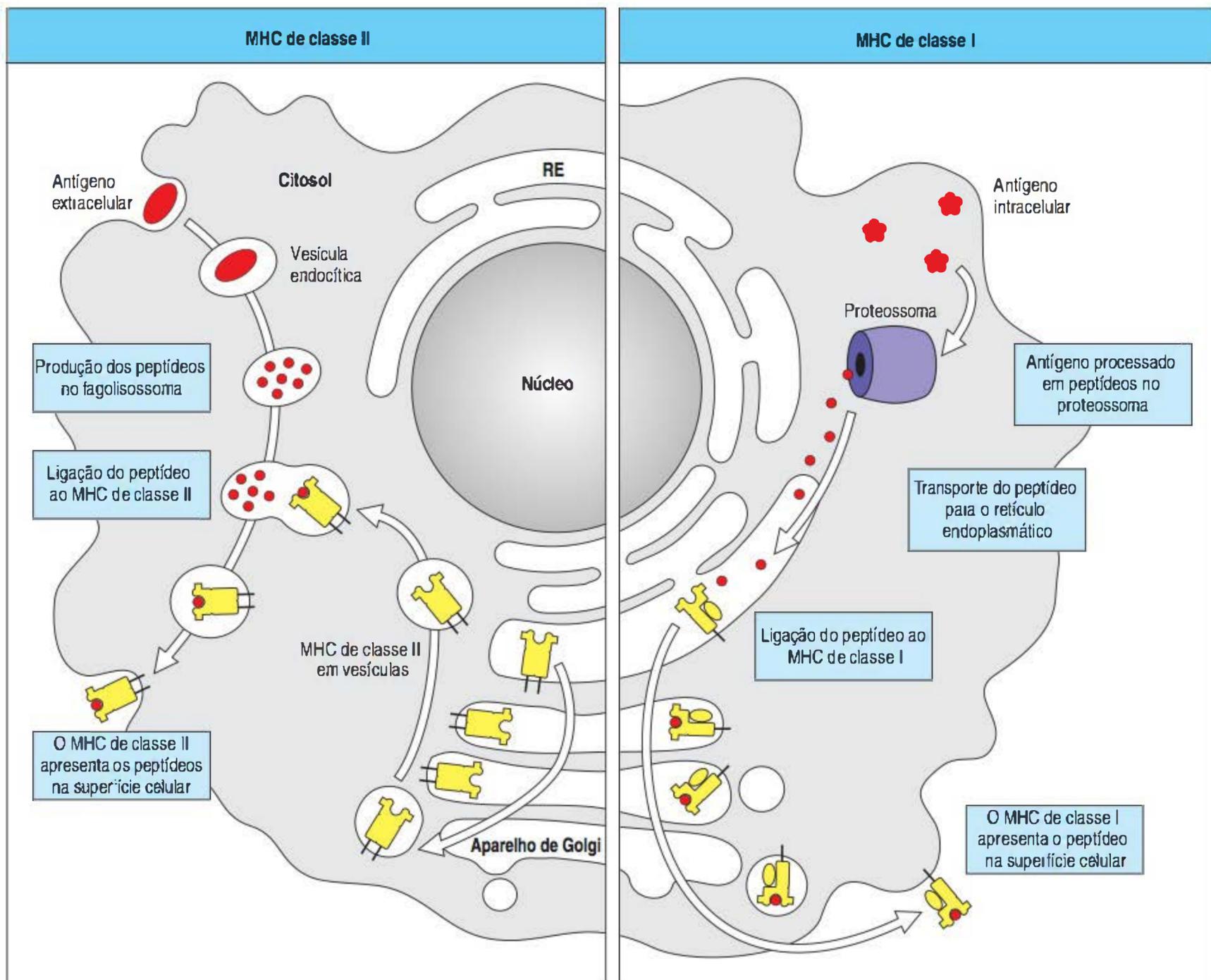
Essas vesículas cercadas por membranas se tornam parte de um sistema de vesículas interconectadas, que portam materiais da superfície e para a superfície celular. À medida que as vesículas dirigem-se para o interior da célula a partir da membrana plasmática, seu interior torna-se acidificado pela ação de bombas de prótons na membrana da vesícula e de sua fusão com outras vesículas, como lisossomas, que contêm proteases e hidrolases que são ativas em condições ácidas. No interior dos fagolisossomas formados por essa fusão, as enzimas degradam o conteúdo da vesícula para produzir, entre outras coisas, peptídeos das proteínas e glicoproteínas dos patógenos internalizados.

Os micro-organismos em um ambiente extracelular são capturados pelos macrófagos e células dendríticas por fagocitose e são então degradados no interior dos fagolisossomas. As células B também ligam antígenos específicos através de sua imunoglobulina de superfície e então internalizam esses antígenos por endocitose mediada pelo receptor. Esses antígenos são similarmente degradados no sistema vesicular. Peptídeos produzidos nos fagolisossomas se ligam às moléculas do MHC de classe II dentro do sistema vesicular, e os complexos peptídeo:MHC de classe II são transportados para a superfície celular por vesículas que serão exocitadas. Assim, a via do MHC de classe II verifica o ambiente extracelular, complementando a via do MHC de classe I, que verifica o ambiente intracelular (*Figura 5.20*).

Determinados patógenos, por exemplo, as micobactérias que causam a lepra e a tuberculose, na verdade exploram o sistema vesicular como um local protegido para crescimento e replicação. Como suas proteínas não entram no citosol, eles não são processados e apresentados às células CD8 citotóxicas pelas moléculas do MHC de classe I. Eles se protegem da degradação por enzimas lisossômicas, impedindo a fusão do fagossoma com um lisossoma. Isso também impede a apresentação de antígenos micobacterianos pelas moléculas do MHC de classe II.

### 5-13 Cadeia invariável impede que moléculas do MHC de classe II liguem peptídeos no retículo endoplasmático

Cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do MHC de classe II recém-sintetizadas são translocadas dos ribossomas para as membranas do retículo endoplasmático. Nesse local, uma cadeia  $\alpha$  e uma  $\beta$  se associam com uma terceira cadeia, chamada de **cadeia invariável** (*Figura 5.21*). Ela é assim chamada porque é idêntica em todos os indivíduos, enquanto as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  variam de pessoa para pessoa. Uma função das cadeias invariáveis é impedir que o sítio de ligação com o peptídeo formado pela associação de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  ligue peptídeos presentes no retículo endoplasmático; portanto, esses peptídeos são alvos somente das moléculas do MHC de classe I.



**Figura 5.20** O processamento dos antígenos para a apresentação pelas moléculas do MHC de classe I ou de classe II ocorre em diferentes compartimentos celulares. A metade esquerda da figura apresenta o destino dos peptídeos derivados de antígenos e patógenos extracelulares. O material extracelular é capturado por endocitose e fagocitose para o sistema vesicular da célula, no caso, um macrófago. Nessas vesículas, as proteases fracionam as proteínas para produzir peptídeos que são ligados pelas moléculas do MHC de classe II, que foram transportadas para as vesículas através

do retículo endoplasmático (RE) e do aparelho de Golgi. O complexo peptídeo:MHC de classe II é transportado para a superfície celular, em vesículas de saída. A metade direita da figura apresenta o destino dos peptídeos gerados no citosol como resultado de infecção por vírus ou bactérias intracitoplasmáticas. As proteínas desses patógenos são quebradas pelo proteossoma, no citosol, em peptídeos que entram no RE. Ali, os peptídeos são ligados às moléculas do MHC de classe I. O complexo peptídeo:MHC de classe I é transportado para a superfície celular por meio do aparelho de Golgi.

Uma segunda função da cadeia invariável é de levar as moléculas do MHC de classe II até vesículas endocíticas, onde elas irão ligar o peptídeo. Essas vesículas, que são chamadas de **MHC** ou **compartimento do MHC de classe II**, contêm proteases, por exemplo, a catepsina S, que atacam seletivamente a cadeia invariável. Uma série de clivagens deixa apenas um pequeno fragmento da cadeia invariável, que cobre o sítio de ligação do peptídeo na molécula do MHC de classe II. Esse fragmento é denominado **peptídeo de cadeia invariável associado à classe II (CLIP de classe II-associated invariant-chain peptide)**. A remoção do CLIP e a ligação do peptídeo é auxiliada pela interação da molécula do MHC de classe II com uma glicoproteína na membrana da vesícula, a HLA-DM (ver Figura 5.21). A estrutura da HLA-DM é semelhante a de uma molécula do MHC de classe II, mas não liga peptídeos e nem aparece na superfície celular. Ao ligar-se à molécula do MHC de classe II, a HLA-DM causa o deslocamento do CLIP que, então, permite que a molécula do MHC de classe II

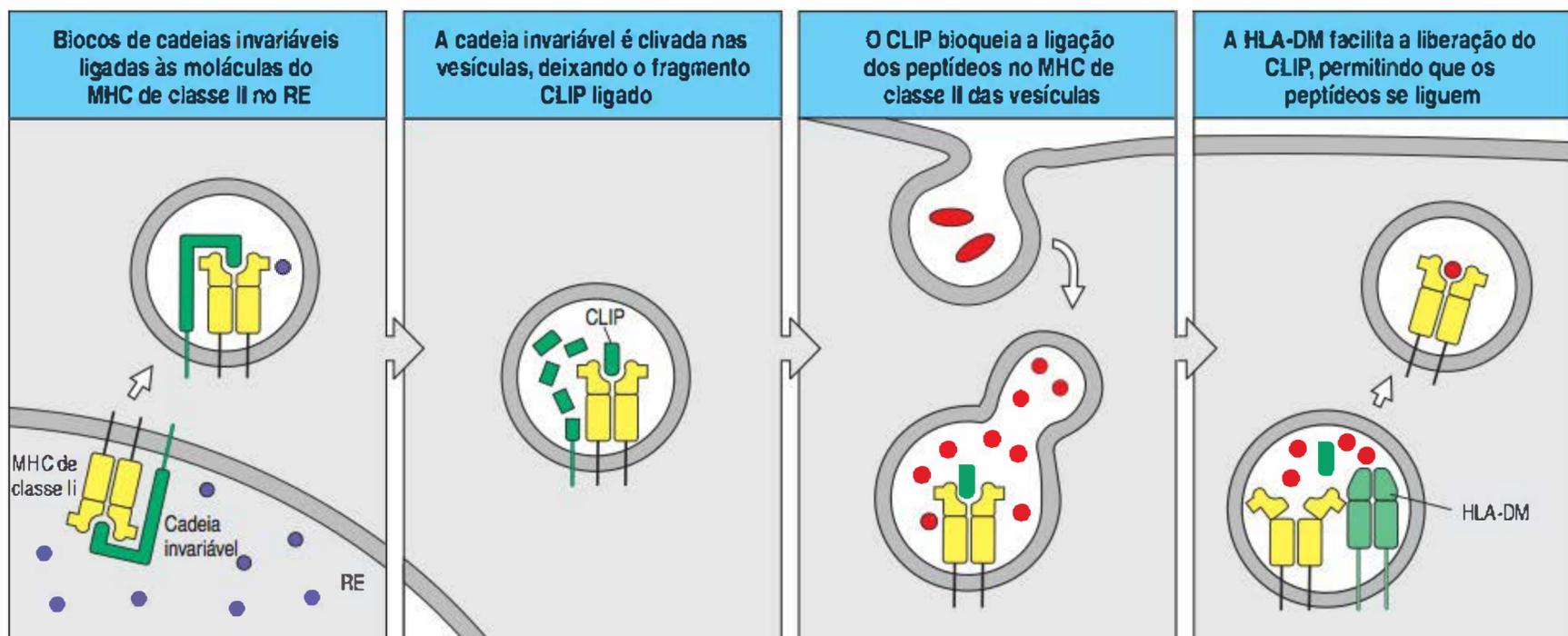
avaliar outros peptídeos. As repetidas ligações e religações da HLA-DM à molécula do MHC de classe II deslocam os peptídeos que se ligam fracamente, assegurando que a molécula do MHC de classe II termine ficando com um peptídeo ligado. Quando a molécula do MHC de classe II perde sua cadeia invariável e possui um peptídeo ligado, ele é transportado para a superfície celular, por vesículas que serão excitadas.

### 5-14 O receptor de células T reconhece o peptídeo juntamente com a molécula MHC

Quando um complexo peptídeo:MHC aparece na superfície celular, ele pode ser reconhecido por seu receptor de célula T correspondente. Quando um receptor de célula T se liga a um complexo peptídeo:molécula do MHC, ele faz contatos com o peptídeo e a superfície da molécula do MHC que circunda o peptídeo. Assim, cada complexo peptídeo:MHC forma um ligante único para um determinado receptor de célula T.

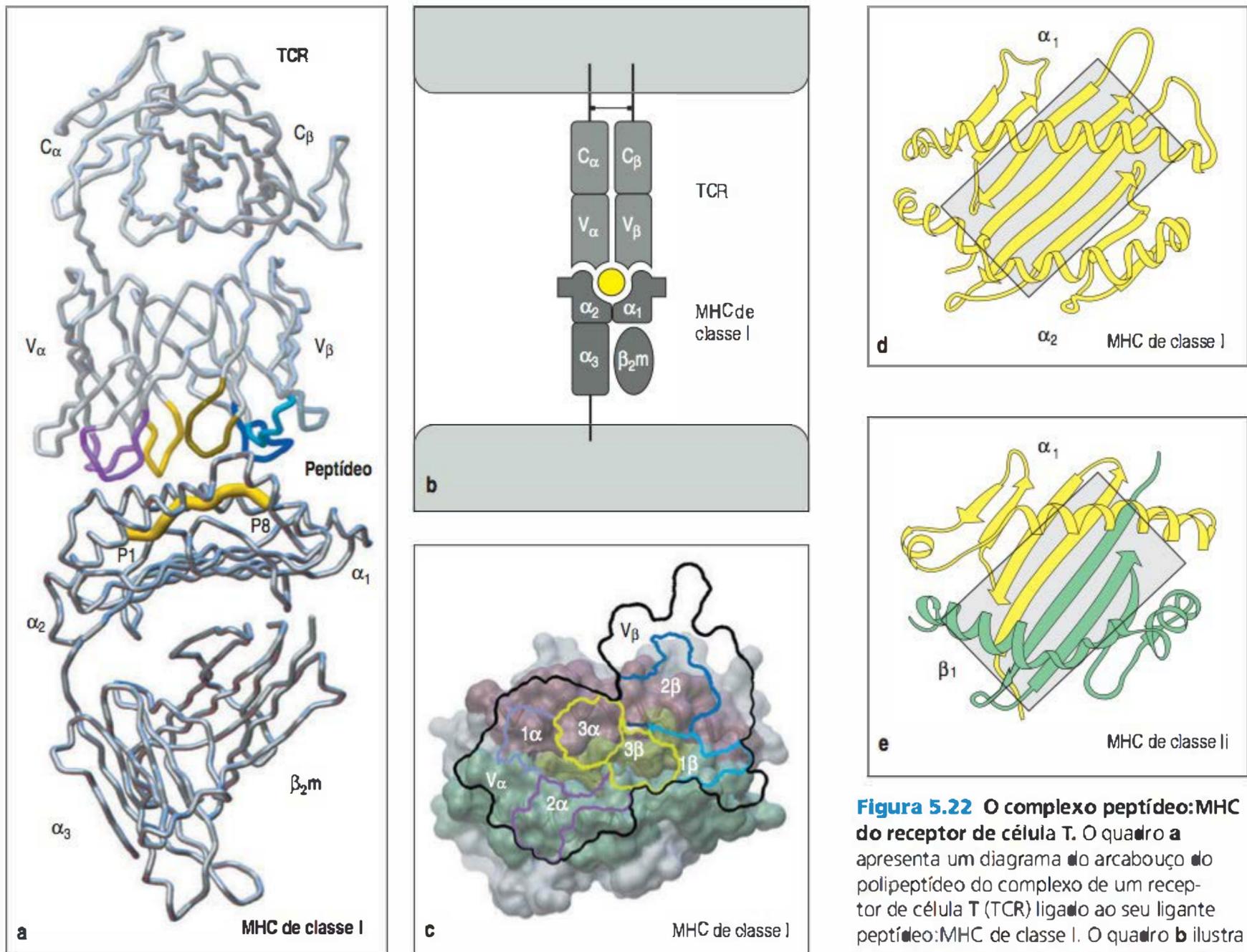
Em ambas as classes do MHC, o assoalho da fenda de ligação do peptídeo é formado por oito fitas de folhas  $\beta$ -pregueadas antiparalelas, sobre as quais repousam duas  $\alpha$  hélices antiparalelas (ver Figura 5.15). O peptídeo localiza-se entre as hélices, paralelo a elas, de modo que as superfícies superiores das hélices e do peptídeo formam uma superfície praticamente plana, na qual o receptor da célula T se liga. Os resíduos dos peptídeos que se ligam às moléculas do MHC localizam-se no fundo da fenda de ligação e são inacessíveis aos receptores nas células T; cadeias laterais de outros aminoácidos dos peptídeos projetam-se para fora do sítio de ligação e se ligam ao receptor de célula T.

Em sua organização geral, o sítio de ligação do antígeno do receptor de célula T assemelha-se ao de um anticorpo (ver Figura 5.2). A interação entre o receptor de célula T e os ligantes envolvendo os peptídeos ligados às moléculas do MHC foi visualizada pela cristalografia por raio X. A análise de vários complexos revelou interações similares para peptídeos ligados às moléculas de classe I ou de classe II, e as interações ilustradas correspondem, principalmente, às do MHC de classe I (Figura 5.22). O receptor da célula T liga-se ao complexo peptídeo:MHC de



**Figura 5.21** A cadeia invariável impede os peptídeos de se ligarem com uma molécula do MHC de classe II até que ela chegue no sítio de quebra da proteína extracelular. No retículo endoplasmático, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do MHC de classe II estão reunidas com uma cadeia invariável que preenche a fenda de ligação do peptídeo; esse complexo é transportado para as vesículas acidificadas do sistema endocítico. A cadeia invariável é rompida, deixando

um pequeno fragmento chamado de peptídeo da cadeia invariável associado à classe II (CLIP), ligado ao sítio de ligação do peptídeo. A proteína da membrana da vesícula, HLA-DM, catalisa a liberação do fragmento CLIP e sua substituição por um peptídeo derivado do antígeno que sofreu endocitose e que foi degradado no interior ácido das vesículas.



**Figura 5.22** O complexo peptídeo:MHC do receptor de célula T. O quadro a apresenta um diagrama do arcabouço do polipeptídeo do complexo de um receptor de célula T (TCR) ligado ao seu ligante peptídeo:MHC de classe I. O quadro b ilustra uma representação esquemática desta visão do complexo ligante:receptor. No quadro a, os CDRs dos receptores de células T são coloridos: o CDR1 e o CDR2 da cadeia  $\alpha$  estão em azul-claro e azul-escuro, respectivamente, enquanto o CDR1 e o CDR2 da cadeia  $\beta$  estão em violeta-claro e escuro, respectivamente. O CDR3 da cadeia  $\alpha$  está em amarelo, e o CDR3 da cadeia  $\beta$  em amarelo-escuro. O peptídeo de oito aminoácidos está em amarelo, e as posições do primeiro (P1) e último aminoácido (P8) estão indicadas. O quadro c apresenta uma visão com uma rotação de 90° do quadro a, e mostra a superfície do ligante peptídeo:MHC de classe I e a marca deixada pelo receptor da célula T (contornado em preto). Dentro dessa marcação, as contribuições dos CDRs são contornadas em diferentes cores e indicadas. Nos quadros d e e, são apresentadas as orientações diagonais do receptor de célula T com relação à fenda de ligação do peptídeo às moléculas do MHC de classe I e de classe II, respectivamente. O receptor de célula T está representado pelo retângulo escuro sobreposto ao diagrama de fitas dos domínios de ligação do peptídeo das moléculas do MHC. Imagens a e c cortesia de I.A. Wilson.

classe I ao longo do eixo de seu sítio de ligação, orientado diagonalmente através da fenda de ligação do peptídeo na molécula do MHC de classe I (ver Figura 5.22; imagem d). O receptor de célula T liga-se ao complexo peptídeo:MHC de classe II com orientação similar (ver Figura 5.22; imagem e). As alças CDR3 das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de célula T formam a porção central do sítio de ligação e prendem a cadeia lateral de um dos aminoácidos do meio do peptídeo. Em contraste, as alças CDR1 e CDR2 formam a periferia do sítio de ligação e fazem contato com as  $\alpha$  hélices das moléculas do MHC. As alças CDR3, que fazem contato direto com o peptídeo, são as porções mais variáveis do sítio de reconhecimento do antígeno do receptor de célula T. A cadeia  $\alpha$  do CDR3 inclui a junção entre as sequências V e J, e a cadeia  $\beta$  do CDR3 inclui a junção entre as sequências V e D, todo o segmento D e a junção entre D e J.

### 5-15 As duas classes de moléculas do MHC são expressas diferencialmente nas células

As respostas das células T são guiadas para direções apropriadas por meio da expressão diferencial das duas classes de moléculas do MHC nas células humanas (Figura 5.23). Praticamente todas as células do organismo expressam moléculas do MHC de classe I e, como todos os tipos celulares são suscetíveis às infecções virais, isso permite uma vigilância abrangente pelas células T CD8. O eritrócito é um tipo celular que não possui MHC de classe I, uma propriedade que poderia facilitar sua infecção persistente por parasitos da malária.

**Figura 5.23** A maioria das células humanas expressam MHC de classe I, enquanto apenas tipos celulares selecionados expressam MHC de classe II. As moléculas do MHC de classe I são expressas em quase todas as células nucleadas, embora sejam mais abundantes nas células hematopoiéticas. As moléculas do MHC de classe II normalmente são expressas apenas por um subconjunto de células hematopoiéticas e células epiteliais estromais no timo, embora possam ser produzidas por outros tipos celulares quando expostas à citocina interferon  $\gamma$ . \*As células T ativadas expressam moléculas do MHC de classe II, enquanto as células T em repouso, não. †A maioria dos tipos celulares do cérebro são MHC classe II negativas, mas as células microgliais, que estão relacionadas aos macrófagos, são MHC classe II positivas.

As moléculas do MHC de classe II, em contraste, somente são expressas em poucos tipos celulares, que são células do sistema imune especializadas na captura, no processamento e na apresentação de antígenos do ambiente extracelular. Essa distribuição é consistente com a função das moléculas do MHC de classe II, alertando as células T CD4 para a presença de infecções extracelulares. Para essa função ser eficaz, ela não precisa ser exercida por todas as células de um tecido ou órgão, mas requer somente um número suficiente de células equipadas para proteger o território extracelular. Essas células apresentadoras de antígenos são as células dendríticas, extremamente especializadas na apresentação de antígenos e ativação de células T; os macrófagos, que capturam antígenos por fagocitose e endocitose, e as células B, que internalizam de forma eficiente antígenos específicos ligados às suas imunoglobulinas de superfície.

Durante uma resposta imune, as células podem aumentar a síntese e a expressão de moléculas do MHC na superfície celular acima dos níveis constitutivos. Essa regulação positiva, que intensifica a apresentação de antígeno e a ativação de células T, são induzidas por várias citocinas produzidas por células do sistema imune ativado, em particular pelos interferons. Além de aumentar os níveis de moléculas do MHC expressas constitutivamente, o IFN- $\gamma$  pode induzir a expressão das moléculas do MHC de classe II em alguns tipos celulares que, em geral, não as produzem. Desse modo, a apresentação do antígeno por moléculas MHC de classe II para as células CD4 T pode ser induzida e aumentada nos tecidos infectados ou inflamados.

## 5-16 A apresentação cruzada permite que os antígenos extracelulares sejam apresentados pelo MHC de classe I

A iniciação de uma resposta de célula T CD8 citotóxica a uma infecção viral requer a apresentação de peptídeos derivados do vírus, mediada por moléculas do MHC de classe I, por uma célula apresentadora de antígeno profissional – uma célula dendrítica, um macrófago ou uma célula B. Entretanto, se o vírus não infectar uma célula apresentadora de antígeno profissional, ele não poderá ser apresentado como peptídeo ligado ao MHC de classe I, derivado de proteínas virais sintetizadas endogenamente. Esse é o caso do vírus da hepatite C, por exemplo, que infecta somente as células do fígado (hepatócitos). Em tais situações, uma resposta de célula T CD8 ainda pode ser gerada através de uma terceira via de apresentação de antígeno. Isso envolve a endocitose ou fagocitose do material extracelular de células infectadas por vírus pelas células apresentadoras de antígeno profissionais e a sua liberação para a via do MHC de classe I em vez da via do MHC de classe II. Como esse processo implica em uma conexão entre as vias de classes I e classe II, ele é chamado de **apresentação cruzada**. A resposta imune iniciada por apresentação cruzada é conhecida como **ativação cruzada** da resposta imune.

Embora os fenômenos da apresentação cruzada e da ativação cruzada estejam bem estabelecidos, os mecanismos subjacentes continuam mal definidos. Uma proposta é que a fagocitose de células infectadas mortas pela célula apresentadora de antígeno profissional permite que os complexos peptídeos virais:MHC de classe I sejam

Tecido/célula	MHC	
	Classe I	Classe II
<b>Hematopoiéticas</b>		
Células T	+++	+*
Células B	+++	+++
Macrófagos	+++	++
Células dendríticas	+++	+++
Neutrófilos	+++	–
Eritrócitos	–	–
<b>Não hematopoiéticas</b>		
Epitélio tímico	+	+++
Hepatócitos do fígado	+	–
Epitélio renal	+	–
Cérebro	+	–†

transferidos da célula morta para a membrana das vesículas intracelulares no interior da célula apresentadora de antígenos profissional, com subsequente transporte para a superfície celular, onde podem ser ligadas aos receptores de células T das células T CD8. Outra hipótese é que os componentes virais são liberados das vesículas endocíticas para o citosol para serem degradados pelo proteossoma e apresentados pela via usual do MHC de classe I. Essa apresentação extracelular de proteínas virais para a via da apresentação cruzada das células dendríticas, dos macrófagos e das células B está sendo explorada como um novo modo de vacinar as pessoas contra vírus, como o da imunodeficiência humana, para o qual estratégias convencionais de desenvolvimento falharam.

## Resumo

As células T que expressam receptores de células T  $\alpha:\beta$  reconhecem os peptídeos apresentados na superfície celular pelas moléculas do MHC, o terceiro tipo de moléculas ligadoras de antígenos do sistema imune adaptativo. Entretanto, diferente das imunoglobulinas e dos receptores de células T, as moléculas do MHC possuem sítios de ligação promíscuos e cada molécula do MHC pode ligar peptídeos com diferentes sequências de aminoácidos. Os peptídeos são produzidos pela degradação intracelular de proteínas de agentes infecciosos e de proteínas próprias. Uma célula T  $\alpha:\beta$  expressa o correceptor CD8 e reconhece os peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I, ou expressa o correceptor CD4 e reconhece peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe II. O correceptor CD8 interage especificamente com moléculas do MHC de classe I, e o correceptor CD4 interage com moléculas do MHC de classe II. Antígenos proteicos de fontes intra e extracelulares são processados em peptídeos por duas vias diferentes. Os peptídeos gerados no citosol por vírus e por outros patógenos intracitoplasmáticos entram no retículo endoplasmático, onde são ligados às moléculas do MHC de classe I. Assim, esses peptídeos são reconhecidos pelas células T CD8, que são especializadas no combate às infecções intracelulares. Como todas as células humanas são suscetíveis a infecções, as moléculas do MHC de classe I são expressas pela maioria dos tipos celulares. O material extracelular que foi capturado por endocitose é degradado em peptídeos nas vesículas endocíticas e esses peptídeos são ligados às moléculas do MHC de classe II, dentro do sistema vesicular. O complexo resultante é reconhecido pelas células T CD4, que são especializadas em combater fontes extracelulares de infecção mobilizando outras células do sistema imune, como as células B e os macrófagos. As moléculas do MHC de classe II são expressas por poucos tipos celulares do sistema imune, que são especializadas na captura eficiente de antígenos extracelulares e na ativação das células T CD4. A apresentação cruzada de antígenos extracelulares por moléculas do MHC de classe I permite que as células apresentadoras de antígeno profissionais estimulem respostas de células T CD8 citotóxicas contra vírus que não as infectam diretamente.

## Complexo de histocompatibilidade principal

As moléculas do MHC e outras proteínas envolvidas em processamento e apresentação de antígeno são codificadas por um agrupamento de genes estreitamente ligados que, nos humanos, está localizado no cromossomo 6. Essa região é chamada de complexo de histocompatibilidade principal (MHC, de *major histocompatibility complex*) porque foi reconhecida como o local dos genes que fazem com que as células T rejeitem os tecidos transplantados de doadores não relacionados aos receptores (ver Seção 3-6). Sabe-se agora que esses genes codificam as moléculas do MHC de classe I e de classe II que apresentam antígenos às células T. Para algumas moléculas do MHC de classe I e de classe II há numerosas variantes genéticas presentes na população humana. Cada variante atua de forma diferente com relação aos peptídeos aos quais se ligam e em relação às células T que ativam diferenças que, individual e coletivamente, têm auxiliado a espécie humana a sobreviver à predação por diversos e numerosos patógenos. Embora a magnitude da diversidade do MHC seja muito menor do que a das imunoglobulinas ou dos receptores de células T, ela tem um impacto importante na resposta imune, na suscetibilidade a doenças e na prática da medicina. Nesta parte do ca-

pítulo, consideraremos as consequências imunológicas e médicas da diversidade do MHC na população humana.

### 5-17 A diversidade das moléculas do MHC na população humana é devida a famílias multigênicas e ao polimorfismo genético

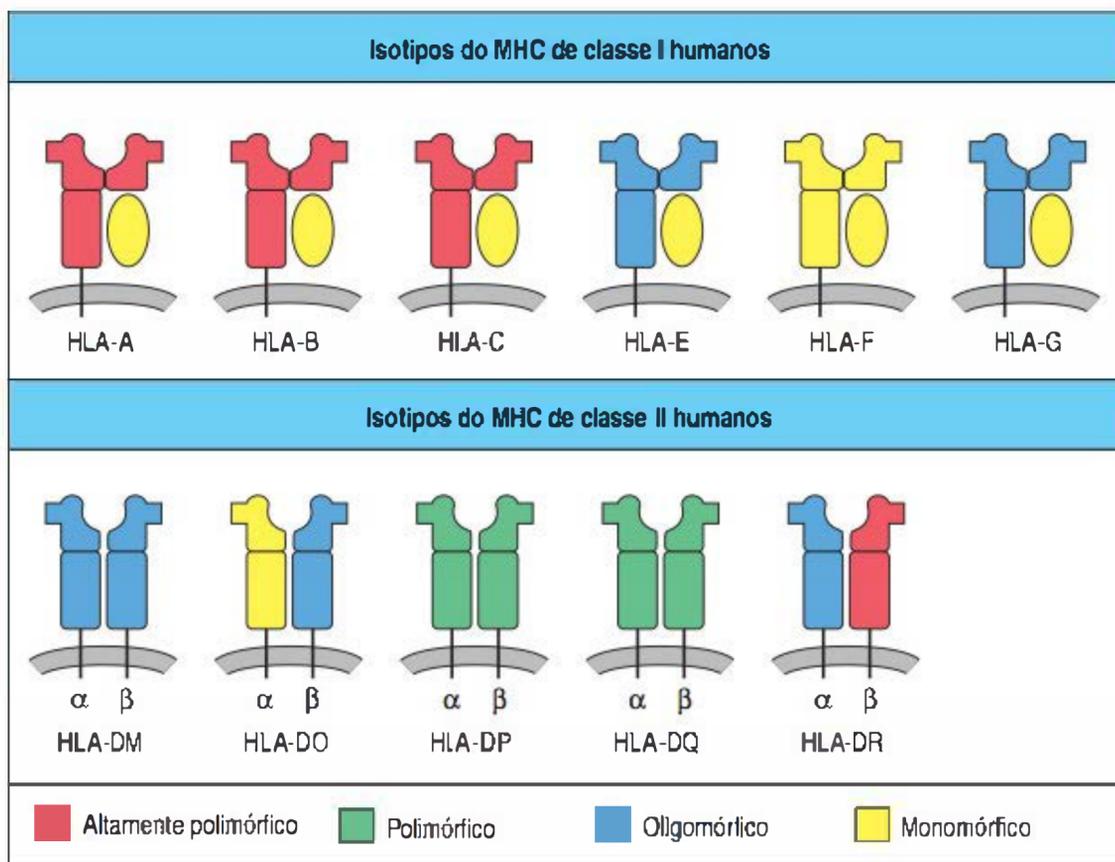
O MHC humano é chamado de **complexo do antígeno do leucócito humano (HLA)** porque os anticorpos usados para identificar as moléculas MHC humanas reagem com as células brancas do sangue, mas não com as vermelhas, que não possuem moléculas do MHC. Essa observação distingue o MHC dos outros sistemas conhecidos de antígenos de superfície celular, por exemplo, o sistema ABO, que tem de ser compatível em transfusões sanguíneas, que envolvem os antígenos da superfície das hemácias. As moléculas do MHC humanas de classes I e II são chamadas de **moléculas do HLA de classe I e de classe II**, respectivamente.

Em contraste com as imunoglobulinas e os receptores de células T, as moléculas do MHC de classe I e de classe II são codificadas por genes convencionalmente estáveis que não rearranjam e nem sofrem alterações estruturais por qualquer outro processo somático ou de desenvolvimento. A diversidade herdada das moléculas do MHC tem dois componentes: o primeiro é proporcionado pelas **famílias gênicas**, que consistem em múltiplos genes similares que codificam as cadeias pesadas do MHC de classe I, as cadeias  $\alpha$  do MHC de classe II e as cadeias  $\beta$  do MHC de classe II; o segundo componente é o **polimorfismo genético**, que é a presença de múltiplas formas alternativas de um gene em uma população.

Os produtos dos diferentes genes de uma família do MHC de classe I ou de classe II são chamados de isotipos. As diferentes formas de um determinado gene são denominadas alelos, e as proteínas que eles codificam, **alótípos**. Quando se considera a diversidade das moléculas do MHC de classe I ou de classe II decorrente da combinação de genes múltiplos e alelos múltiplos, o termo **isoforma** pode ser útil para denotar uma determinada proteína do MHC. Os numerosos alelos de determinados genes do MHC de classe I e de classe II, bem como as várias diferenças que os distinguem, destacam esses genes do MHC de outros genes polimórficos, sendo considerados **altamente polimórficos**. Os genes do MHC de classe I e II que não possuem polimorfismo são ditos **monomórficos**, e os genes que possuem poucos alelos, **oligomórficos**. Uma consequência importante do alto polimorfismo genético é que a maioria das crianças herda diferentes alelos de um gene de seus pais e diz-se que cada criança é **heterozigota**; crianças que herdam o mesmo alelo dos pais são **homozigotas**.

No homem, há seis isotipos do MHC de classe I, denominados **HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F e HLA-G**, e cinco isotipos do MHC de classe II, denominados **HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR** (**Figura 5.24**). Entre os isotipos de classe I, o HLA-A, HLA-B e HLA-C são altamente polimórficos e sua função é apresentar os antígenos às células T CD8 e formar ligantes para os receptores nas células NK. O HLA-E e HLA-G são oligomórficos e formam ligantes para os receptores das células NK. O HLA-F parece ser monomórfico e permanece intracelular; sua função é desconhecida. Os isotipos do MHC de classe II humano também possuem várias propriedades. As três moléculas altamente polimórficas, HLA-DP, HLA-DO e HLA-DR, são aquelas que apresentam os antígenos peptídicos diretamente às células T CD4, ao passo que as moléculas oligomórficas HLA-DM e HLA-DO desempenham funções que regulam o carregamento do peptídeo ao HLA-DP, HLA-DO e HLA-DR. O número de alelos atualmente conhecidos para os locos do HLA estão listados na **Figura 5.25**.

O polimorfismo das moléculas do HLA-A, B e C é propriedade da cadeia pesada, sendo a  $\beta_2$ -microglobulina monomórfica. Em contraste, os isotipos polimórficos do HLA de classe II diferem quanto à diversidade com que contribuem por meio de suas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . No HLA-DR, a cadeia  $\alpha$  quase não contribui com diversidade e a cadeia  $\beta$  é altamente polimórfica, enquanto as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do HLA-DP e do



**Figura 5.24** Os isotipos do MHC de classes I e II humanos diferem em função e na extensão de seu polimorfismo. Entre os isotipos do MHC de classe I humanos, o HLA-A, HLA-B e HLA-C são altamente polimórficos. Eles apresentam antígenos peptídicos para as células T CD8 e também interagem com os receptores das células NK. O HLA-E e HLA-G são oligomórficos e interagem com os receptores das células NK. O HLA-F é intracelular, tem função desconhecida e ocorre como um único isotipo. Dos isotipos do MHC de classe II humanos, o HLA-DP, o HLA-DQ e o HLA-DR são polimórficos e apresentam antígenos peptídicos às células T CD4, enquanto o HLA-DM e o HLA-DO ocorrem em pouco isotipos, são intracelulares e regulam o carregamento de peptídeos para HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR.

HLA-DQ são todas polimórficas. Em geral, há maior diversidade no HLA de classe I do que no HLA de classe II.

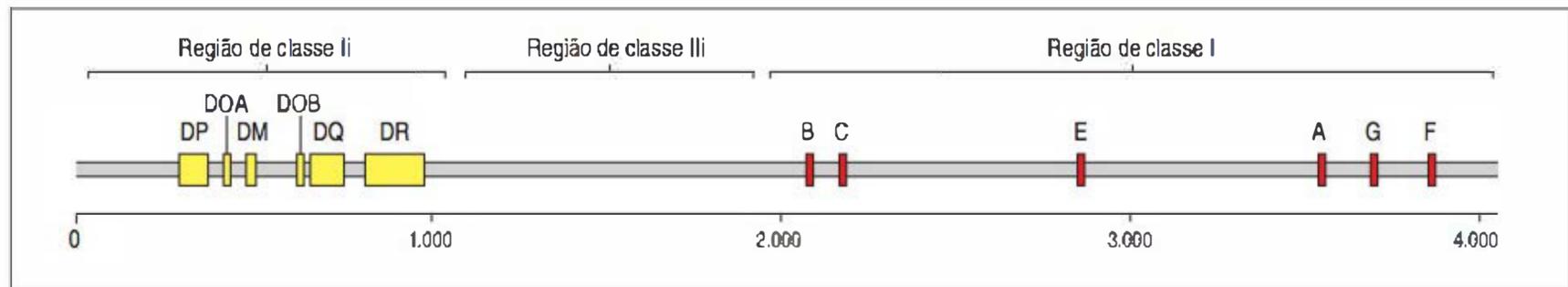
### 5-18 Genes do HLA de classes I e de classe II ocupam diferentes regiões do complexo HLA

O MHC humano, complexo HLA, consiste em cerca de 4 milhões de pares de bases de DNA, localizado no braço curto do cromossomo 6 e está dividido em três regiões (Figura 5.26). A **região de classe I**, no final do complexo mais distante do centrômero do cromossomo, contém os seis genes expressos do HLA de classe I, bem como vários genes de classe I não funcionais e fragmentos gênicos. No outro extremo do complexo está a **região de classe II**, que contém todos os genes de classe II expressos e vários genes de classe II não funcionais. Separando as regiões de classe I e de classe II, há uma região com cerca de 1 milhão de pares de bases, chamada **região de classe III** ou de **MHC central**; embora densa em outros tipos de genes, ela não contém genes de classe I ou II. Notavelmente, o gene que codifica a  $\beta_2$ -microglobulina, cadeia leve invariável das moléculas HLA de classe I, está ausente do complexo HLA e localizado no cromossomo 15 humano.

Para cada isotipo do HLA de classe II, os genes que codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  são chamados, respectivamente, A e B, por exemplo, *HLA-DMA* e *HLA-DMB*. Quando há mais de um gene, inclusive genes não funcionais, um número é acrescentado a série, por exemplo, *HLA-DQA1* e *HLA-DQA2*. Os genes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  dos isotipos de classe II HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR se agrupam em diferentes sub-regiões do MHC de classe II (ver Figura 5.26). Uma exceção é o HLA-DO, onde os genes *HLA-DOA* e *HLA-DOB* estão separados pelo *HLA-DM* e outros genes. Há dois pares de genes para o HLA-DP e HLA-DQ, sendo um par funcional (*HLA-DPA1*, *DPB1* e *HLA-DQA1*, *DQB1*) e o outro não funcional (*HLA-DPA2*, *DPB2* e *HLA-DQA2*, *DQB2*). Para o HLA-DR há um único gene *HLA-DRA*, mas quatro diferentes genes que codificam as cadeias  $\beta$  do HLA-DR (*DRB1*, *DRB3*, *DRB4* e *DRB5*) e vários genes não funcionais (*DRB2*, *DRB6*, *DRB7*, *DRB8* e *DRB9*). Somente o *DRB1* está presente em todos os cromossomos 6 e, em algumas pessoas, ele é o único gene *DRB* expresso. Três outros tipos de cromossomos 6 portam o *DRB3*, *DRB4* ou *DRB5*, além do *DRB1* (Figura 5.27).

Polimorfismos do HLA		
Classe do MHC	Locus do HLA	Número de alótipos
MHC de classe I	A	506
	B	872
	C	274
	E	3
	F	4
	G	10
MHC de classe II	DMA	4
	DMB	7
	DOA	3
	DOB	4
	DPA1	15
	DPB1	114
	DQA1	25
	DQB1	66
	DRA	2
	DRB1	466
	DRB3	37
DRB4	7	
DRB5	15	

**Figura 5.25** Alguns genes do HLA de classe I e de classe II são altamente polimórficos. É apresentado na figura o número de alelos funcionais conhecidos na população humana, para cada gene. (Dados retirados do site <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>)



Uma determinada combinação de alelos do HLA encontrada em um cromossomo 6 é conhecida como **haplótipo**. No complexo HLA, a recombinação meiótica ocorre com uma frequência de cerca de 2%. Na população, esse mecanismo rearranja os alelos dos genes polimórficos do HLA em novos haplótipos, embora na maioria das famílias os haplótipos parentais sejam herdados intactos. Embora não haja mais do que poucas centenas de alelos para cada gene do HLA (ver Figura 5.25), durante a história humana eles foram recombinados em milhares de haplótipos diferentes. A combinação de dois haplótipos do HLA em cada indivíduo significa que milhões de combinações de isoformas diferentes do HLA estão representadas na população humana. Indivíduos homocigotos para o complexo do HLA são raros, mas em geral eles são saudáveis. Eles expressam três isoformas de classe I (HLA A, B e C) e três isoformas de classe II (HLA-DP, DQ e DR), que apresentam antígenos às suas células T. Os indivíduos heterocigotos no HLA podem expressar até seis isoformas de classe I e oito de classe II; o número máximo é quando cada haplótipo do HLA contém dois genes DRB funcionais e contribui com um alelo diferente para todos os genes polimórficos do HLA de classes I e de classe II.

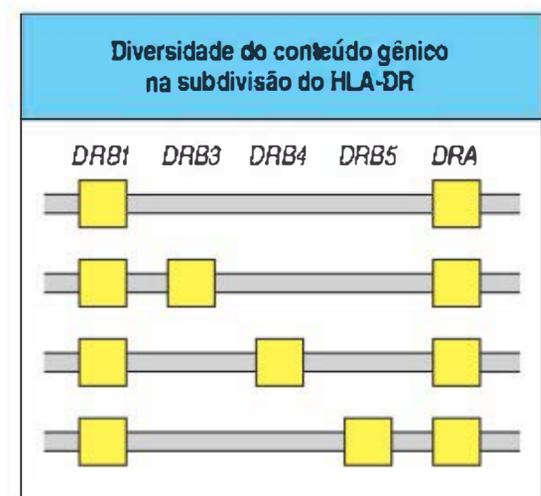
### 5-19 Outras proteínas envolvidas no processamento e apresentação de antígenos são codificadas na região do HLA de classe II

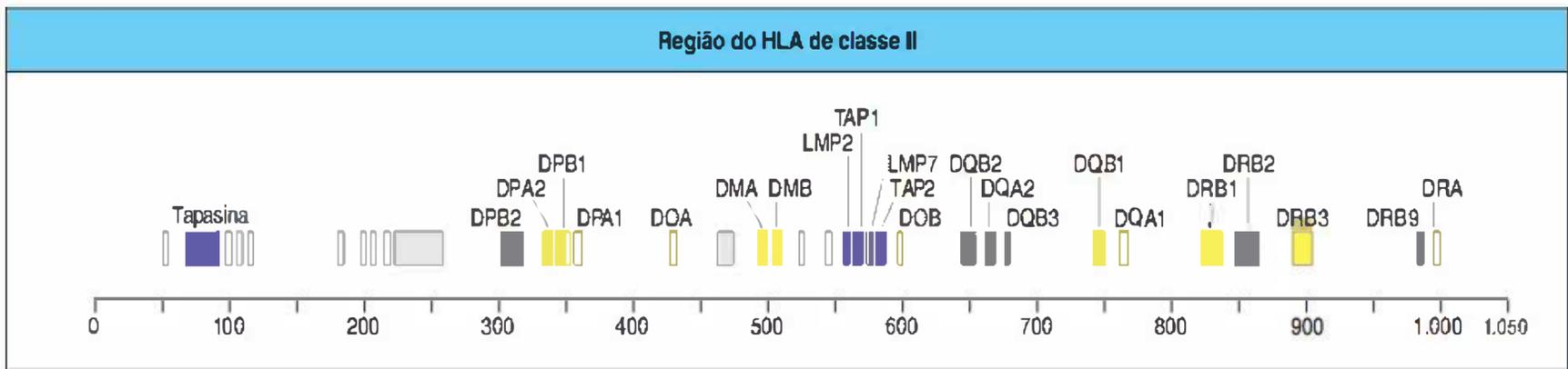
O complexo HLA contém mais de 200 genes, dos quais os HLA de classes I e de classe II são minoria. Os outros genes abrangem uma variedade de funções, inclusive muitas importantes para o sistema imune. É surpreendente o fato de que a região de classe II do HLA é quase inteiramente dedicada a genes envolvidos no processamento de antígenos e em sua apresentação às células T. Além dos genes que codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  dos cinco isotipos do HLA de classe II, a região de classe II contém genes que codificam os dois polipeptídeos do transportador de peptídeos TAP, o gene da tapasina e os genes que codificam duas subunidades do proteossoma, chamadas de LMP2 e LMP7 (Figura 5.28). O gene que codifica a cadeia invariável é uma exceção; ele está localizado no cromossomo 5.

Os genes que codificam proteínas que atuam em conjunto no processamento e apresentação do antígeno são regulados coordenadamente pelas citocinas IFN- $\beta$  e  $\gamma$ , que são produzidas nos locais de infecção nos estágios iniciais da resposta imune. Essas citocinas estimulam as células vizinhas a aumentar a expressão das cadeias pesadas do HLA de classe I, da  $\beta_2$ -microglobulina, da TAP e das subunidades LMP2 e LMP7 do proteossoma. A LMP2 e LMP7 não são componentes constitutivos do proteossoma de células saudáveis, mas são componentes do imunoproteossoma produzido especificamente em resposta ao interferon (ver Seção 5-10). Quando substituem as subunidades constitutivas correspondentes do proteossoma, elas

**Figura 5.27** As regiões do MHC humano diferem quanto ao número de genes DR. O MHC em cada cromossomo 6 contém um gene (*DRA*) para a cadeia DR  $\alpha$  do HLA de classe II e um gene (*DRB1*) para a cadeia DR  $\beta$ . Além disso, alguns MHCs possuem o *DRB3* ou o *DRB4*, ou o *DRB5*. Qualquer cadeia DR  $\beta$  pode parrear com a cadeia DR  $\alpha$  para formar uma molécula de classe II.

**Figura 5.26** O MHC é dividido em três regiões contendo diferentes tipos de genes. As posições no complexo do HLA (o MHC humano) dos genes do HLA de classe I e de classe II são apresentadas. Os genes de classe I (em vermelho) estão todos contidos na região de classe I, e os genes de classe II (em amarelo) estão todos contidos na região de classe II. Separando as regiões de classes I e II está a região de classe III, que contém uma variedade de genes (não apresentados), sendo que nenhum deles contribui para o processamento e a apresentação de antígenos. Para o HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR, os genes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  estão muito próximos e são apresentados como um único bloco amarelo; para HLA-DO os genes  $\alpha$  e  $\beta$  (DOA e DOB, respectivamente) estão separados pelos genes DM e por isso são apresentados em separado. As distâncias aproximadas são dadas em milhares de pares de bases (kb).





**Figura 5.28** Quase todos os genes da região de classe II do HLA estão envolvidos no processamento e apresentação de antígenos às células T. É apresentado um mapa detalhado da região do HLA de classe II. Os genes apresentados em cinza-escuro são pseudogenes relacionados com genes funcionais, mas não são expressos. Os genes não nomeados, em cinza-claro, não estão envolvidos com funções do sistema imune. Além dos genes que codificam isoformas do MHC de classe II, a região de classe II inclui genes para o transportador de peptídeos (TAP), componentes do proteossoma (LMP) e tapasina. As distâncias aproximadas são dadas em milhares de pares de bases (kb).

desviam o proteossoma para a produção de peptídeos compatíveis com os requisitos de ligação do MHC de classe I.

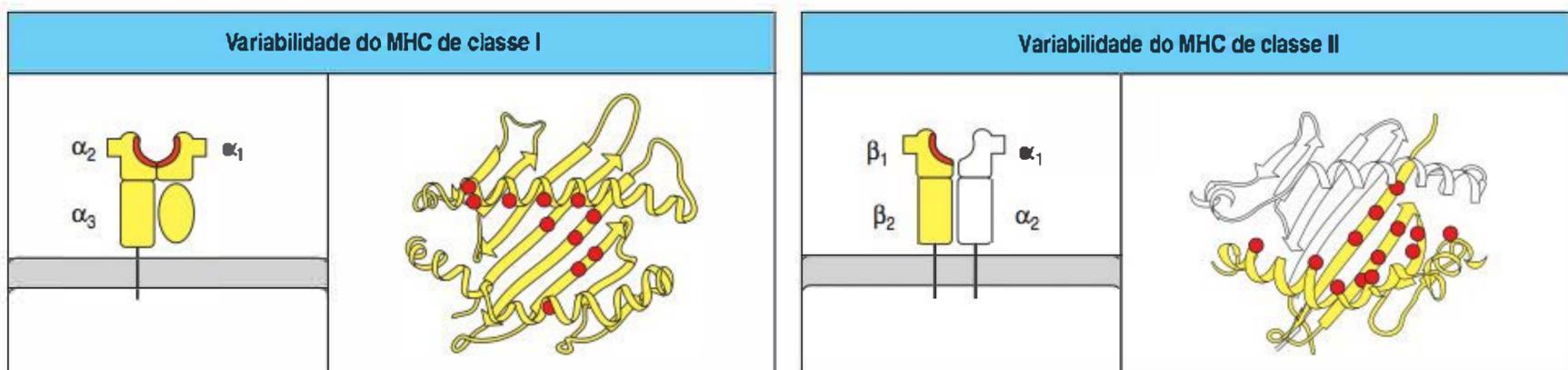
A expressão do HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR e dos genes invariáveis é coordenada pela citocina IFN- $\gamma$ . Esses genes são ativados por um ativador transcricional conhecido como **transativador do MHC de classe II (CIITA)** que é induzido pelo IFN- $\gamma$ . Um defeito hereditário na função do CIITA leva a uma forma de síndrome de linfócitos nus, na qual as moléculas do HLA de classe II não são produzidas e as células T CD4 não podem funcionar.

A maioria dos genes da região de classe I não está envolvida com o sistema imune, e nem os genes de classe I formam um agrupamento compacto como os genes de classe II (ver Figura 5.26). Os genes que codificam moléculas de classe II só estão presentes na região de classe II do MHC, mas os genes que codificam as moléculas de classe I e as moléculas relacionadas semelhantes às moléculas de classe I são encontrados em vários cromossomos diferentes. Outra diferença é que as moléculas do MHC de classe II são componentes dedicados à imunidade adaptativa, que servem somente para apresentar o antígeno às células T, e as moléculas do MHC de classe I compreendem um âmbito maior de funções, incluindo a captura da IgG no intestino, a regulação do metabolismo do ferro e a regulação da função das células NK na resposta imune inata. Em conjunto, essas diferenças genéticas e funcionais mostram que o MHC de classe I é a forma mais antiga de moléculas do MHC e que o MHC de classe II evoluiu mais recentemente a partir do MHC de classe I.

### 5-20 O polimorfismo do MHC afeta a ligação e a apresentação dos peptídeos antigênicos às células T

Os alelos dos genes altamente polimórficos do MHC codificam proteínas que diferem por 1 a 50 substituições de aminoácidos. As substituições não são distribuídas de forma aleatória na sequência, mas localizam-se principalmente nos domínios que ligam peptídeos e interagem com o receptor de células T: os domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  do MHC de classe I e os domínios  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  do MHC de classe II. As substituições estão localizadas nesses domínios em posições que entram em contato ou ligam o peptídeo ou o receptor de célula T (Figura 5.29). Nem todos os resíduos

**Figura 5.29** A variação entre os alótipos do MHC está concentrada nos sítios de ligação do peptídeo e do receptor em célula T. Na molécula do HLA de classe I (esquerda) a variabilidade dos alótipos está agrupada em sítios específicos (apresentados em vermelho) nos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . Esses sítios revestem a fenda de ligação do peptídeo dispondo-se no assoalho da fenda, onde influenciam na ligação do peptídeo, ou nas  $\alpha$  hélices que formam as paredes, que também estão envolvidas na ligação dos receptores de células T. Na molécula do HLA de classe II ilustrada (direita), que é uma molécula DR, só se encontra variabilidade no domínio  $\beta_1$ , porque a cadeia  $\alpha$  é monomórfica.



	Molécula do MHC	Sequência de aminoácidos dos motivos de ligação dos peptídeos e os peptídeos ligados	Fonte dos peptídeos ligados
		Posição na sequência peptídica N—1 2 3 4 5 6 7 8 9—C	
Classe I	HLA-A*0201	Motivo de ligação do peptídeo  Peptídeo ligado 	Transcriptase reversa do HIV
	HLA-B*2705	Motivo de ligação do peptídeo  Peptídeo ligado 	Nucleoproteína do influenza A
Classe II	HLA-DRB1*0401	Autopeptídeo 	Cadeia leve da IgG
	HLA-DQA1*0501 HLA-DQB1*0301	Autopeptídeo 	Receptor da transferrina

**Figura 5.30** Motivos de ligação do peptídeo em algumas isoformas do MHC e sequências dos peptídeos ligados. Para isoformas de HLA-A e HLA-B, são apresentados os motivos de ligação do peptídeo da molécula do MHC e a sequência completa de aminoácidos de um peptídeo apresentado por aquela isoforma. Os quadros em branco nos motivos de ligação dos peptídeos são posi-

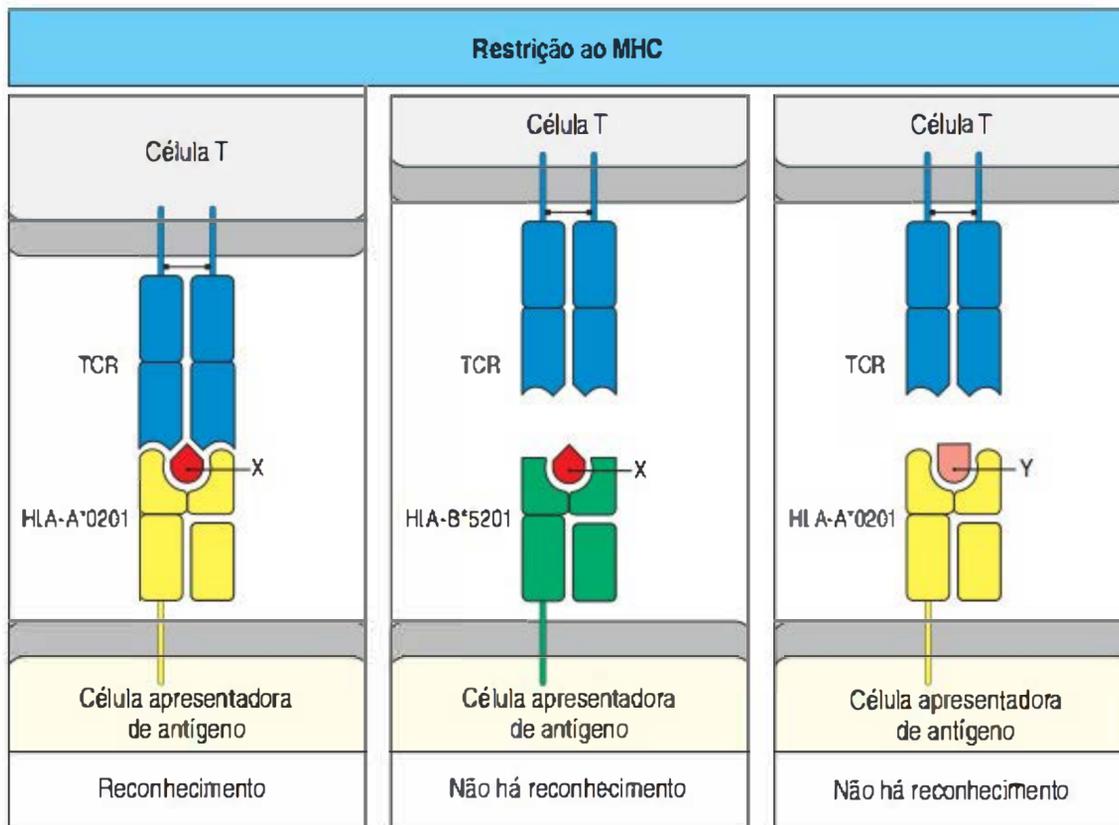
ções nas quais a identidade do aminoácido pode variar. Para as isoformas de HLA-DR e HLA-DQ somente a sequência de um autopeptídeo que está ligado à isoforma está apresentada. Os resíduos de ancoramento estão em círculos verdes. Os motivos de ligação dos peptídeos das moléculas do MHC de classe II não são facilmente definíveis. O código de uma letra para os aminoácidos é utilizado.

de contato variam, como se observa na molécula HLA-DR em que o domínio  $\alpha_1$  é invariável. Em contraste, ocorre variabilidade nos domínios  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  das moléculas do HLA-DP e HLA-DO.

A variação nos resíduos que fazem contato com os peptídeos no assoalho e nas laterais da fenda de ligação do peptídeo determina os tipos de peptídeos que cada isoforma liga. Em determinadas posições da sequência peptídica, a maioria dos peptídeos que se ligam a uma isoforma do MHC possui o mesmo aminoácido ou entre poucos aminoácidos quimicamente semelhantes. As preferências surgem porque as cadeias laterais dos aminoácidos, nessas posições, estão ligadas por bolsas complementares na fenda de ligação. Esses aminoácidos são chamados de **resíduos de ancoramento**, porque ancoram o peptídeo à moléculas do MHC. A combinação dos resíduos de ancoramento que se liga a uma determinada isoforma do MHC é chamada de **motivo de ligação do peptídeo**. Para as moléculas do MHC de classe I, que ligam principalmente peptídeos nonâmeros, as posições 2 e 9 são os resíduos de ancoramento usuais. Para o MHC de classe II os resíduos de ancoramento não são bem definidos, em parte devido à heterogeneidade do tamanho dos peptídeos ligados (Figura 5.30).

O número de motivos de ligação do peptídeo é limitado, de modo que os alótipos do MHC que diferem em poucos aminoácidos ligam, com frequência, populações sobrepostas de peptídeos. Quanto maior a diferença de sequência entre dois alótipos do MHC, mais distintas serão as populações de peptídeos que elas ligarão.

No complexo de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC, os resíduos de ancoramento estão escondidos e inacessíveis aos receptores de células T. Em contraste, as outras posições do peptídeo, que são ocupadas por uma diversidade muito maior de aminoácidos, estão disponíveis para o contato com os receptores de células T. Eles fazem parte da superfície plana que interage com o receptor de células T e incluem resíduos variáveis nas superfícies superiores das  $\alpha$  hélices da molécula do MHC. Portanto, um determinado receptor de célula T é específico para o complexo de um peptídeo em particular ligado a uma molécula do MHC particular. Esse princípio básico da biologia das células T é conhecido como **restrição ao MHC**, porque a resposta da célula T antígeno específica é restringida pelo tipo de MHC. Como consequência da restrição ao MHC, uma célula T que responde a um peptídeo apresentado por um alótipo do MHC não responderá a outro peptídeo ligado por esse mesmo alótipo do MHC, ou ao mesmo peptídeo ligado a outro alótipo do MHC (Figura 5.31).



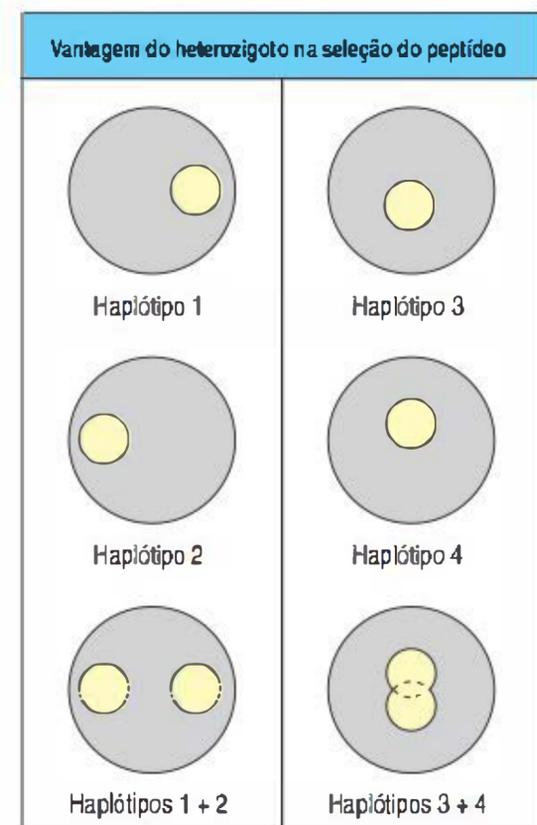
**Figura 5.31** O reconhecimento dos antígenos pelas células T é restrito ao MHC. O receptor de célula T CD8, apresentado no quadro da esquerda, é específico para o complexo do peptídeo X com a molécula de classe I, HLA-A\*0201. Devido ao seu correconhecimento, que é chamado de restrição ao MHC, o receptor de célula T (TCR) não reconhece o mesmo peptídeo quando ele está ligado a uma molécula de classe I diferente, o HLA-B\*5201 (quadro central). O receptor de célula T também não reconhece o complexo HLA-A\*0201 com um peptídeo diferente, Y (quadro à direita). (X são os resíduos 190 a 198 do Nef do HIV-1, AFHHVAR. Y são resíduos proteicos 58 a 68, GILGFVFTL da proteína da matriz do influenza A.)

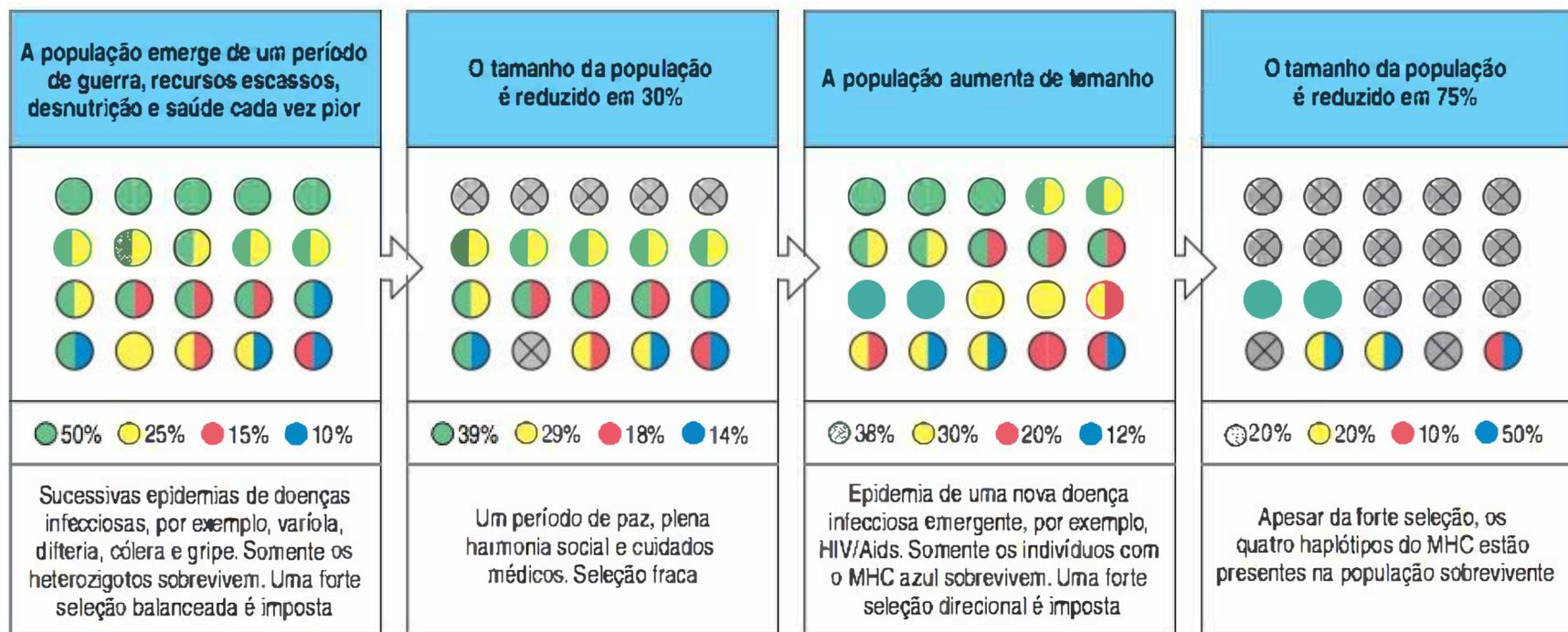
### 5-21 A diversidade do MHC resulta da seleção por doenças infecciosas

Acabamos de ver que as substituições de aminoácidos que distinguem entre as isoformas do MHC estão concentradas em sítios que afetam a ligação e a apresentação dos peptídeos. A não casualidade também está presente nas sequências gênicas, em que a frequência de substituições de nucleotídeos que resulta na troca de um aminoácido é muito maior do que a gerada pelo acaso. A conclusão é que a diversidade do MHC é consequência da seleção natural e resultado de funções imunes das moléculas do MHC, as prováveis fontes de seleção são as infecções causadas por patógenos.

Para um indivíduo, a vantagem de possuir múltiplos genes do MHC de classes I e de classe II é que eles contribuem com diferentes especificidades de ligação de peptídeos, permitindo que um maior número de peptídeos derivados de patógenos sejam apresentados durante qualquer infecção. Isso aumenta a força da resposta imune contra o patógeno, aumentando o número de células T patógeno-específicas ativadas. O mesmo argumento se aplica aos polimorfismos em qualquer locus do MHC; a vantagem do heterozigoto é que duas diferentes especificidades de ligação do peptídeo podem atuar, em comparação com uma única no homozigoto (Figura 5.32). Além disso, o alto grau de polimorfismo dos isotipos do HLA

**Figura 5.32** A vantagem de ser heterozigoto quanto ao MHC. Os círculos maiores representam o número total de peptídeos antigênicos derivados de um patógeno que pode ser apresentado pelas moléculas do MHC de classes I ou II humanas. Os círculos menores representam as subpopulações de peptídeos que podem ser apresentadas pelas moléculas do MHC de classe I ou de classe II codificadas por genes de um determinado haplótipo do MHC. Essas subpopulações diferem entre os haplótipos. Em geral, os indivíduos heterozigotos (i. e., os com os haplótipos 1 + 2 e haplótipos 3 + 4, nesse exemplo) terão um conjunto de moléculas do MHC de classe I e de classe II capaz de apresentar uma maior variedade de peptídeos derivados de patógenos do que um homozigoto. Porém, a magnitude desse benefício varia. Uma pessoa que possui os haplótipos divergentes 1 e 2, em média, apresentará um maior número de peptídeos diferentes do que uma pessoa que possui os haplótipos mais relacionados, 3 e 4.





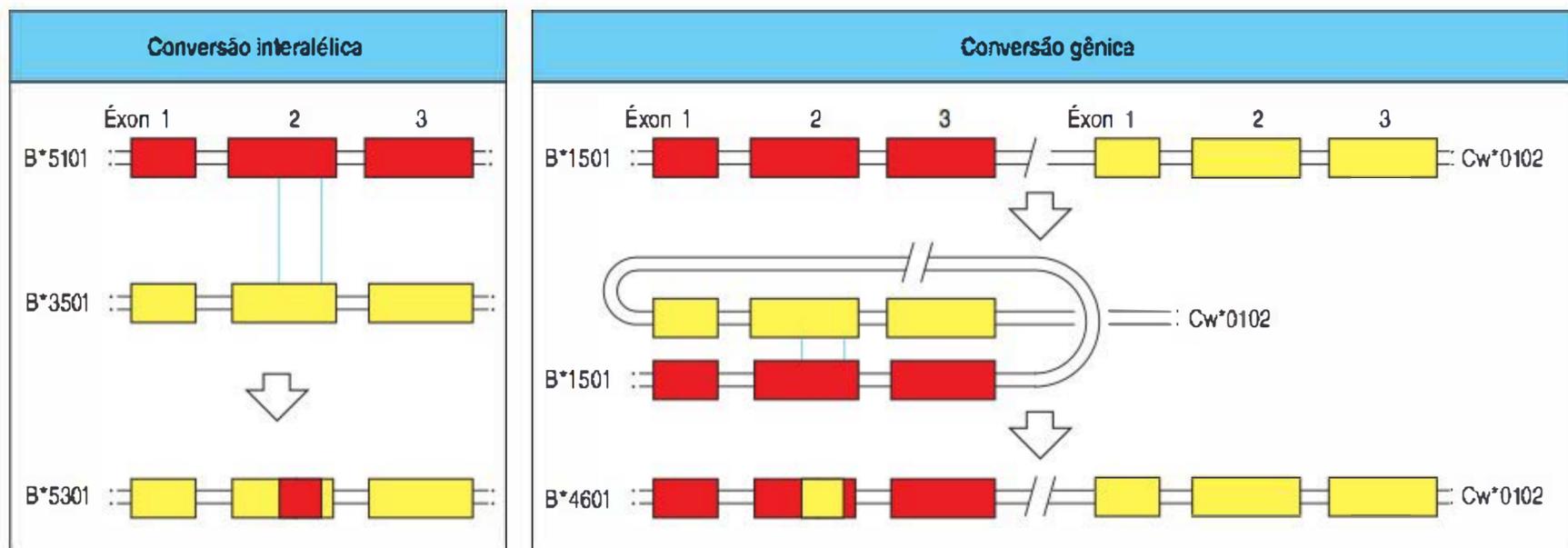
**Figura 5.33** Exposição aos patógenos seleciona os polimorfismos do MHC. Nessa população modelo, há quatro diferentes haplótipos do MHC, cada um representado por uma cor diferente. As frequências dos diferentes genótipos estão representadas pelos 20 círculos de cada quadro, as frequências dos quatro haplótipos são apresentadas embaixo. Primeiro quadro: a população experimenta um período caracterizado por seleção balanceada resultante de sucessivas epidemias infecciosas, após as quais somente os heterozigotos sobrevivem (segundo quadro) e no qual 30% da

população morre, como indicado pelos círculos contendo um X. Após a recuperação da população, durante um período de relativa calma e saúde (terceiro quadro), ela se torna sujeita a seleção direcional, por uma nova infecção particularmente séria. Somente os indivíduos com o haplótipo MHC azul sobrevivem e 75% da população morre (quarto quadro). Em consequência dessas seleções, as frequências dos haplótipos do MHC mudam de forma considerável, mas os quatro haplótipos do MHC são mantidos na população.

apresentadores de antígeno, assegura que a maioria dos membros da população seja heterozigoto (entretanto, a magnitude da vantagem do heterozigoto varia conforme a diferença na especificidade de ligação do peptídeo dos dois alótipos). Todos esses processos seletivos atuam para manter uma variedade de isoformas do MHC na população e são conhecidas como **seleção balanceada** (Figura 5.33, as duas primeiras imagens).

Um modo diferente de seleção favorece determinados alelos do MHC, ou combinações de alelos, às custas de outros, e é imposto por doenças epidêmicas específicas. Na figura, a apresentação de determinados peptídeos derivados de patógenos por alótipos específicos do MHC é vantajosa e, em caso extremo, faz a diferença entre vida e morte. Como consequência, os alelos selecionados são dirigidos para uma maior frequência, enquanto outros alelos diminuem de frequência (Figura 5.33; as duas últimas imagens). Esse tipo de seleção rompe o balanço e, por isso, é chamada de **seleção direcional**. As numerosas diferenças do HLA entre as populações humanas de diferentes origens étnicas e geográficas são evidência de seleção direcional. Só uma minoria dos alelos do HLA é comum a todas as populações humanas, sendo a maioria de origem recente e específica de grupos étnicos particulares.

Como os patógenos se adaptam ao MHC de suas populações hospedeiras, foi argumentado que alelos raros do MHC, recém-formados, para o qual o patógeno não se adaptou, irão, provavelmente, proporcionar uma vantagem ao hospedeiro e serão selecionados durante uma epidemia da doença. Novas variantes de alelos do HLA de classe I e de classe II surgem por meio de mutações de ponto e de vários tipos de recombinações, que podem envolver alelos do mesmo gene ou alelos de diferentes genes da mesma família (Figura 5.34). Os novos alelos do HLA, nos quais um pequeno segmento de um alelo foi substituído pelo segmento homólogo de outro, com a introdução de várias substituições de aminoácidos que alteram os resíduos de contato na fenda de ligação do peptídeo parecem ser particularmente favorecidos (ver Figura 5.29). O mecanismo de recombinação que produz tais variantes foi



denominado **conversão interalélica** ou **troca segmentar** (ver Figura 5.34, imagem à esquerda). A seleção de novos alelos desse tipo tem sido particularmente intensa no locus do HLA-B nas populações indígenas das Américas do Sul e Central, porque hoje a maioria de seus alelos do HLA-B são “variantes novas” específicas para essas populações.

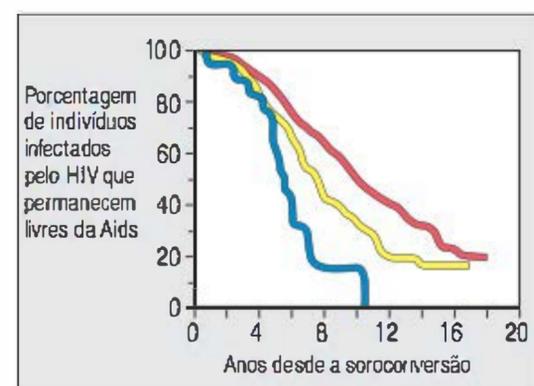
Em países industrializados, a atual epidemia de infecção pelo HIV proporciona uma oportunidade única de estudar os efeitos do polimorfismo do HLA em uma doença infecciosa e vice-versa. Além de uma vantagem geral da heterozigose (Figura 5.35), determinadas famílias de alelos estão associadas com uma progressão lenta da doença (HLA-B14, B27, B57, HLA-C8, C14), ao passo que outras estão associadas com uma rápida evolução (HLA-A29, HLA-B22, B35, HLA-C16 e HLA-DR11). Quase todas as correlações são com o HLA de classe I; isso é compatível com o principal mecanismo de controle da infecção, que é a morte das células infectadas por vírus pelas células T CD8 citotóxicas.

## 5-22 O polimorfismo de MHC desencadeia reações das células T que podem rejeitar transplantes de órgãos

Durante o desenvolvimento das células T, qualquer célula que possua o receptor de células T, que responda ao complexo de peptídeos próprios com uma molécula do MHC de classes I e II na superfície de uma célula saudável, será eliminada. Esse mecanismo de controle de qualidade, que impede as células T de um indivíduo de atacarem seu próprio tecido sadio e causarem doença, envolve somente as isoformas do MHC expressas por aquela pessoa e nenhuma outra isoforma do MHC. Nesse contexto, as isoformas **MHC próprio** são descritas como **autólogas**, e todas as outras isoformas do MHC como **alogênicas**. Assim, na circulação de um indivíduo existem células T que podem responder aos complexos de peptídeos com uma molécula do MHC de classes I e II alogênicas, presentes nas células saudáveis de outros

**Figura 5.35** A heteroziguidade do MHC retarda a evolução da Aids em pessoas infectadas com o HIV-1. Quando pessoas que foram infectadas pelo HIV-1 começam a produzir anticorpos detectáveis contra o vírus, diz-se que elas sofreram uma “soroconversão”. O início dos sintomas evidentes da Aids ocorre anos após a soroconversão. A taxa de evolução para a Aids diminui com a heterozigose do HLA, como apresentado no gráfico, em uma comparação entre indivíduos que são heterozigotos para todos os loci altamente polimórficos do HLA de classe I e de classe II (em vermelho) com aqueles que são heterozigotos em um locus (amarelo) ou em dois, ou três loci (em azul).

**Figura 5.34** Novos alelos de MHC são produzidos por conversão interalélica ou por conversão gênica. A recombinação entre os alelos do mesmo gene (HLA-B\*5101 e HLA-B\*3501), como é apresentado no quadro à esquerda, e entre alelos de genes diferentes (HLA-B\*1501 e HLA-Cw\*0102), como apresentado à direita, podem resultar na formação de um novo alelo, no qual um pequeno bloco da sequência de DNA foi substituído. (B\*5301 é característico de populações africanas e está associado com a resistência à malária severa. O B\*4601 é encontrado em populações do sudeste asiático e está associado com a suscetibilidade ao carcinoma de nasofaringe.)



indivíduos. Células T com essa propriedade são denominadas **células T alorreativas** e as que são reativas contra uma determinada célula alogênica compreendem de 1 a 10% das células T circulantes.

Quando rins alogênicos são transplantados para pacientes com falência renal, o risco é de que o rim enxertado seja rejeitado pelo sistema imune do paciente. Um modo pelo qual isso ocorre é quando as células T alorreativas circulantes do paciente são ativadas por moléculas do HLA alogênicas expressas pelo enxerto, levando a uma **alorreção** – potente resposta das células T que atacam o enxerto. Para reduzir a probabilidade de rejeição do enxerto de rim, doadores que tenham combinações do HLA idênticas ou semelhantes às do paciente podem ser selecionados. A combinação de alelos do HLA que uma pessoa tem é chamada de **tipo do HLA**. Fármacos imunossupressores também são usados para antecipar a resposta das células T alorreativas e tratar a rejeição quando ela ocorrer.

Uma situação natural na qual ocorrem alorreções é a gestação, quando o sistema imune da mãe pode ser estimulado pelas moléculas do HLA do feto que derivam do pai, mas não são expressas nas células da mãe. Essa resposta leva à formação de aloanticorpos na circulação materna, com especificidade pelas moléculas do MHC paternas. **Aloanticorpo** é o nome que se dá a qualquer anticorpo produzido por um membro de uma espécie contra uma proteína alotípica de outro membro da mesma espécie. Embora sem dano para o feto, que está protegido, os aloanticorpos produzidos durante a gestação podem ter efeitos desastrosos se a mãe necessitar de um transplante renal no futuro. Se esses aloanticorpos preexistentes reagirem com o MHC de classe I alogênico das células renais transplantadas, eles irão causar um tipo de rejeição de enxerto que é praticamente impossível de tratar. Para evitar isso, o soro da paciente é avaliado quanto a sua reatividade com os leucócitos do potencial doador e o transplante somente é realizado se a reação for adequadamente baixa. Antes dos métodos genéticos moleculares estarem disponíveis, os tipos de HLA dos receptores e doadores de transplante eram determinados usando-se aloanticorpos anti-HLA de classe I e de classe II presentes em soro obtido de mulheres que tinham tido vários filhos.

## Resumo

No homem, os genes do MHC de classe I e de classe II, altamente polimórficos, são ligados na região do HLA, no cromossomo 6, que compreende o MHC humano. Em contraste com os genes das imunoglobulinas e dos receptores de células T, os genes do MHC de classe I e de classe II possuem uma organização convencional e não sofrem rearranjos. No homem, os genes do MHC de classe I codificam as cadeias pesadas ( $\alpha$ ) de três diferentes classes de moléculas – HLA-A, HLA-B e HLA-C – enquanto os genes MHC de classe II codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de três diferentes moléculas do MHC de classe II – HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR. A  $\beta_2$ -microglobulina, cadeia leve das moléculas do MHC de classe I, é codificada fora do MHC, no cromossomo 15. Determinados genes do MHC de classe I e de classe II são altamente polimórficos e alguns possuem centenas de alelos. Genes que codificam outras proteínas envolvidas na apresentação de antígenos estão localizados no MHC e, como os genes do MHC de classe I e de classe II, sua expressão é regulada pelos interferons produzidos durante a resposta imune. A estratégia usada pelas moléculas do MHC para ligar antígenos diversos contrasta com a dos receptores de células T. As moléculas do MHC possuem sítios de ligação altamente promíscuos para peptídeos. Portanto, uma molécula do MHC geralmente é capaz de apresentar uma diversidade de antígenos peptídicos a um grande número de receptores de células T com sítios de ligação altamente específicos. O polimorfismo nas famílias dos genes de cadeia pesada do MHC de classe I e dos genes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do MHC de classe II é uma estratégia secundária que serve para aumentar a amplitude e a força da imunidade das células T. Este polimorfismo também diversifica a imunidade das células T nas populações humanas, uma estratégia que as auxilia a sobreviver a doenças epidêmicas, mas que também criou a principal barreira imune para o transplante clínico.

## Resumo do Capítulo 5

A estrutura geral dos receptores de antígenos das células T assemelha-se à das imunoglobulinas ligadas à membrana das células B e são codificadas por genes organizados de modo semelhante, que sofrem rearranjos gênicos antes de serem expressos.

Como nas células B, isso dá origem a uma população de células T que expressam um receptor único. As diferenças entre as imunoglobulinas e os receptores de células T refletem o fato de que o receptor das células T somente é usado como um receptor ligado à membrana, enquanto que as imunoglobulinas são também usadas como moléculas efetoras secretadas.

Os receptores de células T são mais limitados do que as imunoglobulinas em relação ao antígeno aos quais se ligam, reconhecendo apenas peptídeos curtos ligados às moléculas do MHC na superfície celular. As duas principais classes de células T - CD8 e CD4 - são especializadas em responder a patógenos intra e extracelulares, respectivamente. Elas são ativadas em resposta a um antígeno de uma fonte apropriada por meio de interações específicas entre as moléculas do MHC, que estão apresentando o antígeno peptídico e a glicoproteína CD4 ou CD8 da superfície da célula T. O processamento de antígenos de patógenos intra ou extracelular em peptídeos e sua ligação com as moléculas do MHC ocorrem no interior das células do hospedeiro infectado. As células T CD8 citotóxicas são ativadas por peptídeos apresentados por moléculas do MHC de classe I e são direcionadas para destruir as células apresentadoras de antígenos. A maioria das células expressa moléculas do MHC de classe I e, assim, pode apresentar peptídeos derivados de patógenos para as células T CD8 se estiverem infectadas com um vírus ou outro patógeno que penetre no citosol. A função das células T CD4 é a ativação de outros tipos de células efetoras e seu recrutamento para sítios de infecção por meio de interações célula a célula e a produção de citocinas. Elas são ativadas por peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II, que são expressas somente em células apresentadoras especializadas que capturam e processam material do ambiente extracelular e podem ativar as células T CD4.

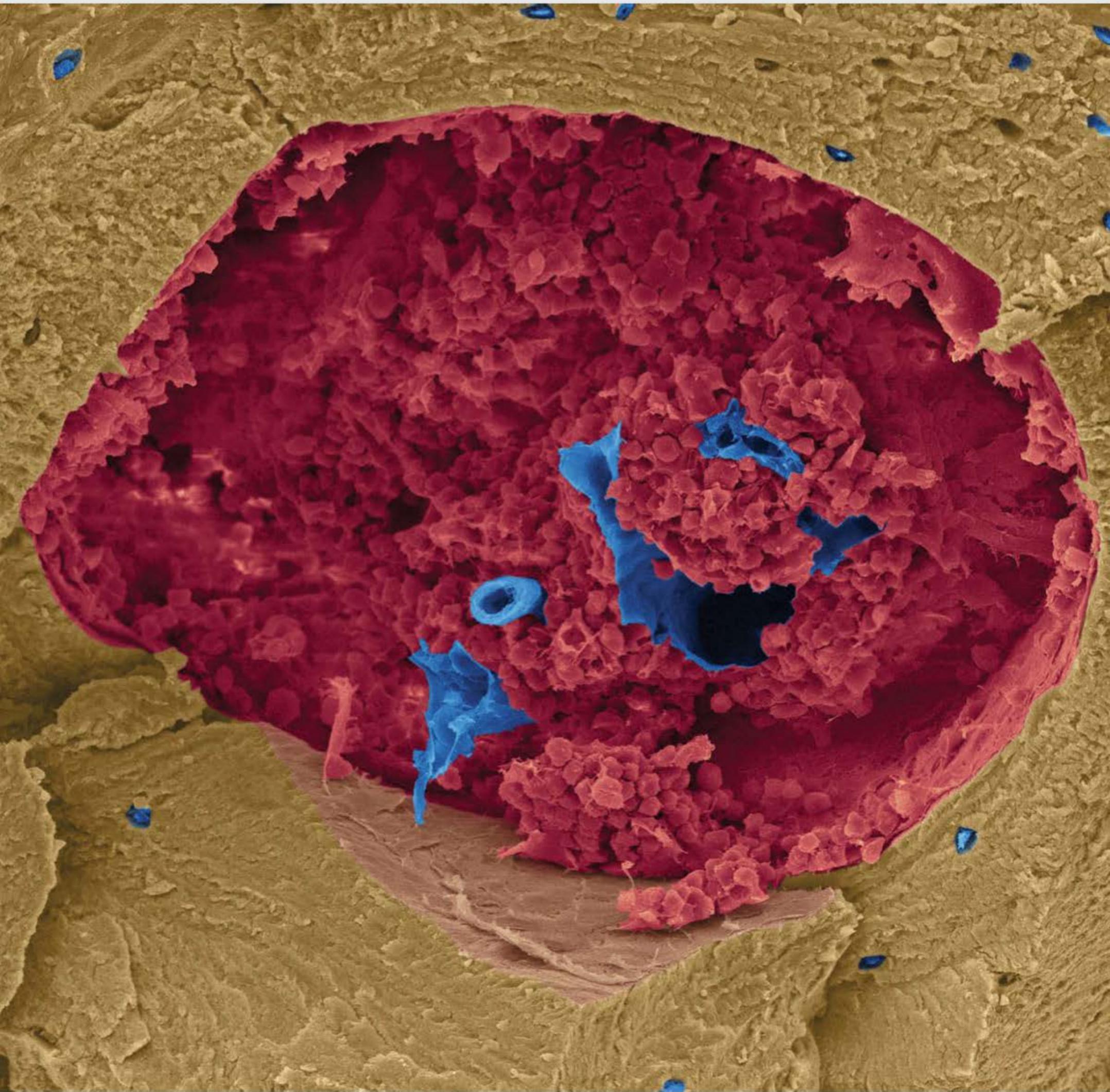
As moléculas do MHC possuem sítios promíscuos de ligação do peptídeo, uma característica que permite que um número relativamente pequeno de diferentes moléculas do MHC, presentes em cada indivíduo, liguem peptídeos de muitas sequências diferentes. A diversidade dos peptídeos que podem ser apresentados pela população humana como um todo é ainda aumentada devido à natureza altamente polimórfica dos genes do MHC de classes I e de classe II. Cada indivíduo difere de quase todos os outros em alguns ou em todos os alelos do MHC que possui. Portanto, a população é capaz de responder aos patógenos que encontram com uma ampla diversidade de respostas imunes individuais. Devido ao polimorfismo do MHC, órgãos ou tecidos transplantados entre indivíduos de diferentes tipos de MHC provocam fortes respostas das células T, dirigidas contra as moléculas do MHC estranhas.

## Questões

- 5-1** Descreva (A) cinco modos pelos quais os receptores de células T são similares às imunoglobulinas e (B) cinco modos pelos quais eles são diferentes (outros que não o modo de reconhecimento do antígeno).
- 5-2** Compare a organização dos genes  $\alpha$  e  $\beta$  dos receptores de células T (os locos TCR $\alpha$  e TCR $\beta$ ) com a organização dos genes de cadeias leve e pesada das imunoglobulinas.
- 5-3** Os receptores de células T não sofrem troca de isotipo. Sugira uma possível razão para isso.
- 5-4** O papel das proteínas CD3 e da cadeia  $\zeta$  na superfície da célula é para:
- Transduzir sinais para o interior das células T.
  - Ligar antígenos associados com moléculas do MHC.
  - Ligar as moléculas do MHC.
  - Ligar as moléculas CD4 ou CD8.
  - Facilitar o processamento de antígenos que se ligam à superfície das células T.
- 5-5** Qual das seguintes opções completa adequadamente esta afirmativa: "A função das células T \_\_\_\_\_ é fazer contato com \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_"?
- CD8; células infectadas por vírus; matar as células infectadas por vírus.
  - CD8; células B; estimular as células B a se diferenciarem em células plasmáticas.
  - CD4; macrófagos; intensificar o poder microbicida dos macrófagos.
  - CD4; células B; estimular as células B a se diferenciarem em células plasmáticas.
  - Todas as opções são adequadas.
- 5-6** A consequência imunológica da doença da imunodeficiência combinada severa (SCID), causada por um defeito genético nos genes *RAG-1* ou *RAG-2* é:
- Ausência de recombinação somática nos receptores de células T e no locus gênico das imunoglobulinas.
  - Ausência de recombinação somática no locus dos receptores de células T.
  - Ausência de recombinação somática no locus das imunoglobulinas.
  - Ausência de hipermutação somática nos receptores de células T e no locus de imunoglobulinas.
  - Ausência de hipermutação somática no locus dos receptores de células T.
- 5-7**
- (i) Descreva a estrutura de uma molécula do MHC de classe I, identificando as diferentes cadeias polipeptídicas e domínios. (ii) Quais são os nomes das moléculas do MHC de classe I produzidas pelo homem? Que parte da molécula é codificada na região do MHC do genoma? (iii) Que domínios ou partes dos domínios participam do seguinte: ligação com o antígeno; ligação com o receptor de células T; ligação do correceptor de células T? (iv) Quais domínios são mais polimórficos?
  - Repita o exercício utilizando molécula do MHC de classe II.
- 5-8** A variação de aminoácidos entre os alótipos do MHC de classe II que apresentam antígenos a células T CD4 é concentrada
- Onde o MHC faz contato com os correceptores CD4 ou CD8.
  - Na cadeia  $\beta$ , porque a cadeia  $\alpha$  é monomórfica.
  - Onde a molécula do MHC faz contato com o peptídeo e o receptor de célula T.
  - Na cadeia  $\alpha$ , porque a cadeia  $\beta$  é monomórfica.
  - Através das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  em todos os domínios.
- 5-9** O que significam os termos (a) processamento de antígeno e (b) apresentação de antígeno? (c) Por que esses processos são necessários para que as células T sejam ativadas?
- 5-10**
- Descreva em ordem cronológica os passos da via endógena de processamento do antígeno de patógenos intracelulares citoplasmáticos.
  - (i) O que aconteceria se um mutante de cadeia  $\alpha$  do MHC de classe I não pudesse se associar com a  $\beta_2$ -microglobulina e (ii) o que aconteceria se o transportador TAP estivesse ausente como resultado de uma mutação? Explique suas respostas.
- 5-11** Qual das seguintes opções remove o CLIP das moléculas do MHC de classe II?
- HLA-DM
  - HLA-DO
  - HLA-DP
  - HLA-DQ
  - HLA-DR
- 5-12**
- Descreva em ordem cronológica os passos da via de processamento do antígeno de patógenos extracelulares.
  - Qual seria o resultado (i) se a cadeia invariável estivesse defeituosa ou ausente, ou (ii) se o HLA-DM não fosse expresso?
- 5-13**
- Qual é a diferença entre a variação do MHC decorrente da família multigênica e do polimorfismo alélico que influencia os antígenos que as células T de uma pessoa podem reconhecer?
  - Como é que a variação do MHC, decorrente da família multigênica e do polimorfismo alélico, influencia os antígenos que as células T de uma pessoa podem reconhecer?
- 5-14** Qual a evidência que sustenta a proposta de que a diversidade do MHC evoluiu por seleção natural causada por patógenos infecciosos em vez de exclusivamente por mutações aleatórias no DNA?

**5-15** Brittany Hudson, 16 anos, foi examinada por seu médico após desenvolver uma pequena pústula em torno de suas narinas, que se expandiu e agora apresenta sinais de ulceração típicos de inflamação granulomatosa crônica. No ano anterior, Jennifer tinha apresentado lesão semelhante em sua coxa esquerda e sarou lentamente, deixando uma cicatriz hiperpigmentada. Ela também tinha uma história de infecções bacterianas crônicas do trato respiratório superior e inferior. As análises por citometria de fluxo do sangue periférico revelaram números anormais baixos de moléculas do MHC de classe I nas superfícies celulares e um número anormal baixo de células T CD8. Foi feito um diagnóstico de síndrome de linfócito nu tipo I. Qual das seguintes deficiências explicaria esta etiologia?

- a. HLA-DM.
- b. Cadeia invariável.
- c. Peptídeo de cadeia invariável associado à classe II (CLIP).
- d. TAP1 ou TAP2.
- e. Transativador do MHC de classe II (CIITA).



Cavidades da medula óssea onde ocorre o desenvolvimento das células B.

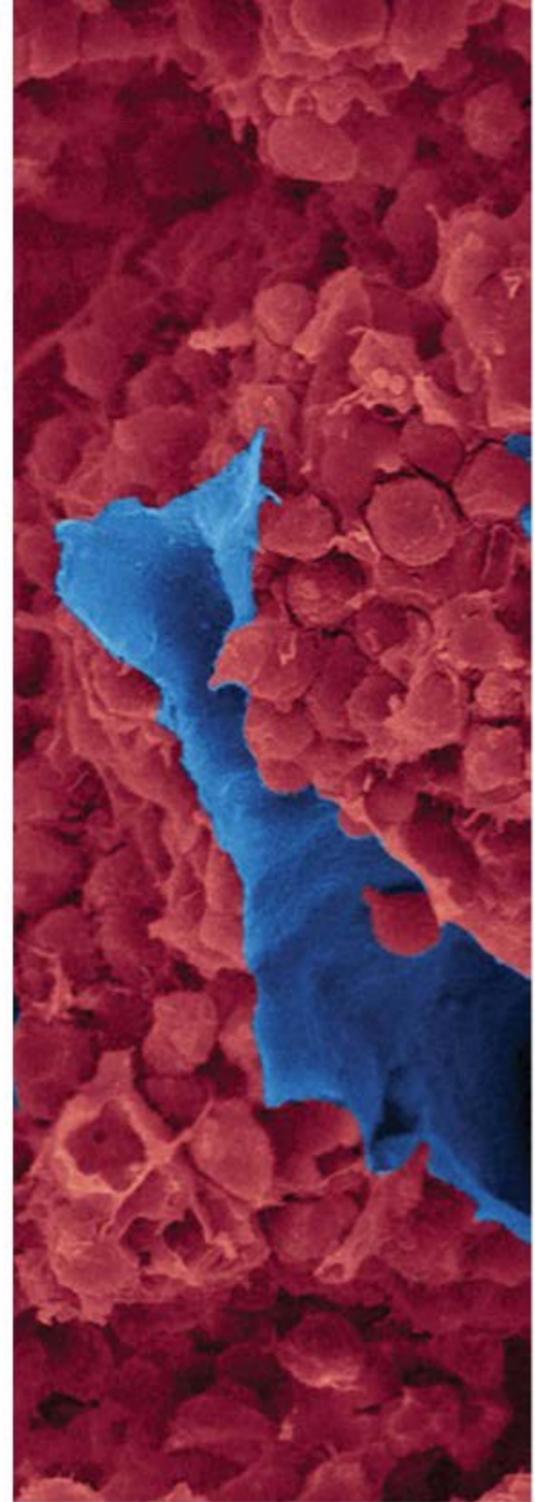
## Capítulo 6

# Desenvolvimento dos linfócitos B

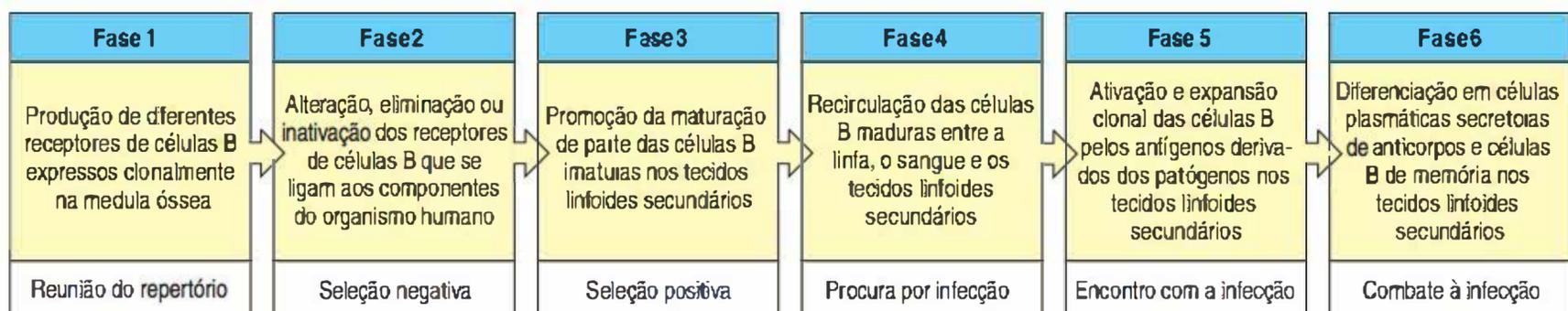
As células B do sistema imune humano possuem a capacidade de produzir imunoglobulinas específicas para quase todas as nuances de estruturas químicas, que fornecem a cada indivíduo o potencial de produzir anticorpos contra todos os micro-organismos infecciosos que poderão encontrar ao longo da vida. Entretanto, o organismo não armazena todas as células B necessárias para produzi-las. Isso provavelmente significaria a dedicação da grande maioria dos recursos corporais para o sistema imune, deixando pouco para o sistema imune proteger. Em vez disso, o corpo porta um repertório menos completo de células B, mas que expande e reduz seus clones individuais de acordo com as necessidades e circunstâncias. Quem abastece este sistema são as células-tronco da medula óssea, que produzem mais de setenta bilhões de novas células B a cada dia.

O desenvolvimento das células B a partir das células-tronco da medula óssea até as células plasmáticas produtoras de anticorpos é o tema deste capítulo. O desenvolvimento das células B pode ser dividido em seis fases distintas (Figura 6.1). Na primeira fase do desenvolvimento, que será descrita na primeira parte deste capítulo, os precursores das células B da medula óssea adquirem receptores de antígenos funcionais por meio de rearranjos dos genes das imunoglobulinas descritos no Capítulo 4. Embora cada célula B madura expresse imunoglobulina com especificidade para apenas um antígeno como seu receptor de célula B, a população de células B representa um grande repertório de imunoglobulinas com diferentes especificidades de ligação. Na segunda parte deste capítulo será descrito como este repertório pode ser modificado de várias maneiras à medida que as células B maturam e migram da medula óssea para os órgãos linfoides secundários, onde podem ser ativadas pelo antígeno para atuarem na defesa do organismo.

A segunda fase do desenvolvimento das células B é a da seleção negativa, que previne o surgimento de células B maduras, ou seja, receptores que se ligam aos constituintes normais do corpo humano. Essas células são perigosas devido ao seu potencial de atacar os tecidos saudáveis e causar doenças autoimunes. A seleção negativa inicia na medula óssea e continua à medida que as células B imaturas deixam a medula óssea e se dirigem para os órgãos linfoides secundários. A



**Figura 6.1** O desenvolvimento das células B pode ser dividido em seis fases distintas.



**Figura 6.2** As células B se desenvolvem na medula óssea e então migram para os tecidos linfoides secundários. As células B deixam a medula óssea (em amarelo) levadas pelo sangue para os linfonodos, baço, placas de Peyer (todas em cinza) e para os outros tecidos linfoides secundários, como aqueles que revestem o trato respiratório (não apresentado).

terceira fase é a da seleção positiva, nas qual as células B imaturas competem por um número limitado de locais nos folículos dos tecidos linfoides secundários onde devem completar sua maturação (Figura 6.2). Na quarta fase, as células B maduras migram na linfa e no sangue entre os tecidos linfoides secundários buscando infecções e antígenos derivados de patógenos aos quais os receptores de células B podem se ligar. A ativação das células B pelos antígenos ocorre na quinta fase e leva à proliferação e expansão clonal das células B específicas para o antígeno. Na sexta fase, a diferenciação e diversificação das células B de cada clone expandido dá origem às células plasmáticas que produzem os anticorpos para atacar uma infecção em curso e às células B de memória que irão acelerar a eliminação de uma futura infecção pelo mesmo patógeno. Em cada fase do desenvolvimento das células B, por várias razões, um número significativo de células é impedido de avançar para a próxima fase. A eficiência do desenvolvimento como um todo é muito baixa, mas isso é consequência de sua capacidade praticamente infinita de produzir anticorpos contra qualquer patógeno possível.

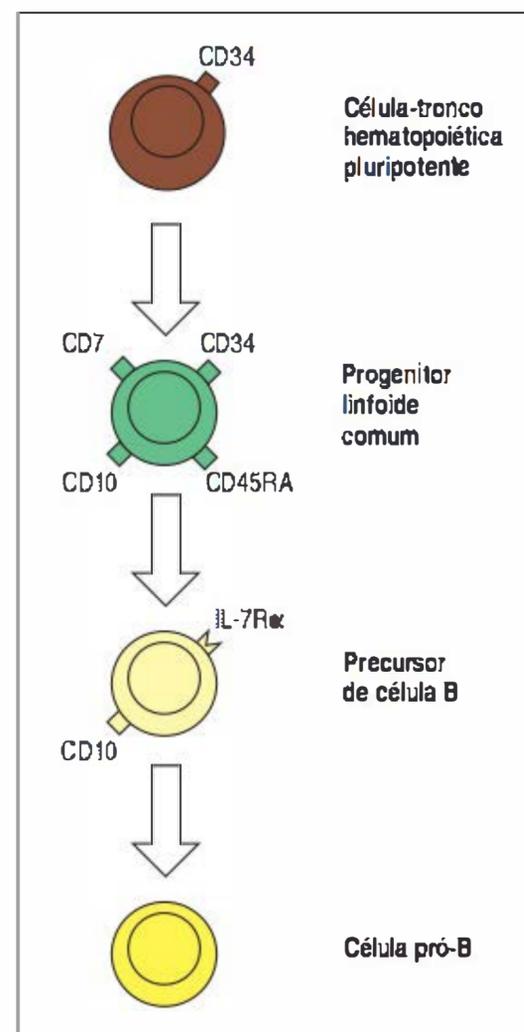
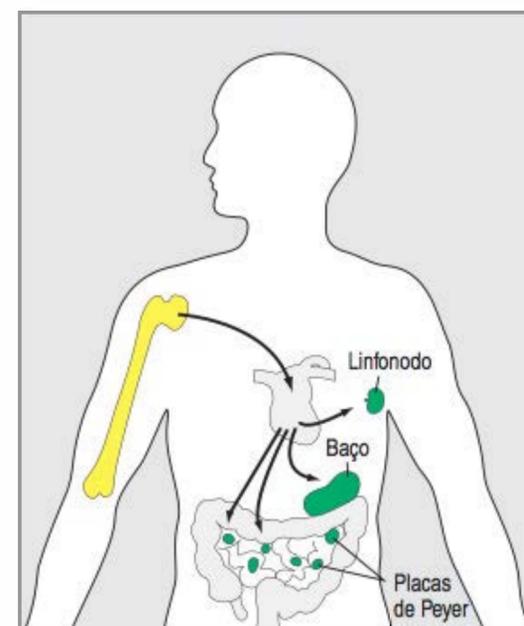
## Desenvolvimento das células B na medula óssea

O único objetivo das células B é produzir imunoglobulinas. Consequentemente, o desenvolvimento das células B na medula óssea pode ser dividido em estágios que correspondem às etapas sucessivas de rearranjo e expansão dos genes de imunoglobulinas. A qualidade dos rearranjos gênicos e das proteínas produzidas é avaliada em dois momentos-chave de verificação, e o posterior desenvolvimento pode ser interrompido se este estiver ausente. Nesta parte do capítulo veremos como os rearranjos gênicos são ordenados e controlados para produzir células B imaturas que produzem apenas um tipo de cadeia pesada e um tipo de cadeia leve e, portanto, que expressam imunoglobulinas de uma única especificidade antigênica em sua superfície.

### 6-1 O desenvolvimento das células B na medula óssea ocorre em várias etapas

Na medula óssea, as células-tronco hematopoiéticas pluripotentes dão origem às células progenitoras linfoides comuns, que possuem o potencial de produzir as células B e as células T (ver Figura 1.14). Algumas dessas células se desenvolvem em células precursoras, comprometidas em tornarem-se células B (Figura 6.3). Todas essas células precursoras indiferenciadas podem ser distinguidas por seus marcadores de superfície celular. Uma das proteínas é o CD34, que está presente em todas as células-tronco hematopoiéticas humanas e é utilizada na medicina: anticorpos monoclonais anti-CD34 são usados para separar as células-tronco hematopoiéticas das outras células da medula óssea para serem usadas nos transplantes terapêuticos.

As primeiras células identificáveis da linhagem das células B são denominadas **células pró-B** (ver Figura 6.3). Estas células progenitoras possuem capacidade limitada de autorrenovação, dividindo-se para produzirem mais células pró-B e células que irão seguir seu desenvolvimento. O principal evento no estágio de célula pró-B é o rearranjo dos genes de cadeia pesada, que sempre precede o rearranjo dos genes de cadeia leve. A ligação dos segmentos gênicos  $D_H$  e  $J_H$  ocorre no estágio de **célula pró-B tardia** por meio da ligação de um segmento gênico  $V_H$  ao  $DJ_H$  rearranjado. O rearranjo gênico é transcrito por meio do gene da região  $C_\mu$  à região  $V$  rearranjada (ver Figura 4.22). O transcrito de RNA é processado para produzir um mRNA de cadeia pesada  $\mu$ , o primeiro tipo de cadeia de imunoglobulina produzido por uma



**Figura 6.3** As células pró-B se desenvolvem a partir das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. As células nos diferentes estágios do desenvolvimento podem ser identificadas pelos marcadores proteicos em sua superfície celular.

	Célula-tronco	Célula pró-B precoce	Célula pró-B tardia	Célula pré-B grande	Célula pré-B pequena	Célula B imatura
Genes de cadeia H	Germinal	Rearranjo D-J	Rearranjo DJ-V	VDJ Rearranjado	VDJ Rearranjado	VDJ Rearranjado
Genes de cadeia L	Germinal	Germinal	Germinal	Germinal	Rearranjo V-J	VJ Rearranjado
Status da Ig	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Cadeia pesada $\mu$ é produzida	Cadeia $\mu$ no retículo endoplasmático	Cadeia pesada $\mu$ , cadeia leve $\kappa$ ou $\lambda$ . IgM na superfície

**Figura 6.4** O desenvolvimento das células B na medula óssea ocorre em etapas definidas pelo rearranjo e pela expressão dos genes de imunoglobulinas. Na célula-tronco, os genes de imunoglobulinas (Igs) estão na sua configuração germinal. Os primeiros rearranjos são os dos genes de cadeia pesada (cadeia H). A união  $D_H$  a  $J_H$  define a célula pró-B precoce, que se torna célula

pró-B tardia quando ocorre a união de  $V_H$  a  $DJ_H$ . A expressão de uma cadeia  $\mu$  define a célula pré-B grande. As células pré-B grandes proliferam, produzindo células pré-B pequenas nas quais ocorre o rearranjo dos genes de cadeia leve (cadeia L). Um rearranjo de cadeia leve bem-sucedido e a expressão de IgM de superfície definem uma célula B imatura.

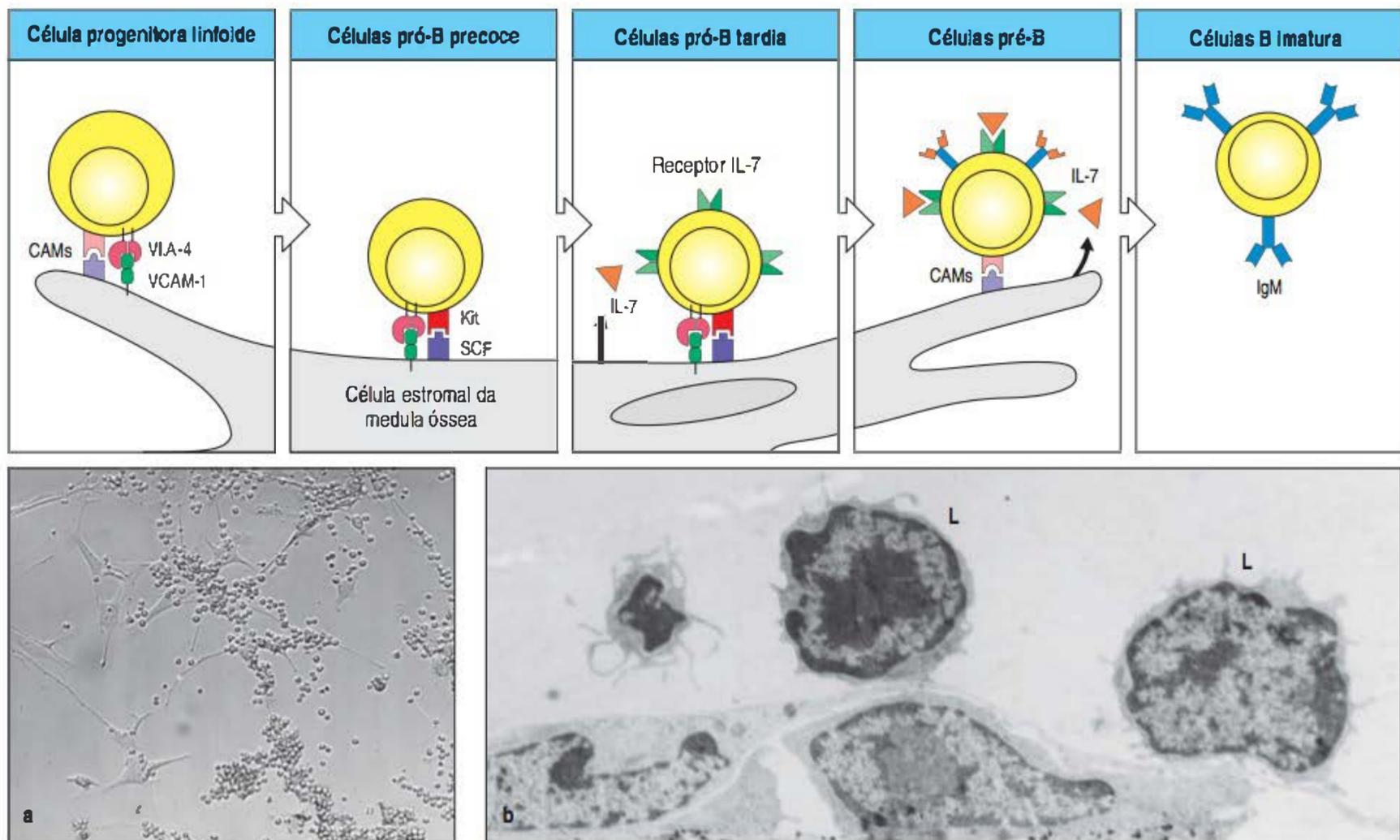
célula B em desenvolvimento. Uma vez que uma célula B passa a expressar a cadeia  $\mu$ , ela é conhecida como **célula pré-B**. A célula pré-B representa dois estágios no desenvolvimento das células B: as **células pré-B grandes**, menos maduras, e as **células pré-B pequenas**, mais maduras (Figura 6.4). As células pré-B grandes rearranjaram, de maneira bem-sucedida, o gene de cadeia pesada e produziram uma cadeia pesada  $\mu$ . Interromperam o rearranjo dos genes de cadeia pesada, porém ainda precisam iniciar o rearranjo dos genes de cadeia leve.

O rearranjo dos genes de cadeia leve ocorre nas células pré-B pequenas. Os genes de cadeia leve  $\kappa$  são os primeiros a rearranjar e, somente se os rearranjos na produção de uma cadeia  $\kappa$  viável falham, os genes de cadeia leve  $\lambda$  são rearranjados. Quando a ligação dos segmentos gênicos V e J de cadeia leve é bem-sucedida, uma proteína de cadeia leve é produzida e reunida no retículo endoplasmático com a cadeia  $\mu$  para formar uma IgM ligada a membrana. Posteriormente, a IgM se associa com uma  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  para formar o complexo do receptor de célula B funcional, o qual é então transportado para a superfície celular (ver Seção 4-12). Os rearranjos dos genes de cadeia leve são interrompidos e a célula pré-B pequena torna-se uma **célula B imatura**.

## 6-2 O desenvolvimento das células B é estimulado pela medula óssea

O desenvolvimento das células B na medula óssea é dependente de uma rede de **células estromais** não linfoides, que proporcionam um microambiente especializado para as células B nos vários estágios de maturação (Figura 6.5). Estroma é o nome dado às células de sustentação e ao tecido conjuntivo de qualquer órgão. As células estromais exercem duas funções distintas. Primeiro, elas fazem contatos específicos com as células B em desenvolvimento por meio da interação das moléculas de adesão e seus ligantes. Segundo, elas produzem fatores de crescimento que atuam nas células B a elas ligadas, por exemplo, o fator de crescimento de células-tronco (SCF) ligado a membrana, que é reconhecido por um receptor denominado Kit nas células B em maturação. Outro fator de crescimento importante é a interleucina-7 (IL-7), uma citocina secretada pelas células estromais que atuam nos estágios tardios de células pró-B e células pré-B.

As células-tronco mais imaturas localizam-se em uma região da medula óssea denominada de subendósteo, que fica adjacente à superfície interna do osso. Com a maturação, as células B se movem para o eixo central da cavidade medular mantendo contato com as células estromais. Os estágios mais avançados da maturação são menos dependentes de contato com as células estromais, o que permite que as células B eventualmente deixem a medula óssea. Os próximos estágios do desen-



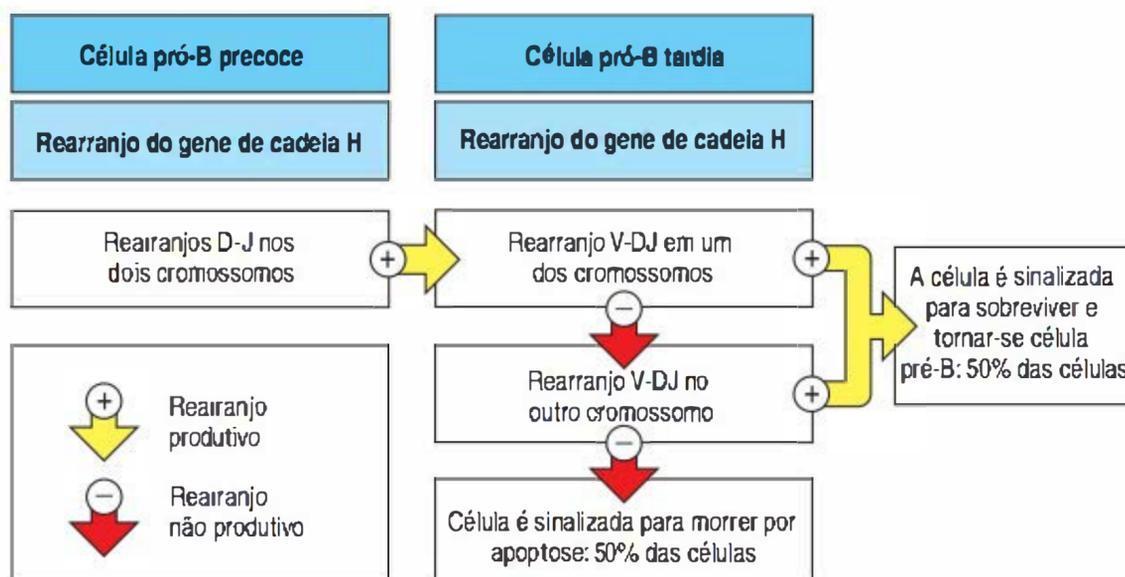
**Figura 6.5** Os estágios iniciais do desenvolvimento das células B são dependentes das células estromais da medula óssea. Os quadros superiores apresentam as interações no desenvolvimento das células B com as células estromais da medula óssea. As células-tronco e as células pró-B precoces usam a integrina VLA-4 para ligar a molécula de adesão VCAM-1 das células estromais. Esta ligação e as interações entre outras moléculas de adesão (CAMs) promovem a ligação do receptor Kit da célula B ao fator de células-tronco (SCF ou *stem cell factor*) nas células estromais. A ativação do Kit ativa a proliferação das células B. As células B nos estágios finais de maturação necessitam da interleucina-7 (IL-7) para estimular seu crescimento e proliferação. O quadro a é uma micrografia de luz direta de uma cultura de tecido mostrando células B progenitoras pequenas e circulares em estreito contato com as células estromais, que possuem prolongamentos aderidos ao plástico de cultura onde estão crescendo. O quadro b é uma eletromicrografia de alta magnitude mostrando duas células linfóides aderindo-se à célula estromal mais achatada. Imagens cortesia de A. Rollink (a); Paul Kincade e P.L. Witte (b).

volvimento ocorrem nos órgãos linfóides secundários, como os linfonodos, o baço e as placas de Peyer, após um célula B imatura deixar a medula óssea. É ali que as células B imaturas tornam-se células B maduras e podem responder aos antígenos específicos.

### 6-3 O rearranjo do locus de cadeia pesada nas células pró-B é um processo ineficiente

O controle de qualidade é muito importante no desenvolvimento das células B porque o processo de rearranjo gênico é impreciso e ineficiente. Essas complicações se originam, principalmente, em razão das adições aleatórias dos nucleotídeos N e P, que ocorrem na formação das ligações entre os segmentos gênicos V, D e J (ver Seção 4-9). Essas adições podem alterar a ordem de leitura da sequência do DNA, de modo que ela não codifica mais a cadeia pesada de imunoglobulina. Os rearranjos gênicos que não são traduzidos em uma proteína útil são denominados **rearranjos não produtivos**. Rearranjos que preservam a leitura correta e dão origem a uma cadeia de imunoglobulina completa e funcional são denominados **rearranjos produtivos**. Há somente uma chance a cada três eventos de rearranjo de que a leitura seja mantida na ordem correta.

Cada célula B possui duas cópias do locus de cadeia pesada de imunoglobulina, que auxiliam no aumento da probabilidade de uma célula B produzir um rearranjo produtivo nos genes de cadeia pesada. As duas cópias de cada locus estão nos cromossomos homólogos, um herdado da mãe e o outro do pai. No desenvolvimento das células B, os rearranjos gênicos podem ocorrer nos dois cromossomos homólogos. Portanto, uma célula B que realiza um rearranjo não produtivo em um cromossomo ainda tem chance de produzir uma cadeia pesada, se realizar um rearranjo produtivo no locus de outro cromossomo homólogo. Se a célula B em desenvolvimento produzir rearranjos não produtivos nas duas cópias do gene de cadeia pesada, ela perde seu potencial de produzir uma imunoglobulina, não continua seu desenvolvimento e morre na medula óssea.



**Figura 6.6** O rearranjo dos genes de cadeia pesada de imunoglobulinas nas células pró-B produz rearranjo produtivo e não produtivo. Um rearranjo produtivo permite que a célula B prossiga para o próximo estágio do desenvolvimento. Os rearranjos ocorrem nos genes de cadeia H nos dois cromossomos, e se nenhum deles é bem-sucedido, a célula morre.

Para que uma célula pró-B rearranje os genes de cadeia pesada de imunoglobulina, ela deve expressar os genes ativadores de recombinação *RAG-1* e *RAG-2*, bem como outras enzimas modificadoras do DNA necessárias para cortar, transferir e adicionar DNA (ver Seção 4-9). Dois fatores de transcrição, denominados E2A e EBF, são responsáveis por essas alterações na expressão gênica. Eles também causam a expressão do Pax-5, fator de transcrição responsável pela ativação de genes para muitas proteínas expressas somente nas células B, incluindo a *Ig $\alpha$*  e uma proteína de superfície celular - CD19 - que, nas células B maduras, fazem parte do correceptor de células B que auxilia a célula na resposta ao antígeno.

O primeiro evento de recombinação é a ligação de um segmento gênico  $D_H$  a um segmento gênico  $J_H$ , que ocorre ao mesmo tempo nas duas cópias do locus de cadeia pesada (Figura 6.6). Esse rearranjo é relativamente eficiente, pois os segmentos D humanos fornecem uma sequência proteica funcional quando lida em qualquer uma das três ordens de leitura. O segundo evento no rearranjo gênico de cadeia pesada é a ligação do segmento gênico  $V_H$  à sequência  $DJ_H$  rearranjada. Primeiro, esse rearranjo ocorre em apenas um dos loci de cadeia pesada. Somente quando o rearranjo  $V_H$  ao  $DJ_H$  no primeiro cromossomo não for produtivo é que ocorrerá o rearranjo no segundo cromossomo. A taxa de dois terços na falha da manutenção da leitura correta e as chances independentes de sucesso oferecidas pelos dois cromossomos significam que apenas pouco mais da metade do número total de células pró-B produzem genes de cadeia pesada funcionais. Essas células prosseguem ao longo da via de desenvolvimento para tomarem-se células pré-B produtoras de cadeia  $\mu$ . As células pró-B que falham na produção de uma cadeia  $\mu$  morrem por apoptose na medula óssea. As células destinadas a morrer incluem as células pró-B que produzem dois rearranjos  $V_H$  para  $DJ_H$  não produtivos e as que produzem dois rearranjos  $D_H$  para  $J_H$  não produtivos. Apesar de sua falha, estas últimas células são permitidas a prosseguir para um rearranjo  $V_H$  para  $DJ_H$ , mesmo que não tenha um desfecho útil. Uma característica geral do desenvolvimento dos linfócitos é que a apoptose é a via "padrão" seguida, a não ser que seja recebido um sinal positivo para sobrevivência e posterior diferenciação. Esses sinais são denominados **sinais de sobrevivência**.

#### 6-4 O receptor de células pré-B verifica a qualidade da cadeia pesada de imunoglobulina

Um dos critérios que uma célula pró-B deve corresponder para sobreviver é produzir uma cadeia pesada  $\mu$ . Um segundo critério é que a cadeia  $\mu$  deve possuir a habilidade de combinar com uma cadeia leve de imunoglobulina. Neste estágio do desenvolvimento da célula B não há uma cadeia leve genuína que possa ser verificada com testes laboratoriais, mas as células pró-B sintetizam duas proteínas, denominadas **VpréB** e  **$\lambda 5$** , que se ligam às cadeias pesadas  $\mu$  de modo a mimetizar uma cadeia leve de imunoglobulina. A VpréB é estruturalmente similar à região variável, e a cadeia  $\lambda 5$  é semelhante à região constante; juntas, elas formam a **cadeia**

**Figura 6.7** O receptor de célula pré-B assemelha-se ao receptor de célula B. O receptor de célula pré-B difere do receptor de célula B por não possuir uma cadeia leve de imunoglobulina, que é substituída pela cadeia leve substituta constituída pelos polipeptídeos VpréB e  $\lambda 5$ . Acredita-se que o receptor de célula pré-B não seja apresentado na superfície celular, mas permanece no interior da célula, no citoplasma, como parte de vesículas circundadas por membrana.

**leve substituta.** A VpréB e a  $\lambda 5$  são codificadas por genes convencionais, que não rearranjam e estão separados do locus de imunoglobulina. A transcrição dos genes VpréB e  $\lambda 5$  é controlada pelos fatores de transcrição E2A e EBF.

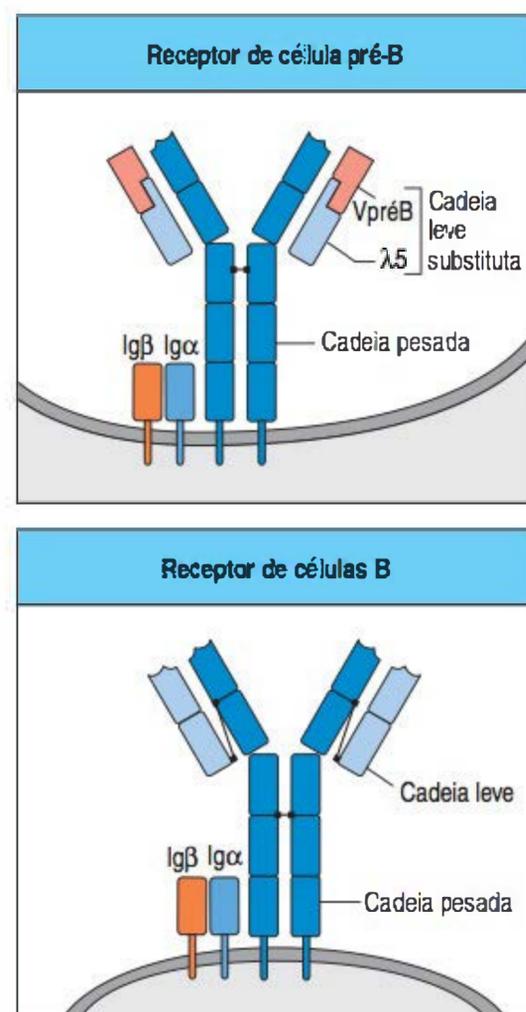
No retículo endoplasmático das células pró-B, a cadeia  $\mu$  forma homodímeros ligados por pontes dissulfeto e tem a oportunidade de se unir com a VpréB, a  $\lambda 5$ , a Ig $\alpha$  e a Ig $\beta$  para formar um complexo semelhante ao receptor de células B (Figura 6.7). Esse receptor é denominado **receptor de célula pré-B** porque sua presença emite um sinal permitindo que a célula pró-B torne-se uma célula pré-B. O rearranjo gênico no locus da cadeia pesada de imunoglobulina é interrompido, e a célula sofre séries de divisão celular, marcando a transição de células pró-B para células pré-B grandes. Se a cadeia  $\mu$  em uma célula pró-B se liga de forma deficiente com a cadeia leve substituta, não é produzido um receptor de célula pré-B funcional e a célula morre por apoptose. O complexo da VpréB,  $\lambda 5$  e a cadeia  $\mu$  não possuem um sítio de ligação do antígeno como o da IgM, e o receptor de célula pré-B também não está bem representado na superfície celular. Essas características sugerem que a sinalização do receptor pré-B não requer a ligação de um ligante ou seu aparecimento como um receptor de superfície celular, mas meramente a reunião do próprio complexo.

A importância do receptor de célula pré-B para o desenvolvimento das células B é destacada pelo caso de uma paciente jovem que herdou um alelo do gene  $\lambda 5$  defeituoso de ambos os pais. Nenhuma das células B em desenvolvimento desta criança podem montar um receptor pré-B, mesmo aquelas que produzem cadeias  $\mu$  completamente funcionais e, assim, todas as células B são destinadas a morrer por apoptose no estágio de célula pré-B. A consequência para esta paciente é uma profunda imunodeficiência de células B. Isso resulta em infecções bacterianas persistentes que são curadas com antibióticos e prevenidas por injeções de anticorpos obtidos do sangue de doadores saudáveis.

### 6-5 O receptor de células pré-B causa exclusão alélica no locus de cadeia pesada de imunoglobulinas

Como as células B que não podem produzir uma cadeia  $\mu$  funcional são eliminadas, a montagem do receptor de células pré-B também impede que as células B produzam mais de uma cadeia  $\mu$  funcional. Em uma célula pró-B, na qual o primeiro rearranjo do locus de imunoglobulina é bem-sucedido, a síntese de cadeia  $\mu$  e a reunião do receptor de célula pré-B rapidamente sinalizam para interromper a transcrição dos genes RAG. Também sinalizam para que as proteínas RAG sejam degradadas e a estrutura da cromatina do locus de cadeia pesada seja reorganizada de modo que resista ao rearranjo gênico. Esses três efeitos atuam em conjunto para impedir o rearranjo em um segundo locus de cadeia pesada de imunoglobulina e a produção de uma segunda cadeia  $\mu$ . Este fenômeno, pelo qual a célula expressa somente uma de suas duas cópias de um gene, é denominado **exclusão alélica**. Embora qualquer célula individual expresse somente um alelo, os dois alelos são expressos em uma população de células B.

A vantagem da exclusão alélica é mais bem avaliada considerando a alternativa. Uma célula B madura que produz duas cadeias  $\mu$  com diferentes especificidades de ligação ao antígeno em iguais quantidades poderá expressar três tipos de receptores de células B, entre os quais o mais abundante terá duas cadeias  $\mu$  diferentes e,



portanto, dois sítios de ligação com diferentes especificidades antigênicas. Estes receptores serão funcionalmente padrão porque não poderão realizar fortes ligações bivalentes a antígenos multivalentes (Figura 6.8). O problema causado por essa heterogeneidade será complexo quando a célula B produzir células plasmáticas que secretam IgM pentamérica (ver Figura 4.29; p. 115). Os anticorpos serão muito heterogêneos, com menos de 0,1% deles contendo 10 cadeias  $\mu$  idênticas. Com esse cálculo simples, estima-se que os anticorpos alélicos produzidos por células B, que sofreram exclusão alélica, são mil vezes mais eficazes do que aqueles produzidos por células B hipotéticas que não sofrem exclusão alélica.

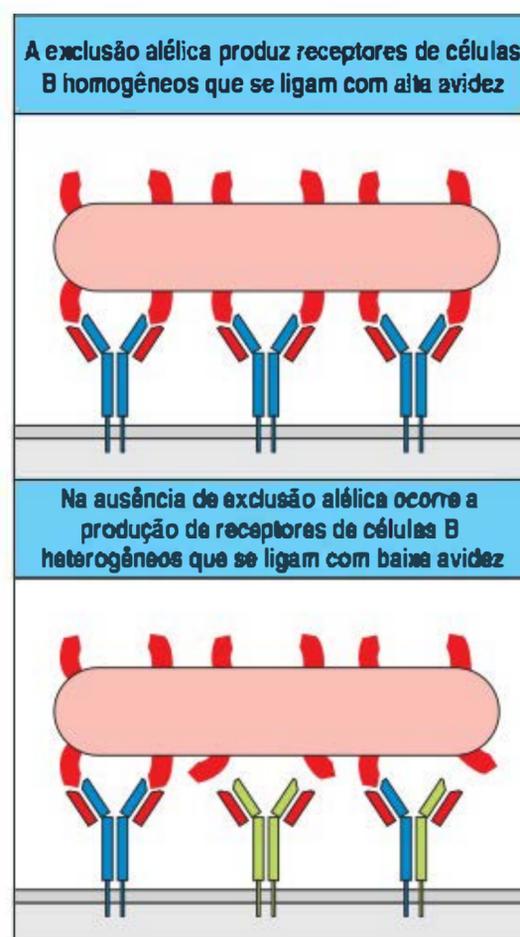
Essas considerações têm importância prática no desenvolvimento precoce dos anticorpos monoclonais para aplicações terapêuticas e diagnóstico (ver Seções 4-5 e 4-6). O primeiro anticorpo monoclonal foi produzido por hibridomas que expressam duas cadeias pesadas e duas cadeias leves diferentes. Uma cadeia leve e uma cadeia pesada são derivadas das células B esplênicas do camundongo imunizado com o antígeno de interesse e, juntas, formam uma IgG específica para o antígeno imunizante. As outras cadeias leves e pesadas são produzidas pelas células tumorais de mieloma, as quais foram fusionadas às células esplênicas (ver Seção 4-5), e que produz uma imunoglobulina de especificidade diferente e desconhecida. Essas células de hibridomas produzem 16 formas distintas de IgG, entre as quais somente uma forma possui dois sítios de ligação específicos idênticos para o antígeno de interesse, e três formas possuem um sítio de ligação específico. As formas não são facilmente separadas e, assim, grande parte dos anticorpos produzidos (12 entre 16 formas) são inativos. A principal vantagem da produção de anticorpos monoclonais provém do emprego de mielomas que foram selecionados para a perda de genes de imunoglobulinas funcionais para a fusão. Os hibridomas derivados da fusão dessas células produzem imunoglobulinas homogêneas, específicas para os antígenos imunizantes.

## 6-6 Os rearranjos nos locos de cadeia leve pelas células pré-B são relativamente eficientes

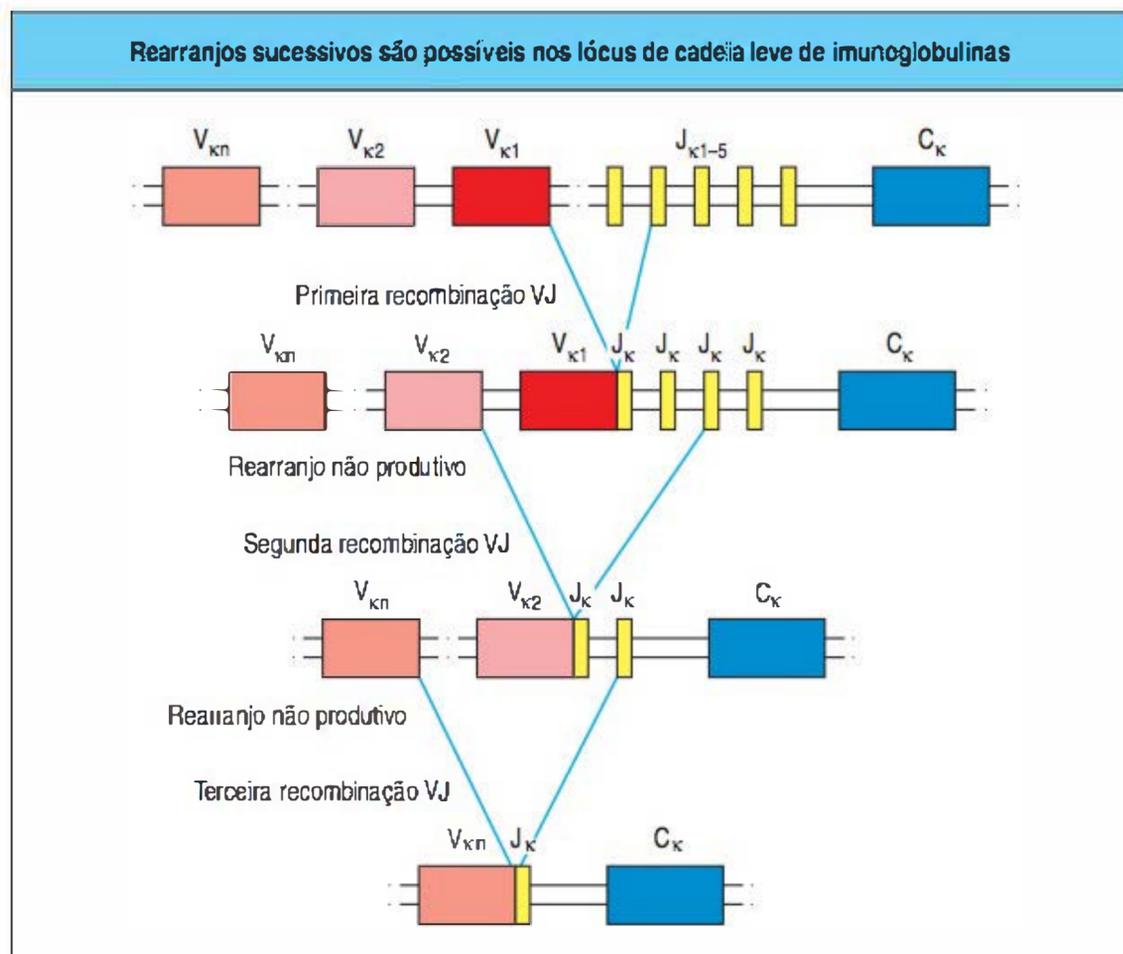
Cada célula pré-B grande passa por uma série de divisões celulares, produzindo um clone com cerca de 100 células pré-B pequenas que expressam cadeias  $\mu$  idênticas, mas não produzem mais a cadeia leve substituta e o receptor de células pré-B. Neste estágio, as células B passam a produzir uma cadeia leve. Os genes *RAG*, que foram inativados nas células pré-B em divisão, são reativados. As proteínas *RAG* são produzidas, e os genes de cadeia leve de imunoglobulinas começam a rearranjar.

Os rearranjos ocorrem em um locus de cadeia leve de cada vez, sendo que o locus  $\kappa$  rearranja antes do locus  $\lambda$ . Dois eventos de recombinação são necessários para reunir os segmentos V, D e J do locus de cadeia pesada, ao passo que somente um evento de ligação V com J é necessário para rearranjar o gene de cadeia leve. Embora ocorra uma redução na diversidade obtida pela combinação de diferentes segmentos gênicos, existe a vantagem de que várias tentativas de rearranjo do mesmo gene de cadeia leve pode ser realizado usando os segmentos gênicos V e J não envolvido em rearranjos prévios (Figura 6.9). Isto não é possível nos locos de cadeia pesada porque os primeiros dois rearranjos que ligam V ao D e J retiram todos os outros segmentos D. Várias tentativas de rearranjar o locus de cadeia leve  $\kappa$  em um dos cromossomos podem, portanto, ser realizadas antes do início dos rearranjos dos locos de cadeia  $\lambda$  nos diferentes cromossomos. O fato de possuir quatro locos de cadeia leve e a oportunidade de realizar várias tentativas de rearranjar cada um desses locos significa que cerca de 85% da população de células pré-B produz um rearranjo dos genes de cadeia leve bem-sucedido (Figura 6.10).

Em média, menos da metade das células da linhagem B produzidas na medula óssea acaba produzindo uma cadeia leve e uma cadeia pesada de imunoglobulina. Embora não existam diferenças funcionais entre os isotipos de cadeia leve  $\kappa$  e  $\lambda$ , o benefício de possuir os dois isotipos é o aumento da proporção, na qual as células pré-B pequenas são bem-sucedidas na produção de uma imunoglobulina. Dois terços das imunoglobulinas humanas possuem cadeia  $\kappa$ , e um terço possui



**Figura 6.8** A exclusão alélica no locus de imunoglobulina leva à produção de células B com receptores de antígeno de especificidade única. O quadro superior mostra a ligação do antígeno aos receptores de células B produzidos em uma célula B expressando somente uma imunoglobulina de um locus de cadeia pesada e de um locus de cadeia leve de imunoglobulina. Todos os receptores possuem sítios idênticos de ligação ao antígeno e se ligam com alta afinidade ao antígeno. O quadro inferior apresenta receptores de células B formados em uma célula B hipotética que expressam imunoglobulina de dois locos de cadeia pesada e de um locus de cadeia leve de imunoglobulina. As imunoglobulinas híbridas formadas possuem diferentes sítios de ligação ao antígeno e apresentam uma ligação fraca e de baixa afinidade ao antígeno. Essas diferenças podem ser ainda mais evidentes em células B que expressam dois genes de cadeia pesada e dois genes de cadeia leve.

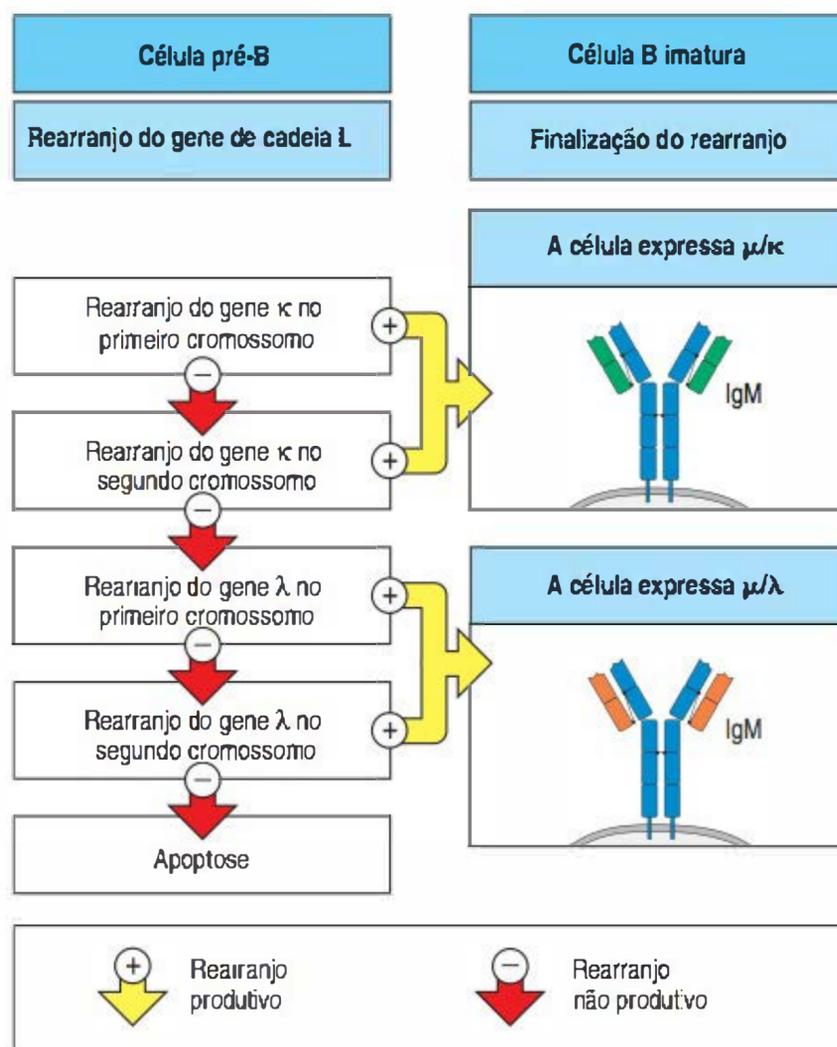


**Figura 6.9** Os rearranjos gênicos não produtivos de cadeia leve podem ser substituídos por outros rearranjos gênicos. A organização dos locos de cadeia leve permite que um rearranjo gênico inicial não produtivo em um locus possa ser substituído por outro rearranjo no mesmo locus que pode levar à produção de uma cadeia leve funcional. Este tipo de resgate é apresentado para um gene de cadeia leve  $\kappa$ . Após um rearranjo não produtivo de  $V_{\kappa}$  para  $J_{\kappa}$ , onde a ordem de leitura da tradução foi perdida, um segundo rearranjo pode ser realizado pela  $V_{\kappa 2}$  ou qualquer outro  $V_{\kappa}$  que esteja localizado na porção 5' do primeiro gene  $V$ , com um  $J_{\kappa}$  localizado na porção 3' do gene  $J$  da primeira união. Quando a segunda união é feita, o DNA interveniente contendo a primeira união será eliminado. Existem cinco segmentos gênicos  $J_{\kappa}$  e muitos segmentos gênicos  $V_{\kappa}$ , de modo que até cinco tentativas sucessivas de rearranjos gênicos podem ser realizadas em cada um dos dois locos de cadeia leve  $\kappa$ .

cadeia  $\lambda$ , indicando que o fato de possuir um segundo isotipo aumenta a taxa de sucesso em 50%.

Quando um gene de cadeia leve funcional é formado, as cadeias leves são produzidas e montadas com as cadeias  $\mu$  no retículo endoplasmático para formar a IgM. A associação com os componentes de sinalização  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  forma o receptor de célula B madura que, então, move-se para a superfície celular (ver Figura 6.7). A presença de um receptor de célula B funcional na superfície envia um sinal para o interior da célula que rapidamente interrompe o rearranjo dos genes de cadeia leve. Este controle, que é análogo ao exercido pelo receptor de célula pré-B no locus de cadeia pesada, assegura que a célula B expresse somente uma forma de cadeia leve de imunoglobulina. Considerando que há dois isotipos de cadeia leve, a regulação consiste na exclusão alélica e na exclusão isotípica. Com um receptor de célula B funcional em sua superfície e a finalização da recombinação no núcleo, a célula pré-B torna-se uma célula B imatura. Se uma célula produz uma cadeia leve que falha em se associar com a cadeia pesada, isso provavelmente será devido a uma falha na cadeia leve, porque a competência da cadeia pesada já foi verificada pela cadeia leve substituta. Nessas circunstâncias, a recombinação continua até que uma cadeia leve funcional seja produzida ou que não seja mais possível realizar rearranjos porque todos os segmentos gênicos V ou J já foram usados.

Os rearranjos de cadeia leve ocorrem de forma independente em cada uma das cem ou mais células pré-B pequenas que são as descendentes de uma única célula pré-B grande e, portanto, expressam a mesma cadeia  $\mu$ . Diferentes rearranjos de cadeia leve serão produzidos em cada uma dessas células. Uma taxa de sucesso de 85% na produção da cadeia leve significa que cerca de 85 células pré-B pequenas irão se tornar células B imaturas produtoras de IgM. Dois benefícios surgem da expansão clonal das células pré-B grandes. Primeiro, ela garante que o investimento feito para obter cada cadeia pesada funcional nunca será perdido por uma falha na produção da cadeia leve. Segundo, ela cria uma população diversa de células B imaturas que possuem a mesma cadeia  $\mu$ , mas uma cadeia  $\kappa$  ou  $\lambda$  diferentes. Dessa maneira, a expansão clonal permite que um rearranjo gênico bem-sucedido de cadeia pesada origine até 85 clones de células B imaturas com diferentes especificidades antigênicas.



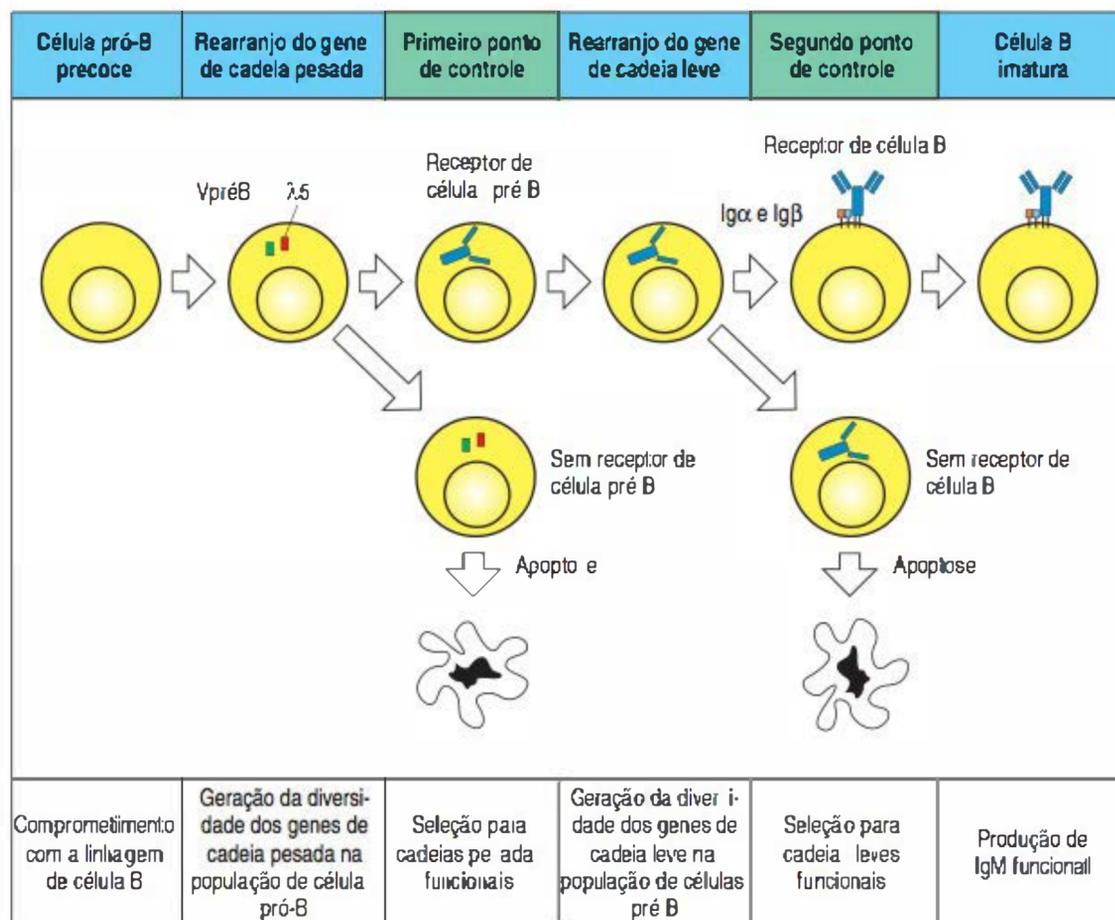
**Figura 6.10** Os rearranjos dos genes de cadeia leve de imunoglobulinas nas células pré-B leva à expressão de IgM de superfície celular.

## 6-7 As células B devem passar por dois pontos de controle durante seu desenvolvimento na medula óssea

Devido à ineficiência inerente do processo de recombinação, as células B desenvolveram uma estratégia conservadora para seu desenvolvimento na medula óssea. Elas inicialmente se concentram na produção de uma cadeia pesada e somente quando são bem-sucedidas é que passam a produzir uma cadeia leve. Após cada etapa, as células passam por **pontos de controle** quando a qualidade da cadeia de imunoglobulina é avaliada. Como foi apresentado na *Seção 6-4*, o primeiro ponto de controle ocorre no final do estágio de célula pró-B tardia, com a formação ou não de um receptor de célula pré-B funcional. Durante o estágio de célula pró-B, uma mistura de rearranjos gênicos produtivos e não produtivos são introduzidos de modo aleatório nos genes de cadeia pesada de imunoglobulinas. Assim, a variação concedida à população de célula B é então sujeita a uma seleção mais rígida para sua capacidade de produzir uma cadeia  $\mu$  que possa montar um receptor de célula pré-B funcional. Se for bem-sucedida, ela irá sobreviver e multiplicar, caso contrário, irá morrer. A seleção pelo receptor de célula pré-B é o primeiro ponto de controle no desenvolvimento das células B (**Figura 6.11**).

O segundo ponto de verificação no desenvolvimento das células B ocorre no estágio de célula pré-B pequena, quando rearranjos produtivos e não produtivos são realizados aleatoriamente nos genes de cadeia leve das células pré-B. As células são selecionadas para sobreviver por sua capacidade de produzir cadeias leves que se liguem às cadeias  $\mu$  existentes e montem um receptor de célula B funcional. Se elas não o fizerem, morrem na medula óssea e, se elas produzirem o receptor funcional, sobrevivem e tornam-se células B imaturas (ver **Figura 6.11**).

Portanto, as únicas células B que passam pelos dois pontos de controle são aquelas que podem produzir uma imunoglobulina, uma propriedade essencial da célula B, pois é a única célula que atua na resposta imune produzindo imunoglobulinas. Os pontos de controle, nos quais a seleção determina o destino das células, são característicos do desenvolvimento e das respostas imunes das células B e T. Um exemplo



**Figura 6.11** Há dois pontos de controle que determinam o destino da célula B na medula óssea. Os dois pontos de controle são destinados a verificar a produção de um receptor funcional, que indica se uma cadeia pesada funcional (no primeiro ponto de controle) ou uma cadeia leve funcional (no segundo ponto de controle) foi produzida. As células que falham em um desses pontos de controle morrem por apoptose.

discutido no Capítulo 4 é a maturação da afinidade, no qual as células B ativadas pelo antígeno sofrem hipermutação somática e aquelas que produzem uma imunoglobulina que se liga fortemente ao antígeno são selecionadas para tornarem-se células plasmáticas (ver Seção 4-14; p. 114).

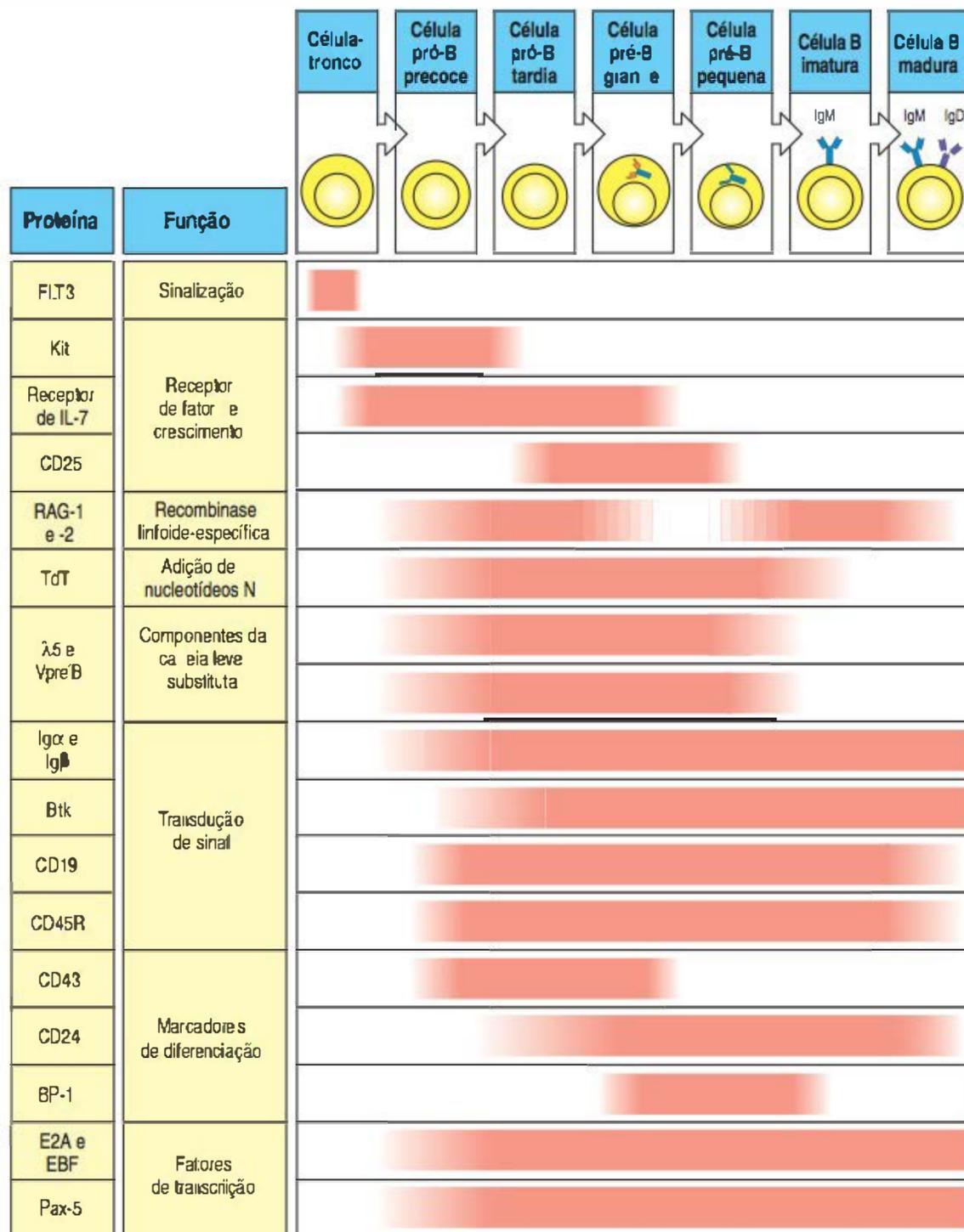
## 6-8 O desenvolvimento das células B está subordinado a um programa de expressão de proteínas

As etapas sucessivas do desenvolvimento das células B são acompanhadas por mudanças na expressão gênica de proteínas envolvidas no rearranjo dos genes de imunoglobulinas, avaliando a qualidade das cadeias de imunoglobulinas e conduzindo a proliferação celular (Figura 6.12). As proteínas RAG-1 e RAG-2 são componentes essenciais da maquinaria de recombinação (ver Seção 4-9; p. 108), e seus genes são ativados especificamente nos estágios do desenvolvimento das células B onde ocorrem os rearranjos gênicos das cadeias pesada e leve. Ao contrário, no estágio de células pré-B grande, quando a qualidade do rearranjo gênico de cadeia pesada é avaliada e a célula é bem-sucedida e divide antes do rearranjo dos genes de cadeia leve, as proteínas RAG estão ausentes. A transferase deoxinucleotidil terminal (TdT), a enzima que adiciona nucleotídeos N nas junções entre os segmentos gênicos rearranjados, é expressa nas células pró-B quando os genes iniciam os rearranjos e é inibida nas células pré-B pequenas quando os genes de cadeia leve iniciam o rearranjo. Isso explica por que, no homem, os nucleotídeos N são encontrados em todas as junções VD e DJ dos genes de cadeia pesada rearranjados, mas somente em cerca da metade das junções VJ dos genes de cadeia leve rearranjados.

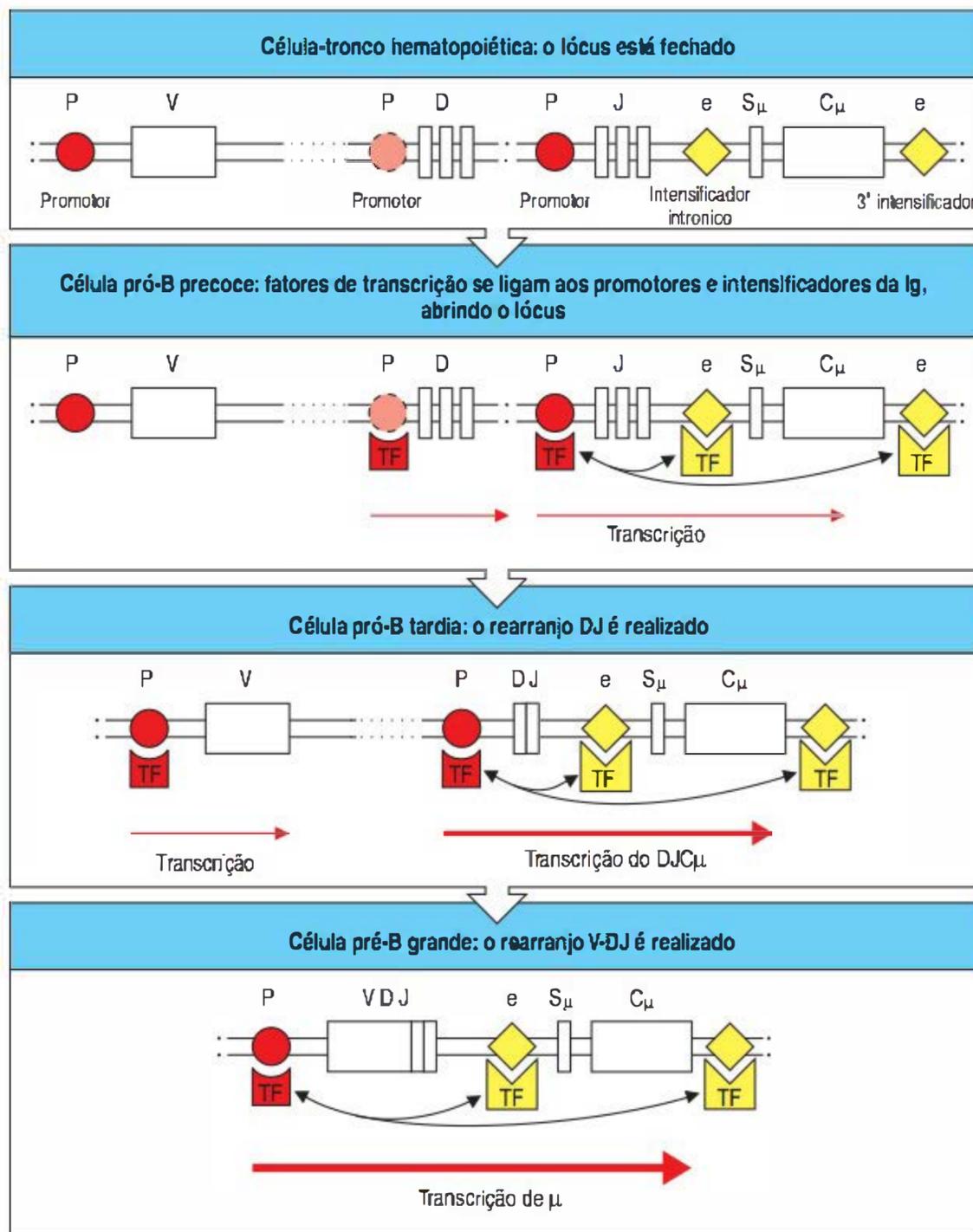
Várias proteínas contribuem para o desenvolvimento das células B por meio da transdução de sinal dos receptores de superfície celular. A síntese dos polipeptídeos  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  é ativada no estágio de célula pró-B e continua por toda a vida da célula B, o que significa que elas estão sempre disponíveis para se associar com as cadeias de imunoglobulinas para formar os receptores de células pré-B e de células B que podem transmitir os sinais para a célula. Isso é importante para a exclusão alélica porque assegura que o rearranjo gênico pode ser interrompido para que uma cadeia pesada funcional e, a seguir, uma cadeia leve funcional possam ser produzidas. So-

mente quando as células B estimuladas pelo antígeno diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos e seus receptores de antígenos não são mais necessários, os genes  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  são desativados e a imunoglobulina deixa de ser expressa na membrana celular. Pela mesma razão, os componentes  $\lambda 5$  e  $VpreB$  da cadeia leve substituta estão prontos e aguardando para formar os receptores de células pré-B durante todo o estágio de células pró-B (ver Figura 6.12).

Uma variedade de fatores de transcrição controla os genes envolvidos nos rearranjos gênicos das imunoglobulinas e o desenvolvimento das células B, e somente alguns deles são apresentados na Figura 6.12. Suas atividades coordenadas asseguram que a maquinaria enzimática para o rearranjo gênico comum para as células B e T é usada nas células B para rearranjar e expressar os genes de imunoglobulinas, e não os genes dos receptores de células T. O fator de transcrição específico de células B, o Pax-5, é de importância fundamental na definição da linhagem de célula B, que é inicialmente sintetizado nas células pró-B precoces e continua sendo produzido durante todo o desenvolvimento da célula B e por toda a vida da célula B madura. Ele se liga aos elementos reguladores dos genes de imunoglobulinas e também aos elementos reguladores dos genes de muitas proteínas específicas de células B, como  $\lambda 5$ ,  $VpreB$  e CD19.



**Figura 6.12** Expressão das proteínas envolvidas no rearranjo e na expressão dos genes das imunoglobulinas alteradas durante o desenvolvimento das células B. O rearranjo dos genes de imunoglobulinas e a expressão do receptor de célula pré-B e da IgM de superfície celular requer várias categorias de proteínas especializadas em diferentes momentos do desenvolvimento das células B. Exemplos destas proteínas são listados na figura com sua expressão durante o desenvolvimento das células B (em vermelho). O FLT3 é receptor de superfície celular proteína quinase que recebe sinais das células estromais para a diferenciação dos progenitores linfóides comuns. O CD19 é uma subunidade do correceptor de célula B, que será necessário para cooperar com o receptor de antígeno para produzir um forte sinal quando o receptor estiver ligado. O CD45 é uma proteína de superfície celular que também está envolvida na modulação dos sinais de um antígeno ligado ao receptor de célula B. O CD42, CD24 e BP-1 são marcadores de superfície celular úteis para distinguir os diferentes estágios do desenvolvimento das células B. (A função das outras proteínas listadas aqui está explicada no texto.)



**Figura 6.13** O rearranjo e a transcrição dos genes de imunoglobulinas estão relacionados. Representação do locus de cadeia pesada. Cada bloco dos segmentos V, D e J possui seu próprio promotor (P), dois intensificadores (e, o *enhancer*) flanqueando o gene C<sub>μ</sub> e a sequência sinal de troca de isotipo S<sub>μ</sub> (quadro superior). Com o comprometimento com a linhagem de células B, o locus é aberto, permitindo que fatores de transcrição (TF, o *transcription factor*), como o Pax-5, se liguem aos elementos promotores e intensificadores e iniciem a transcrição (segundo quadro). Isso facilita as reações de rearranjo gênico, que causa a justaposição de elementos reguladores e o aumento dos níveis de transcrição (terceiro e quarto quadro). Os níveis de transcrição estão indicados pela largura da seta vermelha horizontal. Interações sinérgicas entre os promotores e intensificadores são apresentadas por setas pretas.

Em todas as células humanas, exceto as células B, a cromatina contendo os locos de imunoglobulinas é mantida compactada de modo que nunca é transcrita. Nas células pró-B precoces, o Pax-5 se liga às sequências intensificadoras localizadas a 3' do gene da região C de cadeia pesada. Isso descompacta a cromatina e permite o acesso de outros fatores de transcrição que não são específicos das células B (Figura 6.13). Nesse momento ocorrem baixos níveis de transcrição a partir dos promotores localizados antes dos segmentos gênicos D e J. A transcrição facilita o acesso do complexo RAG, que então reúne os segmentos D e J, permitindo que o rearranjo e a ligação sejam realizados. A seguir, inicia-se a transcrição de um segmento V localizado anteriormente ao D e J que favorece o rearranjo para DJ. Como consequência dos dois rearranjos, o promotor localizado a 5' do segmento da região V é aproximado ao intensificador localizado a 3' do gene da região C, resultando em um aumento da transcrição. Assim, podemos ver que o rearranjo gênico controla a expressão dos genes de imunoglobulinas, bem como a geração de sua diversidade.

Uma das proteínas sinalizadoras apresentadas na Figura 6.12 é a tirosina quinase de Bruton (Btk), que é essencial no desenvolvimento das células B, além do estágio de célula pré-B. Pacientes que não possuem um gene *Btk* funcional praticamente não possuem anticorpos circulantes porque suas células B são bloqueadas no estágio de célula pré-B. A deficiência imune apresentada por esses pacientes é denomi-

nada **agamaglobulinemia ligada ao X** e causa infecções recorrentes por bactérias extracelulares comuns, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. As infecções respondem ao tratamento com antibióticos e podem ser prevenidas por infusões intravenosas regulares de imunoglobulinas do sangue de pacientes saudáveis. O gene *Btk* localiza-se no cromossomo X, e o gene defeituoso é recessivo, assim, a agamaglobulinemia é mais comum em meninos.

### 6-9 Muitos tumores de células B possuem translocações cromossômicas que unem os genes de imunoglobulinas com os genes que regulam o crescimento celular

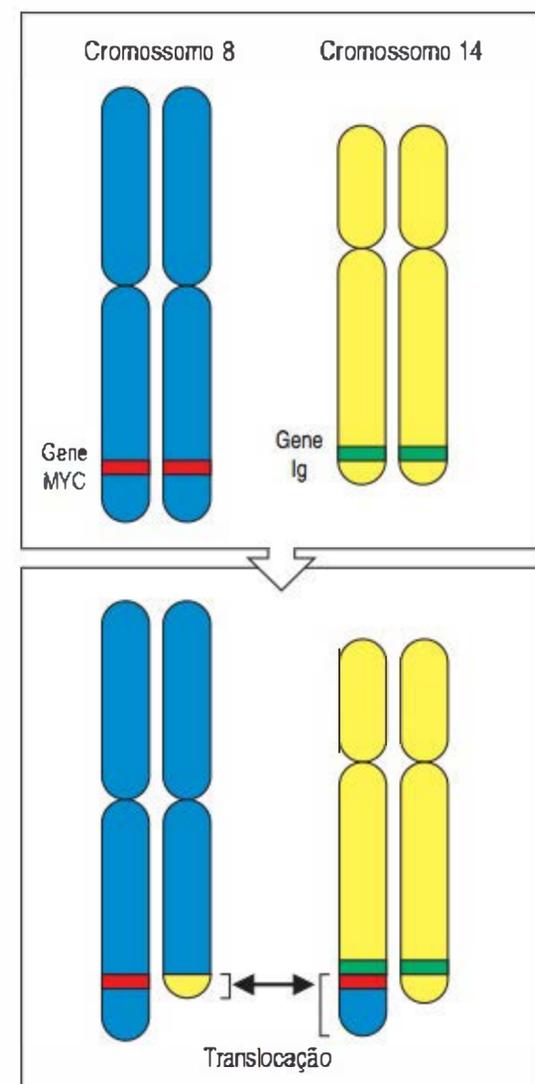
Durante a progressão normal dos eventos, as células B cortam, processam e mutam seus genes de imunoglobulinas e, assim, não é surpreendente que esses processos, algumas vezes, saiam errado e produzam mutações que auxiliem a converter uma célula B em uma célula tumoral. A transformação de uma célula normal em uma célula tumoral envolve uma série de mutações que liberam as células das restrições normais durante seu crescimento. Nos tumores de células B, a alteração do crescimento regulado está frequentemente associada com rearranjos aberrantes de genes de imunoglobulinas que unem um gene de imunoglobulina a um gene de outro cromossomo. Eventos que fusionam parte de um cromossomo com outro são denominados **translocações** e, nos tumores de células B, os genes de imunoglobulina com frequência se unem a genes envolvidos no controle do crescimento celular. Os genes que causam câncer são denominados **proto-oncogenes** quando sua função ou expressão é alterada. Muitos deles foram descobertos em estudos de vírus tumorais de RNA que podem transformar as células diretamente. Os genes virais responsáveis pelas transformações são denominados **oncogenes** e, somente mais tarde, foi descoberto que eles haviam evoluído de genes celulares que controlam o crescimento, divisão e diferenciação.

As translocações entre os genes de imunoglobulinas e os proto-oncogenes nos tumores de células B podem ser observadas nos cromossomos metafásicos ao microscópio de luz direta. Determinadas translocações definem tumores específicos e são valiosas no diagnóstico. No linfoma de Burkitt, por exemplo, o proto-oncogene *MYC* no cromossomo 8 é ligado, por translocação, a um gene de imunoglobulina no cromossomo 14, a um gene de cadeia leve  $\kappa$  no cromossomo 2 ou a um gene de cadeia leve  $\lambda$  no cromossomo 22 (**Figura 6.14**). A proteína Myc normalmente está envolvida na regulação do ciclo celular, mas nas células B portadoras destas translocações sua expressão é anormal eliminando algumas das restrições na divisão celular. Devido ao fato de que uma única alteração genética raramente seja suficiente para transformar as células em malignidades, o desenvolvimento do linfoma de Burkitt requer mutações em outros locais do genoma, além da translocação entre o *MYC* e um gene de imunoglobulina.

Outra translocação encontrada nos tumores de células B é a fusão de um gene de imunoglobulina ao proto-oncogene *BCL2*. Normalmente, a função da proteína Bcl-2 é de impedir a apoptose prematura das células da linhagem B. A super produção nas células B mutantes que possuem esta translocação permite que elas vivam mais que o normal, acumulando mutações adicionais que pode levar a transformação maligna. Além de sua utilidade na pesquisa imunológica, os tumores de células B tem proporcionado avanços fundamentais no conhecimento a respeito das proteínas envolvidas nos mecanismos de regulação da divisão celular.

### 6-10 Células B que expressam a glicoproteína CD5 expressam um repertório distinto de receptores

Nem todas as células B seguem exatamente a via de desenvolvimento descrita anteriormente. Uma subpopulação de células B humanas, que surgem de forma precoce no desenvolvimento embrionário, é distinguível pela expressão do CD5, uma glicoproteína de superfície celular que, caso contrário, é considerada um marcador para



**Figura 6.14** Rearranjos cromossômicos no linfoma de Burkitt. Neste exemplo de um linfoma de Burkitt, foi trocada parte do cromossomo 8 com parte do cromossomo 14. Os locais de quebra e ligação estão no proto-oncogene *MYC* no cromossomo 8 e no gene de cadeia pesada de imunoglobulina do cromossomo 14. Nestes tumores, é comum que um segundo gene de imunoglobulina realize em rearranjo produtivo e que o tumor expresse imunoglobulina de superfície. Provavelmente a translocação ocorreu durante a primeira tentativa de rearranjo do gene de cadeia pesada. Esse rearranjo foi considerado não produtivo e outro gene foi rearranjado. Em casos em que o segundo rearranjo também é não produtivo, a célula morre e não pode dar origem ao tumor.

a linhagem de células T humanas. As células B desta subpopulação minoritária são denominadas **células B-1** porque seu desenvolvimento precede o da subpopulação majoritária, cujo desenvolvimento já foi discutido nas seções anteriores e que, algumas vezes, são denominadas **células B-2**. As células B-1 também são caracterizadas por pouca ou nenhuma IgD de superfície e por um repertório distinto de receptores de antígeno. As células B-1 também são conhecidas como **células B CD5**. Embora compreenda apenas cerca de 5% da população das células B humanas e de camundongos, as células B-1 são os principais tipos de células B em coelhos.

As células B-1 são derivadas de células-tronco que são mais ativas no período pré-natal. Os rearranjos de seus genes de cadeia pesada de imunoglobulinas são dominados pelo uso de segmentos gênicos  $V_H$  localizados próximo aos segmentos gênicos D da linhagem germinal. Como a TdT não é expressa precocemente no período pré-natal, os genes de cadeia pesada rearranjados nas células B-1 são caracterizados pela ausência dos nucleotídeos N, e suas junções VDJ são menos diversificadas do que aquelas dos genes de cadeia pesada rearranjados das células B-2. Como consequência, os anticorpos secretados pelas células B-1 tendem a ser de baixa afinidade e cada um deles se liga a antígenos diferentes, uma propriedade conhecida como **poliespecificidade**. As células B-1 contribuem para os anticorpos produzidos contra polissacarídeos bacterianos comuns e outros antígenos carboidratos, mas são pouco importantes na produção de anticorpos contra antígenos proteicos.

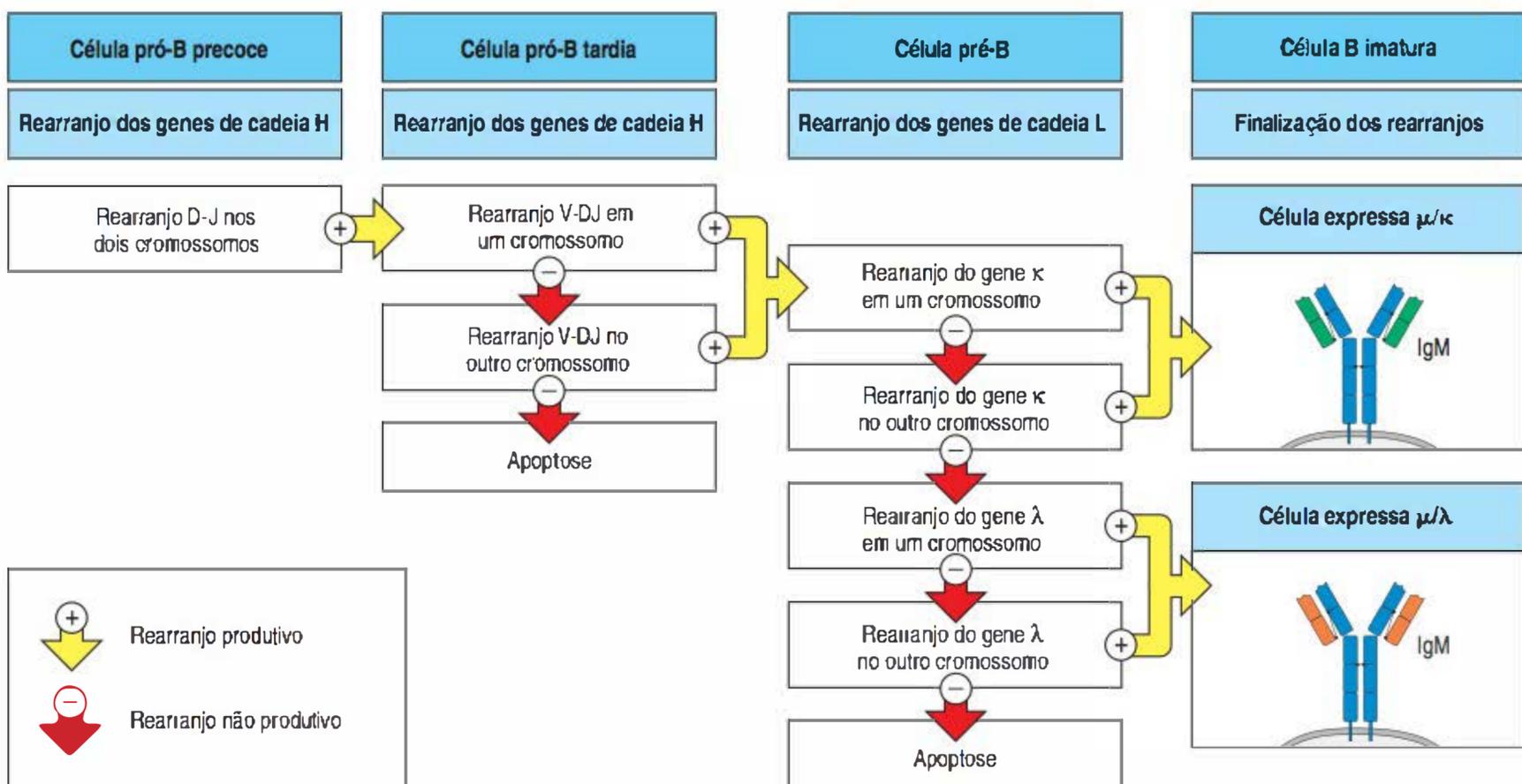
As células B-1 que se desenvolvem após o período pós-natal usam um repertório mais diversificado de segmentos gênicos V, e seus genes de imunoglobulina rearranjados possuem abundantes nucleotídeos N. Com o tempo, as células B-1 não são mais produzidas pela medula óssea e, nos adultos, a população de células B-1 é mantida pela divisão das células B-1 existentes em alguns locais da circulação periférica. Esta autorrenovação é dependente da citocina IL-10. A maioria dos casos de leucemia linfocítica crônica (LLC) é causada por células B-1, uma propensão que pode ser decorrente de sua capacidade para autorrenovação. As propriedades das células B-1 e B-2 são comparadas na **Figura 6.15**. No restante deste capítulo e deste livro, quando referimos às células B, estamos tratando da população de células B-2, a não ser que seja especificado.

Propriedades	Células B-1	Células B-2 convencional
Primeira produção	Feto	Após o nascimento
Regiões N nas junções VDJ	Poucas	Muitas
Repertório da região V	Restrito	Diverso
Localização primária	Cavidades peritoneais e pleurais	Órgãos linfoides secundários
Modo de renovação	Autorrenovação	Substituídas na medula óssea
Produção espontânea de imunoglobulina	Alta	Baixa
Isotipos secretados	IgM >> IgG	IgG > IgM
Necessidade do auxílio das células T	Não	Sim
Hipermutação somática	Baixa ou ausente	Alta
Desenvolvimento da memória	Pouca ou ausente	Sim

**Figura 6.15** Comparação das propriedades das células B-1 e B-2. As células B-1 se desenvolvem no omento, uma região do peritônio, e no fígado do feto e são produzidas na medula óssea por um curto período de tempo próximo ao nascimento. Então se estabelece um grupo de célula B-1 de autorrenovação, que não necessita do microambiente da medula óssea para sua sobrevivência. A diversidade limitada dos anticorpos produzidos por essas células B-1 e sua tendência a serem poliespecíficos e de baixa afinidade sugere que as células B-1 produzam uma resposta imune mais simples e menos adaptativa do que aquela que envolve as células B-2.

## Resumo

As células B são produzidas por toda a vida, a partir das células-tronco da medula óssea. Diferentes estágios na maturação das células B estão correlacionados com alterações moleculares que acompanham os rearranjos gênicos necessários para a produção das cadeias pesada e leve funcionais de imunoglobulinas. Estas mudanças estão resumidas na **Figura 6.16**. Muitos rearranjos são não produtivos e, esta ineficiência é compensada, em parte, pela presença de dois locos de cadeia pesada e quatro locos de cadeia leve em cada célula B, os quais podem ser rearranjados na tentativa de obter uma cadeia pesada e uma cadeia leve funcional. Os genes de cadeia pesada são rearranjados primeiro e somente quando é produzida uma proteína funcional, é permitido que a célula B rearranje seus genes de cadeia leve. Após um rearranjo gênico de cadeia pesada bem-sucedido, a cadeia  $\mu$  e a cadeia leve substituta formam o receptor de célula pré-B, que sinaliza para a célula que ela deve interromper o rearranjo dos genes de cadeia pesada e passar a rearranjar os genes de cadeia leve. Igualmente, após um rearranjo gênico de cadeia leve bem-sucedido, a formação da IgM sinaliza para a célula interromper o rearranjo dos genes de cadeia leve. Esses mecanismos de realimentação, por meio do qual o produto proteico regula a progressão do rearranjo gênico, assegura que cada célula B expresse somente uma cadeia pesada e uma cadeia leve e, assim, produza uma imunoglobulina de especificidade antigênica única e definida. Desse modo, o programa de rearranjo gênico produz a monoespecificidade essencial para a eficácia da seleção clonal. A taxa de sucesso na obtenção de um rearranjo de um gene de cadeia leve funcional é muito mais alta do que a do rearranjo do gene de cadeia pesada, porque somente dois segmentos gênicos estão envolvidos (comparando com os três do gene de cadeia pesada), e as células B possuem quatro genes de cadeia leve (dois  $\kappa$  e dois  $\lambda$ ) para utilizar. Os erros nos rearranjos nos genes de imunoglobulinas dão origem a translocações cromossômicas que predispõe as células B portadoras à transformação maligna. Uma pequena classe de células B, denominadas células B-1, se desenvolvem precocemente na vida embrionária. Elas produzem anticorpos que tendem a se ligar a polissacarídeos bacterianos, mas que são poliespecíficos, em geral de



**Figura 6.16** Resumo da ordem dos rearranjos gênicos que levam à expressão de imunoglobulina de superfície. Os genes de cadeia pesada são rearranjados antes dos genes de cadeia leve. O desenvolvimento das células B prossegue para o estágio seguinte

somente quando um rearranjo produtivo é obtido. Se um rearranjo não produtivo é produzido por um cromossomo, então ocorre a tentativa de rearranjo no outro cromossomo homólogo.

baixa afinidade e principalmente de isotipo IgM. As propriedades das células B-1 sugerem que elas representam uma linhagem de células B mais antiga e simples do que a maioria da população de células B.

## Seleção e desenvolvimento subsequente do repertório de células B

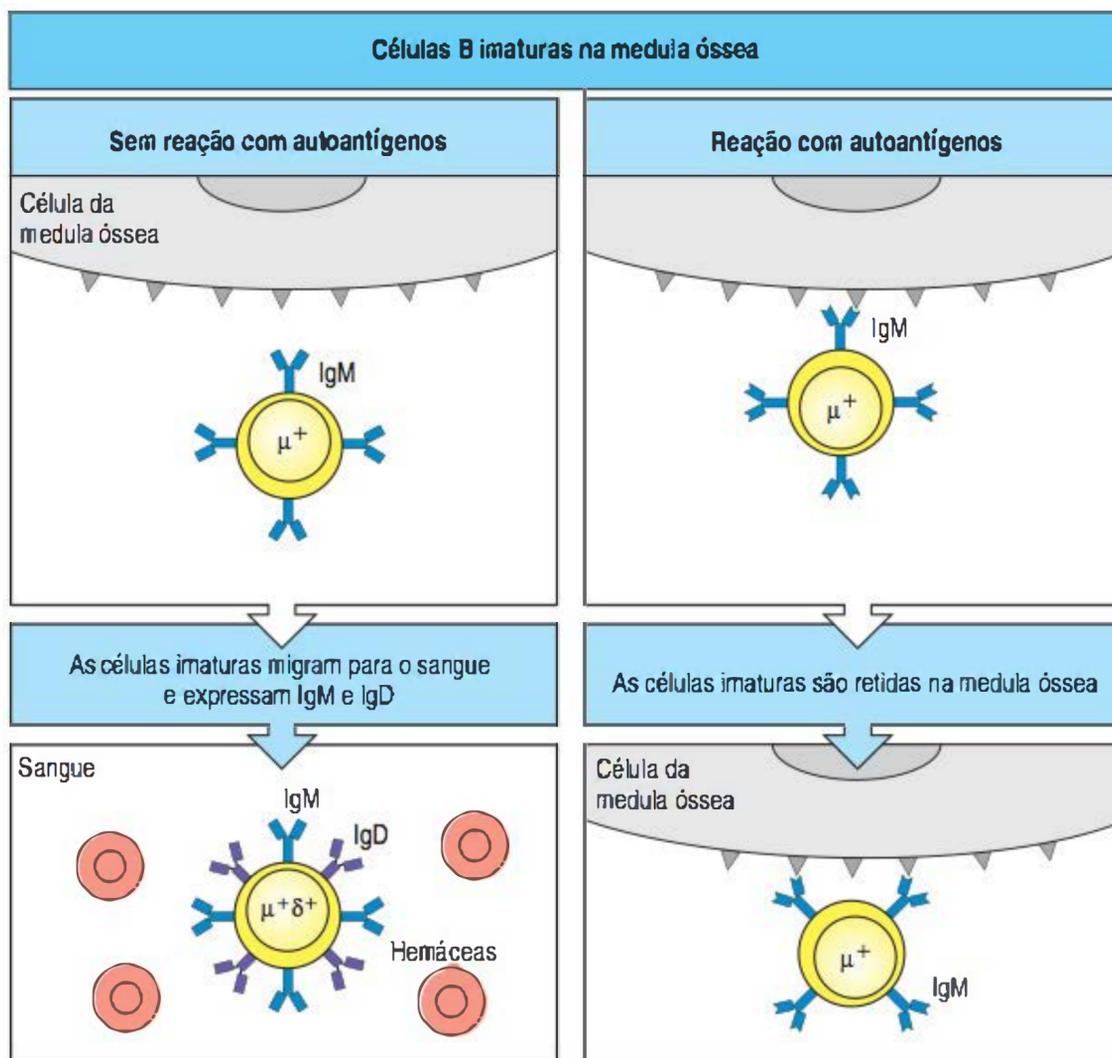
Na primeira parte deste capítulo, vimos como a população de células B imaturas adquire o imenso repertório de receptores com diferentes especificidades antigênicas. Esse repertório inclui algumas imunoglobulinas que se ligam aos constituintes normais do corpo humano e possui o potencial de iniciar uma resposta imune prejudicial. Receptores e células que reagem contra os tecidos do próprio indivíduo são descritos como sendo **autorreativos**, e os componentes aos quais eles se ligam são denominados **autoantígenos** ou **antígenos próprios**. Para prevenir essas respostas, células B imaturas autorreativas que encontram seu autoantígeno na medula óssea ou na circulação periférica são impedidas de avançar do estágio de célula B imatura para o estágio de célula B madura.

Nas células B imaturas que não reagem com os autoantígenos, o processamento alternativo dos transcritos de mRNA dos genes de cadeia pesada produz a cadeia  $\delta$  e a cadeia  $\mu$ . Isso faz com que as células B apresentem a IgD e IgM em sua superfície (ver Seção 4-10). Neste estágio, as células B imaturas dirigem-se para os órgãos linfoides secundários, onde competem umas com as outras para entrar nos folículos linfoides primários e completar sua maturação. A competição é rígida, e somente uma minoria das células B imaturas tornam-se células B maduras capazes de responder a seus antígenos específicos. Neste processo de maturação, o receptor de células B torna-se capaz de emitir sinais positivos no momento da ligação como antígeno-específico. Somente uma pequena fração da população das células B maduras nunca irá encontrar seu antígeno correspondente e exercer sua função efetora de produção de anticorpos contra micro-organismos patogênicos.

### 6-11 A população de células B portadoras de receptores autorreativos é eliminada da população de células B imaturas

Os mecanismos de rearranjo gênico e mutação somática, descritos na primeira parte deste capítulo, produzem uma população de células B imaturas que expressam IgM de superfície que possuem uma ampla variedade de especificidades antigênicas. Neste repertório de receptores de células B imaturas, muitos possuem afinidade por antígenos próprios, que são componentes dos tecidos humanos saudáveis. A ativação de células B maduras portadoras desses receptores por estes antígenos irá produzir anticorpos potencialmente prejudiciais e autorreativos, que podem alterar as funções normais do organismo e causar doenças. Para impedir que isso aconteça, os receptores de células B das células B imaturas são programados para emitir sinais negativos na célula quando se ligarem ao antígeno. Esses sinais fazem com que as células B morram por apoptose ou tornam-se inativadas. Desta maneira, a população de células B imaturas está sujeita ao processo de seleção negativa que impede a maturação das células B autorreativas. Como consequência, a população de células B maduras resultantes em um indivíduo saudável não responde aos autoantígenos e são ditas **autofoleras**. Até 75% das células B imaturas possuem alguma afinidade pelos autoantígenos e, quando são eliminadas, o repertório de receptores de células B maduras é diferente daquele das células B imaturas.

As células B passam grande parte da sua vida no sangue, na linfa, nos órgãos linfoides secundários e na medula óssea. Nesses tecidos, os receptores de células B podem interagir com moléculas expostas na superfície celular e no tecido conjuntivo e com os componentes solúveis do plasma sanguíneo. Devido a sua acessibilidade, os autoantígenos são os mais prováveis de provocar uma resposta autoimune de células B. Antígenos multivalentes (ver Figura 4.10; p. 100) são mais eficazes em ligarem e agregarem os receptores de células B ativando-as; e muitas glicoproteínas, pro-



**Figura 6.17** As células B imaturas com especificidade para autoantígenos multivalentes são mantidas na medula óssea. As células B imaturas que não são específicas para os autoantígenos da medula óssea expressam IgM e IgD e deixam a medula óssea (quadros à esquerda). As células B imaturas específicas para os autoantígenos da medula óssea são retidas na medula óssea (quadros à direita).

teoglicanos e glicolipídeos, presentes em abundância nas células humanas, atuam como autoantígenos multivalentes.

Para prevenir o surgimento de células B maduras específicas para esses antígenos multivalentes comuns, a população de células B imaturas é submetida a um processo de seleção, que identifica essas células B e impede sua maturação. Esta seleção tem início na medula óssea, onde as células B imaturas são expostas a uma ampla variedade de autoantígenos expressos pelas células estromais, células hematopoiéticas e macromoléculas que circulam no plasma sanguíneo. Somente as células B imaturas portadoras de receptores que não interagem com nenhum destes autoantígenos poderão deixar a medula óssea e continuar sua maturação na circulação periférica (Figura 6.17). A maturação inicialmente envolve o processamento alternativo do mRNA de cadeia pesada, de modo que a célula produza IgD e IgM (ver Seção 4-10). Isso é seguido por mudança de excesso de IgM para IgD na célula B madura.

Já células B imaturas com receptores que se ligam a autoantígenos multivalentes são marcadas para interromper seu desenvolvimento. Elas são mantidas na medula óssea e permitidas a perder sua autorreatividade para os autoantígenos por meio da alteração de seus receptores de células B.

## 6-12 Receptores de antígeno das células B imaturas autorreativas podem ser modificados por meio do editoramento do receptor

Se a IgM de superfície celular de uma célula B imatura se ligar a autoantígeno multivalente na medula óssea, irá sinalizar para a célula B reduzir a quantidade de IgM em sua superfície e manter a expressão da proteína RAG, que permite que a célula B continue rearranjando seus locos de cadeia leve. Este rearranjo posterior leva a excisão de um rearranjo já existente e, assim, a cadeia leve original não é mais produzida. A continuidade do rearranjo pode também produzir novas cadeias leve

**Figura 6.18** Muitas células autorreativas são recuperadas pelo editoramento do receptor, que altera a sua especificidade antigênica. A ligação a um autoantígeno na medula óssea faz com que uma célula B imatura continue o rearranjo do locus de cadeia leve. Isso elimina o rearranjo autorreativo existente e pode produzir um novo rearranjo de cadeia leve produzindo uma imunoglobulina que não é específica para os autoantígenos. Rearranjos sucessivos ocorrem até que um novo rearranjo não autorreativo ocorra e, então, a célula B continua seu desenvolvimento (quadros à direita) ou que não seja mais possível a realização de rearranjos e a célula B morre (quadros à esquerda).

funcionais que se unem às cadeias pesadas já existentes para produzir um novo receptor de célula B. Se esse novo receptor não reagir com os autoantígenos, então as células B poderão continuar seu desenvolvimento para célula B madura.

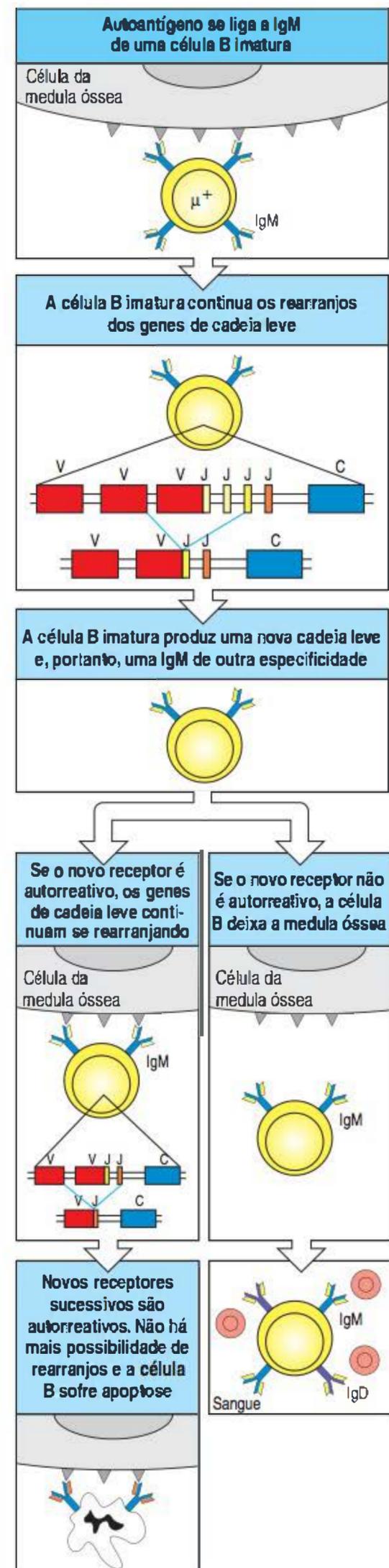
Se a autorreatividade é mantida, então outros rearranjos de genes de cadeia leve são experimentados. Este processo de tentativas de produção de receptores compatíveis a partir de rearranjos gênicos sucessivos é denominado editoramento do receptor (Figura 6.18). A multiplicidade de segmentos V e J nos genes de cadeia leve  $\kappa$  e  $\lambda$  proporciona uma grande capacidade para o editoramento dos receptores. Inevitavelmente, algumas células B usam todas as possibilidades para o rearranjo de seus genes de cadeia leve sem nunca produzir um receptor que não seja autorreativo. Estas células são marcadas para morrer por apoptose na medula óssea e serão fagocitadas pelos macrófagos. A morte seletiva dos linfócitos em desenvolvimento e a consequente remoção de seus receptores com especificidade autorreativa do repertório de células B é denominada **deleção clonal**. Cerca de 55 bilhões de células B morrem a cada dia na medula óssea, seja porque falham na produção de uma imunoglobulina funcional ou porque são autorreativas e sujeitas a seleção clonal.

O editoramento do receptor aumenta a eficiência do desenvolvimento da célula B e a probabilidade de que o rearranjo de um gene de cadeia pesada bem-sucedido não seja perdido no repertório de receptores de células B maduras porque permite que as células B imaturas mudem sua cadeia leve autorreativa por uma que não seja autorreativa. Várias células B são recuperadas pelo editoramento do receptor que constitui um mecanismo dominante para o estabelecimento da autotolerância no desenvolvimento da população de células B.

### 6-13 Células B imaturas específicas para os autoantígenos monovalentes tornam-se não responsivas ao antígeno

Diferente dos autoantígenos multivalentes, vários autoantígenos comuns são proteínas solúveis que possuem somente uma cópia de um epítipo. Células B autorreativas que se ligam aos autoantígenos monovalentes não são sinalizadas para continuarem os rearranjos dos genes de cadeia leve ou para morrer por apoptose. Em vez disso, elas tornam-se inativas e não responsivas a seus antígenos específicos. Este estado de interrupção do desenvolvimento é denominado **anergia** (Figura 6.19). As células anérgicas produzem IgM e IgD, mas diferente das células B maduras, a IgM não forma um receptor de célula B funcional e é retida dentro da célula. Embora quantidades normais de IgD estejam presentes na superfície celular, elas não ativam a célula B quando se ligam ao antígeno. As células B anérgicas podem passar para a circulação periférica, mas sua vida é de apenas 1 a 5 dias, período mais curto quando comparadas com os, aproximadamente, 40 dias de vida das células B maduras (o tempo de vida células é frequentemente expresso como a **meia-vida**, que é o período de tempo no qual a população celular é reduzida à metade de seu tamanho original).

Portanto, as células B reativas aos autoantígenos na medula óssea seguem um entre três destinos. Elas sobrevivem por meio do editoramento do receptor, que elimina sua autorreatividade, morrem por apoptose ou tornam-se anérgicas. Estes três mecanismos asseguram que as células B que deixam a medula óssea sejam tolerantes a



todos os autoantígenos presentes na medula óssea, muitos dos quais também estão presentes em outros tecidos. Este tipo de tolerância imunológica é denominado **tolerância central** porque ocorre em um órgão linfóide primário, no caso das células B, a medula óssea.

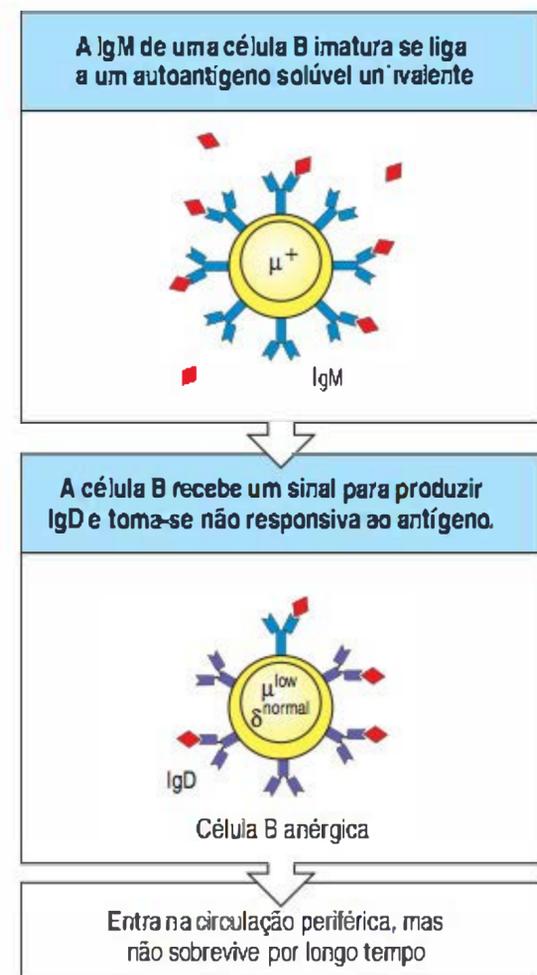
Nem todos os autoantígenos se encontram na medula óssea. A maioria dos órgãos e tecidos do organismo expressa proteínas de superfície celular tecido-específicas, proteínas secretadas e outros antígenos que são acessíveis às células B circulantes. A célula B imatura, tolerante contra os autoantígenos da medula óssea, mas reativa aos autoantígenos sanguíneos irá encontrar seus antígenos logo que deixar a medula óssea. O editoramento do receptor não é uma opção para essas células porque nessa etapa a maquinaria para o rearranjo dos seus genes de imunoglobulinas foi permanentemente inativada. Em vez disso, as células B autorreativas que se encontram fora da medula óssea tornam-se anérgicas quando encontram seu autoantígeno. A tolerância induzida aos antígenos fora da medula óssea é denominada **tolerância periférica** e remove as células B circulantes reativas contra os autoantígenos dos outros tecidos que não a medula óssea.

A tolerância periférica e a tolerância central não removem as células B reativas aos antígenos próprios presentes em locais inacessíveis às células B, como aqueles do interior das células ou aqueles que estão presentes em quantidades insuficientes para ativar as células B a sofrer apoptose ou tornar-se anérgica. Em situações de estresse, doença ou trauma, os antígenos próprios, contra os quais a população de células B não se tornou tolerante, podem tornar-se acessíveis e provocar uma resposta autoimune. Um exemplo é o caso da produção de anticorpos contra o DNA que está associada à doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico.

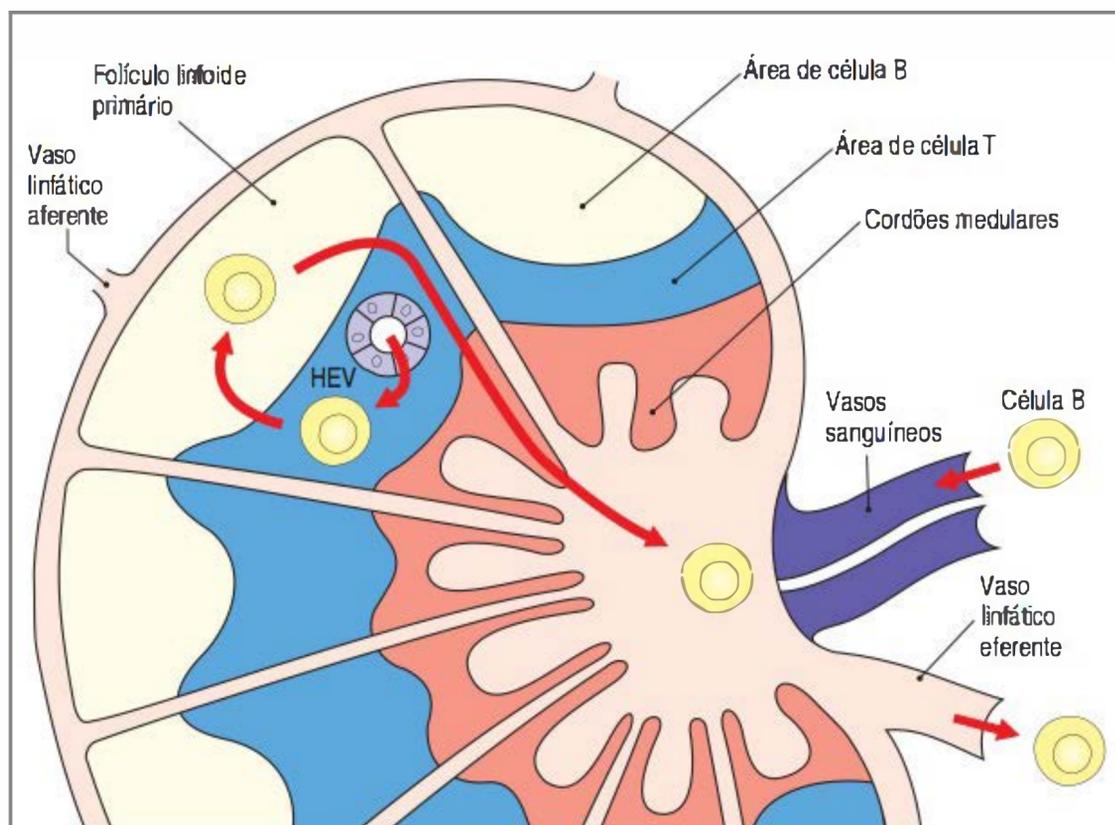
#### 6-14 A maturação e a sobrevivência das células B requerem acesso aos folículos linfóides

Depois que as células B em desenvolvimento deixam a medula óssea, elas começam a recircular entre o sangue e os tecidos linfóides secundários e a linfa (ver Figura 1.18; p. 17). Neste estágio do desenvolvimento, as células B ainda não estão completamente maduras. Elas expressam altos níveis de IgM e baixos níveis de IgD de superfície, ao passo que as células B maduras possuem baixos níveis de IgM de e altos níveis de IgD superfície. A etapa final da maturação da célula B ocorre quando uma célula B imatura entra no tecido linfóide secundário. Como os linfonodos, o baço, as placas de Peyer e outros órgãos linfóides secundários possuem uma microanatomia e funções similares, iremos nos deter na maturação das células B e sua circulação através dos linfonodos (Figura 6.20). As células B entram nos linfonodos a partir do sangue através da parede das vênulas endoteliais altas. As células B expressam o receptor **CCR7** para a quimiocina denominada **CCL21** secretada pelas células estromais no córtex dos linfonodos. O mecanismo responsável pelo alojamento das células B virgens nos órgãos linfóides secundários é o mesmo daquele usado pelos neutrófilos para entrar no tecido infectado (ver Figura 2.31), mas usam diferentes moléculas de adesão e quimiocinas. As células dendríticas dos linfonodos também secretam CCL21 e outra quimiocina, a **CCL19**, para as quais as células B são responsivas. Um gradiente de quimiocinas atrai as células B do sangue para as vênulas endoteliais altas e elas entram nos linfonodos esgueirando-se por entre as células edoteliais altas (Figura 6.21).

Uma vez dentro do linfonodo, as células B são direcionadas pelas quimiocinas a congregarem-se em uma estrutura organizada denominada **folículo linfóide primário**. Essas áreas consistem principalmente em células B entremeadas em uma rede de células estromais especializadas denominadas **células dendríticas foliculares** (FDC de *follicular dendritic cells*). Apesar de seu nome, derivado dos grandes prolongamentos celulares com os quais elas tocam as células B e umas as outras, as FDCs não têm origem hematopoiética e não são relacionadas com as células dendríticas convencionais que apresentam os antígenos às células T ou com as células dendríticas plasmacitoides que sintetizam interferon tipo I. As FDCs atraem as células B para os folículos por meio da secreção da quimiocina **CXCL13** (ver Figura 6.21). A interação entre as células B e as FDCs é mutuamente benéfica, fornecendo



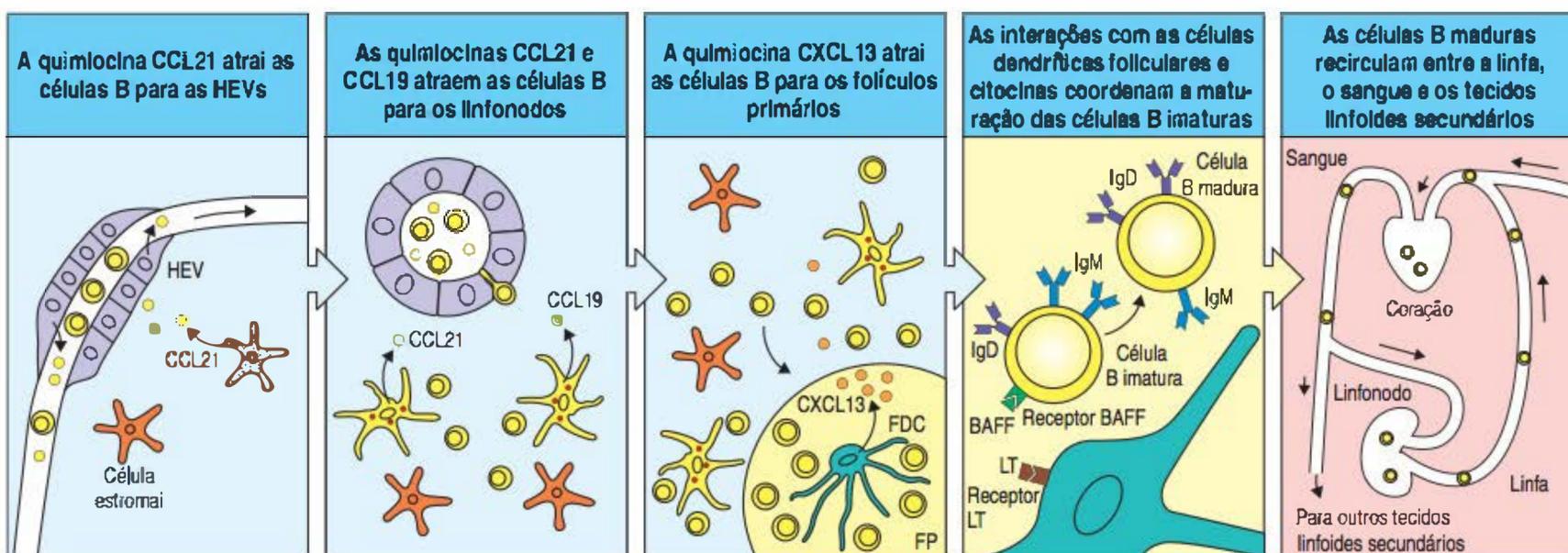
**Figura 6.19** Células B específicas para autoantígenos monovalentes desenvolvem anergia.



**Figura 6.20** Via geral da circulação das células B nos tecidos linfoides. As células B circulantes no sangue entram no córtex do linfonodo através das vênulas endoteliais altas. Desse local, elas passam para os folículos linfoides primários. Se elas não encontram o antígeno específico, deixam o folículo e saem do linfonodo pelos eferentes linfáticos. A via de circulação é a mesma para as células B imaturas e maduras e ambas competem umas com as outras para entrar nos folículos primários.

os sinais que permitem a maturação e sobrevivência das células B e preservando a integridade da rede de FDCs. A integridade das FDCs é mediada por uma proteína de superfície da célula B denominada linfotóxina (LT), que é relacionada à citocina inflamatória fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , de *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) e liga-se a um receptor da FDCs. Outro membro da família TNF, denominado **BAFF** (de *B-cell activating factor* da família TNF) também promove o desenvolvimento das células B. O BAFF é produzido por vários tipos celulares nos órgãos linfoides secundários e se liga ao receptor BAFF expresso nas células B.

Na ausência de seu antígeno específico, as células B se destacam das FDCs e deixam os linfonodos através dos linfáticos eferentes para continuar circulando no



**Figura 6.21** As células B imaturas devem passar pelos folículos primários nos tecidos linfoides secundários para tornarem-se células B maduras. As células B imaturas entram nos tecidos linfoides secundários pelas paredes das HEVs, atraídas pelas quimiocinas CCL21 e CCL19, e competem com as células B maduras para entrar no folículo primário (FP). As células dendríticas foliculares (FDCs, em verde) secretam a quimiocina CXCL13, que atrai as cé-

lulas B para o folículo. As células B imaturas que entram no folículo interagem com as proteínas das FDCs que sinalizam para finalizar a sua maturação em células B maduras. Se elas não encontram o seu antígeno específico no folículo, as células B maduras deixam o linfonodo e continuam recirculando nos tecidos linfoides secundários pela linfa e sangue. As células B imaturas que não entram no folículo também continuam recirculando, mas morrem em seguida.

organismo (ver Figura 6.21). Agora ela é uma célula B madura e, se encontrar o seu antígeno específico, em vez de se tornar anérgica ou sofrer apoptose, ela irá responder proliferando e diferenciando-se em célula plasmática produtora de anticorpos. As células B maduras que ainda não encontraram o antígeno específico são denominadas **células B virgens**. A sobrevivência das células B virgens maduras é dependente da passagem através dos folículos primários ou tecidos linfoides secundários.

A produção de células B é enorme por toda a vida do indivíduo. Na medula óssea de um adulto jovem saudável, cerca de 2,5 bilhões ( $2,5 \times 10^9$ ) de células B por dia iniciam seu programa de desenvolvimento. Da progênie destas células progenitoras, cerca de 30 bilhões de células B deixam a medula óssea e passam para a circulação. Essas células B imaturas devem competir, com a população de células B maduras circulantes já existentes, pelo acesso a um número limitado de sítios foliculares. Aquelas células B que não conseguem chegar aos folículos morrem. Esta competição favorece as células B maduras e é tão intensa que a maioria das células B imaturas não consegue entrar em um folículo e morre por apoptose após poucos dias na circulação periférica. As células B que atingem os folículos primários e tornam-se células B maduras vivem por longo tempo, mas também desaparecem do sistema com uma meia-vida de 100 dias, a não ser que sejam ativadas pelo encontro com seu antígeno específico.

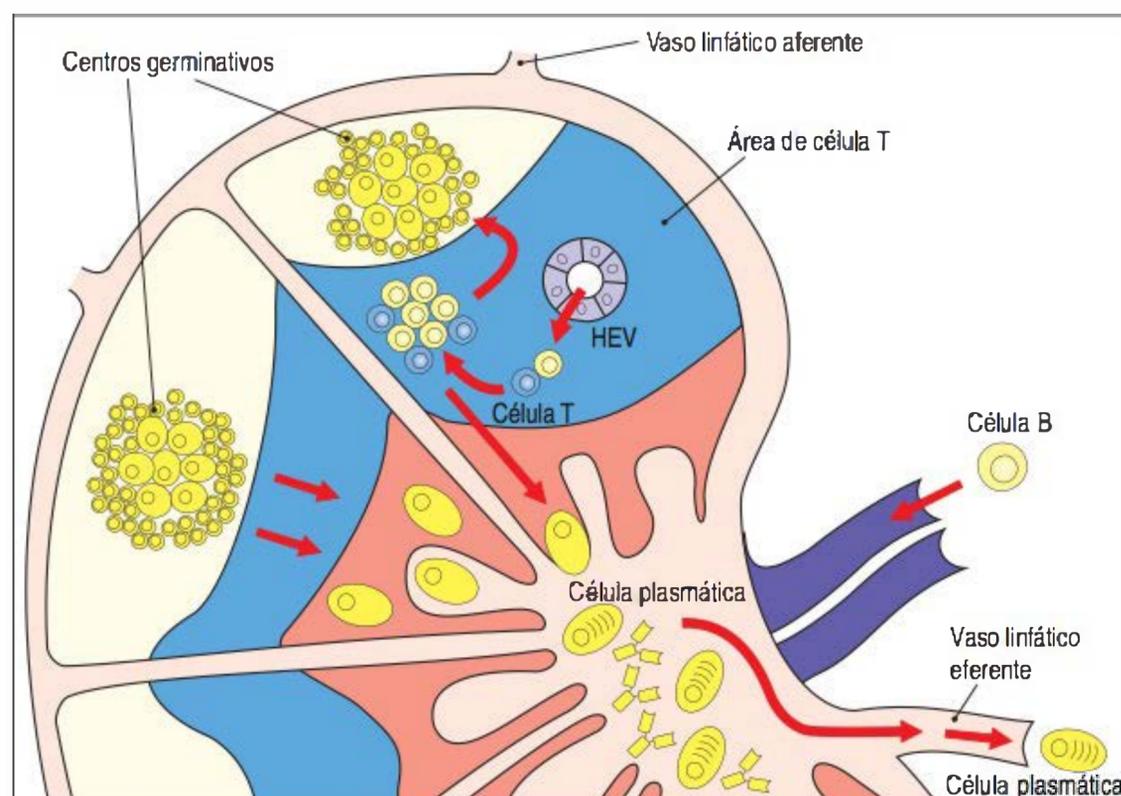
Para chegarem aos folículos linfoides primários, as células B entram no sangue e devem passar pelas áreas com agregados de célula T (ver Figura 6.20). Embora as células B anérgicas possam entrar nos folículos linfoides, elas não conseguem chegar ao folículo primário e se concentram nas adjacências entre os folículos e a zona de células T. Esta exclusão do folículo significa que elas não receberam os sinais de sobrevivência necessários e eventualmente morrem por apoptose.

### 6-15 O encontro com o antígeno leva à diferenciação das células B ativadas em células plasmáticas e células B de memória

Os tecidos linfoides secundários fornecem os locais onde as células B virgens maduras encontram seu antígeno específico. Quando isso acontece, as células B antígeno-específicas são retidas nas áreas de células T e são ativadas por células T auxiliares CD4 antígeno-específicas, como discutido no Capítulo 1. Essas células T emitem os sinais que ativam as células B a proliferar e se diferenciar. Nos linfonodos e no baço, algumas células B ativadas proliferam e diferenciam-se imediatamente em **células plasmáticas**, que secretam anticorpo IgM (ver Figura 6.21). A secreção de anticorpos é consequência de uma mudança no processamento do mRNA de cadeia pesada que leva a síntese da forma secretada da imunoglobulina ao invés da forma ligada a membrana (ver Seção 4-13).

As células plasmáticas são especializadas para a síntese e secreção contínua de anticorpo. As organelas celulares envolvidas na síntese e na secreção de proteínas tornam-se bem desenvolvidas, sendo de 10 a 20% do total das proteínas produzidas pela célula anticorpos. Como parte desse programa de diferenciação terminal, a célula plasmática para de se dividir e não expressa mais imunoglobulina de superfície celular e moléculas do MHC de classe II. Portanto, elas tornam-se não responsivas ao antígeno e à interação com as células T.

Outras células B ativadas migram para os folículos primários próximos, que alteram sua morfologia tornando-se **folículos linfoides secundários** contendo os **centros germinativos** (Figura 6.22). Nesse local, as células B ativadas tornam-se grandes linfoblastos em proliferação denominados **centroblastos**, que maturam em células B de divisão mais lenta, denominadas **centrócitos**, que, por sua vez, sofrem troca de isotipo e hipermutação somática. Aquelas células B que produzem imunoglobulina de superfície com afinidade mais alta pelo antígeno são selecionadas pelo processo de maturação da afinidade (ver Seção 4-14), que ocorre nos centros germinativos. Poucas semanas após a formação do centro germinativo, a intensa atividade celular,



**Figura 6.22** As células B maduras que encontram o antígeno nos tecidos linfoides secundários formam os centros germinativos e sofrem diferenciação em células plasmáticas. Esta é uma ilustração de um linfonodo. Uma célula B virgem madura entra no linfonodo pela HEV, circula no linfonodo e encontra o antígeno no córtex. O antígeno é levado pela linfa aferente que drena de um tecido infectado. A célula B é ativada por uma célula T auxiliar CD4 (em azul) na borda entre o folículo e a área de células T, formando um foco primário de células em divisão. A partir daí, algumas células B migram diretamente para os cordões medulares e se diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Outras células B migram para o folículo primário para formar o centro germinativo. As células B continuam a se dividir e diferenciar nos centros germinativos. As células B ativadas migram dos centros germinativos para a medula do linfonodo ou para a medula óssea para completar sua diferenciação em células plasmáticas.

denominada de reação do centro germinativo, desaparece e o centro germinativo reduz de tamanho.

As células que sobrevivem ao processo de seleção da maturação da afinidade proliferam ainda mais como linfoblastos, e a maioria migra dos centros germinativos para outros locais nos folículos linfoides secundários ou para a medula óssea, onde completam sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos de alta afinidade e de outro isotipo. A resposta imune primária diminui, as células B dos centros germinativos se desenvolvem em células B de memória, inativas e em repouso com receptores de antígenos de isotipo trocado e de alta afinidade. A produção de células B de memória, após o encontro bem-sucedido com o antígeno, estabelece uma especificidade para o antígeno útil e permanente para o repertório de células B.

As células B de memória persistem por longos períodos e durante sua recirculação pelo organismo, elas necessitam apenas um estímulo intermitente no ambiente folicular. Elas são mais facilmente ativadas quando encontram o antígeno do que as células B virgens. Sua rápida ativação e diferenciação em células plasmáticas e o encontro subsequente com o antígeno permitem o desenvolvimento de uma resposta de anticorpo secundária mais rápida e intensa do que na resposta primária. Isso também explica porque a IgG e outros isotipos, que não a IgM, predominam nas respostas secundárias.

Quando as células B tornam-se comprometidas com a diferenciação em células plasmáticas, elas migram para locais específicos nos tecidos linfoides. Nos linfonodos são os cordões medulares, e no baço é a polpa vermelha. Nos tecidos linfoides associados ao intestino, as células plasmáticas migram para a lâmina própria, que se localiza logo abaixo do epitélio intestinal. As células plasmáticas também migram dos linfonodos e do baço para a medula óssea, que se torna o principal local de produção de anticorpos. Assim, de certa maneira, a vida de uma célula B começa e termina na medula óssea.

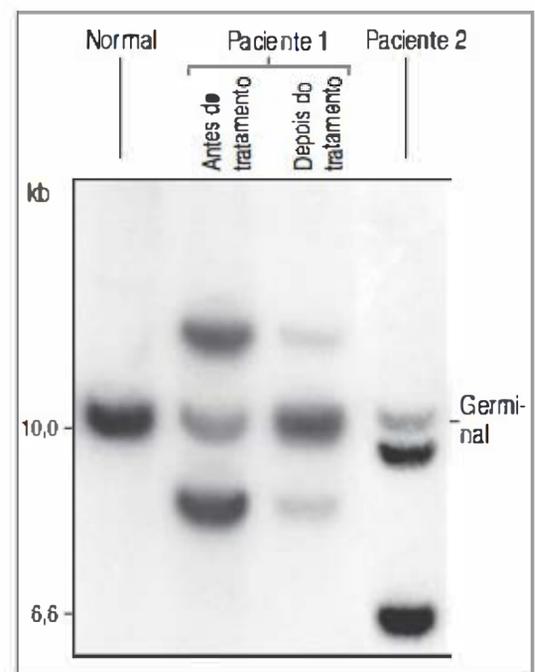
## 6-16 Diferentes tipos de tumores de células B refletem os diferentes estágios do desenvolvimento

O estudo dos tumores de células B permitiu a melhor compreensão do desenvolvimento das células B e do controle geral de crescimento celular. Os tumores de células B surgem das linhagens B-1 e B-2 e das células B em diferentes estágios de

maturação e diferenciação. O princípio geral de que um tumor representa o crescimento descontrolado de uma única célula transformada é ilustrado pelos tumores derivados das células da linhagem B. Em um tumor de célula B, cada célula possui um rearranjo gênico de imunoglobulina idêntico, que é a prova de que elas são derivadas da mesma célula ancestral. Embora as células de um determinado tumor de célula B sejam heterogêneas, as células B de tumores de diversos pacientes possuem diferentes rearranjos, que refletem os múltiplos rearranjos encontrados nas células B normais e de uma pessoa saudável (Figura 6.23).

Os tumores mantêm as características do tipo celular do qual tiveram origem, principalmente quando o tumor é diferenciado e de crescimento lento. Esse princípio é ilustrado pelos tumores de células B. Tumores humanos correspondem a todos os estágios do desenvolvimento das células B já descritos, desde o progenitor mais imaturo até uma célula plasmática altamente diferenciada (Figura 6.24). Entre as características mantidas pelos tumores é a sua localização em locais definidos nos tecidos linfoides. Os tumores derivados de células B virgens maduras crescem nos folículos dos linfonodos e formam os **linfomas de células dos centros foliculares**, ao passo que os tumores de células plasmáticas, denominados **mielomas**, propagam-se na medula óssea.

Embora a Doença de Hodgkin tenha sido um dos primeiros tumores a ser tratado com sucesso por radioterapia, a origem do tumor, como de células B dos centros



**Figura 6.23** Os tumores de células B são de origem clonal. A imagem mostra a eletroforese em gel de agarose da digestão de amostras de DNA de células sanguíneas com enzimas de restrição, que foi marcado para revelar fragmentos contendo a região J da cadeia pesada de imunoglobulina. Em uma pessoa normal (coluna da esquerda) somente o fragmento correspondente à configuração germinal é observada e é devido, principalmente, a outros tipos celulares que não células B. A diversidade dos rearranjos gênicos nas células B na amostra é tamanha que os fragmentos correspondentes aos rearranjos individuais são muito fracos para serem vistos. Por outro lado, pacientes com tumores de células B (paciente 1 e paciente 2) produzem três fragmentos, um correspondente aos genes de cadeia pesada não rearranjados das células não B e dois que correspondem ao rearranjo dos dois alelos gênicos de cadeia pesada na abundante população clonal de células tumorais. Para cada paciente, os dois alelos são rearranjados diferentemente e, por isso, dão origem a fragmentos em diferentes posições. O tratamento antitumor administrado ao paciente 1 parece reduzir a carga tumoral a julgar pela intensidade relativa dos fragmentos derivados do tumor e do fragmento representando as células germinais. Imagem cortesia de T. Vulliamy e L. Luzzatto.

Nome do tumor	Célula normal equivalente e estágio de desenvolvimento	Localização	Situação dos genes V de Ig	
Leucemia linfocítica aguda (ALL)	Progenitor linfoide	Medula óssea e sangue	Não mutado	
Leucemia de célula pré-B	Célula pré-B		Não mutado	
Linfoma de células do manto	Célula B virgem em repouso	Peiifeia	Não mutado	
Leucemia linfocítica crônica	Célula B ativada ou de memória		Normalmente não mutado	
Linfoma de células do centro folicular Linfoma de Burkitt	Célula B de memória madura Assemelha-se às células B do centro germinal		Mutado com variabilidade intraclonal	
Linfoma de Hodgkin	Células B do centro germinal		Mutado com +/- variabilidade intraclonal	
Macroglobulinemia de Waldenström	Célula B secretora de IgM		Mutado sem variabilidade clonal	
Mieloma múltiplo	Célula plasmática. Vários isotipos		Medula óssea	Mutado sem variabilidade clonal

**Figura 6.24** Diferentes tumores de células B refletem a heterogeneidade dos estágios de desenvolvimento e diferenciação das populações de células B normais. Cada tipo tumoral corresponde a um estado normal do desenvolvimento ou diferenciação da célula B. As células tumorais possuem propriedades similares às suas células equivalentes normais, migram para os mesmos locais nos tecidos linfoides e apresentam padrões similares de expressão de glicoproteínas de superfície celular.

germinativos, foi apenas descoberta recentemente. Como resultado de uma mutação somática, as células tumorais não possuem mais receptor de antígeno. Elas apresentam uma morfologia dendrítica estranha e são conhecidas como células de Reed-Stenberg. Esta doença se apresenta clinicamente de várias formas. Em alguns pacientes, ela é dominada por células T não malignas que são estimuladas pelas células tumorais, e em outros, ocorre os dois tipos de células Reed-Stenberg e células B malignas de aparência mais normal que possuem idênticos rearranjos gênicos de imunoglobulinas.

Os tumores de células B são valiosos para o estudo do sistema imune. Sua singularidade fornece células que representam o que ocorre normalmente, mas podem ser obtidas em grandes quantidades, o que é anormal. As primeiras sequências de aminoácidos de moléculas de anticorpos foram obtidas de pacientes com tumores de células plasmáticas, cujos fluidos corporais são dominados por anticorpos de uma única especificidade.

## Resumo

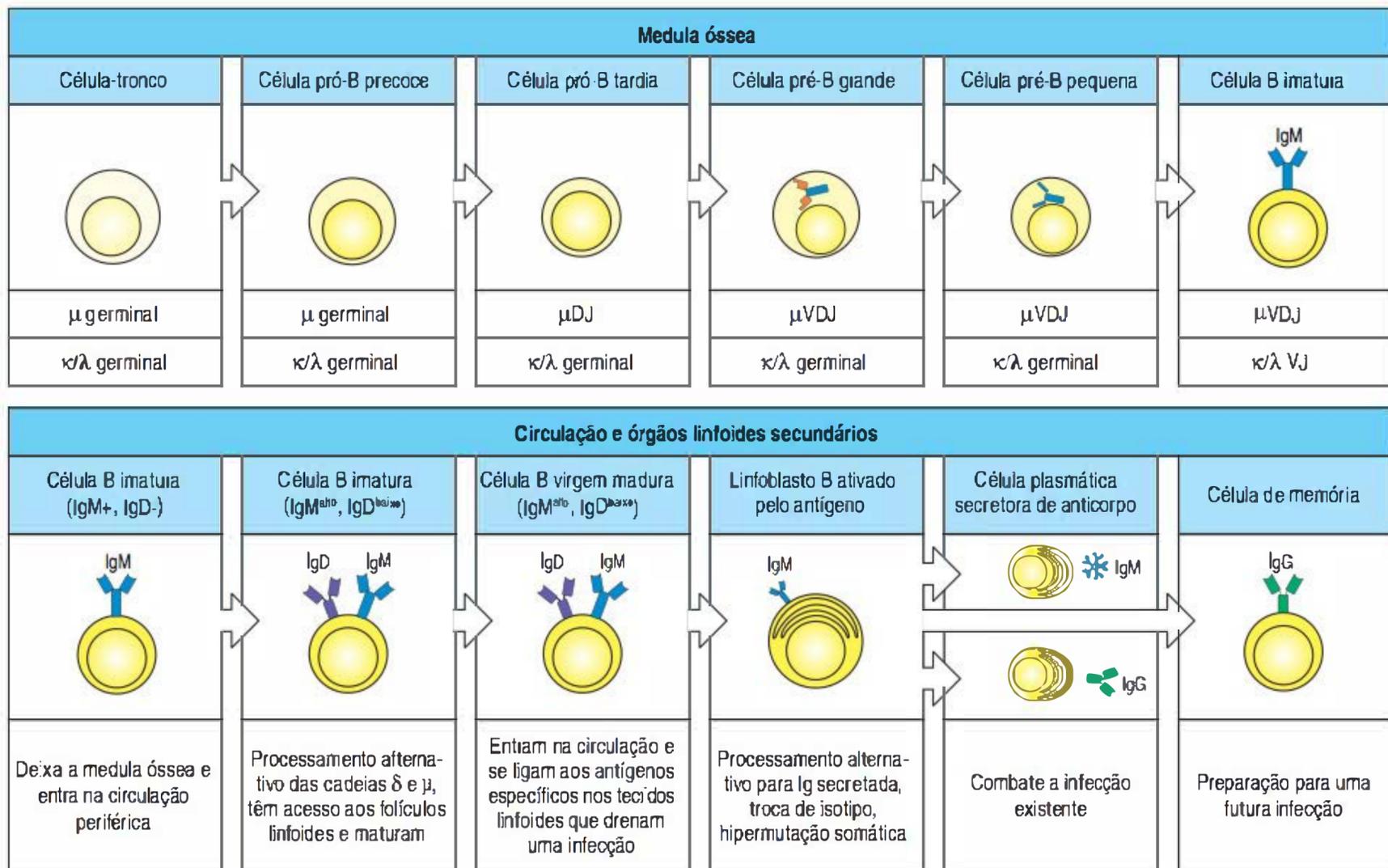
O desenvolvimento das células B é desperdiçado porque a grande maioria das células B morre sem nunca contribuir para a resposta imune. A primeira parte deste capítulo descreveu como somente cerca da metade das células B em desenvolvimento é bem-sucedida na produção de imunoglobulinas e atinge o estágio de células B imaturas produtoras de IgM de superfície. Na segunda parte, vimos que as imunoglobulinas produzidas pela maioria das células B imaturas são autorreativas, ao invés de serem benéficas para a saúde humana, e sua sobrevivência é a causa potencial das doenças autoimunes. Na medula óssea, o editoramento do receptor permite que muitas das células B autorreativas específicas para autoantígenos multivalentes mudem sua cadeia leve, modificando suas imunoglobulinas de modo que não sejam mais reativas aos antígenos próprios. Aquelas células que não produzem uma cadeia leve adequada são eliminadas por apoptose. Células B autorreativas específicas para autoantígenos univalentes tornam-se anérgicas, um estado no qual sua sinalização é prejudicada, e morrem por negligência. Quando as células B imaturas saem da medula óssea para outros tecidos, elas encontram outros autoantígenos que não estavam presentes na medula óssea. As células B específicas para esses autoantígenos morrem de forma rápida por apoptose ou lentamente por anergia e não podem ser salvas pelo editoramento do receptor. As células B sobreviventes, que agora expressam pouca IgM e IgD de superfície, permanecem imaturas e, para completar sua maturação, devem entrar nos folículos linfoides primários e interagir com as células dendríticas foliculares. Na competição entre as células B para o acesso aos folículos somente 20% das células B imaturas maturam e sobrevivem por mais de alguns dias.

As células B maduras que possuem altos níveis de IgD e baixos níveis de IgM em sua superfície, movem-se pelos tecidos linfoides secundários a procura de infecção e antígenos derivados dos patógenos, que irão se ligar aos seus receptores de células B. Se, em um período entre 50 e 100 dias, elas não encontram o antígeno específico, as células B morrem. Somente se a célula B encontrar o antígeno específico, seu clone será expandido e mantido por toda a vida do indivíduo. Tão logo o clone é expandido, as células B começam a se diferenciar e divergir. Algumas se tornam células plasmáticas, que atuam imediatamente à necessidade de anticorpo antígeno-específico, ao passo que outras se tornam células de memória que fornecem imunidade por toda a vida. Além dessas mudanças, as células B de um clone hipermutam suas imunoglobulinas (ver *Seção 4-14*). A maioria das células B que expressam imunoglobulinas mutantes é abandonada, e somente aquelas que produzem anticorpos de alta afinidade são selecionadas para sobreviver e fornecer a resposta de células B ao patógeno.

## Resumo do Capítulo 6

Os linfócitos B são células altamente especializadas cuja única função é a de reconhecer os antígenos estranhos por meio de suas imunoglobulinas de superfície e se

diferenciar em células plasmáticas que secretam anticorpos da mesma especificidade antigênica. Cada célula B expressa imunoglobulina de uma única especificidade, mas como uma população, as células B expressam um repertório diverso de imunoglobulinas. Isso permite que a resposta de células B contra qualquer antígeno seja altamente específica. A diversidade de imunoglobulinas é o resultado do arranjo pouco comum e do modo de expressão dos genes de imunoglobulinas. Nos progenitores de células B, os genes de imunoglobulinas estão na forma de agrupamentos de diferentes segmentos gênicos, que podem ser reunidos em várias combinações diferentes. O rearranjo gênico ocorre na medula óssea e é independente do fato de a célula B ter encontrado seu antígeno específico. O rearranjo gênico necessário para a expressão de uma imunoglobulina de superfície funcional segue um programa: as etapas sucessivas definem o estágio independente do antígeno no desenvolvimento das células B, como é apresentado na **Figura 6.25**. A taxa de sucesso para cada rearranjo está longe de ser ideal, mas o uso de uma série de passos graduais de reações permite que a qualidade do produto seja avaliada em pontos críticos de controle, após o rearranjo dos genes de cadeias pesada e leve. Um falha em qualquer etapa leva à eliminação do sinal positivo e morte da célula B por apoptose. O rearranjo gênico é controlado de modo que somente um gene de cadeia pesada funcional e um gene de cadeia leve funcional sejam produzidos em cada célula. Assim, cada célula B produz uma imunoglobulina de uma única especificidade pelo antígeno. Por um curto período, após o rearranjo gênico de imunoglobulina bem-sucedido, qualquer interação com o antígeno específico leva à eliminação ou inativação da célula imatura, tornando a população de células B maduras tolerantes aos constituintes normais do organismo.



**Figura 6.25** Resumo dos principais estágios do desenvolvimento das células B. Os quadros superiores resumem os estágios iniciais do desenvolvimento na medula óssea. A situação dos genes de cadeia pesada ( $\mu$ ) e dos genes de cadeia leve ( $\kappa/\lambda$ ) das imunoglobulinas está apresentada abaixo de cada quadro. Os quadros

inferiores resumem o desenvolvimento das células B após deixarem a medula óssea, entrar nos tecidos linfoides secundários e serem ativadas pelos antígenos específicos derivados dos patógenos. O diagrama refere-se somente ao desenvolvimento das células B-2.

A cada dia, a medula óssea envia bilhões de novas células B virgens maduras para a circulação periférica. Entretanto, há um espaço limitado para as células B nos tecidos linfoides secundários e, a não ser que a célula B virgem encontre seu antígeno específico, ela provavelmente morrerá em poucas semanas. Assim, o repertório de células B nunca é o mesmo, e as especificidades recém-produzidas estão sendo continuamente avaliadas contra antígenos de micro-organismos que causam infecção. A ligação do antígeno à imunoglobulina de superfície de uma célula B no tecido linfóide secundário inicia um programa de desenvolvimento e proliferação celular dependente do antígeno e subsequente diferenciação terminal, como apresentado na Figura 6.25. Após o encontro com o antígeno nos tecidos linfoides secundários, a célula B se diferencia diretamente em célula plasmática produtora de IgM secretada ou sofre hipermutação somática, troca de isotipo e maturação da afinidade nos centros germinativos antes de se diferenciarem em células plasmáticas ou células B de memória de vida longa. O produto final do desenvolvimento das células B é a célula plasmática, cuja imunoglobulina de superfície não é mais expressa, e todos os recursos celulares são destinados à produção de anticorpos secretados.

## Questões

- 6-1** Coloque as seguintes frases sobre a vida das células B na ordem cronológica correta.
- Seleção negativa.
  - Ataque a infecção.
  - Encontro com a infecção.
  - Procura por infecção.
  - Seleção positiva.
- 6-2** Coloque os seguintes estágios de desenvolvimento das células B na ordem cronológica correta.
- Célula pró-B precoce.
  - Célula pré-B grande.
  - Célula B imatura.
  - Célula-tronco.
  - Célula pré-B tardia.
  - Célula pré-B pequena.
- 6-3**
- Discuta a importância das células estromais da medula óssea para o desenvolvimento das células B.
  - Qual será o efeito de anticorpos anti-IL-7 no desenvolvimento das células B na medula óssea e em que estágio o desenvolvimento seria prejudicado? Explique sua resposta.
- 6-4**
- Quais são os dois principais pontos de controle do desenvolvimento das células B na medula óssea?
  - Qual é o destino das células B em desenvolvimento que produzem cadeias pesada e leve (i) funcionais e (ii) não funcionais?
  - Explique como esses dois pontos de controle estão relacionados com o processo de exclusão alélica que assegura que somente um locus de cadeia pesada e um locus de cadeia leve produzam produtos gênicos funcionais.
- 6-5** Qual seria a consequência se a transferase deoxinucleotidil terminal (TdT) fosse expressa durante todo o desenvolvimento da célula pré-B pequena?
- 6-6** O que acontece após a produção de uma cadeia  $\mu$  funcional como receptor de célula pré-B?
- As proteínas RAG são degradadas.
  - A estrutura da cromatina do locus de cadeia pesada é reorganizada para prevenir o rearranjo gênico.
  - A transcrição dos genes *RAG1* e *RAG2* é interrompida.
  - Ocorre a exclusão alélica de uma segunda cadeia  $\mu$ .
  - Todas as afirmativas acima são verdadeiras.
- 6-7**
- Descreva três propriedades que distinguem as células B-1 das células B-2.
  - Você acha que as células B-1 devem ser categorizadas como participantes da resposta imune inata ou da resposta imune adquirida? Explique.
- 6-8** Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras para os centrócitos?
- Ocorre hipermutação somática.
  - São grandes células em proliferação.
  - A troca de isotipo é finalizada.
  - Produzem formas secretadas de imunoglobulinas.
  - Não possuem moléculas do MHC de classe II na sua superfície.
- 6-9** Qual das seguintes afirmativas são corretas com relação a seleção negativa das células B?
- A seleção negativa é um processo que ocorre nos órgãos linfoides secundários.
  - A seleção negativa é um processo que ocorre na medula óssea, mas não nos órgãos linfoides secundários.

- c. A seleção negativa assegura que as células B portadoras de receptores para patógenos, que não serão encontrados durante a vida do indivíduo, serão eliminadas para dar lugar às células B portadoras de receptores úteis.
- d. A seleção negativa elimina as células B no final de uma infecção encerrando uma resposta imune, uma vez que o patógeno foi removido do organismo.
- e. A seleção negativa assegura que as células B autorreativas sejam proibidas de surgirem no organismo.

**6-10** A tolerância imunológica no repertório de células B é denominada tolerância \_\_\_\_\_ quando ocorre nos órgãos linfoides primários e tolerância \_\_\_\_\_ quando é induzida fora da medula óssea.

- a. primária; secundária
- b. apoptótica; anérgica
- c. estromal; folicular
- d. mediada pelo receptor; sistêmica
- e. central; periférica.

**6-11** Qual é o papel dos folículos linfoides primários na eliminação das células B que possuem receptores específicos para os autoantígenos solúveis?

**6-12** Quais das seguintes afirmativas caracterizam as células plasmáticas?

- a. Elas diferenciam-se na medula dos linfonodos e da medula óssea.
- b. Elas dedicam 10 a 20% da síntese total de proteínas à produção de anticorpos.
- c. Apresentam níveis elevados de moléculas do MHC de classe II.
- d. Elas sofrem extensa proliferação nos centros germinativos.
- e. Elas produzem imunoglobulina secretada e não a forma ligada a membrana.

**6-13**

- A. Explique por que a memória imunológica é importante na imunidade adquirida.

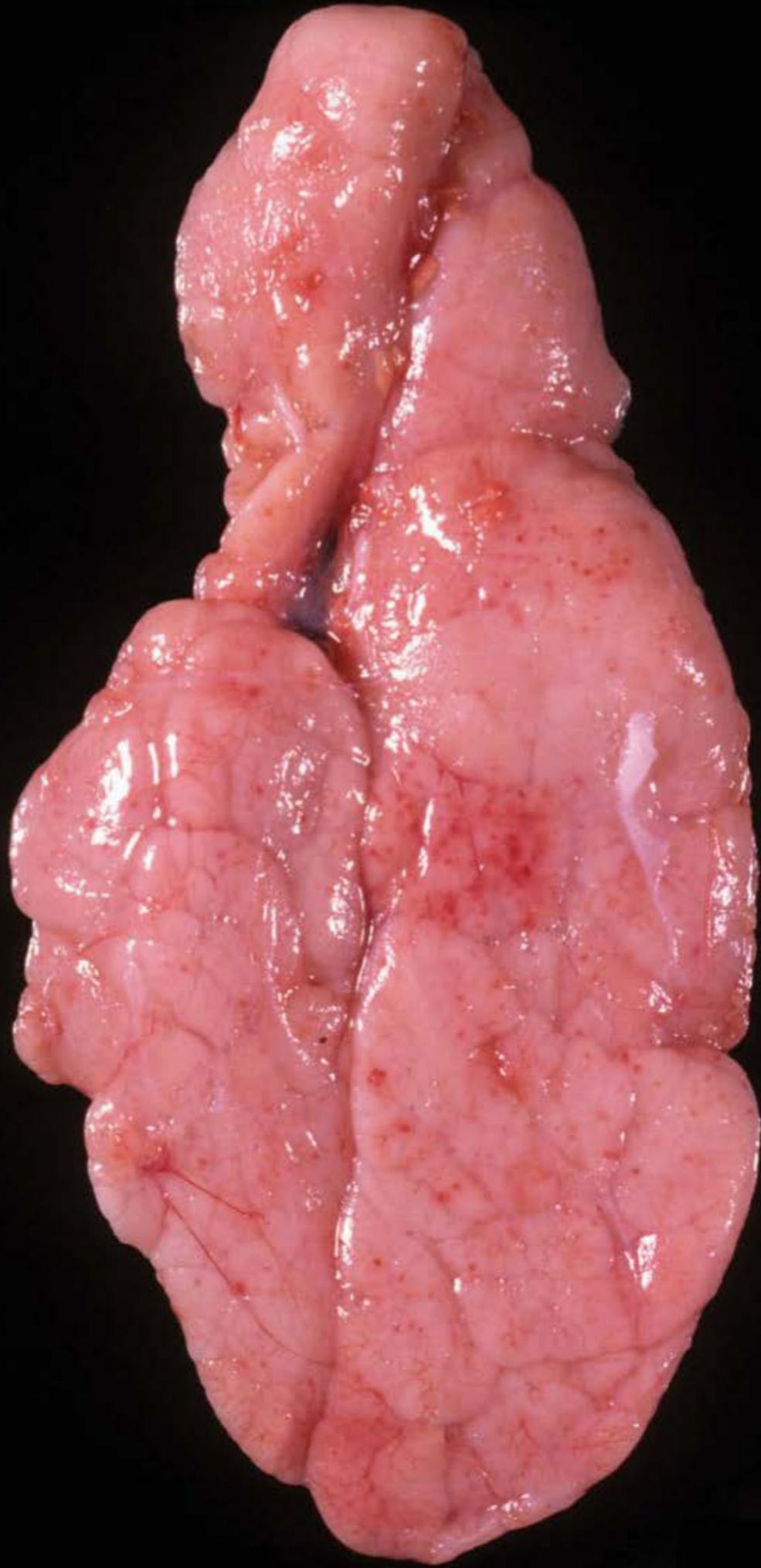
- B. Descreva como a imunoglobulina, expressa durante a resposta imune primária, difere quantitativa e qualitativamente da imunoglobulina expressa durante a resposta imune secundária.

**6-14** Os tumores de células B se originam durante os diferentes estágios do desenvolvimento das células B, durante sua maturação na medula óssea ou após a maturação e exportação para a periferia.

- A. Explique por que as células B isoladas de um determinado tumor de célula B expressam a mesma imunoglobulina.
- B. Como a imunoglobulina expressa nas células de leucemia de células pré-B podem ser diferentes daquelas expressas pelas células B imaturas?

**6-15** Yasuo Yamagata, de 63 anos, sentia fortes dores nas costas por várias semanas até consultar com seu médico. Ele também se queixava de cansaço e apresentava-se pálido. O exame de sangue mostrou uma contagem de  $3,2 \times 10^6/\mu\text{L}$  de hemácias (normal:  $4,2-5,0 \times 10^6/\mu\text{L}$ ),  $2.800/\mu\text{L}$  de leucócitos (normal:  $5.000/\mu\text{L}$ ), uma taxa de sedimentação de 30 mm/h (normal:  $<20$  mm/h) e 4.500 mg/dL de IgG (normal: 600-1.500 mg/dL). Os níveis de IgA e IgM estavam bem abaixo do normal. Uma avaliação óssea mostrou lesões líticas nas vértebras, costelas e crânio. Uma amostra da medula óssea mostrou 75% de infiltração por células plasmáticas. Uma elevada proteinúria na urina foi confirmada como proteínas de Bence-Jones (cadeias leves de imunoglobulinas). O paciente foi diagnosticado com mieloma múltiplo de IgG  $\lambda$  e iniciou quimioterapia. Qual das seguintes afirmativas é consistente com esse tipo de tumor maligno de células plasmáticas?

- a. A IgG sérica é policlonal.
- b. A anemia e neutropenia é resultado da infiltração de células plasmáticas na medula óssea e consequente limitação de espaço.
- c. A suscetibilidade a infecções piogênicas não é afetada.
- d. A IgG sérica consiste em IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 em proporções aproximadamente iguais.
- e. As cadeias leve  $\kappa$  e  $\lambda$  estão presentes em excesso na urina.



Glândula timo onde ocorre o desenvolvimento das células T.

## Capítulo 7

# Desenvolvimento dos linfócitos T

As vias de desenvolvimento dos linfócitos T e B possuem muitas características em comum: os dois tipos celulares são derivados das células-tronco da medula óssea e, durante seu desenvolvimento, precisam sofrer rearranjo gênico para produzirem seus receptores de antígenos. Entretanto, enquanto as células B rearranjam seus genes de imunoglobulinas ainda na medula óssea, as precursoras das células T deixam a medula óssea e migram para outro órgão linfóide primário, o timo, antes de rearranjar seus genes de receptores de células T. Os rearranjos gênicos durante o desenvolvimento das células T ocorrem de maneira muito similar aos das células B, mas com algumas diferenças, a principal é a formação de duas linhagens distintas de células T, uma expressa os receptores  $\alpha:\beta$  e a outra os receptores  $\gamma:\delta$  (ver Seção 5-5).

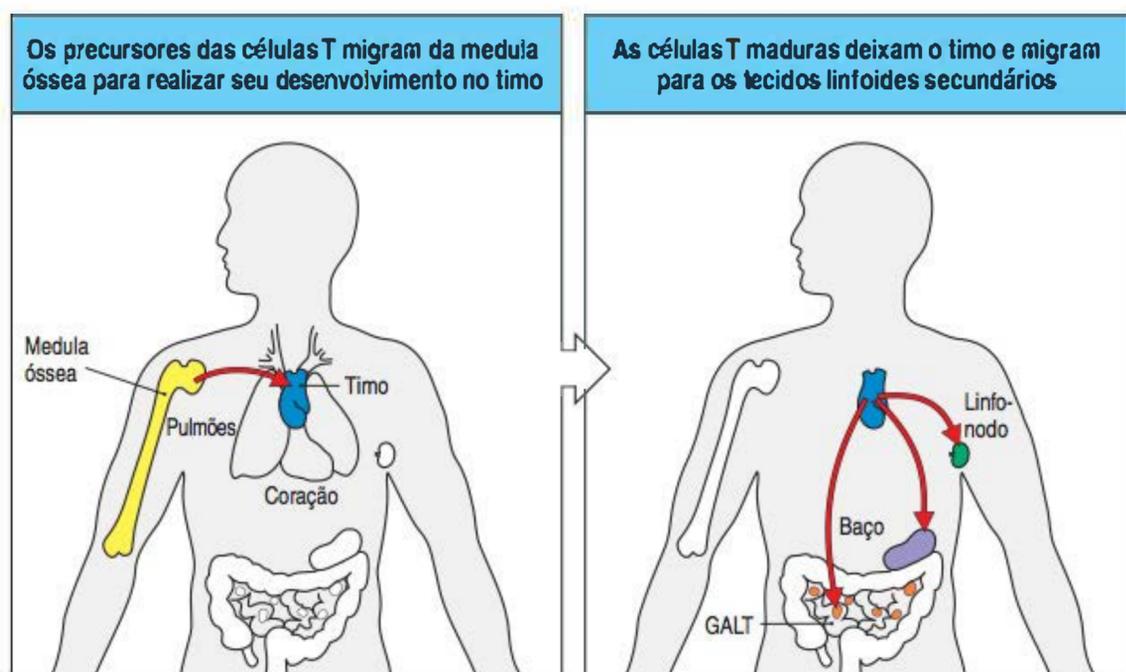
Como vimos no Capítulo 5, os receptores de células T não reconhecem os peptídeos antigênicos isoladamente, mas como um complexo com as moléculas do MHC (ver Seção 5-14). A principal função do timo é assegurar que as células T maduras de um indivíduo possuam os receptores que reconhecem os peptídeos, no contexto das isoformas das moléculas do MHC de classe I e II expressas por aquele indivíduo, isto é, seu próprio MHC. Isso é obtido por um processo de seleção positiva no timo, que produz sinais de sobrevivência para aquelas células T imaturas com receptores que interagem com uma molécula do MHC própria fazendo com que as células T imaturas que não possuem tais receptores morram por negligência. As células T imaturas selecionadas positivamente sofrem um processo seletivo adicional, denominado seleção negativa, que induz a morte das células T cujos receptores se ligam fortemente às moléculas do MHC próprias e, portanto, são autorreativas. Devido à seleção positiva e negativa, as células T maduras que deixam o timo para circular pelos órgãos linfóides secundários são tolerantes aos autoantígenos, são responsivas aos antígenos estranhos apresentados pelas moléculas do MHC próprias e prontas para combater uma infecção.

Na primeira parte deste capítulo, seguiremos as etapas do rearranjo gênico que produz o repertório primário dos receptores de células T. Na segunda parte, descreveremos os processos de seleção positiva e negativa que atuam neste repertório, no timo, para produzir a população de células T virgens maduras circulantes.

### Desenvolvimento das células T no timo

As células T são linfócitos que se originam das células-tronco da medula óssea, mas saem para maturar no timo (**Figura 7.1**). Com a descoberta desta via de desenvolvimento, esses linfócitos eram denominados **linfócitos timo-dependentes**, conhecidos também como **linfócitos T** ou **células T**. Duas linhagens de células T se





**Figura 7.1** Os precursores de células T migram da medula óssea para o timo para maturar. As células T derivam das células-tronco da medula óssea cuja progênie migra, no sangue, da medula para o timo (quadro à esquerda), onde ocorre o desenvolvimento das células T. As células T maduras deixam o timo através do sangue para migrar aos tecidos linfoides secundários (quadro à direita) e então voltam para a circulação pela linfa. Na ausência de ativação pelo antígeno-específico, as células T maduras continuam a recircular entre o sangue, os tecidos linfoides secundários e a linfa. (GALT = tecido linfóide associado ao intestino [*de gut-associated lymphoid tissue*]).

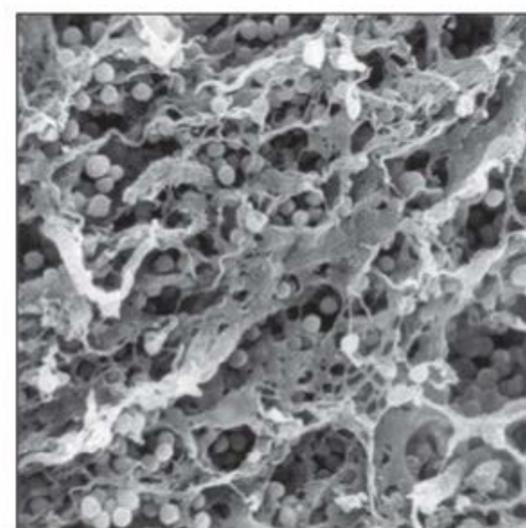
desenvolvem no timo: a maioria são as células T  $\alpha:\beta$  e a minoria são as células T  $\gamma:\delta$ . Essas linhagens se desenvolvem paralelamente a partir de um **precursor de célula T** comum. Durante seu desenvolvimento no timo, as células T imaturas também começam a expressar outras glicoproteínas de superfície celular relacionadas com suas funções na resposta imune. Entre elas as mais importantes são as CD4 e CD8, os correceptores que distinguem as duas subpopulações de células T  $\alpha:\beta$  que reconhecem os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II e de classe I, respectivamente.

### 7-1 Células T se desenvolvem no timo

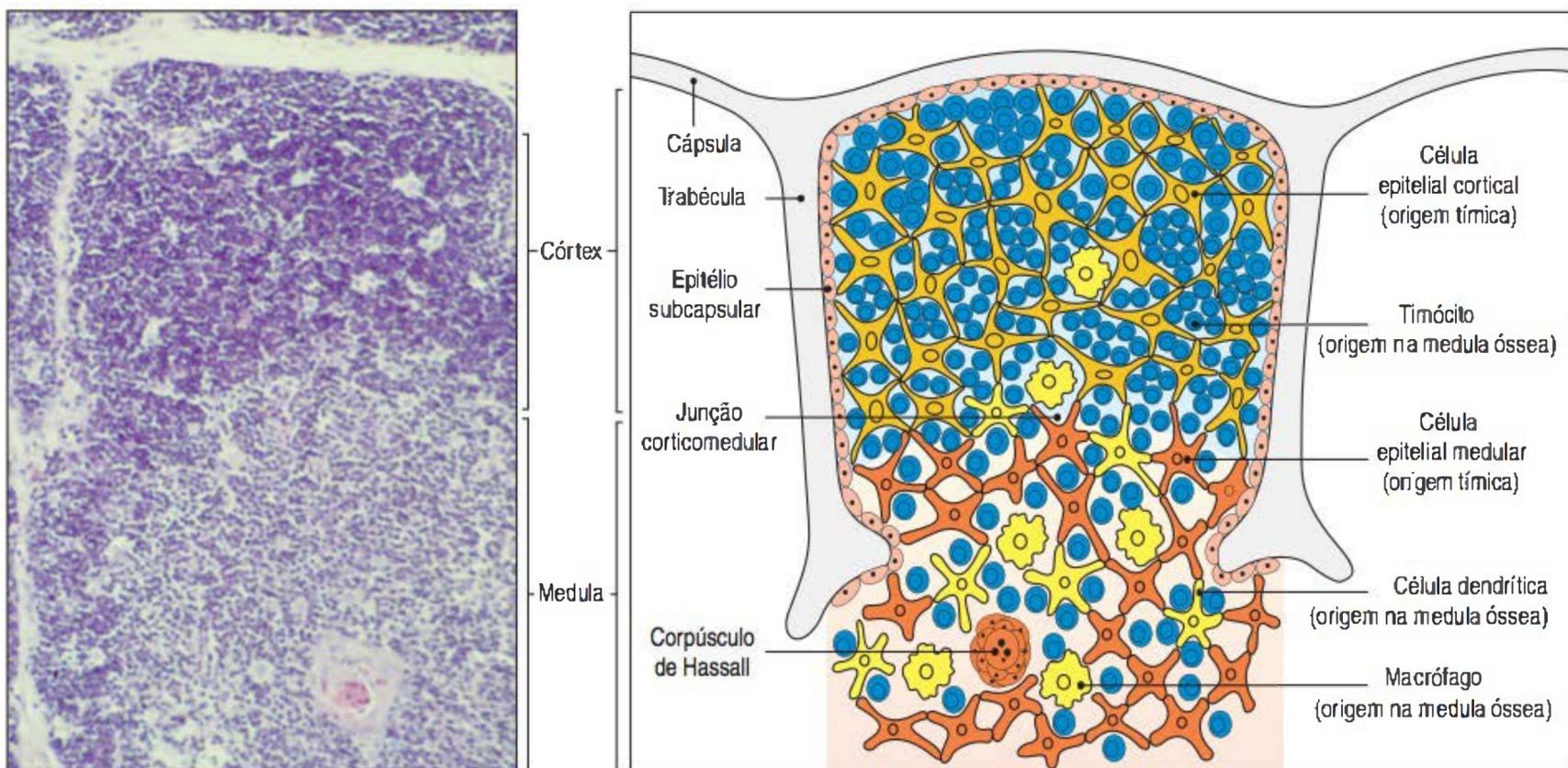
O timo é um órgão linfóide localizado na porção anterossuperior do tórax, logo acima do coração. Este órgão é dedicado ao desenvolvimento das células T e contém células T imaturas, denominadas **timócitos**, que estão embebidas em uma rede de células epiteliais – o estroma tímico (**Figura 7.2**). Junto com outros tipos celulares, esses elementos formam o córtex externo, denso, e uma região mais interna e menos densa, a medula (**Figura 7.3**). O timo é considerado um órgão linfóide primário porque participa da produção dos linfócitos úteis e não com sua aplicação aos problemas de infecções. Diferente dos órgãos linfoides secundários, que desempenham esta última função, o timo não está envolvido na recirculação dos linfócitos e não recebe a linfa de outros tecidos. O sangue é a única via pela qual as células progenitoras entram no timo e deixam este órgão como células T maduras.

Durante o desenvolvimento embrionário do timo, as células epiteliais do córtex originam-se das células do ectoderma, ao passo que as da medula derivam das células do endoderma. Juntos, estes dois tipos de células epiteliais formam um timo rudimentar, denominado **esboço tímico**, que subseqüentemente torna-se colonizado por células progenitoras da medula óssea. As células progenitoras dão origem aos timócitos e às células dendríticas, sendo estas últimas as que povoam a medula tímica (ver **Figura 7.3**). Independente destas progenitoras, o timo também é colonizado por macrófagos derivados da medula óssea, os quais, embora estejam mais concentrados na medula, também estão dispersos no córtex (ver **Figura 7.3**). As progenitoras das células T entram no timo na junção entre o córtex e a medula. À medida que se diferenciam, os timócitos saem do córtex para a região subcapsular e então movem-se, de forma progressiva, de volta do exterior do córtex, para a região interna do córtex e medula.

A importância do timo no estabelecimento de um repertório de células T funcionais é demonstrada em pacientes com **Síndrome de DiGeorge**. Nesta doença genética, não há desenvolvimento do timo e as células T estão ausentes, embora haja produção de células B e, como resultado, ocorre uma suscetibilidade a uma ampla va-



**Figura 7.2** As células epiteliais do timo formam uma rede que circunda os linfócitos em desenvolvimento. Nesta micrografia eletrônica de varredura do timo, os timócitos em desenvolvimento (células esféricas) ocupam os interstícios da extensa rede de células epiteliais. Imagem cortesia de W. van Ewijk.

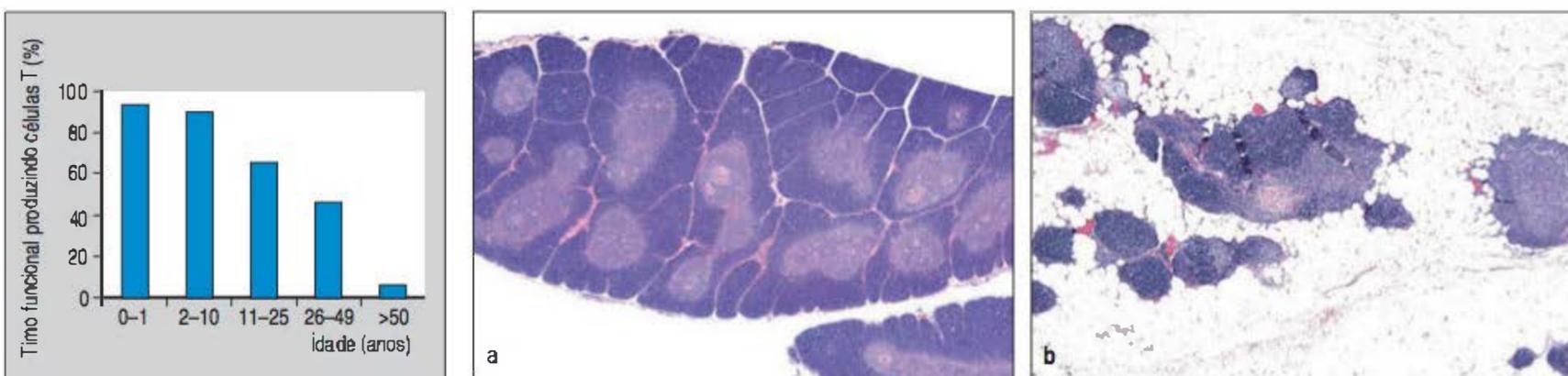


**Figura 7.3 Organização celular do timo.** O timo é formado por vários lóbulos. No quadro à esquerda é apresentada uma secção de um lóbulo corado com hematoxilina e eosina, observado sob microscópio de luz direta. As células desta imagem estão apresentadas em forma de diagrama no quadro à direita. No quadro à esquerda, a zona de coloração mais escura do córtex pode ser diferenciada da medula. Como apresentado no quadro à direita, o córtex consiste em timócitos imaturos (em azul), células epiteliais corticais ramifica-

das (em laranja-daro) e alguns macrófagos (em amarelo). A medula consiste em timócitos maduros (em azul), células epiteliais medulares (em laranja), células dendríticas (em amarelo) e macrófagos (em amarelo). Uma das funções dos macrófagos no córtex e na medula é de remover os vários timócitos que falham em maturar adequadamente. Uma característica típica da medula são os corpúsculos de Hassall; acredita-se que sejam os locais de destruição celular. Imagem cortesia de C. J. Howe.

riedade de infecções oportunistas semelhantes àquelas que ocorrem nos pacientes com a doença da imunodeficiência combinada severa (SCID).

O timo humano finaliza seu desenvolvimento antes do nascimento; um ano após isso começa a degenerar, com a gordura tomando as áreas anteriormente preenchidas com timócitos. Este processo, que continua por toda a vida, é denominado involução tímica (Figura 7.4). A redução da produção de novas células T pelo timo, que ocorre com o avançar da idade, e a **timectomia** (remoção do timo) não prejudica a imunidade de células T no adulto. Uma vez estabelecido, o repertório de células



**Figura 7.4 A proporção de timo que produz células T é reduzida com a idade.** Iniciando logo ao nascimento, o tecido produtor de células T do timo é substituído gradualmente por tecido adiposo. Este processo é denominado de involução tímica. O gráfico mostra o percentual de tecido tímico que ainda está produzindo células T em

diferentes idades. A fotomicrografia do quadro a mostra uma secção do timo de uma criança de 3 anos de idade, e a fotomicrografia do quadro b mostra uma secção do timo de um indivíduo de 70 anos de idade. O tecido foi corado com hematoxilina e eosina (rosa e roxo). Aumento de 20x. Imagem cortesia de Yasodha Natkunam.

T periféricas maduras parece ter vida longa ou autorrenovar-se, ou ambos. Neste aspecto é diferente do repertório de células B maduras, o qual é composto de células de vida curta que são substituídas a partir da medula óssea.

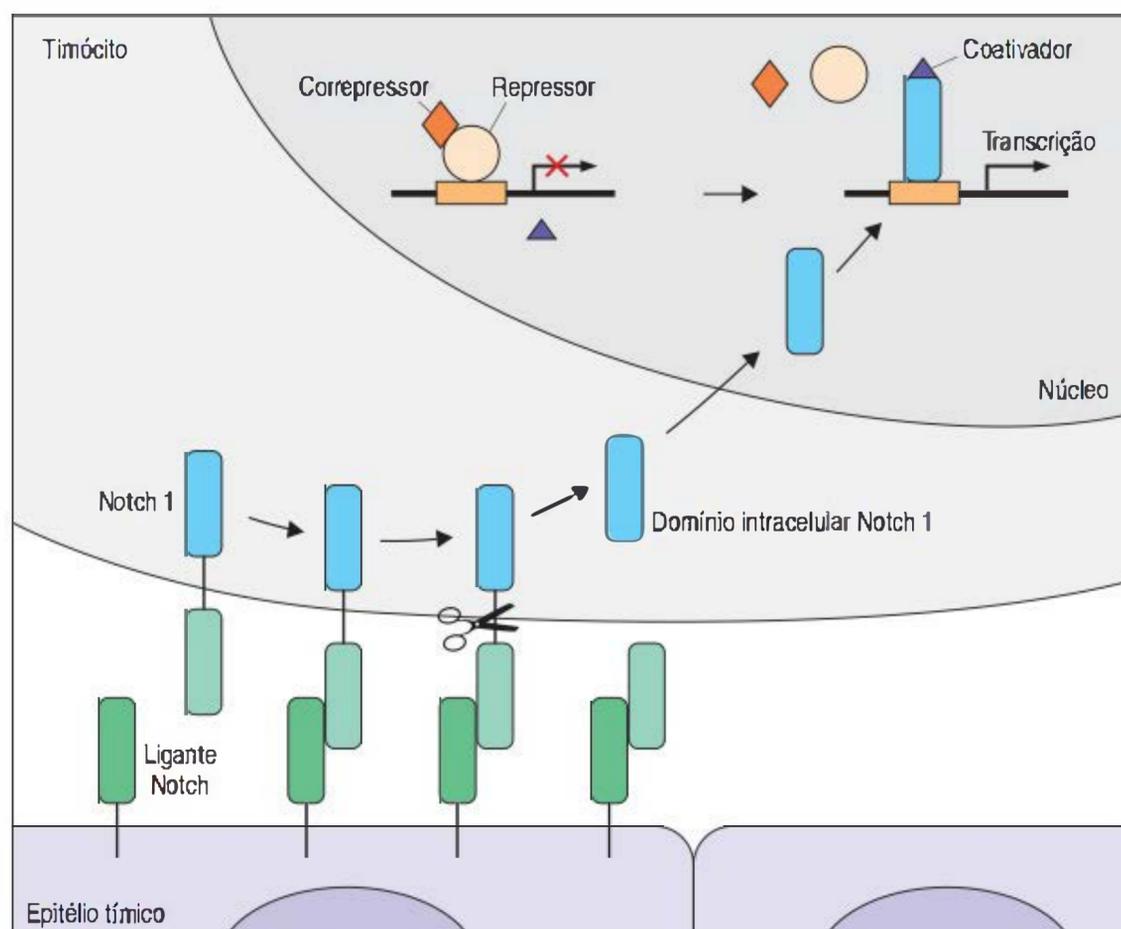
## 7-2 Timócitos se comprometem com a linhagem de células T antes de rearranjar seus genes de receptores de células T

As células progenitoras que eventualmente irão originar as células T maduras não são comprometidas com as linhagens de células T quando entram no timo. Neste momento, elas expressam o CD34 e outras glicoproteínas de superfície celular, características das células-tronco e que não possuem todas as glicoproteínas de superfície características das células T maduras. Durante a interação com as células estromais tímicas, as células progenitoras recebem sinais para se dividir e diferenciar. Após cerca de uma semana, as células perdem seus marcadores de células-tronco e tornam-se timócitos comprometidos com a linhagem de células T, como comprovado por sua expressão da molécula de adesão específica de células T, o CD2 e outras glicoproteínas expressas pelas células T, como o CD5 (Figura 7.5). Neste estágio do desenvolvimento, esses timócitos precursores ainda não expressam nenhum componente do complexo receptor de células T (ver Seção 5-4) ou os correceptores de células T CD4 e CD8, mas já iniciam o rearranjo dos genes dos receptores de células T. Como esses timócitos não expressam CD4, nem CD8, eles são denominados **timócitos duplo-negativos** ou **timócitos DN** (de *double-negative*).

Uma citocina importante para o desenvolvimento das células T é a interleucina-7 (IL-7) que é secretada pelas células estromais tímicas e se liga ao receptor de interleucina-7 nas células progenitoras que expressam o CD34. A importância desta interação é demonstrada pela ausência de células T em pacientes com imunodeficiência que herdaram dois alelos defeituosos do receptor de interleucina-7. Outro principal regulador do desenvolvimento das células T é o Notch 1, um receptor de

		Células progenitoras não comprometidas	Timócitos duplo-positivos comprometidos com a linhagem de células T
			
CD34	Marcador de superfície celular	+	-
CD44	Adesão	+	-
CD2	Adesão e sinalização	-	+
CD5	Adesão e sinalização	-	+
Receptor de IL-7 (CD127)	Receptor de citocina	-	+
CD1A	Molécula do MHC de classe 1	-	+
CD4	Correceptor	-	-
CD8	Correceptor	-	-
Genes TCR	Receptor de antígeno	Linhagem germinativa	Início do rearranjo

**Figura 7.5** O comprometimento da linhagem de células T envolve alterações na expressão gênica e nos marcadores de superfície celular.



**Figura 7.6** O desenvolvimento das células T é coordenado pelo receptor Notch 1. O receptor de superfície celular associado a membrana, denominado Notch 1, nos timócitos se liga ao seu ligante no epitélio tímico. Esta interação induz a clivagem do domínio intracelular da membrana plasmática por uma protease. O domínio intracelular solúvel é deslocado para o núcleo onde ativa a expressão dos genes essenciais para o desenvolvimento das células T, removendo fatores repressores de transcrição e recrutando fatores coativadores de transcrição.

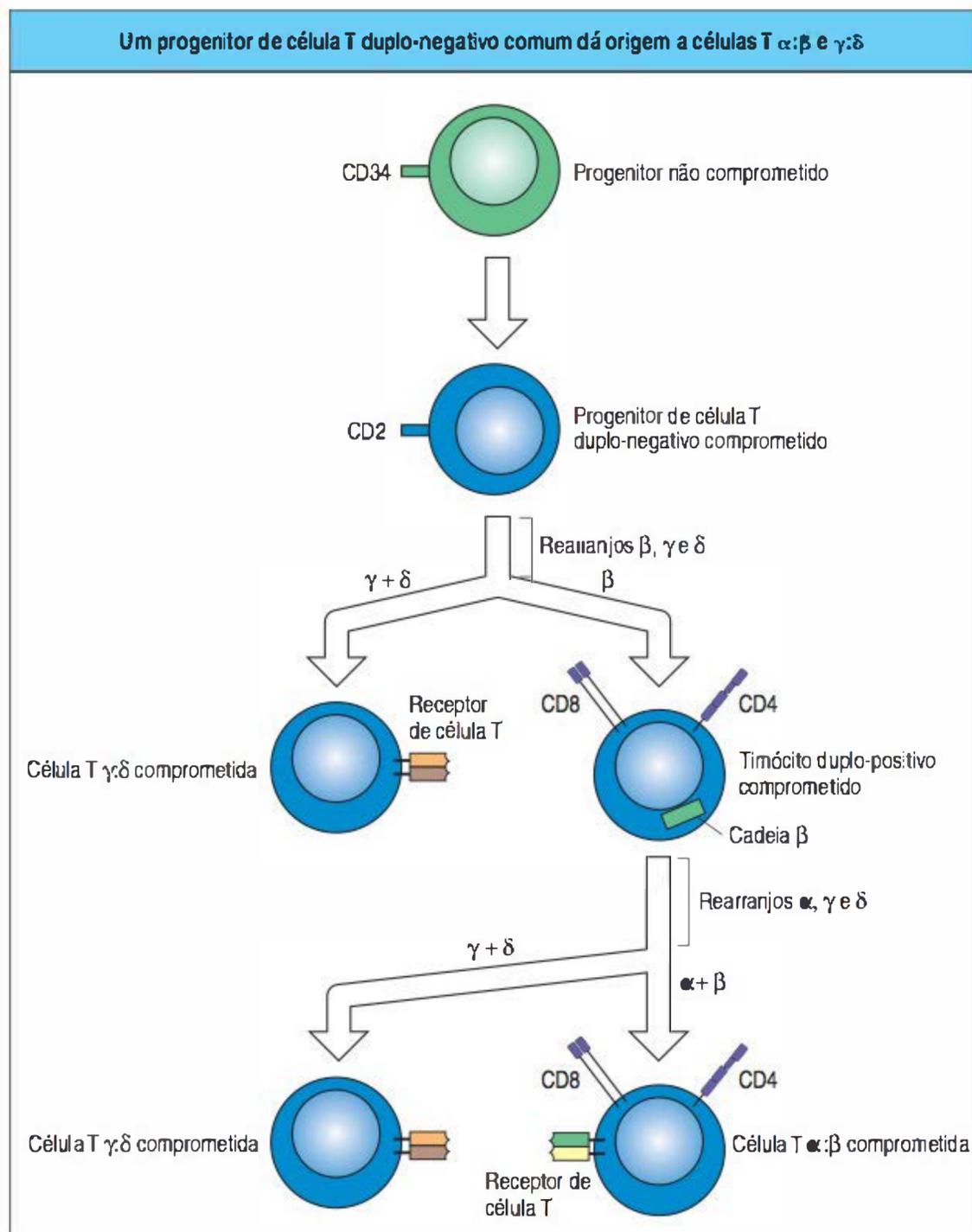
superfície celular dos timócitos que interage com os ligantes transmembrana das células epiteliais tímicas. Em todos os estágios do início do desenvolvimento das células T, os sinais produzidos pelo Notch 1 são necessários para direcionar as células para a via de diferenciação das células T. O Notch 1 é um, entre quatro membros da família Notch de receptores no homem, que controlam o desenvolvimento de diferentes tipos celulares decidindo um entre dois destinos. No ambiente único do timo, o Notch 1 mantém os timócitos na via de diferenciação de células T e distante da via de diferenciação de células B. Neste contexto, o Notch desempenha um papel no desenvolvimento das células T análogo ao do Pax-5 no desenvolvimento das células B (ver Seção 6-8).

As proteínas Notch são receptores transmembrana nas quais os domínios extracelulares e intracelulares possuem funções complementares e distintas. Quando o domínio extracelular do Notch 1 se liga ao ligante no epitélio tímico, ele inicia a clivagem proteolítica que libera o domínio intracelular do Notch 1 da membrana. O domínio intracelular transloca-se para o núcleo, onde se torna parte do complexo do fator de transcrição que inicia a transcrição dos genes necessários para o desenvolvimento das células T. Para isso, ele desloca repressores do fator de transcrição do promotor do gene e recruta fatores de ativação (Figura 7.6).

### 7-3 Duas linhagens de células T originam-se de um progenitor comum de timócitos

O desenvolvimento das células T dá origem a duas linhagens funcionais diferentes de células T, distinguidas pela expressão de um receptor de células T  $\alpha:\beta$  ou  $\gamma:\delta$ . Embora seus últimos estágios de desenvolvimento no timo sejam bem diferentes, as duas subpopulações de células T  $\alpha:\beta$  e  $\gamma:\delta$  derivam de um precursor de timócito duplo-negativo comum onde se inicia o rearranjo dos genes que codificam os dois receptores de células T (Figura 7.7).

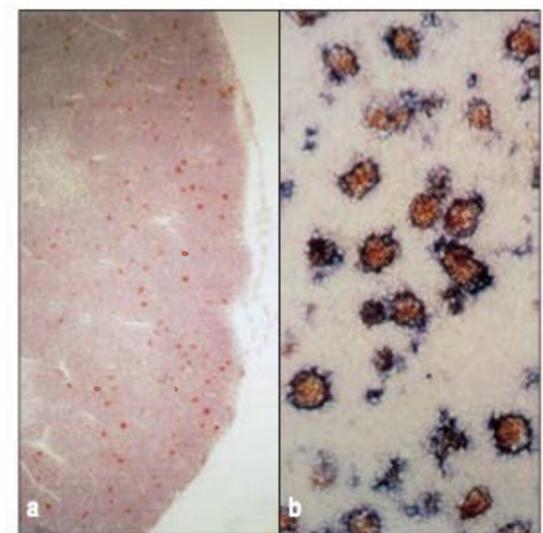
O modo como as células T se comprometem com a linhagem  $\alpha:\beta$  ou  $\gamma:\delta$  é uma questão complicada, pois as células individuais não são restritas a rearranjos dos genes  $\alpha$  e  $\beta$  ou genes  $\gamma$  e  $\delta$ . Ao contrário, os timócitos duplo-negativos são programados para iniciar os rearranjos nos locos  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\beta$  praticamente ao mesmo tempo.



De fato, os loci  $\gamma$  e  $\delta$  competem com o locus  $\beta$  para produzir um rearranjo gênico produtivo e uma cadeia do receptor de célula T funcional (ver Figura 7.7). Se o timócito produz um receptor  $\gamma:\delta$  funcional antes de uma cadeia  $\beta$  funcional, então ele torna-se comprometido em tornar-se uma célula T  $\gamma:\delta$ . Se uma cadeia  $\beta$  funcional é produzida antes de um receptor  $\gamma:\delta$ , ela é incorporada em uma proteína denominada receptor de célula pré-T. Embora este resultado favoreça a linhagem  $\alpha:\beta$ , isso não compromete a célula a essa linhagem. O rearranjo gênico é interrompido neste ponto, e a célula prolifera e expressa os correceptores CD4 e CD8. Por expressarem os dois receptores, as células neste estágio do desenvolvimento são denominadas **timócitos duplo-positivos** ou **timócitos DP** (de *double-positive*). Então, é permitido o rearranjo dos genes de cadeia  $\alpha$ , e os rearranjos dos genes de cadeia  $\gamma$  e  $\delta$  também podem continuar. Se um timócito duplo-positivo produz um receptor  $\alpha:\beta$  antes de um receptor  $\gamma:\delta$ , ele se compromete com a linhagem  $\beta$ . Ao contrário, se um receptor  $\gamma:\delta$  é produzido primeiro, então a célula se compromete como linhagem  $\gamma:\delta$  (ver Figura 7.7).

As células que não produzem um rearranjo gênico do receptor de células T produtivo morrem por apoptose e são fagocitadas pelos macrófagos do córtex tímico (Figura 7.8). A apoptose é destino de quase todos os timócitos, exceto pouquíssimos (cerca de 2%), e os macrófagos do timo estão continuamente removendo as células mortas sem interferir nos timócitos que estão em desenvolvimento.

**Figura 7.7** Desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$  e  $\gamma:\delta$  a partir de um progenitor de células T duplo-negativo comum. Os precursores de células T que entram no timo expressam o marcador de células-tronco hematopoiéticas CD34, mas nenhum dos marcadores característicos das células T maduras. A proliferação desses progenitores comuns, seguida do rearranjo dos genes de cadeia  $\delta, \gamma$  e  $\beta$ , leva ao comprometimento precoce de algumas células da linhagem de células T  $\gamma:\delta$ , enquanto outras realizam inicialmente o rearranjo do gene de cadeia  $\beta$  e interrompem o rearranjo nesta etapa. Logo que elas produzem um receptor completo, as células  $\gamma:\delta$  podem deixar o timo e migrar para outros tecidos na circulação sanguínea. Nas células positivas de cadeia  $\beta$  no timo, o rearranjo dos genes de cadeia  $\alpha, \gamma$  e  $\delta$  é retomado, e rearranjos dos genes de cadeia nessas células produzem células  $\alpha:\beta$  CD4 CD8 duplo-positivas. Alguns timócitos duplo-positivos não originam células T  $\gamma:\delta$  adicionais. Isto finaliza o estágio inicial do desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$ .



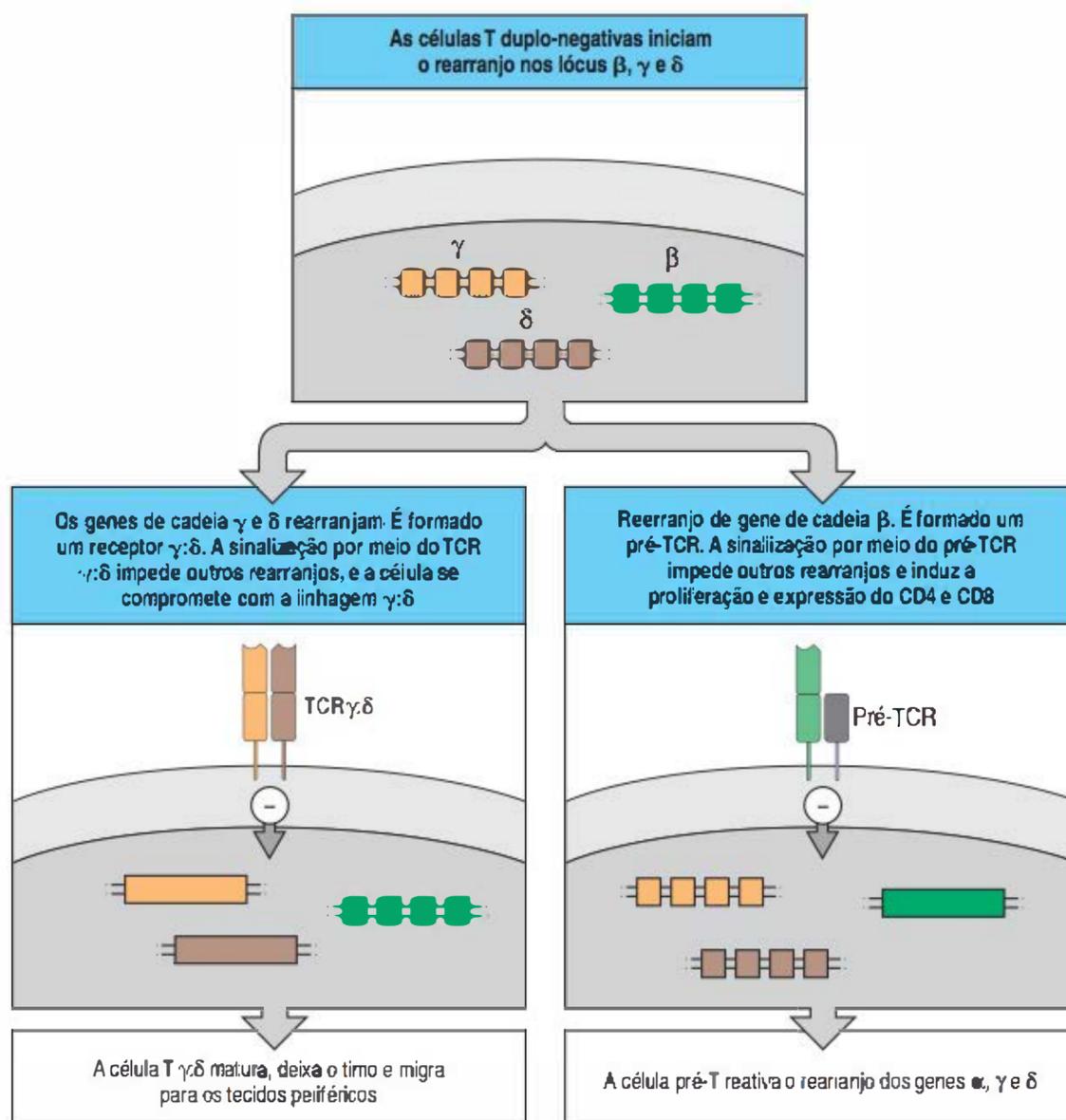
**Figura 7.8** As células T imaturas que sofrem apoptose são ingeridas pelos macrófagos no córtex tímico. O quadro a mostra uma secção do córtex tímico (na região à direita) e parte da medula, onde as células apoptóticas são coradas em vermelho. As células apoptóticas estão dispersas por todo o córtex, mas são raras na medula. O quadro b mostra uma secção do córtex tímico, em grande aumento, que foi corada em vermelho para as células apoptóticas e azul para os macrófagos. As células apoptóticas podem ser vistas dentro dos macrófagos. Aumento: quadro a, 45 x; quadro b, 164 x. Imagem cortesia de J. Sprent e C. Surh.

#### 7-4 Rearranjos gênicos nos timócitos duplo-negativos levam à formação de um receptor $\gamma:\delta$ ou um receptor de célula pré-T

Como os genes de imunoglobulinas, os genes dos receptores de células T podem realizar rearranjos gênicos que são produtivos ou não produtivos, e os rearranjos podem ser realizados nas duas cópias de cada um dos loci. O tipo de rearranjo é também análogo àquele realizado pelos genes de imunoglobulinas. Nos loci de cadeia  $\alpha$  e cadeia  $\beta$ , que contêm os segmentos V, D e J, o primeiro rearranjo une o segmento D ao segmento J, e um segundo rearranjo une o segmento gênico V ao DJ. Nos loci de cadeia  $\epsilon$  e cadeia  $\gamma$ , que contêm somente os segmentos V e J, um único rearranjo une o segmento V ao J (ver Figuras 5.3 e 5.8; p. 127 e 131).

A via de desenvolvimento seguida por uma célula T é determinada pela sequência na qual os genes do receptor de célula T produzem rearranjos produtivos. Se um timócito realiza rearranjos produtivos de cadeia  $\gamma$  e cadeia  $\delta$ , antes de realizar um rearranjo produtivo de cadeia  $\beta$ , então é produzido um heterodímero  $\gamma:\delta$ . Esse heterodímero se une ao complexo de sinalização CD3 (ver Seção 5-4), move-se para a superfície celular e sinaliza para a célula interromper o rearranjo de cadeia  $\beta$ . Então, a célula fica comprometida em se tornar uma célula T  $\gamma:\delta$ . Como os receptores de células T  $\gamma:\delta$  não estão sujeitos à rigorosa seleção positiva e negativa imposta ao repertório de receptores de células T  $\alpha:\beta$ , as células T  $\gamma:\delta$  logo deixam o timo e entram para a circulação (Figura 7.9).

O resultado mais frequente da competição entre os genes de cadeia  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  é que um rearranjo gênico produtivo de cadeia  $\beta$  seja produzido antes que ocorram os rearranjos produtivos de cadeia  $\gamma:\delta$ . Nesta situação, a cadeia  $\beta$  é produzida, translocada para o retículo endoplasmático e avaliada para sua capacidade de se ligar a um



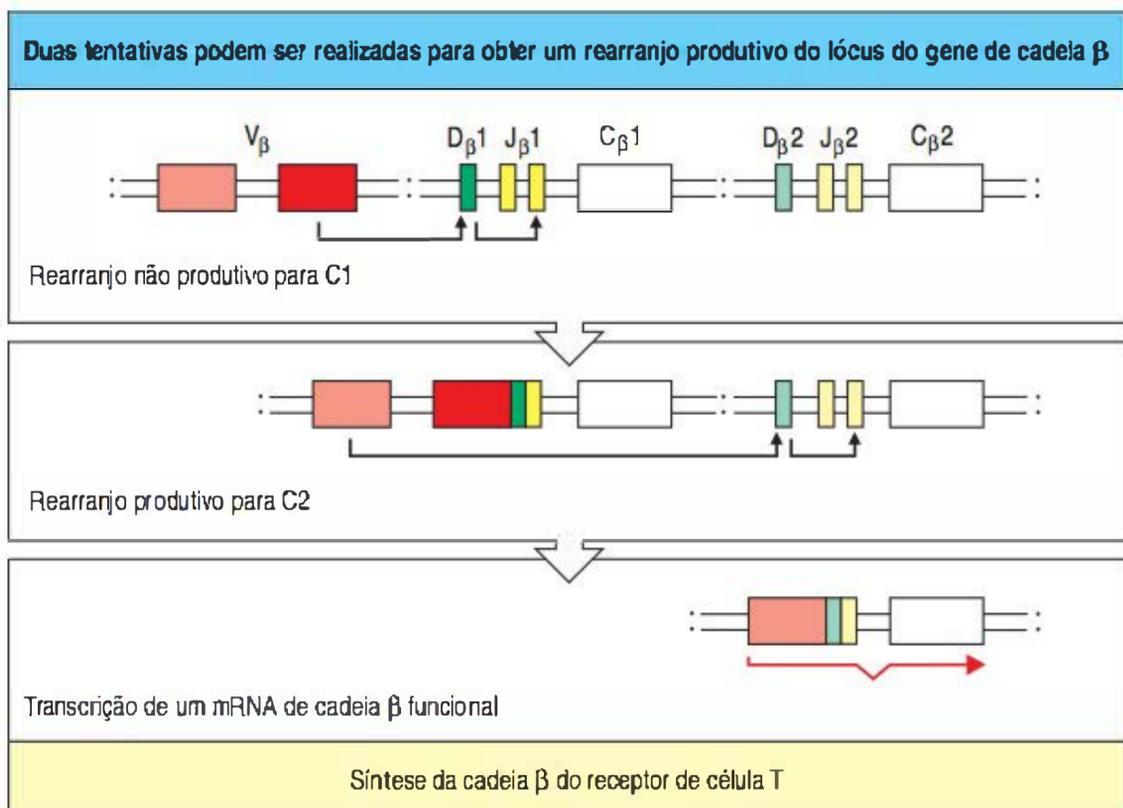
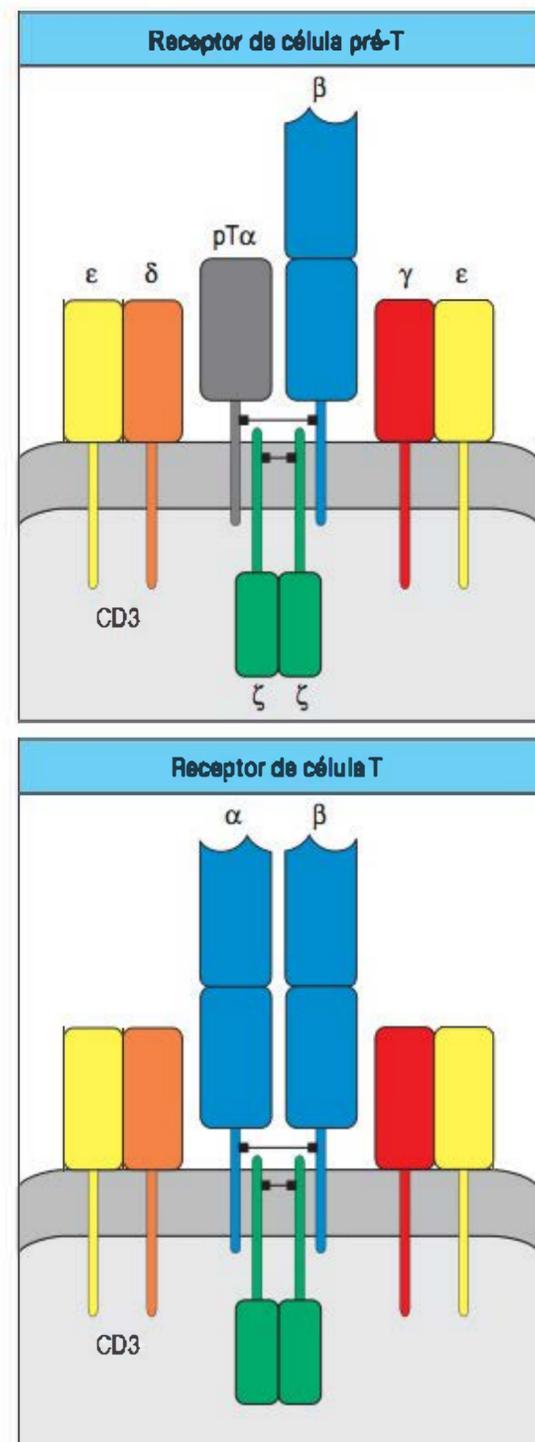
**Figura 7.9** O rearranjo dos genes do receptor de células T nos timócitos duplo-negativos pode levar à expressão de um receptor  $\gamma:\delta$  ou de um receptor de célula pré-T. Nos timócitos duplo-negativos, os genes  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  rearranjam (quadro superior). Se, inicialmente, ocorrer um rearranjo bem-sucedido do gene de cadeia  $\gamma$  e  $\delta$ , então um receptor  $\gamma:\delta$  é expresso, e a célula é sinalizada para se diferenciar em uma célula  $\gamma:\delta$  madura (quadro inferior à esquerda). Se um rearranjo gênico de cadeia  $\beta$  bem-sucedido for produzido antes do rearranjo dos genes de cadeia  $\gamma$  e  $\delta$ , ocorre a formação de um receptor de célula pré-T (pré-TCR), que sinaliza a proliferação e expressão do CD4 e CD8, e a célula torna-se uma célula pré-T. Neste estágio, a célula pré-T reativa a maquinaria de recombinação para rearranjar os genes  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ .

**Figura 7.10** Comparação da estrutura dos receptores de célula pré-T e do receptor de célula T. A única diferença é que a cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T é substituída pela cadeia pT $\alpha$  no receptor de células pré-T.

polipeptídeo invariável, denominado pT $\alpha$ , que atua como uma cadeia  $\alpha$  substituta análoga à cadeia leve substituta do receptor de célula pré-B (ver Seção 6-4). Se a cadeia  $\beta$  se liga a pT $\alpha$ , este heterodímero se reúne ao CD3 complexado a uma cadeia  $\zeta$  para formar um complexo de proteína denominado **receptor de célula pré-T** (Figura 7.10), correspondendo ao receptor de célula pré-B. A reunião de um receptor de célula pré-T sinaliza para que a célula interrompa o rearranjo dos genes de cadeia  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  (ver Figura 7.9). Como o receptor de célula pré-B, a união do receptor de célula pré-T é suficiente para a sinalização e não necessita de ligação ao ligante. A reunião do receptor de célula pré-T é um ponto de controle no desenvolvimento da célula T que determina se a cadeia  $\beta$ , produzida por uma célula T em desenvolvimento, possui o potencial de se ligar às cadeias  $\alpha$ , caso contrário, o desenvolvimento da célula é interrompido. Os timócitos que passam neste teste são denominados **células pré-T** e passam para o próximo estágio do desenvolvimento.

### 7-5 Timócitos podem realizar quatro tentativas de rearranjo do gene de cadeia $\beta$

A competição para recrutar os timócitos das duas linhagens de células T tende a favorecer a linhagem  $\alpha$ : $\beta$  porque o comprometimento com essa linhagem requer somente um rearranjo gênico produtivo, ao passo que o comprometimento com a linhagem  $\gamma$ : $\delta$  requer, no mínimo, dois rearranjos produtivos. Os rearranjos potencialmente não produtivos do gene de cadeia  $\beta$  podem ser recuperados por rearranjos adicionais nos dois genes  $C_{\beta}$  e seus segmentos associados  $D_{\beta}$  e  $J_{\beta}$  (Figura 7.11), aumentando ainda mais a probabilidade de comprometimento com a linhagem  $\alpha$ : $\beta$ . Se um rearranjo em um locus do gene de cadeia  $\beta$  não for produtivo, o timócito pode tentar o rearranjo no locus de cadeia  $\beta$  do outro cromossomo homólogo. Um rearranjo do gene de cadeia  $\beta$  não produtivo pode ser resgatado por um segundo rearranjo no mesmo locus. Esta possibilidade não está disponível para os genes de cadeia pesada de imunoglobulina, porque o rearranjo não produtivo elimina todos os segmentos D não rearranjados. As possibilidades de até quatro tentativas de rearranjo no gene de cadeia  $\beta$  significam que 80% das células T produzem rearranjos



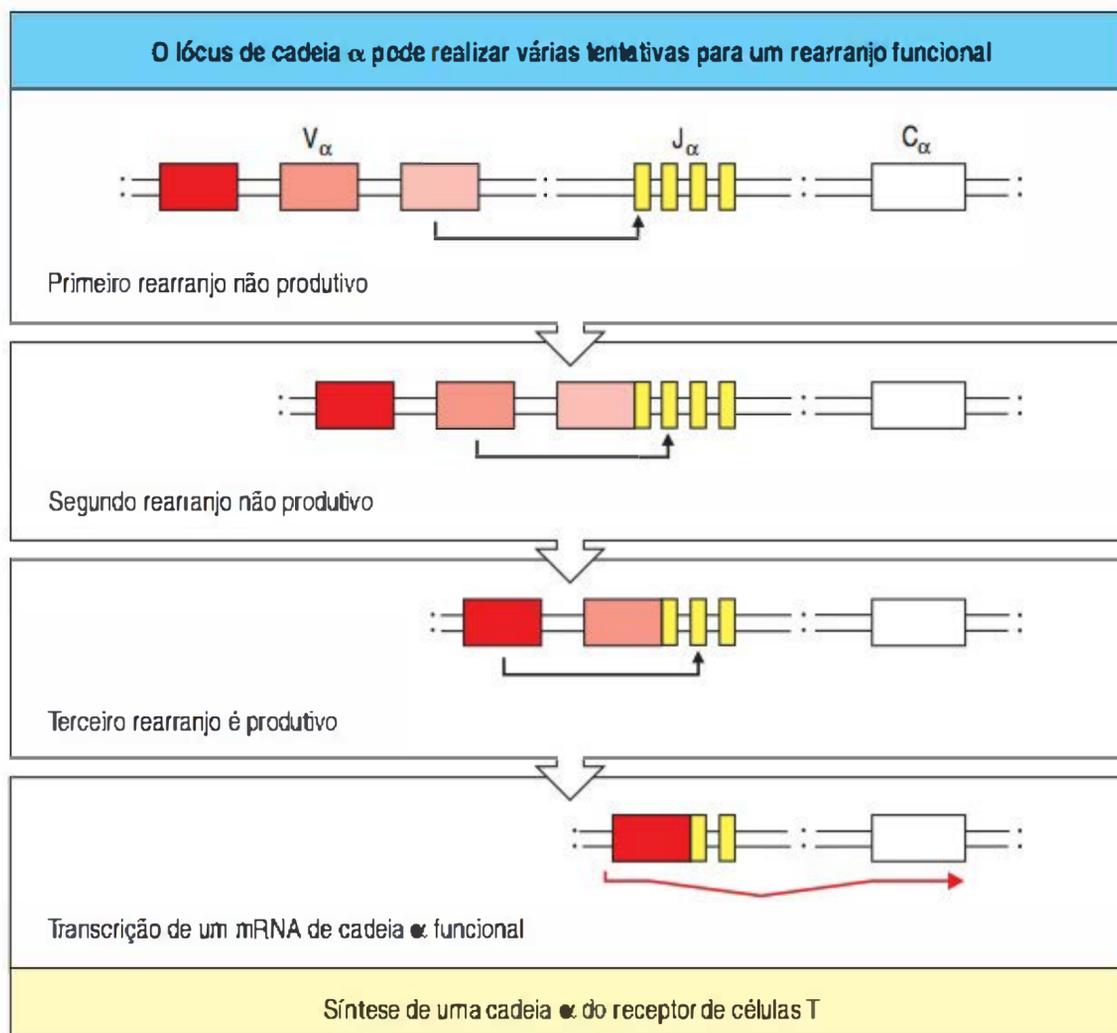
**Figura 7.11** Recuperação de um rearranjo não produtivo no locus da cadeia  $\beta$ . Rearranjos sucessivos podem recuperar um rearranjo gênico de cadeia  $\beta$  não produtivo, mas somente se este rearranjo envolver os segmentos gênicos D e J associado com o segmento gênico  $C_{\beta}1$ . Um segundo rearranjo é então possível, no qual um segundo segmento gênico  $V_{\beta}$  rearranja com um segmento gênico DJ associado com um segmento gênico  $C_{\beta}2$ , deletando o  $C_{\beta}1$  e os segmentos gênicos rearranjados não produtivos.

produtivos do gene de cadeia  $\beta$ , comparado com 55% de sucesso dos rearranjos do gene de cadeia pesada das células B.

## 7-6 O rearranjo do gene de cadeia $\alpha$ ocorre somente nas células pré-T

O rearranjo bem-sucedido de um gene de cadeia  $\beta$  seguido da sinalização por meio do receptor de célula pré-T induz a interrupção do rearranjo gênico na célula pré-T pela supressão dos genes ativadores de recombinação *RAG-1* e *RAG-2*, o mesmo fenômeno que ocorre durante o desenvolvimento das células B (ver Seção 6-5). Isso assegura que somente um gene de cadeia  $\beta$  realize um rearranjo produtivo e seja expresso, de modo que há exclusão alélica nos locos de cadeia  $\beta$ . A célula pré-T é também induzida a proliferar e cria um clone, em que todas as células expressam a mesma cadeia  $\beta$ . A proliferação é acompanhada pela expressão, primeiro do CD4 e então CD8, dando origem a timócitos duplo-positivos. Estas células, que constituem a maioria dos timócitos, são encontradas predominantemente na porção interna do córtex do timo, onde interagem com a rede de células epiteliais. Quando param de proliferar, os grandes timócitos duplo-positivos tornam-se pequenos timócitos duplo-positivos, nos quais ocorre a reativação da maquinaria de recombinação para o locos das cadeias  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , mas não para o locos de cadeia  $\beta$ .

Os genes de cadeia  $\alpha$  do receptor de células T são comparáveis aos genes de cadeia leve  $\kappa$  e  $\lambda$  de imunoglobulinas, pois eles não possuem os segmentos D e são rearranjados somente após a expressão da cadeia do receptor com a qual irão se associar. Como ocorre com os genes de cadeia leve de imunoglobulinas, é possível realizar várias tentativas de rearranjo do gene de cadeia  $\alpha$ . A presença de múltiplos segmentos gênicos  $V_\alpha$  e cerca de 60 segmentos gênicos  $J_\alpha$  estão dispersos em 80 Kb de DNA, permitindo que muitos rearranjos  $V_\alpha$  e  $J_\alpha$  sucessivos ocorram nos dois alelos de cadeia  $\alpha$ . Isso significa que as células T com um rearranjo inicial do gene de cadeia  $\alpha$  não produtivo provavelmente sejam recuperadas por um rearranjo subsequente (Figura 7.12).



**Figura 7.12** Sucessivos rearranjos gênicos permitem a substituição de uma cadeia  $\alpha$  de um receptor de célula T por outra. Nos genes de cadeia  $\alpha$  para o receptor de células T, múltiplos segmentos gênicos V e J permitem a ocorrência de rearranjos sucessivos, caso ocorram rearranjos não produtivos VJ, e a deleção do segmento gênico interveniente. Este processo continua até que ocorra um rearranjo produtivo ou que os segmentos gênicos V e J sejam todos utilizados e a célula morre.

Quando um gene de cadeia  $\alpha$  é rearranjado, o locus  $\delta$  situado dentro do locus  $\alpha$  será eliminado, independente de o rearranjo ter sido produtivo ou não (Figura 7.13). Ver Figura 5.8 (p. 131) para um diagrama detalhado do rearranjo dos loci de cadeia  $\alpha$  e  $\delta$ . Este arranjo reduz a probabilidade de que uma célula T comprometida com a linhagem  $\alpha$ : $\beta$  expresse um receptor  $\gamma$ : $\delta$  e um receptor  $\alpha$ : $\beta$ .

Quando uma célula T duplo-positiva realiza um rearranjo do gene de cadeia  $\alpha$  produtivo, o gene é transcrito e uma cadeia  $\alpha$  é produzida. Após a translocação para o retículo endoplasmático, é avaliada a capacidade da cadeia  $\alpha$  de se ligar à cadeia  $\beta$  e formar um receptor de célula T. Esse receptor representa o segundo ponto de controle durante o desenvolvimento das células T. Se bem-sucedida, a célula duplo-positiva é marcada para sobreviver e sofrer seleção positiva, o próximo passo na via de desenvolvimento. Se a cadeia  $\alpha$  não se associar adequadamente com a cadeia  $\beta$ , novas tentativas de rearranjo gênico são realizadas, até que uma cadeia  $\alpha$  funcional seja produzida e as possibilidades de rearranjos sejam exauridas. Neste último caso, a célula pré-T morrerá por apoptose.

### 7-7 Os estágios do desenvolvimento das células T são caracterizados por mudanças na expressão gênica

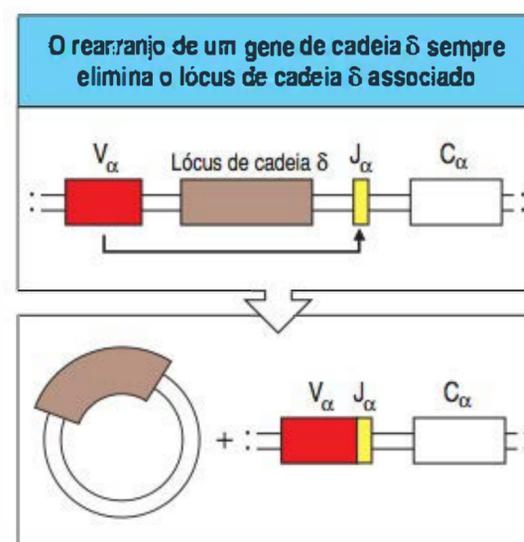
O resultado da primeira parte do desenvolvimento das células T  $\alpha$ : $\beta$  é o rearranjo dos genes dos receptores de células T e uma população diversa de células imaturas portadoras de CD4, CD8 e um receptor  $\alpha$ : $\beta$  de células T, corretamente dobrado e útil na superfície celular. Os estágios desse desenvolvimento, definidos pelo fenótipo de superfície detectável, também são marcados por alterações na expressão dos genes que codificam moléculas intracelulares, as quais contribuem para o rearranjo e a transcrição dos genes dos receptores de células T, para a expressão do receptor de célula pré-T, transdução de sinal do receptor de células pré-T e receptor de células T, e por fim, para a expressão dos correceptores CD4 e CD8 (Figura 7.14).

As proteínas RAG-1 e RAG-2 são essenciais para o rearranjo gênico e são expressas nos dois estágios em que ocorre o rearranjo dos genes  $\alpha$  e  $\beta$ . Com RAG-1 e RAG-2 controlando o momento do rearranjo gênico, outras enzimas envolvidas na recombinação somática, como a TdT que insere nucleotídeos N, são expressas durante toda essa fase do desenvolvimento. O componente específico do receptor de célula pré-T, o pT $\alpha$ , também é expresso durante todo o período de rearranjo gênico e, assim, uma nova cadeia pode ser rapidamente formada em um receptor de célula pré-T que sinaliza para o interior da célula para interromper a recombinação e iniciar a divisão celular. Sinais do receptor de células pré-T dependem da expressão dos correceptores CD4 e CD8, do complexo de sinalização CD3, da tirosina quinase ZAP-70, envolvida na retransmissão dos sinais dos receptores, e da tirosina quinase Lck, envolvida na sinalização dos correceptores. O CD2 é uma molécula de adesão das células T que interage com a proteína de superfície celular CD58 de outras células e emite sinais que atuam em conjunto com aqueles derivados do receptor de células T. Os fatores de transcrição denominados Ikaros e GATA-3 são expressos nos progenitores de células T precoces e são essenciais para o desenvolvimento das células T. O fator de transcrição Th-POK é expresso mais tardiamente no desenvolvimento e é necessário para o desenvolvimento das células T CD4 de positividade única a partir dos timócitos duplo-positivos.

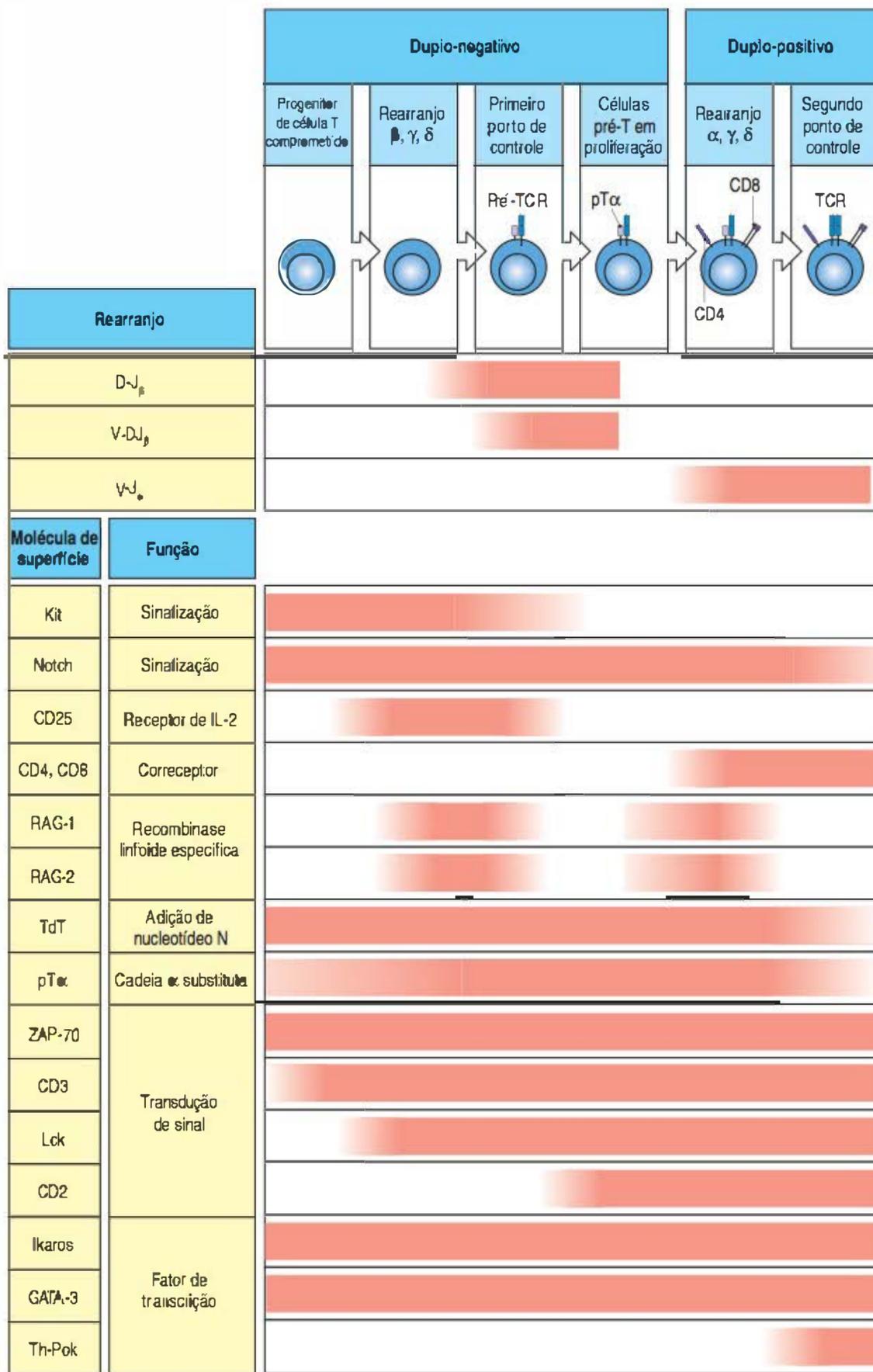
O desenvolvimento inicial das células T $\alpha$ : $\beta$  é finalizado com a produção dos timócitos duplo-positivos que expressam o CD4, CD8 e um receptor de células T funcional. A vantagem de expressar o CD4 e o CD8 é fornecer a cada célula T imatura a opção de usar um dos receptores, dependendo de qual receptor de célula T é mais adequado no reconhecimento dos peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do próprio MHC de classe I e classe II. Isso duplica a probabilidade de que as células duplo-positivas irão completar sua maturação.

## Resumo

O timo proporciona um ambiente organizado e isolado dedicado ao desenvolvimento das células T. As células progenitoras da medula óssea migram para o timo, onde

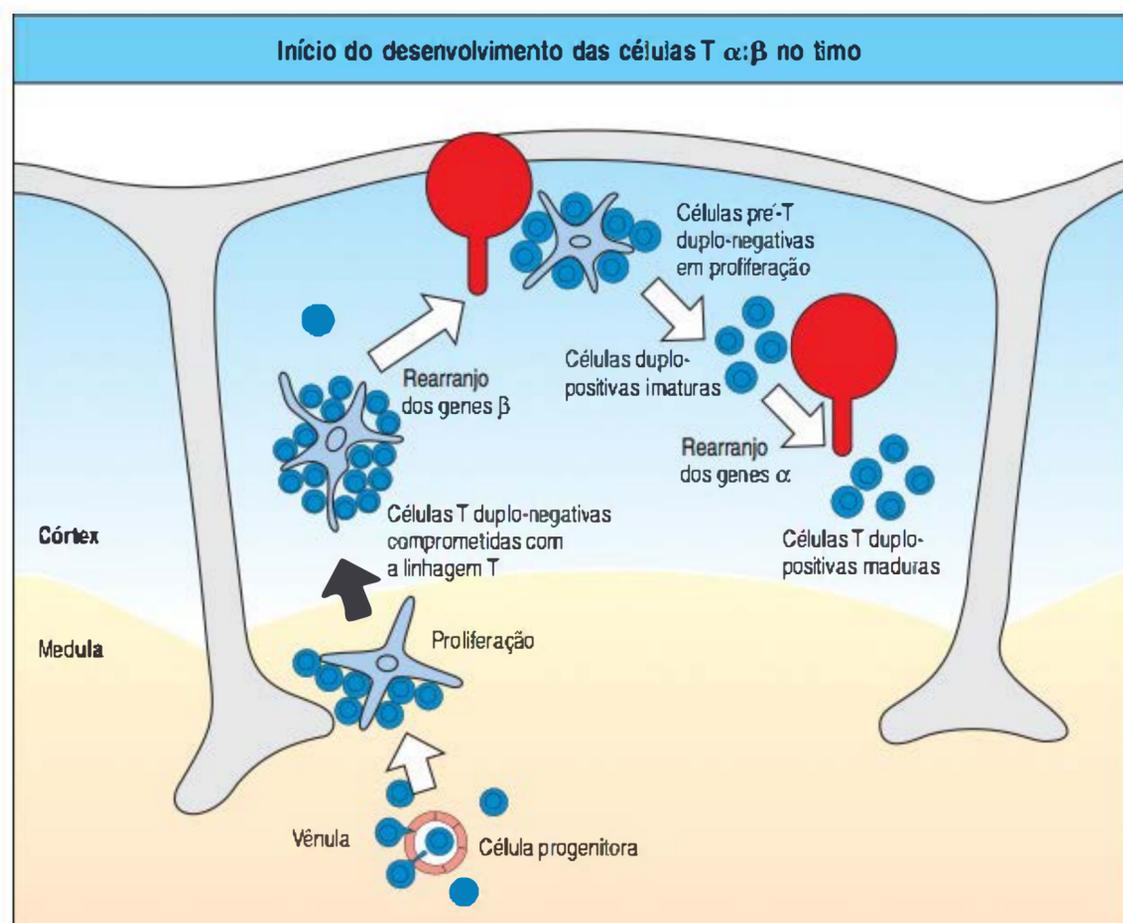


**Figura 7.13** O gene de cadeia  $\delta$  é localizado dentro do gene de cadeia  $\alpha$  e é deletado quando ocorre o rearranjo do gene de cadeia  $\alpha$ . Durante o rearranjo de um gene de cadeia  $\alpha$ , o gene de cadeia  $\delta$  é eliminado como parte de um círculo extracromossômico.



**Figura 7.14** Os estágios do desenvolvimento das células T  $\alpha\beta$  no timo correlacionam-se com o rearranjo gênico do receptor de célula T e a expressão de determinadas proteínas pela célula T em desenvolvimento. Todas essas proteínas estão descritas no texto.

passam por fases de divisão e diferenciação associadas com o rearranjo dos genes dos receptores de células T e com a expressão de outras glicoproteínas de superfície celular, envolvidas no reconhecimento das células T e funções efetoras. O comprometimento dos timócitos com a linhagem  $\gamma\delta$  ou  $\alpha\beta$  ocorre como consequência do rearranjo gênico produzido. Os genes de cadeia,  $\gamma$  e  $\delta$  rearranjam simultaneamente e, se um receptor  $\gamma\delta$  é produzido primeiro, a célula se compromete com a linhagem  $\gamma\delta$ . Se um rearranjo de um gene de cadeia produtiva ocorre primeiro, a cadeia  $\beta$  forma um receptor de célula pré-T com uma cadeia  $\alpha$  substituta, pT $\alpha$ . Isto interrompe a recombinação, inicia a divisão celular e induz a expressão dos correceptores CD4 e CD8. Uma vez que a proliferação celular é suspensa, a maquinaria de rearranjo do gene do receptor de célula T é reativada e atua no gene de cadeia  $\alpha$  e nos genes de cadeia  $\gamma$  e  $\delta$ . Nesta segunda fase do rearranjo gênico, o comprometimento com a



**Figura 7.15** Desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$  duplo-positivas no timo. Esta figura resume o início do desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$  (células circulares em azul) no timo, a partir de uma célula progenitora não comprometida em uma célula duplo-positiva portadora de um receptor de célula T  $\alpha:\beta$ . Os dois pontos de controle do desenvolvimento das células T estão indicados. As células azuis claras são células tímicas residentes.

linhagem é determinado pela expressão e por um dos receptores  $\gamma:\delta$  ou  $\alpha:\beta$  na superfície celular. Mais de 90% dos timócitos que completam o rearranjo gênico com sucesso comprometem-se com a linhagem  $\alpha:\beta$ . Se a célula falha na produção de um rearranjo gênico bem-sucedido e, portanto, não expressa um receptor de célula T, ela é marcada para morrer por apoptose no timo. O desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$  duplo-positivas está resumido na **Figura 7.15**.

### Seleção positiva e negativa do repertório de células T

Na primeira fase do desenvolvimento das células T, a função do timo é produzir receptores de células T, independente de sua especificidade antigênica. A segunda fase do desenvolvimento de células T envolve a avaliação dos receptores produzidos e a seleção daqueles que podem atuar com as próprias moléculas do MHC no reconhecimento dos peptídeos derivados dos patógenos. Este processo de seleção envolve somente as células T  $\gamma:\delta$ . As células T  $\alpha:\beta$  parecem ser indiferentes aos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC e reconhecem diferentes tipos de antígenos, os quais permanecem praticamente desconhecidos. Quando os genes de cadeia  $\gamma$  e  $\delta$  são rearranjados, o desenvolvimento das células T  $\gamma:\delta$  no timo é concluído.

Nesta parte do capítulo, veremos como a população dos timócitos duplo-positivos  $\alpha:\beta$  são submetidos a dois tipos de avaliação. Na primeira avaliação, a seleção positiva favorece as células T que podem reconhecer os peptídeos apresentados pelas próprias moléculas do MHC, na segunda avaliação a seleção negativa elimina células potencialmente autorreativas que podem ser ativadas por peptídeos apresentados por moléculas do MHC na superfície de células saudáveis.

### 7-8 Células T que reconhecem as moléculas do MHC próprias são positivamente selecionadas no timo

Os receptores de células T e as moléculas do MHC têm coevoluído sob seleção natural por centenas de milhões de anos. Como consequência, o repertório primário do receptor de células T possui uma tendência para a interação com as moléculas do MHC, devido às especificidades localizadas nos segmentos gêni-

cos V. Assim, o rearranjo gênico proporciona um extenso repertório de receptores de células T, que pode ser usado com centenas de isoformas do MHC de classes I e II presentes na população humana (ver Capítulo 5). Entretanto, os genes do receptor de células T de um determinado indivíduo não são projetados especificamente para produzir receptores que interagem com uma determinada forma de molécula do MHC expressa pelo mesmo indivíduo. Somente uma pequena subpopulação de timócitos duplo-positivos, não mais de 2% do total, possui receptores que podem interagir com uma das isoformas do MHC de classes I ou II expressas pelo indivíduo e será capaz de responder aos antígenos apresentados por essas moléculas do MHC. **Seleção positiva** é o nome dado ao processo pelo qual uma pequena subpopulação é selecionada e marcada para prosseguir maturando, deixando a grande maioria das células duplo-positivas para morrer por apoptose no córtex tímico.

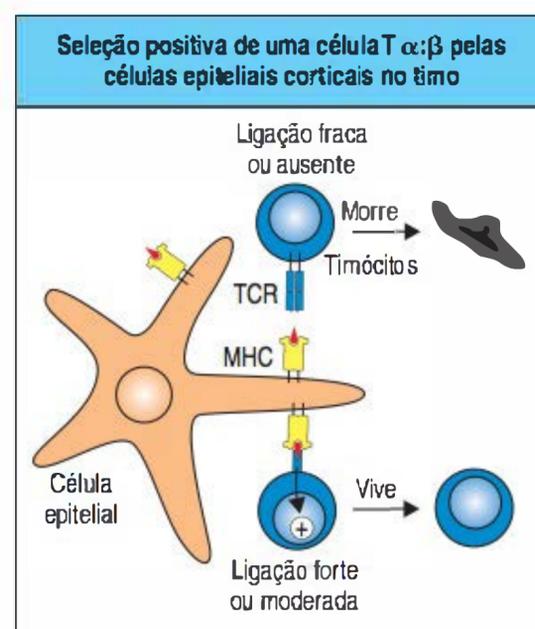
A seleção positiva ocorre no córtex do timo (ver Figura 7.3), e é mediada pelo complexo de peptídeos próprios e moléculas do MHC próprias presentes na superfície das células epiteliais corticais. Como observado no Capítulo 5, na ausência de infecção, as moléculas do MHC reúnem-se com peptídeos próprios, derivados da degradação normal das próprias proteínas do organismo. O epitélio cortical tímico expressa tanto as moléculas do MHC de classe I quanto as moléculas do MHC de classe II e, portanto, apresenta peptídeos nos dois contextos do MHC. As células epiteliais corticais formam uma rede de processos celulares que circundam e fazem contato com os timócitos CD4 e CD8 duplo-positivos. Nas regiões de contato, as potenciais interações dos receptores  $\alpha\beta$  de um timócito com o complexo peptídeo: MHC, próprio das células epiteliais, são avaliadas. Se um complexo peptídeo: MHC se liga 3 a 4 dias após os timócitos expressarem um receptor funcional, então, é emitido um sinal positivo para o timócito, que continua sua maturação. As células que não recebem tais sinais dentro deste período morrem por apoptose (Figura 7.16) e são removidas pelos macrófagos. A isoforma do MHC que seleciona positivamente a célula T é aquela que se torna restrita ao MHC, isto é, a célula T e toda sua progênie irão reconhecer seus antígenos peptídicos específicos somente no contexto de uma determinada molécula do MHC (ver Figura 5.31).

Os peptídeos apresentados na superfície das células epiteliais tímicas são derivados das proteínas próprias que estão presentes no timo. O número de diferentes autopeptídeos que podem ser apresentados por uma única molécula do MHC é estimado em cerca de 10.000. Assim, para heterozigotos nos seis principais genes do HLA polimórficos, cerca de 120.000 peptídeos podem ser apresentados pelas 12 diferentes moléculas do MHC que um indivíduo possui. O repertório do receptor de células T maduras é estimado em cerca de 10 milhões ou mais, de modo que esses complexos peptídeos: MHC próprios provavelmente irão se ligar a um receptor de célula T e contribuir para a seleção positiva.

## 7-9 A continuidade do rearranjo do gene de cadeia $\alpha$ aumenta a chance de seleção positiva

Se o primeiro rearranjo do gene de cadeia  $\alpha$ , realizado por uma célula pré-T, for produtivo e formar um receptor de células T  $\alpha\beta$ , que interage com uma molécula do MHC próprio, a seleção positiva ocorrerá em poucas horas. A célula é então sinalizada para inativar a maquinaria de recombinação por meio da degradação das proteínas RAG, interrompendo a transcrição dos genes RAG, e entrar na fase de proliferação. Caso o receptor de célula T não se ligue a uma molécula do próprio MHC dentro deste período, o rearranjo do gene de cadeia  $\alpha$  continua. Isso permite que a

**Figura 7.16 Seleção positiva das células T no timo.** As células T com um receptor de célula T (TCR), que liga uma molécula do MHC de classe I própria na célula epitelial cortical tímica, macrófago e outras células no timo são sinalizadas para sobreviver e passar por seleção negativa. As células T com um receptor de célula T que se liga às moléculas do MHC de classe I próprias são sinalizadas para morrer.



célula T tente outra cadeia  $\alpha$  em sua procura por um receptor de célula T funcional. Um segundo rearranjo produtivo produz uma cadeia  $\alpha$  diferente que se une a cadeia  $\beta$ , originando um receptor com especificidade do sítio de ligação diversa. O segundo receptor de célula T pode então ser avaliado por sua capacidade de se ligar ao próprio MHC. Rearranjos posteriores no locus de cadeia  $\alpha$  pode prosseguir por 3 a 4 dias de seleção positiva, período no qual os timócitos duplo-positivos podem explorar a utilidade de vários receptores. Este processo aumenta a chance de que uma célula T seja positivamente selecionada.

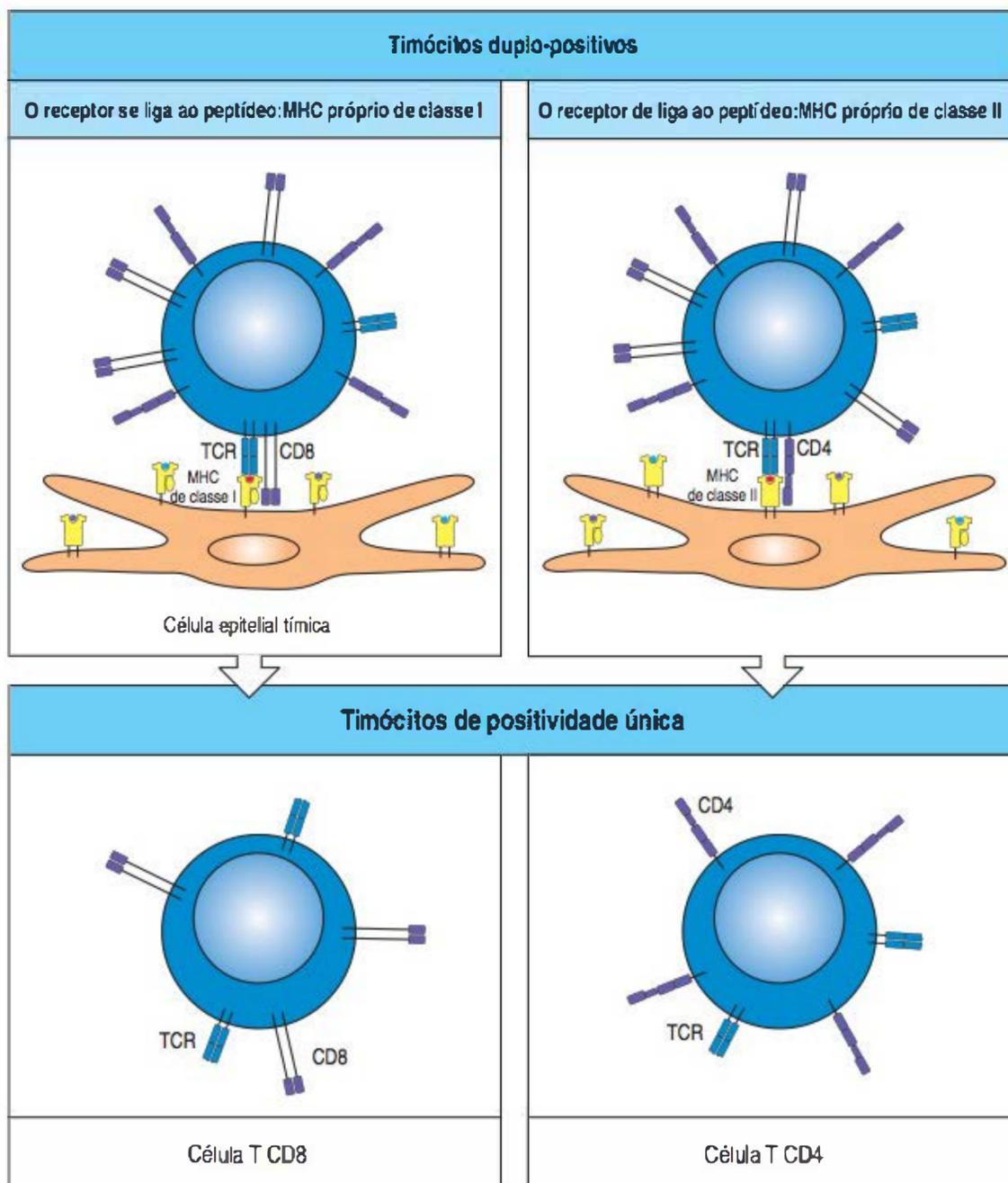
Após um rearranjo do gene de cadeia  $\beta$  bem-sucedido, uma célula T em desenvolvimento desativa sua maquinaria de recombinação, tendo como resultado a exclusão alélica no locus da cadeia  $\beta$  (ver Seção 7-6). Devido ao fato de que não há exclusão alélica no gene de cadeia  $\alpha$ , da mesma maneira que ocorre no gene de cadeia  $\beta$ , os rearranjos podem ocorrer nas duas cópias do locus de cadeia  $\alpha$ , e os timócitos duplo-positivos podem expressar duas cadeias  $\alpha$  e, portanto, dois tipos de receptor de célula T. Essas células T podem ser positivamente selecionadas por meio do comprometimento de um desses receptores, e cerca de um terço de todas as células T  $\alpha:\beta$  maduras possui dois receptores de células T. Entretanto, a proporção dos receptores de células T que são bem-sucedidos na seleção positiva é tão pequena que a proporção das células T com dois receptores de células T, que podem ser ativados ao mesmo tempo por peptídeos apresentados pelas próprias moléculas do MHC, será, no máximo, 1 ou 2%. Assim, em quase todas as células T maduras com dois receptores, um deles não será funcional e, por razões práticas, as células T são conhecidas por terem um único receptor de antígeno funcional. Para as imunoglobulinas, que contêm duas ou mais cadeias leve e pesada, a exclusão alélica dos genes de cadeias leve e pesada é essencial para preservar sua integridade funcional (ver Seção 6-5). A ausência de exclusão alélica no locus de cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T não é tão problemática porque cada receptor de células T contém somente uma cadeia  $\alpha$ .

O processo pelo qual um receptor de célula T tenta diferentes cadeias  $\alpha$  para tornar-se reativo com uma molécula do próprio MHC é o de editoramento do receptor, análogo àquele empregado pelas células B para mudar a cadeia leve de seus receptores de células B (ver Seção 6-12). A diferença é que a célula B usa o editoramento do receptor para eliminar os autoantígenos, incluindo as próprias moléculas do MHC, enquanto que as células T usam o editoramento do receptor para adquirir reatividade contra o próprio MHC.

## 7-10 A seleção positiva determina a expressão do correceptor CD4 ou CD8

A seleção positiva não apenas seleciona um repertório de células que podem interagir com um determinado alótipo do MHC, mas também é útil para determinar se a célula T duplo-positiva irá se tornar uma célula T CD4 ou uma célula T CD8. Como resultado da seleção positiva, os timócitos duplo-positivos maturam em células que expressam somente um dos dois correceptores. Eles são então conhecidos como **timócitos de positividade única**.

Como visto no Capítulo 5, o CD4 interage somente com as moléculas do MHC de classe II, e o CD8 interage apenas com as moléculas do MHC de classe I. Durante a seleção positiva, as células T CD4 CD8 duplo-positivas interagem por meio de seu receptor  $\alpha:\beta$  com um determinado complexo peptídeo:MHC. Quando uma molécula do MHC que esta interagindo é de classe I, as moléculas CD8 são recrutadas para a interação, ao passo que as moléculas CD4 são excluídas. Da mesma maneira, quando a molécula selecionada é do MHC de classe II, o CD4 é recrutado e o CD8 excluído (Figura 7.17). As interações específicas entre o receptor de células T, o correceptor, a molécula do MHC e a sinalização diferencial que é produzida pelos dois correceptores, principalmente por meio da proteína quinase Lck (ver Seção 7-7), comprometem a célula com a linhagem CD4 ou CD8 e interrompem a síntese do outro correceptor. As células de positividade única iniciam um programa de expressão gênica que fornece às células T CD4 a capacidade de atuar como auxiliar e às células T CD8 a capacidade de desenvolverem funções citotóxicas. Por exemplo, o fator de



**Figura 7.17** A interação de uma célula T duplo-positiva com um complexo peptídeo:MHC próprio durante a seleção positiva determina se a célula T irá se tornar uma célula T CD4 ou CD8. Os quadros à esquerda mostram a seleção de uma célula T, cujo receptor de célula T (TCR) interage com os complexos peptídeo:MHC de classe I nas células epiteliais tímicas. Os quadros à direita mostram o que ocorre com uma célula portadora de um receptor que interage com complexos peptídeo:MHC de classe II.

transcrição Th-POK é essencial para o desenvolvimento das células T CD4 positivas a partir dos timócitos duplo-positivos (ver Figura 7.14).

A importância das moléculas do MHC na seleção do correator e subsequente desenvolvimento das células T são demonstrados na doença de imunodeficiência humana denominada síndrome do linfócito nu, que é caracterizada pela ausência de expressão das moléculas do MHC de classe I e de classe II pelos linfócitos e células epiteliais tímicas. Pacientes que não expressam as moléculas do MHC de classe I possuem células T CD4, mas não possuem células T CD8, e pacientes que não expressam as moléculas do MHC de classe II possuem um grande número de células T CD8, mas somente poucas células T CD4 anormais.

### 7-11 Células T específicas para autoantígenos são removidas no timo por meio da seleção negativa

No Capítulo 4 vimos como as células B imaturas, cujos receptores de imunoglobulinas se ligam aos autoantígenos na superfície das células da medula óssea, são eliminadas do repertório por meio de deleção clonal. Um mecanismo similar, denominado **seleção negativa**, elimina as células T cujos receptores de antígenos se ligam fortemente aos complexos de peptídeos próprios e moléculas do próprio MHC apresentadas pelas células no timo. Essas células T são autorreativas e, se entram na circulação periférica, poderão causar danos aos tecidos e doença autoimune. Enquanto que a seleção positiva é mediada pelas células epiteliais no córtex tímico, a seleção negativa pode ser mediada por vários tipos celulares,

**Figura 7.18 Seleção negativa das células T no timo.** As células T com um receptor de célula T (TCR), que se liga fortemente a uma molécula do MHC de classe I próprio nas células dendríticas, macrófagos e outras células no timo são sinalizadas para morrer. As células T com um receptor que se liga moderadamente a uma molécula do MHC de classe I próprio nas células dendríticas, macrófagos e outras células no timo são sinalizadas para sobreviver, maturar e entrar na circulação periférica.

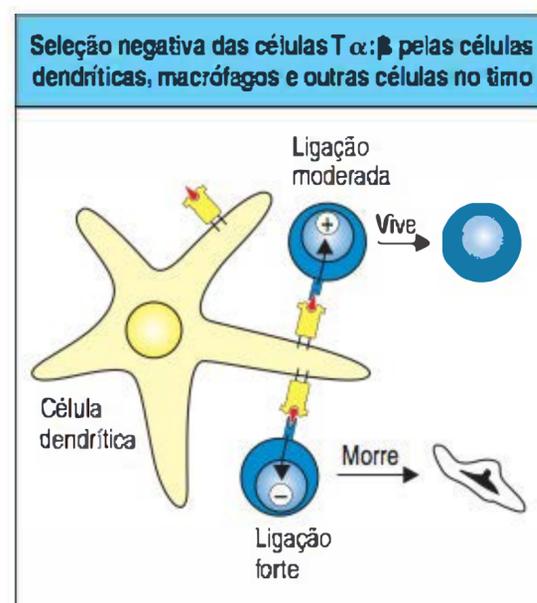
incluindo os próprios timócitos. As células mais importantes, responsáveis pela seleção negativa, são as células dendríticas derivadas da medula óssea e macrófagos (Figura 7.18). O comprometimento das moléculas do MHC de uma dessas células apresentadoras de antígenos tímicas especializadas pelos receptores das células autorreativas induz a célula T a sofrer apoptose. As células então são fagocitadas pelos macrófagos.

Os mecanismos, de seleção positiva e negativa, usados pelo timo envolvem a seleção das interações entre os receptores de células T e peptídeos próprios ligados às moléculas do MHC. Ainda não se sabe como estas interações têm consequências tão distintas como a morte ou o crescimento celular. O processamento e apresentação dos antígenos próprios pelas células epiteliais tímicas diferem de outras células de vários modos, incluindo o emprego da protease cathepsina L, enquanto que as outras células usam a cathepsina S. As diferenças nas afinidades das interações ligante-receptor e o tipo de via de sinalização, que é ativada também, são prováveis responsáveis.

## 7-12 Proteínas tecido-específicas são expressas no timo e participam da seleção negativa

As moléculas do MHC expressas pelas células dendríticas e macrófagos no timo apresentam peptídeos derivados de todas as proteínas produzidas por essas células e por outras células que elas fagocitam e também proteínas solúveis capturadas dos fluidos extracelulares. A seleção negativa irá eliminar as células T específicas para esses autoantígenos, que incluem proteínas comumente expressas. Para ampliar a seleção negativa às proteínas que são específicas de um ou poucos tipos celulares, como a insulina produzida somente pelas células  $\beta$  do pâncreas, um fator de transcrição denominado regulador autoimune (AIRE de *autoimmune regulator*) faz com que centenas de genes tecido-específicos sejam transcritos por uma subpopulação de células epiteliais na medula tímica. A presença de pequenas quantidades dessas proteínas tecido-específicas no timo significa que os peptídeos derivados dessas proteínas podem se ligar às moléculas do MHC de classe I para formar complexos que participam da seleção negativa do repertório de células T. O AIRE foi descoberto como resultado dos sintomas apresentados por crianças que não possuíam um gene *AIRE* funcional. Nestes pacientes, as células T específicas para os antígenos tecido-específicos não são eliminadas pela seleção negativa e maturam, entrando na circulação periférica. Nesse local, elas atacam as células de vários tecidos, causando uma doença autoimune de amplo espectro conhecida como síndrome poliglandular autoimune tipo 1 ou distrofia de poliendocrinopatia-candidíase ectodérmica autoimune (APECED de *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*).

A seleção negativa no timo produz tolerância central no repertório de células T (ver Seção 6-13). Há também os mecanismos de tolerância periférica que previnem a ativação das células T autorreativas que escapam da seleção negativa no timo e entram na circulação periférica. Como as células B, esse mecanismo atua para tornar as células T autorreativas anérgicas (ver Seção 6-13). Em geral, as células T fora do timo, que encontram um autoantígeno na ausência de infecção, irão receber sinais que fazem com que sejam inativadas ou rapidamente ativadas e, então, morram. Este último mecanismo é denominado morte celular induzida por ativação. Em pacientes que não possuem o AIRE, os mecanismos de tolerância periférica são dominados pelo grande número de células T autorreativas que entram na circulação periférica.



### 7-13 Células T CD4 reguladoras compreendem uma linhagem distinta de células T CD4

Até agora, consideramos somente as funções auxiliares das células T CD4 que direcionam a resposta imune à infecção para a ativação dos macrófagos e células B (ver Seção 5-6). Outra função desempenhada por uma linhagem distinta de células T CD4 é a de suprimir a resposta das células T CD4 autorreativas aos seus autoantígenos específicos. Apesar da seleção negativa e da atividade do AIRE, as células T CD4 estão presentes na circulação de todos os indivíduos, mesmo nos mais saudáveis. Esta subpopulação de células T CD4 é denominada **célula T CD4 reguladora** ou **célula T reguladora** ( $T_{reg}$ ). As células T reguladoras possuem receptores específicos para autoantígenos e podem ser diferenciadas das outras células T CD4 pela expressão do CD25 na superfície celular e pelo emprego exclusivo de uma proteína repressora de transcrição denominada FoxP3. Durante o contato com autoantígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II, as células T reguladoras não proliferam, mas respondem suprimindo a proliferação das células T virgens que respondem aos autoantígenos apresentados na mesma célula apresentadora de antígeno (Figura 7.19). Esse efeito supressor requer o contato entre duas células T e a secreção de citocinas que inibem a ativação e diferenciação das células T efetoras. Esta forma ativa de tolerância mediada pelas células T reguladoras é considerada um dos principais mecanismos para proteção da integridade dos tecidos e órgãos do organismo. A base para a seleção e desenvolvimento desta linhagem de células T CD4 no timo ainda não está bem definida.

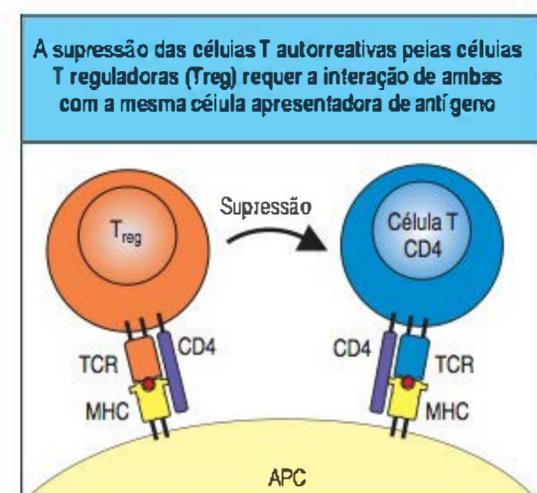
O FoxP3 é fundamental para o desenvolvimento e função das células T reguladoras e é codificado por um gene localizado no cromossomo X e expresso somente por estas células. Uma rara deficiência de FoxP3 afeta principalmente meninos, produzindo uma enfermidade fatal caracterizada por uma autoimunidade contra vários tecidos. O intestino é quase sempre afetado e outros alvos comuns são a tireoide, as células  $\beta$  pancreáticas e a pele. As crianças afetadas não progridem e sofrem de infecções recorrentes. Esta síndrome, que é causada pela ausência de células T reguladoras, é denominada **síndrome imune de desregulação, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX de immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)**. O único tratamento eficaz para a IPEX é o transplante de medula óssea de um irmão ou irmã saudável de HLA idêntico.

### 7-14 Células T passam por diferenciação nos tecidos linfoides secundários após encontro com antígeno

Somente uma pequena fração de células T  $\alpha:\beta$  sobrevive à série de obstáculos de seleção positiva e negativa e deixam o timo como células T virgens maduras. Como as células B, essas células T maduras recirculam nos tecidos do organismo, passando do sangue para os tecidos linfoides secundários, para a linfa e então de volta ao sangue. As células T maduras têm vida mais longa que as células B maduras e, na ausência de seu antígeno específico, continuam a circular por muitos anos.

As áreas ricas em células T dos tecidos linfoides secundários fornecem locais especializados onde as células T virgens são ativadas por seus antígenos específicos. O encontro com o antígeno estimula a fase final do desenvolvimento e da diferenciação das células T. As células T maduras se dividem e diferenciam em células T efetoras, sendo que algumas permanecem nos tecidos linfoides e outras migram para os locais de infecção.

Diferente das células B, que possuem apenas um estado terminalmente diferenciado, como a célula plasmática secretora de anticorpo, há diversos tipos distintos de células T efetoras. Durante a ativação pelo antígeno, as células T CD8 tornam-se células T ativadas citotóxicas, ao passo que as células T CD4 podem ser células T reguladoras e vários tipos de células auxiliares, que diferenciaram sob a influência de diferentes combinações de citocinas. O tipo de células T CD4 efetora que predomina vai depender da natureza do patógeno e do tipo de resposta imune necessário para eliminá-lo (ver Capítulo 5).



**Figura 7.19** As células T CD4 reguladoras autorreativas impedem a proliferação das células T CD4 auxiliares. A supressão de uma célula T CD4 por uma célula T reguladora ( $T_{reg}$ ) é dependente de interações entre as duas células com a mesma célula apresentadora de antígeno.

Em indivíduos saudáveis, há aproximadamente duas vezes mais células T CD4 do que células T CD8 presentes na circulação periférica. Em pacientes com Aids, esta proporção muda porque o vírus que causa a doença infecta e mata seletivamente as células T CD4 explorando a molécula CD4 como seu receptor. O número de células T CD4 declina, e esse parâmetro é usado pelos médicos para quantificar a progressão da doença e avaliar a eficácia da terapia.

### 7-15 A maioria das células T tumorais representa os estágios iniciais ou tardios do desenvolvimento das células T

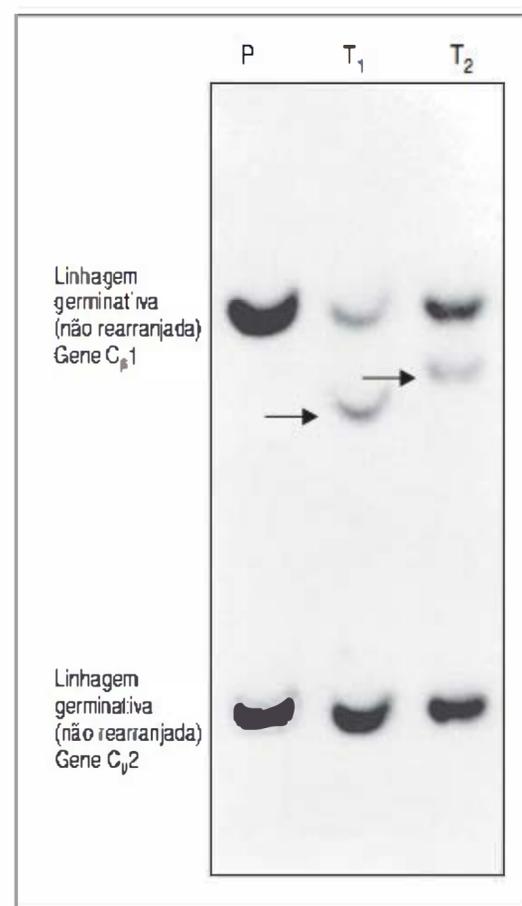
Devido ao fato de que o rearranjo do DNA ocorre durante o desenvolvimento das células T, os tumores de células T não são raros. Como os tumores de células B (ver Seção 4-12), eles correspondem a estágios definidos do desenvolvimento. Entretanto, ao contrário dos tumores de células B, que representam todos os estágios do desenvolvimento das células B, a maioria dos tumores de células T correspondem aos estágios iniciais ou aos estágios tardios do desenvolvimento das células T. A ausência de tumores que correspondem aos estágios intermediários do desenvolvimento das células T pode ser porque as células T imaturas são programadas para morrer, a não ser que sejam recuperadas dentro de um curto período pelo próximo sinal positivo para maturação. Sob essas circunstâncias, pode não haver tempo para que os timócitos acumulem o número de mutações necessárias para a transformação maligna.

Como os tumores de células B, os linfomas de células T possuem rearranjos característicos nos genes de seus receptores de células T, mostrando que eles derivam de uma única célula transformada (Figura 7.20). O tecido de um paciente pode ser analisado para os rearranjos no gene do receptor de células T que definem o tumor, permitindo o monitoramento temporal do crescimento, disseminação do tumor e o resultado da terapia empregada.

### Resumo

Quando um timócito em desenvolvimento expressa um receptor  $\alpha:\beta$ , CD4 e CD8 em sua superfície, ele sofre dois tipos de seleção: positiva e negativa, as quais envolvem a verificação das interações do receptor com os complexos de peptídeos ligados às moléculas do MHC próprias na superfície das células tímicas. A seleção positiva é responsabilidade das células epiteliais do córtex tímico. Os timócitos duplo-positivos, cujos receptores se ligam ao complexo peptídeo:MHC próprio nessas células

**Figura 7.20** Os rearranjos gênicos dos receptores de células T que caracterizam determinados clones de células T podem ser usados para a identificação de tumores de células T. Como um tumor é resultado do crescimento excessivo de uma única célula transformada, todas as células de um tumor de células T possuem o mesmo gene de receptor de célula T rearranjado, que pode, portanto, ser detectado e caracterizado. Esta figura mostra uma comparação do DNA genômico isolado da placenta (coluna P) e dois tumores de célula T (colunas T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>). Os DNAs foram clivados em fragmentos com uma endonuclease de restrição e separados por eletroforese em gel. Eles foram então analisados por *Southern blotting* com uma sonda radioativa para o cDNA da região C da cadeia  $\beta$  do receptor de célula T. Os fragmentos de DNA genômico derivados dos genes da cadeia  $\beta$  do receptor de célula T aparecem como bandas escuras. Nas células da placenta, os genes do receptor de células T estão na configuração da linhagem germinativa, e as bandas correspondentes aos éxons C <sub>$\beta$</sub> 1 e C <sub>$\beta$</sub> 2 podem ser observadas. Nos dois tumores, as bandas correspondentes aos genes da configuração germinativa são observadas, mas também há bandas correspondentes aos diferentes rearranjos do gene da cadeia  $\beta$ . Imagem cortesia de T. Diss.



continuam sua maturação. Durante a seleção positiva, os genes de cadeia  $\alpha$  continuam a rearranjar, permitindo que as células T tentem diferentes receptores para encontrar um que se comprometa com o próprio MHC. Apesar desse editoramento do receptor, a grande maioria dos timócitos duplo-positivos falha na seleção positiva e morre por apoptose. A classe de moléculas do MHC que direciona a seleção positiva determina qual correceptor, CD4 ou CD8, será mantido na célula T de positividade única.

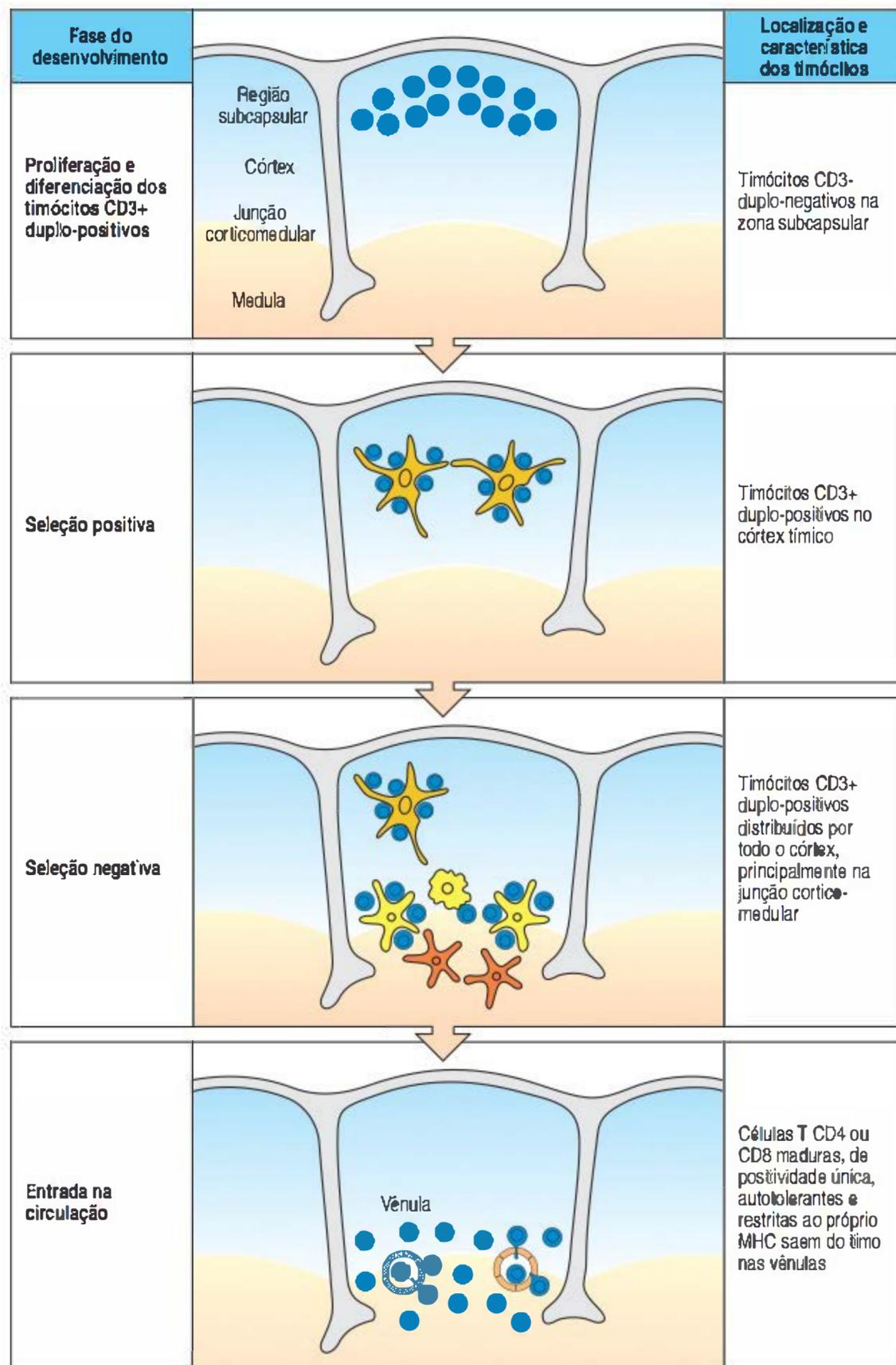
A seleção negativa é afetada por outras células do timo, principalmente as células dendríticas e os macrófagos, derivadas das células progenitoras da medula óssea. A seleção negativa elimina as células autorreativas, cujos receptores se ligam fortemente aos complexos peptídeo:MHC próprio, auxiliando a criar um repertório de células T maduras que não reage aos complexos peptídeo:MHC das células normais saudáveis. Muitas proteínas tecido-específicas também são expressas por uma subpopulação de células epiteliais tímicas que melhora a eficiência da seleção negativa. Após sobreviver às seleções positiva e negativa, as células T maduras deixam o timo no sangue e circulam pelos órgãos linfoides secundários onde encontram os antígenos estranhos. Durante a ativação pelos antígenos, elas diferenciam ainda mais em células T efetoras de vários tipos.

As células T autorreativas que evitam a seleção negativa e entram na circulação periférica sofrem anergia durante o contato com o autoantígeno ou são suprimidas pelas células T reguladoras. Os tumores de células T correspondem aos estágios iniciais ou tardios do desenvolvimento das células T, mas não aos estágios intermediários.

## Resumo do Capítulo 7

No timo, três tipos distintos de células T se desenvolvem a partir de progenitores comuns da medula óssea. Um tipo de célula T expressa os receptores  $\gamma:\delta$  e não está restrito ao reconhecimento dos peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC. Os outros dois tipos de células T expressam os receptores  $\alpha:\beta$  e podem ser distinguidos pelos correceptores CD4 ou CD8 e pela classe do MHC a qual seus receptores são restritos. O comprometimento com a linhagem de células T  $\delta$  ou  $\alpha:\beta$  é determinado pelo par de loci do receptor de célula T que primeiro realiza um rearranjo bem-sucedido. As fases subsequentes do desenvolvimento no timo estão relacionadas apenas às células T  $\alpha:\beta$ . O repertório primário de receptores de células T, produzido pelo rearranjo gênico, é realizado pelas seleções negativa e positiva para produzir um repertório funcional de células T virgens maduras, cujos receptores podem ser ativados por peptídeos derivados de patógenos apresentados pelas moléculas do próprio MHC, mas não podem ser ativados pelos peptídeos próprios derivados dos constituintes normais do organismo. A seleção positiva testa a capacidade dos receptores de células T  $\alpha:\beta$  para interagir com as moléculas do próprio MHC expressas na superfície das células no timo. Os timócitos com receptores que interagem com os complexos peptídeo:MHC próprio são sinalizados para continuar a maturação. A seleção negativa então elimina as células, cujos receptores interagem muito fortemente com os complexos peptídeo:MHC próprio. Uma pequena fração dos timócitos que sobrevivem às seleções negativa e positiva deixa o timo para tornar-se células T  $\alpha:\beta$  circulantes. Estas fases do desenvolvimento das células T estão resumidas na [Figura 7.21](#).

O desenvolvimento das células T produz vários tipos de células T e é, portanto, mais complicado que o desenvolvimento das células B. Também parece ser mais dispendioso de células. A grande maioria dos timócitos em desenvolvimento morre sem nunca desempenhar qualquer função útil, e somente um pequeno percentual de timócitos irá corresponder às necessidades rigorosas da seleção e deixar o timo para entrar na circulação. A medula óssea está suprindo continuamente o repertório de células B durante a vida do indivíduo, o timo atua principalmente na juventude, quando acumula o repertório de células T que poderão ser usadas na vida. Esta diferença pode refletir a magnitude do investimento do organismo no desenvolvimento de cada célula T útil e as economias realizadas pela gradual desativação do timo com a idade.



**Figura 7.21** As células T se desenvolvem no timo em várias etapas.

Na primeira fase, os progenitores dos timócitos entram no timo através do sangue e migram para a região subcapsular. Nesta etapa, as células não expressam o receptor de antígeno, o complexo CD3 ou os correceptores CD4 e CD8, e são conhecidas como timócitos duplo-negativos (quadro superior). Essas células proliferam e iniciam o rearranjo dos seus genes do receptor de células T  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , que leva à produção de células  $\gamma\delta$  e células que expressam o receptor de células pré-T. A estimulação por meio do receptor de célula pré-T leva à proliferação celular e a expressão dos dois correceptores, CD4 e CD8, produzindo células duplo-positivas. À medida que maturam, as células dirigem-se para as regiões mais profundas do timo. Na segunda fase do desenvolvimento, os timócitos duplo-positivos rearranjam seus genes de cadeia  $\alpha$ , expressam um receptor de célula T  $\alpha:\beta$  e o complexo CD3 e tornam-se sensíveis a interações com os complexos peptídeo:MHC próprio. As células duplo-positivas passam por uma seleção positiva no córtex tímico por meio de um contato muito próximo com as células epiteliais corticais (segundo quadro). Durante a seleção positiva, inicia a compatibilidade entre a especificidade do receptor pelo MHC e as moléculas do correceptor que, eventualmente, leva a células T CD4 ou CD8 duplo-positivas. Na terceira fase do desenvolvimento, as células duplo-positivas passam por uma seleção negativa para autorreatividade. Acredita-se que a seleção negativa seja mais rigorosa na junção cortico-medular onde timócitos quase maduros encontram uma alta densidade de células dendríticas (terceiro quadro). Os timócitos que sobrevivem às seleções positiva e negativa deixam o timo como células T CD4 ou CD8 maduras e entram na circulação sanguínea (quadro inferior).

**Questões**

**7-1** A cadeia leve substituta que atua durante o desenvolvimento das células pré-B é formada pela VpréB: $\lambda 5$ . Sua expressão junto com  $\mu$  na superfície da célula pré-B é um importante ponto de controle na maturação das células B. Identifique o análogo da VpréB: $\lambda 5$  nas células T e discuta sua similaridade funcional.

**7-2** Os timócitos duplo-negativos iniciam o rearranjo no locus \_\_\_\_ antes de qualquer outro gene do receptor de célula T.

- a.  $\gamma$  e  $\delta$
- b.  $\beta$

- c.  $\alpha$  e  $\beta$
- d.  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\beta$
- e.  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ .

**7-3** A função da seleção negativa dos timócitos no timo é eliminar:

- a. Timócitos de positividade única.
- b. Timócitos duplo-positivos.
- c. Timócitos autorreativos.
- d. Timócitos autorreativos.
- e. Timócitos apoptóticos.

**7-4** Durante os estágios iniciais do desenvolvimento das células T  $\alpha:\beta$ , há dois pontos de controle fundamentais que devem ser satisfeitos para permitir a progressão do desenvolvimento das células T. Explique o que ocorre em cada um deles.

**7-5** Se um receptor de célula T de um timócito duplo-positivo se liga a um complexo peptídeo:MHC próprio com baixa afinidade, o resultado é:

- Seleção negativa e apoptose.
- Proliferação celular.
- Rearranjo do segundo locus de cadeia  $\alpha$ .
- Seleção positiva de uma célula T CD4<sup>+</sup>.
- Seleção positiva de uma célula T CD8<sup>+</sup>.

**7-6** A expressão das moléculas do MHC de classe II é restrita a um pequeno número de tipos celulares

- Quais são estas células?
- Quais dessas células colonizam o timo ou circulam através dele, e qual sua função na mediação da seleção negativa e/ou positiva?
- Explique porque pode ser prejudicial se as células não circulantes que formam os tecidos e glândulas expressem moléculas do MHC de classe II?

**7-7** Nas células T a exclusão alélica do locus de cadeia  $\alpha$  é relativamente ineficiente, resultando na produção de algumas células T com dois receptores com diferentes especificidades antigênicas em sua superfície.

- Esses dois receptores terão que passar por seleção positiva para que a célula sobreviva? Explique sua resposta.
- Esses dois receptores terão que passar por seleção negativa para que a célula sobreviva? Explique sua resposta.
- Existe algum possível problema em haver células T com dupla especificidade sobrevivendo a esses processos de seleção e serem levadas para a periferia?

**7-8** As células B maduras sofrem hipermutação somática após a ativação que, após a maturação da afinidade, resulta na produção de anticorpos com maior afinidade pelo antígeno do que o anticorpo primário. Cite algumas razões pelas quais as células T não evoluíram a mesma capacidade.

**7-9** A deficiência do MHC de classe II é herdada como uma característica autossômica recessiva e envolve um defeito na coordenação de fatores de transcrição envolvidos na regulação da expressão dos genes do MHC de classe II (HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR).

- Qual o efeito da deficiência do MHC de classe II?
- Explique por que a hipogamaglobulinemia está associada a essa deficiência.

**7-10** Com a idade, nosso timo diminui, ou atrofia, processo denominado involução tímica, no entanto, a imunidade tímica ainda é funcional nas idades mais avançadas.

- Explique como o número de células T na periferia permanece constante na ausência de suprimento contínuo pelo timo.
- Como isso difere da manutenção do repertório das células B?

**7-11**

- Explique duas maneiras pelas quais a expressão e processamento dos autoantígenos no epitélio tímico diferem da expressão e do processamento de autoantígenos fora do timo.
- De que maneira a situação tímica é vantajosa para os propósitos da seleção negativa?

**7-12**

- Qual é o papel das células T CD4 reguladoras (T<sub>reg</sub>)?
- Como as células T<sub>reg</sub> podem ser distinguidas das outras células T CD4 reguladoras?

**7-13** Qual das seguintes afirmativas está correta?

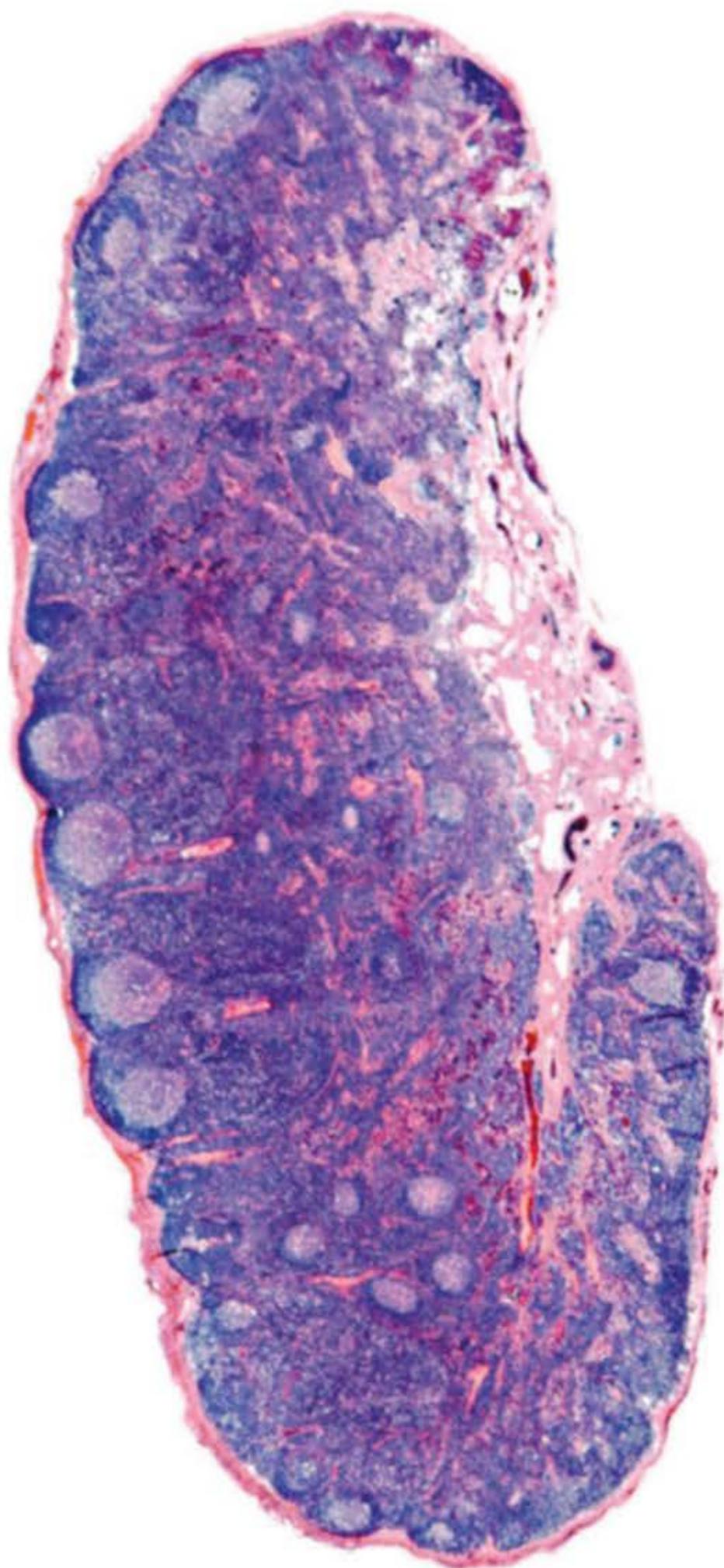
- No adulto, o repertório de células T é autorrenovável e não necessita do timo para fornecer novas células T.
- As células T e células B têm vida curta e requerem um fornecimento contínuo dos órgãos linfoides primários.
- O timo humano não é completamente funcional até os 30 anos de idade, período no qual ele começa a diminuir e atrofiar.
- Na síndrome de DiGeorge a medula óssea assume a função do timo e produz células T periféricas maduras.
- Nenhuma das afirmativas acima está correta.

**7-14** Indivíduos com um defeito no gene regulador autoimune (AIRE) apresentam:

- Síndrome de DiGeorge.
- Distrofia de poliendocrinopatia-candidíase ectodérmica autoimune (APECED).
- Imunodeficiência combinada severa (SCID).
- Deficiência do MHC de classe I.
- Deficiência do MHC de classe II.

**7-15** Giulia McGettigan nasceu no período previsto com malformação mandibular, palato fendido, defeito no septo ventricular e hipocalcemia. Em 48 horas após o nascimento, ela apresentou tétano muscular, convulsões, taquipneia e murmúrio sistólico. O raio X de tórax mostrou um coração aumentado e ausência de esboço tímico. Testes sanguíneos mostraram níveis severamente reduzidos de células T CD4 e CD8, o número de células B era baixo, mas dentro da faixa normal. Hormônios da paratireoide não foram detectados. A hibridização *in situ* por fluorescência da mucosa bucal revelou uma pequena deleção no braço longo do cromossomo 22. Giulia não conseguiu superar a diarreia crônica e infecções oportunistas, incluindo candidíase oral e infecção por *Pneumocystis carinii*, que causou sua morte. Qual das seguintes doenças de imunodeficiência é a mais provável para o caso de Giulia?

- Aids.
- Síndrome de DiGeorge.
- Síndrome do linfócito nu.
- Doenças granulomatosa crônica.
- Síndrome de hiper IgM.



Linfonodo, um exemplo de tecido linfoide secundário onde são produzidas as respostas imunes adaptativas.

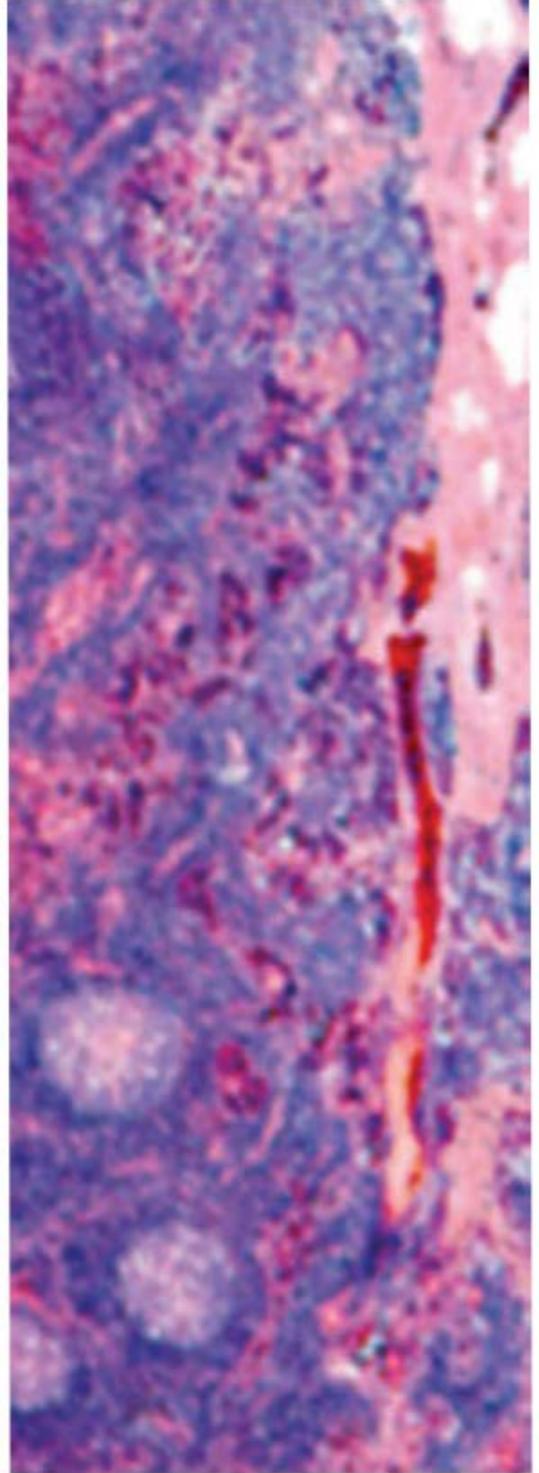
## Capítulo 8

# Imunidade mediada por células T

No Capítulo 7, vimos como as células T se desenvolvem no timo em uma população de células T virgens maduras. Essas células T virgens circulam no sangue e no sistema linfático, passando pelos tecidos linfoides secundários onde podem encontrar e serem ativadas pelo seu antígeno específico. Os patógenos e seus antígenos são trazidos dos locais infectados para as áreas da célula T dos tecidos linfoides secundários, na drenagem linfática e pelas células dendríticas, que capturam e processam os antígenos para apresentação às células T. A interação do antígeno, na superfície da célula dendrítica com o receptor da célula T, ativa a célula T, que então sofre expansão clonal e diferenciação em células T efetoras. As células T efetoras permanecem no tecido linfóide ou migram para os locais de infecção. Em qualquer situação, um encontro subsequente com o antígeno ativa essas células para desempenharem suas funções efetoras.

Na primeira parte deste capítulo consideramos o que acontece quando uma célula T virgem encontra pela primeira vez seu antígeno específico, sendo estimulada a diferenciar-se em uma célula T efetora. Esse processo de **ativação da célula T** - também referido como **instrução** de célula T - é o primeiro estágio da resposta imune adaptativa primária. As funções das células T efetoras serão estudadas na segunda parte deste capítulo, em que também veremos o papel das células T reguladoras. As células T CD8 efetoras são células T citotóxicas que matam as células infectadas por patógenos. As células T CD4 efetoras incluem diferentes subtipos, mas todas secretam citocinas que ativam outras células do sistema imune. Como a função das células T CD4 efetoras é, principalmente, auxiliar outras células a ativar as próprias funções efetoras, elas são muitas vezes chamadas de células T auxiliares.

As células T CD8 citotóxicas circulam para os tecidos infectados e matam qualquer tipo de célula cujas moléculas do MHC de classe I estejam apresentando antígenos para os quais as células T são específicas. Algumas células T CD4 efetoras também migram para os locais de infecção, onde elas reconhecem seus antígenos específicos apresentados por moléculas do MHC de classe II nos macrófagos. Por meio do contato célula-célula e das citocinas produzidas, as células T CD4 tornam os macrófagos mais eficientes na captura e na morte dos patógenos. Outras células T CD4 efetoras permanecem no tecido linfóide e reconhecem antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II nas células B virgens. Novamente, pelo contato célula-célula e a produção de citocinas, essas células T CD4 ativam as células B para produzir anticorpos específicos para os patógenos. Essas ações efetoras, que levam à remoção e destruição do patógeno, constituem o segundo estágio da resposta imune primária.



## Ativação das células T virgens após o encontro com o antígeno

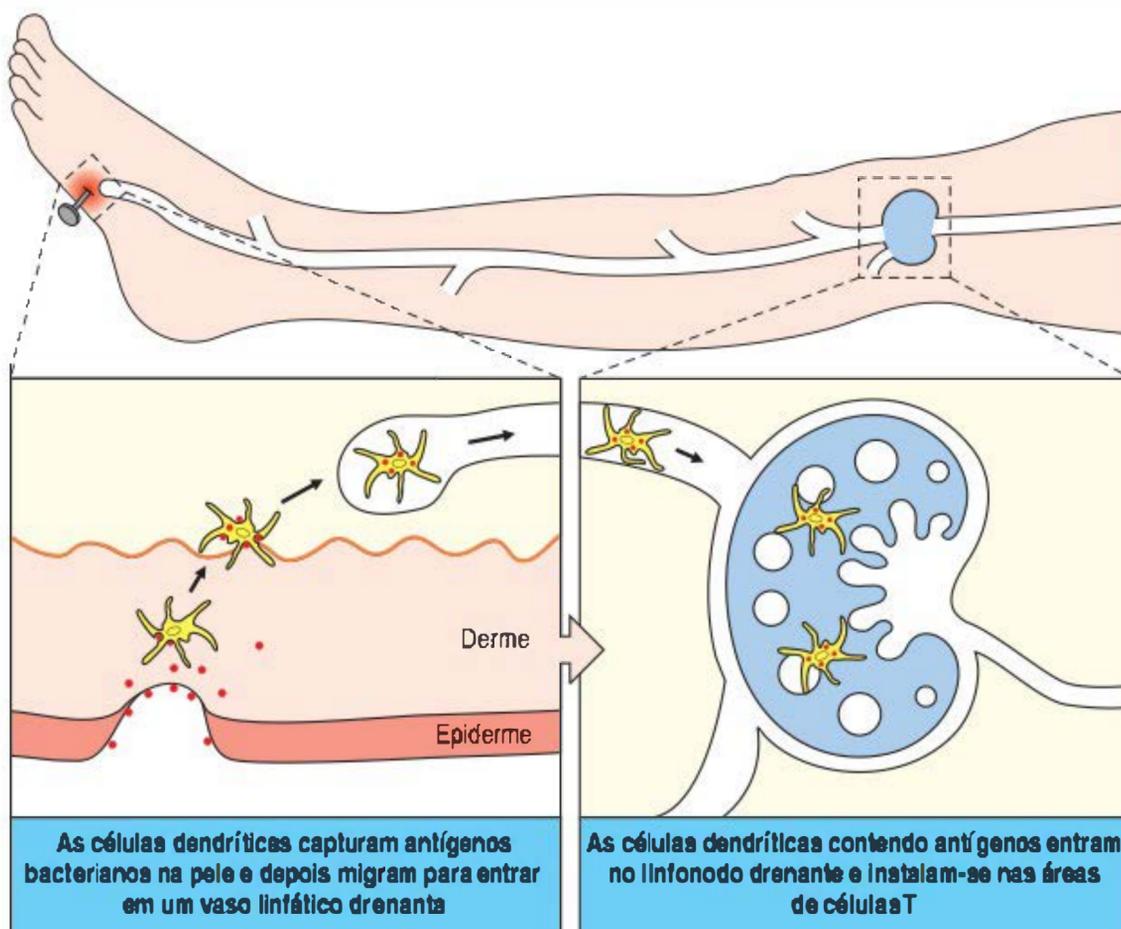
Uma vez iniciada uma infecção, o sistema imune precisa trazer rapidamente a pequena fração de células T virgens, que são específicas para o patógeno, para o contato com os antígenos do patógeno. Isso ocorre nos tecidos linfoides secundários, onde os antígenos são trazidos de tecidos distantes pelas células dendríticas e pela linfa, para encontrar as células T virgens trazidas pelo sangue. Nessa parte do capítulo examinaremos a ativação das células T virgens para tornarem-se células T efetoras pelas células dendríticas dentro dos tecidos linfoides secundários. Uma vez ativadas, algumas células T efetoras antígeno-específicas são enviadas para os sítios infectados para trabalhar na linha de frente da defesa, e outras permanecem nos tecidos linfoides para auxiliar no desenvolvimento de mais defesas. Veremos também como a interação das células T virgens com os antígenos apresentados por outras células, que não células dendríticas e outras células apresentadoras de antígenos profissionais, levam à inativação das células T e não a sua ativação. Em conjunto, a primeira fase da resposta imune primária produz uma expansão da população de células T efetoras que está pronta para combater o patógeno infectante, mas é tolerante aos próprios antígenos.

### 8-1 Células dendríticas levam antígenos dos locais de infecção para os tecidos linfoides secundários

O sistema imune não tenta desenvolver respostas imunes adaptativas aos diferentes sítios no organismo onde os patógenos iniciam uma infecção. Em vez disso, sua estratégia é capturar alguns patógenos e levá-los aos tecidos linfoides secundários mais próximos, cuja função é a produção de uma resposta adaptativa imune. A captura do antígeno e o início da resposta imune primária são realizados pelas células dendríticas e em menor grau, pelos macrófagos – dois tipos relacionados de células apresentadoras de antígeno profissionais. O curso dos eventos é o mesmo sempre que uma infecção for estabelecida, seja nos tecidos periféricos, nas superfícies da mucosa ou no sangue (**Figura 8.1**).

As células dendríticas e os macrófagos estão presentes como sentinelas em todos os tecidos do organismo. Durante a resposta imune inata contra a infecção, esses tipos celulares tornam-se ativos para a captura e a degradação dos patógenos e no processamento e na apresentação dos seus antígenos às moléculas do MHC de classes I e II. Os macrófagos desempenham várias funções na defesa e no reparo dos tecidos danificados, e as células dendríticas têm como função principal ativar a resposta das células T, para a qual elas são altamente especializadas e eficientes. Em particular, as células dendríticas são muito superiores aos macrófagos em estimular as células T virgens e iniciar a resposta imune primária. Uma razão para isso é que as células dendríticas são células migratórias, que carregam uma carga de antígenos dos locais de infecção para os tecidos linfoides secundários mais próximos, onde encontram as células T virgens. Em contraste, os macrófagos são células sésseis que não podem se mover. Como consequência, os macrófagos residem nos tecidos infectados, e as células mais expostas ao patógeno não têm oportunidade para interagir com as células T virgens. Entretanto, os macrófagos residentes nos tecidos linfoides secundários podem contribuir para ativação das células T se eles ingerirem os patógenos e seus antígenos, que foram levados pela linfa para os tecidos linfoides, pelo sangue ou pelo fluido extracelular.

Nas infecções cutâneas e de outros tecidos periféricos, a resposta das células T é produzida contra os antígenos levados para os linfonodos de drenagem; para as infecções sanguíneas, os antígenos entram no baço. A resposta às infecções da mucosa respiratória ocorre nas tonsilas ou nos tecidos linfoides associados aos brônquios, já a resposta para as infecções gastrintestinais ocorre nas placas de Peyer, apêndice, ou outro tecido linfoide associado ao intestino. Em cada órgão linfoide secundário ocorre uma sequência similar de eventos, que será ilustrada pelo linfonodo.

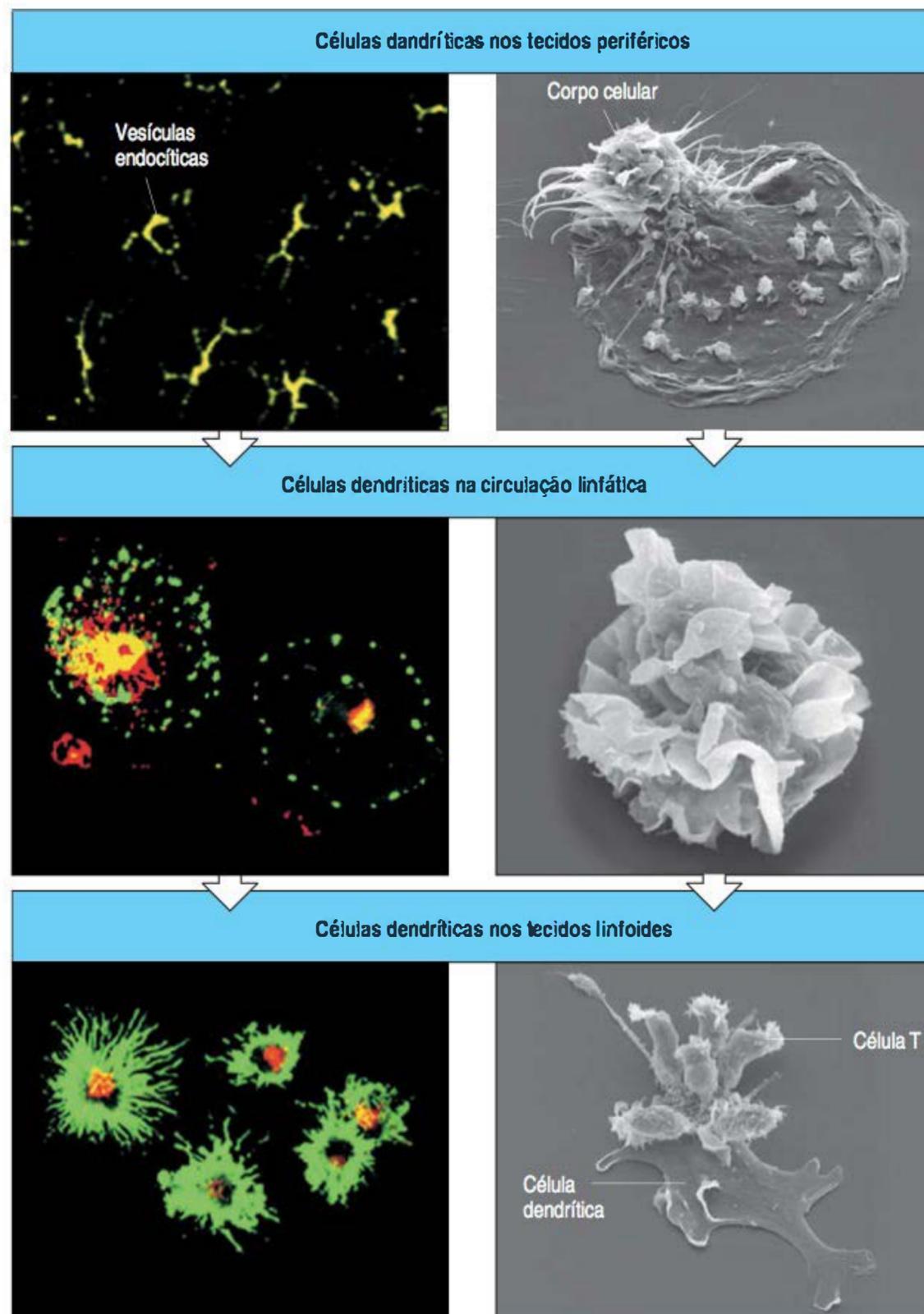


**Figura 8.1** As células dendríticas capturam o antígeno nos tecidos, migram para os órgãos linfoides periféricos e apresentam os antígenos estranhos às células T virgens. No exemplo aqui ilustrado, há uma ferida na pele, as células dendríticas imaturas na pele, conhecidas como células de Langerhans, capturam o antígeno localmente e migram para os linfonodos mais próximos. Lá elas se alojam nas áreas de células T e se diferenciam em células dendríticas maduras.

A movimentação das células dendríticas dos sítios periféricos de infecção para os órgãos linfoides secundários é acompanhada por mudanças nas moléculas de superfície das células dendríticas, nas funções e na morfologia (**Figura 8.2**). As células dendríticas dos tecidos são ativas na captura, na absorção e no processamento do antígeno, e elas perdem essas propriedades ao migrarem para os órgãos linfoides secundários, mas adquirem a capacidade de interagir com as células T virgens. As células dendríticas nos tecidos são chamadas de **células dendríticas imaturas**, ao passo que aquelas nos linfonodos são chamadas de **células dendríticas maduras** ou **células dendríticas ativadas**. Durante a maturação, os prolongamentos semelhantes a dedos, chamados de dendritos – por isso o nome de célula dendrítica –, tornam-se altamente elaborados, o que facilita as extensas interações com as células T no córtex do linfonodo. As células dendríticas são confinadas às regiões de células T do córtex, enquanto os macrófagos estão presentes tanto no córtex quanto na medula. Além de capturar os patógenos livres e outras matérias particuladas carregados para os linfonodos pela linfa aferente, os macrófagos também são responsáveis pela eliminação dos linfócitos apoptóticos produzidos como produto inevitável da resposta imune adaptativa.

## 8-2 Células dendríticas são peritas e versáteis na produção de antígenos de patógenos

Para dar conta de toda a variedade de micro-organismos patogênicos que elas encontram, as células dendríticas possuem vários mecanismos celulares pelos quais elas obtêm e processam as proteínas patogênicas (**Figura 8.3**). Como os macrófagos, as células dendríticas portam inúmeros receptores para os componentes do patógeno em sua superfície, incluindo os receptores fagocíticos, como o receptor de manose, e receptores de sinalização, como os receptores semelhantes ao Toll. A endocitose mediada por receptor é usada para capturar bactérias e partículas virais do fluido extracelular e marcá-las para o processamento nos lisossomas. Os antígenos processados por essa rota são apresentados às células T CD4 virgens pelas moléculas do MHC de classe II das células dendríticas (ver *Seção 5-12*). Para os patógenos que não são reconhecidos pelos receptores fagocíticos, a ingestão inespecífica pelas



**Figura 8.2** As células dendríticas mudam suas funções quando levam antígenos dos sítios infectados para os tecidos linfoides secundários. Nessas imagens de células dendríticas no tecido periférico (quadro superiores), linfa (quadro central) e o linfonodo (quadros inferiores), os quadros da esquerda são micrografias de fluorescência de várias células com as moléculas do MHC de classe II coradas de verde e uma proteína lisossômica corada de vermelho, e os quadros da direita são micrografias eletrônicas de varredura de células únicas. O corpo da célula dendrítica é facilmente observado no quadro superior direito, mas no quadro superior esquerdo os corpos celulares são difíceis de discernir. Os pontos amarelos observados mostram as vesículas endocíticas nos dendritos que contêm as moléculas do MHC de classe II e as proteínas lisossomais: a combinação do vermelho com o verde gera a cor amarela. Durante a ativação e passagem para a linfa, a morfologia das células dendríticas muda, como mostra os quadros centrais. A fagocitose foi interrompida – alteração indicada no quadro central à esquerda por uma separação parcial do MHC de classe II corado de verde da proteína do lisossoma corado de vermelho. Isso mostra que os peptídeos carregados pelas moléculas do MHC de classe II estão saindo das vesículas endocíticas para a superfície celular. Quando atinge a área de células T de um linfonodo (quadros inferiores), as células dendríticas maduras se concentram na apresentação do antígeno e na estimulação da célula T em vez de capturar e processar os antígenos. Ali, as moléculas do MHC de classe II, presentes em alta densidade na superfície dos numerosos dendritos, separam-se completamente da proteína lisossomal nas vesículas intracelulares. Imagens cortesia de I. Mellman, P. Pierre e S. Turley.

células dendríticas de grandes quantidades de fluido extracelular, pelo processo denominado **macropinocitose**, têm o mesmo objetivo.

As células dendríticas também podem ser infectadas por determinados tipos de vírus, que então produzem as proteínas virais que são degradadas no citosol pelos proteossomas e levadas para o retículo endoplasmático para serem apresentadas às células T CD8 virgens pelas moléculas do MHC de classe I. No caso dos vírus que não infectam as células dendríticas, a captura das partículas virais é realizada por endocitose, mediada por receptores ou por macropinocitose, e os peptídeos virais são apresentados pelas moléculas do MHC de classe I de maneira cruzada na via endocítica (normalmente levando a apresentação pelas moléculas do MHC de classe II) para a via do MHC de classe II (ver Seção 5-16). Nas infecções virais como a gripe, na qual a infecção pode matar as células dendríticas, as células dendríticas que levam a infecção para os tecidos linfoides secundários podem não ser capazes de apresentar os antígenos para as células T. Nessas circunstâncias, os antígenos podem ser transferidos das células dendríticas infectadas para células dendríticas saudáveis residentes no tecido linfóide, e essas então apresentam os antígenos às células T CD8 de maneira cruzada.

Vias do processamento e apresentação do antígeno pelas células dendríticas					
	Endocitose mediada por receptor	Macropinocitose	Infecção viral	Apresentação cruzada após a captura fagocítica ou macropinocítica	Transferência das células dendríticas recém-chegadas para as células dendríticas residentes.
Tipo de patógeno apresentado	Bactéria extracelular	Bactérias extracelulares, antígenos solúveis, partículas virais	Vírus	Vírus	Vírus
Moléculas do MHC carregadas	MHC de classe II	MHC de classe II	MHC de classe I	MHC de classe I	MHC de classe I
Tipo de célula T virgem ativada	Células T CD4	Células T CD4	Células T CD8	Células T CD8	Células T CD8

**Figura 8.3** As células dendríticas utilizam várias vias para processar e apresentar os antígenos proteicos. A captura dos antígenos por fagocitose ou macropinocitose leva os antígenos para as vesículas endocíticas para a apresentação pelas moléculas do MHC de classe II para as células T CD4 (dois primeiros quadros). A infecção viral das células dendríticas leva os peptídeos processados no citosol para o retículo endoplasmático para a apresentação pelas moléculas do MHC de classe I para as células T CD8 (terceiro

quadro). As partículas virais capturadas pela via de “classe II” da fagocitose e macropinocitose podem ser levadas ao citosol para serem processadas e apresentadas para as células T CD8 pelas moléculas do MHC de classe I (quarto quadro). Este mecanismo de apresentação cruzada é pouco compreendido. Por fim, os antígenos capturados por uma célula dendrítica podem ser distribuídos à uma segunda célula dendrítica para a apresentação pelas moléculas do MHC de classe I para as células T CD8 (quinto quadro).

As células dendríticas possuem todos os receptores semelhantes ao Toll, exceto o TLR9, que as torna altamente sensíveis à presença de todos os tipos de patógenos (ver Capítulo 2). Os sinais dos receptores semelhantes ao Toll alteram o padrão de expressão gênica das células dendríticas, levando à ativação celular. Um dos efeitos da ativação é o aumento da eficiência com que os antígenos são capturados e processados para apresentação pelo MHC de classe II. A ativação também causa a expressão do CCR7 na superfície das células dendríticas, do receptor para a quimioquina CCL21, que é produzida nos tecidos linfoides secundários. Os sinais induzidos pela interação do CCL21 com o CCR7 causam o carregamento do patógeno e a migração das células dendríticas que deixam a linfa e entram nos linfonodos de drenagem. Esses sinais também induzem a maturação das células dendríticas, de modo que quando elas chegam aos tecidos linfoides, não capturam e processam mais os antígenos. Em vez disso, elas se concentram na apresentação dos antígenos às células T virgens. Durante a maturação, aumentam a expressão das moléculas do MHC de classe I e de classe II, levando a uma abundância de complexos peptídeo:MHC estáveis e de longa vida na superfície das células dendríticas maduras.

### 8-3 Células T virgens encontram antígenos apresentados pelas células dendríticas pela primeira vez nos tecidos linfoides secundários

As células dendríticas apresentadoras de antígenos entram nos linfonodos pela linfa aferente que drena a partir dos locais de infecção, e as células T virgens podem entrar nos linfonodos de duas maneiras. Como discutimos no Capítulo 1, uma das maneiras é através dos capilares sanguíneos, que fornecem o oxigênio e nutrientes aos tecidos. As células T do sangue se ligam às células endoteliais das finas paredes das vênulas endoteliais altas (HEV), espremendo-se pela parede do vaso, e entram na região cortical do linfonodo. Após isso, a célula T virgem passa através do tecido repleto, onde ela encontra as células dendríticas, e seus receptores de antígenos podem examinar os complexos peptídeo:MHC em suas superfícies. Quando uma célula T encontra os complexos peptídeo:MHC, ao qual o receptor de célula T se

**Figura 8.4** As células T virgens encontram o antígeno durante sua recirculação nos órgãos linfoides secundários. As células T virgens (azul e verde) recirculam através dos órgãos linfoides secundários, como no linfonodo apresentado na figura. Elas deixam o sangue pelas vênulas endoteliais altas e entram no córtex do linfonodo, onde se misturam às células apresentadoras de antígenos profissionais (principalmente as células dendríticas e macrófagos). As células T que não encontram seu antígeno específico (verde) deixam o linfonodo na linfa eferente e eventualmente regressam para a circulação sanguínea. As células T que encontram o antígeno (azul) na célula apresentadora de antígeno são ativadas para proliferar e diferenciar em células efetoras. Estas células T efetoras também podem deixar o linfonodo pela linfa eferente e entrar na circulação sanguínea.

liga, a célula T é retida no linfonodo e ativada. Ela então prolifera e se diferencia em um clone de células T efetoras (Figura 8.4).

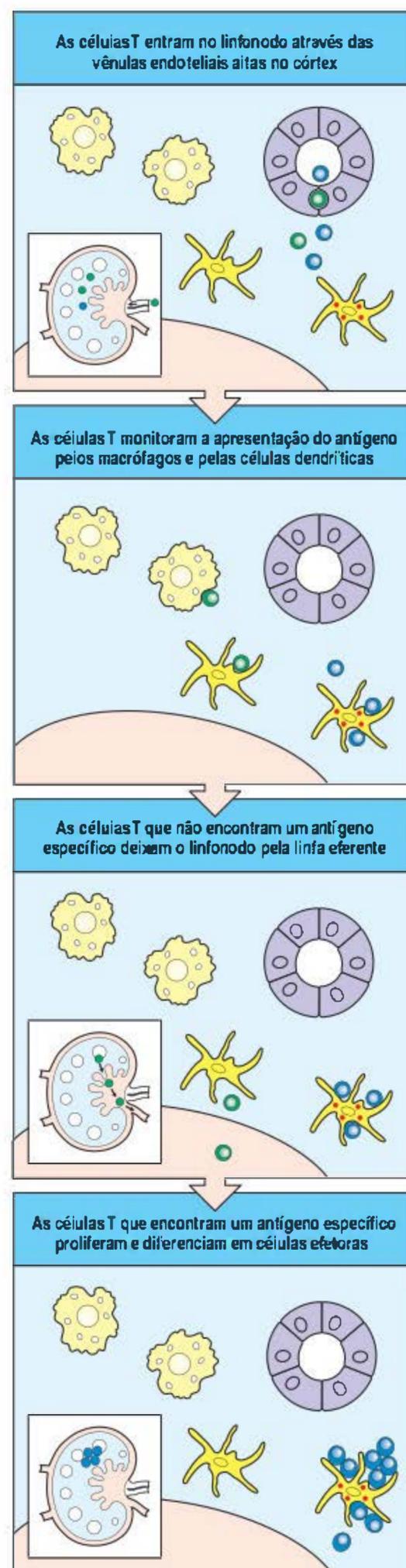
O segundo modo pelo qual a célula T virgem pode entrar no linfonodo é através da linfa. Os linfonodos são junções nas quais muitos vasos linfáticos aferentes encontram-se para formar um único vaso linfático eferente. A linfa drenada de tecidos periféricos passará muitas vezes por vários linfonodos em seu caminho até o sangue. As células T virgens do sangue, que entraram em um linfonodo, mas não encontraram seus antígenos específicos, deixarão o linfonodo na linfa eferente e serão levadas para um linfonodo anterior, onde entrarão através de um dos vasos linfáticos aferentes. Nesse caso elas não têm que cruzar uma barreira epitelial e entram diretamente na zona de células T. Se este linfonodo estiver drenando um local de infecção, tais células T virgens têm a possibilidade de serem estimuladas pelas células dendríticas repletas de patógenos que entraram no linfonodo através de um vaso linfático aferente diferente, um que esteja drenando o local infectado (Figura 8.5).

Em qualquer infecção, as células T virgens específicas para os patógenos representarão apenas 1 a cada  $10^4$  até 1 a cada  $10^6$  células do total de células T circulantes. Durante a maioria das passagens pelos linfonodos, a célula T não encontra seus antígenos específicos e deixa a medula na linfa eferente para continuar a recircular. Na ausência de um antígeno específico, as células T virgens circulantes vivem por muitos anos como pequenas células que não se dividem, com a cromatina condensada, citoplasma escasso, e pouca síntese de RNA ou proteínas. Com o tempo, toda a população de células T circulantes irá passar por um determinado linfonodo. O aprisionamento dos patógenos e seus antígenos nos tecidos linfoides mais próximos do local de infecção criam um depósito concentrado de antígenos processados e apresentados. Isso possibilita à pequena população de células T específicas para esses antígenos ser retirada do *pool* de células T circulantes e ser ativada.

Uma vez que a célula T antígeno-específica for aprisionada no linfonodo por uma célula apresentadora de antígeno e ativada, levará vários dias para que a célula T ativada prolifere-se e para que a sua progênie se diferencie em células T efetoras. Esta é a razão da demora entre o início da infecção e o aparecimento da resposta imune adaptativa primária. A maioria das células T efetoras deixa o linfonodo na linfa eferente e ao chegar ao sangue são rapidamente levadas para os locais de infecção, onde elas desempenham suas funções efetoras.

#### 8-4 O direcionamento das células T virgens para os tecidos linfoides secundários é determinado pelas quimiocinas e pelas moléculas de adesão celular

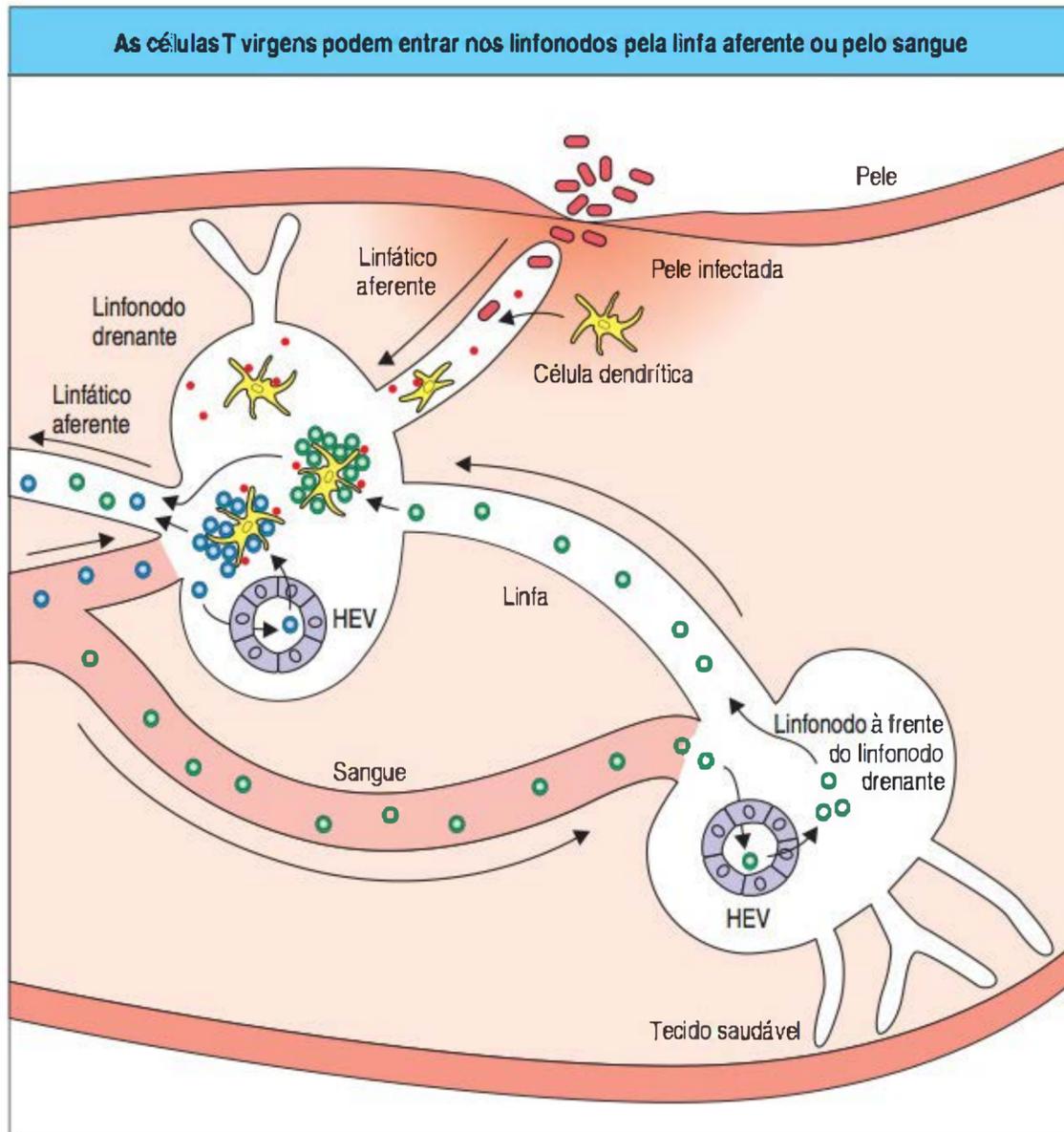
A entrada específica de uma célula T virgem na corrente sanguínea para o córtex do linfonodo, ou para outro tecido linfóide secundário - processo chamado de alojamento -, é análogo àquele usado pelas células B virgens para entrar nos linfonodos (ver Figura 6.21) ou pelos neutrófilos para entrar nos tecidos infectados (ver Figura 2.31). As quimiocinas CCL21 e CCL19 são secretadas pelas células estromais e pelas células dendríticas no córtex do linfonodo e se ligam à superfície das células endo-



teliais altas das vênulas, onde estabelecem um gradiente de concentração ao longo da superfície endotelial. Como as células B virgens, as células T virgens expressam o receptor CCR7, que liga às quimiocinas CCL21 e CCL19 pelas quais as células são guiadas ao longo do gradiente de quimiocinas. O contato inicial entre a célula T e o endotélio permite que interações sejam estabelecidas entre moléculas de adesão complementares nas superfícies dos dois tipos celulares.

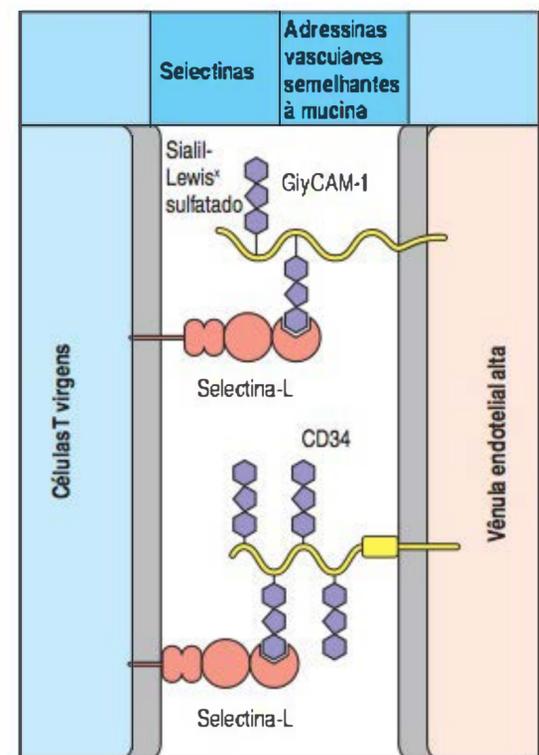
Essas interações envolvem os quatro tipos de moléculas de adesão celular (ver Figura 2.30). A **selectina-L** na superfície da célula T liga-se ao carboidrato sialil Lewis<sup>x</sup> sulfatado das adressinas vasculares **CD34** e **GlyCAM-1** na superfície das vênulas endoteliais altas (Figura 8.6). O efeito cooperativo de muitas dessas interações faz com que as células T virgens desacelerem e se liguem à superfície endotelial alta (Figura 8.7). Após a ligação inicial, o contato entre as células T virgens e o endotélio é reforçado por interações adicionais entre a integrina LFA-1 da superfície da célula T e as moléculas de adesão ICAM-1 e ICAM-2 do endotélio vascular. A interação entre as quimiocinas secretadas pelo linfonodo e os receptores de quimiocinas das células T emite sinais que mudam a conformação da LFA-1, de modo que intensifica sua ligação com a ICAM. Através dessas interações de superfície celular, as células T virgens são mantidas na superfície do endotélio e gradualmente movem-se em direção das concentrações cada vez mais elevadas de quimiocinas. Algumas vezes, a célula T passa entre as células endoteliais para entrar no córtex do linfonodo, a fonte de CCL21 e CCL19 (Figura 8.7).

À medida que as células T virgens negociam sua passagem entre as células densamente povoadas no córtex, elas ligam-se às células dendríticas que encontram. Essas interações envolvem o LFA-1 das células T ligando-se ao ICAM-1 e ICAM-2 das células dendríticas, e o LFA-1 das células dendríticas ligando-se a um terceiro tipo de ICAM - **ICAM-3** - da superfície da célula T. A ICAM-3 também se liga a le-



**Figura 8.5** As células T virgens podem entrar nos linfonodos a partir do sangue ou da linfa. As células T virgens recirculantes podem entrar no linfonodo diretamente pelo sangue ou movendo-se de um linfonodo para outro pelos vasos linfáticos que se conectam. No caso ilustrado aqui, as células T específicas para o patógeno (azul) no sangue entram no linfonodo que está drenando um tecido infectado. Elas encontram os antígenos patogênicos, são ativadas e saem como células efetoras pelo linfático aferente. Ao mesmo tempo, outras células T específicas para o patógeno (verde) do sangue entram em um linfonodo à frente daquele que está drenando o tecido saudável. Nesse local, elas não encontram seu antígeno, mas podem ser levadas para o linfonodo infectado por um vaso linfático conectado. Nesse local, elas também serão ativadas pelos antígenos patogênicos.

**Figura 8.6** A ligação da selectina-L à adressina vascular semelhante à mucina dos linfócitos virgens leva ao alojamento dos linfócitos virgens para os tecidos linfoides. A selectina-L nas células T virgens e células B virgens se liga à porção do carboidrato sialil-Lewis<sup>x</sup> sulfatado das adressinas vasculares, CD34 e GlyCAM-1 nas células endoteliais altas nos vasos linfáticos.

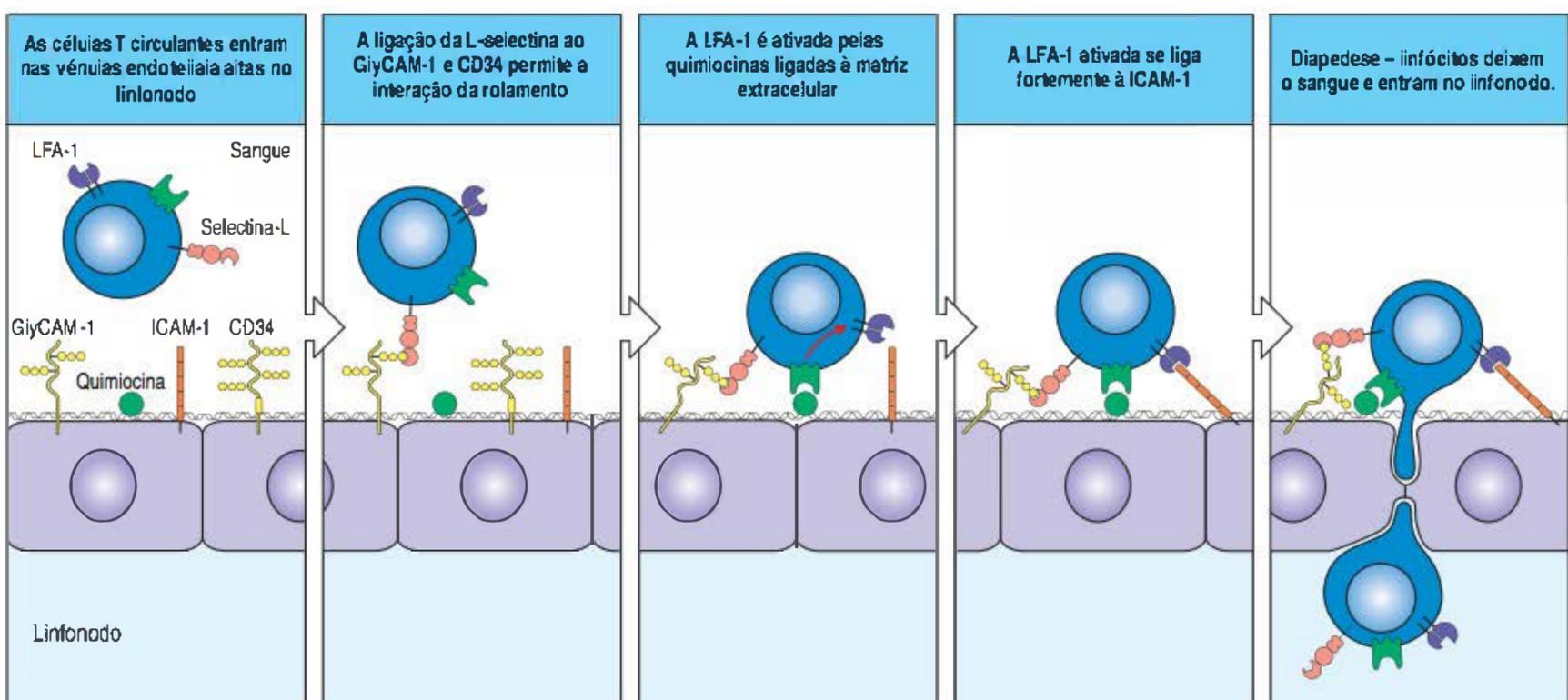


citina **DC-SIGN**, uma molécula de adesão ímpar para ativar as células dendríticas. A adesão é intensificada pela interação entre o **CD2** da célula T e o **LFA-3** das células dendríticas (**Figura 8.8**). Essas interações transitórias célula-célula permitem que o receptor de célula T avalie os complexos peptídeo:MHC na superfície das células dendríticas para aqueles que correspondem ao receptor e ativam a célula T.

Quando uma célula T virgem encontra um complexo peptídeo:MHC específico, um sinal é enviado pelo receptor de célula T. Isso induz uma mudança da conformação das moléculas **LFA-1** das células T que aumentam sua afinidade pelas **ICAMs** (**Figura 8.9**). A interação da célula T com a célula apresentadora de antígeno é estabilizada e pode persistir por muitos dias; durante esse tempo as células T se proliferaram, e sua progênie, enquanto se mantém em contato com a célula apresentadora de antígeno, diferencia-se em células efetoras.

Se uma célula T virgem não encontra seu antígeno, ela sairá do linfonodo via seios corticais, que levam aos seios medulares e, então, aos vasos linfáticos eferentes. Essa também é a rota de saída para as células T efetoras após terem se diferenciado. A saída de células T do órgão linfóide secundário envolve a molécula lipídica **esfingosina 1-fosfato (S1P)**, que possui atividade quimiotática. Parece haver um gradiente de concentração de S1P entre tecidos linfóides e a linfa ou o sangue, de modo que as células T virgens, expressando receptor para S1P, são retiradas dos tecidos linfóides e levadas novamente para a circulação.

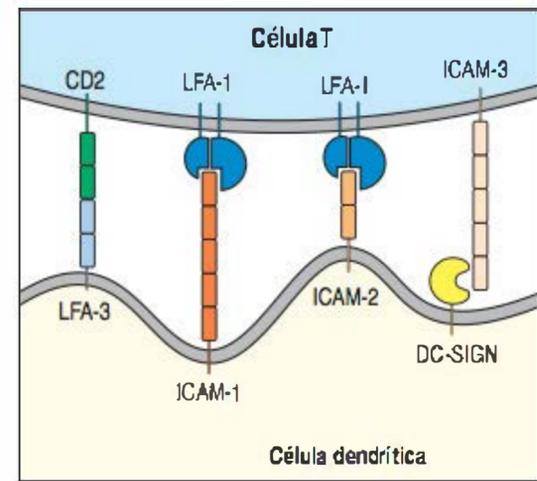
As células T ativadas pelos antígenos inibem a expressão dos receptores S1P por muitos dias. Isso significa que elas não podem responder ao gradiente de S1P e assim permanecem no linfonodo, enquanto se proliferam e completam sua diferenciação



**Figura 8.7** Os linfócitos virgens T e B circulam no sangue e entram nos linfonodos atravessando as vênulas endoteliais altas. Os linfócitos se ligam ao endotélio alto no linfonodo através da interação da selectina-L com as adressinas vasculares. As quimiocinas, que também estão ligadas ao endotélio, ativam a integrina

**LFA-1** na superfície do linfócito, permitindo que ela se ligue firmemente à **ICAM-1** da célula endotelial. O estabelecimento de uma forte ligação permite que o linfócito abra caminho entre duas células endoteliais, deixando o lúmen do vaso sanguíneo e entrando no linfonodo propriamente dito.

**Figura 8.8** As moléculas de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas iniciam a adesão do linfócito às células apresentadoras de antígenos profissionais. No encontro inicial das células T como as células dendríticas apresentadoras de antígenos, o CD2 se liga ao LFA-3 na célula apresentadora de antígeno, sinergicamente o LFA-1 se liga ao ICAM-1 e ICAM-2. Uma interação que parece ser exclusiva para a interação das células T virgens com as células dendríticas é a que ocorre entre a ICAM-3 da célula T virgem e o DC-SIGN, uma lectina tipo-C específica das células dendríticas, que se liga à ICAM-3 com alta afinidade.



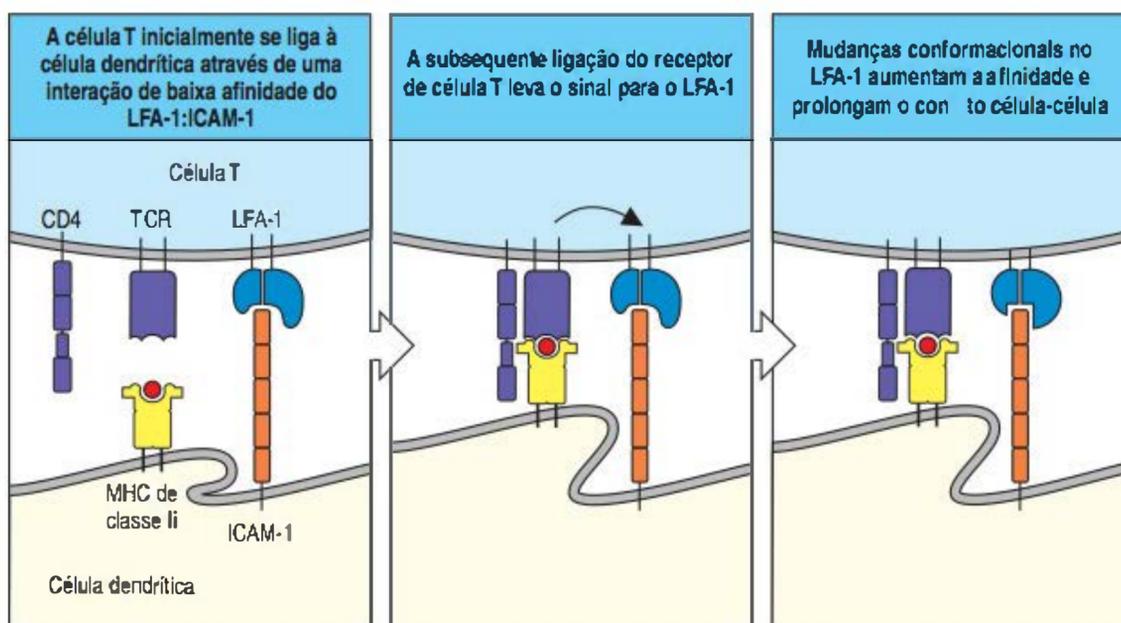
em células T efetoras. Após muitos dias as células T efetoras re-expressam receptores S1P e são então capazes de deixar os linfonodos, guiadas pelo gradiente de S1P.

### 8-5 A ativação de células T virgens requer um sinal coestimulador emitido por uma célula apresentadora de antígeno profissional

O sinal intracelular gerado pela ligação do receptor de célula T com o complexo peptídeo:MHC específico é necessário para ativar uma célula T virgem, mas não é suficiente. Um segundo sinal **coestimulador** é necessário. Os sinais coestimuladores são enviados apenas pelas células apresentadoras de antígenos profissionais – células dendríticas, macrófagos, e células B – por isso o papel obrigatório dessas células na ativação das células T virgens. Outra exigência é que a estimulação antígeno-específica e a coestimulação devem ser emitidas por ligantes da mesma célula apresentadora de antígeno.

A proteína da superfície celular das células T virgens que recebe o sinal coestimulador é chamada **CD28**. Os seus ligantes são as proteínas estruturalmente relacionadas **B7.1** (CD80) e **B7.2** (CD86), as quais são expressas apenas por células apresentadoras de antígenos profissionais. O B7.1 e B7.2 são chamados **moléculas B7** e também conhecidos como **moléculas coestimuladoras**. O CD28 e as moléculas B7 são membros da superfamília das imunoglobulinas. A ativação da célula T virgem requer moléculas B7 na célula apresentadora de antígeno profissional para comprometer o CD28 da superfície da célula T, ao mesmo tempo em que os complexos peptídeo:MHC na mesma célula apresentadora de antígeno compromete os receptores e correceptores da célula T (tanto o CD4 quanto o CD8) (**Figura 8.10**). A combinação dos sinais intracelulares produzidos por essas interações entre receptor e ligante é essencial para induzir a proliferação e posterior diferenciação das células T.

Na ausência de infecção, as células dendríticas, os macrófagos e as células B não expressam as moléculas coestimuladoras. Portanto, a capacidade das células apresen-



**Figura 8.9** Interações transitórias de adesão entre as células T e células dendríticas são estabilizadas pelo reconhecimento do antígeno específico. Quando uma célula T se liga ao seu ligante específico em uma célula dendrítica apresentadora de antígeno, uma sinalização intracelular através do receptor da célula T (TCR) induz uma mudança conformacional no LFA-1, aumentando a afinidade de ligação às ICAMs nas células apresentadoras de antígenos. A célula T mostrada é uma célula T CD4.

**Figura 8.10** A principal molécula coestimuladora das células apresentadoras de antígenos profissionais são as moléculas B7, que se ligam às proteínas CD28 na superfície da célula T. A ligação do receptor de célula T e seu correceptor CD4 ao complexo peptídeo:MHC de classe II na célula dendrítica emite um sinal (seta 1). Este sinal induz a expansão clonal das células T somente quando o sinal coestimulador (seta 2) também é emitido pela ligação do CD28 ao B7. A CD28 e a B7 são membros da superfamília das imunoglobulinas. Existem duas formas de B7, chamada B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), porém suas diferenças funcionais permanecem desconhecidas.

tadoras de antígeno profissionais em ativar as células T virgens é adquirida somente durante uma infecção. A expressão do B7 é consequência direta da infecção, sendo induzida pela sinalização de receptores semelhantes ao Toll e outros receptores da imunidade inata que detectam a presença de produtos microbianos.

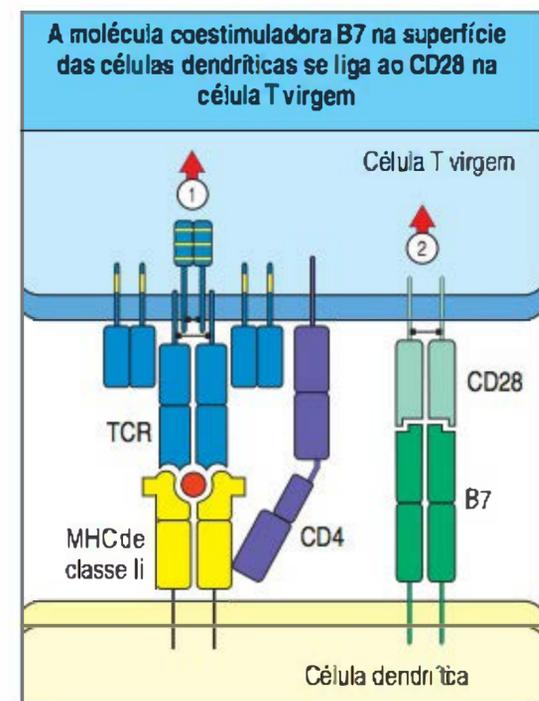
Embora o CD28 seja o único receptor B7 das células T virgens, um receptor adicional é expresso à medida que as células T tenham sido ativadas. Esse receptor, chamado de **CTLA4**, é estruturalmente similar ao CD28, mas liga-se ao B7 vinte vezes mais que ao CD28 e atua como antagonista. Enquanto o B7 ligando-se ao CD28 ativa a célula T, o comprometimento do CTLA4 diminui a ativação e os limites de proliferação da célula.

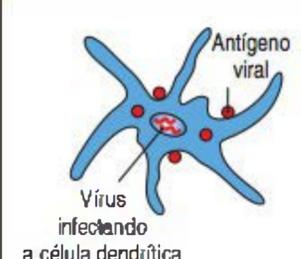
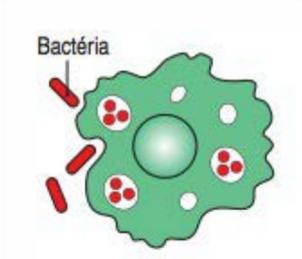
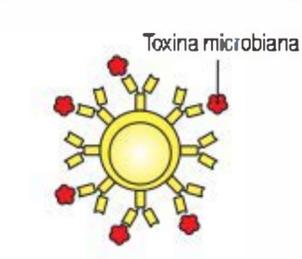
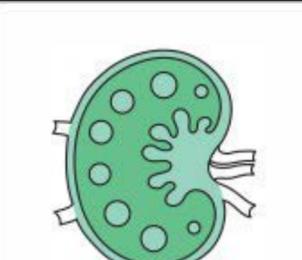
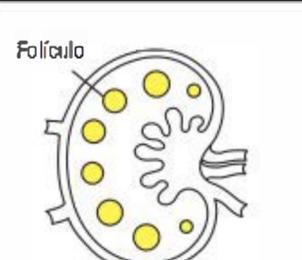
A função do CD28 na ativação da célula T foi de maneira desastrosa ilustrada em 2006 em teste clínico de fase 1, em que seis voluntários saudáveis receberam um anticorpo monoclonal anti-CD28 humanizado. Em experimentos animais esse anticorpo ativava seletivamente células T reguladoras, que então suprimiam outras células T. Ao se ligar ao CD28, o anticorpo mimetiza o ligante natural B7 para induzir sinais do CD28 que ativavam as células T reguladoras. O anticorpo foi desenvolvido como uma possível terapia para reduzir a inflamação mediada pela célula T que caracteriza a artrite e outras doenças autoimunes. O teste clínico de fase 1 em humanos saudáveis era um teste preliminar necessário para determinar como este anticorpo iria se comportar no homem antes de ser dado aos pacientes nas fases posteriores. Entretanto, o anticorpo nunca foi dado aos pacientes, devido aos efeitos catastróficos causados aos voluntários saudáveis, o oposto do que era esperado. Em vez de induzir uma resposta supressora, o anticorpo ativou um grande número de células T efetoras. Essas grandes quantidades secretadas de citocinas e quimiocinas causaram inflamação sistêmica com risco de vida e autoimunidade. Todos os seis voluntários foram hospitalizados e tornaram-se os próprios pacientes. Um permaneceu em coma por três semanas após sofrer falência cardíaca, fígado e rins, assim como sofreu septicemia, pneumonia e gangrena.

## 8-6 Tecidos linfoides secundários contêm três tipos de células apresentadoras de antígeno profissionais

Todos os três tipos de células apresentadoras de antígenos profissionais – células dendríticas, macrófagos e células B – estão presentes nos tecidos linfoides secundários, mas em diferentes localizações, como apresentado na **Figura 8.11**. As células dendríticas estão presentes apenas nas áreas das células T corticais, os macrófagos são encontrados por todo córtex e medula, e as células B estão confinadas aos folículos linfoides. Essas distribuições refletem as diferentes funções desses três tipos de célula e sua importância relativa e capacidade na apresentação de antígenos às células T virgens. As células dendríticas são mais eficazes do que os macrófagos, aos quais são mais eficazes que as células B.

As **células de Langerhans** da pele são uma típica célula dendrítica imatura contendo grandes grânulos, chamados grânulos de Birbeck, que podem ser uma forma de fagossoma. Durante uma infecção de uma área na pele, as células de Langerhans locais irão capturar e processar antígenos microbianos antes de dirigirem-se para as áreas da célula T do córtex do linfonodo de drenagem e maturarem para se tornarem células apresentadoras de antígeno profissionais. Nos linfonodos, as células

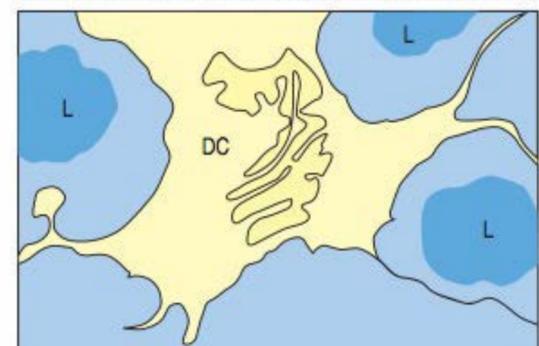
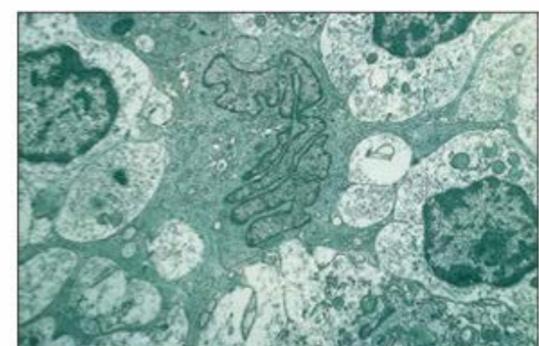


Células apresentadoras de antígenos profissionais			
	Célula dendrítica	Macrófago	Célula B
Tipo celular			
Localização no linfonodo			
Captura do antígeno	Fagocitose e macropinocitose +++ pelas células dendríticas tissulares Infecção viral	Fagocitose +++	Receptor antígeno-específico (Ig) ++++
Expressão do MHC	Baixa nas células dendríticas tissulares Alta nas células dendríticas nos tecidos linfóides	Induzida por bactérias e citocinas de - para +++	Constitutiva Aumenta com a ativação de +++ para ++++
Sinal coestimulador	Constitutiva nas células dendríticas linfóides não fagocitárias maduras ++++	Induzível de - para +++	Induzível de - para +++
Apresentação do antígeno	Peptídeos Antígenos virais Alérgenos	Antígenos particulados Patógenos intracelulares e extracelulares	Antígenos solúveis Toxinas Vírus
Localização	Em todo o organismo	Tecido linfóide Tecido conjuntivo Cavidades corporais	Tecido linfóide Sangue periférico

**Figura 8.11** Três tipos de células apresentadoras de antígenos profissionais povoam diferentes partes dos linfonodos. As células dendríticas estão situadas nas áreas de células T no córtex do linfonodo, e os macrófagos estão distribuídos por todo o linfonodo. As células B povoam principalmente os folículos. Estas distribuições refletem diferenças nas funções dos três tipos de células apresentadoras de antígenos profissionais.

dendríticas maduras apresentam uma morfologia característica, que fez com que elas fossem chamadas de **células reticulares interdigitantes** (Figura 8.12). Além de começarem a expressar as moléculas B7 e produzirem mais moléculas do MHC, as células dendríticas ativadas também aumentam a expressão de moléculas de adesão. As células dendríticas maduras nos linfonodos também secretam a quimiocina **CCL18**, que atraem especificamente as células T virgens em direção a elas. A molécula de adesão DC-SIGN é produzida por células dendríticas ativadas e, ao ligar-se ao ICAM-3 da superfície da célula T (ver Seção 8-4), elas reforçam as suas interações com células T virgens.

As células dendríticas são encontradas apenas nas áreas da célula T dos tecidos linfóides secundários, onde a única função delas é ativar as células T. Os macrófagos, em contraste, são encontrados por todo o tecido do linfonodo porque eles têm diferentes funções para realizar. Os macrófagos são células fagocíticas que capturam os micro-organismos e outro material particulado do ambiente extracelular, degradando-os em fagolisossomas repletos com enzimas hidrolíticas. Uma das principais funções dos macrófagos nos órgãos linfóides secundários é aprisionar e degradar os patógenos que chegam na linfa dos sítios da infecção. Isso impede que a infecção chegue ao sangue e torne-se sistêmica, permitindo que os macrófagos processem e apresentem os antígenos derivados de patógenos às células T virgens. A remoção



**Figura 8.12** As células dendríticas maduras nos linfonodos tomam a forma de células reticulares interdigitantes. Micrografia eletrônica (acima) de uma célula reticular interdigitante na área da célula T de um linfonodo humano e ilustração interpretativa (abaixo). A célula interdigitante (DC; amarelo) possui um núcleo complexo multipoligoneal. Seu citoplasma faz uma rede complexa ao redor dos linfócitos T circundantes (L; azul). Ampliação 10.000x. Imagem cortesia de N. Rooney.

de partículas não infecciosas da linfa pelos macrófagos também impede que esse material entre no sangue e bloqueie pequenos vasos sanguíneos. A segunda função principal dos macrófagos nos tecidos linfoides secundários é remover e degradar os numerosos linfócitos que não são selecionados para sobreviver e que morrem nesses tecidos.

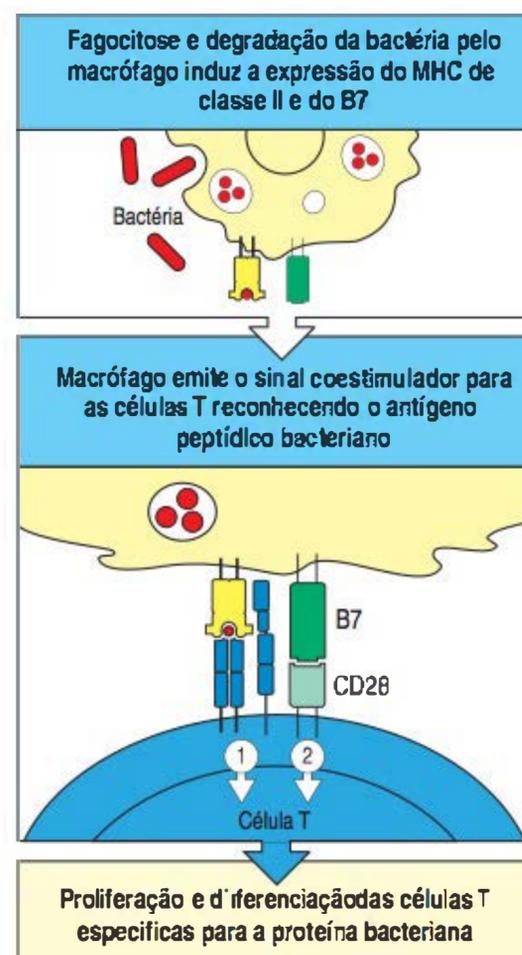
Na ausência de infecção, os macrófagos não expressam as moléculas B7 e expressam poucas moléculas do MHC. Entretanto, nas suas superfícies há muitos receptores envolvidos nas respostas imunes inatas. Esses receptores reconhecem carboidratos e outros componentes das superfícies microbianas que não estão presentes nas células humanas. Esses receptores incluem o receptor de manose, o receptor de varredura, receptores de complemento, e muitos receptores semelhantes ao Toll (ver Capítulo 2). Como ocorre nas células dendríticas, quando esses receptores estão comprometidos com seus ligantes, os sinais são transmitidos aos macrófagos para induzir a expressão de B7 e aumentar a expressão de moléculas do MHC. Desse modo, a presença de uma infecção faz com que os macrófagos tornem-se ativados para o *status* de células apresentadoras de antígenos profissionais (Figura 8.13). Em razão das células T circularem pelos tecidos linfoides secundários e não pelos sítios periféricos da infecção, os macrófagos ativados no local da infecção não servem para ativar as células T virgens. Entretanto, os macrófagos que se tornam ativados nas áreas da célula T dos linfonodos drenantes podem apresentar os antígenos e ativar as células T virgens.

O terceiro tipo de célula apresentadora de antígeno profissional, a célula B, localiza-se nos folículos linfoides, áreas de célula B nos tecidos linfoides secundários. As células B ligam-se especificamente tanto a antígenos proteicos solúveis quanto particulados do ambiente extracelular por meio da sua imunoglobulina de superfície. O antígeno é então internalizado pela endocitose mediada pelo receptor. Isso seguido por seu processamento em peptídeos que se ligam às moléculas do MHC de classe II e podem ser apresentados às células T CD4. Portanto, as células B apresentam peptídeos daqueles antígenos para os quais elas são específicas. Na resposta imune primária, as células B não participam na ativação das células T virgens. Ao invés disso, as células B virgens são ativadas pelas células T CD4 auxiliares que reconhecem os antígenos patogênicos que eles apresentam. Essas células T efetoras diferenciam-se, a partir das células T virgens antígeno-específicas ativadas, no mesmo órgão linfoide secundário.

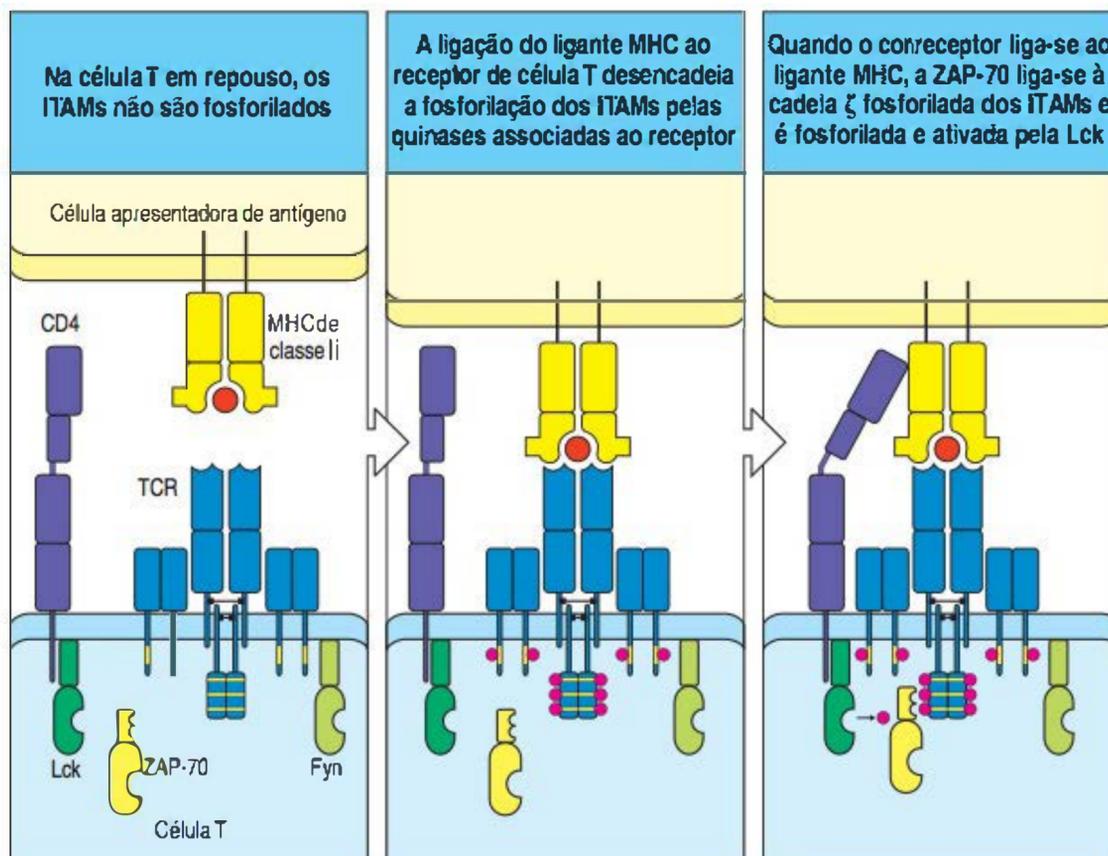
### 8-7 Quando as células T são ativadas por antígenos, sinais dos receptores de célula T e correceptores alteram o padrão da transcrição gênica

Quando uma célula T liga o peptídeo:complexo do MHC em uma célula dendrítica, as interações receptor-ligante ocorrem nas áreas localizadas opostas das duas membranas celulares. Essa região de contato entre as duas células é referida como **sinapse imunológica** ou **sinapse da célula T**. Dentro da sinapse, o complexo peptídeo:MHC específico na célula apresentadora de antígeno e os receptores e correceptores na célula T agregam com as moléculas de adesão celular formando uma forte aderência ao redor da área. O sinal de que o antígeno se ligou ao receptor de célula T é transmitido para o interior da célula T pelas caudas citoplasmáticas de proteínas CD3, que estão associadas com as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de ligação de antígeno (ver Figura 5.6). As caudas citoplasmáticas de todas as proteínas CD3 contêm sequências chamadas de **motivos de ativação com base em imunorreceptores de tirosina (ITAMs)**, que estão associados a **proteínas tirosina quinases citoplasmáticas**. Essas quinases são ativadas por receptor agregando e fosforilando os resíduos de tirosina nos ITAMs. As enzimas e as outras moléculas de sinalização ligam-se aos resíduos de tirosina fosforilados e, por sua vez, tornam-se ativadas. Dessa maneira, as vias de sinalização intracelular são iniciadas e terminam com alterações na expressão gênica.

Os sinais de receptor de célula T e dos correceptores CD4 ou CD8 são combinados para estimular a célula T (Figura 8.14). As caudas citoplasmáticas do CD4 e do CD8 estão associadas com a proteína tirosina quinase chamada **Lck**. Durante a formação



**Figura 8.13** Substâncias microbianas induzem atividade coestimuladora nos macrófagos. A fagocitose de uma bactéria pelos macrófagos e sua degradação nos fagolisossomas leva a liberação de substâncias, como lipopolissacarídeo bacteriano, que induz a expressão das moléculas coestimuladoras B7 na superfície do macrófago. Os peptídeos derivados da degradação das proteínas bacterianas no sistema vesicular do macrófago são ligados pelas moléculas do MHC de classe II e apresentados na superfície do macrófago. A ativação das células T virgens é completada pela combinação da ligação do B7 ao CD28 e do complexo peptídeo:MHC ao receptor de célula T.



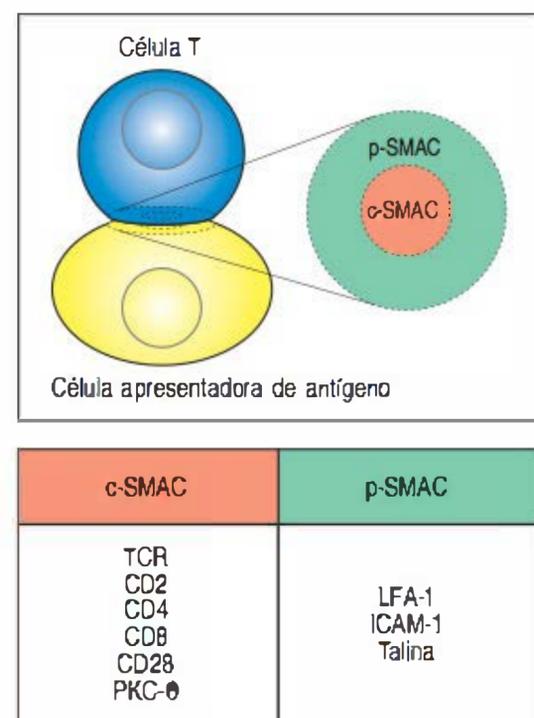
**Figura 8.14** A agregação do receptor de célula T e do correceptor inicia a sinalização dentro da célula T. Quando os receptores de célula T agregam-se durante a ligação do complexo peptídeo:MHC na superfície da célula apresentadora de antígeno, a ativação das quinases associadas ao receptor, como a Fyn, desencadeia a fosforilação do CD3γ, δ e ITAMs ε (amarelo, com as tirosinas fosforiladas mostradas em pequenos círculos vermelhos), bem como aquelas da cadeia ζ. A tirosina quinase ZAP-70 liga-se aos ITAMs fosforilados da cadeia ζ, mas não é ativado até que o correceptor ligue-se à molécula do MHC na célula apresentadora de antígeno (aqui mostrado como CD4 ligando-se à molécula do MHC de classe II), que traz a quinase Lck para dentro do complexo. Isso fosforila e ativa a ZAP-70.

do complexo receptor da célula T:MHC:correceptor, essa quinase ativa a proteína citoplasmática tirosina quinase chamada de **ZAP-70** (proteína associada a cadeia ζ de 70 kDa de massa molecular), que se liga às tirosinas fosforiladas na cadeia ζ do complexo receptor de célula T. A ZAP-70 contribui para o início da via de sinalização intracelular. A importância da ZAP-70 para todos os eventos de sinalização subsequente foi revelada por um paciente com imunodeficiência devida a falta da ZAP-70 funcional. Embora o paciente tenha números normais de células T, essas eram incapazes de promover sinais intracelulares durante o comprometimento dos seus receptores antigênicos.

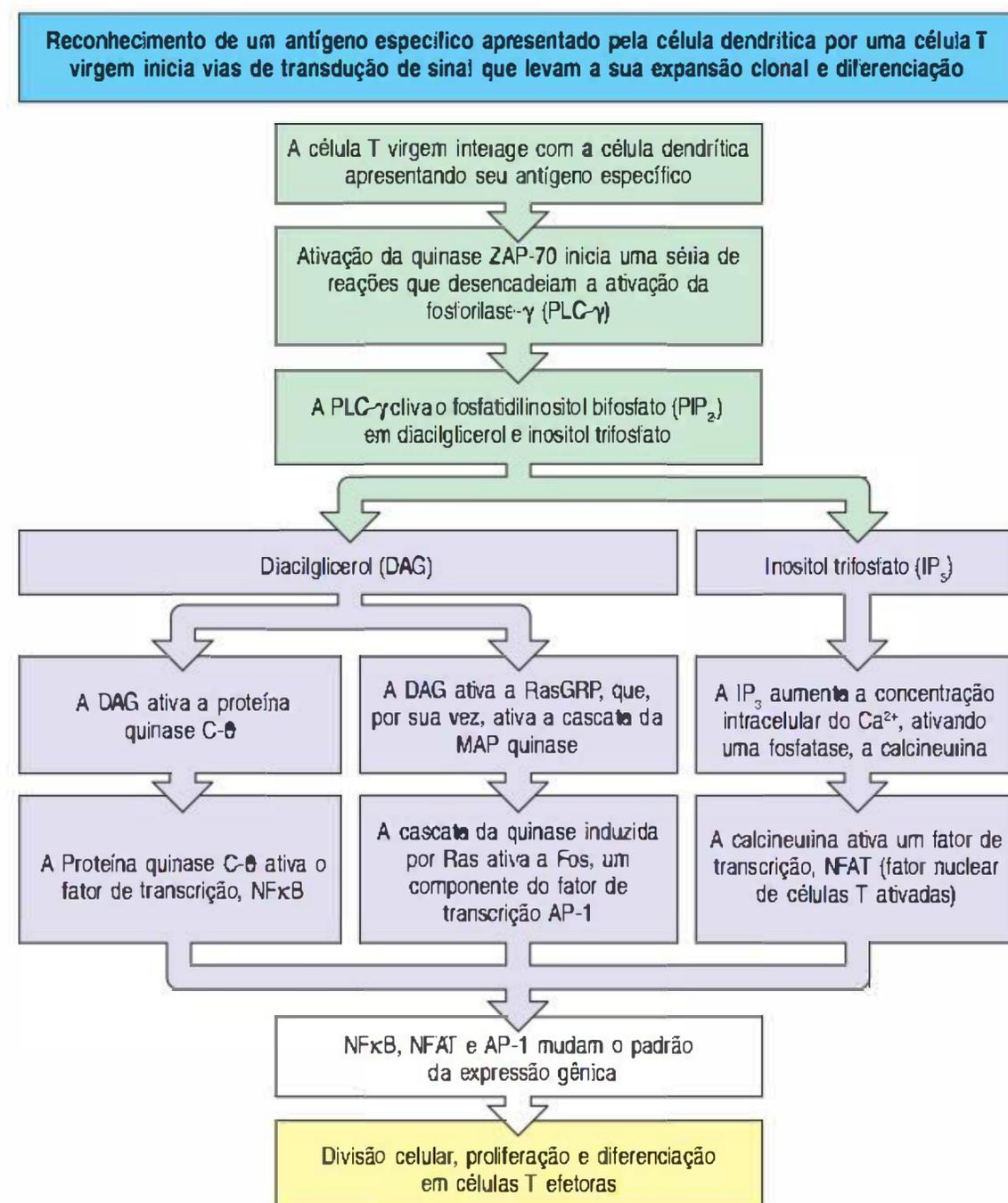
A participação de um correceptor CD4 ou CD8 é essencial para uma estimulação eficaz da célula T. A célula-alvo requer, no mínimo, em torno de 100 complexos peptídeos:MHC específicos para direcionar uma célula T virgem. As células humanas expressam entre 10 mil e 100 mil moléculas de MHC por célula, o que significa que 0,1-1% das moléculas do MHC em uma célula-alvo terão que se ligar ao mesmo peptídeo para que a célula ative uma célula T. Na ausência do correceptor correto, CD8 para peptídeos apresentados pelo MHC de classe I e CD4 para peptídeos apresentados pelo MHC de classe II, a estimulação da célula T torna-se altamente ineficiente, necessitando em torno de 10 mil complexos peptídeos:MHC específicos na célula-alvo, um número quase nunca alcançado *in vivo*.

Dentro da sinapse imunológica em uma zona interna chamada de complexo de ativação supramolecular central (c-SMAC) é onde se concentram os receptores de célula T, correceptores, receptores coestimuladores (CD28), moléculas de adesão CD2, e as moléculas de sinalização. Uma zona externa chamada de complexo de ativação supramolecular periférico (p-SMAC) é onde a integrina LFA-1, a molécula de adesão celular ICAM-1 e a talina, uma proteína de citoesqueleto, são segregadas (**Figura 8.15**).

Uma vez ativada, a quinase ZAP-70 específica de célula T ativa três vias de sinalização, comuns a muitos tipos de células (**Figura 8.16**). Nas células T virgens, elas levam a mudança na expressão gênica produzida pelo ativador transcricional **NFAT** (**Fator nuclear de células T ativadas** de *nuclear factor of activated T-cells*) em combinação com outros fatores transcricionais. Uma via iniciada pela ZAP-70 leva a via do segundo mensageiro trifosfato de inositol para a ativação do NFAT. A segunda via leva a ativação da proteína quinase C-θ, que resulta na indução do fator transcricional **NFκB**. A terceira via de sinalização iniciada pela ZAP-70 envolve a ativação da



**Figura 8.15** As interações proteína-proteína na área de contato entre a célula T e a célula apresentadora de antígeno formam uma estrutura organizada chamada de sinapse imunológica. A área de contato é dividida em um complexo de ativação supramolecular central (c-SMAC) e um complexo de ativação supramolecular periférico (p-SMAC), onde diferentes conjuntos de proteínas de célula T são segregadas.



**Figura 8.16** Simples esboço das vias de sinalização intracelular iniciadas pelo complexo do receptor de célula T, seu correceptor CD4 e CD28. Vias semelhantes operam nas células T CD8, como o CD8, o CD4 interage com a Lck.

Ras, uma proteína ligadora de GTP, e leva a ativação de uma proteína nuclear chamada Fos, que é um componente do fator transcricional **AP-1**. Os sinais coestimuladores emitidos pelo CD28 comandam, entre outras coisas, a ativação da proteína Jun, que, com a Fos, forma o fator transcricional AP-1.

As ações combinadas do NFAT, AP-1, e NFκB ativam a transcrição dos genes que coordenam a proliferação das células T e o desenvolvimento da função efetora. Um dos mais importantes desses genes é o da citocina interleucina-2.

## 8-8 A proliferação e a diferenciação de células T ativadas são coordenadas pela citocina interleucina-2

A ativação por uma célula apresentadora de antígeno profissional inicia um programa de diferenciação na célula T, que inicia com uma explosão de divisão celular e, então, conduz a aquisição de função efetora. Esse programa está sob controle de uma citocina chamada **interleucina-2 (IL-2)**, que é sintetizada e secretada pela própria célula T ativada. A IL-2 liga-se aos receptores de IL-2 na superfície da célula T para coordenar a expansão clonal da célula ativada. A IL-2 é uma entre várias citocinas produzidas por células T ativadas e efetoras que controlam o desenvolvimento e a diferenciação das células na resposta imune.

A produção da IL-2 requer tanto o sinal emitido pelo complexo receptor da célula T: correceptor quanto o sinal coestimulador emitido pelo CD28 (ver Seção 8-5). Os si-

nais emitidos pelo complexo receptor da célula T ativam o fator de transcrição NFAT, que ativa a transcrição do gene da IL-2. A IL-2 e outras citocinas exercem poderosos efeitos sobre as células do sistema imune, e a produção delas é precisamente controlada em tempo e espaço. Para evitar superprodução, os mRNAs de citocinas são instáveis, e a manutenção da produção de IL-2 requer a estabilização do mRNA. A estabilização é uma das funções do sinal coestimulador, que faz com que aumente de 20 a 30 vezes a produção da IL-2 pela célula T. O segundo efeito da coestimulação é a ativação de fatores transcricionais adicionais que aumentam três vezes a taxa de transcrição do gene da IL-2. O efeito principal da coestimulação é aumentar a síntese da IL-2 pela célula T em torno de 100 vezes.

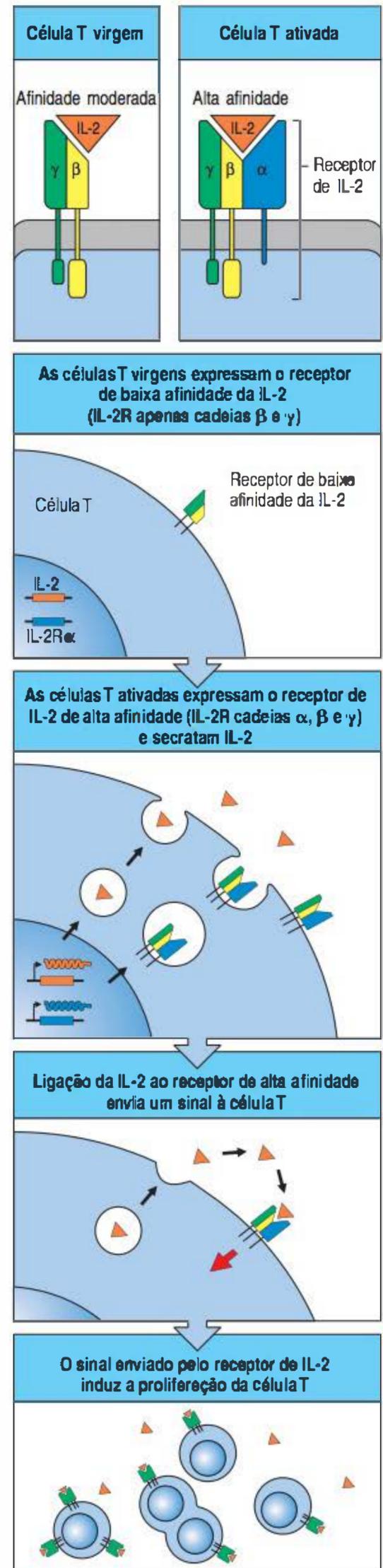
O receptor da IL-2 nas células T virgens é um heterodímero da cadeia  $\beta$  e  $\gamma$ , que se liga a IL-2 com baixa afinidade. Durante a ativação, a célula T virgem começa a sintetizar o terceiro componente do receptor, a cadeia  $\alpha$ , que ao se ligar ao heterodímero  $\beta:\gamma$  forma um receptor de IL-2 de alta afinidade, que responde mais à IL-2 (Figura 8.17). Durante a ligação da IL-2, o receptor de alta afinidade direciona a célula T para progredir pela divisão celular. As células T ativadas, desta forma, podem se dividir de duas a três vezes por dia durante uma semana, possibilitando que uma única célula T ativada produza milhares de células-filhas idênticas. Essa fase proliferativa é de importância crucial para a resposta imune porque produz grandes números de células antígeno-específicas efectoras de raras células T virgens antígeno-específicas. Durante a resposta à certos vírus, aproximadamente 50% das células T CD8 presentes no pico da resposta são específicas para um único complexo peptídeo viral:MHC.

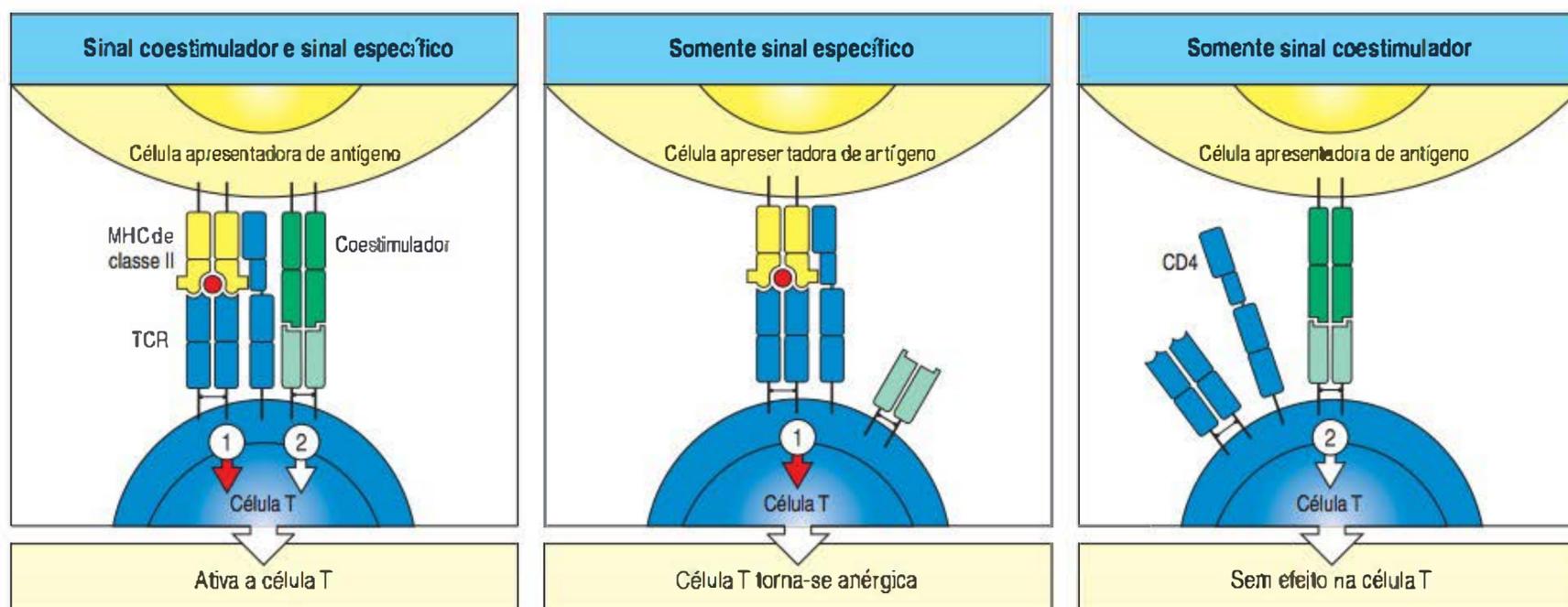
A importância da IL-2 na ativação da resposta imune adaptativa se reflete no modo de ação do fármaco imunossupressor ciclosporina A (ciclosporinas), tacrolimus (também chamado de FK506), e rapamicina (também chamada de sirolimus) que são usados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados. A ciclosporina A e o tacrolimus inibem a produção da IL-2 interrompendo os sinais vindos do receptor de célula T, entretanto a rapamicina inibe a sinalização vinda do receptor de IL-2. Esses fármacos, portanto, suprimem a ativação e a diferenciação das células T virgens e todas as respostas imunes que requerem as células T ativadas.

### 8-9 O reconhecimento do antígeno pelas células T virgens na ausência da coestimulação torna a célula T irresponsiva

Entre as células T virgens adultas que estão entrando na circulação periférica a partir do timo encontram-se algumas que são específicas para proteínas próprias não encontradas no timo. Entretanto, é pouco provável que essas células T sejam ativadas porque as células apresentando estes antígenos próprios não expressam as moléculas coestimuladoras. Quando o receptor da célula T na célula T virgem adulta liga-se a um complexo peptídeo:MHC em uma célula que não expressa a molécula coestimuladora B7, a célula T torna-se anérgica, ou seja, não responde

**Figura 8.17** Células T ativadas secretam e respondem à interleucinas-2 (IL-2). O receptor da IL-2 é constituído por três cadeias diferentes,  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Um receptor com baixa afinidade para a IL-2 é constituído apenas pelas cadeias  $\beta$  e  $\gamma$ , enquanto que o receptor de alta afinidade também requer a cadeia  $\alpha$  (quadros superiores). As células T virgens expressam o receptor de baixa afinidade (segundo quadro). A ativação da célula T virgem pelo reconhecimento de um complexo peptídeo:MHC acompanhada pela coestimulação induz tanto a síntese quanto a secreção da IL-2 (triângulos laranjas) e a síntese da cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2 (azul). A cadeia  $\alpha$  combina com as cadeias  $\beta$  e  $\gamma$  para fazer um receptor de alta afinidade para a IL-2 (terceiro quadro). A célula também entra na primeira fase (G1) do ciclo de divisão celular. A IL-2 liga-se ao receptor de IL-2 (quarto quadro), produzindo um sinal intracelular que promove a proliferação da célula T (quinto quadro).





**Figura 8.18** A tolerância das células T aos antígenos expressos nas células apresentadoras de antígeno não profissionais resulta do reconhecimento do antígeno na ausência da coestimulação. Uma célula T virgem pode ser ativada apenas por uma célula apresentadora de antígeno carregando tanto o complexo peptídeo específico:MHC e uma molécula coestimuladora em sua superfície. Essa combinação resulta na recepção pela célula T virgem do sinal 1 do receptor de célula T e do sinal 2 do coestimulador (quadro da esquerda). Quando a célula apresentadora de antígeno possui o complexo peptídeo específico:MHC para enviar o sinal 1, mas não possui o coestimulador para enviar o sinal 2, a célula T entra no estado não responsivo, chamado de anergia (quadro central). Quando a célula apresentadora de antígeno possui o coestimulador para enviar o sinal 2, mas não possui o complexo peptídeo específico:MHC para enviar o sinal 1, a célula T virgem não responde e nem se torna anérgica (quadro da direita).

ao estímulo antigênico. Dessa maneira, a célula T não pode ser ativada nem se ela encontrar seu antígeno específico apresentado pela célula apresentadora de antígeno profissional (Figura 8.18). A principal característica das células T anérgicas é a incapacidade delas de produzir a IL-2; portanto, elas não são capazes de estimular sua própria proliferação e diferenciação. Assim, a indução da tolerância no repertório das células T maduras parece estar baseada no requerimento de estímulo antígeno-específico e coestimulação das células T, ambos emitidos pela mesma célula apresentadora de antígeno. Os sinais antígeno-específicos provenientes do receptor de célula T, algumas vezes referidos como sinal 1, são responsáveis pela ativação das células T virgens, e os sinais coestimuladores não específicos ao antígeno, chamados de sinal 2, são necessários para a proliferação e diferenciação das células T ativadas.

Muitas pesquisas na imunologia têm envolvido estudos sobre o anticorpo e a resposta da célula T contra antígenos proteicos em animais de laboratório. A imunização somente com a proteína raramente leva a uma resposta imune. A segurança na produção de uma resposta requer que os antígenos proteicos sejam misturados com certas bactérias ou com seus produtos. Foi descoberto que os componentes microbianos, conhecidos nesse contexto como **adjuvantes**, induziam a atividade coestimuladora em células dendríticas, em macrófagos e nas células B, um fenômeno que em uma infecção ocorreria naturalmente durante o desenvolvimento da resposta imune inata (ver Seção 8-5). A imunização na ausência de qualquer produto bacteriano para induzir a coestimulação faz com que as células T antígeno-específicas tornem-se anérgicas, produzindo um estado temporário de tolerância ao antígeno. Isso explica porque os micro-organismos inteiros são vacinas mais eficazes do que macromoléculas de antígenos altamente purificadas. Acredita-se que a indução da atividade coestimuladora pelos constituintes microbianos seja o principal mecanismo que permite ao sistema imune adaptativo distinguir antígenos oriundos de agentes infecciosos de antígenos associados com proteínas inócuas, incluindo as próprias proteínas.

### 8-10 Durante ativação, as células T CD4 adquirem funções auxiliares distintas

No final de sua proliferação, as células T ativadas adquirem a capacidade de sintetizar as proteínas que elas necessitam para realizar as funções especializadas das células T efetoras (ver Figura 8.17). Para as células T CD4 essas proteínas compreendem as moléculas de superfície celular e as citocinas solúveis que ativam e auxiliam outros tipos celulares, principalmente os macrófagos e as células B, para participarem na resposta imune. Devido a essas funções facilitadoras, as células T CD4 são

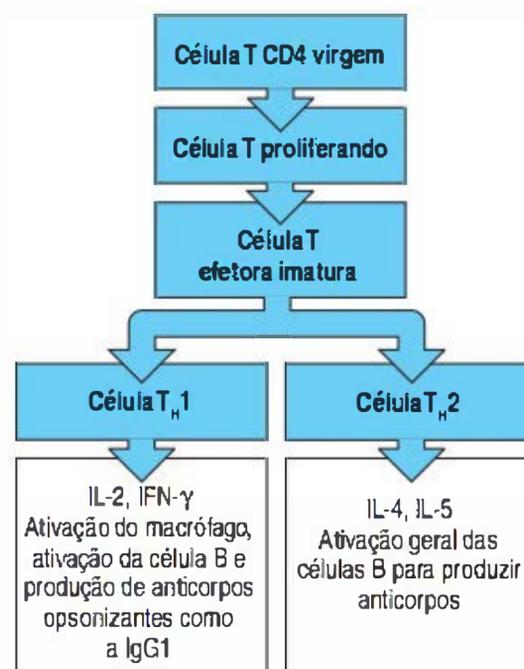
chamadas células auxiliares. As células T auxiliares maduras são heterogêneas com relação às moléculas de superfície celular que expressam, às citocinas que secretam e aos efeitos funcionais que exercem em outras células do sistema imune. Definindo a variação de comportamento existem dois tipos de células T auxiliares chamadas de **células CD4 T<sub>H</sub>1** ou **células CD4 T<sub>H</sub>2**. As principais citocinas secretadas pelas células T<sub>H</sub>1, IL-2 e o interferon (IFN)- $\gamma$ , levam à ativação do macrófago, à inflamação e à produção de anticorpos opsonizantes que intensificam a fagocitose de patógenos. As citocinas secretadas pelas células T<sub>H</sub>2, IL-4 e IL-5 levam principalmente à diferenciação das células B e à produção de anticorpos neutralizadores (**Figura 8.19**)

A via de diferenciação que uma célula T virgem ativada irá tomar é decidida no estágio inicial da ativação e determinada pelo ambiente local nos tecidos linfoides secundários. Particularmente importante nessa decisão são as citocinas presentes nas adjacências da célula T, que influenciam as células T e as células dendríticas que estão guiando essa ativação. As células dendríticas são heterogêneas em relação à expressão das suas moléculas de superfície celular e citocinas, de modo que uma determinada célula dendrítica, que ativa a célula T, influencia sua diferenciação subsequente. Para ambas as células T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, a via de diferenciação é reforçada pelas citocinas que elas mesmas produzem (**Figura 8.20**).

As citocinas IL-12 e IFN- $\gamma$  estimulam o desenvolvimento da T<sub>H</sub>1, que são as primeiras produzidas durante a resposta imune inata. A IL-12 é produzida pelas células dendríticas e pelos macrófagos, e o IFN- $\gamma$  pelas células NK (ver Capítulo 2); essas citocinas induzem mudanças na expressão gênica e na produção do fator de transcrição, chamado de T-bet, quando se ligam aos seus receptores na célula T CD4, que ativam a expressão do gene do IFN- $\gamma$  na célula T. Isso compromete a célula a tornar-se uma célula CD4 T<sub>H</sub>1, e então começar a secretar grande quantidade de IFN- $\gamma$ . O aumento da prevalência do IFN- $\gamma$  no ambiente, por sua vez, facilita a diferenciação das células T CD4 ativadas para a via T<sub>H</sub>1.

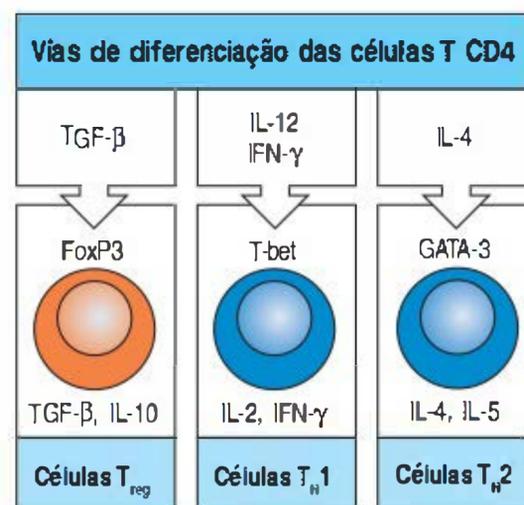
Em contraste, quando a IL-4 se liga ao receptor de IL-4 em uma célula T CD4 ativada, ela induz a expressão do fator de transcrição GATA-3, que ativa a expressão dos genes para IL-4, IL-5, e outras citocinas características das células CD4 T<sub>H</sub>2. Isso compromete a célula a tornar-se uma célula CD4 T<sub>H</sub>2. Uma vez que as células CD4 T<sub>H</sub>2 começam a secretar a IL-4, o ambiente local torna-se um dos ambientes que facilitam a posterior diferenciação das células T CD4 ativadas para a via T<sub>H</sub>2. Ainda não se sabe qual célula da imunidade inata fornece a IL-4 que inicia a diferenciação para a via T<sub>H</sub>2. Atualmente, um forte candidato é o basófilo, que é recrutado para o tecido linfóide secundário em resposta a uma infecção e produz IL-4. Esse papel iniciador para o basófilo é consistente com sua quantidade.

Embora a maioria das respostas imunes adaptativas envolva contribuições vindas das células T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, existem circunstâncias especiais nas quais a resposta torna-se direcionada ou **polarizada**, tanto para respostas T<sub>H</sub>1 como para as respostas T<sub>H</sub>2. O fato de que o produto da citocina de cada tipo de célula auxiliar recruta ainda mais células para a mesma via de diferenciação gera um retorno positivo para tal polarização. Uma resposta polarizada direcionada para as células T<sub>H</sub>1 corresponde ao que tem sido tradicionalmente descrito como **imunidade mediada por célula**, uma resposta dominada pelas células efetoras do sistema imune. Em



**Figura 8.19** Os estágios da ativação das células T CD4. As células T CD4 virgens primeiro respondem ao complexo peptídeo:MHC de classe II através da síntese da IL-2 e da proliferação. Sua progênie tem o potencial de tornar-se tanto células T<sub>H</sub>1 quanto T<sub>H</sub>2.

**Figura 8.20** Diferentes ambientes de citocina coordenam a diferenciação das células T CD4 que produzem diferentes citocinas e desempenham diferentes funções. As principais citocinas que induzem cada tipo de célula T efetora são mostradas nos quadros superiores, os fatores de transcrição que caracterizam esses tipos celulares são mostrados imediatamente acima das células, e as citocinas que as células T diferenciadas produzem são mostradas abaixo. A diferenciação da T<sub>H</sub>1 e da T<sub>H</sub>2 está descrita no texto. As células T<sub>reg</sub> aqui apresentadas são células T CD4 reguladoras descritas na Seção 7-13, cuja função é manter a atividade das outras células T efetoras e prevenir a autoimunidade.

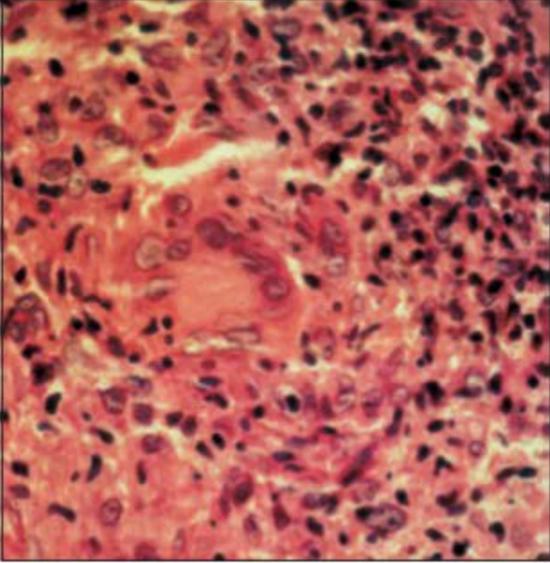
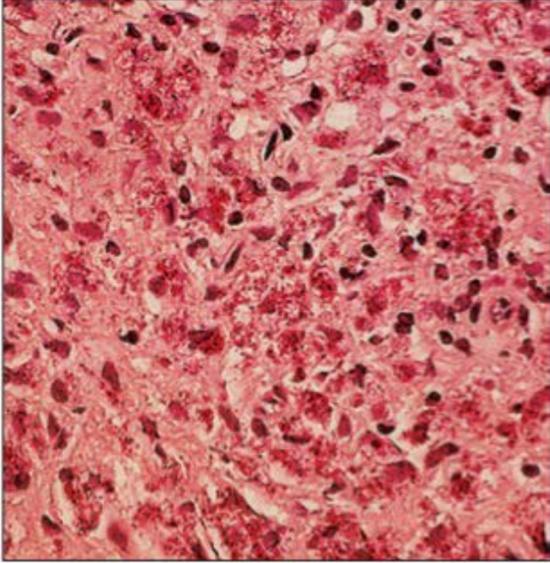


contraste, a resposta polarizada direcionada para as células T<sub>H</sub>2 é dominada pelos anticorpos, e corresponde a descrição tradicional de **imunidade humoral**. (“Humor” é um termo alternativo para os fluidos corporais nos quais os anticorpos estão presentes.)

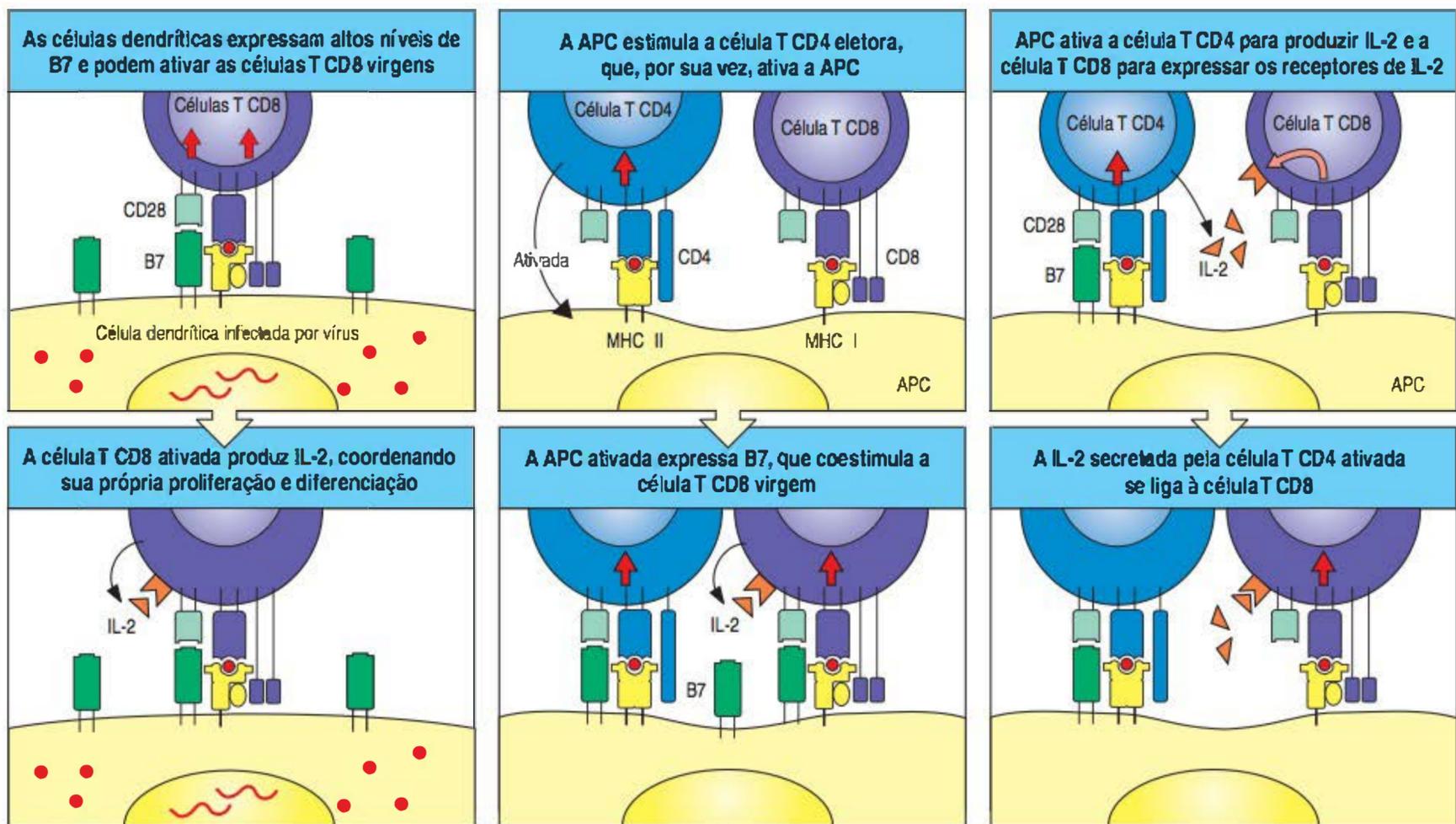
A polarização da resposta das células T CD4 ocorre em pacientes com lepra, uma doença causada pela infecção com *Mycobacterium leprae*, uma bactéria que cresce dentro do sistema vesicular dos macrófagos. Nos pacientes com lepra, a resposta imune torna-se fortemente desviada para as respostas T<sub>H</sub>1 ou T<sub>H</sub>2, uma escolha que influencia a progressão da doença. Uma resposta direcionada para T<sub>H</sub>1 permite que os macrófagos infectados inibam o crescimento bacteriano e, embora a pele e os nervos periféricos sejam danificados pela resposta inflamatória crônica, a doença progride lentamente e os pacientes muitas vezes sobrevivem. Para pacientes que produzem uma resposta direcionada para T<sub>H</sub>2 a situação é bem diferente. Dentro dos macrófagos, as micobactérias são inacessíveis ao anticorpo específico, e crescendo sem controle elas causam destruição do tecido, que é eventualmente fatal (Figura 8.21). Os sintomas visíveis da doença em pacientes que produzem uma resposta T<sub>H</sub>1 ou T<sub>H</sub>2 para *M. leprae* são tão diferentes que diversos nomes são dados a doença: lepra tuberculoide e lepra lepromatosa, respectivamente.

### 8-11 Células T CD8 virgens são ativadas para se tornarem células efetoras citotóxicas de várias maneiras

A ativação das células T CD8 virgens para se tornarem células efetoras citotóxicas geralmente requer atividade coestimuladora mais forte do que a necessária para ativar as células T CD4. Apenas as células dendríticas, as mais potentes das células

A infecção com o <i>Mycobacterium leprae</i> pode resultar em formas clínicas diferentes de lepra	
Existem duas formas polares, a lepra tuberculoide e a lepra lepromatosa, mas existem também muitas formas intermediárias	
Lepra tuberculoide	Lepra lepromatosa
	
Organismos presentes em níveis baixos, quase indetectáveis	Organismos mostram crescimento exacerbado nos macrófagos
Baixa infectividade	Alta infectividade
Granulomas e inflamação local. Dano no nervo periférico	Infecção disseminada. Dano aos ossos, cartilagem e difuso no nervo
Níveis normais de imunoglobulina sérica	Hipergamaglobulinemia
Respostas normais de células T. Resposta específica para os antígenos de <i>M. leprae</i>	Responsividade baixa ou ausente da célula T. Não responde aos antígenos de <i>M. leprae</i>

**Figura 8.21** Respostas contra a *Mycobacterium leprae* são diferentes nas lepras tuberculoide e lepromatosa. As imagens mostram secções de biópsias de lesões coradas com hematoxilina e eosina. A infecção com o bacilo de *M. leprae*, à direita, mostra como numerosos pequenos pontos vermelhos escuros dentro dos macrófagos, pode desencadear duas formas muito diferentes da doença. Na lepra tuberculoide (esquerda), o crescimento do micro-organismo é bem controlado pelas células semelhantes a T<sub>H</sub>1 que ativam os macrófagos infectados. A lesão tuberculoide contém granulomas e está inflamada, mas a inflamação é localizada e causa apenas dano no nervo periférico local. Na lepra lepromatosa (direita), a infecção é amplamente disseminada e o bacilo cresce descontrolado nos macrófagos. Nos estágios finais ocorre muito dano ao tecido conjuntivo e ao sistema nervoso periférico. Há muitos estágios intermediários entre essas duas formas polares. Imagens cortesia de G. Kaplan.



**Figura 8.22** Três modos de ativação de uma célula T CD8 virgem. Os quadros da esquerda mostram como uma célula T CD8 virgem pode ser ativada diretamente por uma célula dendrítica infectada por vírus. Os quadros centrais e da direita mostram as duas maneiras pelas quais as células apresentadoras de antígeno (APC) que oferecem coestimulação subótima podem interagir com uma célula T CD4 para estimular uma célula T CD8 virgem. Uma das

maneiras é através das citocinas secretadas pela célula T CD4 para aumentar a coestimulação da célula apresentadora de antígeno, por exemplo, pela indução da expressão de B7 (quadros centrais). A segunda maneira é por meio das citocinas secretadas pelas células T CD4, por exemplo, a IL-2, para atuar diretamente em uma célula T CD8 vizinha (quadros da direita).

apresentadoras de antígeno, fornecem coestimulação suficiente. Quando ativadas pelo antígeno e pelas moléculas coestimuladoras das células dendríticas, as células T CD8 são estimuladas a sintetizar a citocina IL-2 e seu receptor de alta afinidade, que juntos induzem a proliferação e a diferenciação das células T CD8 (Figura 8.22; quadros da esquerda).

Em circunstâncias nas quais as células apresentadoras de antígenos oferecem coestimulação subótima, as células T CD4 podem auxiliar a ativar as células T CD8 virgens. Para fazer isso, as células T CD4 e T CD8 virgens devem reconhecer seus antígenos específicos na mesma célula apresentadora de antígeno. Quando a célula T CD4 já é uma célula efetora, o reconhecimento do antígeno faz com que ela secreta citocinas que induzirão a célula apresentadora de antígeno a aumentar os níveis das moléculas coestimuladoras (ver Figura 8.22; quadros centrais). A célula apresentadora de antígeno é então capaz de ativar as células T CD8 virgens. Nesse mecanismo, a célula T CD4 e a célula T CD8 podem tanto interagir simultaneamente (como mostrado na Figura 8.22; quadros centrais) quanto sucessivamente com a célula apresentadora de antígeno. Quando a célula T CD4 é uma célula virgem, ela é ativada pela célula apresentadora de antígeno a produzir a IL-2, que pode depois dirigir a proliferação e a diferenciação da célula T CD8 (ver Figura 8.22; quadros da direita). Esse mecanismo funciona porque o comprometimento do receptor de célula T é suficiente para induzir as células T CD8 a expressar o receptor de alta afinidade da IL-2, embora isso não seja suficiente para induzi-las a produzir sua própria IL-2. As duas células T devem, portanto, interagir simultaneamente com a célula apresentadora de antígeno; a proximidade das duas células T na superfície da célula apresentadora de antígeno então assegura que IL-2 suficiente será capturada pela célula T CD8 para induzir sua ativação.

Os requisitos mais rigorosos para a ativação das células T CD8 virgens significa que elas são ativadas apenas quando a evidência da infecção é inequívoca. As células T citotóxicas infligem danos em qualquer tecido-alvo para onde são direcionadas, e suas ações somente serão benéficas para o hospedeiro se o patógeno for eliminado no processo. Mesmo assim, as ações das células T citotóxicas podem ter efeitos deletérios. Por exemplo, no combate às infecções virais das vias aéreas, as células T citotóxicas impedem a replicação viral destruindo a camada epitelial, mas isso torna os tecidos subjacentes vulneráveis às infecções bacterianas secundárias.

## Resumo

Todos os tipos de resposta imune adaptativa são iniciados pela ativação das células T virgens antígeno-específicas. Sua proliferação e diferenciação para formar grandes clones de células T efetoras antígeno-específicas ocorre no primeiro estágio da resposta imune. A ativação da célula T ocorre nos tecidos linfoides secundários e requer que o antígeno seja apresentado para a célula T virgem por uma célula apresentadora de antígeno profissional. Na maioria das vezes essa é uma célula dendrítica, porque elas são especializadas no transporte do antígeno dos tecidos infectados para os tecidos linfoides secundários e também no processamento e na apresentação dos antígenos de uma ampla gama de patógenos para as células T. O que distingue as células apresentadoras de antígeno profissionais, células dendríticas, macrófagos, e células B, de outras células é que elas expressam a molécula coestimuladora B7 que se liga ao CD28 na superfície da célula T. A completa ativação da célula T e a diferenciação requerem sinais do receptor de células T, do correceptor e das moléculas coestimuladoras. A combinação desses sinais induz muitas mudanças no padrão da expressão gênica das células T, incluindo a produção da IL-2, uma citocina que é produzida pelas células T e é essencial para sua expansão clonal e diferenciação em células T efetoras. Todo o processo de ativação e diferenciação das células T ocorre no ambiente próximo às células dendríticas, quando as células T virgens e seus numerosos descendentes pela primeira vez fazem contato com os dendritos das células dendríticas.

As moléculas coestimuladoras B7 não são expressas de maneira ubíqua pelas células apresentadoras de antígeno profissionais, mas são induzidas pela presença de infecção e dos sinais emitidos quando os receptores imunes inatos detectam produtos microbianos. Isso assegura que as células T virgens não respondam aos seus antígenos específicos na ausência da infecção e fornece um mecanismo de tolerância periférica que impede que as células T virgens com receptores que se ligam aos antígenos próprios sejam ativadas e diferenciadas em células T efetoras autorreativas. Quando uma célula T virgem se liga ao antígeno específico, tanto na célula apresentadora de antígeno profissional como em qualquer outra célula, na ausência de infecção, a ausência de coestimulação induz a anergia, o estado de tolerância.

Mecanismos similares são utilizados para ativar as células T CD4 e as células T CD8, entretanto, as células T CD8 requerem coestimulação mais forte, frequentemente envolvendo o auxílio das células T CD4. As células T CD8 são todas destinadas a exercer uma função citotóxica efetora, e as células T CD4 podem se diferenciar em vias alternativas para produzir células efetoras que secretam diferentes citocinas e coordenem a resposta imune para destinos distintos. As células CD4 T<sub>H</sub>1 secretam principalmente citocinas que favorecem a ativação dos macrófagos e as respostas imunes mediadas por célula, enquanto que as células CD4 T<sub>H</sub>2 secretam citocinas que estimulam as células B a produzirem anticorpos.

## Propriedades e funções das células T efetoras

Após a diferenciação nos tecidos linfoides secundários, as células T efetoras se separam das células apresentadoras de antígeno que sustentaram sua diferen-

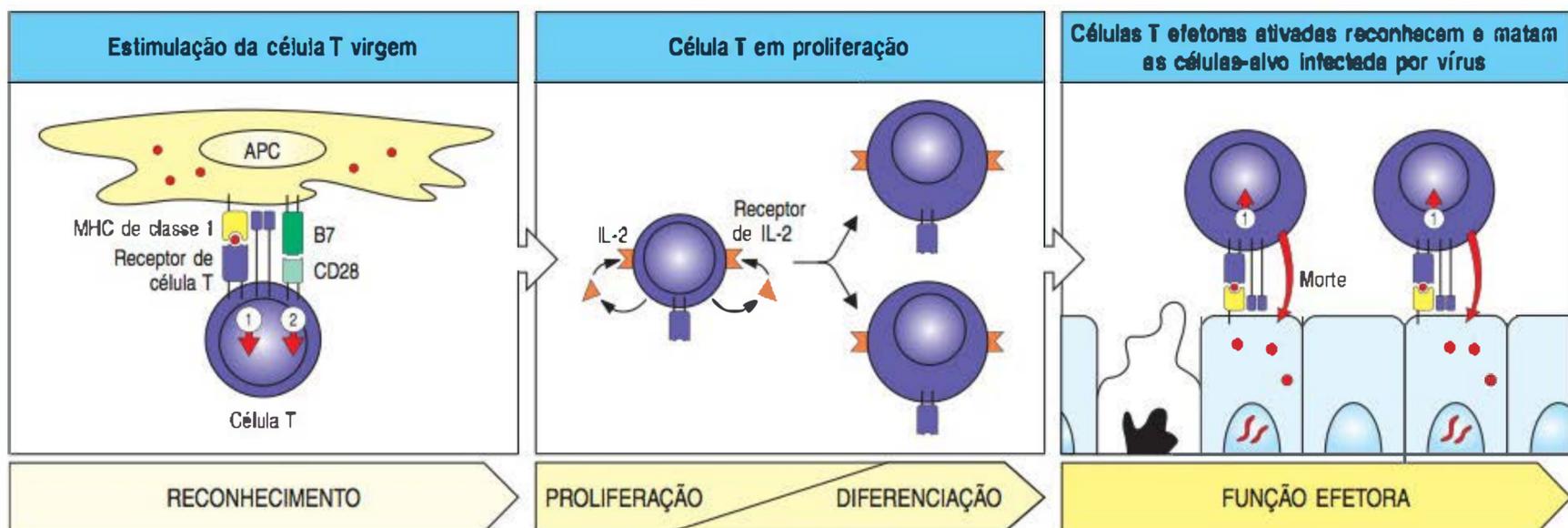
ciação. As células T CD8 citotóxicas e a maioria das células CD4 T<sub>H</sub>1 deixam os tecidos linfoides e entram na circulação sanguínea para procurarem os sítios de infecção, ao passo que as células CD4 T<sub>H</sub>2 permanecem nos tecidos linfoides secundários. A função das células T efetoras é ativada quando os receptores de célula T ligam-se ao complexo peptídeo:MHC em uma célula-alvo. Isso estimula a célula T a liberar moléculas efetoras que atuam nas células-alvo. Além de possuir funções especializadas, as células T efetoras diferem das células T virgens, pois são capazes de agir como células efetoras. Devemos considerar isso primeiro antes de discutir as funções especializadas das células T CD8 e das células T CD4, T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2.

### 8-12 A resposta das células T efetoras contra uma infecção não depende dos sinais coestimuladores

Quando as células T virgens diferenciam em células T efetoras elas sofrem mudanças nos tipos e na abundância das proteínas apresentadas na superfície celular. A principal função alterada é que as células T CD4 e CD8 efetoras, diferentemente das células T virgens, podem responder aos seus antígenos específicos sem precisar dos sinais coestimuladores. Como a maioria das células humanas nunca expressam a molécula coestimuladora B7, esse relaxamento dos requerimentos para ativação significa que as células T CD8 citotóxicas são capazes de matar qualquer tipo de célula que seja infectada com um vírus (Figura 8.23). Como os macrófagos e as células B, as células com as quais as células T CD4 efetoras interagem, expressam níveis variáveis de atividade coestimuladora, o relaxamento do requerimento para a coestimulação também aumenta o número dessas células que pode estimular as células T CD4 e, desse modo, fortalecer a resposta imune como um todo. Durante as respostas inata e adaptativa à infecção, uma variedade de células teciduais são induzidas a expressar as moléculas do MHC de classe II pelo IFN-γ. Essas células são capazes de apresentar os antígenos para as células T CD4 efetoras patógeno-específicas e estimulá-las a aumentar a resposta inflamatória no tecido infectado. Como um todo, o relaxamento do requerimento para a coestimulação é o reconhecimento de que as células T ativadas são evidências de uma grave ameaça ao corpo e deve ser permitido que elas realizem suas funções de remover essas ameaças com menor controle do que aquele das células T virgens.

As células T efetoras também expressam de duas a quatro vezes as moléculas de adesão celular CD2 e LFA-1 que as células T virgens (Figura 8.24), e assim são capazes de interagir com as células-alvo que expressam níveis mais baixos de ICAM-1 e LFA-3 do que aqueles encontrados nas células apresentadoras de antígenos profissionais. A interação entre uma célula T efetora e a célula-alvo dura pouco tempo, a menos que o receptor de célula T esteja comprometido com seu antígeno específico.

**Figura 8.23** A ativação das células T efetoras pelas células apresentadoras de antígeno é menos exigente do que a ativação das células T virgens. A ativação de células T virgens requer que a célula T reconheça tanto o antígeno específico quanto a molécula coestimuladora B7 na célula apresentadora de antígeno (quadro da esquerda). A subsequente proliferação e diferenciação produzem as células T efetoras (quadro do meio) que podem responder às células, apresentando o antígeno específico em sua superfície, mas não a molécula B7. Isso é ilustrado por uma célula T CD8 citotóxica (quadro da direita).



Célula T CD4	Moléculas de superfície celular								
	Selectina-L	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	TCR	CD44	CD45RA	CD45RO
Repouso	+	-	+	+	+	+	+	+	-
Ativada	-	+	++	++	+	+	++	-	+

Quando isso acontece, ocorre uma mudança conformacional na LFA-1 intensificando a adesão entre as duas células.

A recirculação das células T virgens entre a linfa, o sangue e os tecidos linfoides secundários é determinada pelas moléculas de adesão que elas expressam. Com a ativação das células T virgens pelo antígeno específico e sua maturação em células T efetoras, mudanças na expressão das moléculas de adesão permitem que a célula T efetora entre nos tecidos infectados e atue ali para reduzir a infecção. As células T efetoras não expressam a selectina-L e não podem recircular através dos linfonodos deixando o sangue pelas vênulas endoteliais altas. Como alternativa, as células T efetoras expressam a integrina VLA-4 (Figura 8.25), que se liga a molécula de adesão VCAM-1 presente nas células endoteliais ativadas dos vasos sanguíneos dos tecidos infectados e inflamados. Por meio dessas mudanças na expressão das moléculas de adesão, as células T efetoras são excluídas dos tecidos linfoides secundários e entram direto nos tecidos infectados, onde suas funções efetoras são necessárias.

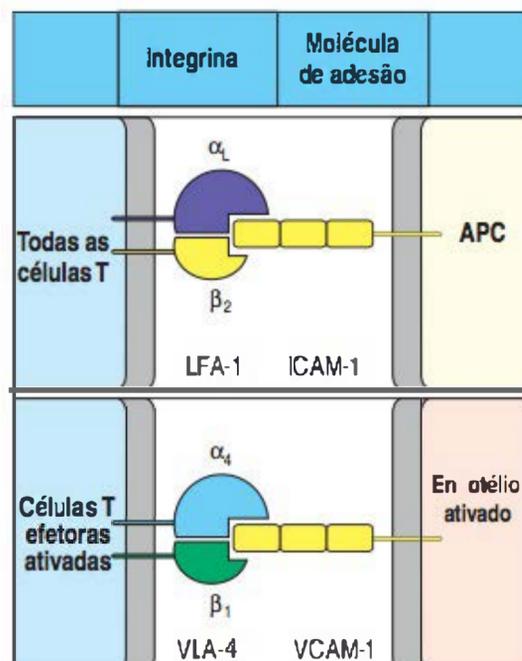
### 8-13 As funções da célula T efetora são realizadas pelas citocinas e citotoxinas

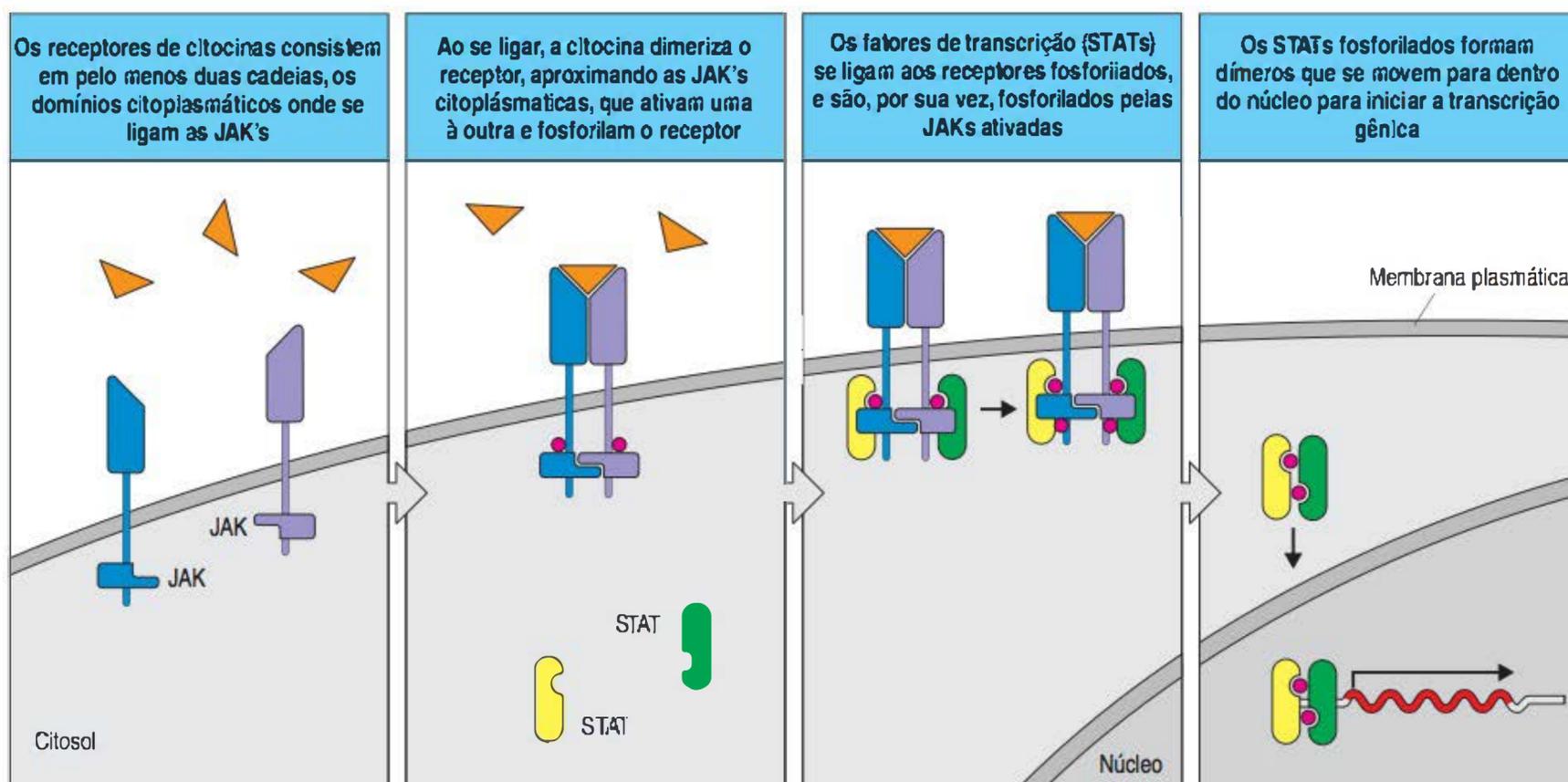
As moléculas que realizam as funções efetoras das células T se dividem em duas grandes classes: citocinas, que alteram o comportamento das células-alvo, e proteínas citotóxicas ou **citotoxinas**, que são usadas para matar as células infectadas. Todas as células T efetoras produzem citocinas de diferentes tipos e em diferentes combinações. As citotoxinas, em contraste, são produtos especializados das células T CD8 citotóxicas.

As citocinas são proteínas pequenas secretadas e relacionadas como as proteínas ligadas à membrana, que atuam por meio dos receptores de superfície celular, chamados de receptores de citocina e, geralmente, induzem mudanças na expressão gênica na sua célula-alvo. No Capítulo 2 examinamos os efeitos das citocinas secretadas pelos macrófagos (IL-1, IL-6, e TNF- $\alpha$ ) e pelas células NK (IFN- $\gamma$ ) na resposta imune inata (ver Seção 2-13). As citocinas secretadas podem agir na célula que as

**Figura 8.25** A integrina VLA-4 permite que as células T efetoras migrem para o tecido inflamado. A integrina LFA-1 ( $\alpha_L\beta_2$ ) está presente em todos os leucócitos, incluindo as células T. Ela liga os ICAMs e é importante nas interações de adesão que medeiam a migração celular e nas interações das células T com as células apresentadoras de antígeno (APC) ou células-alvo. Sua expressão é aumentada nas células T efetoras. A integrina VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ ) aumenta em abundância durante a ativação da célula T. Ela se liga a molécula de adesão celular VCAM-1, que é seletivamente expressa no endotélio dos vasos sanguíneos nos tecidos inflamados e é importante para o recrutamento de células T efetoras para dentro dos locais de infecção.

**Figura 8.24** A ativação das células T altera a expressão de muitas moléculas de superfície celular. Uma célula T CD4 é demonstrada. As células T virgens em repouso expressam a selectina-L, por isso elas se alojam nos linfonodos, e níveis relativamente baixos de outras moléculas de adesão, como o CD2 e LFA-1. Durante a ativação, a expressão de selectina-L cessa e aumenta a quantidade da integrina LFA-1 produzida. Uma nova integrina chamada de VLA-4 é um receptor de alojamento para o endotélio vascular nos locais de inflamação; ela guia as células T ativadas para os tecidos infectados. As células T ativadas possuem mais CD2 na sua superfície, que aumenta a adesão às células-alvo, e também uma densidade mais elevada da molécula de adesão CD44. O processamento alternativo do RNA do gene do CD45 causa a ativação das células T para expressar a isoforma CD45RO, que se associa ao receptor de célula T e ao CD4. Essa alteração torna a célula T mais sensível à estimulação por baixas concentrações do complexo peptídeo:MHC.





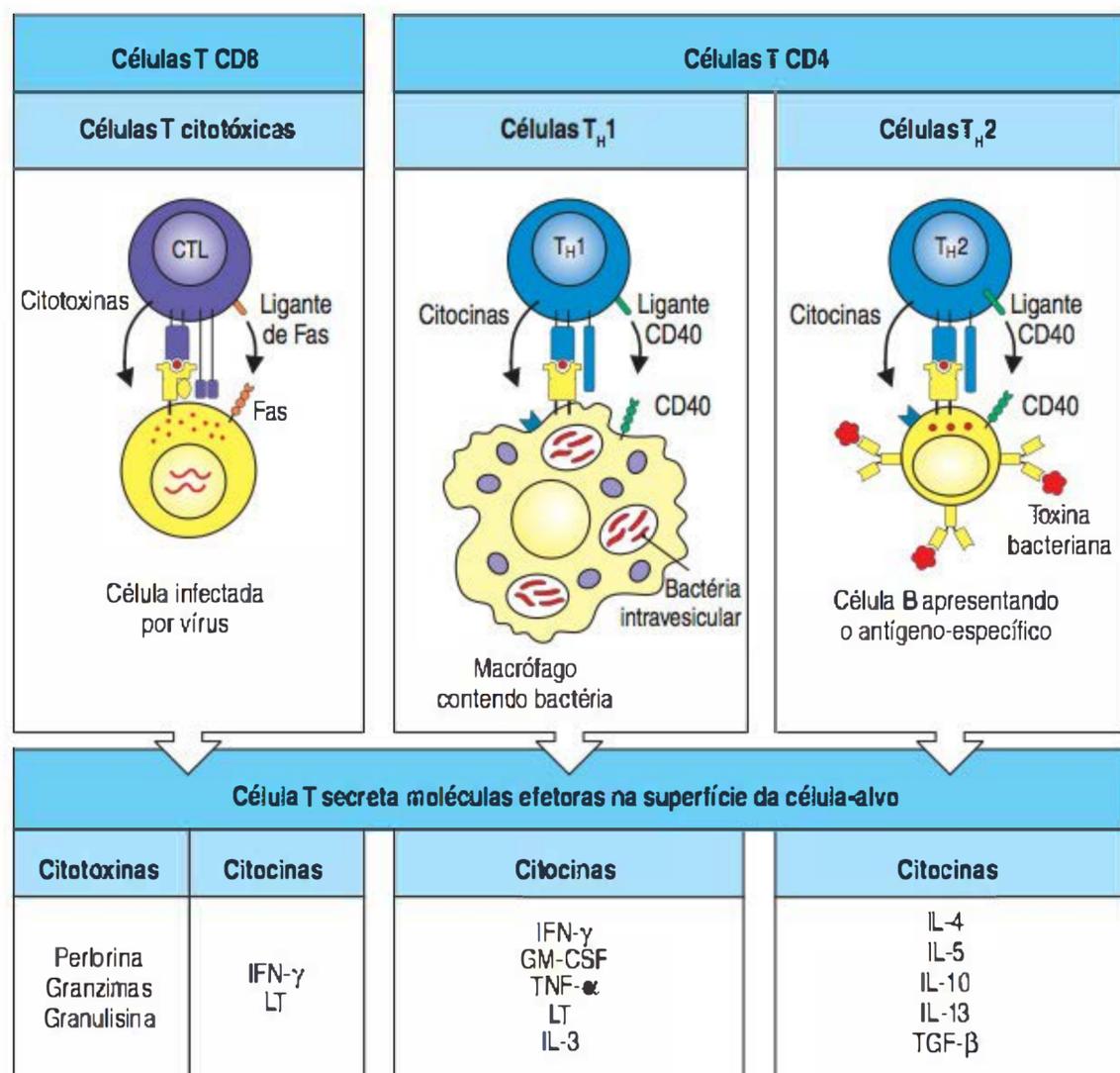
**Figura 8.26** Muitos receptores de citocinas sinalizam através de uma via na qual as quinases associadas ao receptor ativam diretamente os fatores de transcrição. Esses receptores consistem em pelo menos duas cadeias, cada uma associada a uma quinase de Janus (JAK) específica (primeiro quadro). A ligação do ligante e a dimerização das cadeias do receptor aproximam as JAK's, que transativam uma à outra, subsequentemente fosforilando tirosinas nas caudas do receptor (segundo quadro). Os membros da família de proteínas STAT (transdutor de sinal e ativador da transcrição) se ligam aos receptores fosforilados e são fosforilados pelas JAK's (terceiro quadro). Durante a fosforilação, as proteínas do STAT dimerizam e vão para o núcleo, onde ativam a transcrição de vários genes importantes para a imunidade adaptativa (quarto quadro).

produzem (ação **autócrina**), como a IL-2, ou em outros tipos celulares (ação **parácrina**). Muitas das citocinas produzidas pelas células T são chamadas de **interleucinas** e foram atribuídos números de acordo com a ordem de seu descobrimento, por exemplo, a IL-2. As citocinas produzidas pelos linfócitos são algumas vezes chamadas de **linfocinas**, mas neste livro usaremos o termo geral citocina para todas essas moléculas.

As citocinas atuam nas adjacências das células T efetoras por períodos curtos. As citocinas ligadas à membrana podem ter um efeito apenas na célula-alvo na área localizada da sinapse imunológica onde as células T efetoras estão ligadas. A secreção de citocinas solúveis é focalizada na célula-alvo pela polarização do aparato de secreção intracelular das células T, que ocorre durante a ligação ao receptor de célula T. As vantagens da citocina associada à membrana são que os efeitos funcionais são obtidos com quantidades menores de citocina e com citocinas de menor afinidade para o receptor de citocina. Em adição, a interação entre a citocina associada à membrana e seu receptor pode contribuir para a interação de adesão entre a célula T efetora e seu alvo. As citocinas associadas à membrana podem exercer seus efeitos apenas na célula-alvo na qual a célula T se ligou, já a citocina solúvel tem a vantagem de ser capaz de afetar outras células próximas pela difusão no fluido extracelular. Algumas citocinas, como o TNF- $\alpha$ , são produzidas nas formas associada à membrana e na forma solúvel.

As caudas citoplasmáticas da maioria dos receptores de citocina estão associadas com proteínas quinases conhecidas como **quinases de Janus (JAKs)** (Figura 8.26). A ligação da citocina causa dimerização dos receptores de citocinas, que, por sua vez, ativa as quinases para fosforilar os membros de uma família de proteínas chamada **STATs** (transdutores de sinais e ativadores da transcrição de *signal transducers and activators of transcription*). Durante a fosforilação, dois STATs dimerizam e move-se para do citoplasma para o núcleo. Nesse local eles ativam genes específicos, que diferem de acordo com a via JAK-STAT-receptor de citocina individual. Essas vias de sinalização intracelulares curtas e diretas permitem que as células respondam rapidamente à estimulação da citocina.

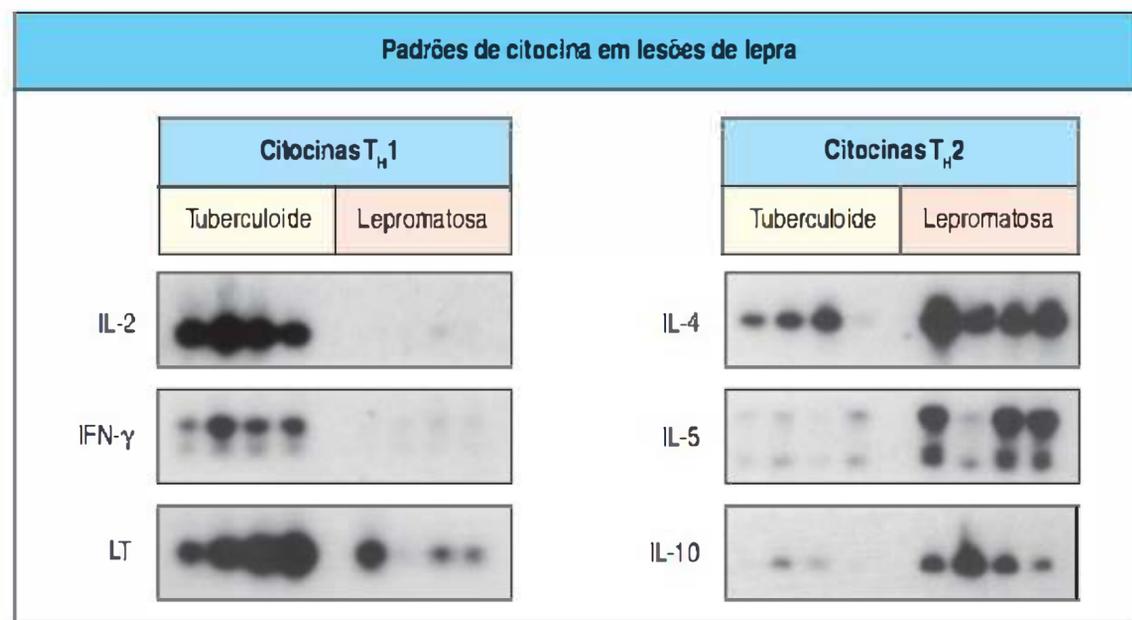
As células CD4  $T_H1$  e  $T_H2$  são distinguidas pelo grupo de citocinas que produzem e os efeitos que têm na resposta imune. As células  $T_H1$  atuam, principalmente, com os macrófagos no desenvolvimento da resposta imune mediada por célula, ao passo que as células  $T_H2$  atuam apenas com as células B no desenvolvimento da resposta imune mediada por anticorpo. As células T CD8 atuam, principalmente, por meio



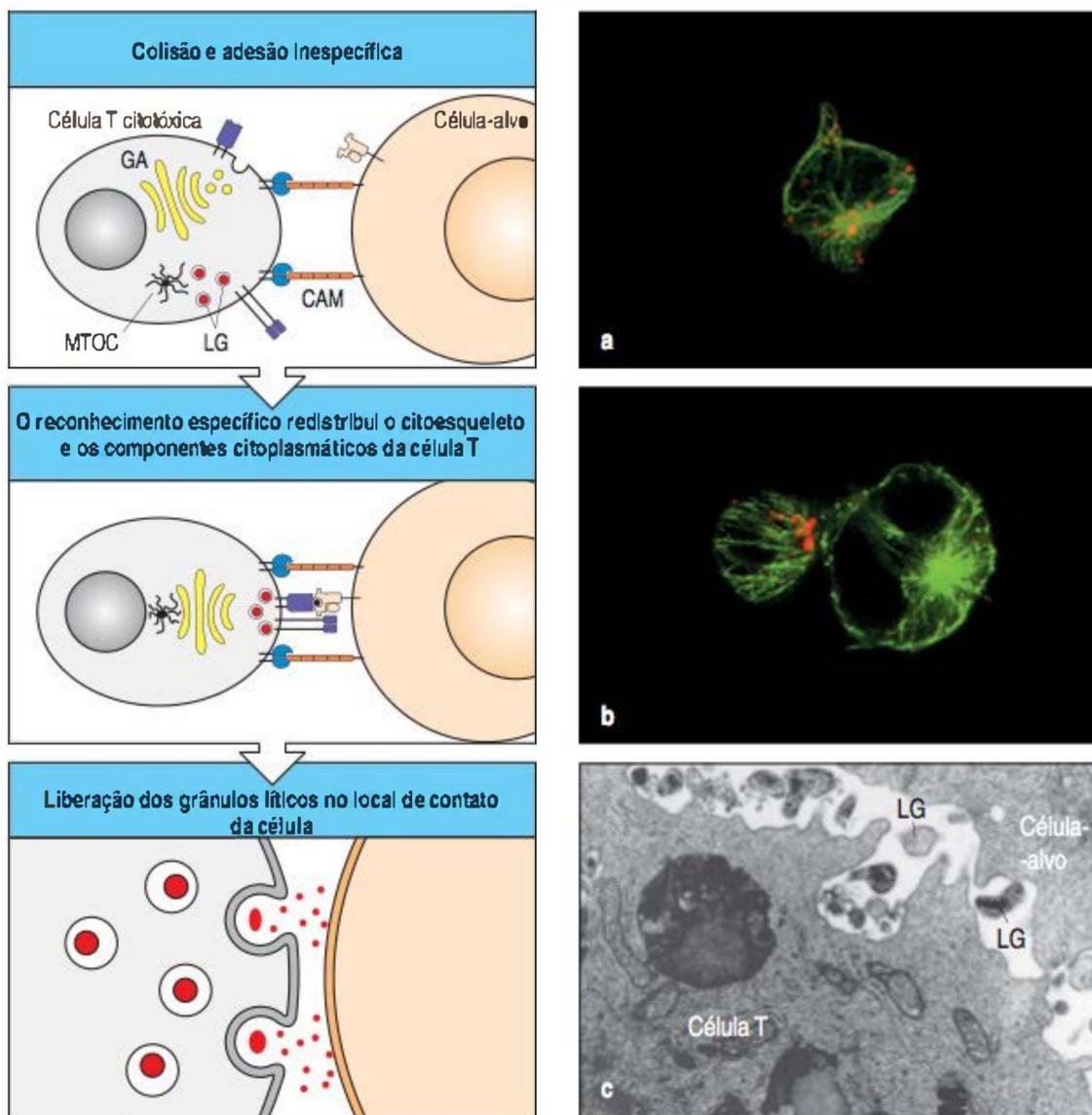
**Figura 8.27** Os três tipos de célula T efetora produzem distintos grupos de moléculas efetoras. Os três principais tipos de célula T efetoras são mostrados, assim como os tipos de célula-alvo com as quais elas interagem, e as moléculas efetoras que produzem.

das citotoxinas que produzem, mas também produzem citocinas, que podem exercer seus efeitos nas outras células do sistema imune (Figura 8.27).

A polarização da resposta das células T CD4 humanas para o *M. leprae* se manifesta em duas doenças distintas: a lepra tuberculoide, uma infecção crônica, mas limitada, que é controlada pela resposta TH1, e a lepra lepromatosa, uma condição um pouco mais grave onde a infecção não pode ser controlada por uma resposta TH2 (ver Seção 8-10). Nas duas doenças as lesões na pele são infiltradas com células T. As análises das biópsias feitas de tais lesões revelam um viés na produção de citocina pela infiltração das células T. Na lepra tuberculoide, as citocinas dominantes são IL-2, IFN- $\gamma$  e linfotóxina (LT), entretanto na lepra lepromatosa a IL-4, IL-5 e IL-10 são dominantes (Figura 8.28).



**Figura 8.28** Padrões de citocinas em lesões de lepra. Os padrões de citocinas nas duas formas de lepra diferem, como mostrado pela análise de transferência de Northern do mRNA de lesões de quatro pacientes com lepra lepromatosa e quatro pacientes com lepra tuberculoide. Os mRNAs para as citocinas tipicamente produzidas pelas células TH2 predominaram na forma lepromatosa, entretanto os mRNAs para citocinas produzidas pelas células TH1 predominaram na forma tuberculoide. Imagem cortesia de R.L Modlin.



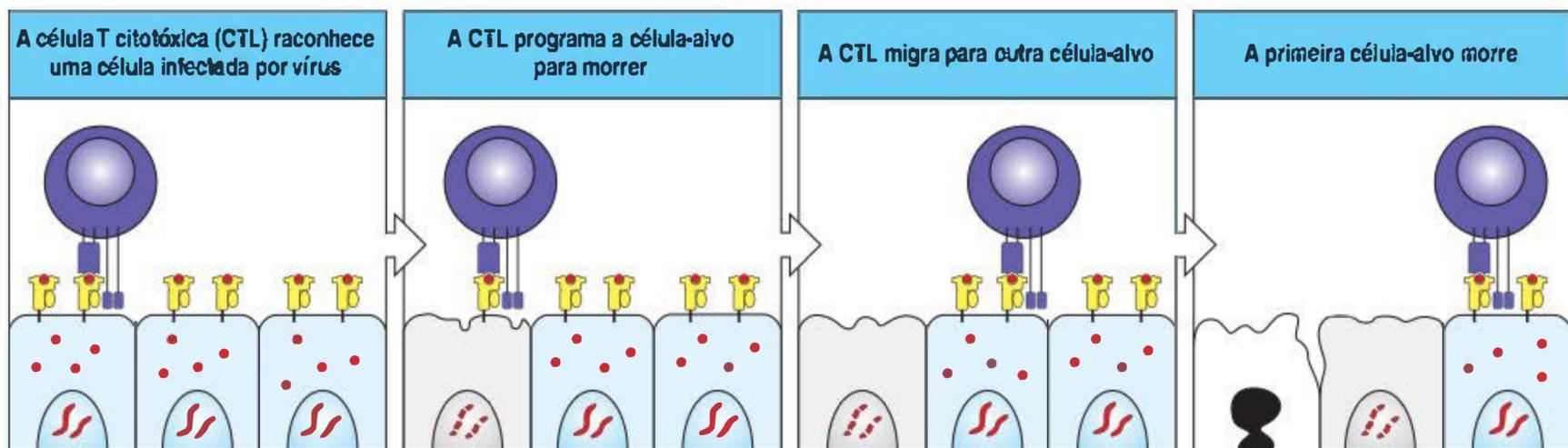
**Figura 8.29** Quando as células T citotóxicas reconhecem o antígeno específico, a liberação das citotoxinas é destinada diretamente às células-alvo. Como mostrado no quadro da esquerda, a adesão inicial à célula-alvo não tem efeito na localização dos grânulos líticos (LG) (quadro superior). O comprometimento do receptor de célula T faz com que a célula T se torne polarizada: a actina cortical do citoesqueleto no local de contato se reorganiza, permitindo que o centro de organização dos microtúbulos (MTOC), o aparelho de Golgi (GA), e os grânulos líticos se alinhem com a célula-alvo (quadro central). As proteínas armazenadas nos grânulos líticos são então direcionadas para a célula-alvo (quadro inferior). A fotomicrografia no quadro a mostra uma célula T citotóxica isolada não ligada. Os microtúbulos estão corados em verde e os grânulos líticos em vermelho. Note como os grânulos líticos são dispersos pela célula T. O quadro b retrata uma célula T citotóxica ligada a uma célula-alvo (maior). Os grânulos líticos são agora agrupados no local de contato célula-célula na célula T ligada. A micrografia eletrônica no quadro c mostra a liberação de grânulos de uma célula T citotóxica. Os quadros a e b são cortesia de G. Griffiths. O quadro c é cortesia de E.R. Podack.

## 8-14 Células T CD8 citotóxicas são seletivas e matam células-alvo nos sítios de infecção

Uma vez dentro da célula, um patógeno torna-se inacessível aos anticorpos e a outras proteínas solúveis do sistema imune. O patógeno pode ser eliminado tanto através dos esforços das próprias células infectadas quanto por um ataque direto da célula infectada pelo sistema imune. A função das células T CD8 citotóxicas é matar as células que tenham sido dominadas pela infecção intracelular. O sacrifício das células infectadas serve para impedir a infecção de células saudáveis. A importância das células T CD8 citotóxicas no combate às infecções virais é observada nos indivíduos que não possuem células T citotóxicas funcionais e sofrem de infecções virais persistentes.

As células T citotóxicas efetoras contêm **grânulos líticos** armazenados, que são lisossomas modificados contendo uma mistura de proteínas especializadas chamada de citotoxinas. As células T CD8 começam a sintetizar citotoxinas em formas inativas e a empacotá-las nos grânulos líticos logo que as células T são ativadas por seu antígeno específico nos tecidos linfóides secundários. Então, as células T CD8 efetoras migram para os locais de infecção, onde reconhecem o complexo peptídeo específico:MHC de classe I presente nas células infectadas. A ligação do receptor de célula T informa a célula T para secretar sua carga de grânulos líticos, que é enviada diretamente para a superfície da célula-alvo infectada.

Nos locais de infecção, as células T CD8 citotóxicas e as células-alvo infectadas são cercadas pelas células saudáveis e pelas células do sistema imune que se infiltraram no tecido infectado. Devido à especificidade dos seus antígenos, as células T citotóxicas escolhem apenas as células infectadas para atacar e deixam as células saudáveis intactas. A célula T focaliza a secreção do grânulo em uma pequena área localizada da célula-alvo, onde ela está ligada à célula T (Figura 8.29). Desse modo,



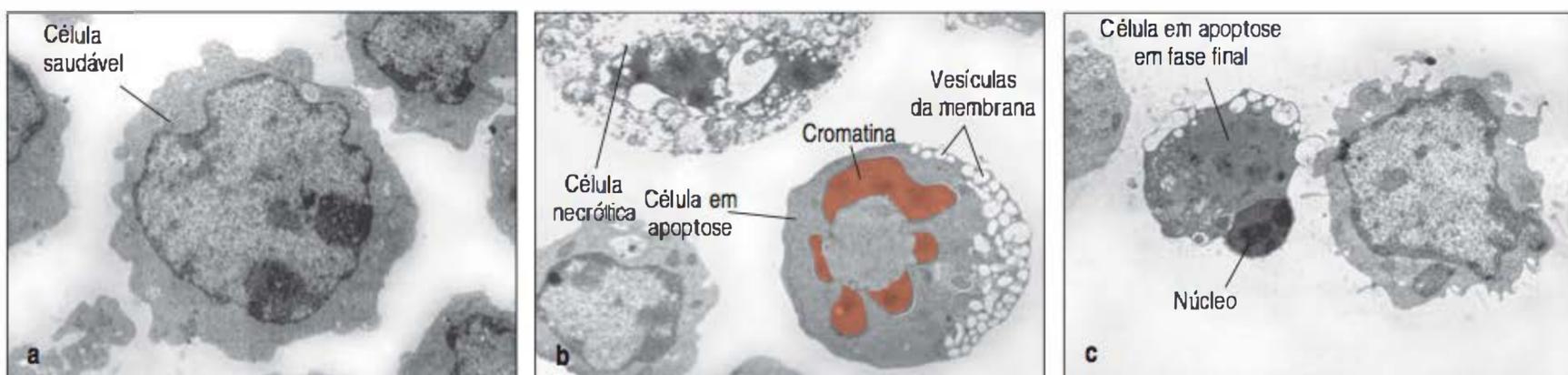
os grânulos citotóxicos não atacam as células vizinhas saudáveis de uma célula infectada, e nem matam as próprias células T. Assim que as células-alvo começam a morrer, as células T citotóxicas são liberadas da célula-alvo e começam a produzir novos grânulos. Uma vez que novos grânulos tenham sido produzidos, as células T citotóxicas são capazes de matar outra célula-alvo. Dessa maneira, a célula T citotóxica pode matar muitas células infectadas em sucessão (Figura 8.30).

Além de sua ação citotóxica, as células T CD8 também contribuem para resposta imune através da secreção de citocinas. Uma dessas é o IFN- $\gamma$ , que inibe a replicação viral nas células infectadas e aumenta o processamento e apresentação dos antígenos virais pelas moléculas do MHC de classe I. Outro efeito do IFN- $\gamma$  é ativar os macrófagos das adjacências das células T citotóxicas. Esses macrófagos livram-se das células infectadas que estão morrendo, fornecendo mais espaço para as células T para manejar e auxiliar o tecido danificado a se curar e regenerar.

**Figura 8.30** As células T CD8 citotóxicas matam as células infectadas sucessivamente. O reconhecimento específico do complexo peptídeo:MHC em uma célula infectada por uma célula T CD8 citotóxica (CTL) programa a célula infectada para morrer. A célula T destaca-se de sua célula-alvo e sintetiza um novo conjunto de grânulos líticos. A célula T citotóxica então procura e mata outro alvo.

## 8-15 Células T citotóxicas matam suas células-alvo induzindo a apoptose

As células mortas pelas células T CD8 citotóxicas não lisam nem se desintegram como as células em processo de necrose por injúria física ou química, mas morrem por **apoptose** (Figura 8.31). Essa forma de morte celular, que é geral para o sistema imune (ver Seção 6-3), induz o suicídio celular de dentro para fora. Por meio do enrugamento e encolhimento sem perda do conteúdo celular, ela deixa um cadáver limpo e organizado. A apoptose, também conhecida como **morte celular progra-**



**Figura 8.31** Apoptose. O quadro a mostra uma micrografia eletrônica de uma célula saudável com um núcleo normal. Na parte inferior direita do quadro b está uma célula em apoptose em um estágio inicial. A cromatina no núcleo torna-se condensada (mostrado em vermelho); a membrana plasmática é bem definida, na qual surgem vesículas. Em contraste, a membrana plasmática da

célula necrótica mostrada na parte superior esquerda do quadro b é fracamente definida. A célula central mostrada no quadro c está em um estágio final de apoptose. Ela tem um núcleo muito condensado, não tem mitocôndria, e o citoplasma e as membranas da célula foram perdidas em grande quantidade por meio do brotamento de vesículas. As imagens são cortesia de R. Winsor e E. Hirst.

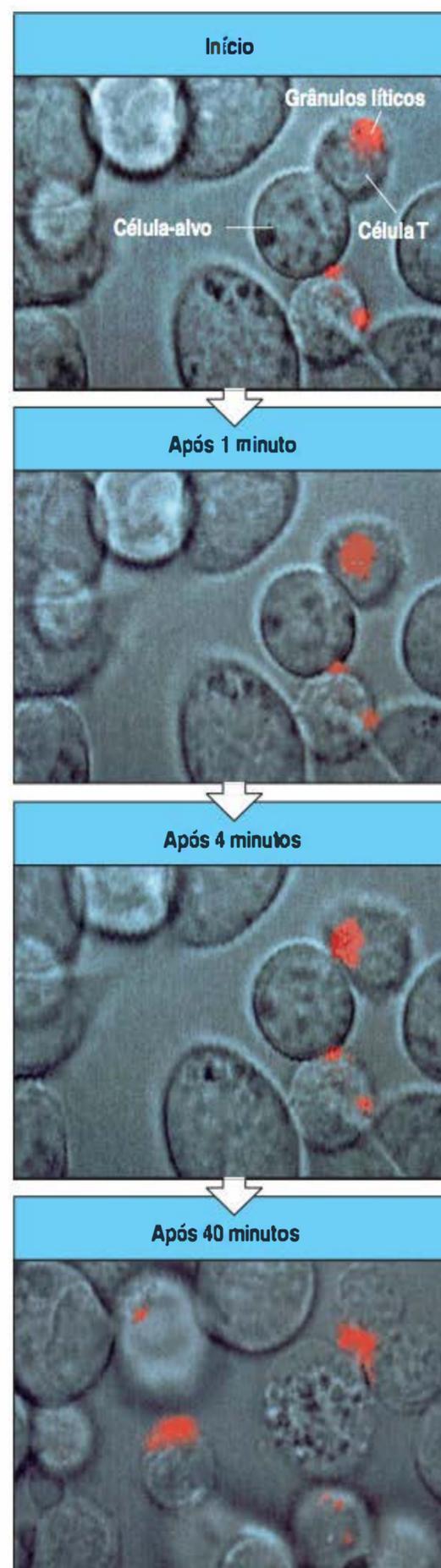
**Figura 8.32** Eventos da morte celular programada. Os quatro quadros mostram imagens sequenciais de uma célula T citotóxica matando uma célula-alvo. Os grânulos líticos de uma célula T são marcados com um corante vermelho fluorescente. No quadro superior, a célula T acabou de fazer contato com uma célula-alvo e esse evento é designado como o **Início**. Nesse momento, os grânulos da célula T estão distantes do ponto de contato com a célula-alvo. Após 1 minuto (segundo quadro), os grânulos começaram a se mover em direção ao ponto de ligação com a célula-alvo, uma movimentação que se completa após 4 minutos (terceiro quadro). Após 40 minutos (quadro inferior), os grânulos foram secretados e são observados entre a célula T e a célula-alvo. A célula-alvo começou agora a entrar em apoptose, como mostrado no núcleo fragmentado. A célula T está agora pronta para se desacoplar da célula em apoptose e procura outra célula-alvo. Imagens cortesia de G. Griffiths.

**mada**, impede não apenas a replicação do patógeno, mas também a liberação de bactérias infecciosas ou partículas virais das células infectadas.

Logo após o contato com a célula T citotóxica, o DNA da célula-alvo começa a ser fragmentado pelas próprias nucleases celulares. Essas enzimas clivam entre os nucleossomos originando fragmentos de DNA que são múltiplos de 200 pares de bases de comprimento e são característicos da apoptose. Eventualmente, o núcleo se rompe e perde a integridade da membrana e a morfologia normal da célula. A célula se destrói, de dentro para fora. Ela encolhe através do brotamento de vesículas ligadas à membrana (ver Figura 8.31; quadro central) e da degradação do conteúdo celular até que reste quase nada. As mudanças que ocorrem na membrana plasmática durante a apoptose são reconhecidas pelos fagócitos, que aceleram a morte da célula por meio da sua ingestão e digestão. Os processos apoptóticos que degradam as células humanas infectadas também atuam no patógeno infectante. Em particular, a degradação dos ácidos nucleicos virais impede a montagem de partículas virais infecciosas que podem causar mais infecções se escaparem das células que estão morrendo. Um contato de 5 minutos entre a célula T citotóxica e sua célula-alvo é suficiente para que a célula-alvo seja programada para morrer, mesmo que as evidências visíveis de morte levem mais tempo para se tornarem óbvias (Figura 8.32).

As células T citotóxicas induzem a apoptose através de duas formas diferentes. A primeira é iniciada pela liberação dos grânulos citotóxicos que contêm várias citotoxinas. Essas citotoxinas incluem a família das serinas proteases chamadas de **granzimas**, **perforina**, uma proteína que pode fazer poros nas membranas, e a **granulísina**, uma proteína semelhante a um detergente que também se associa com membranas. Em um complexo com os proteoglicanos **serglicina**, a perforina e a granulísina fazem poros na membrana da célula-alvo e enviam as granzimas para o interior da célula. Uma vez dentro da célula-alvo, as granzimas iniciam uma cascata de reações de clivagem proteolítica que leva à apoptose.

A segunda via da indução de apoptose ocorre por meio de interações entre as moléculas de superfície celular da célula T citotóxica e da célula-alvo. As células T citotóxicas ativadas expressam a citocina de superfície celular **ligante Fas**, que se ligam às moléculas de **Fas** da superfície da célula-alvo. Essa interação envia sinais para a célula-alvo para sofrer apoptose, embora, uma via secundária para a morte de células infectadas, a apoptose induzida pela interação entre o Fas e o ligante Fas seja a principal rota pela qual os linfócitos indesejados são eliminados durante o desenvolvimento dos linfócitos e na produção de uma resposta imune. Indivíduos que não possuem moléculas de Fas funcionais não podem controlar o tamanho de sua população de linfócitos e nem remover células autoimunes. Como consequência, eles sofrem de uma doença na qual os órgãos linfoides secundários tornam-se inchados na ausência da infecção (Figura 8.33) e desenvolvem respostas autoimunes que atacam as células sanguíneas saudáveis, plaquetas e células hepáticas. Essa doença, que é normalmente causada pela herança de uma cópia não funcional do gene Fas, é chamada de síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS).





**Figura 8.33** Linfadenopatia na síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS). Menina com ALPS com linfonodos muito aumentados no pescoço. Imagem, cortesia de Jennifer Puck.

### 8-16 Células CD4 $T_H1$ induzem macrófagos a tornarem-se ativadas

A principal função das células  $T_H1$  é auxiliar os macrófagos residentes nos locais de infecção a tornarem-se mais eficientes na fagocitose e na morte dos patógenos. Para isso, as células  $T_H1$  devem deixar o tecido linfóide secundário onde se diferenciaram e migram, no sangue, para o tecido infectado. Nesse local os macrófagos residentes estarão fagocitando e degradando patógenos desde o início da resposta imune inata e estarão apresentando peptídeos derivados de patógenos nas suas moléculas do MHC de classe II. O receptor de antígeno da célula  $T_H1$  reconhecerá seu antígeno na superfície dos macrófagos e se ligará a eles. Após esse contato inicial, as duas células formam uma forte interação adesiva e uma sinapse imunológica, através da qual os sinais são enviados das células T para os macrófagos e vice-versa. Duas células ligadas dessa maneira são chamadas de **par conjugado**. As citocinas secretadas pela célula  $T_H1$  induzem mudanças nos macrófagos que melhoram sua capacidade de endocitar e destruir os patógenos.

Esse reforço da função dos macrófagos é chamado de **ativação do macrófago** e requer a interação do complexo peptídeo:MHC de classe II do macrófago com o receptor de célula T da célula  $T_H1$ . Um dos efeitos da ativação do macrófago é fazer com que os fagossomas que contêm os micro-organismos capturados se fusionem de forma mais eficiente com os lisossomas, a fonte de enzimas de degradação hidrolíticas. Outro efeito é aumentar a síntese pelos macrófagos de moléculas altamente reativas e microbicidas, como os radicais de oxigênio, óxido nítrico (NO) e proteases, que juntos matam os patógenos capturados. Nos pacientes com Aids, o número de células T CD4 diminui progressivamente, com a ativação dos macrófagos. Nestas circunstâncias, os micro-organismos como o *Pneumocystis carinii* e micobactéria, que vivem nas vesículas dos macrófagos e normalmente são mantidos sob vigilância pela ativação dos macrófagos, desenvolvem-se como infecções oportunistas e algumas vezes são fatais.

Outras mudanças que ocorrem na ativação dos macrófagos auxiliam a amplificar a resposta imune. A expressão aumentada das moléculas do MHC de classe II e B7 nos macrófagos residentes nos tecidos linfóides secundários aumentam sua capacidade de apresentar antígeno e de ativar as células T virgens, produzindo mais células T efetoras para a resposta imune. Isso, por sua vez, intensifica a ativação dos macrófagos e mantém o número de macrófagos elevado em um estado de ativação completa nos tecidos infectados.

Os macrófagos requerem dois sinais para a ativação, ambos podem ser emitidos pelas células  $T_H1$  efetoras. O sinal primário é fornecido pelo  $IFN-\gamma$ , a citocina característica produzida pelas células  $T_H1$ . O segundo sinal torna os macrófagos responsivos ao  $IFN-\gamma$  e é emitido pelo **ligante CD40**, uma citocina ligada à membrana da superfície das células T que se liga ao seu receptor, o **CD40**, no macrófago (Figura 8.34). A ativação do macrófago aumenta a expressão do CD40 e dos receptores para a citocina  $TNF-\alpha$ , que aumenta a sensibilidade do macrófago ao ligante CD40 e ao  $TNF-\alpha$ . Os macrófagos ativados também produzem  $TNF-\alpha$  (ver Seção 2-13) na forma ligada à membrana e na forma secretada; seus efeitos sinergizam com os do  $IFN-\gamma$  para aumentar o nível da ativação do macrófago.

As células T CD4 apenas produzem suas moléculas efetoras sob demanda, ao contrário das células T CD8, que as armazenam nos grânulos. Após encontrar com o antígeno em um macrófago, uma célula  $T_H1$  efetora leva horas para sintetizar as citocinas efetoras e as moléculas de superfície celular necessárias. Durante esse tempo a célula T deve manter contato com sua célula-alvo. As citocinas recém-sintetizadas são translocadas para o retículo endoplasmático da célula T e liberadas através das vesículas secretoras aos sítios de contato entre a célula T e o macrófago. Assim, elas são focalizadas na célula-alvo. O ligante de CD40 recém-sintetizado também é expresso seletivamente na região de contato com o macrófago. Juntos, essa produção localizada de citocinas assegura a ativação seletiva dos macrófagos que estão carregando o complexo peptídico específico:MHC reconhecido pela célula T.

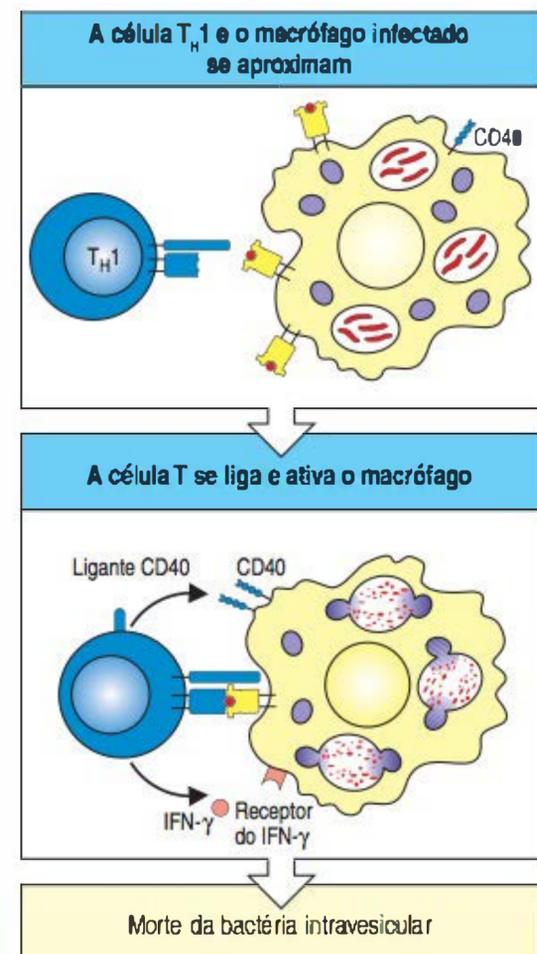
As células T CD8 são uma importante fonte de  $IFN-\gamma$  e, por isso, elas podem ativar os macrófagos. A sensibilização dos macrófagos pelo  $IFN-\gamma$  não requer a ativação do ligante CD40; pequenas quantidades de polissacarídeos bacterianos têm um efeito similar e podem ter importância principalmente quando as células T CD8, que não expressam o ligante CD40, são a principal fonte de  $IFN-\gamma$ .

As substâncias microbicidas produzidas pelos macrófagos ativados também são prejudiciais aos tecidos humanos, que inevitavelmente sofrem devido à atividade dos macrófagos. Por essa razão, a ativação dos macrófagos pelas células CD4  $T_H1$  está sob rígido controle. As citocinas secretadas pelas células CD4  $T_H2$ , que incluem o **fator de crescimento e transformação- $\beta$  (TFG- $\beta$ )**, a **IL-4**, a **IL-10** e a **IL-3**, inibem a ativação do macrófago, que é um exemplo de como as citocinas, que são secretadas pelas células  $T_H2$ , podem controlar a resposta  $T_H1$ . As células  $T_H1$  interrompem a produção do  $IFN-\gamma$  se os seus receptores de antígeno perderem o contato com o complexo peptídico:MHC em um macrófago, que é ainda controlado pela resposta  $T_H1$ .

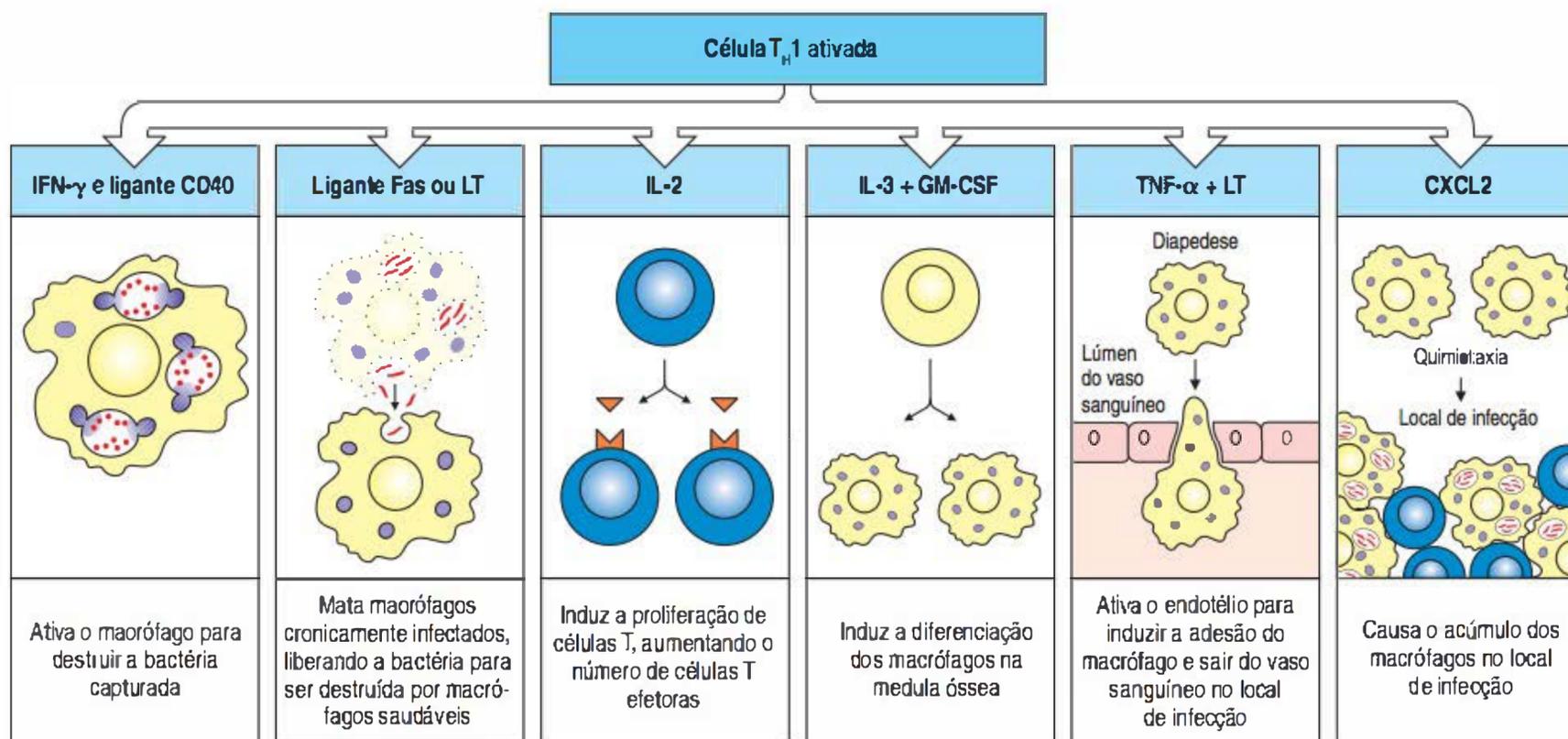
## 8-17 Células $T_H1$ coordenam a resposta do hospedeiro contra patógenos que vivem nos macrófagos

Alguns micro-organismos, incluindo a micobactéria que causa a tuberculose e a lepra, são patógenos intracelulares que gostam de uma vida protegida no sistema vesicular dos macrófagos. O protozoário parasito *Leishmania* também sobrevive parte de seu ciclo de vida dentro das vesículas dos macrófagos. Esses micro-organismos enganam a missão destrutiva dos macrófagos para os seus próprios propósitos. Por meio do seu aprisionamento nesse compartimento celular, eles não podem ser alcançados pelos anticorpos e nem seus peptídeos são apresentados pelas moléculas do MHC de classe I, impedindo, assim, que o macrófago infectado possa ser atacado pelas células T citotóxicas. A micobactéria evita a digestão pelas enzimas lisossômicas pela prevenção da acidificação dos fagolisossomas, necessária para ativar as hidrolases lisossômicas. Infecções desse tipo são combatidas pelas células CD4  $T_H1$ , que auxiliam o macrófago a tornar-se ativado ao um ponto que os patógenos intracelulares sejam eliminados ou mortos.

A ativação dos macrófagos pelo  $IFN-\gamma$  e pelo ligante CD40 é fundamental para a resposta imune contra os patógenos que proliferam em vesículas dos macrófagos. Em camundongos que não possuem o  $IFN-\gamma$  ou ligante CD40 funcional, a capacidade dos macrófagos de matar os patógenos intravesiculares fica comprometida, e doses de micobactéria ou do parasito *Leishmania*, que um camundongo normal



**Figura 8.34** Células CD4  $T_H1$  ativam os macrófagos para se tornarem altamente microbicidas. Quando uma célula  $T_H1$  específica para um peptídeo bacteriano contata um macrófago que apresenta o peptídeo, a célula  $T_H1$  é induzida a secretar a citocina ativadora de macrófago, o interferon- $\gamma$  ( $IFN-\gamma$ ), e também a expressar o ligante CD40 em sua superfície. Juntas, essas proteínas recém-sintetizadas ativam o macrófago para matar a bactéria que está vivendo dentro de suas vesículas.



**Figura 8.35** A resposta imune contra a bactéria intravascular é coordenada pelas células TH1 ativadas. A ativação das células T<sub>H</sub>1 pelos macrófagos infectados resulta na síntese de citocinas que ativam o macrófago e coordenam a resposta imune contra os patógenos intravasculares. Os seis quadros mostram os efeitos das diferentes citocinas e quimiocinas secretadas pelas células T<sub>H</sub>1. A CXCL2 é uma quimiocina; GM-CSF, fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos; LT, linfotóxica.

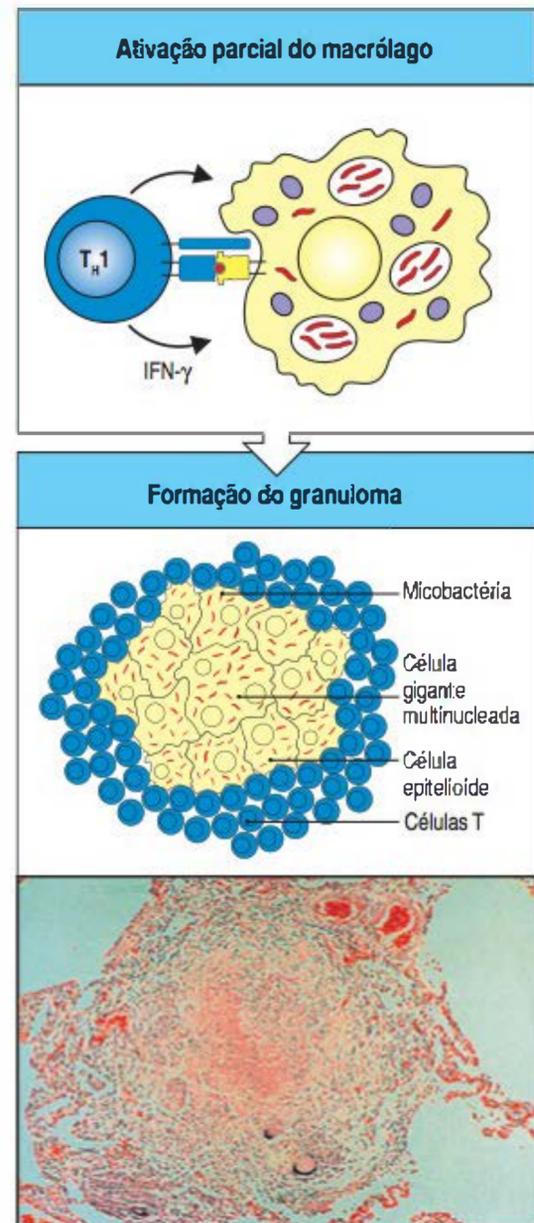
pode suportar, tornam-se fatal. Embora o IFN- $\gamma$  e o ligante CD40 sejam provavelmente as moléculas efectoras mais importantes das células T<sub>H</sub>1, outras citocinas secretadas por essas células auxiliam a coordenar as respostas contra as bactérias intravasculares (Figura 8.35). Os macrófagos infectados com bactérias intravasculares podem perder a capacidade de serem ativados. Esses macrófagos podem ser induzidos a sofrer apoptose pelas células T<sub>H</sub>1 efectoras, que usam seu ligante Fas para se ligar ao Fas dos macrófagos.

A IL-2 produzida pelas células T<sub>H</sub>1 induz a proliferação das células T e potencializa a produção e a liberação de outras citocinas. Algumas delas recrutam fagócitos, macrófagos e neutrófilos, para os locais de infecção. Primeiro, as células T<sub>H</sub>1 secretam a IL-3 e o fator de crescimento de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), que estimula a produção aumentada dos macrófagos e dos neutrófilos na medula óssea. Depois, o TNF- $\alpha$  e o LT produzidos pelas células T<sub>H</sub>1 induzem as células endoteliais vasculares, dos locais de infecção, a mudar as moléculas de adesão que elas expressam de modo que os fagócitos circulantes no sangue podem se ligar a elas. Nesse momento, a quimiocina CXCL2, que é produzida pelas células T<sub>H</sub>1, guiam os fagócitos entre as células endoteliais para dentro da área infectada. Como resultado, as células T CD4 T<sub>H</sub>1 coordenam a resposta multifacetada dos macrófagos que focaliza na destruição dos patógenos capturados pelos macrófagos.

Quando os micróbios resistem aos efeitos microbicidas dos macrófagos ativados com sucesso, pode ocorrer uma infecção crônica com inflamação. Estas áreas do tecido, frequentemente, têm morfologia característica, chamadas de **granuloma**, onde a área central contém macrófagos infectados e é cercada pelas células T ativadas. As células gigantes resultantes da fusão dos macrófagos estão presentes no centro do granuloma. Esses granulomas contêm patógenos resistentes. Muitos macrófagos únicos, chamados de células epitelioides, formam uma camada similar ao epitélio circundando o centro (Figura 8.36).

Na tuberculose, o centro dos grandes granulomas podem vir a ser privados de suprimento sanguíneos, e as células centrais morrem, provavelmente por uma combinação de privação de oxigênio e dos efeitos citotóxicos dos produtos do macrófago. Esse processo é conhecido como **necrose caseosa**. Isso fornece um exemplo de como as células CD4 T<sub>H</sub>1 podem produzir uma patologia localizada, entretanto, sua ausência leva a morte por infecção disseminada, o que é comumente observado nos pacientes com Aids infectados com micobactéria oportunista.

**Figura 8.36** Os granulomas se formam quando um patógeno intracelular ou seus constituintes resistem à eliminação. Em algumas circunstâncias a micobactéria (vermelho) resiste aos efeitos de morte da ativação dos macrófagos (quadro superior). Uma resposta inflamatória localizada característica, chamada granuloma, se desenvolve (segundo quadro). O granuloma consiste em um núcleo central de macrófagos infectados, que pode incluir células gigantes multinucleadas formadas pela fusão de macrófagos, cercadas por grandes macrófagos únicos chamadas de células epitelioides. A micobactéria pode persistir nas células do granuloma. O núcleo central é circundado por células T, muitas das quais são células T CD4. A fotomicrografia (quadro inferior) mostra um granuloma pulmonar. Imagem cortesia de J. Orrell.

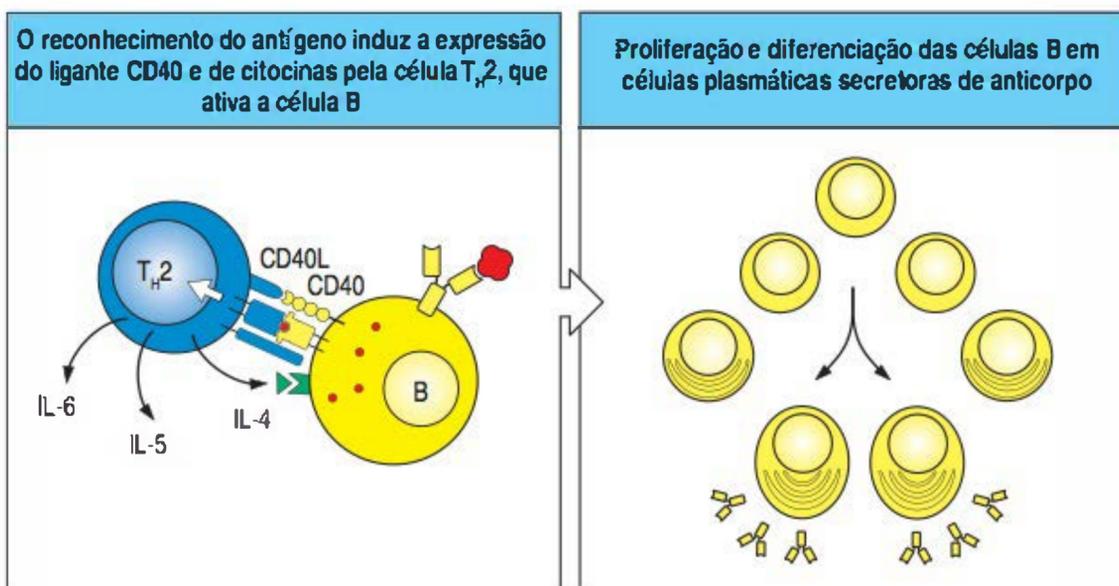


### 8-18 Células CD4 T<sub>H</sub>2 ativam somente células B que reconhecem o mesmo antígeno que elas

Durante uma infecção, a zona da célula T nos tecidos linfoides secundários contém células efetoras T<sub>H</sub>2 antígeno-específicas que são descendentes das células T CD4 virgens ativadas pelas células dendríticas apresentadoras de antígeno. A principal função dessas células T é auxiliar as células B a produzir uma resposta de anticorpo contra o agente infeccioso. As células B virgens adultas passando pelo tecido linfóide capturam, processam e apresentam seus antígenos específicos. Com a passagem das células B pelas zonas da célula T, elas fazem interações transitórias com as células T<sub>H</sub>2, cujos receptores de célula T avaliam os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B. Quando uma célula B apresenta um antígeno reconhecido pela célula T<sub>H</sub>2, as interações adesivas são intensificadas e a célula B é aprisionada pela célula T. Essas interações dão origem ao foco primário de células B ativadas e de células T auxiliares (ver Figura 6.22).

Quando o receptor de célula T, em uma célula T auxiliar, reconhece o complexo peptídeo:MHC de classe II na superfície de uma célula B virgem, a célula T responde sintetizando o ligante CD40. Essa molécula está envolvida em todas as interações das células T com as células B, as quais expressam o receptor correspondente à molécula CD40. A interação do ligante CD40 com o CD40 faz com que as células B em repouso entrem no ciclo de divisão celular. A citocina característica secretada pelas células T<sub>H</sub>2 sob estimulação pelas suas células-alvo é a IL-4, que atua em conjunto com o ligante CD40 para iniciar a proliferação e a expansão clonal das células B, que precedem sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos. As células T<sub>H</sub>2 também produzem as citocinas IL-5 e IL-6, que faz com que as células B se diferenciem ainda mais em células plasmáticas (Figura 8.37).

O princípio que coordena o auxílio das células T às células B é a cooperação, que ocorre apenas entre as células B e T específicas para o mesmo antígeno, entretanto



**Figura 8.37** As células T<sub>H</sub>2 estimulam a proliferação e a diferenciação das células B virgens. A interação específica de uma célula B ligada a um antígeno com uma célula T<sub>H</sub>2 auxiliar leva a expressão do ligante CD40 (CD40L) e a secreção de IL-4, IL-5, e IL-6. Em conjunto, esses produtos das T<sub>H</sub>2 coordenam a proliferação das células B e sua diferenciação para formar as células plasmáticas dedicadas à secreção de anticorpo.

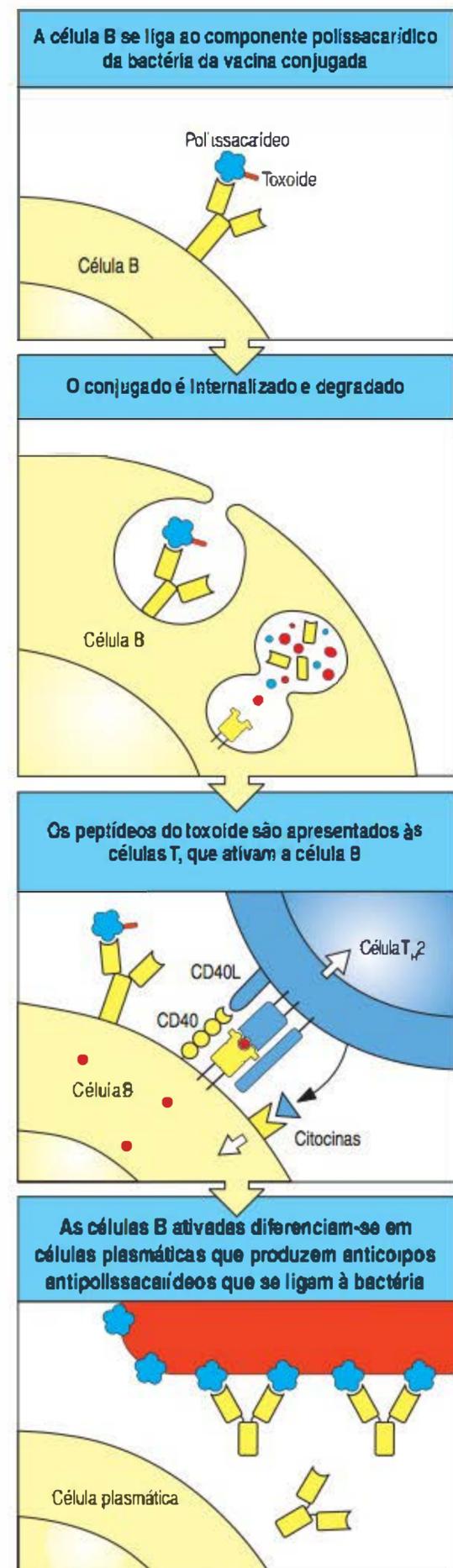
**Figura 8.38** Complexos moleculares reconhecidos pelas células B e T tornam as vacinas eficazes. O primeiro quadro mostra uma imunoglobulina da superfície da célula B virgem se ligando a um epítipo de carboidrato em uma vacina composta do polissacarídeo do *Haemophilus* (azul) conjugada ao toxoide tetânico (vermelho), uma proteína. Isso resulta na endocitose mediada pelo receptor do conjugado e sua degradação nos endossomas e lisossomas, como mostra o segundo quadro. Os peptídeos derivados da degradação do toxoide tetânico, parte do conjugado, são ligados pelas moléculas do MHC de classe II e apresentados na superfície da célula B. No terceiro quadro, o receptor da célula T<sub>H</sub>2 reconhece o complexo peptídeo:MHC. Isso induz a célula T a secretar citocinas que ativam a célula B para se diferenciar em células plasmáticas, que produzem anticorpos protetores contra o polissacarídeo do *Haemophilus* (quarto quadro).

elas normalmente reconhecem diferentes epítipos. Essas interações são chamadas de **interações cognatas**. O peptídeo reconhecido pela célula T deve ser parte da mesma entidade física ligada pela imunoglobulina da superfície da célula B. Por exemplo, a célula T deve reconhecer o peptídeo derivado de uma proteína interna de um vírus, enquanto que a célula B reconhece um epítipo exposto de carboidrato de uma glicoproteína do capsídeo viral. A função especializada de apresentação de antígeno de uma célula B torna-a eficiente na apresentação de peptídeos que derivam de qualquer proteína, vírus, ou micro-organismo que se liga especificamente à sua imunoglobulina de superfície. Apenas aquelas células B que seletivamente internalizam um antígeno patogênico através da endocitose mediada pelo receptor apresentará peptídeos suficientes, derivados do patógeno para se ligar e estimular uma célula T<sub>H</sub>2 antígeno-específica. É estimado que a célula B que usa a endocitose mediada pelo receptor para capturar uma partícula de antígeno se ja 10 mil vezes mais eficiente na apresentação dos peptídeos derivados daquele antígeno do que uma célula B que não pode usar a endocitose mediada pelo receptor.

O conhecimento do mecanismo, pelo qual as células B e T cooperam, auxilia no planejamento de vacinas. Um exemplo ilustrado na **Figura 8.38** é a vacina contra *Haemophilus influenzae* B, um patógeno bacteriano que impõem risco de vida para crianças quando infectam o revestimento do cérebro, as meninges, produzindo uma meningite que, em casos graves, causa danos neurológicos permanentes ou morte. A imunidade protetora contra *H. influenzae* é fornecida pelos anticorpos específicos contra os polissacarídeos capsulares. Entretanto, a resposta de anticorpo das crianças é muito fraca devido à ausência de epítipos associados aos peptídeos que podem comprometer as células T<sub>H</sub>2 em prover auxílio às células B específicas aos polissacarídeos. Para permitir que o sistema imune possa produzir anticorpos contra *H. influenzae*, foi produzida uma vacina na qual o antígeno imunizante é o polissacarídeo bacteriano ligado covalentemente ao toxoide do tétano, uma proteína contendo bons epítipos de peptídeos que são ligados pelas moléculas do MHC de classe II e apresentados para as células T<sub>H</sub>2.

### 8-19 Células T CD4 reguladoras limitam as atividades das células T CD4 e CD8 efetoras

Como vimos na **Seção 7-13**, o desenvolvimento das células T no timo produz uma população de células T CD4 reguladoras autorreativas que têm como função suprimir a ativação das células T CD4 autorreativas virgens e das células T CD8 citotóxicas, que têm o potencial para atacar os tecidos saudáveis do corpo. Este é um exemplo de um fenômeno geral, no qual as células T reguladoras são utilizadas para controlar as células T efetoras, em resposta à infecção, assegurando que o dano colateral que elas causam seja limitado e que elas sejam desativadas, uma vez que o patógeno tenha sido derrotado.



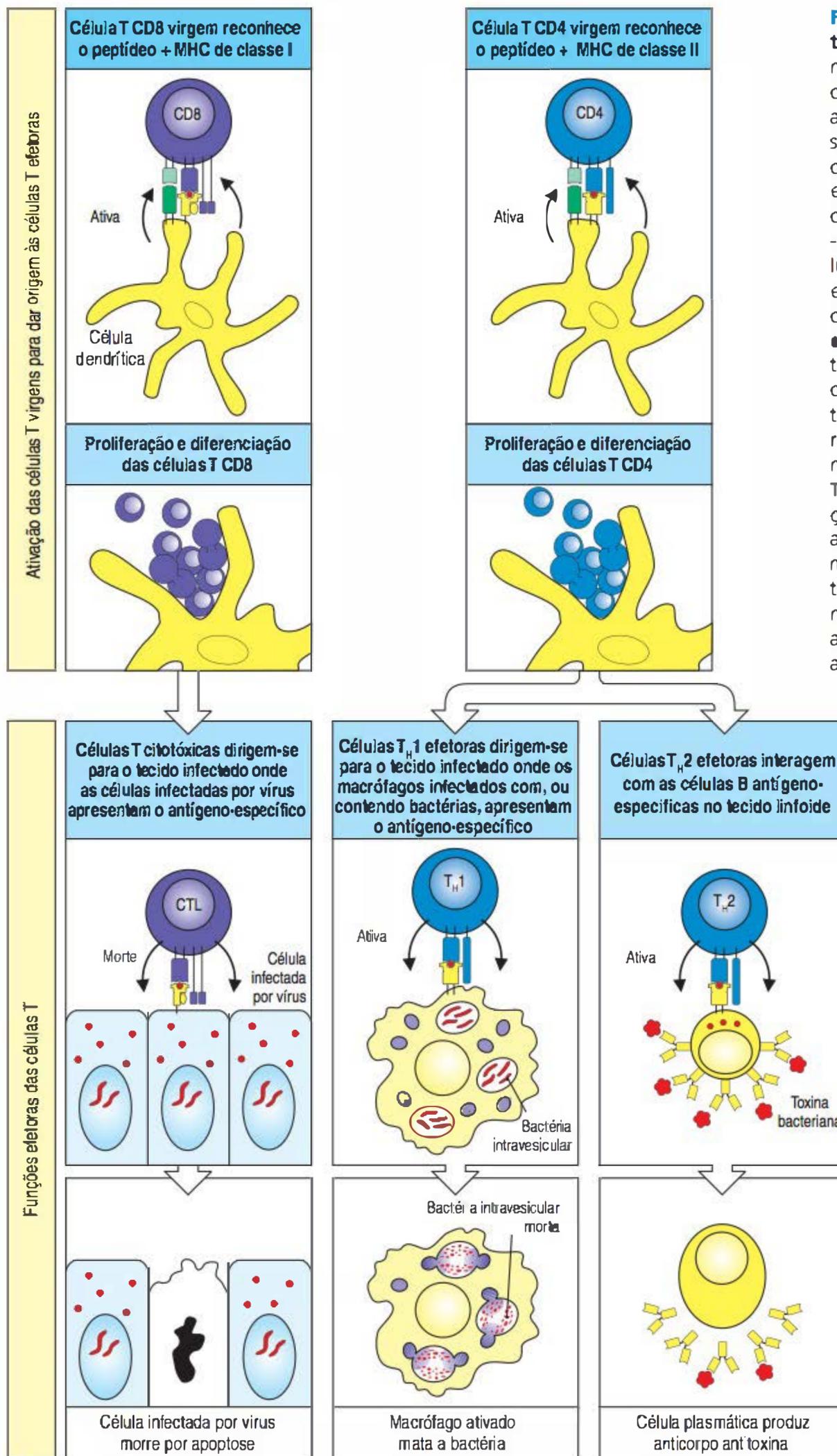
Apesar de não ser unicamente definida por uma molécula efetora ou marcador de superfície celular, essas células T CD4 reguladoras expressam altos níveis de CD25, a cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2, Fox P3, e produzem citocinas que são imunossupressoras e anti-inflamatórias, como a IL-4, IL-10, e TGF- $\beta$ . A supressão depende do contato físico entre a célula T reguladora e sua célula-alvo. Acredita-se que uma maneira pela qual as células T reguladoras minimizam a resposta das células T efetoras é entrando nos tecidos linfoides secundários onde a resposta está sendo produzida.

Uma segunda maneira pela qual as células T reguladoras atuam é através do contato direto com as células T efetoras. Durante uma infecção com o vírus da hepatite B, apenas uma minoria das pessoas elimina o vírus, o restante desenvolve uma doença crônica do fígado, associada com uma resposta imune adaptativa crônica e ineficiente. O fígado e o sangue dessas pessoas contêm um nível elevado pouco comum de células T reguladoras que são específicas para os antígenos do vírus da hepatite B. Sua atividade supressora envolve a secreção do TGF- $\beta$ , uma citocina imunossupressora, e o contato direto com células T efetoras. Nesses pacientes, as células T reguladoras parecem ter suprimido prematuramente as células T efetoras antes que o patógeno tenha sido derrotado. Devido a infecção crônica do vírus da hepatite B ser debilitante e poder levar ao câncer no fígado, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra esse vírus foi uma grande realização.

A tuberculose é outra doença crônica, resultante de uma infecção pulmonar com a *Mycobacterium tuberculosis*, que não foi eliminada pela resposta imune adaptativa. A doença alterna entre períodos de quiescência e doença ativa. Durante a doença ativa, o número de células T reguladoras nos sítios infectados aumenta, com a correspondente redução do número de células T efetoras.

## Resumo

Os três tipos de células T efetoras, as células CD8 citotóxicas, células CD4 T<sub>H</sub>1 e células CD4 T<sub>H</sub>2, desempenham papéis complementares na resposta imune. O princípio comum pelos quais elas atuam é afetar o comportamento dos três tipos celulares através do contato íntimo e da ação das moléculas efetoras. As células T virgens são ativadas para desenvolver a função efetora nos tecidos linfoides secundários, quando as células T CD8 citotóxicas e as células CD4 T<sub>H</sub>1 entram na circulação sanguínea e dirigem-se para os locais de infecção. Em contraste, as células CD4 T<sub>H</sub>2 permanecem no tecido linfóide secundário, onde ativam as células B virgens que tem especificidade para o mesmo antígeno. O reconhecimento entre as células T<sub>H</sub>2 e as células B surge porque a célula B internaliza eficientemente e processa o antígeno ao qual sua imunoglobulina de superfície se ligou e então apresenta os antígenos peptídicos para as células T. Quando o receptor de célula T da célula T<sub>H</sub>2 se liga ao complexo peptídeo:MHC na superfície da célula B, a célula B torna-se ativada através das interações entre o ligante CD40 da célula T e o CD40 da célula B, e pela IL-4, a citocina característica secretada pela célula T<sub>H</sub>2. As células T CD8 citotóxicas induzem células superadas pela infecção viral para morrerem por apoptose. Esse modo de morte assegura que as células infectadas carregadas com os vírus também sejam destruídas, evitando que eles sejam liberados e que infectem as células saudáveis. A apoptose é induzida pelas enzimas citotóxicas contidas nos grânulos líticos secretores que são armazenados nas células T citotóxicas e são liberados na membrana da célula-alvo uma vez que o contato tenha sido estabelecido. O principal papel das células CD4 T<sub>H</sub>1 é de ativar os macrófagos, auxiliando-os a tornarem-se mais competentes na destruição dos patógenos extracelulares que capturados para seu sistema vesicular, incluindo aquelas que usam a via fagocítica para sua própria sobrevivência. O IFN- $\gamma$  é a citocina característica das células T<sub>H</sub>1 e é fundamental na ativação dos macrófagos. Uma vez que uma infecção tenha sido controlada, as células T reguladoras impedem a produção de novas células T efetoras e suprimem as funções das células T efetoras existentes.



**Figura 8.39** A resposta da célula T tem dois estágios diferentes. No primeiro estágio, as células T virgens ao encontrar seu antígeno cognato nas células apresentadoras de antígeno profissionais são induzidas a proliferar e diferenciar em células T efetoras. No segundo estágio, essas células efetoras reconhecem as células-alvo, portadoras do antígeno-específico, e interagem com elas. As células T CD8 virgens tornam-se células CD8 efetoras citotóxicas (CTL), que matam as células-alvo que apresentam os peptídeos derivados de vírus e outros patógenos citosólicos ligados às moléculas do MHC de classe I. As células T CD4 se diferenciam tanto em células  $T_H1$  quanto em  $T_H2$ , que reconhecem o antígeno apresentado pelas moléculas do MHC de classe II. As células  $T_H1$  ativam os macrófagos, assim reforçando sua capacidade geral de eliminar a infecção extracelular e, mais especificamente, de eliminar os organismos que estejam colonizando o sistema vesicular dos macrófagos. As células CD4  $T_H2$  ativam as células B virgens e controlam muitos aspectos da resposta de anticorpos.

## Resumo do Capítulo 8

Todos os aspectos da resposta imune adaptativa são iniciados e controlados pelas células T efetoras – as células CD4 T<sub>H</sub>1 e as células T CD8 citotóxicas. Essas células diferenciam-se a partir das células T virgens que tenham sido ativadas pelo antígeno específico na área de células T do tecido linfóide secundário. A ativação da célula T é realizada pelas células dendríticas, a maioria das células apresentadoras de antígeno profissionais, que capturam os patógenos e antígenos dos tecidos infectados e os carregam na linfa que está sendo drenada para o tecido linfóide secundário. A ativação desencadeia a produção de IL-2, que coordena a proliferação e a diferenciação celular. Tudo isso ocorre enquanto as células T permanecem em contato com as células dendríticas. A sinalização mediada pelo antígeno através do receptor de célula T é insuficiente para ativar a célula T virgem. Sinais coestimuladores adicionais são necessários e devem partir da interação do CD28 da célula T virgem com as proteínas coestimuladoras B7 das células dendríticas. Essas proteínas B7 são expressas apenas na presença de infecção e impedem que sejam produzidas respostas de células T primárias contra antígenos próprios.

As células dendríticas, os macrófagos, e as células B são os três tipos de células apresentadoras de antígenos profissionais. Elas desempenham diferentes papéis na resposta imune primária. As células dendríticas apresentam os antígenos para ativar as células T virgens e dirigem sua diferenciação em células T efetoras, os macrófagos e as células B apresentam os antígenos para as células T CD4 efetoras para que elas se tornem ativadas por essas células T. As células T<sub>H</sub>1 CD4 efetoras em sua maioria migram dos tecidos linfóides secundários para os locais de infecção. Lá elas ativam macrófagos teciduais. Isso aumenta a capacidade dos macrófagos de fagocitar e matar os organismos patogênicos do espaço extracelular e também sua capacidade de atuar como células apresentadoras de antígeno profissionais. A ativação também intensifica a capacidade dos macrófagos de eliminar micro-organismos que parasitam deliberadamente as vesículas dos macrófagos. Dentro dos tecidos linfóides secundários, as células CD4 T<sub>H</sub>2 efetoras ativam as células B virgens que são específicas para o mesmo antígeno que a célula T. As células B ativadas dividem-se e diferenciam-se em células plasmáticas secretoras de anticorpo e também sofrem trocas de isotipo sob a influência das células T CD4 efetoras de ambos os tipos T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2. Os três tipos de células T efetoras permitem que o sistema imune humano responda a diferentes categorias de infecção e a diferentes estágios durante uma mesma infecção (Figura 8.39).

## Questões

### 8-1

- Em qual local anatômico as células T virgens encontram o antígeno?
- Para qual sítio especificamente um patógeno ou o seu antígeno irá se: (i) entrou no corpo através de uma pequena ferida na pele, (ii) entrou no corpo pelo estômago, ou (iii) entrou pela corrente sanguínea?
- Como as células T chegam a esses locais?
- Todas as células T deixam essas localizações após serem instruídas? Se sim, como?

**8-2** Diferente da resposta imune inata, que pode começar dentro de horas após o início de uma infecção, as respostas imunes adaptativas envolvendo as células T normalmente levam vários dias. O que causa esse atraso entre o início da infecção e o desencadeamento da resposta imune adaptativa?

### 8-3

- Quais selectinas, adressinas vasculares semelhante à mucina e integrinas têm um papel na circulação de células T entre o sangue e os tecidos linfoides?
- Descreva em ordem cronológica, como as células T migram do sangue através das vênulas endoteliais altas (HEVs) dos linfonodos utilizando essas moléculas.

**8-4** Qual das opções abaixo explica por que as células dendríticas são mais eficientes que os macrófagos na estimulação das células T virgens?

- Os macrófagos não expressam as moléculas do MHC de classe II.
- As células dendríticas são migratórias e transportam antígeno para os tecidos linfoides secundários vizinhos.
- As células dendríticas não reparam os tecidos danificados.
- Os macrófagos não processam os antígenos.
- As células dendríticas, mas não os macrófagos, endocitam antígenos estranhos.

### 8-5

- Qual glicoproteína da superfície celular distingue as células apresentadoras de antígeno profissionais das outras células e está envolvida na coestimulação das células T?
- Com quais receptores elas podem se ligar à célula T e quais sinais eles enviam em cada caso?
- Explique a consequência do reconhecimento do antígeno pelas células T na ausência dessa glicoproteína na célula apresentadora de antígeno.

**8-6** Um adjuvante melhora a eficácia das vacinas induzindo a expressão de \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_.

- moléculas coestimuladoras; células dendríticas
- CD28; macrófagos
- moléculas do MHC de classe II; células T
- receptor de célula T; células T
- motivos de ativação do imunorreceptor baseado em tirosina, células dendríticas.

**8-7** As três principais classes de células T efetoras são especializadas para lidar com diferentes classes de patógenos e produzir diferentes combinações de citocinas.

- Nomeie essas três classes.
- Para cada classe, descreva como os antígenos são reconhecidos e suas correspondentes funções efetoras.
- Dê um exemplo geral de um antígeno para cada classe.

**8-8** As células infectadas por vírus, atacadas e mortas pelas células T citotóxicas efetoras, são frequentemente rodeadas por tecido saudável, que é poupado da destruição.

- Explique o mecanismo que assegura que as células T citotóxicas matem apenas as células infectadas por vírus (as células-alvo).
- Quais citotoxinas as células T citotóxicas produzem?

**8-9** Qual das opções abaixo é uma característica das células T reguladoras ( $T_{reg}$ )? (Escolha todas que se aplicam)

- A  $T_{reg}$  expressa o CD8 e controla as células efetoras induzindo a apoptose.
- A  $T_{reg}$  expressa altos níveis de CD25 (cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2) e secreta citocinas pró-inflamatórias como o IFN- $\gamma$ .
- A associação física entre a  $T_{reg}$  e suas células-alvo é obrigatória para a função da  $T_{reg}$ .
- Através da interação com as células dendríticas nos tecidos linfoides secundários, a  $T_{reg}$  previne a interação e a ativação das células T virgens.
- A  $T_{reg}$  secreta o TGF- $\beta$  e inibe a função da célula T efetora.

**8-10** Quais são os papéis das seguintes moléculas na via de transdução do sinal comandadas pelo receptor de célula T: (i) o complexo do CD3; (ii) a proteína tirosina quinase Lck; (iii) o CD45; (iv) o ZAP-70; (v) a cadeia  $\zeta$ ; (vi) o IP $_3$ ; (vii) a calcineurina?

**8-11** O reconhecimento do antígeno pelas células T na ausência da coestimulação resulta em:

- Regulação positiva do B7.
- Expressão do receptor de IL-2 de alta afinidade.
- Anergia da célula T.
- Apoptose da célula T.
- Fosforilação dos motivos de ativação do imunorreceptor baseado em tirosina.

### 8-12

- Descreva a morfologia de um granuloma.
- Quais tipos de infecções comandariam a formação de um granuloma?
- Por que esse tipo de patologia realmente beneficia o hospedeiro?

**8-13** A ciclosporina A é um fármaco imunossupressor comumente usado no transplante de pacientes para prevenir rejeição do enxerto pelas células T alorreativas. Ela atua interferindo com a via de sinalização do receptor de célula T

que dirige a transcrição no núcleo dos genes para a citocina IL-2 e a cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2. Por que a inibição da transcrição desses genes causa imunossupressão?

**8-14** As células B são ativadas pelas células CD4 T<sub>H</sub>2 apenas se ambos os tipos de célula reconhecerem o mesmo antígeno. Entretanto, não é necessário que o mesmo epítipo seja compartilhado para o reconhecimento.

- A. Discuta por que essa característica é importante no planejamento de vacinas.
- B. Dê um exemplo de uma vacina conjugada utilizada para estimular a síntese do anticorpo IgG contra o polissacarídeo B do *Haemophilus influenzae*.

**8-15** Angelina Roebuck, um bebê de 24 meses que está começando a andar, estava sofrendo frequentes sangramentos do nariz e erupções cutâneas. Quando examinada, ela apresentava esplenomegalia e hepatomegalia e linfonodos muito aumentados no pescoço e nas axilas. Não havia evidência de nenhuma infecção, mas Angelina apresentava níveis mais elevados dos que os normais de linfócitos circulantes e uma contagem anormalmente baixa de plaquetas. Uma biópsia do linfonodo mostrou hiperplasia marcante dos folículos lin-

foides e numerosas células plasmáticas no córtex do linfonodo. Qual dos seguintes genes você analisaria primeiro para uma mutação que aparentemente possa estar causando os sintomas de Angelina?

- a. Ligante CD40.
- b. Granulisina.
- c. CD95 (Fas).
- d. IL-2.
- e. CD25.

**8-16** Vijay Kumar, um homem de 19 anos que emigrou do Sul da Índia para os Estados Unidos dois anos atrás, desenvolveu lesões na mucosa nasal e lesões cutâneas nodulares nas bochechas e nas nádegas. A análise de uma biópsia corada das lesões da pele revelaram numerosos grumos de micobactéria. As células T nas lesões cutâneas estavam secretando IL-4, IL-5, e IL-10. Qual seria o diagnóstico mais provável?

- a. Tuberculose.
- b. Lepra lepromatosa.
- c. Leishmaniose.
- d. Lepra tuberculoide.
- e. Dermatite alérgica.



Célula plasmática, uma célula B efetora que produz anticorpos, a defesa mais potente da imunidade adaptativa.

## Capítulo 9

# Imunidade mediada por células B e anticorpos

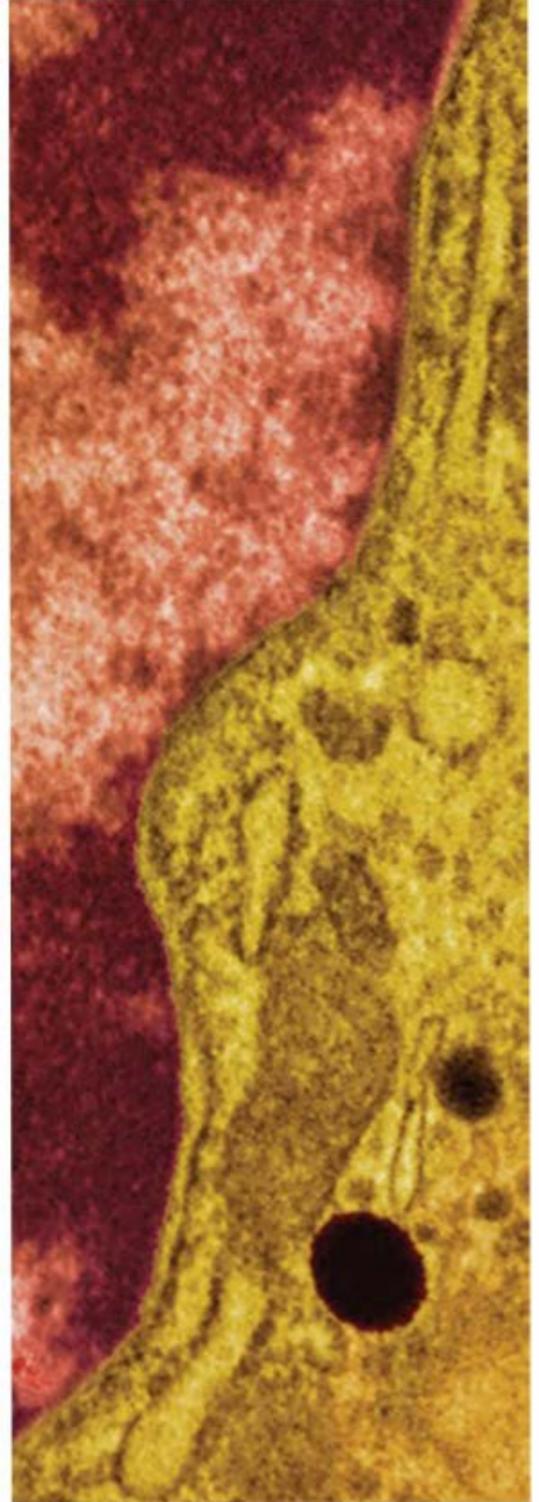
A produção de anticorpos é a função básica da parte do sistema imune que envolve as células B. Os anticorpos são úteis na defesa contra qualquer patógeno que esteja presente nos espaços extracelulares dos tecidos do organismo. Alguns patógenos humanos, como muitas espécies de bactérias, vivem e se reproduzem unicamente dentro dos espaços extracelulares, ao passo que outros, como os vírus, se replicam dentro das células, mas são levados para os espaços extracelulares onde se disseminam de uma célula para a outra. Os anticorpos secretados pelas células plasmáticas nos tecidos linfoides secundários e na medula óssea encontram seu caminho para o interior dos fluidos que preenchem os espaços extracelulares.

Os anticorpos não são por si só tóxicos ou destrutivos aos patógenos, seu papel é apenas de se ligar fortemente a eles. Isto pode ter diversas consequências. Uma forma pela qual os anticorpos reduzem a infecção é recobrando os locais da superfície do patógeno que são necessários para seu crescimento ou replicação, por exemplo, as glicoproteínas virais que os vírus utilizam para a ligação à superfície das células humanas e para iniciar a infecção. Esses anticorpos são denominados **neutralizantes** de patógenos. No desenvolvimento de uma vacina contra um agente infeccioso ou seu produto tóxico, o padrão-ouro que uma empresa visa é a indução de anticorpos **neutralizantes**. Os anticorpos também atuam como adaptadores moleculares que se ligam aos patógenos com seus braços de ligação antigênica e aos receptores nas células fagocíticas com suas porções Fc. Assim, a **opsonização** de um patógeno ou seu revestimento com o anticorpo promove sua fagocitose. Os anticorpos ligados a superfície dos patógenos também causam a fixação do complemento através da via clássica da ativação do complemento. Além disso, promove a fagocitose do patógeno, porque os fragmentos do complemento depositados na superfície do patógeno se ligam aos receptores do complemento dos fagócitos.

A estrutura, especificidade e outras propriedades dos anticorpos foram discutidas no Capítulo 4 e o desenvolvimento das células B, desde sua origem na medula óssea até sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos, foi o assunto do Capítulo 6. Este capítulo discute como os anticorpos eliminam a infecção utilizando componentes inespecíficos e destrutivos do sistema imune contra um patógeno infectante. Na primeira parte do capítulo, veremos os antígenos que provocam a resposta de célula B, como essa resposta se desenvolve e a produção dos diferentes isotipos de anticorpos. As **diferenças estruturais** entre os isotipos de anticorpos fornecem uma série de funções adaptadoras que podem **sinalizar** o patógeno ligado ao anticorpo para diferentes tipos de células efetoras inespecíficas; esses aspectos da resposta imune mediada por anticorpo serão discutidos na segunda parte deste capítulo.

### Produção de anticorpos pelos linfócitos B

Os anticorpos mais efetivos em combater a infecção são aqueles produzidos em uma infecção que se ligam fortemente ao patógeno. Na primeira exposição ao agente infeccioso, esses dois objetivos produzem efeitos competitivos no sistema imune. Como vimos nos Capítulos 6 e 8, as células B em geral necessitam do auxílio das cé-



**Figura 9.1** A ligação cruzada do receptor de antígeno é o primeiro passo na ativação das células B. Os receptores de células B (BCR) nas células B são fisicamente interligados pelos epítopos repetitivos dos antígenos (Ag) da superfície de uma célula bacteriana. O receptor de célula B, em uma célula B virgem madura, é composto por IgM de superfície, que liga o antígeno, e com as cadeias associadas  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  que fornecem a capacidade de sinalização.

lulas T ativadas para maturar em células plasmáticas secretoras de anticorpos; isso retarda o início da produção de anticorpos até aproximadamente uma semana após a infecção. Além disso, as células B levam certo tempo para realizar a troca de isotipo e sofrer maturação da afinidade, processos que são necessários para a produção de anticorpos de alta afinidade, mais efetivos contra os patógenos. Assim, durante o curso de uma infecção, a eficácia dos anticorpos produzidos melhora progressivamente. Essa experiência é mantida na forma de células B de memória e anticorpos de alta afinidade, que fornecem imunidade prolongada à reinfeção.

Uma resposta primária mais rápida é produzida contra determinados antígenos bacterianos, que são capazes de ativar as células B sem a necessidade do auxílio de células T. Porém, os anticorpos produzidos nessa resposta são predominantemente do isotipo IgM e em geral de baixa afinidade. Eles fornecem, contudo, uma defesa precoce, auxiliando a manter a infecção em níveis relativamente baixos até que uma melhor resposta de anticorpos possa ser desenvolvida.

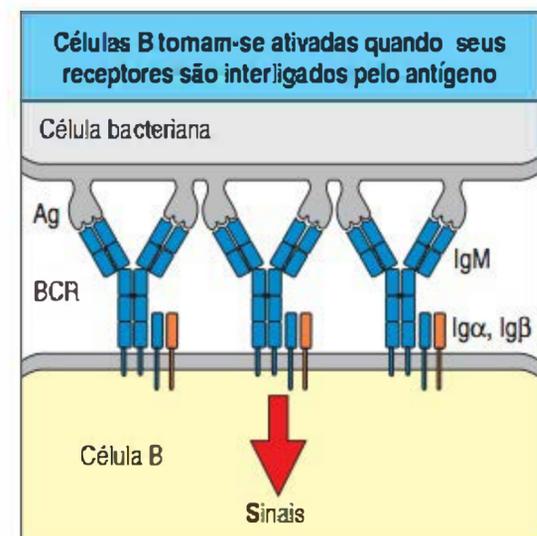
### 9-1 A ativação de células B requer ligação cruzada das imunoglobulinas de superfície

As moléculas de IgM, da superfície de uma célula B madura virgem, inter cruzam fisicamente quando se ligam aos antígenos proteicos ou epítopos de carboidratos da superfície de um micro-organismo e são então direcionadas para a área de contato com o micro-organismo. Esse agrupamento e agregação dos receptores de células B enviam sinais para o complexo receptor no interior da célula (Figura 9.1). A transdução de sinal do complexo receptor de células B lembra, em muitas maneiras, a sinalização do complexo receptor de células T discutido na Seção 8-7. Ambos os tipos de receptores estão associados às proteínas tirosinas quinases citoplasmáticas, que são ativadas pelo agrupamento dos receptores, e ambos receptores ativam vias de sinalização intracelulares similares.

A interação do antígeno com a imunoglobulina de superfície é comunicada para o interior da célula B pelas proteínas  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ , que estão associadas com a IgM na membrana da célula B formando o receptor de célula B funcional. Assim como os polipeptídeos CD3 do complexo receptor de célula T, as caudas citoplasmáticas das  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  contêm dois imunorreceptores com motivos de ativação baseados em tirosina (ITAMs) com os quais as tirosina quinases Blk, Fyn e Lyn se associam. Os ITAMs se tornam fosforilados nos resíduos de tirosina, o que permite que a tirosina quinase Syk se ligue a cauda  $Ig\beta$  que é duplamente fosforilada. A interação entre as moléculas Syk ligadas inicia a via de sinalização intracelular, levando a mudanças na expressão gênica no núcleo (Figura 9.2)

### 9-2 A ativação da célula B requer sinais do correceptor de células B

A ligação cruzada dos receptores de célula B pelo antígeno produz um sinal que é necessário, mas não suficiente para ativar uma célula B virgem. Os sinais adicionais necessários são enviados de várias maneiras. Um conjunto de sinais é enviado quando o receptor de célula B se torna intimamente associado com outro complexo proteico na superfície da célula B conhecido como **correceptor de célula B** (Figura 9.3). O correceptor de célula B é um complexo de três proteínas: a primeira é o receptor do 2 complemento (CR2 ou CD21) que reconhece os produtos da quebra dos fragmentos C3b, iC3b e C3d depositados na superfície do patógeno; a segunda é



**Figura 9.2** Os sinais do receptor de células B iniciam a cascata de sinais intracelulares. Durante a agregação dos receptores, as tirosinas quinases associadas ao receptor Blk, Fyn e Lyn fosforilam os motivos de ativação baseados em imunoreceptores de tirosinas (ITAMs, sobreado amarelo) das caudas citoplasmáticas da Ig $\alpha$  (azul) e Ig $\beta$  (laranja). Subsequentemente, o Syk se liga às ITAMs fosforiladas da cadeia Ig $\beta$ . Como há pelo menos dois complexos de receptores em cada agrupamento, as proteínas Syk podem se associar, pois estão muito próximas, e ativarem mutuamente por fosforilação, iniciando a sinalização. Os sinais produzidos vão até o núcleo da célula B, onde induzem as mudanças na expressão gênica necessárias para a ativação das células B.

a proteína **CD19**, que atua como uma cadeia de sinalização do receptor; e a terceira é a proteína **CD81**, cuja função ainda é desconhecida. Ela atua, contudo, como um receptor de superfície celular para o vírus da hepatite C.

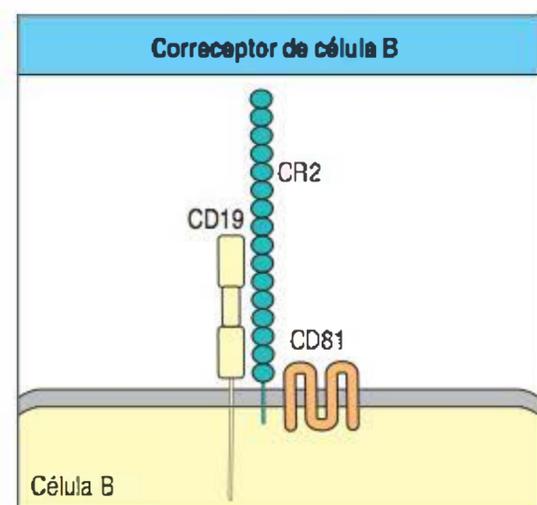
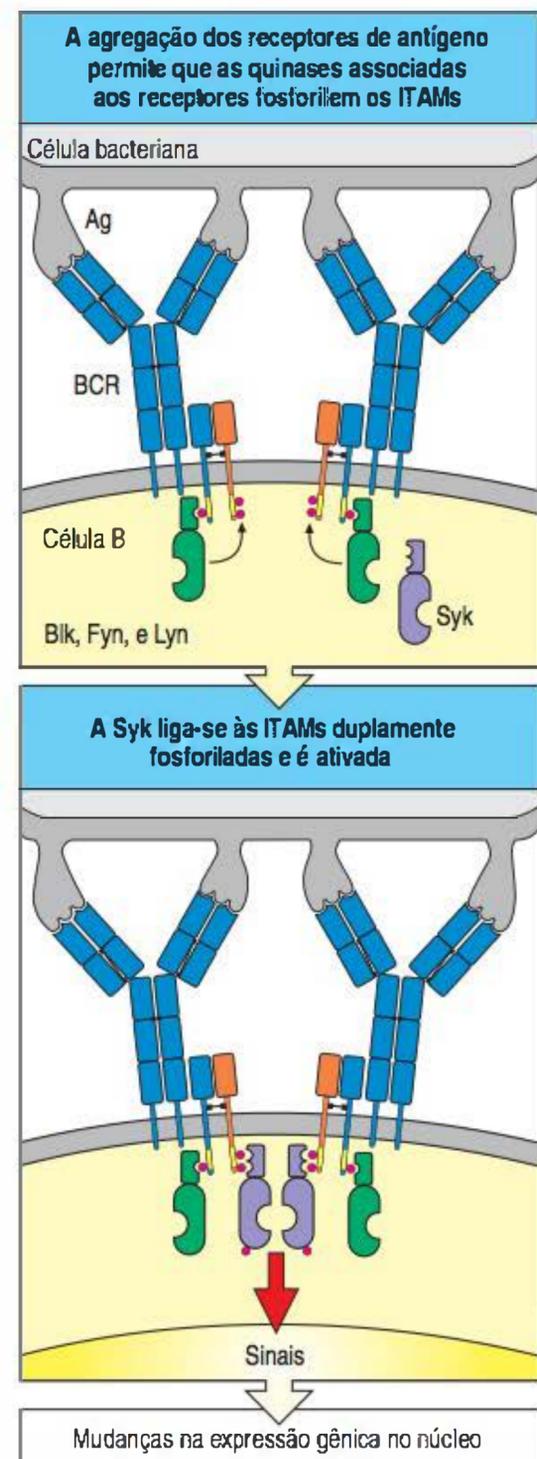
A produção dos ligantes iC3b e C3d para o correceptor de célula B envolve o receptor do complemento CR1 que está presente, também, nas células B. No curso da resposta imune inata contra uma infecção, a ativação do complemento pela via clássica da lectina e alternativa (ver Capítulo 2), leva à deposição dos fragmentos C3b na superfície dos patógenos. O C3b é o ligante para o receptor do complemento CR1 nas células B e quando se liga ao C3b tem sua clivagem facilitada pelo fator I: primeiro ao fragmento iC3b e após ao fragmento C3d mais estável (Figura 9.4). Por meio desse processo de cooperação o CR1 aumenta a abundância dos ligantes de correceptores de células B no patógeno. Quando o receptor de célula B se liga ao seu antígeno específico no patógeno, o componente CR2 do complexo correceptor de célula B pode se ligar a um C3d adjacente, que serve para colocar o receptor de célula B e o correceptor em justaposição (Figura 9.5). A coligação do receptor de célula B e do correceptor aproxima a tirosina quinase Lyn ligada a Ig $\alpha$  à cauda citoplasmática de CD19, fosforilando-o. O CD19 fosforilado então se liga a moléculas de sinalização intracelulares que produzem sinais que sinergizam com aqueles produzidos pelo complexo receptor de célula B. A ligação simultânea do receptor de célula B com o correceptor aumenta o sinal de 1.000 a 10.000 vezes, aumentando a sensibilidade da célula B ao antígeno.

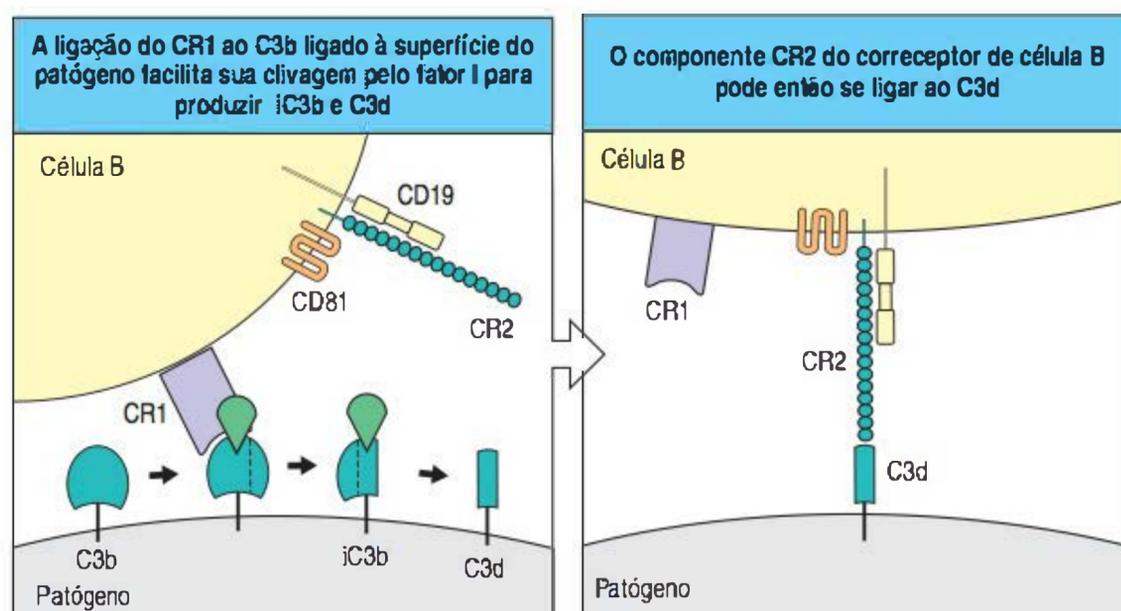
### 9-3 A resposta do anticorpo contra determinados antígenos não requer o auxílio das células T

Para a maioria das respostas imunes primárias, a ativação das células B específicas contra o patógeno é dependente das células T CD4 auxiliares que reconhecem os peptídeos derivados dos patógenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II das células B (ver Seção 8-18). Nesta situação, sinais ativadores são emitidos pelos receptores de células B e correceptores e, também, pelos receptores de citocinas na superfície das células B que se ligam a citocinas produzidas pelas células T auxiliares.

Pacientes imunodeficientes que não possuem timo e células T possuem número normal de células B, porém não produzem anticorpos contra muitos antígenos. Eles produzem anticorpos contra alguns antígenos microbianos que são denominados **antígenos timo-Independentes (antígenos TI)**. Os antígenos TI se dividem em dois grupos, **antígenos TI-1** e **antígenos TI-2**, de acordo com o tipo de mecanismo pelos quais eles ativam as células B.

**Figura 9.3** Correceptor de célula B. O correceptor de célula B é composto de três cadeias polipeptídicas denominadas CD19, CD81 e CR2 (receptor do complemento 2). O CR2 se liga ao complemento na superfície dos patógenos, o CD19 é o componente de sinalização e a função de CD81 é desconhecida. Sinalizações simultâneas pelo receptor de célula B e correceptor de célula B reforça o sinal para a célula B que um antígeno se ligou.



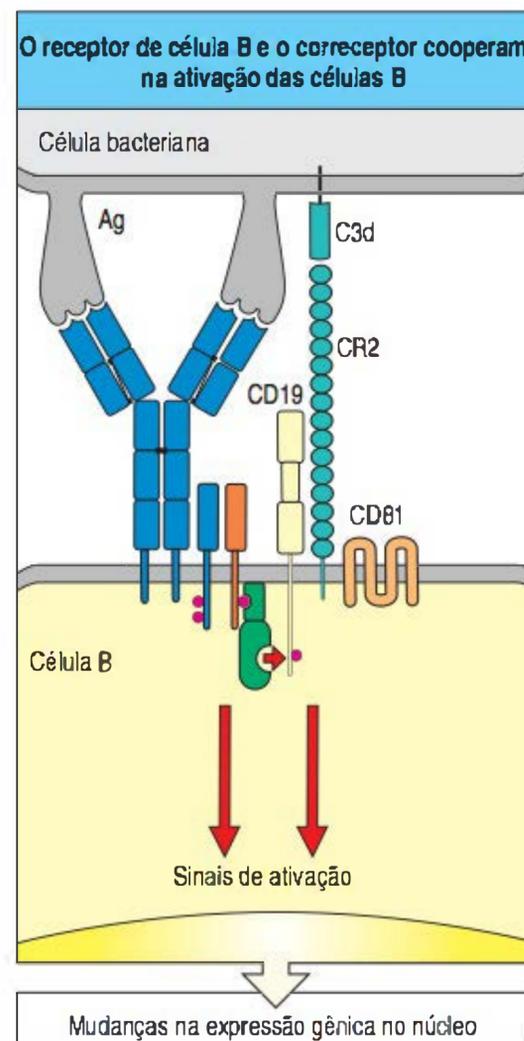


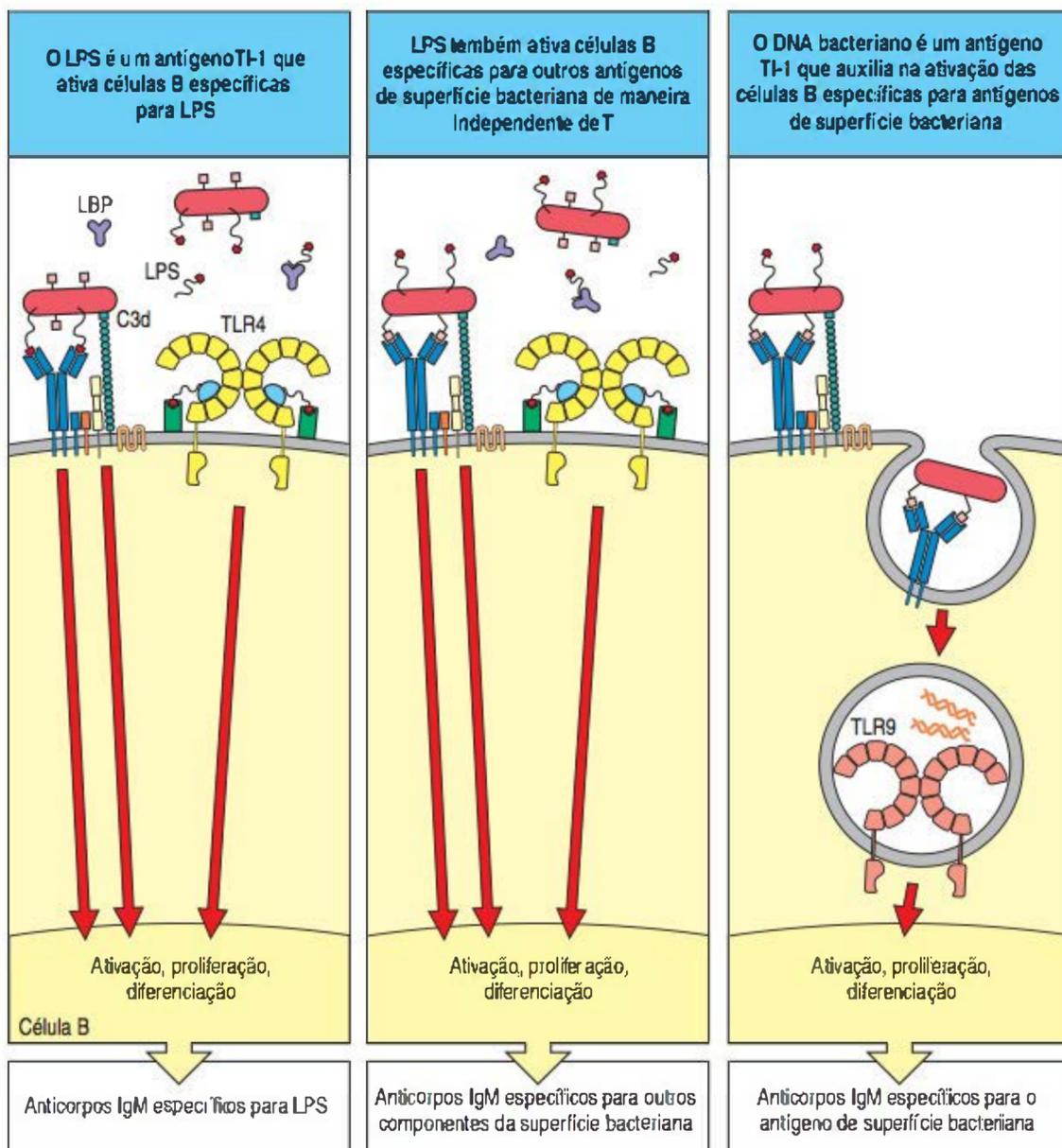
Quando células B virgens são ativadas na ausência do auxílio das células T, sinais adicionais são necessários além daqueles normalmente produzidos pelo receptor de célula B e pelo correceptor. Para os antígenos TI-1 esses sinais são fornecidos pelos receptores de sinalização da imunidade inata, como os receptores semelhantes ao Toll, os quais são expressos nas células B em diferentes níveis. O exemplo clássico de um antígeno TI-1 é o lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias gram-negativas, que são reconhecidos pela combinação de TLR4 e CD14 (ver Seção 2-11). A agregação de sinais produzidos quando o TLR4, o receptor de células B e o correceptor de células B, em conjunto, reconhecem seus ligantes na superfície das células bacterianas, é suficiente para induzir a divisão e diferenciação das células B. Quando as células B são ativadas pelos antígenos TI-1, elas produzem apenas anticorpos IgM, pois as citocinas produzidas pelas células T auxiliares ativadas são necessárias para a troca do isotipo do anticorpo da célula B. Um antígeno TI-1 associado a uma superfície, como o LPS, causa uma ativação independente de célula T não somente das células B específicas para os epítomos do LPS (Figura 9.6; quadro à esquerda), mas também, de células B específicas para outros antígenos “não TI” na superfície celular bacteriana (Figura 9.6; quadro central). Em contraste, um antígeno TI-1 solúvel que se liga tanto a um receptor semelhante Toll e ao um receptor de célula B irá estimular apenas anticorpos contra seu próprio epítomo.

Dos 10 receptores semelhantes ao Toll, o TLR9, que detecta o DNA bacteriano, é o mais expresso pelas células B humanas. Se uma célula B expressando TLR9 se liga a uma bactéria com seu receptor de célula B e correceptor, ela irá internalizar e degradar a bactéria, liberando o DNA da bactéria na vesícula endocítica, onde poderá ser detectado pelo TLR9 (ver Seção 2-11). Durante este processo, sinais de ativação serão produzidos por todos os três receptores, e a célula B será ativada para produzir anticorpos contra os componentes da superfície celular da bactéria reconhecido pelo receptor de célula B (Figura 9.6; quadro à direita). Por estimular o TLR9, o DNA bacteriano também atua como um antígeno TI-1 por si só para as células B que o reconhecem com seus receptores de célula B estimulando a produção de anticorpos anti-DNA. Alguns antígenos de superfície celular bacteriana têm sido operacionalmente definidos como antígenos TI-1, mesmo que não atuem como tal quando isolados. Este paradoxo surgiu devido ao conceito

**Figura 9.5 Os sinais produzidos pelo receptor de célula B e correceptor sinergizam na ativação da célula B.** A ligação do CR2 aos fragmentos C3d depositados na superfície do patógeno reúne o complexo do correceptor de célula B com o receptor de célula B, isto causa sua agregação na superfície da célula B. A cauda citoplasmática do CD19 é então fosforilada pelas tirosinas quinases associadas ao receptor de célula B. O CD19 fosforilado se liga as moléculas sinalizadoras intracelulares cujos sinais sinergizam com aqueles produzidos pelo receptor de células B.

**Figura 9.4 O receptor do complemento CR1 facilita a produção do C3d, o ligante para o receptor do complemento CR2, um componente do correceptor de célula B.** As células B possuem CR1 e CR2. Quando o CR1 se liga aos fragmentos de C3d depositados na superfície de patógeno, ele os torna suscetíveis a clivagem pelo fator I do complemento, uma serina protease. A primeira clivagem produz o fragmento iC3b que é então clivado pelo fator I para produzir o C3d. Ambos, iC3b e C3d, se ligam ao componente CR2 do correceptor de células B. É por meio da ligação de CR2 ao iC3b ou ao C3d que o correceptor de célula B detecta a presença dos patógenos. Devido ao fato de facilitar a produção de C3d a partir de C3b, diz-se que o CR1 é um cofator ou possui um papel de cofator no que diz respeito ao CR2.





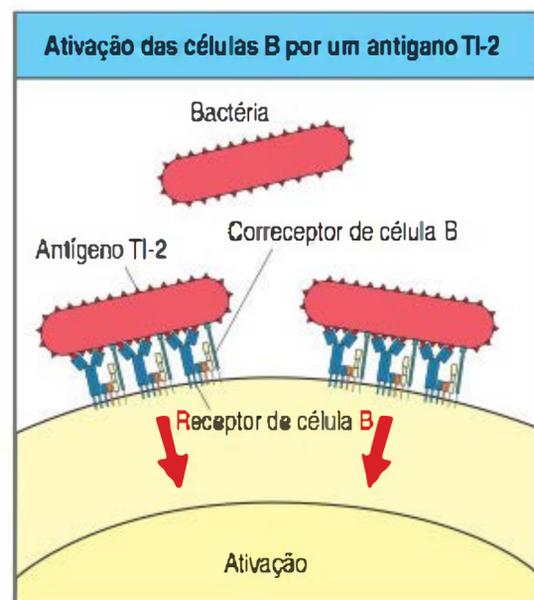
**Figura 9.6** Antígenos timo-independentes (TI)-1 ativam células B sem o auxílio das células T. Na ativação das células B pelos antígenos TI os sinais produzidos pelo receptor e correceptor de células B são ampliados pelos sinais vindos de outro tipo de receptor de ativação expresso pelas células B como, por exemplo, o receptor semelhante ao Toll. A combinação de todos estes sinais é suficiente para ativar a célula B na ausência de células T auxiliares antígeno-específicas. Nesta figura são apresentados três exemplos de como isso ocorre. Nos quadros central e à esquerda o outro receptor TLR4, que reconhece o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), um antígeno TI clássico. O reconhecimento do LPS por meio do TLR4 também envolve a proteína de ligação de LPS solúvel (LBP), MD2 e CD14 na superfície de células B (ver Figura 2.23, p. 47). O quadro à esquerda mostra uma célula B específica para LPS sendo ativada pelo LPS para produzir anticorpos. Nesse local, as moléculas de LPS interagem com o receptor de células B e com o TLR4. O quadro central mostra uma célula B específica para outro componente da superfície bacteriana. Neste caso, o LPS interage com o TLR4 e o outro antígeno bacteriano interage com o receptor de células B ativando-as para produzir anticorpos contra o componente da superfície bacteriana. No quadro à direita, o receptor de célula B está novamente interagindo com um antígeno de superfície celular bacteriano, porém o outro receptor de ativação é o TLR9 que reconhece o DNA da bactéria que foi internalizado e degradado no endossoma.

dos antígenos timo-independentes ter sido desenvolvido muitas décadas antes do entendimento dos mecanismos que permitem a resposta de célula B independente de células T.

O segundo tipo de antígenos timo-independente, os antígenos TI-2, é composto por carboidratos repetidos ou epítomos proteicos presentes em alta densidade na superfície dos micro-organismos. Os antígenos TI-2 estimulam apenas aquelas células B que são específicas para o antígeno e acredita-se que atuam por ligações cruzadas entre os receptores e os correceptores de células B tão intensamente que a necessidade de sinais adicionais é suprimida (Figura 9.7). Antígenos típicos deste tipo são os lipopolissacarídeos das paredes celulares dos pneumococos (*Streptococcus pneumoniae*). As células B que respondem a estes antígenos são, muitas vezes, da subpopulação B-1 (ver Seção 6-10).

Embora os antígenos TI-2 induzam em algumas bactérias uma resposta de anticorpos precoce, que auxilia a conter a infecção, isso é limitado em extensão e duração. Existe pouca troca de isotipo e desta forma os anticorpos são predominantemente IgM. Não existe hipermutação somática, desta maneira não existe a possibilidade de aumentar a afinidade dos anticorpos produzidos para o antígeno.

**Figura 9.7** Os antígenos TI-2 ativam células B por meio de extensas ligações cruzadas dos receptores e correceptores de células B. Ao contrário dos antígenos TI-1, os antígenos TI-2 não ativam as vias de sinalização adicionais, porém, fazem densas ligações cruzadas entre os receptores de células B e correceptores para gerar um sinal acima do nível necessário para estimular a proliferação e diferenciação de células B.



## 9-4 A ativação das células B virgens pela maioria dos antígenos requer o auxílio de células T CD4

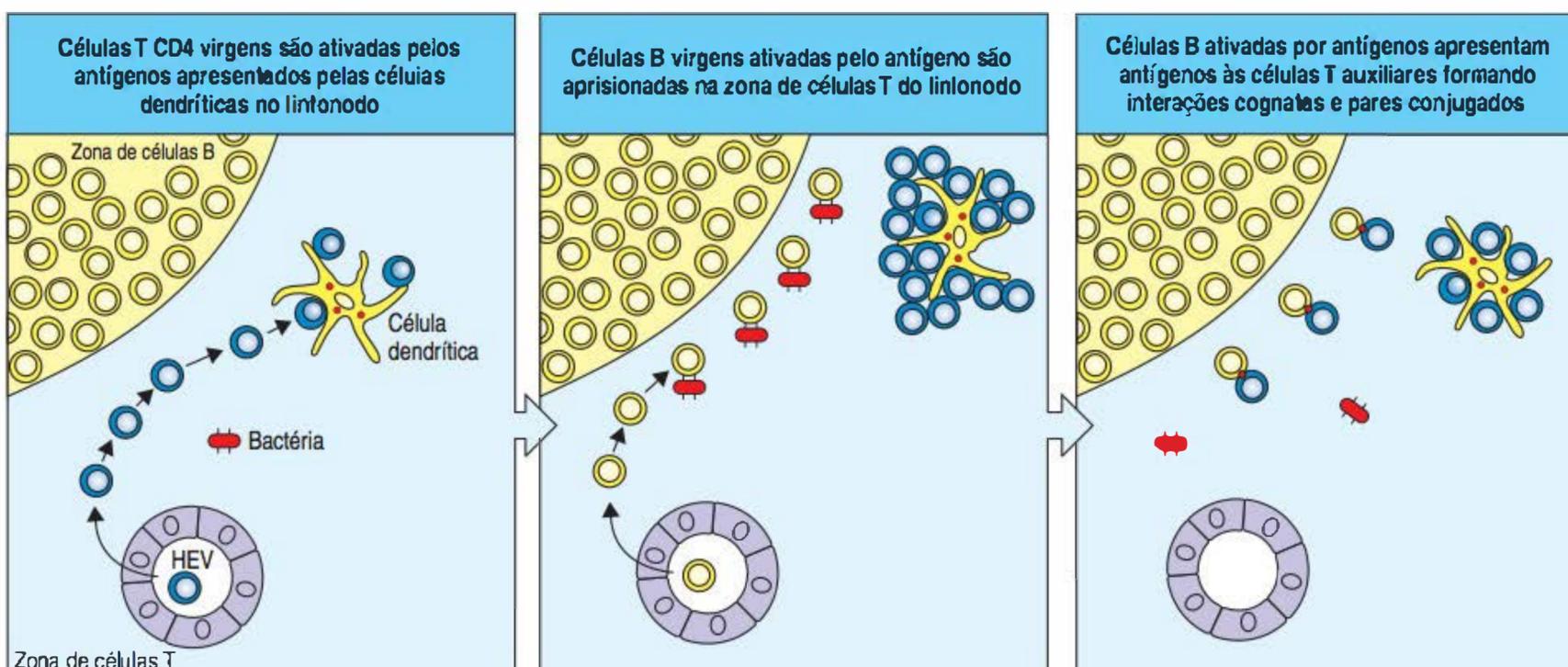
Embora a resposta dos anticorpos contra um patógeno possa ser iniciada por antígenos timo-independentes, a grande maioria dos anticorpos específicos contra o patógeno é eventualmente produzida por células B estimuladas por antígenos timo-dependentes. Como introduzido no Capítulo 8, a ativação dessas células B ocorre nos tecidos linfoides secundários onde as células B antígeno-específicas e as células T CD4 auxiliares são reunidas (ver Seção 8-18). Continuaremos a descrever estes processos usando os linfonodos como exemplo de tecido linfóide secundário.

As células dendríticas imaturas trazem os patógenos e seus antígenos dos tecidos infectados para os linfonodos através da linfa. De fato, as células dendríticas disseminam a infecção do seu local de origem para o tecido linfóide secundário. Ao mesmo tempo, as células dendríticas maturam e se fixam nas áreas de células T dos linfonodos (ver Seção 8-3). Nesse local elas apresentam os antígenos para as células T circulantes que entram no linfonodo a partir do sangue ou dos linfáticos aferentes vindas de outros linfonodos (ver Figura 8.5). Os receptores de um linfócito T CD4 antígeno-específico comprometem os complexos dos antígenos peptídicos e as moléculas do MHC de classe II da superfície das células dendríticas, iniciando uma interação prolongada entre as duas células quando a célula T é levada a se dividir e se diferenciar em um clone de células T auxiliares efectoras (Figura 9.8; quadro esquerdo). Quando esta diferenciação ocorre na presença da citocina IL-4, as células T auxiliares se tomam do tipo  $T_H2$  que permanece no linfonodo, onde sua função será ativar as células B antígeno-específicas.

As células B virgens circulantes alojam-se nos linfonodos a partir do sangue ou da linfa usando os mesmos mecanismos e as mesmas moléculas de adesão celular e quimiocinas (CCL21 e CLL19) utilizadas pelas células T virgens (ver Seção 8-3 e 8-4). Quando as células B entram através dos linfáticos aferentes, elas não precisam passar por uma barreira epitelial, mas são atraídas diretamente para as zonas de células T pelas CCL21 e CCL19. Se vindas do sangue ou da linfa, as células B virgens entram primeiro nas zonas de células T, e na ausência de seu antígeno específico, elas são atraídas pela quimiocina CXCL13 para a zona de células B. Nesse local elas competem para entrar em um folículo primário e receber sinais de sobrevivência das células dendríticas foliculares (FDCs) antes de deixar o linfonodo na linfa eferente (ver Seção 6-14).

Se uma célula B encontra seu antígeno específico, seja no linfonodo (Figura 9.8; quadro central) ou durante suas passagens anteriores na linfa e no sangue, a ligação cruzada entre o receptor de célula B e o correceptor imite sinais que induzem mudanças na expressão dos receptores de quimiocinas e moléculas de adesão das células B. Estas mudanças na superfície celular previnem que as células B deixem a zona de células T, onde permanecerão aprisionadas próximas a fronteira com a

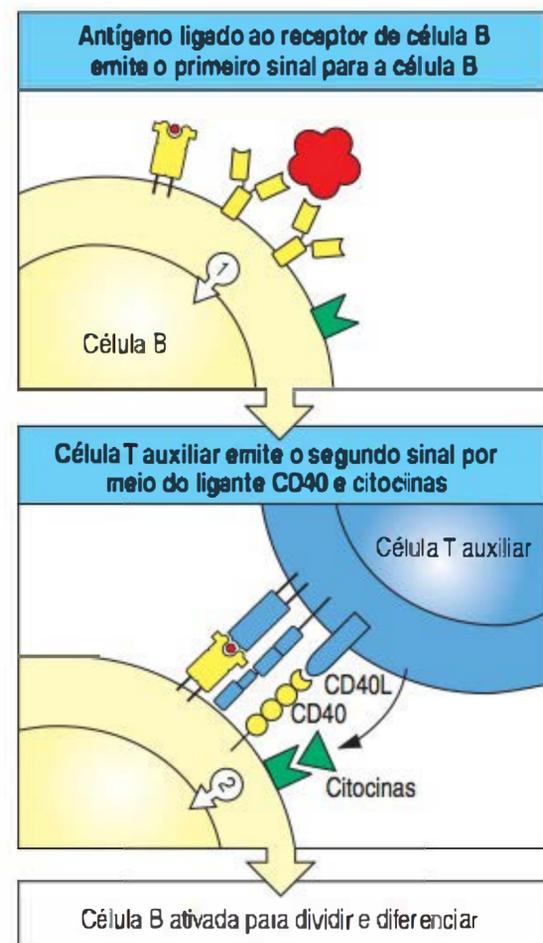
**Figura 9.8** Células B estimuladas por antígenos ficam aprisionadas na zona de células T onde encontram as células T auxiliares efectoras. Células T virgens recirculantes entram na zona de células T de um linfonodo que está drenando uma infecção bacteriana do sangue através das vênulas endoteliais altas (HEV) (primeiro quadro). As células T que encontram o antígeno específico em uma célula dendrítica proliferam e diferenciam para tornarem-se células  $T_H2$  auxiliares. Similarmente, as células B virgens circulantes entram na zona de célula T do linfonodo. As células B que encontram seus antígenos específicos, frequentemente na forma de bactéria intacta, ficam aprisionadas na zona de células T onde processam e apresentam os peptídeos destes antígenos associados às moléculas do MHC de classe II (segundo quadro). As células  $T_H2$  auxiliares e as células B específicas para os antígenos da mesma bactéria formam pares conjugados nos quais as células T iniciam a ativação das células B (terceiro quadro). Este tipo de interação entre as células T e B que reconhecem diferentes epítopos do mesmo antígeno é denominada de interação cognata.



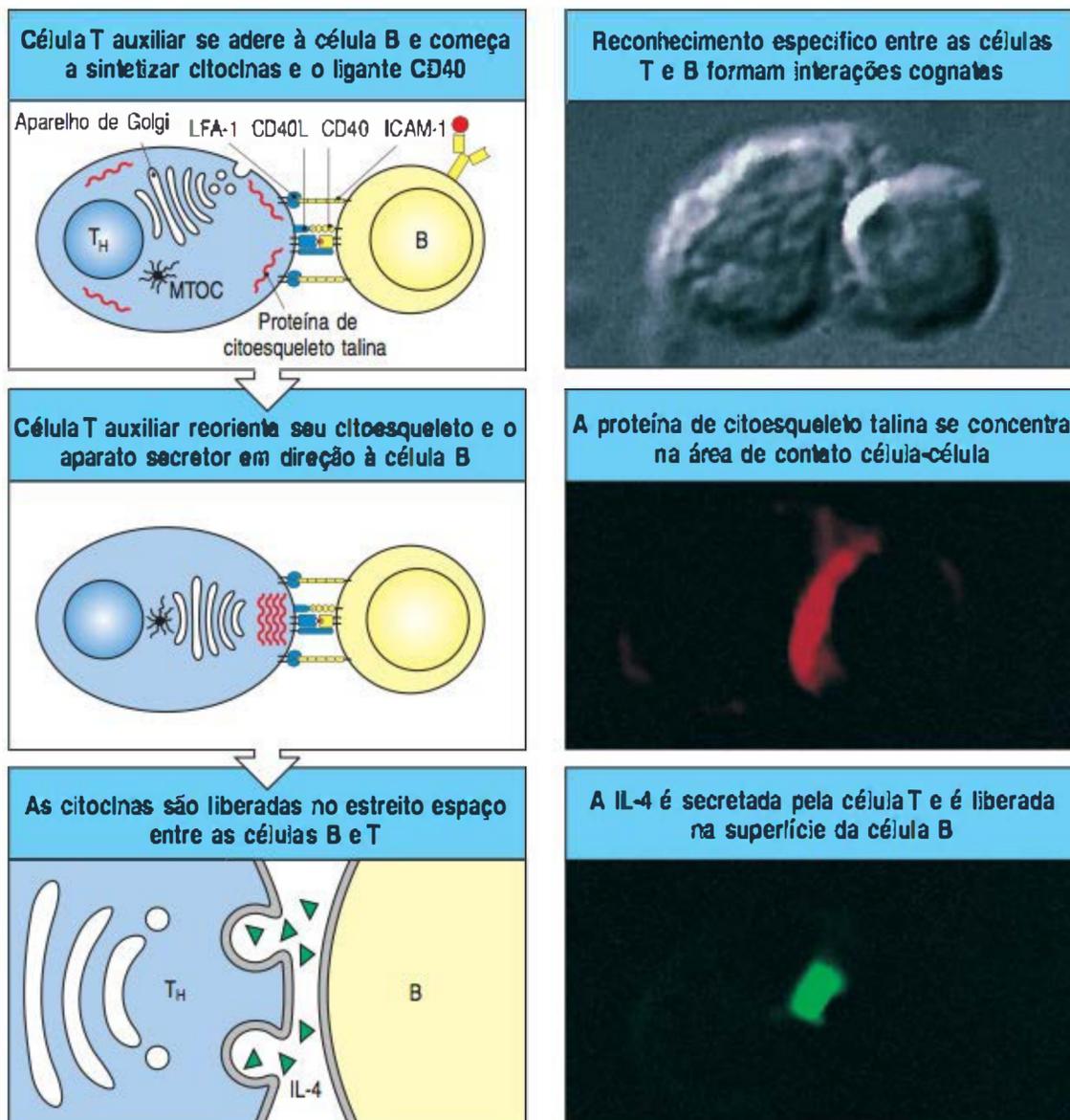
**Figura 9.9** Ativação de célula B em resposta a antígenos timo-dependentes requer ajuda cognata de células T. O primeiro sinal necessário para a ativação de célula B é emitido pelo receptor de antígeno (quadro superior). Com antígenos timo-dependentes, o segundo sinal é emitido por uma célula T auxiliar cognata que reconhece um fragmento peptídico do antígeno ligado às moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B (quadro central). Os dois sinais dirigem a proliferação das células B e a diferenciação em células plasmáticas.

zona de célula B. Neste local as células B estimuladas por antígenos estão bem localizadas para interagirem com novas células T CD4 auxiliares antígeno-específicas recém-diferenciadas (Figura 9.8; quadro à direita).

O receptor de célula B possui duas funções distintas na ativação das células B: ligação com o antígeno, que emite um sinal para o núcleo da célula B alterar a expressão gênica; e a internalização do antígeno, por endocitose mediada pelo receptor que facilita seu processamento e apresentação pelas moléculas do MHC de classe II. Os receptores das células T auxiliares avaliam as moléculas do MHC de classe II nas células B estimuladas pelo antígeno aprisionadas nas zonas de células T, e se encontrarem seu antígeno específico, as células T e as células B formam um par conjugado. Essa interação induz as células T a expressar o ligante CD40, que então interage com o CD40 das células B (Figura 9.9). Isto sinaliza para que a célula B ative o fator de transcrição NFκB e aumente a expressão da molécula de adesão ICAM-1 em sua superfície que interage com a integrina LFA-1 da célula T (ver Seção 8-4, p. 217). Estes desenvolvimentos reforçam as interações cognatas entre as células B e células T auxiliares. Uma sinapse imunológica é elaborada na área de contato, e o citoesqueleto e o aparelho de Golgi da célula T são reorganizados, facilitando a eficiência e a canalização das citocinas para a célula B (Figura 9.10). A citocina mais



**Figura 9.10** As células T auxiliares ativam as células B através de um foco de contato célula-célula onde a IL-4 e outras citocinas são levadas para a superfície das células B. Quando o receptor de célula T auxiliar se liga ao seu antígeno específico na célula B para formar um par cognato, a célula T é induzida a expressar o ligante CD40 (CD40L), uma citocina associada à membrana que é parte da família do fator de necrose tumoral (TNF). A célula B já expressa o CD40, um membro da família do receptor TNF e a ligação do ligante CD40 ao CD40 auxiliam na ativação das células B. No ponto de contato entre as duas células, uma forte junção é formada pela interação do LFA-1 da célula T com a ICAM-1 da célula B (quadro superior). Enquanto a célula T está sintetizando e acumulando IL-4 e outras citocinas solúveis, ela reorienta seu citoesqueleto, de modo que o aparato secretor posiciona-se diretamente em frente ao foco de contato com a célula B. Como parte deste processo a proteína de citoesqueleto talina (em vermelho nos quadros central e superior esquerdo) torna-se concentrada nesta área de contato (quadro central). A célula T então, secreta IL-4 e outras citocinas na superfície da célula B na região do foco de contato (quadros inferiores). Na micrografia de fluorescência (quadro direito) a talina está corada de vermelho (central a direita) e a IL-4 está corada de verde (inferior direito). MTOC, centro organizador de microtúbulos. Imagem cortesia de A. Kupfer.



importante é a IL-4, que é característica da resposta  $T_H2$  e essencial para a proliferação e diferenciação das células B.

### 9-5 O foco primário da expansão clonal nos cordões medulares produz células plasmáticas secretoras de IgM

Uma vez que uma célula B e uma célula T antígeno-específica formam um par conjugado, elas movem-se para fora da zona de células T no córtex e para dentro dos cordões medulares. Neste local, ambas as células começam a se dividir, formando o denominado **foco primário** da expansão clonal. Este período de proliferação celular dura vários dias e produz linfoblastos B em divisão que iniciam a secreção de IgM. O anticorpo deixa o linfonodo no vaso linfático eferente que é contíguo aos cordões medulares. A linfa leva a IgM para o sangue, de onde rapidamente alcança o local de infecção. Este será o primeiro anticorpo a ser produzido em infecções onde o patógeno não possui antígenos timo-independentes, ocorrendo vários dias após o início da infecção.

Alguns dos linfoblastos B permanecem nos cordões medulares onde se diferenciam em células plasmáticas sob a influência das citocinas IL-5 e IL-6 secretadas pelas células  $T_H2$ . Elas secretam predominantemente anticorpos IgM, porém algumas trocas de isotipos podem também ocorrer no foco primário.

A diferenciação terminal dos linfoblastos em células plasmáticas é controlada por um fator de transcrição denominado proteína madura induzida por linfócito B-1 (BLIMP-1 de *B-lymphocyte-induced maturation protein 1*). Esse repressor interrompe a transcrição dos genes necessários para a proliferação, hipermutação somática e troca de isotipo. Estas células então aumentam a expressão das cadeias de imunoglobulinas e dos fatores envolvidos na sua síntese e secreção. Os efeitos morfológicos da ativação são impressionantes: as células B pequenas em repouso, que na aparência são apenas núcleo sem citoplasma, dão origem às células plasmáticas, cujo citoplasma grande e ativo repleto de retículo endoplasmático rugoso é testemunha de sua função de fábrica de anticorpos onde até 20% das proteínas produzidas são imunoglobulinas (Figura 9.11).

### 9-6 Células dendríticas foliculares fornecem depósitos de antígenos de células B de longa duração

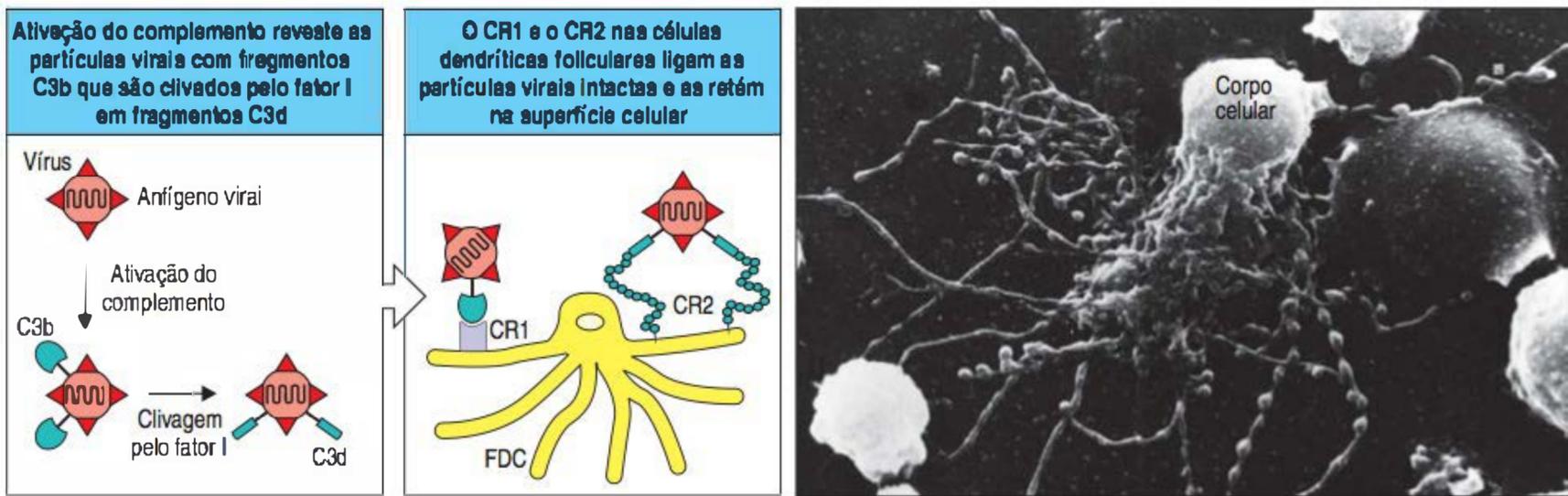
No Capítulo 6 vimos como as interações entre as células B e as FDCs nos folículos primários dos tecidos linfoides secundários são críticos para a maturação e sobrevivência das células B. Isto reflete uma dependência geral das células B pelas FDCs, dedicadas ao desenvolvimento e resposta imune das células B. Além de serem funcionalmente diferentes das células dendríticas mieloides que apresentam os antígenos para as células T virgens, as FDCs são, também, distintas com relação ao seu desenvolvimento. Elas não são derivadas das células hematopoiéticas da medula óssea e sim das células estromais que se desenvolvem a partir das células semelhantes aos fibroblastos.

A microanatomia característica dos tecidos linfoides secundários, com suas zonas de células B e de células T e suas redes de FDCs, é produzida por interações dinâmicas entre estes três tipos de células. A diferenciação das FDCs depende das citocinas da família TNF produzida por linfócitos, como TNF- $\alpha$  e as linfoxinas LT- $\alpha$  e LT- $\beta$ , que interagem com seus receptores correspondentes nas precursoras FDCs. As células T e as FDCs são essenciais para produção de células B que passaram por maturação da afinidade e troca de isotipo.

Uma função das FDCs é proporcionar um depósito de longa duração de antígenos intactos que estão disponíveis para interagir com os receptores de células B. A grande superfície dos dendritos das FDCs é especializada em capturar antígenos intactos e mantê-los por meses, senão por anos. Por exemplo, em pacientes infectados com HIV, partículas virais são concentradas nas FDCs. Isto é executado principalmente



**Figura 9.11** Célula plasmática. Micrografia eletrônica de uma célula plasmática. Observe a característica aparência de "mostrador de relógio" no núcleo (N), que se assemelha a mãos e face de um relógio, assim como o extenso retículo endoplasmático (RE), que é característico das células que estão sintetizando e secretando grandes quantidades de proteína, neste caso anticorpos. Imagem cortesia de C. Grossi.

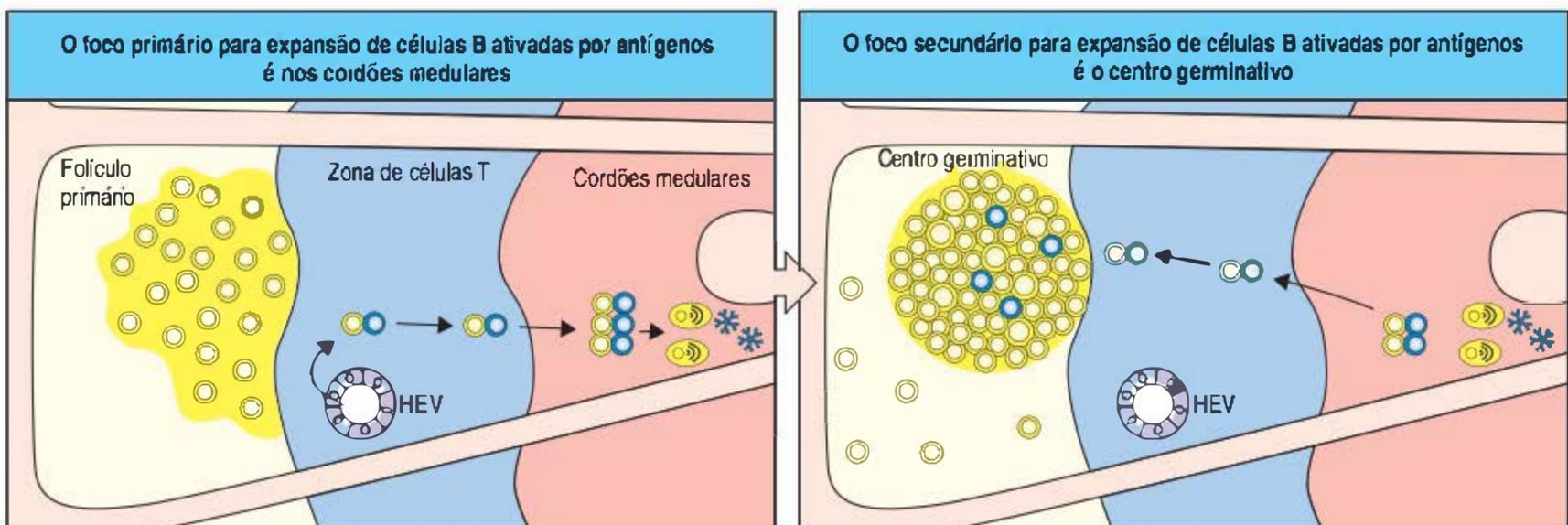


pelos receptores do complemento CR1 e CR2 que são expressos nas FDCs, assim como nas células B. Os receptores CR1 e CR2 ligam patógenos e antígenos que foram sinalizados com os fragmentos do complemento C3b e C3d, respectivamente (Figura 9.12, dois primeiros quadros; ver também Seção 9-2). Esses complexos de um patógeno ou de um antígeno com o complemento são denominados **complexos imunes**. Os complexos imunes não são internalizados ou degradados pelas FDCs, mas são retidos em sua superfície. O receptor CR2 é expresso apenas pelas células B e FDCs e são, portanto, dedicados a resposta de células B. Os dendritos de FDCs podem assumir uma forma que se assemelha a feixes de um cordão. Estes feixes denominados **icossomas** (corpos revestidos por complexos imunes) podem ser ligados e levados por células B antígeno-específicas que então processam e apresentam o antígeno (ver Figura 9.12; quadro direito).

**Figura 9.12** Os dendritos das células dendríticas foliculares usam receptores do complemento para capturar antígenos e patógenos intactos e preservá-los por longos períodos. O primeiro quadro mostra a deposição de fragmentos C3b na superfície de uma partícula viral e sua subsequente clivagem em C3d. O segundo quadro mostra como isso leva a ligação do vírus pelos receptores do complemento CR1 e CR2 presentes nos dendritos de uma célula dendrítica folicular (FDC de follicular dendritic cells) em um folículo linfóide. A micrografia eletrônica de varredura à direita mostra que as FDCs possuem um corpo celular proeminente e diversos processos dendríticos. Os patógenos e antígenos são ligados aos receptores do complemento nas superfícies das FDC e se agregam formando contos proeminentes ao longo dos dendritos. As contos são liberados das células como icossomas e podem ser capturados pelas células B. Imagem cortesia de A.K. Szakal.

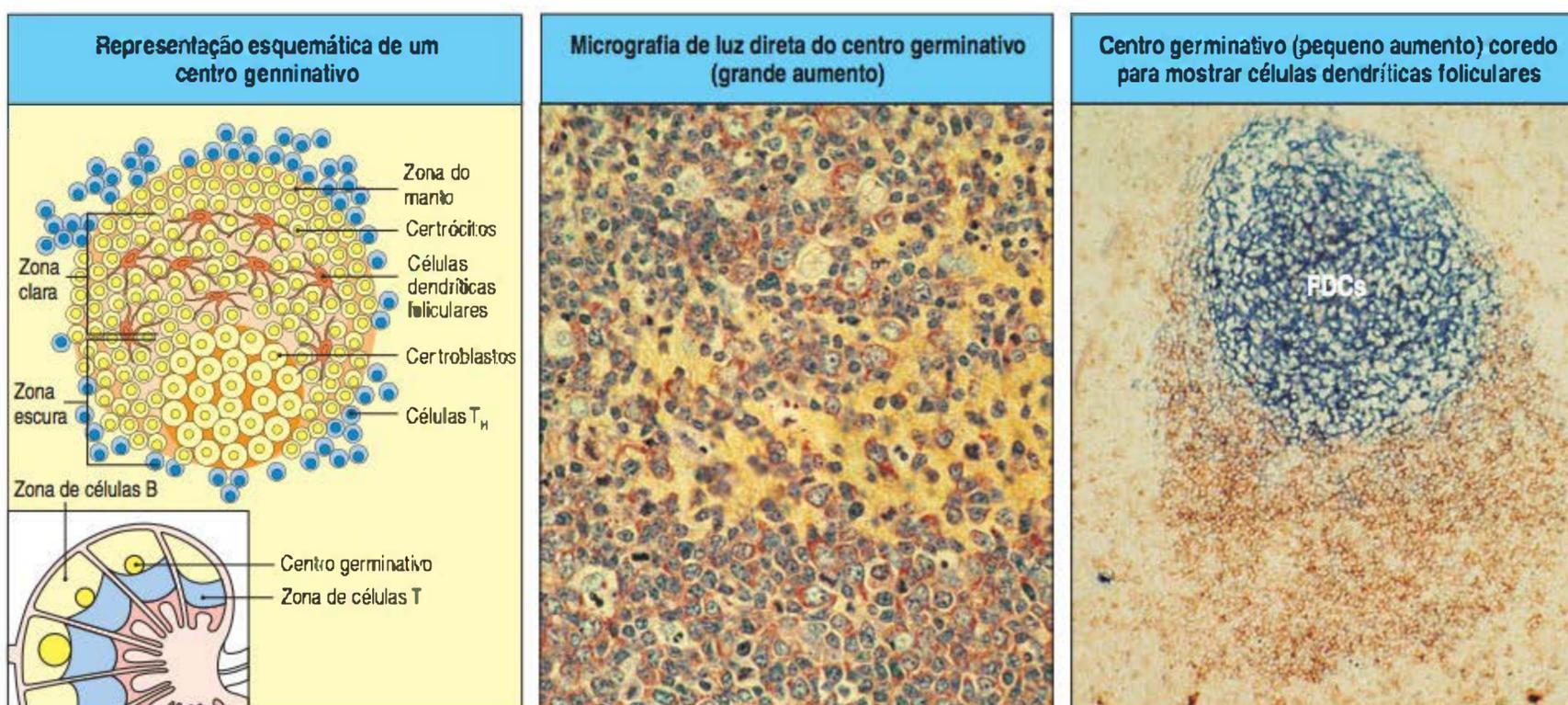
### 9-7 Células B ativadas sofrem hipermutação somática e troca de isotipo no microambiente especializado das zonas de células B

Alguns linfoblastos B vão diretamente do foco primário se tornar células plasmáticas secretoras de IgM nos cordões medulares, ao passo que outros linfoblastos B, deixam o foco primário e se dirigem para os folículos primários das zonas de células



**Figura 9.13** O foco primário e secundário para a expansão das células B ativadas pelo antígeno são formados em diferentes locais no linfonodo. Os pares cognatos de células B ativadas por antígenos e células T auxiliares são formados na zona de células T e se movem para os cordões medulares onde dividem

e diferenciam formando o foco primário de expansão das células B (quadro à esquerda). Mais tarde, alguns dos pares cognatos de células B e T dirigem-se para um folículo primário (a zona de célula B) onde dividem para formar o centro germinativo, o foco secundário para a expansão das células B (quadro direito).



**Figura 9.14** Os centros germinativos são formados quando as células B ativadas entram nos folículos linfoides. O centro germinativo, apresentado esquematicamente no quadro à esquerda, é um microambiente especializado onde ocorre proliferação, hipermutação somática e seleção para ligação ao antígeno das células B. As células B em rápida proliferação nos centros germinativos são denominadas centroblastos. Os centroblastos localizados muito próximos uns aos outros formam a “zona escura” do centro germinativo, que pode ser vista na parte inferior do quadro central. Assim que estas células amadurecem, elas param de dividir e tornam-se pequenos centrócitos que se dirigem para uma área do centro germinativo denominado de “zona clara” (parte superior do

quadro central), onde os centrócitos fazem contato com uma densa rede de prolongamentos das células dendríticas foliculares. As células dendríticas foliculares não estão coradas no quadro central, mas podem ser vistas claramente no quadro à direita, as células dendríticas foliculares (FDCs, coradas de azul com anticorpo contra Bu10, um marcador das células dendríticas foliculares) no centro germinativo, e as células B maduras na zona do manto (coradas de marrom com um anticorpo contra IgD). O plano desta secção revela grande parte da densa rede de células dendríticas foliculares da zona clara, embora a rede menos densa da zona escura também possa ser observada na parte inferior da figura. Imagens cortesia de I. MacLennan.

B, enquanto continuam ligados às suas células T auxiliares cognatas (Figura 9.13). Sob a influência das células T e FDCs, estas células B estão sujeitas a hipermutação somática e troca de isotipo e irão eventualmente produzir células plasmáticas que produzem anticorpos de alta afinidade de outros isotipos que não IgM. As FDCs produzem as citocinas IL-6, IL-15, 8D6 e BAFF que forçam a rápida divisão das células B, cerca de uma vez a cada seis horas, e, também, a se tornarem grandes centroblastos metabolicamente ativos. As células T auxiliares também dividem, produzem citocinas e interagem por meio do seu ligante CD40 com o CD40 das células B que induz a produção da enzima citidina desaminase induzida por ativação das células B. Esta enzima modificadora de DNA é essencial tanto para a hipermutação somática, quanto para a troca de isotipo (ver Seção 4-14 e 4-15, p. 114-116); processos que agora atuam nos centroblastos em proliferação. Uma característica chave dos centroblastos é que eles não expressam imunoglobulina de superfície celular e não podem interagir com os antígenos depositados nas FDCs. Eles já foram selecionados e ativados pelo antígeno e neste estágio atuam produzindo uma grande população de células B com isotipo modificado e combinações diferentes de mutações nos genes da região V das imunoglobulinas. Mais tarde, esta população de células B irá formar a base para uma nova série de seleção para a qualidade da imunoglobulina durante o processo de maturação da afinidade.

A intensa proliferação das células B antígeno-específicas em um folículo primário altera sua morfologia para se tornar o que é descrito como um folículo secundário. A característica dominante agora se torna um **centro germinativo** contendo todas as células T e B em rápida divisão (Figura 9.14; quadros esquerdo e central). As células B virgens que circundam o centro germinativo em direção a periferia do folículo passam pelo linfonodo em busca de antígeno e sinais de sobrevivência. Estas células B, agora, formam uma zona denominada zona do manto.

Durante uma resposta primária, os centros germinativos aparecem nos tecidos linfoides secundários cerca de uma semana após o início da infecção, sendo os responsáveis pelo aumento característico dos linfonodos drenantes no local infectado (as então denominadas “ínguas”). Os eventos celulares e morfológicos que ocorrem e formam o centro germinativo são denominados **reações dos centros germinativos**. Com o tempo, a grande maioria dos linfócitos presentes no centro germinativo são clones derivados de um ou poucos pares fundadores de células T e B ativadas pelo antígeno.

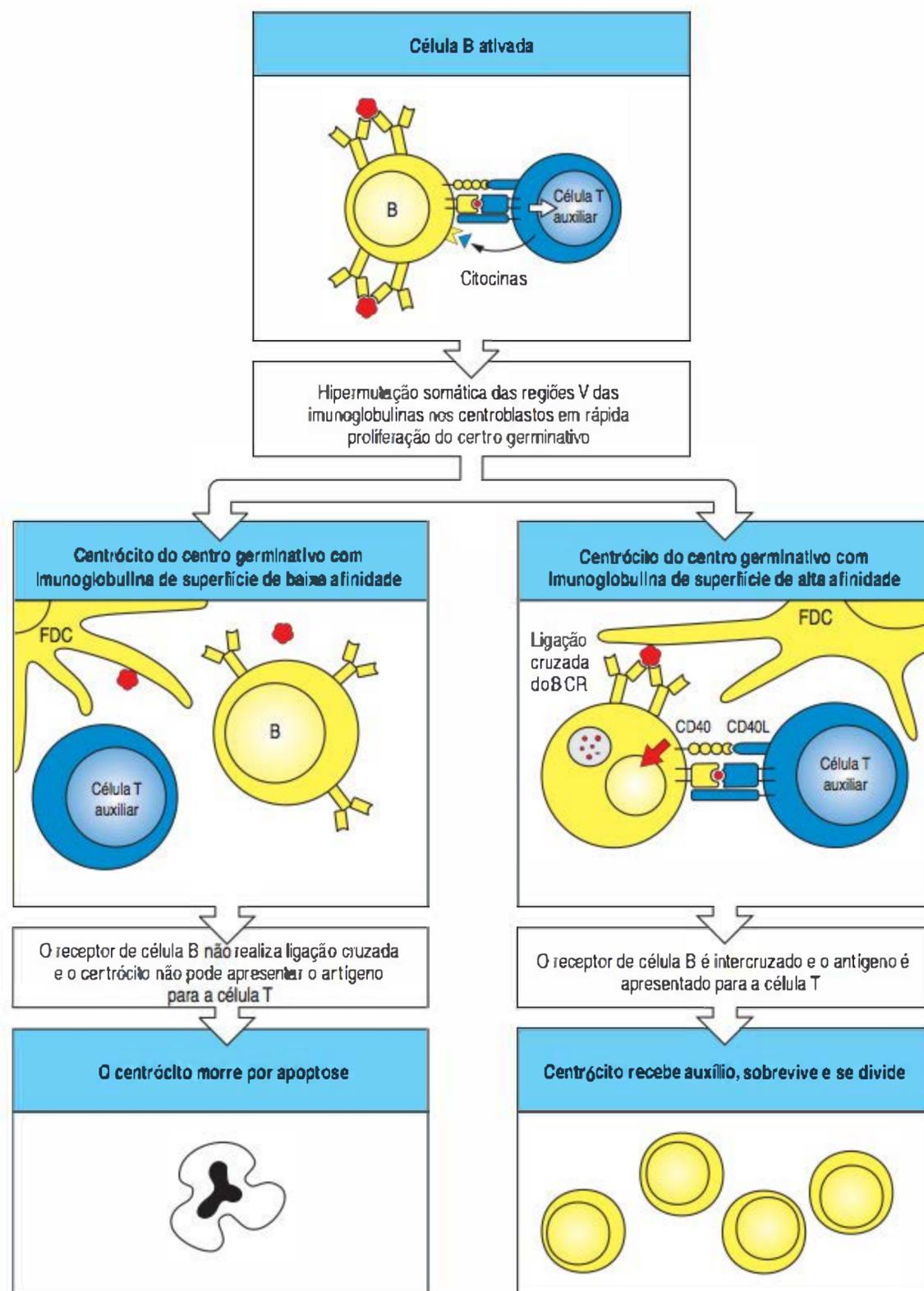
Ao mesmo tempo em que se dividem, os centroblastos se tornam cada vez mais preenchidos e formam uma região que cora intensamente em cortes histológicos, denominada **zona escura** do centro germinativo. Os centroblastos dão origem aos centrócitos, que se dividem mais lentamente e expressam imunoglobulinas de superfície que mutou e trocou o isotipo. Os centrócitos deixam a zona escura e se movem para a zona clara onde há uma baixa densidade de células B e uma alta densidade de FDCs e células T auxiliares. Nos centros germinativos, cerca de 80% das células são centroblastos, que possuem o fenótipo  $CD38^+ CD44^- CD77^+$ , e 10 a 20% são centrócitos com fenótipo  $CD38^+ CD44^+ CD77^+$ .

Os centrócitos são programados para morrer por apoptose dentro de um curto período, a menos que sua imunoglobulina de superfície esteja ligada ao antígeno e seu CD40 esteja ligado ao ligante CD40 de uma célula T auxiliar. Para sobreviver os centrócitos devem competir uns com os outros, primeiro pelo acesso ao antígeno nas FDCs e então pelas células T auxiliares antígeno-específicas.

### 9-8 A seleção de centrócitos pelo antígeno em centros germinativos leva a maturação da afinidade da resposta de células B

Como visto nos Capítulos 6 e 8, um assunto comum no desenvolvimento dos linfócitos são as etapas de ativação e proliferação seguida da seleção. Isto é o que ocorre com as células B em maturação no centro germinativo. A hipermutação somática em um clone de células B em expansão produz centrócitos com uma diversidade de receptores de células B. A imunoglobulina de superfície expressa por um centrócito pode ter uma afinidade por seu antígeno-específico mais alta, mais baixa ou de mesma afinidade que aquela da imunoglobulina não mutada. Desta maneira, a população dos centrócitos em um centro germinativo expressa imunoglobulinas com uma grande variação de afinidades para o antígeno específico. A fonte de antígeno disponível para os centrócitos é aquela depositada nos dendritos das FDCs. Os centrócitos recém-formados se movem para a zona escura do centro germinativo e entram na zona clara onde competem pelo acesso ao antígeno apresentado pelos icossomas das FDCs. Se um receptor de um centrócito ligar o antígeno com força suficiente, ele irá formar uma sinapse com a FDC que apresentará o antígeno assim como os sinais de sobrevivência para as células B. À medida que células B se movem para as regiões externas da zona clara, onde células T auxiliares são encontradas, elas processam e apresentam o antígeno nas moléculas do MHC de classe II. O comprometimento do complexo peptídico: MHC de classe II pelo receptor de célula T, e de CD40 no centrócito pelo ligante CD40 das células T, induz a expressão da proteína Bcl- $x_L$  pelo centrócito que impede sua morte por apoptose. Se um centrócito falhar na obtenção, internalização e apresentação do antígeno, ele não receberá os sinais de sobrevivência e morrerá por apoptose (**Figura 9.15**).

Os centrócitos apoptóticos são então fagocitados pelos macrófagos nos centros germinativos. Os macrófagos que recentemente capturaram os centrócitos apoptóticos são característicos dos centros germinativos e devido ao seu conteúdo densamente corado são denominados **macrófagos de corpos corados**. A hipermutação somática pode produzir centrócitos portadores de imunoglobulinas que reagem com os autoantígenos na superfície das células nos centros germinativos. Quando isto acontece o contato com a célula T auxiliar ou outras células no centro germinativo irá tornar tais centrócitos inativos ou anérgicos, um mecanismo similar àquele que inativa as células B imaturas autorreativas na medula óssea (ver *Seção 6-13*).



**Figura 9.15** Após a hipermutação somática, os centrócitos com receptores de alta afinidade para o antígeno são resgatados da apoptose. No centro germinativo, as células T auxiliares induzem os centroblastos em divisão a passar por hipermutação somática (quadro superior). Os centrócitos resultantes que passaram por hipermutação somática interagem com as células dendríticas foliculares (FDCs) que apresentam complexos imunes na sua superfície (quadro central). Os centrócitos, cujos receptores ligam fracamente aos antígenos ou não se ligam ao antígeno porque sofreram mutação após o reconhecimento, não podem competir para acesso às FDCs e morrem por apoptose (quadro esquerdo). Os centrócitos com receptores que se ligam fortemente ao antígeno recebem sinais das FDCs e são induzidos a internalizar, processar e apresentar o antígeno para as células T auxiliares. Estas interações cognatas permitem que os centrócitos expressem a proteína intracelular Bcl-x<sub>L</sub>, que impede a apoptose e garante sua sobrevivência (quadro direito). BCR, receptor de célula T.

Apenas os centrócitos com os receptores de antígenos de alta afinidade são selecionados para sobrevivência e posterior diferenciação em células plasmáticas produtoras de anticorpos ou em células de memória de longa duração. Desta maneira, a afinidade dos anticorpos para um antígeno específico aumenta durante o curso de uma resposta imune e nas exposições subsequentes ao mesmo antígeno. Este é o processo conhecido como **maturação da afinidade**. Isto assegura que as células B concentrem seus recursos na produção dos melhores anticorpos possíveis. Em algumas situações, como nas tonsilites, os órgãos linfoides secundários se tornam dominados por patógenos bacterianos. Com tal abundância de antígeno haverá menos seleção para o melhor anticorpo. Anticorpos inferiores são produzidos e são ineficazes na eliminação da infecção que passa para a fase crônica. Essas infecções podem ser contidas por um tratamento com antibióticos que algumas vezes necessita ser combinado com a remoção cirúrgica do tecido linfóide infectado.

As células B em proliferação nos centros germinativos estão sujeitas a processos de mutação que alteram a sequência dos genes de imunoglobulina e recombina

suas sequências deletando o DNA interveniente. Embora estes eventos ocorram em grande parte nos genes das imunoglobulinas, eles também ocorrem em uma baixa frequência em outros genes e de maneira que favorecem a transformação maligna. Tal progressão é encorajada pelo ambiente estimulante fornecido pelas FDCs. A consequência é que a maioria dos linfomas de células B se originam das células do centro germinativo.

### 9-9 Citocinas produzidas por células T auxiliares determinam como as células B trocam o isotipo de sua imunoglobulina

No Capítulo 4 viu-se como as primeiras imunoglobulinas produzidas pelas células B são das classes IgM e IgD, mas após a ativação das células B pelo antígeno, elas podem trocar seu isotipo de cadeia pesada para produzir IgG, IgA ou IgE. A troca de isotipo acontece nas células B ativadas principalmente dentro dos centros germinativos, e o isotipo para o qual uma célula B irá mudar é determinado por interações cognatas com as células T auxiliares. O isotipo específico para o qual a troca é realizada depende das citocinas secretadas pelas células T auxiliares. Os papéis das citocinas individuais na troca de isotipo nas cadeias pesadas de imunoglobulinas de camundongos estão resumidos na **Figura 9.16**. As citocinas secretadas pelas células  $T_H2$  - IL-4, IL-5 e TGF- $\beta$  são as predominantes. Elas iniciam a resposta de anticorpo ativando as células B virgens para se diferenciarem em células plasmáticas secretoras de IgM e também induzem a produção de outros isotipos de anticorpos que incluem, no homem, os anticorpos IgG2 e IgG4 que opsonizam fracamente, assim como IgA e IgE. Contudo, o interferon (IFN)- $\gamma$ , uma citocina característica produzida por células  $T_H1$ , faz com que as células B produzam as subclasses de imunoglobulinas IgG2 e IgG3 (em camundongos) e no homem a IgG1, um anticorpo que opsoniza fortemente.

As citocinas das células T induzem a troca de isotipos pela estimulação de fatores de transcrição das regiões de troca localizados a 5' de cada gene C de cadeia pesada. Por exemplo, quando as células B ativadas são expostas a IL-4, a transcrição de um local acima da região de troca de C $\gamma$ 1 e C $\epsilon$  pode ser detectada um dia ou dois antes que ocorra a troca. Os baixos níveis de transcrição que ocorrem nos loci das imunoglobulinas antes do rearranjo (ver *Seção 6-8*, p. 170) fazem com que a transcrição possa relaxar a cromatina tornando as regiões de troca acessíveis à maquinaria de recombinação somática que irá colocar um novo gene C em justaposição com a sequência da região V.

A indução da troca de isotipo por células T auxiliares cognatas requer, ainda, a ligação do CD40 da superfície da célula B pelo ligante CD40 das células T. A importância das células T auxiliares e da interação CD40-ligante CD40 para a troca de isotipo é visível nos pacientes com imunodeficiência que não possuem o ligante CD40. Estes pacientes produzem níveis anormais extremamente altos de IgM no soro sanguíneo, essa condição é denominada a **síndrome de hiper-IgM**, porém

Influência das citocinas na troca de isotipo de anticorpo							
Citocina	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE
IL-4	Inibe	Inibe	Induz		Inibe		Induz
IL-5						Aumento da produção	
IFN- $\gamma$	Inibe	Induz	Inibe		Induz		Inibe
TGF- $\beta$	Inibe	Inibe		Induz		Induz	

**Figura 9.16** Diferentes citocinas induzem as células B a trocar para isotipos diferentes de imunoglobulinas. As citocinas individuais podem induzir (verde), aumentar (amarelo) ou inibir (vermelho) a troca de imunoglobulina e síntese para um determinado isotipo. Os efeitos aparentemente inibidores são devidos, em grande parte, ao efeito positivo das citocinas na troca para outro isotipo. Esta conclusão é resultado de experimentos com células B de camundongos. Existem diferenças no homem, mas elas ainda não estão totalmente esclarecidas. Por exemplo, a troca para IGA no homem envolve o TGF- $\beta$  e IL-10, e não a IL-5.

praticamente nenhuma IgG e IgA são produzidas devido à incapacidade de troca de isotipos por suas células B. Eles não podem produzir uma resposta de anticorpos contra antígenos timo-dependentes e seus tecidos linfoides secundários não possuem centros germinativos (Figura 9.17), demonstrando a importância das interações entre o CD40 e o ligante CD40 nas células T auxiliares. Algumas funções da imunidade mediada por células também estão prejudicadas nestes pacientes que são, na sua maioria, homens pelo fato do gene para o ligante CD40 estar localizado no cromossomo X.

### 9-10 Citocinas produzidas por células T auxiliares determinam a diferenciação das células B ativadas pelo antígeno em células plasmáticas ou células de memória

A interação de uma célula T auxiliar antígeno-específica com os centrócitos mutados, que sobreviveram à seleção nos centros germinativos, tem diversos propósitos. O comprometimento mútuo dos ligantes e receptores nas duas células produz uma troca de sinais que induzem a posterior proliferação das células T e células B. Este fato expande a população de células B selecionadas com isotipos trocados e de alta afinidade. Células B específicas são ainda direcionadas para vias de diferenciação que levam as células plasmáticas ou as células B de memória.

No auge da resposta imune adaptativa, quando a principal necessidade é por grandes quantidades de anticorpos para combater uma infecção, os centrócitos que são selecionados deixam o centro germinativo e se diferenciam sob a influência da IL-10 em células plasmáticas produtoras de anticorpos. Estas células se diferem de diversas maneiras das células B virgens que foram selecionadas pelo antígeno (Figura 9.18). Nos estágios finais de uma resposta imune bem-sucedida com a eliminação da infecção, os centrócitos se diferenciam sob a influência da IL-4 em células B de memória de vida longa, que possuem isotipos trocados e receptores de antígenos de alta afinidade. As células plasmáticas são células B efetoras que produzem anticorpo para lidarem com as infecções diárias, ao passo que as células B de memória representam um investimento na prevenção de infecções futuras pelo mesmo patógeno se a infecção atual foi eliminada com sucesso (Figura 9.19).

### Resumo

As células B respondem aos antígenos-específicos tornando-se ativadas, proliferando e se diferenciando. Elas se tornam, então, células plasmáticas que sintetizam e secretam grandes quantidades de anticorpos. A ativação de uma célula B virgem madura, porém, requer sinais produzidos por seu receptor de antígeno, e a maioria das células B também necessitam de sinais adicionais que são produzidos somente por uma interação com uma célula T auxiliar antígeno-específica cognata. Sinais de

Linhagem de célula B	Propriedade					
	Intrínseca			Induzível		
	Ig de superfície	MHC de classe II de superfície	Alta taxa de secreção Ig	Crescimento	Hipermutação somática	Troca de isotipo
 Célula B em repouso	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
 Célula plasmática	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

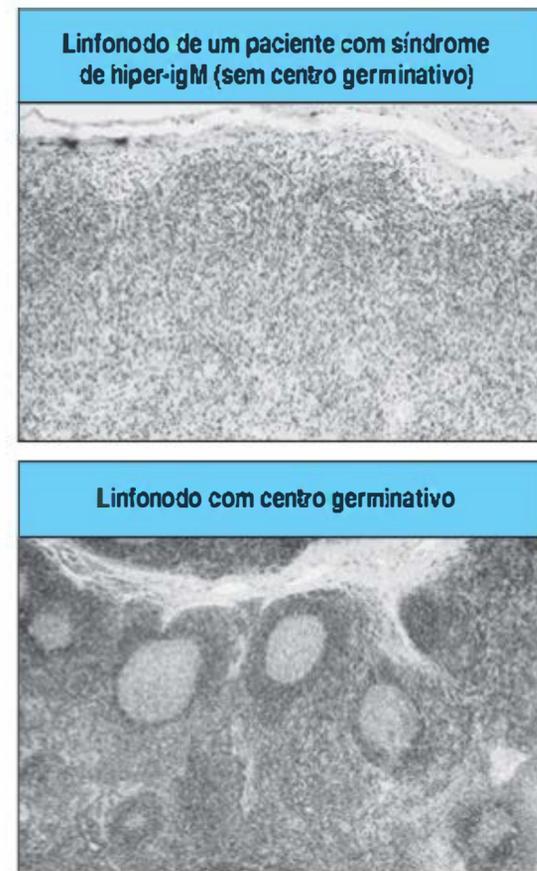
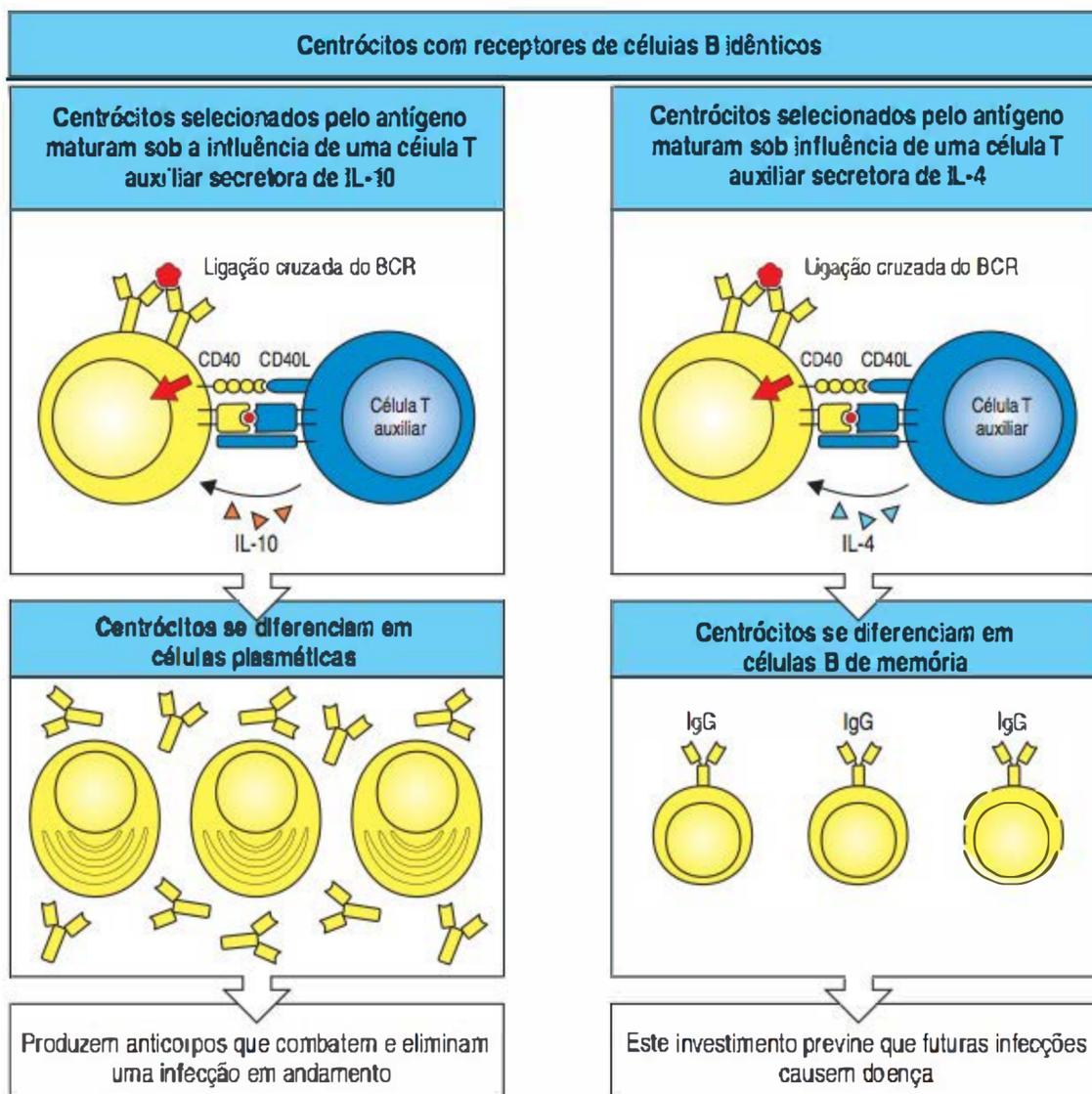


Figura 9.17 Comparação de um linfonodo normal com um linfonodo com síndrome de hiper-IgM. Imagem inferior cortesia de Antonio Perez-Atayde.

Figura 9.18 Comparação entre as células B em repouso e as células plasmáticas. As células B em repouso expressam um receptor de antígeno na forma de imunoglobulina de superfície e podem capturar antígenos proteicos e apresentá-los como um complexo peptídeo:MHC de classe II. Assim, elas podem ativar as células T auxiliares. Seus genes de imunoglobulinas podem ainda passar por hipermutação somática originando uma progênie com especificidade alterada de imunoglobulina. A célula plasmática, ao contrário, é uma célula B terminalmente diferenciada, dedicada à síntese e à secreção de anticorpo solúvel. Ela não se divide mais e sua especificidade de anticorpo não pode ser mudada.

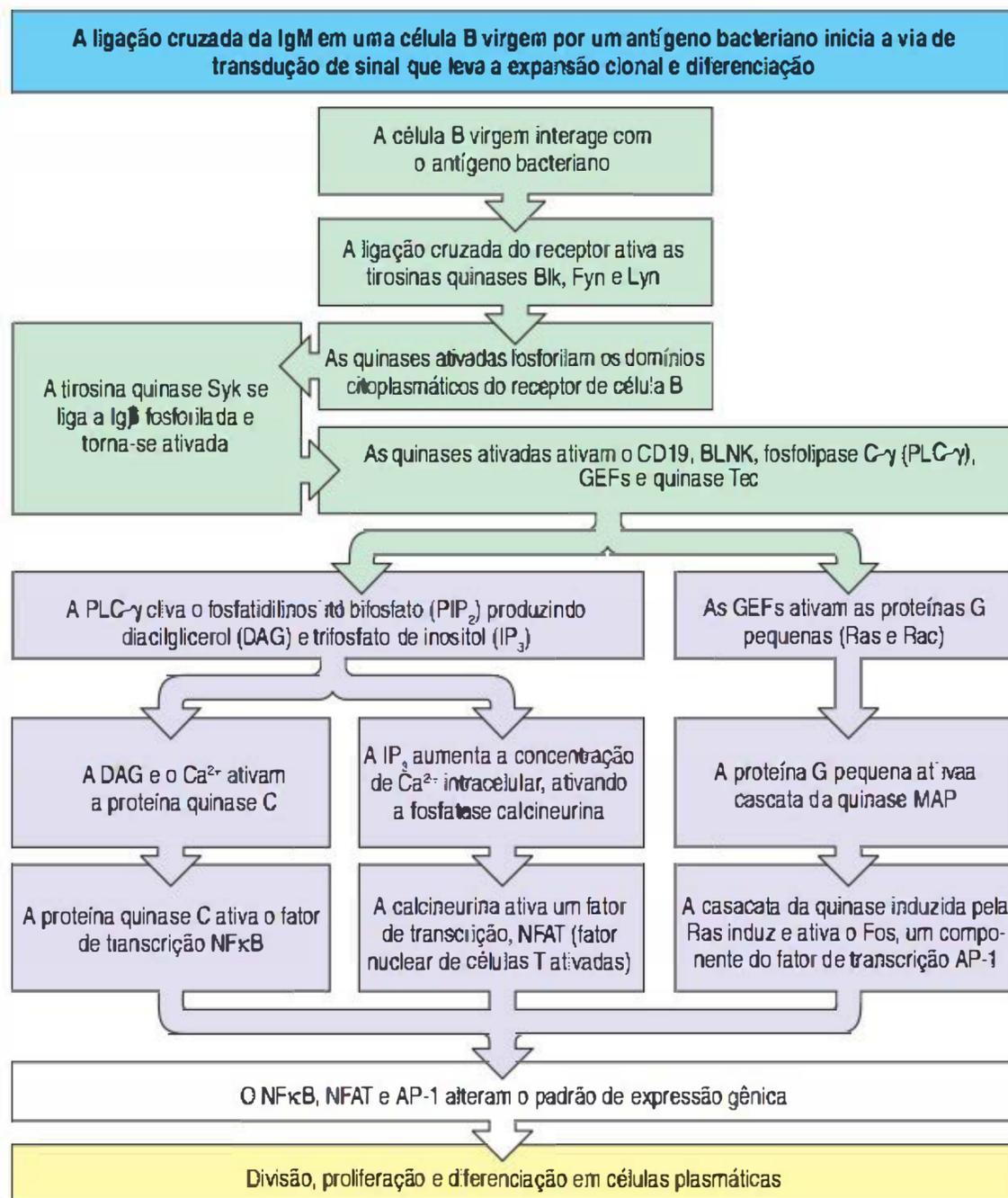


**Figura 9.19** As citocinas produzidas por células T auxiliares determinam se os centrócitos se diferenciam em células plasmáticas ou em células B de memória. Os centrócitos com imunoglobulinas de alta afinidade idênticas podem se diferenciar em células plasmáticas (quadro à esquerda) ou em células B de memória (quadro à direita), dependendo da citocina secretada por suas células T auxiliares cognatas.

ativação são, também, emitidos por meio do correceptor de célula B, quando ele é simultaneamente ligado com o receptor de antígeno. As vias de sinalização utilizadas para ativar as células B estão resumidas na [Figura 9.20](#). Elas são similares às aquelas usadas para ativar as células T. Os primeiros anticorpos produzidos são sempre IgM, o contato posterior com as células T auxiliares efetoras é necessário para as células B ativadas sofrerem troca de isotipo, hipermutação somática e maturação da afinidade dentro dos centros germinativos dos órgãos linfoides secundários. Isso tudo requer um tempo durante o qual o patógeno pode se multiplicar, disseminar do foco da infecção e causar a doença. Contudo, se o hospedeiro sobreviver, populações expandidas de anticorpos de alta afinidade e células B de memória, programadas para produzi-los novamente quando necessário irão permanecer na circulação. Alguns antígenos, principalmente determinados componentes das paredes celulares e cápsulas bacterianas, são capazes de induzir uma resposta rápida de anticorpos que não necessita o auxílio das células T. Estes antígenos timo-independentes são de dois tipos. Antígenos TI-1 se ligam a um segundo receptor que emite sinais para mitose e diferenciação, além daqueles produzidos pelo receptor de antígeno de células B. Os antígenos TI-2 são em geral macromoléculas de superfície celular microbiana com epítomos repetitivos que estão presente em altas densidades nas superfícies microbianas e realizam inúmeras ligações cruzadas entre os receptores de antígenos e os correceptores na superfície de células B. Os anticorpos produzidos contra os antígenos TI são predominantemente IgM, e as células que os produzem são frequentemente da linhagem B-1. As respostas aos antígenos TI não induzem memória imunológica nem imunidade de longa duração.

### Funções efetoras dos anticorpos

A troca de isotipo diversifica as funções dos anticorpos pela troca das regiões constantes das cadeias pesadas durante a resposta das células B a uma infecção.



**Figura 9.20** Diagrama simplificado das vias de sinalização intracelular iniciada pela ligação cruzada dos receptores de célula B pelo antígeno nas células B virgens. Estas vias são similares às que atuam nas células T virgens expostas ao antígeno (ver Figura 8.16, p. 224), porém alguns componentes, como as quinases Blk, são específicos das células B.

As diferenças entre os isotipos têm diversas funções. Pela variação do número de sítios de ligação de antígeno e a flexibilidade de seu movimento, as diferenças isotípicas alteram a força com a qual os anticorpos se ligam aos patógenos e aos antígenos. Eles também alteram a capacidade dos anticorpos de ativar o complemento e apresentar os patógenos aos fagócitos para a destruição (ver Figura 4.32, p. 118). Vários tipos celulares possuem receptores de superfície que se ligam as regiões constantes do anticorpos de uma determinada classe ou subclasse independente da especificidade antigênica do anticorpo. Alguns destes receptores são expressos pelo epitélio e levam o anticorpo para sítios anatômicos que não seriam acessíveis de outra maneira. Outros são levados por células efetoras permitindo que as células capturarem os patógenos ligados aos anticorpos ligados matando-os ou eliminando-os do organismo. Nesta parte do capítulo consideramos como as funções complementares dos anticorpos de diferentes isotipos fornecem imunidade eficaz contra os patógenos encontrados nos diferentes ambientes do corpo humano.

### 9-11 IgM, IgG e IgA monoméricas protegem os tecidos internos do organismo

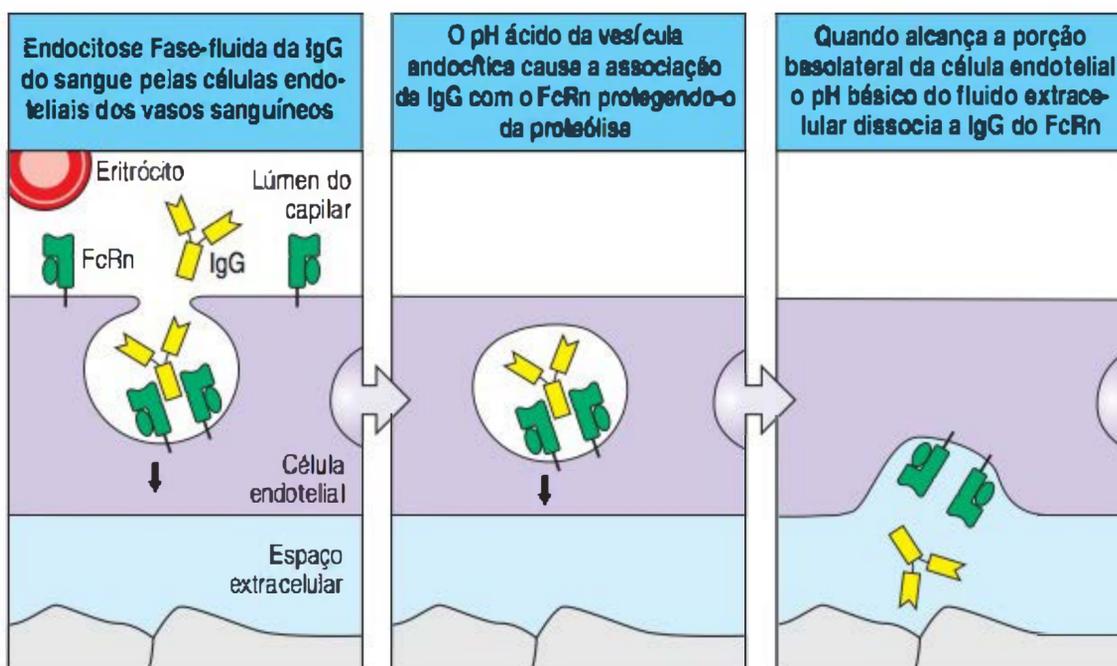
Em qualquer resposta de anticorpo, o IgM é o primeiro anticorpo produzido. Ele é secretado como um pentâmero pelas células plasmáticas na medula óssea, baço e cordões medulares dos linfonodos. A IgM entra no sangue e é levada para os locais de infecção, inflamação e dano tecidual em todo o organismo. A natureza pentamé-

rica da IgM permite que ela se ligue fortemente aos micro-organismos e aos antígenos particulados e ative a cascata do complemento pela via clássica. A ativação do complemento reveste o patógeno com C3b, que facilita sua captura e destruição por um fagócito. A principal desvantagem da IgM é que seu grande tamanho reduz a passagem passiva deste isotipo de anticorpo entre o sangue para penetrar no tecido infectado.

A necessidade de grandes quantidades de IgM é reduzida com a continuidade da resposta imune, com a hipermutação somática e com a troca de isotipo das células B. A maturação da afinidade produz moléculas de IgG e IgA monoméricas com dois sítios de ligação de alta afinidade para o antígeno que são tão efetivos quanto os 10 sítios de ligação antigênica da IgM. Estes anticorpos também apresentam a vantagem de serem menores e terem maior capacidade de atingirem o tecido infectado. A IgG é um anticorpo predominantemente sanguíneo, mas a IgA monomérica produzida pelas células B ativadas nos linfonodos ou baço também contribuem.

Para melhorar a chegada da IgG aos tecidos, ela é ativamente transportada do sangue para os espaços extracelulares dos tecidos. As células endoteliais dos vasos sanguíneos realizam pinocitose, a ingestão de pequenas quantidades de fluido extracelular, pela qual elas capturam proteínas plasmáticas para a degradação nos lisossomos. A IgG é a única poupada porque nas condições ácidas nas vesículas endocíticas, a IgG se associa com um receptor de membrana que se liga a porção Fc da IgG. O receptor desvia a IgG dos lisossomos levando-a para a superfície basolateral da célula onde o pH básico do fluido extracelular induz a liberação da IgG do receptor (**Figura 9.21**). Este receptor de transporte é denominado **FcRn** ou receptor do Brambell (FcRB) em homenagem ao cientista que descreveu sua função pela primeira vez. O FcRn tem estrutura similar a uma molécula do MHC de classe I, com os domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  formando um sítio que liga a região Fc do anticorpo. No complexo anticorpo-receptor duas moléculas do FcRn se ligam a região Fc de uma molécula IgG. O FcRn protege seletivamente o IgG do processo de degradação ao qual outras proteínas plasmáticas estão sujeitas e mantém altos níveis de IgG nos fluidos extracelulares dos tecidos conjuntivos. Como consequência, as moléculas de IgG possuem uma meia-vida mais longa que a maioria das outras proteínas plasmáticas. O FcRn é apenas um entre vários receptores celulares que se ligam a porção Fc das imunoglobulinas, denominados **receptores Fc**.

Além de fornecer uma defesa para todos os tecidos alcançados pelo sangue, uma função importante das IgM, IgG e IgA circulantes é impedir as infecções sanguíneas, a septicemia e a disseminação dos micro-organismos, neutralizando aqueles que entram na circulação. As infecções sanguíneas podem ter graves consequências porque o sangue circula de maneira eficaz distribuindo células e moléculas para todas as partes do organismo.

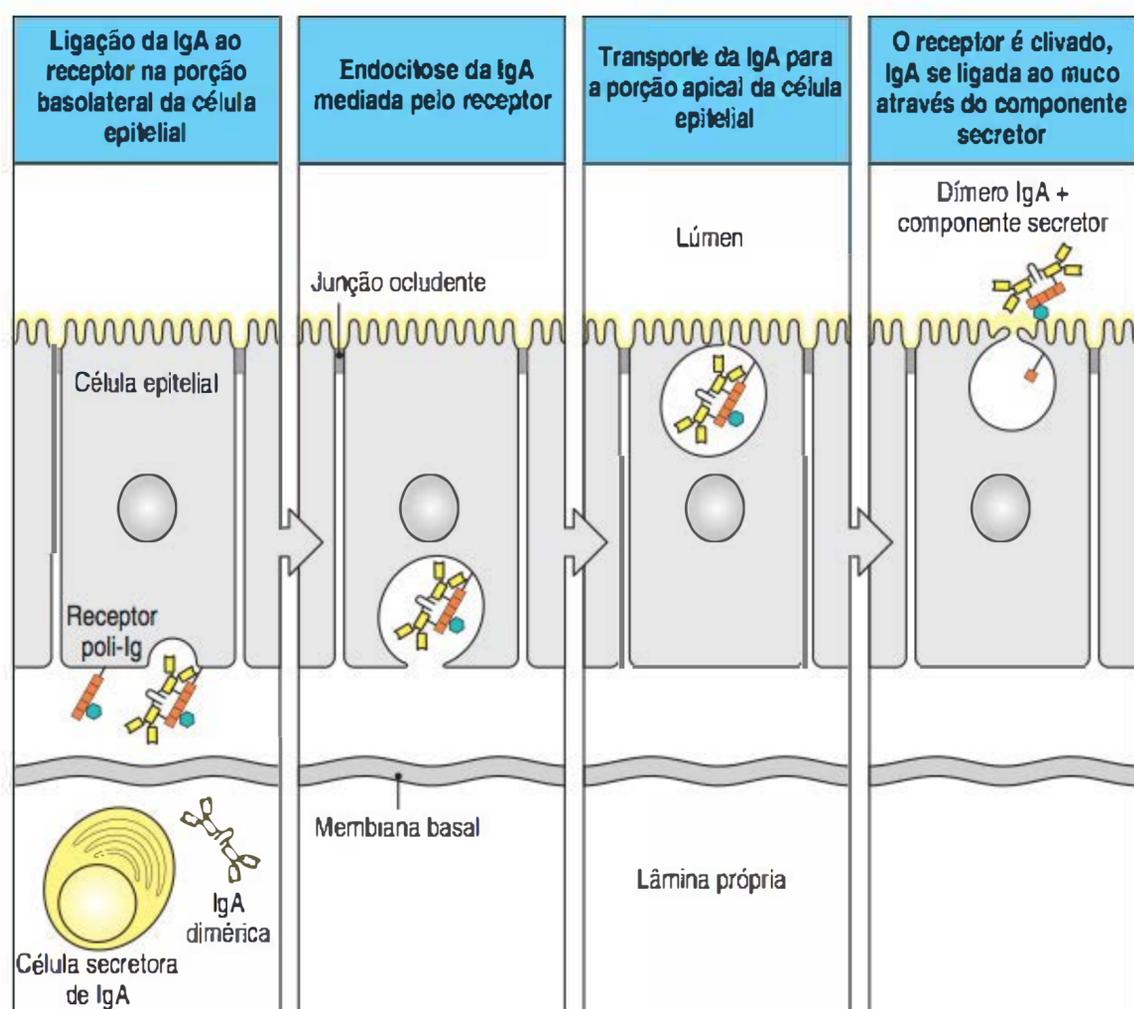


**Figura 9.21** O receptor FcRn transporta a IgG da corrente sanguínea para os espaços extracelulares. Na porção apical (luminal) da célula endotelial, a IgG e outras proteínas séricas são ativamente levadas por pinocitose de fase fluida. Na vesícula endocítica, o pH torna-se ácido e cada molécula IgG se associa com duas moléculas de FcRn. O FcRn leva a IgG para a porção basolateral da célula e para longe da atividade degradativa dos lisossomos celulares. Na porção basal da célula, o pH básico dissocia o complexo de IgG e FcRn, e a IgG é liberada para os espaços extracelulares.

## 9-12 A IgA dimérica protege as superfícies das mucosas do organismo

Enquanto a IgM, a IgG e a IgA monomérica fornecem funções de ligação ao antígeno dentro de fluidos e tecidos do organismo, a IgA dimérica protege as superfícies da mucosa epitelial que se comunicam com o ambiente externo e são particularmente vulneráveis a infecções. Esse epitélio inclui o revestimento do trato gastrointestinal, olhos, nariz, garganta, tratos respiratórios, urinário, genital e glândulas mamárias. A IgA dimérica é produzida na lâmina própria nas placas de tecidos linfoides associados a mucosa. A lâmina própria é o tecido conjuntivo que forra a membrana basal do epitélio da mucosa. Nestes tecidos as respostas de células B e células T antígeno-específicas são desenvolvidas contra as infecções locais. Contudo, a célula plasmática secretora de IgA está localizada em um lado do epitélio e seus patógenos-alvo estão do outro. Para alcançar seus alvos, as moléculas IgA diméricas são transportadas individualmente através do epitélio por meio de um receptor localizado na superfície basolateral das células epiteliais.

A forma dimérica da IgA, mas não a monomérica, se liga a um receptor de superfície celular da superfície basolateral das células epiteliais, denominado **receptor poli-Ig** devido a sua especificidade pelos dímeros IgA e pentâmeros de IgM (**Figura 9.22**). O receptor poli-Ig é constituído por vários domínios semelhantes a imunglobulinas e se ligam covalentemente a IgM e a IgA dimérica por meio de suas cadeias J (ver Figuras 4.29 e 4.33, p. 115 e 118) com as quais produzem uma ponte dissulfeto. Durante a ligação, a IgA dimérica é levada para o interior da célula por meio de endocitose mediada por receptor e é carregada pelo complexo anticorpo-receptor a partir da superfície apical nas vesículas endocíticas. O transporte mediado por receptor de uma macromolécula de um lado de uma célula para o outro é conhecido como **transcitose**. Quando a IgA ligada ao receptor aparece na superfície apical da célula, a protease cliva o receptor poli-Ig nos sítios entre a região de ancoramento à membrana e o sítio da ligação da IgA. A IgA dimérica é liberada da membrana ainda ligada a um pequeno fragmento do receptor



**Figura 9.22** A transcitose da IgA dimérica através do epitélio é mediada pelo receptor poli-Ig. A IgA dimérica é produzida principalmente por células plasmáticas localizadas logo abaixo da membrana basal do epitélio do intestino, trato respiratório, glândulas lacrimais e glândulas salivares. A IgA dimérica ligada a cadeia J se difunde através da membrana basal e se liga ao receptor poli-Ig na superfície basolateral de uma célula epitelial. A ligação ao receptor é por meio dos domínios constantes  $C_{H3}$  das cadeias pesadas de IgA. O complexo ligado passa por transcitose através da célula em uma vesícula de membrana e é finalmente liberada nas superfícies apicais. Lá o receptor poli-Ig é clivado, liberando a IgA da membrana da célula epitelial, enquanto ainda permanece ligado a um fragmento do receptor denominado de componente secretor ou peça secretora. O carboidrato (hexágono azul) do componente secretor liga-se ao muco na superfície epitelial, impedindo que a IgA seja eliminada do lúmen intestinal. O fragmento residual ligado a membrana do receptor poli-Ig não é funcional e é degradado.

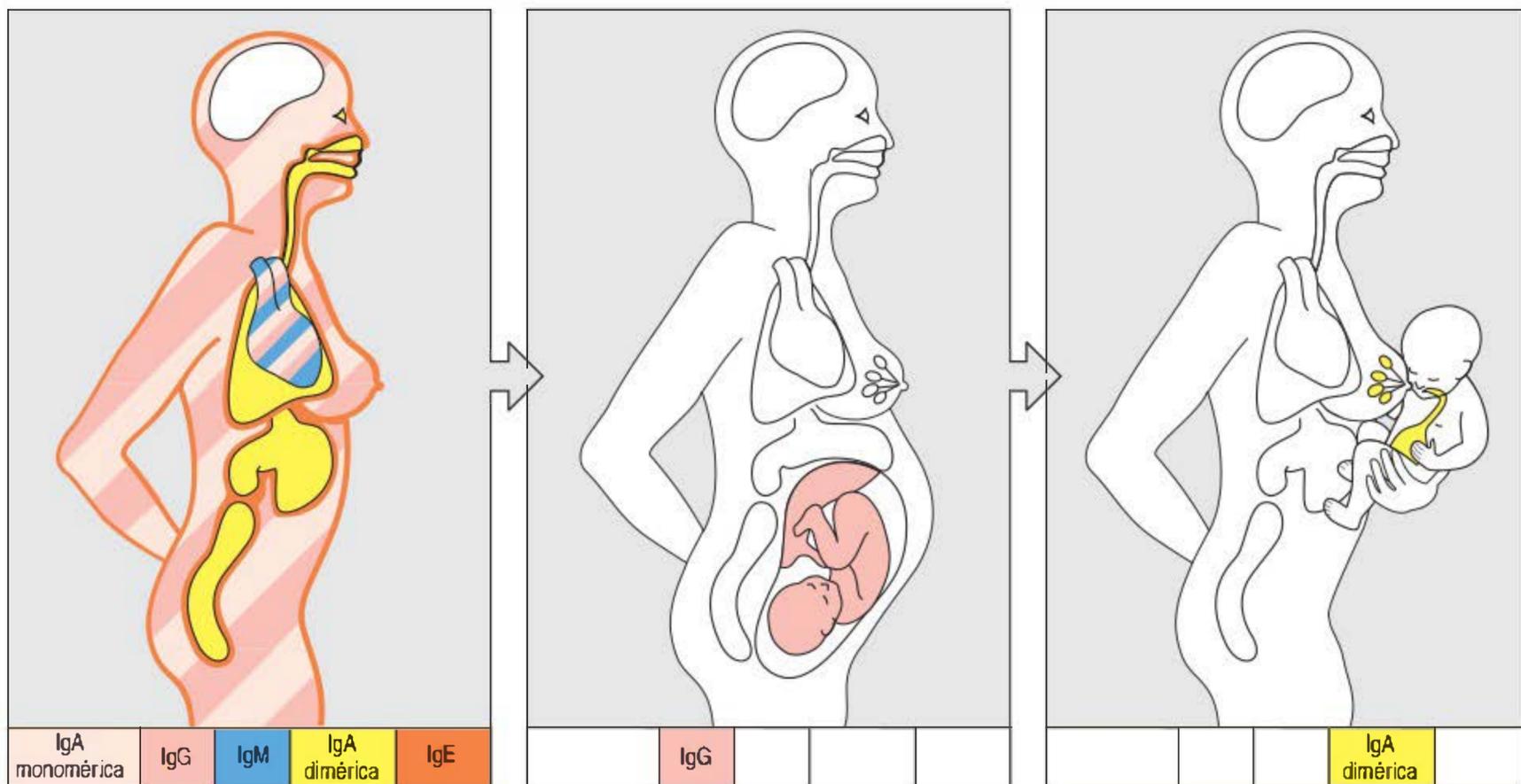
poli-Ig, denominado **componente secretor** ou **peça secretora** da IgA. A IgA é, então, mantida na superfície da mucosa, sendo ligada às mucinas e às glicoproteínas do muco, pelo carboidrato do componente secretor. Quando as moléculas de IgA se ligam a micro-organismos na superfície da mucosa, elas impedem a sua fixação e a colonização do epitélio da mucosa, facilitando a expulsão dos patógenos nas fezes, escarro, lágrimas e outras secreções.

### 9-13 A IgE fornece um mecanismo para eliminação rápida dos patógenos do organismo

Os anticorpos IgE são produzidos pelas células B que foram ativadas nos linfonodos e baço, contudo, diferente da IgM, IgG e IgA monomérica, a IgE passa pouco tempo como anticorpo solúvel na circulação. A IgE é produzida em quantidades menores do que os outros isotipos e rapidamente ligada por um receptor Fc, denominado de FcεRI localizado nos mastócitos residentes no tecido conjuntivo, nos basófilos circulantes e nos eosinófilos ativados presentes nos tecidos da mucosa. O FcεRI liga a IgE com tal força e especificidade que a IgE não pode se dissociar da superfície celular. Ao contrário, as moléculas de IgE revestem os mastócitos esperando se ligar aos patógenos e seus antígenos. Quando um patógeno se liga a IgE em um mastócito e faz ligações cruzadas com duas ou mais moléculas FcεRI na superfície dos mastócitos, ele ativa a secreção de mediadores ativos pela célula que, entre outros efeitos, age no músculo liso causando reações violentas como espirro, tosse, vômito e diarreia, o que força a ejeção dos patógenos dos tratos respiratório e gastrointestinal. A IgE é o isotipo de anticorpo que atua nos tecidos conjuntivos, principalmente subjacentes às superfícies da mucosa, e é especializado na ejeção física dos patógenos e substâncias tóxicas.

Em muitas alergias e na asma, a mesma reação violenta que ejeta os patógenos prejudiciais é ativada por respostas de IgE produzidas contra substâncias inóculas como pólen, que não causa nenhum dano ao organismo humano. Estas reações desnecessárias e debilitantes são os efeitos colaterais de possuir anticorpos altamente especializados e poderosos que defendem contra os patógenos que atacam diferentes partes do organismo humano (Figura 9.23; quadro à esquerda).

**Figura 9.23** Os isotipos de imunoglobulinas são distribuídos seletivamente no organismo e passam da mãe aos recém-nascidos. Quadro à esquerda: em uma mulher saudável (ou homem), a IgM, IgG e IgA monomérica predominam no sangue (indicados esquematicamente pelas cores no coração), sendo a IgG e a IgA monomérica os principais isotipos no fluido extracelular. IgA dimérica predomina nas secreções do epitélio das mucosas. A IgE está principalmente associada com os mastócitos, e é encontrada no tecido conjuntivo abaixo das superfícies epiteliais (particularmente da pele) e tratos respiratório e gastrointestinal. O cérebro não possui imunoglobulinas. Quadro central: durante o seu desenvolvimento intrauterino, o feto não pode produzir suas próprias imunoglobulinas. Para abastecer o feto com anticorpos protetores, a IgG é seletivamente transportada da circulação materna para a circulação fetal pelo FcRn na placenta. Quadro direito: após o nascimento, o trato gastrointestinal do lactente é abastecido com IgA dimérica protetora da mãe, que é o principal componente do leite materno.



## 9-14 Mães fornecem anticorpos protetores para seus filhos antes e após o nascimento

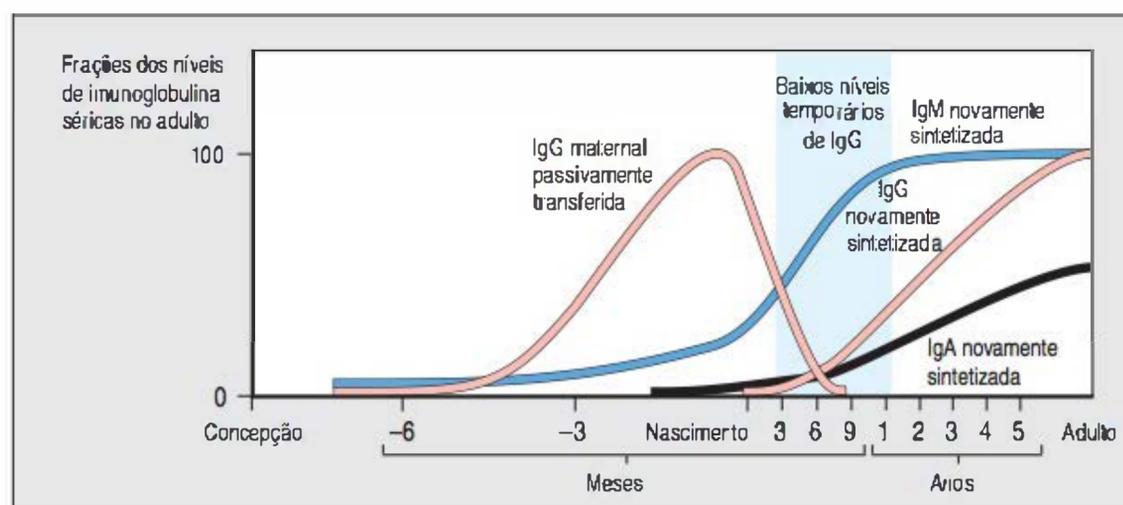
Durante a gravidez, a IgG da circulação materna é transportada através da placenta e entregue diretamente à corrente sanguínea fetal. Este mecanismo é tão eficiente que ao nascimento os lactentes possuem níveis de IgG no plasma tão altos quanto suas mães, bem como uma grande variedade de especificidades antigênicas. A IgG é transportada através da placenta pelo FcRn (ver Figura 9.23; quadro central).

Como resultado deste mecanismo, o bebê terá, ao nascimento, proteção contra os patógenos que provocaram uma resposta de IgG, mas não contra os patógenos que infectam a superfície das mucosas e provocam uma resposta de IgA dimérica secreta. Para corrigir este déficit os lactentes obtêm a IgA dimérica do leite materno, que contém anticorpos contra os micro-organismos para os quais a mãe produziu uma resposta de IgA. Durante o aleitamento materno, a IgA é transferida para o intestino do bebê onde se liga aos micro-organismos impedindo sua ligação com o epitélio do intestino e facilitando sua expulsão nas fezes. A transferência da IgA pré-formada da mãe para a criança durante o aleitamento é um exemplo de **transferência passiva da imunidade** (Figura 9.23; quadro direito). Outro exemplo é a imunoglobulina intravenosa administrada ao paciente com alterações genéticas nas funções de células B (ver Seção 6-8, p. 171).

Durante o primeiro ano de vida, há uma janela de tempo quando todos os lactentes são relativamente deficientes de anticorpos e vulneráveis às infecções. Com o catabolismo da IgG materna e a redução do consumo do leite materno, os níveis de anticorpos caem gradualmente até aos 6 meses de idade, quando o próprio sistema imune do lactente inicia a produção de anticorpos (Figura 9.24). Consequentemente, os níveis de IgG são mais baixos em lactentes com idade entre 3 e 12 meses, período no qual eles são mais suscetíveis às infecções. Este problema é agudo em bebês pré-termos, que iniciam a vida com níveis menores de IgG materno e levam mais tempo que bebês nascidos a termo para alcançar a competência imune após o nascimento.

## 9-15 Anticorpos neutralizantes de alta afinidade previnem a infecção de células por vírus e bactérias

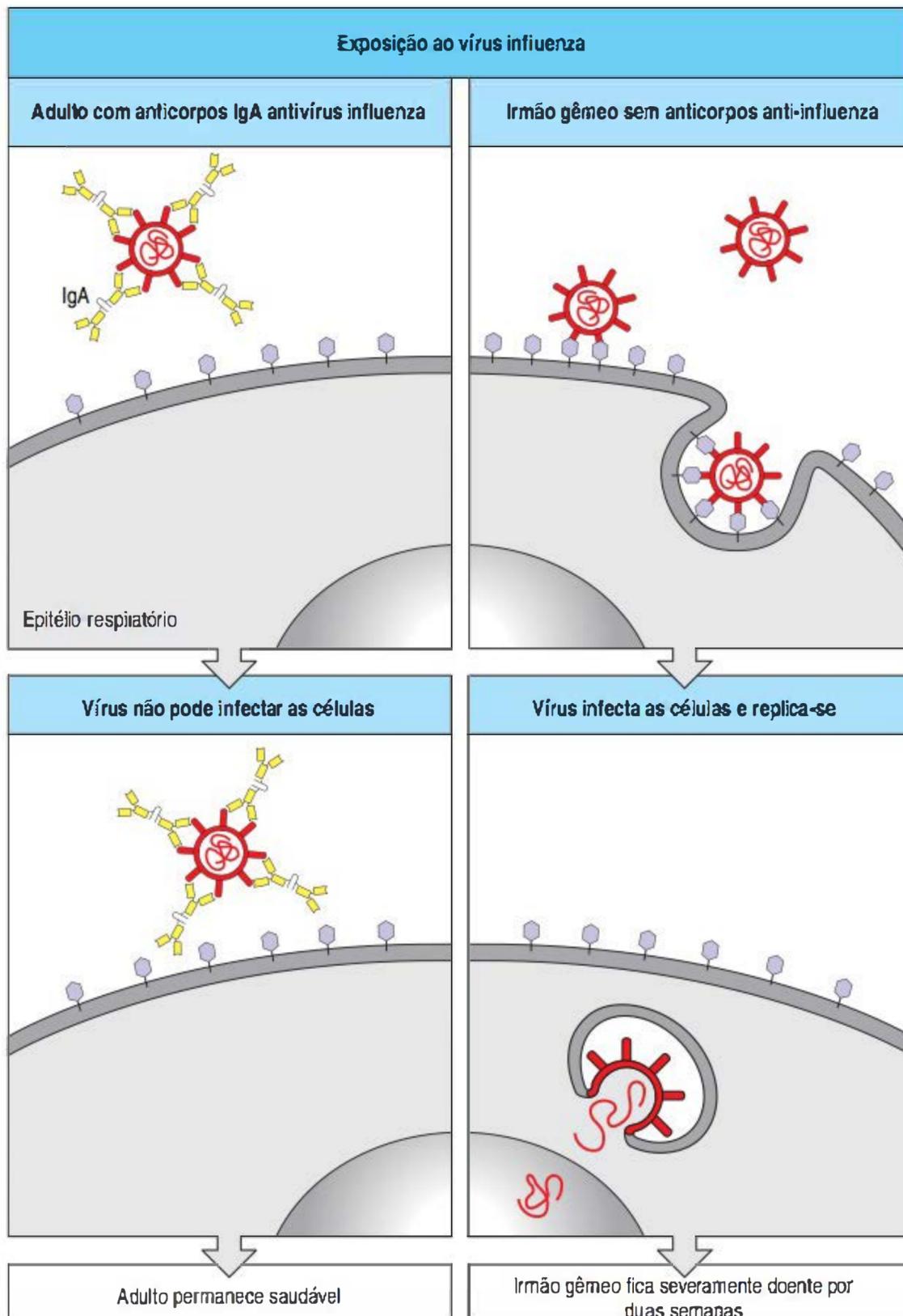
A primeira etapa em uma infecção microbiana envolve a ligação do organismo à superfície externa do corpo humano, em algum local da pele ou superfície das mucosas. Essas ligações são estabelecidas por interações específicas entre um componente da superfície microbiana, que atua como um ligante, e um componente complementar na superfície da célula humana epitelial que o patógeno utiliza como seu receptor. Anticorpos de alta afinidade que se ligam ao ligante microbiano e impedem a ligação do micro-organismo ao epitélio humano interrompem a infecção antes do seu início. Por esta razão esses anticorpos são denominados anticorpos neutralizantes. Os anticorpos neutralizantes são geralmente IgA diméricas porque diversas infecções iniciaram na superfície das mucosas.



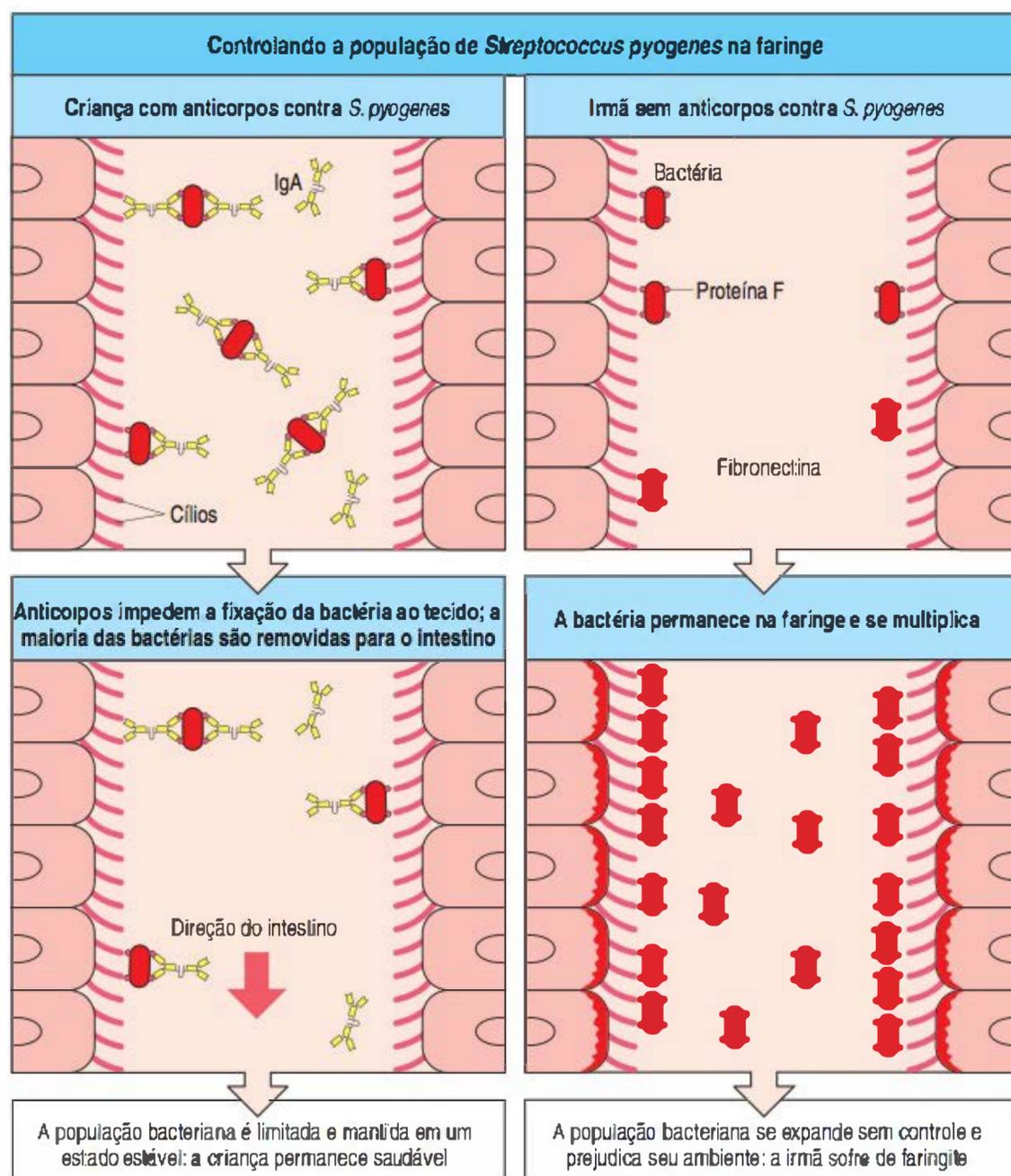
**Figura 9.24** No primeiro ano de vida os lactentes passam por uma redução temporária dos níveis de IgG. Antes do nascimento altos níveis de IgG são fornecidos pela mãe, mas após o nascimento, a IgG materna declina. Embora os lactentes produzam IgM logo após o nascimento, a produção de anticorpos IgG não inicia antes dos 6 meses. O nível total de IgG alcança um mínimo dentro do primeiro ano e então gradualmente aumenta até a vida adulta.

O vírus influenza, que em geral entra no organismo por inalação, infecta as células epiteliais do trato respiratório ligando-se aos oligossacarídeos de suas glicoproteínas de superfície. O vírus se liga aos oligossacarídeos das superfícies celulares por meio do principal componente proteico de seu envelope externo, denominado **hemaglutinina influenza**, pois a proteína pode **aglutinar** ou agregar hemácias pela ligação aos seus oligossacarídeos. Anticorpos neutralizantes que foram produzidos durante uma resposta imune primária contra influenza e outros vírus são os aspectos mais importantes de uma imunidade subsequente contra esses vírus. Esses anticorpos revestem o vírus, inibem sua ligação às células humanas e previnem a infecção (Figura 9.25).

As superfícies das mucosas do organismo humano produzem uma variedade de ambientes que são colonizados por diferentes bactérias. A bactéria se liga às células epiteliais utilizando diversos componentes da superfície, denominadas **adesinas** bacterianas. No *Streptococcus pyogenes*, que habita a faringe e é a causa da dor de garganta, a adesina bacteriana é a proteína de superfície celular denominada pro-



**Figura 9.25** As infecções virais podem ser bloqueadas por anticorpos neutralizantes. O efeito da exposição anual ao vírus influenza é comparado entre um adulto que foi vacinado contra o vírus e que possui anticorpos IgA anti-influenza (quadros à esquerda) neutralizantes, e seu irmão gêmeo idêntico que não se vacinou e não possui anticorpos anti-influenza (quadros à direita). Para que o vírus replique, ele deve entrar na célula. Isto ocorre pela ligação ao ácido siálico da superfície celular por meio da hemaglutinina da superfície viral. Após, ocorre a internalização em um endossoma por meio da fusão do envelope lipídico viral e a membrana do endossoma para liberar o RNA viral no citoplasma. Os anticorpos ligados à hemaglutinina viral impedem que o vírus se ligue à célula e interrompem a infecção na primeira etapa. Os anticorpos mostrados aqui são dímeros IgA, a forma como a IgA é produzida e secretada na superfície das mucosas, assim como do trato respiratório por onde o vírus influenza entra no organismo.



**Figura 9.26** As infecções bacterianas causadoras de doenças nas superfícies das mucosas podem ser prevenidas pelos anticorpos neutralizantes.

Os quadros esquerdos representam a faringe de uma criança que sofreu de infecções na garganta e está produzindo anticorpos IgA neutralizantes contra o agente causador, a bactéria *Streptococcus pyogenes*. Os anticorpos revestem a bactéria e alteram sua habilidade de ligar a fibronectina na matriz extracelular e permanecem na faringe. Isto mantém a população bacteriana em número que não cause doença. Os quadros à direita representam a faringe da irmã mais nova da criança que não contraiu infecções na garganta previamente e não desenvolveu anticorpos neutralizantes contra o *S. pyogenes*. Na ausência de anticorpos, o tamanho da população bacteriana não é adequadamente regulado e, sob condições favoráveis, pode expandir, causando dano na superfície de mucosa, induzindo a inflamação. Isto resulta em faringite e em uma resposta imune adaptativa que produz anticorpos neutralizantes contra *S. pyogenes*.

teína F, que se liga a fibronectina, uma grande glicoproteína componente da matriz extracelular. Anticorpos IgA secretados, específicos para proteína F, limitam o crescimento da população residente de *S. pyogenes* impedindo que ele cause a doença. Apenas quando este controle é perdido, pelo aparecimento de novas cepas bacterianas que não são neutralizadas pelos anticorpos existentes, ou pela presença de uma infecção adicional ou outro estresse, ocorrerá dor de garganta. Em geral, os anticorpos IgA contra adesinas limitam as populações bacterianas aos tratos gastrointestinal, respiratório, urinário e reprodutivo e impedem as infecções causadoras de doenças nestes tecidos (Figura 9.26).

### 9-16 Anticorpos IgG e IgA de alta afinidade são usados para neutralizar toxinas microbianas e venenos animais

Muitas bactérias secretam toxinas que causam doença alterando o funcionamento normal das células humanas (Figura 9.27). Para ter este efeito, uma toxina bacteriana deve primeiro se ligar a um receptor específico na superfície da célula humana. Em algumas toxinas, por exemplo, a toxina da difteria e tétano, a atividade de ligação ao receptor é desempenhada por uma cadeia polipeptídica e a função tóxica por outra.

Anticorpos que se ligam ao polipeptídeo ligador do receptor podem ser suficientes para neutralizar a toxina (Figura 9.28), e as vacinas para difteria e tétano atuam a partir deste princípio. Elas são moléculas de toxinas modificadas denominadas

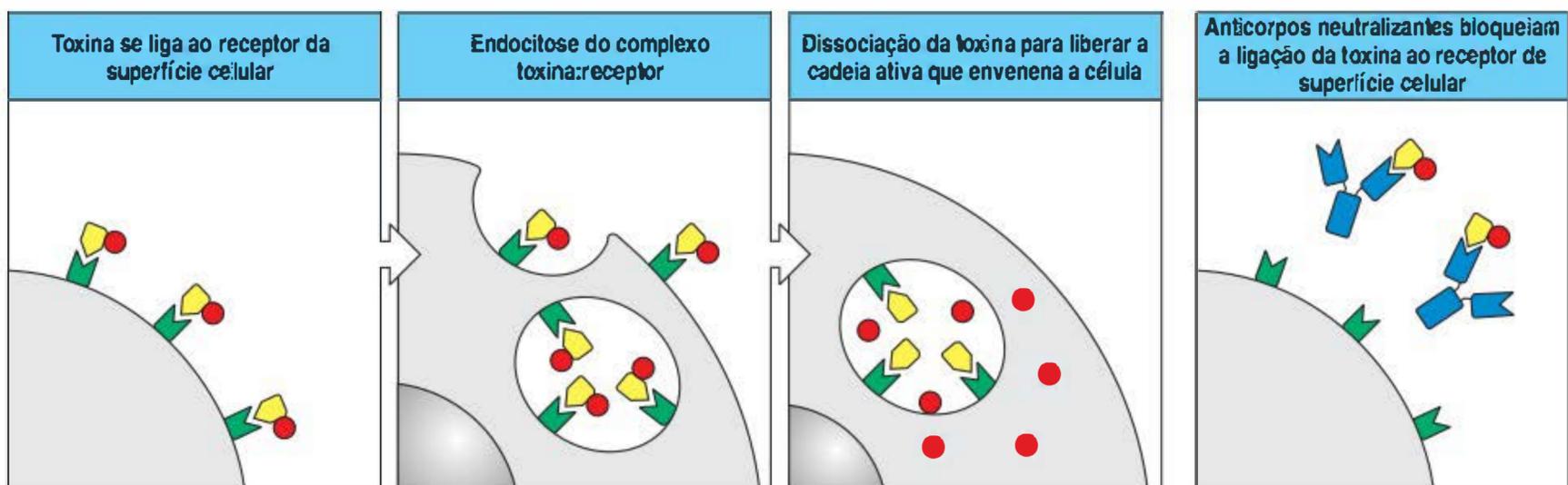
Doença	Organismo	Toxina	Efeitos <i>in vivo</i>
Tétano	<i>Clostridium tetani</i>	Toxina tetânica	Bloqueia a ação inibidora neuronal levando à contração muscular crônica
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina diftérica	Inibe a síntese de proteína levando ao dano da célula epitelial e miocardite
Gangrena gasosa	<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina clostridial $\alpha$	Ativação da fosfolipase, levando à morte celular
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina colérica	Ativa a adenilato ciclase, eleva o AMPc nas células levando a mudanças nas células epiteliais intestinais que causam perda de água e eletrólitos
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	Complexo tóxico de antraz	Aumenta a permeabilidade vascular levando à edema, hemorragia e colapso circulatório
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	Toxina botulínica	Bloqueia a liberação de acetilcolina levando à paralisia
Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>	Toxina pertussis Citotoxina traqueal	Ribosilação de ADP da proteína G levando à linfocitose Inibe o movimento ciliar e causa perda de células epiteliais
Febre escarlatina	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Toxina eritrogênica Leucocidinas Streptolisinas	Causa vasodilatação, levando à erupção da febre escarlatina Mata os fagócitos, permitindo a sobrevivência bacteriana
Envenenamento alimentar	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxina estafilocócica	Atua nos neurônios intestinais para induzir o vômito. É também um potente mitógeno de célula T (superantígeno SE)
Síndrome do choque tóxico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina da síndrome do choque tóxico	Causa hipotensão e perda de pele. É também um potente mitógeno de célula T (superantígeno TSST-1)

**Figura 9.27** Muitas doenças comuns são causadas por toxinas bacterianas. Apresentamos aqui vários exemplos de exotoxinas ou toxinas secretadas. A bactéria ainda produz endotoxinas ou toxinas não secretadas, que geralmente só são liberadas quando a bactéria morre. Endotoxinas, como lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), são importantes na patogênese da doença, porém suas interações com o hospedeiro são mais complicadas do que aquelas das exotoxinas e são menos entendidas.

**toxoides**, em que a cadeia tóxica foi desnaturada para remover sua toxicidade. Durante a imunização anticorpos neutralizantes protetores são produzidos contra a cadeia de ligação do receptor.

As toxinas bacterianas são potentes em baixas concentrações, uma única molécula da toxina diftérica é suficiente para matar uma célula. Para neutralizar uma toxina bacteriana o anticorpo deve ser de alta afinidade e irreversível em sua ligação à toxina. Ele também deve ser capaz de penetrar nos tecidos até os locais onde as toxinas estão sendo liberadas. A IgG de alta afinidade é a principal fonte de anticorpos neu-

**Figura 9.28** A neutralização de toxinas pelos anticorpos IgG protege as células da ação da toxina. As toxinas proteicas produzidas por muitas bactérias são geralmente de construção modular. Uma parte da toxina se liga a um receptor celular, o que permite que a toxina seja internalizada, desta forma a segunda parte envenena a célula. Anticorpos IgG neutralizantes de alta afinidade ligam-se à parte da toxina que se liga ao receptor e impede sua entrada na célula.



tralizantes para os tecidos do organismo humano, ao passo que dímeros de IgA de alta afinidade atuam da mesma forma na superfície das mucosas.

Cobras venenosas, escorpiões e outros animais introduzem venenos contendo polipeptídeos tóxicos no homem por meio de picadas ou ferroadas. No caso de alguns venenos, uma única exposição é suficiente para causar dano tecidual severo ou mesmo a morte, nestas situações a resposta primária do sistema imune é muito lenta para ajudar. Devido à raridade de exposição a esses venenos, vacinas protetoras contra eles ainda não foram desenvolvidas. Para pacientes que tenham sido mordidos por cobras ou outras criaturas venenosas a terapia de preferência é a infusão de anticorpos específicos para o veneno. Estes anticorpos são produzidos por animais domésticos de grande porte, como cavalos imunizados com o veneno. A transferência de anticorpos protetores desta maneira é denominada **imunização passiva** e é análoga ao modo pelo qual os recém-nascidos adquirem imunidade passiva de suas mães (ver Seção 9-14).

### 9-17 A ligação da IgM ao antígeno na superfície do patógeno ativa o complemento pela via clássica

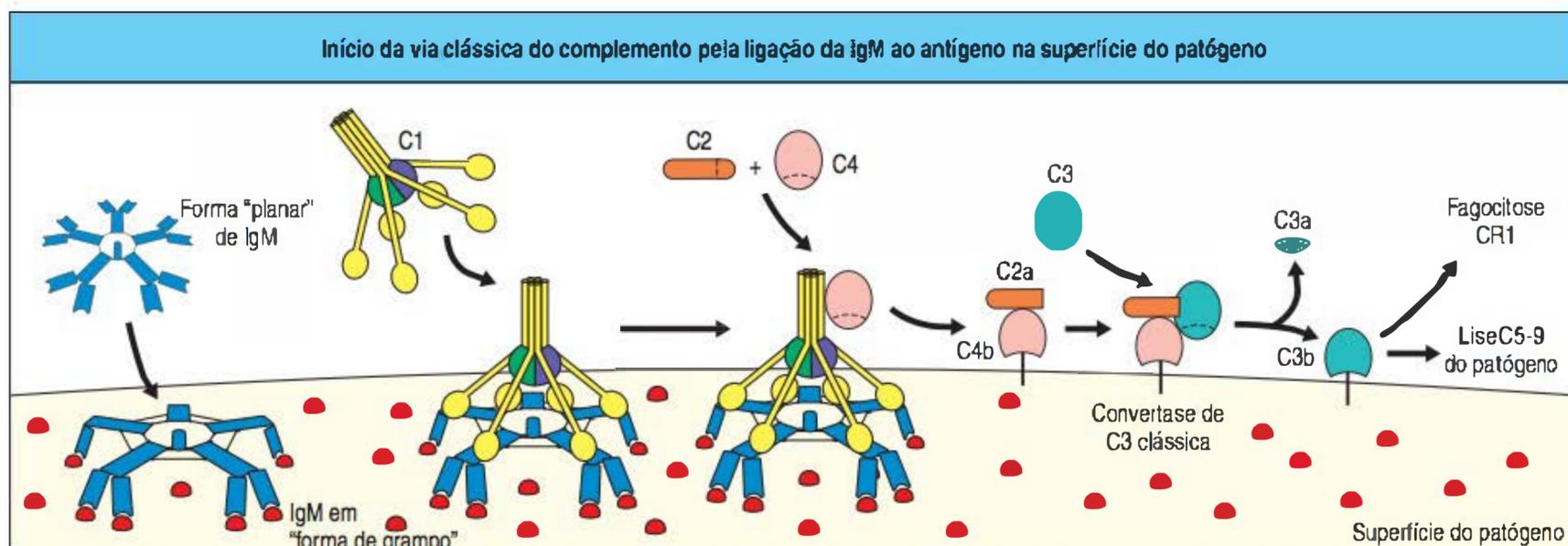
Apenas uma fração dos anticorpos tem um efeito inibidor direto na capacidade de viver e se replicar dos patógenos no organismo humano. O resultado mais comum é que os anticorpos ligados aos patógenos recrutam outras moléculas e células do sistema imune, que então irão matar ou eliminar os patógenos do organismo. Um modo pelo qual os anticorpos marcam os patógenos para a destruição é pela ativação da via clássica do complemento. No Capítulo 2 viu-se como a via clássica é iniciada quando a proteína C reativa se liga a superfície bacteriana. Uma ativação similar da via clássica ocorre quando os anticorpos de alguns isotipos, mas não de todos, se ligam às superfícies dos patógenos. Os anticorpos mais eficazes na ativação do complemento são as IgM e IgG3 (Figura 9.29).

No caso da IgM, o primeiro anticorpo produzido na resposta imune primária, a ativação do complemento é o principal mecanismo pelo qual ele recruta células efetoras para os locais de infecção. Por si só a IgM pentamérica não ativa o complemento devido a sua conformação planar que não pode ligar o componente C1q do C1, primeiro passo necessário na via clássica. Ao se ligar à superfície do patógeno, a IgM muda sua conformação para o que é denominado forma de "grampo". Nesta forma o sítio de ligação para o C1q na porção Fc de cada monômero de IgM se torna acessível ao C1q. A ligação do C1q em múltiplos pontos da IgM é necessária para que se obtenha uma interação estável, mas é facilmente obtida porque a IgM possui cinco sítios de ligação para o C1q, e o C1q possui seis sítios de ligação para a IgM (Figura 9.30). A interação do C1q com a IgM é similar à sua interação com a proteína C reativa, outra proteína pentamérica com cinco sítios de ligação para o C1q (Figura 9.31).

Isotipo do anticorpo	Capacidade relativa de fixar o complemento
IgM	+++
IgD	-
IgG1	++
IgG2	+
IgG3	+++
IgG4	-
IgA1	+
IgA2	+
IgE	-

**Figura 9.29** Classes e subclasses de anticorpos diferem em sua capacidade de ativar e fixar o complemento. Os isotipos IgM e IgG3 são os mais eficazes na ativação da cascata do complemento.

**Figura 9.30** Iniciação da via clássica da ativação do complemento pela ligação da IgM à superfície do patógeno. Quando a IgM pentamérica solúvel na conformação "planar" estabelece múltiplas ligações com o antígeno na superfície do patógeno, ela adota a conformação em "forma de grampo" e expõe seus sítios de ligação para o componente C1q de C1. O C1 ativado então cliva C2 e C4, e os fragmentos de C2a e C4b formam a convertase clássica C3 na superfície do patógeno. A conversão do C3 em C3b leva a ligação do C3b à superfície do patógeno e recrutamento de funções efetoras.

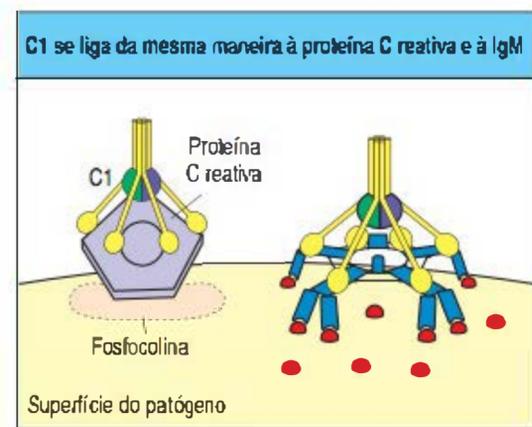


A ligação de IgM ao C1q ativa as serinas proteases C1r e C1s que são os componentes enzimaticamente ativos do C1. O primeiro a ser ativado é o C1r que então cliva e ativa o C1s. O C1s ativado é a protease que liga, cliva e ativa os componentes C4 e C2 da via clássica. Os fragmentos de C4b que se tornam covalentemente ligados a superfície do patógeno ligam o C2b, reunindo a convertase C3 clássica, C4bC2a (ver Figura 2.41, p. 61). A convertase C3 clássica cliva o C3 em C3b e C3a, e uma vez que o C3b se torna covalentemente ligado ao patógeno, ele amplifica a resposta pela reunião da convertase C3 da via alternativa (C3bBb). No final da reação de fixação do complemento, a maioria dos fragmentos C3b que revestem a superfície do patógeno ao redor do complexo de iniciação antígeno-anticorpo, foram produzidos pela convertase alternativa (Figura 9.32). Este é outro exemplo de uma situação na qual a imunidade adaptativa proporciona especificidade para a reação e a imunidade inata proporciona a força. Uma vez que o patógeno foi recoberto pelo C3b, ele pode ser eficientemente fagocitado por um neutrófilo ou macrófago usando seu receptor do complemento CRI. No caso de alguns patógenos, como a bactéria *Neisseria*, a via clássica de ativação do complemento continua levando a união do complexo de ataque a membrana e a morte do patógeno pela perfuração de sua membrana externa (ver Seção 2-6, p. 39).

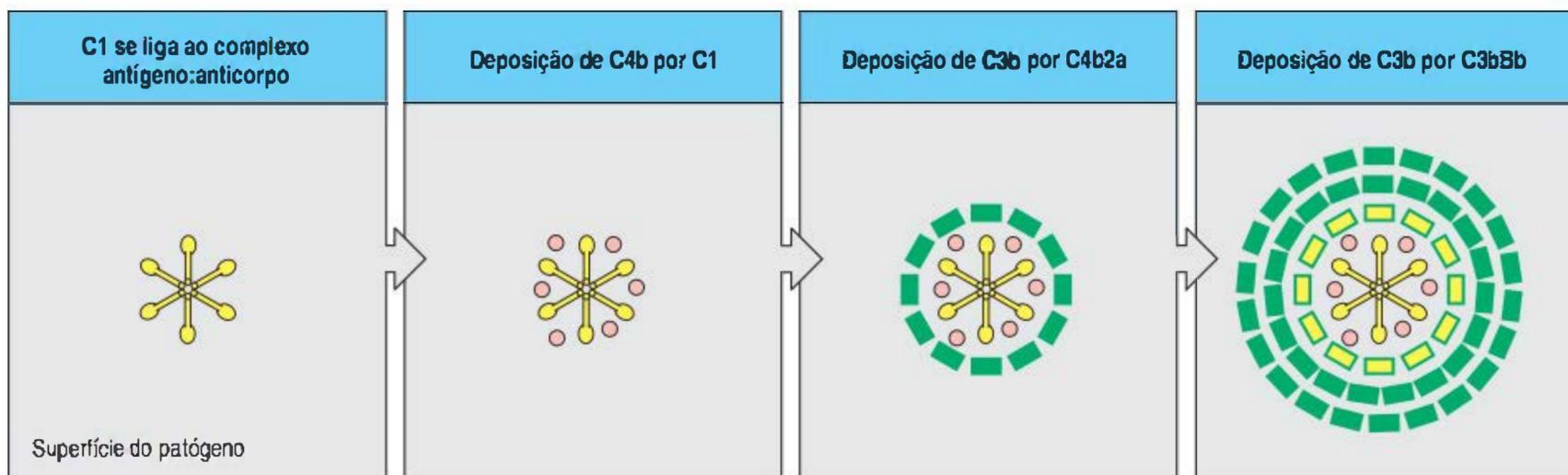
A IgM fixa o complemento eficientemente porque seus cinco sítios de ligação para o C1q permitem que cada molécula de IgM se ligue ao patógeno para fixar o complemento de forma independente. As desvantagens da IgM é seu tamanho, que restringe a extensão na qual ela pode penetrar tecidos infectados e sua limitada capacidade de recrutar funções efetoras que não são dependentes do complemento. Com a progressão da resposta imune primária até o ponto no qual as células B sofreram troca de isotipo e maturação da afinidade e se tornaram células plasmáticas, moléculas de IgG menores e mais versáteis compensam as deficiências da IgM.

### 9-18 Duas formas do C4 tendem a se fixar em diferentes locais na superfície do patógeno

Os componentes do complemento usados unicamente pela via clássica são a proteína que se liga ao C1, a protease C2 e a proteína C4 contendo um tioéster. Entre elas, a C4 está presente em duas formas codificadas por genes separados na região central do MHC. Os dois tipos de C4, C4A e C4B, possuem diferentes propriedades. A ligação tioéster do C4A é preferencialmente atacada pelos grupos aminos das macromoléculas, ao passo que a do C4B é atacada pelos grupos hidroxil. Esta complementaridade aumenta a eficiência de deposição do C4 e a cobertura de toda a superfície do patógeno. Os dois genes que codificam o C4A e o C4B estão muito próximos e situados na região do MHC de classe III, os quais evoluíram para



**Figura 9.31** A IgM e a proteína C-reativa são pentâmeros que se ligam ao C1. Na resposta imune inata, a via clássica de ativação do complemento é iniciada pela ligação do componente C1q do C1 à proteína C reativa de fase aguda, que é um pentâmero. Na resposta imune adaptativa, a via clássica é iniciada pela IgM pentamérica. Isto não é uma coincidência. As moléculas de anticorpos pentaméricos foram selecionadas evolutivamente pela preferência preexistente de C1q de ligar-se à proteína C reativa.



**Figura 9.32** Fixação dos fragmentos C4b e C3b na superfície do patógeno ao redor de um complexo antígeno:anticorpo vista de cima. O anticorpo se liga a um antígeno em uma superfície microbiana ligada à C1 (primeiro quadro) que leva à deposição de C4b (círculos rosa) ao redor do complexo antígeno:anticorpo (segundo quadro). Quando o C4b se liga ao C2a para formar a con-

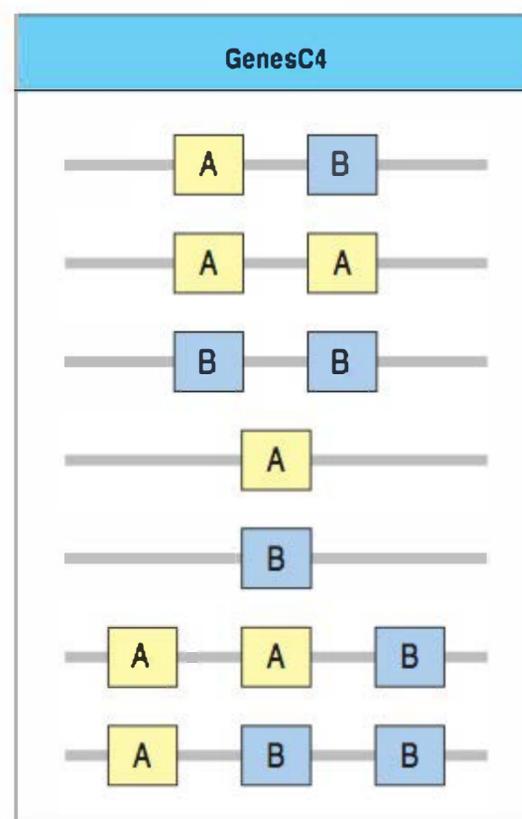
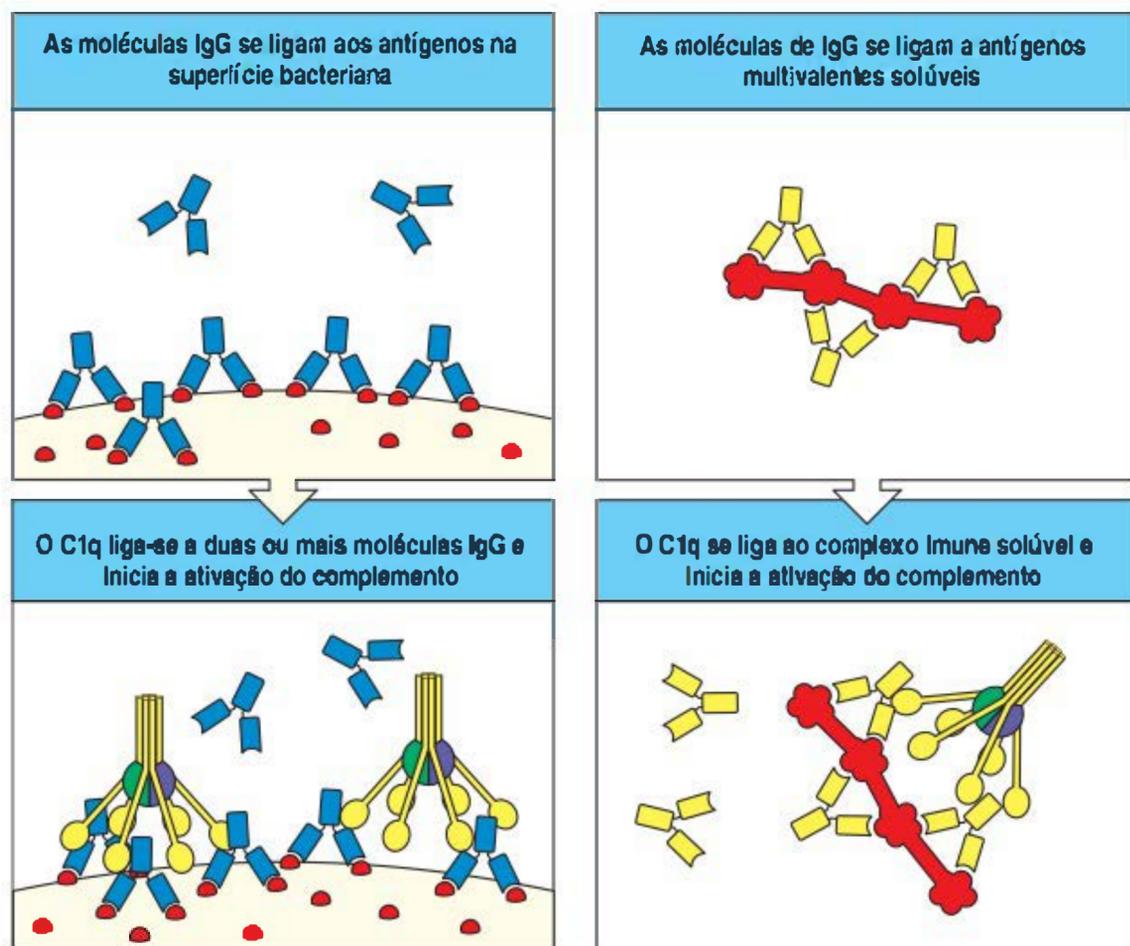
vertase C3 clássica, é produzido um número limitado de moléculas C3b (retângulos verdes, terceiro quadro), que podem ligar o Bb para formar a convertase alternativa, C3bBb (retângulos amarelos), que causa a deposição de mais fragmentos na superfície microbiana (retângulos verdes, quarto quadro).

mais diversificações dos genes C4, por meio de duplicação e deleção gênica (Figura 9.33). No homem, 13% dos cromossomos não possuem um gene C4A funcional, e 18% dos cromossomos não possuem um gene C4B, portanto, mais de 30% da população humana é deficiente para uma ou outra forma do C4 e a deficiência parcial do C4 é a imunodeficiência mais comum no homem. Uma deficiência no C4A está associada com uma suscetibilidade à doença autoimune **lúpus eritematoso sistêmico**, refletindo as funções complementares das duas formas do C4, ao passo que uma deficiência no C4B está associada com uma baixa resistência à infecção. Assim, como a simples presença ou ausência dos genes C4A e C4B, existem mais de 40 alelos dos genes C4 diferentes que podem estar associados com outras diferenças na função do C4.

### 9-19 A ativação do complemento pela IgG requer participação de duas ou mais moléculas de IgG

A ligação da IgG ao antígeno na superfície do patógeno também pode iniciar a via clássica da ativação do complemento. Cada molécula de IgG possui um único sítio de ligação para o C1q em sua região Fc. Ao contrário da IgM, a IgG não necessita sequestrar seu sítio de ligação do C1q na ausência de antígeno. A interação de uma molécula de IgG com o C1q é insuficiente para ativar o C1 e, assim, é necessário que o C1q ligue de forma cruzada duas ou mais moléculas de IgG ligada ao antígeno na superfície do patógeno, e as moléculas IgG devem estar próximas o suficiente para que o C1q as alcance (Figura 9.34; quadros esquerdos). Como consequência, a ativação do complemento pela IgG depende mais da quantidade e densidade dos anticorpos ligados à superfície do patógeno do que a ativação do complemento pela IgM. Após a ativação do C1 pelo complexo de antígeno e IgG, a via clássica prossegue da mesma maneira que a ativação por IgM.

Devido a maior afinidade dos sítios de ligação do antígeno da IgG do que da IgM, a IgG pode formar complexos imunes mais estáveis com antígenos multivalentes solúveis, por exemplo, as toxinas secretadas pelos patógenos ou produtos degradados. Estes complexos imunes solúveis também podem ativar a via clássica (Figura 9.34; quadro direito), levando a deposição do C3b nas moléculas de anticorpo e antígeno no complexo. Usando seus receptores Fc e os receptores do



**Figura 9.33** O homem difere no número e no tipo de genes para o componente C4 do complemento. As proteínas do complemento C4A e C4B diferem na maneira como se ligam à superfície do patógeno. Os genes para C4A e C4B estão localizados na porção central do MHC entre as regiões de classe I e II. Embora a maioria dos haplótipos do MHC possua um gene para o C4A e um gene para o C4B, uma minoria considerável possui outros arranjos envolvendo a perda ou a duplicação de um dos genes. Estas diferenças levam à variação na função do C4 na população e à imunodeficiência em alguns indivíduos.

**Figura 9.34** Ao menos duas moléculas de IgG ligadas aos patógenos ou a antígenos solúveis são necessárias para ativar a cascata do complemento. Os quadros esquerdos mostram a ativação do complemento pela IgG ligada aos antígenos na superfície do patógeno. A molécula C1q precisa encontrar moléculas de IgG ligadas ao patógeno que estejam próximas o suficiente uma à outra para que a molécula de C1q as alcance. Os quadros à direita mostram a ativação do complemento pela ligação do C1q a duas moléculas de IgG em um complexo imune solúvel.

complemento, as células fagocíticas podem capturar facilmente estes complexos de antígeno, anticorpo e complemento do sangue, linfa e fluidos teciduais e eliminá-los do sistema.

### 9-20 Eritrócitos facilitam a remoção dos complexos imunes da circulação

Os complexos imunes que foram recobertos com fragmentos do C3b podem agora ser ligados por células circulantes que expressam o receptor do complemento CR1. Entre elas, as mais numerosas são os eritrócitos, e a grande maioria dos complexos imunes se liga a superfície das hemácias. Durante a circulação no sangue, os eritrócitos passam pelo fígado e baço, onde os macrófagos teciduais removem e degradam os complexos do complemento, anticorpo e antígeno, da superfície dos eritrócitos deixando-os íntegros (Figura 9.35). Embora a função vital dos eritrócitos seja o transporte de gases entre os pulmões e outros tecidos, eles também adquiriram funções na defesa e proteção dos tecidos; entre essas funções, a eliminação dos complexos imunes é a principal.

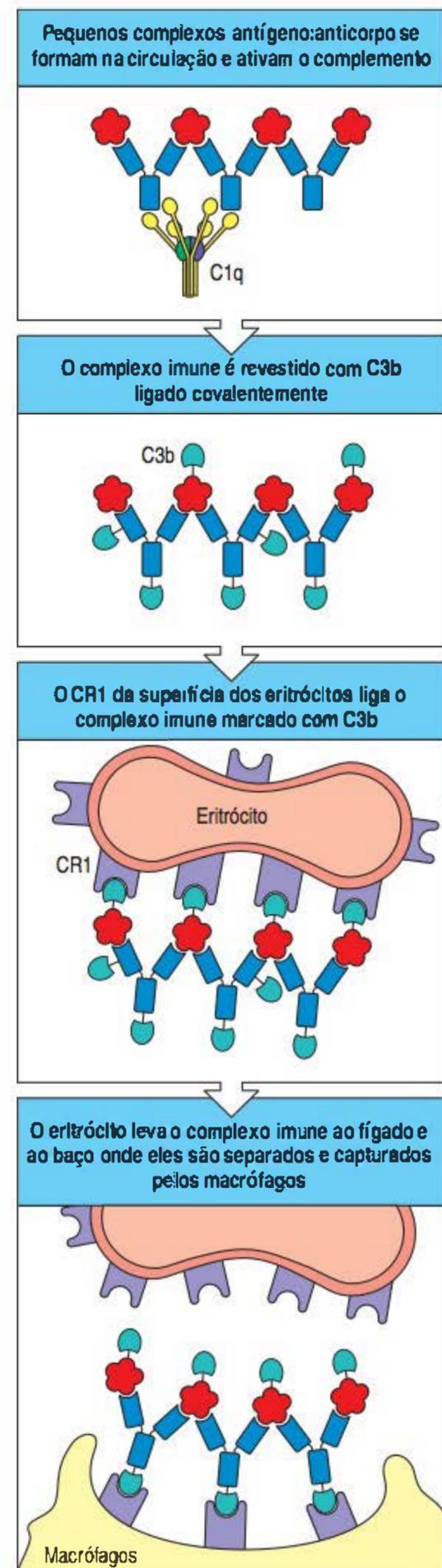
Se os complexos imunes não forem removidos, eles tendem a aumentar pela agregação e se precipitam na membrana basal dos pequenos vasos sanguíneos, principalmente nos glomérulos renais onde o sangue é filtrado para formar a urina e está sob alta pressão. Os complexos imunes que passam pela membrana basal se ligam aos receptores CR1 expressos pelos podócitos, que são células epiteliais especializadas que revestem os capilares. A deposição dos complexos imunes nos rins ocorre em algum nível por todo o tempo, e as células mesangiais do interior dos glomérulos são especializadas na eliminação dos complexos imunes e na estimulação do reparo dos danos teciduais por eles causados.

Uma característica da doença autoimune lúpus são os níveis de complexos imunes no sangue que são suficientes para causar deposição massiva de antígeno, anticorpo e complemento nos podócitos renais. Esses depósitos danificam os glomérulos e a falência renal é o principal risco para os pacientes com esta doença. Uma deposição similar de complexos imunes também pode ser o principal problema para pacientes que herdaram deficiências nos componentes precoces da via do complemento e não podem marcar seus complexos imunes com C4b e C3b. Esses pacientes não podem eliminar os complexos imunes: eles se acumulam com as sucessivas respostas de anticorpos contra a infecção aumentando o dano causado aos rins.

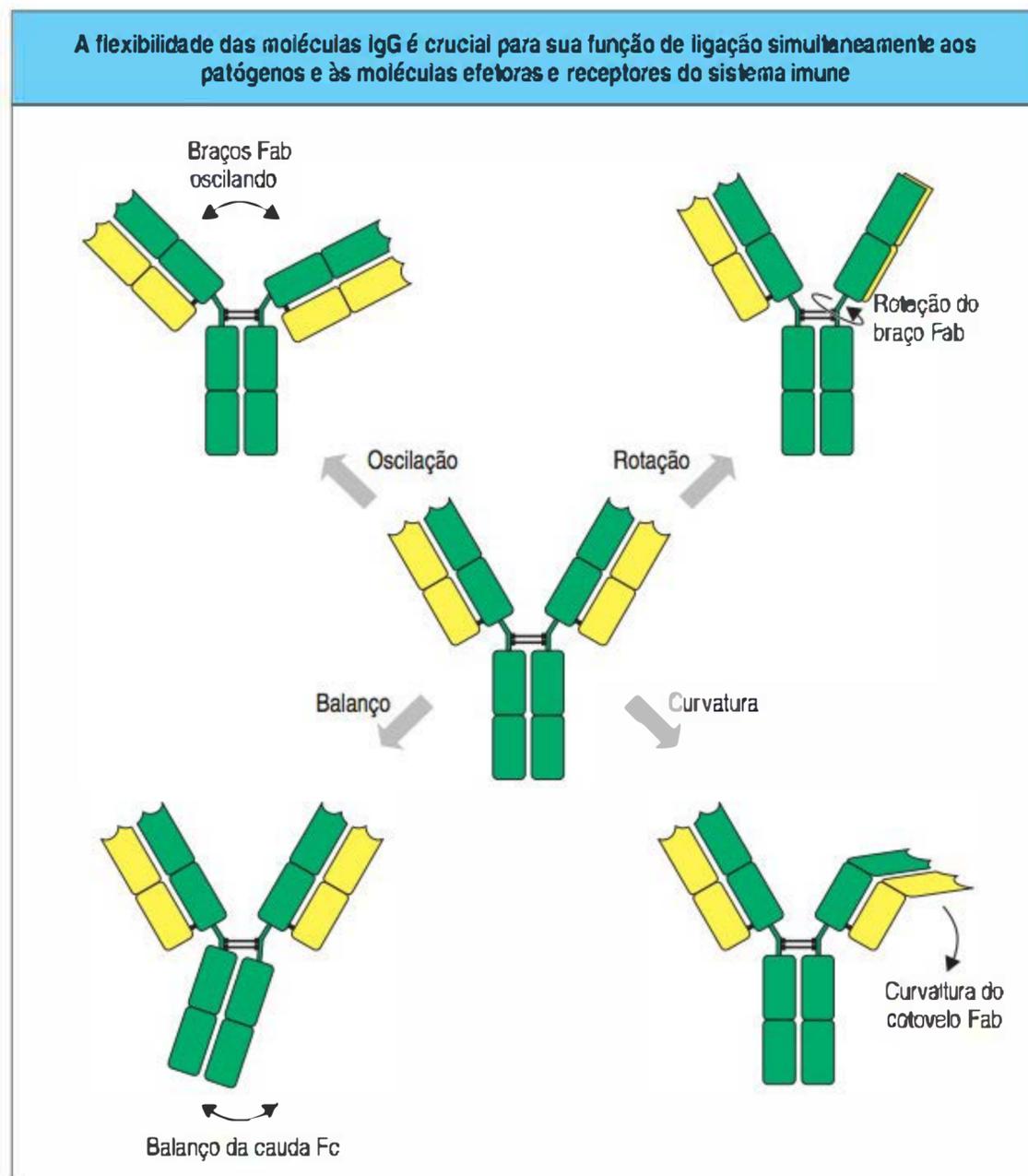
### 9-21 As quatro subclasses de IgG possuem funções complementares e distintas

Uma característica da molécula de IgG que contribui para sua potência e versatilidade é sua flexibilidade conformacional. Isto permite que os sítios de ligação do antígeno nos dois Fabs e o sítio efetor de ligação no Fc se movam de maneira parcialmente independente e assumam diferentes posições entre eles (Figura 9.36). Esta flexibilidade, devido à região da dobradiça, aumenta a probabilidade de que uma molécula de IgG possa se ligar simultaneamente a dois antígenos na superfície de um patógeno e a moléculas efetoras como C1. As vantagens de uma dobradiça flexível são compensadas pela suscetibilidade desta porção levemente dobrada da cadeia pesada à clivagem proteolítica que compromete a função da IgG pela separação do Fc dos Fabs. Em resposta a estas pressões conflitantes, quatro isotipos diferentes ou subclasses de IgG, denominados IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, evoluíram, diferindo apenas na região constante da cadeia pesada e muitas das diferenças estão dentro da dobradiça (Figura 9.37).

A IgG1, a mais abundante e versátil das quatro subclasses, é intermediária com relação a sua flexibilidade, suscetibilidade a proteólise e capacidade de ativar o complemento (Figura 4.32, p. 118). Esta é uma excelente qualidade que constitui a maioria dos anticorpos produzidos contra antígenos proteicos dependentes de célula T. Na IgG2, a segunda subclasse mais abundante, a dobradiça é de tamanho similar ao da IgG1, porém contém ligações dissulfeto adicionais que reduzem sua flexibilidade, sua suscetibilidade a proteólise e sua capacidade de ativar o complemento. A IgG2



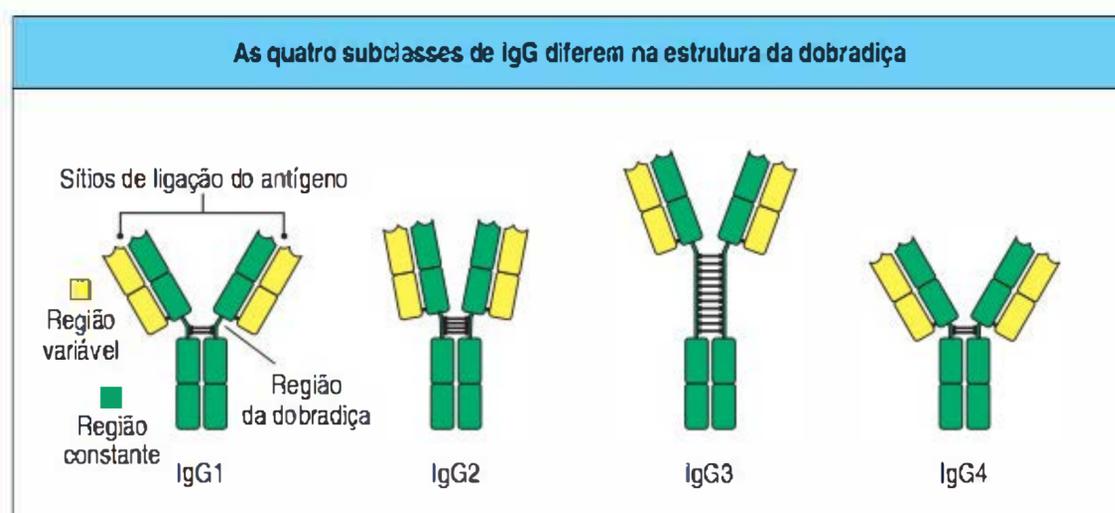
**Figura 9.35** O CR1 dos eritrócitos auxilia a eliminar os complexos imunes da circulação. Pequenos complexos imunes solúveis se ligam ao CR1 nos eritrócitos que os transportam ao fígado e ao baço, onde eles são transferidos para o CR1 dos macrófagos e capturados para degradação.



**Figura 9.36** A IgG é uma molécula altamente flexível. A porção mais flexível da molécula de IgG é a dobradiça, que permite que os braços Fab oscilem e girem, acomodando o anticorpo para a orientação dos epítopos na superfície dos patógenos. Adicionando mais flexibilidade na ligação ao antígeno está o “cotovelo” localizado dentro da região FAB, que permite que os domínios variáveis se curvem com relação aos domínios constantes. Similarmente, o balanço da cauda Fc permite que as moléculas IgG que se ligaram ao antígeno se acomodem para a ligação do C1q e de outras moléculas efetoras.

é produzida, preferencialmente, contra antígenos carboidratos repetitivos das superfícies microbianas, as quais requerem uma menor demanda da flexibilidade do anticorpo e são em geral antígenos TI (ver Seção 9-3). De acordo com esta função da IgG2, as infecções por bactérias encapsuladas são pouco controladas em indivíduos que são deficientes delas (Figura 9.38).

Entre quatro subclasses de IgG, a IgG3 é a melhor para ativação do complemento. Ela se difere das outras subclasses por possuir uma região da dobradiça mais longa: quatro vezes o tamanho da dobradiça da IgG1. A longa dobradiça confere a



**Figura 9.37** Diferentes estruturas da dobradiça distinguem as quatro subclasses de IgG. Os tamanhos relativos da dobradiça e o número de ligações dissulfeto na dobradiça que inter cruzam as duas cadeias pesadas estão representados. Outras diferenças na sequência de aminoácido, principalmente nos resíduos de glicina e prolina que influenciam na flexibilidade da dobradiça, não estão representadas.

	Subclasses IgG			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Proporção de IgG total (%)	45-75	16-48	2-8	1-12
Tamanho da dobradiça da cadeia pesada (aminoácidos)	15	12	62	12
Número de ligações dissulfeto na dobradiça	2	4	11	2
Suscetibilidade da dobradiça à clivagem proteolítica	++	+	+++	+
Meia-vida sérica (em dias)	21	21	7	21
Capacidade de se ligar ao C1q e ativar o complemento	++	+	+++	+
Resposta a antígenos proteicos	++	+	++	+
Resposta a antígenos carboidratos	+	++	-	-
Resposta a alérgenos	+	-	-	++
Número de alótipos	3	5	19	1

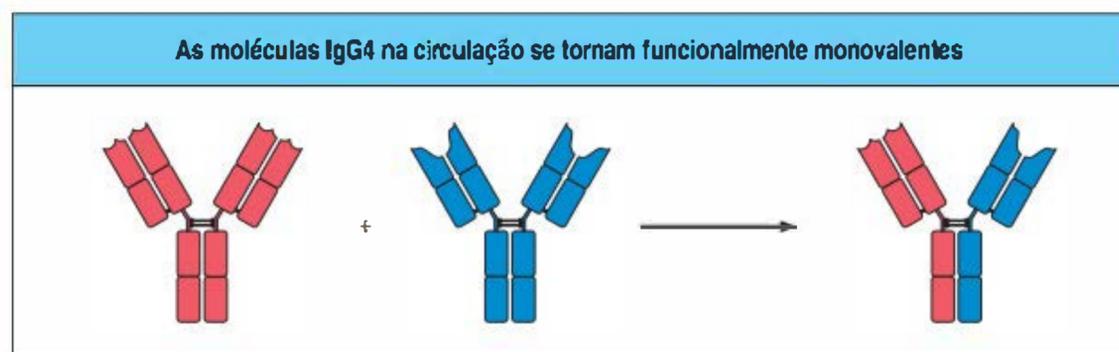
**Figura 9.38** As quatro subclasses de IgG possuem funções diferentes e complementares.

IgG3 uma maior flexibilidade na ligação aos antígenos e também torna a Fc mais acessível para ligar C1. Estas duas qualidades contribuem a sua superior ativação do complemento. A desvantagem desta longa dobradiça é que a IgG3 é particularmente suscetível a clivagem por proteases, o que é refletido por sua meia-vida na circulação, a qual é um terço das outras subclasses (ver Figura 4.31, p. 117). A deficiência de IgG3 está associada com infecções recorrentes levando à doença pulmonar crônica.

As subclasses de anticorpos IgG1, IgG2, IgG3 facilitam a atividade das células fagocíticas e aumentam a inflamação nos sítios de infecção porque se ligam aos patógenos e ativam o complemento. Já a IgG4, a subclasse de IgG menos abundante, possui uma região Fc que não ativa o complemento. Além disso, a molécula IgG4 é a única capaz de trocar um módulo composto de uma cadeia pesada e uma cadeia leve com a de outra molécula IgG4. Devido à frequência com que isso ocorre, a maioria das moléculas de IgG possui duas cadeias pesadas diferentes, duas cadeias leves diferentes e dois sítios de ligação do antígeno de diferentes especificidades (Figura 9.39). Isto significa que a IgG4 é funcionalmente monovalente e só pode impedir os patógenos pelo mecanismo de neutralização. Todas estas propriedades da IgG4 contribuem para o fato de ter efeitos anti-inflamatórios. Em indivíduos alérgicos, o nível de IgG4 está frequentemente aumentado (ver Figura 9.38), assim como o de IgE. Quando a IgG4 se liga a um alérgeno, ela pode bloquear a ligação da IgE e assim reduzir a severidade da reação alérgica. Desta maneira, a função da IgG4 parece ser reduzir a resposta imune e a prevenir as reações exacerbadas.

Antes que a reação de troca exclusiva da IgG4 fosse completamente entendida, a IgG4 era considerada o melhor isotipo para uso como anticorpo monoclonal tera-

**Figura 9.39** A IgG4 está presente na circulação em uma forma funcionalmente monovalente. Como as outras subclasses de IgG, a IgG4 é sintetizada em uma forma que possui duas cadeias pesadas, duas cadeias leves e dois sítios idênticos de ligação ao antígeno. Diferentes de outras IgGs, contudo, as moléculas de IgG4 podem interagir na circulação e trocar uma cadeia pesada e sua cadeia leve associada. Devido a esta propriedade, a maioria das moléculas de IgG4, na circulação, possui dois sítios diferentes de ligação para os antígenos. Assim, elas apenas interagem com um patógeno ou um antígeno proteico por um dos sítios de ligação.



pêutico, pois minimizaria os efeitos prejudiciais da inflamação. Entretanto, a monovalência da IgG4 é uma desvantagem como anticorpo terapêutico, pois a sua força de ligação é menor que de uma IgG bivalente. Para solucionar esse problema deve-se mutar a região C<sub>H</sub>3 da IgG4 de modo que ela não possa mais trocar seus sítios de ligação, preservando sua deficiência na ativação do complemento.

As variações alélicas nas regiões constantes da IgG originam o que chamamos de **alótipos Gm**. A IgG3 é a subclasse mais variável com 19 alótipos Gm3, e a IgG4 é a mais conservada com apenas um único alótipo Gm4. As IgG1 e IgG2 possuem polimorfismos modestos com três alótipos Gm1 e cinco Gm2, respectivamente (ver Figura 9.38).

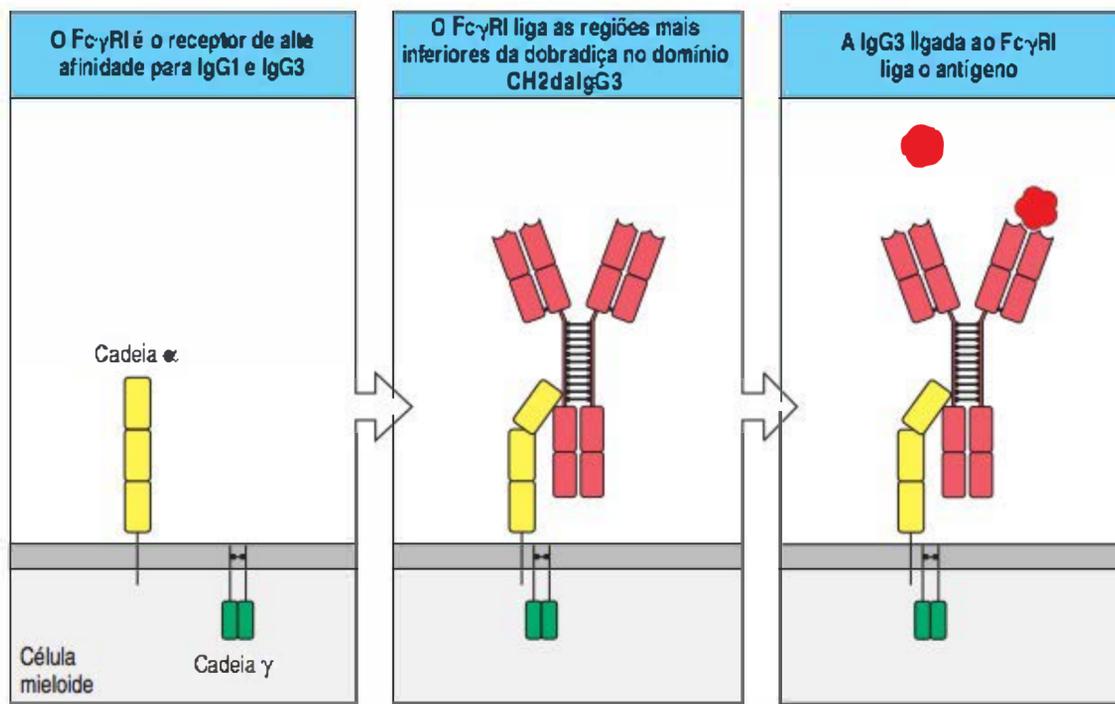
## 9-22 Receptores Fc permitem que células hematopoiéticas se liguem e sejam ativadas pela IgG ligada aos patógenos

O poder do sistema do complemento é que ele recobre os patógenos permanentemente com fragmentos C3b, apresentando-os para os receptores do complemento dos fagócitos para captura e eliminação. Anticorpos de alta afinidade também se ligam aos patógenos quase com tanta tenacidade como o C3b e também se ligam aos receptores que estão presentes em várias células do sistema imune. Estas células incluem neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos, macrófagos, FDCs e células NKs.

Os receptores são diversificados e possuem especificidades para diferentes isotipos de anticorpos, porém todos eles se ligam à região Fc e são conhecidos como receptores Fc. Os receptores Fc das células hematopoiéticas são funcional e estruturalmente distintos do FcRn das células endoteliais. O FcRn possui uma estrutura semelhante ao MHC de classe I e transporta anticorpos através do epitélio, já os receptores Fcs hematopoiéticos são constituídos por dois ou três domínios semelhantes a imunoglobulinas e são receptores sinalizadores que induzem a resposta nas células que os expressam.

Um receptor típico Fc é **FcγRI**, específico para IgG e expresso nos monócitos, macrófagos e células dendríticas. Nos locais de infecção e inflamação, a expressão do FcγRI é também induzida nos neutrófilos e eosinófilos. A expressão do FcγRI é, portanto, específica para células mieloides. A cadeia α está ancorada a membrana e possui três domínios extracelulares semelhantes às imunoglobulinas, todos necessários para a ligação do domínio C<sub>H</sub>2 e da porção inferior da dobradiça da IgG (**Figura 9.40**). Um dímero composto de um segundo tipo de polipeptídeo, a cadeia γ, está associado com a cadeia α, que transduz sinais de ativação e é relacionada à cadeia ζ do complexo do receptor de célula T e contém motivos ITAMs. Ela é muito diferente da cadeia γ que está associada com alguns receptores de citocinas, como o receptor de IL-2 (ver *Seção 8-8*, p. 225). O FcγRI se liga com diferentes afinidades as quatro subclasses de IgG. A hierarquia de ligação é: IgG3 > IgG1 > IgG4 >>> IgG2, refletindo as diferenças estruturais na dobradiça e no domínio C<sub>H</sub>2 das várias subclasses.

A principal função do FcγRI é facilitar a captura e a degradação dos patógenos pelos fagócitos e pelas células apresentadoras de antígenos profissionais. No Capítulo 2 vimos como uma variedade de receptores de sinalização e receptores fagocíticos, incluindo os receptores do complemento, podem intensificar estes processos durante a resposta imune inata. Na resposta imune adaptativa, os anticorpos produzidos contra antígenos de superfície, irão revestir o patógeno com suas regiões Fcs direcionadas para o exterior e ficarão livres para se ligar ao FcγRI expresso na superfície das células mieloides. Durante o contato com um fagócito, ocorrem múltiplas interações ligante-receptor, que produzem uma interação estável, e a agregação de receptores necessários para iniciar a sinalização intracelular e fagocitose (**Figura 9.41**). A necessidade da ligação cruzada do antígeno da IgG ligada antes que um sinal seja produzido é simplificada pelo comportamento

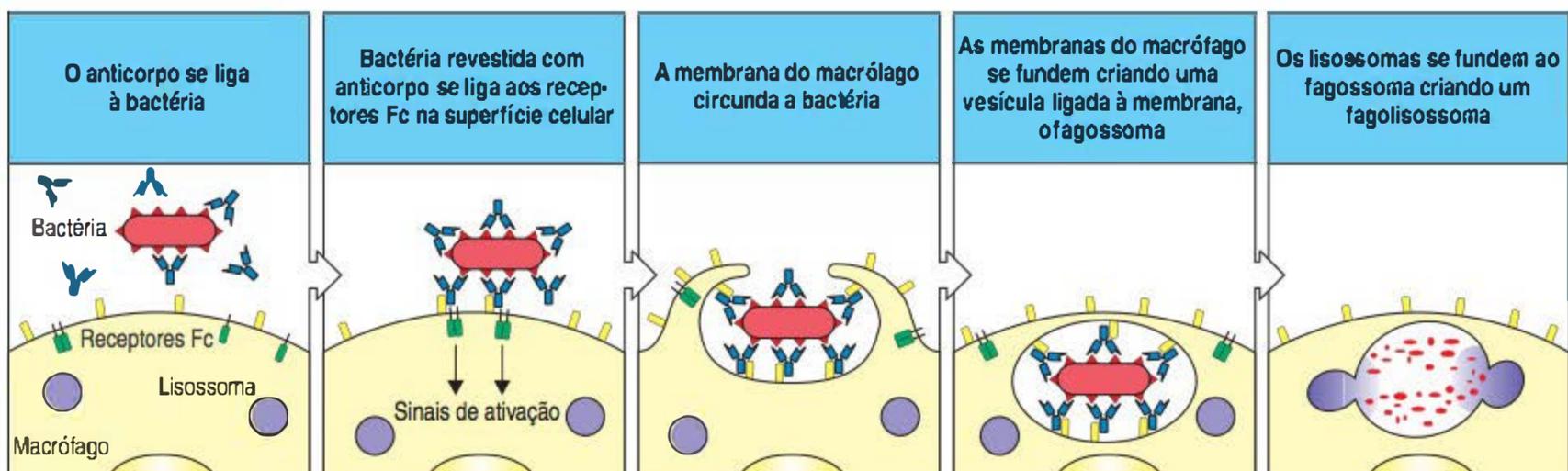


**Figura 9.40** O FcγRI nas células mieloideas é um receptor Fc que se liga com alta afinidade à IgG1 e à IgG3. A função de ligação à IgG do receptor FcγRI é uma propriedade dos três domínios extracelulares semelhantes a imunoglobulinas da cadeia α do receptor. A função sinalizadora do receptor é propriedade da cadeia γ que forma um homodímero (quadro à esquerda). Entre os receptores Fc para a IgG, apenas o FcγRI pode se ligar à IgG na ausência de antígeno (mostrado aqui para IgG3, quadro central). Isto permite que a IgG3 aprisione os patógenos na superfície dos macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, marcando-os para serem capturados e mortos (quadro à direita).

da IgG3 e da IgG1. Estas subclasses possuem afinidade tão alta para o FcRI de modo que moléculas individuais podem se ligar ao receptor na ausência de antígeno e são mantidas em toda superfície celular. Estas interações não emitem sinais para a célula, por isso a necessidade de ligação cruzada dos complexos de FcγRI e da IgG pelo antígeno.

Após o patógeno ter se ligado ao fagócito, as interações entre as regiões Fc do anticorpo e o FcγRI enviam sinais ao fagócito, que facilitam o engolfamento do patógeno recoberto com anticorpo. A superfície do fagócito gradualmente se estende ao redor da superfície do patógeno opsonizado através de ciclos de ligação e liberação entre os receptores Fc do fagócito e as regiões Fcs que se projetam da superfície do patógeno. O engolfamento é um processo ativo desencadeado por sinais dos receptores Fc.

Como um mecanismo efetor da imunidade adaptativa, a opsonização mediada por anticorpo intensifica o mecanismo fagocítico da imunidade inata para aumentar a rapidez com que os patógenos são detectados e eliminados. Além de reduzir a quantidade de patógenos, a opsonização mediada por anticorpo, ainda, aumenta a



**Figura 9.41** Os receptores Fc nos fagócitos ativam a captura e degradação dos patógenos revestidos com anticorpos. As moléculas de IgG específicas revestem a superfície dos patógenos, neste caso uma bactéria, prendendo a bactéria à superfície do fagócito pela ligação aos receptores Fc. Os sinais dos receptores Fc

intensificam a fagocitose da bactéria e a fusão dos lisossomas com os fagossomas, que contêm enzimas degradantes. Os receptores Fc proporcionam às células mieloideas, como os fagócitos, uma maneira mais eficiente de capturar qualquer patógeno infectante contra os quais os anticorpos são produzidos.

eficiência com que os antígenos são processados e apresentados às células T específicas para o patógeno.

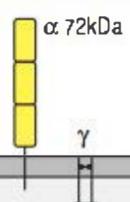
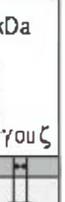
O revestimento com anticorpos IgG faz com que diferentes tipos de micro-organismos pareçam similares aos fagócitos portadores de receptores Fc que capacitam estas células a lidar com diferentes patógenos utilizando apenas um ligante, a região Fc da IgG, e o mesmo receptor FcγRI. Bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, evoluíram de estruturas de superfície celulares resistentes a fagocitose direta. Nessas espécies um revestimento com anticorpo que mascare sua superfície é essencial para a fagocitose eficiente.

### 9-23 Vários receptores Fc de baixa afinidade são específicos para a IgG

Além do FcγRI existem dois outros tipos de receptores Fc que ligam IgG, denominados FcγRII e FcγRIII (Figura 9.42). O FcγRII e o FcγRIII ligam IgG com menor afinidade do que o FcγRI devido ao fato de eles possuírem apenas dois domínios semelhantes a imunoglobulina (comparados com três do FcγRI). Na ausência da ligação cruzada pelo antígeno, a IgG não pode se ligar aos FcγRII e FcγRIII. Isto significa que altas concentrações de IgG de diversas especificidades antigênicas podem circular nos fluidos do organismo sem obstruir os receptores Fc dos fagócitos na ausência de antígeno.

O FcRII é um grupo de três receptores, cada um dos quais codificados por um gene diferente. O FcγRIIA é um receptor de ativação que promove a captura e a destruição dos patógenos por uma ampla variedade de células mieloides. Ele não necessita um polipeptídeo de sinalização associado, pois sua cauda citoplasmática contém um módulo de sinalização ITAM semelhante ao da cadeia γ. O FcγRIIB2 é um receptor inibidor expresso em macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Ele pode antagonizar as ações dos receptores Fc ativadores destas células e, desta maneira, auxiliam no controle da sua resposta inflamatória. O FcγRIIB1 é um receptor inibidor dos mastócitos e células B e que similarmente se comporta a um regulador negativo das suas respostas. Estes receptores inibidores possuem **motivos inibidores baseados no imunoreceptor de tirosina (ITIMs)** em suas caudas citoplasmáticas que se associam com proteínas intracelulares que desenvolvem os sinais inibidores.

O FcγRIIA está presente em dois principais alótipos na população. Um destes alótipos é o único ativador do receptor Fc que se liga efetivamente aos patógenos recobertos com IgG2, o segundo isotipo mais abundante de IgG e o que é aprimorado em resposta a polissacarídeos bacterianos. Por não ativar o complemento, a IgG2 é dependente do FcγRIIA para sua função efetora. O alótipo H131 (com uma histidina na posição 131) liga-se a IgG2 e a IgG1 porém, o alótipo R131 (com uma arginina na

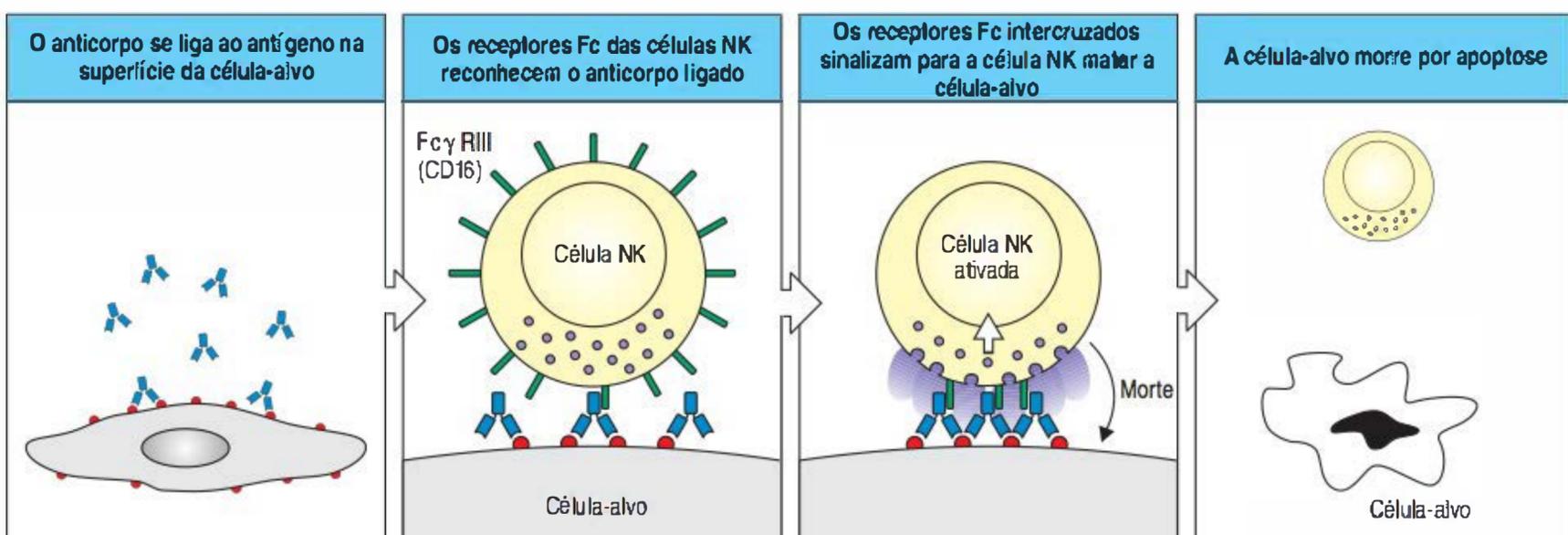
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRIIA (CD32)	FcγRIIB2 (CD32)	FcγRIIB1 (CD32)	FcγRIIIa (CD16)	FcγRIIIb (CD16)
Estrutura	 α 72kDa γ	 α 40kDa Domínio semelhante a γ	 ITIM	 ITIM	 α 70kDa γ ou ζ	 α 50kDa γ ou ζ
Especificidade da subclasse IgG	3>1>4>>>2	R131:3>1>>>2,4 H131:3>1,2>>>4	3>1>4>>2	3>1>4>>2	1,3>>>2,4	1,3>>>2,4
Força relativa de ligação à IgG1	200	4	4	4	1	1
Efeito da ligação	Ativação	Ativação	Inibição	Inibição	Ativação	Ativação

**Figura 9.42** Existem diversos receptores para as regiões Fc da IgG. A estrutura da subunidade, a força de ligação relativa para diferentes isotipos de IgG e a função de ativação ou inibição dos receptores Fc estão apresentados aqui. Existem três diferentes formas de FcγRII (CD32): FcγRIIA, FcγRIIB1 e FcγRIIB2, e suas diferentes funções estão descritas em detalhes no texto. O R131 e H131 são dois alótipos do FcγRIIA que diferem em sua especificidade pela IgG2. Existem duas formas diferentes do FcγRIII, o FcγRIIIa e o FcγRIIIb cujas propriedades estão descritas em detalhes no texto.

posição 131) é ineficaz na ligação da IgG2 (ver Figura 9.42). Os neutrófilos dos indivíduos homocigotos para R131, que compreende cerca de 25% das populações africanas e europeias, são menos eficazes na fagocitose e morte de bactéria recobertas por IgG2 do que os neutrófilos dos indivíduos heterocigotos ou homocigotos para o H131. A homocigosidade para o R131 está também associada com aumento do risco de doença meningocócica fulminante ou choque séptico em infecções por *Neisseria meningitidis*, sinalizando a função da IgG2 na proteção contra esta bactéria. No Japão e em outras partes do leste asiático menos de 4% da população é homocigota para o alótipo R131.

O Fc $\gamma$ RIII possui menor afinidade para IgG e é constituído de duas formas que são produtos de diferentes genes. Uma forma, o Fc $\gamma$ RIIIa, atravessa a membrana e está associado com a cadeia  $\gamma$ . A outra forma, Fc $\gamma$ RIIIb, está ligada a face externa da membrana plasmática por um ancoramento de glicosilfosfatidilinositol (GPI) e não está associado a cadeia  $\gamma$  (ver Figura 9.42). O Fc $\gamma$ RIII é o único receptor Fc expresso nas células NK e suas funções têm sido estudadas, principalmente, no contexto da morte por células NK. As células NK podem reconhecer e matar células humanas revestidas com anticorpos IgG1 ou IgG3 específicos para os componentes da superfície celular (Figura 9.43). Esta **citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC)** é o mecanismo pelo qual o anticorpo monoclonal terapêutico rituximabe elimina as células B e tumores de células B (ver Seção 4-6, p. 104). Este mecanismo de citotoxicidade da célula NK somente pode ocorrer no estágio tardio da resposta imune primária, porque a ADCC requer a presença de anticorpos IgG de isotipo trocado e que estão presentes somente na resposta secundária com potencial para contribuir desde o início das infecções. Células infectadas com influenza, por exemplo, expressam glicoproteínas virais na superfície que podem ligar IgG específico para influenza tornando-as alvos para ADCC. Outra situação na qual anticorpos pré-formados com isotipos trocados estão presentes é em recém-nascidos que adquiriram IgG passivamente de suas mães contra os quais eles ainda serão expostos.

Assim como o Fc $\gamma$ RIIA, cada um dos dois genes Fc $\gamma$ RIII está representado na população humana por dois alelos de alta frequência que codificam proteínas com diferentes propriedades funcionais. Os dois alótipos do Fc $\gamma$ RIIIa diferem sua afinidade pela IgG, sendo que o alótipo de maior afinidade confere uma melhor citotoxicidade de célula NK dependente de anticorpo. Os dois alótipos do Fc $\gamma$ RIIIb diferem em sua capacidade de induzir fagocitose de partículas recobertas com IgG1 ou IgG3. A ocorrência destes dimorfismos sugere que deve haver benefícios de possuir receptores Fc de baixa afinidade com diferentes afinidades para IgG. Já a alta afinidade do Fc $\gamma$ RI não apresenta dimorfismo comparável e é altamente conservado.



**Figura 9.43** Células-alvo revestidas com anticorpos podem ser mortas pelas células NK na citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC). As células NK são grandes linfó-

citos granulares distintos das células B e T e possuem receptores Fc $\gamma$ RIII (CD16) em sua superfície. Quando estas células encontram células recobertas com anticorpos IgG elas rapidamente matam a célula-alvo.

## 9-24 A IgE se liga a receptores Fc de alta afinidade nos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados

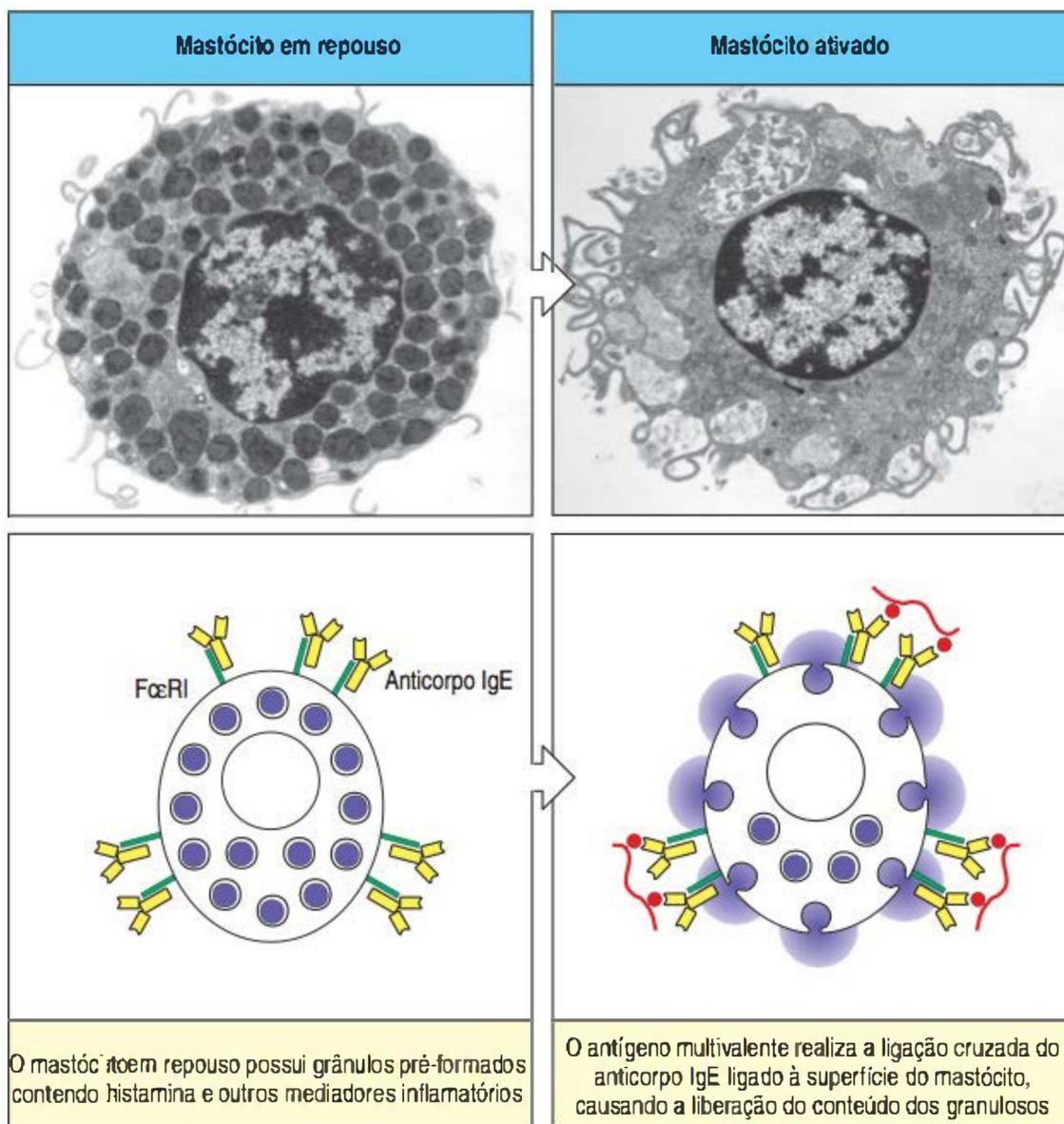
Os anticorpos IgE contra uma grande variedade de diferentes antígenos estão normalmente apresentados em pequenas quantidades no homem. Eles são produzidos nas respostas dominadas por células  $T_H2$  CD4 nas quais as citocinas produzidas favorecem a troca para o isotipo IgE. O receptor FcεRI para IgE nos **mastócitos, basófilos e eosinófilos** ativados (ver *Seção 9-13*) possuem uma afinidade (cerca de  $10^{10} \cdot M^{-1}$ ) para a região Fc da IgE, que é 100 vezes mais alta que a do receptor de alta afinidade da IgG. Como consequência dessa alta afinidade, as moléculas de IgE estão fortemente ligadas na ausência de antígeno, e as células portadoras de FcεRI estão quase sempre recobertas com anticorpo. Na ausência de alergia ou infecção parasitária, um único mastócito possui moléculas IgE específicas para muitos antígenos diferentes.

Os mastócitos são as sentinelas presentes por todos os tecidos do organismo, principalmente nos tecidos conjuntivos subjacentes a mucosa dos tratos gastrointestinal e respiratório nos tecidos conjuntivos ao longo dos vasos sanguíneos, especialmente aqueles na derme da pele. O citoplasma dos mastócitos em repouso está repleto de grandes grânulos contendo **histamina** e outras moléculas que contribuem com a inflamação, as quais são conhecidas geralmente como **mediadores inflamatórios**. Os mastócitos se tornam ativados para liberar seus grânulos quando os antígenos se ligam às moléculas IgE ligadas ao FcεRI na superfície dos mastócitos (ver *Figura 9.44*). Para ativar a célula o antígeno deve intercruzar pelo menos duas moléculas de IgE e seus receptores associados, o que significa que o antígeno deve ter pelo menos dois epítomos topograficamente separados e reconhecidos pela IgE ligada a célula. A ligação cruzada do FcεRI emite o sinal que inicia a liberação dos grânulos dos mastócitos. Após a degranulação, os mastócitos sintetizam e empacotam uma nova série de grânulos.

Os mediadores inflamatórios secretados nos tecidos pelos mastócitos ativados, basófilos e eosinófilos, aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos locais permitindo que outras células e moléculas do sistema imune saiam da corrente sanguínea e entrem nos tecidos. Isto causa um acúmulo local de fluido e de edema, rubor e dor característicos da inflamação. A inflamação em resposta a uma infecção é benéfica, pois recruta células e proteínas para os locais de infecção necessárias para a defesa do hospedeiro.

Os grânulos pré-formados e o receptor FcεRI de alta afinidade já armados com IgE faz com que os mastócitos respondam rapidamente ao antígeno. As infecções que são os alvos “naturais” dos mastócitos e eosinófilos ativados por IgE são aquelas causadas por parasitos. Os parasitos são grupos heterogêneos de organismos que incluem protozoários unicelulares e invertebrados multicelulares, principalmente os helmintos, vermes intestinais e trematódeos sanguíneos, pulmonares e do fígado e artrópodos hectoparasitos, como os carrapatos e ácaros. Como um grupo, os parasitos estabelecem infecções persistentes e de longa duração nos hospedeiros humanos e são bem treinados em evitar e subverter o sistema imune humano. A maioria dos parasitos são muito maiores que qualquer patógeno microbiano. O maior parasito humano é o platelminto *Diphyllobothrium latum* que pode atingir 9 metros de comprimento e vive no intestino delgado causando deficiência de vitamina  $B_{12}$  e, em alguns pacientes, anemia megaloblástica. Parasitos multicelulares não podem ser controlados pelos mecanismos celulares e moleculares de destruição que atuam contra micro-organismos, então, uma estratégia diferente baseada em IgE foi evoluir.

Os mediadores inflamatórios liberados pelos mastócitos, basófilos e eosinófilos causam a contração do músculo liso que circunda as vias aéreas e o intestino. Além disso, as violentas contrações musculares que podem expelir os parasitos das vias aéreas e intestino, o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos locais proporciona um fluxo de fluido por todo o epitélio que pode auxiliar a expelir os parasitos. Resumindo, as ações combinadas da IgE, mastócitos, basófilos e eosinófilos atuam para remover fisicamente os patógenos parasitos e outros materiais do organismo.

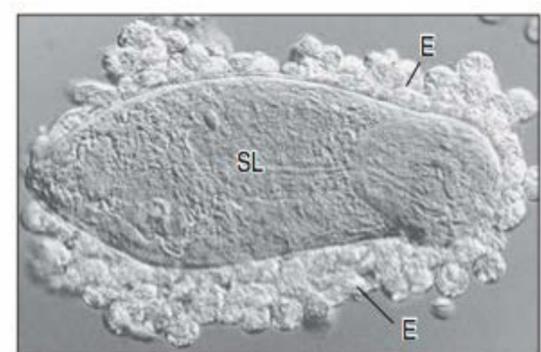


**Figura 9.44** A ligação cruzada das moléculas de IgE na superfície dos mastócitos leva à rápida liberação dos grânulos dos mastócitos contendo mediadores inflamatórios. Os mastócitos em repouso contêm numerosos grânulos contendo mediadores inflamatórios como histamina e serotonina. As células possuem receptores Fc (FcεRI) de alta afinidade em sua superfície que são ocupadas pelas moléculas de IgE (quadro à esquerda). O antígeno realiza a ligação cruzada da IgE ligada ao FcεRI ativando a degranulação dos mastócitos e a liberação dos mediadores inflamatórios nos tecidos adjacentes, como é apresentado nos quadros à direita. Imagem cortesia de A.M. Dvorak.

Os eosinófilos podem, ainda, utilizar seus receptores Fcε para atuar diretamente contra parasitos multicelulares. Esses organismos, inclusive os pequenos como o trematódeo sanguíneo *Schistosoma mansoni* que causa esquistossomose, não podem ser ingeridos pelos fagócitos. Contudo, se o parasito induz uma resposta de anticorpo e se torna revestido com IgE os eosinófilos ativados irão se ligar a ele por meio do FcεRI e então expelir os conteúdos tóxicos de seus grânulos diretamente em sua superfície (Figura 9.45).

Nas populações humanas de países desenvolvidos, onde as infecções parasitárias são raras, as respostas dos mastócitos são observadas como prejudiciais, pois suas ações são as causas de alergia e asma. Pessoas com estas condições produzem IgE em resposta a substâncias relativamente inócuas, como pólen de grama ou moluscos, que estão geralmente no ar ou são ingeridos. Estas substâncias são conhecidas como alérgenos. Após produzir uma IgE específica qualquer encontro subsequente com o alérgeno levará a degranulação maciça dos mastócitos e a uma resposta prejudicial, que é inadequada para o risco imposto pelo antígeno ou sua fonte. Em casos extremos a ingestão de um alérgeno pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica com ameaça de vida denominada anafilaxia.

As infecções parasitárias que provocam uma resposta de IgE protetora não são os principais problemas de saúde no mundo desenvolvido, ao passo que a alergia e a asma não parecem ser prevalentes nos países em desenvolvimento onde as infecções parasitárias são endêmicas. Esta é uma das várias provas de evidências circunstanciais sugerindo que se elementos do sistema imune não são estimulados por infecções, eles poderão responder de forma inútil.



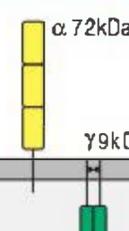
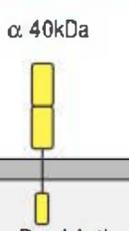
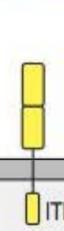
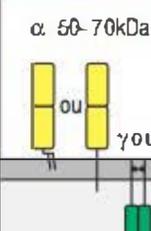
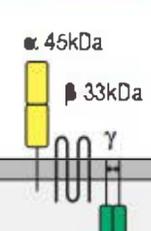
**Figura 9.45** Eosinófilos atacando uma larva de esquistosoma na presença de soro de um paciente infectado. Grandes parasitos, como vermes ou larvas de esquistosoma (SL) mostrados aqui, não podem ser ingeridos por fagocitose. Contudo, quando o verme é recoberto com anticorpo, especialmente IgE, os eosinófilos (E) podem atacá-lo usando seus receptores Fc de alta afinidade (FcεRI). Ataques similares podem ser realizados por outras células portadoras dos receptores Fc em grandes alvos. Imagem cortesia de A. Butterworth.

### 9-25 O receptor Fc para a IgA monomérica pertence a uma família diferente dos receptores Fc para IgG e IgE

Células da linhagem mieloide também expressam um receptor Fc que se liga a forma monomérica da IgA, presente no sangue e na linfa. Este receptor de afinidade intermediária, denominado Fc $\alpha$ RI, possui uma cadeia  $\alpha$  contendo dois domínios semelhantes a imunoglobulina e baseia-se na cadeia  $\gamma$  comum para a transdução de sinal. A principal função do Fc $\alpha$ RI é a mesma do Fc $\gamma$ RI, com a diferença de que a do Fc $\alpha$ RI facilita a fagocitose dos patógenos recobertos por IgA e não por IgG. Apesar das similaridades funcionais destes dois receptores existem diferentes histórias evolutivas. Os receptores Fc para IgG e IgE são codificados por uma família de genes localizados no cromossomo 1 humano, onde todos os membros derivam de um gene ancestral comum (Figura 9.46). Já o gene para o Fc $\alpha$ RI está localizado no cromossomo 19, onde faz parte de um grande complexo densamente condensado de famílias gênicas que codificam receptores constituídos por domínios semelhantes a imunoglobulinas e expressos nas células mieloides ou células NK. Este complexo gênico é denominado de complexo receptor de leucócito ou LRC (de *leucocyte-receptor complex*).

Os receptores Fc não são restritos a resposta imune adaptativa e a ligação da imunoglobulina. Já vimos no Capítulo 2 como a proteína C reativa, uma proteína de fase aguda da resposta imune inata, se liga a fosfolipina nas superfícies bacterianas e ativam o complemento pela via clássica. A proteína C reativa também se liga ao Fc $\gamma$ RI e ao Fc $\gamma$ RII e por meio deste mecanismo entrega o *Streptococcus pneumoniae* para a captura e degradação pelos fagócitos. Os receptores Fc possuem uma função dupla de ligar a imunoglobulina e a proteína C reativa, indicando que um ancestral co-

**Figura 9.46** Comparação das estruturas e distribuição celular dos receptores Fc para IgG, IgE e IgA. As especificidades de ligação dos receptores Fc $\gamma$  estão mostradas na Figura 9.42. Assim como a cadeia de ligação ao Fc e a cadeia de sinalização  $\gamma$ , o Fc $\epsilon$ RI possui uma cadeia  $\beta$  transmembrana adicional que está envolvida na sinalização. Embora possua uma estrutura similar e pertença à mesma superfamília de imunoglobulina, o receptor Fc $\alpha$ RI de IgA não é relacionado com os outros receptores Fc e é codificado em um cromossomo diferente. +, rosa escuro, expressão constitutiva; (+), rosa claro, expressão induzível.)

Ligante	IgG					IgE	IgA
Nome do receptor	Fc $\gamma$ RI	Fc $\gamma$ RIIA	Fc $\gamma$ RIIB2	Fc $\gamma$ RIIB1	Fc $\gamma$ RII3	Fc $\epsilon$ RI	Fc $\alpha$ RI
Estrutura do receptor							
Ativação	+	+			+	+	+
Inibição			+	+			
Macrófago	+	+	+		+		+
Neutrófilo	(+)	+	+		+		+
Eosinófilo	(+)	+	+		+	(+)	(+)
Mastócito				+		+	
Basófilo						+	
Célula B				+			
Célula dendrítica	+						+
Célula de Langerhans		+					
Plaquetas		+					
Células NK					+		
Número do CD	CD6	CD32			CD16	Não designada	CD89
Localização do gene	Cromossomo 1						Cromossomo 19

mum dos receptores Fc específicos de IgE e específicos de IgG eram um receptor de proteína C reativa da imunidade inata.

## Resumo

Os anticorpos secretados são as únicas moléculas efetoras produzidas pelas células B. Sua função principal é agir como uma molécula adaptadora, que neutraliza os patógenos e os entrega às células efetoras para destruição. O antígeno é ligado pela região Fab variável do anticorpo, ao passo que a região Fc possui o sítio de ligação que inicia a ativação do complemento e liga-se a receptores Fc em vários tipos de células efetoras. O isotipo e a oligomerização de um anticorpo determinam onde no organismo um anticorpo irá buscar seu antígeno e o tipo de função efetora que irá realizar. A primeira imunoglobulina do sangue e tecidos é a IgM pentamérica que apresenta os patógenos aos fagócitos, opsonizando-os pelo complemento. Com a maturação da resposta imune adaptativa essa função é aprimorada por IgG de alta afinidade e IgA monomérica, que ao revestir os patógenos com anticorpo poderá levá-los diretamente aos receptores Fc específicos para IgG e específicos para IgA dos fagócitos. Neste local, os anticorpos atuam como uma opsonina. Quatro subclasses de IgG podem ser distinguidas por suas diferentes capacidades de ativar o complemento, comprometer receptores Fc e responder a diferentes tipos de antígenos. Todas as subclasses de IgG são ativamente transportadas do sangue para os fluidos extracelulares nos tecidos pelo receptor FcRn de transporte.

A IgA dimérica é produzida pelo tecido linfóide que reveste as superfícies das mucosas e é transportado ativamente através do epitélio da mucosa pelo receptor poly-Ig. Desta maneira, as superfícies das mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal e outros locais anatômicos recebem um suprimento contínuo de IgA que se liga a micro-organismos que habitam e infectam esses tecidos. O receptor Fc específico para IgE é uma afinidade tão alta que os mastócitos portadores desses receptores tornam-se repletos de IgE na ausência de antígeno-específico e estão prontos para responder a sua presença. Quando isto ocorre os mastócitos subjacentes a pele e as superfícies das mucosas estimulam contrações musculares violentas que expõem os patógenos para fora do organismo pela tosse, espirro, vômito ou diarreia.

Durante a gravidez, o FcRn transporta IgG protetora do sangue materno para a circulação fetal. Após o nascimento, o trato gastrointestinal do lactente é abastecido com IgA dimérica protetora, um importante constituinte do leite materno. Como o suprimento de IgG e IgA materna da criança declina durante o primeiro ano de vida e antes do sistema imune do lactente estar totalmente desenvolvido, há um período de suscetibilidade aumentada a doenças infecciosas.

## Resumo do Capítulo 9

A resposta dos linfócitos B a infecção é a secreção de anticorpos. Estas moléculas adaptadoras se ligam e conectam o patógeno as moléculas efetoras ou células que irão destruí-los. Durante o desenvolvimento de uma resposta de anticorpo, a população de células B respondedoras pode combinar uma resposta rápida, não tão eficaz, mas em um curto período com uma resposta mais efetiva que requer maior tempo para se desenvolver. As células B-1, que não requerem células T auxiliares cognatas, e moléculas IgM, que não são dependentes dos sítios de ligação de alta afinidade, representam estratégias de curto prazo. Já a ativação de células B coordenadas pelas células T auxiliares cognatas, que resulta na troca de isotipo e hipermutação somática, é uma estratégia de longa duração que proporciona uma proteção efetiva de infecções subsequentes pelo patógeno. Uma função da diversificação de isotipo das imunoglobulinas é proporcionar respostas de anticorpo em diferentes compartimentos do organismo humano. A IgM, IgG e IgA monomérica atuam no sangue, na linfa e no tecido conjuntivo fornecendo respostas de anticorpos contra infecções dentro dos tecidos corporais. A IgE também circula para o tecido conjuntivo, onde está ligada fortemente pelo receptor de IgE de alta afinidade localizado na superfície dos mastócitos residentes. Em contraste, a IgA dimérica é transportada

da porção luminal da parede intestinal e de outras superfícies das mucosas onde fornece respostas de anticorpos contra os micro-organismos que colonizam estas superfícies. Uma segunda função do isotipo de anticorpo é recrutar diferentes funções efetoras para a resposta imune: a ativação do complemento combinada com o complemento e os receptores Fc para IgG e IgA nos neutrófilos e macrófagos apresentam os patógenos para a fagocitose, e os receptores de alta afinidade para IgE nos mastócitos, basófilos e eosinófilos asseguram que os antígenos ligados a IgE provoquem uma resposta inflamatória.

## Questões

**9-1** A ligação cruzada da imunoglobulina por um antígeno é essencial, mas nem sempre suficiente para iniciar a cascata de sinalização para a ativação das células B. Um estímulo adicional de receptores também é necessário para a ativação e diferenciação completa das células B virgens. Descreva estes receptores e seus ligantes e explique como eles auxiliam na ativação das células B.

**9-2**

- Explique a diferença entre antígenos timo-dependente (TD) e timo-independente (TI).
- Dê um exemplo de um antígeno timo-independente do tipo 1 (TI-1) e descreva como tais antígenos burlam o requisito para o auxílio de células T.
- Responda a questão anterior para antígenos TI-2.
- Algumas moléculas parecem atuar como antígenos TI-1 quando são parte de uma superfície bacteriana, porém necessitam o auxílio das células T se forem administradas na forma purificada. Explique por que isto ocorre.

**9-3** Quais das seguintes sentenças são verdadeiras ou falsas? Se alguma delas é falsa, explique por quê.

- As células plasmáticas produzem anticorpos secretados, proliferam e sofrem hipermutação somática para produzir anticorpos com alta afinidade pelo antígeno.
- Uma imunodeficiência denominada síndrome de hiper IgM é caracterizada pela ausência de expressão do ligante CD40 nas células T.
- A citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC) é mediada por células NK que usam seus receptores Fc para ligar as células-alvo recobertas pelo anticorpo que elas irão matar por meio da indução de apoptose.
- Antígenos polissacarídeos TI-2 são normalmente utilizados em vacinas administradas em lactentes, pois eles estimulam fortes respostas de anticorpos.

**9-4** Explique por que a expressão do ligante CD40 nas células T é importante na zona de célula T dos tecidos linfoides secundários e como isto contribui para a formação de um foco primário.

**9-5** Qual das seguintes afirmativas é característica de células dendríticas foliculares nos folículos primários dos tecidos linfoides secundários?

- Elas são células hematopoiéticas derivadas da medula óssea.
- Elas proporcionam um depósito estável de antígenos intactos capazes de se ligarem aos receptores de células B.
- Elas possuem uma grande área de superfície como resultado da formação dos dendritos.
- Elas internalizam complexos imunes por meio de ligação cruzada do receptor CR2.
- Elas possuem feixes de complexos imunes denominados de icossomas que são repassados para as células B antígeno-específicas.
- Elas produzem citocinas que induzem as células B a proliferar e se tornarem centroblastos.

**9-6**

- Qual a principal função efetora do anticorpo IgM?
- Por que a IgM é eficiente na (i) prevenção de infecções sistêmicas e (ii) fixação do complemento, porém (iii) menos eficiente que outras classes de anticorpos na indução da fagocitose dos complexos imunes?

**9-7**

- Explique por que o receptor poli-Ig transporta anticorpos IgA diméricos através das barreiras celulares e especifique o tipo de barreira celular envolvida.
- Quais são as localizações finais do material transportado?

**9-8**

- Explique como os receptores FcRn transportam anticorpos IgG através das barreiras celulares e especifique o tipo de barreira envolvida.
- Qual a localização final do material transportado?

**9-9**

- Quais são as similaridades entre a ativação dos mastócitos e das células NK por meio dos FcεRI e FcγRIII, respectivamente?
- Quais são as diferenças?

**9-10** Descreva a ordem dos eventos que resultam no inchaço dos linfonodos característico de muitas infecções. Use os seguintes termos na sua resposta: linfoblastos B, centroblastos, centrócitos, células dendríticas foliculares, centro germinativo, foco primário, folículo primário, hipermutação somática, área de células T e macrófagos de corpos corados.

**9-11**

- A. O que se entende pelo termo “transferência passiva de imunidade” e como ela é obtida? Dê exemplos.
- B. Quais os isotipos de anticorpos envolvidos (i) na transferência placentária e (ii) na transferência pelo leite materno, e por que estes anticorpos são importantes?
- C. Você acredita que seja possível uma mulher grávida, com uma doença autoimune, transferir os anticorpos autorreativos para o feto em desenvolvimento? Explique sua resposta.

**9-12** Explique a origem do componente secretor e sua significância após a liberação da IgA dimérica da face apical do epitélio intestinal.

**9-13** Como a IgE induz a eliminação forçada de parasitos e substâncias tóxicas dos tratos respiratório e gastrointestinal?

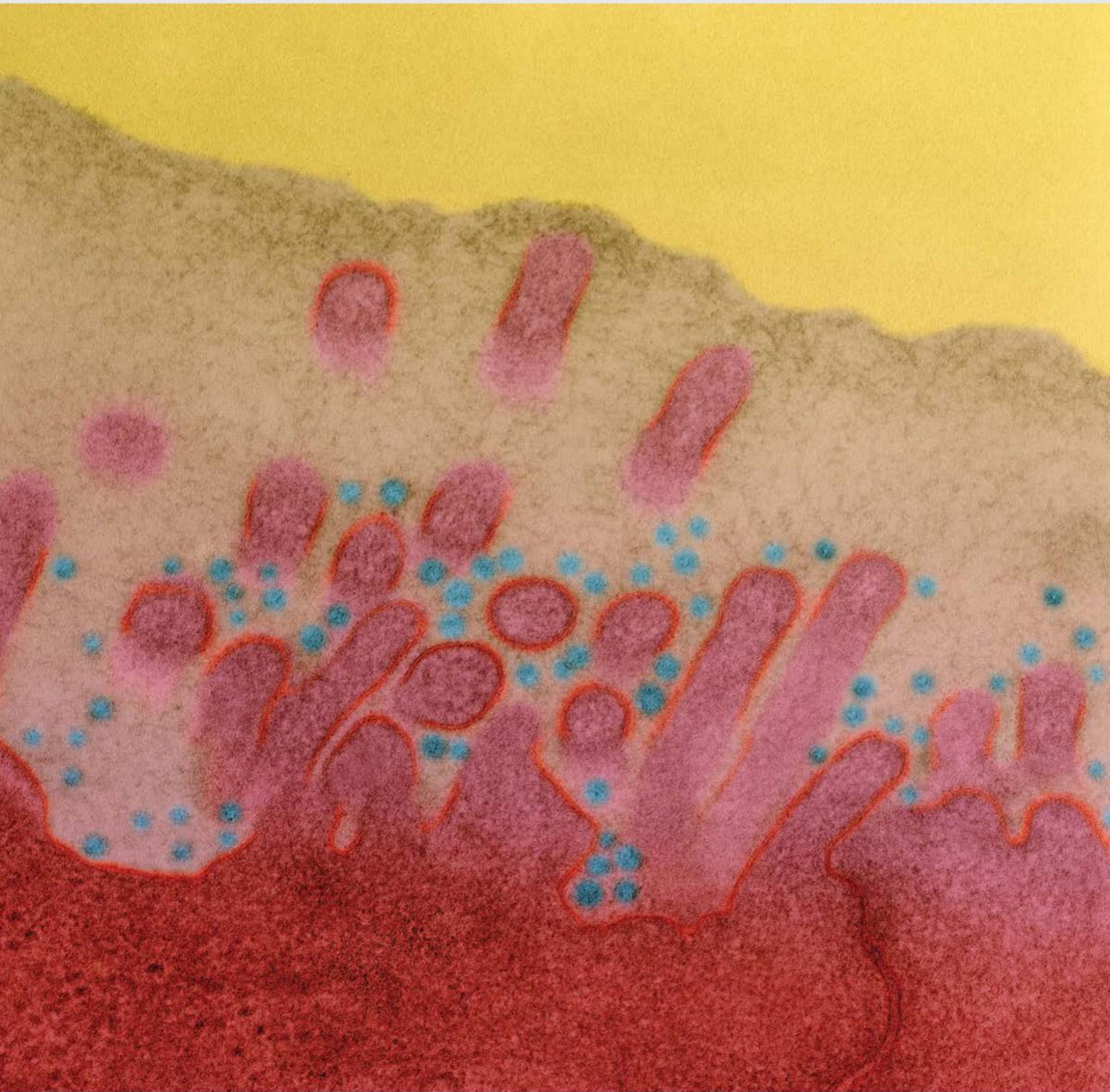
**9-14** Do ponto de vista imunológico, por que seria desaconselhável para uma mãe, que deu à luz recentemente, mudar com seu recém-nascido para um país estrangeiro onde existam doenças endêmicas não prevalentes em seu país de origem?

**9-15**

- A. Explique como surge a biespecificidade na IgG4.
- B. Qual a consequência deste processo?

**9-16** Amanda Chenoweth, 21 anos de idade, retornou de um trabalho de verão como pianista em um navio de cruzeiro, onde ela foi exposta diariamente ao sol, apresentando erupção de pele na face. Ela reclamou que suas articulações dos dedos estavam rígidas e dolorosas, impedindo-a de tocar o piano, e que quando ficava longos períodos sentada ao piano, suas costas se tornaram dolorosas. Os testes sanguíneos foram positivos para os anticorpos antinucleares e apresentavam redução nos níveis séricos de C3. O teste de albumina urinária apresentou níveis elevados de proteínas. Foi iniciado um tratamento com prednisoma (um agente anti-inflamatório esteroide) combinado a naprosina (um agente anti-inflamatório não esteroide) e sua condição melhorou rapidamente. Qual a causa mais provável e o nome clínico de sua condição?

- a. Deterioração do sistema nervoso central; esclerose múltipla.
- b. Destrução da cartilagem por enzimas celulares ósseas; artrite reumatoide.
- c. Fixação de complexos imunes e complemento nos rins, articulações e vasos sanguíneos; lúpus eritematoso sistêmico.
- d. Autoanticorpos contra o receptor de acetilcolina na junção neuromuscular; miastenia grave.
- e. Ingestão de fruto do mar ao qual ela é alérgica; anafilaxia sistêmica aguda.



Infeção nasal por Rinovírus, a principal causa do resfriado.

## Capítulo 10

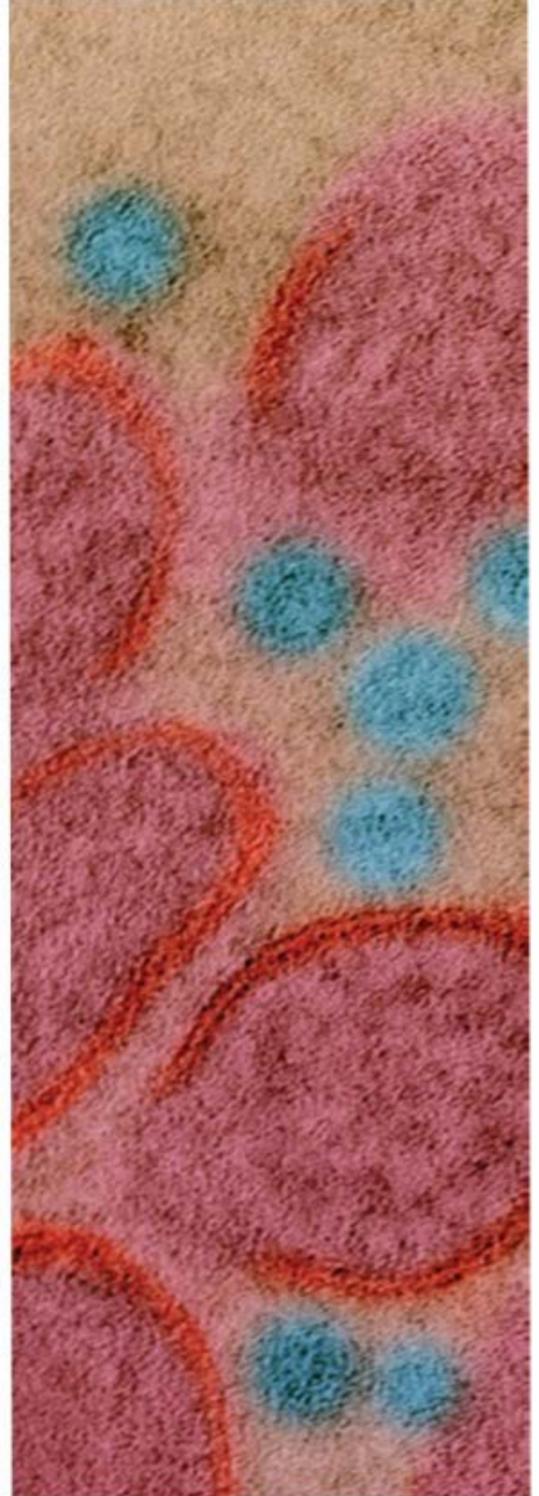
# Defesas do organismo contra infecção

A maioria das doenças infecciosas sofridas pelos seres humanos é causada por patógenos menores do que uma célula humana. Para esses agentes, o corpo humano é um vasto meio, rico em recursos para viver e se reproduzir. Frente a tais perigos, o organismo desenvolveu mecanismos de defesa multifatoriais que se acumularam por centenas de milhões de anos de evolução dos invertebrados e vertebrados. No Capítulo 1, tivemos uma visão geral da natureza das infecções e das defesas do organismo contra elas. Vimos como essas defesas são classificadas em mecanismo de ação rápida da imunidade inata, que ataca a infecção desde o início e no processo mais lento da imunidade adaptativa, que responde com maior precisão. No Capítulo 2, foram mostradas as células e moléculas da imunidade inata, a ordem na qual elas atuam e como interrompem a maioria das infecções em um estágio inicial sem convocar a imunidade adaptativa. Como resumido no Capítulo 3, a base da resposta imune adaptativa é a expressão clonal pelos linfócitos de diversos receptores de antígenos: os receptores de imunoglobulina das células B e os de célula T das células T. O fundamental, tanto para a diversidade como para a expressão clonal desses receptores, é a propriedade incomum dos genes de imunoglobulinas e dos receptores de células T de sofrer recombinação somática e mutações para se tornarem funcionais. O modo como esses processos modelam o desenvolvimento e a função da imunidade adaptativa está descrito nos Capítulos 4 a 9.

Nos capítulos anteriores, examinamos a resposta imune no contexto dos patógenos que entram no organismo por lesões na pele e estimulam uma resposta adaptativa nos linfonodos de drenagem. Na primeira parte desse capítulo, focamos na resposta imune contra os patógenos, como o resfriado comum que infecta o corpo humano passando pela superfície das mucosas dos tecidos, como os brônquios e o trato gastrointestinal. Os capítulos anteriores focaram na resposta imune adaptativa primária que ocorre quando uma pessoa tem pela primeira vez uma doença causada por um determinado patógeno. Na segunda parte desse capítulo, veremos como a resposta imune adaptativa primária produz memória imunológica e imunidade protetora que diminui o impacto de encontros subsequentes com o mesmo patógeno. Na última parte do capítulo, examinaremos populações minoritárias de linfócitos que formam a ligação entre as respostas imunes inata e adaptativa pelo uso de mecanismos imunes adaptativos para contribuir com a imunidade inata.

### Prevenindo a infecção nas superfícies das mucosas

Nos capítulos anteriores, foram abordadas as infecções no tecido conjuntivo abaixo da pele, que estimula as respostas imunes adaptativas nos linfonodos de drenagem. O tecido conjuntivo foi usado como exemplo, pois nele foram observados os efeitos de lesões, infecções e inflamações. Até recentemente, essas eram as únicas respostas estudadas pela maioria dos imunologistas, que administravam seus antígenos expe-



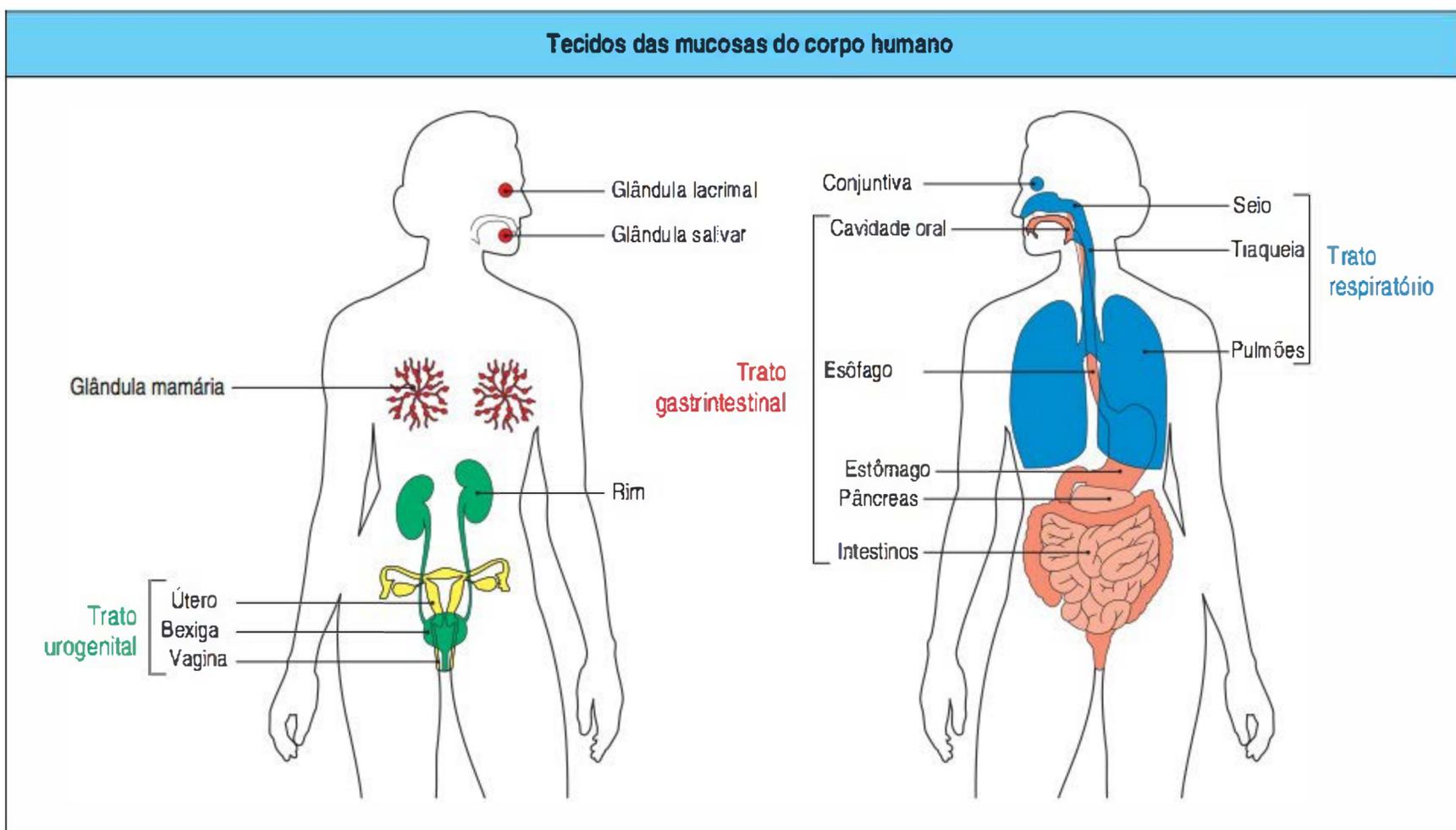
rimentais por injeções subcutâneas. Porém, apenas uma fração dos patógenos humanos entra nos tecidos do organismo passando pela pele. Muitos outros, incluindo todos os vírus, obtêm acesso através de uma das superfícies das mucosas. Embora a resposta imune contra a infecção do tecido da mucosa possua vários elementos e princípios em comum com as infecções cutâneas e do tecido conjuntivo, também existem diferenças importantes, mostradas nesse capítulo.

### 10-1 As funções de comunicação das superfícies mucosas as tornam vulneráveis à infecção

Superfícies mucosas ou **mucosas** são encontradas no corpo, exceto nos membros, não sendo tão visíveis. As mucosas são banhadas em uma camada de fluido denso que elas secretam, o **muco**. O muco contém glicoproteínas, proteoglicanos, peptídeos e enzimas que protegem as células epiteliais de danos e ajudam a limitar infecções. O epitélio mucoso reveste os tratos gastrintestinal, respiratório e urogenital e está presente nas glândulas exócrinas associadas a esses órgãos: o pâncreas, as glândulas conjuntivais e lacrimais dos olhos, as glândulas salivares e as glândulas mamárias dos seios em lactação (**Figura 10.1**). Esses tecidos são todos locais de comunicação onde o material e a informação são passados entre o corpo e seu meio. Por causa de suas funções fisiológicas de troca gasosa (pulmões), absorção de alimentos (intestino), atividade sensorial (olhos, narinas, boca e garganta) e reprodutora (útero, vagina e seios), as superfícies mucosas são, por necessidade, barreiras permeáveis dinâmicas e delgadas para o interior do organismo. Essas propriedades tornam os tecidos das mucosas vulneráveis à subversão e à invasão por patógenos. Essa fragilidade, combinada com as funções vitais das mucosas, propiciou a evolução de mecanismos especializados em sua defesa.

A área total das superfícies mucosas é muito maior do que a da pele; o intestino delgado possui uma área de superfície 200 vezes maior que a da pele. Refletindo essa diferença, três quartos dos linfócitos do organismo estão nos tecidos linfoides secundários que servem as superfícies mucosas, e uma proporção similar de

**Figura 10.1** Distribuição dos tecidos das mucosas. Esse diagrama de uma mulher mostra os tecidos das mucosas. As glândulas mamárias são um tecido da mucosa apenas após a gestação, quando as mamas estão em lactação.



todos os anticorpos produzidos pelo organismo é a IgA dimérica secretada, também conhecida como **IgA secretora** (ver Capítulo 9). Uma característica distinta do trato gastrointestinal é o seu contato contínuo com grandes populações de micro-organismos **comensais** – micróbios que habitam nosso organismo e normalmente não causam doença –, assim como quantidades substanciais de proteínas derivadas de animais e plantas, que são nossos alimentos. Nessa situação, o principal desafio é produzir respostas imunes que eliminem os micro-organismos patogênicos, limitem o crescimento e a localização dos micro-organismos comensais e não ataquem nosso alimento. Como a maior parte das pesquisas sobre imunidade de mucosas foi realizada nos intestinos, esse será o principal exemplo de tecido da mucosa.

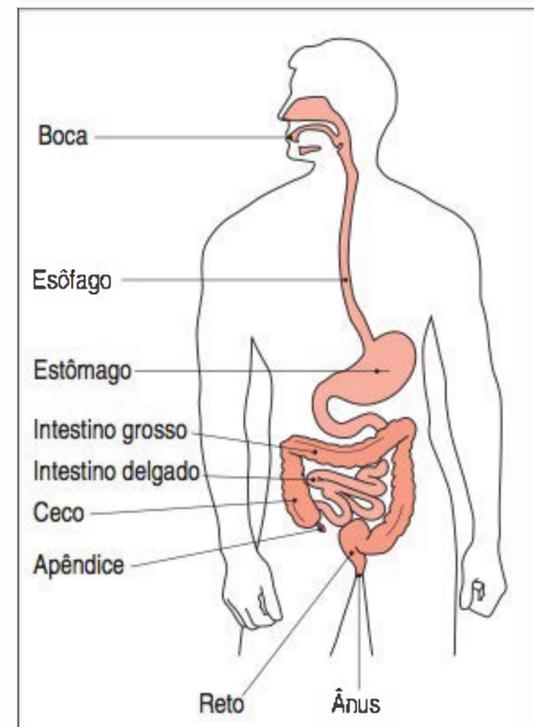
## 10-2 O trato gastrointestinal é repleto de tecidos linfoides secundários distintos

O trato gastrointestinal se estende da boca até o ânus e tem cerca de 9 metros de comprimento no ser humano adulto. Sua função fisiológica é captar o alimento e processá-lo em nutrientes, que são absorvidos pelo corpo, e eliminar o que é excretado; por isso é também chamado de canal alimentar. Diferentes segmentos do trato gastrointestinal possuem funções especializadas (**Figura 10.2**). A boca quebra o alimento fisicamente, o estômago utiliza ácido e enzimas para degradação gástrica, no intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) a degradação enzimática continua e os nutrientes são absorvidos, e no intestino grosso (colo) os restos são armazenados, compactados e eliminados periodicamente. Contribuições essenciais são realizadas para esses processos por micro-organismos comensais da flora intestinal.

Para fornecer uma defesa imediata contra infecção, os tecidos linfoides secundários e as células do tecido imune estão espalhados pelos intestinos e outros tecidos das mucosas. Estão presentes no epitélio superficial das mucosas e também no tecido conjuntivo subjacente, chamado **lâmina própria**. Além disso, os **linfonodos mesentéricos**, os maiores nódulos no corpo, têm como função defender o intestino. Eles estão situados em cadeia na membrana do tecido conjuntivo (mesentério) que mantém o intestino no lugar. Embora os tecidos linfoides associados ao intestino (GALT de *gut-associated lymphoid tissues*) se apresentem em tamanhos e formas variados, suas microanatomia e organização em zonas de células B e de células T são, em geral, similares àquelas de outros tecidos linfoides secundários. A presença de tecidos linfoides secundários na mucosa significa que respostas imunes adaptativas a infecções da mucosa podem ser iniciadas localmente, assim como nos linfonodos mesentéricos de drenagem, onde as respostas imunes adaptativas são feitas nos órgãos linfoides secundários, que com frequência estão distantes do local da infecção.

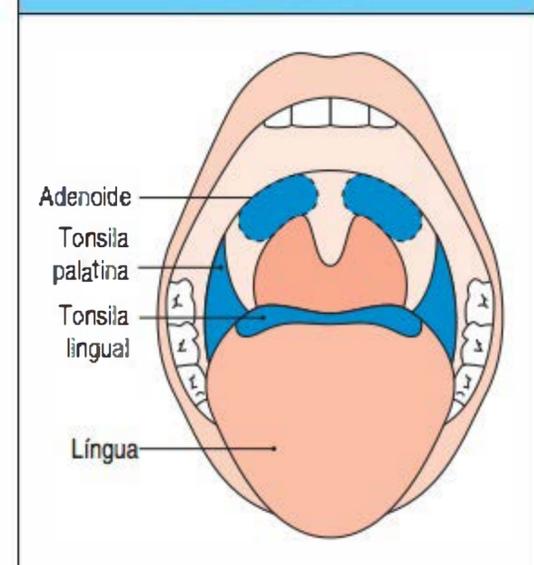
No fundo da boca, fazendo guarda da entrada do trato digestório e das vias aéreas, estão as **tonsilas palatinas**, as **adenoides** e as **tonsilas linguais**. Esses grandes agregados de tecido linfóide secundário são cobertos por uma camada de epitélio escamoso e formam um anel conhecido como anel de Waldeyer (**Figura 10.3**). No início da infância, quando ocorrem os primeiros contatos com patógenos, e a boca fornece um conduto para todo tipo de material estranho que não é alimento, as tonsilas e adenoides podem se tornar bastante edemaciadas por causa das infecções recorrentes. No passado, essa condição era tratada rotineiramente pela remoção cirúrgica dos órgãos linfoides, uma perda da capacidade imune que resultou em uma resposta menos eficaz da IgA secretora à vacinação oral contra poliomielite.

O intestino delgado é o principal local de absorção de alimento e a parte do trato digestório mais repleta de tecido linfóide. Órgãos linfoides secundários característicos do intestino delgado são as placas de Peyer, que estão integradas na parede intestinal e possuem uma aparência distinta, formando agregados de linfócitos semelhantes a domos que formam uma saliência para dentro do lúmen intestinal (**Figura 10.4**). As placas variam em tamanho e contêm entre 5 e 200 folículos de células B com centros germinativos entremeados entre áreas de células T associadas

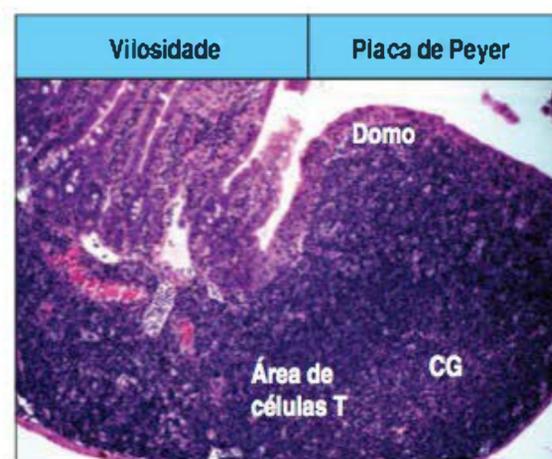
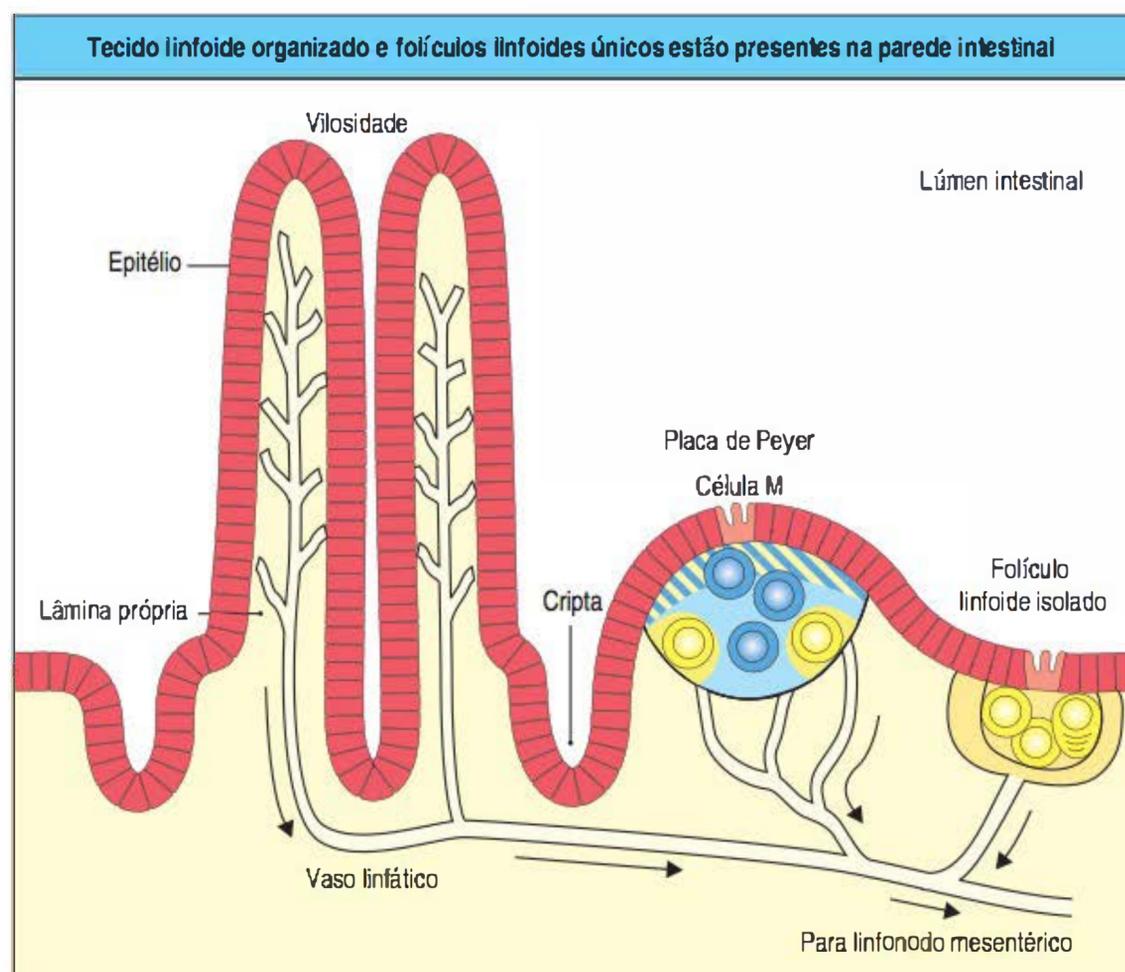


**Figura 10.2** O trato gastrointestinal humano.

As tonsilas e adenoides formam um anel de tecidos linfoides – anel de Waldeyer –, em torno da entrada do trato gastrointestinal e das vias aéreas



**Figura 10.3** Um anel de órgãos linfoides faz a guarda da entrada para os tratos gastrointestinal e respiratório. Os tecidos linfoides estão mostrados em azul. As adenoides se localizam em cada lado da base do nariz e as tonsilas palatinas se localizam em cada lado do palato no fundo da cavidade oral. As tonsilas linguais se localizam na base da língua.



**Figura 10.4** Tecidos linfoides associados aos intestinos e linfócitos. O diagrama mostra a estrutura da mucosa do intestino delgado. Ele consiste em vilosidades cobertas por uma camada de células epiteliais finas (em vermelho) especializadas na captação e quebra de alimento parcialmente degradado que vem do estômago. A camada de tecido abaixo do epitélio é a lâmina própria (colorida em amarelo-claro nesta figura e em outras figuras neste capítulo). Vasos linfáticos que surgem na lâmina própria fazem a drenagem para os linfonodos mesentéricos, que não estão mostrados neste diagrama (a direção do fluxo da linfa está indicada pelas setas). As placas de Peyer são órgãos linfoides secundários abaixo do epitélio dos intestinos e consistem em uma área de células T (em azul), folículos de células B (em amarelo) e uma área de domo (listrada de azul e em amarelo), logo abaixo do epitélio, povoada por células B, células T e células dendríticas. Os antígenos entram em uma placa de Peyer a partir dos intestinos via células M. As placas de Peyer não possuem vasos linfáticos aferentes, mas são uma fonte de vasos linfáticos eferentes que se conectam com os vasos linfáticos, os quais carregam a linfa para o linfonodo mesentérico. Na parede dos intestinos também são encontrados os folículos linfoides isolados que consistem principalmente em células B. A micrografia óptica é de uma secção de epitélio intestinal e mostra as vilosidades e uma placa de Peyer. A área de células T e um centro germinativo (CG) estão indicados.

que também incluem células dendríticas. Sobre os linfócitos e separando-os do lúmen intestinal existe uma camada de epitélio associado aos folículos. Essa camada contém células epiteliais intestinais convencionais de absorção, conhecidas como enterócitos, e um número menor de células epiteliais especializadas, chamadas de **células micropregueadas (células M)**. O nome se originou a partir da sua superfície luminal dobrada com a ausência das microvilosidades que caracterizam os enterócitos (Figura 10.5). Diferentemente dos enterócitos, as células M não secretam enzimas digestivas ou muco, não possuem uma espessa superfície de glicocálice e possuem um fraco sistema de lisossomas. Essas propriedades permitem às células M captar micro-organismos intactos e antígenos particulados a partir do lúmen intestinal e transferi-los diretamente para uma placa de Peyer para iniciar uma resposta imune adaptativa. Entre a camada celular epitelial e os folículos linfoides da placa de Peyer, encontra-se uma camada de tecido denominada domo subepitelial, que é rica em células dendríticas, células B e T. Os vasos linfáticos que surgem na lâmina própria e nas placas de Peyer drenam para os nódulos linfáticos mesentéricos (ver Figura 10.4).

Além das placas de Peyer, o intestino delgado contém vários **folículos linfoides isolados** (ver Figura 10.4). Esses compreendem um único folículo, que consiste principalmente em células B, coberto por epitélio contendo células M, como em uma placa de Peyer. Os folículos linfoides isolados, mas não as placas de Peyer, também estão presentes no intestino grosso (ver Figura 10.2). Um órgão linfoide secundário distinto do intestino grosso é o apêndice, que consiste em um tubo cego de cerca de 10 cm de comprimento e 0,5 cm de diâmetro ligado ao ceco, a parte do intestino grosso que é contígua do intestino delgado. O apêndice está repleto de folículos linfoides e quando é acometido por infecção (apendicite), o único tratamento é a remoção cirúrgica para prevenir a ruptura do apêndice e uma infecção do peritônio (peritonite) com risco de morte.

As respostas imunes geradas contra antígenos nos tecidos linfoides associados aos intestinos são distintas das estimuladas no baço ou nos linfonodos de drenagem da pele ou músculos. Isso ocorre porque os tecidos linfoides dos intestinos possuem seu próprio conteúdo distinto de células linfoides, hormônios e outros fatores imu-

nomoduladores. Durante o desenvolvimento fetal, os linfonodos mesentéricos e as placas de Peyer se diferenciam do baço e de outros nódulos linfáticos (chamado de “sistema imune sistêmico”) dirigidos por diferentes quimiocinas e receptores para citocinas da família do fator de necrose tumoral (TNF). As diferenças entre os tecidos linfoides associados aos intestinos e os órgãos linfoides sistêmicos são determinadas no início da vida.

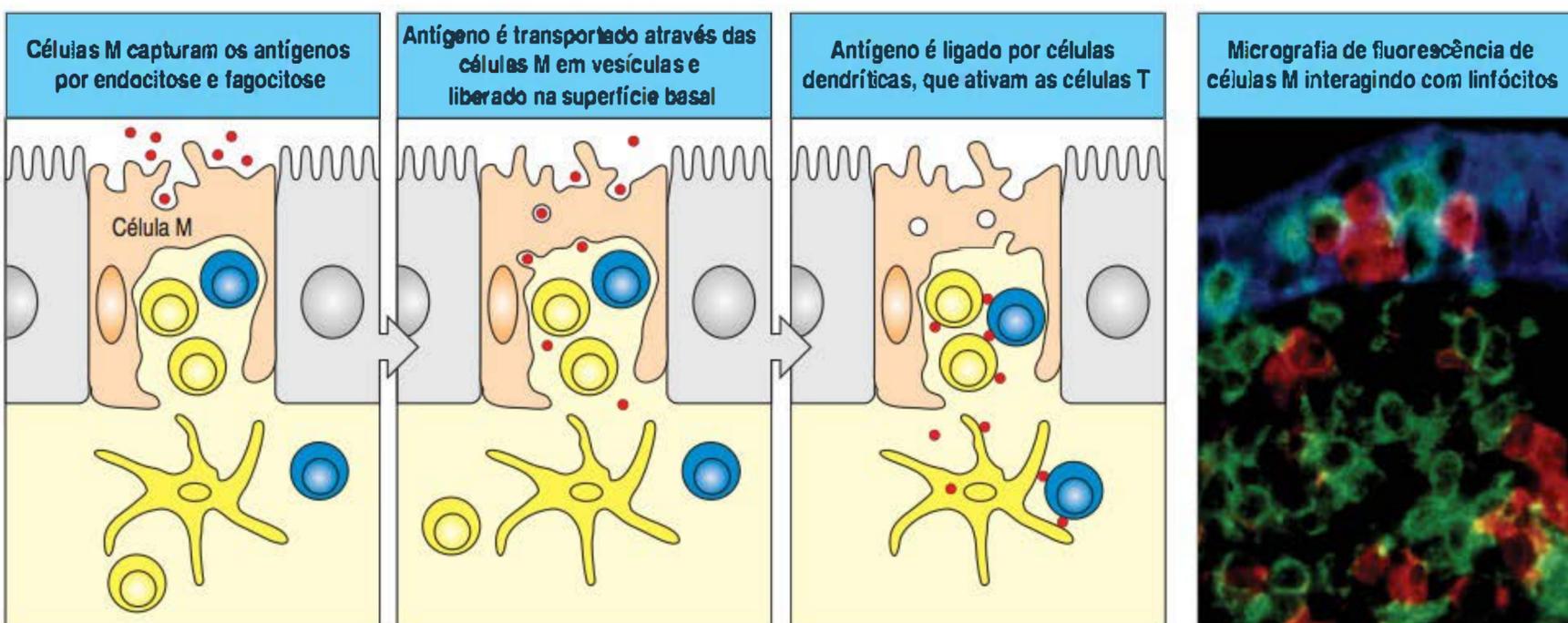
### 10-3 Células M e células dendríticas facilitam o transporte dos micróbios a partir do lúmen intestinal para os tecidos linfoides associados aos intestinos

Enquanto a pele saudável é impermeável a micro-organismos, o epitélio intestinal saudável monitora ativamente o conteúdo do lúmen intestinal, de modo que a resposta imune adaptativa possa ser iniciada contra um patógeno antes que ele consiga invadir a barreira epitelial e colonizar a lâmina própria. As células M das placas de Peyer e os folículos linfoides isolados são especializados na captura de patógenos a partir do lúmen intestinal e na sua transcitose através do epitélio e para dentro do tecido linfóide e estão, dessa maneira, avaliando continuamente a flora intestinal. A transcitose libera micro-organismos na membrana basal das células M, que é muito dobrada para formar um bolso que cerca os linfócitos e as células dendríticas. No local, as células dendríticas podem captar os micróbios para processar e apresentar seus antígenos às células T virgens (Figura 10.6). As células dendríticas carregadas de antígenos migram a partir da região do domo para as áreas de células T das placas de Peyer ou por meio dos linfáticos de drenagem para um linfonodo mesentérico, onde encontram e estimulam as células T virgens antígeno-específicas.

As células dendríticas residentes na lâmina própria, fora dos tecidos linfoides organizados também podem capturar os patógenos independentemente das células M. Em resposta à uma infecção local, essas células dendríticas tornam-se mais móveis. Elas se dirigem para a parede epitelial ou emitem prolongamento com os quais podem capturar os micro-organismos e antígenos sem perturbar a integridade da

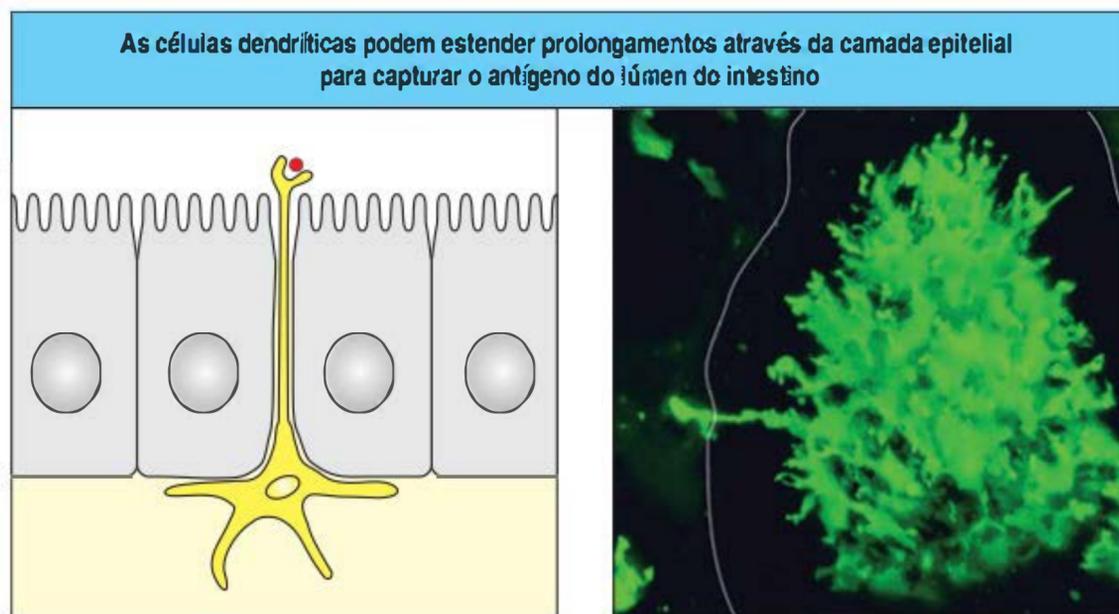


**Figura 10.5** As células micropregueadas (células M) possuem ondulações de membrana características. Esta micrografia eletrônica de varredura do epitélio intestinal possui uma célula micropregueada ou célula M no centro. Parece uma área côncava do epitélio que possui micropregas ou ondulações características na superfície. As células M capturam micro-organismos a partir do lúmen intestinal e os direcionam para as placas de Peyer e para os folículos linfoides, abaixo das células M no lado basolateral do epitélio. Aumento de 23.000 x.



**Figura 10.6** Captação e transporte de antígenos por células M. As respostas imunes adaptativas nos intestinos são iniciadas e mantidas pelas células M, que coletam amostras do conteúdo intestinal (primeiro quadro) e entregam esse material para “bolsas” no lado basolateral da membrana da célula M (segundo quadro). No local, as células dendríticas e as células B captam antígeno e estimulam a proliferação e diferenciação das células

T antígeno-específicas (terceiro quadro). O quarto quadro é uma micrografia de parte de uma placa de Peyer que mostra células epiteliais (em azul), algumas das quais são células M, com células T (em vermelho) e células B (em verde) em suas bolsas. As células são distinguidas utilizando anticorpos específicos para células M, células B e células T, marcando-os com fluorescência. Imagem cortesia de K.A. Hartwell e T.A. Ince.



**Figura 10.7** Captura de antígenos do intestino por células dendríticas.

As células dendríticas na lâmina própria podem avaliar o conteúdo do intestino estendendo um prolongamento entre os enterócitos sem perturbar a função de barreira do epitélio (quadro da esquerda). Tal evento foi capturado na micrografia (quadro da direita) na qual a superfície mucosa é mostrada pela linha branca, e a célula dendrítica (corada de verde) na lâmina própria estende um único processo sobre a linha branca e para dentro do lúmen do intestino. Aumento de 200 x. Imagem cortesia de J.H. Niess.

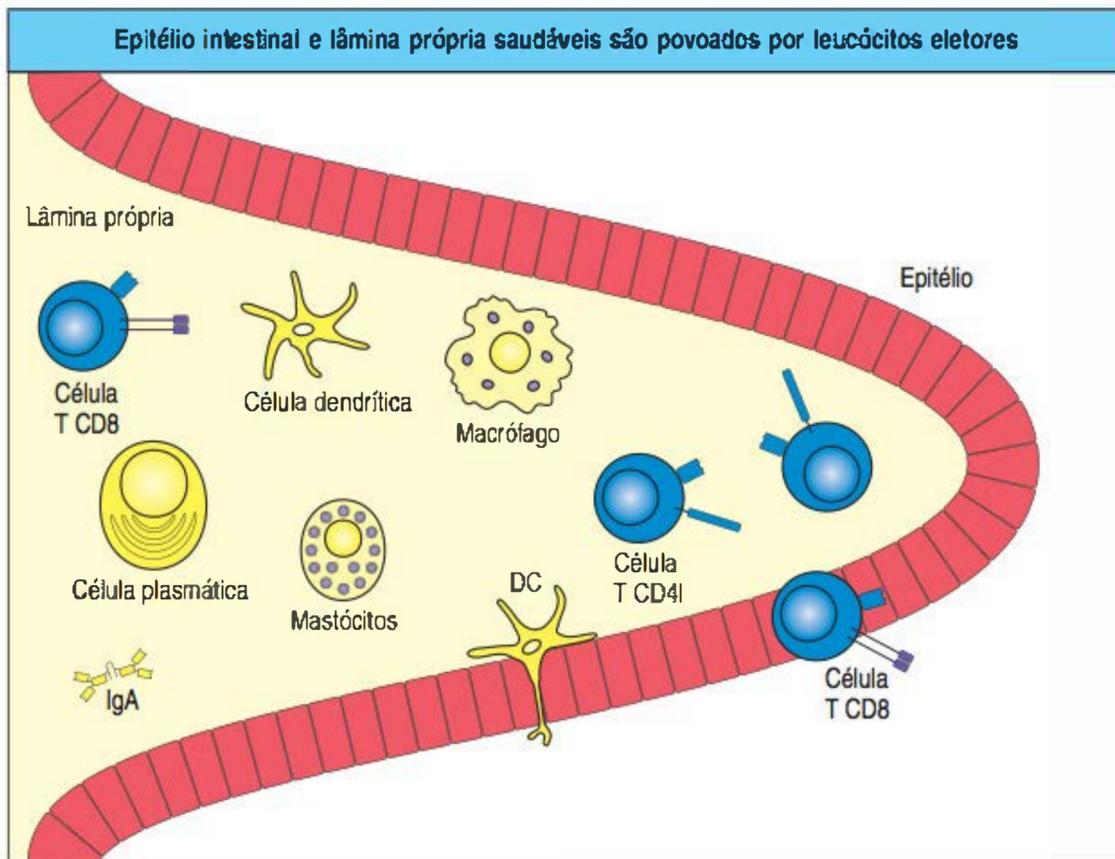
barreira epitelial (Figura 10.7). Quando obtiver seu carregamento de antígenos, as células dendríticas vão migrar para as áreas de células T do tecido linfoide associado ao intestino, ou dirigem-se através da linfa de drenagens para a área de célula T de um linfonodo mesentérico, para estimular as células T antígeno-específicas.

Por meio dessa contínua avaliação do conteúdo do lúmen intestinal, as células T específicas para micro-organismos patogênicos, comensais e antígenos alimentares são estimuladas a se tornarem células efetoras. Então, as células T auxiliares ativadas ativam as células B para se tornarem células plasmáticas, como descrito no Capítulo 9. Essas células plasmáticas secretam IgA dimérica específica para patógenos, organismos comensais e antígenos alimentares.

#### 10-4 Linfócitos efetores povoam os tecidos saudáveis das mucosas na ausência de infecção

Outra característica da mucosa saudável, que a distingue da pele saudável, é que ela é bastante povoada com linfócitos efetores ativados e outros leucócitos (Figura 10.8). A maioria dos linfócitos é composta de células T efetoras e células plasmáticas. Integrado na camada epitelial do intestino delgado está um tipo distinto de célula T CD8, chamado de **linfócito intraepitelial**. Em média, existe cerca de um linfócito intraepitelial para cada 7 a 10 células epiteliais (Figura 10.9). Os linfócitos intraepiteliais têm sido ativados por antígenos e contêm grânulos intracelulares como aqueles das células T CD8 citotóxicas. Os linfócitos intraepiteliais podem ser células T CD8  $\alpha:\beta$  ou células T CD8  $\gamma:\delta$ . Expressam receptores de células T com uma série limitada de especificidades para antígenos, indicando que eles foram ativados por um número relativamente pequeno de antígenos e que possuem uma combinação distinta de receptores de quimiocinas e moléculas de adesão que permitem que elas assumam sua localização característica dentro do epitélio intestinal. Ao contrário do epitélio, a lâmina própria contém uma variedade de linfócitos efetores – células T CD4, células T CD8 e células plasmáticas –, assim como células dendríticas e os eosinófilos ocasionais ou mastócitos (ver Figura 10.8). Os neutrófilos são raros no intestino saudável, mas chegam a grandes quantidades em locais de inflamação e infecção.

Ao contrário da pele e de outros tecidos, a mucosa intestinal saudável mantém uma resposta imune adaptativa crônica. Isso é obtido pela avaliação constante do conteúdo intestinal pelas células M e dendríticas e pela estimulação contínua das células B e T em milhares de respostas imunes locais no tecido linfoide associado aos intestinos. A maioria dos antígenos estranhos é inócua, e as respostas imunes contra eles não criam um estado de inflamação ou sintomas de doença. Em parte, isso é devido às propriedades distintas dos macrófagos e células dendríticas que se diferenciam dos precursores, a partir do sangue, no ambiente especializado da mucosa intestinal. Embora a mucosa seja bem povoada com macrófagos que fazem



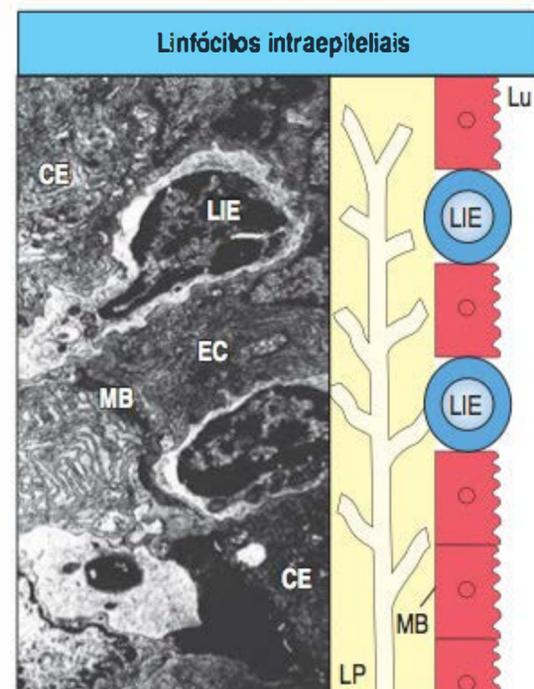
**Figura 10.8** A maioria das células do sistema imune nos tecidos das mucosas é de células efetoras ativadas. Além dos tecidos linfoides, o epitélio intestinal contém células T CD8, e a lâmina própria é bem povoada com células T CD4, células T CD8, células plasmáticas, mastócitos, células dendríticas e macrófagos. Essas células estão sempre em um estado ativado por causa da estimulação constante fornecida pelo conteúdo diverso e variável dos intestinos.

a fagocitose e matam patógenos bacterianos, eles não podem fazer uma resposta inflamatória, pois não possuem TLRs e outros receptores de sinalização necessários para a produção de citocinas inflamatórias (ver Capítulo 2). Para um efeito similar, é menos provável que as células dendríticas residentes na mucosa ativem uma resposta inflamatória de célula T<sub>H</sub>1 do que as células dendríticas da pele. De modo geral, o objetivo dessas respostas imunes da mucosa não é remover micro-organismos do intestino, mas controlá-los, mantendo-os no lúmen intestinal e fora dos tecidos. Isso se aplica tanto para micro-organismos comensais como para patógenos, pois quando micróbios comensais atravessam a barreira epitelial e se propagam na lâmina própria, eles também se tornam patógenos causadores de doenças. Devido a seu estado crônico de estimulação, os linfócitos na superfície mucosa são capazes de responder rapidamente a qualquer quebra da barreira mucosa e prevenir a inundação do tecido da mucosa com o conteúdo intestinal.

Durante o início da infância, o corpo humano e seu sistema imune crescem e amadurecem no contexto da flora microbiana do corpo e dos patógenos comuns no ambiente. Assim como outras partes do corpo, se o sistema imune não é utilizado regularmente para controlar a infecção, ele se torna debilitado. Isso está bem ilustrado por animais de laboratório que nascem e são criados sob condições “livres de germes”. Em comparação a animais-controle com uma flora intestinal normal, esses animais “gnotobióticos” possuem um sistema imune atrofiado com tecidos linfoides secundários menores, níveis menores de imunoglobulina sérica e uma capacidade geral reduzida de produzir respostas imunes.

### 10-5 Células B e células T ficam comprometidas com os tecidos linfoides das mucosas após encontrarem seu antígeno específico

As células B e células T virgens, que emergem a partir dos órgãos linfoides primários para dentro da circulação sanguínea, não são restritas na sua recirculação aos tecidos linfoides associados à mucosa ou ao baço e aos linfonodos que defendem os tecidos não mucosos, mas podem recircular via linfa e sangue pelas mucosas e compartimentos sistêmicos do sistema imune. Assim como nos linfonodos e baço, as células B e células T virgens entram nas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos a partir do sangue via vênulas endoteliais altas, atraídas por quimiocinas CCL21 e CCL19, que são liberadas pelo órgão linfóide e se ligam ao receptor CCR7



**Figura 10.9** Linfócitos intraepiteliais. A micrografia eletrônica à esquerda mostra uma seção através do epitélio da mucosa. A orientação do epitélio da mucosa está representada na direita. Na micrografia, dois linfócitos intraepiteliais proeminentes (LIE) são flanqueados por células epiteliais (CE). O epitélio está separado da lâmina própria (LP) por uma membrana basal (MB). (Lu, lúmen do intestino.) Aumento de 8.000 x.

nos linfócitos virgens. Se um linfócito virgem não encontrar seu antígeno específico em uma placa de Peyer ou um linfonodo mesentérico, ele sairá pela linfa eferente para continuar a recirculação. Em contraste, se o linfócito reconhecer um antígeno específico, ele será retido na placa de Peyer ou no linfonodo mesentérico e será ativado para proliferar e se diferenciar em linfócitos efetores e de memória. A ativação é acompanhada pela perda de CCR7 e a molécula de adesão celular selectina-L e, desse modo, pela habilidade do linfócito em entrar nos tecidos linfoides secundários a partir do sangue. Em vez disso, as células T e as células B ativadas nos tecidos linfoides secundários expressam receptores de quimiocina e moléculas de adesão celular que agora se empenham especificamente com o trabalho nos tecidos das mucosas.

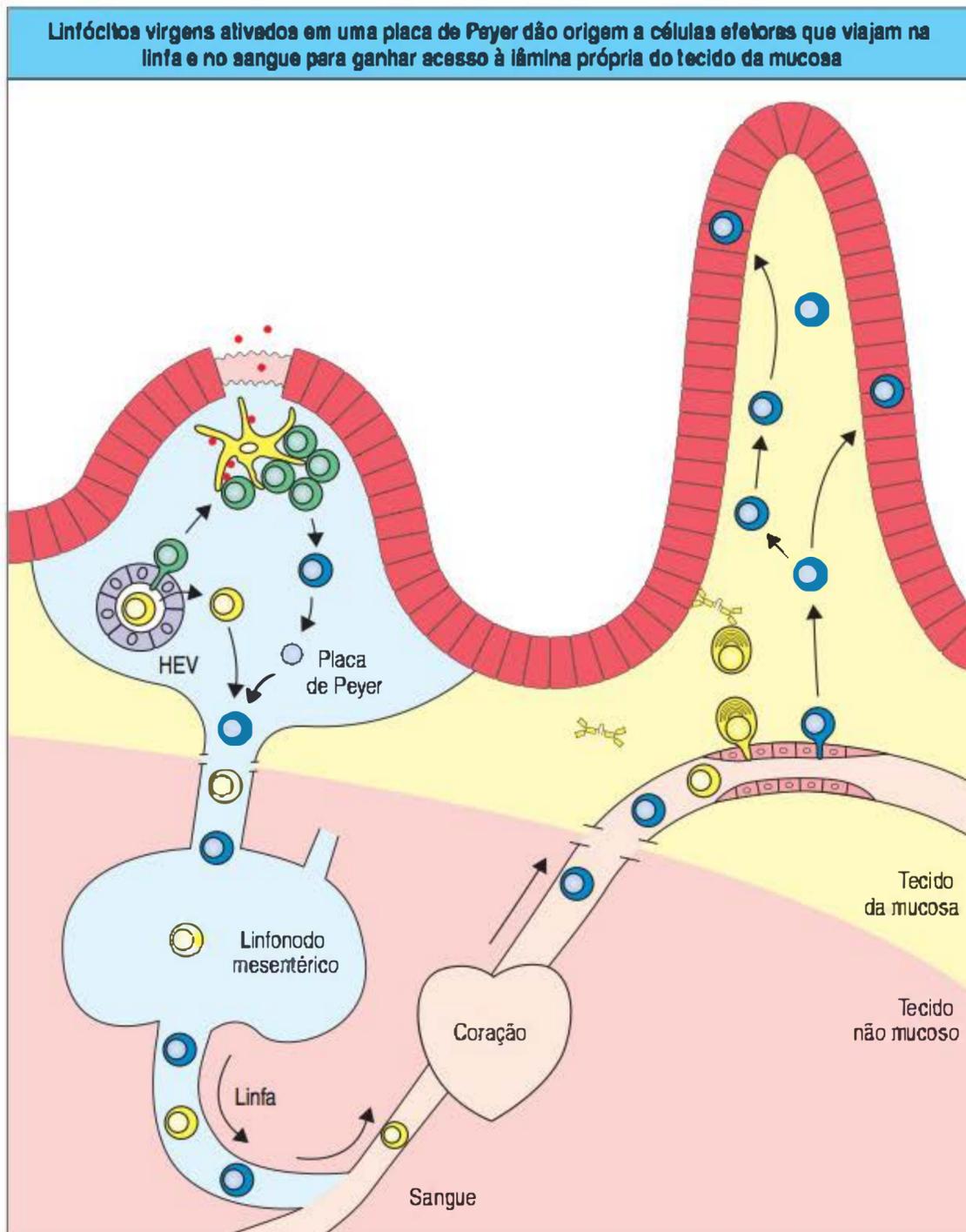
As células B e as células T ativadas em uma placa de Peyer deixam a linfa e viajam via linfonodos mesentéricos e ducto torácico para o sangue. As células ativadas em um linfonodo mesentérico saem pela linfa eferente e então chegam ao sangue de forma similar. Uma vez de volta à corrente sanguínea, essas células B e células T ativadas nas mucosas voltam e entram no tipo de mucosa em que foram ativadas (Figura 10.10). Linfócitos efetores que retornam aos intestinos, por exemplo, expressam a integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que se liga de forma específica à adressina vascular da mucosa **MAAd-CAM-1**, presente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos na parede intestinal. Orientando os linfócitos para dentro do tecido intestinal está a quimiocina CCL25, que é secretada pelo epitélio do intestino delgado e se liga ao receptor CCR9 expressado pelos linfócitos efetores (Figura 10.11, quadro da esquerda). Por essa rota, os linfócitos ativados entram na lâmina própria, onde as células B se desenvolvem em células plasmáticas que produzem IgA secretora, e células T efetoras ativam os macrófagos intestinais para melhorar sua capacidade de fagocitar e destruir micro-organismos, de modo a minimizar a inflamação.

As células T destinadas a se tornarem linfócitos intraepiteliais expressam o receptor de CCR9, mas em vez de integrina  $\alpha_4\beta_7$ , de outras células T que retornam aos intestinos, elas expressam  $\alpha_E\beta_7$ , que se liga à caderina-E na superfície das células epiteliais (Figura 10.11, quadro da direita). Esta interação aderente permite que linfócitos intraepiteliais se intercalem dentro da camada das células epiteliais enquanto mantêm a função de barreira do epitélio.

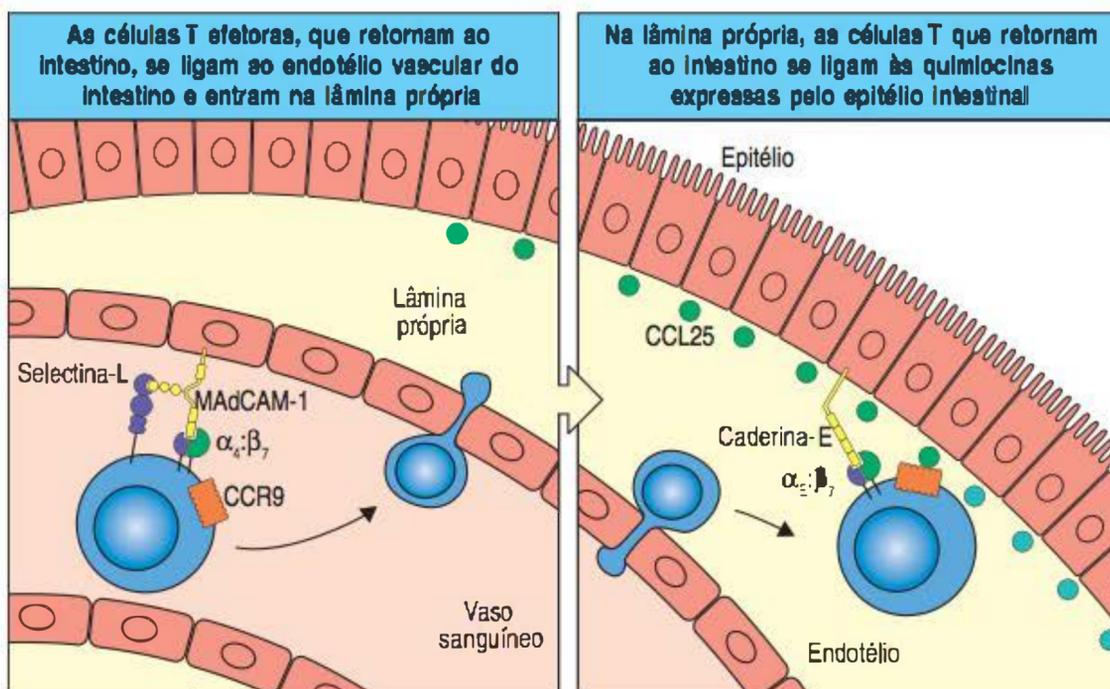
Apenas os linfócitos que encontram primeiro o antígeno no tecido linfoide associado ao intestino são induzidos a expressar receptores que retornam especificamente aos intestinos e integrinas. Essa indução está sob controle das células dendríticas intestinais e é mediada pelo ácido retinoico, um derivado da vitamina A produzido por essas células. Especificidades teciduais análogas também são adquiridas por células T efetoras ativadas nos tecidos não mucosos. Por exemplo, células efetoras que voltam para a pele expressam a integrina  $\alpha_4\beta_7$  e o receptor de quimiocina CCR4. A especificidade tecidual dos linfócitos efetores exige que a vacinação contra infecções intestinais seja realizada de maneira que o antígeno seja enviado para aqueles órgãos linfoides secundários onde as respostas naturais ao patógeno são realizadas. Dessa forma, a vacina contra poliomielite é administrada via oral, pois as infecções naturais de poliomielite são transmitidas de uma pessoa para outra pela ingestão oral do vírus em matéria fecal.

## 10-6 Linfócitos efetores ativados em qualquer tecido das mucosas recirculam por todos os tecidos das mucosas

A MadCAM-1 não está restrita aos vasos sanguíneos do intestino; está também presente na vascularização que serve a outros tecidos das mucosas. Como resultado, as células B e T que foram inicialmente ativadas no tecido linfoide associado ao intestino, por exemplo, recirculam como células efetoras no trato respiratório e vice-versa. Desta forma, os tecidos linfoides secundários das superfícies mucosas formam uma rede unificada e exclusiva de recirculação para células efetoras que foram ativadas por micro-organismos e antígenos nas superfícies mucosas.



**Figura 10.10** Os linfócitos ativados nos tecidos das mucosas retornam para aqueles tecidos como células efetoras. Os patógenos do lúmen intestinal entram em uma placa de Peyer por uma célula M e são capturados e processados por células dendríticas. Células T (em verde) e células B (em amarelo) virgens entram na placa de Peyer a partir do sangue em uma vênula endotelial alta. Os linfócitos virgens são ativados por antígeno, o que leva a sua divisão e diferenciação em células efetoras (em azul). As células efetoras deixam a placa Peyer pela linfa e após passarem pelos linfonodos mesentéricos, chegam ao sangue, no qual elas viajam de volta para o tecido da mucosa, onde são ativadas. As células efetoras deixam o sangue e entram na lâmina própria e no epitélio, onde realizam suas funções: matar e secretar citocinas para células efetoras e secretar IgA para células plasmáticas.



**Figura 10.11** O retorno das células T efetoras para o intestino é controlado por moléculas de adesão e quimiocinas. A ativação das células T mediadas por antígeno no tecido linfóide mucoso produz células efetoras que deixam seu local de ativação pelos vasos linfáticos e então retornam para o tecido da mucosa pelo sangue. Esse retorno é mediado pela integrina  $\alpha_4\beta_7$  nas células efetoras, que se liga a MAdCAM-1 nos vasos sanguíneos que servem o tecido da mucosa (quadro da esquerda). Uma vez na lâmina própria, as células T são guiadas pela quimiocina CCL25, que é produzida pelo epitélio mucoso e se liga ao receptor de quimiocina CCR9 nas células T efetoras. A interação com o epitélio intestinal é também estabelecida pela integrina  $\alpha_4\beta_7$  nas células T efetoras que se ligam a caderina-E das células epiteliais.

As células B virgens ativadas nas placas de Peyer e nos linfonodos mesentéricos sofrem preferencialmente troca de isotipo para IgA, a imunoglobulina dominante nas secreções mucosas. Esse processo é orientado pela citocina fator de crescimento e transformação- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e ocorre nos tecidos linfoides organizados do intestino, usando os mesmos mecanismos moleculares do baço e dos linfonodos sistêmicos (ver Seção 4-15, p. 115). Após ativação e diferenciação da célula B, as células expressam a integrina de alojamento à mucosa  $\alpha_4\beta_7$  e o receptor de quimiocinas CCR9. As células B efectoras deixam o tecido linfóide secundário na linfa eferente e viajam para o sangue. Do sangue, algumas retornam para a lâmina própria próximo de onde foram ativadas, mas outras voltarão para a lâmina própria em outros locais no mesmo tecido e também em tecidos diferentes. Na lâmina própria, as células B ativadas se diferenciam em células plasmáticas que sintetizam dímeros de IgA intactos ligados pela cadeia J. Estes são secretados para dentro do espaço subepitelial, a partir de onde sofrem transcitose pelo receptor poli-Ig e são encaminhados para a superfície mucosa (ver Seção 9-12, p. 266). As células que expressam o receptor poli-Ig são células epiteliais imaturas, ou células-tronco, localizadas na base das criptas intestinais (ver Figura 2.17, p. 43).

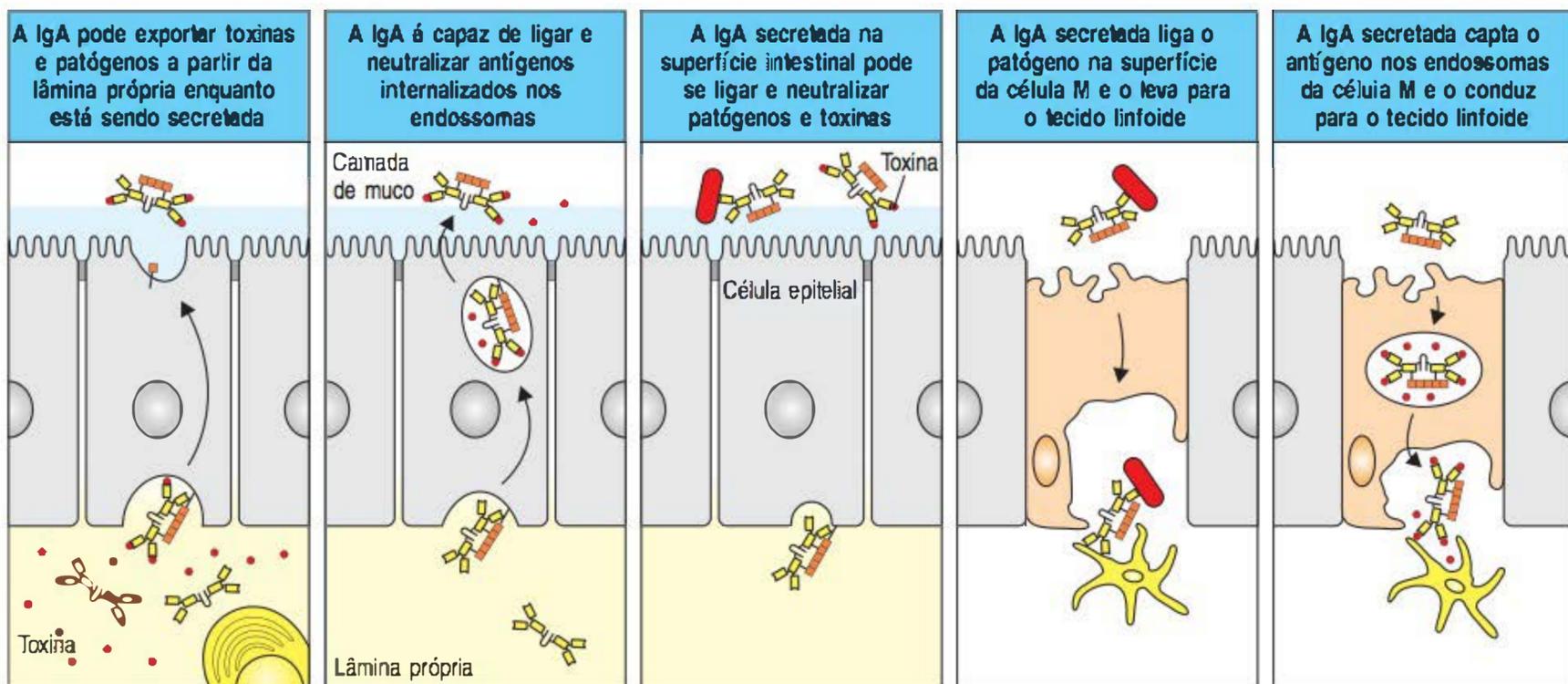
Nas mulheres em lactação, as células plasmáticas que se originam das células B que foram estimuladas no intestino, no trato respiratório e em todos os outros tecidos das mucosas retornarão para a glândula mamária e contribuirão com sua IgA dimérica para o leite. Desta forma, a IgA do leite materno representará todas as respostas de anticorpos que a mãe produziu recentemente a micro-organismos, alimentos e infecções em todos os tecidos das mucosas. A criança lactente receberá IgA materna que fornece uma imunidade mucosa protetora direcionada para a flora intestinal normal e aos patógenos endêmicos.

### 10-7 A IgA dimérica liga os patógenos em vários locais nos tecidos das mucosas

Vimos no Capítulo 9 como a IgA monomérica circula no sangue e é produzida na medula óssea por células plasmáticas derivadas das células B ativadas nos linfonodos sistêmicos ou no baço. Em contraste, a IgA dimérica é secretada nos tecidos das mucosas pelas células plasmáticas que derivam de células B ativadas no sistema imune mucoso. Células plasmáticas individuais produzem IgA monomérica ou dimérica e, em geral, os antígenos que estimulam a produção das duas formas não se sobrepõem.

A IgA dimérica pode se ligar a antígenos e patógenos em vários locais diferentes. Se a infecção penetrou a lâmina própria, a IgA recém-sintetizada pode se ligar a micro-organismos e carregá-los de volta para o lúmen intestinal por transcitose (Figura 10.12, primeiro quadro). A maioria da IgA, que sofre transcitose como anticorpo livre, pode se ligar a antígenos nos compartimentos endossomais, neutralizá-los e carregá-los para o lúmen (Figura 10.12, segundo quadro). Após a transcitose, a IgA livre é retida na superfície epitelial pela interação com o muco que cobre a superfície (ver Seção 9-12, p. 266). Isso cria uma cobertura de IgA na superfície do epitélio, que liga micro-organismos e previne sua ligação às células epiteliais, além de neutralizar suas toxinas e enzimas destrutivas (Figura 10.12, terceiro quadro). A IgA no intestino também pode se ligar a células M e sofrer transcitose de volta para a mucosa. Assim, a IgA ligada a um micróbio pode marcá-lo para ser transportado através da célula M até um folículo ou placa de Peyer (Figura 10.12, quarto quadro). Por fim, a IgA livre internalizada pode se ligar a micróbios e antígenos dentro das células M e neutralizá-los antes de enviá-los para o tecido linfóide secundário (Figura 10.12, quinto quadro).

A IgA secretora tem pouca capacidade ou oportunidade para ativar o complemento ou atuar como uma opsonina, não podendo induzir um estado de inflamação. Em vez disso, ela evoluiu para uma imunoglobulina não inflamatória que limita o acesso dos patógenos, comensais e produtos alimentícios às superfícies mucosas de maneira que evite danos desnecessários a esses tecidos delicados e vitais. Anticorpos específicos para bactérias comensais estão bem representados na IgA se-



**Figura 10.12** IgA secretora pode ligar patógenos em vários locais. Na lâmina própria, a IgA pode ligar patógenos e antígenos e carregá-los para o lúmen intestinal por transcitose (primeiro quadro). Durante a transcitose, a IgA livre pode ligar patógenos e antígenos que foram internalizados em endossomos (segundo quadro). IgA que foi secretada e está presente na superfície da mucosa pode

ligar patógenos e toxinas no lúmen intestinal (terceiro quadro). IgA secretada pode ligar patógenos na superfície de uma célula M e, pela passagem pela célula M, pode levá-los para o tecido linfóide secundário (quarto quadro). À medida que a IgA livre passa pela célula M, ela pode ligar patógenos nos endossomos e levá-los para o tecido linfóide secundário (quinto quadro).

cretada para dentro do lúmen. Por meio da restrição dos organismos comensais ao lúmen do intestino e limitação do tamanho da sua população, esses anticorpos têm um papel crucial na manutenção das relações simbióticas com seu hospedeiro humano.

### 10-8 Duas subclasses de IgA possuem propriedades complementares para controlar as populações microbianas

Tanto a IgA monomérica quanto a dimérica podem ser produzidas como uma das duas subclasses, ou isotipos, de IgA. Como vimos para as subclasses de IgG (ver Seção 9-21, p. 275), as duas subclasses de IgA diferem principalmente na região de dobradiça, que tem o dobro do comprimento na IgA1 (26 aminoácidos) do que na IgA2 (13 aminoácidos). A dobradiça mais longa na IgA1 a torna mais flexível do que IgA2 na ligação aos patógenos, tornando-a mais capaz de utilizar múltiplos sítios de ligação ao antígeno para se ligar ao mesmo patógeno e encaminhá-lo a um fagócito. A desvantagem da dobradiça IgA1 mais longa é sua maior suscetibilidade a clivagem proteolítica do que a dobradiça IgA2 mais curta. Os principais patógenos bacterianos, incluindo *S. pneumoniae*, *M. meningitidis* e *H. Influenzae*, desenvolveram proteases específicas que clivam a dobradiça de IgA e assim separam as regiões Fc e Fab. Isso previne que o anticorpo marque a bactéria para destruição mediada por fagócito. Às vezes, o efeito exatamente oposto pode ocorrer: bactérias cobertas com fragmentos Fab de IgA tornam-se mais capazes de aderir ao epitélio mucoso, penetrar a barreira física e obter acesso à lâmina própria para iniciar uma infecção.

Nas situações onde IgA1 é ineficaz por causa da presença de proteases específicas, a síntese de IgA2 ajuda a controlar a infecção bacteriana. Embora a dobradiça de IgA2 seja menos flexível, ela é bastante protegida por carboidratos ligados covalentemente, e até o momento as bactérias ainda não desenvolveram uma protease que pode clivar IgA2. No sangue, os vasos linfáticos e o fluido extracelular do tecido conjun-

tivo, onde as populações bacterianas são pequenas e as proteases específicas para IgA1 não são uma ameaça, a maioria da IgA produzida (93%) é do isotipo IgA1. Ao contrário, no colo, onde as bactérias estão presentes em uma maior densidade e as proteases específicas para IgA1 são ubíquas, a maioria da IgA produzida (60%) é do isotipo IgA2 (Figura 10.13).

Normalmente, a troca para secreção de IgA ocorre de IgM para IgA1, mas na presença da citocina APRIL da família do TNF, o isotipo troca de IgM para IgA2. No colo, as células epiteliais produzem APRIL, que direciona a troca para o isotipo IgA2 nas células B residentes. Em geral, a síntese de IgA2 é maior nos tecidos linfoides mucosos do que no tecido linfóide sistêmico, mas as proporções das células plasmáticas que produzem IgA1 e IgA2 também variam consideravelmente entre os diferentes tecidos das mucosas (ver Figura 10.13). Os tecidos bastante povoados com micro-organismos – os intestinos delgado e grosso, a boca (abastecida com IgA pelas glândulas salivares) e o seio em lactação (exposto pela cavidade oral do lactente bastante contaminada) –, são aqueles tecidos mais focados em produzir IgA2. Essas diferenças mostram que os vários tecidos das mucosas não são equivalentes imunologicamente e são expostos a diferentes desafios no equilíbrio da sua carga de micro-organismos comensais e patogênicos que sintetizam proteases específicas para IgA1.

### 10-9 Indivíduos com deficiência seletiva de IgA não sucumbem à infecção

Na população caucasiana, cerca de uma pessoa em 500 possui pouco ou nenhuma IgA, mas produz todos os outros isotipos de imunoglobulinas. Essa condição é chamada de **deficiência seletiva de IgA**. Nos indivíduos afro-americanos, a frequência dessa condição é apenas um vigésimo da dos caucasianos, e nos japoneses é ainda mais baixa. Surpreendentemente, a maioria das pessoas com deficiência de IgA é saudável e muitas vezes esquece da ausência de um anticorpo que amigos e membros da família produzem em grandes quantidades. Na deficiência de IgA, a ausência de IgA é compensada pela produção aumentada dos outros isotipos (Figura 10.14).

O mais importante é a IgM, que pode ser secretada pelos tecidos das mucosas pelo mesmo mecanismo da IgA dimérica, pois contém a cadeia J necessária para se ligar ao receptor poli-Ig. Assim, a secreção de IgM pentamérica provavelmente compensa a ausência de IgA secretora, ao menos no meio relativamente livre de parasitos dos países desenvolvidos. A saúde e o vigor das pessoas com deficiência em IgA podem em parte refletir o fato de que nas sociedades modernas industrializadas o consumo de alimentos cozidos e bastante processados significa que o sistema imune mucoso está sob uma pressão muito menor de parasitos intestinais, como helmintos, em comparação com a exposição a esses patógenos nas sociedades do passado, que ainda afetam 2 bilhões da população humana mundial. Em contraste, a doença pulmonar crônica é mais comum em pessoas com deficiência de IgA nos países industrializados, sugerindo que a tendência para um ar de pior qualidade nas cidades

	Porcentagem de células B produzindo anticorpos de quatro isotipos diferentes							
	Indivíduos normais				Indivíduos deficientes em IgA			
	IgA	IgM	IgG	IgD	IgA	IgM	IgG	IgD
Glândulas nasais	69	6	17	8	0	20	46	34
Glândulas lacrimais e parótidas	82	6	5	7	0	21	22	57
Mucosa gástrica	76	11	13	0	0	64	35	1
Intestino delgado	79	18	3	0	0	75	24	1

Duas subclasses de IgA são produzidas diferentemente nos tecidos			
Tecido	% de IgA1	% de IgA2	Proporção entre IgA1/A2
Baço, linfonodos periféricos, tonsilas	93	7	13,3
Mucosa nasal	93	7	13,3
Mucosa brônquica	75	25	3,0
Glândulas lacrimais (ductos lacrimais)	80	20	4,0
Glândulas salivares	64	36	1,8
Glândulas mamárias	60	40	1,5
Mucosa gástrica (estômago)	83	17	4,9
Duodeno-jejuno (intestino delgado superior)	71	29	2,4
Íleo (intestino delgado inferior)	60	40	1,5
Colo (intestino grosso)	36	64	0,6

**Figura 10.13** A IgA1 e a IgA2 são expressas diferentemente nos tecidos das mucosas. No esquema estão mostradas as proporções relativas de células plasmáticas que produzem IgA1 e IgA2 em cada tecido. O número de células plasmáticas está diretamente relacionado com a quantidade de anticorpo produzido e secretado. Dados cortesia de Per Brandtzaeg.

**Figura 10.14** Deficiência seletiva de IgA. A tabela compara indivíduos que possuem uma produção normal de IgA com indivíduos que possuem deficiência seletiva em IgA. As porcentagens de células B que produzem IgA, IgM, IgG e IgD em quatro diferentes tecidos das mucosas são mostradas. A quantidade de anticorpo produzida é proporcional ao número de células B. Dados cortesia de Per Brandtzaeg.

onde a maioria das pessoas vive torna o papel da IgA no trato respiratório cada vez mais importante. As causas da deficiência seletiva de IgA são pouco definidas, mas acredita-se que sejam heterogêneas.

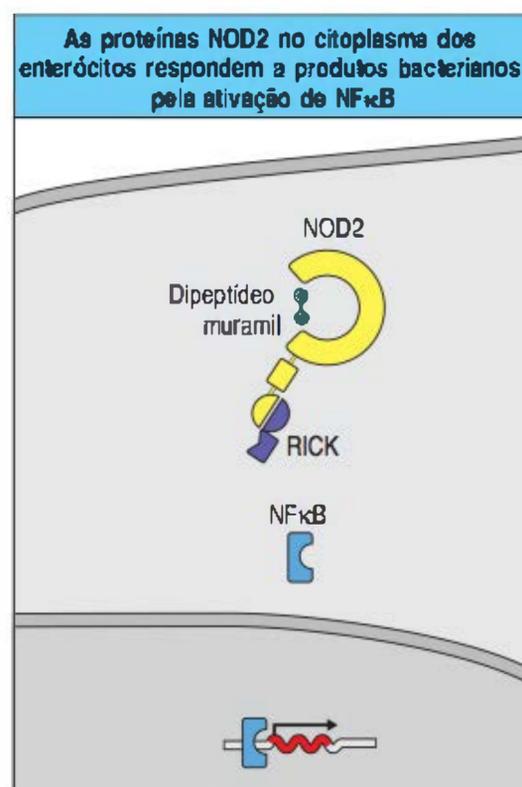
### 10-10 As células epiteliais do intestino contribuem para defesa inata do intestino

As células epiteliais do intestino são bastante ativas na captação de nutrientes e outros materiais a partir do lúmen intestinal. Para detectar a presença de bactérias no seu citoplasma, as células epiteliais possuem sensores intracelulares, chamados de domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeo (**proteínas NOD**, de *nucleotide-binding oligomerization domain*), que são relacionados estruturalmente aos receptores semelhantes ao Toll (ver Seção 2-11, p. 45). A NOD1 reconhece um tripeptídeo muramil que contém ácido diaminopimélico, presente apenas nas paredes celulares de bactérias gram-negativas. A NOD2 reconhece um dipeptídeo muramil presente nos peptidoglicanos da maioria das paredes celulares de bactérias. A ligação aos seus ligantes faz com que a proteína NOD forme oligômeros que ativam a proteína quinase RICK. A RICK aciona a via de sinalização do NFκB na célula epitelial (Figura 10.15), fazendo com que a célula produza e libere citocinas, quimiocinas e defensinas bacterianas (ver Seção 2-9, p. 43). As defensinas matam a bactéria, ao passo que as quimiocinas atraem os neutrófilos (via quimiocina CXCL8), monócitos (via CCL3), eosinófilos (via CCL4), células T (via CCL5) e células dendríticas imaturas (via CCL20). Desta forma, o início da infecção aciona um fluxo de células inflamatórias e linfócitos para dentro da mucosa a partir do sangue, que forma a base para uma resposta imune inata e o potencial para formar uma resposta imune adaptativa, caso seja necessário.

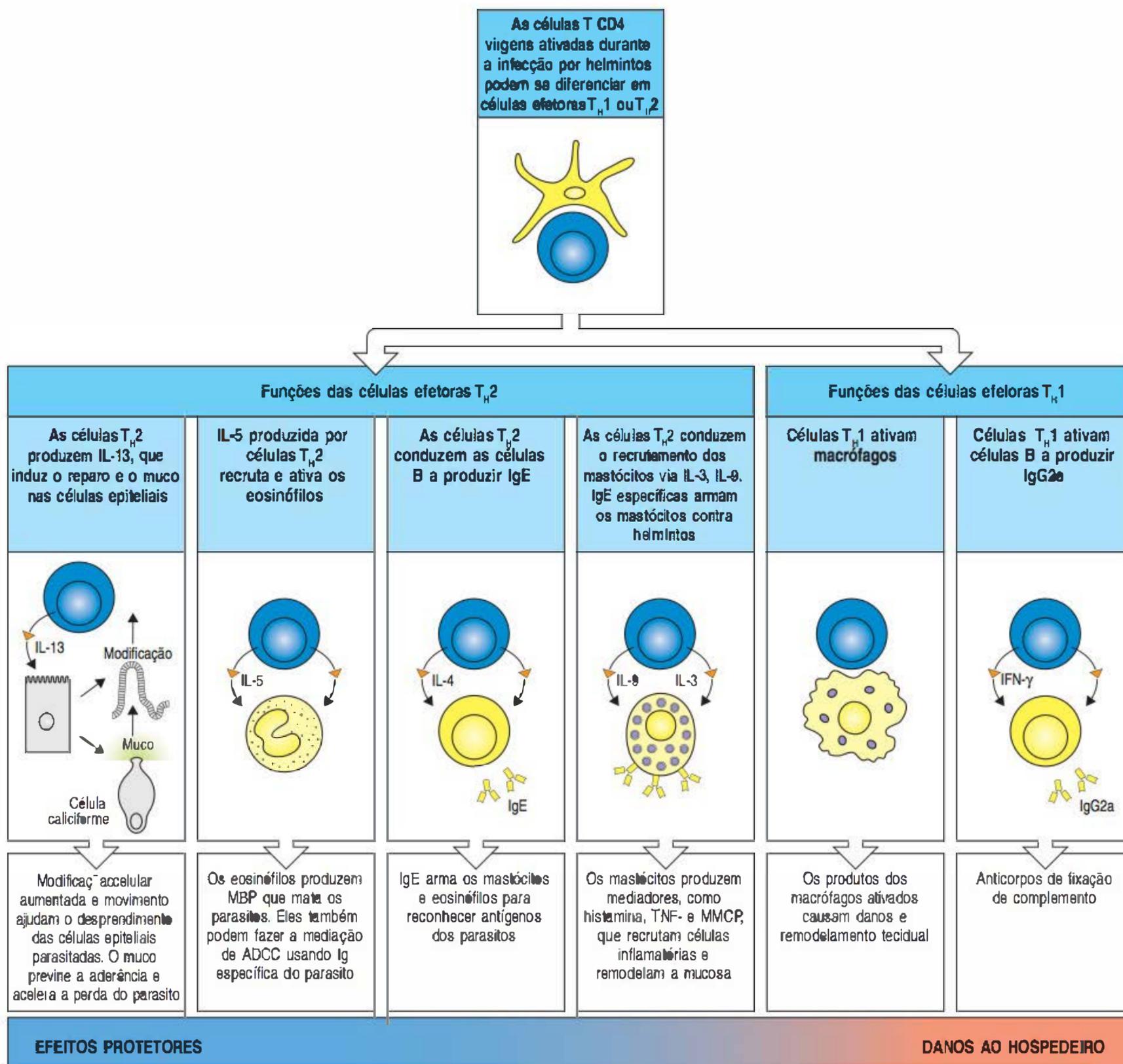
### 10-11 Infecções por helmintos intestinais provocam fortes respostas imunes mediadas por $T_H2$

Os intestinos de quase todos humanos, exceto aqueles que vivem no mundo desenvolvido, são povoados com helmintos parasitos. Essas infecções podem causar doenças debilitantes e crônicas. Os parasitas causam doenças pela competição com o hospedeiro por nutrientes ou causando danos locais às células epiteliais ou vasos sanguíneos. A resposta imune do hospedeiro contra esses pacientes também pode produzir efeitos danosos. A natureza da resposta imune a um helminto depende do ciclo de vida do parasito. Alguns permanecem no lúmen intestinal, outros entram e colonizam as células epiteliais, e, ainda outros, invadem além do intestino e passam parte do ciclo de vida em outro tecido, como fígado, pulmões ou músculos.

Uma característica da imunidade a quase todas as infecções por helmintos é que a resposta dominada por células T CD4  $T_H2$  é produtiva, ao passo que a resposta dominada por células T CD4  $T_H1$  falha na eliminação do patógeno e produz uma resposta inflamatória que danifica os tecidos das mucosas do hospedeiro humano (Figura 10.16). A inclinação na direção da resposta  $T_H2$  é causada pelos produtos dos vermes que influenciam as células dendríticas na apresentação dos antígenos dos vermes. Por sua vez, essas células dendríticas influenciam as células T virgens ativadas por elas a se diferenciarem preferencialmente em células  $T_H2$ . Então, as citocinas características que as células  $T_H2$  produzem levam à troca de células B para produzir o isotipo IgE (ver Seção 9-9, p. 261) e também recrutar eosinófilos e mastócitos para a parede intestinal. IL-5, por exemplo, recruta eosinófilos, que quando ativados pela ligação dos antígenos do verme à IgE liberam proteína básica principal e outras moléculas citotóxicas que danificam e matam os vermes. Os mastócitos ativados pelos antígenos dos vermes se ligam a mediadores liberadores de IgE, como histamina, que faz com que ocorra a contração dos músculos lisos da parede intestinal, o que ajuda a expelir os vermes (ver Seção 9-24, p. 282). As citocinas  $T_H2$  também aumentam a produção de muco pelas células caliciformes, a contratilidade das células do músculo liso intestinal e a migração e a modificação das células epiteliais (ver Figura 10.16).



**Figura 10.15** As proteínas NOD permitem que os enterócitos detectem bactérias intracitoplasmáticas. As proteínas NOD no citoplasma das células epiteliais do intestino se ligam a dipeptídeos muramil das paredes celulares e causam a ativação de NFκB. Isso induz as células epiteliais a produzirem quimiocinas, citocinas e defensinas. As funções que as proteínas NOD realizam no citoplasma são análogas e complementares àquelas realizadas pelos receptores semelhantes ao Toll nas superfícies das células e nos endossomas.



**Figura 10.16** Respostas protetoras e patológicas aos helmintos intestinais. Uma das características das respostas de células T CD4 aos helmintos intestinais é que elas podem polarizar, tornando-se uma resposta T<sub>H</sub>2 protetora (quatro primeiros quadros) ou uma resposta T<sub>H</sub>1 (dois últimos quadros), que aumenta a doença

e o desconforto do hospedeiro humano. As respostas T<sub>H</sub>2 podem levar à expulsão do parasito, enquanto que as respostas T<sub>H</sub>1 levam à infecção persistente e à inflamação crônica do intestino. (ADCC, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos; MBP, proteína básica principal; MMCP, metaloproteinase de matriz).

### Resumo

As superfícies mucosas do organismo cobrem órgãos vitais que fazem a comunicação de material e informação entre o corpo humano e seu meio. Em comparação à pele, as superfícies das mucosas são muito maiores e mais vulneráveis à infecção. Conseqüentemente, 75% das fontes de células do sistema imune são dedicadas a defender as mucosas. O mecanismo e o caráter da imunidade adaptativa no tecido da mucosa, como exemplificado pelo intestino, diferem em alguns aspectos importantes da imunidade adaptativa em outros tecidos (Figura 10.17). Os tecidos linfoides secundários, que estão incorporados diretamente na parede intestinal, coletam

Características distintas do sistema imune das mucosas	
Características anatômicas	Interações íntimas entre o epitélio mucoso e os tecidos linfoides
	Compartimentos discretos do tecido linfóide difuso e estruturas mais organizadas, como as placas de Peyer, folículos linfóides isolados e tonsilas
	Mecanismos especializados de captação do antígeno fornecidos pelas células M nas placas de Peyer, adenóides e tonsilas
Mecanismos efetores	Células T efectoras ativadas predominam mesmo na ausência de infecção
	Células plasmáticas estão nos tecidos onde os anticorpos são necessários
Meio imunoregulador	Regulação negativa dominante e ativa das respostas imunes inflamatórias aos alimentos e outros antígenos inócuos do meio
	Macrófagos inibidores e células dendríticas indutoras de tolerância

**Figura 10.17** Características distintas da imunidade adaptativa nos tecidos das mucosas.

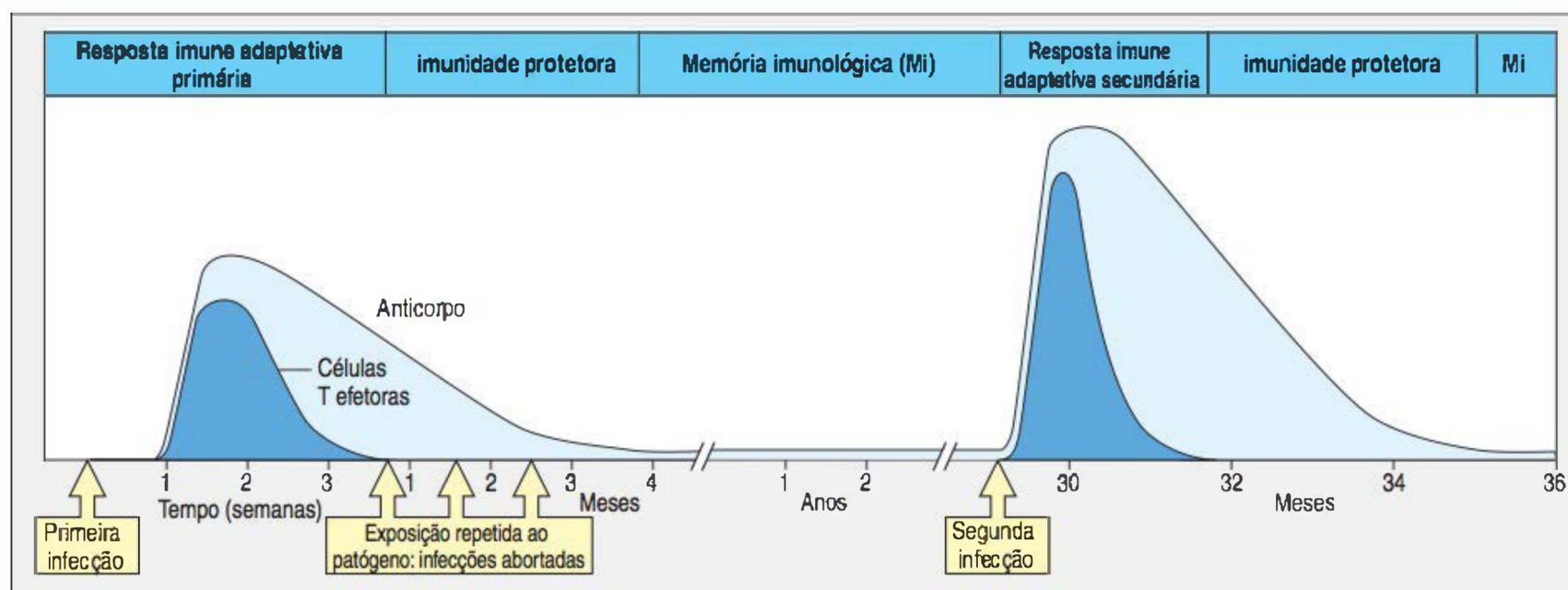
o conteúdo do lúmen intestinal e estimulam as respostas imunes adaptativas contra os patógenos, organismos comensais e alimentos. As células T efectoras geradas povoam o epitélio e a lâmina própria do intestino, e as células plasmáticas produzem IgA dimérica que sofre transcitose para o lúmen, onde cobre a superfície mucosa. No intestino saudável, existe uma resposta imune adaptativa crônica, que não é inflamatória por natureza. Essa resposta, em combinação com os mecanismos da imunidade inata, assegura que os micro-organismos fiquem confinados ao lúmen do intestino e previne que quebrem a barreira mucosa.

### Memória imunológica e a resposta imune secundária

Sabendo como as respostas imunes são iniciadas nos tecidos linfóides sistêmicos e das mucosas, consideraremos como se desenvolve a memória imunológica de longa duração a um patógeno. Uma resposta imune primária com sucesso serve para três propósitos. Elimina a infecção, fortalece temporariamente as defesas para prevenir a reinfecção e estabelece um estado de **memória imunológica** de longa duração. Essa última assegura que infecções subsequentes com o mesmo patógeno provoquem uma **resposta imune secundária** mais rápida e mais forte. Essa **resposta de memória** é produzida pelo anticorpo circulante e por clones expandidos de células B e T de longa duração, formados durante a resposta primária. Em uma pessoa com memória imunológica, uma infecção secundária normalmente é eliminada antes de produzir qualquer sintoma. Mesmo para patógenos que causam alta mortalidade na primeira infecção (p. ex., o vírus do sarampo) a doença ou mortalidade é baixa na segunda exposição. O propósito da vacinação é produzir um estado de memória imunológica contra um determinado patógeno antes que o próprio patógeno seja encontrado. As respostas imunes produzidas em todos os tecidos linfóides secundários – sistêmicos e das mucosas –, podem terminar a infecção e gerar memória imunológica.

### 10-12 Anticorpos formados durante a resposta imune primária previnem a reinfecção por vários meses após a doença

Após o término bem-sucedido da infecção pela resposta imune primária, níveis elevados de anticorpos patógeno-específicos de alta afinidade estarão presentes no sangue e linfa ou nas superfícies mucosas (**Figura 10.18**; ver também **Figura 1.26**, p. 24). Esses níveis são mantidos por vários meses pelas células plasmáticas



**Figura 10.18 História de uma infecção por patógeno.** Considere a história de uma infecção de um estudante por um patógeno. A primeira infecção do estudante com o patógeno não foi interrompida pela imunidade inata, e, assim, se desenvolveu uma resposta imune adaptativa primária. A produção de células T efetoras e de anticorpos eliminou a infecção. As células T efetoras foram logo inativadas, mas os anticorpos persistiram, fornecendo uma imunidade protetora que previne a reinfeção apesar da exposição frequente a colegas infectados. Um ano depois, os níveis de anti-

corpos caíram e o patógeno provavelmente teria mais chances de estabelecer uma infecção. Quando uma segunda infecção ocorreu, uma resposta imune secundária muito mais rápida e forte foi produzida; isso eliminou o patógeno antes que ele tivesse uma chance de romper o tecido ou causar a doença de forma significativa. Esta resposta forte foi mediada por células T e células B patógeno-específicas de longa duração que foram estocadas durante a resposta imune primária. O sistema imunológico do estudante manteve uma "memória" da primeira infecção.

que repõem os anticorpos, que são utilizados ou degradados. Várias doenças infecciosas são sazonais e durante o inverno uma pessoa pode ser exposta repetidamente a alguns vírus de resfriado durante um período de semanas ou meses, uma vez que são transmitidos entre os familiares, amigos, colegas e comunidade de forma geral. Durante este período, os anticorpos produzidos contra o resfriado adquirido no início da estação previnem uma reinfeção pelo mesmo vírus. O anticorpo fornece **imunidade protetora**. Um segundo resfriado adquirido durante o inverno será, quase sempre, devido a uma infecção por um tipo diferente de vírus do resfriado.

Após o término bem-sucedido de uma infecção, anticorpos patógeno-específicos de alta afinidade estarão presentes nos tecidos ou nas superfícies mucosas. Se o patógeno invadir novamente durante este período, ele será imediatamente coberto por IgA ou IgG ou capturado pela IgE ligada aos mastócitos e eosinófilos. Os vírus serão neutralizados pelos anticorpos e não conseguirão infectar as células; as bactérias serão opsonizadas pelo anticorpo e complemento e encaminhadas para os receptores Fc e receptores de complemento para destruição; e os parasitos serão mortos ou ejetados por meio de ações dos mastócitos e eosinófilos ativados pela IgE parasito-específica. Tais micro-organismos invasores são eliminados pelas ações combinadas de anticorpos específicos e imunidade inata. Nessas circunstâncias, o patógeno tem poucas oportunidades de crescer e replicar, de modo que a carga de patógeno nunca alcança um nível no qual os linfócitos são ativados pelo antígeno para gerar uma resposta imune secundária (ver Figura 10.18).

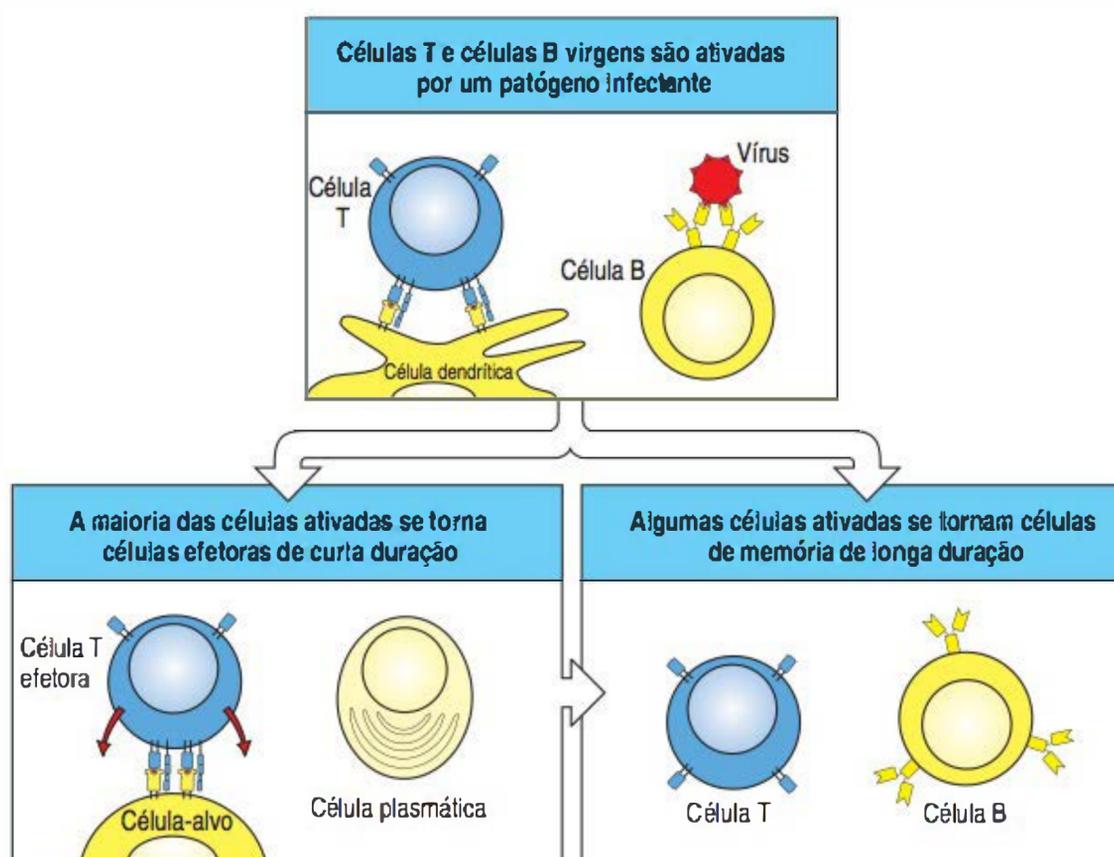
Quase todas as células plasmáticas produzidas na resposta primária vivem por apenas alguns meses. Depois que morrem, a quantidade de anticorpo patógeno-específico no corpo diminui aos poucos por degradação, e após um ano a maioria praticamente não existe mais. No inverno, após a primeira infecção com o vírus do resfriado, esse anticorpo residual pode ser insuficiente para parar a reinfeção pelo mesmo vírus. Nesse caso, a infecção provocará uma resposta imune secundária que depende da memória imunológica.

### 10-13 A memória imunológica é mantida por clones de células T e células B de memória de longa duração

Depois que o nível de anticorpo patógeno-específico produzido durante a resposta imune primária diminui, as defesas imunes estão relaxadas e o potencial para aquele patógeno restabelecer uma infecção aumenta. No caso de uma doença sazonal, a reinfeção pode ocorrer um ano depois da primeira infecção. Mesmo assim, o nível residual de anticorpo pode, em combinação com a imunidade inata, ser suficiente para prevenir o estabelecimento de uma infecção. Entretanto, se esse não for o caso, o patógeno crescerá e se replicará, e a infecção novamente se espalhará para os tecidos linfoides secundários. Desta vez, entretanto, a infecção estimulará uma resposta imune muito mais forte e rápida, uma resposta imune secundária.

Durante a resposta imune primária, a expansão clonal das células T e células B patógeno-específicas origina células efetoras de curta duração que trabalham para parar a infecção, como **células T de memória** e **células B de memória** de longa duração que formarão a base para uma proteção futura contra aquele patógeno (Figura 10.19). Na resposta imune secundária, essas células de memória são ativadas pelo antígeno para proliferar e se diferenciar em células efetoras. As interações moleculares e celulares que dão origem à resposta imune secundária são muito similares às que ocorrem na resposta primária. As diferenças estão na velocidade e força aumentadas da resposta secundária. Alguns fatores contribuem para essa diferença: as células de memória são mais sensíveis a infecções, mais facilmente ativadas e mais abundantes do que os linfócitos virgens específicos para o mesmo patógeno. As células B de memória sofreram troca de isotipo e maturação de afinidade (ver Capítulo 9) e produzirão anticorpos mais eficazes do que a IgM produzida no início da infecção primária com o patógeno. Como consequência, a infecção é eliminada rapidamente pela resposta secundária, com poucos ou sem sintomas de doença.

Durante a resposta imune secundária, as células B de memória ativadas por patógenos sofrem um refinamento adicional pela hipermutação somática e maturação da afinidade das suas imunoglobulinas. Consequentemente, as populações de células B de memória, geradas durante a resposta secundária e disponíveis para uma futura resposta imune ao patógeno, são células B de memória, diferentes e melhores do



**Figura 10.19** Tanto as células B e T efetoras como as células B e T de memória são produzidas durante a resposta imune primária.

que as produzidas na resposta primária. Dessa forma, cada infecção sucessiva com o patógeno melhora, ainda mais, as defesas da imunidade adaptativa.

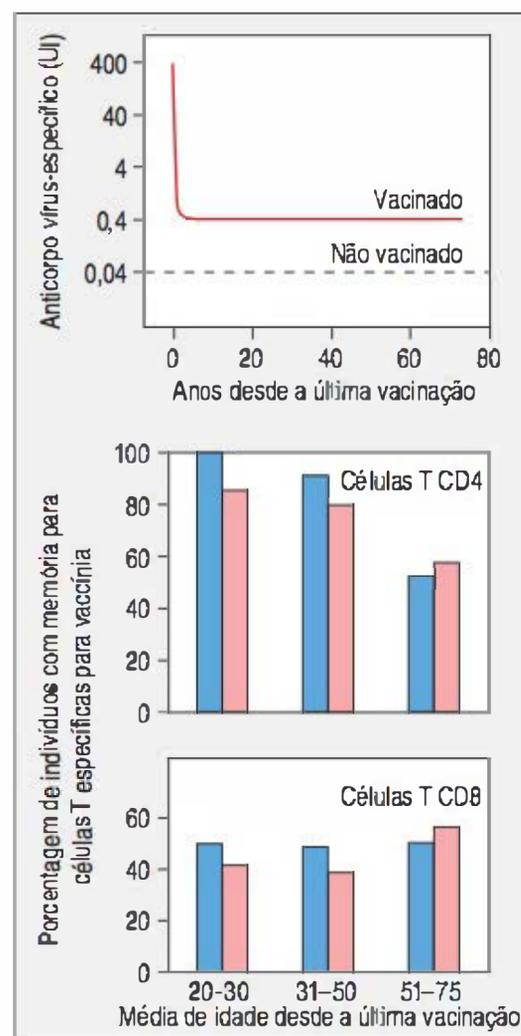
O fenômeno da **memória imunológica** é ilustrado de forma clássica pelo estudo epidemiológico do século XIX de Peter Panum com habitantes das Ilhas Faroe no norte do Oceano Atlântico, que em 1781 foram afetados severamente por uma epidemia de sarampo que infectou toda a população. Mais de 60 anos depois, em 1846, quando o vírus do sarampo foi novamente introduzido nas ilhas, quase todos os 5.000 habitantes que nasceram depois da epidemia original adoeceram. Os 98 sobreviventes da epidemia de 1781 resistentes ao vírus mantiveram a memória imunológica, prevenindo o estabelecimento da infecção e a doença na sua segunda exposição ao agente do sarampo.

### 10-14 Vacinação contra um patógeno pode gerar memória imunológica que persiste durante a vida

O objetivo da vacina é imunizar pessoas com uma forma benigna de um patógeno e induzir memória imunológica, de modo que qualquer infecção com o patógeno real encontre uma resposta imune secundária que acaba com a infecção antes de causar a doença. O vírus da varíola já foi um assassino efetivo de humanos: de 1850 a 1979 cerca de um bilhão de pessoas morreram de varíola. Durante esse período, programas mundiais de vacinação reduziram de forma progressiva a distribuição do vírus até o ponto em que, em 1972, a vacinação em massa foi descontinuada nos Estados Unidos, e em 1979 o vírus da varíola foi mundialmente erradicado. Hoje, cerca de metade da população dos Estados Unidos foi vacinada contra varíola e a outra metade, não. Como nenhum dos grupos foi exposto à varíola, a comparação dos dois grupos revela muito sobre a memória imunológica contra vaccínia, o vírus utilizado para vacinação.

Após a vacinação, o nível de anticorpo específico contra vaccínia no sangue aumenta rapidamente para um nível máximo e diminui até cerca de 1% do máximo nos 12 meses seguintes. Este nível de estado estacionário é mantido até 75 anos e possivelmente por toda a vida (Figura 10.20, quadro superior). Uma vez que anticorpos individuais não sobrevivem por tanto tempo, a manutenção desse nível significa que algumas células plasmáticas ou linfoblastos B efetores devem permanecer ativos na produção de anticorpos específicos contra vaccínia durante a vida. Isso é de fato o que acontece. Após a vacinação, o número de células B específicas para o vírus no sangue também aumenta rapidamente até um nível máximo, e então diminui durante um período de mais de 10 anos até alcançar um nível estável de cerca de 10% do máximo, que é mantido durante a vida. Essas células representam um conjunto de células B de memória que seriam utilizadas para responder ao vírus infectante da varíola ou a uma vacinação subsequente com vaccínia. A vacinação também causa a formação de conjuntos de células T CD4 de memória (Figura 10.20, quadro central) e células T CD8 (Figura 10.20, quadro inferior) que podem persistir por até 75 anos. Assim como as células B de memória, são esses conjuntos de células T de memória que seriam utilizados para responder ao vírus da varíola ou a uma infecção subsequente com vaccínia. Nem toda imunidade protetora é tão persistente quanto aquela induzida pela vacina contra varíola ou vírus do sarampo. Por exemplo, após a vacinação contra difteria, um patógeno bacteriano, o nível dos anticorpos protetores

**Figura 10.20** Retenção de anticorpos específicos para vaccínia e células T após a vacinação contra o vírus da varíola. Os anticorpos específicos contra vaccínia continuam a ser produzidos por 75 anos após a última exposição ao vírus vaccínia, hospedeiro da varíola que é utilizado para vacinação (quadro superior). Os números representam unidades internacionais (UI) de anticorpos, uma maneira padrão de medir uma resposta por anticorpo. Muitos indivíduos vacinados retêm populações de células T CD4 e células T CD8 específicas para vaccínia (quadro inferior). Apenas pequenas diferenças são observadas para indivíduos que receberam uma (barras azuis) ou duas (barras cor de rosa) vacinações. Cortesia de Mark Slifka.



contra difteria no sangue caem pela metade em cerca de 19 anos (como comparação, estima-se que a meia-vida da proteção contra sarampo seja de 200 anos).

### 10-15 As células B de memória patógeno-específicas são mais abundantes e produzem anticorpos de maneira mais eficaz do que as células B virgens

Durante uma infecção primária, a proliferação e diferenciação de células B virgens antígeno-específicas produz um grande número de células plasmáticas secretoras de anticorpos para confrontar uma infecção em andamento e um número menor de células B de memória para enfrentar infecções futuras. Os primeiros anticorpos a serem produzidos na resposta primária são IgM de baixa afinidade, mas à medida que a resposta procede, a hipermutação somática, a maturação de afinidade e a troca de isotipo dão origem a IgG, IgA e IgE de alta afinidade (ver Capítulo 9). As células B de memória são derivadas dos clones de células B produzindo os anticorpos de maior afinidade. Poucas semanas depois da infecção primária ter sido eliminada, o número de células B de memória alcança o máximo, que é mantido na vida. Em uma segunda infecção, as células B patógeno-específicas respondem 10 a 100 vezes mais do que as células B virgens na resposta primária. Por esses mecanismos, a quantidade e a qualidade dos anticorpos produzidos na resposta secundária são bastante aumentadas em comparação com aqueles na resposta primária (Figura 10.21).

As células B de memória são mais sensíveis à presença de um determinado antígeno do que as células B virgens e também podem responder de forma mais rápida do que as células B virgens. A maior afinidade dos seus receptores de antígenos produz células B de memória mais eficientes, na ligação e internalização do antígeno para o processamento e na apresentação às células T auxiliares, do que as células B virgens. As células B de memória também expressam níveis mais altos de MHC de classe II e moléculas coestimuladoras na sua superfície comparadas com células B virgens, que tornam suas interações cognatas com células T auxiliares antígeno-específicas mais eficientes. Isso possui dois efeitos. Primeiro, uma população menor de patógenos é suficiente para acionar uma resposta de células B, que portanto ocorrerá em um estágio inicial na infecção e não na resposta primária. Segundo, uma vez ativadas, as células B de memória levam menos tempo para se diferenciarem em células plasmáticas do que as células B virgens. Na resposta secundária, novos anticorpos são detectáveis no sangue após apenas 4 dias, em comparação com 8 dias na resposta primária.

### 10-16 Ativação de uma resposta secundária envolve interações entre células como aquelas de ativação da resposta primária

Uma resposta imune secundária somente é realizada se o patógeno reinfecante superar as defesas fornecidas pela imunidade inata e o nível de estado estacionário

	Fonte de células B	
	Doador não imunizado Resposta primária	Doador imunizado Resposta secundária
Frequência de células B antígeno-específicas	1 em $10^4$ – 1 em $10^5$	1 em $10^2$ – 1 em $10^3$
Isotipo do anticorpo produzido	IgM, IgG, IgA, IgE	IgG, IgA, IgE
Afinidade do anticorpo	Baixa	Alta
Hipermutação somática	Baixa	Alta

**Figura 10.21** Comparação das populações de células B que participam nas respostas imunes adaptativas primárias e secundárias. Características-chave que tornam a resposta secundária mais forte do que a resposta primária são os números maiores de células B antígeno-específicas presentes no início da resposta secundária e o uso preferencial de clones de células B que trocaram de isotipo que expressam imunoglobulinas de maior afinidade como resultado de hipermutação somática e maturação da afinidade.

**Figura 10.22** A quantidade e a afinidade dos anticorpos aumentam após imunizações sucessivas com o mesmo antígeno. Esta figura mostra os resultados de um experimento em camundongos que mimetiza o desenvolvimento de anticorpos específicos quando uma pessoa é imunizada três vezes (1°, 2° e 3°) com a mesma vacina. O quadro superior mostra como as quantidades de IgM (em verde) e IgG (em azul) presentes no soro sanguíneo alteram com o tempo. O quadro inferior mostra as alterações que ocorrem na variação de afinidade do anticorpo. Note que o eixo vertical de cada gráfico está em escala logarítmica, pois as alterações observadas na concentração dos anticorpos e na afinidade são muito grandes.

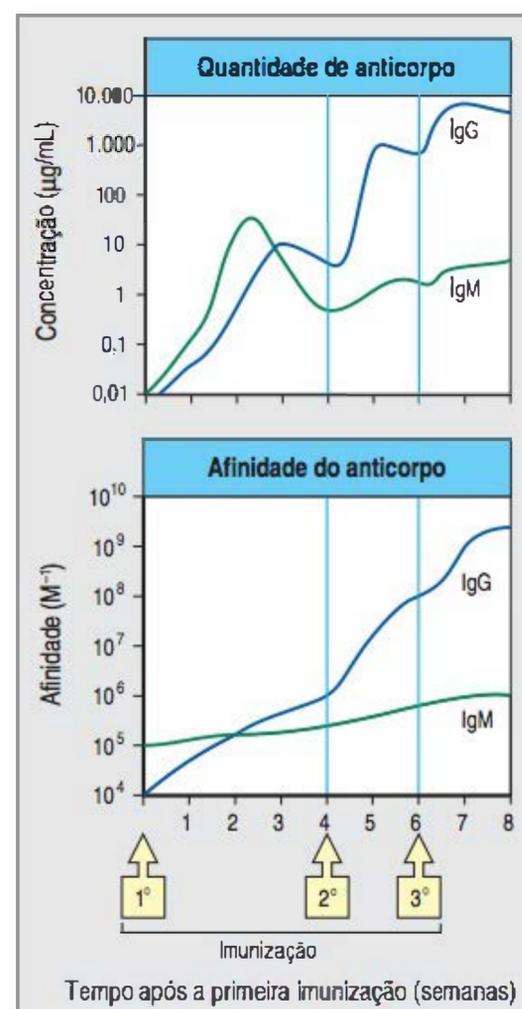
dos anticorpos específicos. Nessas circunstâncias, o patógeno expande sua quantidade e é carregado para os tecidos linfoides secundários pelas células dendríticas. As células T de memória diferem das células T virgens de duas formas que aumentam a velocidade da resposta secundária. Primeiro, algumas recirculam para os tecidos periféricos, em vez de através dos órgãos linfoides secundários, e assim podem ser ativadas diretamente no local da infecção pelas células dendríticas e pelos macrófagos que apresentam seu antígeno específico. Segundo, suas necessidades para ativação são menos exigentes do que aquelas das células T virgens, pois não necessitam de coestimulação por CD28. As células B de memória recirculam de maneira similar às células B virgens e, como na resposta primária, a resposta da célula B secundária inicia em um tecido linfóide secundário na interface entre a zona de células B e a zona de células T. Lá, a ativação e proliferação das células B são dirigidas por interações cognatas com as células T CD4 efetoras produzidas pelas células T de memória ativadas por patógeno.

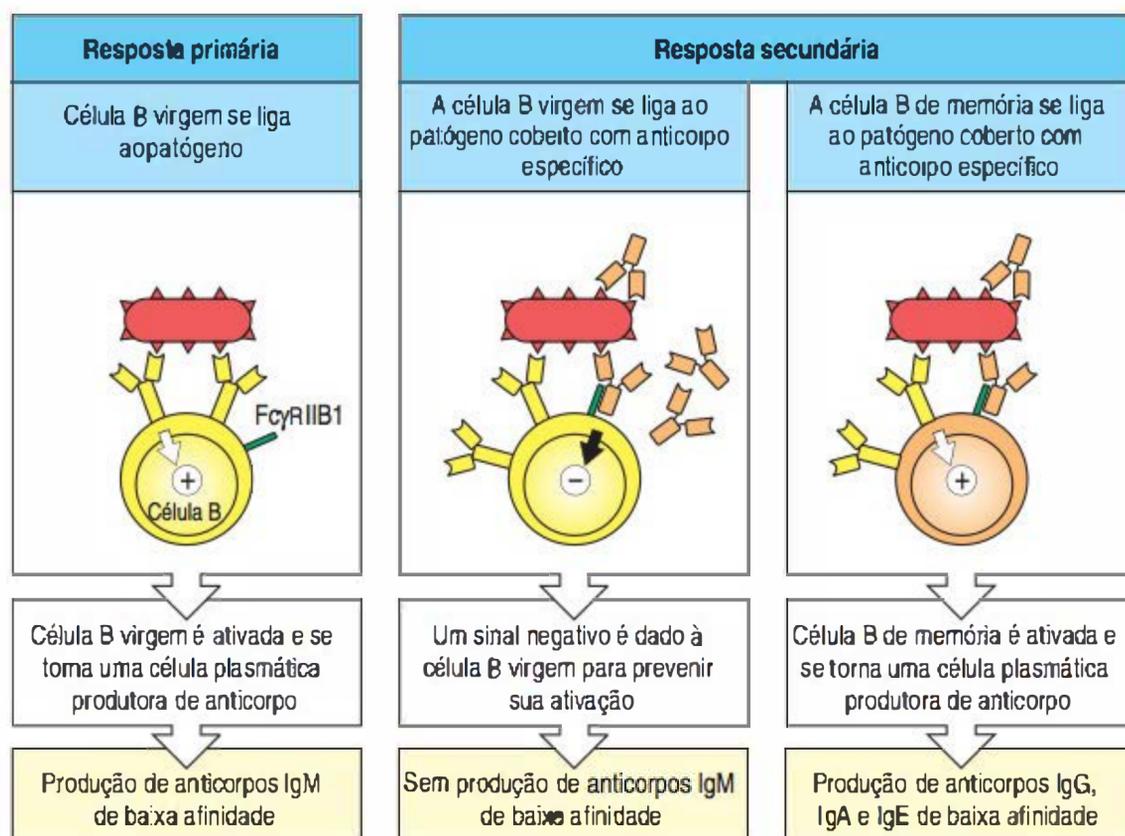
As células B de memória que ligaram e fizeram endocitose do antígeno apresentam complexos peptídeo:MHC de classe II para suas células T auxiliares cognatas, que circundam e infiltram os centros germinativos. O contato entre as células B apresentadoras de antígeno e as células T auxiliares leva a uma troca de sinais de ativação e à proliferação tanto das células B antígeno-específicas ativadas quanto das células T auxiliares. A competição pela ligação ao antígeno dirige a ativação seletiva daquelas células B cujas imunoglobulinas possuem as afinidades mais altas pelo antígeno. Como em uma resposta primária, algumas dessas células se desenvolvem imediatamente em células plasmáticas, enquanto as outras se movem para os folículos e participam em uma reação do centro germinativo (ver Seção 9-7, p. 258). Nesse local, elas entram em um segundo ciclo de proliferação, durante o qual sofrem hipermutação somática e troca de isotipo adicional, seguida por maturação da afinidade. Como consequência, a variação da afinidade dos anticorpos que ocorre na resposta secundária aumenta bem acima daquela dos anticorpos produzidos na resposta primária (Figura 10.22).

### 10-17 Apenas as células B de memória, e não as células B virgens, participam na resposta imune secundária

A resposta imune adaptativa secundária a um patógeno envolve a ativação de clones de células B de memória que foram produtos da resposta primária. A ativação de células B virgens específicas para o patógeno não é permitida na resposta imune secundária. Essa supressão ativa é mediada por complexos imunes compostos do patógeno ligado a anticorpos produzidos por células B estimuladas na resposta primária. Os complexos se ligam ao receptor de célula B de células B virgens patógeno-específicas e também ao receptor Fc inibidor, FcγRIIB1, que é expresso por células B virgens, mas não por células B de memória. Essa ligação cruzada do receptor de célula B e do receptor Fc encaminha um sinal negativo que inibe a ativação da célula B virgem patógeno-específica (Figura 10.23).

A vantagem dessa regulação negativa é que ela previne a produção de anticorpos IgM de baixa afinidade, o que seria uma recapitulação dispendiosa e interferente da resposta primária. Em vez disso, os esforços são concentrados em melhorar os anticorpos IgG, IgA e IgE que trocaram de isotipo, de afinidade maturada, desenvolvidos durante a resposta primária.



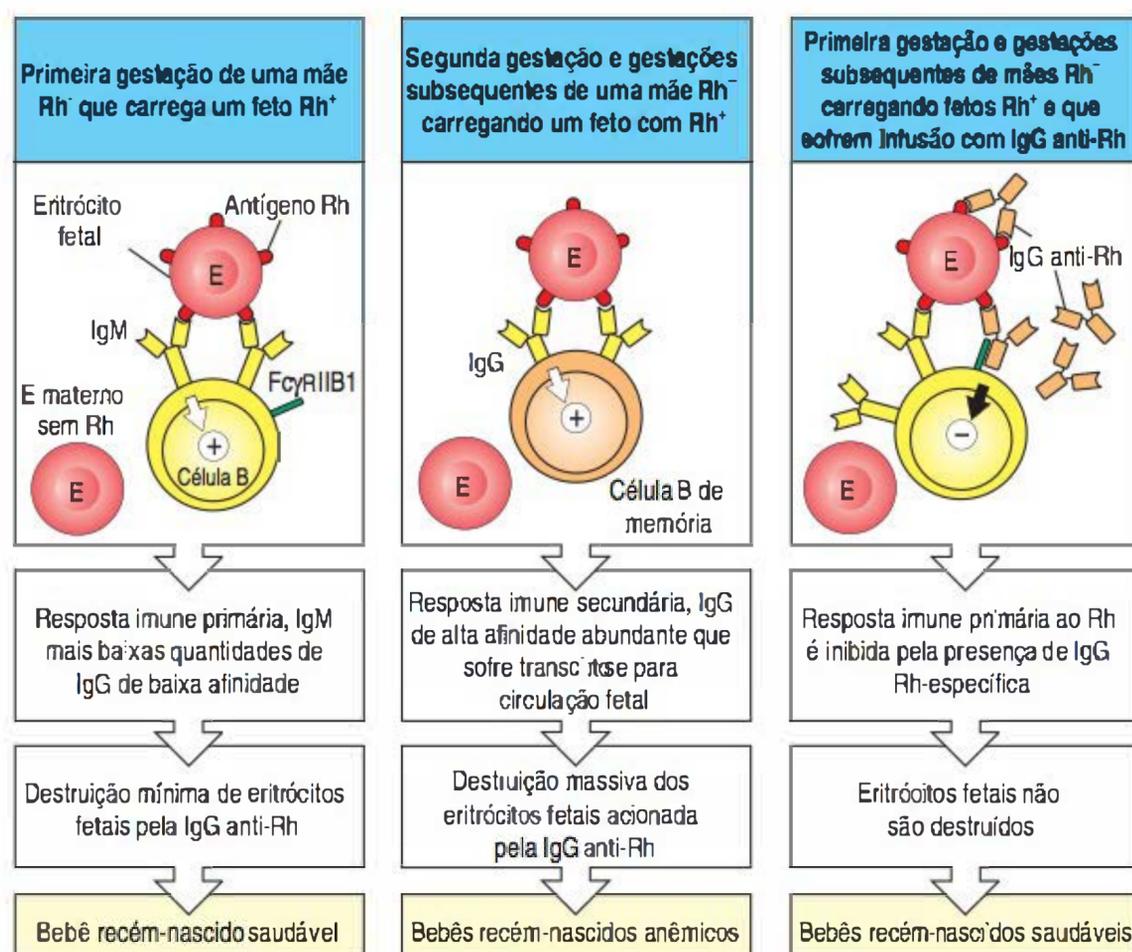


**Figura 10.23** O anticorpo IgG suprime a ativação de células B virgens pela ligação cruzada do receptor de célula B e FcγRIIB1 na superfície da célula B. Em uma resposta imune primária, a ligação de um patógeno a um receptor de antígeno de uma célula B virgem encaminha um sinal que ativa a célula para se tornar uma célula plasmática produtora de anticorpo (quadro da esquerda). Em uma resposta secundária, o receptor de antígeno e o receptor FcγRIIB1 em uma célula B virgem podem sofrer uma ligação cruzada por um patógeno coberto com IgG, o que emite um sinal negativo que impede a ativação da célula (quadro central). Em contraste, a ligação cruzada do receptor de antígeno e FcγRIIB1 em uma célula B de memória ativa a célula a se tornar uma célula plasmática produtora de anticorpo (quadro da direita).

### 10-18 A inibição de células B virgens mediada pelo complexo imune é utilizada para prevenir a anemia hemolítica do recém-nascido

A inibição de células B virgens pelos complexos imunes é colocada em prática na prevenção da **anemia hemolítica do recém-nascido**, também chamada **doença hemolítica dos recém-nascidos**. Essa doença afeta famílias nas quais o pai é positivo para o antígeno eritrócito polimórfico, chamado de **Rhesus (Rh)**, e a mãe é negativa. Durante a primeira gestação com um bebê Rh<sup>+</sup>, os eritrócitos fetais atravessam a placenta e estimulam o sistema imune materno a produzir anticorpos anti-Rh. Os anticorpos produzidos nesta resposta primária causam poucos danos ao feto, pois são principalmente IgM de baixa afinidade que não podem cruzar a placenta (**Figura 10.24**, quadro da esquerda). Entretanto, durante a segunda gestação com um bebê Rh<sup>+</sup>, as células vermelhas fetais cruzam novamente a placenta e induzem uma resposta secundária ao Rh. Isso produz mais anticorpos abundantes, que agora são IgG de alta afinidade transportada através da placenta por FcRn (ver *Seção 9-14*, p. 267). Esses anticorpos cobrem os eritrócitos fetais e fazem com que sejam eliminados da circulação pelos macrófagos no baço. Quando nascem, esses bebês apresentam uma anemia severa, que pode ter vários outros efeitos adversos (**Figura 10.24**, quadro central). A anemia hemolítica do recém-nascido é mais comum em caucasianos, onde 16% das mães são Rh<sup>-</sup> e 84% dos bebês são Rh<sup>+</sup>, comparados aos africanos e asiáticos, onde menos de 1% da população é Rh<sup>-</sup>.

Para prevenir a anemia hemolítica do recém-nascido, mulheres Rh<sup>-</sup> grávidas que já produziram anticorpos anti-Rh são submetidas a infusão com anticorpo humano IgG anti-Rh purificado, também chamado de RhoGAM, durante a 28<sup>a</sup> semana de gestação. A quantidade de anticorpo na infusão é suficiente para cobrir todas as células vermelhas fetais que atravessam a placenta para entrar na circulação materna. Como todo o antígeno Rh na circulação materna está na forma de complexos com IgG humana, a ativação das células B virgens Rh específicas da mãe é prevenida (**Figura 10.24**, quadro da direita). Como consequência, o sistema imune materno é enganado para responder a esta exposição primária ao antígeno Rh como se fosse uma segunda exposição. Dentro de 3 dias após o nascimento do bebê, é dada uma segunda infusão para a mãe de anticorpo IgG anti-Rh, pois durante o trauma do nascimento ela será exposta novamente às células sanguíneas do bebê. Isso protege qualquer gestação futura da anemia hemolítica dos recém-nascidos.



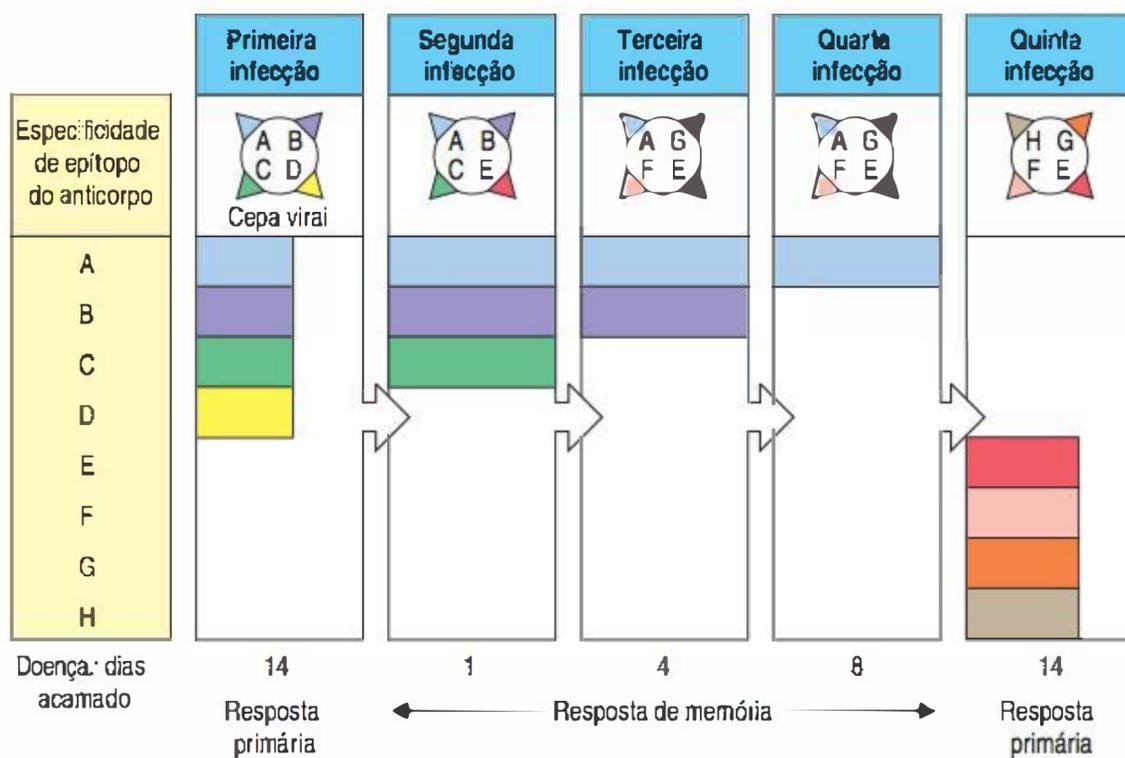
**Figura 10.24** Imunização passiva com antígeno IgG anti-Rhesus previne a anemia hemolítica do recém-nascido.

O antígeno do grupo sanguíneo Rhesus (Rh) expressado por eritrócitos está ausente em uma minoria de indivíduos. Mães Rh<sup>-</sup> que carregam fetos Rh<sup>+</sup> se tornam expostas aos eritrócitos fetais e produzem anticorpos Rh específicos que passam para circulação fetal e fazem com que as células vermelhas fetais sejam destruídas. Em uma primeira gestação desse tipo, os anticorpos produzidos na resposta primária causam apenas danos mínimos às células vermelhas fetais e nasce um bebê saudável (quadro da esquerda). Em uma segunda gestação, uma resposta imune secundária resulta, produzindo anticorpos que causam a destruição massiva das células vermelhas fetais, e ao nascimento o bebê é anêmico (quadro central). A doença pode ser prevenida se na primeira gestação e nas gestações subsequentes a mãe receber uma infusão passiva com anticorpos humanos anti-Rh, antes que ela tenha feito sua própria resposta. Os complexos imunes dos eritrócitos fetais cobertos com IgG previnem que seja feita uma resposta de células B primária contra o antígeno Rh (quadro da direita).

Embora a quantidade de anticorpos anti-IgG utilizada na infusão (300 mcg) esteja em excesso daquela necessária para cobrir as células vermelhas do feto na circulação materna, poucos deles serão transportados através da placenta e para dentro da circulação fetal, onde poderiam causar danos aos eritrócitos do feto. Isso ocorre, pois o anti-Rh está bastante diluído nos aproximadamente 60 gramas de IgG que estão presentes na circulação materna e não são específicos para o antígeno Rh.

### 10-19 A memória imunológica é gradualmente desgastada em resposta ao vírus da gripe

A supressão da ativação de células B virgens durante a resposta secundária a um patógeno é uma boa estratégia quando se trata de patógenos invariáveis, como o vírus do sarampo, que não altera seus antígenos, mas possui desvantagens no confronto de patógenos bastante mutáveis, como o vírus da gripe. A cada ano emergem novas cepas de influenza que escapam da imunidade protetora de algum segmento da população humana. Nessas cepas variantes, um ou mais dos epítomos marcados pelos anticorpos preexistentes têm sido perdidos. Tendo terminado com sucesso a primeira infecção por influenza, uma pessoa terá anticorpos de alta afinidade contra múltiplos epítomos das proteínas do capsídeo viral. Juntos, esses anticorpos neutralizam o vírus. Durante a segunda infecção e infecções subsequentes, a resposta de memória limita os anticorpos produzidos contra aqueles direcionados aos epítomos compartilhados pela cepa infectante e pela cepa original. A cada ano que se passa, a pessoa será exposta a vírus influenza que possui menos epítomos contra os quais sua memória imunológica pode responder. Isso permite ao vírus escapar gradualmente da imunidade protetora do hospedeiro e causar uma doença cada vez mais severa, enquanto o sistema imune do hospedeiro está impedido de ativar as várias células B virgens que são específicas para as alterações no vírus. A impressão feita pela cepa original é quebrada apenas na infecção com uma cepa de influenza que não possui todos os epítomos de célula B da original (Figura 10.25). Tal cepa produzirá um caso completamente desenvolvido de influenza e estimulará uma resposta primária de célula B marcada contra o complemento total de novos epítomos de influenza. Esse fenômeno, no qual a primeira cepa de influenza a infectar uma pessoa força a futura resposta a outras cepas, tem sido descrito como **pecado antigênico original**.



**Figura 10.25** Os vírus altamente mutáveis como o da influenza escapam gradualmente da memória imunológica sem estimular uma resposta imune compensatória. A história de uma infecção em uma pessoa com influenza é mostrada aqui. A primeira infecção é com uma cepa do vírus da influenza que produz uma resposta humoral primária aos epítopos virais A, B, C e D. As próximas quatro infecções são com vírus que perderam sucessivamente os epítopos do primeiro vírus e por sua vez ganharam os epítopos E, F, G e H. Com cada infecção, a força da resposta de memória da pessoa diminui, mas não pode ser compensada por uma nova resposta primária até que todos os epítopos da cepa original sejam perdidos na quinta infecção. Então, nenhuma resposta de memória é produzida e uma resposta imune primária contra todos os novos epítopos é feita.

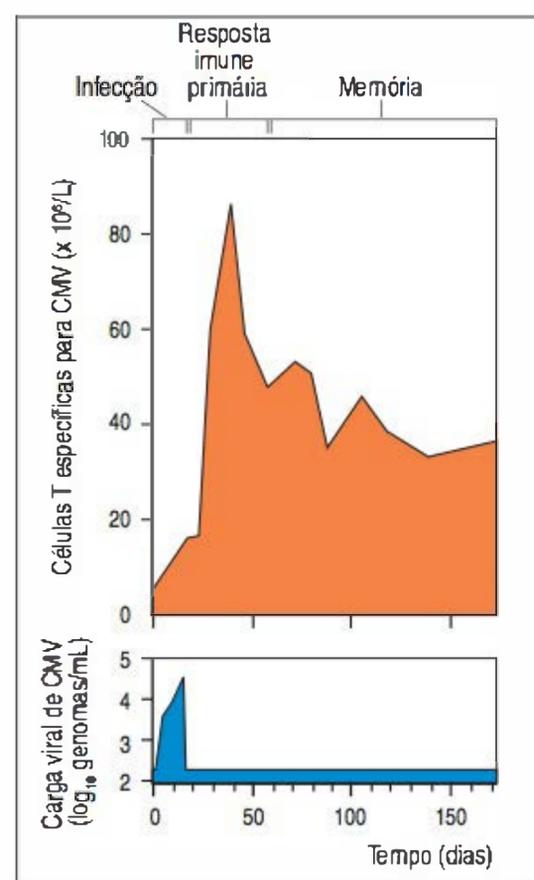
### 10-20 Vários marcadores da superfície celular distinguem as células T de memória das células T virgens

Células T de memória têm sido mais difíceis de definir e estudar do que as células B de memória, pois as células T não sofrem troca de isotipo e hipermutação somática, processos que sem dúvida marcam as células B de memória como diferentes das células efetoras da resposta primária. O desafio para os imunologistas tem sido distinguir as células T de memória das células T efetoras.

Durante a resposta imune a um vírus, citomegalovírus, por exemplo, o número de células T vírus-específicas aumenta com a produção de células efetoras. Subseqüentemente, o número de células T vírus-específicas diminui para um platô 100 a 1.000 vezes maior do que o número de células T vírus-específicas que estavam presentes no início da resposta (Figura 10.26). Essas células persistentes são consideradas células T de memória. Elas são células de longa duração, com proteínas da superfície celular, respondem a estímulos e expressão gênica, características que permitem a sobrevivência celular. As células T de memória têm muito mais em comum com as células T efetoras, mas existem diferenças, como mostrado na Figura 10.27.

Alterações importantes nas três proteínas da superfície celular, em particular a selectina-L, o CD44 e o CD45, ocorrem durante a formação das células T de memória. A expressão diminuída da selectina-L e a expressão aumentada de CD44 alteram o padrão de retorno da célula T, de modo que algumas células T de memória podem entrar nos tecidos periféricos em vez de entrar nos tecidos linfoides secundários. As isoformas da tirosina fosfatase CD45 com diferentes domínios extracelulares são produzidas por padrões alternativos de processamento de mRNA. Células T virgens expressam predominantemente a isoforma CD45RA, que está associada a sinais mais fracos em

**Figura 10.26** Geração de células T de memória durante a resposta a uma infecção viral. O citomegalovírus (CMV) é um vírus latente que normalmente permanece quiescente, mas passa por períodos de ativação que são então reprimidos pelo sistema imune. Um período de ativação desses está ilustrado na figura em um paciente que sofreu um transplante de célula-tronco hematopoiética. O aumento na carga viral que ocorre quando o vírus é reativado (quadro inferior) aciona o aumento rápido nos números de células T efetoras vírus-específicas presentes no sangue (quadro superior). Esse nível decai uma vez que o vírus tenha sido controlado, deixando um baixo nível prolongado de células T de memória vírus-específicas de longa duração. Dados cortesia de G. Aubert.



Proteína	Virgem	Efetora	Memória	Comentários
CD44	+	+++	+++	Molécula de adesão celular
CD45RO	+	+++	+++	Modula a sinalização do receptor de células T
CD45RA	+++	+	-	Modula a sinalização do receptor de células T
CD62L	+++	-	Alguns +++	Receptor para retorno aos linfonodos
CCR7	+++	+/-	Alguns +++	Receptor de quimiocina para retorno aos linfonodos
CD69	-	+++	-	Antígeno de ativação precoce
Bcl-2	++	+/-	+++	Promove sobrevivência celular
Interferon- $\gamma$	-	+++	+++	Citocina efetora; mRNA presente e proteína produzida na ativação
Granzima B	-	+++	+/-	Molécula efetora na morte celular
FasL	-	+++	+	Molécula efetora na morte celular
CD122	+/-	++	++	Parte do receptor para IL-15 e IL-2
CD25	-	++	-	Parte do receptor para IL-2
CD127	++	-	+++	Parte do receptor para IL-7
Ly6C	+	+++	+++	Proteína ligada a GPI
CXCR4	+	+	++	Receptor para quimiocina CXCL12; controla a migração tecidual
CCR5	+/-	++	Alguns +++	Receptor para quimiocina CCL3 e CCL4; migração tecidual

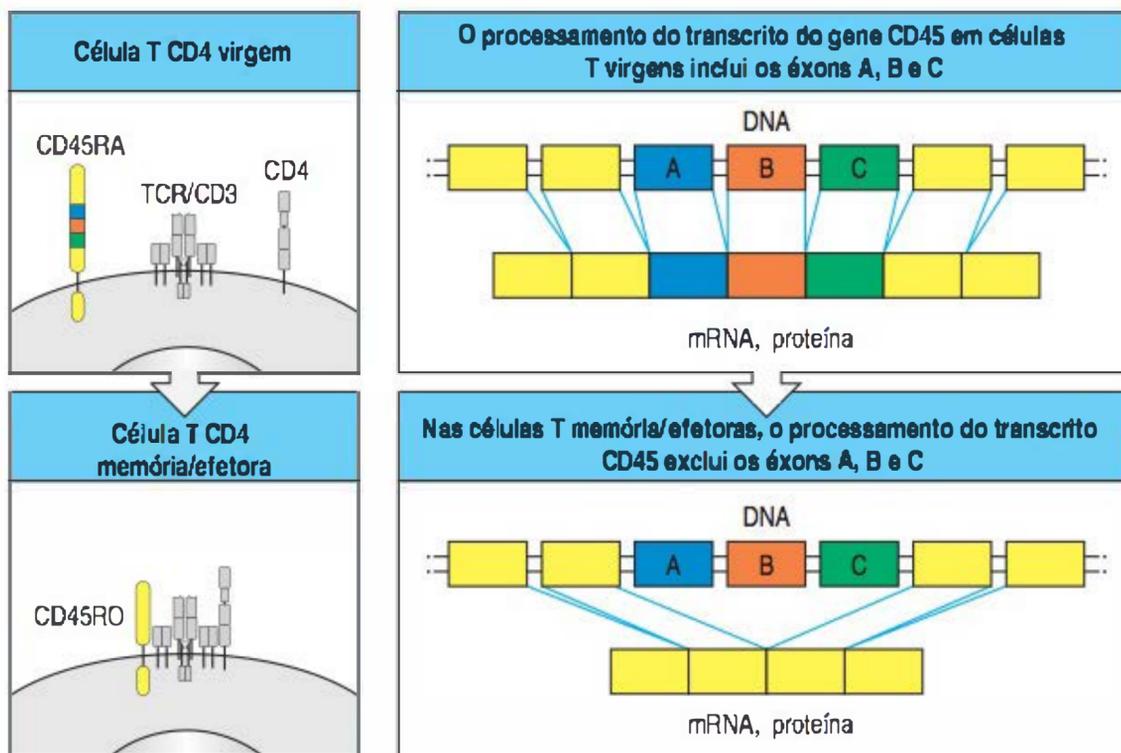
**Figura 10.27** Comparação de proteínas que são expressas diferentemente por células T virgens, células T efetoras e células T de memória. (GPI, glicosilfosfatidilinositol.)

resposta a um antígeno específico; as células T de memória expressam predominantemente a isoforma CD45RO, que possui um domínio extracelular menor e está associada a sinais mais fortes em resposta ao antígeno (Figura 10.28).

Um adulto humano saudável possui  $10^{12}$  células T  $\alpha:\beta$  periféricas, das quais metade são células T virgens e a outra metade são células T de memória. A partir da análise da sequência dos receptores de células T, estima-se que as células T virgens possuam  $2,5 \times 10^7$  especificidades a antígenos e que as células T de memória, apenas  $1,5 \times 10^5$ . A aquisição de memória de célula T para um patógeno significa que, em média, 100 vezes mais células T responderão a uma infecção secundária com um patógeno do que responderiam a uma infecção primária.

### 10-21 Dois tipos de células T de memória atuam em diferentes tecidos

Dois subgrupos de células T de memória com diferentes necessidades de ativação foram diferenciadas (Figura 10.29). Um subgrupo compreende as **células de memória efetoras**. Ao encontrar um antígeno específico, uma célula de memória efetora rapidamente se diferencia em uma célula T efetora potente que secreta interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-4 e IL-5. Com mais diferenciações, essas células T efetoras podem

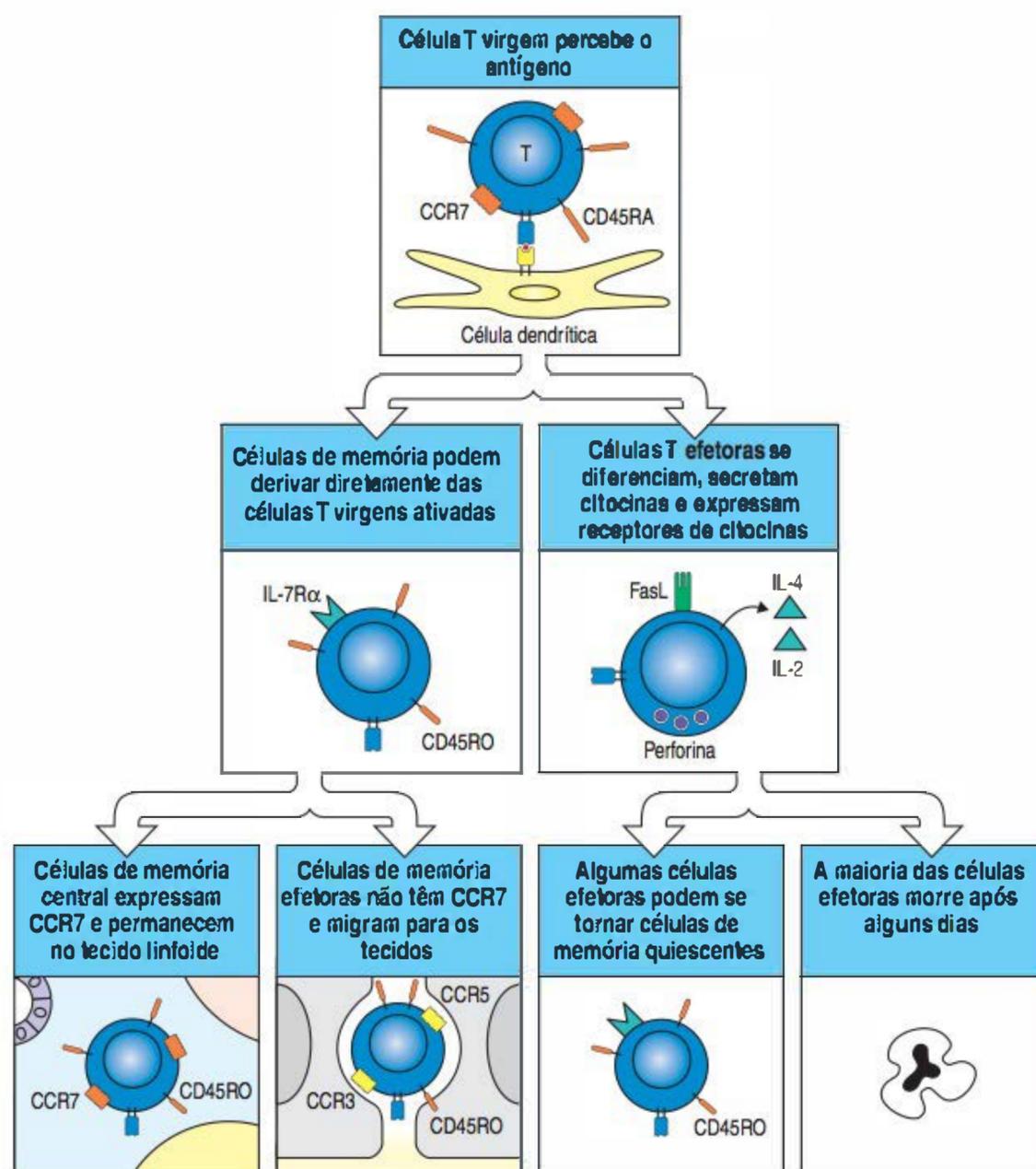


**Figura 10.28** Células T CD4 de memória expressam uma isoforma CD45 alterada que funciona com maior eficiência com o receptor de células T e correceptores. CD45 é uma tirosina fosfatase transmembrana envolvida na ativação das células T e, por processamento diferencial do mRNA, pode ser produzida em duas isoformas, CD45RA e CD45RO, sendo que a primeira tem um domínio extracelular maior que a segunda. Células T CD4 virgens expressam apenas CD45RA, as células T efetoras expressam predominantemente CD45RO e as células T de memória expressam CD45RO (ver Figura 10.27). A ausência das sequências codificadas pelos éxons A, B e C nas células CD45RO permite que elas se associem tanto com o receptor de célula T como com o correceptor de CD4 e melhorem a eficiência de transdução de sinal.

mostrar uma propensão em direção à resposta pela citocina  $T_H1$  ou  $T_H2$ . As células de memória efetoras são especializadas em penetrar os tecidos inflamados e funcionar dentro deles, como mostrado por sua expressão de receptores para quimiocinas inflamatórias e seus altos níveis de integrinas. Em contraste, o segundo subgrupo, as **células de memória central**, são mais especializadas na entrada das zonas de células T dos tecidos linfoides secundários, como visto pela sua expressão do receptor CCR7 de quimiocina. Ao encontrar um antígeno específico, as células de memória central respondem pela expressão rápida do ligante CD40 (com o qual elas podem interagir com o CD40 nas células B; ver Seção 9-4, p. 255), mas levam mais tempo do que as células de memória efetoras para amadurecer em células T efetoras em funcionamento. Dentro da população de células de memória central que expressam CCR7, existe um subgrupo de células que expressam CXCR5, o receptor para a quimiocina CXCL13 produzida nos folículos das células B. Essas células, chamadas de **células auxiliares foliculares**, produzem IL-2 e fornecem ajuda para as células B.

## 10-22 A manutenção da memória imunológica não é dependente do antígeno

Uma propriedade geral dos linfócitos é a sua necessidade por uma estimulação regular caso devam sobreviver. Caso tais sinais de sobrevivência não sejam recebidos, os linfócitos morrem por apoptose. Durante seu desenvolvimento e recirculação, os linfócitos virgens recebem sinais de sobrevivência por meio dos seus receptores de antígeno. Isso não parece ser verdadeiro para linfócitos de memória. A memória das células B e células T de longa duração para vaccínia, na ausência de qualquer exposição ao vírus, mostra que o antígeno não é necessário para manter a memória imunológica (ver Seção 10-14). A memória é sustentada pelos linfócitos de longa duração que foram induzidos pela exposição original ao antígeno e então persistem na sua ausência. A qualquer momento, a maioria das células de memória está em um estado quiescente, mas uma pequena fração dessas está se dividindo e renovando a população. O que provoca essa regeneração não está totalmente esclarecido, mas uma proposta é que as citocinas produzidas constitutivamente ou durante a resposta imune contra infecções com patógenos não relacionados fornecem o ímpeto para manter a memória. Assim como para as células T virgens, a sobrevivência e proliferação das células T CD4 e CD8 de memória depende da estimulação pelas citocinas IL-7 e IL-15, mas elas se dividem com maior frequência do que as células T virgens. O número de células de memória para um determinado agente infeccioso é mantido constante, indicando que a manutenção da memória é um processo cuidadosamente regulado para produzir o melhor da experiência imunológica.



**Figura 10.29** As células T se diferenciam em subgrupos de memória central e memória efetora distinguidos pela expressão diferencial do receptor de quimiocina CCR7. Células T de memória, quiescentes, que carregam a proteína de superfície CD45RO característica podem se originar das células T efetoras (metade direita do diagrama) ou diretamente das células T virgens ativadas (metade esquerda do diagrama). Dois tipos de célula T de memória quiescentes podem derivar a partir da resposta primária das células T: as células de memória efetoras e as células de memória central. Após a reestimulação com antígeno, as células de memória efetoras amadurecem rapidamente em células T efetoras funcionais que secretam grandes quantidades de IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-5. Elas não expressam o receptor CCR7, mas expressam receptores (CCR3 e CCR5) para quimiocinas inflamatórias e as encaminham diretamente para locais de inflamação e infecção. As células de memória central expressam CCR7 e permanecem nos tecidos linfóides secundários após a reestimulação, onde se tornam células T efetoras envolvidas em ajudar as células B a produzir anticorpos.

Embora o tamanho geral da população de células T CD8 de memória permaneça estável, o número de células de memória que representam a memória a um determinado patógeno altera com o tempo a história da infecção. Para acomodar as células T de memória adquiridas pela infecção com um vírus atual, algumas das células T de memória correspondentes a infecções prévias com outros vírus serão perdidas. Tais perdas podem ser recuperadas em reinfecções subsequentes. Embora infecções recentes ou recorrentes sejam mais bem representadas na população de células de memória, isso não compromete a resposta de memória a outras infecções: pessoas mais velhas podem produzir respostas secundárias eficazes a patógenos que foram encontrados apenas na infância.

## Resumo

No curso da resposta imune primária, as células T efetoras e os anticorpos se acumulam. Uma vez que uma infecção foi eliminada, essas células e moléculas irão prevenir a reinfecção pelo mesmo patógeno, a curto prazo. A longo prazo, clones persistentes de células B e T de memória expandidas durante a resposta primária fornecem a imunidade protetora se o mesmo antígeno é encontrado. Quando isso ocorre, elas montam uma resposta imune secundária que é tanto mais forte como mais rápida do que a resposta primária. Os anticorpos produzidos na resposta secundária são de afinidade mais alta do que na resposta primária e são de isotipos diferentes de IgM. A ativação de linfócitos virgens é suprimida e apenas os linfócitos de memória são reativados. Assim, em uma resposta secundária, o sistema imune devota todas as suas fontes para produzir anticorpos de alta afinidade e células T antígeno-específicas que rapidamente eliminam o patógeno invasor, antes que ele

possa se estabelecer. A manutenção das células de memória não parece necessitar a persistência do antígeno original; em vez disso, sinais de sobrevivência para os linfócitos de memória são fornecidos por citocinas como IL-7 e IL-15.

## Conectando imunidade inata e adaptativa

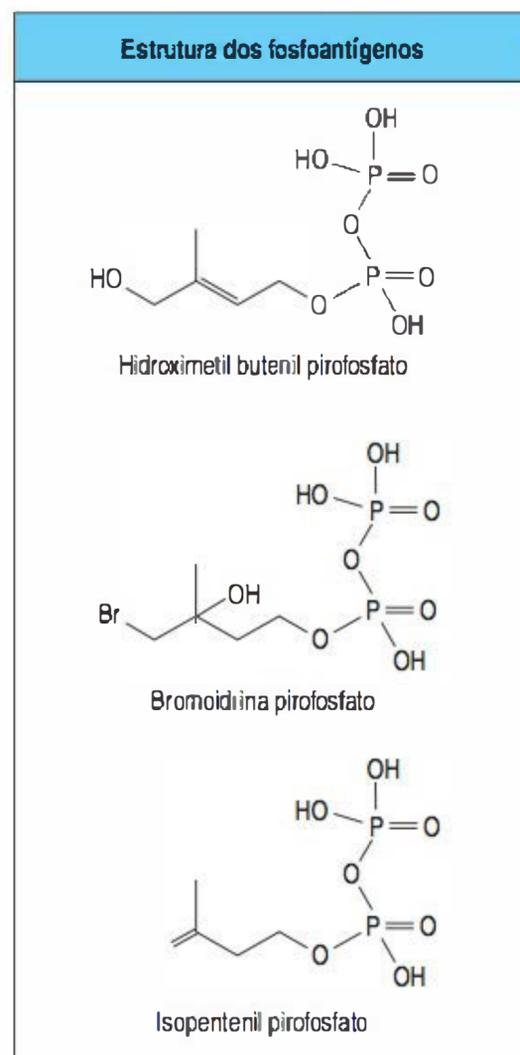
Em capítulos anteriores desse livro consideramos primeiro a imunidade inata e depois a imunidade adaptativa. A lógica desse arranjo é cronológica: a resposta imune inata inicia antes da resposta imune adaptativa. Ela também reflete a história natural, pois os mecanismos imunes inatos, como complemento e fagocitose, foram usados por invertebrados muito antes da evolução dos vertebrados e da imunidade adaptativa. Entretanto, é importante perceber que os componentes centrais da imunidade adaptativa – anticorpos, receptores de células T e moléculas MHC –, têm existido por 400 milhões de anos, tempo durante o qual os mecanismos celulares e moleculares da imunidade inata e adaptativa têm coevoluído e influenciado uns aos outros. Um exemplo impressionante disso é que todas as células da imunidade inata – macrófagos, granulócitos e células NK –, agora carregam receptores para as regiões Fc dos anticorpos, as últimas armas da imunidade adaptativa (ver Seção 9-22, p. 278). Como veremos nesta parte do capítulo, existem outros exemplos de uma mistura entre imunidade inata e adaptativa que são explicados com mais lógica, uma vez que as bases da imunidade inata e adaptativa foram descritas.

### 10-23 Células T $\gamma\delta$ contribuem para resposta imune inata

As células T  $\gamma\delta$  do sistema imune derivam das mesmas células precursoras que as células T  $\alpha\beta$  e adquirem seus receptores de antígeno por um processo similar ao rearranjo gênico (ver Seção 7-4, p. 193). Entretanto, diferente das células T  $\alpha\beta$ , as células T  $\gamma\delta$  não são sujeitas a seleção positiva e negativa no timo, e seus receptores  $\gamma\delta$  não reconhecem complexos de peptídeos ligados às moléculas MHC. No sangue humano, menos de 10% são células T  $\gamma\delta$ , mas esta população é dominada por células que possuem o mesmo rearranjo gênico  $V\gamma 9$  e  $V\delta 2$  (em uma nomenclatura alternativa  $V\gamma 9$  é  $V\gamma 2$ ). Estas células T  $V\gamma 9:V\delta 2$  possuem certa diversidade nos seus receptores, que se originam do uso de segmentos J e D diferentes e da diversidade juncional (ver Capítulo 5).

As células T  $V\gamma 9:V\delta 2$  respondem a um leque de patógenos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis* e o parasito da malária, *Plasmodium falciparum*. Entretanto, os antígenos reconhecidos pelas células T  $V\gamma 9:V\delta 2$  não são peptídeos ou proteínas, mas uma variedade de pequenos intermediários fosforilados produzidos nas vias metabólicas da biossíntese de isoprenoides. Nos micro-organismos, esses intermediários antigênicos, chamados de **fosfoantígenos** (Figura 10.30), são distintos daqueles produzidos pelas vias metabólicas comparáveis nas células humanas. As células T  $\alpha\beta$  possuem receptores bastante diversos, cada um específico para uma determinada combinação de peptídeo e molécula MHC, ao passo que as células T  $\gamma\delta$  possuem receptores de diversidade limitada em que cada um reconhece um grupo de antígenos que compartilham uma característica química comum. Esse modo de reconhecimento é como o dos receptores semelhantes ao Toll e outros receptores da imunidade inata.

Mais de 80% das células T  $V\gamma 9:V\delta 2$  circulantes não possuem o receptor de quimiocina CCR7 e assim não podem entrar nos tecidos linfoides secundários do mesmo modo que as células T  $\alpha\beta$  virgens. Em vez disso, essas células T  $\gamma\delta$  expressam CCR5 e receptores para as citocinas inflamatórias, que permitem que elas entrem nos tecidos infectados e respondam à infecção. Desse modo, as células T  $\gamma\delta$  são como neutrófilos, monócitos, células dendríticas imaturas e células NK da imunidade inata. No local da infecção, as células T  $V\gamma 9:V\delta 2$  ativadas diretamente pelos componentes do patógeno ou por células dendríticas infectadas por patógenos contribuem para a resposta inflamatória por meio da secreção de citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . As células T  $\gamma\delta$  também matam células infectadas e secretam granulísina, um peptídeo antimicrobiano. Com a continuidade da maturação, as células T  $\gamma\delta$  adquirem as características de células apresentadoras de antígeno profissionais: a expressão de moléculas MHC de classe II, moléculas B7 coestimuladoras e do ligante CD40 é induzida, e a expressão de moléculas MHC de classe I aumenta. As células T  $\gamma\delta$  também podem



**Figura 10.30** Fosfoantígenos reconhecidos pelas células T  $\gamma\delta$ . As estruturas químicas de três fosfoantígenos reconhecidos pelos receptores  $V\gamma 9:V\delta 2$  das células T  $\gamma\delta$  estão mostrados aqui. Todos esses antígenos são derivados de micróbios patogênicos, enquanto que o pirofosfato de bromodrina é um antígeno sintético que está sendo explorado clinicamente como um estimulador da imunidade inata.

estimular a maturação de células dendríticas por meio da secreção de TNF- $\alpha$  e do engajamento de CD40 na célula dendrítica.

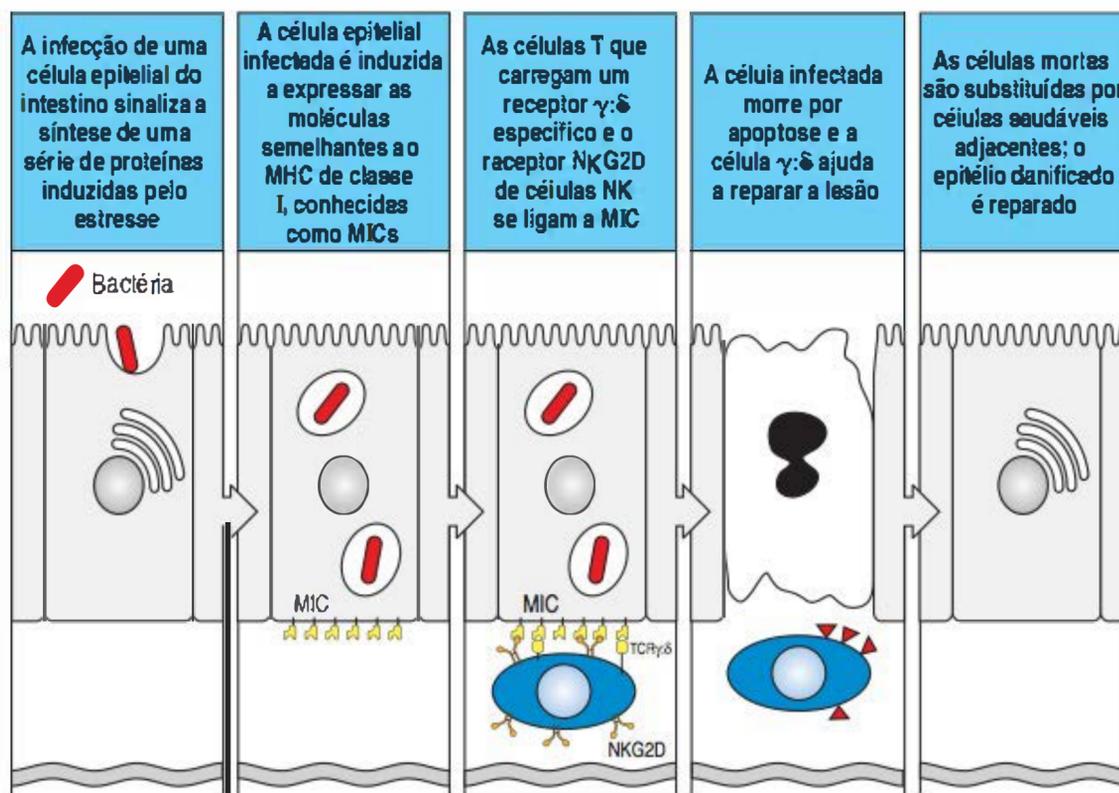
As células T  $\gamma\delta$  ativadas podem perder a expressão dos receptores para quimiocinas inflamatórias e ganhar a expressão de CCR7, que então permite que entrem nos tecidos linfoides secundários e apresentem antígenos para as células T  $\alpha\beta$ . Na resposta secundária a um patógeno, as células T  $\gamma\delta$  no local da infecção também podem estimular as células T de memória patógeno-específicas que entraram no tecido inflamado.

Uma característica geral das células T  $\gamma\delta$  é que as populações presentes nos diferentes tecidos expressam repertórios distintos e limitados de receptores. Durante o desenvolvimento fetal e logo após o nascimento, as células T  $\gamma\delta$  com receptores compostos de uma cadeia  $V\gamma 1$  em associação a uma variedade de cadeias  $\gamma$  predominam no sangue. Nos adultos, essas células são raras no sangue, mas comuns na mucosa do intestino e o no baço.

Os ligantes reconhecidos pelos receptores de células T  $V\gamma V\delta 1$  são as proteínas MIC induzidas por estresse, que lembram as cadeias pesadas de MHC de classe I e são ligantes para o receptor NKG2D semelhante à lectina. Ferimentos ou infecções estressam os enterócitos que revestem o intestino e estimulam a expressão de MIC-A e MIC-B (ver Seção 2-22, p. 66). NKG2D é expresso por várias células T  $V\gamma V\delta 1$ , e os sinais recebidos por ele e pelo receptor de antígeno  $V\gamma V\delta 1$  causam sinergia na ativação dessas células T (Figura 10.31). As células NK e um subgrupo de células T  $\alpha\beta$  que expressam CD8 também carregam receptores de NKG2D e reconhecem MICs, e os três tipos de células têm a capacidade de matar células epiteliais danificadas ou infectadas, promovendo assim o reparo da mucosa danificada.

Além do seu papel na resposta inflamatória à infecção, as células T  $\gamma\delta$  também estão implicadas no reparo do tecido por meio da secreção de fator de crescimento de fibroblastos, uma vez que a resposta inflamatória tenha diminuído.

As propriedades e funções das células T  $\gamma\delta$  se comparam com aquelas do subgrupo B-1 das células B (ver Seção 6-10, p. 171), e ambos os tipos celulares contribuem para a resposta imune inata. Ambos possuem um fenótipo de superfície celular distinto e expressam um repertório restrito de receptores de antígeno, de modo que grandes números de células carregarão receptores da mesma especificidade; em outras palavras, cada clone de linfócito é muito maior do que o normal para células T  $\alpha\beta$  ou células B (B-2) convencionais. Isso significa que as células T  $\gamma\delta$  e as células B-1 podem



**Figura 10.31** Células T com receptores  $V\gamma V\delta 1$  e NKG2D são residentes da mucosa intestinal, onde respondem à infecção. Infecções ou outros danos às células epiteliais do intestino estimulam uma resposta de estresse que induz a expressão de moléculas semelhantes à MHC de classe I, na superfície celular, chamadas de MICs (MIC-A e MIC-B). Na mucosa estão as células T  $\gamma\delta$  (formas ovais azuis) carregando um receptor de célula T  $V\gamma V\delta 1$  que é específico para MICs. Essas células também expressam o receptor NKG2D, que também liga MICs. Nas células NK, NKG2D é um receptor de ativação (ver Seção 2-22, p.66), mas nessas células T  $\gamma\delta$  ele atua como um correceptor para o receptor  $\gamma\delta$ . Quando um enterócito infectado expressa MICs, as células T  $\gamma\delta$  induzem-no a morrer por apoptose. O enterócito que está morrendo é removido do epitélio, permitindo que o plano tecidual local seja reparado. As células T  $\gamma\delta$  também contribuem no reparo da lesão pela secreção do fator de crescimento de fibroblasto.

responder a uma infecção primária sem primeiro sofrer um prolongado período de expansão clonal e diferenciação.

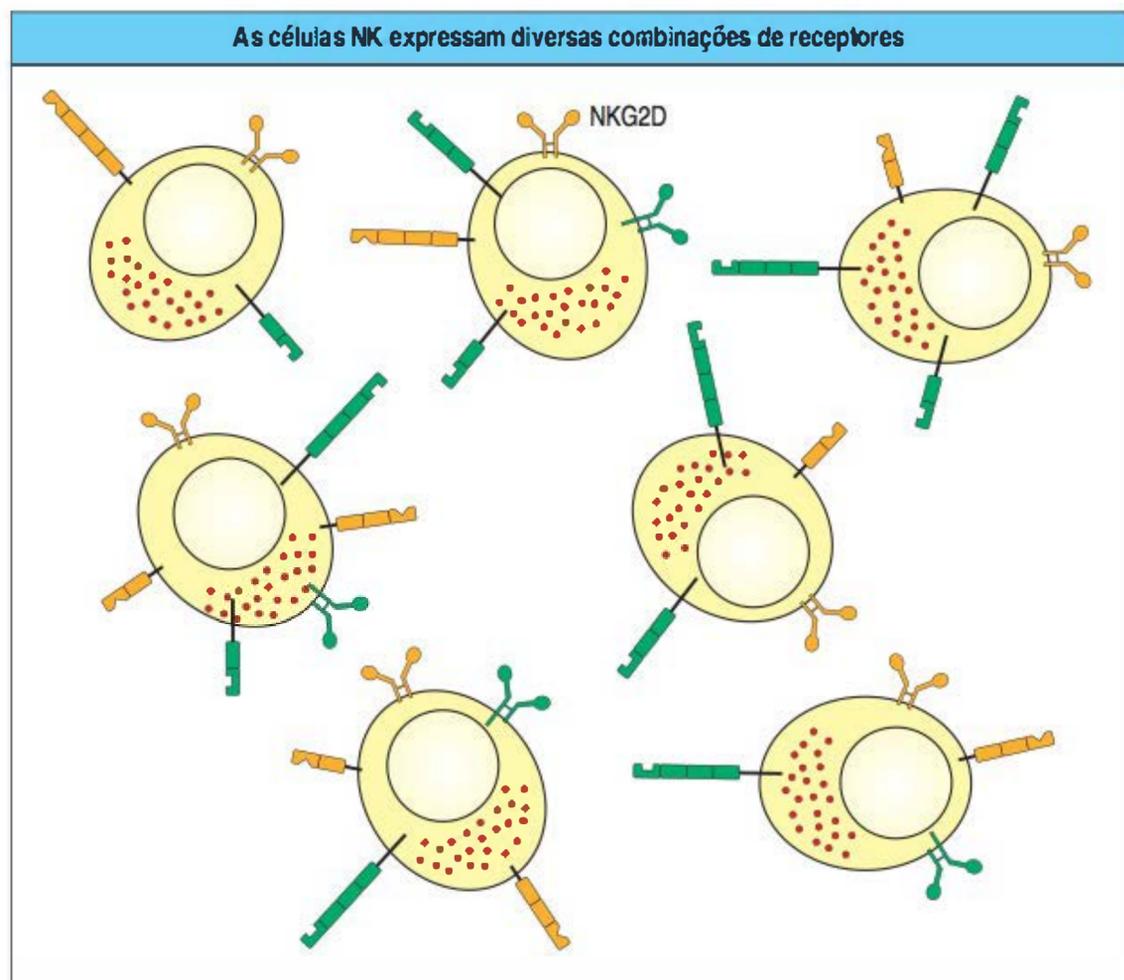
### 10-24 Células NK individuais expressam várias combinações diferentes de receptores que pertencem a uma de duas famílias de receptores

As células NK são linfócitos que funcionam na resposta imune inata, sendo particularmente importantes na defesa contra infecções virais (ver *Seção 2-21*, p. 65). Elas não rearranjam seus genes para imunoglobulinas ou genes de receptores de células T, que as distinguem dos outros tipos de linfócitos. Com exceção do receptor de células T e seus complexos CD3 associados, quase todas as proteínas da superfície celular nas células T também são expressas por algumas células NK, e quase todos os receptores de células NK são expressos por algumas células T, como exemplificado pela presença de células T  $\gamma\delta$  intestinais positivas para NKG2D (ver *Figura 10.31*). As células NK e as células T citotóxicas também possuem funções efetoras similares, matando células infectadas e secretando citocinas, e a principal diferença é a sua participação na imunidade inata e adaptativa, respectivamente.

Para propósitos práticos, a melhor definição de uma célula NK humana é uma célula mononuclear que não possui CD3 e expressa a proteína CD56 de superfície celular. CD56 é uma molécula de adesão que é expressada principalmente no cérebro, mas entre as células sanguíneas ela é expressa apenas pelas células NK. Outra distinção é feita entre as células NK que têm um nível baixo ou alto de CD56 na sua superfície. Células NK CD56<sup>baixo</sup> predominam no sangue e são bastante citotóxicas. Células NK também estão presentes nos tecidos linfóides secundários; são predominantemente CD56<sup>alto</sup>, pouco citotóxicas, mas fortes secretoras de citocinas. Evidências atuais sugerem que as células NK CD56<sup>alto</sup> são menos maduras do que as células NK CD56<sup>baixo</sup>, e que o desenvolvimento das células NK, que inicia na medula óssea, é completado nos tecidos linfóides secundários.

As células NK circulam no sangue como maduras ou como células parcialmente ativadas que podem entrar de forma rápida no tecido inflamado para realizar suas funções. Para realizar isso, uma célula NK expressa uma variedade de receptores ativadores e inibidores, que em conjunto permitem que a célula faça a distinção entre células saudáveis e infectadas, poupando a primeira enquanto ataca a segunda (ver *Figura 2.49*). Mais de 30 receptores de células NK diferentes têm sido descritos. O receptor NKG2D é expresso por todas as células NK, mas a maioria dos receptores de células NK é expressa por subpopulações de células NK. Consequentemente, células NK individuais expressam combinações diferentes de receptores, transmitindo heterogeneidade para uma população de células NK de uma pessoa e fornecendo um repertório de respostas a patógenos (*Figura 10.32*). Entre outros tipos de células envolvidos na resposta imune inata, como os macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, as células individuais também expressam combinações diferentes dos receptores.

Vários dos receptores de células NK são membros da superfamília das imunoglobulinas ou são receptores semelhantes a lecitinas, possuindo domínios extracelulares que se parecem com o sítio de ligação de carboidrato da lecitina de ligação à manose (ver *Figura 2.48*, p. 66). As famílias de genes que codificam para os receptores de células NK semelhantes a lecitinas se agrupam em uma região do cromossomo 12, chamada de complexo matador natural (NKC; *Figura 10.33*). Similarmente, genes para muitos dos receptores de células NK na superfamília das imunoglobulinas são encontrados em uma região do cromossomo 14 chamada de complexo receptor de leucócitos (LRC). Ambos os complexos gênicos são preenchidos com genes codificando receptores que contribuem para a imunidade inata. Embora tenhamos considerado, até agora, as moléculas MHC de classe I principalmente com respeito a sua apresentação de antígenos peptídicos para as células T e sua associação com a imunidade adaptativa, elas também fornecem ligantes para vários receptores codificados nas regiões NKC e LRC, como veremos a seguir. A habilidade em reconhecer as moléculas MHC de classe I ainda é outra similaridade entre a célula NK e a célula T citotóxica.



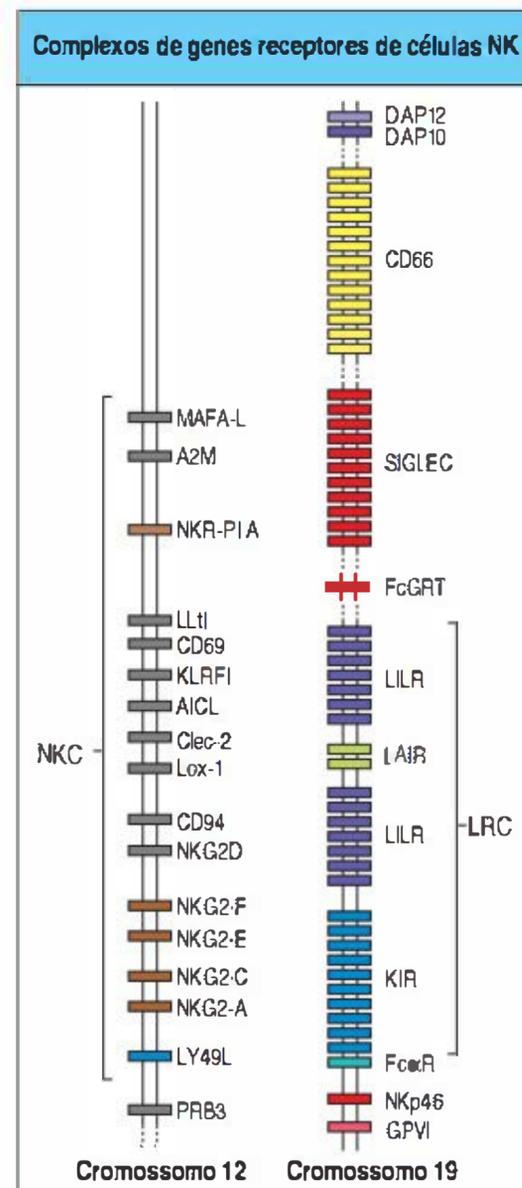
**Figura 10.32** As células NK expressam combinações diferentes de receptores. Os receptores corados de verde são inibidores; aqueles corados de amarelo são ativadores. A maioria dos receptores de células NK é semelhante estruturalmente às lectinas do tipo C, como NKG2D, ou é composta de domínios semelhantes a imunoglobulinas (ver Figura 2.48).

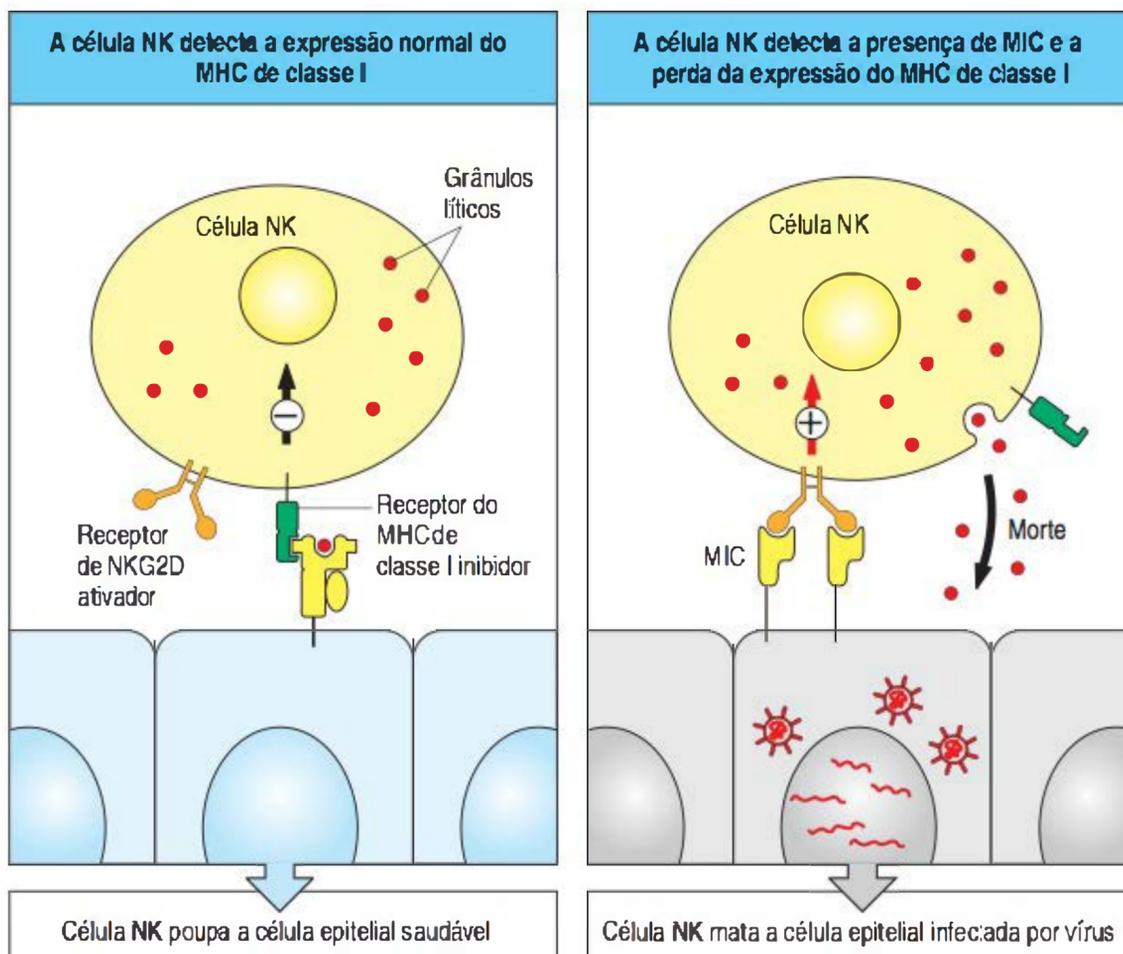
### 10-25 Células NK utilizam receptores para as moléculas do MHC de classe I para identificar células infectadas

Vimos anteriormente que NKG2D se liga a proteínas MIC expressas pelo epitélio intestinal infectado (ver Figura 10.31). As proteínas MIC são estruturalmente similares às cadeias pesadas do MHC de classe I, de modo que vários outros receptores de células NK reconheçam as moléculas mais convencionais do MHC de classe I. Enquanto NKG2D é um receptor ativador expresso em todas as células NK, vários outros receptores do MHC de classe I possuem função inibidora e são expressos em diferentes combinações em subpopulações de células NK. Combinações de receptores de células NK, ativadores e inibidores, atuam juntos para detectar e responder à infecção.

As células T CD8 citotóxicas reconhecem células infectadas por vírus pelos peptídeos derivados de vírus ligados às moléculas próprias do MHC de classe I na superfície celular (ver Seção 8-14, p. 235). Tais complexos peptídeo:MHC se unem aos receptores de células T e ativam as células T. As células NK também detectam infecção moni-

**Figura 10.33** Vários receptores de células NK são codificados por genes em um entre dois complexos genéticos. O complexo NK (NKC) no cromossomo 12 humano codifica para receptores de células NK semelhantes à lectina, enquanto o complexo receptor de leucócitos (LRC) no cromossomo 19 codifica para receptores de células NK que são membros da superfamília das imunoglobulinas. O LRC compreende o receptor semelhante a imunoglobulinas de células NK (KIR), o receptor semelhante a imunoglobulinas de leucócitos (LILR) e o receptor semelhante a imunoglobulinas associado aos leucócitos (LAIR). Flanqueando o LRC estão os genes que codificam para outras moléculas semelhantes às imunoglobulinas do sistema imune, incluindo o receptor NKp46 das células NK e as moléculas adaptadoras de sinalização DAP10 e DAP12 que fazem a transdução de sinais dos receptores ativadores das células NK. Figura baseada em dados cortesia de John Trowsdale.





**Figura 10.34** As células NK podem detectar a presença de infecção utilizando a combinação de um receptor inibidor específico para peptídeos do MHC de classe I e um receptor ativador específico para MIC. As células NK inspecionam o epitélio intestinal por infecções. As células saudáveis possuem um nível normal de moléculas do MHC de classe I e não expressam a proteína de estresse MIC que se liga à NKG2D (quadro da esquerda). Ao fazer contato com uma célula epitelial saudável, o receptor inibidor do MHC de classe I envia um sinal inibidor para a célula NK, que então deixa a célula epitelial intacta. Em uma célula epitelial infectada com um vírus, a expressão de MIC é induzida e a expressão de moléculas do MHC de classe I é perdida. Quando a célula NK faz o contato com a célula infectada pelo vírus, a ligação de NKG2D com MIC na superfície da célula infectada libera um sinal ativador para a célula NK, que responde matando a célula infectada pelo vírus (quadro da direita).

torando as moléculas do MHC de classe I, mas elas o fazem com menos precisão do que as células T CD8. As células NK respondem à expressão anormalmente reduzida das moléculas do MHC de classe I, uma característica comum das células infectadas por patógenos. As células NK examinam o nível de moléculas do MHC de classe I nas células nos tecidos infectados usando seus receptores inibidores para essas moléculas. Os receptores inibidores atuam em conjunto com os receptores ativadores, como o NKG2D, para determinar se as funções matadoras da célula NK estão ativadas.

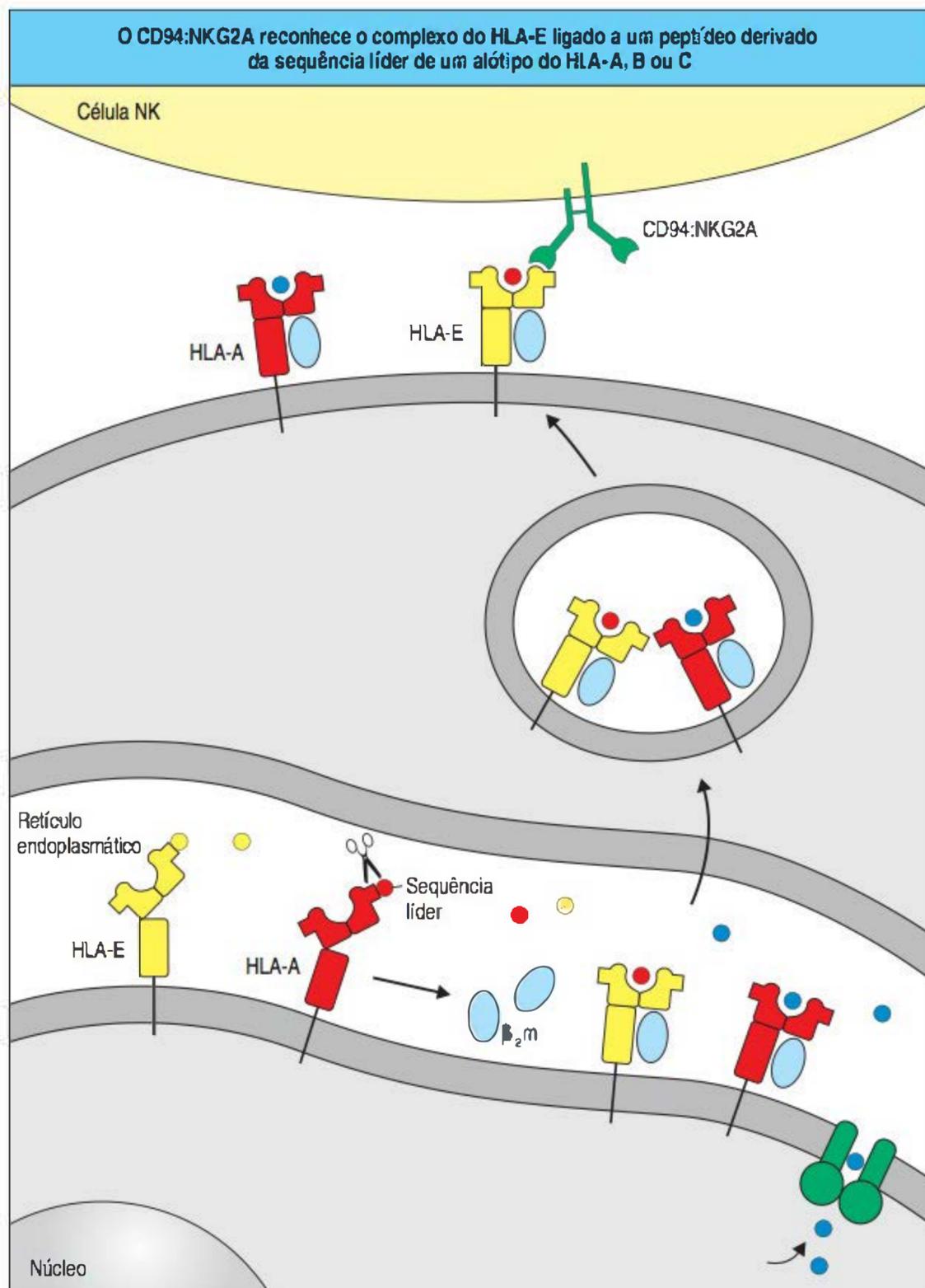
Ilustraremos esse princípio considerando a resposta das células NK a uma infecção viral no epitélio intestinal. Células epiteliais saudáveis possuem níveis normais de moléculas do MHC de classe I e poucas MIC. Quando uma célula NK interage com uma célula saudável, os receptores inibidores estão totalmente comprometidos pelas moléculas do MHC de classe I e liberam um forte sinal negativo, ao passo que o NKG2D dificilmente está comprometido com MIC e libera apenas um sinal ativador fraco. Essa combinação de sinais inibidores fortes e ativadores fracos previne que a célula NK mate as células saudáveis. Ao contrário, nas células epiteliais infectadas, os níveis de moléculas do MHC de classe I estão reduzidos, e altos níveis de MIC são induzidos. Nesse caso, o comprometimento parcial do receptor inibidor pelas moléculas do MHC de classe I libera um sinal negativo fraco, ao passo que o comprometimento total do NKG2D pelo MIC envia um sinal ativador forte. A combinação de sinais inibidores fracos e sinais ativadores fortes orienta a célula NK a matar as células infectadas (Figura 10.34).

### 10-26 Células NK possuem receptores inibidores com especificidades diferentes para moléculas do MHC de classe I

Uma característica comum das células infectadas é que a expressão das moléculas do MHC de classe I está perturbada. Isso pode envolver alterações na abundância das moléculas do MHC de classe I na superfície celular ou alterações no repertório dos peptídeos ligados. As células NK utilizam uma variedade de receptores inibidores para detectar alterações na expressão de moléculas do MHC de classe I. Alguns desses receptores monitoram o nível geral de moléculas do MHC de classe I, en-

quanto outros são específicos para epítopos que são carregados por determinados subgrupos de isoformas do MHC de classe I.

O CD94:NKG2A é um receptor inibidor que monitora o nível geral das moléculas do MHC de classe I HLA-A, HLA-B e HLA-C nas células humanas e não é específico para qualquer alótipo ou isotipo do HLA de classe I. Esse monitoramento é realizado de uma maneira indireta por complexos CD94:NKG2A detectores de peptídeos ligados a molécula HLA-E não polimórfica de classe I (ver Seção 5-17, p. 146). HLA-E possui a mesma distribuição tecidual ubíqua de HLA-A, B e C, mas diferente deles, possui uma especificidade não restrita por peptídeos, se ligando exclusivamente a peptídeos produzidos por uma degradação intracelular das sequências líder das cadeias pesadas de HLA-A, B e C. Esses peptídeos nonâmeros correspondem a uma sequência relativamente conservada nas sequências líder bastante hidrofóbicas. Como uma molécula HLA-E necessita se ligar a peptídeo para se montar de forma apropriada e alcançar a superfície celular, a quantidade de HLA-E na superfície de uma célula é uma medida da quantidade de HLA-A, B e C sendo produzida pela célula (Figura 10.35). A interação do CD94:NKG2A com complexos peptídeo:HLA-E na superfície da célula então permite que a célula NK acesse o *status* do MHC de



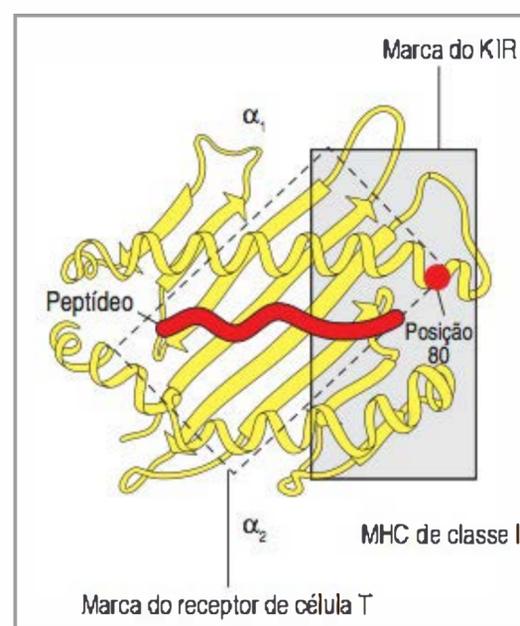
**Figura 10.35** O receptor CD94:NKG2A semelhante à lecitina das células NK se liga a complexos do HLA-E e peptídeos derivados das sequências líder das moléculas do HLA-A, HLA-B ou HLA-C. Os peptídeos líder nos polipeptídeos produzidos nos ribossomos no citosol permitem que os polipeptídeos sejam translocados para dentro do retículo endoplasmático antes de serem dobrados na sua conformação apropriada. Durante esse processo os peptídeos líder são clivados. O diagrama mostra como o peptídeo líder clivado da cadeia pesada do HLA-A é ligado por HLA-E e trazido para a superfície celular para interagir com o receptor inibidor CD94:NKG2A nas células NK. ( $\beta_2m$ , microglobulina  $\beta_2$ .)

classe I de uma célula. Na situação extrema na qual a célula produz HLA-A, B ou C, a cadeia pesada HLA-E não pode se unir com o peptídeo e a microglobulina  $\beta_2$  e é retida dentro do retículo endoplasmático.

Enquanto o CD94:NKG2A possui uma ampla especificidade pelo HLA de classe I e é sensível a alterações na expressão de todos os alótipos HLA-A, B e C, a família de **receptores semelhantes às imunoglobulinas das células NK (KIRs)** inclui receptores inibidores com especificidades mais limitadas. Esses receptores possuem dois ou três domínios de imunoglobulinas e se ligam a determinantes polimórficos em moléculas do HLA-A, B ou C. Individualmente, esses KIRs são mais capazes do que o CD94:NKG2A para detectar a perda da expressão de um locus ou alótipo do HLA de classe I que foi marcado por um patógeno. Estruturas cristalográficas mostram que os KIRs, assim como o receptor de células T, interagem com a face da molécula do MHC de classe I formada pelas duas hélices  $\alpha$  e o peptídeo ligado (**Figura 10.36**). A diferença é que um KIR cobre menos da face do que o receptor de células T, justamente aquela parte contendo as porções carboxiterminais do peptídeo ligado, a hélice  $\alpha_1$  e a porção amino-terminal da hélice  $\alpha_2$ . Polimorfismos nos resíduos 77-83 na hélice  $\alpha_1$  do HLA de classe I, particularmente na posição 80, determinam se uma determinada isoforma do HLA de classe I pode se ligar a um KIR e a qual deles ela se ligará. Enquanto todos os alótipos do HLA-C são ligantes do KIR, apenas uma minoria de alótipos HLA-A e HLA-B o são. Essa hierarquia indica que o HLA-C é mais especializado no controle da resposta da célula NK, enquanto o HLA-A e o HLA-B são mais especializados na apresentação de antígenos peptídicos às células T. As especificidades dos receptores de células NK para moléculas do MHC classe I estão resumidas na **Figura 10.37**.

### 10-27 Receptores inibidores para o MHC de classe I próprio tornam as células NK tolerantes ao próprio e responsivas à perda do MHC de classe I

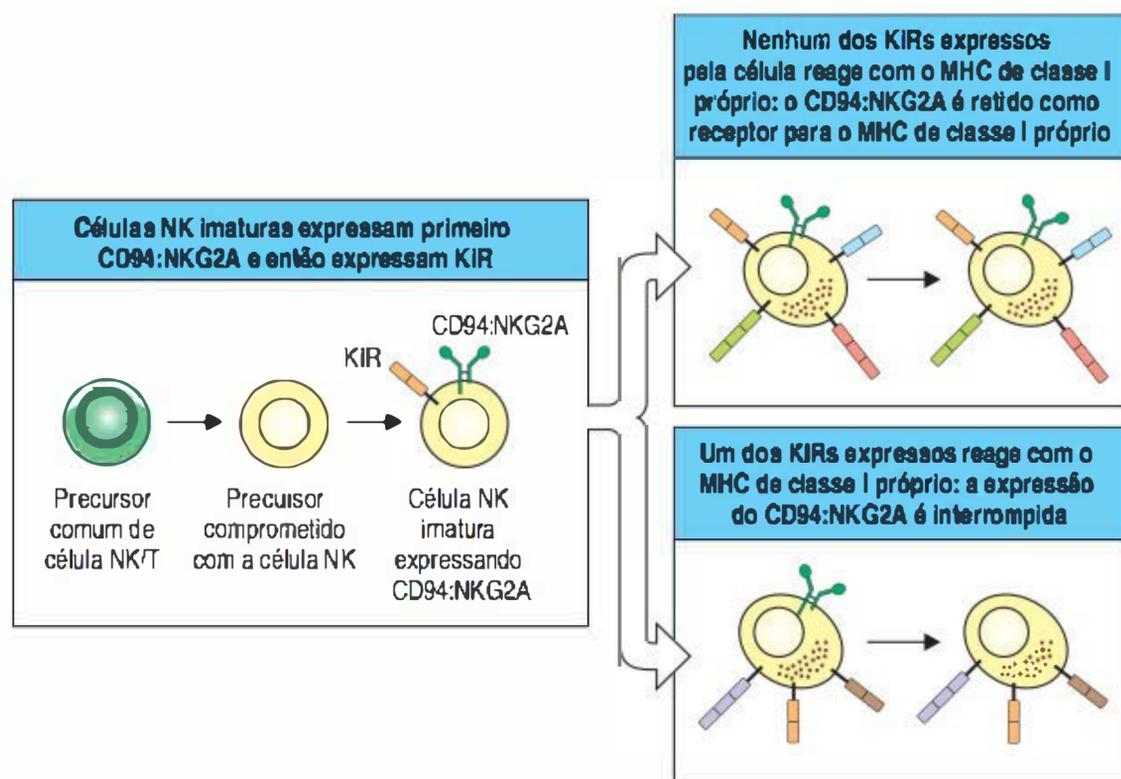
As células NK começam a expressar os receptores inibidores para moléculas do MHC de classe I nos estágios tardios do seu desenvolvimento. O receptor CD94:NKG2D é o primeiro a ser expresso, seguido pelos KIRs. A transcrição dos genes KIRs é tal que cada célula NK expressa um subconjunto aleatório dos genes KIR, o que cria uma enorme diversidade na expressão de KIR na população de células NK (**Figura 10.38**). O padrão de expressão dos KIRs é bastante aleatório e é independente da pessoa ter ou não uma molécula do MHC de classe I própria que se liga aos KIRs expressos. Consequentemente, a maioria das pessoas possui células NK expressando KIRs que não interagem com suas moléculas do MHC de classe I próprias. Entretanto, para realizar a sua função, cada célula NK possui, no mínimo, um tipo de re-



**Figura 10.36** Os receptores semelhantes às imunoglobulinas das células NK (KIRs) se ligam à mesma face da molécula do MHC de classe I que o receptor de célula T. O diagrama de fitas mostra a estrutura dos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  de uma molécula do MHC de classe I. Os topos das duas  $\alpha$  hélices e do peptídeo ligado na fenda entre as hélices formam a face que interage com os receptores de células T e KIRs. O retângulo desenhado com uma linha tracejada mostra a parte da face do MHC de classe I que interage com os receptores de células T; o retângulo desenhado com a linha contínua mostra a parte que interage com KIR.

Receptores inibidores de células NK para MHC de classe I	
Receptor	Ligante
CD94:NKG2A	Complexos do HLA-E com peptídeos derivados dos peptídeos líder do HLA-A, B e C
KIR2DL1	Alótipos do HLA-C que possuem lisina na posição 80
KIR2DL2/3	Alótipos do HLA-C que possuem asparagina na posição 80
KIR3DL1	Alótipos do HLA-A e HLA-B que possuem o epítipo sorológico Bw4 determinado por motivos de sequência nas posições 77-83
KIR3DL2	Complexos do HLA-A3 e HLA-A11 com um peptídeo específico do vírus Epstein-Barr
LILRB1	Todos HLA classe I

**Figura 10.37** Especificidades dos receptores de células NK pelo HLA de classe I. Os receptores variam na amplitude da sua especificidade. Em uma extremidade do espectro está o LILRB1, que se liga a um epítipo conservado do HLA de classe I; na outra extremidade está o KIR3DL2, que é semelhante a um receptor de células T  $\alpha:\beta$  na sua especificidade limitada para uma combinação de um peptídeo viral e um de dois alótipos do MHC de classe I estruturalmente similares.



**Figura 10.38** Aquisição de receptores inibidores para o MHC de classe I próprio pelas células NK. No desenvolvimento da célula NK, o receptor inibidor CD94:NKG2A, com uma ampla especificidade para o MHC de classe I, é o primeiro receptor a ser expresso. Subsequentemente, a família dos genes KIR é expressa. As células NK expressam diferentes combinações de KIRs. Se um dos KIRs expressos pela célula NK reage com o MHC de classe I próprio, a célula NK retém a expressão do CD94:NKG2A como seu único receptor inibidor para o MHC de classe I próprio (quadro superior da direita). Se um ou mais KIRs expressos pela célula NK reagirem com o MHC de classe I próprio então, normalmente, mas não sempre, a célula interrompe a expressão do CD94:NKG2A para usar o KIR como receptor inibidor para o MHC de classe I próprio.

ceptor inibidor que interage com moléculas do MHC de classe I próprias. Se um dos KIRs inibidores expressos pela célula NK assim o fizer, então o CD94:NKG2D pode realizar essa função. Se uma célula NK possuir KIRs que interagem com moléculas do MHC de classe I próprias, elas são coexpressas com o CD94:NKG2D ou, como ocorre mais com mais frequência, a expressão de CD94:NKG2D é interrompida.

O reconhecimento de moléculas do MHC próprias pelos receptores inibidores de células NK possui duas funções: primeiro, assegura que as células NK sejam impedidas de atacar as células saudáveis; segundo, a magnitude dessa repressão determina a força com a qual uma célula NK atacará as células infectadas nas quais a expressão do MHC de classe I esteja comprometida. A interação do CD94:NKG2A com moléculas do MHC de classe I próprias é similar em todos os indivíduos, enquanto que as interações dos KIRs com moléculas do MHC de classe I são bastante variáveis. Para indivíduos com certos tipos de HLA, as interações inibidoras dos KIRs com moléculas do MHC de classe I são consideravelmente maiores do que aquelas do CD94:NKG2A.

## 10-28 Células T que reconhecem antígenos lipídicos protegem contra infecção por micobactérias

As micobactérias, incluindo aquelas que causam tuberculose e lepra, produzem vários lipídeos e glicolipídeos incomuns que não são produzidos pelas células humanas. Na resposta à infecção por micobactérias, esses lipídeos incomuns servem como antígenos-alvo para células T CD4 e células T CD8 efetoras que expressam um amplo leque de receptores  $\alpha:\beta$ . O que esses receptores possuem em comum é o reconhecimento dos antígenos lipídicos apresentados por CD1a, Cd1b, ou Cd1c, um grupo de glicoproteínas semelhantes ao MHC de classe I associadas a microglobulina  $\beta_2$  que não são nem polimórficas nem codificadas dentro do MHC. A família gênica CD1 está no cromossomo 1. O sítio de ligação ao antígeno formado pelos domínios  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  de CD1 não é uma fenda, como nas moléculas do HLA-A, B e C, mas dois ou mais canais hidrofóbicos que se localizam abaixo da superfície da proteína. As longas cadeias alquil hidrofóbicas dos antígenos glicolipídicos, assim como o monomicolato de glicose apresentada por CD1b (Figura 10.39), se encaixam nesses canais, deixando o grupamento cabeça hidrofílico do lipídeo se salientar e fazer contato com o receptor de célula T. As isoformas de CD1 diferem em número e comprimento dos canais, o que permite que cada um deles apresente diferentes grupos de antígenos lipídicos. O lipídeo ligado é necessário para a integridade da estrutura de CD1, e na ausência de lipídeos derivados de patógenos, as moléculas CD1 se agrupam com lipídeos próprios.

**Figura 10.39** A estrutura química do monomicolato de glicose, um antígeno glicolipídico da bactéria *Mycobacterium phlei*. Esse antígeno glicolipídico faz parte da parede celular de *M. phlei*. Ele é apresentado para as células T  $\alpha:\beta$  por CD1b. Suas propriedades físicas e químicas são muito diferentes daquelas dos antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC de classe I. Como grande parte do antígeno glicolipídico não é detectada pelo receptor de célula T, mas está escondida nos canais hidrofóbicos da molécula do MHC de classe I, as células estimuladas por um antígeno glicolipídico farão uma reação cruzada com outros lipídeos relacionados estruturalmente que possuem grupamentos cabeça hidrofílicos similares.

A expressão de CD1a, CD1b e CD1c é restrita para os tipos celulares que são infectados por micobactérias, como células dendríticas e monócitos ativados, e para timócitos corticais. A expressão nos timócitos permite que as células T com receptores que se ligam muito fortemente a CD1 sejam eliminadas no timo por seleção negativa. Como as micobactérias ingeridas se alojam nas vesículas intracelulares, os lipídeos micobacterianos normalmente estarão presentes nos endossomas. Primeiro, as moléculas CD1 se agrupam no retículo endoplasmático, normalmente em combinação com um lipídeo próprio, e então viaja para a superfície celular. A CD1 da superfície celular pode sofrer endocitose nas vesículas cobertas por clatrina e ser levada para os endossomas e compartimento do MHC de classe II, onde o lipídeo próprio ligado pode ser trocado por um lipídeo derivado do patógeno antes que CD1 retorne para a superfície celular (Figura 10.40). A resposta das células T  $\alpha:\beta$  a lipídeos apresentados por CD1 desenvolve poderosas células T efetoras que secretam citocinas inflamatórias e matam células infectadas e células de memória que fornecem imunidade de longa duração.

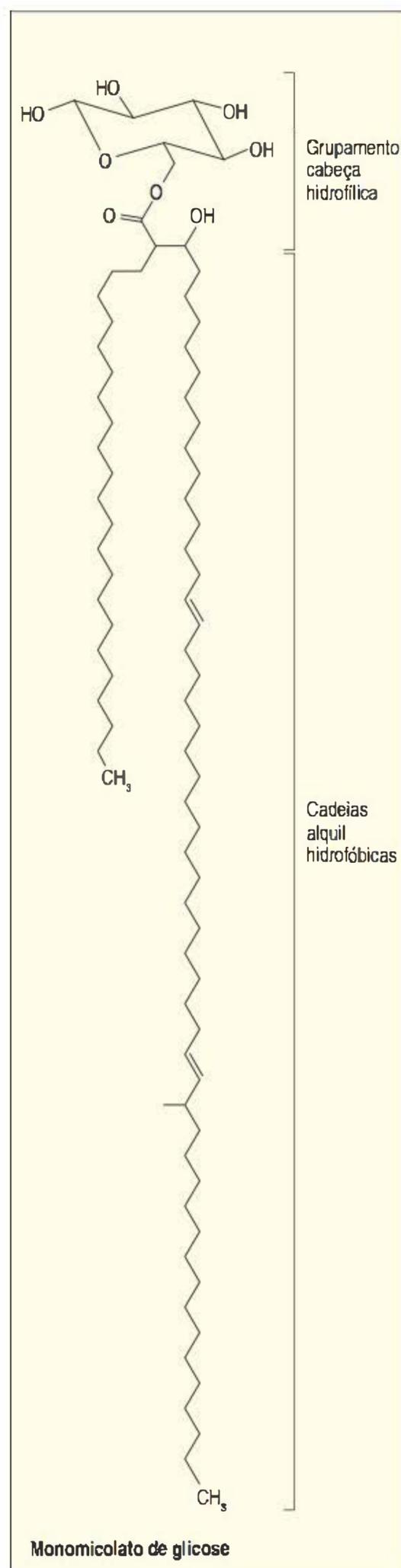
### 10-29 Células NKT são células da imunidade inata que expressam receptores de célula T $\alpha:\beta$

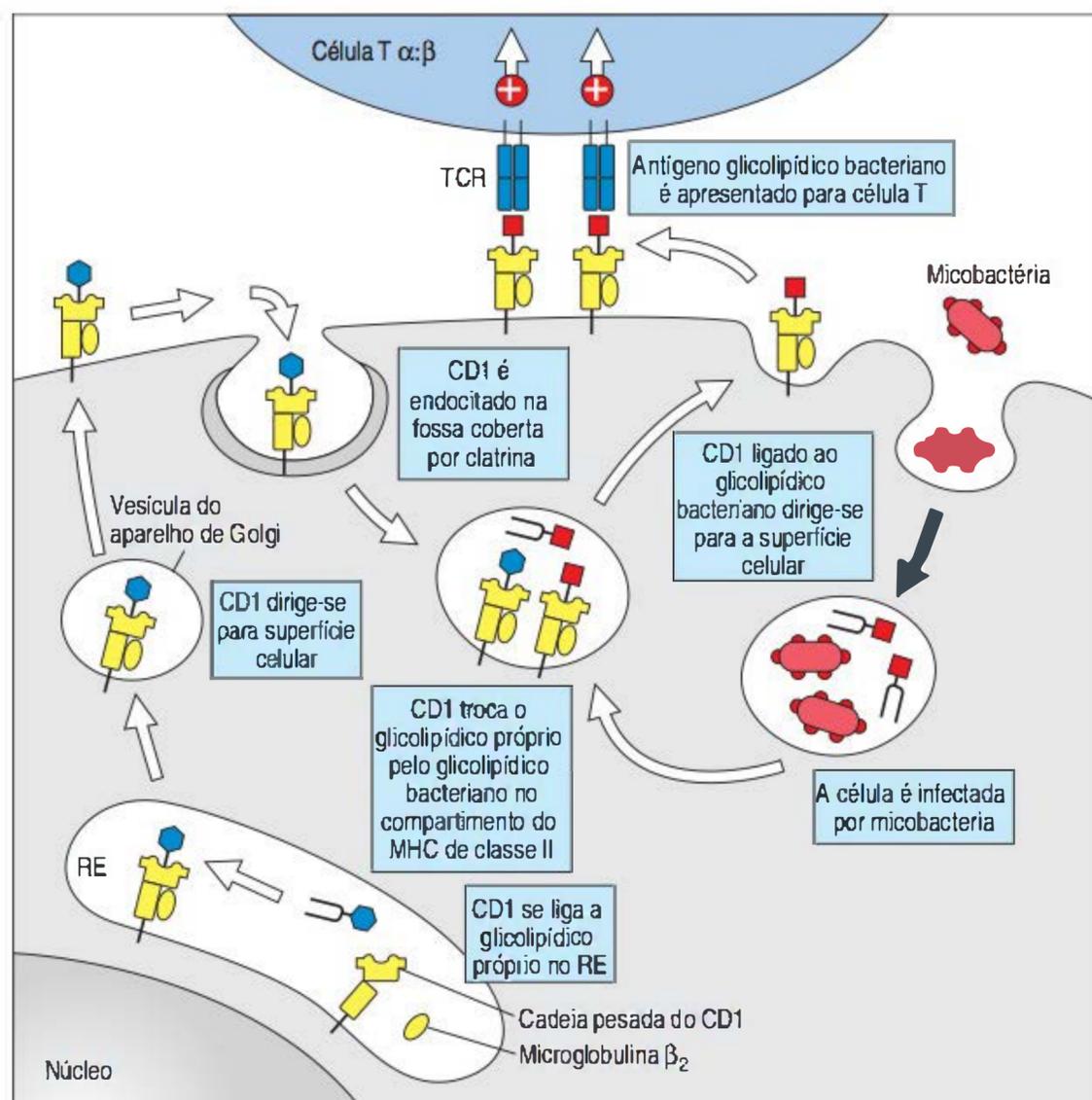
CD1d, a quarta isoforma de CD1, é funcionalmente diferente das outras isoformas. Assim como as outras, CD1d é especializada na apresentação de antígenos lipídicos, mas diferente delas, ela é expressa por células epiteliais em vários tecidos, incluindo intestino, fígado, pâncreas, útero, timo e tonsilas. A CD1d também apresenta antígenos lipídicos de uma ampla variedade de patógenos. A CD1d não apresenta antígenos para células T  $\alpha:\beta$  convencionais, mas para um subgrupo de células, chamadas de células NKT, que expressam uma variedade de receptores de células NK, assim como um receptor de célula T  $\alpha:\beta$ . Dominando a população de células NKT estão células expressando receptores que carregam cadeias  $\alpha$  produzidas a partir do mesmo arranjo V<sub>24</sub>-J<sub>8</sub>, associado a uma variedade de cadeias  $\beta$ . Assim como as células  $\gamma:\delta$ , as células NKT podem responder rapidamente a uma infecção, não geram resposta de memória, são restritas no repertório de receptores e participam na resposta imune inata.

As células NKT podem entrar nos locais de infecção, onde suas interações com células dendríticas carregadas de patógenos levam à mútua ativação. A secreção aumentada de IFN- $\gamma$  e a regulação positiva do ligante CD40 pelas células NKT induzem uma expressão aumentada de IL-12 pelas células dendríticas, que ativam as células NKT. Isso ajuda a iniciar a resposta inflamatória e o recrutamento de neutrófilos, células NK e monócitos para o local da infecção.

### Resumo

As células T  $\gamma:\delta$  possuem um papel complementar, diferente das células T  $\alpha:\beta$ , na resposta imune. Os loci TCR $\gamma$  e TCR $\delta$  têm menos segmentos gênicos V do que os loci TCR $\alpha$  e TCR $\beta$ , e o rearranjo gênico não é utilizado para criar uma vasta diversidade de receptores, mas sim para produzir uma variedade relativamente limitada de receptores contra grupos amplos de antígenos microbianos. Esses receptores são expressos por grandes números de células que podem ser ativadas rapidamente na resposta primária à infecção. A subclasse B-1 de células B possui um papel análogo àquele das células T  $\gamma:\delta$ . As células NK são linfócitos citotóxicos potenciais que não





**Figura 10.40** O CD1 viaja tanto através do retículo endoplasmático como das vesículas endocíticas para se ligar a antígenos glicolipídicos. Motivos de sequências nas caudas citoplasmáticas das moléculas CD1 permitem que elas viajem do retículo endoplasmático (RE) através do Aparelho de Golgi para a membrana plasmática e então recirculem da membrana plasmática em vesículas endossomais para o compartimento do MHC de classe II e de volta para superfície celular. Por esse processo, o CD1 é ligado a um lipídeo ou glicolípido. No exemplo mostrado, ele uma célula infectada com micobactéria, o CD1 primeiro se une a um glicolípido próprio (em azul) no retículo endoplasmático, e esse é trocado por um antígeno glicolípido da micobactéria (em vermelho) no compartimento do MHC de classe II. Os complexos de antígeno glicolípido da micobactéria e o CD1 então dirigem-se para a superfície celular para se ligar aos receptores  $\alpha:\beta$  de uma célula T específica, que é estimulada para matar a célula infectada pela micobactéria. Dentro do compartimento do MHC de classe II estão mecanismos para troca dos glicolípídeos ligados por CD1.

rearranjam seus genes de imunoglobulinas e receptores de células T, mas possuem várias similaridades com as células T CD8, incluindo a regulação do seu desenvolvimento e a função efetora por moléculas do MHC de classe I. Enquanto as células T citotóxicas CD8 são bastante sensíveis a peptídeos estranhos ligados por moléculas do MHC de classe I, reconhecendo assim o “próprio alterado”, as células NK são sensíveis à perda da expressão do MHC de classe I e reconhecem o “próprio ausente”. As funções da célula NK são reguladas por receptores inibidores que reconhecem moléculas do MHC de classe I, que contrastam com a função ativadora do reconhecimento do MHC de classe I pelo receptor de célula T e correceptor nas células T CD8. As infecções bacterianas intracelulares selecionaram uma terceira via de apresentação de antígeno via família CD1 de moléculas semelhantes ao MHC de classe I. Essa apresenta antígenos lipídicos e glicolipídicos às células T  $\alpha:\beta$  e a células NKT. As células NKT expressam receptores NK e um grupo restrito de receptores de células T  $\alpha:\beta$  e atuam na resposta imune inata. Os linfócitos da imunidade inata – células T  $\gamma:\delta$ , células NK e células NKT – interagem com células dendríticas nos locais de inflamação e ajudam a determinar se e quando a resposta imune inata deveria recrutar a resposta imune adaptativa.

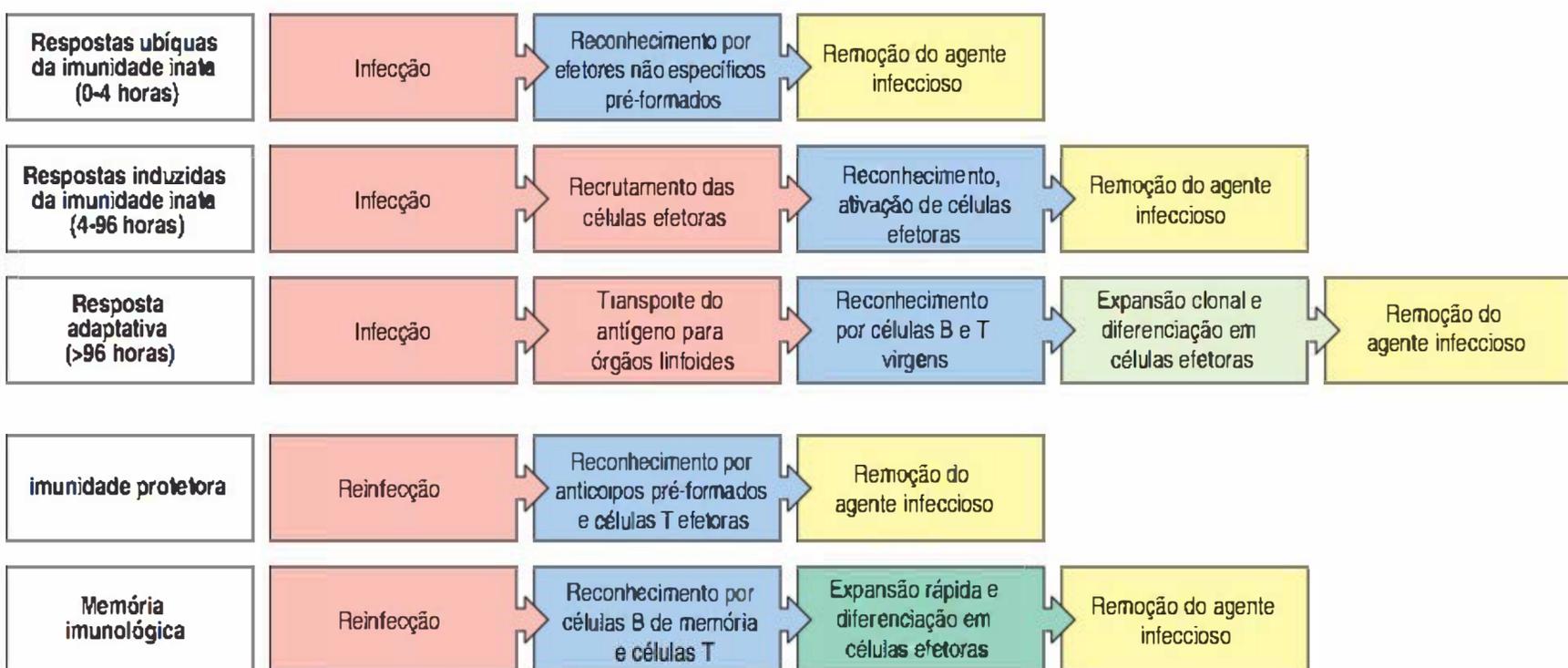
## Resumo do Capítulo 10

O baço e a maioria dos linfonodos proporcionam a resposta imune adaptativa contra infecções do sangue e tecidos conjuntivos que se encontram em todos os órgãos e tecidos do corpo humano. Tais infecções podem resultar de feridas, originadas de acidentes ou ataque malevolente, que rompem a barreira protetora da pele e fornecem a oportunidade para invasão por micróbios. Também podem resultar de patógenos que invadem a superfície mucosa, mas então viajam para outros tecidos para estabelecer sua infecção, como vários vírus. Essas infecções são encontradas com uma resposta imune altamente inflamatória e de curta duração que tem por objetivo eliminar o patógeno e reparar os tecidos danificados.

Essa forma de resposta agressiva e destruidora não é a defesa de escolha das superfícies mucosas, que constituem os locais de interação mais extensos do corpo humano com o meio externo e o universo microbiano. Essas interfaces maiores, como o revestimento do intestino e do trato respiratório, não são consideradas barreiras físicas como a pele, mas tecidos delicados que comunicam materiais vitais e informação entre o meio e o corpo.

Os patógenos exploram essas funções de comunicação para conseguir invadir o corpo. Além da complexidade na defesa do intestino está a vasta população de organismos comensais que precisam ser controlados, mas não deveriam ser destruídos. A defesa das superfícies mucosas é montada por seus próprios tecidos linfoides secundários dedicados, que fornecem a imunidade das mucosas. Embora os mecanismos básicos da imunidade das mucosas lembrem aqueles usados em outros locais do corpo, as estratégias da imunidade das mucosas são bastante diferentes daquelas que trabalham para a imunidade sistêmica. Uma resposta imune não inflamatória crônica e sutil é mantida por tecidos linfoides secundários embebidos na mucosa. O objetivo geral não é eliminar todos os micro-organismos encontrados, mas mantê-los no seu local e lidar com aqueles que penetram a mucosa.

A maioria das infecções é eliminada com eficiência pela resposta imune inata e não leva à doença nem à incapacitação. Na minoria das infecções que escapa da imunidade inata e se espalha a partir do seu ponto de entrada, o patógeno então encara as forças combinadas das imunidades inata e adaptativa. O tempo necessário para a resposta imune adaptativa primária se desenvolver é o período em que o organismo está mais vulnerável e durante o qual as infecções podem progredir até o ponto de causar doença, dano ou mesmo a morte. Essa demora, enquanto os patógenos estão em vantagem e podem ser transmitidos para outras pessoas, é responsável em grande parte pela devastação causada por infecções epidêmicas. Entretanto, a maioria das infecções nunca alcança esse estágio, mas elas são terminadas com sucesso pelos sistemas de reconhecimento específicos e adaptáveis da imunidade adaptativa. Uma recuperação com sucesso de uma doença infecciosa e o desenvolvimento consequente da memória imunológica fornecem ao corpo uma intensificação das defesas que irão repelir futuros ataques do agente (Figura 10.41). Uma vez que um estado de imunidade tenha sido estabelecido, um encontro subsequente com o pa-



**Figura 10.41 A resposta imune a um patógeno.** A resposta imune inata pode ser dividida em mecanismos que iniciam imediatamente com a infecção, por exemplo, a ativação do complemento e fagocitose do macrófago e aquelas induzidas dentro de poucas horas pelas citocinas inflamatórias. As funções efetoras da imunidade adaptativa começam a funcionar apenas após 4 dias ou mais.

No período após o término de uma infecção, as células e moléculas efetoras produzidas na resposta primária continuam a fornecer imunidade protetora, mas diminuem gradualmente. Após algum tempo, a memória imunológica permite que a potência da resposta secundária ultrapasse a resposta primária.

tógeno provoca um ataque mais forte e mais rápido, que elimina o patógeno do corpo antes que a infecção possa se estabelecer.

A imunidade inata evoluiu antes da imunidade adaptativa. Assim, desde o início, os mecanismos da imunidade adaptativa têm usado e melhorado aqueles da imunidade inata. Como vimos, muitas das células e moléculas da imunidade inata continuam a trabalhar pela resposta imune adaptativa. Durante os últimos 400 milhões de anos as imunidades inata e a adaptativa têm coevoluído, e certas características que associamos à imunidade adaptativa têm sido incorporadas na imunidade inata. As células T  $\gamma\delta$ , células B1 e células NKT são linfócitos da resposta da imunidade inata, que utilizam seus genes em rearranjo para produzir receptores que na sua especificidade limitada e de reação cruzada lembram os receptores da imunidade inata. A atividade das células NK, os principais linfócitos da imunidade inata, é controlada por receptores invariantes para as moléculas do MHC de classe I altamente polimórficas, componentes do sistema imune que normalmente são considerados parte do alicerce da imunidade adaptativa. As antigas distinções entre imunidade inata e adaptativa estão se tornando cada vez menos evidentes.

## Questões

**10-1** Explique como os tecidos linfoides secundários das mucosas são (A) similares e (B) diferentes dos tecidos linfoides secundários em outros locais do corpo (o sistema imune sistêmico).

**10-2** Por que crianças que tiveram suas tonsilas ou adenoides removidas respondem com menos eficiência à vacina oral contra poliomielite do que as crianças que ainda possuem esses tecidos?

**10-3** Descreva duas maneiras nas quais as células dendríticas capturam o antígeno a partir do intestino para apresentação aos linfócitos T.

**10-4** De que maneira os macrófagos na mucosa intestinal (A) são semelhantes e (B) diferentes dos macrófagos em outros locais anatômicos?

**10-5** Descreva a rota que um linfócito T ativado na placa de Peyer segue, iniciando com um linfócito T virgem em uma vênula endotelial superior e terminando com um linfócito T efetor na lâmina própria.

**10-6** Identifique quatro locais onde a IgA secretora pode se ligar a antígenos no tecido da mucosa e dar o destino ao antígeno pela ligação à IgA secretora.

**10-7** Qual propriedade do sistema imune de mucosa permite que o leite materno contenha anticorpos contra micro-organismos encontrados no intestino e outros tecidos das mucosas? Explique sua resposta.

**10-8** Explique por que indivíduos que possuem a condição de deficiência de IgA seletiva não sucumbem a infecções repetidas através das superfícies mucosas.

**10-9** Descreva quatro ações para células efectoras  $T_H2$  que fornecem proteção contra infecções por helmintos intestinais que levam à expulsão dos parasitos do trato gastrointestinal.

### 10-10

- Dê, no mínimo, duas razões por que as células B de memória respondem mais rapidamente do que as células B virgens ao antígeno.
- Agora faça o mesmo para células T de memória *versus* células T virgens.

**10-11** Explique (A) por que apenas as células B de memória, e não as células B virgens, participam nas respostas imunes

secundárias contra determinados patógenos e (B) por que isso é vantajoso para o hospedeiro.

**10-12** Explique por que a supressão das células B virgens nas respostas imunes secundárias é vantajosa na luta contra o vírus do sarampo, mas desvantajosa na luta contra vírus Influenza.

**10-13** Explique brevemente como a memória imunológica funciona (A) a curto prazo e (B) a longo prazo.

**10-14** Células NK possuem receptores ativadores e inibidores nas suas superfícies.

- Qual propriedade das células NK esses receptores ativam ou inibem, respectivamente? Explique sua resposta.
- Como as células NK usam esses receptores para reconhecer e eliminar as células infectadas por vírus?
- Por que as ações das células NK são categorizadas como imunidade inata, e o que sabe-se sobre sua especificidade por moléculas MHC de classe I?

### 10-15

- Descreva o ligante para o receptor de célula NK CD94:NKG2A.
- Por que a concentração desse ligante sobre a célula-alvo é uma medida eficaz da presença ou ausência de moléculas do MHC de classe I?
- Por que esse ligante é considerado um mecanismo amplo para detecção de células não saudáveis, pela célula NK, que é relativamente insensível aos polimorfismos do MHC de classe I?

**10-16** Fátima Ahmed, uma imigrante recente do Sudão, 25 anos, é levada a um obstetra por seu esposo Samir para a primeira visita, com cerca de 38 semanas de gestação. Essa é a primeira gestação de Fátima, e ela e a criança estão com saúde excelentes. Ela não teve nenhum cuidado pré-natal, com medo que se sua condição fosse revelada, e ela não obtivesse permissão para entrar nos Estados Unidos. Ela foi acompanhada semanalmente pelo seu médico e teve sua filha saudável sem complicações 18 dias depois. A justificativa para o obstetra administrar RhoGAM após o parto é:

- Fátima é  $Rh^+$  e o bebê é  $Rh^-$ .
- Fátima é  $Rh^-$  e o bebê é  $Rh^+$ .
- Fátima é  $Rh^+$  e Samir é  $Rh^-$ .
- Samir é  $Rh^-$  e o bebê é  $Rh^-$ .
- Fátima é  $Rh^-$  e o bebê é  $Rh^-$ .



Mosquito, o inseto vetor que transmite o parasito da malária ao se alimentar de sangue humano.

## Capítulo 11

# Falhas nas defesas do organismo

A maioria dos patógenos que ameaçam o organismo humano é impedida de causar uma infecção, e aquelas infecções que efetivamente acontecem são, normalmente, eliminadas por meio da ação das imunidades inata e adaptativa. Nessas situações, há uma forte pressão para que o patógeno desenvolva maneiras de escapar ou destruir a resposta imune. Micro-organismos com tais vantagens competem, com êxito, contra outros patógenos potenciais para explorar os recursos do organismo humano. A primeira parte deste capítulo descreve exemplos de diferentes tipos de mecanismos empregados por esses organismos.

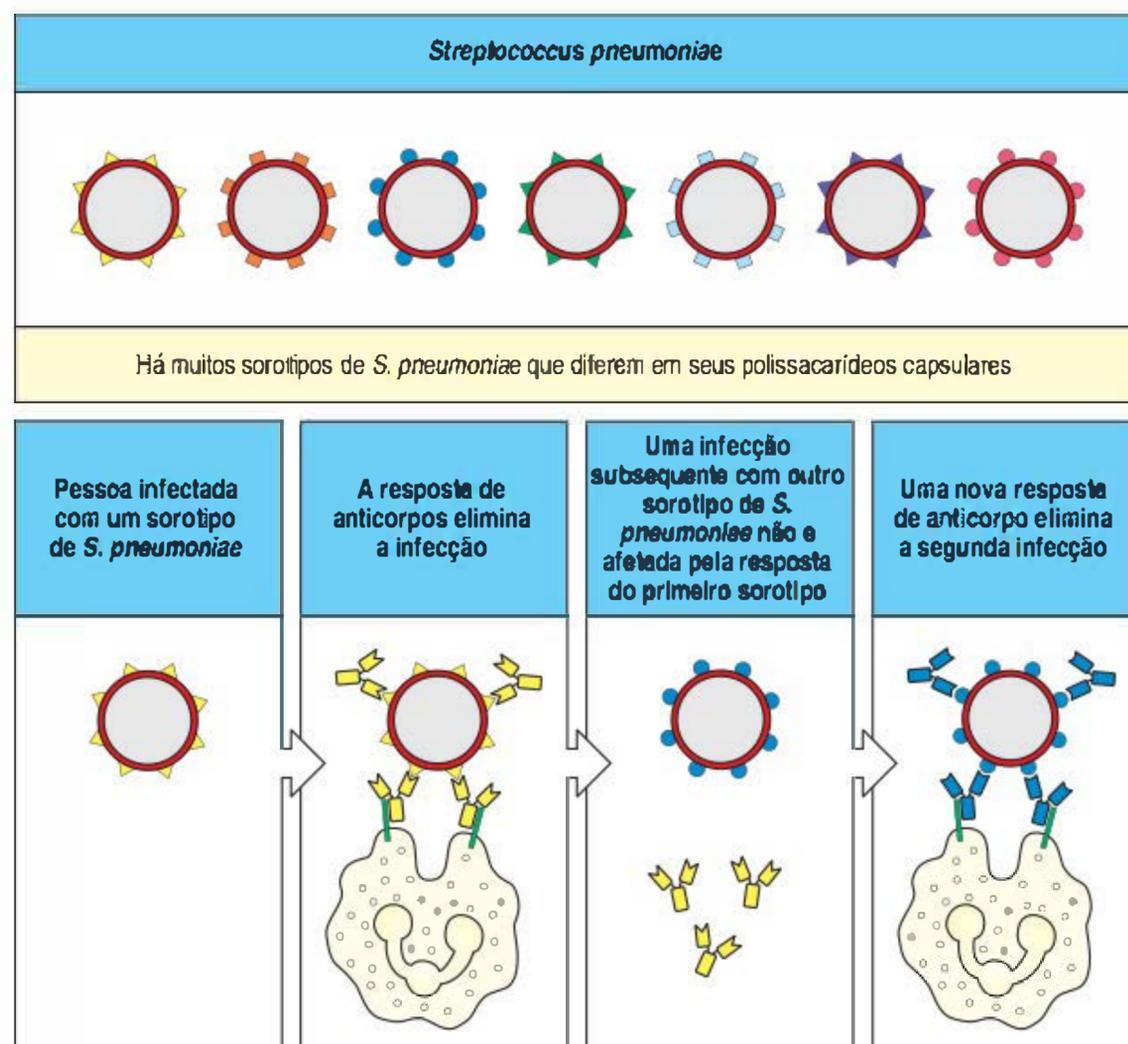
As defesas do organismo contra infecções também podem falhar devido às deficiências herdadas do sistema imune. Algumas deficiências serão descritas na segunda parte deste capítulo. Na população humana existem alelos mutantes para muitos genes que codificam os componentes do sistema imune. Esses genes mutantes causam doenças de imunodeficiência, que variam em severidade dependendo do gene defeituoso. A correlação dos defeitos moleculares nas doenças de imunodeficiência com os tipos de infecções aos quais os pacientes tornam-se vulneráveis revela a eficácia dos vários ramos do sistema imune contra diferentes tipos de patógenos.

Na terceira parte deste capítulo, iremos explorar o relacionamento específico patógeno-hospedeiro que combina o tema das duas primeiras partes deste capítulo. Este está relacionado ao HIV, que é extraordinariamente eficaz tanto em escapar do sistema imune quanto em subvertê-lo. Durante o progresso da infecção, que pode durar décadas, o HIV gradualmente, mas implacavelmente desgasta o sistema imune até incapacitá-lo. A consequência da infecção pelo HIV a longo prazo é que os pacientes tornam-se gravemente imunodeficientes e desenvolvem Aids, uma doença fatal.

### Evasão e subversão do sistema imune pelo patógeno

A resposta imune contra qualquer patógeno envolve interações celulares e moleculares complexas entre o patógeno e seu hospedeiro, e qualquer estágio desta interação pode ser alvo de um patógeno e ser usado para seu próprio benefício. O estudo sistemático do genoma dos patógenos revelou que a maioria, se não a totalidade dos patógenos, possui mecanismos de escape ou de destruição das defesas imunes, e que alguns deles possuem muitos genes envolvidos com esse propósito.





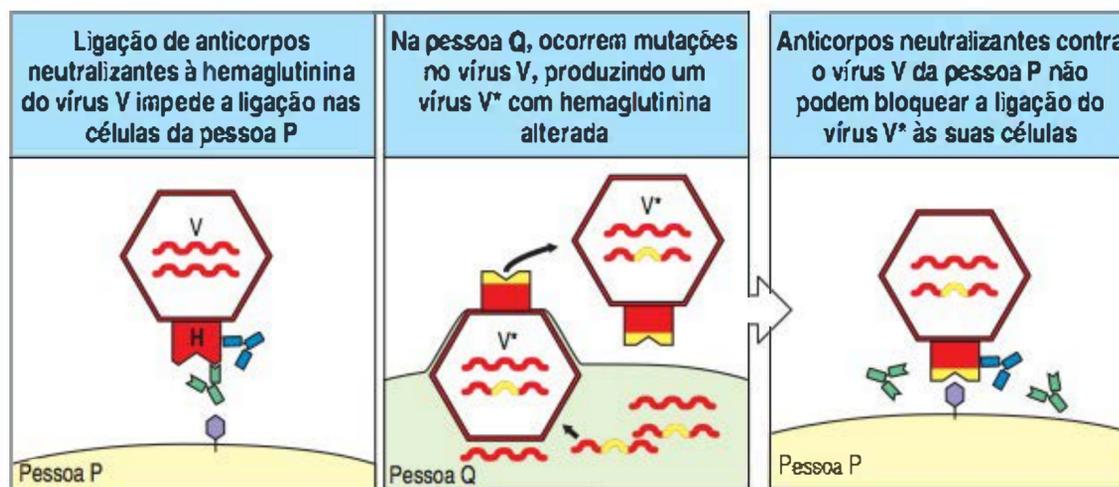
**Figura 11.1** A imunidade protetora contra o *Streptococcus pneumoniae* é sorotipo-específica. Diferentes cepas, ou sorotipos de *S. pneumoniae*, possuem polissacarídeos capsulares antígenicamente distintos, como apresentado no quadro superior. Anticorpos contra os polissacarídeos capsulares opsonizam o patógeno e permitem sua fagocitose. Uma pessoa infectada com *S. pneumoniae* de um sorotipo elimina a infecção com anticorpos específicos para esse sorotipo, como apresentado no quadro inferior. Entretanto, esses anticorpos não possuem efeito protetor quando a mesma pessoa é infectada com *S. pneumoniae* de sorotipo diferente. A segunda infecção só pode ser eliminada por uma nova resposta primária.

### 11-1 Variação genética entre algumas espécies de patógenos previne a eficácia da imunidade a longo prazo

Anticorpos contra macromoléculas da superfície dos patógenos são as fontes mais importantes de imunidade protetora a longo prazo contra muitas doenças infecciosas. Algumas espécies de patógenos escapam de tais proteções, pois existem como numerosas cepas distintas, que diferem em suas macromoléculas antigênicas de suas superfícies externas. Uma delas é a bactéria *Streptococcus pneumoniae*, que causa a pneumonia. Cepas genéticas de *S. pneumoniae* diferem quanto à estrutura de seu polissacarídeo capsular e competem umas com as outras para infectar o homem. Estas cepas, das quais pelo menos 90 são conhecidas, são denominadas **sorotipos**, porque os ensaios sorológicos baseados em anticorpos são usados para definir as diferenças entre elas. Após a eliminação da infecção com um determinado sorotipo de *S. pneumoniae*, o indivíduo irá produzir anticorpos que irão prevenir a infecção por aquele sorotipo, mas não irá impedir a infecção primária por outro (Figura 11.1). O *S. pneumoniae* é uma causa comum de pneumonia bacteriana porque sua variação genética impede que os indivíduos desenvolvam uma memória imune eficaz contra todas as cepas. A variação genética em *S. pneumoniae* evoluiu como resultado da seleção imposta pelo sistema imune dos hospedeiros humanos.

### 11-2 Mutação e recombinação permitem que o vírus influenza escape da imunidade

Alguns vírus também apresentam variação genética, e o vírus influenza é um exemplo bem estudado. Este vírus infecta o epitélio do trato respiratório e passa facilmente de uma pessoa para outra por tosse e espirros. A imunidade protetora contra o vírus influenza é proporcionada principalmente por anticorpos que se ligam a glico-

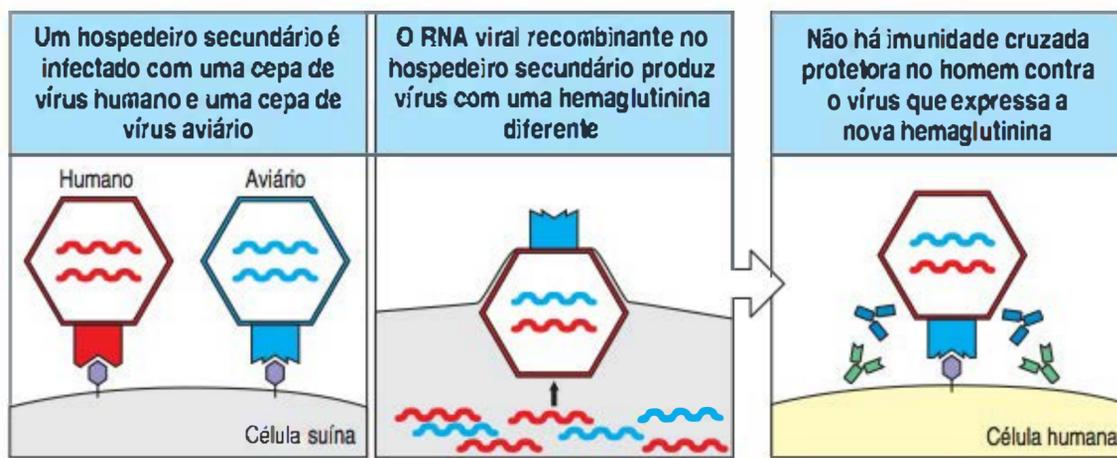


**Figura 11.2** Evolução de novas variantes de influenza por deriva antigênica. Uma pessoa P infectada com a cepa V da influenza produz anticorpos neutralizantes (em verde) contra a hemaglutinina viral, bem como anticorpos contra outros epítomos da proteína (em azul). Quando a pessoa P é infectada posteriormente com esta cepa V, esses anticorpos se ligam à hemaglutinina e impedem a infecção das células pelo vírus (quadro à esquerda). O vírus influenza muta frequentemente, e uma mutação de ponto (em amarelo), no gene da hemaglutinina da cepa V durante uma infecção da pessoa Q, dá origem a cepa V\* (quadro central). Esta deriva antigênica permite que a cepa da influenza V\* infecte as células da pessoa P sem a interferência dos anticorpos previamente produzidos contra a cepa V (quadro à direita). Para que a infecção de P com a cepa V\* seja eliminada, é necessária uma resposta imune primária com a produção de novos anticorpos neutralizantes específicos. Somente a deriva antigênica da hemaglutinina viral está representada; a da neuraminidase, que deriva da mesma forma, não é mostrada. Somente duas das oito moléculas de RNA estão representadas em cada vírus.

proteínas, hemaglutinina e neuraminidase, do envelope viral. Estes anticorpos são produzidos durante a resposta imune primária contra o vírus. O período de infecção primária é curto (1 a 2 semanas), e o vírus é eliminado do sistema por uma combinação entre a imunidade mediada por células e anticorpos. O padrão de infecção do vírus influenza tem como característica causar **epidemias**, em que o vírus se dissemina rapidamente na população local e abruptamente desaparece. A sobrevivência a longo prazo do vírus é assegurada pela produção de novas cepas virais que escapam da imunidade protetora produzida durante a epidemia anterior.

O influenza é um vírus de RNA, com um genoma formado por oito moléculas de RNA. A replicação do RNA é relativamente propensa a erros e produz muitas mutações de ponto onde a seleção pode atuar. Novas cepas virais, que não possuem os epítomos da hemaglutinina ou da neuraminidase, os quais induziram imunidade protetora na epidemia anterior, emergem regularmente e causam epidemias de gripe em invernos alternados. A imunidade protetora de cada indivíduo contra a gripe é determinada pela cepa do vírus contra a qual ele foi inicialmente exposto, o fenômeno conhecido como “pecado antigênico original” (ver Seção 10-9, p. 310). O histórico de infecção por determinada cepa do vírus difere dentro de cada população, basicamente de acordo com a idade e, assim, há subpopulações de pessoas com graus variados de imunidade contra a cepa presente do vírus. As pessoas que irão sofrer mais em um determinado período serão aquelas cuja imunidade protetora foi perdida porque uma nova mutação está presente na cepa corrente. Este tipo de evolução do influenza, que causa uma doença epidêmica relativamente leve e limitada, é denominada **deriva antigênica** (Figura 11.2).

Em contraste, a cada 10 a 50 anos surge um vírus influenza estruturalmente muito distinto de seus predecessores, que é capaz de infectar quase toda população humana. Além da rápida e ampla disseminação capaz de causar uma **pandemia** (epidemia mundial), alguns vírus causam doença mais severa e maior mortalidade do que aqueles que surgem por deriva antigênica. As cepas de influenza que causam pandemias são vírus recombinantes que receberam parte do seu RNA genômico de um vírus da gripe aviária e o restante do vírus da gripe humana. Nessas cepas recombinantes, a hemaglutinina e/ou a neuraminidase são codificadas por moléculas de RNA de origem do vírus aviário e são antigenicamente muito diferentes daquelas contra as quais as pessoas produziram imunidade protetora. Novas cepas pandêmicas com frequência surgem em regiões do sudoeste da Ásia onde os produtores vivem muito próximos aos seus animais domésticos, como porcos, galinhas e patos. Uma teoria é que os vírus recombinantes surgem em porcos, os quais se infectam, simultaneamente, com o vírus aviário e o humano. Se tais recombinantes voltarem para a população humana, eles terão grande vantagem competitiva e, abrangendo completamente a população humana, irão, rapidamente, substituir a outra cepa de influenza. Os vírus influenza recombinantes podem, similarmente, abranger toda a população de aves e são muito temidos pelos donos de aviários. Esse modo de evolução é denominado **mudança antigênica** (Figura 11.3).



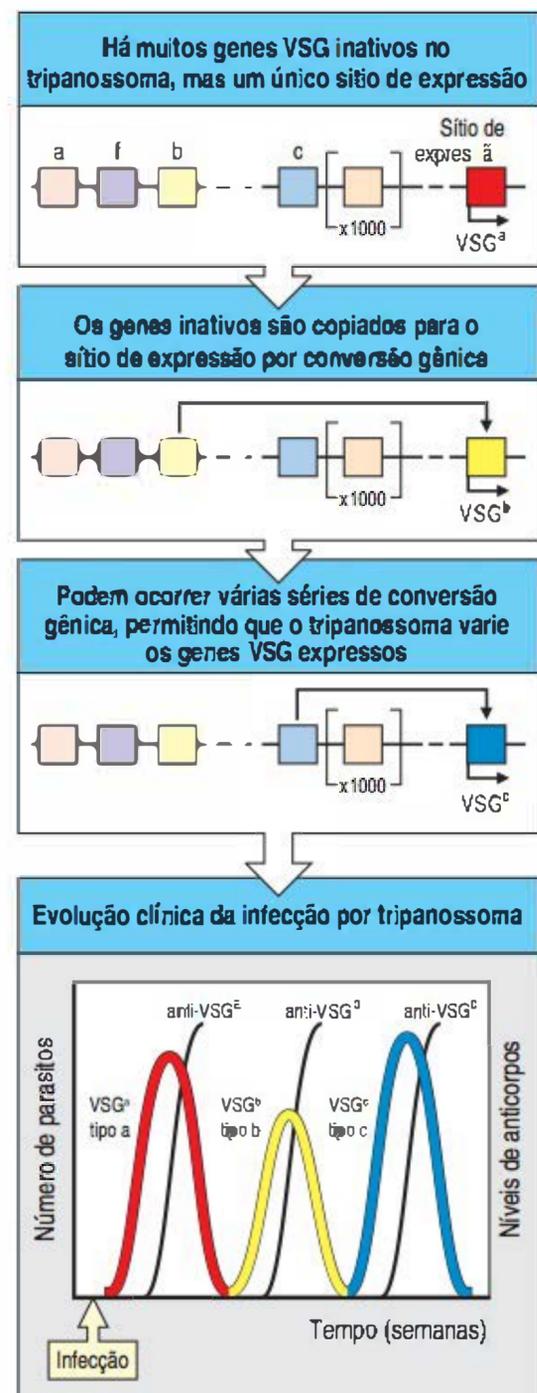
**Figura 11.3** Evolução de novas variantes de influenza por mudança antigênica. O vírus Influenza humano (em vermelho) e o vírus influenza aviário (em azul) infectam simultaneamente uma célula em um hospedeiro secundário, um suíno (quadro à esquerda), em que seus segmentos de RNA tornam-se rearranjados, produzindo um vírus recombinante (quadro central). O vírus recombinante expressa hemaglutinina de origem aviária que é antigênicamente diferente da daquele do vírus original humano. O vírus recombinante infecta facilmente o homem porque seus anticorpos protetores contra a hemaglutinina original não podem se ligar à nova hemaglutinina (quadro à direita).

### 11-3 Tripanossomas usam o rearranjo gênico para alterar seus antígenos de superfície

Mutações e recombinação não são as únicas maneiras pelas quais os patógenos podem alterar a forma com que se apresentam ao sistema imune. Determinados protozoários mudam regularmente seus antígenos de superfície pelo processo de rearranjo gênico, sendo os exemplos mais notáveis os tripanossomas africanos (p. ex., o *Trypanosoma brucei*), que causam a doença do sono. O ciclo de vida dos tripanossomas envolve mamíferos e insetos hospedeiros. A picada de insetos transmite os tripanossomas para o homem, no qual os parasitos replicam nos espaços extracelulares. A superfície dos tripanossomas é formada por glicoproteínas, com inúmeras variantes, cada uma codificada por um gene distinto. O genoma do tripanossoma contém mais de 1.000 genes que codificam essas **glicoproteínas variáveis de superfície (VSGs, de variable surface glycoprotein)**. Em um determinado momento, um único tripanossoma produz somente uma forma de VSG. Isso ocorre porque o rearranjo de um gene VSG em um único local do genoma, o sítio de expressão, é necessário para sua expressão. Os rearranjos ocorrem por um processo de conversão gênica no qual o gene do sítio de expressão é eliminado e substituído por uma cópia de um gene diferente, porém homólogo (Figura 11.4). A grande maioria dos tripanossomas de rápida replicação, que surgem após uma infecção inicial, irá expressar a mesma forma dominante da VSG. Entretanto, uma pequena minoria terá alterado o gene VSG expresso e agora irá expressar outras formas. O hospedeiro produz uma resposta de anticorpos contra a forma dominante da VSG, mas não contra as formas minoritárias. A eliminação dos tripanossomas que expressam a variante dominante, mediada por anticorpos, facilitará o crescimento daqueles que expressam as formas minoritárias, dentre as quais uma irá dominar a população de tripanossomas. Ainda, o número de tripanossomas que expressam uma nova forma dominante será suficiente para estimular uma resposta de anticorpos, que irá eliminar a nova forma dominante. Por sua vez, isso permitirá que outra forma domine e que o ciclo continue.

Este mecanismo de evasão imune faz com que as infecções por tripanossomas produzam um ciclo vicioso no número de parasitos em uma pessoa infectada (ver Figura 11.4, quadro inferior). Este ciclo vicioso de produção de anticorpos e eliminação do antígeno leva a uma grande deposição de complexos imunes e inflamação.

**Figura 11.4** A variação antigênica apresentada pelos tripanossomas africanos permite que eles escapem da imunidade adaptativa. No quadro superior, o gene VSG<sup>a</sup> (apresentado em vermelho) está no sítio de expressão, e os genes VSG<sup>b</sup> (em amarelo) e VSG<sup>c</sup> (em azul) estão inativos. No segundo quadro, a conversão gênica substituiu o gene VSG<sup>a</sup> com o gene VSG<sup>b</sup> no sítio de expressão; no terceiro quadro, VSG<sup>c</sup> substituiu VSG<sup>b</sup> no sítio de expressão. O quadro inferior mostra como a resposta de anticorpos do paciente (linhas pretas finas) contra as proteínas VSG selecionam as variantes de baixa frequência e causam um ciclo onde as populações do parasito (linhas vermelhas, amarelas e azuis) alternam entre expansão e queda após algumas semanas.



O dano neurológico ocorre e eventualmente leva ao coma, a chamada doença do sono. As infecções por tripanossomas são o principal problema de saúde pública para o homem e para o gado em grande parte da África. Certamente, em grande parte, porque na África, os tripanossomas das populações selvagens de animais de caça ainda sobrevivem, pois esses não foram substituídos por gado domesticado. A malária, outra doença causada por um parasito protozoário que escapa da imunidade variando seus antígenos de superfície, é também uma das principais causas de mortalidade humana na África equatorial.

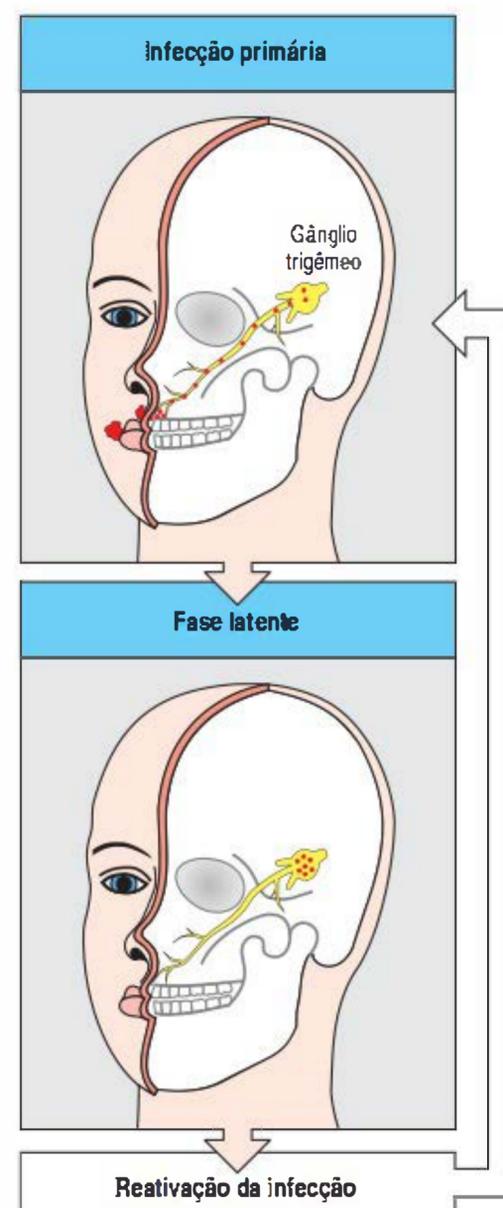
A conversão gênica permite que estratégias similares de variação antigênica sejam empregadas por várias espécies de bactérias cuja capacidade de escapar do sistema imune humano tornou-as patógenos bem-sucedidos e um importante problema de saúde pública. A *Salmonella typhimurium*, uma causa comum de intoxicação alimentar, pode alternar a expressão de duas flagelinas antigenicamente distintas, que são as proteínas do flagelo bacteriano. Isso ocorre por uma inversão reversível de parte do promotor de um gene da flagelina, que inativa este gene e permite a expressão de um segundo gene. A *Neisseria gonorrhoeae*, que causa a doença disseminada e sexualmente transmissível gonorreia, possui diversos antígenos variáveis, sendo o mais impressionante a proteína pilina, um componente do pili adesivo da superfície bacteriana. Como as VSGs dos tripanossomas africanos, a pilina é codificada por uma família de genes variáveis, sendo que somente um deles é expresso em um determinado momento. Diferentes versões do gene da pilina introduzidos no sítio de expressão produzem uma população minoritária de bactéria variante. Quando a resposta imune do hospedeiro exercer pressão sobre o tipo dominante, outro estará pronto para tomar seu lugar.

#### 11-4 Herpesvírus persistem no hospedeiro humano ocultando-se da resposta imune

Para eliminar uma infecção estabelecida, as células infectadas devem ser mortas pelas células T CD8 citotóxicas. Para que isso ocorra, alguns dos peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I na superfície das células infectadas devem ser de origem viral, uma condição facilmente cumprida por vírus de rápida replicação, como o da gripe. Por consequência, as infecções pelo influenza são eficientemente eliminadas por uma combinação do sistema imune de células citotóxicas e anticorpos, sendo que estes últimos neutralizam as partículas virais extracelulares. Em contraste, outros vírus são difíceis de serem eliminados porque entram em um estado quiescente nas células humanas, onde eles não replicam e não produzem peptídeos derivados do vírus em quantidades suficientes para sinalizar sua presença para as células T citotóxicas. O desenvolvimento deste estado de dormência, que é denominado **latência** e não causa doença, é uma estratégia que favorece os herpesvírus. Quando a resposta imune inicial diminuir, o vírus irá reativar, causando um episódio da doença.

O vírus do herpes simples, que causa o herpes labial, inicialmente infecta as células epiteliais e então se dissemina para os neurônios sensoriais da área de infecção. A resposta imune elimina o vírus do epitélio, mas o vírus persiste no estado latente nos neurônios sensoriais. Várias condições de estresse podem reativar os vírus, incluindo a luz solar, infecções bacterianas ou alterações hormonais. Após a reativação, o vírus percorre os axônios dos neurônios sensoriais e reinfecta o tecido epitelial (**Figura 11.5**). A replicação viral nas células epiteliais e a produção dos peptídeos virais re-estimula as células T CD8 que irão matar as células infectadas, criando uma nova lesão. Este ciclo pode se repetir muitas vezes durante a vida do indivíduo. Os neurônios são locais favoráveis para o vírus latente se esconder, pois estas células expressam um número muito pequeno de moléculas do MHC de classe I, reduzindo ainda mais o potencial de apresentação dos peptídeos virais para as células T CD8.

O herpesvírus varicela zoster (também denominado herpes zoster) permanece latente em um ou mais gânglios, principalmente nos gânglios da raiz dorsal, após uma infecção aguda por varicela no epitélio. Estresse e imunossupressão podem reativar o vírus, que percorre o nervo e infecta a pele. A reinfecção causa o reaparecimento das erupções e bolhas, clássicas da varicela. A doença causada pela reativação do



**Figura 11.5** Persistência e reativação da infecção pelo vírus do herpes simples. A infecção inicial ao redor dos lábios é eliminada pela resposta imune, e o dano resultante aos tecidos se manifesta na forma de bolhas (quadro superior). Enquanto isso, os vírus (pequenos pontos vermelhos) entraram nos neurônios sensoriais, por exemplo, aqueles do gânglio trigêmeo, cujos axônios enervam os lábios, onde persistem em um estado latente (quadro inferior). Vários tipos de estresse podem fazer com que os vírus deixem os neurônios e reinfectem o epitélio, reativando a resposta imune e causando novas bolhas. Pessoas infectadas com o vírus do herpes simples apresentam bolhas periodicamente, como resultado desse processo. Durante sua fase ativa, o vírus pode ser passado de uma pessoa para outra.

varicela zoster é normalmente conhecida como cobreiro. Ao contrário do vírus do herpes simples, a reativação do vírus varicela zoster ocorre apenas uma vez na vida.

Um terceiro herpesvírus, que causa infecção persistente, é o vírus Epstein-Barr (EBV), ao qual muitas pessoas são expostas. A primeira exposição na infância causa uma doença semelhante ao resfriado moderado, enquanto que adolescentes e adultos, quando encontram o vírus pela primeira vez, desenvolvem mononucleose infecciosa (também conhecida como febre glandular), uma infecção aguda dos linfócitos B. O EBV infecta as células B ligando-se ao componente CR2 do complexo do correceptor de célula B (ver Figura 9.3, p. 251). A maioria das células B infectadas prolifera e produz vírus, levando à estimulação e à proliferação de células T específicas para o EBV. O resultado é uma grande quantidade de células mononucleares (linfócitos, sendo a maioria células T), o que dá o nome a doença. Após algum tempo, a infecção aguda é controlada pelas células T CD8 citotóxicas, que matam as células B infectadas pelo vírus. Entretanto, o vírus persiste no organismo porque algumas células B tornam-se infectadas de modo latente. Isso envolve a interrupção da síntese da maioria das proteínas virais exceto o EBNA-1, que mantém o genoma viral nessas células. As células infectadas de maneira latente não são alvo do ataque das células T CD8 citotóxicas, porque o proteossoma é incapaz de degradar o EBNA-1 em peptídeos que poderiam se ligar e serem apresentados pelas moléculas do MHC de classe I.

Após a recuperação de uma exposição inicial ao EBV, é pouco comum a ocorrência de reativação do vírus que leve à doença. É provável que as células T CD8 citotóxicas controlem rapidamente as eventuais reativações virais. Em pacientes imunossuprimidos, a reativação do vírus pode causar uma infecção disseminada pelo EBV e as células B infectadas podem sofrer transformação maligna, causando a doença linfoproliferativa de células B.

### 11-5 Determinados patógenos danificam ou desorganizam os mecanismos de defesa imune

Os patógenos também exploram as células do sistema imune que procuram por eles. A *Mycobacterium tuberculosis* recruta a via de fagocitose dos macrófagos para seu próprio benefício. Ao ser fagocitada, a *M. tuberculosis* impede a fusão do fagossoma com o lisossoma, protegendo a si mesma das ações bactericidas do conteúdo lisossomal. Ela então sobrevive e prospera no sistema vesicular celular. Já a *Listeria monocytogenes* escapa do fagossoma para o interior do citoplasma dos macrófagos, onde cresce e se replica. Entretanto, a vida intracitosólica ativa uma resposta de células T CD8 citotóxicas contra a *L. monocytogenes*, que eventualmente elimina a infecção.

O protozoário parasito *Toxoplasma gondii*, que causa a toxoplasmose, cria seu próprio ambiente especializado dentro da célula que infecta. Ele circunda a si mesmo com uma vesícula circundada por uma membrana, que não se funde com outra vesícula ou membrana celular. Tal isolamento impede a ligação dos peptídeos derivados do *T. gondii* às moléculas do MHC e sua apresentação as células T. A espiroqueta *Treponema pallidum*, que causa a sífilis, escapa de anticorpos específicos revestindo a si mesma com proteínas humanas. Essa também é uma estratégia adotada pelo esquistossoma, um helminto parasito.

Entre os quatro grupos de patógenos (ver Figura 1.4, p. 7), os vírus evoluíram os mais variados mecanismos para escapar ou desorganizar as defesas imunes. Isso ocorre porque seu ciclo de vida e replicação depende completamente dos processos metabólicos e biossintéticos das células humanas. As estratégias de autodefesa viral incluem a captura de genes celulares que codificam citocinas ou receptores de citocinas, que quando expressos pelos vírus desviam o sistema imune; a síntese de proteínas que inibem a fixação do complemento; e a síntese de proteínas que inibem o processamento e apresentação de antígeno pelas moléculas do MHC de classe I. Exemplos dos mecanismos de defesa usados pelos herpesvírus e vírus da varíola estão apresentados na [Figura 11.6](#).

Estratégia viral	Mecanismo específico	Resultado	Exemplos de vírus
Inibição da imunidade humoral	Receptor Fc codificado pelo vírus	Bloqueio das funções efetoras dos anticorpos ligados às células infectadas	Herpes simples Citomegalovírus
	Receptor do complemento codificado pelo vírus	Bloqueio das vias efetoras mediadas pelo complemento	Herpes simples
	Proteína de controle do complemento codificada pelo vírus	Inibição da ativação das células infectadas pelo complemento	Vaccinia
Inibição da resposta inflamatória	Receptor de quimiocina homólogo codificado pelo vírus	Sensibiliza as células infectadas para os efeitos de algumas quimiocinas; vantagem desconhecida para o vírus	Citomegalovírus
	Receptor de citocina solúvel codificado pelo vírus, ex., homólogo ao receptor de IL-1, homólogo ao receptor de TNF, homólogo ao receptor de IFN- $\gamma$	Bloqueia o efeito das citocinas inibindo sua interação com os receptores do hospedeiro	Vaccinia Vírus do mixioma de coelho
	Inibição da expressão das moléculas de adesão pelos vírus, ex., LFA-3 e ICAM-1	Bloqueia a adesão dos linfócitos às células infectadas	Vírus Epstein-Barr
	Proteção da ativação do NF- $\kappa$ B por uma curta sequência que mimetiza os TLRs	Bloqueia as respostas inflamatórias ativadas pela IL-1 ou por patógenos bacterianos	Vaccinia
Bloqueio do processamento e apresentação de antígeno	Inibição da regulação positiva do MHC de classe I pelo IFN- $\gamma$	Prejuízo no reconhecimento das células apresentadoras de antígenos pelas células T CD4	Herpes simples Citomegalovírus
	Inibição do transporte de peptídeos pelo TAP	Bloqueio da associação do peptídeo com as moléculas do MHC de classe I	Herpes simples
Imunossupressão do hospedeiro	Citocina homóloga da IL-10 codificada pelo vírus	Inibe os linfócitos T <sub>H</sub> 1 Reduz a produção de IFN- $\gamma$	Vírus Epstein-Barr

**Figura 11.6** Mecanismos pelos quais os herpesvírus e o vírus da varíola subvertem a resposta imune. O vírus do herpes simples, o citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr são herpesvírus. O vírus da vaccinia e o vírus do mixioma de coelho são poxvírus.

Os principais componentes da resposta imune contra as infecções virais são as células NK e as células T CD8, linfócitos eliminadores cujo desenvolvimento e função são dependentes das moléculas do MHC de classe I. Por essa razão, muitos vírus evoluíram mecanismos de subversão para interferir com a síntese e expressão do MHC de classe I. O herpesvírus **citomegalovírus humano (HCMV)** é particularmente rico em tais mecanismos, ele possui 10 proteínas que interferem de diversas maneiras para reduzir a capacidade das moléculas do MHC de classe I em estimular a resposta das células NK e células T CD8 contra as células infectadas com HCMV (**Figura 11.7**). Um grupo destes sabotadores afeta o MHC de classe I causando sua degradação, interferindo com proteossoma, TAP ou tapasina, ou retendo o MHC de classe I no retículo endoplasmático, sendo todos esses mecanismos que impedem a apresentação dos antígenos virais às células T CD8. Tais mecanismos, que reduzem a expressão do MHC de classe I, devem favorecer uma resposta NK contra as células infectadas, que agora estão sem MHC de classe I próprio (ver Capítulo 10). Entretanto, um segundo grupo de sabotadores interfere com os receptores inibidores de células NK CD94:NKG2A e LILRB1, que detectam a ausência do MHC de classe I e com a ativação do receptor NKG2D, que reconhece os ligantes MIC e ULBP.

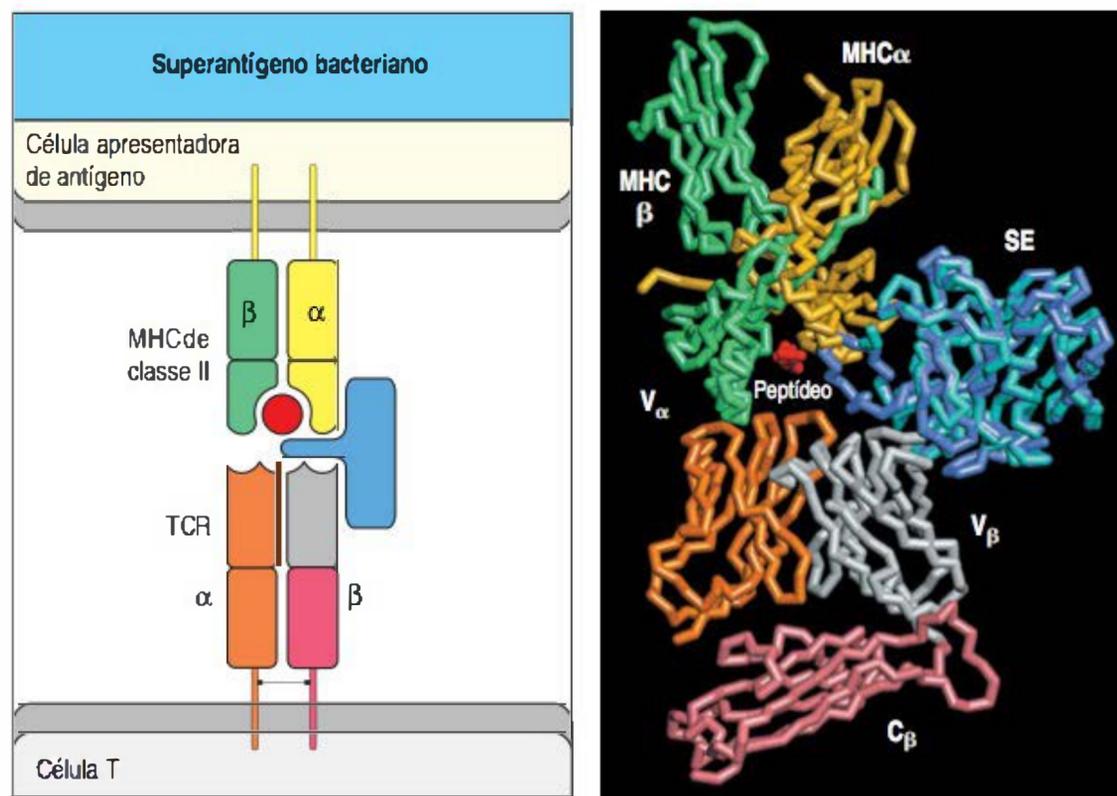
Proteínas do HCMV	Efeito destruidor na resposta imune
US2	Transporta as moléculas do HLA de classe I para os proteossomas do citoplasma
US3	Mantém as moléculas do HLA de classe I no retículo endoplasmático bloqueando a função da tapasina
US6	Inibe a atividade de ATPase e a função da TAP
US10	Se liga a ao HLA de classe I retardando sua saída do retículo endoplasmático para o citoplasma
US11	Leva as cadeias pesadas das moléculas do HLA de classe I recém-sintetizadas para degradação no citoplasma
UL16	Inibe o reconhecimento das células infectadas pelas células NK ligando-se ao ligante ULBP, o ligante para o NKG2D
UL18	Homólogo da cadeia pesada do MHC de classe I que se liga ao receptor LILRB1 das células NK
UL40	O peptídeo líder da UL40 se liga ao HLA E e prejudica a capacidade da CD94:NKG2A de monitorar a expressão do HLA A, B e C
UL83	Bloqueia o acesso ao proteossoma e a produção de peptídeos que se ligam ao MHC de classe I
UL142	Regula negativamente a expressão dos ligantes para o NKG2D, o MIC-A e o MIC-B

**Figura 11.7** O citomegalovírus humano interfere com a expressão das moléculas do MHC de classe I de várias maneiras.

O citomegalovírus humano é um patógeno extremamente bem adaptado que infecta mais da metade da população dos Estados Unidos. Grande parte destas 150 milhões de pessoas não está ciente de sua infecção, porque os vírus causam poucos sintomas durante o início da infecção e após ela podem permanecer em estado latente, quando é facilmente controlado pelas atividades combinadas das células T CD8 e NK. Em pessoas saudáveis infectadas pelo HCMV, ocorre um balanço bem coordenado em que o vírus sobrevive e se multiplica com pouco prejuízo ao hospedeiro. Em contraste, o HCMV causa uma doença grave em indivíduos imunocomprometidos, jovens, idosos, receptores de transplantes em tratamento com fármacos imunossupressores e pessoas infectadas pelo HIV. A infecção pelo HCMV é a mais comum em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de medula óssea e, se não tratada com fármacos antirretrovirais, é fatal. O HCMV infecta vários tipos de células humanas e espalha-se pelos fluidos corporais pelo contato físico.

## 11-6 Superantígenos bacterianos estimulam uma resposta de células T intensa e ineficaz

Alguns patógenos induzem uma supressão generalizada da resposta imune do indivíduo. Por exemplo, os estafilococos produzem toxinas, como a **enterotoxina estafilocócica** e a **toxina da síndrome do choque tóxico-1**, as quais podem se ligar simultaneamente às moléculas do MHC de classe II e aos receptores de células T na ausência de um peptídeo antígeno-específico (**Figura 11.8**). Ao formar uma ponte entre o receptor CD4 da célula T e as moléculas do MHC de classe II em uma célula apresentadora de antígeno, esta toxina mimetiza um antígeno específico e faz com que a célula T se divida e diferencie em células T efetoras. Devido ao fato de que essas toxinas se ligam a sítios compartilhados por diferentes receptores de células T, elas estimulam uma intensa resposta policlonal que pode envolver 2 a 20% do total de células T CD4 circulantes. Devido a essa propriedade, essas toxinas são denominadas **superantígenos**. A consequência da estimulação pelos superantígenos é uma produção e uma liberação maciça de citocinas, principalmente IL-1, IL-2 e TNF- $\alpha$ , que causam o choque sistêmico (ver Figura 2.29, p. 52). Ao mesmo tempo, uma resposta imune adaptativa útil é suprimida. Após a proliferação, as células T às quais os superantígenos se ligaram sofrem apoptose na ausência de qualquer



**Figura 11.8** Os superantígenos bacterianos conectam os receptores de células T  $\alpha:\beta$  com as moléculas do MHC de classe II na ausência de um peptídeo específico. No diagrama da interação (quadro à esquerda), o superantígeno está representado em azul. O modelo molecular (quadro à direita) mostra a interação do superantígeno da enterotoxina de estafilococos (SE, azul) com uma molécula do MHC de classe II (cadeias amarela e verde) e o receptor de células T  $\alpha:\beta$  (cadeias laranja, rosa e cinza). Embora a molécula do MHC de classe II tenha um peptídeo ligado, normalmente ela não é aquela para a qual o receptor de célula T é específico.

estímulo específico adicional, removendo muitas células T antígeno-específicas da circulação periférica.

### 11-7 Respostas imunes podem contribuir para a doença

Devido ao fato de a resposta imune ser uma força poderosa e destrutiva, alguns dos sintomas de doença, ou **patologia**, na maioria das infecções são devidos à resposta imune. Para algumas doenças infecciosas, toda a patologia é devido à resposta imune, sendo um exemplo desse fato a respiração ofegante da bronquiolite, causada pelas células  $T_H2$  que estão respondendo à infecção pelo **vírus sincicial respiratório (RSV)**. Este vírus é responsável por uma grande proporção das internações hospitalares das crianças nos países desenvolvidos, cerca de 90.000 internações e 4.500 mortes a cada ano, somente nos Estados Unidos. Uma falha na tentativa de se desenvolver uma vacina contra o RSV revelou que as crianças vacinadas com uma preparação do vírus morto sofriam de uma doença muito pior durante uma infecção subsequente com o RSV do que as crianças não vacinadas. Este desfecho desastroso foi devido a uma falha na vacina em induzir anticorpos neutralizantes, e sucesso em ativar células  $T_H2$  específicas ao vírus. Nas infecções subsequentes com o RSV, a resposta secundária das células TH2 produziu IL-3, IL-4 e IL-5 em quantidades que exacerbaram os aspectos da resposta imune causadores da doença, a indução de broncoespasmo, aumento da secreção de muco e o recrutamento de eosinófilos que causam danos aos tecidos do trato respiratório.

O dano aos tecidos e os sintomas da doença também podem ser consequência da resposta a parasitos, como ilustrado pelo *Schistosoma mansoni*. Esse trematódeo sanguíneo deposita seus ovos na veia porta hepática. Alguns ovos atingem o intestino e são eliminados nas fezes, permitindo que a infecção se dissemine para outra pessoa. Outros ovos alojam-se na circulação portal do fígado, onde provocam uma poderosa resposta imune que leva a inflamação crônica, fibrose hepática e eventual falência hepática. Uma ativação excessiva de células  $T_H2$  é responsável por essa progressão.

### Resumo

Do ponto de vista humano, o sistema imune ideal deveria ser aquele que elimina uma infecção antes que o patógeno danifique os tecidos e enfraqueça os recursos do organismo. Já uma situação ideal para o patógeno é aquela na qual o sistema

imune não interfere em seu crescimento e replicação, enquanto outras partes do organismo fornecem abrigo e alimento. Para seu benefício, os patógenos evoluíram maneiras de reduzir a eficácia da resposta do sistema imune humano. A variação antigênica no patógeno impede a maturação da resposta imune adaptativa e o desenvolvimento de memória imunológica útil. A latência, uma maneira de evitar a resposta imune, permite que os vírus permaneçam em pequenas quantidades dentro das células até que a imunidade enfraqueça. Estratégias mais ativas são para que os patógenos interfiram com os elementos fundamentais do sistema imune, inibindo a função imune normal, ou para recrutar a resposta em favor do patógeno. A resposta imune aos patógenos pode, por si só, ser uma importante causa de patologias.

## Doenças de imunodeficiências hereditárias

Defeitos hereditários nos genes para os componentes do sistema imune causam **doenças de imunodeficiência primária**, caracterizadas por uma suscetibilidade a infecções ou autoimunidade. As doenças de imunodeficiência primária são distintas das **doenças de imunodeficiência secundária**, as quais são decorrentes de fatores ambientais e não de alterações nos genes, como fármacos imunossupressores que, de maneira prejudicial, têm impacto no sistema imune. Antes do surgimento da antibioticoterapia, durante a década de 1940, a maioria dos indivíduos com defeitos imunes hereditários morria de infecção na infância. Como muitas crianças normais também morriam de infecção naquela época, as mortes por imunodeficiências não eram evidentes até a década de 1950, quando a primeira doença foi descrita. Desde então, inúmeras doenças de imunodeficiências hereditárias já foram identificadas e correlacionadas com suscetibilidades a determinadas classes de patógenos. Cada doença é devida a um defeito em uma determinada proteína ou glicoproteína, e os sintomas precisos dependem da ação daquele componente no sistema imune.

### 11-8 Doenças de imunodeficiências primárias mostram como o sistema imune atua

Ao analisar o sistema imune de camundongos de laboratório, os imunologistas “nocautaram” genes selecionados e avaliaram as síndromes de imunodeficiência decorrentes. Genes humanos equivalentes aos nocautados estão representados por mais de 150 síndromes de imunodeficiências primárias descritas até o momento. O tratamento e o estudo desses pacientes forneceram importantes contribuições para o conhecimento do sistema imune humano. Não é coincidência que, em quase todos os capítulos anteriores deste livro, uma ou mais síndromes de imunodeficiência primária têm sido usadas para ilustrar as funções de determinadas proteínas e os efeitos de sua ausência (**Figura 11.9**). Muitas dessas condições são bastante raras e causadas por genes mutantes que não conferem benefícios seletivos aos seus portadores. Normalmente, elas ocorrem em pequenas populações que estão geográfica ou culturalmente isoladas, onde há a tradição de casamento entre seus indivíduos. Avanços recentes na genética e genômica permitiram a identificação mais fácil e precisa dos genes responsáveis pelas síndromes de imunodeficiência. Agora, o desafio para os pesquisadores da área é reconhecer as novas formas de síndromes de imunodeficiência. As colaborações internacionais auxiliam na identificação e no tratamento desses pacientes.

Considerando que a maioria das imunodeficiências primárias descritas na Figura 11.9 foi descoberta em pacientes com doença severa e é causada por alelos mutantes extremamente raros, defeitos em outros genes do sistema imune são mais frequentes e apresentam efeitos menos significativos. Exemplos desses últimos são a ausência de um isotipo A ou B do componente C4 do complemento e alelos defeituosos do MHC de classe I. Estes genes do sistema imune, que podem ser perdidos com poucos efeitos evidentes, normalmente são membros de famílias multigênicas em que outros membros da família podem, até certo ponto, compensar o gene defeituoso. Em alguns casos, esse tipo de variabilidade pode representar um compromisso, no qual há alguns benefícios associados à presença ou à ausência de um determinado gene.

## 11-9 Doenças de imunodeficiências hereditárias são causadas por defeitos em genes dominantes, recessivos ou ligado ao X

Todas as doenças de imunodeficiência primária podem ser classificadas em três tipos: dominantes, recessivas ou ligada ao X. Síndromes devidas a alelos **dominantes** defeituosos ocorrem em crianças que herdaram um alelo funcional normal de um dos pais e o alelo defeituoso de outro. A doença ocorre devido às propriedades anormais do alelo defeituoso que interfere e domina as funções do outro alelo normal. Já a doença causada por um alelo **recessivo** somente se manifesta em pacientes que herdaram o alelo defeituoso dos dois progenitores. Indivíduos que possuem um alelo defeituoso e um alelo normal são saudáveis e são denominados portadores da doença. Nas doenças recessivas, o alelo defeituoso não interfere com a função do alelo normal. A diferença crucial entre as doenças recessivas e dominantes reside no destino dos indivíduos heterozigotos: para uma característica dominante eles apresentam a doença e para uma recessiva, não.

**Figura 11.9** Os mecanismos da imunidade humana são revelados por estudos das síndromes das imunodeficiências hereditárias. Esta figura mostra as síndromes de imunodeficiência mencionadas anteriormente neste livro (com referências para a seção relevante), seus defeitos gênicos e seus efeitos no sistema imune.

Nome da deficiência	Genes afetados	Defeito imune	Suscetibilidade	Referência (seção)
Asplenia	Desconhecido	Ausência de baço	Bactéria encapsulada extracelular	1-10, p. 21
Deficiência de C3	C3	Ausência de C3	Infeções recorrentes com bactérias gram-negativas	2-2, p. 33
Hemoglobinúria paroxísmica noturna	Mutações somáticas e germinativas nos genes envolvidos na biossíntese de fosfatidilinositol glicano	Ausência de DAF, HRF e CD59	Lise dos eritrócitos pelo complemento	2-6, p. 39
Displasia ectodérmica hipo-hidrótica ligada ao X e imunodeficiência	NEMO	Alteração da ativação do NFκB	Infeções virais e bacterianas crônicas	2-12, p. 49
Doença granulomatosa crônica	NADPH oxidase	Alteração da função dos neutrófilos	Infeções fúngicas e bacterianas crônicas	2-16, p. 57
Deficiência de MBL	Lecitina ligadora de manose	Ausência de lectina ligadora de manose	Suscetibilidade a meningite devido a <i>Neisseria meningitidis</i>	2-18, p. 61
Deficiência de células NK	Desconhecido	Ausência de células NK	Suscetibilidade a infecções por herpesvírus	2-21, p. 65
Síndrome da hiper IgM ligada ao X	AID ou ligante CD40 ou CD40 ou NEMO	Ausência de mudança de isotipo e hipermutação somática nas células B	Infeções fúngicas e bacterianas extracelulares	4-15, p. 116 9-9, p. 261
SCID	RAG1 ou RAG2	Ausência de rearranjo gênico nas células T e B	Todos os tipos de infecção	5-2, p. 128
Síndrome de Omenn	RAG1 ou RAG2 ou Artemis	Alteração da função da RAG	Todos os tipos de infecção	5-2, p. 128
Síndrome do linfócito nu	TAP1 ou TAP2	Baixa expressão do MCH de classe I	Funções respiratórias virais	5-11, p. 139
Deficiência do receptor de células pré-B	λ5	Ausência de células B e anticorpos	Infeções bacterianas persistentes	6-4, p. 164
Agamaglobulinemia ligada ao X	Quinase de Bruton (Btk)	Bloqueio do desenvolvimento das células B no estágio pró-B	Infeções bacterianas recorrentes	6-8, p. 170
Síndrome de DiGeorge completa	Desconhecido	Ausência de timo e de células T	Todos os tipos de infecções	7-1, p. 188
Distrofia de poliendocrinopatia-candidíase ectodérmica autoimune (APCED)	Regulador autoimune (AIRE)	Redução da tolerância das células T aos antígenos próprios	Doenças autoimunes	7-12, p. 202
IPEX	FOXP3	Ausência de células T reguladoras e de tolerância periférica	Doenças autoimunes	7-13, p. 203
Deficiência de ZAP70	ZAP70	As células T não podem sinalizar por meio de seus receptores	Todos os tipos de infecções	8-7, p. 223
Síndrome linfoproliferativa autoimune	Fas ou ligante Fas	Aumento do baço e linfonodos	Linfomas e autoimunidades	8-16, p. 238
Deficiência de IgG2	Desconhecido	Ausência de IgG2	Bactérias encapsuladas	9-21, p. 277
Deficiência seletiva de IgA	Desconhecido	Ausência de IgA	Nenhuma suscetibilidade importante	10-9, p. 300

As **doenças ligadas ao X** são causadas por defeitos recessivos em genes localizados no cromossomo X. Devido ao fato de que os indivíduos do sexo masculino possuem somente um cromossomo X, e os indivíduos do sexo feminino possuem dois cromossomos X, a doença ocorre em todos os meninos que herdaram o cromossomo X com o alelo defeituoso, mas não ocorrerá em suas irmãs, mesmo se elas herdarem o mesmo cromossomo X. A doença ocorrerá nas meninas somente quando elas herdarem um cromossomo X defeituoso de ambos os pais. As doenças ligadas ao X, das quais já vimos três (ver Figura 11.9) são, portanto, muito mais frequentes em meninos do que em meninas. Para essas características, somente as mulheres são portadoras saudáveis. Qualquer doença causada por um alelo dominante no cromossomo X irá ocorrer em igual frequência em meninos e meninas.

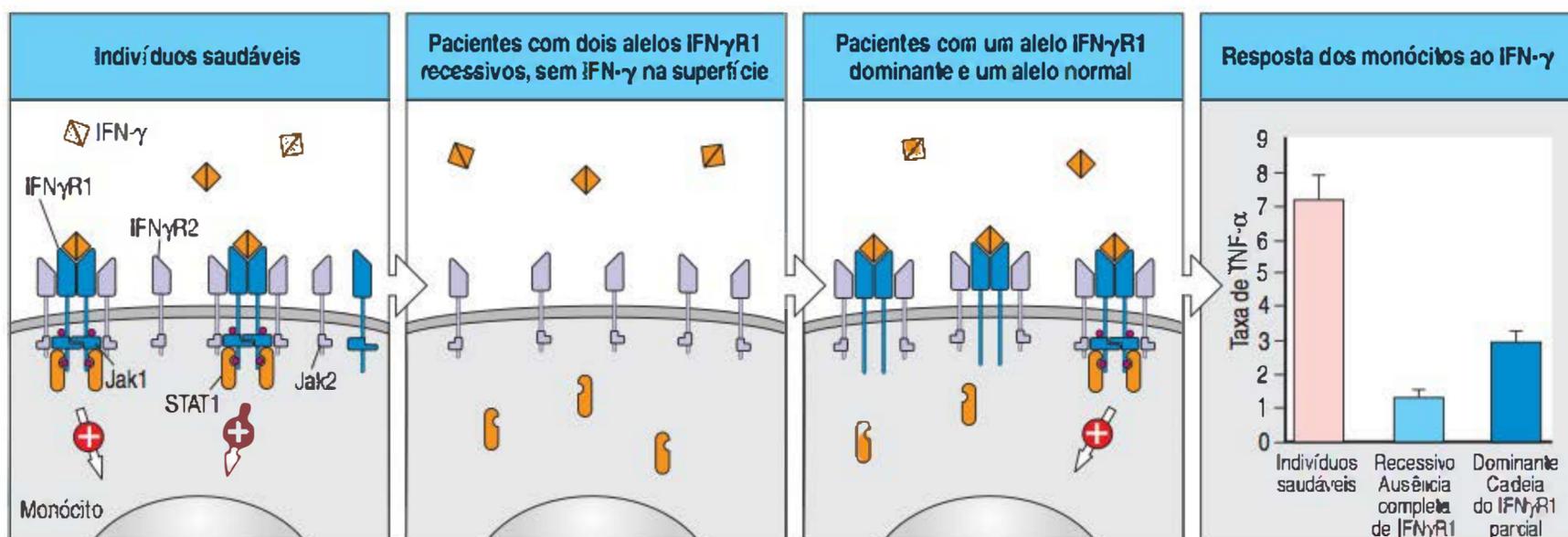
A dominância é mais comum quando um gene defeituoso codifica uma proteína que atua como dímero ou em um grande complexo proteico. Em tais casos, a incorporação de uma subunidade defeituosa pode reduzir ou destruir a capacidade de ação do complexo. Antes de 1950, qualquer característica dominante que causasse uma imunodeficiência severa provavelmente iria ser eliminada da população com a morte da criança na qual ocorreu a mutação. Assim, a maioria das síndromes de imunodeficiência hereditária severa identificadas era devido a mutações recessivas em genes únicos. As imunodeficiências conhecidas devido a mutações dominantes eram menos severas e causadas por uma redução na função em vez de perda de função.

### 11-10 Mutações recessivas e dominantes no receptor do interferon- $\gamma$ causam doenças com severidades distintas

O interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a principal citocina ativadora de macrófagos, é produzido por células NK durante a resposta imune inata e por células T CD4 T<sub>H</sub>1 e células T CD8 citotóxicas durante a resposta imune adaptativa. Quando o IFN- $\gamma$  se liga ao receptor do IFN- $\gamma$  na superfície do macrófago, o macrófago é induzido a alterar seu padrão de expressão gênica e melhorar sua capacidade de capturar e matar bactérias (ver Seção 8-16, p. 238). O receptor do IFN- $\gamma$  é um dímero composto de dois polipeptídeos, o IFN- $\gamma$ R1 e o IFN- $\gamma$ R2, ambos associados às tirosinas quinases Jak1 e Jak2, respectivamente. O IFN- $\gamma$  também atua como um dímero e a ligação das duas citocinas diméricas aos sítios no polipeptídeo faz a ligação cruzada das duas moléculas do receptor para iniciar a cascata de sinalização (Figura 11.10, primeiro quadro).

A resposta dos macrófagos ao IFN- $\gamma$  é particularmente importante na defesa contra bactérias intravesiculares, como a micobactéria, e mutações dominantes e recessivas no IFN- $\gamma$ R1 já foram identificadas em pacientes que sofrem de infecções micobacterianas persistentes (Figura 11.10, segundo e terceiro quadros). Os dois tipos de mutações causam a **deficiência do receptor de IFN- $\gamma$** . Os alelos recessivos contêm mutações que impedem a expressão do IFN- $\gamma$ R1 na superfície celular. Os macrófagos e monócitos dos pacientes com dois alelos recessivos possuem somente o IFN- $\gamma$ R2 na sua superfície e não respondem ao IFN- $\gamma$  (ver Figura 11.10, segundo e quarto quadros). Nesse grupo de pacientes, a doença é geralmente mais severa e surge em idade precoce. Os heterozigotos são saudáveis porque a proteína produzida pelo alelo defeituoso não interage com o produto produzido pelo alelo normal, que se une com o IFN- $\gamma$ R2 e migra para a superfície celular como um receptor de IFN- $\gamma$  funcional (ver Figura 11.10, primeiro quadro).

Nas mutações dominantes, o IFN- $\gamma$ R1 é truncado de modo que grande parte de sua cauda citoplasmática, que se liga à Jak1 e inicia a sinalização, está ausente. O IFN- $\gamma$ R1 truncado se associa à proteína IFN- $\gamma$ R2 e é levado para a superfície celular como um receptor que se liga ao IFN- $\gamma$  mas não pode transduzir um sinal. Na superfície celular, esses receptores defeituosos competem pelo IFN- $\gamma$  com os receptores normais que incorporaram o IFN- $\gamma$ R1 produzido pelo alelo normal (ver Figura 11.10, terceiro quadro). Esta competição é ainda mais intensa contra os receptores funcionais porque a ausência do domínio citoplasmático no IFN- $\gamma$ R1



**Figura 11.10** Impacto das mutações recessivas e dominantes no receptor de IFN- $\gamma$  na ativação dos monócitos. Os receptores para o IFN- $\gamma$  são compostos por um dímero do IFN $\gamma$ R1 e IFN $\gamma$ R2. Dois desses dímeros devem fazer uma ligação cruzada pela ligação do IFN- $\gamma$  à cadeia IFN $\gamma$ R1 para ativar a sinalização (primeiro quadro). Alelos mutantes recessivos do IFN $\gamma$ R1 produzem uma cadeia mutante que não chega à superfície. Assim, as células dos pacientes homozigotos para uma mutação recessiva possuem somente o IFN $\gamma$ R2 na superfície, não possuem a função do IFN $\gamma$ R1 e não respondem ao IFN- $\gamma$  (segundo quadro). Os heterozigotos para tal mutação produzem um número suficiente de cadeias normais para formar recepto-

res funcionais suficientes para uma resposta normal ao IFN- $\gamma$ , como no primeiro quadro. Alelos mutantes dominantes do IFN $\gamma$ R1 produzem uma cadeia mutante que não possui o domínio de sinalização. Esta cadeia pode se associar em um dímero e ligar o IFN- $\gamma$ , mas não pode sinalizar (terceiro quadro). Os heterozigotos para a mutação dominante produzem um pequeno número de receptores funcionais compostos inteiramente de cadeias normais, mas a maioria dos receptores não é funcional. Assim, suas respostas ao IFN- $\gamma$  são defeituosas (terceiro quadro). O quarto quadro faz uma comparação do resultado da estimulação dos monócitos pelo IFN- $\gamma$  de indivíduos normais, homozigotos recessivos e heterozigotos dominantes.

impede que o receptor mutante seja reciclado por endocitose. Portanto, ele se acumula na superfície celular, onde excede em cinco vezes os níveis do receptor normal. Devido à interferência pelos receptores mutantes, a resposta dos macrófagos e monócitos pacientes ao IFN- $\gamma$  é muito reduzida quando comparada com a de pessoas saudáveis, mas é maior que a resposta dos pacientes portadores de dois alelos recessivos (ver Figura 11.10, quarto quadro). Devido a essa diferença, os mutantes dominantes causam uma imunodeficiência menos severa que tende a ser detectada mais tarde.

### 11-11 Deficiência de anticorpos leva à incapacidade de eliminar as bactérias extracelulares

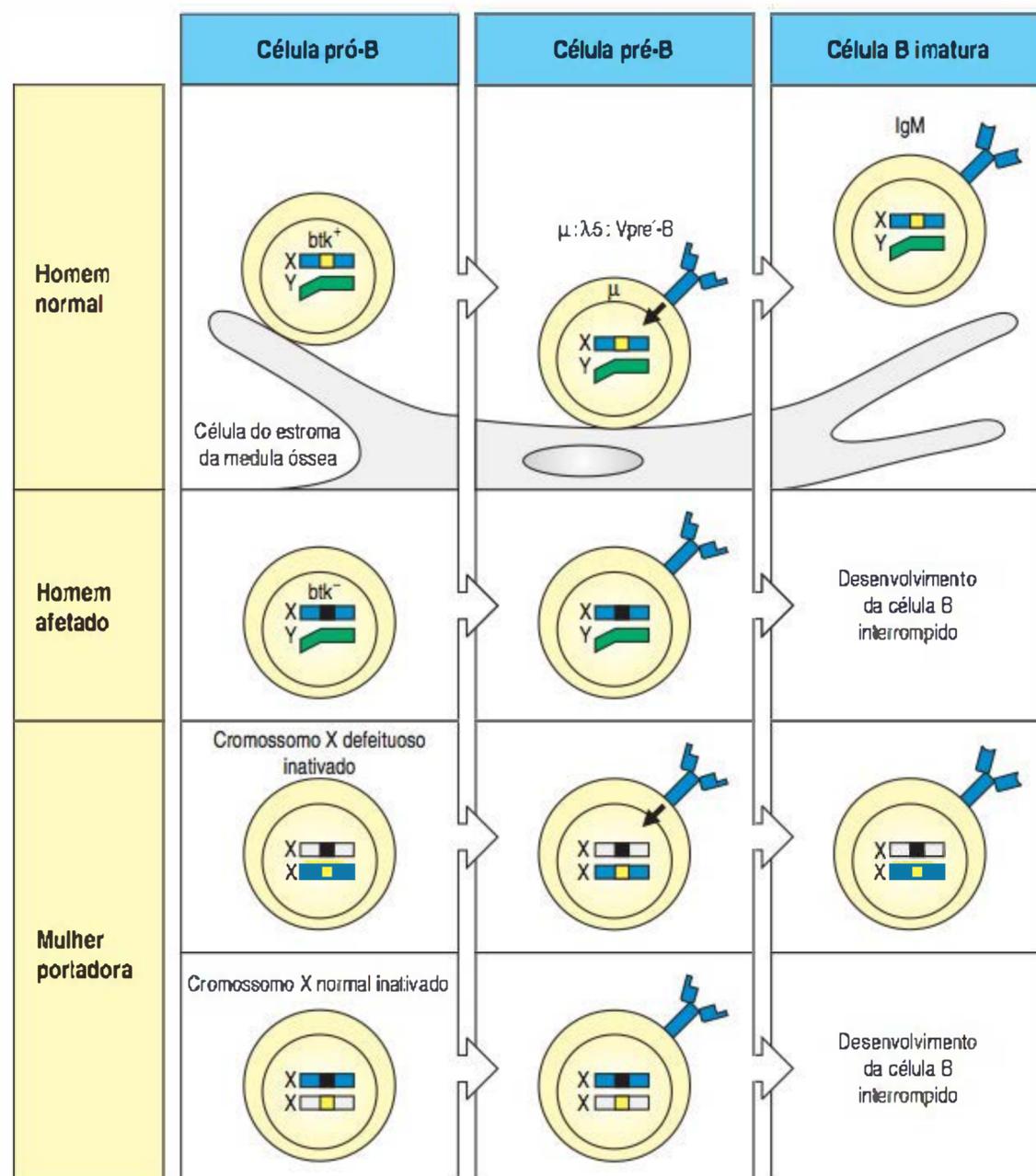
A principal ameaça aos pacientes que não possuem anticorpos são as infecções por bactérias piogênicas. Estas bactérias encapsuladas, que incluem *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, não podem ser reconhecidas pelos receptores fagocíticos dos macrófagos e neutrófilos, de maneira que, frequentemente, elas escapam da eliminação imediata pela resposta imune inata. Tais infecções são normalmente eliminadas quando as bactérias são opsonizadas por um anticorpo específico e complemento, quando então elas estão prontas para serem capturadas e mortas pelos fagócitos. Nos pacientes que não possuem anticorpos, infecções com bactérias piogênicas tendem a persistir, a não ser que sejam tratados com antibióticos.

A primeira doença de imunodeficiência descrita foi caracterizada por deficiência de anticorpos e uma herança ligada ao cromossomo X e foi denominada **agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)**. O defeito na XLA é em uma proteína tirosina quinase, denominada tirosina quinase de Bruton (Btk) em homenagem ao descobridor da síndrome. A Btk contribui para a sinalização intracelular do receptor de células B e é necessária para o crescimento e diferenciação das células pré-B (ver Figura 6.12, p. 169). Portanto, homens que herdaram o cromossomo X com o gene *Btk* mutante, que

não produz a proteína, não possuem células B maduras. A *Btk* também é expressa nos monócitos e nas células T, mas essas células em pacientes com XLA obviamente não estão comprometidas por sua ausência.

Mulheres com uma cópia funcional e uma defeituosa do gene *Btk* são saudáveis, mas transmitem a XLA para a metade de seus filhos homens. Em todas as mulheres, um dos cromossomos X é aleatoriamente inativado em todas as células, e as portadoras do XLA podem ser identificadas determinando-se como o cromossomo X é inativado em suas células. Nas mulheres que não são portadoras, 50% de suas células B inativam um cromossomo X, e 50% de suas células inativam o outro cromossomo X aleatoriamente. Nas portadoras do XLA, somente as células B precursoras que inativaram o cromossomo X contendo o alelo *Btk* mutante podem se desenvolver. Portanto, todas as células B maduras nas mulheres heterozigotas possuem o cromossomo X contendo o gene *Btk* funcional, inativado. Usando marcadores genéticos que distinguem entre os dois cromossomos X, as mulheres em famílias com história de XLA, ou de qualquer outra síndrome ligada ao X, podem ser identificadas como portadoras ou não portadoras (Figura 11.11).

Pacientes que não possuem anticorpos são vulneráveis a infecções com bactérias piogênicas extracelulares que possuem cápsulas polissacarídicas resistentes a fagocitose. Em pessoas que produzem respostas normais de anticorpos, tais organismos são eliminados pela fagocitose, após opsonização por anticorpo e complemento. Pacientes deficientes em anticorpos também são mais suscetíveis a infecções virais, principalmente aquelas causadas por enterovírus, os quais entram no organismo pelo intestino e, em indivíduos normais, são neutralizados pelos anticorpos produzidos pelo sistema imune da mucosa.



**Figura 11.11** Em pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), as células B não se desenvolvem além do estágio de célula pré-B. Na XLA, a tirosina quinase de Bruton é defeituosa. Em pacientes com esta doença, as células B são mantidas no estágio de célula pré-B porque os sinais intracelulares não podem ser produzidos pelo receptor de células pré-B. A maioria dos pacientes com XLA é composta por homens, porque os homens possuem apenas um cromossomo X. Mulheres heterozigotas são portadoras da doença, embora sejam saudáveis. Nas mulheres, as células inativam aleatoriamente um dos cromossomos X durante o desenvolvimento. Conseqüentemente, metade das células B em desenvolvimento, na mulher portadora, é interrompida no estágio de células pré-B, porque inativam o cromossomo X que possui a cópia normal do gene *btk*. A outra metade se desenvolve tornando-se células B funcionais, porque inativaram o cromossomo X que possui uma cópia do gene *btk* defeituosa e, portanto, usam o cromossomo X que possui a cópia normal.

Pacientes que possuem imunodeficiências relacionadas às funções das células B são capazes de resistir, com sucesso, a muitos patógenos, e pacientes que são suscetíveis podem ser tratados com antibióticos. Entretanto, embora as infecções piogênicas possam ser curadas dessa forma, as sucessivas infecções recorrentes e o tratamento algumas vezes levam ao dano permanente dos tecidos causado pela liberação excessiva de proteases bacterianas e dos fagócitos de defesa. Esses efeitos são particularmente mais pronunciados nas vias aéreas, onde os brônquios perdem sua elasticidade e tornam-se sítios de inflamação crônica. Esta condição é denominada **bronquiectasia**, que pode levar à doença pulmonar crônica e à eventual morte do paciente. Para impedir que isso ocorra, os pacientes com XLA são tratados com injeções mensais de **gamaglobulina**, uma preparação contendo anticorpo, produzida a partir do plasma de doadores saudáveis. Tais preparações contêm anticorpos contra vários patógenos comuns e fornece o que é denominado de **imunidade passiva** contra esses patógenos.

### 11-12 Defeitos hereditários nas células T auxiliares também causam a redução da produção de anticorpos

Uma redução na produção de anticorpos também é um sintoma de genes defeituosos para a citocina ligada à membrana, o ligante CD40. Como discutido no Capítulo 9, a interação do ligante CD40 nas células T ativadas, com o CD40 das células B, é uma etapa crucial para o auxílio das células T às células B. Esta interação estimula a ativação das células B, o desenvolvimento nos centros germinativos e a troca de isotipo. O ligante CD40 é codificado no cromossomo X, de modo que a maioria dos pacientes com deficiência hereditária do ligante CD40 é composta por homens. Na ausência do ligante CD40, praticamente nenhum anticorpo específico é produzido contra os antígenos dependentes de células T. Os níveis de IgG, IgA e IgE são extremamente baixos e os níveis de IgM, altos. O reconhecimento desta última característica levou à denominação desta condição de **síndrome da hiper IgM ligada ao X**. Pacientes com esta imunodeficiência são naturalmente suscetíveis a infecções com bactérias piogênicas, mas essas infecções podem ser prevenidas, normalmente, com injeções regulares de gama globulina e, quando ocorrem, eliminadas com a administração de antibióticos. Outra consequência dessa doença é a ausência de centros germinativos nos linfonodos e de outros tecidos linfoides secundários (ver Figura 9.17, p. 262).

A ativação dos macrófagos pelas células T também depende da interação do ligante CD40 da célula T com o CD40 do macrófago. A ausência desta interação nos pacientes com a síndrome da hiper IgM ligada ao X impede a resposta inflamatória e a mobilização de leucócitos pelas citocinas inflamatórias. Uma infecção normalmente induz o aumento do número de células brancas sanguíneas (**leucocitose**), no entanto, isto não ocorre em pacientes que não possuem o ligante CD40, ao contrário, seu sangue torna-se muito deficiente em neutrófilos. Esse estado, denominado **neutropenia**, causa dores e inflamações na boca e na garganta. Estes sítios anatômicos estão sempre infectados com bactérias, e a integridade dos tecidos dessas mucosas depende da vigilância contínua das populações microbianas pelos fagócitos. Os sintomas da neutropenia podem ser curados pela administração intravenosa do fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), uma citocina que estimula a produção e a liberação dos fagócitos pela medula óssea. Em indivíduos normais, o GM-CSF é secretado pelos macrófagos em resposta à ativação pelas células T por meio da interação entre o CD40 e o ligante CD40.

### 11-13 Defeitos nos componentes do complemento impedem as respostas de anticorpos e causam o acúmulo de complexos imunes

As funções efetoras recrutadas pelos anticorpos para eliminar os patógenos e antígenos são todas facilitadas pela ativação do complemento. Por consequência, o espectro de infecções associadas às deficiências do complemento se sobrepõe substancialmente com aquelas associadas com a produção defeituosa de anticorpos. Defeitos na ativação do C3 e no próprio C3 estão associados à suscetibilidade de

Proteína do complemento	Efeitos da deficiência
C1, C2, C4	Doença do complexo imune
C3	Suscetibilidade a bactérias encapsuladas
C5-C9	Suscetibilidade a <i>Neisseria</i>
Fator D, properdina (fator P)	Suscetibilidade a bactérias encapsuladas e <i>Neisseria</i> , mas sem complexos imunes
Fator I	Efeitos similares à deficiência de C3
DAF, CD59	Doenças semelhantes à autoimune, incluindo a hemoglobinúria paroxística noturna
C1INH	Edema angioneurótico hereditário (HANE)

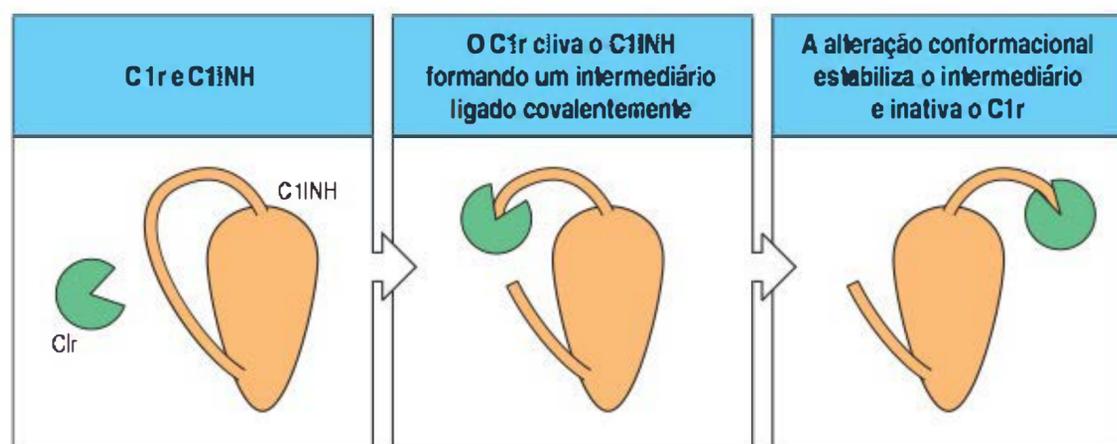
**Figura 11.12** Doenças causadas por deficiências nas vias de ativação do complemento.

uma ampla variedade de infecções piogênicas, enfatizando a importância do papel do C3 como uma opsonina que promove a fagocitose de bactérias pelos macrófagos e neutrófilos. Em contraste, defeitos no C5-C9, os componentes terminais do complemento que formam o complexo de ataque à membrana, têm efeitos mais limitados, entre os quais a suscetibilidade à *Neisseria* é o melhor exemplo. A defesa mais eficaz contra a *Neisseria* é a lise mediada pelo complemento das bactérias extracelulares, e isto requer todos os componentes da via do complemento. Na [Figura 11.12](#) estão descritos os efeitos da ausência dos componentes do complemento e das proteínas inibidoras do complemento.

Os primeiros componentes da via clássica são necessários para a eliminação dos complexos imunes. Como discutido na Seção 9-20, p. 275, a ligação dos componentes do complemento aos complexos imunes solúveis permite que eles sejam transportados, ingeridos ou degradados por células portadoras dos receptores do complemento. Os complexos imunes são principalmente transportados pelos eritrócitos, que capturam os complexos com o receptor do complemento CR1 que se liga ao C4b ou C3b. Deficiências nos componentes do complemento C1-C4 impedem a formação de C4b e C3b e levam ao acúmulo de complexos imunes no sangue, na linfa, e fluidos extracelulares e sua deposição nos tecidos. Além do dano direto por sua deposição nos tecidos, os complexos imunes ativam os fagócitos causando inflamação e mais dano ao tecido.

Deficiências nas proteínas que controlam a ativação do complemento também podem ter efeitos importantes. Pessoas com deficiência para o fator I, na verdade não possuem C3. Com a ausência do fator I, a conversão do C3 em C3b ocorre indiscriminadamente, e o suprimento de C3 é rapidamente reprimido (ver Seção 2-4, p. 36). Pacientes que não possuem a properdina (fator P), uma proteína plasmática que intensifica a atividade da via alternativa pela estabilização da convertase C3, têm maior suscetibilidade à *Neisseria*, porque a deposição reduzida de C3 impede a formação do complexo de ataque à membrana e à lise bacteriana. Em contraste, uma deficiência do fator de decaimento e aceleração (DAF) ou CD59 causa uma doença semelhante à autoimune. Se há ausência da proteção conferida pelo DAF ou CD59, as células desses pacientes ativam a via alternativa do complemento. A lise dos eritrócitos, mediada pelo complemento, causa a doença hemoglobinúria paroxística noturna (ver Seção 2-6, p. 40).

**O edema angioneurótico hereditário (HANE, de *hereditary angioneurotic edema*)** é uma doença autossômica dominante causada por uma deficiência do regulador do complemento, o **inibidor C1 (C1INH)**. A doença é caracterizada por ataques episódicos de inchaço da face, da laringe e do abdome. O inchaço ao redor da laringe



**Figura 11.13** O C1INH inibe permanentemente C1r e C1s. É apresentada a inativação do C1r. A C1r é inibida de maneira similar. O C1INH é um membro da família das serpinas dos inibidores de proteases. Eles atuam como pseudosubstratos que se ligam ao sítio ativo das proteases e são clivados por elas. Isso forma uma ligação covalente entre a protease e o inibidor que estabiliza a protease e a impede de liberar o pseudosubstrato e clivá-lo novamente. A deficiência do C1INH causa a síndrome do edema angioneurótico hereditário.

pode levar à morte por asfixia. O inibidor C1 afeta as serinas proteases, como as C1r e C1s, ligando-se ao sítio ativo e formando uma ligação covalente e irreversível que inativa as proteases. Nos pacientes deficientes do inibidor C1, a via clássica é superativa, resultando em níveis anormalmente baixos de C2 e C4 no sangue e uma produção anormalmente alta do fragmento C2a vasoativo. Além de participar da regulação da ativação do complemento, o C1INH também controla as serinas proteases envolvidas na coagulação sanguínea. Em pacientes com HANE, a via da coagulação sanguínea também está excessivamente ativa, resultando em níveis anormalmente altos do peptídeo vasoativo, a bradicinina. As ações combinadas do C2a e da bradicinina causam o vazamento de fluidos do sangue para os tecidos, causando o edema característico do HANE.

O inibidor C1 é um exemplo de uma grande família de inibidores de serinas e cisteínas proteases denominadas serpinas. Elas atuam como pseudosubstratos, sendo que cada molécula do inibidor altera o sítio ativo de uma molécula da protease (Figura 11.13). A dominância genética da deficiência do inibidor de C1 não é decorrente da participação da proteína em um complexo de múltiplas subunidades, como no caso da deficiência do receptor de IFN- $\gamma$  (ver Seção 11-10), mas porque uma cópia normal do gene *C1INH* não pode produzir inibidor em quantidade suficiente para controlar o complemento e a cascata de coagulação. A HANE é tratada com infusões da proteína C1INH recombinante, sendo algumas purificadas do leite de coelhos transgênicos para o gene *C1INH* humano.

### 11-14 Defeitos nos fagócitos resultam em maior suscetibilidade a infecções bacterianas

A fagocitose pelos fagócitos e neutrófilos é a principal forma pela qual o sistema imune elimina e destrói as bactérias e outros micro-organismos. Portanto, qualquer alteração que comprometa a atividade de fagocitose exerce um efeito profundo na capacidade de eliminar as infecções (Figura 11.14). Um tipo de deficiência surge de mutações nos genes que codificam as proteínas CD18, que é a subunidade  $\beta_2$  das integrinas dos leucócitos LFA-1, CR3 e CR4. A LFA-1 é necessária para que os fagócitos deixem a circulação sanguínea e entrem nos locais de infecção (ver Figura 2.31, p. 55). Os fagócitos que não possuem as integrinas funcionais são incapazes de migrar para onde são necessários. Esta síndrome é conhecida com **deficiência na adesão dos leucócitos**.

A deficiência na adesão dos leucócitos está associada a infecções persistentes com bactérias extracelulares, as quais não podem ser eliminadas devido a um defeito na função dos fagócitos. Crianças com esta anomalia apresentam infecções piogênicas recorrentes e problemas de cicatrização; se elas sobrevivem por tempo suficiente, desenvolvem inflamação severa nas gengivas. Seus neutrófilos e macrófagos não podem migrar para os tecidos e, como CR3 e CR4 são receptores do complemento, bem como as moléculas de adesão, as células não podem capturar e destruir as bactérias opsonizadas pelo complemento (ver Seção 2-5, p. 38). Pacientes deficientes em CD18 sofrem de infecções persistentes que respondem muito fracamente ao tratamento com antibióticos, apesar de produzirem respostas de células T e B normais.

Síndrome	Anormalidade celular	Defeito imune	Infeções associadas e outras doenças
Deficiência da adesão dos leucócitos	CD18 defeituoso (molécula de adesão celular)	Migração defeituosa dos fagócitos para os tecidos infectados	Infeções disseminadas por bactérias encapsuladas
Doença granulomatosa crônica	NADPH oxidase defeituosa. Os fagócitos não podem produzir $O_2^-$	Morte das bactérias defeituosas prejudicada	Infeções fúngicas e bacterianas crônicas. Granulomas.
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase Respiração oxidativa defeituosa	Morte das bactérias defeituosas prejudicada	Infeções fúngicas e bacterianas crônicas. Indução de anemia por determinados agentes
Deficiência de mieloperoxidase	Deficiência de mieloperoxidase nos grânulos dos neutrófilos e lisossomas dos macrófagos e produção de espécies tóxicas de oxigênio prejudicada	Morte das bactérias defeituosas prejudicada	Infeções fúngicas e bacterianas crônicas
Síndrome de Chédiak-Higashi	Defeito na fusão das vesículas	Fagocitose defeituosa devido à incapacidade de fusão dos endossomas com os lisossomas	Infeções bacterianas persistentes e recorrentes. Granulomas. Efeitos em múltiplos órgãos

**Figura 11.14** Defeitos nos fagócitos causam infecções bacterianas persistentes.

A neutropenia causada por quimioterapia, malignidades ou anemia aplásica produz uma suscetibilidade similar às infecções severas por bactérias piogênicas.

A capacidade dos fagócitos de matarem as bactérias ingeridas também pode ser perdida por um único defeito gênico. Na **doença granulomatosa crônica (CGD, de chronic granulomatous disease)**, a atividade antibacteriana dos fagócitos está comprometida por sua incapacidade de produzir radicais superóxido  $O_2^-$  (ver Seção 2-16, p. 57). Mutações que afetam qualquer uma das quatro proteínas do sistema da oxidase NADPH podem produzir este fenótipo. Os pacientes com esta doença sofrem de infecções bacterianas crônicas que, frequentemente, levam à formação de granulomas. As deficiências nas enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase e mieloperoxidase também comprometem a morte intracelular das bactérias, levando a um fenótipo similar, mas menos severo. Um fenótipo diferente caracteriza a síndrome de **Chédiak-Higashi**, na qual os materiais fagocitados não são levados aos lisossomas devido a um defeito no mecanismo de fusão das vesículas. Esta ausência de função dos fagócitos afeta vários órgãos distintos e leva a infecções bacterianas persistentes e recorrentes. As mutações que causam esta doença ocorrem no gene *CHSI* localizado no cromossomo 1, que está relacionado à produção dos lisossomas.

### 11-15 Defeitos nas funções das células T resultam nas deficiências imunes combinadas severas

Enquanto as células B contribuem somente para a resposta de anticorpos, as células T atuam em todos os aspectos da imunidade adaptativa. Isto significa que defeitos herdados nos mecanismos de desenvolvimento e função das células T causam efeitos inibidores gerais na capacidade do sistema imune de responder a infecções. Pacientes com deficiências nas células T tendem a ser suscetíveis a infecções recorrentes ou persistentes, pois há uma maior variedade de patógenos do que pacientes com deficiências nas células B. Aqueles pacientes que não produzem respostas de anticorpos dependentes de células T nem resposta imune mediada por células são

ditos possuem **deficiência imune combinada severa** (SCID, de *severe combined immune deficiency*).

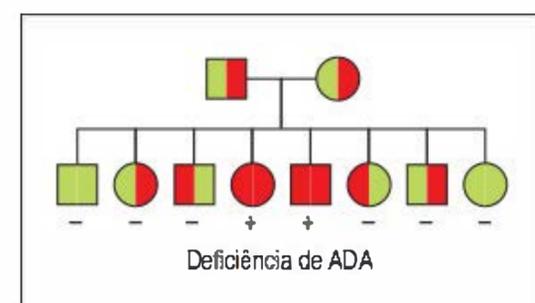
O desenvolvimento e a função das células T dependem da ação de muitas proteínas, de modo que o fenótipo SCID pode surgir de defeitos em um entre muitos genes. Devido ao padrão característico da herança ligada ao cromossomo X, as doenças ligadas ao X são mais facilmente descobertas, e pelo menos duas formas de SCID são deste tipo. Uma é devido a uma mutação em um gene no cromossomo X, que codifica uma subunidade de proteína de vários receptores de citocinas, incluindo IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, ela é denominada **cadeia gama comum** ( $\gamma_c$ ) e é muito diferente da cadeia  $\gamma$  associada aos receptores Fc. A cadeia  $\gamma$  dos receptores de citocinas interage com a proteína quinase Jak3 para induzir a sinalização do receptor quando a citocina se liga (uma visão geral da sinalização por meio dos receptores de citocinas via proteínas quinases JAK é apresentada na Figura 8.26, p. 233). Na verdade, como previsto, os pacientes com defeitos na quinase Jak3 possuem uma imunodeficiência de herança autossômica com fenótipo similar a dos pacientes com SCID ligada ao X. O fenótipo da SCID é tão severo que as crianças afetadas sobrevivem somente se mantidas em isolamento em um ambiente livre de patógenos até que seu sistema imune tenha sido substituído por meio de transplante de medula óssea e pela administração passiva de anticorpos (ver Seção 5-2, p. 128).

Outra deficiência ligada ao X na função das células T é a **síndrome de Wiskott-Aldrich** (WAS, de *Wiskott-Aldrich Syndrome*), que envolve uma alteração das plaquetas e dos linfócitos. Ela também causa infecções recorrentes em crianças, mas é imunologicamente menos severa do que a SCID. As crianças possuem níveis normais de células T e B, mas não produzem boa resposta de anticorpos. Elas podem ser tratadas com injeções regulares de gama globulina para substituir os anticorpos ausentes. O gene relevante no cromossomo X codifica uma proteína denominada proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). Esta proteína está envolvida na reorganização do citoesqueleto, necessária antes que as células T possam liberar as citocinas e os sinais para as células B, macrófagos e outras células-alvo com as quais elas interagem normalmente durante a resposta imune.

A SCID devido à ausência de função das células T também pode ser causada por defeitos na **adenosina desaminase (ADA)** ou na **fosforilase de nucleotídeos purina (PNP)**, que são enzimas envolvidas na degradação das purinas. Embora a ausência destas enzimas cause um acúmulo de metabólitos de nucleotídeos em todas as células, os efeitos deste armazenamento são particularmente tóxicos para as células T em desenvolvimento e em menor grau para as células B em desenvolvimento. Crianças com essas imunodeficiências possuem um timo subdesenvolvido que contém poucos linfócitos. As deficiências de ADA e PNP são herdadas autossomicamente (Figura 11.15).

A ausência das moléculas do MHC de classe II também causa SCID. A deficiência foi denominada **síndrome do linfócito nu**, porque o defeito foi descoberto pela primeira vez nos linfócitos B, a principal população de células do sangue periférico que expressa o HLA de classe II. Nesses pacientes, as células T CD4 não se desenvolvem (ver Seção 7-10, p. 201), o que compromete todos os aspectos da imunidade adaptativa. A síndrome do linfócito nu surge de defeitos em reguladores de transcrição essenciais para a expressão de todos os loci do HLA de classe II. Um defeito em homozigose, em qualquer uma das quatro proteínas, causa a doença. Uma das proteínas é o transativador de classe II (CIITA), as outras três são componentes do RFX. Um complexo de transcrição que se liga a uma sequência conservada no promotor dos genes do HLA de classe II é denominado *box X*.

Um defeito em um dos dois genes que codificam o transportador de peptídeo TAP impede a ligação dos peptídeos pelas moléculas do HLA de classe I, levando a baixos níveis de moléculas do HLA de classe I nas superfícies celulares. Esta forma de imunodeficiência, denominada síndrome do linfócito nu (MHC de classe I), é menos severa do que a SCID causada pela ausência do HLA de classe II, sendo que seu principal efeito é a perda seletiva de células T CD8 (ver Seção 7-10, p. 201) e das respostas das células T citotóxicas contra infecções intracelulares.



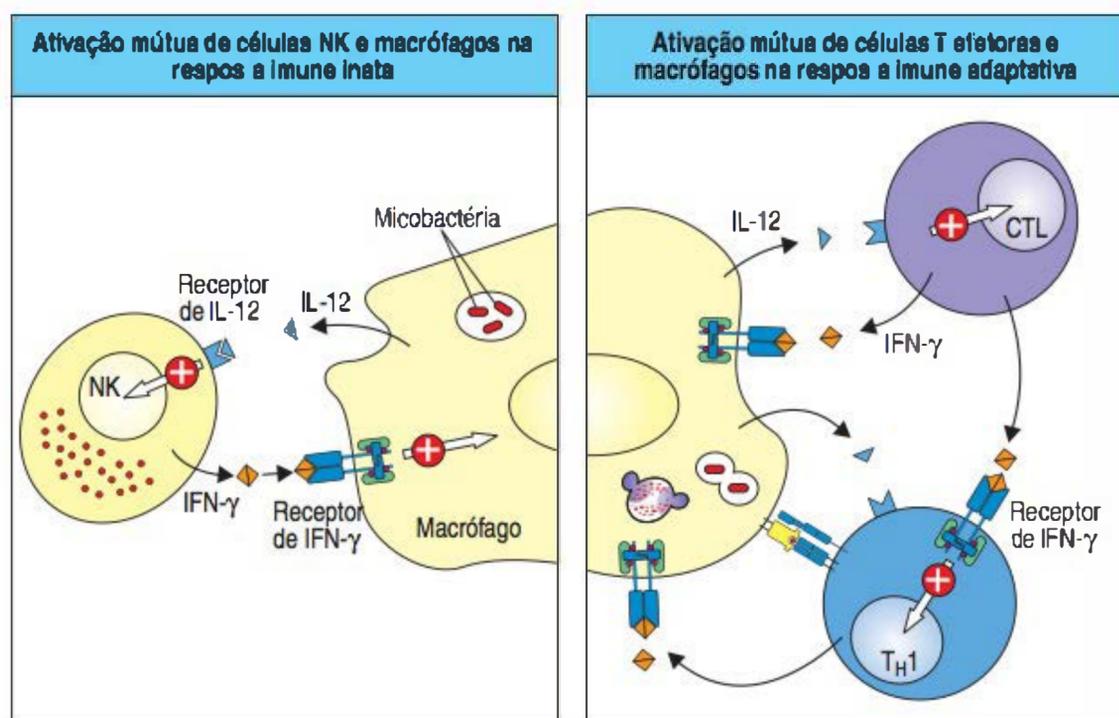
**Figura 11.15** A deficiência de adenosina desaminase é herdada de maneira autossômica. Herança da deficiência de ADA em uma família. Os pais são portadores saudáveis, que possuem uma cópia funcional do gene da ADA (vermelho) e uma cópia defeituosa (verde). Dois dos oito filhos herdaram a cópia defeituosa do gene da ADA de ambos os pais e possuem deficiência de ADA (+). Os homens são indicados por quadros e as mulheres por círculos.

Defeitos em várias proteínas e enzimas que contribuem para o rearranjo dos genes de receptores de células T e de imunoglobulinas também causam formas de SCID de herança autossômica ou de uma imunodeficiência relacionada, denominada síndrome de Omenn, dependendo do defeito (ver Seção 5-2, p. 128). Estes incluem as proteínas RAG-1 e RAG-2, a nuclease Artemis e a proteína quinase dependente de DNA (DNA-PK).

### 11-16 Algumas imunodeficiências hereditárias causam suscetibilidade a doenças específicas

Pacientes que não possuem receptores para a citocina IFN- $\gamma$  sofrem de infecções persistentes e algumas vezes fatais por bactérias intracelulares comuns, como pela cepa de micobactéria não tuberculose, a *Mycobacterium avium* (ver Seção 11-10). A **deficiência do receptor de IL-12**, na qual o receptor da citocina IL-12 não é funcional, causa uma suscetibilidade similar a infecção por bactérias intracelulares. Na resposta imune inata, ocorre uma ativação mútua das células NK e macrófagos (Figura 11.16, quadro à esquerda). Ela envolve a ligação da IL-12, secretada pelo macrófago, ao receptor de IL-12 nas células NK, que a estimula a secretar IFN- $\gamma$ . O IFN- $\gamma$  então se liga ao receptor de IFN- $\gamma$  nos macrófagos e ativa a fagocitose e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Na ausência de um receptor funcional de IL-12, este ciclo de reforço mútuo não é iniciado.

Na resposta imune adaptativa, a IL-12 secretada pelos macrófagos se liga ao receptor de IL-12 nas células T, auxiliando a indução da diferenciação das células T<sub>H</sub>1 a partir das células T CD4 virgem antígeno-específicas (ver Seção 8-10, p. 227). Durante a interação com o antígeno na superfície dos macrófagos, as células T<sub>H</sub>1 secretam IFN- $\gamma$ , que atua nos macrófagos aumentando sua ativação e, portanto, levando à destruição das bactérias intracelulares (Figura 11.16, quadro à direita). A IL-12 também atua nas células T citotóxicas para induzi-las a produzir IFN- $\gamma$ , que auxilia na manutenção da ativação dos macrófagos (ver Seção 8-14, p. 236) e proporciona um ambiente favorável para a diferenciação das células T<sub>H</sub>1. Assim, na ausência de um receptor de IL-12 funcional, esta ativação mútua dos macrófagos e das células T efetoras não pode ser iniciada. Incapaz de produzir fortes respostas imunes inatas e adaptativas contra bactérias intracelulares, as pessoas que não possuem receptor de IL-12 funcionais sofrem de infecções persistentes com cepas de micobactérias comuns no ambiente. Quando os indivíduos, que ainda não foram diagnosticados pela deficiência do receptor de IL-12 ou do IFN- $\gamma$ , eram vacinados contra a tuberculose com a vacina Calmette-Guérin produzida com a cepa viva de *Mycobacterium bovis*, a vacina causava infecção disseminada e doença, porque as pessoas não podiam controlar esta micobactéria, normalmente não patogênica.



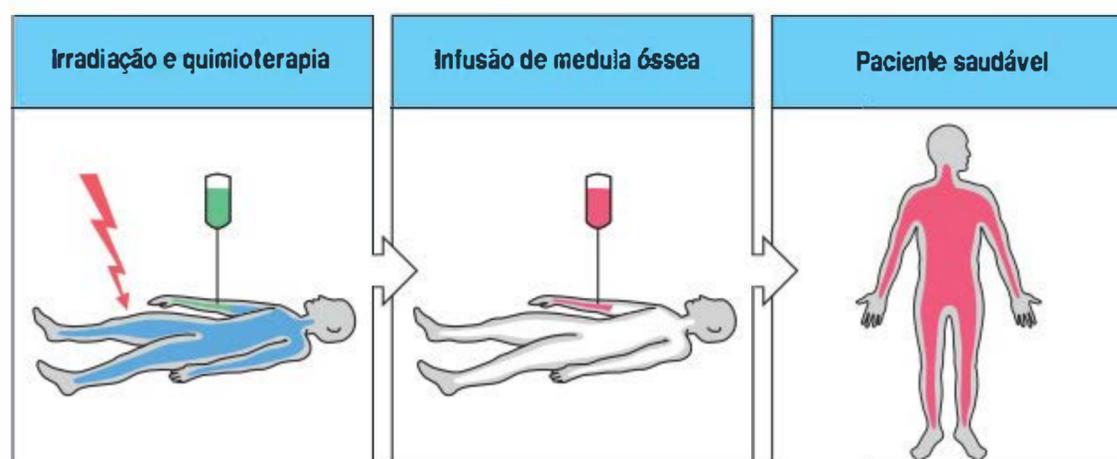
**Figura 11.16** Ativação mútua dos macrófagos e dos linfócitos efetores na resposta imune inata e adaptativa contra infecções bacterianas intracelulares. Na resposta imune inata, os macrófagos são ativados pelo IFN- $\gamma$  produzido pelas células NK e, por sua vez, produzem a citocina IL-12. Esta se liga ao receptor de IL-12 das células NK, induzindo mais secreção de IFN- $\gamma$  e manutenção da ativação dos macrófagos (primeiro quadro). Na resposta imune adaptativa, a IL-12 secretada pelos macrófagos ativados atua nas células T<sub>H</sub>1 ativadas, induzindo sua diferenciação em células T<sub>H</sub>1 secretoras de IFN- $\gamma$ , que interagem com os macrófagos, intensificando sua ativação. As células T CD8 citotóxicas (CTLs) também são responsivas a IL-12 produzida pelos macrófagos e produzem mais IFN- $\gamma$ , que também atua de volta nos macrófagos para manter e intensificar sua ativação e destruir as bactérias intracelulares. O receptor de IFN- $\gamma$  está representado de forma simplificada (ver Figura 11.10 para o receptor funcional completo). Nos pacientes imunodeficientes que não possuem o receptor de IL-12 ou o receptor de IFN- $\gamma$  funcionais, este ciclo de ativação mútua não ocorre e a infecção persiste.

Como vimos na Seção 1-4, muitas pessoas saudáveis mantêm uma infecção persistente das células B pelo EBV, que são controladas pelas células T EBV específica. Pacientes, principalmente meninos, com defeitos no gene denominado *SH2D1A* localizado no cromossomo X, nunca alcançam um balanço, e as infecções por EBV na infância podem se tornar extremamente graves e até mesmo progredir para um linfoma. Esta imunodeficiência é denominada **síndrome linfoproliferativa ligada ao X**. Embora acredite-se que a proteína SH2D1A seja um regulador da sinalização de ativação dos linfócitos, suas função e contribuição precisas no controle da infecção pelo EBV ainda não estão claras.

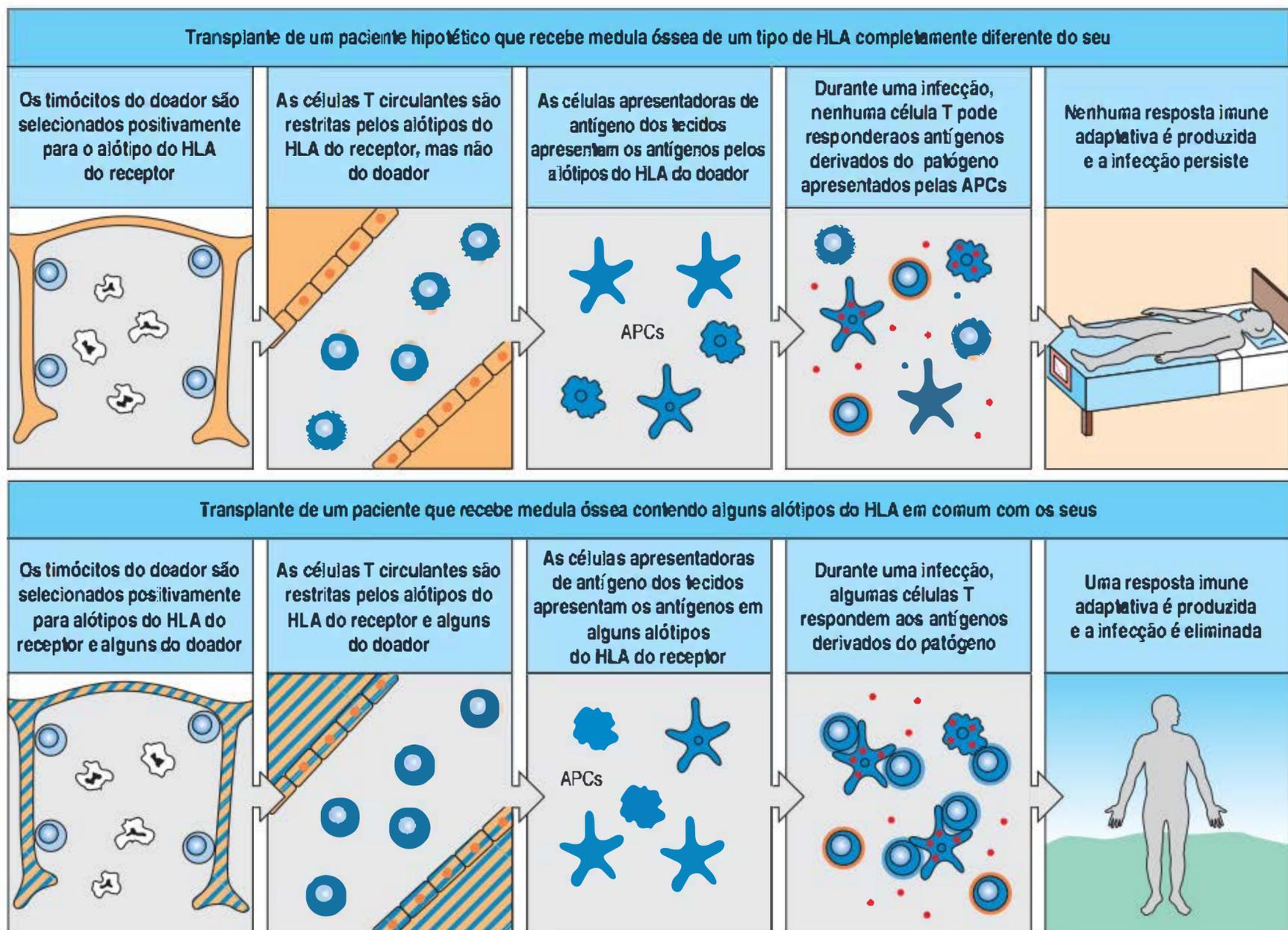
### 11-17 O transplante de células hematopoiéticas é usado para corrigir defeitos genéticos do sistema imune

Muitas imunodeficiências existem devido a defeitos genéticos que afetam principalmente as células hematopoiéticas. Estas condições podem ser corrigidas pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, **transplante de medula óssea**. Esta terapia não é tão banal, e os potenciais benefícios da correção da imunodeficiência devem ser cuidadosamente avaliados com relação aos riscos associados ao trauma do procedimento e os efeitos dos fármacos imunossupressores necessários para um transplante bem-sucedido. Neste procedimento, a medula do próprio paciente é destruída pela combinação de radiação com fármacos quimioterápicos citotóxicos e substituída pelo enxerto de um doador saudável, envolvendo a transfusão da medula óssea, que então irá reconstituir todo o sistema hematopoiético (Figura 11.17).

O sucesso de um transplante de medula óssea está diretamente relacionado ao grau de compatibilidade do HLA entre o paciente e o doador. A compatibilidade tem dois objetivos. Primeiro, reduz a extensão da **doença enxerto versus hospedeiro** (GVHD, de *graft-versus-host disease*), uma reação de dano ao tecido, causada pelas células T maduras do transplante que respondem às moléculas do MHC de classe I e de classe II alogênicas do receptor. Segundo, assegura a reconstituição eficaz do sistema imune adaptativo. Após o transplante, as células T que se desenvolvem a partir das células-tronco do enxerto de medula óssea migram para o timo, onde maturam em células T sob a influência das células epiteliais tímicas do receptor e das moléculas do HLA de classe I e de classe II que elas expressam. As células T em desenvolvimento são positivamente selecionadas no timo do receptor por meio da interação com seus alótipos do HLA. Para reconstituir a função das células T, as novas células T devem ser capazes de responder aos antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígeno profissionais (células dendríticas, células B e macrófagos) derivadas da medula óssea, as quais após o transplante serão todas originárias do doador e do tipo de HLA do doador. Para satisfazer estes requisitos, o doador e o receptor devem compartilhar pelo menos um alótipo do HLA de classe I e um alótipo do HLA de classe II. Em uma situação hipotética, na qual o receptor do transplante não compartilha alótipos do MHC com o doador, o receptor irá desenvolver imunodeficiência combinada severa, mesmo que o próprio transplante seja bem-sucedido. Isso ocorre porque as células T, que irão reconstituir o receptor e que serão selecio-



**Figura 11.17** O transplante de medula óssea é uma terapia para doenças genéticas e malignas das células hematopoiéticas. O sistema hematopoiético do paciente doente é destruído por quimioterapia ou irradiação. É administrada uma infusão de medula óssea, obtida de um doador saudável com HLA compatível. Após alguns meses, as células-tronco hematopoiéticas do enxerto reconstituem o paciente com um sistema hematopoiético saudável.



**Figura 11.18** O doador e o receptor do transplante de medula óssea devem compartilhar moléculas do HLA de classe I e de classe II se a função das células T do receptor tiver que ser reconstituída. Após o transplante de medula óssea, os timócitos derivados do doador são positivamente selecionados pela presença das moléculas do HLA do epitélio tímico do receptor. Os quadros superiores apresentam uma situação hipotética na qual nenhum alótipo do HLA do receptor (vermelho) é o mesmo do HLA

doador (azul). Nesta situação, o receptor não pode reconstituir o sistema de células T funcionais e irá desenvolver imunodeficiência combinada severa. Os quadros inferiores mostram a situação em que o receptor e o doador compartilham os alótipos do HLA, indicados em azul. Na clínica, os doadores e os receptores de transplante de medula óssea são escolhidos com base no maior número possível de alótipos do HLA de classe I e de classe II compartilhados. (APC = célula apresentadora de antígeno.)

nadas no timo pelas moléculas do HLA do receptor, serão incapazes de reconhecer os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do HLA do doador presente nas células dendríticas derivadas e em outras células apresentadoras de antígenos do doador, na periferia (Figura 11.18). A extensão da resposta das células T maduras aos antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígenos profissionais com o HLA do doador está diretamente relacionada ao número de alótipos do HLA de classe I e de classe II compartilhados pelo doador e receptor. Para uma melhor reconstituição imune e um mínimo de doença enxerto *versus* hospedeiro, o doador de escolha para qualquer paciente será um irmão saudável de HLA idêntico.

Agora que os genes responsáveis pelas doenças de imunodeficiências estão sendo identificados, outro tipo de estratégia terapêutica está sendo explorada. Na **terapia gênica somática**, uma cópia funcional do gene defeituoso é introduzida nas células-tronco isoladas da medula óssea do paciente. As células-tronco nas quais o gene defeituoso foi corrigido são, então, reinfundidas no paciente e irão proporcionar uma fonte autorrenovável de linfócitos imunocompetentes e outros tipos de células hematopoiéticas. Embora, em princípio, atraente, o desenvolvimento prático da terapia gênica ainda se encontra nos estágios experimentais iniciais.

## Resumo

Os defeitos gênicos bem caracterizados que afetam o sistema imune são aqueles que surgem no início da infância e conferem uma vulnerabilidade excepcional às infecções comuns. A caracterização das doenças de imunodeficiência e os defeitos gênicos que as causam são, praticamente, a única maneira de determinar a importância relativa das diferentes células e moléculas das defesas imunes e de avaliar os modelos atuais de como o sistema imune humano atua. As imunodeficiências mais severas são devido a defeitos gênicos que causam ausência de função de todas as células T e, portanto, direta ou indiretamente, também prejudicam a função das células B. Estas deficiências são conhecidas como imunodeficiências imunes combinadas severas (SCID). A ausência de anticorpos devido a defeitos genéticos no desenvolvimento ou na função das células B causa determinadas suscetibilidades a bactérias piogênicas. As deficiências nos componentes iniciais da via do complemento causam falhas na opsonização dos patógenos. Isso resulta em uma maior suscetibilidade a infecções bacterianas, como os defeitos nos fagócitos.

## Síndrome da imunodeficiência adquirida

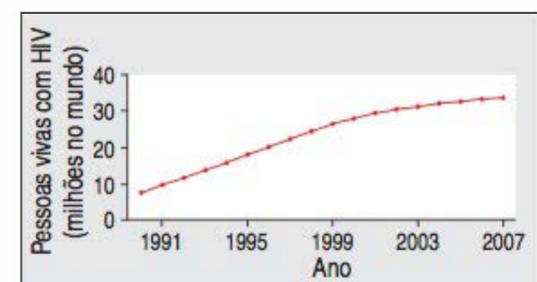
A **síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)** foi descrita pela primeira vez por clínicos no início de 1980. A doença é caracterizada por uma grande redução no número de células T CD4, acompanhada por infecções severas com patógenos que raramente causam problemas em pessoas saudáveis, ou por formas agressivas do sarcoma de Kaposi ou linfomas de células B. Todos os pacientes diagnosticados com Aids eventualmente morrem dos efeitos da doença. Em 1983, o vírus agora conhecido como causador da Aids, o **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**, foi isolado pela primeira vez. Dois tipos de HIV são agora conhecidos, o HIV-1 e o HIV-2. Na maioria dos países, o HIV-1 é a principal causa da Aids. O HIV-2 é menos virulento, causando uma lenta progressão da Aids. Ele é endêmico do oeste da África e se disseminou por toda a Ásia.

A Aids é uma doença nova para a profissão médica e também para a espécie humana. A primeira evidência de HIV foi encontrada em amostras de pacientes africanos obtidas no final de 1950. Acredita-se que o vírus infectou primeiramente os humanos da África passando de outras espécies de primatas, sendo o HIV-1 dos chimpanzés e o HIV-2 dos *sooty mangabey*, ou macacos cinza. Em nenhuma dessas espécies o vírus relacionado com o HIV endógeno causa doença.

Como ocorre normalmente quando uma população hospedeira é atingida por um novo agente infeccioso, os efeitos do HIV na população humana foi imenso, e a Aids é agora uma doença de proporções pandêmicas. A OMS estima que 33 milhões de pessoas estejam infectadas com o HIV (**Figura 11.19**). Embora os avanços com relação ao entendimento da natureza da doença e de suas origens continuem ocorrendo, o número de pessoas infectadas continua crescendo – 2,5 milhões de novas infecções em 2007 – e dezenas de milhões de pessoas irão morrer de Aids nos próximos anos (ver Figura 1.28, p. 25).

### 11-18 O HIV é um retrovírus que causa uma doença progressiva lenta

O HIV é um vírus de RNA com um centro de nucleoproteína com RNA (o nucleocapsídeo) circundado por um envelope lipídico derivado da membrana das células hospedeiras, contendo as proteínas do envelope codificadas pelo vírus (**Figura 11.20**). O HIV é um exemplo de **retrovírus**, assim chamado porque esses vírus usam um genoma de RNA para coordenar a síntese de um DNA intermediário, uma situação inversa ou “retro” empregada para a maioria das entidades biológicas. Uma proteína do nucleocapsídeo é uma protease usada para clivar as glicoproteínas do envelope gp120 e gp41 de uma poliproteína precursora maior, outras proteínas do nucleocapsídeo são as enzimas transcriptase reversa e a integrase, necessárias para a replicação viral.



**Figura 11.19** O número de pessoas vivas infectadas pelo HIV no mundo ainda está crescendo, mas parece que atingiu o máximo.

**Figura 11.20 O virion do HIV.** O quadro superior é uma micrografia eletrônica mostrando três vírions. O quadro inferior mostra um diagrama de um único vírion. A gp120 e a gp41 são glicoproteínas do envelope codificadas pelo vírion de massa molecular 120 kDa e 41 kDa, respectivamente. Imagem cortesia de Hans Gelderblom.

Quando o HIV infecta uma célula, o genoma de RNA é inicialmente copiado em um DNA complementar (cDNA) pela transcriptase reversa. A integrase viral então integra o cDNA no genoma da célula hospedeira formando o **pró-vírus**, um processo facilitado por sequências de DNA repetitivo denominadas longas repetições terminais (LTRs), que flanqueiam todos os genomas retrovirais. Os pró-vírus usam a maquinaria de transcrição e tradução da célula hospedeira para produzir proteínas e RNA genômico virais que serão reunidos em novos vírions infecciosos. Os genes e as proteínas do HIV estão ilustrados na **Figura 11.21**. O HIV pertence a um grupo de retrovírus que causam doença progressiva lenta. Eles são coletivamente denominados **lentivírus**, um nome derivado do latim *lentus*, que significa lento. Durante a infecção de uma célula humana, o HIV recruta 273 proteínas humanas para seu próprio benefício.

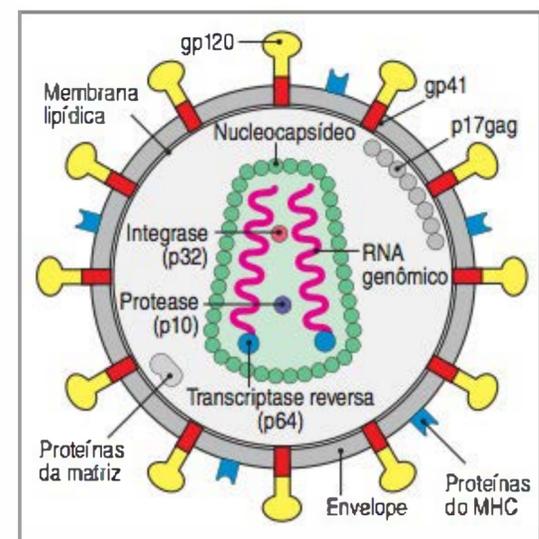
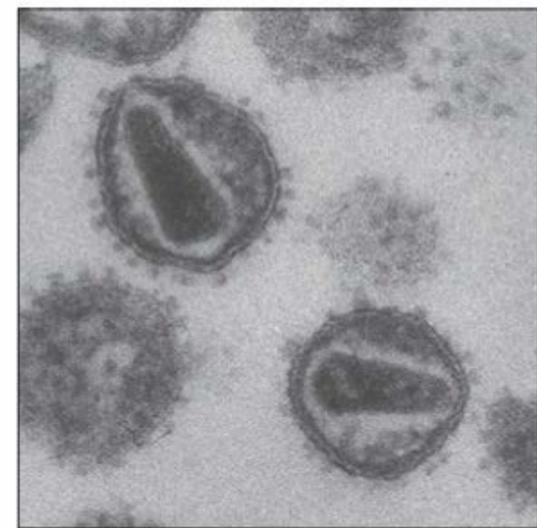
Em quase todas as pessoas, o HIV produz uma infecção que não pode ser eliminada com sucesso pelo sistema imune e persiste por muitos anos. Embora a infecção aguda inicial seja controlada até que a doença não seja mais aparente, o vírus persiste e replica de uma maneira que gradualmente esgota o sistema imune, levando à imunodeficiência e à morte.

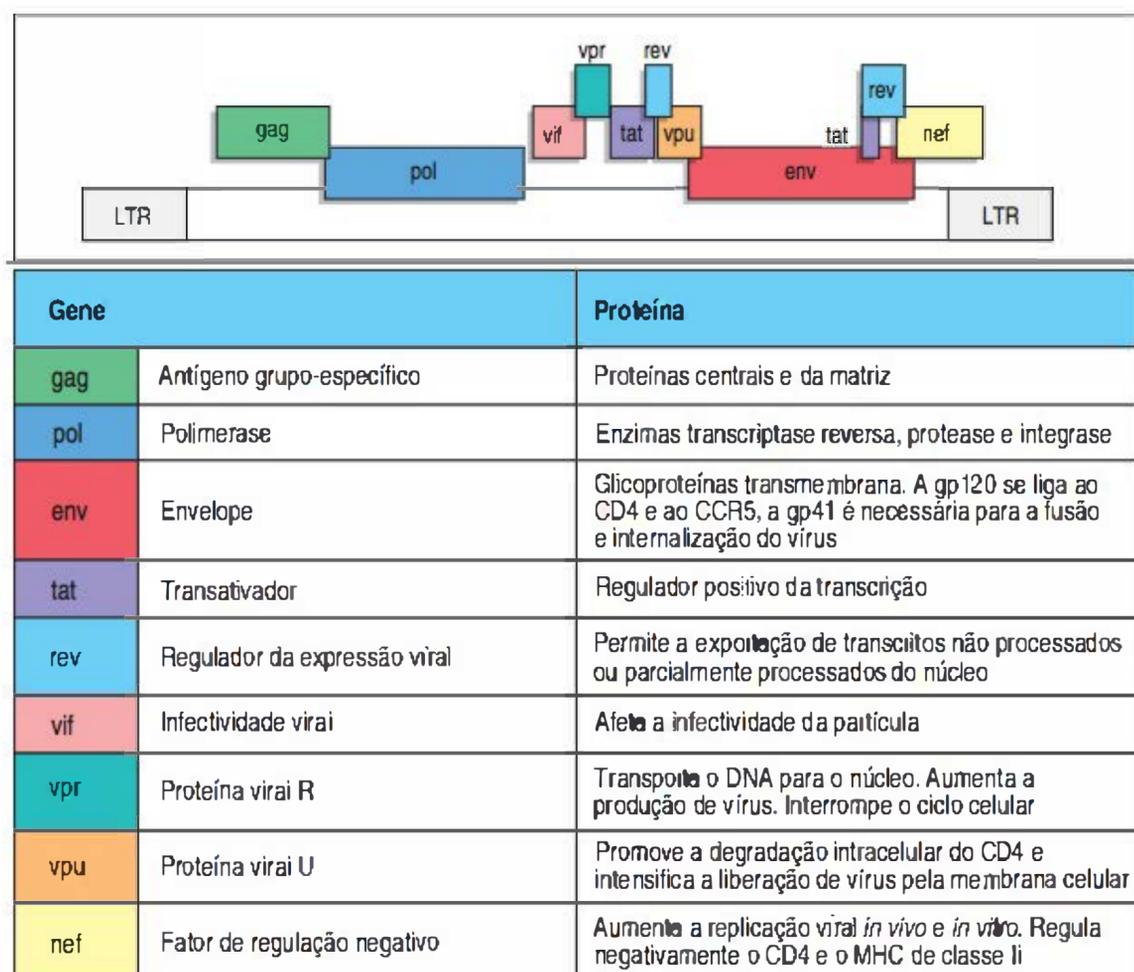
### 11-19 O HIV infecta as células T CD4, os macrófagos e as células dendríticas

A infecção pelo HIV normalmente ocorre após a transferência de fluidos corporais de uma pessoa infectada para um receptor não infectado. O pró-vírus pode ser levado por células T CD4, células dendríticas ou macrófagos infectados, enquanto que os vírions podem ser transmitidos pelo sangue, sêmen, fluidos vaginais ou leite materno. A infecção normalmente é transmitida por relações sexuais, administração intravenosa de drogas com agulhas contaminadas, aleitamento materno, ou transfusão de sangue humano ou componentes sanguíneos de doadores infectados pelo HIV. A maioria das infecções ocorre através da superfície das mucosas.

Os macrófagos, células dendríticas e células T CD4 são vulneráveis à infecção pelo HIV porque expressam o CD4 que o vírus usa como receptor. Os chimpanzés, nossos parentes vivos mais próximos, são resistentes a infecção pelo HIV devido à pequena diferença na estrutura da sua glicoproteína CD4 comparada com a nossa. A glicoproteína do envelope gp120 do HIV se liga fortemente ao CD4 humano, permitindo que o vírion ataque as células humanas que expressam o CD4. Antes da entrada do vírion na célula, a gp120 deve também se ligar a um correceptor na membrana da célula hospedeira. Após a ligação ao correceptor, a glicoproteína do envelope gp41 medeia a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira, permitindo que o genoma viral e suas proteínas associadas entrem no citoplasma.

Os correceptores virais são receptores de quimiocinas humanas normais que o HIV subverte para sua própria propagação. Há diferentes variantes do HIV e os tipos celulares que eles infectam dependem dos correceptores aos quais se ligam. As variantes do HIV que transmitem a infecção de uma pessoa para outra se ligam ao correceptor CCR5 presente nos macrófagos, nas células dendríticas e nas células T CD4. Embora infectem vários tipos de células humanas, essas variantes do HIV são ditas terem “tropismo por macrófagos”, na falta de um melhor termo. As variantes do HIV que infectam células T CD4 ativadas se ligam ao correceptor CXCR4 e são ditas terem “tropismo por linfócitos”. A infecção pelas variantes do HIV com tropismo por macrófagos requer níveis modestos de CD4 na superfície celular, mas as infecções pelos vírus com tropismo por linfócitos requerem os altos níveis presentes nas cé-





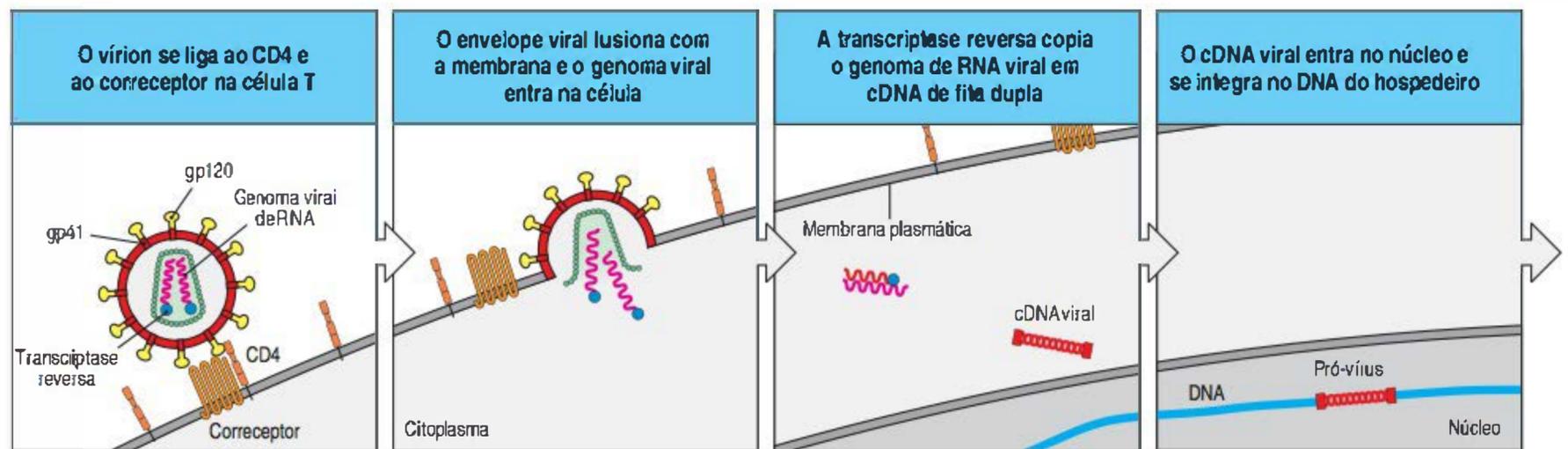
**Figura 11.21 Genes e proteínas do HIV.** O HIV-1 possui um genoma de RNA que contém nove genes flanqueados por longas repetições terminais (LTRs). Os produtos dos nove genes e suas funções conhecidas estão descritos. Vários genes virais são sobrepostos e são lidos em diferentes pautas de leitura. Outros codificam grandes proteínas que são clivadas após a tradução para produzir várias proteínas com diferentes atividades. Os genes gag, pol e env são comuns a todos os retrovírus, e seus produtos proteicos estão todos presentes no vírion.

lulas T ativadas. Os macrófagos e as células dendríticas são as primeiras células a serem infectadas no sítio de entrada dos vírus. Subsequentemente, os vírus produzidos pelos macrófagos começam a infectar as populações de células T CD4. Em cerca de 50% dos casos, o fenótipo viral muda para o tipo com tropismo por linfócitos mais tarde, durante a infecção. Isso é seguido por um rápido declínio na contagem de células T CD4 e progressão para a Aids. Na sua interação mútua com a população humana, os dois tipos de variantes do HIV desempenham papéis complementares: os vírus com tropismo pelos linfócitos causam a doença, enquanto que os vírus com tropismo pelos macrófagos causam a pandemia.

A produção de vírions infecciosos a partir do pró-vírus do HIV requer que a célula T CD4, a ser infectada, esteja ativada. A ativação induz a síntese do fator de transcrição NF $\kappa$ B, que se liga ao promotor do pró-vírus. Este promotor coordena a síntese da RNA polimerase na célula infectada para transcrever os RNAs virais. Pelo menos duas das proteínas codificadas pelo vírus atuam para promover a replicação do genoma viral. Entre outras atividades, a proteína Tat se liga à sequência do LTR do mRNA viral, conhecida como região de ativação da transcrição (TAR), onde impede a finalização da transcrição e aumenta a transcrição do RNA viral. A proteína Rev controla a produção do RNA viral para o citoplasma e a quantidade de RNA que será processado. No início da infecção, a Rev produz RNA que codifica as proteínas necessárias para produzir vírions. Mais tarde, são produzidos genomas virais completos que brotam da membrana plasmática, dando origem aos vírions infecciosos (Figura 11.22).

## 11-20 Grande parte das pessoas infectadas pelo HIV progridem até o desenvolvimento da Aids

Logo após a infecção pelo HIV a pessoa pode permanecer assintomática ou apresentar uma doença transitória “semelhante à gripe”. Em ambos os casos, os vírus tornam-se abundantes na circulação periférica, enquanto que o número de células T CD4 circulantes reduz muito (Figura 11.23). Esta viremia aguda é quase sempre acompanhada pela ativação de uma resposta imune específica contra o

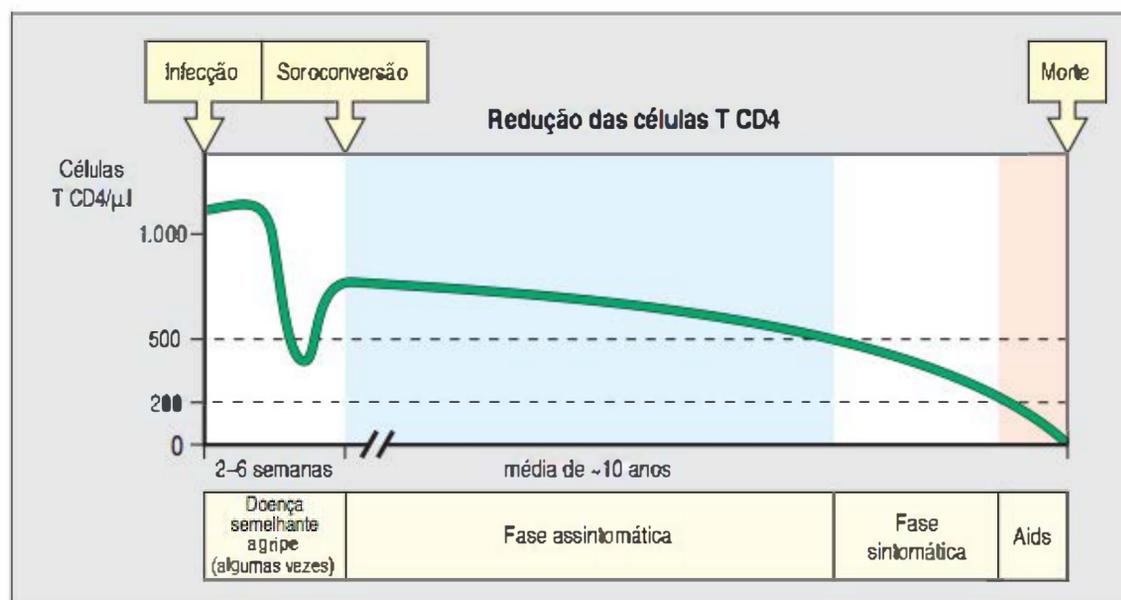


**Figura 11.22** Ciclo de vida do HIV em células humanas. O vírus se liga ao CD4 na superfície celular usando sua glicoproteína do envelope, a gp120, a qual é alterada pela ligação ao CD4, de modo que agora ela também se liga ao correceptor de quimiocina específico. Esta ligação libera a gp41, que então causa a fusão do envelope viral com a membrana plasmática e a liberação do cerne viral para o citoplasma. O genoma de RNA é liberado e transcrito, de modo reverso, em um cDNA de fita dupla que migra para o núcleo em associação com a integrase viral. Então, o DNA é integrado no genoma, tornando-se um

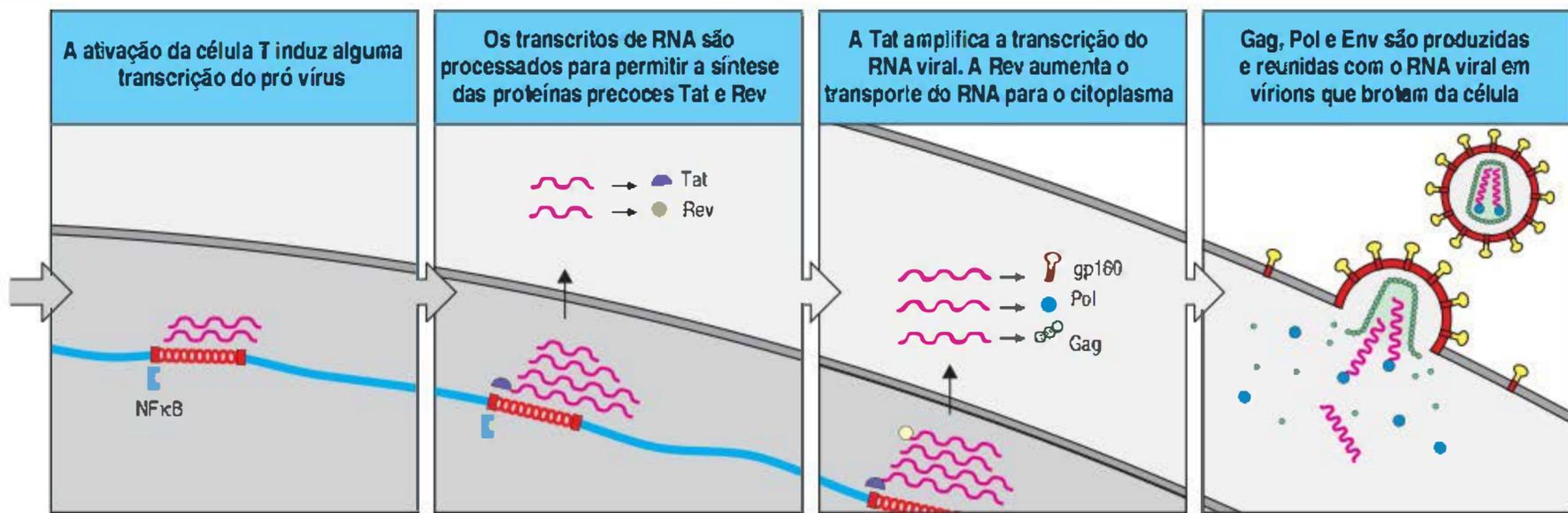
pró-vírus. A ativação de uma célula T causa transcrição do pró-vírus em baixos níveis, o qual direciona a síntese das proteínas precoces Tat e Rev. Estas então aumentam e alteram o padrão de transcrição do pró-vírus para produzir um mRNA codificando as proteínas que constituem o vírion e as moléculas de RNA que correspondem ao genoma do HIV. As proteínas do envelope migram até a membrana plasmática, onde outras proteínas virais e o RNA genômico viral se reúnem em nucleocapsídeos. Novas partículas virais brotam da célula, adquirindo seu envelope lipídico e as glicoproteínas durante este processo.

HIV, na qual anticorpos anti-HIV são produzidos, e as células T citotóxicas tornam-se ativadas para matar as células infectadas pelos vírus. Essa resposta reduz a carga viral da pessoa infectada e causa um aumento correspondente no número de células T CD4 circulantes. Quando uma pessoa infectada apresenta níveis detectáveis de anticorpos anti-HIV pela primeira vez em seu soro, eles são ditos terem sofrido soroconversão. A quantidade de vírus persistente no sangue após o desaparecimento dos sintomas da viremia aguda está correlacionada com a trajetória da doença.

A fase inicial de infecção é seguida por um período assintomático, também denominado de "latência clínica". Durante esta fase, que pode durar de 2 a 15 anos, ocorre uma infecção persistente e uma replicação do HIV nas células T CD4, causando um decréscimo gradual no número de células T. Eventualmente, o número de células T CD4 cai abaixo daquele necessário para a produção de respostas imunes eficazes contra outros agentes infecciosos. Esta transição marca o final da latência clínica e o início de um período de imunodeficiência crescente e desenvolvimento da Aids. Os pacientes com Aids tornam-se suscetíveis a vários tipos de infecções oportunistas e alguns cânceres, e é de seus efeitos que eles morrem.



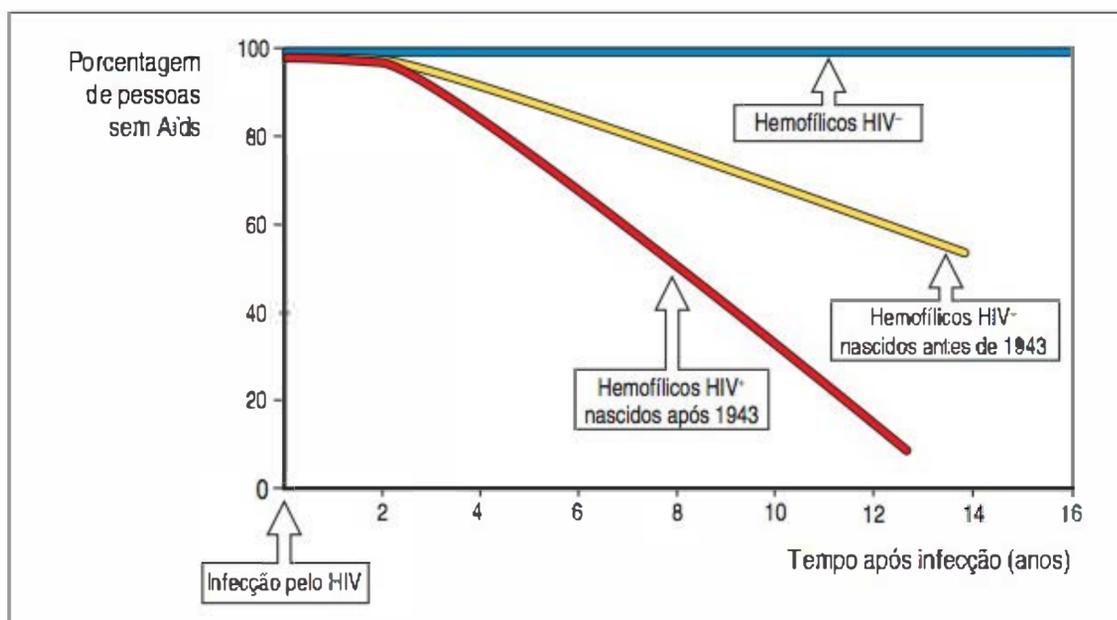
**Figura 11.23** Após a infecção pelo HIV ocorre uma eliminação gradual das células T CD4. O número de células T CD4 (linha verde) refere-se àquele das células do sangue periférico. Infecções oportunistas e outros sintomas tornam-se mais frequentes com a queda da contagem de células T CD4, iniciando-se ao redor de 500 células/μl. A doença entra na fase sintomática. Quando a contagem de células T CD4 cai abaixo de 200 células/μl, o paciente é considerado com Aids.



No início da epidemia da Aids na América do Norte e na Europa, a transmissão viral por meio de produtos sanguíneos infectados fez com que hemofílicos e outros pacientes dependentes de produtos sanguíneos se tornassem infectados com o HIV. Como os hemofílicos são dependentes dos cuidados médicos, infectados pelo HIV ou não, foi possível estudar a progressão de suas infecções pelo HIV de maneira rigorosa e sistemática. Os resultados, que foram obtidos durante o período anterior à disponibilidade de tratamentos eficazes, demonstraram que a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV era destinada a progredir para a Aids na ausência de intervenção médica efetiva (Figura 11.24). Hoje, a infecção pelo HIV por meio de produtos sanguíneos contaminados foi praticamente eliminada nos países desenvolvidos por meio dos testes de rotina para detecção do HIV realizados em cada amostra de sangue doado.

Embora a grande maioria das pessoas infectadas progrida gradualmente para a Aids, uma pequena minoria não apresenta a doença, elas são chamadas de “não progressoras de longo prazo”. Poucas soroconvertem, mas a contagem de células T CD4 e outros mecanismos de competência imune são mantidos. Elas possuem níveis excepcionalmente baixos de vírus circulantes e estão sendo intensivamente estudadas para determinar como são capazes de controlar a infecção. Outro pequeno grupo de pessoas permanece soronegativo e livre da doença apesar da grande exposição ao vírus, frequentemente, os profissionais do sexo. Algumas pessoas deste grupo possuem linfócitos citotóxicos específicos e células T<sub>H</sub>1 contra as células infectadas, o que sugere que algumas vezes elas foram infectadas com o vírus ou foram expostas a antígenos de HIV não infecciosos. Os mecanismos que permitem que estas pessoas

**Figura 11.24** Uma vez que uma infecção pelo HIV se estabelece, ela normalmente leva à morte. A hemofilia é uma doença hereditária na qual a coagulação sanguínea é muito fraca. Qualquer ferimento pode causar sangramento excessivo e ser potencialmente fatal. A hemofilia é tratada por infusões intravenosas regulares de fatores de coagulação purificados do sangue de doadores saudáveis. No início da década 1980, quando estava ocorrendo a epidemia de Aids, mas sua causa ainda era desconhecida, alguns doadores aparentemente saudáveis estavam infectados pelo HIV. Os vírus destas doações contaminaram muito lotes de fatores de coagulação e muitos hemofílicos tornaram-se infectados pelo HIV. O gráfico mostra a progressão da Aids em hemofílicos não infectados e infectados pelo HIV após a infecção. A infecção pelo HIV inevitavelmente leva a Aids, como pode ser observado nas linhas interrompidas. A taxa de progressão para a Aids aumenta com a idade do paciente.



controlem o HIV e resistam a Aids estão, somente agora, sendo entendidos. Como descrito na próxima seção, algumas pessoas apresentam uma resistência hereditária bem definida contra a infecção pelo HIV: elas apresentam uma deficiência do correceptor viral CCR5.

### 11-21 Deficiência genética do correceptor CCR5 para o HIV confere resistência à infecção

Algumas pessoas intensamente expostas ao HIV nunca se tornam infectadas. Igualmente, seus macrófagos e linfócitos isolados não podem ser infectados com variantes de HIV tróficas por macrófagos, cepas virais responsáveis pela disseminação da infecção. Essas pessoas são resistentes à infecção pelo HIV porque suas células não possuem CCR5, o correceptor para as variantes de HIV tróficas por macrófagos, na superfície celular. A base genética para esse defeito é uma mutação no alelo do gene CR5, onde ocorre a deleção de 32 nucleotídeos da região codificadora, causando uma alteração na pauta de leitura, o término prematuro da tradução e uma proteína não funcional. Esta variante de deleção, denominada *CCR5-Δ32*, está presente somente em populações caucasianas, onde 10% da população são heterozigotas para esta variante e 1% é homozigota. Somente as pessoas homozigotas para a variante *CCR5-Δ32* resistem à infecção. Poucos homozigotos tornam-se infectados com o HIV, aparentemente como resultado de uma infecção primária por cepas de HIV tróficas para linfócitos que usam o CXCR4 como correceptor.

O CXCR5 é um componente normal do sistema imune humano, atuando como um receptor para as quimiocinas CL3 (MIP-1), CCL4 (MIP-1β) e CCL5 (RANTES). O fato de que quase todas as pessoas possuem um gene funcional para o CXCR5 sugere que este receptor tem contribuído de maneira útil para imunidade, sobrevivência e reprodução humana. Entretanto, é mais vantajoso para os indivíduos expostos ao HIV não possuir o receptor CCR5 do que o possuir. Na ausência de uma pandemia de HIV, a homozigosidade para a deleção no CCR5 poderia ser considerada uma forma leve de imunodeficiência, como aquelas descritas nas seções anteriores deste capítulo, mas no mundo de hoje, tornou-se um importante trunfo de resistência à doença. Este tipo de processo evolutivo, no qual um componente do sistema imune que foi útil no passado na luta contra patógenos torna-se prejudicial durante um conflito mais recente, tem ocorrido por toda a história da humanidade. Um patógeno subverte um componente do sistema imune e consequentemente seleciona as pessoas que possuem a variante genética resistente à subversão para sobreviver. O que tem sido observado é que isto é uma queda de braço sem fim, que seleciona indefinidamente polimorfismos de alterações no sistema imune humano.

O fato de a variante da deleção do CCR5 já ter tido uma alta frequência na população caucasiana antes da colonização da espécie humana pelo HIV é uma indicação de que esta mutação aumentou a sobrevivência na Europa durante epidemias prévias de doenças infecciosas. A praga e a varíola são os candidatos mais prováveis a agentes seletivos. Atualmente, o HIV provavelmente terá um efeito seletivo mais intenso na África Subsariana, onde 30 milhões de pessoas estão infectadas com o HIV, correspondendo a mais de 30% da população de vários países. Como o tratamento raramente está disponível para os pacientes africanos, as taxas de mortalidade serão altas e a sobrevivência será bastante aumentada por variantes genéticas em qualquer componente do sistema imune que impeça a infecção ou que reduza a severidade da doença.

### 11-22 Polimorfismos no HLA e no KIR influenciam a progressão para Aids

Uma característica dos primeiros anos de epidemia da Aids foi que a maioria dos infectados e diagnosticados eram pessoas jovens, bem educadas e que viviam em países ricos. Milhares desses indivíduos eram recrutados para estudos longitudinais que correlacionavam a progressão clínica da infecção com o polimorfismo gené-

tico do sistema imune. Além de mostrar que a homoziguidade do HLA acelera a progressão para a Aids (ver Figura 5.35, p. 153), estes resultados mostraram que os alótipos HLA-B\*27 e HLA-B\*57 retardam a progressão. Um fator que contribui para esse efeito é que os peptídeos do HIV apresentados por esses alótipos do HLA estimulam uma resposta de célula T CD8 contra as células infectadas pelo HIV mais intensa do que de peptídeos do HIV apresentados por outros alótipos do HLA-B.

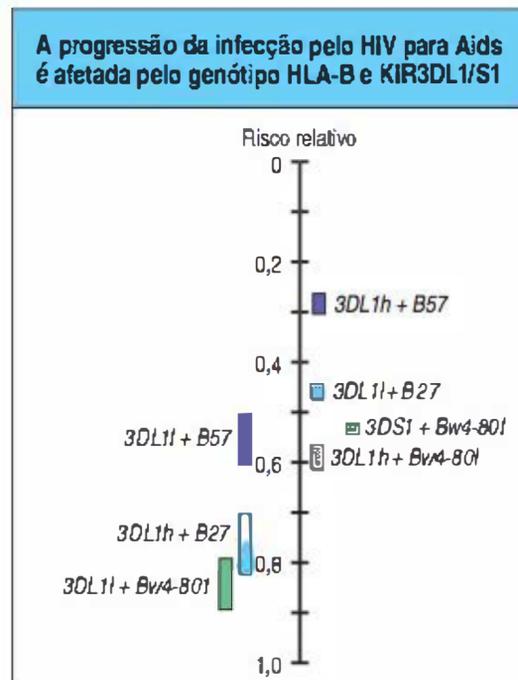
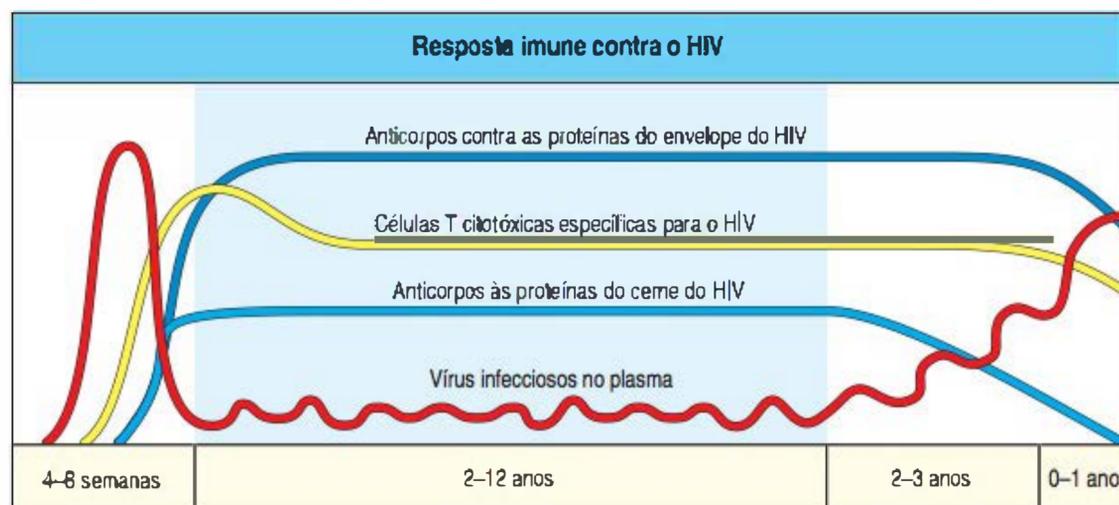
Outra propriedade que os alótipos HLA-B\*27 e HLA-B\*57 possuem em comum é o motivo Bw4\*, o ligante para o receptor de célula NK KIR3DL1/S1. Combinações do alótipo do HLA-B Bw4\* e KIR3DL1/S1 estão associadas a diferentes taxas de progressão para a Aids. A combinação mais favorável é o HLA-B57\* com alta expressão do alótipo KIR3DL1, e HLA-B\*27 com baixa expressão do KIR3DL1 (Figura 11.25). Essas correlações sugerem que o tipo de resposta de célula NK no início da infecção pelo HIV afeta o sucesso relativo da resposta adaptativa subsequente.

### 11-23 O HIV escapa da resposta imune e desenvolve resistência contra fármacos antivirais por rápidas mutações

Pessoas infectadas com o HIV produzem respostas imunes adaptativas que podem prevenir os sintomas evidentes da doença por muitos anos. Entre estas respostas imunes, podemos citar células T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, células B que produzem anticorpos neutralizantes e células T citotóxicas que matam as células infectadas pelo vírus (Figura 11.26). Entretanto, o vírus raramente é eliminado. Uma razão para a permanência do vírus, apesar da resposta imune humana, é sua alta taxa de mutação durante uma infecção.

O HIV e outros retrovírus possuem altas taxas de mutação porque sua transcriptase reversa não possui os mecanismos de verificação de leitura (*proofreading*) como aqueles das DNA polimerases celulares. Consequentemente, as transcriptases reversas tendem a produzir erros e estas substituições de nucleotídeos logo se acumulam, dando origem a novas variantes de genoma viral. Mesmo se a infecção de uma pessoa for iniciada por uma única espécie viral, as mutações durante a infecção produzem muitas variantes virais, denominadas quasi-espécies, que coexistem na pessoa infectada.

A presença de variantes virais aumenta a dificuldade de eliminação da infecção pelo sistema imune. O ataque imune por anticorpos neutralizantes irá selecionar para a sobrevivência de variantes virais que tenham perdido o epítipo reconhecido pelos anticorpos. Similarmente, a pressão das células T citotóxicas específicas para o vírus seleciona os vírus nos quais os peptídeos, reconhecidos pelas células T citotóxicas, tenham mudado. Algumas vezes, os peptídeos homólogos derivados das variantes virais interferem com a apresentação de peptídeos antigênicos derivados de variantes virais, que interferem com a apresentação dos peptídeos antigênicos dos vírus originais, portanto, permitindo que as duas espécies virais escapem das células T citotóxicas.



**Figura 11.25** As combinações dos alótipos KIR3DL1/S1 e HLA-B estão associadas com uma progressão variável para a Aids em pacientes infectados pelo HIV. O KIR3DL1 e o KIR3DS1 são formas alternativas do receptor, sendo o primeiro um inibidor e o segundo um ativador. O risco relativo é uma medida de disseminação e progressão para Aids, com 1,0 indicando uma taxa mais rápida do que 0. O Bw4, um ligante para o KIR3DL1 e o KIR3DS1, é um epítipo presente em um terço dos alótipos do HLA-B e é determinado por um polimorfismo nas posições 77-83 da cadeia pesada do HLA-B. O HLA-B27 e o HLA-B57 possuem o epítipo Bw4 que possui uma isoleucina na posição 80. Bw4-80I significa que todos os alótipos do HLA-B possuem este epítipo Bw4. O alótipo inibidor KIR3DL1 é dividido em dois grupos: 3DL1i e o 3DLh, que possuem baixa e alta expressão na superfície celular, respectivamente. Pacientes que não possuem um epítipo Bw4 possuem um risco relativo de 1,0. Dados cortesia de Mary Carrington.

**Figura 11.26** A resposta imune adaptativa contra o HIV limita os efeitos da infecção. Durante o progresso da infecção, os níveis plasmáticos de vírions de HIV e dos componentes da resposta imune adaptativa mudam. No início da infecção, enquanto a resposta imune adaptativa está sendo ativada, os vírus atingem níveis altos (linha vermelha). Com a produção de anticorpos específicos contra o HIV (linhas azuis) e de células T citotóxicas específicas para o HIV (linha amarela), os vírus são mantidos em baixos níveis, mas não são eliminados. Quando a destruição das células T CD4 ultrapassa sua taxa de renovação, a imunidade adaptativa gradualmente colapsa e os níveis virais aumentam novamente.

**Figura 11.27** O HIV pode adquirir resistência rapidamente contra fármacos inibidores da protease. Quando um paciente é tratado com um único fármaco inibidor da protease, a redução da carga viral (quadro superior) e o aumento da contagem de células T CD4 (quadro central) são somente transitórios. Os benefícios dos fármacos são de curta duração porque selecionam uma população minoritária existente de variantes de HIV resistente a fármacos que se expandem rapidamente e então continuam a progressão para a Aids (quadro inferior).

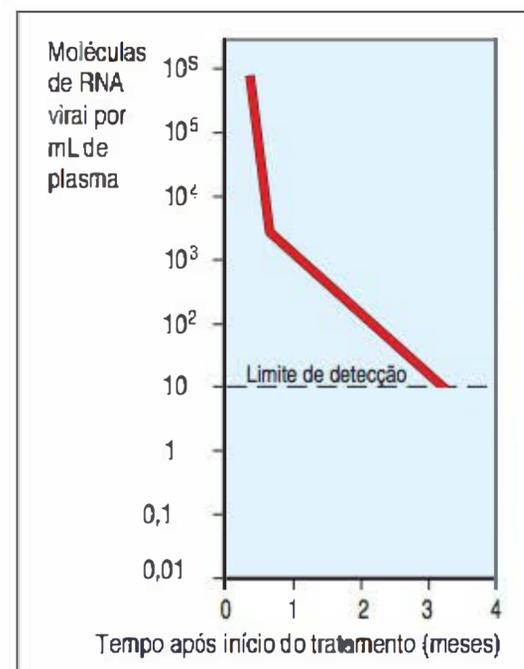
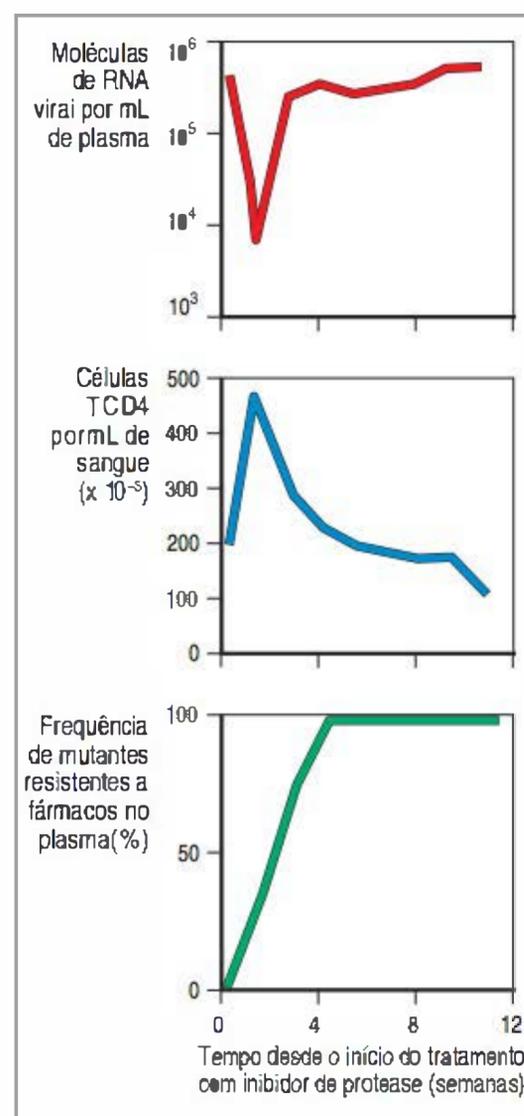
A alta taxa de mutação do HIV complica muito o desafio de desenvolvimento de uma vacina contra ele. Ele também limita a eficácia de fármacos antivirais. Os potenciais alvos para os fármacos são a transcriptase reversa viral, que é essencial para a síntese do pró-vírus, e a protease viral, que cliva as poliproteínas virais em proteínas de enzimas virais.

Inibidores da transcriptase reversa e da protease têm sido descobertos, e esses fármacos impedem a infecção de células saudáveis. Infelizmente, mutações produzem variantes de HIV com proteínas resistentes à ação dos fármacos. A resistência aos inibidores da protease surge em poucos dias (Figura 11.27), ao passo que a resistência ao inibidor da transcriptase reversa, a zidovudina (AZT), leva meses. A diferença é porque a resistência à zidovudina requer o efeito acumulado de três ou quatro mutações independentes na transcriptase reversa, e a protease pode adquirir resistência com apenas uma mutação. Uma situação na qual um período relativamente curto de tratamento tem um benefício prolongado é na gravidez. O tratamento de mulheres grávidas infectadas pelo HIV com zidovudina pode prevenir a transmissão do HIV para seu filho no útero ou durante o nascimento.

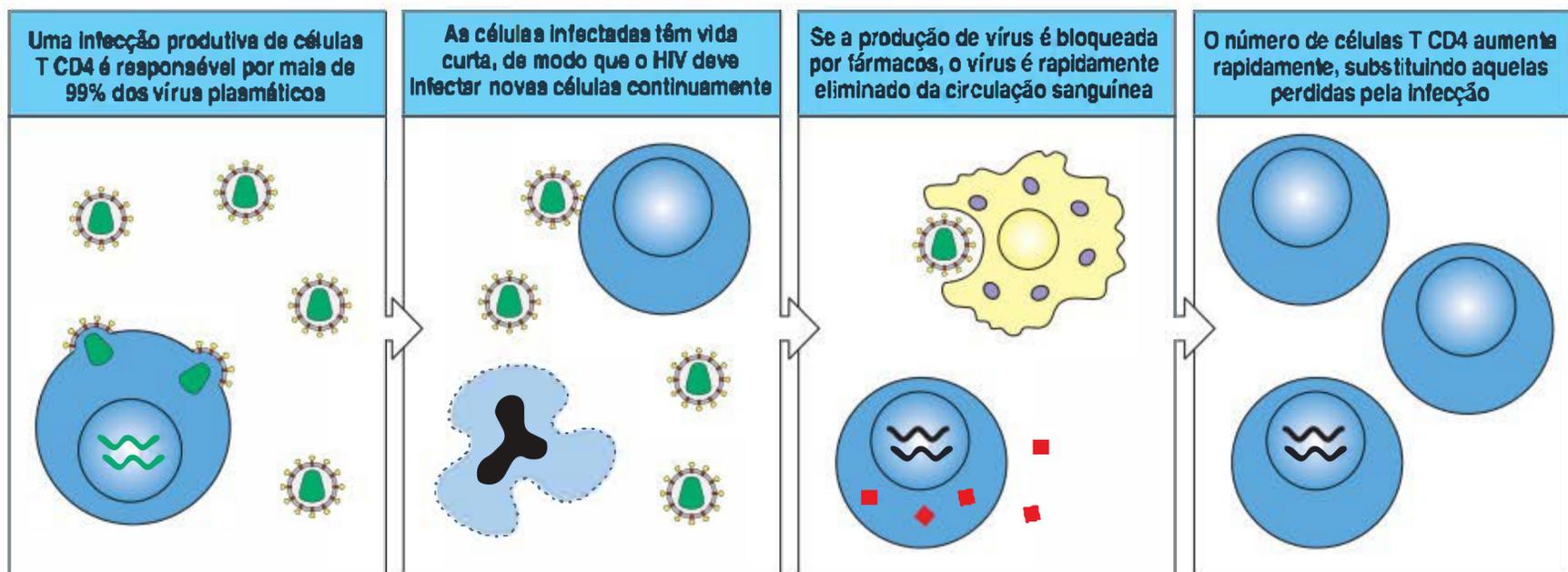
Como o HIV pode escapar facilmente dos efeitos de um único fármaco, vários fármacos antivirais agora são usados concomitantemente, o que é denominado **terapia combinada**. O ideal é destruir toda a população de vírus antes que algum deles tenha acumulado mutações suficientes para resistir a todos os fármacos. Tal terapia combinada, também denominada **terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)**, é eficaz na redução da abundância do vírus (carga viral) (Figura 11.28), retardando a progressão da doença. Os fármacos não impedem a produção viral pelas células que já estão infectadas, mas impedem que novas infecções formem pró-vírus e tornem-se produtivas. Duas semanas após o início da terapia combinada, a quantidade de pró-vírus no sangue é reduzida a cerca de 5% dos níveis anteriores ao tratamento. A rapidez deste declínio é devido às células T CD4 ativadas e a curta meia-vida dos vírions (Figura 11.29). Neste momento, nenhuma célula T CD4 efetora ou virgem está produzindo vírus e os níveis sanguíneos agora presentes são devido à produção por células infectadas pelo HIV de vida longa, como os macrófagos, células dendríticas e células T CD4 de memória. A continuidade do tratamento reduz ainda mais a abundância dos vírus, mas a uma taxa menor do que a anterior. Embora os vírus, eventualmente, tornem-se indetectáveis, isso não significa sua eliminação, porque os vírus reemergem em pacientes que interrompem o tratamento.

## 11-24 Latência clínica é um período de infecção ativa e renovação das células T CD4

A administração de fármacos antivirais nos indivíduos infectados pelo HIV revelou a natureza ativa da infecção durante o período de latência clínica. Dentro de dois dias após o início do tratamento, a quantidade de vírus no sangue diminui de modo significativo. Ao mesmo tempo, o número de células T CD4 aumenta substancialmente (ver Figura 11.27). Isso mostra duas coisas: primeiro, que o vírus está sendo produzido e eliminado continuamente no indivíduo infectado e, segundo, que, devido à infecção pelo HIV, o organismo continua produzindo novas células T CD4 que rapidamente tornam-se infectadas pelo HIV. Assim, o período de latência clínica na verdade é um período de intensa atividade imune. Inúmeras células T são produzidas e morrem, e os vírions são neutralizados, provavelmente por meio da opsonização mediada por anticorpos e pela fagocitose.



**Figura 11.28** A terapia combinada de fármacos reduz o HIV sanguíneo abaixo dos níveis de detecção. A figura mostra a abundância do HIV no sangue dos pacientes em diferentes momentos após o início da terapia combinada de fármacos.



**Figura 11.29** Fármacos antivirais eliminam rapidamente os vírus do sangue e aumentam o número de células T CD4 circulantes. O primeiro e o segundo quadro mostram que a manutenção dos níveis de HIV no sangue depende de uma infecção contínua de células T CD4 recém-produzidas. Isso é porque as células vivem somente poucos dias após serem infectadas. O terceiro e

o quarto quadro mostram os efeitos da administração de fármacos (quadrados vermelhos) que bloqueiam o ciclo de vida viral. Os vírions existentes no sangue são rapidamente eliminados pela ação de anticorpos neutralizantes, complemento e fagocitose. Células T CD4 recém-produzidas não são infectadas e, por isso, vivem mais tempo e se acumulam na circulação.

Embora a quantificação dos linfócitos e dos vírions circulantes seja monitorada clinicamente para avaliar a progressão da infecção pelo HIV, os tecidos linfoides secundários são os locais onde a maioria dos linfócitos é encontrada e onde as células T CD4 são ativadas e produzem os vírus. Nas pessoas infectadas pelo HIV, estes tecidos estão repletos de vírions, muitos dos quais são aprisionados na superfície das células dendríticas foliculares.

## 11-25 A infecção pelo HIV leva à imunodeficiência e à morte por infecções oportunistas

Poucos dias após a infecção pelo HIV, as células T CD4 morrem. Acredita-se que três tipos de mecanismos contribuam para a morte. Um deles é a morte direta como resultado da infecção viral ou pela ligação dos vírions aos receptores de superfície celular; o segundo mecanismo é pelo aumento da suscetibilidade das células infectadas à apoptose; e o terceiro é a morte pelas células T CD8 citotóxicas específicas para os peptídeos virais apresentados pelas moléculas do HLA de classe I nas células T CD4 infectadas.

Durante todo o período de latência clínica, a perda diária de células T CD4 é compensada, em sua maior parte, pelo suprimento de novas células T CD4. Entretanto, com o tempo, um declínio constante no número de células T CD4 é evidente, mostrando como o vírus gradualmente ganha a guerra por exaustão. Eventualmente, o número de células T CD4 torna-se tão baixo que as respostas imunes contra todos os antígenos estranhos ficam comprometidas e as pessoas infectadas pelo HIV tornam-se extremamente suscetíveis a outras infecções. Como as células T CD4 são necessárias para todas as ações da imunidade adaptativa, a vulnerabilidade dos pacientes com Aids, nos estágios tardios da infecção pelo HIV, assemelha-se a de crianças com deficiências imunes combinadas severas hereditárias.

As infecções que afetam mais frequentemente os pacientes com Aids são devido a agentes infecciosos que estão presentes no organismo, mas que são mantidos sob controle em pessoas saudáveis. Tais agentes são denominados patógenos oportunistas, e as infecções que eles causam são conhecidas por infecções oportunistas (Figura 11.30). Existe uma hierarquia relativa com relação ao período quando uma determinada infecção oportunista ocorre na Aids, correlacionada com a ordem na qual os diferentes tipos de imunidade colapsam. A imunidade celular devida às cé-

**Figura 11.30** Várias infecções oportunistas matam os pacientes com Aids. As infecções oportunistas mais comuns que matam os pacientes com Aids nos países desenvolvidos estão descritas. As malignidades estão descritas separadamente, mas também são resultado das respostas prejudicadas aos agentes infecciosos.

lulas T CD4  $T_H1$  tende a ser perdida antes da resposta de anticorpos ou das células T CD8 citotóxicas.

Os tratos respiratório e oral são tecidos moles repletos de organismos, e em muitos pacientes com Aids, são estes os locais das primeiras infecções oportunistas. Por exemplo, a *Candida* causa afta oral, e a *Mycobacterium tuberculosis* causa a tuberculose. Mais tarde, os pacientes podem sofrer de doenças causadas pela reativação de herpesvírus latentes que não estão mais sob o controle das células T CD8. Essas doenças incluem o cobreiro, devido à varicela zoster, o linfoma de células B, devido ao EBV, e um tumor de células endoteliais denominado sarcoma de Kaposi, que é causado pelo herpesvírus HHV8. O *Pneumocystis carinii*, um fungo ambiental comum que raramente é um problema de saúde, com frequência causa pneumonia e morte em pacientes com Aids. Nos estágios finais da Aids, a reativação do citomegalovírus, um herpesvírus com efeitos similares aos do EBV, pode causar doenças lífoproliferativas de células B. A infecção pelo patógeno oportunista *Mycobacterium avium* também se torna eminente. As infecções oportunistas de cada paciente com Aids variam muito. Com o colapso do sistema imune, somente os fármacos e outras intervenções podem ser usadas para tratar as infecções oportunistas. Estes tratamentos raramente são completamente eficazes ou possuem efeitos deletérios. Eventualmente, o dano acumulado aos tecidos resultante dos efeitos diretos da infecção pelo HIV, das infecções oportunistas e intervenções médicas causam a morte.

## Resumo

Atualmente, a principal causa de imunodeficiência adquirida na espécie humana é o HIV. Este é um retrovírus de ação lenta que permanece latente por anos após a infecção inicial. O HIV infecta as células T CD4, macrófagos e células dendríticas, sendo que todas possuem em sua superfície a glicoproteína CD4, que é o receptor do vírus. Os efeitos do HIV são, principalmente, devido a uma destruição gradual e constante das células T CD4, que eventualmente eleva uma profunda imunodeficiência de células T, conhecida como síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids). As células T CD4 proliferam como parte de sua função normal e são continuamente renovadas. Estas propriedades permitem que o HIV mantenha uma infecção de longa duração onde os indivíduos permanecem relativamente saudáveis por muitos anos. Os pacientes com Aids sucumbem a vários tipos de infecções oportunistas e a alguns tipos de cânceres raros associados a vírus. O HIV somente iniciou a infecção do homem nos últimos 50 anos, e a ausência de acomodação entre hospedeiro e patógeno é refletida na alta correlação entre infecção e morte. Polimorfismos genéticos na população humana também podem influenciar a suscetibilidade a infecção pelo HIV. Como a infecção pelo HIV normalmente é dependente da presença do receptor de quimiocina CCR5, o correceptor viral, pessoas que não possuem esta proteína de superfície celular apresentam uma resistência considerável à infecção pelo HIV.

Uma característica da infecção pelo HIV que encoraja sua disseminação na população é que os indivíduos infectados podem ter vida normal por muitos anos sem saber que foram infectados. Isso implica em um problema para as estratégias sociais para reduzir a frequência de transmissão sexual. Uma segunda estratégia é desenvolver vacinas que proporcionam uma imunidade protetora, eliminando a infecção aguda inicial pelo HIV. A determinação dos aspectos mais eficazes da resposta imune inicial será crucial para esta estratégia, que também é confundida pelas mutações do HIV. A terceira estratégia é que o desenho de fármacos que interferem com o

Infecções	
Parasitas	Espécies de <i>Toxoplasma</i> Espécies de <i>Cryptosporidium</i> Espécies de <i>Leishmania</i> Espécies de <i>Microsporidium</i>
Bactérias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> Espécies de <i>Salmonella</i>
Fungos	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Espécies de <i>Cândida</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>
Vírus	Herpes simples Citomegalovírus Varicela zoster
Malignidades	
Sarcoma de Kaposi (associado ao Herpesvírus HHV8) Linfoma de não Hodgkin, incluindo linfoma de Burkitt EBV-positivo Linfoma cerebral primário	

crescimento e replicação do HIV não interfiram com as funções normais das células humanas. Esta estratégia farmacológica é a que mais tem recebido investimento e os resultados têm sido inconclusivos. A mutabilidade do vírus, que permite que ele escape de determinados fármacos, é atualmente o principal problema; a solução é o uso da terapia combinada.

## Resumo do Capítulo 11

Durante o longo período de relacionamento com a população humana, os patógenos desenvolveram mecanismos que permitem que explorem completamente o organismo humano. Na verdade, um patógeno é, por definição, um organismo habitualmente capaz de superar as defesas imunes do corpo de tal maneira que causa doença. Um tipo de adaptação é aquele no qual o patógeno muda sua estrutura, ou comportamento, para escapar da resposta imune em andamento. Isso impede que o sistema imune se adapte ao patógeno e melhore sua resposta. No segundo tipo de adaptação, o patógeno é capaz de prejudicar ou prevenir a resposta imune. Os patógenos podem ter mais de uma destas adaptações, e em alguns patógenos, uma grande fração de seu genoma é dedicada pra derrotar o sistema imune. Patógenos bem-sucedidos não são necessariamente os mais virulentos. O relacionamento entre patógeno e hospedeiro, não letal, como o do homem e o vírus Epstein-Barr, evoluiu após um longo período de associação. Entretanto, mesmo estes patógenos podem causar doenças com risco de vida quando o sistema imune está comprometido.

Imunodeficiências hereditárias são causadas por um defeito em um dos genes necessários para o desenvolvimento ou função do sistema imune. Dependendo do gene envolvido, as imunodeficiências variam desde uma suscetibilidade controlável a um determinado patógeno a uma vulnerabilidade geral criada pela ausência completa de imunidade adaptativa. A imunodeficiência hereditária mais severa é muito rara, evidenciando a importância do sistema imune para a sobrevivência humana.

A imunodeficiência também pode ser adquirida como resultado de uma infecção. O HIV infecta macrófagos, células dendríticas e células T CD4 e eventualmente reduz o número de células T CD4 a um nível que resulta em imunodeficiência severa, a Aids. Este patógeno retroviral começou a explorar a espécie humana muito recentemente, mas já desenvolveu diversas adaptações eficazes adquiridas durante sua história em outros primatas hospedeiros. Grande parte das pessoas infectadas com o HIV não apresenta sintomas evidentes da doença por muitos anos, o que facilita a disseminação do HIV por transmissão sexual, e a infecção pelo HIV atingiu proporções pandêmicas na população humana. A descoberta de características genéticas naturais que confere a algumas pessoas a resistência ao HIV indica possibilidades de acomodação no futuro.

## Questões

### 11-1

- A. Explique o que significa imunidade sorotipo específica.
- B. Como o *Streptococcus pneumoniae* explora a imunidade sorotipo específica para escapar da detecção?

### 11-2

- A. Quais são os antígenos mais importantes na resposta imune contra o vírus influenza?
- B. Explique a diferença entre deriva antigênica e mudança antigênica no vírus influenza.
- C. Qual é a mais provável de levar a maior epidemia mundial?
- D. Qual é o papel do fenômeno do “pecado antigênico original” na imunidade contra o vírus?

**11-3** Por que o tripanossoma africano (*T. brucei*) é beneficiado pela manutenção de 1.000 genes que codificam as glicoproteínas de superfície, quando somente uma dessas glicoproteínas é expressa na superfície celular do parasito em um dado momento?

**11-4** Usando a Tabela Q11-4, associe os mecanismos de subversão e evasão do sistema imune na coluna 1 com o patógeno na coluna 2.

**11-5** O vírus do herpes simples favorece a latência nos neurônios devido aos baixos níveis de \_\_\_\_\_, que reduz a probabilidade de morte pelas células T CD8.

- a. LFA-3
- b. receptores semelhantes ao toll (TLRs)
- c. transportador associado ao processamento do antígeno (TAP)

- d. MHC de classe I
- e. MHC de classe II.

### 11-6

- A. Deficiências na produção de anticorpos podem ser devido a vários fatores genéticos. Mencione duas doenças de imunodeficiência, diferente das imunodeficiências combinadas severas, nas quais o defeito na produção de anticorpo é a causa da doença, e para as quais o defeito genético básico é conhecido. Para cada doença, diga (i) como a produção de anticorpo é afetada e (ii) qual é o defeito básico e por que tem esse efeito.
- B. Qual é a principal manifestação clínica das doenças de imunodeficiência nas quais a produção de anticorpos é defeituosa, mas a resposta imune mediada por células está intacta?

**11-7** Explique por que uma mulher que não apresenta sintomas da doença pode passar uma doença hereditária para seus filhos homens enquanto que suas filhas parecem não ser afetadas. Uma doença com este padrão de herança pode ser causada por um alelo recessivo ou por um alelo dominante?

### 11-8

- A. Explique por que uma deficiência hereditária dos componentes C3 ou C4 do complemento resulta em uma eficiência na eliminação dos complexos imunes do sangue e da linfa menor do que o normal.
- B. Quais os sintomas clínicos que levam a isso?
- C. Qual é o único efeito conhecido das deficiências dos componentes C5-C9 do complemento? Explique esse efeito.

**Tabela Q11-4**

Coluna 1	Coluna 2
a. Variante da expressão da proteína pilina	1. <i>Staphylococcus aureus</i>
b. Indução de um estado quiescente (latente) em neurônios	2. <i>Toxoplasma gondii</i>
c. Reativação dos gânglios infectados após um estresse ou imunossupressão	3. <i>Salmonella typhimurium</i>
d. Expressão alternativa de duas formas antigênicas da flagelina	4. Vírus influenza
e. Recombinação do genoma de RNA de origem aviária e humana	5. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
f. Escape do fagossoma e crescimento e replicação no citoplasma	6. Varicela zoster
g. Sobrevivência em uma vesícula ligada a membrana resistente a fusão com outras vesículas celulares	7. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
h. Revestimento de sua superfície com proteínas humanas	8. <i>Treponema pallidum</i>
i. Inibição da fusão do fagossoma com lisossoma e sobrevivência no sistema vesicular da célula hospedeira	9. <i>Listeria monocytogenes</i>
j. Imunossupressão causada por proliferação inespecífica e apoptose das células T	10. Vírus do herpes simples

**11-9**

- A. Cite três doenças de imunodeficiência causadas por defeitos na fagocitose.
- B. Qual doença de imunodeficiência é causada por um defeito no sistema da oxidase NADPH dos fagócitos, e qual o efeito celular deste defeito?
- C. Quais são os principais efeitos clínicos dos defeitos na função dos fagócitos?

**11-10**

- A. Qual tipo de deficiência imune você esperaria em uma criança que não possui a cadeia comum do receptor para as citocinas IL-2, IL-4 e IL-7, entre outras? Explique sua resposta.
- B. Por que você observaria o mesmo tipo de imunodeficiência em uma criança que não possui a função da quinase Jak3?
- C. Que tratamento seria possível para melhorar esta imunodeficiência?

**11-11**

- A. Explique os mecanismos pelos quais o HIV entra na célula hospedeira.
- B. Explique o tropismo celular do HIV, discutindo as diferenças entre o HIV trófico para macrófagos e trófico para linfócitos.
- C. Algumas pessoas parecem ser resistentes a infecção pelo HIV porque a infecção primária não pode se estabelecer nos macrófagos. Qual é a razão para isso?

**11-12**

- A. O que significa o termo soroconversão em relação a infecção pelo HIV?
- B. Qual é o relacionamento da soroconversão com o desenvolvimento de uma infecção com o HIV?

**11-13** Qual a propriedade do HIV que dificulta a erradicação do vírus pelas defesas imunes do hospedeiro e que limita a eficácia das terapias medicamentosas?

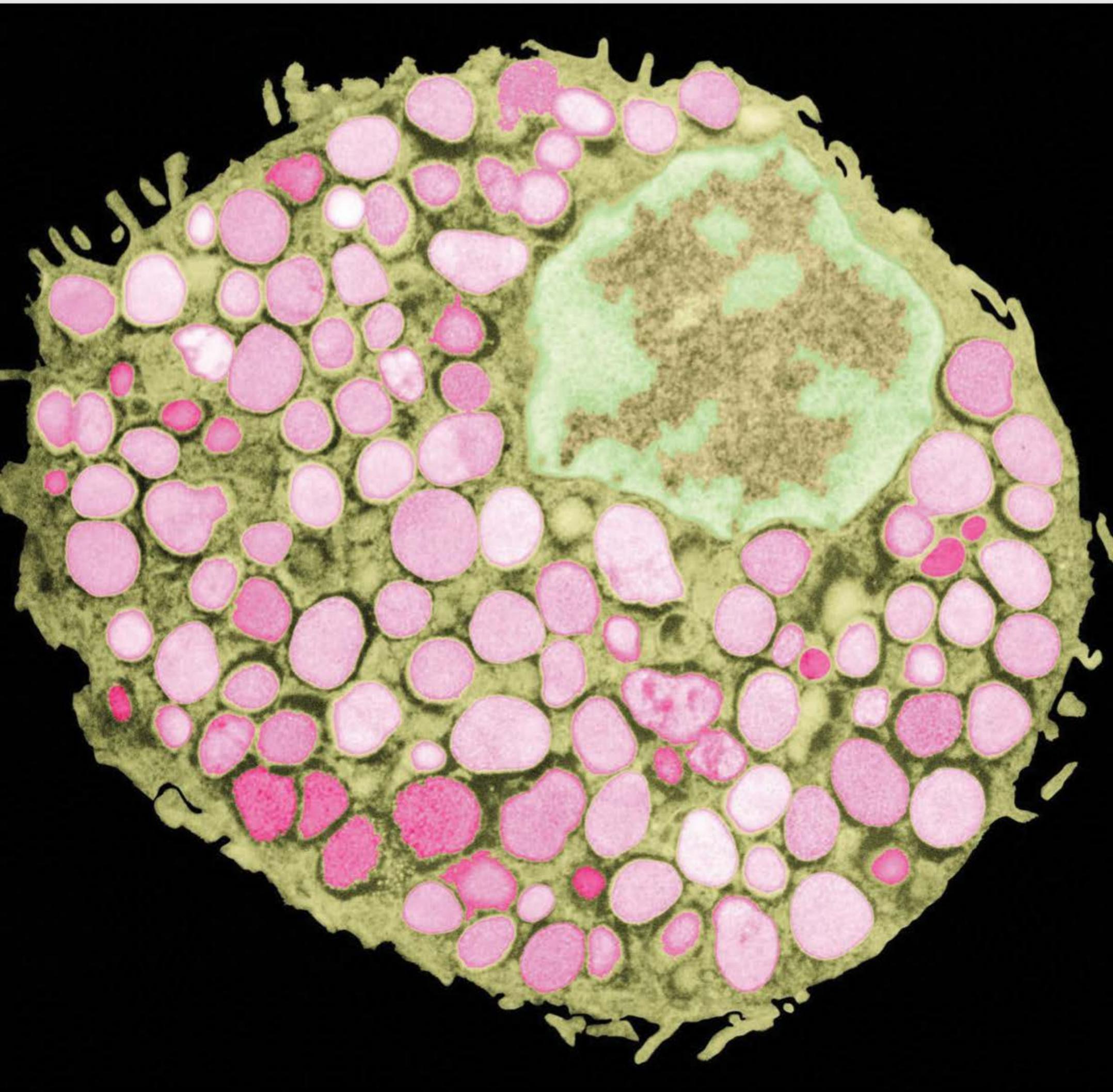
**11-14** Christiana Carter não apresentava nenhum problema aparente até os 18 meses de idade, quando parou de ganhar peso, perdeu o apetite e apresentou episódios recorrentes de diarreia. Aos 24 meses de idade, Christiana desenvolveu uma tosse com infiltrado pulmonar que não respondia a tratamento com os antibióticos claritromicina e timetropina/sulfametoxazola. Em três meses, ela desenvolveu linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e febre. Uma tomografia computadorizada revelou linfonodos mesentéricos e para-aórticos aumentados. Uma biópsia de um linfonodo

axilar aumentado revelou bacilo álcool-ácido resistente, e *Mycobacterium fortuitum* cresceram em cultura de linfonodo e sangue. HIV foi descartado após testes de ELISA e PCR negativos. Testes sorológicos para anticorpo antitoxoide tetânico apresentaram níveis normais pós-vacinação. As células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de Christiana foram cultivadas com interferon- $\gamma$  e LPS sem aumento significativo na produção de TNF- $\alpha$ . Vários antibióticos antimicrobianos de amplo espectro foram administrados, baixando a febre e, após dois meses, Christiana começou a ganhar peso, mas continuava com sinais de infecção persistente. Qual das seguintes alterações é a explicação mais provável para esses achados clínicos?

- a. Deficiência na adesão de leucócitos.
- b. Doença granulomatosa crônica.
- c. Deficiência no receptor de interferon- $\gamma$ .
- d. Agamaglobulinemia ligada ao X.
- e. Imunodeficiência combinada severa.

**11-15** Doug Perkins, 33 anos de idade, teve queimaduras de terceiro grau no antebraço devido à ruptura da mangueira do radiador de seu carro. Vários dias depois ele estava confuso e pouco alerta mentalmente, e seu filho o levou à emergência. Ele tinha febre, movimentos respiratórios rápidos, urticária generalizada, hipotensão e redução na contagem dos glóbulos brancos. Um teste de cultura sanguínea foi positivo para estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A. Qual das seguintes afirmativas melhor explicaria seus sintomas?

- a. Os superantígenos estreptocócicos causaram a produção de altos níveis de citocinas de células T, levando ao choque sistêmico e à apoptose dos clones de células T estimulados pelo superantígeno.
- b. A ativação de células T específicas para o patógeno causou uma produção intensa e persistente de células T secretoras de citocinas, levando ao choque sistêmico.
- c. A ligação cruzada dos superantígenos com moléculas do MHC nos macrófagos causou a morte dos macrófagos e uma redução dos fagócitos e opsonização do patógeno.
- d. A ativação policlonal de células B causou uma hiperestimulação às células B e subsequente deposição de complexos imunes no endotélio dos vasos sanguíneos, causando choque sistêmico.
- e. Níveis maciços de superantígenos estimularam a ligação cruzada e a endocitose mediada por receptor das moléculas do MHC de classe I, resultando na ativação ineficiente das células T CD8 e consequente septicemia.



Mastócito, principal tipo de célula efetora que causa os sintomas da alergia e asma.

## Capítulo 12

# Reações exageradas do sistema imune

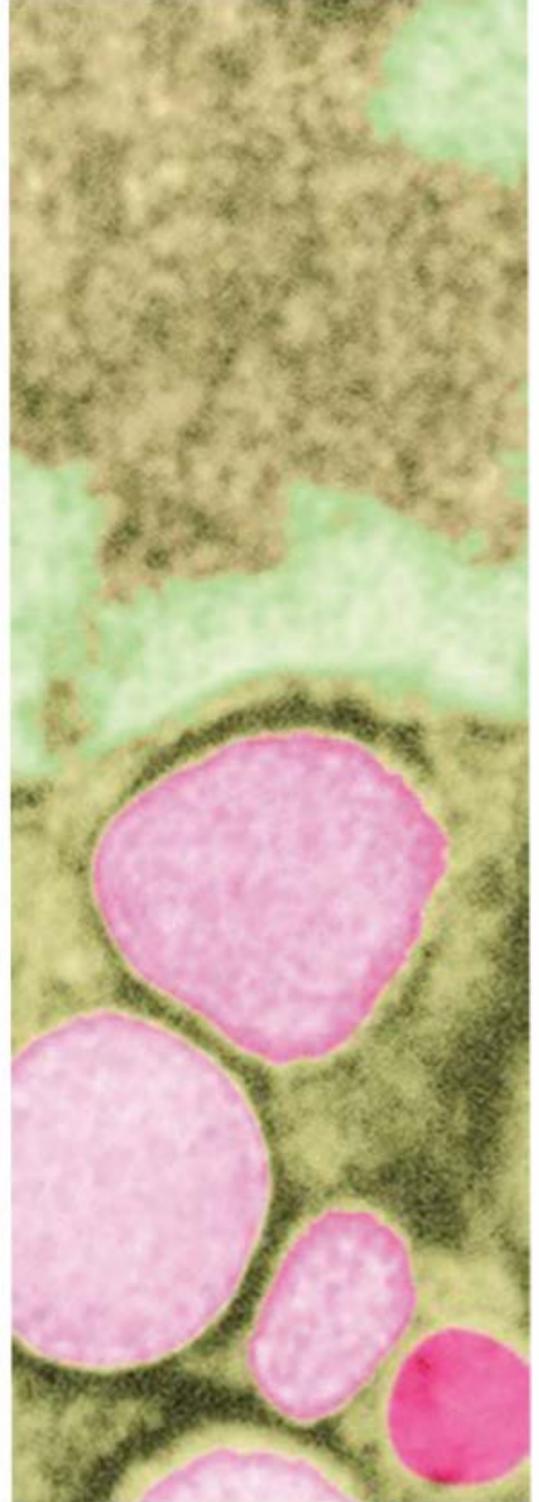
As funções protetoras do sistema imune dependem dos eventos de reconhecimento que distinguem os componentes moleculares dos agentes infecciosos daqueles do organismo humano. Neste contexto, diz-se que o sistema imune reconhece as moléculas patogênicas como estranhas. Além dos agentes infecciosos, o homem entra diariamente em contato com numerosas outras moléculas que são estranhas, mas não ameaçam a saúde. Muitas destas moléculas derivam de plantas e animais que ingerimos, ou que estão presentes no ambiente onde moramos, trabalhamos ou brincamos. Para a maioria das pessoas, na maior parte do tempo, o contato com estas moléculas não estimula a inflamação e nem a imunidade adaptativa.

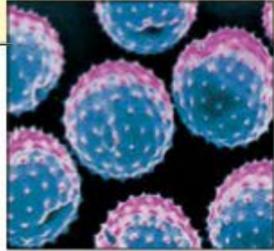
Entretanto, em algumas circunstâncias, alguns tipos de moléculas inócuas estimulam uma resposta imune adaptativa e o desenvolvimento de memória imunológica em indivíduos predispostos da população. Em exposições subsequentes ao antígeno, a memória imune produz inflamação e dano aos tecidos, que é, na melhor hipótese, uma irritação, e na pior hipótese, uma ameaça à vida. A pessoa se sente doente, como se estivesse lutando contra uma infecção, quando não há infecção. As reações exageradas do sistema imune a antígenos ambientais inofensivos são chamadas de **reações de hipersensibilidade** ou **reações alérgicas**. Os antígenos ambientais que causam estas reações são chamados de **alérgenos** e induzem um estado de hipersensibilidade ou **alergia**, a última palavra é de derivação grega e significa "reatividade alterada".

Infelizmente, os antígenos que provocam estas reações exageradas são muitas vezes comuns no ambiente humano: em países desenvolvidos, entre 10 e 40% dos habitantes são alérgicos a um ou mais antígenos ambientais, e este número continua aumentando. Alguns dos antígenos são responsáveis pelas hipersensibilidades comuns relacionadas na [Figura 12.1](#).

### 12-1 Quatro tipos de reações de hipersensibilidade são causados por diferentes mecanismos efetores da imunidade adaptativa

As reações de hipersensibilidade são convencionalmente agrupadas em quatro tipos, de acordo com os mecanismos efetores que produzem a reação ([Figura 12.2](#)). Alguns antígenos (p. ex., a penicilina) causam diferentes tipos de reação de hipersensibilidade, dependendo das circunstâncias nas quais são encontradas. As **reações de hipersensibilidade do tipo I** resultam da ligação do antígeno a uma IgE antígeno-específica ligada a seu receptor Fc, principalmente nos mastócitos. Essa interação causa a degranulação dos mastócitos e a liberação de mediadores inflamatórios. As reações do tipo I são normalmente causadas por antígenos particulados inalados, entre eles, o pólen das plantas é um bom exemplo. As reações do tipo I têm efeitos de severidade variada, variando desde uma coriza até dificuldades respiratórias, e mesmo morte por asfixia. As reações de hipersensibilidade do tipo I são ainda descritas como **hipersensibilidade imediata**, pois elas ocorrem imediatamente após a exposição ao antígeno. Devido a sua diversidade e preva-



Fontes comuns de alérgenos	
<b>Materiais inalados</b> Pólen de plantas Pelos de animais domésticos Esporos de mofo Fezes de pequenos animais (p. ex., ácaros do pó)	  Pólen                      Ácaro
<b>Materiais injetados</b> Veneno de insetos Vacinas Fármacos Proteínas terapêuticas	  Vespa                      Fármacos
<b>Materiais ingeridos</b> Alimentos Fármacos administrados por via oral	  Amendoins                      Crustáceos
<b>Materiais de contato</b> Folhas de plantas Produtos industrializados derivados de plantas Substâncias químicas sintéticas em produtos industrializados	  Hera venenosa                      Moeda de níquel

**Figura 12.1** Algumas substâncias que são a causa comum das reações de hipersensibilidade.

lência, grande parte deste capítulo irá descrever as reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

**As reações de hipersensibilidade do tipo II** são causadas por pequenas moléculas que se ligam covalentemente aos componentes da superfície celular das células humanas, produzindo estruturas modificadas que são percebidas como estranhas pelo sistema imune. A resposta de célula B a estes novos epítopos produz IgG, que ao se ligar às células modificadas causa sua destruição por meio de ativação do complemento e fagocitose. O antibiótico penicilina é um exemplo de uma pequena molécula reativa que pode induzir uma reação de hipersensibilidade do tipo II.

**As reações de hipersensibilidade do tipo III** são devido a pequenos complexos imunes solúveis formados por antígenos proteicos solúveis ligados à IgG produzida contra eles. Alguns destes complexos imunes se tornam depositados nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos ou nos alvéolos pulmonares. Os complexos imunes ativam o complemento e iniciam uma resposta inflamatória que danifica o tecido, prejudicando sua função fisiológica. Quando anticorpos ou outras proteínas derivados de espécies animais não humanas são administradas terapêuticamente aos pacientes, as reações de hipersensibilidade do tipo III são um potencial efeito secundário.

As moléculas efetoras que iniciam as reações de hipersensibilidade do tipo I, II e III são anticorpos. Em contraste, as **reações de hipersensibilidade do tipo IV** são causadas pela produção de células T efetoras antígeno-específicas. A maioria das reações é causada por células T<sub>H</sub>1 CD4. Por exemplo, a reação inflamatória ao redor

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG		IgG	Células T <sub>H</sub> 1	Células T <sub>H</sub> 2	CTL
Antígeno	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula ou à matriz	Receptor de superfície celular	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno solúvel	Antígeno associado à célula
Mecanismo efetor	Ativação dos mastócitos	Complemento, células FcR <sup>+</sup> (fagócitos, células NK)	O anticorpo altera a sinalização	Complemento Fagócitos	Ativação dos macrófagos	Ativação dos eosinófilos	Citotoxicidade
Exemplo de reação de hipersensibilidade	Rinite alérgica, asma, anafilaxia sistêmica	Algumas alergias a fármacos (p. ex. penicilina)	Urticária crônica (anticorpo contra FcεRI)	Doença do soro, Reação de Arthus	Dermatite de contato, reação da tuberculina	Asma crônica, rinite alérgica crônica	Dermatite de contato

**Figura 12.2** As reações de hipersensibilidade enquadram-se em quatro classes com base em seu mecanismo. Os tipos de imunidade preexistente que causam a reação são descritos (reagen-

tes imunes) juntamente com os tipos de antígenos que provocam a resposta, o mecanismo efetor subjacente e a natureza do distúrbio produzido.

do local de uma mordida ou picada por um inseto é causada pelas células T<sub>H</sub>1 CD4, que respondem aos epítopos peptídicos derivados do veneno e outras proteínas do inseto introduzidas pela mordida. Uma minoria das reações de hipersensibilidade do tipo IV é ligada às células T citotóxicas CD8. Elas surgem quando pequenas moléculas lipídicas solúveis reativas passam através das membranas celulares e se ligam covalentemente às proteínas intracelulares humanas. A degradação dessas proteínas modificadas quimicamente produz peptídeos anormais que se ligam às moléculas do HLA de classe I e estimulam uma resposta citotóxica de célula T. Por exemplo, a resposta alérgica à hera venenosa envolve células T citotóxicas. Estas reconhecem os peptídeos derivados das proteínas intracelulares que são modificadas por reação química com o pentadecacatecol, um químico que é adquirido ao tocar as folhas da planta. As reações de hipersensibilidade do tipo IV são ainda descritas como hipersensibilidade tipo tardia ou DTH (de *delayed-type hypersensitivity*), pois elas se manifestam somente 1 a 3 dias após a exposição ao antígeno.

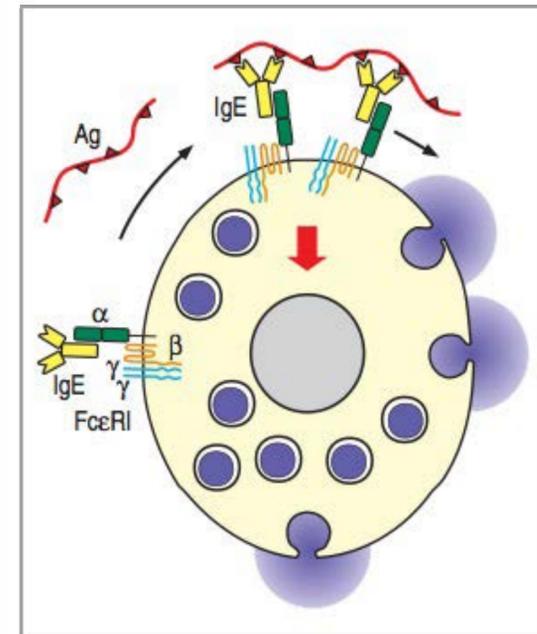
## Reações de hipersensibilidade do tipo I

Um pré-requisito para uma reação de hipersensibilidade do tipo I é que o anticorpo IgE seja produzido quando a pessoa encontra o antígeno pela primeira vez. É assim que a pessoa se torna **sensibilizada** ao antígeno. A IgE difere dos outros isotipos de anticorpos por estar predominantemente localizada nos tecidos, ligada aos mastócitos pelos receptores de superfície de alta afinidade, conhecidos como FcεRI. Primeiramente discutiremos as células e moléculas efetoras que produzem uma resposta do tipo I e depois consideramos as propriedades características dos alérgenos e como ocorre a sensibilização.

### 12-2 A IgE ligada ao FcεRI fornece os receptores antigênicos aos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados

O anticorpo IgE produz reações alérgicas devido a sua excepcional alta afinidade por seu receptor Fc e à distribuição celular do receptor. A ligação da região constante da IgE a seu receptor de alta afinidade, o FcεRI, é a mais forte interação de anticorpos com o receptor Fc ( $K_d \approx 10^{10} \text{ M}^{-1}$ , ver Figura 9.46, p. 284) e podem ser consideradas, por questões práticas, como irreversíveis. Igualmente, diferente da maioria dos outros isotipos, a IgE liga-se a seu receptor na ausência de antígeno. O FcεRI é expresso constitutivamente pelos mastócitos e basófilos, e pelos eosinófilos após eles terem sido ativados pelas citocinas. Após uma resposta de IgE primária desaparecer, e o antígeno ter sido eliminado pelos meios usuais, todas as moléculas de IgE antígeno-específicas que não encontraram o antígeno irão se ligar, por suas regiões Fc,

**Figura 12.3** A ligação cruzada do FcεRI da superfície dos mastócitos pelo antígeno e pela IgE causa a ativação e a degranulação dos mastócitos. O receptor IgE de alta afinidade (FcεRI) dos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados é formado por uma cadeia α, uma cadeia β e duas cadeias γ. O sítio de ligação para a IgE é formado por dois domínios de cadeia α extracelulares semelhantes à imunoglobulina. A cadeia β e as duas cadeias ligadas por pontes dissulfeto são praticamente intracelulares e contribuem para a sinalização. Quando os receptores sofrem ligação cruzada pela união do antígeno à IgE na superfície de um mastócito, é transmitido um sinal que leva à liberação de grânulos pré-formados contendo histamina e outros mediadores inflamatórios.



ao FcεRI destas células. Os complexos estáveis de IgE e FcεRI efetivamente fornecem aos mastócitos, basófilos e eosinófilos os receptores antígeno-específicos. Todas essas células possuem grânulos contendo mediadores inflamatórios pré-formados. A seguir, quando o antígeno é encontrado, ele irá se ligar aos receptores e ativar as células para liberar seus mediadores inflamatórios (Figura 12.3). A degranulação inicial é seguida da síntese induzida de uma ampla variedade de mediadores.

Duas características importantes distinguem os “receptores de antígenos” dos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados daqueles das células B e T. A primeira característica é que a função efetora da célula torna-se imediatamente operacional após o antígeno se ligar ao “receptor” e não requer uma fase de proliferação e diferenciação celular. A segunda, é que cada célula não está restrita a portar receptores de uma única especificidade antigênica, mas pode possuir uma variedade de IgEs que representam aquelas presentes na circulação. Estas características combinam-se com a rapidez e a intensidade da resposta a qualquer antígeno contra o qual uma pessoa foi sensibilizada. Quando qualquer um desses antígenos entra no tecido, todos os mastócitos da vizinhança portadores de um número suficiente de moléculas de IgE específicas para aquele antígeno serão ativados para degranular imediatamente.

A ativação dos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados mediada por IgE promove proteção contra parasitos (ver Seção 9-24, p. 282), que são prevalentes em regiões tropicais. Este tipo de ambiente é onde a espécie humana se originou e tem vivido pela maior parte de sua existência. Nos países em desenvolvimento dos trópicos, os parasitos são abundantes, e um terço da população mundial está infectada por uma ou mais espécies de parasitos.

Em contraste, em países desenvolvidos, onde as infecções parasitárias são raras, as respostas de IgE tendem a ser estimuladas pelo contato com substâncias inócuas do ambiente. Na América do Norte e na Europa, o impacto de doenças alérgicas está sendo sentido gradativamente em todos os aspectos da vida humana. Nos últimos 10 a 15 anos, a incidência de alergia dobrou e afetou crianças de maneira desproporcional. Alguns médicos denominaram de “epidemia de alergia”. Devido à alergia ser alvo de pesquisas médicas nesta área, sabe-se muito mais sobre os efeitos alérgicos da IgE do que sobre seus benefícios no controle das infecções parasitárias.

### 12-3 Os mastócitos defendem e mantêm os tecidos onde eles vivem

Os mastócitos residem nos tecidos epiteliais e de mucosa que revestem as superfícies do organismo. Presentes em todos os tecidos vascularizados, exceto no sistema nervoso central e retina, os mastócitos atuam para manter a integridade dos tecidos onde residem, alertam o sistema imune de um trauma local e infecção e facilitam o reparo do dano causado pela infecção ou ferimento. Morfologicamente, as características que definem os mastócitos são o citoplasma, que é preenchido com 50 a 200 grânulos que contêm mediadores inflamatórios. O nome **mastócito** deriva da palavra alemã *Mastzellen*, significando “células gordas” ou “células bem alimentadas”, que é como aparecem ao microscópio (Figura 12.4). Os grânulos dos mastócitos contêm principalmente histamina, heparina, fator de necrose tumoral-α (TNF-α), sulfato de condroitina, proteases neutras e outras enzimas degradantes e mediadores

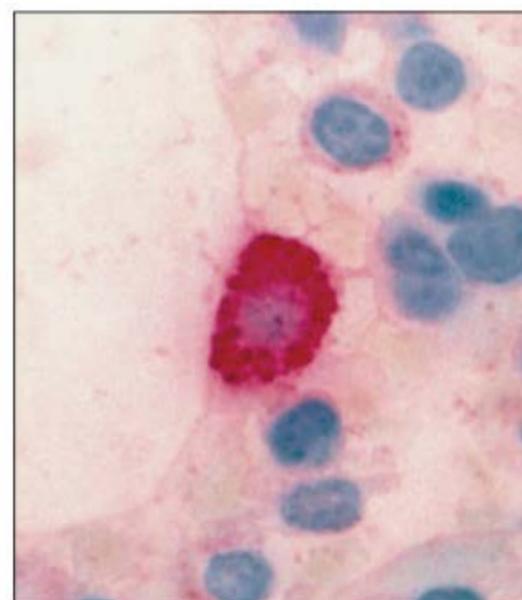
inflamatórios. A heparina, um proteoglicano ácido, é o principal responsável pela coloração característica dos grânulos dos mastócitos com corantes básicos.

Embora os mastócitos sejam conhecidos principalmente por seus efeitos destrutivos nas reações alérgicas mediadas por IgE, eles também respondem de maneira construtiva a vários estímulos. Assim como expressam FcεR1, os mastócitos expressam receptores semelhantes ao Toll e receptores Fc para IgA e IgG. Os mastócitos também podem contribuir para a resposta imune inata e adaptativa à infecção. Enquanto a ativação dos mastócitos mediada por IgE via FcεR1 está limitada à degradação e à síntese de pequenos mediadores inflamatórios conhecidos como eicosanoides, a sinalização por meio de outros receptores induz a produção e a secreção de citocinas que recrutam neutrófilos, eosinófilos e células T efetoras para o tecido infectado e também induzem a secreção de fatores de crescimento que promovem o reparo do tecido lesado. Os mastócitos podem assim adaptar sua resposta de citocina ao tipo de patógeno infeccioso (Figura 12.5).

Dois tipos de mastócitos humanos foram identificados: os **mastócitos da mucosa**, que produzem a protease triptase, e os **mastócitos do tecido conjuntivo**, que produzem a quimiotriptase. Em pacientes com imunodeficiências de célula T, apenas os mastócitos do tecido conjuntivo estão presentes, indicando que o desenvolvimento dos mastócitos da mucosa é dependente das células T efetoras que residem nos tecidos da mucosa (ver Seção 10-4, p. 294). Esta diferenciação tecido-específica dos mastócitos da mucosa no intestino provavelmente adapta os mastócitos a estimularem respostas não inflamatórias contra a flora intestinal e respostas mediadas por IgE contra os parasitos intestinais.

#### 12-4 Os mastócitos dos tecidos coordenam as reações alérgicas mediadas por IgE por meio da liberação de mediadores inflamatórios

A ativação de mastócitos ocorre na presença de qualquer antígeno que possa interagir com moléculas de IgE ligadas ao FcεR1 na superfície celular. Isso pode ser efetu-



**Figura 12.4** Micrografia óptica de mastócito corado pela protease quimase dos grânulos para mostrar os numerosos grânulos que preenchem seu citoplasma. O mastócito está no centro da figura: seu núcleo é corado de rosa e os grânulos citoplasmáticos estão corados de vermelho. Ampliação  $\times 1.000$ . Imagem cortesia de D. Friend.

Classe do produto	Produto	Efeito biológico
Enzima	Triptase, quimase, catepsina G, carboxipeptidase	Remodelamento da matriz do tecido conjuntivo
Mediador tóxico	Histamina, heparina	Tóxico para parasitos Aumenta a permeabilidade vascular Causa a contração do músculo liso
Citocina	TNF- $\alpha$ (alguns grânulos pré-formados armazenados)	Promove a inflamação, estimula a produção de citocina por muitos tipos celulares, ativa o endotélio
	IL-4, IL-13	Estimula e amplifica a resposta T <sub>H</sub> 2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promove a produção e ativação de eosinófilos
Quimiocina	CCL3	Fator quimiotático para monócitos, macrófagos e neutrófilos
Mediador lipídico	Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> e E <sub>4</sub>	Causa a contração do músculo liso Aumenta a permeabilidade vascular Causa a secreção do muco
	Fator ativador de plaquetas	Quimiotático para os leucócitos Amplifica a produção de mediadores lipídicos Ativa neutrófilos, eosinófilos e plaquetas

**Figura 12.5** Moléculas liberadas pelos mastócitos no momento do estímulo pelo antígeno ligando-se à IgE. Os quadros sombreados em vermelho mostram as moléculas (proteases, histamina, heparina e TNF- $\alpha$ ) pré-armazenadas em grânulos e liberadas imediatamente após a estimulação do mastócito pela ligação ao antígeno. O TNF- $\alpha$  é também sintetizado após a ativação dos mastócitos. As moléculas listadas nos quadros brancos são sintetizadas e liberadas somente como consequência da ativação do mastócito.

ado por antígenos com epítomos repetitivos que inter cruzam moléculas de IgE de mesma especificidade, ou por antígenos que possuem dois ou mais epítomos diferentes que inter cruzam moléculas IgE de especificidades distintas. Uma vez que os receptores de mastócitos se inter cruzam, a degranulação ocorre dentro de poucos segundos, liberando os mediadores armazenados instantaneamente no ambiente extracelular (ver Figura 12.5).

Notável entre os mediadores está a histamina, um derivado da amina do aminoácido histidina (Figura 12.6). A histamina exerce vários efeitos fisiológicos por meio de três tipos de receptores de histamina: H1, H2 e H3, que foram identificados em diferentes tipos celulares. As reações alérgicas agudas envolvem a ligação da histamina ao receptor H1 nas células vizinhas do músculo liso e nas células endoteliais dos vasos sanguíneos. A estimulação do receptor H1 nas células endoteliais induz a permeabilidade dos vasos e a entrada de outras células e moléculas para o tecido que contém o alérgeno, causando a inflamação. As células do músculo liso são induzidas a se contrair durante a ligação da histamina, causando a constrição das vias aéreas, por exemplo, e a histamina também atua nos revestimentos epiteliais das mucosas induzindo o aumento da secreção de muco. Todas essas ações produzem diferentes efeitos dependendo do tecido exposto ao alérgeno. Espirro, tosse, sibilância, vômito e diarreia podem ser induzidos durante uma reação alérgica.

Outras moléculas liberadas pelos grânulos dos mastócitos incluem quimiotriptase, triptase e outras proteases neutras dos mastócitos que ativam metaloprotease na matriz extracelular. Coletivamente, essas enzimas degradam as proteínas da matriz extracelular. A ativação da histamina é complementada pelo TNF- $\alpha$ , que também é liberado dos grânulos dos mastócitos. O TNF- $\alpha$  ativa as células endoteliais, causando o aumento da expressão de moléculas de adesão, promovendo o tráfego de leucócitos do sangue para o tecido inflamado (ver Figura 2.31, p. 55). Os mastócitos são únicos em sua capacidade de armazenar TNF- $\alpha$  e liberá-lo quando necessário. No início de uma resposta inflamatória, os mastócitos são geralmente a principal fonte dessa citocina inflamatória.

Além dos mediadores inflamatórios pré-formados nos grânulos, os mastócitos sintetizam e secretam outros mediadores em resposta à ativação (ver Figura 12.5). Esses incluem as quimiocinas, citocinas, IL-4 e mais TNF- $\alpha$ , e os eicosanoides. Estes últimos, que incluem as prostaglandinas e os leucotrienos, são lipídeos sintetizados a partir dos ácidos graxos (Figura 12.7, quadro superior). Todos esses mediadores atuam localmente na área do tecido que circunda os mastócitos ativados. Os leucotrienos possuem atividades similares àquelas das histaminas, mas são 100 vezes mais potentes, tomando-se como base molécula para molécula. Portanto, estes dois tipos de mediadores são complementares. A histamina produz uma resposta rápida enquanto os leucotrienos mais potentes estão sendo produzidos. Nos estágios tardios das reações alérgicas, os leucotrienos são os principais responsáveis por inflamação, contração do músculo liso, constrição de vias aéreas e secreção do muco pelo epitélio da mucosa. Os mastócitos também secretam prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), que promovem a dilatação e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e ainda atuam como um quimioatraente para os neutrófilos. A aspirina reduz a inflamação pela inativação da sintase de prostaglandina, a primeira enzima na via da ciclo-oxigenase. A inativação é irreversível, pois a aspirina se liga covalentemente ao sítio ativo da enzima (Figura 12.7, quadro inferior).

O efeito combinado dos mediadores químicos liberados pelos mastócitos é atrair os leucócitos circulantes para o local da ativação de mastócitos, onde amplificam a reação iniciada pelo antígeno e pela IgE na superfície dos mastócitos.

Estes leucócitos efetores incluem os eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos T<sub>H</sub>2. Em infecções parasitárias, essas células atuam juntas para promover as reações explosivas que matam o parasito e o expulsam do organismo (ver Seção 9-13, p. 267). Nesta situação, o benefício de eliminar o patógeno é a vantagem em sofrer o dano causado pela resposta imune. Nas reações alérgicas contra antígenos inofensivos, a resposta imune não apresenta nenhum benefício, apenas efeitos secundários prejudiciais, como o dano aos tecidos corporais e o prejuízo a suas funções. Para alérgenos que se difundem no ambiente e promovem uma estimulação contínua, a resposta alérgica

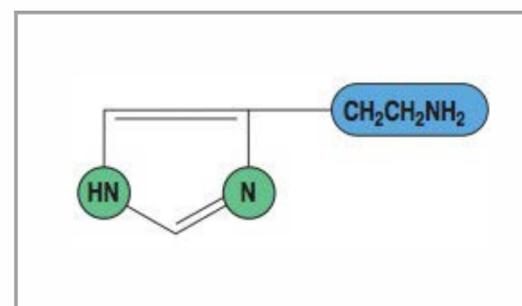
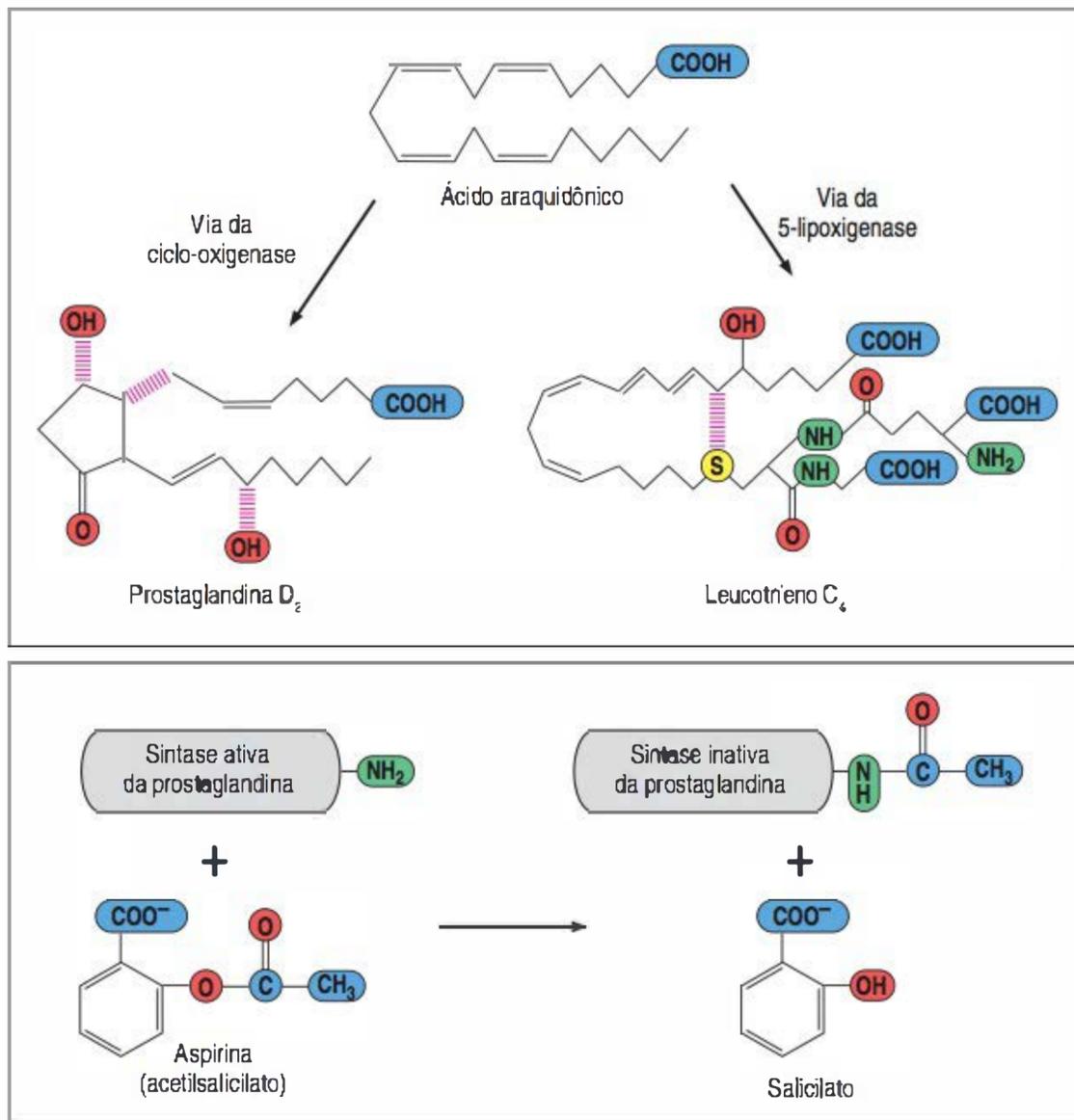


Figura 12.6 Estrutura química da histamina.



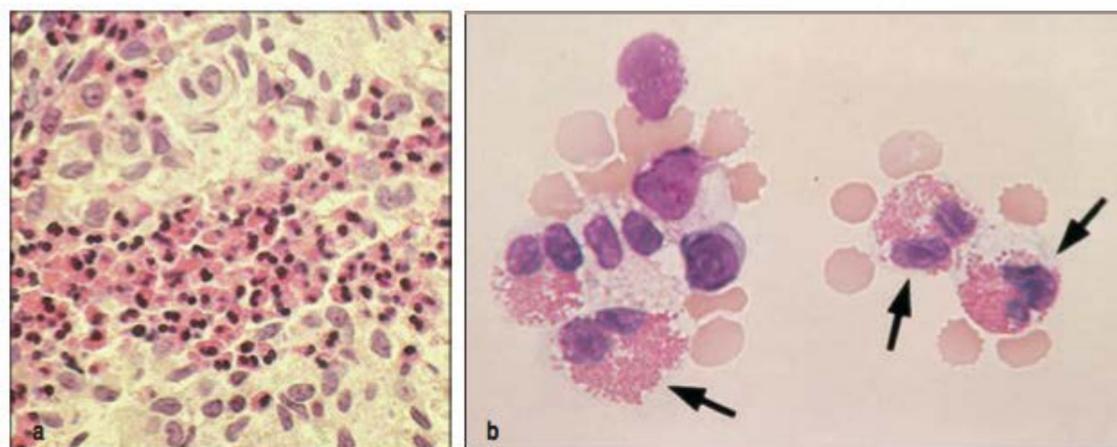
**Figura 12.7** Os mastócitos sintetizam prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico, por diferentes vias enzimáticas. O ácido araquidônico, um ácido graxo insaturado, é usado como substrato pela via da ciclo-oxigenase para produzir prostaglandinas, e como substrato pela via da 5-lipoxigenase para gerar leucotrienos, como mostrado no quadro superior. O araquidonato é produzido a partir do ácido linolênico, um dos ácidos graxos insaturados essenciais que deve estar presente na dieta, pois não pode ser produzido pelas células humanas. A aspirina (acetilsalicilato) impede a síntese das prostaglandinas pela via da ciclo-oxigenase, inibindo irreversivelmente a enzima prostaglandina sintase, como mostrado no quadro inferior.

irá reunir forças aumentando o número de mastócitos e eosinófilos, recrutando-os para o tecido afetado, unindo-se na tentativa frustrada de eliminar o “patógeno”.

## 12-5 Eosinófilos são granulócitos especializados que liberam mediadores tóxicos nas respostas mediadas por IgE

Os **eosinófilos** são granulócitos que contêm proteínas básicas ricas em arginina nos seus grânulos. Nos cortes histológicos, estas proteínas se coram intensamente com a eosina, por isso o nome eosinófilo, que significa “semelhante à eosina” (Figura 12.8). Normalmente, apenas poucos eosinófilos encontram-se circulantes no sangue. A maioria encontra-se nos tecidos, especialmente no tecido conjuntivo imediatamente subjacente ao epitélio dos tratos respiratório, gastrintestinal e urogenital. Assim como os mastócitos, a ativação dos eosinófilos por estímulos externos causa a liberação de moléculas tóxicas e mediadores inflamatórios. Os mediadores químicos pré-formados e as proteínas pré-formadas presentes nos grânulos são os primeiros a serem liberados (Figura 12.9, quadro superior). A função normal dessas moléculas altamente tóxicas é de matar diretamente micro-organismos e parasitos invasores. Isto é seguido por uma indução mais lenta da síntese e secreção de prostaglandinas, leucotrienos e citocinas, que amplificam a resposta inflamatória pela ativação das células epiteliais e leucócitos, incluindo mais eosinófilos (Figura 12.9, quadro inferior).

A resposta eosinofílica é altamente tóxica e potencialmente prejudicial tanto ao hospedeiro como aos parasitos. Existem vários mecanismos de controle que atuam para limitar o dano. Quando o organismo está saudável, o número de eosinófilos é mantido baixo pela restrição de sua produção na medula óssea. Quando uma infecção



**Figura 12.8** Os eosinófilos possuem um padrão de coloração característico em cortes histológicos. O quadro a mostra uma micrografia óptica de um corte através de uma pele com histiocitose por células de Langerhans, uma condição em que as células Langerhans e os eosinófilos estimulam a proliferação mútua. Os eosinófilos possuem núcleos bilobados e coram-se de rosa com o corante eosina. O quadro b mostra uma micrografia óptica em maior aumento de um esfregaço de sangue onde dois eosinófilos parcialmente degranulados (setas) são circundados por eritrócitos. Quadro a: cortesia de T. Krausz; quadro b: cortesia de F. Rosen e R. Geha.

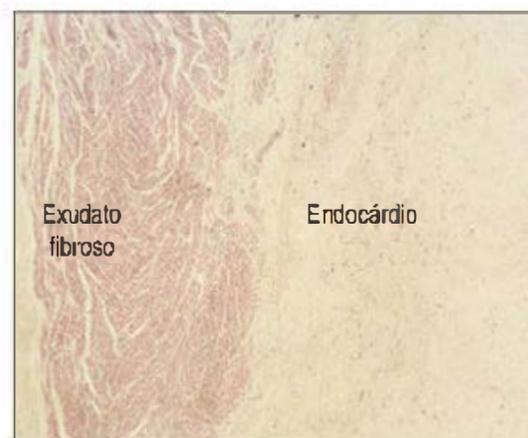
ou um estímulo antigênico ativa células  $T_H2$ , a IL-5 e outras citocinas liberadas pelas células  $T_H2$  estimulam a medula óssea a aumentar a produção de eosinófilos e sua liberação na circulação. A migração dos eosinófilos para os tecidos é controlada por um grupo de quimiocinas (CCL5, CCL7, CCL11 e CCL13) que se ligam ao receptor CCR3 expresso pelos eosinófilos. Entre essas quimiocinas, a CCL11, também conhecida como eotaxina, é particularmente importante na migração dos eosinófilos e é produzida por células endoteliais ativadas, células T e monócitos.

A atividade dos eosinófilos é ainda controlada pela modulação de sua sensibilidade ao estímulo externo. Isso é obtido por meio da expressão regulada do FcεRI. Em repouso, os eosinófilos não expressam FcεRI, não ligam IgE e, portanto, não podem ser induzidos a degranulação pelo antígeno. Uma vez iniciada a resposta inflamatória, as citocinas e quimiocinas do sítio inflamatório induzem os eosinófilos a expressarem o FcεRI. A expressão de receptores Fcγ e receptores do complemento nas superfícies dos eosinófilos é também aumentada, facilitando a ligação dos eosinófilos à superfície dos patógenos revestidos com IgG e complemento.

Classe do produto	Produto	Efeito biológico
Enzima	Peroxidase eosinofílica	Tóxica para células de mamíferos e parasitos por catalizar a halogenação Ativa a liberação de histamina dos mastócitos
	Colagenase eosinofílica	Remodelamento da matriz do tecido conjuntivo
Proteína tóxica	Proteína básica principal	Tóxica para células de mamíferos e parasitos Ativa a liberação de histamina dos mastócitos
	Proteína catiônica dos eosinófilos	Tóxica para parasitos Neurotoxina
	Neurotoxina derivada dos eosinófilos	Neurotoxina
Citocina	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplifica a produção de eosinófilos pela medula óssea Causa ativação dos eosinófilos
Quimiocina	CXCL8	Promove o influxo de leucócitos
Mediador lipídico	Leucotrienos $C_4$ , $D_4$ e $E_4$	Contração do músculo liso Aumenta a permeabilidade vascular Causa secreção de muco
	Fator ativador de plaquetas	Quimiotático para os leucócitos Amplifica a produção de mediadores lipídicos Ativa neutrófilos, eosinófilos e plaquetas

**Figura 12.9** Os eosinófilos ativados secretam proteínas tóxicas, contidas em seus grânulos, e também produzem citocinas e mediadores inflamatórios. Os quadros sombreados em vermelho indicam as enzimas e proteínas tóxicas que são armazenadas em pré-formação nos grânulos e são imediatamente liberadas durante ativação do eosinófilo. Citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos (quadros brancos) são sintetizados apenas após a ativação. Halogenização se refere à adição de átomos de halogenato, como clorina e bromina às moléculas.

**Figura 12.10** A presença de um número anormalmente elevado de eosinófilos circulantes causa lesão ao coração. A fotografia mostra um corte do endocárdio de um paciente com síndrome hipereosinofílica. O tecido danificado é caracterizado por um exudato fibroso organizado e um endocárdio espessado por tecido fibroso. Embora o paciente tenha grande número de eosinófilos circulantes, essas células não são vistas no endocárdio lesado. Acredita-se que tenha sido danificado pelo conteúdo dos grânulos liberados pelos eosinófilos circulantes. Imagem cortesia de D. Swirsky e T. Krausz.



O potencial dos eosinófilos de causar dano aos tecidos é claramente observado em pacientes que possuem quantidades anormalmente elevada destas células. Determinados linfomas de célula T, por exemplo, secretam constitutivamente a IL-5, a qual expande continuamente a população de eosinófilos. Esta expansão é detectada pelo alto número de eosinófilos no sangue (**hipereosinofilia**). Com tantos eosinófilos circulantes, apenas uma pequena proporção precisa ser ativada para que seus efeitos sejam seriamente prejudiciais. Pacientes com hipereosinofilia podem sofrer danos no endocárdio do coração (**Figura 12.10**) e nos nervos, levando a falência cardíaca e neuropatias. Acredita-se que esses efeitos estejam ligados a proteínas citotóxicas e neurotóxicas liberadas dos grânulos dos eosinófilos.

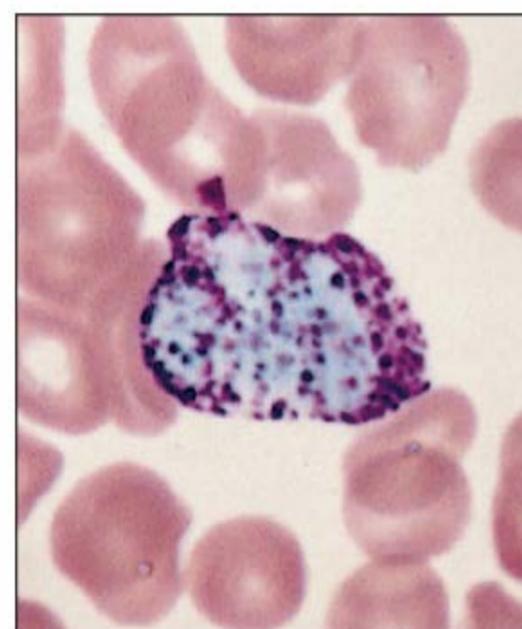
Nas reações alérgicas localizadas, a degranulação dos mastócitos e a ativação das células  $T_H2$  causam o acúmulo de eosinófilos ativados no local. Sua presença é característica da inflamação alérgica crônica. Por exemplo, os eosinófilos são considerados a principal causa do dano nas vias aéreas que ocorre na asma crônica.

## 12-6 Basófilos são granulócitos raros que iniciam as respostas $T_H2$ e a produção de IgE

Os **basófilos** são granulócitos cujos grânulos são corados com corantes básicos como a hematoxilina (**Figura 12.11**). Os grânulos dos basófilos armazenam um grupo de mediadores similares, mas não idênticos àqueles dos mastócitos. Embora os basófilos assemelhem-se aos mastócitos de alguma maneira, do ponto de vista do desenvolvimento, eles são mais relacionados com os eosinófilos. Eles possuem um precursor de célula-tronco comum e requerem fatores de crescimento similares, incluindo IL-3, IL-5 e GM-CSF. A produção de eosinófilos e basófilos parece ser reciprocamente regulada, de modo que uma combinação de TGF- $\beta$  e IL-3 promove a maturação dos basófilos enquanto suprime a dos eosinófilos. Os basófilos normalmente constituem menos de 1% das células sanguíneas brancas, o que fez com que, por muitas décadas, eles fossem muito mais difíceis de serem estudados do que os outros leucócitos.

O conhecimento da biologia do basófilo está agora avançando e indica que os basófilos sejam as principais células que iniciam a resposta  $T_H2$ , por meio de sua capacidade única de secretar as citocinas  $T_H2$  IL-4 e IL-13 no início de uma resposta imune. Durante a resposta imune inata, os basófilos são recrutados para os tecidos infectados, onde são ativados através de seus receptores semelhantes ao Toll e outros receptores da imunidade inata. No tecido infectado, os basófilos contribuem com funções efetoras similares às dos eosinófilos. No início da resposta imune adaptativa, os basófilos são também recrutados para os tecidos linfoides secundários, onde a secreção de IL-4 e IL-13 inicia a polarização das células T estimuladas por antígenos, para uma resposta  $T_H2$  (ver *Seção 8-10*, p. 227). Os basófilos expressam o ligante CD40, que se liga ao CD40 das células B estimuladas por antígenos, e, em combinação com as IL-4 e IL-13 secretadas, leva a troca de isotipo para IgE e IgG4. Uma vez produzida a IgE específica, ela se liga ao receptor Fc $\epsilon$ RI dos basófilos, proporcionando a principal via de ativação dos basófilos na resposta secundária ao patógeno.

Os mastócitos, eosinófilos e basófilos geralmente atuam coordenadamente. A degranulação dos mastócitos inicia a resposta inflamatória, que então recruta eosinófilos e basófilos. A degranulação dos eosinófilos libera a **proteína básica principal**



**Figura 12.11** Micrografia óptica de um basófilo corado com Giemsa de Wright. O basófilo no centro está rodeado de eritrócitos nesse esfregaço de sangue. Ampliação  $\times 1.000$ . Imagem cortesia de D. Friend.

que, por sua vez, causa a degranulação dos mastócitos e basófilos. Este último efeito é intensificado por algumas das citocinas, como a IL-3, IL-5 e o GM-CSF, que afetam o crescimento, a diferenciação ou a ativação dos eosinófilos e basófilos.

## 12-7 Poucos antígenos que entram no corpo humano são alérgenos que estimulam uma resposta de IgE

Todas as reações de hipersensibilidade do tipo I são causadas por anticorpos IgE antígeno-específicos. A produção de IgE é favorecida quando o sistema imune é desafiado com pequenas quantidades de antígeno e quando a IL-4 é produzida pela ativação dos basófilos no momento em que as células T CD4 virgens são apresentadas ao antígeno. Nestas circunstâncias, as células T CD4 tendem a produzir uma resposta  $T_H2$  (ver Seção 8-10, p. 227) que então produz mais IL-4 e citocinas adicionais que estimulam as células B a trocarem seu isotipo de imunoglobulina para IgE (ver Seção 9-9, p. 261). A sensibilização inicial a um alérgeno é, portanto, favorecida por circunstâncias que promovem a produção de células  $T_H2$  antígeno-específicas e a produção de IgE, e é desfavorecida por condições que produzem células  $T_H1$ .

Os alérgenos que provocam respostas de hipersensibilidade do tipo I são invariavelmente proteínas ou químicos, como alguns fármacos, que modificam quimicamente as proteínas humanas. Os alérgenos entram no organismo por vias diferentes e os sintomas da doença que causam variam de acordo com o local de entrada (Figura 12.12). A maioria dos alérgenos são inalados ou ingeridos e cruzam a superfície da mucosa para ativar os mastócitos de mucosa. Outros penetram no organismo por meio de ferimentos na pele e ativam os mastócitos do tecido conjuntivo. Os alérgenos representam apenas uma pequena proporção de todas as proteínas e químicos que entram no organismo humano, e o objetivo central das pesquisas sobre alergia é definir o que distingue as proteínas e químicos que causam alergias daqueles que não causam. As respostas definitivas ainda não foram encontradas, mas existem certas propriedades que caracterizam os principais alérgenos inaláveis (Figura 12.13).

Reações alérgicas mediadas por IgE			
Síndrome	Alérgenos comuns	Rota de entrada	Resposta
Anafilaxia sistêmica	Fármacos Soro Veneno Amendoins	Intravenosa (diretamente ou após rápida absorção)	Edema Aumento da permeabilidade vascular Oclusão traqueal Colapso circulatório Morte
Pápula e eritema	Picadas de insetos, testes de alergia	Subcutânea	Aumento do fluxo sanguíneo local e permeabilidade vascular
Rinite alérgica (febre do feno)	Pólen (erva de santiago, capim rabo-de-rato, bétula) e fezes de ácaro	Inalatória	Edema da mucosa nasal e irritação da mucosa nasal
Asma brônquica	Pólen e fezes de ácaro	Inalatória	Constricção brônquica, aumento da produção de muco e inflamação das vias aéreas
Alergia alimentar	Crustáceos Leite Ovos Peixes Trigo	Oral	Vômito Diarreia Prurido (coceira) Urticária (erupção da pele) Anafilaxia

Figura 12.12 Reações alérgicas mediadas por IgE.

A maioria dos alérgenos é composta de proteínas solúveis pequenas que estão presentes em partículas secas de materiais derivados de plantas e animais. Alguns exemplos são o pólen de gramíneas, a mistura de pele e saliva seca de gato que formam escamações, e as fezes secas do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*. As partículas secas leves ficam presentes no ar e são inaladas pelo homem. Uma vez inaladas, as partículas são aprisionadas no muco que umedece o epitélio das vias aéreas e pulmões. Elas então são re-hidratadas, liberando as proteínas antigênicas. Esses antígenos são levados para as células apresentadoras de antígenos profissionais dentro da mucosa. Os antígenos são então processados e apresentados por essas células às células T CD4, estimulando uma resposta  $T_H2$  que leva à produção de IgE e sua ligação aos mastócitos (Figura 12.14). Pequenos antígenos proteicos solúveis são expulsos mais eficientemente das partículas e penetram na mucosa. Uma proporção dos alérgenos são proteases e acredita-se que sua atividade enzimática facilite a degradação da partícula, a liberação do alérgeno e a produção de peptídeos que estimulam as células  $T_H2$ .

O principal alérgeno responsável por mais de 20% das alergias na população humana da América do Norte é uma protease cisteína derivada de *D. pteronyssinus*. Acredita-se que os avanços no aquecimento e na refrigeração de casas, escritórios e outros prédios sejam os responsáveis pela prevalência dessa alergia, pois eles produzem um ambiente que permite o crescimento do *D. pteronyssinus* e a dessecação de suas fezes. A corrente de ar criada por aquecimento forçado, ar condicionado e aspiradores de pó ajuda a mover as partículas pelo ar, onde serão respiradas pelo homem habitante desses locais.

A protease cisteína de *D. pteronyssinus* está relacionada com a protease papaína, que provém do mamão e é usada na culinária como amaciante de carnes. Trabalhadores envolvidos na produção comercial da papaína se tornam alérgicos à enzima, um exemplo de doença imune ocupacional. Similarmente, a protease subtilisina, o componente “biológico” de alguns detergentes de roupas, causa alergia em trabalhadores de lavanderias. A quimiopapaína, uma protease relacionada à papaína, é utilizada na medicina para degradar os discos intervertebrais em pacientes com ciatalgia. Uma complicação rara deste procedimento afeta pacientes que são sensíveis à quimiopapaína; eles produzem uma resposta alérgica sistêmica aguda à enzima, um exemplo de anafilaxia sistêmica.

Características dos alérgenos inalados que podem promover a ativação das células $T_H2$ que estimulam as respostas IgE	
Tipo molecular	Proteínas, porque somente elas induzem as respostas de células T
Função	Os alérgenos frequentemente são proteases
Dose baixa	Favorece a ativação das células T CD4 produtoras de IL-4
Baixo peso molecular	O alérgeno pode se difundir para fora da partícula e penetrar o muco
Alta solubilidade	O alérgeno é facilmente eluído da partícula
Alta estabilidade	O alérgeno pode persistir na partícula dessecada
Contêm peptídeos que se ligam ao MHC de classe II do hospedeiro	Necessário para a ativação da célula T

Figura 12.13 Propriedades dos alérgenos inalatórios.

### 12-8 A predisposição à doença alérgica tem uma base genética

Na população caucasiana da Europa e da América do Norte, mais de 40% das pessoas são mais propensas à produção de respostas de IgE contra antígenos ambien-

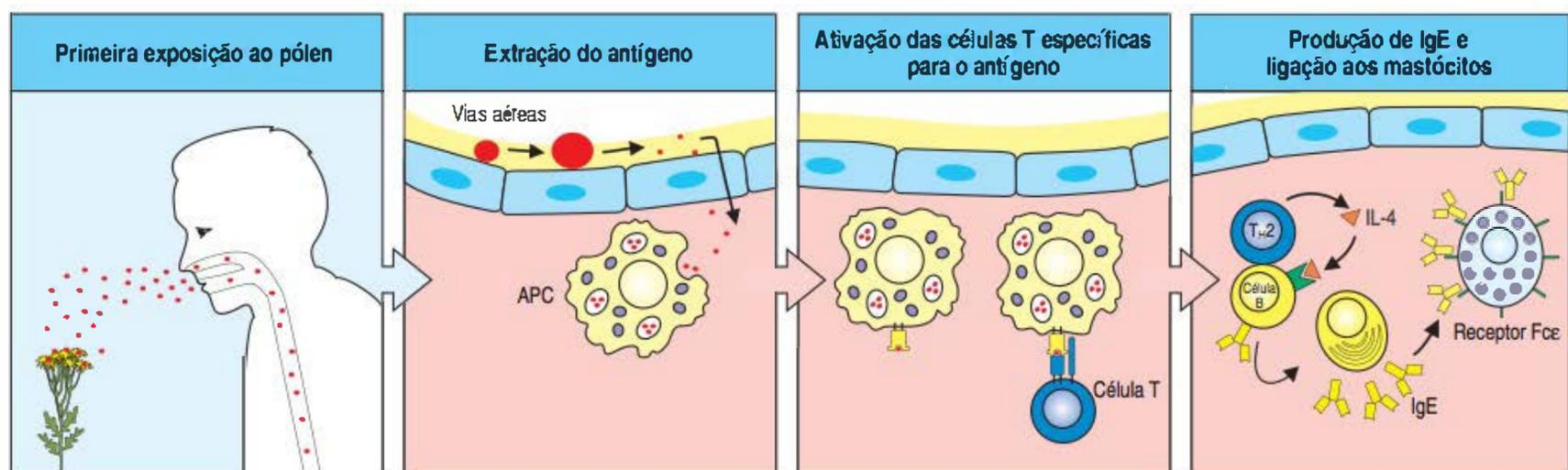


Figura 12.14 Sensibilização a um alérgeno inalado. Os antígenos provenientes do pólen inalado são captados por células apresentadoras de antígeno (APC) na mucosa das vias aéreas. Essas ativam as células T virgens em células efetoras  $T_H2$  que secretam

IL-4. A IL-4 se liga ao receptor de IL-4 da célula B causando a troca de isotipo de imunoglobulina na célula B e a secreção de IgE. A IgE se liga ao  $Fc\epsilon R1$  nos mastócitos.

tais comuns do que o restante da população mundial. Os alergologistas definem este estado de predisposição como **atopia**. Como um grupo, as pessoas atópicas possuem níveis mais elevados de IgE solúvel e eosinófilos circulantes do que as pessoas não atópicas. Estudos em famílias e análises genômicas mostraram que existe componente genético para a atopia. Estima-se que metade do risco de desenvolver doenças alérgicas como a asma está relacionado à genética, e o restante está relacionado a fatores ambientais.

Ao contrário da simplicidade das imunodeficiências hereditárias, em que a doença está relacionada a defeitos em uma ou duas cópias de um gene, a genética de suscetibilidade à asma é complicada e envolve polimorfismos de muitos locos genéticos diferentes que contribuem para uma resposta imune adaptativa. Nove locos são mostrados na **Figura 12.15**. Destes, seis estão diretamente envolvidos na estimulação de IgE antígeno-específica e sua função. Eles codificam as moléculas do MHC de classe II, a cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T, a IL-4, o receptor de IL-4, as proteínas TIM (implicadas no balanço entre  $T_H1$  e  $T_H2$ ) e o Fc $\epsilon$ RI. Dos outros três locos restantes, o *ADAM33* codifica uma enzima envolvida no reparo do dano causado ao tecido brônquico, o receptor  $\beta_2$ -adrenérgico (um receptor para epinefrina e norepinefrina) que influencia a atividade brônquica e a lipoxigenase-5, que é uma enzima da via que sintetiza os leucotrienos liberados pelos mastócitos, eosinófilos e basófilos.

O gene de IL-4 é parte de um grupo de genes localizados no cromossomo 5 que contém os genes de IL-3, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 e GM-CSF. Estas citocinas estão todas diretamente envolvidas na troca de isotipo, na sobrevivência dos eosinófilos e na proliferação dos mastócitos. A comparação entre a asma e a dermatite atópica, outra doença alérgica, produz correlações com diferentes grupos de genes. Similarmente, a avaliação da mesma doença em grupos étnicos diferentes fornece uma correlação com diferentes grupos de genes. Esta complexidade é o reflexo do fato de que uma doença alérgica é causada por perturbações fracas, mas significantes no balanço entre as respostas  $T_H1$  e  $T_H2$  que podem ser causadas por diferentes combinações de polimorfismos gênicos com fatores ambientais.

Gene	Natureza do polimorfismo	Possível mecanismo de associação
Genes do MHC de classe II	Variantes estruturais	Apresentação aumentada de certos peptídeos derivados do alérgeno
Locus $\alpha$ do receptor de célula T	Variante não codificada	Reconhecimento aumentado de célula T de certos peptídeos derivados do alérgeno
Família gênica TIM	Variantes do promotor e estruturais	Regulação do balanço $T_H1/T_H2$
IL-4	Promotor variável	Variação na expressão de IL-4
Cadeia $\alpha$ para receptor de IL-4	Variante estrutural	Sinalização aumentada em resposta a IL-4
Cadeia $\beta$ do receptor de alta afinidade de IgE	Variante estrutural	Variação nas consequências da ligação da IgE pelo antígeno
5-lipoxigenase	Promotor variável	Variação na produção de leucotrienos
Receptor $\beta_2$ adrenérgico	Variante estrutural	Aumento da hiper-reatividade brônquica
ADAM33	Variante estrutural	Variação no remodelamento das vias aéreas

**Figura 12.15** Genes associados com a suscetibilidade à asma.

## 12-9 Reações alérgicas mediadas por IgE consistem em uma resposta imediata seguida de uma resposta de fase tardia

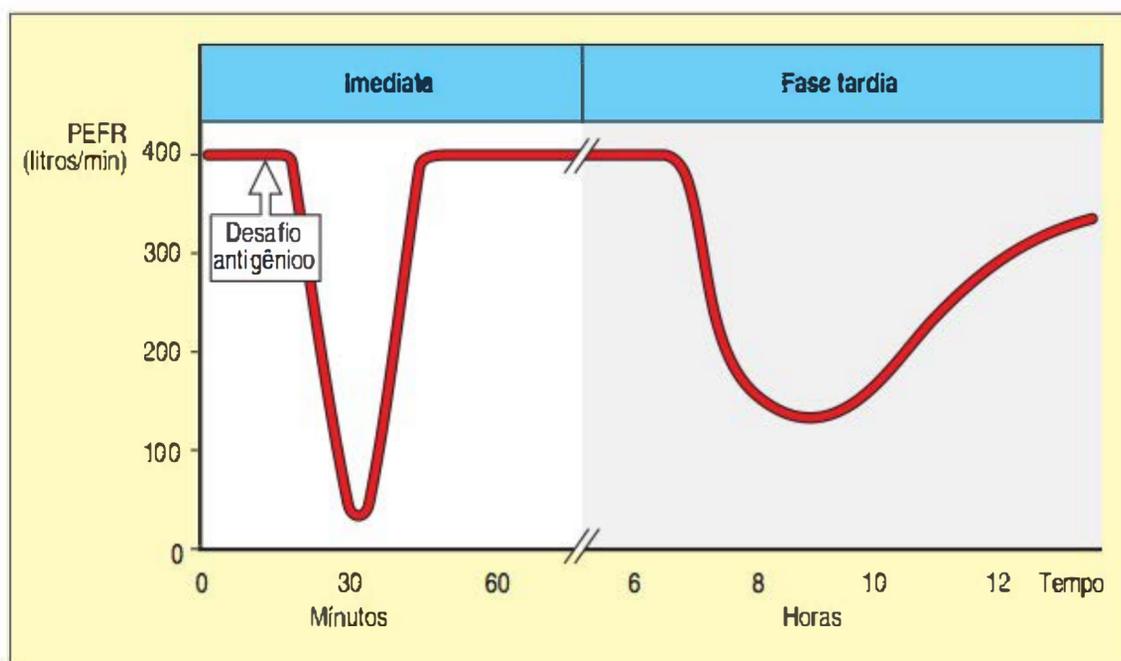
Uma das maneiras como os alergologistas detectam a sensibilidade de uma pessoa aos alérgenos é observando a reação quando pequenas quantidades de alérgenos comuns são injetados na pele. As substâncias às quais a pessoa é sensível produzem, em poucos minutos, uma reação inflamatória característica, denominada **pápula e eritema** no local da injeção (Figura 12.16, braço esquerdo). Substâncias às quais a pessoa não é alérgica, não causam tais reações. Devido a sua rápida aparição, a pápula e eritema é denominada **reação imediata**. Tais reações são a consequência direta da degranulação dos mastócitos na pele, mediada por IgE. A histamina liberada e outros mediadores causam o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos locais, onde o fluido deixa o sangue e produz o inchaço localizado (edema). O inchaço produz o edema no local da injeção, e o fluxo sanguíneo aumentado nas áreas circundantes produz a vermelhidão, que é o eritema. As reações imediatas podem durar até 30 minutos, e a intensidade relativa da pápula e do eritema varia. Entre 6 e 8 horas, a reação imediata desaparece, e uma segunda reação, a **reação de fase tardia**, ocorre no local da injeção (Figura 12.16, braço direito). Ela consiste em um inchaço mais disperso e é devido aos leucotrienos, às quimocinas e às citocinas sintetizadas pelos mastócitos após a ativação mediada por IgE.

Embora os testes cutâneos sejam boas formas de determinar se um paciente desenvolve uma resposta de IgE específica para um determinado alérgeno, não é possível saber, por exemplo, se a resposta a um determinado alérgeno é a causa da asma desse paciente, uma reação alérgica em que as vias aéreas se tornam inflamadas, com constrição e bloqueadas com muco. Para confirmar, os alergologistas avaliam a capacidade pulmonar de uma pessoa na ausência e na presença do alérgeno inalatório (Figura 12.17). Na inalação de um alérgeno ao qual o paciente é sensível, os mastócitos da mucosa do trato respiratório degranulam. A liberação dos mediadores causa a constrição imediata do músculo liso brônquico que resulta na expulsão do material dos pulmões através da tosse, e dificuldade de respiração. No teste cutâneo, a resposta imediata nos pulmões desaparece dentro de uma hora, seguida da resposta de fase tardia que dura cerca de 6 horas, devido aos leucotrienos e outros mediadores. Nas alergias a antígenos inalatórios, como a asma crônica, a reação de fase tardia é a mais prejudicial. Ela induz o recrutamento de leucócitos, principalmente eosinófilos e linfócitos  $T_H2$ , para o local e, se o antígeno persiste, a resposta de fase tardia pode, facilmente, tornar-se uma resposta inflamatória crônica na qual as células  $T_H2$  alérgeno-específicas promovem eosinofilia e a produção de IgE.



**Figura 12.16** As reações alérgicas consistem em uma reação imediata seguida de uma reação de fase tardia.

A fotografia mostra uma pessoa que recebeu uma injeção intradérmica de extrato de pólen em cada braço. Uma injeção (à esquerda) foi realizada 15 minutos antes da fotografia ser tirada e mostra a pápula e eritema característicos da reação imediata. A pápula é a área aumentada da pele com o local da injeção ao centro, e o eritema é a vermelhidão que se espalha na pápula. A outra injeção (à direita) foi feita seis horas antes da fotografia e mostra a reação de fase tardia. O edema se espalhou do local da injeção, envolvendo o tecido circundante. Imagem cortesia de S.R. Durham.

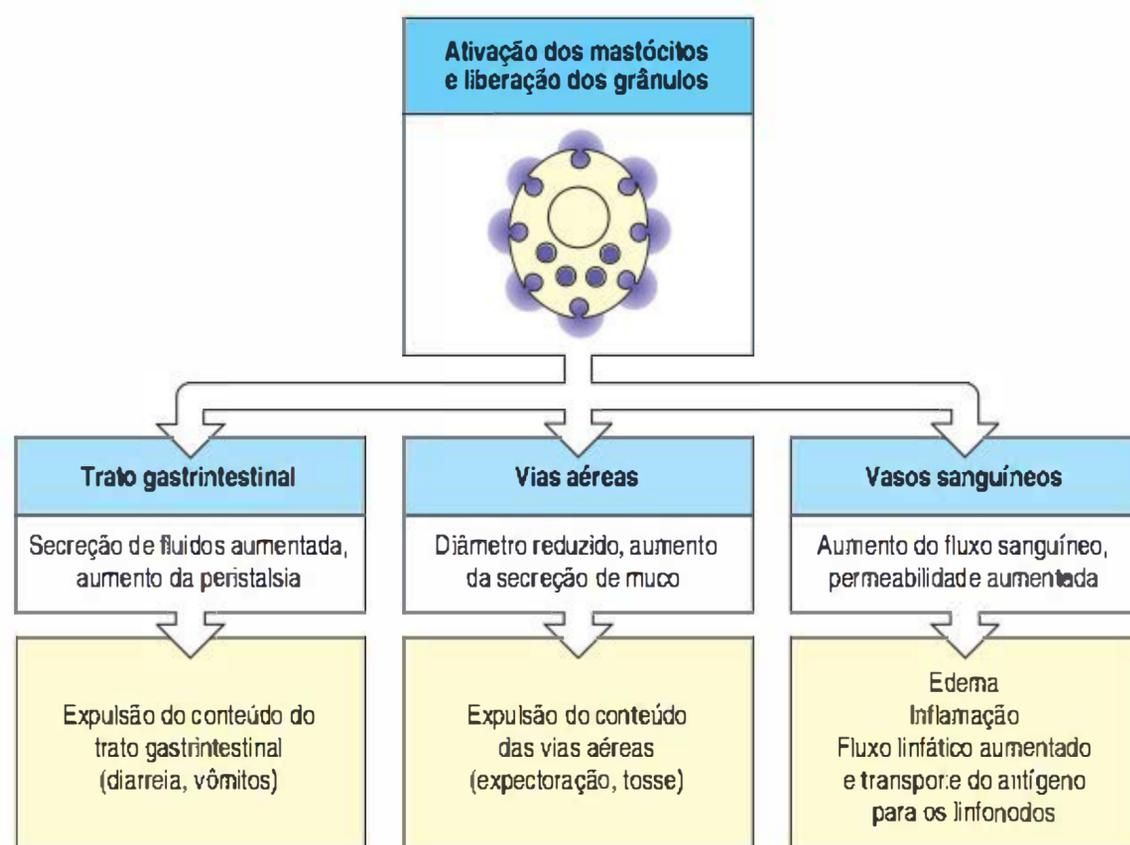


**Figura 12.17** O curso de uma resposta asmática ao alérgeno inalado. A resposta é medida em termos da capacidade respiratória: a taxa do pico do fluxo expiratório (PEFR). Esta é uma medida da velocidade máxima na qual uma pessoa pode assoprar o ar para fora dos pulmões com um sopro rápido. A resposta asmática imediata nos pulmões desaparece em uma hora, seguida pela resposta de fase tardia cerca de seis horas depois.

## 12-10 Os efeitos das reações alérgicas mediadas por IgE variam de acordo com o local de ativação dos mastócitos

Quando as pessoas sensibilizadas são reexpostas a um alérgeno, o efeito das reações mediadas por IgE variam, dependendo do alérgeno e dos tecidos que tiveram contato. Apenas os mastócitos que estão no local da exposição degranulam e, uma vez liberados, os mediadores pré-formados têm vida curta. Seus efeitos nos vasos sanguíneos e nos músculos lisos são, portanto, restritos às vizinhanças dos mastócitos ativados. Os efeitos mais prolongados da resposta de fase tardia também são restritos ao local de exposição ao alérgeno, porque os leucotrienos e outros mediadores induzidos também possuem vida curta. A anatomia do local de contato também determina a rapidez com que a reação inflamatória desaparece. Os tecidos mais comumente expostos aos alérgenos são as mucosas dos trato respiratório e gastrointestinal, sangue e tecidos conjuntivos. Os alérgenos trazidos pelo ar irritam o trato respiratório e os antígenos contidos nos alimentos atingem o trato gastrointestinal. O sangue e os tecidos conjuntivos recebem os alérgenos por meio de picadas de insetos e outros ferimentos e também pela absorção da mucosa intestinal e respiratória (Figura 12.18).

Para infecções parasitárias, as interações entre o antígeno, a IgE e os mastócitos ativam contrações musculares violentas que podem expelir o verme do trato gastrointestinal e aumentar o fluxo do fluido para expulsá-los. Nos pulmões, os espasmos musculares e o aumento da secreção de muco resultante da ativação dos mastócitos podem ser vistos como uma maneira de expelir os organismos aderidos ao epitélio pulmonar, como os trematódeos pulmonares. Na alergia, esta defesa imatura é erroneamente estendida contra partículas inofensivas e proteínas que são geralmente menores que qualquer micro-organismo. A violência e o poder da resposta mediada por IgE significam que as manifestações clínicas de uma reação alérgica podem variar marcadamente, dependendo da quantidade de IgE produzida pela pessoa sensibilizada, da quantidade de alérgeno que desencadeou a reação e da via de entrada no organismo. Nas próximas quatro seções veremos como as reações alérgicas variam quando ocorrem em diferentes tecidos.

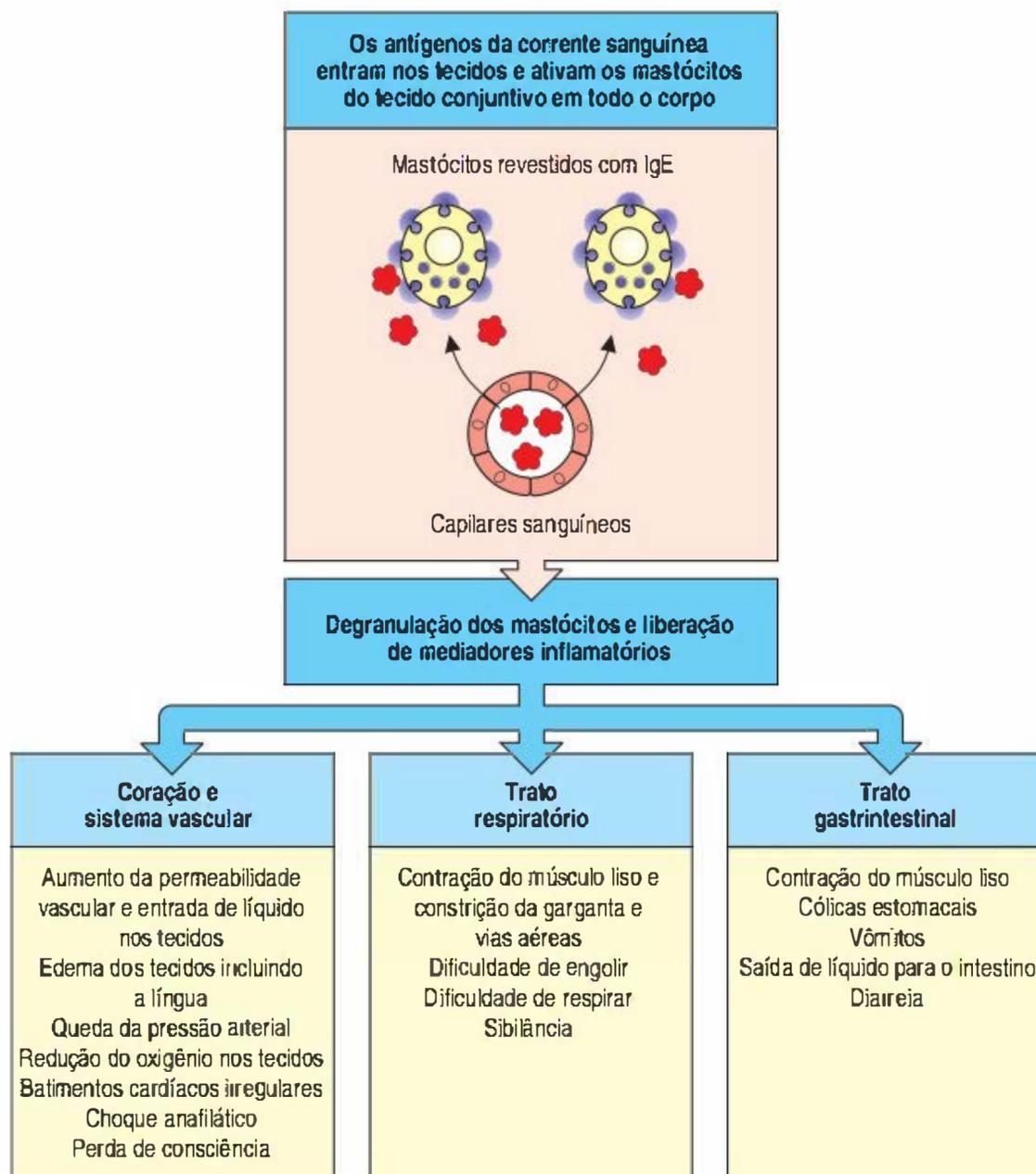


**Figura 12.18** Os efeitos físicos da degranulação dos mastócitos mediada por IgE variam com o tecido exposto ao alérgeno.

## 12-11 A anafilaxia sistêmica é causada pela presença de alérgenos no sangue

Quando um alérgeno entra na corrente sanguínea, ele pode causar a ativação disseminada dos mastócitos do tecido conjuntivo associado aos vasos sanguíneos. Isto causa uma perigosa reação de hipersensibilidade denominada **anafilaxia sistêmica**. Durante a anafilaxia sistêmica, a ativação disseminada dos mastócitos causa um aumento da permeabilidade vascular e a constrição difundida do músculo liso. O fluido que deixa o sangue causa uma queda drástica da pressão sanguínea, uma condição chamada de **choque anafilático**, e o inchaço do tecido conjuntivo. O dano é mantido por muitos sistemas de órgãos e suas funções são prejudicadas. A morte, geralmente, é causada pela asfixia devido à constrição das vias aéreas e pelo edema de epiglote (**Figura 12.19**). Nos Estados Unidos, mais de 160 mortes por ano são resultantes de anafilaxia, que é a reação exagerada mais extrema das defesas do organismo. Devido a esta forma de imunidade ser fatal em vez de protetora, é chamada de “anafilaxia”, que significa antiproteção, o contrário de “profilaxia” que é fornecida pela imunidade protetora.

Os alérgenos potenciais são introduzidos diretamente no sangue por ferroadas de vespas, abelhas e outros insetos venenosos; isto representa um quarto das fatalidades por anafilaxia nos Estados Unidos. A injeção de drogas também pode levar a anafilaxia. A anafilaxia sistêmica também pode ser provocada por alimentos ou fármacos orais se o alérgeno que eles contêm é absorvido rapidamente do intesti-



**Figura 12.19** A anafilaxia sistêmica é causada por alérgenos que atingem a corrente sanguínea e ativam os mastócitos em todo o organismo.

**Figura 12.20** A alteração na pressão arterial durante a anafilaxia sistêmica e seu tratamento com epinefrina. O tempo 0 indica o momento em que a reação anafilática foi relatada pelo paciente. As setas indicam os momentos em que as injeções de epinefrina foram administradas.

no para o sangue. Os alimentos que podem causar anafilaxia incluem amendoim e nozes. As reações anafiláticas podem ser fatais, mas o tratamento com uma injeção de epinefrina irá, geralmente, controlá-las. A epinefrina estimula a reformação das junções ocludentes entre as células endoteliais. Isso reduz sua permeabilidade e impede a perda de fluido do sangue, diminuindo o edema do tecido e aumentando a pressão sanguínea. A epinefrina ainda relaxa a constrição brônquica do músculo liso e estimula o coração (Figura 12.20). O perigo da anafilaxia é tanto que pacientes com sensibilidade anafilática conhecida a venenos de insetos são aconselhados a carregar uma seringa com epinefrina todo o tempo.

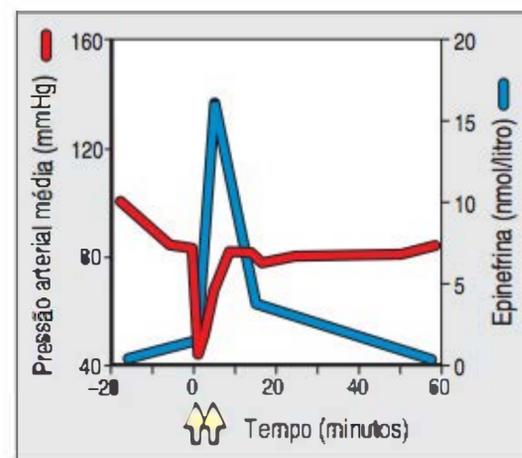
A causa mais comum da anafilaxia sistêmica é a alergia à penicilina e a antibióticos relacionados, que causa cerca de 100 fatalidades por ano nos Estados Unidos. A penicilina é uma pequena molécula orgânica com um anel  $\beta$ -lactâmico reativo. Na ingestão ou injeção do fármaco, o anel  $\beta$ -lactâmico pode ser aberto para produzir conjugados covalentes com as proteínas do organismo criando novos epítopos “estranhos”. Estas proteínas modificadas podem estimular várias reações de hipersensibilidade, como descrito na última seção. Em alguns indivíduos, a resposta é dominada por células  $T_H2$  e, portanto, por células B produtoras de IgE específica para os novos epítopos. Quando a penicilina é administrada a uma pessoa que foi sensibilizada dessa maneira, ela causa a anafilaxia e até mesmo a morte. Por essa razão, os médicos tomam cuidado ao prescrever qualquer fármaco a pacientes com histórico de alergia a penicilina. Infelizmente, a penicilina não pode ser modificada para remover seu potencial alergênico, pois o anel  $\beta$ -lactâmico é essencial para sua atividade antibiótica.

Reações semelhantes à anafilaxia podem ocorrer na ausência de interação específica entre um alérgeno e a IgE. Tais **reações anafilactoides** são causadas por outros estímulos que induzem a degranulação dos mastócitos e podem ser ocasionadas pelo exercício ou por certos fármacos ou químicos. As reações anafilactoides são também tratadas com epinefrina.

## 12-12 A rinite e a asma são causadas por alérgenos inalatórios

Os alérgenos geralmente entram no organismo por inalação. Alergias brandas a alérgenos inalatórios são comuns, sendo manifestadas como violentas crises de espirros e coriza, condição chamada de **rinite alérgica** ou febre do feno. Ela é causada por alérgenos que se difundem através da membrana das mucosas das fossas nasais e ativam os mastócitos de mucosa subjacentes ao epitélio nasal (Figura 12.21). A rinite alérgica é caracterizada por edema local, levando à obstrução das vias aéreas nasais e à produção nasal de muco, rico em eosinófilos. Ocorre também uma irritação generalizada do nariz devido à liberação de histamina. A reação pode se estender para os ouvidos e garganta, e o acúmulo de fluido que bloqueia os seios e as trompas de eustáquio é condizente com infecção bacteriana. A mesma exposição ao alérgeno que produz a rinite pode afetar a conjuntiva dos olhos, onde as reações são chamadas de **conjuntivite alérgica**. Ela produz coceira, lágrimas e inflamação. Embora essas reações sejam desconfortáveis e estressantes, geralmente são de curta duração e não causam dano tecidual permanente.

Mais grave é a **asma alérgica**, uma condição sofrida por 130 milhões de pessoas no mundo, na qual as reações alérgicas causam dificuldades crônicas de respiração, como respiração curta e sibilância. A asma é desencadeada por alérgenos que ativam os mastócitos da submucosa das vias aéreas inferiores e do trato respiratório. Segundos após a degranulação dos mastócitos, há um aumento de fluido e muco secretado no trato respiratório e constrição brônquica relacionada à contração do músculo liso que circunda as vias aéreas. A inflamação crônica das vias aéreas é a característica-chave da asma, envolvendo uma infiltração persistente de leucotrienos, incluindo linfócitos  $T_H2$ , eosinófilos e neutrófilos (Figura 12.22). O resultado do ataque asmático é a dificuldade



**Figura 12.21** A rinite alérgica é causada por alérgenos que penetram no trato respiratório. A histamina e outros mediadores liberados pelos mastócitos ativados aumentam a permeabilidade dos capilares locais e ativam a produção de muco pelo epitélio nasal. Os eosinófilos provenientes do sangue e atraídos aos tecidos tornam-se ativados e liberam seus mediadores inflamatórios. Os eosinófilos ativados espalham-se pelas passagens nasais.

de manter o ar nos pulmões, tornando a respiração mais difícil. Pacientes com asma alérgica geralmente necessitam de tratamento e os ataques asmáticos podem ser fatais.

Embora a asma alérgica seja iniciada por uma resposta a um alérgeno específico, a inflamação crônica que ocorre subsequentemente parece ser perpetuada na ausência de exposições futuras ao mesmo alérgeno. Na **asma crônica**, as vias aéreas podem se tornar quase que totalmente obstruídas por tampões de muco (Figura 12.23). Também ocorre uma hiper-responsividade ou hiper-reatividade generalizada nas vias aéreas, e os fatores ambientais, que não a reexposição ao alérgeno específico, podem desencadear ataques asmáticos. Tipicamente, as vias aéreas de asmáticos crônicos são hiper-reativas a irritantes químicos comumente presentes no ar, como a fumaça de cigarro e o dióxido de enxofre. A doença pode ser exacerbada por respostas imunes a infecções bacterianas e virais do trato respiratório, especialmente quando são dominadas por células  $T_H2$ . Por esta razão, a asma crônica é classificada como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, causada por células  $T_H2$ .

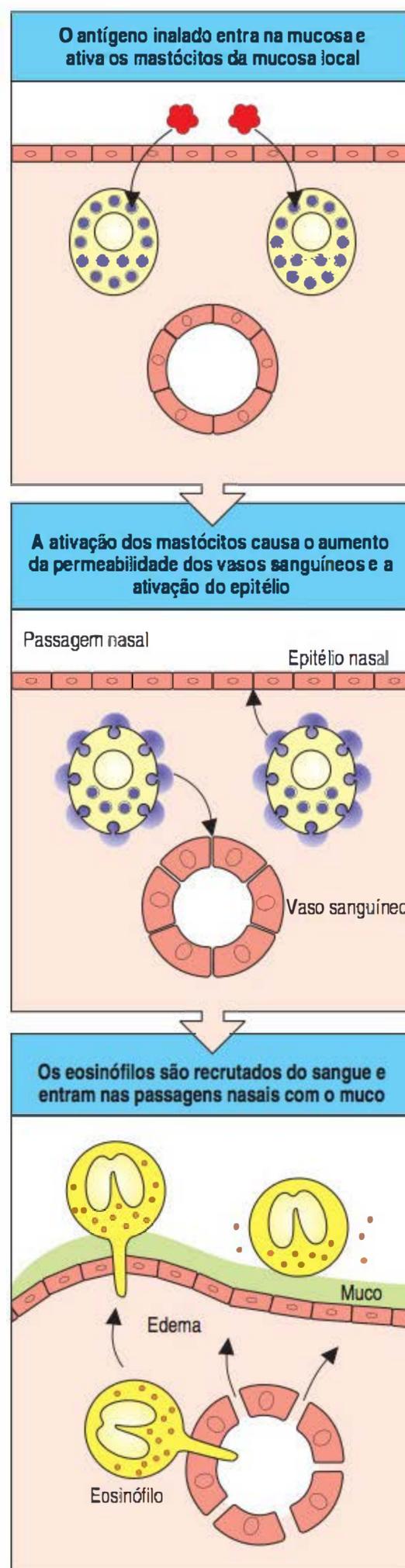
### 12-13 A urticária, o angioedema e o eczema são reações alérgicas cutâneas

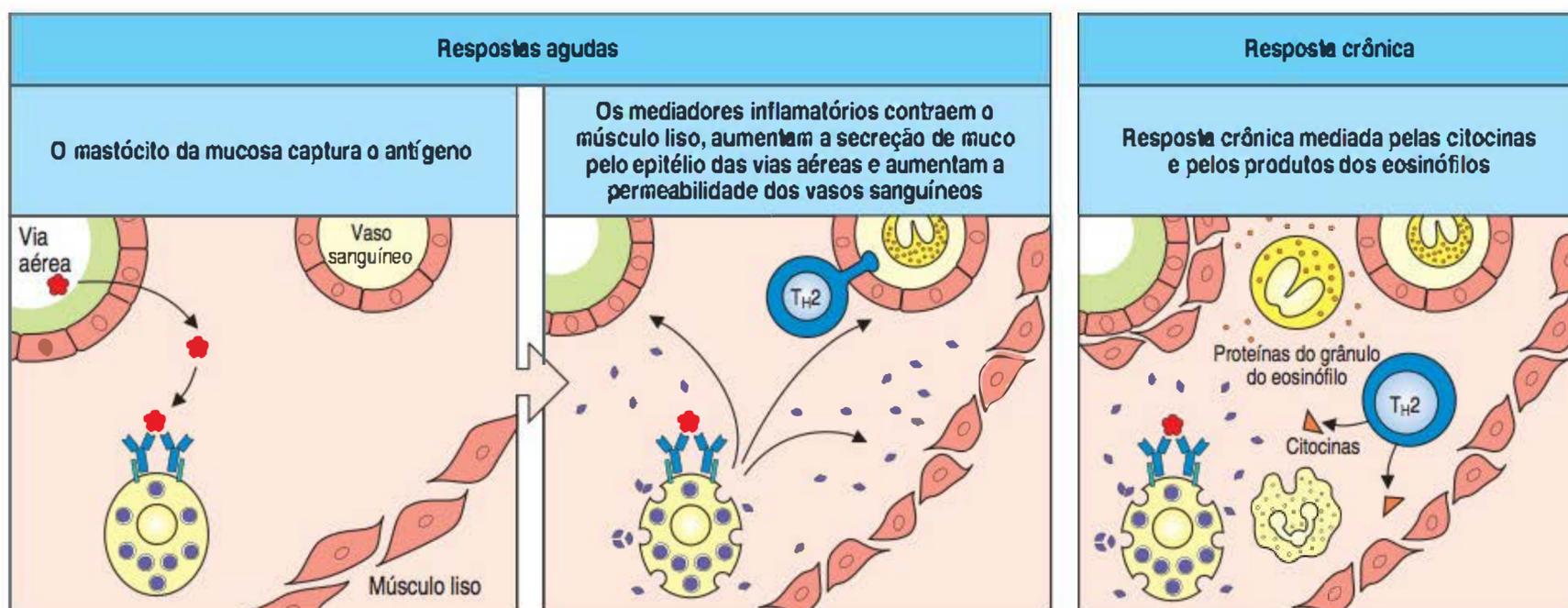
Os alérgenos que ativam os mastócitos da pele para liberar histamina causam uma coceira nas lesões, chamada de **urticária**. O termo urticária significa “irritação na erupção cutânea”, e a palavra deriva da *Urtica*, o nome em latim para irritação causada pela urtiga. Esta reação é essencialmente a mesma da reação imediata de papula e eritema causada pela introdução deliberada de alérgenos na pele em testes para determinar a alergia (ver Seção 12-9), que pode também ser produzida pela injeção de histamina (Figura 12.24). A ativação dos mastócitos nos tecidos subcutâneos mais profundos leva a um inchaço similar, mas mais difuso, denominado **angioedema** (ou edema angioneurótico). O angioedema ou a urticária podem surgir como resultado de qualquer alergia a alimento ou fármaco se o alérgeno chegar até a pele pela corrente sanguínea, e elas estão entre as muitas reações que ocorrem na anafilaxia sistêmica. Picadas de insetos são causas comuns de urticária e tais reações localizadas geralmente ocorrem sem induzir uma anafilaxia mais generalizada.

Uma resposta alérgica mais prolongada na pele é observada em algumas crianças atópicas. Esta condição é chamada de **dermatite atópica** ou **eczema**. A palavra eczema é de origem grega e significa “romper” ou “ferver”. Essa condição é caracterizada por uma resposta inflamatória que causa uma ferida cutânea com coceira crônica associada a erupções cutâneas com liberação de fluidos. Esta resposta possui similaridades com aquelas que ocorrem na parede dos brônquios dos indivíduos asmáticos. O eczema ocorre, frequentemente, em famílias com histórico de asma e rinite alérgica e, geralmente, está associado a altos níveis de IgE. Entretanto, a severidade da dermatite não é facilmente correlacionada com a exposição a determinados alérgenos ou com o aumento dos níveis de IgE específica para o alérgeno. Portanto, a etiologia do eczema permanece pouco compreendida. Também não se sabe ao certo por que o eczema, geralmente, desaparece na adolescência, ao passo que a rinite e a asma geralmente persistem ao longo da vida adulta.

### 12-14 Alergias aos alimentos causam efeitos sistêmicos e reações intestinais

O homem provavelmente ingere uma variedade muito maior de alimentos do que os outros animais. Todos os alimentos ingeridos pelo homem são derivados de plantas



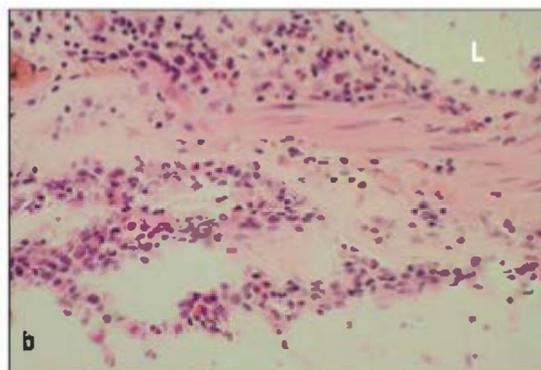
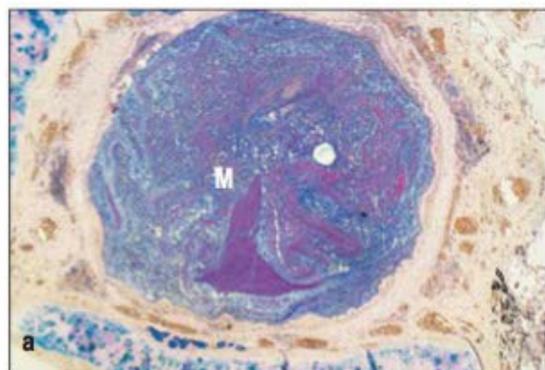


**Figura 12.22** A resposta aguda na asma alérgica leva à inflamação crônica das vias aéreas mediada por  $T_H2$ . Em indivíduos sensibilizados, os mastócitos portam o IgE específica para o alérgeno estão presentes na mucosa das vias aéreas, como mostrado no primeiro quadro. No segundo quadro, a ligação cruzada da IgE específica, na superfície dos mastócitos, pelo alérgeno inalado, estimula-os a secretar mediadores inflamatórios, causando contração do músculo liso brônquico e aumento da secreção de muco

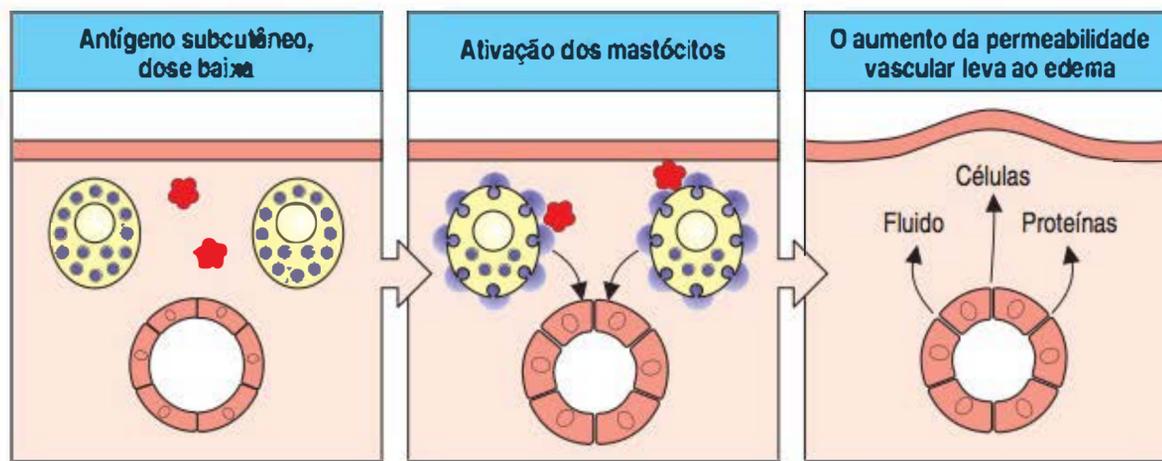
pelo epitélio da mucosa e, juntos, levam à obstrução das vias aéreas. O aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, também causada pelos mediadores inflamatórios, leva ao edema e ao influxo de células inflamatórias, incluindo os eosinófilos e os linfócitos  $T_H2$ . Os mastócitos ativados e as células  $T_H2$  secretam citocinas, que aumentam ainda mais a ativação dos eosinófilos e sua degranulação, como mostrado no terceiro quadro. O resultado final é a inflamação crônica, que pode então causar dano irreversível às vias aéreas.

e animais e contêm um grande número de proteínas diferentes, muitas delas potencialmente imunogênicas. Quando o alimento passa pelo trato gastrointestinal, as proteínas são degradadas, por proteases, em peptídeos de tamanho cada vez menor. Estes são uma fonte potencial de peptídeos para a apresentação às células  $T_H2$ . Apesar da quantidade e variedade dos alimentos consumidos pelo homem, a IgE é produzida contra apenas uma proporção extremamente pequena de proteínas ingeridas. Contudo, as pessoas sensibilizadas a uma determinada proteína serão alérgicas a qualquer alimento contendo aquela proteína. Alimentos que, normalmente, causam alergia incluem grãos, nozes, frutas, legumes, peixe, moluscos, ovos e leite.

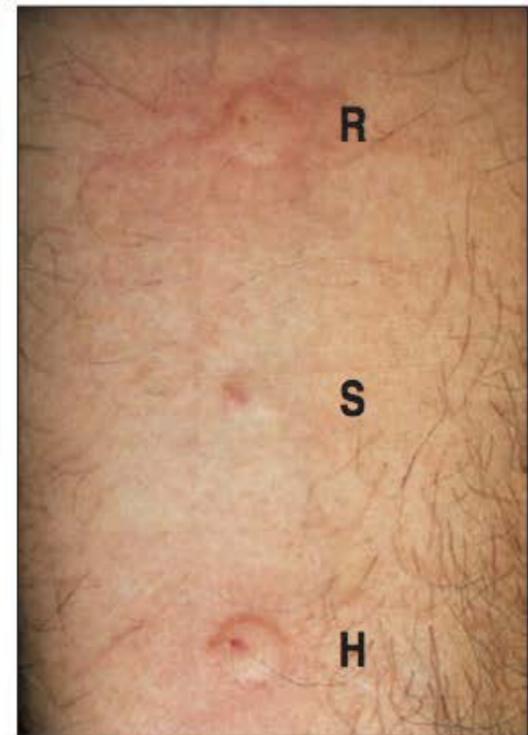
Uma vez sensibilizado a um alérgeno alimentar, qualquer ingesta subsequente causa uma reação marcante e imediata. O alérgeno passa através da parede epitelial do intestino e se liga à IgE dos mastócitos da mucosa associados ao trato gastrointestinal. Os mastócitos degranulam, liberando seus mediadores, principalmente histamina. Os vasos sanguíneos locais se tornam permeáveis, e o fluido sai do sangue e passa através do epitélio intestinal para o lúmen do intestino. Ao mesmo tempo, a contração do músculo liso da parede estomacal produz cólicas e vômito, a mesma reação no intestino que produz a diarreia (Figura 12.25). Essas reações provavelmente evoluíram originalmente para expelir os parasitos intestinais. Na reação alérgica, elas atuam para expelir o alimento que contém o alérgeno. Este objetivo é atingido às custas de desidratação, fraqueza e emagrecimento.



**Figura 12.23** A inflamação das vias aéreas na asma crônica restringe a respiração. O quadro a mostra uma micrografia óptica de um corte através do brônquio de um paciente que morreu de asma; existe uma oclusão quase total das vias aéreas por uma rolha de muco (M). O pequeno círculo branco é tudo que restou da luz brônquica. No quadro b, uma micrografia óptica em maior aumento fornece uma vista ampliada da parede brônquica. Ela mostra a lesão do epitélio que reveste o brônquio, acompanhada por um denso infiltrado inflamatório que inclui eosinófilos, neutrófilos e linfócitos. (L, luz brônquica). Imagens cortesia de T. Krausz.



**Figura 12.24** A liberação de histamina pelos mastócitos cutâneos, induzida por alérgeno, causa edema localizado. Como mostrado nos quadros à esquerda, o alérgeno introduzido na pele de um indivíduo sensibilizado faz com que os mastócitos do tecido conjuntivo degranulem. A histamina liberada dilata os vasos sanguíneos locais, rapidamente causando edema devido ao vazamento de fluidos e proteínas para os tecidos. A fotografia mostra os edemas elevados (pápulas) que aparecem vinte minutos após injeções intradérmicas de antígeno de pólen de gramínea (R) ou de histamina (H) em uma pessoa alérgica à gramínea. A pequena pápula no local da injeção de solução salina (S) ocorre devido ao volume de líquido injetado na derme. Imagem cortesia de R. Geha.



Além das reações alérgicas localizadas no intestino, os alérgenos alimentares ainda produzem reações em outros tecidos, principalmente na pele. Dependendo do tempo e desenvolvimento da reação intestinal e da captura do alérgeno do intestino, o alérgeno pode entrar na circulação e ser transportado para qualquer lugar do organismo. Os mastócitos do tecido conjuntivo nas camadas mais profundas da pele tendem a ser ativados pelos alérgenos do sangue, e a sua degranulação produz urticária e angioedema. Neste contexto, fármacos administrados por via oral atuam de modo similar aos alimentos e também podem produzir reações intestinais, urticária e angioedema em indivíduos sensibilizados.

## 12-15 Pessoas com infecções parasitárias e altos níveis de IgE raramente desenvolvem doença alérgica

Nos países tropicais, as infecções parasitárias por helmintos são endêmicas. Mais de 2 bilhões de pessoas estão intensa e persistentemente infectadas ao redor do mundo. Uma característica universal da infecção helmíntica é a estimulação das respostas do tipo  $T_H2$  CD4, que produzem altos níveis de IgE e aumento do número de eosinófilos no sangue e mastócitos nos tecidos. Apenas uma pequena fração da IgE é específica ao parasito, o restante é altamente heterogêneo e representa o produto da ativação de células B e T policlonal inespecífica pelo parasito. Apesar da abundância e variedade de IgE no seu sistema, as pessoas com infecções helmínticas são raramente afetadas por doenças alérgicas.

Diversos fatores podem contribuir para a resistência à alergia dos indivíduos infectados por helmintos. Um deles é que a IgE inespecífica compete com IgE específica para o parasito ou com IgE específica para qualquer outro alérgeno, para se ligar ao  $Fc\epsilon R1$  dos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados. Isso limita a extensão na qual o antígeno parasitário se liga à IgE específica ativando mecanismos efetores mediados por IgE, permitindo que o parasito escape da morte pelos eosinófilos ativados ou que seja expulso do organismo pela ação de mastócitos ativados. Outro fator contribuinte é que as respostas de células T estão geralmente inibidas em infecções parasitárias crônicas, provavelmente como resultado da participação das células T reguladoras e dos efeitos inibidores de IL-10, TGF- $\beta$  e óxido nítrico.

As infecções por helmintos e muitos outros parasitos foram erradicadas nas populações da Europa Ocidental e da América do Norte. Nessas populações, a prevalência

**Figura 12.25 O alérgeno ingerido pode causar vômitos, diarreia e urticária.** As reações localizadas são causadas pela ação da histamina no epitélio intestinal, nos vasos sanguíneos e no músculo liso. A urticária é causada pelo antígeno que entra nos vasos sanguíneos e é transportado para a pele.

de alergia mediada por IgE e asma está aumentando gradativamente. A “hipótese da higiene” propõe que este aumento seja causado pela melhora das condições sanitárias, vacinações para prevenir infecções e o aumento do uso de antibióticos e outros fármacos para eliminar infecções. As crianças, diferentemente de seus pais, são expostas a infecções fracas e cada vez mais raras, e como resultado, o desenvolvimento de seu sistema imune é mais fraco e usado de maneira insuficiente. Em outras palavras, a falta de prática em combater infecções reais pode levar a uma propensão a perceber perigo onde não existe. Dando suporte à hipótese da higiene, existem estudos familiares mostrando que a exposição da criança a um maior número de infecções em idade precoce reduz a probabilidade de que ela irá desenvolver reações alérgicas atópicas.

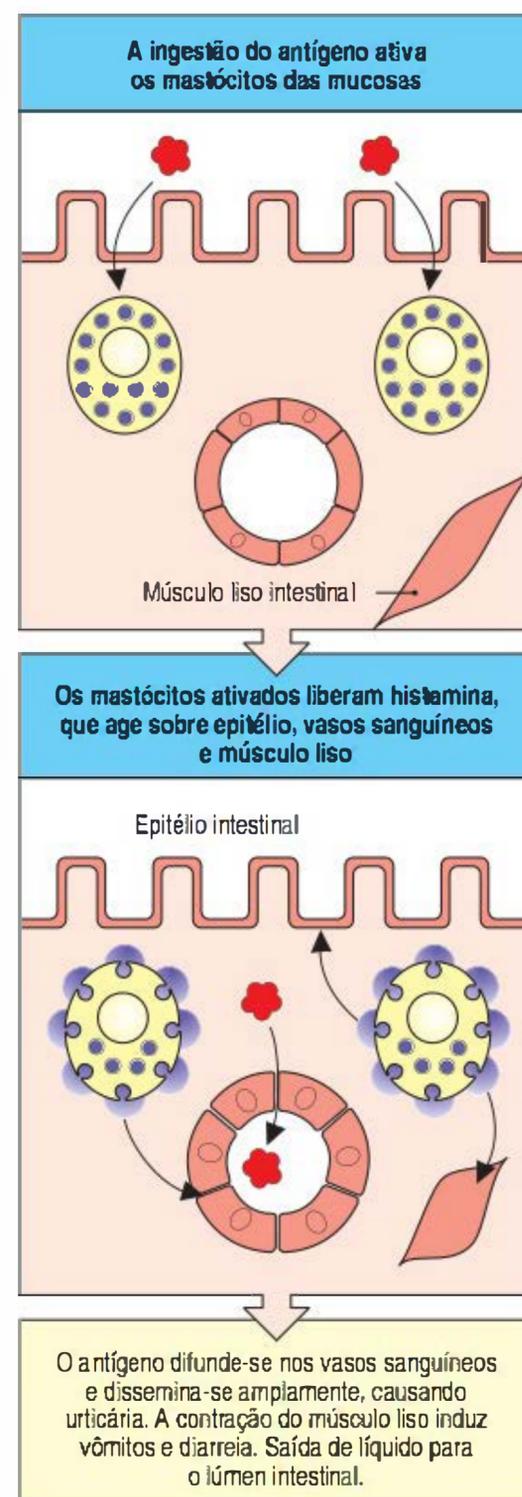
## 12-16 Reações alérgicas são prevenidas e tratadas por três aproximações diferentes

Três estratégias distintas são usadas para reduzir os efeitos da doença alérgica. A primeira estratégia é a de prevenção, para modificar o ambiente e o comportamento do paciente para que o contato com o alérgeno seja evitado. Os alimentos que contêm alérgenos são evitados, moradias são remobiliadas de forma que evitem ácaros, animais de estimação são mantidos fora de casa e férias em áreas desérticas ou cruzeiros marítimos são realizados na primavera.

A segunda estratégia é farmacológica, usar fármacos que reduzem o impacto do contato com qualquer alérgeno. Esses fármacos bloqueiam as vias efetoras da resposta alérgica e limitam a inflamação após a ativação dos mastócitos, eosinófilos e basófilos induzidas por IgE. Anti-histamínicos reduzem rinite e urticária impedindo a ligação da histamina aos receptores de histamina H1 no endotélio vascular, aumentando a permeabilidade vascular. Corticosteroides que geralmente suprimem a função leucocitária são usualmente administrados tópicamente ou sistemicamente para suprimir a inflamação crônica de asma, rinite ou eczema. A cromalina sódica previne a degranulação dos mastócitos ativados e granulócitos e é inalada pelos asmáticos como um profilático para prevenir as crises. A epinefrina é usada para tratar as reações anafiláticas.

A terceira estratégia no tratamento da alergia é imunológica, para prevenir a produção de IgE alérgeno-específico. Uma maneira de alcançar isto é modular a resposta do anticorpo de modo que ela mude daquela dominada por IgE para uma dominada por IgG. Um procedimento, denominado **dessensibilização**, descrito primeiramente em 1911, é usado até hoje de maneira similar para esse fim em alguns pacientes e em algumas alergias. Os pacientes recebem uma série de injeções com o alérgeno, nas quais a dose inicial é muito baixa e aumenta gradualmente. Os tratamentos bem-sucedidos estão associados à produção de anticorpos alérgeno-específicos do isotipo IgG4 – o qual, assim como a IgE, é um produto da resposta  $T_H2$  – e níveis aumentados de IL-10. A IgG4 é funcionalmente monovalente e forma complexos com antígeno que não recruta células efetoras (Seção 9-21, p. 277). Uma consequência ocasional das injeções usadas para a dessensibilização é a anafilaxia, pois o paciente está sendo exposto a um alérgeno ao qual ele é sensível. Por essa razão, “doses alérgicas” devem sempre ser administradas sob condições controladas, em que os pacientes são monitorados para sintomas precoces de anafilaxia sistêmica e, se necessário, recebem epinefrina.

Uma estratégia mais recente para a dessensibilização é vacinar os pacientes com peptídeos derivados do alérgeno, que são apresentados pelas moléculas do HLA de classe II às células  $T_H2$  CD4. O objetivo é induzir anergia *in vivo* das células T alérgeno-específicas pela redução da expressão do complexo CD3:receptor de célula T na



superfície celular de  $T_H2$ . Em princípio, a vantagem deste método sobre os anteriores é que a anafilaxia nunca deve ser desencadeada pelas injeções, pois somente a proteína alergênica nativa, e não a vacina peptídica, pode interagir com a IgE alérgeno-específica. Fatores que complicam esta estratégia são os polimorfismos do HLA de classe II, que determinam quais peptídeos derivados dos alérgenos podem ser apresentados por um indivíduo. Qualquer vacina com aplicabilidade geral à população humana deve conter peptídeos suficientemente diferentes, de modo que uma resposta anérgica possa ser produzida independente do tipo do HLA de classe II. Alternativamente, as vacinas podem ser produzidas de maneira exclusiva a partir de peptídeos selecionados de acordo com o tipo do HLA de classe II de cada paciente.

Devido às alergias serem um problema prevalente e crescente para a população humana nos países ricos, existe muito interesse das indústrias biotecnológicas e farmacêuticas no desenvolvimento de novas estratégias para o alívio ou cura da alergia. Um potencial grupo de alvos para fármacos são as vias de sinalização que as células do sistema imune usam para aumentar a resposta IgE. Por exemplo, inibidores das citocinas IL-4, IL-5 ou IL-13 podem bloquear tais vias. Já a administração de citocinas que promovem respostas  $T_H1$  podem mudar a resposta do anticorpo de IgE para IgG. Em experimentos com camundongos, mostrou-se que IFN- $\gamma$  e IFN- $\alpha$  reduzem a síntese de IgE estimulada por IL-4. O receptor de alta afinidade para IgE é também um alvo potencial para fármacos que se ligam ao receptor e impedem a ativação de mastócitos com IgE alérgeno-específica.

## Resumo

As reações de hipersensibilidade do tipo I são causadas por alérgenos proteicos ligados a moléculas IgE que ativam mastócitos. Os mastócitos ativados liberam uma variedade de mediadores químicos que coordenam a inflamação localizada. Os músculos lisos se contraem, os vasos sanguíneos se dilatam, e os eosinófilos e basófilos entram na área afetada. Os efeitos das reações mediadas por IgE variam de acordo com a via de entrada do alérgeno no organismo e no tecido afetado. Alérgenos inalados, por exemplo, o pólen de plantas e pelos de animais, ativam os mastócitos no trato respiratório. A rinite é causada por reações das vias aéreas superiores, a asma por reações nas vias aéreas inferiores. Picadas de insetos levam alérgenos para a pele, onde os mediadores dos mastócitos causam urticária e coceira. Os alérgenos em certos alimentos, como amendoim ou camarão, ativam os mastócitos do trato gastrointestinal, resultando em vômito e diarreia. Quando os alérgenos alimentares são absorvidos pelo sangue, se disseminam pelo organismo, causando a ativação sistêmica dos mastócitos e resultando em urticária disseminada ou até mesmo anafilaxia sistêmica. Acredita-se que as reações violentas ativadas por IgE tenham evoluído como uma defesa contra os parasitos. Nas reações alérgicas, este mecanismo de defesa é erroneamente direcionado contra as proteínas ambientais que não são prejudiciais.

## Reações de hipersensibilidade do tipo II, III e IV

Os anticorpos IgG e células T específicas podem causar reações de hipersensibilidade adversas agudas e crônicas. Vários mecanismos efetores diferentes estão envolvidos, que causam as reações inflamatórias e a destruição do tecido.

### 12-17 Reações de hipersensibilidade do tipo II são causadas por anticorpos específicos para componentes alterados das células humanas

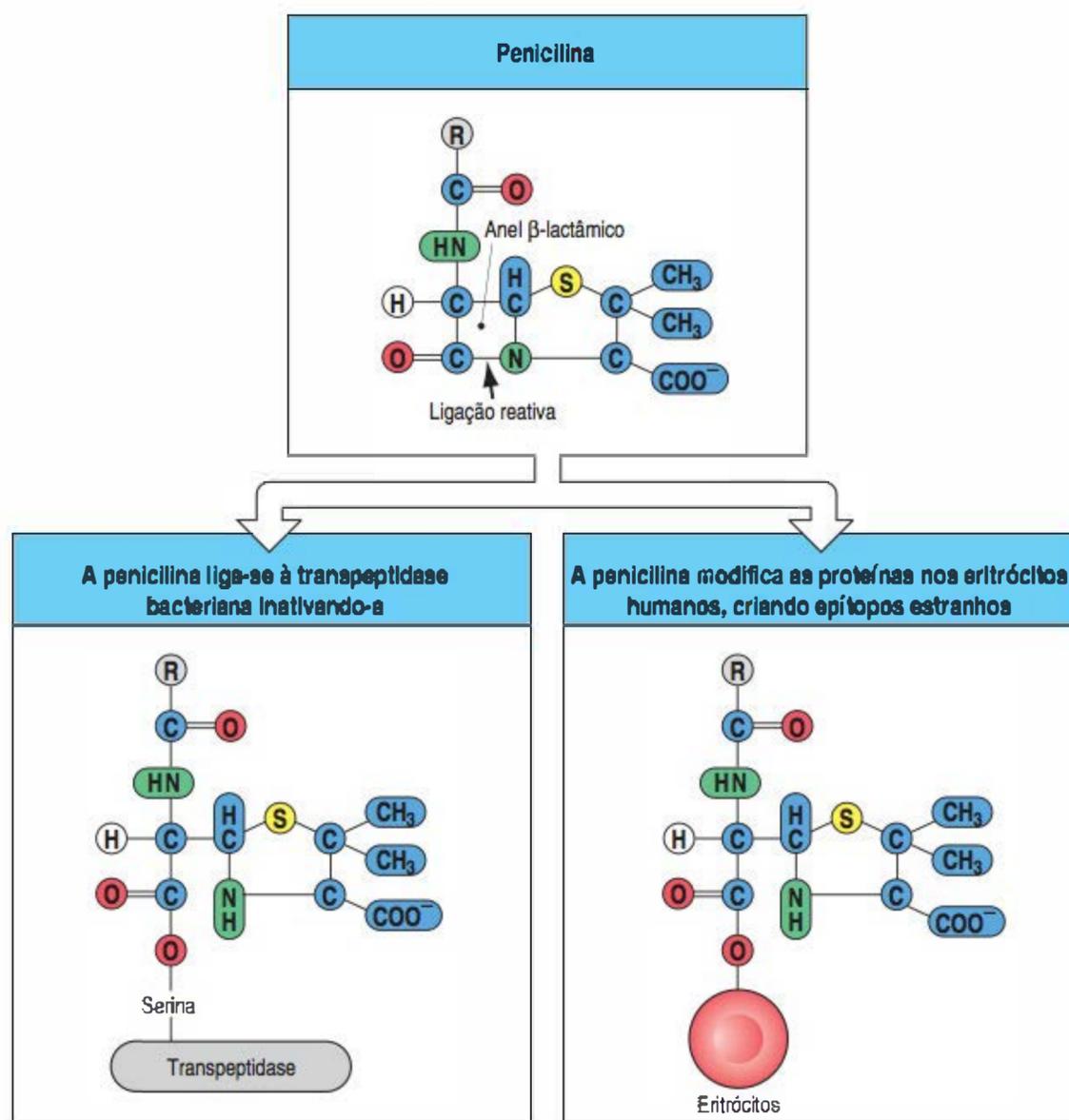
Os efeitos adversos ocasionais observados após a administração de certos fármacos são: anemia hemolítica causada pela destruição das hemácias, e trombocitopenia causada pela destruição das plaquetas. Esses são exemplos de reações de hipersensibilidade do tipo II e têm sido associados ao antibiótico penicilina, à quinidina (fármaco usado no tratamento de arritmia cardíaca), e ao metildopa, usado para reduzir a pressão sanguínea alta. Em cada caso, moléculas quimicamente reativas dos fármacos se ligam aos componentes da superfície das hemácias ou plaquetas, criando

novos epítomos para os quais o sistema imune não é tolerante (Figura 12.26). Estes epítomos estimulam a formação de anticorpos IgM e IgG que são específicos para o conjugado do componente da superfície celular e fármaco.

As hemácias modificadas pela penicilina adquirem um revestimento do componente C3b do complemento como um efeito adverso da ativação do complemento pela infecção bacteriana para o qual o fármaco foi administrado. Isto facilita sua fagocitose pelos macrófagos via receptores do complemento. Estas células processam a proteína modificada pela penicilina e apresentam esses peptídeos para as células T CD4, que são ativadas para tornarem-se células T<sub>H</sub>2 efectoras. Estas, então, estimulam as células B antígeno-específicas a produzir anticorpos contra o epítomo modificado pela penicilina (Figura 12.27). A ligação dos anticorpos com as células conjugadas com o fármaco ativa o complemento pela via clássica, resultando ou na lise celular pelos componentes terminais do complemento ou em fagocitose mediada por receptor pelos macrófagos no baço (Figura 12.28).

### 12-18 Para evitar as reações de hipersensibilidade do tipo II na transfusão sanguínea, os doadores e receptores devem ser compatíveis para antígenos ABO

A transfusão sanguínea pode dar origem a reações de hipersensibilidade do tipo II com risco de vida causadas por anticorpos presentes na circulação do receptor que se liga aos componentes na superfície dos eritrócitos no sangue transfundido. A principal barreira imunogenética contra a transfusão com hemácias é decorrente dos polimorfismos estruturais nos carboidratos dos glicolípídeos da superfície dos eritrócitos. As diferenças antigênicas resultantes nestes carboidratos são as bases para o sistema ABO dos antígenos do grupo sanguíneo (Figura 12.29).

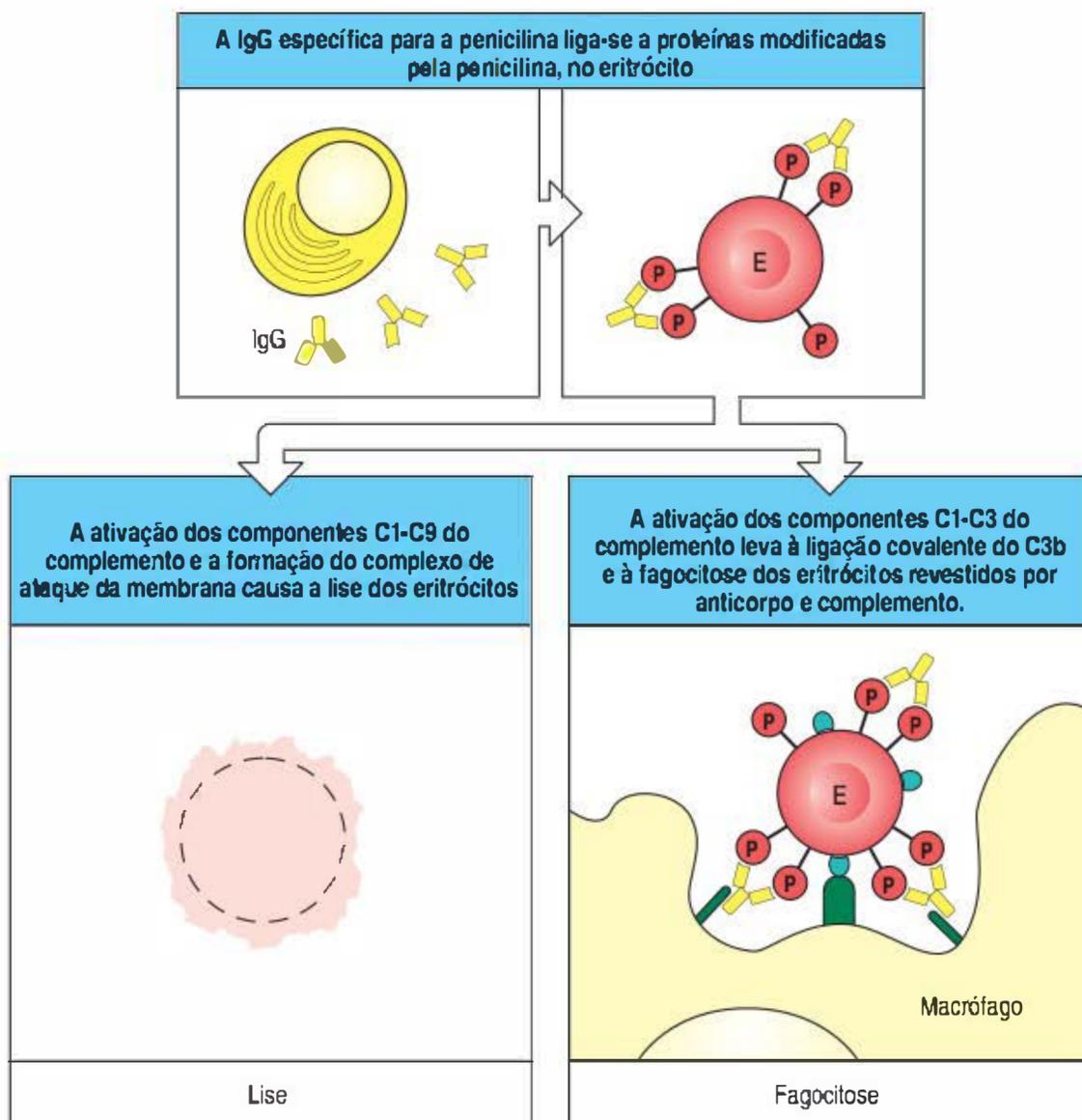
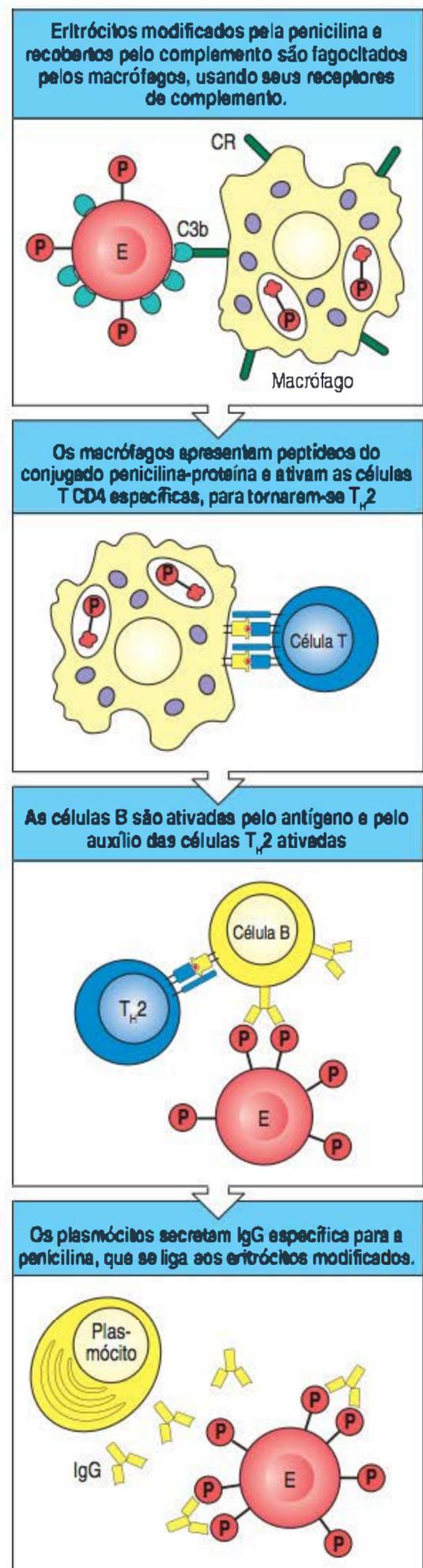


**Figura 12.26** A penicilina e outros fármacos compostos de moléculas pequenas podem modificar as células humanas, de modo que elas exibam epítomos estranhos. A penicilina exerce sua ação antibacteriana mimetizando o substrato para a transpeptidase bacteriana, necessário para a síntese da parede celular bacteriana. Quando ligada à transpeptidase, abre-se uma ligação reativa no anel β-lactâmico da penicilina, formando uma ligação covalente com um resíduo de aminoácido no sítio ativo da transpeptidase, inativando a enzima permanentemente (quadro inferior à esquerda). O mesmo mecanismo ocasionalmente faz com que moléculas de penicilina tornem-se covalentemente ligadas às proteínas da superfície das células humanas (quadro inferior à direita). Essa modificação das proteínas humanas cria novos epítomos, que podem atuar como antígenos estranhos. As hemácias (RBC) são as células mais comumente modificadas desse modo.

**Figura 12.27** Os conjugados de penicilina-proteína estimulam a produção de anticorpos antipenicilina. Os eritrócitos que foram covalentemente ligados à penicilina (P) são fagocitados pelos macrófagos, que processam as proteínas modificadas pela penicilina e apresentam os peptídeos antigênicos às células T CD4 específicas. Essas são ativadas para tornarem-se células T<sub>H</sub>2 efetoras, que estimulam as células B específicas para o antígeno a produzir anticorpos contra o epítopo modificado pela penicilina.

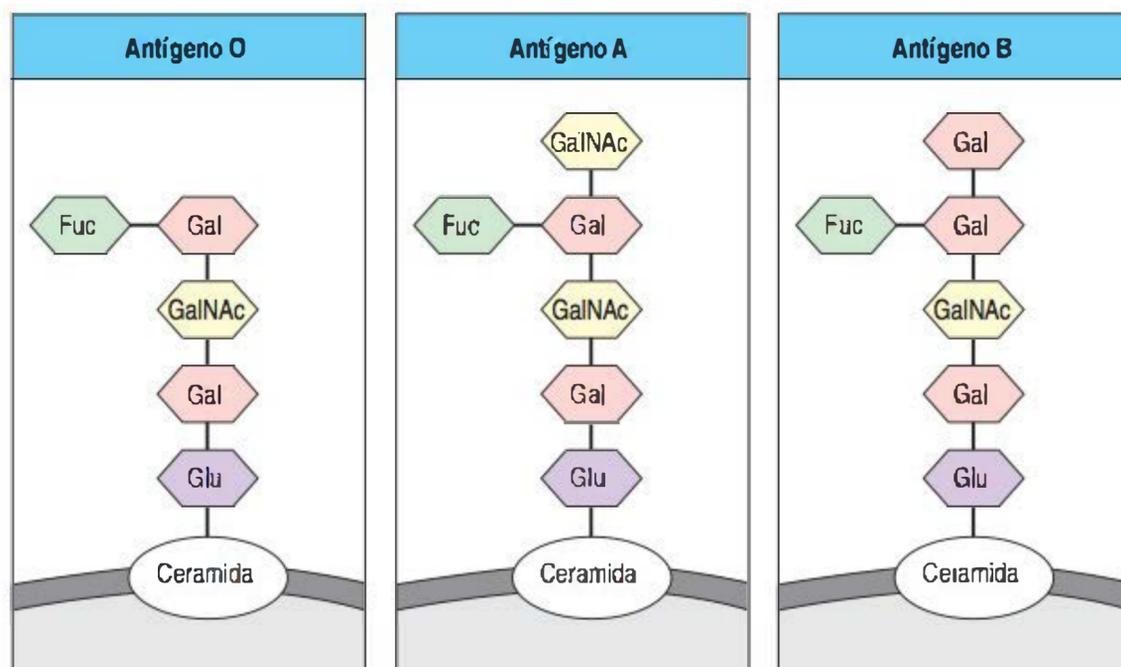
Os antígenos dos grupos sanguíneos A e B possuem similaridades estruturais para alguns carboidratos de superfície celular de bactéria comum. Durante as infecções com essas bactérias, as pessoas que não possuem o antígeno A ou B, ou ambos, não são tolerantes, produzindo anticorpos contra elas. Por exemplo, o soro de pessoas com grupo sanguíneo O, invariavelmente contém anticorpos contra os antígenos dos grupos sanguíneos A e B. Se tais pessoas forem transfundidas com sangue dos grupos A ou B, os anticorpos se ligarão às hemácias transfundidas, causando a fixação do complemento e a rápida eliminação das hemácias da circulação. Além de impedir o propósito da transfusão sanguínea, estas reações hemolíticas podem causar febre, calafrios, choque, falência renal e até a morte.

Para impedir a hemólise e outras reações de transfusão, os pacientes que necessitam transfusões recebem apenas sangue de tipo ABO compatível. Quatro tipos sanguíneos - O, A, B e AB - correspondem à grande maioria das pessoas com compatibilidade para esse sistema de aloantígenos muito mais simples que para HLA (Figura 12.30). Cerca de 20 outros sistemas polimórficos de antígenos de grupo sanguíneo



**Figura 12.28** A ligação dos anticorpos aos eritrócitos modificados pela penicilina torna-os suscetíveis à lise, mediada

peelo complemento, ou à fagocitose, por meio dos receptores Fc e receptores do complemento.



**Figura 12.29** Estruturas dos antígenos do grupo sanguíneo ABO. Os antígenos ABO originam-se de uma família de glicolípídeos na superfície do eritrócito. Suas estruturas centrais consistem em uma ceremina lipídica, ligada a um oligossacarídeo que consiste em glicose (Glu), galactose (Gal), N-acetil galactosamina (GalNAc), galactose e fucose (Fuc). Em pessoas do grupo sanguíneo O, este é o único glicolípídeo produzido. Pessoas do grupo sanguíneo A possuem uma enzima que pode adicionar um N-acetil galactosamina a mais, formando o antígeno A. Pessoas do grupo sanguíneo B possuem uma enzima que pode adicionar uma galactose a mais na estrutura central, formando o antígeno B. Os eritrócitos das pessoas dos grupos A e B também expressam somente a estrutura central e, por isso, os alótipos contra O não são produzidos.

foram definidos, além do antígeno do grupo sanguíneo Rhesus (Rh), os quais também necessitam compatibilidade, mas são menos importantes para a combinação da transfusão sanguínea do que o sistema ABO. Para eliminar reações de transfusões inesperadas, o soro do receptor é avaliado diretamente para sua reatividade com hemácias selecionadas para transfusão na base da tipagem ABO. Esta avaliação direta de compatibilidade é chamada de **teste de compatibilidade cruzada**. Os testes de compatibilidade cruzada não são realizados entre as células do receptor e o soro do sangue a ser transfundido, pois, quando os anticorpos no sangue transfundido se ligam aos eritrócitos do receptor, eles não têm efeito prejudicial. A quantidade de anticorpos transfundidos é insuficiente para produzir a densidade de anticorpo necessária na superfície do eritrócito para ativar a hemólise.

**12-19 Reações de hipersensibilidade do tipo III são causadas pelos complexos imunes formados por IgG e antígenos solúveis**

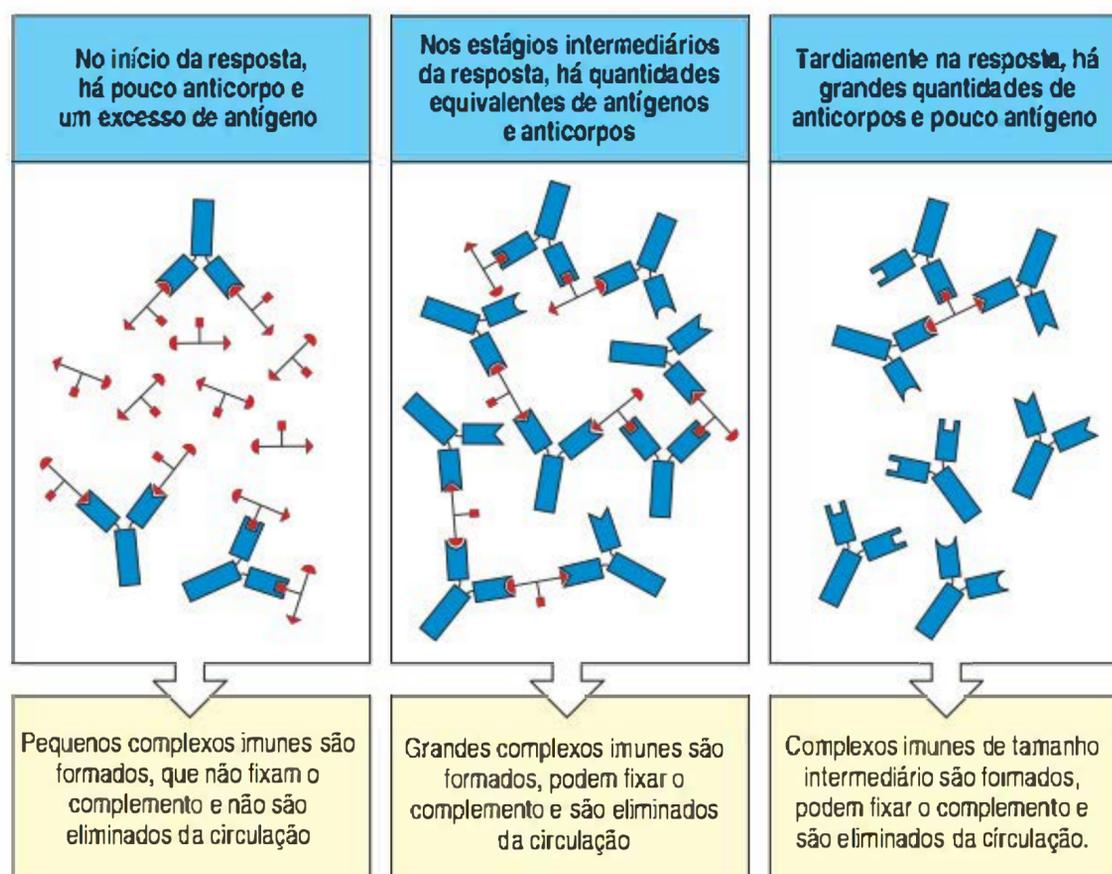
Os complexos de antígenos proteicos solúveis e seus anticorpos IgG de alta afinidade são gerados na maioria das respostas imunes e na maioria das situações em que

Receptor	Potencial doador			
	O	A	B	AB
Anticorpos anti-A e anti-B	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho
Anticorpos anti-B	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho
Anticorpos anti-A	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho
Nenhum anticorpo contra A e B	Verde	Verde	Verde	Verde

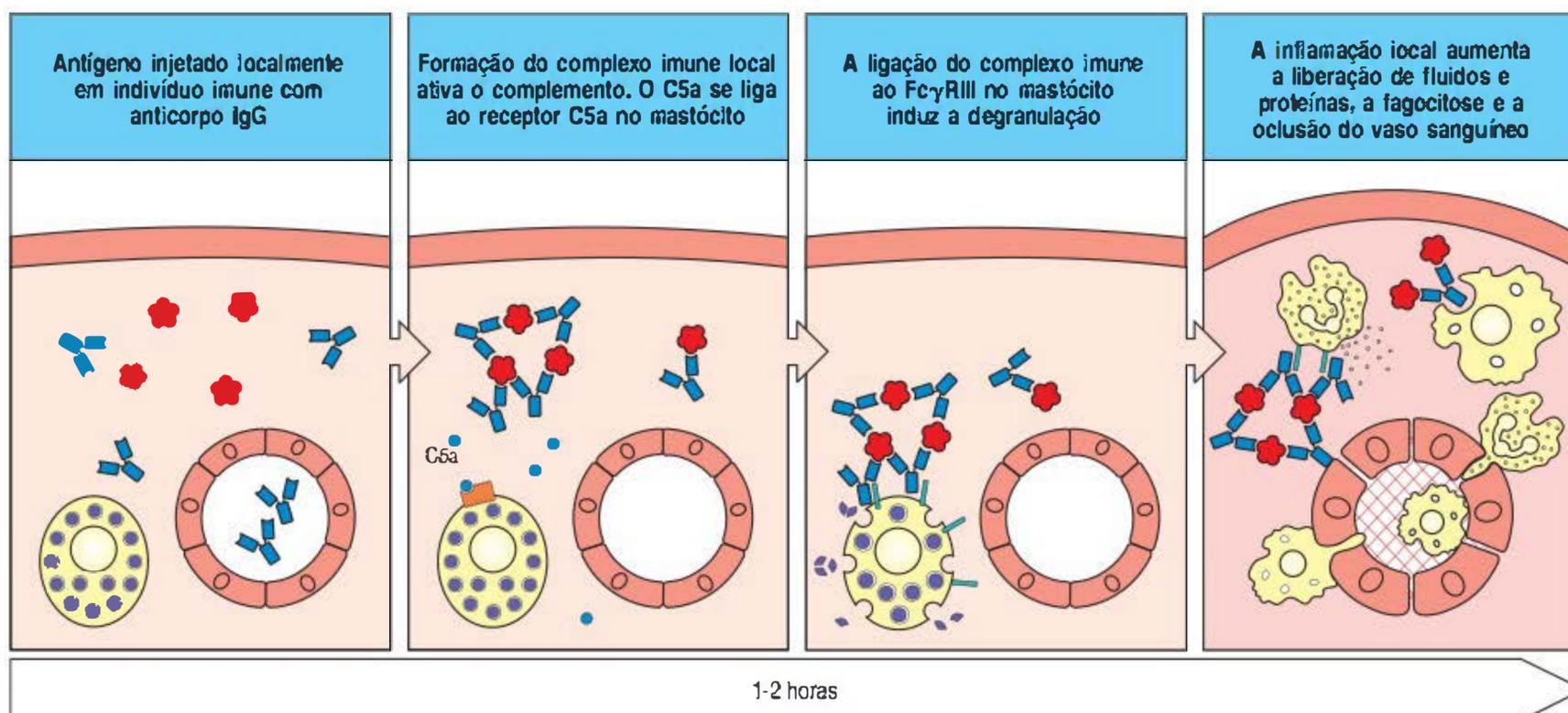
**Figura 12.30** Doadores e receptores para transfusão sanguínea devem ser compatíveis para o sistema ABO dos antígenos do grupo sanguíneo. Bactérias intestinais comuns possuem antígenos que são similares ou idênticos aos antígenos do grupo sanguíneo e elas estimulam a formação de anticorpos contra estes antígenos em indivíduos que não possuem o antígeno correspondente em suas próprias hemácias (coluna esquerda). Assim, os indivíduos do tipo O, que não possuem A e B, possuem anticorpos anti-A e anti-B, ao passo que os indivíduos do tipo AB não possuem nenhum deles. As combinações dos grupos sanguíneos do doador e do receptor que permitem as transfusões sanguíneas estão indicadas por quadros verdes. As combinações que resultariam em uma reação imune e devem ser evitadas estão indicadas por quadros vermelhos.

são eliminados sem causar dano tecidual. Os complexos imunes variam amplamente em tamanho, desde um complexo simples de um antígeno e uma molécula de anticorpo até grandes agregados contendo milhões de antígenos e moléculas de anticorpos. Os agregados maiores fixam o complemento de modo eficiente e são facilmente capturados pelos fagócitos e removidos da circulação. Os complexos imunes menores são menos eficientes na fixação do complemento, e tendem a circular no sangue e se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos. Quando estes complexos se acumulam em tais locais, se tornam capazes de fixar o complemento e iniciar as reações inflamatórias danificando o tecido através de suas interações com os receptores Fc e os receptores do complemento em leucócitos e mastócitos circulantes. Este tipo de hipersensibilidade é denominado hipersensibilidade do tipo III. A ativação do complemento produz C3a e C5a. O primeiro estimula os mastócitos a liberar histamina, causando urticária, o último recruta células inflamatórias para o tecido. As plaquetas se acumulam ao redor do local de deposição do complexo imune, e os coágulos formados causam o rompimento dos vasos sanguíneos, produzindo hemorragia na pele.

O tamanho dos complexos imunes formados em um determinado tempo e local é fortemente influenciado pelas concentrações relativas dos anticorpos e antígenos solúveis (Figura 12.31). A formação de grandes complexos imunes também depende do tamanho e complexidade do antígeno. A maioria dos antígenos que serão encontrados em circunstâncias normais contém múltiplos epítomos e, portanto, eles podem, em princípio, formar complexos imunes pela ligação cruzada com os anticorpos. Quando os antígenos estão em excesso, como ocorre precocemente na resposta imune, cada sítio de ligação antigênica no anticorpo liga uma molécula de antígeno, produzindo pequenos complexos imunes que geralmente contêm uma única molécula de anticorpo e duas moléculas de antígenos. Posteriormente na resposta imune, os anticorpos estão em excesso, e nessas circunstâncias cada molécula de antígeno se liga a diversas moléculas de anticorpos. Em momentos intermediários, quando as quantidades de antígenos e anticorpos estão mais equilibradas, grandes complexos imunes são formados onde diversas moléculas de anticorpos e antígenos são intercruzadas. O mínimo de duas moléculas de IgG por complexo é necessário para fixar o complemento, de modo que é no início da resposta imune, quando os complexos imunes solúveis fixam o complemento fracamente, que eles são mais prováveis de circular no sangue e se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos.



**Figura 12.31** Complexos imunes de diferentes tamanhos e estequiometrias são formados durante o curso de uma resposta imune.



Nas pessoas que produziram IgG contra uma proteína solúvel, uma reação de hipersensibilidade do tipo III pode ser experimentalmente induzida na pele por injeções subcutâneas do antígeno. A IgG específica difunde-se do sangue para o tecido conjuntivo no local da injeção e se combina com o antígeno para formar complexos imunes. Os complexos ativam o complemento, criando uma reação inflamatória que leva leucócitos e anticorpos para o local da injeção. Ali, os receptores Fc e o complemento dos leucócitos e mastócitos formam os complexos imunes ativando as células e uma posterior propagação da reação inflamatória local. Este tipo de reação foi inicialmente descrita por Nicholas-Maurice Arthus e é denominada **reação de Arthus** (Figura 12.32). No homem, as reações de Arthus geralmente aparecem como eritemas localizados e grande inchaço rígido que desaparece dentro de um dia. Tais reações podem frequentemente ser observadas no local das injeções usadas para dessensibilizar alergias mediadas por IgE. A dependência da reação de Arthus das interações dos complexos imunes com os receptores Fc é demonstrada pela falha na produção das reações de Arthus em camundongos com deficiência da cadeia  $\gamma$  comum para todos os receptores Fc.

### 12-20 A doença sistêmica causada pelos complexos imunes pode ser decorrente da administração de grandes quantidades de antígenos solúveis

Durante o final do século XIX e a primeira metade do século XX, pacientes com difteria, febre escarlatina, tétano e outras infecções bacterianas potencialmente fatais eram tratados injetando-se o soro obtido de cavalos imunizados com essas bactérias ou suas toxinas. Os anticorpos equinos ajudaram os pacientes a controlar e eliminar a infecção, mas podiam ainda produzir uma reação de hipersensibilidade sistêmica do tipo III, que se tornou conhecida como **doença do soro**. Esta condição ocorria cerca de 7 a 10 dias após a administração do soro equino e era caracterizada por calafrios, febre, erupções cutâneas, artrite, vasculite e algumas vezes glomerulonefrite. A causa da doença do soro é a formação de anticorpos contra as proteínas equinas estranhas, e a deposição de pequenos complexos imunes nos tecidos, sendo que os sintomas dependiam do tecido afetado (Figura 12.33).

A administração terapêutica do soro de equinos imunizados é raramente usada hoje em dia. Uma aplicação remanescente é o uso de equinos para preparar soro antiofídico para neutralizar os efeitos das mordidas de cobras. Contudo, os sintomas da doença do soro são agora observados em outras circunstâncias nas quais os pacientes recebem a infusão de grandes quantidades de proteínas estranhas. Em um

**Figura 12.32** A deposição localizada de complexos imunes em um tecido causa uma reação de hipersensibilidade do tipo III. Em indivíduos sensibilizados, a introdução do alérgeno no tecido leva à formação de complexos imunes com IgG no líquido extracelular. Os complexos imunes ativam o complemento e recrutam as células inflamatórias para o local, causando um edema endurecido. As plaquetas acumulam-se nos capilares, levando à oclusão e à ruptura do vaso, causando o eritema. Esta reação inflamatória é chamada de reação de Arthus.

Via de entrada	Doença resultante	Local de deposição dos complexos imunes
Intravenosa (alta dose)	Vasculite	Paredes dos vasos sanguíneos
	Nefrite	Glomérulos renais
	Artrite	Espaços articulares
Subcutânea	Reação de Arthus	Área perivascular
Inalada	Pulmão de fazendeiro	Interface alvéolo-capilar



**Figura 12.33** A patologia das reações de hipersensibilidade do tipo III é determinada pelos locais de deposição dos complexos imunes. A tabela mostra os tipos de reações que resultam de diferentes vias de entrada do antígeno no organismo. A doença do soro ocorre após a administração intravenosa de grandes quantidades de antígeno estranho. As fotografias mostram hemorragia na pele (quadro a) e eritema de urticária (quadro b) resultantes da doença do soro. Imagens, cortesia de R. Geha.

número crescente de pacientes recebendo anticorpos monoclonais para tratamento para várias doenças, a doença do soro tornou-se uma potencial complicação. Ela é causada por uma resposta imune do paciente contra o anticorpo monoclonal e a formação de complexos imunes contendo anticorpos humanos ligados ao anticorpo monoclonal. A doença do soro também ocorre ocasionalmente em pacientes que tiveram um infarto do miocárdio (ataque cardíaco) e são tratados com a enzima bacteriana estreptoquinase para degradar seus coágulos sanguíneos. A doença do soro pode ainda ser resultante da administração intravenosa de grandes quantidades de fármacos, como a penicilina, que se liga às proteínas do hospedeiro, por exemplo, dos eritrócitos (Seção 12-17) e provoca uma resposta IgG. Este tipo de reação pode ocorrer em pessoas sem histórico de alergia à penicilina. A doença do soro induzida por fármacos é no momento o exemplo mais comum desta condição.

O início da doença do soro coincide com a síntese de anticorpos, os quais formam complexos imunes com as proteínas antigênicas. Grandes quantidades de complexos imunes são formadas e difundidas pelo organismo, pois o soro está repleto de antígeno. Os complexos fixam o complemento e ativam os leucócitos portadores de receptores Fc ou receptores do complemento. Estas células ativadas criam uma resposta inflamatória que causa um dano disseminado (Figura 12.34).

A formação dos complexos imunes induz a eliminação das proteínas antigênicas pelas vias fagocíticas normais. Consequentemente, a doença do soro é de duração limitada, a menos que injeções adicionais do antígeno estranho sejam administradas. Se uma segunda dose do antígeno for administrada após os efeitos da primeira dose terem desaparecido, irá ocorrer uma resposta secundária, com os sintomas da doença se manifestando dentro de um ou dois dias após a segunda injeção.

Uma doença similar à doença do soro pode ser observada em certas infecções em que o sistema imune falha na eliminação do patógeno e ambas, infecção e resposta imune, persistem. Por exemplo, na endocardite bacteriana subaguda ou na hepatite viral crônica, a multiplicação contínua dos patógenos produz antígenos, e as células plasmáticas continuam a produzir anticorpos. Os complexos imunes estão continuamente sendo produzidos, depositados e eliminados, processos que podem causar dano aos pequenos vasos sanguíneos e nervos de muitos órgãos, incluindo pele e rins.

### 12-21 Antígenos inalados podem causar reações de hipersensibilidade do tipo III

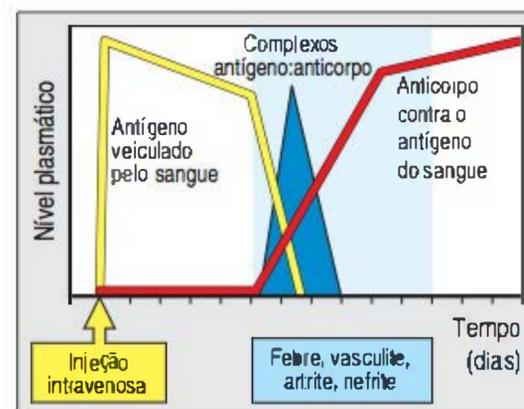
Alguns antígenos inalados comuns tendem a provocar uma resposta de IgG em vez de IgE e causar reações de hipersensibilidade do tipo III. A exposição continuada ao antígeno leva à formação de complexos imunes e a sua deposição nas paredes dos alvéolos pulmonares. Tais depósitos estimulam uma resposta inflamatória. O acúmulo resultante de fluido, antígeno e células impede a função de trocas gasosas normal dos pulmões, e o paciente tem dificuldades para respirar. Ocupações nas quais os trabalhadores estão expostos diariamente a quantidades dos mesmos antígenos aéreos podem levar a esta condição. O sistema imune dos trabalhadores rurais expostos à poeira do feno e a esporos de mofo são frequentemente provocados desta maneira, originando a doença ocupacional chamada de **pulmão de fazendeiro**. Sem as mudanças nos hábitos de trabalho, a deposição contínua dos complexos imunes nas membranas alveolares leva a danos pulmonares irreversíveis.

### 12-22 Reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por células T efectoras antígeno-específicas

As reações de hipersensibilidade causadas por células T efectoras específicas para o antígeno sensibilizante são conhecidas como hipersensibilidade do tipo IV ou **reações de hipersensibilidade do tipo tardias (DTH)**, pois elas ocorrem de 1 a 3 dias após o contato com o antígeno. Esse período contrasta com o das reações de hipersensibilidade mediadas por anticorpos, as quais são aparentes geralmente dentro de alguns minutos. A quantidade de antígeno necessário para produzir uma reação de hipersensibilidade do tipo IV é de 100 a 1.000 vezes maior que do que aquela necessária para produzir reações de hipersensibilidade mediadas por anticorpos. Esta diferença reflete a ineficiência intrínseca na produção de epítopos peptídicos de antígenos proteicos para a apresentação pelas moléculas do HLA. Os antígenos que causam reações de hipersensibilidade do tipo IV comuns são apresentados na [Figura 12.35](#).

O exemplo mais conhecido de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV é o **teste tuberculina**, o teste clínico usado para determinar se uma pessoa foi infectada com *Mycobacterium tuberculosis*. Neste teste, uma pequena quantidade de antígenos proteicos extraída de *M. tuberculosis* é injetada intraderme ou intracutânea. Pessoas com imunidade para *M. tuberculosis*, aquelas que possuem tuberculose, ou que tiveram uma infecção ou que foram vacinadas com a cepa BCG, desenvolvem uma reação inflamatória ao redor do local da injeção 24 a 72 horas após. A resposta é mediada por células  $T_H1$ , que reconhecem os peptídeos derivados da proteína do *M. tuberculosis*, que são apresentadas pelas moléculas do HLA de classe II. Os peptídeos são apresentados por macrófagos e células dendríticas nas proximidades da injeção e inicialmente estimulam as células T de memória específicas para a tuberculina que deixaram o sangue e entraram no tecido, essas produzem células  $T_H1$  efectoras localmente. Após a ativação, as células  $T_H1$  iniciam reações inflamatórias adicionais que recrutam fluido, proteína e outros leucócitos para o local ([Figura 12.36](#)). Cada uma dessas fases leva várias horas, tempo necessário antes da resposta ser vista ou sentida. As células  $T_H1$  ativadas produzem citocinas que medeiam esses efeitos ([Figura 12.37](#)). Nos Estados Unidos, a validade do diagnóstico do teste cutâneo da tuberculina para infecções existentes sobrepõe aos benefícios da vacinação contra a tuberculose, por isso, a vacinação não é uma rotina. No Reino Unido e em alguns outros países da Europa, a BCG é administrada às crianças como uma das vacinas de rotina. Ela é precedida por um teste de tuberculina que serve para detectar qualquer infecção ou imunidade preexistente.

As respostas de hipersensibilidade tipo IV podem se desenvolver contra vários antígenos ambientais. Por exemplo, a dermatite causada pelo contato com a planta norte-americana hera venenosa (*Toxicodendron radicans*; [Figura 12.1](#)) e o carvalho venenoso (*T. diversilobium*, cujas folhas são ovais e lisas ou de forma bastante parecida com as folhas de carvalhos jovens), ocorre devido a uma reação deste tipo que envolve células T CD4 e CD8. A reação causada pelo pentadecacatecol, uma pequena molécula semelhante a lipídeo e altamente reativa que está presente nas folhas e raízes da planta, é facilmente transferida para a pele humana ([Figura 12.38](#)).



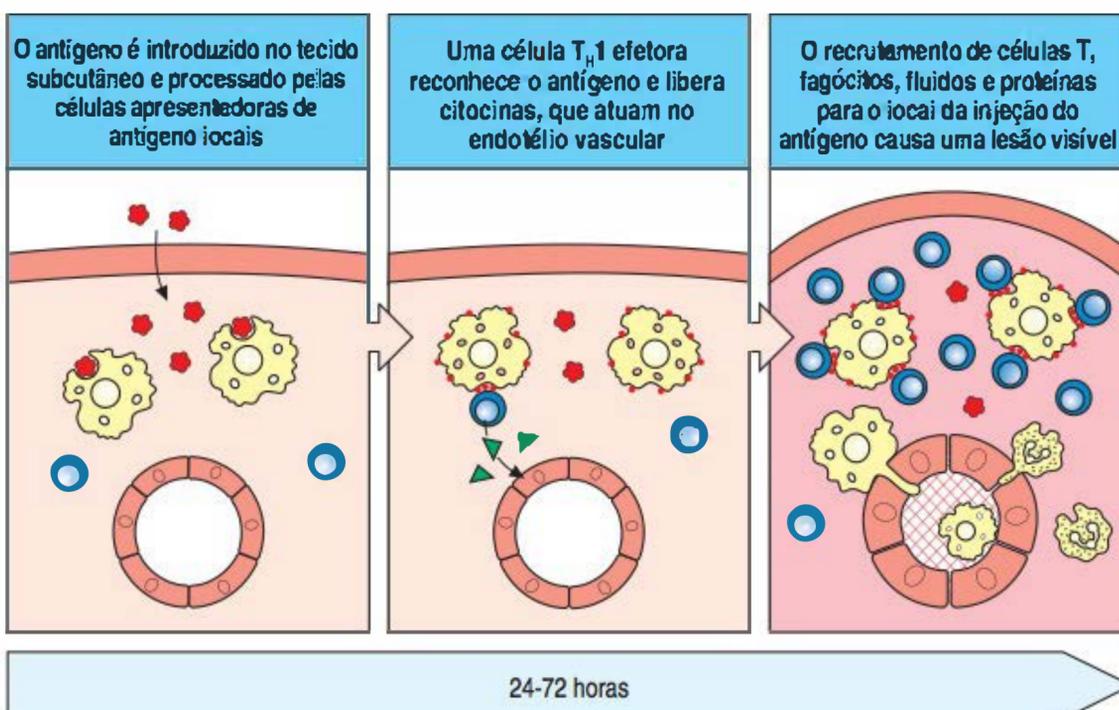
**Figura 12.34** A doença do soro é um exemplo clássico de uma síndrome transitória mediada por complexos imunes. Uma injeção com grandes quantidades de um antígeno estranho (curva amarela) na circulação induz uma resposta de anticorpos (curva vermelha). Esses anticorpos formam complexos imunes com os antígenos estranhos circulantes (área sombreada em azul). Os complexos são depositados nos pequenos vasos sanguíneos, ativando o complemento e os fagócitos, induzindo febre e sintomas de vasculite, nefrite e artrite. Todos esses efeitos são transitórios e desaparecem quando o antígeno estranho é eliminado.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por células T efetoras antígeno-específicas		
Síndrome	Antígeno	Consequência
Hipersensibilidade tardia	Proteínas: veneno de inseto, Proteínas micobacterianas (tuberculina, lepromina)	Edema cutâneo localizado: Eritema Enduração Infiltrado celular Dermatite
Hipersensibilidade de contato	Haptenos: Pentadecacatecol (hera venenosa) DNFB  Pequenos íons metálicos: níquel, cromato	Reação epidérmica localizada: Eritema Infiltrado celular Vesículas Abscessos intraepidérmicos
Enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca)	Gliadina	Atrofia das vilosidades do intestino delgado Má-absorção

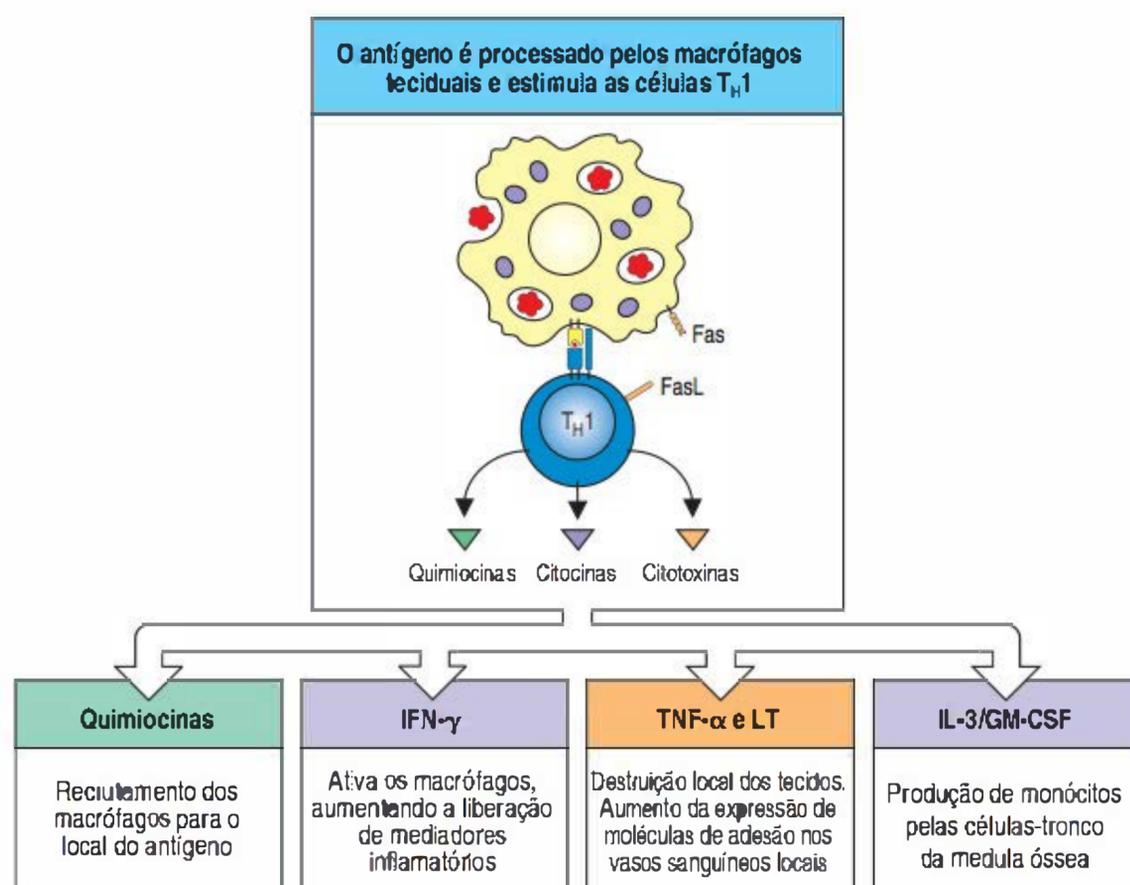
**Figura 12.35** Exemplos de reações de hipersensibilidade do tipo IV comuns. A lepromina é um extrato do tecido leproso humano usado em testes cutâneos para infecção leprosa. Hapteno é o nome dado a qualquer molécula que, quando ligada covalentemente a uma proteína, estimula uma resposta imune. (DNFB, dinitrofluorobenzeno.)

Quando uma pessoa entra em contato com a hera venenosa, o pentadecacatecol penetra na camada externa da célula e indiscriminadamente forma ligações covalentes com as proteínas extracelulares e as proteínas de superfície da célula epitelial. Durante a degradação das proteínas modificadas quimicamente pelos macrófagos e células de Langerhans da pele, os peptídeos antigênicos que portam pentadecacatecol são produzidos e apresentados pelas moléculas do HLA de classe II para as células  $T_H1$ . As citocinas secretadas pelas células  $T_H1$  ativam os macrófagos e produzem inflamação (Figura 12.37). Quando o pentadecacatecol penetra na pele, ele também atravessa a membrana plasmática das células e modifica quimicamente as proteínas intracelulares. O processamento de tais proteínas modificadas resulta na apresentação de peptídeos quimicamente modificados pelas moléculas do HLA de classe II para as células T CD8. Durante a ativação, as células T CD8 possuem o potencial de matar qualquer célula que tenha tido contato com o químico e apresenta peptídeos modificados em suas superfícies.

Durante o primeiro contato com a hera venenosa, uma pessoa pode apresentar uma reação pequena ou indetectável. Durante esta resposta primária ou sensibilização, as células de Langerhans ou as células dendríticas levam as proteínas modificadas pelo pentadecacatecol para o linfonodo de drenagem, onde se inicia a resposta de



**Figura 12.36** Os estágios e o curso de tempo de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV. A primeira fase envolve a captura, o processamento e a apresentação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno locais. Na segunda fase, células T de memória antígeno-específicas, produzidas durante a exposição prévia ao antígeno, migram para o local da injeção e tornam-se ativadas. Como essas células específicas para o antígeno são raras e não há inflamação para atraí-las ao local, pode levar várias horas para que chegue uma célula T de especificidade correta. As células  $T_H1$  ativadas liberam mediadores que ativam as células endoteliais locais, recrutando um infiltrado celular inflamatório dominado por macrófagos e causando acúmulo de líquido e de proteínas. Nesse ponto, a lesão torna-se aparente.



**Figura 12.37** A maioria das reações de hipersensibilidade do tipo IV são orquestradas pelas citocinas liberadas pelas células  $CD4 T_H1$  em resposta ao antígeno. Os macrófagos ou células dendríticas teciduais, recrutadas para o local da inflamação pelas quimiocinas, apresentam o antígeno e amplificam a resposta. A liberação de TNF- $\alpha$  e da citotoxina linfotóxica (LT) afeta os vasos sanguíneos locais por meio de seus efeitos nas células endoteliais. A IL-3 e o GM-CSF estimulam a produção dos macrófagos. O IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  ativam os macrófagos. Os macrófagos são mortos pelas LT e pela interação do Fas dos macrófagos com o ligante Fas (FasL) das células T.

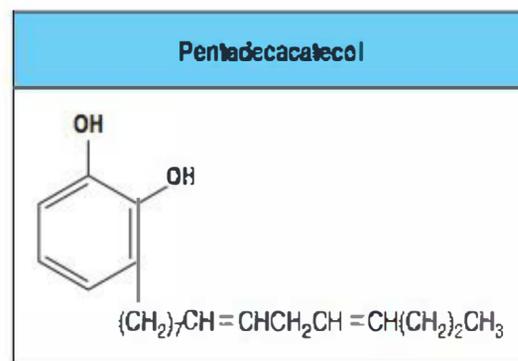
células T. Uma vez que a memória imune tenha sido desenvolvida, os contatos subsequentes com a planta levam a reações desagradáveis do tipo apresentado na Figura 12.38. As lesões cutâneas, inchadas, avermelhadas e com bolhas são devido à intensa infiltração dos locais de contato com as células sanguíneas combinada com a destruição localizada das células cutâneas e da matriz extracelular que mantém a integridade da pele. Devido à natureza tardia da reação, há bastante tempo para a pessoa transferir o pentadecacatecol do local do contato inicial para outras partes do corpo, um processo que muitas vezes exacerba a extensão da lesão.

A reação à hera venenosa é um exemplo de **sensibilidade de contato**, assim chamada porque o contato com a pele é necessário para iniciar a resposta alérgica. A sensibilidade de contato pode também ser desenvolvida por moedas, joias ou outros objetos metálicos contendo níquel. Neste caso, os íons de níquel bivalentes são quelados pela histidina das proteínas humanas. O processamento dessas proteínas forma epítopos de células T, contra os quais o sistema imune responde.

### 12-23 A doença celíaca é causada por uma hipersensibilidade à proteínas alimentares comuns

A **doença celíaca** é uma doença autoimune inflamatória da mucosa intestinal na qual fatores ambientais e genéticos estão associados, que é compreendida parcialmente. "Celíaca" significa pertencente à cavidade abdominal. A doença é causada por uma resposta imune às proteínas do glúten da farinha de trigo ou a proteínas relacionadas à cevada e ao centeio, os quais são os principais componentes das dietas ocidentais. As células T  $CD4$  que respondem aos peptídeos derivados do glúten nos tecidos linfoides associados ao intestino ativam os macrófagos teciduais que secretam citocinas pró-inflamatórias, que produzem inflamação no intestino delgado.

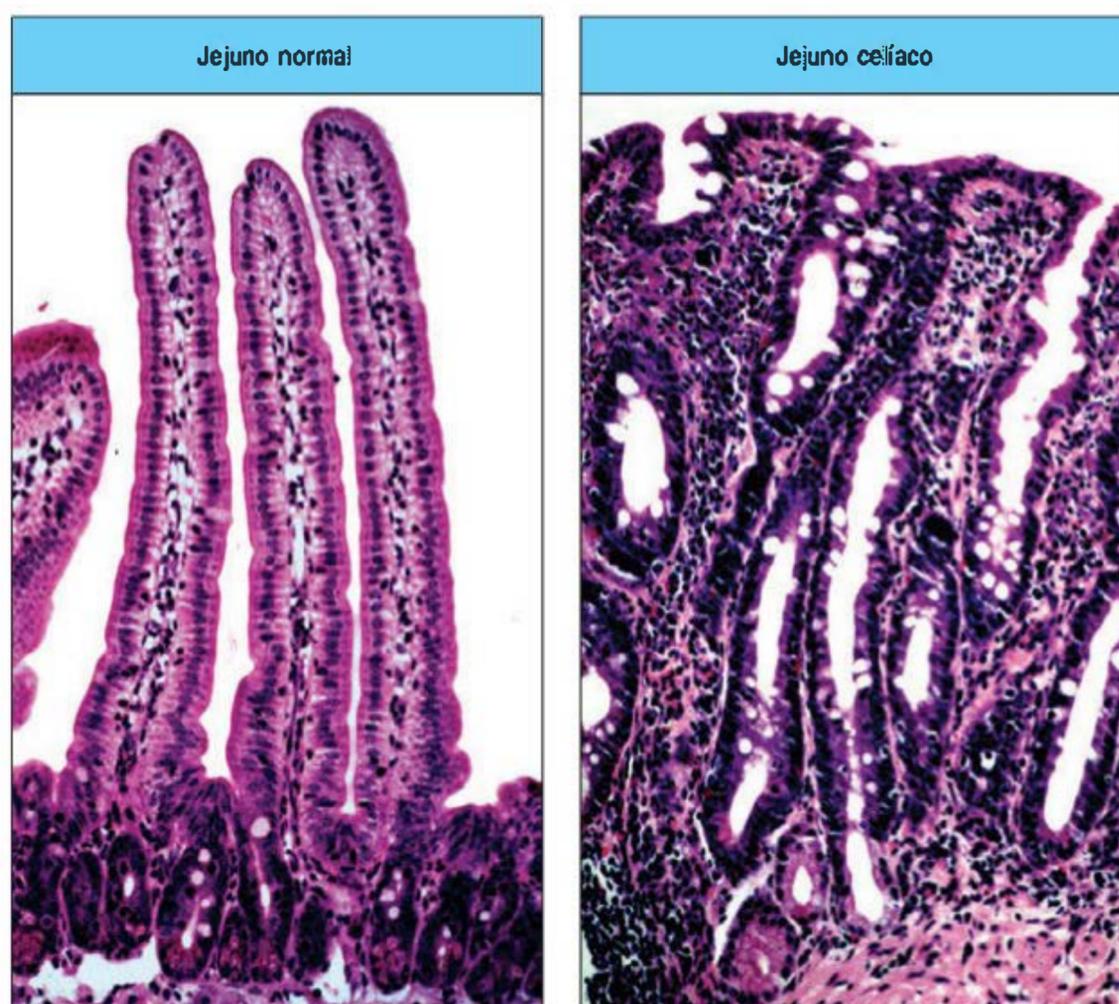
**Figura 12.38** O contato físico com a hera venenosa transfere o pentadecacatecol, que causa a dermatite. A estrutura química do pentadecacatecol é mostrada no quadro superior. A fotografia mostra as lesões cutâneas com bolhas características na mão de um paciente com dermatite causada pelo contato com hera venenosa (ver Figura 12.1 para a imagem da planta). Imagem, cortesia de R. Geha.



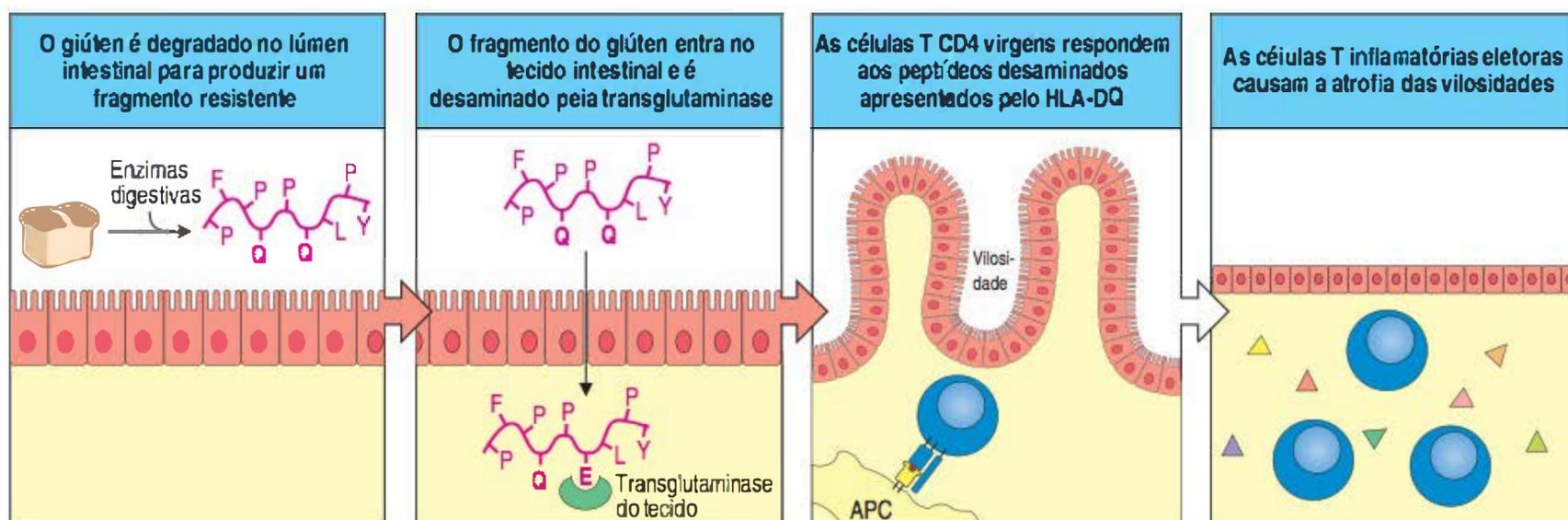
Com a ingestão persistente do glúten, a inflamação torna-se crônica, causando eventualmente atrofia da vilosidade intestinal, má-absorção dos nutrientes e diarreia (**Figura 12.39**). Crianças com essa doença apresentam deficiência no desenvolvimento, adultos podem se tornar anêmicos, deprimidos e propensos a outras doenças, incluindo câncer de intestino. Uma vez diagnosticada, a doença pode ser controlada pela aderência de dietas livres de glúten, mas que irá retornar sempre que alimentos contendo glúten forem consumidos. Está absolutamente claro que o principal fator ambiental que determina o desenvolvimento da doença celíaca é a dieta contendo glúten. Por esta razão, a condição é também chamada de enteropatia sensível ao glúten.

A predisposição genética à doença celíaca é bastante forte, como representado pelos 75% de concordância entre gêmeos homozigóticos. Há uma forte associação com alótipos de locus HLA-DQ do MHC de classe II (Capítulo 5). A maioria (cerca de 80%) dos pacientes com doença celíaca (celíacos) possui o alótipo HLA-DQ2 e grande parte dos restantes possuem DQ8. Nas lesões intestinais dos celíacos, existem células  $T_H1$  que respondem aos peptídeos derivados do glúten apresentados por DQ2 ou DQ8. Essas células T não são detectáveis nos tecidos intestinais das pessoas que não têm doença celíaca nem são encontradas no tecido intestinal de pacientes que adotaram uma dieta livre de glúten e não apresentam mais os sintomas da doença. Na doença celíaca, a tolerância oral ao glúten tem sido seletivamente perdida.

O glúten compreende duas famílias de proteínas ricas em glutamina e prolina, as gluteninas e as gliadinas. Elas conferem a propriedade de elasticidade e aderência da massa do pão. Nos celíacos, as células T com especificidade para vários peptídeos derivados de glutenina e gliadina apresentados pelo HLA-DQ podem estar presentes. O que distingue estes epítomos peptídicos é que alguns resíduos de glutamina da proteína do trigo são convertidos em glutamato pela enzima humana transglutaminase. Essas alterações que fornecem cargas negativas adicionais aos peptídeos são necessárias para que os peptídeos se liguem aos sulcos de ligação carregados dos alótipos do HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Importantes provocadores da doença em alguns pacientes são células T dirigidas contra epítomos contidos em um fragmento de 33 aminoácidos particularmente rico em prolina das gliadinas. Este fragmento é resistente à proteólise por enzimas digestivas e às proteases envolvidas no proces-



**Figura 12.39** Comparação entre a mucosa intestinal saudável e a celíaca. Na esquerda, a superfície do intestino delgado normal é dobrada em vilosidades com formato de dedos que proporcionam uma superfície extensa para a absorção de nutrientes. Na direita, na doença celíaca, a inflamação e a resposta imune prejudicam as vilosidades. Há um alongamento e um aumento das divisões celulares prolongadas nas criptas subjacentes para produzir novas células epiteliais. Há um grande número de linfócitos na camada epitelial e um aumento de células T CD4 efetoras, células plasmáticas e macrófagos na lâmina própria. O dano às vilosidades reduz a capacidade do indivíduo em utilizar o alimento e pode causar má-absorção e diarreia. Imagem à direita: cortesia de Allan Mowat.



**Figura 12.40** Os mecanismos da doença celíaca. Na doença celíaca, a inflamação do intestino delgado é causada pelas células T CD4, respondendo a peptídeos derivados do glúten que são desaminados pela transaminase tecidual e apresentados pelas moléculas do HLA-DQ8 ou HLA-DQ2. Apenas uma parte do epítipo peptídico é mostrado. (APC, célula apresentadora de antígeno.)

samento de antígenos intracelulares, porém, se liga fortemente à transglutaminase dos tecidos. Após a transglutaminase ter convertido determinados resíduos de glutamina (Q) em glutamato (E), o peptídeo de 33 resíduos se liga ao HLA-DQ e provoca a ativação de células T efetoras inflamatórias (Figura 12.40). O peptídeo pode se ligar a diferentes ligantes e apresentar diversos epítipos diferentes para as células T. Esses possuem um efeito sinérgico para iniciar a resposta imune que causa a doença. Uma vez iniciada a resposta inflamatória, ela se torna exacerbada pela produção crescente da transglutaminase e dos antígenos peptídicos reconhecidos pelas células T causadoras da doença.

Todos os celíacos produzem autoanticorpos IgG ou IgA específicos para a transglutaminase tecidual. A maioria dos pacientes produz, também, anticorpos antigliadina. É provável que esses anticorpos sejam produtos das células B cujas imunoglobulinas de superfície ligaram e internalizaram os complexos de transglutaminase e um fragmento de gliadina e assim apresentaram os fragmentos de gliadina modificados nas moléculas HLA-DQ para as células T. Os pacientes com suspeita de doença celíaca são avaliados para a presença de autoanticorpo. Se o teste for positivo, uma biópsia do intestino delgado – o teste diagnóstico definitivo – é autorizada.

Embora as células T específicas ao glúten sejam encontradas especificamente no intestino dos celíacos e não em controles saudáveis, as células T do sangue periférico dos pacientes e controles contêm células que respondem ao glúten em cultura. Ao contrário das células T do intestino associadas à doença, as células T específicas ao glúten do sangue periférico são específicas para uma ampla variedade de peptídeos de glutenina e gliadina. Elas também são apresentadas por uma ampla variedade de isoformas do HLA de classe II e não são necessariamente dependentes das modificações mediadas pela transglutaminase. Isso enfatiza a importância de se estudar a imunidade causadora da doença nos tecidos afetados.

As doenças semelhantes à doença celíaca não ocorrem, comumente, pelo consumo de arroz ou outras dietas básicas em pessoas não caucasianas. A doença é praticamente específica de caucasianos. Embora a maioria dos caucasianos consumam glúten e cerca de 30% possuam HLA-DQ, apenas 0,5 a 1% deles desenvolvem a doença celíaca. Esses números mostram que outros fatores devem contribuir para a causa da doença. Embora a taxa de concordância para a doença celíaca em gêmeos monozigóticos seja impressionantemente alta, ao redor de 75%, os 25% de discordância ainda apontam para fatores ambientais adicionais que levam o glúten a desencadear uma resposta de célula T inflamatória.

## 12-24 Reações de hipersensibilidade severa contra determinados fármacos estão fortemente correlacionadas com os alótipos do HLA de classe I

Em uma minoria de indivíduos, um fármaco prescrito pode causar uma doença de risco de vida denominada Síndrome de Stevens-Johnson, ou SJS. Durante as primei-

ras duas semanas, esta síndrome se assemelha a uma infecção com febre, dores e tosse. Então ocorrem erupções cutâneas com bolhas, e a epiderme começa a descamar da derme e é facilmente retirada. Severas bolhas ainda se desenvolvem nas membranas da mucosas dos olhos, boca, garganta, vagina, uretra e ânus. Na SJS, menos de 10% da pele é afetada, porém, em casos mais severos, denominados necrólise epidérmica tóxica ou (TEN), mais de 30% da pele é afetada. O dano cutâneo é equivalente àquele causado por queimadura severa.

A carbamazepina é um fármaco anticonvulsivante usado para tratar pacientes epiléticos e, no sudeste asiático, é a principal causa de SJS e TEN. Todos os pacientes que receberam o fármaco e desenvolveram SJS ou TEN possuem o alelo *HLA-B\*1502*, ao passo que este alelo está presente em apenas 4% dos pacientes que não apresentaram reações adversas ao fármaco (Figura 12.41). Apesar de ser a mais forte associação com a doença já produzida com um polimorfismo do HLA, esta correlação sugere que a doença é causada por células T citotóxicas que respondem a autopeptídeos apresentados pelo *HLA-B\*1502* e que tenham sido quimicamente modificados pela carbamazepina. O alelo *B\*1502* é restrito às populações do sudeste da Ásia, o que explica a alta incidência de SJS e TEN induzidas pela carbamazepina. Para prevenir esta doença, os pacientes de origem do sudeste asiático devem ser avaliados para a presença do *HLA-B\*1502*, e a carbamazepina não deve ser prescrita aos pacientes positivos.

O fármaco alopurinol, usado no tratamento de gota e hiperuricemia (excesso de ácido úrico no sangue), pode também induzir SJS-TEN em populações ao redor do mundo. Todos os pacientes do sudeste asiático que desenvolveram SJS-TEN após a administração do alopurinol possuíam *B\*5801*, ao passo que sua frequência nos pacientes não afetados é de 15%. Essa associação ainda deve ser estudada em outras populações.

O abacavir é um análogo de nucleosídeo que inibe a transcriptase reversa do HIV-1, comumente usado para tratar pacientes infectados com HIV. Entre 5 e 8% dos pacientes que iniciam a terapia com abacavir se tornam sensíveis a ele e desenvolvem uma doença semelhante à gripe e falência renal com risco de vida ou broncoconstrição. Nos pacientes caucasianos infectados com HIV-1, esta síndrome de hipersensibilidade está fortemente associada ao *HLA-B\*5701*, um alelo que é encontrado predominantemente em caucasianos (ver Figura 12.41). A avaliação prospectiva dos pacientes infectados pelo HIV-1 para a presença do *HLA-B\*5701* para impedi-los de receber abacavir, mostrou uma redução na incidência da hipersensibilidade induzida pelo fármaco.

## Resumo

As reações de hipersensibilidade do tipo II são mediadas por anticorpos IgG produzidos por antígenos de matriz ou superfície celular e são comumente causadas por fármacos administrados para tratar outras doenças. Devido a sua reatividade química, os fármacos se ligam às proteínas da superfície de células humanas, por exemplo, eritrócitos ou plaquetas, criando novos epítopos que estimulam uma resposta de anticorpo. Durante a ligação das células modificadas pelo fármaco, os anticorpos ativam o complemento, levando à destruição celular. As reações de hipersensibilidade do tipo III são causadas por complexos imunes solúveis formados pela ligação da IgG ao antígeno solúvel contra o qual ela foi produzida. Elas podem ser observadas quando proteínas não humanas, como os anticorpos monoclonais

Fármaco	Doença tratada	Doença causada	Associação ao HLA	População	Significância estatística
Carbamazepina	Epilepsia	SJS-TEN	HLA-B*1502	Chinesa	$p = 3 \times 10^{-27}$
Alopurinol	Hiperuricemia, gota	SJS-TEN	HLA-B*5801	Chinesa	$p = 5 \times 10^{-24}$
Abacavir	HIV/Aids	Síndrome de hipersensibilidade	HLA-B*5702	Caucasiana	$p = 5 \times 10^{-20}$

**Figura 12.41** As reações de hipersensibilidade a fármacos afetam indivíduos que possuem determinados alótipos do HLA-B. SJS-TEN, síndrome de Stevens-Johnson com necrólise epidérmica tóxica (veja o texto).

de camundongos, são administrados terapêuticamente. Anticorpos específicos para proteínas não humanas são produzidos e formam pequenos complexos imunes que são ineficientemente eliminados da circulação. Estes tendem a se depositar nos vasos sanguíneos, onde ativam o complemento e a inflamação. Dependendo dos locais de ativação, estas reações podem causar vasculite, nefrite, artrite e doença pulmonar. As reações de hipersensibilidade do tipo IV são causadas por células T efectoras, frequentemente respondendo a químicos reativos transferidos para a pele por meio do contato físico causando dermatite de contato. Em algumas condições, o dano do tecido é causado pela ativação dos macrófagos pelas células  $T_H1$  e pela ação das células T citotóxicas. Em outros casos, como na asma crônica, as citocinas produzidas pelas células  $T_H2$  específicas para um alérgeno inalado ativam os eosinófilos e outras células inflamatórias. A doença celíaca é uma doença inflamatória crônica do intestino, causada por uma resposta imune direcionada contra proteínas alimentares que derivam dos grãos. Diversas reações de hipersensibilidade contra vários fármacos são altamente restritas a um único alotipo do HLA-B.

## Resumo do Capítulo 12

O sistema imune confere ao organismo uma poderosa defesa contra infecções. Estas incluem as respostas imunes adaptativas que possuem o potencial de responder a qualquer estrutura que não é parte normal do organismo. Inevitavelmente, todos os indivíduos desenvolvem imunidade adaptativa contra algumas substâncias estranhas, como as proteínas animais e vegetais dos alimentos que não estão associadas com a infecção. No geral, tais respostas imunes são inofensivas. Contudo, isto nem sempre acontece, e várias alergias ou hipersensibilidades são causadas por uma hiper-reação do sistema imune contra antígenos ambientais inofensivos. Uma primeira exposição a um alérgeno é raramente notada, porém, as reações de hipersensibilidade ocorrem nas exposições subsequentes, nas quais o alérgeno interage com anticorpos previamente formados ou linfócitos de memória estimulados. Quatro tipos de reações de hipersensibilidade são convencionalmente definidos com base nos mecanismos efetores que as causam. As reações de hipersensibilidade dos tipos I, II e III são desencadeadas por anticorpos, ao passo que as reações de hipersensibilidade do tipo IV são causadas por células T efectoras. Nos quatro tipos de reações, o reconhecimento do alérgeno desencadeia uma resposta inflamatória indesejável de severidade e duração variável.

## Questões

**12-1** Identifique quatro maneiras diferentes pelas quais um indivíduo pode entrar em contato com um alérgeno e cite dois exemplos de alérgenos para cada tipo de contato.

**12-2** Associe os tipos de hipersensibilidade da coluna A com os componentes do sistema imune envolvidos (coluna B). Existe mais de um item da coluna B para cada resposta.

Lista A	Lista B
a. Tipo IV	1. Células B
b. Tipo II	2. IgE
c. Tipo I	3. Células T CD8
d. Tipo III	4. Complexos imunes solúveis
	5. Células T CD4
	6. Mastócitos
	7. IgG
	8. Ligação do complemento às superfícies celulares

**12-3**

- Descreva em detalhes o mecanismo responsável pela ativação dos mastócitos durante a reação de hipersensibilidade do tipo I.
- Quais são os produtos da ativação dos mastócitos?

**12-4** Por que os anti-histamínicos são usados no tratamento da rinite e da asma alérgica? Quais os sintomas de cada doença? Os sintomas aliviam?

**12-5**

- Descreva três formas de como as imunoglobulinas que atuam como receptores de antígenos na superfície dos mastócitos se diferem das imunoglobulinas que atuam como receptores de antígenos na superfície da célula B.
- Qual é a diferença essencial na resposta desses dois tipos celulares quando o antígeno se liga a essas imunoglobulinas de superfície?

**12-6** Algumas alergias podem ser tratadas por um procedimento denominado dessensibilização. Explique (A) duas estratégias atuais de dessensibilização e (B) a principal desvantagem associadas a elas.

**12-7**

- A. Qual tipo de reação de hipersensibilidade ocorre tipicamente quando a penicilina é administrada a um indivíduo alérgico ao fármaco?
- B. Descreva em ordem cronológica os eventos que levam a essa reação.
- C. Qual tipo de hipersensibilidade pode ser causada pela penicilina em um indivíduo não alérgico?

**12-8** Explique o que causa o pulmão de fazendeiro e sua patologia. Cite qual o tipo de reação de hipersensibilidade que está envolvida.

**12-9** Descreva quatro maneiras de como a reação de hipersensibilidade do tipo III difere da reação do tipo I.

**12-10**

- A. Para que é usado o teste de tuberculina e como ele funciona?
- B. Que tipo de reação de hipersensibilidade está envolvida?
- C. Por que a vacinação torna este teste inútil?

**12-11** A maioria dos antígenos extracelulares é capturada e processada pelas células apresentadoras de antígenos via fagolisossomas e apresentada com as moléculas do MHC de classe II às células  $T_H1$  e  $T_H2$ .

- A. Explique como o pentadecacatecol, o antígeno responsável pela reação de hipersensibilidade contra a hera venenosa, é uma exceção à essa via de processamento do antígeno e entrada na via citosólica do processamento do antígeno.
- B. Quais células T são ativadas e quais as consequências imunes?

**12-12** Cite três maneiras pelas quais uma pessoa suscetível pode ajudar a minimizar o risco de ter uma reação alérgica.

**12-13** Anita Garcia, 17 anos, e sua colega de quarto estavam comemorando o aniversário de um amigo em um buffet de sobremesas em um restaurante local quando Anita apresentou dispneia aguda e angioedema. Ela apresentou uma erupção cutânea com coceira e apresentava dificuldade de engolir. Rosa levou Anita à emergência dois quarteirões de onde estavam para não esperar a ambulância. Assim que se aproximaram do hospital, Anita perdeu a consciência. Esta emergência médica deveria provavelmente empregar \_\_\_\_\_ imediata antes de qualquer tratamento subsequente.

- a. injeção subcutânea de epinefrina
- b. injeção intravenosa de corticosteroides
- c. injeção intravenosa de anti-histamínico
- d. injeção intravenosa de antibióticos
- e. injeção intravenosa de um fármaco anti-inflamatório não esteroide

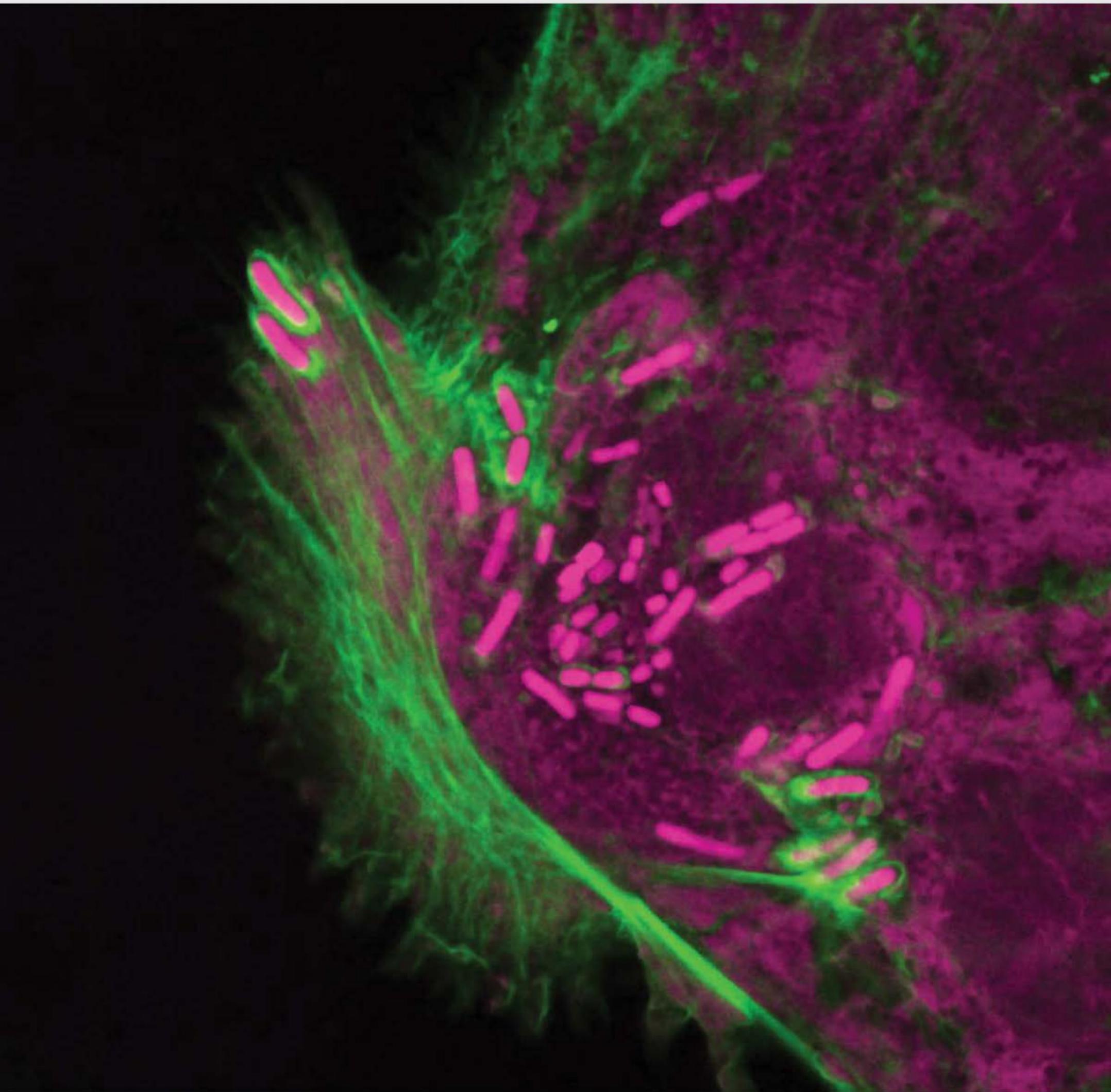
**12-14** Veja a Questão 12-13 novamente. O que você acha que Anita tinha? Dadas as circunstâncias em que o ocorreu episódio, sugira a provável causa.

**12-15** George Cunningham foi diagnosticado com doença de Crohn aos 23 anos. Ele apresentou dor abdominal aguda, diarreia, sangramento retal, anemia e perda de peso. Ele não respondeu às terapias imunossupressoras convencionais e recebeu um tratamento com infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  que suprime a inflamação bloqueando a atividade do TNF- $\alpha$ . No 12º dia após receber a primeira infusão, ele desenvolveu uma febre intermediária, vasculite generalizada, aumento dos gânglios linfáticos, inchaços articulares e dores nas articulações. Traços de sangue e proteínas foram detectados na urina. Qual das seguintes é a provável causa destes sintomas recentes?

- a. Hipersensibilidade do tipo I envolvendo anafilaxia.
- b. Hipersensibilidade do tipo II levando à anemia hemolítica.
- c. Hipersensibilidade do tipo III causada pela deposição de complexos imunes nos vasos sanguíneos.
- d. Hipersensibilidade do tipo IV envolvendo citotoxicidade de células T CD8.
- e. Hipersensibilidade do tipo II levando à trombocitopenia.

**12-16** Anders Anderson, de 24 meses, foi avaliado por seu pediatra após um surto de diarreia e vômito. Ele perdeu o apetite e reclamava de dor estomacal. Anders estava com 5% do peso, possuía membros finos, nádegas enfraquecidas e abdome protuberante. A biópsia jejunal revelou uma superfície epitelial anormal e atrofia das vilosidade com hiperplasia das criptas. Qual das seguintes patologia seria mais provável neste paciente?

- a. Glomerulonefrite.
- b. Erupções por urticárias.
- c. Anticorpos IgA antigliadina.
- d. Sibilos crônicos.
- e. Baixa pressão sanguínea.



Infecções intestinais com a bactéria *Shigella* estão relacionadas ao desenvolvimento subsequente de artrite.

## Capítulo 13

# Lesão do tecido saudável pela resposta imune

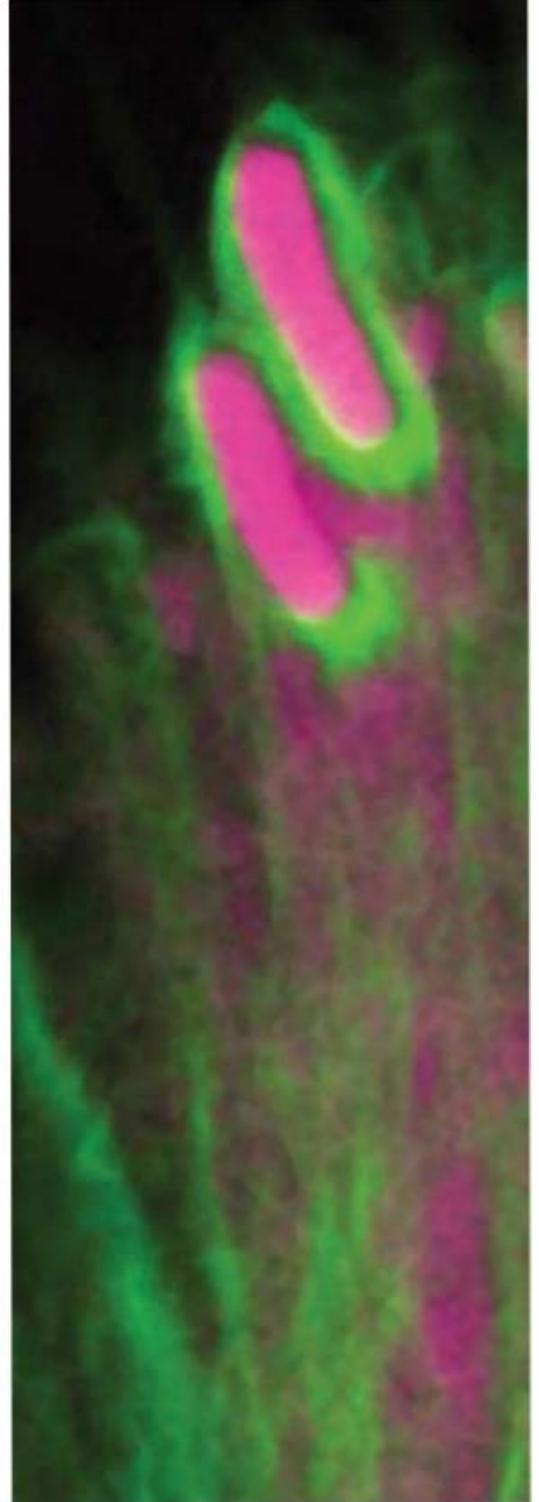
Vimos como a hipersensibilidade aos antígenos inócuos do meio ambiente leva à doença aguda ou crônica, dependendo do tipo de antígeno e da frequência de exposição a ele (ver Capítulo 12). Neste capítulo, outro conjunto de doenças crônicas será considerado, aquelas doenças causadas pela imunidade adaptativa que se tornam erroneamente dirigidas às células e aos tecidos saudáveis do organismo. As doenças conhecidas como **doenças autoimunes** e muitos tipos diferentes têm sido descritos. Elas não são raras; aproximadamente 5% da população dos países desenvolvidos apresentam uma ou mais dessas condições, e a sua incidência está aumentando. As doenças autoimunes podem ser causadas por anticorpos, que alteram a função fisiológica normal, ou por células T inflamatórias, que danificam as células ou os tecidos saudáveis, a uma taxa que está além da capacidade de reparo do organismo. Quando o tecido-alvo está envolvido em funções rotineiras essenciais, a doença autoimune pode se tornar uma ameaça para a vida.

As doenças autoimunes são causadas por respostas imunes adaptativas indesejadas, representam falhas no mecanismo que mantém a **autotolerância** – impede o ataque às próprias células ou tecidos – nas populações de células B e T circulantes. Apesar de se saber muito a respeito dos efeitos das doenças autoimunes, pouco se sabe sobre os eventos que interrompem a tolerância e causam a resposta autoimune. A primeira parte deste capítulo descreve algumas das doenças autoimunes mais comuns; a segunda parte discute alguns dos fatores para predisposição a doenças autoimunes e como eles podem levar a uma interrupção da tolerância e levar à doença.

### Doenças autoimunes

Existem muitas doenças crônicas nas quais o sistema imune está ativo, com frequência fazendo com que o tecido afetado torne-se inflamado e anormalmente infiltrado por linfócitos e outros leucócitos, mas no qual parece não haver infecção ativa associada. Essas doenças são causadas pelo próprio sistema imune que ataca as células e os tecidos do organismo como se eles estivessem infectados, causando um comprometimento crônico dos tecidos e das funções dos órgãos. As doenças crônicas desse tipo são coletivamente conhecidas como doenças autoimunes, porque são causadas pelas respostas imunes dirigidas para o componente autólogo (próprio) do organismo. A resposta imune que produz uma doença autoimune é chamada de **resposta autoimune** e produz um estado de **autoimunidade**.

As doenças autoimunes variam amplamente em relação aos tecidos que atacam e aos sintomas que causam. Algumas são localizadas em um determinado tipo celular ou órgão, outras **atacam** sistemicamente. Na maioria das doenças autoimunes, a



incidência difere entre homens e mulheres, sendo as mulheres mais frequentemente afetadas. Uma característica típica dessas doenças é a presença de anticorpos e células T específicas para antígenos expressos pelo tecido-alvo. Estes antígenos são denominados **autoantígenos** e são um subtipo de antígenos próprios; os efetores da imunidade adaptativa que os reconhecem são conhecidos como **autoanticorpos** e **células T autoimunes**. O mecanismo de reconhecimento do antígeno e das funções efetoras na autoimunidade são os mesmos que aqueles usados para responder aos patógenos e aos antígenos ambientais; as respostas são prejudiciais devido a uma variedade de mecanismos efetores imunes.

### 13-1 Em indivíduos saudáveis, o sistema imune é tolerante aos antígenos próprios

Ao longo do capítulo anterior, encontramos mecanismos que impedem as células e os tecidos saudáveis do organismo de estimular a resposta imune ou de serem atacados pelos mecanismos efetores da resposta imune. Juntamente, esses mecanismos tornam o sistema imune autotolerante. As proteínas reguladoras no sangue e nas superfícies celulares impedem a fixação do complemento nas células humanas e o reconhecimento de moléculas da imunidade inata que foram selecionados, há mais de cem milhões de anos, para distinguir componentes microbianos de componentes humanos (ver Capítulo 2). Para as células B e as células T da imunidade adaptativa, que aleatoriamente evoluíram novos receptores a todo momento, há uma grande variedade de mecanismos que eliminam ou inibem as células que expressam receptores reativos aos antígenos próprios (Figura 13.1).

A seleção negativa das células T no timo e das células B na medula óssea elimina os linfócitos portadores de receptores autorreativos antes que eles possam deixar os órgãos linfoides primários – o fenômeno de tolerância central (ver Capítulos 6 e 7). A eficiência da tolerância central é aumentada por proteínas tecido-específicas que participam da seleção negativa no timo, por meio da atividade do fator de transcrição AIRE (ver Seção 7-12, p. 202). Estas células autorreativas que escapam da deleção pela tolerância central e entram na circulação periférica podem se tornar não responsivas por meio da indução de um estado de anergia ou por meio da supressão ativa pelas células T reguladoras.

Outro método que impede que a resposta imune seja produzida contra alguns antígenos próprios é que eles podem ser sequestrados para os sítios imunologicamente privilegiados, que não são acessíveis aos leucócitos circulantes. Os exemplos destes sítios são o cérebro, os olhos e os testículos. Durante a gravidez, o útero é um sítio imunologicamente privilegiado, onde o feto não é exposto aos leucócitos maternos. Na evolução dos mamíferos para reprodução placentária, esta foi uma necessidade, pois as células fetais expressam moléculas do HLA de classe I e II paternas, contra as células B e T maternas que têm o potencial de realizar uma forte resposta alorreativa.

### 13-2 Doenças imunes são causadas pela perda da tolerância aos antígenos próprios

Sempre que as células efetoras e as moléculas do sistema imune entram em um tecido infectado para combater um patógeno, há uma inevitável destruição das células não infectadas e lesão dos tecidos saudáveis. Uma considerável extensão de sintomas e patologia das doenças infecciosas é devido às atividades do sistema imune e não do patógeno, e muitos dos medicamentos que tomamos para aliviar os sintomas da doença são para inibir a inflamação e outras reações imunes. Normalmente, após eliminação bem-sucedida do patógeno, a resposta inflamatória é eliminada e as células T efetoras também morrem ou são inativadas para tornarem-se células de memória. No local da infecção, as células mortas e os restos celulares serão removidos, e o tecido reconstruído, processos nos quais as células do sistema imune, como os macrófagos e as células T $\gamma$ : $\delta$ , estão intimamente envolvidas.

Mecanismos que contribuem para a autotolerância imunológica
Seleção negativa na medula óssea e no timo
Expressão de proteínas tecido-específicas no timo
Os linfócitos não têm acesso a alguns tecidos
Supressão das respostas autoimunes pelas células T reguladoras
Indução de anergia nas células B e T autorreativas

**Figura 13.1** Mecanismos que contribuem para a autotolerância imunológica.

As doenças autoimunes ocorrem quando alguns aspectos da autotolerância são perdidos, e a resposta imune adaptativa é direcionada contra os componentes normais do organismo humano saudável. Em essência, a resposta luta para eliminar os antígenos-alvo do organismo e, até que esse objetivo seja atingido, o paciente morre ou ocorre uma inflamação crônica e infiltração de linfócitos nos tecidos onde os antígenos-alvo são expressos. Isso interfere profundamente com a função do tecido. Embora os mecanismos reguladores do sistema imune respondam a esta situação e possam promover um alívio temporário entre os episódios da doença, as doenças autoimunes são raramente resolvidas ou curadas. Elas são doenças crônicas nas quais a resposta imune permanece suspensa na sua fase destrutiva e nunca chega à reconstituição.

### 13-3 Mecanismos efetores da autoimunidade lembram aqueles que causam as reações de hipersensibilidade

Assim como as reações de hipersensibilidade descritas no Capítulo 12, as doenças autoimunes podem ser classificadas de acordo com o tipo de mecanismo efetor imunológico que causa a doença (Figura 13.2). Três tipos de doenças autoimunes correspondem à hipersensibilidade do tipo de II, III e IV. Nenhuma doença autoimune é causada por IgE, a fonte das reações de hipersensibilidade do tipo I. As doenças autoimunes correspondentes à hipersensibilidade do tipo II (ver Seção 12-17, p. 386) são causadas por anticorpos dirigidos contra os componentes da superfície celular ou da matriz extracelular. Aqueles correspondentes à hipersensibilidade do tipo III (ver Seção 12-19, p. 389) são causados pela formação de complexos imunes solúveis que se depositam nos tecidos, e aqueles correspondentes à hipersensibilidade do tipo IV (ver Seção 12-22, p. 392) são causados por células T efetoras. As doenças autoimunes desses três tipos estão descritas na Figura 13.2.

A autoimunidade correspondente à reação de hipersensibilidade do tipo II é frequentemente dirigida contra as células sanguíneas. Na **anemia hemolítica autoimune**, os anticorpos IgG e IgM se ligam aos componentes da superfície dos eritrócitos, onde ativam o complemento pela via clássica, desencadeando a destruição das hemácias. A ativação completa da via clássica leva à formação do complexo de ataque à membrana e hemólise – lise das hemácias. Alternativamente, os eritrócitos revestidos com anticorpos e C3b são eliminados da circulação, principalmente pelos receptores de Fc e receptores do complemento nos fagócitos do baço (Figura 13.3). Todos os mecanismos levam a uma redução na contagem das hemácias. Essa condição é denominada anemia, um termo derivado da palavra grega que significa “sem sangue”.

Os leucócitos também podem ser alvo dos autoanticorpos e da ativação do complemento. Como as células nucleadas são menos suscetíveis que os eritrócitos à lise mediada pelo complemento, o principal efeito da ativação do complemento é facilitar a eliminação dos leucócitos no baço mediada pelos fagócitos. Os pacientes que produzem anticorpos contra os antígenos de superfície dos neutrófilos apresentam números reduzidos de neutrófilos circulantes, um estado denominado **neutropenia**. As células sanguíneas que apresentam anticorpo e complemento ligados ainda são capazes de funcionar, de modo que o tratamento usado para pacientes com autoimunidade crônica contra as células sanguíneas é a esplenectomia, que reduz a velocidade na qual as células opsonizadas são eliminadas do sangue.

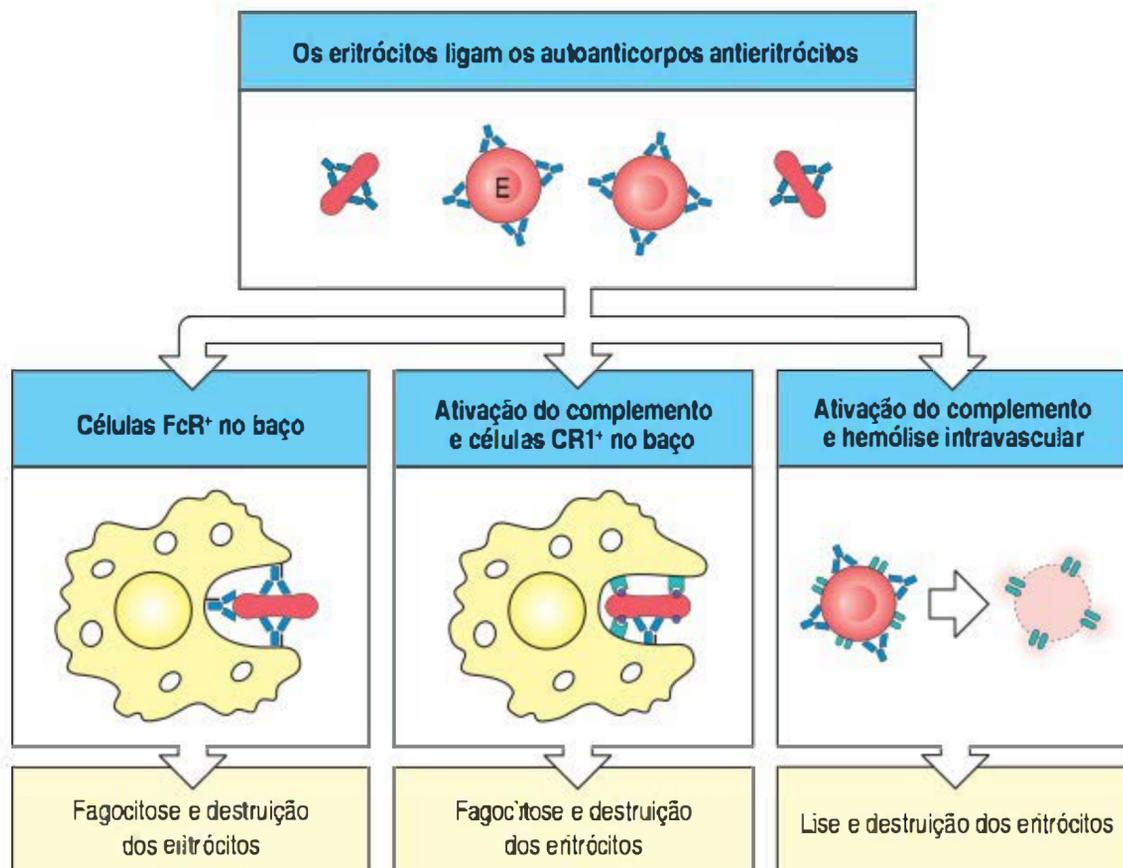
As respostas de anticorpos contra os componentes da matriz extracelular são raras, mas podem ser muito nocivas quando ocorrem. Na **síndrome de Goodpasture**, a IgG é produzida contra a cadeia  $\alpha_3$  do colágeno tipo IV, o colágeno encontrado nas membranas basais de todo o organismo. Os anticorpos se depositam ao longo das membranas basais dos glomérulos e dos túbulos renais, desencadeando uma resposta inflamatória no tecido renal (Figura 13.4). Essas membranas basais são parte essencial do mecanismo renal de filtração sanguínea e, à medida que IgG e as células inflamatórias se acumulam, a função renal torna-se progressivamente reduzida, levando à insuficiência renal e à morte, se não for tratada. O tratamento envolve a troca de plasma para remover os anticorpos existentes e os fármacos imunossupres-

Doença autoimune	Autoantígeno	Consequência
<b>Anticorpo contra antígenos da superfície celular ou da matriz (tipo II)</b>		
Anemia hemolítica autoimune	Antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I	Destruição das hemácias pelo complemento e fagócitos, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Integrina plaquetária gpIIb/IIIa	Sangramento anormal
Síndrome de Goodpasture	Domínio não colagenoso do colágeno tipo IV da membrana basal	Glomerulonefrite, hemorragia pulmonar
Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica	Formação de bolhas na pele
Febre reumática aguda	Antígenos da parede celular estreptocócica. Os anticorpos fazem reação cruzada com o músculo cardíaco	Artrite, miocardite, fibrose tardia das válvulas cardíacas
Doença de Graves	Receptor do hormônio estimulante da tireoide	Hipertireoidismo
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Fraqueza progressiva
Diabetes tipo 2 (diabetes resistente à insulina)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglicemia
<b>Doença por complexos imunes (tipo III)</b>		
Endocardite bacteriana subaguda	Antígeno bacteriano	Glomerulonefrite
Crioglobulinemia essencial mista	Complexos de IgG para o fator reumatoide (com ou sem antígenos da hepatite C)	Vasculite sistêmica
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, histonas, ribossomas, snRNP, scRNP	Glomerulonefrite, vasculite, artrite
<b>Doença mediada por células T (tipo IV)</b>		
Diabetes tipo 1 (diabetes melito dependente de insulina)	Antígeno de células $\beta$ -pancreáticas	Destruição das células $\beta$
Artrite reumatoide	Antígeno desconhecido da articulação sinovial	Inflamação e destruição articular
Esclerose múltipla	Proteína básica da mielina, proteína proteolípídeo	Degeneração cerebral, paralisia

**Figura 13.2** Uma seleção de doenças autoimunes, os sintomas que elas causam e os autoantígenos associados à resposta imune. As doenças autoimunes são classificadas nos tipos II, III e IV, pois os efeitos da lesão tecidual são similares àqueles das reações de hipersensibilidade do tipo II, III e IV (Capítulo 12). (snRNP, ribonucleoproteína nuclear pequena; scRNP, ribonucleoproteína citoplasmática pequena.)

sores para prevenir a formação de novos anticorpos. Embora os autoanticorpos sejam depositados nas membranas basais de outros órgãos, a alta pressão de filtração do sangue pelos glomérulos renais é a função vital mais sensível aos seus efeitos. Na verdade, a lesão renal pelo sistema imune é responsável por um quarto de todos os casos de falência renal terminal.

A glomerulonefrite também pode ser uma consequência de doenças autoimunes que produzem complexos imunes solúveis, como nas reações de hipersensibilidade do tipo III. Na doença lúpus eritematoso sistêmico (LES), a IgG produzida contra macromoléculas intracelulares comuns forma complexos solúveis com esses



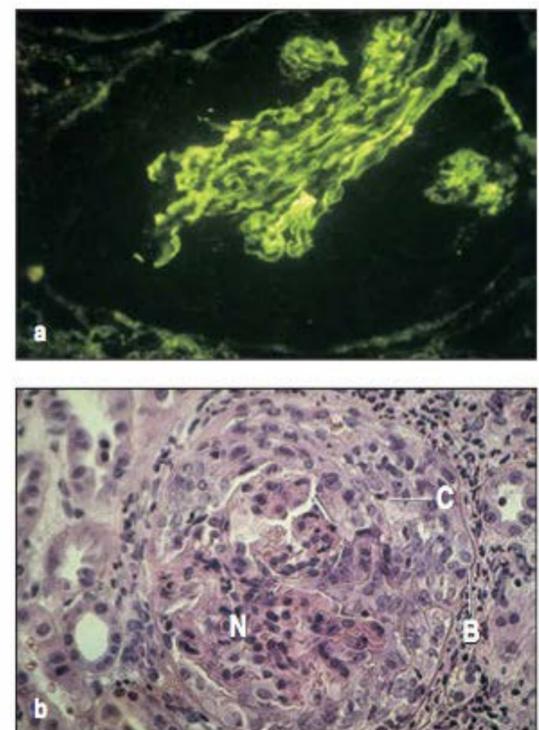
**Figura 13.3** Três mecanismos destroem as hemácias na anemia hemolítica autoimune.

autoantígenos quando eles são liberados das células danificadas. A glomerulonefrite causada pela deposição de complexos imunes nos capilares sanguíneos dos glomérulos renais pode levar à morte. A imunidade mediada por células T do tipo observado nas reações de hipersensibilidade do tipo IV é responsável pelo dano causado ao pâncreas no diabetes tipo 1 (também conhecido como diabetes melito dependente de insulina, ou DMDI), às articulações na artrite reumatoide e ao cérebro na esclerose múltipla. Todas essas três doenças, assim como o LBS, serão descritas em mais detalhes nas seções posteriores.

### 13-4 As glândulas endócrinas contêm células especializadas que são alvos da autoimunidade órgão-específica

As propriedades características das glândulas endócrinas tornam-as particularmente suscetíveis ao envolvimento nas doenças autoimunes. Primeiro, a função de uma glândula endócrina, a síntese e secreção de um determinado hormônio, envolve proteínas específicas do seu tecido, que não são expressas em outras células ou tecidos. Segundo, como elas secretam seus hormônios na circulação sanguínea, o tecido endócrino é bem vascularizado, o que facilita as interações com as células e as moléculas do sistema imune. A perda da função endócrina tem

**Figura 13.4** Autoanticorpos específicos para o colágeno tipo IV reagem com a membrana basal do glomérulo renal, causando a síndrome de Goodpasture. Os quadros mostram secções do corpúsculo renal em biópsia seriala retirada de um paciente com síndrome de Goodpasture. No quadro a, o glomérulo é corado por imunofluorescência detectando a deposição de IgG. Anticorpos contra a membrana basal glomerular são depositados de forma linear (corados em verde) ao longo da membrana basal glomerular. Os autoanticorpos causam a ativação local das células portadoras dos receptores Fc, a ativação do complemento e o influxo de neutrófilos. O quadro b mostra a coloração com hematoxilina e eosina de uma secção do corpúsculo renal, mostrando que o glomérulo é comprimido pela formação de uma crescente (C) proliferação de células mononucleares dentro da cápsula de Bowman (B) e que há um influxo de neutrófilos (N) para a zona glomerular. Imagens cortesia de M. Thompson e D. Evans.



efeitos sistêmicos drásticos, causando doença pronunciada e, em alguns casos, a morte. Cada uma das doenças autoimunes do tecido endócrino é causada pela função reduzida de um único tipo de célula epitelial de uma glândula endócrina (Figura 13.5). Por essa razão, tais doenças são denominadas **doenças autoimunes órgão-específicas**. Para ilustrar o princípio, vamos examinar as doenças autoimunes da glândula tireoide e das ilhotas de Langerhans do pâncreas nas próximas quatro seções.

### 13-5 As doenças autoimunes da tireoide podem causar uma produção insuficiente ou excessiva de hormônios da tireoide

A glândula tireoide regula a taxa metabólica basal do organismo por meio da secreção de dois hormônios relacionados, o tri-iodotironina e o tetraiodotironina (tiroxina). Esses pequenos derivados iodados do aminoácido tirosina são produzidos de modo elaborado. As células epiteliais da tireoide produzem uma grande glicoproteína chamada tireoglobulina, que é armazenada dentro de folículos formados pelo arranjo esférico das células da tireoide. As células da tireoide são exclusivamente especializadas em captar iodeto, que usam para acrescentar o iodo e fazer ligações cruzadas com os resíduos de tirosina da tireoglobulina armazenada. Quando é necessário aumentar o metabolismo celular, por exemplo, quando a temperatura ambiente cai, os sinais do sistema nervoso induzem a pituitária, outra glândula endócrina, a secretar o hormônio estimulante da tireoide (TSH). Os receptores de superfície das células da tireoide ligam-se ao TSH, induzindo a endocitose da tireoglobulina iodada e a liberação de hormônios da tireoide por meio da degradação proteolítica da proteína. Com a elevação dos níveis sanguíneos do hormônio da tireoide, ocorre uma retroalimentação da pituitária, inibindo a liberação subsequente de TSH (Figura 13.6).

As proteínas tireoglobulina, a peroxidase da tireoide, o receptor do TSH e o transportador de iodeto da tireoide são expressos exclusivamente nas células da tireoide. As respostas imunes a todos esses autoantígenos foram detectadas na doença

Doenças autoimunes das glândulas endócrinas	
Glândula tireoide	Tireoidite de Hashimoto Doença de Graves Tireoidite subaguda Hipotireoidismo idiopático
Ilhotas de Langerhans (pâncreas)	Diabetes tipo 1 (diabetes dependente de insulina, diabetes juvenil) Diabetes tipo 2 (diabetes resistente à insulina, diabetes do adulto)
Glândula adrenal	Doença de Addison

Figura 13.5 Doenças autoimunes das glândulas endócrinas.

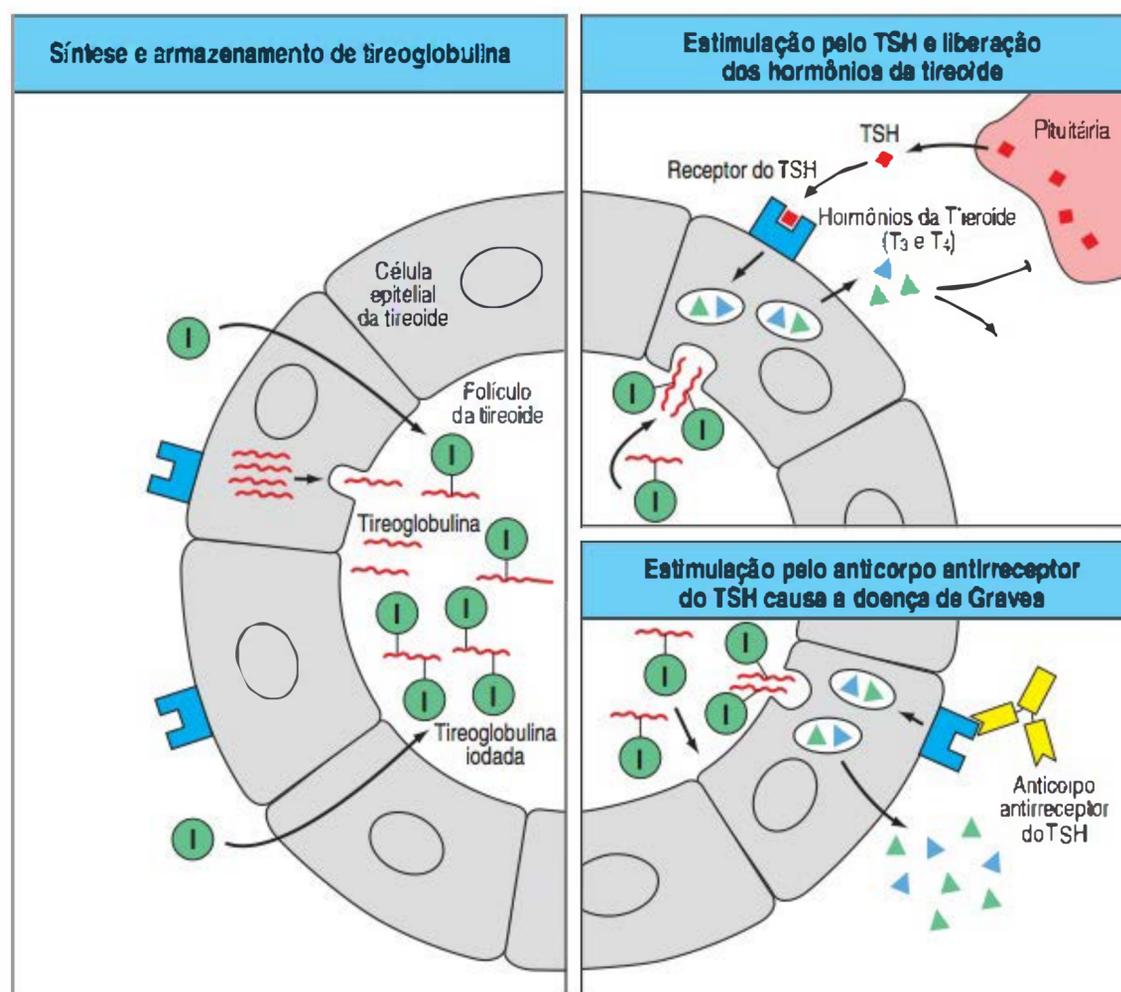


Figura 13.6 Autoanticorpos contra o receptor TSH causam a produção excessiva de hormônios da tireoide na doença de Graves. O diagrama mostra um folículo da tireoide circundado por células epiteliais. A metade esquerda da figura mostra a captação de iodeto (círculos verdes), a iodinação da tireoglobulina e o seu armazenamento nos folículos quando os hormônios da tireoide não são necessários. O quadro superior à direita mostra o que ocorre quando os hormônios da tireoide são necessários. O hormônio estimulante da tireoide (TSH) da glândula pituitária induz à endocitose e à degradação da tireoglobulina iodada, liberando os hormônios da tireoide tri-iodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>). Além de seus efeitos no metabolismo, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> sinalizam a pituitária para cessar a liberação de TSH. Abaixo, à direita, é mostrada a situação na doença de Graves. Os autoanticorpos que estão presentes continuamente se ligam ao receptor do TSH nas células da tireoide, mimetizando a ação do TSH e induzindo à síntese e à liberação contínua dos hormônios da tireoide. Nos pacientes com a doença de Graves, a produção dos hormônios da tireoide torna-se independente da presença do TSH.

autoimune da tireoide. Entretanto, os sintomas de doença causados por diferentes tipos de autoimunidade aos antígenos da tireoide são muito diferentes. Algumas condições causam uma perda dos hormônios da tireoide, outras aumentam sua produção.

Na **doença de Graves**, a resposta autoimune está focalizada na produção de anticorpos e os sintomas são causados por anticorpos que se ligam ao receptor do TSH. Mimetizando o ligante natural, os anticorpos ligados causam uma superprodução crônica de hormônios da tireoide, que é independente da regulação pelo TSH e insensível às necessidades metabólicas do organismo (ver Figura 13.6). Essa condição de **hipertireoidismo** causa intolerância ao calor, nervosismo, irritabilidade, pele quente e úmida, perda de peso e aumento da tireoide. Outros aspectos da doença de Graves são a protusão dos olhos e um olhar característico, sintomas causados pela ligação de autoanticorpos que reagem com os músculos dos olhos. A resposta imune na doença de Graves tende a uma resposta  $T_H2$  CD4.

Na **tireoidite crônica**, também chamada de **doença de Hashimoto**, a tireoide perde a capacidade de produzir hormônios da tireoide. A doença de Hashimoto parece envolver uma resposta de células  $T_H1$  CD4, e são produzidos tanto os anticorpos quanto as células T efetoras específicas para os antígenos da tireoide. Os linfócitos infiltram a tireoide, causando uma destruição progressiva do tecido normal da tireoide. Em comparação, na doença de Graves há menos linfócitos infiltrados e relativamente menos tecido danificado. Os pacientes com a doença de Hashimoto tornam-se **hipotireóides** e eventualmente são incapazes de produzir o hormônio da tireoide.

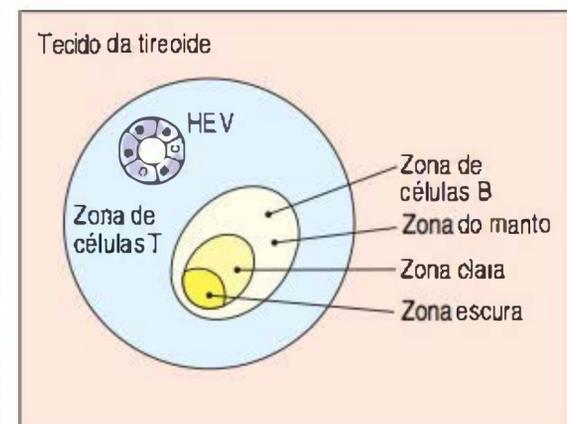
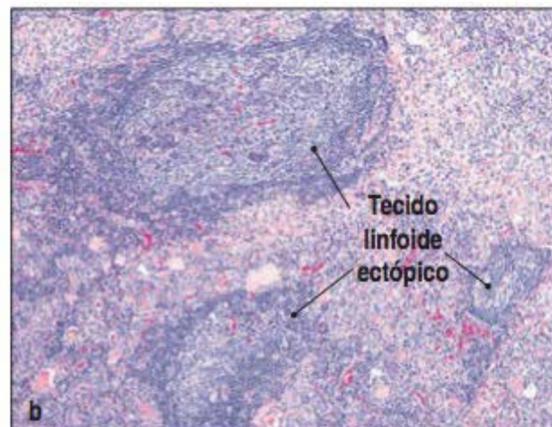
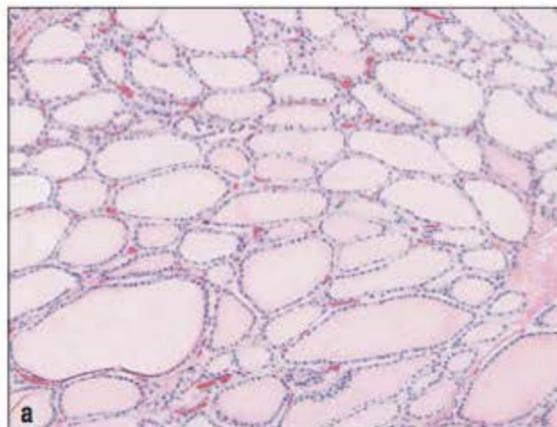
O tratamento da doença de Hashimoto é a terapia diária de reposição com hormônios sintéticos da tireoide administrados via oral. Para a doença de Graves, o tratamento a curto prazo consiste em fármacos que inibem a função da tireoide. O tratamento a longo prazo é a remoção da tireoide por cirurgia ou sua destruição pela captação do radioisótopo  $^{131}\text{I}$ , seguida de doses diárias de hormônios da tireoide.

### 13-6 O tecido linfoide ectópico pode se formar em locais inflamados pela doença autoimune

Uma característica da doença de Hashimoto é que as células do sistema imune que infiltram a tireoide se organizam em estruturas que anatomicamente se assemelham à microestrutura comum dos órgãos linfoides secundários (Figura 13.7). Elas contêm áreas de células B e células T, células dendríticas, células dendríticas foliculares e macrófagos. Essas estruturas são chamadas de **tecidos linfoides ectópicos** ou **órgãos linfoides terciários**. O processo pelo qual eles se formam é chamado de **neogênese linfoide**, se assemelha à formação dos tecidos linfoides secundários e é igualmente direcionado pela linfotoxina (LT) (ver Seção 6-14, p. 178). Ao contrário dos tecidos linfoides secundários, o tecido linfoide ectópico não é encapsulado, não possui vasos linfáticos e é exposto ao ambiente inflamatório causado pela resposta autoimune. O tecido linfoide ectópico também se assemelha funcionalmente ao tecido linfoide secundário. Dentro dele, as células B e T podem ser estimuladas por antígenos, dando origem às células efetoras, e as células B sofrem hipermutação somática e troca de isotipo.

**Figura 13.7** Tireoidite de Hashimoto.

Na glândula tireoide saudável, as células epiteliais formam folículos esféricos contendo tireoglobulina (quadro a). Nos pacientes com a tireoidite de Hashimoto, a glândula tireoide torna-se infiltrada por linfócitos, que destroem a arquitetura normal da glândula tireoide e podem tornar-se organizados em estruturas semelhantes ao tecido linfoide secundário (quadro b), como mostrado no diagrama esquemático à direita. Cortesia de Yasodha Natkunam.



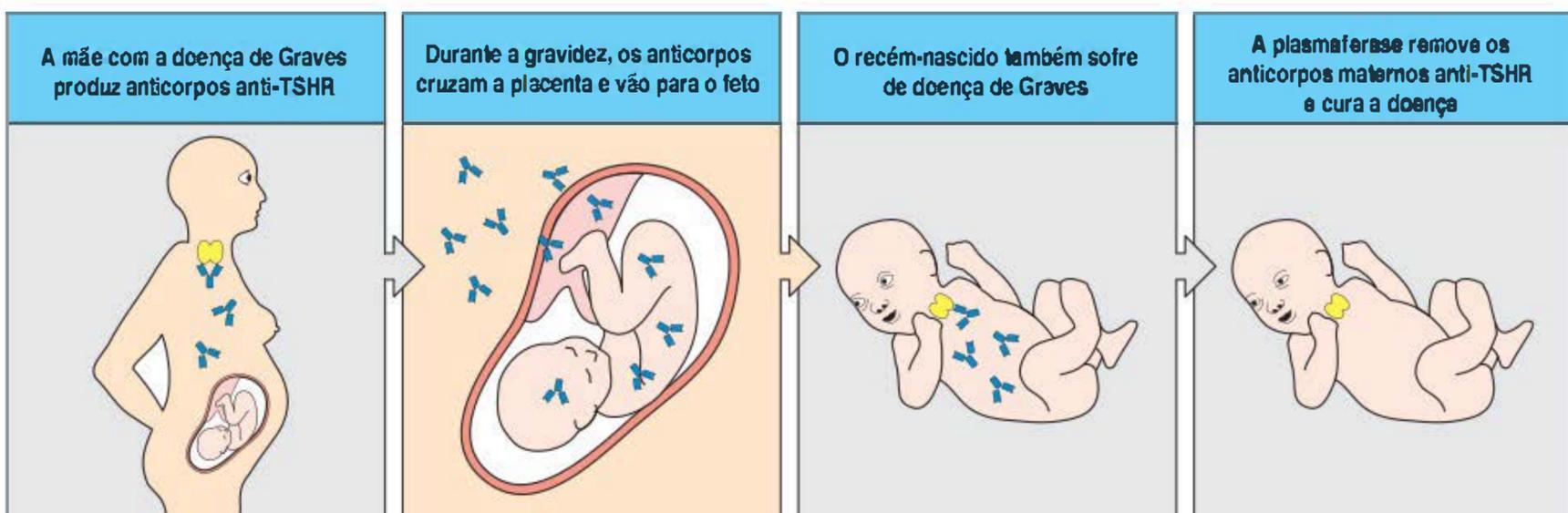
O tecido linfoide ectópico é formado em outras doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide, a doença de Graves e a esclerose múltipla, mas com menos regularidade que na doença de Hashimoto. O tecido linfoide ectópico também é formado em tecidos cronicamente infectados por patógenos, por exemplo, no fígado durante a infecção crônica por hepatite C. No Capítulo 10, vimos como os tecidos linfoides secundários no intestino são localizados próximos aos locais de alta concentração de micróbios; a formação do tecido linfoide ectópico pode ser uma estratégia similar que permite a amplificação da resposta a uma infecção persistente. Para um tecido sofrendo uma resposta autoimune, essa estratégia somente agrava a doença.

### 13-7 A causa da doença autoimune pode ser revelada pela transferência de efetores imunes a lactentes humanos ou animais

O objetivo central no estudo da doença autoimune é a identificação de autoantígenos e dos mecanismos efetores que causam a doença. Isso não é uma tarefa fácil. Um problema é que vários tipos de autoimunidade são demonstráveis em pessoas saudáveis; o segundo é que, uma vez que a destruição celular e tecidual tenha se iniciado, frequentemente ela inicia outras respostas autoimunes que são consequências, e não causas da doença.

As doenças autoimunes causadas por funções efetoras mediadas por anticorpos são mais fáceis de serem identificadas do que aquelas causadas por células T efetoras, pois a transferência de autoanticorpos de um paciente para outro ser humano ou animal é suficiente para induzir a doença. As gestantes transportam as moléculas de IgG, mas não os linfócitos, através da placenta para a circulação fetal (ver Seção 9-14, p. 268). Se a mãe tem uma doença autoimune mediada por anticorpos, como a doença de Graves, o bebê nascerá com os sintomas da doença. À medida que a criança cresce, e a IgG materna da circulação é degradada, os sintomas da doença gradualmente desaparecem. Nas doenças que poderiam afetar o crescimento do bebê, o tratamento envolve a remoção do anticorpo da circulação pela substituição total do plasma sanguíneo (Figura 13.8).

Quando o soro de pacientes com a doença de Graves é injetado em ratos, estes começam a produzir hormônios da tireoide em excesso e mostram os sintomas da doença de Graves. No passado, tais estudos laboratoriais foram usados para o diagnóstico imunológico da doença de Graves. Hoje, essa abordagem em animais foi substituída por estudos com uma linhagem de células da tireoide de ratos. As frações de IgG preparadas do plasma do paciente são adicionadas às culturas de células da tireoide, e sua capacidade de causar ativação e proliferação celular é avaliada



**Figura 13.8** Sintomas temporários das doenças autoimunes mediadas por anticorpos que podem ser transmitidos da mãe

afetada para seus recém-nascidos. (TSHR, receptor do hormônio estimulante da tireoide.)

pela quantificação da produção de AMP cíclico e pela síntese de DNA, respectivamente. Um teste complementar para determinar se os anticorpos do plasma de um paciente competem com o TSH pela ligação ao receptor do TSH das membranas de tireoide isoladas de porcos.

Como os linfócitos não podem passar da circulação materna para a fetal, os bebês nascidos de uma mãe com uma doença autoimune mediada por células T não apresentam os sintomas de doença. Assim, as observações na gestação humana não fornecem informações a respeito do papel das células T efetoras nas doenças autoimunes humanas; nem os experimentos nos quais as células T dos pacientes são transferidas para animais experimentais. Esses experimentos falham, pois as células T humanas não podem reconhecer antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de outras espécies. Somente em modelos de doenças autoimunes em linhagens endocruzadas de roedores tem sido possível transferir uma doença com células T e mostrar que elas causam a doença.

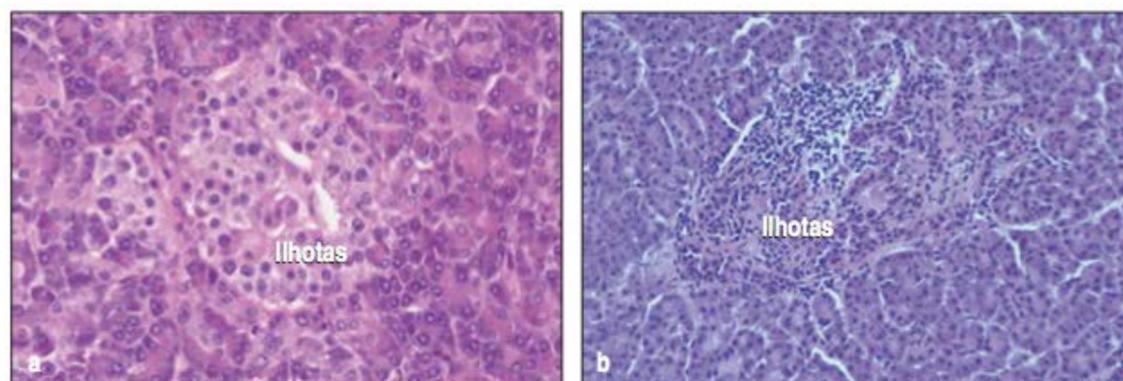
### 13-8 O diabetes tipo 1 é causado pela destruição seletiva de células produtoras de insulina no pâncreas

A insulina é secretada pelo pâncreas em resposta ao aumento dos níveis de glicose sanguínea, após as refeições. Ao ligar-se aos receptores de superfície, a insulina estimula as células do organismo a captarem a glicose e incorporá-la em carboidratos e em gorduras. O **diabetes tipo 1**, também conhecido como diabetes melito dependente de insulina e como diabetes-juvenil, é causado pela destruição seletiva das células produtoras de insulina do pâncreas. Como a insulina é um importante regulador do metabolismo celular, é essencial para o crescimento e desenvolvimento normal das crianças. Os sintomas da doença geralmente se manifestam na infância ou na adolescência e progredem rapidamente para coma e morte na ausência de tratamento. O diabetes tipo 1 afeta principalmente as populações de origem europeia, onde uma pessoa em cada 300 é atingida. Essa distribuição e o impacto da doença nas crianças têm tornado o diabetes tipo 1 um importante objeto de pesquisas nos países da Europa Ocidental, da América do Norte e na Austrália.

Dispersas dentro do tecido exócrino do pâncreas estão as **ilhotas de Langerhans**, pequenos agrupamentos de células endócrinas que produzem os hormônios insulina, glucagon e somatostatina. O pâncreas contém cerca de meio milhão de ilhotas, cada qual consistindo em algumas centenas de células. Cada célula da ilhota está programada para produzir um único hormônio: as células  $\alpha$  produzem glucagon, as células  $\beta$  produzem insulina, e as células  $\delta$ , somatostatina.

Em pacientes com diabetes tipo 1, as respostas de anticorpos e de células T são produzidas contra a insulina, a descarboxilase do ácido glutâmico e outras proteínas especializadas da célula  $\beta$  pancreática. Ainda não se sabe qual destas respostas causa a doença. Acredita-se que as células T CD8 específicas para algumas proteínas exclusivas das células  $\beta$  medeiam sua destruição, reduzindo gradualmente o número de células secretoras de insulina. As ilhotas individuais tornam-se cada vez mais infiltradas com linfócitos, um processo denominado **insulite**. As células  $\beta$  compreendem cerca de dois terços das células das ilhotas e, à medida que elas morrem, a arquitetura da ilhota degenera. Uma pessoa saudável possui cerca de  $10^8$  células  $\beta$ , fornecendo uma capacidade de produção de insulina muito maior do que a necessária para o organismo. Esse excesso e a lenta velocidade de destruição das células  $\beta$  significam que os sintomas da doença manifestam-se somente vários anos após o início da resposta autoimune. A doença inicia quando há um número insuficiente de células  $\beta$  para fornecer a insulina necessária para controlar os níveis de glicose sanguínea (**Figura 13.9**).

O tratamento usual para pacientes com diabetes tipo 1 é a injeção diária de insulina purificada do pâncreas de porcos ou bois. Devido às diferenças na sequência de aminoácidos entre a insulina humana e a animal, alguns pacientes desenvolvem uma resposta imune contra a insulina animal. Os anticorpos que eles produzem contra a insulina podem ter dois efeitos negativos: reduzir a atividade da insulina e



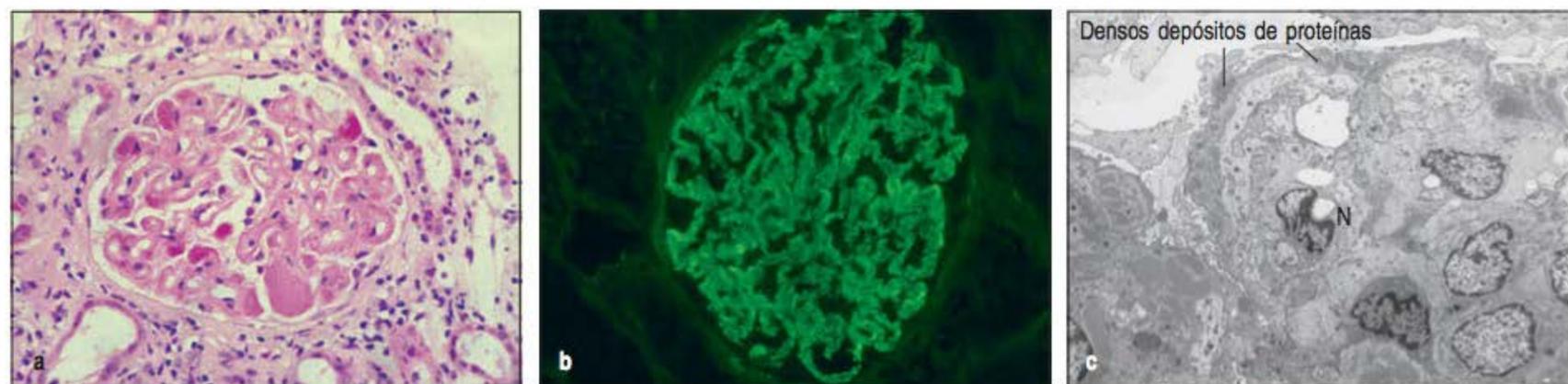
**Figura 13.9** Comparação entre cortes histológicos de um pâncreas de uma pessoa saudável e de um paciente com diabetes tipo 1. O quadro a mostra uma micrografia de um corte de um pâncreas humano saudável, mostrando uma única ilhota. A ilhota é a área de coloração mais clara no centro da fotografia. Ela é composta por células produtoras de hormônio, incluindo as células  $\beta$  que produzem insulina. O quadro b mostra uma micrografia de uma ilhota do pâncreas de um paciente com diabetes tipo 1, com início agudo da doença. A ilhota apresenta insulite, caracterizada por uma infiltração de linfócitos da periferia da ilhota para o centro. Os linfócitos são os aglomerados de células com núcleos de coloração escura. Ambos os cortes estão corados com hematoxilina e eosina; ampliação x 250. Imagens, cortesia de G. Kloppel.

formar complexos imunes solúveis que podem levar a uma lesão tecidual e à doença do soro (ver Figura 12.33, p. 391). A insulina humana recombinante produzida em laboratório a partir do gene da insulina clonado é prescrita para pacientes que produzem anticorpos contra as insulinas animais.

### 13-9 Autoanticorpos contra componentes comuns das células humanas podem causar doença autoimune sistêmica

Até agora, este capítulo concentrou-se nas doenças nas quais um único tipo celular é alvo do ataque autoimune. Na outra extremidade do espectro está o **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**, uma doença na qual a resposta autoimune é dirigida contra autoantígenos presentes em quase todas as células do organismo. O LES é um exemplo de **doença autoimune sistêmica**.

Anticorpos IgG circulantes específicos para os constituintes da superfície celular, do citoplasma e do núcleo, incluindo os ácidos nucleicos e as partículas de nucleoproteínas, são características do LES. A ligação de autoanticorpos aos componentes da superfície celular inicia reações inflamatórias que causam destruição das células e dos tecidos. Por sua vez, esses processos liberam antígenos celulares solúveis que formam complexos imunes solúveis. Ao serem depositados nos vasos sanguíneos, nos rins, nas articulações e em outros tecidos, esses complexos podem iniciar reações inflamatórias subsequentes (Figura 13.10). Tudo isso causa a alteração do ambiente, no qual o sistema imune é cada vez mais estimulado a responder aos componentes próprios comuns. Assim, o LES é uma doença inflamatória crônica que pode afetar todos os tecidos do organismo. A doença comumente segue um curso com surtos de inflamação intensa que se alternam com períodos de calma relativa.



**Figura 13.10** Deposição de complexos imunes nos glomérulos renais no lúpus eritematoso sistêmico (LES). O quadro a mostra uma secção de um glomérulo de um paciente com LES. A deposição de complexos imunes causa o espessamento da membrana basal. No quadro b, uma secção similar do tecido é corada com anticorpos fluorescentes anti-imunoglobulina, revelando a presença

de depósitos de imunoglobulina na membrana basal. O quadro c é uma micrografia eletrônica de uma parte de um glomérulo. Os depósitos densos de proteínas podem ser vistos entre a membrana basal glomerular e as células epiteliais renais. Os neutrófilos (N) também estão presentes, atraídos pelos complexos imunes depositados. Imagens, cortesia de M. Kasgarian.

Em determinados pacientes, o curso da doença é altamente variável, tanto com relação à severidade quanto aos órgãos e tecidos envolvidos. Muitos pacientes com LES eventualmente morrem da doença devido à falência de órgãos vitais, como os rins ou o cérebro.

O lúpus eritematoso sistêmico foi descrito pela primeira vez como “lúpus eritematoso” com base na erupção facial em asa de borboleta (eritema), que pode ocorrer na face, dando a ela um aspecto semelhante à cabeça de um lobo (*Lupus* é lobo em latim) (Figura 13.11). As placas são causadas pela deposição de complexos imunes na pele e se assemelham àquelas causadas por uma reação de hipersensibilidade do tipo III (Figura 12.33, p. 391). O estudo subsequente da doença revelou sua natureza sistêmica, e assim a palavra “sistêmico” foi adicionada ao nome. O LES é particularmente comum em mulheres de origem africana ou asiática, das quais 1 em cada 500 tem a doença. Os fatores que desencadeiam a autoimunidade que leva ao LES permanecem desconhecidos. Porém, provavelmente são simples em comparação com a autoimunidade e as inflamações complexas que se desenvolvem durante o curso da doença. O LES é uma doença na qual as reações indesejáveis da autoimunidade estimulam mais autoimunidade, que pode levar o sistema imune para um curso de destruição descontrolada.

### 13-10 A maioria das doenças reumatológicas é causada por autoimunidade

Os principais locais de doença no LES são as articulações, nas quais a deposição de complexos imunes causa inflamação e artrite. Mais de 90% dos pacientes com LES sofrem de artrite, que frequentemente é o primeiro sintoma detectado. O LES enquadra-se em uma série de doenças reumáticas, quase todas de natureza autoimune (Figura 13.12).

A **artrite reumatoide** é a mais comum das doenças reumáticas, afetando 1 a 3% da população nos EUA, com maior frequência nas mulheres do que nos homens, em uma proporção de três para um. A doença envolve a inflamação crônica e episódica das articulações, geralmente iniciando dos 20 aos 40 anos. Uma característica, em 80% dos pacientes com artrite reumatoide, é o estímulo das células B que produzem anticorpos IgM, IgG e IgA específicos para a região Fc da IgG humana. **Fator reumatoide** é o nome dado a esses autoanticorpos anti-imunoglobulina.

Nas articulações afetadas pela artrite reumatoide, existe um infiltrado de leucócitos na sinóvia, consistindo em células T CD4 e CD8, células B, linfoblastos, plasmócitos, neutrófilos e macrófagos. Entre essas, encontram-se os plasmócitos produtores de fator reumatoide. As prostaglandinas e os leucotrienos produzidos pelas células inflamatórias são importantes mediadores da inflamação. Além disso, os neutrófilos liberam enzimas lisossômicas no espaço sinovial, causando dano ao tecido e proliferação da sinóvia. As células T CD4 autoimunes são ativadas pelas células dendríticas e ativam os macrófagos, que se acumulam na sinóvia inflamada e, por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-7, recrutam mais células efectoras para as articulações, todas colaborando para o dano ao tecido. As proteinases e as collagenases produzidas pelas células inflamatórias na articulação também podem lesar a cartilagem e as estruturas de sustentação, como os ligamentos, os tendões e eventualmente os ossos.

### 13-11 A artrite reumatoide pode ser tratada com anticorpos monoclonais contra o TNF- $\alpha$ ou células B

A artrite reumatoide é uma doença crônica, dolorosa e debilitante, e os pacientes geralmente sofrem por muitas décadas de suas vidas. O tratamento, normalmente, consiste na combinação de fisioterapia com fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. Duas terapias recentemente desenvolvidas visando os diferentes aspectos da doença revelaram-se bem-sucedidas no alívio dos sintomas da artrite e,



**Figura 13.11** O eritema facial característico do lúpus eritematoso sistêmico. Embora esses eritemas em forma de asa de borboleta tenham sido inicialmente usados para reconhecer a doença, eles somente são observados em alguns pacientes que possuem a doença quando definida imunologicamente. Imagem cortesia de M. Walport

#### Doenças reumáticas causadas pela autoimunidade

- Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
- Artrite reumatoide
- Artrite juvenil
- Síndrome de Sjögren
- Esclerodermia (esclerose sistêmica progressiva)
- Poliomiosite-dermatomiosite
- Doença de Behçet
- Espondilite anquilosante
- Síndrome de Reiter
- Artrite psoriática

**Figura 13.12** As doenças reumáticas são de natureza autoimune.

em alguns casos, eliminaram a doença. Na primeira abordagem, o paciente recebe o anticorpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ . Este anticorpo quimérico, chamado infliximabe, elimina as citocinas e reduz a inflamação, demonstrado pelos níveis de proteína C reativa no sangue. Ele também reduz o inchaço das articulações e a dor (Figura 13.14).

Na segunda abordagem, foi usado o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe para reduzir as células B em pacientes com artrite reumatoide. Este tratamento, que destrói as células B por meio do mecanismo da citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC; ver Seção 9-23, p. 281) (Figura 13.15), reduz o número de células B circulantes em 98%, proporciona algum benefício para cerca de 80% dos pacientes e um grande benefício para cerca de 50% dos pacientes, uma taxa de sucesso comparável àquela obtida com o anti-TNF- $\alpha$ .

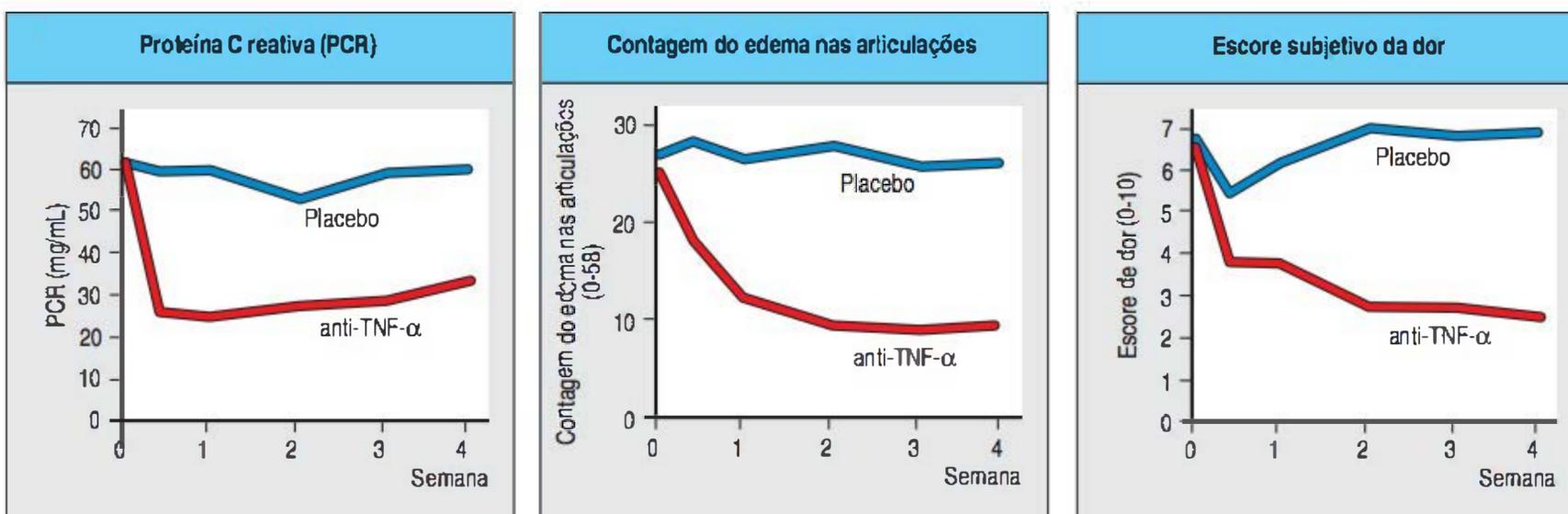
A descoberta do fator reumatoide levou à ideia de que a artrite reumatoide era uma doença mediada por anticorpos. Observações subsequentes mostraram que 20% dos pacientes com artrite reumatoide típica não possuem o fator reumatoide, o que é também uma característica de outras doenças (p. ex., ele é encontrado em 30% dos pacientes com LES), contestando esta teoria. Uma correlação posterior da artrite reumatoide com os alótipos do HLA de classe II corroborou a hipótese de que as células T CD4 efetoras eram a causa da doença. O fracasso das terapias direcionadas para as células T na tentativa de influenciar o curso da artrite reumatoide, e o sucesso na eliminação das células B, favorecem estas últimas. Ambas as terapias com anti-TNF- $\alpha$  e com anti-CD20 vêm sendo exploradas em outras doenças autoimunes e estão se mostrando promissoras. Como essas terapias são usadas mais extensivamente, os seus efeitos secundários, como a redução da resistência a infecções, também estão se tornando aparentes.

### 13-12 A esclerose múltipla e a miastenia grave são doenças autoimunes do sistema nervoso

Na **esclerose múltipla**, uma resposta autoimune contra a bainha de mielina das células nervosas produz placas escleróticas de tecido desmielinizado na substância branca do sistema nervoso central. As placas são facilmente reveladas por ressonância magnética. Os sintomas da doença incluem fraqueza motora, perturbação da visão, falta de coordenação e espasticidade. Os efeitos da esclerose múltipla são altamente variáveis. Ela pode ter um curso lentamente progressivo ou envolver crises agudas de exacerbação da doença, seguidas por períodos de recuperação gradual. A incidência da esclerose múltipla atinge 1 em 1.000 em algumas populações, com o início normalmente ocorrendo entre o final da segunda e início da terceira década de vida. Em casos extremos, ela conduz a uma incapacidade severa ou à morte

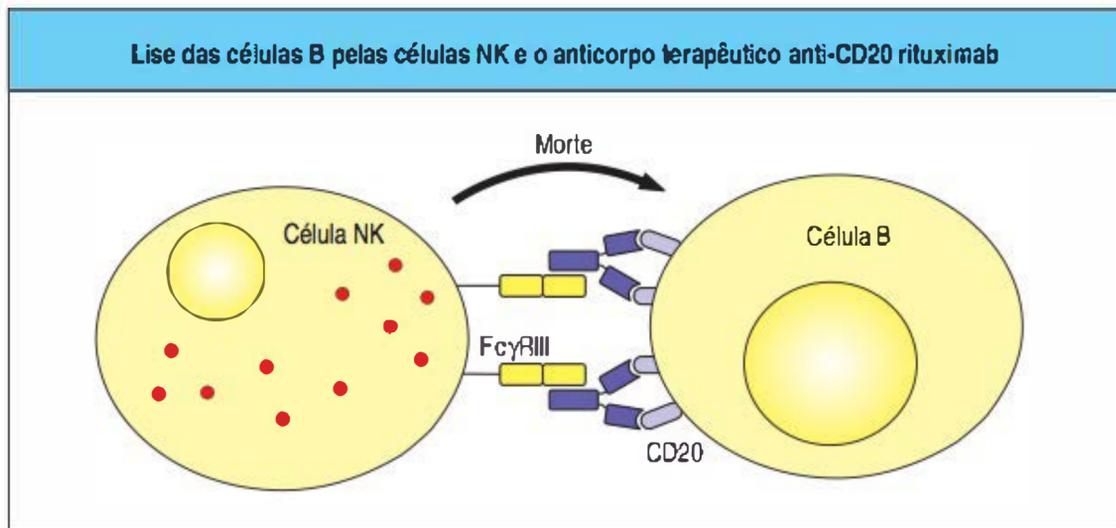


**Figura 13.13** Articulações inflamadas nas mãos de um paciente com artrite reumatoide. Cortesia de J.Crush.



**Figura 13.14** Os efeitos do tratamento da artrite reumatoide com anti-TNF- $\alpha$ . Para cada parâmetro avaliado (níveis de proteína C reativa, edema nas articulações e dor), os valores para

os pacientes que receberam um tratamento placebo são ilustrados pela curva em azul, e os valores para os pacientes tratados com anticorpos anti-TNF- $\alpha$  são ilustrados pela curva em vermelho.



**Figura 13.15** Morte de células B pelo anticorpo anti-CD20 e pelas células NK. Pacientes com artrite reumatoide são tratados com o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab (roxo escuro). O anticorpo se liga à molécula CD20 (roxo claro) na superfície das células B. A região Fc do anticorpo se liga ao receptor FcγRIII nas células NK, ativando as células NK, que então matam a célula B. Este é um exemplo de citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC).

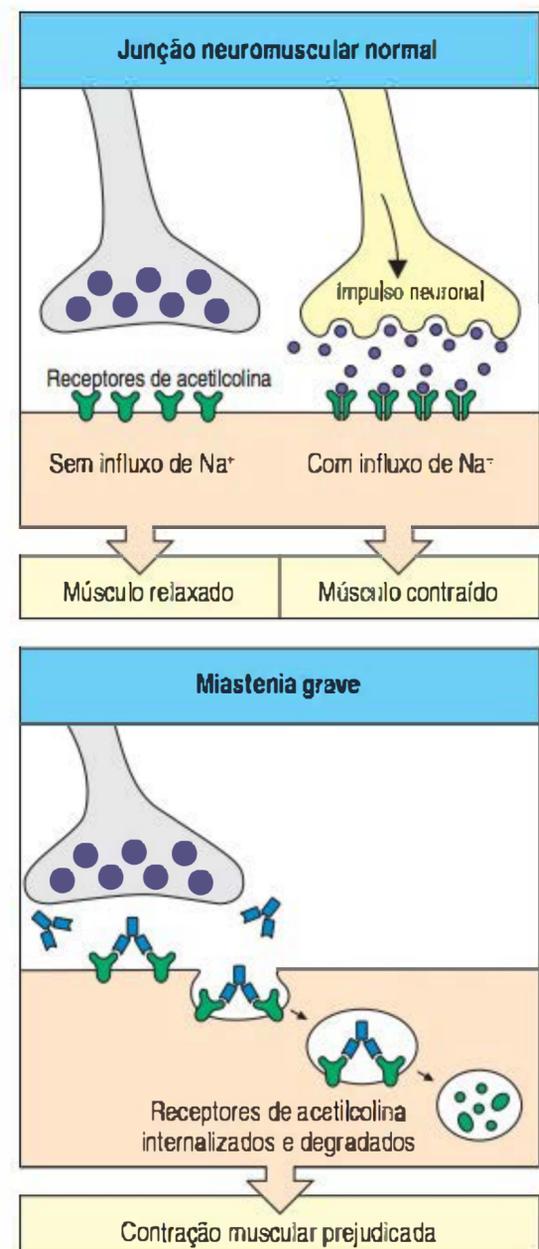
dentro de poucos anos. Em contraste, alguns pacientes com doença leve portam-se bem, com pequeno déficit neurológico.

As células CD4 T<sub>H</sub>1 ativadas e o interferon-γ (IFN-γ) por elas secretado são os efetores envolvidos na esclerose múltipla. Essas células são enriquecidas no sangue e no líquido cerebrospinal. Os macrófagos ativados presentes nas placas escleróticas liberam proteases e citocinas, que são as causas diretas da desmielinização. O efeito do IFN-γ foi demonstrado mais claramente por um estudo clínico com esta citocina como possível tratamento, sendo que a doença piorou nos pacientes tratados com o IFN-γ.

Em 90% dos pacientes com esclerose múltipla, as placas escleróticas contêm plasmócitos que secretam IgG oligoclonal no líquido cerebrospinal. Acredita-se que os autoantígenos na esclerose múltipla sejam as proteínas estruturais da mielina, como a proteína básica, a proteína proteolípídica e a glicoproteína dos oligodendrócitos da mielina. A injeção subcutânea regular de IFN-β<sub>1</sub> reduz a incidência das crises da doença e o aparecimento das placas. Altas doses de fármacos imunossupressores são usadas para reduzir a severidade dos episódios da doença.

A **miastenia grave** é uma doença autoimune na qual a sinalização dos nervos para os músculos por meio das junções neuromusculares é prejudicada (Figura 13.16). Os autoanticorpos se ligam aos receptores de acetilcolina das células musculares, induzindo sua endocitose e a degradação intracelular nos lisossomas. A perda dos receptores de acetilcolina da superfície celular torna os músculos menos sensíveis à estimulação neuronal. Conseqüentemente, os pacientes com miastenia grave sofrem de fraqueza muscular progressiva à medida que os níveis de autoanticorpos se elevam; o nome da doença significa fraqueza (*asthenia*) músculo (*myo*) severa (*gravis*). Os sintomas iniciais da doença são queda das pálpebras e visão dupla. Com o tempo, outros músculos faciais se enfraquecem, e efeitos similares nos músculos torácicos dificultam a respiração. Isso torna os pacientes suscetíveis a infecções respiratórias, podendo causar a morte. Um tratamento para miastenia grave é o fármaco piridostigmina, um inibidor da enzima colinesterase, que degrada a acetilcolina. Ao prevenir a degradação da acetilcolina, a piridostigmina aumenta a capacidade da acetilcolina de competir com os autoanticorpos pelos receptores. Um segundo

**Figura 13.16** Autoanticorpos contra o receptor da acetilcolina causam miastenia grave. Nas junções neuromusculares sãlias, os sinais gerados nos nervos causam a liberação de acetilcolina, que se liga aos receptores da acetilcolina das células musculares, causando um influxo de íons sódio que indiretamente causam a contração muscular (quadro superior). Nos pacientes com miastenia grave, os autoanticorpos específicos para o receptor de acetilcolina reduzem o número de receptores na superfície da célula muscular, ligando-se aos receptores e causando sua endocitose e degradação (quadro inferior). Conseqüentemente, a eficiência da junção neuromuscular é reduzida, o que se manifesta como fraqueza muscular.



Doenças mediadas por anticorpos contra receptores			
Síndrome	Antígeno	Anticorpo	Consequência
Doença de Graves	Hormônio estimulante da tireoide	Agonista	Hipertireoidismo
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Antagonista	Fraqueza muscular progressiva
Diabetes resistente à insulina	Receptor de insulina	Antagonista	Hiperglicemia, cetoacidose
Hipoglicemia	Receptor de insulina	Agonista	Hipoglicemia

**Figura 13.17** Doenças mediadas por anticorpos contra receptores da superfície celular. Os anticorpos atuam como agonistas, quando estimulam um receptor ao se ligarem a ele, e como antagonistas, quando bloqueiam a função do receptor após se ligarem a ele.

tratamento para a miastenia grave é o fármaco imunossupressor azatioprina, que inibe a produção de autoanticorpos.

Os autoanticorpos contra os receptores de superfície celular podem atuar estimulando ou inibindo o receptor (Figura 13.17). Os autoanticorpos da miastenia grave impedem a função do receptor de acetilcolina e são denominados receptores **antagonistas**. Em contraste, os autoanticorpos da doença de Graves facilitam a função do receptor (ver Seção 13-5) e são denominados receptores **agonistas**. Autoanticorpos de ambos os tipos podem ser produzidos contra o receptor da insulina, levando a diferentes sintomas. As células de pacientes com autoanticorpos antagonistas são incapazes de captar a glicose, que se acumula no sangue, causando hiperglicemia e uma forma de diabetes melito resistente ao tratamento com insulina. Em contraste, em pacientes com anticorpos agonistas, as células eliminam a glicose do sangue até níveis anormalmente baixos. Esse estado de hipoglicemia priva o cérebro da glicose, causando tontura leve.

## Resumo

Na autoimunidade, os mecanismos de reconhecimento do antígeno e da função efetora são idênticos àqueles usados nas respostas contra os patógenos. Em contraste, os sintomas das doenças autoimunes são altamente variáveis, dependendo do autoantígeno que as desencadeia e do tecido-alvo. As doenças por autoimunidade podem ser classificadas em três tipos principais, correspondendo às categorias das reações de hipersensibilidade dos tipos II, III e IV, com as quais elas compartilham mecanismos efetores comuns. Algumas doenças autoimunes, como o diabetes dependente de insulina ou a doença de Graves da tireoide, são dirigidas contra antígenos de um determinado órgão ou tecido e são conhecidas como doenças autoimunes órgão-específicas ou tecido-específicas. Em contraste, o lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune sistêmica, contra os componentes comuns à todas as células. As doenças autoimunes causadas por anticorpos têm sido mais facilmente estudadas do que aquelas causadas por células T efectoras, porque os anticorpos podem exercer seus efeitos quando transferidos dos pacientes humanos para os animais experimentais. A compreensão de como as células T efectoras atuam na doença autoimune humana permanece em boa parte dependente da extrapolação de modelos de doença autoimune em camundongos. Muitas doenças autoimunes tendem a ser condições crônicas, nas quais os episódios de doença aguda são interrompidos por períodos de recuperação. Uma vez que o tecido se torna inflamado e danificado por uma resposta autoimune, o aumento resultante no processamento e na apresentação dos antígenos próprios frequentemente leva à expansão e à diversificação da resposta imune. Além disso, as infecções podem exacerbar a autoimunidade de um modo inespecífico, induzindo a produção de citocinas inflamatórias nos tecidos infectados.

## Fatores genéticos e ambientais predisõem a doença autoimune

Em vários estágios do desenvolvimento imune e no desenvolvimento e realização da resposta imune, os mecanismos atuam para impedir o ataque às células saudáveis e aos tecidos. Juntos, resultam na autotolerância do sistema imune. Os mecanismos de indução da tolerância envolvidos na resposta imune adaptativa são mais elaborados que aqueles da imunidade inata. Isso ocorre porque os linfócitos autorreativos são produzidos continuamente, e as populações de células T e B mudam de acordo com suas experiências de infecção e vacinação e outros desafios antigênicos. Vários mecanismos contribuem para a autotolerância. Durante o desenvolvimento, muitos clones de células B autorreativas e de células T são eliminados do repertório e morrem. Entre as células autorreativas que entram na circulação periférica, algumas se tornam anérgicas, algumas permanecem fisicamente separadas dos autoantígenos para os quais elas podem responder, e outras são suprimidas pelas células T reguladoras. A ativação das células T virgens requer coestimulação, a qual depende de infecção, limitando as circunstâncias nas quais as células T autorreativas podem ser ativadas. Além disso, na ausência de infecção, as células T têm acesso muito limitado aos tecidos que não o sangue e tecido linfóide e podem nunca chegar aos tecidos que expressem autoantígenos potenciais. Todas as doenças autoimunes envolvem a violação de um destes mecanismos de autotolerância. Os fatores genéticos e ambientais contribuem para a perda da autotolerância e para o desenvolvimento da autoimunidade. O fato de que muitas doenças autoimunes afetam diferentemente homens e mulheres, sendo que sempre as mulheres têm mais propensão para todas essas condições (Figura 13.18), é particularmente surpreendente. A grande maioria da população humana que nunca sofre de doenças autoimunes é exemplo da proteção fornecida pelos mecanismos imunológicos de autotolerância.

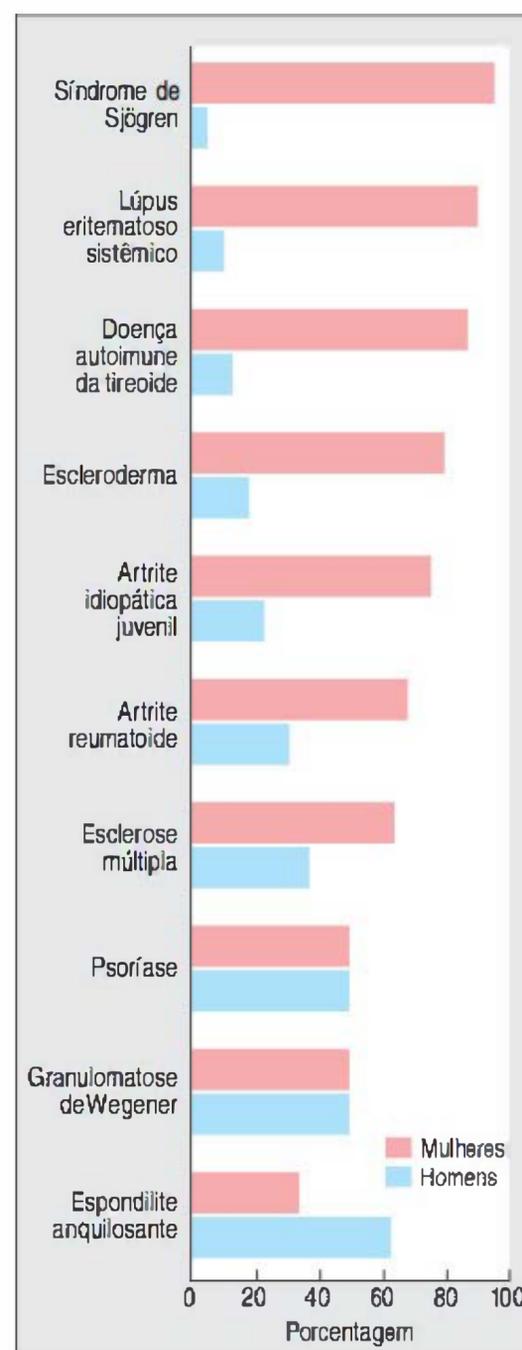
### 13-13 Todas as doenças autoimunes envolvem a perda da tolerância pelas células T

As doenças autoimunes que são causadas por células T inflamatórias autorreativas envolvem claramente a perda da tolerância pelas células T. Isso também é verdadeiro para as doenças autoimunes causadas por anticorpos. As células B envolvidas trocam o isotipo e sofrem maturação da afinidade por hipermutação somática, e isso significa que elas receberam o auxílio das células T antígeno-específicas.

Durante o desenvolvimento das células B na medula óssea, a deleção clonal e a inativação das células B autorreativas impedem o aparecimento de células com receptores de antígeno que se ligam às moléculas comuns da superfície das células humanas ou do plasma. Esse processo não impede o surgimento de células B com especificidade para vários outros autoantígenos que não estão presentes na medula óssea ou no plasma. A ativação dessas células B autorreativas é impedida por mecanismos adicionais, sendo o mais importante deles a tolerância das células T, que os priva do auxílio das células T (Figura 13.19). Quando as células B autorreativas são estimuladas por seu autoantígeno, elas migram para a área de células T em um tecido linfóide secundário. Como o antígeno ativado das células T auxiliares não está disponível, as células B estimuladas pelo antígeno não entram no folículo linfóide primário e tornam-se aprisionadas na zona de células T, onde morrem por apoptose.

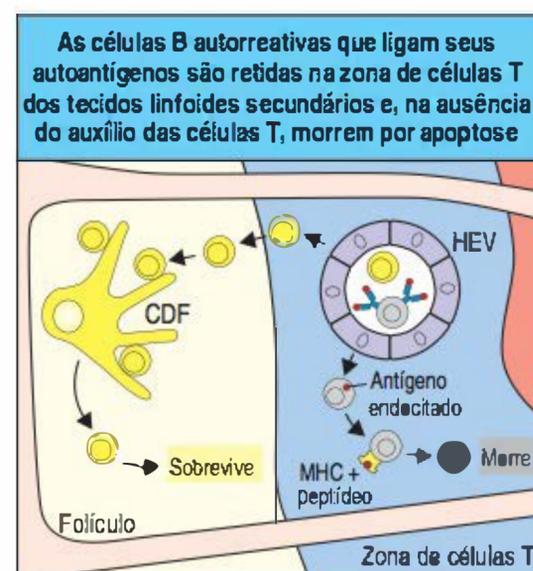
### 13-14 A deleção incompleta das células T autorreativas no timo causa doença autoimune

A seleção tímica do repertório de células T fornece a base para a autotolerância imunológica. Durante o desenvolvimento das células T, a seleção negativa remove as células T que respondem aos peptídeos próprios apresentados pelas moléculas do MHC nas células do timo. Dessa maneira, a tolerância das células T é produzida para a maioria dos peptídeos normalmente apresentados pelas células do organismo.



**Figura 13.18** Incidência relativa das doenças autoimunes em homens e mulheres.

**Figura 13.19** Aprisionamento e morte das células B autorreativas no tecido linfóide secundário, na ausência de células T específicas para autoantígenos. As células entram na zona das células T nos linfonodos por meio das vênulas endoteliais altas (HEVs). As células B com reatividade para os antígenos estranhos (não autorreativas) são mostradas em amarelo, e as células autorreativas, em cinza. As células B não autorreativas entram no folículo linfóide e recebem sinais para sobreviver. Se a célula B autorreativa encontra seu antígeno específico, ela para na zona de células T. Como não há células T específicas correspondentes para os autoantígenos, as células autorreativas não podem deixar a zona de células T para entrar no folículo primário. As células B autorreativas então falham em receber o sinal de sobrevivência e sofrem apoptose no local na zona de células T.



A natureza da doença da imunodeficiência hereditária, causada pela ausência do fator de transcrição AIRE, que normalmente induz a expressão de proteínas específicas do tecido do timo e contribui para a seleção negativa no desenvolvimento do repertório das células T em desenvolvimento, enfatiza a importância da seleção negativa no timo para a prevenção da autoimunidade (ver Seção 7-12, p. 202). Embora os alelos defeituosos do gene AIRE sejam muito raros na maior parte da população, eles são suficientemente comuns em alguns grupos – finlandeses, sardenhos e nos judeus iranianos – para que um número significativo de crianças nasça com dois alelos defeituosos. Nessas crianças, a gama normal de proteínas tecido-específicas não é produzida no timo, e ocorre uma seleção negativa incompleta do repertório das células T. Iniciando na infância, as respostas de células B e de células T autoimunes são produzidas contra diversos tecidos periféricos, incluindo, principalmente, as glândulas endócrinas. Os pacientes diferem com relação aos tecidos afetados, e a maioria dos pacientes sofre de distúrbios em múltiplos órgãos. Esta síndrome é denominada **doença autoimune poliglandular (DAP)** ou **distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED)** hereditária (Figura 13.20). A distrofia ectodérmica manifesta-se como anormalidades nos dentes, nos cabelos e nas unhas (Figura 13.21).

Apesar da variação e gravidade dos seus sintomas, os pacientes com APECED têm substancial expectativa de vida, sendo as complicações com risco de vida o carcinoma de células escamosas e a hepatite autoimune fulminante. Assim, a falta de autotolerância aos principais componentes de diversos órgãos não causa uma doença aguda e catastrófica, mas uma delas, embora mais complicada, apresenta similaridades com as doenças autoimunes mais comuns. Assim como essas doenças, o curso da APECED é altamente heterogêneo, indicando o envolvimento de outros fatores genéticos e ambientais. Por exemplo, em pacientes finlandeses, mas não em iranianos, os sintomas autoimunes são prenunciados por uma infecção crônica com o fungo *Candida albicans*, apesar da presença de uma forte resposta de anticorpos contra os antígenos da cândida. A infecção persistente por cândida é o único sintoma da doença que é comum a todos os pacientes finlandeses com APECED (ver Figura 13.20).

### 13-15 O controle insuficiente da coestimulação das células T favorece a autoimunidade

Mesmo quando a seleção negativa está atuando normalmente, algumas células T autorreativas escapam da deleção e entram na circulação periférica. Se estas células T encontram as células de tecidos saudáveis expressando complexos de MHC e peptídeos autoantigênicos, eles normalmente não serão ativados, porque as células do tecido não possuem o coestimulador B7 essencial para a ativação das células T virgens (ver Seção 8-5, p. 219). Ao contrário, esta forma de apresentação pode levar à tolerância, por meio da anergia das células T (ver Seção 8-9, p. 226). Este é um mecanismo pelo qual a tolerância é induzida nas células T autorreativas que atingem a circulação periférica.

#### Pacientes com APECED sofrem de várias doenças autoimunes e candidíase

Sintomas	Frequência em pacientes finlandeses (%)
<b>Glândulas endócrinas</b>	
Hipoparatiroidismo	85
Insuficiência adrenal	72
Insuficiência ovariana	60
Diabetes melito dependente de insulina	18
Atrofia testicular	14
Atrofia das células parietais	13
Hipotireoidismo	6
<b>Outros tecidos</b>	
Candidíase	100
Hipoplasia do esmalte dentário	77
Distrofia ungueal	52
Calcificação da membrana timpânica	33
Alopecia	27
Ceratopatia	22
Vitiligo	13
Hepatite	13
Má absorção intestinal	10

**Figura 13.20** Pacientes com deficiência da proteína reguladora autoimune AIRE sofrem uma ampla gama de doenças autoimunes. Esta condição é chamada distrofia ectodérmica-candidíase-poliendocrinopatia autoimune (APECED) ou doença autoimune poliglandular (APD).

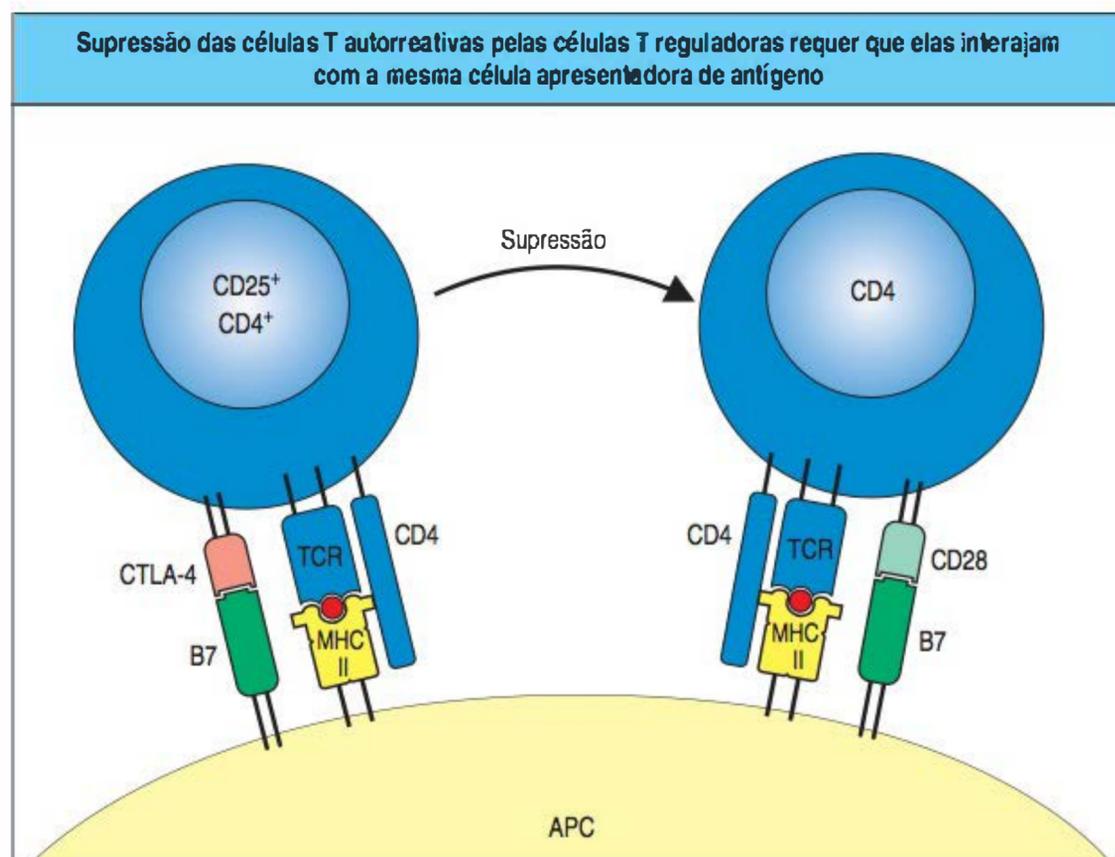
Durante a ativação das células T, a função dos coestimuladores B7 é mantida sob vigilância pelas moléculas CTLA-4, que competem com o CD28 para a ligação com o B7 (ver Seção 8-5, p. 220). O processamento alternativo de mRNA dos genes que codificam o CTLA-4 produz formas solúveis e ligadas à membrana, sendo ambas funcionais na redução da ativação das células T. Dois alelos do gene CTLA-4 codificam proteínas com sequências idênticas de aminoácidos, mas que diferem na quantidade de CTLA-4 solúvel produzida. O alelo que produz menos CTLA-4 solúvel está associado à suscetibilidade à doença de Graves, à doença de Hashimoto e ao diabetes tipo 1, ao passo que o alelo que produz mais CTLA-4 solúvel está associado à resistência a essas doenças autoimunes. Ao contrário do que ocorre na APECED, a homoziguidade para alelos AIRE defeituosos garante que a doença irá se desenvolver, nenhum alelo CTLA-4 pode ser considerado "defeituoso", e o impacto sobre a doença é sutil. A "suscetibilidade" alélica é responsável por 63,4% dos alelos nos pacientes com doença de Graves, comparado com 53,2% nos controles saudáveis. Apesar disso, a diferença é estatisticamente significativa e salienta a importância do equilíbrio na ativação de células T por meio das ações do CD28 e do CTLA-4.

### 13-16 Células T reguladoras protegem as células e os tecidos da autoimunidade

As células circulantes T CD4 potencialmente autorreativas contra autoantígenos comuns estão presentes mesmo em pessoas saudáveis. Essas células respondem aos autoantígenos em cultura, mas são mantidas sob controle no organismo. Entre estas células T potencialmente autorreativas estão as células T CD4 reguladoras que expressam o CD25 e a cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2 (ver Seções 7-13, p. 203 e 8-19, p. 242). Durante o contato com o antígeno próprio, apresentado por moléculas do MHC de classe II, as células reguladoras não proliferam, mas podem suprimir a proliferação das células T virgens que respondem aos autoantígenos apresentados pela mesma célula apresentadora de antígeno (Figura 13.22). Este efeito supressor requer o contato entre duas células T e também envolve a secreção de citocinas não inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10 e o fator de crescimento e transformação (TGF)- $\beta$ . A função supressora das células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) é dependente do CTLA-4, mas não do CD28, o que é consistente com um mecanismo no qual a coestimulação das células T reguladoras envolve a ligação do B7 à



**Figura 13.21** Unhas distróficas em um paciente com APECED. Imagem, cortesia de Mark S. Anderson.



**Figura 13.22** O CTLA-4 está envolvido na ação das células T reguladoras. A supressão das células T autorreativas pelas células T reguladoras  $CD25^+ CD4^+$  é dependente da ligação do CTLA-4 da célula T reguladora ao B7 da célula apresentadora de antígeno (APC), e de ambas as células T que interagem com a mesma célula apresentadora de antígeno.

célula apresentadora de antígeno para o CTLA-4 da célula T reguladora. Os efeitos diferenciais dos alelos do CTLA-4 na suscetibilidade da doença autoimune podem ser evidenciados pela função do CTLA-4 na ativação de células reguladoras (ver Figura 13.22).

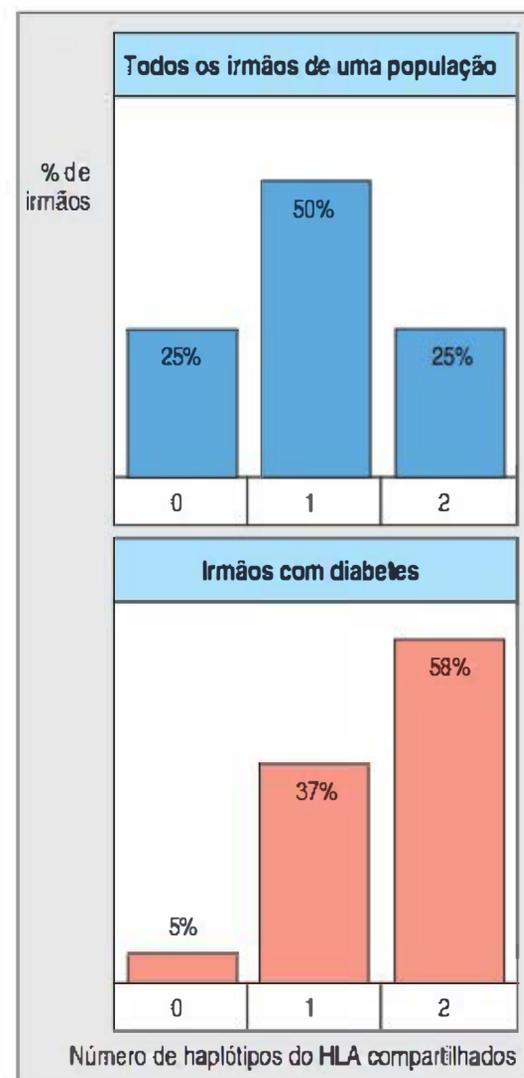
O que define exclusivamente as células  $T_{reg}$  é o uso de um repressor transcricional denominado FoxP3, que é codificado por um gene no cromossomo X. Todas as células  $T_{reg}$  expressam o FoxP3, o que não corre em outras células. Uma deficiência rara do FoxP3 afeta principalmente os meninos, produzindo uma doença fatal que é caracterizada por autoimunidade direcionada contra vários tecidos. O intestino é quase sempre afetado, e outros alvos comuns são a tireoide, as células  $\beta$  pancreáticas e a pele. As crianças afetadas não conseguem se desenvolver e sofrem de infecções recorrentes. Esta síndrome, que é causada pela ausência de células  $T_{reg}$ , é chamada de **desregulação imune, poliendócrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao cromossomo X (IPEX)**. O único tratamento eficaz para a IPEX é o transplante de medula óssea de um irmão saudável com HLA idêntico.

As pesquisas atuais descreveram uma subpopulação adicional de células T CD4 auxiliar que secretam grandes quantidades da citocina IL-17, expressam o receptor  $\gamma$ t órfão relacionado ao retinoide (ROR $\gamma$ t) e são denominadas **células  $T_H17$** . O seu desenvolvimento é dependente da IL-1 e da IL-23 e parece compartilhar um precursor do desenvolvimento comum com as células T reguladoras que expressam o FoxP3, embora as células  $T_H17$  pareçam ter funções pró-inflamatórias. A IL-17 se liga ao receptor da IL-17, expresso pelos fibroblastos, células epiteliais e queratinócitos, induzindo a secreção de citocinas por essas células, que irão recrutar as células inflamatórias. Nas doenças autoimunes, como a doença de Crohn, a artrite reumatoide e a psoríase, bem como na asma alérgica, as células  $T_H17$  se acumulam nos tecidos afetados, onde podem representar mais de 30% das células T presentes. As células  $T_H17$  estão ausentes em pacientes com a síndrome de Job, uma imunodeficiência devido a STAT3 defeituosa, os quais são propensos a infecções recorrentes, incluindo os abscessos estafilocócicos, chamados de furúnculos. Esta suscetibilidade indica que as células  $T_H17$  em indivíduos saudáveis desempenham um papel pró-inflamatório na resposta imune adaptativa à infecção.

### 13-17 O HLA é o fator genético dominante que afeta a suscetibilidade à doença autoimune

A suscetibilidade a doenças autoimunes ocorre em famílias e varia entre as populações. Essas observações clínicas levantaram pela primeira vez a possibilidade de que fatores genéticos conferissem diferentes suscetibilidades a doenças autoimunes. Embora a variação natural nos genes *AIRE*, *CTLA4* e *FoxP3* influenciem a suscetibilidade a doenças autoimunes esclarecendo os mecanismos da autoimunidade, a sua contribuição para a doença é diminuta. De longe, os fatores genéticos mais importantes que influenciam a suscetibilidade à doença autoimune estão localizados no complexo HLA.

Uma simples maneira de avaliar a influência do HLA na suscetibilidade para a doença autoimune é comparar os tipos de HLA entre irmãos que sofrem da mesma doença autoimune com irmãos saudáveis. Quatro haplótipos do HLA segregam nas famílias nucleares, dois haplótipos maternos e dois haplótipos paternos. Consequentemente, na população em geral, 50% dos irmãos irão compartilhar um haplótipo do HLA, 25% irão compartilhar dois haplótipos do HLA e 25% terão HLA distintos (Figura 13.23, quadro superior). A distribuição torna-se distorcida quando pares de irmãos com diabetes tipo 1 são comparados. A frequência do diabetes em irmãos que compartilham dois haplótipos do HLA e que são, portanto, idênticos no HLA, é mais que o dobro, enquanto que a frequência de irmãos diabéticos que compartilham um haplótipo do HLA ou nenhum haplótipo do HLA é menor (Figura 13.23, quadro inferior). Essa análise demonstra que o tipo de HLA está correlacionado com a suscetibilidade ao diabetes tipo 1. Resultados semelhantes são observados em muitas doenças autoimunes e inflamatórias, embora a intensidade do efeito varie substancialmente. Todas as avaliações da constituição genética, incluindo comparações dos polimorfismos em todo o genoma, estimam que os



**Figura 13.23** Os estudos em famílias mostra que o tipo do HLA está correlacionado com a suscetibilidade ao diabetes tipo 1. O quadro superior mostra a frequência com que dois irmãos compartilham os haplótipos do HLA na população como um todo. As percentagens são aquelas esperadas em uma segregação mendeliana simples, de dois haplótipos do HLA maternos e dois paternos. No quadro inferior, a análise foi limitada a irmãos onde ambos possuem diabetes tipo 1. Nesses pares, a frequência de distribuição do haplótipo do HLA difere muito daquela esperada em uma segregação mendeliana simples. Irmãos com a doença têm probabilidade muito maior de ter o mesmo tipo de HLA que irmãos saudáveis.

Fatores de risco associados ao HLA para as doenças autoimunes				
Doença	Alótipo HLA	Frequência (%)		Risco relativo
		Pacientes	Controle	
Espondilite anquilosante	B27	> 95	9	> 150
Coriorretinopatia de Birdshot	A29	> 95	4	> 50
Narcolepsia	DQ6	> 95	33	> 40
Doença celíaca	DQ2e DQ8	95	28	30
Diabetes tipo 1	DQ8e DQ2	81	23	14
Tireoidite subaguda	B35	70	14	14
Esclerose múltipla	DQ6	86	33	12
Artrite reumatoide	DR4	81	33	9
Artrite reumatoide juvenil	DR8	38	7	8
Psoríase vulgar	Cw6	87	33	7
Doença de Addison	DR3	69	27	5
Doença de Graves	DR3	65	27	4
Miastenia grave	DR3	50	27	2
Diabetes tipo 1	DQ6	< 0,1	33	0,02

**Figura 13.24** Associações dos alótipos do HLA a doenças autoimunes. Os dados são de uma população norueguesa. Na coluna "Risco relativo", os números maiores que 1 indicam que os alótipos do HLA conferem aumento na suscetibilidade na população em geral; os números menores que 1 indicam uma maior proteção. Dados cortesia de Erik Thorsby.

genes do HLA sejam responsáveis por pelo menos 50% da predisposição genética a doenças autoimunes.

Embora as análises das famílias mostrem que os genes dentro da ou ligados à região do HLA sejam fatores de risco para as doenças autoimunes, esta não é uma boa estratégia para identificar os genes individuais. Isso pode ser feito de maneira mais adequada com grandes painéis de pacientes e controles não relacionados nos quais os numerosos haplótipos do HLA com diferentes combinações de alelos ligados podem ser avaliados. Alguns estudos mostraram que as associações mais fortes ocorrem com alelos dos genes polimórficos do HLA de classe I e de classe II (Figura 13.24), com efeitos mais fracos decorrentes de polimorfismos em outros genes, por exemplo, o gene que codifica o TNF- $\alpha$ . Um maior número de doenças está associado aos genes do HLA de classe II do que aos genes do HLA de classe I, embora a associação mais forte da molécula de classe I, HLA-B27, seja à espondilite anquilosante, uma artrite.

Os tipos de HLA foram originalmente definidos usando anticorpos. Por exemplo, a tipagem de anticorpos identificou vários aloantígenos diferentes do HLA-DR que foram chamados DR1, DR2, DR3, DR4, DR5 e assim sucessivamente. A análise subsequente dos genes, por sequenciamento do DNA, mostrou que cada aloantígeno é heterogêneo, consistindo em um grupo de alótipos relacionados (as proteínas HLA-DR) com as cadeias  $\beta$  de sequências diferentes. A nomenclatura padrão para os alelos do HLA agora é baseada nas sequências do DNA. Por exemplo, os nomes de todos os alelos do gene *DRB1* iniciam com *DRB1*. No grupo original do HLA-DR4, 22 diferentes alótipos do *DRB1* foram identificados até agora. Todos esses são conhecidos como *DRB1\*04*. Os alótipos individuais são distinguidos por dois números adicionais: *DRB1\*0402*, por exemplo, é um alótipo associado a uma maior suscetibilidade à doença autoimune pênfigo vulgar em alguns grupos étnicos.

A atribuição da suscetibilidade à doença por genes HLA é complicada pelo fato de que determinados alelos de diferentes genes polimórficos são combinados em haplótipos do HLA em frequências mais altas do que o esperado pelo acaso. Este fenômeno de associação alélica preferencial é chamado de **desequilíbrio de ligação (DL)**. Um haplótipo com um forte desequilíbrio de ligação, pouco comum, inclui os alelos *HLA-A\*01*, *HLA-B\*08*, *HLA-DQ2* e o *HLA-DQ3* e está associado a muitas doenças autoimunes proeminentes, incluindo diabetes tipo 1, LES e miastenia grave. Para os geneticistas, o problema com o desequilíbrio de ligação é que não é possível separar as contribuições individuais dos alelos ligados à suscetibilidade à doença. Por exemplo, tem sido complicado para o diabetes tipo 1 distinguir as contribuições do HLA-DQ e do HLA-DR. Uma abordagem que ajudou foi compa-

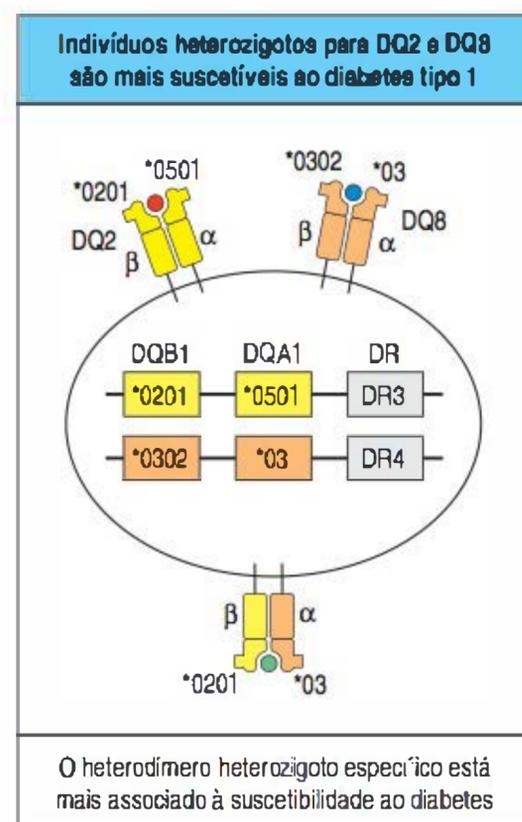
rar populações de diferentes etnias onde há conjuntos distintos de haplótipos com diferentes padrões de desequilíbrio de ligação. O haplótipo *HLA-A\*01, HLA-B\*08, HLA-DQ2* e *HLA-DQ3* (o assim chamado haplótipo 8.1) é característico das populações do norte da Europa e aumenta em frequência nas populações que vivem nas proximidades do Polo Norte. Nas populações asiáticas e africanas, muitos destes mesmos alelos estão presentes, mas em diferentes haplótipos. Assim, a análise da associação à doença nessas populações permite uma avaliação independente de como o HLA-DQ2 ou o HLA-DR3 estão associados à suscetibilidade ao diabetes tipo 1. A resposta foi o HLA-DQ2.

As doenças autoimunes são mais prevalentes em caucasianos do que em outras populações, sendo parte devido aos efeitos do haplótipo 8.1. Apesar destas desvantagens, este haplótipo está presente em mais de 10 milhões de europeus e está bem representado nas populações brancas de outros continentes. Isto ilustra um ponto geral em que a maioria das pessoas que possuem um tipo de HLA associado a uma doença nunca irá sofrer da doença autoimune associada àquele tipo de HLA. Porém, nem todos os pacientes que desenvolvem uma doença associada ao HLA possuem o tipo de HLA que está correlacionado com a suscetibilidade a essa doença. Assim, as associações dos alelos comuns do HLA às doenças autoimunes não significam alelos "bons" ou alelos "ruins", como ocorre nas doenças genéticas, como a APECED. Mesmo para a mais forte associação do tipo do HLA com uma doença, a do HLA-B27 com a espondilite anquilosante, somente 2% das pessoas que possuem o HLA-B27 desenvolvem a doença e, ao contrário, 2% dos pacientes com a doença clinicamente definida não possuem o HLA-B27. As evidências para a contribuição de outros fatores genéticos é o fato de que 75% dos pacientes são homens (ver Figura 13.18) e, mesmo nas famílias com história de espondilite anquilosante, somente 20% dos indivíduos que expressam ao HLA-B27 desenvolvem a doença.

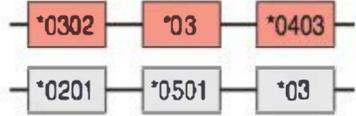
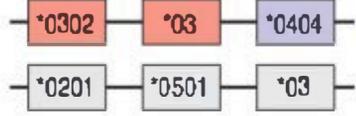
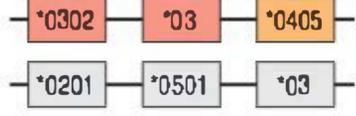
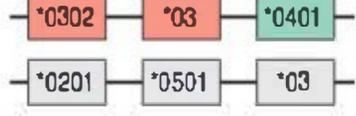
### 13-18 Diferentes combinações dos alótipos do HLA de classe II conferem suscetibilidade e resistência ao diabetes

Para ilustrar a dificuldade em determinar as bases genéticas e moleculares da suscetibilidade a doenças autoimunes, veremos em detalhe a associação das isoformas de proteínas do HLA-DQ e HLA-DR ao diabetes tipo 1. Entre as duas, os efeitos devidos ao HLA-DQ são mais fortes, mas há uma forte influência dos genes *HLA-DR* ligados. Diversos alótipos do HLA-DQ possuem associações ao diabetes tipo 1, ao passo que a influência do HLA-DR é limitada ao HLA-DR4. Vimos no Capítulo 5 que as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do HLA-DQ são polimórficas e codificadas por genes vizinhos. Assim, em indivíduos heterozigotos, as moléculas HLA-DQ podem, em teoria, ser formadas pela combinação de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  codificadas pelo mesmo haplótipo e/ou por uma cadeia  $\alpha$  de um haplótipo e uma cadeia  $\beta$  de outro. Entretanto, na prática, há uma associação preferencial por cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  codificadas pelo mesmo haplótipo e apenas uma quantidade muito pequena de proteínas é produzida pela combinação de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de diferentes haplótipos. Por isso, na denominação dos alótipos, HLA-DQ, por exemplo, HLA-DQ2 refere-se especificamente à moléculas proteica heterodimérica formada pela combinação de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  codificadas pelo mesmo haplótipo.

Os haplótipos do HLA caucasianos comuns que codificam tanto o alótipo HLA-DQ2 como o HLA-DQ8 conferem suscetibilidade ao diabetes tipo 1. Entretanto, indivíduos heterozigotos que possuem tanto os haplótipos HLA-DQ2 como o HLA-DQ8 são muito mais suscetíveis a doença do que aqueles que possuem apenas um dos dois haplótipos. Esta suscetibilidade aumentada é devido a um novo heterodímero HLA-DQ, que é reunido somente em indivíduos heterozigotos e consiste na cadeia  $\alpha$  do HLA-DQ8, *DQA1\*03*, associada à cadeia  $\beta$  do HLA-DQ2, *DQB1\*0201* (Figura 13.25). Nos europeus do norte, a combinação das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  nunca é codificada pelo mesmo haplótipo e, assim, só pode ser produzida em heterozigotos. No entanto, haplótipos contendo ambos os alelos de suscetibilidade podem estar presentes nos africanos e, da mesma forma, conferem susceti-



**Figura 13.25** Determinados indivíduos heterozigotos para o HLA são mais suscetíveis ao diabetes do que os indivíduos homozigotos. A pessoa mostrada aqui tem dois haplótipos do HLA que estão independentemente associados à suscetibilidade ao diabetes tipo 1. O haplótipo *DR3* contém genes *DQ* que codificam a cadeia *DQα\*0501* e a cadeia *DQβ\*0201*, o haplótipo *DR4* contém genes que codificam a cadeia *DQα\*03* e a cadeia *DQβ\*0302*. As duas cadeias  $\alpha$  e as duas cadeias  $\beta$  produzidas nas células desta pessoa podem se associar em diferentes combinações para formar quatro isoformas DQ diferentes, das quais três (apresentadas na figura) estão associadas à suscetibilidade ao diabetes. O heterodímero DQ, que está associado a uma maior suscetibilidade, é o que constitui a cadeia *DQα\*03* produzida pelo haplótipo *DR4* e a cadeia *DQβ\*0201* produzida pelo haplótipo *DR3*. Este heterodímero pode ser produzido apenas nos indivíduos heterozigotos *DR3/DR4*, ao passo que os dois heterodímeros, com associação mais fraca à doença, também são produzidos por indivíduos homozigotos: heterodímeros das cadeias *DQα\*0501* e *DQβ\*0201* (chamada de molécula DQ2), no haplótipo *DR3* homozigotos, e heterodímeros de cadeias *DQα\*03* e *DQβ\*0302* (chamada de molécula DQ8), no haplótipo homozigoto *DR4*. O heterozigoto é, portanto, mais suscetível à doença do que qualquer um dos homozigotos. Como regra geral, a heterozigosidade confere maior adaptabilidade do que a homozigosidade, mas, nesta situação, o inverso é verdadeiro.

Risco	Locus do HLA			Posição do aminoácido na cadeia DRβ			
	DQB1	DQA1	DRB1	67	71	74	86
Protetor				L	R	E	V
Moderado				L	R	A	V
Alto				L	R	A	G
Alto				L	K	A	G

**Figura 13.26** Os subtipos *DRB1\*04* modificam a suscetibilidade ao diabetes tipo 1 conferida pelo heterodímero *DQα\*03:DQβ\*0201*. O quadro mais à esquerda mostra o risco de diabetes tipo 1 para os indivíduos que possuem a combinação dos haplótipos mostrados na coluna ao lado. Todos estes indivíduos são heterozigotos para os haplótipos *DR3* e *DR4* e produzem o heterodímero *DQα\*03:DQβ\*0201*, que confere suscetibilidade ao diabetes tipo 1 (ver Figura 13.25). A única diferença que distingue estes indivíduos é que eles

possuem diferentes alelos *DRB1\*04*, como indicado pelas cores diferentes das caixas. As substituições de aminoácidos que distinguem as diferentes cadeias *DRβ\*04* são apresentadas na coluna da direita. O resíduo de aminoácido mais comum em cada posição é mostrado em cinza; o menos comum, é destacado em vermelho. Os diferentes heterodímeros HLA-DR, formados pela associação de quatro cadeias *DRα\*04* à cadeia invariável *DRα*, têm efeitos profundos na suscetibilidade a doenças associadas ao heterodímero *DQα\*03:DQβ\*0201*.

bilidade ao diabetes tipo 1. Os alótipos HLA-DQ4 e HLA-DQ9 também conferem suscetibilidade ao diabetes tipo 1, mas seus efeitos são mais fracos do que aqueles do HLA-DQ2 ou do HLA-DQ8.

A suscetibilidade associada ao heterodímero *DQA1\*03:DAB1\*0201* é fortemente influenciada pela presença do alótipo HLA-DR4, que está em desequilíbrio de ligação com o DQ8. Para o HLA-DR, somente a cadeia β é polimórfica, o que simplifica sua associação com doenças em comparação com o HLA-DQ. O alótipo HLA-DR4 consiste em múltiplos subtipos que diferem um do outro pela substituição de poucos aminoácidos na cadeia β. Como pode ser visto na Figura 13.26, a substituição de um único aminoácido pode determinar se o subtipo *DRB1\*04* confere suscetibilidade ou proteção ao diabetes tipo 1. Nas populações caucasianas, o DQ8 (*DQB1\*0302, DQA1\*03*) aparece como um forte fator de suscetibilidade, porque está em desequilíbrio de ligação com subtipos DR4 que favorecem a suscetibilidade, já na população chinesa, está fracamente associado à suscetibilidade à doença, porque está em desequilíbrio de ligação com os subtipos DR4, favorecendo a resistência.

O alótipo HLA-DQ6 confere forte resistência ao diabetes tipo 1. Em indivíduos heterozigotos que possuem o HLA-DQ6 combinado com um tipo de HLA-DQ que confere suscetibilidade, a proteção fornecida pelo HLA-DQ6 é dominante. Em consequência, as pessoas que possuem o HLA-DQ6 raramente tem diabetes tipo 1. Este tipo de dominância ainda não foi descrita para outras doenças autoimunes.

Esta pode ser uma característica única da autoimunidade ao diabetes tipo 1 ou pode refletir o fato de que esta é a doença autoimune mais intensamente estudada e é a única para a qual esse nível de complexidade tem sido reconhecida e verificada. O HLA-DQ7 também está associado a uma baixa resistência, que nos heterozigotos não é dominante sobre alótipos de suscetibilidade.

Por meio da combinação de haplótipos maternos e paternos do locus do HLA-DQ e HLA-DR, uma diversidade de genótipos humana é produzida, os quais vão desde a resistência à suscetibilidade em sua contribuição para a predisposição genética ao diabetes tipo 1.

### 13-19 A autoimunidade é iniciada por alótipos do HLA associados a doenças que apresentam antígenos para células T autoimunes

A autoimunidade requer a perda da tolerância das células T, o que implica que a resposta autoimune é iniciada por células T autorreativas estimuladas por complexos peptídeo:MHC específicos. Porque a autoimunidade é excepcional e a tolerância é a regra, é provável que, quando a tolerância é perdida, ela envolve apenas um ou alguns clones de células T autorreativas. Isso é consistente com a associação de doenças autoimunes a alótipos do HLA específicos, e isso levou à generalização de que células T autorreativas ativadas por peptídeos apresentados pelos alótipos do HLA associados às doenças iniciam a autoimunidade. O maior número de associações ao HLA de classe II é esperado, porque eles apresentam antígenos para as células T CD4, que são mais abundantes e mais frequentemente iniciadoras da resposta imune do que as células T CD8. Embora este modelo ainda não tenha sido provado conclusivamente para qualquer doença humana, o corpo de evidências circunstanciais e indiretas é convincente. Além disso, este princípio já foi provado em modelos animais de doenças autoimunes pela demonstração de que clones de células T com especificidade de autoantígeno bem definidos podem transferir a doença.

Quase todas as doenças associadas aos alótipos do HLA compreendem uma série de subtipos estruturalmente relacionados, diferindo em poucas substituições de aminoácidos. Não raro, um ou mais dos subtipos não estarão associadas à doença (Figura 13.27). Os alótipos HLA-DRB1\*0401, \*0404, \*0405 e \*0408 conferem predisposição genética à artrite reumatoide, ao passo que o alelo DRB1\*0402 não o faz e pode, até mesmo, conferir proteção. Entretanto, o HLA-DRB1\*0402 difere do HLA-DRB1\*0404 somente por substituições de aminoácidos nas posições 67, 70 e 71, essas diferenças introduzem cargas negativas que alteram o sítio de ligação do peptídeo. Tais correlações são consistentes com a função apresentadora de peptídeos sendo a base para a associação dos alótipos do HLA às doenças autoimunes.

Em pacientes com LES, o polimorfismo do HLA de classe II influencia a especificidade dos autoanticorpos produzidos, provavelmente por seus efeitos na resposta das células T auxiliares. A maior suscetibilidade ao LES está associada aos haplótipos HLA-DR3. Pacientes com estes haplótipos tendem a produzir anticorpos contra as proteínas de um pequeno complexo de ribonucleoproteína citoplasmática. Em contraste, pacientes com haplótipos HLA-DR2 produzem anticorpos contra o DNA de dupla fita e pacientes com haplótipos HLA-DR5 produzem anticorpos contra o complexo de ribonucleoproteínas nuclear conhecido como spliceossoma.

Embora a associação mais forte às doenças autoimunes seja a do HLA-B27 com a espondilite anquilosante, a causa dessa doença e a natureza da participação do HLA-B27 continuam um mistério. Embora as células T estejam implicadas no desenvolvimento desta doença inflamatória, acredita-se que elas não reconhecem peptídeos de autoantígenos apresentados pelo HLA-B27. Em comparação com os outros alótipos do HLA de classe I, a reunião intracelular de molécula HLA-B27 recém-sintetizada parece ineficiente e leva ao acúmulo de formas mal dobradas dentro e na superfície da célula. A possibilidade de que essas moléculas HLA-B27 anormais, que não possuem a microglobulina- $\beta_2$  e os peptídeos ligados, sejam a causa da doença, está sob investigação.

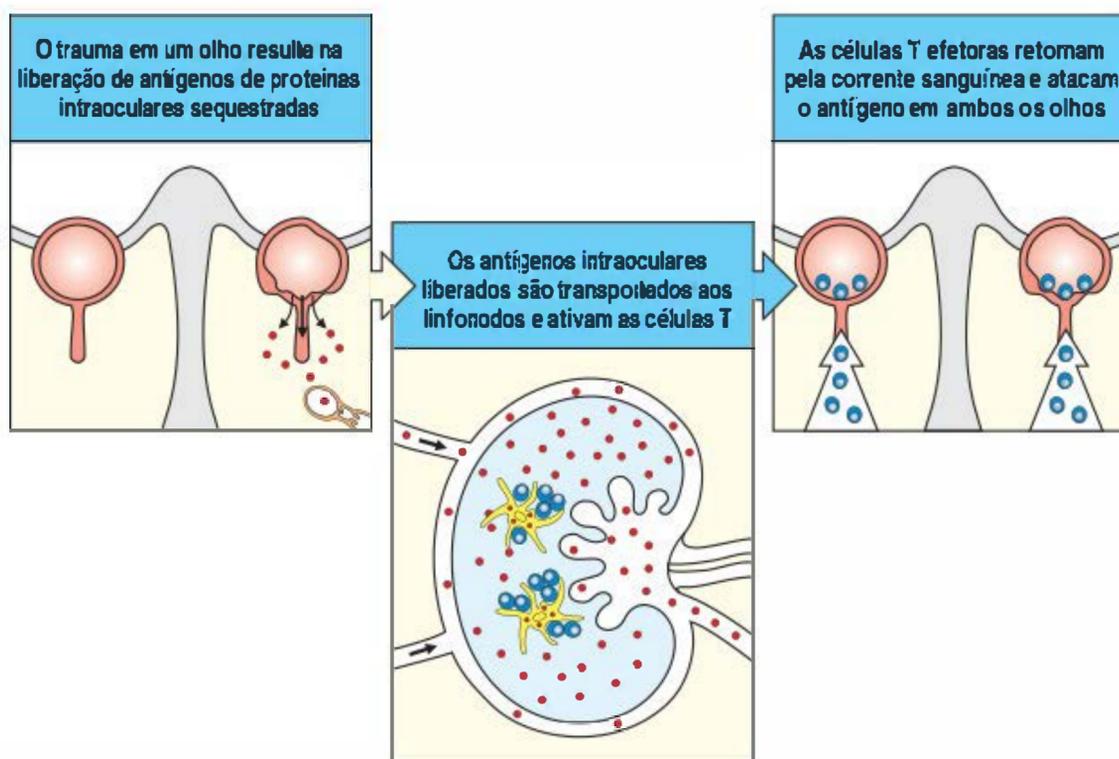
Alelo DRB1*04	Posição do aminoácido na cadeia DR $\beta$		
	67	70	71
*0401	L	Q	K
*0402	I	D	E
*0404	L	Q	R
*0405	L	Q	K
*0408	L	Q	R

**Figura 13.27** Resíduos básicos do sulco de ligação do peptídeo da cadeia DR $\beta$ \*04 são necessários para conferir suscetibilidade à artrite reumatoide. Com exceção do DRB1\*0402, todos os alelos DRB1\*04 apresentados estão associados à suscetibilidade à artrite reumatoide. O que distingue a cadeia DR $\beta$ \*0402 daquelas codificadas por outros alelos é um conjunto de substituições de aminoácidos nas posições 67, 70 e 71. Estas substituições mudam a carga dentro do sulco de ligação do peptídeo, removendo um resíduo (mostrado em azul) básico (positivamente carregado) e inserindo dois resíduos (mostrados em vermelho) ácidos (negativamente carregados).

### 13-20 Fatores ambientais não infecciosos influenciam o curso da doença autoimune

As seções anteriores mostraram como a interação de muitos polimorfismos gênicos funcionais diferentes determina a predisposição genética à doença autoimune. O fato de que os indivíduos predispostos desenvolvem a doença com uma frequência máxima de cerca de 20% também enfatiza a importância dos fatores ambientais na determinação de quem realmente irá desenvolver a doença. Uma ilustração simples da influência dos fatores ambientais é fornecida pela síndrome de Goodpasture, uma doença causada por autoanticorpos contra o colágeno tipo IV das membranas basais (ver Seção 13-3). Embora todos os pacientes sofram de glomerulonefrite, somente 40% deles desenvolvem hemorragia pulmonar. Os pacientes que desenvolvem lesão pulmonar são aqueles que habitualmente fumam cigarros. Em não fumantes, as membranas basais dos alvéolos pulmonares são inacessíveis aos anticorpos e não há deposição de anticorpos nem dano aos tecidos. Nos pulmões dos fumantes, em contraste, os alvéolos já estão danificados pela exposição contínua à fumaça do cigarro. Essa falta de integridade tecidual permite aos anticorpos circulantes o acesso às membranas basais, onde a deposição e a ativação do complemento rompem os vasos sanguíneos, causando hemorragia.

O trauma físico também pode fornecer ao sistema imune acesso a sítios anatômicos e a autoantígenos aos quais ele normalmente não é exposto. Um desses sítios imunologicamente privilegiados é a câmara anterior do olho, que contém proteínas especializadas envolvidas na visão. Quando um olho é rompido por um golpe, as proteínas oculares podem ser drenadas ao linfonodo local e ali induzir autoimunidade. Eventualmente, esta resposta causará cegueira no olho lesado. De modo surpreendente, a resposta imune também obtém acesso ao olho íntegro, podendo causar cegueira nele, a menos que o tratamento seja administrado. Essa condição é denominada **oftalmia simpática** (Figura 13.28). O fato de que ambos os olhos são atacados demonstra que o privilégio imunológico é devido a mecanismos que impedem a indução de uma resposta imune em vez de uma falta de acesso das células e moléculas efetoras após sua ativação. Para preservar a visão do paciente no olho íntegro, é necessário remover o olho lesado, impedindo a indução subsequente de autoimunidade. Os pacientes também recebem fármacos imunossupressores para interromper a resposta autoimune em curso. A oftalmia simpática ilustra que os tecidos saudáveis não necessitam estar envolvidos na iniciação da autoimunidade para tornarem-se vulneráveis ao ataque quando uma resposta da especificidade apropriada é iniciada em outro local. Um efeito similar parece importante no desenvolvimento da artrite reumatoide, como descrito na próxima seção.



**Figura 13.28** O trauma físico em um dos olhos inicia a autoimunidade que pode destruir a visão em ambos os olhos.

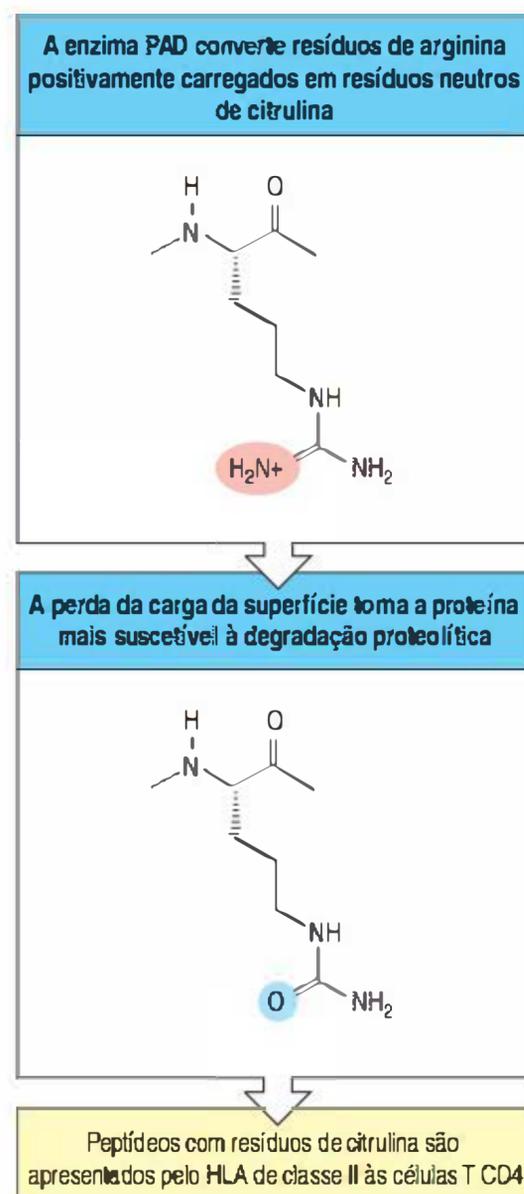
**Figura 13.29** A enzima peptil arginina desaminase converte os resíduos de arginina das proteínas dos tecidos em citrulina. Em tecidos estressados por feridas ou infecções, a atividade da peptil arginina desaminase (PAD) é induzida. Ao converter os resíduos de arginina em citrulina, a PAD desestabiliza as proteínas, tornando-as mais suscetíveis à degradação. Ela também introduz novos epítomos de células B e T nas proteínas dos tecidos, que podem estimular uma resposta autoimune.

### 13-21 Efeitos genéticos e ambientais se combinam para causar uma forma de artrite reumatoide

O reconhecimento do fator reumatoide como um complexo imune original levou à crença de que a artrite reumatoide é causada por autoanticorpos (ver Seção 13-11). Descobertas subsequentes sobre a associação com o DRB1\*04 (ver Seção 13-19) conduziram à teoria concorrente de que as células TCD4 efetoras provocam a doença. Estudos mais recentes mostraram que a resposta autoimune em alguns pacientes com artrite reumatoide é direcionada contra proteínas próprias e peptídeos próprios, nos quais os resíduos de arginina foram convertidos em resíduos de citrulina por enzimas induzíveis chamadas peptil-arginina desaminase (PADs) (Figura 13.29). Isso se assemelha ao mecanismo da doença celíaca, no qual a resposta imune é dirigida contra epítomos de proteínas alimentares nas quais a transglutaminase tecidual converte resíduos de glutamina em glutamato (ver Seção 12-23, p. 396). Em pacientes com artrite reumatoide que produzem anticorpos contra epítomos citrulinados, a associação com o DRB1\*04 é forte, mas em pacientes que não possuem esses anticorpos não há associação. Isto mostra que dois mecanismos imunológicos diferentes estão causando a doença diagnosticada como artrite reumatoide. Esta heterogeneidade poderia explicar a observação de que somente cerca de 50% dos pacientes com artrite reumatoide se beneficiam da terapia com anti-TNF- $\alpha$  ou anti-CD20.

As proteínas citrulinadas fornecem uma fonte de peptídeos antigênicos aos quais o repertório de células T não é tolerante. A apresentação de peptídeos próprios citrulinados pelas moléculas do MHC de classe II pode, portanto, ativar as células T para auxiliar qualquer célula B específica para a proteína própria citrulinada da qual o peptídeo estimulador da célula T foi derivado. As células B ativadas não precisam ser específicas para todos os epítomos citrulinados, porque as células T auxiliares específicas para um dos epítomos de uma proteína são capazes de fornecer auxílio às células B específicas para todos os outros epítomos da proteína. No contexto deste mecanismo, espera-se que o HLA-DRB1\*04 seja particularmente eficiente na apresentação de peptídeos citrulinados às células T. A citrulinização das proteínas tornam-nas mais suscetíveis à degradação proteolítica, o que também favorece sua habilidade em estimular a resposta autoimune.

Fumar é o principal fator ambiental associado à artrite reumatoide (Figura 13.30). Entretanto, seus efeitos são observados apenas em um subconjunto de pacientes que possuem anticorpos contra proteínas próprias citrulinadas. Assim, o fumo, o HLA-DRB1\*04 e a resposta imune contra as proteínas citrulinadas estão relacionados ao mesmo mecanismo causador da doença. Um modelo que está sendo avaliado é o do dano causado pelo fumo, que induz a expressão da PAD no trato respiratório e isso estimula a resposta autoimune contra proteínas próprias citrulinadas. Esta resposta imune não é imediatamente destinada a atacar as articulações, o que é consistente com a observação de que os anticorpos contra as proteínas próprias citrulinadas surgem anos antes de qualquer sintoma da artrite. As articulações são atacadas mais tarde, quando algum trauma independente, como um ferimento ou infecção, induz o estado inflamatório nas articulações e a ativação das PAD. Sob essas circunstâncias, os linfócitos efetores e de memória específicos para proteínas próprias citrulinadas entram nos tecidos das articulações inflamadas e respondem aos seus antígenos específicos. Ambas as ações, das células T efetoras e da deposição do complexo imune, irão exacerbar a inflamação e o desenvolvimento dos sintomas da artrite reumatoide.



### 13-22 Infecções são fatores ambientais que podem desencadear doenças autoimunes

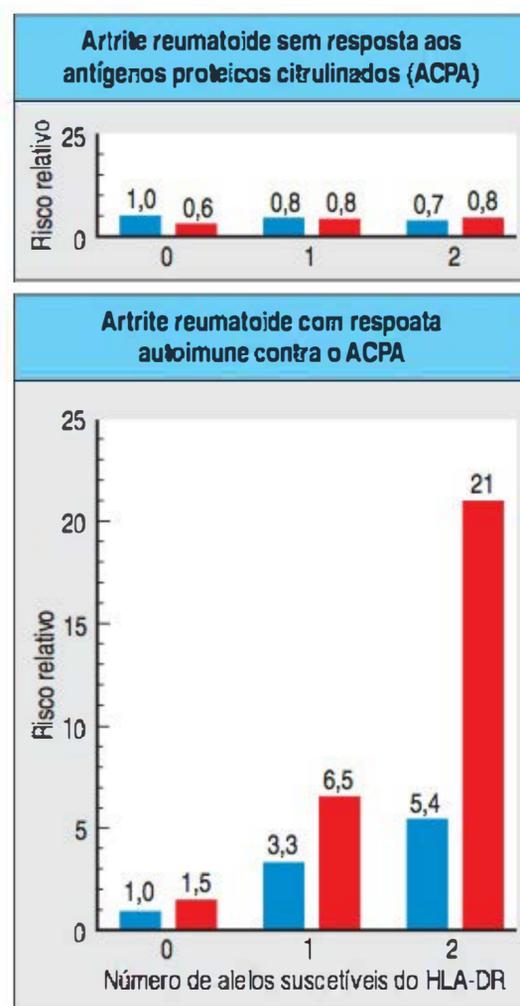
Na seção anterior, vimos como os danos teciduais, habitualmente causados pelo fumo e pela inalação de sua fumaça e vapores, são responsáveis pela resposta autoimune. De forma análoga, os patógenos também são fatores ambientais que causam inflamação e ruptura do tecido quando iniciam a infecção. Para quase todas as doenças autoimunes existem observações clínicas que sugerem que a autoimunidade é desencadeada por algum tipo de infecção e a resposta imune que ela provoca. Para determinadas doenças as evidências são convincentes, para outras são correlativas, circunstanciais ou reais.

Evidências experimentais de que a infecção é necessária para induzir a autoimunidade vêm de experiências dos imunologistas induzindo doenças autoimunes em animais pela injeção de tecidos, extratos de tecidos ou de autoantígenos purificados. A injeção destas preparações sozinhas não produz uma resposta autoimune. Entretanto, quando esses componentes próprios são misturados com produtos microbianos que induzem inflamação no local da injeção, a autoimunidade é produzida de forma confiável. Em modelos de doença autoimune espontânea, em que nenhuma manipulação dos animais é necessária para induzir a doença, a incidência e severidade da doença variam de acordo com as condições sob as quais os animais são mantidos e dos micro-organismos aos quais estão expostos, e em seres humanos, elas parecem ter efeitos semelhantes. A incidência das doenças autoimunes nas populações humanas aumenta com a riqueza financeira, com o desenvolvimento industrial e com as mudanças no estilo de vida.

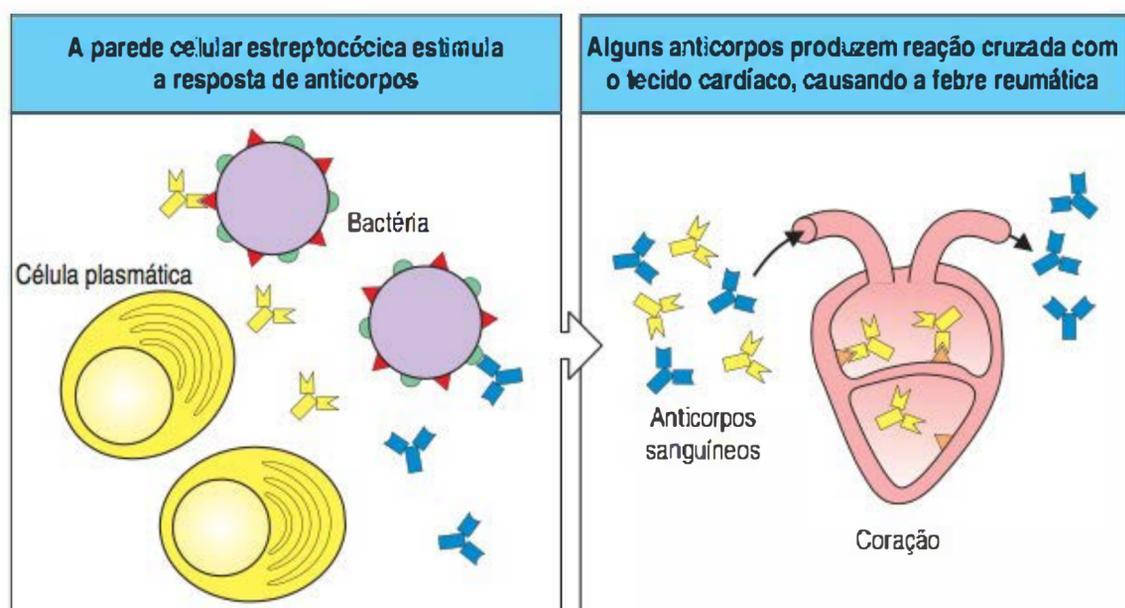
Um exemplo simples e bem definido de doença autoimune, que é um subproduto da resposta específica à infecção, é a **febre reumática**. Ela envolve a inflamação do coração, das articulações e dos rins, que pode ocorrer de 2 a 3 semanas após uma infecção da garganta com determinadas cepas de *Streptococcus pyogenes*. Para combater a infecção bacteriana, são produzidos anticorpos específicos para os componentes da parede celular de *S. pyogenes*. Alguns desses anticorpos fazem reação cruzada com epítomos presentes no coração, na circulação e no tecido renal humano. No momento da ligação com o coração, eles ativam o complemento e produzem uma infecção aguda e disseminada, a febre reumática que, às vezes, causa insuficiência cardíaca (Figura 13.31). Essa semelhança entre os antígenos do patógeno e do hospedeiro é denominada **mimetismo molecular**. Este exemplo mostra como as respostas imunes benéficas que controlam as infecções com sucesso podem inadvertidamente se tornar doenças autoimunes com risco de vida. A febre reumática é uma doença autoimune transitória. Devido à falta de auxílio das células T, os autoantígenos não podem continuar a estimular a síntese de anticorpos. Esta situação surge porque as células T CD4 que auxiliaram na resposta antibacteriana não são estimuladas pelos autoantígenos. A incidência da febre reumática diminuiu muito desde que as infecções estreptocócicas começaram a ser tratadas com antibióticos.

A natureza transitória da febre reumática enfatiza a necessidade das células T para a autoimunidade crônica que caracteriza a maioria das doenças autoimunes. A ativação das células T ocorre somente na presença de inflamação, que é instigada pela própria infecção. É, portanto, plausível que todas as reações autoimunes destrutivas tenham sua origem na infecção. Por exemplo, o golpe físico que danifica o olho e inicia a oftalmia simpática poderia certamente introduzir micro-organismos no olho, iniciando a inflamação necessária.

Embora ainda não tão bem estabelecidas como a febre reumática, as infecções bacterianas têm sido implicadas na síndrome de Reiter e na artrite reativa, duas das doenças artríticas associadas ao HLA-B27. Quando uma coorte de pessoas foi inadvertidamente infectada com a mesma cepa de bactérias que causa intoxicação alimentar, a frequência de doenças autoimunes posteriormente desenvolvida entre aqueles que expressavam o HLA-B27 no grupo infectado foi maior do que na população em geral. Essas evidências do envolvimento da infecção gastrointestinal na autoimunidade provêm de surtos de intoxicação alimentar entre passageiros de cru-



**Figura 13.30** Pacientes com artrite reumatoide formam dois grupos distintos. Quadro superior: o risco relativo de desenvolver artrite reumatoide em que não há nenhuma resposta autoimune aos antígenos das proteínas citrulinadas (ACPA) não se correlaciona com a presença de “susceptibilidade” dos alelos *HLA-DRB1\*04* ou com o fumo. As colunas vermelhas indicam os fumantes, e as colunas azuis, os não fumantes. Os números acima de cada coluna indicam o risco relativo da doença para aquele grupo. Quadro inferior: em contraste, o risco relativo do desenvolvimento de artrite reumatoide na qual é produzida uma resposta autoimune contra a ACPA tem aumentado pela presença dos alelos de susceptibilidade *HLA-DRB1\*04* e pelo tabagismo. Em maior risco estão os fumantes que possuem dois alelos de susceptibilidade *HLA-DRB1\*04* (ver Figura 13.27). Estes dados são de um grupo de pacientes suecos com artrite reumatoide. Dados cortesia de Lars Klareskog.



**Figura 13.31** Os anticorpos contra antígenos da parede celular estreptocócica fazem reação cruzada com antígenos do tecido cardíaco. A resposta imune às bactérias produz anticorpos contra vários epítopos da superfície celular bacteriana. Alguns desses anticorpos fazem reação cruzada com o coração (amarelo), enquanto outros não (azul). Um epítipo cardíaco (laranja) é estruturalmente similar, mas não idêntico, a um epítipo bacteriano (vermelho).

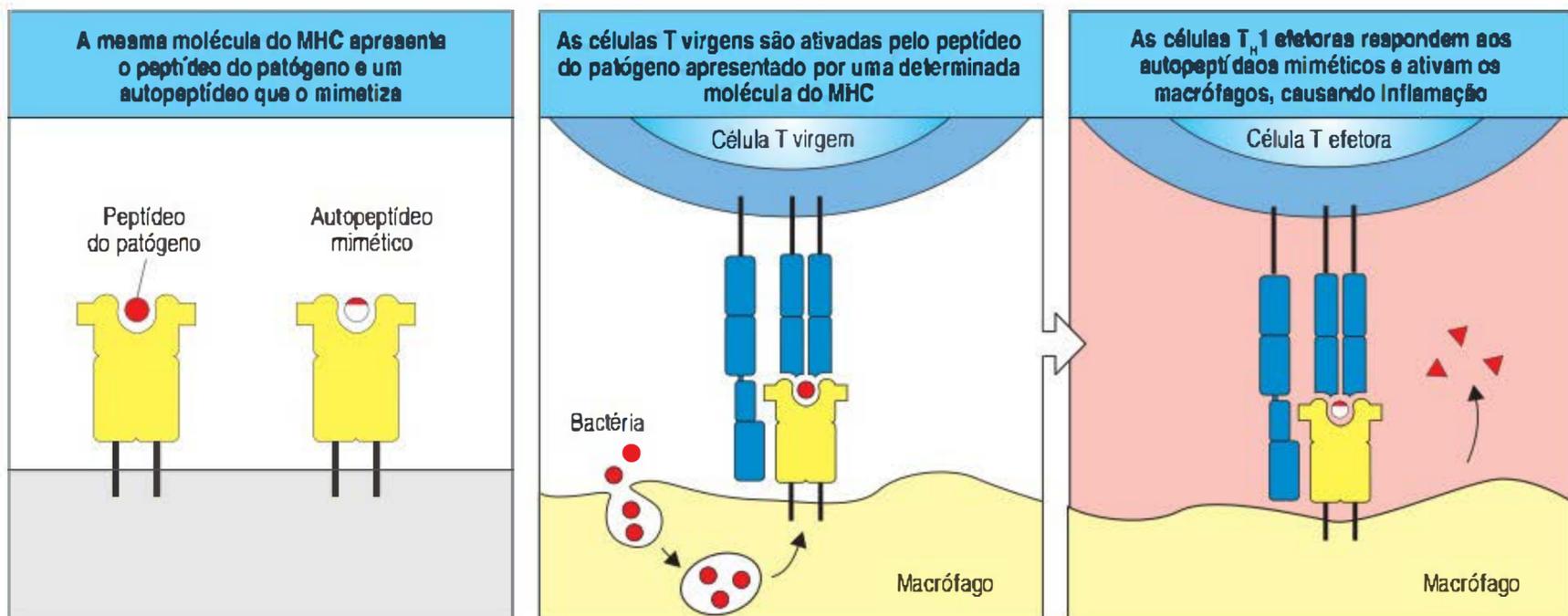
zeiros marítimos e entre policiais a serviço do controle de multidões. Ainda está em estudo uma grande coorte de imunologistas que foram intoxicados em um almoço durante uma conferência de verão, em 1990. O vírus coxsackie B, que infecta as células  $\beta$  do pâncreas, também tem sido implicado no desenvolvimento do diabetes tipo 1 (Figura 13.32). Também é possível que a candidíase seja um importante ativador da autoimunidade na APECED (veja Figura 13.20).

### 13-23 Células T autoimunes podem ser ativadas durante uma infecção de maneira específica ou inespecífica ao patógeno

Existem dois mecanismos distintos pelos quais a infecção pode quebrar a tolerância das células T e ativar as células T autorreativas. A primeira se aplica quando as células T autorreativas circulantes, que são anérgicas ou suprimidas através da atividade das células T reguladoras, se tornam ativadas no contexto de um estado inflamatório e das citocinas produzidas pela infecção. Neste mecanismo, o efeito da infecção não é específico para os antígenos do patógeno, mas é causado por uma perturbação

Associações de infecções com a autoimunidade		
Infecção	Associação ao HLA	Consequência
<i>Streptococcus</i> do grupo A	Desconhecido	Febre reumática (cardite, poliartite)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HLA-B27	Síndrome de Reiter (artrite)
<i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	HLA-B27	Artrite reativa
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HLA-DR2, DR4	Artrite crônica na doença de Lyme
Vírus Coxsackie A, Vírus Coxsackie B, Echovírus, Rubéola	HLA-DQ2, HLA-DQ8 DR4	Diabetes tipo 1

**Figura 13.32** Infecções associadas ao início da autoimunidade.



**Figura 13.33** A autoimunidade pode ser causada por peptídeos próprios, que mimetizam os peptídeos derivados do patógeno e estimulam a resposta de células T. O primeiro quadro mostra a mesma molécula do MHC apresentando dois peptídeos diferentes: um do patógeno, e um próprio, que o mimetiza. O segundo quadro mostra uma célula T CD4 virgem sendo ativada por um peptídeo do patógeno. Essa célula T<sub>H</sub>1 CD4 ativada pode então ativar um macrófago apresentando o peptídeo próprio mimético, como mostrado no terceiro quadro, iniciando assim uma reação inflamatória.

inespecífica do balanço regulatório entre as populações de células T que normalmente mantêm a tolerância periférica aos antígenos próprios.

O segundo mecanismo é específico ao antígeno e é baseado na reatividade cruzada das células T. Na febre reumática, os anticorpos produzidos contra o patógeno fazem reação cruzada com os antígenos próprios. Os receptores das células T também podem fazer reação cruzada com diferentes antígenos. A reatividade cruzada das células T é frequentemente encontrada em experimentos nos quais peptídeos com sequências relacionadas são ligados no mesmo alótipo do MHC, ou onde o mesmo peptídeo é ligado a um alótipo do MHC muito similar. As reatividades cruzadas também são encontradas para os complexos nos quais nem os peptídeos, nem os alótipos do MHC estão estreitamente relacionados. Como todos os antígenos reconhecidos pelas células T encaixam-se com a estrutura comum de um peptídeo ligado a uma molécula do MHC, as células T são intrinsecamente mais reativas do que as células B, cujos antígenos não estão sujeitos a essa limitação estrutural. Na verdade, o processo de desenvolvimento da seleção positiva, seleção negativa, e a ativação das células T são todos baseados na reatividade cruzada inerente aos receptores das células T.

A necessidade de uma resposta das células T, a fim de produzir a autoimunidade persistente, e a inerente reatividade cruzada dos receptores de células T têm reforçado a crença de que as doenças autoimunes crônicas são causadas por células T autorreativas que surgem durante o combate a uma infecção. Durante uma infecção, cada clone de células T é ativado por um peptídeo derivado do patógeno ligado ao alótipo MHC que selecionou positivamente o clone de células T. Nas células virgens, todos estes clones eram tolerantes aos complexos de peptídeos próprios e alótipos do MHC aos quais eram expostos. No entanto, uma vez ativadas, as células T efetoras podem responder a outros complexos peptídeo:MHC que se ligam com afinidade mais baixa do que a necessária para ativação. Assim, as células T ativadas por um peptídeo derivado do patógeno têm potencial para atacar as células que apresentam complexos peptídeo:MHC que fazem reação cruzada com o antígeno (Figura 13.33). Este é o modelo de mimetismo molecular aplicado aos antígenos das células T. As sequências das proteínas humanas e das proteínas derivadas dos patógenos revelam muitos epítopos de células T potenciais que poderiam apresentar este mimetismo.

As células T ativadas têm acesso à maioria dos tecidos do organismo, enquanto que as células T virgens são restritas ao sangue, aos tecidos linfoides secundários e à linfa. Dentro dos tecidos, as células T ativadas por patógenos irão encontrar os complexos peptídeo próprio:MHC específicos do tecido, que não participaram da seleção positiva, da seleção negativa, ou da indução de tolerância periférica. Alguns desses complexos podem se ligar aos receptores das células T, com afinidades ainda maiores que a do antígeno ativador.

Quando o tecido torna-se inflamado, algumas células são induzidas a aumentar a expressão das moléculas do MHC de classe I e de classe II. Essas mudanças, com o aumento do número de diferentes peptídeos antigênicos apresentados por uma célula e sua densidade na superfície celular, podem levar a interações com clones de células T que não eram sensíveis a níveis mais baixos de apresentação de antígeno. A maior mudança ocorre quando a citocina inflamatória IFN- $\gamma$  induz a expressão do MHC de classe II nas células que normalmente não expressam essas moléculas do MHC. Tais células incluem as células da tireoide, células  $\beta$  pancreáticas, astrócitos e micróglia visivelmente presentes nos tecidos-alvo da autoimunidade mediada por células T. Embora a expressão induzida do MHC de classe II na ausência de moléculas coestimuladoras seja insuficiente para ativar as células T virgens, ela fornece um novo alvo potencial para as células T ativadas por outros meios (Figura 13.34).

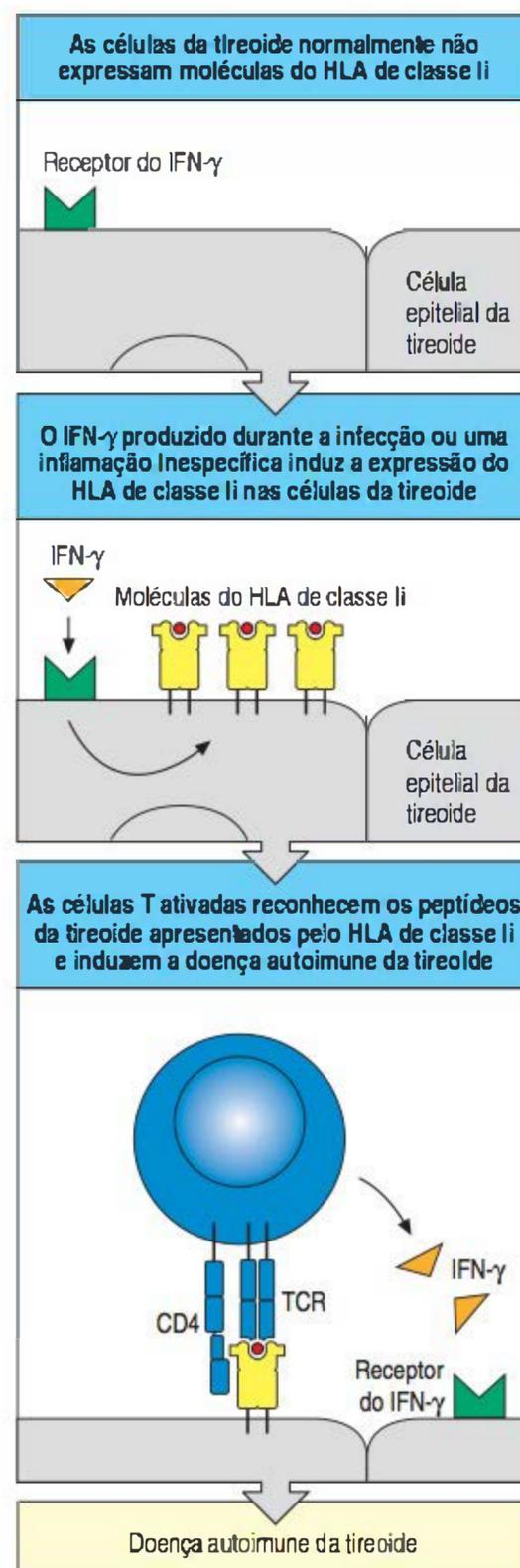
Durante uma infecção, as células dendríticas são capazes de capturar e apresentar proteínas específicas do tecido provenientes de células infectadas, apoptóticas ou mortas. As células T autoimunes virgens podem então ser estimuladas pelas células apresentadoras de antígeno profissionais, que quando transformadas em células T efetoras ativadas serão capazes de entrar para os tecidos infectados e atacar diretamente as células saudáveis que estão produzindo as proteínas específicas desse tecido.

### 13-24 Durante o curso da doença autoimune, a especificidade da resposta autoimune é ampliada

O **pênfigo vulgar** e a variante mais amena **pênfigo foliáceo** são condições caracterizadas por bolhas na pele. Elas são causadas por autoanticorpos específicos para as desmogleínas, que são moléculas de adesão presentes nas junções celulares (os desmossomas) que ligam os queratinócitos da pele fortemente uns aos outros. Para determinadas comunidades originárias do Brasil rural, a predisposição genética e fatores ambientais tornam o pênfigo foliáceo endêmico, com até 1 a cada 30 pessoas sendo afetadas. Estudos de longo prazo sobre a resposta de autoanticorpos nestas pessoas demonstraram que ele evolui de maneira correlacional com a progressão clínica da doença. A porção extracelular (EC) da desmogleína compreende quatro domínios estruturalmente similares chamados de EC1-EC4, e um quinto domínio, o EC5, que é estruturalmente muito diferente. Os autoanticorpos presentes antes do início da doença são específicos para epítomos do domínio EC5, que está mais próximo da membrana celular. Esses anticorpos não se ligam à desmogleína da superfície celular, nem transferem a doença quando injetados em camundongos. Com o início da doença, anticorpos específicos para os domínios EC1 e EC2 são detectáveis (Figura 13.35). Estas IgGs se ligam à desmogleína da superfície celular, e quando são injetadas em camundongos, provocam a doença. O processo pelo qual a resposta imune inicialmente tem como alvo epítomos em uma região de uma molécula antigênica e então progride para outro epítomo, de outra região de uma mesma molécula, mas que não faz reação cruzada, é chamado de **propagação intramolecular de epítomos**. A resposta antidesmogleína no pênfigo foliáceo é um exemplo da generalização intramolecular dos epítomos de células B. Nesta doença, somente com epítomos generalizados que os anticorpos causadores da doença são produzidos.

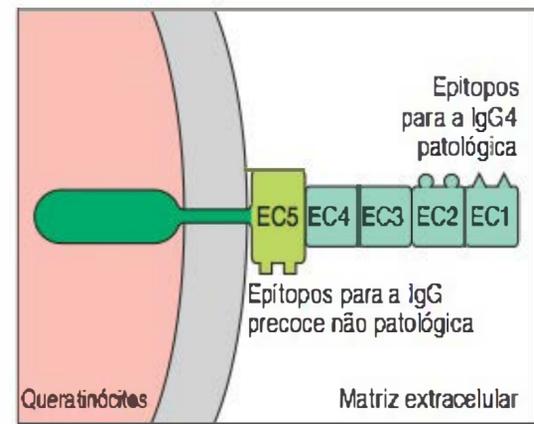
Epítomo generalizado intramolecular também ocorre para a resposta das células T na autoimunidade. Os epítomos de células T para os quais a resposta se dissemina são, frequentemente, aqueles para os quais o sistema imune não é tolerante, porque esses autopeptídeos não são normalmente apresentados por moléculas do MHC em níveis suficientes. Esses epítomos são chamados **epítomos crípticos**, pois, normalmente, estão escondidos do sistema imune e somente são expostos sob condições de infecção ou inflamação.

O epítomo generalizado também pode envolver epítomos de proteínas diferentes, quando elas são parte de um complexo macromolecular ou derivam do mesmo tipo celular. Este é chamado de **epítomo generalizado intermolecular**. Complexos macromoleculares facilitam os epítomos generalizados no LES, uma doença onde muitos autoanticorpos diferentes são produzidos contra os componentes das partículas de nucleoproteínas intracelulares. O evento que dá início a uma resposta autoimune é a perda de tolerância pelas células T e a ativação de um clone de células T autorre-

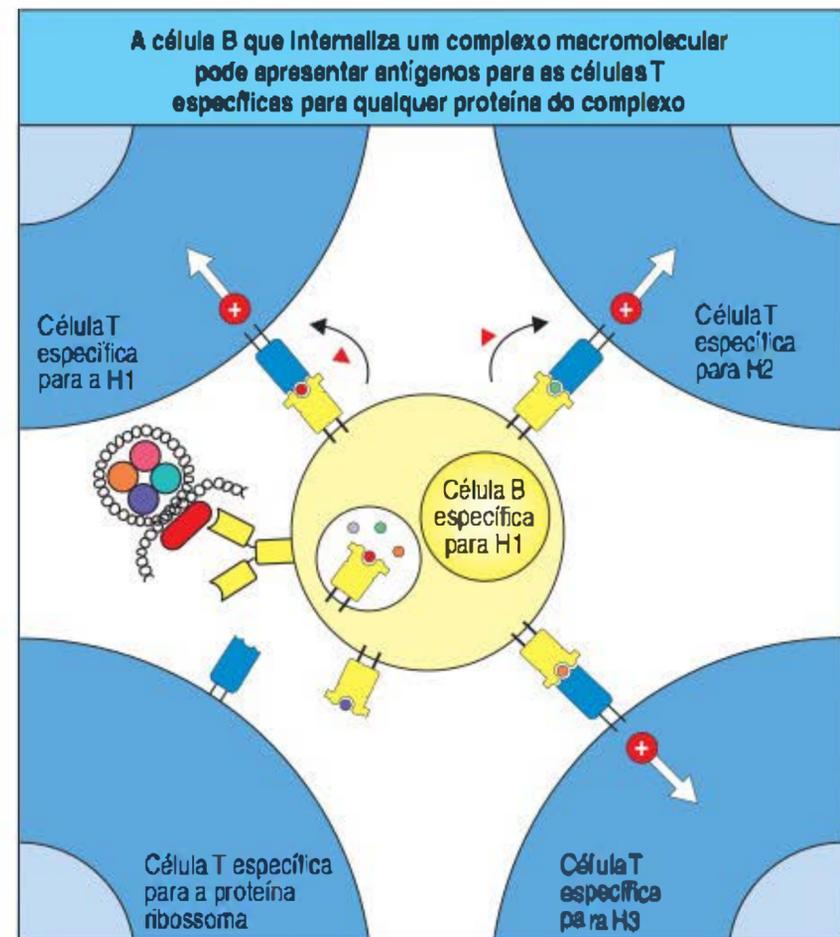
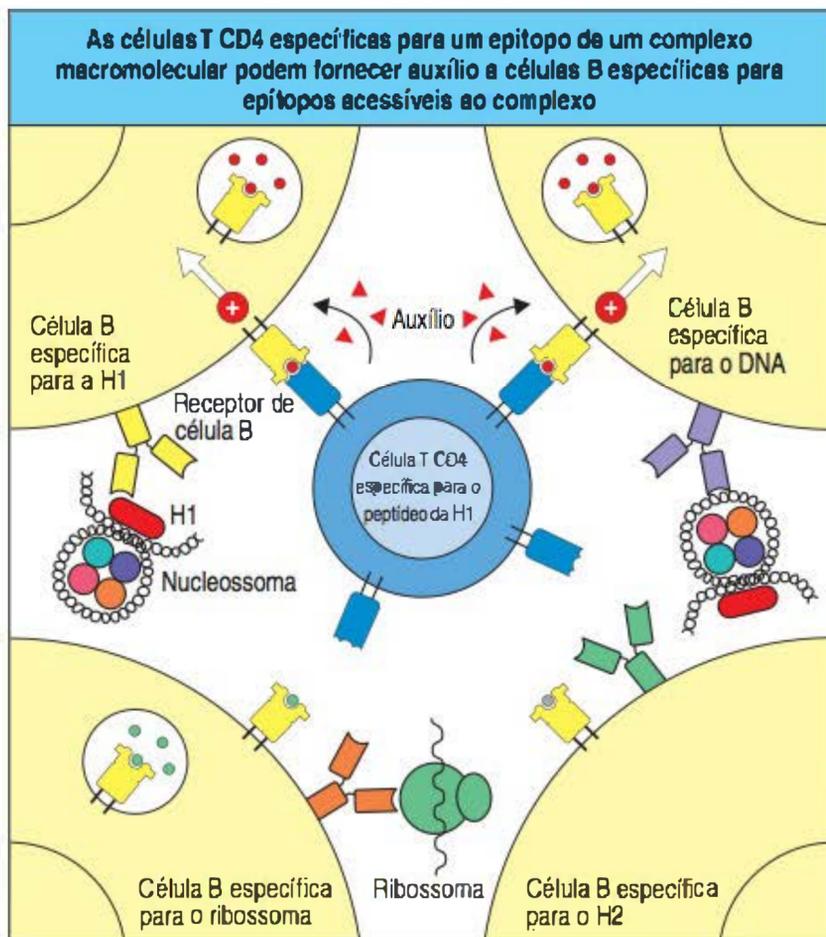


**Figura 13.34** A indução da expressão do HLA de classe II nas células dos tecidos facilita a autoimunidade. As células epiteliais da tireoide normalmente não expressam moléculas do HLA de classe II (quadro superior). Elas são induzidas a fazê-lo pelo IFN- $\gamma$  (quadro central). Então, elas são capazes de apresentar peptídeos da tireoide para ativar as células T específicas, que irão induzir a doença autoimune da tireoide (quadro inferior). O IFN- $\gamma$  produzido pelas células T ativadas amplifica ainda mais a expressão do HLA e a apresentação do antígeno.

**Figura 13.35 O envolvimento progressivo dos epítomos da desmogleína no pênfigo foliáceo.** Esta doença de bolhas na pele é causada por anticorpos que se ligam à desmogleína, uma molécula de adesão das junções celulares que mantém os queratinócitos unidos. Quando a resposta imune das células B inicia, anticorpos inofensivos são produzidos contra o domínio extracelular da molécula de desmogleína mais próximo da superfície dos queratinócitos (o domínio EC5). Com o tempo, a resposta se dissemina e os anticorpos são produzidos contra os domínios extracelulares EC 1 e EC2. Estes anticorpos causam a doença e são do isotipo IG4.



ativas que é específico para um peptídeo derivado do complexo de nucleoproteínas. As células deste clone de células T podem ativar as células B específicas para muitos epítomos diferentes da superfície do complexo, sendo que a única exigência é que o receptor de células B possa ligar e internalizar o complexo e apresentar o peptídeo específico para a célula T (Figura 13.36, quadro à esquerda). Este mecanismo ainda



**Figura 13.36 No lúpus eritematoso sistêmico (LES), a resposta imune é ampliada em uma forma antígeno-específica.** Em pacientes com LES, uma resposta imune mais abrangente é sempre produzida contra antígenos de nucleoproteínas, como os nucleossomas, que consistem em histonas e DNA e são liberados pelas células que morrem ou que estão se desintegrando. O quadro à esquerda mostra como o surgimento de um único clone de células T CD4 autorreativas pode levar a uma resposta diversa da célula B contra os componentes do nucleossoma. A célula T no centro é específica para um peptídeo específico (vermelho) da histona H1 de ligação, que está presente na superfície do nucleossoma. Na parte superior, as células B são específicas para epítomos da superfície do nucleossoma, na H1 e no DNA, respectivamente, e, portanto, se ligam e endocitam os nucleossomas intactos, processam seus componentes e apresentam o peptídeo H1 para a célula T auxiliar. Assim como as células B podem ser ativadas para produzir anticorpos, que, no caso das células B específicas para o DNA, serão anticorpos anti-DNA. As células B do quadro direito inferior são específicas para um epítopo da histona H2, que está escondido dentro do

nucleossoma intacto e é, portanto, inacessível aos receptores das células B. Essas células B não se ligam ao nucleossoma e não são ativadas pela célula T auxiliar específica para a H1. A célula B específica para outro tipo de partícula de nucleoproteína, o ribossoma (que é composto por RNA e proteínas ribossomais específicas), não irá se ligar ao nucleossoma (quadro inferior esquerdo) e não será ativada pelas células T. Na realidade, neste momento, a célula T interage com uma célula B, mas diferentes membros de um mesmo clone de células T podem interagir com células B de diferentes especificidades. O quadro à direita mostra a ampliação da resposta das células T ao nucleossoma. A célula B específica para a H1, no centro, processou um nucleossoma intacto e apresenta uma variedade de antígenos peptídicos derivados de nucleossomas nas suas moléculas do MHC de classe II. Esta célula B pode ativar uma célula T específica para qualquer um destes antígenos peptídicos, que irá incluir aqueles das histonas internas H2, H3 e H4, bem como os da H1. As células B específicas para a H1 não irão ativar as células T específicas para os peptídeos antigênicos dos ribossomas, porque os ribossomas não contêm histonas.

permite que as células T respondam aos epítomos dos peptídeos para ativar as células B a produzir anticorpos de alta afinidade contra ácidos nucleicos, macromoléculas que não podem ser reconhecidas pelas células T. Uma vez ativadas, as células B irão ampliar a resposta das células T, porque elas apresentam peptídeos derivados de todas as proteínas do complexo de nucleoproteínas e, portanto, irão ativar outros clones de células T específicas para aqueles peptídeos. Esta ativação é obtida por meio de interações cognatas entre as células B e as células T (Figura 13.36, quadro à direita), ou pela ligação do anticorpo ao complexo de nucleoproteínas que irá facilitar sua captura, processamento e apresentação do peptídeo resultante pelos macrófagos ou células dendríticas.

### 13-25 A senescência das populações de células T pode contribuir para a autoimunidade

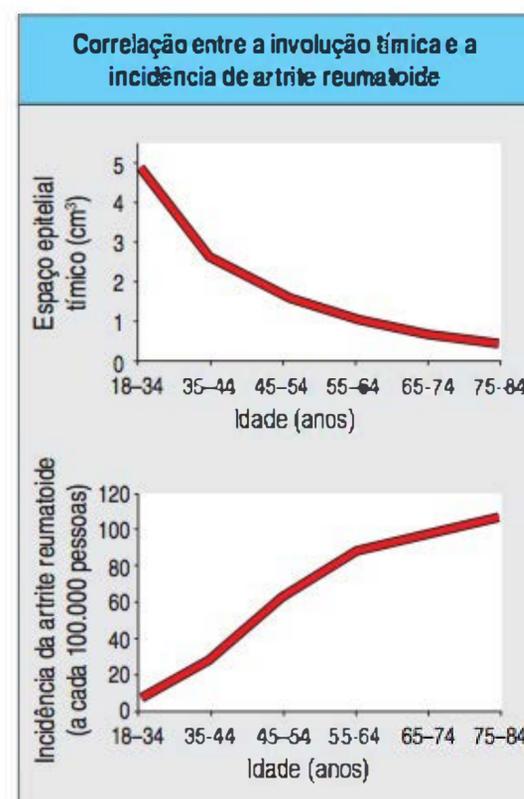
A manutenção da tolerância das células T ao próprio é essencial para impedir a doença autoimune. Uma questão importante e ainda sem resposta é como isto é afetado pela involução gradual do timo como órgão de produção de novas células T virgens. A involução do timo humano inicia logo após o nascimento. Embora o tamanho do órgão permaneça constante, há uma degradação constante na fração do tecido dedicada à produção de células T virgens, que é inicialmente substituído por tecido contendo células T maduras e, posteriormente, por gordura. Por volta dos 50 anos, a capacidade de produzir novas células T é reduzida para 20%, e por volta dos 70 anos, praticamente desaparece (ver Figura 7.4, p. 189). Pela sua natureza, as populações de células T são dinâmicas: a sobrevivência das células T exige que elas se dividam periodicamente, e é estimado que cerca de 1% das células T do organismo são substituídas a cada dia. Quando o timo não pode mais satisfazer a necessidade de células T virgens, o sistema imune compensa pela expansão das populações de clones de células T existentes e pela alteração das propriedades de algumas células T de modo que elas se tornem menos suscetíveis à apoptose. As características deste último tipo de células T são a ausência de CD28 e a expressão dos receptores KIR e de outros que são, geralmente, mais associados às células NK.

A artrite reumatoide geralmente está associada a indivíduos com 50 anos ou mais. A incidência da doença tem uma correlação negativa com a função do timo. A doença aumenta em frequência com a idade, enquanto que a função do timo diminui (Figura 13.37). As células T dos pacientes com artrite reumatoide possuem receptores de antígeno que possuem cerca de um décimo da diversidade daqueles das pessoas saudáveis de mesma idade. No sangue e nas articulações afetadas, podem ser encontrados grandes clones expandidos de células T CD4 autorreativas que não possuem o CD28 e que expressam os receptores de células NK, principalmente o receptor de ativação KIR2DS2. Embora estas células sejam insensíveis à coestimulação, elas não são anérgicas e podem ser ativadas pelo KIR2DS2 para produzir grandes quantidades de IFN- $\gamma$ . Estas células T CD4 altamente inflamatórias estão implicadas a contribuir para a artrite reumatoide. Portanto, em pacientes com artrite reumatoide, as populações de células T parecem ter envelhecido prematuramente.

### 13-26 Será que o atual aumento de hipersensibilidade e das doenças autoimunes tem uma causa comum?

Assim como as doenças alérgicas, a incidência das doenças autoimunes está aumentando nos países mais ricos, a ponto de causar uma preocupação generalizada. Em ambos os tipos de doenças, o sistema imune trabalha de maneira contraproducente, e os mecanismos causadores da doença são os mesmos que os usados para controlar os patógenos. A hipótese da higiene foi inicialmente concebida para explicar o aumento das alergias, mas também pode contribuir para o aumento da autoimunidade.

A proposição essencial é que as modernas práticas de higiene, vacinação e as terapias com antibióticos fez com que o sistema imune de algumas crianças se desenvolvesse de forma distinta daqueles dos tempos passados. Como o sistema imune das crianças não é posto a prova contra uma ampla variedade de infecções na infância, ele não se torna tão hábil em atacar uma infecção, mantendo a tolerância das



**Figura 13.37** Com a idade, há uma correlação inversa entre a diminuição da capacidade do timo de produzir novas células T com o aumento da incidência da artrite reumatoide. Dados cortesia de C.M. Weyand e J.J. Goronzy.

células T bem restrita. Em nível celular, isto envolve um equilíbrio entre as funções das células T inflamatórias, das células T não inflamatórias e das células T reguladoras. Neste contexto, a cinética e o período de tempo de involução tímica claramente informam que as facilidades do sistema imune, como na linguagem, no esporte, e em muitas outras habilidades, provavelmente são mais bem adquiridas na infância. Embora as crianças de hoje sejam muito menos propensas que seus antepassados de morrer de uma infecção na infância, sua experiência reduzida na produção de uma resposta inflamatória contra infecção da vida real significa que elas são mais propensas a uma reação exacerbada quando frente a uma infecção. Por sua vez, o aumento das reações exacerbadas pressiona a tolerância das células T e ocasionalmente ela é perdida, iniciando uma doença crônica e prejudicial.

## Resumo

A doença autoimune inicia com uma pequena violação da tolerância das células T e termina como uma poderosa e persistente imunidade adaptativa que ataca um ou mais dos tecidos do organismo. Normalmente, a tolerância das células T é alcançada pela seleção negativa no timo e uma combinação de mecanismos periféricos que impedem a ativação das células T potencialmente autorreativas. O sistema normalmente atua bem, porque a maioria das pessoas em todo o mundo nunca sofre de doenças autoimunes. Os polimorfismos genéticos e os fatores ambientais estão implicados na predisposição das pessoas às doenças autoimunes. Os genes polimórficos mais importantes são aqueles das moléculas do HLA de classe I e de classe II que apresentam antígenos peptídicos para as células T. Diferentes alótipos e isotipos do HLA estão correlacionados com diferentes suscetibilidades a doenças e podem contribuir para a apresentação de antígenos para a quebra de tolerância das células T. O HLA é responsável por cerca de metade da predisposição genética às doenças autoimunes. Outros fatores genéticos incluem proteínas envolvidas na seleção do timo e no controle da ativação das células T. Os fatores ambientais são aqueles que danificam a integridade do tecido humano e estimulam o sistema imune adaptativo. Estes compreendem trauma, produtos químicos, irradiação e determinados alimentos, os quais podem também ser acompanhados por alguma forma de infecção. As raras células T que são ativadas em resposta a estes eventos continuam sendo ativadas, uma vez que são as responsáveis e dão início a um estado de inflamação crônica. Nestas circunstâncias, há um aumento da perda de tolerância, o recrutamento de células B e T autorreativas adicionais e expansão da resposta autoimune a número crescente de autoantígenos.

Mesmo para os genes HLA, a correlação com a suscetibilidade à doença é fraca em termos absolutos. A maioria das pessoas que possuem um tipo de HLA que predispõe, não desenvolve a doença associada, e nem todas as pessoas que desenvolvem a doença possuem o tipo de HLA associado. O mesmo é verdadeiro para os fatores ambientais que afetam as doenças autoimunes. Inevitavelmente, nenhuma infecção conhecida leva à autoimunidade, e diferentes patógenos podem desencadear doenças autoimunes clinicamente similares em pessoas com diferentes tipos de HLA. Identificar as infecções que provocam as doenças autoimunes é inerentemente difícil, primeiro porque as infecções são resolvidas com êxito e raramente registradas, e porque os sintomas das doenças autoimunes em geral começam muito tempo após o evento que desencadeou a resposta autoimune.

## Resumo do Capítulo 13

O principal fator para o sucesso da imunidade adaptativa é a produção de fortes respostas contra antígenos estranhos e a manutenção da tolerância às macromoléculas humanas. Entre os mecanismos que impedem a autorreatividade estão a deleção clonal e a inativação de linfócitos potencialmente autorreativos, as barreiras anatómicas que impedem que os linfócitos atinjam determinados tecidos e a necessidade de ativação dos linfócitos que dependem da presença de infecção. A falha em qualquer desses mecanismos pode levar a respostas autoimunes que atacam os tecidos corporais e causam doença. As doenças autoimunes são doenças multifatoriais complicadas, para as quais nenhuma entidade única pode ser identificada como a causa necessária e suficiente de uma determinada doença. Elas surgem como con-

sequência de combinações casuais de fatores genéticos e ambientais, cada qual individualmente apresenta uma correlação fraca com a doença. Com raras exceções – APECED e IPEX – as doenças autoimunes não se originam de deficiências genéticas ou funcionais óbvias no sistema imune, mas são efeitos colaterais ocasionais e talvez inevitáveis do combate bem-sucedido das infecções. O maior desafio no tratamento das doenças autoimunes é que os pacientes geralmente procuram atendimento médico quando os efeitos destrutivos da autoimunidade estão em um estágio avançado, e a resposta autoimune inicial se expandiu e diversificou. Com melhor conhecimento dos mecanismos que atuam nas doenças autoimunes humanas deve ser possível identificar pacientes nos estágios iniciais das doenças, quando o dano tecidual é limitado e a resposta autoimune é mais restrita, e deve ser mais fácil de controlar sem recorrer à imunossupressão inespecífica.

## Questões

### 13-1

- A. Qual é a justificativa para categorizar as doenças autoimunes como tipos II, III e IV? Seja específico.
- B. Nesta categorização, por que não há nenhuma doença autoimune do tipo I?

**13-2** Quais das seguintes afirmativas descreve o processo pelo qual os linfócitos autorreativos são incapazes de produzir uma resposta autoimune? (Selecione todas que se aplicam.)

- a. Apreensão de autoantígenos em sítios imunologicamente privilegiados.
- b. Indução de anergia nos compartimentos periféricos.
- c. Seleção positiva dos linfócitos T autoimunes nos tecidos linfóides secundários.
- d. Seleção negativa dos linfócitos T no timo.
- e. Supressão pelas células T reguladoras.
- f. Seleção negativa dos linfócitos B na medula óssea.
- g. Expressão de Aire na medula óssea.
- h. Indução de respostas alorreativas no timo.
- i. Hipermutação somática para uma especificidade alternativa ao antígeno.

- j. Apoptose nos tecidos linfóides primários.
- k. Ausência de células T auxiliares.

**13-3** Na tabela Q13-3 abaixo, relacione a doença autoimune da coluna 1 ao antígeno correspondente da coluna 2 e às consequências da coluna 3. Utilize cada resposta apenas uma vez. Em seguida, indique se a doença é classificada como tipo II, III ou IV.

**13-4** Descreva os três mecanismos imunológicos responsáveis pela destruição das hemácias na anemia hemolítica autoimune.

**13-5** Caracterize duas propriedades das glândulas endócrinas que as tornam suscetíveis ao ataque autoimune.

**13-6** As doenças de Graves e de Hashimoto prejudicam o funcionamento normal da glândula tireoide, mas por meio de diferentes mecanismos imunopatológicos. Compare e contraste estes mecanismos.

<b>Coluna 1</b>	<b>Coluna 2</b>	<b>Coluna 3</b>
a. Artrite reumatoide	1. Proteína básica da mielina, proteína proteolípídeo	A. Destruição das hemácias pelo complemento e fagocitose, anemia
b. Endocardite bacteriana subaguda	2. DNA, histonas, ribossomas, snRNP, scRNP	B. Inflamação e destruição das articulações
c. Anemia hemolítica autoimune	3. Receptor do hormônio estimulante da tireoide	C. Destruição das células $\beta$ pancreáticas
d. Crioglobulinemia essencial mista	4. Antígeno bacteriano	D. Glomerulonefrite
e. Esclerose múltipla	5. Complexos de IgG do fator reumatoide	E. Hipertireoidismo
f. Lúpus eritematoso sistêmico	6. Caderina epidérmica	F. Bolhas na pele
g. Diabetes tipo 1	7. Antígeno da articulação sinovial	G. Glomerulonefrite, vasculite, artrite
h. Doença de Graves	8. Antígenos do grupo sanguíneo Rh	H. Vasculite sistêmica
i. Pênfigo vulgar	9. Antígeno das células $\beta$ pancreáticas	I. Degeneração cerebral, paralisia

**13-7** Indique se cada uma das seguintes afirmativas é verdadeira (V) ou falsa (F).

- \_\_\_ a. Durante a gravidez os anticorpos IgG e os linfócitos ativados podem cruzar a placenta e entrar no sistema circulatório do feto.
- \_\_\_ b. A troca do plasma sanguíneo (plasmaferese) pode ser usada para remover a IgG materna do recém-nascido.
- \_\_\_ c. Todas as doenças autoimunes envolvem a quebra da tolerância das células T.
- \_\_\_ d. Os recém-nascidos de mães com doença autoimune mediada por células T apresentam os mesmos sintomas que suas mães.
- \_\_\_ e. As doenças autoimunes podem ser induzidas após uma infecção.

**13-8**

- A. Qual é o mecanismo de quebra de autotolerância na síndrome autoimune APECED?
- B. Qual é o defeito genético que causa a APECED? Explique por que ele leva a uma redução da autotolerância.

**13-9** Você isolou uma subpopulação de células T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> do sangue, as quais possuem receptores de células T específicos para autoantígenos, mas que não proliferam quando desafiadas com o antígeno *in vitro*. Qual é o nome dado a essas células T e qual o papel delas na prevenção da autoimunidade?

**13-10**

- A. Em geral, quais genes foram encontrados que melhor se correlacionam à resistência ou à suscetibilidade à doença autoimune? (Não especifique genes individuais ou doenças).
- B. Qual a hipótese geral que tem sido proposta para explicar essa associação?

**13-11** As pessoas que são heterozigotas para os alótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 possuem maior risco de desenvolver diabetes tipo 1 do que as homozigotas para HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

- A. Explique a razão para esse aumento da suscetibilidade.
- B. Por que a afirmativa acima é verdadeira, principalmente para pessoas de origem norte-europeia e não para os outros grupos étnicos?

**13-12**

- A. Quais pacientes afetados pela síndrome Goodpasture também sucumbem à hemorragia pulmonar?
- B. Explique a razão para esta complicação.

**13-13** Explique a relação entre HLA-DRB1\*04, tabagismo, a expressão da peptilarginina desaminase e a artrite reumatoide.

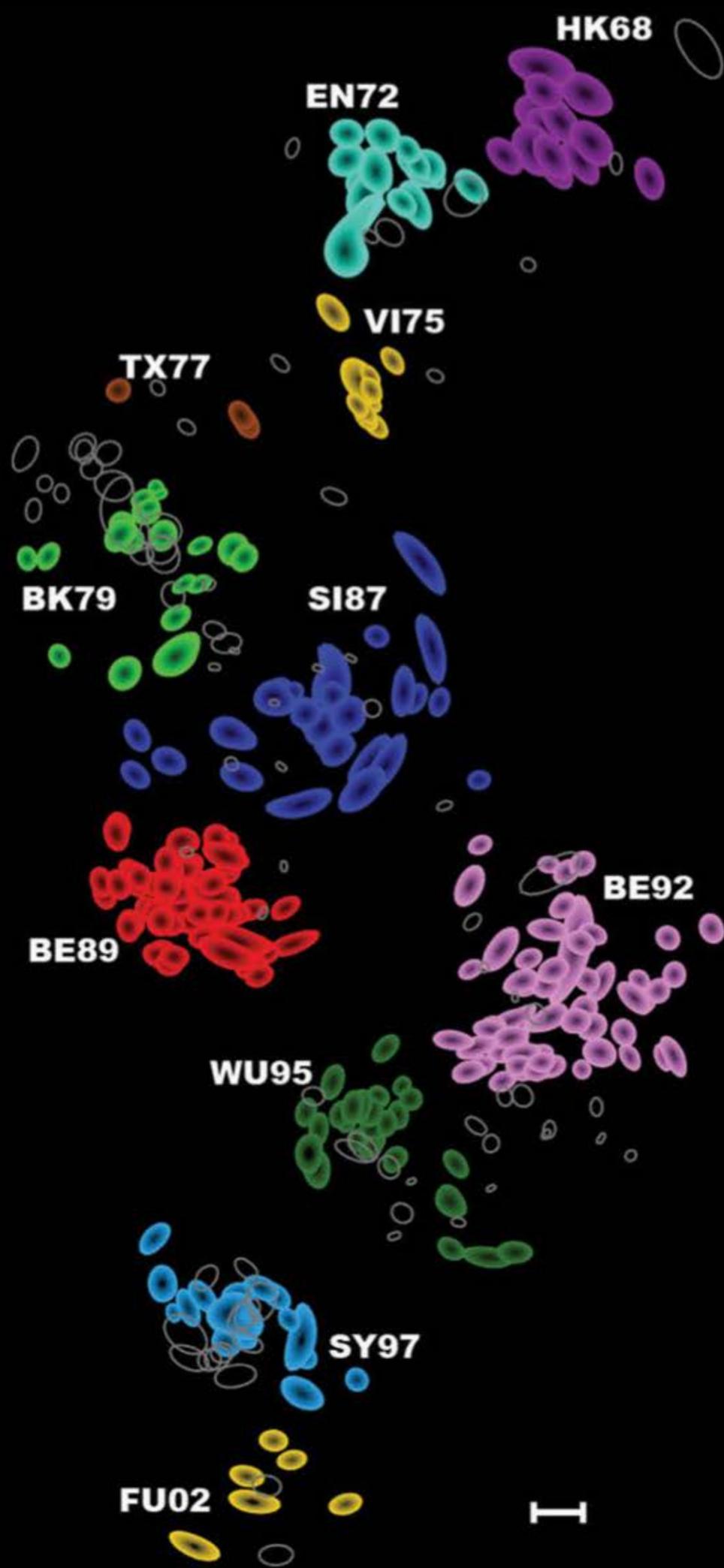
**13-14** No contexto da autoimunidade, (A) defina mimetismo molecular e (B) forneça um exemplo.

**13-15** Uma terapia recente, desenvolvida para o tratamento da artrite reumatoide, inclui o uso de anticorpo monoclonal \_\_\_\_\_ que suprime a resposta autoimune (selecione todas que se aplicam).

- a. anti-TNF- $\alpha$
- b. antiproteína C reativa
- c. anti-CD20
- d. antifator reumatoide
- e. anti-CD3

**13-16** Lisa Montague, dezessete anos, pratica piano de 3 a 4 horas por dia enquanto se prepara para audição da faculdade de música. Algumas de suas peças exigem atividade muscular com os braços sustentado, e ela começou a encontrar dificuldade em tocar, embora anteriormente tenha tido facilidade para isso. Quando também começou a ter dificuldade de deglutição e mastigação, ela avisou à mãe, que a levou para a emergência, onde o médico percebeu as pálpebras caídas e limitação da motilidade ocular. Um eletromiograma detectou uma deficiência de transmissão do nervo ao músculo. A administração de piridostigmina melhorou rapidamente os sintomas de Lisa. Qual dos seguintes resultados dos testes sanguíneos seria mais coerente com a sua condição?

- a. Fator reumatoide elevado.
- b. Anticorpos antiproteína básica da mielina elevados.
- c. Anticorpos antirreceptor da acetilcolina elevados.
- d. Anticorpos antinuclear elevados.
- d. Anticorpos anti-Rh elevados.



Mapa mostrando o relacionamento das cepas patogênicas do vírus influenza, isoladas de diferentes locais em períodos distintos.

## Capítulo 14

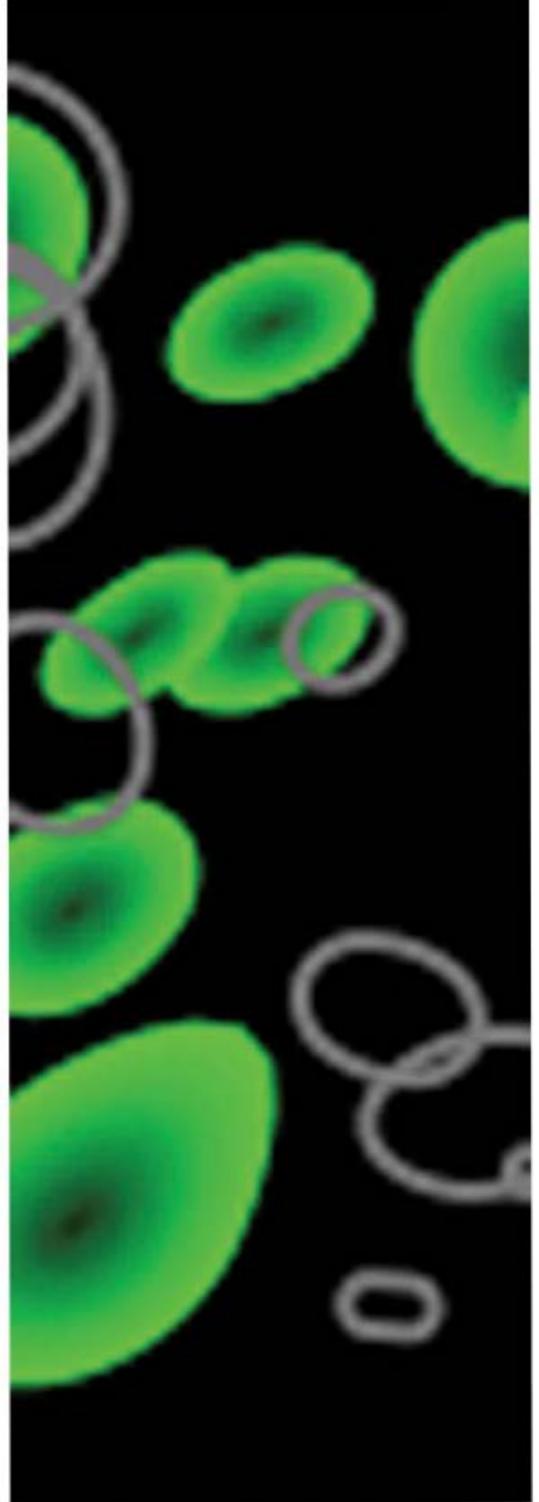
# Vacinação para prevenir doenças infecciosas

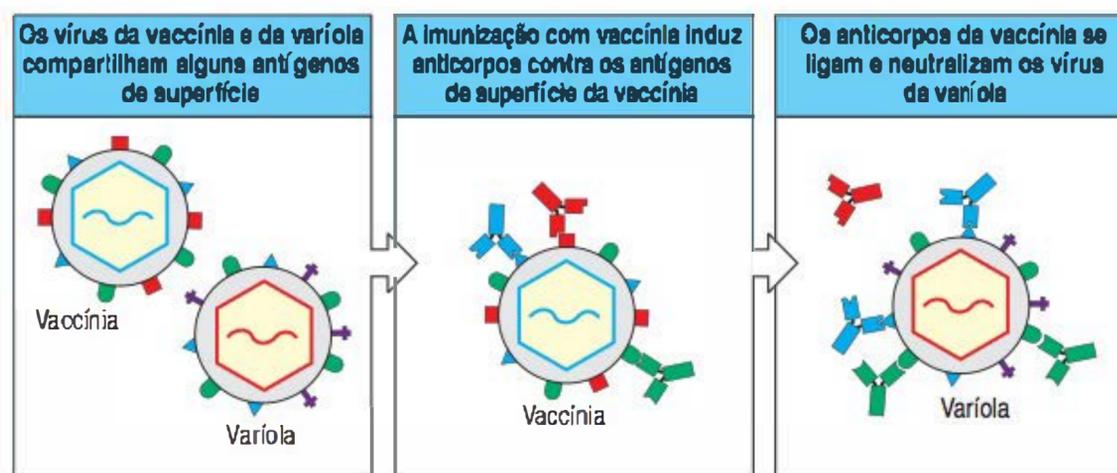
Os quatro capítulos precedentes deste livro descreveram as várias maneiras pelas quais o sistema imune responde, de forma adequada ou não, aos antígenos ambientais. Conforme o espectro de doença que resulta da imunidade inadequada ou inapropriada, os imunologistas clínicos são estimulados a pesquisar formas de manipular a resposta imune para o benefício de seus pacientes. Os três próximos capítulos examinarão áreas diferentes da medicina, nas quais esse desafio está sendo enfrentado: a vacinação, o transplante de órgãos e o câncer. Neste capítulo discutiremos a **vacinação**. Esse é um procedimento em que o sistema imune adaptativo é manipulado com um antígeno específico para mimetizar uma infecção por um determinado patógeno e estimular uma imunidade protetora contra ele sem causar a doença. A vacinação já protegeu bilhões de pessoas contra doenças infecciosas e é a manipulação da resposta imune mais bem-sucedida e empregada com mais frequência.

A era moderna da vacinação começou por volta de 1780, com Edward Jenner usando a varíola bovina como vacina contra a varíola. O material usado para a vacinação é chamado de **vacina**. Embora o procedimento de Jenner tenha sido amplamente utilizado, vacinas para outras doenças não surgiram até o século XIX. Foi nesse período que os micro-organismos foram isolados pela primeira vez, cultivados e demonstrados como causadores de doença. Na maior parte por processos de tentativas e erros, os métodos de inativar micróbios ou impedi-los de causar doença foram desenvolvidos, e as vacinas foram produzidas. Eventualmente, foram desenvolvidas vacinas contra a maioria das epidemias que afetaram as populações de Europa Ocidental e da América do Norte. De fato, na metade do século XX parecia que uma combinação de vacinas e antibióticos resolveria definitivamente o problema da infecção. Este otimismo logo foi reduzido pela dificuldade de desenvolver vacinas eficazes contra algumas doenças e pelo surgimento de novas doenças e formas resistentes aos antibióticos. Este capítulo primeiro examina as vacinas em uso atual e então passa a tratar do desafio dos patógenos que ainda não foram controlados pela vacinação.

### 14-1 Vacinas virais são compostas pelo vírus integral ou por componentes virais

A primeira vacina prescrita clinicamente foi contra a varíola, uma doença caracterizada por um exantema de manchas que evoluem para pústulas com cicatrizes. As primeiras vacinas contra a varíola eram feitas de pústulas secas coletadas de pessoas que pareciam ter sintomas menos severos da doença. Assim, essa vacina inicial continha o próprio vírus da varíola. Pequenas quantidades desse material foram dadas a pessoas saudáveis, via intranasal ou intradérmica, através de um arranhão no braço, procedimento conhecido como **variolação**, da palavra **varíola**,





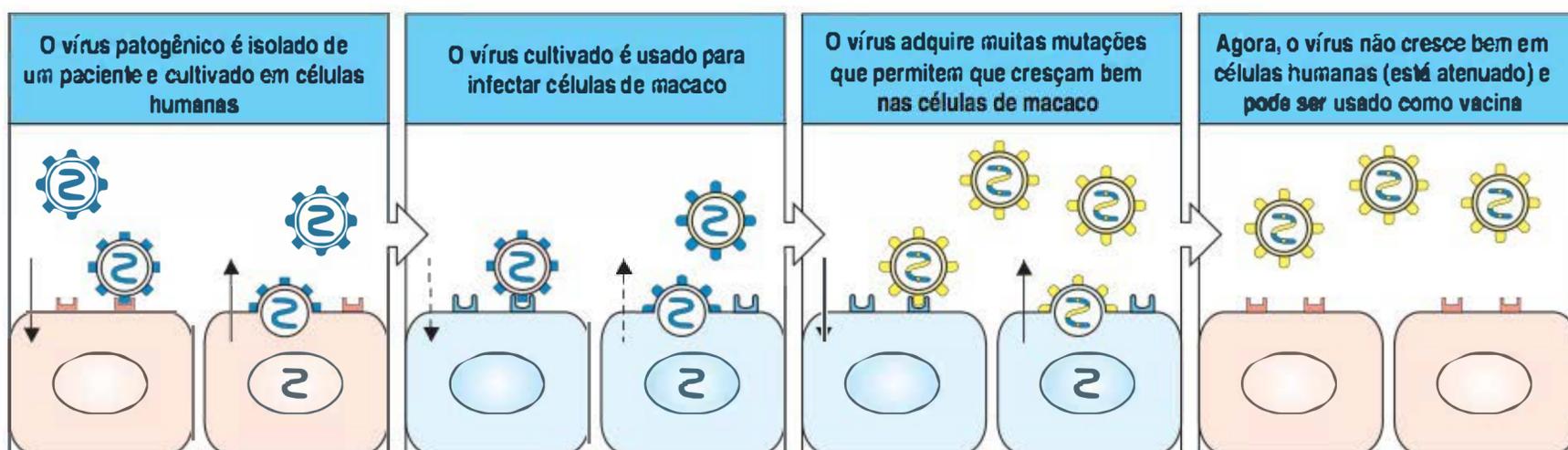
**Figura 14.1** A vacinação com o vírus da vaccínia produz anticorpos neutralizantes que reagem com os determinantes antigênicos compartilhados com o vírus da varíola. Os determinantes antigênicos compartilhados da vaccínia também produzem uma imunidade protetora de células T contra a varíola (não mostrado aqui).

o termo latim dado à pústula e à doença. Embora fosse bem-sucedida em muitos casos, o problema da variolação era a frequência com que ela produzia varíola plena, resultando na morte de cerca de um em cada 100 vacinados. Porém, apesar do risco, a variolação foi amplamente usada no século XVIII, pois a ameaça da varíola era muito maior. Naquele tempo, a varíola matava um em cada quatro infectados, e havia epidemias regulares. Em Londres, por exemplo, mais de um décimo de todas as mortes eram devidas à varíola.

A inovação de Jenner, no final do século XVIII, foi usar o vírus relacionado da varíola bovina como vacina para a varíola. O vírus da varíola bovina, denominado **vaccínia**, causa somente infecções muito leves em seres humanos, mas a imunidade produzida confere proteção contra a varíola e também contra a vaccínia, pois os dois vírus possuem alguns antígenos em comum (**Figura 14.1**). No século XIX, a vacina de Jenner substituiu a variolação e, eventualmente, foi responsável pela erradicação da varíola no século XX. As palavras vaccínia e vacinação derivam de *vaccus*, o termo latim para vaca. Embora o termo vacinação tenha sido usado especificamente no contexto da varíola, agora se refere a qualquer imunização deliberada que induza imunidade protetora contra uma doença.

A estratégia de Jenner para a vacinação contra a varíola não é possível para a maioria dos vírus patogênicos, pois poucos têm um correspondente natural “seguro”. A maioria das vacinas em uso nos dias atuais é composta de preparações do vírus causador da doença, nas quais a capacidade de causar doença foi destruída ou enfraquecida. Um tipo de vacina consiste em partículas virais tratadas quimicamente com formalina ou fisicamente com calor ou irradiação, de modo que não sejam mais capazes de se replicar. Essas são denominadas **vacinas de vírus mortos ou inativados**. As vacinas contra a gripe e a raiva, e a vacina de Salk contra a poliomielite, são desse tipo. Somente os vírus cujo ácido nucleico pode ser confiavelmente inativado produzem vacinas de vírus mortos aceitáveis. Essas vacinas também têm a desvantagem de que grandes quantidades de vírus patogênicos devem ser produzidas durante sua fabricação.

Um segundo tipo de vacina consiste em vírus vivos que sofreram mutação, de modo que apresentam uma capacidade reduzida de crescer em células humanas e não são mais patogênicos aos seres humanos. Essas, **denominadas vacinas de vírus vivos atenuados**, na atualidade são mais potentes em desencadear imunidade protetora que as vacinas de vírus mortos, pois os vírus atenuados podem se replicar em extensão limitada, mimetizando assim uma infecção real. A maioria das vacinas virais na atualidade usadas para proteger os seres humanos é de vírus vivos atenuados, os quais são produzidos cultivando os vírus em células de uma espécie animal não humana. Essas condições selecionam as variantes virais que crescem bem no hospedeiro não humano e conseqüentemente são menos adaptadas ao crescimento em seres humanos (**Figura 14.2**). As vacinas contra o sarampo, a caxumba, a poliomielite (vacina Sabin) e a febre amarela consistem em vírus vivos atenuados. As cepas virais atenuadas também podem surgir naturalmente. À medida que uma infecção viral percorre a população humana, o vírus em geral se diversifica por mutação, algumas vezes produzindo uma cepa com patogenicidade reduzida. Essas cepas re-



**Figura 14.2** Os vírus atenuados são selecionados cultivando vírus humanos em células não humanas. Para produzir um vírus atenuado, primeiro o vírus deve ser isolado cultivando-o em células humanas. Isso, em si, pode causar alguma atenuação; a vacina da rubéola, por exemplo, foi feita desse modo. Entretanto, em geral, o vírus é cultivado em células de uma espécie diferente, como o macaco, até que tenha se tornado completamente

adaptado a essas células, e cresce muito mal em células humanas. A adaptação resulta de mutação, geralmente uma combinação de várias mutações de um único nucleotídeo. Em geral, é difícil dizer quais das mutações no genoma de uma cepa viral atenuada são críticas para a atenuação. Um vírus atenuado cresce mal em células hospedeiras humanas, nas quais produz imunidade, mas não doença.

presentam formas naturais dos vírus vivos atenuados e também fornecem candidatos para vacinas. Uma das três cepas dos vírus de poliomielite vivos atenuados que compõe a vacina oral contra a doença é desse tipo (a cepa Sabin 2).

Na resposta imune humana aos vírus, os anticorpos neutralizantes protetores tendem a ser dirigidos contra determinados componentes da superfície do vírus. As vacinas contra alguns vírus foram produzidas usando somente esses componentes virais antigênicos e são conhecidas como **vacinas de subunidades**. Por exemplo, a vacina para o vírus da hepatite B (HBV) consiste no antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), com o qual a maioria dos anticorpos anti-HBV reagem. Os hepatócitos dos pacientes infectados pelo HBV secretam o antígeno de superfície no sangue como partículas diminutas. A primeira vacina contra a hepatite B foi feita com HBsAg purificado do sangue de pessoas infectadas, um procedimento que requeria a remoção cuidadosa de partículas virais infecciosas, também conhecida como víriões. A vacina usada agora é feita de HBsAg produzido por tecnologia do DNA recombinante, que evita esse problema. Essa vacina fornece imunidade protetora contra a infecção pelo HBV para cerca de 85% dos indivíduos vacinados. As pessoas que não respondem podem apresentar uma falta de resposta efetiva das células T CD4, pois seus alótipos do HLA de classe II falham em apresentar peptídeos derivados do HBsAg.

Porém, existem vírus para os quais ainda não foi desenvolvida vacina, apesar de esforços consideráveis. Alguns, como o HIV, persistem naturalmente no corpo por períodos longos, evadindo-se aos esforços do sistema imune para desalojá-los. Outros, como os vírus que causam o resfriado comum, naturalmente provocam respostas imunes fracas e também existem em um número tão grande de cepas diferentes que é praticamente impossível desenvolver uma vacina que proteja o ser humano contra todas elas.

## 14-2 Vacinas bacterianas são compostas por bactérias integrais, por suas toxinas secretadas ou por polissacarídeos capsulares

As vacinas contra as doenças bacterianas foram desenvolvidas usando as mesmas abordagens descritas anteriormente para os vírus. Apesar da pesquisa e desenvolvimento, o número de vacinas bacterianas vivas atenuadas permanece pequeno. A mais antiga e comumente usada é a vacina BCG, que utiliza o Bacilo Calmette-Guérin, derivado de uma cepa bovina de *Mycobacterium tuberculosis*, para for-

necer proteção contra a tuberculose. A eficácia dessa vacina varia em diferentes populações e, embora seja usada em crianças na Europa, a BCG não é usada nos EUA. Mais recentemente, vacinas vivas atenuadas contra espécies de *Salmonella* foram introduzidas para uso médico e veterinário. Uma cepa atenuada de *Salmonella typhi*, a bactéria que causa a febre tifoide, foi feita por mutagênese e seleção para a perda de um lipopolissacarídeo necessário para a patogênese. Nessa cepa, que agora é usada como vacina, uma enzima necessária para a síntese dos lipopolissacarídeos é defeituosa.

Muitas doenças bacterianas resultam dos efeitos de proteínas tóxicas secretadas pelas bactérias. Exemplos são a difteria, causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, e o tétano, causado pelo *Clostridium tetani*. Em particular, as vacinas contra essas doenças precisam estimular a produção de anticorpos neutralizantes específicos contra essas toxinas (ver Seção 9-16, p. 270), de forma que a toxina seja removida antes que tenha efeito. Essas vacinas são produzidas purificando-se a respectiva toxina – **toxina diftérica** ou **toxóide tetânico** – e tratando-a com formalina para destruir sua atividade tóxica. As proteínas inativadas, denominadas toxóides, retêm atividade antigênica suficiente para fornecer proteção contra a doença. Assim, as vacinas da difteria e do tétano são comparáveis às vacinas de subunidade viral. Na prática médica, os toxóides do tétano e da difteria são combinados em uma única vacina com uma preparação morta da bactéria *Bordetella pertussis*, o agente que causa a coqueluche. Essa **vacina combinada** é denominada de DTP, significando difteria, tétano e pertussis. A resposta imune aos toxóides da difteria e do tétano é reforçada pelo efeito adjuvante das bactérias integrais da coqueluche, que produz uma forte reação inflamatória no local da injeção. Em alguns países, começando pelo Japão, a vacina DTP está sendo substituída por vacinas DTaP, em que as bactérias pertussis integrais são substituídas por um componente pertussis acelular (aP). Esse componente acelular contém uma forma inativada modificada de toxina pertussis, toxóide pertussis, e um ou mais dos outros antígenos pertussis, como hemaglutinina filamentosa, a pertactina e o antígeno da fimbria.

Muitas bactérias patogênicas possuem uma cápsula externa, composta de polissacarídeos que definem os antígenos espécie-específicos e cepa-específicos. Para essas bactérias encapsuladas, que incluem o pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*), a salmonela, o meningococo (*Neisseria meningitidis*), a *Haemophilus influenzae*, a *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae* e o *Bacteroides fragilis*, a cápsula determina a patogenicidade e a antigenicidade do organismo. Em particular, a cápsula impede a fixação do complemento pela via alternativa. Somente quando o anticorpo se liga à cápsula é que a fixação do complemento leva à eliminação bacteriana. Consequentemente, o objetivo da vacinação contra essas bactérias é produzir anticorpos fixadores do complemento, que se ligam à cápsula.

Vacinas de subunidade compostas de polissacarídeos capsulares purificados foram desenvolvidas para algumas dessas bactérias e são efetivas em adultos, nos quais provocam uma resposta de anticorpos T-independente (Seção 9-3, p. 251). Em contraste, essas vacinas não são efetivas em idosos, nem em crianças com menos de 18 meses, provavelmente porque as crianças não desenvolvem boas respostas a antígenos polissacarídicos até alguns anos após o nascimento. Ambos os grupos são particularmente suscetíveis à infecção por bactérias encapsuladas. A solução foi converter o polissacarídeo bacteriano em um antígeno T-dependente. Isso é feito acoplando-se covalentemente o polissacarídeo a uma proteína transportadora, por exemplo, o toxóide do tétano ou da difteria, que fornece peptídeos antigênicos para estimular a resposta das células T CD4. Na vacinação, as células T que respondem à proteína transportadora podem então estimular as células B específicas para o polissacarídeo a produzir anticorpos. As vacinas desse tipo são denominadas **vacinas conjugadas**. Uma vacina conjugada contra *H. influenzae* (ver Figura 8.38, p. 242) reduziu a incidência e a severidade da meningite infantil causada por esta bactéria.

Um esquema atual para imunizações recomendadas na infância nos EUA é apresentado na **Figura 14.3**. São recomendadas imunizações múltiplas com a maioria das vacinas, pois elas são necessárias para desenvolver as células B e T de memória necessárias para a proteção prolongada.

Esquema de imunização atual para crianças (EUA)										
Vacina dada	1 mês	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	4-6 anos	11-12 anos	14-16 anos
Difteria-tétano-coqueluche (DTP/DTaP)									*	
Vacina contra poliomielite inativada										
Sarampo/caxumba/rubéola (MMR)										
Conjugado pneumocócico										
Conjugado de <i>Haemophilus B</i> (HiBC)										
Hepatite B										
Varicela (vírus da varicela)										
Rotavírus										
Influenza										
Meningococo C										
Papiloma vírus humano										

**Figura 14.3** Esquemas de vacinação de crianças nos EUA. Cada quadro em vermelho indica o momento no qual a vacinação deve ser administrada. Os quadros que se expandem muitos meses indicam uma amplitude de tempo em que as vacinas podem ser administradas. (DtaP, difteria, tétano e pertussis acelular) \*Somente toxoide tetânico e difteria.

### 14-3 Os adjuvantes reforçam a resposta imune de modo inespecífico

Um pré-requisito para uma boa resposta imune é um estado de inflamação. Durante uma infecção, esse estado é iniciado por produtos microbianos que ativam os macrófagos e recrutam as células inflamatórias (ver Capítulo 2). Para agir efetivamente, a vacinação também deve criar um estado de inflamação no local do corpo onde os antígenos são injetados. Em geral, a imunização com proteínas purificadas leva a uma resposta imune fraca. Embora essas proteínas sejam antígenos reais, já que, em princípio, podem ser reconhecidos pelo sistema imune e provocar a formação de anticorpos específicos, não são **imunogênicas**, ou seja, não podem estimular uma resposta imune efetiva por eles mesmos. Uma resposta a esses antígenos pode ser reforçada por substâncias que induzem a inflamação por mecanismos independentes do antígeno. Essas substâncias de reforço são denominadas adjuvantes, uma palavra que significa “ajudante” (Figura 14.4).

Em imunologia experimental, o mais efetivo é o **adjuvante completo de Freund**, uma emulsão de micobactérias mortas e óleo mineral em que os antígenos são vigorosamente misturados. As características físicas da emulsão causam o agregado e a precipitação das proteínas solúveis, formando partículas. Isso previne o antígeno e o adjuvante de serem rapidamente dispersos e degradados pelo corpo e provê ao sistema imune um estímulo localizado e persistente. A natureza particulada do antígeno também facilita a ingestão por parte dos macrófagos e células dendríticas. Os componentes biológicos ativos fornecidos pelas micobactérias são um glicolípido, o N-acetil-muramyl-L-alanina-D-isoglutamina (MDP), conhecido como dipeptídeo muramyl, e elementos do esqueleto da parede celular bacteriana. Quando o antígeno e o adjuvante são ingeridos pelos macrófagos e pelas células dendríticas, os receptores NOD2 das células reconhecerão o dipeptídeo muramyl e ativarão as células por meio da via NF- $\kappa$ B (ver Seção 10-10, p. 301). Isso induz nos macrófagos um

Adjuvantes que aumentam as respostas imunes		
Nome do adjuvante	Composição	Mecanismo de ação
Adjuvante incompleto de Freund	Emulsão óleo em água	Liberação lenta do antígeno, aumento da captura pelos macrófagos
Adjuvante completo de Freund	Emulsão óleo em água com micobactérias mortas	Liberação lenta do antígeno, aumento da captura pelos macrófagos e indução de coestimuladores em macrófagos
Adjuvante de Freund com MDP	Emulsão óleo em água com o dipeptídeo muramíl (MDP), um constituinte da micobactéria	Similar ao adjuvante completo de Freund
Alúmen (hidróxido de alumínio)	Gel de hidróxido de alumínio	Liberação lenta do antígeno, aumento da captura pelos macrófagos
Alúmen com <i>Bordetella pertussis</i>	Gel de hidróxido de alumínio com <i>B. pertussis</i> mortas	Liberação lenta do antígeno, aumento da captura pelos macrófagos, indução de coestimuladores
Complexos estimuladores imunes	Matrizes de micelas lipídicas contendo proteínas virais	Liberação dos antígenos no citosol, permite a indução de células T citotóxicas
MF59	Emulsão óleo-água-esqualeno	Liberação lenta do antígeno

**Figura 14.4** Alguns adjuvantes usados em imunologia experimental.

Somente dois adjuvantes, o alúmen e o MF59, estão licenciados para o uso em vacinas administradas aos seres humanos.

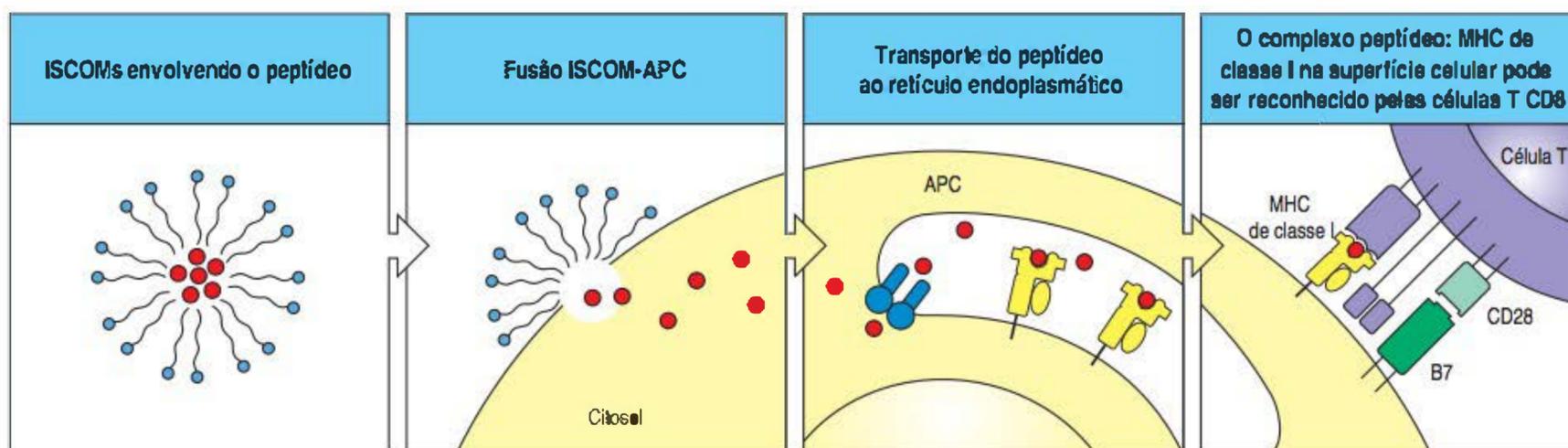
estado de inflamação e induz a migração das células dendríticas ao tecido linfóide secundário, iniciando uma resposta adaptativa contra o antígeno. Dessa forma, o adjuvante engana o sistema imune para que perceba que o antígeno proteico inócuo está causando uma infecção perigosa.

Qualquer produto microbiano que é detectado pelo receptor NOD, um receptor tipo Toll, ou outro receptor de ativação da resposta imune inata, tem o potencial de agir como adjuvante. Por exemplo, o componente DTP de *B. pertussis* contém produtos bacterianos que servem como adjuvantes e aumentam a resposta de anticorpos aos toxoides difteria e tétano, assim como para pertussis.

Uma estratégia promissora na estrutura de vacinas consiste em administrar citocinas que vão direcionar a resposta imune para dar uma resposta tipo  $T_H1$  ou  $T_H2$  que melhor favoreça a resposta imune protetora a determinado patógeno.

Embora muitas substâncias e preparações sejam conhecidas como adjuvantes, os únicos adjuvantes aprovados para uso em vacinas humanas são alúmen – uma forma de hidróxido de alumínio – e uma emulsão de esqualeno, óleo, e água, chamada de MF59. Como as vacinas são dadas a grandes números de pessoas saudáveis, seus padrões de segurança são elevados e não permitem efeitos adversos dos adjuvantes mais potentes. Embora o alúmen seja um adjuvante seguro, não é particularmente potente, em especial para estimular a imunidade mediada por células  $T_H1$  CD4 e células T CD8. Os ISCOMs (**complexos estimuladores imunes**) são transportadores lipídicos que agem como adjuvantes, mas possuem toxicidade mínima. Eles parecem carregar os peptídeos e proteínas para o citoplasma, permitindo respostas de células T restritas à classe I aos peptídeos (Figura 14.5). Esses transportadores são usados em medicina veterinária, porém ainda têm de ser aprovados para uso em vacinas humanas.

Outro aspecto importante da vacinação é a via pela qual a vacina é introduzida no corpo humano. Atualmente, a maioria das vacinas é dada por injeção ou escarifica-



**Figura 14.5** Os ISCOMs (complexos estimuladores imunes) podem ser usados para apresentar os peptídeos pela via de processamento do MHC de classe I. Os ISCOMs são micelas lipídicas que se fundem com as membranas celulares. Os peptídeos aprisionados nos ISCOMs podem ser levados ao citosol de uma célula apresentadora de antígeno (APC), permitindo que o peptídeo seja transportado para o retículo endoplasmático, onde

pode se ligar às moléculas do MHC de classe I recém-sintetizadas e então ser transportado para a superfície celular como complexo peptídeo:MHC de classe I. Esse é um meio possível de enviar os peptídeos da vacina para ativar as células T CD8 citotóxicas. Os ISCOMs também podem ser usados para enviar proteínas ao citosol de outros tipos celulares, onde podem ser processados e apresentados como se fossem uma proteína produzida pela célula.

ção. Esses procedimentos são rejeitados devido à dor que causam e, na maioria dos patógenos, eles não mimetizam a via normal de infecção, que é através das superfícies mucosas. A vacinação por via oral ou nasal seria menos traumática e potencialmente mais efetiva em estimular a imunidade protetora. Também seria mais barata, pois é necessário menos habilidade e menos tempo para a pessoa que administra a vacina. A efetividade das vacinas orais é demonstrada pela vacina de vírus vivo atenuado da poliomielite. Além disso, assim como o vírus da poliomielite causador de doença pode ser transmitido por via oro-fecal, isso também ocorre com a vacina, por exemplo, através da contaminação fecal de piscinas.

#### 14-4 A vacinação pode causar a doença inadvertidamente

Os vírus atenuados compõem as melhores vacinas, pois desafiam o sistema imune de forma mais semelhante ao patógeno natural. Como consequência, o sistema imune está mais bem preparado para uma infecção real após a vacinação com uma vacina de vírus vivo. Porém, devido à sua similaridade com o patógeno, os vírus atenuados podem sofrer uma reversão e se tornar patogênicos. Por exemplo, a vacina Sabin da poliomielite, que reduziu marcadamente a incidência da doença na América do Norte e na Europa, induz poliomielite e paralisia em três pessoas por milhão de vacinados. A vacina Sabin (vacina pólio oral trivalente, TVOP) consiste em três cepas diferentes de vírus vivo atenuado da poliomielite, as quais são necessárias para fornecer proteção contra as variantes naturais do vírus. Dessas, a cepa 3 é a responsável por causar a doença após a vacinação. Em 2007, a população do norte da Nigéria teve um dos maiores surtos de poliomielite causados por uma cepa da vacina.

A cepa 3 difere de uma cepa natural de poliomielite por 10 substituições de nucleotídeos. Infelizmente, a mutação de volta ao nucleotídeo original em apenas uma das posições substituídas na cepa 3 é suficiente para causar a reversão à patogenia, e isso ocorre em baixa frequência durante o preparo da vacina (que é cuidadosamente monitorado) ou após a vacinação. Em contraste, a cepa 1 difere das cepas naturais por 57 ou mais substituições de nucleotídeos, e a reversão para a patogenia é muito menos provável, pois requer mais de uma mutação reversa. Como a incidência da infecção natural pela poliomielite diminuiu na população, o temor dos efeitos adversos da vacina pode se tornar maior do que o medo da doença em si. Por essa razão, há considerável pressão social para melhorar a vacina contra poliomielite, e, em alguns países, pais se recusam a vacinar seus filhos. Um protocolo modificado para vacinação ajuda a superar o problema; uma vacina de vírus morto da poliomielite (vacina da poliomielite inativada; IPV) é dada em primeiro lugar

para induzir alguma imunidade; então, é seguido pela vacina com vírus vivo. Nos Estados Unidos, a TVOP não é mais recomendada para vacinação de rotina, sendo a IPV a vacina de escolha.

### 14-5 A necessidade de uma vacina e as exigências quanto a ela variam com a prevalência da doença

Na Europa do século XVIII, a alta probabilidade de morte ou cicatrizes permanentes por varíola tornava o risco da variolação aceitável para aqueles que poderiam pagar por ela. Mais tarde, os efeitos adversos da vacina com varíola bovina foram tolerados, enquanto a varíola ainda representava uma ameaça e aterrorizava a população. No final do século XX, a varíola foi erradicada e a vacinação foi completamente suspensa. A vacina contra a varíola é um exemplo de uma medida preventiva que foi tão bem-sucedida que acabou com seu próprio negócio. No início do século XXI, entretanto, um novo medo de que a varíola pudesse ser usada como arma biológica pelos terroristas levou a um programa de renovação da produção da vacina e da vacinação.

A preocupação com a segurança de uma vacina algumas vezes pode levar à ressurgência de uma doença, como observado com a coqueluche na década de 1970. No início do século XX, uma em 20 crianças nos EUA morria de coqueluche. A vacina DTP contendo bactérias mortas integrais de *B. pertussis* foi introduzida na década de 1940 e era dada rotineiramente a lactentes com três meses de idade. O programa de vacinação produziu uma redução de 100 vezes na incidência anual de coqueluche, de 2.000 casos por milhão para 20 casos por milhão.

Porém, à medida que o temor da doença diminuiu, a preocupação com os efeitos adversos da vacina aumentou. Todas as crianças vacinadas com pertussis desenvolvem inflamação no local da injeção, e algumas desenvolvem febre que induz choro persistente. Muito raramente, a criança vacinada sofre convulsões e apresenta uma sonolência de curta duração ou um estado transitório de flacidez não responsiva, todos os quais causam ansiedade parental. Na década de 1970, a consciência desses efeitos adversos neurológicos estabelecidos foi aumentada por relatos de casos de vacinação causando encefalite e lesão cerebral permanente, uma conexão que nunca foi provada conclusivamente. A desconfiança sobre a vacinação contra a coqueluche cresceu mais notavelmente no Japão.

No Japão, a vacinação com DTP foi introduzida em 1947. Em 1974, a incidência de coqueluche havia caído em mais de 99% e, naquele ano, nenhuma morte foi atribuída à doença. No ano seguinte, duas crianças morreram logo após a vacinação, provocando temores de que a vacina fosse a causa direta das mortes. Nos cinco anos seguintes, o número de crianças japonesas vacinadas caiu de 85 para 15% e, em consequência, a incidência da coqueluche aumentou cerca de 20 vezes, bem como o número de mortes pela doença. Então, as empresas japonesas desenvolveram vacinas contendo componentes antigênicos da pertussis em vez de bactérias integrais; as vacinas de pertussis acelulares substituíram as vacinas de célula integral em 1981 no Japão. Em 1989, a incidência de coqueluche novamente atingiu os níveis muito baixos de 1974. Nos dias atuais, as vacinas reduziram a incidência dos efeitos adversos comuns, como inflamação, dor e febre.

A incidência das infecções causadas pelo sarampo na população do Reino Unido está aumentando devido à falta de confiança do público na vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR). O sarampo é uma doença altamente contagiosa e potencialmente infecciosa, que causou cerca de 100 mortes por ano no Reino Unido antes da vacinação em massa contra ele, iniciada em 1968. A vacina MMR combinada foi introduzida em 1988 e, no começo de 1991, 91% das crianças foram vacinadas contra sarampo. Dez anos depois foi alegado, com base em 12 casos, nos quais crianças foram diagnosticadas com autismo logo após serem vacinadas, que existia uma conexão entre o autismo e a vacina de MMR. Embora isso não

### Uma viagem cheia de acontecimentos, de Sidnei, Austrália, até Londres, Reino Unido, no SS Moltan em 1949

Em 1949 minha mãe estava levando eu, com 6 anos, e minha irmã menor de nossa "casa" na Austrália, no SS Moltan, para ver nossos parentes ingleses. Durante nossa viagem de Sidnei a Londres, houve um surto de varíola no navio, embora só teríamos conhecimento disso após ancorar a certa distância da costa inglesa.



Um anúncio foi feito no sistema de comunicação ao público para que todos os passageiros se reunissem no salão, onde o capitão nos falou que "precisávamos atestado de boa saúde e que a equipe dos Serviços de Imigração e Quarentena estaria vindo a bordo". Pequenos barcos vieram e vários oficiais carregando equipamentos embarcaram e vieram ao salão. Um médico logo nos contou que três casos de varíola tinham sido diagnosticados e que um membro da tripulação tinha morrido no dia anterior devido à doença.

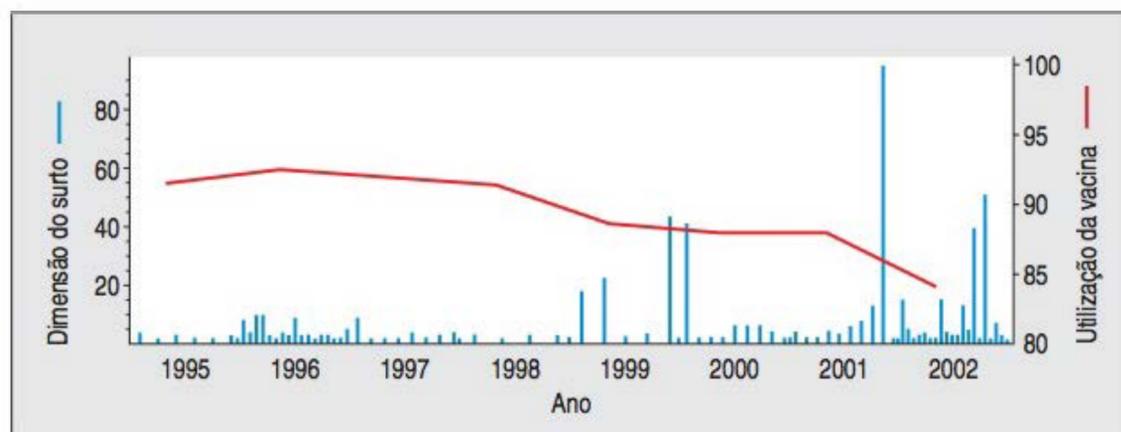
Mesas em semicírculo foram colocadas no salão com médicos e enfermeiras. Fizemos uma fila para sermos vacinados. Minha memória faz lembrar de uma rolha com uma agulha no centro sendo aquecida em um bico de Bunsen e resfriada, e logo um círculo com cruces era feito no nosso antebraço, perfurando a pele. Na mesa seguinte, um pequeno pedaço de gaze impregnado com um pó branco era esfregado na ferida. Na terceira mesa, era aplicada uma pequena compressa. Naquele momento, tive uma forte dor no antebraço no local da vacinação. Uma grande bolha lobulada se formou, rodeada de um extenso eritema desde o ombro até o cotovelo. Todo meu antebraço estava tão inchado que tive de usar uma manta como tipoia. A maioria dos outros passageiros teve a mesma reação. A medida que o tempo passava, muitos tiveram as bolhas rompidas com infecções purulentas e febre alta. Era difícil se movimentar. Se alguém batesse no braço dolorido podia ser uma agonia, e até mesmo se vestir era difícil. Os pais com bebês tiveram muito trabalho.

Nos dias seguintes, a história do que estava acontecendo foi esclarecida e rapidamente se espalhou por todo o navio. Um membro da tripulação, do Senegal, tinha ficado doente, porém, tinha sido escondido por vários dias por seus colegas de tripulação, e seu trabalho tinha sido acobertado. Morreu da doença, porém, quando sua morte foi anunciada, outros também estavam muito doentes com febre alta, delírios e terríveis erupções. Uma mulher de uma cabine no mesmo corredor que o nosso ficou doente e foi levada para a ala dos doentes. Posteriormente ela morreu. Com o passar dos dias, as pessoas iam sucumbindo. Ficamos ancorados longe da costa até que não ocorressem novos casos por vários dias. Minha mãe me contou do grande medo que atingia o navio e que as pessoas ficavam confinadas nas suas cabines, exceto na hora das refeições. Não tenho certeza de quanto tempo ficamos longe da costa, mas antes de chegar ao porto em Tilbury, uma grande quantidade de utensílios do navio foi jogada ao mar, como louças, copos, talheres, roupas de cama e cortinas. Parecia que não havia mais riscos. No total, 11 pessoas morreram e foram atiradas ao mar.

Quando nos dirigimos para a costa, fomos levados diretamente para a casa de meus avós. Um oficial da quarentena ia nos visitar todos os dias e não podíamos sair da casa ou do jardim por 10 dias. O homem que nos visitava era baixo e nervoso e não tranquilizava em absoluto nossa família. De fato, ele parecia bastante amedrontado em nos visitar. Tocava a campainha da porta e se afastava cerca de 3 a 4 metros da porta para perguntar se estávamos todos bem. Meus avós contam que nesse momento souberam quem eram seus amigos. Algumas pessoas eram gentis e traziam comida e verduras, deixando-as na porta de entrada e perguntando se precisávamos de mais alguma coisa. Outras que caminhavam, atravessavam a rua até passar da casa. Por sorte não apareceram sintomas, e após 2 semanas começamos a levar uma vida normal.

Cerca de duas décadas depois, como fisioterapeuta recém-graduado, fui testemunha da última epidemia de poliomielite na Austrália e estive envolvido no programa de reabilitação de muitos jovens que tiveram essa horrível doença. Quando ouço pessoas que se opõem à vacinação, conto para elas a minha experiência e peço que façam mais pesquisas antes de se recusarem a vacinar suas crianças.

Iris Loudon



**Figura 14.6** A incidência de infecções do sarampo aumentou, pois cada vez menos crianças são vacinadas contra o vírus do sarampo. Os dados são da população do Reino Unido. Desde 1988, quando a vacina MMR foi introduzida, o número de crianças vacinadas (linha vermelha) diminuiu e os surtos de sarampo (linhas azuis) aumentaram tanto em frequência quanto em número. Os dados de utilização da vacina são a porcentagem de crianças que completaram o primeiro ciclo de vacina MMR no seu segundo aniversário. Dados cortesia de V. A. A. Jansen e M. E. Ramsey.

tenha sido provado, a falta de confiança na vacina tem aumentado e a proporção de crianças vacinadas contra o sarampo tem diminuído de forma constante, com o resultado de que surtos de infecções causadas por sarampo têm crescido em frequência e tamanho no Reino Unido (Figura 14.6).

Em 1998, a grande maioria da população do Reino Unido tinha imunidade protetora contra o vírus do sarampo como resultado de uma vacinação prévia ou infecção. Nessa situação, a população tinha o que é chamado de **imunidade em massa**, que também protege de forma indireta a minoria da população que não tem se vacinado. O patógeno não pode criar uma epidemia pela baixa probabilidade de encontro de indivíduos suscetíveis e criar uma cadeia de infecção. Se a proporção de crianças imunizadas contra o sarampo continua diminuindo, entretanto, a proporção da população no Reino Unido sem imunidade contra o sarampo vai se tornar suficientemente grande para perder a imunidade em massa. Um surto de sarampo poderá se tornar com facilidade uma epidemia.

## 14-6 Vacinas para muitos patógenos crônicos ainda devem ser encontradas

As doenças para as quais já temos vacinas são aquelas para as quais a infecção é aguda e se resolve em um período de semanas, tanto pela administração do patógeno ou pela morte do paciente. Na ausência de vacinação, muitos dos infectados eliminariam a infecção, mostrando que o sistema imune humano pode derrotar o invasor. No seu pior momento, o sarampo matou somente um terço dos infectados. Para essas doenças, a vacina que mimetiza o patógeno e provoca uma resposta imune similar à montada contra o patógeno próprio é provável que induza imunidade protetora. As doenças para as quais há vacinas disponíveis estão listadas na Figura 14.7.

Em contraste, a maioria das doenças para as quais têm sido difícil encontrar vacinas ocorre por causa de infecções crônicas (Figura 14.8). Esses patógenos são especializados em enganar e subverter o sistema imune e, assim, podem viver durante anos em um hospedeiro humano (ver Capítulo 11). Apesar de consideráveis pesquisas e investimentos, as estratégias para o planejamento de vacinas que funcionaram tão bem para as infecções agudas bacterianas e virais falharam em encontrar vacinas para as infecções crônicas que afetam a humanidade, em especial as infecções por parasitos. Na maioria das infecções crônicas, há poucas evidências de que o sistema imune possa eliminar a infecção sem ajuda e, como um grupo, os patógenos que causam infecções crônicas desviam o sistema imune para produzir respostas que não eliminam a infecção.

Conseqüentemente, as vacinas bem-sucedidas contra essas doenças devem estimular respostas imunes diferentes daquelas que resultam das exposições mais naturais ao patógeno.

Para muitas infecções crônicas, uma minoria de pessoas expostas ao patógeno torna-se resistente à infecção prolongada. Um estudo de sua resistência deveria revelar exemplos de respostas imunes bem-sucedidas, que poderiam ser emu-

Vacinas disponíveis para doenças infecciosas humanas			
Doenças bacterianas	Tipos de vacina	Doenças virais	Tipos de vacina
Difteria	Toxoide	Febre amarela	Vírus atenuado
Tétano	Toxoide	Sarampo	Vírus atenuado
Pertussis ( <i>Bordetella pertussis</i> )	Bactéria morta Vacina de subunidade composta do toxoide pertussis e de outros antígenos bacterianos	Caxumba	Vírus atenuado
Febre paratifoide	Bactéria morta	Rubéola	Vírus atenuado
Febre do tifo	Bactéria morta	Poliomielite	Vírus atenuado (Sabin) ou vírus morto (Salk)
Cólera ( <i>Vibrio cholerae</i> )	Bactéria morta ou extrato celular	Vaiicela	Vírus atenuado
Praga ( <i>Yersinia pestis</i> )	Bactéria morta ou extrato celular	Gripe	Vírus inativado
Tuberculose	Cepa atenuada de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> bovina (BCG)	Raiva	Vírus inativado (humano) Vírus atenuado (cachorros ou outros animais) Vaccínia-raiva viva recombinante (animais)
Febre tifoide ( <i>Salmonella typhi</i> )	Vacina de subunidade do polissacarídeo Vi Vacina oral viva atenuadae	Hepatite A	Vacina de subunidade antígeno da hepatite recombinante)
Meningite ( <i>Neisseria meningitidis</i> )	Polissacarídeo capsular purificado	Hepatite B	Vacina de subunidade (antígeno da hepatite recombinante)
Pneumonia bacteriana ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Polissacarídeo capsular purificado	Papilomavírus humano	Vacina de subunidade (proteínas do envelope viral)
Meningite ( <i>Haemophilus influenzae</i> )	Polissacarídeo de <i>Haemophilus influenzae</i> conjugado à proteína	Rotavírus	Vírus atenuado Vírus vivo recombinante

**Figura 14.7** Doenças para as quais existem vacinas. Nem todas essas vacinas são igualmente eficazes e nem todas estão em uso rotineiro.

ladas pela vacinação. Por exemplo, dentre as pessoas infectadas com o vírus da hepatite C, menos de 30% eliminam a infecção rapidamente, enquanto a maioria desenvolve uma infecção crônica em que o fígado atravessa ciclos de destruição e de regeneração (Figura 14.9). O planejamento de uma vacina para a hepatite C poderia ser auxiliado por uma comparação da imunidade mal sucedida em pacientes com hepatite crônica com a imunidade bem-sucedida em pessoas que eliminam a infecção da hepatite C. O estudo das pessoas que produzem respostas mal sucedidas é relativamente fácil, pois elas adoecem e procuram ajuda médica. Em contraste, as pessoas que repelem o vírus com sucesso são saudáveis e não comparecem ao consultório; como consequência, são difíceis de identificar. Como resultado, o conhecimento da resposta imune contra os patógenos que causam infecções crônicas abrange principalmente as falhas do sistema imune e não os seus sucessos.

### 14-7 O conhecimento das sequências do genoma de patógenos humanos permite novas abordagens ao planejamento das vacinas

A sequência completa do DNA do genoma de um número crescente e a variedade de patógenos humanos têm sido determinadas. Nos últimos 10 anos, 140 genomas e 1.600 genomas virais têm sido sequenciados, muitos dos quais são patógenos humanos. O conhecimento das características genéticas de um patógeno fornece uma base para definir a biologia de sua patogênese e suas interações com o sistema imune humano. Por sua vez, esse conhecimento permite a manipulação genética direta dos genes de um patógeno para produzir cepas atenuadas com as propriedades

Algumas vacinas para as quais vacinas eficazes ainda não estão disponíveis		
Doença	Mortalidade anual estimada	Incidência anual estimada
Malária	1,1 milhões	300-500 milhões
Esquistossomose	15.000	Números não disponíveis
Infestação por vermes	12.000	Números não disponíveis
Tuberculose	1,6 milhões	8 milhões
Diarreia	1,8 milhões	4-5 bilhões
Doença respiratória	3,9 milhões	~ 360 milhões
HIV/Aids	2,7 milhões	5 milhões
Sarampo*	611.000	30-40 milhões
Hepatite C	46.000	~170 milhões †

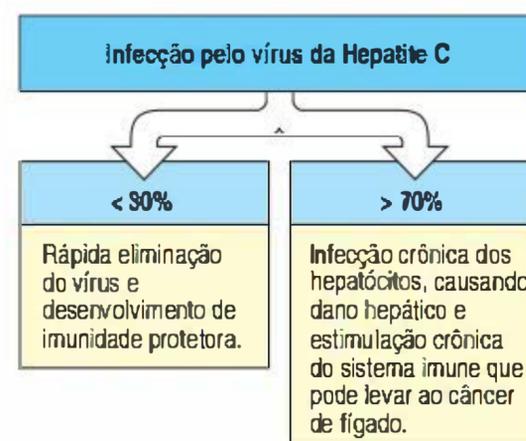
requeridas em uma vacina (Figura 14.10). Por exemplo, essas abordagens deveriam permitir que a cepa 3 da vacina Sabin antipoliomielite fosse mutada de um modo que reduzisse sua frequência de reversão.

Os genes clonados dos patógenos podem ser expressos com segurança em culturas de células bacterianas ou outras, produzindo vacinas de subunidades e assim evitando o manuseio de grandes quantidades de agentes infecciosos ou de material purificado do sangue infectado, como era usado na primeira vacina contra a hepatite B. A facilidade com que os genes podem ser movimentados de um organismo para outro sugere a possibilidade de usar as cepas bacterianas e as virais atuais como veículos para antígenos que poderiam estimular a imunidade protetora contra outros patógenos. Os patógenos naturais adquiriram muitos mecanismos para evadir e escapar do sistema imune; a remoção dessas funções também poderia gerar cepas melhores para a vacinação. De modo complementar, os genes microbianos que codificam adjuvantes poderiam ser incorporados nas cepas de vacinas para outros organismos.

O ponto de início ideal para o planejamento de uma vacina seria um conhecimento abrangente de como o sistema imune humano responde à infecção particular e que mecanismos permitem que o patógeno seja rapidamente eliminado do corpo. Com essa compreensão, os candidatos a vacinas poderiam ser projetados para estimular os clones de células B e T que compõem uma resposta imune bem-sucedida. Até recentemente, a maioria das vacinas parecia agir pela indução de anticorpos protetores e era avaliada naqueles termos. Uma apreciação da importância das respostas de células T na imunidade protetora estimulou o estudo de vacinas contendo epítopos peptídicos que se ligam a moléculas MHC que, assim, podem estimular as células T específicas para o patógeno. Embora essa abordagem tenha demonstrado boa resposta, sua aplicação é complicada pela diversidade dos tipos HLA humanos e dos peptídeos que são capazes de apresentar.

Um fator crítico para o sucesso das vacinas contra infecções crônicas vai depender da habilidade de dirigir as respostas das células T CD4 de uma maneira proveitosa. Nas infecções naturais, a escolha entre respostas CD4  $T_H1$  ou  $T_H2$  pode determinar

**Figura 14.8** Doenças para as quais são necessárias vacinas melhores. \*As vacinas contra o sarampo atualmente usadas são eficazes, mas são sensíveis ao calor e requerem refrigeração controlada, bem como a reconstituição antes do uso. Em alguns países tropicais, isso reduz sua utilidade. †Essa figura mostra o número de pessoas infectadas cronicamente com o vírus da hepatite C, em todo o mundo, estimado pela Organização Mundial de Saúde. A mortalidade anual é difícil de estimar, pois a hepatite C está associada a condições crônicas como a cirrose hepática e o câncer do fígado, os quais eventualmente resultam em óbito. Os dados estimados de mortalidade para 2002 são do *World Health Report 2004* (Organização Mundial de Saúde).



**Figura 14.9** Uma minoria das pessoas expostas ao vírus da hepatite C resiste ao vírus, enquanto a maioria desenvolve infecção crônica.

se uma infecção irá cessar imediatamente ou degenerar em uma doença crônica (Seção 8.10, p. 227). A inclusão de citocinas nas vacinas pode ajudar a impulsionar a imunidade na direção desejada.

### 14-8 Uma vacina útil contra o HIV ainda deve ser encontrada

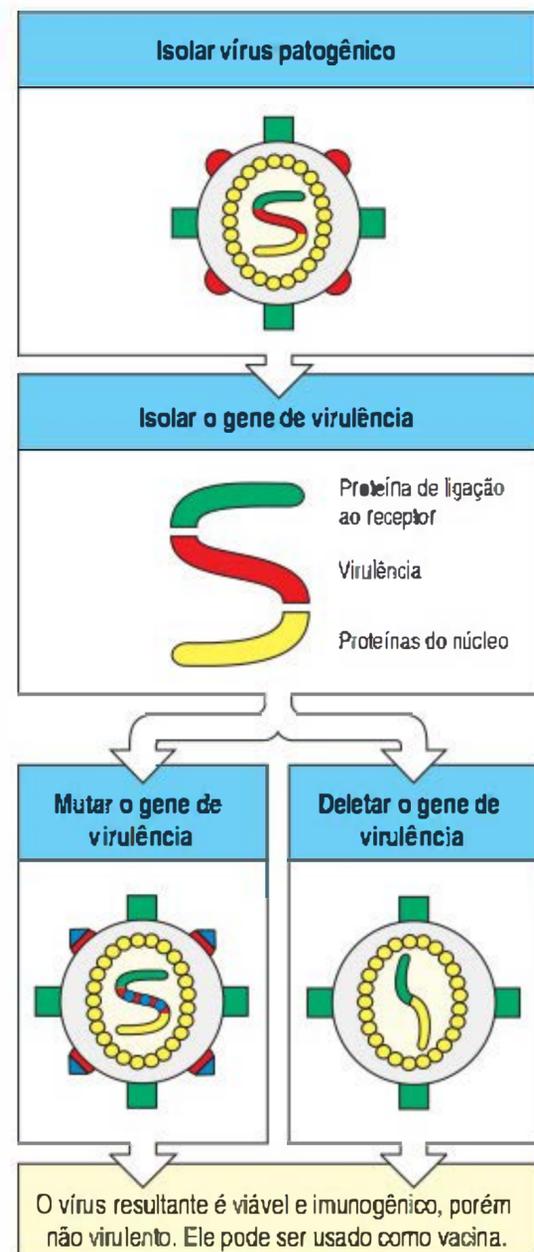
Desde que o HIV foi descoberto, em 1983, existe um esforço intenso em muitos países para criar uma vacina contra o vírus. A vacina ideal seria uma que induzisse anticorpos neutralizantes que se unem fortemente à superfície externa do HIV e previnem uma infecção das células humanas. Como os bons anticorpos contra outros vírus unem-se a glicoproteínas do capsídeo viral, as primeiras vacinas de HIV foram induzidas contra a gp120, a proteína viral do capsídeo que se une ao CD4 e facilita a infecção (ver Seção 11-19, p. 352). Essa vacina foi testada em 5.000 voluntários que correram o risco de exposição contra uma infecção pelo HIV. O resultado desse ensaio, que foi anunciado em 2003, mostrou que a vacinação não foi protetora. Esse exemplo moderno mostra como é imprevisível e difícil de desenvolver uma vacina. Após essa falha, as metas têm sido diminuídas de prevenir a infecção a aumentar a resposta imune, uma vez que a infecção pelo HIV tem acontecido. Várias estratégias tentam amparar as respostas das células NK, T e B nas células infectadas pelo HIV. Os antígenos-alvo não podem ser confinados às proteínas codificadas pelo vírus, pois a infecção pelo HIV afeta profundamente a expressão de numerosos genes humanos (ver Seção 11-18, p. 352), incluindo aqueles de retrovírus endógenos.

No desenvolvimento de vacinas contra a poliomielite, o sarampo e outros vírus, sabia-se desde o começo que as células humanas infectadas tinham a capacidade de se recuperar da infecção aguda com a aquisição de imunidade protetora. Para o HIV não foi documentado nenhum caso de uma pessoa que tenha se recuperado de uma infecção aguda, a partir do qual a imunidade protetora possa ser analisada e colocada como meta para ser atingida com a vacinação. Portanto, o tipo de efetores imunes que podem terminar uma infecção induzida pelo HIV e prover uma memória imunológica ainda não são conhecidos.

A partir do estudo de anticorpos no soro de pessoas infectadas pelo HIV, foram produzidos vários anticorpos monoclonais que podem neutralizar várias cepas de HIV em situações experimentais. O desafio está em achar um imunógeno que estimule a produção desses anticorpos quando os humanos sejam vacinados. Uma complicação adicional é que embora os anticorpos neutralizantes sejam feitos em pessoas infectadas pelo HIV, o vírus muta rapidamente e escapa dos anticorpos.

Como os indivíduos infectados pelo HIV fazem respostas de células T mais efetivas que as respostas de anticorpos, o maior esforço na vacinação está sendo direcionado na indução de respostas de células T. Essa aproximação é baseada na assunção de que uma resposta de células T CD4 e CD8 pode terminar uma infecção causada pelo HIV em fases iniciais, ou mantê-la sob controle e em níveis baixos. A evidência para suportar essa ideia vem dos 5% das pessoas que permanecem não infectadas, embora estejam frequentemente sendo expostas ao HIV. Essas pessoas fazem uma resposta de células T contra o HIV, mas não resposta de anticorpos.

Embora mais de 50 vacinas diferentes de HIV tenham sido testadas em ensaios clínicos, nenhuma delas tem demonstrado ser uma aproximação efetiva na vacinação do HIV. A falha mais recente, anunciada em setembro de 2007, foi a partir de uma vacina geral, feita para estimular uma resposta T citotóxica contra antígenos peptídicos contra as proteínas do HIV Gag, Nef e Pol (ver Figura 11.21, p. 353). A vacina foi dada a milhões de pessoas saudáveis não infectadas com alto risco de infecção pelo HIV, porém provou não ser melhor que o placebo na redução da incidência de infecção pelo HIV ou a quantidade de vírus no sangue. Mais preocupante foi a sugestão dos dados que apontam que a vacina tornou alguns indivíduos mais suscetíveis à infecção pelo HIV.



**Figura 14.10** Produção de cepa de vírus vivo atenuado por técnicas de DNA recombinante. Se um gene viral necessário para a virulência, mas não para o crescimento ou imunogenicidade pode ser identificado, esse gene pode ser mutado (quadro inferior à esquerda) ou deletado (quadro inferior à direita) usando técnicas de DNA recombinante. Esse procedimento cria um vírus não virulento (não patogênico) que pode ser usado como vacina. As mutações no gene de virulência geralmente são muitas, de modo que o vírus não pode reverter facilmente ao tipo selvagem.

### 14-9 Uma vacina eficaz e aceitável contra o rotavírus tem sido desenvolvida

O rotavírus, que tem aparência de roda ao microscópio eletrônico, foi descoberto em 1973 e mostrou-se ser uma importante causa de diarreia severa na infância. Quase todas as crianças estão expostas ao rotavírus, e a doença que causa é responsável por mais de 2 milhões de consultas no hospital e 610.000 mortes por ano ao redor do mundo (Figura 14.11). Os esforços para produzir uma vacina começaram logo após a descoberta do rotavírus, porém é somente agora, mais de 30 anos depois, que existem duas vacinas efetivas e aceitáveis disponíveis. Ao longo do desenvolvimento, houve vacinas promissoras, mas que provaram ser fracas ou muito fortes, ou que provavelmente iriam produzir efeitos adversos inaceitáveis.

O rotavírus consiste em 11 moléculas de RNA de cadeia dupla. VP4 e VP7 são as proteínas do envoltório e são os principais alvos dos anticorpos neutralizantes. O rotavírus sofre mutações frequentes, e, portanto a VP4 e VP7 são proteínas variáveis que geram diferentes sorotipos do vírus, os quais se diversificam ainda mais por rearranjos dos diferentes segmentos do genoma de RNA, como ocorre no vírus da gripe (ver Seção 11-2, p. 331). Embora existam 42 variantes naturais do rotavírus, somente cinco delas são responsáveis por 90% da doença, e ambas as vacinas combinam antígenos das cepas comuns. Uma vacina, chamada Rotarix, compreende um vírus humano atenuado com variantes comuns da VP4 e VP7. A outra, chamada RotaTeq, na tradição de Jenner, contém uma mistura de 5 cepas de rotavírus bovino, as quais não causam a doença em humanos, cada uma das quais modificada por engenharia genética para expressar uma glicoproteína humana diferente comum a VP4 ou VP7 (Figura 14.12). Essas vacinas oferecem 85 a 98% de proteção contra diarreia severa causada pelo rotavírus. Como a vacina oral contra o poliovírus, ela pode ser produzida sem biotecnologia sofisticada pelo simples crescimento em culturas de tecidos e rapidamente transportada aos países pobres, onde ocorre a maior mortalidade causada pelo rotavírus (ver Figura 14.11).

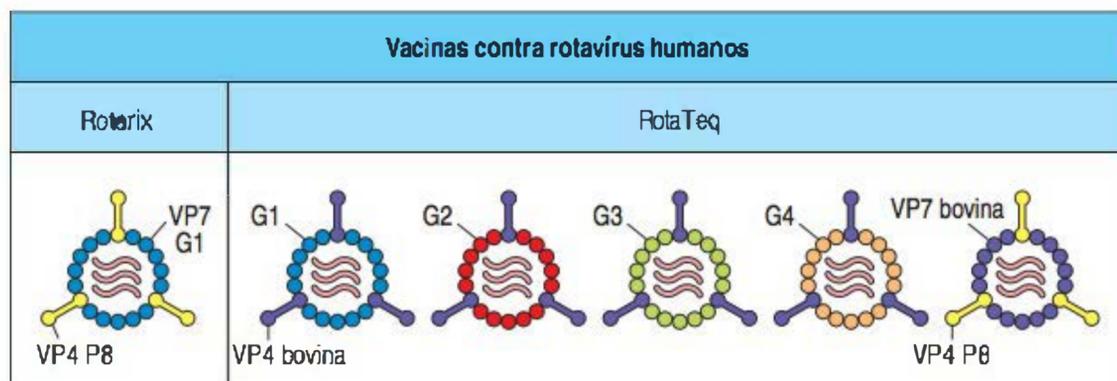
### 14-10 O desenvolvimento das vacinas enfrenta um maior controle por parte do público do que o desenvolvimento de fármacos

Existem dois aspectos fundamentais e inerentes, que tornam o desenvolvimento das vacinas mais difícil do que o dos fármacos. O primeiro é que os fármacos são administrados às pessoas que já estão doentes e ficam agradecidas por qualquer tipo de melhora em sua condição, enquanto que as vacinas são administradas a pessoas saudáveis, frequentemente muito jovens, para os quais os efeitos adversos do procedimento parecem ser piores, no pensamento dos pais, do que os benefícios percebidos. O segundo é que os fármacos são administrados de acordo a cada caso, pelo médico para um paciente em particular, enquanto que a vacinação é geralmente parte de um grande programa dirigido pelo governo e outras altas autoridades e aplicado à população, exemplificado pelos programas de vacinação em todo o mundo com o intuito de erradicar o sarampo e a poliomielite. Se um indivíduo tiver dor de garganta por duas semanas e lhe é dado antibióticos, sentirá alívio em poucos dias e agradecerá o benefício desses fármacos. Porém, se o mesmo indivíduo tiver sido imunizado contra a poliomielite e nunca contrair a doença, nunca saberá se foi poupado por causa da imunização protetora ou porque nunca foi exposto ao poliovírus. Na única situação na qual os benefícios da vacina podem ser realmente sentidos é quando a exposição é óbvia, porque os indivíduos não vacinados da comunidade local estão sofrendo e sucumbindo em alto número à doença.

Todos os fármacos e as vacinas têm algum efeito adverso, e o risco desses efeitos deve ser considerado contra os benefícios de uma imunidade protetora. Como os efeitos adversos das vacinas causam efeitos adversos em indivíduos previamente saudáveis, os padrões escolhidos para as vacinas são sempre mais altos do que os escolhidos para os fármacos. Isso também quer dizer que em toda a era moderna da vacinação, tem havido a atribuição de episódios não sustentados de efeitos adversos a várias vacinas, como recentemente ocorreu entre a vacina de MMR e do autismo

Mortalidade infantil anual por infecção pelo rotavírus	
País	Mortes anuais
Índia	146.000
Nigéria	47.500
China	41.000
Paquistão	36.000
Etiópia	29.000
Congo	29.000
Bangladesh	19.000
Afganistão	18.000
Indonésia	15.000
Tanzânia	11.000

**Figura 14.11** Mortalidade infantil pela infecção do rotavírus nos 10 países mais afetados. Dados cortesia do Centers for Disease Control and Prevention.



**Figura 14.12** As duas vacinas eficazes contra rotavírus. A vacina Rotarix (quadro à esquerda) é um rotavírus humano atenuado que possui as variantes comuns P8 e G1 das glicoproteínas VP4 e VP7, respectivamente. A vacina RotaTeq é baseada em um rotavírus bovino que não é patogênico para o homem. A vacina consiste em cinco cepas virais, quatro expressando diferentes variantes humanas da VP7 (G1, G2, G3 e G4) e a VP4 bovina, e uma expressando a variante VP7 bovina e a variante P8 humana da VP4. Os componentes bovinos estão destacados em roxo.

(ver Seção 14-5). Devido aos benefícios da imunidade em massa, os indivíduos podem se aproveitar do programa de vacinação em massa sem compartilhar o risco. Essa, novamente, é outra diferença dos fármacos, nos quais o custo e o benefício são inseparáveis. Entretanto, se um número suficiente de indivíduos empregar essa estratégia, a imunidade em massa é perdida, e na próxima epidemia eles serão infectados.

Embora as vacinas sejam, sem dúvida, a intervenção médica de maior sucesso, sua aceitação tem sido fortemente influenciada por fatores que não são relacionados com a ciência ou a medicina. Por exemplo, uma versão inicial da vacina contra rotavírus foi descartada pelo seu efeito adverso, uma obstrução intestinal que se não fosse tratada com enema ou cirurgia podia ser fatal, a qual foi reportada em 1 a cada 7.000 crianças vacinadas. Embora a decisão de abandonar o vírus possa ser justificada para a população dos Estados Unidos, onde somente 1 a cada 100.000 mortes é devido à infecção pelo rotavírus, a vacina ainda poderia ter beneficiado as populações de outros grupos, como na Índia, onde 1 a cada 200 crianças morriam por infecção pelo vírus. Portanto, a decisão de abandonar a vacinação do rotavírus em alguns países levou a um número maior de mortes de crianças causadas pela infecção pelo rotavírus do que de vidas salvas por evitar os efeitos adversos da vacina.

Como os custos e as dificuldades do desenvolvimento da vacina e as complicações políticas e legais associadas aos efeitos adversos, ambos imaginários e reais, a produção e a comercialização de vacinas têm sido uma indústria em declínio nos últimos 40 anos. Por exemplo, desde 1967, o número de produtores de vacinas nos Estados Unidos declinou de 26 para 5. Com o surgimento de novas doenças, como HIV e SARS, e com as preocupações dos governos de que o sarampo, por exemplo, possa ser utilizado como arma biológica, a situação está mudando. As vacinas estão atualmente sendo fabricadas e estocadas.

## Resumo do Capítulo 14

A vacinação é medicina preventiva. Envolve a imunização deliberada de pessoas saudáveis com alguma forma de um patógeno ou de seus componentes antigênicos e induz uma imunidade protetora que impede a infecção subsequente com o mesmo patógeno que causa a doença. As vacinas podem consistir em patógenos mortos integrais, cepas vivas atenuadas, espécies não patogênicas relacionadas ao patógeno ou macromoléculas de superfície do patógeno. A vacinação salvou milhões de vidas e reduziu a incidência de muitas doenças infecciosas comuns, em particular nos países industrializados. A prevenção de doenças infecciosas pela vacinação ilustra como a manipulação da resposta imune pode beneficiar a saúde pública. Os patógenos para os quais vacinas efetivas têm sido encontradas são aqueles que causam infecções agudas e não mutam muito. Quando esses patógenos causaram doenças epidêmicas, muitas pessoas sobreviveram e desenvolveram imunidade, mostrando que o sistema imune podia responder a uma infecção de forma produtiva. Morte, quando ocorria, era porque simplesmente o sistema imune era muito fraco. O que a vacinação conseguiu foi começar a resposta imune antes da infecção, dando ao sistema imune uma “dica” do patógeno. Reduzindo a incidência das doenças, os programas de vacinação bem-sucedidos inevitavelmente levam à redução da consciência pública sobre os efeitos da doença e ao aumento da preocupação com a segurança da vacinação.

O desenvolvimento das vacinas tem sido em grande parte um processo de tentativa e erro, em que o conhecimento dos mecanismos imunológicos desempenhou um papel pequeno e o princípio-guia era que a vacina se assemelhasse ao patógeno natural o máximo possível. Embora essa abordagem tenha funcionado para patógenos causadores de infecções agudas, fracassou em produzir vacinas contra aqueles que estabelecem infecções e doenças crônicas. Para esses patógenos, sabe-se pouco do que constitui uma resposta imune de sucesso. Contra alguns desses patógenos, a maioria das pessoas infectadas produz respostas imunes que falham em eliminar a infecção, para outros, a minoria das pessoas parece ser capaz de eliminar a infecção rapidamente, e para outros algum tipo de imunidade se desenvolve; mas do que consiste, e como e quando é produzida, ainda não está claro. Uma melhor compreensão das respostas imunes bem-sucedidas contra esses patógenos deverá ajudar no desenvolvimento de vacinas contra eles. Esses patógenos são adeptos na evasão do sistema imune, e vacinas efetivas podem precisar forçar o sistema imune a responder de várias formas, as quais são diferentes das observadas na maioria das infecções naturais com o patógeno.

## Questões

**14-1** Diferencie os seguintes tipos de vacinas e dê um exemplo de cada um: (A) vacinas de vírus inativados; (B) vacinas de vírus vivos atenuados; (C) vacinas de subunidades; (D) vacinas de toxoides; (E) vacinas conjugadas.

**14-2**

- “Um antígeno não é necessariamente um imunógeno”. Explique essa frase.
- Explique por que os adjuvantes são utilizados em imunologia experimental.
- Quais adjuvantes são utilizados para vacinação humana?

**14-3** Quais são os riscos associados às vacinas de vírus vivos atenuados?

**14-4** As vacinas bacterianas diferem das vacinas virais, pois somente nas vacinas bacterianas são usados \_\_\_\_\_ (Selecione todas opções que se aplicam).

- componentes de subunidades
- toxoides
- componentes infecciosos totais
- polissacarídeos capsulares
- conjugados cápsulas:proteínas carregadoras.

**14-5** Razões que complicam o desenvolvimento das vacinas para combater as doenças crônicas incluem \_\_\_\_\_ (Selecione todas opções que se aplicam).

- Evasão do sistema imune do hospedeiro por parte do patógeno.
- A diversidade polimórfica das moléculas do MHC de classe I e II.
- A produção de respostas imunes inadequadas que não erradicam o patógeno.

- A sobrevivência do agente infeccioso por longos períodos dentro do hospedeiro.
- Altas taxas de mutação do patógeno.

**14-6**

- Qual é o risco para uma população que reduz o uso de uma vacina em particular por um período de tempo?
- Identifique dois casos nos quais isso aconteceu e as razões para se desconfiar dos benefícios das vacinas.

**14-7**

- Explique a diferença entre as vacinas Rotatix e RotaTeq usadas para proteção contra rotavírus.
- Qual vacina fornece uma proteção mais ampla?
- Por que isso é importante?

**14-8** Por que é importante determinar a sequência genômica dos patógenos humanos no desenvolvimento de vacinas novas e mais efetivas?

**14-9** Madison Tavistock, uma menina sadia de 2 anos de idade que vive em Cincinnati, tem frequentado a creche Wee Folks por um ano. Seus pais associaram-se a um grupo contra a vacinação quando ela tinha 9 meses, 3 meses antes do período recomendado para a vacinação MMR, porém Madison já havia sido vacinada contra DTP. Eles realmente acreditavam que o risco de autismo associado à vacinação com MMR ultrapassava os benefícios e, consequentemente, eles optaram por não imunizar sua filha. A melhor explicação de por que Madison não teve sarampo, mesmo tendo contato regular com outras crianças na grande cidade é:

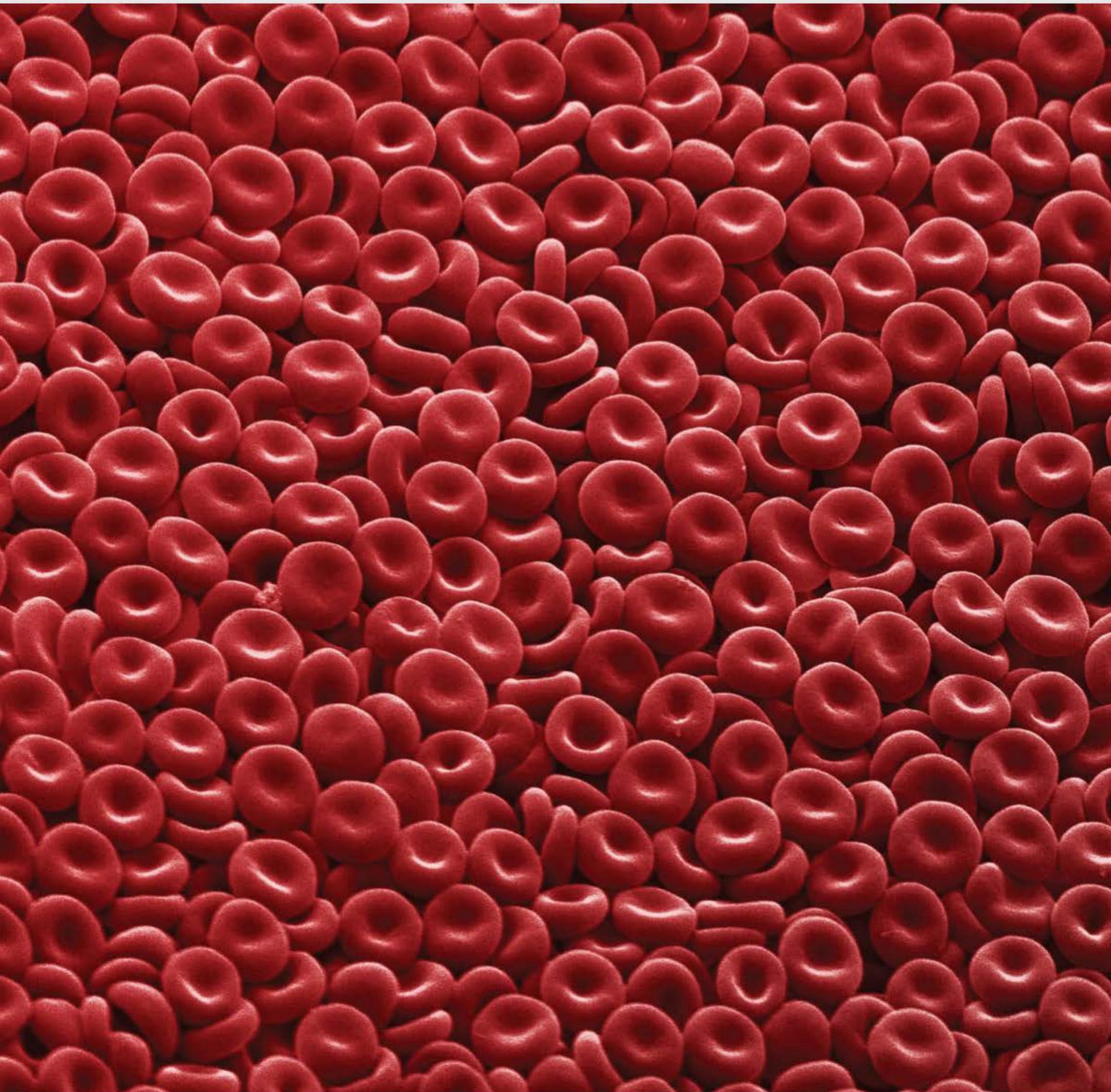
- a. Madison é tolerante aos antígenos do sarampo.
- b. O vírus do sarampo pode ter infectado Madison, mas está dormente.
- c. A vacina contra DTP fornece imunidade protetora cruzada contra sarampo.
- d. As outras crianças da creche foram imunizadas e ela tem imunidade em massa.
- e. O vírus do sarampo atenuado na vacina MMR recebido pelas outras crianças da creche foi transmitido para Madison e ela desenvolveu imunidade natural assintomática.

**14-10** Jenny O'Mara estava grávida de 5 meses quando pisou em um pedaço de metal enferrujado enquanto arrastava um pedaço de madeira no jardim. O metal cortou seu tênis e trespassou seu calcanhar profundamente. O médico lhe deu um reforço de tétano. Quando o bebê de Jenny nasceu ela escolheu amamentá-lo. Se os anticorpos do bebê fossem testados especificamente para tétano dois meses após o nascimento, qual seria o achado esperado?

- a. A presença de anticorpos IgA antitoxoide tetânico.
- b. A presença de anticorpos IgM antitoxoide tetânico.
- c. A presença de anticorpos IgG antitoxoide tetânico.
- d. A presença de anticorpos IgM específicos para os componentes da parede celular de *Clostridium tetani*.
- e. A presença de anticorpos IgG específicos para os componentes da parede celular de *Clostridium tetani*.

**14-11** Em uma tarde de domingo ensolarada sem intercorrências, um grupo extremista entra em sua cidade em uma camionete e dirige-se até a porta principal do centro de convenções onde está ocorrendo a amostra anual de floricultura. Os ocupantes descarregam grandes engradados assemelhando-se a variedades de flores e vão embora. Dentro de minutos os engradados explodem, banhando os visitantes com um pó opaco. As equipes médicas são chamadas para o local para cuidar dos feridos, e os funcionários do CDC utilizando trajes de contenção de nível de biossegurança 4 chegam em poucas horas para testar o conteúdo em pó para patógenos humanos usando a metodologia da PCR multiplex (um rápido método para identificar patógenos pelo seu DNA). Quais dos seguintes agentes potenciais de bioterrorismo poderiam impor maiores ameaças para as pessoas expostas?

- a. *Bacillus anthracis* (antraz).
- b. Toxina de *Corynebacterium diphtheriae* (difteria).
- c. *Yersinia pestis* (praga).
- d. Variola major (varíola).
- e. Toxina de *Clostridium botulinum* (botulismo).



Eritrócitos são os tipos de tecido ou célula humanos mais comumente transplantados.

## Capítulo 15

# Transplante de tecidos e de órgãos

A substituição de tecidos doentes, danificados ou desgastados foi, por muito tempo, um sonho da profissão médica. Para atingir esse objetivo, era necessário resolver três problemas básicos. Primeiro, os transplantes deveriam ser introduzidos de forma a permitir que desempenhassem suas funções normais. Segundo, a saúde do receptor e do órgão transplantado deveria ser mantida durante a cirurgia e os outros procedimentos empregados no transplante. Terceiro, o sistema imune do paciente deveria ser impedido de desenvolver respostas imunes adaptativas que pudessem resultar na rejeição do tecido transplantado, destruição de tecidos saudáveis e outras complicações.

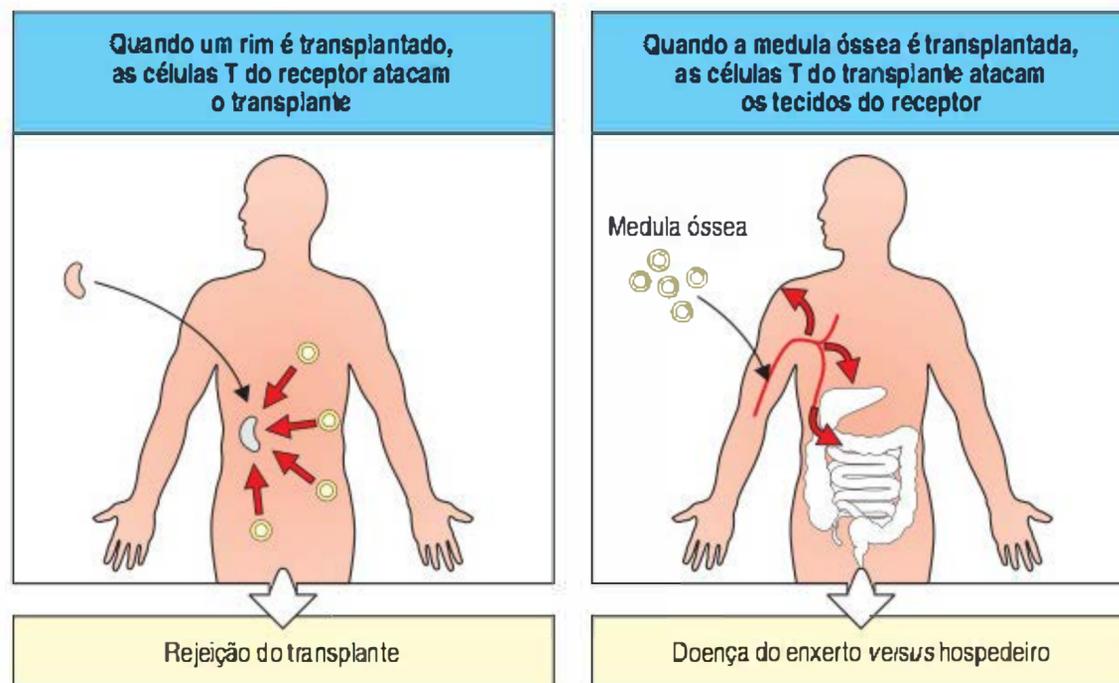
Durante os últimos 60 anos, foram encontradas soluções para esses problemas, e o transplante de órgãos progrediu de um procedimento experimental para um tratamento de escolha para uma série de condições. Na prática clínica, a supressão seletiva da resposta ao tecido transplantado ainda não foi obtida; assim, uma supressão inespecífica é obtida usando uma série de fármacos e de anticorpos. Diferente da vacinação, que estimula seletivamente a imunidade contra um determinado patógeno, o transplante envolve manipulações que causam uma inativação geral da resposta imune.

Dois seções introdutórias neste capítulo descrevem como os tecidos e órgãos dividem-se em três grupos de acordo com o tipo e severidade das barreiras imunes encontradas no transplante. O procedimento pioneiro no transplante foi a transfusão de sangue, seguido do transplante de órgãos sólidos, notavelmente o rim, e por último o transplante de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea. Após essas seções introdutórias, este capítulo será dividido em duas partes: o primeiro examina o transplante de órgãos sólidos, e o segundo o transplante de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea.

### 15-1 Rejeição de transplantes e reação enxerto versus hospedeiro são respostas imunes causadas por diferenças gênicas entre os doadores e os receptores do transplante

As respostas imunes contra os tecidos ou os órgãos transplantados são causadas por diferenças genéticas entre o doador e o receptor, sendo as diferenças nas moléculas altamente polimórficas do HLA de classe I e II as mais importantes. Essa é a razão pela qual esses antígenos são geralmente conhecidos como **antígenos de transplante** ou antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (**histocompatibilidade** significa compatibilidade de tecidos). O complexo de genes que codificam





**Figura 15.1** Alorreações na rejeição do transplante e reação enxerto versus hospedeiro. Como apresentado no quadro à esquerda, a rejeição de um órgão transplantado ocorre quando o receptor produz uma resposta imune contra ele. A doença enxerto versus hospedeiro ocorre quando as células T da medula óssea transplantada atacam os tecidos no receptor ou hospedeiro, principalmente pele, fígado e intestino, como apresentado no quadro à direita.

os antígenos de transplante tem o nome geral de complexo de histocompatibilidade principal (MHC), embora receba diferentes nomes nas diferentes espécies (p. ex., HLA em humanos). Os antígenos como esses, que variam entre os membros da mesma espécie, são conhecidos como **aloantígenos**; as respostas imunes que provocam são conhecidas como alorreações (ver Seção 5-22, p. 153). Uma área da imunologia, denominada **imunogenética**, dedica-se à genética dos aloantígenos.

No transplante clínico, podem ocorrer dois tipos diferentes de alorreações, dependendo do tipo de tecido transplantado. Após o transplante de um órgão sólido, como rim ou coração, as alorreações desenvolvidas pelo sistema imune do receptor são dirigidas às células do enxerto, podendo matá-las, um processo denominado **rejeição do transplante**. No transplante de medula óssea ocorre uma situação diferente, na qual o sistema imune do receptor é destruído e eventualmente substituído com um reconstituído das células-tronco hematopoiéticas da medula óssea no transplante de medula (ver Seção 11-17, p. 349). Aqui, o principal tipo de alorreação se origina das células T maduras na medula óssea enxertada, as quais atacam e rejeitam os tecidos saudáveis do receptor. Esse tipo de resposta alorreativa pelos linfócitos do doador é denominado **reação enxerto versus hospedeiro (GVHR)**. Ela causa a **doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD)**, a qual afeta quase todos os pacientes que realizam um transplante de medula óssea, com graus variáveis de severidade (Figura 15.1).

Como as pessoas normalmente não fazem uma resposta imune contra os seus próprios tecidos, os tecidos transplantados de um local para outro na mesma pessoa não são rejeitados. Esse tipo de transplante, denominado **autoenxerto**, é usado para tratar pacientes que sofreram queimaduras. A pele de partes não afetadas do corpo é enxertada nas áreas queimadas, onde facilita a cicatrização do ferimento. As diferenças imunogenéticas também são evitadas quando o tecido é transplantado entre gêmeos idênticos. O primeiro transplante renal bem-sucedido, em 1954, envolveu a doação de um rim, por um gêmeo saudável, para seu irmão que sofria de insuficiência renal. Um transplante entre indivíduos geneticamente idênticos é denominado transplante **singênico** ou um **isoenxerto**. Um transplante realizado entre dois indivíduos geneticamente diferentes é denominado um **aloenxerto** ou um transplante **alogênico**.

## 15-2 Transfusão de sangue é o tipo de transplante mais utilizado na medicina clínica

As barreiras para o transplante sanguíneo são menores do que para outros tecidos e, em 1812, a transfusão sanguínea foi o primeiro transplante a salvar vidas. Atualmente, a transfusão sanguínea permanece o procedimento de transplante clínico

mais comum; uma a cada quatro pessoas realizaram esse procedimento em algum momento de suas vidas. Por exemplo, a transfusão é usada quando no trauma, na cirurgia, no parto ou em doença ocorre perda de sangue, e os pacientes necessitam de reposição imediata de líquido, de proteínas ou células. Hoje em dia, o sangue doado é comumente separado em eritrócitos, plasma e plaquetas, e as transfusões são feitas somente com os componentes que o paciente necessita. O plasma substitui o fluido e impede o sangramento, os eritrócitos melhoram a respiração e o metabolismo, e as plaquetas facilitam a coagulação, prevenindo o sangramento. Os componentes do sangue transfundido usualmente são necessários apenas a curto prazo, pois, dentro de poucas semanas, a medula óssea do paciente repõe a perda. Essa demanda é menos exigente que a dos órgãos transplantados, como o coração ou os rins, que devem funcionar durante anos.

Os eritrócitos humanos não expressam moléculas do HLA de classes I e II; e, portanto, têm poucas consequências na transfusão sanguínea. Entretanto, a transfusão sanguínea pode colocar em risco a vida com as reações de hipersensibilidade do tipo II, como descrito nos capítulos anteriores para o ABO (ver Seção 12-18, p. 387) e aloantígenos de células vermelhas rhesus (ver Seção 10-18, p. 309). O rhesus D é o principal aloantígeno do sistema Rh. O problema ocorre quando o paciente transfundido possui anticorpos pré-formados que se ligam aos aloantígenos presentes nos eritrócitos transfundidos, causando sua lise. Para prevenir tais reações, os pacientes e doadores são sorologicamente testados para os aloantígenos dos eritrócitos e pareados de acordo suas compatibilidades, apresentadas na Figura 15.2. Antes da transfusão de qualquer unidade de sangue, um teste de compatibilidade determina se o paciente apresenta anticorpos que reagem com as células vermelhas do doador. Assim, se evita a transfusão de sangue compatível com o sistema ABO e Rh, porém reativa com outros anticorpos na circulação do paciente.

Embora a tipagem sorológica para os antígenos ABO e Rh evite a maioria das reações de hipersensibilidade, existem inúmeros antígenos polimórficos presentes na superfície das células vermelhas. Os anticorpos contra esses antígenos podem ser estimulados pelas transfusões sanguíneas e são mais frequentes em pacientes que receberam múltiplas transfusões. Alguns desses pacientes têm produzido tantos aloanticorpos diferentes que é difícil encontrar um doador para o qual não sejam reativos. Existem estudos em andamento que avaliam a utilização de métodos baseados no DNA para tipagem de doadores de sangue quanto ao polimorfismo dos 31 genes que determinam os aloantígenos dos eritrócitos. Em princípio, isso poderia levar a um pareamento mais seletivo e preciso entre doadores e receptores de sangue.

Histocompatibilidade na transfusão sanguínea									
		Tipo de sangue do doador							
		O RhD <sup>-</sup>	O RhD <sup>+</sup>	A RhD <sup>-</sup>	A RhD <sup>+</sup>	B RhD <sup>-</sup>	B RhD <sup>+</sup>	AB RhD <sup>-</sup>	AB RhD <sup>+</sup>
Tipo de sangue do receptor	O RhD <sup>-</sup>								
	O RhD <sup>+</sup>								
	A RhD <sup>-</sup>								
	A RhD <sup>+</sup>								
	B RhD <sup>-</sup>								
	B RhD <sup>+</sup>								
	AB RhD <sup>-</sup>								
	AB RhD <sup>+</sup>								
Frequência (%)		6,6	37,4	6,3	35,7	1,5	8,5	0,6	3,4

**Figura 15.2 Pareamento dos antígenos ABO e rhesus dos eritrócitos na transfusão de sangue.** Embora existam muito antígenos diferentes nas células vermelhas, os mais importantes na prática clínica são os antígenos A, B e O e o antígeno D de rhesus (RhD). O não representa um antígeno, mas sim a ausência dos antígenos A e B. Os quadrados verdes mostram as combinações de sangue do doador e do receptor que permitem uma transfusão com sucesso. As pessoas RhD<sup>-</sup> não apresentam nenhum dos três antígenos (A, B e rhesus D) e são os “doadores universais” que podem fornecer uma transfusão para qualquer ser humano, porém só podem receber sangue de outro doador O RhD<sup>-</sup>. Em contraste, as pessoas AB Rh<sup>+</sup> possuem os três antígenos e são “receptores universais” que podem receber sangue de qualquer doador, mas só podem doar sangue para outro doador AB Rh<sup>+</sup>. A linha inferior na figura apresenta a frequência dos oito tipos de sangue na população americana.

## Transplante de órgãos sólidos

Em quase todo o mundo, o transplante de órgãos é um procedimento clínico de rotina que salva e estende milhares de vidas humanas. Nessa parte do capítulo, veremos os mecanismos imunológicos que podem causar a rejeição de órgãos transplantados, e as estratégias genéticas, fármacos imunossupressores e outras terapias que são usadas para evitar, prevenir e tratar a rejeição. A ênfase será dada aos rins, porque é frequentemente transplantado e relativamente vulnerável à rejeição.

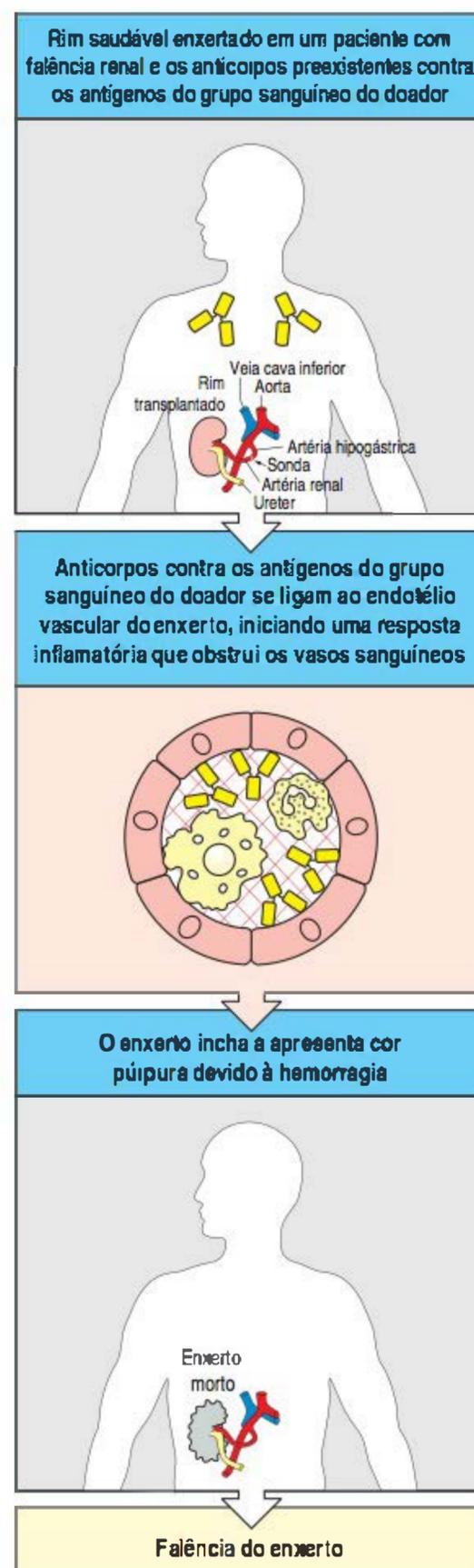
### 15-3 Anticorpos contra os antígenos ABO ou HLA causam rejeição hiperaguda dos órgãos transplantados

Os antígenos ABO também são expressos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos e são um fator importante no transplante de órgãos sólidos como os rins. Por exemplo, se um receptor tipo O receber um rim de um doador tipo A, os anticorpos anti-A da circulação do receptor se ligam rapidamente aos vasos sanguíneos do enxerto. Os anticorpos produzirão uma rejeição muito rápida, porque fixam o complemento nos vasos do enxerto (**Figura 15.3**). Esse tipo de rejeição, denominada **rejeição hiperaguda**, pode ocorrer mesmo antes que um paciente transplantado tenha saído da sala de cirurgia. A rejeição hiperaguda é a forma mais devastadora de rejeição dos transplantes de órgãos. É diretamente comparável às reações de hipersensibilidade do tipo III (*Seção 12-19*, p. 389), na qual a deposição de complexos imune causa a ativação do complemento na parede dos vasos sanguíneos. Para evitar a rejeição hiperaguda, os doadores e os receptores de transplantes são tipados e realizam provas cruzadas para os antígenos de grupo sanguíneo ABO.

Como as moléculas do HLA de classe I são expressas constitutivamente no endotélio vascular, os anticorpos preexistentes contra os polimorfismos do HLA de classe I também podem causar rejeição hiperaguda. Assim, é essencial que os receptores de transplante não tenham anticorpos que se liguem aos alótipos do HLA de classe I do órgão transplantado. Em menor extensão, os anticorpos contra o HLA de classe II também podem contribuir para a rejeição hiperaguda. As moléculas do HLA de classe II normalmente não são expressas no endotélio, mas podem ser induzidas por infecção, inflamação ou trauma, que podem ocorrer durante o transplante.

Ainda não foi encontrado um método confiável de reverter a rejeição hiperaguda, de modo que esse tipo de rejeição ainda é evitado escolhendo-se doadores e receptores compatíveis para o transplante. A compatibilidade é avaliada com um **teste de prova cruzada**, no qual o soro do possível receptor é avaliado para a presença de anticorpos que se ligam aos leucócitos do possível doador. O método tradicional de provas cruzadas detecta anticorpos no soro do paciente que podem desencadear a lise mediada pelo complemento dos linfócitos do doador. O teste é geralmente realizado em células B e T separadas, de modo que as reações devidas a anticorpos contra as moléculas do HLA de classes I e II podem ser diferenciadas: os anticorpos anti-HLA de classe I reagem com as células B e T, enquanto os anticorpos contra o HLA de classe II reagem somente com as células B. Um método mais sensível de prova cruzada usa a citometria de fluxo para avaliar a ligação dos anticorpos do paciente aos

**Figura 15.3** A rejeição hiperaguda é causada por anticorpos preexistentes que se ligam ao enxerto. Antes do transplante, alguns receptores já possuem anticorpos que reagem contra os antígenos ABO ou do HLA de classe I do doador. Quando o órgão do doador é enxertado nesses receptores, esses anticorpos imediatamente se ligam ao endotélio vascular, iniciando as cascatas do complemento e da coagulação. Os vasos sanguíneos no enxerto tornam-se obstruídos por coágulos e vazam, causando hemorragia de sangue no enxerto. O enxerto incha, fica com cor púrpura pela presença de sangue desoxigenado e morre.



**Figura 15.4** A gravidez é uma situação natural que leva à produção de aloanticorpos anti-HLA. Com poucas exceções, a mãe e o pai, nas famílias humanas, possuem diferentes tipos de HLA (quadro superior). Quando a mãe engravida, por nove meses ela transporta um feto que expressa um haplótipo de HLA de origem materna (rosa) e um haplótipo de HLA de origem paterna (azul) (quadro central). Embora as moléculas paternas do HLA de classe I e de classe II expressas pelo feto sejam aloantígenos contra os quais o sistema imune da mãe tem o potencial de responder, o feto não provoca essa resposta durante a gestação e está protegido dos anticorpos alorreativos ou de células T pré-existentes. O trauma associado ao parto, que separa fisicamente a mãe, a criança e a placenta, permite que as células fetais e os antígenos entrem na circulação materna e estimulem a resposta adaptativa às moléculas de HLA herdadas do pai (quadro inferior).

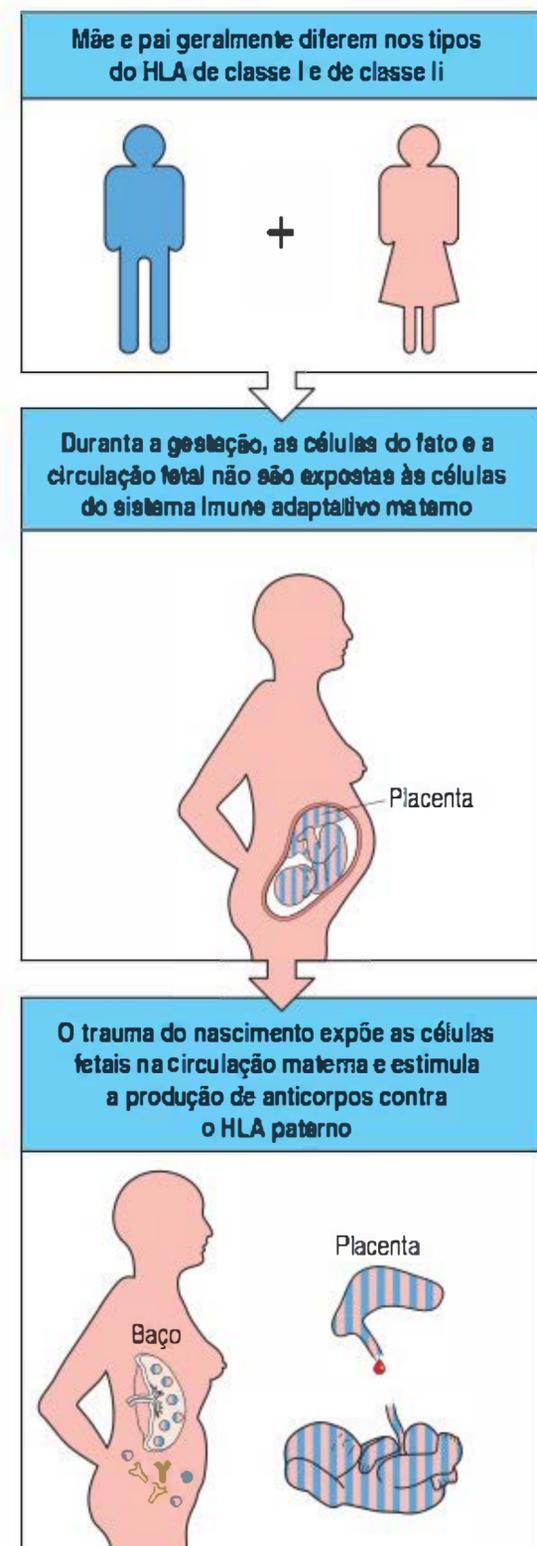
linfócitos do possível doador (Figura 4.14, p. 103). Isso permite que todos os isotipos de anticorpos sejam detectados, e não somente aqueles que fixam o complemento.

#### 15-4 Anticorpos anti-HLA podem se originar durante a gestação, transfusão sanguínea ou de transplantes prévios

Em alguns casos, os prováveis pacientes a transplante já apresentam anticorpos anti-HLA de classes I e II. A situação mais comum na qual isso acontece é na gestação. Em quase todas as gestações, o feto expressa isoformas paternas do HLA diferentes daqueles da mãe, e que têm o potencial de estimular uma resposta imune alorreativa. Durante a gestação, a anatomia da placenta separa as circulações do feto da circulação materna e impede que as células B e T da mãe sejam estimuladas pelos aloantígenos do feto (Figura 15.4). Durante o trauma associado ao nascimento, quando mãe, criança e placenta são separadas, as células e material de origem fetal entram na circulação materna e estimulam uma resposta imune. Anticorpos podem ser formados contra qualquer alótipo do HLA paterno expresso pelo bebê e que não é portado pela mãe. Com as gestações sucessivas, níveis aumentados de anticorpos anti-HLA podem se desenvolver, e as mulheres múltiparas são a principal fonte de soro anti-HLA usado para a tipagem sorológica do HLA. A presença de anticorpos anti-HLA na circulação materna não tem efeito negativo nas gestações subseqüentes, porém vai complicar qualquer busca futura por um órgão compatível se um transplante for necessário.

As transfusões sanguíneas também podem levar à produção de anticorpos anti-HLA. Na transfusão de sangue de rotina, nenhuma avaliação a respeito do tipo de HLA é realizada e, assim, embora o doador e o receptor sejam compatíveis para o sistema ABO, não são pareados para o tipo de HLA. Portanto, a infusão de leucócitos e plaquetas incompatíveis quanto ao HLA em uma transfusão de sangue pode gerar anticorpos específicos para os alótipos do HLA do doador. Os pacientes que sofreram múltiplas transfusões sanguíneas foram estimulados por muitos alótipos do HLA e podem desenvolver anticorpos que reagem com as células da maioria das outras pessoas da população. O grau de sensibilização do paciente, que necessita de um transplante, contra os potenciais doadores é avaliado testando seu soro contra um painel representativo dos indivíduos de uma população, e o número de reações positivas é expresso como um percentual do **painel de anticorpos reativos (PAR)**. Quanto maior o valor do PAR de um paciente, mais difícil de encontrar um doador adequado para o transplante.

Um terceiro modo pelo qual os pacientes desenvolvem anticorpos anti-HLA é por transplante prévio. Como o transplante tem sido usado na prática, há mais de 35 anos, muitos pacientes já realizaram mais de um transplante. Assim como nas transfusões sanguíneas, quanto mais transplantes uma pessoa realizou, maior a porcentagem de seu PAR.





**Figura 15.5** O transplante clínico envolve a doação de um órgão e um receptor de transplante, ambos estressados e inflamados. Esse esquema mostra a sequência típica de eventos que ocorrem antes do transplante de um órgão cadavérico.

### 15-5 O transplante de órgãos envolve procedimentos que inflamam o órgão doado e o receptor do transplante

Os pacientes que recebem um transplante de órgão geralmente possuem uma história de doença na qual o órgão a ser substituído degenerou gradualmente. Com frequência, há um componente imune associado a essa degradação, como a deposição de complexos imunes, os quais levam ao dano e à falência renal. Antes do transplante, o paciente com falência renal é mantido em diálise, um procedimento que induz inflamação por meio da interação das membranas de diálise com as proteínas do soro. Conseqüentemente, o paciente a ser transplantado já está sofrendo uma inflamação antes do transplante, um estado que é exacerbado pelos danos e rompimento causados pela cirurgia do transplante. Portanto, ao receber um órgão transplantado, o corpo do receptor está preparado e pronto para desenvolver uma resposta imune inata e adaptativa contra o tecido transplantado.

Os órgãos doados também estão inflamados. No caso de órgãos cadavéricos, isso é, aqueles recolhidos de doadores falecidos, o doador usualmente morre de uma forma violenta ou estressante, e os procedimentos para coletar os órgãos e transportá-los ao centro de transplante aumentam o estresse (**Figura 15.5**). Durante esse período, os órgãos ficam privados de sangue, em um estado chamado de **isquemia**. A isquemia causa dano aos vasos sanguíneos e tecidos dos órgãos por meio da ativação do endotélio e do sistema do complemento, infiltração com leucócitos inflamatórios e a produção de citocinas. O sucesso do transplante depende principalmente da limitação do dano causado pela isquemia. Para o transplante de rim ou fígado é possível utilizar um doador vivo e saudável, e isso confere uma grande vantagem. A doação e o transplante são realizados ao mesmo tempo e no mesmo lugar, com um tempo mínimo de isquemia. Essa abordagem tem sido usada principalmente para receptores e doadores relacionados, por exemplo, marido e mulher. Devido à redução da inflamação e do dano aos tecidos associados aos órgãos de doadores vivos, o sucesso do transplante é menos sensível à compatibilidade do HLA do que o transplante a partir de doadores cadavéricos.

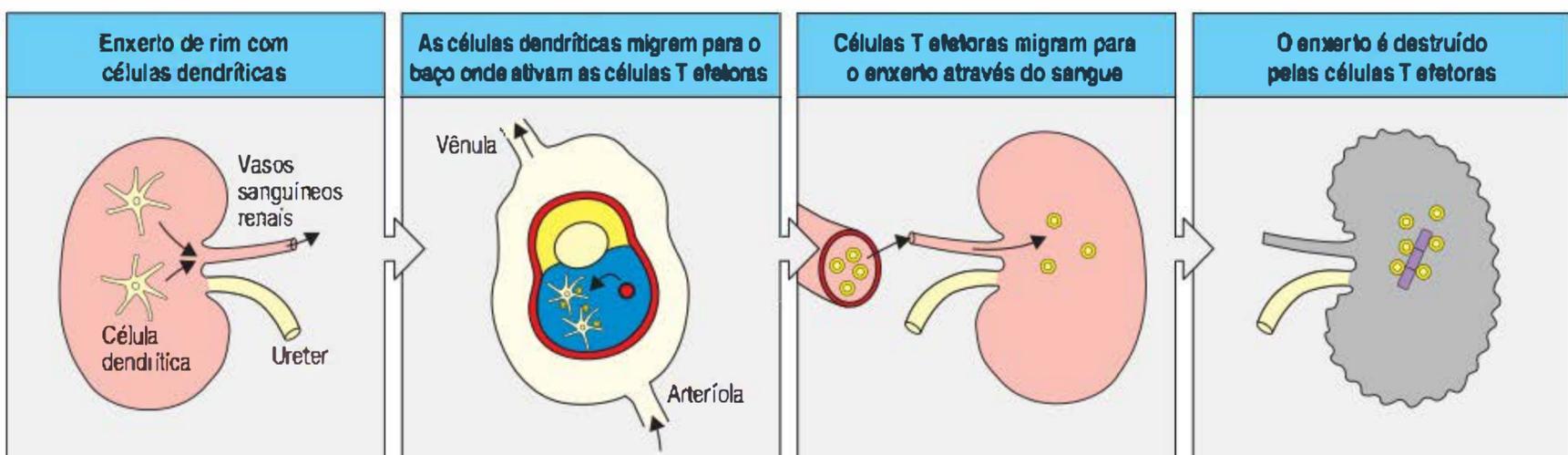
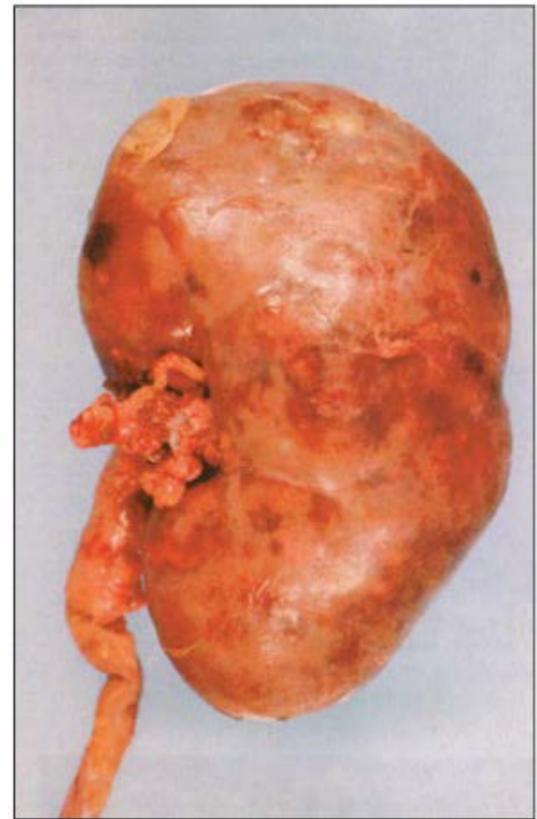
### 15-6 A rejeição aguda é causada por células T efetoras respondendo a diferenças de HLA entre o doador e o receptor

A maioria dos transplantes de órgãos é realizada com algumas diferenças no HLA de classe I e/ou II. Nessa situação, a população de células T do receptor do transplante inclui clones alorreativos específicos para os alótipos do HLA do tecido transplantado que não são compartilhados pelo receptor. As células T CD8 respondem às diferenças no HLA de classe I, e as células T CD4 respondem às diferenças no HLA de classe II. A resposta T alorreativa produz células T CD4 e

**Figura 15.6** Aparência de um rim com rejeição aguda. O enxerto rejeitado está inchado e tem áreas de profunda hemorragia e áreas cinzas de tecido necrótico. Cortesia de B. D. Kahan.

CD8 efectoras, as quais podem atacar o órgão enxertado e destruí-lo (**Figura 15.6**). Isso é chamado de **rejeição aguda**. Ao contrário da rejeição hiperaguda, ela leva dias para se desenvolver e pode ser reduzida ou prevenida pela intervenção. Para prevenir a rejeição aguda, os pacientes transplantados são condicionados com fármacos imunossupressores antes do transplante e mantidos durante e após o transplante. Os pacientes são cuidadosamente monitorados para os sinais iniciais de rejeição aguda e tratados com fármacos imunossupressores adicionais ou anticorpos anticélulas T quando isso ocorre. Os mecanismos subjacentes à rejeição aguda são semelhantes aos que causam as reações de hipersensibilidade do tipo IV (*Seção 12.22, p. 392*).

O estado inflamado do órgão transplantado ativa suas células dendríticas do órgão. Essas células dendríticas do doador migram para os tecidos linfoides secundários e dirigem-se para a zona de células T, onde apresentam os complexos peptídeo próprio do doador-MHC do doador para as células T circulantes do receptor. Como os diferentes alótipos do HLA se ligam a diferentes conjuntos de peptídeos próprios, cada alótipo seleciona um repertório distinto de receptores de células T durante a seleção tímica. Conseqüentemente, o repertório de células T selecionado pelo tipo de HLA do receptor contém numerosos clones de células T, que podem responder aos complexos HLA:peptídeo próprio apresentados pelas células de um doador com diferentes tipos de HLA. Por essa razão, as respostas das células T alorreativas estimuladas pelas diferenças no HLA são muito mais intensas do que as respostas das células T às vacinas ou aos patógenos. Muitos clones de células T alorreativas têm memória fenotípica, revelando que eles foram originalmente estimulados e expandidos em resposta a patógenos e têm reatividade cruzada com HLA alogênicos. Este tipo de resposta alorreativa, na qual o receptor de células T é estimulado pela interação direta de seus receptores com as moléculas do HLA alogênicas expressadas pelas células dendríticas do doador, é chamada de **via direta de alorreconhecimento** (**Figura 15.7**). Ela produz células T efectoras que migram para o tecido transplantado, onde as células  $T_H1$  ativam os macrófagos residentes e inflamam ainda mais o tecido, e as células T CD8 sistematicamente matam as células do tecido transplantado.



**Figura 15.7** Rejeição aguda pela via direta de alorreconhecimento de um enxerto renal. As células dendríticas do enxerto (neste caso, o rim) possuem os complexos de moléculas do HLA do doador e peptídeos do doador em sua superfície. As células dendríticas são levadas para os órgãos linfoides secundários de drenagem (neste caso, o baço), onde migram para as áreas de células T. Aqui, elas ativam os linfócitos T do receptor, cujos receptores podem se

ligar especificamente aos complexos do HLA do doador alogênico (de classe I e de classe II) em combinação com os peptídeos do doador. Após a ativação, as células T efectoras retornam ao órgão enxertado pela circulação sanguínea, onde atacam as células portadoras de complexos peptídeo:molécula do HLA para os quais as células T são específicas.

### 15-7 Diferenças no HLA entre o doador do transplante e o receptor ativam muitas células T alorreativas

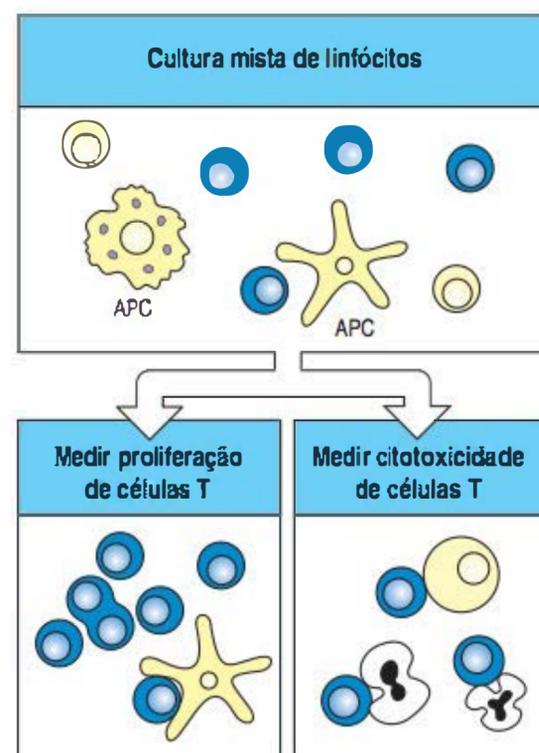
Já vimos como o teste de compatibilidade é usado prospectivamente para avaliar como os anticorpos de um paciente poderão reagir com o sangue transfundido ou tecido transplantado. A **reação de linfócitos mistos (MLR)** verifica até que ponto as células T de um paciente responderão ao tecido transplantado. Células do sangue periférico do receptor são misturadas em cultura de células com células letalmente irradiadas de um potencial doador de transplante. A proliferação das células T e a função efetora das células T citotóxicas específicas para o doador podem ser medidas (Figura 15.8). Cerca de 5% da população de células T podem ser ativadas pelos complexos de peptídeos próprios e moléculas alogênicas do HLA de classe I e classe II codificadas por haplótipos do HLA diferentes. A intensidade desta resposta, comparável à induzida por um superantígeno bacteriano (ver Seção 11-6, p. 336), enfatiza o benefício do pareamento do HLA e a necessidade de potentes fármacos imunossupressores.

### 15-8 A seleção negativa no timo limita o número de isoformas do MHC que são expressas

A magnitude da resposta alorreativa aos MHC não próprios fornece uma medida das células T que são negativamente selecionadas no timo de um indivíduo. Se as moléculas do MHC de outra pessoa ativam uma determinada fração de células T maduras, então um estímulo similar pelo MHC próprio durante o desenvolvimento dessas células T deveria levar à deleção de uma fração similar de células T positivamente selecionadas. Os efeitos na seleção positiva ou negativa na alteração do número de moléculas diferentes do MHC estão ilustrados na Figura 15.9. No Capítulo 5, vimos que a diversidade do MHC é vantajosa para um indivíduo porque aumenta o repertório de peptídeos derivados de patógenos apresentados (ver Seção 5-21, p. 151). Aqui, veremos como uma expansão similar no número de peptídeos próprios apresentados leva a um aumento equivalente na população de células T positivamente selecionadas no timo. Entretanto, com cada tipo adicional de molécula do MHC, a proporção de células T negativamente selecionadas aumenta, não de forma aritmética como na seleção positiva, mas de maneira geométrica que aumenta com o quadrado do número total de moléculas do MHC. O resultado é que o aumento no repertório maduro de células T de um indivíduo proporcionado por moléculas adicionais do MHC declina rapidamente à medida que aumenta o número de moléculas do MHC. Além de um determinado número, a presença de moléculas adicionais do MHC começará a afetar o repertório de células T maduras de forma adversa. Esses efeitos contraditórios na diversidade do MHC no repertório de células T podem explicar porque as espécies de vertebrados tendem a limitar o número de isotipos do MHC de classe I ou II expressos no genoma a três locos ou menos. Como a expressão dos haplótipos é nos dois cromossomos, no homem isso resulta na expressão de, no máximo, 12 isoformas diferentes do MHC.

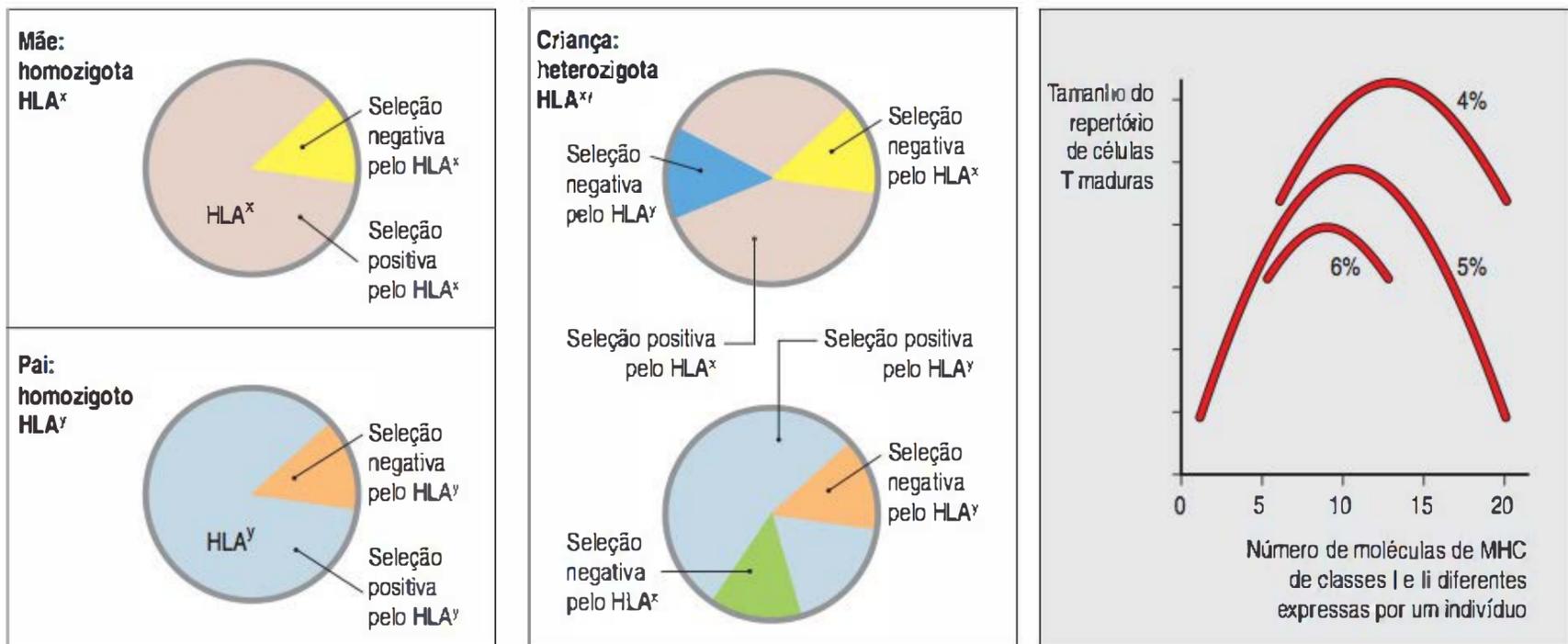
### 15-9 A rejeição crônica de transplante de órgãos ocorre devido à via indireta de alorreconhecimento

Além da rejeição hiperaguda e aguda, os órgãos humanos transplantados podem ser rejeitados por um terceiro mecanismo denominado **rejeição crônica**. Esse fenômeno, que pode ocorrer meses ou anos após o transplante, é caracterizado por reações na vasculatura do enxerto, que causam espessamento das paredes dos vasos e um estreitamento de sua luz (Figura 15.10). Gradualmente, o suprimento sanguíneo ao enxerto torna-se inadequado, causando isquemia, a função do enxerto é perdida e, eventualmente, morre. A rejeição crônica causa a falha de mais da metade de todos os enxertos de rim e coração em 10 anos após o transplante. A rejeição crônica está correlacionada com anticorpos específicos para as moléculas do HLA de classe I do enxerto. Consistente com os anticorpos serem a causa da rejeição crônica, os enxertos que sofrem rejeição crônica são infiltrados com células B expressando o CD40 e células T auxiliares expressando o ligante de CD40.



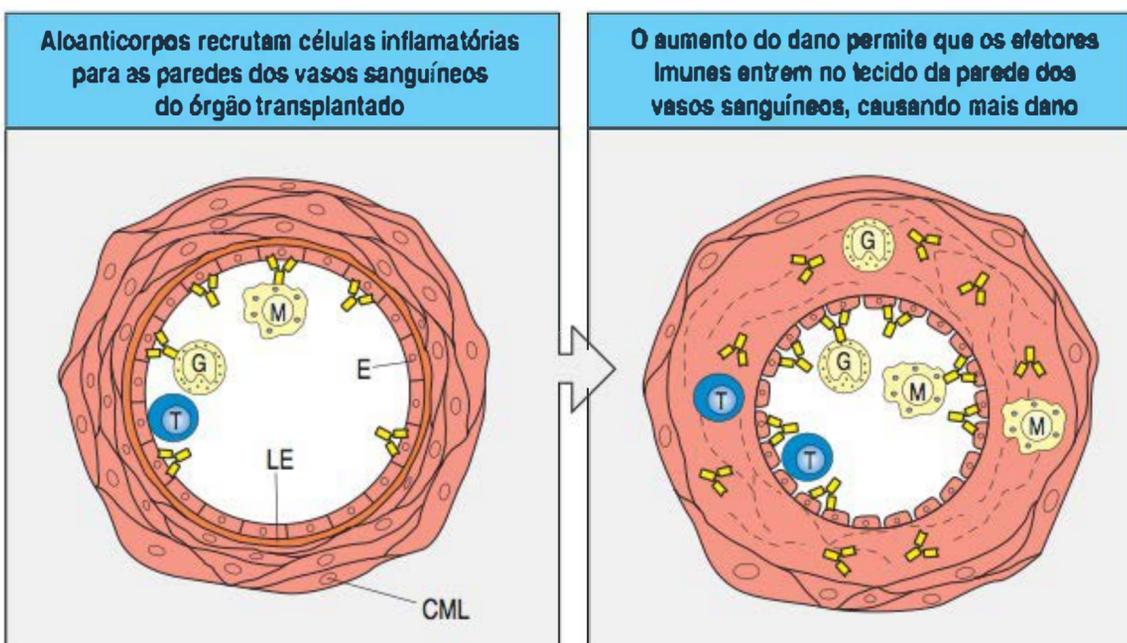
**Figura 15.8** A reação da cultura mista de linfócitos (MLR) pode ser utilizada para detectar as diferenças do HLA.

As células mononucleares do sangue periférico, que incluem linfócitos e monócitos, são isoladas dos dois indivíduos a serem testados. As células da pessoa que serve como estimulador (amarelo) são previamente irradiadas para impedir sua proliferação. Após, elas são misturadas com as células da outra pessoa que atua como respondedor (azul) e cultivadas por cinco dias (quadro superior). Na cultura, os linfócitos respondedores são estimulados pelas moléculas alogênicas do HLA de classe I e de classe II expressas pelos monócitos estimuladores e pelas células dendríticas que se diferenciam dos monócitos. Os linfócitos estimulados proliferam e diferenciam em células efetoras. Cinco dias após a mistura, a cultura é avaliada para a proliferação de células T (quadro inferior esquerdo), que é devida ao reconhecimento dos diferentes HLA de classe II por parte das células T CD4 e para células T citotóxicas (quadro inferior direito) produzidas em resposta às diferenças no HLA de classe I. A reação de cultura mista de linfócitos foi crucial para a distinção entre os MHC de classe I e de classe II.



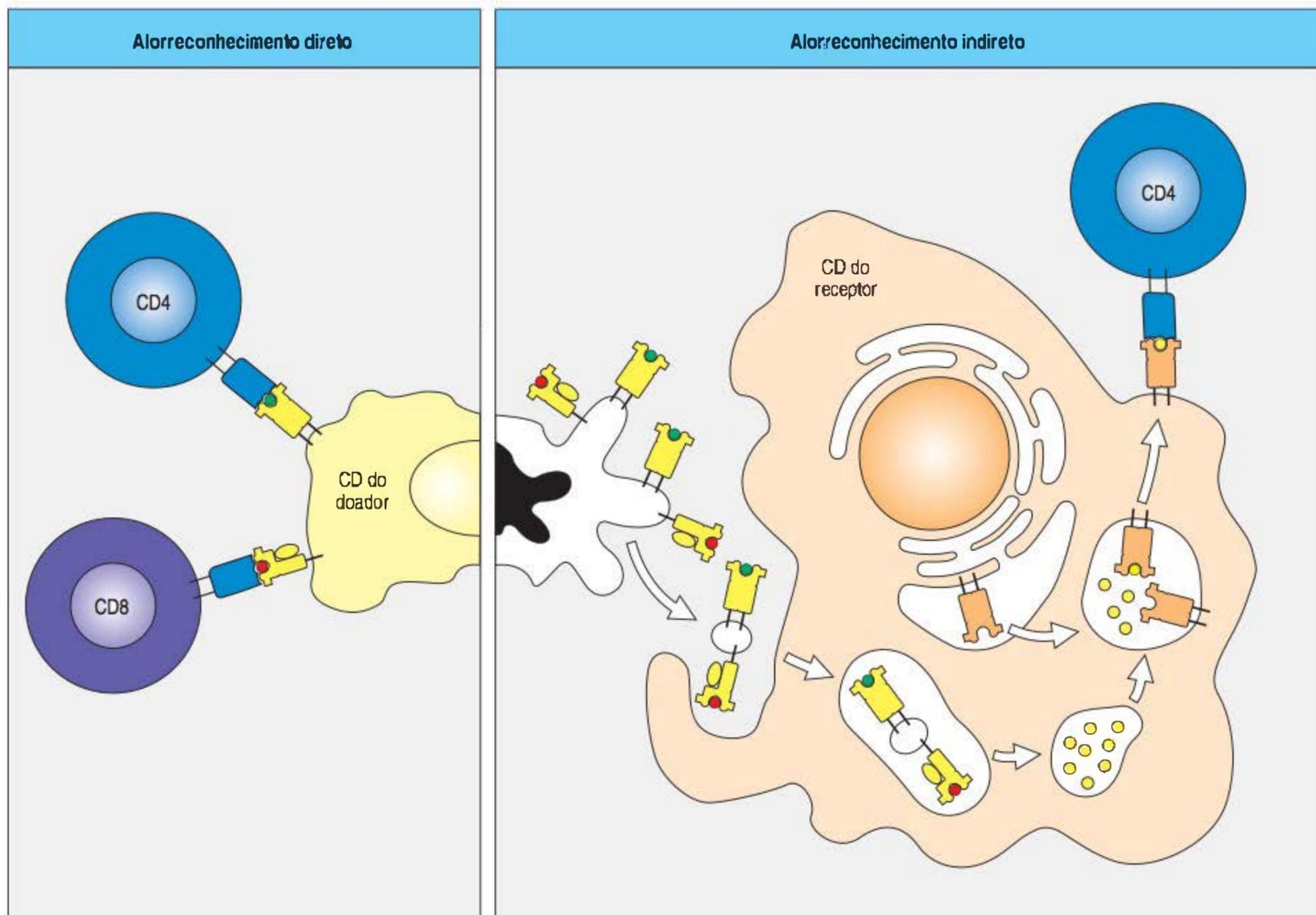
**Figura 15.9** A análise da autorreatividade mostra como muitas isoformas do MHC irão depletar o repertório de células T através da excessiva seleção negativa no timo. Os quadros esquerdo e central mostram como a seleção positiva e negativa têm diferentes efeitos cumulativos à medida que aumenta o número de moléculas do MHC (HLA em humanos) expresso por um indivíduo. Nessa família, a mãe é homozigota para o haplótipo HLA<sup>x</sup>, ao passo que o pai é homozigoto para o haplótipo diferente HLA<sup>y</sup>. Os filhos expressam os haplótipos x e y. Nos pais, o conjunto de moléculas do HLA x e y seleciona positivamente para um conjunto de receptores de células T, as quais são reduzidas pela seleção negativa para o mesmo conjunto de moléculas do HLA. Os círculos completos são as populações de timócitos selecionados positivamente pelo tipo de HLA indicado; as cunhas coloridas são as proporções dessas células que são subsequentemente selecionadas negativamente por cada haplótipo do HLA. As populações de células selecionadas negativamente pelo HLA<sup>x</sup> são indicadas em amarelo, e aquelas selecionadas negativamente pelo HLA<sup>y</sup>, em laranja. A criança pode ser considerada positivamente selecionando a soma dos

receptores de células T selecionados pelos dois pais. Entretanto, na criança, cada um desses dois repertórios selecionados positivamente é então selecionado negativamente nos conjuntos das moléculas HLA x e y. Enquanto o número de subconjuntos positivamente selecionados de células T na criança é a soma (2) daqueles nos dois pais (1+1), o número de subconjuntos negativamente selecionados nas células T da criança é o quadrado (4) do número de cada pai (2). Assim, o efeito da seleção negativa aumenta de forma desproporcional à medida que aumenta o número de moléculas do HLA diferentes expressas por um indivíduo. Esse efeito é apresentado no gráfico da direita, onde a relação entre o tamanho do repertório de células T maduras e o número de isoformas do HLA expresso pelo indivíduo é mostrado. Os três gráficos variam de acordo com o valor estimado (4, 5 e 6%) para a porcentagem de células T positivamente selecionadas por uma isoforma do HLA que é negativamente selecionada por uma segunda isoforma do HLA. O valor de 4% dá o número ótimo de 12-13 moléculas do HLA, que é comparável com o número de diferentes moléculas do HLA expressa pela maioria das pessoas.



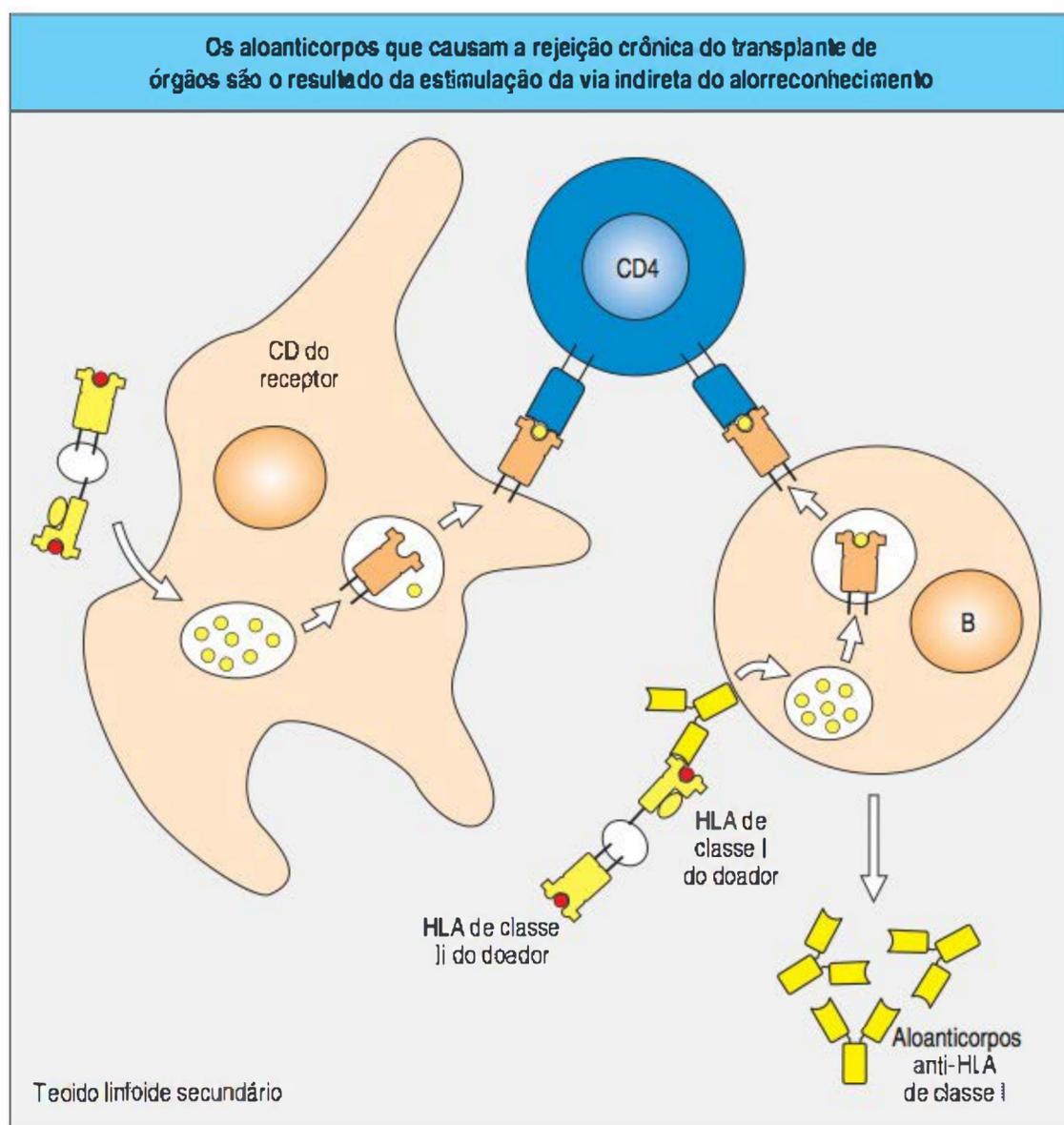
**Figura 15.10** Rejeição crônica nos vasos sanguíneos do rim transplantado. Quadro à esquerda: a rejeição crônica é iniciada pela interação de aloanticorpos anti-HLA de classe I com os vasos sanguíneos do órgão transplantado. Os anticorpos ligados às células endoteliais (E) recrutam monócitos e neutrófilos portadores de receptor Fc. (LE, lâmina elástica interna; CML, células musculares lisas). Quadro à direita: o dano acumulado leva ao espessamento da LE e à infiltração da íntima subjacente com as CMLs, macrófagos (M), granulócitos (G), células T autorreativas (T) e anticorpos. O efeito final é a diminuição do lúmen do vaso sanguíneo, criando uma inflamação crônica que intensifica o remodelamento do tecido. Eventualmente, os vasos tornam-se obstruídos, isquêmicos e fibróticos.

As células T CD4 auxiliares que iniciam a resposta que leva à rejeição crônica dos órgãos transplantados não reconhecem seus antígenos específicos pela via direta de alorreconhecimento, porém por outra via denominada via **indireta de alorreconhecimento**. As diferenças nos mecanismos das duas vias de alorreconhecimento são comparadas na **Figura 15.11**. Na via indireta, algumas das células dendríticas do doador que migraram para os tecidos linfoides de drenagem morrem por apoptose. Os fragmentos de membranas contendo moléculas do HLA dessas células apoptóticas são ingeridos pelas células dendríticas do receptor transplantado e processados de modo que os peptídeos derivados dos alótipos do HLA do doador são apresentados pelos alótipos do HLA do receptor. Devido à captura endocítica, a maioria dos peptídeos, que podem ser derivados das moléculas do HLA de classe I ou de classe II, será apresentada pelos alótipos do HLA de classe II do receptor. Se os peptídeos são diferentes na sequência de aminoácidos daqueles produzidos pela degradação dos alótipos do HLA do próprio receptor, esses complexos irão estimular o alorreconhecimento por parte das células T CD4. As células respondedoras T CD4 alorreativas são específicas para o complexo de um peptídeo derivado de um alótipo do HLA do doador ligado a um alótipo do HLA de classe II do receptor. Essa forma de



**Figura 15.11** As vias de alorreconhecimento direta e indireta contribuem para a rejeição do enxerto. As células dendríticas de um órgão enxertado estimulam as vias direta e indireta de alorreconhecimento quando saem do enxerto para os tecidos linfoides de drenagem. O quadro da esquerda mostra como os alótipos alógenos do HLA de classe I e II do tipo do doador em uma célula dendrítica do doador (CD do doador) irão interagir diretamente com os receptores de células T CD4 e CD8 alorreativas do receptor (alorreconhecimento direto). O quadro da direita mostra como a morte da mesma célula apresentadora de antígenos pro-

duz vesículas de membrana contendo os alótipos do HLA de classe I e II, os quais são endocitados pelas células dendríticas do receptor (CD do receptor). Os peptídeos derivados das moléculas do HLA do doador (amarelo) podem ser apresentados pelas moléculas do HLA do receptor (laranja) para as células T específicas para o peptídeo (alorreconhecimento indireto). A apresentação pelas moléculas do HLA de classe II para as células T CD4 é exibida aqui. Os peptídeos derivados do HLA do doador também podem ser apresentados pelas moléculas do HLA de classe I do receptor às células T CD8 (não mostrado).



**Figura 15.12** A via indireta de alorreconhecimento é responsável por estimular a produção de anticorpos anti-HLA que causam a rejeição crônica. O processamento e apresentação do HLA de classe I alogênico pelas células dendríticas (CD) do receptor está representado. As células dendríticas ativam as células T CD4 auxiliares, que por sua vez ativam as células B que possuem moléculas do HLA alogênicas do doador ligadas e internalizadas. Aqui é mostrada a interação cognata que leva à produção de um anticorpo anti-HLA de classe I. Os anticorpos anti-HLA de classe II podem ser produzidos de forma similar. Como o endotélio ativado expressa tanto moléculas do HLA de classe I e II, os anticorpos contra as duas classes de moléculas do HLA podem contribuir para a rejeição crônica.

estimar as células T alorreativas é chamada de via indireta, porque as células T não reconhecem diretamente as células transplantadas, mas reconhecem o material subcelular que foi processado e apresentado pelas células do próprio receptor (ver Figura 15.11).

A via indireta de reconhecimento é um caso especial do mecanismo normal pelo qual as células T reconhecem as proteínas antigênicas dos patógenos. No transplante, os antígenos peptídicos estranhos provêm de proteínas de outro corpo humano. As células T estimuladas pela via indireta de alorreconhecimento também podem contribuir com a rejeição aguda dos órgãos transplantados, embora usualmente sejam menos numerosas que aquelas estimuladas pela via direta.

A resposta de células T alorreativa estimulada pela via direta desaparece com o tempo após o transplante. Isso se correlaciona com a eliminação das células dendríticas do doador e a repopulação do órgão transplantado com células dendríticas imaturas originárias do receptor. Essas últimas podem, entretanto, ainda aumentar a estimulação das células T alorreativas através da via indireta de alorreconhecimento. Os receptores de transplante são selecionados pela ausência de anticorpos no soro que reajam com o órgão transplantado. Isso significa que não possuem células B de memória que possam responder aos alótipos alogênicos do HLA. Entretanto, eles poderão ter células B virgens reativas aos antígenos alogênicos do HLA. Após o transplante, a estimulação de células T CD4 auxiliares através da via indireta pode iniciar uma resposta de anticorpos contra os alótipos alogênicos do HLA (Figura 15.12). As células T CD4 auxiliares estimuladas irão ajudar as células B virgens específicas para os alótipos do HLA do enxerto e assim provocar uma resposta de células B nas quais serão produzidos aloanticorpos específicos contra o HLA de classe I do doador. As células T CD4 HLA específicas também vão fornecer ajuda às células B específicas para outros aloantígenos que serão incorporados aos fragmentos subcelulares con-

tendo HLA. Isso pode levar à expansão e disseminação do epítipo da resposta de células B e T alogênica e a um gradual prejuízo da função do órgão transplantado por meio do mesmo mecanismo que atua na doença autoimune (ver *Seção 13-24*, p. 430).

A via indireta de alorreconhecimento pode dar origem a células T CD4 reguladoras que suprimem as células T efectoras CD4 e CD8 alorreativas e melhoram o desfecho clínico após o transplante renal. Essas células T reguladoras parecem ser mais ativas em pacientes que receberam previamente transfusões de sangue que, por sorte, compartilham um alótipo do HLA-DR com o rim transplantado. Esse fenômeno, na qual transfusões prévias de sangue melhoram o resultado do transplante de órgãos, é denominado **efeito das transfusões**.

### 15-10 A compatibilidade do doador e do receptor para os alótipos do HLA de classe I e de classe II melhora a evolução do transplante

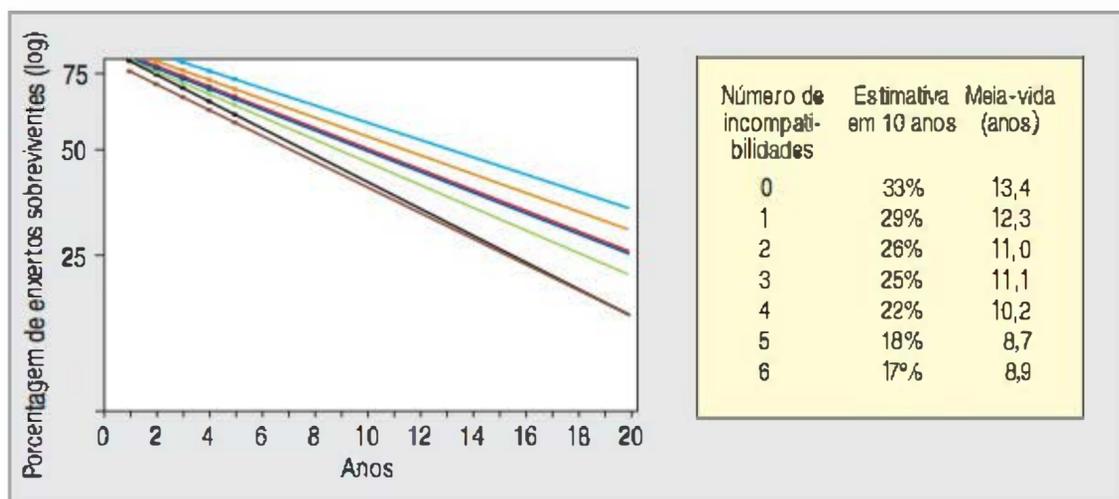
O primeiro transplante de órgão bem-sucedido foi obtido em um transplante renal entre gêmeos idênticos, no qual não havia risco de alorreatividade que levasse à perda do enxerto. Como somente poucos pacientes possuem um gêmeo idêntico, outras abordagens são necessárias para disponibilizar o transplante para um maior número de pacientes com doença renal. A combinação de duas abordagens complementares tem sido um sucesso. A primeira é selecionar um doador de transplante o mais compatível possível para o HLA de classes I e II do receptor. Isso reduz o número de células T alorreativas que podem ser ativadas pelo tecido transplantado. A segunda abordagem é usar uma série de fármacos imunossupressores para prevenir e interferir na ativação e na proliferação de células T.

O transplante clínico foi iniciado com o rim por duas razões principais. Primeiro, os pacientes cujos rins haviam falhado podiam ser mantidos pelo procedimento de diálise, já bem estabelecido. Isso significava que a falha do enxerto ou sua rejeição não levava inevitavelmente à morte do paciente. Em segundo lugar, o simples fato de que todos possuem dois rins, mas podem viver com um, de modo que parentes saudáveis podem doar um rim a um paciente necessitado. As diferenças imunogenéticas dentro das famílias são muito menores que na população em geral, de modo que a probabilidade de encontrar uma pessoa com HLA compatível na família é maior. A análise do destino dos transplantes renais realizados entre membros da família idênticos ou não quanto ao HLA contribuiu para demonstrar que, quanto melhor a compatibilidade do HLA de classe I e de classe II, melhor é a evolução clínica. A compatibilidade do HLA-A, HLA-B e HLA-DR são as mais importantes. A maior parte da tipagem clínica do HLA atualmente é realizada pela análise do DNA, embora a tipagem sorológica do HLA ainda seja utilizada com alguns propósitos e em alguns centros de transplante.

Após o sucesso do transplante entre parentes vivos, foram desenvolvidos métodos para transplantar rins de doadores não relacionados que morrem em acidentes (doadores cadavéricos). Mais de cem mil transplantes renais foram realizados em todo o mundo, e a análise estatística desses dados mostrou que o desempenho do enxerto e a saúde do receptor a longo prazo aumentam com o grau de compatibilidade do HLA (**Figura 15.13**).

### 15-11 O transplante alogênico é possível graças ao uso de três tipos de fármacos imunossupressores

O suprimento limitado de órgãos doados e a diversidade dos tipos de HLA na população significam que a maioria dos pacientes recebe órgãos que diferem em um ou mais locos do HLA. Os fármacos são usados para suprimir as alorreações que poderiam levar à rejeição do transplante. Os fármacos **imunossupressores** usados no transplante clínico são de três tipos. Os **corticosteroides** são esteroides com propriedades anti-inflamatórias, muito similares aos hormônios glicocorticosteroides naturais produzidos pelo córtex adrenal. O segundo grupo consiste em fármacos citotóxicos que, interferindo na replicação do DNA, matam os linfócitos em pro-



liferação ativados pelos aloantígenos do enxerto. A terceira categoria de fármacos imunossupressores é de produtos microbianos que inibem as vias de sinalização da ativação das células T.

Qualquer fármaco potente o bastante para inibir as alorreações também inibe a resposta imune normal aos patógenos infectantes. Por consequência, a administração desses fármacos, que é maior durante o período imediatamente antes e após o transplante, torna os pacientes transplantados altamente suscetíveis à infecção. Os pacientes inicialmente são tratados em condições nas quais sua exposição aos patógenos é reduzida. À medida que o seu sistema imune se acomoda ao enxerto, a dose de fármacos imunossupressores é gradualmente reduzida a “níveis de manutenção”, que impedem a rejeição, mas mantêm as defesas ativas contra a infecção. O tratamento precoce agressivo tem reduzido a incidência da rejeição aguda no transplante clínico. Porém, com a redução da imunossupressão e a restauração da imunocompetência de um paciente, a probabilidade de rejeição crônica aumenta.

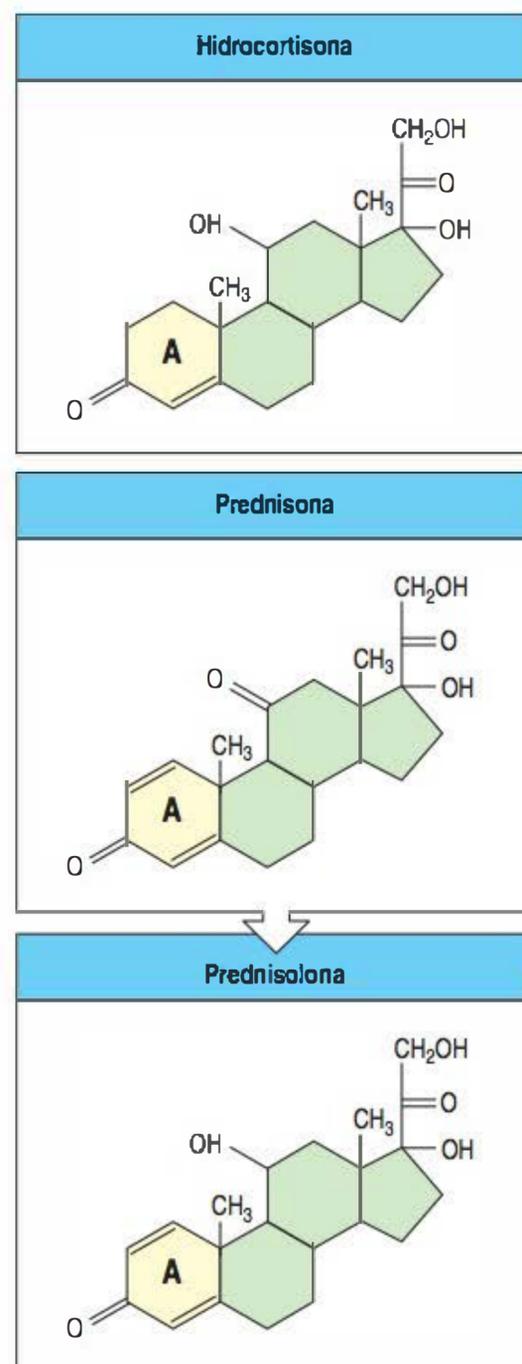
Todos os fármacos imunossupressores também são tóxicos para outros tecidos em graus variáveis. Como estes “efeitos adversos” variam para os diferentes fármacos, os imunossupressores geralmente são usados em combinação, de modo que seus efeitos de supressão imune sejam aditivos, enquanto seus efeitos tóxicos não são. Certos efeitos adversos emergem somente após os pacientes terem usado os imunossupressores por longos períodos de tempo. Esses incluem uma incidência maior de certos tipos de doenças malignas, particularmente carcinomas de pele, do trato genital, linfomas e sarcoma de Kaposi. A incidência de câncer em receptores de transplante é, em média, três vezes maior que a de pessoas com idade similar que não receberam um transplante.

## 15-12 Corticosteroides alteram os padrões de expressão gênica

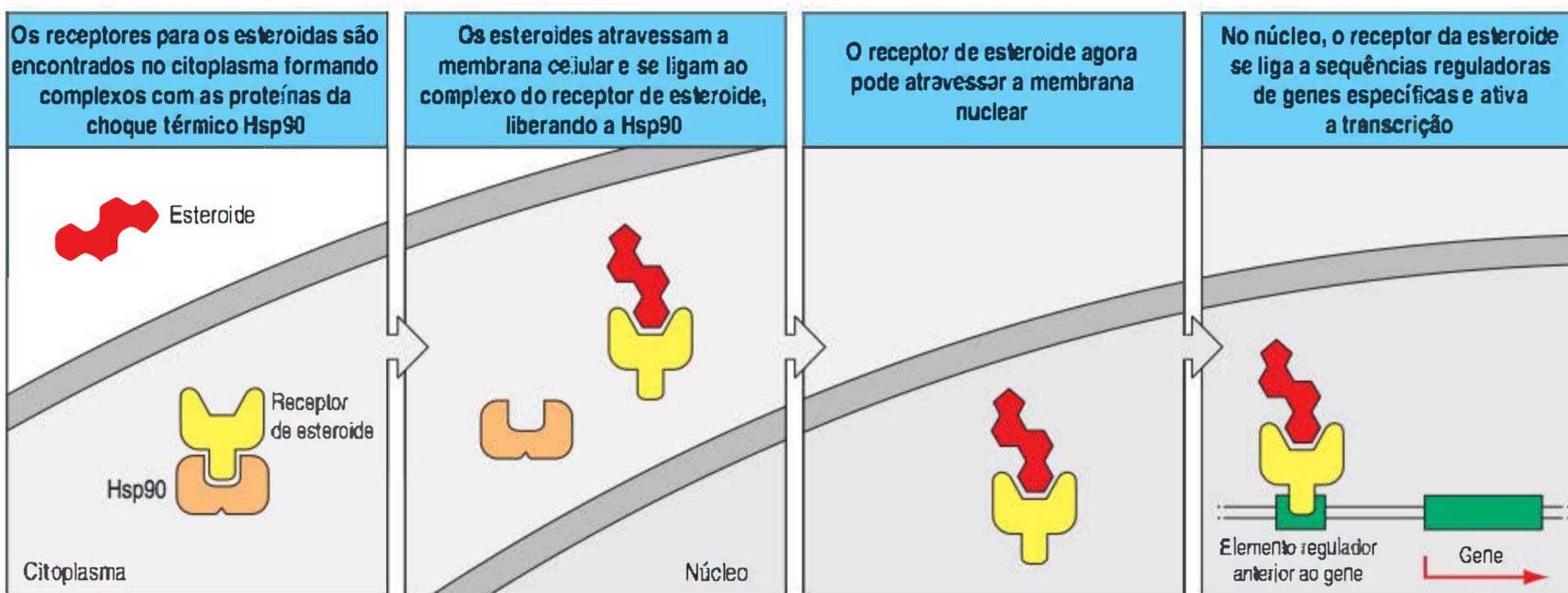
A hidrocortisona, também denominada cortisol, é o principal esteroide produzido pelo córtex adrenal; por mais de 50 anos tem sido usada clinicamente para reduzir a inflamação. O esteroide comumente dado ao paciente de transplante é a **prednisona**, um derivado sintético da hidrocortisona que é cerca de quatro vezes mais potente em reduzir a inflamação. A prednisona não tem atividade biológica até que seja enzimaticamente convertida *in vivo* em **prednisolona** (Figura 15.14). A prednisona, assim, é um exemplo de **pró-fármaco**, um nome dado a fármacos administrados aos pacientes em uma forma inativa e que são química ou enzimaticamente convertidas na forma ativa dentro do organismo. Sozinha, a prednisona não produz imunossupressão suficiente para prevenir a rejeição do enxerto, mas atua bem em combinação com um fármaco citotóxico.

Os corticosteroides possuem amplos efeitos fisiológicos e afetam todos os leucócitos, não somente os linfócitos, assim como outras células do organismo. Ao contrário de muitas outras moléculas biologicamente ativas, os hormônios esteroides não agem nos receptores de superfície celular, mas se difundem através da membrana plasmá-

**Figura 15.13** A compatibilidade do HLA melhora a sobrevivência dos rins transplantados. As linhas coloridas no painel da esquerda representam as taxas de sobrevivência atual (até 5 anos) e projetada dos enxertos renais em pacientes sem (azul), 1 (laranja), 2 (vermelho), 3 (azul escuro), 4 (verde), 5 (preto) e 6 (marrom) diferenças dos HLA, representada em escala semilogarítmica. Dados cortesia de G. Opelz.



**Figura 15.14** Estruturas químicas da hidrocortisona, da prednisona e da prednisolona. A prednisona é um análogo sintético da hidrocortisona adrenocorticosteroide natural ou cortisol. Ela é convertida *in vivo* na forma biologicamente ativa, prednisolona. A introdução da ligação dupla 1,2 no anel A aumenta o potencial anti-inflamatório em aproximadamente quatro vezes, comparado à hidrocortisona, sem modificar a atividade retentora do sódio do composto.



**Figura 15.15 Os esteroides atuam nos receptores intracelulares.** Os corticosteroides são compostos lipossolúveis que se difundem através da membrana plasmática e se ligam aos seus receptores no citosol. A ligação do corticosteroide com o seu receptor desloca uma proteína dimérica de choque térmico chamada de

Hsp90, expondo a região de ligação ao DNA do seu receptor, que então entra no núcleo e se liga a sequências de DNA específicas nas regiões do promotor dos genes responsivos aos esteroides. Os corticosteroides exercem seus efeitos pela modulação da transcrição de uma ampla variedade de genes.

tica e se ligam a receptores específicos no citoplasma. Antes da ligação aos esteroides, os receptores estão associados a outro polipeptídeo citoplasmático, denominado Hsp90 (proteína do choque térmico com 90 kDa de peso molecular). A ligação ao esteroide induz uma alteração na conformação do receptor, que então se dissocia da Hsp90 e entra no núcleo. Ali, o complexo do receptor e do esteroide se liga seletivamente a determinados genes, ativando sua transcrição (Figura 15.15). A transcrição de cerca de 1% dos genes celulares pode ser influenciada pelos corticosteroides.

No contexto de sua ação anti-inflamatória, um efeito importante dos corticosteroides é a inibição da função do NFκB, um fator de transcrição importante para a ativação celular e a produção de citocinas na resposta imune (ver Capítulo 2). Nas células quiescentes, o NFκB é mantido no citoplasma por meio de sua associação com uma proteína denominada IκB. Durante a ativação celular, a IκB torna-se fosforilada, permitindo que o NFκB se dissocie e entre no núcleo, onde inicia a transcrição dos genes de citocinas. Os corticosteroides aumentam a produção de IκB, impedindo que o NFκB tenha acesso ao núcleo. Através desse mecanismo, eles inibem a produção de citocinas, como a IL-1, pelos monócitos, as quais estimulam a inflamação e as respostas imunes (Figura 15.16). Outro efeito importante dos esteroides é alterar o alojamento dos linfócitos de maneira que não entrem nos tecidos linfoides secundários e nos sítios de inflamação, porém se agreguem na medula óssea. Isso impede que os linfócitos virgens sejam estimulados pelos aloantígenos e que as células T efetoras entrem e ataquem o tecido transplantado.

Devido aos seus múltiplos efeitos na expressão gênica e no metabolismo celular, os fármacos corticosteroides possuem muitos efeitos adversos, incluindo a retenção

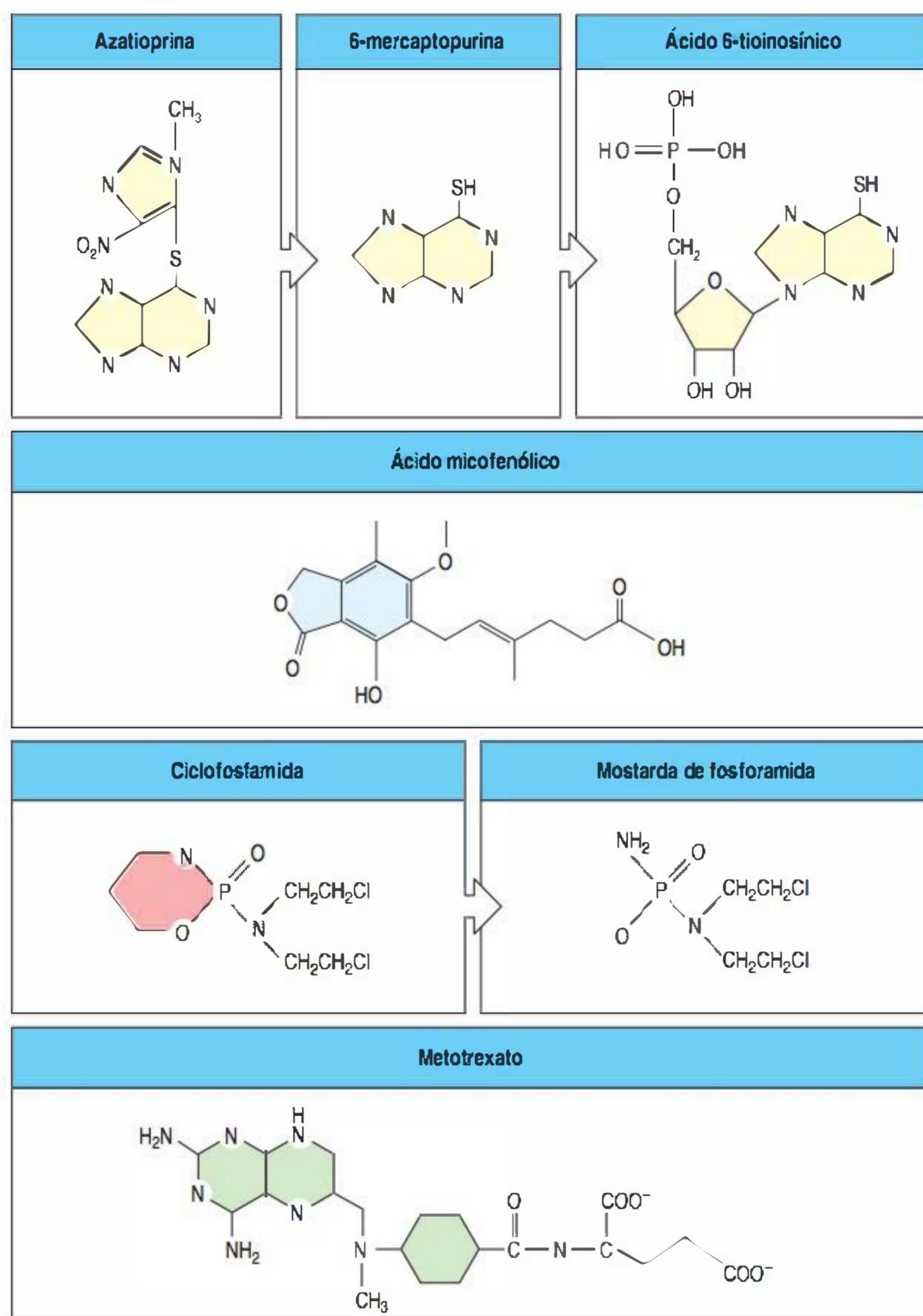
**Figura 15.16 Efeitos dos corticosteroides no sistema imune.** Os corticosteroides regulam a expressão de muitos genes com um efeito geral anti-inflamatório. Primeiro, eles reduzem a produção de mediadores inflamatórios, incluindo algumas citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico (NO). Além da regulação negativa das citocinas listadas aqui, os corticosteroides também causam indiretamente uma redução na síntese de IL-2 pelos linfócitos ativados, por seus efeitos em outras citocinas. Segundo, eles inibem a migração das células inflamatórias aos locais de inflamação inibindo a expressão das moléculas de adesão. Terceiro, os corticosteroides promovem a morte por apoptose dos leucócitos e dos linfócitos. (NOS= sintase do óxido nítrico.)

Terapia corticoesteróide	
Atividade	Efeito
↓ IL-1, TNF-α, GM-CSF, ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflamação causada pelas citocinas
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipase A <sub>2</sub> , ↓ Ciclo-oxigenase tipo 2, ↑ Lipocortina -1	↓ Prostaglandinas, ↓ Leucotrienos
↓ Moléculas de adesão	Emigração reduzida dos leucócitos dos vasos
Indução de endonucleases	Indução de apoptose nos linfócitos e eosinófilos

de líquidos, o ganho de peso, o diabetes, a perda mineral óssea e o adelgaçamento da pele. Devido ao seu mecanismo de ação, os corticosteroides são mais eficazes como fármacos imunossupressores quando administrados pela primeira vez antes do transplante. Com essa abordagem, os padrões de expressão dos genes de citocinas já estão alterados nas células do receptor no momento do desafio pelo aloantígeno. Frequentemente são usados como agente imunossupressor agudo durante episódios de rejeição, os quais muitas vezes são causados por infecção, mas seu uso continuado deve ser evitado sempre que possível.

### 15-13 Fármacos citotóxicos matam as células em proliferação

Um fármaco citotóxico bastante utilizado no transplante de órgãos sólidos é a **azatioprina**, um pró-fármaco que é, inicialmente, convertido *in vivo* em 6-mercaptopurina e então, em ácido 6-tioinosínico (Figura 15.17). Ele inibe a produção do ácido inosínico, um intermediário na biossíntese dos nucleotídeos adenina e guanidina, que são componentes essenciais do DNA. Assim, o principal efeito da azatioprina



**Figura 15.17** As estruturas químicas e o metabolismo dos fármacos citotóxicos. A azatioprina foi desenvolvida como uma modificação do fármaco anticâncer 6-mercaptopurina. Por meio do bloqueio do grupo tiol reativo, o metabolismo desse fármaco é retardado. Ele é lentamente convertido *in vivo* em 6-mercaptopurina, que então é metabolizado em ácido 6-tioinosínico, que bloqueia a via da biossíntese das purinas. O micofenolato é um novo fármaco que também bloqueia a biossíntese das purinas após ser metabolizado em ácido micofenólico. A ciclofosfamida foi desenvolvida como um pró-fármaco estável, que é ativada enzimaticamente no organismo em mostarda de fosforamida, um agente alquilante do DNA potente e instável. O metotrexato bloqueia a síntese do DNA interferindo com a síntese da timidina.

é inibir a replicação do DNA. A azatioprina não tem efeito sobre as células, até que elas tentem replicar seu DNA, quando então morrem. Embora iniba a proliferação dos linfócitos ativado por aloantígenos, a azatioprina, como outros fármacos citotóxicos, danifica todos os tecidos do organismo que normalmente são ativos na divisão celular. Os mais afetados são a medula óssea, o epitélio intestinal e os folículos pilosos, levando à anemia, à leucopenia, à trombocitopenia, à lesão intestinal e à perda de cabelos. Quando as gestantes utilizam fármacos citotóxicos, o desenvolvimento fetal pode ficar comprometido. Como a azatioprina não pode agir até que o sistema imune de um paciente tenha sido estimulado por um aloantígeno, ela precisa ser administrada somente após o transplante. O micofenolato de mofetila, um produto do fungo *Penicillium stoloniferum*, é um fármaco recentemente desenvolvido com efeitos similares aos da azatioprina. Ele é metabolizado no fígado em **ácido micofenólico** (ver Figura 15.17), onde impede a divisão celular inibindo a inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima necessária para a síntese da guanina.

A **ciclofosfamida** é um dos compostos das mostardas nitrogenadas que foram desenvolvidos como armas químicas e tiveram uso intenso durante a Primeira Guerra Mundial. É um pró-fármaco convertido no organismo em mostarda de fosforamida que alquila e faz ligações cruzadas nas moléculas de DNA (Figura 15.17). Essas modificações covalentes tornam as células incapazes de se dividirem normalmente e também afetam a transcrição. Consequentemente, a ciclofosfamida é imunossupressora quando administrada antes ou depois do estímulo antigênico.

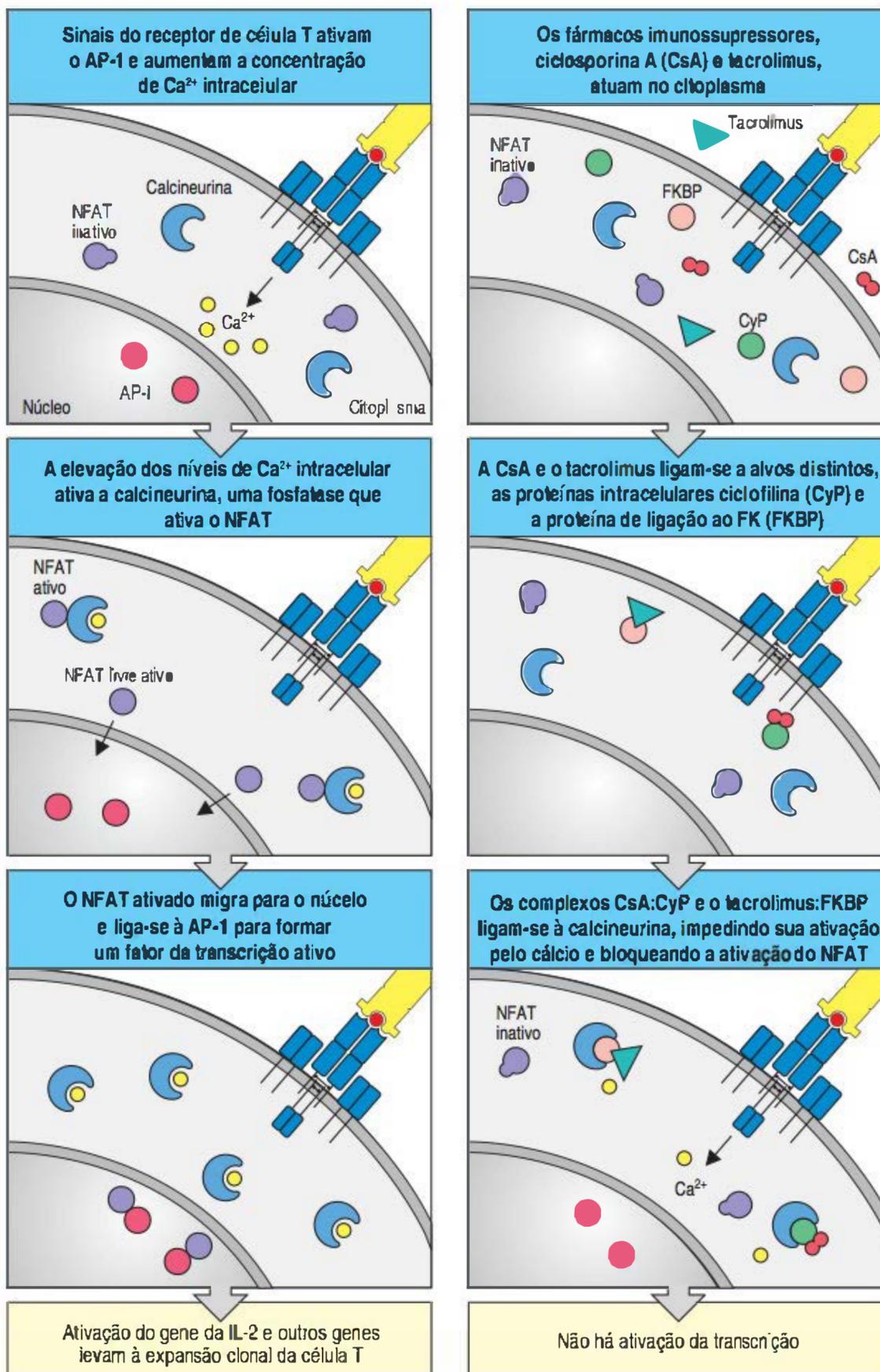
A ciclofosfamida tem muitos efeitos tóxicos que limitam sua aplicação clínica. Além dos efeitos adversos compartilhados com outros fármacos citotóxicos, a ciclofosfamida danifica especificamente a bexiga, algumas vezes causando câncer ou uma condição denominada cistite hemorrágica. Ao contrário da azatioprina, a ciclofosfamida não é particularmente tóxica ao fígado e, para pacientes que apresentam lesão hepática continuada ou se tomam sensíveis à azatioprina, é uma alternativa útil. A ciclofosfamida é mais efetiva quando usada em períodos curtos de tratamento.

O **metotrexato** foi um dos primeiros fármacos citotóxicos comprovadamente efetivos no tratamento das células cancerosas. Ele impede a replicação do DNA inibindo a di-hidrofolato redutase, uma enzima essencial para a síntese celular da timidina. O metotrexato é o fármaco de escolha para inibir as reações GVHD nos receptores de transplante de medula óssea (Figura 15.17).

## 15-14 Ciclosporina A, tacrolimus e rapamicina inibem seletivamente a ativação das células T

Nas décadas de 1960 e 1970, os clínicos de transplante dependiam de combinações de corticosteroides e de fármacos citotóxicos para prevenir a rejeição dos órgãos transplantados. No final da década de 1970, foram introduzidos novos tipos de fármacos imunossupressores, que inibiam seletivamente a ativação das células T. Esses fármacos produziram um grande impacto no transplante nas décadas de 1980 e 1990, levando melhora da sobrevivência do enxerto a uma variedade maior de tecidos e de órgãos transplantados e a um maior número de doenças para as quais o transplante é recomendado. Esse período ficou conhecido como a era da ciclosporina, pois a ciclosporina A foi o primeiro desses fármacos a ser introduzido.

A **ciclosporina A** (também conhecida como **ciclosporina**) é um decapeptídeo cíclico derivado de um fungo do solo, *Tolypocladium inflatum*, originalmente isolado na Noruega. Ela inibe a ativação nas células T pelo antígeno, interrompendo a transdução de sinais do receptor de célula T. Os sinais do receptor de célula T normalmente levam à hidrólise dos lipídeos de membrana, produzindo trifosfato de inositol e a consequente liberação de  $Ca^{2+}$  dos depósitos intracelulares. A elevação na concentração citosólica de  $Ca^{2+}$  ativa uma fosfatase citoplasmática de serina/treonina, a **calcineurina**, a qual, por sua vez, ativa o fator de transcrição **NFAT** (ver Seção 8-7, p. 224). Nas células T em repouso, o NFAT está presente no citoplasma na forma fosforilada. A calcineurina remove o fosfato, permitindo que o NFAT entre no nú-



**Figura 15.18** A ciclosporina A e o tacrolimus inibem a ativação das células T, interferindo com a calcineurina fosfatase da serina/treonina. A sinalização através das tirosinas quinases associadas ao receptor de célula T leva à ativação e ao aumento da síntese do fator de transcrição AP-1, bem como ao aumento da concentração de Ca<sup>2+</sup> no citoplasma (quadros à esquerda). O Ca<sup>2+</sup> liga-se à calcineurina, ativando-a para desfosforilar a forma citoplasmática do fator nuclear de células T ativadas (NFAT). Uma vez desfosforilado, o NFAT ativo migra para o núcleo, formando um complexo com o AP-1; o complexo NFAT:AP-1 pode então induzir a transcrição dos genes necessários para a ativação das células T, incluindo o gene que codifica para a IL-2. Quando a ciclosporina A (CsA) ou o tacrolimus estão presentes, eles formam complexos com seus alvos imunofilina, ciclofilina (CyP) e proteína de ligação ao FK (FKBP), respectivamente (quadros à direita). O complexo da ciclofilina com ciclosporina A pode ligar-se à calcineurina, bloqueando sua capacidade de ativar o NFAT. O complexo do tacrolimus com o FKBP liga-se à calcineurina no mesmo local, também bloqueando sua atividade.

cleo, onde se liga ao fator de transcrição AP-1, formando um complexo regulador de transcrição que ativa a transcrição do gene da IL-2.

A ciclosporina interfere com a atividade da calcineurina. Ela se difunde através da membrana plasmática para o citosol, onde se liga a enzimas peptidil-prolil isomerasas que, nesse contexto, são denominadas **ciclofilinas**. O complexo da ciclosporina A e da ciclofilina liga-se à calcineurina, inibindo sua atividade de fosfatase e impedindo-a de ativar o NFAT. Assim, na presença da ciclosporina, a IL-2 não pode ser produzida e o programa de ativação, de proliferação e de diferenciação das células T é inativado em um estágio muito precoce (**Figura 15.18**).

Tipo celular	Efeitos da ciclosporina A e do tacrolimus
Linfócito T	Redução da expressão de IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- $\alpha$ Diminuição da divisão celular devido à redução da IL-2 Redução da exocitose de grânulos citotóxicos dependentes de Ca <sup>2+</sup> Inibição da apoptose estimulada por antígeno
Linfócito B	Inibição da divisão celular devido à ausência das citocinas de células T Inibição da divisão celular estimulada por antígenos Inibição da apoptose após a ativação das células B
Granulócito	Redução da exocitose de grânulos citotóxicos dependentes de Ca <sup>2+</sup>

O **tacrolimus**, também denominado **FK506**, foi isolado do actinomiceto do solo *Streptomyces tsukubaensis*. Ele é um macrolídeo, uma classe de compostos com estruturas baseadas em um anel de lactona de muitos membros, ligado a um ou mais açúcares desóxi. Embora estruturalmente distinto da ciclosporina A, o tacrolimus inibe a ativação das células T pela inibição da calcineurina, por meio de um mecanismo similar. As peptidil-prolil isomerases, às quais o tacrolimus se liga, são distintas das ciclofilinas e conhecidas como proteínas ligadoras do FK. Coletivamente, as ciclofilinas e as **proteínas ligadoras do FK** são coletivamente conhecidas como **imunofilinas**.

Embora o principal efeito da ciclosporina A e do tacrolimus seja de inibir a ativação das células T, a ativação das células B e dos granulócitos também é suprimida (**Figura 15.19**). A principal vantagem desses fármacos é que eles não atacam as células em proliferação, de modo que a hematopoiese reduzida e a lesão intestinal observadas com os fármacos citotóxicos não ocorrem. Um efeito adverso associado ao uso continuado da ciclosporina A ou do tacrolimus é a nefrotoxicidade, e alguns pacientes não toleram mais o fármaco e são ditos sensibilizados a ele.

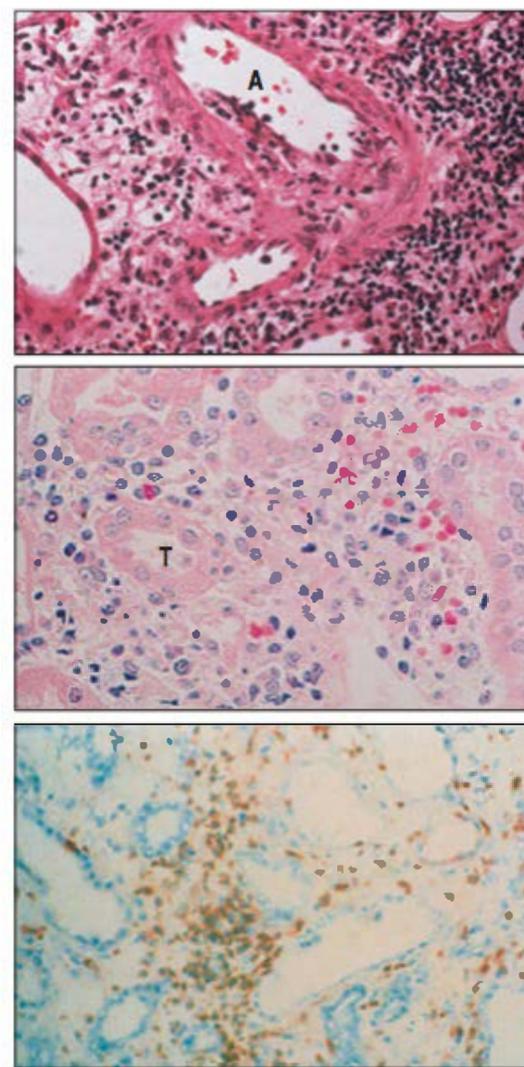
O sucesso da ciclosporina A e do tacrolimus no transplante encorajou a busca por outros fármacos seletivos. Um deles é um macrolídeo imunossupressor denominado **rapamicina** (também denominado **sirolimus**), que foi isolado do *Streptomyces hygroscopicus*, uma bactéria do solo encontrada na Ilha da Páscoa. O nome polinésio dessa ilha, "Rapa ũ", foi usado para denominar o fármaco. Embora a rapamicina se ligue às proteínas de ligação do FK, ela não interfere com a calcineurina, mas bloqueia a ativação das células T em um estágio posterior, impedindo a transdução de sinais do receptor de IL-2. A rapamicina é mais tóxica que a ciclosporina A ou que o tacrolimus, mas tornou-se um componente útil na terapia combinada.

### 15-15 Anticorpos específicos para células T são usados para prevenir e controlar a rejeição aguda

Após o transplante, os pacientes são mantidos com uma combinação de fármacos imunossupressores. Devido a sua toxicidade e à imunodeficiência que esses fármacos causam, os médicos buscam reduzir gradualmente a dosagem para o mínimo que mantenha a tolerância ao transplante. Inevitavelmente, há ocasiões em que o equilíbrio é alterado e surgem os sintomas iniciais de rejeição (**Figura 15.20**). Esses episódios podem ser tratados por um período de 5 a 15 dias de injeções diárias de anticorpos específicos contra as células T, bem como com o aumento da dose de fármacos imunossupressores.

Os anticorpos policlonais anticélula T são produzidos em ovelhas e em cabras que foram imunizadas com timócitos ou linfócitos humanos. As frações contendo anticorpos denominados **globulina antitimócito (ATG)** ou **globulina antilinfócito (ALG)** são preparadas a partir do sangue dos animais. Uma segunda fonte de anti-

**Figura 15.19** Efeitos imunológicos da ciclosporina A e do tacrolimus.



**Figura 15.20** Rejeição aguda em um enxerto renal. O quadro superior mostra linfócitos ao redor de uma arteríola (A) em um rim que sofre rejeição. O quadro central mostra os linfócitos circundando os túbulos renais (T) do mesmo rim e o quadro inferior mostra a coloração dos linfócitos T com anti-CD3 (em marrom) no mesmo corte. Imagens cortesia de F. Rosen.

corpos anticélulas T são linhagens celulares de hibridomas que produzem anticorpos monoclonais de camundongo específicos para as proteínas presentes somente na superfície da célula T humana, por exemplo, o CD3.

Os anticorpos imunossupressores atuam de dois modos. A ALG e a ATG causam a destruição dos linfócitos aos quais se ligam, por meio da fixação do complemento e fagocitose. Em contraste, o anticorpo monoclonal anti-CD3 interfere com a função das células T às quais se liga, causando a expressão reduzida do complexo CD3:receptor de célula T na superfície celular e a depleção dessas células da circulação. Como os anticorpos imunossupressores são **xenogênicos** – que provêm de uma espécie não humana – tendem a estimular uma resposta de anticorpos contra eles. Isso reduz sua atividade imunossupressora quando usados em ocasiões subsequentes. Nessas situações, os anticorpos do paciente formam imunocomplexos com os anticorpos imunossupressores, eliminando-os da circulação antes que possam se ligar às células T. Essas reações também podem levar à doença do soro (ver Seção 12-20, p. 391). Por essa razão, os médicos geralmente usam cada anticorpo imunossupressor para conter somente um episódio de rejeição aguda por paciente.

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais anti-CD3 e outros anticorpos imunossupressores têm sido humanizados para incorporar o sítio de ligação do antígeno de camundongo no arcabouço de um anticorpo humano (ver Seção 4-6, p. 104). Isso permite que eles sejam administrados em múltiplas ocasiões no mesmo paciente e que sejam usados de forma profilática para prevenir a rejeição aguda, assim como para tratá-la após o transplante. O daclizumab, um anticorpo monoclonal humanizado específico para a cadeia  $\alpha$  do receptor de alta afinidade da IL-2, reduz a incidência da rejeição aguda de transplante renal em 40%. Uma dose de daclizumab é administrada 1 hora antes do transplante, e quatro doses subsequentes são administradas com intervalos de duas semanas. Uma vantagem do uso de um anticorpo específico para essa forma do receptor de IL-2 é que ele tem como alvo somente as células T ativadas (ver Seção 8-8, p. 225), ao passo que os anticorpos anti-CD3 têm como alvo todas as células T.

## 15-16 O número de pacientes que necessitam de transplante é maior que o de órgãos disponíveis

O transplante renal avançou a ponto de que agora é possível transplantar rins cadavéricos com incompatibilidades consideráveis de HLA. Esse progresso auxiliou o desenvolvimento do transplante cardíaco, para o qual somente doadores cadavéricos poderiam ser considerados. O transplante cardíaco é inerentemente mais difícil do que o transplante renal, principalmente porque a falha de um coração enxertado é fatal, considerando que os pacientes com enxertos renais fracassados podem voltar à diálise. O uso da ciclosporina A e do tacrolimus aumentou o sucesso do transplante cardíaco, principalmente impedindo a morte por rejeição aguda ou infecção durante os primeiros meses após o transplante. Como consequência, o número de transplantes cardíacos aumentou consideravelmente após 1979. Nos EUA, cerca de 2 mil pacientes por ano recebem um transplante de coração, e estima-se que mais da metade deles ainda estejam vivos 10 anos após a cirurgia.

O transplante hepático progrediu de modo similar na era da ciclosporina, de um procedimento relativamente arriscado para um que oferece benefícios consideráveis. Em 1979, somente 30 a 40% dos pacientes sobreviviam a um transplante hepático por mais de um ano; atualmente, 70 a 90% dos pacientes sobrevivem após um ano, e 60% estão vivos após cinco anos. Uma melhoria similar foi observada no transplante de pulmão.

O sucesso do transplante de órgãos sólidos criou seus próprios problemas; notadamente existem muito mais pacientes que poderiam se beneficiar de um transplante renal, cardíaco ou hepático do que a quantidade de órgãos disponíveis de doadores vivos e cadavéricos (Figura 15.21). Assim, os pacientes são colocados em listas de espera e escolhidos para o transplante com base em vários critérios,

Órgão	Pacientes em lista de espera		
	Agosto de 1999	Novembro de 2003	Março de 2008
Rim	42.875	83.284	75.004
Fígado	13.698	17.237	16.367
Coração	4.287	3.556	2.654
Pulmão	3.343	3.907	2.117
Pâncreas	502	1.404	1.620

**Figura 15.21** A necessidade de tecidos para transplante supera o suprimento de órgãos doados. Os pacientes elegíveis para o transplante devem esperar, em média, entre 2 a 3 anos nos Estados Unidos ou no Reino Unido para receber um transplante. É apresentado o número de pacientes em espera nos Estados Unidos para os três anos mencionados no período 1999–2008. Em 2007, um total de 28.353 transplantes foi realizado. A cada ano, mais de 6.000 pacientes na lista de espera morrem antes que possam receber um transplante. Dados cortesia da United Network for Organ Sharing.

incluindo a severidade da doença e a compatibilidade do HLA com os órgãos disponíveis. Para aumentar o suprimento de órgãos, alguns países instituíram uma política em que os órgãos cadavéricos de vítimas de acidentes tornam-se automaticamente disponíveis para o transplante clínico, a menos que a pessoa tenha optado deliberadamente pelo contrário. Outros países conservam a política de que os órgãos podem ser usados para o transplante somente se uma vítima de acidente optou deliberadamente por assinar previamente um formulário de consentimento. Mesmo assim, os familiares podem contestar os desejos da vítima. No sistema de captação de órgãos para transplante, o sistema de consulta aos parentes (*opt out*) tem dado melhores resultados que o sistema no qual a vítima tenha optado pela doação (*opt in*) (Figura 15.22).

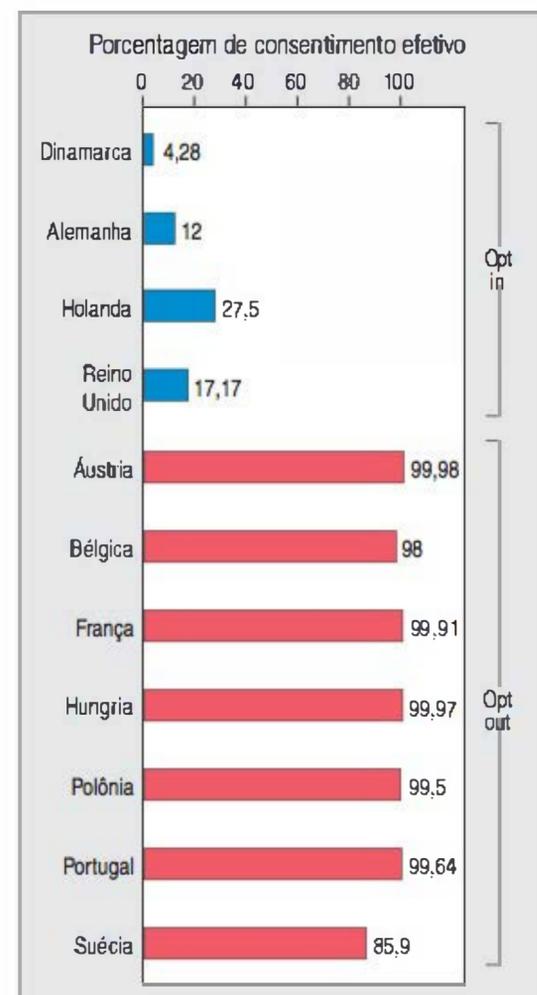
A crescente demanda por rins levou inevitavelmente a um comércio internacional desregulamentado de rins humanos, geralmente envolvendo doadores de países mais pobres que vendem um de seus rins para o transplante em pacientes de países mais ricos. Essas operações podem envolver o assim chamado “turismo de transplante” a centros médicos de países de riqueza intermediária, no qual o doador, o receptor e o cirurgião são contatados por meio de um intermediário. Embora muitas organizações nacionais e internacionais proibam esse mercado, este é responsável por alguns milhares de transplantes a cada ano.

O suprimento limitado de órgãos poderia ser superado pela utilização de órgãos de outros animais. Esse tipo de transplante, no qual o doador e o receptor são de espécies diferentes, é denominado **xenotransplante**, e o tecido enxertado, um **xenoenxerto**. Os porcos são considerados a espécie doadora mais aceitável para os seres humanos, em primeiro lugar porque seus órgãos são de tamanho similar aos dos seres humanos e, em segundo, porque eles já são criados e consumidos pelos seres humanos em grande escala. As barreiras imunes a serem enfrentadas pelo xenotransplante são inúmeras. Inicialmente, a maioria dos seres humanos tem anticorpos circulantes que se ligam às células endoteliais do porco e causariam a rejeição hiperaguda. Nesse contexto, esses anticorpos são denominados **xenoanticorpos**, e os antígenos carboidratos do endotélio suíno que reagem com eles são denominados **xenoantígenos**. Assim como os aloanticorpos que os seres humanos produzem contra os aloantígenos de grupo sanguíneo ABO, os xenoanticorpos são provavelmente induzidos por infecções com bactérias comuns, cujos carboidratos de superfície assemelham-se àqueles das células de porco. Aumentando ainda mais a severidade da rejeição hiperaguda, está o fato de que as proteínas reguladoras do complemento da superfície das células do porco (p. ex. as versões suínas do CD59, DAF e MCP; ver Seção 2-4, p. 36) não inibem o complemento humano.

Uma abordagem para melhorar a compatibilidade dos órgãos de porcos com o sistema imune humano é produzir porcos geneticamente modificados com diversos genes humanos. Além da barreira imune, existe o risco de que pacientes imunossuprimidos recebam xenotransplantes de porcos e atuem como porta de entrada para retrovírus endógenos de porcos, infectando a população humana, de modo semelhante ao que ocorreu com o HIV. Como em muitas ocasiões, o desenvolvimento de procedimentos para salvar vidas por transplantes de tecido gera questões éticas complicadas.

### 15-17 Necessidade de compatibilidade do HLA e terapia imunossupressora variam com o órgão transplantado

Cada órgão tem anatomia, função e vasculatura únicas, propriedades que afetam a intensidade do estímulo antigênico induzido pelo transplante quanto à natureza da resposta alorreativa. Um caso extremo é a córnea do olho, o primeiro órgão sólido a ser transplantado com sucesso (em 1905) e o transplantado com maior frequência: mais de 30.000 transplantes de córnea de doadores cadavéricos são realizados a cada ano somente nos Estados Unidos. Devido ao ambiente imunologicamente privilegiado do olho, os transplantes de córnea são transplantados com 90% de sucesso na ausência de compatibilidade do HLA ou terapia imunossupressora (Figura 15.23).



**Figura 15.22** O suprimento de órgãos de doadores cadavéricos é maior em países onde o sistema é a consulta aos parentes (*opt out*) do que nos países onde o sistema é a opção do doador (*opt in*). Dados cortesia de E. J. Johnson e D. Goldstein.

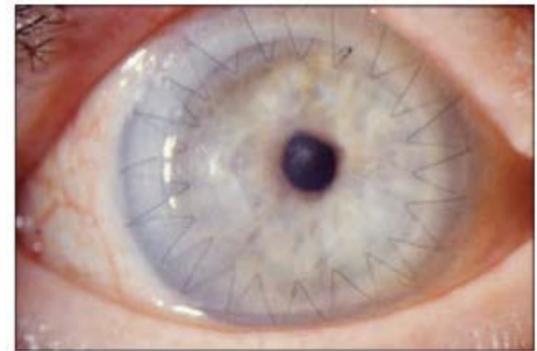
Para o correto funcionamento do olho, a córnea e a câmara anterior do olho devem permanecer claras e permitir a passagem precisa de luz para a retina. Como qualquer inflamação pode prejudicar a visão, o olho desenvolveu um ambiente que impede a inflamação enquanto mantém proteção suficiente contra os patógenos. A córnea é transparente e não tem vascularização, enquanto que o humor aquoso da câmara anterior contém fatores imunomoduladores que inibem a ativação de células T, macrófagos, neutrófilos e complemento. Em particular, a citocina TGF- $\beta$  faz com que as células dendríticas residentes regulem negativamente a produção dos fatores coestimuladores de células T, como o CD40, e impede a secreção de IL-12. Quando os antígenos são introduzidos nos olhos de animais experimentais, são levados até o baço pelas células dendríticas, onde geram uma resposta de células T que é desviada para um perfil de células T reguladoras e para a produção de IL-4 e TGF- $\beta$ . Essa capacidade de gerar um estado ativo e sistêmico de tolerância contra antígenos estranhos no olho é chamada de **desvio imune associado à câmara anterior (ACAID)**. Ela permite que o olho tolere enxertos de córnea de todos os tipos de HLA e fornece um exemplo natural de tolerância específica para os quais os clínicos da área do transplante aspiram induzir contra outros tecidos transplantados.

O fígado é outro órgão que também é transplantado com sucesso, mesmo com importantes diferenças entre os HLA de classe I ou II, e têm sido dito que a evolução do transplante correlaciona-se inversamente com o grau de compatibilidade do HLA. Como consequência, a tipagem de HLA ou a prova cruzada não são avaliadas antes do transplante hepático, o tipo ABO é o único fator genético que afeta a seleção do doador. A experiência clínica indica que o fígado é relativamente refratário à rejeição aguda ou hiperaguda; contudo, o uso de ciclosporina A e de tacrolimus melhorou consideravelmente o sucesso dos transplantes hepáticos. O fígado possui uma arquitetura e uma vascularização especializada, e os hepatócitos expressam níveis muito baixos do HLA de classe I e nenhum HLA de classe II. Essas propriedades, e a exposição diária das células hepáticas aos produtos da digestão de uma miríade de proteínas estranhas do intestino, com seu ambiente anti-inflamatório característico (ver Capítulo 10), poderiam contribuir para a imunobiologia distinta do fígado alo-gênico transplantado.

Na outra extremidade do espectro do transplante de olho e de fígado, encontra-se a medula óssea, o tecido no qual as diferenças no HLA são mais sensíveis. As razões para isso são explicadas na próxima parte deste capítulo.

## Resumo

Dentre os muitos problemas enfrentados no transplante clínico, o maior desafio tem sido o controle da resposta imune alorreativa contra os antígenos ABO e HLA, a qual rejeita os órgãos transplantados. A rejeição hiperaguda, causada por anticorpos pré-formados, é evitada pela seleção de doadores de órgãos que não reagem com os anticorpos do receptor. A rejeição aguda é causada pela via direta de alorreconhecimento, em que as células T do receptor respondem a diferenças alogênicas no HLA de classe I e II do órgão transplantado. A intensidade potencial da resposta é reduzida pela compatibilidade entre doador e receptor, de forma que os alótipos do HLA sejam o mais similares possível. Esta abordagem é complementada por inúmeros fármacos imunossupressores e anticorpos monoclonais anticélula T que são usados para impedir e imediatamente tratar qualquer episódio de rejeição aguda. Após o transplante, ocorre uma acomodação gradual entre o órgão enxertado e o receptor, permitindo que as doses dos fármacos imunossupressores sejam reduzidas. Com o tempo, muitos pacientes podem ser mantidos em um nível de imunossupressão que permita a recuperação do sistema imune e a produção de defesas contra a infecção. A longo prazo, a principal ameaça para a saúde é a rejeição crônica, causada pela resposta de anticorpos que o receptor produz contra as moléculas alogênicas do órgão enxertado. Essa resposta é iniciada pela via indireta de alorreconhecimento, na qual as células dendríticas do receptor processam e apresentam as moléculas alogênicas do enxerto às células T. O potencial de rejeição varia com o tipo de órgão transplantado, assim como o tipo de HLA do doador e do receptor. O sucesso do



**Figura 15.23** Um transplante de córnea bem-sucedido. O sucesso do transplante de córnea de doadores cadavéricos não requer a avaliação do tipo de HLA ou a administração de fármacos imunossupressores. A ausência de qualquer tipo de resposta de rejeição é devido ao ambiente naturalmente imunossupressor na câmara anterior do olho e à falta de vasos sanguíneos na córnea. Cortesia Jerry Y. Niederkorn e James P. McCulley.

transplante de órgãos é tal que o principal problema enfrentado atualmente é o suprimento inadequado de órgãos.

### Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Ao passo que o transplante de órgãos envolve uma parceria entre cirurgiões de transplante que realizam os procedimentos e os clínicos de transplante que cuidam dos pacientes, o transplante de medula óssea envolve hematologistas, oncologistas e radiologistas. Como o sangue, a medula óssea é um transplante líquido que é infundido em pacientes cuja medula óssea foi previamente enfraquecida ou destruída por quimioterapia e irradiação. O componente-chave de um **transplante de medula óssea** é a célula-tronco hematopoiética (ver *Seção 1-7*, p. 12), que reconstitui o sistema hematopoiético do receptor transplantado. Em contraste com o transplante de órgãos sólidos, o número de doadores para o transplante de medula óssea excede o número de pacientes que necessitam de transplante. Porém, uma diferença adicional é a maior sensibilidade do transplante de medula óssea às diferenças do HLA, de modo que muitos pacientes não são capazes de encontrar um doador com um pareamento adequado do HLA. O transplante de medula óssea é a terapia de escolha para uma variedade cada vez maior de doenças genéticas e malignas.

### 15-18 Transplante de medula óssea é o tratamento para as doenças genéticas das células sanguíneas

O transplante de medula óssea, que substitui permanentemente todo o sistema hematopoiético de um indivíduo, incluindo seu sistema imune, foi inicialmente desenvolvido como tratamento para uma variedade de doenças genéticas nas quais a função de um ou mais de um tipo de célula hematopoiética está prejudicado. No Capítulo 11, vimos como ela é usada para reconstituir o sistema imune saudável de crianças com imunodeficiências genéticas (ver *Seção 11-17*, p. 349). Esta também é a terapia de escolha para as deficiências das células vermelhas, como a talassemia, anemia falciforme e anemia de Fanconi, bem como uma variedade de condições que afetam os leucócitos e causam imunodeficiências (**Figura 15.24**). Em um trans-

Doenças genéticas tratáveis por transplante de medula óssea	
Doença	Deficiência
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Leucócitos e plaquetas defeituosas
Anemia de Fanconi	Falha na produção de células sanguíneas pela medula óssea
Síndrome de Kostmann	Baixa contagem de neutrófilos (neutropenia)
Osteopetrose	Modelamento e remodelamento ósseo defeituoso pelos osteoclastos
Ataxia telangiectasia	Defeito neurológico e imunodeficiência
Síndrome de Diamond-Blackfan	Baixa contagem de eritrócitos (anemia)
Candidíase mucocutânea	Resposta de células T ineficaz contra infecções por fungos
Hipoplasia de cartilagem e pelos	Membros curtos, cabelo fino e espesso e imunodeficiência
Mucopolissacaridose	Várias deficiências em enzimas lisossomais
Síndrome de Gaucher	Deficiência na enzima lisossomal glucocerebrosidase
Talassemia maior	Hemoglobina defeituosa, função de eritrócitos prejudicada
Anemia falciforme	Hemoglobina defeituosa, função de eritrócitos prejudicada

**Figura 15.24** Doenças genéticas para as quais o transplante de medula óssea é uma terapia. Assim como as doenças aqui listadas, o transplante de medula óssea é uma terapia para muitas imunodeficiências geneticamente determinadas, como a SCID (ver Capítulo 11).

plante de medula óssea, as células importantes são as células-tronco pluripotentes, que reconstituem o sistema imune do paciente, bem como suas hemácias e plaquetas. Cerca de 2 a 3 semanas após um transplante bem-sucedido, novas células sanguíneas circulantes começam a ser produzidas pela medula transplantada. Esse é um sinal de que as células-tronco pluripotentes colonizaram os ossos, um processo conhecido como **consolidação do enxerto**. Com o tempo, o transplante substitui o sistema hematopoiético defeituoso por um normal.

A logística utilizada no transplante de medula óssea é diferente daquela do transplante de órgãos, assemelhando-se mais a uma transfusão de sangue. Os doadores estão vivos e saudáveis, e o tecido transplantado é administrado por infusão intravenosa que não envolve cirurgia. A imunologia do transplante de medula óssea é também diferente dos outros tipos de transplante. Isso é porque envolvem o transplante do sistema imune, células que estão presentes na maioria dos órgãos e tecidos do organismo. Enquanto o transplante de rim envolve a supressão da resposta de células T do receptor para impedir a rejeição do enxerto, no transplante de medula óssea o sistema imune do receptor é deliberadamente destruído a um ponto em que o paciente não sobreviveria sem o transplante. Esse regime de condicionamento é chamado de **terapia mieloablativa**, porque destrói a medula óssea, e é obtido com uma combinação de fármacos citotóxicos e irradiação. A terapia mieloablativa tem dois propósitos: o primeiro é impedir a rejeição das células enxertadas pelas células T do receptor, e o segundo é matar todas as células hematopoiéticas da medula óssea do receptor, proporcionando um espaço para as células-tronco hematopoiéticas interagirem com as células do estroma da medula óssea.

Em poucas semanas após o transplante, o sistema hematopoiético começa a ser reconstituído. As células da imunidade inata, por exemplo, os granulócitos e as células NK recuperam-se mais rapidamente do que as células B e T da imunidade adaptativa. Quando totalmente reconstituído, o paciente é uma quimera onde as células hematopoiéticas possuem o genótipo do doador e o restante das células possui o genótipo do receptor. O novo sistema imune do paciente pode tornar-se tolerante aos alótipos do HLA do doador e do receptor. Uma característica crítica das células T do novo sistema imune do paciente é sua seleção positiva pelas células túnicas epiteliais que expressam os alótipos do HLA do receptor. Para que essas células T sejam ativadas por infecções, elas também precisam interagir com as células dendríticas do doador que apresentam os antígenos derivados de patógenos nos alótipos do HLA do doador (ver Seção 11-17, p. 349). Isso pode ocorrer somente se o receptor e o doador possuírem alótipos do HLA em comum, e quanto maior a quantidade de alótipos compartilhados, melhor a eficiência.

### 15-19 Transplante alogênico de medula óssea é o tratamento de escolha para muitos cânceres

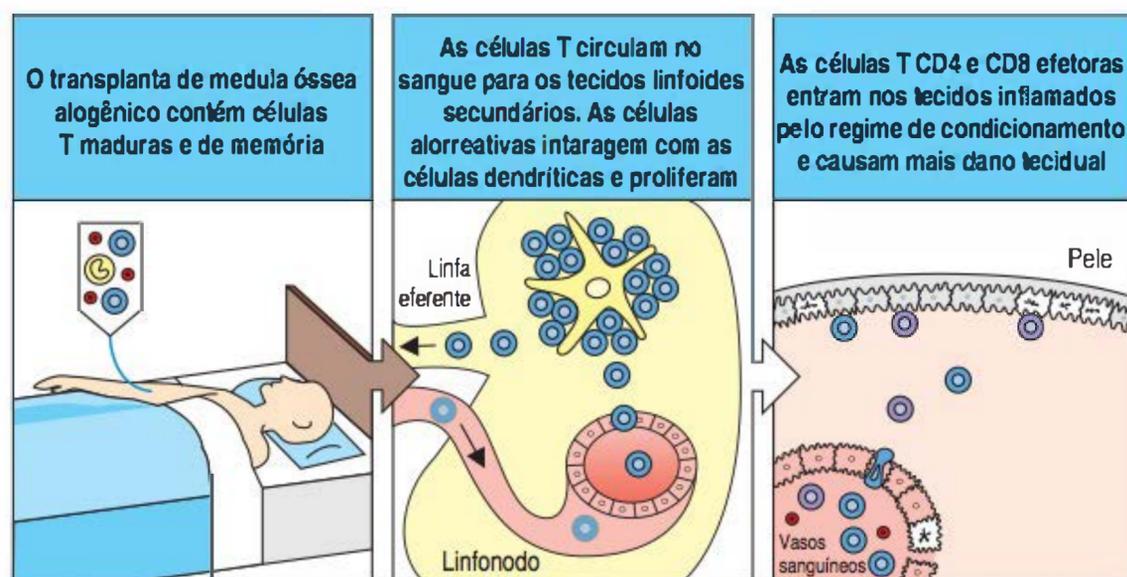
O transplante de medula óssea pode ser utilizado para substituir sistemas hematopoiéticos defeituosos por funcionais, bem como para o tratamento de muitos pacientes com câncer, principalmente aqueles com tumores nas células do sistema imune. No tratamento de pacientes de câncer com quimioterapia e irradiação, as vantagens obtidas pela morte das células malignas devem ser avaliadas em comparação com o dano causado aos tecidos vitais de proliferação normal. Entre eles, a medula óssea é o mais suscetível. O transplante de medula óssea oferece a oportunidade de aumentar o tratamento anticâncer além do ponto onde se torna letal, após o qual o paciente é recuperado com um transplante alogênico de um doador saudável com HLA compatível. Desde o primeiro transplante de medula óssea, realizado há 35 anos, o procedimento tem sido usado contra uma variedade cada vez maior de cânceres (Figura 15.25).

### 15-20 Alorreações nos transplantes de medula óssea atacam o paciente e não o transplante

Devido ao severo regime de condicionamento, a rejeição mediada pelas células T do receptor que respondem aos alótipos do HLA do enxerto de medula óssea não é o problema como no transplante de órgãos. Em vez disso, a principal causa dos

Doenças malignas tratáveis pelo transplante de medula óssea	
Transplante alogênicos	Transplante autólogo
Anemia aplástica	Leucemia
Leucemia	Leucemia
Leucemia mielogênica aguda (AML)	mielogênica aguda (AML)
Leucemia linfocítica aguda (ALL)	Leucemia linfocítica aguda (ALL)
Leucemia mielogênica crônica (CML)	Mieloma múltiplo
Mielodisplasia	Linfoma não Hodgkin
Mieloma múltiplo	Doença de Hodgkin
Linfoma não Hodgkin	Tumores sólidos
Doença de Hodgkin	Ovariano
	Testicular
	Neuroblastoma

**Figura 15.25** Cânceres para os quais o transplante de medula óssea é uma terapia.



**Figura 15.26** A doença do enxerto versus hospedeiro ocorre devido ao ataque das células T do enxerto do doador contra o tecido do receptor.

Após o transplante de medula óssea, qualquer célula T CD4 e CD8 madura presente no enxerto que é específica para o alótipo do HLA do receptor torna-se ativada nos tecidos linfoides secundários. As células T CD4 e CD8 efetoras migram para a circulação e, preferencialmente, entram e atacam os tecidos que foram mais danificados pelo regime de condicionamento de quimioterapia e irradiação: pele, intestinos e fígado.

danos alorreativos são as células T maduras da medula óssea transplantada que respondem aos alótipos do HLA do receptor na reação de enxerto *versus* hospedeiro (GVHR) (Figura 15.26). Esta GVHR é a principal causa de morbidade e mortalidade após o transplante de medula óssea. Essa condição, que causa a doença aguda do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD), pode atacar quase todos os tecidos do organismo, mas envolvendo principalmente a pele, os intestinos e o fígado. Em essência, a GVHD é uma doença autoimune aguda que pode ser fatal. A severidade da GVHD aguda varia, tendo quatro graus definidos no diagnóstico clínico (Figura 15.27). A característica de eritema de pele da GVHD tende a se desenvolver com a cinética de uma resposta imune primária durante os 10 a 28 dias após o transplante. O eritema difuso começa na palma das mãos, na sola dos pés e na cabeça, e depois se espalha pelo tronco. A reação intestinal causa cólicas e diarreia, e a inflamação do ducto biliar no fígado causa hiperbilirubinemia e o aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue. O metotrexato em combinação com a ciclosporina A é usada para reduzir a incidência e a severidade da GVHD.

As células T maduras do transplante irão circular no sangue do receptor e entrar nos tecidos linfoides secundários, onde interagem com as células dendríticas do receptor. As células T alorreativas serão estimuladas a se dividir e diferenciar em células efetoras, as quais migram via linfa e sangue para os tecidos inflamados. O regime de condicionamento, que procura destruir as células da medula óssea em rápida divisão, também danifica outros tecidos nos quais normalmente há muita proliferação celular. Entre eles, salienta-se a pele, o epitélio intestinal e os hepatócitos do fígado: os alvos da GVHD. O regime de condicionamento cria preferencialmente inflamação nesses tecidos, que tem sido descritos como “tormenta de citocinas”. Esse ambiente causa a ativação e migração das células dendríticas dos

Reações teciduais nos quatro graus da doença enxerto versus hospedeiro			
Grau	Pele	Fígado	Trato gastrointestinal
I	Exantema maculopapular em < 25% da superfície corporal	Bilirrubina sérica 2-3 mg/dL	> 500 mL diarreia/dia
II	Exantema maculopapular em < 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina sérica 3-6 mg/dL	> 1.000 mL diarreia/dia
III	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina sérica 6-15 mg/dL	> 1.500 mL diarreia/dia
IV	Eritrodermia generalizada com formação de bolhas e descamação	Bilirrubina sérica 15 mg/dL	Dor abdominal severa com ou sem obstrução intestinal

**Figura 15.27** Características dos quatro graus da doença enxerto versus hospedeiro.

tecidos inflamados para os tecidos linfoides secundários, onde estimulam as células T alorreativas. Mais importante, torna esses tecidos mais acessíveis às células T efetoras alorreativas.

Devido ao limitado número de células T maduras presentes no transplante, a duração da GVHD aguda normalmente está restrita aos primeiros meses após o transplante. As reações de rejeição crônica, observadas nos pacientes com transplante de rim, têm seu análogo na GVHD crônica em 25 a 45% dos pacientes transplantados de medula óssea que sobrevivem por mais de 6 meses após o transplante. O curso dessa condição é similar a uma doença autoimune, e o efeito cumulativo é de produzir imunodeficiência severa, levando a infecções recorrentes com risco de vida.

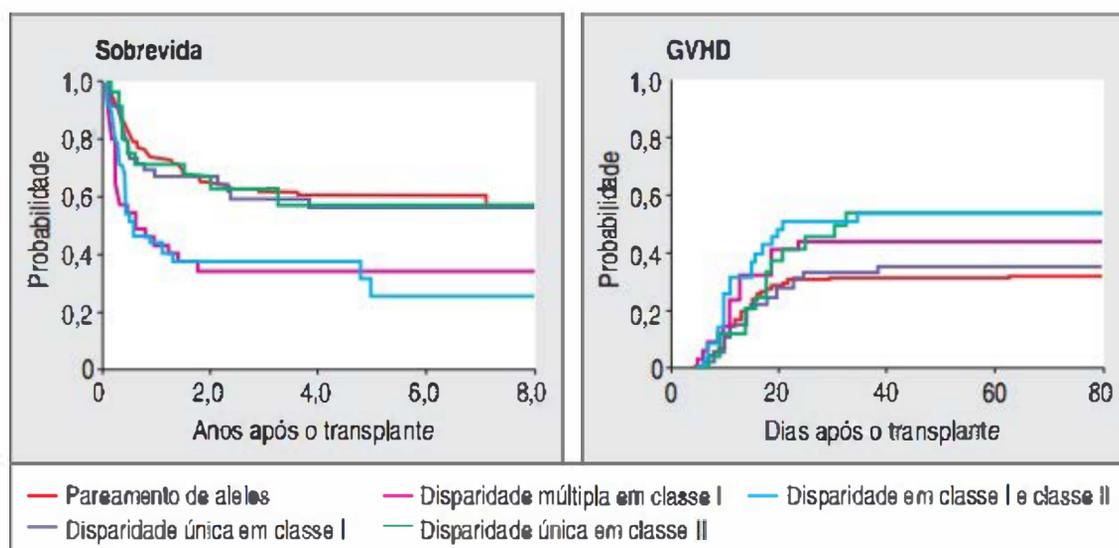
### 15-21 A compatibilidade entre o doador e o receptor para o HLA de classe I e de classe II é particularmente importante no transplante de medula óssea

Quase todos os pacientes de transplante de medula óssea sofrem algum grau de GVHD. A severidade do GVHD correlaciona-se fortemente com o grau de incompatibilidade do HLA (Figura 15.28) e, devido às consequências potencialmente fatais da GVHD, o desfecho clínico e o sucesso do transplante de medula óssea são mais sensíveis à incompatibilidade do HLA que o transplante de órgãos sólidos. Os doadores para o transplante de órgãos são limitados, mas existem numerosos doadores de medula óssea disponíveis, porque a medula óssea, como o sangue, é doada por indivíduos saudáveis sem comprometer suas funções imunológicas ou hematológicas. A medula é usualmente aspirada da crista ílica da pélvis sob anestesia. Para pacientes que não possuem gêmeos idênticos para doar a medula óssea, há registros nacionais e internacionais de pessoas tipadas para o HLA, que são procuradas para identificar doadores histocompatíveis. Ao redor do mundo, cerca de 5 milhões de doadores potenciais são tipados para o HLA para esse propósito.

Apesar desses números, cerca de 30% de pacientes com câncer, que são clinicamente elegíveis para o transplante, não encontram um doador com HLA compatível. Para ajudar esses pacientes, um procedimento denominado **transplante de medula óssea autólogo** foi idealizado. Aqui, as amostras da própria medula óssea do paciente são obtidas, antes que o restante seja destruído pelo tratamento administrado contra o câncer. Após a separação das células-tronco da medula óssea de qualquer célula tumoral remanescente, as células-tronco são reinfundidas no paciente. Os transplantes autólogos evitam os problemas de histocompatibilidade e GVHD e, portanto, os pacientes não necessitam de imunossupressão. Entretanto, seu uso é ilimitado pela taxa de relapso da doença maligna, a qual é maior do que a taxa de recorrência observada no transplante alogênico.

As células-tronco hematopoiéticas para o transplante agora podem ser obtidas por procedimentos menos invasivos que a aspiração de medula óssea. Um método é mobilizar as células-tronco hematopoiéticas da medula óssea do doador para o san-

**Figura 15.28** O sucesso do desfecho clínico do tratamento com transplante de medula óssea corresponde ao grau de compatibilidade do HLA. Dois parâmetros de resultados clínicos são apresentados: sobrevivência dos pacientes (quadro à esquerda) e a probabilidade de desenvolver uma GVHD (quadro à direita). A GVHD grave é definida pelos graus III e IV (ver Figura 15.27). Os antígenos do HLA de classe I e II foram inicialmente definidos pela tipagem sorológica, e esses antígenos foram subsequentemente subdivididos nos diferentes alelos pelo sequenciamento do DNA. Por exemplo, o antígeno HLA-A2 compreende mais de 130 alelos que diferem uns dos outros por uma ou poucas substituições de nucleotídeos. O "pareamento de alelos" significa que o doador e o receptor têm alelos idênticos nos locos HLA-A, HLA-B, HLA-C e HLA-DR, os principais fatores no transplante. Uma única disparidade na classe I significa que o doador e o receptor diferem por um único alelo para um locus do HLA de classe I, e de forma similar para o HLA de classe II. Os transplantes com uma disparidade de classe I e classe II têm uma disparidade para um alelo do HLA de classe I e um para um alelo do HLA de classe II. Ao todo, quanto menor o número de disparidades, melhor a sobrevivência e a saúde do paciente transplantado. Dados cortesia de E. Petersdorf.



gue periférico pelo tratamento com fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que são às vezes combinados com quimioterapia com ciclofosfamida em transplantes autólogos. Os leucócitos são então removidos seletivamente do sangue por um processo denominado leucoferese, que envolve uma máquina de aférese com a qual a circulação do doador fica conectada por várias horas. A glicoproteína de superfície, CD34, é usada como marcador de células-tronco hematopoiéticas. Uma fração celular enriquecida com células-tronco que expressam o CD34 é isolada dos leucócitos e utilizada para o transplante. Entre um quarto a meio bilhão de células CD34 positivas são necessárias para garantir o enxerto bem-sucedido após o transplante.

Outra fonte de células-tronco hematopoiéticas é o sangue do cordão umbilical, obtido da placenta após o nascimento. O sangue do cordão umbilical é rico em células-tronco e também contém poucas células que contribuem para o GVHD. Embora o enxerto seja mais lento com o transplante de sangue do cordão, há menos GVHD e uma maior incompatibilidade pode ser tolerada do que no transplante de medula óssea ou de células-tronco derivadas do sangue. Desde a primeira vez que foi usada para o tratamento de uma criança com anemia de Fanconi, mais de 7.000 transplantes de sangue de cordão têm sido realizados, e os bancos de sangue de cordão têm sido criados em muitos países. Como agora as células-tronco para transplante têm sido obtidas de várias outras fontes além da medula óssea, os termos mais gerais **transplante de células-tronco hematopoiéticas** e **transplante de células hematopoiéticas** estão sendo cada vez mais usados no lugar de transplante de medula óssea.

## 15-22 Transplantes de medula óssea com HLA idênticos causam GVHD por meio do reconhecimento dos antígenos menores de histocompatibilidade

Na procura por um doador de medula óssea alogênico, o padrão-ouro é um irmão saudável com HLA idêntico. Milhares desse tipo de transplante têm sido realizados. Porém, apesar da compatibilidade do HLA, muitos desses pacientes ainda são afetados por GVHD, principalmente os homens que recebem o transplante de medula óssea de suas irmãs com HLA idênticos. Nestas circunstâncias, a GVHD é causada pelas células T específicas para os antígenos de peptídeos próprios que são apresentados pelo HLA de classe I ou de classe II das células da irmã, mas não por suas células com HLA idêntico ao da irmã. Na irmã, estas células T não são eliminadas durante a seleção tímica e serão transferidas para o irmão no transplante de medula óssea. Os antígenos peptídicos envolvidos são conhecidos como antígenos H-Y, porque derivam de proteínas codificadas no cromossomo Y, que está presente somente em indivíduos do sexo masculino, e diferem na sequência de sua proteína homóloga codificada pelo cromossomo X. Vários antígenos H-Y estão definidos e incluem os peptídeos apresentados pelas isoformas HLA-A, HLA-B, HLA-DQ e HLA-DR (Figura 15.29). Os aloantígenos, como os antígenos H-Y, nos quais a diferença alogênica é devida ao peptídeo ligado e não à molécula do MHC, são denominados **antígenos menores de histocompatibilidade**, e os genes que os codificam são chamados de **locus menores de histocompatibilidade**.

Os antígenos menores de histocompatibilidade surgem não somente devido às diferenças entre os sexos, mas também pela variedade de proteínas humanas polimórficas codificadas por genes autossômicos para os quais as diferenças alotípicas afetam a via de processamento e apresentação dos peptídeos derivados de proteí-

**Figura 15.29** Os antígenos de histocompatibilidade menores, H-Y, são diversos e expressos somente por homens. Para cada peptídeo antigênico listado aqui, são apresentados sua sequência de aminoácidos, a molécula de HLA de classe I ou II que o apresenta e o gene que codifica a proteína da qual é derivado. As substituições de aminoácidos que distinguem o antígeno H-Y (letras maiúsculas) da sequência homóloga codificada pelo cromossomo X (letras minúsculas), quando conhecidas, estão indicadas. Os antígenos H-Y apresentados por A\*01 e A\*02 possuem uma ponte dissulfeto adicional ligada à cisteína indicada por C\* na sequência peptídica.

Antígenos de histocompatibilidade menores H-Y		
Peptídeo antigênico	Restrição ao HLA	Gene
IVD <sup>C</sup> LT <sup>S</sup> EMY	A*01	USP9Y
FIDSYI <sup>C</sup> QV	A*02	SMCY
EVLLRPGLHFR	A*33	TMSB4Y
SP <sup>S</sup> <sub>A</sub> V <sup>R</sup> DKA <sup>R</sup> <sub>O</sub> AEL	B*07	SMCY
LP <sup>H</sup> <sub>R</sub> NHT <sup>D</sup> <sub>N</sub> L	B*08	UTY
R <sup>R</sup> <sub>G</sub> ESEE <sup>E</sup> <sub>A</sub> V <sup>V</sup> <sub>S</sub> PSL	B*4001	UTY
TIRYPDP <sup>V</sup> <sub>L</sub> I	B*52	RPS4Y1
HIE <sup>N</sup> <sub>S</sub> FSD <sup>F</sup> <sub>VE</sub> MGE	DQB*05	DOX3Y
SKGRYPPLLR	DRB1*1501	DOX3Y
VIKVN <sup>D</sup> TVQI	DRB3*0301	RPS4Y1

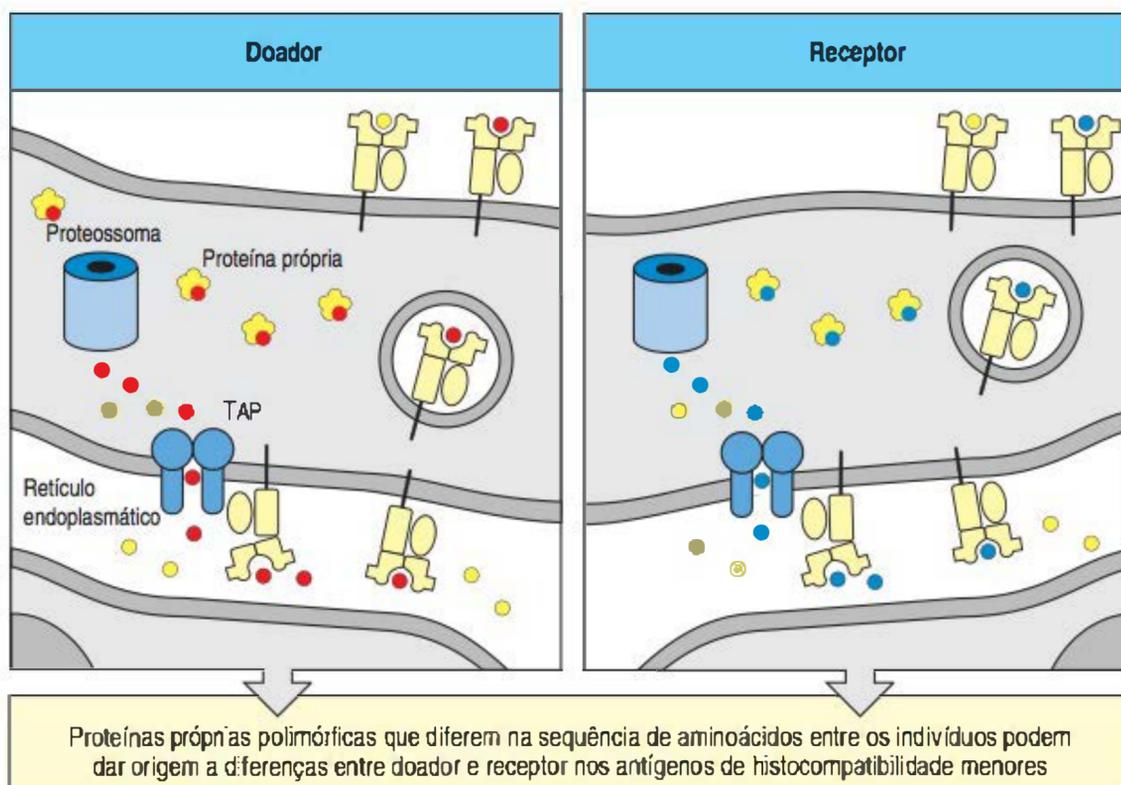
Antígenos de histocompatibilidade menores autossômicos				
Nome	Antígeno peptídeo	Restrição HLA	Cromossomo	Gene
HA-3	V <sub>M</sub> <sup>T</sup> EPGTAQY	A*01	15	Oncogene LBC
HA-2	YIGEVLSV <sub>M</sub> <sup>V</sup>	A*02	7	Miosina 1G
HA-8	R <sub>P</sub> <sup>R</sup> TLDKVLEV	A*02	9	KIAA020
HA-1	V <sub>R</sub> <sup>H</sup> DDLLEA	A*02	19	KIAA0223
ACC-1	DY <sub>C</sub> <sup>Y</sup> LQV <sub>L</sub> QI	A*24	15	BCL2A1
UGT2B17	AELCNPLY	A*29	13	UGT2B17
LRH-1	TPNQRQNV	B*07	17	P2X5
ACC-2	KEFED <sub>G</sub> <sup>D</sup> IINW	B*44	15	BCL2A1
HB-1	EEKRGS <sub>V</sub> <sup>H</sup> LVW	B*44	5	Desconhecido

**Figura 15.30** Antígenos de histocompatibilidade menores codificados por genes autossômicos. Para cada antígeno peptídeo listado aqui, são apresentados sua sequência de aminoácidos, a molécula do HLA de classe I ou de classe II que o apresenta (restrição ao HLA), a localização cromossômica do gene que o codifica e o nome do gene. Quando conhecidas, as substituições de aminoácidos que distinguem o antígeno H-Y (letras maiúsculas) da sequência homóloga codificada pelo cromossomo X (letras minúsculas) estão indicadas.

nas próprias pelos HLA de classe I ou II (Figura 15.30). A maioria dos antígenos menores de histocompatibilidade é apresentada pelo HLA de classe I, que está de acordo com o fato de que esses peptídeos são produtos da degradação de proteínas intracelulares (Figura 15.31). Em alguns casos, as diferenças alélicas determinam se o peptídeo irá se ligar, ou não, à molécula do HLA, mas em outros, pode alterar a estabilidade do peptídeo, sua modificação pós-transcricional e se a proteína será, realmente, produzida.

### 15-23 Algumas GVHD auxiliam no enxerto e impedem a recorrência da doença maligna

Uma maneira de tentar reduzir a severidade da GVHD é remover as células T do enxerto de medula óssea antes de ser administrado ao paciente. Isso é realizado usando lectinas ou anticorpos monoclonais que se ligam de maneira seletiva às células T maduras. Embora reduza significativamente a GVHD, esse procedimento



**Figura 15.31** Os antígenos de histocompatibilidade menores são peptídeos derivados de proteínas polimórficas diferentes das moléculas do HLA classe I e II. As proteínas próprias são normalmente digeridas pelos proteossomas dentro do citoplasma celular, e os peptídeos derivados são transportados para o retículo endoplasmático, onde podem se ligar às moléculas do MHC de classe I e serem transportados à superfície. Se uma proteína polimórfica difere entre o doador (mostrado em vermelho na esquerda) e o receptor (mostrado em azul na direita), pode produzir um peptídeo antigênico (vermelho na célula doadora) que pode ser reconhecido pelas células T do receptor como não próprias e induzir a uma resposta imune. Esses antígenos são os antígenos de histocompatibilidade menores.

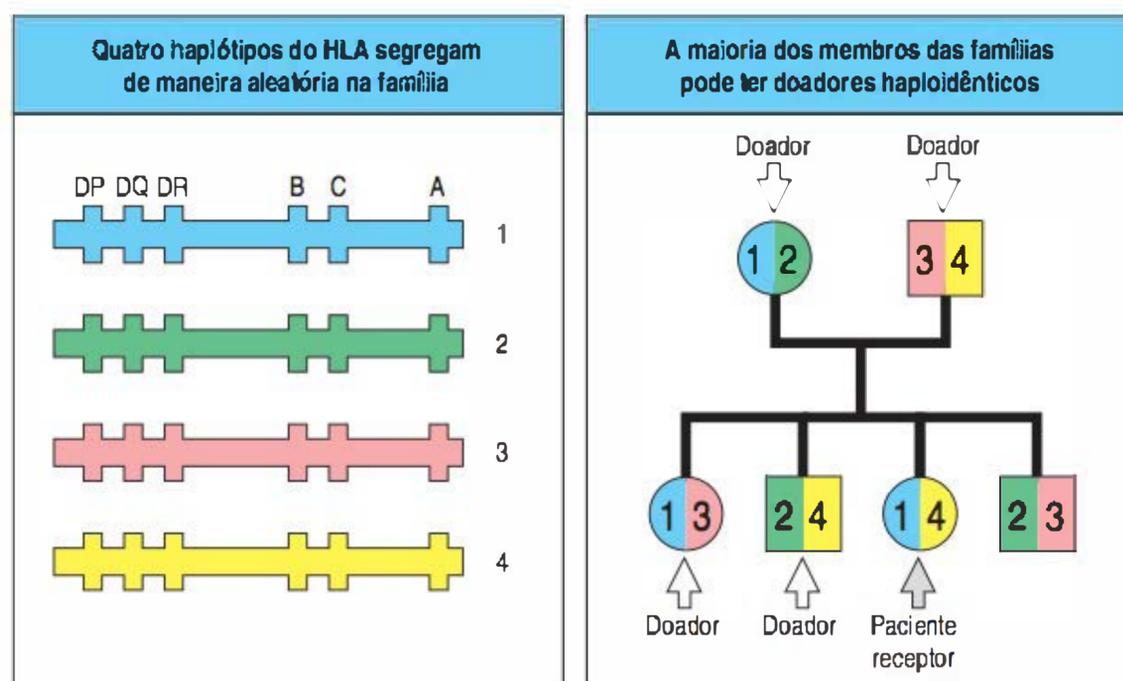
leva a uma maior incidência de falha do enxerto e, para pacientes com câncer, a uma maior incidência de recorrência (relapso). Isso indica que as alorreações das células T auxiliam no enxerto, moderando a atividade residual do sistema imune do receptor e também eliminando as células cancerosas que escaparam do regime de condicionamento. Isso explica a observação de que a falha no enxerto e a recorrência da doença são mais frequentes para os transplantes de medula óssea nos quais as alorreações não podem ocorrer, transplantes autólogos e transplantes entre gêmeos idênticos. Também apontando a mesma conclusão, está a experiência de que a GVHD aguda, devido a antígenos menores de histocompatibilidade, melhora o desfecho clínico a longo prazo para transplantes entre irmãos com HLA idênticos.

Quando as células T alorreativas do enxerto auxiliam o paciente a se desfazer das células leucêmicas residuais, temos o chamado **efeito do enxerto *versus* leucemia (GVL)** ou **efeito de enxerto *versus* tumor (GVT)**. Uma prática comum no transplante de células-tronco hematopoiéticas é o uso de novos protocolos que promovam a reação e deem menos ênfase ao uso de quimioterapia e irradiação para eliminam o tumor. Isto permite o uso de regimes de condicionamento menos severos que não eliminam completamente o sistema hematopoiético do paciente. Após o tratamento, o paciente está menos severamente imunocomprometido e se recupera mais rapidamente. Os pacientes tratados com regimes mais antigos, com frequência precisavam ser isolados por várias semanas com cuidados intensivos, ao passo que os pacientes recebendo os chamados “minitransplantes” não precisam de isolamento. Eles permanecem menos tempo hospitalizados e alguns ainda podem ser tratados no ambulatório. O minitransplante possui o potencial de fornecer um tratamento para muitos pacientes com câncer, que por razões de idade ou história de tratamentos prévios são prováveis de não sobreviver à terapia que envolve a prévia destruição de sua medula óssea.

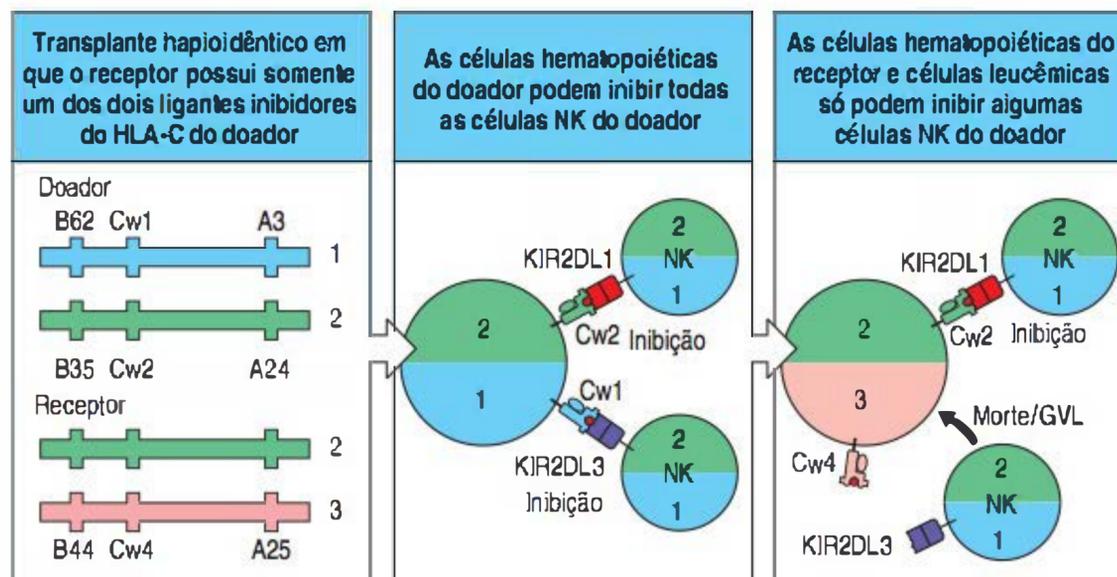
Uma tentativa para produzir o efeito do GVL é dar aos pacientes transfusões de linfócitos do doador ou células T após eles terem recebido o enxerto de células-tronco hematopoiéticas. Essas transfusões de linfócitos do doador são administradas no momento em que a inflamação causada pelo regime de condicionamento é eliminada, e as chances da GVHD severa são reduzidas.

### 15-24 Células NK também medeiam os efeitos da GVL

Embora a tendência nos transplantes com HLA compatíveis seja de usar protocolos mais amenos com regimes de condicionamentos não destrutivos, uma estratégia bem diferente está se mostrando eficaz para 30% dos pacientes com leucemias que não encontram um doador compatível com seu HLA. A maioria desses pacientes possui um familiar que gostaria de doar que compartilha um haplótipo do HLA com o paciente, mas difere em outro. Os potenciais doadores são as mães, pais e 50% dos irmãos. Esse tipo de transplante é denominado **transplante haploidêntico** (Figura 15.32). A



**Figura 15.32** Quase todos os pacientes que precisam de um transplante de células hematopoiéticas possuem um membro da família com um HLA haploidêntico que quer ser o doador. Nas famílias em que todos os filhos têm os mesmos pais, existem quatro haplótipos de HLA diferentes (quadro à esquerda). Para qualquer criança da família, cada pai pode fornecer um transplante HLA haploidêntico, como, na média, podem 50% de seus irmãos (quadro à direita). Porém, nenhum dos pais e somente 25% de seus irmãos, em média, podem fornecer um transplante idêntico no HLA. Na escolha de qual irmão será o doador adequado para o irmão ou irmã que precisa de um transplante de célula-tronco hematopoiética, é comum detectar a presença de haplótipos do HLA que não estão presentes nos pais oficiais. Essas descobertas são tratadas com a maior discrição.



**Figura 15.33** As células NK alorreativas podem causar um efeito enxerto *versus* leucemia nos pacientes que recebem um transplante de células hematopoiéticas haploide. Os genótipos do HLA de classe I do doador e do receptor com leucemia mielogênica aguda são mostrados no quadro à esquerda. A diferença chave está no locus do HLA-C. O doador possui Cw1 (com uma asparagina na posição 80) e Cw2 (com uma lisina na posição 80). O receptor possui Cw2 e Cw4, os quais possuem uma Lys80. As células NK do genótipo do doador que surgem logo após o transplante podem ser divididas em dois grupos, se são inibidas por Cw2 interagindo com o receptor KIR2DL1 das células NK, ou pela interação do Cw1 com o receptor KIR2DL3 (quadro central). As células hematopoiéticas do receptor, incluindo células de leucemia residuais, podem inibir somente o primeiro grupo de células NK, e não o segundo grupo, que mata as células leucêmicas residuais (quadro à direita). O efeito de enxerto *versus* leucemia (GVL) ocorre porque o tipo do HLA do receptor não possui um ligante inibidor HLA-C que é parte do HLA do doador, e, assim, as células NK do doador podem atacar e matar as células leucêmicas do receptor.

incompatibilidade para um haplótipo completo do HLA tem o potencial de gerar uma alorreação forte e fatal. Para impedir a GVHD, as células T são eliminadas do enxerto, e o receptor é infundido com anticorpos contra as células T. A rejeição do enxerto é prevenida pela combinação de um regime de condicionamento intensivo e uma dose maior que a normal de células-tronco hematopoiéticas.

Os pacientes que receberam transplante haploide apresentam pouca ou nenhuma GVHD e não necessitam tratamento imunossupressor adicional após o transplante. Com a reconstituição de seu sistema imune, as células NK surgem novamente. Essas proporcionam um efeito GVL que reduz a incidência de recorrência da leucemia. A ocorrência e a especificidade de alorreações mediadas por células NK são determinadas por interações dos receptores inibidores KIR com os ligantes HLA-B e HLA-C e são previsíveis conforme os tipos de HLA do doador e do receptor (ver Seções 10-26 e 10-27, p. 319 e 321). Como regra, as alorreações das células NK ocorrem quando os alótipos do HLA de classe I do receptor fornecem ligantes para uma menor variedade de tipos de inibidores KIR do que os alótipos do HLA de classe I do doador. Os pacientes com leucemia mielogênica aguda (AML) se beneficiam dessas alorreações mediadas pelas células NK, enquanto que os pacientes com leucemia linfocítica aguda (ALL), não. As respostas alorreativas de células NK desaparecem e são indetectáveis 4 meses após o transplante. Com a completa reconstituição do sistema imune, a população de células NK torna-se tolerante tanto às células do doador como do receptor.

## 15-25 O transplante de células hematopoiéticas pode induzir tolerância aos transplantes de órgãos sólidos

Durante a gestação, a circulação sanguínea dos gêmeos dizigóticos une-se em cerca de 8% dos casos. Após o nascimento, o sistema hematopoiético de cada gêmeo é uma quimera, que contém células de ambos os genótipos. Em situações em que os gêmeos possuem tipos de HLA diferentes, eles tornam-se tolerantes às células um do outro, como demonstrado pelo sucesso no transplante de pele e a ausência de estimulação na cultura mista de linfócitos (Figura 15.34). O quimerismo de células sanguíneas também é observado em uma fração de pacientes que recebem transplante de órgãos sólidos, os quais descontinuaram o uso de fármacos imunossupressores com sucesso e sem efeitos adversos no enxerto ou no receptor. Para esses pacientes, o quimerismo é devido à persistência de células hematopoiéticas do doador que foram introduzidas com o órgão transplantado. O efeito das transfusões (ver Seção 15-9) também pode ser devido ao quimerismo desenvolvido pelas células-tronco hematopoiéticas no sangue transfundido. Essas observações sugerem que a combinação de um minitransplante de medula óssea com um transplante de órgão sólido pode facilitar o desenvolvimento de tolerância a longo prazo que não depende da terapia de imunossupressão. Essa é uma área ativa de pesquisa em transplante na qual algum sucesso já pode ser observado em doadores e receptores compatíveis para o HLA e entre famílias com doadores incompatíveis para um ha-

**Figura 14.34** Os gêmeos dizigóticos que compartilharam uma mesma circulação sanguínea durante a gestação são tolerantes contra os tecidos um do outro. O índice de estimulação é derivado do resultado das reações mistas de linfócitos (MLR), no qual os linfócitos de cada gêmeo são estimulados pelos linfócitos do outro gêmeo ou de um controle não relacionado. Quando os linfócitos da irmã são usados como estimuladores na MLR contra o irmão e vice-versa, é obtida uma resposta insignificante em comparação com a forte resposta que ambos fazem contra os linfócitos de um controle não relacionado. Dados cortesia Frans Claas.

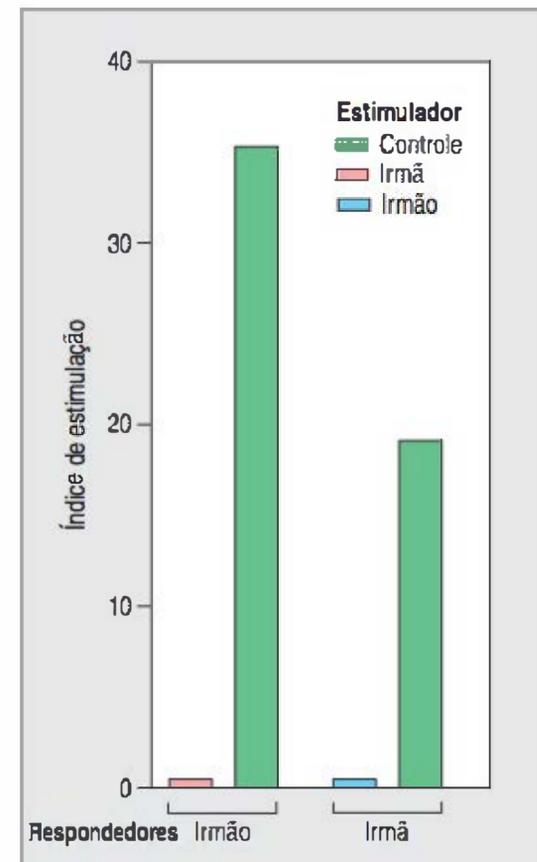
plótipo do HLA. Após a combinação desses transplantes, ocorre uma fase inicial de alorreatividade e a necessidade de fármacos imunossupressores, seguido de uma acomodação que então leva a um estado de tolerância associado à expressão do FoxP3 nas células T reguladoras. A terapia imunossupressora pode ser interrompida após um ano, e um estado estável de tolerância e saúde tem sido mantido por até cinco anos.

## Resumo

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é usado para corrigir imunodeficiências genéticas e eliminar as leucemias, linfomas e outros tumores de células hematopoiéticas. Antes do transplante, o paciente é submetido a um regime de condicionamento que destrói a medula óssea existente e as células tumorais no caso de pacientes com câncer. O paciente também recebe fármacos imunossupressores e anticorpos que impedem a rejeição do enxerto e permitem que as células-tronco hematopoiéticas repopulem a medula óssea, onde dividem e diferenciam. A imunossupressão também reduz a doença do enxerto *versus* hospedeiro causada pelas células T maduras do enxerto, que respondem a qualquer diferença nos antígenos de histocompatibilidade principais ou menores do paciente e do doador. O sucesso no transplante de medula óssea está correlacionado com o grau de compatibilidade do HLA, e em qualquer circunstância, o doador preferido é um irmão com HLA idêntico com alguma incompatibilidade nos antígenos de histocompatibilidade menores. A reação resultante de doença do enxerto *versus* hospedeiro aos antígenos de histocompatibilidade menores auxilia no estabelecimento do enxerto e na eliminação das células residuais tumorais, impedindo a recorrência.

## Resumo do Capítulo 15

Muitas doenças humanas envolvem o mau funcionamento de um único órgão ou tecido, que pode causar incapacidade ou morte. Com o transplante, os tecidos doentes são substituídos por outros saudáveis, levando à melhoria da saúde e a uma vida mais longa. Embora as transfusões sanguíneas tenham curta duração, seu valor clínico já foi demonstrado na prática, bem antes dos outros tecidos e órgãos. De forma similar, a observação de reações associadas às transfusões sanguíneas com risco de vida e as análises sorológicas dos antígenos polimórficos presentes nas células vermelhas revelaram a importância da imunogenética. Para o transplante de outros tecidos, a principal prova é o sucesso do transplante entre gêmeos geneticamente idênticos, mas para que tais procedimentos tivessem uma aplicação geral foi necessário lidar com os antígenos altamente polimórficos dos leucócitos, HLA de classe I e de classe II, que por meio da apresentação de peptídeos às células T, iniciam as respostas imunes adaptativas alorreativas com o potencial de destruir o transplante de órgãos sólidos ou de destruir o receptor no transplante de células-tronco hematopoiéticas.



Na prática, o princípio geral do transplante é de evitar que os anticorpos pré-formados se liguem aos tecidos transplantados. Os anticorpos são armas potentes e podem neutralizar um transplante com o mesmo efeito com o qual neutralizam um patógeno. A evasão é atingida na prática de forma empírica pelos testes de compatibilidade. O potencial em estimular uma resposta alorreativa no transplante é reduzido quando se encontra um doador cujo tipo de HLA é compatível com o do receptor.

Para os pacientes com tipos de HLA comuns isso é facilmente atingido, porém, para pacientes com muitos tipos raros de HLA, um ajuste é frequentemente necessário. Para prevenir a estimulação de uma resposta alorreativa a um transplante, são administrados aos pacientes uma variedade de fármacos imunossupressores e anticorpos, antes e após o transplante, que irão impedir a ativação e proliferação das células T. Os pacientes são cuidadosamente monitorados e ante qualquer evidência de rejeição do enxerto ou de doença do enxerto *versus* hospedeiro são tratados com imunossupressão adicional. As doses dos fármacos são gradualmente reduzidas até um nível de manutenção.

A melhora impressionante no sucesso do transplante nos últimos 30 anos é resultado, principalmente, do emprego de fármacos mais eficazes e anticorpos que suprimem de maneira inespecífica as células T do sistema imune. Durante esse período, o objetivo dos imunologistas de transplante tem sido suprimir seletivamente a resposta imune contra o transplante alogênico, e a liberação de pacientes transplantados de uma vida com fármacos imunossupressores. Várias linhas de evidência sugerem que isso pode ser realizado pelo estabelecimento de um sistema hematopoiético quimérico no receptor do transplante, constituído por células-tronco tanto de origem do doador como do receptor.

## Questões

**15-1** Quais são as diferenças entre os objetivos clínicos do transplante e da vacinação?

**15-2** Explique por que, em princípio, um órgão transplantado de qualquer doador que não seja gêmeo idêntico, provavelmente será rejeitado na ausência de qualquer tratamento.

**15-3** O termo \_\_\_\_\_ é usado para descrever os antígenos polimórficos que variam entre indivíduos da mesma espécie.

- xenoantígenos
- imunoantígenos
- aloantígenos
- histoantígenos
- autoantígenos.

**15-4** Compare a rejeição aguda e a rejeição crônica.

**15-5**

- Explique por que um transplante de órgãos realizado entre um doador de grupo sanguíneo AB e um receptor de grupo sanguíneo O sempre será rejeitado, mesmo quando o HLA é perfeitamente compatível e o receptor recebeu fármacos imunossuppressores. Como é chamado esse tipo de rejeição?
- Dê outro exemplo de incompatibilidade ABO entre doador e receptor que poderia levar a esse tipo de rejeição.
- Que outras incompatibilidades antigênicas, além dos grupos sanguíneos, são mais prováveis de provocar esse tipo de rejeição?
- Que tipo de teste laboratorial pré-cirúrgico deve ser realizado para prevenir esse tipo de rejeição?

**15-6** Vimos no Capítulo 5 que o benefício de possuir e expressar múltiplos genes do MHC de classe I e de classe II é que aumenta o número e a variedade de antígenos peptídicos derivados de patógenos que podem potencialmente ser apresentados às células T. Se mais é melhor, então por que a seleção natural não favoreceu a evolução de mais de três genes de cada MHC de classe I e de classe II?

**15-7**

- Identifique três classes gerais de fármacos usados para suprimir a rejeição aguda do transplante e dê exemplos de cada uma delas.
- Quais efeitos secundários e tóxicos estão associados com cada classe de fármaco?

**15-8** Explique de que maneira a ciclosporina A age como fármaco imunossupressor.

**15-9** A doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) é uma consequência de \_\_\_\_\_.

- Linfócitos T maduros do doador montando uma resposta imune contra os tecidos do receptor.
- Linfócitos T maduros do receptor montando uma resposta imune contra os tecidos do doador.

- Incompatibilidade dos antígenos A, B e O entre o doador e o receptor.
- Incompatibilidade dos antígenos rhesus entre o doador e o receptor.
- Anticorpos do doador estimulando a citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos (ADCC) das células NK contra os tecidos do receptor.

**15-10**

- Explique como os anticorpos monoclonais de camundongos (MoAbs) podem ser usados para suprimir a rejeição aguda ao enxerto.
- Que característica desses anticorpos de camundongo compromete sua eficácia *in vivo* e limita o seu uso?

**15-11** Quais das seguintes frases explica melhor por que um doador de transplante de medula óssea precisa ser compatível com o HLA do receptor?

- O transplante de medula óssea do doador contém células T maduras suficientes para reconstituir o receptor, e o receptor fornece as células apresentadoras de antígenos.
- As moléculas do MHC do receptor medeiam a seleção positiva dos timócitos no timo, os quais interagem com as moléculas do MHC derivadas do doador, na periferia.
- As células T reconstituídas são restritas aos alótipos do HLA do doador e não do receptor.
- Sem a compatibilidade do HLA, os timócitos derivados do doador sofrem seleção negativa.
- Se o doador não é compatível com o HLA, as células T reconstituídas serão autorreativas.

**15-12**

- Explique por que um menino com leucemia que recebe um transplante de medula óssea de sua irmã que é perfeitamente compatível com o MHC de classe I e de classe II é ainda provável de desenvolver a doença do enxerto *versus* hospedeiro.
- Quais são as células T efetoras que normalmente estão envolvidas nessa reação, e por quê?

**15-13**

- Os critérios utilizados para a seleção de doadores adequados são os mesmos para os transplantes de fígado e de medula óssea?
- Por que sim ou por que não?

**15-14** Do ponto de vista clínico, explique como a logística do transplante de órgãos difere daquelas de um transplante de medula óssea.

**15-15** Indique qual das seguintes afirmativas é verdadeira (V) ou falsa (F):

- A incompatibilidade dos antígenos ABO e rhesus estimula a resposta de células T citotóxicas.
- Existem outros antígenos polimórficos que não os antígenos ABO e rhesus que podem causar reações de hipersensibilidade do tipo II.

- \_\_\_ c. Os testes de compatibilidade agora têm sido substituídos na rotina por métodos baseados no DNA.
- \_\_\_ d. Os linfócitos e eritrócitos expressam moléculas do HLA de classe I e classe II.
- \_\_\_ e. As transfusões de plaquetas são usadas para substituir os fluidos e impedir o sangramento.

**15-16** Carter Petersen recebeu um transplante de medula óssea aparentemente bem-sucedido de sua irmã com HLA idêntico. Vinte e cinco dias depois ele desenvolveu diarreia aquosa, erupções dispersas no seu rosto e pescoço que se espalharam pelo tronco, e icterícia. Ele apresentou melhora após o tratamento com ciclosporina A e metotrexato. Qual é a explicação mais adequada para seus sintomas?

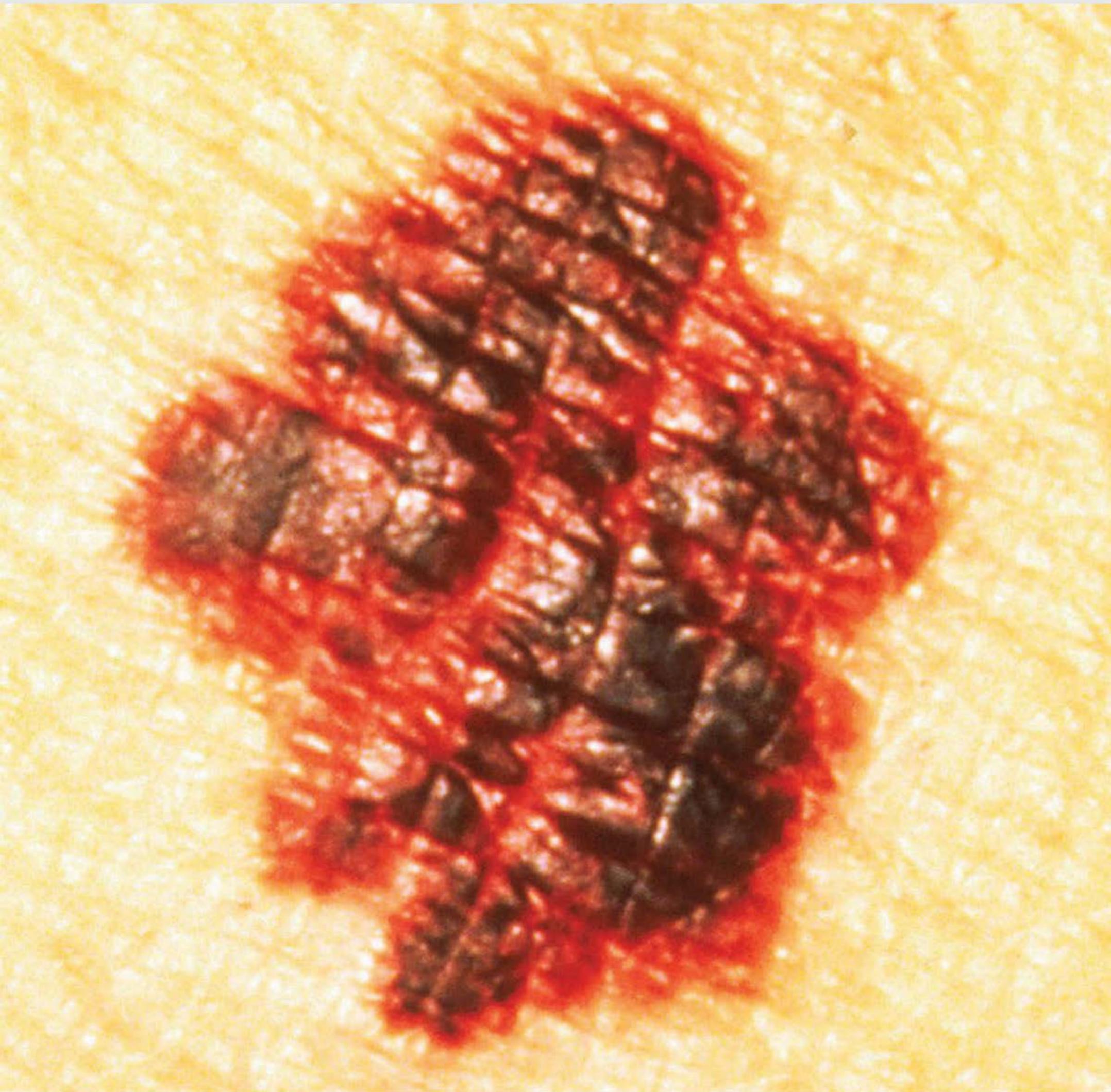
- a. Rejeição aguda do enxerto.
- b. Doença do enxerto *versus* hospedeiro.
- c. Infecção por citomegalovírus.
- d. Reação de sensibilidade do tipo II.
- e. Doença do hospedeiro *versus* enxerto.

**15-17** Richard French, 53 anos, foi diagnosticado com leucemia mielogênica crônica. Seu irmão mais novo, Don, possui HLA haploidêntico e irá doar medula óssea. O oncologista de Richard recomendou que ele procurasse um centro médico que emprega a utilização de medula óssea depleta de células T maduras antes da infusão. O raciocínio mais provável para o uso da prática de depleção de células T é

- a. A depleção de células T irá remover as células T alorreativas do doador e impedir o desenvolvimento potencial da doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD).
- b. O quimerismo das células T e maduras é necessário para estabelecer a tolerância a longo prazo.
- c. Como Don é HLA haploidêntico e do sexo masculino, não há risco de alorreatividade contra os antígenos de histocompatibilidade principais ou menores.
- d. Devido à idade de Don, o rendimento de células da medula óssea esperado é marginal para o sucesso do enxerto, e medidas de depleção irão comprometer o rendimento das células-tronco.
- e. Os benefícios do uso de um coquetel de fármacos imunossupressores é maior que o risco de contaminação de medula óssea durante a depleção de células T.

**15-18** Danielle Bouvier, de 44 anos, está na lista de espera para transplante renal e recebe diálise semanalmente. Seu tipo de HLA é: HLA-A: 0101/0301; HLA-B:0702/0801; HLA-DRB1:0301/0701. Hoje o médico da Danielle lhe informou que vários doadores renais potenciais estão disponíveis. Qual dos seguintes seria o mais adequado?

- a. A: 0301/0201; B:4402/0801; DRB1:0301/0403
- b. A: 0301/2902; B:1801/0801; DRB1:0301/0701
- c. A: 2902/0201; B:0702/0801; DRB1:0301/13011
- d. A: 0101/0101; B:5701/0801; DRB1:0701/0701
- e. A: 0101/0301; B:0702/5701; DRBA:04031/0301



Melanoma, uma forma agressiva de câncer de pele difícil de tratar e para o qual ainda se busca uma imunoterapia eficaz.

## Capítulo 16

# O câncer e suas interações com o sistema imune

O câncer é um conjunto de doenças que ameaçam a vida e são causadas pela proliferação celular anormal e invasiva. Ele é responsável por cerca de 20% das mortes nos países industrializados; em todo o mundo, há cerca de 6 milhões de novos casos de câncer por ano, e metade dessas pessoas morrerá desta doença. O câncer é basicamente uma doença de pessoas idosas, pois a média de idade para o câncer é de 70 anos e, nas sociedades industrializadas, em que tanto a expectativa de vida quanto a idade média da população estão aumentando, também aumenta o temor do câncer.

A evolução de uma célula normal para um câncer causador de doença é um processo lento, que requer o acúmulo de várias mutações independentes, as quais individualmente escaparam dos mecanismos de segurança intrínsecos celulares que reparam o DNA mutado e fazem com que aquelas células com comportamento anormal morram por apoptose. As células cancerosas assemelham-se a células infectadas por vírus, pois as ações internas das células normais foram perturbadas e reordenadas e, de fato, alguns cânceres são consequências de infecções virais. O sistema imune pode identificar, controlar e eliminar as células cancerosas usando as mesmas moléculas que são empregadas no combate às células infectadas por vírus. A maioria dos cânceres que surgem é eliminada pelo sistema imune antes que seja detectada ou que cause qualquer sintoma. Somente uma minoria dos cânceres vence o sistema imune e progride causando doenças.

No tratamento dos cânceres, os médicos recorrem a cirurgia, radiação e fármacos citotóxicos, algumas vezes referidos como “cortes, queimaduras e envenenamento”. Embora esses tratamentos forneçam remissão ou cura para alguns pacientes, mais frequentemente eles são limitados pela eliminação incompleta das células cancerosas e pelos efeitos adversos deletérios do tratamento. Atualmente, menos de 10% dos pacientes com câncer de colo metastático podem ter uma sobrevida de mais de cinco anos após o diagnóstico, e para o câncer de pâncreas o percentual é de 5%. Por mais de um século, os imunologistas do câncer têm procurado fortalecer o sistema imune do paciente para aumentar as terapias convencionais. Embora as ideias de reforçar a imunidade contra o câncer tenham sido efetivas até certo ponto em animais de laboratório, o desenvolvimento de imunoterapias úteis para o câncer humano ainda está em estágio inicial. A melhor compreensão dos mecanismos pelos quais uma resposta imune contra o câncer é iniciada e mantida tem levado ao desenvolvimento de novas iniciativas promissoras. Neste capítulo veremos, em primeiro lugar, os processos pelos quais os cânceres surgem no organismo. Então veremos as respostas imunes contra o câncer. Por fim, veremos as maneiras pelas quais o sistema imune está sendo manipulado e estimulado para produzir respostas mais específicas e intensas contra as células cancerosas.



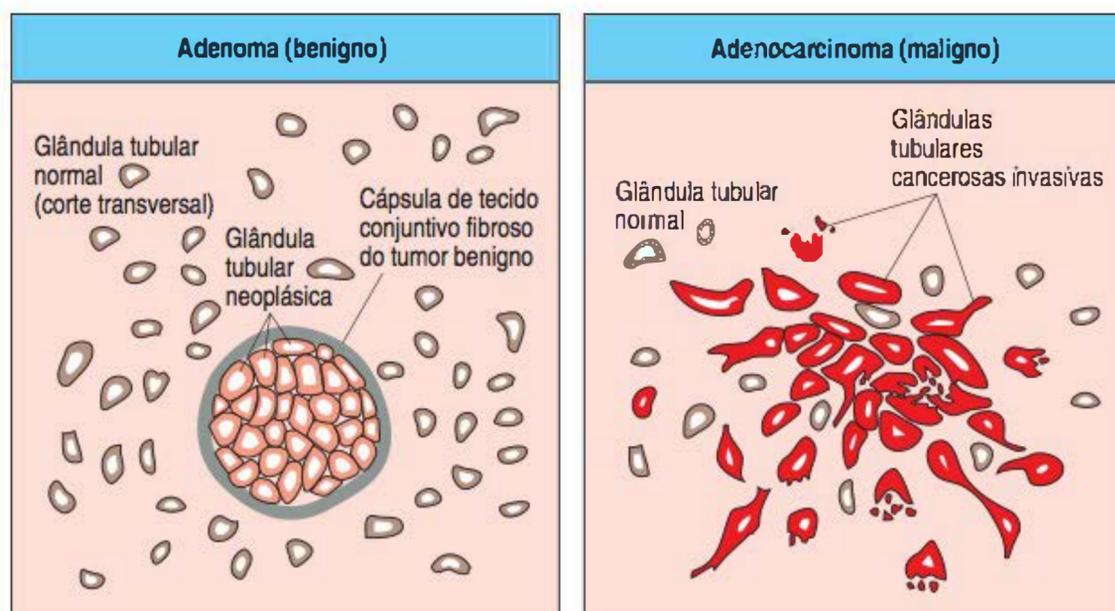
## 16-1 Câncer resulta de mutações que causam crescimento celular descontrolado

A manutenção do organismo humano envolve divisão celular a continuada para substituir as células desgastadas, reparar os danos aos tecidos e produzir uma resposta imune contra os patógenos invasores. Estima-se que ocorram cerca de  $10^{16}$  divisões celulares durante a vida de um indivíduo. Uma preparação essencial para a divisão celular é a replicação do DNA, que produz duas cópias idênticas do genoma diploide. Embora as enzimas que replicam o DNA sejam extremamente precisas e usem o mecanismo de revisão para corrigir os erros, ainda assim ocorrem erros raros. Alterações adicionais no DNA surgem devido a danos químicos que escapam da maquinaria de reparo do DNA.

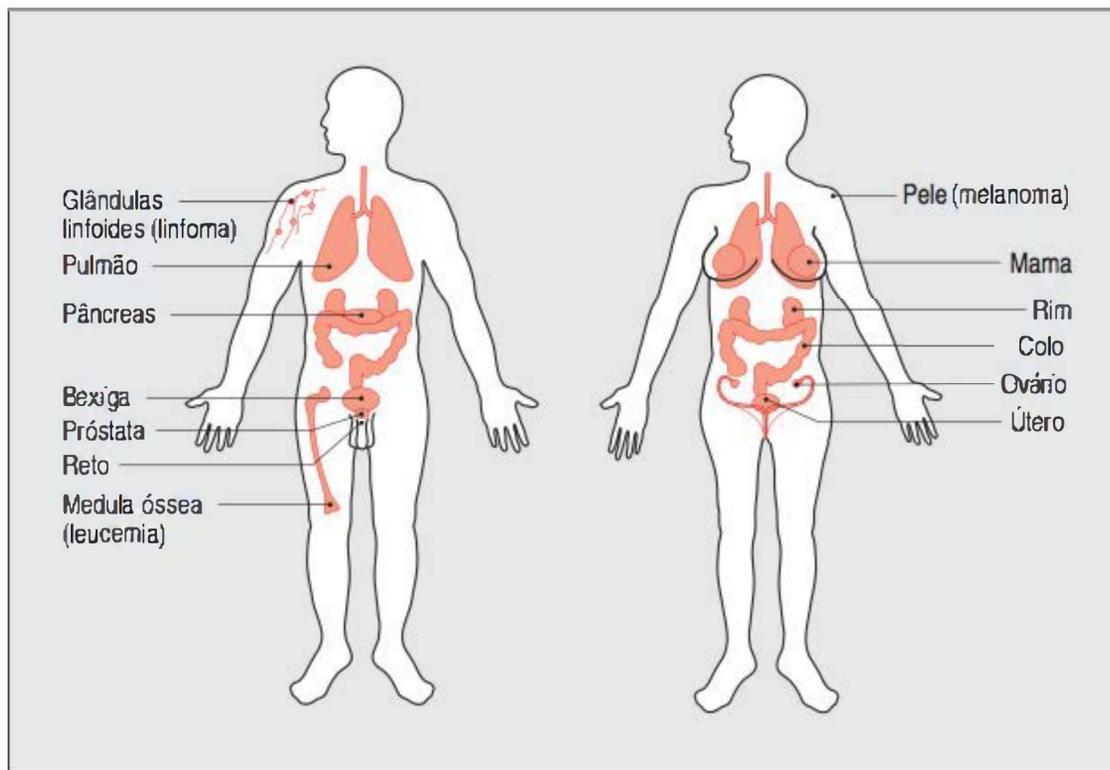
As alterações no DNA são chamadas de **mutações**. Elas incluem as substituições, inserções e deleções de nucleotídeos, recombinações entre diferentes membros de uma mesma família gênica e rearranjos cromossômicos. As mutações na linhagem germinativa, óvulo e espermatozoide, fornecem a variabilidade que permite que a espécie humana diversifique e evolua. Já as mutações nas células somáticas afetam somente o indivíduo no qual ela ocorreu. A maioria das mutações somáticas nunca é percebida porque seus efeitos, se houver algum, se manifestam em um única célula. Entretanto, há determinadas mutações que eliminam o controle normal da divisão e sobrevivência celular. Quando isso ocorre, a célula mutada prolifera para formar uma população de células mutantes em expansão que eventualmente desorganizam a função do órgão e a fisiologia do organismo, causando as doenças chamadas de câncer.

**Tumor**, que significa edema, e **neoplasia**, que significa crescimento novo, são palavras usadas como sinônimos para descrever o tecido no qual as células estão se multiplicando de modo anormal. O ramo da medicina que trata dos tumores é denominado de **oncologia**, onde o prefixo *onco*, em grego significa edema (*ogkos*). Nem todos os tumores são malignos; os **tumores benignos**, como as verrugas, são encapsulados, localizados e de tamanho limitado; os **tumores malignos**, porém, podem aumentar de tamanho continuamente, trespassando a lâmina basal e invadindo os tecidos adjacentes (**Figura 16.1**).

A palavra **câncer**, significando uma disseminação nociva em forma de caranguejo (do latim *cancer*), é usada para descrever a doença causada por tumores malignos. Além da disseminação para fora do seu local de origem, as células cancerosas podem ser levadas pela linfa ou pelo sangue para locais distantes, onde iniciam um novo foco de crescimento canceroso. Este modo de disseminação é denominado **metástase**, o local de origem é denominado tumor primário e os locais de disseminação são chamados de tumores secundários. Os cânceres surgem, normalmente, nos tecidos que estão se dividindo ativamente e são, portanto, mais prováveis de



**Figura 16.1** Diferenças entre tumores benignos e tumores malignos de um mesmo tecido. O diagrama ilustra tumores encontrados na mama. Adenoma é o nome geral dado a um tumor benigno de origem glandular; os tumores malignos de origem glandular recebem o nome de adenocarcinomas.



**Figura 16.2** Os tecidos que dão origem aos cânceres mais comuns no homem nos Estados Unidos. Para simplificar, nem todos os tecidos comuns em homem e mulheres são apresentados nas duas figuras.

acumular mutações como resultado de erros na replicação do DNA. Estes tecidos incluem o revestimento epitelial dos tratos gastrointestinal, urogenital e das glândulas mamárias (Figura 16.2). Os cânceres de células epiteliais são conhecidos como **carcinomas**, e os cânceres de outros tipos celulares, **sarcomas**. Os cânceres das células do sistema imune são conhecidos como **leucemias** quando envolvem as células circulantes, **linfomas** quando envolvem os tumores linfoides sólidos, e **mielomas** quando envolvem a medula óssea (ver Seções 6-16, p. 180 e 7-17, p. 204).

## 16-2 O câncer surge a partir de uma única célula que acumulou múltiplas mutações

As melhores defesas contra o câncer estão no interior de cada célula do organismo humano, e não nas células especializadas do sistema imune. A integridade do organismo é tão dependente de uma divisão celular muito bem controlada, que muitos mecanismos evoluíram para assegurar este controle. Isso inclui o reparo de determinados tipos de danos no DNA bem como os mecanismos que impedem a sobrevivência e divisão de células com o DNA muito danificado. Conseqüentemente, o controle da divisão celular nunca depende da função de apenas uma proteína, e a célula não pode tornar-se cancerosa por uma mutação em apenas um gene. Para que uma célula dê origem a um câncer, inicialmente ela deve acumular múltiplas mutações e estas devem ocorrer em genes relacionados com o controle da multiplicação celular e da sobrevivência celular. Quando uma célula torna-se capaz de formar um câncer, diz-se que ela sofreu **transformação maligna**.

Há duas principais classes de genes que, se mutados ou mal expressos, contribuem para a transformação maligna. Os **proto-oncogenes** são genes que, em geral, contribuem positivamente para a iniciação e execução da divisão celular. Mais de 100 proto-oncogenes humanos já foram identificados, eles codificam fatores de crescimento e seus receptores, e também as proteínas envolvidas na transdução de sinais e transcrição gênica. As formas mutantes dos proto-oncogenes que contribuem para a transformação são denominados **oncogenes**.

A segunda classe de genes envolvidos na transformação celular é denominada **genes supressores de tumor**, porque codificam proteínas que impedem a proliferação indesejável de células mutantes. Um gene supressor de tumor típico é o que codifica a proteína p53. Esta proteína é expressa em resposta a danos no DNA e faz com que as células morram por apoptose. A perda do gene que codifica a p53 ou uma mutação que interfira com sua função protetora são as mutações mais frequentes nos

**Figura 16.3** Série típica de mutações adquiridas durante o desenvolvimento do câncer. Esta ilustração mostra o desenvolvimento do câncer colorretal por mutações sucessivas em diferentes genes. Estão indicadas as alterações morfológicas que acompanham cada mudança. O *RAS* é um oncogene; *APC*, *DCC* e *p53* são genes supressores de tumor. As duas cópias de um gene supressor de tumor devem estar mutadas para contribuir para a transformação maligna de modo que ocorreram sete mutações no total. A sequência de eventos apresentados aqui leva 10 a 20 anos ou mais. Após uma célula sofrer uma série inicial de mutações que a tornam maligna, as células tumorais acumulam mais mutações rapidamente. Algumas delas contribuem para tornar as células cancerosas mais invasivas, mas acredita-se que outras são, simplesmente, consequências e não causa da malignidade. Uma vez que o tumor tornou-se geneticamente heterogêneo, a seleção atua em favor dessas células que dividem mais rapidamente e são mais invasivas.

cânceres humanos. Mais de 50% dos casos de cânceres humanos possuem mutação na *p53*, revelando sua importância na proteção do organismo contra o câncer. Na verdade, a *p53* pode ter evoluído como uma defesa celular interna contra o câncer.

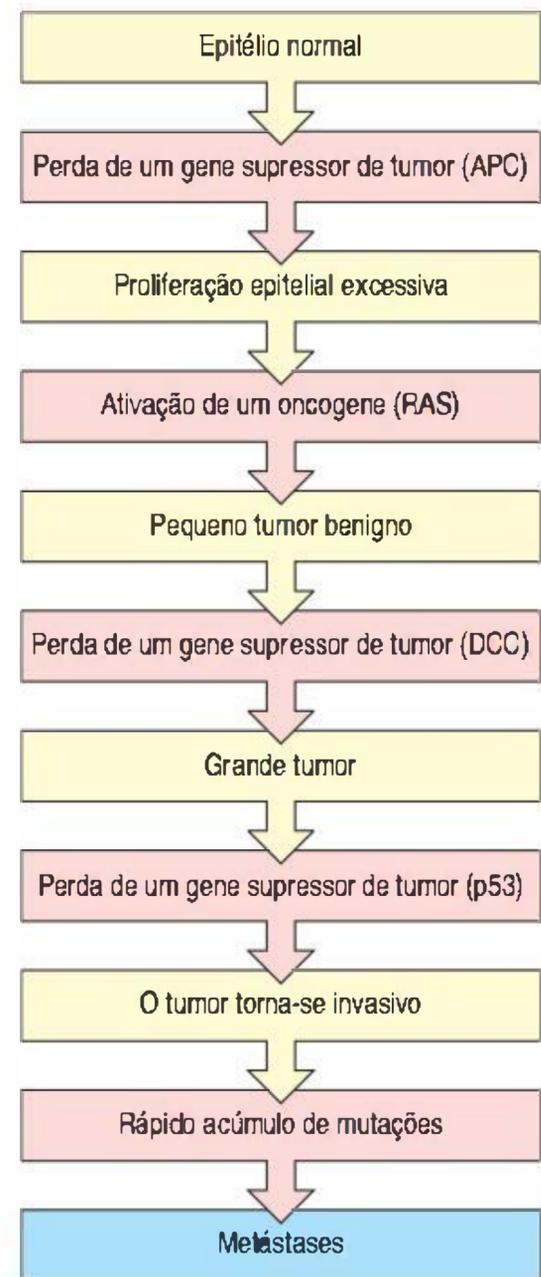
É estimado que uma célula acumule, pelo menos, cinco ou seis mutações independentes antes de tornar-se cancerosa. O verdadeiro número depende do tipo celular e dos genes nos quais as mutações ocorrem (Figura 16.3). Devido à maneira aleatória da ocorrência de mutações, a combinação de lesões genéticas em cada câncer é única.

A baixa frequência de mutações juntamente com os requisitos de múltiplas mutações significa que cada célula cancerosa surge de uma única célula que sofreu transformação maligna. Isto explica porque em órgãos pareados, como os pulmões, o câncer afeta, inicialmente, somente um deles. Durante a vida do indivíduo, as células acumulam mutações, e a probabilidade de que uma célula em qualquer lugar do organismo terá a combinação correta de mutações para causar câncer aumenta de maneira não linear. Por esta razão, a incidência de câncer aumenta com a idade e, por isso, é considerada uma doença das pessoas idosas.

### 16-3 Exposição a agentes químicos, radiação e vírus facilita a progressão para o câncer

Entretanto, o câncer não é um resultado inevitável do envelhecimento. A maioria das pessoas nunca sofre de câncer, mesmo em idade mais avançada. Isso revela a existência de fatores ambientais e genéticos que influenciam o risco de desenvolvimento de câncer. Os fatores genéticos incluem o fato de o indivíduo já possuir uma mutação na linhagem germinativa, em uma cópia de um gene supressor de tumor. Este tipo de mutação, no gene que codifica a *p53*, é a causa da síndrome de Li-Fraumeni, uma doença na qual há uma forte predisposição pouco comum para o desenvolvimento de múltiplos cânceres que surgem em idade relativamente precoce. Isso ocorre porque é necessária somente uma nova mutação, na cópia normal do gene da *p53*, para eliminar toda a função da *p53*. Em outras pessoas, pelo menos duas novas mutações, nas duas cópias do gene da *p53*, são necessárias.

Extremamente importante para a população em geral são os danos ambientais que aumentam o número de mutações que ocorrem no organismo. Agentes químicos e físicos que danificam o DNA de tal maneira que causam um aumento na taxa de mutações são denominados **mutagênicos**. Muitos mutagênicos conhecidos podem aumentar o risco de câncer e são conhecidos como **carcinógenos**. Pessoas sujeitas a uma grande exposição, ou a uma exposição prolongada a esses agentes carcinogênicos, que incluem determinados químicos, luz ultravioleta e outras formas de radiação, possuem maior risco de desenvolver câncer do que aquelas não expostas. O mais marcante é o aumento da frequência do câncer de pulmão entre pessoas fumantes.



Os carcinógenos químicos tendem a causar mutações devido a substituições de nucleotídeos únicos no DNA. Já as radiações tendem a produzir formas mais grosseiras de dano, como quebras no DNA, ligação cruzada de nucleotídeos, recombinação anormal e translocações cromossômicas. A radiação liberada pela bomba atômica que explodiu em Hiroshima e Nagasaki em 1945 causou um aumento da incidência de leucemia naqueles que sobreviveram aos efeitos agudos da explosão. Menos marcante, mas mais generalizado, é o aumento da incidência de câncer de pele causada por uma superexposição à radiação ultravioleta do sol na procura por trabalho, diversão e modismo. Entretanto, apesar do medo do câncer nas sociedades desenvolvidas e dos fatores de risco bem conhecidos, as pessoas, nessas mesmas sociedades, deliberadamente assumem comportamentos que sabem que aumentam suas chances de desenvolver câncer no futuro.

Determinados vírus também possuem potencial de transformar células, e os vírus estão associados a cerca de 15% dos cânceres humanos (Figura 16.4). Esses vírus são chamados **vírus oncogênicos**. Os vírus oncogênicos conhecidos que afetam o homem são vírus de DNA, exceto por alguns vírus de RNA, ou retrovírus, como o HTLV-1, que está associado à leucemia de células T adultas.

Os vírus oncogênicos humanos tipicamente desencadeiam infecções crônicas nas células, produzindo novas proteínas virais que ignoram ou interferem com o mecanismo normal das células para regular a divisão celular. Portanto, as células infectadas começam a proliferar. Por exemplo, o vírus Epstein-Barr induz células B infectadas a dividir repetidamente (ver Seção 11-4, p. 334), e se as células infectadas não forem rapidamente eliminadas, algumas se tornarão transformadas. Determinadas cepas de papiloma vírus predispõem ao câncer de cérvix uterina. Esses codificam proteínas que impedem os mecanismos supressores de tumor normais de atuarem nas células infectadas. As proteínas virais se ligam à proteína p53 e à outra proteína supressora de tumor, a Rb, bloqueando suas funções e permitindo que as células epiteliais infectadas com o vírus proliferem. Outras infecções crônicas podem levar ao câncer, porque o dano no tecido por elas causado necessita de uma alta taxa de renovação e, como consequência, mutações acumulam mais rapidamente. O câncer de fígado decorrente de infecções com o vírus das hepatites B e C pode ser deste

Vírus associados a cânceres humanos		
Vírus	Tumores associados	Áreas de alta incidência
Vírus de DNA		
Papiloma vírus (muitas cepas distintas)	Verrugas (benigno) Carcinoma de cérvix uterina	Mundial Mundial
Vírus da Hepatite B	Câncer de fígado (carcinoma hepatocelular)	Sudeste da África e África tropical
Vírus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt (câncer de linfócitos B) Carcinoma de nasofaringe  Doença linfoproliferativa de células B	Oeste da África Papua Nova Guiné Sul da China Groenlândia (Inuit) Pacientes imunossuprimidos ou imunodeficientes
Vírus de RNA		
Vírus da leucemia de células T tipo 1 (HTLV-1)	Linfoma/Leucemia de células T adultas	África central
Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e Vírus do herpes humano tipo 8 (HHV8)	Sarcoma de Kaposi	

**Figura 16.4** Vírus associados com o câncer. Para todos os vírus descritos aqui, o número de pessoas infectadas é muito maior do que o número de pessoas que desenvolvem câncer. Os vírus devem atuar em conjunto com outros fatores. Alguns vírus provavelmente contribuem somente indiretamente com o câncer. Por exemplo, o aumento da incidência do sarcoma de Kaposi devido à transformação das células endoteliais pelo HHV8 é observado, não somente nos pacientes infectados pelo HIV, mas também em outros pacientes imunodeprimidos. Ao destruir as defesas imunes mediadas por células, o HIV-1 está simplesmente permitindo que as células endoteliais transformadas pelo HHV8 prosperem como um tumor em vez de destruir o sistema imune.

tipo, assim como o câncer de estômago associado às úlceras causadas por infecção com a bactéria *Helicobacter pylori*.

#### 16-4 Algumas características comuns distinguem as células cancerosas das células normais

O câncer compreende um grupo altamente heterogêneo de doenças distinguidas pelo seu tecido de origem e seu estado de diferenciação. No Capítulo 6, por exemplo, vimos que há cânceres representando todos os estágios da diferenciação das células B. Apesar dessa heterogeneidade, todos os cânceres de risco de vida compartilham uma série de características comuns. Seis destas propriedades já foram mencionadas: as células cancerosas estimulam o seu próprio crescimento, ignoram os sinais que impedem o crescimento emitido por outras células, evitam a morte por apoptose, tornam-se bem conectadas ao suprimento sanguíneo, deixam seu local de origem para invadir novos tecidos e, necessariamente, expandem sua população. O sétimo requisito para que um câncer seja bem-sucedido é que ele consiga enganar o sistema imune (Figura 16.5).

O aumento da incidência de câncer entre pacientes transplantados mantidos sob fármacos imunossupressores mostra que o sistema imune pode controlar ou eliminar as células cancerosas. Um estudo com cerca de 6.000 pacientes que receberam transplante renal na Escandinávia revelou uma incidência mais alta de câncer de colo, pulmões, bexiga, rins, ureter e endócrino do que na população em geral. Nesses pacientes imunodeprimidos, o vírus Epstein-Barr latente, que não ameaça indivíduos normais, pode reativar e tornar-se maligno. Igualmente, pessoas com imunodeficiência e camundongos mutantes de laboratório que não possuem os componentes fundamentais do sistema imune são mais prováveis de desenvolver câncer do que aqueles indivíduos imunocompetentes. Porém, a sobrevivência dos pacientes com câncer se correlaciona diretamente com uma resposta imune adaptativa eficiente contra a massa tumoral. Essas observações indicam que o sistema imune é capaz de reconhecer as células cancerosas e eliminá-las antes que elas ameacem e causem a doença. Esta função do sistema imune, de inspecionar o organismo para o câncer, é denominada **vigilância imune** ou **vigilância imune do câncer**. A contribuição da vigilância imune para prevenir o câncer tem sido discutida calorosamente, mas após várias décadas de ceticismo, as evidências obtidas para homem e camundongos estão causando uma mudança de opinião em seu favor.

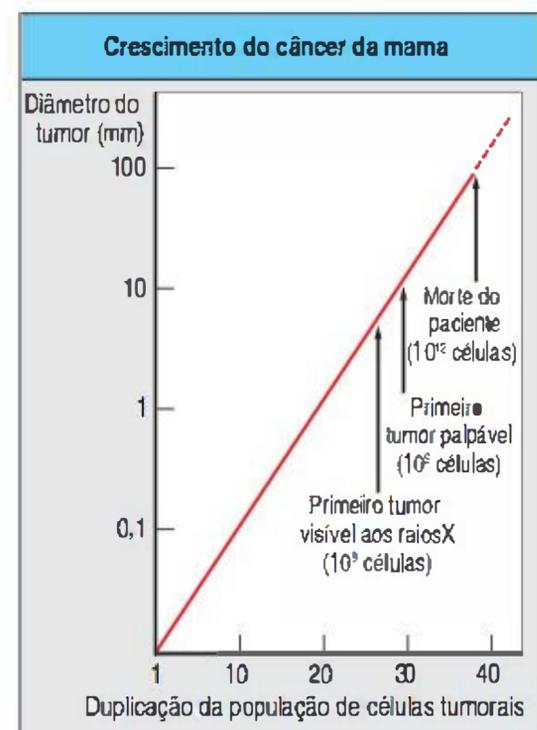
#### 16-5 Respostas imunes ao câncer possuem semelhanças com aquelas contra as células infectadas por vírus

Como nas infecções virais, a transformação maligna altera a expressão das proteínas nas células cancerosas, de modo que elas são consideradas estranhas pelo sistema imune. Notavelmente, ocorrem mudanças na expressão das moléculas do MHC de classe I que podem ser detectadas pelas células NK da imunidade inata e pelas células T citotóxicas da imunidade adaptativa. Assim, os mecanismos de vigilância imune do câncer são os mesmos que aqueles usados para a detecção e combate às infecções virais.

Uma diferença importante está no tempo de resposta do sistema imune contra o câncer, comparado ao de uma infecção. Nas superfícies das mucosas, há uma resposta crônica contra as populações microbianas locais, que irá rapidamente ativar a imunidade inata e adaptativa quando um patógeno potencial romper a barreira da mucosa. Em outros tecidos, a resposta imune inata e adaptativa contra uma infecção é iniciada pela inflamação produzida no local do início da infecção. Este mecanismo torna o mecanismo da imunidade inata disponível em poucas horas após o início da infecção, e a resposta imune adaptativa torna-se completamente funcional dentro de duas semanas. Em comparação, a transformação maligna de uma única célula que marca o início do câncer pode passar despercebida pelo organismo. Por anos, o crescimento de um câncer pode não causar um dano semelhante àquele que ativa a inflamação e uma resposta imune (Figura 16.6). Com o tempo, o crescimento do câncer começará a danificar o tecido e ativar o alarme da inflamação. Em alguns

Características necessárias das células cancerosas
Elas estimulam seu próprio crescimento
Elas ignoram os sinais inibidores do crescimento
Elas evitam a morte por apoptose
Elas desenvolvem um aporte sanguíneo: angiogênese
Elas deixam o local de origem para invadir outros tecidos: metástases
Elas replicam continuamente para expandir em número
Elas escapam ou excedem as repostas imunes

**Figura 16.5** As células que causam as várias doenças distintas chamadas câncer possuem sete características em comum.



**Figura 16.6** Crescimento e tempo de vida dos tumores humanos comuns. O diâmetro do câncer de mama está representado em escala logarítmica. Anos podem se passar antes do tumor tornar-se detectável para o paciente ou para seu sistema imune.

casos, a resposta imune será capaz de controlar ou mesmo eliminar o câncer, mas em outros, a carga tumoral será tão grande que o sistema imune será sobrepujado.

No início do século XX, observou-se que alguns pacientes com câncer que desenvolviam infecções bacterianas apresentavam regressão – uma redução da massa – de seu tumor. Conjeturou-se que a inflamação induzida pela infecção havia estimulado uma resposta imune contra o tumor e contra o patógeno. Uma aplicação mais recente deste fenômeno está estabelecida no tratamento do câncer de bexiga, no qual uma inflamação crônica da bexiga é obtida pela introdução da vacina BCG, por meio de um procedimento conhecido como terapia BCG intravesicular, na qual células de *Mycobacterium bovis* viáveis são introduzidas na bexiga do paciente por instilação. O componente da vacina que confere este efeito antitumoral é o DNA contendo CpG não metilado da micobactéria, o ligante para o receptor semelhante ao Toll TLR9 (ver Seção 2-11, p. 45).

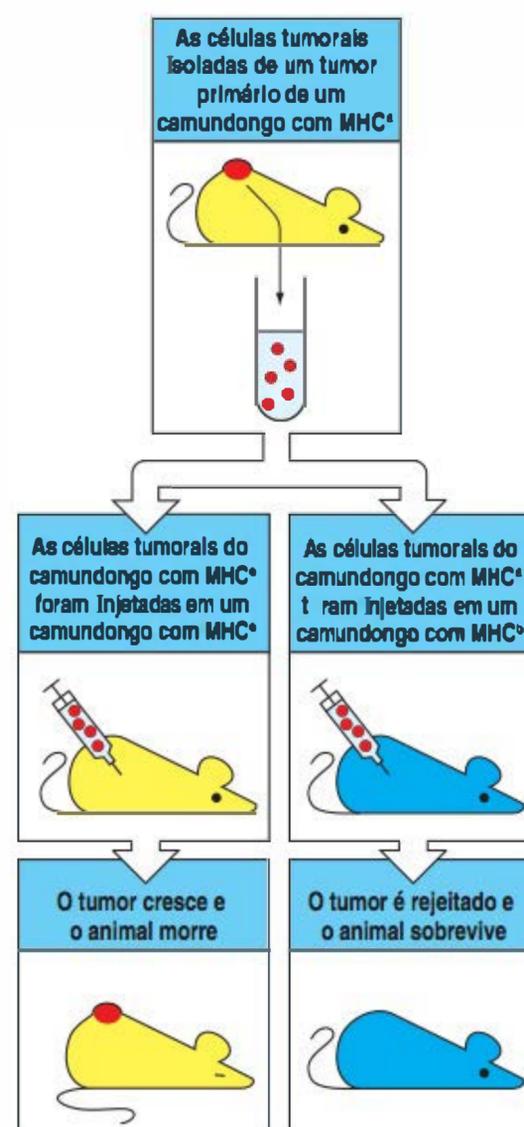
Como nas infecções, é provável que muitas células potencialmente cancerosas que surgem no organismo humano sejam detectáveis pela vigilância imune e eliminadas nos estágios iniciais, antes que tenham qualquer efeito perturbador na anatomia e função do corpo humano. Somente uma pequena minoria de tais células é capaz de crescer, multiplicar e dar origem ao câncer clínico.

### 16-6 Diferenças no MHC de classe I permitem que as células tumorais sejam atacadas e eliminadas pelas células T citotóxicas

Os tumores de camundongos de laboratório irão crescer quando transplantados para camundongos com o MHC idêntico, mas não crescem quando transplantados para camundongos de outro tipo do MHC (Figura 16.7). Nesses animais, as células tumorais são mortas pelas células T CD8 alorreativas que reconhecem as moléculas do MHC de classe I alogeneico. De modo similar, células tumorais humanas são facilmente mortas por células T CD8 alorreativas, mas também irão sobreviver se forem passadas para uma pessoa com HLA compatível, como ocorre em alguns casos de pacientes transplantados. Em um caso desses, os dois rins de uma mulher que faleceu foram doados a receptores diferentes com compatibilidade de HLA e não relacionados. Em dois anos, os dois receptores do transplante desenvolveram melanoma metastático. Isto não foi uma coincidência. Descobriu-se que, 16 anos antes do transplante, a doadora havia sido tratada, com sucesso, para um melanoma primário e havia sido considerada livre do tumor. Ao contrário, parece que ela havia retido algumas células tumorais que eram controladas por seu sistema imune. Quando estas células tumorais foram transferidas no rim doado para os pacientes transplantados imunossuprimidos, elas foram liberadas das restrições imunes e tornaram-se livres para crescer descontroladamente. Acredita-se que alguns cânceres possam se propagar a partir de uma pequena subpopulação de células-tronco cancerosas que são de autorrenovação e mais resistentes às toxinas e à radiação, que são usadas no tratamento do câncer. Portanto, o tratamento para o melanoma pode ter eliminado todas as células tumorais da doadora, exceto algumas células-tronco cancerosas, as quais permaneceram quiescentes e em baixo número até que foram transplantadas.

Em populações de animais que possuem um polimorfismo limitado do MHC, os tumores podem ser passados de um indivíduo para o outro e tomarem-se essencialmente ineficazes. A passagem de sarcoma venéreo entre cães domésticos ocorre durante a relação sexual. Na natureza, um tumor facial fatal é passado entre os diabos-da-tasmânia quando esses marsupiais agressivos brigam e mordem uns aos outros na face (Figura 16.8). As células desses tumores são caracterizadas por aberrações cromossômicas distintas, mostrando que todas elas são derivadas de um mesmo clone que surgiu originalmente em um dos indivíduos. A admissão imune desta infecção e o aloenxerto maligno ocorrem porque a população de diabos-da-tasmânia possui uma diversidade muito limitada do MHC. A letalidade deste tumor infeccioso, que foi observado pela primeira vez em 1996, agora ameaça esta espécie com extinção, ilustrando o valor para a sobrevivência de um MHC altamente polimórfico.

Embora as populações e o homem individualmente apresentem um comportamento igualmente agressivo, o alto grau de polimorfismo nos genes do HLA de classe



**Figura 16.7** Quando os tumores são transplantados entre camundongos com MHC incompatíveis, eles são rejeitados pelas respostas imunes alorreativas contra os diferentes MHC. Os quadros da esquerda mostram o transplante de um tumor entre dois camundongos com o mesmo tipo do MHC. O tumor cresce no receptor. Nos quadros da direita, o tumor é transplantado para um camundongo com um tipo de MHC diferente e é rejeitado. Experimentos exatamente deste tipo levaram à descoberta do MHC, embora a intenção tenha sido de descobrir antígenos específicos de tumores.

I e de classe II proporciona uma excelente barreira que impede o crescimento de qualquer célula tumoral que tenha passado de uma pessoa para outra. Situações nas quais tais transferências podem, potencialmente, ocorrer são as mesmas daquelas que atuam para disseminar o HIV: contato íntimo, transfusão sanguínea e compartilhamento de seringas e agulhas por usuários de drogas injetáveis.

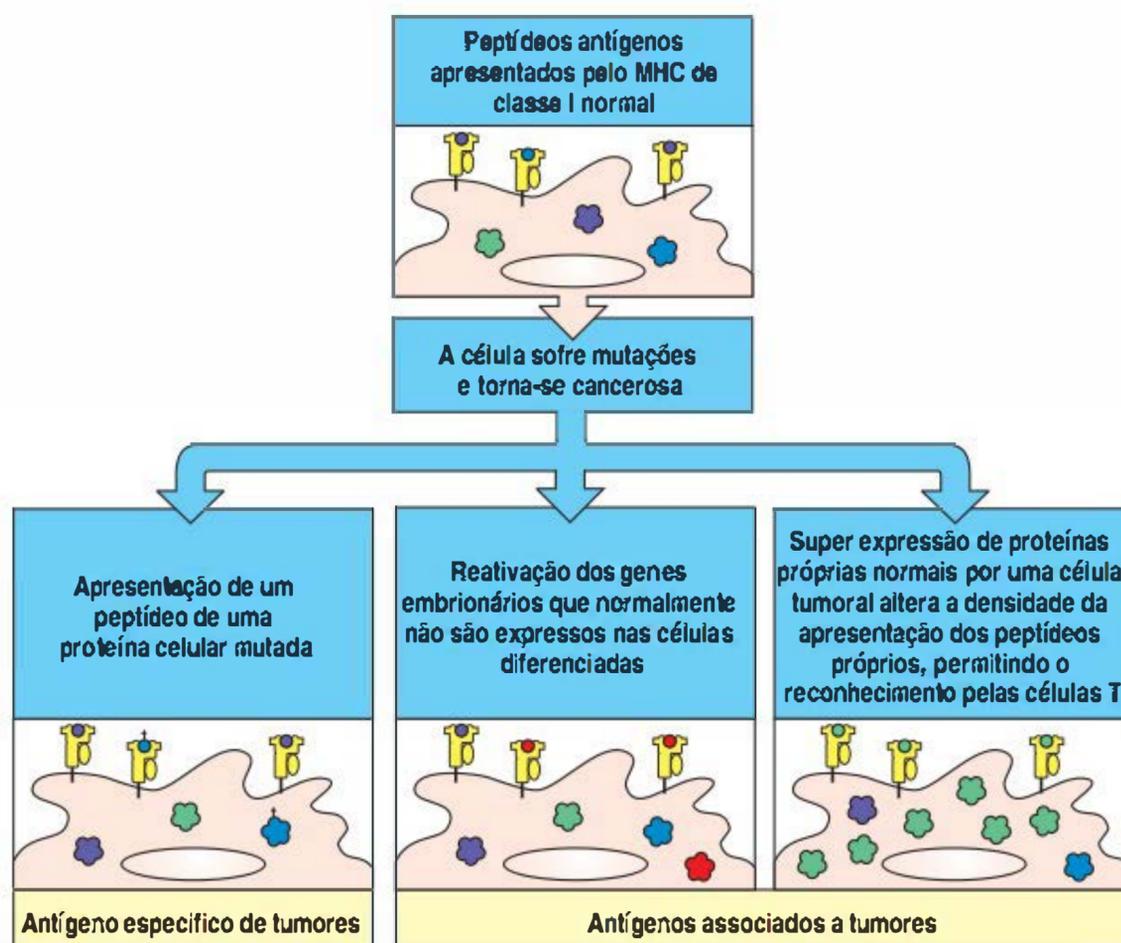
### 16-7 Mutações nos genes celulares adquiridas durante a oncogênese fornecem antígenos específicos de tumores

As células que se tornam malignas possuem diferenças genômicas que as distinguem de todas as outras células do organismo. As células transformadas por vírus oncogênicos são geneticamente mais distintas, ao passo que na outra extremidade do espectro estão os tumores que surgem de células transformadas por mutações de ponto em uma meia dúzia de oncogenes ou de genes supressores de tumor. Com o crescimento do tumor, ocorrem mais mutações, introduzindo uma heterogeneidade genética na população de células tumorais. A seleção das células de crescimento mais rápido ou de potencial metastático aumentado faz com que o genoma do tumor e do hospedeiro difira ainda mais.

Quase todos os pacientes com câncer produzem uma resposta imune adaptativa contra seu tumor. Os antígenos para os quais os pacientes respondem são denominados de antígenos tumorais. Estudando os anticorpos reativos aos tumores e a células T CD8 produzidas por pacientes com diferentes tipos de câncer, mais de 1.000 antígenos tumorais diferentes foram identificados. Os antígenos presentes nas células tumorais, mas não presentes nas células normais, são denominados **antígenos específicos de tumores**, e os antígenos expressos nas células tumorais, mas que também são encontrados nas células normais, porém em pequenas quantidades, são denominados **antígenos associados a tumores** (Figura 16.9). Os antígenos específicos de tumores possuem estruturas que não estão presentes nas células normais. Elas podem ser derivadas de proteínas virais, de partes mutadas de proteínas celulares alteradas ou de sequências de aminoácidos que envolvem sítios de recombinação específicos de tumores entre genes. Alguns exemplos desta classe de



**Figura 16.8** O tumor facial infeccioso do diabo-da-tasmânia. O diabo-da-tasmânia, nativo da menor das duas principais ilhas que compõem a Austrália, é um marsupial carnívoro agressivo, por isso o nome. O tumor que desfigura o olho direito deste exemplo é causado por um clone de células tumorais que é passado de um animal para outro quando eles brigam e mordem a face. As células tumorais transferidas crescem devido à limitada diversidade do MHC na população de diabos-da-tasmânia. Assim, as células tumorais são compatíveis com o MHC de muitos indivíduos e são reconhecidas como próprias pelo sistema imune. Imagem cortesia de Menna Jones.



**Figura 16.9** Fonte de antígenos associados a tumores e antígenos específicos de tumores.

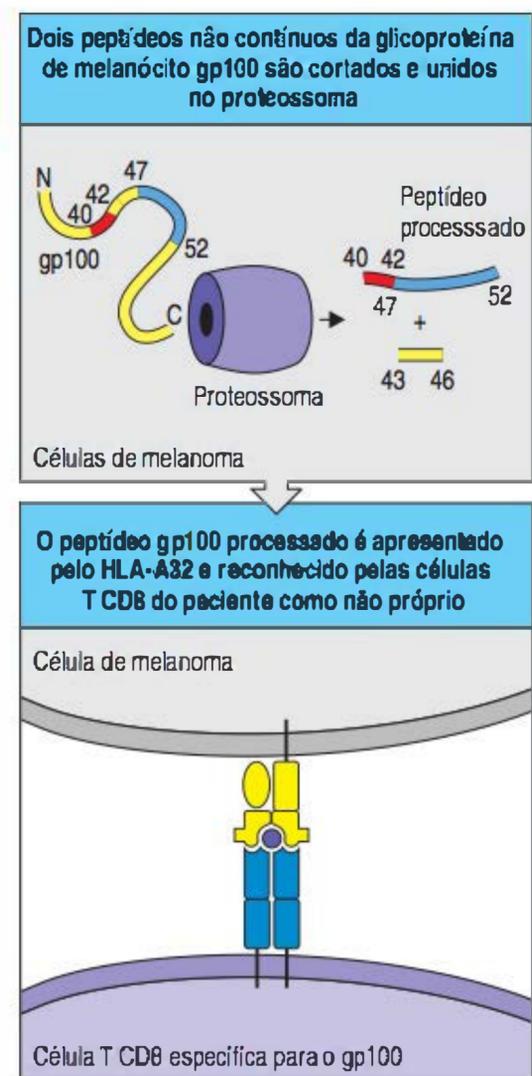
Antígenos tumorais mutados			
Fonte do peptídeo antigênico	Doença	Restrição do HLA	Peptídeo antigênico
MART2	Melanoma	A1	FLEGNEVGKTY
ME1	Carcinoma de pulmão de não pequenas células	A2	FLDEFMEGV
p53	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço	A2	VVCEPPEV
KIAA0205	Tumor de bexiga	B44	AEPINIQTW
Isomerase tiosfosfato	Melanoma	DR1	GELIGILNAKVPAD
Proteína de fusão BCR-ABL	Leucemia mieloide crônica	DR4 B8 A2	ATGFKQSS;KALQRPVAS GFKQSS;KAL SS;KALQRPV ▲ Ponto de fusão

**Figura 16.10** Exemplos de antígenos tumorais que contêm mutações específicas de tumores. Aqui estão apresentados antígenos tumorais descobertos durante o estudo da resposta de células T contra diferentes tipos de cânceres. Cinco são peptídeos antigênicos contendo mutações de ponto (em rosa) e três são peptídeos derivados de novas proteínas produzidas pela fusão dos genes *BCR* e *ABL* que caracteriza a leucemia mieloide crônica. O *ABL* é um oncogene e o *BCR* codifica uma quinase (não é o receptor de célula B). Também está apresentada a molécula do HLA que apresenta o peptídeo antigênico e, portanto, restringe a resposta imune. Esses dados foram obtidos da página do banco de dados Cancer Immunity Peptide Database (<http://www.cancerimmunity.org/peptide/database/mutation.htm>), que contém muitos exemplos de antígenos tumorais mutantes.

antígenos tumorais mutantes são apresentados na **Figura 16.10**. Peptídeos contendo as mutações das proteínas celulares como a p53 são ligados às moléculas do HLA de classe I e de classe II, e apresentados às células T CD8 e CD4. Um rearranjo cromossômico que envolve a fusão do gene *BCR* que codifica uma quinase, localizado no cromossomo 22 com o proto-oncogene *ABL*, localizado no cromossomo 9, está associado a 95% dos casos de leucemia mielogênica crônica. A proteína codificada pelos genes fusionados contribui para a progressão do câncer, mas também fornece novos peptídeos antigênicos que envolvem o ponto de fusão e podem ser apresentados pelas moléculas do HLA de classe I e de classe II. Os antígenos tumorais também podem ser derivados de padrões anormais de proteínas modificadas, incluindo glicosilação e fosforilação, ou tradução de mRNAs processados de maneira alterada.

Outra maneira pela qual os peptídeos antigênicos "estranhos" podem ser produzidos a partir de proteínas próprias é por meio do processamento do peptídeo. Vários peptídeos antigênicos reconhecidos pelas células T específicas do tumor não correspondem a uma sequência linear contínua de resíduos de aminoácidos na proteína da qual o peptídeo derivou. Um clone de células T CD8 obtidos de um paciente com melanoma reconhece um peptídeo não número derivado de uma glicoproteína do melanócito que é apresentada pelo HLA-A32. Este peptídeo corresponde aos resíduos de aminoácidos 40-42 e 47-52 da glicoproteína do melanócito. Durante a degradação da glicoproteína pelo proteossoma, a clivagem após os resíduos 42 e 46 remove os resíduos 43-46, que é seguido pela formação de uma ponte peptídica entre os resíduos 42 e 47. Este peptídeo não corresponde a uma sequência da proteína nativa (**Figura 16.11**). Em outros antígenos específicos de tumores, os peptídeos são unidos de modo distinto ao da união fornecida pela proteína que fornece o epítipo.

**Figura 16.11** Alguns antígenos tumorais são produzidos cortando e ligando peptídeos de proteínas próprias. O proteossoma cliva as glicoproteínas de melanócito gp100 após os resíduos 39, 42, 46 e 52. Depois processa e une os peptídeos correspondentes aos resíduos 40-42 e resíduos 47-52 para produzir um peptídeo não número que não representa a sequência contínua na proteína nativa. Este peptídeo é ligado pelo HLA-A\*3201 e é apresentado às células T CD8. No processamento e na união dos peptídeos, a atividade da protease do proteossoma ocorre ao contrário para formar, e não quebrar, a ponte peptídica. Vários antígenos tumorais desse tipo já foram descritos, e sua formação pode envolver o processamento do peptídeo que está mais distante na proteína do que o exemplo aqui apresentado.



**Figura 16.12** Os genes que codificam antígenos de câncer/testículos estão localizados no cromossomo X. Trinta e oito tipos diferentes de antígenos de câncer/testículos foram identificados e numerados em uma série CT análoga à série CD dos antígenos de diferenciação. Aqui estão apresentados os primeiros 10 antígenos CT melhor caracterizados, o número de genes que os codificam e a localização cromossômica dos genes. Os genes que codificam os antígenos CT 17 e 38 estão localizados no cromossomo X. Os outros estão distribuídos entre os 11 cromossomos autossômicos, nenhum dos quais possuem genes para mais de três antígenos CT. Esta informação, entre outras, pode ser obtida na página Cancer Immunity CT Gene Database (<http://www.cancerimmunity.org/CTdatabase>).

### 16-8 Antígenos de câncer/testículos são um tipo importante de antígeno associado a tumores

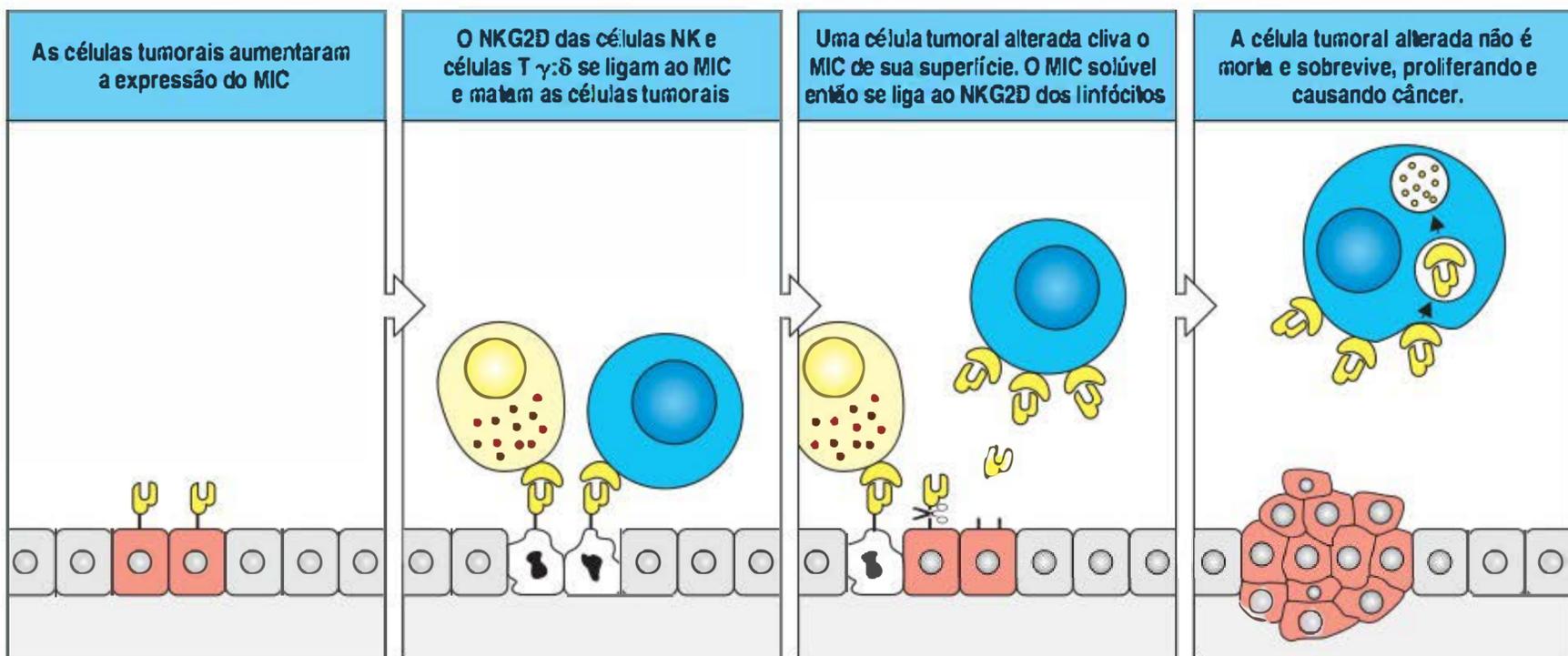
Os antígenos associados a tumores derivam de proteínas celulares normais para as quais o sistema imune não é tolerante e se tornam imunogênicos quando expressos pelo tumor. Eles podem ser proteínas que são normalmente produzidas nos sítios imunologicamente privilegiados ou proteínas que em geral não são produzidas em quantidades suficientes para serem detectadas pelas células T. Muitos antígenos associados a tumores correspondem a proteínas humanas normalmente expressas somente por espermatozoides imaturos nos testículos ou por trofoblastos (células de embriões muito precoces que contribuem para a formação da placenta) e para os quais o sistema imune não é tolerante porque nenhum tipo celular expressa HLA-A, HLA-B ou HLA de classe II. Os genes que codificam estes antígenos tumorais não são expressos por qualquer célula somática, mas tornam-se expressos nas células cancerosas. Esta subpopulação de **antígenos associados a tumores** é chamada **antígenos de câncer/testículos** ou **antígenos CT**. Cerca de 90 genes diferentes, incluindo várias famílias gênicas, codificam antígenos CT e cerca da metade deles estão localizados no cromossomo X (**Figura 16.12**). Este desvio, que provavelmente não é ao acaso, indica que os genes cujas funções estão normalmente restritas à reprodução e ao desenvolvimento fetal pode ser sequestrado pelas células somáticas para produzir cânceres. Durante a gravidez, a energia e as fontes maternas tornam-se cada vez mais comprometidas em promover o crescimento e desenvolvimento do feto. Igualmente, com o crescimento e diferenciação do câncer, há um consumo crescente da energia do organismo e nutrição, mas ao contrário da gravidez, em que o objetivo é o nascimento, no câncer é a morte.

### 16-9 Um tumor bem-sucedido evita e manipula a resposta imune

Quando uma resposta imune é produzida contra um tumor, ela impõe uma seleção na população de células tumorais. Células variantes que apresentam baixa expressão de antígenos tumorais ou epítomos mutantes que não são mais reconhecidos pelas células T efectoras ou por anticorpos podem ser capazes de evitar a resposta imune. Quanto mais tempo o câncer cresce, expande sua população e coloniza diferentes locais e ambientes no organismo, maior a variação genética adquirida e menor a probabilidade de que o sistema imune possa retardar ou eliminar a doença. Portanto, o sistema imune tem a melhor chance de eliminar o câncer nos estágios iniciais, quando a população de células cancerosas é pequena e ainda não se adaptou à resposta imune.

Quando as células epiteliais tomam-se transformadas, elas aumentam a quantidade de proteínas do MHC em sua superfície. As proteínas do MIC são ligantes para o receptor NKG2D ativador, que é expresso nas células NK, células T  $\gamma\delta$  e células T CD8 citotóxicas (ver *Seção 10-22*, p. 316). A expressão do MIC pelas células de um tumor nascente permite que estes três tipos de linfócitos ataquem e matem as células tumorais e, se isso for realizado eficientemente, o tumor é levado à extinção. Se somente uma fração das células tumorais for morta, então as células restantes

Antígenos de câncer/testículos			
Antígeno	Nome alternativo	Cromossomo	Número de genes
CT1	MAGEA	X	11
CT2	BAGE	13	5
CT3	MAGEB	X	4
CT4	GAGE1	X	8
CT5	SSX	X	4
CT6	NY-ESO-1 LAGE	X	2
CT7	MAGEC	X	2
CT8	SYPC1	1	1
CT9	BRDT	1	1
CT10	MAGEC2	X	1



**Figura 16.13** Os tumores epiteliais humanos expressando o NKG2D podem inibir as respostas dos linfócitos. A transformação maligna das células epiteliais induz a expressão das proteínas MIC. Elas são reconhecidas pelos receptores NKG2D das células NK, células T  $\gamma\delta$ , e CD8 que permite que essas células matem as células tumorais. Células tumorais alteradas podem escapar desta resposta

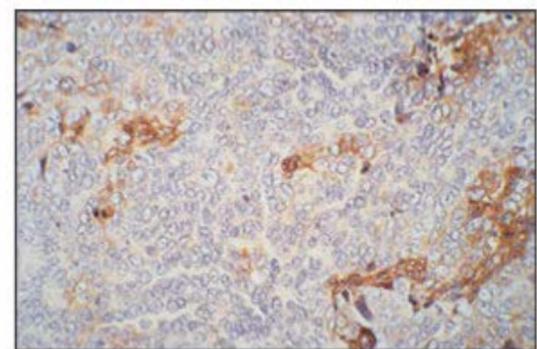
produzindo uma protease que cliva a MIC da superfície celular. Isso confere duas vantagens para o tumor. Primeiro, o tumor alterado agora não possui mais o ligante NKG2D e, segundo, a ligação do MIC solúvel ao NKG2D na superfície dos linfócitos causa a endocitose e degradação do complexo MIC:receptor.

terão a oportunidade de proliferar e adquirir mutações na expressão gênica, que permitirão que ela escape da resposta imune. Alguns tumores epiteliais produzem proteases que clivam o MIC da sua própria superfície, produzindo uma forma solúvel que se liga ao receptor NKG2D dos linfócitos infiltrados. A ligação do MIC ao NKG2D induz a endocitose mediada pelo receptor, que remove o NKG2D da superfície e acelera a sua degradação. Ao remover o MIC de sua própria superfície, as células tumorais escapam do ataque das células NK, células T  $\gamma\delta$  e células T CD8 citotóxicas (Figura 16.13)

As células T CD8 citotóxicas são as melhores células efetoras para matar as células tumorais. Uma maneira pela qual as células tumorais escapam das células T citotóxicas é interrompendo a expressão de moléculas do HLA de classe I autólogas que apresentam os antígenos tumorais para as células T. Entre um terço e metade de todos os tumores humanos possuem uma expressão defeituosa de um ou mais de seus alótipos do HLA de classe I (Figura 16.14). Isso significa que muitos pacientes produziram uma resposta de células T CD8 contra seu câncer, mas que as células variantes, que não possuem os alótipos do HLA de classe I, escaparam da resposta imune e expandiram mantendo o câncer em crescimento.

A perda da expressão do HLA de classe I pode, em algumas circunstâncias, produzir um tumor suscetível ao ataque das células NK. A morte de células de leucemia mielogênica aguda por células NK alorreativas em um transplante de medula óssea de HLA haploide (ver Seção 15-24, p. 482) ocorre porque as células tumorais do receptor não possuem o alótipo do HLA de classe I que as células NK derivadas do doador consideram como próprias. Este é um exemplo de células NK que atacam uma célula que não possui o próprio (ver Seção 10-26, p. 319).

Além de escaparem da resposta imune, os tumores podem manipular a resposta imune em seu favor. Na ausência de inflamação, os antígenos tumorais podem ser processados e apresentados às células T pelas células dendríticas que não possuem os coestimuladores B7. Como resultado, as células T específicas para o tumor irão se tornar anérgicas (ver Seção 7-12, p. 202). Alguns tumores secretam citocinas, como o TGF- $\beta$ , que cria um ambiente imunossupressor no tumor, o que pode ser reforçado pelo recrutamento de células reguladoras (Figura 16.15).



**Figura 16.14** Perda da expressão da molécula do HLA de classe I em um câncer de próstata. Este é um corte histológico de um câncer de próstata humano corado com um anticorpo monoclonal específico para as moléculas do HLA de classe I. O anticorpo é conjugado à peroxidase de raiz forte (HRP), que produz uma coloração marrom se o anticorpo se ligou. Esta coloração e as moléculas do HLA de classe I não são observadas na massa tumoral, mas estão restritas aos linfócitos infiltrados no tumor e nas células estromais do tecido. Imagem cortesia de G. Stamp.

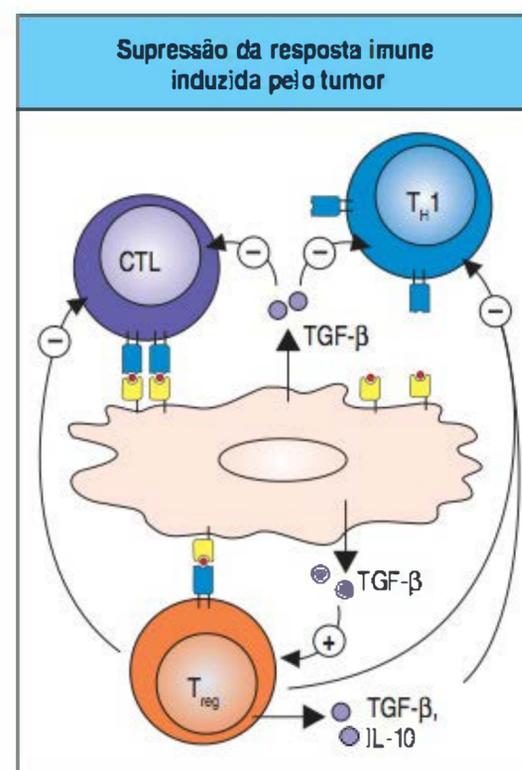
**Figura 16.15 Manipulação da resposta imune pelo tumor.** Os tumores podem se proteger da resposta imune secretando citocinas imunomoduladoras como o TGF- $\beta$ , que suprime a resposta inflamatória e recruta as células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) para o tecido tumoral. O efeito combinado do TGF- $\beta$  e da IL-10 produzida pelas células T reguladoras é de suprimir a ação das células T efetoras e células auxiliares  $T_H1$  CD4 que são específicas para os antígenos tumorais.

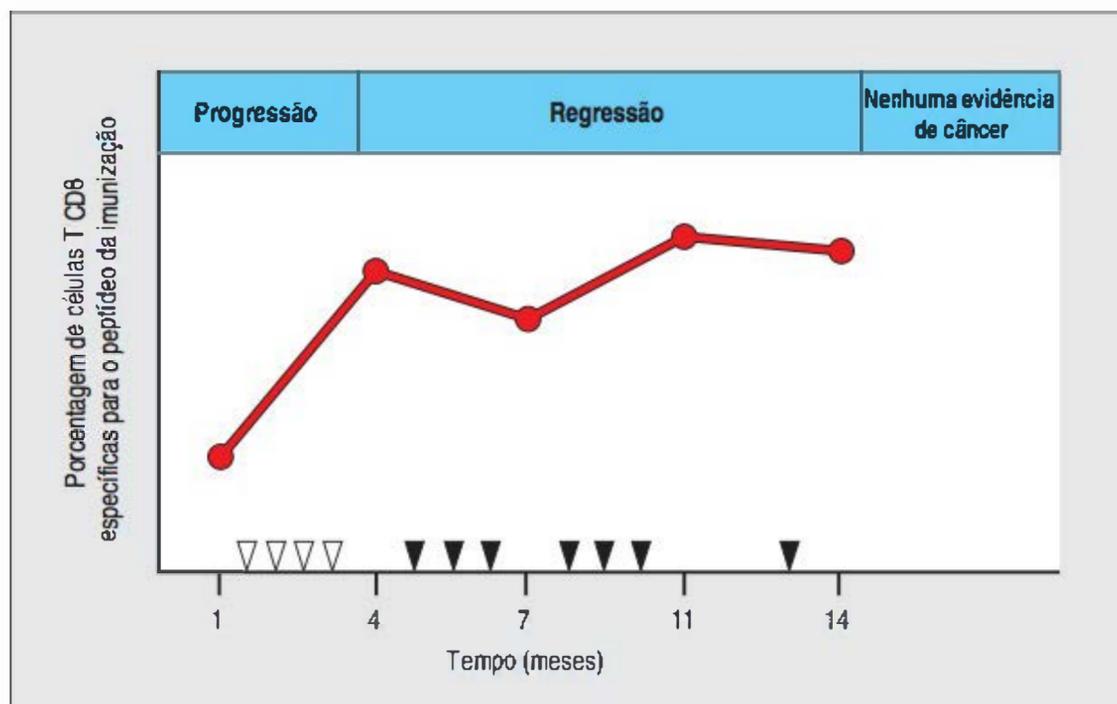
### 16-10 A vacinação protege contra os cânceres causados por vírus por impedir a infecção

Vários tipos de cânceres são causados por infecção viral crônica. Em princípio, os cânceres causados por vírus oncogênicos devem ser mais fáceis de prevenir do que aqueles causados por outros agentes. Os vírus possuem epítomos contra os quais o sistema imune pode responder, e a vacinação pode fornecer imunidade protetora que irá prevenir a infecção. O câncer cervical na mulher e as verrugas genitais em homens e mulheres estão fortemente associados a infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV) e são as doenças mais comuns transmitidas sexualmente. Aproximadamente 50% dos indivíduos sexualmente ativos já tiveram infecção pelo HPV. Em mais de 100 diferentes tipos de papiloma vírus, 40 infectam a genitália e os tipos HPV16 e HPV18 são causadores de 72% dos cânceres cervicais. A infecção localiza-se no epitélio externo da superfície da mucosa. Nas células infectadas, as proteínas virais se ligam ao supressor de tumor humano p53 e à proteína retinoblastoma (Rb), que induz as células epiteliais a dividir de modo anormal e aumentar a probabilidade de transformação maligna. Recentemente, testes foram concluídos e mostraram que a imunização com vacinas contendo as proteínas L1 do capsídeo do HPV16, HPV18 e de outros papiloma vírus induz uma resposta de anticorpos que previne completamente a infecção pelo HPV e a ocorrência de lesões pré-cancerosas na cérvix. Para as vacinas serem eficazes, as meninas devem ser vacinadas antes de tornarem-se sexualmente ativas. As recomendações atuais são de três imunizações por um período de seis meses para as mulheres entre 11 e 26 anos de idade. O efeito da vacinação na incidência do câncer somente será conhecido se coortes de mulheres vacinadas e não vacinadas forem avaliadas com o tempo. A infecção crônica com o vírus da hepatite B (HBV) está associada ao carcinoma hepatocelular, um tipo de câncer do fígado. Um programa universal de vacinação de recém-nascidos contra o HBV foi iniciado em Taiwan, em 1986, e agora se observou que houve uma redução da incidência do carcinoma hepatocelular em dois terços.

### 16-11 A vacinação com antígenos tumorais pode causar a regressão do câncer

Como sabemos que o sistema imune possui potencial para produzir uma resposta que mata as células tumorais, mas que é fracamente ativado para realizar tal função, os imunologistas de tumores estão explorando outras maneiras para estimular e intensificar as respostas imunes contra o câncer. Eles esperam desenvolver vacinas para o câncer que possam ser usadas tanto para o tratamento quanto para a profilaxia. Vários estudos e ensaios clínicos têm focalizado em pacientes com melanoma maligno, uma doença agressiva para a qual não há tratamento confiável. Os primeiros antígenos CT foram descobertos como alvos para as células T citotóxicas obtidas de pacientes com melanoma e foram chamados de MAGEA1 e MAGEA3 (de *melanoma antigen encoding*). A Figura 16.16 mostra os efeitos da vacinação com um epítipo do antígeno CT1, MAGEA3, que é apresentado às células T CD8 pelo HLA-A1. Antes da vacinação, o paciente foi submetido à cirurgia para remover o melanoma cutâneo e dois meses depois desenvolveu metástases que expressavam o antígeno MAGEA3. Durante dois anos, o paciente foi vacinado 11 vezes com um vírus recombinante que codifica o epítipo ou com um peptídeo sintético com a mesma sequência. Como resultado da vacinação, a frequência de células T CD8 citotóxicas específicas para o MAGEA3 aumentou 30 vezes, compatível com a regressão constante do tumor, produzindo uma remissão completa que durou mais de dois anos





**Figura 16.16** Resultado da vacinação com antígeno tumoral em um paciente com câncer. Um paciente com melanoma metastático foi vacinado com o peptídeo antigênico da proteína MAGEA3 que é apresentado pelos alótipos HLA-A1 do paciente. As quatro primeiras imunizações usaram uma vacina viral recombinante (setas abertas), as últimas sete vacinações foram com peptídeos sintéticos. A linha vermelha mostra a porcentagem total de células T CD8 no sangue periférico, que são específicas para o peptídeo. A situação de crescimento do câncer está indicada nas caixas azuis acima do gráfico. Dados cortesia de Pierre Coulie.

(ver Figura 16.16). Por razões desconhecidas, a regressão do tumor foi observada somente em 20% dos pacientes vacinados, e a remissão foi obtida somente em 10% deles. Outros ensaios clínicos têm sido direcionados na vacinação com o antígeno CT6 Ny-ESO-1, que é muito expresso por vários tipos de cânceres e estimula uma forte resposta de células B e células T.

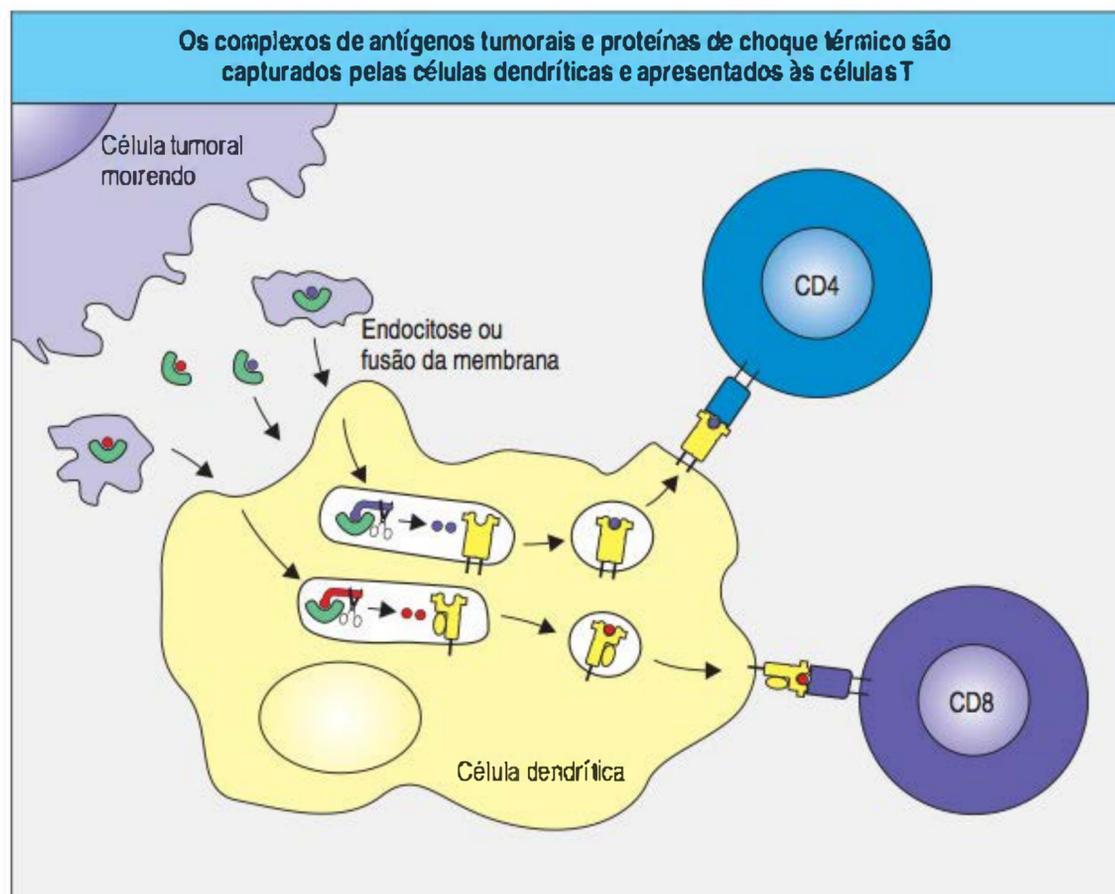
### 16-12 O aumento da coestimulação pode reforçar a resposta das células T aos tumores

Embora a maioria dos pacientes com câncer produza uma resposta imune adaptativa contra suas células tumorais, esta resposta, normalmente, é muito fraca para controlar ou eliminar o tumor. Uma estratégia para melhorar a resposta antitumor é aumentar a intensidade e a persistência da coestimulação das células T, tratando os pacientes com anticorpo monoclonal humano anti-CTLA4. Como o CTLA4 é um regulador inibidor da coestimulação que compete com o CD28 pela ligação dos ligantes B7 (ver Seção 8-5, p. 220), o efeito final do anti-CTLA4 é de aumentar as respostas de células T. Durante a resposta imune crônica do tipo que é desenvolvida contra os tumores, a expressão do CTLA4 pelas células T aumenta e reduz a eficácia da resposta imune. Nos primeiros ensaios clínicos sobre o efeito do CTLA4, os pacientes com melanoma e carcinoma renal apresentaram alguma regressão do tumor mas também sintomas de autoimunidade.

### 16-13 Proteínas de choque térmico podem proporcionar um efeito adjuvante natural na imunidade contra o tumor

A estratégia para a vacinação contra o câncer, descrita nas seções anteriores, é atingir os antígenos bem caracterizados que são compartilhados por muitos tumores, como os antígenos CT, e não os antígenos que são específicos para um determinado tumor. Uma desvantagem desta estratégia é que os tumores podem escapar mais facilmente da resposta imune produzida por tais vacinas, como tem sido observado em pacientes onde a regressão induzida pela vacina foi temporária. Uma estratégia diferente para o planejamento de uma vacina é utilizar uma grande variedade de antígenos de tumores, incluindo aqueles que ainda não foram definidos. Esta estratégia emprega um grupo de proteínas celulares ubíquas denominadas proteínas de choque térmico.

As proteínas de choque térmico são proteínas chaperonas solúveis intracelulares que organizam o dobramento, a reunião e a degradação de proteínas celulares.



**Figura 16.17** Os antígenos tumorais levados pelas proteínas de choque térmico podem ser capturados pelas células dendríticas e células T apresentadoras de antígenos. Complexos de proteína de choque térmico 70 (em verde) e peptídeos derivados de antígenos tumorais (círculos vermelhos e roxos) são capturados por células dendríticas como complexos solúveis ou associados a membranas vesiculares. Os peptídeos ligados são levados para as vias endossômicas ou lisossômicas de processamento de antígenos. Os peptídeos são apresentados pelas moléculas do MHC de classe II para as células T CD4 ou apresentados de forma cruzada pelas moléculas do MHC de classe I às células T CD8.

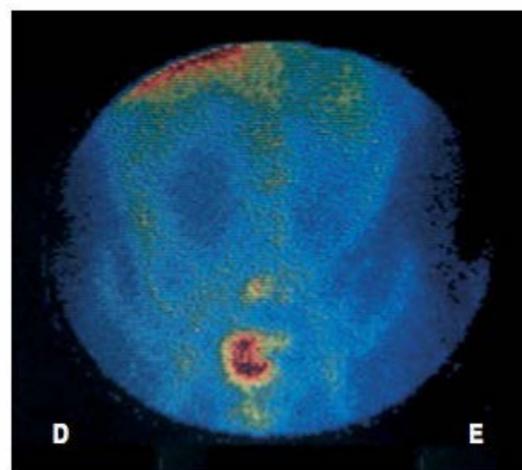
Elas foram descobertas, inicialmente, como proteínas que eram produzidas nas células em resposta ao estresse decorrente do aumento da temperatura, por isso o nome “choque térmico”. As proteínas de choque térmico ligam peptídeos e partes desorganizadas de proteínas de maneira similar às moléculas do MHC, mas elas ligam com menor especificidade. Por exemplo, algumas proteínas de choque térmico, como as calnexina e a calreticulina, são conhecidas por sua contribuição no processamento e na apresentação do antígeno (ver *Seção 5-11*, p. 138), mas há muitas outras. Modelos animais para vacinação contra o câncer têm mostrado que a imunização com proteína de choque térmico produz uma poderosa resposta antitumor. As proteínas de choque térmico ligam e levam uma potente carga de proteínas e peptídeos de antígenos tumorais. Estas, elas entregam especificamente às células dendríticas para apresentação às células T (**Figura 16.17**). Quando capturadas pelas células dendríticas, as proteínas de choque térmico podem apresentar os antígenos tumorais diretamente para a maquinaria de processamento de antígeno das células dendríticas. Elas também podem ativar as células dendríticas por meio dos receptores de sinalização. Devido a essas funções, as proteínas de choque térmico têm sido descritas como adjuvantes naturais internos do sistema imune humano.

É bem conhecido que uma fração dos cânceres escapa do sistema imune devido a falhas no início de uma resposta suficientemente precoce e intensa. A manipulação das células dendríticas e das proteínas de choque térmico pode auxiliar a superar estas limitações. A ideia básica é isolar as células dendríticas do sangue do paciente com tumor e carregá-las com proteínas de choque térmico isoladas do tumor do paciente ou com um antígeno tumoral específico. Após carregadas, as células dendríticas serão substituídas na circulação do paciente, onde irão alojar-se nos tecidos linfoides secundários e iniciar a resposta imune específica contra o tumor.

#### 16-14 Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais de superfície celular podem ser usados para diagnóstico e imunoterapia

Anticorpos monoclonais específicos para os antígenos tumorais são usados tanto para a análise dos tumores quanto para a terapia. A localização das células tumorais no organismo pode ser definida administrando-se ao paciente anticorpos monoclo-

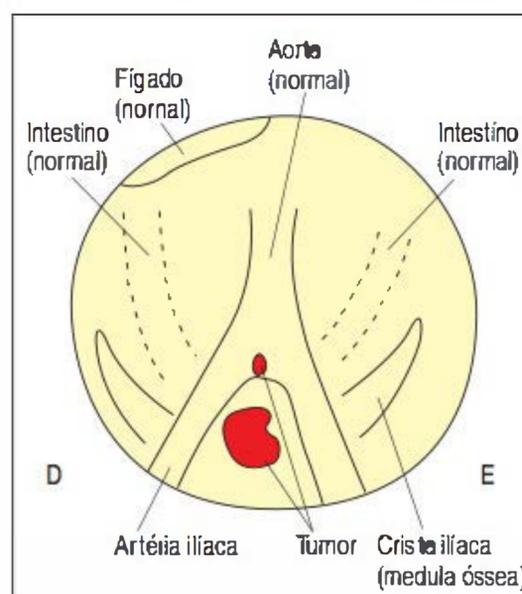
**Figura 16.18** Detecção de câncer de colo usando anticorpo radio-marcado contra o antígeno carcinoembrionário. Projeção anterior da pélvis mostrando a captura do anticorpo antiantígeno carcinoembrionário (CEA) em um tumor pélvico. Um paciente com suspeita de recorrência de câncer de colo recebeu uma injeção intravenosa com anticorpos monoclonal contra o CEA radiomarcado com índio-111. O tumor é visto como duas manchas vermelhas escuras na região pélvica. Os vasos sanguíneos estão marcados fracamente com anticorpo circulante que não se ligou ao tumor, mas se ligou ao CEA solúvel liberado pelo tumor e, portanto se encontra no sangue circulante. (D: lado direito; E: lado esquerdo). Imagem cortesia de A. M. Peters.



nais específicos para um antígeno tumoral e ligados covalentemente a um isótopo radioativo, como por exemplo, a iodina-131. A ligação dos anticorpos às células tumorais concentra a radioatividade nos locais do organismo que contêm os tumores (Figura 16.18). Desta maneira, o tamanho e a localização do tumor primário podem ser determinados, bem como a extensão de suas metástases. Tais informações podem auxiliar a determinar o tipo de terapia necessária.

Anticorpos monoclonais humanizados têm sido cada vez mais usados como tratamento para o câncer. Entre os seis anticorpos apresentados na Figura 16.19, cinco são específicos para moléculas de superfície celular e têm como objetivo a morte das células tumorais por meio da citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ACCC) ou opsonização e fagocitose. Um anticorpo específico para o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) possui efeitos distintos: ele neutraliza esta citocina e impede a angiogênese necessária para o crescimento do tumor.

Um segundo uso dos anticorpos monoclonais na terapia do câncer não depende das funções efetoras naturais dos anticorpos. Em vez disso, os anticorpos são usados para levar um agente tóxico que mata as células às quais os anticorpos se ligam. Três anticorpos deste tipo já foram aprovados para uso clínico (Figura 16.20). O anticorpo gemtuzumab é específico para o CD33, um marcador de células mieloides imaturas, e é usado como tratamento para leucemia mielogênica aguda quando conjugado ao ozogamicina, um fármaco citotóxico. Quando ligado ao CD33 na superfície das células leucêmicas, o conjugado sofre endocitose. Nos lisossomas, o fármaco é clivado do anticorpo e ativado por redução mediada pela glutatona. O fármaco ativado causa quebras na dupla fita do DNA celular e induz apoptose (Figura 16.21). Os conjugados constituídos por uma toxina biológica e um anticorpo são chamados de **imunotoxinas**. As vantagens das imunotoxinas com relação à terapia convencional é que o poder destrutivo da toxina é direcionado mais especificamente para as células tumorais e não para os tecidos normais em proliferação.



Anticorpos monoclonais usados no tratamento de câncer				
Anticorpo	Antígeno	Função do antígeno	Câncer tratado	Ano de aprovação
Rituximab	CD20	Receptor de sinalização de células B	Linfoma de não Hodgkin	1997
Transtuzumab	HER2/proteína neu	Receptor do fator de crescimento	Câncer de mama	1998
Alemtuzuma	CD52	Antígeno de diferenciação	Leucemia linfocítica crônica	2001
Cetuximab	Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)	Receptor do fator de crescimento	Câncer colorretal	2004
			Câncer de cabeça e pescoço	2006
Panitumumab	EGFR	Receptor do fator de crescimento	Câncer colorretal	2004
Bevacizumab	Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)	Fator de crescimento promotor de angiogênese	Câncer colorretal	2004
			Câncer de pulmão de não pequenas células	2006

**Figura 16.19** Anticorpos monoclonais humanizados usados para o tratamento de pacientes com câncer. Aqui estão apresentados anticorpos que atuam somente como anticorpos e não como um sistema de vetor para quimioterapia ou radioterapia. "Ano de aprovação" significa a sua aprovação para uso clínico nos Estados Unidos pela US Food and Drug Administration.

Anticorpos monoclonais conjugados usados no tratamento do câncer.				
Anticorpo	Antígeno	Doença	Pequena molécula conjugada	Ano de aprovação
Gemtuzumab	CD33	Leucemia mieloide aguda	Conjugado à ozogamicina um derivado de antibiótico citotóxico	2000
Ibritumomab	CD20	Linfoma de não Hodgkin	Conjugado ao quelante tiuxetate ao índio-111 para imagem e ítrio-90 para tratamento	2002
Tositumomab	CD20	Linfoma de não Hodgkin	Conjugado à iodina-131	2003

Ibritumomab e o tositumomab são anticorpos anti-CD20 que são conjugados a isótopos radioativos e usados para tratar linfoma não Hodgkin. O Ibritumomab conjugado ao índio-111 foi usado inicialmente para detectar e fazer uma imagem do tumor por meio da detecção da radiação  $\gamma$  do índio. A seguir, é administrado um conjugado com ítrio-90 que mata as células tumorais com sua radiação  $\beta$ . O tositumomab é conjugado diretamente à iodina-131. A vantagem destes anticorpos conjugados ao radioativo, com relação a outras radioterapias convencionais, é sua grande precisão. A radiação não deve passar e danificar outros tecidos para atingir o tumor, mas é gerada diretamente na superfície das células tumorais (Figura 16.22).

## Resumo do Capítulo 16

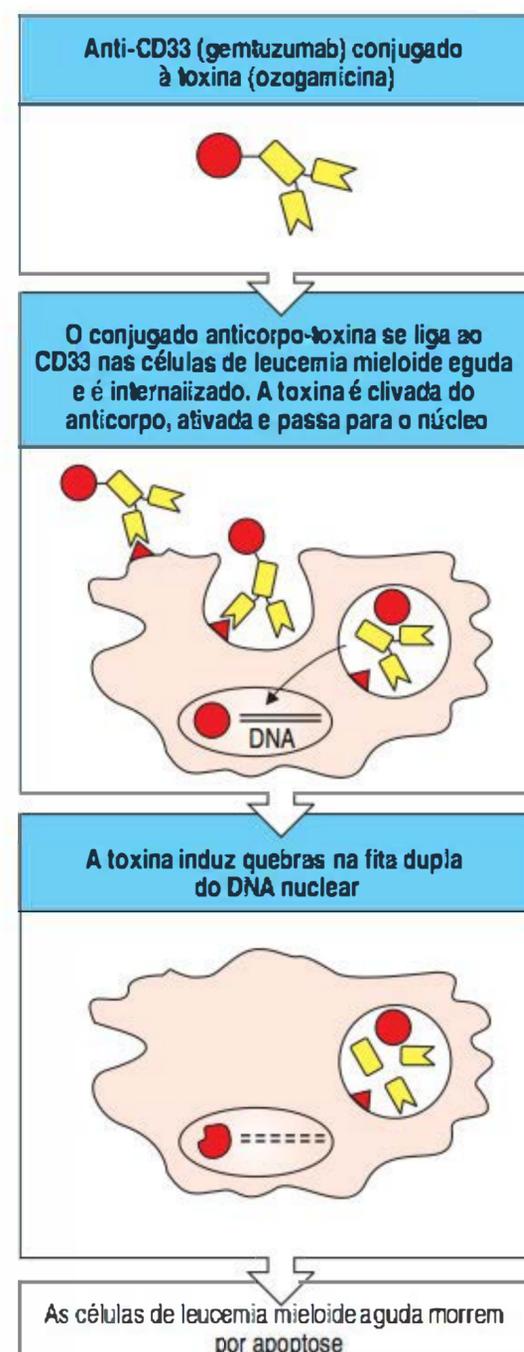
O câncer, uma doença que pode afetar qualquer tecido do organismo, é resultado do crescimento descontrolado de células humanas. Cada caso de câncer é decorrente de uma única célula que sofreu transformação maligna, um processo que requer mutações em vários genes importantes para a sobrevivência celular e divisão celular. As células cancerosas se livram dos mecanismos que mantêm a integridade dos tecidos e gradualmente competem com as células normais por nutrientes e espaço no organismo. Com o tempo, o efeito da competição se manifesta como uma doença, e por fim, morte. Cada câncer é único e morre com a pessoa na qual surgiu.

As principais defesas contra o câncer são intrínsecas a cada célula do organismo. Estes são os processos celulares normais que fiscalizam a integridade do DNA e controlam a replicação do DNA e a divisão celular. Eles matam as células que estão crescendo de modo anormal e asseguram que múltiplas mutações sejam necessárias para que ocorra transformação maligna. Fatores ambientais, como agentes químicos, radiação e vírus que mutam, rearranjam e alteram a expressão de genes humanos aumentam a probabilidade de câncer.

A segunda linha de defesa contra o câncer é o sistema imune, o qual pode detectar os antígenos tumorais devido a anormalidades nas células transformadas, com o mesmo grupo de mecanismos usados para responder às células infectadas por vírus. O sistema imune inspeciona o organismo para a presença de um câncer inicial e provavelmente elimina a maioria das células transformadas que escapam das defesas intrínsecas nos estágios iniciais. Os cânceres bem-sucedidos que eventualmente se manifestam como uma doença e que são diagnosticados pelos oncologistas são aqueles que derrotaram a resposta imune. Após a transformação, a população em

**Figura 16.21** Os anticorpos podem levar toxinas para a superfície das células tumorais. Neste exemplo, o anticorpo anti-CD33 gemtuzumab é ligado a uma toxina inativa, a ozogamicina. Este conjugado é usado para tratar leucemia mieloide aguda. A toxina é ativada após a ligação do conjugado à superfície da célula tumoral e então é internalizada para os lisossomas. A toxina é clivada do anticorpo e passa para o núcleo celular, onde irá danificar o DNA.

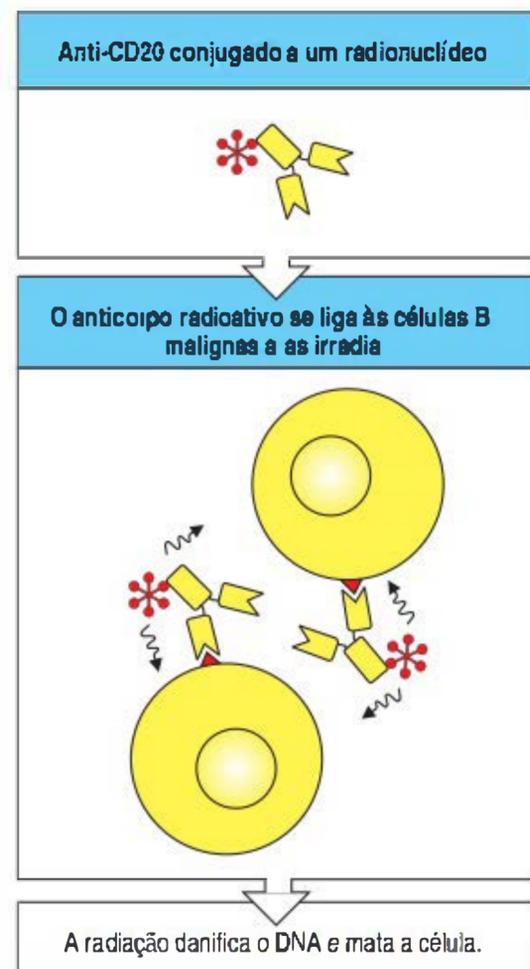
**Figura 16.20** Anticorpos monoclonais conjugados usados no tratamento do câncer.



**Figura 16.22** Os anticorpos podem levar isótopos radioativos para a superfície da célula tumoral. Conjugados de anticorpos anti-CD20 com isótopos radioativos são usados para irradiar e matar linfomas de células B de não Hodgkin.

expansão das células cancerosas continua acumulando novas mutações, que podem dar origem a novas variantes de células tumorais que escapam ou impedem a resposta imune. Embora células T CD8 citotóxicas específicas para o tumor e anticorpos possam ser detectadas em pacientes com câncer, essas respostas imunes não podem controlar ou eliminar a doença.

Embora a imunoterapia do câncer ainda seja um campo experimental em crescimento, várias estratégias têm mostrado algum sucesso. Anticorpos monoclonais específicos para antígenos de superfície de células tumorais, ou fatores de crescimento dos quais eles dependem, levam à destruição seletiva de alguns tipos de câncer. Para intensificar a resposta imune autóloga contra o câncer, os pacientes estão sendo imunizados com peptídeos ou proteínas correspondentes aos seus próprios antígenos tumorais. Outras terapias experimentais, como a administração do anti-CTLA4, visam à liberação dos requisitos naturais da resposta imune e criam um ambiente mais inflamatório onde tanto a resposta inata como a adaptativa contra o tumor sejam mais poderosas. Nos últimos 50 anos, o sucesso e a aplicação do transplante de órgãos aumentaram gradualmente por meio da combinação de diferentes estratégias e métodos, cada um com suas vantagens e limitações. Nos próximos 50 anos, estratégias similares levarão a uma aplicação mais ampla de imunoterapia para o tratamento do câncer.



## Questões

### 16-1

- A. O que são antígenos específicos de tumores?
- B. Como eles se originam?
- C. Dê dois exemplos e o tipo de tumor ao qual eles pertencem.

### 16-2

- A. O que são antígenos associados a tumores?
- B. Como eles se originam?
- C. Dê dois exemplos e o tipo de tumor ao qual eles pertencem.

### 16-3

Indique quais das seguintes afirmativas são verdadeiras (V) ou falsas (F).

- \_\_\_ a. Uma mutação em somente uma cópia de um gene supressor de tumor pode causar transformação maligna.
- \_\_\_ b. Um neoplasma é caracterizado por divisão celular anormal, que pode causar alteração na função do órgão.
- \_\_\_ c. Os tumores malignos, frequentemente, são encapsulados e têm tamanho limitado.
- \_\_\_ d. A maioria dos cânceres se desenvolve nos tecidos que sofrem divisão celular ativa.
- \_\_\_ e. Os cânceres das células do sistema imune que formam os tumores sólidos são conhecidos como sarcomas.
- \_\_\_ f. Indivíduos com a síndrome de Li-Fraumeni que foram tratados com sucesso para o câncer provavelmente irão desenvolver outra malignidade primária com o tempo.

### 16-4

Identifique duas estratégias *in vitro* pelas quais uma resposta imune antitumor possa ser intensificada em pacientes com câncer, sem o uso de células tumorais modificadas.

### 16-5

Como os anticorpos monoclonais de camundongos (MoAbs) são usados pelos oncologistas para o diagnóstico e imunoterapia do câncer?

### 16-6

- A. Quais são as duas principais classe de genes que, se não expressas corretamente, podem causar transformação maligna?
- B. Quais são os produtos gênicos produzidos por eles?

### 16-7

Explique por que a incidência de câncer é mais elevada em idosos do que em jovens.

### 16-8

- A. O que é a síndrome de Li-Fraumeni?
- B. Qual a sua causa?

### 16-9

Quais são as sete características críticas das células cancerosas que contribuem para sua capacidade de estabelecer uma doença?

### 16-10

Explique como os mecanismos imunes para a detecção das células cancerosas são similares (A) e diferentes (B) daqueles que detectam as células infectadas por vírus.

### 16-11

Dê exemplos de onde células tumorais transferidas entre um doador e um receptor são ou (A) rejeitadas e não causam câncer, ou (B) não são rejeitadas e causam câncer.

### 16-12

Quando o sistema imune está envolvido em \_\_\_\_\_, uma investigação para câncer está ocorrendo.

- a. transformação maligna
- b. apoptose
- c. antineoplasia
- d. imunovigilância
- e. imunossupressão

### 16-13

- A. Como é possível que um antígeno específico de tumor seja composto de uma única sequência de aminoácidos que não é codificada no genoma da célula tumoral?
- B. Dê um exemplo específico.

### 16-14

Tumores epiteliais expressam proteínas MIC em sua superfície.

- A. Por que isso torna as células tumorais suscetíveis ao ataque pelas células NK, células T  $\gamma\delta$  e células T CD8 citotóxicas?
- B. Como as células tumorais escapam deste ataque?

### 16-15

Descreva quatro maneiras potenciais nas quais respostas das células T contra as células tumorais podem ser intensificadas *in vivo* e levar à regressão do tumor.

### 16-16

Explique as duas situações nas quais os anticorpos monoclonais podem ser usados na terapia tumoral para levar uma determinada molécula diretamente ao tumor e dê um exemplo de cada uma.

### 16-17

Aos 63 anos de idade, Lauren Brooks foi tratada com sucesso, com quimioterapia e radioterapia para câncer epitelial de bexiga. Entretanto, em uma consulta de acompanhamento com seu oncologista, os testes mostraram que o câncer havia voltado. Seu médico optou por tentar uma estratégia diferente visando induzir uma inflamação crônica *in situ* com a intenção de estimular uma resposta imune contra o tumor. Qual dos seguintes tratamentos é o mais provável de ser empregado?

- a. Vacinação intramuscular com a vacina BCG.
- b. Vacinação intradérmica com antígenos tumorais derivados das células tumorais do paciente, a partir de uma biópsia da bexiga.
- c. Infusão intravenosa de um anticorpo monoclonal específico para a IL-10, uma citocina anti-inflamatória.
- d. Infusão intravenosa das células tumorais do paciente transfectadas *ex-vivo* com um gene que codifica a IL-13, uma citocina anti-inflamatória.
- e. Terapia adjuvante intravesical com a vacina BCG por instilação na bexiga.

# Respostas

## Capítulo 1

**1-1** As quatro classes de patógenos são: bactérias, vírus, fungos e parasitos (protozoários e vermes). Os exemplos desses patógenos estão descritos na Figura 1.4

**1-2** d

**1-3**

- A. Pele; epitélio da mucosa do trato gastrintestinal; epitélio da mucosa do trato respiratório; epitélio da mucosa do trato urogenital.
- B. (i) Barreiras mecânicas (físicas): as junções ocludentes entre as células epiteliais impedem a penetração dos patógenos entre as células dos tecidos subjacentes. Além disso, há um fluxo de ar e fluidos sobre as superfícies epiteliais, impedindo o crescimento de bactérias anaeróbias e sua adesão temporária. Nas superfícies de epitélio ciliado, como aquelas do trato respiratório, a formação de uma camada de muco que é mantida em contínuo movimento pelos cílios do epitélio inibe a colonização e a invasão dos micro-organismos. (ii) Barreiras químicas: o epitélio produz diversas substâncias químicas que interferem com a aderência dos micro-organismos ao epitélio e sua replicação. A pele produz ácidos graxos nas glândulas sebáceas, que auxilia a criar um ambiente ácido inibidor para o crescimento de muitas bactérias. A lisozima, uma enzima que inibe a formação da parede celular bacteriana, é secretada nas lágrimas, saliva e suor. O estômago produz ácido clorídrico forte, criando um ambiente altamente ácido e formidável que, junto com a enzima pepsina (uma protease ácida), representa um dos ambientes mais inóspitos para o crescimento de micro-organismos em nosso corpo. As defensinas são peptídeos antimicrobianos secretados por todo epitélio protetor. (iii) Barreiras microbiológicas: a flora de micro-organismos comensais não patogênicos coloniza muitas superfícies epiteliais e fornece uma barreira adicional a infecção. Esses micro-organismos competem com os organismos patogênicos por espaço e nutrientes e algumas vezes produzem proteínas antibacterianas que também inibem a adesão ao epitélio. Por exemplo, a *Escherichia coli* no intestino grosso produz colicinas, o que impede a colonização por outras bactérias.

**1-4** b

**1-5** Os antibióticos atacam as barreiras microbianas do epitélio intestinal. A flora normal sensível aos antibióticos é morta e então o intestino pode ser colonizado e ficar repleto de micro-organismo que, em circunstâncias normais, estão presentes em pequeno número e, portanto, não causam problemas. Um exemplo é a doença denominada colite pseudomembranosa causada pelo crescimento de *Clostridium difficile*. A substância semelhante a uma membrana é produzida no intestino grosso, causando uma obstrução que pode bloquear o fluxo intestinal e que, normalmente, requer remoção cirúrgica.

**1-6** As características da inflamação são calor, vermelhidão, dor e inchaço (edema), que são causadas por uma combinação de vaso dilatação (responsável pela vermelhidão e pelo calor), aumento da permeabilidade celular e a consequente infiltração de fluidos e leucócitos do sangue para os locais de infecção (causando o inchaço e a dor como resultado do aumento da pressão nos terminais nervosos locais).

**1-7** a, c, e

**1-8** b

**1-9** As respostas imunes inatas se iniciam quase imediatamente após uma infecção já a imunidade adaptativa leva mais tempo para se desenvolver. A imunidade inata usa mecanismos gerais e invariáveis para reconhecer os patógenos, que são, por exemplo, os receptores nos fagócitos que reconhecem as moléculas de superfície compartilhadas por vários patógenos diferentes e estimulam a fagocitose, e as proteínas séricas, como o complemento. Frequentemente, a imunidade inata é incapaz de erradicar por completo o patógeno, e mesmo quando isso acontece, ela não produz imunidade contra a infecção. Já a resposta imune adaptativa envolve o reconhecimento específico de patógenos particulares por receptores altamente específicos em uma subpopulação de linfócitos, os quais são então selecionados em um grupo de milhões de linfócitos, cada um portando receptores específicos para diferentes moléculas. Frequentemente a imunidade adaptativa é poderosa o suficiente para eliminar a infecção e fornecer uma imunidade protetora de longo tempo por meio da memória imunológica.

## 1-10

- A. As duas principais subpopulações progenitoras de leucócitos são progenitores linfóides e progenitores mielóides comuns.
- B. Nos adultos, todos os leucócitos se originam na medula óssea e são derivados de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes.
- C. O progenitor linfóide comum se diferencia em três tipos celulares: as células B, as células T e as células NK. O progenitor mielóide se diferencia em seis principais tipos: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos, células dendríticas e monócitos. Os monócitos são leucócitos circulantes que entram nos tecidos, onde diferenciam em macrófagos.

## 1-11 c

## 1-12 e

**1-13** Na resposta imune adaptativa contra um patógeno, o termo seleção clonal descreve o fato de que somente aqueles linfócitos que podem reconhecer um determinado patógeno e respondem a ele são selecionados para participarem da resposta imune. A expansão clonal descreve a proliferação e subsequente diferenciação e desses poucos linfócitos originais para fornecer um grande número de linfócitos efetores. A seleção clonal garante que a resposta adaptativa será desenvolvida especificamente contra um determinado patógeno envolvido na infecção. A expansão clonal assegura que poucos linfócitos originais específicos contra o patógeno originem uma grande população de linfócitos efetores que podem realizar uma resposta eficaz contra o patógeno.

**1-14** O último caso de varíola foi registrado em 1970. Como resultado, as crianças não são mais vacinadas rotineiramente como ocorria antes da erradicação da varíola. Atualmente, uma grande proporção de determinada população não é vacinada e, portanto, suscetível à infecção pelo vírus da varíola. A taxa de mortalidade será alta (30-50%) entre aqueles não protegidos pela vacinação.

**1-15 Racional:** A resposta correta é c. Este paciente precisa ser protegido de bactérias encapsuladas pela vacinação porque o baço é importante na proteção contra este tipo de bactéria. Por exemplo, o *Streptococcus pneumoniae* virulento resiste às respostas imunes inatas com a fagocitose devido ao seu polissacarídeo capsular. A eliminação eficaz das bactérias encapsuladas é, portanto, dependente da presença de anticorpos opsonizantes anticapsulares, que, normalmente, são os primeiros a serem produzidos no baço, que filtra essas bactérias da circulação sanguínea. Na ausência do baço, uma resposta de anticorpos será muito mais demorada, permitindo que a bactéria se multiplique na circulação. A vacinação e os reforços regulares com polissacarídeos capsulares pneumocócicos irão produzir anticorpos protetores contra o *S. pneumoniae* patogênico.

**1-16 Racional:** A resposta correta é c. É provável que este seja um caso de colite associada a antibiótico. A *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) causa diarreia sanguinolenta, mas a Sra. Ratamacher não apresenta sangue nas fezes. Seus sin-

tomas são, provavelmente, uma consequência da administração de antibióticos por muito tempo, que afetou a composição de sua flora intestinal normal. O número de *E. coli* suscetíveis ao antibiótico irá diminuir com o tempo, e a concentração de colicinas antibacterianas produzidas por essas *E. coli*, conseqüentemente, também irá baixar. A recolonização com *Clostridium difficile* leva a produção de toxinas, causando diarreia e algumas vezes, a doença chamada colite pseudomembranosa.

## Capítulo 2

## 2-1 d

## 2-2

- A. A clivagem do C3 em C3a e C3b e a ligação covalente do C3b à superfície do patógeno é denominada de fixação do complemento, sendo a reação na qual convergem as vias clássica, alternativa e da lecitina de ativação do complemento.
- B. A enzima responsável pela clivagem do C3 em C3a e C3b é denominada convertase C3 e ela difere em sua composição, dependendo da via do complemento. A via clássica e da lecitina usa a convertase C3 clássica (C4b2a), enquanto que a via alternativa usa a convertase alternativa (C3bBb).
- C. O C3 é o componente mais abundante do complemento no plasma e circula como um zimogênio, uma enzima inativa. Quando clivado em C3a e C3b, são ativados três mecanismos efetores: (1) o C3b se liga e marca o patógeno para a destruição pelos fagócitos por meio da ligação ao receptor do C3b, o CR1; (2) o C3b contribui para uma enzima multicomponente, a convertase C5, que catalisa a reunião dos componentes terminais do complemento e a formação do complexo de ataque a membrana; e (3) p C3a é um mediador inflamatório que atua como um quimioatraente e recruta as células inflamatórias para aos locais de infecção.

## 2-3 d

**2-4** O Cr1 dos macrófagos podem se ligar ao C3b que recobre a superfície bacteriana após a ativação do complemento e o macrófago então captura a bactéria por meio de endocitose mediada pelo receptor. A membrana do macrófago invagina e forma uma vesícula intracelular denominada de fagossoma. O fagossoma se funde com um lisossoma formando um fagolisossoma onde as enzimas degradantes e os mediadores tóxicos estão localizados, a bactéria é então destruída.

## 2-5

- i. As proteínas solúveis incluem a proteína S, a clusterina e o fator J, sendo que todas impedem a ligação do C5b, C6 e C7 da ligação à membrana celular.
- ii. As proteínas associadas a superfície celular incluem o fator de restrição homólogo (HRF) e o CD59 (protectina) e ambos impedem o recrutamento do C9, bloqueando a polimerização do C9.

## 2-6

- A. (1) A via clássica PE ativada de duas maneiras, pela presença do anticorpo ligado à superfície do micro-organismo (p. ex., a IgM ligada ao lipopolissacarídeo de uma bactéria gram-negativa) ou pela presença da proteína C reativa ligada à bactéria. (2) A via da lectina requer a presença da lectina ligadora de manose, uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta à IL-6 (secretada pelos macrófagos ativados) e que se acumula no plasma durante uma infecção. (3) A via alternativa requer uma superfície ativadora de um patógeno, que estabiliza os componentes do complemento.
- B. Somente a via clássica é considerada parte da resposta imune adaptativa porque requer anticorpo. Entretanto, a via clássica também é considerada parte da imunidade inata devido à capacidade da proteína C reativa, uma proteína de fase aguda, em ativá-la. As outras duas vias são consideradas parte da imunidade inata porque são iniciadas independentemente da presença de anticorpos.

2-7 a:3; b:6; c:1, 2, 4, 5; d:1, 2, 4, 5; e:7; f:5; g:8; h:9

2-8 TLR-5, TLR-4, TLR1:TLR2 e o TLR2:TLR6 são receptores transmembrana ancorados na superfície da membrana plasmática das células humanas e interagem com os patógenos localizados na porção extracelular. Em contraste, os TLRs 3, 7, 8 e 9 estão ancorados nas membranas dos endossomos localizados no citosol, onde ocorre a degradação dos patógenos intracelulares.

2-9 Como muitos patógenos possuem características que são comuns a diferentes grupos de patógenos, por exemplo, o LPS das bactérias gram-negativas, é necessário que somente um pequeno número de LTRs atue como sensores dos padrões moleculares compartilhados pelos patógenos.

2-10 O NF $\kappa$ B é um fator de transcrição encontrado no citoplasma, na sua forma inativa nos macrófagos antes da ativação. A sinalização por meio dos TLRs resulta na cascata de fosforilação que converte NF $\kappa$ B para sua forma ativa, que então adquire a capacidade de translocar para o núcleo e coordenar a transcrição de genes específicos ativando a capacidade efetora dos macrófagos.

2-11 d

## 2-12

- A. (i) Ambas são células brancas sanguíneas fagocíticas (leucócitos) produzidas pela medula óssea. Ambas capturam os patógenos extracelulares que os destroem nas vesículas intracelulares. Ambos possuem receptores em sua superfície que reconhecem os patógenos e seus componentes e facilitam a captura dos patógenos. Ambas produzem defensinas (peptídeos antimicrobianos). (ii) Os macrófagos são residentes nos tecidos; os neutrófilos circulam no sangue e entram nos tecidos somente após o estabelecimento da infecção. Os macrófagos são células de vida longa e desempenham importantes

funções além da captura e morte dos patógenos; uma delas é ativada pela presença dos patógenos, elas produzem citocinas que induzem uma resposta inflamatória, auxiliam a atrair os neutrófilos para os locais de infecção e auxiliam a iniciar a resposta imune adaptativa. Ainda, uma vez ativadas, elas produzem moléculas de superfície adicionais que as capacitam para atuarem como células apresentadoras de antígeno profissionais. Porém, uma vez nos tecidos, os neutrófilos são células de vida curta. Sua única função é capturar e matar micro-organismos extracelulares. Além disso, os macrófagos possuem os receptores semelhantes ao Toll (TLR-4) e os neutrófilos não.

- B. Os neutrófilos e os macrófagos ingerem os micro-organismos por fagocitose, levando-os para os fagolisossomos, onde são destruídos pelas substâncias bactericidas produzidas pelos fagócitos. Essas substâncias incluem derivados tóxicos do oxigênio, como os superóxidos, peróxido de hidrogênio, radical de oxigênio, radical hidroxila, hipoclorito e óxido nítrico gerado pelas oxidases dependentes de NADPH, sintase do óxido nítrico e mieloperoxidase. Os peptídeos chamados defensinas e proteínas catiônicas também inibem o crescimento microbiano, enquanto que a lisozima inibe a formação da parede celular. Os fagolisossomos possuem um pH entre 3,5 e 4, um ambiente hostil para as bactérias, fungos e alguns vírus envelopados e que favorece a atividade das proteases ácidas e hidrolases que degradam o material fagocitado. A secreção extracelular da lactoferritina serve para competir pelo ferro essencial que, de outra forma, seria ligado pelos sideróforos bacterianos.

2-13 a

## 2-14

- A. Os genes do interferon do tipo I (que codificam o interferon  $\alpha$  e  $\beta$ ) são transcritos como resultado da presença de RNA de fita dupla.
- B. As células normais não infectadas por vírus não contêm RNA de fita dupla, entretanto, as células infectadas por vírus frequentemente possuem. Alguns vírus possuem genoma de RNA de fita dupla ou usam o RNA de fita dupla como um intermediário no ciclo de replicação.
- C. Os interferons do tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) bloqueiam a replicação viral nas células infectadas e protegem as células vizinhas não infectadas de tornarem-se infectadas. Isso é obtido: (1) pela indução de genes celulares que destroem o RNA viral pelo ataque de endonucleases e (2) pela inibição da síntese do mRNA viral modificando os fatores iniciadores necessários para a síntese proteica. Além disso, o IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  ativam as células NK. As células NK matam as células infectadas por vírus por meio da liberação de seus grânulos citotóxicos e de suas citocinas induzidas por um mecanismo envolvendo o reconhecimento de proteínas de superfície celular

alteradas, que estão presentes em grandes quantidades durante uma infecção viral, por exemplo, as proteínas MIC-A e MIC-B que são reconhecidas pelo NKG2D.

2-15 b

**2-16 Racional:** A resposta correta é b. Na ausência do fator I, a convertase C3 alternativa C3bBb é produzida continuamente, mesmo na ausência de infecção. Isso resulta na inibição do C3 do sangue, da linfa e de outros fluidos extracelulares, reduzindo suas concentrações para níveis abaixo do limiar necessário para a produção de uma resposta imune inata eficaz baseada na via alternativa de ativação do complemento. As bactérias encapsuladas representam um perigo particular porque sua erradicação depende da opsonização, onde a opsonina C3b desempenha um papel fundamental.

**2-17 Racional:** A resposta correta é a. As duas pistas importantes são: (1) Mary possuía granulomas e (2) o micro-organismo cultivado de sua virilha, o *Staphylococcus aureus*, é positivo para a catalase, ambas sugestivas de doença granulomatosa crônica (CGD). Um dos intermediários reativos do oxigênio produzidos pelos fagócitos é o peróxido de hidrogênio, que requer as atividades de NADPH oxidase e superóxido dismutase. Portanto, a NADPH é essencial para que os neutrófilos produzam peróxido de hidrogênio e superóxido como parte do pico respiratório após a fagocitose. Se o peróxido de hidrogênio não é sintetizado, então o pH do fagossoma não pode ser elevado para os níveis necessários para matar a bactéria ou fungo fagocitado. Isso leva a infecção crônica porque a morte intracelular dos micróbios ingeridos é ineficiente.

## Capítulo 3

3-1

- i. Características específicas distinguem patógenos particulares de outros patógenos e dos hospedeiros vertebrados e são alvos específicos.
- ii. As células de memória, específicas para o patógeno, produzidas durante uma primeira exposição, estão disponíveis durante um segundo encontro e medeiam uma eliminação mais rápida e eficaz durante uma necessidade de ação posterior.
- iii. Mesmo com a alta taxa de mutação dos patógenos, as respostas imunes adaptativas mantêm a capacidade de reconhecer as alterações moleculares nos patógenos em evolução.

3-2 c

**3-3** Como leva vários dias para que o sistema imune produza um número adequado de linfócitos específicos para o patógeno após a seleção clonal, durante esse tempo o hospedeiro fica mais vulnerável a doença.

3-4 c

3-5 b

3-6 d

**3-7** (A) As células T CD4, também conhecidas como células T auxiliares, atuam secretando citocinas que instruem outras células para adquirirem funções efetoras. As células T CD8 se diferenciam em células T citotóxicas e matam as células-alvo que reconhecem. (B) As células T CD4 somente reconhecem os antígenos que são apresentados pelas moléculas do MHC de classe II e as células T CD8 somente reconhecem os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I.

3-8

- A. As células T CD8 reconhecem os antígenos derivados das localizações intracelulares no hospedeiro, como vírus e algumas bactérias que vivem e replicam dentro das células. As células T CD4 reconhecem os antígenos derivados dos fluidos extracelulares e dos espaços intersticiais entre as células e tecidos onde todos os tipos de patógenos podem ser encontrados e onde são localizadas algumas toxinas secretadas pelos patógenos.
- B. A resposta do hospedeiro precisa ser capaz de identificar todos os tipos de patógenos em várias localizações anatómicas que colonizam. Isto é essencial para que os mecanismos de eliminação eficaz dos patógenos possam ser moldados para combater as infecções independentemente da estratégia que o patógeno desenvolveu para sua sobrevivência e disseminação no hospedeiro.

**3-9** (A) As moléculas do MHC de classe I não ligam os peptídeos derivados de proteínas dos patógenos até que os peptídeos tenham sido transportados para o retículo endoplasmático. O transporte para o retículo endoplasmático não ocorre até a clivagem proteolítica das proteínas do patógeno tenha ocorrido no citoplasma. Uma vez que o peptídeo for ligado a uma molécula do MHC de classe I, o complexo peptídeo:MHC de classe I é transportado para a superfície celular para apresentação às células T CD8. (B) As moléculas do MHC de classe II ligam os peptídeos derivados dos patógenos em um local diferente daquele das moléculas do MHC de classe I, dentro das vesículas endocíticas, na mesma localização onde ocorre a clivagem proteolítica das proteínas do patógeno, após o carregamento do material do patógeno dos tecidos infectados. Uma vez que o peptídeo se ligou à molécula do MHC de classe II, o complexo peptídeo:MHC é transportado para a superfície celular para apresentação às células T CD4.

3-10 e

**3-11** De fato há vacinas produzidas somente dos constituintes polissacarídicos das bactérias encapsuladas que estimulam as respostas de anticorpos (p. ex., a Pneumovax é usada em indivíduos com mais de dois anos de idade). Entretanto, a vacina mais bem-sucedida deste tipo é conjugada. Isto significa que o polissacarídeo bacteriano é covalentemente ligado a uma proteína antigênica por um processo químico (p. ex., a vacina Hib é um conjugado de um polissacarídeo do *Haemophilus influenzae* com o toxoide tetânico e é administrada em crianças). Para que as células T CD4 participem da ativação das células B, as sequências das proteínas devem ser incluídas na vacina. As células T CD4

são ativadas somente quando os peptídeos do patógeno são apresentados na superfície das células apresentadoras de antígenos juntamente com as moléculas do MHC de classe II. As vacinas que não possuem constituintes proteicos, conseqüentemente, não provocam uma resposta de células T e podem estar limitadas a respostas de células B independentes de células T muito fracas.

**3-12** (A) A neutralização e a opsonização são similares, uma vez que o anticorpo liga-se ao antígeno, que está marcado para destruição pelos fagócitos após a ingestão. Este processo é mediado por receptores de anticorpos. (B) A neutralização difere da opsonização, pois ao se ligar ao antígeno (tal como uma toxina ou um vírus), o receptor da célula hospedeira normalmente é incapaz de ligar o antígeno nativo, a captura é bloqueada e, dessa maneira, o antígeno é inibido e não pode danificar a célula hospedeira.

**3-13** Quando ligado a superfície do patógeno, a IgM induz a via clássica de ativação do complemento. Isto por sua vez leva a deposição de C3b na superfície do patógeno. Os fagócitos contêm o receptor do complemento CR1, que liga o C3b fixado na superfície do patógeno, a endocitose mediada pelo receptor, assegurando a opsonização.

**3-14** (i) A hipermutação somática é um mecanismo mutacional que resulta em uma substituição de nucleotídeo afetando a região codificadora dos loci gênicos das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas. Como resultado da substituição de nucleotídeos na região variável, três conseqüências são possíveis: (1) nenhuma mudança no aminoácido afetado; (2) uma alteração reduzindo a afinidade da interação antígeno: anticorpo e (3) uma alteração aumentando a afinidade da interação antígeno: anticorpo. Esta última interação com o antígeno de maneira mais eficaz e as células portadoras serão selecionadas para expansão clonal e diferenciação em células plasmáticas e células de memória. (ii) A troca de isotipo é o segundo mecanismo mutacional que afeta a qualidade dos anticorpos e as células B de memória. Nesse mecanismo, a região constante está envolvida e a região variável, que liga o antígeno, é preservada. Ao alterar a região constante de IgM para IgG, IgA ou IgE, os anticorpos secretados são transportados de maneira mais eficaz para os locais anatômicos apropriados onde o antígeno está localizado e ocorre, subseqüentemente, a eliminação do antígeno pelos leucócitos portadores do receptor de anticorpo.

**3-15** (i) Alergia: anticorpos IgE produzidos contra antígenos ambientais normalmente inócuos ativam mastócitos indiscriminadamente. Isso pode causar doenças alérgicas como a asma ou a uma reação potencialmente fatal como a anafilaxia. (ii) Doença autoimune: Respostas imunes crônicas por células B e células T contra os antígenos próprios podem causar dano nos tecidos e doenças crônicas como a diabetes, esclerose múltipla e miastenia grave. A autoimunidade algumas vezes é provocada como conseqüência de uma resposta imune contra um antígeno derivado de um patógeno que faz uma reação cruzada com as células ou tecidos saudáveis do hospedeiro. (iii) Rejeição de transplantes: O sistema imune de um indivíduo produzirá uma resposta imune contra as moléculas do MHC estranhas do tecido transplantado que é incompatível com o MHC.

**3-16** Racional: A resposta correta é c. Um mecanismo para obter tolerância imunológica contra as proteínas próprias é a seleção negativa no timo. As células T em desenvolvimento, portadoras de receptores de células T que se ligam fortemente aos complexos peptídeo próprio:MHC próprio ou MHC próprio são marcadas para morrer por apoptose, que vai eliminar as células T autorreativas. As proteínas próprias que não são apresentadas as células T em desenvolvimento no timo, como as proteínas sequestradas no sistema nervoso central não serão avaliadas durante a seleção negativa, resultando em células T autorreativas.

## Capítulo 4

### 4-1

- A. As imunoglobulinas são formas dos receptores de antígenos de células B ligados à membrana. Os anticorpos são a forma secretada das mesmas imunoglobulinas.
- B. Células B imaturas, maduras e de memória possuem imunoglobulina ligada à membrana. Os anticorpos são produzidos pelas células plasmáticas.

### 4-2

Uma molécula de anticorpo é constituída por quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves, menores, idênticas, com um peso molecular total de aproximadamente 190 kDa. Cada cadeia é constituída por uma série de domínios estruturais similares conhecidos como domínios de imunoglobulinas. A porção amino-terminal de cada cadeia H se combina com uma cadeia L e as duas porções carboxiterminal das cadeias H se combinam com uma com a outra, formando uma estrutura quaternária em forma de Y. As pontes dissulfeto unem as cadeias H e L, mantendo as duas cadeias H juntas (pontes dissulfeto intercadeias), e estabilizam a estrutura do domínio das cadeias (pontes dissulfeto intracadeias). Os braços das moléculas de anticorpo são chamados Fabs (fragmento de ligação do antígeno) e interagem com o antígeno. As hastes são denominadas fragmentos Fc e são constituídas apenas pelas cadeias H. Os domínios amino-terminais de uma cadeia H e uma cadeia L juntos podem formar um sítio que liga diretamente os antígenos e variam entre os diferentes anticorpos. Estes domínios são referidos como regiões variáveis e cada anticorpo possui dois sítios de ligação do antígeno. Os outros domínios das cadeias H e L são os mesmos em todos os anticorpos de uma determinada classe (isotipo). Estes domínios são referidos como regiões constantes. A região variável de cada cadeia inclui as regiões hipervariáveis com seqüências de aminoácidos que diferem ainda mais entre diferentes anticorpos, e estão aninhadas em regiões de menor variabilidade conhecidas como regiões de leitura. As regiões hipervariáveis formam alças em uma extremidade do domínio da estrutura e também são conhecidas como regiões determinantes de complementaridade porque conferem a especificidade ao sítio de ligação do antígeno.

### 4-3 d

### 4-4

- A. O epítipo é a parte do antígeno que é reconhecida por um anticorpo e se liga às regiões determinantes de complementaridade nos domínios variáveis dos

anticorpos. Os epítomos algumas vezes são referidos como determinantes antigênicos. Os epítomos podem ser parte de uma proteína ou pode ser estruturas de carboidratos ou lipídeos presentes nas glicoproteínas, polissacarídeos, glicolipídeos e proteoglicanos de patógenos.

- B. Os antígenos multivalentes são macromoléculas complexas que contêm mais de um epítomo.
- C. Os epítomos lineares são epítomos de proteínas que compreendem uma sequência contígua de aminoácidos. Eles também são chamados epítomos contínuos. Já os epítomos conformacionais são formados por aminoácidos que são aproximados como resultado do dobramento da proteína e não são adjacentes na sequência da proteína. Os epítomos conformacionais são também conhecidos como epítomos descontínuos.
- D. Os anticorpos ligam os antígenos por meio de ligações não covalentes como pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas, forças de van der Waals e atrações eletrostáticas.

4-5 c

4-6

- A. Nas células B em desenvolvimento, o rearranjo gênico, nos locos gênicos das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas, pode produzir uma variabilidade quase ilimitada de regiões variáveis, produzindo o enorme repertório de anticorpos com diferentes especificidades para diversos tipos de antígenos. Este mecanismo de rearranjo gênico é chamado de recombinação somática. Na configuração germinativa, antes do rearranjo gênico, o locus da imunoglobulina, nas células B progenitoras, é composto pelas sequências codificadoras das regiões constantes e de famílias de segmentos gênicos que codificam diferentes porções da região variável. Os locos da cadeia pesada contêm uma série de segmentos gênicos denominados: variável (V), de diversidade (D) e de junção (J). Na recombinação somática nas células B em desenvolvimento, é selecionada, aleatoriamente, uma de cada família de segmento gênico, que são unidas para formar uma sequência de região variável completa, subsequentemente expressa como uma cadeia leve ou pesada de imunoglobulina. O rearranjo gênico na imunoglobulina é irreversível, levando a uma alteração permanente no cromossomo. Isso corre exclusivamente nas células B.
- B. Inicialmente um segmento gênico D se une a um segmento gênico J para formar o segmento DJ, seguido da união do segmento gênico V ao DJ formando o VDJ, que codifica a região variável completa.
- C. O locus da cadeia pesada rearranja antes do locus de cadeia leve. Para as cadeias leves humanas, o locus  $\kappa$  rearranja primeiro, seguido pelo locus  $\lambda$  somente se os dois locos  $\kappa$  não forem capazes de produzir um rearranjo bem-sucedido.

4-7 c, d

4-8 b

4-9 Um indivíduo com este defeito genético será incapaz de rearranjar somaticamente os genes das imunoglobulinas e dos receptores de células T. Irá se desenvolver uma imunodeficiência combinada severa (SCID) devido a ausência de células B e células T maduras.

4-10 a

4-11 a=F, b=V, c=F, d=V e e=F

4-12 b

4-13 a

4-14 a

4-15 **Racional:** A resposta correta é F. Aliya possui anticorpo IgM, portanto este, claramente não é um caso de agamaglobulinemia ligada ao X, onde se espera a ausência completa de imunoglobulinas. O pai possui níveis normais de imunoglobulinas e o paciente é uma mulher, de modo que a síndrome da hiper IgM ligada ao X é pouco provável. A deficiência de IgA pode ser descartada porque ela também não produz IgG. Pacientes com leucemia linfoblástica aguda não possuem defeito na troca de classe e as crianças com imunodeficiência combinada severa morrem antes do primeiro ano de vida se não forem tratadas. Um defeito nas duas cópias do gene que codifica a citidina desaminase induzida por ativação é o mais provável. A AID é necessária para a troca de isotipo e para a hipermutação somática, que explica a capacidade da Aliya de produzir IgM, mas não produz o outros isotipos. Seus pais devem ser portadores heterozigotos do defeito na AID, mas produzem AID em quantidade suficiente para escaparem da imunodeficiência.

## Capítulo 5

5-1

- A. Similaridades. (1) O receptor de células T possui estrutura similar a do fragmento Fab de uma imunoglobulina ligada à membrana, contendo um sítio de ligação do antígeno, dois domínios variáveis e dois domínios constantes. (2) Os receptores de células T e as imunoglobulinas são ambos gerados por recombinação somática de uma série de segmentos gênicos. (3) A região variável do receptor de células T contém três regiões determinantes de complementaridade (CDRs) codificadas pelo domínio  $V_{\alpha}$  e três CDRs codificados pelo domínio  $V_{\beta}$ , análogos aos CDRs codificados pelos domínios  $V_H$  e  $V_L$ . (4) Há uma grande diversidade no repertório dos receptores de células T e é gerada da mesma maneira que produzido o repertório de células B (por meio da combinação de diferentes segmentos gênicos, da diversidade juncional devido aos nucleotídeos P e N e a combinação de duas cadeias diferentes). (5) Os receptores de células T não são expressos na superfície celular sozinhos, mas necessitam da associação com as cadeias CD3  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  e  $\zeta$  para a estabilização e transdução de sinais, de modo análogo às cadeias  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  necessárias para a expressão das imunoglobulinas da superfície e transdução de sinais.

- B. Diferenças. (1) O receptor de células T possui um sítio de ligação do antígeno e uma imunoglobulina possui, pelo menos, dois. (2) Os receptores de células T nunca são secretados. (3) Os receptores de células T são produzidos no timo e não na medula óssea. (4) A região constante do receptor de células T não possui função efetora e não troca de isotipo. (5) Os receptores de células T não sofrem hipermutação somática.

**5-2** A organização do locus do TCR é semelhante ao locus da cadeia leve das imunoglobulinas, pois ambos contêm segmentos gênicos V e J e não possui segmento gênico D. O locus do TCR $\alpha$ , no cromossomo 14, contém cerca de 80 segmentos gênicos V, 61 segmentos gênicos J e um gene C. O locus das cadeias leves das imunoglobulinas,  $\lambda$  e  $\kappa$ , são codificados no cromossomo 22 e 2, respectivamente. O locus da cadeia  $\lambda$  contém cerca de 30 segmentos gênicos V e quatro segmentos gênicos J, cada um pareado com um gene C. O locus  $\kappa$  contém cerca de 35 segmentos gênicos V, cinco segmentos gênicos J e um segmento gênico C. A organização do locus  $\kappa$  é mais semelhante ao do locus do TCR $\alpha$ , exceto quando há mais segmentos gênicos J no locus do receptor de células T.

A organização do locus do TCR $\beta$  é semelhante ao do locus da cadeia pesada das imunoglobulinas. Ambos contêm segmentos gênicos V, D e J. O locus do TCR $\beta$  contém cerca de 52 segmentos gênicos V, dois segmentos gênicos D, 13 segmentos gênicos J e dois genes C, codificados no cromossomo 7. Cada gene C está associado com uma série de segmentos gênicos D e J. O locus da cadeia pesada das imunoglobulinas, no cromossomo 14 contém cerca de 40 segmentos gênicos V, 23 segmentos gênicos D e seis segmentos gênicos J, seguido por nove genes C, cada um especificando um isotipo diferente de imunoglobulina. Os genes C de cadeia pesada determinam a função efetora do anticorpo.

**5-3** Os receptores de células T não são produzidos na forma secretada e suas regiões constantes não contribuem para a função efetora da célula T. Outras moléculas secretadas pelas células T são usadas para as funções efetoras. Portanto, não há necessidade de troca de isotipo nas células T e o locus do receptor de células T não possui muitos genes C alternativos.

**5-4** a

**5-5** a, c, d

**5-6** a

**5-7**

- A. (i) As moléculas do MHC de classe I completa é um heterodímero composto por uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia menor denominada  $\beta_2$ -microglobulina. A cadeia  $\alpha$  consiste em três domínios extracelulares,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$ , uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática. A  $\beta_2$ -microglobulina é uma proteína de domínio único associado de modo não covalente com a porção extracelular da cadeia  $\alpha$ , fornecendo suporte e estabilidade. (ii) As moléculas polimórficas de classe I humanas são chamadas

de HLA-A, HLA-B e HLA-C. A cadeia é codificada na região do MHC por um gene do MHC de classe I. O gene para a  $\beta_2$ -microglobulina está em outra localização no genoma. (iii) O sítio de ligação do antígeno é formado pelos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , os mais distantes da membrana, que criam um sulco de ligação do peptídeo. A região das moléculas do MHC que se liga ao receptor de célula T inclui as hélices  $\alpha$  dos domínios  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e constituem a superfície externa do sulco de ligação do peptídeo. O domínio  $\alpha_3$  se liga ao correceptor de células T, CD8. (iv) As porções mais polimórficas da cadeia  $\alpha$  são as regiões  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  que ligam o antígeno e o receptor de célula T. A  $\beta_2$ -microglobulina é invariável, ou seja, é a mesma em todos os indivíduos.

- B. (i) As moléculas do MHC de classe II são heterodímeros constituídos por uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ . A cadeia  $\alpha$  é formada pelos domínios extracelulares  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática. A cadeia  $\beta$  contém os domínios extracelulares  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática. (ii) No homem há três moléculas do MHC de classe II polimórficas denominadas HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR. As duas cadeias das moléculas do MHC de classe II são codificadas por genes localizados na região do MHC. (iii) O antígeno se liga ao sulco de ligação do peptídeo formado pelos domínios  $\alpha_1$  e  $\beta_1$ . As hélices  $\alpha$  dos domínios  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  interagem com o correceptor de célula T, o CD4. (iv) Com exceção do HLA-DR $\alpha$ , que é dimórfico, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , das moléculas do MHC de classe II, são altamente polimórficas. O polimorfismo está concentrado na região que liga o antígeno e o receptor de células T, nos domínios  $\alpha_1$  e  $\beta_1$ .

**5-8** c

**5-9**

- A. O processamento do antígeno é a degradação intracelular das proteínas derivadas dos patógenos em fragmentos peptídicos que são do tamanho adequado e especificidade necessária para se ligar às moléculas do MHC.
- B. A apresentação do antígeno é a reunião dos peptídeos com as moléculas do MHC e a apresentação desses complexos na superfície das células apresentadoras de antígenos.
- C. O processamento e apresentação de antígenos devem ocorrer para que a célula T seja ativada porque (1) os receptores de células T não se ligam a uma proteína intacta, somente a peptídeos e, (2) os receptores de células T não se ligam diretamente aos antígenos, mas devem reconhecer o antígeno ligado às moléculas do MHC na superfície das células apresentadoras de antígenos.

**5-10**

- A. As proteínas dos patógenos localizados no citosol são degradadas em pequenos fragmentos peptídicos nos proteossomos. Os peptídeos são transportados para o lúmen do retículo endoplasmático (RE) usando o TAP (transportador associado ao processa-

mento do antígeno), que é um heterodímero constituído pelas proteínas TAP-1 e TAP-2 localizadas na membrana do RE. Os peptídeos contendo os motivos de ligação do peptídeo adequados se ligam as moléculas do MHC de classe I já presente no RE. As cadeias  $\alpha$  do MHC de classe I são ligadas à chaperona calnexina até que a  $\beta_2$ -microglobulina se ligue e, então se ligam à chaperona calreticulina e a tapasina até que ocorra a ligação do peptídeo. A tapasina se liga ao TAP-1 posicionando as moléculas do MHC de classe I próxima à fonte do peptídeo. As moléculas do MHC de classe I ligadas ao peptídeo se dissociam das moléculas chaperonas e passam para o aparelho de Golgi, para completar sua glicosilação, e serem transportadas para a superfície celular nas vesículas ligadas à membrana.

- B. (i) Se uma cadeia  $\alpha$  de uma molécula do MHC de classe I é incapaz de se ligar a  $\beta_2$ -microglobulina, ela será retida no RE e não será transportada para a superfície celular. Ela permanecerá ligada a calnexina e não irá dobrar na conformação necessária para ligar o peptídeo. Portanto, os antígenos não serão apresentados usando uma determinada molécula do MHC de classe I. (ii) Se as proteínas TAP-1 e TAP-2 tiverem mutadas e não forem expressas, então os peptídeos não serão transportados para o lúmen do RE. Sem peptídeo, uma molécula do MHC de classe I não pode completar sua união e não deixará o RE. Uma doença de imunodeficiência rara denominada síndrome do linfócito nu (imunodeficiência do MHC de classe I) é caracterizada por uma proteína TAP defeituosa que faz com que menos de 1% das moléculas do MHC de classe I sejam expressas na superfície celular em comparação com a proteína normal. Portanto, a resposta de células T a todos os antígenos derivados de patógenos, que normalmente seriam reconhecidos nas moléculas do MHC de classe I, estaria prejudicada.

5-11 a

5-12

- A. Os patógenos extracelulares são capturados por endocitose ou fagocitose e degradados por enzimas em pequenos fragmentos peptídicos no interior das vesículas intracelulares acidificadas denominadas fagolisossomas. As moléculas do MHC de classe II levadas para o RE e que estão sendo transportadas para a superfície celular cruzam com os fagolisossomas onde esses peptídeos são encontrados e carregados para o sulco de ligação do antígeno. Para impedir que as moléculas do MHC de classe II liguem prematuramente os peptídeos, a cadeia invariável (Li) se liga ao sítio de ligação do antígeno do MHC de classe II no RE. A Li também está envolvida no transporte das moléculas do MHC de classe II para os fagolisossomas via aparelho de Golgi como parte do sistema vesicular interconectado. A cadeia Li é removida das moléculas do MHC de classe II quando atinge o fagolisossoma. A remoção ocorre em duas etapas: (1) A proteólise cliva a Li em pe-

quenos fragmentos deixando um pequeno peptídeo denominado CLIP (peptídeo de cadeia invariável associado a classe II) no sulco de ligação do peptídeo da molécula do MHC de classe II e (2) o CLIP é então liberado por catálise do HLA-DM. Uma vez que o CLIP foi removido, os peptídeos derivados do material endocitado irão se ligar (se o correto motivo de ligação do peptídeo foi processado) e o complexo peptídeo:molécula do MHC de classe II irá para a superfície celular.

- B. (i) Defeitos na cadeia invariável irão prejudicar o funcionamento normal do MHC de classe II porque a cadeia invariável não somente protege o sulco de ligação do peptídeo de ligar prematuramente um peptídeo apresentado no RE, mas também é necessária para o transporte das moléculas do MHC de classe II para o fagolisossoma. (ii) Se o HLA-DM não for expresso, a maioria das moléculas do MHC de classe II na superfície celular serão ocupadas pelo CLIP e não pelo material endocitado. Isso irá comprometer a apresentação de antígenos extracelulares em níveis limítrofes necessários para a ativação das células T.

5-13

- A. A família multigênica se refere à presença de múltiplos genes para as moléculas do MHC de classe I e de classe II no genoma, codificando uma série de proteínas estruturalmente similares com funções similares. O polimorfismo do MHC é a presença de múltiplos alelos (em alguns casos, centenas) da maioria dos genes do MHC de classe I e de classe II na população humana.
- B. As células T reconhecem os peptídeos na forma do complexo peptídeo:MHC aos quais elas ligam por meio de seus receptores de células T. Para se ligar especificamente, o receptor de célula T deve encaixar o peptídeo e parte da moléculas do MHC que circunda o sulco de ligação do peptídeo. (i) Como cada indivíduo produz várias moléculas do MHC diferentes de sua família multigênica do MHC de classe I e de classe II, o repertório do receptor de células T não é restrito ao reconhecimento dos peptídeos que se ligam a apenas uma molécula do MHC (e, portanto, todas devem ter o mesmo motivo de ligação do peptídeo). Ao contrário, o repertório dos receptores de células T pode reconhecer peptídeos com diferentes motivos de ligação do peptídeo durante uma resposta imune, aumentando a probabilidade do reconhecimento do antígeno e, portanto, a ativação das células T. (ii) O polimorfismo das moléculas do MHC está localizado nas regiões que afetam o receptor de célula T e a ligação do peptídeo. Portanto, um receptor de célula T que reconhece um determinado peptídeo ligado a variante "a" de uma determinada molécula do MHC é provável que não reconheça o mesmo peptídeo ligado a variante "b" da mesma molécula do MHC. Polimorfismo também significa que as moléculas do MHC de um indivíduo irão ligar um grupo diferente de peptídeos que as de outra pessoa. Resumido,

isso significa que, devido ao polimorfismo do MHC, cada indivíduo reconhece certa variação de antígenos peptídicos diferente usando um repertório de receptores de células T distinto.

**5-14** Os polimorfismos no MHC não estão localizados aleatoriamente na região da molécula que faz contato com o peptídeo e o receptor de célula T. Mutações aleatórias no DNA, por outro lado, ficarão dispersas por todo o gene, originando alterações de aminoácidos em toda a molécula do MHC e não somente naquelas áreas importantes para a ligação a apresentação do peptídeo.

**5-15 Racional:** A resposta correta é d. Uma deficiência no TAP-1 ou no TAP-2, cuja função é transportar os fragmentos peptídicos para o lúmen do retículo endoplasmático, irá inibir a expressão do MHC de classe I na superfície celular porque o peptídeo deve se ligar a uma molécula do MHC de classe I para permitir seu transporte do retículo endoplasmático para a membrana celular. Baixos níveis de moléculas do MHC de classe I têm como consequência baixos níveis de células T CD8; Células T CD8 restritas ao MHC de classe I não sofrerão seleção positiva no timo se os níveis do MHC de classe I estiverem anormalmente baixos. Deficiências no HLA-DM, cadeia invariável (que da origem ao CLIP) ou CIITA, irão afetar a via do MHC de classe II de apresentação de antígeno, mas não terá efeito na via do MHC de classe I.

## Capítulo 6

**6-1** e → a → f → d → c → b

**6-2** d → a → e → b → f → c

**6-3**

- As células estromais da medula óssea, por meio da expressão de produtos que são secretados e de moléculas de adesão ligadas à membrana, fornecem o ambiente necessário para o desenvolvimento das células B. Por exemplo, a molécula de adesão VCAM-1 se liga a integrina VLA-4 das progenitoras de células B precoces. As citocinas, como a IL-7 tem uma função importante nos estágios finais do desenvolvimento das células B, estimulando o crescimento e a divisão celular das células pró-B tardias e das células pré-B.
- Se a IL7 for colocada neste ambiente, as células B irão interromper seu desenvolvimento no estágio de célula pró-B tardia ou de células pré-B não será mais capaz de prosseguir normalmente para o estágio de célula B imatura. É interessante que camundongos transgênicos que super expressam a IL-7, observam-se um aumento significativo de células pré-B na medula óssea e nos órgãos linfoides secundários, ao passo que camundongos com o gene da IL-7 nocauteado (que não produz IL-7) a expansão das células B precoces é significativamente prejudicada. Esses experimentos em camundongos demonstram claramente a importância da IL-7 na maturação das células B.

**6-4**

- O primeiro ponto de controle é caracterizado pela formação de um complexo de cadeia pesada  $\mu$  complexado com uma cadeia leve substituta  $V_{preB}\lambda 5$ ,  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ . O segundo ponto de controle atua quando um receptor de célula pré-B completo, constituído por cadeias pesadas  $\mu$ , cadeias leve ou  $\lambda$  e cadeias  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$  são expressos na superfície das células B.
- No primeiro ponto de controle, se o rearranjo  $V(D)J$  dá origem a um receptor de célula pré-B funcional a célula pró-B tardia irá sobreviver e sofrer proliferação clonal. Se um rearranjo  $V(D)J$  produzir uma cadeia pesada não funcional e nenhum receptor de células pré-B for produzido, a célula pró-B sofre apoptose e morre. Igualmente, no segundo ponto de controle a produção de uma cadeia leve funcional resulta na reunião de uma imunoglobulina de superfície funcional, sobrevivência e maturação da célula B. A não produção de uma cadeia leve resulta, eventualmente em apoptose.
- O primeiro ponto de controle emite um sinal importante para a célula, verificando que uma cadeia pesada funcional foi produzida. Isso ativa a interrupção do rearranjo gênico de cadeia pesada seguido da inativação da síntese da cadeia leve substituta. Assim, somente um locus de cadeia pesada produz um produto. Como a cadeia leve substituta torna-se indisponível, cadeias  $\mu$  são acumuladas e retidas no retículo endoplasmático, prontas para se ligarem a cadeias leves funcionais quando essas forem sintetizadas após um rearranjo de gene de cadeia leve bem-sucedido. Os sinais do segundo ponto de controle interrompem o rearranjo dos genes de cadeia leve. Isso assegura que somente um locus de cadeia leve, entre quatro possíveis, irá produzir um produto funcional.

**6-5** Os nucleotídeos N são adicionados nas junções VJ de todos os genes de cadeia leve durante o rearranjo gênico (ao invés da metade deles), resultando no aumento da diversidade das imunoglobulinas. É interessante observar que, devido à ausência da expressão da TdT até o nascimento, as células B-1 produzidas no período pré-natal não possuem nucleotídeos N nas junções VD e DJ nos genes de cadeia pesada rearranjados, bem como nas junções VJ de todos os genes de cadeia leve.

**6-6** e

**6-7**

- Diferente das células B B-2 convencionais, as células B B-1 expressam a proteína de superfície celular CD5, possuem poucos nucleotídeos N nas junções VDJ e uma variedade muito restrita de especificidades antigênicas. Elas produzem anticorpos IgM de baixa afinidade e respondem principalmente a epítomos de carboidratos ao invés de epítomos de proteínas. Células B-1 individuais são poliespecíficas para antígenos, isto é, suas imunoglobulinas se ligam a vários antígenos diferentes.
- As células B-1 estão, provavelmente, mais associadas com a resposta imune inata devido a sua rápida

resposta ao antígeno, sua diversidade limitada e sua poliespecificidade.

6-8 a, c

6-9 e

6-10 e

6-11 Para sobreviver, as células B circulantes devem entrar nos folículos primários onde os sinais de sobrevivência são enviados pelas células dos folículos, incluindo as células dendríticas foliculares (que são as células estromais dos folículos primários). As células B circulantes que não conseguem entrar nos folículos dos tecidos linfoides secundários irão morrer na circulação periférica com uma meia-vida de 3 dias. As células B com receptores de antígenos específicos para os autoantígenos solúveis geralmente tornam-se anérgicas na medula óssea ou na circulação. As células B anérgicas que entram nos órgãos linfoides secundários são retidas nas áreas de células T adjacentes aos folículos primários e não penetram no folículo. Como resultado, elas não recebem os sinais estimuladores necessários para sobrevivência. Ao invés disso, as células B anérgicas sofrem apoptose na zona de células T. Este é um eficiente mecanismo de eliminação e atua para suprimir células B potencialmente autorreativas da circulação.

6-12 a, b, e

6-13

- A. As células de memória permitem evocar respostas mais rápidas e eficientes quando o antígeno é encontrado posteriormente. Isso permite que o organismo elimine o patógeno antes que tenha tempo de causar doença.
- B. A imunoglobulina produzida durante uma resposta imune primária é, principalmente IgM, em baixas concentrações (título) e de baixa afinidade pelo antígeno. A imunoglobulina produzida durante a resposta imune secundária sofre troca de isotipo e frequentemente é do isotipo IgG. Terá altos títulos e maior afinidade pelo antígeno correspondente, graças ao processo de hipermutação somática.

6-14

- A. Um tumor de célula B é formado por células derivadas de uma única célula que sofreu transformação resultando no crescimento descontrolado. Após a transformação a maturação é interrompida. Se a célula B rearranjou seus genes de cadeia pesada e leve antes da transformação, então irá expressar imunoglobulina na sua superfície celular. Em todas as células, a imunoglobulina será constituída da mesma cadeia pesada e mesma cadeia leve porque todas as células do tumor são derivadas de um mesmo clone.
- B. A leucemia de célula pré-B é caracterizada pela ocorrência de transformação antes do rearranjo dos genes de cadeia leve. Se a transformação ocorrer no estágio de célula pré-B, a imunoglobulina de superfície celular será constituída por  $\mu$ :VpréB $\lambda$ 5. Se a transformação ocorrer no estágio de células pré-B

pequenas, haverá pouca ou nenhuma imunoglobulina de superfície celular porque a expressão da cadeia leve substituta é interrompida neste estágio e as cadeias pesadas  $\mu$  são retidas no retículo endoplasmático. As células B maduras normais que não sofreram transformação expressam IgM contendo a cadeia  $\mu$  e uma cadeia leve  $\kappa$  ou  $\lambda$ .

6-15 **Racional:** A resposta correta é b. O mieloma múltiplo é resultado do crescimento descontrolado de uma única célula plasmática que sofreu transformação maligna na medula óssea. A massa tumoral expande até um ponto no qual há um espaço relativamente limitado e os ossos ficam preenchidos com células tumorais restringindo o desenvolvimento dos eritrócitos, neutrófilos, causando anemia e neutropenia, respectivamente. A IgG sérica será predominantemente monoclonal, porque o tumor é derivado de uma única célula plasmática. Igualmente, a proteína de Bence-Jones será do tipo  $\lambda$ , e não  $\kappa$ , porque este é um mieloma múltiplo IgG  $\lambda$ . Pacientes com mieloma múltiplo serão suscetíveis a infecções por bactérias piogênicas devido a limitada diversidade de suas imunoglobulinas, tornando esses pacientes imunocomprometidos.

## Capítulo 7

7-1 No desenvolvimento das células T, a análoga a proteína VpréB: $\lambda$ 5 é a préT $\alpha$  (pT $\alpha$ ), que se combina com a cadeia  $\beta$  do receptor de célula T, a primeira de duas cadeias de receptores a serem expressas, para formar um receptor de célula pré-T. A cadeia  $\beta$ , como a cadeia pesada das imunoglobulinas, contém segmentos V, D e J. A pT $\alpha$  também se liga ao CD3 e ao componente  $\zeta$  deste complexo, e a reunião de todo o complexo induz a proliferação das células T e a interrupção do rearranjo no loco TCR $\beta$  (levando a exclusão alélica). A formação do análogo ao VpréB: $\lambda$ 5 do complexo do receptor de célula pré-B e da cadeia pesada com Ig $\alpha$  e Ig $\beta$  nas células B igualmente impede o posterior rearranjo do locus de cadeia pesada.

7-2 e

7-3 d

7-4 O primeiro ponto de controle ocorre após o rearranjo do gene de cadeia  $\beta$ , que verifica a capacidade da cadeia  $\beta$  de se associar com a pT $\alpha$ , a cadeia leve substituta, e de formar um receptor de célula pré-T na superfície celular. O segundo ponto de controle ocorre após o rearranjo do locus de cadeia  $\alpha$ , que verifica a capacidade da cadeia  $\alpha$  de se associar com a cadeia  $\beta$  e formar um receptor de célula T na superfície celular.

7-5 e

7-6

- A. As células que expressam moléculas do MCH de classe II são as células apresentadoras de antígenos profissionais (células B, macrófagos e células dendríticas), células epiteliais tímicas, microglia neural e células T ativadas (no homem).

- B. Os macrófagos, células dendríticas e células epiteliais tímicas povoam o timo ou circulam nele. As células epiteliais tímicas participam da seleção positiva apresentando moléculas do MHC de classe I e II com peptídeos próprios aos timócitos duplo-positivos (CD4, CD8). Estas são células T em desenvolvimento que rearranjaram com sucesso os genes  $TCR\alpha$  e  $TCR\beta$ . Somente as células T que possuem receptores, de células T que podem interagir com o próprio MHC são positivamente selecionadas moldando, assim, o repertório de células T que é específico para as moléculas do próprio MHC. Se a afinidade ao peptídeo próprio:MHC próprio for muito fraca, a célula T irá morrer por negligência por meio de apoptose. O epitélio tímico medular e cortical também participa da seleção negativa induzindo a apoptose em timócitos portadores de receptores com alta afinidade pelo próprio MHC, próprios peptídeos ou ambos. O epitélio tímico, os macrófagos circulantes e as células dendríticas encontradas principalmente na junção corticomedular participam da seleção negativa e auxiliam na eliminação das células T potencialmente autorreativas portadoras de receptores de alta afinidade para os complexos peptídeo próprio:MHC próprio. Como essas células circulam entre os tecidos, órgãos e o timo, elas irão transportar para o timo e apresentar uma gama de peptídeos próprios. Isso é importante porque há alguns autopeptídeos que são expressos em locais que não o timo e podem ser encontrados nos órgãos linfóides secundários.
- C. Embora as células dendríticas circulantes e os macrófagos sejam eficazes na endocitose de restos celulares, em outros locais que não o timo, e de apresentar os autopeptídeos derivados desses restos celulares para os timócitos, há algumas proteínas próprias que são excluídas desta função de manutenção. Algumas proteínas próprias estão localizadas nos sítios imunologicamente privilegiados, onde os leucócitos normalmente não circulam. Estes locais, em geral, são negativos para as moléculas do MHC de classe II o que é importante, porque evita a apresentação de peptídeos próprios associados ao MHC de classe II que não estejam presentes no timo durante a seleção negativa. Deve-se salientar que alguns desses tecidos podem ser induzidos a expressar moléculas do MHC de classe II sob a influência de determinadas citocinas, por exemplo, o interferon- $\gamma$  durante uma resposta inflamatória. Acredita-se que este seja o mecanismo de quebra da tolerância que resulta em autoimunidade.

## 7-7

- A. Somente um dos receptores será positivamente selecionado para que a célula receba os sinais de sobrevivência necessários para passar para a próxima fase. Mesmo que o outro receptor não reaja com o próprio MHC, isso não terá efeito na célula.
- B. Em contraste, os dois receptores deverão passar no teste de seleção negativa para que a célula T sobreviva porque se um deles falhar, a célula irá morrer.
- C. Sim. Imagine esta situação: a célula T com dupla especificidade pode ser ativada adequadamente durante uma infecção real por uma célula apresentadora de antígeno profissional juntamente com o antígeno estranho 1 usando o receptor de célula T 1. No entanto, esta mesma célula T, que agora é uma célula T efetora ativada, também irá ser capaz de responder a um segundo peptídeo, que pode ser um peptídeo próprio, usando o receptor de célula T 2, sem a necessidade do sinal coestimulador que somente pode ser emitido pela célula apresentadora de antígeno profissional. Assim, isso pode causar uma reação direta contra o próprio tecido, se for uma célula T citotóxica CD8 ou indireta, se for uma célula T CD4 ativando células B potencialmente autorreativas.
- Além disso, o interferon- $\gamma$  produzido na resposta contra o antígeno estranho 1 pode ativar células apresentadoras de antígeno não profissionais vizinhas, induzindo a expressão do MHC de classe II com a apresentação do peptídeo próprio. As células T efectoras com o receptor de célula T 2 pode produzir uma resposta autoimune contra ele.

7-8 Por coordenar quase todas as respostas imunes, quando ativadas, as células T devem reconhecer o complexo exato de peptídeo estranho e a moléculas do MHC (que não se altera) que a ativou. Devido a essa exigência de duplo reconhecimento (restrição ao MHC), é provável que a hipermutação somática não altere o receptor de célula T, tornando-o incapaz de reconhecer o peptídeo ou a molécula do MHC, ou ambos, tornando-a incapaz de auxiliar as células B ou de atacar as células infectadas. Isso irá destruir a resposta imune primária e o desenvolvimento da imunidade. Mesmo as mudanças que simplesmente aumentam a afinidade da célula T pelo seu antígeno não terão vantagem real porque não tornarão a resposta imune mais intensa ou não irão melhorar a memória imunológica da mesma maneira que a maturação da afinidade nas células B. Igualmente, se a hipermutação somática alterar a especificidade do receptor de célula T, de modo que agora ele reconheça um peptídeo próprio, isso pode causar uma reação autoimune. Estas considerações não se aplicam as células B porque elas necessitam do auxílio das células T para produzir anticorpos e somente receberão isso se o seu receptor de célula B ainda reconhecer o antígeno original.

## 7-9

- A. A deficiência do MHC de classe II afeta o desenvolvimento das células T CD4 no timo. Se o epitélio tímico não possuir moléculas do MHC de classe II, não irá ocorrer seleção positiva das células T CD4. As células T CD8 não serão afetadas porque a expressão das moléculas do MHC de classe II não será afetada por esta deficiência.
- B. Para produzir anticorpos, as células B necessitam do auxílio das células T na forma de citocinas produzidas pelas células  $T_H2$  CD4. Baixos níveis de imunoglobulinas (hipogamaglobulinemia) na deficiência do MHC de classe II são atribuídos a incapacidade das células B de proliferar e diferenciar em células plasmáticas na ausência de citocinas  $T_H2$ .

## 7-10

- A. Após a atrofia tímica ou timectomia, as células T periféricas são autorrenovadas pela divisão celular e têm vida longa.
- B. As células B são de vida curta e supridas a partir de precursores imaturos derivados da medula óssea.

## 7-11

- A. (i) Além de expressar seu próprio autoantígeno timo-específico, as células epiteliais medulares do timo produzem um fator de transcrição denominado regulador autoimunes (AIRE) que causa a expressão de centenas de genes, que normalmente são expressos em outras células, serem expressos nestas células. As proteínas podem então ser processadas para formar autopeptídeos que serão apresentados pelas moléculas do MHC de classe I. (ii) O epitélio tímico usa diferentes proteases para degradação das auto-proteínas: a catepsina L é usada para a produção de peptídeos no lugar da catepsina S, que é usada por outros tipos celulares.
- B. A produção de um repertório mais completo de autopeptídeos no timo aumenta os tipos de células T potencialmente autorreativas que serão removidas do repertório de células T periféricas durante a seleção negativa.

## 7-12

- A. As células  $T_{reg}$  inibem a proliferação das células T CD4 autorreativas virgens secretando citocinas inibidoras. Esta ação inibidora requer a interação das células  $T_{reg}$  e células T CD4 com a mesma célula apresentadora de antígeno.
- B. Diferente das células T CD4 não reguladoras, as células  $T_{reg}$  expressam o CD25 na superfície celular e a proteína repressora de transcrição, FoxP3.

## 7-13 a

## 7-14 b

**7-15 Racional:** a resposta correta é a b. A depleção das células T e não das células B, e a ausência do timo ao raio X são indícios críticos. O desenvolvimento das células T CD4 e T CD8 está afetado neste paciente porque o timo é o órgão linfóide primário necessário para o desenvolvimento das células T. A síndrome do linfócito nu afeta o CD8 (tipo I) ou o CD4 (tipo II), mas não ambos. Embora os pacientes sem timo possam sucumbir a infecções também comuns a pacientes com Aids, esta opção pode ser descartada porque Giulia não possui células CD8, uma condição que não ocorre nos pacientes com Aids. A doença granulomatosa crônica é um defeito na função dos neutrófilos e não das células T.

## Capítulo 8

## 8-1

- A. As células T virgens encontram o antígeno e dão início a resposta imune primária, nos tecidos linfóides secundários (p. ex., linfonodos, baço, placas de Peyer e tonsilas).

- B. (i) Nos linfonodos. O patógeno e as células dendríticas, que capturaram o patógeno, são levados até o linfonodo mais próximo pela linfa aferente. (ii) Nos tecidos linfóides associados ao intestino (GALT) como as placa de Peyer. Os patógenos entram nos GALT por meio de células especializadas (células M) do epitélio do intestino. (iii) No baço. Os patógenos circulantes no sangue entram no baço diretamente pelos vasos sanguíneos que ali chegam.
- C. As células T virgens são levadas a todos os órgãos linfóides secundários a partir do sangue. Elas também podem passar de um linfonodo para outro através dos linfáticos.
- D. Após a ativação pelo antígeno, somente as células T CD8 e as células  $T_H1$  saem dos tecidos linfóides (pela linfa eferente que, eventualmente as leva para o sangue) a procura de tecidos infectados. As células  $T_H2$  ativadas pelo antígeno permanecem nos tecidos linfóides onde auxiliam as células B específicas para o antígeno.

**8-2** Primeiro, o antígeno deve ser transportado para um tecido linfóide secundário próximo, processado e apresentado por células apresentadoras de antígenos as células T citotóxicas virgens ou células T auxiliares para ativá-las. A seguir, o número de células T específicas para um determinado patógeno será somente cerca de 1 a cada 10.000 a 1 a cada 100.000 ( $10^{-4}$  a  $10^{-5}$ ) entre todas as células do repertório de células T, portanto, pode levar algum tempo antes que as células T relevantes circulantes pelos tecidos linfóides secundários atinjam os tecidos contendo o antígeno que irá ativá-las. Finalmente, leva vários dias para que uma célula T ativada prolifere e diferencie em um grande clone de células T efetoras completamente funcionais.

## 8-3

- A. As células T (e células B) expressam a selectina-L, que se liga a carboidratos sulfatados das adressinas vasculares semelhantes a mucina nas HEVs. Três tipos de adressinas vasculares semelhantes à mucina estão envolvidas: GlyCAM-1 e CD34 expressas nas HEVs dos linfonodos e a MAdCAM-1, expressa no endotélio das mucosas.
- B. As quimiocinas produzidas pelo endotélio e ligadas a matriz extracelular induzem as células T a expressar a LFA-1, uma integrina. A LFA-1 se liga com alta afinidade a uma molécula de adesão intercelular, a ICAM-1, expressa no endotélio. Finalmente a célula T se espreme entre as junções do endotélio, um processo chamado de diapedese e então entra no linfonodo.

## 8-4 b

## 8-5

- A. A expressão do B7, uma molécula coestimuladora, distingue as células apresentadoras de antígenos profissionais das outras células.
- B. Quando o B7 se liga ao CD28, o receptor de B7 que é expresso mais cedo nas células T, um sinal de ativação é emitido e as células T sofrem expansão clonal e diferenciação. Esta interação requer que o receptor

de célula T e o correceptor CD4 estejam ligados especificamente a um complexo peptídeo:MHC de classe II. Um segundo receptor de B7, o CTLA-4 se liga com uma afinidade 20 vezes maior do que o CD28. Um sinal inibidor é emitido para a célula T quando o B7, em uma célula apresentadora de antígeno profissional, se liga ao CTLA-4. Este mecanismo atua regulando a proliferação das células T e suprimindo a ativação das células T após uma resposta imune.

- C. Se elas ligarem o antígeno na ausência de expressão do B7 e, portanto, de coestimulação, as células T irão se tornar irreversivelmente irresponsivas (anérgicas) ao invés de ativadas. Este é o mecanismo pelo qual ocorre a tolerância de células T.

8-6 a

8-7

- A. Células T citotóxicas, células  $T_H1$  e células  $T_H2$ .  
 B. As células T citotóxicas reconhecem o antígeno na superfície de uma célula que esta apresentando o antígeno ligado às moléculas do MHC de classe I. As células T citotóxicas respondem matando essas células-alvo ativando a via da apoptose. As células  $T_H1$  reconhecem o antígeno ligado a moléculas do MHC de classe II na superfície de uma célula apresentadora de antígeno como um macrófago. A célula  $T_H1$  responde ativando o macrófago para destruir as bactérias intravesiculares e aumentar a fagocitose de bactérias extracelulares e sua captura. As células  $T_H2$  reconhecem o antígeno ligado às moléculas do MHC de classe II na superfície das células B. As células  $T_H2$  respondem secretando citocinas que irão ativar as células N para se diferenciarem em células plasmáticas secretoras de anticorpos.  
 C. Os antígenos das células T citotóxicas são derivados de proteínas de patógenos (tais como os vírus) que replicam no citoplasma da célula-alvo. Os antígenos típicos das células TH1 são proteínas de bactérias (tais como *Mycobacterium tuberculosis*) que vivem nas vesículas dos macrófagos. Os antígenos típicos das células  $T_H2$  são derivados de componentes proteicos de patógenos circulantes no sangue ou fluidos dos tecidos (tais como as toxinas bacterianas como a toxina diftérica produzida pela *Corynebacterium diphtheriae* ou proteínas de partículas virais circulantes).

8-8

- A. As células T focalizam sua maquinaria de morte para as células-alvo por meio de um processo chamado de polarização. O citoesqueleto e as vesículas citoplasmáticas contendo os grânulos líticos são orientados em direção à célula-alvo onde os complexos peptídeo:MHC de classe I estão ligados aos receptores de células T. Nas células T, os centros organizadores de microtúbulos, o aparelho de Golgi e os grânulos líticos, que contêm as citotoxinas, se alinham em direção às células-alvo. Os grânulos líticos então se fundem com a membrana celular, liberando seu conteúdo no pequeno espaço entre

a célula T e a célula-alvo, resultando na deposição de citotoxinas na superfície das células-alvo. As células T citotóxicas não são mortas nesse processo e continuarão produzindo citotoxinas para liberação em outras células-alvo, matando, dessa maneira, inúmeras células-alvo em sucessão em uma determinada área.

- B. As citotoxinas incluem as perforinas, granzimas e granulolisinas, moléculas que induzem apoptose (morte celular programada) na célula-alvo.

8-9 c, d, e

8-10

- (i) As subunidades  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  do CD3 se associam com o receptor de célula T ligado ao antígeno, transmitindo o sinal da interação peptídeo:MHC:receptor de célula T na superfície celular para o interior da célula por meio dos motivos de ativação baseados em imunorreceptores de tirosina (ITAMs), apresentados em suas caudas citoplasmáticas, que são fosforilados por proteínas tirosinas quinases associadas, como as Fyn. Quando ativado, o receptor de antígeno, por sua vez, ativa mais moléculas da via de sinalização. (ii) O Lck se associa com as caudas citoplasmáticas dos correceptores CD4 e CD8, que quando participam na ligação dos complexos peptídeo:MHC, o Lck é ativado e fosforila a ZAP-70, uma proteína tirosina quinase citoplasmática. (iii) O CD45 é uma proteína fosfatase de superfície celular que auxilia a ativar a Lck e outras quinases removendo o grupo fosfato inibidor de suas caudas. (iv) Quando a ZAP-70 é fosforilada, ela se liga às ITAMs fosforiladas (v) da cadeia, que iniciam a cascata de transdução de sinal ativando a fosfolipase C- $(PLC-\gamma)$  e os fatores de troca de guanina. (vi) O  $IP_3$  que é produzido pela ação da PLC- $\gamma$  nos fosfolípidos inositol de membrana, causa um aumento do cálcio<sup>2+</sup> intracelular que leva a ativação da proteína calcineurina. (vii) A calcineurina ativa o fator de transcrição NFAT removendo o grupo fosfato inibidor. A NFAT ativada entra no núcleo e juntamente com o fator de transcrição NF $\kappa$ B e o AP-1 irão iniciar a transcrição dos genes que levam a proliferação e diferenciação das células T.

8-11 c

8-12

- A. Um granuloma contém em seu centro, macrófagos e células multinucleadas gigantes criadas pela fusão dos macrófagos infectados por bactérias que estão replicando intracelularmente. As células epitelioides circundam o centro, que consiste em macrófagos não fusionados. As células epitelioides são circundadas por células T CD4 ativadas.  
 B. Infecções crônicas resistentes aos mecanismos de morte dos macrófagos podem levar a formação de granulomas, por exemplo, causados pelo *Mycobacterium tuberculosis* crescendo dentro das vesículas intracelulares.

- C. O granuloma, circundado por células T CD4, bloqueia o suprimento sanguíneo da infecção e as células do centro do granuloma irão morrer por falta de oxigênio e pelos produtos tóxicos dos macrófagos. Na tuberculose, o tecido morto é referido como necrose caseosa porque possui uma consistência semelhante ao queijo. Se a infecção não for localizada desta maneira, ela pode disseminar sistemicamente para outras localizações anatômicas.

**8-13** Na resposta imune, a ligação da IL-2 ao receptor de IL-2 de alta afinidade composto pelas cadeias  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  coordena a proliferação e diferenciação das células T que ocorre após o encontro com o antígeno específico. A célula T ativada irá dividir duas a três vezes diariamente, por cerca de uma semana, produzindo um clone de milhares de células T efectoras antígeno-específicas idênticas. A cadeia  $\alpha$  é necessária para formar um complexo com as cadeias  $\gamma$  e  $\beta$  preexistentes para formar o receptor de alta afinidade. O receptor formado pelas cadeias  $\gamma$  e  $\beta$  sozinho possui baixa afinidade pela IL-2. Na ausência de IL-2 e de seu receptor de alta afinidade, as células T não estarão completamente ativadas, não irão diferenciar e não sofrerão expansão clonal. Portanto, impedindo a produção da IL-2 e de seu receptor, a ciclosporina impede a expansão clonal das células T específicas para o antígeno estranho do enxerto e sua diferenciação em células efectoras, suprimindo a resposta imune contra o enxerto.

#### 8-14

- A. Muitas bactérias são revestidas por cápsulas de polissacarídeos. Em alguns casos, os anticorpos contra os polissacarídeos capsulares fornecem imunidade protetora contra o patógeno. Os anticorpos produzidos contra os antígenos polissacarídicos são geralmente restritos ao isotipo IgM, porque o auxílio necessário para a troca de isotipo para IgG é fornecido pelas células T, que reconhecem somente os antígenos peptídicos. O homem adulto produz respostas imunes eficazes contra os polissacarídeos isoladamente e, portanto, podem ser protegidos por vacinas de subunidades constituídas de polissacarídeos capsulares de bactérias encapsuladas. Suas respostas de anticorpos são específicas para o polissacarídeo, independente de células T e envolvem anticorpos de isotipo IgM. Já as crianças não podem produzir respostas imunes eficazes contra os polissacarídeos isoladamente e, portanto, não podem ser imunizadas com tais vacinas.

Entretanto, se o polissacarídeo estiver conjugado a uma proteína, um peptídeo derivado de parte de uma proteína ele poderá ativar células T<sub>H</sub>2 específicas. As células B, específicas para os polissacarídeos, irão se ligar e internalizar o antígeno inteiro por meio de seu receptor de antígeno, processá-lo e então apresentar os peptídeos da proteína em sua superfície. As células T específicas para esses peptídeos irão interagir com as células B, liberando as citocinas necessárias (tais como a IL-4) e o sinal CD40-ligante CD40 necessário para a troca de isotipo. A célula B então irá produzir anticorpos IgG antipolissacarídicos. Este tipo de vacina pode ser

utilizada para imunizar crianças e para induzir antígenos protetores antipolissacarídeos.

- C. Uma vacina deste tipo foi produzida contra o *Haemophilus influenzae* B (HiBC), que pode causar meningite e pneumonia. A vacina conjugada é composta de um polissacarídeo capsular de *H. influenzae* conjugada ao toxoide diftérico ou tetânico (uma proteína). A resposta de anticorpos é específica ao polissacarídeo, dependente de células T e envolve a IgG que protege as crianças da meningite causada por esse micro-organismo.

**8-15 Racional:** A resposta correta é c. Este é um caso de síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS). A esplenomegalia e hiperplasia dos folículos linfoides sugerem um defeito na regulação da divisão celular ou sobrevivência das células linfoides. Os baixos níveis de plaquetas de Angelina pode ser resultado de um ataque imune. As interações entre o Fas e o ligante Fas é um importante mecanismo para eliminar os linfócitos quando uma infecção for eliminada e durante o desenvolvimento dos linfócitos. Na ausência da função do Fas, o número de linfócitos não pode ser mais regulado e a remoção das células autoimunes é ineficaz. Os tecidos linfoides secundários, como o baço e os linfonodos, permanecem aumentados mesmo na ausência de infecção e as respostas autoimunes são comuns, duas condições que são observadas aqui. A ALPS afeta indivíduos heterozigotos ou homozigotos para as mutações no Fas, como o Fas atua como homotrímero, que não vai sinalizar se uma ou mais de suas subunidades for mutante.

**8-16 Racional:** A resposta correta é b. A lepra, causada pela *Mycobacterium leprae*, pode ter duas formas. A lepra lepromatosa é caracterizada por um desvio para as células T<sub>H</sub>2, que produz as citocinas IL-4, IL-5 e IL-10. Já a lepra tuberculóide é associada com um desvio para as células T<sub>H</sub>1, que produzem, caracteristicamente, a IL-2, o IFN- $\gamma$  e a linfo toxina (LT). A localização das lesões nas extremidades de Vijay também é consistente com uma infecção com *M. leprae* ao invés de *M. tuberculosis* (que causa a tuberculose), porque a *M. leprae* cresce melhor em temperatura de 30°C ao passo que a *M. tuberculosis* cresce melhor a 37°C e causa, principalmente, doença pulmonar. Provavelmente Vijay contraiu *M. leprae* no sul da Índia onde a lepra é endêmica antes de emigrar para os Estados Unidos.

## Capítulo 9

**9-1** O correceptor de célula B, constituído pelo CD21 (receptor 2 do complemento), CD19 e CD81 (TAPA-1) coopera com o receptor de células B na ativação das células B e aumenta entre 1.000 a 10.000 a sensibilidade das células B ao antígeno. Isto se torna importante quando as concentrações do antígeno estão baixas. O CD21 se liga aos componentes do complemento que foram depositados na superfície dos patógenos, por exemplo, o C3d. O CD19 fornece uma longa cauda citoplasmática envolvida na sinalização. Quando o correceptor e o receptor de célula B e correceptor estão ligados pelo antígeno e o C3d, respectivamente, o Lyn e a cauda citoplasmática do CD19 se aproximam. O Lyn é uma proteína tirosina quinase ligada ao motivo de ativação baseado em imunorreceptor de tirosina (ITAMs) da

Ig $\alpha$  que fosforila o CD19 quando está próximo. A cauda do CD19 fosforilada iniciará a ativação dos sinais que complementam aqueles produzidos pelo complexo do receptor de célula B.

Dependendo das características do antígeno um sinal adicional fornecido pelas células T<sub>H</sub>2 CD4 pode ser necessário para a ativação da célula B. As células T<sub>H</sub>2 expressam o ligante CD40 na sua superfície que liga o CD40 das células B e emitem um sinal estimulador. Elas também secretam as citocinas IL-4, IL-5 e IL-6. Quando se ligam a receptores específicos, elas auxiliam as células B estimuladas a proliferar e diferenciar em células plasmáticas.

### 9-2

- Os antígenos timo-dependentes só podem induzir a produção de anticorpos pelas células B quando o auxílio das células T estiver disponível. Elas induzem memória imunológica, bem como maturação da afinidade após a hipermutação somática. Os antígenos timo-independentes (TI) são capazes de induzir anticorpos na ausência do auxílio de células T mesmo em pacientes portadores da síndrome DiGeorge os quais não possuem timo. Devido à ausência das citocinas de células T na resposta aos antígenos TI, estes antígenos não induzem troca de isotipo ou hipermutação somática adequadamente e, portanto, a resposta de anticorpo TI não sofre maturação da afinidade. A memória imunológica também não é produzida.
- Exemplos de antígenos TI-1 são os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos das paredes celulares de bactérias gram-negativas e DNA bacteriano. Os antígenos TI-1 não somente comprometem o receptor de célula B e o correceptor, mas também se ligam a outros receptores ativadores de superfície celular, como os receptores semelhantes ao Toll e, portanto, fornecem os sinais de ativação adicionais que levam as células B a proliferar e diferenciar em células plasmáticas. Na ausência das citocinas das células T necessárias para a troca de isotipo, somente os anticorpos IgM são produzidos.
- Os antígenos TI-2 são proteínas altamente repetitivas ou epítopos de carboidratos das superfícies dos patógenos. Um exemplo é o polissacarídeo da cápsula do *Streptococcus pneumoniae*. As células B que respondem ao antígeno TI-2 são geralmente as células B-1 e tanto anticorpos IgM quanto IgG podem ser produzidos, contudo, a IgM é predominantemente produzida. Os antígenos TI-2 ignoram a necessidade do auxílio das células T, pois o número de receptores de células B ocupados por estes antígenos é muito alto e a ligação cruzada é eficiente gerando, desse modo, fortes sinais do receptor de célula B.
- Uma célula B pode ligar um componente da superfície celular bacteriana (antígeno A) que é um receptor de célula B outro componente (como LPS) com um receptor semelhante ao Toll. Juntos, esses sinais ativam as células B a diferenciar em células plasmáticas produzindo anticorpos contra o antígeno A. Contudo, se o antígeno A é administrado na forma purificada, o sinal do receptor semelhante ao Toll será necessário para a produção de anticorpo anti-A.

### 9-3

- Falsa. A célula plasmática é uma célula B terminantemente diferenciada que não divide e não pode mudar sua especificidade de anticorpo. A hipermutação somática e a seleção de células B com receptores de imunoglobulinas de maior afinidade ocorre nas células B ativadas antes de se diferenciarem em células plasmáticas.
- Verdadeira.
- Verdadeira.
- Falsa. Os antígenos polissacarídeos TI-2 ativam apenas células B maduras. Geralmente estas células B são células B-1, que não adquirem função completa até que a criança tenha próximo a 5 anos. Os antígenos TI-2, portanto, não estimulam eficientemente respostas de anticorpos em lactentes. Lembre-se do Capítulo 8, de que as vacinas administradas nas crianças para prevenir a meningite causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b são vacinas conjugadas compostas de polissacarídeos ligados ao toxoide diftérico ou tetânico. O componente toxoide estimula células T que então fornecem o auxílio necessário para ativar as respostas de antígenos dependentes de células T contra polissacarídeos nas células B de lactentes e crianças.

**9-4** O ligante CD40 nas células T ligam-se ao CD40 nas células B, sinalizando as células B para ativar o NFB. O NF $\kappa$ B é um fator de transcrição que regula positivamente a expressão da ICAM-1, uma molécula de adesão, na superfície das células B. A ICAM-1 prolonga a interação entre a célula B e a célula T aprisionando a célula B na zona de células T e causando a formação de um foco primário de células B em proliferação (linfoblastos B).

**9-5** b, c

### 9-6

- A principal função efetora da IgM é a ativação do complemento, ela pode também neutralizar patógenos e toxinas.
- (i) A IgM é o primeiro anticorpo produzido pelas células plasmáticas durante uma resposta do anticorpo primária e é secretada como um pentâmero que circula no sangue. Devido ao grande tamanho da IgM pentamérica ela não penetra eficientemente nos tecidos infectados e é mais eficaz contra patógenos sanguíneos. (ii) Na via clássica de ativação do complemento pelo menos duas regiões Fc são necessárias para ligar o C1, o primeiro componente na via. Uma única molécula de IgM pentamérica pode assim iniciar a ativação do complemento. Já dois anticorpos de IgG muito próximos um ao outro são necessários para ligar o C1. (iii) As células fagocíticas possuem os receptores do complemento e os receptores Fc para IgG (Fc $\gamma$ R) e IgA (Fc $\alpha$ R), mas não possuem receptores Fc para IgM. Desta forma, os complexos imunes de IgM e os antígenos isoladamente não podem ser capturados pelos macrófagos por meio de endocitose mediada pelo receptor Fc. Um complexo IgM:antígeno:C3b pode ser fagocitado por um macrófago após se ligar aos receptores do com-

plemento, mas isto não é tão eficiente como o que ocorre quando há a cooperação dos dois receptores do complemento e dos receptores Fc na indução da fagocitose.

## 9-7

- A. A IgA dimérica é produzida no tecido linfóide associado a mucosa (MALT) e é transportada através da barreira do epitélio da mucosa. Inicialmente a IgA dimérica se liga ao receptor poli-Ig na superfície basolateral de uma célula epitelial seguida da captura por endocitose mediada por receptor para uma vesícula endocítica. Quando atinge a superfície oposta da célula, a superfície apical, as vesículas se fundem com a membrana. Ali o receptor poli-Ig é clivado proteoliticamente entre o ancoramento de membrana e a região de ligação da IgA, liberando a IgA na camada mucosa da superfície do epitélio. A IgA dimérica permanece ligada a uma pequena porção do receptor poli-Ig denominado de componente secretor que mantém a IgA na superfície epitelial por meio de interações com moléculas no muco. O restante do receptor poli-Ig é degradado e não serve para propósito algum.
- B. A IgA dimérica é liberada no lúmen dos tratos gastrintestinal, urogenital e respiratório, na superfície dos olhos, no nariz e garganta e no leite materno (que é a via pela qual o recém-nascido recebe IgA materna protetora).

## 9-8

- A. Os anticorpos IgG se ligam ao FcRn na membrana das células endoteliais nas paredes dos capilares sanguíneos e é transportada por transcitose mediada por receptor do sangue para os espaços extracelulares dos tecidos. A IgG se liga a duas moléculas FcRn na porção apical do endotélio no lúmen do capilar seguido por endocitose mediada por receptor para uma vesícula endocítica. Quando atinge a superfície basal da célula endotelial, a vesícula se funde com a membrana, e a IgG é liberada para o espaço extracelular.
- B. A IgG é transportada para os tecidos infectados e é também transportada através da placenta para a circulação fetal durante a gravidez.

## 9-9

- A. Similaridades: (1) a ativação dos mastócitos e das células NK ocorre apenas quando seus receptores Fc estão ligados a complexos antígeno:anticorpos. (2) quando a ligação cruzada ocorre os mastócitos e as células NK liberam conteúdo dos grânulos por meio de exocitose, que envolve a fusão das vesículas contendo proteínas pré-formadas com a membrana celular.
- B. Diferenças: (1) os mastócitos ligam IgE ao passo que as células NK ligam IgG. (2) A exocitose dos grânulos dos mastócitos ocorre aleatoriamente ao redor da membrana celular. A exocitose dos grânulos das células NK é altamente polarizada focalizando somente na célula-alvo para minimizar o dano às células vizinhas. (3) A IgE se liga ao FcεRn com alta

afinidade na ausência de antígeno, os mastócitos se tornam ativados quando o antígeno se torna disponível e se liga a IgE ligada ao receptor. As células NK ligam a IgG com baixa afinidade e ligam IgG de maneira eficaz somente quando ela já está ligada a um antígeno multivalente. (4) Os mastócitos ativados liberam mediadores inflamatórios (histamina e serotonina) que afetam outras células, por exemplo, o endotélio, causando o aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. As células NK ativadas liberam compostos indutores de apoptose (perforina e granzima/fragmentina) que matam diretamente as células-alvo. (5) A citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC) realizada pelas células NK podem ser induzidas em recém-nascidos pela IgG materna adquirida pela placenta. A IgE não pode ser transferida através da placenta e assim recém-nascidos não podem ativar mastócitos via IgE materna.

9-10 Os linfoblastos B que ligaram o antígeno-específico e encontraram suas células T cognatas, nas áreas de células T de um linfonodo, são ativadas e começam a proliferar formando um foco primário. As células B migram do foco primário para os folículos primários que são, principalmente, áreas de células B onde se tornam centroblastos, células grandes, metabolicamente ativas e em divisão. Com o acúmulo e proliferação dos centroblastos, o folículo primário aumenta e muda morfológicamente para um centro germinativo. Os centroblastos sofrem hipermutação somática enquanto se dividem no centro germinativo, produzindo centrócitos com imunoglobulina de superfície mutada. Somente as células com imunoglobulinas de superfície mutada que podem capturar o antígeno eficientemente por meio de endocitose mediada por receptor e apresentá-lo às células T auxiliares ( $T_H2$ ) serão selecionadas para se diferenciar em células plasmáticas ou células de memória. O antígeno será encontrado na superfície das células dendríticas foliculares como um complexo imune. Se as células B não encontrarem seu antígeno específico elas sofrerão apoptose e serão ingeridas e eliminadas pelos macrófagos de corpo corado. Este processo leva cerca de 7 dias após o início da infecção e o aumento do número de células, devido a proliferação dos linfócitos, causa o inchaço dos linfonodos.

## 9-11

- A. A transferência passiva da imunidade se refere ao processo de transferência de imunidade pré-formada de um indivíduo imune para outro não imune. Isto pode ser obtido pela transferência do soro total (antissoro), anticorpo purificado, anticorpo monoclonal ou linfócitos efetores intactos ou de memória (transferência adotiva).
- B. (i) Os anticorpos IgG transportados pela placenta proporcionam proteção passiva na corrente sanguínea e nos espaços extracelulares dos tecidos até que o bebê comece a produzir seus próprios anticorpos. Após este período os níveis de IgG maternos diminuem. A IgG é o isotipo que é transportado mais eficientemente. (ii) IgA é transportado para o trato gastrintestinal do lactente no leite materno e protege

o epitélio gastrintestinal da colonização e da invasão pelos micro-organismos ingeridos.

- C. É possível transferir, passivamente para o feto, anticorpos autorreativos pela placenta se o isotipo for IgG. Qualquer reação irá persistir somente enquanto os anticorpos estiverem presentes. Anticorpos maternos podem ser removidos por plasmaferese, um procedimento que envolve a substituição do plasma sanguíneo e conseqüentemente a remoção das imunoglobulinas maternas ou, eventualmente, elas serão degradadas pelas proteases séricas.

**9-12** Durante a transcitose o receptor poli-Ig é clivado pela protease deixando um pequeno pedaço do receptor original, denominado de componente secretor, que continua ligado a cadeia J por ligações dissulfeto. Uma vez que a IgA dimérica é liberada na face apical as porções de carboidratos do componente secretor ancoram o anticorpo às mucinas do muco, permitindo que os anticorpos se liguem, subseqüentemente, aos micro-organismos no muco e inibam a capacidade deles de se ligar e invadir a mucosa do epitélio intestinal. Assim, o micróbio é expelido do organismo por meio das secreções da mucosa nas fezes.

**9-13** Quando a IgE se liga ao antígeno, causando a ligação cruzada do FcεRI nos mastócitos de tecidos conjuntivos e tecidos de mucosa, os mastócitos rapidamente liberam químicos que ativam a contração do músculo liso. A atividade muscular causa vômito e diarreia no trato gastrintestinal e espirro e tosse no trato respiratório ajudando a expelir o patógeno ou o material tóxico.

**9-14** Os recém-nascidos possuem imunidade passiva aos patógenos de seu ambiente através de IgG e IgA dimérica. IgG é transferida pela placenta e IgA dimérica é adquirida através do leite materno. Se uma infecção endêmica ocorre no recém-nascido os anticorpos IgG da corrente sanguínea do bebê podem não ter a especificidade apropriada para os antígenos estranhos, pois a mãe pode não ter encontrado estes antígenos previamente na sua terra natal e, portanto, o recém-nascido não os adquiriu passivamente durante a gestação. Além disso, sem a IgG materna, os lactentes estão particularmente suscetíveis às infecções durante os primeiros seis meses de vida, quando seu sistema imune é incapaz de produzir níveis significantes de IgG. Além disso, infecções que ultrapassam as superfícies das mucosas podem estar mais propensas a desenvolver durante este período porque as IgAs diméricas contra tal patógeno pode não ter sido formada no leite materno até mais ou menos uma semana após a mãe ter sido exposta ao mesmo patógeno.

**9-15**

- A. Um módulo composto de uma cadeia pesada e uma cadeia leve de uma molécula de IgG4 pode trocar com um módulo similar de uma molécula IgG4 diferente criando um anticorpo que possui dois sítios de ligação de antígenos diferentes e assim duas especificidades antigênicas (biespecificidade).
- B. Este anticorpo é monovalente para sua especificidade antigênica e então as funções que requerem dois sítios de ligação antigênica idênticos, por exemplo, a ativação do complemento e a conseqüente promo-

ção da inflamação ficam comprometidos. Embora a IgG4 seja capaz de neutralizar patógenos até certo ponto, sua função também parece ser de interferir com determinadas respostas imunes, como as reações alérgicas mediadas por IgE e ajudam a reduzir sua severidade.

**9-16 Racional:** A resposta é c. Este é um caso de lúpus eritematoso sistêmico (LES). As erupções vasculares na face e a dor nas articulações dos dedos e costelas sugerem que Amanda desenvolveu uma condição inflamatória sistêmica. A redução dos níveis de C3 são consistentes com o aumento da fixação do complemento pela via clássica mediada pelos anticorpos antinucleares típicos do LES. Níveis elevados de proteína na urina são sugestivos de glomerulonefrite, outra complicação comum do LES. Quando os complexos imunes de anticorpo, complemento e antígeno são depositados nas articulações sinoviais, na parede dos vasos sanguíneos e nos glomérulos renais ao invés de serem eliminados da circulação, ocorre inflamação.

## Capítulo 10

**10-1**

- A. Os tecidos linfoides secundários de mucosa possuem a mesma microanatomia geral e organização dos tecidos linfoides secundários encontrados em outras localizações anatômicas, com compartimentalização distinta das zonas de células B e de células T. Os tecidos linfoides secundários sistêmicos e de mucosas atuam nos locais onde os linfócitos virgens são ativados pelo antígeno e as respostas imunes adaptativas são iniciadas.
- B. No sistema imune sistêmico, as respostas imunes adaptativas são ativadas nos órgãos linfoides secundários que são distintos e frequentemente estão distantes do local de infecção. Já no sistema imune de mucosa, a resposta imune adaptativa é iniciada nos tecidos linfoides secundários nos locais de infecção.

**10-2** As tonsilas e as adenoides estão localizadas na cavidade oral e são compostas de um extenso tecido linfóide secundário formando o anel de Waldeyer. Eles são responsáveis pela produção de IgA secretora específica para o material infeccioso que penetra no aparelho digestório e nas vias aéreas. A vacina oral contra a poliomielite induz uma imunidade protetora por meio da produção de IgA secretora, incluindo os tecidos linfoides secundários do anel de Waldeyer.

**10-3**

- (i) A captura dependente de células M baseia-se na transcitose dos micro-organismos através do epitélio intestinal para bolsas contendo células dendríticas. As células dendríticas então processam e apresentam o antígeno para os linfócitos T na área de células T das placas de Peyer ou dos linfonodos mesentéricos.
- (ii) A captura independente de células M ocorre na lâmina própria, como resultado dos processos de extensão das células dendríticas entre as junções intracelulares dos enterócitos. Os antígenos são capturados por esses prolongamentos e processados, e então as células dendríticas apresentam o antígeno

para as células T nos tecidos linfoides associados ao intestino ou nos linfonodos mesentéricos.

#### 10-4

- A. Os macrófagos intestinais são capazes de fagocitar e matar os patógenos bacterianos.
- B. Eles não diferem, entretanto, estimulam respostas inflamatórias porque não possuem os TLRs e os receptores de sinalização necessários para as vias de ativação que leva a produção de citocinas inflamatórias.

**10-5** As quimiocinas CCL21 e CCL19 sintetizadas nas placas de Peyer ligam-se ao CCR7 nas células T virgens e as recrutam para os tecidos linfoides através das vênulas endoteliais altas. As células T portadoras dos receptores antígeno-específicos adequados são estimuladas pelas células dendríticas e sofrem proliferação e diferenciação nas placas de Peyer. Então, as células T ativadas deixam as placas de Peyer e entram nos linfonodos passando pelos linfonodos mesentéricos antes de chegar, pela linfa, ao ducto torácico e, então, entrar na corrente sanguínea. Da corrente sanguínea, as células T ativadas alojam-se no mesmo tipo de mucosa de onde foram ativadas, um processo de alojamento mediado pela expressão das integrinas e dos receptores de quimiocinas adequados. Elas cruzam o endotélio vascular para a lâmina própria (algumas subsequentemente entram no epitélio), onde secretam citocinas e medeiam a morte.

#### 10-6

- (i) Lâmina própria; transcite para a camada da mucosa.
- (ii) Compartimento endossômico; neutralização e endocitose do antígeno.
- (iii) Camada da mucosa; neutralização do antígeno nas superfícies da mucosa.
- (iv) Superfície das células M; transporte para os tecidos linfoides secundários.

**10-7** Nas mulheres que estão amamentando, as células B ativadas no intestino ou em outros tecidos das mucosas podem se alojar nas glândulas mamárias e secretar seus anticorpos IgA diméricos no leite. Isso é devido a uma propriedade geral do sistema imune de mucosa onde os linfócitos ativados em um tecido da mucosa podem recircular para outro, bem como para o tecido no qual foi ativado. Isto ocorre porque os linfócitos ativados nos tecidos de mucosa possuem integrinas que se ligam às adressinas vasculares MAdCAM-1, que é expressa na parede dos vasos sanguíneos dos diferentes tipos de tecidos das mucosas.

**10-8** Indivíduos com deficiência seletiva de IgA possuem um mecanismo compensatório para o combate as infecções das superfícies das mucosas, particularmente pela produção de níveis elevados de IgM, que pode ser secretada como um pentâmero através do epitélio da mucosa.

#### 10-9

- (i) A IL-13 secretada pelas células  $T_H2$  intensifica a renovação das células epiteliais, esfoliando as células epiteliais parasitadas. A IL-13 também estimula a produção de muco pelas células caliciformes que então interfere com a aderência dos helmintos às superfícies das mucosas (veja Figura 10.16).

- (ii) A IL-5 secretada pelas células  $T_H2$  atrai e ativa os eosinófilos fazendo com que eles secretem a proteína básica principal, que é citotóxica para os helmintos. Os eosinófilos atacam os parasitos diretamente quando seus receptores Fc são ligados de maneira cruzada pelos parasitos que foram revestidos por anticorpos, principalmente IgE. Nesta situação os eosinófilos derramam o conteúdo de seus grânulos tóxicos diretamente sobre a superfície dos parasitos.
- (iii) A IL-4 produzida pelas células  $T_H2$ , quando interagem com suas células B alvo, preferencialmente estimulam a troca para a produção de imunoglobulina do isotipo IgE. Os anticorpos IgE antiparasitos subsequentemente produzidos se ligam aos seus receptores Fc $\epsilon$  de alta afinidade nos mastócitos. A ligação cruzada da IgE ligada pelos antígenos do parasito ativam os mastócitos para liberarem seus mediadores químicos que auxiliam a eliminar os parasitos. Estes mediadores incluem a histamina, que causa a contração do músculo liso, o TNF- $\alpha$ , que ativa o epitélio permitindo o recrutamento de leucócitos efetores adicionais e a metaloproteinase de matriz, que auxilia no remodelamento da mucosa.
- (iv) A IL-3 e a IL-9, secretadas pelas células  $T_H2$ , atraem os mastócitos para os locais de infecção dos parasitos.

#### 10-10

- A. Na resposta imune secundária, há 10 a 100 vezes mais células B de memória, específicas para o antígeno participando na resposta imune. Essas células B que sofreram troca de isotipo e hipermutação somática e, portanto, possuem receptores de células B de maior afinidade podem responder a níveis mais baixos de antígenos. As células B de memória ativadas também se diferenciam em células plasmáticas mais rapidamente do que as células B virgens, produzindo anticorpos em até 4 dias após o encontro com o antígeno. As células B de memória também realizam interações cognatas mais fortes do que as células T auxiliares como resultado dos altos níveis de moléculas do MHC de classe II e de moléculas coestimuladoras B7 na superfície das células B de memória.
- B. As células T de memória possuem um padrão de recirculação diferente das células T virgens. Elas podem entrar nos tecidos periféricos sem a necessidade de ativação prévia nos órgãos linfoides secundários e, portanto, podem ser ativadas diretamente nos locais de infecção nos tecidos periféricos. Além disso, as células T de memória não necessitam de coestimulação por meio da interação CD28-B7 para se diferenciarem em células T efetoras e também não precisam esperar pela ativação da célula apresentadora de antígeno e produção de moléculas coestimuladoras antes de tornarem-se reativadas.

#### 10-11

- A. As células B virgens possuem o receptor FcRIIB1. Complexos compostos de antígenos e IgG produzidos na resposta primária, ou por células de memória reativadas, ligam de maneira cruzada o Fc $\gamma$ RIIB1 e o receptor de célula B que suprime a ativação das

células B virgens. Em contraste, as células B de memória não possuem esse receptor e, portanto, não são inibidas dessa maneira.

- B. A supressão das células B virgens significa que somente as células B de memória reativadas (que já sofreram troca de isotipo e hipermutação somática) produzem anticorpos. Portanto, todos os anticorpos produzidos são de alta afinidade e são principalmente de isotipo IgG, IgA ou IgE. A supressão das células B virgens elimina a repetição dos eventos que ocorreram durante a resposta imune primária, que, caso não fossem inibidos, levariam a produção de anticorpos IgM de baixa afinidade ao invés de alta afinidade, anticorpos de isotipos trocados que são mais eficazes na remoção dos patógenos.

**10-12** O vírus do sarampo é um patógeno relativamente invariável que possui pouca, ou quase nenhuma, mudança antigênica. Os anticorpos produzidos pelas células B de memória serão tão eficazes em uma resposta de memória comparada com os produzidos em um desafio primário. De fato, os anticorpos produzidos na resposta imune secundária pelas células B de memória serão mais eficazes devido a troca de isotipo e a hipermutação somática. Já o vírus da gripe é altamente mutável e como resultados, surgem novas cepas cada ano, portanto novos epítomos que não estimularam previamente a resposta primária. A resposta de memória e a supressão das células B virgens restringem a produção de anticorpos somente para aqueles epítomos compartilhados por uma cepa infectante com a cepa original. Com o tempo, o vírus irá expressar somente um número limitado de epítomos que são capazes de ativar as células B de memória, e os novos epítomos não terão a capacidade de estimular as células B virgens.

**10-13**

- A. A memória imunológica de curta duração, em um indivíduo, atua logo após a eliminação da infecção pela resposta imune adaptativa enquanto que o patógeno ainda está presente na comunidade. Se o indivíduo for reexposto e reinfectado, os anticorpos produzidos na primeira infecção podem se ligar imediatamente ao patógeno, bloqueando sua ação por neutralização e mediando sua remoção e destruição pela fixação do complemento e fagocitose. Além disso, qualquer célula T efetora ou célula B ativada remanescente pode responder imediatamente à presença do antígeno. Essas atividades asseguram que a infecção não se estabeleça e também produza um novo suprimento de anticorpos e células efectoras.
- B. A memória imunológica de longa duração é mediada pelos linfócitos de memória de vida longa que são produzidos durante a resposta imune primária. Estas são células que podem ser estimuladas rapidamente pela reexposição ao mesmo antígeno para produzir uma resposta imune forte e eficaz que rapidamente elimina o patógeno.

**10-14**

- A. A atividade de morte das células NK. Como as células T citotóxicas, as células NK podem matar outras células por meio da liberação de moléculas que

induzem a apoptose. Quando um receptor ativador, em uma célula NK, reconhece seu ligante na superfície de uma célula-alvo, ele tende a ativar a função de morte da célula NK. Porém, quando um receptor inibidor reconhece seu ligante na célula-alvo, ele tende a inibir a atividade de morte das células NK, mesmo se os receptores ativadores também estiverem comprometidos. A morte das células-alvo pelas células NK irá depender do balanço entre os sinais ativadores e inibidores. Os ligantes conhecidos para os receptores inibidores são as moléculas do MHC de classe I, e se houverem níveis normais dessas moléculas na superfície das células-alvo, a célula não será morta.

- B. As células infectadas por vírus frequentemente possuem níveis mais baixos de moléculas do MHC de classe I em sua superfície. Acredita-se que esta característica seja explorada pelas células NK, que estão continuamente monitorando os níveis das moléculas do MHC de classe I nas células do hospedeiro. Quando uma célula NK encontra uma célula que não possui ou reduziu as moléculas do MHC de classe I em sua superfície, os sinais dos receptores ativadores predominam sobre aqueles dos receptores inibidores e a célula-alvo será morta. Alguns vírus codificam proteínas que mimetizam as moléculas do MHC de classe I e interferem com o ataque das células NK pela ligação aos receptores inibidores das células NK.
- C. As ações das células NK são consideradas parte da imunidade inata porque as células NK podem, a princípio, atuar contra células infectadas por vírus. Sua atividade de morte não é dependente do reconhecimento dos epítomos das proteínas virais. Além disso, as células NK já estão presentes e prontas para atuar imediatamente após o encontro com uma célula infectada. Embora haja um grande número de diferentes receptores inibidores e ativadores no repertório das células NK, nenhum desses receptores são codificados por rearranjo gênico e, na maioria dos casos, os receptores reconhecem especificamente alótipos do HLA e são relativamente insensíveis a ligação do peptídeo.
- D. Os receptores inibidores das células NK individuais são específicos para alótipos particulares de uma determinada molécula do MHC de classe I. O repertório de células NK de uma pessoa parece ser adaptado ao seu próprio tipo do MHC de modo que todas as células NK que este indivíduo possui terão pelo menos um receptor inibidor que reconhece uma de suas moléculas do HLA de classe I. Isso assegura que as células NK não ataquem os tecidos saudáveis do organismo. Entretanto, como as moléculas do MHC são altamente polimórficas, uma pessoa pode ter alótipos do HLA de classe I que não são reconhecidos por todas as células NK de outro indivíduo. Se um tecido transplantado não for exatamente compatível para o HLA de classe I, portanto, algumas células NK do receptor podem não reconhecer as moléculas de classe I do HLA do tecido transplantado e irá atacá-lo.

## 10-15

- A. O ligante CD94:NKG2A é uma molécula do MHC de classe I não clássica, HLA-E ligada a um peptídeo conservado derivado da sequência líder da cadeia pesada das moléculas do MHC de classe I HLA-A, -B e -C.
- B. Este ligante será produzido somente se houver um suprimento permanente de cadeias pesadas do HLA-A, -B e -C na célula. Se o suprimento dessas proteínas for interrompido, por exemplo, durante uma infecção viral onde os ribossomos são usados primariamente para a síntese das proteínas virais, então os peptídeos-líderes não serão fornecidos no lúmen do retículo endoplasmático (RE) para se ligar ao HLA-E. O HLA-E será retido no RE e seus níveis estarão reduzidos na superfície celular.
- C. O mecanismo atua de forma eficiente, apesar do alto grau de polimorfismo do MHC de classe I clássico, porque o próprio HLA-E é essencialmente monomórfico e somente peptídeos das sequências líderes das moléculas do MHC clássico são necessários, e eles são relativamente bem conservados entre as diferentes isoformas.

**10-16 Racional:** A resposta correta é b. Este caso envolve a doença hemolítica do recém-nascido, que é um problema somente nas famílias em que a mãe é negativa para o antígeno Rhesus (Rh) e o pai é positivo. Se Fátima fosse Rh<sup>+</sup> não haveria risco de doença hemolítica do recém-nascido e não haveria necessidade de administrar RhoGAM. Se o bebê de Fátima fosse Rh<sup>-</sup>, também não haveria preocupação, porque mesmo se o sangue fetal não entrasse na circulação materna não haveria aloimunização contra o antígeno Rhesus. Se Samir fosse Rh<sup>-</sup> e o bebê Rh<sup>+</sup>, então, assumindo fidelidade marital, Fátima deve ser Rh<sup>+</sup> e, portanto, tolerante ao antígeno Rhesus. Entretanto, se Fátima for Rh<sup>-</sup> e o bebê Rh<sup>+</sup>, poderá ocorrer aloimunização colocando uma segunda gravidez de um bebê com Rh<sup>+</sup> em maior risco de doença hemolítica. Os aloanticorpos IgG anti-Rh maternos irão cruzar a placenta durante a gravidez, entrar na circulação fetal e causar hemólise dos eritrócitos fetais Rh<sup>+</sup>, resultando em anemia severa no bebê recém-nascido.

## Capítulo 11

## 11-1

- A. Alguns patógenos, como o *Streptococcus pneumoniae*, são de várias cepas antígenicamente diferentes conhecidas como sorotipos. Os anticorpos e as células B de memória produzidas durante uma infecção com um sorotipo irá proteger o hospedeiro de uma reinfecção com o mesmo sorotipo, mas não irá proteger contra uma primeira infecção com um sorotipo diferente do mesmo patógeno porque diferentes epítomos são expressos. Portanto, a imunidade gerada é específica para o sorotipo.
- B. O *Streptococcus pneumoniae* evoluiu pelo menos 90 sorotipos diferentes que diferem em seus antígenos polissacarídicos capsulares. Uma nova infecção com um sorotipo diferente provoca uma nova resposta primária ao invés de uma resposta imune secundária

ria mais eficaz. Isto é vantajoso para o patógeno porque prolonga o período de sobrevivência no hospedeiro aumentando a probabilidade de transmissão para um novo hospedeiro.

## 11-2

- A. A hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) do vírus influenza possuem os principais epítomos contra os quais são produzidos os anticorpos protetores.
- B. A deriva antigênica é devida às frequentes mutações de ponto no genoma de RNA do vírus influenza. Os mutantes que adquirem mudanças nos epítomos do HA e NA são selecionados porque não estão sujeitos a imunidade específica ao sorotipo produzido contra a cepa original. Como as mutações de ponto somente causam mudanças relativamente pequenas de cada vez, este processo é conhecido como deriva genética.

A mudança antigênica é devida a recombinação entre o vírus influenza humano e o vírus da influenza aviária, levando a uma substituição do tipo do NA humano e/ou HA pelo tipo aviário. O genoma do vírus influenza é composto por oito pedaços separados de RNAs. Quando o vírus influenza humano e um vírus influenza aviário infectam a mesma célula (normalmente em animais domésticos como porcos, patos e galinhas), a redistribuição dos RNAs pode levar a geração de um novo vírus humano que codifica um HA e/ou NA aviário que nunca havia sido encontrado na população humana.

- C. As pandemias mundiais são causadas pelos vírus influenza que sofreram mudança antigênica, porque a população humana não possui qualquer tipo de imunidade contra ele. Na deriva antigênica, onde as mudanças são mais graduais, a população terá algumas pessoas que já estão imunes a alguns epítomos e outras pessoas, imunes a outros epítomos. As epidemias devido à deriva antigênica são normalmente mais brandas e limitadas.
- D. O fenômeno do pecado antigênico original significa que quando uma pessoa é reinfetada com uma nova cepa do vírus influenza que compartilha alguns epítomos com o vírus que causou a primeira infecção, ela irá produzir uma resposta imune (que será uma resposta imune secundária) somente contra os epítomos compartilhados e não contra os novos epítomos. Isso é porque quando o vírus se liga por meio de um novo epítomo (digamos HA\*) ao receptor de célula B de uma célula B virgem específica para o HA\*, os anticorpos IgG preexistentes contra os outros epítomos do vírus podem se ligar a região Fc do receptor FcγRIIB1 na superfície da mesma célula. A ligação cruzada do receptor de célula B com o receptor Fc emite um sinal inibidor para a célula B, bloqueando a produção da resposta de anticorpo específica para o HA\*. Como o vírus influenza sofre deriva antigênica alguns epítomos HA e NA mudam enquanto outros permanecem os mesmos, de modo que a pessoa mantém alguma imunidade. Entretanto, quando um HA ou NA completamente novo é produzido, como resultado da mudança antigênica, e não compartilha epítomos com antígenos originais,

o organismo detecta o vírus como uma infecção completamente nova, resultando em doença e o organismo produz uma nova resposta primária contra o vírus.

**11-3** Esta categoria tem sido selecionada pela evolução para manter a sobrevivência de longo tempo do parasito no hospedeiro. As glicoproteínas de superfície, conhecidas como glicoproteínas de superfície variáveis (VSGs), estão envolvidas na capacitação do parasito para escapar da resposta imune do hospedeiro. O tripanossoma pode mudar a VSG que expressa, tornando os anticorpos, produzidos contra as VSG previamente expressas, ineficazes no controle do parasito. A mudança ocorre aleatoriamente durante o ciclo de vida do tripanossoma por um processo denominado conversão gênica, na qual um gene VSG diferente é rearranjado para o "sítio de expressão" único substituindo o gene original e é expresso em seu lugar. Este processo é denominado variação antigênica e leva a um aumento e queda periódicos no número de parasitos que é característico das infecções por tripanossomas. Os anticorpos produzidos pelo hospedeiro, contra a VSG expressa nos tripanossomas infectantes, começarão a suprimir a infecção, reduzindo o número de parasitos. Porém, se alguns parasitos mudarem sua VSG, esses anticorpos serão ineficazes e os parasitos portadores da nova VSG irão multiplicar. O número de parasitos irá aumentar por um tempo até que se inicie uma nova resposta imune para suprimi-los. Então, um terceiro gene VSG provavelmente será expresso e os parasitos portadores começarão a predominar no hospedeiro, continuando o ciclo.

**11-4** a:7; b:10; c:6, d:3, e:4, f:9, g:2, h:8, i:5 e j:1

**11-5** d

**11-6**

- A. 1. Agamaglobulinemia ligada ao X. (i) nenhum anticorpo. (ii) é causada por um defeito na tirosina quinase Btk, que é necessária para o desenvolvimento das células B e codificada no cromossomo X. Não há desenvolvimento de células B maduras. 2. Síndrome da hiper IgM ligada ao X. (i) São produzidas grandes quantidades de anticorpos IgM, mas há ausência de anticorpos de outros isotipos. (ii) É causada por um defeito na proteína ligante CD40, que é codificada no cromossomo X e é expressa nas células T. As células T que não possuem o ligante CD40 não podem auxiliar as células B que, por sua vez, não podem responder a maiorias dos antígenos proteicos e não podem trocar o isotipo.

Outras doenças onde os defeitos nos anticorpos parecem ser a principal deficiência são: imunodeficiência variável comum (produção de anticorpo defeituoso, causa desconhecida); IgA seletiva e/ou deficiência de IgG (não há síntese de IgA ou IgG, causa desconhecida).

- B. A resposta de anticorpos defeituosos leva ao aumento da suscetibilidade a bactérias extracelulares e a alguns vírus.

**11-7** Doenças com este padrão de herança são causadas por alelos defeituosos localizados no cromossomo X e são

chamadas de doenças ligadas ao X. Mulheres possuem dois cromossomos X, um herdado de cada progenitor. O homem possui somente um cromossomo X, sempre herdado de sua mãe. Uma mulher com um cromossomo X portando o alelo recessivo para a doença e um cromossomo X com o alelo normal não apresenta sintomas da doença porque o alelo normal irá compensar. Entretanto, se ela passar o cromossomo X defeituoso para o filho, ele irá apresentar a doença porque ele não possui o alelo normal para compensar. A não ser que seu marido também possua o alelo defeituoso, que é pouco provável, pois grande parte desses defeitos imunes são muito raros, sua filha também não irá apresentar a doença, mesmo que ela herde um cromossomo X defeituoso de sua mãe. Doenças que possuem este padrão de herança sempre são recessivas. Um alelo dominante para uma doença localizado no cromossomo X irá apresentar a doença igualmente em homens e mulheres (mesmo que sejam heterozigotos para o gene).

**11-8**

- A. A ausência da função de C3 e C4 significa que o complexo imune de antígeno e anticorpo não se liga a C3 e C4 e, portanto, não se ligam aos receptores do complemento nos fagócitos que facilitam sua eliminação da circulação.
- B. Os complexos imunes se acumulam na circulação e se depositam nos tecidos. Eles danificam os tecidos diretamente e também ativam os fagócitos (por meio da ligação das regiões Fc do anticorpo aos receptores Fc), causando inflamação e mais dano aos tecidos.
- C. Aumento da suscetibilidade a bactérias do gênero *Neisseria*. O C5-C9, necessários para formar o complexo de ataque a membrana na superfície da bactéria, causa a lise bacteriana. A ausência de qualquer um desses componentes significa que o complexo não pode ser formado. A lise mediada pelo complemento parece ser uma importante proteção contra a *Neisseria*.

**11-9**

- A. Doença granulomatosa crônica. Síndrome de Chédiak-Higashi. Deficiência de adesão leucócitos. As outras são: deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e deficiência de mieloperoxidase.
- B. A doença granulomatosa crônica é causada por defeitos na NADPH oxidase dos fagócitos. Os fagócitos com este defeito não podem produzir radicais superóxido e são menos eficazes na morte intracelular das bactérias ingeridas. Os macrófagos infectados com bactérias que não podem matar formam os granulomas, característicos dessa doença.
- C. Infecções persistentes com bactérias, especialmente bactérias encapsuladas e fungos.

**11-10**

- A. Deficiência imune combinada severa (SCID), caracterizada por uma ausência quase completa da função das células T e B e incapacidade de produzir uma resposta imune eficaz. Como essas crianças não produzem receptores funcionais para essas importantes citocinas, seus linfócitos não podem responder a elas. A incapacidade das células T vir-

gens em responder a IL-2 bloqueia a proliferação e diferenciação das células T e, portanto, todas as respostas imunes mediadas por células e respostas de anticorpo dependente de células T. Sem tratamento, as crianças com SCID morrem no início da infância por infecções com bactérias ou vírus comuns.

- B. A quinase Jak3 é parte da via de sinalização intracelular decorrente da ativação de receptor de citocinas. Portanto, a ausência da quinase Jak3 também causa a SCID.
- C. A reconstituição de um sistema imune funcional por meio do transplante de medula óssea de um doador saudável pode ser usado para tratar os portadores de SCID com defeitos genéticos intrínsecos aos linfócitos ou outras células derivadas da medula óssea.

#### 11-11

- A. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) infecta as células portadoras de moléculas CD4 na sua superfície nas quais estão incluídas as células T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, macrófagos e células dendríticas. O CD4 atua como um receptor envolvido na ligação da glicoproteína do envelope gp120 do HIV. Um correceptor também é necessário para a entrada do vírus. Dois são usados pelo HIV: os receptores de quimiocinas, o CCR5 e o CXCR4. O CCR5 é expresso em todas as células CD4<sup>+</sup>, já o CXCR4 é restrito às células T. Após a ligação ao correceptor, outra glicoproteína do envelope, a gp41, facilita a fusão entre a membrana plasmática da célula do hospedeiro e o envelope viral com a liberação dos componentes virais no citoplasma.
- B. O tropismo celular do HIV depende de quais correceptores são usados para a entrada. O HIV trófico para macrófagos, associados à infecção precoce, usa o CXCR5 como correceptor. O HIV trófico para linfócitos, associado com uma alteração do fenótipo mais adiante durante a infecção em cerca de 50% dos casos, usa o CXCR4.
- C. Cerca de 1% da população caucasóide é homocigota para uma forma mutante do CCR5 que não pode ser usado pelo HIV como correceptor. A mutação envolve uma deleção de 32 nucleotídeos denominada CCR5-Δ32, que altera a leitura e resulta em uma proteína CCR5 não funcional. Isso torna os indivíduos resistentes à infecção primária pelas variantes de HIV tróficas para os macrófagos, mas ainda suscetíveis às linhagens tróficas para os linfócitos que usam o correceptor CXCR4.

#### 11-12

- A. A soroconversão é o momento da infecção onde anticorpos específicos para o patógeno podem ser detectados na corrente sanguínea. Em uma infecção pelo HIV, o anticorpo é produzido quando os vírions são liberados das células infectadas e, portanto, estão acessíveis aos receptores de antígenos das células B, período referido como viremia aguda. Durante a latência clínica, os níveis de vírus infecciosos no plasma reduzem significativamente, mas não desaparecem.
- B. Imediatamente após a soroconversão, o nível de vírus livres declina, o número de células T aumenta

e por um tempo, a infecção é controlada. Entretanto, eventualmente, os níveis virais começam a aumentar e o número de células T diminuem, levando eventualmente à Aids. Os níveis virais no sangue, após soroconversão, estão positivamente correlacionados com a severidade e a progressão da doença. Quanto maior a quantidade de vírus remanescente, mais rápida é a progressão para a Aids.

**11-13** O HIV é um retrovírus que usa a enzima transcriptase reversa para completar seu ciclo de vida. Esta enzima usa o genoma de RNA de fita simples do HIV como molde para produzir um DNA de fita dupla (DNA complementar ou cDNA) que se integra no genoma do hospedeiro como um pró-vírus. A transcriptase reversa é uma DNA polimerase passível de erro que não possui a capacidade de verificação. Portanto, mutações são introduzidas no genoma do HIV cada vez que ele é replicado. Tal velocidade de mutação cria variantes virais com antígenos modificados, que, portanto, escapam da detecção pelos anticorpos ou pelas células T citotóxicas específicas para os epítopos originais.

A alta taxa de mutação do HIV também causa o surgimento de resistência aos fármacos antivirais usados para tratar a infecção pelo HIV que são, principalmente, fármacos que inibem a transcriptase reversa e a protease viral. As mutações produzem vírus com enzimas mutantes que não são bloqueadas pelos fármacos. Os tratamentos com múltiplos fármacos são usados para tentar eliminar os vírus antes que múltiplas mutações necessárias para a resistência a todos os fármacos tenham acumulado.

**11-14 Racional:** A resposta correta é c. A importante observação feita aqui é a ausência de resposta dos PBMCs de Christiana aos receptores do interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) com LPS. Quando o IFN- $\gamma$  se liga aos receptores do IFN- $\gamma$  nos macrófagos, essas células tornam-se estimuladas e muito eficazes na morte de bactérias intravesiculares com as micobactérias. Defeitos no receptor do IFN- $\gamma$  estão associados com infecções persistentes por micobactérias. Devido à idade da Christiana, é provável que ela seja homocigota para uma mutação recessiva no IFN $\gamma$ R1 que causa a ausência do receptor. A doença granulomatosa crônica e a doença da adesão dos leucócitos resultam de defeitos na oxidase NADPH e no CD18, respectivamente, mas esses defeitos não irão impedir a capacidade dos PBMCs, dos indivíduos afetados, de produzir TNF- $\alpha$  em resposta ao IFN- $\gamma$ . Como Christiana possui níveis normais de anticorpos antitoxina tetânica, ela não tem agamaglobulinemia ligada ao X ou deficiência imune combinada severa.

**11-15 Racional:** A resposta correta é a. Este é um caso de síndrome do choque tóxico ao estreptococo. A toxina produzida pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) atua como um super antígeno, estimulando um grande número de monócitos e células T CD4 (mas não as células B) causando uma produção e desregulação maciça de citocinas inflamatórias. Os super antígenos fazem a ligação cruzada das moléculas do MHC de classe II (mas não do MHC de classe I) e de qualquer receptor de célula T com um determinado segmento V $\beta$ . As citocinas produzidas incluem a IL-1 e o TNF- $\alpha$  (pelos monócitos) e a IL-2 e o IFN- $\gamma$  (pelas células T<sub>H</sub>1). A IL-1 e o TNF- $\alpha$  não somente induzem febre,

mas também ativam o endotélio vascular causando aumento da permeabilidade vascular que leva a hipotensão e choque sistêmico. A redução na contagem dos leucócitos é causada pela apoptose de um grande número de células T ativadas pelo super antígeno.

## Capítulo 12

**12-1** (1) Inalação: fezes de ácaro e pelo de animais. (2) Injeção: drogas administradas por via intravenosa, veneno de vespa. (3) Ingestão: amendoim, fármacos administrados oralmente. (4) Contato com a pele: hera venenosa, níquel e joias.

**12-2** a: 3 ou 5, b: 1, 7, 8, c: 1, 2, 5, 6, d: 1, 4, 5, 7

### 12-3

- A. Se um indivíduo se torna sensível ao antígeno pela produção de anticorpos do isotipo IgE durante a primeira exposição, então pode ocorrer uma reação de hipersensibilidade do tipo I se o antígeno for novamente encontrado. A IgE produzida inicialmente, se liga de maneira estável a região Fc do receptor FcεRI de alta afinidade na superfície dos mastócitos. Quando o antígeno se liga a essa IgE, ocorre a ligação cruzada dos FcεRI emitindo um sinal intracelular que ativa o mastócito.
- B. Os mastócitos possuem grânulos pré-formados contendo uma ampla variedade de mediadores inflamatórios que são ativados para serem liberados extracelularmente através de um mecanismo exocítico denominado degranulação. Os mediadores inflamatórios armazenados nos grânulos e liberados imediatamente incluem a histamina, heparina, TNF-α e proteases envolvidas no remodelamento da matriz do tecido conjuntivo. As proteases incluem a triptase e quimiotriptase (expressa pelos mastócitos da mucosa e tecido conjuntivo, respectivamente), catepsina G e carboxipeptidase. Mediadores inflamatórios adicionais são produzidos após a ativação dos mastócitos incluindo a IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, CCL3, leucotrienos C4 e D4 e fator de ativação de plaquetas.

**12-4** Os mastócitos ativados por alérgenos inalados na reação de hipersensibilidade do tipo I que causam a rinite alérgica ou a asma liberam histamina. A ligação da histamina aos seus receptores no músculo liso causa constrição brônquica típica da asma e dificuldade de respirar. A ligação da histamina aos receptores do endotélio vascular aumentada a permeabilidade do epitélio e a inflamação dos tecidos vizinhos causando a coriza e o inchaço dos olhos típicos da rinite alérgica e o acúmulo de muco e fluido no brônquio típico da asma alérgica. Os anti-histamínicos ajudam a aliviar esses sintomas bloqueando a ação da histamina.

### 12-5

- A. (i) A imunoglobulina em um mastócito é um anticorpo IgE que se liga ao receptor FcεRI do mastócito, ao passo que a imunoglobulina de uma célula B é uma forma transmembrana produzida pela pró-

pria célula. (ii) Uma célula B deve possuir qualquer classe de imunoglobulina em sua superfície, e os mastócitos possuem apenas IgE. (iii) As moléculas IgE de muitas especificidades antigênicas diferentes podem estar ligadas à superfície de um mastócito individual, ao passo que uma célula B individual possui moléculas de imunoglobulina de uma única especificidade.

- B. Após se ligar ao antígeno os mastócitos se tornam operacionais como células efetoras sem a necessidade de sofrer proliferação ou diferenciação. Em contraste, após o antígeno ter se ligado a imunoglobulina de superfície em uma célula B, a célula deve proliferar e diferenciar para produzir células efetoras (células plasmáticas secretoras de anticorpos).

### 12-6

- A. (i) Uma estratégia de dessensibilização é a injeção subcutânea do próprio alérgeno em indivíduos sensibilizados com o objetivo de direcionar a resposta imune do isotipo IgE para IgG4. Isto é obtido pelo aumento gradual das concentrações de alérgeno injetadas no subcutâneo com o passar do tempo, o que favorece a produção preferencial de IgG com relação a IgE. Quando o antígeno é encontrado, subsequentemente, a IgG compete com a IgE pela ligação, inibindo a ligação cruzada da IgE dos mastócitos. (ii) A segunda estratégia envolve a vacinação com peptídeos derivados do alérgeno planejados para se ligarem a moléculas do HLA de classe II e apresentados às células T<sub>H</sub>2 antígeno-específicas, com o objetivo de induzir anergia nessas células. Isto deve impedi-las de auxiliar as células B virgens alérgeno-específicas prevenindo assim a produção de mais anticorpos IgE nas próximas exposições ao alérgeno ambiental.
- B. (i) O risco da primeira estratégia é a possibilidade de ativar uma resposta anafilática sistêmica após a ativação dos mastócitos. Devido ao fato do paciente ter sido previamente sensibilizado, os anticorpos IgE contra os alérgenos são apresentados e, se ligados aos mastócitos, irão induzir a degranulação dos mastócitos. No caso de uma resposta anafilática a uma injeção de alérgeno o paciente deverá receber epinefrina imediatamente. (ii) Na estratégia de vacinação com peptídeo, as células T alérgeno-específicas tornam-se anérgicas e não há o risco de ativar uma reação anafilática. Contudo, a desvantagem dessa estratégia é que, como os genes do HLA de classe II são altamente polimórficos, a vacina deve incluir peptídeos suficientes capazes de se ligar a maioria dos alótipos do HLA de classe II, ou seria necessário produzir uma vacina para cada indivíduo de acordo com seus tipos de HLA de classe II.

### 12-7

- A. Em indivíduos alérgicos, a penicilina tipicamente causa uma reação de hipersensibilidade do tipo II. Essas reações são mediadas por anticorpos IgG direcionados contra os antígenos associados a matriz ou a célula. A produção de anticorpos IgG requer a troca de isotipo, que depende do auxílio das células

$T_H2$ . As células  $T_H2$  não podem ser ativadas por moléculas não proteicas como a penicilina. Elas podem, contudo, se tornar ativadas pelas proteínas da superfície celular que foram modificadas pela penicilina e assim geram epítopos "estranhos" aos quais o hospedeiro não é tolerante.

- B. A penicilina se liga as proteínas da superfície dos eritrócitos (células sanguíneas vermelhas) formando uma ligação covalente por meio de seu anel  $\beta$ -lactâmico altamente reativo. Enquanto isso, a infecção bacteriana para a qual o fármaco foi administrado, ativa a via alternativa do complemento. Como um efeito secundário os eritrócitos se tornam revestidos com C3b através da ação da convertase C3b alternativa (C3bBb). Os eritrócitos revestidos com penicilina e a opsonina C3b são ingeridos pelos macrófagos portadores de receptores (CRI) para o C3b. Os macrófagos processam as proteínas dos eritrócitos ligadas à penicilina e apresentam os epítopos peptídicos modificados pela penicilina para as células T CD4 específicas que se diferenciam em células  $T_H2$ . As células  $T_H2$  efetoras estão agora disponíveis para auxiliar as células B específicas para a penicilina. A diferenciação das células B específicas para a penicilina em células plasmáticas produtoras de anticorpos específicos contra a penicilina resulta no aprisionamento, pelas células B, dos eritrócitos revestidos de penicilina por meio de endocitose mediada pelo receptor, processamento do antígeno das proteínas da superfície dos eritrócitos modificados pela penicilina, e na apresentação do antígeno pelas células B para as células  $T_H2$  efetoras. As citocinas  $T_H2$  e o ligante CD40 irão direcionar a troca de isotipo e a produção subsequente da IgG antipenicilina.

Os anticorpos IgG se ligam aos eritrócitos revestidos pela penicilina e ativam a via clássica do complemento levando a destruição das hemácias revestidas de penicilina através da opsonização (via Fc $\gamma$ R e CRI nos macrófagos) e através de lise mediada pela formação do complexo de ataque a membrana.

- C. Se administrada em altas doses, a penicilina pode causar uma forma de doença do soro, uma reação de hipersensibilidade do tipo III, na qual grandes quantidades de complexos imunes de proteínas modificadas pela penicilina e de anticorpos são depositados nos tecidos causando a disseminação da resposta inflamatória que leva, por exemplo, a erupções, febre, calafrios, vasculite e muitas vezes a glomerulonefrite. A penicilina pode causar a doença do soro até mesmo em um indivíduo não alérgico.

**12-8** O pulmão de fazendeiro é uma reação de hipersensibilidade do tipo III, causada pela inalação repetida de grandes quantidades de poeira de feno ou esporos de mofo para os quais ocorre uma resposta de IgG. Pequenos complexos imunes se formam na presença de excesso de antígenos, limitando os anticorpos. Ao invés de serem eliminados da circulação, como os grandes complexos imunes, os pequenos complexos imunes se depositam na interface dos capilares alveolares. Estes depósitos resultam na ativação do complemento e a inflamação leva ao acúmulo de exudatos. Isto

compromete a troca gasosa, causando dificuldade respiratória e danos pulmonares irreversíveis à longo prazo.

**12-9** As reações de hipersensibilidade do tipo III diferem do tipo I de várias maneiras importantes. Primeiro, o anticorpo IgG, e não IgE, é secretado pelas células B ativadas após a troca de isotipo, um processo regulado pelas citocinas das células T. Por exemplo, o IFN- $\gamma$  favorece IgG enquanto IL-4 favorece IgE. Segundo, grandes quantidades do antígeno (alérgeno) são necessárias para formar os pequenos complexos imunes que ficam depositados em vários locais anatômicos como nas paredes dos vasos sanguíneos, glomérulos renais, espaços articulares, locais perivascularres e paredes alveolares. Em contraste, as reações do tipo I podem ser provocadas por pequenas quantidades de alérgeno. Terceiro, ao contrário das reações do tipo I, as reações do tipo III não causam anafilaxia sistêmica. Finalmente, as reações do tipo III são muitas vezes autolimitantes e desaparecem assim que os títulos de anticorpos aumentam levando a formação de grandes complexos imunes que são eliminados eficientemente da circulação. As reações do tipo I, contudo, são exacerbadas pelo aumento dos níveis de IgE, que sensibiliza o indivíduo para exposições subsequentes ao alérgeno.

#### 12-10

- A. O teste da tuberculina é usado para determinar se uma pessoa está infectada com *Mycobacterium tuberculosis*. Uma mistura de proteínas (tuberculina) derivada do *M. tuberculosis* é injetada subcutaneamente. As células dendríticas e os macrófagos processam e apresentam as proteínas micobacterianas. Se as células T de memória ou efetoras contra o *M. tuberculosis* estão presentes na circulação devido a uma infecção prévia ou existente, elas serão ativadas se chegarem ao local da injeção. As células T ativadas produzem citocinas que ativam o endotélio vascular e iniciam uma reação inflamatória local que, eventualmente, produz uma lesão vermelha aumentada no local da injeção do antígeno. Esta lesão pode levar de 1 a 3 dias para se desenvolver, conforme o número de células T de memória ou efetoras antígeno específicas preexistentes, e caso não sejam especificamente atraídas para o local da injeção por uma reação inflamatória preexistente. É por isso que a reação é denominada hipersensibilidade do tipo tardia. Uma vez geradas as células T efetoras, elas produzem citocinas que induzem a ativação do endotélio vascular no local da injeção. Isto resulta no aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia das células sanguíneas, culminando em edema e infiltração das células nos tecidos e, finalmente, na formação de lesões cutâneas visíveis.
- B. O teste da tuberculina é um tipo de reação de hipersensibilidade do tipo tardia induzida em indivíduos sensibilizados.
- C. Se um indivíduo foi imunizado contra o *M. tuberculosis*, com a vacina BCG utilizada comumente no Reino Unido, por exemplo, então uma lesão de pele positiva irá se formar após a injeção da proteína micobacteriana. As células T de memória não podem discriminar as proteínas da vacina, das proteínas

encontradas durante uma infecção genuína e, nessas circunstâncias, o teste de tuberculina não tem valor para determinar se o indivíduo foi naturalmente infectado ou não. Nos Estados Unidos o valor diagnóstico do teste cutâneo da tuberculina para a existência de infecção corrente, supera os benefícios da vacinação contra a tuberculose e por isso a vacinação não é rotina.

#### 12-11

- O pentadecacatecol é uma molécula semelhante a um lipídeo, de baixo peso molecular, encontrada nas folhas e raízes de heras venenosas. Sua natureza lipídica permite que ela penetre facilmente na camada epidérmica da pele e cruze a bicamada lipídica da membrana plasmática, onde forma ligações covalentes com proteínas intracelulares no citosol. As proteínas intracelulares modificadas quimicamente são processadas em peptídeos na via citosólica envolvendo os proteossomas.
- Estes peptídeos antigênicos são apresentados para as células T citotóxicas pelas moléculas do MHC de classe I. As células T citotóxicas ativadas matam todas as células que apresentam esses peptídeos em sua superfície celular causando as lesões cutâneas características das erupções da hera venenosa.

#### 12-12

- Evitar contato com alérgenos tanto quanto possível, modificando o seu comportamento e seu ambiente familiar.
- Usar agentes farmacológicos que inibem respostas alérgicas.
- Passar por terapia de dessensibilização para mudar as respostas imunes de IgE para o isotipo IgG4.

**12-13 Racional:** A resposta correta é a. Este é um caso de choque anafilático causado por alergia alimentar. O surgimento repentino de respirações curtas, o inchaço dos tecidos das mucosas e as erupções são características da reação de hipersensibilidade do tipo I, após a rápida absorção do alérgeno pela corrente sanguínea, e a ativação sistêmica dos mastócitos no tecido conjuntivo dos vasos sanguíneos de Anita. Dada a natureza de risco de vida dessa emergência médica onde pode ocorrer a asfixia resultante da constrição das vias aéreas e do edema de epiglote, é necessária a supressão imediata da resposta de hipersensibilidade de Anita. A injeção subcutânea de epinefrina irá ter o efeito mais imediato e não os agentes corticosteroides, anti-histamínicos, antibióticos ou anti-inflamatórios não esteroides. A epinefrina irá relaxar a constrição brônquica, estimular o coração e induzir a reformação das junções ocludentes entre as células do endotélio vascular que irão aliviar o edema e restabelecer a pressão sanguínea.

**12-14** Anita estava sofrendo de choque anafilático agudo, certamente causado pela reação alérgica a algo que ela havia recém ingerido. Como era um bufete de sobremesas, nozes e amendoins podem ser os prováveis suspeitos, bem como seus óleos, pois esses são ingredientes ou contaminantes de muitos alimentos e sabe-se que eles provocam reações anafiláticas severas em indivíduos suscetíveis.

**12-15 Racional:** A resposta correta é c. Este é um exemplo de doença do soro, uma reação de hipersensibilidade do tipo III. George produziu anticorpos contra infliximab, que é um anticorpo monoclonal quimérico produzido de componentes de humano e de camundongos (estranhos). Devido a esta ser uma resposta imune adaptativa, leva tempo até que níveis suficientes de anticorpos anti-infliximab sejam produzidos e causem a formação de complexos imunes. A deposição dos complexos imunes nos vasos sanguíneos, articulações e glomérulos são as causas dos sintomas de George. Estes sintomas são geralmente autolimitantes, pois os níveis de anticorpo anti-infliximab aumentam na zona de excesso de anticorpo, o tamanho dos complexos imunes irá aumentar e eles serão eliminados eficientemente pelos macrófagos esplênicos, pelas células de Kupffer do fígado e pelas células mesangiais do rim.

**12-16 Racional:** A resposta correta é c. Este é um caso de doença celíaca, também conhecida como enteropatia sensível ao glúten. Uma resposta inflamatória envolvendo células T CD4 é produzida contra as proteínas do glúten (incluindo as gliadinas e as gluteninas) nos tecidos linfóides associados ao intestino. Anticorpos IgA antigliadinas e antigluteninas são secretados no lúmen intestinal. A atrofia das vilosidades intestinais compromete a absorção e, assim como visto neste caso, afeta o desenvolvimento da criança.

## Capítulo 13

### 13-1

- As doenças autoimunes são distinguidas pelo tipo da reação imune responsável pela doença. Três tipos de resposta autoimune são comparáveis aos mecanismos efetores, descritos no Capítulo 12, para reações de hipersensibilidade dos tipos I, II, III e IV. O mesmo sistema usado para diferenciar reações de hipersensibilidade também é usado para doenças autoimunes.

Especificamente, a autoimunidade do tipo II é causada por anticorpos dirigidos contra autoantígenos da matriz extracelular ou da superfície celular. A autoimunidade do tipo III é resultado de pequenos complexos imunes solúveis nos tecidos. O terceiro tipo de doença autoimune que corresponde a reações de hipersensibilidade do tipo IV, que é mediado por células T efetoras.

- Não há nenhum tipo I, de doença autoimune nesta categorização porque a IgE não está envolvida na autoimunidade e, portanto, nenhuma doença autoimune corresponde a uma reação de hipersensibilidade do tipo I.

**13-2** a, b, d, e, f, j, k

### 13-3

- Artrite reumatoide: 7, B IV
- Endocardite bacteriana subcutânea: 4, D III
- Anemia hemolítica autoimune: 8, A II
- Crioglobulinemia mista essencial: 5, H III
- Esclerose múltipla: 1, I IV
- Lúpus eritematoso sistêmico: 2, G III
- Diabetes tipo I: 9, C IV

- h. Doença de Graves: 3, E II
- i. Pênfigo foliáceo: 6, F II

**13-4** (1) Hemácias revestidas com anticorpos contra células vermelhas do sangue, componentes da superfície celular se ligam aos macrófagos esplênicos por meio dos receptores Fc, induzindo a fagocitose das células vermelhas do sangue por endocitose mediada pelo receptor. (2) As hemácias revestidas com anticorpos anti-hemácias fixam o complemento, o que provoca a deposição de C3b na superfície dos glóbulos vermelhos. C3b liga-se então ao receptor CR1, induzindo a fagocitose das células vermelhas do sangue. (3) Anticorpos contra as hemácias desencadeiam a cascata do complemento e a formação de complexos de ataque a membrana nos glóbulos vermelhos, levando à lise celular.

**13-5** Primeiro, as glândulas endócrinas sintetizam proteínas tecido-específicas exclusivas para essa glândula. Estas proteínas não são normalmente encontradas nos órgãos linfoides primários onde ocorre a maturação dos linfócitos. Por isso, a população de linfócitos T e B não são tolerantes a algumas proteínas específicas das glândulas endócrinas e essas proteínas próprias são, portanto, reconhecidas como antígenos estranhos. Segundo, as glândulas endócrinas são altamente vascularizadas porque os seus produtos precisam ter acesso à circulação. Esta característica dá aos leucócitos acesso relativamente fácil ao tecido endócrino.

**13-6** Ambas as doenças de Hashimoto e de Graves rompem a produção normal dos hormônios da tireoide tri-iodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ), que são derivados da tireoglobulina nos folículos da tireoide. A formação de  $T_3$  e  $T_4$  requer o envolvimento do receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHR) com o hormônio estimulante da tireoide (TSH) secretado da glândula pituitária, um passo fundamental na regulação da produção de hormônios da tireoide. Isso não ocorre adequadamente nestas duas doenças.

Na doença de Hashimoto, anticorpos anti-antígeno de tireoide e células efectoras  $T_H1$  estão envolvidas. Um grande número de linfócitos reside no tecido glandular, estabelecendo centros germinativos que se assemelham àqueles nos linfonodos. Eventualmente o tecido da tireoide é destruído e os folículos da tireoide já não são capazes de responder ao TSH e produzir  $T_3$  ou  $T_4$ , uma condição chamada hipertireoidismo.

A doença de Graves, em contrapartida, resulta em hipertireoidismo. Os anticorpos anti-TSHR agem agonisticamente, imitando o TSH mesmo na sua ausência. O folículo da tireoide é cronicamente super estimulado por esses anticorpos e produz demasiadamente  $T_3$  e  $T_4$ . As células T efectoras são do tipo  $T_H2$  e a ausência de infiltração linfocitária mantém a glândula da tireoide em condição de funcionamento. Assim, o  $T_3$  e  $T_4$  deixam de ser reguladas pelo TSH, e são secretados continuamente em um excesso de concentração exigido pelo organismo.

**13-7** a=F; b=V; c=V; d=F; e=V

**13-8**

- A. A seleção negativa das células T autorreativas em desenvolvimento no timo.

- B. O defeito genético básico está no gene que codifica uma proteína chamada AIRE (regulador autoimune). Esta proteína é um fator de transcrição que, quando atuando normalmente, faz com que várias centenas de proteínas, que de outra forma deveriam ser expressas somente em determinados tecidos periféricos, sejam expressas por células epiteliais medulares do timo. Isto induz a seleção negativa das células T específicas para estas proteínas e sua deleção do repertório das células T. As células T que saem do timo são, portanto, tolerantes a um grande número de antígenos encontrados principalmente nos órgãos e tecidos de outras partes do organismo. Quando o AIRE é defeituoso, elas não são expressas no timo, a população de células T virgens que se desenvolve conterá células T reativas contra estes antígenos dos tecidos periféricos.

**13-9** Estas células são chamadas de células T reguladoras (células  $T_{reg}$ ). Quando ativadas pelo encontro com seu autoantígeno correspondente, elas se tornam capazes de suprimir a ativação das células T virgens autorreativas. Esta supressão ativa das células T autorreativas na periferia é pensada agora como um importante método de prevenção de reações autoimunes.

**13-10**

- A. Os genes do complexo do HLA, especificamente os genes do HLA de classe I e de classe II. Associações com os genes do HLA de classe II são mais comuns. Diversos alelos destes genes estão associados com uma maior ou menor suscetibilidade a determinadas doenças autoimunes em comparação com a incidência dessas doenças na população como um todo.
- B. Os genes do HLA polimórficos codificam as proteínas que apresentam antígenos as células T. Foi proposto que determinados alelos destes genes estão associados com doenças autoimunes devido à sua capacidade de apresentar os epítomos dos peptídeos necessários para as células T autorreativas. Associações com genes do HLA de classe II são mais comuns do que aqueles de classe I porque as células T CD4, e não as células T CD8, são mais comumente envolvidas na autoimunidade.

**13-11**

- A. O risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes tipo 1 está associado com a formação de heterodímeros heterozigotos específicos compostos da cadeia HLA-DQ8 $\alpha$  DQA1\*03 e da cadeia HLA-DQ2 $\beta$  DQB1\*0201.
- B. Nos europeus do norte a combinação da cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  nunca é codificada pelo mesmo haplótipo, por isso só podem ser produzidas em heterozigotos. Haplotipos contendo ambos os alelos de suscetibilidade podem, entretanto, estar presente em africanos, e similarmente conferir suscetibilidade ao diabetes tipo 1.

## 13-12

- A. Fumantes habituais com a síndrome de Goodpasture desenvolvem glomerulonefrite, mas também hemorragia pulmonar.
- B. Ao contrário dos não fumantes, cuja membrana basal é, em geral, não comprometida nos alvéolos pulmonares, os fumantes possuem os alvéolos danificados devido à exposição crônica à fumaça do cigarro. Os danos proporcionam um meio pelo qual os autoanticorpos podem ter acesso a membrana basal, onde eles são depositados, e causam a ruptura dos vasos sanguíneos alveolares.

**13-13** A peptil arginina desaminase (PAD) é uma enzima induzida no trato respiratório após danos induzidos por fumaça. A PAD converte os resíduos de arginina em proteínas próprias para resíduos de citrulina, criando epítomos para os quais o repertório das células T não é tolerante. As proteínas citrulinadas estão sujeitas a proteólise, e os peptídeos resultantes se ligam a HLA-DRB1\*04 e estimulam as células T CD4 autorreativas e anticorpos contra proteínas próprias citrulinadas. Se uma articulação se torna infectada ou é ferida, a inflamação dos tecidos das articulações ativa a PAD, que gera os mesmos epítomos citrulinados. As células T de memória e efetoras restritas ao HLA-DRB1\*04 são recrutadas e ativadas e a resposta imune seguinte inicia o desenvolvimento da artrite reumatoide.

## 13-14

- A. O mimetismo molecular refere-se ao fenômeno no qual um patógeno expressa um antígeno que possui uma similaridade química a um antígeno da célula hospedeira. Uma vez que anticorpos específicos para os patógenos ou as células T efetoras são produzidos, eles possuem o potencial de realizar reação cruzada com os antígenos próprios.
- B. Uma doença autoimune envolvendo o mimetismo molecular é a febre reumática. Infecções com *Streptococcus pyogenes* resulta na produção de anticorpos específicos para as proteínas da parede celular bacteriana. Estes anticorpos fazem reação cruzada com antígenos próprios, quimicamente semelhantes, mas não idênticos, expressos no tecido cardíaco. Isto é seguido pela ativação do complemento e da produção de mediadores inflamatórios, que causam danos ao tecido cardíaco e as válvulas, e a formação de tecido cicatricial, que pode levar a complicações cardiovasculares mais tarde na vida. Este tipo de consequência imunológica pode ser evitado se forem administrados antibióticos precocemente durante a infecção.

## 13-15 a, c

**13-16 Racional:** A resposta correta é c. Este é um caso de miastenia grave, uma doença autoimune do tipo II causada por anticorpos antagonistas contra os receptores da acetilcolina que impedem a ligação do neurotransmissor da acetilcolina. A fraqueza muscular experimentada por Lisa e o comprometimento da sinalização neuromuscular, que afetou a força na cavidade oral, ocular e dos músculos das

extremidades superiores, são características desta doença. A piridostigmina é um inibidor da colinesterase, uma enzima que normalmente degrada a acetilcolina após a transmissão neuromuscular. Lisa apresentou uma recuperação rápida quando tratada com este fármaco mostrando que a acetilcolina estava associada com seus sintomas, aumentando a concentração de acetilcolina seus sintomas eram aliviados.

## Capítulo 14

## 14-1

- A. As vacinas de vírus inativados são produzidas a partir de partículas virais que não são capazes de se replicar, pois foram química ou fisicamente tratadas (p. ex., por calor) de alguma forma que inativa o ácido nucleico. Exemplos é a vacina Salk contra poliomielite, vacina da raiva, e a vacina contra gripe.
- B. As vacinas de vírus vivos atenuados são feitas de vírus que perderam sua patogenicidade e capacidade de se reproduzir eficientemente em células humanas através de mutações acumuladas como resultado do crescimento do vírus em células não humanas. Exemplos é a vacina Salk contra poliomielite, a vacina contra sarampo, a vacina contra febre amarela, a vacina contra rubéola e a vacina contra varicela.
- C. As vacinas de subunidades são compostas de componentes antigênicos de patógenos os quais induzem sabidamente uma resposta imune protetora. A tecnologia do DNA recombinante permite a produção de proteínas antigênicas na ausência de outros produtos gênicos do patógeno. Exemplos é a vacina contra a hepatite A, vacina contra a hepatite B e a vacina pertussis.
- D. As vacinas de toxoides são produzidas a partir de toxinas purificadas de bactérias patogênicas quimicamente inativadas. A atividade da toxina é eliminada, mas não a atividade antigênica, de forma que uma resposta imune é gerada na ausência de dano patológico. Exemplos são a vacina da difteria e a vacina do tétano.
- E. As vacinas conjugadas são produzidas pela união covalente do antígeno polissacarídeo, encontrado na cápsula bacteriana, com uma proteína carreadora (geralmente uma toxina). Isso converte o prévio antígeno polissacarídeo bacteriano T independente em um antígeno T dependente. As células T respondem a um epítomo na proteína carreadora, ao passo que as células B respondem a um epítomo na porção polissacarídica do conjugado. Isso garante o auxílio das células T para que as células B possam produzir anticorpos anticápsula. Um exemplo é a vacina de *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB).

## 14-2

- A. Alguns antígenos em potencial vão evocar uma resposta muito fraca ou nenhuma resposta imune quando injetados em um animal ou no homem na sua forma pura. Os imunógenos, porém, são antígenos que são capazes de evocar uma resposta

imune forte quando introduzidos em um animal ou no homem.

- B. Os adjuvantes são substâncias que quando misturadas com os antígenos aumentam a imunogenicidade. São comumente utilizados em imunologia experimental e em vacinas. Os adjuvantes funcionam de forma a produzir uma inflamação inespecífica local, independente do antígeno, que ajuda a dirigir a resposta imune. Os adjuvantes retardam a liberação do antígeno no sítio da injeção e impedem sua rápida eliminação do organismo pela conversão do antígeno solúvel em material particulado. Os adjuvantes mais eficazes também ativam os receptores tipo Toll nos macrófagos e nas células dendríticas, os quais logo produzem citocinas inflamatórias, quimiocinas, e moléculas coestimuladoras (B7) que ajudam a dirigir a resposta imune contra o antígeno.
- C. Os seguintes adjuvantes são utilizados no homem: alumínio, uma forma de hidróxido de alumínio, MF59, uma emulsão de esqualeno-óleo-água; e componentes incluídos como parte de algumas vacinas, por exemplo, a *Bordetella pertussis* completa como parte da vacina DTP (difteria, tétanos, pertussis).

**14-3** As vacinas de vírus vivos atenuados são vírus mutantes que podem se replicar, porém de forma ineficiente, nas células humanas, portanto simulam as condições normais de uma infecção viral. As cepas de vacinas atenuadas virais têm sido obtidas pela cultura do vírus por muitas gerações em células não humanas (p. ex., células de macacos), de forma que adquirem várias mutações que permitem que se replique, porém impede a disseminação no corpo humano e o desenvolvimento da doença. Quando introduzidos no corpo humano em forma de vacina, existe uma pequena chance de que algumas ou todas as mutações possam reverter à sequência original de nucleotídeos, restaurando as propriedades virulentas da cepa viral. Isso ocorre raramente no poliovírus utilizado na vacina oral da poliomielite (TVOP) e, como a poliomielite é muito rara nos Estados Unidos, essa vacina não é mais recomendada, e como substituta uma vacina com vírus da poliomielite inativado é utilizada.

Quanto maior a quantidade de ciclos de replicação da vacina viral no hospedeiro humano antes de ser contida pela resposta imune, maior seu potencial de reversão gênica. Essa é a razão pela qual os indivíduos que sofrem de imunodeficiências herdadas ou adquiridas nunca devem receber vacinas de vírus vivos atenuados.

**14-4** b, d, e

**14-5** a, b, c, d, e

**14-6**

- A. À medida que o número de indivíduos aumenta até um número crítico, a imunidade de massa não é mais eficaz em proteger indivíduos que nunca foram vacinados. O resultado é o ressurgimento da doença e uma epidemia.
- B. (i) O ressurgimento da coqueluche foi documentado no Japão entre 1975 e 1980. A falta de confiança na vacina ocorreu após a morte de duas crianças que recentemente haviam se vacinado com a DTP.

(ii) O ressurgimento do sarampo foi documentado no Reino Unido na virada do século XXI. A desconfiança estava associada a queixas sem fundamentação de que a vacina MMR induzia autismo em crianças.

**14-7**

- A. Rotarix é uma vacina viva e atenuada de uma única cepa de rotavírus humano que expressa a variante G1 de VP7 (VP7G1) e a variante P8 de VP4 (VP4P8). Ambas as proteínas variáveis são comuns nas cepas que causam a doença. A vacina RotaTeq é uma mistura de 5 cepas diferentes de rotavírus bovino não patogênicas manipuladas para expressar as variantes VP4P8 e VP7G1, VP7G2, VP7G3 e VP7G4 comum a cepa patogênica humana, além de algumas proteínas variáveis específicas bovina.
- B. A vacina RotaTeq protege contra um espectro mais amplo de proteínas variáveis do que a Rotarix. Ambas as vacinas estimulam a produção de anticorpos neutralizantes contra VP4P8 e VP7G1, porém a RotaTeq também estimula a produção de anticorpos contra VP7G2, VP7G3 e VP7G4 proporcionando uma proteção mais ampla contra as variantes de rotavírus que ocorrem naturalmente.
- C. Uma ampla proteção é importante, pois há 5 variantes naturais que ocorrem em rotavírus que podem causar doença. Além disso, o rotavírus tem o potencial de rearranjar o RNA, como o influenza, pois seu genoma é formado por 11 moléculas de RNA de dupla fita separadas, proporcionando oportunidades para a produzir diversidade adicional.

**14-8** A determinação da composição do genoma permite aos pesquisadores entender o ciclo de vida e a patofisiologia do patógeno. Esse tipo de informação auxilia na identificação do tipo de resposta imune provocada no hospedeiro, incluindo as respostas de células NK, T e células B. Além disso, munidos com o conhecimento da sequência, a metodologia do DNA recombinante pode ser utilizada para manipular cepas atenuadas, pela mutagênese sítio-dirigida ou pela deleção de genes virulentos.

**14-9 Racional:** A resposta correta é d. Esse é um exemplo de imunidade de massa, um tipo de imunidade que é conferida onde uma grande proporção da população (ou rebanho) proporciona proteção contra uma minoria que não foi vacinada. O número de crianças da creche que não foi vacinada com MMR (vírus atenuados de sarampo, caxumba e rubéola) é provável que adquira a imunidade em massa, minimizando a probabilidade de adquirir a doença. A tolerância ao antígeno do sarampo não explica a falta de infecção porque a tolerância é um estado de não irresponsividade imune, que seria letal se Madison fosse infectada com o sarampo. A "dormência" pode ocorrer com o vírus do sarampo, levando a uma condição chamada de panencefalite esclerosante subaguda, porém isso ocorre 2 a 10 anos após a doença original do sarampo. A vacina DTP não contém qualquer determinante que forneça proteção cruzada contra o sarampo. Finalmente, as vacinas dos vírus do sarampo, caxumba e rubéola não são transmitidas pelas pessoas vacinadas, e de fato não há risco mesmo durante a gravidez, então não é possível.

vel que Madison tenha sido infectada por meio contato com crianças recém-vacinadas.

**14-10 Racional:** A resposta correta é c. Esse é um caso de imunidade passiva fornecida ao feto durante a gravidez através da transferência transplacentária da IgG. Somente os anticorpos IgG atravessam a placenta, com o auxílio do FcRn, e entram na circulação fetal durante a gravidez fornecendo imunidade passiva ao recém-nascido nos primeiros 3 a 6 meses, após os quais os níveis de anticorpos diminuem como resultado do catabolismo, e a IgG deve então ser produzida pela criança. A especificidade do anticorpo será contra o toxoide tetânico, e não contra elementos da parede celular, porque a vacina de reforço é uma vacina de subunidade produzida contra o toxoide de *Clostridium tetani*, e não contra toda a bactéria. Sophie irá produzir anticorpos IgG antitoxoide, e não IgA, pois a via de imunização por injeção intramuscular irá estimular a produção de anticorpo IgG. A produção de IgA requer a administração pelas mucosas. Portanto, mesmo que o recém-nascido esteja sendo amamentado e recebendo anticorpos IgA de forma passiva de Sophie, os anticorpos IgA não terão especificidade para o toxoide tetânico.

**14-11 Racional:** A resposta correta é d. A ameaça mais séria seria do agente biológico para o qual não há defesa imediata ou antídoto. Os antibióticos seriam eficazes contra os agentes bacterianos como *Bacillus anthracis* e *Yersinia pestis*, e a antitoxina contra a toxina da difteria e botulismo poderiam ser administradas aos afetados. Se o pó contivesse o vírus do sarampo, entretanto, a população seria particularmente suscetível, pois não há anticorpos disponíveis para proteger a população não imunizada e a vacinação levaria tempo para surtir efeito. Os infectados no ataque inicial poderiam espalhar esse vírus altamente infeccioso, o qual tem uma severa taxa de mortalidade e morbidade ao redor de 30%.

## Capítulo 15

**15-1** A vacinação é utilizada para estimular uma resposta imune muito específica, de longa duração contra um patógeno que fornece proteção em um eventual encontro subsequente. Entretanto, o transplante tem como objetivo a supressão da resposta imune para eliminar a rejeição a um enxerto que possui antígenos estranhos.

**15-2** A rejeição aguda é devida, principalmente, às respostas imunes induzidas pelos linfócitos T do receptor contra as moléculas do HLA de classe I e II do enxerto, que são diferentes daquelas do receptor e que o sistema imune do receptor percebe como "estranho". As diferenças podem ser devido às moléculas do HLA, os peptídeos próprios aos quais elas se ligam ou ambos. O transplante entre gêmeos idênticos e o autotransplante são as únicas situações nas quais o enxerto e o receptor são geneticamente idênticos e não há diferenças nas moléculas do HLA ou nos peptídeos que se ligam. Nessas situações a rejeição do enxerto não acontece. O transplante entre doadores e receptores que possuem moléculas do HLA de classe I e de classe II idênticas, frequentemente irmãos com HLA idênticos, quase sempre envolve diferenças nos peptídeos que estão unidos às moléculas do HLA. Essas

diferenças induzem células T alorreativas peptídeo-específicas que causam a rejeição do enxerto através da via direta de alorreconhecimento. Embora seja possível parear doador e receptor para muitos alótipos do HLA de classe I e de classe II, na prática, a maioria dos transplantes clínicos envolve incompatibilidade em um ou mais loci do HLA. Para essas diferenças no tipo de HLA, os clones de células T alorreativos ativados, tanto pela via direta ou indireta de alorreconhecimento causam a rejeição do enxerto. A destruição do órgão enxertado ocorre por meio de uma resposta tardia de hipersensibilidade tipo IV.

**15-3** c

**15-4** A rejeição aguda ocorre dentro de poucos dias após o transplante e é mediada por uma resposta imune adaptativa alorreativa mediada por células T CD8 e CD4 e do receptor contra as moléculas do HLA "estranhas" do enxerto e envolve a via direta de reconhecimento. Em contraste, a rejeição crônica ocorre meses ou anos após o transplante e é mediada por aloanticorpos anti-HLA de classe I e anti-HLA de classe II e envolve a via indireta de reconhecimento. As células T CD4 são inicialmente ativadas pelas células dendríticas do receptor apresentando alótipos do HLA de classe II derivadas do doador. Essas células T CD4 ativadas, por sua vez, ativam as células B, que também apresentam peptídeos do HLA alogênicos derivados do doador. Essa interação relacionada resulta na produção de anticorpos anti-HLA de classe I (e também anti-HLA de classe II).

**15-5**

- A. O órgão seria rejeitado imediatamente pelo processo de rejeição hiperaguda como resultado da presença, no sangue do receptor, de anticorpos pré-formados contra os antígenos dos grupos sanguíneos A e B presentes nos tecidos do enxerto. Esses anticorpos são produzidos desde o início da vida, como resultado da exposição a bactérias comuns que possuem, em sua superfície, carboidratos similares aos presentes nas células humanas. Uma pessoa do grupo sanguíneo O deve ter produzido anticorpos contra os antígenos bacterianos "A" e "B", porque a pessoa não tem esses antígenos nas suas próprias células e, portanto não são tolerante a eles. Esses anticorpos anti-A e anti-B preexistentes no sangue do receptor atacarão imediatamente o endotélio dos vasos sanguíneos do transplante, que expressa os antígenos do grupo sanguíneo A e B. Os vasos sanguíneos tornam-se ocluídos através da formação de trombos. O enxerto é desprivado de oxigênio e torna-se inchado com o sangue hemorrágico que vaza dos vasos sanguíneos. A rejeição hiperaguda ocorre quase que imediatamente após o transplante e não pode ser tratada após ter se iniciado.
- B. Outros exemplos de combinações que poderão induzir rejeição hiperaguda: receptor O, doador A; receptor O, doador B; receptor A, doador B; receptor B, doador A; receptor A, doador AB; e receptor B, doador AB.
- C. Os anticorpos pré-formados do receptor contra o antígeno do HLA de classe I expressos nas células endoteliais do transplante também podem causar

rejeição hiperaguda. Esses anticorpos podem ser gerados durante a gravidez, quando o feto expressa um alótipo do HLA paterno, diferente do alótipo do HLA materno. Esses anticorpos também podem surgir de transfusões sanguíneas com HLA incompatíveis ou transplantes prévios.

- D. A rejeição hiperaguda pode ser prevenida pela tipagem e teste de compatibilidade do doador e do receptor para o grupo sanguíneo A, B, O e antígenos do HLA. Os anticorpos do soro do receptor são avaliados *in vitro* para sua habilidade de se ligar aos leucócitos do doador.

**15-6** Além de um determinado número de isotipos, o repertório de células T vai reduzir, devido ao aumento desproporcional nos eventos de seleção negativa à medida que o número de isotipos diferentes aumenta. Cada isotipo adicional vai diminuir o número de células T exportadas para a periferia, comprometendo a diversidade da população de células T.

**15-7**

- A. Classe 1: corticosteroides. Exemplos: hidrocortisona e prednisona.  
Classe 2: fármacos citotóxicos. Exemplos: azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato.  
Classe 3: inibidores da ativação de células T. Exemplos: ciclosporina A, tacrolimus (FK506) e rapamicina.
- B. Classe 1: efeitos secundários/efeitos tóxicos: retenção de fluidos, ganho de peso, diabetes, desmineralização óssea e afinamento da pele.  
Classe 2: efeitos secundários/efeitos tóxicos: impede a replicação inespecífica do DNA de todas as células mitóticas causando, por exemplo, diarreia ou perda de cabelo. Efeitos mais específicos é o dano hepático causado pela azatioprina e problemas de bexiga causados pela ciclofosfamida.  
Classe 3: efeitos secundários/efeitos tóxicos: nefrotoxicidade e supressão de células B e ativação de granulócitos.

**15-8** A ciclosporina A inibe a produção de IL-2 e de seu receptor de alta afinidade e, portanto, impedindo a ativação de células T e sua proliferação e diferenciação. Atua pela inativação da proteína calcineurina. A calcineurina é uma serina/treonina proteína fosfatase que é ativada pela primeira fase da via de sinalização do receptor de células T e defosforila o fator de transcrição NFAT. Essa modificação é necessária para que o NFAT, que normalmente reside no citoplasma, entre no núcleo e estimule a transcrição dos genes para a IL-2 e para a cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2. A inativação da calcineurina pela ciclosporina impede a produção de IL-2 e de seu receptor de alta afinidade.

**15-9** a

**15-10**

- A. Os MoAbs anti-CD3 são comumente administrados a pacientes para suprimir a atividade de células T quando são observados sinais de rejeição. Como o CD3 somente é expresso em linfócitos T, essa terapia

é extremamente específica. Os anticorpos anti-CD3 fazem a ligação cruzada dos complexos receptor célula T:CD3, levando à redução desses complexos na superfície celular e a redução do número de células T na circulação. A supressão da atividade das células T efectoras protege o enxerto.

- B. Os MoAbs são antigênicos em outras espécies que não camundongo ou humanos e estimulam as respostas anti-MoAbs. Doses repetidas irão exacerbar essa situação e levar à formação e eliminação dos complexos imunes MoAbs-anti-MoAbs antes que o anticorpo possa se ligar às células T, portanto tornando o anticorpo murino sem efeito. Uma reação de hipersensibilidade de tipo III similar à da doença do soro também pode resultar quando complexos imunes pequenos são formados; isso é, quando os níveis de MoAbs excedem os níveis de anti-MoAbs. Portanto, doses repetidas não são encorajadas, e os médicos devem restringir essa forma de terapia imunossupressora a um único episódio de rejeição.

**15-11** b

**15-12**

- A. A doença do enxerto *versus* hospedeiro é causada pela resposta imune das células T da medula óssea transplantada produzida contra os antígenos dos tecidos do receptor. Isso pode ocorrer mesmo que o doador e o receptor sejam compatíveis no HLA, pois há outras proteínas além dos antígenos do HLA que podem diferir entre pessoas e provocar uma resposta imune. Esses antígenos são denominados antígenos de histocompatibilidade menores. Em um transplante de medula óssea de mulher para um homem, os antígenos de histocompatibilidade menores geralmente mais prováveis de causar um problema são as proteínas específicas do homem (que são codificadas pelo cromossomo Y) para as quais as células T da mulher não são tolerantes e que são vistas como “estranhas” ou não próprias.
- B. Células T CD8 citotóxicas. As proteínas que atuam como antígenos de histocompatibilidade menores são principalmente proteínas intracelulares. As proteínas intracelulares das células dos receptores são processadas em peptídeos pelos proteossomas como parte normal da degradação e renovação das proteínas. Esses peptídeos são transportados para o retículo endoplasmático e, portanto, eventualmente apresentados na superfície das células do receptor pelas moléculas do HLA de classe I. Qualquer peptídeo que seja diferente daqueles do doador vai ser reconhecido como não próprio pelas células T citotóxicas do doador, que reconhecem os peptídeos ligados às moléculas do HLA de classe I. As células T CD8 virgens da medula óssea podem ser ativadas em efectoras pela apresentação dos peptídeos de histocompatibilidade menores pelas células dendríticas nos órgãos linfóides secundários.

Como o irmão e a irmã compartilham o mesmo tipo de HLA de classe I, as células T da irmã serão

capazes de reconhecer os peptídeos não próprios apresentados pelas moléculas HLA de seu irmão.

### 15-13

- A. Não.
- B. Diferente da medula óssea, na qual o sucesso do resultado é comprometido pela incompatibilidade do HLA, o fígado pode ser transplantado mesmo se houver grandes diferenças nos HLA de classe I e de classe II entre o doador e o receptor. O fígado é mais refratário à rejeição aguda ou hiperaguda do que outros órgãos vascularizados como o rim; os baixos níveis de expressão do HLA de classe I e ausência de HLA de classe II contribuem para esse estado refratário. O doador e o receptor ainda devem ser compatíveis para o ABO, e os pacientes transplantados recebem terapia imunossupressora para controlar a rejeição crônica.

**15-14** Primeiro, os médicos especialistas envolvidos no transplante e cuidados do regime pós-transplante são diferentes para o transplante de órgãos e para o transplante de medula óssea. Os pacientes que recebem transplantes de órgãos terão cirurgias de transplante e médicos, ao passo que os receptores de medula óssea irão consultar com hematologistas, oncologistas e radiologistas. Segundo, a necessidade de compatibilidade do HLA e a terapia de imunossupressão no transplante de órgãos dependem do órgão a ser transplantado. O sucesso do transplante de medula óssea é mais sensível à falta de incompatibilidades do HLA, e o sistema imune do receptor não é simplesmente imunossuprimido, mas sim destruído por terapia mieloablativa envolvendo quimioterapia e irradiação. Terceiro, o conjunto de potenciais doadores de medula óssea é maior que a demanda, diferente dos doadores de órgãos, para os quais milhões de pacientes estão na lista de espera. Finalmente, o doador de medula óssea está vivo e saudável, já os doadores de órgãos estão sendo mantidos vivos em máquinas ou sofreram acidentes fatais.

**15-15** a=F; b=V; c=F; d=F; e=F

**15-16 Racional:** A resposta correta é b. Esse é um caso de doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) envolvendo diferenças nos antígenos de histocompatibilidade menores entre Carter e sua irmã. A presença de um eritema maculopapular e icterícia são características de reações de tecido envolvendo a GVHD e não das reações de hipersensibilidade de tipo II ou infecção por citomegalovírus. O regime de condicionamento mieloablativo teria destruído as células imunocompetentes de Carter, abolindo a possibilidade de rejeição do enxerto. Entretanto, as células T maduras da medula óssea transplantada podem reagir às diferenças nos antígenos de histocompatibilidade principais e menores. Nesse caso, devido ao HLA idêntico, e ao fato de que o doador é uma mulher, o doador terá células T maduras com especificidade contra os antígenos masculinos ou proteínas polimórficas para as quais ela não é tolerante, por exemplo, os antígenos H-Y apresentados pelo HLA de classe I e de classe II das células do irmão. Como esse é um transplante de medula óssea e não um transplante de órgãos, a rejeição aguda

do enxerto e as reações de hospedeiro *versus* enxerto não podem ser consideradas.

**15-17 Racional:** A resposta correta é a. Um doador haploidêntico no HLA idêntico possui um haplótipo do HLA em comum com o receptor e um diferente. Uma amostra de medula óssea de um doador haploidêntico contém numerosas células T alorreativas que podem responder às moléculas do HLA de classe I e de classe II codificadas pelos genes do HLA de classe I e de classe II do haplótipo do HLA do receptor que não são compartilhados com o doador. Essas células T alorreativas têm o potencial de causar a doença do enxerto *versus* hospedeiro severa e com risco de vida. Para impedir esse desfecho, os enxertos de medula óssea de doadores haploidênticos são depletados das células T antes de serem infundidos no receptor. Os transplantes haploidênticos somente são administrados aos pacientes que não são capazes de encontrar um doador compatível para o HLA. Os membros da família são bons candidatos a doadores porque os dois pais e 50% dos irmãos (em média) possuem um haplótipo do HLA em comum e um que difere do paciente como o Richard. Ao contrário de Don, que é HLA haploidêntico com o Richard, sua outra irmã Margaret não poderia ser doadora, pois nenhum de seus haplótipos do HLA é compartilhado com Richard.

**15-18 Racional:** A resposta correta é d. Quanto melhor a compatibilidade dos alótipos do HLA de classe I e de classe II entre o doador e o receptor, melhor o resultado do transplante. O doador "d" possui cinco alelos em comum para o HLA-A, HLA-B e HLA-DRB, entre os seis alelos. Os doadores "b" e "e" compartilham somente quatro, e os doadores "a" e "c" somente três.

## Capítulo 16

### 16-1

- A. Os antígenos específicos dos tumores são antígenos encontrados exclusivamente nas células tumorais e não são expressos pelas células normais.
- B. Eles podem surgir de: (1) como resultado de mutações em genes normais na célula tumoral que causa mudanças na sequência de aminoácidos produzindo novos epitopos; (2) pela produção de genes híbridos por meio de recombinação genética, como a consequente produção de uma nova proteína, única para a célula tumoral, ou (3) a partir de proteínas virais expressas como resultado de uma infecção viral ou integração no genoma da célula hospedeira.
- C. Os exemplos são MARTZ (melanoma) e a proteína de fusão BCR-ABL (leucemia mieloide crônica) e papilomavírus humano. (carcinoma cervical).

### 16-2

- A. Os antígenos associados aos tumores são antígenos expressos nas células tumorais, bem como em algumas células normais, mas frequentemente em altos níveis nas células tumorais.
- B. Eles podem surgir de: (1) proteínas envolvidas na mitose que são produzidas em concentrações mais elevadas porque as células estão se dividindo continuamente; (2) proteínas expressas durante a em-

biogênese que se tornaram desreguladas e reativadas transcricionalmente ou (3) proteínas expressas continuamente em altos níveis nas células tumorais que normalmente são expressas em baixos níveis ou de modo transitório.

- C. Os exemplos são: *MAGEA1* e *MAGEA3* (melanoma) e a quinase-4 dependente de ciclina (melanoma).

**16-3** a=F, b=V, c=F, d=V, e=F, f=V

**16-4** Primeiro, as células T específicas para o tumor, do paciente, podem ser expandidas *in vitro* para produzir um grande número de células T efetoras específicas para o tumor. Para isso, as células T específicas para o tumor do paciente devem ser cocultivadas com o antígeno tumoral, células apresentadoras de antígenos e citocinas. Segundo, as células dendríticas purificadas do paciente podem ser colocadas em contato para o carregamento com os antígenos tumorais *in vitro* e então reinfundidas no paciente onde elas irão estimular as células T específicas para o tumor *in vivo*. Estas duas técnicas requerem que o antígeno tumoral tenha sido purificado e caracterizado de modo que possa ser usado na cocultura *in vitro*.

**16-5** Os MoAbs específicos para tumores são ferramentas úteis para os oncologistas devido a sua capacidade de se dirigir para os tumores *in vivo*. O tamanho, a localização e a extensão das metástases podem ser avaliados. O MoAb pode ser ligado covalentemente a um marcador radioativo (p. ex., o índio-111) que é detectável com equipamentos de diagnóstico por imagem.

Os MoAbs também podem ser usados para marcar os tumores para a destruição, minimizando o dano a outros tecidos saudáveis. Isso pode ser feito de diferentes maneiras: primeiro, os MoAbs podem ser ligados a radioisótopos (iodina-131 ou Ítrio-99), a radiação danifica o DNA das células tumorais e a célula morre; segundo, a ligação dos MoAbs a fármacos citotóxicos é outra maneira de destruir as células tumorais. Os fármacos ligados aos anticorpos podem ser separados de seus MoAbs somente após ter sido ligado e internalizado pela célula tumoral e, finalmente, alertando o sistema imune do hospedeiro para os tumores revestidos com os MoAbs pode levar a destruição dos tumores. Os MoAbs ligados a superfície das células tumorais irão ativar a via clássica do complemento e o complemento irá revestir a superfície celular. Isso facilita a captura pelos fagócitos, levando a produção de mediadores inflamatórios, que irão recrutar mais fagócitos. O complemento ativado pode também formar o complexo de ataque a membrana na superfície das células tumorais. As células NK também podem participar da erradicação do tumor por meio da citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC).

**16-6**

- Proto-oncogenes e genes supressores de tumor.
- Proto-oncogenes codificam proteínas que participam da divisão celular, como os fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas transdutoras de sinais e ativadores da expressão gênica. Os genes supressores de tumor codificam proteínas que inibem a divisão de células mutantes, os exemplos são: p53, APC e DCC.

**16-7** Para que uma célula torne-se cancerosa e sofra transformação maligna, devem ser acumuladas pelo menos cinco a seis (dependendo do tipo celular) mutações independentes. Devido à baixa frequência de mutação, é necessário um período significativo para que uma única célula acumule esse número de mutação. Com o passar da idade de um indivíduo, aumenta a prevalência das células portadoras das mutações necessárias.

**16-8**

- A síndrome de Li-Fraumeni é uma doença na qual há uma forte predisposição para o desenvolvimento de vários tipos de câncer, mesmo quando jovem.
- A progressão para o câncer está relacionada com a herança de uma mutação em uma cópia do p53, um gene supressor de tumor, que facilita a apoptose da célula com DNA danificado. Indivíduos com a síndrome de Li-Fraumeni precisam acumular somente uma nova mutação na cópia funcional do gene da p53 para originar uma célula com perda da atividade da p53, ao contrário de outras pessoas que devem adquirir mutação nas duas cópias.

**16-9** Células cancerosas

- Ativam sua própria proliferação.
- Não produzem sinais inibidores do crescimento.
- Escapam dos sinais indutores de apoptose.
- Tornam-se vascularizadas pela formação de novos vasos sanguíneos.
- Disseminam-se para outros tecidos em locais distantes.
- Sofrem expansão clonal por meio de repetidas divisões.
- Escapam da eliminação pelas células do sistema imune.

**16-10**

- As células NK e as células T citotóxicas detectam as células cancerosas e as células infectadas por vírus por meio da interação com o MHC de classe I.
- Diferente da detecção dos vírus, que envolve as respostas inflamatórias que estimulam as respostas imunes inatas, as células cancerosas podem, frequentemente, crescer por longos períodos antes de induzir um estado inflamatório e consequente resposta imune.

**16-11**

- Se as células de um tumor primário são doadas entre camundongos não isogênicos, as células T citotóxicas do receptor reconhecem as diferenças no MHC de classe I e mata as células tumorais.
- (i) O marsupial conhecido como diabo da Tasmânia pode passar as células tumorais entre os indivíduos quando lutam e mordem a face uns dos outros. Devido a limitada diversidade do MHC nesta espécie, não rejeição de aloenxerto, as células tumorais se estabelecem nos locais das lesões faciais. (ii) No homem, células tumorais residuais em um transplante de órgão com compatibilidade no HLA não serão rejeitadas devido à imunossupressão do receptor e sua incapacidade de realizar uma resposta imune antitumor.

16-12 d

16-13

- A. O proteossoma não somente degrada as proteínas em fragmentos peptídicos, mas também possui o potencial de unir os peptídeos para formar novos peptídeos. Os novos peptídeos são derivados de curtas sequências de diferentes partes do polipeptídeo que está sofrendo proteólise.
- B. Um exemplo de processamento no proteossoma foi demonstrado com uma glicoproteína (gp100) expressa nos melanócitos. Uma única sequência peptídica fusionada composta pelos aminoácidos 40-42 e 47-52 da gp100 é formada e apresentada pelo HLA-A32, estimulando as respostas de células T citotóxicas.

16-14

- A. As proteínas MIC são ligantes para o receptor ativador NKG2D, que é expresso pelas células NK, células T $\gamma$ : $\delta$  e células T CD8 citotóxicas e ativam estas células para matar as células tumorais.
- B. Algumas células tumorais escapam da morte porque expressam uma protease que cliva a MIC da superfície celular. Quando o produto da MIC solúvel se liga ao receptor NKG2D nas células NK, células T $\gamma$ : $\delta$  e células T CD8 citotóxicas ele induz endocitose mediada pelo receptor, reduzindo os níveis de NKG2D na superfície dessas células. Juntamente com a remoção do MIC da superfície das células tumorais, isso auxilia as células tumorais a escapar da morte mediada por célula.

16-15

- (i) Aumentar o número de células T CD8 citotóxicas específicas para o vírus por meio da vacinação com o vírus recombinante que expressa os epítopos virais ou com peptídeos sintéticos.
- (ii) Administrar anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 para manter o ligante B7 coestimulador nas células apresentadoras de antígeno profissionais, mantendo a ativação das células T virgens.

- (iii) Imunizar com proteínas de choque térmico derivadas das células cancerosas, que se ligam aos antígenos tumorais e permitem que as células dendríticas tornem-se ativadas e apresentem os antígenos tumorais as células T CD4 e CD8.
- (iv) Manipular as células dendríticas do paciente cultivando-as *ex vivo* com proteínas de choque térmico derivadas do tumor ou antígenos tumorais purificados e então devolvê-las a circulação do paciente. No paciente elas irão se alojar nos tecidos linfóides secundários e estimular a resposta de células T.

16-16

- (i) Anticorpos monoclonais podem ser covalentemente ligados a radioisótopos para concentrar a radioatividade nos sítios de tumor para determinar sua localização, tamanho e grau de metástase ou matá-lo. Um exemplo de um anticorpo desse tipo é o tositumomab, que é específico para o CD20 e é conjugado a iodina-131. Ele é usado para tratar linfoma de não Hodgkin.
- (ii) Anticorpos monoclonais podem ser conjugados a toxinas biológicas para levar agentes citotóxicos com especificidade para as células tumorais e proteger os tecidos normais. Alguns agentes citotóxicos usados desta maneira não são ativos até que sejam internalizados e metabolizados pela célula tumoral, por exemplo, a ozogamicina não é ativa até que seja clivada do anticorpo pela redução mediada por glutatona nos lisossomas.

**16-17 Racional:** A resposta é e. A vacina *Mycobacterium bovis* BCG é um produtor atenuado de DNA contendo CpG não metilado, o ligante bacteriano específico para o receptor semelhante ao Toll-9 intracelular (TLR9). O TLR9 é expresso pelos macrófagos e células dendríticas e transduz os sinais das citocinas inflamatórias. Isto é fundamental para a resposta inflamatória *in situ* desejada para a estimulação de uma resposta imune antitumor bem como uma resposta antimicobacteriana. Portanto, ela deve ser aplicada diretamente no local do tumor para exercer seu efeito.

**Esta página foi deixada em branco intencionalmente.**

# Glossário

**α:** quando se refere a uma cadeia pesada de imunoglobulina, é o **isotipo** que está presente na imunoglobulina IgA.

**α:β, células T:** células T que expressam um receptor de antígeno composto por cadeias α e β. A principal população de células T inclui todas as células T que reconhecem antígenos peptídicos apresentados pelas moléculas do MHC de classes I e II.

**α:β, receptor de células T:** uma das duas classes de receptor de células T.

**ACAID:** sigla para **desvio imune associado ao compartimento anterior**.

**Ácido micofenólico:** derivado ativo do fármaco imunossupressor e citotóxico micofenolato mofetil, o qual é metabolizado em ácido micofenólico no fígado. Ele atua inibindo a síntese de guanina.

**ADA:** *ver* adenosina desaminase.

**ADCC:** *ver* citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo.

**Adenóides:** tecidos linfóides secundários associados à mucosa, localizados na cavidade nasal.

**Adenosina desaminase (ADA):** enzima envolvida na degradação das purinas. Sua ausência leva ao acúmulo de nucleosídeos e nucleotídeos tóxicos de purinas, resultando na morte dos linfócitos mais desenvolvidos do timo. A doença que resulta de uma ausência geneticamente determinada de adenosina desaminase é denominada **deficiência de adenosina desaminase**. Seus sintomas são de imunodeficiência combinada severa.

**Adesinas:** moléculas presentes na superfície de bactérias que se ligam às células epiteliais, permitindo que a bactéria colonize as superfícies epiteliais.

**Adjuvante completo de Freund:** emulsão de óleo mineral e água contendo micobactéria morta que deve ser misturada com antígenos purificados, antes da injeção, para torná-los imunogênicos. *Ver também* adjuvantes.

**Adjuvantes:** são substâncias usadas na imunologia experimental e em vacinas, para potencializar a resposta imune adaptativa a um antígeno. Um adjuvante deve ser injetado com um antígeno para que este tenha efeito. Os antígenos proteicos, em sua maioria, não são imunogênicos sem um adjuvante.

**Adesinas vasculares:** moléculas de adesão celular, semelhantes às mucinas das células endoteliais, às quais se ligam diversas moléculas de adesão de leucócitos. Elas determinam a migração seletiva dos leucócitos a determinados locais do organismo.

**Afinidade:** medida de força com que cada molécula se liga a outra em um único sítio de ligação.

**Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA):** desordem genética na qual o desenvolvimento das células B é interrompido no estágio de célula pré-B, e as células B maduras e os anticorpos não são produzidos. A doença está ligada a um defeito no gene codificador da proteína quinase Btk.

**Aglutinação:** agrupamento de partículas, geralmente causado por anticorpos ou alguma outra molécula de ligação multivalente, que interage com os antígenos nas superfícies de partículas adjacentes. Diz-se que estas partículas estão **aglutinadas**. Quando as partículas são hemácias, o fenômeno é denominado hemaglutinação; quando são os leucócitos, leucoaglutinação. *Ver também* hemaglutina influenza.

**Agonista:** qualquer molécula que se liga a um receptor e é ativa.

**AID:** sigla para **citidina desaminase induzida por ativação**.

**Aids:** sigla para **síndrome da imunodeficiência adquirida**.

**AIRE:** sigla para **regulador autoimune**.

**Alelos:** variantes naturais de um único gene. Alguns genes ocorrem em muitas formas alélicas dentro de uma população.

**Alérgeno:** qualquer antígeno que desencadeia reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas. São com frequência proteínas inócuas que não ameaçam inerentemente a integridade do organismo.

**Alergia:** estado de hipersensibilidade a um antígeno ambiental normalmente inócuo. Resulta da interação entre o antígeno e os anticorpos ou células T produzidas pela exposição anterior ao mesmo antígeno e causa uma variedade de sintomas desagradáveis e muitas vezes ameaçadores à vida, dependendo da via de entrada do antígeno e do tipo de mecanismo efetor envolvido.

**ALG:** sigla para **globulina antilinfócito**.

**Aloanticorpos:** anticorpos que são produzidos pela imunização de um membro de uma espécie com antígeno derivado de outro membro da mesma espécie. Os aloanticorpos reconhecem os antígenos que resultam da variação alélica em genes polimórficos. Os tipos comuns de aloanticorpos são aqueles que reconhecem os antígenos do grupo sanguíneo e as moléculas do HLA de classe I e de classe II.

**Aloantígenos:** antígenos que diferem entre membros da mesma espécie, como as moléculas HLA e os antígenos do grupo sanguíneo. Os aloantígenos são determinados por diferentes alelos de genes polimórficos.

**Aloenxerto:** enxerto de tecido realizado entre membros geneticamente distintos da mesma espécie.

**Alogênico:** descreve dois membros da mesma espécie, que são geneticamente diferentes.

**Alojamento:** é o movimento das células T virgens para os tecidos linfóides secundários ou das células T efetoras para um sítio de infecção.

**Alorreação:** resposta imune adaptativa produzida por um membro de uma espécie contra um antígeno alogênico de outro membro da mesma espécie.

**Alótípos:** variantes naturais de uma proteína codificada pelos alelos de um determinado gene.

**Altamente polimórfico:** descreve genes que possuem diversos alelos e por isso a maioria dos indivíduos é como considerada como heterozigotos.

**Amino-peptidase do retículo endoplasmático (ERAP):** enzima presente no retículo endoplasmático, que remove os aminoácidos da porção amino-terminal dos peptídeos ligados às moléculas do MHC de classe I para melhorar seu encaixe.

**Anafilatoxinas:** fragmentos do complemento, C3a e C5a, que são produzidos durante a ativação do complemento. Eles atuam na indução da inflamação, recrutando fluidos e células inflamatórias para os sítios de deposição do antígeno. Em algumas circunstâncias, o C3a e o C5a podem induzir o choque anafilático.

**Anafilaxia sistêmica:** forma de início rápido e potencialmente fatal de reação alérgica mediada por IgE, na qual o antígeno, na corrente sanguínea, desencadeia a ativação dos mastócitos em todo o organismo, causando colapso circulatório e sufocação devido ao edema traqueal.

**Anemia hemolítica autoimune:** doença caracterizada pela redução no número de hemácias (anemia). A redução é causada por anticorpos que se ligam aos antígenos de superfície das hemácias, resultando na destruição destas células.

**Anemia hemolítica do recém-nascido, doença hemolítica do recém-nascido:** doença potencialmente fatal causada pelos anticorpos IgG maternos dirigidos contra os antígenos paternos expressos nas hemácias fetais. O alvo usual dessa resposta é o antígeno do grupo sanguíneo Rh. Os anticorpos maternos IgG anti-Rg cruzam a placenta para atacar as hemácias fetais. Também denominada eritroblastose fetal.

**Anergia:** estado de irresponsividade a um antígeno. As pessoas são denominadas anérgicas quando não podem produzir reações de hipersensibilidade do tipo tardia ao desafio com um antígeno. Diz-se que as células T e B são anérgicas quando não podem responder ao seu antígeno específico.

**Angioedema:** edema da pele resultante de reações alérgicas mediadas por IgE, causa aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos subcutâneos com extravasamento de fluido para a pele.

**Antagonista:** qualquer molécula que se liga a um receptor e impede sua função.

**Anticorpo:** é a forma secretada da imunoglobulina produzida por uma célula B.

**Anticorpo catalítico:** anticorpo que se liga a um antígeno, o altera quimicamente e então é liberado.

**Anticorpo monoclonal quimérico:** anticorpos monoclonais que combinam regiões variáveis de camundongos com regiões constantes humanas.

**Anticorpos monoclonais:** anticorpos produzidos por um único clone de linfócitos B, os quais são todos idênticos em sua estrutura e especificidade antigênica.

**Anticorpos neutralizantes:** anticorpos IgA e IgG de alta afinidade que se ligam aos patógenos e impedem seu crescimento ou entrada para o interior das células.

**Antígeno:** originalmente definido como qualquer molécula que se liga a um anticorpo. O termo agora também se refere a qualquer molécula ou fragmento molecular que pode se ligar a uma molécula do MHC e ser apresentada a um receptor de célula T. *Veja também epítipo.*

**Antígeno associado à função dos leucócitos-1 (LFA-1):** é uma das integrinas dos leucócitos que medeiam a adesão dos linfócitos, especialmente as células T, nas células endoteliais e nas células apresentadoras de antígenos.

**Antígeno associado à função dos linfócitos-3 (LFA-3):** é uma molécula de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas, que é expressa nas células apresentadoras de antígenos (e em outros tipos celulares) e medeia sua adesão às células T.

**Antígeno de transplante:** nome historicamente dado às moléculas do MHC, pois são os principais antígenos que provocam a rejeição de órgãos transplantados.

**Antígenos associados a tumores:** antígenos característicos de certas células tumorais que estão presentes também em alguns tipos de células normais.

**Antígenos CT:** nome alternativo para antígenos de câncer/testículo.

**Antígenos de câncer/testículo (antígenos CT):** subgrupo de antígenos associados a tumores que normalmente são expressos apenas em espermatozoides imaturos nos testículos.

**Antígenos de histocompatibilidade menor (antígenos H menores):** peptídeos de proteínas celulares polimórficas que podem levar à rejeição de enxerto quando são ligados por moléculas do MHC e são conhecidos por células T.

**Antígenos específicos de tumores:** antígenos característicos das células tumorais e que não são expressos por células normais saudáveis.

**Antígenos timo-independentes (antígenos TI):** antígenos que podem desencadear a produção de anticorpo na ausência de células T. Existem dois tipos de antígenos TI: **antígenos TI-1** que possuem atividade intrínseca de células B ativadoras, e **antígenos TI-2** que possuem múltiplos epítopos idênticos que inter cruzam receptores de células B.

**Antígenos tumorais:** componentes de superfície celular das células tumorais que podem levar a uma resposta imune nos indivíduos afetados. *Ver também antígenos associados a tumores e antígenos específicos de tumores.*

**Antissoro:** componente líquido do sangue coagulado de um indivíduo imune, que contém anticorpos contra um determinado antígeno. Um antissoro contém uma coleção heterogênea de anticorpos que se ligam ao antígeno.

**AP-1:** família de fatores de transcrição, alguns dos quais participam na ativação dos linfócitos.

**APD, APEDEC:** siglas para **distrofia ectodérmica candidíase-políendocrinopatia autoimune**. Doença genética autoimune que afeta muitos tecidos diferentes, causada pela ausência de um regulador autoimune.

**Apêndice:** tecido linfóide secundário associado ao intestino, localizado no início do colo.

**Apoptose:** mecanismo de morte celular no qual as células a serem mortas são induzidas a se degradar de forma ordenada. Também denominado **morte celular programada**.

**Apresentação cruzada:** processo pelo qual o antígeno de origem extracelular pode ser apresentado pelas moléculas do MHC de classe I.

**Apresentação de antígeno:** é a exposição de antígenos como fragmentos peptídicos ligados às moléculas do MHC nas superfícies celulares. Esta é a forma na qual o antígeno é reconhecido pela maioria das células T.

**Apresentadoras:** células portadoras de complexos de superfície celular de antígenos peptídicos e moléculas do MHC, conhecidas por apresentar estes antígenos aos linfócitos T. Este processo é denominado **apresentação**.

**Área de célula T:** parte do tecido linfóide secundário onde os linfócitos são predominantemente células T.

**Artrite reumatoide:** doença inflamatória comum das articulações que está relacionada a uma resposta autoimune.

**Asma alérgica:** doença causada por uma reação alérgica a um antígeno inalado, envolvendo a constricção dos brônquios e a dificuldade de respirar.

**Asma crônica:** doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e dificuldade de respirar. Embora provavelmente se inicie pela exposição a um alérgeno, a asma crônica pode ser perpetuada na sua ausência e é exacerbada pela fumaça.

**ATG:** sigla para globulina antitímócito.

**Ativação cruzada:** início da resposta imune adaptativa pela apresentação cruzada do antígeno.

**Ativação de célula T:** estimulação de células T virgens maduras pelo antígeno apresentado a elas pelas células apresentadoras de antígeno profissionais. Isto leva a sua proliferação e diferenciação em células T efectoras.

**Ativação de macrófagos:** estimulação dos macrófagos, que aumenta suas funções fagocíticas, apresentação de antígenos e morte bacteriana. Ocorre durante uma infecção.

**Ativação do complemento:** é o início de uma série de reações, pelos patógenos, envolvendo os componentes do complemento do plasma, levando à morte e à eliminação do patógeno. *Ver também via alternativa de ativação do complemento, via clássica de ativação do complemento e via da lecitina de ativação do complemento.*

**Atopia:** tendência geneticamente determinada de algumas pessoas em produzir reações de hipersensibilidade mediadas por IgE contra substâncias inócuas.

**Autoanticorpo:** anticorpo produzido por um indivíduo contra um antígeno produzido pelo próprio organismo.

**Autoantígeno:** componente antigênico do organismo que provoca uma resposta imune pelo próprio sistema imune do indivíduo.

**Autócrina:** termo aplicado a uma citocina ou outra molécula secretada que atua no mesmo tipo celular que a secretou.

**Autoenxerto:** enxerto de tecido feito de um local anatômico para outro no mesmo indivíduo.

**Autolunidade:** imunidade adaptativa específica para um componente antigênico do próprio organismo do indivíduo.

**Autólogo:** descreve células, moléculas do HLA, e tudo que derivar do indivíduo em questão.

**Autorreatividade:** descreve linfócitos ou seus receptores de antígeno que se ligam a autoantígenos.

**Autorreativo:** responde aos antígenos próprios.

**Autorrenovação:** capacidade de uma população de células de se autorrenovar.

**Autotolerância:** situação normal em que o sistema imune de um ser humano não responde aos constituintes do organismo desta mesma pessoa. A população de linfócitos circulantes em um indivíduo é, portanto, dita autotolerante.

**Avidéz:** a força total da ligação de um anticorpo ao seu antígeno com múltiplos sítios, ao contrário da afinidade, que é a força de ligação em um único sítio.

**Azatioprina:** fármaco imunossupressor que mata células em divisão. É utilizado em transplantes para auxiliar a suprimir as reações de rejeição.

**B-1, células:** minoria da população das células B. Expressam a glicoproteína CD5 e produzem anticorpos de ampla especificidade. Também são conhecidas como células B CD5.

**B-2, células:** maioria da população das células B. Elas não expressam a glicoproteína CD5 e produzem anticorpos de especificidades restritas.

**$\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2m$ ):** polipeptídeo invariável que é comum a todas as moléculas do MHC de classe I. Também denominado **cadeia leve das moléculas do MHC de classe I.**

**B-7, moléculas:** proteínas B7.1 e B7.2, que são moléculas coestimuladoras presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos profissionais, como as células dendríticas.

**Baço:** órgão situado adjacente à porção cardíaca final do estômago. Uma das funções do baço é remover hemácias velhas ou danificadas da circulação, a outra função é como órgão linfóide secundário, que responde aos patógenos sanguíneos e antígenos.

**Bactéria encapsulada:** bactéria que possui um espesso revestimento de carboidratos, os quais as protegem da fagocitose. As bactérias encapsuladas causam infecções extracelulares e podem ser combatidas pelos fagócitos somente se elas forem primeiro revestidas por anticorpo e complemento.

**Bactéria piogênica:** bactéria encapsulada extracelular que causa a formação de pus em locais infectados.

**Bactérias:** são micro-organismos procarióticos diversos, responsáveis por inúmeras doenças infecciosas no homem e em outros animais.

**BAFF:** sigla para fator de ativação de célula B da família do TNF. É uma citocina que promove a sobrevivência das células B.

**BALT:** sigla para tecidos linfóides associados aos brônquios.

**Basófilo:** célula sanguínea branca presente em pequena quantidade no sangue. É um dos três tipos de granulócitos. Os basófilos contêm grânulos que se coram com corantes básicos, por isso o nome.

**$\beta$ -defensina:** um subgrupo de peptídeos antimicrobianos secretados chamados de defensinas.

**Bronquiectasia:** inflamação crônica dos bronquíolos do pulmão.

**C1:** proteína C1 do complemento, a primeira proteína do complemento que é ativada na via clássica da fixação do complemento. É um complexo de proteínas C1q, C1s e C1r que se liga à proteína C reativa ou ao anticorpo que reveste um antígeno de superfície. A C1 ativada contém atividade de serina protease e cliva o componente C4 do complemento para produzir o C4b, e o componente do C2 do complemento para produzir o C2a, os quais, juntos, formam a convertase C3 clássica C4b2a.

**C2:** proteína C2 do complemento, *para detalhes ver C1.*

**C3( $H_2O$ ):** forma da proteína C3 do complemento produzida no primeiro passo da ativação do complemento pela via alternativa, onde uma ligação tioester é hidrolizada, porém a molécula não é clivada. É também denominada de iC3.

**C3:** proteína C3 do complemento que se torna covalentemente ligada, como o produto de clivagem C3b, à superfície dos patógenos em todas as três vias de fixação do complemento, facilitando, assim, a fagocitose do patógeno. O outro produto da clivagem de C3, o C3a, é uma anafilatoxina.

**C4:** proteína C4 do complemento, *para detalhes ver C1.*

**C5:** proteína C5 do complemento, clivada durante a ativação do complemento para produzir C5b (que liga as proteínas do complemento C6 e C7 para formar o núcleo do complexo de ataque a membrana) e a anafilatoxina C5a.

**C6, C7, C8 e C9:** proteínas do complemento que formam o complexo de ataque à membrana na superfície das células.

**Cadeia  $\alpha$  do receptor de célula T (TCR $\alpha$ ):** uma das duas cadeias polipeptídicas que compõem a forma mais comum de receptor de célula T, o receptor de célula T  $\alpha$ : $\beta$ .

**Cadeia  $\beta$  do receptor de célula T (TCR $\beta$ ):** uma das duas cadeias polipeptídicas que compõem a forma mais comum de receptor de célula T, o receptor de célula T  $\alpha$ : $\beta$ .

**Cadeia gama comum ( $\gamma$ ):** cadeia proteica que é o componente de sinalização de diversos receptores de citocinas diferentes, incluindo aqueles para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.

**Cadela H:** nome alternativo para a **cadela pesada** das imunoglobulinas e anticorpos.

**Cadela invariável (I1):** polipeptídeo que se associa a proteínas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II no retículo endoplasmático e impede que os peptídeos se liguem neste local. Este peptídeo guia as moléculas do MHC de classe II para os endossomas, onde é degradada, permitindo que as moléculas do MHC de classe II se liguem aos peptídeos presentes no endossoma.

**Cadela L:** forma abreviada da cadeia leve de imunoglobulina.

**Cadela leve (cadela L):** a menor dos dois tipos de cadeia polipeptídica de uma molécula de imunoglobulina. Consiste em um domínio variável e um domínio constante e é ligada a uma cadeia pesada na molécula de imunoglobulina por uma ponte dissulfeto. Existem duas classes de cadeia leve, denominadas  $\kappa$  e  $\lambda$ .

**Cadela leve substituta:** proteína que mimetiza uma cadeia leve de imunoglobulina. É composta de duas subunidades, VpréB e  $\lambda 5$ , e produzida pelas células pró-B. Juntamente com a cadeia pesada  $\mu$ , ela forma o receptor de célula pré-B.

**Cadela pesada (cadela H):** o maior dos dois tipos de polipeptídeos em uma molécula de imunoglobulina. Ela consiste em um domínio variável e vários domínios constantes. As cadeias pesadas de imunoglobulinas possuem vários isotipos de cadeia pesada, ou classes, cada uma delas confere uma função efetora distinta para a molécula de anticorpo.

**Calcineurina:** é uma fosfatase serina/treonina citosólica que contribui para a ativação das células T. Os fármacos imunossupressores ciclosporina A e tacrolimus atuam inibindo a calcineurina.

**Calnexina:** é uma proteína de membrana no retículo endoplasmático, que facilita o dobramento das moléculas do MHC e de outras glicoproteínas.

**CAM:** sigla para **molécula de adesão celular**.

**Câncer:** doenças causadas pela proliferação celular anormal e invasiva.

**Carcinógenos:** agentes químicos ou físicos que aumentam o risco de câncer.

**Carcinomas:** cânceres de células epiteliais.

**CCL18:** quimiocina secretada pelas células dendríticas maduras nos tecidos linfoides secundários, que atrai especificamente as células T virgens.

**CCL19 e CCL21:** quimiocinas secretadas pelas células estromais e células dendríticas nos tecidos linfoides secundários, que atraem os leucócitos e as células dendríticas para o tecido.

**CCP:** sigla para **proteínas de controle do complemento**.

**CCR7:** receptor para quimiocinas CCL19 e CCL21 nos leucócitos.

**CD19:** componente do correceptor de célula B.

**CD2:** molécula de adesão das células T que se liga à molécula de adesão LFA-3 nas células apresentadoras de antígenos.

**CD21:** outro nome para o receptor 2 do complemento (CR2). É um componente do receptor de célula B.

**CD28:** é o receptor de baixa afinidade das células T, que interage com as moléculas coestimuladoras B7 para promover a ativação das células T.

**CD34:** adressina vascular expressa nas vênulas endoteliais altas nos linfonodos que está envolvida no extravasamento das células sanguíneas brancas.

**CD4:** glicoproteína de superfície celular que distingue um subgrupo de células T que reconhecem os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II. A CD4 se liga às moléculas do MHC

de classe II na célula apresentadora de antígeno e atua como um correceptor para aumentar a resposta das células T ao antígeno.

**CD40:** glicoproteína da superfície celular das células B cuja interação com o **ligante CD40** nas células T desencadeia a proliferação das células B.

**CD59:** termo alternativo para **protectina**, uma proteína de controle do complemento.

**CD8:** glicoproteínas da superfície celular, distinguem um subgrupo de células T que reconhecem os antígenos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I. A CD8 se liga às moléculas do MHC de classe I na célula apresentadora de antígeno e atua como um correceptor para aumentar a resposta das células T ao antígeno.

**CD81:** componente do receptor de célula B que é também um receptor celular para o vírus da hepatite C. É também chamado de TAPA-1.

**CDR:** sigla para regiões determinantes de complementaridade às alças de ligação do antígeno nas imunoglobulinas, anticorpos e receptores de células T.

**Célula apresentadora de antígeno profissional:** célula que pode apresentar antígenos para células T virgens e ativá-las. Uma célula apresentadora de antígeno profissional não apenas exhibe antígenos peptídicos ligados às moléculas do MHC apropriadas, como também possuem moléculas coestimuladoras em sua superfície, que são necessárias para a ativação das células T. Apenas as células dendríticas, os macrófagos e as células B podem ser células apresentadoras de antígenos profissionais.

**Célula B imatura:** célula que rearranjou um gene de cadeia pesada e um gene de cadeia leve e expressa IgM de superfície, mas não IgD.

**Célula B madura:** se refere à célula B que contém IgM e IgD em sua superfície e é capaz de responder ao antígeno no desenvolvimento da célula B.

**Célula B virgem:** célula B madura que deixou a medula óssea, porém, ainda não encontrou seu antígeno específico.

**Célula dendrítica follicular (FDCs):** células não linfóides características dos folículos dos tecidos linfoides secundários. Possuem longos processos de ramificações que fazem contato íntimo com as células B e possuem receptores Fc e do complemento que ligam os complexos antígeno:anticorpo:complemento em suas superfícies por longos períodos. Essas células são cruciais na seleção das células B ligadoras de antígeno durante a resposta de anticorpo.

**Célula dendrítica imatura:** célula dendrítica presente nos tecidos, que captura antígeno, mas não expressa moléculas coestimuladoras e não pode atuar como uma célula apresentadora de antígeno profissional para células T virgens.

**Célula dendrítica madura:** célula dendrítica presente nos tecidos linfoides secundários que expressa moléculas coestimuladoras e outras moléculas de superfície celular que as habilitam a apresentar o antígeno às células T virgens e ativá-las.

**Célula hematopoiética:** qualquer célula sanguínea ou seu tipo celular precursor.

**Célula M:** tipo de célula especializada do epitélio intestinal por onde os antígenos e patógenos entram no tecido linfóide associado ao intestino, nos intestinos. Forma abreviada para "célula micropregueada".

**Célula micropregueada:** célula da mucosa intestinal que facilita o transporte de patógenos e antígenos do lúmen intestinal para os tecidos linfoides secundários subjacentes ao epitélio intestinal. Muitas vezes abreviado como células M.

**Célula NK:** grande linfócito citotóxico granular que circula na corrente sanguínea e é importante na imunidade inata contra patógenos intracelulares, como os vírus. As células NK não possuem

receptores variáveis para antígenos, porém, possuem diversos outros receptores, pelos quais elas podem reconhecer e matar células infectadas por vírus e certas células tumorais. Também denominadas **linfócitos matadores naturais** ou **linfócitos granulares grandes**.

**Célula pré-T:** célula T em desenvolvimento que rearranjou produtivamente o gene da cadeia  $\beta$  do seu receptor de célula T e produziu uma cadeia  $\beta$  que pode formar um complexo com a cadeia  $\alpha$  substituída, pT $\alpha$ .

**Célula pró-B:** estágio precoce no desenvolvimento das células B, no qual essas células expressam pela primeira vez proteínas marcadoras e rearranjam seus genes de cadeia pesada. A junção  $D_H$  a  $J_H$  ocorre no estágio de **pró-célula B precoce**, seguido pela junção de  $V_H$  a  $DJ_H$  no estágio de **pró-célula B tardia**.

**Célula pró-B precoce:** estágio precoce de diferenciação do desenvolvimento de células B.

**Célula pró-B tardia:** estágio precoce no desenvolvimento das células B na medula óssea.

**Célula T:** uma das duas principais classes de linfócitos (a outra é a célula B). As células T se desenvolvem no timo e são responsáveis pela imunidade mediada por célula. Seu receptor de antígeno de superfície celular é denominado receptor de célula T. É também conhecida como **linfócito T**.

**Célula T alorreativa:** célula T de um membro de uma espécie que responde a um antígeno alérgico de outro membro da mesma espécie.

**Célula T CD4 reguladora, célula T reguladora (T<sub>reg</sub>):** célula T CD4 antígeno-específica cujas ações podem suprimir as respostas imunes. Também denominadas células T supressoras.

**Célula T virgem:** célula T madura que deixou o timo, porém, ainda não encontrou seu antígeno específico.

**Célula-alvo:** qualquer célula que sofra a ação direta das células T efetoras, células efetoras ou moléculas efetoras. Por exemplo, as células infectadas com vírus são os alvos das células T citotóxicas, que as matam, e as células B virgens são os alvos das células T CD4 efetoras, que ajudam a estimulá-las a produzir anticorpos.

**Células apresentadoras de antígenos:** são células que expressam moléculas do MHC de classe I ou de classe II e apresentam os complexos de moléculas do MHC e antígenos peptídicos em suas superfícies.

**Células auxiliares foliculares:** Subgrupo de células de memória centrais que residem nos folículos dos tecidos linfoides secundários, que produzem IL-2 e fornecem auxílio às células B.

**Células B:** uma das duas principais classes de linfócitos (os outros são as células T). As células B são dedicadas à produção de imunoglobulinas e anticorpos. Também denominadas **linfócitos B**.

**Células B CD5:** denominação alternativa para as células B-1 humanas, população minoritária de células B que não requerem o auxílio das células T, não sofrem maturação da afinidade e participam da defesa precoce. *Ver também células B-1.*

**Células B de memória:** células B de vida longa específicas para o antígeno, que são produzidas a partir de células B ativadas durante a resposta imune primária a um antígeno. Na exposição subsequente ao seu antígeno específico, elas são reativadas para se diferenciar em células plasmáticas como parte das respostas imunes subsequentes e secundárias contra o antígeno.

**Células de Kupffer:** são células fagocíticas do fígado, que revestem os sinusoides hepáticos.

**Células de Langerhans:** são células dendríticas fagocíticas encontradas na epiderme. Podem migrar por meio da linfa, da epiderme para os linfonodos, onde se diferenciam em células dendríticas.

**Células de memória:** termo geral para os linfócitos responsáveis pelo fenômeno da memória imunológica.

**Células de memória central:** um dos dois subgrupos das células T de memória (as outras são as células T de memória efetoras) que são distinguidas por diferentes requerimentos de ativação. As células T de memória centrais possuem uma preferência para as zonas de células T dos tecidos linfoides secundários e levam mais tempo que as células de memória efetoras para maturarem em células T de memória funcionais após o encontro com seus antígenos específicos.

**Células de memória efetoras:** um dos dois subgrupos de células T de memória (o outro grupo são as células T de memória central) que são distinguidas por diferentes necessidades de ativação. As células T de memória efetoras possuem preferência por tecidos inflamados e são ativadas mais rapidamente que as células de memória central para maturar em células T efetoras funcionais após o encontro com seu antígeno específico.

**Células dendríticas:** células apresentadoras de antígenos profissionais com morfologia dendrítica ramificada. Elas são as estimuladoras mais potentes das respostas de célula T. Também conhecidas como células reticulares interdigitantes, são derivadas da medula óssea e distintas das células dendríticas foliculares que apresentam os antígenos para as células B. As células dendríticas imaturas capturam e processam os antígenos, mas não podem estimular as células T. As células dendríticas maduras ou ativadas estão presentes nos tecidos linfoides secundários e são capazes de estimular as células T.

**Células dendríticas ativadas:** células dendríticas que capturam patógenos em um local de infecção e são estimuladas a se dirigirem aos tecidos linfoides secundários e apresentar os antígenos para as células T.

**Células dendríticas plasmacitoides:** células semelhantes às células dendríticas das células produtoras de interferon cultivadas com produtos microbianos e citocinas inflamatórias.

**Células efetoras:** linfócitos que podem atuar na remoção dos patógenos do organismo sem a necessidade de diferenciação.

**Células estromais:** células que fornecem a estrutura de suporte de um tecido ou órgão.

**Células plasmáticas:** linfócitos B terminalmente diferenciados que secretam anticorpo.

**Células pré-B:** é o estágio do desenvolvimento das células B no qual elas rearranjam seus genes de cadeia pesada, mas não seus genes de cadeia leve.

**Células pré-B grandes:** células B imaturas que possuem um receptor pré-B de superfície celular.

**Células pré-B pequenas:** células pré-B nas quais os rearranjos gênicos de cadeia leve estão sendo produzidos.

**Células produtoras de interferon (IPCs):** células semelhantes a linfócitos, especializadas do sangue, que secretam mais de 1.000 vezes mais interferon tipo I (interferons  $\alpha$  e  $\beta$ ) que outras células. *Ver também células dendríticas plasmacitoides.*

**Células produtoras de interferon naturais (NIPCs):** células dendríticas plasmacitoides que são altamente especializadas em sintetizar e secretar interferon- $\alpha$  e interferon- $\beta$  na resposta imune inata. Também abreviadas para **células produtoras de interferon**.

**Células reticulares interdigitantes:** nome dado às células dendríticas interdigitantes observadas nas seções de tecido linfóide secundário.

**Células T autoimunes:** células T que reconhecem autoantígenos (antígenos do organismo do próprio indivíduo) e reagem contra eles.

**Células T auxiliares:** as células T CD4 são muitas vezes conhecidas como células auxiliares, pois a função delas é a de auxiliar outros

tipos celulares a desempenharem seus papéis. ● termo célula T auxiliar geralmente se refere apenas às células  $T_H2$ , as células que auxiliam as células B na produção de anticorpos.

**Células T CD4:** subgrupo de células T que expressam o correceptor CD4 e reconhecem peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe II.

**Células T CD8:** subgrupo de células T que expressam o correceptor CD8 e reconhecem peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I.

**Células T citotóxicas:** subgrupo de células T efetoras que matam suas células-alvo. Elas expressam o correceptor CD8 e reconhecem os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I. Elas são importantes na defesa do hospedeiro contra vírus e outros patógenos citosólicos, pois podem reconhecer e matar as células infectadas.

**Células T de memória:** células T de vida longa específicas para o antígeno, que são produzidas a partir de células T ativadas durante a resposta primária contra o antígeno. Nas exposições subsequentes ao seu antígeno específico, elas são ativadas para se diferenciarem em células T efetoras como parte das respostas imunes subsequentes e secundárias contra o antígeno.

**Células T  $\gamma\delta$ :** população minoritária de células T que expressam receptores constituídos por cadeias  $\gamma$  e  $\delta$ . As especificidades antigênicas e as funções dessas células não estão bem definidas.

**Células  $T_H1$ :** subgrupo de células T CD4 efetoras caracterizadas pelas citocinas inflamatórias que elas produzem. Elas estão envolvidas principalmente na ativação de macrófagos. Denominadas também de células T inflamatórias.

**Células  $T_H17$ :** recentemente definidas como um subgrupo de células T CD4 efetoras caracterizadas pela produção de IL-17, acredita-se que estejam envolvidas na promoção das respostas inflamatórias. Elas estão associadas a doenças autoimunes.

**Células  $T_H2$ :** subgrupo de células T CD4 efetoras caracterizadas pelas citocinas não inflamatórias que elas produzem. Estão envolvidas principalmente na estimulação da produção de anticorpos pelas células B. Denominadas também de células T auxiliares.

**Célula-tronco cancerígena:** população minoritária de células em um tumor que são autorrenováveis e mais resistentes a toxinas e radiação comumente usadas para tratar câncer.

**Célula-tronco hematopoiéticas pluripotentes:** célula-tronco da medula óssea que dá origem a todos os elementos celulares do sangue.

**Centro germinativo:** é a área, no tecido linfóide secundário, que é um local de intensa proliferação, seleção, maturação e morte de células B. Os centros germinativos se formam ao redor de uma rede de células dendríticas foliculares, quando as células B migram para os folículos linfóides. Os eventos celulares e morfológicos que formam e ocorrem nos centros germinativos são denominados reações do centro germinativo.

**Centroblasto:** grande célula B em divisão presente no centro germinativo. A hipermutação somática ocorre nos centroblastos; as células B de memória e as células B secretoras de anticorpos derivam deles.

**Centrócito:** células B que não se encontram em divisão, presentes nos centros germinativos. Os centrócitos sofreram troca de isotipo e hipermutação somática.

**CGD:** sigla para doença granulomatosa crônica.

**Choque anafilático:** é uma reação alérgica mediada por IgE contra um antígeno administrado sistemicamente (veneno de inseto que entra na corrente sanguínea através da picada), que causa colapso da circulação e sufocamento devido ao inchaço da traqueia. É também chamado de anafilaxia sistêmica.

**Choque séptico:** síndrome de choque que geralmente é fatal, causada pela liberação sistêmica da citocina TNF- $\alpha$  após uma infecção bacteriana na corrente sanguínea, geralmente por bactéria gram-negativa.

**Ciclofilinas:** família de proteínas citoplasmáticas que se ligam aos fármacos imunossuppressores ciclosporina A e tacrolimus. ● complexo de fármacos e de ciclofilina liga-se à calcineurina, impedindo a ativação das células T.

**Ciclofosfamida:** agente alquilante usado como fármaco imunossupressor. Ele atua matando as células em rápida divisão, incluindo os linfócitos que proliferam em resposta a um antígeno.

**Ciclosporina A:** fármaco imunossupressor que impede, especificamente, a ativação das células T e sua função efetora. Também denominada ciclosporina.

**CIITA:** sigla para o transativador do MHC de classe II, um fator de transcrição fundamental na expressão dos genes do MHC de classe II.

**Citidina deaminase induzida por ativação (AID):** enzima que de-samina o DNA nos resíduos citosinas convertendo-os em uracilo. A atividade desta enzima e o reparo consequente do DNA danificado são a base da hipermutação somática e da troca de isotipo nas células B ativadas.

**Citocinas:** proteínas produzidas pelas células que afetam o comportamento de outras células. As citocinas produzidas pelos linfócitos frequentemente são denominadas linfocinas ou interleucinas (abreviadas como IL). As citocinas se ligam a receptores específicos em suas células-alvo.

**Citomegalovírus humano (HCMV):** vírus herpes muito comum que geralmente causa pouco ou nenhum sintoma em indivíduos jovens saudáveis, porém, pode causar infecções que causam risco de vida em pacientes imunocomprometidos.

**Citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC):** morte de células-alvo revestidas por anticorpos por células NK que possuem o receptor Fc $\gamma$ RIII (CD16), o qual reconhece a região Fc do anticorpo ligado.

**Citotoxinas:** proteínas produzidas pelas células T citotóxicas que participam na destruição das células-alvo. As perforinas e as granzimas ou fragmentinas são exemplos de citotoxinas.

**Classe:** é um termo alternativo para isotipo, particularmente quando se refere às imunoglobulinas.

**CIIP:** sigla para peptídeo de cadeia invariável associado à classe II.

**Coestimulador:** descreve qualquer sinal necessário para a ativação de um linfócito virgem, além do sinal emitido pelo receptor de antígeno. Ver também molécula coestimuladora.

**Colectinas:** família de proteínas de ligação a açúcares dependentes de cálcio (lecitinas), que contém sequências semelhantes ao colágeno. Um exemplo é a proteína ligadora de manose.

**Comensal:** descreve um micro-organismo que habitualmente vive no corpo humano ou dentro dele e que, em geral, não causa doença ou dano e pode ser até mesmo benéfico.

**Compartimento do MHC de classe II (MIIC):** vesículas endocíticas intracelulares onde as moléculas do MHC de classe II ligam os peptídeos derivados de fontes extracelulares.

**Complemento:** conjunto de proteínas plasmáticas que atuam em uma cascata de reações para atacar as formas extracelulares de patógenos. Muitos deles são serinas proteases. Como resultado da ativação do complemento, os patógenos são revestidos com os componentes do complemento, que podem matar o patógeno diretamente ou facilitar sua captura e destruição pelos fagócitos.

**Complexo CD3:** complexo de proteínas de sinalização que se associam aos receptores de células T. Consiste nas cadeias CD3 $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$  e das cadeias  $\zeta$ .

**Complexo de ataque à membrana:** complexo terminal dos componentes do complemento que formam um poro na membrana da célula-alvo, causando um dano na membrana, levando à lise da célula.

**Complexo de carregamento do peptídeo:** é um complexo de proteínas da membrana do retículo endoplasmático que carrega os peptídeos do transportador de TAP para as moléculas do MHC de classe I.

**Complexo de histocompatibilidade principal (MHC):** grande agrupamento de genes, principalmente do sistema imune, localizado no braço curto do cromossomo humano 6, que codifica, entre outras proteínas, um conjunto de glicoproteínas polimórficas de membrana denominadas moléculas do MHC, que estão envolvidas na apresentação de antígenos peptídicos às células T.

**Complexo do antígeno leucocitário humano (HLA):** complexo de histocompatibilidade principal humano (MHC).

**Complexo do receptor de célula T:** complexo do receptor de célula T e suas cadeias CD3 e cadeias  $\zeta$  invariáveis que compõem um receptor de antígeno funcional na superfície da célula T.

**Complexo imune:** complexo de proteína formado pela ligação de anticorpos a antígenos solúveis. O tamanho dos complexos imunes depende das concentrações relativas do antígeno e do anticorpo. Grandes complexos imunes são eliminados pelos fagócitos portadores de receptores Fc e do complemento. Os pequenos complexos imunes tendem a se depositar nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos, onde eles podem ativar o complemento e causar danos.

**Complexos estimuladores imunes (ISCOMs):** lipídeo complexado com antígenos que possui propriedades adjuvantes e potencial aplicação na vacinação.

**Componente C3 do complemento:** é o componente central e mais importante do sistema do complemento. Também é denominado C3.

**Componente secretor, peça secretora:** fragmento do receptor de poli-Ig ligado à IgA dimérica após seu transporte através das células epiteliais.

**Configuração germinativa, forma germinativa:** é a organização não rearranjada original dos genes de imunoglobulinas e dos receptores de células T no DNA das células germinativas e das células somáticas que não são células T ou células B.

**Conjuntivite alérgica:** reações alérgicas na conjuntiva do olho, em geral causadas por antígenos transportados no ar.

**Conversão gênica:** processo no qual uma cópia do gene ou uma parte do gene é substituída por uma diferente versão daquele gene ou parte do gene.

**Conversão interalélica:** mecanismo da recombinação genética entre dois alelos de um locus no qual um segmento de um alelo é substituído por um segmento homólogo a outro. Este mecanismo é utilizado para produzir novos alelos do HLA de classe I e II. É também denominado de troca de segmentos, um termo que pode também incluir a troca de um segmento homólogo entre dois genes diferentes em uma família gênica, por exemplo, entre o HLA-C e o HLA-B.

**Convertase C3:** são enzimas proteolíticas formadas durante a ativação do complemento, que clivam o componente C3 em C3b e C3a permitindo, assim, que o C3b se ligue covalentemente aos antígenos. *Ver também convertase C3 alternativa e convertase C3 clássica.*

**Convertase C3 alternativa:** convertase C3 da via alternativa de ativação do complemento. É composta de C3 ou C3(H<sub>2</sub>O) ligada a Bb proteoliticamente ativa (C3Bb ou C3(H<sub>2</sub>O)Bb) e cliva a C3 em C3a e C3b.

**Convertase C3 clássica:** protease serina associada à superfície da via clássica da ativação do complemento. É composta pelos componentes do complemento C4b2a, e cliva o C3 em C3a e C3b.

**Convertases C5:** são enzimas proteolíticas formadas durante a ativação do complemento que clivam o componente C5 do complemento, formando C5a e C5b.

**Convertase C5 alternativa:** convertase C5 da via alternativa de ativação do complemento. É composta de duas moléculas de C3b ligada a Bb(C3b<sub>2</sub>Bb) e cliva a C5 em C5a e C5b.

**Convertase C5 clássica:** protease serina associada à superfície da via clássica de ativação do complemento. É composta dos componentes C3b4b2a do complemento e cliva a C5 em C5b e C5a.

**Corpos revestidos por complexos imunes:** nome alternativo para os ícosomas, as bolhas de membrana que surgem nas células dendríticas foliculares e que são revestidas com complexos antígeno-anticorpo.

**Corpos Weibel-Palade:** grânulos que contêm selectina P presentes no interior das células endoteliais.

**Correceptor de célula B:** complexo dos polipeptídeos CD19, TAPA-1 e CR2 que se associam ao receptor de célula B aumentando sua resposta antígeno-específica.

**Correceptor:** proteína de superfície celular que aumenta a sensibilidade de um receptor de antígeno a seu antígeno. Um correceptor pode fazer isso aumentando as interações de adesão entre as células que estão interagindo e/ou intensificando a transdução de sinais do receptor de antígeno.

**Corticosteróides:** são componentes relacionados aos hormônios esteróides produzidos no córtex adrenal, como a cortisona. Suprimem as respostas imunes e são amplamente utilizados como anti-inflamatórios e agentes imunossupressores na medicina.

**CR:** sigla para o grupo das quatro proteínas receptoras do complemento.

**CR1, CR2, CR3 e CR4:** siglas individuais para cada um dos receptores do complemento.

**Criptídnas:** defensinas  $\alpha$  HD5 e HD6, que são proteínas antibacterianas secretadas pelas células de Paneth do intestino delgado.

**CTLA4:** receptor inibidor de alta afinidade das células T que interagem com as moléculas coestimuladoras B7.

**CXCL13:** quimiocina secretada pelas células dendríticas foliculares que atraem as células B para os folículos linfóides.

**CXCL2:** quimiocina produzida pelas células T<sub>H</sub>1 que guiam outros leucócitos para os tecidos infectados.

**CXCL8:** quimiocina produzida pelos macrófagos ativados e envolvida no extravasamento dos neutrófilos para o tecido infectado.

$\delta$ : quando refere-se a uma cadeia pesada de imunoglobulina, é o isotipo que está presente na imunoglobulina IgD.

**DAF:** sigla para fator de aceleração do decaimento, uma proteína de controle do complemento.

**DC-SIGN:** molécula de adesão única que ativa as células dendríticas que ligam o ICAM-3 na superfície das células T. Também denominada CD209.

**Defensinas  $\alpha$ :** subgrupo de peptídeos antimicrobianos secretados, denominados defensinas.

**Defensinas:** família de peptídeos antimicrobianos com 35 a 40 aminoácidos de comprimento que podem penetrar nas membranas microbianas e romper sua integridade.

**Deficiência de IgA seletiva:** condição na qual pouca ou nenhuma IgA é produzida, porém a produção de todos os outros isotipos é normal. Esta deficiência geralmente não causa nenhum sintoma aparente de imunodeficiência.

**Deficiência do receptor de IL-12:** imunodeficiência geneticamente determinada causada por ausência do receptor de IL-12 nos ma-

crófaos e monócitos, que leva ao déficit de sua função. A doença é caracterizada por uma incapacidade de eliminar bactérias intracelulares, especialmente micobactérias.

**Deficiência na adesão dos leucócitos:** doença de imunodeficiência na qual a cadeia  $\beta$  comum das integrinas dos leucócitos está ausente. O resultado da deficiência das integrinas afeta principalmente a capacidade dos leucócitos de penetrar nos locais de infecção com patógenos extracelulares, de modo que essas infecções não podem ser efetivamente erradicadas.

**Deleção clonal:** é a eliminação dos linfócitos imaturos que se ligam a autoantígenos. A deleção clonal é o principal mecanismo que produz autotolerância.

**Deoxinucleotidiltransferase terminal (TdT):** enzima que insere nucleotídeos sem padrão (nucleotídeos N) nas junções entre os segmentos gênicos durante o rearranjo dos genes da cadeia pesada para o receptor de célula T e imunoglobulina.

**Deriva antigênica:** é o processo pelo qual as mutações de ponto nos genes do vírus influenza causam alterações na estrutura dos antígenos de superfície viral. Isto causa diferenças antigênicas anuais nas cepas desse vírus.

**Dermatite atópica:** doença alérgica mediada por IgE que afeta a pele e possui predisposição familiar. Também denominada eczema.

**Desdobramento dos epítopos intermoleculares:** processo no qual a resposta imune reage, inicialmente, contra um epítipo de uma molécula antigênica e então progride para epítopos em diferentes proteínas.

**Desdobramento dos epítopos intramoleculares:** processo no qual a resposta imune reage, inicialmente, contra epítopos em uma parte de uma molécula antigênica e então, progride para responder a outros epítopos, sem reatividade cruzada, na mesma molécula.

**Desequilíbrio de ligação (LD):** é a situação em que determinados alelos, de dois ou mais genes polimórficos (p. ex., aqueles que compreendem um alótipo HLA) são herdados juntos com maior frequência do que o esperado.

**Desregulação imune, pollendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao cromossomo X:** doença de imunodeficiência cuja sigla é IPEX. Ela é causada por ausência de FoxP3, um fator de transcrição necessário para o desenvolvimento de células T reguladoras.

**Dessensibilização:** procedimento terapêutico no qual um indivíduo alérgico é exposto a doses cada vez maiores do alérgeno, com o objetivo de inibir suas reações alérgicas. Provavelmente atua equilibrando o balanço entre as células CD4 T<sub>H</sub>2 e T<sub>H</sub>1 mudando, assim, o anticorpo produzido de IgE a IgG.

**Desvio imune associado ao compartimento anterior (ACAID):** estado ativo e sistêmico de tolerância a antígenos estranhos que existe nos olhos e que os permite tolerar enxertos de córneas de todos os tipos HLA. Está ligado a fatores imunomoduladores no humor aquoso do compartimento anterior do olho.

**Determinante antigênico:** é a porção de uma molécula antigênica que liga-se por um anticorpo ou dá origem ao peptídeo que se liga ao MHC, o qual é reconhecido por um receptor de célula T. Também denominado epítipo.

**DHT:** sigla para **hipersensibilidade do tipo tardia** mediada por células T efectoras e caracterizada pela reação de hipersensibilidade tipo tardia.

**Diabetes tipo 1:** doença autoimune na qual a insulina secretada pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas de Langerhans são gradualmente destruídas.

**Diabetes mellito dependente de insulina (IDDM):** doença autoimune causada pela destruição das células  $\beta$  produtoras de insulina do pâncreas. É também denominada diabetes tipo 1 e diabetes de início juvenil.

**Diapedese:** movimento dos leucócitos do sangue para os tecidos através das paredes dos vasos sanguíneos.

**Distrofia ectodérmica candidíase-pollendocrinopatia autoimune (APECED):** doença autoimune causada pela ausência de uma proteína denominada regulador autoimune (AIRE), que resulta na produção de células T reativas contra tecidos do organismo. Conhecida também como **doença poliglandular autoimune (APD)**.

**Diversidade juncional:** diversidade presente nos polipeptídeos de imunoglobulinas e receptores de células T, criada durante o processo de rearranjo gênico pela adição ou remoção de nucleotídeos nas junções entre os segmentos gênicos.

**Doença autoimune:** doença na qual a patologia é causada por uma resposta imune contra os componentes normais do tecido saudável.

**Doença autoimune órgão-específica:** doenças autoimunes restritas a um único órgão, como a tireoide na doença de Graves.

**Doença autoimune sistêmica:** autoimunidade que envolve reações a componentes comuns do organismo cujos efeitos não estão restritos a um determinado órgão.

**Doença celíaca:** doença inflamatória de hipersensibilidade da mucosa intestinal, causada por uma resposta imune às proteínas do glúten presentes em alguns cereais, como farinha e cevada, mas não arroz.

**Doença de imunodeficiência combinada severa (SCID):** doença de imunodeficiência severa na qual não são produzidos anticorpos nem respostas de células T. É geralmente resultado de defeitos genéticos que levam a deficiências de célula T, sendo fatal na infância se não tratada.

**Doença de Grave:** doença autoimune na qual os anticorpos contra o receptor do hormônio estimulador da tireoide causam a superprodução do hormônio da tireoide e os sintomas do hipertireoidismo.

**Doença de Hashimoto:** doença autoimune caracterizada por altos níveis de anticorpos persistentes contra os antígenos tireoide-específicos. Estes anticorpos recrutam células NK para a tireoide, levando ao dano e à inflamação. Um tecido linfóide secundário se forma na tireoide substituindo o tecido tireoide funcional. É também conhecida como **tireoidite de Hashimoto**.

**Doença de Hodgkins:** doença maligna causada por células B transformadas do centro germinativo.

**Doença de imunodeficiência secundária:** doenças nas quais ocorre falência nas funções imunológicas como resultado de uma infecção ou do uso de fármacos imunossupressores em vez de defeitos em genes para os componentes do sistema imune.

**Doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD):** condição patológica causada pela reação do enxerto versus hospedeiro (GVHR), que é a resposta das células T maduras derivadas do doador no transplante de medula óssea contra os aloantígenos dos tecidos do receptor.

**Doença do soro:** conjunto de sintomas que ocorrem após a injeção de grandes quantidades de uma molécula estranha (como uma proteína sérica) em um indivíduo. É causada pelos complexos imunes formados entre a proteína injetada e os anticorpos que são produzidos contra ela. É caracterizada por febre, artralgia e nefrite.

**Doença granulomatosa crônica (CGD):** doença de imunodeficiência na qual se formam múltiplos granulomas como resultado da eliminação defeituosa das bactérias pelas células fagocíticas. Ela é causada por um defeito no sistema de enzimas da oxidase NADPH que produz o radical superóxido envolvido na morte bacteriana.

**Doença poliglandular autoimune (APD):** nome alternativo para **distrofia ectodérmica candidíase-pollendocrinopatia autoimune (APECED)**.

**Doenças de imunodeficiência primária:** doenças nas quais ocorre uma falha na função imune como resultado de defeitos nos genes para os componentes do sistema imune.

**Doenças de imunodeficiências:** grupo de desordens hereditárias ou adquiridas, na qual alguma parte, ou partes, do sistema imune estão ausentes ou defeituosas, resultando na incapacidade de produzir uma resposta imune efetiva contra patógenos.

**Doenças ligadas ao X:** doenças hereditárias causadas por mutações recessivas nos genes localizados no cromossomo X. Como os homens possuem apenas uma cópia do cromossomo X, tais doenças aparecem com mais frequência em homens que em mulheres.

**Dominante:** descreve um alelo que influencia o fenótipo em indivíduos homocigotos e heterocigotos. Geralmente descreve um alelo causador de doença que codifica uma proteína com defeitos funcionais.

**Domínio C:** domínios de proteínas que formam as regiões constantes das imunoglobulinas e as cadeias do receptor de células T. As cadeias leves da imunoglobulina e as cadeias do receptor de célula T possuem um domínio C, e as cadeias pesadas de imunoglobulinas possuem 3 ou 4 domínios C.

**Domínio de imunoglobulina (domínio Ig):** módulo de estrutura proteica que consiste em 100 aminoácidos que se dobram em duas folhas  $\beta$  unidas por pontes dissulfeto. As cadeias pesada e leve das imunoglobulinas são constituídas por uma série de domínios de imunoglobulinas. Domínios similares estão presentes em muitas outras proteínas.

**Domínio Ig:** sigla para domínio de imunoglobulina.

**Domínio V:** forma abreviada para domínio variável.

**Domínio variável (domínio V):** domínio amino-terminal das cadeias polipeptídicas das imunoglobulinas e dos receptores de células T. Domínios variáveis pareados formam o sítio de ligação do antígeno.

**Domínios constantes (domínios C):** domínios constituintes das regiões constantes das imunoglobulinas e dos polipeptídeos dos receptores de células T.

**Domínios semelhantes às imunoglobulinas:** domínios de proteínas que se assemelham ao domínio de imunoglobulina em sua estrutura, porém, estão presentes em uma variedade de outras proteínas, incluindo o MHC de classe I e de classe II, CD4 e CD8.

**$\epsilon$ :** quando refere-se à cadeia pesada de imunoglobulina; isotipo presente na imunoglobulina IgE.

**Eczema:** alergia de pele comum em crianças, aparecendo como escamações, vermelhidão e coceira na pele. Também denominada dermatite atópica.

**Edema angioneurótico hereditário (HANE):** doença genética devido à deficiência do inibidor C1 do sistema do complemento (C1INH). Na ausência do inibidor C1, a ativação espontânea do sistema do complemento causa vazamento de fluido dos vasos sanguíneos, cuja consequência mais séria é o edema de epiglote, levando à sufocação.

**Edema:** acúmulo anormal de fluido no tecido conjuntivo, levando ao inchaço.

**Editoramento do receptor:** processo no desenvolvimento de células B que gerou um receptor autorreativo, no qual as próximas séries de rearranjo gênico de cadeia leve podem produzir uma nova cadeia leve para substituir o receptor autorreativo.

**Efeito de transfusão:** desfecho melhorado do transplante se o receptor recebeu transfusões sanguíneas previamente de pessoas que compartilham o alótipo HLA-DR com o órgão que o paciente irá receber subsequentemente.

**Efeito enxerto versus leucemia (GLV):** no transplante da medula óssea como terapia para leucemia, acredita-se que certo grau de incompatibilidade genética entre o doador e o receptor auxilie as células T ou células NK do transplante a eliminar as células de leucemia residual no receptor. É também conhecido como efeito de enxerto versus tumor.

**Endocitose:** captura de material extracelular para dentro das células pelos endossomas, formado por pedaços da membrana plasmática. Ver também endocitose mediada pelo receptor.

**Endocitose mediada por receptor:** internalização do material extracelular que está ligado a um receptor na superfície celular.

**Endossoma:** vesícula ligada à membrana intracelular, formada pela invaginação e desprendimento de uma porção da membrana plasmática. Contém material extracelular.

**Endotélio:** epitélio que reveste o interior dos vasos sanguíneos.

**Enterotoxinas estafilocócicas (SEs):** toxinas secretadas pelas cepas do estafilococo que atuam no intestino e causam os sintomas de intoxicação alimentar. Elas são também superantígenos.

**Enxertia:** momento no qual o transplante de medula óssea produz novas células sanguíneas.

**Eosinófilo:** é um dos três tipos de granulócitos, entre os leucócitos. Contém grânulos que se coram com eosina (por isso o nome) e seus conteúdos são secretados quando a célula é estimulada. Os eosinófilos contribuem principalmente para a defesa contra infecções parasitárias.

**Eotaxina:** quimiocina que atrai os eosinófilos. Denominada também de CXCL11.

**Epidemia:** disseminação de doença infecciosa que afeta muitos indivíduos de uma população.

**Epitélio:** nome geral para as camadas de células que revestem as superfícies externas e as cavidades internas do organismo.

**Epítipo:** porção de uma molécula antigênica que se liga a um anticorpo ou dá origem ao peptídeo ligado ao MHC que é reconhecido por um receptor de célula T. Também denominado de determinante antigênico.

**Epítipo conformacional:** é o epítipo de um antígeno proteico, formado por diversas regiões separadas na sequência primária de uma proteína, unido pelo dobramento da proteína. Os anticorpos que se ligam aos epítipos conformacionais se ligam somente às proteínas dobradas nativas. É denominado também epítipo descontínuo.

**Epítipo crítico:** determinante antigênico em uma molécula que normalmente está escondida do sistema imune, porém, aparece sob condições de infecção ou inflamação.

**Epítipo descontínuo:** termo dado a um epítipo reconhecido por uma imunoglobulina ou anticorpo formado por resíduos de aminoácidos de diferentes partes da sequência de um antígeno proteico unidos pelas dobras da proteína. Também é denominado epítipo conformacional.

**Epítipo linear:** epítipo de uma proteína reconhecido pelo anticorpo, que consiste em uma sequência linear de aminoácidos na estrutura primária da proteína.

**ERAP:** sigla para aminopeptidase do retículo endoplasmático.

**Eritrócito:** célula sanguínea vermelha.

**Esboço tímico:** tecido do qual o estroma tímico se desenvolve durante a embriogênese.

**Esclerose múltipla:** doença neurológica crônica progressiva caracterizada por placas de desmielinização no sistema nervoso central e infiltração linfocitária no cérebro. Acredita-se que seja uma doença autoimune.

**Especificidade de ligação promíscua:** habilidade de se ligar a inúmeros ligantes diferentes, por exemplo, as moléculas do MHC que podem se ligar a numerosos peptídeos de sequências diferentes.

**Específico:** descreve a propriedade dos anticorpos e de outras moléculas ligadoras de antígenos e receptores do sistema imune que

interagem seletivamente com apenas um tipo ou poucos tipos de molécula ou célula.

**Estroma tímico:** células epiteliais reticulares e tecido conjuntivo do timo, que formam o microambiente essencial para o desenvolvimento das células T.

**Exclusão alélica:** com relação a produção de anticorpos, refere-se ao fato de que, em um indivíduo heterozigoto, somente um dos alelos alternativos da região C dos locos de cadeia pesada ou leve de imunoglobulina é expresso em cada célula B. Na população de células B, cerca de metade das células expressam um alótipo, e as células restantes expressam o outro alótipo.

**Explosão respiratória:** mudança metabólica acompanhada por um aumento transiente no consumo de oxigênio, que ocorre nos neutrófilos e macrófagos quando eles capturam partículas opsonizadas. Isto leva à produção de metabólitos de oxigênio tóxico e outras substâncias antibacterianas que atacam o material fagocitado.

**Extravasamento:** o movimento das células ou fluidos dos vasos sanguíneos para os tecidos circundantes.

**Fagócito:** célula especializada na fagocitose. As principais células fagocíticas dos mamíferos são os neutrófilos e macrófagos.

**Fagocitose:** internalização celular de matéria particulada, como uma bactéria, por meio de endocitose. As células especializadas na fagocitose são conhecidas como fagócitos.

**Fagossoma:** vesícula intracelular formada pela fusão de um fagossoma com um lisossoma, em que o material fagocitado é degradado por enzimas lisossômicas degradativas.

**Fagossoma:** vesícula intracelular contendo material captado por fagocitose.

**Família gênica:** grupos de genes que codificam proteínas de estruturas similares e, frequentemente, com funções similares, como os genes do MHC de classe I.

**Fas:** membro da família do receptor de TNF que é expresso em determinadas células, tornando-as suscetíveis à morte por células que expressam o ligante Fas, um membro de superfície celular da família TNF de proteínas. A ligação do ligante Fas ao Fas estimula a apoptose nas células portadoras do Fas.

**Fator B:** proteína plasmática que se liga a C3 (H<sub>2</sub>O) ou C3b clivada para formar parte das convertases C3 (C3(H<sub>2</sub>O)Bb e C3bBb) na via alternativa de ativação do complemento.

**Fator D:** protease plasmática que cliva o fator B em Bb e Ba na via alternativa de ativação do complemento.

**Fator de aceleração e decaimento (DAF):** proteína de superfície celular que impede a ativação do complemento nas células humanas. O DAF se liga às convertases C3 das vias alternativa e clássica de ativação do complemento e, pelo deslocamento de Bb e C2a, respectivamente, impede suas ações.

**Fator de crescimento e transformação β (TGF-β):** citocina multifuncional produzida pelas células T<sub>H</sub>2 e outros tipos celulares.

**Fator de necrose tumoral-α (TNF-α):** citocina produzida por macrófagos e células T, que possuem diversas funções na resposta imune, é o protótipo da família do TNF de citocinas. Estas citocinas atuam como células associadas ou proteínas secretadas que interagem com os receptores da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNFR).

**Fator estimulador de colônias de macrófago-granulócito:** é uma citocina que estimula o desenvolvimento dos leucócitos a partir das células-tronco hematopoiéticas, administrada a pacientes transplantados com medula óssea para estimular a reconstituição do seu sistema imune.

**Fator H:** proteína do plasma reguladora do complemento que inativa a convertase C3 da via alternativa e a convertase C5 por meio

da ligação ao C3b, tornando-a suscetível à clivagem pelo fator I para produzir o iC3b inativo.

**Fator I:** protease que regula a ativação do complemento pela clivagem do C3b e C4b em formas inativadas.

**Fator nuclear κB:** fator de transcrição centralmente envolvido nas respostas imunes e inflamatórias. Em geral abreviado como NFκB.

**Fator P:** nome alternativo para properdina, o fator que estabiliza a convertase C3 alternativa.

**Fator reumatoide:** anticorpo IgM com especificidade para IgG humana, que é produzido em algumas pessoas com artrite reumatoide.

**FcRn:** é um receptor Fc que transporta IgG através do epitélio e possui uma estrutura semelhante a uma molécula do MHC de classe I.

**FDC:** sigla para células dendríticas foliculares que nutrem as células B em desenvolvimento.

**Febre:** aumento da temperatura corporal acima do normal. É causada por citocinas produzidas em resposta a uma infecção.

**Febre reumática:** doença autoimune que envolve inflamação do coração, das articulações e dos rins, que pode ocorrer de 2 a 3 semanas após uma infecção de garganta com certas formas de *Streptococcus pyogenes*. É devido a anticorpos produzidos contra antígenos bacterianos, que fazem reações cruzadas com os componentes do tecido cardíaco, e a deposição continuada de complexos imunes.

**Fixação do complemento:** é a ligação covalente do C3b ou C4b às superfícies dos patógenos, característica central da ativação do complemento, pois facilita a fagocitose do patógeno.

**FK506:** um nome alternativo e mais antigo para o fármaco imunossupressor tacrolimus.

**Flora:** a comunidade de espécies microbianas que habitam um nicho particular do organismo como a pele, a boca, o intestino ou a vagina.

**Foco primário:** agregado temporário de células B e células T antígeno-específicas ativadas em proliferação as quais se formam no tecido linfóide secundário no início de uma resposta imune adaptativa.

**Folículo:** subestrutura das células linfóides secundárias onde as células B virgens se congregam e são criadas pelas células dendríticas foliculares. É também chamado de folículo linfóide e folículo primário.

**Folículo linfóide isolado:** tecido linfóide secundário da parede intestinal que se assemelha a um folículo linfóide e é composto principalmente de células B.

**Folículo linfóide primário:** áreas de células B dos tecidos linfóides secundários na ausência de uma resposta imune. Eles contêm linfócitos B em repouso.

**Folículo linfóide secundário:** nome dado às áreas de células B dos tecidos linfóides secundários que respondem ao antígeno. Eles contêm células B em proliferação.

**Folículo linfóide:** agregação mais ou menos esférica de células B, principalmente, nos tecidos linfóides secundários. As células B virgens devem passar pelos folículos para que sobrevivam, e após as células B serem ativadas pelo antígeno, elas entram nos folículos, onde proliferam para formar o centro germinativo e sofrer hipermutação somática e troca de isotipo.

**Fosfoantígenos:** pequenas moléculas fosforiladas produzidas na via de biossíntese de isoprenóides bacterianos que são reconhecidos pelos receptores de células T das células T γδ.

**Fosforilase de nucleosídeo purina (PNP):** enzima envolvida no metabolismo da purina. Sua deficiência resulta no acúmulo de nucleosídeos purina tóxicos para o desenvolvimento de células T. Isto leva à imunodeficiência combinada severa.

**Fragmento Fab:** é um fragmento proteolítico da IgG que consiste na cadeia leve e na metade amino-terminal da cadeia pesada unidas por uma ligação dissulfídica intercadeias. Ele é denominado Fab, pois é o fragmento com especificidade de ligação de antígeno. Na molécula de IgG intacta, as partes que correspondem ao fragmento Fab são geralmente denominadas de Fab ou braços Fab.

**Fragmento Fc:** fragmento de um anticorpo que consiste na metade carboxiterminal de duas cadeias pesadas unidas por ligações dissulfeto uma à outra nos resíduos da região da dobradiça. Ele é produzido pela clivagem proteolítica do anticorpo. É chamado Fc porque foi o fragmento que cristalizou mais rapidamente em estudos iniciais sobre a estrutura do anticorpo IgG. Em um anticorpo intacto, a porção correspondente ao fragmento Fc é chamada de Fc, região Fc ou porção Fc.

**Fungos:** organismos eucarióticos multicelulares ou unicelulares que incluem as leveduras e mofo e que podem causar uma variedade de doenças. A imunidade aos fungos envolve as respostas humorais e mediadas por células.

$\gamma$ : quando se refere à cadeia pesada de imunoglobulina, é o isotipo presente na imunoglobulina IgG.

**GALT:** sigla para tecidos linfoides associados ao intestino; tecido linfóide secundário mais extenso do organismo.

$\gamma_c$ : designação alternativa para cadeia gama comum dos receptores Fc.

**Gene ativadores de recombinação (RAG-1 e RAG-2):** dois genes cuja expressão é necessária para o rearranjo dos genes de imunoglobulina e dos receptores de células T, nas células B e células T, respectivamente.

**Genes supressores de tumor:** genes para proteínas celulares que têm função de prevenir as células de se tornarem cancerígenas.

**Glicoproteínas de superfície variável (VSGs):** glicoproteínas que formam o revestimento de superfície dos tripanossomas africanos. O tripanossoma pode mudar repetidamente sua glicoproteína de revestimento expressando diferentes genes de glicoproteínas, usando um processo similar à conversão gênica.

**Globulina antilinfócito, (ALG):** preparado de anticorpos produzido pela imunização de animais com linfócitos humanos. É usado clinicamente para prevenir a rejeição no transplante de órgãos.

**Globulina antitímócito (ATG):** preparado de anticorpos produzidos pela imunização de animais com tímócitos humanos. É usado clinicamente para prevenir a rejeição do transplante de órgãos.

**Globulina gama:** preparação contendo anticorpo produzido a partir do plasma de doadores de sangue sadios. Tais preparações contêm anticorpos contra uma ampla variedade de patógenos comuns.

**GlyCAM-1:** adressina vascular presente nas vênulas endoteliais altas dos tecidos linfoides secundários. É um importante ligante para a molécula de adesão selectina-L nos linfócitos virgens e direciona estas células do sangue para o interior dos tecidos linfoides.

**GM-CSF:** sigla para fator de estimulação de colônias de macrófagos-granulócitos.

**Granulísina:** proteína perturbadora da membrana presente nos grânulos das células T citotóxicas e células NK. Acredita-se que, juntamente com a perforina e a serglicina, elas produzam poros na membrana das células-alvo.

**Granulócitos:** células sanguíneas brancas de forma irregular com núcleo multilobulado e grânulos citoplasmáticos. Existem três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Eles são também conhecidos como leucócitos polimorfonucleares.

**Granuloma:** sítio de inflamação crônica, geralmente ativado por agentes infecciosos persistentes, como a micobactéria, ou por corpos estranhos não degradáveis. Os granulomas possuem uma área

central de macrófagos, que geralmente se fundem em células gigantes multinucleadas envoltas por linfócitos T.

**Grânulos azurofílicos:** grânulos citoplasmáticos pré-formados nos neutrófilos, que contêm proteínas e peptídeos que podem romper e digerir micro-organismos ingeridos. Também conhecidos como grânulos primários, porém, distintos dos grânulos específicos do neutrófilo.

**Grânulos específicos:** grânulos de armazenamento ligados a membrana no citoplasma dos neutrófilos que contêm agentes antimicrobianos, incluindo lactoferritina, lisozima e defensinas. Eles são denominados específicos, pois são encontrados apenas nos neutrófilos e são distintos dos grânulos primários ou azurofílicos que possuem similaridades com os lisossomas presentes em outros tipos de células.

**Grânulos líticos:** grânulos de armazenamento intracelular das células T citotóxicas e células NK que contêm as citotoxinas perforina, granulísina e granzimas. Essas proteínas são liberadas quando os linfócitos interagem com suas células-alvo e as matam.

**Grânulos primários:** nome alternativo para os grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Eles possuem similaridades com os lisossomas em relação aos tipos de enzimas hidrolíticas e destrutivas que armazenam. Eles são distintos dos grânulos específicos dos neutrófilos.

**Granzimas:** esterases serinas presentes nos grânulos de células T citotóxicas e de células NK. Quando entram no citosol de uma célula-alvo, as granzimas induzem a apoptose dessa célula. São também chamadas de fragmentinas.

**GVHD:** sigla para doença do enxerto *versus* hospedeiro, o que é uma complicação de transplantes de medula óssea.

**GVHR:** sigla para reação do enxerto *versus* hospedeiro, que é uma resposta das células T alorreativas derivadas do doador que causam a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.

**GVL:** sigla para reação enxerto *versus* leucemia, que é o efeito benéfico das células T alorreativas e das células NK derivadas do doador em pacientes que recebem transplante de medula óssea para leucemia, que leva à eliminação das células leucêmicas que escaparam da quimioterapia e da irradiação.

**HAART:** sigla para terapia antirretroviral altamente ativa usada no tratamento de pacientes infectados com o vírus HIV.

**HANE:** sigla para edema angioneurótico hereditário, uma imunodeficiência resultante da deficiência do C1 inibitório (C1INH) da ativação do complemento.

**Haplótipo:** com relação ao grupo de genes polimórficos ligados, a série de alelos localizados em um único cromossomo é denominada haplótipo. Cada pessoa herda dois haplótipos, um de cada progenitor. O termo foi primeiro usado com relação aos genes do complexo de histocompatibilidade principal.

**Hemaglutinina da influenza:** glicoproteína do revestimento do vírus influenza que se liga a determinados carboidratos das células humanas, o primeiro passo na infecção celular com o vírus. As alterações na hemaglutinina são as principais fontes de mudança antigênica. A proteína é chamada de hemaglutinina, porque pode aglutinar hemácias.

**Hematopoiese:** geração de elementos celulares do sangue incluindo as hemácias, leucócitos e plaquetas. Todas estas células se originam de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes cujas progenies diferenciadas se dividem sob influência de diversos fatores de crescimento hematopoiéticos.

**Hemoglobinúria noturna paroxísmica (PNH):** doença na qual as proteínas reguladoras do complemento CD59 e DAF estão defeituosas, de modo que a ativação do complemento leva a episódios de hemólise espontânea. O defeito está na ligação de CD59 e DAF às membranas celulares por meio de um glicolípido de ancoramento.

**Heterozigoto:** descreve um indivíduo que possui diferentes formas hereditárias (alelos) de um determinado gene herdado de seus dois genitores.

**Híbridomas:** linhagens de células híbridas que produzem anticorpos monoclonais de especificidade definida. Elas são formadas pela fusão de um linfócito B específico, produtor de anticorpos, com uma célula de mieloma que cresce em cultura de tecidos e não produz nenhuma cadeia de imunoglobulina por si só.

**Hipereosinofilia:** altos números anormais de eosinófilos no sangue.

**Hipermutação somática:** mutação que ocorre em alta frequência no rearranjo da região variável do DNA dos genes das imunoglobulinas em células B ativadas, resultando na produção de anticorpos variáveis, alguns dos quais possuem uma afinidade maior para o antígeno.

**Hipersensibilidade imediata:** reações de hipersensibilidade que ocorrem poucos minutos após a exposição a um antígeno. Elas são causadas por anticorpos preexistentes na circulação. São também denominadas reações imediatas.

**Hipertireoide:** descreve a alta produção de hormônios da tireoide pelas glândulas da tireoide.

**Hipótese da higiene:** hipótese desenvolvida para explicar o aumento da incidência, nos últimos 50 anos, de hipersensibilidade e de doenças autoimunes em países desenvolvidos, onde se propõe que o aumento esteja ligado à higiene, vacinação e terapia com antibióticos, prevenindo que o sistema imune da criança se torne acostumado a lidar corretamente com infecções naturais ou antígenos ambientais inócuos.

**Hipotireoide:** descreve a baixa produção anormal de hormônios da tireoide pelas glândulas da tireoide.

**Histamina:** amina vasoativa armazenada nos grânulos dos mastócitos. A histamina é liberada quando os antígenos se ligam às moléculas de IgE nos mastócitos. A histamina causa vasodilatação dos vasos sanguíneos locais e contração do músculo liso, produzindo alguns dos sintomas das reações de hipersensibilidade imediata. Os anti-histamínicos são fármacos que impedem a ação da histamina.

**Histocompatibilidade:** é a capacidade dos tecidos (do grego *histo*) de se unirem uns aos outros. O termo é usado na imunologia para descrever os sistemas genéticos que determinam a rejeição do tecido ou enxerto de órgãos como resultado de um reconhecimento imunológico dos aloantígenos (muitas vezes chamados neste contexto de antígenos de histocompatibilidade).

**HIV:** sigla para **vírus da imunodeficiência humana**, a causa da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).

**HLA:** sigla para **antígeno leucocitário humano**. Esta é a designação genética para o MHC humano. Os loci individuais são designados por letras maiúsculas como HLA-A, e os alelos são designados por números como HLA-A\*0201.

**HLA-A, HLA-B e HLA-C:** genes altamente polimórficos do MHC de classe I humano.

**HLA-DM:** uma molécula do MHC de classe II invariável no homem que está envolvida no carregamento intracelular dos peptídeos nas moléculas do MHC de classe II.

**HLA-DO:** uma molécula do MHC de classe II relativamente invariável humana. Embora não seja precisamente definida, acredita-se que sua função seja de modificar o HLA-DM.

**HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR:** moléculas do MHC de classe II altamente polimórficas humanas. Cada molécula de classe II é formada por cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  codificadas por genes A e B, respectivamente. Por exemplo, as cadeias HLA-DP $\alpha$  e HLA-DP $\beta$  são codificadas pelos genes HLA-DPA e HLA-DPB, respectivamente. Todos os genes estão no MHC.

**HLA-E e HLA-G:** moléculas do MHC de classe I humanas relativamente invariáveis que formam o ligante para receptores de células NK.

**HLA-F:** molécula do MHC de classe I monomórfica humana de função desconhecida expressa intracelularmente.

**HMCV:** sigla para **citomegalovírus humano**, um tipo comum de herpesvírus.

**Homozigoto:** descreve um indivíduo que possui a mesma forma (alelo) herdada de um gene de ambos os pais.

**Humanizar:** substituir, por meio da engenharia genética, as alças CDR de um anticorpo humano com as sequências CDR correspondentes de uma especificidade desejada, em um anticorpo de camundongo.

**iC3:** é o produto formado quando a ligação tioéster do componente C3 do complemento é hidrolisada pela água. Também denominado C3(H<sub>2</sub>O).

**ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3:** são os nomes dos três diferentes tipos de moléculas de adesão intracelular (ICAM).

**Icossoma:** corpos revestidos por complexos imunes. Pequenos fragmentos de membrana revestidos com complexos imunes que brotam dos prolongamentos das células dendríticas foliculares nos folículos linfóides.

**IDDM:** diabetes melito insulina dependente. *Ver também diabetes tipo 1.*

**IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ :** nomes para citocinas humanas individuais denominadas **Interferons**, que interferem com as infecções virais das células.

**Ig:** sigla para imunoglobulina.

**Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ :** componentes do receptor de célula B que transduz sinais para o interior da célula B quando o receptor de célula B liga o antígeno.

**IgA:** é a classe de imunoglobulina que contém cadeias pesadas  $\alpha$ . Os anticorpos IgA diméricos são os principais anticorpos das secreções de mucosa. A IgA monomérica está presente no sangue.

**IgA secretora:** moléculas de IgA diméricas que são produzidas pelas células plasmáticas nos tecidos de mucosa e secretadas através da superfície de mucosa.

**IgD:** é a classe de imunoglobulina que contém cadeias pesadas  $\delta$ . Ela aparece como uma imunoglobulina de superfície nas células B maduras, porém, sua função é desconhecida. Sua transcrição é coordenada com a da IgM.

**IgE:** é a classe de imunoglobulina que contém cadeias pesadas  $\epsilon$ . A IgE está envolvida nas reações alérgicas.

**IgG:** é a classe de imunoglobulina que contém cadeias pesadas  $\gamma$ . A IgG é a classe mais abundante de imunoglobulinas do plasma.

**IgM:** é a classe de imunoglobulina que contém cadeias pesadas  $\mu$ . A IgM é a primeira imunoglobulina a aparecer na superfície das células B e o primeiro anticorpo a ser secretado durante uma resposta imune. Ela é secretada na forma pentamérica.

**IL-1 (Interleucina-1):** citocina liberada pelos macrófagos que, com a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , induz várias respostas inflamatórias nos primeiros momentos da infecção.

**IL-10 (Interleucina-10):** citocina liberada pelas células T<sub>H</sub>2 CD4 e células T reguladoras que promove o desenvolvimento das células T<sub>H</sub>2 e inibe a ativação dos macrófagos.

**IL-12 (Interleucina-12):** citocina liberada pelos macrófagos que ativa as células NK.

**IL-13 (Interleucina 13):** citocina secretada pelas células T<sub>H</sub>2 CD4 e células T reguladoras que inibe a ativação dos macrófagos.

**IL-2 (Interleucina-2):** citocina produzida pelas células T ativadas, essencial para a proliferação das células T ativadas e para o desenvolvimento da resposta imune adaptativa.

**IL-4 (Interleucina-4):** citocina secretada pelas células CD4 T<sub>H</sub>2 que auxilia no início da proliferação e expansão clonal de células B.

**IL-6 (Interleucina-6):** citocina liberada pelos macrófagos que junto com a IL-1 e o TNF- $\alpha$  induz várias respostas inflamatórias nos primeiros momentos de uma infecção.

**Ilhota de Langerhans:** é o tecido endócrino produtor de hormônio do pâncreas que inclui as células  $\beta$  que produzem a insulina.

**Imune:** resistência à infecção.

**Imunidade:** capacidade de resistir à infecção.

**Imunidade adaptativa:** estado de resistência à infecção produzido pela resposta imune adaptativa.

**Imunidade adquirida:** termo alternativo para **imunidade adaptativa**; imunidade adquirida patógeno-específica como consequência de infecção ou vacinação.

**Imunidade em massa:** fenômeno no qual os indivíduos de uma população que não possuem imunidade protetora contra um patógeno estão amplamente protegidos de uma infecção quando a maioria da população possui imunidade protetora e é resistente ao patógeno.

**Imunidade humoral:** imunidade que é mediada pelos anticorpos e pode, assim, ser transferida, pelo soro, para um receptor não imune.

**Imunidade Inata:** conjunto de mecanismos de defesa do hospedeiro que atuam no início de uma infecção e não se adaptam a um determinado patógeno. Também denominada de resposta imune inata.

**Imunidade mediada por célula (Imunidade celular):** qualquer resposta imune onde as células T efetoras antígeno-específicas dominam. É definida, operacionalmente, como toda imunidade adaptativa que não pode ser transferida a um receptor virgem com anticorpo sérico.

**Imunidade passiva:** imunidade a um determinado patógeno que foi adquirida pela injeção de anticorpos pré-formados, antissoro ou células T.

**Imunidade protetora:** resistência imunológica específica a um patógeno que está presente no ambiente durante os meses após a vacinação ou restabelecimento de uma infecção com o patógeno, e que é decorrente da presença de anticorpos específicos para o patógeno e células T efetoras produzidas durante a resposta primária.

**Imunização:** a provocação deliberada de uma resposta imune adaptativa pela introdução de um antígeno no organismo.

**Imunização passiva:** é a injeção de anticorpos específicos para proporcionar proteção contra um patógeno ou toxina. Os anticorpos administrados podem derivar de doadores de sangue, animais imunizados ou de linhagens de células de hibridomas.

**Imunodeficiência de hiper IgM:** doença de imunodeficiência geneticamente determinada, na qual as células B não podem trocar seu tipo de imunoglobulina de cadeia pesada. Ela está ligada a diversas mutações subjacentes. É também denominada de **síndrome da hiper IgM** ou síndrome da hiper IgM ligada ao X. Respostas imunes de reações de hipersensibilidade contra antígenos inócuos que levam a reações sintomáticas durante uma reexposição. Isto pode causar doenças de hipersensibilidade se ocorrerem repetidamente. Este estado de reatividade aumentada a um antígeno é denominado de **hipersensibilidade**. As reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com seu mecanismo: reações de hipersensibilidade do tipo I envolvem a ativação dos mastócitos pelos anticorpos IgE; as reações de hipersensibilidade do tipo II envolvem anticorpos IgG contra antígenos de superfície celular ou de matriz;

as reações de hipersensibilidade do tipo III envolvem complexos antígeno-anticorpo e as reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas pelas células T efetoras.

**Imunofilinas:** proteínas intracelulares com atividade isomerase cis-trans peptidil-prolil que se ligam aos fármacos imunossupressores como a ciclosporina A, tacrolimus e sirolimus (rapamicina).

**Imunogenética:** campo da imunologia que originalmente se relacionava à análise de características genéticas por meio de anticorpos contra moléculas geneticamente polimórficas, como os antígenos do grupo sanguíneo e as proteínas do MHC. Atualmente, a imunogenética compreende a análise genética, por meio de qualquer técnica, de moléculas que possuem importância específica para o sistema imune.

**Imunógeno:** substância capaz de provocar uma resposta imune adaptativa se injetada isoladamente. Tais substâncias são descritas como **imunogênicas**.

**Imunoglobulina (Ig):** moléculas de ligação de antígeno das células B.

**Imunoglobulina A:** nome completo de IgA.

**Imunoglobulina D:** nome completo de IgD.

**Imunoglobulina E:** nome completo para IgE.

**Imunoglobulina G:** nome completo para IgG.

**Imunoglobulina M:** nome completo para IgM.

**Imunoproteossoma:** tipo de proteossoma especializado na produção de peptídeos composto de um resíduo básico ou hidrofóbico na porção do carboxil, característica que permite que eles se liguem às moléculas do MHC de classe I.

**Imunossupressor:** inibe o sistema imune e impede as respostas imunes.

**Imunotoxina:** conjugado composto de um anticorpo específico quimicamente ligado a uma proteína tóxica, geralmente derivada de uma planta ou micróbio. O anticorpo é projetado para se ligar especificamente às células-alvo, como as células cancerígenas, e liberar a toxina para matá-las.

**Imunovigilância:** a habilidade presumida do sistema imune de reconhecer células cancerígenas em estágio inicial e eliminá-las antes que causem a doença.

**Imunovigilância ao câncer:** descreve a capacidade do sistema imune de identificar células cancerígenas em um estágio inicial de seu desenvolvimento e matá-las antes que causem a doença. Denominada também **imunovigilância**.

**Inflamação:** termo geral para o acúmulo local de fluido, proteínas plasmáticas e leucócitos que é desencadeado por uma lesão física, infecção ou resposta imune local. Também conhecida como **resposta inflamatória**. As células que invadem o tecido sujeito a respostas inflamatórias geralmente são denominadas **células inflamatórias** ou **infiltrado inflamatório**. As citocinas que promovem a inflamação são denominadas **citocinas inflamatórias**.

**Inibidor C1 (C1INH):** é a proteína reguladora do plasma que inibe a atividade da enzima do componente C1 ativado do complemento. A deficiência de C1INH causa a patologia chamada de **edema angio-neurótico hereditário**, na qual ocorre a ativação espontânea do complemento, causando episódios de edema de glote e outros sintomas.

**Inibidores de protease:** pequenas proteínas, como as serpinas, que podem se ligar às proteases e inibir suas atividades enzimáticas.

**Instrução das células T:** ativação de células T virgens maduras pelos antígenos apresentados a elas pelas células apresentadoras de antígenos profissionais.

**Insulte:** infiltração das ilhotas de Langerhans pancreáticas com linfócitos e outros leucócitos. Este é um sintoma de diabetes incipiente.

**Integrinas:** classe de glicoproteínas de superfície celular que medeiam interações adesivas entre as células e a matriz extracelular.

**Interações cognatas:** interações célula-célula entre os linfócitos B e T específicos para o mesmo antígeno, nas quais as células T reconhecem os peptídeos antigênicos processados e apresentados pelas células B.

**Interferon tipo I:** interferons- $\alpha$  e  $\beta$ , que são citocinas produzidas pelas células infectadas por vírus que interferem com a replicação viral na célula infectada e também sinalizam células vizinhas não infectadas para se prepararem para resistir à infecção.

**Interferon tipo II:** interferon- $\gamma$  que é uma citocina com múltiplas funções pró-inflamatórias em uma resposta imune.

**Interferons:** citocinas que auxiliam as células a resistir às infecções virais. O **interferon- $\alpha$**  (IFN- $\alpha$ ) e o **interferon- $\beta$**  (IFN- $\beta$ ) são chamados interferon tipo I e são produzidos pelos leucócitos e fibroblastos, respectivamente, assim como por outras células. Eles atuam especificamente para induzir as células a resistirem as infecções virais. O **interferon- $\gamma$**  (IFN- $\gamma$ ) não possui relação estrutural ou funcional, um produto das células T<sub>H</sub>1 CD4, células T CD8 e células NK e possui funções mais gerais na resposta imune, atuando, principalmente, na ativação dos macrófagos.

**Interleucina (IL):** termo geral usado para diversas citocinas produzidas por leucócitos. *Ver também* IL-1, IL-2, IL-3 e etc.

**IPC:** sigla para células produtoras de interferon, que produzem grandes quantidades de interferon do tipo I na resposta imune inata.

**IPEX (desregulação imune, pollendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao cromossomo X):** doença genética causada por uma deficiência de FoxP3 e consequente ausência de células T reguladoras.

**ISCOMs:** misturas lipídicas projetadas em laboratório que podem carregar antígenos e atuar como adjuvantes. Também denominadas **complexos estimuladores imunes**.

**Isoenxerto:** enxerto de tecido ou órgão de um indivíduo geneticamente idêntico para outro.

**Isoformas:** as diferentes formas de uma proteína codificadas pelo alelo de um gene ou por genes diferentes, porém, relativamente próximos.

**Isotipo:** classe de uma imunoglobulina – que são IgM, IgG, IgD, IgA e IgE – em que cada uma delas possui uma região constante de cadeia pesada distinta, codificada por um gene de região constante distinto. A região constante da cadeia pesada determina as propriedades efetoras de cada classe de anticorpo.

**Isquemia:** deficiência no suprimento sanguíneo devido à obstrução dos vasos sanguíneos.

**ITAMs:** sigla para motivos de ativação do imunorreceptor baseados em tirosina.

**ITIMs:** motivos inibidores baseados na tirosina do imunorreceptor. *Ver também* motivos de ativação baseados na tirosina do imunorreceptor.

**Junção de sinal:** é a ligação que ocorre no círculo do DNA descartado formado após a recombinação V(D)J.

**Junções codificadoras:** são as junções entre as extremidades de dois segmentos gênicos rearranjados no cromossomo.

**kappa ( $\kappa$ ):** é um dos dois tipos de cadeia leve de imunoglobulina, o outro tipo é  $\lambda$ .

**$\lambda$ :** é um dos dois tipos de imunoglobulinas de cadeia leve, o outro é  $\kappa$ .

**$\lambda 5$ :** cadeia leve substituta do receptor de célula pré-B.

**Latência:** estado adotado por alguns vírus no qual eles penetram nas células, mas não se replicam.

**Lck:** proteína tirosina quinase intracelular associada aos correceptores CD4 e CD8 das células T.

**LD:** sigla para **desequilíbrio de ligação**.

**Lecitina ligadora de manose (MBL):** proteína de fase aguda solúvel presente no sangue, que se liga aos resíduos de manose nas superfícies do patógeno e, quando ligada, ativa o sistema do complemento pela via da lecitina.

**Lecitinas:** receptores e proteínas plasmáticas que reconhecem carboidratos.

**Lentivírus:** grupo de retrovírus lentos que inclui o HIV. Eles possuem um longo período de incubação, e a doença pode levar anos para se tornar aparente.

**Leucemia:** doença resultante da proliferação descontrolada de células sanguíneas brancas malignas, caracterizada por números anormalmente elevados de leucócitos sanguíneos. Uma leucemia pode ser linfocítica, mielocítica ou monocítica, dependendo do tipo de leucócito que se torna maligno.

**Leucócito:** termo geral para um glóbulo branco. Os linfócitos, os granulócitos e os monócitos são todos leucócitos.

**Leucócitos polimorfonucleares:** denominação alternativa dada aos granulócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos, devido a morfologia variável de seus núcleos.

**Leucocitose:** números aumentados de leucócitos no sangue. Normalmente observada nas infecções agudas.

**LFA-1:** sigla para antígeno associado à função dos leucócitos-1.

**LFA-3:** sigla para antígeno associado à função dos leucócitos-3.

**Ii:** sigla para cadeia invariável da molécula do MHC de classe II.

**Língua:** mistura de células e líquido extracelular que é transportada pelo sistema linfático.

**Linfocinas:** citocinas produzidas por linfócitos.

**Linfócito B:** nome alternativo para células B, que são os linfócitos da imunidade adaptativa que possuem receptores de imunoglobulinas para antígenos.

**Linfócito granular grande:** nome prévio e alternativo para as células NK. A avaliação microscópica revelou dois tipos de linfócitos sanguíneos: os linfócitos pequenos (células B e T vírgens) e os linfócitos granulares grandes (células NK).

**Linfócito T:** nome alternativo para a célula T, os linfócitos da imunidade adaptativa que possuem receptores de células T para o antígeno.

**Linfócito timo-dependente:** linfócitos da resposta imune adaptativa que se diferenciam na glândula do timo a partir das células progenitoras provenientes da medula óssea. Muitas vezes abreviados como células T.

**Linfócitos:** classe de leucócitos que consistem em linfócitos pequenos e grandes. Os linfócitos pequenos portam receptores de superfície variáveis para o antígeno e são responsáveis pela resposta imune adaptativa. Existem duas classes principais de linfócitos pequenos – os linfócitos B (células B) e os linfócitos T (células T). Os linfócitos grandes granulares são as células matadoras naturais (NK), os linfócitos da imunidade inata.

**Linfócitos pequenos:** nome geral dado aos linfócitos T e B recirculantes em repouso.

**Linfoide:** que contém linfócitos ou relativo aos linfócitos.

**Linfoma:** tumores de linfócitos que crescem nos tecidos linfoides e outros onde linfócitos malignos não entram no sangue em grandes números.

**Linfoma celular do centro germinativo:** malignidade das células B maduras.

**Linfonodo de drenagem:** linfonodo para o qual o fluido extracelular coletado no local da infecção passa primeiro.

**Linfonodos:** tipo de tecido linfoide secundário encontrado em muitos locais do organismo, onde os vasos linfáticos convergem. Os antígenos são levados pela linfa e apresentados aos linfócitos do linfonodo, onde se iniciam as respostas imunes adaptativas.

**Linfotoxina (LT):** subgrupo de citocinas da família do TNF envolvidas no desenvolvimento e na manutenção da arquitetura dos tecidos e órgãos linfoides secundários. Elas são denominadas também de TNF- $\beta$ .

**Linhagem linfoide:** todos os tipos de linfócitos e células da medula óssea que dão origem a elas.

**Linhagem mioelóide:** subgrupo de células derivadas da medula óssea que compreende os granulócitos, monócitos e macrófagos.

**Lipopolissacarídeo:** é o termo alternativo para lipopolissacarídeo bacteriano.

**Lipopolissacarídeo bacteriano (LPS):** componentes da superfície de bactérias gram-negativas que ativam os receptores Toll dos macrófagos e de outros leucócitos como parte da resposta imune inata.

**Lisossoma:** organela intracelular digestiva que contém enzimas de degradação que quebram as macromoléculas.

**Locus de histocompatibilidade menor:** genes que codificam proteínas que podem agir como antígenos de histocompatibilidade menores.

**LPS:** sigla para lipopolissacarídeo bacteriano.

**LT:** sigla para linfotoxina.

**Lúpus eritematoso sistêmico (LES):** doença autoimune sistêmica na qual os anticorpos produzidos contra DNA, RNA e partículas nucleoproteicas formam complexos imunes que causam dano aos vasos sanguíneos pequenos.

**$\mu$ :** quando se refere a uma cadeia pesada de imunoglobulina, é o isotipo que está presente na imunoglobulina IgM.

**Macrófagos:** grandes células mononucleares fagocíticas, residentes na maioria dos tecidos. São derivadas dos monócitos do sangue e contribuem para a imunidade inata e as fases não adaptativas iniciais da defesa do hospedeiro. Atuam como células apresentadoras de antígeno profissionais e como células efetoras na imunidade humoral e celular.

**Macrófagos de corpos coráveis:** células fagocíticas que são observadas em cortes histológicos engolfando células B apoptóticas nos centros germinativos.

**Macropinocitose:** captura não específica de uma grande quantidade de fluido extracelular por endocitose, uma característica das células dendríticas.

**MadCAM-1:** molécula de adesão de células da mucosa-1. É uma adressina de mucosa reconhecida pelas proteínas de superfície do linfócito, a L-selectina e a VLA-4. Essa interação medeia o alojamento específico dos linfócitos aos tecidos da mucosa.

**MALT:** sigla para tecido linfóide associado à mucosa.

**Mastócitos:** células grandes derivadas da medula óssea, residentes nos tecidos conjuntivos do organismo. Contêm grânulos grandes que armazenam uma variedade de mediadores químicos, incluindo a histamina. Os mastócitos possuem receptores Fc de alta afinidade (Fc $\epsilon$ RI) que ligam a IgE livre. A ligação do antígeno à IgE associada ao mastócito desencadeia a ativação dos mastócitos e sua degranulação, produzindo uma reação de hipersensibilidade imediata local ou sistêmica. Os mastócitos têm um papel crucial nas reações alérgicas.

**Mastócitos de mucosa:** um dos dois tipos de mastócitos humanos (o outro é o mastócito do tecido conjuntivo). É encontrado nos tecidos de mucosa de todo o organismo.

**Mastócitos de tecido conjuntivo:** um dos dois tipos de mastócitos do homem (o outro são os mastócitos de mucosa). São encontrados nos tecidos conjuntivos de todo o organismo.

**Maturação de afinidade:** é o aumento da afinidade dos sítios de ligação do antígeno nos anticorpos para um determinado antígeno, que ocorre durante o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa. Ocorre como resultado de bipermutação somática na região da imunoglobulina rearranjada e da consequente seleção de células B mutadas que produzem os receptores de antígeno de alta afinidade.

**MBL:** sigla para lecitina ligadora de manose, é uma proteína de fixação do complemento e de ligação ao patógeno da resposta imune inata.

**MCP:** sigla para proteína cofator de membrana, uma proteína de controle do complemento associada à membrana.

**Mecanismos efetores:** processos fisiológicos e celulares usados pelo sistema imune para destruir os patógenos e removê-los do organismo.

**Mediadores inflamatórios:** variedade de substâncias liberadas por diversos tipos celulares que contribuem para a produção da inflamação no local da infecção ou trauma.

**Medula óssea:** tecido localizado no centro de determinados ossos, é o principal sítio de produção de todos os elementos celulares do sangue (hematopoiese).

**Megacariócito:** grande célula da linhagem do eritróide produzida e residente da medula óssea. Os megacariócitos produzem as plaquetas.

**Mela-vida:** referência ao curto tempo de vida celular, o período de tempo durante o qual uma população de células se reduz à metade do seu tamanho original.

**Memória imunológica:** é a capacidade do sistema imune de produzir respostas imunes adaptativas rápidas e mais intensas nos sucessivos encontros com um antígeno. A memória imunológica é específica para um determinado antígeno e possui longa duração.

**Metástase:** disseminação de um tumor do seu local de origem para outros tecidos. Algumas células do tumor primário invadem outros tecidos, crescem e se dividem para tornarem-se tumores secundários.

**Metotrexato:** fármaco citotóxico usado para inibir as reações enxerto vs. hospedeiro nos receptores de transplante de medula óssea.

**MHC central:** região de classe III do complexo de histocompatibilidade principal, localizada entre as regiões de classes I e II.

**MHC próprio:** são as moléculas do MHC de classe I e classe II da própria pessoa.

**MHC:** sigla para complexo de histocompatibilidade principal, a região genética no cromossomo 6 que contém os genes do MHC de classe I e de classe II e diversos outros genes do sistema imune.

**Mlastenia grave:** doença autoimune na qual os autoanticorpos contra o receptor de acetilcolina das células de músculo esquelético causam um bloqueio na transmissão do sinal do nervo para o músculo nas junções neuromusculares, levando à fraqueza muscular progressiva e eventualmente à morte.

**Mieloma:** tumor das células plasmáticas residentes na medula óssea.

**Mielopoiese:** produção de monócitos e granulócitos na medula óssea.

**MIIC:** sigla para compartimento do MHC de classe II. Este é um compartimento do endossoma das células apresentadoras de antígenos profissionais onde as moléculas do MHC de classe II foram carregadas com os peptídeos derivados dos patógenos e antígenos que foram capturados do ambiente extracelular.

**Mimetismo molecular:** similaridade antigênica entre um antígeno patogênico e um antígeno celular, que resulta na indução de anticorpos ou células T que atuam contra o patógeno, mas também interagem com seu antígeno próprio.

**Molécula coestimuladora:** é a molécula, em uma célula apresentadora de antígeno, que emite sinais ao linfócito virgem que está interagindo, juntamente com o sinal da ligação do antígeno, necessário para a resposta do linfócito. As moléculas coestimuladoras incluem as proteínas B7.1 e B7.2 das células apresentadoras de antígenos profissionais que unem as moléculas CD28 e CTLA-4 das células T. O ligante CD40 desempenha um papel coestimulador quando se liga ao CD40 das células B.

**Moléculas de adesão:** proteínas de superfície molecular que possibilitam as células a se ligarem umas às outras. *Ver também selectinas, Integrinas, adessinas vasculares e superfamília de imunoglobulinas.*

**Moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC):** proteínas altamente polimórficas que ligam peptídeos antigênicos e os apresentam às células T. Também denominadas de moléculas do MHC e antígenos de transplante.

**Moléculas do HLA de classe I:** denominação para a versão das moléculas do MHC de classe I no homem.

**Moléculas do HLA de classe II:** denominação para a versão humana das moléculas do MHC de classe II no homem.

**Moléculas do MHC de classe I:** classe de moléculas do MHC que apresentam peptídeos gerados no citosol para as células T CD8. Elas consistem em um heterodímero de uma cadeia pesada de classe I associado à microglobulina  $\beta_2$ . Muitas vezes são abreviadas como MHC de classe I ou MHCI.

**Moléculas do MHC de classe II:** classe de moléculas do MHC que apresentam peptídeos gerados nas vesículas intracelulares para células T CD4. Elas consistem em um heterodímero de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Muitas vezes são abreviadas como MHC de classe II ou MHCII.

**Moléculas do MHC:** moléculas do complexo de histocompatibilidade principal. Glicoproteínas altamente polimórficas codificadas pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Formam complexos com os peptídeos e apresentam antígenos peptídicos às células T. Existem duas classes – I e II – com papéis diferentes na resposta imune. Também conhecidas como antígenos de histocompatibilidade principal, pois são os principais aloantígenos envolvidos na rejeição dos tecidos transplantados.

**Monócito:** leucócito com um núcleo similar a uma vagem. É o precursor do macrófago tecidual.

**Monomórfico:** possuir apenas uma forma, o termo é usado, por exemplo, para genes que possuem apenas um alelo.

**Morte celular programada:** denominação alternativa para apoptose.

**Motivo de ligação peptídica:** em uma isoforma do MHC, combinação de resíduos de ancoramento que são comuns às sequências de aminoácidos dos peptídeos que se ligam à isoforma.

**Motivos de ativação baseados na tirosina do imunorreceptor (ITAMs):** sequências nos domínios citoplasmáticos dos receptores de membrana que são os locais de fosforilação da tirosina e da associação com a tirosina quinases e proteínas de ligação de fosfotirosina, envolvidas na transdução de sinais. Os motivos relacionados com efeitos opostos são os motivos inibidores com base na tirosina do imunorreceptor (ITIMs), que recrutam as fosfatases que removem os grupos fosfato adicionados pelas tirosinas quinases.

**Muco:** secreção viscosa protetora composta de glicoproteínas, proteoglicanos, peptídeos e enzimas, que é produzida pelas células caliciformes em muitos epitélios internos.

**Mucosa:** epitélio secretor de muco, como aqueles que revestem os tratores respiratório, intestinal e urogenital. A conjuntiva dos olhos e as glândulas mamárias também pertencem a esta categoria.

**Mudança antigênica:** é o processo pelo qual o vírus influenza recombina seus genomas segmentados e muda seus antígenos de superfície radicalmente. Novos vírus que surgem pela mudança antigênica são em geral a causa de pandemias de gripe.

**Multivalente:** possui mais de um sítio de ligação para o mesmo ou diferentes ligantes.

**Mutação:** alteração na sequência de DNA de um gene.

**Mutagênico:** qualquer agente, como um químico ou radiação, que pode causar uma mutação.

**Necrose caseosa:** forma de necrose observada no centro de alguns granulomas grandes. O termo vem da aparência caseosa branca da área necrótica central.

**NEMO, deficiência de:** sigla para modulador essencial para fator  $\kappa$ B nuclear. O gene NEMO está localizado no cromossomo X, e os pacientes (na maioria meninos) que não possuem a função do NEMO sofrem de displasia ectodérmica hipo-hidrótica ligada ao X e imunodeficiência.

**Neoplasma:** um tumor, que pode ser benigno ou maligno.

**Neutralização:** mecanismo pelo qual os anticorpos unidos aos sítios nos patógenos impedem o crescimento do patógeno e/ou sua entrada nas células. A toxicidade das toxinas bacterianas também pode ser neutralizada pelo anticorpo ligado.

**Neutrófilo:** leucócito fagocítico que entra no tecido infectado em grandes quantidades que capturam e matam patógenos extracelulares. Os neutrófilos são um tipo de granulócitos e contêm grânulos que coram com corantes neutros, por isso o nome. Eles são os leucócitos mais abundantes.

**Neutropenia:** números anormalmente baixos de neutrófilos no sangue.

**NFAT (fator nuclear de células T ativadas):** fator de transcrição que é ativado como resultado da sinalização do receptor de célula T. Atuam como um complexo de proteínas NFAT com dímero de proteínas Fos e Jun conhecidas como AP-1.

**NF $\kappa$ B (fator nuclear  $\kappa$ ):** fator de transcrição ativado pela sinalização dos receptores semelhantes ao Toll e muitos outros receptores; isso auxilia na ativação da expressão de muitos genes do sistema imune.

**Nucleotídeos N:** nucleotídeos adicionados, durante recombinação somática, nas junções entre os segmentos gênicos do receptor de célula T e das sequências das regiões variáveis da cadeia pesada de imunoglobulina, que aumenta a diversidade dessas moléculas. Elas não são codificadas nos segmentos gênicos, mas são inseridas pela enzima transferase deoxinucleotidil terminal (TdT).

**Nucleotídeos P:** nucleotídeos adicionados nas junções entre os segmentos gênicos durante a recombinação somática que produz uma sequência da região variável rearranjada. Eles são uma repetição inversa (uma palíndrome) da sequência do nucleotídeo no final do segmento gênico adjacente, que os dá o nome de palindrômico ou nucleotídeos P.

**Oftalmia simpática:** resposta autoimune que geralmente ocorre após um dano causado ao olho, afetando tanto o olho danificado quanto o olho saudável.

**Oligomórfico:** descreve genes que possuem apenas um pequeno número de alelos diferentes na população.

**Oncogenes:** genes envolvidos do controle do crescimento celular. Quando esses genes estão defeituosos tanto na estrutura quanto na expressão, eles podem causar a proliferação celular anormal e formar um tumor.

**Oncologia:** disciplina clínica que lida com o estudo, diagnóstico e tratamento do câncer.

**Opsoninas:** anticorpos e componentes do complemento que se ligam a patógenos e facilitam sua fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos.

**Opsonização:** o revestimento da superfície do patógeno ou de outra partícula com qualquer molécula que o torna mais rapidamente ingerido pelos fagócitos. O anticorpo e o complemento opsonizam as bactérias extracelulares para a fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos, pois as células fagocíticas possuem receptores para essas moléculas.

**Órgãos linfoides (tecidos linfoides):** tecidos organizados que contêm um grande número de linfócitos presos a um estroma não linfóide. Os órgãos linfoides primários, onde os linfócitos são produzidos, são o timo e a medula óssea. Os principais órgãos linfoides secundários, nos quais as respostas imunes adaptativas iniciam, são linfonodos, baço e tecidos linfoides associados à mucosa, como as tonsilas, as placas de Peyer e o apêndice.

**Oxidase NADPH:** enzima de múltiplas subunidades que produz radicais de superóxido e contribui para a morte de patógenos internalizados nos neutrófilos. Uma deficiência em qualquer uma das subunidades de NADPH pode ser a causa da doença granulomatosa crônica, uma doença autoimune.

**Painel de reatividade de anticorpo (PRA):** medida de probabilidade de que um paciente em espera por um transplante seja sensibilizado por doadores potenciais. O soro do paciente é testado contra tecidos de um painel representativo de indivíduos para anticorpos que podem causar rejeição hiperaguda imediata do enxerto. O PRA é o percentual de indivíduos do painel cujas células reagem com os anticorpos do paciente.

**Pandemia:** surto de uma doença infecciosa que se espalha em todo o mundo.

**Par conjugado:** uma célula T CD4 efetora ligada por meio de seu receptor de antígeno a sua célula-alvo (um macrófago ou uma célula B).

**Parácrina:** termo aplicado à uma citocina que é liberada de um tipo de célula e atua em outra célula das proximidades.

**Parasitas:** protozoários unicelulares e vermes multicelulares que infectam animais e o homem e vivem dentro de seus organismos.

**Patógeno oportunista:** micro-organismo que causa doença apenas em indivíduos cujo sistema imune está, de alguma maneira, comprometido.

**Patógeno:** organismo, mais comumente um micro-organismo, que pode causar doenças.

**Patologia:** o dano detectável causado ao tecido pela doença. O termo também é usado para se referir ao estudo de tal dano.

**PCR:** sigla para proteína C reativa, a principal proteína sérica da imunidade inata.

**Pecado antigênico original:** é um desvio observado nas respostas imunes sucessivas a antígenos estruturalmente relacionados, como aqueles nas diferentes cepas do vírus influenza. Em uma segunda infecção pelo vírus, a resposta de anticorpo é restrita a epítomos cuja segunda linhagem compartilha com a primeira linhagem a qual o indivíduo foi exposto. Outros epítomos altamente imunogênicos no segundo vírus e nos vírus subsequentes são ignorados.

**Penfigus vulgaris, penfigus foliáceo:** doenças autoimunes que envolvem bolhas cutâneas.

**Pentraxinas:** família de proteínas de fase aguda pentaméricas, a qual pertence a proteína C reativa. As pentraxinas são formadas por cinco subunidades idênticas.

**Peptídeo de cadeia invariável associado à classe II (CLIP):** peptídeo de tamanho variável clivado da proteína de cadeia invariável

por proteases na via do endossoma. O CLIP permanece associado à molécula do MHC de classe II de forma instável até ser removido pela proteína HLA-DM e substituído por um peptídeo antigênico.

**Peptídeos próprios:** peptídeos produzidos a partir das proteínas do próprio organismo. Na ausência de infecção, esses peptídeos ocupam os sítios de ligação de antígeno das moléculas do MHC nas superfícies celulares.

**Perforina:** é uma das proteínas liberadas pelas células T citotóxicas em contato com suas células-alvo. Ela forma poros na membrana das células-alvo que contribuem para sua morte.

**Piogênico:** causador da formação de pus.

**Progeno:** moléculas que induzem febre, como alguns produtos bacterianos e certas citocinas.

**Placas de Peyer:** tecido linfóide organizado associado ao intestino, presente na parede do intestino delgado, especialmente no íleo.

**PNH:** sigla para hemoglobinúria noturna paroxísmica, doença de imunodeficiência causada pela ligação defeituosa das proteínas de controle do complemento CD59 e DAF às membranas celulares.

**PNP:** sigla para purina nucleosídeo fosforilase.

**Polarizado:** descreve células nas quais um polo é reconhecível e funcionalmente diferente do outro.

**Poliespecificidade:** capacidade de se ligar a muitos antígenos diferentes, uma propriedade apresentada por alguns anticorpos. Também conhecida como polirreatividade.

**Polimorfismo:** existência de variantes diferentes de um gene ou característica em uma população. O polimorfismo genético é definido como a existência de duas ou mais formas (alelos) de um dado gene dentro da população com alelos variantes ocorrendo em uma frequência maior que 1%.

**Polimorfismo genético:** variação em uma população devido à existência de dois ou mais alelos de um determinado gene.

**Ponto de verificação:** estágio no desenvolvimento linfocitário no qual o produto de cadeias de imunoglobulinas e cadeias de receptores de células T potencialmente funcionais dos rearranjos gênicos é avaliado pelas células. Existem diversos desses pontos de verificação no desenvolvimento linfocitário.

**Portador:** indivíduo que possui uma cópia de um alelo recessivo para uma doença hereditária e não apresenta sintomas. Tal indivíduo pode passar o alelo para as gerações sucessivas nas quais, em um contexto genético diferente, a doença pode se manifestar.

**PRA:** ver painel de anticorpos reativos.

**Precursor de célula T:** célula não diferenciada que dá origem às células T  $\alpha:\beta$  e células T  $\gamma:\delta$  no timo.

**Prednisolona:** composto biologicamente ativo para o qual o fármaco imunossupressor prednisona é convertido *in vivo*.

**Prednisona:** fármaco esteroide sintético com potente ação anti-inflamatória e imunossupressora. É prescrito a pacientes submetidos a transplantes de órgão.

**Processamento do antígeno:** é a degradação intracelular de proteínas em peptídeos que se ligam às moléculas do MHC para apresentação para as células T.

**Pró-fármaco:** composto biologicamente inativo que é metabolizado no corpo para produzir um fármaco ativo.

**Progenitor linfóide:** célula-tronco da célula da medula óssea que dá origem a todos os linfócitos.

**Progenitor mielóide:** célula-tronco da medula óssea que dá origem aos granulócitos, monócitos e macrófagos.

**Properlina:** proteína do sangue que ajuda a ativar a via alternativa de ativação do complemento. Liga-se e estabiliza as convertases C3

e C5 da via alternativa nas superfícies das células bacterianas. Também é conhecida como fator P.

**Próprio, autoantígenos:** descreve todos os constituintes normais do organismo para os quais o sistema imune responderia se não fosse para os mecanismos de tolerância que destroem ou inativam as células B e células T autorreativas.

**Protectina:** proteína na superfície das células humanas que impede a reunião do complexo de ataque à membrana do complemento nas superfícies celulares, protegendo, assim, as células humanas contra a lise mediada pelo complemento. Também denominada CD59.

**Proteína básica principal:** constituinte do grânulo dos eosinófilos que é liberado na ativação eosinofílica. Ela atua nos mastócitos gerando sua degranulação.

**Proteína C reativa (PCR):** proteína de fase aguda solúvel que se liga à fosfocolina, um componente de superfície de várias bactérias. A PCR se liga à bactéria opsonizando-a para a captura pelos fagócitos. Ela também pode ativar a via clássica da fixação do complemento.

**Proteína cofator de membrana (MCP):** proteína reguladora do complemento em células humanas que promove a inativação do C3b e C4b pelo fator I.

**Proteína de controle do complemento:** qualquer uma de um grupo de diversas proteínas que inibem a ativação do complemento em vários estágios e por diferentes mecanismos. *Ver também inibidor C1, proteína de ligação ao C4, fator de aceleração e decaimento, fator I, proteína cofator de membrana; protectina.*

**Proteína Ligadora de C4 (C4BP):** é uma proteína reguladora do plasma que inativa a convertase C3 clássica pela ligação ao C4b, deslocando o C2b.

**Proteína ligadora de FK:** nome alternativo para as ciclofilinas que ligam o tacrolimus (FK506). *Ver também ciclofilinas.*

**Proteína ligadora de LPS:** proteína plasmática que se liga ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) e apresenta-os ao receptor de LPS nos neutrófilos e nos macrófagos.

**Proteína tirosina quinase:** enzimas que fosforilam os resíduos de tirosinas nas proteínas. Elas estão envolvidas na transdução de sinais de diversos tipos de receptores de superfície celular, incluindo os receptores de antígenos nas células B e células T.

**Proteínas de fase aguda:** proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado cuja síntese é rapidamente aumentada em resposta à infecção. Incluem a lecitina ligadora de manose (MBL), a proteína C-reativa (PCR) e o fibrinogênio.

**Proteínas MIC (MICs):** MIC-A e MIC-B, proteínas indutoras de estresse que aparecem na superfície das células epiteliais em resposta à infecção, ao dano e a outros tipos de estresses, e que são reconhecidas pelo receptor NKG2D das células NK.

**Proteínas NOD:** proteínas intracelulares estruturalmente relacionadas aos receptores semelhantes ao Toll (TLRs), as quais ligam componentes de bactérias intracelulares nas células infectadas, ativando vias similares aos TLRs. As proteínas NOD contêm um domínio nucleotídico de oligomerização, por isso o nome.

**Proteossoma:** grande protease de multissubunidades, presente no citosol de todas as células, que degrada as proteínas citoplasmáticas. Gera os peptídeos apresentados pelas moléculas do MHC de classe I.

**Proto-oncogene:** genes celulares que regulam e controlam o crescimento e divisão celular. Quando mutados ou expressos de forma aberrante, eles contribuem para a transformação maligna das células, levando ao câncer.

**Pró-vírus:** é a forma de DNA de um retrovírus quando ele está integrado no genoma da célula hospedeira. Nesse estado, o vírus pode permanecer transcricionalmente inativo por um longo período.

**pT $\alpha$ :** cadeia  $\alpha$  substituta que se combina com a cadeia  $\beta$  do receptor de célula T para formar o receptor de célula pré-T.

**Pulmão de fazendeiro:** doença de hipersensibilidade causada pela interação de anticorpos IgG com grandes partículas de alérgenos inalados, na parede alveolar do pulmão. A inflamação resultante compromete a troca gasosa pelos pulmões. A doença é causada pela exposição crônica a grandes quantidades de alérgeno.

**Pus:** fluido espesso, formado em ferimentos infectados. É composto de leucócitos mortos (principalmente neutrófilos), restos de tecido e micro-organismos mortos.

**Quimioquinas:** grande grupo de pequenas proteínas que direcionam os leucócitos aos locais onde suas funções são necessárias. Possuem um papel central nas respostas inflamatórias.

**Quinases janus (JAKs):** família de tirosinas quinases que fazem a transdução dos sinais ativadores dos receptores de citocinas.

**RAG-1 e RAG-2:** siglas para gene de ativação de recombinação 1 e gene de ativação de recombinação 2, respectivamente. As proteínas que elas codificam são essenciais para o mecanismo de rearranjo do gene do receptor em células B e células T.

**Rapamicina:** nome prévio e alternativo para o fármaco imunossupressor sirolimus usado na prevenção de rejeição de órgãos transplantados.

**RCA:** sigla para reguladores da ativação do complemento.

**Reação de Arthus:** reação imune na pele causada pela injeção de antígeno na derme. O antígeno reage com anticorpos IgG específicos nos espaços extracelulares, ativando o complemento e as células fagocíticas para produzir uma resposta inflamatória localizada.

**Reação de fase tardia:** esta é a fase de uma reação de hipersensibilidade imediata do tipo I que ocorre entre 7 e 12 horas após o contato com o antígeno e é resistente ao tratamento com anti-histamínico.

**Reação de hipersensibilidade do tipo I:** reação alérgica prejudicial ao tecido causada pela exposição a um alérgeno, na qual os anticorpos IgE foram produzidos durante a resposta imune a uma exposição anterior.

**Reação de hipersensibilidade do tipo II:** reação imune prejudicial ao tecido causada pela resposta imune secundária a moléculas pequenas e quimicamente reativas que modificam os componentes da superfície celular e estimulam a produção de anticorpos IgG específicos.

**Reação de hipersensibilidade do tipo III:** reação imune prejudicial ao tecido causada por complexos imunes formados durante a resposta imune secundária contra proteínas solúveis de origem não humana.

**Reação de hipersensibilidade do tipo IV:** reação imune prejudicial ao tecido causada pela resposta imune secundária das células T específicas a peptídeos derivados de proteínas humanas que foram modificadas por pequenas moléculas quimicamente reativas do ambiente.

**Reação de hipersensibilidade tipo tardia (DTH):** forma de imunidade mediada por célula desencadeada pelo antígeno na pele e mediada pelas células T<sub>H</sub>1 CD4. Ela é chamada de hipersensibilidade do tipo tardia pois, a reação aparece horas ou dias após o antígeno ser injetado.

**Reação de pápula e eritema:** é observada quando pequenas quantidades do alérgeno são injetadas na derme de um indivíduo alérgico ao antígeno. A reação consiste em uma área aumentada da pele contendo fluido (pápula) com espalhamento, vermelhidão e reação de coceira no local (eritema).

**Reações alérgicas:** é o resultado de respostas imunes secundárias a antígenos ambientais inócuos ou alérgenos, que causam uma variedade de reações desagradáveis e em alguns casos é uma ameaça

à vida. As reações alérgicas podem envolver anticorpos ou células T efetoras.

**Reações anafilactoides:** reações que são clinicamente similares ao choque anafilático, mas não envolvem a IgE.

**Reações de linfócitos mistos:** ensaio celular para detecção de diferenças do MHC entre dois indivíduos. As células T de um indivíduo se proliferam em resposta às moléculas do MHC alogeneicas das células do outro indivíduo.

**Rearranjo gênico:** em imunologia, o termo se refere ao processo de recombinação somática que ocorre no locus de imunoglobulinas e dos receptores de células T durante o desenvolvimento de células B e células T, unindo a sequência que codifica uma região variável funcional de uma imunoglobulina ou da cadeia do receptor de célula T.

**Rearranjos não produtivos:** ocorrem no desenvolvimento dos linfócitos, são os rearranjos gênicos nos locos do receptor de imunoglobulina e de células T que não traduzem em uma cadeia proteica útil.

**Rearranjos produtivos:** rearranjos de DNA nos locos das imunoglobulinas e dos receptores de células T, que produz um gene capaz de coordenar a síntese de uma cadeia polipeptídica funcional.

**Receptor de antígeno:** receptores de superfície celular nos linfócitos que reconhecem os antígenos. Para uma célula B, o receptor de antígeno é sua imunoglobulina de superfície, para uma célula T, o receptor de antígeno é uma molécula similar denominada receptor de célula T. Todos os receptores de antígeno de um determinado linfócito são idênticos e reconhecem o mesmo epítipo.

**Receptor de célula B:** é o receptor de antígeno na célula B, que é uma molécula de imunoglobulina ligada à membrana. Cada célula B é programada para produzir um único tipo de imunoglobulina. A forma da superfície celular desta imunoglobulina atua como receptor de célula B para um antígeno específico. As moléculas de transdução de sinais, Ig $\alpha$  e Ig $\beta$ , estão associadas à membrana com a imunoglobulina.

**Receptor de célula pré-B:** é o receptor semelhante à imunoglobulina expresso na superfície das células pré-B. Ele consiste em cadeias pesadas  $\mu$  em associação com cadeias leves substitutas formadas de  $\lambda 5$  e Vpr $\beta$ . Seu aparecimento sinaliza a interrupção do rearranjo dos genes de cadeia pesada.

**Receptor de célula pré-T:** é o receptor que está presente na superfície de alguns tímocitos imaturos. Ele consiste em uma cadeia  $\beta$  do receptor de célula T associada a uma cadeia substituta denominada pT $\alpha$ .

**Receptor de célula T (TCR):** receptor de antígeno altamente variável dos linfócitos T. Na maioria das células T, é composto de uma cadeia  $\alpha$  variável e uma cadeia  $\beta$  variável, sendo conhecido como receptor de célula T  $\alpha$ : $\beta$ . Este receptor reconhece antígenos peptídicos derivados da degradação de proteínas. Em uma minoria das células T, as cadeias variáveis são  $\gamma$  e  $\delta$ , e este receptor é conhecido como receptor de célula T  $\gamma$ : $\delta$ . O tipo de antígeno que ele reconhece é menos conhecido. Ambos os tipos de receptores estão presentes na superfície celular em associação com o complexo das cadeias CD3 e cadeias  $\zeta$  invariáveis que possuem função de sinalização.

**Receptor de manose:** receptor de superfície celular presente nas células dendríticas, nos macrófagos e outros leucócitos que se ligam aos resíduos de manose nas superfícies dos patógenos.

**Receptor de varredura:** receptor fagocítico dos macrófagos, que se liga a um variedade de ligantes negativamente carregados, incluindo os polissacarídeos sulfatados, ácidos nucleicos, e ácidos lipoteicoicos contendo fosfato na parede celular de bactérias gram-positivas.

**Receptor Fc $\epsilon$  (Fc $\epsilon$ RI):** receptor presente na superfície dos mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados que ligam a IgE livre com alta

afinidade. Quando o antígeno se liga à IgE e intercruza o Fc $\epsilon$ RI, ele causa a ativação celular e degranulação.

**Receptor glicano:** receptor da superfície dos macrófagos e dos neutrófilos que reconhecem carboidratos microbianos.

**Receptor poll-Ig:** receptor presente na membrana basolateral das células epiteliais que se liga a imunoglobulinas poliméricas, especialmente a IgA dimerica e a IgM, e as transporta através do epitélio por transcriptase.

**Receptor semelhante à imunoglobulina de célula NK:** uma das duas principais classes estruturais de receptores de células NK. Ligam seus ligantes por meio de domínios semelhantes às imunoglobulinas.

**Receptor semelhante à lectina de célula NK:** uma das duas principais classes estruturais de receptores de células NK. Se ligam tanto a ligantes de proteínas quanto de carboidratos por meio de seus domínios semelhantes à lectina.

**Receptor semelhante às imunoglobulinas de células NK (KIRs):** família de receptores de célula NK que se ligam às moléculas do MHC nas células-alvo e que podem enviar seu sinais inibidores ou ativadores às células NK.

**Receptores do complemento (CRs):** são proteínas de superfície em vários tipos celulares, que reconhecem e se ligam às proteínas do complemento unidas aos antígenos. Os receptores do complemento nos fagócitos facilitam a captura dos patógenos revestidos pelo complemento. Os receptores do complemento incluem CR1, CR2, CR3, CR4 e o receptor para o C1q.

**Receptores Fc $\gamma$ :** receptores presentes em diversos tipos celulares, específicos para as regiões Fc dos anticorpos IgG. Existem diferentes receptores para as diferentes subclasses de IgG.

**Receptores semelhantes ao Toll (TLRs):** classe de receptores da imunidade inata que estão presentes em diversos tipos de leucócitos, especialmente macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Cada tipo de TLR é específico para um tipo diferente de componente de patógeno comum, como o lipopolissacarídeo bacteriano ou outros componentes da parede celular. As respostas dos macrófagos e das células dendríticas à estimulação por meio do TLR são também essenciais para permitir o início de uma resposta imune adaptativa.

**Recessivo:** descreve um alelo que determina o fenótipo apenas quando presente em duas cópias (i. e.; em ambos os cromossomos homólogos) ou quando nenhuma outra cópia do alelo está presente (p. ex., para genes no cromossomo X de indivíduos machos). Geralmente se refere à doença causada por alelos que codificam proteínas com defeitos funcionais.

**Recirculação linfocitária de linfócitos:** migração contínua do sangue para os tecidos linfoides secundários, para a linfa e de volta ao sangue. Uma exceção a este padrão é o tráfego para o baço, no qual os linfócitos entram e saem do baço pelo sangue.

**Recombinação somática:** recombinação do DNA que ocorre entre os segmentos gênicos nos genes de imunoglobulinas e nos genes dos receptores de células T, em células B e células T em desenvolvimento, respectivamente. Isso produz um éxon completo composto de um segmento gênico V e um segmento gênico J (e um segmento gênico D no locus de cadeia pesada da imunoglobulina e do receptor de célula T), que codificam a região variável de uma imunoglobulina ou cadeia polipeptídica do receptor de célula T.

**Recombinação V(D)J:** mecanismo de rearranjo gênico pelo qual os segmentos V, D e J dos genes de imunoglobulina e dos receptores de células T são concluídos com a eliminação dos segmentos de DNA intervenientes para produzir genes de região variável funcionais. Ver também recombinação somática.

**Recombinase V(D)J:** grupo de enzimas necessárias para recombinar os segmentos V, D e J no rearranjo dos genes de imunoglobulina e de receptores de células T.

**Região C:** sigla para **região constante**, que é a porção de uma imunoglobulina ou da cadeia do receptor de células T que não está envolvida na ligação com o antígeno e é idêntica em sequência nos anticorpos ou nos receptores de células T com diferentes especificidades antigênicas.

**Região constante (região C):** é a porção de uma imunoglobulina ou de um receptor de células T (ou de suas cadeias polipeptídicas constituintes) que possui sequências de aminoácidos idênticas nas moléculas de mesmo tipo, porém, diferentes especificidades de ligação de antígeno.

**Região de classe I:** é a porção do complexo de histocompatibilidade principal que contém os genes de cadeia pesada do MHC de classe I.

**Região de classe II:** é a porção do complexo de histocompatibilidade principal que contém os genes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do MHC de classe II.

**Região de classe III:** é a região do complexo de histocompatibilidade principal entre as regiões de classe I e II. É também conhecida como **MHC central** e não contém genes para as moléculas do MHC de classe I e II.

**Região Fc:** nome alternativo para o **fragmento Fc** de um anticorpo.

**Região V:** forma abreviada para **região variável**.

**Região variável (região V):** é a parte da imunoglobulina ou do receptor de célula T ou de suas cadeias polipeptídicas constituintes que variam na sequência de aminoácidos entre isoformas, possuindo diferentes especificidades antigênicas. É responsável pela determinação da especificidade antigênica.

**Regiões de leitura:** regiões relativamente invariáveis dentro dos domínios variáveis das imunoglobulinas e dos receptores de células T que fornece uma estrutura proteica para as regiões hipervariáveis.

**Regiões de troca, sequências de troca:** curtas sequências de DNA que precedem os genes de região constante da cadeia pesada onde ocorre a recombinação somática quando as células B trocam a produção de um isótipo de imunoglobulina para outro.

**Regiões determinantes complementaridades (CDRs):** são as regiões localizadas nas cadeias de imunoglobulinas e nos receptores de células T que determinam a especificidade do antígeno e se ligam ao antígeno. As CDRs são as partes mais variáveis dos domínios variáveis e são também chamadas de **regiões hipervariáveis**.

**Regiões hipervariáveis (regiões HV):** pequenas regiões de alta diversidade de sequência de aminoácidos no interior de regiões variáveis das imunoglobulinas e dos receptores de células T. Elas correspondem às regiões determinantes de complementaridade.

**Regiões HV:** denominação alternativa para **regiões hipervariáveis**.

**Regulador autoimune (AIRE):** fator de transcrição que faz com que centenas de genes tecido-específicos sejam transcritos por uma subpopulação de células epiteliais na medula do timo, possibilitando que uma população de células T em desenvolvimento se torne tolerante a antígenos que normalmente possuem função apenas fora do timo.

**Reguladores da ativação do complemento (RCAs):** proteínas que regulam a atividade do complemento e que contêm uma ou mais cópias de um determinado motivo estrutural de mais de 60 resíduos de aminoácidos, chamado de motivo CCP (proteína de controle do complemento). O motivo CCP é também denominado motivo sushi, devido a sua similaridade no formato a uma fatia de sushi.

**Rejeição aguda:** rejeição de células transplantadas, tecidos ou órgãos que estão relacionadas a resposta de células T estimuladas pelo transplante.

**Rejeição crônica:** rejeição de órgão transplantado que ocorre anos após o transplante e é caracterizada pela degeneração e oclusão dos vasos sanguíneos do enxerto. Ela é causada por uma resposta de anticorpo aos aloantígenos do HLA de classe I do enxerto.

**Rejeição do transplante:** reação imune que é direcionada contra o tecido transplantado e leva à morte do enxerto.

**Rejeição hiperaguda:** rejeição de um enxerto de tecido alogênico como resultado de anticorpos pré-formados que reagem contra os antígenos do grupo sanguíneo ABO ou antígenos da molécula HLA de classe I no enxerto. Os anticorpos se ligam ao endotélio e ativam a cascata de coagulação sanguínea, levando à isquemia e à morte do órgão ou tecido transplantado.

**Repertório de anticorpo:** é a variedade total de anticorpos que um indivíduo pode produzir.

**Resíduos de ancoramento:** resíduos de aminoácidos nos peptídeos ligados ao MHC que interagem com as bolsas no sulco de ligação do peptídeo na molécula do MHC. Os peptídeos que se ligam a um determinado alótipo do MHC possuem o mesmo resíduo de ancoramento, ou resíduos muito similares.

**Resposta autoimune:** resposta imune adaptativa direcionada contra um componente antigênico do próprio organismo do indivíduo.

**Resposta de fase aguda:** resposta da imunidade inata que ocorre logo após o início da infecção e envolve a síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado e sua secreção no sangue.

**Resposta de memória:** resposta da imunidade adaptativa de um indivíduo contra um patógeno ou antígeno, ao qual ele foi exposto previamente, e produziu uma resposta imune primária. Também denominada resposta imune secundária ou resposta imune adaptativa secundária.

**Resposta do Interferon:** alterações na expressão de uma variedade de genes humanos nas células expostas ao interferon.

**Resposta imune adaptativa:** resposta de linfócitos T e B antígeno-específicos, incluindo o desenvolvimento de memória imunológica.

**Resposta imune adaptativa secundária, resposta imune secundária, resposta secundária:** é a resposta imune adaptativa provocada por uma segunda exposição a um antígeno. Ela difere de uma resposta primária por iniciar-se logo após o contato com o antígeno e ser produzida mais rapidamente devido à presença de células B e células T de memória de vida longa.

**Resposta imune primária ou resposta primária:** resposta imune adaptativa que ocorre após a primeira exposição do indivíduo a um antígeno.

**Restrição ao MHC:** é o fato de que um dado receptor de célula T reconhecerá seu antígeno peptídico somente quando o peptídeo estiver ligado a uma forma particular de molécula do MHC.

**Retrovírus:** vírus de RNA que se replica por meio de um DNA intermediário que se insere no cromossomo da célula hospedeira. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus.

**Rhesus (Rh):** antígenos do grupo sanguíneo humano que devem ser combinados para o sucesso da transfusão sanguínea. A falta de combinação do Rh entre o feto e a mãe é a causa da doença hemolítica do recém-nascido. Os antígenos Rh foram originalmente nomeados rhesus, pois acreditava-se, incorretamente, que eles eram idênticos aos antígenos detectados na superfície dos eritrócitos dos macacos-rhesus, um tipo de primata.

**Rinite alérgica:** reação alérgica manifestada na mucosa nasal, causa coriza, sibilância e lágrimas. Também conhecida como febre do feno.

**RSS:** sigla para **sequências sinal de recombinação** que flanqueiam os segmentos V, D e J nos genes de imunoglobulina e dos receptores de células T.

**RSV:** sigla para **vírus sincicial respiratório**.

**Sarcoma:** tumor originário de uma célula do tecido conjuntivo.

**SCID:** sigla para **imunodeficiência combinada severa**.

**SE:** sigla para **enterotoxinas estafilocócicas**.

**Segmento gênico D:** sequências curtas de DNA presentes em múltiplas versões no locus da cadeia pesada de imunoglobulina e no locus das cadeias  $\beta$  e  $\delta$  do receptor de célula T. Nos genes funcionais rearranjados nesses loci, um segmento gênico D conecta os segmentos gênicos V e J. D significa "diversidade", pois os segmentos gênicos D fornecem diversidade adicional nessas cadeias de receptor.

**Segmento gênico de diversidade:** um dos três tipos de segmentos gênicos, que são unidos pelo rearranjo para formar o gene de região V de um gene de cadeia pesada de imunoglobulina e de genes da cadeia  $\beta$  e da cadeia  $\delta$  do receptor de célula T expressos. O segmento de diversidade é localizado entre o segmento variável e o segmento de junção. É também denominado segmento D.

**Segmento gênico J:** sequências de DNA relativamente curtas presentes em múltiplas cópias diferentes em todas as imunoglobulinas e loci do receptor de células T. Durante o rearranjo gênico, um segmento gênico J, e um segmento gênico V são unidos diretamente aos genes de cadeia leve de imunoglobulinas e genes de cadeias  $\alpha$  e  $\gamma$  do receptor de célula T via um segmento gênico D nos genes da cadeia pesada de imunoglobulina e nos genes do receptor de célula T  $\beta$  e  $\delta$ . O J significa ligação, do inglês *joining*.

**Segmento gênico juncional:** segmento gênico comum aos genes da região variável rearranjada codificando imunoglobulinas e cadeias do receptor de células T. Também denominado segmento gênico de junção e segmento J.

**Segmento gênico variável (segmento gênico V):** sequência de DNA dos genes de imunoglobulinas e dos receptores de células T que codificam, mais ou menos, 95 aminoácidos iniciais do domínio V. Existem múltiplos segmentos gênicos V diferentes no genoma germinativo. Para produzir um éxon completo codificando um domínio V, um segmento gênico V deve ser rearranjado para se ligar a um segmento gênico J ou um segmento gênico DJ rearranjado.

**Segmentos gênicos V:** forma abreviada para **segmento gênico variável**.

**Segmentos gênicos:** múltiplas sequências curtas de DNA dos genes das imunoglobulinas ou dos receptores de células T. Eles podem ser reagrupados em diversas recombinações para a produção de uma ampla diversidade de cadeias polipeptídicas de imunoglobulinas ou de receptores de células T. *Ver também segmentos gênicos D, J e V.*

**Seleção balanceada:** tipo de seleção evolutiva que atua para manter uma variedade de fenótipos (como as diferentes variantes das moléculas do MHC) em uma população.

**Seleção clonal:** é o princípio central da imunidade adaptativa. É o mecanismo pelo qual as respostas imunes adaptativas derivam apenas dos linfócitos específicos para um determinado antígeno, os quais são estimulados pelo antígeno a se proliferarem e diferenciarem em células efectoras antígeno-específicas.

**Seleção direcional:** tipo de seleção natural que substitui os alelos antigos por variantes mais novas (p. ex., no MHC). Seu efeito característico é a mudança.

**Seleção negativa:** processo que ocorre no timo, onde as células T em desenvolvimento que reconhecem autoantígenos são induzidas à morte por apoptose.

**Seleção positiva:** processo que ocorre no timo durante o desenvolvimento das células T que seleciona células T imaturas com receptores que reconhecem antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC próprias. Apenas as células que são selecionadas positivamente podem continuar sua maturação.

**Selectina L:** molécula de adesão da família das selectinas encontrada nos linfócitos. Ela se liga ao CD34 e ao GlyCAM-1 nas vênulas endoteliais altas para iniciar a migração dos linfócitos virgens para os tecidos linfóides secundários.

**Selectina P:** é uma molécula de adesão nas células endoteliais, que guia os leucócitos da corrente sanguínea para o tecido inflamado. É uma das diversas selectinas.

**Selectina-E:** molécula de adesão celular que é uma das diversas selectinas. Também denominada CD62E.

**Selectinas:** família de moléculas de adesão presentes na superfície dos leucócitos e células endoteliais. Elas são lectinas e se ligam às porções de açúcar em determinadas glicoproteínas semelhantes a mucinas.

**Sensibilidade de contato:** forma de hipersensibilidade tardia na qual as células T respondem aos antígenos que são introduzidos no organismo pelo contato com a pele.

**Sensibilizada:** descreve a primeira exposição a um alérgeno que produz uma resposta de IgE e estabelece as condições para uma reação alérgica para uma exposição subsequente ao alérgeno.

**Sepse:** conjunto de efeitos tóxicos de uma infecção na corrente sanguínea. Geralmente é causada por bactéria gram-negativa. *Ver também choque séptico.*

**Septicemia:** invasão do sangue por bactéria.

**Sequências sinais de recombinação (RSSs):** pequenas áreas de DNA que flanqueiam os segmentos gênicos que são rearranjados para produzir éxons de região V. São os locais onde ocorre a recombinação somática.

**Serlicina:** proteoglicano que forma um complexo com granulinsina e perforina nos grânulos líticos das células T e células NK.

**Serpinas:** classe de proteínas inibidoras de protease que inibem as proteases serina e cistina. O inibidor C1 é um exemplo de uma serpina.

**Sinais de sobrevivência:** na imunologia, geralmente se referem aos sinais que as células B em desenvolvimento e as células B maduras virgens e as células T devem receber se forem sobreviver.

**Sinapse de célula T:** área localizada de contato entre a célula T e uma célula B ou macrófago que está interagindo onde os receptores e seus ligantes congregam, os sinais são transduzidos e as citocinas são trocadas. É a versão de célula T da **sinapse imunológica**.

**Sinapse imunológica:** região de contato localizada entre as moléculas de adesão celular e outros pares de ligantes e receptores de superfície celular, que é formada quando um linfócito se liga a sua célula-alvo por meio de seus receptores de superfície celular. Todas as células T, células B e células NK formam sinapses imunológicas conhecidas como sinapse de célula T, sinapse de célula B e sinapse de célula NK, respectivamente.

**Síndrome da hiper IgM ligada ao X:** nome alternativo para a **imunodeficiência de hiper IgM**.

**Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids):** doença causada pela infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Envolve a destruição gradual da população de células T CD4 e o aumento da suscetibilidade a infecções.

**Síndrome de Chédiak-Higashi:** doença genética na qual os fagócitos não são funcionais. Seus lisossomos não fusionam adequada-

mente com os fagossomas, e a morte das bactérias ingeridas não é prejudicada.

**Síndrome de DiGeorge:** doença de imunodeficiência genética recessiva na qual o epitélio tímico não se desenvolve.

**Síndrome de Goodpasture:** doença autoimune na qual os anticorpos contra o colágeno tipo IV da membrana basal do endotélio dos vasos sanguíneos causam vasculite extensa.

**Síndrome de Omenn:** imunodeficiência severa geneticamente determinada causada por mutações sem sentido que produzem proteínas RAG com atividade enzimática parcial, levando a uma falha no desenvolvimento dos linfócitos.

**Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS):** doença genética de imunodeficiência em que as interações entre as células T e células B são defeituosas devido a uma proteína defeituosa (WASP) que é normalmente necessária para a reorganização do citoesqueleto. Principalmente as respostas de anticorpos são deficientes.

**Síndrome do choque tóxico:** reação tóxica sistêmica causada pela superprodução de citocinas pelas células T CD4 ativadas pelo superantígeno bacteriano toxina da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1), que é secretado pelo *Staphylococcus aureus*.

**Síndrome linfoproliferativa ligada ao X:** imunodeficiência ligada a um defeito no gene SH2D1A localizado no cromossomo X, que resulta na incapacidade de controlar infecções por EBV.

**Síndromes dos linfócitos nus:** doenças geneticamente determinadas nas quais as moléculas do MHC de classe I e as moléculas do MHC de classe II não são expressas nas células. Elas podem ser causadas por diferentes defeitos nos genes reguladores e seus efeitos são imunodeficiências severas. O termo **síndrome do linfócito nu** se refere à ausência molecular do MHC de classe II, enquanto que a ausência de moléculas do MHC de classe I denomina-se **síndrome do linfócito nu (MHC de classe I)**.

**Singênicos:** geneticamente idênticos. Um enxerto de tecido singênico é aquele entre dois indivíduos geneticamente idênticos. Não provoca uma resposta imune ou reação de rejeição.

**Sirollimus:** nome de registro dado ao fármaco imunossupressor rapamicina. Ambos os nomes são usados comumente.

**Sistema ABO:** série de antígenos de grupos sanguíneos das hemácias que devem ser adequadamente combinados entre o doador e o receptor para o sucesso da transfusão sanguínea ou transplante de órgãos.

**Sistema da quinina:** cascata enzimática de proteínas plasmáticas que é ativada quando ocorre um dano no tecido e auxilia na cicatrização do ferimento.

**Sistema de coagulação:** conjunto de enzimas do plasma sanguíneo cuja atividade forma coágulos sanguíneos. O sistema de coagulação é ativado pelos danos causados aos vasos sanguíneos.

**Sistema do complemento:** conjunto com mais de 30 proteínas solúveis e de superfície celular, que é o principal mecanismo da imunidade inata e adaptativa para identificação e eliminação dos patógenos e seus produtos. Também é denominado complemento em sua forma abreviada.

**Sistema imune:** os tecidos, células e moléculas envolvidas na defesa do organismo contra agentes infecciosos.

**Sítio de ligação do antígeno:** é o local em uma imunoglobulina ou molécula de receptor de célula T que liga um antígeno específico.

**SLE:** sigla para a doença autoimune sistêmica lúpus eritematoso sistêmico.

**Soroconversão:** fase de uma infecção em que os anticorpos contra o agente infeccioso são primeiramente detectáveis no sangue.

**Sorotipos:** cepas antigênicamente diferentes de uma bactéria ou de outro patógeno que podem ser distinguidas por meios imunológicos, por exemplo, por testes de detecção baseados em anticorpos. São também usados para descrever diferentes tipos de aloantígenos humanos, como os antígenos do HLA e do grupo sanguíneo.

**STATs:** sigla para **transdutores de sinais e ativadores de transcrição**. Proteínas que são ativadas para se tornarem fatores de transcrição através da via de sinalização da quinase de Janus dos receptores de citocinas.

**Superantígenos:** moléculas que ao ligarem-se inespecificamente às moléculas do MHC de classe II e aos receptores de células T estimulam a ativação policlonal das células T.

**Superfamília das imunoglobulinas (superfamília das Ig):** é o nome dado a todas as proteínas que contêm uma ou mais imunoglobulina ou domínios semelhantes a imunoglobulinas.

**Superfícies de mucosa:** superfícies de tecidos exteriores revestidas por muco, como intestino, pulmões, olhos e vagina, as quais se comunicam com o meio externo abastecendo o organismo com material e informação. As superfícies são delicadas e protegidas pelo muco.

**Tacrolimus:** fármaco polipeptídico imunossupressor que inativa as células T, inibindo a transdução de sinal do receptor de célula T. É amplamente utilizado para suprimir a rejeição de transplantes. É também conhecido como FK506.

**TAP:** sigla para **transportador associado ao processamento de antígeno**.

**Tapasina:** proteína associada ao TAP, uma proteína chaperona envolvida na montagem dos complexos peptídeo-MHC de classe I no retículo endoplasmático.

**TCR:** sigla para **receptor de célula T**.

**TdT:** sigla para **deoxinucleotidiltransferase terminal**.

**Tecido linfolde ectópico:** tecido semelhante aos órgãos linfoides secundários que se formam em doenças e órgãos inflamados que normalmente não possuem tecidos linfoides, o que ocorre, por exemplo, na tireoide na doença de Hashimoto.

**Tecidos linfoides associados à mucosa (MALT):** agregados de células linfoides no epitélio da mucosa e na porção inferior à lâmina própria. Os principais tecidos linfoides associados à mucosa são os tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) e os tecidos linfoides associados ao brônquio (BALT).

**Tecidos linfoides associados ao intestino (GALT):** tecidos linfoides intimamente associados ao trato gastrointestinal, incluindo as tonsilas palatinas, as placas de Peyer do intestino e as camadas de linfócitos intraepiteliais.

**Tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT):** são as células linfoides e os tecidos linfoides organizados do trato respiratório.

**Tecidos linfoides centrais:** os tecidos onde os linfócitos se desenvolvem a partir das células progenitoras. Principalmente a medula óssea e o timo. São também denominados tecidos linfoides primários.

**Tecidos linfoides periféricos:** todos os tecidos linfoides, com exceção da medula óssea e do timo. Denominados tecidos linfoides secundários.

**Tecidos linfoides primários:** locais anatômicos do desenvolvimento do linfócito. No homem, os linfócitos B se desenvolvem na medula óssea enquanto que os linfócitos T se desenvolvem no timo, a partir de células precursoras que migraram da medula óssea.

**Tecidos linfoides secundários:** são os linfonodos, baço e tecidos linfoides associados à mucosa. São os tecidos onde as respostas imunes se iniciam. Os tecidos mais organizados, como os linfonodos e o baço, são também denominados **órgãos linfoides secundários**.

**Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART):** terapia combinada para a infecção por HIV, na qual diversos fármacos antivirais são usados em conjunto na tentativa de evitar a rápida produção de vírus mutados resistentes aos fármacos, o que ocorre quando um fármaco é usado isoladamente.

**Terapia combinada:** terapia antiviral (p. ex., para HIV) onde diversos fármacos antivirais são usados em conjunto na tentativa de evitar a rápida geração de vírus mutantes resistentes a um dos fármacos quando usados isoladamente.

**Terapia gênica somática:** terapia potencial para curar doenças de imunodeficiências hereditárias. Células-tronco hematopoiéticas isoladas do paciente são transfectadas com uma cópia normal do gene que estava defeituoso no paciente. As células-tronco que agora expressam uma cópia normal do gene defeituoso são reinfundidas na circulação do paciente.

**Terapia mieloablativa:** regime de condicionamento utilizado antes do transplante de medula óssea. O sistema imune do receptor é destruído por uma combinação de fármacos citotóxicos e irradiação.

**Teste da tuberculina:** teste clínico utilizado para detectar a exposição a *Micobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose. Injeções subcutâneas de proteínas derivadas purificadas (PPD) de *M. tuberculosis* levam a uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia nos indivíduos tuberculosos ou que foram imunizados contra a tuberculose.

**Teste de compatibilidade:** teste utilizado na tipagem sanguínea e no teste de histocompatibilidade para determinar se o doador e o receptor possuem anticorpos contra as células uns dos outros que podem interferir no sucesso da transfusão ou do transplante.

**TGF- $\beta$ :** nome abreviado para a citocina imunossupressora fator de crescimento e transformação  $\beta$ .

**Timectomia:** remoção cirúrgica da glândula do timo.

**Timo:** órgão linfoepitelial localizado na parte central superior do tórax, logo atrás do esterno. Este é o local de desenvolvimento das células T.

**Timócito de positividade única:** estágio tardio do desenvolvimento de células T no timo, caracterizado pela expressão dos correceptores CD4 e CD8 na superfície celular.

**Timócito duplo-negativo (timócito DN):** célula T imatura do timo que não expressa nem CD4 nem CD8.

**Timócito duplo-positivo (timócito DP):** célula T em estágio intermediário do desenvolvimento no timo. Expressa CD4 e CD8.

**Timócitos:** células T em desenvolvimento no timo.

**Tipagem de tecido:** combinação de moléculas do HLA expressas pelo indivíduo.

**Tipagem do HLA:** combinação dos alótipos do HLA de classe I e de classe II que um indivíduo expressa.

**Tireoidite crônica:** doença autoimune que causa destruição progressiva da glândula tireoide. Denominada também **tireoidite de Hashimoto** ou **doença de Hashimoto**.

**TLR:** sigla para receptores semelhantes ao Toll da imunidade inata.

**TNF- $\alpha$ :** sigla para a citocina inflamatória **fator de necrose tumoral- $\alpha$** .

**Tolerância:** se refere ao sistema imune de um indivíduo que não responde ou não quer responder a um antígeno. Em tais casos chama-se o indivíduo de **tolerante** ao antígeno.

**Tolerância central:** tolerância a autoantígenos gerada nas populações de células B e T durante seu desenvolvimento nos órgãos linfoides (medula óssea e timo) primários (centrais).

**Tolerância imunológica:** situação em que o sistema imune não produz resposta contra um determinado antígeno. *Ver também autotolerância.*

**Tolerância periférica:** tolerância aos autoantígenos adquirida pela população de linfócitos fora dos órgãos linfoides primários (timo e medula óssea).

**Tonsilas:** grandes agregados de células linfoides situadas de cada lado da faringe.

**Tonsilas palatinas:** agregados de tecidos linfoides secundários nas laterais da garganta.

**Toxina diftérica:** toxina secretada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, que causa difteria e os sintomas da doença. A vacina contra a difteria consiste em uma forma inativa da toxina, denominada toxoide diftérico.

**Toxina tetânica:** proteína neurotóxica produzida pela bactéria *Clostridium tetani*. A causa da doença do tétano.

**Toxoides:** toxinas que foram deliberadamente inativadas pelo calor ou tratamento químico, de modo que não são mais tóxicas, mas ainda podem provocar uma resposta imune protetora na vacinação.

**Transativador do MHC de classe II (CITA):** ativador transcricional dos genes do MHC de classe II. Quando defeituoso, causa um tipo de síndrome do linfócito nu.

**Transcitose:** transporte de moléculas de um lado do epitélio para o outro por endocitose em vesículas dentro das células epiteliais em um lado do epitélio e liberação das vesículas no outro.

**Transferência passiva de imunidade:** transferência de imunidade a um indivíduo não imune pela injeção de anticorpos específicos, soro imune ou células T.

**Transformação maligna:** mudanças que ocorrem em uma célula para torná-la cancerígena.

**Translocação:** anormalidade cromossômica em que um pedaço de um cromossomo é unido a outro cromossomo. Os rearranjos dos genes de células B e T frequentemente são locais de translocação nos tumores de células B e T.

**Transplante:** enxerto de órgãos ou tecidos de um indivíduo a outro.

**Transplante de célula hematopoiética, transplante de célula-tronco hematopoiética:** qualquer transplante no qual o papel do enxerto é substituir o sistema hematopoiético. As fontes de células-tronco hematopoiéticas incluem a medula óssea, o sangue periférico e o sangue do cordão umbilical.

**Transplante de medula óssea autólogo:** transplante de medula óssea, no qual o doador e o receptor são o mesmo indivíduo. Em tais casos, a medula óssea é removida do paciente, tratada de alguma maneira para remover a doença ou células prejudiciais e, depois, é reinfundida.

**Transplante de medula óssea:** substituição da medula óssea de um indivíduo doente ou funcionalmente deficiente por uma medula saudável de um doador.

**Transplante haploidentico:** é o transplante de tecido ou órgão de um doador que compartilha um haplótipo do HLA com o paciente, porém, se difere em outro.

**Transportador associado ao processamento de antígeno (TAP):** proteína de ligação de ATP presente na membrana do retículo endoplasmático que transporta os peptídeos do citosol para o lúmen do retículo endoplasmático. Composta de duas subunidades: TAP-1 e TAP-2. Ela supre as moléculas do MHC de classe I com peptídeos.

**T<sub>reg</sub>:** forma abreviada para célula T reguladora.

**Troca de classe:** é o mecanismo pelo qual as células B podem trocar o isotipo de cadeia pesada da imunoglobulina que produzem. Esta troca produz uma imunoglobulina de classe diferente. É também denominado troca de isotipo.

**Troca de isotipo:** processo no qual uma célula B muda a classe de imunoglobulina que ela produz enquanto preserva a especificidade antigênica da imunoglobulina. A troca de isotipo envolve um processo de recombinação somática que liga um gene de região constante de cadeia pesada diferente ao éxon da região variável já existente.

**Troca de segmento:** mecanismo mutacional que ocorre durante a meiose, em que um segmento de um gene é substituído pelo segmento do gene homólogo relacionado. Pode ocorrer entre diferentes alelos de um mesmo locus, quando é chamado conversão interalélica, ou entre diferentes genes de uma família gênica, quando é chamado conversão gênica.

**TSST-1:** sigla para toxina da síndrome do choque tóxico-1, um superantígeno secretado por *Staphylococcus aureus*.

**Tumor benigno:** crescimento celular, como uma verruga, causado pela proliferação anormal de células, localizado e contido pelas barreiras epiteliais.

**Tumor:** crescimento descontrolado de células em proliferação. Pode ser benigno e autolimitado ou maligno e invasivo.

**Tumores malignos:** tumores que são capazes de crescimento descontrolado e invasivo.

**Urticária:** termo técnico para os vergões que causam vermelhidão e coceira na pele, geralmente causada por uma reação alérgica. Placas vermelhas pruriginosas na pele, causadas por reações mediadas por IgE.

**Vaccínia:** vírus da varíola bovina. Causa uma infecção limitada no homem que leva à imunidade ao vírus da varíola. Era utilizada como vacina contra a varíola.

**Vacina:** qualquer preparado produzido de um patógeno que é utilizado na vacinação e promove imunidade protetora contra a infecção com o patógeno.

**Vacina combinada:** é a vacina que contém antígenos derivados de mais de um patógeno, designada para proporcionar proteção contra mais de uma doença.

**Vacina conjugada:** vacina produzida de polissacarídeos capsulares ligados a uma proteína imunogênica, como o toxoide tetânico. A proteína fornece epítomos peptídicos que estimulam as células T CD4 a auxiliarem as células B específicas para o polissacarídeo.

**Vacina de vírus inativado:** vacina antiviral que contém o vírus que foi morto pelo tratamento com calor, produtos químicos ou irradiação. É também chamada de vacina de vírus morto.

**Vacina de vírus morto:** vacinas que contém partículas virais que são inativadas deliberadamente pelo calor, produtos químicos ou radiação.

**Vacina de vírus vivo-atenuado:** vacina composta de vírus vivo que possui um acúmulo de mutações que impede seu crescimento nas células humanas e sua capacidade de causar doença.

**Vacinação:** indução deliberada da imunidade protetora a um patógeno pela administração de formas mortas ou não patogênicas do patógeno ou seu antígeno para induzir uma resposta imune.

**Vacinas de subunidades:** vacinas compostas apenas por componentes antigênicos isolados de um patógeno e não pelo patógeno propriamente dito, vivo ou morto.

**Varíola:** nome dado ao vírus da varíola e à doença que ele causa.

**Variolação:** procedimento histórico para a imunização contra a varíola, em que uma pequena quantidade do vírus da doença, vivo, era introduzida através de aranhões na derme.

**Vasos linfáticos (linfáticos):** vasos de pequeno calibre que levam a linfa dos tecidos para os tecidos linfoides secundários (com exceção do baço) e dos tecidos linfoides secundários para o ducto torácico.

**Vasos linfáticos aferentes:** os diversos vasos que levam a linfa drenada do tecido conjuntivo ao linfonodo para o sangue.

**Vasos linfáticos eferentes:** vaso único de onde a linfa e os linfócitos deixam o linfonodo e seguem para o sangue.

**Via alternativa de ativação do complemento:** é uma das três vias de ativação do complemento. É desencadeada pela presença de infecção, porém, não envolve anticorpos. *Veja também via clássica de ativação do complemento e via da lectina de ativação do complemento.*

**Via clássica de ativação do complemento:** uma das três vias de ativação do complemento. Ela é ativada pela ligação do anticorpo ao antígeno e envolve os componentes do complemento C1, C4 e C2 na produção das convertases clássicas C3 e C5. *Ver também via alternativa de ativação do complemento e via da lectina de ativação do complemento.*

**Via da lectina de ativação do complemento:** uma das três vias de ativação do complemento. É ativada pela ligação de uma lectina ligadora de manose presente no plasma, aos peptidoglicanos contendo manose nas superfícies bacterianas. *Ver também, via alternativa de ativação do complemento e via clássica de ativação do complemento.*

**Via direta de alorreconhecimento:** tipo de resposta alorreativa na qual as células T do receptor de um transplante são estimuladas pela interação direta de seus receptores com as moléculas alogênicas do HLA expressas pelas células dendríticas do doador, presentes em um transplante.

**Via indireta de alorreconhecimento:** meio pelo qual as células T alorreativas de um receptor de transplante podem ser estimuladas para reagir contra o transplante. As células T alorreativas não reconhecem diretamente as células transplantadas, porém, reconhecem o material subcelular que foi processado e apresentado pelas células apresentadoras de antígeno autólogas.

**Vírus oncogênicos:** vírus que estão envolvidos no desenvolvimento de câncer.

**Vírus sincicial respiratório (RSV):** paramixovírus que é causa comum de infecção pulmonar severa em recém-nascidos. Geralmente associado à sibilância.

**Vírus:** patógenos submicroscópicos compostos de um genoma de ácido nucleico envolto por um revestimento proteico. Eles replicam apenas em células vivas, pois eles não possuem todo o maquinário metabólico necessário para a vida independente. Uma partícula viral é denominada de vírion.

**VLA-4:** integrina presente na superfície dos linfócitos T, que se liga às moléculas de adesão celular das mucosas.

**VpréB:** abreviatura para receptor de célula pré B.

**VSG:** sigla para glicoproteínas de superfície variável dos tripanossomas africanos.

**WAS:** sigla para Síndrome de Wiskott-Aldrich, doença genética de imunodeficiência.

**Xenoanticorpo:** anticorpos produzidos em uma espécie animal contra antígenos de outra espécie animal.

**Xenoantígeno:** antígenos dos tecidos de uma espécie animal que provocam uma resposta imune em membros de outra espécie animal.

**Xenoenxerto:** órgão de uma espécie animal transplantado em outra espécie animal.

**Xenogênico:** o que vem de uma espécie animal diferente.

**Xenotransplante:** transplante de órgãos de uma espécie animal para outra espécie animal. Explora-se ser uma possível solução para a falta de órgãos humanos para transplante clínico.

**XLA:** sigla para a doença da imunodeficiência agamaglobulinemia ligada ao X.

**ZAP-70:** sigla para proteína quinase associada à cadeia zeta de peso molecular de 70 kDa. É uma tirosina quinase citoplasmática das cé-

lulas T que formam parte da via de transdução de sinal dos receptores de células T.

**Zona clara:** é a parte do centro germinativo nos tecidos linfoides secundários que contém centrócitos, que não estão em divisão, interagindo com as células dendríticas foliculares.

**Zona escura:** parte do centro germinativo do tecido linfóide secundário que contém centoblastos em divisão.

**Esta página foi deixada em branco intencionalmente.**

# Créditos das Figuras

## Capítulo 1

Imagem de abertura: Copyright 2008 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Stephanie Schuller.

Figura 1.1 painel inferior de World Health Organization: WHO slide set on the diagnosis of smallpox.

Figura 1.3 painel a © Omikron/Science Photo Library; painel b, c, d, e, i, j, k, © Eye of Science/Science Photo Library; painel f © A. Ryter/Institut Pasteur; painel g © Philippe Gontier/Science Photo Library; painel h © A.B. Dowsett/Science Photo Library; painel l © Sinclair Stammers/Science Photo Library.

Figura 1.23 imagem superior reimpressão de P.R. Wheater et al., *Functional Histology* 2nd Edition. © (1987) cortesia de Elsevier.

## Capítulo 2

Imagem de abertura: Copyright 2006 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Derek Penman.

Figura 2.13 de S. Bhadki et al., *Blut*, 60(6):309–318. © (1990) Springer-Verlag.

Figura 2.42 cortesia de Federation of the European Biochemical Societies from Structure and functions associated with the group of mammalian lectins containing collagen-like sequences, by S. Thiel and K.B.M. Reid, *FEBS Letters*, 250:78–84. © (1989).

Figura 2.46 de F.P. Siegal et al., *Science*, 284(5421):1835–1837, 1999. Cortesia AAAS.

## Capítulo 3

Imagem de abertura: Copyright 2008 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Stephen Fuller.

## Capítulo 4

Imagem de abertura: Copyright 2008 SPL - Custom Medical Stock Photo, All Rights Reserved.

Figura 4.6 Imagem cortesia L. Harris et al., *Nature*, 360:369–372. © (1992) Macmillan Magazines Ltd.

Figura 4.11 Imagens de R.L. Stanfield et al., *Science*, 248:712–719. © (1990) American Association for the Advancement of Science. Cortesia de AAAS.

Figura 4.29 de A.C. Davis et al., *The European Journal of Immunology*, 18:1001–1008. © (1988) Wiley-VCH.

## Capítulo 5

Imagem de abertura: Copyright 2006 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Paul Duprex.

Figuras 5.2 e 5.22 de K.C. Garcia et al., *Science*, 274:209–219. © (1996) American Association for the Advancement of Science. Cortesia de AAAS.

Figura 5.4 Imagem de I. Roitt et al., *Immunology* 5th Edition © (1998) cortesia de Elsevier.

## Capítulo 6

Imagem de abertura: Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Figura 6.5 Imagens cortesia de P.L. Witte et al., *The European Journal of Immunology*, 17:1473–1484. © (1987) Wiley-VCH.

## Capítulo 7

Imagem de abertura: Copyright 2008 Joseph R. Siebert, Ph.D. - Custom Medical Stock Photo, All Rights Reserved.

Figura 7.8 Imagem cortesia de C.D. Surh and J. Sprent, *Nature*, 372:100–103. © (1994) Macmillan Magazines Ltd.

## Capítulo 8

Imagem de abertura: Courtesy of Yasodha Natkunam.

Figura 8.2 Imagem cortesia de Macmillan Publishers Ltd: P. Pierre et al., *Nature*, 388:787–792 © 1997.

Figura 8.21 de G. Kaplan e Z.A. Cohn, *International Review of Experimental Pathology*, 28:45–78. © (1986) Cortesia de Elsevier.

Figura 8.29 Quadro C.P.A. Henkart e E. Martz (eds), *Second International Workshop on Cell Mediated Cytotoxicity* © (1985) Kluwer/Plenum Publishers. Cortesia de Springer Science and Business Media.

Figura 8.33 de H.D. Oche et al., *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. © (1998) Cortesia de Oxford University Press, Inc. Also Chapter 28, J. Puck et. al., *Inherited Disorders with Autoimmunity and Defective Lymphocyte Regulation*. (1999) Oxford University Press.

## Capítulo 9

Imagem de abertura: Copyright 2008 SPL - Custom Medical Stock Photo, All Rights Reserved.

Figura 9.11 de D. Zucker-Franklin et al., *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology* 2nd Edition. Milan, Italy (1988) Lippincott, Williams and Wilkins.

Figura 9.12 Imagem cortesia de A.K. Szakal et al., *The Journal of Immunology*, 134:1349-1359. © (1985) The American Association of Immunologists, Inc.

## Capítulo 10

Imagem de abertura: Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Figura 10.7 de J.H. Niess, *Science*, 307:254-257, 2005. Cortesia de AAAS.

Figuras 10.13 e 10.14 de P. Brandtzaeg and F.E. Johansen, *Immunological Reviews*, 206:32-63, 2005, Wiley.

## Capítulo 11

Imagem de abertura: Copyright 2006 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Hugh Sturrock.

Figura 11.10 de S. Dorman et al. Clinical features of dominant and recessive interferon  $\gamma$  receptor 1 deficiencies. *Lancet*, 364:2113-2121, 2004. © (2004) Cortesia de Elsevier.

Figura 11.25 Cortesia de Macmillan Publishers Ltd: Martin, M.P. et al., *Nature Genetics*, 39:733-740 © 2008.

## Capítulo 12

Imagem de abertura: Copyright 2005 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and University of Edinburgh.

Figura 12.1 Pólen, cortesia de © E. Gueho/CNRI/Science Photo Library; Ácaro, cortesia de © K.H. Kjeldsen/Science Photo Library; Vespa, cortesia de © Claude Nuridsany and Marie Perrenon/Science Photo Library; Fármacos, cortesia de © Chris Priest and Mark Clarke/Science Photo Library; Amendoins, cortesia de © Adrienne Hart-Davis/Science Photo Library; Crustáceos, cortesia de © Sheila Terry/Science Photo Library; Hera Venenosa, cortesia de © Ken Samuelson/Tony Stone Images; Moeda de níquel, cortesia de © Copyright 1999 Photodisc, Inc.

Figura 12.39 Imagem da direita de A. Mowat, J.L. Viney, *Immunological Reviews*, 156:145-166, 1997. Cortesia de Blackwell Publishing Ltd.

## Capítulo 13

Imagem de abertura: Copyright 2006 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Stephanie Schuller.

Figura 13.30 adaptada de L. Klareskog et al, *Annual Review of Immunology*, 26:651-675, 2008. Cortesia de Annual Reviews.

Figura 13.37 cortesia de C.M. Weyland et al., *Experimental Gerontology*, 38:833-841. © Elsevier (2003).

## Capítulo 14

Imagem de abertura: de D.J. Smith et al, *Science*, 305:372-376, 2004. Cortesia de AAAS.

Figura 14.6 de V.A.A. Jansen et al., *Science*, 301:804, 2003. Cortesia de AAAS.

Figura 14.11 de R.I. Glass, New hope for defeating rotavirus. *Scientific American* April 2006:47-55.

## Capítulo 15

Imagem de abertura: Copyright 2008 The Wellcome Trust Medical Photographic Library and Dave McCarthy and Annie Cavanagh.

Figuras 15.6 e 15.11 de B.D. Kahan and C. Ponticelli, *Principles and Practice of Renal Transplantation* 1st edition (2000). Cortesia de Thomson Publishing.

Figura 15.13 de G. Opelz et al., *Review of Immunogenetics*, 1(3):334-42 (1999). Cortesia de Wiley-Blackwell Publishing Ltd.

Figura 15.22 de E.J. Johnson and D. Goldstein, *Science*, 302:1338-1339, 2003. Cortesia AAAS.

Figura 15.23 de J.P. McCulley, J.Y. Niederkorn, Immune mechanisms of corneal allograft rejection. *Current Eye Research*, 32:1005-1016, 2007. Cortesia de the publisher (Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandf.co.uk/journals>)

Figura 15.28 This research was originally published in *Blood*. E.W. Petersdorf et al., *Blood*, 1998; 92:3515-3520. © American Society of Hematology, and P. Parham and K. McQueen, *Nature Reviews Immunology*, 3,(2) 108-122 (2003). Cortesia de Macmillan Magazines Ltd.

Figura 15.34 de F. Claas, Immunological tolerance in an HLA non-identical chimeric twin, *Human Immunology*, 61:190-192, 2000. © American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (2000).

## Capítulo 16

Imagem de abertura: Courtesy of the Skin Cancer Foundation.

Figura 16.16 de P. Coulie et al., *Immunological Reviews*, 188:22-32 (2002). Cortesia de Blackwell Publishing Ltd.

# Índice

## A

- $\alpha$ : $\beta$ , células T, 130, **Fig. 5.7**
  - desenvolvimento, 191-196, **Fig. 7.7**
  - seleção no timo, 197-205
- $\alpha$ , cadeia pesada de imunoglobulina, 97, **Fig. 4.5**
- Abacavir, reações de hipersensibilidade, 395-396, **Fig. 12.41**
  - antígenos do grupo sanguíneo ABO, 146, 384-387, **Fig. 12.29**
  - compatibilidade, transfusões sanguíneas, 386-387, 453, **Fig. 12.30**, **Fig. 15.2**
  - rejeição hiperaguda de transplantes, 454-455, **Fig. 15.3**
- Abelhas, picadas, 377-378
- Ação autócrina, 230
- Ação parácrina, 230
- Ácaro, 372-373
- Acetilcolina, autoanticorpos para o receptor de, 411-412, **Fig. 13.16**
- Ácido 6-tioinosínico, **Fig. 15.17**
- Ácido micofenólico, 466, **Fig. 15.17**
- Ácido siálico, 36-37
- Adalimumab, 105
- ADAM33, 373-374, **Fig. 12.15**
- Adenoides, 23, 288-290, **Fig. 10.3**
- Adesinas bacterianas, 268
- Adjuvante completo de Freund, 437-438, **Fig. 14.4**
- Adjuvante de Freund com MDP, **Fig. 14.4**
- Adjuvante incompleto de Freund, **Fig. 14.4**
- Adjuvantes, 223-224, 437-439, **Fig. 14.4**
- Adressinas vasculares, 54, **Fig. 2.30**
  - alojamento de células T virgens, 215, **Fig. 8.6**
  - mucosas (MAdCAM-1), 293-294, 296, **Fig. 10.11**
- Agamaglobulinemia, 95
  - ligada ao X (XLA), 170-171, 339-341, **Fig. 11.9**
- Aglutinação, 267
- Agonista, receptor, 412, **Fig. 13.17**
- Alelos, 77-78, 146
- Alemtuzumab, **Fig. 16.19**
- Alérgenos, 89, 363, **Fig. 12.1**
  - dessensibilização, 381-383
  - inalados
    - reações de hipersensibilidade tipo I, 372-373, **Fig. 12.13**
    - reações de hipersensibilidade tipo III, 389-390
    - rinite e asma, 377-379, **Fig. 12.21**, **Fig. 12.22**
    - sensibilização, 372-373, **Fig. 12.14**
  - ingeridos, 379-381, **Fig. 12.25**
  - injeção intradérmica, **Fig. 12.24**
  - ligação a IgG4, 276, 382-383
  - reações de hipersensibilidade tipo I, 371-374, **Fig. 12.12**
  - resposta de fase tardia, 374-375, **Fig. 12.16**, **Fig. 12.17**
  - resposta imediata, 374-375, **Fig. 12.16**, **Fig. 12.17**
  - sanguíneos, 377-378, 380-381
  - sensibilização, 365
  - vias de entrada, 371-373, **Fig. 12.12**
- Alergia, 363
  - causas, 89-90, **Fig. 3.18**
  - "epidemia", 366
  - hipótese de higiene, 90, 381-382
  - predisposição genética, 373-375, **Fig. 12.15**
  - prevenção e tratamento, 381-383
- Alimentos
  - alergias, 379-381, **Fig. 12.12**, **Fig. 12.25**
  - intoxicação, 331, 424, **Fig. 9.27**
  - reações anafiláticas, 377-378
- Aloanticorpos, 154
- Aloantígenos, 452
- Aloenxerto, 452
- Alojamento
  - células B virgens, 177, **Fig. 6.21**
  - células T virgens, 214-215, **Fig. 8.6**
  - leucócitos, 56
  - linfócitos efetores específicos do intestino, 293-294, **Fig. 10.11**
  - neutrófilos, 54-56, **Fig. 2.31**
- Alopurinol, reações de hipersensibilidade, 394-396, **Fig. 12.41**
- Alorreações, 154, 452, **Fig. 15.11**
  - veja também Doença enxerto vs. hospedeiro
- análise do número de isoformas do MHC, 458, **Fig. 15.9**
- Alorreconhecimento, **Fig. 15.11**
  - via direta, 457, **Fig. 15.7**, **Fig. 15.11**
  - via indireta, 460-462, **Fig. 15.11**, **Fig. 15.12**
- Alótípos, 146
- Altamente polimérico, definição, 146
- Alúmen, 438, 439, **Fig. 14.4**
  - com *Bordetella pertussis*, **Fig. 14.4**
- Ambrosia, alergia ao pólen, **Fig. 12.24**
- Amino-peptidase do retículo endoplasmático (ERAP), 139, **Fig. 5.19**
- Anafilatoxinas, 41-42, 61, **Fig. 2.15**
- Anafilaxia, sistêmica, 376-378, **Fig. 12.12**, **Fig. 12.19**
  - induzida por dessensibilização, 382-383
  - tratamento, 377-378, 381-382, **Fig. 12.20**
- Anel de Waldeyer, 288-290, **Fig. 10.3**
- Anemia, 401
  - veja também Anemia de Fanconi; Anemia hemolítica;
- Anemia de Fanconi, 472, 476, **Fig. 15.24**
- Anemia falciforme, 472, **Fig. 15.24**
- Anemia hemolítica
  - autoimune, 401, **Fig. 13.2**, **Fig. 13.3**
  - do recém-nascido, 307-308, **Fig. 10.24**
  - reações de hipersensibilidade do tipo II, 383-384
- Anergia, 176, **Fig. 6.19**
  - células B, 176-177, 179, **Fig. 6.19**
  - células T, 202-203, 223-224, **Fig. 8.18**
  - células T alérgeno-específicas, 382-383
  - células T tumor-específicas, 495
- Angioedema (edema agio-neurótico), 378-381
  - hereditário (HANE), 343
- Animais experimentais, 407
  - modelos de autoimunidade, 423
  - transferência da autoimunidade, 406-407
  - transplante de tumores, 491, **Fig. 16.7**
- Animais gnotobióticos, 292-293
- Antagonista, receptor, 412, **Fig. 13.17**
- Antibióticos, 3, **Fig. 1.2**
  - veja também Penicilina; reações anafiláticas
  - efeito na flora intestinal
- Anti-CD20, anticorpos, **Fig. 13.15**
  - artrite reumatoide, 410, **Fig. 13.15**
  - conjugado a radioisótopo, 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.22**
  - linfoma de não Hodgkin, 104
- Anti-CD25, anticorpos, 469
- Anti-CD28, anticorpos, 218
- Anti-CD3, anticorpos, 104, 469, **Fig. 15.20**
- Anti-CD33, anticorpos, conjugado a toxinas, 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.21**
- Anticorpo monoclonal conjugado a toxina (imunotoxina), 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.21**
- Anticorpos, 17, 71-72, 81-86
  - afinidades, 102, 305-306, **Fig. 10.22**
  - ativação do complemento, 85, 270-273, **Fig. 3.14**, **Fig. 4.32**
  - autorreativa veja Autoanticorpos, 100, 400
  - avidez, 117
  - catalítico, 102
  - deficiências hereditárias, 339-341
  - diversidade, 95-121
    - bases estruturais, 96-105
    - mecanismo de produção, 105-119
  - especificidade, 72-73, 95, **Fig. 3.2**
  - estrutura, 72-73, 96-105, **Fig. 3.1**
  - forma ligada a membrana veja Imunoglobulinas, 16
  - funções efectoras, 83-85, 247, 261-283, **Fig. 3.14**
  - hipermutação somática veja Hipermutação somática, 114-115, **Fig. 4.27**
  - isotipos veja também IgA; IgD; IgE; IgG; IgM
  - maturação da afinidade veja Maturação da afinidade, 114-115, 179-180
  - mecanismos para melhorar a qualidade, 85-86, **Fig. 3.15**

- monoclonal *veja* Anticorpos monoclonais, 102-105
- neutralização por, 84, **Fig. 3.14**
- neutralizantes *veja* Anticorpos neutralizantes, 117, 247
- opsonização, 117, 247, 277-278, **Fig. 4.32**
- poliespecíficos, 172
- produção, 95, 113-114, **Fig. 4.1**, **Fig. 4.26**  
alterações com o tempo, 301-303, **Fig. 10.18**  
início da, 81-83, **Fig. 3.13**
- reações de hipersensibilidade, 363-365
- recombinação de troca de classe, 86
- repertório, 95
- resposta primária, 180, 301-302, **Fig. 10.18**
- resposta secundária, 180, 301-303, **Fig. 10.18**  
quantidade e afinidade, 305-306, **Fig. 10.22**  
*vs.* resposta primária, 305, **Fig. 10.21**
- sítio de ligação do antígeno, 97, 99-102, **Fig. 4.2**  
bipermutação somática, 114-115, **Fig. 4.28**  
interações não covalentes com o antígeno, 102  
produção da diversidade, 106-111  
regiões hipervariáveis, 99-100, **Fig. 4.8**  
variação na forma e tamanho, 100-102, **Fig. 4.11**
- troca de isotipo *veja* Troca de isotipo, 115-116, **Fig. 4.30**
- Anticorpos monoclonais, 102-105  
diagnóstico do câncer, 498-499, **Fig. 16.18**  
doença do soro induzida por, 388-389  
humanizados, 104-105, 469, **Fig. 4.15**  
humanos, 105, **Fig. 4.15**  
produção, 102, 165, **Fig. 4.13**  
quiméricos, 104, **Fig. 4.15**  
rejeição de transplantes, 469  
subclasse IgG4, 276  
terapia da artrite reumatoide, 409-410, **Fig. 13.14**, **Fig. 13.15**  
terapia do câncer *veja* Câncer, terapia com anticorpos monoclonais, 499-500, **Fig. 16.19**  
usos no diagnóstico, 102-104, **Fig. 4.14**  
usos terapêuticos, 104-105, **Fig. 4.15**
- Anticorpos monoclonais conjugados a isótopos radioativos, 500, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.22**
- Anticorpos neutralizantes, 117, 247  
isotipos que atuam como, **Fig. 4.32**  
prevenção da entrada de patógenos nas células, 266-268, **Fig. 9.25**, **Fig. 9.26**  
toxinas microbianas e venenos de animais, 268-270, **Fig. 9.28**
- Antifator de crescimento do endotélio vascular, anticorpos, 499, **Fig. 16.19**
- Antígeno carcinoembrionário (CEA), **Fig. 16.18**
- Antígeno leucocitário humano *veja* HLA, 146-149
- Antígenos, 71-72  
*veja também* Autoantígenos; Antígenos próprios que causam alergias  
*veja* Alérgenos  
deposição nas células dendríticas foliculares (FDCs), 254-255, **Fig. 9.12**  
encontro pelas células B, 113, 179-180, **Fig. 6.22**  
encontro pelas células T, 202-204, 213-214, **Fig. 8.4**  
fosforilado (fosfoantígenos), 313, **Fig. 10.30**  
lipídeos *veja* Antígenos lipídicos, 320  
multivalentes, 100, **Fig. 4.10**  
reconhecimento pelas células T, 75-78, 125-155, **Fig. 3.7**  
solúveis  
formação de complexos imunes, 386-388  
indução de doença sistêmica, 387-390, **Fig. 12.33**, **Fig. 12.34**  
timo-dependentes, 252-254, **Fig. 9.9**  
timo-independentes (TI), 248-251, **Fig. 9.6**, **Fig. 9.7**  
Tipo-1 (TI-1), 250-251, **Fig. 9.6**  
Tipo-2 (TI-2), 250, 251, **Fig. 9.7**  
transplante, 451-452  
tumor *veja* Antígenos tumorais, 492-494, **Fig. 16.10**
- Antígenos associados a tumores, 492, 494, **Fig. 16.9**, **Fig. 16.12**
- Antígenos de câncer/testículos (CT), 494, **Fig. 16.12**
- Antígenos de histocompatibilidade menores, 476-477, **Fig. 15.29**  
apresentação pelas moléculas do HIA, 476-477, **Fig. 15.30**  
derivação das proteínas próprias, 476-477, **Fig. 15.31**
- Antígenos específicos de tumores, 492-493, **Fig. 16.9**, **Fig. 16.10**, **Fig. 16.11**
- Antígenos glicolipídicos, micobactérias, 320-321, **Fig. 10.39**, **Fig. 10.40**
- Antígenos H-Y, 476-477, **Fig. 15.29**, **Fig. 15.30**
- Antígenos lipídicos, 320  
micobacterianos, reconhecimento por células T, 320-321, **Fig. 10.39**, **Fig. 10.40**  
reconhecimento por células NKT, 321
- Antígenos próprios, 87, 174  
monovalente, células B imaturas específicas para, 176-177  
multivalente, células B imaturas específicas para, 174-176
- Antígenos Rhesus (Rh)  
doença hemolítica do recém-nascido, 307-308, **Fig. 10.24**  
transfusão sanguínea, 386-387, 453, **Fig. 15.2**
- Antígenos tumorais, 492-494, **Fig. 16.10**  
anticorpos monoclonais, 498-500  
conjugado a toxinas, 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.21**  
detecção de câncer, 498-499, **Fig. 16.18**  
terapia do câncer, 499, **Fig. 16.19**  
portadores de proteínas de choque térmico, 497-498, **Fig. 16.17**  
vacinação, terapia do câncer, 496-497, **Fig. 16.16**
- Anti-histamínicos, 381-382
- Anti-HLA, anticorpos, 455  
fontes preexistentes, 455, **Fig. 15.4**  
rejeição hiperaguda, 454
- Anti-Rh, anticorpos IgG (RhoGAM), 307-308, **Fig. 10.24**
- Antisepsia, 5-6
- Antissorço, 102
- Anti-TNF- $\alpha$ , anticorpos, 105, 409-410, **Fig. 13.14**
- Antivirais, fármacos, 355-356, **Fig. 11.29**  
eliminação do HIV, 356, **Fig. 11.29**  
resistência do HIV, 356, **Fig. 11.27**  
terapia combinada, 356, **Fig. 11.28**
- Antirraz, 32, **Fig. 9.27**
- AP-1, **Fig. 15.18**  
resposta ao interferon, 63, **Fig. 2.44**  
sinalização de células T, 222, **Fig. 8.16**
- Aparelho de Golgi, **Fig. 5.16**
- APC, genes, **Fig. 16.3**
- APE1, endonuclease, 115-116
- APECED (distrofia ectodérmica-candidíase poliendocrinopatia), 201-202, 414, **Fig. 11.19**, **Fig. 13.20**, **Fig. 13.21**
- Apêndice, 23, 289-291
- Apoptose, 234-236, **Fig. 8.31**, **Fig. 8.32**  
Células B anérgicas, 179  
Células Bimaturas, 176, **Fig. 6.18**  
Células pró-B, 163, 164  
Centróцитos, 257, **Fig. 9.15**  
Indução por células B citotóxicas, 234-236, **Fig. 8.32**  
Linfócitos, 88  
Timócitos, 192, 198-199, **Fig. 7.8**
- Apresentação cruzada, antígenos, 144-145, 212, **Fig. 8.3**
- Apresentação do antígeno, 132-145, **Fig. 5.10**  
apresentação cruzada, 144-145, 212, **Fig. 8.3**  
doença autoimune, 420-421, **Fig. 13.27**  
genes, 148-149, **Fig. 5.28**  
moléculas do MHC, 77-81, 133-145, **Fig. 3.7**  
para as células T CD4, 81, 133, 134  
para as células T CD8, 80-81, 133-134, **Fig. 3.10**  
pelas células B, 82, 239, 240  
polimorfismo do MHC e, 149-150, **Fig. 5.29**  
por células dendríticas *veja* Células dendríticas, 15, **Fig. 1.12**  
reconhecimento do complexo peptídeo:MHC pelos receptores de células T, 142-143, **Fig. 5.22**  
 $\gamma\delta$ , células T, 314
- APRIL, citocina, 298
- Artemis, 109, **Fig. 11.9**
- Artrite reativa, 423, **Fig. 13.32**
- Artrite reumatoide, 409-410, **Fig. 13.13**  
anticorpos monoclonais terapêuticos, 105, 412-410, **Fig. 13.14**  
anticorpos para proteínas citrulinadas, 422-423, **Fig. 13.30**  
células TH17, 416  
patogênese, 409, **Fig. 13.2**  
riscos relacionados com o HLA, 420, 422, **Fig. 13.24**, **Fig. 13.27**  
senescência de células T, 428, **Fig. 13.37**
- Artrite reumatoide juvenil, associação com o HLA, **Fig. 13.24**
- Asma, 89, **Fig. 12.12**  
aguda, 378-379, **Fig. 12.22**  
anticorpos monoclonais terapêuticos, 105  
crônica, 378-379, **Fig. 12.22**, **Fig. 12.23**  
predisposição genética, 373-375, **Fig. 12.15**  
respostas imediatas e de fase aguda, 374-376, **Fig. 12.17**  
respostas mediadas por IgE, 265, 281
- Asma alérgica *veja* Asma, 89
- Aspirina, 367-368, **Fig. 12.7**
- Asplênia, 21-22, **Fig. 1.24**, **Fig. 11.9**
- Ataxia telangiectasia, **Fig. 15.24**
- Ativação cruzada, 144-145
- Ativação de células B, 247-254  
células de memória, 305-306  
células TH2, 239-240, **Fig. 8.37**  
correceptor de células B, 247-249, **Fig. 9.3**, **Fig. 9.4**, **Fig. 9.5**  
dependente de células T, 252-254, **Fig. 9.9**  
efeitos morfológicos, 254, **Fig. 9.11**

- independente de células T, 248–251, **Fig. 9.6, Fig. 9.7**  
 nos linfonodos, 20  
 papel das células T CD4, 81–83, **Fig. 3.13**  
 resposta secundária, 305–307, **Fig. 10.23**  
 vias de sinalização, 260–261, **Fig. 9.20**
- Ativação de células T, 75–78, 209, 210–228  
 adesão de células dendríticas, 216, **Fig. 8.8, Fig. 8.9**  
 células T de memória, 305–306, 310–311  
 células T efetoras, 228–230, **Fig. 8.23**  
 induzindo autotolerância, 223–224, **Fig. 8.18**  
 induzindo diferenciação, 202–204, 222–223  
 induzindo morte celular, 202–203  
 induzindo proliferação, 222–223  
 inibição por ciclosporina/tacrolimus, **Fig. 15.18**  
 nos linfonodos, 20  
 por células dendríticas, 75–76, 210–214, **Fig. 3.6**  
 sinais coestimuladores, 217–218, **Fig. 8.10**  
 sinalização intracelular após, 220–222, **Fig. 8.14, Fig. 8.16**
- Ativador do interferon associado ao receptor Toll (TRIF), 49, **Fig. 2.26**
- Atopia, 373–375
- Autoanticorpos, 100, 400  
 causadores de doenças autoimunes, 401–403, **Fig. 13.2**  
 doença celíaca, 393–394  
 receptores de superfície celular, 412, **Fig. 13.17**  
 transferência de doenças, 406–407, **Fig. 13.8**
- Autoanticorpos para o receptor de insulina, 412, **Fig. 13.17**
- Autoantígenos, 400, **Fig. 13.2**
- Autoimunidade, 399
- Autólogas, moléculas do MHC, 153
- Autorreativos, células/receptores, 174
- Autotolerância, 399  
*veja também* Tolerância, imunológica  
 falha, 400–401, 413–416  
 mecanismos, 400, **Fig. 13.1**  
 repertório de células B, 174, 176  
 repertório de células T, 87–88
- Avidez, anticorpo, 117
- Azatioprina, 412, 465–466, **Fig. 15.17**
- B**
- B, células, 16  
 alojamento específico no intestino, 293–294, 296, **Fig. 10.10**  
 alvo de anticorpos monoclonais, 409–410, **Fig. 13.15**  
 anergia, 176–177, 179, **Fig. 6.19**  
 apresentação do antígeno, 82, 239, 240  
 ativação, *veja* Ativação das células B, 247–254  
 ativação de células T, 220  
*veja também* Centróblastos; Centrócitos  
 diferenciação  
 hipermutação somática/troca de isotipo, 255–257, **Fig. 9.13**
- autorreativas, 174–177  
 editoramento do receptor, 175–176, **Fig. 6.18**  
 eliminação, 174–175, **Fig. 6.17**  
 inativação, 176–177, 257, **Fig. 6.19**  
 necessidade do auxílio de células T, 413, **Fig. 13.19**  
 células precursoras, 160–161, **Fig. 6.3**  
 circulação nos linfonodos, 177, **Fig. 6.20**  
 correceptores, 247–249, **Fig. 9.3, Fig. 9.4, Fig. 9.5**  
 deficiência hereditária, 104, 164  
 deleção clonal, 176  
 desenvolvimento, *veja* Desenvolvimento de células B, 159–184, **Fig. 6.25**  
 diferenciação em células plasmáticas, 82–83, 95, 179, **Fig. 4.1, Fig. 6.22**  
 expansão clonal, 74–75, 86, 254, **Fig. 3.5**  
 imaturas, 161, **Fig. 6.4, Fig. 6.16**  
 interações com as células do estroma da medula óssea, **Fig. 6.5**  
 seleção e maturação, 174–179  
 localização nos tecidos linfoides secundários, 218, 220, **Fig. 8.11**  
 maduras, 174, 179  
 maturação, 177–180  
 meia-vida, 176, 179  
 memória, 86  
 monoespecificidade, 110–111  
 polpa branca esplênica, **Fig. 1.23**  
 processamento do antígeno, 140  
 produção de anticorpos, 247–261  
 receptores de antígenos *veja* Receptores de células B, 71–72  
 seleção clonal, 74–75, 87–88, 174–175, **Fig. 3.5**  
 subpopulações, 171–172, **Fig. 6.15**  
 tecidos linfoides de mucosa, 293–294, **Fig. 10.10**  
 tolerância ao próprio, 87–88, 174, 177  
 virgens, 82, 179  
 alojamento nos linfonodos, 252  
 ativação *veja* Ativação de células B, 247–254  
 ativadas no intestino, 293–294, **Fig. 10.10**  
 encontro com o antígeno, 113, 179–180, **Fig. 6.22**  
 produção de IgM e IgD, 110–111, **Fig. 4.23**  
 supressão na resposta imune secundária, 305–307, **Fig. 10.23**  
*vs.* células B de memória, 305, **Fig. 10.21**
- B-1, células, 171–172, 315, **Fig. 6.15**
- B-2, células, 172, **Fig. 6.15**
- $\beta_2$ -microglobulina, 134, **Fig. 5.13**  
 complexo de carregamento do peptídeo, 138–139, **Fig. 5.18**  
 locus gênico, 147
- B7, moléculas  
*veja também* Sinais coestimuladores  
 ativação de células T, 217, 218, **Fig. 8.10**  
 controle insuficiente causando autoimunidade, 415  
 expressão pelos macrófagos, 220, **Fig. 8.13**  
 receptores, 218
- B7.1 (CD80), 217, **Fig. 8.10**
- B7.2 (CD86), 217, **Fig. 8.10**
- Baço, 19  
 funções imunes, 21–22  
 polpa branca, 21, **Fig. 1.23**  
 polpa vermelha, 21, **Fig. 1.23**
- Bactéria, 3, **Fig. 1.4**  
*veja também* Bactérias gram-negativas; Bactérias gram-positivas  
 anticorpos neutralizantes, 266–268, **Fig. 9.26**  
 evasão da resposta imune, 328, 331, **Fig. 11.1**  
 flora intestinal normal, 2–3, **Fig. 1.2**  
 resposta imune inata, 49  
 subversão da resposta imune, 332  
 super antígenos, 334, **Fig. 11.8**  
 vacinas contra, 435–437
- Bactéria encapsulada, 21, 36  
 resistência à fagocitose, 278  
 suscetibilidade hereditária a infecções, 339–341  
 vacina contra, 436
- Bactéria piogênica, 54  
 suscetibilidade hereditária, 339–344
- Bactérias gram-negativas, **Fig. 1.4, Fig. 2.21**  
 defensinas contra, 43  
 infecções sistêmicas, 53, **Fig. 2.29**  
 papel do TLR4 na defesa, 53  
 receptores de macrófagos, 45  
 reconhecimento pelos macrófagos, 47
- Bactérias gram-positivas, **Fig. 1.4, Fig. 2.21**  
 defensinas contra, 43  
 receptores de macrófagos, 45
- BAFF, 178
- Barreiras contra a infecção, física, 5–8, **Fig. 1.5, Fig. 1.6**
- Basófilos, 14, 370–372, **Fig. 1.12**  
 aparência microscópica, 370–371, **Fig. 12.11**  
 ativação mediada por IgE, 365–366  
 efeitos inflamatórios, 280, 281  
 iniciação das respostas TH2, 224–225, 370–372  
 quantidade no sangue, **Fig. 1.15**  
 reações alérgicas, 371–372  
 receptores Fc $\epsilon$ , 280
- BCG *veja* Vacina Bacilo Calmette e Guérin, 436, **Fig. 14.7**
- Bcl-2, proteína, 171
- BCL2 proto-oncogene, 171
- Bcl-x $_L$ , 257, **Fig. 9.15**
- BCR-ABL, fusão, 493, **Fig. 16.10**
- Bevacizumab, **Fig. 16.19**
- Blk, sinalização do receptor de célula B, 247–248, **Fig. 9.2**
- Bordetella pertussis*  
 atividade adjuvante, 438, **Fig. 14.4**  
 receptores de macrófagos, 45  
 vacina, 436, 440
- Botulismo, **Fig. 9.27**
- BP-1, **Fig. 6.12**
- Bradicinina, 42, 343
- Bronquiectasia, 341
- Btk, **Fig. 6.12**  
 deficiência hereditária, 170–171, 339–340, **Fig. 11.9, Fig. 11.11**
- C**
- C, domínios *veja* Domínios constantes, 98, **Fig. 4.6**
- C, genes *veja* Genes de região constante, 106, **Fig. 4.16**
- Cl, 62, **Fig. 2.42, Fig. 2.43**  
 deficiência hereditária, 342, **Fig. 11.12**
- Clq, 62, **Fig. 2.42**  
 ligação da IgG, 272, **Fig. 9.34**  
 ligação da IgM, 270–271, **Fig. 9.30**
- Clr, 62, 271, **Fig. 2.42**  
 inibição, 343, **Fig. 11.13**
- Cls, 62, 271, **Fig. 2.42**  
 inibição, 343, **Fig. 11.13**
- C2, 61  
 clivagem, 61, 62, **Fig. 2.40**  
 deficiência hereditária, 342, **Fig. 11.12**
- C2a, produção, 61, **Fig. 2.40**

- C2b, produção, 61
- C3, 33  
 amplificação da clivagem, 35, **Fig. 2.8**  
 clivagem, 33, 35, 61, **Fig. 2.4, Fig. 2.6**  
 deficiência hereditária, 33, 342, **Fig. 11.9, Fig. 11.12**  
 forma hidrolisada (iC3 ou C3(H2O)), 35, **Fig. 2.6**  
 pontes tioéster, 35, **Fig. 2.4**
- C3, convertase, 35  
 alternativa, 35, **Fig. 2.7, Fig. 2.41**  
 amplificação da formação, 35, **Fig. 2.8**  
 formação, 35, **Fig. 2.6**  
 interação com o CR1, 38  
 regulação da atividade, 36–37, **Fig. 2.9**  
 reunião mediada por IgM, 271
- clássica, 61, **Fig. 2.41**  
 formação, 61, **Fig. 2.40**  
 reunião mediada por IgM, 271
- C3a, 33  
 formação, 35, **Fig. 2.4, Fig. 2.6**  
 funções, **Fig. 2.3**  
 indução da inflamação, 41–42, 51, **Fig. 2.15**  
 receptores, 41
- C3b, 33, **Fig. 2.3**  
 amplificação da clivagem do C3, 35, **Fig. 2.8**  
 ativação de células B, 248–249, **Fig. 9.4**  
 complexos imunes, 273, **Fig. 9.35**  
 formação, 35, 61, **Fig. 2.4, Fig. 2.6**  
 ligação aos patógenos, 33, 271, **Fig. 2.4, Fig. 9.32**  
 mediação da fagocitose, 38, **Fig. 2.10**  
 regulação da deposição, 36–37, **Fig. 2.9**
- C3d, 248  
 ativação de células B, 248–249  
 produção, 248–249, **Fig. 9.4**
- C4, 61  
 clivagem, 61, 62, **Fig. 2.40, Fig. 2.43**  
 deficiência hereditária, 342, **Fig. 11.12**  
 formas A e B, 271–272, **Fig. 9.33**
- C4a, 271–272, **Fig. 9.33**  
 deficiência, 272  
 produção, 61, **Fig. 2.43**
- C4b, 271–272, **Fig. 9.33**  
 deficiência, 272  
 ligação aos patógenos, 271, **Fig. 9.32**  
 produção, 61, **Fig. 2.40, Fig. 2.43**
- C5, 39–40, **Fig. 2.11**  
 clivagem, **Fig. 2.12**
- C5, convertase, alternativa, 39, **Fig. 2.12, Fig. 2.13**
- C5a, 39–42  
 indução da inflamação, 41–42, 51, **Fig. 2.15**  
 produção, 39, **Fig. 2.12**  
 regulação, 41, 54
- C5b, 39–40  
 função, 39, **Fig. 2.13**  
 produção, **Fig. 2.12**  
 regulação, 40
- C5C9, deficiências hereditárias, 39–40, 342, **Fig. 11.12**
- C6, 39–40, **Fig. 2.11, Fig. 2.13**
- C7, 39–40, **Fig. 2.11, Fig. 2.13**
- C8, 39–40, **Fig. 2.11, Fig. 2.13**
- C9, 39–40, **Fig. 2.11, Fig. 2.13**  
 deficiência hereditária, 40
- Cadeia gama comum ( $\gamma$ ), 345
- Cadeia invariável, 140–142, **Fig. 5.21**  
 locus gênico, 148
- Cadeia invariável associada a classe II (CLIP), 141–142, **Fig. 5.21**
- Cadeia leve, genes, 112  
 rearranjos, 107, **Fig. 4.17**  
 células Bimaturas autorreativas, 174–175, **Fig. 6.18**  
 precursores de células B, 161, 165–166, **Fig. 6.4, Fig. 6.9**  
 segmentos, 106, **Fig. 4.16**
- Cadeia pesada, genes, 104  
 locus, 106, **Fig. 4.16**  
 exclusão alélica, 164–165, **Fig. 6.8**  
 rearranjos, 107, **Fig. 4.17, Fig. 4.18**  
 precursores de células B, 161, 164, **Fig. 6.4**  
 produtivos e não produtivos, 162–163, **Fig. 6.6**  
 segmentos, 106, **Fig. 4.16**  
 transcrição, 110–111, **Fig. 4.22**  
 regulação, 169–170, **Fig. 6.13**
- Cadeias leves, 71–72, 96, **Fig. 3.1, Fig. 4.2**  
 domínios constantes, 98, **Fig. 4.6, Fig. 4.7**  
 formação do sítio de ligação do antígeno, 99–100, **Fig. 4.8**  
 isotipos, 97  
 $\kappa$ , veja  $\kappa$ , cadeia leve, 97
- Cadeias pesada, 71–72, 96, **Fig. 3.1, Fig. 4.2**  
 veja também Cadeia pesada  $\alpha$ ; Cadeia pesada  $\delta$ ; Cadeia pesada  $\epsilon$ ; Cadeia pesada  $\gamma$ ; Cadeia pesada  $\mu$   
 domínios constantes, 98, **Fig. 4.6**  
 domínios variáveis, 98, **Fig. 4.6**  
 formação do sítio de ligação do antígeno, 99–100  
 isotipos, 97, **Fig. 4.5**  
 processamento alternativo do RNA, 113–114, **Fig. 4.26**
- Caderina-E, alojamento das células T no intestino, 293–294, **Fig. 10.11**
- Calcineurina, **Fig. 8.16**  
 inibição pela ciclosporina/tacrolimus, 467, **Fig. 15.18**
- Calnexina, 138, **Fig. 5.18**
- Calreticulina, 139, **Fig. 5.18**
- Camadas linfoides periarteriolares (PALS), **Fig. 1.23**
- Câncer, 485–501  
 veja também Tumores  
 causas, 486–490, **Fig. 16.3**  
 células, características necessárias, 490, **Fig. 16.5**  
 células-tronco, 491  
 definição, 486  
 diagnóstico, 498–499, **Fig. 16.18**  
 fatores ambientais, 488–490  
 fatores genéticos, 488  
 imunoterapia, 496–500  
 nos receptores de transplantes, 463, 490  
 resposta imune, 490–495  
 sítios comuns, 487, **Fig. 16.2**  
 terapia com anticorpos monoclonais, 499–500, **Fig. 16.19**  
 conjugados a toxinas, 499, **Fig. 16.20, Fig. 16.21**  
 conjugados com isótopos radioativos, 500, **Fig. 16.20, Fig. 16.22**  
 indução da coestimulação, 497  
 transplante de medula óssea, 473, 475, **Fig. 15.25**  
 vacinas para prevenção, 496  
 vacinas para terapia, 496–498, **Fig. 16.16, Fig. 16.17**  
 vigilância imune, 490–491
- Câncer cervical, 489, 496
- Câncer colorretal  
 detecção, **Fig. 16.18**  
 imunoterapia, **Fig. 16.19**  
 mutações causadoras, **Fig. 16.3**
- Câncer de bexiga, 49  
 antígeno tumoral, **Fig. 16.10**  
 terapia com BCG intravesicular, 491
- Câncer de cabeça e pescoço, **Fig. 16.10, Fig. 16.19**
- Câncer de fígado, 489–490, 496
- Câncer de mama, **Fig. 16.6, Fig. 16.19**
- Câncer/testículos (CT), antígenos, 494, **Fig. 16.12**  
 vacinação com, 496–497, **Fig. 16.16**
- Candida*  
 infecções crônicas, 414  
 infecções oportunistas, 358  
 receptores de macrófagos, 45
- Candida albicans*, microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**
- Candidíase, mucocutânea, **Fig. 15.24**
- Carbamazepina, reações de hipersensibilidade, 394–395, **Fig. 12.41**
- Carcinógenos, 488–489
- Carcinógenos químicos, 488–489
- Carcinoma de pulmão, de não pequenas células, **Fig. 16.10, Fig. 16.19**
- Carcinoma hepatocelular, 496
- Carcinomas, 487
- Carvalho venenoso, 391–392
- Catalase, 57, **Fig. 2.34**
- Catepsina L, 201–202
- Catepsina S, 141
- Caudas lipídicas do glicosilfosfatidilinositol, 40
- CCL11 (eotaxina), 369–370
- CCL18, 219
- CCL19  
 alojamento das células B virgens, 252  
 células B imaturas, 177, **Fig. 6.21**  
 células T virgens, 215
- CCL21  
 alojamento das células B virgens, 252  
 células B imaturas, 177, **Fig. 6.21**  
 células T virgens, 213, 215
- CCL25, 293–294, **Fig. 10.11**
- CCR3, 369–370
- CCR5  
 células T $\gamma\delta$ , 313–314  
 como receptor do HIV, 350  
 deficiência, resistência ao HIV, 354
- CCR7  
 células B imaturas, 177  
 células T de memória, 310–311, **Fig. 10.29**  
 células T virgens, 213, 215
- CCR9, linfócitos efetores, 293–294, 296, **Fig. 10.11**
- CD, moléculas, 80, 103
- CD1, moléculas, 320  
 apresentação de antígenos lipídicos, 320–321, **Fig. 10.39**  
 isoforma d (CD1d), 321  
 tráfego intracelular de lipídeos ligados, 321, **Fig. 10.40**
- CD127 veja Receptor de interleucina-7 (IL-7)
- CD14  
 ativação de células B, **Fig. 9.6**  
 função do correceptor TLR4, 47, **Fig. 2.23, Fig. 2.24**  
 macrófagos, **Fig. 2.19**
- CD16 veja Fc $\gamma$ RII, 278–279, 282
- CD18, deficiência hereditária, 343–344, **Fig. 11.14**

- CD19  
 correceptor de células B, 248-249, **Fig. 9.3**  
 desenvolvimento de células B, **Fig. 6.12**  
 regulação da expressão, 163
- CD2  
 adesão células dendríticas e células T, 216, **Fig. 8.8**  
 células T efectoras, 228-229, **Fig. 8.24**  
 células T em desenvolvimento, 196, **Fig. 7.14**  
 comprometimento das células T, 190, **Fig. 7.5**
- CD20, anticorpos monoclonais contra *veja*  
 Anticorpos anti-CD20, **Fig. 13.15**
- CD21 *veja* CR2, **Fig. 9.4**
- CD24, desenvolvimento de células B, **Fig. 6.12**
- CD25 (cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2), 241  
 anticorpos monoclonais, 469  
 células T reguladoras, 202-203, 240-241  
 desenvolvimento de células B, **Fig. 6.12**  
 desenvolvimento de células T, **Fig. 7.14**
- CD28, 217, 218, **Fig. 8.10**  
 anticorpos monoclonais contra, 218  
 estabilização da IL-2, 223  
 sinalização de células T, 222
- CD3, complexo, 130  
 receptores de células pré-T, 194, **Fig. 7.10**  
 receptores de células T  $\gamma\delta$ , 193
- CD3, proteínas, 130, **Fig. 5.6**  
 anticorpos monoclonais, 104, 469, **Fig. 15.20**  
 defeitos hereditários, 130  
 expressão nos tímócitos, 196, **Fig. 7.14**  
 início da sinalização dos TCRs, 220, **Fig. 8.14**
- CD31, 55
- CD32 *veja* Fc $\gamma$ RII, 278-279, 282
- CD34  
 alojamento de células T virgens, 215, **Fig. 8.6**  
 células progenitoras linfoides, 160  
 células-tronco hematopoiéticas, 476  
 tímócitos, 190, **Fig. 7.3**
- CD4, 79  
 como receptor do HIV, 133, 350-351, **Fig. 11.22**  
 estrutura, **Fig. 5.11**  
 expressão nos tímócitos, 192, 195, 196, **Fig. 7.7, Fig. 7.14**  
 início da sinalização dos TCRs, 221, **Fig. 8.14**  
 ligação ao MHC de classe II, 79, 135, **Fig. 3.9, Fig. 5.14**  
 tímócitos negativos, 190, **Fig. 7.5**
- CD4, células T, 79, 224-226  
*veja também* Células T auxiliares  
 apresentação de antígenos, 81, 82, 133-134, **Fig. 3.11**  
 ativação, 224-225, **Fig. 8.19**  
 ativação de células B, 81-83, 252-254, **Fig. 3.13, Fig. 9.8, Fig. 9.10**  
 ativação de células T CD8, 226-228, **Fig. 8.22**  
 autorreativas, 202-203, **Fig. 7.19**  
 células T reguladoras (T<sub>reg</sub>) *veja* Células T reguladoras, 202-203  
 desenvolvimento, 199-201, **Fig. 7.17**  
 efectoras, 81-83, 133, 203-204, **Fig. 5.12**  
 funções efectoras, 235-241  
 infecção pelo HIV, 350-352  
 ciclo de vida viral, 350-351, **Fig. 11.22**  
 entrada do vírus nas células, 133, 350-351  
 números circulantes, 203-204, 351-352, 357, **Fig. 11.23**  
 período de latência clínica, 352, 356-357  
 terapia com fármacos antivirais, 356, **Fig. 11.29**  
 moléculas efectoras, 231-233, **Fig. 8.27**  
 rejeição aguda de enxerto, 457  
 rejeição crônica de enxerto, 460  
 respostas contra a infecção, 228-230  
 vias de sinalização intracelular, **Fig. 8.16**
- CD4 CD8, células T duplo-positivas *veja* Timócitos duplo-positivos (DP), 192
- CD40, 237, **Fig. 8.27**  
 ativação das células B, 239, 253, **Fig. 9.10**  
 ativação de macrófagos, 236-237, **Fig. 8.34**  
 deficiência hereditária, **Fig. 11.9**  
 troca de isotipo, 259-260
- CD43, células B em desenvolvimento, **Fig. 6.12**
- CD44  
 células T de memória, 310, **Fig. 10.27**  
 células T efectoras, **Fig. 8.24**  
 tímócitos, **Fig. 7.5**
- CD45  
 células B em desenvolvimento, **Fig. 6.12**  
 células T de memória, 310, **Fig. 10.27**
- CD45RA, 310, **Fig. 10.27, Fig. 10.28**
- CD45RO  
 células T de memória, 310, **Fig. 10.27, Fig. 10.28**  
 células T efectoras, **Fig. 8.24**
- CD5  
 células B, 171-172  
 células T, 190, **Fig. 7.3**
- CD56, 315
- CD59, 40  
 deficiência hereditária, 40, 342, **Fig. 11.12**  
 regulação do complemento, 40, **Fig. 2.14**
- CD64 *veja* Fc $\gamma$ RI, 276-278, **Fig. 9.46**
- CD8, 79  
 estrutura, **Fig. 5.11**  
 expressão nos tímócitos, 192, 195, 196, **Fig. 7.7, Fig. 7.14**  
 início da sinalização pelo TCR, 221  
 ligação ao MHC de classe I, 79, 135, **Fig. 3.9, Fig. 5.14**  
 tímócitos negativos, 190, **Fig. 7.5**
- CD80 *veja* B7.1, 217, **Fig. 8.10**
- CD81, correceptor de células B, 248-249, **Fig. 9.3**
- CD86 *veja* B7.2, 217, **Fig. 8.10**
- CD94:NKG2A, 318  
 especificidade pelo MHC de classe I, 318-319, **Fig. 10.35, Fig. 10.37**  
 interação com moléculas do NHC de classe I próprias, **Fig. 10.38**  
 período de expressão, 319, 320, **Fig. 10.38**
- CDRs *veja* Regiões hipervariáveis, 99
- Células, transformação maligna, 487, 492, **Fig. 16.3**
- Células apresentadoras de antígenos (APCs), 77-78  
 adesão às células T, 216, **Fig. 8.8, Fig. 8.9**  
 apresentação cruzada, 144-145  
 ativação de células T efectoras, 228-229, **Fig. 8.23**  
 moléculas coestimuladoras, 217-218, **Fig. 8.10**  
 moléculas do MHC de classe II, 144  
 não profissionais, indutoras de anergia de células T, 223-224, **Fig. 8.18**  
 profissionais, 144, 218-220, **Fig. 8.11**  
*veja também* Células B; Células dendríticas; Macrófagos
- Células auxiliares foliculares, 310-311
- Células B de memória, 303-304, **Fig. 10.19**  
 ativação, 305-306  
 desenvolvimento, 180, 260, **Fig. 9.19**  
 induzida por vacinação, 304-305, **Fig. 10.20**  
 seleção clonal, 86-87  
 sobrevivência, 310-311  
 vs. células B virgens, 305, **Fig. 10.21**
- Células de Kupffer, 38
- Células de Langerhans, 218-219  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, 391-392
- Células de memória, 11, 23-24, 86-87
- Células de Paneth, 43, **Fig. 2.17**
- Células de Reed-Sternberg, 182
- Células dendríticas, 15, **Fig. 1.12**  
 adesão de células T virgens, 216, **Fig. 8.8**  
 apresentação do antígeno, 77-78, 213-214, **Fig. 3.7, Fig. 8.3**  
 para as células T auxiliares CD4, 81, **Fig. 3.11**  
 para as células T CD8 citotóxicas, 80  
 ativação, 213  
 ativação de células T, 75-76, 210-214, **Fig. 3.6**  
 captura de antígenos tumorais e apresentação, 498, **Fig. 16.17**  
 derivadas do órgão do doador  
 aloreconhecimento direto, 457, **Fig. 15.7, Fig. 15.11**  
 aloreconhecimento indireto, 460, **Fig. 15.11, Fig. 15.12**  
 diferenciação de células T, 224-227, **Fig. 8.22**  
 doença enxerto vs. hospedeiro, 474  
 esplênica, 21  
 foliculares *veja* Células dendríticas foliculares, 177  
 imaturas, 211, **Fig. 8.2**  
 infecção pelo HIV, 350-351  
 início da imunidade adaptativa, 20, 75-76, **Fig. 1.22, Fig. 3.6**  
 interação com células NK, 65  
 intestinal  
 ativação da resposta imune, 292-293  
 captura do antígeno, 290-292, **Fig. 10.6, Fig. 10.7**  
 localização nos tecidos linfoides secundários, 218-219, **Fig. 8.11**  
 maduras (ativadas), 211, 219, **Fig. 8.2, 8.11**  
 maturação, 211, 213, **Fig. 8.2**  
 migração para os tecidos linfoides secundários, 210-211, **Fig. 8.1**  
 moléculas coestimuladoras, 217-218, **Fig. 8.10**  
 plasmacitoides, 64  
 processamento do antígeno, 76-77, 140, 211-213, **Fig. 3.7, Fig. 8.3**  
 produção do interferon, 64-65  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, 391-392, **Fig. 12.37**  
 seleção negativa de células T, 201-202, **Fig. 7.18**  
 timo, 188, **Fig. 7.3**  
 transporte para os linfonodos, 20
- Células dendríticas foliculares (FDCs), 177  
 centros germinativos, 257, **Fig. 9.14**  
 deposição de antígenos de células B, 254-255, **Fig. 9.12**  
 desenvolvimento, 254  
 indução da formação dos centroblastos, 256

- maturação e sobrevivência das células B, 177-179, 252  
 recuperação da apoptose dos centrócitos, 257, **Fig. 9.15**
- Células efetoras, 9  
 comprometimento com o intestino, 293-294, **Fig. 10.10**  
 diferenciação nos linfonodos, 20-21, **Fig. 1.22**  
 imunidade adaptativa, 10-11, **Fig. 1.10**  
 imunidade inata, 9, **Fig. 1.7**  
 recirculação nos tecidos das mucosas, 294, 296  
 tecidos das mucosas, 291-293, **Fig. 10.8**
- Células epiteliais intestinais (enterócitos), 289-290, **Fig. 10.4**  
*veja também* Linfócitos intraepiteliais; Células M
- infecções  
 respostas de células NK, 317, **Fig. 10.34**  
 respostas de células T $\gamma\delta$ , 314, **Fig. 10.31**  
 proteínas NOD, 299, **Fig. 10.15**  
 troca para o isotipo IgA, 298
- Células epiteliais tímicas, 188, **Fig. 7.2**  
 processamento e apresentação de antígenos, 201-202  
 seleção positiva de células T, 198-199, **Fig. 7.16**
- Células epitelioides, 238, **Fig. 8.36**
- Células estromais da medula óssea, papel no desenvolvimento das células B, 161, **Fig. 6.5**
- Células hematopoiéticas, 12, **Fig. 1.12**  
 receptores Fc, 276-283
- Células inflamatórias, 10
- Células M (células micropregueadas), 23, 289-290, **Fig. 1.25**, **Fig. 10.4**  
 aparência, **Fig. 10.5**  
 captura e transporte de antígenos, 290-292, **Fig. 10.6**  
 transcitose de IgA, 296-297
- Células NK, 16, 65-66, **Fig. 1.12**  
 alorreativas, efeito da leucemia *vs.* enxerto, 478-479, 495, **Fig. 15.33**  
 ativação, 51, 64, 65, **Fig. 2.45**  
 CD56<sup>alto</sup>, 315  
 CD56<sup>baixo</sup>, 315  
 citotoxicidade dependente de anticorpos, 216-280, **Fig. 4.32**, **Fig. 9.43**  
 deficiência, 65, **Fig. 11.9**  
 evasão pelas células tumorais, 494-495, **Fig. 16.13**  
 evasão pelos vírus, 333  
 funções efetoras, 65-66, 315  
 resposta às infecções virais, 65, **Fig. 2.47**  
 tolerância ao próprio, 319-320, **Fig. 10.38**
- Células NKT, 321
- Células plasmáticas, 17, 82, 95, **Fig. 1.12**  
 desenvolvimento, 179, **Fig. 4.1**, **Fig. 6.22**  
 nos linfonodos, 20, 254, **Fig. 1.22**  
 regulação, 260, **Fig. 9.19**  
 migração esperada, 180  
 morfologia, **Fig. 9.11**  
 secreção de IgM, 254  
 síntese de anticorpos secretados, 113-114, **Fig. 4.26**  
 sobrevivência, 301-303  
 tecidos das mucosas, 294, 296  
*vs.* células B em repouso, **Fig. 9.18**
- Células produtoras de interferon (IPCs), 64, **Fig. 2.46**
- Células produtoras de interferon naturais (NIPCs), 64, **Fig. 2.46**
- Células progenitoras eritroides, 14, **Fig. 1.14**
- Células progenitoras linfoides, 16, 160, **Fig. 1.14**, **Fig. 6.3**  
 interações com as células estromais da medula óssea, **Fig. 6.5**
- Células reticulares interdigitantes, 219, **Fig. 8.11**
- Células sanguíneas brancas *veja* Leucócitos, 12
- Células sanguíneas vermelhas *veja* Eritrócitos, **Fig. 1.12**
- Células T autorreativas *veja* T Células, alorreativas, 153-154
- Células T auxiliares, 16-17, 79, 209  
*veja também* Células T CD4; Células TH1; Células TH2  
 apresentação de antígenos para, 81, 133-134, **Fig. 3.11**  
 ativação das células B, 81-83, **Fig. 3.13**  
 correceptores, 79, **Fig. 3.9**  
 desenvolvimento, 203-204, 224-225, **Fig. 1.22**  
 diferenciação das células B, 260, **Fig. 9.19**  
 diferenciação das subpopulações, 224-226, **Fig. 8.20**  
 expressão da IL-17 (células TH17), 416  
 funções efetoras, 133, 235-240, **Fig. 5.12**  
 infecção pelo HIV, 25-27  
 reconhecimento do antígeno, 79  
 zona de células B dos folículos linfoides, 256
- Células T CD8, 79  
*veja também* Células T citotóxicas  
 apresentação cruzada do antígeno, 144-145  
 apresentação de antígeno, 80-81, 133-134, **Fig. 3.10**  
 ativação, 226-228, **Fig. 8.22**  
 ativação dos macrófagos, 237  
 desenvolvimento, 199-201, **Fig. 7.17**  
 efetores, 133, 203-204, 228-230, **Fig. 5.12**  
 específicas de tumores, 491, 493, **Fig. 16.11**  
 evasão pelas células tumorais, 494-495, **Fig. 16.13**  
 evasão pelos vírus, 331-333  
 funções efetoras, 232-236  
 moléculas efetoras, 231, **Fig. 8.27**  
 rejeição aguda de enxertos, 457  
 trato gastrointestinal, 291-292, **Fig. 10.8**  
 vias de sinalização intracelular, **Fig. 8.16**
- Células T citotóxicas, 16-17, 79, 209, 228-229  
*veja também* Células T CD8  
 apresentação do antígeno, 80-81, 133-134, **Fig. 3.10**  
 correceptores, 79, **Fig. 3.9**  
 desenvolvimento, 203-204, 226-228, **Fig. 1.22**, **Fig. 8.22**  
 específicas de tumores, 491-492  
 evasão pelas células tumorais, 494-495, **Fig. 16.13**  
 funções efetoras, 133, 232-236, **Fig. 5.12**  
 grânulos líticos, 233, **Fig. 8.29**  
 indução da apoptose, 234-236, **Fig. 8.32**  
 moléculas efetoras, 231, 234-235, **Fig. 8.27**  
 morte celular, 233, **Fig. 8.29**, **Fig. 8.30**  
 reconhecimento do antígeno, 79
- Células T de memória, 303-304, 309-311, **Fig. 10.19**  
 ativação, 305-306  
 induzida por vacinação, 304-305, **Fig. 10.20**  
 produção nas infecções virais, 309, **Fig. 10.26**  
 proliferação e sobrevivência, 310-312  
 proteínas de superfície celular, 310, **Fig. 10.27**
- seleção clonal, 86-87  
 subpopulação central, 310-311, **Fig. 10.29**  
 subpopulação efetora, 310-311, **Fig. 10.29**
- Células T efetoras, *veja* T Células, efetoras, 75-76, 209, 228-241
- Células T reguladoras (T<sub>reg</sub>), 202-203  
 desenvolvimento, 203-204, **Fig. 8.20**  
 efeito da transfusão em receptores de transplantantes, 462  
 funções efetoras, 240-241  
 indução da tolerância, 88, 202-203, **Fig. 7.19**  
 prevenção da autoimunidade, 415-416, **Fig. 13.22**  
 recrutamento pelos tumores, 495, **Fig. 16.15**
- Células T reguladoras, 202-203, 240-241, **Fig. 8.20**
- Células T<sub>H1</sub>, 228-229  
 ativação por macrófagos, 235-237, **Fig. 8.34**  
 desenvolvimento, 224-225, **Fig. 8.19**, **Fig. 8.20**  
 desvio da resposta para, 225-226, 231-233  
 funções efetoras, 224-225, 235-238  
 moléculas efetoras, 231-232-233, **Fig. 8.27**  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, 365, 389-391, **Fig. 12.36**, **Fig. 12.37**
- Células T<sub>H17</sub>, 416
- Células T<sub>H2</sub>, 228-229  
 ativação de células B, 239-240, 252, **Fig. 8.37**, **Fig. 9.8**  
 controle da troca de isotipo, 259  
 desenvolvimento, 224-225, **Fig. 8.19**, **Fig. 8.20**  
 desvio da resposta para, 225-226, 231-233  
 funções efetoras, 224-225, 239-240  
 indução mediada por basófilos, 224-225, 370-372  
 infecções helmínticas intestinais, 299-300, **Fig. 10.16**  
 moléculas efetoras, 231-233, **Fig. 8.27**  
 reações de hipersensibilidade do tipo I, 370-372  
 reações de hipersensibilidade do tipo II, 383-385, **Fig. 12.27**
- Células-tronco, câncer, 491
- Células-tronco hematopoiéticas, 12  
 autorrenovação, 14  
 células derivadas das, 14-17, **Fig. 1.14**  
 pluripotentes, 12, 160, **Fig. 1.14**
- Centróblastos, 179, 256, 257, **Fig. 9.14**
- Centrócitos, 179, 257, **Fig. 9.14**  
 apoptose, 257, **Fig. 9.15**  
 diferenciação, 260  
 seleção pelo antígeno, 257-259, **Fig. 9.15**
- Centros germinativos, 20, **Fig. 1.21**  
 formação, 256-257, **Fig. 9.14**  
 maturação das células B, 179-180  
 seleção dos centrócitos pelo antígeno, 257-259, **Fig. 9.15**  
 zona clara, 257, **Fig. 9.14**  
 zona escura, 257, **Fig. 9.14**
- Cetuximab, **Fig. 16.19**
- Chaperonas, 138
- Chimpanzés, resistência ao HIV, 350
- Choque anafilático, 41, 376-377
- Choque séptico, 53, **Fig. 2.29**
- Ciclofilinas, 467, **Fig. 15.18**
- Ciclofosfamida, 466, **Fig. 15.17**
- Ciclosporina A (ciclosporina), 223, 466-467  
 doença do enxerto *vs.* hospedeiro, 474  
 efeitos imunológicos, 468, **Fig. 15.19**  
 mecanismos de ação, 467, **Fig. 15.18**

- Citidina desaminase induzida por ativação (AID), 114, 115, **Fig. 4.30**  
deficiência hereditária, 116  
indução da síntese, 256
- Citocinas  
*veja também citocinas específicas*  
ações dos corticosteroides, 464, **Fig. 15.16**  
agrupamento dos genes no cromossomo 5, 373-375  
associada a membranas, 231  
ativação de células B, 253-254, **Fig. 9.10**  
células T efectoras, 230-233, **Fig. 8.27**  
controle da troca de isotipo, 259-260, **Fig. 9.16**  
diferenciação de células B, 260, **Fig. 9.19**  
diferenciação de células T CD4, 224-225, **Fig. 8.20**  
eosinófilos, **Fig. 12.9**  
inflamatórias  
ativação das células NK, 65  
atividades biológicas, 58-60, **Fig. 2.36**  
indução da síntese, 45, 47-49, **Fig. 2.24, Fig. 2.26**  
papel na inflamação, 49-53, **Fig. 2.27**  
macrófagos, 45, **Fig. 1.17**  
mastócitos, 367-368, **Fig. 12.5**  
reações de hipersensibilidade do tipo IV, 390-391, **Fig. 12.37**  
resposta imune inata, 9-10  
secretadas solúveis, 231
- Citomegalovírus (CMV)  
reativação na Aids, 358  
resposta das células T de memória, 309, **Fig. 10.26**  
subversão da resposta imune, 333-334, **Fig. 11.6, Fig. 11.7**
- Citomegalovírus humano (HCMV), 333-334, **Fig. 11.7**  
*veja também Citomegalovírus*
- Citometria de fluxo, 103-104, **Fig. 4.14**
- Citoplasma  
compartimento, **Fig. 5.16**  
processamento do antígeno, 137, **Fig. 5.17**
- Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC), 279-280, **Fig. 9.43**  
induzida por anticorpos anti-CD20, 410, **Fig. 13.15**
- Citotoxinas, 230, **Fig. 8.27**  
direcionadas ao alvo, 233, **Fig. 8.29**  
indução da apoptose, 235-236
- Clonalidade, tumores de células B, 181, **Fig. 6.23**
- Clostridium difficile*, 3, **Fig. 1.2**
- Clostridium perfringens*, **Fig. 9.27**
- Clostridium tetani*, 436
- Clusterina, 40
- Coagulação intravascular disseminada (DIC), 53, **Fig. 2.29**
- Cobreiro, 332
- Colagenase, eosinófilos, **Fig. 12.9**
- Colágeno tipo IV; autoanticorpos, 401-402, **Fig. 13.4**
- Colectinas, 59
- Cólera, **Fig. 9.27**  
vacina, **Fig. 14.7**
- Colicinas, 3
- Compartimentos intracelulares, 137, **Fig. 5.16**
- Complexo, 33-42  
ativação, 33, **Fig. 2.3**  
complexos imunes, 273, **Fig. 9.34**  
diferentes estágios da infecção, 35, 62  
doenças autoimunes, 401  
IgG, 272-273, **Fig. 9.34**  
IgM, 270-271, **Fig. 9.30, Fig. 9.31**  
mediada por anticorpos, 85, 270-273, **Fig. 3.14, Fig. 4.32**  
mediada por isotipos de anticorpos, 270, **Fig. 9.29**  
reações de hipersensibilidade do tipo II, 383-385, **Fig. 12.28**  
reações de hipersensibilidade do tipo III, 386-388, **Fig. 12.32**  
subclasse de IgG, 374-375, **Fig. 9.38**  
vias de, 33-34, **Fig. 2.5**
- componentes  
*veja também componentes específicos*  
deficiências hereditárias, 341-343, **Fig. 11.12**  
componentes terminais, 39-40, **Fig. 2.11**  
*veja também* Complexo de ataque a membrana  
deficiências hereditárias, 39-40, 342  
regulação, 40, **Fig. 2.14**
- estratégias de evasão, 36-37  
fixação, 33, **Fig. 2.3**  
funções, 9, **Fig. 1.7**  
lise mediada pelo, 39-40, **Fig. 2.13**  
origem do nome, 34  
resposta inflamatória, 41-42, **Fig. 2.15**  
via alternativa, 33, 35, **Fig. 2.6**  
convertase C3, 35  
via clássica, 33  
ativação, 62, **Fig. 2.43**  
convertase C3, 6  
via da lecitina, 33  
ativação, 60-62, **Fig. 2.40**
- Complexo de ataque à membrana, 39-40, **Fig. 2.11, Fig. 2.13**  
deficiência hereditária, 39-40, 342  
regulação da formação, 40, **Fig. 2.14**
- Complexo de ativação supramolecular central (c-SMAC), 221, **Fig. 8.15**
- Complexo de ativação supramolecular periférico (p-SMAC), 221, **Fig. 8.15**
- Complexo de carregamento do peptídeo, 138-139, **Fig. 5.18**
- Complexo de histocompatibilidade principal *veja* MHC, 77-78, 125-126, 145-154, 451-452
- Complexo NK (NKC), 315-316, **Fig. 10.33**
- Complexo receptor de leucócitos (LRC), 282, 315-316, **Fig. 10.33**
- Complexos estimuladores imunes (ISCOMs), 439, **Fig. 14.4, Fig. 14.5**
- Complexos imunes, 255, 386-390  
acúmulo nas deficiências do complemento, 342  
antígeno Rhesus, 307-308, **Fig. 10.24**  
ativação do complemento, 273, **Fig. 9.34**  
causadores de doenças autoimunes, 402-403, **Fig. 13.2**  
deposição nos rins, 273, **Fig. 13.10**  
diferentes tamanhos, 386-388, **Fig. 12.31**  
doença sistêmica causada por, 387-390, **Fig. 12.33**  
lúpus eritematoso sistêmico (LES), 408, 409, **Fig. 13.10**  
reações de hipersensibilidade do tipo III, 386-390, **Fig. 12.32**  
regulação das células B virgens, 305-307, **Fig. 10.23**  
remoção da circulação, 273, **Fig. 9.35**
- Complexos peptídeo:MHC  
*Veja também* Complexos peptídeo próprio:MHC próprio  
início da sinalização do TCR, 220, 221, **Fig. 8.14**  
ligação ao receptor de célula T, 142-143, **Fig. 5.22**  
transporte para a superfície celular, 139, 140
- Complexos peptídeo próprio:MHC próprio, 139  
determinação das células T CD4 vs. CD8, 200-201, **Fig. 7.17**  
seleção positiva das células T, 198-199
- Componente do MCH de classe II (MIIC), 141
- Componente secretor (peça secretora), 264-265, **Fig. 9.22**
- Conjuntivite alérgica, 377-378
- Conversão gênica  
antígenos de patógenos, 330, 331, **Fig. 11.4**  
nova produção de alelos do MHC, **Fig. 5.34**
- Conversão interalélica, 152-153, **Fig. 5.34**
- Coqueluche, 436, 440, **Fig. 9.27**  
vacina *veja* Pertuss, vacina, 436, 440, **Fig. 14.8**
- Coriorretinopatia tipo Birdshot, **Fig. 13.24**
- Corpos de Weibel-Palade, 54
- Corticosteroides  
alergias, 381-382  
efeitos no sistema imune, 464, **Fig. 15.16**  
estrutura química, **Fig. 15.14**  
mecanismos de ação, 463-464, **Fig. 15.15**  
Receptores de transplante, 462-465
- Corynebacterium diphtheriae*, 436
- CR1 (receptor do complemento 1)  
ativação das células B, 248-249, **Fig. 9.4**  
células dendríticas foliculares, 255, **Fig. 9.12**  
eliminação dos complexos imunes, 273, **Fig. 9.35**  
macrófagos, 38, **Fig. 2.10**
- CR2 (receptor do complemento 2; CD21), **Fig. 9.4**  
células dendríticas foliculares, 255, **Fig. 9.12**  
correceptor de células B, 248-249, **Fig. 9.3**
- CR3 (receptor do complemento 3)  
defeitos hereditários, 343-344  
extravasamento dos neutrófilos, 55  
macrófagos, 38, 45
- CR4 (receptor do complemento 4)  
defeitos hereditários, 343-344  
macrófagos, 38, 45
- Crianças  
calendário de imunização, 437, **Fig. 14.3**  
infecções por rotavírus, 446, **Fig. 14.11**
- Crianças, níveis de imunoglobulinas, 266, **Fig. 9.24**
- Crioglobulinas, essenciais mistas, **Fig. 13.2**
- Criptídinas, 43, **Fig. 2.17**
- Cromolina sódica, 381-382
- CTLA4, 218  
alelos causadores de suscetibilidade para autoimunidade, 415  
anticorpos monoclonais, 497  
função das células T reguladoras, 415-416, **Fig. 13.22**
- CXCL13, alojamento das células B, 178, 252, **Fig. 6.21**
- CXCL2, resposta aos macrófagos infectados, 238, **Fig. 8.35**
- CXCL8, 50-51, **Fig. 2.27**  
extravasamento dos neutrófilos, 55, 56, **Fig. 2.31**  
receptores, 51, 54
- CXCR1, neutrófilos, 51
- CXCR2, neutrófilos, 51
- CXCR5, células T de memória, 310-311

## D

- D, segmentos gênicos *veja* segmentos gênicos de diversidade (D), 73-74, 106, **Fig. 4.16**
- δ, cadeias pesadas de imunoglobulinas, 97, **Fig. 4.5**
- produção, 110-111, **Fig. 4.23**
- Daclizumab, 469
- DCC, gene, **Fig. 16.3**
- DC-SIGN, 216, 219, **Fig. 8.8**
- Defensinas, 6, 43-44, **Fig. 1.6**
- células de Paneth, 43, **Fig. 2.17**
- defensina-α, 43, **Fig. 2.18**
- defensina-β, 43, **Fig. 2.18**
- similaridades com as quimiocinas, 51
- Defesas contra infecções, 287-324, **Fig. 10.41** *veja também* Resposta imune adaptativa; Resposta imune inata
- falha, 327-359
- ligação entre resposta imune inata e adaptativa, 313-322
- memória imunológica e resposta imune secundária, 301-313
- superfície das mucosas, 283-301
- Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 344, **Fig. 11.14**
- Deficiência de adenosina desaminase (ADA), 345, **Fig. 11.15**
- Deficiência hereditária, 202-203, 398, **Fig. 11.9**
- Deficiência na adesão de leucócitos, 343-344, **Fig. 11.14**
- Deleção clonal, células B, 176
- Deriva antigênica, 329, **Fig. 11.2**
- Dermatite atópica, 374-375, 378-360
- Dermatite de contato, 390-393, **Fig. 12.38**
- Dermatophagoides pteronyssinus*, 372-373
- Desenvolvimento de células B, 159-184, **Fig. 6.25**
- fase de maturação, 177-180
- fases, 159-160, **Fig. 6.1**
- medula óssea, 160-174
- dependência das células estromais, 161, **Fig. 6.5**
- estágios, 160-161, **Fig. 6.3, Fig. 6.4**
- pontos de verificação, 167-168, **Fig. 6.11**
- proteínas reguladoras, 168-170, **Fig. 6.12, Fig. 6.13**
- número de células produzidas, 179
- remoção das células B, autorreativas, 174-177
- sítios, 17, **Fig. 1.18**
- tecidos linfoides secundários e circulação, 160, 174-180, **Fig. 6.2**
- tumores de células B e, 180-182, **Fig. 6.24**
- Desenvolvimento de células T, 187-206 *veja também* Timócitos
- diferenciação após o encontro com o antígeno, 202-204
- estágios, 204-205, **Fig. 7.21**
- fase precoce, 187-198, **Fig. 7.1, Fig. 7.15**
- locais, 17, **Fig. 1.18**
- padrões de expressão gênica, 196, **Fig. 7.14**
- pontos de verificação, 194, 196, **Fig. 7.15**
- seleção do repertório de células T, 197-203
- tumores de células Te, 203-204
- Desequilíbrio de ligação, 417-418
- Desmogleina, autoanticorpos, 426, **Fig. 13.35**
- Desregulação imune
- síndrome da polineuropatia enteropatia ligada ao X (IPEX), 202-203, 416, **Fig. 11.9**
- Dessensibilização, 381-383
- Desvio imune associado a câmara anterior (ACAID), 471
- Determinantes antigênicos *veja* Epítopos, 100-102, 125, **Fig. 4.9**
- Diabetes, 407, 418
- tipo 1 (dependente de insulina), 407-408, **Fig. 13.2**
- alelos CTLA-4, 415
- associação com os alótipos do HLA, 417-418, **Fig. 13.24**
- ativação de infecções, 423, **Fig. 13.32**
- combinações dos alótipos do HLA de classe II, 418-420, **Fig. 13.25, Fig. 13.26**
- destruição das células β pancreáticas, 88, 407, **Fig. 3.17, Fig. 13.9**
- risco relacionado ao HLA, 416-417, **Fig. 13.23**
- tipo 2 (resistente à insulina), 412, **Fig. 13.2, Fig. 13.17**
- Diabetes melito dependente de insulina *veja* Diabetes tipo 1, 407-408, **Fig. 13.2**
- Diabo-da-tasmânia, 491-492, **Fig. 16.8**
- Diapedese, 55-56, **Fig. 2.31, Fig. 8.7**
- Diarreia, alergia alimentar 380-381, **Fig. 12.25**
- Diferenças sexuais, doenças autoimunes, 413, **Fig. 13.18**
- Difteria, 436
- toxina, 268, 436, **Fig. 9.27**
- vacina, 269, 436, **Fig. 14.8**
- vacinação, 24, 305, **Fig. 1.27**
- Dipeptídeo muramilo (MDP), 438, **Fig. 14.4**
- Diphyllobothrium latum*, 280
- Displasia ectodérmica hipohidrotica e imunodeficiência ligada ao X, 49, **Fig. 2.25, Fig. 11.9**
- Distrofia ectodérmica-candidíase pollendocrinopatia (APECED), 201-202, 414, **Fig. 11.9, Fig. 13.20, Fig. 13.21**
- Diversidade juncional, 109-111, 128, **Fig. 4.21**
- DNA
- anticorpos contra, 100, 177
- bacteriano, ativação de células B, 250-251, **Fig. 9.6**
- mutações *veja* Mutações, 486
- DNA ligase IV, 109
- Doadores de órgãos
- cadavéricos, 456, 462, 470, **Fig. 15.5, Fig. 15.22**
- carência, 469-470, **Fig. 15.21**
- vivos, 456, 462
- Doença celíaca, 392-395, **Fig. 12.39**
- associação com o HLA, 393-394, **Fig. 13.24**
- mecanismo, 393-395, **Fig. 12.40**
- Doença de Addison, associação com o HLA, **Fig. 13.24**
- Doença de Crohn, células T<sub>H</sub>, 17, 416
- Doença de Graves, 405, **Fig. 13.2, Fig. 13.6**
- associação com o HLA, **Fig. 13.24**
- autoanticorpos, 412, **Fig. 13.17**
- ensaios imunológicos, 406-407
- suscetibilidade genética, 415
- transferência mediada por anticorpos, 406, **Fig. 13.8**
- Doença de Hashimoto, 405, **Fig. 13.7**
- suscetibilidade genética, 415
- Doença de Hodgking, 181-182, **Fig. 6.24**
- Doença de Lyme, artrite crônica, **Fig. 13.32**
- Doença diarreica, 437, **Fig. 14.8**
- Doença do sono, 330-331
- Doença do sorço, 388-390, **Fig. 12.33, Fig. 12.34**
- Doença enxerto vs. hospedeiro (GVHD), 452, 474-475
- aguda, 474
- causada por antígenos de histocompatibilidade menores, 476-477, **Fig. 15.29, Fig. 15.30**
- compatibilidade do HLA, 347, 475-476, **Fig. 15.28**
- crônica, 475
- efeitos benéficos, 477-478
- gradação da severidade, 474, **Fig. 15.27**
- mecanismos, 474, **Fig. 15.26**
- Doença granulomatosa crônica (CGD), 344, **Fig. 11.9, Fig. 11.14**
- defeitos nos neutrófilos, 57-58
- infecções associadas, **Fig. 2.35**
- Doença respiratória, **Fig. 14.8**
- Doenças autoimunes, 88, 90, 399-430, **Fig. 3.17**
- veja também* doenças específicas
- ativada por infecções, 423-424, **Fig. 13.32**
- epítopos estendidos, 426-428
- fatores ambientais, 421-426
- fatores predisponentes, 413-429
- glândulas endócrinas, 403-404, **Fig. 13.5**
- hipótese da higiene, 428-429
- mecanismos efetores, 401-403, **Fig. 13.2**
- órgão-específica, 404-408
- perda da autotolerância, 400-401, 413-416
- senescência de células T, 428, **Fig. 13.37**
- sistêmica, 408-410
- suscetibilidade genética, 416-421
- suscetibilidade relacionada ao HLA, 416-421
- apresentação de antígenos para as células T autoimunes, 420-421, **Fig. 13.27**
- associações doença-alótipo, 417-418, **Fig. 13.24**
- combinações de alótipos de classe II, 418-420, **Fig. 13.25, Fig. 13.26**
- estudos familiares, 416-417, **Fig. 13.23**
- tecido linfóide ectópico, 405-406, **Fig. 13.7**
- tipo II, 401-402, **Fig. 13.2**
- tipo III, 401-403, **Fig. 13.2**
- tipo IV, 401, 403, **Fig. 13.2**
- transferência por efetores imunes, 406-407, **Fig. 13.8**
- Doenças de imunodeficiência hereditária, 25, 336-349, **Fig. 11.9**
- defeito nas células T, 341, 344-346
- defeito nos fagócitos, 343-344, **Fig. 11.14**
- deficiências de anticorpos, 339-341, **Fig. 11.11**
- deficiências do complemento, 341-343, **Fig. 11.12**
- genética, 337-338
- mutações no receptor do IFN-γ, 338-339, **Fig. 11.10**
- suscetibilidade a doenças, 346-347
- tratamento, 347-348
- Doenças de imunodeficiência humana, 337, 338
- Doenças de imunodeficiência recessivas, 337, 338
- Doenças de imunodeficiências, 25-27 *veja também* Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)
- adquiridas, 25-27
- hereditárias, 414
- primárias, 336
- secundárias, 336
- Doenças endêmicas, 5
- Doenças genéticas, **Fig. 11.17**
- imunodeficiências *veja* Doenças de imunodeficiências hereditárias, 25, 336-349, **Fig. 11.9**
- tratadas com transplante de medula óssea, 472-473, **Fig. 15.24**

- Doenças infecciosas, 1  
organismos causadores *veja* Patógenos  
patologia, 335  
seleção para a diversidade do MHC, 151-  
153, **Fig. 5.33**  
vacinação para prevenção, 433-448
- Doenças ligadas ao X, 338
- Doenças reumatoides, origem autoimune, 409,  
**Fig. 13.12**
- Domínio do receptor semelhante ao Toll (TIR),  
46-48, **Fig. 2.20**
- Domínio variável, 98, **Fig. 4.6**, **Fig. 4.7**
- Domínios constantes (domínios C), 98, **Fig. 4.6**  
estrutura, 98, **Fig. 4.7**  
receptores de células T, 126, **Fig. 5.1**
- Domínios de morte, 48
- Domínios semelhantes às imunoglobulinas, 98  
moléculas de adesão, 54, **Fig. 2.3**, **Fig. 8.8**  
moléculas do MHC, 134-135, **Fig. 5.13**  
receptores de células NK, 66, 317, **Fig. 2.48**  
receptores Fc, 276, 278, 282  
superfamília de imunoglobulinas, 98
- Domo, subepitelial, 289-290, **Fig. 10.4**
- Dor de garganta, 268, **Fig. 9.26**
- Ducto torácico, 18
- E**
- E2A, 163, 164, **Fig. 6.12**
- $\epsilon$ , cadeia pesada de imunoglobulina, 97,  
**Fig. 4.5**
- EBF, 163, 164, **Fig. 6.12**
- EBNA-1, 332
- Eczema (dermatite atópica), 374-375, 378-380
- Edema, 9, 18
- Edema angioneurótico hereditário (HANE), 343
- Editoramento do receptor  
células B, 175-176, **Fig. 6.18**  
células T, 199-200
- Efeito citopático, direto, **Fig. 2.1**
- Efeito da transfusão, em receptores de trans-  
plante de órgãos, 462, 479
- Efeito enxerto *vs.* leucemia (GVL), 478  
mediada por células NK, 478-479, 495,  
**Fig. 15.33**
- Efeito enxerto *vs.* tumor (GVT), 478
- Eicosanoides, 367-368, **Fig. 12.7**
- eIF2, 63
- Endocardite, bacteriana subaguda, 389-390,  
**Fig. 13.2**
- Endocitose  
mediada pelo receptor *veja* Endocitose  
mediada pelo receptor, 45, 140  
moléculas CD1 ligadas ao lipídeo, 321,  
**Fig. 10.40**  
proteínas/partículas patogênicas, 140
- Endocitose mediada pelo receptor, 45, 140  
células B, 82, 240  
células dendríticas, 211-212, **Fig. 8.3**
- Endossoma, 45
- Endotélio vascular  
adesão dos leucócitos, 54-55, **Fig. 2.30**  
alterações na inflamação, 9  
ativação, 54  
interação com os neutrófilos, 54-56, **Fig. 2.31**
- Endotoxinas, **Fig. 2.1**, **Fig. 9.27**  
*veja também* Lipopolissacarídeos
- Enterócitos *veja* Células epiteliais intestinais,  
289-290, **Fig. 10.4**
- Enteropatia sensível ao glúten *veja* Doença  
celíaca, 392-395, **Fig. 12.39**
- Enxertia, 473
- Eosinófilos, 14, 15, 368-371, **Fig. 1.12**  
aparência ao microscópio, 368-369, **Fig. 12.8**  
ativação mediada por IgE, 365-366  
dano aos tecidos, 370-371, **Fig. 12.10**  
infecções helmínticas intestinais, 299,  
**Fig. 10.16**  
infecções parasitárias, 280, 281, **Fig. 9.45**  
números circulantes, **Fig. 1.15**  
reações alérgicas, 370-372  
receptores Fc $\epsilon$ , 280  
regulação da atividade, 369-371  
regulação recíproca com basófilos, 370-371  
substâncias secretadas por, 368-370,  
**Fig. 12.9**
- Eotaxina, 369-370
- Epidemia, gripe, 329
- Epidermophyton floccosum*, microscopia  
eletrônica, **Fig. 1.3**
- Epinefrina, reações anafiláticas, 377-378,  
381-382, **Fig. 12.20**
- Epitélio  
*veja também* Superfícies das mucosas  
barreiras físicas contra infecções, 5-8, **Fig. 1.6**  
defensinas, 43, **Fig. 2.18**
- Epitélio, 5-6
- Epítomos (determinantes antigênicos), 100-  
102, 125, **Fig. 4.9**  
conformacionais ou descontínuos, 101-102,  
**Fig. 4.12**  
críticos, 426  
espalhados, 426-428  
intermoleculares, 426-428, **Fig. 13.36**  
intramoleculares, 426, **Fig. 13.35**  
linear, 100, **Fig. 4.12**  
modificação por fármacos/penicilina,  
383-384, **Fig. 12.26**  
tipos, 100-102, **Fig. 4.11**
- Eritrócitos, **Fig. 1.12**  
aloantígenos, 453  
antígenos ABO, 384  
destruição/lise  
anemia hemolítica autoimune, 401,  
**Fig. 13.3**  
mediada pelo complemento, **Fig. 2.13**  
reações de hipersensibilidade do tipo II,  
384-385, **Fig. 12.28**  
eliminação dos complexos imunes, 273,  
**Fig. 9.35**  
origem, 12, 14
- ERp57, 139, **Fig. 5.18**
- Esboço tímico, 188
- Escherichia coli*, 2-3
- Esclerose múltipla, 410-411, **Fig. 13.2**  
associação com o HLA, **Fig. 13.24**
- Esfingosina 1-fosfato, 216-217
- Esplenectomia, 22, 401
- Espondilite anquilosante, associação com o  
HLA, 417, 418, 420-421, **Fig. 13.24**
- Esquistossomose, **Fig. 14.8**
- Estafilococos, enterotoxina, 334, **Fig. 11.8**
- Estreptoquinase, 388-389
- Estroma tímico, 188, **Fig. 7.2**
- Evolução  
genes RAG, 129, **Fig. 5.5**  
imunidade adaptativa, 71-72  
resistência ao HIV, 354  
vírus influenza, 328-329, **Fig. 11.2**, **Fig. 11.3**
- Exclusão alélica  
genes de imunoglobulinas, 110-111, 164-  
166, **Fig. 6.8**  
locus da cadeia  $\beta$  do receptor de células T,  
195, 199-200
- Exonucleases, 109, **Fig. 4.21**
- Exotoxinas, **Fig. 2.1**, **Fig. 9.27**
- Expansão clonal, 11, 74-75, **Fig. 3.5**  
células B, 74-75, 86, 254, **Fig. 3.5**  
células pré-B grandes, 165, 166
- Extravasamento, 54-55
- F**
- Fagócitos, 14, 53  
*veja também* Macrófagos; Neutrófilos  
defeitos hereditários, 343-344, **Fig. 11.14**  
receptores de anticorpos, 84-85, **Fig. 3.14**  
receptores Fc, 276-278, **Fig. 9.41**  
resposta imune inata, **Fig. 1.7**
- Fagocitose  
macrófagos, *veja* Macrófagos, fagocitose, 15,  
**Fig. 1.17**  
neutrófilos, 56, **Fig. 2.32**  
proteínas/partículas patogênicas, 140
- Fagolisossomas, 45, 56, **Fig. 1.17**, **Fig. 2.19**  
processamento de antígeno, 140
- Fagossoma, 45, **Fig. 1.7**, **Fig. 1.17**  
neutrófilos, 56, **Fig. 2.33**
- Fármacos  
reações de hipersensibilidade do tipo I,  
377-378  
reações de hipersensibilidade do tipo II,  
383-385, **Fig. 12.26**  
reações de hipersensibilidade do tipo III,  
388-389  
reações de hipersensibilidade severa, 394-  
396, **Fig. 12.41**
- Fármacos citotóxicos, 463, 465-466, **Fig. 15.17**
- Fármacos imunossupressores, 223  
doença enxerto *vs.* hospedeiro, 474  
efeitos adversos, 463  
receptores de transplante de órgãos, 462-  
468, 470-471  
rejeição aguda de enxerto, 457
- Fármacos inibidores de protease, resistência a  
ao HIV, 356, **Fig. 11.27**
- Fas, 235-236  
deficiência hereditária, 235-236, **Fig. 11.9**
- Fator ativador de plaquetas, 52
- Fator B  
ações do iC3, 35, **Fig. 2.6**  
convertase C3 alternativa, 35, **Fig. 2.8**
- Fator D, 35, **Fig. 2.6**  
convertase C3 alternativa, **Fig. 2.8**  
deficiência hereditária, **Fig. 11.12**
- Fator de aceleração do decaimento (DAF), 36,  
40, **Fig. 2.9**  
deficiência hereditária, 40, 342, **Fig. 11.12**  
estrutura modular, 37
- Fator de células-tronco (SCF), 161, **Fig. 6.5**
- Fator de crescimento do endotélio vascular  
(VEGF), anticorpos monoclonais, 499,  
**Fig. 16.19**
- Fator de crescimento e transformação- $\beta$   
(TGF- $\beta$ ), 296  
câmara anterior do olho, 471  
células T reguladoras, 241  
controle da troca de isotipo, 259, 294, 296,  
**Fig. 9.16**  
inibição da ativação de macrófagos, 237  
secretado por tumores, 495, **Fig. 16.15**
- Fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 51-53  
anticorpos monoclonais, 105, 409-410,  
**Fig. 13.14**  
ativação de células NK, 65, **Fig. 2.47**  
atividade biológica, 58, **Fig. 2.36**

- efeitos sistêmicos adversos, 52–53, **Fig. 2.29**  
 papel na inflamação, 50–52, **Fig. 2.27**, **Fig. 2.29**  
 reações alérgicas, 367–368  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 12.37**  
 resposta aos macrófagos infectados, 238, **Fig. 8.35**  
 secreção pelos macrófagos, 237
- Fator de resposta ao interferon-3 (IRF3), 49, 63, **Fig. 2.26**, **Fig. 2.44**  
 Fator de resposta ao interferon-7 (IRF7), 64, **Fig. 2.44**  
 Fator de restrição homólogo (HRF), 40, **Fig. 2.14**  
 Fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), transplante de células-tronco hematopoiéticas, 475–476  
 Fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), transplante de células-tronco hematopoiéticas, 475–476  
 produções pelas células TH1, 238, **Fig. 8.35**  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 12.37**  
 tratamento da neutropenia, 341
- Fator H, 36, **Fig. 2.9**  
 evasão bacteriana, 36–37
- Fator I, 36, **Fig. 2.9**  
 deficiência hereditária, 36, 342, **Fig. 11.12**
- Fator J, 40
- Fator nuclear de células T ativadas *veja* NFAT, 221
- Fator nuclear  $\kappa$ B *veja* NF $\kappa$ B, 47
- Fator P (properdina), 36, **Fig. 2.9**  
 deficiência hereditária, 342, **Fig. 11.12**
- Fator reumatoide, 409, 410
- Fatores de crescimento, desenvolvimento de células B, 161, **Fig. 6.5**
- Fc, fragmentos, 97, **Fig. 4.3**
- FcRn, 263, 266, **Fig. 9.21**  
*vs.* receptores Fc, 276
- Fc $\alpha$ RI, 282–283, **Fig. 9.46**
- Fc $\epsilon$ RI, 280, **Fig. 9.44**, **Fig. 9.46**  
 afinidade pela IgE, 265, 280  
 expressão pelos eosinófilos, 370–371  
 polimorfismo do gene de cadeia  $\beta$ , 373–374, **Fig. 12.15**  
 reações de hipersensibilidade, 365–366, **Fig. 12.3**
- Fc $\gamma$ RI, 276–278, **Fig. 9.46**  
 estrutura, 276, **Fig. 9.40**  
 ligação a proteína C reativa, 282
- Fc $\gamma$ RII, 278–279, 282
- Fc $\gamma$ RIIIa, 278, **Fig. 9.42**, **Fig. 9.46**  
 alótipos, 279
- Fc $\gamma$ RIIIb, 278, **Fig. 9.42**, **Fig. 9.46**  
 regulação das células B virgens, 305–307, **Fig. 10.23**
- Fc $\gamma$ RIIB2, 278, **Fig. 9.42**, **Fig. 9.46**
- Fc $\gamma$ RIII, 278–280, **Fig. 9.46**
- Fc $\gamma$ RIIIa, 279, 280, **Fig. 9.42**
- Fc $\gamma$ RIIIb, 279, 280, **Fig. 9.42**
- Febre, 58
- Febre do feno *veja* Rinite alérgica, 377–378
- Febre escarlatina, **Fig. 9.27**
- Febre glandular, 332
- Febre reumática, 423, **Fig. 13.2**, **Fig. 13.32**  
 mimetismo molecular, 423, **Fig. 13.31**
- Feto, **Fig. 9.23**, **Fig. 10.24**, **Fig. 15.4**  
*veja também* Gravidez hematopoiética, 12, **Fig. 1.13**  
 privilegiado imunologicamente, 400
- transferência de doenças autoimunes, 406, 407, **Fig. 13.8**  
 transferência de IgG para, 266, **Fig. 9.23**
- Fibrinogênio, **Fig. 2.38**
- Fibronectina, adesão bacteriana, 268, **Fig. 9.26**
- FK506 *veja* Tacrolimus, 223, 468
- Flagelinas, variação antigênica, 331
- Flora, 2–3
- FLT3, **Fig. 6.12**
- Foco primário de expansão clonal, 254
- Folículos linfóides, 20, **Fig. 1.21**  
 baço, **Fig. 1.23**  
 isolados intestinais, 289–291, **Fig. 10.4**  
 maturação de células B, 177–179, **Fig. 6.21**  
 primários, 177, **Fig. 6.20**  
 movimento das células B para, 255–256, **Fig. 9.13**  
 secundários, 179–180, 256–257
- N-Formilmetionina, 51
- Fos, 222, **Fig. 8.16**
- Fosfoantígenos, 313, **Fig. 10.30**
- Fosfolipase A<sub>2</sub>, células de Paneth, **Fig. 2.17**
- Fosforilase de nucleotídeos purina (PNP) deficiência, 345
- FoxP3, 203, 416, **Fig. 8.20**, **Fig. 11.9**
- Fragmentos FAB, 97, **Fig. 4.3**  
*vs.* receptores de células T, 126–127, **Fig. 5.1**
- Fungo, 3, **Fig. 1.4**
- Fyn  
 sinalização do receptor de célula B, 247–248, **Fig. 9.2**  
 sinalização do receptor de células T, **Fig. 8.14**
- G**
- $\gamma$ , cadeia, 130  
 comum ( $\gamma$ C), receptores de citocinas, 345  
 receptores Fc, 276, 282, **Fig. 9.40**, **Fig. 9.46**
- $\gamma$ , cadeias pesadas de imunoglobulinas, 97, **Fig. 4.5**  
 domínios proteicos, 98, **Fig. 4.6**
- $\gamma$  $\delta$ , células T, 130–131, **Fig. 5.7**  
 desenvolvimento, 191–194, 197–198, **Fig. 7.7**, **Fig. 7.9**  
 evasão pelas células tumorais, 494–495, **Fig. 16.13**  
 funções, 313–315  
 reconhecimento do antígeno, 313, **Fig. 10.30**  
 V $\gamma$ V $\delta$ 1, 314, **Fig. 10.31**  
 V $\gamma$ V $\delta$ 2, 313–314, **Fig. 10.30**
- Gama globulina, intravenosa, 171, 266, 341
- Gangrena gasosa, **Fig. 9.27**
- Gastrointestinal, trato, 288–289, **Fig. 10.2**  
*veja também* Intestino delgado  
 barreiras físicas contra infecções, 6, **Fig. 1.6**  
 defensinas, 43, **Fig. 2.17**  
 defesas contra infecções, 288–291, **Fig. 10.4**  
 infecções, 210–211  
 micro-organismos comensais/flora normal, 2–3, 288–289  
 anticorpos IgA, 296–297  
 efeito dos antibióticos, 3, **Fig. 1.2**  
 respostas imunes, 292–293  
 reações alérgicas mediadas por IgE, 375–376, **Fig. 12.18**  
 tecido linfóide *veja* Tecidos linfóides associados ao intestino, 23, 288–291, **Fig. 1.25**, **Fig. 10.14**
- GATA-3  
 desenvolvimento de células T, 196, **Fig. 7.14**  
 desenvolvimento de células TH2, 224–225, **Fig. 8.20**
- Gêmeos, 393–394  
 dizigóticos, tolerância entre, 479, **Fig. 14.34**  
 idênticos, entre transplantes, 452, 462
- Gemtuzumab, 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.21**
- Genes ativadores de recombinação (RAG-1 e RAG-2), 108–109, 128  
 defeitos hereditários, 128, **Fig. 5.4**, **Fig. 11.9**  
 desenvolvimento de células B  
 padrão de expressão, 168, **Fig. 6.12**  
 regulação da expressão, 162–165  
 desenvolvimento de células T, 195, 196, 199–200, **Fig. 7.14**  
 evolução, 129, **Fig. 5.5**  
 início da recombinação, 109, **Fig. 4.20**
- Genes de imunoglobulinas, 105  
*veja também* Genes de cadeia pesada;  
 Genes de cadeia leve  
 análise clonal de tumores de células B, 110–111, **Fig. 4.24**  
 configuração germinativa, 73–74, 105, **Fig. 3.3**, **Fig. 4.16**, **Fig. 6.4**  
 controle da transcrição, 169–170, **Fig. 6.13**  
 exclusão alélica, 110–111, 164–166, **Fig. 6.8**  
 localização cromossômica, 106, **Fig. 4.16**  
 rearranjos, 73–74, 105–111, 120, **Fig. 3.3**, **Fig. 4.34**  
 células B, I, 172  
 desenvolvimento de células B, 160–161, **Fig. 6.4**  
 enzimas de recombinação, 108–111, **Fig. 4.20**  
 recombinação somática, 106–111, **Fig. 4.17**  
 resumo da ordem, 173, **Fig. 6.16**  
 resumo das mudanças, 119–121, **Fig. 4.35**  
 segmentos, 105, 106, **Fig. 4.16**  
 translocações nos tumores de células B, 171, **Fig. 6.14**
- Genes de região constante (genes C), 106, **Fig. 4.16**  
 recombinação na troca de isotipo, 115–116, **Fig. 4.30**  
 sequências/regiões de troca, 115, 259, **Fig. 4.30**
- Genes supressores de tumor, 487–488
- Glândula tireoide  
 doenças autoimunes, 404–405, **Fig. 13.6**  
 indução do HLA de classe II, **Fig. 13.34**  
 tecido linfóide ectópico, 405, **Fig. 13.7**
- Glândulas endócrinas, doenças autoimunes, 403–404, **Fig. 13.5**
- Glândulas intumescidas, 20, 257
- Glíadinas, 393–394
- Glicoproteínas de superfície variáveis (VSGs), tripanossoma, 330, **Fig. 11.4**
- Globulina antilinfócitos (ALG), 469
- Globulina antitímocito (ATG), 469
- Glomerulonefrite, 401–403
- Glúten, 392–395, **Fig. 12.40**
- Gluteninas, 393–394
- GlyCAM-1, alojamento das células T virgens, 215, **Fig. 8.6**
- Gm, alótipos, 276
- Gonorreia, 331
- gp120, **Fig. 11.20**, **Fig. 11.21**  
 ciclo de vida do HIV, 350, **Fig. 11.22**
- gp41, **Fig. 11.20**, **Fig. 11.21**  
 ciclo de vida do HIV, 350, **Fig. 11.22**
- Grampos de DNA, 109, **Fig. 4.20**, **Fig. 4.21**
- Granulísina, 235–236, 314
- Granulócitos, 14–15
- Granulomas, 58, 238, **Fig. 8.36**

- Grânulos de Birbeck, 218–219  
 Granzimas, 235–236  
 Gravidez  
*veja também* Feto  
 alorreações, 154  
 anemia hemolítica do recém-nascido, 307–308  
 anticorpos anti-HIA, 455, **Fig. 15.4**  
 infecção pelo HIV, 356  
 transferência de autoimunidade para o feto, 406, 407, **Fig. 13.8**  
 transferência de IgA para o feto, 266, **Fig. 9.23**
- H**
- Haemophilus influenzae*  
 aumento da suscetibilidade, 21, 339  
 planejamento de vacinas, 240, **Fig. 8.38**  
 vacina, 436, **Fig. 14.7**  
 vacinação, **Fig. 14.3**
- Halogenação, **Fig. 12.9**
- Haplótipo 8.1, 418  
 HBD1, 43, **Fig. 2.18**  
 HBD2, 43, **Fig. 2.18**  
 HBD3, 43, **Fig. 2.18**  
 HBD4, **Fig. 2.18**  
 HD5, 43, **Fig. 2.18**  
 HD6, 43, **Fig. 2.18**
- Helicobacter pylori*, 490
- Hemaglutinina, influenza, 328–329  
 anticorpos neutralizantes, 267, **Fig. 9.25**  
 deriva antigênica, 329, **Fig. 11.2**  
 mudança antigênica, 329, **Fig. 11.3**  
 receptores de macrófagos, 45
- Hematopoiese, 12–17  
 sítios anatômicos, 12, **Fig. 1.13**
- Hemofílicos, infecção pelo HIV, 353, **Fig. 11.24**
- Hemoglobinúria paroxística noturna, 40, **Fig. 11.9**
- Hemorragias cutâneas, 386–387, **Fig. 12.33**
- Heparina, 366–367
- Hepatite viral crônica, 389–390
- Hera venenosa, 390–393, **Fig. 12.38**
- Herpes labial, 331, **Fig. 11.5**
- Herpes zoster, 331–332
- Herpesvírus  
 evasão da resposta imune, 331–332  
 papel das células NK, 65  
 reativação na Aids, 358  
 subversão da resposta imune, 333–334, **Fig. 11.6**
- Herpesvírus humano 8 (HHV8), **Fig. 16.4**
- Heterozigoto, definição, 146
- Híbridomas, 102, 165, **Fig. 4.13**
- Hidrocortisona, 463, **Fig. 15.14**
- Hipereosinofilia, 370–371, **Fig. 12.10**
- Hipermutação somática, 114–115, **Fig. 4.27**  
 melhora da qualidade do anticorpo, 85, **Fig. 3.15**  
 resposta imune secundária, 304–306  
 zona de células B dos linfonodos, 255–257, **Fig. 9.14**
- Hipersensibilidade *veja* Alergia, 363  
 imediata *veja* Reações de hipersensibilidade do tipo I, 363–383, **Fig. 12.2**, **Fig. 12.7**  
 tipo tardia *veja* Reações de hipersensibilidade do tipo IV, 365, 389–396, **Fig. 12.2**
- Hipertireoidismo, 405
- Hipoglicemia, autoimune, 412, **Fig. 13.2**, **Fig. 13.17**
- Hipoplasia cutânea-pilosa, **Fig. 16.24**
- Hipótese da higiene, 90  
 doenças autoimunes, 428–429  
 reações de hipersensibilidade, 381–382
- Hipotireoidismo, 405
- Histamina, 367–368  
 estrutura química, **Fig. 12.6**  
 indução da inflamação, 51  
 liberação pelos mastócitos, 280, **Fig. 9.44**  
 reações alérgicas, 367–368  
 reações cutâneas, 378–379, **Fig. 12.24**  
 receptores H1, 367–368
- Histiocitose das células de Langerhans, **Fig. 12.8**
- Histocompatibilidade, definição, 452
- Histoplasma*, receptores de macrófagos, 45
- HIV *veja* Vírus da imunodeficiência humana, 1, 25–27, 349–359
- HIA, 146–149  
*veja também* MHC  
 alelos, nomenclatura, 417  
 alogênicos, reação de linfócitos mistos, 458, **Fig. 15.8**  
 anticorpos *veja* Anticorpos anti-HLA  
 compatibilidade  
 transplante de células-tronco hematopoiéticas haploidenticas, 478–479, **Fig. 15.32**  
 transplante de medula óssea, 347–348, 475–476, **Fig. 11.18**, **Fig. 15.28**  
 transplante de órgãos, 454–455, 462, 470–471, **Fig. 15.13**  
 complexo, 146–148, 451–452, **Fig. 5.26**  
 região de classe I, 147, 149, **Fig. 5.26**  
 região de classe II, 147–149, **Fig. 5.26**, **Fig. 5.28**  
 região de classe III, 147, **Fig. 5.26**  
 desequilíbrio de ligação, 417–418  
 haplótipos, 148  
 moléculas de classe I *veja* Moléculas do HIA de classe I, 146–147  
 moléculas de classe II *veja* Moléculas do HIA de classe II, 146–147  
 número limitado de isoformas, 458, **Fig. 15.9**  
 polimorfismo, 146–147, **Fig. 5.25**  
*veja também* polimorfismo do MHC  
 doença autoimune, 416–421  
 progressão do HIV, 153, 364–365, **Fig. 5.35**, **Fig. 11.25**  
 rejeição aguda de enxerto, 456–457, **Fig. 15.7**  
 tipagem, 154
- HIA de classe I, moléculas do, 146–147, **Fig. 5.24**  
 antígenos menores histocompatibilidade e, 476–477, **Fig. 15.30**  
 compatibilidade, transplante de órgãos, 454–455, 462  
 deficiência hereditária, 345  
 especificidade dos receptores de células NK, 318–319, **Fig. 10.37**  
 moléculas do MHC de classe I, 79, 133  
 perda da expressão pelas células cancerosas, 495, **Fig. 16.14**  
 rejeição hiperaguda de transplantes, 454, **Fig. 15.3**
- HIA de classe II, moléculas do, 146–147, **Fig. 5.24**  
 antígenos menores histocompatibilidade e, 476–477, **Fig. 15.30**  
 compatibilidade, transplante de órgãos, 454–455, 462  
 deficiência hereditária, 345  
 indução da expressão para facilitar a autoimunidade, 426, **Fig. 13.34**  
 moléculas do MHC de classe II, 79, 133  
 rejeição hiperaguda de transplantes, 454  
 HLA-A, **Fig. 5.24**  
 monitoramento por células NK, 318–319, **Fig. 10.35**
- HLA-B, 146, **Fig. 5.24**  
 alótipos, hipersensibilidade induzida por fármacos, 394–396, **Fig. 12.41**  
 monitoramento por células NK, 318–319, **Fig. 10.35**  
 seleção de novos alelos, 153
- HLA-B27, 418, 420  
 espondilite anquilosante, 417, 418, 420–421  
 síndrome de Reiter/artrite reativa, 423
- HLA-C, 146, **Fig. 5.24**  
 monitoramento por células NK, 318–319, **Fig. 10.35**
- HLA-DM, 146, **Fig. 5.24**  
 função, 141–142, **Fig. 5.21**  
 genes, 147, **Fig. 5.26**
- HLA-DO, 146, **Fig. 5.24**  
 genes, 147, **Fig. 5.26**
- HLA-DP, 146–147, **Fig. 5.24**  
 genes, 147, **Fig. 5.26**
- HLA-DQ, 146–147, **Fig. 5.24**  
 diabetes tipo 1, 418–420, **Fig. 13.25**, **Fig. 13.26**  
 doença celíaca, 393–395, **Fig. 12.40**  
 genes, 147, **Fig. 5.26**
- HLA-DR, 146–147, **Fig. 5.24**  
 diabetes tipo 1, 418–420, **Fig. 13.25**, **Fig. 13.26**  
 genes, 147, **Fig. 5.26**, **Fig. 5.27**  
 nomenclatura dos alelos, 417
- HLA-E, 146, **Fig. 5.24**  
 ligação aos receptores de células NK, 318–319, **Fig. 10.35**
- HLA-F, 146, **Fig. 5.24**
- HLA-G, 146, **Fig. 5.24**
- HN1P, **Fig. 2.18**
- HNP2, **Fig. 2.18**
- HNP3, **Fig. 2.18**
- HNP4, **Fig. 2.18**
- Homozigoto, definição, 146
- Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 404, **Fig. 13.6**
- Hsp90, ação dos corticosteroides, 464, **Fig. 15.15**
- I**
- Ibritumomab, 500, **Fig. 16.20**
- iC3, 35, **Fig. 2.6**
- iC3b, 36, **Fig. 2.9**  
 ativação de células B, 248–249  
 interação com os macrófagos, 38  
 produção, 248–249, **Fig. 9.4**
- ICAM-1  
 alojamento das células T virgens, 215, 216, **Fig. 8.7**, **Fig. 8.8**  
 ativação das células B, 253, **Fig. 9.10**  
 complexo de ativação supramolecular periférico, 221, **Fig. 8.15**  
 extravasamento dos neutrófilos, 55, **Fig. 2.31**
- ICAM-2, 215, 216
- ICAM-3, 216, 219, **Fig. 8.8**
- Icossomas, 255, **Fig. 9.12**
- Ig *veja* Imunoglobulinas, 16

- IgA, 83-84, 117  
 componente secretor (peça secretora), 264-265, **Fig. 9.22**  
 deficiência seletiva, 298-299, **Fig. 10.14**, **Fig. 11.9**  
 dimérica (secretora), 118, 294, 296, **Fig. 4.33**  
 funções efetoras, 264-265, 294, 296-299  
 leite materno, 266, 294, 296, **Fig. 9.23**  
 ligação dos patógenos às mucosas dos tecidos, 294, 296-297, **Fig. 10.12**  
 neutralizando toxinas e venenos, 268-270  
 prevenção da entrada dos patógenos nas células, 267, 268, **Fig. 9.25**, **Fig. 9.26**  
 receptor poli Ig, 264, 294, 296, **Fig. 9.22**  
 transcitose, 264-265, 294, 296-297, **Fig. 9.22**  
 estrutura, 97, **Fig. 4.5**  
 funções efetoras, 118, **Fig. 4.32**  
 monomérica  
 funções efetoras, 262-263  
 receptores Fc, 282-283, **Fig. 9.46**  
 secretada, função no intestino, 294, 296-297, **Fig. 10.14**  
 subclasses, 117, 296-298, **Fig. 4.31**, **Fig. 10.13**  
 troca de isotipo, 86, 259, 294, 296, **Fig. 9.16**  
 IgA secretora *veja* IgA, dimérica, 118, 294, 296, **Fig. 4.33**  
 IgA1, 296-298, **Fig. 10.13**  
 IgA2, 296-298, **Fig. 10.13**  
 IgD, 83, **Fig. 4.32**  
 anticorpos secretados, 113  
 células B anérgicas, 176, **Fig. 6.19**  
 estrutura, 97, **Fig. 4.5**  
 expressão por células B em maturação, 174, 175, 177  
 propriedades físicas, **Fig. 4.31**  
 síntese de ligada a membrana, 110-111, **Fig. 4.23**  
 troca de isotipo de, 115-116, **Fig. 4.30**  
 IgE, 83  
 anticorpo monoclonal, 105  
 estrutura, 97, **Fig. 4.5**  
 funções efetoras, 85, 119, 265, **Fig. 4.32**  
 inespecífica, infecções parasitárias, 380-382  
 infecções helmínticas intestinais, 299-300, **Fig. 10.16**  
 propriedades físicas, **Fig. 4.31**  
 reações alérgicas, 89-90, 265, 281, **Fig. 3.18**  
*veja também* Reações de hipersensibilidade  
 ativação por alérgenos, 371-374, **Fig. 12.13**  
 dessensibilização, 381-383  
 mecanismos de início, 365-366, **Fig. 12.3**  
 reações imediatas e de fase tardia, 374-376, **Fig. 12.16**, **Fig. 12.17**  
 tipos, 371-373, **Fig. 12.12**  
 variação nos efeitos clínicos, 375-377, **Fig. 12.18**  
 receptores Fc, 280-281, **Fig. 9.46**  
 troca de isotipo para, 86, 259, **Fig. 9.16**  
 IgG, 83-85  
 ativação do complemento, 272-273, **Fig. 9.34**  
 autoanticorpos causadores de doenças, 401-402  
 crianças, 266, **Fig. 9.24**  
 domínios, 98, **Fig. 4.6**, **Fig. 4.7**  
 estrutura, 96-97, **Fig. 4.2**, **Fig. 4.5**  
 flexibilidade conformacional, 273-274, **Fig. 9.36**  
 fragmentos, 97, **Fig. 4.3**  
 função de neutralização, 268-270, **Fig. 9.28**  
 funções efetoras, 84-85, 118, 262-263, **Fig. 3.14**, **Fig. 4.32**  
 reações de hipersensibilidade do tipo II, 383-384, **Fig. 12.27**, **Fig. 12.28**  
 reações de hipersensibilidade do tipo III, 386-390, **Fig. 12.32**  
 receptor FcRn, 263, **Fig. 9.21**  
 receptores Fc, 276-280, **Fig. 9.42**, **Fig. 9.46**  
 região da dobradiça, 97, **Fig. 4.2**, **Fig. 4.4**  
 regulação negativa das células B virgens, **Fig. 10.23**  
 subclasses, 117, 273-276, **Fig. 4.31**  
 alótipos Gm, 276  
 estruturas da região da dobradiça, 274, **Fig. 9.37**  
 funções efetoras, 274-276, **Fig. 9.37**, **Fig. 9.38**  
 troca de isotipo para, 259, **Fig. 9.16**  
 transferência da mãe para o feto, 266, **Fig. 9.23**  
 troca de isotipo para, 86, 115-116, 259, **Fig. 3.15**, **Fig. 4.30**, **Fig. 9.16**  
 IgG1, 274-276, **Fig. 9.38**  
 ligação ao receptor Fc, 277, **Fig. 9.40**  
 região da dobradiça, **Fig. 9.37**  
 IgG2, 274-276, **Fig. 9.38**  
 deficiência, 275, **Fig. 11.9**  
 receptor Fc, 279  
 região da dobradiça, 274-275, **Fig. 9.37**  
 IgG3, 275, 276, **Fig. 9.38**  
 deficiência, 275  
 receptor Fc, 277, **Fig. 9.40**  
 região da dobradiça, 275, **Fig. 9.37**  
 IgG4, 275-276, **Fig. 9.38**  
 forma monovalente funcional, 275-276, **Fig. 9.39**  
 ligação ao alérgeno, 276, 382-383  
 região da dobradiça, **Fig. 9.37**  
 IgM, 83-84  
 ativação do complemento, 270-271, **Fig. 9.30**, **Fig. 9.31**  
 autoanticorpos causadores de doenças, 401  
 células B anérgicas, 176, **Fig. 6.19**  
 deficiência seletiva de IgA, 298  
 estrutura, 97, **Fig. 4.5**  
 forma de grampo, ligação ao C1q, 270-271, **Fig. 9.30**  
 forma de superfície celular  
 ligação cruzada, ativação de células B, 247-248, **Fig. 9.1**  
 maturação de células B, 174, 175, 177  
 período de expressão, 161, **Fig. 6.4**  
 regulação da síntese, 166, **Fig. 6.10**  
 síntese, 110-111, 120, **Fig. 4.23**, **Fig. 4.34**  
 forma secretada, produção, 113, 179, 254, **Fig. 4.26**  
 funções efetoras, 85, 117-118, 262-263, **Fig. 4.32**  
 monomérica, 115, **Fig. 4.29**  
 pentamérica, 115, **Fig. 4.29**  
 produção inicial, 85, **Fig. 3.15**  
 propriedades físicas, **Fig. 4.31**  
 receptor poli-Ig, 264  
 troca de isotipo, 86, 115-116, **Fig. 4.30**  
 Ig $\alpha$ , 112, 161, 166, **Fig. 4.25**  
 receptor de célula pré-B, 164, **Fig. 6.7**  
 regulação da expressão, 163, 168-169, **Fig. 6.12**  
 transdução de sinais, 247-248, **Fig. 9.2**  
 Ig $\beta$ , 112, 161, 166, **Fig. 4.25**  
 Receptor de célula pré-B, 164, **Fig. 6.7**  
 regulação da expressão, 168-169, **Fig. 6.12**  
 transdução de sinais, 247-248, **Fig. 9.2**  
 Ikaros, 196, **Fig. 7.14**  
 IKK, 48, **Fig. 2.24**  
 IKK $\gamma$ , deficiência hereditária, 49, **Fig. 2.25**  
 Ilhotas de Langerhans, 407, **Fig. 13.9**  
 Imunidade, 1  
 Imunidade adquirida *veja* Imunidade protetora, 11, 23-24  
 Imunidade em massa, 442, 447  
 Imunidade humoral, 83, 247-284  
 células TH2, 225-226  
 Imunidade mediada por células, 209-243  
 células TH1, 225-226  
 estágios, 243, **Fig. 8.39**  
 Imunidade protetora, 11, 23-24  
 anticorpos, 301-302  
 Imunização, 1-2  
*veja também* Vacinação  
 escala na infância, 437, **Fig. 14.3**  
 passiva, 270, 341  
 Imunização passiva, 270, 341  
 agamaglobulinemias ligada ao X, 341  
 Imunodeficiência de displasia ectodérmica hipohidrófica ligada ao X, 49, **Fig. 2.25**, **Fig. 11.9**  
 Imunofilinas, 468, **Fig. 15.18**  
 Imunogenética, 452  
 Imunógenos, 437  
 Imunoglobulinas, 16  
 diversidade, 73  
 bases estruturais, 96-105  
 mecanismo de geração, 72-74, 105-119, **Fig. 3.4**  
*vs.* receptores de células T, 132, **Fig. 5.9**  
 domínios, 97-98, **Fig. 4.6**, **Fig. 4.7**  
 especificidade, 71-72  
 estrutura, 71-73, 96-105, **Fig. 3.1**, **Fig. 4.2**  
 exclusão de isotipo, 166  
 forma de superfície celular *veja* Receptores de células B, 71-72  
 fragmentos proteolíticos, 97, **Fig. 4.3**  
 genes *veja* genes de imunoglobulinas, 105  
 imunidade adaptativa, 71-73  
 intravenosa, 171, 266, 341  
 isotipos (classes), 83, 96, 97, 117, **Fig. 4.31**  
*veja também* IgA; IgD; IgE; IgG; IgM  
 distribuição no organismo, **Fig. 9.23**  
 funções efetoras, 117-119, 262-265, **Fig. 4.32**  
 transferência da mãe para o bebê, 266, **Fig. 9.23**  
 troca *veja* Troca de isotipo, 115-116, **Fig. 4.30**  
 ligação do antígeno *veja* Anticorpos, sítio de ligação do antígeno, 97, 99-102, **Fig. 4.2**  
 receptores Fc, 263, 276-283  
 secretados *veja* Anticorpos, 17, 71-72, 81-86  
 síntese e ligação a membrana, 110-112, **Fig. 4.25**  
 Imunologia, 1  
 Imunoproteossomas, 137  
 Imunotoxinas, 499, **Fig. 16.20**, **Fig. 16.21**  
 Imunovigilância, câncer, 490-491  
 Indivíduos imunocomprometidos  
 infecções pelo citomegalovírus, 334  
 risco de câncer, 490  
 Infecções  
 ativação das células T autoimunes, 424-426, **Fig. 13.33**, **Fig. 13.34**  
 causadoras de câncer, 489-490, **Fig. 16.4**

- crônicas, vacinas contra, 442-443, 445, **Fig. 14.8**  
defesas contra *veja* Defesas contra infecções, 287-324, **Fig. 10.41**  
desencadeando doenças autoimunes, 423-424, **Fig. 13.32**  
estabelecimento, 19  
extracelular *veja* Patógenos extracelulares, 31, **Fig. 2.2**  
inflamação nos locais de, 49-53  
início da ativação das células T, 210-211, **Fig. 8.1**  
intracelular *veja* Patógenos intracelulares, 31-32, **Fig. 2.2**  
oportunistas, pacientes com Aids, 357-358, **Fig. 11.30**  
persistente, 21  
recuperação de, 21  
resposta de células T efectoras, 228-230  
sistêmica, 52-53, **Fig. 2.29**
- Infecções helmínticas intestinais**, 299-300, **Fig. 10.16**  
**Infecções latentes**, 331-332, **Fig. 11.5**  
**Infecções persistentes**, 331-332, **Fig. 11.5**  
**Infecções sanguíneas**  
imunidade adaptativa, 21-22  
liberação de TNF- $\alpha$ , 52, **Fig. 2.29**  
transporte de antígeno para o baço, 210
- Inflamação**, 9-10, **Fig. 1.8**  
alojamento dos neutrófilos, 53-56  
células T $\gamma\delta$ , 314  
crônica, 238  
efeitos supressores dos corticosteroides, 464, **Fig. 15.16**  
indução pelos macrófagos, 49-53, **Fig. 2.27**  
induzida por câncer, 490-491  
mediada pelo complemento, 41-42, **Fig. 2.15**  
órgãos transplantados e receptores, 456, **Fig. 15.5**  
reações alérgicas, 367-368
- Infliximab**, 410, **Fig. 13.14**
- Influenza**, 5  
epidemia, 329  
imunidade adquirida, 11  
morte, 21  
pandemia, 329  
processamento do antígeno, 212-213  
resposta imune, 331  
resposta imune adaptativa, 11  
vacina, **Fig. 14.7**  
vacinação, **Fig. 14.3**
- Inibidor da quinase  $\kappa B$  *veja* IKK**, 48, **Fig. 2.24**  
**Inibidor de CI (CLINH)**, 343, **Fig. 11.13**  
deficiência hereditária, 343, **Fig. 11.12**  
**Inibidor do  $\kappa B$  *veja* I $\kappa$ B**, 47-48, **Fig. 2.24**  
**Inibidores da transcriptase reversa, resistência do HIV**, 356  
**Inibidores de protease**, 42, **Fig. 2.16**  
família das serpinas, 343, **Fig. 11.13**
- Instrução de células T**, 209
- Insulina**, 407-408  
anticorpos, 408
- Insulinite**, 407, **Fig. 13.9**
- Integrinas**, 54, **Fig. 2.30**  
alojamento dos linfócitos específicos do intestino, 293-294, 296, **Fig. 10.11**  
células T efectoras, 230, **Fig. 8.25**
- Interações cognatas**  
células B e células T auxiliares, 239-240, 253, **Fig. 9.8**, **Fig. 9.9**  
Células dendríticas foliculares e células B, **Fig. 9.15**
- Interferons**, 62  
receptores, 63, **Fig. 2.44**  
regulação coordenada dos genes, 148-149  
resposta, 63-64, **Fig. 2.45**  
tipo I, 49, 62-65, **Fig. 2.26**  
*veja também* Interferon- $\alpha$ ; Interferon- $\beta$   
funções, 63-64, **Fig. 2.45**  
síntese, 63-64, **Fig. 2.44**  
usos terapêuticos, 64
- tipo II, 65  
*veja também* Interferon- $\gamma$
- Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )**, 63  
ativação de células NK, 64, 65, **Fig. 2.47**  
funções, 64, **Fig. 2.45**  
síntese, 63, 64, **Fig. 2.44**
- Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ )**, 63  
ativação de células NK, 64, 65, **Fig. 2.47**  
funções, 64, **Fig. 2.45**  
síntese, **Fig. 2.44**  
terapia na esclerose múltipla, 411
- Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )**, 65-66  
ativação de macrófagos, 236-237, **Fig. 8.34**  
células T citotóxicas, 234-235  
controle da troca de isotipo, 259, **Fig. 9.16**  
desenvolvimento TH1, 224-225, **Fig. 8.20**  
esclerose múltipla, 411  
indução das moléculas do MHC, 144  
facilitando a autoimunidade, 426, **Fig. 13.34**  
modificação dos proteossomas, 137  
reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 12.37**  
regulação coordenada dos genes, 148-149  
resposta aos patógenos dentro dos macrófagos, 237-238, **Fig. 8.35**
- Interleucina-1 (IL-1)**, 50  
atividade biológica, 58, **Fig. 2.36**  
indução da inflamação, 51, **Fig. 2.27**
- Interleucina-10 (IL-10)**, 172  
desenvolvimento das células plasmáticas, 260, **Fig. 9.19**  
inibição da ativação dos macrófagos, 237
- Interleucina-12 (IL-12)**  
ativação de células NK, 51, 65, **Fig. 2.47**  
ativação de células NK1, 321  
desenvolvimento das células TH1, 224-225, **Fig. 8.20**  
produção pelos macrófagos, 50, **Fig. 2.27**
- Interleucina-13 (IL-13)**, **Fig. 8.7**, **Fig. 10.16**  
inibição da ativação dos macrófagos, 237  
secreção pelos basófilos, 370-372
- Interleucina-15 (IL-15)**, sobrevivência de células T de memória, 312
- Interleucina-17 (IL-17)**, 416
- Interleucina-2 (IL-2)**  
células T ativadas, 222-223, **Fig. 8.17**  
desenvolvimento das células T CD8, 226-228, **Fig. 8.22**  
resposta aos macrófagos infectados, 238, **Fig. 8.35**
- Interleucina-3 (IL-3)**  
produção por células TH1, 238, **Fig. 8.35**  
reações de hipersensibilidade do tipo IV, **Fig. 12.37**
- Interleucina-4 (IL-4)**  
ativação de células B, 254, **Fig. 9.10**  
controle da troca de isotipo, 259, **Fig. 9.16**  
desenvolvimento das células TH2, 224-225, **Fig. 8.20**  
desenvolvimento de células B de memória, 260, **Fig. 9.19**  
inibição da ativação dos macrófagos, 237
- polimorfismo gênico, 373-375, **Fig. 12.15**  
reações alérgicas, 371-372  
secreção pelos basófilos, 370-372
- Interleucina-5 (IL-5)**  
controle da troca de isotipo, 259, **Fig. 9.16**  
diferenciação das células B, 254  
produção pelas células TH2, 239, **Fig. 8.37**  
regulação dos eosinófilos, 369-371
- Interleucina-6 (IL-6)**  
atividade biológica, 58, **Fig. 2.36**  
diferenciação de células B, 254  
produção pelas células TH2, 239, **Fig. 8.37**  
produção pelos macrófagos, 50, **Fig. 2.27**  
resposta de fase aguda, **Fig. 2.38**
- Interleucina-7 (IL-7)**  
desenvolvimento das células T, 190  
desenvolvimento de células B, 161, **Fig. 6.5**  
sobrevivência das células B de memória, 312
- Interleucina-8 (IL-8) *veja* CXCL8**, 50-51, **Fig. 2.27**
- Interleucinas**, 230
- Intestino**, *veja* Gastrointestinal, trato
- Intestino delgado**, **Fig. 1.18**, **Fig. 2.17**  
*veja também* Gastrointestinal, trato; Tecido linfóide associado aos intestinos  
ativação de células B e T, 293-294, **Fig. 10.10**  
células epiteliais *veja* Células epiteliais intestinais, 289-290, **Fig. 10.4**  
defensinas, 43, **Fig. 2.17**  
IgA, 294, 296-299, **Fig. 10.14**  
linfócitos efectoras, 291-293, **Fig. 10.8**  
alojamento, 293-294, **Fig. 10.11**  
recirculação, 294, 296  
resposta de células NK, 66  
resposta imune adaptativa crônica, 292-293  
tecidos linfóides secundários, 289-291, **Fig. 10.4**
- Intestino grosso, tecidos linfóides**, 289-291
- Intestino** *veja também* Intestino grosso; Intestino delgado
- IPEX**, 202-203, 398, **Fig. 11.9**
- IRAK4**, 48, **Fig. 2.24**  
deficiência hereditária, 49
- ISCOMS (complexos estimuladores imunes)**, 439, **Fig. 14.4**, **Fig. 14.5**
- Isôenxerto**, 452
- Isquemia, órgãos doados**, 456
- I $\kappa$ B**, 47, 48, **Fig. 2.24**
- I $\kappa$ B $\alpha$** , 464
- J**
- Jak1**, 63, 338, **Fig. 11.10**
- Jak2**, 338, **Fig. 11.10**
- Jak3**, 345
- JAKs, quinases de Janus**, 231, **Fig. 8.26**
- Jenner, Edward**, 1-2, 433, 434
- Junção da extremidade não homóloga**, 109
- Junção de codificação**, 109, **Fig. 4.20**, **Fig. 4.21**
- K**
- $\kappa$ , cadeia leve**, 97  
locus gênico, 106, **Fig. 4.16**  
rearranjos gênicos, 161, 165-166, **Fig. 6.9**  
segmentos gênicos, 107, **Fig. 4.18**
- KIR *veja* Receptores semelhantes às imunoglobulinas de células NK (KIR)**, **Fig. 10.3**
- KIR2DS2, células T senescentes**, 428
- Kit**, 161-162  
desenvolvimento de células B, 161, **Fig. 6.5**, **Fig. 6.12**  
desenvolvimento de células T, **Fig. 7.14**
- Ku, proteína**, 109

## L

- λ5, 163-164, **Fig. 6.7**  
   defeitos hereditários, 164, **Fig. 11.9**  
   regulação da expressão, 169, **Fig. 6.12**  
 λ, cadeia leve, 97  
   locus gênico, 106, **Fig. 4.16**  
   rearranjos gênicos, 161, 165-166, **Fig. 6.9**  
   segmentos gênicos, 107, **Fig. 4.18**  
 λ, veja λ, cadeia leve, 97  
 Lactoferritina, 56  
 Lâmina própria, 288-289, **Fig. 10.4**  
   funções efetoras da IgA, 294, 296, **Fig. 10.14**  
   linfócitos efetores, 291-294, 296, **Fig. 10.11**  
   produção da IgA, 264, **Fig. 9.22**  
 Lck, 196, 200-201  
   expressão no desenvolvimento de células T,  
   196, **Fig. 7.14**  
   papel na sinalização do TCR, 200-201, 221,  
   **Fig. 8.14**  
 Lecitina ligadora de manose (MBL), 58-60,  
   **Fig. 2.37, Fig. 2.38**  
   ativação do complemento, 60-62, **Fig. 2.40**  
   deficiência hereditária, 61-62, **Fig. 11.9**  
 Lecitinas, 44  
*Leishmania*  
   coordenação da resposta imune, 237-238  
   receptores de macrófagos, 45  
 Leite materno, IGA dimérica, 266, 294, 296,  
   **Fig. 9.23**  
 Lentivírus, 350  
 Lepra, 237  
   formas tuberculoide e lepromatosa, 225-  
   226, **Fig. 8.21**  
   padrões de citocinas, 231-233, **Fig. 8.28**  
 LES veja Lúpus eritematoso sistêmico, 409  
 Leucemia, 487  
   análise clonal, 110-111, **Fig. 4.24**  
   células pré-B, **Fig. 6.24**  
   induzida por radiação, 489  
   linfoblástica aguda (ALL), 479, **Fig. 6.24**  
   linfocítica crônica (CLL), 172, **Fig. 16.19**  
   mieloide crônica, 493, **Fig. 16.10**  
   transplante de células-tronco hematopoieti-  
   cas, 479  
 Leucemia de células pré-B, **Fig. 6.24**  
 Leucemia linfoblástica aguda (LLA), 479,  
   **Fig. 6.24**  
 Leucemia linfocítica crônica (CLL), 172,  
   **Fig. 16.19**  
 Leucemia mielogênica aguda (LMA)  
   efeito leucemia vs. enxerto, 479, 495  
   terapia com imunotoxina, 499, **Fig. 16.20,**  
   **Fig. 16.21**  
 Leucócitos (células sanguíneas brancas), 12  
   adesão ao endotélio vascular, 54, **Fig. 2.30**  
   alojamento, 56  
   atração por mastócitos ativadas, 367-369  
   eliminação mediada por autoanticorpos,  
   401  
   na inflamação, 10  
   números circulantes, **Fig. 1.15**  
   origens e desenvolvimento, 12-17  
 Leucócitos polimorfonucleados, 14, 53  
   veja também Neutrófilos  
 Leucocitose, 341  
 Leucoferese, 476  
 Leucotrienos, 367-368, **Fig. 12.7**  
 LFA1  
   alojamento de células T virgens, 215, 216,  
   **Fig. 8.7, Fig. 8.8**  
   ativação de células B, 253, **Fig. 9.10**  
   células Tefetoras, 228-229, **Fig. 8.24, Fig. 8.25**  
   complexo de ativação supramolecular  
   periférico, 221, **Fig. 8.15**  
   defeitos hereditários, 343-344  
   extravasamento de neutrófilos, 55, **Fig. 2.31**  
   IFA-3, adesão de célula T e célula dendrítica,  
   216, **Fig. 8.8**  
   ligação de extremidade não homóloga, 169  
   ligante CD40  
     ativação de células B, 239, 253, **Fig. 8.37,**  
     **Fig. 9.10**  
     ativação de macrófagos, 236-237, **Fig. 8.34**  
     deficiência hereditária, 259-260, 341,  
     **Fig. 11.9**  
     patógenos intracelulares, 237-238, **Fig. 8.35**  
     troca de isotipo, 259-260  
   Ligante Fas, 235-236  
     deficiência hereditária, **Fig. 11.9**  
     indução pelas células TH1, 238, **Fig. 8.35**  
 Linfa, 18  
   células T virgens, 213, **Fig. 8.5**  
   transporte de patógenos, 19-20, **Fig. 1.20**  
 Linfáticos, 18  
 Linfoblastos B, 254-256  
 Linfocinas, 230  
 Linfócitos, 10  
   veja também Células B; Células T  
   associado ao intestino, 289-290, **Fig. 10.4**  
   ativação pelos patógenos, **Fig. 1.20**  
   baço, 21, **Fig. 1.23**  
   efetores, **Fig. 1.22, Fig. 1.25**  
   grandes granulares, 16, 65  
   linfonodos, 20, **Fig. 1.21**  
   localização nos tecidos, 17-19, **Fig. 1.18**  
   números circulantes, **Fig. 1.15**  
   pequenos, 16, 18, **Fig. 1.12, Fig. 1.19**  
   receptores de antígenos, 71-72  
   recirculação, 18-19, **Fig. 1.19**  
   reconhecimento dos patógenos, 10-11  
   seleção pelos patógenos, 11, **Fig. 1.10**  
   tecido linfóide de mucosa, 23, **Fig. 1.25**  
   timo dependentes, 187  
   tolerância ao próprio, 87-88  
 Linfócitos B veja B, células, 16  
 Linfócitos intraepiteliais (IEL), 291-292,  
   **Fig. 10.9**  
   alojamento no intestino, 293-294, **Fig. 10.11**  
 Linfoma, 487  
   análise clonal, 110-111  
   Burkitt, 171, **Fig. 6.14, Fig. 6.24**  
   células centrais foliculares, 161, **Fig. 6.24**  
   células do manto, **Fig. 6.24**  
   Linfoma de Burkitt, 171, **Fig. 6.14, Fig. 6.24**  
   Linfoma de células do centro folicular, 181,  
   **Fig. 6.24**  
   Linfoma de células do manto, **Fig. 6.24**  
   Linfoma de não Hodgkin, **Fig. 11.30, Fig. 15.25**  
   terapia com anticorpo marcado com isóto-  
   po radioativo, 500, **Fig. 16.20, Fig. 16.22**  
   terapia com anticorpo monoclonal, 104,  
   **Fig. 16.19**  
 Linfonodos, 18-21  
   anatomia, **Fig. 1.21**  
   ativação da imunidade adaptativa, 20-21,  
   75-76, **Fig. 1.22, Fig. 3.6**  
   ativação de células B, 252-254, **Fig. 9.8**  
   ativação de células T, 210-211, **Fig. 8.1**  
   células apresentadoras de antígenos profis-  
   sionais, 218-220, **Fig. 8.11**  
   circulação de células B, 177, **Fig. 6.20**  
   cordões medulares, 254, 255, **Fig. 9.13**  
   drenantes, 19, **Fig. 1.20, Fig. 1.22**  
   inchaço durante uma infecção, 20, 257  
   maturação de células B, 177-179, **Fig. 6.21**  
   recirculação das células T virgens, 212-213,  
   216, **Fig. 8.5**  
   transporte dos patógenos para, 19-20,  
   **Fig. 1.20**  
   zona de células B, 255-257  
   zona de células T  
     ativação de células B, 252, **Fig. 9.8,**  
     **Fig. 9.13**  
     morte de células B autorreativas, 413,  
     **Fig. 13.19**  
 Linfonodos mesentéricos, 288-291  
   ativação de células B e T, 293-294, **Fig. 10.10**  
   drenagem para, 289-290, **Fig. 10.4**  
 Linfotóxina (LT), 178  
   reações de hipersensibilidade do tipo IV,  
   **Fig. 12.37**  
   resposta aos macrófagos infectados, 238,  
   **Fig. 8.35**  
 Linhagem de células eritroides, 14, **Fig. 1.14**  
 Linhagem de células linfóides, 16-17, **Fig. 1.14**  
 Lipopolissacarídeos (LPS), 45-56, 250  
   ativação de células B independentemente  
   células T, 250, **Fig. 9.6**  
   reconhecimento pelo TIR4, 47, **Fig. 2.23**  
   reconhecimento pelos receptores de macró-  
   fagos, 45  
   sinalização, 47-49, **Fig. 2.24**  
 5-Lipoxigenase, 373-374, **Fig. 12.15**  
 Lise, mediada pelo complemento, 39-40,  
   **Fig. 2.13**  
 Lisossomas, 45  
   fusão com os fagossomas, 56, **Fig. 2.33**  
   processamento de antígenos, 140  
 Lisozima, 6  
   células de Paneth, 43, **Fig. 2.17**  
   epítomos, **Fig. 4.11**  
   neutrófilos, 56  
*Listeria monocytogenes*  
   microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**  
   subversão da resposta imune, 332  
 LMP2, 148, **Fig. 5.28**  
 LMP7, 148, **Fig. 5.28**  
 Locus de histocompatibilidade menor, 476  
 Longas repetições terminais (LTRs), 350  
 Lúpus eritematoso sistêmico (LES), 408-409,  
   **Fig. 13.2**  
   ampliação da resposta imune, 426-428,  
   **Fig. 13.36**  
   anticorpos anti-DNA, 100, 177  
   deficiência do componente do complemen-  
   to, 272  
   deposição de complexos imunes, 273,  
   408-409, **Fig. 13.10**  
   doença renal, 403, **Fig. 13.10**  
   erupção cutânea na face, 409, **Fig. 13.11**  
   risco relacionado ao HLA, 420  
 Lyn, sinalização do receptor de células B,  
   247-249, **Fig. 9.2**  
 M  
 μ, cadeia pesada de imunoglobulina, 97,  
   **Fig. 4.5**  
   células precursoras de células B, 160-161  
   eliminação das células B incapazes de  
   produzir, 163, 164  
   exclusão alélica, 164-165, **Fig. 6.8**  
   processamento alternativo do RNA, 113-  
   114, **Fig. 4.26**  
   síntese, 110-111, 161, **Fig. 4.23, Fig. 6.4**

- Macrófagos, 15, **Fig. 1.12**  
 apresentação de antígenos, 81, **Fig. 3.11**  
 ativação, 220, **Fig. 8.13**  
 células TH1, 235–237, **Fig. 8.34**  
 regulação, 237  
 ativação de células T, 220  
 atividade coestimuladora, 220, **Fig. 8.13**  
 atividade nos linfonodos, 20, 211, **Fig. 1.22**  
 captura de antígenos, 210  
 citocinas, **Fig. 1.17**  
 efeitos inflamatórios, 49–53, **Fig. 2.27**  
 indução da síntese, 45, 47–49, **Fig. 2.24**  
 corpos coráveis, 257  
 defeito hereditário, 343–344, **Fig. 11.14**  
 esplênicos, 21  
 fagocitose, 15, **Fig. 1.17**  
 células T imaturas, 192, **Fig. 7.8**  
 mediada pelo receptor, 44–45, **Fig. 2.19**  
 papel do complemento, 38, **Fig. 2.10**  
 formação do granuloma, 238, **Fig. 8.36**  
 indução de inflamação, 49–53  
 infecção pelo HIV, 350–351  
 interação com as células NK, 65  
 moléculas efetoras, 49–51  
 mucosa intestinal, 292–293  
 nos tecidos linfoides secundários, 218–220, **Fig. 8.11**  
 patógenos intracelulares, 237–238, 332, **Fig. 8.35**  
 processamento de antígenos, 140, **Fig. 5.20**  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, 391–392, **Fig. 12.37**  
 receptores de anticorpos, 84–85, **Fig. 3.14**  
 receptores de superfície, 44–45, 220, **Fig. 2.19**  
 receptores do complemento, 38, 45, **Fig. 2.10**  
 reconhecimento de polissacarídeos, 47, **Fig. 2.23**  
 resposta aos patógenos, 15, **Fig. 1.17**  
 seleção negativa de células T, 201–202, **Fig. 7.18**  
 timo, **Fig. 7.3**  
 vias de sinalização do TLR4, 47–49, **Fig. 2.24**  
*vs.* neutrófilos, 53  
 Macrófagos de corpo corado, 257  
 $\alpha_2$ -macroglobulina, 42, **Fig. 2.16**  
 Macroglobulinemia de Waldenströms, **Fig. 6.24**  
 Macropinocitose, por células dendríticas, 212, **Fig. 8.3**  
 MAdCAM-1, 293–294, 296, **Fig. 10.11**  
 MAGEA1/MAGEA3, antígenos, 496–497, **Fig. 16.16**  
 Malária, 331, **Fig. 14.8**  
 MALT *veja* Tecido linfóide associado às mucosas, 23  
 MART2, **Fig. 16.10**  
 Mastócitos, 15, 366–367, **Fig. 1.12**  
 ativação/desregulação, 280, 367–368, **Fig. 9.44**  
 inflamação, 51  
 liberação de mediadores, 367–368, **Fig. 12.5**  
 reações alérgicas, 365–366, **Fig. 12.3**  
 de mucosa, 366–367  
 funções efetoras, 366–367, **Fig. 12.5**  
 grânulos, 366–367, **Fig. 12.4**  
 infecções helmínticas intestinais, 299–300, **Fig. 10.16**  
 ligação a IgE, 265  
 reações alérgicas, 89, 281, 365–369, **Fig. 3.18**  
 efeitos clínicos localizados, 375–377, **Fig. 12.18**  
 ligação da IgE ao Fc $\epsilon$ RI, 365–366, **Fig. 12.3**  
 recrutamento de eosinófilos e basófilos, 371–372  
 receptores Fc $\epsilon$ , 280, **Fig. 9.44**  
 recrutamento pelos anticorpos, 119, **Fig. 4.32**  
 tecido conjuntivo, 366–367  
 Mastócitos de mucosa, 366–367  
 Mastócitos de tecido conjuntivo, 366–367  
 Matriz extracelular, autoanticorpos, 401–402  
 Maturação da afinidade, 114–115, 179–180  
 Centros germinativos, 257–259  
 Resposta imune secundária, 304–306  
 MBL *veja* Lecitina ligadora de manose, 58–60, **Fig. 2.37, Fig. 2.38**  
 MD2  
 associação ao TLR4, 47, **Fig. 2.23, Fig. 2.24**  
 ativação de células B, **Fig. 9.6**  
 ME1, **Fig. 16.10**  
 Mecanismos efetores  
 resposta imune adaptativa, 10  
 resposta imune inata, 9, **Fig. 1.7**  
 Mediadores inflamatórios, 51  
 derivados de mastócitos, 367–369, **Fig. 12.5**  
 liberação ativada por IgE, 280  
 Mediadores lipídicos  
 eosinófilos, **Fig. 12.9**  
 mastócitos, 367–368, **Fig. 12.5, Fig. 12.7**  
 Medula óssea, 17, **Fig. 1.18**  
 desenvolvimento das células B, 160–174  
 hematopoiese, 12  
 retenção das células B imaturas autorreativas, 174–175, **Fig. 6.17**  
 Megacariócitos, 14, **Fig. 1.12**  
 origens, 12, 14  
 Meia-vida, definição, 176  
 Melanoma  
 antígenos tumorais, 493, **Fig. 16.10, Fig. 16.11**  
 transferência mediada por transplante, 491  
 vacinação, 496–497, **Fig. 16.16**  
 Membrana basal glomerular, autoanticorpos, 401–402, **Fig. 13.4**  
 Memória imunológica, 11–12, 301–313  
 induzida pela vacinação, 304–305, **Fig. 10.20**  
 manutenção, 310–312  
 manutenção das células *veja* Células de memória, 11, 23–24, 86–87  
 resposta imune adaptativa, 23–24  
 seleção clonal, 86–87  
 vírus influenza, 308–309, **Fig. 10.25**  
 Meningite  
*Neisseria meningitidis*, 61–62  
 vacina, **Fig. 14.7**  
 Meningococos *veja* *Neisseria meningitidis*, 61–62  
 6-Mercaptopurina, **Fig. 15.17**  
 Metástases, 486–487  
 Metildopa, 383–384  
 Metotrexato, 466, **Fig. 15.17**  
 doença enxerto *vs.* hospedeiro, 474  
 MF59, 438, **Fig. 14.4**  
 MHC, 77–78, 125–126, 145–154, 451–452  
*veja também* HLA  
 alelos, 77–78, 146  
 produção de novos, 152–153, **Fig. 5.34**  
 doadores compatíveis de transplante, 88–89  
 famílias gênicas, 146  
 heterozigoto, 146, 148  
 homozigoto, 146, 148  
 moléculas, 77–81  
 alogênicas, 153  
 alótipos, 146  
 altamente polimórficas, 146–147, **Fig. 5.24**  
 apresentação de antígenos, 77–78, 133–145, **Fig. 3.7**  
 autólogas, 153  
 classe I *veja* MHC de classe I, moléculas, 79, 133  
 classe II *veja* MHC de classe II, moléculas, 79, 133  
 classes, 77–79, **Fig. 3.8**  
 diversidade, 77–78, 145–154  
 isoformas, 146  
 isotipos, 146  
 monomórfica, 146–147, **Fig. 5.24**  
 oligomórfica, 146–147, **Fig. 5.24**  
 própria *veja* Moléculas do próprio MHC, 153  
 número limitado de isoformas, 458, **Fig. 15.9**  
 organização gênica, 147–148, **Fig. 5.26**  
 polimorfismo, 77–78, 146–147, **Fig. 5.24, Fig. 5.25**  
*veja também* HLA, polimorfismo  
 efeitos na apresentação de antígenos, 149–150, **Fig. 5.29**  
 rejeição de transplantes, 153–154  
 seleção por doenças infecciosas, 151–153, **Fig. 5.33**  
 região de classe I, 147, 149, **Fig. 5.26**  
 região de classe II, 147–149, **Fig. 5.26, Fig. 5.28**  
 região de classe III (central), 147, **Fig. 5.26**  
 restrição, 150, **Fig. 5.31**  
 vantagem do heterozigoto, 151–152, **Fig. 5.32**  
 MHC de classe I, moléculas, 79, 133  
*veja também* HLA de classe I, moléculas do apresentação de antígeno, 80–81, **Fig. 3.10**  
 apresentação de antígeno cruzada, 144–145  
 correceptores de células T, **Fig. 3.9**  
 deficiência, 200–201, 345  
 estrutura, 134–135, **Fig. 3.8, Fig. 5.13**  
 expressão celular, 143–144, **Fig. 5.23**  
 expressão ubíqua, 81  
 fenda de ligação do peptídeo, 134–136, **Fig. 5.15**  
 genes, 147, 149, **Fig. 5.26**  
 isotipos humanos, 146, **Fig. 5.24**  
 ligação do peptídeo, 135–138  
 compartimentos intracelulares, 137–138, **Fig. 5.17**  
 formação do complexo de carregamento do peptídeo, 138–139, **Fig. 5.18**  
 peptídeos próprios, 139  
 promiscuidade, 135–136  
 variabilidade do alótipo e, 149–150, **Fig. 5.29**  
 mecanismos de interferência virais, 333, **Fig. 11.7**  
 motivos de ligação do peptídeo, 150, **Fig. 5.30**  
 processamento de antígeno para, 137–139, **Fig. 5.17, Fig. 5.20**  
 receptor de células NK, 316–320, **Fig. 10.37**  
 resíduos de ancoramento, 150, **Fig. 5.30**  
 sítio de ligação do CD8, 135, **Fig. 5.14**  
 tumores de células T, 490–492

- MHC de classe II, moléculas, 79, 133  
*veja também* HLA de classe II, moléculas do  
 apresentação de antígenos, 81, Fig. 3.11  
 associação com a cadeia invariável, 140–  
 142, Fig. 5.21  
 ativação de células B, 82–83, Fig. 3.13  
 correceptor células T, Fig. 3.9  
 deficiência, 200–201, 345  
 estrutura, 134–135, Fig. 3.8, Fig. 5.13  
 expressão celular, 143–144, Fig. 5.23  
 fenda de ligação do peptídeo, 134–136,  
 Fig. 5.15  
 genes, 147–149, Fig. 5.26, Fig. 5.28  
 isotipos humanos, 146, Fig. 5.24  
 ligação ao peptídeo, 135–136  
 peptídeos próprios, 139  
 promiscuidade, 135  
 variabilidade do alótipo, 149–150,  
 Fig. 5.29  
 motivo de ligação do peptídeo, 150,  
 Fig. 5.30  
 processamento de antígeno para, 137, 140,  
 Fig. 5.20  
 resíduos de ancoramento, 150, Fig. 5.30  
 sítio de ligação do CD4, 135, Fig. 5.14  
 suscetibilidade às doenças alérgicas e,  
 373–374, Fig. 12.15
- Myastenia grave, 411–412, Fig. 13.2, Fig. 13.16,  
 Fig. 13.17  
 associação com o HLA, Fig. 13.24
- MIC, proteínas (MIC-A e MICB)  
 células infectadas por vírus, 317,  
 Fig. 10.34  
 células tumorais, 494–495, Fig. 16.13  
 ligação aos receptores de células NK, 66,  
 Fig. 2.49  
 receptores de células T $\gamma\delta$ , 314, Fig. 10.31  
 similaridade ao MHC de classe I, 316
- Micobactéria  
 coordenação da resposta do hospedeiro,  
 237–238  
 evasão dos mecanismos, 140  
 formação do granuloma, 238, Fig. 8.36  
 nos adjuvantes, 437–438  
 reconhecimento de antígenos lipídicos  
 pelas células T, 320–321, Fig. 10.39  
 suscetibilidade a infecção, 338, 346–347
- Micro-organismos  
 barreiras físicas, 5–8, 31, Fig. 1.5  
 comensais *veja* Micro-organismos comen-  
 sais, 2–3, 288–289, Fig. 1.2  
 patogênicos *veja* Micro-organismos patogê-  
 nicos, Fig. 2.14
- Micro-organismos comensais, 2–3, 288–289,  
 Fig. 1.2  
 anticorpos IgA, 296–297  
 respostas imunes, 292–293
- Micro-organismos patogênicos, Fig. 2.14
- Mieloide, células progenitoras, 14, Fig. 1.14
- Mieloide, linhagem de células, 14–15,  
 Fig. 1.14
- Mieloma, 181, 487, Fig. 6.24  
 produção de anticorpos monoclonais,  
 Fig. 4.13
- Mieloperoxidase, deficiência de, 344,  
 Fig. 11.14
- Mimetismo molecular, 423, 425, Fig. 13.33
- Módulos de proteína de controle do comple-  
 mento (CCP), 37
- Mofetil de micofenolato, 466
- Molécula associada ao receptor Toll (TRAM),  
 49
- Moléculas de adesão, 54, Fig. 2.30  
*veja também* Moléculas de adesão celular
- Moléculas de adesão celular (CAMs)  
 alojamento de células T virgens, 215–216,  
 Fig. 8.6  
 células T efetoras, 228–230, Fig. 8.24,  
 Fig. 8.25  
 desenvolvimento de células B, Fig. 6.5  
 interações endotélio-neutrófilo, 54–55,  
 Fig. 2.31
- Moléculas de adesão intercelular *veja também*  
 ICAM-1; ICAM-2; ICAM-3
- Moléculas do MHC alogênica, 153–154
- Moléculas do próprio MHC, 153  
 classe I, receptores inibidores de células  
 NK, 319–320, Fig. 10.38  
 seleção negativa de células T, 201–202,  
 Fig. 7.18  
 seleção positiva de células T, 87, 198–199,  
 Fig. 7.16
- Monócitos, 15, Fig. 1.12  
 números circulantes, Fig. 1.15
- Monomicolato de glicose, Fig. 10.39
- Monomórfico, definição, 146
- Mononucleose infecciosa, 332
- Montagu, Lady Mary Wortley, 1
- Morte celular induzida por ativação, células T,  
 202–203
- Morte celular programada *veja* Apoptose, 234–  
 236, Fig. 8.31, Fig. 8.32
- Motivos CpG, não metilados, 46
- Motivos de ativação com base nos imunorre-  
 ceptores de tirosina (ITAMs), 220  
 receptor de células B, 247–248, Fig. 9.2  
 receptor de células T, 220–221, Fig. 8.14  
 receptores Fc, 276, 278
- Motivos de ligação dos peptídeos, 150,  
 Fig. 5.30
- Motivos inibidores baseados nos imunorre-  
 ceptores de tirosina (ITIMs), 278  
 receptores de células NK, Fig. 2.48  
 receptores Fc, 278, Fig. 9.46
- mRNA processamento, alternativo, 110
- Mucinas, 54
- Muco, 6, 287–288
- Mucopolissacarídeo, Fig. 15.24
- Mudança antigênica, 329, Fig. 11.3
- Mulheres, predisposição a doenças autoimu-  
 nes, 413, Fig. 13.18
- Mutações, 486  
 causadoras de câncer, 486–489, Fig. 16.3  
 genes do vírus influenza, 328–329, Fig. 11.2  
 HIV, 355–356, Fig. 11.27  
 produzindo antígenos tumorais, 492–493,  
 Fig. 16.10
- Mutagênicos, 488
- Myc, proto-oncogene, 171, Fig. 6.14
- Mycobacterium avium*, 346, 358
- Mycobacterium bovis*, 347
- Mycobacterium leprae*, 225–226, 231–233,  
 Fig. 8.21
- Mycobacterium tuberculosis*, 241  
*veja também* Tuberculose  
 microscopia eletrônica, Fig. 1.3  
 resposta de células T $\gamma\delta$ , 313  
 subversão da resposta imune, 332  
 teste da tuberculina, 389–391
- MyD88  
 sinalização do TLR4, 47–48, Fig. 2.24,  
 Fig. 2.26  
 sinalização que não envolve o TLR, 49,  
 Fig. 2.26
- N**
- N, nucleopeptídeo, 109, 128, Fig. 4.21
- NADPH, oxidase, 56, Fig. 2.34  
 Defeitos hereditários, 57–58, 344, Fig. 11.9,  
 Fig. 11.14
- Não próprio, discriminação do próprio, 37
- Narcolepsia, Fig. 13.24
- Necrólise epidérmica tóxica (TEN), 394–396,  
 Fig. 12.41
- Necrose caseosa, 238
- Neisseria*, infecções, 279  
 ativação do complemento, 271  
 deficiências do complemento, 40, 342
- Neisseria gonorrhoeae*, variação antigênica,  
 331
- Neisseria meningitidis* (*meningococos*), 61–62  
 papel protetor da IgG2, 279  
 vacina, Fig. 14.3, Fig. 14.7
- NEMO, deficiência, 49, Fig. 2.25, Fig. 11.9
- Neogênese linfóide, 405
- Neoplasmas, 486
- Neuraminidase, influenza, 328–329
- Neurotoxina, derivada de eosinófilos, Fig. 12.9
- Neutralização, mediada por anticorpo, 84,  
 Fig. 3.14
- Neutrófilos, 14, 53–58  
 alojamento nos tecidos inflamados, 53–56  
 aparência, 15, Fig. 1.12  
 apoptose, 57, Fig. 2.33  
 armazenamento emobilização, 53, Fig. 1.16  
 defeitos hereditários, 343–344, Fig. 11.14  
 defensas, 43, Fig. 2.18  
 diapedese, 55–56, Fig. 2.31  
 eliminação mediada por anticorpos, 401  
 extravasamento, 54–56, Fig. 2.31  
 fagocitose, 56, Fig. 2.32  
 grânulos azurofílicos (primários), 56,  
 Fig. 2.33  
 grânulos específicos (secundários), 56,  
 Fig. 2.33  
 morte dos micróbios, 56–57, Fig. 2.33,  
 Fig. 2.34  
 números circulantes, Fig. 1.15  
 quimioatraentes, 51, 54  
 receptores de anticorpos, 84–85  
 receptores de superfície, 56, Fig. 2.32  
 rolamento, 55, Fig. 2.31
- Neutropenia, 341, 401
- NFAT, 221  
 ativação nas células T, 222, Fig. 8.16  
 indução, 223  
 inibição pela ciclosporina/tacrolimus, 467,  
 Fig. 15.18
- NF $\kappa$ B, 47  
 ação de corticosteróides, 464  
 defeitos, na deficiência de IKK $\gamma$ , 49, Fig. 2.25  
 resposta ao interferon, 63, Fig. 2.44  
 sinalização das células B, 253  
 sinalização de células T, 222, Fig. 8.16  
 via de ativação, 47–49, Fig. 2.24
- Níquel, sensibilidade de contato, 392–393
- NKG2A *veja* CD94:NKG2A, 318
- NKG2D  
 células NK, 66, 315, Fig. 2.49, Fig. 10.32  
 células T $\gamma\delta$ , 314, Fig. 10.31  
 evasão pelas células tumorais, 494–495,  
 Fig. 16.13  
 interações inibitórias com o receptor de  
 células NK, 317, Fig. 10.34
- NOD, proteínas, 299, Fig. 10.15
- Notch, 1, 190–191, Fig. 7.6, Fig. 7.14

## O

Oftalmia simpática, 421–423, Fig. 13.28  
 Olho, 470, Fig. 15.23  
 ambiente imunossupressor, 470–471, Fig. 15.23  
 autoimunidade induzida por trauma, 421–422, Fig. 13.28  
 barreiras físicas contra infecções, Fig. 1.6  
 Oligoadenilato sintase, 63  
 Oligomérico, definição, 146  
 Omalizumab, 104–105  
 Oncogenes, 171, 487  
 Oncologia, 486  
 Opsoninas, 59, 117  
 Opsonização, 85, Fig. 3.14  
 mediada pelo complemento, 38  
 mediada por anticorpo, 117, 247, 277–278, Fig. 4.32  
 Órgãos linfoides, 17  
 Osteopetrose, Fig. 15.24  
 Ozogamicina, anticorpo conjugado, 499, Fig. 16.20, Fig. 16.21

## P

P, nucleotídeos, 109, 128, Fig. 4.21  
 p53, mutações gênicas, 488, Fig. 16.3  
 p53, proteína, 487–489, 496, Fig. 16.10  
 Painel de anticorpos reativos (PRA), 455  
 Pâncreas  
 células endócrinas, 407  
 destruição das células B, 88, 407, Fig. 3.17, Fig. 13.9  
 transplante, Fig. 15.21  
 Pandemias, influenza, 329  
 Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE), 24, Fig. 1.27  
 Panitumumab, Fig. 16.19  
 Papaína, 372–374  
 Papilomavírus humano (HPV)  
 oncogenicidade, 489, Fig. 16.4  
 vacina, 496, Fig. 14.3, Fig. 14.7  
 Pápula e eritema, 374–375, Fig. 12.12, Fig. 12.16  
 Par conjugado, 236  
 Parasitos, 3, Fig. 1.4  
 veja também Helmintos; Parasitos; Protozoários  
 conferindo resistência às alergias, 380–382  
 dano aos tecidos, 335  
 resposta mediada por mastócitos, 368–369  
 respostas mediadas por IgE, 85, 280–282, 366, Fig. 9.45  
 Parasitos helmintos (vermes), 3, Fig. 1.4, Fig. 14.8  
 conferindo resistência a alergias, 380–382  
 Intestinais, 299–300, Fig. 10.16  
 Patógenos, 3–5  
 aprisionamento nos tecidos linfoides, 19–21, 23, Fig. 1.20  
 ativação dos linfócitos, Fig. 1.20  
 diversidade, 3, Fig. 1.3, Fig. 1.4  
 especificidade de hospedeiro, 32  
 evasão da resposta imune, 327–336  
 imunossupressão, 334  
 infecção latente, 331–332, Fig. 11.15  
 subversão, 332–334, Fig. 11.6  
 variação antigênica, 330–331  
 variação genética, 328–329  
 extracelular veja Patógenos extracelulares, 31, Fig. 2.2

intracelular veja Patógenos intracelulares, 31–32, Fig. 2.2  
 lise mediada pelo complemento, 39–40  
 mecanismo de defesa da imunidade inata, 31–32, Fig. 2.2  
 mecanismos de danos aos tecidos, 335, Fig. 2.1  
 mecanismos de destruição, 9, Fig. 1.7  
 mecanismos de reconhecimento, 9, 10, 71–72, Fig. 1.7, Fig. 1.9  
 oportunistas, 3  
 persistência fora do organismo, 32  
 relacionamento evolutivo com o hospedeiro, 3–5  
 seleção de linfócitos, 11, Fig. 1.10  
 sequências genômicas, 443–444  
 transmissão, 32  
 vias de entrada no hospedeiro, 8  
 Patógenos extracelulares, 31, Fig. 2.2  
 apresentação de antígenos, 77–79, 81, 132–133, Fig. 3.11  
 apresentação cruzada, 144–145  
 eliminação por anticorpos, 83–85, Fig. 3.14  
 processamento de antígenos, 137, 140, Fig. 5.20  
 resposta imune inata, 33–62  
 suscetibilidade hereditária, 339–341  
 Patógenos intracelulares, 31–32, Fig. 2.2  
 apresentação de antígenos, 77–81, 132–133, Fig. 3.10  
 formação de granulomas, 238, Fig. 8.36  
 processamento de antígenos, 137–138, Fig. 5.20  
 resposta ao interferon, 62–65  
 resposta das células NK, 65–66  
 resposta imune inata e adaptativa, 346, Fig. 11.16  
 respostas mediadas por células TH1, 237–238, Fig. 8.35  
 suscetibilidade à infecção, 346–347  
 Patógenos oportunistas, 3  
 Patologia, 335  
 Pax-5, 163  
 função, 169–170, Fig. 6.13  
 padrão de expressão, Fig. 6.12  
 PCR veja Proteína C reativa  
 Pecado antigênico original, 309, 329  
 Pele  
 barreiras físicas contra infecções, 5–8, Fig. 1.5, Fig. 1.6  
 câncer, 489  
 enxertos, 452  
 fermento, início da imunidade adaptativa, 75–76, Fig. 3.6  
 hemorragias, 386–387, Fig. 12.33  
 infecções, 210, Fig. 8.1  
 reações alérgicas, 378–380, Fig. 12.24  
 Pele de animais, 372–373  
 Pêndulo foliáceo, 426, Fig. 13.35  
 Pêndulo vulgar, 417, 426, Fig. 13.2  
 Penicilina  
 criação de novos epítomos, 383–384, Fig. 12.26  
 reações anafiláticas, 377–378  
 reações de hipersensibilidade do tipo II, 383–385, Fig. 12.27  
 reações de hipersensibilidade do tipo III, 388–389  
 Pentadecacatecol, 391–392, Fig. 12.38  
 Pentaxinas, 59, Fig. 2.39  
 Peptídeo-líder (L), genes, 106, Fig. 4.16

Peptídeos (antigênicos)  
 apresentação veja Apresentação do antígeno, 132–145, Fig. 5.10  
 específico de tumores, 493, Fig. 16.10, Fig. 16.11  
 ligação pelas moléculas do MHC, 135–136, Fig. 5.15  
 produção veja Processamento do antígeno, 76–77, 132–145, Fig. 3.7, Fig. 5.10  
 reconhecimento pelas células T, 75–77  
 transporte para o retículo endoplasmático, 137–138, Fig. 5.17  
 Peptídeos antimicrobianos, 6, Fig. 1.6  
 veja também Defensinas  
 Peptidil arginina desaminase (PADs), 422–423, Fig. 13.29  
 Perforina, 235–236  
 Permeabilidade vascular, aumento na inflamação, 50  
 Peroxidase, eosinofílica, Fig. 12.9  
 Peroxidase da tireoide, 404  
 Peróxido de hidrogênio, 56, 57, Fig. 2.34  
 Pertussis, toxina, Fig. 9.27  
 Pertussis, vacina, 436, 440, Fig. 14.8  
 veja também DPT, vacina  
 acelular, 440  
 Picada/ferroada de insetos, 377–379  
 Pilina, 331  
 Piridostigmina, 411–412  
 Pirógenos, 58  
 Placas de Peyer, 23, 289–291, Fig. 1.25, Fig. 10.4  
 ativação de células B e T, 293–294, Fig. 10.10  
 Placenta, transferência de IgG, 266  
 Plaquetas, 14  
 funções, 42  
 origem, 12, 14  
 Plasmodium falciparum, resposta de célula T:δ, 315  
 Pneumococos veja Streptococcus pneumoniae, 21, 339  
 Pneumocystis carinii, microscopia eletrônica, Fig. 1.3  
 Pneumonia, vacina, Fig. 14.7  
 Pólen, 372–373, Fig. 3.18  
 Poli Ig, receptor, 264, 294, 296, Fig. 9.22  
 Poliadenilação, cadeia pesada, Fig. 4.23, 4.26  
 Poliomielite, associado à vacinação, 439–440  
 Poliomielite, vacina, Fig. 14.7  
 calendário na infância, Fig. 14.3  
 eficácia, 24, Fig. 1.27  
 inativada (IPV), 440  
 viva atenuada (Sabin), 435, 439–440  
 Poliovírus, epítomos, Fig. 4.9  
 Polissacarídeos, capsulares, como vacinas, 436  
 Portadores, doenças de imunodeficiências hereditárias, 337  
 Praga, vacina, Fig. 14.7  
 Pré-B, células, 161, Fig. 6.16  
 grandes, 161, 164, Fig. 6.4  
 expansão clonal, 165, 166  
 interações com as células do estroma da medula óssea, Fig. 6.5  
 pequenas, 161, Fig. 6.4  
 expressão da IgM, 166, Fig. 6.10  
 rearranjos nos genes de cadeia leve, 165–166, Fig. 6.9  
 Prednisolona, 463, Fig. 15.14  
 Prednisona, 463, Fig. 15.14  
 Pré-T, células, 194  
 proliferação, 195  
 rearranjo dos genes de cadeia α do TCR, 195–196, Fig. 7.12

Pré-T, células, receptores  
 estrutura, 194, **Fig. 7.10**  
 expressão nos tímócitos, 193–194, **Fig. 7.9**

Prévio, anticorpos anti-HLA, 455  
 efeito da transfusão, 462, 479

Privilégios imunológicos  
 locais, 400  
 rompimento por trauma físico, 421,  
**Fig. 13.28**

Pró395–396vírus, 350

Pró-B, células, 160–161, **Fig. 6.16**  
 apoptose, 163, 164  
 interações com as células do estroma da  
 medula óssea, **Fig. 6.5**  
 precoces, 160, **Fig. 6.4**  
 rearranjo dos genes de cadeia pesada,  
 162–163, **Fig. 6.6**  
 receptor de células pré-B, 163–164, **Fig. 6.7**  
 tardias, 160, **Fig. 6.4**

Processamento do antígeno, 76–77, 132–145,  
**Fig. 3.7, Fig. 5.10**  
 células dendríticas, 211–213, **Fig. 8.3**  
 específica do MHC de classe I, 137–139,  
**Fig. 5.17, Fig. 5.20**  
 específica do MHC de classe II, 137, 140,  
**Fig. 5.20**  
 genes, 148–149, **Fig. 5.28**  
 vias intracelulares, 137, **Fig. 5.16, Fig. 5.20**

Pró-fármacos, 463

Properdina (fator P), 36, **Fig. 2.9**  
 deficiência hereditária, 342, **Fig. 11.12**

Próprio, 87  
 discriminação do não próprio, 37  
 respostas autoimunes, 88

Prostaglandinas  
 derivada de mastócitos, 367–368, **Fig. 12.7**  
 inibição por aspirina, 367–368, **Fig. 12.7**

Proteases  
 mastócitos, 367–368  
 microbianas, 42  
 reações alérgicas, 372–374

Protectina *veja* CD59, 40

Proteína associada a cadeia  $\zeta$  de 70 kDa *veja*  
 ZAP70, 196, **Fig. 7.14**

Proteína básica principal, 371–372, **Fig. 12.9**

Proteína C reativa (PCR), 59–60, **Fig. 2.38**  
 artrite reumatoide, 410, **Fig. 13.14**  
 ativação do complemento, 33, 62, **Fig. 2.5,**  
**Fig. 2.43**  
 estrutura, **Fig. 2.39**  
 ligação ao Ci, 271, **Fig. 9.30**  
 ligação aos receptores Fc, 282

Proteína catiônica eosinofílica, **Fig. 12.9**

Proteína cofator de membrana (MCP), 36, 37,  
**Fig. 2.9**

Proteína de maturação induzida por linfócito  
 B-1 (BLIMP-1), 254

Proteína F, 268, **Fig. 9.26**

Proteína isomerase dissulfídica (PDI), 139,  
**Fig. 5.18**

Proteína ligadora de FK (FKBP), 468,  
**Fig. 15.18**

Proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP),  
**Fig. 2.23, Fig. 2.24, Fig. 9.6**

Proteína quinase, 48

Proteína quinase C- $\theta$ , 222, **Fig. 8.16**

Proteína quinase dependente de DNA  
 (DNA-PK), 109

Proteína quinase R (PKR), 63

Proteína tirosina quinase, sinalização de celu-  
 las T, 220–221, **Fig. 8.14**

Proteínas adaptadoras, 48, 49

Proteínas citrulinadas  
 anticorpos causadores de artrite reumatoi-  
 de, 422–423, **Fig. 13.30**  
 produção, 422, **Fig. 13.29**

Proteínas de choque térmico na imunoterapia  
 do câncer, 497–498, **Fig. 16.17**  
 ação dos corticosteroides, 464, **Fig. 15.15**

Proteínas de controle do complemento, 36–37,  
**Fig. 2.9**

Proteínas de fase aguda, 58–60

Proteínas do grupo de alta mobilidade, 109

Proteínas envelopadas, HIV, 349, **Fig. 11.20,**  
**Fig. 11.21**  
*veja também* gp41:gp120

Proteínas plasmáticas  
 resposta de fase aguda, 58–60  
 resposta imune inata, 42

Proteínas surfactantes A e D (SP-A e SP-D), 59

Proteossoma, 137, **Fig. 5.17**

Proto-oncogenes, 171, 487  
 translocações envolvendo, 171, **Fig. 6.14**

Protozoários, parasitos, 3, **Fig. 1.4**  
 evasão/subversão da resposta imune,  
 330–331, 332

Psoríase  
 associação com o HLA, **Fig. 13.24**  
 células TH17, 416

pT $\alpha$ , 194, **Fig. 7.10**  
 padrão de expressão, 196, **Fig. 7.14**

Pulmão de fazendeiro, 389–390, **Fig. 12.33**

Pus, 14, 54, **Fig. 1.16**

## Q

Queimaduras, 6

Quimerismo, células sanguíneas, 479

Quimiocinas, 50–51, **Fig. 2.28**  
 orientação das células B, 177–178, **Fig. 6.21**  
 orientação das células T virgens, 215, **Fig. 8.7**  
 orientação das células T  $\gamma\delta$ , 313–314  
 orientação dos eosinófilos, 369–370  
 orientação dos neutrófilos, 51, 54  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV,  
**Fig. 12.37**

Quimiocinas CC, 51

Quimiocinas CXC, 51

Quimopapaína, 372–374

Quimotriptase, mastócitos, 366–368

Quinidina, 383–384

## R

Radiação, efeitos carcinogênicos, 489

Radicais superóxido, 56

RAG-1/RAG-2 *veja* Genes ativadores de re-  
 combinação, 108–109, 128

Rapamicina, 223, 468

Ras, sinalização de células T, 222, **Fig. 8.16**

Rb, proteína, 489, 496

Reação de Arthus, 387–388, **Fig. 12.32,**  
**Fig. 12.33**

Reação de linfócitos mistos (MLR), 458,  
**Fig. 15.8, Fig. 15.34**

Reação do enxerto *vs.* hospedeiro (GVHR),  
 452, 474, **Fig. 15.1**

Reações alérgicas *veja* Reações de hipersensi-  
 bilidade, 363–396

Reações anafilatóides, 377–378

Reações anafiláticas, 378, 382

Reações de hipersensibilidade, 363–396  
 antígenos causadores, 363, **Fig. 12.1**  
 classificação, 363–365, **Fig. 12.2**  
 severa induzida por fármacos, 394–396,  
**Fig. 12.41**  
 tipo I, 363–383, **Fig. 12.2, Fig. 12.7**  
*veja também* Alergia  
 alérgenos causadores, 371–374,  
**Fig. 12.12**  
 doenças causadas, 376–381  
 efeitos clínicos restrito aos tecidos, 375–  
 377, **Fig. 12.18**  
 infecções parasitárias, 380–382  
 início pela IgE, 365–366, **Fig. 12.3**  
 mediadores derivados de eosinófilos,  
 368–371, **Fig. 12.9**  
 mediadores derivados dos mastócitos,  
 367–369, **Fig. 12.5, Fig. 12.7**  
 prevenção e tratamento, 381–383  
 resposta de fase tardia, 374–375,  
**Fig. 12.16, Fig. 12.17**  
 resposta imediata, 374–375, **Fig. 12.16,**  
**Fig. 12.17**  
 tipo II, 364, 383–387, **Fig. 12.2**  
 doenças autoimunes, 401–402, **Fig. 13.2**  
 mecanismos, 383–385, **Fig. 12.27**  
 reações de transfusão e prevenção, 384–  
 387, **Fig. 12.30**  
 tipo III, 364, 386–390, **Fig. 12.2**  
 antígenos inalados, 389–390  
 doenças autoimunes, 401–403, **Fig. 13.2**  
 localizada, 387–388, **Fig. 12.32**  
 mecanismos, 386–388  
 sistêmica, 387–390, **Fig. 12.33**  
 tipo IV, 365, 389–396, **Fig. 12.2**  
 antígenos causadores, 390–393, **Fig. 12.35**  
 citocinas mediadoras, 390–391, **Fig. 12.37**  
 doenças autoimunes, 401, 403, **Fig. 13.2**  
 estágios e desenvolvimento, 389–391,  
**Fig. 12.36**

Reações nos centros germinativos, 180, 257

Rearranjos gênicos, 73–74, **Fig. 3.3**  
*veja também* Genes de imunoglobulinas;  
 Receptores de células T  
 geração da diversidade, 73–74, **Fig. 3.4**  
 glicoproteínas de superfície variáveis de  
 tripanossoma, 330–331, **Fig. 11.4**

Receptor da interleucina-12, deficiência, a,  
 346–347

Receptor da interleucina-4, polimorfismo  
 gênico, **Fig. 12.15**

Receptor da interleucina-7  
 células B, **Fig. 6.5, Fig. 6.12**  
 tímócitos, 190, **Fig. 7.5**

Receptor de Brambell *veja* FcRn, 263, 266,  
**Fig. 9.21**

Receptor de células pré-B, 163–164, **Fig. 6.7**  
 deficiência hereditária, 164, **Fig. 11.9**  
 regulação da expressão, 169

Receptor de células T, cadeia  $\alpha$  (TCR $\alpha$ ), 72–73,  
 126, **Fig. 3.1, Fig. 5.1**  
 genes, 127–128, **Fig. 5.3, Fig. 5.8**  
 polimorfismo gênico, doenças alérgicas,  
 373–374, **Fig. 12.15**

rearranjos gênicos, 127–128, 195–196,  
**Fig. 5.3**  
 deleção do gene de cadeia  $\delta$ , 196,  
**Fig. 7.13**  
 durante a seleção positiva, 199–200  
 papel no comprometimento da linha-  
 gem. 193–194, **Fig. 7.9**  
 sucessivos, 195–196, **Fig. 7.12**

reunião do TCR, 128, 196

síntese, 128, 196

substituta, 194, **Fig. 7.10**

- Receptor de células T, cadeia  $\beta$  (TCR $\beta$ ), 72–73, 128, **Fig. 3.1**, **Fig. 5.1**  
 formação do receptor de células pré-T, 194, **Fig. 7.10**  
 genes, 127–128, **Fig. 5.3**  
 rearranjos gênicos, 127–128, **Fig. 5.3**  
 papel no comprometimento da linhagem, 193–194, **Fig. 7.9**  
 recuperação do não produtivo, 194, **Fig. 7.11**  
 reunião, 128, 196  
 síntese, 128
- Receptor de células T, cadeia  $\delta$  (TCR $\delta$ ), 130  
 deleção gênica, 196, **Fig. 7.13**  
 locus gênico, 130–131, **Fig. 5.8**  
 rearranjos gênicos, 130–131, 193–194, **Fig. 7.9**
- Receptor de células T, cadeia  $\gamma$  (TCR $\gamma$ ), 130  
 locus gênico, 130–131, **Fig. 5.8**  
 rearranjos gênicos, 130, 193–194, **Fig. 7.9**
- Receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), autoanticorpos, 404, 405, 407, **Fig. 13.6**
- Receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, 373–374, **Fig. 12.15**
- Receptores, anticorpos de superfície celular, 412, **Fig. 13.17**
- Receptores acoplados a proteína G, receptores de quimiocinas, 51, **Fig. 2.28**
- Receptores de antígenos, 71–72  
*veja também* Receptores de células B; Receptores de células T  
 geração da diversidade, 72–74, **Fig. 3.4**
- Receptores de células B, 71–72  
*veja também* imunoglobulinas  
 ativação das células B, 253, **Fig. 9.9**  
 editoramento, células B autorreativas, 175–176, **Fig. 6.18**  
 formação, 112, 161, 166, **Fig. 4.25**  
 ligação cruzada, ativação das células B, 247–248, **Fig. 9.1**  
 reconhecimento do antígeno, 82, **Fig. 3.12**  
 transdução de sinais, 247–248, **Fig. 9.2**, **Fig. 9.20**
- Receptores de células NK, 66, 315–320, **Fig. 2.48**, **Fig. 2.49**  
 genes codificadores, 315–316, **Fig. 10.33**  
 inibidores específicos do MHC de classe I, 316–320, **Fig. 10.34**  
 especificidades, 317–319, **Fig. 10.37**  
 interações de ligação, 318–319, **Fig. 10.35**  
 populações celulares distintas, 315, **Fig. 10.32**  
 receptores Fc, 279  
 semelhantes à lecitina, 66, 315, **Fig. 2.48**  
 semelhantes às imunoglobulinas, 66, 315, **Fig. 2.48**
- Receptores de células NK semelhante à lecitina, 66, 315, **Fig. 2.48**
- Receptores de células T (TCR), 16, 71–72, 128–132, **Fig. 3.6**  
 adesão de células apresentadoras de antígeno e, 216, **Fig. 8.9**  
 agregação durante a ativação das células T, 220–221, **Fig. 8.14**  
 complexo, 130, **Fig. 5.6**  
 diversidade, 126–132  
 mecanismo de geração, 72–74, 127–129, **Fig. 3.4**  
*vs.* imunoglobulinas, 132, **Fig. 5.9**  
 editoramento, 199–200  
 especificidade, 71–72  
 estrutura, 126–127, **Fig. 5.1**  
*vs.* imunoglobulinas, 71–73, **Fig. 3.1**  
 expressão na superfície celular, 129–130, **Fig. 5.6**  
 imunidade adaptativa, 71–73  
 organização gênica, 127–128, 130, **Fig. 5.3**, **Fig. 5.8**  
 reação cruzada induzindo autoimunidade, 425, **Fig. 13.33**  
 rearranjos gênicos, 73–74, 127–128, **Fig. 3.3**, **Fig. 5.3**  
 comprometimento com a linhagem e, 191–194, **Fig. 7.7**, **Fig. 7.9**  
 início 190–191, **Fig. 7.5**  
 produtivo e não produtivo, 193  
 regulação, 196, **Fig. 7.14**  
 tímocitos, 193–196  
 tumores de células T, 203–204, **Fig. 7.20**
- reconhecimento do antígeno, 75–78, **Fig. 3.7**  
 complexos peptídeo:MHC, 142–143, **Fig. 5.22**  
 efeitos do polimorfismo do MHC, 149–150, **Fig. 5.29**  
 lipídeos micobacterianos, 320–321, **Fig. 10.40**  
 sítio de ligação do antígeno, 126–127, **Fig. 5.2**  
 vias de sinalização, 220–222, **Fig. 8.16**
- $\alpha$ : $\beta$ , 130, **Fig. 5.7**  
 células NKT, 321  
 expressão na superfície celular, 129–130, **Fig. 5.6**  
 síntese, 128
- $\gamma$ : $\delta$ , 130–131, **Fig. 5.7**  
 expressão nos tímocitos, 193–194, **Fig. 7.9**  
*vs.* imunoglobulinas, 125
- Receptores de citocinas, 230  
 cadeia gama comum ( $\gamma_c$ ), 345  
 vias de sinalização, 231, **Fig. 8.26**
- Receptores de glicano, 44, **Fig. 2.19**
- Receptores de interleucina-2  
 cadeia  $\alpha$  *veja* CD25, 241  
 células T ativadas, 223, **Fig. 8.16**  
 células T CD8, 226–228, **Fig. 8.22**
- Receptores de leucócitos semelhantes às imunoglobulinas (LLLR), **Fig. 10.33**, **Fig. 10.37**
- Receptores de manose, 44, **Fig. 2.19**
- Receptores de quimiocinas, 51, **Fig. 2.28**  
 como receptores do HIV, 350–351
- Receptores de superfície celular, autoanticorpos, 412, **Fig. 13.17**
- Receptores de varredura, 44–45, **Fig. 2.19**
- Receptores do complemento  
*veja também* CR1; CR2; CR3; CR4  
 macrófagos, 38, 45, **Fig. 2.10**
- Receptores do interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 338, **Fig. 11.10**  
 deficiência, 338–339, 346–347  
 infecções com bactérias intracelulares, 346, **Fig. 11.16**  
 mutações dominantes e recessivas, 338–339, **Fig. 11.10**
- Receptores Fc, 263, 276–283  
 cadeia  $\gamma$ , 276, 282, **Fig. 9.40**, **Fig. 9.46**  
 comparação das características, **Fig. 9.46**  
 ligação à proteína C reativa, 282
- Receptores semelhantes ao Toll (TLRs), 45–49  
*veja também* receptores específicos  
 ativação de células B independente de células T, 250–251, **Fig. 9.6**  
 células dendríticas, 213  
 células produtoras de interferon, 64  
 estrutura, 45–46, **Fig. 2.20**  
 localizações celulares, 47, **Fig. 2.22**  
 macrófagos, 45, **Fig. 2.19**  
 reconhecimento de produtos microbianos, 46–47, **Fig. 2.21**  
 vias de sinalização, 47–49
- Receptores semelhantes às imunoglobulinas associados aos leucócitos (LAIR), **Fig. 10.33**
- Receptores semelhantes às imunoglobulinas de células matadoras (KIR), **Fig. 10.33**  
 especificidades do HLA de classe I, 319, **Fig. 10.37**  
 interação com as moléculas do MHC de classe I próprias, 319–320, **Fig. 10.38**  
 ligação ao MHC de classe I, 319, **Fig. 10.36**  
 período de expressão, 319–320, **Fig. 10.38**  
 polimorfismo e progressão do HIV, 354–355, **Fig. 11.25**
- Receptores/células autorreativas, 174
- Recombinação  
 enzimas, 108–111, 128  
 somática *veja* Recombinação V(D)J, 129  
 troca de isotipo, 115–116, **Fig. 4.30**  
 vírus influenza, 329, **Fig. 11.3**
- Recombinação somática, 73–74, **Fig. 3.3**  
 segmentos gênicos de imunoglobulinas, 106–111, **Fig. 4.17**  
 segmentos gênicos dos receptores de células T, 128
- Região Fc (porção Fc), 97
- Regiões constantes (regiões C), 71–73, **Fig. 3.1**  
 anticorpos, 96–97, **Fig. 4.2**  
 receptores de células T, 126, **Fig. 5.1**
- Regiões de leitura, anticorpos, 99, **Fig. 4.8**
- Regiões hipervariáveis (HVs) (regiões determinantes de complementaridade; CDRs), 99  
 anticorpos, 99–100, **Fig. 4.8**  
 genes codificadores, 106  
 hipermutação somática, 114–115, **Fig. 4.28**  
 receptores de células T, 126, **Fig. 5.2**  
 ligação dos complexos peptídeo:MHC, 143, **Fig. 5.22**  
 terceira (CDR3), geração da diversidade, 109–111, **Fig. 4.21**
- Regiões repetidas ricas em leucina (LRR), 46  
 Regra 12/23, **Fig. 4.20**
- Regulador autoimune (AIRE), 201–203  
 deficiência hereditária, 201–202, 414, **Fig. 11.9**, **Fig. 13.20**
- Reguladores da ativação do complemento (RCA), 37
- Rejeição de enxerto *veja* Rejeição de transplantados, 88–89, 451–452, **Fig. 15.1**
- Rejeição de transplantes, 88–89, 451–452, **Fig. 15.1**  
 aguda, 456–457, **Fig. 15.6**, **Fig. 15.7**  
 terapia com anticorpos anticélula T, 468–469, **Fig. 15.20**  
 anticorpos monoclonais para, 104  
 crônica, 458–462, **Fig. 15.10**  
 hiperaguda, 454–455, **Fig. 15.3**  
 polimorfismo do MHC e, 153–154
- Resíduos de ancoramento, 150, **Fig. 5.30**
- Respiração oxidativa, 57, **Fig. 2.34**
- Resposta de fase aguda, 58–60, **Fig. 2.38**
- Resposta de memória, 301
- Resposta imune, 287, 323–324, **Fig. 10.41**  
*veja também* Resposta imune adaptativa;  
 Resposta imune inata  
 efeitos patológicos, 335  
 evasão/manipulação pelos tumores, 494–495, **Fig. 16.13**, **Fig. 16.14**, **Fig. 16.15**  
 evasão/subversão pelos patógenos, 327–336

- primária *veja* Resposta imune primária, 11, 23, 74-75, **Fig. 1.26**  
 secundária *veja* Resposta imune secundária, 11, 12, 24, 301-313, **Fig. 1.26**
- Resposta imune adaptativa, 2, 10-12, 71-91  
 defesas contra infecções, 323-324, **Fig. 10.41**  
 efeitos de longo tempo, 23-24  
 efeitos indesejáveis, 88-90  
 evolução, 71-72  
 importância, 12, **Fig. 1.11**  
 infecções sanguíneas, 21-22  
 iniciação nos tecidos linfóides, 19-22, 74-76, **Fig. 1.22, Fig. 3.6**  
 interação com a imunidade inata, 313-322  
 mecanismos de reconhecimento de patógenos, 10-11, 71-72  
 moléculas de reconhecimento, 71-73  
 secundária, *veja* Resposta imune secundária  
 vs. imunidade inata, 10, 71-72, **Fig. 1.9**
- Resposta imune inata, 2, 8-10, 31-68  
 células epiteliais intestinais, 299, **Fig. 10.15**  
 células T  $\gamma\delta$ , 313-315, **Fig. 10.30**  
 defesas contra infecções, 323-324, **Fig. 10.41**  
 importância, 12, **Fig. 1.11**  
 inflamação, 9-10, **Fig. 1.8**  
 interação com a resposta imune adaptativa, 313-322  
 mecanismos de reconhecimento de patógenos, 9, 71  
 mecanismos efetores, 9, **Fig. 1.7**  
 receptores, 44-53  
 variedade de mecanismos, 31-32, **Fig. 2.2**  
 vs. imunidade adaptativa, 10, 71-72, **Fig. 1.9**
- Resposta imune primária, 11, 23, 74-75, **Fig. 1.26**  
 ativação de células B, 179-180, 247-248  
 ativação de células T, 210, 213-214  
 níveis de anticorpos após, 301-302-303, **Fig. 10.18**  
 produção de células T e B de memória, 303, **Fig. 10.19**
- Resposta imune secundária, 11-12, 24, 301-313, **Fig. 1.26**  
 anemia hemolítica do recém-nascido, 307, **Fig. 10.24**  
 anticorpos, 180, 301-303, **Fig. 10.18**  
 ativação das interações célula-célula, 305-306  
 células B e T de memória, 303-306  
 melhora da qualidade do anticorpo, 305, **Fig. 10.21**  
 papel da seleção clonal, 86-87  
 supressão das células B virgens, 305-307, **Fig. 10.23**
- Respostas autoimune, 88, 399
- Retículo endoplasmático, 137, **Fig. 5.16**  
 carregamento do peptídeo ao MHC de classe I, 138-139, **Fig. 5.18**  
 reunião do CD1, 321, **Fig. 10.40**  
 reunião do MHC de classe II, 140, **Fig. 5.21**  
 transporte de peptídeos, 137-138, **Fig. 5.17**
- Retinoblastoma (Rb), proteína, 489, 496
- Retrovírus, 349-350
- RICK, 299, **Fig. 10.15**
- Rim  
 deposição de complexos imunes, 273, **Fig. 13.10**  
 envolvendo doenças autoimunes, 401-403, **Fig. 13.4**
- Rinite, alérgica, 377-378  
 mecanismos, 89, **Fig. 3.18, Fig. 12.21**  
 sintomas, 377-378, **Fig. 12.12**
- Rituximab, 279  
 artrite reumatoide, 410, **Fig. 13.15**  
 linfoma de não Hodgkin, 104, **Fig. 16.19**
- RNA, processamento alternativo  
 produção de anticorpos secretados, 113-114, **Fig. 4.26**  
 produção de IgM e IgD, 110-111, **Fig. 4.23**
- RNA de fita dupla, 46, 63
- Rotavírus, vacina, 446, **Fig. 14.7**  
 calendário de imunização, **Fig. 14.3**  
 efeitos adversos, 447  
 planejamento, 446, **Fig. 14.12**
- Rubéola, vacina, **Fig. 14.7**
- S**
- S, proteína, 40
- Salmonella enteritidis*, microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**  
*Salmonella typhi*, vacina, 436, **Fig. 14.7**  
*Salmonella typhimurium*, variação antigênica, 331
- Sangue, efeito dos alérgenos, 376-378, **Fig. 12.19**
- Sangue de cordão umbilical, células-tronco hematopoiéticas, 476
- Sarampo  
 imunidade adquirida, 11  
 incidência, 442, **Fig. 14.6**  
 vacina, **Fig. 14.7, Fig. 14.8**  
 vacinação, 24, **Fig. 1.27**
- Sarcoma de Kaposi, 358, **Fig. 16.4**
- Sarcomas, 487
- Schistosoma mansoni*  
 aparência ao microscópio, **Fig. 1.3**  
 dano aos tecidos, 335  
 resposta imune, 281, **Fig. 9.45**
- Segmentos gênicos de diversidade (D), 73-74, 106, **Fig. 4.16**  
 receptores de células T, 128, **Fig. 5.3**  
 recombinação somática, 106-111, **Fig. 4.17**  
 sequências sinais de recombinação (RSSs), 107-108, **Fig. 4.19**
- Segmentos gênicos de união, 73-74, 106, **Fig. 4.16**  
 receptores de células T, 128, **Fig. 5.3**  
 recombinação somática, 106-110-111, **Fig. 4.17**  
 sequências sinais de recombinação (RSSs), 107-108, **Fig. 4.19**
- Seleção balanceada, haplótipos do MHC, 152, **Fig. 5.33**
- Seleção clonal, 11, 74-75, **Fig. 3.5**  
*veja também* Seleção negativa; Seleção positiva  
 células B, 74-75, 87-88, 174-175  
 memória imunológica, 86-87  
 tolerância ao próprio, 87-88
- Seleção direcional, haplótipos do MHC, 152, **Fig. 5.33**
- Seleção natural, haplótipos do MHC, 151-153, **Fig. 5.33**
- Seleção negativa  
 células B, 174-175  
 células T, 87, 201-203, **Fig. 3.16, Fig. 7.18**  
 incompleta, doença autoimune, 413-414  
 limites no número de isoformas do MHC, 458, **Fig. 15.9**
- Seleção positiva, células T, 87, 198-201, **Fig. 3.16, Fig. 7.16**  
 receptores de transplante de medula óssea, 347, 473
- Selectina-E, 54
- Selectina-L, 215-216  
 alojamento das células T virgens, 215, **Fig. 8.6, Fig. 8.7**  
 células T de memória, 310  
 células T efetoras, 230, **Fig. 8.24**
- Selectina-P, 54
- Selectinas, 54, **Fig. 2.30, Fig. 2.31**
- Sensibilidade de contato, 392-393
- Sensibilização, 365  
 alérgenos de contato, 391-393  
 alérgenos inalados, 372-373, **Fig. 12.14**
- Sépsse, 52-53, **Fig. 2.29**
- Septicemia, 52-53, 263
- Sequência sinal de recombinação (RSS), 107-108, **Fig. 4.19**  
 evolução, **Fig. 5.5**  
 genes receptores de células T, 128  
 início da recombinação, 109, **Fig. 4.20**
- Sequências de DNA palindrômicas, 109, **Fig. 4.21**
- Sequências de troca (regiões), 115, 259, **Fig. 4.30**
- Serglicina, 235-236
- Serina protease associada a lecitina ligadora de manose-1 (MASP-1), 60-61, **Fig. 2.37, Fig. 2.40**
- Serina protease associada a lecitina ligadora de manose-2 (MASP-2), 60-61, **Fig. 2.37, Fig. 2.40**
- Serina proteases, 33
- Serpinas, 343, **Fig. 11.13**
- SFRP1*, defeitos gênicos, 347
- Sialil-Lewis<sup>x</sup>, 54, **Fig. 2.31**
- Sífilis, 332
- Sinais coestimuladores, 217, 221, **Fig. 8.10, Fig. 8.11**  
*veja também* moléculas B7  
 alvo da imunoterapia do câncer, 497  
 ativação das células T efetoras, 228-229, **Fig. 8.23**  
 ativação de células T virgens, 217-218, **Fig. 8.10**  
 ausência, indução de tolerância de células T, 223-224, **Fig. 8.18**  
 controle insuficiente causando autoimunidade, 414-415  
 desenvolvimento das células T CD8, 226-227, **Fig. 8.22**  
 indução por adjuvantes, 223-224  
 produção da IL-2, 223, **Fig. 8.17**
- Sinais de sobrevivência, 163
- Sinal de junção, 109, **Fig. 4.20**
- Sinapse de célula T, 220, 221, **Fig. 8.15**
- Sinapse imunológica, 220  
 ativação de células B, 253  
 ativação de células T, 220, 221, **Fig. 8.15**
- Síndrome da hiper-IgM ligada ao X, 116, 259-260, 341, **Fig. 11.9**  
 ausência dos centros germinativos, 260, **Fig. 9.17**
- Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), i, 25-27, 349-359  
*veja também* vírus da imunodeficiência humana  
 ativação defeituosa de macrófagos, 236  
 células T CD4 *veja* células T CD4, infecção pelo HIV, 350-352

- disseminação mundial, **Fig. 1.25**  
 infecções oportunistas, 357–358, **Fig. 11.30**  
 progressão da infecção pelo HIV, 352–354, **Fig. 11.23, Fig. 11.24**
- Síndrome de Chédiak-Higashi, 344, **Fig. 11.14**  
 Síndrome de Diamond-Blackfan, **Fig. 15.24**  
 Síndrome de DiGeorge, 188–189, **Fig. 11.9**  
 Síndrome de Gaucher, **Fig. 15.24**  
 Síndrome de Goodpasture, 401–402, **Fig. 13.2**  
 autoanticorpos para o colágeno do tipo IV, 401, **Fig. 13.4**  
 efeito do tabagismo, 421
- Síndrome de imunodeficiência combinada severa (SCID), 128, **Fig. 5.4**  
 Síndrome de imunodeficiência combinada severa (SCID), 345–346, **Fig. 11.9**  
 defeitos na RAG, 128, **Fig. 5.4**  
 formas ligada ao X, 345  
 herança autossômica, 346
- Síndrome de Job, 416  
 Síndrome de Kostmann, **Fig. 15.24**  
 Síndrome de Li-Fraumeni, 488  
 Síndrome de Omenn, 128, 346, **Fig. 5.4, Fig. 11.9**  
 Síndrome de Reiter, 423, **Fig. 13.32**  
 Síndrome de Stevens-johnson (SJS), 394–396, **Fig. 12.41**  
 Síndrome de Wiscott-Aldrich, 345, **Fig. 15.24**  
 Síndrome do choque tóxico, **Fig. 9.27**  
 Síndrome do linfócito nu, 200–201, **Fig. 11.9**  
 MHC de classe I, 139, 345  
 MHC de classe II, 149, 345
- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), 235–236, **Fig. 8.33, Fig. 11.9**  
 ligada ao X, 347
- Síndrome linfoproliferativa ligada ao X, 347  
 Síndrome poliglandular autoimune (APD) *veja* Distrofia ectodérmica-candidíase poliendocrinopatia, 201–202, 414, **Fig. 11.9, Fig. 13.20, Fig. 13.21**
- Síntese, 161, **Fig. 6.4**  
 Sirolimus, 223, **Fig. 4.72**  
 Sistema da coagulação, 42  
 Sistema do complemento, 33  
 Sistema imune, 1  
 na sobrevivência humana, 1  
 reações excessivas, 363–396
- Sistema quinina, 42  
 Sistemas vesiculares, intracelulares, **Fig. 5.16**  
 exploração pelos patógenos, 140  
 processamento do antígeno, 140, **Fig. 5.20**  
 transporte do complexo peptídeo:MHC de classe I, 139
- Sítio de ligação do antígeno  
 anticorpos *veja* Anticorpos, sítio de ligação do antígeno, 97, 99–102, **Fig. 4.2**  
 receptores de células T, 126–127, **Fig. 5.2**
- Sorotipos, 328, **Fig. 11.1**
- Staphylococcus aureus*, 339  
 estratégia de evasão do complemento, 36–37  
 exotoxinas, **Fig. 9.27**  
 formação de pus, 54  
 microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**
- STAT3, deficiência hereditária, 416  
 STATs, 231, **Fig. 8.26**
- Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), 21, 339  
 ativação de células B, 251, **Fig. 9.7**  
 proteína C reativa, 59, 282  
 vacina, **Fig. 14.7**  
 vacina conjugada, **Fig. 14.3**  
 variação/sorotipo/genético, 328, **Fig. 11.1**
- Streptococcus pyogenes*, 21, 339  
 anticorpos neutralizantes, 268, **Fig. 9.26**  
 estratégia de evasão do complemento, 36–37  
 exotoxinas, **Fig. 9.27**  
 febre reumática, 423, **Fig. 13.31**  
 microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**  
 protease, 42  
 resistência a fagocitose, 278
- Substituta, 163–164, **Fig. 6.7**  
 Subtilisina, 372–373  
 Suínos, como doadores de órgãos, 470  
 Superantígenos bacterianos, 334, **Fig. 11.8**  
 superfamília de imunoglobinas, 98  
 moléculas de adesão, 54, **Fig. 2.30, Fig. 8.8**  
 receptores de células NK, 66, 315, **Fig. 2.48**
- Superfície das mucosas, 287–301  
*veja também* Epitélio; Trato gastrointestinal  
 anticorpos neutralizantes, 267–268, **Fig. 9.26**  
 barreiras físicas contra infecções, 6–8, **Fig. 1.5**  
 características da imunidade adaptativa, 301, **Fig. 10.17**  
 distribuição, 287–288, **Fig. 10.1**  
 IgAdimérica (secretora), 118, 264–265, 288–289  
 funções efetoras, 294, 296–299, **Fig. 10.14**  
 transporte através do epitélio, 264–265, **Fig. 9.22**
- linfócitos efetores, 291–293, **Fig. 10.8**  
 linfócitos efetores recirculantes, 294, 296  
 ruptura, 8  
 tecidos linfoides, 22–23  
 vulnerabilidade à infecções, 287–289
- Superóxido dismutase, 56, **Fig. 2.34**
- Syk, sinalização de receptor de células B, 247–248, **Fig. 9.2**
- T**
- T, células, 16–17  
 alérgeno-específicas, dessensibilização 382–383  
 alojamento específico no intestino, 293–294, **Fig. 10.11**  
 alorreativas, 153–154  
 ativação por diferenças no HLA, 458, **Fig. 15.8**  
 doença enxerto *vs.* hospedeiro, 474, **Fig. 15.26**  
 rejeição de enxerto aguda, 456–457, **Fig. 15.7**  
 rejeição de enxerto crônica, 460–462, **Fig. 15.12**
- anergia, 202–203, 223–224, **Fig. 8.18**  
 anticorpos imunossupressores específicos para, 468–469  
 ativação *veja* Ativação de células T, 75–78, 209–228  
 autorreativas, 202–203, 400, **Fig. 7.19**  
 alótipos do HLA apresentando antígenos, 420–421, **Fig. 13.27**  
 ativação por infecção, 424–426, **Fig. 13.33, Fig. 13.34**  
 deleção incompleta no timo, 413–414  
 diabetes dependente de insulina, 88, **Fig. 3.17**  
 indução de anergia, 223–224, **Fig. 8.18**
- classes, 130, **Fig. 5.7**  
 correceptores, 79, **Fig. 3.9**  
*veja também* CD4; CD8  
 agregação, ativação de células T, 220–221, **Fig. 8.14**
- defeitos hereditários, 188–189, 344–346  
 desenvolvimento *veja* Desenvolvimento de células T, 187–206  
 diferenciação e proliferação induzida por IL-12, 222–223, **Fig. 8.16**  
 doenças autoimunes mediadas por, 403, **Fig. 13.2**  
 efetoras, 75–76, 209, 228–241  
*veja também* Células T citotóxicas; Células T auxiliares  
 alojamento no intestino, 293–294, **Fig. 10.11**  
 ativação, 228–230, **Fig. 8.23**  
 indução da diferenciação, 202–204, 222–223, **Fig. 8.16**  
 memória, 310–311, **Fig. 10.29**  
 moléculas de superfície celular, 228–230, **Fig. 8.24**  
 moléculas efetoras, 230–233, **Fig. 8.27**  
 produção nos linfonodos, 20, **Fig. 1.22**  
 reações de hipersensibilidade do tipo IV, 389–393  
 saída dos tecidos linfoides secundários, 216–217
- induzida por vacina, 444, 445  
 instrução, 209  
 linhagens, 130, 187–188  
 memória *veja* Células T de memória, 303–304, 309–311, **Fig. 10.19**  
 polpa branca esplênica, **Fig. 1.23**  
 precursoras, 188, **Fig. 7.1**  
 receptores de antígenos *veja* Receptores de células T, 16, 71–72, 126–132, **Fig. 3.6**  
 reconhecimento de antígenos, 75–78, 125–155, **Fig. 3.7**  
 lipídeos micobacterianos, 320–321, **Fig. 10.40**
- reguladoras *veja* Células T reguladoras, 202–203  
 restrição ao MHC, 150, **Fig. 5.31**  
 seleção e expansão clonal, 74–75, 86–87, **Fig. 3.5**  
 seleção negativa *veja* Seleção negativa, células T, 87, 201–203, **Fig. 3.16, Fig. 7.18**  
 seleção positiva *veja* Seleção positiva, células T, 87, 198–201, **Fig. 3.16, Fig. 7.16**  
 senescência, autoimunidade e, 428, **Fig. 13.37**
- $\gamma\delta$  *veja* células T  $\gamma\delta$ , 130–131, **Fig. 5.7**  
 tecidos linfoides de mucosa, 293–294, **Fig. 10.10**
- tolerância, 87–88, 202–203, 223–224, **Fig. 8.18**  
 falha, doença autoimune, 413–416  
 transplante na medula óssea, 347–348, **Fig. 11.18**
- virgens, 75–76, 213–218  
 adesão às células dendríticas, 216, **Fig. 8.8**  
 alojamento nos tecidos linfoides secundário, 214–215, **Fig. 8.7**  
 ativação *veja* Ativação de células T, 75–78, 209–228  
 ativadas no intestino, 293–294, **Fig. 10.10**  
 encontro com o antígeno, 213–214, **Fig. 8.4**  
 indução de anergia, 223–224, **Fig. 8.18**  
 recirculação nos linfonodos, 213–214, 216, **Fig. 8.5**  
*vs.* células T de memória, 309–310, **Fig. 10.27**  
 $\alpha\beta$ , *veja* Células T  $\alpha\beta$ , 130, **Fig. 5.7**

- T, linfócitos *veja* Células T
- Tabagismo, **Fig. 13.30**  
 como causa de artrite reumatoide, 422–423, **Fig. 13.30**  
 na síndrome de Goodpasture, 421
- Tacrolimus, 223, 468  
 efeitos imunológicos, 468, **Fig. 15.19**  
 mecanismos de ação, **Fig. 15.18**
- Talassemia, 472, **Fig. 15.24**
- Talina, 221, **Fig. 8.15**, **Fig. 9.10**
- Tapasina, 139, **Fig. 5.18**  
 gene, 148, **Fig. 5.28**
- Tat, proteína, 351, **Fig. 11.21**, **Fig. 11.2**
- T-bet, desenvolvimento  $T_H1$ , 224–225, **Fig. 8.20**
- Tecido, tipo, 77–78
- Tecido linfóide associado aos brônquios (BALT), 23
- Tecido linfóide associado às mucosas (MALT), 23  
*veja também* Tecido linfóide associados aos intestinos (GALT)  
 comprometimento das células B e T, 293–294, **Fig. 10.10**  
 síntese de IgA dimérica, 264
- Tecidos linfóides, 17–19  
 ectópicos (terciários), 405–406, **Fig. 13.7**  
 primários (centrais), 17, 188, **Fig. 1.18**  
 secundários (periféricos) *veja* Tecidos linfóides secundários, 17, 19–23, **Fig. 1.18**
- Tecidos linfóides associados ao intestino (GALT), 23, 288–291, **Fig. 1.25**, **Fig. 10.4**  
 características, 290–291  
 comprometimento das células B e T, 293–294, **Fig. 10.10**  
 transporte dos micróbios para, 290–292, **Fig. 10.6**, **Fig. 10.7**
- Tecidos linfóides secundário, 17, 19–23, **Fig. 1.18**  
*veja também* Linfonodos  
 alojamento das células T virgens, 214–215, **Fig. 8.7**  
 alojamento de células B, 177–179, 252, **Fig. 6.21**  
 ativação de células B, 252–254, **Fig. 9.8**  
 ativação de células T, 210–211, **Fig. 8.1**  
 células apresentadoras de antígenos profissionais, 218–220, **Fig. 8.11**  
 desenvolvimento de células B, 160, 174, 179–180, **Fig. 6.2**, **Fig. 6.22**  
 diferenciação de células T, 202–204  
 encontro do antígeno pelas células T virgens, 213–214, **Fig. 8.4**  
 infecção pelo HIV, 357  
 início da imunidade adaptativa, 19–21, 74–76, **Fig. 3.6**  
 intestinais, 22–23, 288–291, **Fig. 10.4**  
 saída das células T, 216–217  
 superfície das mucosas, 22–23
- Técnicas de DNA recombinantes, planejamento de vacinas, 444, **Fig. 14.10**
- Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), 356, **Fig. 11.28**
- Terapia gênica somática, 348
- Terapia mieloablativa, 473
- Testes cutâneos, 374–375, **Fig. 12.16**, **Fig. 12.24**
- Testes de compatibilidade  
 Transfusão sanguínea, 386–387, 453  
 Transplante de órgãos sólidos, 454–455
- Tétano, 436  
 toxina, 268, 436, **Fig. 9.27**  
 vacina, 269, 436, **Fig. 14.8**
- Th-POK, 196, 200–201, **Fig. 7.14**
- Timectomia, 189–190
- Timo, 17, 188–190, **Fig. 1.18**  
 ausência, 188–189  
 desenvolvimento de células T precoce, 187–198, **Fig. 7.1**, **Fig. 7.15**  
 expressão de genes tecido-específicos, 201–203  
 involução, 189, **Fig. 7.4**  
 doença autoimune e, 428, **Fig. 13.37**  
 organização celular, 188, **Fig. 7.3**  
 seleção do repertório de células T, 197–203  
 incompleto, doença autoimune, 413–414  
 limites no número de isoformas do MHC, 458, **Fig. 15.9**
- Timócitos, 188, **Fig. 7.2**  
 apoptose, 192, 198–199, 201–202, **Fig. 7.8**  
 comprometimento com a linhagem de células T, 190–191, **Fig. 7.3**  
 de positividade única, 199–201  
 duplo-positivos *veja* Timócitos duplo-positivos  
 localização, 188, **Fig. 7.3**  
 marcadores de superfície celular, 190, **Fig. 7.3**  
 padrões de expressão gênica, 196, **Fig. 7.14**  
 seleção negativa, 87, 201–203, **Fig. 3.16**, **Fig. 7.18**  
 seleção positiva, 87, 198–201, **Fig. 3.16**, **Fig. 7.16**
- Timócitos duplo-negativos (DN), 190, **Fig. 7.5**  
 comprometimento da linhagem, 191–192, **Fig. 7.7**  
 expressão de receptores de células pré-T ou  $\gamma\delta$ , 193–194, **Fig. 7.9**  
 expressão gênica, **Fig. 7.14**
- Timócitos duplo-positivos (DP), 192, **Fig. 7.15**  
 moléculas de superfície celular, **Fig. 7.14**  
 rearranjos nos genes do TCR, 195–196  
 seleção positiva, 197–201
- Tipagem dos portadores, 340
- TIR, domínio, 46–48, **Fig. 2.20**
- Tireoide  
 crônica (Hashimoto), 405, **Fig. 13.7**  
 subaguda, **Fig. 13.24**
- Tiroglobulina, 404, **Fig. 13.6**
- Tirosina quinase de Bruton *veja* Btk, **Fig. 6.12**
- Tiroxina (T<sub>4</sub>), 404, **Fig. 13.6**
- TLR1:TLR2, heterodímero, 46, **Fig. 2.21**  
 localização celular, 47, **Fig. 2.22**
- TLR10, **Fig. 2.21**
- TLR2:TLR6, heterodímero, 46, 47, **Fig. 2.21**
- TLR3, 46, **Fig. 2.21**  
 localização celular, 47, **Fig. 2.22**  
 vias de sinalização, 49, **Fig. 2.26**
- TLR4, 45, 46, **Fig. 2.21**  
 ativação de células B independente de células T, 250, **Fig. 9.6**  
 localização celular, 47, **Fig. 2.22**  
 reconhecimento de lipopolissacarídeos, 47, **Fig. 2.23**  
 variante, risco de choque séptico, 53  
 vias de sinalização, 47–49, **Fig. 2.24**, **Fig. 2.26**
- TLR5, 47, **Fig. 2.21**
- TLR7, 47, **Fig. 2.21**
- TLR8, 47, **Fig. 2.21**
- TLR9, 46, **Fig. 2.21**  
 Ativação de células B independente de células T, 250–251, **Fig. 9.6**  
 localização celular, 47
- Tolerância, imunológica, 399  
*veja também* Tolerância central; Tolerância periférica  
 célula B, 87–88, 174, 177  
 célula T, 87–88, 202–203, 223–224, **Fig. 8.18**  
 falha, doença autoimune, 413–416  
 células NK, 319–320, **Fig. 10.38**  
 em transplante de órgãos, indução, 479–480  
 mecanismos, 400, **Fig. 13.1**
- Tolerância central, 88, 400  
 repertório de células B, 177  
 repertório de células T, 202–203
- Tolerância periférica, 88, 400  
 repertório de células B, 177  
 repertório de células T, 202–203
- Tonsilas, 23, 288–290  
 linguais, 288–289, **Fig. 10.3**  
 palatinas, 288–289, **Fig. 10.3**
- Tonsilite, 257
- Tositumomab, 500, **Fig. 16.20**
- Toxicodendron diversilobium*, 391–392
- Toxicodendron radicans*, 390–392
- Toxina botulínica, **Fig. 9.27**
- Toxina da síndrome do choque tóxico-1, 334
- Toxinas, microbianas  
 como causa de doença, 268, **Fig. 9.27**  
 neutralização por anticorpos, 84, 268–270, **Fig. 3.14**, **Fig. 9.28**  
 superantígenos, 334, **Fig. 11.8**  
 vacinas contra, 436
- Toxoides, 269, 436
- Toxoplasma gondii*, subversão da resposta imune, 332
- TRAF3, 49
- TRAF6, 48, **Fig. 2.24**
- Transativador do MHC de classe II (CIITA), 149
- Transcitose  
 IgA dimérica, 264–265, 294, 296–297, **Fig. 9.22**  
 patógenos intestinais pelas células M, 290–291
- Transferase deoxinucleotídica terminal (TdT), 109, **Fig. 4.21**  
 desenvolvimento de células B, 168, **Fig. 6.12**  
 desenvolvimento de células T, 196, **Fig. 7.14**
- Transferência de imunidade passiva, 266
- Transformação maligna, 487–488, 492, **Fig. 16.3**
- Transfusão sanguínea, 384–387, 452–453  
 após anticorpos anti-HLA, 455  
 compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, 386–387, 453, **Fig. 12.30**, **Fig. 15.2**  
 reações de hipersensibilidade tipo II, 384–385  
 testes de compatibilidade, 386–387, 453  
 transplante de órgão após, 462, 479
- Transfusão *veja* Transfusão sanguínea, 384–387, 452–453
- Transglutaminase, teciduais, 393–394, **Fig. 12.40**
- Translocação cromossômicas, tumores de células B, **Fig. 6.14**
- Translocações, tumores de células B, 171, **Fig. 6.14**
- Transmissão de patógenos, 32
- Transpeptidase, ligação à penicilina, **Fig. 12.26**
- Transplante, 88–89, 451–481  
 antígenos, 451–452  
 de órgãos sólidos, 454, 479  
 risco de câncer após, 463, 490  
 tumores, 491, **Fig. 16.7**

- Transplante alogênico, 452
- Transplante cardíaco, 469, **Fig. 15.21**
- Transplante de células-tronco haploidênticas, 478–479, **Fig. 15.32**, **Fig. 15.33**
- Transplante de células-tronco hematopoiéticas, 347–348, 472–480, **Fig. 11.17**  
*veja também* Transplante de medula óssea células do sangue de cordão umbilical, 476 células do sangue periférico, 475–476 indução de tolerância ao transplante, 479–480, **Fig. 15.34**
- Transplante de córnea, 470–471, **Fig. 15.23**
- Transplante de fígado  
doadores vivos saudáveis, 456  
fatores que afetam o sucesso, 471  
suprimento de doadores de órgãos, 469, **Fig. 15.21**
- Transplante de medula óssea, 472–480  
alogênico, 473  
alorreações, 452, 473–475, **Fig. 15.1**  
antígenos menores de histocompatibilidade, 476–477, **Fig. 15.29**, **Fig. 15.30**  
autólogo, 475  
compatibilidade do HLA, 347–348, 475–476, **Fig. 11.18**, **Fig. 15.28**  
doenças genéticas, 347–348, 472–473, **Fig. 15.24**  
haploidênticos, 478–479, **Fig. 15.32**, **Fig. 15.33**  
Procedimento, 347, 473, **Fig. 11.17**  
protocolos de minitransplante, 478  
terapia do câncer, 473, 475, **Fig. 15.25**
- Transplante de órgãos, 454–471  
alorreações, 452, **Fig. 15.1**  
anticorpos anticélulas T, 468–469  
compatibilidade do HLA, 462, **Fig. 15.13**  
diferenças órgão-específicas, 470–471  
estado inflamatório normal, 456, **Fig. 15.5**  
fármacos imunossupressores, 462–468  
reação de linfócitos mistos, 458, **Fig. 15.8**  
rejeição de transplante *veja* Rejeição de transplantes, 88–89, 451–452, **Fig. 15.1**  
tolerância induzida por transplante de medula óssea, 479–480, **Fig. 15.34**
- Transplante de pulmão, 469, **Fig. 15.21**
- Transplante renal  
*veja também* Transplante de órgãos compatibilidade do HLA, 462, **Fig. 15.13**  
doadores cadáver, 462  
doadores vivos de órgãos, 456, 462  
inflamação nos receptores e doadores de órgãos, 456, **Fig. 15.5**  
rejeição aguda, 456–457, **Fig. 15.6**, **Fig. 15.7**  
rejeição hiperaguda, 454, **Fig. 15.3**  
risco de câncer após, 490  
suprimento de doadores de órgãos, 470, **Fig. 15.21**  
terapia com anticorpos anticélula T, 469, **Fig. 15.20**  
transferência de tumores, 491
- Transplante singênico, 452
- Transportador associado com o processamento do antígeno (TAP), 137–138, **Fig. 5.17**  
complexo de carregamento do peptídeo, 139, **Fig. 5.18**  
defeitos hereditários, 139, 345  
gene, 148, **Fig. 5.28**
- Transporte de iodeto, tireoide, 404
- Transposase, 129, **Fig. 5.5**
- Transposon, 129, **Fig. 5.5**
- Transtuzumab, **Fig. 16.19**
- Trato respiratório  
alérgenos inalados, 372–373, **Fig. 12.14**  
barreiras físicas contra infecções, 6, **Fig. 1.6**  
infecções, 210  
reações alérgicas, 375–379, **Fig. 12.18**  
reações de hipersensibilidade do tipo III, 389–390  
tecidos linfoides, 22–23
- Trauma, iniciando a autoimunidade, 421–422, **Fig. 13.28**
- Treponema pallidum*, 332
- Tri-iodotironina (T<sub>3</sub>), 404, **Fig. 13.6**
- Tripanossoma brucei*, microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**
- Tripanossomas, variação antigênica, 330–331, **Fig. 11.4**
- Triptase, mastócitos, 366–368
- Troca de isotipo, 115–116, **Fig. 4.30**  
células B ativadas no intestino, 294, 296  
melhora da qualidade do anticorpo, 86, **Fig. 3.15**  
regulação por citocinas, 259–260, **Fig. 9.16**  
zona de células B dos linfonodos, 255–257, **Fig. 9.14**
- Troca de segmentos (conversão interalélica), 152–153, **Fig. 5.34**
- Trombocitopenia, reações de hipersensibilidade do tipo II, 383–384
- Trombocitopenia púrpura, autoimune, **Fig. 13.2**
- Tuberculina, teste, 389–391
- Tuberculose, 237, 238, **Fig. 14.8**  
*veja também* *Mycobacterium tuberculosis*  
células T reguladoras, 241  
pacientes com Aids, 358  
vacinas *veja* Vacina do bacilo Calmete e Guérin
- Tumores, 486  
*veja também* Câncer  
benignos, 486, **Fig. 16.1**  
crescimento, 490–491, **Fig. 16.6**  
estudos de transplantes, 491 **Fig. 16.17**  
evasão da resposta imune, 494–495, **Fig. 16.13**, **Fig. 16.14**  
malignos, 486, **Fig. 16.1**  
manipulação da resposta imune, 495, **Fig. 16.15**
- Tumores benignos, 486, **Fig. 16.1**
- Tumores de células B  
análise clonal, 110–111, **Fig. 4.24**  
estágios do desenvolvimento de células B, 180–182, **Fig. 6.24**  
origem clonal, 181, **Fig. 6.23**  
translocações cromossômicas, 171, **Fig. 6.14**
- Tumores de células T, 203–204, **Fig. 7.20**
- Tumores malignos, 486, **Fig. 16.1**  
*Veja também* Câncer
- Turismo de transplante, 470
- TYK2, 63
- U**
- Ultravioleta, superexposição a radiação, 489
- Uracil-DNA-glicosilase (UNG), 115
- Urogenital, trato, barreiras físicas contra infecções, 6, **Fig. 1.6**
- Urticária, 378–379  
reações de hipersensibilidade do tipo I, 378–381, **Fig. 12.25**  
reações de hipersensibilidade do tipo III, 386–387, **Fig. 12.33**
- V**
- V(D)J, recombinação, 129
- V(D)J, recombinase, 108–109, 129
- Vacina antirrábica, **Fig. 14.7**
- Vacina Bacilo Calmete e Guérin (vacina BCG), 436, **Fig. 14.7**  
infecções disseminadas, 347  
terapia intravesicular, câncer de bexiga, 491  
teste da tuberculina, 389–391
- Vacina contra febre da paratifoide, **Fig. 14.7**
- Vacina da caxumba, **Fig. 14.7**
- Vacina da febre amarela, **Fig. 14.7**
- Vacina da hepatite A, **Fig. 14.7**
- Vacina DPT, 436, 438, 440, **Fig. 14.3**
- Vacina para difteria, tétano e coqueluche (DTP), 436, 438, 440, **Fig. 14.3**
- Vacina para febre tifoide, **Fig. 14.7**
- Vacina para sarampo, caxumba e rubéola (MMR), 442, **Fig. 14.3**
- Vacina tifoide, 436, **Fig. 14.7**
- Vacinação, 1–2, 433–448  
alterações na demanda, 440–442  
antígenos tumorais, no câncer, 496–497, **Fig. 16.16**  
asplenia/pós-esplenectomia, 22  
calendário na infância, 437, **Fig. 14.3**  
campanhas bem sucedidas, 24, **Fig. 1.27**  
doenças causadas inadvertidamente por, 439–440  
memória imunológica, 11–12, 304–305, **Fig. 10.20**  
prevenção do câncer, 496  
proteínas do choque tóxico, no câncer, 497–498, **Fig. 16.17**  
resposta imune secundária, 24, **Fig. 1.26**  
sucessivas, **Fig. 10.22**
- Vacinas, 433  
aceitação pública, 440–442, 446–447  
adjuvantes, 223–224, 437–439, **Fig. 14.4**  
anticorpos neutralizantes, 247  
bacterianas, 435–437  
bacterianas vivas/atenuadas, 435–436  
combinação, 436  
conjugada, 436  
cooperação das células B e T, 240, **Fig. 8.38**  
derivadas de alérgenos, 382–383  
disponíveis, 442, **Fig. 14.7**  
doenças que não possuem, 442–443, **Fig. 14.8**  
efeitos adversos, 440, 442, 447  
infecções intestinais, 293–294  
orais, 439  
planejamento de novas, 2, 443–445  
subunidades, 435, 436, 444  
técnicas de DNA recombinante, 444, **Fig. 14.10**  
toxóide, 269, 436  
vias de administração, 439  
virais, 433–435  
virais vivas/atenuadas, 434–435, **Fig. 14.2**  
vírus mortos/inativados, 434
- Varição antigênica, tripanossomas, 330–331, **Fig. 11.4**
- Varição genética dos patógenos, 328–329
- Variáveis (V), domínios, 98, **Fig. 4.6**  
estrutura, 98, **Fig. 4.7**  
receptores de células T, 126, **Fig. 5.1**  
regiões de leitura, 99  
regiões hipervariáveis (HV), 99–100
- Variáveis (V), regiões, 71–73, **Fig. 3.1**  
anticorpos, 96–97, **Fig. 4.2**  
construção a partir de segmentos gênicos, 107, **Fig. 4.17**  
genes, 106, **Fig. 4.16**

- hipermutação somática das rearranjadas  
*veja* hipermutação somática, 114-115, **Fig. 4.27**  
produção da diversidade, 72-74  
rearranjos gênicos, 73-74  
receptores de células T, 126, **Fig. 5.1**
- Variáveis (V), segmentos gênicos, 73-74, 106, **Fig. 4.16**  
receptores de células T, 128, **Fig. 5.3**  
recombinação somática, 106-111, **Fig. 4.17**  
sequências sinais de recombinação (RSSs), 107-108, **Fig. 4.19**
- Varicela, 331  
Varicela, vacina, **Fig. 14.3, Fig. 14.7**
- Variola, 301, 434, 440  
alterações da demanda, 440  
descoberta, 1-2, 433-434  
erradicação, **Fig. 1.1**  
memória imunológica, 304-305, **Fig. 10.20**  
testemunha ocular, 441  
vacinação, 433-434, **Fig. 14.1**
- Variolação, 434
- Vasos linfáticos, 18  
aférentes, 20, **Fig. 1.21**  
eferentes, 20, **Fig. 1.21**
- Vasos sanguíneos, **Fig. 6.20, Fig. 9.21, Fig. 12.18, Fig. 15.10**  
*veja também* Endotélio  
alterações na rejeição crônica de enxerto, 458, **Fig. 15.10**  
reações alérgicas mediadas por IgE, 375-376, **Fig. 12.18**
- VCAM-1, 230, **Fig. 6.5**
- Veneno de animais, 270
- Veneno de cobra, 270  
antissoro antiveneno, 388-389
- Vênulas endoteliais altas (HEV)  
alojamento de células B, 177, **Fig. 6.20, Fig. 6.21**  
alojamento de células T, 215, **Fig. 8.6, Fig. 8.7**
- Vermes *veja* Parasitos helmintos, 3, **Fig. 1.4, Fig. 14.8**
- Vesículas endocíticas, 137, **Fig. 5.16**  
entrega para o MHC de classe II, 141-142, **Fig. 5.21**  
processamento do antígeno, 140
- Vespas, picada, 377-378
- Vibrio cholerae*, **Fig. 2.1**
- Vírus, 3, **Fig. 1.4**  
anticorpos neutralizantes, 266-268, **Fig. 9.25**  
evasão da resposta imune, 328-329, 331-332, **Fig. 11.2**  
oncogênicos, 489-490, 496, **Fig. 16.4**  
processamento antigênico, 137-138, 212-213, **Fig. 5.20, Fig. 8.3**  
resposta ao interferon, 62-65, **Fig. 2.44, Fig. 2.45**  
resposta de células NK, 65-66, 317, **Fig. 2.47, Fig. 10.34**  
resposta de células T citotóxicas, 80-81, 234-236, **Fig. 3.10**  
resposta de células T de memória, 309, **Fig. 10.26**  
resposta imune inata, 49, **Fig. 2.26**  
subversão da resposta imune, 332-334, **Fig. 11.6**  
vacinas contra, 433-435
- Vírus coxsackie, 423
- Vírus da gripe, 301-302, 435
- Vírus da gripe aviária, 329, **Fig. 11.3**
- Vírus da hepatite B (HBV)  
infecção crônica, 241  
oncogenicidade, 489-490, **Fig. 16.4**  
vacina, 435, 496, **Fig. 14.3, Fig. 14.7**
- Vírus da hepatite C  
apresentação do antígeno, 144  
câncer, 489-490  
infecção crônica, 406, 443, **Fig. 14.9**  
receptores de superfície celular, 248-249  
vacina, 443, **Fig. 14.8**
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV), 1, 25-27, 349-359  
*veja também* Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)  
células T CD4 *veja* CD4, Células T, infecção pelo HIV, 350-352  
desenvolvimento de vacinas, 435, 445-446  
efeitos oncogênicos, **Fig. 16.4**  
entrada nas células, 133, 350-351, **Fig. 11.22**  
escape da resposta imune, 355, **Fig. 11.26**  
genes e proteínas, 350, **Fig. 11.21**  
infecção, 350-358  
disseminação global, 349, **Fig. 1.25, Fig. 11.19**  
hipersensibilidade ao abacavir, 395-396  
história natural, 351-352, **Fig. 11.23**  
indução de imunodeficiência, 357-358  
não progressores de longo tempo, 353-354  
período de latência clínica, 352, 356-357  
progressão e polimorfismo do HLA, 153, 354-355, **Fig. 5.35, Fig. 11.25**  
progressão para a Aids, 352-354, **Fig. 11.23, Fig. 11.24**  
resistência, 354  
soroc conversão, 352, **Fig. 11.23**  
morfologia, 349, **Fig. 1.3, Fig. 11.20**  
nas células dendríticas foliculares, 255  
pró-vírus, 350, **Fig. 11.22**  
resistência aos fármacos antivirais, 356, **Fig. 11.27**  
tipo 1 (HIV-1), 349, **Fig. 11.21**  
tipo 2 (HIV-2), 349  
transmissão, 32, 350  
variantes tróficas para linfócitos, 350-351  
variantes tróficas para macrófagos, 350-351  
vírions, 351 **Fig. 11.20**
- Vírus da leucemia de células T humana tipo 1 (HTLV-1), 489, **Fig. 16.4**
- Vírus da vaccínia (vírus da vacina bovina), 2, 434, **Fig. 14.1**  
memória imunológica, 304-305, **Fig. 10.20**  
subversão da resposta imune, **Fig. 11.6**
- Vírus da varicela zoster, 331-332
- Vírus da varíola bovina *veja* Vírus vaccínia, 2, 434, **Fig. 14.1**
- Vírus do herpes simples, 331, **Fig. 11.5, Fig. 11.6**
- Vírus do Myxoma, **Fig. 11.6**
- Vírus do sarampo  
especificidade de anticorpos, 72-73, **Fig. 3.2**  
memória imunológica, 304
- Vírus ebola, 5
- Vírus Epstein-Barr (EBV)  
evasão/subversão da resposta imune, 332, **Fig. 11.6**  
oncogenicidade, 489, **Fig. 16.4**  
reativação em pacientes imunossuprimidos, 490  
síndrome linfoproliferativa ligada ao X, 347
- Vírus influenza, **Fig. 2.1**  
anticorpos neutralizantes, 267, **Fig. 9.25**  
especificidade de anticorpos, 72-73, **Fig. 3.2**  
evasão da resposta imune, 328-329, **Fig. 11.2, Fig. 11.3**  
hemaglutinina *veja* Hemaglutinina do influenza, 328-329  
memória imunológica, 308-309, **Fig. 10.25**  
microscopia eletrônica, **Fig. 1.3**
- Vírus oncogênicos, 489-490, 496, **Fig. 16.4**
- Vírus sincicial respiratório (RSV), 335
- VLA-4  
células T efectoras, 230, **Fig. 8.24, Fig. 8.25**  
desenvolvimento de células B, **Fig. 6.5**
- Vômito, alergia alimentar, 380-381, **Fig. 12.25**
- VpréB  
receptor de células pré-B, 163-164, **Fig. 6.7**  
regulação da expressão, 169, **Fig. 6.12**
- W**
- WASP, proteína da síndrome de Wiscott-Aldrich, 345
- X**
- Xenoanticorpos, 470
- Xenoantígenos, 470
- Xenoenxertos, 470
- Xenogênicos, anticorpos, 469
- Xenotransplantes, 470
- Y**
- Yersinia pestis*, **Fig. 2.1**
- Z**
- ζ. cadeia, 130, **Fig. 5.6**  
ITAMs, **Fig. 8.14**  
receptores de células pré-T, 194, **Fig. 7.10**
- ZAP70, 196, **Fig. 7.14**  
deficiência, 221, **Fig. 11.9**  
início da sinalização do TCR, 221-222, **Fig. 8.14, Fig. 8.16**
- Zidovudina (AZT), 356
- Zimogeno, 33
- Zimosan, 46
- Zona do manto, 256-257, **Fig. 9.14**